



Universidad Autónoma de Madrid



PROGRAMA DE DOCTORADO DE INGENIERÍA INFORMÁTICA Y DE TELECOMUNICACIÓN  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
ESCUELA POLITÉCNICA SUPERIOR  
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA INFORMÁTICA

## Firmas Neuronales y Multicódigos en neuronas con comportamiento en ráfagas

Memoria de Tesis Doctoral  
presentada por  
Roberto Latorre Camino

Dirigida por Pablo Varona Martínez  
Prof. Titular de Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial  
Escuela Politécnica Superior. Universidad Autónoma de Madrid

Junio 2008





Uno no advierte jamás lo que está hecho,  
sólo puede ver lo que falta por hacer

*Marie Curie*



# Agradecimientos

Hay dos personas sin las cuales haber llegado hasta aquí hubiera sido imposible. Pablo, este trabajo es tan tuyo como mío. Mi más sincero agradecimiento por todos tus conocimientos, por tu ayuda y paciencia, y por confiar en que este día llegaría. Paco, muchas gracias por haber estado siempre ahí.

Gracias a mis padres, por todos esos “cuándo terminas” y ese único “ya era hora”. Muchísimas gracias por haberme dejado cometer mis errores. Y perdón por todas esas noches de insomnio por haber estado aporreando el teclado.

Ana, mil gracias por hacer de *Pepito Grillo* y no dejar que me olvidara de lo poco que me quedaba.

Quiero agradecer al IIC el haberme permitido compaginar el trabajo con la investigación. Gracias a mi *familia* del Instituto por todos los ratos pasados. Por esas comidas en el office tan divertidas (Mar, no imaginas cómo lo echo de menos). Julia, por fin puedo responderte: ¡mi tesis bien! A ti y a Marisol, mil gracias por preocuparos, por intentar cambiarme y por todos esos consejos a los que nunca hice caso.

Y por último, agradecer a Estefanía todo lo pasado por culpa de mis dichosas neuronas.



# Resumen

Los *Generadores Centrales de Patrones (CPGs)* son redes neuronales con un grado de especialización muy elevado. Sus neuronas generan señales cuya misión es controlar comportamientos rítmicos de una forma robusta y flexible. Experimentos realizados en preparaciones *in vitro* del CPG pilórico de la langosta han revelado la existencia de una *firma neuronal* identificativa de cada célula de la red. Las firmas neuronales consisten en una *distribución temporal* específica de los potenciales de acción en la actividad en ráfagas de estas neuronas. Estas estructuras temporales coexisten con la información codificada en la frecuencia de la onda lenta y en las relaciones de fase entre señales generadas por distintas neuronas. Los experimentos *in vitro* no han revelado cuál es el papel funcional que pueden desempeñar.

Utilizando modelos teóricos, en esta tesis doctoral discutimos el origen y posible significado funcional de las firmas neuronales como parte de una estrategia de codificación *multicódigo* para neuronas individuales en distintos tipos de redes neuronales. En los modelos, la aparición de estas estructuras temporales tan precisas se debe principalmente a la conectividad de la red y, en menor medida, a la dinámica individual de cada célula. Los modelos señalan la posibilidad de que las firmas neuronales forman parte de una estrategia para el procesamiento de información contextualizado en la actividad en ráfagas. Los resultados presentados en esta tesis muestran que en los modelos dinámicos es posible implementar mecanismos de multiplexación, reconocer firmas específicas y procesarlas de forma independiente o junto con la información codificada en la onda lenta. Estos resultados apoyan la hipótesis de que las firmas neuronales pueden tener importantes implicaciones para comprender el origen de los ritmos, su rápida respuesta a la entrada moduladora y los mecanismos de comunicación con los músculos que coordinan los CPGs.

En la última parte de la tesis, presentamos un paradigma de red neuronal artificial auto-organizativa inspirado en los resultados obtenidos de nuestros modelos biológicos. La red neuronal propuesta hace uso de (i) firmas neuronales para identificar cada neurona, (ii) discriminación de la información recibida por los receptores en función del origen de la señal y (iii) transmisión multicódigo para propagar la información por la red. En el contexto de las redes neuronales artificiales, ninguno de estos aspectos se ha estudiado en detalle previamente. Nuestros resultados demuestran que los paradigmas de computación artificial pueden utilizar estos mecanismos para resolver un problema de forma eficiente.





# Abstract

## Neural Signatures and Multicoding in spiking-bursting neurons

*Central Pattern Generators (CPGs)* are highly specialized neural networks. Their neurons produce patterned signals to drive rhythmic behaviors in a robust and flexible manner. Recent experiments using *in vitro* preparations of the pyloric CPG of the lobster have revealed the existence of a characteristic *neural signature* in each cell of the network. The neural signatures consist of cell-specific spike timings in the bursting activity of the neurons. These precise temporal structures coexist with the information encoded in the frequency and/or phase relationships of the slow wave rhythm of the CPG. *In vitro* experiments have not revealed the functional role of these neural fingerprints.

Using theoretical models, in this thesis we discuss the origin and role of neural signatures as a part of a *multicoding* strategy for single cells in different types of neural circuits. In the models, the neural signatures depend mainly on the network connectivity and, to a lesser extent, on the individual dynamics of the neurons. The models point out that neural signatures take part of a contextualized information processing strategy in bursting activity. The results presented in this thesis show that it is possible to implement multiplexing mechanisms in the models to recognize specific signatures, and to process them independently or together with the information encoded in the slow wave. This results corroborate the hypothesis that neural signatures can have important implications for the understanding of the origin of the rhythms, their fast response to modulation and the signaling mechanisms to the muscles that the CPGs control.

In the last part of the thesis, we present a self-organized neural network paradigm inspired in the results of our biological models. The proposed neural network makes use of (i) neural signatures to identify each unit of the network, (ii) discrimination of input information during the processing and (iii) multicoding mechanisms for information propagation. In the context of artificial neural networks, none of these aspects have been analyzed in detail previously. Our results demonstrate that an artificial neural network can use these mechanisms to efficiently solve a problem.

For a description in English of the results presented in this thesis see Latorre et al. 2002, *Lect. Notes Comput. Sc.* 2415: 160-166; Rodríguez et al. 2002, *Lect. Notes Comput. Sc.* 2415: 167-173; Latorre et al. 2004, *Neurocomputing* 58-60: 535-540; Latorre et al. 2006, *Biological Cybernetics* 95(2): 169-183; Latorre et al. 2007a, *AIP Conference Proceedings*, 887: 51-60; Latorre et al. 2007b, *Neurocomputing* 70(10-12): 1797-1801; and Latorre et al. 2008, *Multicoding Signature Neural Networks and Local Information Discrimination*, submitted.



# Índice general

Resumen	v
Abstract	vii
Índice general	xiii
Índice de figuras	xxii
Índice de tablas	xxiv
<b>I Introducción y Estado del Arte</b>	<b>1</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>3</b>
1.1. Neurociencia Computacional . . . . .	3
1.2. Computación Neuronal Artificial . . . . .	5
1.3. Objetivos de la tesis . . . . .	6
1.4. Estructura de la memoria de tesis . . . . .	8
<b>2. Base biológica</b>	<b>11</b>
2.1. Introducción . . . . .	11
2.2. Neuronas . . . . .	12
2.3. Sinapsis . . . . .	14
2.3.1. Sinapsis eléctricas . . . . .	15
2.3.2. Sinapsis químicas . . . . .	15
2.3.3. Sinapsis químicas graduales . . . . .	16

2.4. Actividad en ráfagas . . . . .	16
2.5. Mecanismos de codificación de información neuronal . . . . .	18
2.6. Sistema nervioso motor. Movimientos rítmicos . . . . .	20
2.7. Generadores Centrales de Patrones (CPGs) . . . . .	21
2.8. El sistema estomatogástrico . . . . .	23
2.9. Esquema neuronal del ganglio estomatogástrico . . . . .	25
2.9.1. El CPG gástrico . . . . .	27
2.9.2. El CPG pilórico . . . . .	27
2.9.3. Interacción entre el CPG gástrico y el pilórico . . . . .	29
2.10. Firmas neuronales . . . . .	30
<b>II Firmas neuronales en el CPG pilórico</b>	<b>33</b>
<b>3. Origen de las firmas neuronales</b>	<b>35</b>
3.1. Introducción . . . . .	35
3.2. Métodos . . . . .	36
3.2.1. Modelos de red del CPG pilórico . . . . .	36
3.2.2. Modelos de neurona individual . . . . .	38
3.2.3. Comportamiento de las neuronas individuales . . . . .	39
3.2.4. Modelos de sinapsis . . . . .	40
3.2.5. Medidas de precisión . . . . .	40
3.2.5.1. Medida de precisión de firmas . . . . .	40
3.2.5.2. Medida de precisión de ritmos . . . . .	41
3.3. Resultados . . . . .	45
3.3.1. Generación del ritmo trifásico . . . . .	45
3.3.2. Características de la dinámica lenta . . . . .	46
3.3.3. Características de la dinámica rápida . . . . .	48
3.4. Discusión . . . . .	51
<b>4. Efecto de las firmas neuronales en el comportamiento del CPG pilórico</b>	<b>55</b>

4.1.	Introducción . . . . .	55
4.2.	Métodos . . . . .	56
4.2.1.	Modelos de red y de neurona . . . . .	56
4.2.2.	Dinámica de potenciales de acción libre y forzada . . . . .	57
4.2.3.	Distribuciones de ISIs . . . . .	61
4.3.	Resultados . . . . .	62
4.4.	Discusión . . . . .	65
 <b>III Firmas neuronales como código de información. <i>Multicódigos</i></b>		<b>69</b>
 <b>5. Reconocimiento de firmas neuronales</b>		<b>71</b>
5.1.	Introducción . . . . .	71
5.2.	Métodos . . . . .	72
5.2.1.	Modelos de red . . . . .	73
5.2.2.	Modelos de neurona . . . . .	76
5.2.3.	Representación y medidas de las firmas neuronales . . . . .	76
5.3.	Resultados . . . . .	78
5.3.1.	Comportamiento de los CPGs emisores . . . . .	78
5.3.2.	Respuesta de una sola neurona ante firmas diferentes . . . . .	80
5.3.3.	Comportamiento de los CPGs receptores . . . . .	83
5.4.	Discusión . . . . .	85
 <b>6. Multicódigos en la actividad en ráfagas</b>		<b>89</b>
6.1.	Introducción . . . . .	89
6.2.	Métodos . . . . .	90
6.2.1.	Modelos de red . . . . .	91
6.2.2.	Modelos de neurona individual . . . . .	93
6.3.	Resultados . . . . .	93
6.4.	Discusión . . . . .	94

<b>IV</b>	<b>Paradigmas artificiales bioinspirados en las firmas neuronales</b>	<b>99</b>
<b>7.</b>	<b>Firmas neuronales y discriminación local de información</b>	<b>101</b>
7.1.	Introducción . . . . .	101
7.2.	Formalización de la red neuronal basada en firmas (SNN) . . . . .	102
7.2.1.	Definiciones de la red neuronal basada en firmas neuronales . . . . .	103
7.2.2.	Algoritmo . . . . .	104
7.3.	El problema de la resolución de puzzles rompecabezas . . . . .	105
7.3.1.	Esquema general de las soluciones tradicionales . . . . .	107
7.3.2.	Algoritmos tradicionales para elegir las piezas a comparar . . . . .	107
7.4.	Aplicación de la SNN a la resolución de puzzles . . . . .	108
7.5.	Metodología y validación . . . . .	110
7.5.1.	Evaluación del rendimiento de la SNN . . . . .	110
7.5.2.	Tipos de puzzles se van a resolver . . . . .	111
7.5.3.	Forma de comprobar el ajuste de dos piezas . . . . .	111
7.5.4.	Mecanismos para cuantificar el rendimiento . . . . .	111
7.5.5.	Parámetros de la simulación . . . . .	112
7.5.6.	Condiciones iniciales . . . . .	113
7.6.	Resultados . . . . .	113
7.6.1.	Dependencia de las condiciones iniciales . . . . .	113
7.6.2.	Rendimiento de la solución . . . . .	114
7.6.3.	Efectividad de la solución . . . . .	118
7.7.	Discusión . . . . .	119
<b>V</b>	<b>Conclusiones y trabajo futuro</b>	<b>123</b>
<b>8.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>125</b>
<b>VI</b>	<b>Apéndices</b>	<b>133</b>
<b>A.</b>	<b>Modelos de neurona individual</b>	<b>135</b>

A.1. Modelo de Komendantov-Kononenko . . . . .	135
A.2. Modelo de Hindmarsh-Rose cuatridimensional . . . . .	138
A.3. Modelo de Huerta et al. . . . .	140
A.4. Modelo de Liu et al. . . . .	142
<b>B. Modelos de sinapsis</b>	<b>147</b>
B.1. Modelos de sinapsis eléctricas . . . . .	148
B.2. Modelos de sinapsis químicas . . . . .	149
B.2.1. Modelo de conexión química rápida gradual de Golowasch et al. . . . .	149
B.2.2. Modelo de conexión química lenta de Golowasch et al. . . . .	151
B.2.3. Modelo de conexión química rápida de Destexhe et al. . . . .	152
<b>C. Pseudocódigo de la red neuronal basada en firmas</b>	<b>153</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>155</b>





# Índice de figuras

1.1.	Flujo de información entre la Neurociencia Computacional y la Neurociencia tradicional. Los experimentos realizados en los laboratorios permiten conocer la morfología y el comportamiento de las neuronas y las redes neuronales. La Neurociencia Computacional utiliza estos datos para construir modelos teóricos que permiten: (i) validar las hipótesis experimentales, (ii) realizar nuevas hipótesis teóricas y (iii) proponer nuevos experimentos. . . . .	5
1.2.	Robot modular controlado por CPGs bioinspirados con neuronas que tienen actividad en ráfagas. Este robot imita el movimiento de un gusano. Fotografía tomada en el laboratorio del GNB cedida por Fernando Herrero Carrón y Juan González. . .	7
2.1.	Microfotografías de dos <i>neuronas</i> aisladas [Mazzarello, 1999]. En ellas se ve claramente la morfología de estas células: el <i>soma</i> o <i>cuerpo celular</i> , el <i>axón</i> y las <i>dendritas</i> . Las ramificaciones del axón de una neurona ( <i>neurona presináptica</i> ) establecen las conexiones sinápticas con las dendritas o el cuerpo celular de otra ( <i>neurona post-sináptica</i> ). . . . .	12
2.2.	Ejemplo de actividad <i>spiking</i> . La figura muestra seis potenciales de acción o <i>spikes</i> . La neurona del ejemplo dispara de forma <i>tónica</i> , lo que la permite codificar información en el periodo de disparo. . . . .	14
2.3.	<i>Panel izquierdo</i> : Dinámicas que intervienen en la actividad <i>bursting</i> . La dinámica lenta (abajo) modula la rápida (arriba) para agrupar los potenciales de acción en <i>ráfagas</i> separadas por periodos de inactividad. <i>Panel derecho</i> : Bifurcaciones asociadas a la generación de una ráfaga. La primera de ellas es un atractor de equilibrio que hace que la neurona comience a disparar. La segunda es un atractor de ciclo límite que hace que vuelva al estado de equilibrio. . . . .	16
2.4.	Ejemplos de neuronas con comportamiento en ráfagas [Izhikevich, 2006]. <i>Paneles a y b</i> : Neuronas visuales corticales primarias (gato). <i>Panel c</i> : Neurona cortical (gato anestesiado). <i>Panel d</i> : Neurona talámica reticular. <i>Panel e</i> : Neurona talamocortical (gato). <i>Panel f</i> : Neurona piramidal CA1. <i>Panel g</i> : Neurona respiratoria. <i>Panel h</i> : Interneurona trigeminal (rata). . . . .	17
2.5.	<i>Panel izquierdo</i> : Neurona con comportamiento en ráfagas. <i>Panel derecho</i> : Comparación entre la interpretación de la actividad de la neurona del panel izquierdo en la visión tradicional que considera las ráfagas eventos unitarios (arriba) y los nuevos enfoques (abajo) en los que se distingue la estructura temporal de los <i>spikes</i> que las forman. . . . .	20

- 2.6. *Panel izquierdo*: Ejemplar de langosta californiana (*Panulirus interruptus*). *Panel derecho*: Ejemplar de cangrejo de mar (*Cancer borealis*). Imágenes de la web “Aquarium of the Pacific” [Aquarium of the Pacific]. Éstos son los crustáceos utilizados con mayor frecuencia en el estudio de los CPGs. . . . . 23
- 2.7. Representación del *sistema estomatogástrico* de la langosta. El estómago se divide en tres partes: el saco cardíaco, la muela gástrica y el píloro. Además, se muestran los músculos que realizan los movimientos del píloro (derecha) y las neuronas pertenecientes al *STG* que los coordinan y controlan (LP, PD y PY). Estas neuronas están conectadas al cerebro a través de los ganglios comisurales y el ganglio esofágico. Imagen adaptada de la web del *Institute for Nonlinear Science* (INLS) de la UCSD [Institute for non Linear Science]). . . . . 24
- 2.8. *Panel a*: Fotografía del STG de un cangrejo tomada por Rafael Levi en el laboratorio del GNB. *Panel b*: Circuito equivalente de los CPGs gástrico (neuronas moradas) y pilórico (neuronas azules). Las resistencias representan conexiones eléctricas bidireccionales y simétricas; los diodos conexiones eléctricas rectificadores; los círculos rellenos conexiones químicas inhibitorias rápidas; los círculos vacíos conexiones químicas inhibitorias lentas; y los triángulos conexiones químicas excitadoras. Las conexiones entre neuronas de las dos redes aparecen en rojo. Estas conexiones son las que permiten el intercambio de información para la coordinación de los ritmos de los dos CPGs. . . . . 26
- 2.9. Ritmos generados por los CPGs del STG. *Panel izquierdo*: Ritmo del CPG gástrico que controla el movimiento de los dientes de la muela gástrica durante el proceso de masticación. *Panel derecho*: Ritmo del CPG pilórico que controla los movimientos de los músculos del píloro. Los bloques representan las ráfagas producidas por cada neurona. Las líneas discontinuas marcan el comienzo de un ciclo y el final del anterior. Ambos ritmos necesitan coordinarse para controlar los movimientos del aparato digestivo. . . . . 27
- 2.10. Actividad registrada experimentalmente en las neuronas del CPG pilórico de una langosta *Panulirus interruptus*. La figura muestra el ritmo trifásico característico de esta red cuya representación esquemática aparece en panel derecho de la Figura 2.9. Imagen de la web del *Hooper Lab* [The Hooper Lab]. . . . . 28
- 2.11. Mecanismos de comunicación, tanto directos, como indirectos a través de los ganglios comisurales (COGs), entre las neuronas de los CPGs pilórico y gástrico. Las conexiones que se establecen entre las neuronas de los COGs y de los CPGs dependen de la especie, por ello se muestran de forma genérica. Por simplicidad, no se muestran las conexiones entre las neuronas de un mismo CPG. Las flechas muestran el sentido del flujo de información. . . . . 30
- 2.12. Si las ráfagas generadas por una misma célula del CPG pilórico de la langosta se alinean haciendo coincidir el primer *spike* de cada una de ellas, se observa que todas presentan una distribución temporal de potenciales de acción muy similar. La figura ilustra este hecho mostrando la superposición de múltiples ráfagas de las neuronas *PD* (panel A) y *LP* (panel B) registradas en preparaciones *in vitro* [Szücs et al., 2003]. 31

2.13. Mapas de retorno de los ISIs de las neuronas *LP* (panel izquierdo) y *PD* (panel derecho) en experimentos *in vitro* del CPG pilórico de la langosta (adaptación de una imagen de [Szücs et al., 2005]). Estos mapas reflejan la precisión temporal de los potenciales de acción dentro de la actividad *bursting* de estas neuronas (Figura 2.12). Notar que las zonas rojas (regiones más densas) están muy localizadas. . . . . 31

2.14. Mapas de retorno de ISIs de las neuronas *PD* (panel superior), *LP* (panel central) y *VD* (panel inferior) en distintas preparaciones *in vitro* del CPG pilórico de la langosta [Szücs et al., 2003]. Estos mapas permiten ver, por un lado, las diferencias en la “firma” de cada una de estas tres neuronas y, por otro, la similitud de la firma de una misma neurona en experimentos diferentes. . . . . 32

3.1. Circuitos utilizados para modelar el CPG pilórico. Ambos son “equivalentes”, pero su carga sináptica es diferente. Las resistencias representan conexiones eléctricas, los círculos blancos conexiones químicas lentas y los círculos negros conexiones químicas graduales rápidas, ambas inhibitorias. El *circuito completo* es más realista y presenta una mayor componente sináptica que el *reducido*. . . . . 36

3.2. Actividad y firma neuronal de células KK (series azules), HR (series verdes) y Huerta et al. (serie marrón) aisladas con los tipos de comportamiento usados en nuestro estudio. Los parámetros para obtener estos datos se muestran en el Apéndice A. Las unidades son *s* y *mV* para KK y Huerta et al. y son adimensionales (*u.a.*, unidades arbitrarias) para HR. Las firmas se representan como mapas de retorno de ISIs. El tamaño de los ejes en estos mapas de retorno es 14 *s* para KK, 180 *u.a.* para HR y 700 *ms* para Huerta et al. El cuadro interior muestra un *zoom* de la región más cercana al origen de los ejes (los ISIs intraburst). En estos cuadros, el tamaño de los ejes es 4 *s*, 80 *u.a.* y 33 *ms* para KK, HR y Huerta et al. respectivamente. . . . . 39

3.3. Mecanismo utilizado para convertir una serie temporal con el potencial de membrana de una neurona a una secuencia temporal binaria. *Panel superior*: Potencial de membrana que se quiere discretizar. *Panel inferior*: Secuencia de “bits” a la que se traduce. Este mapeo permite el tratamiento discreto de la señal neuronal para calcular la información mutua. Las series temporales se dividen en ventanas de tamaño  $\Delta t$  que se agrupan en palabras de tamaño *L*. A cada ventana se le asigna un valor 0 ó 1 en función de si en ellas se produce o no el final una ráfaga. . . . . 42

3.4. Eficiencia de la transmisión de información entre las neuronas *AB – LP*, *LP – PY* y *PY – AB*. La figura muestra la evolución de  $E_{RS}$  en función del tamaño de la ventana de tiempo  $\Delta t$ , fijando el tamaño de palabra a su valor óptimo  $L = 10$  [Rodríguez et al., 2001]. Cuando  $\Delta t$  es pequeño,  $EF_{RE}$  está próximo a cero porque no hay eventos de información en la receptora consecuencia del envío de información desde la emisora. Conforme aumenta  $\Delta t$ , se detectan eventos correlacionados, existiendo valores para los que la sincronización es casi perfecta ( $EF_{RE} \approx 1$ ). 43

3.5. Representación gráfica de la evolución de  $D_{R-E-R'}$  en función de los valores de  $EF_{RE}$  y  $EF_{R'E}$ . Cuando la actividad de los dos pares de neuronas está completamente sincronizada, consecuentemente lo está el de las tres neuronas. En este caso el valor de la distancia es 0. Por el contrario, si entre ellas no hay ninguna relación la distancia vale 1. . . . . 44

3.6. Series temporales con la evolución del potencial de membrana de las neuronas en las redes de la Figura 3.1 con los tres modelos de neurona utilizados en nuestro estudio. Las unidades son  $s$  y  $mV$  para KK y Huerta et al. y  $u.a.$  para HR. No se muestra el comportamiento de las neuronas  $PD$  porque siempre disparan a la vez que la  $AB$  que se ha tomado como representante del grupo marcapasos. Todos los ritmos generados son ritmos trifásicos válidos. . . . . 46

3.7. Firma de las neuronas de nuestros modelos de CPG pilórico en las distintas simulaciones realizadas. Las unidades son  $s$  para KK,  $u.a.$  para HR y  $ms$  para Huerta et al.. En los mapas de retorno sólo se muestran los ISIs de *spikes* pertenecientes a una misma ráfaga, ya que no estamos interesados en el intervalo entre ráfagas. . . . . 49

3.8. Figura de [Szücs et al., 2003] que muestra cómo afecta la conectividad de la red a la firma de una de las neuronas  $PD$  en el circuito biológico. Esta figura corrobora las hipótesis teóricas obtenidas de los modelos. *Panel A*: ISIs de la neurona  $PD$  durante el experimento. El eje X representa el instante en el que se registra el ISI y el eje Y su tamaño. La franja inferior de la gráfica se corresponde con ISIs de la misma ráfaga. Durante el experimento se usan cuatro configuraciones de red: circuito intacto (*control*) e hiperpolarizando la neurona  $VD$  ( $VD\ off$ ), la  $LP$  ( $LP\ off$ ) o ambas ( $VD\&LP\ off$ ). *Paneles B, C, D y E*: Firma de la neurona  $PD$  en las cuatro configuraciones, respectivamente, *control*,  $VD\ off$ ,  $VD\&LP\ off$  y  $LP\ off$ . . . . . 52

4.1. Esquema de conectividad genérica entre las neuronas del CPG pilórico, los músculos que controla y las neuronas del CPG gástrico. El CPG pilórico se representa mediante el circuito completo de la Figura 3.1. Esta conectividad es importante a la hora de determinar qué neurona es la mejor candidata para modificar su firma en las *simulaciones forzadas*. Las resistencias representan conexiones eléctricas, los círculos vacíos conexiones químicas lentas y los rellenos conexiones químicas graduales rápidas. . . . . 58

4.2. Mecanismo para forzar la firma de una neurona. *Panel superior*: Información que se obtiene de las ráfagas en las *simulaciones libres* para utilizarla en las *simulaciones forzadas*. *Panel inferior*: Algoritmo para forzar la actividad *spiking* de una neurona. Los pasos a seguir son: (i) Registrar la duración de la ráfaga original y el número de *spikes* que contiene. (ii) Fijar el origen y el final del *burst* (puntos azules) y calcular la distribución temporal de sus *spikes* según la distribución de probabilidad elegida (puntos rojos). (iii) Generar la nueva ráfaga haciendo que en los instantes elegidos se produzca un *spike* seleccionado al azar del *pool*. . . . . 59

4.3. Distribuciones de potenciales de acción utilizadas en las simulaciones forzadas de la neurona  $LP$ . Las distribuciones están agrupadas por modelo de neurona (KK y HR) y circuito (intacto y dañado). *Panel superior*: Histogramas de ISIs (ISIH) obtenidos de las simulaciones libres. *Paneles centrales*: Histogramas con la distancia al primer potencial de acción (I2PSH) para tres potenciales de acción en la dinámica libre. *Panel inferior*: Ráfagas uniformes y bimodales generadas artificialmente. Las unidades son  $s$  para KK y son adimensionales para HR. . . . . 61

5.1. Modelos de red utilizados para estudiar la capacidad de los sistemas neuronales de reconocer una firma en su entrada sináptica. *Panel superior:* Modelo para el estudio a través de sinapsis inhibitorias (*modelo de transmisión inhibitoria*). *Panel inferior:* Modelo para sinapsis excitadoras (*modelo de transmisión excitadora*). Ambos constan de dos CPGs, uno emisor y otro receptor de firmas. Las resistencias denotan sinapsis eléctricas. Los puntos blancos sinapsis químicas graduales inhibitorias. Y los puntos negros sinapsis químicas excitadoras no graduales. . . . . 74

5.2. Representación gráfica de la firma de las neuronas emisoras. *Panel a:* Firmas en el modelo de transmisión inhibitoria. *Panel b:* Firmas en el modelo de transmisión excitadora. Las figuras de la izquierda muestran la representación de los I2PSs medios; las de la derecha, la distribución media de ISIs. Las unidades son *ms*. Las barras claras pertenecen a las señales de la neurona  $E_1$  y las oscuras a las de la neurona  $E_2$ . A simple vista, parece que cada neurona tiene una firma específica ( $S_1$ ,  $S_2$ ,  $S'_1$  y  $S'_2$ ) independientemente de la frecuencia de la onda lenta. . . . . 79

5.3. Comportamiento de los CPGs emisores y respuesta aislada de la neurona receptora a las firmas que emiten. *Panel a:* Modelo de transmisión inhibitoria. *Panel b:* Modelo de transmisión excitadora. El CPG emisor siempre genera un ritmo bifásico con alternancia de disparo entre el grupo marcapasos y la neurona  $I$  (paneles superiores). Dependiendo del modelo, su frecuencia puede ser  $F_1$  y  $F_2$  o  $F'_1$  y  $F'_2$ . Las neuronas  $E_1$  y  $E_2$  están acopladas eléctricamente a  $M$ , por lo que las tres disparan sincronizadas. Los paneles inferiores muestran la respuesta de la neurona  $R$  a la entrada sináptica procedente de  $E_1$  y  $E_2$  con frecuencias  $F_1$  y  $F_1'$ . Las líneas verticales indican cuándo se genera una ráfaga en las emisoras.  $R$  muestra comportamientos diferentes cuando la frecuencia de la onda lenta es la misma. Los resultados con  $F_2$  y  $F_2'$  son equivalentes. 81

5.4. *Panel a:* Firmas de las neuronas emisoras ( $S_a$  y  $S_b$ ). *Panel b:* Comparación del potencial de membrana de la receptora al leer una ráfaga con las firmas  $S_a$  y  $S_b$  sobre una onda lenta con la misma frecuencia ( $F_a$  izquierda y  $F_b$  derecha) a través de una sinapsis inhibitoria gradual. El efecto para una excitadora es análogo. Cada oscilación de la señal se corresponde con un potencial de acción en la emisora. La neurona reconoce las firmas porque con  $S_a$  no alcanza el umbral de disparo y con  $S_b$  sí. . . . . 82

5.5. Comportamiento del CPG receptor de firmas del modelo de transmisión inhibitoria cuando recibe como entrada sináptica las cuatro señales objeto de estudio. *Panel a:* Señal  $F_1S_1$ . *Panel b:* Señal  $F_1S_2$ . *Panel c:* Señal  $F_2S_1$ . *Panel d:* Señal  $F_2S_2$ . El comportamiento global del CPG depende de la firma recibida en su entrada sináptica. Con  $S_1$  (series temporales de la izquierda), la neurona  $N_2$  está en silencio y el circuito genera un ritmo bifásico. Con  $S_2$  (series temporales de la derecha), genera un ritmo trifásico con secuencia de activación  $N_1$ - $N_2$ - $N_3$ . . . . . 83

- 5.6. Respuesta del CPG receptor de firmas del modelo de transmisión excitadora a la llegada de señales con dos firmas diferentes. El CPG emisor siempre genera un ritmo bifásico estable con la misma relación de fase entre sus neuronas ( $M-I$ ) y la misma frecuencia de onda lenta. El CPG receptor lee las señales emitidas por las neuronas  $E_1$  y  $E_2$ , cada una de las cuales tiene una firma neuronal diferente. En la primera parte de la simulación el receptor recibe la señal emitida por la neurona  $E_1$ , mostrando un ritmo trifásico estable con secuencia de disparo  $N_1-N_3-N_2$ . A mitad de la simulación pasa a ser predominante la señal de la neurona  $E_2$ . En ese instante, el CPG receptor deja de generar el ritmo trifásico, comenzando a generar un ritmo con la neurona  $N_3$  en silencio. . . . . 84
- 5.7. Ejemplo de la influencia de las corrientes de calcio en el reconocimiento de firmas. *Panel a:* Respuesta de la neurona  $R$  del modelo de transmisión inhibitoria a las firmas de  $E_1$  y  $E_2$  en presencia de la corriente  $I_{CaS}$ . *Panel b:* Misma respuesta pero en ausencia de la corriente de calcio. En ausencia de esta corriente, la neurona  $R$  no es capaz de reconocer las firmas  $S_1$  y  $S_2$ . . . . . 86
- 6.1. Representación esquemática de la conectividad del CPG pilórico de los crustáceos con otros sistemas externos que ilustra la existencia de múltiples lectores de cada señal. La individualidad de las firmas neuronales se representa por distintos trazos de diferentes colores. Algunas de las neuronas del CPG están conectadas a neuronas del CPG gástrico, mientras que las motoneuronas inervan a múltiples músculos [Selverston and Moulins, 1987, Harris-Warrick et al., 1992]. Las conexiones internas entre las neuronas del CPG pilórico no se muestran, pero las firmas también se transmiten entre ellas. . . . . 91
- 6.2. Modelo de red utilizado para estudiar la posible existencia de *multicódigos*. La señal generada por un CPG emisor (circuito central) se inyecta en dos CPGs diferentes: un *CPG lector de frecuencias* (derecha) y un *CPG lector de firmas* (izquierda). Ambos CPGs receptores son idénticos, únicamente se diferencian en sus parámetros de conectividad. La entrada sináptica de ambos también es la misma. Los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  controlan cuál es la entrada predominante. . . . . 92
- 6.3. Comportamiento del CPG lector de frecuencias de la Figura 6.2 cuando recibe las señales del CPG emisor. El CPG genera distintos ritmos en función de la frecuencia de su entrada sináptica. Con  $F_1$  (series temporales superiores) genera un ritmo trifásico ( $N_1-N_3-N_2$ ). Con  $F_2$  (series temporales inferiores) genera un ritmo con secuencia de disparo  $N_1-N_2-N_1-N_2-N_3$ . Las unidades son  $mV$  y  $ms$ . . . . . 94
- 6.4. Comportamiento del CPG lector de firmas de la Figura 6.2 cuando lee las señales generadas por el CPG emisor. El ritmo colectivo generado por el CPG depende de cuál es la neurona emisora de la señal predominante. Con  $S_1$  (series temporales de la izquierda)  $N_2$  está en silencio y el ritmo generado es un ritmo bifásico. Con  $S_2$  (series temporales de la derecha) el CPG genera un ritmo trifásico ( $N_1-N_2-N_3$ ). Las unidades son  $mV$  y  $ms$ . . . . . 95

7.1. Ejemplo de *puzzle canónico* de dimensión  $7 \times 5$  con una fotografía del Monte Kili-manjaro. La solución del puzzle consiste en reconstruir la imagen original a partir de sus piezas después de que se éstas hayan mezclado aleatoriamente. Habitualmente, las piezas que componen este tipo de puzzles son rectangulares, teniendo cada una de ellas cuatro vecinas, a excepción de las piezas de los bordes. Las que ocupan las esquinas sólo tienen dos vecinas. Mientras que el resto de las piezas de los bordes tienen tres. . . . . 105

7.2. Ejemplo de SNN aplicada a la resolución de puzzles rompecabezas. *Panel izquierdo*: Posible estado de un fragmento de la SNN en una iteración del algoritmo. Cada neurona tiene una firma neuronal que la identifica (en este caso, el número de neurona, 10, 11, 12, etc) e información necesaria para resolver el problema (en este caso, las piezas del puzzle). *Panel derecho*: Reconfiguración de la red cuando las neuronas 18 y 25 del panel izquierdo reconocen sus firmas. La pieza de la neurona 25 debe estar a la izquierda de la de la neurona 18 y no debajo. . . . . 109

7.3. Transmisión sináptica en la SNN. El ejemplo muestra un mensaje que sigue la ruta indicada en el panel izquierdo de la Figura 7.2 considerando  $N_{context} = 3$ . El número que hay dentro de cada pieza representa la firma neuronal correspondiente. En la iteración nº 1 el mensaje sólo contiene la información neuronal de la neurona 10. En las iteraciones nº 2 y nº 3 se añade la de las neuronas 11 y 12. Finalmente, en la iteración nº 4, cuando el mensaje alcanza su tamaño máximo, la neurona 19 elimina la información neuronal de la neurona 10 para añadir la suya. . . . . 110

7.4. Comparación entre el rendimiento de la SNN y el AE para resolver 100 puzzles de dimensiones  $25 \times 25$  y  $100 \times 100$ . *Panel a*: Rendimiento en términos del número medio de iteraciones. *Panel b*: Rendimiento en términos del número medio de tests de ajuste. El eje X siempre es el *parámetro de la simulación*. El eje Y el valor medio de la medida correspondiente para resolver los 100 puzzles. . . . . 114

7.5. Evolución del número de bordes complementarios encontrados (o tests efectivos acumulados) por cada algoritmo en función del número de iteración. *Panel izquierdo*: Comparación de la evolución de la SNN y del AE para resolver un puzzle de tamaño  $25 \times 25$  con el *parámetro de la simulación* igual al 10%. *Panel derecho*: Evolución para un puzzle de tamaño  $100 \times 100$  en las mismas condiciones. . . . . 115

7.6. Comparación entre el rendimiento de la SNN y el AE para resolver puzzles de un tamaño determinado con distintos valores del *parámetro de la simulación*. *Panel a*: Rendimiento en términos del número de iteraciones. *Panel b*: Rendimiento en términos del número de iteraciones. El eje X es el *parámetro de la simulación* (del 10% al 100% del tamaño del borde). El eje Y es la dimensión del puzzle (de  $10 \times 10$  a  $100 \times 100$  piezas). En los paneles superiores el eje Z es la distancia  $d_{it}$  (izquierda) y  $d_{tests}$  (derecha) calculadas resolviendo 100 puzzles con ambos algoritmos. El plano oscuro es el valor cero. Por debajo de él, el rendimiento del AE es mejor. En los paneles inferiores se muestran estas distancias representadas como mapas de contorno. Los colores claros muestran las regiones en las que el rendimiento de la SNN es mejor. 116

7.7. Comparación del rendimiento de la SNN y el del algoritmo estocástico para puzzles grandes con el *parámetro de la simulación* igual al 10%. *Panel a*: Rendimiento en términos del número de iteraciones. *Panel b*: Rendimiento en términos del número de tests de ajuste necesarios para resolver el puzzle. . . . . 118

7.8.	Evolución de $d_{efec}$ en función del tamaño del puzzle para distintos valores del parámetro de la simulación. Los colores oscuros denotan los casos en los que el AE tiene mayor efectividad que la SNN ( $d_{efec} < 0$ ). Los colores claros, indican lo contrario ( $d_{efec} > 0$ ). Y las regiones blancas intermedias los puntos en los que la efectividad de ambas aproximaciones es similar ( $d_{efec}$ próximo a cero). Las líneas rojas continuas y punteadas muestran el número medio de iteraciones necesarias para resolver un puzzle de un tamaño específico con el AE y la SNN, respectivamente (calculado sobre 100 puzzles diferentes). . . . .	119
7.9.	Comparación entre el rendimiento de la SNN procesando información en serie (un único canal de entrada activo por iteración y neurona) y en paralelo (hasta cuatro canales). <i>Panel izquierdo</i> : Rendimiento en términos del número medio de iteraciones. <i>Panel derecho</i> : Rendimiento en términos del número medio de tests de ajuste. En todos los casos, el tamaño del contexto de información local es igual al 10%. Para calcular las métricas se han resuelto 100 puzzles diferentes de cada tamaño. . . . .	120
A.1.	Series temporales con la actividad de una neurona KK aislada con los tres posibles tipos de comportamiento utilizados en nuestras simulaciones para las neuronas de este modelo. <i>Panel a</i> : Neurona <i>spiking-bursting regular</i> . <i>Panel b</i> : Neurona <i>spiking-bursting irregular</i> . <i>Panel c</i> : Neurona <i>spiking irregular</i> . Las unidades son $s$ y $mV$ . . . . .	136
A.2.	Series temporales con los dos tipos de comportamiento que una neurona HR puede mostrar en nuestras simulaciones cuando está aislada. <i>Panel a</i> : Neurona <i>spiking-bursting regular</i> . <i>Panel b</i> : Neurona <i>spiking-bursting irregular</i> . Las unidades son adimensionales. . . . .	139
A.3.	Serie temporal con el único tipo de comportamiento que una neurona de Huerta et al. aislada puede mostrar en nuestras simulaciones. Las unidades son $ms$ y $mV$ . . . . .	141
A.4.	Serie temporal con uno de los posibles tipos de comportamiento <i>spiking-bursting regular</i> generado por una neurona de Liu et al. aislada. Los parámetros utilizados en esta simulación son los que se muestran en la Tabla A.4a para la neurona $R$ . Las unidades son $ms$ y $mV$ . . . . .	145



# Índice de tablas

3.1.	Frecuencia media de la onda lenta de las señales generadas por las neuronas de los circuitos de la Figura 3.1 en las simulaciones presentadas. Las unidades son $Hz$ para KK y Huerta et al. y $u.a.$ para HR. Para el mismo modelo de neurona, la frecuencia del ritmo es la misma o la diferencia es tan pequeña que puede considerarse la misma. El error en KK, HR y Huerta et al. es del orden de $10^{-4}$ , $10^{-5}$ y $10^{-8}$ respectivamente. Esto denota la <i>precisión</i> de la onda lenta. Para calcular esta medida y las siguientes se han analizado series temporales con 1151 ráfagas para neuronas KK, 1213 para HR y 1150 para Huerta et al. . . . . .	47
3.2.	Valor de la medida de precisión de ritmos (Ecuación 3.7) con distintos tamaños de palabra (2, 6 y 10) en las simulaciones realizadas. Los ritmos generados tienen mayor precisión conforme aumenta la carga sináptica del circuito. . . . .	48
3.3.	Precisión temporal de los potenciales de acción de las ráfagas de las neuronas de los modelos calculada mediante la Ecuación 3.1. Las ráfagas más precisas son las de las neuronas de Huerta et al. Con este modelo podemos asumir que la precisión de las ráfagas es siempre la misma. Para las neuronas KK y HR la precisión es mayor en los circuitos completos e intactos que en los reducidos y dañados. Esto indica la dependencia de la onda rápida de la conectividad de la red. . . . .	51
4.1.	Capacidad de generar un ritmo trifásico de los distintos circuitos completos usados en este estudio. Los dañados lo consiguen en muy pocas ocasiones. Las columnas indican el tipo de circuito y el modelo con el que se han realizado las simulaciones. Las filas, la distribución de probabilidad de <i>spikes</i> con la que se fuerza la firma de la neurona <i>LP</i> . Los casos en los que no se genera un ritmo trifásico válido se marcan como “no”. En el resto, se indica la precisión (Ecuación 3.7) media del ritmo con un tamaño de ventana óptimo $L = 10$ [Rodríguez et al., 2001] en 20 simulaciones forzadas. No se muestra el error porque es prácticamente nulo. La última fila recoge la precisión de los ritmos generados en las simulaciones libres. . . . .	64
5.1.	Frecuencia media de la onda lenta y duración media de la ráfaga de las cuatro señales generadas por cada CPG emisor de firmas. En el modelo de transmisión inhibitoria, el número mínimo de ráfagas utilizado para calcular estas medidas es 1115, mientras que el de transmisión excitadora es 1750. Cada señal generada por las neuronas emisoras se etiqueta como <i>FxSy</i> , donde $x$ identifica la onda lenta e $y$ indica su firma. . . . .	78

5.2.	Distancia entre las firmas de las señales generadas por las neuronas $E_1$ y $E_2$ de los CPGs emisores de firmas. Las unidades son $ms$ . La tabla es simétrica, de ahí que no se muestren los datos de la parte superior derecha. Estos valores corroboran que cada neurona emisora tiene una firma identificativa específica. . . . .	80
A.1.	Valores de las conductancias máximas de los canales iónicos para generar los tres posibles tipos de comportamiento de las neuronas KK en las simulaciones presentadas en esta memoria. Las unidades son $\mu S$ . . . . .	138
A.2.	Valores de las variables del modelo HR que determinan los dos tipos de comportamiento utilizados en las simulaciones presentadas. Para obtener estos valores hemos partido de los datos de [Pinto et al., 2000]. Las unidades son adimensionales. . . . .	139
A.3.	Valores de las conductancias máximas de los canales iónicos del modelo de Huerta et al. para generar el único tipo de actividad utilizado en las simulaciones con este modelo. Las unidades son $\mu S$ . . . . .	142
A.4.	Valores de las conductancias máximas de los canales iónicos para las neuronas de Liu et al. en los modelos de los Capítulos 5 y 6. Los valores para las neuronas $M$ e $I$ de los CPGs emisores (Tablas a y b) dependen de la frecuencia del ritmo lento generado por el circuito ( $F_1$ y $F_2$ para el modelo de transmisión inhibitoria; $F'_1$ y $F'_2$ para el de transmisión excitadora). Sólo se presenta el CPG lector de frecuencias del modelo de transmisión inhibitoria porque en el Capítulo 6 no se presentan los resultados con el de transmisión excitadora. . . . .	143
B.1.	Valores de los parámetros de los modelos de sinapsis química rápida de Golowasch et al. en los circuitos de la Figuras 3.1, 4.1 (KK, HH y Huerta et al.), 5.1 y 6.2 (Liu et al.). Con neuronas KK, HR y Huerta et al. los valores siempre son los mismos independientemente del modelo de red. En el caso de Liu et al., los valores dependen de si se trata de un modelo de transmisión inhibitoria o uno de transmisión excitadora. Las unidades son $mV$ y $ms$ para KK, Huerta et al. y Liu et al., y u.a. para HR. . . . .	149
B.2.	Valores de los parámetros de los modelos de sinapsis química lenta de Golowasch et al. en los circuitos de la Figuras 3.1, 4.1. Las unidades son $mV$ y $ms$ para KK y Huerta et al., y u.a. para HR. . . . .	152



**Parte I**

**Introducción y Estado del Arte**



# Capítulo 1

## Introducción

El trabajo de investigación presentado en esta memoria de tesis doctoral está enmarcado en el contexto de la *Neurociencia Computacional* y la *Computación Neuronal Artificial*. La *Neurociencia Computacional*, también denominada *Neurocomputación*, complementa a las técnicas tradicionales de la *Neurociencia* para estudiar los mecanismos implicados en la *codificación y procesamiento* de información en el sistema nervioso (ver [Editorial Nature Neuroscience Dec., 2005] y [Editorial Science Oct., 2006]). Por su parte, la *Computación Neuronal Artificial* es una rama de la *Inteligencia Artificial* incluida dentro de la *Computación Natural*. Esta última es una disciplina que trata de diseñar nuevos paradigmas de computación inspirándose en distintos aspectos de la biología, por ejemplo, en la genética [Friedberg, 1958, Friedberg et al., 1959] o en el comportamiento y las relaciones observadas en ciertos animales [Dorigo et al., 1996, Dorigo et al., 1999]. La *Computación Neuronal Artificial* intenta aplicar los mecanismos de codificación y procesamiento de información descubiertos en el sistema nervioso en el desarrollo de sistemas computacionales capaces de resolver problemas complejos [Haykin, 1998].

### 1.1. Neurociencia Computacional

La *Neurociencia* estudia el *sistema nervioso* animal desde diversos puntos de vista. Se trata de una disciplina que abarca muchos niveles de descripción, desde el molecular al cognitivo. Tradicionalmente se ha servido de campos clásicos como la biología, la química o la física entre otros. En el enfoque clásico de la *Neurociencia*, el aspecto funcional queda a menudo relegado a un segundo plano frente a cuestiones fisiológicas y morfológicas específicas. Dentro de la funcionalidad del sistema nervioso se encuentran, entre otros, los fenómenos de *adquisición, codificación, creación y transformación* de información. La *Neurociencia Computacional* surge del intento de explicar este *funcionamiento* desde la perspectiva del *procesamiento de información* neuronal. Algunos de sus objetivos principales son:

- Elaborar predicciones teóricas sobre el comportamiento neuronal estudiando la forma en que se procesa la información.

- Comprobar la viabilidad teórica de hipótesis experimentales difíciles de abordar en el laboratorio.

La *Neurociencia Computacional* se sirve de modelos basados en ecuaciones matemáticas para estudiar el sistema nervioso desde un punto de vista teórico generalista. Tradicionalmente se ha considerado que la unidad básica para el procesamiento de información en el sistema nervioso de cualquier animal es la *neurona*. Los modelos permiten reproducir, en la medida de lo posible, el comportamiento individual de los integrantes de la parte del sistema nervioso estudiado (*neuronas* principalmente) y el de las conexiones que se establecen entre ellos (*sinapsis*). Una práctica habitual es utilizar los modelos para simular en un ordenador el comportamiento del sistema objeto de estudio. Para ello se implementan programas que calculan la evolución temporal de las variables del modelo. Estas técnicas permiten analizar los fenómenos de adquisición, codificación, procesamiento y ejecución de información. El desarrollo de herramientas teóricas es esencial para estudiar los sistemas biológicos complejos. La Neurociencia Computacional tiene ya varias décadas de resultados y ha demostrado ser una disciplina imprescindible para la comprensión de los mecanismos por los que se rige el procesamiento de información en el sistema nervioso [Hodgkin and Huxley, 1952, Ashby, 1960, Block, 1962, Rosenblatt, 1962, Freeman, 1972, Freeman, 2000, Prinz, 2006, Rabinovich et al., 2006].

A la hora de desarrollar un modelo matemático de una red nerviosa biológica es muy importante tener en cuenta la escala y el nivel de descripción necesario. No siempre se pueden diseñar modelos muy detallados con una descripción realista de la actividad del circuito biológico. El problema de este tipo de modelos es que su amplio espacio paramétrico los hace difíciles de analizar y costosos de simular. Una segunda opción es optar por modelos con un nivel de detalle menor, pero suficiente para adaptarse a las necesidades del estudio que se está realizando. Dependiendo del objetivo se debe elegir minuciosamente una opción u otra. Tan perjudicial para el estudio puede ser usar un modelo con un nivel de detalle bajo como uno con un nivel alto en comparación con los objetivos que se persiguen.

Los modelos se suelen desarrollar siguiendo dos posibles estrategias. Lo más habitual es partir de datos experimentales obtenidos en laboratorios de neurofisiología (funcionamiento) y neuroanatomía (estructura) con el objetivo de validar de forma teórica ciertas hipótesis experimentales. Los modelos definidos de esta forma se conocen como *modelos de abajo a arriba* (“*bottom-up*”). En otras ocasiones son los modelos los que permiten postular nuevas hipótesis y sugerir experimentos que realizar en el laboratorio para validarlas. En este caso, *modelos de arriba a abajo* (“*top-down*”), se parte del comportamiento observado en el sistema nervioso y se trata de encontrar las razones por las que se produce dicho comportamiento. La Figura 1.1 muestra esquemáticamente el flujo de información entre la Neurociencia Computacional y la Neurociencia tradicional. Independientemente de cómo se desarrollen, los modelos permiten estudiar las características individuales del sistema objeto de estudio de una forma rápida y sencilla analizando la evolución de sus variables. Estas variables representan gran parte de los factores que dirigen el comportamiento del sistema biológico. Sin los modelos teóricos es muy difícil, y en algunos casos incluso imposible, analizar el cometido de muchos de estos factores debido a la complejidad de aislarlos en los sistemas naturales tanto en preparaciones *in vivo* como en preparaciones *in vitro*.

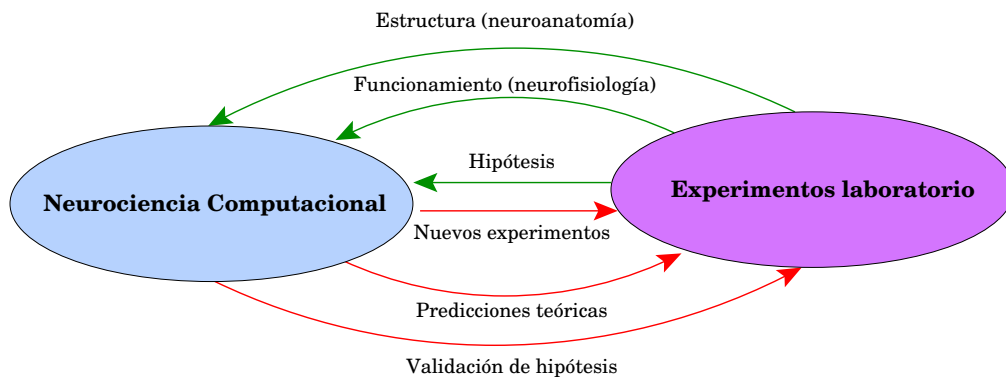


Figura 1.1: Flujo de información entre la Neurociencia Computacional y la Neurociencia tradicional. Los experimentos realizados en los laboratorios permiten conocer la morfología y el comportamiento de las neuronas y las redes neuronales. La Neurociencia Computacional utiliza estos datos para construir modelos teóricos que permiten: (i) validar las hipótesis experimentales, (ii) realizar nuevas hipótesis teóricas y (iii) proponer nuevos experimentos.

Todo lo anterior puede hacer pensar que la Neurociencia tradicional y la Neurociencia Computacional son disciplinas relacionadas pero con un alto grado de independencia. Sin embargo, en muchas ocasiones ambas van de la mano. En experimentos recientes se ha comenzado a combinar las técnicas tradicionales con la Neurociencia Computacional, desarrollándose *circuitos híbridos* en los que neuronas biológicas interactúan de forma eficaz con modelos de neurona y/o sinapsis implementados tanto en *hardware* como en *software* [Yarom, 1991, LeMasson et al., 1995, Pinto et al., 2000, Szücs et al., 2000, LeMasson et al., 2002, Olypher et al., 2006].

## 1.2. Computación Neuronal Artificial

Se puede afirmar que el sistema nervioso es el mejor sistema de procesamiento de información en paralelo, capaz de realizar una gran cantidad de tareas de forma rápida y eficiente bajo diversas condiciones de error. La información se procesa de forma simultánea en diferentes regiones que se coordinan para realizar una tarea específica. Muchas de estas tareas no son innatas, sino que se aprenden y perfeccionan a lo largo del tiempo con la experiencia. Todas estas características son deseables para otros muchos sistemas en diversos campos de la ciencia, lo que hace del sistema nervioso un buen ejemplo a imitar. La *Computación Neuronal Artificial* intenta proporcionar a los sistemas artificiales alguna de las habilidades mencionadas anteriormente inspirándose en la forma en que los sistemas biológicos procesan la información [Fausett, 1994, Haykin, 1998].

Las *redes neuronales artificiales* surgieron entre los años 40 y 50 del siglo XX [McCulloch and Pitts, 1943, Hebb, 1949]. Su objetivo era imitar las estrategias básicas de procesamiento de información del sistema nervioso para diseñar nuevos paradigmas de computación artificial. En las redes neuronales artificiales se intenta aprovechar las características del sistema biológico para resolver problemas computacionales. Sin embargo, su inspiración biológica se limita casi exclusivamente a la presencia de elementos de procesamiento de información conectados entre sí (equivalentes a las

neuronas) y a la existencia de reglas de aprendizaje basadas en la modificación de los pesos de estas conexiones (análogas a las sinapsis). Pese a ello, las redes neuronales artificiales tradicionales han heredado dos de las características más significativas del sistema nervioso: la capacidad de detectar patrones de comportamiento y la de aprender a partir de ejemplos sin la necesidad de formalizar el conocimiento a tratar. Estas características son la base de dos de sus mayores ventajas respecto a otros paradigmas de razonamiento artificial: el *aprendizaje adaptativo* y la *auto-organización*. La primera de ellas es la capacidad de aprender a realizar una tarea basándose en un entrenamiento o experiencia previa; la segunda, la capacidad de crear su propia representación de la información.

Los paradigmas de computación neuronal artificial han sido capaces (con limitaciones conocidas) de proporcionar resultados óptimos durante varias décadas en campos como la inteligencia artificial, la robótica o la ingeniería entre otros, utilizándose con éxito en tareas tan diversas como:

- *Clasificación*. Sistemas que dado un conjunto de datos los distribuyen en distintas clases en función de sus características. Por ejemplo, las redes neuronales artificiales se usan para el reconocimiento de caracteres manuscritos.
- *Optimización*. Sistemas que, dado un conjunto de restricciones que definen un problema y una función de coste de los posibles pasos que se pueden dar para solucionarlo, intentan encontrar la solución óptima.
- *Razonamiento*. Sistemas expertos para la toma de decisiones.

Por otro lado, si al analizar su comportamiento aparecen propiedades emergentes que se dan en algún sistema biológico, las redes neuronales artificiales también permiten explicar la funcionalidad del sistema nervioso animal. En estos casos, el estudio de la forma en que se procesa la información en la red artificial puede servir para interpretar lo que sucede en el sistema real realizando una asociación entre ambos [García-Sánchez and Huerta, 2003].

### 1.3. Objetivos de la tesis

Todos los experimentos y resultados propuestos en esta memoria de tesis doctoral parten de dos hipótesis básicas: (i) las neuronas, las redes neuronales que forman y las señales que generan pueden ser estudiadas con el formalismo de los sistemas dinámicos; y (ii) las neuronas son células que realizan un *procesamiento complejo de la información* y no meros entes de transducción de señales.

El trabajo de investigación que se presenta consiste en el estudio de los mecanismos de *codificación temporal y procesamiento de información* en la actividad de las neuronas que forman los circuitos neuronales denominados *Generadores Centrales de Patrones* o *CPGs* (de sus siglas en inglés, *Central Pattern Generators*), así como su posible utilización en el campo de la Computación Neuronal Artificial. Concretamente, vamos a estudiar unas estructuras temporales específicas de cada neurona que se han descubierto en los últimos años en preparaciones *in vitro* del *CPG pilórico* de la langosta [Szücs et al., 2003]. Estas



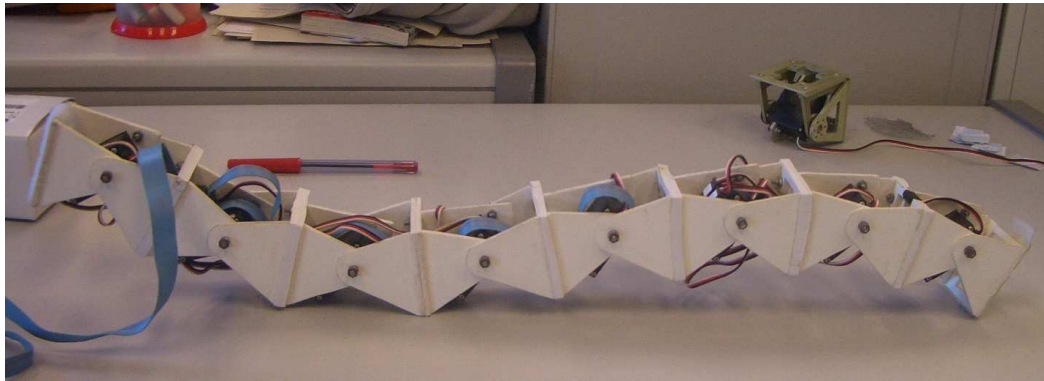


Figura 1.2: Robot modular controlado por CPGs bioinspirados con neuronas que tienen actividad en ráfagas. Este robot imita el movimiento de un gusano. Fotografía tomada en el laboratorio del GNB cedida por Fernando Herrero Carrón y Juan González.

estructuras se denominan *firmas neuronales*, ya que permiten identificar unívocamente a la neurona que las genera. El punto de partida de nuestra investigación es el estudio de su origen y su significado funcional.

Los CPGs son sistemas neuronales para el control del movimiento pertenecientes al *sistema nervioso motor*. Sus células producen un patrón de actividad rítmico de forma robusta y flexible. Los ritmos consisten en una secuencia de activación o disparo característica de cada una de las células de la red y sirven para controlar y coordinar actividades motoras repetitivas. Para otros campos de la ciencia son sistemas interesantes ya que pueden tener múltiples aplicaciones. Una aplicación inmediata es el control del movimiento en el campo de la robótica [Ferrel, 1995, Barnes and Barnes, 1998, Schmitz et al., 2001, Fukuoka et al., 2003, Ghigliazza and Holmes, 2004, Kimura et al., 2007]. La Figura 1.2 muestra un ejemplo de robot controlado por CPGs compuestos de neuronas con actividad en ráfagas desarrollados en el GNB [Grupo de Neurocomputación Biológica]. Otra posible aplicación de los CPGs es la de controlar sistemas físicos que (i) se deben optimizar para conseguir un objetivo final, (ii) deben ser muy robustos ante posibles fallos y/o (iii) deben cambiar rápidamente de un estado a otro en función de alguno de sus parámetros [Huerta et al., 2000]. Este tipo de modelos se denominan modelos neuromecánicos.

Los primeros modelos descritos en esta tesis se plantean para estudiar el procesamiento de información en los CPGs biológicos tratando de responder a alguna de las preguntas que surgieron a partir del descubrimiento de las firmas neuronales. El objetivo es ayudar a comprender las bases de los procesos naturales implicados en los mecanismos de generación y reconocimiento de firmas y obtener una descripción realista de ellos. Se van a utilizar modelos de neurona, de sinapsis y de arquitecturas de red bien conocidos, así como nuevos modelos inspirados en los resultados obtenidos en el laboratorio. Esto nos va a permitir:

- Discutir cuál es el origen de las firmas neuronales.
- Evaluar hipótesis sobre el papel que desempeñan dentro de los circuitos en los que aparecen.
- Evaluar la capacidad de ciertos sistemas neuronales de utilizar las firmas como *mecanismo de codificación* de información.

- Formular hipótesis sobre los mecanismos que pueden permitir a una neurona reconocer una firma en la señal de entrada procedente de otra neurona.
- Evaluar la posibilidad de que en una misma señal neuronal existan *múltiples códigos* que permitan transmitir simultáneamente distinto tipo de información. Esta información se puede utilizar para *discriminar y/o contextualizar* el mensaje de la señal.
- Sugerir experimentos que realizar en el laboratorio para validar las hipótesis que planteamos.

Los avances producidos en el estudio del sistema nervioso en los últimos años han proporcionado una ingente cantidad de nuevos datos relativos a los mecanismos de codificación, transformación, coordinación, creación, ejecución y aprendizaje de información en distintos tipos de redes neuronales biológicas. Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, la inspiración biológica de las redes neuronales artificiales sigue siendo muy limitada, existiendo muy pocos ejemplos que hagan uso de estos nuevos descubrimientos. En este contexto, no se ha explorado en detalle el potencial de la codificación temporal de la información, ni la utilización del reconocimiento del origen de una señal, ni el uso de múltiples códigos simultáneos para almacenar distinto tipo de información en la red. El estudio e implementación de alguna de estas estrategias sin duda dará lugar a aplicaciones mucho más potentes en campos como la inteligencia artificial y la robótica entre otros. La última parte de nuestra investigación se focaliza en ilustrar que es posible construir nuevos paradigmas artificiales que se basen en estos últimos descubrimientos. Para ello hemos desarrollado un nuevo modelo de red neuronal auto-organizadora en el que cada unidad tiene una firma identificativa y que es capaz de discriminar la información de forma local basándose en el reconocimiento y memorización de dichas firmas. Esto demuestra que una red neuronal artificial puede utilizar los mecanismos de codificación y procesamiento de información derivados de nuestros modelos biológicos.

## 1.4. Estructura de la memoria de tesis

Los objetivos fijados en la sección anterior se han alcanzado en tres fases de estudio, de forma que todos los modelos y simulaciones planteados se pueden agrupar en tres categorías. En las dos primeras fases las firmas neuronales se estudian desde un punto de vista “biológico” (Parte II y III de la memoria). En la tercera, se usan como base en la construcción de un nuevo paradigma de red neuronal artificial bioinspirada capaz de resolver un problema concreto (Parte IV).

A continuación se da una pequeña descripción de cada una de las fases de estudio y se expone la organización de los contenidos en esta memoria. El documento se ha dividido en diferentes partes en las que se agrupan los capítulos en función de su contenido:

- En la Parte I se muestra el estado del arte en este campo de investigación y se presenta una breve introducción biológica, tanto general como de las redes neuronales objeto de estudio, para comprender las bases de los modelos desarrollados durante nuestra investigación.

- La Parte II recoge los resultados de nuestra primera fase de estudio. El primer objetivo de los modelos desarrollados durante esta fase es reproducir el comportamiento observado en el CPG pilórico de los crustáceos en el laboratorio. Por este motivo, todos ellos son modelos de esta red neuronal. En ellos se utilizan distintas topologías de red y distintos modelos de neurona. Esto permite estudiar la influencia de la conectividad y de la dinámica individual de las neuronas en la generación de las firmas. Durante esta fase se han realizado dos tipos de simulaciones: unas para analizar cuál puede ser el origen de las firmas neuronales; y otras para evaluar su posible papel funcional en el correcto funcionamiento del CPG pilórico.
- En la Parte III se recogen los resultados de la segunda fase de nuestra investigación. En ella dejamos el CPG pilórico para estudiar mecanismos de codificación de información generales basados en las firmas neuronales. Las características de la actividad registrada en el CPG biológico apoyan la hipótesis de que las firmas forman parte de un código múltiple para el intercambio de información. En los experimentos presentados en la Parte III, se utilizan distintos modelos de CPG genéricos para analizar la viabilidad teórica de esta hipótesis. Todos ellos están formados por un CPG emisor y otro receptor bioinspirados. El objetivo es estudiar la respuesta del receptor a señales de entrada con distintas características procedentes del emisor. Ninguno de los modelos desarrollados simula el comportamiento de un sistema neuronal concreto. Esto permite alcanzar resultados más generales aplicables a una gran cantidad de redes biológicas.
- La Parte IV describe nuestros experimentos en el campo de la Computación Neuronal Artificial. Se propone un nuevo paradigma de red neuronal artificial en el que la información se codifica y procesa utilizando mecanismos análogos a los que se desprende que pueden existir en ciertos sistemas neuronales tras analizar los resultados de nuestros modelos biológicos. Las redes neuronales artificiales desarrolladas se basan en las hipótesis planteadas con estos últimos (multicódigos, discriminación y contextualización de la información, mecanismos de memoria transitoria, etc). Se utilizan las firmas neuronales dentro de un sistema de codificación múltiple de la información que permite *contextualizar* los mensajes que recibe cada neurona. Las firmas permiten identificar la procedencia de los mensajes, procesando cada elemento de la red la información recibida de distinta forma en base a su origen y realizando una tarea diferente en función del *contexto* de dicho mensaje. Como ejemplo ilustrativo de las posibilidades de la utilización de este nuevo paradigma se han diseñado modelos de red y algoritmos aplicables al problema clásico de la *resolución de puzzles rompecabezas*, evaluando su rendimiento frente a otros métodos tradicionales.
- En la Parte V se exponen (i) las conclusiones obtenidas de nuestro trabajo, (ii) las hipótesis que planteamos como resultado de nuestra investigación y (iii) cuáles van a ser las líneas a seguir como continuación del trabajo de investigación presentado.
- Finalmente, la memoria se completa con tres apéndices y la lista de referencias y bibliografía. El Apéndice A contiene una descripción detallada de los modelos de neurona individual utilizados en nuestros estudios. El Apéndice B contiene una descripción de los modelos de sinapsis utilizados en la construcción de los CPGs. Por último, el Apéndice C recoge un breve pseudocódigo de la implementación del paradigma de red neuronal basado en firmas propuesto aplicado a la resolución de puzzles rompecabezas.



## Capítulo 2

# Base biológica

Gran parte del trabajo de investigación desarrollado en esta tesis se basa en la construcción de modelos teóricos que simulan el comportamiento de sistemas neuronales biológicos. Estos modelos formalizan matemáticamente la dinámica de los elementos que forman el sistema objeto de estudio. Este capítulo introduce los conceptos biológicos básicos que se van a utilizar en los modelos. De forma general se describen los componentes fundamentales que se van a modelar de las redes neuronales, *neuronas* y *sinapsis*. Se introduce qué son los *CPGs* (*Generadores Centrales de Patrones*) y cuál es su misión, enfatizando su importancia para el control motor. Por último, dado que son las redes neuronales que se van a modelar o en las que se van a basar nuestros modelos para el estudio de las *firmas neuronales* en los sistemas biológicos, se va a prestar especial atención a dos de los *CPGs* existentes en el *sistema estomatogástrico de los crustáceos*. Además de las características de las neuronas que los forman y las conexiones que se establecen entre ellas, se explican las de su actividad colectiva.

### 2.1. Introducción

El aspecto computacional del sistema nervioso cada vez está cobrando una mayor relevancia en el contexto de la Neurociencia. Se trata de comprender cuáles son las bases biológicas del procesamiento de información neuronal que permiten a los animales percibir, actuar y aprender. Hasta hace relativamente poco tiempo era muy complicado realizar estudios detallados en este campo. Las mejoras de las técnicas de investigación han permitido identificar algunos de los mecanismos básicos de transmisión de información [Kandel et al., 1991, Dayan and Abbott, 2001, Koch, 2004].

El cuerpo de cualquier animal recibe una gran cantidad de *estímulos*, tanto internos como externos, a través de los receptores sensoriales. Como consecuencia de su recepción puede producirse una respuesta, típicamente un movimiento, mediante los órganos efectores (por ejemplo los músculos). De ahí la necesidad de un sistema que permita transmitir la información con eficacia y rapidez. El encargado de adquirir y procesar la información sensorial, programar una respuesta motora o emocional, y transmitirla a través del cuerpo

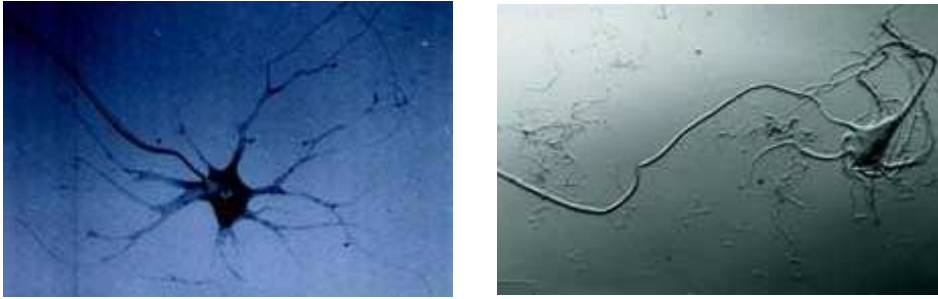


Figura 2.1: Microfotografías de dos *neuronas* aisladas [Mazzarello, 1999]. En ellas se ve claramente la morfología de estas células: el *soma* o *cuerpo celular*, el *axón* y las *dendritas*. Las ramificaciones del axón de una neurona (*neurona presináptica*) establecen las conexiones sinápticas con las dendritas o el cuerpo celular de otra (*neurona postsináptica*).

del animal es el *sistema nervioso*. Siguiendo el flujo de información neuronal, éste se divide en tres partes fundamentales: el *sistema sensorial*, cuyos componentes (receptores sensoriales) reciben los estímulos; el *sistema central* que organiza y procesa toda la información; y el *sistema motor*, cuyos componentes realizan los movimientos en respuesta a los estímulos recibidos. Además de estas funciones básicas, el sistema nervioso tiene la capacidad de aprender de la información recibida. Muchas de las tareas que realiza se aprenden y mejoran con la experiencia.

El procesamiento de información se realiza gracias a las células nerviosas y a las conexiones que se establecen entre ellas. Prácticamente todas las células nerviosas siguen el mismo esquema de comportamiento básico. A pesar de su relativa simplicidad, son capaces de realizar una gran cantidad de tareas complejas intercambiando información y coordinándose en las denominadas *redes neuronales*. Células nerviosas con básicamente las mismas propiedades son capaces de producir acciones muy diferentes gracias a las conexiones que establecen con otras células nerviosas, receptores sensoriales y/o músculos. La comprensión de los mecanismos que permiten la comunicación e intercambio de información entre todos estos elementos es fundamental para estudiar la funcionalidad del sistema nervioso.

## 2.2. Neuronas

Hasta que *Santiago Ramón y Cajal* propuso que el sistema nervioso animal estaba formado por células [Ramón y Cajal, 1892, Ramón y Cajal, 1894, Ramón y Cajal, 1909, Ramón y Cajal, 1911], se pensaba que estaba constituido por un retículo continuo. Las células que forman el sistema nervioso pueden ser de dos tipos: *neuronas* y *células de glía*. Aquí sólo vamos a centrarnos en las primeras, ya que típicamente se piensa que son las unidades básicas de procesamiento de información en el sistema nervioso [Kandel et al., 1991].

Las *neuronas* son células que presentan un alto grado de especialización. Lo que las diferencia del resto de tipos celulares es su alta capacidad de recibir, procesar y transmitir información. Cualquier neurona puede describirse con un modelo básico general que consta de cuatro componentes funcionales: un receptor de información, un integrador de la información recibida, un conductor y un emisor. Morfológicamente hablando constan de tres partes fun-

damentales: el *soma*, el *axón* y las *dendritas* (Figura 2.1). El *soma* es el cuerpo celular de la neurona, presentando los mismos orgánulos que el centro metabólico de cualquier otra célula (núcleo, mitocondrias, etc). Las *dendritas* son ramificaciones que parten del soma para formar los denominados *árboles dendríticos*. Éstos son los principales receptores de señales nerviosas procedentes de los receptores sensoriales o de otras neuronas, aunque también pueden participar en la decisión de disparo [Herrerías, 1990, Chen et al., 1997, Stuart et al., 1997]. Por último, el *axón* es una larga prolongación del soma que actúa como principal conductor de las señales de salida. Su tamaño es muy variable, lo que le permite hacer llegar la información a grandes distancias. La información nerviosa se transmite propagando una señal eléctrica transitoria denominada *potencial de acción* (ver detalles más adelante).

Las neuronas pueden clasificarse mediante distintos criterios. En esta tesis sólo vamos a distinguir tres tipos de neurona: las *sensoriales*, las *interneuronas* y las *motoneuronas*. Las *neuronas sensoriales* son las encargadas de recibir los estímulos y transformar la energía física de éstos en *impulsos nerviosos*. Las *interneuronas* procesan la información localmente y propagan los impulsos nerviosos a otras células. Y las *motoneuronas* reciben información de las neuronas sensoriales o de las interneuronas e inervan de forma directa a los órganos efectores.

Los fenómenos relacionados con la generación, almacenamiento y liberación de información en las neuronas se producen gracias a las características de su *membrana citoplasmática*. Ésta es la que separa la célula de su ambiente extracelular. La carga eléctrica a cada lado de la membrana es diferente, lo que hace que exista una *diferencia de potencial* entre el interior y el exterior de la célula conocida como *potencial de membrana*. La evolución temporal del potencial de membrana caracteriza el comportamiento de una neurona. Los modelos de neurona reproducen el comportamiento de la célula calculando, con distinto grado de realismo y mayor o menor número de simplificaciones, la evolución temporal de su potencial de membrana.

En reposo, es decir, cuando no recibe ningún tipo de estímulo, el interior de la célula presenta una carga negativa respecto al exterior. En esta situación el valor del potencial de membrana se conoce como *potencial de reposo*. Típicamente este valor es aproximadamente 65 milivoltios (*mV*), aunque varía de unas neuronas a otras. Arbitrariamente se ha elegido que el potencial de referencia en el exterior tenga un valor de 0 *mV*, de ahí que el potencial de reposo sea negativo. La membrana citoplasmática de las neuronas presenta una permeabilidad selectiva a ciertas moléculas, lo que permite que éstas entren y salgan de la célula a través de los denominados *canales iónicos*, un tipo especial de proteínas especializadas en la conducción de iones o moléculas específicas [Kandel et al., 1991]. Existen *canales pasivos* que siempre están “abiertos” y *canales activos* que pueden “abrirse” o “cerrarse” en respuesta a señales eléctricas, mecánicas o químicas específicas recibidas por la neurona [Hille, 2001]. En reposo, la mayoría de los canales activos están “cerrados”. El movimiento de cargas eléctricas a través de los canales de la membrana citoplasmática de las neuronas hace que se produzca un flujo eléctrico en función del desplazamiento de diferentes especies iónicas y moleculares. Este mecanismo es el que permite la transmisión del *impulso nervioso*.

El potencial de membrana no se mantiene constante, en determinadas circunstancias puede variar. Si aumenta se produce una *despolarización* y si disminuye una *hiperpolariza-*

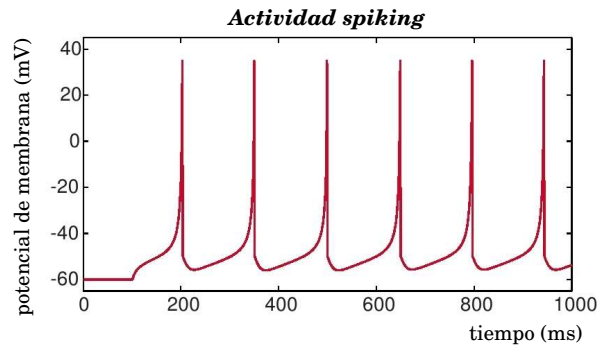


Figura 2.2: Ejemplo de actividad *spiking*. La figura muestra seis potenciales de acción o *spikes*. La neurona del ejemplo dispara de forma *tónica*, lo que la permite codificar información en el periodo de disparo.

*ción*. Son frecuentes pequeñas despolarizaciones e hiperpolarizaciones en rangos cercanos al potencial de reposo. Estas pequeñas variaciones se conocen como *actividad subumbral*. Sin embargo, existe un umbral de despolarización superado el cual se produce un incremento muy rápido del potencial de membrana durante un corto intervalo de tiempo, generándose lo que se conoce como *potencial de acción* o *spike*. Si el comportamiento de una neurona se caracteriza por la alternancia de potenciales de acción y periodos de relajación se dice que presenta una *actividad spiking* (Figura 2.2).

Los mecanismos responsables de la generación de los potenciales de acción actúan en diferentes escalas temporales que interactúan entre sí para permitir un procesamiento temporal de la información. Estas interacciones son las que permiten la integración completa de la información en el tiempo. En múltiples ocasiones los potenciales de acción no se producen de forma aislada, sino que se agrupan en *ráfagas*, también conocidas como *bursts*. En estos casos se alternan periodos de gran actividad con periodos en los que la neurona está en “silencio” (sólo presenta actividad subumbral). Este comportamiento se conoce como *comportamiento en ráfagas* o *bursting* y presenta una actividad mucho más rica que el comportamiento *spiking* desde el punto de vista de la combinación de diversas escalas temporales. Es este tipo de actividad en el que vamos a focalizar nuestra investigación, de ahí que la actividad en ráfagas se describa de forma más detallada en la Sección 2.4. Dentro de estos tipos de comportamiento básicos puede haber modificaciones en la forma y fase en la que se presentan los potenciales de acción (comportamiento periódico, irregular o incluso caótico).

### 2.3. Sinapsis

Con el término *sinapsis* se denota la conexión entre dos neuronas [Kandel et al., 1991]. Las propiedades de estas conexiones permiten la comunicación entre las células nerviosas (transmisión del impulso nervioso). Gracias a las sinapsis se forman las redes de neuronas que intercambian información de su actividad para realizar una tarea común. Cada neurona puede recibir hasta 1.000 conexiones de otras neuronas.



Típicamente una sinapsis se establece entre la terminación axónica de una célula origen (*neurona presináptica*) y el árbol dendrítico de una destino (*neurona postsináptica*). Las señales generadas por la primera hacen que se activen los canales sinápticos, lo que permite la transmisión de información nerviosa. Aunque el flujo de información nerviosa se basa fundamentalmente en la transmisión de energía eléctrica, la naturaleza de las sinapsis puede ser *eléctrica* o *química*. En las siguientes secciones se explican muy brevemente ambos tipos de conexión.

La dinámica temporal de las sinapsis es de vital importancia para comprender la forma en que la información nerviosa se codifica y se procesa. De ahí que los modelos, además del comportamiento de las neuronas, formalicen el de las sinapsis que las unen para estudiar los mecanismos de codificación y transmisión de información.

### 2.3.1. Sinapsis eléctricas

En las sinapsis eléctricas la neurona presináptica y la postsináptica están muy próximas, de forma que la corriente fluye directamente entre sus membranas. Esto hace que la información se transmita muy rápidamente sin apenas retardo. En la mayoría de las ocasiones las conexiones eléctricas son bidireccionales y simétricas (“gap junctions”), es decir, que la corriente fluye simultáneamente en ambos sentidos y con la misma intensidad. Sin embargo, existen casos en los que uno de los sentidos de la conexión tiene mayor preferencia que el otro o en los que incluso la corriente no fluye hacia la neurona presináptica. Este tipo de sinapsis se conocen como sinapsis *rectificadoras* [Selverston and Moulins, 1987].

### 2.3.2. Sinapsis químicas

Son el tipo de conexión más abundante. En ellas las neuronas están más separadas que en las conexiones eléctricas. El impulso nervioso se transmite de manera unidireccional gracias a la acción de unas sustancias químicas que libera la neurona presináptica denominadas *neurotransmisores* (por ejemplo, la acetilcolina, la adrenalina o la histamina). En este tipo de sinapsis existe un retardo en la transmisión del orden de 1 a 5 milisegundos (aunque puede ser mayor) desde que se produce el potencial de acción en la neurona presináptica hasta que su efecto se ve en la postsináptica.

Cuando llega un *spike* a la terminación axónica de la neurona presináptica, se produce una despolarización que conlleva una reacción metabólica que hace que se liberen ciertos neurotransmisores. La neurona postsináptica es permeable a alguno de ellos. Al entrar en la célula se unen a receptores específicos de cada neurotransmisor que hacen que se abran determinados canales. Esta reacción es la que hace que el impulso nervioso se transmita en las conexiones químicas. Existen neurotransmisores *excitadores* e *inhibidores*. Las corrientes que provocan los primeros despolarizan la neurona; las que producen los inhibidores la hiperpolarizan.

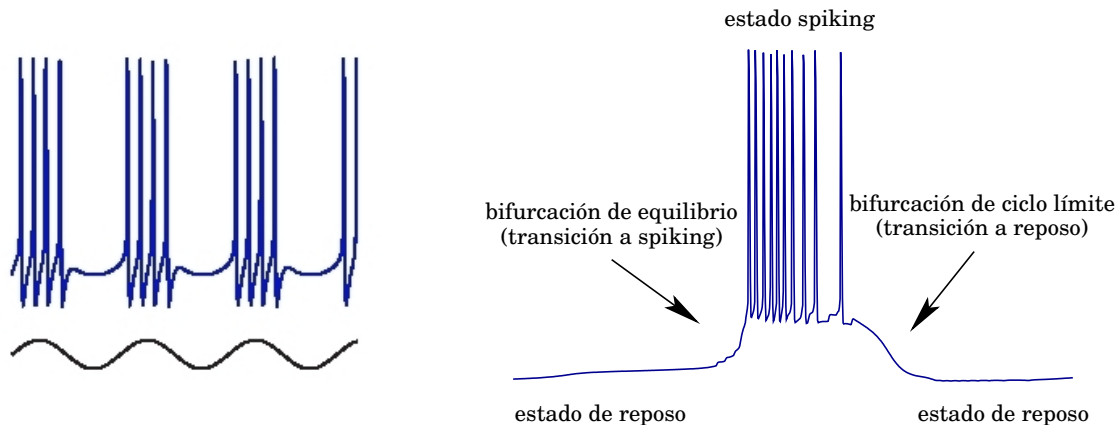


Figura 2.3: *Panel izquierdo*: Dinámicas que intervienen en la actividad *bursting*. La dinámica lenta (abajo) modula la rápida (arriba) para agrupar los potenciales de acción en *ráfagas* separadas por periodos de inactividad. *Panel derecho*: Bifurcaciones asociadas a la generación de una *ráfaga*. La primera de ellas es un atractor de equilibrio que hace que la neurona comience a disparar. La segunda es un atractor de ciclo límite que hace que vuelva al estado de equilibrio.

### 2.3.3. Sinapsis químicas graduales

Como se verá más adelante, entre las neuronas de los circuitos que se van a modelar existe un tipo “especial” de sinapsis química, conocida como *sinapsis gradual*, que presenta ciertas propiedades características [Roberts and Bush, 1981, Pearson and Fourtner, 1975]. Lo que diferencia estas conexiones de las no graduales es que en ellas no sólo se liberan neurotransmisores en el momento en el que se produce un potencial de acción, sino que también, aunque en menor medida, cuando se supera cierto umbral. Esto hace que la señal se transmita un poco antes y un poco después de producirse los potenciales de acción en la neurona presináptica.

## 2.4. Actividad en ráfagas

Una *ráfaga* o *burst* son dos o más potenciales de acción que se agrupan en un “corto intervalo de tiempo” y que están separados del resto por periodos en los que sólo se produce actividad subumbral. Las neuronas con actividad en ráfagas o *bursting* presentan un comportamiento que se caracteriza por la alternancia de periodos de gran actividad con fases en las que la neurona está en reposo (ver panel izquierdo de la Figura 2.3). Este tipo de comportamiento se ha observado en múltiples sistemas neuronales de una gran cantidad de animales. Las ráfagas típicamente se producen por la interacción entre corrientes rápidas, responsables de la generación de los potenciales de acción (*oscilación intraburst*), y corrientes lentas, que modulan esta actividad (*oscilación interburst*). El panel izquierdo de la Figura 2.3 muestra un ejemplo de la forma en que se combina una dinámica rápida y una lenta para generar una secuencia de ráfagas. Ambas dinámicas se producen en escalas temporales diferentes, dando como resultado patrones muy diversos. A esto se une que la forma en la que se producen y se agrupan los *spikes* dentro de las ráfagas también es muy variada (Figura 2.4).

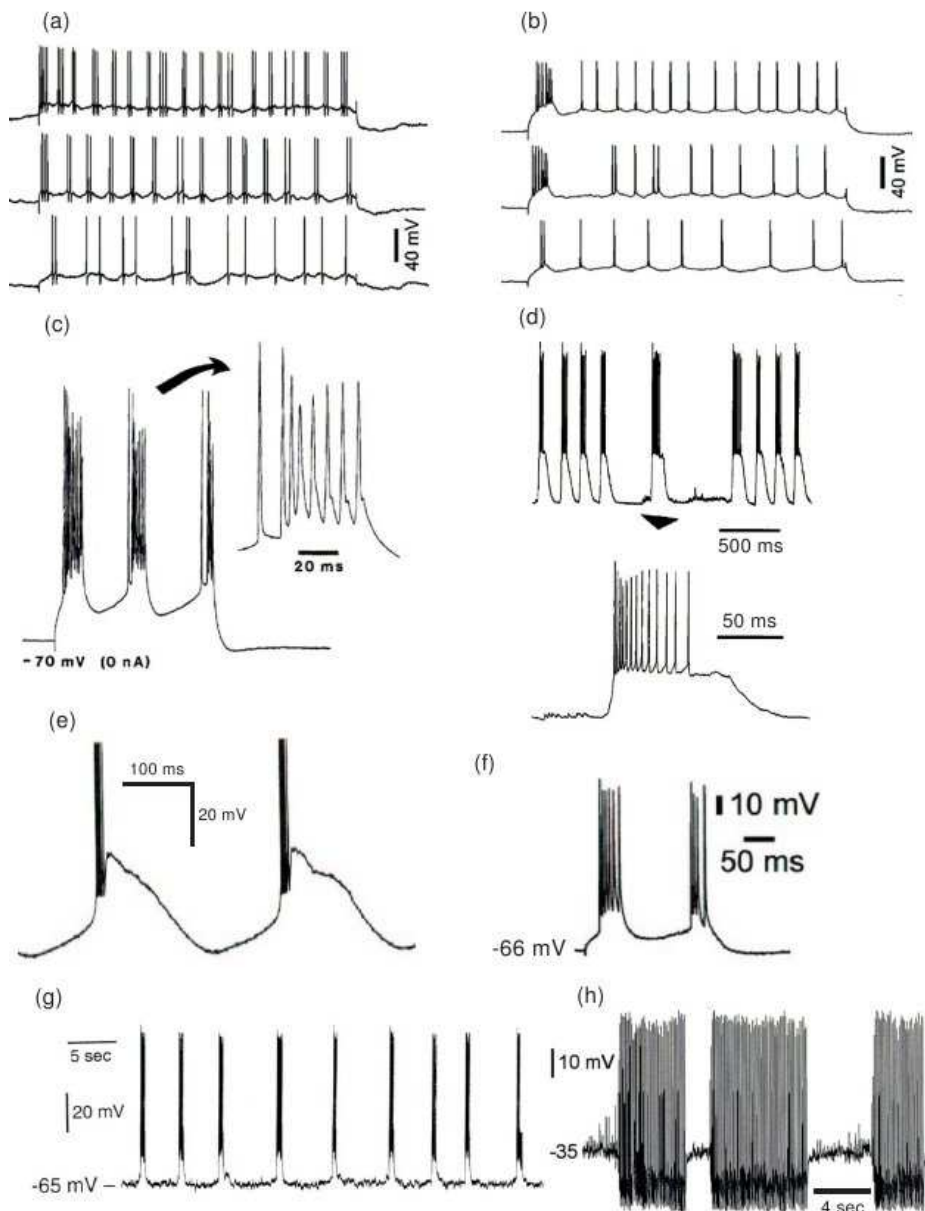


Figura 2.4: Ejemplos de neuronas con comportamiento en ráfagas [Izhikevich, 2006]. *Paneles a y b*: Neuronas visuales corticales primarias (gato). *Panel c*: Neurona cortical (gato anestesiado). *Panel d*: Neurona talámica reticular. *Panel e*: Neurona talamocortical (gato). *Panel f*: Neurona piramidal CA1. *Panel g*: Neurona respiratoria. *Panel h*: Interneurona trigeminal (rata).

Los mecanismos dinámicos que intervienen en la generación de la actividad en ráfagas se conocen de forma muy detallada [Izhikevich, 2006]. En el panel derecho de la Figura 2.3 se muestra un ejemplo de estos mecanismos. La generación de potenciales de acción se suele deber a la acción de una corriente despolarizante que hace que la neurona se excite y comience a disparar (estado *spiking*). Durante este estado se inician ciertos procesos dirigidos por una dinámica más lenta que hacen que, transcurrido cierto intervalo de tiempo, la célula deje de ser excitable. Esto produce la finalización de la ráfaga y que se pase al estado de reposo. La transición entre ambos estados se produce gracias a que los procesos dirigidos por

la dinámica lenta hacen que los dirigidos por la rápida sufran dos tipos de bifurcación. Una es un atractor de equilibrio que lleva a la neurona del estado de reposo al estado *spiking*. La otra es un atractor de ciclo límite que devuelve a la neurona al estado de reposo. Cada una de estas bifurcaciones puede ser diferente en función de las propiedades iónicas de la neurona. El tipo de bifurcación que hace que se inicie y que se finalice la ráfaga determina el tipo de actividad *bursting* que genera la célula. Basándose en el tipo de estas dos bifurcaciones se han llegado a clasificar hasta 120 tipos diferentes de ráfagas [Izhikevich, 2000].

La generación de ráfagas de potenciales de acción es uno de los mecanismos que permite la transmisión de información nerviosa. Existe una gran cantidad de hipótesis referentes a su importancia durante el procesamiento de información neuronal. Entre ellas cabe destacar las siguientes:

- Las ráfagas son más eficientes que los potenciales de acción aislados a la hora de producir una respuesta en la neurona postsináptica. Además permiten una mayor tolerancia a fallos en la comunicación [Lisman, 1997]. Si la transmisión de un *spike* aislado “falla” la información se pierde, mientras que si el fallo se produce en uno de los potenciales de acción de una ráfaga el resto puede producir la respuesta presináptica.
- Tienen un mayor efecto sobre la plasticidad de una sinapsis que los *spikes* individuales [Lisman, 1997].
- La transmisión tiene una mayor tolerancia a ruidos, ya que en general la generación de una ráfaga requiere un mayor estímulo que el necesario para generar un solo *spike* [Sherman, 2001].
- La actividad *bursting* y la actividad *spiking* se pueden combinar para codificar respuestas a diferentes estímulos sensoriales. En función de la entrada sensorial se producirá un tipo de respuesta u otro [Gabbiani et al., 1996, Doiron et al., 2003, Oswald et al., 2004].
- Las ráfagas pueden contener una mayor cantidad de información que los potenciales de acción individuales [Reinagel et al., 1999]. En algunos casos se ha propuesto incluso que los *spikes* individuales simplemente son ruido.

## 2.5. Mecanismos de codificación de información neuronal

El procesamiento de información en el sistema nervioso animal se realiza gracias a la existencia de un conjunto de *códigos* capaces de representar los estímulos y de transmitir la información nerviosa. Estos códigos permiten un procesamiento eficiente y una optimización de los procesos neuronales involucrados en la memoria y el aprendizaje [Stevens and Zador, 1995, Ferster and Spruston, 1995, Gerstner et al., 1997, Nádasdy, 2000].

La transmisión de información nerviosa se produce gracias a las sinapsis (químicas y eléctricas), a los neuromoduladores, a ciertas hormonas, etc. Esto hace que sea difícil identificar una única unidad de información. En la mayoría de los casos se puede asumir que

los códigos neuronales se basan en la generación de secuencias de potenciales de acción. Lo que no está tan claro es la forma en que éstos codifican exactamente la información nerviosa. Tradicionalmente se han descrito diversos mecanismos para la *codificación de información*, hablándose de *codificación espacial* o *temporal* en función de que el código haga uso del “quién” y el “cuándo” en relación a los eventos neuronales. Ambos tipos de codificación están muy relacionados y en ocasiones no se puede realizar una distinción clara entre ellos [Theunissen and Miller, 1995]. En estos casos se habla de una *codificación espacio-temporal*. Que una neurona utilice un código concreto para codificar la información que envía a otra célula no tiene que significar necesariamente que no pueda utilizar cualquier otro tipo de codificación para comunicarse con una segunda célula. En este sentido, sería posible que una neurona pudiera enviar en una misma señal datos para distintos receptores utilizando simultáneamente más de un mecanismo de codificación. Éste va a ser uno de los puntos principales del trabajo de investigación que se presenta en esta memoria de tesis doctoral.

Tradicionalmente [Adrian, 1926] se ha pensado las neuronas individuales se comunican mediante códigos basados en su *ratio de disparo* (*rate codes*), es decir, en el número de potenciales de acción que producen por unidad de tiempo. En este tipo de códigos, el instante preciso en el que se generan los *spikes* no tiene ninguna importancia. Sin embargo, recientemente se ha comprobado que los potenciales de acción generados por algunas neuronas ante un mismo estímulo son muy precisos desde un punto de vista temporal (del orden de milisegundos) [Berry et al., 1997, de Ruyter van Steveninck et al., 1997, Reinagel and Reid, 2000, Chi and Margoliash, 2001, Szücs et al., 2005]. Además, los *spikes* no siempre son independientes unos de otros, sino que están relacionados con los que se han generado anteriormente [Shadlen and Movshon, 1999, Nirenberg and Latham, 2003], de forma que los patrones de disparo también podrían contener información para el receptor de la señal. Éstos y otros muchos nuevos descubrimientos han hecho que la *codificación temporal*, basada en el instante preciso en el que se produce cada potencial de acción, poco a poco haya cobrado una mayor relevancia. En la literatura se han descrito y analizado exhaustivamente múltiples códigos temporales [Bialek et al., 1991, Softky, 1995, Rieke et al., 1997, de Ruyter van Steveninck et al., 1997, Berry et al., 1997, Buracas et al., 1998, Deco and Schürmann, 1999, Zeck and Masland, 2007]. Estos códigos se basan en la frecuencia instantánea de disparo o en el tiempo preciso de ocurrencia. Sin embargo, hasta el momento no se ha dado importancia a la estructura temporal de los potenciales de acción que componen las ráfagas. En esta tesis vamos a abordar este tipo de codificación.

Por último, un grupo de neuronas puede tener un esquema de codificación diferente a la suma de los mecanismos de codificación individual que utiliza cada una de ellas. La *integración* mediante sus conexiones sinápticas y la dinámica colectiva permiten utilizar paradigmas de codificación más complejos. Gran cantidad de evidencias experimentales muestran la existencia de los llamados *códigos de población* (*population codes*), en los que grupos de neuronas codifican información de forma conjunta [Georgopoulos et al., 1986, Fitzpatrick et al., 1997]. Este tipo de códigos pueden ser espaciales, temporales o espacio-temporales. En ellos, los estímulos complejos se representan mejor de lo que lo hacen las neuronas individuales.

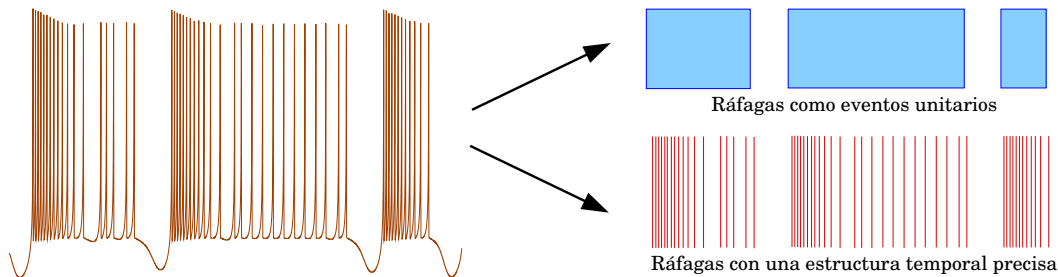


Figura 2.5: *Panel izquierdo*: Neurona con comportamiento en ráfagas. *Panel derecho*: Comparación entre la interpretación de la actividad de la neurona del panel izquierdo en la visión tradicional que considera las ráfagas eventos unitarios (arriba) y los nuevos enfoques (abajo) en los que se distingue la estructura temporal de los *spikes* que las forman.

Como se ha comentado anteriormente, nuestra investigación se va a centrar en un tipo de codificación temporal basada en la *estructura temporal fina* de los potenciales de acción dentro del comportamiento neuronal en ráfagas. En este tipo de comportamiento se combina más de una escala temporal, por lo que es posible codificar diferente tipo de información (Sección 2.4). La actividad *bursting* es muy común en los generadores centrales de patrones, circuitos relativamente sencillos para el control de actividades motoras rítmicas. Estos circuitos se discutirán en detalle en la Sección 2.7. Las neuronas de alguno de estos circuitos presentan una distribución temporal muy precisa en los potenciales de acción de sus ráfagas. Estas estructuras se han denominado *firmas neuronales individuales*.

Aunque desde hace casi medio siglo se sabe que ciertas neuronas en *Aplysia* son sensibles al patrón temporal que presentan los potenciales de acción de sus señales de entrada [Segundo et al., 1963], tradicionalmente las ráfagas se han considerado eventos unitarios. En esta visión lo importante es que se produzcan, mientras que la estructura de los potenciales de acción dentro de ellas se considera indiferente. Por ello, el papel que desempeña la onda lenta despolarizante como mecanismo de comunicación entre neuronas con comportamiento en ráfagas es algo estudiado con un alto grado de detalle [Lisman, 1997, Golowasch et al., 1999b]. Sin embargo, en los últimos años se han realizado descubrimientos que han hecho que se preste una mayor atención al papel que puede desempeñar la actividad “spiking” en los sistemas con comportamiento *bursting*. La Figura 2.5 muestra una comparativa entre la interpretación de una secuencia de ráfagas en el enfoque tradicional y en los nuevos enfoques de codificación. Dentro de estos nuevos enfoques, se está estudiando la cantidad de información que se puede transmitir en la estructura temporal (“timing”) de los potenciales de acción [Kepecs and Lisman, 2003], la respuesta selectiva de ciertas neuronas a frecuencias de potenciales de acción específicas, efecto que se conoce como resonancia [Izhikevich et al., 2003, Krahe and Gabbiani, 2004], o la distinta respuesta de ciertos músculos a ráfagas con distinto número de *spikes* [Zhurov and Brezina, 2006].

## 2.6. Sistema nervioso motor. Movimientos rítmicos

Las partes que constituyen el cuerpo de un animal están en continuo movimiento. El encargado de controlar y coordinar estos movimientos es el *sistema motor*, tanto si son *voluntarios* como si son *involuntarios*. Los *involuntarios* o *actos reflejos* pueden ser de dos

tipos: *innatos* o *condicionados*. Los primeros son un tipo de movimiento que se realiza de forma instintiva y se derivan del código genético del animal. Por su parte, los *actos reflejos condicionados* son movimientos simples y rápidos respuesta a una entrada sensorial (estímulo). Independientemente de su naturaleza, los movimientos se producen gracias a la acción de uno o varios músculos que interpretan y ejecutan las instrucciones enviadas por el cerebro. Teniendo esto en cuenta, el sistema motor puede dividirse en dos partes fundamentales que interactúan entre sí: el *sistema motor central* y el *sistema motor periférico*. Los elementos que constituyen el primero de ellos pertenecen al sistema nervioso central (corteza cerebral, espina dorsal, cerebelo...) y son los encargados de controlar los movimientos. Los del segundo (músculos y nervios motores) son los encargados de realizar los movimientos indicados por el sistema motor central.

Gran cantidad de movimientos requieren ciclos de actividad que se repiten en el tiempo. Este tipo de movimientos se denominan *movimientos rítmicos*. Para realizarlos, los músculos que intervienen en ellos se contraen y/o expanden siguiendo una secuencia rítmica continua y repetitiva. Es fundamental coordinar la acción de cada uno de estos músculos para que actúen en el instante que les corresponde. El sistema nervioso habitualmente realiza este control mediante la *generación de ritmos*. Se trata de *patrones temporales* o *secuencias* que se repiten durante el movimiento que coordinan. Los mecanismos de generación y control de secuencias son de una importancia crucial en muchos aspectos del comportamiento de cualquier animal [Orlovsky et al., 1999], apareciendo en los ritmos periódicos que producen redes neuronales relativamente sencillas como los *generadores centrales de patrones* [Selverston et al., 2000], pero también en las complejas oscilaciones “theta” de las redes corticales [Bao and Wu, 2003]. La coordinación de los elementos constituyentes de un patrón o de un conjunto de patrones espacio-temporales organizados secuencialmente es un problema que ha dado lugar a una de las áreas de investigación más importantes de la Neurociencia. El desarrollo de modelos computacionales es básico para el estudio de la generación de ritmos y de los mecanismos de control en sistemas motores [Prinz, 2006]. Estos modelos sugieren que la coordinación de un movimiento rítmico requiere complejas interacciones e intercambio de información entre múltiples componentes del sistema nervioso motor, hecho que se ha corroborado experimentalmente [Marder and Calabrese, 1996, Selverston et al., 2000, Brezina et al., 2005]. En esta tesis vamos a estudiar algunos de los posibles mecanismos de intercambio de información existentes en los generadores centrales de patrones para controlar la generación de ritmos.

## 2.7. Generadores Centrales de Patrones (CPGs)

Los *Generadores Centrales de Patrones* o *CPGs* (del inglés Central Pattern Generators) son sistemas neuronales cuya misión fundamental es generar un patrón de actividad rítmico robusto y flexible (como ejemplo ver la Figura 2.10) para controlar un comportamiento motor que se repite secuencialmente en el tiempo en acciones como masticar, respirar, andar o nadar [Selverston, 1999, Selverston et al., 2000]. Están presentes en la mayoría de los animales, tanto vertebrados como invertebrados. Por ejemplo, en la espina dorsal humana hay una gran cantidad de CPGs que controlan y coordinan distintas actividades motoras.

Las neuronas que forman los CPGs generalmente actúan como osciladores dinámicos, presentando un comportamiento que se caracteriza por la generación de ráfagas de potenciales de acción. Se trata de interneuronas y motoneuronas muy heterogéneas que trabajan conjuntamente para generar una señal regular. Que sean heterogéneas significa que cuando están aisladas unas de otras presentan un comportamiento muy diferente entre sí y muy diferente al que muestran cuando están conectadas. En este último caso su actividad es rítmica y regular. Cuando están aisladas sinápticamente del resto, en la mayoría de los casos dejan de ser regulares, presentando algunas incluso un comportamiento caótico [Aihara and Matsumoto, 1986, Hayashi and Ishizuka, 1992, Elson et al., 1998, Varona et al., 2001b]. Este cambio de comportamiento puede deberse a dos factores fundamentales, que en la mayoría de los casos se dan simultáneamente. Por un lado, en ellos suele haber ciertas neuronas con un comportamiento regular que actúan como *marcapasos* del sistema y a las que siguen el resto de células del circuito. Por otro, los CPGs suelen presentar propiedades redundantes, principalmente la conectividad de la red, que hacen que el comportamiento individual se regularice.

Los CPGs tienen dos características fundamentales que los hacen interesantes: son *autónomos* y *multifuncionales*. Que sean *autónomos* quiere decir que pueden comportarse correctamente sin estímulos sensoriales [Thoby-Brisson and Simmers, 1998, Golowasch et al., 1999a]. Este es un factor muy importante para explicar el origen y naturaleza de los ritmos que generan. Que sean *multifuncionales* quiere decir que son sistemas dinámicos flexibles que pueden generar diferentes patrones de actividad estables en función de su entrada sensorial y/o moduladora. Los ritmos que generan las neuronas que los forman son capaces de controlar la actividad muscular de una forma coordinada y robusta bajo muy diversas circunstancias. En ocasiones los CPGs se estudian aislados, pero para comprender su funcionamiento es necesario tener una visión global [Chiel and Beer, 1997, Brezina et al., 2000, Brezina et al., 2003a, Brezina et al., 2003b, Brezina et al., 2005, Fort et al., 2007] y estudiar la planta motora que interpreta la información que generan.

A pesar de presentar comportamiento *bursting*, las motoneuronas de un CPG son capaces de generar una señal oscilatoria sin actividad *spiking* [Graubard, 1978, Raper, 1979, Elson et al., 2001]. Esto quiere decir que el circuito puede generar un ritmo lento sin potenciales de acción. Además, una gran parte de los músculos inervados por estas motoneuronas son músculos lentos que responden a la ráfaga como un todo, sin distinguir los potenciales de acción individuales. Estos dos aspectos han hecho que tradicionalmente se haya pensado que la dinámica rápida de la señal no es importante para caracterizar el comportamiento de la red. De ahí que la mayoría de los estudios realizados con CPGs se centren en la onda lenta. Por ejemplo, en el CPG pilórico (Sección 2.9.2) se conoce de manera muy detallada los tipos de conexión que se establecen entre sus neuronas [Selverston and Moulins, 1987, Selverston et al., 1998], los factores biofísicos y neuromoduladores que determinan el comportamiento de la red [Ayali and Harris-Warrick, 1999, Nadim et al., 1999, Nusbaum et al., 2001, Swensen and Marder, 2001] y las relaciones de fase entre las neuronas que la forman [Hooper, 1997]. Sin embargo, la estructura interna de los potenciales de acción dentro de las ráfagas ha recibido una menor atención.

Resultados experimentales obtenidos en los últimos años muestran que algunos músculos controlados por CPGs pueden adaptar su nivel de contracción a





Figura 2.6: *Panel izquierdo*: Ejemplar de langosta californiana (*Panulirus interruptus*). *Panel derecho*: Ejemplar de cangrejo de mar (*Cancer borealis*). Imágenes de la web “Aquarium of the Pacific” [Aquarium of the Pacific]. Éstos son los crustáceos utilizados con mayor frecuencia en el estudio de los CPGs.

la distribución temporal de los potenciales de acción de las ráfagas que reciben de las motoneuronas [Hooper and Weaver, 2000, Brezina et al., 2000, Morris et al., 2000, Hooper et al., 2007]. Recientemente, incluso se ha comprobado que ciertos músculos del sistema neuromuscular de la *Aplysia* que tradicionalmente se pensaba que eran músculos lentos, realmente no lo son [Zhurov and Brezina, 2006]. Estos músculos responden de forma distinta a ráfagas en las que cambia la frecuencia de los potenciales de acción o se elimina o añade algún *spike*. En este sistema se han descubierto mecanismos que permiten al músculo transformar las señales de control “rápidas” que recibe en señales de su dinámica lenta [Zhurov and Brezina, 2006, Brezina, 2007]. Se desconoce si los CPGs o las neuronas que los forman presentan mecanismos similares a éstos, pero estos recientes descubrimientos hacen que el estudio de la dinámica rápida como mecanismo de codificación de información cobre una mayor relevancia.

Experimentalmente es muy difícil alterar la distribución temporal de los potenciales de acción dentro de una ráfaga sin alterar también las propiedades de la onda lenta de la señal. Por ello, es complicado realizar estos estudios con preparaciones *in vitro*, de ahí la necesidad de desarrollar modelos teóricos que contribuyan a responder a las cuestiones que se plantean.

## 2.8. El sistema estomatogástrico

La estructura y el comportamiento de los CPGs se han estudiado en muchos animales: el clione [Arshavsky et al., 1985a, Arshavsky et al., 1985b, Arshavsky et al., 1985c], la sanguijuela [Brodfehrer et al., 1995], el tritonia [Katz et al., 1994], etc. Pero los CPGs mejor conocidos son probablemente dos de los existentes en el *ganglio estomatogástrico* (*STG*, del inglés *ST*omatogastric *G*anglion) de los crustáceos decápodos: el *CPG pilórico* y el *CPG gástrico* [Hartline and Maynard, 1975, Hartline and Gassie, 1979, Selverston and Moulins, 1987, Harris-Warrick et al., 1992]. Entre estos crustáceos se encuentran las langostas, algunos cangrejos y las gambas y langostinos. De todos ellos, los más usados en estudios neuronales son la langosta californiana, *Panulirus interruptus*, y el cangrejo de mar, *Cancer borealis* (Figura 2.6). El CPG pilórico y el CPG gástrico comenzaron a

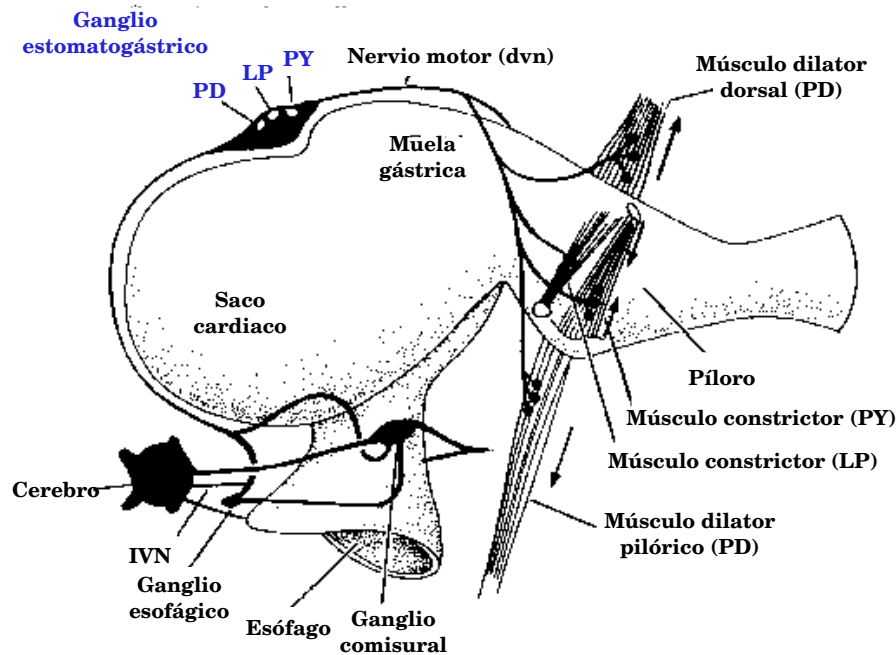


Figura 2.7: Representación del *sistema estomatogástrico* de la langosta. El estómago se divide en tres partes: el saco cardíaco, la muela gástrica y el píloro. Además, se muestran los músculos que realizan los movimientos del píloro (derecha) y las neuronas pertenecientes al *STG* que los coordinan y controlan (LP, PD y PY). Estas neuronas están conectadas al cerebro a través de los ganglios comisurales y el ganglio esofágico. Imagen adaptada de la web del *Institute for Nonlinear Science* (INLS) de la UCSD [Institute for non Linear Science]).

estudiarse hace más de 40 años. Una de las principales razones por las que el STG se conoce de una forma tan detallada es que es relativamente sencillo aislarlo y manipularlo tanto *in vivo* como *in vitro* [Mulloney and Selverston, 1974, Bidaut, 1980, Marder and Eisen, 1984]. Además, toda su entrada moduladora llega a través de un único nervio que, a lo sumo, contiene 130 axones, lo que es un número muy pequeño si se compara con los existentes en otras redes neuronales.

El tubo digestivo de los crustáceos se divide en tres partes: la anterior, la media y la posterior. El sistema estomatogástrico contiene los huesos, los músculos y las partes del sistema nervioso que intervienen en la ingestión y procesamiento de comida en la parte anterior del tubo digestivo formada por el *esófago* y el *estómago* [STG Home Page]. Los procesos controlados por este sistema comienzan cuando la comida pasa de la boca al esófago. Éste es un conducto que la lleva desde el exterior del animal a su estómago. Los alimentos llegan al estómago tal cual son ingeridos, ya que la masticación en los crustáceos es interna. La comida no se mastica en la boca antes de ser tragada, sino que se mastica en el estómago después de la ingestión. El estómago de los crustáceos está dividido en tres partes (Figura 2.7): el *saco cardíaco*, la *muela gástrica* y el *píloro*. El saco cardíaco es la región a la que llega la comida desde la boca. Aquí se mezcla con los jugos gástricos mientras espera a ser macerada. Del saco cardíaco, el bolo alimenticio pasa a la muela gástrica, que es la región en la que se produce la masticación gástrica. La muela gástrica está formada por dos dientes laterales y un diente medio que, junto con las secreciones hepatopancreáticas, reducen la comida a pequeñas partículas que pasan a través de la válvula cardiopilórica a

la cámara pilórica. Aquí, las partículas son separadas mediante el filtro pilórico, saliendo definitivamente del estómago.

Los músculos que intervienen en todos estos procesos están inervados por neuronas del sistema nervioso estomatogástrico. Para que el sistema se comporte correctamente se deben producir diferentes patrones rítmicos de actividad. Estos ritmos dirigen y coordinan la contracción de grupos de músculos que en ocasiones deben hacerlo simultáneamente y otras en oposición. Existe un ritmo esofágico que permite al animal ingerir la comida, llevándola, mediante movimientos peristálticos, desde la boca al estómago. En el saco cardíaco hay un ritmo lento e irregular que la lleva a la muela gástrica, pero los ritmos más interesantes para nosotros son el *gástrico* y el *pilórico* que se explican en detalle más adelante. Cada uno de estos cuatro ritmos están controlados y generados por diferentes neuronas que deben intercambiar información para coordinarse entre sí y que los ritmos sean coherentes.

Todas las neuronas del sistema nervioso estomatogástrico se localizan en cuatro ganglios (Figura 2.7): dos *ganglios comisurales* (COGs), el *ganglio esofágico* (OG) y el *ganglio estomatogástrico* (STG, del inglés STomatogastric Ganglion). Aquí sólo nos vamos a centrar en este último, estudiando algunas de las propiedades de los ritmos que generan dos de los CPGs que lo forman. Toda la información de control enviada por el cerebro llega al sistema estomatogástrico a través del OG, ya que es la única parte del sistema conectada directamente al cerebro. En él existen motoneuronas e interneuronas. Por su parte, los COGs sólo contienen interneuronas que envían la información procedente del ganglio esofágico al STG. Estos ganglios están conectados a las interneuronas de los CPGs del STG mediante el nervio estomatogástrico. La información que llega al STG a través de este nervio constituye su entrada primaria.

## 2.9. Esquema neuronal del ganglio estomatogástrico

El STG de todos los crustáceos presenta una arquitectura neuronal muy parecida. Probablemente es el único sistema neuronal en el que se han identificado todas las neuronas que lo componen y del que se conocen todas sus conexiones (en la *langosta Panulirus interruptus* [Selverston and Moulins, 1987, Harris-Warrick et al., 1992, Selverston et al., 1998]). Consta de 31 neuronas aproximadamente (el número varía entre especies). La Figura 2.8a muestra una fotografía al microscopio del STG de un cangrejo. Este gran conocimiento en parte se debe a la similitud de las señales generadas por sus neuronas incluso entre animales diferentes [Bucher et al., 2005], lo que permite realizar estudios muy detallados. La mayoría de estas neuronas son motoneuronas (25) y sólo una pequeña parte de ellas son interneuronas (2). Existen dos grupos neuronales que se comunican entre sí para coordinarse en la generación de dos patrones de actividad responsables de controlar distintos movimientos rítmicos [Bucher et al., 2006]. Cada una de estas subredes es un CPG: el *CPG gástrico* y el *CPG pilórico*. En la Figura 2.8b se muestra la topología de estas redes y las conexiones que se establecen entre ambas en la langosta californiana. Las características de los diferentes patrones motores que generan se deben en parte a sus conexiones sinápticas y en parte a las propiedades intrínsecas de las neuronas que los forman [Flamm and Harris-Warrick, 1986, Johnson and Harris-Warrick, 1997, Selverston et al., 1998, Kloppenburg et al., 1999, Peck et al., 2001]. En las siguientes sec-

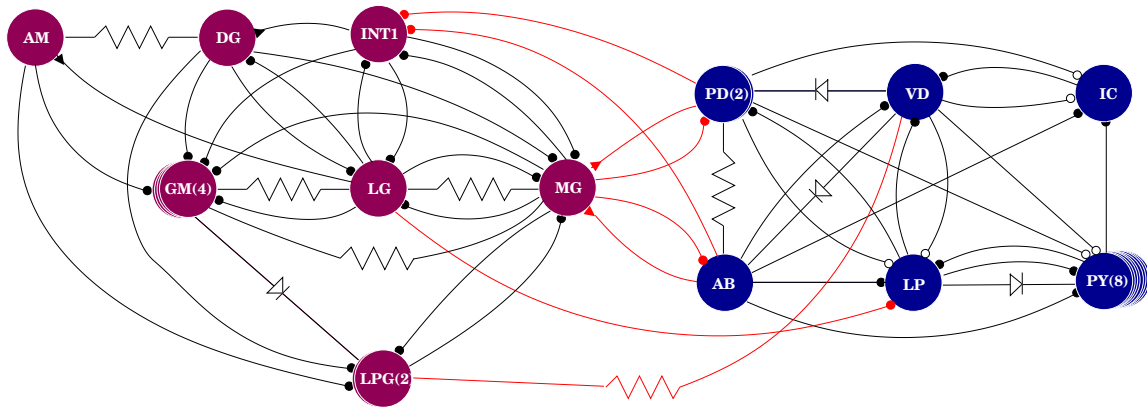
**(a) Fotografía del STG****(b) Circuito equivalente de los CPGs del STG**

Figura 2.8: *Panel a*: Fotografía del STG de un cangrejo tomada por Rafael Levi en el laboratorio del GNB. *Panel b*: Circuito equivalente de los CPGs gástrico (neuronas moradas) y pilórico (neuronas azules). Las resistencias representan conexiones eléctricas bidireccionales y simétricas; los diodos conexiones eléctricas rectificadores; los círculos rellenos conexiones químicas inhibitorias rápidas; los círculos vacíos conexiones químicas inhibitorias lentas; y los triángulos conexiones químicas excitadoras. Las conexiones entre neuronas de las dos redes aparecen en rojo. Estas conexiones son las que permiten el intercambio de información para la coordinación de los ritmos de los dos CPGs.

ciones se explican en detalle ambos circuitos.

Las motoneuronas del STG inervan alrededor de 30 músculos del saco cardíaco, de los dientes gástricos, de la válvula cardiopilórica y del píloro (Figura 2.7). Para controlar correctamente estos músculos, el STG debe recibir información de otras componentes del sistema nervioso central. Toda esta información le llega a través de un único nervio, denominado *nervio estomatogástrico* (*stn*), que le une con el resto del sistema nervioso central del animal. Todas las interneuronas del STG están conectadas al *stn* para recibir la entrada central, ya que ésta es la entrada primaria del sistema. Si éste se bloquea se interrumpe la actividad del ganglio. Sin embargo, además de la entrada primaria a través del *stn*, el STG también recibe información a través de una serie de nervios periféricos que le devuelven *feedback* de la actividad generada en ciclos rítmicos anteriores.

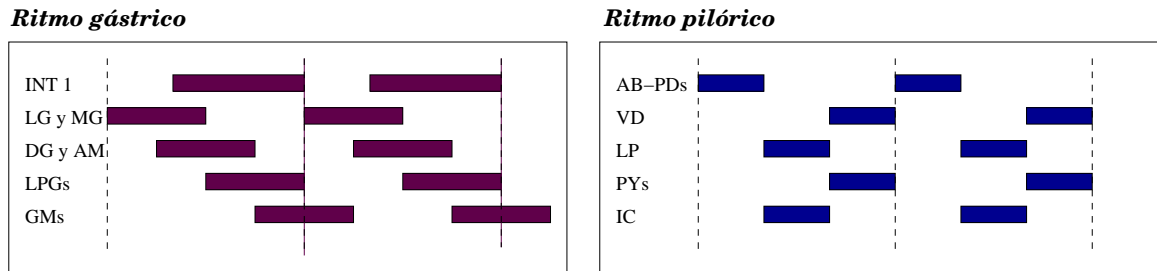


Figura 2.9: Ritmos generados por los CPGs del STG. *Panel izquierdo*: Ritmo del CPG gástrico que controla el movimiento de los dientes de la muela gástrica durante el proceso de masticación. *Panel derecho*: Ritmo del CPG pilórico que controla los movimientos de los músculos del píloro. Los bloques representan las ráfagas producidas por cada neurona. Las líneas discontinuas marcan el comienzo de un ciclo y el final del anterior. Ambos ritmos necesitan coordinarse para controlar los movimientos del aparato digestivo.

### 2.9.1. El CPG gástrico

El CPG gástrico consta de 11 neuronas (neuronas moradas del circuito la Figura 2.8b): una interneurona (Int1) y 10 motoneuronas (LG, MG, DG, AM, dos LPGs y cuatro GMs). Las dos LPGs están acopladas eléctricamente, lo que hace que su actividad se sincronice. Lo mismo ocurre con las cuatro neuronas GMs y los pares LG-MG y DG-AM. La arquitectura de este circuito no se va a describir en detalle porque no vamos a modelarlo para nuestro estudio.

Como ya se ha comentado en secciones anteriores, la masticación en los crustáceos es interna. Los encargados de realizarla son los dientes laterales y el diente medio de la muela gástrica situada en el estómago. Para ello realizan una serie de movimientos rítmicos controlados por el ritmo que genera el CPG gástrico [Selverston and Mulloney, 1974, Mulloney and Selverston, 1974, Hartline and Maynard, 1975, Hartline and Gassie, 1979, Harris-Warrick et al., 1992, Selverston and Moulins, 1987, Selverston et al., 1998]. En el panel izquierdo de la Figura 2.9 se muestra un esquema de este ritmo, que consiste en la alternancia temporal de las ráfagas de potenciales de acción generadas, en este orden, por las neuronas GMs, el par LG-MG, el par DG-AM y las LPGs, estando en silencio cada una de ellas cuando hay otro grupo activo. El resultado de este patrón es el movimiento rítmico de los dientes gástricos. La comida es triturada en cada ciclo mediante el acercamiento y separación de los dientes laterales; controlados por las neuronas LG, MG y LPGs, y el movimiento hacia arriba y abajo entre los dientes laterales del diente medio; controlado por las neuronas DG y GMs. En ausencia de entrada moduladora, las neuronas LG, MG, DG y AM están en silencio.

### 2.9.2. El CPG pilórico

La función del píloro es actuar como un filtro que regula la salida de la comida del estómago. Para ello, se abre y se cierra periódicamente, lo que requiere que los músculos pilóricos se activen rítmicamente. Estos movimientos los coordina el CPG pilórico mediante el ritmo pilórico (panel derecho de la Figura 2.9). Esta red neuronal consta de 14 neuronas (neuronas azules del circuito de la Figura 2.8b): 13 motoneuronas (dos PDs, LP, ocho PYs,

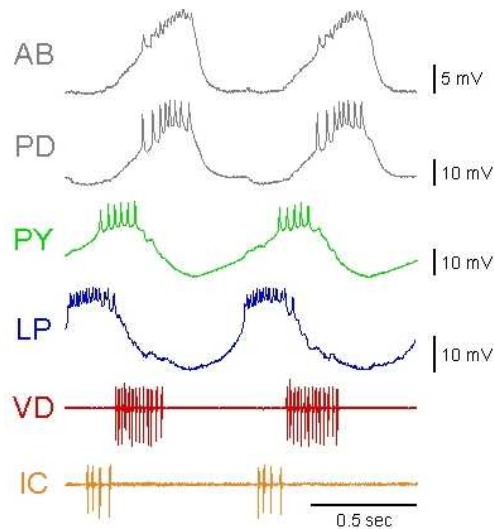


Figura 2.10: Actividad registrada experimentalmente en las neuronas del CPG pilórico de una langosta *Panulirus interruptus*. La figura muestra el ritmo trifásico característico de esta red cuya representación esquemática aparece en panel derecho de la Figura 2.9. Imagen de la web del *Hooper Lab* [The Hooper Lab].

VD e IC) y una sola interneurona (AB). Entre ellas se establecen dos tipos de sinapsis: eléctricas y químicas. Las conexiones eléctricas pueden ser bidireccionales y simétricas o conexiones rectificadoras. Por su parte, todas las sinapsis químicas son inhibitorias graduales, algunas de ellas lentas y otras rápidas.

El ritmo pilórico se divide en tres fases de actividad por lo que habitualmente también se denomina *ritmo trifásico*. La Figura 2.10 muestra las características del ritmo registrado en el laboratorio en un experimento con una langosta *Panulirus interruptus* (en el panel derecho de la Figura 2.9 se muestra la representación esquemática de este ritmo):

- Cada ciclo comienza con el disparo de la neurona AB y de las dos PDs. Estas tres neuronas están acopladas eléctricamente e inhiben directamente al resto, lo que hace que actúen como un marcapasos. Por esta razón, en conjunto se las denomina *grupo marcapasos (pacemaker group)*. Aunque la neurona VD está conectada a ellas por conexiones eléctricas rectificadoras débiles [Johnson et al., 1993] no se la suele considerar parte del grupo marcapasos.
- Cuando el grupo marcapasos deja de disparar se pasa a la segunda fase del ritmo, en la que se excitan las neuronas LP e IC. Las ráfagas generadas por estas dos neuronas inhiben al grupo PYs-VD.
- Por último, en la tercera fase, disparan las neuronas PYs y la neurona VD, silenciándose las neuronas LP e IC.

Esta secuencia de disparo se traduce en la contracción y relajación de los músculos controlados por las neuronas del CPG. En la primera fase de cada ciclo se contraen simultáneamente los músculos dilatadores dorsales (Figura 2.7). Esto hace que la cámara pilórica se dilate y se abra la válvula cardiopilórica. En la segunda fase, se contraen los músculos constrictores

anteriores, que hacen que la región anterior de la cámara se contraiga y la válvula cardiopilórica se cierre. Finalmente, en la tercera fase se produce la contracción de los músculos constrictores posteriores, que hacen que se contraiga la región posterior de la cámara.

### 2.9.3. Interacción entre el CPG gástrico y el pilórico

El ritmo pilórico es un ritmo rápido ( $1.35 \pm 0.18$  s), mientras que el gástrico es un ritmo bastante más lento ( $10.96 \pm 2.67$  s). Aún así, controlan músculos que deben actuar de forma coordinada incluso cuando se producen cambios en el patrón de actividad de alguno de ellos [Bucher et al., 2006]. Para coordinarse, intercambian información mediante las conexiones que se establecen entre sus neuronas. Así, las neuronas gástricas muestran claramente una modulación pilórica y viceversa [Mulloney, 1977, Heinzl and Selverston, 1988, Weimann et al., 1991, Thuma and Hooper, 2002]. Este intercambio de información permite que cada CPG conozca el comportamiento del otro y pueda adaptar el suyo a los datos recibidos [Selverston et al., 1976, Mulloney, 1977, Clemens et al., 1998, Bartos et al., 1999]. Las conexiones específicas dependen de la especie, aunque la mayoría de ellas son comunes. Las principales son las que se muestran en el circuito de la Figura 2.8b [Selverston and Moulins, 1987, Selverston et al., 1998]:

- Conexión eléctrica entre la neurona pilórica VD y las gástricas LPGs.
- Conexión química inhibitoria entre la neurona gástrica LG y la pilórica LP.
- Conexiones químicas inhibitorias entre las neuronas del grupo marcapasos pilórico y la Int1.
- Conexión químicas excitadoras entre las neuronas del grupo marcapasos pilórico y la MG.
- Conexiones químicas inhibitorias entre la neurona gástrica MG y las pilóricas del grupo marcapasos.

Además de las conexiones directas entre las células de los dos CPGs, existe un mecanismo externo para que los dos ritmos se coordinen [Selverston and Moulins, 1987, Bartos and Nusbaum, 1997, Wood et al., 2004]. Toda la entrada central de los CPGs del STG llega a ellos a través del nervio estomatogástrico. Este nervio permite que un conjunto de neuronas de los COGs (dependen del crustáceo) envíen una entrada excitadora a las motoneuronas del STG, pero también sirve para que los COGs reciban *feedback* inhibitorio de la actividad de los CPGs a través de las neuronas Int1 y AB (Figura 2.11). Esto supone un mecanismo adicional de comunicación e integración de ambos circuitos.

Los dos mecanismos de comunicación (tanto el directo, como el indirecto) son interesantes para nuestro estudio. La posible información codificada en la dinámica rápida de una neurona (“firma neuronal individual”, ver siguiente sección) puede recibirse en el otro CPG y verse reflejada en su comportamiento mediante cualquiera de las dos vías.

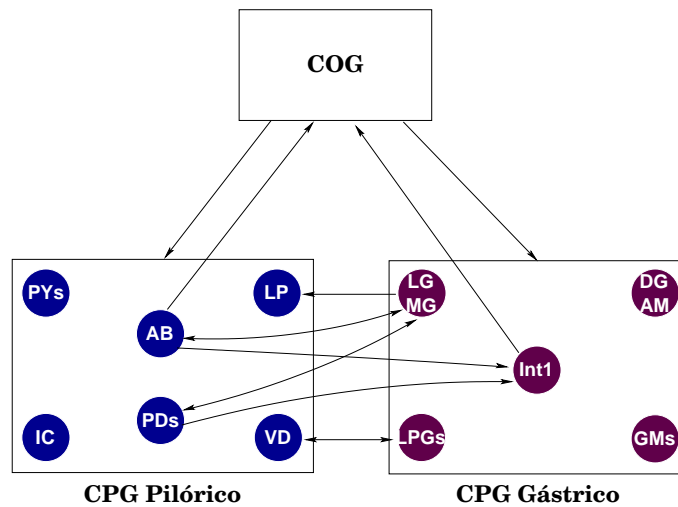


Figura 2.11: Mecanismos de comunicación, tanto directos, como indirectos a través de los ganglios comisurales (COGs), entre las neuronas de los CPGs pilórico y gástrico. Las conexiones que se establecen entre las neuronas de los COGs y de los CPGs dependen de la especie, por ello se muestran de forma genérica. Por simplicidad, no se muestran las conexiones entre las neuronas de un mismo CPG. Las flechas muestran el sentido del flujo de información.

## 2.10. Firmas neuronales

Un *intervalo entre spikes*, conocido como *ISI* (del inglés *InterSpike Interval*), es el intervalo de tiempo que transcurre desde que una neurona genera un potencial de acción hasta que produce el siguiente. Los ISIs se suelen representar gráficamente como *mapas de retorno* [Dekhuyzen and Bagust, 1996, Segundo et al., 1998, Kepecs and Lisman, 2003, Izhikevich et al., 2003]. En ellos se muestra el  $ISI_n$  frente al  $ISI_{n+1}$  (ver ejemplos en la Figura 2.14). Este tipo de representación permite caracterizar la forma en que se generan los potenciales de acción dentro de las ráfagas, lo que facilita la clasificación de las neuronas con comportamiento *bursting*. Existen variantes de los mapas de retorno de ISIs en las que, además de la distribución temporal de los potenciales de acción, se representa la distribución de densidad de los ISIs utilizando una escala de colores (ver ejemplos en la Figura 2.13). Los colores más cálidos (rojos) se corresponden con las zonas más densas y los más fríos (azules) con las menos densas.

Experimentos recientes han revelado que las ráfagas generadas por una misma neurona del CPG pilórico de la langosta [Szücs et al., 2003, Szücs et al., 2005]:

- siempre son muy similares y reproducibles en diferentes preparaciones (Figura 2.12);
- sus ISIs son muy precisos (Figura 2.13);
- si se representan los mapas de retorno de ISIs de cada una de las células del CPG (Figura 2.14), cada uno de ellos es diferente y claramente distinguible a simple vista.

Estos resultados se reproducen cada vez que se repite el experimento, incluso aunque cambien las condiciones o se realice con animales distintos. De ahí que se pueda concluir



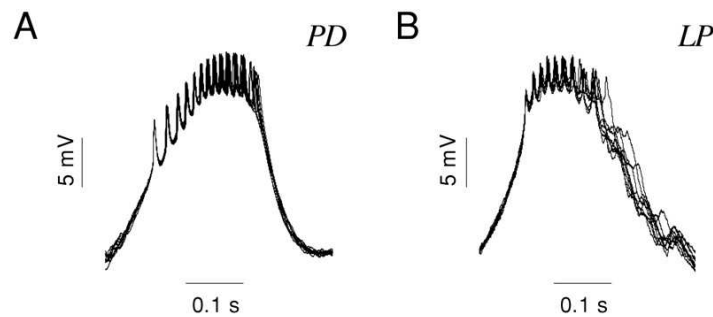


Figura 2.12: Si las ráfagas generadas por una misma célula del CPG pilórico de la langosta se alinean haciendo coincidir el primer *spike* de cada una de ellas, se observa que todas presentan una distribución temporal de potenciales de acción muy similar. La figura ilustra este hecho mostrando la superposición de múltiples ráfagas de las neuronas *PD* (panel A) y *LP* (panel B) registradas en preparaciones *in vitro* [Szücs et al., 2003].

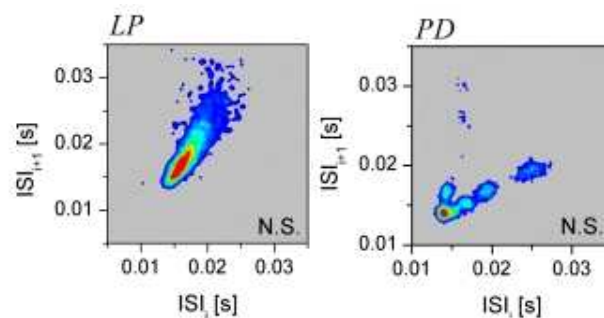


Figura 2.13: Mapas de retorno de los ISIs de las neuronas *LP* (panel izquierdo) y *PD* (panel derecho) en experimentos *in vitro* del CPG pilórico de la langosta (adaptación de una imagen de [Szücs et al., 2005]). Estos mapas reflejan la precisión temporal de los potenciales de acción dentro de la actividad *bursting* de estas neuronas (Figura 2.12). Notar que las zonas rojas (regiones más densas) están muy localizadas.

que la distribución temporal de los potenciales de acción de las ráfagas generadas por cada una de las neuronas del CPG pilórico de la langosta es específica. Esto permite identificar de forma unívoca a cada célula cada vez que dispara. Por esta razón estas estructuras temporales han recibido el nombre de *firmas neuronales individuales* [Szücs et al., 2003]. Biológicamente hablando su descubrimiento planteó varias interrogantes:

- Cuál es su significado funcional para el sistema
- Qué factores son los causantes de su aparición.
- Cuáles son los mecanismos que hacen que aparezcan diferencias en la firma de una misma neurona en distintos instantes de tiempo.
- Hasta qué punto pueden formar parte de los mensajes de control que reciben los músculos.
- Se desconoce si las neuronas con comportamiento *bursting* presentan mecanismos que les permitan codificar información en la estructura temporal de los *spikes* en-

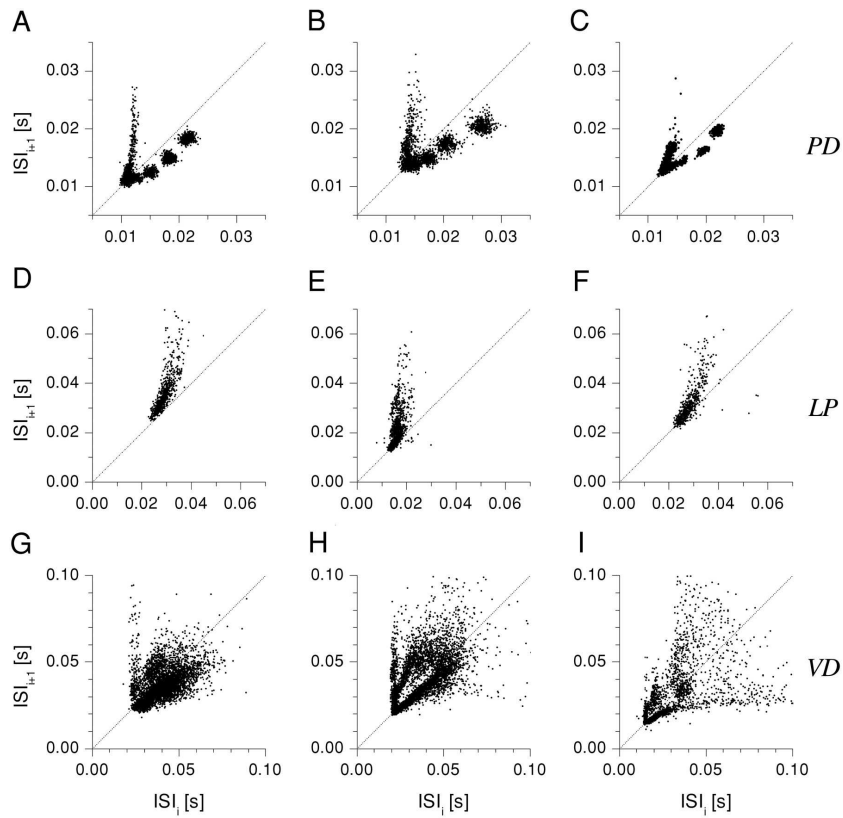


Figura 2.14: Mapas de retorno de ISIs de las neuronas *PD* (panel superior), *LP* (panel central) y *VD* (panel inferior) en distintas preparaciones *in vitro* del CPG pilórico de la langosta [Szücs et al., 2003]. Estos mapas permiten ver, por un lado, las diferencias en la “firma” de cada una de estas tres neuronas y, por otro, la similitud de la firma de una misma neurona en experimentos diferentes.

viados a otras neuronas, tal y como ocurre en otros sistemas con actividad *spiking* [Chacron et al., 2001].



Parte II

**Firmas neuronales en el CPG  
pilórico**



## Capítulo 3

# Origen de las firmas neuronales

El objetivo de este capítulo es discutir el origen de las firmas neuronales mediante modelos del CPG pilórico de la langosta. Para esta tarea se van a utilizar distintos modelos de conectividad y de dinámica neuronal. Primero se muestran las firmas que presentan los modelos de neuronas aisladas. Después, se fijan los parámetros de los circuitos para generar un ritmo trifásico característico. En estos circuitos se analizan los cambios en la firma de cada neurona respecto a la que muestran cuando están aisladas. Finalmente, se comparan las características de la dinámica rápida con la del ritmo lento global del circuito.

### 3.1. Introducción

Los CPGs son circuitos neuronales con comportamiento en ráfagas que en la mayoría de las ocasiones generan una actividad oscilatoria lenta muy precisa (ver Capítulo 2). En el caso del CPG pilórico de los crustáceos, esta actividad es un ritmo trifásico estable y regular (ver Sección 2.9.2). A la vez que generan este ritmo lento característico, sus neuronas presentan una actividad rápida específica de cada célula (firma neuronal). Ésta también es muy precisa y robusta (ver Sección 2.10). Los factores que determinan las características de la actividad oscilatoria lenta se conocen de forma muy detallada, ya que han sido motivo de estudio durante muchos años [Selverston and Moulins, 1987, Harris-Warrick et al., 1992]. Sin embargo, en el momento de su descubrimiento, se desconoce cuál es el origen de las firmas neuronales.

Uno de los principales factores que regulariza la actividad de un CPG es su conectividad. Muchas veces ésta es la que hace que neuronas con una actividad no regular o incluso caótica cuando están aisladas [Aihara and Matsumoto, 1986, Hayashi and Ishizuka, 1992, Elson et al., 1998, Varona et al., 2001b] generen un ritmo lento regular cuando se conectan dentro del circuito. Muchas de estas conexiones suelen ser redundantes, lo que hace que la red se comporte correctamente en múltiples circunstancias. Junto a la arquitectura de las conexiones, otro de los factores con mayor influencia en el comportamiento de cualquier red neuronal es la dinámica individual de sus neuronas. Aquí vamos a estudiar la dependencia de las firmas neuronales con ambos factores.

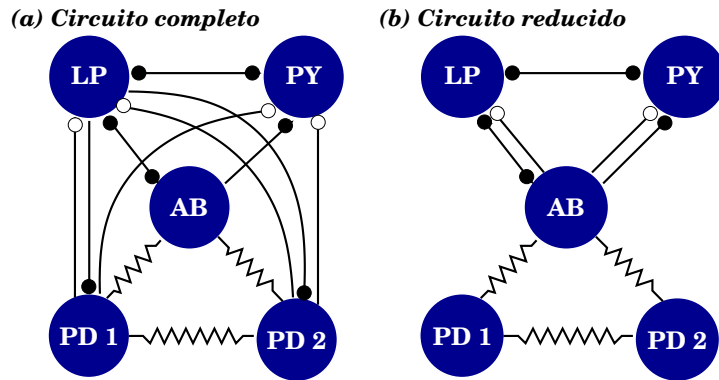


Figura 3.1: Circuitos utilizados para modelar el CPG pilórico. Ambos son “equivalentes”, pero su carga sináptica es diferente. Las resistencias representan conexiones eléctricas, los círculos blancos conexiones químicas lentas y los círculos negros conexiones químicas graduales rápidas, ambas inhibitorias. El *circuito completo* es más realista y presenta una mayor componente sináptica que el *reducido*.

Para definir la arquitectura de nuestros modelos de CPG pilórico utilizaremos la conectividad observada en la red biológica. Para determinar si, al igual que ocurre con la onda lenta, también son las conexiones entre sus neuronas las responsables de que la actividad *spiking* se regularice, vamos a desarrollar dos modelos de CPG pilórico con distintos patrones de conectividad (Sección 3.2.1). Por otra parte, para estudiar la dependencia con la dinámica individual de cada célula, todos los modelos de red se van a simular con tres modelos de neurona diferentes (Sección 3.2.2). Todos ellos tienen un comportamiento muy rico y variado, pudiendo generar una actividad con características muy similares a las registradas en el laboratorio en el CPG pilórico. Los parámetros de los modelos se van a ajustar de forma que todos ellos generen el ritmo trifásico característico del CPG, comprobando posteriormente si las firmas aparecen como una propiedad emergente de la red. Explorando estos parámetros podremos estudiar cómo afectan los cambios en las propiedades del circuito a la precisión temporal de los potenciales de acción de cada ráfaga.

Por último, para determinar la relación entre la dinámica lenta y la rápida, se van a comparar las características de los ritmos y de las firmas neuronales en todas las redes desarrolladas. Para ello hemos definido una medida de precisión de ritmos y otra de precisión de firmas. Con estas medidas estudiamos cómo afectan la conectividad y la dinámica individual de cada célula a la precisión de la actividad, tanto *bursting* como *spiking*, de las neuronas del modelo.

## 3.2. Métodos

### 3.2.1. Modelos de red del CPG pilórico

Como hemos detallado en la Sección 2.9.2, el CPG pilórico biológico está formado por 14 neuronas: una *AB* (*anterior buster*), dos *PDs* (*pyloric dilator*), una *LP* (*lateral pyloric*), una *IC* (*inferior cardiac*), una *VD* (*ventricular dilator*) y ocho *PY* (*pylorics*) (ver Figura 2.8). Una práctica habitual al construir un modelo de una red neuronal es hacer simplificaciones

que faciliten su análisis. En nuestro caso, de las 14 neuronas de la red biológica sólo vamos a incluir las más significativas para el estudio de las firmas. Los circuitos desarrollados sólo van a constar de cinco células: una  $AB$ , dos  $PDs$ , una  $LP$  y una  $PY$  (Figura 3.1):

- Para representar las ocho neuronas  $PY$  se usa una única célula porque todas ellas están acopladas eléctricamente.
- Se ha omitido la acción de las neuronas  $IC$  y  $VD$  porque no inervan los músculos del píloro y porque tienen una menor influencia en el ritmo (ver Figura 2.10).

Para estudiar el efecto de la conectividad en las firmas, hemos construido dos modelos con diferente carga sináptica (Figura 3.1). Los dos constan de las mismas neuronas, pero se diferencian en las conexiones que se establecen entre ellas. Ambos se dividen en dos subcircuitos: el *grupo marcapasos* y el *generador del ritmo*. El primero está formado por la neurona  $AB$  y las dos  $PDs$ . El resto de células del CPG siguen a las de este grupo para generar el ritmo. El segundo grupo es el encargado de producir el ritmo trifásico característico del CPG pilórico (Capítulo 2). Todas las neuronas del grupo marcapasos están interconectadas mediante conexiones eléctricas bidireccionales y simétricas, lo que hace que estén acopladas eléctricamente y su actividad se sincronice [Elson et al., 1998, Varona et al., 2001a]. Por ello, la subred  $AB-PD1-PD2$  forma parte del circuito generador del ritmo como una única neurona a la que llamaremos  $AB/PD$ . En la subred  $AB/PD-LP-PY$  sólo hay conectividad química inhibitoria, tanto lenta como rápida.

La diferencia entre las dos topologías de red de la Figura 3.1 es la forma en la que se conectan las dos subredes que la forman. El *circuito completo* es una red más realista en la que hay un mayor número de conexiones (Figura 3.1a). En este circuito (i) las neuronas  $PD$  son la componente presináptica de las conexiones químicas lentas entre el grupo marcapasos y las neuronas del generador del ritmo [Selverston and Moulins, 1987, Golowasch et al., 1999a] y (ii) la neurona  $LP$  está conectada a las dos  $PDs$  mediante conexiones químicas rápidas. Por su parte, el *circuito reducido* es una simplificación del anterior (Figura 3.1b). En este caso, el único punto de unión entre las dos subredes es la neurona  $AB$ , por la que fluye toda la información que intercambian las dos subredes. Esta simplificación se suele utilizar frecuentemente debido a la sincronización de las neuronas  $AB$  y  $PDs$  [Golowasch et al., 1999a, Huerta et al., 2001, Stiesberg et al., 2007].

Además de las simulaciones de los circuitos tal y como se representan en la Figura 3.1 (*circuitos intactos*), también se han realizado simulaciones de versiones *dañadas* en las que se eliminan las conexiones químicas lentas. Estas sinapsis son conexiones redundantes. En resumen, se va a simular el comportamiento de cuatro topologías de red. En los modelos *reducidos* y *dañados* hay una menor influencia sináptica en la actividad del circuito que en los *completos* y los *intactos*.

Para validar que los modelos se comportan correctamente, hay que comprobar que las neuronas del grupo marcapasos disparan de forma sincronizada y que las de la red  $AB/PD-LP-PY$  generan un ritmo trifásico válido: primero dispara la neurona  $AB$  (que utilizaremos como representante del grupo marcapasos), después la  $LP$  y por último la  $PY$ , volviéndose a repetir el ciclo. Una vez se reproduzca este comportamiento podremos comprobar si las neuronas de los modelos presentan una firma neuronal característica.

### 3.2.2. Modelos de neurona individual

Para modelar el comportamiento de las neuronas del CPG pilórico de forma realista hemos utilizado tres modelos neuronales que presentan un comportamiento *spiking-bursting* similar al de las neuronas del circuito real (todos se describen en detalle en el Apéndice A):

- El modelo unicompartmental de ocho conductancias de Komendantov-Kononenko (KK) [Komendantov and Kononenko, 1996].
- Una modificación cuatridimensional del modelo dinámico simplificado de Hindmarsh-Rose (HR) [Hindmarsh and Rose, 1984, Pinto et al., 2000].
- Y el modelo bicompartimental de cinco conductancias de Huerta et al. [Huerta et al., 2000].

El uso de tres modelos diferentes tiene una doble finalidad. Por un lado, comprobar la generalidad de los resultados obtenidos. Por otro, determinar la dependencia de las firmas de la dinámica individual de cada neurona. Los modelos de Komendantov-Kononenko y de Hindmarsh-Rose pueden generar una actividad muy similar a la de las neuronas del CPG pilórico cuando están aisladas [Elson et al., 1998, Pinto et al., 2000, Varona et al., 2001b]. Ambos tienen una dinámica individual muy rica con bifurcaciones realistas. Esto les permite mostrar una gran variedad de comportamientos (Figura 3.2). El modelo de Huerta et al. también puede generar este tipo de actividad. Sin embargo, aquí lo utilizamos porque cuando sus parámetros se ajustan para generar una actividad regular (Figura 3.2f) presenta dos características interesantes para nuestro estudio: la *precisión* y la *regularidad*. Las ráfagas que genera son muy precisas y la dispersión de los potenciales de acción dentro de ellas es muy pequeña. Estos dos factores se traducen en que el instante en el que se van a producir tanto las ráfagas como los potenciales de acción es muy predecible. Si se compara la firma de neuronas aisladas de los tres modelos con un comportamiento *bursting* regular (Figura 3.2a, 3.2b y 3.2f), a simple vista se puede ver que la dispersión de la de Huerta et al. es mucho menor. La mayoría de los puntos que definen su firma en los mapas de retorno se superponen. El uso de este modelo con este tipo de comportamiento va a permitir estudiar si neuronas que de forma individual tienen un comportamiento muy similar y preciso son capaces de generar una firma identificativa diferente cuando se unen para formar un CPG.

Los tres modelos presentan diversos tipos de comportamiento en función de los valores de sus parámetros (ver Apéndice A). En nuestras simulaciones sólo utilizamos alguno de ellos (ver Sección 3.2.3). En la Figura 3.2 se muestra un fragmento de serie temporal y la firma neuronal de una neurona aislada con cada uno de los comportamientos utilizados en las simulaciones realizadas. Los parámetros para conseguir este tipo de actividad se muestran en el Apéndice A. Las firmas se representan como mapas de retorno de ISIs. En el caso de neuronas con comportamiento *bursting*, la región más significativa de los mapas de retorno es la más próxima al origen de los ejes, ya que en ella se recogen los ISIs de una misma ráfaga. Estas regiones se resaltan en los cuadros grises de la Figura 3.2.



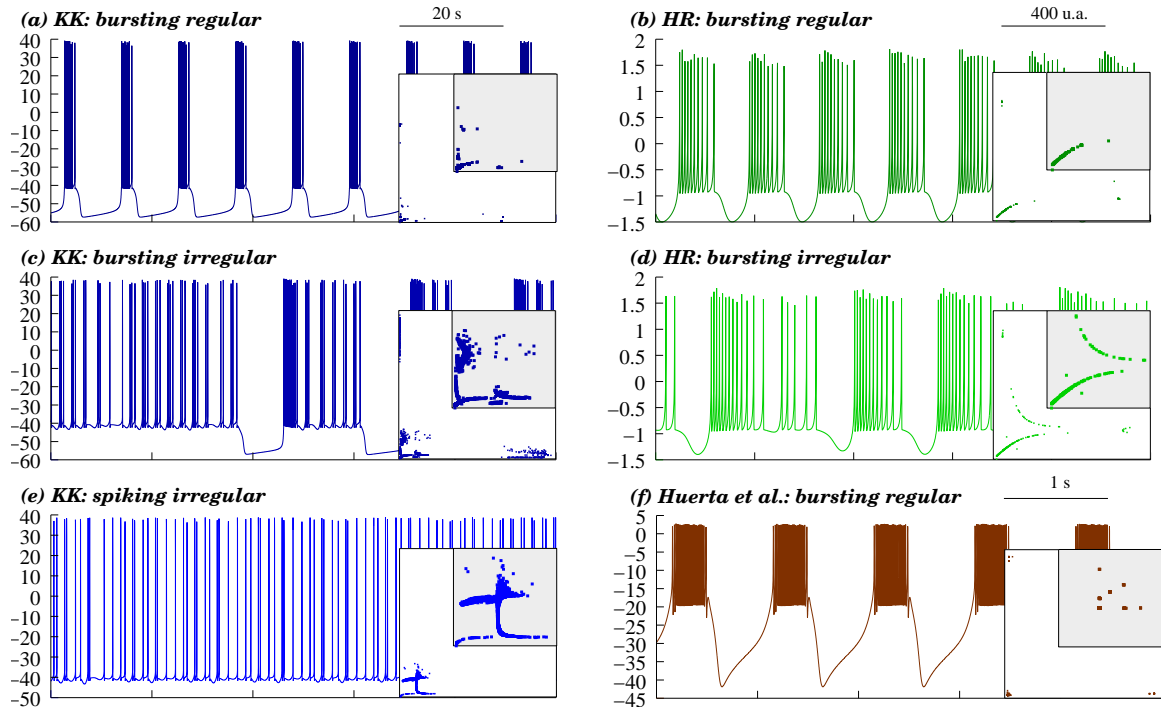


Figura 3.2: Actividad y firma neuronal de células KK (series azules), HR (series verdes) y Huerta et al. (serie marrón) aisladas con los tipos de comportamiento usados en nuestro estudio. Los parámetros para obtener estos datos se muestran en el Apéndice A. Las unidades son  $s$  y  $mV$  para KK y Huerta et al. y son adimensionales ( $u.a.$ , unidades arbitrarias) para HR. Las firmas se representan como mapas de retorno de ISIs. El tamaño de los ejes en estos mapas de retorno es  $14 s$  para KK,  $180 u.a.$  para HR y  $700 ms$  para Huerta et al. El cuadro interior muestra un *zoom* de la región más cercana al origen de los ejes (los ISIs intraburst). En estos cuadros, el tamaño de los ejes es  $4 s$ ,  $80 u.a.$  y  $33 ms$  para KK, HR y Huerta et al. respectivamente.

### 3.2.3. Comportamiento de las neuronas individuales

Los fisiólogos han comprobado que la neurona  $AB$  tiene un comportamiento regular incluso cuando está aislada [Selverston and Moulins, 1987, Elson et al., 1999]. Por el contrario, las observaciones experimentales muestran que las demás neuronas del CPG pilórico son irregulares cuando se destruye la conectividad. Su comportamiento lo regulariza la actividad conjunta de la red para producir el ritmo. Para que nuestros modelos sean realistas, las neuronas que los forman también deben cumplir estas propiedades cuando están aisladas. De ahí que en las simulaciones con neuronas KK y HR, los parámetros del modelo se ajusten de forma que todas las células, menos la  $AB$ , aisladamente tengan un comportamiento *no regular*. Con el modelo KK, utilizamos un comportamiento *spiking* irregular para la neurona  $PY$  y una de las  $PDs$  y uno *bursting* irregular para la otra  $PD$  y la  $LP$  (Figuras 3.2e y 3.2c). Por su parte, con el modelo HR siempre usamos un comportamiento *bursting* irregular (Figura 3.2d). Se han elegido estos comportamientos para propiciar el análisis del efecto de la diversidad celular (modelo KK) y de la topología (modelo HR).

Estas restricciones no se tienen en cuenta con el modelo de Huerta et al. porque, como se ha comentado anteriormente, el objetivo principal de utilizar este modelo es determinar cómo afecta la conectividad de la red a la firma de neuronas que aisladamente presentan el

mismo comportamiento individual. Por ello, en este caso, todas las neuronas van a tener un comportamiento *bursting* regular (Figura 3.2f).

### 3.2.4. Modelos de sinapsis

En el CPG pilórico existen diferentes tipos de conexión entre neuronas, por lo que en nuestros modelos hemos utilizado distintos modelos de sinapsis para determinar la corriente sináptica total que recibe una célula en un instante dado ( $I_{sin}$ ). En los dos circuitos de la Figura 3.1 existen conexiones eléctricas y conexiones químicas lentas y rápidas. La corriente sináptica tendrá una componente debida a cada uno de estos tres tipos de conexión. Los modelos utilizados para describir el comportamiento de cada tipo de sinapsis son las conexiones eléctricas y los modelos propuestos por Golowasch et al. [Golowasch et al., 1999a] para las químicas rápidas y lentas que, respectivamente, se describen en las Secciones B.1, B.2.1 y B.2.2 del Apéndice B.

En el Apéndice B también se muestran los valores de todos los parámetros de las sinapsis en las simulaciones realizadas. Para obtener estos valores se ha partido de la arquitectura de red completa, ajustando sus parámetros para lograr que el circuito genere un ritmo trifásico correcto. Una vez conseguido que los circuitos completos se comporten correctamente, se han utilizado sus parámetros como base para ajustar los de los circuitos reducidos equivalentes y se ha comprobado que éstos también generan un ritmo correcto. De ahí que para el mismo modelo de neurona, todos los parámetros comunes en los circuitos completos y reducidos sean iguales. Actuando de esta forma se garantiza que en todos los casos equivalentes la influencia de la componente sináptica sea la misma. Del mismo modo, los parámetros comunes en los modelos intactos y dañados también son iguales. En este caso lo único que se ha modificado es hacer cero la conductancia de las sinapsis químicas lentas para bloquearlas y comprobar que el circuito genera un ritmo trifásico correcto.

### 3.2.5. Medidas de precisión

Las señales generadas por las neuronas del CPG pilórico son muy precisas tanto en su dinámica lenta (ritmos) como en su dinámica rápida (firmas neuronales). Para evaluar si en nuestros modelos ocurre lo mismo, hemos definido dos *medidas de precisión*: una de firmas (Sección 3.2.5.1) y otra de ritmos (Sección 3.2.5.2). Los valores de estas medidas permiten cuantificar la precisión de las señales generadas, compararla en diferentes simulaciones y estudiar si ambas están correlacionadas.

#### 3.2.5.1. Medida de precisión de firmas

Las firmas neuronales se basan en la precisión de los potenciales de acción dentro de cada ráfaga. Los mapas de retorno de ISIs permiten representarlas gráficamente, siendo una herramienta de gran utilidad para, entre otras cosas, realizar comparaciones visuales entre dos firmas. Sin embargo, este tipo de representación no refleja con claridad la precisión de la onda rápida. Para cuantificar cómo es de preciso el mapa de retorno de ISIs de una señal

vamos a definir una *medida de precisión de firmas* ( $P$ ) basada en la dispersión de los ISIs dentro de las ráfagas generadas por una neurona. Esta medida va a permitir comparar la precisión de las ráfagas de dos células y, consecuentemente, la firma de cada una de ellas.

La medida de precisión de firmas es una magnitud que cuantifica el error de los ISIs dentro de las ráfagas de una señal, estando normalizada por el tamaño medio de éstas. Matemáticamente:

$$P = \left( \sum_j^N \frac{\sigma(ISI_j)}{I\bar{S}I_j} \right) / T \quad (3.1)$$

siendo  $N$  el número máximo de ISIs en una ráfaga,  $T$  el tamaño medio de éstas y  $\sigma(ISI_j)$  viene dado por:

$$\sigma(ISI_j) = I\bar{S}I_j^2 - (I\bar{S}I_j)^2$$

$$I\bar{S}I_j^2 = \frac{\sum_i^{burst} (ISI_{i,j})^2}{\#bursts} \quad y \quad I\bar{S}I_j = \frac{\sum_i^{burst} ISI_{i,j}}{\#bursts}$$

donde  $ISI_{i,j}$  denota el  $j$ -ésimo ISI de la ráfaga  $i$ -ésima de la serie temporal.

Cuanto menor sea el valor de  $P$ , menor será la dispersión de los ISIs, es decir, que la precisión de la firma neuronal de la célula será mayor. En el caso extremo, un valor de  $P$  igual a cero significa que todos los potenciales de acción se producen en el mismo instante de tiempo en todas las ráfagas analizadas.

### 3.2.5.2. Medida de precisión de ritmos

Existen evidencias experimentales que muestran que en las redes neuronales biológicas el procesamiento de información está dirigido por la ocurrencia de ciertos eventos discretos como la generación de un potencial de acción [Rieke et al., 1997] o de una ráfaga de potenciales de acción [Selverston and Moulins, 1987, Harris-Warrick et al., 1992]. A la hora de calcular medidas relacionadas con el flujo de información neuronal, esto hace que tenga sentido no tratar la evolución temporal del potencial de membrana de forma continua, sino hacerlo de forma discreta en ventanas de tiempo de tamaño  $\Delta t$  [Strong et al., 1998, Eguia et al., 2000, Rodríguez et al., 2001, Stiesberg et al., 2007]. Aquí vamos a utilizar esta estrategia para calcular una medida de precisión de ritmos. El primer paso es mapear el potencial de membrana a una secuencia de “bits” ( $\{e_t, t = 1 \dots N\}$  donde  $e_t$  puede ser 0 ó 1) que permita el tratamiento discreto de la señal. Un 1 significa que se ha producido un evento en la ventana correspondiente y un 0 que no lo ha hecho.

La frecuencia del movimiento de los músculos del estómago y del píloro en el sistema estomatogástrico está asociada a la frecuencia de las ráfagas de las motoneuronas que los controlan [Selverston and Moulins, 1987, Harris-Warrick et al., 1992]. Por ello, vamos a considerar que el principal evento de información en la dinámica lenta del CPG pilórico es la generación de una ráfaga. Para determinar las ventanas en las que se producen los eventos en las simulaciones, vamos a buscar las regiones en las que se produce una hiperpolarización. La Figura 3.3 ilustra cómo convertir una serie temporal continua con el potencial de membrana de una neurona a una serie discreta de ceros y unos.

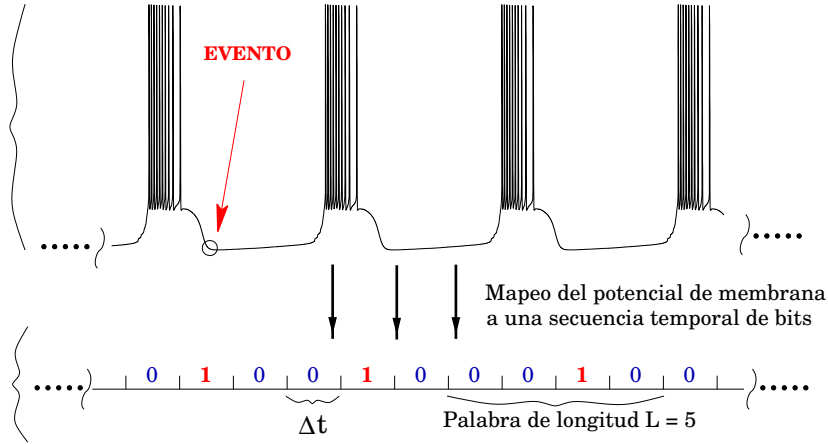


Figura 3.3: Mecanismo utilizado para convertir una serie temporal con el potencial de membrana de una neurona a una secuencia temporal binaria. *Panel superior*: Potencial de membrana que se quiere discretizar. *Panel inferior*: Secuencia de “bits” a la que se traduce. Este mapeo permite el tratamiento discreto de la señal neuronal para calcular la información mutua. Las series temporales se dividen en ventanas de tamaño  $\Delta t$  que se agrupan en palabras de tamaño  $L$ . A cada ventana se le asigna un valor 0 ó 1 en función de si en ellas se produce o no el final una ráfaga.

Las características del ritmo generado por un CPG vienen dadas por la relación de fase entre las ráfagas de las neuronas que intervienen en él. Para caracterizar esta relación cuantitativamente y poder comparar los distintos ritmos generados por nuestros modelos, vamos a asumir que toda la información que fluye por la red está contenida en la evolución temporal del potencial de membrana de sus células. Con esta idea en mente, hemos definido una *medida de precisión de ritmos* ( $D$ ) basada en el *intercambio de información* según el concepto de *información mutua* de Shannon [Shannon, 1948]. La *teoría de la información* es un marco matemático que permite estudiar la capacidad de codificar y enviar información de un sistema que avanza entre diferentes estados. En nuestro caso, la información mutua va a cuantificar cómo se correlaciona la actividad de las tres neuronas que intervienen en un ritmo trifásico. Si la actividad de una neurona emisora ( $E$ ) y la de una receptora de información ( $R$ ) vienen dadas por los conjuntos  $E = e_i$  y  $R = r_i$ , el intercambio de información o información mutua entre sus actividades [Cover and Thomas, 1991, Rieke et al., 1997] se calcula mediante la ecuación:

$$MI_{RE} = H(R) - H(R|E) = \sum_{r_i, e_i} P(r_i, e_i) \cdot \log_2 \frac{P(r_i, e_i)}{P(r_i) \cdot P(e_i)} \geq 0 \quad (3.2)$$

donde  $P(r_i, e_i)$ ,  $P(r_i)$  y  $P(e_i)$  son, respectivamente, la probabilidad de que  $r_i$  y  $e_i$  se den simultáneamente, la probabilidad de  $r_i$  y la probabilidad de  $e_i$ ;  $H(R)$  es la entropía de la actividad de la neurona  $R$ ; y  $H(R|E)$  es la entropía condicionada de la actividad de  $R$  dada la actividad de  $E$ . La entropía de la actividad de una neurona es una medida que cuantifica la variabilidad del comportamiento de la célula. En nuestro caso,  $H(R)$  y  $H(R|E)$  vienen dadas por:

$$H(R) = - \sum_{r_i} P(r_i) \cdot \log_2 P(r_i) \quad (3.3)$$

$$H(R|E) = - \sum_{e_i} P(e_i) \cdot \sum_{r_i} P(r_i, e_i) \cdot \log_2 P(r_i, e_i) \quad (3.4)$$

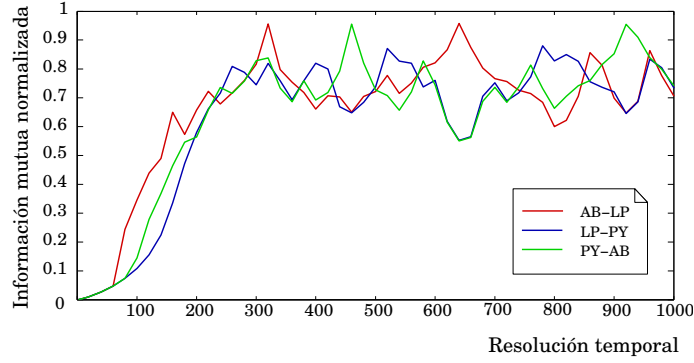


Figura 3.4: Eficiencia de la transmisión de información entre las neuronas  $AB - LP$ ,  $LP - PY$  y  $PY - AB$ . La figura muestra la evolución de  $E_{RS}$  en función del tamaño de la ventana de tiempo  $\Delta t$ , fijando el tamaño de palabra a su valor óptimo  $L = 10$  [Rodríguez et al., 2001]. Cuando  $\Delta t$  es pequeño,  $EF_{RE}$  está próximo a cero porque no hay eventos de información en la receptora consecuencia del envío de información desde la emisora. Conforme aumenta  $\Delta t$ , se detectan eventos correlacionados, existiendo valores para los que la sincronización es casi perfecta ( $EF_{RE} \approx 1$ ).

En vista de la Ecuación 3.2, el valor máximo de la información mutua se obtiene cuando  $H(R)$  es máxima y  $H(R|E)$  es cero. Cuando  $H(R|E)$  es cero, la actividad de la neurona receptora está completamente correlacionada con la de la emisora, por lo que el intercambio de información entre ellas es máximo. Si, por el contrario, la neurona receptora y la emisora son completamente independientes, el intercambio de información es cero.

Los eventos de información que se producen en una neurona receptora pueden estar desplazados en el tiempo en relación al envío de información desde la emisora. Para detectar este efecto, las series discretas de  $N$  bits con la actividad de una neurona se dividen en  $N - L + 1$  secuencias de  $L$  bits consecutivos a las que denominaremos *palabras de actividad* ( $w_t^L = \{bit_t, bit_{t+1}, \dots, bit_{t+L}\}$ , ver panel inferior de la Figura 3.3). Formando los conjuntos  $W_E^L$  y  $W_R^L$  con, respectivamente, todas las palabras de actividad de tamaño  $L$  de la emisora y la receptora, podemos calcular las probabilidades necesarias para aplicar la Ecuación 3.2 ( $P(w_{r_i}^L)$ ,  $P(w_{e_i}^L)$  y  $P(w_{r_i}^L, w_{e_i}^L)$ ). Para poder comparar cuantitativamente la eficiencia de la transmisión entre pares de neuronas, el valor obtenido para el intercambio de información entre dos neuronas se debe normalizar mediante la expresión:

$$EF_{RE} = \frac{MI_{RE}}{H(E)} \quad (3.5)$$

La cantidad  $EF_{RE}$  mide la eficiencia de la transmisión de información desde una neurona emisora a una receptora. Su valor está normalizado y siempre está en el rango  $0 \leq EF_{RE} \leq 1$ , ya que  $H(E)$  es la máxima cantidad de información que se puede transmitir. Cuando  $EF_{RE}$  vale cero significa que toda la información enviada se pierde en el canal, mientras que si vale uno habrá una sincronización perfecta entre las dos neuronas. La Figura 3.4 muestra la evolución de esta medida en función del tamaño de ventana para uno de los ritmos trifásicos generados con neuronas KK.

Hasta este punto hemos visto cómo calcular de forma discreta el intercambio de información entre un par de neuronas en función de las series temporales con su actividad. Sin embargo, en el caso de un ritmo trifásico se requiere comparar la actividad de tres pares de neuronas simultáneamente. Esto hace que las medidas de información definidas hasta el

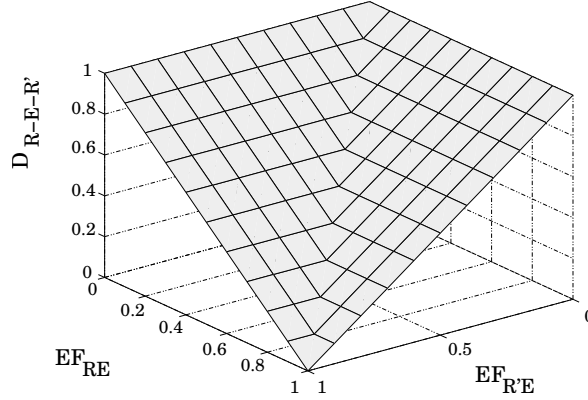


Figura 3.5: Representación gráfica de la evolución de  $D_{R-E-R'}$  en función de los valores de  $EF_{RE}$  y  $EF_{R'E}$ . Cuando la actividad de los dos pares de neuronas está completamente sincronizada, consecuentemente lo está el de las tres neuronas. En este caso el valor de la distancia es 0. Por el contrario, si entre ellas no hay ninguna relación la distancia vale 1.

momento no sean suficientes. Para este caso tenemos que definir un nuevo valor de información normalizado que mida la “distancia” entre la actividad de las tres neuronas. Para ello, dos de las tres células se van a considerar receptoras de información ( $R$  y  $R'$ ), mientras que la tercera será la emisora ( $E$ ). Esto se hace así debido a que el intercambio de información entre  $R$  y  $R'$  viene dado por el de  $R$  y  $E$  y el de  $R'$  y  $E$ . La distancia se basará en la eficiencia de la transmisión entre dos neuronas (Ecuación 3.5), de forma que:

- Cuando haya una sincronización perfecta entre las tres neuronas ( $EF_{RE} = EF_{R'E} = 1$ ), la distancia debe valer cero.
- Si no hay ninguna correlación entre su actividad ( $EF_{RE} = EF_{R'E} = 0$ ), entonces, la distancia debe ser máxima y valer uno.
- Y, finalmente, se debe penalizar los casos en los que  $EF_{RE}$  sea distinto de  $EF_{R'E}$  aunque el valor de alguno de ellos esté próximo a uno.

La distancia  $D_{R-E-R'}$  definida como:

$$D_{R-E-R'} = \frac{1}{2} \sum_{\Delta t} (|EF_{RE} - EF_{R'E}| + (1 - EF_{RE}) + (1 - EF_{R'E})) \quad (3.6)$$

y normalizada al número de diferentes tamaños de ventana utilizados en el análisis, va a satisfacer estas restricciones. La Figura 3.5 muestra la distribución de esta distancia en función de los valores de la transferencia de información entre las actividades de las neuronas que se están comparando.

En las topologías de red que vamos a utilizar en nuestras simulaciones (Figura 3.1) hay tres neuronas que intervienen en el ritmo trifásico, la  $LP$ , la  $PY$  y la  $AB$  como representante del grupo marcapasos. Siguiendo la Ecuación 3.6, para calcular la precisión del ritmo generado, hay tres *distancias parciales* entre pares de conexiones según cada una de estas neuronas actúe como emisora de información ( $D_{AB-LP-PY}$ ,  $D_{LP-PY-AB}$  y  $D_{PY-AB-LP}$ ).

Como medida global de la precisión del ritmo trifásico generado por el CPG se puede definir la distancia  $D$  como la media de estas distancias parciales:

$$D = \frac{1}{3}(D_{AB-LP-PY} + D_{LP-PY-AB} + D_{PY-AB-LP}) \quad (3.7)$$

Si  $D = 1$  todas las neuronas del circuito serán independientes. Si, por el contrario,  $D = 0$  la actividad de todas ellas estará perfectamente sincronizada.

En resumen, la distancia  $D$  (Ecuación 3.7) va a permitir medir la precisión de los ritmos trifásicos generados, ya que correlaciona la actividad *bursting* de las tres neuronas (palabras de actividad discretas) desplazada  $n$  ventanas de tiempo (información entre palabras). Cuanto menor sea el valor de  $D$ , mayor será la precisión del ritmo generado por la red. Además, al estar normalizada, esta medida va a permitir comparar distintos ritmos.

### 3.3. Resultados

#### 3.3.1. Generación del ritmo trifásico

Como se ha comentado anteriormente, el primer objetivo de nuestros modelos es reproducir la actividad principal del CPG pilórico. Para conseguirlo, una vez que se han fijado la arquitectura de la red (Secciones 3.2.1 y 3.2.4) y la dinámica individual de sus neuronas (Secciones 3.2.2 y 3.2.3), hemos realizado una búsqueda en el espacio paramétrico de los modelos de sinapsis para encontrar los valores que hacen que se genere un ritmo trifásico capaz de controlar satisfactoriamente los músculos del píloro. Esto sucede con múltiples configuraciones. Para realizar nuestro estudio hemos elegido una de ellas, de forma que siempre se utilizan los parámetros que se muestran en el Apéndice B.

En todas las simulaciones realizadas, los circuitos de la Figura 3.1 se comportan de forma regular aunque sus neuronas no tengan este tipo de comportamiento cuando están aisladas (ver Sección 3.2.3). En este contexto esto quiere decir que en promedio el tamaño de las ráfagas generadas por cada célula del modelo es constante. Pero no sólo se regulariza la actividad de las neuronas individuales. Al establecer las conexiones entre ellas, los modelos también reproducen el comportamiento colectivo de la red biológica, comenzando a producir un ritmo trifásico estable con la misma relación de fase que la dada en los ritmos biológicos (series temporales de la Figura 3.6). Este resultado se produce con independencia de la topología de la red y del modelo de neurona.

Una vez que se ha comprobado que los modelos de CPG se comportan correctamente y de forma coherente con el CPG biológico, el siguiente paso es analizar en detalle las características de la dinámica lenta (Sección 3.3.2) y de la dinámica rápida (Sección 3.3.3) de las señales que generan.

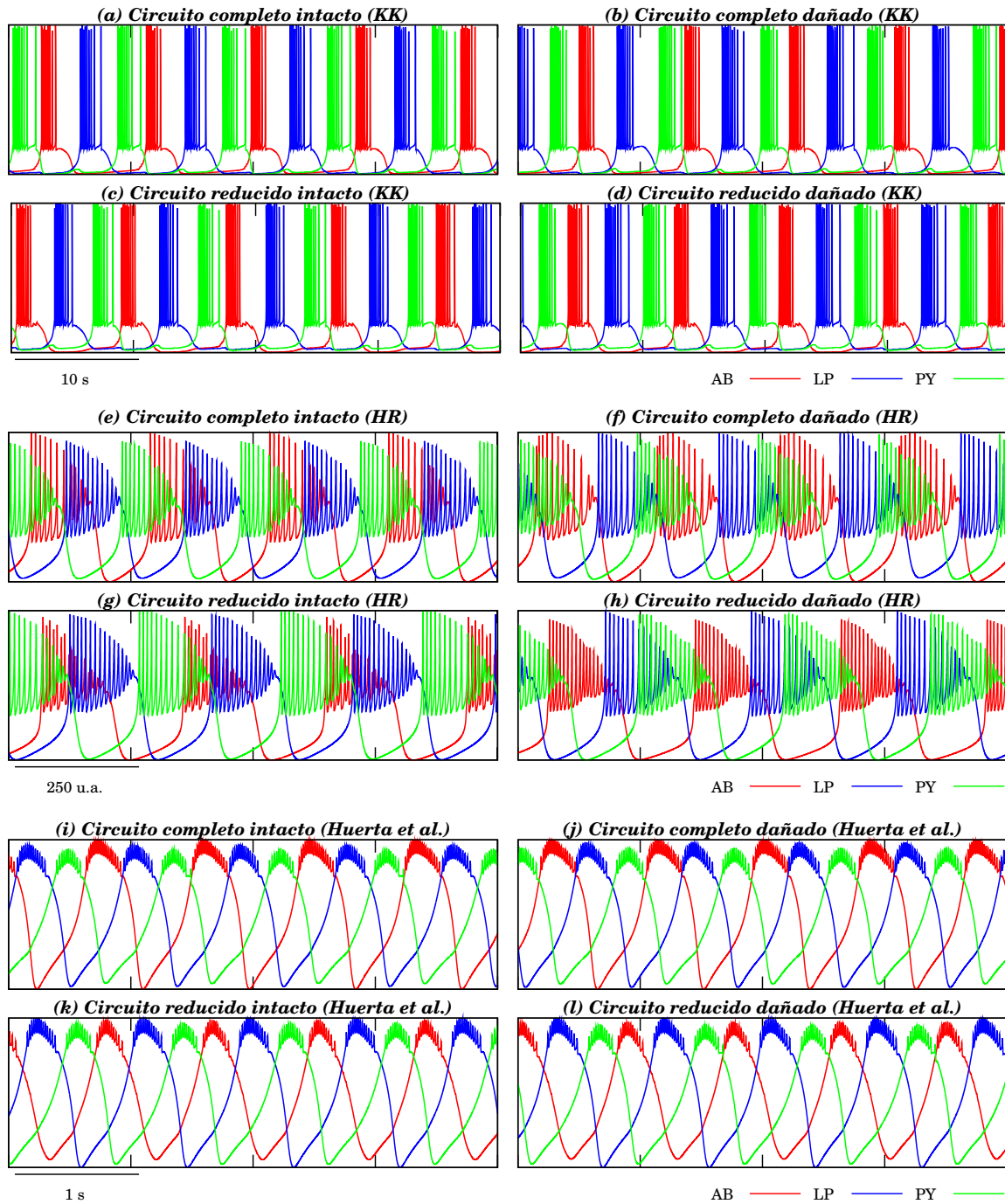


Figura 3.6: Series temporales con la evolución del potencial de membrana de las neuronas en las redes de la Figura 3.1 con los tres modelos de neurona utilizados en nuestro estudio. Las unidades son  $s$  y  $mV$  para KK y Huerta et al. y  $u.a.$  para HR. No se muestra el comportamiento de las neuronas  $PD$  porque siempre disparan a la vez que la  $AB$  que se ha tomado como representante del grupo marcapasos. Todos los ritmos generados son ritmos trifásicos válidos.

### 3.3.2. Características de la dinámica lenta

Los modelos de CPG desarrollados siempre generan un patrón rítmico muy preciso. En los casos en los que se utiliza el mismo modelo de neurona individual, la frecuencia



Modelo - Circuito		Neurona				
		AB	PD1	PD	LP	PY
KK	reducido intacto	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
	reducido dañado	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
	completo intacto	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
	completo dañado	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
HR	reducido intacto	$3.9 \cdot 10^{-3}$	$3.9 \cdot 10^{-3}$	$3.9 \cdot 10^{-3}$	$3.9 \cdot 10^{-3}$	$3.9 \cdot 10^{-3}$
	reducido dañado	$3.8 \cdot 10^{-3}$	$3.8 \cdot 10^{-3}$	$3.8 \cdot 10^{-3}$	$3.8 \cdot 10^{-3}$	$3.8 \cdot 10^{-3}$
	completo intacto	$4.0 \cdot 10^{-3}$	$4.0 \cdot 10^{-3}$	$4.0 \cdot 10^{-3}$	$4.0 \cdot 10^{-3}$	$4.0 \cdot 10^{-3}$
	completo dañado	$4.0 \cdot 10^{-3}$	$4.0 \cdot 10^{-3}$	$4.0 \cdot 10^{-3}$	$4.0 \cdot 10^{-3}$	$4.0 \cdot 10^{-3}$
Huerta et al.	reducido intacto	1.15	1.15	1.15	1.15	1.15
	reducido dañado	1.15	1.15	1.15	1.15	1.15
	completo intacto	1.15	1.15	1.15	1.15	1.15
	completo dañado	1.15	1.15	1.15	1.15	1.15

Tabla 3.1: Frecuencia media de la onda lenta de las señales generadas por las neuronas de los circuitos de la Figura 3.1 en las simulaciones presentadas. Las unidades son  $Hz$  para KK y Huerta et al. y  $u.a.$  para HR. Para el mismo modelo de neurona, la frecuencia del ritmo es la misma o la diferencia es tan pequeña que puede considerarse la misma. El error en KK, HR y Huerta et al. es del orden de  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  y  $10^{-8}$  respectivamente. Esto denota la *precisión* de la onda lenta. Para calcular esta medida y las siguientes se han analizado series temporales con 1151 ráfagas para neuronas KK, 1213 para HR y 1150 para Huerta et al.

media de la onda lenta, medida utilizando el intervalo de tiempo entre el primer potencial de acción de ráfagas consecutivas, es la misma (Tabla 3.1). Sin embargo, a simple vista se puede comprobar que la fase de los ritmos generados con neuronas HR varía de unas series temporales a otras (paneles centrales de la Figura 3.6). Esto indica que, al menos en este caso, las características del ritmo generado por el circuito son diferentes. Para comprobar si esto también ocurre con los otros dos modelos de neurona individual y poder comparar cuantitativamente las características de los ritmos generados en cada simulación, hemos calculado la medida de precisión de ritmos descrita en la Sección 3.2.5.2 (Ecuación 3.7). Para ello hemos utilizado el intercambio de información entre los pares de neuronas  $AB - LP$ ,  $LP - PY$  y  $PY - AB$ . Omitimos las dos neuronas  $PD$  debido a su sincronización con la  $AB$ . La Tabla 3.2 muestra el valor de la medida de precisión para palabras de tamaño dos, seis y diez. Estos datos corroboran que en las simulaciones realizadas con el mismo modelo de neurona, aún manteniendo la relación trifásica y teniendo la misma frecuencia de onda lenta, las características de los ritmos (precisión y fase de disparo) varían ligeramente.

Atendiendo al modelo de neurona, como era de esperar, los ritmos más precisos los generan las neuronas de Huerta et al. Con este modelo neuronal la actividad de las tres neuronas presenta un alto grado de sincronización. Estas simulaciones no se van a analizar en detalle, ya que el interés de este modelo radica en las características de su dinámica rápida y no en las de la lenta. Por su parte, la precisión de los ritmos generados con neuronas KK y HR es muy similar a pesar de las claras diferencias existentes entre la forma de disparar de cada modelo. En promedio y para el valor óptimo del tamaño de palabra ( $L = 10$  [Rodríguez et al., 2001]), los circuitos con neuronas HR son menos precisos que los circuitos equivalentes con neuronas KK. Esto se debe a que las ráfagas de las primeras solapan en cada ciclo.

Modelo - Tam. palabra		Circuito			
		red. intacto	red. dañado	com. intacto	com. dañado
KK	$L = 2$	0.98	0.98	0.95	0.98
	$L = 6$	0.78	0.83	0.65	0.79
	$L = 10$	0.46	0.47	0.43	0.45
HR	$L = 2$	0.76	0.78	0.74	0.76
	$L = 6$	0.53	0.55	0.50	0.53
	$L = 10$	0.47	0.50	0.46	0.49
Huerta et al.	$L = 2$	0.77	0.79	0.77	0.77
	$L = 6$	0.44	0.49	0.44	0.45
	$L = 10$	0.33	0.36	0.29	0.33

Tabla 3.2: Valor de la medida de precisión de ritmos (Ecuación 3.7) con distintos tamaños de palabra (2, 6 y 10) en las simulaciones realizadas. Los ritmos generados tienen mayor precisión conforme aumenta la carga sináptica del circuito.

Los casos más interesantes son los que se producen al cambiar el patrón de conectividad. En todas las simulaciones analizadas hemos encontrado que el valor de la entropía normalizada y, por lo tanto, el de la distancia  $D$  dependen en gran medida de los valores de las conductancias sinápticas. Las topologías reducidas siempre generan ritmos menos precisos que los circuitos completos equivalentes. De forma análoga, los ritmos generados por los circuitos dañados son menos precisos que los de los circuitos intactos. Estos resultados ponen de manifiesto que la precisión entre la actividad de las tres neuronas que intervienen en el ritmo es mayor conforme aumenta la carga sináptica, por lo que podemos afirmar que el ritmo trifásico generado por los circuitos menos redundantes es “peor” (circuitos intactos vs. dañados y completos vs. reducidos). En todos los casos, los cambios en la precisión del ritmo y, consecuentemente, en la fase de la onda lenta son suficientes para considerar que todos los ritmos trifásicos generados son diferentes.

Recapitulando, podemos concluir que nuestros modelos reproducen el comportamiento lento de la red biológica. Aunque siempre generan un ritmo trifásico coherente y muy preciso, se producen pequeñas variaciones en las características de la onda lenta (fase entre las ráfagas de sus neuronas y/o precisión del ritmo generado) en función de los parámetros de la simulación. De la misma forma que ocurre en los CPGs reales [Flamm and Harris-Warrick, 1986, Johnson and Harris-Warrick, 1997, Selverston et al., 1998, Kloppenburg et al., 1999, Peck et al., 2001], las características de los ritmos dependen en gran medida de la topología de la red y de las conexiones entre sus neuronas. Este hecho pone de manifiesto la naturaleza multifuncional del circuito, es decir, su capacidad para generar distintos ritmos.

### 3.3.3. Características de la dinámica rápida

Después de comprobar que nuestros modelos son capaces de generar una actividad lenta con las mismas características que la del circuito biológico, podemos pasar a estudiar la firma individual de sus neuronas. En la Figura 3.7 se muestran estas firmas como mapas de retorno de ISIs en las simulaciones realizadas con los parámetros que se indican en el Apéndice B. Estamos interesados en analizar la distribución de los potenciales de acción dentro de una misma ráfaga y no los ISIs entre dos ráfagas consecutivas. Por este motivo, en

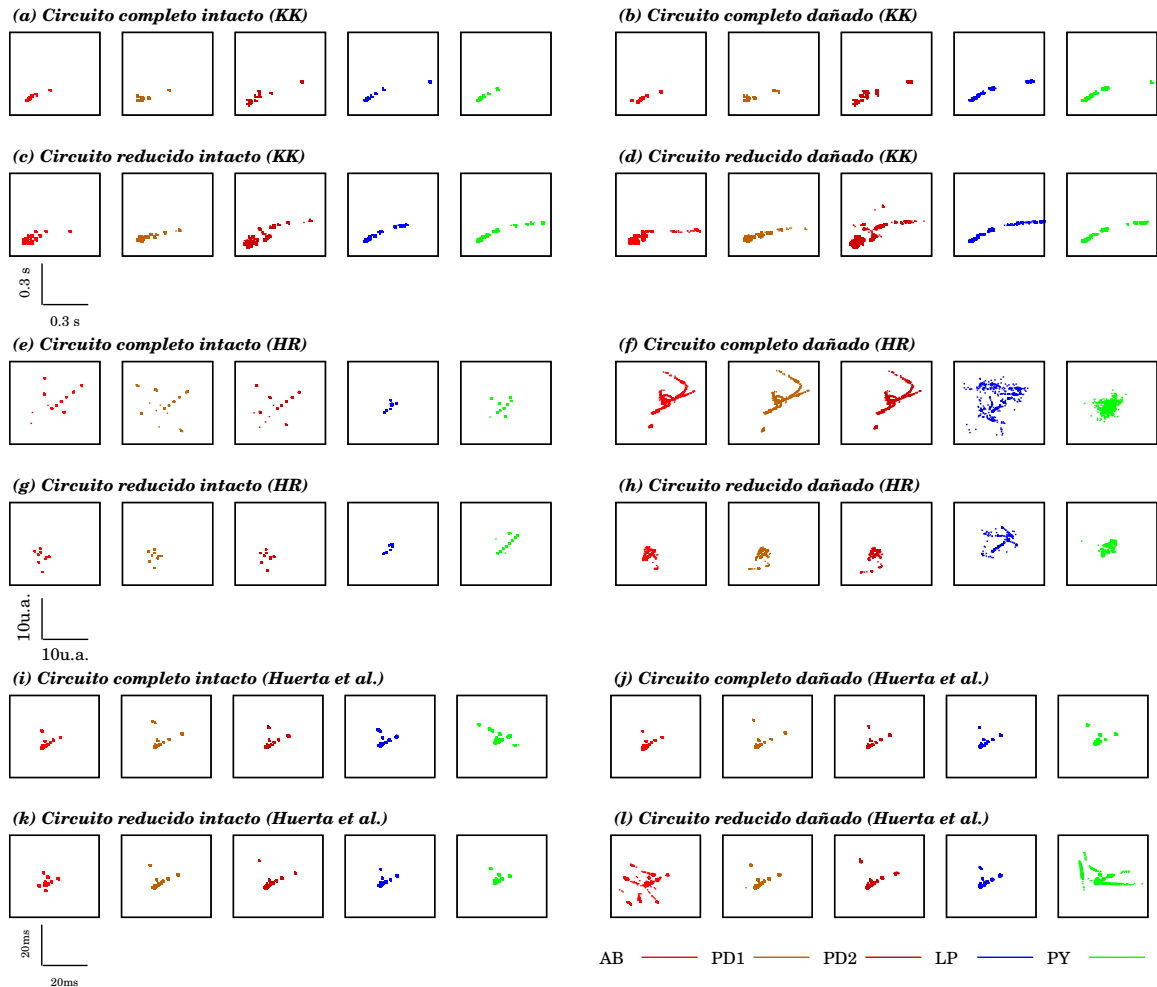


Figura 3.7: Firma de las neuronas de nuestros modelos de CPG pilórico en las distintas simulaciones realizadas. Las unidades son  $s$  para KK,  $u.a.$  para HR y  $ms$  para Huerta et al.. En los mapas de retorno sólo se muestran los ISIs de *spikes* pertenecientes a una misma ráfaga, ya que no estamos interesados en el intervalo entre ráfagas.

los mapas de retorno se han omitido las regiones que representan estos eventos, mostrándose solamente las zonas más próxima al origen de los ejes.

Si se comparan los mapas de la Figura 3.7 con los equivalentes de la Figura 3.2, se observa que al establecer las conexiones entre las neuronas, la firma de cada una de ellas cambia respecto a la que presenta cuando está aislada (por ejemplo, observar la diferencia en el tamaño de los ejes). Esto indica que en la red existe algún mecanismo que hace que varíe la distribución temporal de los potenciales de acción dentro de las ráfagas. Por otro lado, si se compara la firma de las cinco células en una misma simulación, a simple vista se puede ver que entre ellas hay diferencias más o menos significativas que permiten distinguirlas de forma única. Si se superpusieran los cinco mapas de retorno, en general podríamos distinguir parte de la “rúbrica” de cada célula. Esto indica que al conectar las neuronas de los modelos, en cada una de ellas aparece una firma identificativa característica.

Los resultados presentados hasta el momento indican que los modelos se comportan de forma coherente con el CPG biológico. Por un lado, generan un ritmo trifásico (onda lenta) muy preciso, por otro, las señales producidas por sus neuronas presentan una firma característica. De ahí que el análisis detallado de las simulaciones permita postular hipótesis sobre el origen de las firmas neuronales.

Vamos a comenzar analizando las simulaciones con neuronas de Huerta et al. Recordemos que con este modelo todas las células de la red tienen exactamente el mismo comportamiento individual, de forma que cuando están aisladas unas de otras, la distribución temporal de los potenciales de acción en sus ráfagas es siempre la misma. Sin embargo, a pesar de la regularidad y precisión del modelo, cuando se activan las conexiones aparecen pequeñas variaciones que hacen que en una misma simulación, aún siendo similares, la firma de cada célula se diferencie de las del resto (Figuras 3.7i, 3.7j, 3.7k y 3.7l). Los puntos que las definen en el mapa de retorno son distintos. Que aparezcan firmas en una misma simulación con el modelo de Huerta et al. indica una dependencia de éstas con la topología de red, ya que es el único factor que se ha cambiado de unas a otras. Las simulaciones con neuronas KK y HR corroboran esta hipótesis, puesto que este fenómeno es aún más claro en estos modelos. En ambos, las células de los circuitos completos presentan una distribución temporal de potenciales de acción en sus ráfagas más precisa que la de los circuitos reducidos (Tabla 3.3). Análogamente, la presencia de conexiones químicas lentas en general hace que los potenciales de acción también sean más precisos que los de los circuitos dañados. Por lo tanto, las conexiones redundantes del circuito influyen en la firma de sus células, haciendo que cuanto mayor sea la carga sináptica de la red, mayor sea la precisión de la actividad rápida. Otro hecho interesante que parece reflejar esta dependencia se da en las neuronas LP y PY con neuronas KK. Estas dos células presentan firmas muy similares cuando su comportamiento individual es diferente (ver Sección 3.2.3). Sin embargo, no sólo su firma es similar. En general, también son las células con una mayor precisión temporal en sus potenciales de acción (Tabla 3.3). Curiosamente, incluso en tres de los cuatro casos considerados, sus firmas son más precisas que la de la neurona AB que aisladamente siempre tiene un comportamiento regular. Para explicar este hecho se debe tener en cuenta que, en los modelos, estas neuronas son las únicas que al menos reciben una doble inhibición en todos los circuitos (más de cuatro en los circuitos más realistas).

En las simulaciones no sólo la arquitectura de las conexiones influye en la distribución temporal de los potenciales de acción. Las diferencias entre simulaciones con modelos neuronales diferentes son evidentes, ya que cada modelo presenta una dinámica particular. De ahí que, atendiendo a la forma en los mapas de retorno, haya diferencias en las firmas de las neuronas de cada modelo. En general, con neuronas KK tienen forma de cola de cometa, con neuronas HR son globulares y con neuronas de Huerta et al. tienen forma de cabeza de flecha. Sin embargo, si nos centramos en los circuitos dañados, donde hay una menor influencia de la conectividad, se mantienen algunos de los aspectos de la personalidad de cada neurona. Por ejemplo, con el modelo KK las dos neuronas PD tienen firmas diferentes. Sin embargo, con los otros dos modelos estas firmas son muy similares. Esto se debe a que en las simulaciones con neuronas KK las dos PDs tienen comportamientos individuales distintos, mientras que con los otros dos modelos tienen el mismo.

Todos estos datos parecen indicar que la conectividad es la que finalmente establece la firma de las neuronas del circuito. La dinámica individual se manifiesta más claramente

Modelo - Circuito		Neurona				
		AB	PD1	PD	LP	PY
KK	reducido intacto	0.45	0.29	0.69	0.18	0.24
	reducido dañado	0.70	0.39	0.71	0.28	0.28
	completo intacto	0.17	0.20	0.20	0.12	0.11
	completo dañado	0.18	0.21	0.21	0.32	0.27
HR	reducido intacto	0.18	0.10	0.13	0.05	0.04
	reducido dañado	0.55	0.41	0.45	0.23	0.20
	completo intacto	0.04	0.06	0.06	0.05	0.05
	completo dañado	0.27	0.31	0.29	0.33	0.49
Huerta et al.	reducido intacto	0.007	0.007	0.008	0.007	0.006
	reducido dañado	0.036	0.007	0.007	0.006	0.018
	completo intacto	0.008	0.007	0.007	0.008	0.009
	completo dañado	0.008	0.006	0.007	0.007	0.005

Tabla 3.3: Precisión temporal de los potenciales de acción de las ráfagas de las neuronas de los modelos calculada mediante la Ecuación 3.1. Las ráfagas más precisas son las de las neuronas de Huerta et al. Con este modelo podemos asumir que la precisión de las ráfagas es siempre la misma. Para las neuronas KK y HR la precisión es mayor en los circuitos completos e intactos que en los reducidos y dañados. Esto indica la dependencia de la onda rápida de la conectividad de la red.

cuanto menor es la influencia de la conectividad.

### 3.4. Discusión

Los modelos de CPG pilórico presentados en este capítulo permiten estudiar los factores que influyen en la aparición de las firmas neuronales y evidencian su posible naturaleza funcional. Al igual que los CPGs biológicos, a pesar de estar formados por elementos que intrínsecamente son irregulares, son capaces de generar ritmos trifásicos regulares, robustos y precisos. Este resultado se produce en multitud de configuraciones con los tres modelos neuronales presentados. Simultáneamente a la generación del ritmo lento, también aparece una estructura temporal específica en sus ISIs. Este resultado ocurre incluso con neuronas que aisladamente tienen exactamente el mismo comportamiento.

#### ***Factores que influyen en la aparición de las firmas neuronales***

Los datos obtenidos en las simulaciones sugieren que la distribución temporal de los potenciales de acción y, consecuentemente, la aparición de las firmas neuronales individuales depende de dos factores principales: el patrón de conectividad entre las neuronas del circuito y la dinámica individual de cada célula. La topología de la red hace que la estructura temporal de los *spikes* cambie respecto a la de las neuronas aisladas e incrementa la precisión temporal en función de la redundancia del circuito (circuitos completos e intactos vs. circuitos reducidos y dañados). En los modelos, éste es el principal factor que determina las características de las firmas neuronales. Sin embargo, la firma de una misma célula de un mismo circuito no se parece entre simulaciones realizadas con distinto modelo neuronal, lo que evidencia su dependencia con la dinámica individual de la neurona. Esta última determina cómo dispara la célula, definiendo así la forma de la firma en el mapa de re-

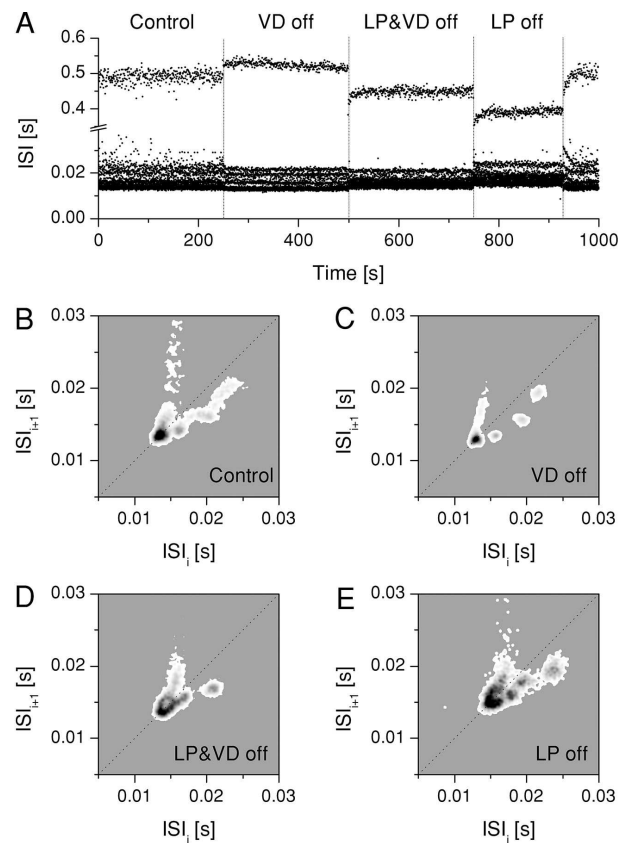


Figura 3.8: Figura de [Szücs et al., 2003] que muestra cómo afecta la conectividad de la red a la firma de una de las neuronas *PD* en el circuito biológico. Esta figura corrobora las hipótesis teóricas obtenidas de los modelos. *Panel A*: ISIs de la neurona *PD* durante el experimento. El eje X representa el instante en el que se registra el ISI y el eje Y su tamaño. La franja inferior de la gráfica se corresponde con ISIs de la misma ráfaga. Durante el experimento se usan cuatro configuraciones de red: circuito intacto (*control*) e hiperpolarizando la neurona *VD* (*VD off*), la *LP* (*LP off*) o ambas (*VD&LP off*). *Paneles B, C, D y E*: Firma de la neurona *PD* en las cuatro configuraciones, respectivamente, *control*, *VD off*, *VD&LP off* y *LP off*.

torno (globular, triangular...). Esta dependencia también se manifiesta en simulaciones con el mismo modelo cuando la influencia de la conectividad es menor, produciéndose pequeñas variaciones en la distribución temporal de los potenciales de acción.

Cabe destacar que la hipótesis teórica que plantean los modelos de la dependencia de las firmas de la topología de la red se ha corroborado experimentalmente en el laboratorio [Szücs et al., 2003, Szücs et al., 2005]. Como ejemplo de ello, la Figura 3.8 (obtenida de [Szücs et al., 2003]) muestra la firma de la neurona *PD* en el circuito biológico cuando las neuronas *LP* y/o *VD* se hiperpolarizan por debajo del umbral de disparo en una preparación *in-vitro*. En función de estas hiperpolarizaciones, la neurona *PD* muestra una firma diferente. Igual que ocurre en nuestros modelos, todas estas firmas se parecen, pero en cada una de ellas aumenta o disminuye la dispersión (precisión de la firma) y cambia el nivel de *clusterización*, lo que pone de manifiesto la dependencia de las firmas neuronales con la conectividad en el circuito biológico.

### ***Características funcionales de los modelos de CPG***

Los CPGs son sistemas multifuncionales que pueden generar distintos ritmos con la misma estructura básica (relación de fase entre las ráfagas de actividad de las neuronas que intervienen en él) en función de los estímulos moduladores o sensoriales que reciben. En instantes de tiempo diferentes, aunque se conserve la fase entre sus neuronas, la frecuencia de su actividad eléctrica puede ser distinta [Marder and Calabrese, 1996]. Por ejemplo, se sabe que el ritmo trifásico del CPG pilórico puede sufrir variaciones más o menos significativas en función de la temperatura o la textura de la comida [Selverston and Moulins, 1987]. En las simulaciones presentadas en la Figura 3.6 también se observa este fenómeno. El ritmo trifásico siempre se genera, pero la precisión y la fase de disparo varían, lo que pone de manifiesto el carácter multifuncional de nuestros modelos.

Un caso interesante que también enfatiza la naturaleza multifuncional del modelo es el circuito reducido sin conexiones lentas (el de menor redundancia en la conectividad) con neuronas *KK*. Dependiendo de los parámetros utilizados, en algunas de las simulaciones realizadas con este circuito el CPG genera dos ritmos alternantes. Durante cierto intervalo de tiempo, el ritmo es análogo al ritmo trifásico característico del CPG pilórico. Transcurrido este intervalo, el ritmo se invierte, pasando a disparar, por este orden, el grupo marcapasos, la neurona *PY* y la neurona *LP*. En estas simulaciones la onda lenta siempre presenta exactamente las mismas características que se muestran en la Tabla 3.1.

### ***Relación entre las firmas y el ritmo global del CPG***

Se sabe que las características de los ritmos generados por los CPGs dependen principalmente de la topología de la red y de los tipos de sinapsis que se establecen entre las neuronas que los forman [Flamm and Harris-Warrick, 1986, Johnson and Harris-Warrick, 1997, Kloppenburg et al., 1999, Peck et al., 2001]. En nuestros modelos, este hecho se refleja en que las redes con una menor carga sináptica (circuitos reducidos) y las redes menos redundantes (circuitos dañados) siempre producen ritmos menos precisos. Curiosamente, éstos son los mismos factores de los que dependen las características de las firmas.

Al comparar las características de la onda lenta y de la estructura temporal de los potenciales de acción de las ráfagas en una misma simulación, se observa que ambas están correlacionadas. Por ejemplo, la conectividad afecta a la precisión temporal de las firmas de las neuronas del circuito, de la misma forma que afecta a la precisión del ritmo lento generado por la red. Los ritmos y las firmas de los circuitos con una mayor influencia de la conectividad son los más precisos. Estos resultados nos llevan a otra de las cuestiones relacionadas con las firmas neuronales: su significado funcional. Parece claro que en los modelos presentados las firmas tienen un significado funcional para el circuito. La correlación entre la dinámica lenta y la dinámica rápida hace que tenga sentido pensar que las firmas neuronales codifican información que se envían unas neuronas a otras o que reciben del exterior para modificar el comportamiento global del circuito ante determinado evento. En este contexto, un cambio en el comportamiento colectivo de la red podría deberse a una pequeña variación en la firma de alguna de sus neuronas. Los modelos presentados en este capítulo son muy limitados para estudiar en detalle el posible papel funcional de las firmas neuronales. En los siguientes capítulos se proponen nuevos modelos que permiten afrontar

este estudio en mayor profundidad.



## Capítulo 4

# Efecto de las firmas neuronales en el comportamiento del CPG pilórico

Nuestro siguiente paso es investigar el posible significado funcional de las firmas neuronales en el CPG pilórico comprobando si el comportamiento de los modelos depende de la firma de alguna de sus neuronas. Realizaremos simulaciones de un mismo modelo (misma topología de red y comportamiento individual de sus neuronas) controlando la firma que emiten sus células en cada momento y analizando las características del ritmo generado por la red. Para ello hemos desarrollado un mecanismo para “forzar” la firma de una neurona conservando las propiedades de la onda lenta. Si en estas simulaciones el comportamiento global del CPG varía en función de las características de las firmas neuronales, podremos afirmar que en nuestros modelos éstas influyen en la funcionalidad del sistema.

### 4.1. Introducción

Como hemos descrito en el Capítulo 2, los CPGs son circuitos multifuncionales que modifican su comportamiento en respuesta a su entrada moduladora y/o sensorial, pero estas entradas no son los únicos factores responsables de la generación de un ritmo lento particular en un momento dado. Las propiedades intrínsecas del circuito, tales como la dinámica individual de sus neuronas o la topología de la red, también son factores determinantes [Flamm and Harris-Warrick, 1986, Johnson and Harris-Warrick, 1997, Kloppenburg et al., 1999, Peck et al., 2001]. El descubrimiento de las firmas neuronales [Szücs et al., 2003] y los resultados obtenidos con nuestros modelos de CPG pilórico (Capítulo 3) hacen que sea razonable pensar que las firmas también pueden intervenir en el control de la red para la generación de diferentes ritmos. Como ya se ha visto en capítulos anteriores, algunos estudios han mostrado que ciertos músculos controlados por CPGs responden de forma diferente a pequeños cambios en la estructura interna de la ráfagas que reciben de las motoneuronas que los inervan [Hooper and Weaver, 2000, Brezina et al., 2000, Morris et al., 2000, Zhurov and Brezina, 2006, Brezina, 2007, Hooper et al., 2007]. Hasta el

momento no se ha analizado el efecto de la distribución temporal de los potenciales de acción dentro de las ráfagas en las características del ritmo generado por un CPG. Esta estructura temporal puede no sólo influir en la respuesta motora de los músculos que controla, sino que también puede hacerlo en el comportamiento colectivo del CPG al que pertenecen las motoneuronas.

En el capítulo anterior se han presentado modelos de CPG pilórico para estudiar la dependencia de las firmas neuronales de la arquitectura de la red y de la dinámica individual de cada célula. En ellos nos limitamos a modificar alguno de los posibles factores que determinan el comportamiento del circuito para comprobar si la distribución temporal de los potenciales de acción de las ráfagas varía y si aparecen firmas neuronales como una propiedad emergente de la red. Sin embargo, no hemos prestado especial atención a si estos cambios pueden o no tener algún significado funcional para el CPG. Según el enfoque tradicional (ver Capítulo 2), el comportamiento global del circuito debería ser independiente de las firmas. Siempre que se mantengan las características de la onda lenta, el ritmo trifásico ha de generarse y sus propiedades ser “las mismas” aunque cada neurona individual presente una firma diferente. En nuestras simulaciones, el ritmo trifásico característico de la red se genera siempre y las características principales de la onda lenta se mantienen. Aún así, algunas de las propiedades del ritmo lento, tales como la fase entre las ráfagas de las motoneuronas o su precisión, cambian de una simulación a otra. En vista de estos resultados, cabe plantearse si el enfoque tradicional es cierto en todos los casos o si, por el contrario, en determinadas circunstancias las firmas neuronales son una propiedad de la red necesaria para su correcto funcionamiento.

La posibilidad de que las firmas neuronales participen en la generación del ritmo requiere un estudio más detallado de cuál puede ser su influencia en el comportamiento global del circuito. Dada la forma en que se realizan, las simulaciones presentadas hasta este momento no son adecuadas para analizar esta posibilidad. Al cambiar la arquitectura de la red o el modelo de neurona individual, además de las distribuciones temporales de los potenciales de acción, también varían otros aspectos de las señales generadas. Los cambios observados en el comportamiento del CPG podrían deberse a alguno de estos aspectos, lo que no permite comparar la actividad del circuito en dos de estas simulaciones. Para evitar este efecto, en este capítulo hemos utilizado un mecanismo para modificar la firma de una neurona sin variar ningún otro aspecto de la señal (Sección 4.2.2). De esta forma, podremos discutir la habilidad del circuito de generar ritmos trifásicos con diferentes firmas.

## 4.2. Métodos

### 4.2.1. Modelos de red y de neurona

Los modelos de red utilizados aquí van a ser los mismos usados en el capítulo anterior en el estudio del origen de las firmas neuronales (Figura 3.1). Los modelos de sinapsis también van a ser los mismos (eléctricas, químicas lentas y químicas rápidas graduales). Para repasar los detalles de las características de los circuitos ver la Sección 3.2.1. Se van a realizar simulaciones tanto con los circuitos *intactos* con todas las conexiones, como con los

*dañados* sin las conexiones químicas lentas. Esto permite comprobar la *robustez y resistencia* del circuito a posibles cambios en las firmas.

Por su parte, para corroborar la generalidad de los resultados obtenidos, el comportamiento individual de las neuronas del circuito se va a describir mediante dos de los modelos neuronales utilizados en el capítulo anterior:

- El modelo unicompartmental de ocho conductancias de Komendantov-Kononenko (KK) [Komendantov and Kononenko, 1996].
- Y una modificación cuatridimensional del modelo dinámico simplificado de Hindmarsh-Rose (HR) [Hindmarsh and Rose, 1984, Pinto et al., 2000].

Los parámetros y la descripción detallada de estos modelos de neurona se muestra en el Apéndice A. El comportamiento de los modelos de red con ambos se ha analizado en detalle desde diversas perspectivas en el capítulo anterior. Comparando este comportamiento con el mostrado por las redes en las simulaciones presentadas en este capítulo, podemos comprobar cuál es el efecto de los cambios en las firmas neuronales individuales.

#### 4.2.2. Dinámica de potenciales de acción libre y forzada

Nuestro principal objetivo es determinar la dependencia de los ritmos que generan los modelos de CPG con la firma individual de las neuronas que los forman. Para ello se van a realizar simulaciones utilizando una técnica que permite variar la dinámica rápida de una neurona fuera de las ecuaciones que rigen su comportamiento. La idea en la que se basan estas simulaciones, que llamaremos *simulaciones forzadas*, es generar una señal en la que las características de la onda lenta es exactamente las mismas que las de la señal original, pero en la que la distribución temporal de los potenciales de acción sobre ella es distinta. Las ráfagas generadas tendrán la misma duración y el mismo número de potenciales de acción que las calculadas con la dinámica del modelo, pero sus ISIs y, consecuentemente, su firma serán diferentes.

Todos los modelos de red utilizados son capaces de generar el ritmo trifásico característico del CPG pilórico con neuronas KK y HR (Capítulo 3). En este estudio se va a partir de estas simulaciones, a las que llamaremos *simulaciones libres*, para modificar la firma de alguna neurona en las *simulaciones forzadas*. En las primeras, el comportamiento de todas las neuronas viene dado en todo momento por las ecuaciones diferenciales del modelo. En las forzadas se utilizan los mismos parámetros que en las simulaciones libres para definir el comportamiento individual de cada neurona y las conexiones que se establecen entre ellas. Sin embargo, cuando el potencial de membrana de la neurona de la que se quiere modificar la firma está por encima del umbral de disparo, no se utilizan las ecuaciones del modelo para definir su comportamiento, sino que éste se impone “artificialmente” fuera del sistema dinámico. De esta forma se consigue de forma controlada una distribución temporal de potenciales de acción diferente a la de la simulación libre equivalente. Este mecanismo permite modificar la firma de la neurona (dinámica rápida) para emitir la que se desee en cada momento, mientras que el resto de características de la señal se mantienen.

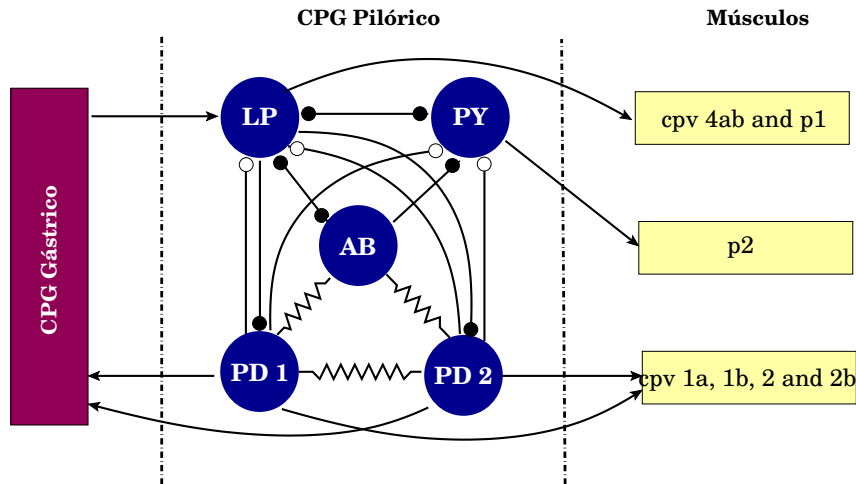


Figura 4.1: Esquema de conectividad genérica entre las neuronas del CPG pilórico, los músculos que controla y las neuronas del CPG gástrico. El CPG pilórico se representa mediante el circuito completo de la Figura 3.1. Esta conectividad es importante a la hora de determinar qué neurona es la mejor candidata para modificar su firma en las *simulaciones forzadas*. Las resistencias representan conexiones eléctricas, los círculos vacíos conexiones químicas lentas y los rellenos conexiones químicas graduales rápidas.

La neurona *LP* es la única de las incluidas en nuestros modelos que no pertenece al grupo marcapasos (neuronas *AB* y *PDs*) y que tiene “conectividad completa” con el resto del sistema (Figura 4.1). Esto quiere decir (i) que está conectada a los músculos y al CPG gástrico y (ii) que además envía y recibe señales del resto de neuronas del propio CPG pilórico. Estas dos características permiten que influya en el comportamiento de todo el sistema, pero no de una forma tan directa como lo haría si perteneciera al grupo marcapasos (recordar que todas las células del CPG “siguen” a las de este grupo para generar el ritmo trifásico, ver detalles en el Capítulo 2). Esto hace que la neurona *LP* sea la mejor candidata para comprobar el efecto de modificar su firma en las simulaciones forzadas.

Antes de realizar las simulaciones forzadas se debe registrar la actividad de la neurona de la que se quiere modificar la firma en una gran cantidad de simulaciones libres, en nuestro caso la neurona *LP*. Las ráfagas de las señales generadas en estas simulaciones se van a analizar en detalle para obtener una serie de datos (panel superior de la Figura 4.2) que posteriormente se utilizarán para “forzar” la dinámica rápida de la célula y modificar su firma. De esta forma se obtienen:

- Las distribuciones de probabilidad de potenciales de acción que hacen que el ritmo trifásico se genere para cada topología y modelo de red. Concretamente, se determina cuáles son los ISIs entre potenciales de acción de una misma ráfaga y las distancias al primer *spike* de todos los *spikes* de cada ráfaga. Con los primeros se calculan las distribuciones de ISIs (*ISIH*). Con los segundos, los histogramas de intervalos al primer potencial de acción (*I2PSH*). En la Sección 4.2.3 se muestran ejemplos de ambas distribuciones de probabilidad.
- La forma de los *spikes* para obtener un conjunto (*pool*) de potenciales de acción en diferentes condiciones. Para determinar el instante en el que se produce un potencial de acción, se busca en la curva del potencial de membrana de la neurona los puntos

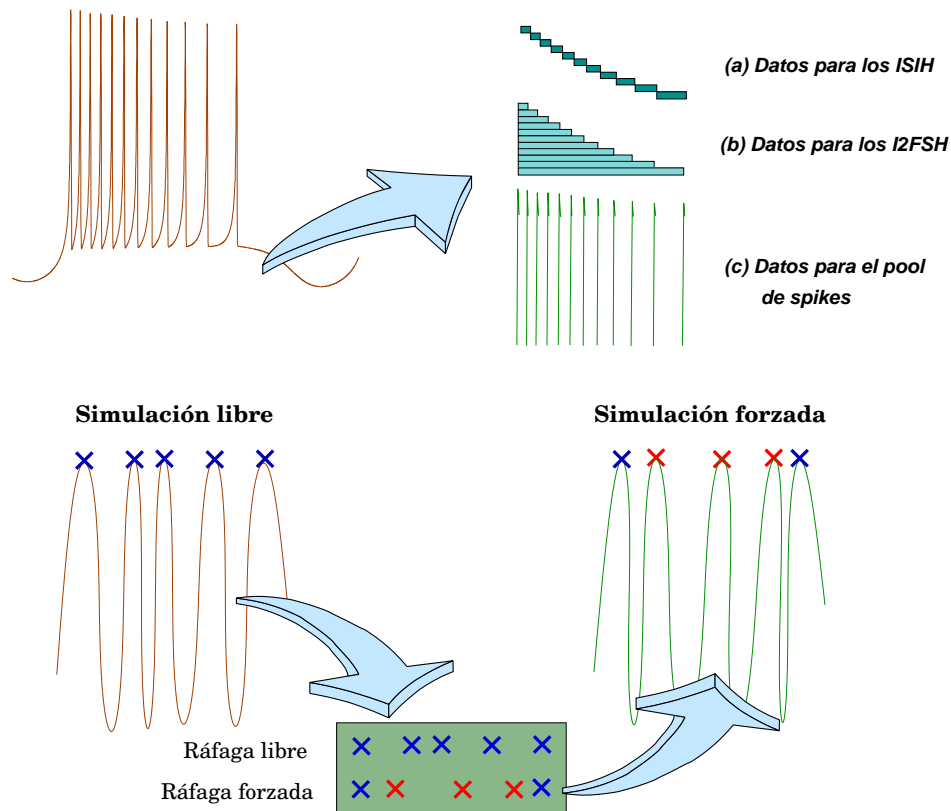


Figura 4.2: Mecanismo para forzar la firma de una neurona. *Panel superior*: Información que se obtiene de las ráfagas en las *simulaciones libres* para utilizarla en las *simulaciones forzadas*. *Panel inferior*: Algoritmo para *forzar* la actividad *spiking* de una neurona. Los pasos a seguir son: (i) Registrar la duración de la ráfaga original y el número de *spikes* que contiene. (ii) Fijar el origen y el final del *burst* (puntos azules) y calcular la distribución temporal de sus *spikes* según la distribución de probabilidad elegida (puntos rojos). (iii) Generar la nueva ráfaga haciendo que en los instantes elegidos se produzca un *spike* seleccionado al azar del *pool*.

que, estando por encima de cierto valor umbral, presentan un cambio de pendiente positiva a negativa. Una vez identificados los potenciales de acción, se almacenan en el *pool* todos los valores del potencial de membrana desde que se supera el umbral fijado hasta un instante después del disparo.

Una vez conseguidos estos datos, para realizar una simulación forzada se debe (i) elegir cuál es la distribución de probabilidad de potenciales de acción que se quiere usar para “forzar” la firma de la neurona (ver Sección 4.2.3) y (ii) utilizar el siguiente algoritmo para modificar la distribución temporal de los potenciales de acción en las ráfagas (panel inferior de la Figura 4.2):

1. Se deja evolucionar el sistema siguiendo las ecuaciones del modelo durante un periodo de tiempo transitorio. Superado este instante se repiten los siguientes pasos hasta el final de la simulación.
2. Cuando se detecta el primer potencial de acción de una ráfaga en la dinámica libre de la neurona, se almacena toda la información del estado de la simulación (instante

de tiempo y valor de todas las variables del modelo). Esta información se utiliza más adelante para restaurar las condiciones en las que se encuentra la simulación en el momento que se inicia la ráfaga.

3. Se deja avanzar la simulación libremente hasta el final de la ráfaga sin registrar su actividad y contando el número de potenciales de acción que se producen (Figura 4.2, panel inferior, izquierda). De esta forma se conoce el tamaño de la ráfaga (tiempo desde que se produce el primer potencial de acción hasta que se produce el último) y el número de *spikes* que contiene.
4. Se genera una ráfaga “artificial” de la misma duración y con el mismo número de potenciales de acción que la registrada en el punto anterior (Figura 4.2, panel inferior, centro). Para que tenga la misma duración se hace que coincida el instante en el que se produce el primer y el último *spike* en la ráfaga generada libremente y en la nueva ráfaga. El instante en el que se produce el resto de potenciales de acción se calcula aleatoriamente utilizando la distribución de probabilidad elegida. Por último, la forma de cada potencial de acción se obtiene eligiendo al azar uno del *pool de spikes* registrado en las simulaciones libres equivalentes. Se debe prestar especial atención a la manera en que se unen estos potenciales de acción ya que la curva de potencial debe ser derivable.
5. Se retrocede en la simulación hasta el instante registrado en el punto 2, restaurando el valor de todas las variables almacenadas.
6. Se reinicia la simulación. Hasta el final de la ráfaga, la dinámica de la neurona se sustituye por los valores obtenidos para la ráfaga artificial generada en el punto 4. Una vez finalizada la ráfaga, se vuelven a simular libremente todas las variables del modelo hasta el inicio de la siguiente ráfaga.

Este algoritmo nos va a permitir modificar la firma de la neurona *LP* y analizar cómo afecta este cambio al comportamiento del resto de neuronas del modelo. Su única restricción es que impone el uso de un *integrador de paso fijo* para que la escala temporal sea coherente entre los datos registrados en las simulaciones libres y los datos a los que sustituye en las simulaciones forzadas. De utilizar un *integrador de paso variable*, no se podría garantizar que el tamaño de las ráfagas generadas con la dinámica libre fuera exactamente el mismo que el de la ráfaga artificial generada con la forzada.

Para validar nuestro método para forzar la generación de una firma determinada, en todos los casos hemos realizado simulaciones con dinámicas forzadas de la neurona *LP* con exactamente los mismos ISIs que en la simulación libre. En todas ellas el ritmo trifásico se genera correctamente y presenta las mismas características lentas y rápidas que el producido en la simulación libre equivalente.

La técnica descrita para modificar la firma de una neurona la hemos utilizado en nuestros estudios teóricos con modelos del CPG pilórico obteniendo los resultados que se describen más adelante. Sin embargo, cabe destacar que esta misma técnica se puede utilizar para estudiar las firmas neuronales en experimentos *in-vitro*. Con las técnicas tradicionales de experimentación es muy complicado afrontar este tipo de estudios. Sin embargo, es posible forzar la dinámica rápida de una neurona utilizando técnicas de *dynamic clamp* avanza-

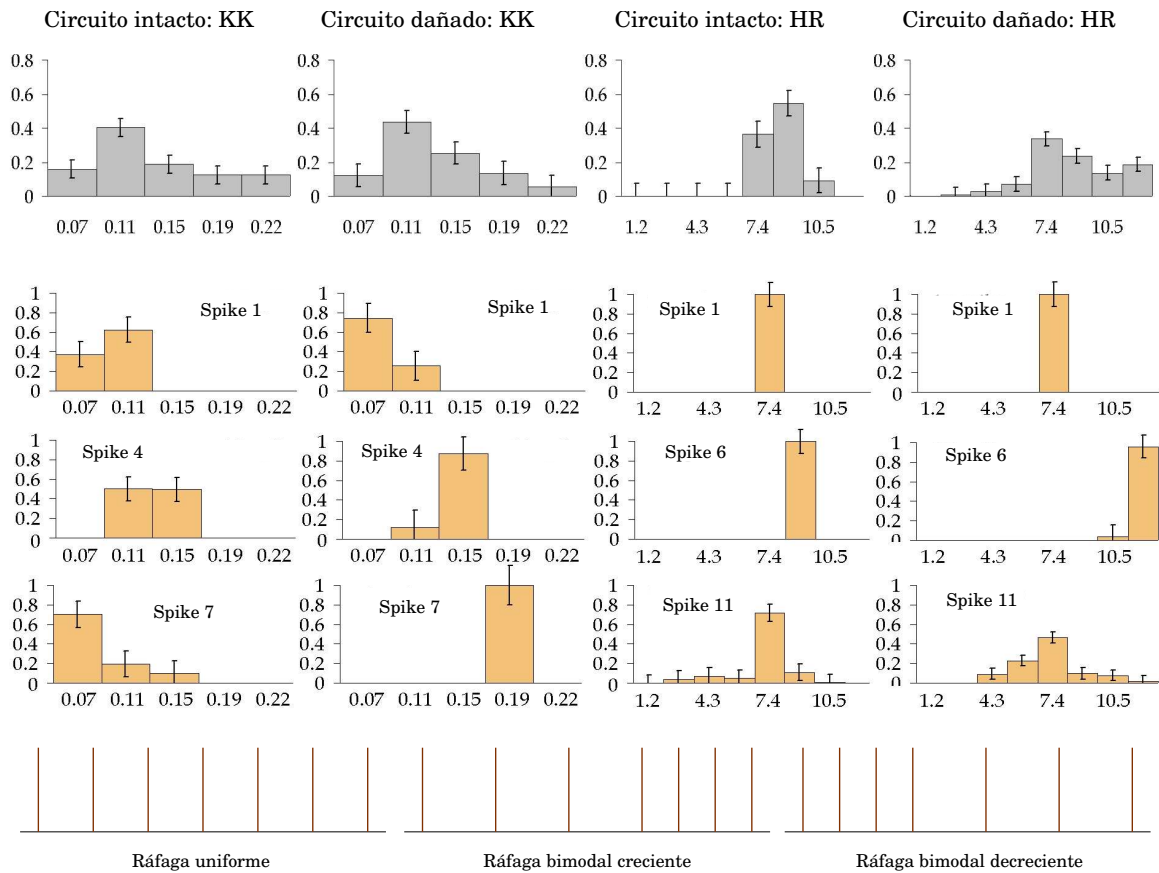


Figura 4.3: Distribuciones de potenciales de acción utilizadas en las simulaciones forzadas de la neurona *LP*. Las distribuciones están agrupadas por modelo de neurona (KK y HR) y circuito (intacto y dañado). *Panel superior*: Histogramas de ISIs (ISIH) obtenidos de las simulaciones libres. *Paneles centrales*: Histogramas con la distancia al primer potencial de acción (I2PSH) para tres potenciales de acción en la dinámica libre. *Panel inferior*: Ráfagas uniformes y bimodales generadas artificialmente. Las unidades son  $s$  para KK y son adimensionales para HR.

do [Sharp et al., 1993a, Sharp et al., 1993b, Robinson and Kawai, 1993, Muñoz et al., 2005] que implementen el algoritmo que se ha descrito en esta sección.

### 4.2.3. Distribuciones de ISIs

Tal y como se ha comentado anteriormente, en las simulaciones forzadas la distribución temporal de los potenciales de acción se va a calcular utilizando distintas distribuciones de probabilidad. Parte de ellas se obtienen a partir de los datos registrados en las simulaciones libres. Otras van a ser distribuciones teóricas que no guardan ninguna relación con la dinámica rápida de los modelos. Estas últimas son las primeras que nos van a indicar si la dinámica *spiking* es relevante al no tener ninguna relación con la generada originalmente por la red. El uso de múltiples distribuciones facilita la evaluación de la permisividad del circuito a cambios en la firma.

En nuestras simulaciones, las *ráfagas modificadas* se van a generar de forma que tengan una firma neuronal dada por una de las siguientes distribuciones de probabilidad de *spikes*:

- Distribuciones de los ISIs de las ráfagas de la neurona *LP* en los circuitos intactos y dañados (panel superior de la Figura 4.3). Estas distribuciones muestran la probabilidad de que en una simulación libre concreta se produzca un ISI de duración  $t$  dentro de una ráfaga. A estas distribuciones de probabilidad las denominaremos *ISIH* (histogramas de ISIs).
- Distribuciones temporales de los potenciales de acción de la neurona *LP* respecto al primer potencial de acción de la ráfaga en los circuitos intactos y dañados. Las denominaremos *I2PSH* (histogramas de intervalos al primer *spike*). Caracterizan la distribución de la distancia de un potencial de acción dado al primero de la ráfaga en la que aparece. Habrá tantos *I2PSH* como potenciales de acción en las ráfagas de la simulación libre. Como ejemplo, en los paneles centrales de la Figura 4.3 se muestra el *I2PSH* de un potencial de acción del comienzo, de la mitad y del final de la ráfaga. Una característica interesante de estas distribuciones es el aumento de la dispersión en los últimos *spikes* de las ráfagas.
- Distribución temporal uniforme (panel inferior de la Figura 4.3). Dada la duración de la ráfaga, reparte sus potenciales de acción de forma que todos los ISIs tengan la misma duración.
- Distribuciones bimodales crecientes y decrecientes (panel inferior de la Figura 4.3). Dada la duración de la ráfaga, estas distribuciones reparten los potenciales de acción en dos grupos, uno con el doble de frecuencia de disparo que el otro. En función de si es creciente o decreciente, un grupo u otro aparece al principio o al final de la ráfaga.

### 4.3. Resultados

Se han efectuado una gran cantidad de simulaciones modificando la firma de la neurona *LP* con la técnica descrita en la Sección 4.2.2. En todas las realizadas con neuronas *KK* el tiempo de la simulación es 10.000 segundos con un periodo transitorio de 200 segundos, mientras que en las realizadas con neuronas *HR* el tiempo de la simulación es 302.000 unidades arbitrarias con un periodo transitorio de 2.000 unidades. El número medio de ráfagas en cada caso es, respectivamente, 1.151 y 1.204.

En una simulación forzada puede ocurrir que el circuito deje de generar el ritmo trifásico característico del CPG pilórico o que siga comportándose de manera correcta. En estos últimos casos, para caracterizar los ritmos que genera la red y poder compararlos con los generados en las simulaciones libres, hemos calculado la medida de información descrita en el Capítulo 3 (Ecuación 3.7). Recordemos que esta medida indica la precisión de los ritmos, de forma que cuanto menor sea su valor, mayor será la precisión del ritmo.

Dada la forma en que se fuerza la dinámica rápida, las señales generadas por la neurona *LP* en una simulación libre y en una forzada equivalente únicamente se diferencian en su firma neuronal individual y en la forma de sus potenciales de acción. Sin embargo, aún manteniéndose invariable la onda lenta, la duración de las ráfagas y el número de potenciales de acción por ráfaga, el primer resultado que se observa es que el comportamiento global del CPG en las simulaciones forzadas varía en mayor o menor medida.



Para evaluar la dependencia del comportamiento global del circuito de la forma de los potenciales de acción restringimos nuestro estudio a los casos en los que el *pool de spikes* es del mismo modelo de neurona con el que se está realizando la simulación forzada. Esta restricción es evidente, ya que la forma de disparar y la escala temporal del modelo KK y del HR son muy diferentes. Hay dos resultados que ponen de manifiesto que la forma de los *spikes* no tiene nada que ver con los cambios observados en el comportamiento del CPG. Por un lado, en las simulaciones realizadas para validar el método para forzar la dinámica rápida de la neurona, en las que se utilizan los mismos ISIs que en la simulación libre pero cambian los potenciales de acción, siempre se genera un ritmo trifásico correcto con prácticamente la misma precisión que el generado con la dinámica libre (la diferencia siempre es menor del 0.5%). Por otro lado, en las simulaciones de un mismo modelo de red, con el mismo modelo de neurona individual, siempre que la distribución de potenciales de acción elegida para forzar la firma de la neurona *LP* es la misma, el comportamiento que muestra el circuito también es el mismo.

En el circuito reducido el ritmo trifásico sólo se genera en menos del 10% de los casos, por lo que sólo vamos a analizar en detalle los resultados de las simulaciones con el circuito completo (Figura 4.1). La Tabla 4.1 muestra los resultados de las simulaciones forzadas con esta última topología de red. En la tabla la etiqueta “no” identifica los casos en los que el modelo de CPG nunca ha sido capaz de generar un ritmo trifásico correcto. En alguno de estos casos, la relación de fase entre las ráfagas de las neuronas se invierte, disparando, por este orden, el grupo marcapasos, la neurona *PY* y la neurona *LP*. En otros, cada una de ellas dispara de forma independiente sin ningún tipo de relación con las demás.

El cambio en la firma de la neurona *LP* afecta al comportamiento del CPG de forma diferente en función del tipo de distribución de ISIs utilizada y de la topología de la red:

- Cuando los potenciales de acción se distribuyen mediante ráfagas artificiales, tanto uniformes como bimodales, el ritmo trifásico no se produce en ninguna ocasión. En todos estos casos la red pasa a tener un comportamiento irregular en el que sus neuronas generan ráfagas independientes entre si. Esto indica que la forma en que se distribuyen los potenciales de acción dentro de la ráfaga, o lo que es lo mismo, la firma de la neurona *LP*, es un factor importante para el correcto funcionamiento de los modelos de red. De no ser así el ritmo trifásico siempre debería generarse correctamente.
- Cuando los *spikes* se distribuyen siguiendo los ISIH, el ritmo trifásico sólo se produce en algunos casos. Principalmente aparece con los modelos de circuito intacto, que recordemos son los circuitos con una mayor carga sináptica. En las ocasiones en las que el ritmo no se produce, la red puede generar otros ritmos en los que cambia la relación de fase entre las ráfagas de sus neuronas (modelo KK dañado con firmas generadas con ambos ISIH) o alternar periodos de actividad irregular con periodos en los que se genera el ritmo trifásico (modelo HR intacto con la firma del dañado). Se debe tener en cuenta que con este tipo de distribución la firma de la neurona *LP* se basa en las de las simulaciones libres, pero no tienen por qué parecerse a ellas. Por ejemplo, podría darse una firma en la que los ISIs de la ráfaga aparecieran justo en orden inverso a los de la ráfaga “original”.
- Por último, si usamos los I2PSH, el ritmo se genera siempre, independientemente de

Distribución	Circuito			
	KK intacto	KK dañado	HR intacto	HR dañado
Uniforme	no	no	no	no
Bimodal creciente	no	no	no	no
Bimodal decreciente	no	no	no	no
ISIH intacto	0.453	no	0.499	0.527
ISIH dañado	0.469	no	no	0.531
I2PSH intacto	0.432	0.438	0.469	0.484
I2PSH dañado	0.442	0.447	0.475	0.497
Dinámica libre	0.428	0.445	0.460	0.492

Tabla 4.1: Capacidad de generar un ritmo trifásico de los distintos circuitos completos usados en este estudio. Los dañados lo consiguen en muy pocas ocasiones. Las columnas indican el tipo de circuito y el modelo con el que se han realizado las simulaciones. Las filas, la distribución de probabilidad de *spikes* con la que se fuerza la firma de la neurona *LP*. Los casos en los que no se genera un ritmo trifásico válido se marcan como “no”. En el resto, se indica la precisión (Ecuación 3.7) media del ritmo con un tamaño de ventana óptimo  $L = 10$  [Rodríguez et al., 2001] en 20 simulaciones forzadas. No se muestra el error porque es prácticamente nulo. La última fila recoge la precisión de los ritmos generados en las simulaciones libres.

la distribución que se utilice para forzar la firma de la neurona *LP*. Estas son las distribuciones que van a generar firmas más parecidas a las de las simulaciones libres, ya que en ellas cada potencial de acción se distribuye en base a los datos obtenidos de éstas para el ISI  $n$ -ésimo.

Observando la Tabla 4.1, se puede ver que la precisión del ritmo generado está íntimamente relacionada con la forma en que se modifica la firma de la neurona *LP*. Por un lado, es mayor con los I2PSH que con los ISIH. Por otro, también es mayor con las distribuciones de los circuitos intactos que con las equivalentes de los circuitos dañados. Un resultado interesante relacionado con este último punto, es el hecho de que en las simulaciones forzadas de los circuitos dañados en las que se utiliza el I2PSH del circuito intacto equivalente para forzar la firma de la neurona, la precisión del ritmo trifásico que genera la red es incluso mayor que la del generado en la simulación libre equivalente. Esto vuelve a poner de manifiesto que la distribución temporal de los potenciales de acción dentro de las ráfagas influye de forma muy significativa en las características de los ritmos. Cuanto mayor es la precisión de la firma, mayor es también la precisión de la dinámica lenta.

Además de las simulaciones que se presentan en la Tabla 4.1, hemos realizado otras simulaciones forzadas que no se muestran aquí. Tal y como se ha comentado anteriormente, en las realizadas con el circuito reducido el ritmo trifásico se genera en muy pocas ocasiones (menos del 10% de los casos). Las pocas veces en que se consigue es siempre con los circuitos intactos. De las dos topologías de red utilizadas, éste es el circuito más realista y el que tiene una mayor componente sináptica. Esto pone de manifiesto la importancia de las conexiones redundantes para la generación del ritmo en el CPG. En otro grupo de simulaciones, hemos utilizado distribuciones obtenidas de las simulaciones libres de uno de los modelos en una forzada del otro. En ninguno de estos casos se ha conseguido generar un ritmo trifásico válido.

Recapitulando, la firma de la neurona  $LP$  afecta de forma muy significativa al comportamiento global del CPG pilórico. Cuanto más precisa es (firma de las neuronas de los circuitos intactos, ver resultados del Capítulo 3) y más se parece la “firma forzada” a la “original” de las simulaciones libres (distribuciones I2PSH), más preciso es también el ritmo trifásico generado por la red. La precisión del ritmo disminuye conforme la firma de la neurona  $LP$  se aleja de su firma original (distribuciones ISIH), llegando un punto en el que el ritmo trifásico deja de generarse. Observando las distribuciones de ISIs de la Figura 4.3 se ve que las del modelo KK son muy parecidas entre sí y que tienen una variabilidad mayor que las del modelo HR. Esto hace que las firmas generadas siguiendo estas distribuciones se parezcan, pero que estadísticamente tengan una probabilidad muy alta de ser distintas a las “originales”. Con el modelo KK, las nuevas firmas hacen que el circuito dañado genere un ritmo distinto del trifásico. Algo parecido ocurre con las distribución de ISIs en el circuito dañado con neuronas HR. Sin embargo, en este caso, dada la poca probabilidad de tener ISIs menores de 7.4 u.a., habrá ocasiones en las que la ráfaga se parezca a la “original”, por lo que en estas simulaciones se alternan periodos en los que la red genera el ritmo trifásico con periodos en los que no lo hace. Finalmente, cuando la firma no tiene ningún parecido con la de las simulaciones libres la actividad deja de ser regular.

## 4.4. **Discusión**

### ***Papel funcional de las firmas en la generación del ritmo del CPG***

En las simulaciones forzadas presentadas en este capítulo se pone de nuevo de manifiesto la dependencia de la actividad de nuestros modelos de CPG pilórico de la dinámica rápida de sus neuronas. El mecanismo utilizado para forzar la firma de una neurona garantiza que la única diferencia entre una simulación libre y su equivalente forzada es la distribución temporal de los potenciales de acción de las ráfagas de la neurona  $LP$ . Si el comportamiento del circuito sólo dependiera de la dinámica lenta, el ritmo se generaría en todas las simulaciones forzadas independientemente de la distribución elegida para modificar la firma de la neurona. Sin embargo, hemos encontrado un número significativo de casos en los que esto no ocurre; y las veces en las que se produce un ritmo correcto, sus características son diferentes.

El comportamiento mostrado por la red en las simulaciones forzadas indica que no sólo existe una dependencia con las características de la actividad *spiking* que se han analizado hasta la fecha, como su frecuencia [Izhikevich et al., 2003, Krahe and Gabbiani, 2004] o su número [Zhurov and Brezina, 2006]. En nuestras simulaciones, el número de potenciales de acción por ráfaga y el tamaño de ésta se ha mantenido constante. Sin embargo, un ritmo trifásico estable (simulaciones libres) puede evolucionar a otro tipo de ritmos cuando se modifica la firma de una de las neuronas del circuito (simulaciones forzadas). Estos casos son ejemplos en los que el comportamiento de la red depende de la firma de la neurona  $LP$ , lo que indica que en ellos las firmas tienen un significado funcional para el circuito.

### ***Firmas válidas para generar el ritmo***

En las simulaciones forzadas, no todas las firmas son válidas para que el circuito genere su ritmo característico. El CPG sólo se comporta correctamente cuando la firma de la

neurona  $LP$  se encuentra dentro de un *rango de coherencia* con la firma de la neurona en las simulaciones libres equivalentes. Esto indica que existe una firma o conjunto de firmas ante las que el circuito responde generando un ritmo trifásico. A la hora de “identificar” estas firmas, el CPG es capaz de soportar un pequeño nivel ruido en la distribución temporal de los potenciales de acción. Cuanto mayor es la redundancia de la red, mayor es el ruido que es capaz de soportar, lo que resalta la importancia de las conexiones redundantes en los CPGs.

### **Codificación de información mediante firmas**

Una gran cantidad de experimentos muestran que los sistemas neuronales utilizan tanto la codificación *espacial* como la codificación *temporal* para intercambiar información [Bialek et al., 1991, Theunissen and Miller, 1995, Softky, 1995, Rieke et al., 1997, de Ruyter van Steveninck et al., 1997, Berry et al., 1997, Buracas et al., 1998, Laurent et al., 2001, Rabinovich et al., 2006]. La codificación temporal incrementa de forma muy significativa la capacidad de procesamiento del sistema nervioso. Los resultados presentados indican que las firmas neuronales pueden ser un mecanismo de codificación temporal de información. Apoya esta hipótesis el hecho de que el número *spikes* en una ráfaga es muy robusto al ruido y cuanto mayor es este número, mayor es también la precisión temporal [Kepecs and Lisman, 2003] o el hecho de que en algunos tipos de neurona la precisión de los potenciales de acción dentro de una ráfaga ante un mismo estímulo es muy grande, no sólo en una misma célula, sino también entre neuronas distintas de individuos diferentes [Reinagel and Reid, 2000, Chi and Margoliash, 2001, Reinagel and Reid, 2002].

Si los resultados de las simulaciones forzadas se validan experimentalmente, existiría un grupo de firmas que codifican distintos mensajes de control para el CPG pilórico. Las simulaciones libres muestran que un pequeño cambio en la conectividad de la red o en la dinámica individual de sus neuronas puede producir modificaciones en las firmas. Se han descubierto neuromoduladores que pueden modificar estos factores [Marder and Calabrese, 1996, Marder and Bucher, 2001, Nusbaum et al., 2001, Nusbaum and Beenhakker, 2002, Masino and Calabrese, 2002a, Masino and Calabrese, 2002b], se ha demostrado que la entrada moduladora puede modificar la dinámica de las células de un CPG [Szücs et al., 2003] y existen neuronas que controlan la estructura temporal de los potenciales de acción generados por otras [Hunter and Milton, 2003]. Todo esto indica que el sistema nervioso dispone de mecanismos para cambiar la firma de una neurona determinada, enviando así un mensaje de control al CPG pilórico para inducir de forma muy rápida variaciones en el ritmo generado por el circuito. Ésta es una propiedad deseable para una red que actúa como controlador dinámico.

La firma individual de una neurona no sólo se transmite dentro de la red a la que pertenece. Por ejemplo, como muestra la Figura 4.1, la firma de alguna de las neuronas del CPG pilórico también se emite a componentes que no pertenecen al circuito. Los músculos y las neuronas externas que las reciben pueden “leer” estas firmas para realizar diferentes tareas como respuesta a las señales multifuncionales enviadas por cada una de las neuronas del CPG. Ésta y otras hipótesis planteadas requieren la existencia de mecanismos celulares que permitan identificar firmas neuronales específicas. En los próximos capítulos vamos a proponer nuevos modelos dinámicos para estudiar en mayor profundidad este tipo de

mecanismos y su uso en estrategias de comunicación neuronal basadas en el reconocimiento de firmas.





Parte III

**Firmas neuronales como código de información. *Multicódigos***





## Capítulo 5

# Reconocimiento de firmas neuronales

En el capítulo anterior se ha presentado la idea de que las neuronas del CPG pilórico pueden tener la capacidad de “identificar” determinadas firmas neuronales. En este capítulo vamos a proponer nuevos modelos para profundizar en el análisis de esta posibilidad. Nuestro siguiente objetivo va a ser estudiar estas estructuras temporales como *mecanismo de comunicación y control* entre dos sistemas diferentes. Hasta el momento, los modelos nos han permitido comprobar que los cambios en las firmas neuronales influyen significativamente en el comportamiento global del CPG pilórico y que no todas las firmas son válidas para que el circuito presente su actividad habitual. Sin embargo, desde una perspectiva funcional, estos modelos mantienen abiertas múltiples cuestiones referentes a las firmas. Con los modelos propuestos a continuación vamos a abordar parte de estas cuestiones discutiendo si las firmas neuronales pueden por si solas ser un mecanismo de codificación temporal de información. Esto permitirá generalizar las conclusiones obtenidas afirmando que no sólo afectan al comportamiento del sistema en el que aparecen, sino que también lo hacen en otros sistemas externos que las reciben.

### 5.1. Introducción

Recordemos del Capítulo 2 que la visión tradicional considera que la dinámica rápida de la señal no es importante para caracterizar el comportamiento de los CPGs. Sin embargo, descubrimientos recientes indican que en general esta afirmación es menos obvia de lo que se creía hasta el momento [Sziucs et al., 2003, Izhikevich et al., 2003, Kepecs and Lisman, 2003, Kepecs and Lisman, 2004, Krahe and Gabbiani, 2004, Oswald et al., 2004, Sziucs et al., 2005]. Aún así, hasta la fecha, la estructura temporal fina de los potenciales de acción dentro de las ráfagas no se ha estudiado en detalle como mecanismo de comunicación entre un CPG y un sistema externo (neurona, red neuronal o músculo).

No se han realizado estudios experimentales que permitan determinar si las firmas neuronales tienen algún significado para las células que las reciben, bien en el mismo CPG, bien en otro diferente. Se desconoce si al igual que ocurre en los músculos [Hooper and Weaver, 2000, Brezina et al., 2000, Morris et al., 2000, Zhurov and Brezina, 2006, Hooper et al., 2007], las neuronas presentan mecanismos celulares que les permitan decodificar la información recibida en la estructura temporal de los ISIs de sus ráfagas de entrada. Los primeros resultados obtenidos en esta línea de investigación son los derivados de nuestros modelos del CPG pilórico (Parte II de esta memoria). En ellos, las firmas influyen significativamente en las características del ritmo generado por el circuito, apoyando la hipótesis de que estas estructuras temporales tan precisas pueden ser un mecanismo de codificación de información, al menos en el caso de la comunicación interna del CPG. Sin embargo, ninguno de los modelos presentados permite estudiarlas como mecanismo de comunicación general, ya que se trata de modelos del CPG pilórico desarrollados para estudiar el significado funcional de las firmas neuronales dentro de la propia red.

Gran parte de las dudas referentes a las firmas neuronales gira en torno a la capacidad de una neurona o de un sistema neuronal complejo de *reconocer* una firma específica. En este contexto, se entiende por “reconocer” o “identificar” una firma que el sistema receptor muestre comportamientos diferentes al recibir señales con dos firmas distintas, independientemente de las características de la onda lenta sobre la que aparecen. El objetivo de los modelos que se presentan en este capítulo es validar teóricamente que la distribución temporal de los potenciales de acción dentro de las ráfagas emitidas por una neurona puede ser identificada por otro sistema neuronal. Los nuevos modelos constan de dos componentes individuales interconectados. El primero actúa como *emisor de firmas*. El segundo será el *receptor*.

## 5.2. Métodos

Como se ha comentado anteriormente, para abordar los objetivos fijados hemos diseñado modelos de red que constan de dos subredes: un *circuito emisor de firmas* y un *circuito lector o receptor de firmas*. Ambos están conectados unidireccionalmente de forma que el comportamiento del sistema lector está controlado por la entrada sináptica recibida del emisor, ya que ésta constituye su única entrada externa. De todos los modelos desarrollados, en esta memoria sólo se presentan dos en los que tanto el emisor como el receptor son CPGs genéricos (Figura 5.1). Ninguno de ellos simula el comportamiento real de un sistema neuronal concreto.

Aquí queremos centrarnos en la importancia de las firmas neuronales como mecanismo de comunicación. Esto hace que las señales emitidas por el emisor deban cumplir ciertas restricciones, tanto en su dinámica lenta como su dinámica rápida. Evidentemente, la primera de ellas es la capacidad de generar señales con firmas diferentes. Siguiendo el enfoque tradicional, está claro que en la onda lenta se codifica información que podría ser interpretada por el receptor. De ahí que no sólo haya que generar señales con diferentes firmas, sino que la onda lenta sobre la que aparecen debe presentar las mismas características. Por otro lado, también hay aspectos de la onda rápida que pueden codificar cierto tipo de información que

influya en la respuesta del receptor [Kepecs and Lisman, 2003, Kepecs and Lisman, 2004]. Desde este punto de vista, la única diferencia entre dos señales distintas debe ser la distribución *intraburst* de sus potenciales de acción. Teniendo todo esto en cuenta, las señales generadas deben tener:

1. Ráfagas de la misma duración y con la misma frecuencia (onda lenta).
2. El mismo número de potenciales de acción por ráfaga.
3. La misma fase.

Estas restricciones son similares a las impuestas en las simulaciones “forzadas” (Capítulo 4). La diferencia es que en las simulaciones forzadas se utiliza un mecanismo artificial para imponer la distribución temporal de los potenciales de acción en las ráfagas que no es necesario en modelos con una dinámica rica. Nuestro objetivo aquí es conseguir lo mismo, pero a partir del propio modelo con una interacción unidireccional entre el emisor y el receptor. Es por ello que los emisores se han desarrollado bajo la premisa de controlar eficaz y fácilmente las características de las señales que generan en cada instante.

Cuando están aislados del emisor correspondiente, los CPGs receptores siempre tienen el mismo comportamiento de forma estable. Cuando ambos sistemas se conectan, los posibles cambios de comportamiento del receptor serán una respuesta a las señales de entrada recibidas del emisor, ya que ésta es su única entrada externa. Si las señales inyectadas desde el emisor presentan las características descritas en el párrafo anterior, la respuesta del receptor será consecuencia únicamente de la distribución temporal de los potenciales de acción dentro de sus ráfagas de entrada. Estudiando su respuesta a las distintas señales, podemos comprobar si el receptor es capaz de “adaptar” su comportamiento a la firma recibida en un momento dado. Sin embargo, esto no es suficiente para probar que la respuesta puede depender exclusivamente de la firma del emisor. Podría ocurrir que cambios en la onda lenta también conllevaran cambios en la respuesta del receptor. Para verificar que no ocurre esta situación, el emisor también es capaz de generar señales con la misma firma, pero sobre señales con una frecuencia de onda lenta diferente. Si al inyectar señales de entrada en el receptor con las propiedades descritas, la respuesta es la misma para las que tienen la misma firma, independientemente de la onda lenta, podremos afirmar que nuestro sistema receptor tiene la capacidad de reconocer firmas neuronales individuales.

### 5.2.1. Modelos de red

El esquema general de los modelos que presentamos en este capítulo es el mismo. La red está formada por dos CPGs genéricos que se comunican mediante señales con diferentes características de onda lenta sobre las que también pueden aparecer diferentes firmas. Todos los CPGs están inspirados en CPGs biológicos, pero ninguno modela una red específica. El emisor y el receptor trabajan de forma conjunta para realizar tareas distintas, generando cada uno de ellos un ritmo lento que podría controlar de forma satisfactoria un movimiento rítmico.

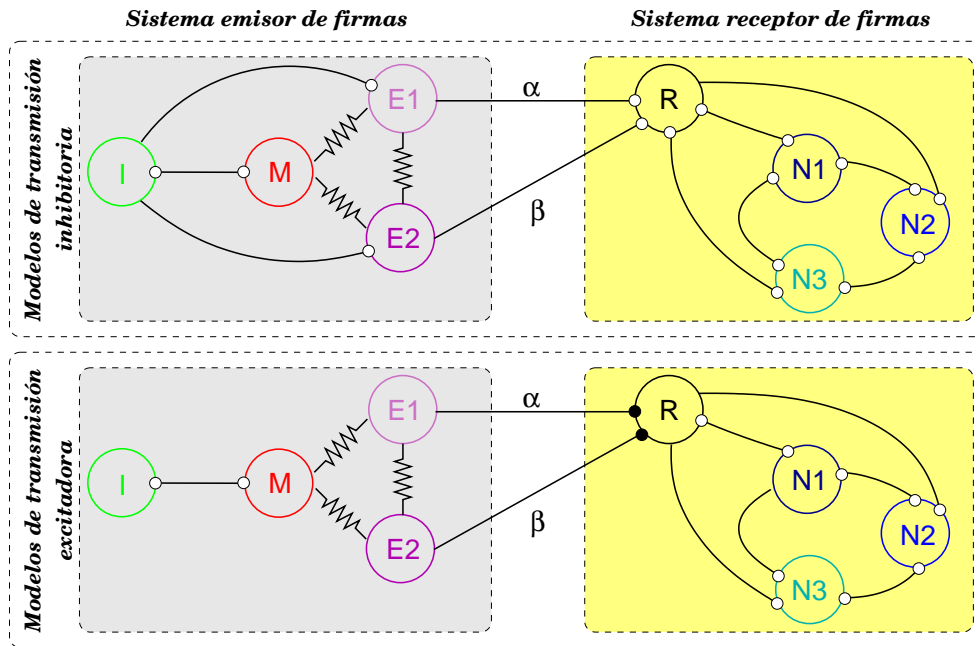


Figura 5.1: Modelos de red utilizados para estudiar la capacidad de los sistemas neuronales de reconocer una firma en su entrada sináptica. *Panel superior*: Modelo para el estudio a través de sinapsis inhibitorias (*modelo de transmisión inhibitoria*). *Panel inferior*: Modelo para sinapsis excitadoras (*modelo de transmisión excitadora*). Ambos constan de dos CPGs, uno emisor y otro receptor de firmas. Las resistencias denotan sinapsis eléctricas. Los puntos blancos sinapsis químicas graduales inhibitorias. Y los puntos negros sinapsis químicas excitadoras no graduales.

Las neuronas de los CPGs típicamente están conectadas mediante conexiones químicas graduales inhibitorias recurrentes. La mayoría de las conexiones entre CPGs distintos también suelen ser inhibitorias. Por ello, en nuestros estudios previos siempre hemos utilizado este tipo de conexión. Sin embargo, también existen CPGs en los que hay una componente excitadora. Por ejemplo, el CPG gástrico de los crustáceos [Selverston and Moulins, 1987]. Para obtener resultados más generales, en este caso hemos desarrollado modelos en los que el emisor y el receptor de firmas están conectados mediante ambos tipos de sinapsis químicas. Aunque las conexiones químicas entre neuronas de un mismo CPG siguen siendo graduales inhibitorias. En la Figura 5.1 se muestran los modelos utilizados en las simulaciones que se describen más adelante. El panel superior muestra el *modelo de transmisión inhibitoria*, en el que las dos subredes están conectadas mediante conexiones graduales inhibitorias; el panel inferior, el *modelo de transmisión excitadora*, en el que las conexiones son excitadoras no graduales. Para modelar ambos tipos de conexión utilizamos el modelo de Golowasch et al. [Golowasch et al., 1999a] para las graduales inhibitorias, y el de Destexhe et al. [Destexhe et al., 1994] para las excitadoras no graduales. Ambos modelos se describen en detalle en el Apéndice B (Ecuaciones B.3 y B.6, respectivamente).

### CPGs emisores de firmas

Como se ha descrito en el Capítulo 2, la generación de las firmas neuronales en el CPG pilórico se produce de forma simultánea a la del ritmo trifásico característico del circuito [Szücs et al., 2003, Selverston and Moulins, 1987, Harris-Warrick et al., 1992]. Mientras que la red genera de forma global un ritmo lento, cada una de sus neuronas presenta de

manera individual una firma característica. Nuestros modelos de CPG emisor reproducen este comportamiento. Se han diseñado con la idea de construir un CPG genérico (formado por las neuronas  $M$ ,  $E_1$ ,  $E_2$  e  $I$ ) que siempre produce un ritmo lento estable y bien definido capaz de controlar un sistema motor, mientras que dos de sus neuronas, la  $E_1$  y la  $E_2$ , generan diferentes firmas.

Para asegurar que las señales que emiten las neuronas emisoras cumplen las características descritas anteriormente, los dos CPGs emisores constan de un grupo marcapasos (neuronas  $M$ ,  $E_1$  y  $E_2$ ) similar al existente en el CPG pilórico [Selverston and Moulins, 1987]. Las neuronas de este grupo están acopladas eléctricamente mediante conexiones eléctricas bidireccionales y simétricas (ver Sección B.1 del Apéndice B). Por ello, las neuronas  $E_1$  y  $E_2$  “siguen” a la neurona  $M$ , disparando todas ellas simultáneamente con la misma frecuencia de onda lenta. A pesar de la simetría de los circuitos, la distribución temporal de los potenciales de acción dentro de las ráfagas de las neuronas emisoras es diferente. Esto se debe a que el comportamiento individual de cada neurona y las conexiones sinápticas que reciben no son exactamente las mismas. Como hemos comprobado en el Capítulo 3, éstos son los principales factores que influyen en que una neurona genere firmas diferentes.

El principal motivo para presentar dos modelos de CPG emisor diferentes es evaluar los resultados obtenidos con un mayor número de firmas dada su dependencia con el patrón de conectividad de la red. En el modelo de transmisión inhibitoria se utiliza un CPG emisor con mayor número de conexiones recurrentes. En este caso, la interneurona  $I$  está conectada directamente a las neuronas emisoras de firmas ( $E_1$  y  $E_2$ ). En el de transmisión excitadora, el CPG emisor es un modelo equivalente simplificado del anterior en el que se han eliminado estas conexiones. La señal de la neurona  $I$  llega a las neuronas  $E$  a través de la neurona marcapasos ( $M$ ). Es de esperar que, de la misma forma que ocurría en los modelos presentados en el Capítulo 3 en los circuitos con una menor componente sináptica, las firmas generadas por las neuronas del CPG del modelo de transmisión excitadora sean menos precisas.

Los parámetros de las sinapsis entre las neuronas de los dos CPGs emisores de firmas de la Figura 5.1 se han ajustado para que ambos generen de forma estable un ritmo lento consistente en la alternancia de disparo del grupo marcapasos y la neurona  $I$  (paneles superiores de la Figura 5.3). Los valores de estos parámetros se muestran en el Apéndice B.

### CPGs receptores de firmas

Nuestros modelos de CPG receptor también son circuitos genéricos que no modelan ninguna red biológica específica. Ambos están formados por las neuronas  $R$ ,  $N_1$ ,  $N_2$  y  $N_3$ . La neurona  $R$  es una interneurona que recibe la señal del CPG emisor y la transmite al resto de células del circuito, recibiendo “feedback” del comportamiento de éstas. Las neuronas  $N_1$ ,  $N_2$  y  $N_3$  son las motoneuronas encargadas de generar el ritmo de la red. Hemos realizado un gran número de simulaciones con distintas topologías de red, tanto con el modelo de transmisión inhibitoria como con el de transmisión excitadora. En todas ellas las neuronas del circuito son las mismas, pero cambia el número de conexiones recurrentes. Esto nos ha permitido comprobar si el reconocimiento de firmas depende de la conectividad de la red. Los resultados obtenidos con las distintas arquitecturas de red siempre son muy similares, por lo que aquí sólo mostramos los obtenidos con dos de ellas (Figura 5.1). La diferencia entre ambas está en las neuronas a través de las que la neurona  $R$  recibe “feedback” del ritmo generado por el CPG. En el modelo de transmisión inhibitoria, lo hace a través de las

neuronas  $N_1$  y  $N_2$ . Por su parte, en el de transmisión excitadora, sólo lo hace a través de la neurona  $N_1$ . Los valores de los parámetros de las sinapsis entre las neuronas de los CPGs receptores de firmas se muestran en el Apéndice B.

Cuando están aisladas, la células de los CPGs receptores tienen comportamiento de tipo *spiking-bursting* (sus parámetros se muestran en el Apéndice A). Si no existe entrada sináptica procedente del CPG emisor, los dos CPGs receptores generan un ritmo estable. Este ritmo siempre es un ritmo trifásico que consiste en la alternancia de disparo, por este orden, de las neuronas  $N_1$ ,  $N_3$  y  $N_2$ . Cuando el CPG emisor y el receptor se conectan, el ritmo generado por los receptores depende de la señal de control que recibe del emisor correspondiente. La neurona receptora ( $R$ ) recibe dos señales de entrada simultáneas procedentes de este último CPG, una desde la neurona  $E_1$  y otra desde la  $E_2$ . Para simplificar nuestro análisis, vamos a hacer que una de estas señales predomine sobre la otra, de forma que podemos asumir que la neurona receptora recibe fundamentalmente la firma de una única neurona. Para controlar la lectura de únicamente una firma simultáneamente se utilizan distintos valores para las conductancias de las conexiones entre las neuronas del CPG emisor y del receptor ( $\alpha$  y  $\beta$ ). En todas las simulaciones realizadas, una de ellas es mayor que la otra (del orden de 0.1 vs. 0.009  $mS$  en el modelo de transmisión inhibitoria y 0.03 vs. 0.001  $mS$  en el de transmisión excitadora). En los sistemas biológicos los neuromoduladores pueden producir un efecto similar capaz de reconfigurar la red neuronal [Marder and Calabrese, 1996, Marder and Bucher, 2001, Nusbaum et al., 2001, Nusbaum and Beenhakker, 2002, Masino and Calabrese, 2002a, Masino and Calabrese, 2002b].

### 5.2.2. Modelos de neurona

Para definir el comportamiento de cada neurona individual hemos utilizado el modelo unicompartimental de ocho conductancias de Liu et al. [Liu et al., 1998]. Su descripción detallada se muestra en el Apéndice A. Es un modelo con una dinámica individual muy rica que se basa en datos experimentales registrados en neuronas del ganglio estomatogástrico, por lo que tiene la capacidad de generar ráfagas de potenciales de acción muy similares a las de las células biológicas. Este modelo se ha utilizado en un gran número de investigaciones referentes al ganglio estomatogástrico [Goldman et al., 2001, Golowasch et al., 2002, Prinz et al., 2003, Prinz et al., 2004]. Los valores de los parámetros de las neuronas de Liu et al. utilizados en nuestras simulaciones se muestran en el Apéndice A.

### 5.2.3. Representación y medidas de las firmas neuronales

Típicamente la actividad neuronal dentro de las ráfagas se representa mediante *mapas de retorno* de ISIs (*ISI return maps*) análogos a los utilizados en el Capítulo 3 [Dekhijzen and Bagust, 1996, Segundo et al., 1998, Fitzurka and Tam, 1999, Kepecs and Lisman, 2003, Izhikevich et al., 2003, Szücs et al., 2003]. En ellos, el  $ISI_i$  se representa frente al  $ISI_{i+1}$ . Sin embargo, este tipo de representación tiene un inconveniente para el tipo de estudio que queremos realizar aquí: todos los ISIs dentro de una misma ráfaga se representan de forma equivalente, por lo que el mapa de retorno no muestra la

sucesión temporal precisa de los eventos de la ráfaga. Esto hace que no sean adecuados para representar cuantitativamente la estructura temporal de las firmas neuronales. Para evitar este problema, aquí vamos a utilizar otras representaciones que sí proporcionan esta información:

1. Como primera medida de los ISIs usamos el intervalo de tiempo que transcurre desde que se produce el primer *spike* de la ráfaga hasta que se produce el resto de potenciales de acción (I2PS). Este intervalo de tiempo se va a representar mediante gráficos de barras (ver paneles izquierdos de la Figura 5.2). La barra “n” representa el valor medio del intervalo de tiempo entre el *spike*  $n + 1$  y el primer *spike* de la ráfaga. Neuronas con la misma firma (o muy similar) tendrán el mismo (o muy similar) intervalo de tiempo medio al primer *spike* para todos los potenciales de acción de la ráfaga.
2. Como segunda medida se utilizan los propios ISIs. Para representarlos también utilizamos gráficos de barras (ver paneles derechos de la Figura 5.2). Ahora, la barra “n” representa el tiempo medio entre el potencial de acción  $n$  y el  $n + 1$  de la ráfaga.

Los dos tipos de representación gráfica se utilizan para mostrar la distribución temporal de los potenciales de acción dentro de la ráfaga. Ambas caracterizan la firma de una neurona, pero es importante tener en cuenta que su significado es distinto del de los histogramas utilizados en el Capítulo 4. Las barras representan intervalos de tiempo medios entre dos eventos de la ráfaga y no distribuciones de probabilidad de los ISIs. Si cada barra se representa además con su error correspondiente, estas representaciones también permiten comprobar la precisión de la firma estudiando la variabilidad de cada intervalo en una serie temporal con un gran número de ráfagas.

Con las representaciones anteriores sólo tenemos una forma de medir visualmente la similitud entre dos firmas. Para hacerlo cuantitativamente hemos definido una norma L2 que mide la “distancia temporal” entre las firmas ( $S_1$  y  $S_2$ ) contenidas en dos señales. La idea que hay detrás de esta norma L2 es calcular para cada ráfaga de una de las señales el valor medio de la distancia con todas las ráfagas de la otra señal, definiendo la distancia entre dos ráfagas como la suma de las diferencias entre el ISI  $k$ -ésimo de ambas. Matemáticamente, si  $ISI_{i,j}^{S_X}$  denota el  $i$ -ésimo ISI en la ráfaga  $j$ -ésima de la señal  $S_X$ , nuestra medida de similitud entre firmas ( $d_{S_1,S_2}$ ) viene dada por la ecuación:

$$d_{S_1,S_2} = \sqrt{\frac{1}{B_1 \cdot B_2} \sum_i^{B_1} \sum_j^{B_2} \sum_k^N (ISI_{k,i}^{S_1} - ISI_{k,j}^{S_2})^2} \quad (5.1)$$

donde  $B_1$  y  $B_2$  son el número de ráfagas de la señal que contienen  $S_1$  y  $S_2$  respectivamente; y  $N$  es el número de ISIs por ráfaga. Esto hace que si todas las ráfagas de ambas señales no tienen el mismo número de potenciales de acción, la medida  $d_{S_1,S_2}$  no sea válida. Como se verá más adelante, esto no ocurre en nuestras simulaciones.

El valor  $d_{S_1,S_2}$  permite comparar la distribución de los ISIs de dos señales dando una distancia entre sus distribuciones temporales. Esta medida se va a utilizar para evaluar la similitud entre diferentes firmas. Para validar la medida y dar un valor de referencia con el que comparar el resto de valores presentados, siempre vamos a calcular la distancia de una señal consigo misma.

(a) Modelo de transmisión inhibitoria		
	Onda lenta	
Señal	Frecuencia (Hz)	Duración de las ráfagas ( <i>ms</i> )
$F_1S_1$	$1.38012 (\pm 3 \cdot 10^{-5})$	$64.1 (\pm 0.5)$
$F_1S_2$	$1.38324 (\pm 3 \cdot 10^{-5})$	$63.5 (\pm 0.7)$
$F_2S_1$	$1.49665 (\pm 4 \cdot 10^{-5})$	$63.7 (\pm 0.5)$
$F_2S_2$	$1.49662 (\pm 6 \cdot 10^{-5})$	$63.2 (\pm 0.8)$

(b) Modelo de transmisión excitadora		
	Onda lenta	
Señal	Frecuencia (Hz)	Duración de las ráfagas ( <i>ms</i> )
$F'_1S'_1$	$2.19625 (\pm 1 \cdot 10^{-5})$	$53.6 (\pm 0.3)$
$F'_1S'_2$	$2.19781 (\pm 2 \cdot 10^{-5})$	$53.6 (\pm 0.4)$
$F'_2S'_1$	$1.99028 (\pm 1 \cdot 10^{-5})$	$53.5 (\pm 0.1)$
$F'_2S'_2$	$1.99163 (\pm 2 \cdot 10^{-5})$	$53.6 (\pm 0.1)$

Tabla 5.1: Frecuencia media de la onda lenta y duración media de la ráfaga de las cuatro señales generadas por cada CPG emisor de firmas. En el modelo de transmisión inhibitoria, el número mínimo de ráfagas utilizado para calcular estas medidas es 1115, mientras que el de transmisión excitadora es 1750. Cada señal generada por las neuronas emisoras se etiqueta como  $FxSy$ , donde  $x$  identifica la onda lenta e  $y$  indica su firma.

## 5.3. Resultados

### 5.3.1. Comportamiento de los CPGs emisores

La descripción de los resultados de las simulaciones de los modelos propuestos va a comenzar presentando los datos que permiten corroborar que las señales generadas por las neuronas de los CPGs emisores cumplen las restricciones impuestas en la Sección 5.2. Cada circuito emisor puede generar dos ritmos lentos con frecuencias diferentes (paneles superiores de la Figura 5.3). Esto hace que en nuestro análisis haya que considerar cuatro señales distintas por CPG. Dos de ellas las genera la neurona  $E_1$  y las otras dos la  $E_2$ :

- Los dos CPGs emisores tienen en común un grupo marcapasos que controla las características del ritmo lento que genera el circuito. Gracias al acoplamiento eléctrico entre las neuronas de este grupo, las neuronas  $E_1$  y  $E_2$  siempre actúan sincronizadas, de forma que en una misma simulación, las características de sus ondas lentas son análogas. Esto hace que cada una de ellas pueda emitir señales con dos posibles frecuencias de onda lenta, medida como el intervalo de tiempo entre el primer potencial de acción de ráfagas consecutivas (Tabla 5.1). En el modelo de transmisión inhibitoria,  $F_1 = 1.38$  Hz y  $F_2 = 1.50$  Hz. En el de transmisión excitadora,  $F'_1 = 2.20$  Hz y  $F'_2 = 1.99$  Hz. La diferencia se corresponde con un periodo de hiperpolarización diferente, y es lo suficientemente significativa (8% y 10%, respectivamente) para que sea posible distinguir dos señales con ambas frecuencias de onda lenta.
- Cada una de las cuatro posibles ondas lentas estudiadas ( $F_1$ ,  $F_2$ ,  $F'_1$  y  $F'_2$ ) puede tener distintas distribuciones temporales de potenciales de acción en sus ráfagas. La Figu-



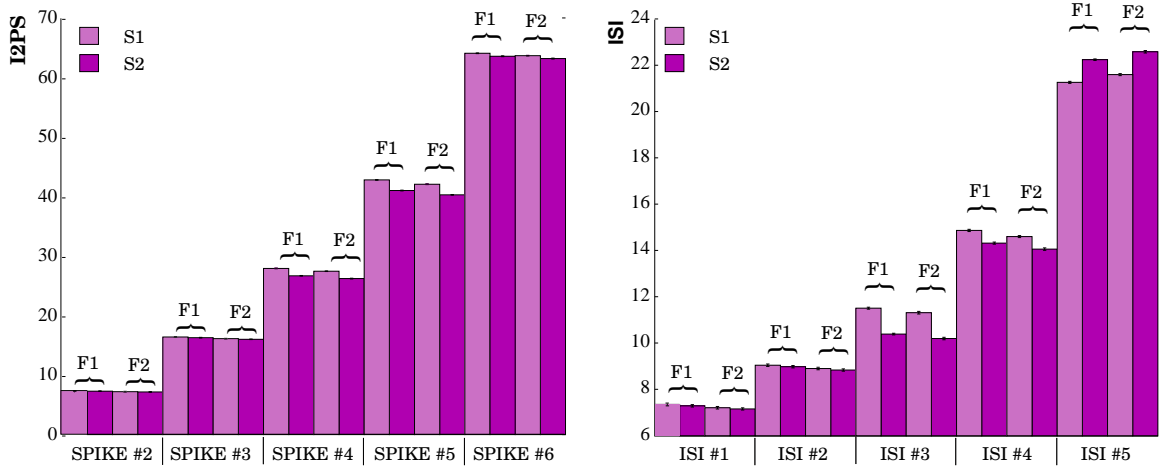
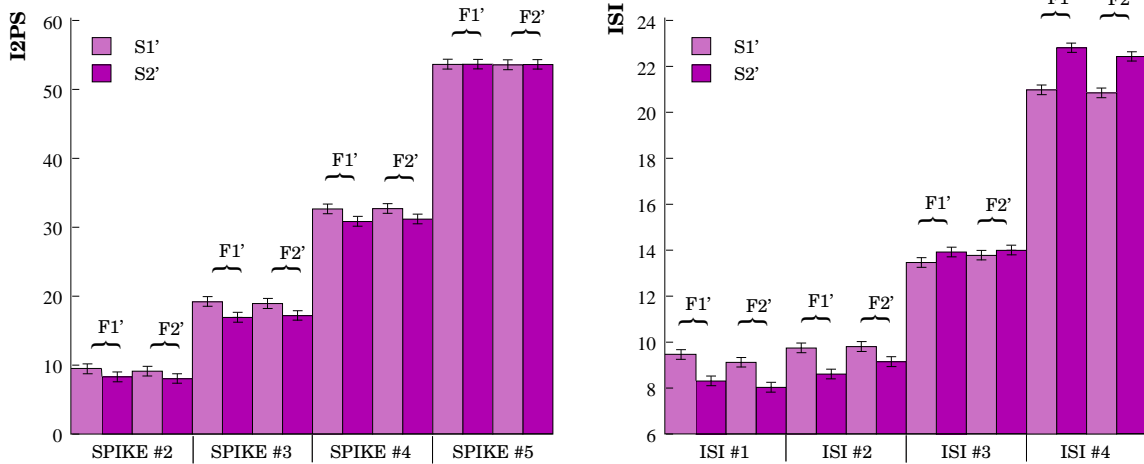
**(a) Modelo de transmisión inhibitoria****(b) Modelo de transmisión excitadora**

Figura 5.2: Representación gráfica de la firma de las neuronas emisoras. *Panel a*: Firmas en el modelo de transmisión inhibitoria. *Panel b*: Firmas en el modelo de transmisión excitadora. Las figuras de la izquierda muestran la representación de los I2PSs medios; las de la derecha, la distribución media de ISIs. Las unidades son *ms*. Las barras claras pertenecen a las señales de la neurona  $E_1$  y las oscuras a las de la neurona  $E_2$ . A simple vista, parece que cada neurona tiene una firma específica ( $S_1$ ,  $S_2$ ,  $S'_1$  y  $S'_2$ ) independientemente de la frecuencia de la onda lenta.

ra 5.2 muestra la representación gráfica de las firmas de las ocho señales generadas por las neuronas emisoras en nuestras simulaciones (cuatro por cada CPG emisor). Centrándonos en las representaciones de un mismo modelo de transmisión, a simple vista estas distribuciones parecen ser iguales dos a dos (barras oscuras vs. barras claras). Para comprobar que realmente definen firmas distintas, hemos calculado la medida de similitud de firmas para estas señales (Ecuación 5.1). La Tabla 5.2 muestra el resultado de este cálculo. Evidentemente, las menores distancias se dan cuando se compara una señal consigo misma (valores de la diagonal). Del resto de valores, la distancia entre la firma de una misma neurona es muy pequeña, independientemente de la frecuencia de la señal sobre la que aparece (valores recuadrados). Si estas distancias se comparan con las existentes entre firmas de neuronas diferentes (valores en

	(a) Modelo inhibitorio					(b) Modelo excitador			
Señal	$F_1S_1$	$F_1S_2$	$F_2S_1$	$F_2S_2$	Señal	$F'_1S'_1$	$F'_1S'_2$	$F'_2S'_1$	$F'_2S'_2$
$F_1S_1$	0.02	-	-	-	$F'_1S'_1$	0.02	-	-	-
$F_1S_2$	1.04	0.01	-	-	$F'_1S'_2$	2.49	0.02	-	-
$F_2S_1$	0.08	0.97	0.02	-	$F'_2S'_1$	0.92	3.53	0.04	-
$F_2S_2$	1.10	0.08	1.03	0.02	$F'_2S'_2$	2.72	1.09	2.84	0.01

Tabla 5.2: Distancia entre las firmas de las señales generadas por las neuronas  $E_1$  y  $E_2$  de los CPGs emisores de firmas. Las unidades son  $ms$ . La tabla es simétrica, de ahí que no se muestren los datos de la parte superior derecha. Estos valores corroboran que cada neurona emisora tiene una firma identificativa específica.

cursiva), en el modelo de transmisión inhibitoria, en el peor de los casos, la diferencia es de un orden de magnitud; mientras que en el de transmisión excitadora es aproximadamente el doble. Teniendo en cuenta estos datos, podemos afirmar que en ambos modelos de red nuestra hipótesis de que en los CPGs emisores las neuronas  $E_1$  y  $E_2$  firman las señales que emiten con una distribución de potenciales de acción específica es correcta. La notación utilizada para identificar estas firmas es la siguiente: en el modelo de transmisión inhibitoria  $S_1$  va a ser la firma de la neurona  $E_1$  y  $S_2$  la de la neurona  $E_2$ ; mientras que en el de transmisión excitadora las firmas de  $E'_1$  y  $E'_2$  son, respectivamente,  $S'_1$  y  $S'_2$ .

- El número de potenciales de acción por ráfaga es el mismo: seis en el modelo de transmisión inhibitoria y cinco en el de transmisión excitadora.
- Y, finalmente, la duración media de las ráfagas, definida como el intervalo de tiempo que transcurre desde que se produce el primer potencial de acción hasta que se produce el último de un mismo *burst*, también es el mismo en las cuatro señales de un mismo modelo de transmisión (notar que los valores de error siempre solapan. Ver Tabla 5.1).

### 5.3.2. Respuesta de una sola neurona ante firmas diferentes

Antes de analizar el comportamiento de los CPGs receptores de firmas ante la llegada de las señales emitidas por los emisores, vamos a estudiar cuál es la respuesta de la neurona  $R$  cuando está aislada del resto del circuito receptor. Esto tiene una doble finalidad. Por un lado, comprobar si una neurona individual es capaz de “reconocer” por si sola la firma incluida en sus estímulos de entrada. Por otro, ilustrar el análisis que se repetirá más adelante para los CPGs receptores. El mecanismo utilizado para modular la influencia de cada firma en la neurona receptora consiste en modificar la conductancia de las sinapsis entre ésta y las neuronas  $E$  de los CPGs emisores (parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  descritos en la Sección 5.2.1). Los valores de los parámetros utilizados en las simulaciones se muestran en el Apéndice B. Para identificar la señal que se utiliza como entrada sináptica predominante del sistema receptor en cada simulación, siempre usamos la notación  $FxSy$ , donde “ $x$ ” denota la frecuencia de la onda lenta e “ $y$ ” la firma que aparece sobre ella.

Al no haber cambios en sus parámetros, ni existir ninguna otra influencia externa, las posibles variaciones en la actividad oscilatoria de la neurona receptora cuando se establece

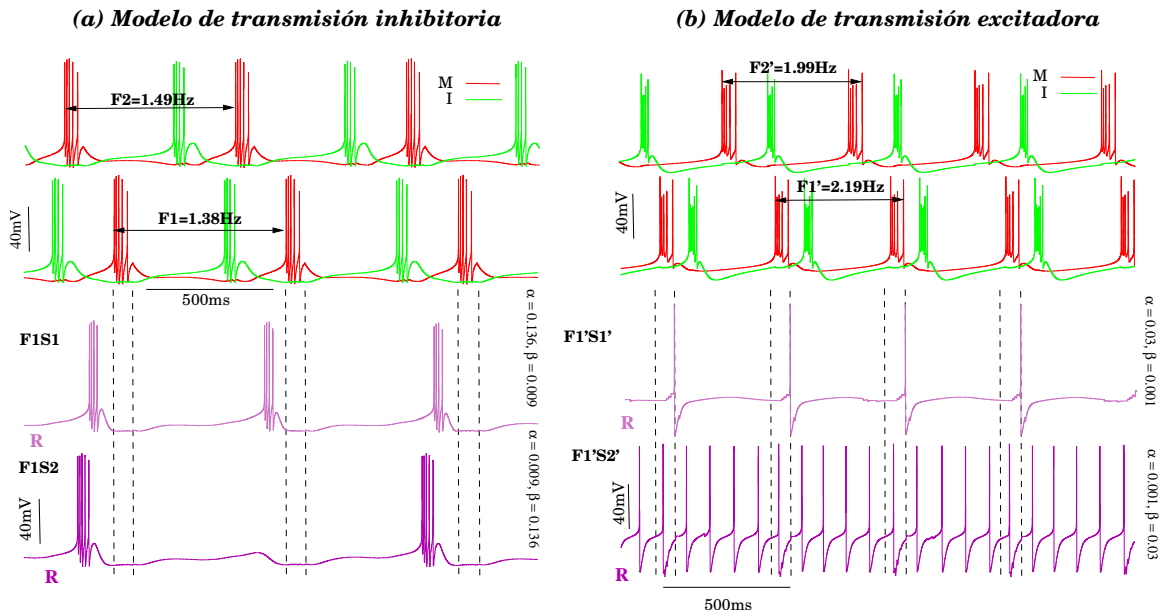


Figura 5.3: Comportamiento de los CPGs emisores y respuesta aislada de la neurona receptora a las firmas que emiten. *Panel a*: Modelo de transmisión inhibitoria. *Panel b*: Modelo de transmisión excitadora. El CPG emisor siempre genera un ritmo bifásico con alternancia de disparo entre el grupo marcapasos y la neurona  $I$  (paneles superiores). Dependiendo del modelo, su frecuencia puede ser  $F_1$  y  $F_2$  o  $F'_1$  y  $F'_2$ . Las neuronas  $E_1$  y  $E_2$  están acopladas eléctricamente a  $M$ , por lo que las tres disparan sincronizadas. Los paneles inferiores muestran la respuesta de la neurona  $R$  a la entrada sináptica procedente de  $E_1$  y  $E_2$  con frecuencias  $F_1$  y  $F'_1$ . Las líneas verticales indican cuándo se genera una ráfaga en las emisoras.  $R$  muestra comportamientos diferentes cuando la frecuencia de la onda lenta es la misma. Los resultados con  $F_2$  y  $F'_2$  son equivalentes.

la conectividad con las emisoras se deben únicamente a su entrada sináptica. Dadas las características de las señales generadas por las emisoras, podemos asegurar que cuando sean leídas por la neurona receptora, su respuesta dependerá exclusivamente de una distribución temporal particular de los potenciales de acción dentro de las ráfagas y/o de la frecuencia lenta específica de la señal.

Las neuronas receptoras muestran comportamientos diferentes cuando reciben señales con la misma frecuencia de onda lenta, cosa que nunca ocurriría si toda la información enviada por las emisoras se codificara en su dinámica lenta. En el modelo de transmisión inhibitoria esta neurona siempre muestra un comportamiento de tipo *spiking-bursting* (panel inferior de la Figura 5.3a), mientras que en el de transmisión excitadora siempre lo tiene de tipo *spiking* (panel inferior de la Figura 5.3b). Sin embargo, en ambos casos, la frecuencia de disparo depende de la entrada sináptica. Esta dependencia radica en la firma predominante, y no en la frecuencia de la onda lenta de la señal de entrada. La Figura 5.3 no muestra las simulaciones con frecuencias  $F_2$  y  $F'_2$ , pero los resultados (análogos a los de  $F_1$  y  $F'_1$ ) se pueden confirmar más adelante cuando se muestran las simulaciones de los modelos completos (Figuras 5.5 y 5.6). En el modelo de transmisión inhibitoria, con  $S_1$  la frecuencia de la actividad *spiking-bursting* es el doble que con  $S_2$ . En el modelo de transmisión excitadora, con  $S'_1$  se produce un potencial de acción por cada ráfaga recibida de  $R$ , mientras que con  $S'_2$  la frecuencia de disparo es cuatro veces mayor, generándose cuatro potenciales de acción por cada ráfaga de la emisora. En vista de estos resultados podemos

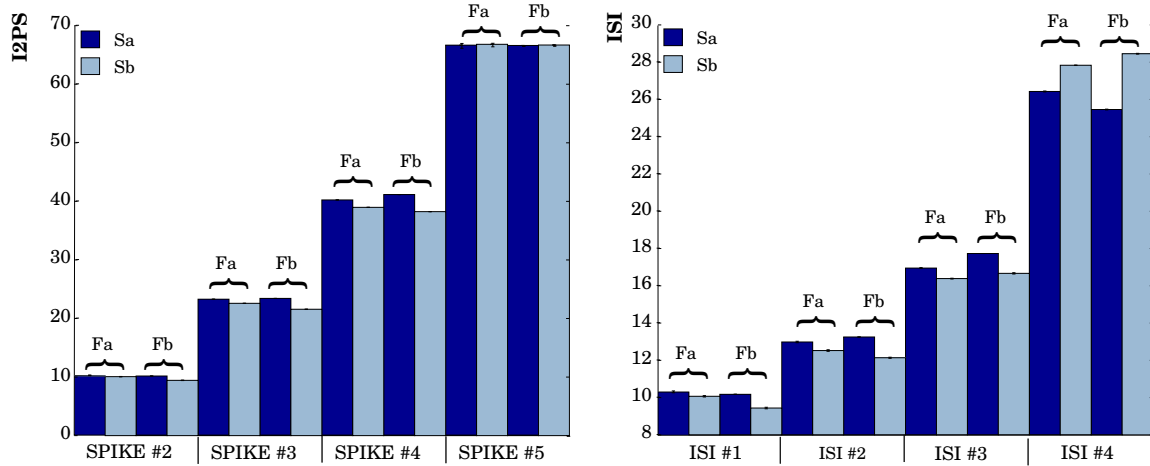
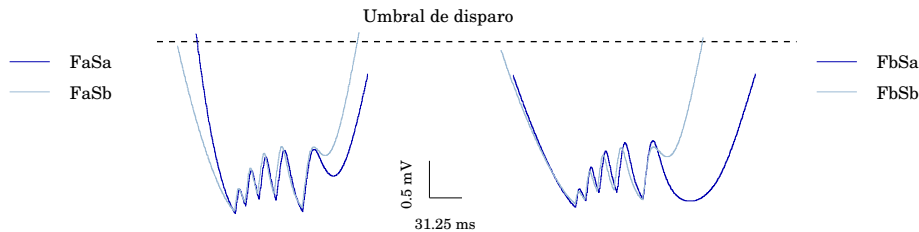
**(a) Firmas inyectadas en la neurona receptora****(b) Respuesta de la neurona receptora**

Figura 5.4: *Panel a*: Firmas de las neuronas emisoras ( $S_a$  y  $S_b$ ). *Panel b*: Comparación del potencial de membrana de la receptora al leer una ráfaga con las firmas  $S_a$  y  $S_b$  sobre una onda lenta con la misma frecuencia ( $F_a$  izquierda y  $F_b$  derecha) a través de una sinapsis inhibitoria gradual. El efecto para una excitadora es análogo. Cada oscilación de la señal se corresponde con un potencial de acción en la emisora. La neurona reconoce las firmas porque con  $S_a$  no alcanza el umbral de disparo y con  $S_b$  sí.

concluir que la neurona receptora “adapta” su comportamiento a la distribución temporal de los potenciales de acción de la señal que recibe en cada momento. Aquí sólo hemos mostrado la respuesta de esta neurona a dos firmas diferentes como ejemplos representativos de nuestros resultados. Hemos encontrado muchos resultados similares con otras firmas ante las que la neurona receptora responde con distinto tipo de comportamiento, tanto regular como altamente irregular.

El reconocimiento de las firmas neuronales en la neurona  $R$  puede deberse a la suma no lineal de los potenciales de acción presinápticos [Segundo et al., 1963]. Según esto, el efecto de un potencial de acción depende del nivel de hiperpolarización o despolarización que haya alcanzado la neurona como consecuencia de los anteriores. Es decir, que las neuronas son capaces de mantener una *memoria transitoria* de su actividad y de los estímulos que han recibido en el pasado. Cuanto mayor es el tiempo transcurrido entre dos potenciales de acción consecutivos, menor es este efecto. Como ejemplo de ello, la Figura 5.4 muestra los resultados de una simulación de un modelo muy simple formado por dos posibles neuronas emisoras y una receptora conectadas mediante una sinapsis inhibitoria gradual. Cada una de las emisoras tiene una firma identificativa,  $S_a$  y  $S_b$ , que puede aparecer sobre dos ondas lentas,  $F_a$  y  $F_b$ . Como se puede observar en la Figura 5.4a, las diferencias entre  $S_a$  y  $S_b$  son

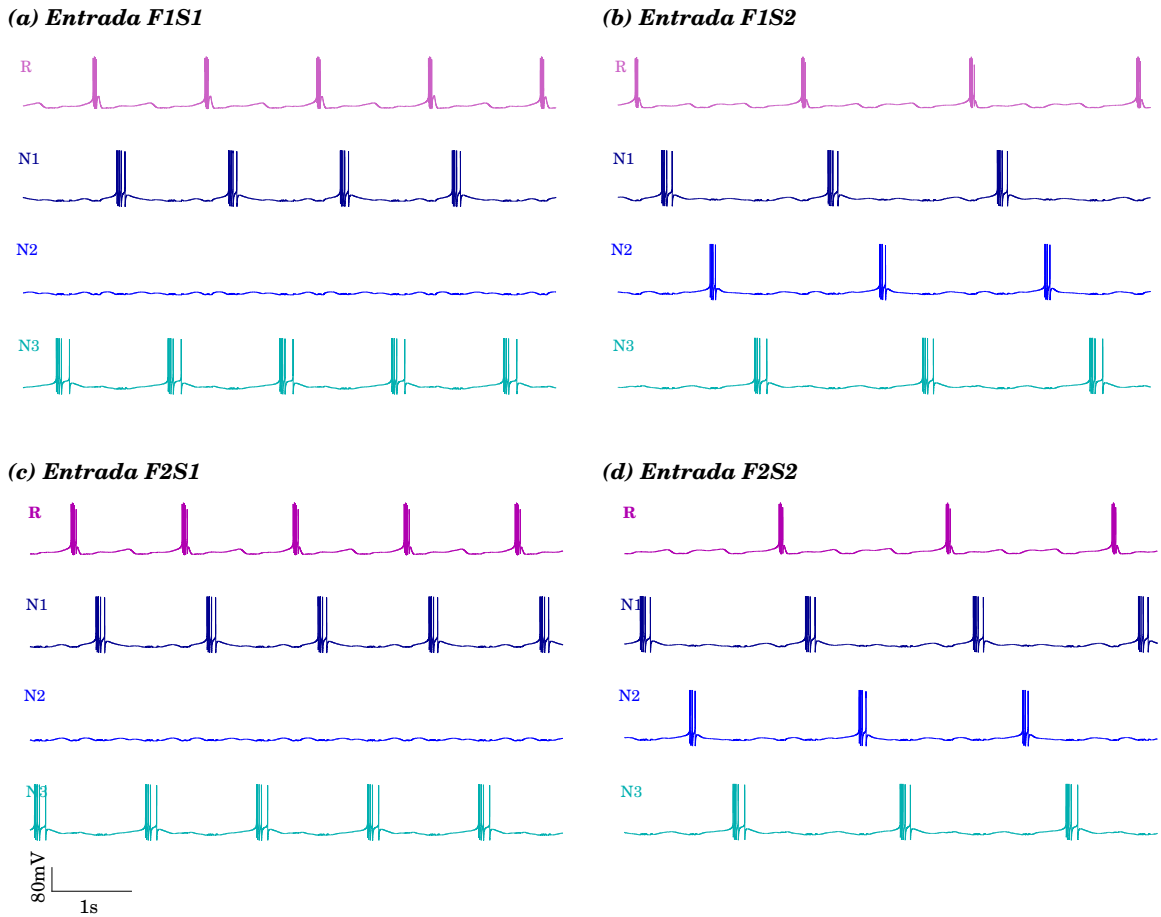


Figura 5.5: Comportamiento del CPG receptor de firmas del modelo de transmisión inhibitoria cuando recibe como entrada sináptica las cuatro señales objeto de estudio. *Panel a*: Señal  $F_1S_1$ . *Panel b*: Señal  $F_1S_2$ . *Panel c*: Señal  $F_2S_1$ . *Panel d*: Señal  $F_2S_2$ . El comportamiento global del CPG depende de la firma recibida en su entrada sináptica. Con  $S_1$  (series temporales de la izquierda), la neurona  $N_2$  está en silencio y el circuito genera un ritmo bifásico. Con  $S_2$  (series temporales de la derecha), genera un ritmo trifásico con secuencia de activación  $N_1-N_2-N_3$ .

muy pequeñas. Sin embargo, la neurona receptora es capaz de identificar de dónde proceden sus señales de entrada. Con la primera firma sólo genera actividad subumbral, mientras que con la segunda tiene comportamiento *bursting*. Esto se debe a que a excepción del último, los ISIs de  $S_a$  son de mayor duración que los de  $S_b$ . Estas distribuciones temporales hacen que la neurona receptora alcance un mayor nivel de hiperpolarización con  $S_a$ . Lo que implica que en este caso no alcance el umbral de disparo. Con  $S_b$  la mayor duración del último ISI permite a la célula alcanzar este umbral y generar ráfagas de potenciales de acción.

### 5.3.3. Comportamiento de los CPGs receptores

Si ahora consideramos los modelos completos en los que la neurona  $R$  es una interneurona de los CPGs receptores, la diferencia es que la señal que recibe se propaga al resto del circuito y que recibe “feedback” de la actividad colectiva de la red. Las Figuras 5.5 y 5.6 muestran que el comportamiento de esta neurona al recibir las señales de control procedentes del CPG

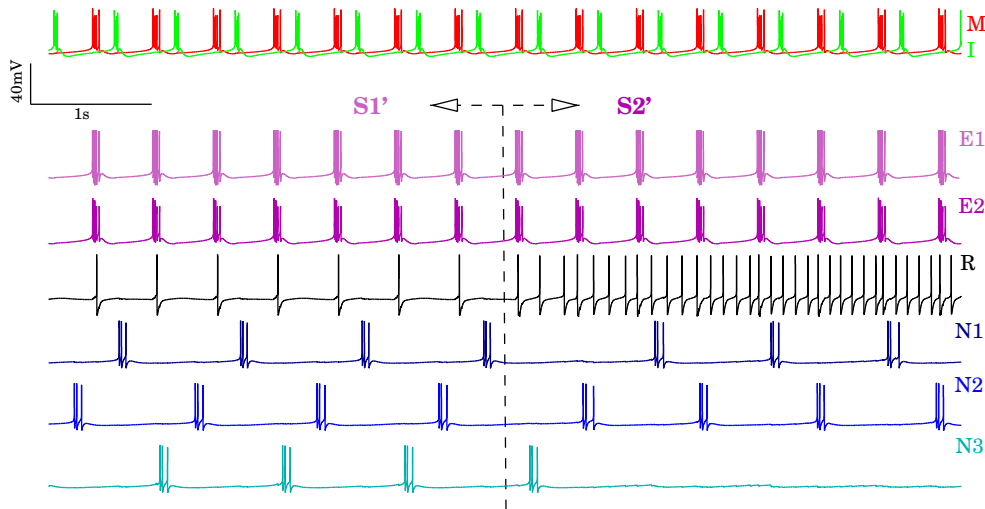


Figura 5.6: Respuesta del CPG receptor de firmas del modelo de transmisión excitadora a la llegada de señales con dos firmas diferentes. El CPG emisor siempre genera un ritmo bifásico estable con la misma relación de fase entre sus neuronas ( $M-I$ ) y la misma frecuencia de onda lenta. El CPG receptor lee las señales emitidas por las neuronas  $E_1$  y  $E_2$ , cada una de las cuales tiene una firma neuronal diferente. En la primera parte de la simulación el receptor recibe la señal emitida por la neurona  $E_1$ , mostrando un ritmo trifásico estable con secuencia de disparo  $N_1-N_3-N_2$ . A mitad de la simulación pasa a ser predominante la señal de la neurona  $E_2$ . En ese instante, el CPG receptor deja de generar el ritmo trifásico, comenzando a generar un ritmo con la neurona  $N_3$  en silencio.

emisor es el mismo que muestra al estar aislada. Sus cambios de comportamiento ahora se propagan al resto de neuronas de la red. Estos cambios hacen que, al conectar los CPGs emisores y los receptores, la relación de fase entre la actividad de las neuronas  $N_1$ ,  $N_2$  y  $N_3$  varíe. De la misma forma que en el caso de la neurona  $R$  aislada, el comportamiento global del CPG receptor también depende de cuál es la firma predominante en cada instante. En el modelo de transmisión inhibitoria, cuando la firma predominante es  $S_1$  pasa a generar un ritmo bifásico con secuencia de disparo  $N_1-N_3$ , estando  $N_2$  en silencio (paneles izquierdos de la Figura 5.5). Mientras que si la firma predominante es  $S_2$ , genera un ritmo trifásico con secuencia de disparo  $N_1-N_2-N_3$ . En el modelo de transmisión excitadora (Figura 5.6), el ritmo generado por el CPG cuando la firma predominante es  $S'_1$  es un ritmo trifásico con secuencia de disparo  $N_1-N_3-N_2$ . Mientras que con  $S'_2$  genera un ritmo bifásico con la neurona  $N_3$  en silencio.

La Figura 5.6 muestra la rapidez con la que la neurona  $R$  y, consecuentemente, el CPG receptor adapta su comportamiento a la firma que lee en un momento dado en el modelo de transmisión excitadora. Su comportamiento cambia de forma instantánea cuando la señal predominante pasa de ser la emitida por la neurona  $E_1$  a ser la emitida por  $E_2$ . Por su parte, la “adaptación” del circuito completo es un poco más lenta y no se produce de forma instantánea. Esto se debe a la propagación de la información a través de sinapsis inhibitorias (hay que recordar que todas las conexiones entre las neuronas del CPG receptor son sinapsis graduales inhibitorias). Si se realiza una simulación como la de la Figura 5.6 con el modelo de transmisión inhibitoria, se observa que existe un pequeño retardo en la “adaptación” del receptor a la firma de entrada, que puede hacer que el efecto del cambio se vea reflejado a partir de la siguiente ráfaga.

## 5.4. Discusión

### *Reconocimiento de firmas neuronales*

Los CPGs emisores de firmas de nuestros modelos son circuitos cuya misión principal es generar un ritmo lento bien definido que consiste en la alternancia de disparo de las neuronas del grupo marcapasos y la neurona  $I$ . Los ritmos pueden tener diferente frecuencia de onda lenta, pero siempre mantienen la secuencia de disparo de las neuronas. Simultáneamente, el circuito emite señales con diferentes firmas neuronales. Cada una de estas firmas es específica de una célula, por lo que podemos hablar de la firma individual de cada neurona como característica que permite identificar unívocamente el origen de la señal. Dos de estas firmas, las de las neuronas  $E_1$  y  $E_2$ , se envían a una neurona o red neuronal externa.

Los sistemas receptores de las señales generadas por el emisor muestran respuestas diferentes en función de su entrada sináptica. La respuesta no depende de la onda lenta. Tanto en el modelo de transmisión inhibitoria como en el de transmisión excitadora, los receptores tienen respuestas distintas a señales con la misma frecuencia de onda lenta. Los cambios en el tipo de comportamiento en respuesta a sus estímulos de entrada son siempre dependientes de la firma neuronal incluida en la señal. El sistema receptor siempre muestra el mismo tipo de comportamiento cuando la entrada predominante procede de la misma neurona. Esto indica que tanto neuronas individuales como redes neuronales relativamente complejas como los CPGs receptores son capaces de reconocer el origen de la señal mediante las firmas neuronales, adaptando sensiblemente su respuesta a la distribución temporal de los potenciales de acción dentro de las ráfagas en sus señales de entrada. Por ejemplo, en el caso de los CPGs receptores presentados, la influencia de la firma cambia de forma drástica el tipo de ritmo generado, pasando de un ritmo trifásico a uno bifásico.

Varios mecanismos subcelulares pueden ser los responsables de las distintas respuestas a distribuciones temporales de potenciales de acción diferentes. Obviamente, el origen de los distintos tipos de comportamiento mostrados por los receptores son las corrientes sinápticas procedentes de los emisores. Sin embargo, es la integración de estas corrientes con las dinámicas intracelulares de las neuronas receptoras la que determina las características de las respuestas. Hemos mostrado ejemplos en los que existe una suma no lineal de los potenciales presinápticos, pero no sería sorprendente que existieran mecanismos de integración en el tiempo más complejos en los que intervinieran distintas dinámicas de la neurona. Estudios recientes indican que la combinación de propiedades resonantes es el mecanismo dinámico mínimo para identificar secuencias no triviales de potenciales de acción [Baroni and Varona, 2007]. La interacción de dinámicas lentas, como la concentración de calcio, con las dinámicas rápidas de la mayoría de los canales iónicos [Ramaswamy et al., 2007] puede ser la responsable de que las corrientes de entrada con determinadas distribuciones temporales de potenciales de acción se integren de una forma particular. Como ejemplo del efecto de la dinámica de un único canal en el reconocimiento, la Figura 5.7 muestra como la presencia (Figura 5.7a) o ausencia (Figura 5.7b) de la corriente  $I_{CaS}$  en el modelo de transmisión inhibitoria determina que la neurona receptora sea o no capaz de reconocer la firma de las neuronas emisoras. La eliminación de esta corriente no permite que la neurona alcance el umbral de disparo y siempre muestra actividad subumbral, por lo que no distingue entre  $S_1$  y  $S_2$ .

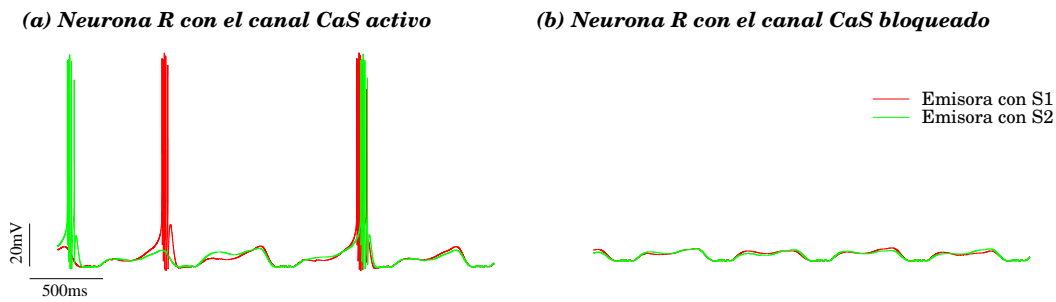


Figura 5.7: Ejemplo de la influencia de las corrientes de calcio en el reconocimiento de firmas. *Panel a*: Respuesta de la neurona  $R$  del modelo de transmisión inhibitoria a las firmas de  $E_1$  y  $E_2$  en presencia de la corriente  $I_{CaS}$ . *Panel b*: Misma respuesta pero en ausencia de la corriente de calcio. En ausencia de esta corriente, la neurona  $R$  no es capaz de reconocer las firmas  $S_1$  y  $S_2$ .

### Generalidad de los resultados

Durante nuestro estudio hemos prestado especial atención a aislar el efecto de las distribuciones de ISIs específicas del resto de aspectos de la señal. Concretamente, nos hemos centrado en mostrar que señales con las mismas características de onda lenta, pero con una estructura temporal diferente en su actividad *spiking* pueden producir respuestas diferentes en el sistema receptor de firmas. Aún así, al igual que en los circuitos biológicos [Graubard, 1978, Raper, 1979, Elson et al., 2001], la actividad colectiva de la red depende muy significativamente de las propiedades de la onda lenta. Por ejemplo, la frecuencia del ritmo generado en los modelos de CPG receptor depende de la frecuencia del ritmo lento del CPG emisor de firmas.

Es importante tener en cuenta que para modelar la actividad *spiking-bursting* de cada neurona hemos utilizado modelos realistas sin ningún tipo de ajuste ad hoc para las conexiones sinápticas. Los resultados obtenidos son válidos en una región muy amplia del espacio paramétrico y con múltiples topologías de red. Resultados muy similares a los descritos a lo largo de este capítulo se obtienen utilizando el modelo de neurona de Komendantov-Kononenko [Komendantov and Kononenko, 1996].

Todos estos factores señalan la generalidad de los resultados obtenidos. Los ejemplos mostrados ilustran la habilidad de modelos de conductancia relativamente simples para reconocer distintas firmas neuronales. En principio, otros modelos de neurona capaces de mostrar comportamiento en ráfagas podrían reproducir de forma sencilla los fenómenos discutidos aquí.

### Implicaciones del reconocimiento de firmas

Nuestros resultados indican que las firmas neuronales no sólo pueden tener un papel funcional dentro del circuito en el que aparecen (Capítulo 4), sino que también pueden ser significativas para determinar el comportamiento de los receptores, así como para los mecanismos de comunicación entre distintos circuitos. Los CPGs con actividad en ráfagas podrían utilizarlas como mecanismo de codificación de información. La rápida respuesta a diferentes firmas sugiere que podrían intervenir en los mecanismos de control de redes mul-



tifuncionales. En las simulaciones se puede apreciar que cuando la entrada llega a través de conexiones sinápticas graduales inhibitorias existe un pequeño retardo en la “adaptación” del receptor a la firma recibida. En este sentido, las sinapsis excitadoras son más efectivas a la hora de cambiar las propiedades del sistema receptor, ya que el efecto del cambio de firma se refleja de forma inmediata en el comportamiento de este último. La existencia de mecanismos celulares que permitan identificar el origen de las señales de entrada de una neurona y el estudio del procesamiento de información basado en esta identificación no se ha tenido en cuenta en el contexto del estudio teórico del sistema nervioso. El procesamiento de información basado en el reconocimiento de firmas puede ser una estrategia de procesamiento muy potente que permita a los sistemas neuronales incrementar de forma muy significativa su capacidad y rendimiento.

Los resultados teóricos presentados deben ser validados en el laboratorio. Desacoplar la actividad rápida y la actividad lenta en una neurona viva es complicado. Para facilitar esta tarea, vuelven a hacerse necesarias técnicas de *dynamic clamp* avanzado [Sharp et al., 1993a, Sharp et al., 1993b, Robinson and Kawai, 1993, LeMasson et al., 1995, Pinto et al., 2000, Szücs et al., 2000, LeMasson et al., 2002, Olypher et al., 2006] como las que se están implementando actualmente en el laboratorio del GNB [Muñiz et al., 2005].

Aunque no se ha probado experimentalmente, la naturaleza funcional de las firmas neuronales que predicen nuestros modelos puede darse de forma general en la dinámica rápida de otros sistemas con comportamiento en ráfagas. Se ha demostrado que las neuronas con este comportamiento pueden inducir respuestas postsinápticas distintas en función de la estructura temporal de los *bursts* [Kepecs and Lisman, 2003, Izhikevich et al., 2003]. Esto es posible gracias a que tanto ciertas neuronas, como algunas sinapsis muestran una sensibilidad muy alta a los cambios en los patrones de la actividad presináptica [Linás et al., 1991, Hutcheon et al., 1996, Izhikevich et al., 2003].

Por otro lado, como ya hemos mencionado anteriormente, a los músculos controlados por el CPG pilórico también les llega la firma de las neuronas que los inervan. En un estudio reciente se muestra que un músculo de *Aplysia* controlado por CPGs es capaz de transformar a una dinámica “lenta” la actividad “rápida” de sus señales de control [Zhurov and Brezina, 2006]. En la mayoría de los experimentos anteriores a éste se había analizado la respuesta de los músculos estimulándolos con ráfagas de potenciales de acción regulares. Sin embargo, en el sistema biológico hay variaciones significativas de un ciclo a otro [Horn et al., 2004, Lum et al., 2005]. Cuando el estímulo tiene una distribución de potenciales de acción variable, se comprueba que la integración neuromuscular se produce de forma no lineal [Zhurov and Brezina, 2006, Brezina, 2007, Hooper et al., 2007].

Algunas de las neuronas y músculos que reciben las señales generadas por las células del CPG pilórico podrían realizar un procesamiento selectivo de la información en función de la firma de la neurona origen de la señal. Obviamente, en este contexto, también se produce una transmisión de información siguiendo un enfoque más tradicional. Nada impide que en una misma señal se transmita distinto tipo de información simultáneamente. En el próximo capítulo presentamos un modelo que permite estudiar la viabilidad teórica de la existencia de mecanismos de *multiplexación* en la actividad en ráfagas.



## Capítulo 6

# Multicódigos en la actividad en ráfagas

El objetivo de este capítulo es estudiar la posibilidad de que existan mecanismos de *multiplexación* que permitan que en una misma señal neuronal se transmita distinto tipo de información simultáneamente. Para realizar esta tarea hemos desarrollado un modelo de CPG emisor cuyas neuronas son capaces de codificar información en la dinámica lenta (frecuencia del ritmo) y en la dinámica rápida (firma neuronal) de las señales que emiten. Estas señales las reciben distintos modelos de CPG. El objetivo del modelos es determinar si estos circuitos receptores pueden decodificar a voluntad la información que les interese en cada momento.

### 6.1. Introducción

La visión más extendida en Neurociencia es que la información que llega a un sistema neuronal a través de un canal de entrada, por ejemplo una sinapsis, se codifica mediante un único código (“un canal, un código”). Sin embargo, si se tiene en cuenta que en general las neuronas reciben una gran cantidad de señales de entrada de diferentes neuronas y envían sus salidas a otra gran cantidad de ellas, parece razonable que los sistemas neuronales utilicen otro tipo de estrategias de codificación más complejas para optimizar el envío y procesamiento de información. Desde esta perspectiva, la idea de la existencia de *múltiples códigos simultáneos* que permitan enviar distinto tipo de información en una misma señal cobra sentido. Este tipo de estrategias de transmisión *multicódigo* permitiría a cada receptor *discriminar* la información que recibe, interpretando sólo aquella codificada en los aspectos de la señal en los que está especializado.

La actividad en ráfagas es una buena candidata para estudiar la posible presencia de múltiples códigos dentro de una misma señal, ya que este tipo de actividad es una de las más ricas que se puede producir en el sistema nervioso [Lisman, 1997]. En ella existen al menos dos escalas temporales que pueden utilizarse para codificar información: la onda lenta y los potenciales de acción. El papel de las ráfagas de potenciales de acción se ha discutido en el

contexto de múltiples sistemas neuronales. Por ejemplo, se han interpretado como estados patológicos [McCormick and Contreras, 2001], como mecanismos eficaces para la transmisión de información [Lisman, 1997] o como un mecanismo robusto para inducir plasticidad [Pike et al., 1999]. Pero, tal y como hemos discutido en el Capítulo 2, tradicionalmente las ráfagas se han considerado eventos unitarios (ver Figura 2.5). Únicamente en los últimos años se está prestando mayor atención al posible significado de la actividad *spiking* en neuronas con comportamiento de tipo *bursting* [Szücs et al., 2003, Izhikevich et al., 2003, Kepecs and Lisman, 2003, Kepecs and Lisman, 2004, Krahe and Gabbiani, 2004, Oswald et al., 2004, Szücs et al., 2005, Campos et al., 2007]. Dentro de estos nuevos enfoques se encuentra la codificación de información utilizando firmas neuronales que estamos discutiendo. Los sistemas biológicos podrían combinar estos mecanismos de codificación entre sí o con los tradicionales de la onda lenta para implementar una transmisión de información multicódigo.

Las neuronas del CPG pilórico “marcan” las señales que generan con su firma neuronal. Como ya hemos indicado anteriormente en la memoria, estas firmas aparecen en la actividad de cada neurona junto con la información codificada en la onda lenta y en la relación de fase de las ráfagas generadas por cada célula. En el capítulo anterior se han presentado resultados que indican que los sistemas neuronales podrían identificar la firma de las neuronas emisoras de sus señales de entrada y modificar su comportamiento en función del origen de la señal. Si las neuronas de tipo *bursting* que forman el CPG pilórico biológico son capaces de implementar este tipo de codificación en su firma, sus ráfagas podrían formar parte de un mecanismo de transmisión de información *multicódigo* que hiciera uso de alguno de los siguientes aspectos: (i) la frecuencia, duración y fase específica de la onda lenta y (ii) la firma que identifica a la neurona emisora. La existencia de códigos simultáneos que permitan enviar en una misma señal más de un tipo de información podría permitir a los sistemas receptores (Figura 6.1) decodificar a voluntad la información recibida centrándose en un determinado aspecto de la señal.

Una vez que en el capítulo anterior hemos comprobado que las firmas neuronales pueden ser identificadas por un receptor neuronal, el siguiente paso en nuestra investigación es discutir el papel que pueden desempeñar como parte de una estrategia de transmisión de información multicódigo. Nuestro siguiente objetivo va a ser comprobar si un sistema emisor de señales con comportamiento en ráfagas puede multiplexar información en una misma señal combinando una codificación de información en la onda lenta desde el punto de vista tradicional con el reconocimiento de determinadas firmas neuronales.

## 6.2. Métodos

Para realizar el estudio que planteamos en este capítulo, hemos desarrollado un nuevo modelo de red neuronal formado por tres circuitos interconectados: un CPG emisor y dos CPGs receptores. Como cualquier otro CPG, las tareas principales de estos circuitos es producir tres ritmos lentos estables. La idea que hay detrás del modelo es que el primer CPG ha de controlar la actividad de los otros dos enviándoles información mediante dos códigos distintos: por un lado, utiliza la frecuencia de onda lenta; por otro, la firma neuronal de alguna de sus neuronas. Las características de los ritmos lentos de los dos receptores dependerán de las

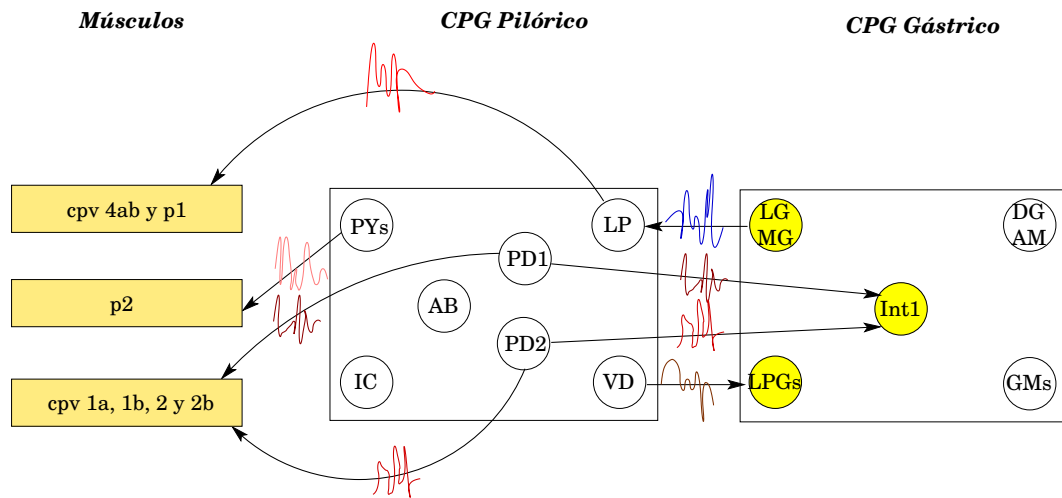


Figura 6.1: Representación esquemática de la conectividad del CPG pilórico de los crustáceos con otros sistemas externos que ilustra la existencia de múltiples lectores de cada señal. La individualidad de las firmas neuronales se representa por distintos trazos de diferentes colores. Algunas de las neuronas del CPG están conectadas a neuronas del CPG gástrico, mientras que las motoneuronas inervan a múltiples músculos [Selverston and Moulins, 1987, Harris-Warrick et al., 1992]. Las conexiones internas entre las neuronas del CPG pilórico no se muestran, pero las firmas también se transmiten entre ellas.

señales de control recibidas en cada instante. Cada uno de estos circuitos debe interpretar la información codificada con uno de los códigos y adaptar su respuesta a la información recibida.

En el Capítulo 5 hemos estudiado mecanismos de codificación de información basados en las firmas neuronales centrándonos en los receptores de la señal. Aquí, además, tenemos que prestar especial atención al emisor, ya que va a ser el encargado de codificar la información. Para comprobar la posibilidad de implementar una multiplexación en la actividad en ráfagas, el CPG emisor debe tener la capacidad de generar señales con dos posibles frecuencias de onda lenta, sobre las que deben poder aparecer dos posibles firmas neuronales. Al igual que en capítulo anterior, el resto de características de las señales generadas deberán permanecer constantes (ver Sección 5.2). Si al inyectar estas señales en uno de los CPGs receptores, éste responde a cambios en la frecuencia, podremos afirmar que el CPG es un *CPG lector de frecuencias*. Del mismo modo, si el CPG responde a la firma incluida en la señal, tendremos un *CPG lector de firmas*. Si simultáneamente tenemos un CPG lector de frecuencias y otro lector de firmas, probaremos de manera teórica que el uso de los multicódigos es posible tanto desde el punto de vista de la codificación (emisor) como desde el del procesamiento (receptor).

### 6.2.1. Modelos de red

Los modelos de CPG emisor de firmas desarrollados en el capítulo anterior presentan un comportamiento muy similar al mostrado por el CPG pilórico biológico en el sentido de ser capaces de generar diferentes firmas mientras producen un ritmo lento bien definido. Además, la frecuencia de este ritmo puede cambiar, de forma que las señales que emiten

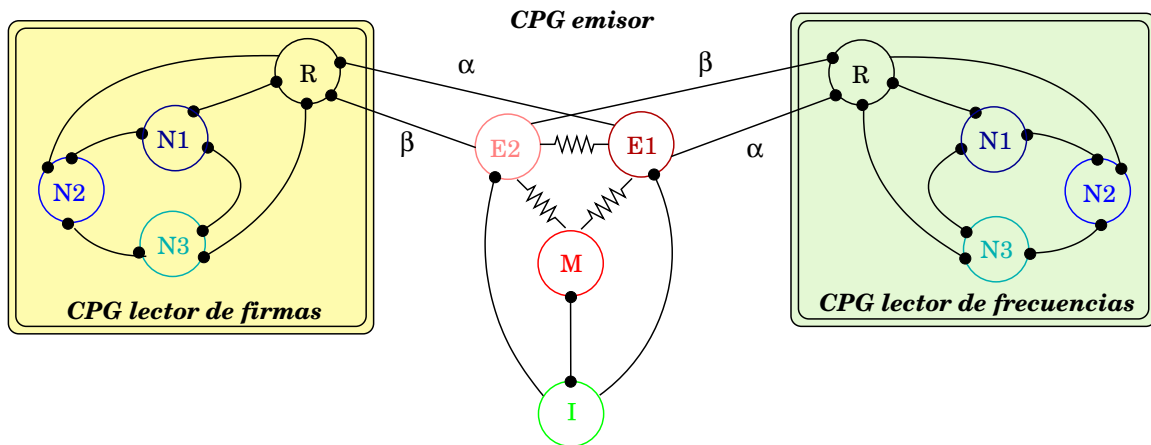


Figura 6.2: Modelo de red utilizado para estudiar la posible existencia de *multicódigos*. La señal generada por un CPG emisor (circuito central) se inyecta en dos CPGs diferentes: un *CPG lector de frecuencias* (derecha) y un *CPG lector de firmas* (izquierda). Ambos CPGs receptores son idénticos, únicamente se diferencian en sus parámetros de conectividad. La entrada sináptica de ambos también es la misma. Los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  controlan cuál es la entrada predominante.

presentan las características deseadas. Por ello, lo más sencillo para nuestro estudio es usar los mismos modelos de CPG. La única diferencia es que ahora vamos a hablar de un *CPG emisor de señales multicódigo*.

Por su parte, los CPGs receptores presentados en el capítulo anterior son capaces de adaptar su comportamiento a la firma de las señales de entrada procedentes del CPG emisor correspondiente (ver Sección 5.3). Si utilizamos estos circuitos como CPG receptor de firmas, sólo nos falta desarrollar un modelo de CPG capaz de responder a la frecuencia de las señales generadas por el emisor. Esto se puede conseguir de forma sencilla modificando los valores de las conductancias de las conexiones entre las neuronas del CPG lector de firmas. Como se puede ver en la Figura 6.2, la topología de red de los dos CPGs receptores es la misma (circuito amarillo vs. circuito verde). Los valores concretos de los parámetros de las sinapsis utilizados en las simulaciones se muestran en el Apéndice B.

En el capítulo anterior hemos comprobado que el reconocimiento de las firmas neuronales se puede producir tanto si la señal llega a través de una sinapsis excitadora como si lo hace a través de una inhibitoria. En el caso de los multicódigos vamos a restringir nuestro estudio a las inhibitorias por ser el tipo de sinapsis más habitual entre CPGs. Las neuronas emisoras del CPG emisor ( $E_1$  y  $E_2$ ) van a estar conectadas a la neurona receptora de cada CPG receptor (neuronas  $R$ ) mediante conexiones inhibitorias graduales. El modelo utilizado para representar estas conexiones es el modelo de sinapsis química rápida gradual de Golowasch et al. [Golowasch et al., 1999a]. Los detalles del modelo se encuentran en el Apéndice B (Ecuación B.3). Para controlar la llegada de una señal predominante en cada instante se utilizan distintos valores para las conductancias  $\alpha$  y  $\beta$ , tal y como se hacía en el caso de los CPGs emisores de firmas del capítulo anterior (Sección 5.2.1). Para las conexiones entre el CPG emisor y el lector de frecuencias estos valores pueden ser  $0.116 \text{ mS}$  ó  $0.009 \text{ mS}$ . En el caso del CPG lector de firmas, valdrán  $0.136 \text{ mS}$  ó  $0.009 \text{ mS}$ .

### 6.2.2. Modelos de neurona individual

El modelo de neurona individual que vamos a usar para modelar el comportamiento de cada una de las neuronas que forman los circuitos de la Figura 6.2 es el modelo de Liu et al. [Liu et al., 1998], cuya descripción detallada se muestra en el Apéndice B. Éste es el tipo de neurona que hemos analizado con mayor detalle con los modelos de CPG emisor y receptor del Capítulo 5, circuitos que son la base de los modelos que se van a utilizar en este estudio.

## 6.3. Resultados

De los resultados mostrados en el Capítulo 5 sabemos que el CPG emisor produce un ritmo bifásico estable con dos posibles frecuencias de onda lenta, 1.38 Hz ( $F_1$ ) y 1.49 Hz ( $F_2$ ). Sobre cada una de estas ondas lentas pueden aparecer dos distribuciones temporales de potenciales de acción,  $S_1$  y  $S_2$ , firmas de las neuronas  $E_1$  y  $E_2$  respectivamente (para más detalles ver Sección 5.3). En el modelo de la Figura 6.2, estas señales se propagan por toda red, siendo la entrada de los CPGs lectores.

Cuando están aislados del CPG emisor, los dos CPGs receptores muestran un comportamiento en ráfagas que se caracteriza por la generación de un ritmo lento trifásico estable: primero dispara la neurona  $N_1$ , después la  $N_3$  y, por último, la  $N_2$ . Sin embargo, cuando estos CPGs comienzan a recibir una entrada sináptica desde el CPG emisor a través de sus neuronas receptoras este comportamiento cambia. En este sentido, se puede decir que el ritmo generado por los receptores se adapta a la información recibida del emisor.

Cuando las señales generadas por el CPG emisor se inyectan en el CPG lector de frecuencias, el circuito adapta su comportamiento a las características de la onda lenta de la señal (Figura 6.3). Cuando la entrada sináptica tiene frecuencia  $F_1$  (paneles superiores) el CPG genera el mismo ritmo trifásico que genera cuando está aislado ( $N_1$ - $N_3$ - $N_2$ ). Sin embargo, con  $F_2$  (paneles inferiores de la figura) pasa a generar un ritmo con secuencia de disparo  $N_1$ - $N_2$ - $N_1$ - $N_2$ - $N_3$ . En este caso, la respuesta del circuito es independiente del origen de la señal. Por su parte, en el CPG lector de firmas la respuesta no depende de la frecuencia de la onda lenta (Figura 6.4). Independientemente de ésta, cuando la señal de entrada procede de la neurona  $E_1$  (firma  $S_1$ , paneles izquierdos), la neurona  $N_2$  pasa a estar en silencio y el ritmo generado por el CPG es un ritmo bifásico con secuencia de disparo  $N_1$ - $N_3$ . Cuando la firma de la señal de entrada es  $S_2$  (paneles derechos) el CPG, pasa a generar un ritmo trifásico con secuencia de disparo  $N_1$ - $N_2$ - $N_3$ .

Como conclusión de estos resultados podemos afirmar que hemos conseguido un ejemplo de transmisión de información *multicodigo*. El CPG emisor de nuestro modelo es capaz de enviar información utilizando dos tipos de codificación diferentes: la frecuencia de la onda lenta y la firma neuronal del emisor de la señal. Los CPGs receptores interpretan la información recibida de distinta forma en función de las características de la señal que reconocen.

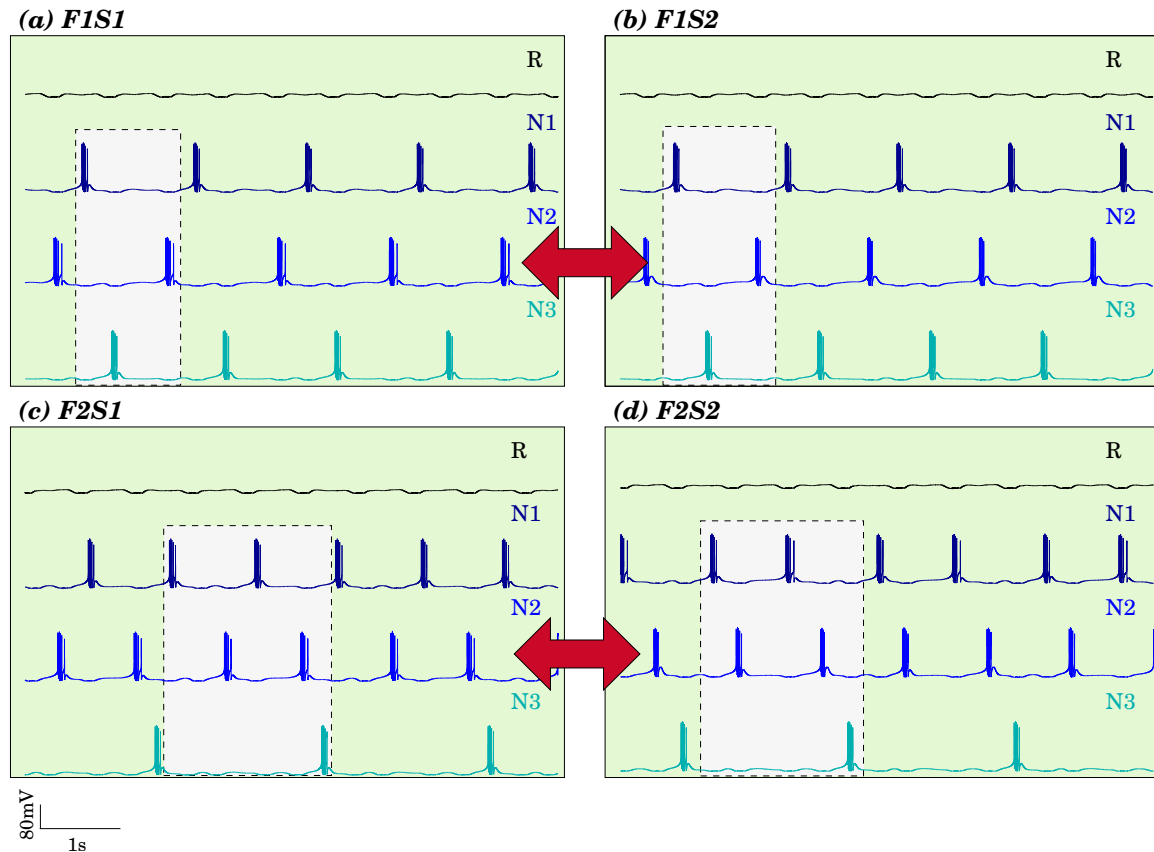


Figura 6.3: Comportamiento del CPG lector de frecuencias de la Figura 6.2 cuando recibe las señales del CPG emisor. El CPG genera distintos ritmos en función de la frecuencia de su entrada sináptica. Con  $F_1$  (series temporales superiores) genera un ritmo trifásico ( $N_1-N_3-N_2$ ). Con  $F_2$  (series temporales inferiores) genera un ritmo con secuencia de disparo  $N_1-N_2-N_1-N_2-N_3$ . Las unidades son  $mV$  y  $ms$ .

## 6.4. Discusión

### *Multiplexación de información neuronal*

En las simulaciones presentadas en este capítulo hemos mostrado cómo una red neuronal es capaz de utilizar mecanismos de multiplexación para enviar distinto tipo de información en una misma señal. Los modelos de CPG emisor confirman de forma teórica la posible utilización de mecanismos de transmisión multicódigo en estos circuitos.

La hipótesis planteada de la existencia de mecanismos de multiplexación en un CPG emisor está también apoyada por un experimento reciente [Campos et al., 2007]. En este experimento se observa que un fenómeno similar al impuesto en el modelo de CPG emisor se produce en el CPG que controla los latidos del corazón de la sanguijuela. Las células de esta red también presentan una firma identificativa en sus ISIs, pero esta vez aparece en mitad de la ráfaga. Antes de estas firmas hay una secuencia de potenciales de acción con una estructura temporal muy variable. Esta parte variable contiene información que puede utilizarse para predecir la duración la ráfaga. De esta forma, en las señales que emiten estos CPGs se transmite información codificada en diferentes aspectos: en el ritmo lento del



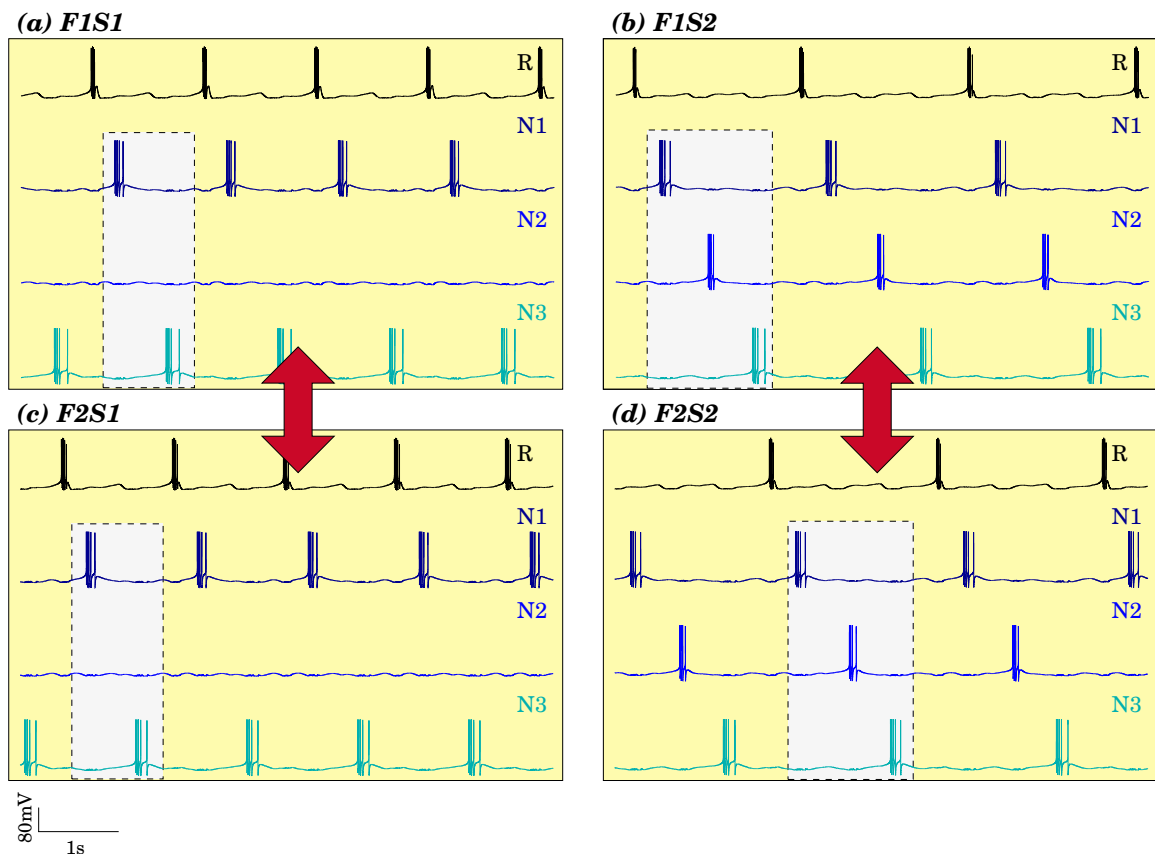


Figura 6.4: Comportamiento del CPG lector de firmas de la Figura 6.2 cuando lee las señales generadas por el CPG emisor. El ritmo colectivo generado por el CPG depende de cuál es la neurona emisora de la señal predominante. Con  $S_1$  (series temporales de la izquierda)  $N_2$  está en silencio y el ritmo generado es un ritmo bifásico. Con  $S_2$  (series temporales de la derecha) el CPG genera un ritmo trifásico ( $N_1$ - $N_2$ - $N_3$ ). Las unidades son  $mV$  y  $ms$ .

circuito, en la firma de cada neurona y en los potenciales de acción que aparecen antes de la firma. Está por comprobar que los receptores de estas señales puedan interpretar cualquiera de estos códigos.

### ***Discriminación y contextualización de información***

La información enviada mediante una estrategia de transmisión multicódigo puede ser decodificada o ignorada por los receptores en función de los aspectos de la señal que estén especializados en reconocer. Utilizando estos mecanismos de multiplexación, dos sistemas que leen una misma señal pueden interpretar la información enviada por el emisor de manera diferente. Por ejemplo, en nuestro modelo, cierta entrada sensorial o moduladora podría hacer que cambiara la frecuencia del ritmo del CPG emisor pasando de  $F_1$  a  $F_2$  o viceversa. Esto conllevaría un cambio en el ritmo generado por el CPG lector de frecuencias y, por lo tanto, en la actividad de la planta motora que controla. Sin embargo, el sistema motor controlado por el CPG lector de firmas no tiene por qué estar interesado en la entrada que produce este cambio. Aunque haya un cambio en las características del ritmo generado del CPG emisor, éste no se reflejaría en el comportamiento del CPG lector de firmas ni, consecuentemente, en el sistema que controla.

Hasta ahora nuestros modelos y conclusiones se han centrado en sistemas en los que el emisor envía información a distintos receptores. Los multicódigos no sólo permiten este tipo de intercambio de información. En determinadas circunstancias un receptor puede estar interesado en un tipo de información y en otras circunstancias pasar a estar interesado en otro. Recordando nuestro modelo, la única diferencia entre los dos CPGs lectores son los parámetros de conectividad entre sus neuronas, de forma que pueden verse como la misma red en un estado diferente. Como ya se ha comentado anteriormente, en los sistemas biológicos los neuromoduladores pueden producir una situación análoga a la de nuestro modelo, ya que pueden modificar las conductancias de las sinapsis [Marder and Calabrese, 1996, Marder and Bucher, 2001, Nusbaum et al., 2001, Nusbaum and Beenhakker, 2002, Masino and Calabrese, 2002a, Masino and Calabrese, 2002b]. En función del régimen en el que se encuentre, nuestro modelo de CPG tiene la capacidad de reaccionar selectivamente a la frecuencia de la señal inyectada o a la firma de la neurona que la ha generado. En este caso el sistema emisor emite en una misma señal distinto tipo de información para un mismo receptor. Sería éste último el que, en función del estado en el que se encuentra, se encargue de determinar qué tipo de información es la que le interesa decodificar.

Hasta ahora sólo hemos hablado de multiplexación para enviar información de forma ortogonal a distintos sistemas receptores o a un mismo receptor en estados diferentes. Pero no tiene por qué ser solamente así. Los receptores pueden decodificar toda la información recibida, *contextualizando* con algunas de ellas a las demás, de forma que determinados códigos se podrían interpretar en función de otros. Por ejemplo, en el caso particular de las firmas neuronales, el receptor puede identificar al emisor del mensaje y/o determinar si “va dirigido” a él. En función de esta identificación, la información recibida se procesaría de una forma u otra o incluso podría ser ignorada si no es significativa para el receptor.

### ***Implicaciones de los multicódigos en el CPG pilórico***

El modelo presentado está inspirado en los CPGs del ganglio estomatogástrico de los crustáceos, de forma que es factible que el sistema biológico implemente mecanismos de multiplexación análogos a los propuestos. De ser así, la capacidad de codificar, almacenar y procesar información de este circuito se vería incrementada considerablemente si se compara con los enfoques tradicionales. El CPG pilórico es un sistema complejo en el que las firmas neuronales aparecen de forma simultánea a la información codificada en la frecuencia y/o en las relaciones de fase de la onda lenta de las señales generadas por sus neuronas. Así, la actividad de estas neuronas puede formar parte de un mecanismo de comunicación multicódigo que haga uso de:

1. La frecuencia particular del ritmo generado.
2. La duración y fase de la onda lenta.
3. La firma que identifica a la neurona emisora.
4. La información proporcionada en el resto de potenciales de acción de la ráfaga.
5. Combinaciones de los anteriores.

---

Los receptores de estas señales podrían decodificar de forma selectiva o global la información recibida para realizar distintas tareas. Por ejemplo, los músculos inervados por las motoneuronas podrían leer la codificada en la onda lenta, las neuronas del CPG, que requieren una respuesta rápida, la codificada en la estructura temporal de los potenciales de acción y otros elementos externos (por ejemplo el CPG gástrico) podrían leer ambas para conseguir la coordinación de los ritmos.





**Parte IV**

**Paradigmas artificiales  
bioinspirados en las firmas  
neuronales**



## Capítulo 7

# Firmas neuronales y discriminación local de información

En el contexto de las redes neuronales artificiales ninguno de los mecanismos de codificación y procesamiento de información discutidos en esta memoria se ha analizado en detalle. En este capítulo vamos a presentar un *nuevo paradigma de red neuronal auto-organizativa* capaz de discriminar localmente la información que fluye por ella. En él se utiliza una estrategia de codificación y procesamiento de información inspirada en el descubrimiento de las firmas neuronales y en las hipótesis que surgen de nuestros modelos biológicos. Nuestro objetivo es demostrar que una red neuronal artificial puede utilizar estos mecanismos para resolver un problema concreto de forma eficiente. Para ilustrar el uso del paradigma propuesto en el contexto de un problema clásico de la inteligencia artificial, hemos aplicado este formalismo a la resolución de puzzles rompecabezas.

### 7.1. Introducción

Las redes neuronales artificiales se inspiran en sus equivalentes biológicas para construir sistemas computacionales capaces de resolver problemas en múltiples campos. Sin embargo, como se indicaba en el Capítulo 1, su base biológica es muy limitada. En el contexto de la Computación Neuronal Artificial, fenómenos como el reconocimiento del emisor de la señal, la discriminación y contextualización de los mensajes de entrada y las estrategias de codificación multicódigo no se han analizado en detalle. Ninguno de los paradigmas tradicionales discrimina la información en función de quién es el emisor del mensaje. La mayoría de ellos consideran los elementos de la red unidades indistinguibles, con las mismas funciones de transferencia y sin ningún tipo de mecanismo de memoria transitoria en cada unidad.

Las simulaciones de modelos biológicos presentadas hasta el momento en esta memoria revelan que las firmas neuronales pueden jugar un importante papel funcional para el correcto funcionamiento de los CPGs y de los sistemas con los que interactúan. Los receptores de las señales emitidas por las células de estos circuitos pueden aprovecharse de la existencia

de múltiples códigos dentro de una misma señal para optimizar sus mecanismos de procesamiento de información (Parte III). Estos códigos pueden utilizarse para *discriminar* o *contextualizar* la información recibida por una neurona.

En este capítulo vamos a desarrollar un nuevo paradigma de red neuronal artificial que utiliza algunas de las estrategias de codificación y procesamiento de información propuestas a lo largo de esta memoria de tesis. Se hace uso de las firmas neuronales para distinguir cada elemento de la red y de múltiples códigos simultáneos para contextualizar la información que recibe cada célula. La auto-organización de la red se basa en el *reconocimiento* de determinadas firmas y en la existencia de distintos modos de procesamiento de la información de entrada en función del *contexto* de cada neurona.

Para probar la viabilidad del paradigma propuesto, lo hemos aplicado al problema clásico de la resolución de puzzles. Aquí sólo vamos a centrarnos en los *puzzles rompecabezas*. El problema asociado a este tipo de puzzles consiste en reconstruir una imagen fragmentada cuando los fragmentos o piezas se han mezclado aleatoriamente. Esta tarea tiene dos dificultades principales. La primera es combinatoria: las piezas se pueden elegir de múltiples formas para compararlas unas con otras. La segunda es geométrica: es difícil comprobar el ensamblaje de las piezas elegidas. Nosotros nos vamos a centrar en el primero de estos problemas, que claramente puede aprovecharse de la discriminación local de la información. El problema de la resolución de puzzles se considera un problema clásico de ajuste (“fitting problem”) o de reconocimiento de patrones con aplicaciones en otras muchas áreas de conocimiento.

## 7.2. Formalización de la red neuronal basada en firmas (SNN)

Detrás del paradigma de red neuronal basado en las firmas neuronales que proponemos, al que de aquí en adelante vamos a denominar *SNN* (de sus siglas en inglés *Signature Neural Network*), hay cuatro ideas principales:

- Cada neurona de la red tiene una *firma* que permite identificarla de forma unívoca.
- Cada unidad “firma” su información de salida con su rúbrica. Por lo tanto, en los mensajes que fluyen por la red existen múltiples códigos (*multicódigos*) atendiendo al “quién” y al “qué” de la información.
- Cada neurona individual *discrimina* sus señales de entrada en función de quién sea el emisor, realizándose un tipo de procesamiento diferente en función de esta discriminación. El procesamiento incluye una *memoria transitoria* que permite mantener un registro de la información procesada con anterioridad y de su origen. Esta memoria proporciona un *mecanismo de contextualización de la información*.
- La auto-organización de la red depende en gran medida de la discriminación llevada a cabo en cada unidad.



### 7.2.1. Definiciones de la red neuronal basada en firmas neuronales

Antes de describir formalmente el paradigma de red neuronal que proponemos, se deben definir una serie de términos. Algunas de las definiciones de la SNN son abiertas, de forma que dependen del problema específico que se quiere resolver:

- *Neurona o célula*: cada una de las unidades de procesamiento de la red.
- *Firma neuronal*: identificador único de cada neurona en la red. Por ejemplo, se puede utilizar el número de neurona o las coordenadas de la posición que ocupa en la red.
- *Datos neuronales*: información almacenada en una neurona referente al problema a resolver.
- *Información neuronal*: par formado por el “quién” (firma neuronal) y el “qué” (datos neuronales) de una neurona.
- *Sinapsis*: conexión entre dos células de la red. Una neurona no puede conectarse consigo misma.
- *Vecindario*: conjunto de células conectadas monosinápticamente a una neurona.
- *Contexto de información local*. La entrada de cada unidad de la red puede contener la información neuronal de múltiples neuronas. Las reglas de procesamiento de cada neurona deben determinar el subconjunto de estas informaciones neuronales que se va procesar en una unidad de tiempo. Este subconjunto se denomina *contexto de información local* de la neurona. El tamaño del contexto ( $N_{contexto}$ ) es el número máximo de elementos del subconjunto. Éste es el parámetro más importante del algoritmo. Cada neurona utiliza su contexto de información local como memoria transitoria para almacenar la información procesada anteriormente y su origen.
- *Mensaje*: información total que se transmite a través de una sinapsis entre dos neuronas en una iteración del algoritmo. El mensaje consiste en la información neuronal de todas las neuronas que forma parte del contexto de información local del emisor, más la información neuronal del propio emisor. Esto permite mantener un registro del camino seguido por el mensaje. El tamaño máximo de los mensajes que fluyen por la red es igual a  $N_{contexto}$ . La propagación de información en la red es bidireccional.
- Un receptor *comienza a reconocer o aprende la firma* de un emisor durante el procesamiento de sus mensajes de entrada en el momento en que detecta que los datos neuronales de éste son “relevantes para él para resolver el problema”. El significado de “relevante” depende de cada problema concreto. La auto-organización de la red se basa en la discriminación de la información en función de este reconocimiento de firmas en cada unidad.
- *Propagación de información*: dependiendo del problema que se quiera resolver, una neurona sólo podrá recibir un mensaje de entrada en cada iteración (propagación monosináptica) o más de un mensaje (propagación multisináptica).
- Una neurona *pertenece a un clúster* si reconoce la firma de todas las neuronas de su vecindario. Estas neuronas sólo actúan como “conductores” de información.

### 7.2.2. Algoritmo

Antes de la ejecución del algoritmo, se debe inicializar la conectividad y los datos neuronales de todas las unidades de la red. Dependiendo del problema, esta inicialización puede ser aleatoria o heurística. Después de este paso previo, el algoritmo consiste en la repetición de tres pasos diferentes para cada neurona de la red hasta que se cumpla la condición de parada. El esquema general de los dos primeros es común a muchos otros paradigmas de redes neuronales artificiales. Sin embargo, la discriminación local de la información llevada a cabo por la SNN requiere de nuevas tareas en cada uno de ellos:

#### 1. PROCESAMIENTO DE LAS ENTRADAS SINÁPTICAS

Esta es la fase de procesamiento del paradigma. En ella se procesan todas las entradas sinápticas de la neurona. El conjunto de datos a analizar se elige de los recibidos a través de todas las sinapsis. El tipo de procesamiento que se realiza depende (i) de si el receptor reconoce o no la firma del emisor de la señal y (ii) del problema específico. Además de las tareas propias del procesamiento de información, si dentro de los datos neuronales seleccionados para su procesamiento hay alguno enviado por una neurona que no pertenece al vecindario del receptor que es “relevante” para la resolución del problema, se establece una nueva sinapsis entre ambas neuronas. La reconfiguración de la red en función del reconocimiento de una determinada firma neuronal permite a las células intercambiar información significativa y avanzar en la solución del problema. Como último paso de esta fase, el contexto de información local se actualiza con el conjunto de datos analizados durante el procesamiento de los mensajes de entrada.

#### 2. PROPAGACIÓN DE INFORMACIÓN

Durante esta fase las neuronas construyen y envían sus mensajes de salida. Si la longitud del mensaje alcanza el tamaño máximo  $N_{contexto}$ , la información neuronal de la célula más antigua del contexto de información local se elimina del mensaje (esto se ilustra en la Sección 7.4 para el caso particular de la resolución de puzzles rompecabezas).

#### 3. RESTAURACIÓN DEL VECINDARIO

Si la neurona no tiene el número máximo de vecinos, trata de conectarse aleatoriamente a otra neurona en la misma situación (sólo una sinapsis por neurona e iteración). En primer lugar, busca neuronas en su misma situación en su contexto de información local y, si no es posible establecer una conexión con ninguna de ellas busca en el resto de células de la red. Esta fase permite maximizar la cantidad de información que se propaga por la red. Además, establecer conexiones con neuronas que no pertenecen al contexto de información local de la neurona permite la propagación de información a otras regiones de la red, incluyendo nuevas células en el área local de la unidad. De esta forma se procesa la información localmente, descartando aquella que no es significativa para resolver el problema, y poco a poco se incrementa el radio de influencia de la neurona.

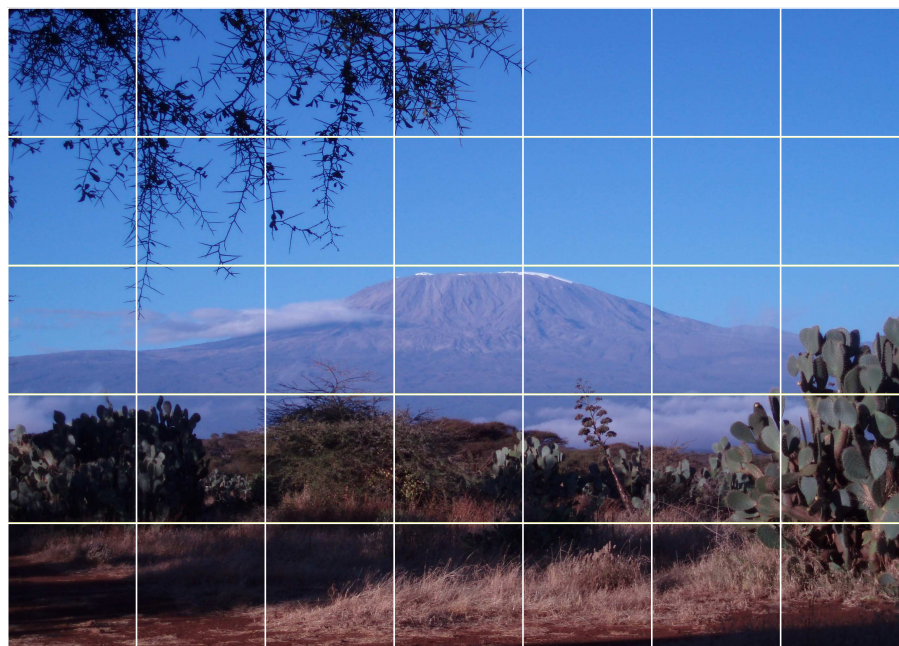


Figura 7.1: Ejemplo de *puzzle canónico* de dimensión  $7 \times 5$  con una fotografía del Monte Kilimanjaro. La solución del puzzle consiste en reconstruir la imagen original a partir de sus piezas después de que se éstas hayan mezclado aleatoriamente. Habitualmente, las piezas que componen este tipo de puzzles son rectangulares, teniendo cada una de ellas cuatro vecinas, a excepción de las piezas de los bordes. Las que ocupan las esquinas sólo tienen dos vecinas. Mientras que el resto de las piezas de los bordes tienen tres.

### 7.3. El problema de la resolución de puzzles rompecabezas

Los puzzles rompecabezas modernos surgieron en la segunda mitad del siglo XVIII como un juego educativo de entretenimiento [McAdam, 2004]. Sin embargo, en los últimos años se han realizado múltiples estudios científicos centrados en su resolución mediante algoritmos computacionales. La primera publicación en este sentido data del año 1964 [Freeman and Garder, 1964].

Un puzzle rompecabezas típico es una imagen bidimensional que se ha fragmentado en distintas *piezas*. Solucionar el puzzle consiste en reconstruir la imagen original a partir de sus piezas después de mezclarlas aleatoriamente. El grado de dificultad del problema viene dado por el número de piezas que lo componen, su forma y las características de la imagen original. Por ejemplo, será más difícil reconstruir un puzzle en el que todas las piezas tengan pocos colores y muy similares, que un puzzle en el que cada pieza sea de un único color.

Los algoritmos utilizados para resolver puzzles rompecabezas se pueden generalizar y aplicar potencialmente en otras muchas áreas de conocimiento, tales como la arqueología, la restauración de obras de arte, el análisis de errores o la planificación de tareas entre otros. Por ejemplo, se pueden utilizar en la reconstrucción de manuscritos [Levison, 1965] o de objetos rotos [Ücoluk and Toroslu, 1999, Kong et al., 2001, da Gama Leitao and Stolfi, 2002] a partir de sus fragmentos. Aunque alguna de estas aplicaciones se pueden considerar análogas a la resolución de un puzzle tridimensional, aquí vamos a focalizar nuestro trabajo en

resolver puzzles bidimensionales tradicionales como el de la Figura 7.1. En este tipo de puzzles, lo normal es que todas las piezas sean rectangulares y que al juntarse para formar la imagen original constituyan una rejilla, también rectangular, en la que cada pieza “encaja” o “ajusta” perfectamente con sus vecinas contiguas [Goldberg et al., 2004]. Los puzzles que cumplen estas restricciones se suelen denominar *puzzles canónicos* [Yao and Shao, 2003]. Nuestro método de resolución y los resultados obtenidos se pueden extender fácilmente al caso general de reconstruir objetos tridimensionales a partir de fragmentos con un número de vecinos diferente.

La solución general del problema del puzzle rompecabezas implica múltiples tareas. Sin embargo, la literatura referente a este problema y al caso general de la reconstrucción de objetos rotos se centra principalmente en los algoritmos que permiten determinar si dos fragmentos “encajan” en la solución final, o lo que es lo mismo, si se trata de dos piezas contiguas. De aquí en adelante, a este tipo de algoritmos los vamos a denominar “algoritmos de ajuste”. Estos algoritmos atienden a la forma [Freeman and Garder, 1964, Radack and Badler, 1982, Nagura et al., 1986, Ayache and Faugeras, 1986, Wolfson et al., 1988, Webster et al., 1991] y/o al contenido gráfico (textura, color, etc) de los fragmentos [Schwartz and Sharir, 1986, Kosiba et al., 1994, Chung et al., 1998, Goldberg et al., 2004, Yao and Shao, 2003]. En ellos se han utilizado distintas técnicas con resultados muy diferentes: coincidencia de formas (“shape matching”) [Yao and Shao, 2003], mezcla de imágenes (“image merge”) [Yao and Shao, 2003], algoritmos genéticos [Toyama et al., 2002], árboles de búsqueda [Wolfson et al., 1988, Altman, 1989, Bunke and Kaufmann, 1993], etc. En el caso particular de las redes neuronales, los resultados obtenidos para los algoritmos de ajuste no han sido satisfactorios [Suganthan, 1999].

Sin embargo, los algoritmos de ajuste no son los únicos que se deben tener en cuenta a la hora de determinar la eficiencia de la solución. Para reconstruir el puzzle, lo habitual es unir las piezas una por una, por lo que se deben elegir (aleatoriamente o siguiendo algún otro método heurístico) pares de piezas para comprobar si encajan. La solución recorre un “camino de búsqueda” que depende de la forma en que se seleccionan estos pares de piezas. Es por ello que alguna de las tareas que intervienen en la resolución del puzzle se pueden considerar parte de un problema de *ordenación* o *clasificación*, en el sentido que las piezas se deben ordenar y unir en diferentes grupos con el objetivo de reducir el espacio de búsqueda para encontrar todas las piezas contiguas. El rendimiento de este algoritmo habitualmente no se suele tener en cuenta a la hora de diseñar una solución automática del problema. Típicamente se piensa que la eficiencia de los algoritmos para reconstruir puzzles rompecabezas automáticamente radica en la forma en que se determina si dos piezas encajan, y no en la forma en que las piezas se ordena y clasifican para realizar esta prueba. Aquí, vamos a utilizar el paradigma de red neuronal artificial propuesto para optimizar esta última tarea.

La resolución de puzzles rompecabezas es interesante en el contexto de nuestro estudio porque los algoritmos de ordenación y clasificación de piezas pueden aprovecharse de la discriminación local de la información para reducir el espacio de búsqueda de los tests de ajuste. Si todas las piezas similares (por su forma, color, textura, etc) se agrupan, cada pieza únicamente deberá compararse con aquellas que pertenecen al mismo grupo. Para realizar esta tarea, hemos construido una red neuronal utilizando el paradigma propuesto en la Sección 7.2 capaz de dirigir el proceso de selección de piezas para probar su ajuste.

Con este paradigma mejoramos el rendimiento de la solución mediante la optimización de la estrategia seguida para elegir estos pares de piezas.

### 7.3.1. Esquema general de las soluciones tradicionales

Los algoritmos de resolución tradicionales habitualmente consideran la reconstrucción del puzzle u objeto una búsqueda exhaustiva sobre todos los fragmentos o piezas tratando de encontrar el mejor ajuste hasta alcanzar la solución correcta. Por lo tanto, podemos considerar que el esquema general de estos algoritmos es el siguiente:

1. Elegir una pieza ( $P_1$ ) del conjunto de piezas disponibles.
2. Buscar una pieza ( $P_2$ ) que encaje con  $P_1$  a través de uno de sus bordes.
3. Ensamblar ambas piezas formando una nueva pieza única.
4. Añadir la nueva pieza al conjunto de piezas disponibles, eliminando de él  $P_1$  y  $P_2$ .
5. Volver al primer paso hasta que sólo haya una pieza disponible.

La diferencia entre las distintas aproximaciones radica en el algoritmo de ajuste elegido para probar el ajuste entre  $P_1$  y  $P_2$ , y del utilizado para seleccionar qué piezas probar.

### 7.3.2. Algoritmos tradicionales para elegir las piezas a comparar

En el caso más sencillo, la selección de piezas para comprobar su ajuste se realiza manualmente y sólo se usa el ordenador para ejecutar el algoritmo de ajuste. En las aproximaciones en las que también se usa un ordenador para realizar la primera tarea, los algoritmos utilizados habitualmente se basan en la forma en que una persona soluciona un puzzle rompecabezas. En primer lugar se buscan las piezas de los bordes del puzzle y se forma el marco. Después, el resto de piezas se pueden agrupar en diferentes conjuntos (basándose por ejemplo en el número bordes cóncavos o convexos de la pieza, en el color o en otras métricas de similitud) para facilitar la búsqueda centrándose sólo en las piezas con una mayor probabilidad de ser vecinas en la solución final. Y, por último, se buscan los ajustes correctos para cada pieza del puzzle.

En las aproximaciones clásicas, la forma de seleccionar los pares de piezas a comparar es estocástica en diferentes niveles. En muchos casos son técnicas de fuerza bruta que ordenan las piezas hasta que se encuentra la solución correcta [Radack and Badler, 1982, Nagura et al., 1986, Ayache and Faugeras, 1986]. Las piezas se colocan de forma aleatoria y si la ordenación no es satisfactoria se realiza una nueva iteración. Obviamente, con este tipo de técnicas sólo se pueden solucionar puzzles de pequeño tamaño. La siguiente alternativa es comparar cada pieza con el resto hasta que se encuentran los ajustes correctos [Freeman and Garder, 1964]. En otros casos, sólo se realiza el test para el subconjunto de piezas disponibles con mayor probabilidad de ajuste [Wolfson et al., 1988, Bunke and Kaufmann, 1993, Kong et al., 2001, Yao and Shao, 2003, Goldberg et al., 2004,

De Bock et al., 2004]. Por ejemplo, como se ha comentado anteriormente, en muchas aproximaciones primero se identifican las piezas de los bordes, que se ensamblan de forma independiente utilizando diferentes heurísticas. Este tipo de aproximaciones ordenan todos los posibles ajustes de acuerdo a una medida determinada, tratando de encontrar cuál o cuáles son los mejores candidatos para probar el ajuste en función del contorno y/o el contenido gráfico de las piezas. Una vez ordenadas, las piezas se eligen siguiendo determinado criterio (primero el mejor, primero el de mayor confianza, etc) y no de forma aleatoria. Ésta es una buena aproximación porque consigue reducir muy significativamente el espacio de búsqueda. El problema de este enfoque es que el cálculo de una medida de similitud entre múltiples piezas suele ser costoso. Las medidas sencillas de calcular, como la concavidad o convexidad de los lados de las piezas, no siempre proporcionan un rendimiento óptimo (a excepción de determinar si se trata o no de una pieza del borde del puzzle). Para que el algoritmo sea efectivo se requieren medidas de similitud complejas. Los experimentos reportados en la literatura utilizando este tipo de algoritmo siempre utilizan puzzles de menos de 300 piezas (por ejemplo, Bunke y Kauffmann [Bunke and Kaufmann, 1993] resuelven puzzles con un tamaño máximo de  $6 \times 9$ , Goldberg et al. [Goldberg et al., 2004] de  $17 \times 12$  piezas o De Bock et al. [De Bock et al., 2004] de  $15 \times 20$  piezas).

## 7.4. Aplicación de la SNN a la resolución de puzzles

En esta sección se describe cómo utilizar el paradigma SNN en la resolución de puzzles rompecabezas. Este paradigma define un método de búsqueda distinto del esquema general presentado en la Sección 7.3.1. Ahora, las unidades de procesamiento son las neuronas, que tratan de encontrar los mejores ajustes de forma local. Para aplicar la SNN a este problema concreto, basta con fijar las definiciones, condiciones de la red y restricciones que en la Sección 7.2.1 se indica que dependen del problema específico que se desea resolver:

- El número de neuronas de la red es igual al número de piezas del puzzle a resolver.
- Para simplificar la implementación, la firma neuronal va a ser el número de neurona. Existen algoritmos de ajuste que utilizan métricas para representar y resumir las características físicas de las piezas o fragmentos [Kishon and Wolfson, 1987, Kishon et al., 1990, Wolfson, 1990]. Algunas de estas métricas representan los objetos mediante “firmas de forma”, cadenas de caracteres que se obtienen por aproximación a las curvas de contorno. En un caso general, las firmas neuronales de las células de la SNN podrían ser estas firmas de forma, lo que incrementaría el rendimiento del algoritmo de ajuste. Aquí no utilizamos este tipo de firma porque nuestro interés no se centra en los algoritmos de ajuste.
- Los datos neuronales de cada célula son una pieza del puzzle (ver Figura 7.2), existiendo una relación uno a uno entre neuronas y piezas.
- Nuestra investigación se va a centrar en la resolución de puzzles canónicos, por lo que el número máximo de vecinos es cuatro, uno por cada lado de la pieza contenida en la neurona (superior, inferior, izquierdo y derecho). En un caso más general, esta restricción se podría extender fácilmente a más de cuatro vecinos. El orden de los vecinos es importante, inferior-superior e izquierdo-derecho son vecinos opuestos. Por

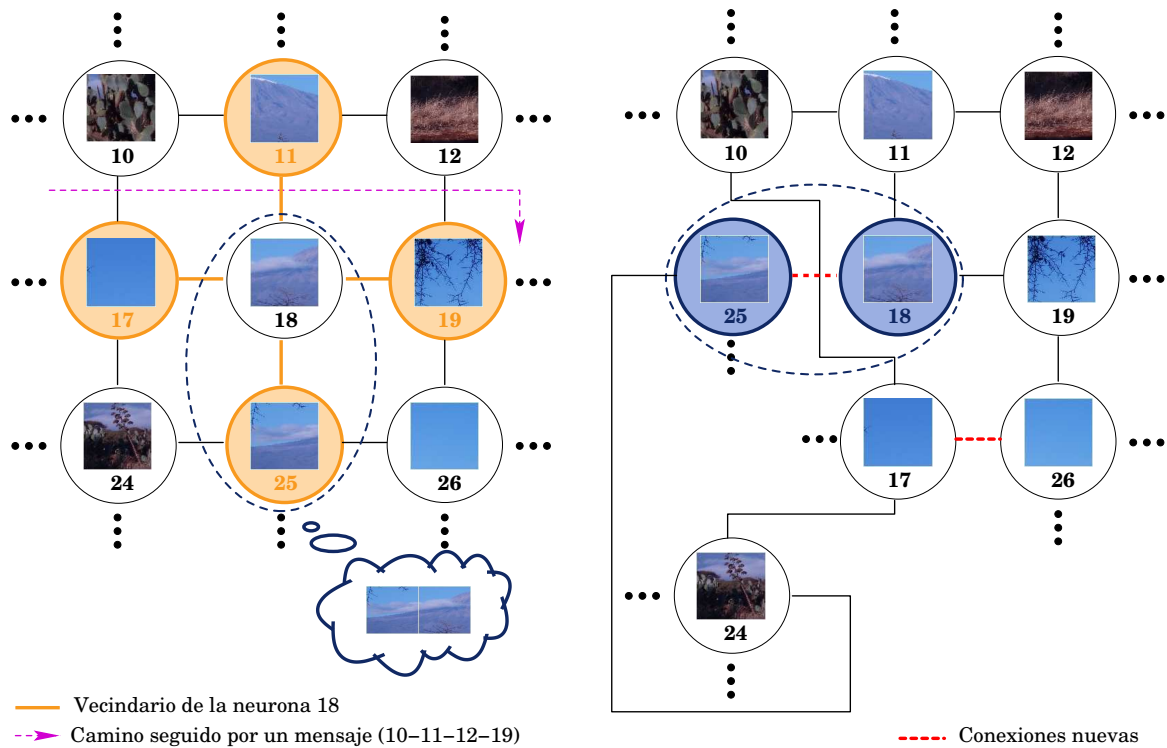


Figura 7.2: Ejemplo de SNN aplicada a la resolución de puzzles rompecabezas. *Panel izquierdo:* Posible estado de un fragmento de la SNN en una iteración del algoritmo. Cada neurona tiene una firma neuronal que la identifica (en este caso, el número de neurona, 10, 11, 12, etc) e información necesaria para resolver el problema (en este caso, las piezas del puzzle). *Panel derecho:* Reconfiguración de la red cuando las neuronas 18 y 25 del panel izquierdo reconocen sus firmas. La pieza de la neurona 25 debe estar a la izquierda de la de la neurona 18 y no debajo.

ejemplo, en el panel izquierdo de la Figura 7.2, el vecindario de la neurona 18 lo forman las neuronas 11, 17, 19 y 25. La topología de la red tiene condiciones de contorno periódicas.

- Cuando dos neuronas contienen piezas con lados complementarios (lados que el algoritmo de ajuste indica que encajan correctamente), la información neuronal de ambas células es relevante para la otra, por lo que ambas comienzan a reconocer su firma. Por la definición del problema, cuando una neurona aprende la firma de otra, la red se puede reconfigurar para colocar las piezas en su posición correcta. Por ejemplo, en el panel izquierdo de la Figura 7.2, las neuronas 18 y 25 contienen dos piezas complementarias, por lo que cada una de ellas debe reconocer la firma de la otra. En la solución del puzzle (Figura 7.1), la pieza de la neurona 25 está a la izquierda de la de la neurona 18, por lo que no están “bien colocadas”. Cuando la red se reconfigura (panel derecho de la Figura 7.2), (i) las conexiones 17-18 y 25-26 se rompen, (ii) las neuronas 17 y 25 se intercambian y (iii) la 18 y la 25 se conectan en la posición correcta. En el ejemplo, como consecuencia de la reconfiguración de la red, las neuronas 18 y 25 temporalmente pasan a tener sólo tres vecinas.
- Cuando una neurona pertenece a un clúster, (i) no procesa la parte de su contexto de información local que hace referencia a sus vecinas y (ii) no añade sus datos neuronales a los mensajes que emite.

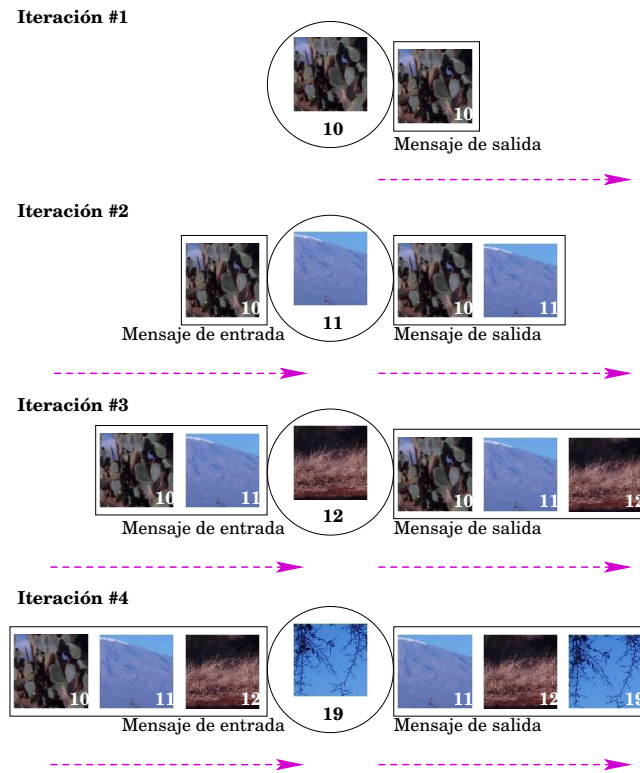


Figura 7.3: Transmisión sináptica en la SNN. El ejemplo muestra un mensaje que sigue la ruta indicada en el panel izquierdo de la Figura 7.2 considerando  $N_{context} = 3$ . El número que hay dentro de cada pieza representa la firma neuronal correspondiente. En la iteración n° 1 el mensaje sólo contiene la información neuronal de la neurona 10. En las iteraciones n° 2 y n° 3 se añade la de las neuronas 11 y 12. Finalmente, en la iteración n° 4, cuando el mensaje alcanza su tamaño máximo, la neurona 19 elimina la información neuronal de la neurona 10 para añadir la suya.

- La propagación de información es monosináptica, es decir, que en cada iteración del algoritmo las neuronas reciben y procesan únicamente un mensaje de entrada (Figura 7.3).

Con estas definiciones es posible implementar el algoritmo general descrito en la Sección 7.2 para el caso particular de la solución del puzzle rompecabezas. En el Apéndice C se proporciona un pseudocódigo de esta implementación.

## 7.5. Metodología y validación

### 7.5.1. Evaluación del rendimiento de la SNN

Para evaluar cuál es el rendimiento de la SNN para dirigir la resolución de puzzles rompecabezas, vamos a comparar sus resultados con los obtenidos con un algoritmo estocástico tradicional que realiza la misma tarea (AE). Este algoritmo se basa en el esquema general que se describe en la Sección 7.3.1 y consta de los siguientes pasos:



- Para cada pieza del puzzle ( $P_i$ ) repetir  $N$  veces:
  - Elegir aleatoriamente una pieza del conjunto de piezas disponibles ( $P_j$ ).
  - Si  $P_i$  y  $P_j$  tienen dos lados complementarios:
    - Ensamblar ambas piezas en una nueva pieza.
    - Añadir la nueva pieza al conjunto de piezas disponibles, eliminando de él  $P_i$  y  $P_j$ .
- Volver al primer paso hasta que sólo quede una pieza disponible.

El número de veces que se intenta encontrar una pieza complementaria para cada pieza por iteración ( $N$ ) es el principal parámetro del algoritmo. Si es igual al número total de piezas del puzzle, el algoritmo estocástico sería equivalente al esquema general de búsqueda, ya que no se pasaría a la siguiente iteración hasta encontrar una pieza que ensamble con la pieza seleccionada. Este parámetro es equivalente al tamaño del contexto en la SNN ( $N_{contexto}$ ). Todas las comparaciones entre los dos algoritmos se van a hacer en base a esta equivalencia.

### 7.5.2. Tipos de puzzles se van a resolver

Para evaluar la viabilidad del uso de la SNN en la resolución de puzzles rompecabezas y para comparar su rendimiento con las aproximaciones tradicionales, hemos resuelto una gran cantidad de puzzles con una SNN y con el algoritmo estocástico que se ha descrito en la sección anterior. En todos los casos hemos utilizado puzzles canónicos cuadrangulares. Como no estamos interesados en evaluar la eficiencia de los algoritmos de ajuste, para generar estos puzzles hemos utilizado una aproximación similar a la utilizada por Catoni [Catoni, 1998], que construye “puzzles artificiales” formados por piezas rectangulares sin ningún tipo de información gráfica. En nuestro caso, hemos fragmentado distintas imágenes en  $n \times n$  fragmentos rectangulares que hemos mezclado aleatoriamente antes de tratar de resolver el puzzle.

### 7.5.3. Forma de comprobar el ajuste de dos piezas

Como ya se ha comentado anteriormente, aquí no estamos interesados en los algoritmos de ajuste. Por ello, para comprobar si dos piezas encajan utilizamos información de la solución global. Antes de mezclar las piezas, guardamos cuáles son los vecinos de cada uno de los fragmentos en los que hemos dividido la imagen. De esta forma, durante la evolución del algoritmo podemos evaluar de una forma sencilla si dos piezas son o no vecinas en la solución final.

### 7.5.4. Mecanismos para cuantificar el rendimiento

Para medir el rendimiento de los algoritmos se van a utilizar tres métricas que nos van a permitir analizar cuantitativamente nuestros resultados y comparar los dos métodos:

- El rendimiento de los algoritmos utilizados para resolver puzzles rompecabezas tradicionalmente se mide en términos del tiempo medio de ejecución. Sin embargo, este valor depende en gran medida de la calidad de la implementación y de la potencia del ordenador en el que se realizan las pruebas. Para tener una métrica independiente análoga al tiempo, vamos a considerar una *iteración* como un ciclo del algoritmo en el que todas las unidades de procesamiento se actualizan (piezas en el algoritmo estocástico y neuronas en la SNN). De esta forma dispondremos de una métrica equivalente para ambos algoritmos en el sentido que una iteración será una unidad en la que ambos intentarán encontrar los mejores ajustes para todas las piezas del puzzle. Vamos a medir el rendimiento en términos del *número medio de iteraciones* necesarias para resolver puzzles de distintos tamaños.
- Ya hemos visto que los algoritmos de ajuste pueden ser complejos y muy costosos computacionalmente hablando. Por lo tanto, el rendimiento de la solución mejorará conforme se reduzca el número de tests de ajuste, con independencia de si el número de iteraciones es alto. Nuestra segunda medida de rendimiento va a ser el *número medio de tests de ajuste* que se realizan para resolver puzzles de distintos tamaños. Vamos a considerar que durante la evolución del algoritmo se realiza un test de ajuste cada vez que se comparan los bordes de dos piezas. Por ejemplo, cuando se intente reensamblar dos piezas de cuatro bordes cada una, se podrá realizar un máximo de 16 tests de ajuste.
- Como última medida de rendimiento vamos a utilizar el *número de tests de ajuste efectivos por iteración*. Esta métrica se define como el porcentaje de ajustes correctos entre piezas que se produce en cada iteración del algoritmo. Este valor permite estimar la relación entre las dos métricas anteriores.

Para ilustrar los resultados de la comparación del rendimiento entre la SNN propuesta y el algoritmo estocástico, vamos a calcular la diferencia entre los valores de estas tres métricas para cada algoritmo. Esto nos va a proporcionar tres “distancias” entre ambas aproximaciones:

$$d_{it} = Iteraciones_{AE} - Iteraciones_{SNN} \quad (7.1)$$

$$d_{tests} = Tests_{AE} - Tests_{SNN} \quad (7.2)$$

$$d_{efec} = TestEfectivos_{SNN} - TestEfectivos_{AE} \quad (7.3)$$

Cuando estas distancias sean negativas, el rendimiento de la SNN será peor que el del algoritmo estocástico y viceversa. Hay que notar que cuanto mayor es el número de iteraciones y mayor es el número de tests de ajuste de la SNN, peor es su rendimiento en relación al algoritmo estocástico. Sin embargo, en el caso del número de tests efectivos ocurre lo contrario, cuanto mayor es su número en la SNN, mejor es su rendimiento.

### 7.5.5. Parámetros de la simulación

Los principales parámetros de nuestras simulaciones son el tamaño del contexto de información local para la SNN y el número de intentos para encontrar una pieza complementaria

en cada iteración para el algoritmo estocástico. Para cada pieza, estos valores controlarán el número máximo de piezas con las que se realizarán tests de ajuste por iteración. En este sentido, vamos a considerar que ambos son equivalentes a la hora de comparar el rendimiento de los dos algoritmos. De aquí en adelante, estas cantidades van a recibir el nombre común de “parámetro de la simulación”.

En todos nuestros experimentos vamos a fijar el *parámetro de la simulación* a un determinado porcentaje del tamaño del borde del puzzle que se quiere resolver. Por ejemplo, cuando tratemos de resolver puzzles de tamaño  $50 \times 50$ , si decimos que el *parámetro de la simulación* es igual al 10%, significa que el tamaño del contexto de información local en el caso de la SNN y el número de intentos de ajuste en el algoritmo estocástico es igual a 5.

### 7.5.6. Condiciones iniciales

Para determinar la dependencia de la SNN de sus condiciones iniciales hemos utilizado tres formas diferentes de inicializar el contexto de información local de cada neurona:

- Una “no-inicialización” en la que inicialmente el contexto de todas las neuronas está vacío.
- Una inicialización aleatoria en la que los contextos se eligen aleatoriamente para cada neurona.
- Una inicialización a primeros vecinos, donde todos los contextos son coherentes con el vecindario de cada neurona.

## 7.6. Resultados

Para comprobar la viabilidad de la SNN hemos resuelto una gran cantidad de puzzles rompecabezas de diferentes dimensiones: inicialmente desde puzzles de  $5 \times 5$  piezas a puzzles de  $100 \times 100$  piezas, incrementando el tamaño de los bordes de cinco en cinco piezas. En todos los casos hemos comparado los resultados obtenidos con la SNN con los obtenidos con el algoritmo estocástico de la Sección 7.5.1. Como se indica en las secciones anteriores, la evaluación del rendimiento se hace en función del valor del *parámetro de la simulación*: el tamaño del contexto de información local para la SNN y el número de intentos para encontrar una pieza complementaria en cada iteración para el algoritmo estocástico. Para cada posible tamaño de puzzle, éste va a tomar valores entre el 10% y el 100% del tamaño del borde en pasos del 5%.

### 7.6.1. Dependencia de las condiciones iniciales

El primer resultado que se observa en las pruebas realizadas es que el rendimiento de la SNN no depende de la forma en que se inicializa el contexto de información local de cada neurona. Las diferencias obtenidas al utilizar los tres métodos que se describen en la

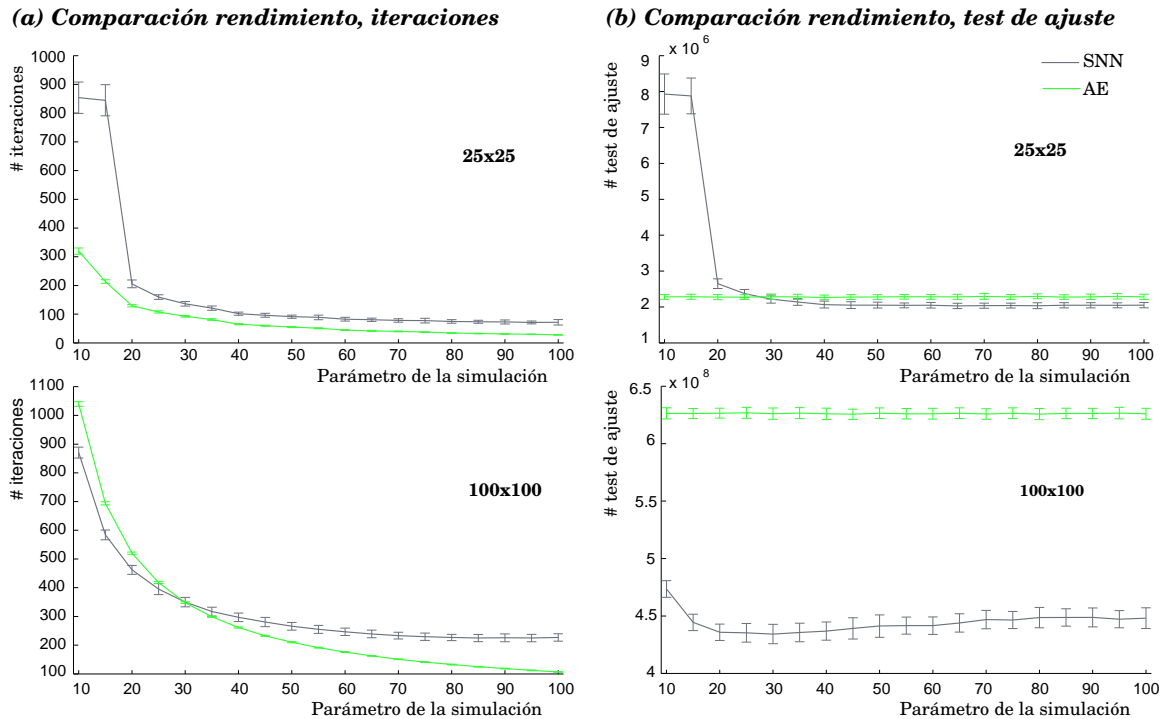


Figura 7.4: Comparación entre el rendimiento de la SNN y el AE para resolver 100 puzzles de dimensiones  $25 \times 25$  y  $100 \times 100$ . *Panel a*: Rendimiento en términos del número medio de iteraciones. *Panel b*: Rendimiento en términos del número medio de tests de ajuste. El eje X siempre es el *parámetro de la simulación*. El eje Y el valor medio de la medida correspondiente para resolver los 100 puzzles.

Sección 7.5.6 son muy pequeñas. Estas diferencias sólo son significativas cuando el tamaño del puzzle y el de los contextos es grande (mayores de  $75 \times 75$  y del 80 % respectivamente). Teniendo en cuenta estos resultados, hemos decidido realizar todo nuestro estudio utilizando la “no-inicialización”, ya que con ella a priori no se utiliza ningún tipo de información.

## 7.6.2. Rendimiento de la solución

Para comparar la eficiencia de la SNN y del algoritmo estocástico, hemos comenzado analizando el rendimiento de resolver 100 puzzles pequeños (de  $25 \times 25$  piezas) y 100 grandes (de  $100 \times 100$  piezas) en términos del número de iteraciones y del número de tests de ajuste necesarios para encontrar la solución. Los resultados de este análisis se muestran en la Figura 7.4. Lo primero que llama la atención en ella es que no existe una relación clara entre ambas métricas. Mientras que para el número de iteraciones el rendimiento del algoritmo estocástico en general es mejor, para el número de tests de ajuste ocurre justo lo contrario. Este es un resultado interesante en el contexto de la resolución de puzzles rompecabezas, ya que pone de manifiesto que la forma en que las piezas se escogen para probar su ajuste es importante para incrementar el rendimiento de la solución.

Como era de esperar, la eficiencia de la solución en términos del número de iteraciones mejora cuanto mayor es el valor del *parámetro de la simulación* independientemente del método (Figura 7.4a). Con el algoritmo estocástico, el número de iteraciones tiende a cero

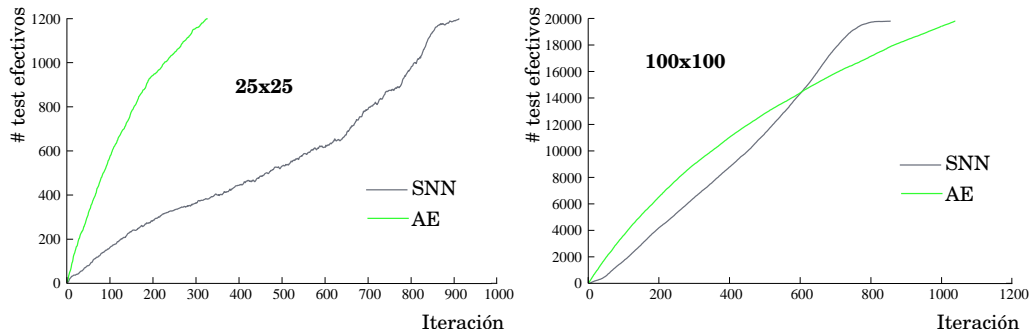


Figura 7.5: Evolución del número de bordes complementarios encontrados (o tests efectivos acumulados) por cada algoritmo en función del número de iteración. *Panel izquierdo*: Comparación de la evolución de la SNN y del AE para resolver un puzzle de tamaño  $25 \times 25$  con el *parámetro de la simulación* igual al 10%. *Panel derecho*: Evolución para un puzzle de tamaño  $100 \times 100$  en las mismas condiciones.

conforme el valor del parámetro tiende al 100%. Esto se debe a que cuanto mayor es el número de intentos, mayor es la probabilidad de encontrar dos piezas complementarias. El caso extremo se produciría cuando el número de intentos por iteración fuera igual al número total de piezas del puzzle. En esta situación, la solución se podría encontrar en una sola iteración. Sin embargo, la SNN con la “no-inicialización” nunca va a alcanzar este grado de eficiencia. En esta situación, la red requiere un periodo de adaptación en las iteraciones iniciales para rellenar los contextos de información local de todas las neuronas de la red con información relevante para cada unidad. Por ello, para valores del *parámetro de la simulación* altos, el algoritmo estocástico siempre va a encontrar la solución del puzzle en menos iteraciones. Por ejemplo, si es igual al 100%, para resolver puzzles de tamaño  $100 \times 100$ , el algoritmo estocástico requiere en promedio 106 iteraciones, mientras que la SNN necesita 219 (el rendimiento de la SNN es un 52% peor). Por el contrario, a medida que el tamaño de los puzzles aumenta, el coste computacional de la discriminación local de la información es menos significativo en comparación con el número de iteraciones. Esto es lo que hace que para puzzles grandes, cuando el *parámetro de la simulación* es pequeño (menor del 30% del tamaño del borde), el rendimiento de la SNN en términos del número de iteraciones es mejor que el del algoritmo estocástico. Por ejemplo, para un valor igual al 10%, la SNN requiere una media de 894 iteraciones, mientras que el algoritmo estocástico necesita 1036 (la SNN mejora el rendimiento un 14%). Como ejemplo de este efecto, la Figura 7.5 muestra cómo evolucionan los dos métodos durante la resolución del mismo puzzle. Como se verá más adelante al evaluar la efectividad del algoritmo, en las primeras iteraciones el algoritmo estocástico encuentra un mayor número de ajustes correctos por el periodo de adaptación de la SNN. Una vez que los contextos de información local se rellenan con información significativa, la situación se invierte. La SNN proporciona un mejor rendimiento cuando las dimensiones del puzzle permiten que se alcance un nivel mínimo de auto-organización que compense las deficiencias iniciales.

En el caso del número de tests de ajuste (Figura 7.4b), el rendimiento de la SNN en general es mejor. La única excepción se produce para puzzles pequeños y valores bajos del *parámetro de la simulación*. Esto se debe de nuevo al periodo de adaptación inicial de la SNN. Por ejemplo, con un *parámetro de la simulación* igual al 10%, el rendimiento de la SNN es aproximadamente un 75% peor (realiza del orden de  $6 \cdot 10^6$  tests de ajuste más). Fuera de esta región, el rendimiento depende del tamaño del puzzle y no del *parámetro*

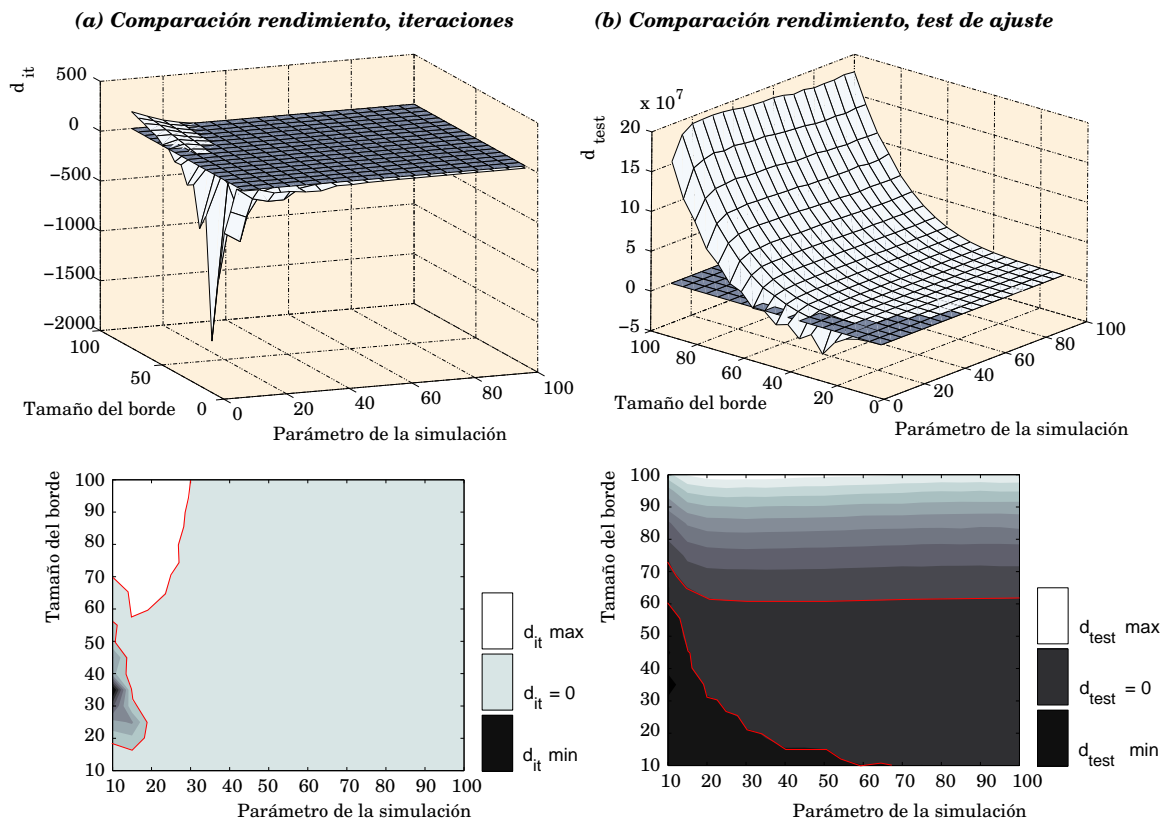


Figura 7.6: Comparación entre el rendimiento de la SNN y el AE para resolver puzzles de un tamaño determinado con distintos valores del *parámetro de la simulación*. *Panel a*: Rendimiento en términos del número de iteraciones. *Panel b*: Rendimiento en términos del número de tests de ajuste. El eje X es el *parámetro de la simulación* (del 10% al 100% del tamaño del borde). El eje Y es la dimensión del puzzle (de  $10 \times 10$  a  $100 \times 100$  piezas). En los paneles superiores el eje Z es la distancia  $d_{it}$  (izquierda) y  $d_{tests}$  (derecha) calculadas resolviendo 100 puzzles con ambos algoritmos. El plano oscuro es el valor cero. Por debajo de él, el rendimiento del AE es mejor. En los paneles inferiores se muestran estas distancias representadas como mapas de contorno. Los colores claros muestran las regiones en las que el rendimiento de la SNN es mejor.

de la simulación. En el caso del algoritmo estocástico, aunque el número de intentos para encontrar una pieza complementaria sea lo suficientemente grande como para solucionar el problema en una sola iteración, el rendimiento en términos del número de tests de ajuste no se ve afectado. Para puzzles pequeños, el número de comparaciones requeridas por ambos métodos para alcanzar la solución es muy similar. Sin embargo, para los puzzles de tamaño  $100 \times 100$  la diferencia es aproximadamente  $15 \cdot 10^7$  comparaciones a favor de la SNN. Esto se traduce en un incremento del rendimiento del 24%. Estos resultados sugieren que, con independencia del *parámetro de la simulación*, cuanto mayor sea el tamaño del puzzle, mejor será el rendimiento de la SNN en términos del número de tests de ajuste.

Para extender nuestro análisis después de este primer ejercicio, hemos calculado las distancias  $d_{it}$  y  $d_{tests}$  para solucionar con ambas aproximaciones 100 puzzles de distintos tamaños con un amplio abanico de valores del *parámetro de la simulación* (Figura 7.6). Los resultados son muy similares a los mostrados en la Figura 7.4, por lo que las conclusiones obtenidas anteriormente son válidas también para estos casos. El tipo de análisis que vamos a realizar ahora nos va a permitir determinar las regiones frontera de los distintos compor-

tamientos de la SNN. Teniendo en cuenta el número medio de iteraciones (Figura 7.6a), cuando mayor es el tamaño del puzzle y menor el *parámetro de la simulación*, mejor es el rendimiento de la SNN en comparación con el algoritmo estocástico. Con esta métrica, el rendimiento se puede dividir en tres regiones:

- El peor rendimiento de la SNN aparece para puzzles de tamaño moderado (mayores de  $50 \times 50$ ) y un *parámetro de la simulación* pequeño (menor del 20 %).
- La única región en la que el valor de  $d_{it}$  es mayor que cero es para puzzles de más de  $50 \times 50$  piezas con un *parámetro de la simulación* entre el 10 % y el 30 %. En esta zona el rendimiento de la SNN es mejor que el del algoritmo estocástico.
- En el resto de casos, el rendimiento del algoritmo estocástico es mejor, pero muy similar al mostrado por la SNN.

Atendiendo al número de tests de ajuste necesarios para alcanzar la solución (Figura 7.6b), el rendimiento de la SNN en general es mejor. En este caso, el espacio también se puede dividir en tres regiones:

- Ahora, la única región en la que el rendimiento del algoritmo estocástico es mejor es para puzzles pequeños con un *parámetro de la simulación* también pequeño.
- Para puzzles pequeños pero con valores del *parámetro de la simulación* mayores, el número de tests de ajustes es muy similar, por lo que  $d_{tests}$  está próxima a cero.
- Para puzzles mayores de  $45 \times 45$  piezas, la SNN tiene un rendimiento mejor independientemente del *parámetro de la simulación*. Fijado el tamaño del puzzle, el rendimiento de la solución es prácticamente el mismo. La mejora del rendimiento de la SNN frente al algoritmo estocástico aumenta de forma muy significativa conforme aumentan las dimensiones del puzzle. Por ejemplo, para puzzles de tamaño  $75 \times 75$  la SNN mejora el rendimiento aproximadamente en un 10 %, mientras que para puzzles de  $100 \times 100$  piezas la mejora alcanza el 24 %.

Los resultados de la Figura 7.6 ponen de nuevo de manifiesto que no existe una relación clara entre el número de iteraciones y el número de tests de ajustes necesarios para resolver un puzzle rompecabezas. Sin embargo, parece claro que el rendimiento de la SNN teniendo en cuenta ambos valores mejora a medida que el tamaño del puzzle crece y que el del contexto de información local decrece. Para confirmar este resultado, hemos realizado nuevas ejecuciones de la SNN utilizando un tamaño de contexto pequeño para resolver puzzles rompecabezas de mayores dimensiones. En ellas, hemos resuelto 100 puzzles de tamaño  $100 \times 100$ ,  $200 \times 200$ ,  $300 \times 300$ ,  $400 \times 400$  y  $500 \times 500$ , con un contexto de información local igual al 10 % del tamaño del borde del puzzle. En la Figura 7.7 se muestra la comparación del rendimiento de la SNN frente al del algoritmo estocástico a la hora de resolver estos puzzles. Tanto el número de iteraciones, como el número de tests de ajuste necesarios para encontrar la solución crecen conforme aumenta el tamaño del puzzle. Para ambos algoritmos, el número de iteraciones viene dado por una función lineal del tamaño del borde del puzzle que se está resolviendo (Figura 7.7a). Por su parte, el número de tests de ajuste crece de forma no lineal (Figura 7.7b). Lo que es común a ambas métricas es que la pendiente de crecimiento

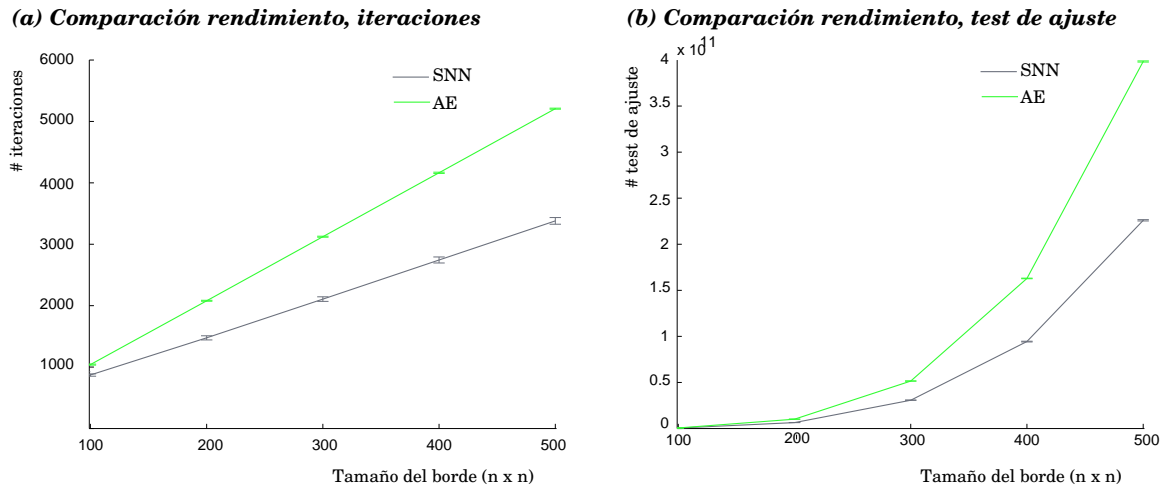


Figura 7.7: Comparación del rendimiento de la SNN y el del algoritmo estocástico para puzzles grandes con el *parámetro de la simulación* igual al 10%. *Panel a*: Rendimiento en términos del número de iteraciones. *Panel b*: Rendimiento en términos del número de tests de ajuste necesarios para resolver el puzzle.

es mayor para el algoritmo estocástico. Esto hace que cuanto mayor sea el tamaño del puzzle, mejor sea el rendimiento de la SNN. Por ejemplo, para puzzles de tamaño  $500 \times 500$ ,  $d_{it}$  aproximadamente es igual a 2.000 iteraciones, mientras que  $d_{tests}$  aproximadamente es  $175 \cdot 10^9$  tests de ajuste. En ambos casos, estos valores representan un rendimiento de la SNN un 40% mejor que el del algoritmo estocástico.

### 7.6.3. Efectividad de la solución

Por último, para analizar la efectividad de la SNN durante la evolución del algoritmo, hemos calculado el valor  $d_{efec}$ . Con esta medida, la efectividad de la solución se mide como el porcentaje de ajustes correctos entre piezas que se encuentran por iteración en relación al número total de comparaciones. En la Figura 7.8 se muestran tres paneles que muestran el valor de  $d_{efec}$  en función del número de iteración y del tamaño del puzzle para tres *parámetros de la simulación* diferentes. El algoritmo estocástico tiene mejor rendimiento en las iteraciones iniciales (regiones oscuras), especialmente para tamaños de contexto grandes. Esto se debe a que, como hemos visto anteriormente, la SNN requiere cierto número de iteraciones hasta que alcanza un nivel mínimo de auto-organización. A medida que avanza el algoritmo, la SNN mejora su rendimiento y la efectividad se asemeja en ambas aproximaciones (regiones blancas). Viendo en conjunto estos resultados y los anteriores, se observa que, cuando el puzzle es pequeño, el algoritmo estocástico encuentra la solución antes de que la SNN alcance su grado de auto-organización mínimo. En estos casos, la mejora de la efectividad de la SNN no se traduce en un mejor rendimiento en términos del número de iteraciones. Sin embargo, conforme el tamaño del puzzle aumenta, la SNN compensa su peor rendimiento inicial, principalmente cuando el tamaño del contexto es pequeño (paneles a y b de la Figura 7.8). La SNN comienza con una efectividad mucho menor, pero llega a alcanzar un nivel de efectividad alto que hace que consiga resolver el puzzle antes que el algoritmo estocástico. La efectividad de la SNN, en comparación con la del algoritmo estocástico, mejora a medida que aumenta el tamaño del puzzle a resolver.



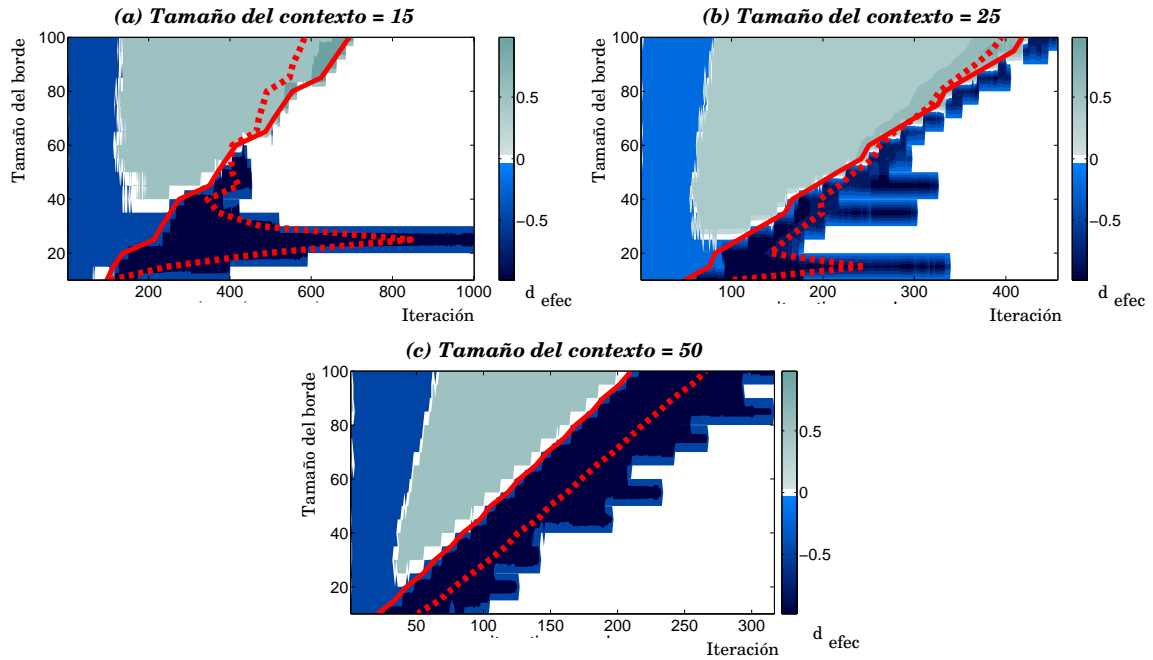


Figura 7.8: Evolución de  $d_{efec}$  en función del tamaño del puzzle para distintos valores del *parámetro de la simulación*. Los colores oscuros denotan los casos en los que el AE tiene mayor efectividad que la SNN ( $d_{efec} < 0$ ). Los colores claros, indican lo contrario ( $d_{efec} > 0$ ). Y las regiones blancas intermedias los puntos en los que la efectividad de ambas aproximaciones es similar ( $d_{efec}$  próximo a cero). Las líneas rojas continuas y punteadas muestran el número medio de iteraciones necesarias para resolver un puzzle de un tamaño específico con el AE y la SNN, respectivamente (calculado sobre 100 puzzles diferentes).

En vista de los resultados presentados, podemos afirmar que un contexto de información local grande no siempre se traduce en un rendimiento óptimo. Cuando el tamaño del contexto crece, el número de tests de ajuste necesarios para resolver el puzzle rompecabezas es muy similar al que se necesita para tamaños menores (Figura 7.6b). En la situación límite, cuando el tamaño del contexto está próximo al número total de neuronas de la red, el procesamiento de información local es equivalente al procesamiento global del algoritmo estocástico. En este caso, el puzzle se puede resolver en muy pocas iteraciones, pero esto no significa que el número total de tests de ajuste sea menor. Basándonos en todas las medidas calculadas, podemos concluir que el mejor rendimiento de la SNN se obtiene para puzzles grandes utilizando un tamaño de contexto de información local relativamente pequeño. En el caso particular de los puzzles rompecabezas, esto proporciona un balance óptimo entre el número de iteraciones y el número de comparaciones entre piezas para resolver el problema de una forma eficiente.

## 7.7. Discusión

Hemos presentado un nuevo paradigma de red neuronal auto-organizativa capaz de realizar una discriminación local de la información basado en una estrategia de procesamiento que se inspira en el descubrimiento de las firmas neuronales y en las hipótesis que se desprenden de nuestros modelos de redes biológicas. Para ilustrar su uso, hemos utilizado este

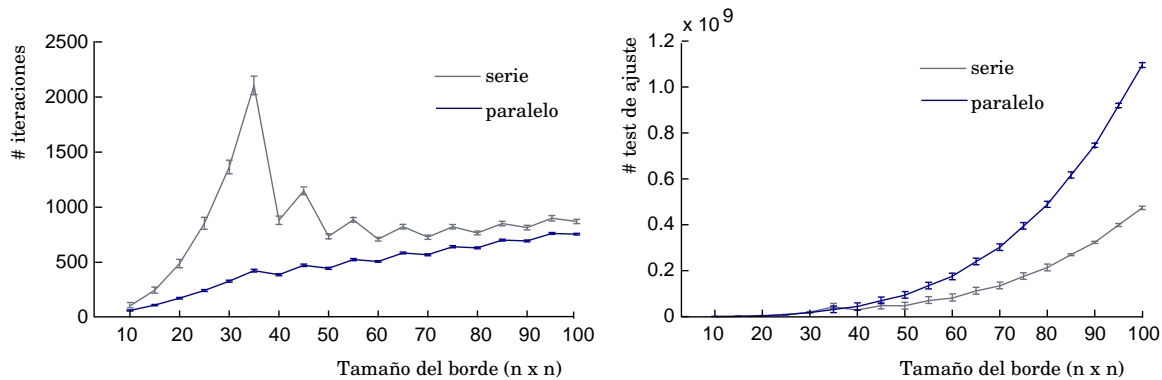


Figura 7.9: Comparación entre el rendimiento de la SNN procesando información en serie (un único canal de entrada activo por iteración y neurona) y en paralelo (hasta cuatro canales). *Panel izquierdo*: Rendimiento en términos del número medio de iteraciones. *Panel derecho*: Rendimiento en términos del número medio de tests de ajuste. En todos los casos, el tamaño del contexto de información local es igual al 10%. Para calcular las métricas se han resuelto 100 puzzles diferentes de cada tamaño.

nuevo paradigma para resolver puzzles rompecabezas, comparando su rendimiento con el de un método estocástico clásico. El rendimiento se ha analizado en términos del esfuerzo necesario para resolver el problema de acuerdo a dos medidas diferentes: el número de iteraciones y el número de tests de ajuste. En ambos casos hemos encontrado resultados muy similares. La discriminación local de la información conlleva un coste computacional. Este coste es mucho más evidente para puzzles pequeños. Conforme el tamaño del puzzle crece, el coste computacional de la discriminación local de la información se justifica, ya que se consigue una mejora en rendimiento global de la solución. La eficiencia de la red depende de la relación de equilibrio entre las ventajas proporcionadas por la discriminación local de la información y su coste computacional.

Dada la naturaleza del problema de la resolución de puzzles rompecabezas, aquí hemos limitado nuestro estudio al caso en el que cada neurona recibe una única entrada sináptica por iteración. Este es el caso que nos permite comparar el rendimiento de la SNN con un algoritmo estocástico clásico en igualdad de condiciones. Sin embargo, es muy sencillo aumentar la capacidad de procesamiento de la red considerando múltiples mensajes de entrada por iteración. Los contextos de información local se construyen entonces aleatoriamente con fragmentos de las distintas entradas sinápticas de cada neurona. De esta forma, la red es capaz de procesar una mayor cantidad de información en paralelo. Esta estrategia permite resolver el puzzle en menos iteraciones. Como ejemplo de ello, en el panel izquierdo de la Figura 7.9 se muestra la comparación entre el número de iteraciones necesarias para resolver puzzles de distintos tamaños con el “procesamiento en serie” y el “procesamiento en paralelo” en el caso en el que la SNN presenta un mejor rendimiento (con contextos de información local iguales al 10%). En todos los casos, la capacidad de poder procesar más de una entrada por iteración mejora el rendimiento. Por ejemplo, en el caso de puzzles de dimensión  $100 \times 100$ , la mejora en promedio es igual al 15% (755 vs. 894 iteraciones). Sin embargo, como muestra el panel derecho de la Figura 7.9, el número de tests de ajuste necesarios para alcanzar la solución es mucho mayor. Por otro lado, aquí sólo hemos considerado los contextos de información local como almacenes de información “positivos”, es decir, que en ellos se almacenan los datos neuronales de la unidades con las que se van a realizar los tests de ajuste. También cabe la posibilidad de utilizar un “contexto negativo”

como memoria temporal de las unidades con las que se han realizado previamente tests de ajuste no satisfactorios. Cuando se vaya a procesar nuevamente información procedente de estas unidades, a priori se sabe que no contienen información relevante para la neurona por lo que su información se puede ignorar. Utilizando esta estrategia no sólo mejora el rendimiento en términos del número de tests de ajuste, también disminuye el número de iteraciones necesarias para resolver el puzzle. Otra posibilidad es combinar el procesamiento en paralelo con el uso de contextos positivos y negativos. Todo esto denota la versatilidad del paradigma de red neuronal propuesto. Basándose siempre en la discriminación local de la información, es lo suficientemente flexible para adaptarse a las características de múltiples problemas, modificando simplemente el tipo de procesamiento realizado por cada neurona.

En el contexto del problema de la resolución de puzzles rompecabezas, la SNN define un mecanismo de búsqueda distinto del esquema general que se ha presentado en la Sección 7.3.1. La contextualización local permite agrupar las piezas dinámicamente sin la necesidad de un preprocesamiento previo, a diferencia de los algoritmos clásicos que utilizan estrategias similares [Bunke and Kaufmann, 1993, Kong et al., 2001, Yao and Shao, 2003, Goldberg et al., 2004]. Cada uno de los grupos irá cambiando dinámicamente y contendrá las piezas con una mayor probabilidad de ser vecinas en la solución final. Por otro lado, dentro de las reglas de procesamiento de la SNN se puede incluir el uso de métricas de similitud entre piezas clásicas como la concavidad o convexidad de sus lados. La discriminación local de la información compensa las deficiencias que estas métricas sencillas tienen cuando se utilizan en un contexto global. Este tipo de medidas disminuye muy significativamente el número de tests de ajuste que requiere la SNN para encontrar la solución.

El paradigma propuesto no sólo se puede utilizar en el contexto de la resolución de puzzles. Existen múltiples problemas que se pueden beneficiar de la discriminación local de la información en los que la SNN puede proporcionar un balance positivo entre su coste computacional y el rendimiento obtenido.





**Parte V**

**Conclusiones y trabajo futuro**



## Capítulo 8

# Conclusiones

En esta tesis doctoral hemos estudiado las firmas neuronales desde dos enfoques diferentes. Desde la perspectiva de la Neurociencia Computacional, hemos desarrollado modelos para determinar cuál es su origen y su posible significado funcional como parte de una estrategia de transmisión de información *multicódigo*. Las simulaciones y resultados presentados apoyan la hipótesis de que las firmas neuronales, y en general la estructura temporal existente en la dinámica rápida de la actividad de neuronas con comportamiento en ráfagas, forman parte de un mecanismo de codificación temporal de información que puede optimizar los procesos de comunicación del sistema nervioso. Desde la perspectiva de la Computación Neuronal Artificial, hemos utilizado los resultados anteriores para desarrollar un nuevo paradigma de red neuronal artificial auto-organizativa inspirado en las firmas neuronales.

### FIRMAS NEURONALES BIOLÓGICAS

El trabajo de investigación presentado en esta tesis doctoral parte del descubrimiento de una *firma neuronal* identificativa en la actividad de las células del CPG pilórico de la langosta [Szücs et al., 2003]. Estas firmas consisten en una *distribución temporal* específica de los potenciales de acción que constituyen las ráfagas. Su descubrimiento planteó una serie de preguntas referentes a su origen y significado funcional.

#### ***Origen de las firmas neuronales***

Nuestra investigación comienza al identificar la necesidad de utilizar *modelos teóricos* para el estudio de las firmas neuronales. La dinámica intrínseca de cada neurona, la conectividad de la red o el efecto de neuromoduladores externos son factores que pueden influir en la distribución temporal de los potenciales de acción de las ráfagas. Aislar todos estos factores en preparaciones *in vitro* es muy complejo.

En los primeros modelos desarrollados nos centramos en estudiar el origen de las firmas neuronales. Los resultados descritos en el Capítulo 3 indican que las firmas aparecen gracias a dos factores: principalmente por el patrón de conectividad de la red y, en menor medida, por la dinámica individual de cada neurona [Latorre et al., 2002]. Este resultado ha sido validado experimentalmente [Szücs et al., 2003, Szücs et al., 2005].

### ***Papel funcional de las firmas en el CPG pilórico***

En el CPG pilórico, la información codificada en el ritmo lento está autocontenida en la actividad de cada célula del circuito ya que todas las neuronas tienen el mismo periodo. Sin embargo, la temporalidad de los potenciales de acción es distinta. Esto hace que los cambios en la dinámica rápida sean más informativos. La existencia de unas estructuras temporales tan precisas en esta dinámica hizo pensar que las firmas neuronales podían formar parte de un mecanismo de codificación de información. Sin embargo, desacoplar la actividad rápida y la actividad lenta de una neurona viva para abordar su estudio es complicado. Los modelos permiten afrontar este estudio.

Las simulaciones presentadas en los Capítulos 3 y 4 nos han permitido evaluar la capacidad de diferentes modelos de CPG pilórico para generar ritmos trifásicos en distintas condiciones. Si la dinámica rápida no influye en la actividad global del circuito (como indica la visión tradicional), el CPG siempre ha de generar el mismo ritmo (o muy similar) independientemente de la firma de sus neuronas. Sin embargo, cuando se altera la firma de alguna célula, bien modificando las características del modelo [Rodríguez et al., 2002], bien generando una firma artificial [Latorre et al., 2004], se producen cambios en el comportamiento colectivo de la red. En algunos casos, el circuito genera un ritmo con la misma secuencia de disparo pero cambia la frecuencia o la fase entre las ráfagas. En otros casos, la actividad puede evolucionar a otro tipo de ritmo. En los modelos existe una correlación entre las características de las firmas neuronales y las de los ritmos generados por el CPG [Latorre et al., 2002, Rodríguez et al., 2002]. Cuando mayor es la precisión de las firmas, mayor es también la estabilidad y precisión del ritmo lento (circuitos completos e intactos vs. reducidos y dañados). Estos resultados ponen de manifiesto la naturaleza funcional de las firmas neuronales en nuestros modelos.

Las firmas neuronales pueden tener importantes implicaciones para comprender el origen de los ritmos, su rápida respuesta a la modulación y los mecanismos de comunicación con los músculos controlados por el CPG. Ya hemos discutido que la generación de diferentes firmas depende de la dinámica individual de las neuronas y de la conectividad de la red. El sistema nervioso central dispone de mecanismos para modificar cualquiera de estos dos factores [Marder and Calabrese, 1996, Marder and Bucher, 2001, Nusbaum et al., 2001, Nusbaum and Beenhakker, 2002, Masino and Calabrese, 2002a, Masino and Calabrese, 2002b, Hunter and Milton, 2003]. Esto posibilita inducir variaciones en el ritmo lento generado por la red mediante mensajes de control codificados en la firma de alguna de sus células. Esta hipótesis debe ser validada experimentalmente.

Por otro lado, hay que recordar que la firma de las neuronas del CPG pilórico no sólo la leen las células del propio circuito, sino que también la reciben las del CPG gástrico. Estos dos CPGs actúan en escalas temporales diferentes, pero de forma coordinada. El desarrollo



de nuevos modelos de CPG con esta restricción en la escala de tiempo puede señalar la implicación de las firmas neuronales en los mecanismos de coordinación [Bucher et al., 2006] de dos sistemas que actúan a distinta frecuencia.

### **Reconocimiento de firmas**

No todas las firmas son válidas para que nuestros modelos de CPG pilórico se comporten correctamente [Latorre et al., 2004]. En los modelos descritos en el Capítulo 4, sólo las firmas que guardan cierto parecido con las que aparecen como propiedad emergente de la red hacen que el circuito genere un ritmo trifásico. Esto indica que las neuronas de los modelos tienen la capacidad de “reconocer” determinadas firmas, incluso con un pequeño nivel de ruido. Aquí podemos ver cierta analogía con la firma de una persona. Aunque prácticamente nunca firmemos exactamente igual, nuestra firma siempre se parece y se considera válida.

Para analizar en detalle la capacidad de “reconocimiento” de determinadas firmas, dejamos el CPG pilórico y pasamos a estudiar mecanismos de codificación de información generales basados en las firmas neuronales. En el Capítulo 5 se han descrito nuevos modelos con los que hemos comprobado que tanto una neurona aislada como un CPG genérico son capaces de reconocer firmas específicas y “adaptar” su comportamiento a ellas [Latorre et al., 2006, Latorre et al., 2007b].

Experimentalmente se ha demostrado que la integración neuromuscular se produce de forma no lineal, lo que permite a ciertos músculos distinguir incluso ráfagas en las que se elimina o añade algún potencial de acción [Zhurov and Brezina, 2006, Brezina, 2007, Hooper et al., 2007]. Estos mecanismos podrían aparecer en otros muchos sistemas neuronales. Obviamente, la relación entrada/salida en las neuronas no es una simple suma lineal, sino que es producto de una integración temporal compleja en la que es fundamental la interacción entre las distintas dinámicas (lentas y rápidas) de la célula. Hemos mostrado simulaciones que indican que la clave del reconocimiento de las firmas neuronales puede ser esta interacción. En esta línea, estudios recientes muestran que el mecanismo dinámico mínimo para reconocer secuencias no triviales de potenciales de acción es la combinación de propiedades resonantes [Baroni and Varona, 2007] fácilmente implementables con los canales activos de las neuronas.

### **Multicódigos**

Teniendo en cuenta que las neuronas reciben gran cantidad de entradas sinápticas procedentes de diversos emisores, y que envían sus señales de salida también a múltiples receptores, en un entorno en el que la información puede estar altamente contextualizada, parece evidente la necesidad de múltiples códigos simultáneos para la transmisión de información nerviosa. Esta idea cobra sentido especialmente cuando hablamos de redes multifuncionales que pueden aprovecharse de la existencia de este tipo de codificación. Por ejemplo, las señales emitidas por las neuronas de los CPGs son procesadas por múltiples receptores simultáneamente: neuronas pertenecientes al mismo CPG, neuronas de otros CPGs y músculos. No todos los receptores de una misma señal tienen por qué estar interesados en un mismo aspecto. Las diferentes respuestas de los receptores pueden deberse a que cada

uno de ellos lee un determinado aspecto.

Basándonos en datos experimentales y utilizando modelos de conductancias, en el Capítulo 6 hemos discutido la viabilidad teórica de la existencia de mecanismos de *multiplexación* que permitan que en una misma señal se transmita simultáneamente distinto tipo de información [Latorre et al., 2006, Latorre et al., 2007a]. La existencia de múltiples códigos simultáneos incrementa muy significativamente la cantidad de información que fluye por la red y que potencialmente puede ser decodificada por los receptores de la señal. La información se puede decodificar individualmente o en conjunto, lo que permite su *discriminación* y/o *contextualización*. Dadas las características de la actividad en ráfagas, nos hemos centrado en dos aspectos de la señal en los que codificar información: la frecuencia de la onda lenta y la firma neuronal individual. Nuestros resultados sugieren que los sistemas neuronales disponen de mecanismos que les permiten reaccionar de forma altamente selectiva a su entrada sináptica. Además de la frecuencia de la onda lenta y la firma neuronal, existen otros muchos aspectos que se pueden utilizar junto con éstos para el procesamiento de información. Por ejemplo, se ha sugerido que la duración de la ráfaga o el número de potenciales de acción que contiene pueden codificar diferentes estímulos [Kepecs and Lisman, 2003, Kepecs and Lisman, 2004].

### **Generalidad de los resultados**

A lo largo de la tesis hemos restringido nuestro estudio a modelos de CPGs, pero muchos otros sistemas neuronales presentan estructuras temporales tan precisas como las firmas neuronales en respuesta a determinados estímulos [Reinagel and Reid, 2000, Chi and Margoliash, 2001, Reinagel and Reid, 2002, Hunter and Milton, 2003]. Incluso recientemente se ha reportado que neuronas pertenecientes a sistemas neuronales de vertebrados tienen una firma individual característica [García et al., 2005, Zeck and Masland, 2007].

Que dentro de la gran diversidad celular del sistema nervioso [Soltesz, 2005] existan neuronas con una firma neuronal identificativa tiene importantes implicaciones para el procesamiento de información neuronal, ya que la capacidad de las redes en las que aparecen se incrementa, al menos desde un punto de vista teórico. El procesamiento basado en la existencia de unidades distinguibles es un aspecto que hasta el momento no se ha estudiado en detalle en el contexto de las aproximaciones teóricas al sistema nervioso. La existencia de mecanismos celulares que permitan identificar el origen de la señal da mayor importancia a la individualidad de las neuronas durante el procesamiento de información nerviosa, dejando de ser meros entes transductores al disponer de mecanismos de *discriminación* o *contextualización* que les proporcionan cierta “inteligencia” para procesar selectivamente la información que reciben. Estos mecanismos podrían ser los responsables de la existencia de *relaciones de entrada/salida preferenciales* en el sistema nervioso. Estas relaciones explicarían por qué existen multitud de neuronas que reciben una gran cantidad de señales de entrada en muy pocos milisegundos, pero que aún así se mantienen en silencio [Shoham et al., 2006]. Algunas de estas *células silenciosas* podrían responder únicamente a las señales procedentes de determinadas células “preferentes” identificadas por su firma. La capacidad de discriminar información en los receptores en función del emisor es una propiedad deseable en múltiples sistemas de comunicación de cualquier índole.

### ***Líneas de investigación abiertas***

El trabajo realizado hasta la fecha ha servido como base a nuevas líneas de investigación abiertas en los últimos años en el laboratorio del GNB, incluyendo estudios teóricos [Baroni et al., 2005, Baroni and Varona, 2007, Lago, 2007], experimentales [Campos et al., 2007, Muñiz et al., 2008] y sistemas híbridos en los que se pretende utilizar técnicas avanzadas de *dynamic clamp* que emplean una estrategia similar a las simulaciones forzadas descritas en el Capítulo 4.

Las posibles implicaciones de los resultados de nuestros modelos requieren estudios más detallados, tanto a nivel teórico como experimental, que traten de responder a la gran cantidad de cuestiones que se plantean. En particular, es necesario el desarrollo de modelos que permitan estudiar el papel específico de cada dinámica subcelular en el reconocimiento de las firmas. Un punto que no se ha abordado son los mecanismos de aprendizaje de una determinada firma. Los procesos de homeostasis intracelular [Davis, 2006] son firmes candidatos a participar en este aprendizaje.

Los avances obtenidos en los últimos años en el estudio del sistema nervioso señalan que el procesamiento de información neuronal hace uso de la presencia de relaciones preferenciales de entrada/salida, de mecanismos que permiten distinguir las unidades de procesamiento, de mecanismos de contextualización local de la información, de la codificación espacio-temporal de estímulos, de arquitecturas de conexiones que maximizan la capacidad de las redes, de mecanismos de memoria transitoria y de reglas de aprendizaje no solamente sináptico, sino también subcelular. Si a esto añadimos las hipótesis planteadas tras analizar los resultados descritos en esta memoria, la capacidad de codificación y procesamiento de información del sistema nervioso aumenta respecto a la visión tradicional. El potencial de la transmisión de información multicódigo y sus implicaciones para el procesamiento de información nerviosa es algo que todavía está por explorar.

## FIRMAS NEURONALES EN COMPUTACIÓN ARTIFICIAL

Las redes neuronales artificiales se inspiran en mayor o menor medida en las redes biológicas. Tradicionalmente esta inspiración se limita casi exclusivamente a la presencia de elementos de procesamiento de información conectados entre sí y a la existencia de reglas de aprendizaje basadas en la modificación de los pesos de estas conexiones. Los avances en el estudio del sistema nervioso han proporcionado una ingente cantidad de nuevos datos relativos a los mecanismos de codificación, transformación, coordinación, creación, ejecución y aprendizaje de información en distintos tipos de redes neuronales biológicas. Dentro de la Computación Neuronal Artificial, prácticamente ninguno de los paradigmas existentes en la actualidad hace uso de estos descubrimientos. Aquí hemos utilizado los derivados de las firmas neuronales para desarrollar un nuevo modelo de red neuronal artificial.

### ***Red neuronal artificial basada en firmas***

Nuestras simulaciones de modelos biológicos revelan que las firmas neuronales pueden jugar un importante papel funcional para el correcto comportamiento de los CPGs y de

los sistemas con los que interactúan. De ellas se desprende que las firmas pueden formar parte de mecanismos de multiplexación que utilicen diferentes códigos simultáneos. Como ejemplo de utilización de los nuevos descubrimientos biológicos en el contexto de la Computación Neuronal Artificial, en el Capítulo 7 hemos presentado un nuevo paradigma de red neuronal auto-organizativa en el que el procesamiento de información se basa en estas hipótesis y se apoya en algunos de los descubrimientos citados anteriormente. A este tipo de redes las hemos denominado *SNN*, de sus siglas en inglés *Signature Neural Network* [Latorre et al., 2008]. La *SNN* hace uso de firmas neuronales para identificar unívocamente cada una de sus unidades y mecanismos de propagación multicódigo que hacen referencia al *qué* y al *quién* de la información. Este tipo de mecanismos proporciona a cada célula individual la capacidad de discriminar o contextualizar la información de entrada que recibe en cada instante. Anteriormente, sólo se habían realizado experimentos sencillos para estudiar las propiedades auto-organizativas de redes muy simples en las que cada neurona tiene una firma identificativa [Tristán et al., 2004].

Las redes neuronales artificiales suelen utilizar un conjunto de neuronas indistinguibles con la misma función de transferencia. Sus mecanismos de aprendizaje consisten en modificar los pesos de las conexiones para adaptar el comportamiento de la red a los patrones con los que se entrena partiendo de una topología. Por ejemplo, en las redes de Hopfield [Hopfield, 1982, Hopfield, 1984] todas las neuronas están conectadas entre sí y no hay forma de identificar la procedencia de la información recibida. Que las unidades puedan distinguir al emisor de la entrada que reciben, permite procesar esta entrada de forma selectiva, lo que puede incrementar la capacidad de la red. En el paradigma propuesto esto se consigue mediante la firma que cada neurona incluye en los mensajes que envía. A diferencia de los paradigmas tradicionales, la auto-organización en la *SNN* se basa en el reconocimiento de determinadas firmas y en el distinto tipo de procesamiento de la información recibida por cada unidad.

### ***Aplicación de la SNN a la resolución de puzzles***

Para ilustrar su uso, en el Capítulo 7 hemos utilizado una *SNN* en el problema clásico de la resolución de puzzles rompecabezas, obteniendo resultados satisfactorios frente a otros métodos tradicionales con puzzles de gran tamaño [Latorre et al., 2008]. Esto nos ha permitido probar que los sistemas de computación artificial pueden resolver un problema de forma eficiente utilizando las ideas en las que se basa nuestro paradigma.

La discriminación local de la información conlleva un coste computacional. La eficiencia de la red depende de la relación de equilibrio entre este coste computacional y las ventajas proporcionadas por este tipo de discriminación. El paradigma propuesto se puede utilizar en cualquier otro problema que se beneficie del procesamiento de información contextualizada en cada unidad. La estrategia utilizada por la *SNN* se puede generalizar fácilmente en el contexto de los sistemas multiagente [Weiss, 1999, Padgham and Winikoff, 2004].

### ***Reglas de aprendizaje***

Es importante tener en cuenta que, dado el objetivo que nos fijábamos inicialmente, el algoritmo propuesto para la *SNN* utiliza una estrategia auto-organizativa en la que se usan

mecanismos de aprendizaje muy simples. Existe un aprendizaje sináptico según el cual las conexiones entre neuronas se establecen de forma binaria, es decir, existen (peso 1) o no existen (peso 0). En un contexto más general, las reglas de aprendizaje pueden ser más complejas.

El uso de firmas neuronales para identificar el origen de los mensajes de entrada permite la utilización de un nuevo grupo de reglas de aprendizaje que no sólo afecte a la conectividad, sino que también pueda afectar a los parámetros que intervienen en la discriminación local de la información. En el algoritmo propuesto sólo se utiliza este tipo de reglas para hacer que una unidad actúe como “conductor” de información cuando pertenece a un *clúster*. Este conjunto de reglas también puede ser más complejo. Por ejemplo, sería relativamente sencillo definir reglas que indujeran plasticidad subcelular.

### ***Aplicaciones futuras***

En el contexto de la Computación Neuronal Artificial, el camino por recorrer todavía es largo. El paradigma de red neuronal presentado sólo es una primera aproximación en la que se comienza a utilizar la potencia de los multicódigos y de la identificación del origen de la señal, pero los resultados obtenidos al aplicar la SNN al problema de la resolución de puzzles rompecabezas invitan al optimismo. Durante más de 50 años se han utilizado paradigmas de redes neuronales artificiales con una inspiración biológica limitada. Una nueva generación de redes neuronales bioinspiradas en los últimos descubrimientos referentes al procesamiento de información en el sistema nervioso, no sólo en las firmas neuronales, se antoja necesaria para mejorar el rendimiento y expandir el área de aplicación de estos paradigmas de computación artificial.





**Parte VI**  
**Apéndices**





## Apéndice A

# Modelos de neurona individual

En las simulaciones de modelos biológicos presentadas a lo largo de esta memoria de tesis doctoral se han utilizado cuatros modelos de neurona individual diferentes:

- El *modelo de Komendantov-Kononenko* (KK) [Komendantov and Kononenko, 1996]. Se trata de un modelo unicompartmental de conductancias que se ha utilizado para estudiar el origen de las firmas neuronales (Capítulo 3) y el efecto de las firmas en el comportamiento del CPG pilórico (Capítulo 4).
- Una modificación del *modelo de Hindmarsh-Rose* (HR) [Hindmarsh and Rose, 1984, Pinto et al., 2000]. Se trata de un modelo dinámico simplificado que se usa en los mismos casos que el modelo anterior.
- El *modelo de Huerta et al.* [Huerta et al., 2000]. Este modelo es un modelo bicompartimental basado en conductancias que sólo se utiliza en las simulaciones de los modelos desarrollados para estudiar el origen de las firmas neuronales en el Capítulo 3.
- Y, por último, una variante del *modelo de Liu et al.* [Liu et al., 1998]. Se trata de otro modelo de conductancias que, en este caso, se ha utilizado para estudiar la capacidad de los sistemas neuronales de reconocer firmas (Capítulo 5) y la posible existencia de mecanismos de transmisión *multicódigo* en una misma señal (Capítulo 6).

Todos ellos son modelos dinámicos capaces de generar actividad *spiking* y *spiking-bursting*, cuyo comportamiento específico viene dado por la elección de sus parámetros. En las siguientes secciones se muestran las ecuaciones que los definen y los parámetros elegidos para los distintos tipos de comportamiento que presentan en las simulaciones descritas a lo largo de la memoria.

### A.1. Modelo de Komendantov-Kononenko

El modelo de Komendantov-Kononenko [Komendantov and Kononenko, 1996] es un modelo de tipo Hodgkin-Huxley [Hodgkin and Huxley, 1952] de un solo compartimento. Se basa

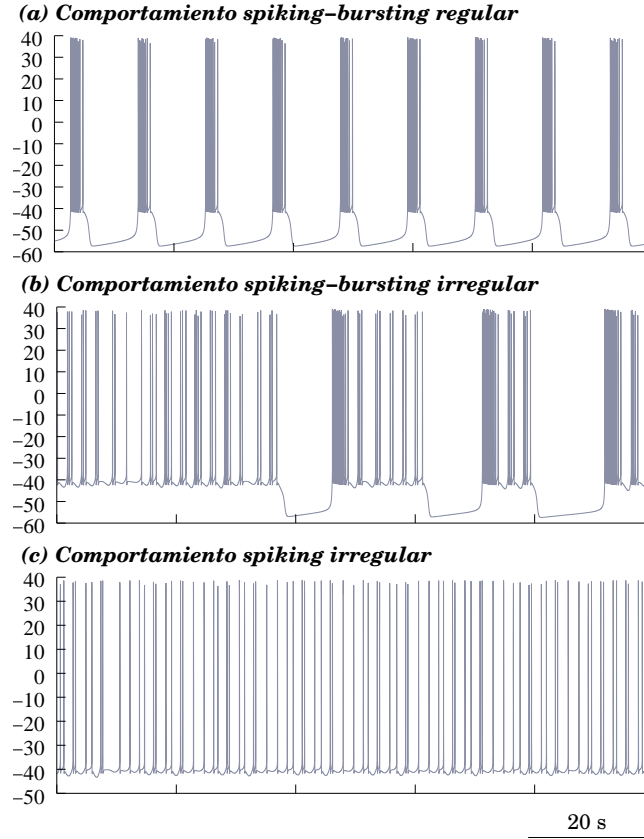


Figura A.1: Series temporales con la actividad de una neurona KK aislada con los tres posibles tipos de comportamiento utilizados en nuestras simulaciones para las neuronas de este modelo. *Panel a*: Neurona *spiking-bursting regular*. *Panel b*: Neurona *spiking-bursting irregular*. *Panel c*: Neurona *spiking irregular*. Las unidades son *s* y *mV*.

en datos experimentales para modelar el comportamiento de ciertas neuronas con actividad en ráfagas de CPGs del caracol [Kononenko, 1993]. La Figura A.1 muestra tres ejemplos del tipo de actividad mostrado por las neuronas de este modelo. La ecuación que describe el comportamiento de la membrana citoplasmática de las neuronas del modelo es:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -(I_{Na(TTX)} + I_{K(TEA)} + I_K + I_{Na} + I_{Na(V)} + I_B + I_{Ca} + I_{Ca-Ca}) \quad (\text{A.1})$$

donde  $C_m$  es la capacidad de la membrana y  $V$  el potencial de membrana ( $mV$ ).

El modelo consta de ocho ecuaciones diferenciales de primer orden, una por cada una de las corrientes de la Ecuación A.1. Con ellas se definen cuatro componentes principales:

- Un mecanismo encargado de generar la onda lenta en el que intervienen las corrientes  $I_{Na(V)}$ ,  $I_K$ ,  $I_{Na}$  e  $I_B$ .
- Dos corrientes Hodgkin-Huxley, una de ellas sensible al sodio ( $I_{Na(TTX)}$ ) y la otra al potasio ( $I_{K(TEA)}$ ), que permiten generar la actividad *spiking*.
- Una corriente de calcio dependiente del potencial.

- Un almacén intracelular de calcio.

Cada una de estas corrientes y sus funciones de activación e inactivación matemáticamente vienen dadas por las siguientes ecuaciones:

$$I_{Na}(V) = g_{Na}^*(V) \cdot \frac{1}{1 + \exp(-0,2 \cdot (V + 45))} \cdot (V - V_{Na}) \quad (\text{A.2})$$

$$I_K = g_K^* \cdot (V - V_K) \quad (\text{A.3})$$

$$I_{Na} = g_{Na}^* \cdot (V - V_{Na}) \quad (\text{A.4})$$

$$I_B = g_B^* \cdot m_B \cdot h_B \cdot (V - V_B) \quad (\text{A.5})$$

$$\frac{dm_B}{dt} = \frac{1/(1 + \exp(0,4 \cdot (V + 34))) - m_B}{0,05} \quad (\text{A.6})$$

$$\frac{dh_B}{dt} = \frac{1/(1 + \exp(-0,55 \cdot (V + 43))) - h_B}{1,5} \quad (\text{A.7})$$

$$I_{Na(TTX)} = g_{Na(TTX)}^* \cdot m^3 \cdot h \cdot (V - V_{Na}) \quad (\text{A.8})$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{1/(1 + \exp(-0,4 \cdot (V + 31))) - m}{0,0005} \quad (\text{A.9})$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{1/(1 + \exp(0,25 \cdot (V + 45))) - h}{0,01} \quad (\text{A.10})$$

$$I_{K(TEA)} = g_{K(TEA)}^* \cdot n^4 \cdot (V - V_K) \quad (\text{A.11})$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{1/(1 + \exp(-0,18 \cdot (V + 25))) - n}{0,015} \quad (\text{A.12})$$

$$I_{Ca} = g_{Ca}^* \cdot m_{Ca}^2 \cdot (V - V_{Ca}) \quad (\text{A.13})$$

$$\frac{dm_{Ca}}{dt} = \frac{1/(1 + \exp(-0,2 \cdot V)) - m_{Ca}}{0,01} \quad (\text{A.14})$$

$$I_{Ca-Ca} = g_{Ca-Ca}^* \cdot \frac{1}{1 + \exp(-0,06 \cdot (V + 45))} \cdot \frac{1}{1 + \exp(k_\beta \cdot ([Ca] - \beta))} \cdot (V - V_{Ca}) \quad (\text{A.15})$$

$$d[Ca]/dt = \rho \cdot \left( \frac{-I_{Ca}}{2Fv} - k_s \cdot [Ca] \right) \quad (\text{A.16})$$

Comportamiento	Komendantov-Kononenko							
	$g_K^*$	$g_{Na}^*$	$g_{Na}^*(V)$	$g_B^*$	$g_{Na(TTX)}^*$	$g_{K(TEA)}^*$	$g_{Ca}^*$	$g_{Ca-Ca}^*$
Ráfagas regular	0.25	0.02	0.11	0.11	400.0	10.0	1.5	0.02
Ráfagas irregular	0.25	0.02	0.13	0.18	400.0	10.0	1.5	0.01
Spiking irregular	0.25	0.0231	0.11	0.1372	400.0	10.0	1.5	0.02

Tabla A.1: Valores de las conductancias máximas de los canales iónicos para generar los tres posibles tipos de comportamiento de las neuronas KK en las simulaciones presentadas en esta memoria. Las unidades son  $\mu S$ .

donde  $[Ca]$  es la concentración de calcio en el interior de la neurona ( $mM$ ),  $F$  es la constante de Faraday ( $96,485 C \cdot mol^{-1}$ ),  $v$  es el volumen de la célula ( $4\pi R^3/3$ ),  $k_s$  es el ratio de respuesta del calcio debido al almacenamiento intracelular y  $\rho$  es la capacidad del almacén de calcio.

Las neuronas KK muestran una dinámica muy variada en función de los valores de sus parámetros. En las simulaciones presentadas a lo largo de esta memoria se utilizan tres de los posibles modos de comportamiento propuestos en la descripción del modelo: *spiking-bursting regular*, *spiking-bursting irregular* y *spiking irregular*. La Figura A.1 muestra un fragmento de serie temporal con la actividad de una neurona KK aislada con cada uno de ellos. Los valores de las conductancias máximas de los canales iónicos del modelo para generar estos modos de comportamiento son los que se muestran en la Tabla A.1. Mientras que las constantes del modelo, comunes en todos los casos, son:  $V_{Na} = 40 mV$ ,  $V_K = -70 mV$ ,  $V_B = -58 mV$ ,  $V_{Ca} = 150 mV$ ,  $C_m = 0.02 \mu F$ ,  $R = 0.1 mm$ ,  $k_s = 50 s^{-1}$ ,  $\rho = 0.002$ ,  $k_\beta = 15000 mM^{-1}$  y  $\beta = 0.00004 mM$ .

## A.2. Modelo de Hindmarsh-Rose cuatridimensional

El modelo de Hindmarsh-Rose [Hindmarsh and Rose, 1984] es un modelo dinámico simplificado. En este tipo de modelos, las no linealidades de tipo exponencial que relacionan las conductancias y el voltaje en los modelos de tipo Hodgkin-Huxley se sustituyen por polinomios cuyos coeficientes se estiman analizando las curvas corriente/voltaje de la neurona que se quiere modelar. El modelo HR original es un modelo tridimensional (con tres variables dinámicas). Sin embargo, el que hemos utilizado en nuestras simulaciones es una variante cuatridimensional que añade una ecuación al original. Las ecuaciones que definen el modelo HR cuatridimensional son las siguientes [Pinto et al., 2000]:

$$\frac{dx}{dt} = ay(t) + bx^2(t) - cx^3(t) - dz(t) + I \quad (A.17)$$

$$\frac{dy}{dt} = e - fx^2(t) - y(t) - gw(t) \quad (A.18)$$

$$\frac{dz}{dt} = \mu(-z(t) + S \cdot (x(t) + h)) \quad (A.19)$$

$$\frac{dw}{dt} = \nu(-kw(t) + r \cdot (y(t) + l)) \quad (A.20)$$

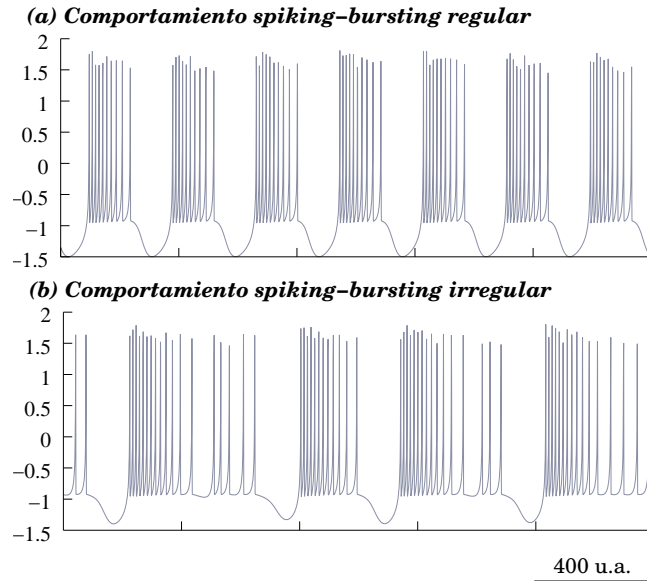


Figura A.2: Series temporales con los dos tipos de comportamiento que una neurona HR puede mostrar en nuestras simulaciones cuando está aislada. *Panel a*: Neurona *spiking-bursting regular*. *Panel b*: Neurona *spiking-bursting irregular*. Las unidades son adimensionales.

Comportamiento	Hindmarsh-Rose		
	$\mu$	$\nu$	$I$
Ráfagas regular	0.0021	0.0011	2.624
Ráfagas irregular	0.0031	0.0003	3.128

Tabla A.2: Valores de las variables del modelo HR que determinan los dos tipos de comportamiento utilizados en las simulaciones presentadas. Para obtener estos valores hemos partido de los datos de [Pinto et al., 2000]. Las unidades son adimensionales.

donde  $x(t)$  representa el potencial de membrana de la neurona,  $y(t)$  es una corriente rápida,  $z(t)$  una lenta ( $\mu \ll 1$ ) y  $w(t)$  representa un flujo de calcio muy lento ( $\nu < \mu \ll 1$ ). Mientras que  $a, b, c, d, I, e, f, g, \mu, S, h, \nu, k, r$  y  $l$  son parámetros ajustables que determinan el comportamiento de la neurona. Las unidades en este modelo son adimensionales.

Las tres primeras ecuaciones ( $x(t)$ ,  $y(t)$  y  $z(t)$ ) definen el modelo HR original [Hindmarsh and Rose, 1984]. Con estas tres ecuaciones se puede conseguir que el modelo reproduzca una gran variedad de actividades en ráfagas, incluyendo un régimen caótico muy similar al observado en las neuronas biológicas. Sin embargo, la riqueza dinámica del modelo se ve incrementada de muy forma significativa incluyendo la cuarta ecuación [Pinto et al., 2000, Selverston et al., 2000, Szücs et al., 2001].

De los múltiples tipos de comportamiento que pueden mostrar las neuronas HR, en las simulaciones presentadas sólo hemos utilizado dos de ellos: uno *spiking-bursting regular* (Figura A.2a) y otro *spiking-bursting irregular* (Figura A.2b). Basándonos en [Pinto et al., 2000], para generar estos tipos de actividad hemos mantenido constantes todos los parámetros del modelo a excepción de  $\mu$ ,  $\nu$  e  $I$ . Los valores de éstos para cada tipo de comportamiento son los que se muestran en la Tabla A.2. El resto de parámetros siempre toman los valores:

$a = 1, b = 3, c = 1, d = 1, e = 1, f = 5, g = 0.0278, S = 3.966, h = 1.6, k = 0.96, r = 3$  y  $l = 1.6$ .

### A.3. Modelo de Huerta et al.

El modelo de Huerta et al. [Huerta et al., 2000] es un modelo de conductancias de tipo Hodgkin-Huxley [Hodgkin and Huxley, 1952] que se basa en datos experimentales de neuronas del STG [Turrigiano et al., 1995]. Su interés para nosotros radica en la precisión de uno de sus posibles regímenes de actividad. Se trata de un modelo bicompartimental que por un lado modela el axón, y por otro el soma de la neurona. El axón es el generador de la onda rápida gracias a una corriente de sodio ( $I_{Na}$ ), una rectificadora de potasio retardada ( $I_{Kd}$ ) y una corriente de descarga ( $I_{Lf}$ ). El soma es una componente lenta que recibe una corriente de calcio ( $I_{Ca}$ ), una de descarga ( $I_{Ls}$ ), una de potasio dependiente del calcio ( $I_{K(Ca)}$ ) y una corriente inyectada ( $I_{dc}$ ). Las ecuaciones que describen matemáticamente el comportamiento de las neuronas del modelo son:

$$C_m^{axon} \cdot V_f = -I_{Na} - I_{Kd} - I_{Lf} + I_{V_f, V_s} \quad (\text{A.21})$$

$$C_m^{soma} \cdot V_s = -I_{Ca} - I_{Ls} - I_h - I_{K(Ca)} - I_{V_f, V_s} + I_{dc} \quad (\text{A.22})$$

donde  $V_f$  es el potencial de membrana del axón y  $V_s$  el del soma ( $mV$  ambos) y  $C_m^{axon} = 0.33 \text{ nF}$  y  $C_m^{soma} = 0.5 \text{ nF}$  son, respectivamente, las capacidades del axón y del soma.

Cualquiera de las corrientes recibidas por ambas componentes tienen una función de activación ( $m$ ) y una de inactivación ( $h$ ) dadas por las ecuaciones:

$$\tau_m(V) \frac{dm}{dt} = m_\infty - m \quad y \quad \tau_h(V) \frac{dh}{dt} = h_\infty - h \quad (\text{A.23})$$

De forma que las corrientes del axón (Ecuación A.21) se definen como:

$$I_{Na} = g_{Na} \cdot m^3 \cdot h(t) \cdot (V_f - 50) \quad (\text{A.24})$$

$$m_\infty = \Gamma(-V_f, 4, 5, 5, 29) \quad (\text{A.25})$$

$$h_\infty = \Gamma(V_f, -28, 9, 5, 18) \quad (\text{A.26})$$

$$\tau_h = 0,67 \cdot (1,5 + \Gamma(V_f, -14, 9, 3, 6)) \cdot \Gamma(-V_f, -42, 9, 10) \quad (\text{A.27})$$

$$I_{Kd} = g_{Kd} \cdot m^4 \cdot (V_f + 80) \quad (\text{A.28})$$

$$m_\infty = \Gamma(-V_f, -7, 7, 11, 8) \quad (\text{A.29})$$

$$\tau_m = 7,2 - 6,4 \cdot \Gamma(-V_f, 8, 3, 19, 2) \quad (\text{A.30})$$

$$I_{Lf} = g_{Lf} \cdot (V_f + 65) \quad (\text{A.31})$$

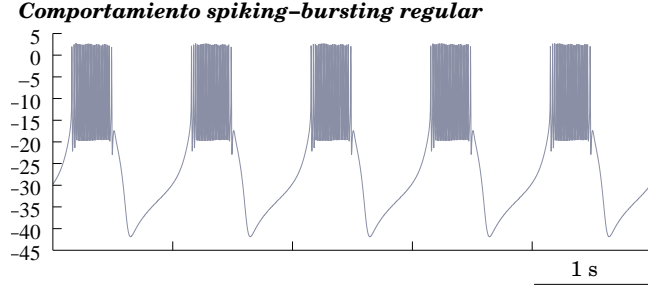


Figura A.3: Serie temporal con el único tipo de comportamiento que una neurona de Huerta et al. aislada puede mostrar en nuestras simulaciones. Las unidades son  $ms$  y  $mV$ .

$$I_{V_f, V_s} = g_{f_s} \cdot (V_s - V_f) \quad (\text{A.32})$$

Mientras que las del soma (Ecuación A.22) están definidas por las ecuaciones:

$$I_{Ca} = g_{Ca2} \cdot m^3 \cdot (V_s / (1 - \exp(2V_s/24,42))) \quad (\text{A.33})$$

$$m_\infty = \Gamma(V_s, 21, 10) \quad (\text{A.34})$$

$$\tau_m = 37,14 - 25,86 \cdot \Gamma(-V_s, 10, 1, 26,4) \quad (\text{A.35})$$

$$I_{K(Ca)} = g_{K(Ca)} \cdot (V_s + 80) \cdot ([Ca]^4 / ([Ca]^4 + K_{Ca}^4)) \cdot (1 / (1 + \exp((-V_s - 36)/15))) (V_s + 80) \quad (\text{A.36})$$

$$[Ca] = -\alpha I_{Ca} - \beta \cdot [Ca] + \gamma \quad (\text{A.37})$$

con  $K_{Ca} = 0,4\mu M$ ,  $\alpha = 6,6 \cdot 10^{-5}\mu M/ms$  por  $nA$ ,  $\beta = 1,2110^{-3}ms^{-1}$  y  $\gamma = 4,8410^{-5}\mu M/ms$ .

$$I_h = g_h \cdot m \cdot (V_s + 15) \quad (\text{A.38})$$

$$m_\infty = \Gamma(V_s, -50,3, 10,5) \quad (\text{A.39})$$

$$\tau_m = 7,2 - 6,4 \cdot \Gamma(-V_s, 8,3, 19,2) \quad (\text{A.40})$$

$$I_{K(Ca)} = g_{Ls} \cdot (V_s + 65) \quad (\text{A.41})$$

En todas las ecuaciones anteriores, la función  $\Gamma(x, y, z)$  viene dada por:

$$\Gamma(x, y, z) = \frac{1}{1 + e^{\frac{x-y}{z}}} \quad (\text{A.42})$$

Comportamiento	Huerta et al.								
	$g_{Na}$	$g_{Kd}$	$g_{Lf}$	$g_{fs}$	$g_{Ca2}$	$g_{Ls}$	$g_h$	$g_{K(Ca)}$	$g_{sf}$
Bursting regular	80.0	30.0	0.02	0.11	1.0	0.0024	2.1	0.25	0.11

Tabla A.3: Valores de las conductancias máximas de los canales iónicos del modelo de Huerta et al. para generar el único tipo de actividad utilizado en las simulaciones con este modelo. Las unidades son  $\mu S$ .

En nuestras simulaciones con el modelo de Huerta et al. sólo utilizamos uno de los posibles modos de comportamiento descritos en la definición del modelo, el modo *spiking-bursting regular*, que es capaz de generar una actividad, tanto lenta como rápida, muy precisa (Figura A.3). Las conductancias de los canales iónicos del modelo para conseguir este tipo de comportamiento son los que se muestran en la Tabla A.3.

#### A.4. Modelo de Liu et al.

El último modelo de neurona individual usado en nuestras simulaciones es el modelo de Liu et al. [Liu et al., 1998]. Se trata de un modelo unicompartmental de conductancias de tipo Hodgkin-Huxley [Hodgkin and Huxley, 1952] que se basa en datos experimentales [Turrigiano et al., 1995] para reproducir el comportamiento de las neuronas del STG. Este modelo se ha utilizado en múltiples estudios referentes a este sistema neuronal [Goldman et al., 2001, Golowasch et al., 2002, Prinz et al., 2003, Prinz et al., 2004]. Consta de ocho corrientes de membrana y una almacén intracelular de calcio. Las corrientes iónicas son: una rápida de sodio ( $I_{Na}$ ), una rápida y una lenta transitoria de calcio ( $I_{CaT}$  e  $I_{CaS}$ ), una rápida transitoria de potasio ( $I_A$ ), una de potasio dependiente de la concentración de calcio ( $I_{KCa}$ ), una rectificadora de potasio retardada ( $I_{Kd}$ ), una interna de activación ( $I_H$ ) y una de descarga independiente del voltaje ( $I_{leak}$ ). La ecuación que describe el comportamiento de la membrana citoplasmática de las neuronas del modelo es:

$$C \frac{dV}{dt} = -(I_{Na} + I_{CaT} + I_{CaS} + I_A + I_{KCa} + I_{Kd} + I_H + I_{leak}) \quad (A.43)$$

donde  $C$  es la capacidad de la membrana (1.0 nF).

Todas las corrientes de la ecuación A.43 se definen matemáticamente como:

$$I_i = g_i \cdot m_i^p \cdot h_i \cdot (V - E_i) \cdot A \quad (A.44)$$

donde:

- $g_i$  es la conductancia máxima del canal. En el modelo de Liu et al. original, los valores de las conductancias máximas de cada canal iónico se calculan dinámicamente. Sin embargo, aquí utilizamos la misma aproximación que en [Prinz et al., 2003], fijando los valores de las conductancias según nuestras necesidades. La Tabla A.4 muestra los valores utilizados para los modelos presentados en los Capítulos 5 y 6.



(a) CPG emisor del modelo de transmisión inhibitoria

Neurona	Liu et al.							
	$g_{Na}$	$g_{CaT}$	$g_{CaS}$	$g_A$	$g_{KCa}$	$g_{Kd}$	$g_H$	$g_{leak}$
$M$ e $I$ con $F'_1$	110.0	2.1	3.5	20.1	90.6	60.0	0.01	0.02
$M$ e $I$ con $F'_2$	110.0	2.1	3.5	17.5	90.6	60.0	0.01	0.02
$E_1$ : siempre	125.0	2.1	3.5	11.0	50.0	59.9	0.01	0.02
$E_2$ : siempre	110.0	2.1	3.5	10.5	50.0	64.0	0.01	0.02

(b) CPG emisor del modelo de transmisión excitadora

Neurona	Liu et al.							
	$g_{Na}$	$g_{CaT}$	$g_{CaS}$	$g_A$	$g_{KCa}$	$g_{Kd}$	$g_H$	$g_{leak}$
$M$ e $I$ con $F'_1$	100.0	3.0	4.0	28.8	90.6	26.4	0.01	0.01
$M$ e $I$ con $F'_2$	100.0	3.0	4.0	45.5	90.6	26.4	0.01	0.01
$E_1$ : siempre	178.0	2.0	3.0	10.9	7.4	55.0	0.0	0.02
$E_2$ : siempre	48.6	1.5	3.0	10.5	44.3	41.0	0.0	0.02

(c) CPG lector de firmas del modelo de transmisión inhibitoria

Neurona	Liu et al.							
	$g_{Na}$	$g_{CaT}$	$g_{CaS}$	$g_A$	$g_{KCa}$	$g_{Kd}$	$g_H$	$g_{leak}$
$R$ : siempre	125.0	2.1	3.5	10.0	50.0	50.0	0.01	0.01
$N_1, N_2, N_3$ : siempre	200.0	2.1	4.0	10.0	10.0	125.0	0.01	0.04

(d) CPG lector de firmas del modelo de transmisión excitadora

Neurona	Liu et al.							
	$g_{Na}$	$g_{CaT}$	$g_{CaS}$	$g_A$	$g_{KCa}$	$g_{Kd}$	$g_H$	$g_{leak}$
$R$ : siempre	200.0	0.0	4.0	10.0	10.0	125.0	0.08	0.08
$N_1, N_2, N_3$ : siempre	125.0	1.69	4.0	29.0	10.0	55.0	0.02	0.04

(e) CPG lector de frecuencias del modelo de transmisión inhibitoria

Neurona	Liu et al.							
	$g_{Na}$	$g_{CaT}$	$g_{CaS}$	$g_A$	$g_{KCa}$	$g_{Kd}$	$g_H$	$g_{leak}$
$R$ : siempre	200.0	2.1	1.0	10.0	10.0	88.3	0.02	0.04
$N_1, N_2, N_3$ : siempre	110.0	2.1	3.5	20.0	50.0	50.0	0.01	0.01

Tabla A.4: Valores de las conductancias máximas de los canales iónicos para las neuronas de Liu et al. en los modelos de los Capítulos 5 y 6. Los valores para las neuronas  $M$  e  $I$  de los CPGs emisores (Tablas a y b) dependen de la frecuencia del ritmo lento generado por el circuito ( $F_1$  y  $F_2$  para el modelo de transmisión inhibitoria;  $F'_1$  y  $F'_2$  para el de transmisión excitadora). Sólo se presenta el CPG lector de frecuencias del modelo de transmisión inhibitoria porque en el Capítulo 6 no se presentan los resultados con el de transmisión excitadora.

- $E_i$  es el potencial inverso para el canal. Sus valores son:  $50\text{ mV}$  para el sodio,  $-80\text{ mV}$  para el potasio,  $-20\text{ mV}$  para  $I_H$ ,  $-50\text{ mV}$  para  $I_{leak}$  y para el calcio se determina dinámicamente utilizando la ecuación de Nernst fijando la concentración extracelular de calcio a  $3\text{ mM}$ .
- $A$  es el área de la membrana ( $A = 1.0 \cdot 10^{-3}\text{ cm}^2$ ).

- Y las funciones de activación ( $m_i$ ) e inactivación ( $h_i$ ) vienen dadas por las ecuaciones:

$$\tau_m \frac{dm}{dt} = m_\infty - m \quad y \quad \tau_h \frac{dh}{dt} = h_\infty - h \quad (\text{A.45})$$

en las que las constantes de tiempo ( $\tau_m$  y  $\tau_h$ ) y los valores  $m_\infty$  y  $h_\infty$  son diferentes para cada una de las corrientes.

De forma que las ecuaciones que describen las corrientes iónicas del modelo son:

$$I_{Na} = g_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot (V - E_{Na}) \cdot A \quad (\text{A.46})$$

$$m_\infty = \frac{1}{1 + \exp((V + 25,5)/ - 5,29)} \quad (\text{A.47})$$

$$h_\infty = \frac{1}{1 + \exp((V + 48,9)/5,18)} \quad (\text{A.48})$$

$$\tau_m = 2,64 - \frac{2,52}{1 + \exp((V + 120)/ - 25)} \quad (\text{A.49})$$

$$\tau_h = \frac{1,34}{1 + \exp((V + 62,9)/ - 10)} \cdot \left(1,5 - \frac{1}{1 + \exp((V + 34,9)/3,6)}\right) \quad (\text{A.50})$$

$$I_{CaT} = g_{CaT} \cdot m^3 \cdot h \cdot (V - E_{Ca}) \cdot A \quad (\text{A.51})$$

$$m_\infty = \frac{1}{1 + \exp((V + 25,5)/ - 5,29)} \quad (\text{A.52})$$

$$h_\infty = \frac{1}{1 + \exp((V + 48,9)/5,18)} \quad (\text{A.53})$$

$$\tau_m = 2,64 - \frac{2,52}{1 + \exp((V + 120)/ - 25)} \quad (\text{A.54})$$

$$\tau_h = \frac{1,34}{1 + \exp((V + 62,9)/ - 10)} \cdot \left(1,5 - \frac{1}{1 + \exp((V + 34,9)/3,6)}\right) \quad (\text{A.55})$$

$$I_{CaS} = g_{CaS} \cdot m^3 \cdot h \cdot (V - E_{Ca}) \cdot A \quad (\text{A.56})$$

$$m_\infty = \frac{1}{1 + \exp((V + 25,5)/ - 5,29)} \quad (\text{A.57})$$

$$h_\infty = \frac{1}{1 + \exp((V + 48,9)/5,18)} \quad (\text{A.58})$$

$$\tau_m = 2,64 - \frac{2,52}{1 + \exp((V + 120)/ - 25)} \quad (\text{A.59})$$

$$\tau_h = \frac{1,34}{1 + \exp((V + 62,9)/ - 10)} \cdot \left(1,5 - \frac{1}{1 + \exp((V + 34,9)/3,6)}\right) \quad (\text{A.60})$$

$$I_A = g_A \cdot m^3 \cdot h \cdot (V - E_A) \cdot A \quad (\text{A.61})$$

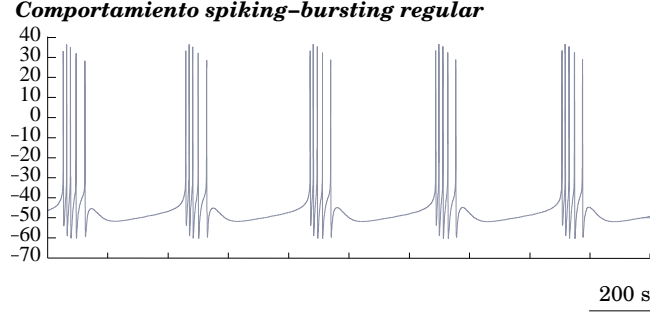


Figura A.4: Serie temporal con uno de los posibles tipos de comportamiento *spiking-bursting* regular generado por una neurona de Liu et al. aislada. Los parámetros utilizados en esta simulación son los que se muestran en la Tabla A.4a para la neurona *R*. Las unidades son *ms* y *mV*.

$$m_{\infty} = \frac{1}{1 + \exp((V + 25,5)/ - 5,29)} \quad (\text{A.62})$$

$$h_{\infty} = \frac{1}{1 + \exp((V + 48,9)/5,18)} \quad (\text{A.63})$$

$$\tau_m = 2,64 - \frac{2,52}{1 + \exp((V + 120)/ - 25)} \quad (\text{A.64})$$

$$\tau_h = \frac{1,34}{1 + \exp((V + 62,9)/ - 10)} \cdot \left(1,5 - \frac{1}{1 + \exp((V + 34,9)/3,6)}\right) \quad (\text{A.65})$$

$$I_{KCa} = g_{KCa} \cdot m^4 \cdot (V - E_{KCa}) \cdot A \quad (\text{A.66})$$

$$m_{\infty} = \frac{[Ca]}{[Ca] + 3} \cdot \frac{1}{1 + \exp((V + 28,3)/ - 12,6)} \quad (\text{A.67})$$

$$\tau_m = 180,6 - \frac{150,2}{1 + \exp((V + 46)/ - 22,7)} \quad (\text{A.68})$$

$$\frac{d[Ca]}{dt} = \frac{-14,96(I_{CaT} + I_{CaS}) - [Ca] + 0,05}{200} \quad (\text{A.69})$$

$$I_{Kd} = g_{Kd} \cdot m^4 \cdot h \cdot (V - E_{Kd}) \cdot A \quad (\text{A.70})$$

$$m_{\infty} = \frac{1}{1 + \exp((V + 25,5)/ - 5,29)} \quad (\text{A.71})$$

$$\tau_m = 2,64 - \frac{2,52}{1 + \exp((V + 120)/ - 25)} \quad (\text{A.72})$$

$$I_H = g_H \cdot m \cdot h \cdot (V - E_H) \cdot A \quad (\text{A.73})$$

$$m_{\infty} = \frac{1}{1 + \exp((V + 25,5)/ - 5,29)} \quad (\text{A.74})$$

$$\tau_m = 2,64 - \frac{2,52}{1 + \exp((V + 120)/ - 25)} \quad (\text{A.75})$$

La dinámica de las neuronas de Liu et al. es muy rica y variada en función de los valores de las conductancias máximas de sus canales iónicos. La Figura A.4 muestra un ejemplo de serie temporal con el potencial de membrana de una neurona de Liu et al. aislada con comportamiento en ráfagas regular.

## Apéndice B

# Modelos de sinapsis

Las *sinapsis* entre dos neuronas en el sistema nervioso pueden ser *eléctricas* o *químicas* (Capítulo 2). En los modelos, estas conexiones entre células se representan mediante ecuaciones matemáticas que determinan la cantidad de corriente que fluye entre la neurona presináptica y la postsináptica. La corriente sináptica total que recibe una neurona postsináptica ( $I_{sin}$ ) es la suma de la corriente aportada por cada una de las conexiones que establece con otras neuronas. Si  $I_{elec}$  e  $I_{quim}$  son, respectivamente, la corriente que recibe a través de conexiones eléctricas y químicas, la corriente sináptica total viene dada por:

$$I_{sin} = I_{elec} + I_{quim} \quad (B.1)$$

Esta corriente se suma al resto de corrientes iónicas en las ecuaciones de los modelos descritos en el Apéndice A. En los modelos de redes biológicas presentados hemos utilizado cuatro modelos diferentes para representar las sinapsis que se establecen entre sus neuronas:

- Un modelo de sinapsis eléctrica de acoplamiento difusivo en el que la conductancia no depende del voltaje. Se utiliza para modelar todas las sinapsis eléctricas existentes en los modelos de CPG, tanto en los de CPG pilórico de los Capítulos 3 y 4, como en los de CPGs genéricos de los Capítulos 5 y 6.
- El modelo de sinapsis química rápida de Golowasch et al. [Golowasch et al., 1999a]. Con él se modelan (i) las sinapsis químicas, inhibitorias y graduales internas existentes entre las neuronas de cualquiera de los modelos de CPG; y las sinapsis inhibitorias entre los emisores y (ii) los receptores de los modelos de los Capítulos 5 y 6.
- El modelo de sinapsis química lenta de Golowasch et al. [Golowasch et al., 1999a]. Se utiliza en los Capítulos 3 y 4 para modelar las conexiones químicas lentas entre las neuronas del CPG pilórico.
- Y el modelo de Destexhe et al. [Destexhe et al., 1994]. Este modelo sólo se utiliza en el Capítulo 5 para conectar los emisores y los receptores de firmas mediante una conexión química excitadora.

En las siguientes secciones se muestran las ecuaciones que describen cada uno de estos modelos, así como los valores de sus parámetros en las simulaciones presentadas.

## B.1. Modelos de sinapsis eléctricas

Las sinapsis eléctricas son conexiones que se establecen por contacto directo entre dos neuronas. En ellas el flujo de información es muy rápido. Este tipo de conexión tiende a sincronizar la actividad de las dos neuronas que conecta de forma proporcional a la conductancia. Aquí utilizamos este tipo de conexión en los casos en los que se construye un grupo marcapasos

La corriente que fluye a través de una sinapsis eléctrica puede describirse mediante la ley de Ohm, de forma que la corriente total que llega a una neurona postsináptica a través de sus sinapsis eléctricas viene dada por la ecuación:

$$I_{elec} = \sum_{pre} g_{pre \rightarrow post} \cdot (V_{post} - V_{pre}) \quad (\text{B.2})$$

donde las neuronas “*pre*” son todas aquellas que están conectadas eléctricamente con la neurona “*post*”;  $V_{post}$  y  $V_{pre}$  representan los potenciales de membrana de las neuronas que intervienen en la conexión; y  $g_{pre \rightarrow post}$  denota la conductancia entre cada neurona pre-sináptica y la correspondiente postsináptica. Esta última es el único parámetro del modelo. A continuación se muestran los valores de las conductancias en cada uno de los modelos en los que se utilizan sinapsis eléctricas:

### MODELOS DE CPG PILÓRICO

En los modelos del CPG pilórico presentados en los Capítulos 3 y 4 se utilizan conexiones eléctricas para acoplar la actividad de las neuronas del grupo marcapasos (neuronas *AB*, *PD1* y *PD2* de las Figuras 3.1 y 4.1). En todas las simulaciones en las que se usa el mismo modelo de neurona individual los valores de estas conductancias son iguales, independientemente de la topología de la red (reducidas vs. completas). Teniendo esto en cuenta, sus valores en las simulaciones para los tres modelos de neurona individual son:

- Neuronas KK:  $g_{AB \rightarrow PD1} = 0.0096 \mu\text{S}$ ,  $g_{PD1 \rightarrow AB} = 0.0096 \mu\text{S}$ ,  $g_{AB \rightarrow PD2} = 0.0223 \mu\text{S}$ ,  $g_{PD2 \rightarrow AB} = 0.0223 \mu\text{S}$ ,  $g_{PD1 \rightarrow PD2} = 0.0151 \mu\text{S}$  y  $g_{PD2 \rightarrow PD1} = 0.0151 \mu\text{S}$ .
- Neuronas HR (unidades adimensionales):  $g_{AB \rightarrow PD1} = 0.325$ ,  $g_{PD1 \rightarrow AB} = 0.325$ ,  $g_{AB \rightarrow PD2} = 0.548$ ,  $g_{PD2 \rightarrow AB} = 0.548$ ,  $g_{PD1 \rightarrow PD2} = 0.332$  y  $g_{PD2 \rightarrow PD1} = 0.332$ .
- Y neuronas de Huerta et al.:  $g_{AB \rightarrow PD1} = 0.0322 \mu\text{S}$ ,  $g_{PD1 \rightarrow AB} = 0.0322 \mu\text{S}$ ,  $g_{AB \rightarrow PD2} = 0.0428 \mu\text{S}$ ,  $g_{PD2 \rightarrow AB} = 0.0428 \mu\text{S}$ ,  $g_{PD1 \rightarrow PD2} = 0.0519 \mu\text{S}$  y  $g_{PD2 \rightarrow PD1} = 0.0519 \mu\text{S}$ .

### MODELOS DE CPG EMISOR GENÉRICO

En los modelos de los Capítulos 5 y 6 se utilizan conexiones eléctricas para unir las tres neuronas del grupo marcapasos de los CPGs emisores (neuronas *M*, *E<sub>1</sub>* y *E<sub>2</sub>* de las Figuras 5.1 y 6.2). Los valores de las conductancias máximas de estas conexiones dependen

Modelo	Parámetro		
	$E_{sin}$	$V_{fast}$	$s_{fast}$
KK	-65.0	-44.7	0.31
HR	-1.92	-1.66	0.44
Huerta et al.	-34.3	-26.2	0.33
Liu et al., trans. inhibitoria	-59.7	-47.7	0.5
Liu et al., trans. excitadora	-50.0	-30.0	1.0

Tabla B.1: Valores de los parámetros de los modelos de sinapsis química rápida de Golowasch et al. en los circuitos de la Figuras 3.1, 4.1 (KK, HR y Huerta et al.), 5.1 y 6.2 (Liu et al.). Con neuronas KK, HR y Huerta et al. los valores siempre son los mismos independientemente del modelo de red. En el caso de Liu et al., los valores dependen de si se trata de un modelo de transmisión inhibitoria o uno de transmisión excitadora. Las unidades son  $mV$  y  $ms$  para KK, Huerta et al. y Liu et al., y u.a. para HR.

de si se trata del modelo de transmisión inhibitoria o del de transmisión excitadora. En las simulaciones presentadas con neuronas de Liu et al. estos valores son:

- Modelo de transmisión inhibitoria:  $g_{M \rightarrow E1} = 0.011 \text{ mS}$ ,  $g_{E1 \rightarrow M} = 0.011 \text{ mS}$ ,  $g_{M \rightarrow E2} = 0.010 \text{ mS}$ ,  $g_{E2 \rightarrow M} = 0.010 \text{ mS}$ ,  $g_{E1 \rightarrow E2} = 0.028 \text{ mS}$  y  $g_{E2 \rightarrow E1} = 0.028 \text{ mS}$ .
- Modelo de transmisión excitadora:  $g_{M \rightarrow E1} = 0.105 \text{ mS}$ ,  $g_{E1 \rightarrow M} = 0.105 \text{ mS}$ ,  $g_{M \rightarrow E2} = 0.169 \text{ mS}$ ,  $g_{E2 \rightarrow M} = 0.169 \text{ mS}$ ,  $g_{E1 \rightarrow E2} = 0.095 \text{ mS}$  y  $g_{E2 \rightarrow E1} = 0.095 \text{ mS}$ .

## B.2. Modelos de sinapsis químicas

### B.2.1. Modelo de conexión química rápida gradual de Golowasch et al.

La mayor parte de las conexiones que se establecen entre las neuronas del CPG pilórico de los crustáceos son *conexiones químicas rápidas, inhibitorias y graduales*. Para modelar este tipo de conexión, aquí siempre hemos utilizado un modelo propuesto por Golowasch et al. para un estudio del comportamiento del CPG pilórico [Golowasch et al., 1999a]. Empleando la misma notación que en la sección anterior, la ecuación que describe este modelo es:

$$I_{quim_R} = \sum_{pre} \frac{g_{pre \rightarrow post} \cdot (V_{post} - E_{sin})}{1 + \exp(s_{fast} \cdot (V_{fast} - V_{pre}))} \quad (\text{B.3})$$

Además de las conductancias máximas, en este modelo se deben fijar tres parámetros más ( $E_{sin}$ ,  $s_{fast}$  y  $V_{fast}$ ). En los modelos de CPG pilórico (Capítulos 3 y 4), para un mismo modelo de neurona individual (KK, HR y Huerta et al.), los valores de estos tres parámetros siempre son iguales. Por su parte, en los modelos de CPG genérico (Capítulos 5 y 6) sus valores dependen de si se trata de un modelo de transmisión inhibitoria o uno de transmisión excitadora. En la Tabla B.1 se muestran los valores utilizados en nuestras simulaciones en cada situación.

Los valores de las conductancias máximas de cada una de las sinapsis químicas rápidas, inhibitorias y graduales de nuestros modelos son los que se muestran a continuación:

#### MODELOS DE CPG PILÓRICO

En los experimentos presentados en los Capítulos 3 y 4 se utilizan dos topologías de red que se diferencian en el número de conexiones químicas que se establecen entre sus neuronas. A estas topologías las denominamos reducida y completa. Los valores de las conductancias de las conexiones químicas rápidas inhibitorias en estos circuitos con cada modelo de neurona individual utilizado son:

- Circuito reducido con neuronas KK:  $g_{AB \rightarrow LP} = 0.0446 \mu\text{S}$ ,  $g_{AB \rightarrow PY} = 0.0556 \mu\text{S}$ ,  $g_{LP \rightarrow AB} = 0.0578 \mu\text{S}$ ,  $g_{LP \rightarrow PY} = 0.0398 \mu\text{S}$  y  $g_{PY \rightarrow LP} = 0.0311 \mu\text{S}$ .
- Circuito completo con neuronas KK:  $g_{AB \rightarrow LP} = 0.0446 \mu\text{S}$ ,  $g_{AB \rightarrow PY} = 0.0556 \mu\text{S}$ ,  $g_{LP \rightarrow PD1} = 0.0211 \mu\text{S}$ ,  $g_{LP \rightarrow PD2} = 0.0269 \mu\text{S}$ ,  $g_{LP \rightarrow PY} = 0.0398 \mu\text{S}$  y  $g_{PY \rightarrow LP} = 0.0311 \mu\text{S}$ .
- Circuito reducido con neuronas HR (unidades adimensionales):  $g_{AB \rightarrow LP} = 0.112$ ,  $g_{AB \rightarrow PY} = 0.120$ ,  $g_{LP \rightarrow AB} = 0.585$ ,  $g_{LP \rightarrow PY} = 0.241$  y  $g_{PY \rightarrow LP} = 0.186$ .
- Circuito completo con neuronas HR (unidades adimensionales):  $g_{AB \rightarrow LP} = 0.112$ ,  $g_{AB \rightarrow PY} = 0.120$ ,  $g_{LP \rightarrow PD1} = 0.208$ ,  $g_{LP \rightarrow PD2} = 0.432$ ,  $g_{LP \rightarrow PY} = 0.241$  y  $g_{PY \rightarrow LP} = 0.186$ .
- Circuito reducido con neuronas de Huerta et al.:  $g_{AB \rightarrow LP} = 0.0033 \mu\text{S}$ ,  $g_{AB \rightarrow PY} = 0.0528 \mu\text{S}$ ,  $g_{LP \rightarrow AB} = 0.0853 \mu\text{S}$ ,  $g_{LP \rightarrow PY} = 0.0278 \mu\text{S}$  y  $g_{PY \rightarrow LP} = 0.0336 \mu\text{S}$ .
- Y circuito completo con neuronas de Huerta et al.:  $g_{AB \rightarrow LP} = 0.0033 \mu\text{S}$ ,  $g_{AB \rightarrow PY} = 0.0528 \mu\text{S}$ ,  $g_{LP \rightarrow PD1} = 0.0511 \mu\text{S}$ ,  $g_{LP \rightarrow PD2} = 0.0448 \mu\text{S}$ ,  $g_{LP \rightarrow PY} = 0.0278 \mu\text{S}$  y  $g_{PY \rightarrow LP} = 0.0336 \mu\text{S}$ .

#### MODELOS DE CPG EMISOR GENÉRICO

La topología y el número de conexiones entre las neuronas de los CPGs emisores de los Capítulos 5 y 6 dependen de si se trata del modelo de transmisión inhibitoria o del de transmisión excitadora. En el primero de ellos se utiliza una red con mayor número de conexiones recurrentes. Los valores de las conductancias máximas de las conexiones químicas en estas simulaciones con neuronas de Liu et al. son:

- Modelo de transmisión inhibitoria:  $g_{I \rightarrow M} = 0.121 m\text{S}$ ,  $g_{I \rightarrow E_1} = 0.021 m\text{S}$ ,  $g_{I \rightarrow E_2} = 0.014 m\text{S}$  y  $g_{M \rightarrow I} = 0.138 m\text{S}$ .
- Modelo de transmisión excitadora:  $g_{I \rightarrow M} = 0.178 m\text{S}$  y  $g_{M \rightarrow I} = 0.381 m\text{S}$ .



## MODELOS DE CPG RECEPTOR GENÉRICO

En los Capítulos 5 y 6 se presentan tres modelos de CPG receptor: dos receptores de firmas y uno receptor de frecuencias. Todas las conexiones entre las células de estos circuitos son sinapsis químicas, inhibitorias y graduales. De la misma forma que en el caso anterior, aquí sólo se presentan simulaciones con neuronas de Liu et al. Los valores de las conductancias máximas en estas simulaciones son:

- CPG receptor de firmas del modelo inhibitorio:  $g_{N_1 \rightarrow R} = 0.011 \text{ ms}$ ,  $g_{N_1 \rightarrow N_2} = 0.101 \text{ ms}$ ,  $g_{N_1 \rightarrow N_3} = 0.176 \text{ ms}$ ,  $g_{N_2 \rightarrow N_1} = 0.073 \text{ ms}$ ,  $g_{N_2 \rightarrow N_3} = 0.165 \text{ ms}$ ,  $g_{N_3 \rightarrow R} = 0.021 \text{ ms}$ ,  $g_{N_3 \rightarrow N_1} = 0.162 \text{ ms}$ ,  $g_{N_3 \rightarrow N_2} = 0.121 \text{ ms}$ ,  $g_{R \rightarrow N_1} = 0.131 \text{ ms}$ ,  $g_{R \rightarrow N_2} = 0.107 \text{ ms}$  y  $g_{R \rightarrow N_3} = 0.033 \text{ ms}$ .
- CPG receptor de firmas del modelo excitador:  $g_{N_1 \rightarrow R} = 0.238 \text{ ms}$ ,  $g_{N_1 \rightarrow N_2} = 0.258 \text{ ms}$ ,  $g_{N_1 \rightarrow N_3} = 0.308 \text{ ms}$ ,  $g_{N_2 \rightarrow N_1} = 0.306 \text{ ms}$ ,  $g_{N_2 \rightarrow N_3} = 0.378 \text{ ms}$ ,  $g_{N_3 \rightarrow N_1} = 0.292 \text{ ms}$ ,  $g_{N_3 \rightarrow N_2} = 0.117 \text{ ms}$ ,  $g_{R \rightarrow N_1} = 0.228 \text{ ms}$ ,  $g_{R \rightarrow N_2} = 0.168 \text{ ms}$  y  $g_{R \rightarrow N_3} = 0.399 \text{ ms}$ .
- CPG receptor de frecuencias:  $g_{N_1 \rightarrow R} = 0.011 \text{ ms}$ ,  $g_{N_1 \rightarrow N_2} = 0.113 \text{ ms}$ ,  $g_{N_1 \rightarrow N_3} = 0.170 \text{ ms}$ ,  $g_{N_2 \rightarrow N_1} = 0.139 \text{ ms}$ ,  $g_{N_2 \rightarrow N_3} = 0.159 \text{ ms}$ ,  $g_{N_3 \rightarrow R} = 0.011 \text{ ms}$ ,  $g_{N_3 \rightarrow N_1} = 0.182 \text{ ms}$ ,  $g_{N_3 \rightarrow N_2} = 0.157 \text{ ms}$ ,  $g_{R \rightarrow N_1} = 0.020 \text{ ms}$ ,  $g_{R \rightarrow N_2} = 0.028 \text{ ms}$  y  $g_{R \rightarrow N_3} = 0.047 \text{ ms}$ .

## SINAPSIS ENTRE SISTEMAS EMISORES Y RECEPTORES

Finalmente, en los Capítulos 5 y 6 también se utiliza el modelo de sinapsis química rápida gradual de Golowasch et al. siempre que el sistema emisor y el receptor intercambian información a través de una sinapsis inhibitoria. En estos casos, el valor de la conductancia de la conexión puede tomar dos valores en función de que la señal que fluye por la sinapsis sea o no la entrada predominante del receptor. Para las conexiones entre el CPG emisor y el lector de frecuencias estos valores pueden ser  $0.116 \text{ mS}$  ó  $0.009 \text{ mS}$ . En el caso del CPG lector de firmas, pueden ser  $0.136 \text{ mS}$  ó  $0.009 \text{ mS}$ .

## B.2.2. Modelo de conexión química lenta de Golowasch et al.

En el CPG pilórico, además de las conexiones químicas inhibitorias rápidas predominantes, existen conexiones químicas inhibitorias lentas que hacen que el ritmo sea robusto y que la red sea capaz de responder a distinto tipo de fallos. Para modelar este tipo de conexión aquí hemos utilizado otro modelo de sinapsis propuesto por Golowasch et al. [Golowasch et al., 1999a]. Utilizando la misma notación que en las secciones anteriores, la ecuación que describe este modelo es:

$$I_{quimL} = \sum_{pre} g_{pre \rightarrow post} \cdot m \cdot (V_{post} - E_{sin}) \quad (\text{B.4})$$

donde  $m$  viene dado por:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{k_{1post} \cdot (1 - m)}{1 + \exp(s_{slow}(V_{slow} - V_{pre}))} - k_{2post} \cdot m \quad (\text{B.5})$$

Modelo	Parámetro					
	$s_{slow}$	$V_{slow}$	$k_{1LP}$	$k_{2LP}$	$k_{1PY}$	$k_{2PY}$
KK	1.0	-49.0	1.0	0.01	1.0	0.0275
HR	1.0	-1.74	0.74	0.007	0.74	0.015
Huerta et al.	0.92	-28.2	1.0	0.0233	1.0	0.0086

Tabla B.2: Valores de los parámetros de los modelos de sinapsis química lenta de Golowasch et al. en los circuitos de la Figuras 3.1, 4.1. Las unidades son  $mV$  y  $ms$  para KK y Huerta et al., y u.a. para HR.

Este tipo de conexión sólo se utiliza en los modelos de CPG pilórico de los Capítulos 3 y 4. Como ocurría con los parámetros de las conexiones químicas rápidas, en estos modelos los parámetros  $s_{slow}$  y  $V_{slow}$  dependen del modelo de neurona individual utilizado en la simulación. En la Tabla B.2 se muestran los valores de estos parámetros en las simulaciones presentadas. Por su parte, los valores de la conductancias máximas dependen del modelo de neurona y de la topología de la red:

- Circuito reducido con neuronas KK:  $g_{AB \rightarrow LP} = 0.0043 \mu S$  y  $g_{AB \rightarrow PY} = 0.0056 \mu S$ .
- Circuito completo con neuronas KK:  $g_{PD1 \rightarrow LP} = 0.0015 \mu S$ ,  $g_{PD1 \rightarrow PY} = 0.0023 \mu S$ ,  $g_{PD2 \rightarrow LP} = 0.0033 \mu S$  y  $g_{PD2 \rightarrow PY} = 0.0028 \mu S$ .
- Circuito reducido con neuronas HR (unidades adimensionales):  $g_{AB \rightarrow LP} = 0.032$  y  $g_{AB \rightarrow PY} = 0.029$ .
- Circuito completo con neuronas HR (unidades adimensionales):  $g_{PD1 \rightarrow LP} = 0.046$ ,  $g_{PD1 \rightarrow PY} = 0.065$ ,  $g_{PD2 \rightarrow LP} = 0.038$  y  $g_{PD2 \rightarrow PY} = 0.035$ .
- Circuito reducido con neuronas de Huerta et al.:  $g_{AB \rightarrow LP} = 0.0063 \mu S$  y  $g_{AB \rightarrow PY} = 0.0027 \mu S$ .
- Y circuito completo con neuronas de Huerta et al.:  $g_{PD1 \rightarrow LP} = 0.0023 \mu S$ ,  $g_{PD1 \rightarrow PY} = 0.0011 \mu S$ ,  $g_{PD2 \rightarrow LP} = 0.0051 \mu S$  y  $g_{PD2 \rightarrow PY} = 0.0025 \mu S$ .

### B.2.3. Modelo de conexión química rápida de Destexhe et al.

Finalmente, para modelar las sinapsis químicas excitadoras entre neuronas de distintos CPGs en el Capítulo 5 hemos utilizado el modelo dinámico de Destexhe et al. [Destexhe et al., 1994]. Este modelo es un modelo simplificado en el que la corriente sináptica recibida por una neurona postsináptica viene dada por la ecuación:

$$I_{sin} = r \cdot g_{sin} \cdot (V_{POST} - V_{sin}) \quad (B.6)$$

donde  $r$  indica la fracción de canales sinápticos abiertos en la neurona postsináptica y viene dada por:

$$\frac{dr}{dt} = \alpha_{sin} \cdot x \cdot (1 - r) - \beta_{sin} \cdot r, \quad \frac{dx}{dt} = \alpha(f(V_{Pre}) - x), \quad (B.7)$$

$$f(V) = \sigma / (1 + \exp(-(V - \theta)/T))$$

## Apéndice C

# Pseudocódigo de la red neuronal basada en firmas

En este apéndice presentamos un pseudocódigo de la implementación del paradigma de red neuronal basado en firmas (SNN) aplicado a la resolución de puzzles rompecabezas (ver Capítulo 7). Cuando usamos la notación *expresión*  $\rightarrow$  *variable* significa que se asigna el valor de la *expresión* a la *variable*. La función principal de la red neuronal se repite hasta que se cumple condición de parada (se alcanza la solución del puzzle o se alcanza el número máximo permitido de iteraciones). Esta función consiste en los tres pasos generales del algoritmo descritos en la Sección 7.2:

### 1. PROCESAMIENTO DE LAS ENTRADAS SINÁPTICAS

Para cada mensaje sináptico de entrada  $\rightarrow$  *msj*:

- Si *msj.receptor* no reconoce *msj.emisor.firma* y *msj.receptor.pieza* y *msj.emisor.pieza* son complementarias:
  - *msj.receptor* aprende la firma de *msj.emisor*.
  - *msj.emisor* aprende la firma de *msj.receptor*.
  - Reconfigurar la red para colocar las piezas en su posición correcta (ver panel derecho de la Figura 7.2).
- Buscar en *msj* una neurona tal que *msj.receptor* no reconozca *neurona.firma* y *msj.receptor.pieza* y *neurona.pieza* sean complementarias  $\rightarrow$  *neurona*.
- Si *neurona* es *null*; con probabilidad  $P_{contexto}$ , buscar en *msj* una neurona que se pueda conectar con *msj.receptor*  $\rightarrow$  *neurona*.
- Si *neurona* no es *null*; conectar *msj.receptor* y *neurona*.
- Hacer *msj.receptor.contexto* igual a la información neuronal de *msj*.
- Si *msj.receptor* pertenece a un clúster; eliminar de *msj.receptor.contexto* la información de sus vecinas.

## 2. PROPAGACIÓN DE INFORMACIÓN

Para cada neurona de la red  $\rightarrow n_i$ :

- Si  $n_i.pieza$  no está en su posición correcta:
  - Buscar en  $n_i.vecindario$  una vecina de  $n_i$  tal que  $n_i$  no reconozca  $vecina.firma$  y  $n_i.pieza$  y  $vecina.pieza$  sean complementarias  $\rightarrow vecina$ .
  - Si  $vecina$  es  $null$ , elegir aleatoriamente una neurona de  $n_i.vecindario$  (tener en cuenta que el flujo de información es monosináptico)  $\rightarrow vecina$ .
  - Si  $vecina$  no es  $null$ , enviar mensajes entre  $n_i$  y  $vecina$ .

## 3. RESTAURACIÓN DEL VECINDARIO

Para cada neurona de la red  $\rightarrow n_i$ :

- Si  $n_i.pieza$  no está en su posición correcta y  $n_i$  no tiene el número máximo de vecinas:
  - Buscar un borde de  $n_i$  que no esté conectado con otra neurona  $\rightarrow vacío$ .
  - Buscar en  $n_i.contexto$  una neurona que no esté conectada con otra por el borde opuesto a  $vacío \rightarrow n_j$ .
  - Si  $n_j$  no es  $null$ , conectar  $n_i$  y  $n_j$  por  $vacío$ .
  - Sino, si  $n_i.vecindario$  ha estado incompleto durante un número de iteraciones superior que un determinado umbral ( $TH_{cn}$ ):
    - Elegir aleatoriamente una neurona de la red que no pertenezca a  $n_i.vecindario \rightarrow n_k$ .
    - Romper la conexión de  $n_k$  en el borde opuesto a  $vacío$ .
    - Conectar  $n_i$  y  $n_k$  por  $vacío$ .

En los experimentos discutidos en el Capítulo 7, los valores de los parámetros del algoritmo son:  $P_{contexto} = 0.1$  y  $TH_{cn} = 10$ .

# Bibliografía

- [Adrian, 1926] E. D. Adrian (1926). The impulses produced by sensory nerve endings: Part I. *The Journal of Physiology*, 61(1):49–72.
- [Aihara and Matsumoto, 1986] K. Aihara and G. Matsumoto (1986). Chaotic oscillations and bifurcations in squid giants axons. In A. V. Holden, editor, *Chaos*, pages 257–269. Manchester University Press, Manchester, and Princeton University Press, Princeton.
- [Altman, 1989] T. Altman (1989). Solving the jigsaw puzzle problem in linear time. *Applied Artificial Intelligence*, 3(4):453–462.
- [Aquarium of the Pacific] Aquarium of the Pacific. <http://www.pbrc.hawaii.edu/STG>.
- [Arshavsky et al., 1985a] Y. I. Arshavsky, I. N. Beloozerova, G. N. Orlovsky, Y. U. Panchin and G. A. Pavlova (1985a). Control of locomotion in marine mollusc clione limacina. i. Efferent activity during actual and fictitious swimming. *Experimental Brain Research*, 58(2):255–262.
- [Arshavsky et al., 1985b] Y. I. Arshavsky, I. N. Beloozerova, G. N. Orlovsky, Y. V. Panchin and G. A. Pavlova (1985b). Control of locomotion in marine mollusc clione limacina. ii. Rhythmic neurons of pedal ganglia. *Experimental Brain Research*, 58(2):263–272.
- [Arshavsky et al., 1985c] Y. I. Arshavsky, I. N. Beloozerova, G. N. Orlovsky, Y. V. Panchin and G. A. Pavlova (1985c). Control of locomotion in marine mollusc clione limacina. iii. On the origin of locomotory rhythm. *Experimental Brain Research*, 58(2):273–284.
- [Ashby, 1960] W. R. Ashby (1960). *Design for a Brain: The Origin of Adaptive Behavior*. Wiley, New York, second edition.
- [Ayache and Faugeras, 1986] N. Ayache and O. D. Faugeras (1986). Hyper: A new approach for the recognition and positioning of two dimensional objects. *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on*, 8:44–54.
- [Ayali and Harris-Warrick, 1999] A. Ayali and R. M. Harris-Warrick (1999). Monoamine control of the pacemaker kernel and cycle frequency in the lobster pyloric network. *Journal of Neuroscience*, 19(15):6712–6722.
- [Bao and Wu, 2003] W. Bao and J.-Y. Wu (2003). Propagating wave and irregular dynamics: spatiotemporal patterns of cholinergic theta oscillations in neocortex in vitro. *Journal of Neurophysiology*, 90(1):333–341.

- [Barnes and Barnes, 1998] D. Barnes and D. Barnes (1998). Hexapodal robot locomotion over uneven terrain. In *Proc. IEEE International Conference on Control Applications*, volume 1, pages 441–445 vol.1.
- [Baroni et al., 2005] F. Baroni, J. J. Torres and P. Varona (2005). Interacting slow and fast dynamics in precise spiking-bursting neurons. *Lecture Notes in Computer Science*, 3561:106–115.
- [Baroni and Varona, 2007] F. Baroni and P. Varona (2007). Subthreshold oscillations and neuronal input-output relationships. *Neurocomputing*, 70(10-12):1611–1614.
- [Bartos et al., 1999] M. Bartos, Y. Manor, F. Nadim, E. Marder and M. P. Nusbaum (1999). Coordination of fast and slow rhythmic neuronal circuits. *Journal of Neuroscience*, 19(15):6650–6660.
- [Bartos and Nusbaum, 1997] M. Bartos and M. P. Nusbaum (1997). Intercircuit control of motor pattern modulation by presynaptic inhibition. *Journal of Neuroscience*, 17(7):2247–2256.
- [Berry et al., 1997] M. J. Berry, D. K. Warland and M. Meister (1997). The structure and precision of retinal spike trains. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(10):5411–5416.
- [Bialek et al., 1991] W. Bialek, F. Rieke, R. R. de Ruyter van Steveninck and D. Warland (1991). Reading a neural code. *Science*, 252(5014):1854–1857.
- [Bidaut, 1980] M. Bidaut (1980). Pharmacological dissection of pyloric network of the lobster stomatogastric ganglion using picrotoxin. *Journal of Neurophysiology*, 44(6):1089–1101.
- [Block, 1962] H. D. Block (1962). The perceptron: A model for brain functioning. i. *Reviews of Modern Physics*, 34(1):123–135.
- [Brezina, 2007] V. Brezina (2007). Functional penetration of variability of motor neuron spike timing through a modulated neuromuscular system. *Neurocomputing*, 70(10-12):1863–1869.
- [Brezina et al., 2005] V. Brezina, C. C. Horn and K. R. Weiss (2005). Modeling neuromuscular modulation in aplysia. iii. interaction of central motor commands and peripheral modulatory state for optimal behavior. *Journal of Neurophysiology*, 93(3):1523–1556.
- [Brezina et al., 2000] V. Brezina, I. V. Orekhova and K. R. Weiss (2000). The neuromuscular transform: the dynamic, nonlinear link between motor neuron firing patterns and muscle contraction in rhythmic behaviors. *Journal of Neurophysiology*, 83(1):207–231.
- [Brezina et al., 2003a] V. Brezina, I. V. Orekhova and K. R. Weiss (2003a). Neuromuscular modulation in aplysia. i. dynamic model. *Journal of Neurophysiology*, 90(4):2592–2612.
- [Brezina et al., 2003b] V. Brezina, I. V. Orekhova and K. R. Weiss (2003b). Neuromuscular modulation in aplysia. ii. modulation of the neuromuscular transform in behavior. *Journal of Neurophysiology*, 90(4):2613–2628.

- [Brodfehner et al., 1995] P. D. Brodfehner, E. A. Debski, B. A. O’Gara and W. O. Friesen (1995). Neuronal control of leech swimming. *Journal of Neurobiology*, 27(3):403–418.
- [Bucher et al., 2005] D. Bucher, A. A. Prinz and E. Marder (2005). Animal-to-animal variability in motor pattern production in adults and during growth. *Journal of Neuroscience*, 25(7):1611–1619.
- [Bucher et al., 2006] D. Bucher, A. L. Taylor and E. Marder (2006). Central pattern generating neurons simultaneously express fast and slow rhythmic activities in the stomatogastric ganglion. *Journal of Neurophysiology*, 95(6):3617–3632.
- [Bunke and Kaufmann, 1993] H. Bunke and G. Kaufmann (1993). Jigsaw puzzle solving using approximate string matching and best-first search. In *CAIP ’93: Proceedings of the 5th International Conference on Computer Analysis of Images and Patterns*, pages 299–308, London, UK. Springer-Verlag.
- [Buracas et al., 1998] G. T. Buracas, A. M. Zador, M. R. DeWeese and T. D. Albright (1998). Efficient discrimination of temporal patterns by motion-sensitive neurons in primate visual cortex. *Neuron*, 20(5):959–969.
- [Campos et al., 2007] D. Campos, C. Aguirre, E. Serrano, F. B. Rodríguez, G. G. de Polavieja and P. Varona (2007). Temporal structure in the bursting activity of the leech heartbeat cpg neurons. *Neurocomputing*, 70(10-12):1792–1796.
- [Catoni, 1998] O. Catoni (1998). Solving scheduling problems by simulated annealing. *SIAM Journal on Control and Optimization*, 36(5):1539–1575.
- [Chacron et al., 2001] M. J. Chacron, A. Longtin and L. Maler (2001). Negative interspike interval correlations increase the neuronal capacity for encoding time-dependent stimuli. *Journal of Neuroscience*, 21(14):5328–5343.
- [Chen et al., 1997] W. R. Chen, J. Midtgaard and G. M. Shepherd (1997). Forward and backward propagation of dendritic impulses and their synaptic control in mitral cells. *Science*, 278(5337):463–467.
- [Chi and Margoliash, 2001] Z. Chi and D. Margoliash (2001). Temporal precision and temporal drift in brain and behavior of zebra finch song. *Neuron*, 32(5):899–910.
- [Chiel and Beer, 1997] H. J. Chiel and R. D. Beer (1997). The brain has a body: adaptive behavior emerges from interactions of nervous system, body and environment. *Trends in Neurosciences*, 20(12):553–557.
- [Chung et al., 1998] M. G. Chung, M. M. Fleck and D. A. Forsyth (1998). Jigsaw puzzle solver using shape and color. In M. Fleck, editor, *Proc. Fourth International Conference on Signal Processing ICSP ’98*, volume 2, pages 877–880 vol.2.
- [Clemens et al., 1998] S. Clemens, D. Combes, P. Meyrand and J. Simmers (1998). Long-term expression of two interacting motor pattern-generating networks in the stomatogastric system of freely behaving lobster. *Journal of Neurophysiology*, 79(3):1396–1408.
- [Cover and Thomas, 1991] T. M. Cover and J. A. Thomas (1991). *Elements of Information Theory*. Wiley and Sons.

- [da Gama Leitao and Stolfi, 2002] H. C. da Gama Leitao and J. Stolfi (2002). A multiscale method for the reassembly of two-dimensional fragmented objects. *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on*, 24(9):1239–1251.
- [Davis, 2006] G. W. Davis (2006). Homeostatic control of neural activity: from phenomenology to molecular design. *Annual Review of Neuroscience*, 29:307–323.
- [Dayan and Abbott, 2001] P. Dayan and L. F. Abbott (2001). *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*. Cambridge, MA: MIT Press.
- [De Bock et al., 2004] J. De Bock, R. De Smet, W. Philips and J. D’Haeyer (2004). Constructing the topological solution of jigsaw puzzles. In R. De Smet, editor, *Proc. International Conference on Image Processing ICIP ’04*, volume 3, pages 2127–2130 Vol. 3.
- [de Ruyter van Steveninck et al., 1997] R. R. de Ruyter van Steveninck, G. D. Lewen, S. P. Strong, R. Koberle and W. Bialek (1997). Reproducibility and variability in neural spike trains. *Science*, 275(5307):1805–1808.
- [Deco and Schürmann, 1999] G. Deco and B. Schürmann (1999). Spatiotemporal coding in the cortex: information flow-based learning in spiking neural networks. *Neural Comput*, 11(4):919–934.
- [Dekhuijzen and Bagust, 1996] A. J. Dekhuijzen and J. Bagust (1996). Analysis of neural bursting: nonrhythmic and rhythmic activity in isolated spinal cord. *Journal of Neuroscience Methods*, 67(2):141–147.
- [Destexhe et al., 1994] A. Destexhe, Z. F. Mainen and T. J. Sejnowski (1994). An efficient method for computing synaptic conductances based on kinetic model of receptor binding. *Neural Computation*, 6:14–18.
- [Doiron et al., 2003] B. Doiron, M. J. Chacron, L. Maler, A. Longtin and J. Bastian (2003). Inhibitory feedback required for network oscillatory responses to communication but not prey stimuli. *Nature*, 421(6922):539–543.
- [Dorigo et al., 1999] M. Dorigo, G. Di Caro and L. M. Gambardella (1999). Ant algorithms for discrete optimization. *Artificial Life*, 5(2):137–172.
- [Dorigo et al., 1996] M. Dorigo, V. Maniezzo and A. Colorni (1996). Ant system: optimization by a colony of cooperating agents. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics - Part B: Cybernetics*, 26(1):29–41.
- [Editorial Nature Neuroscience Dec., 2005] Editorial Nature Neuroscience Dec. (2005). The practice of theoretical neuroscience. *Nature Neuroscience*, 8(12):1627.
- [Editorial Science Oct., 2006] Editorial Science Oct. (2006). Floyd bloom. prying open the black box. *Science*, 314(5796):17.
- [Eguia et al., 2000] M. C. Eguia, M. I. Rabinovich and H. D. Abarbanel (2000). Information transmission and recovery in neural communications channels. *Physical Review E - Statistical Physics, Plasmas, Fluids, and Related Interdisciplinary Topics*, 62(5 Pt B):7111–7122.



- [Elson et al., 1999] R. C. Elson, R. Huerta, H. D. Abarbanel, M. I. Rabinovich and A. I. Selverston (1999). Dynamic control of irregular bursting in an identified neuron of an oscillatory circuit. *Journal of Neurophysiology*, 82(1):115–122.
- [Elson et al., 1998] R. C. Elson, A. I. Selverston, R. Huerta, N. F. Rulkov, M. I. Rabinovich and H. D. Abarbanel (1998). Synchronous behavior of two coupled biological neurons. *Physical Review Letters*, 81(25):5692–5695.
- [Elson et al., 2001] R. C. Elson, A. I. Selverston, M. I. Rabinovich and H. D. I. Abarbanel (2001). Dynamical roles of cellular properties in irregular bursting of a stomatogastric neuron. *Soc Neuroscience Abs.*, 27:730.10.
- [Fausett, 1994] L. V. Fausett (1994). *Fundamentals of Neural Networks*. Prentice-Hall Inc.
- [Ferrel, 1995] C. Ferrel (1995). A compararison of three insect-inspired locomotion controllers. *Robotics and Autonomous Systems*, 16(2-4):135–159.
- [Ferster and Spruston, 1995] D. Ferster and N. Spruston (1995). Cracking the neuronal code. *Science*, 270(5237):756–757.
- [Fitzpatrick et al., 1997] D. C. Fitzpatrick, R. Batra, T. R. Stanford and S. Kuwada (1997). A neuronal population code for sound localization. *Nature*, 388(6645):871–874.
- [Fitzurka and Tam, 1999] M. A. Fitzurka and D. C. Tam (1999). A joint interspike interval difference stochastic spike train analysis: detecting local trends in the temporal firing patterns of single neurons. *Biological Cybernetics*, 80(5):309–326.
- [Flamm and Harris-Warrick, 1986] R. E. Flamm and R. M. Harris-Warrick (1986). Aminergic modulation in lobster stomatogastric ganglion. ii. target neurons of dopamine, octopamine, and serotonin within the pyloric circuit. *Journal of Neurophysiology*, 55(5):866–881.
- [Fort et al., 2007] T. J. Fort, V. Brezina and M. W. Miller (2007). Regulation of the crab heartbeat by fmrfamide-like peptides: multiple interacting effects on center and periphery. *Journal of Neurophysiology*, 98(5):2887–2902.
- [Freeman and Garder, 1964] H. Freeman and L. Garder (1964). Apictorial jigsaw puzzles: The computer solution of a problem in pattern recognition. *IEEE Transactions on Computers*, EC-13(2):118–127.
- [Freeman, 1972] W. Freeman (1972). *Progress in Theoretical Biology*. Academic Press, Inc.
- [Freeman, 2000] W. J. Freeman (2000). *Neurodynamics: an Exploration in Mesoscopic Brain Dynamics*. Springer.
- [Friedberg, 1958] R. M. Friedberg (1958). A learning machine: Part i. *IBM Journal of Research and Development*, 2:2–13.
- [Friedberg et al., 1959] R. M. Friedberg, B. Dunham and T. North (1959). A learning machine: Part ii. *IBM Journal of Research and Development*, 3(3):282–287.
- [Fukuoka et al., 2003] Y. Fukuoka, H. Kimura and A. H. Cohen (2003). Adaptive dynamic walking of a quadruped robot on irregular terrain based on biological concepts. *The International Journal of Robotics Research*, 22(3-4):187–202.

- [Gabbiani et al., 1996] F. Gabbiani, W. Metzner, R. Wessel and C. Koch (1996). From stimulus encoding to feature extraction in weakly electric fish. *Nature*, 384(6609):564–567.
- [García et al., 2005] L. García, G. D’Alessandro, P.-O. Fernagut, B. Bioulac and C. Hammond (2005). Impact of high-frequency stimulation parameters on the pattern of discharge of subthalamic neurons. *Journal of Neurophysiology*, 94(6):3662–3669.
- [García-Sánchez and Huerta, 2003] M. García-Sánchez and R. Huerta (2003). Design parameters of the fan-out phase of sensory systems. *Journal of Computational Neuroscience*, 15(1):5–17.
- [Georgopoulos et al., 1986] A. P. Georgopoulos, A. B. Schwartz and R. E. Kettner (1986). Neuronal population coding of movement direction. *Science*, 233(4771):1416–1419.
- [Gerstner et al., 1997] W. Gerstner, A. K. Kreiter, H. Markram and A. V. Herz (1997). Neural codes: firing rates and beyond. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(24):12740–12741.
- [Ghigliazza and Holmes, 2004] R. M. Ghigliazza and P. Holmes (2004). A minimal model of a central pattern generator and motoneurons for insect locomotion. *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*, 3:671–700.
- [Goldberg et al., 2004] D. Goldberg, C. Malon and M. Bern (2004). A global approach to automatic solution of jigsaw puzzles. *Computational Geometry*, 28:165–174.
- [Goldman et al., 2001] M. S. Goldman, J. Golowasch, E. Marder and L. F. Abbott (2001). Global structure, robustness, and modulation of neuronal models. *Journal of Neuroscience*, 21(14):5229–5238.
- [Golowasch et al., 1999a] J. Golowasch, M. Casey, L. F. Abbott and E. Marder (1999a). Network stability from activity-dependent regulation of neuronal conductances. *Neural Computation*, 11(5):1079–1096.
- [Golowasch et al., 2002] J. Golowasch, M. S. Goldman, L. F. Abbott and E. Marder (2002). Failure of averaging in the construction of a conductance-based neuron model. *Journal of Neurophysiology*, 87(2):1129–1131.
- [Golowasch et al., 1999b] J. Golowasch, Y. Manor and F. Nadim (1999b). Recognition of slow processes in rhythmic networks. *Trends in Neurosciences*, 22(9):375–377.
- [Graubard, 1978] K. Graubard (1978). Synaptic transmission without action potentials: input-output properties of a nonspiking presynaptic neuron. *Journal of Neurophysiology*, 41(4):1014–1025.
- [Grupo de Neurocomputación Biológica] Grupo de neurocomputación biológica (gnb). <http://www.ii.uam.es/~gnb>.
- [Harris-Warrick et al., 1992] R. M. Harris-Warrick, E. Marder, A. I. Selverston and M. Moulins, editors (1992). *Dynamic Biological Networks: The Stomatogastric Nervous System*. Cambridge, MA: MIT Press.

- [Hartline and Gassie, 1979] D. K. Hartline and D. V. Gassie (1979). Pattern generation in the lobster (panulirus) stomatogastric ganglion. i. pyloric neuron kinetics and synaptic interactions. *Biological Cybernetics*, 33(4):209–222.
- [Hartline and Maynard, 1975] D. K. Hartline and D. M. Maynard (1975). Motor patterns in the stomatogastric ganglion of the lobster panulirus argus. *Journal of Experimental Biology*, 62(2):405–420.
- [Hayashi and Ishizuka, 1992] H. Hayashi and S. Ishizuka (1992). Chaotic nature of bursting discharges in the onchidium pacemaker neuron. *Journal of Theoretical Biology*, 156:269–291.
- [Haykin, 1998] S. Haykin (1998). *Neural Networks: A Comprehensive Foundation*. Prentice-Hall Inc., second edition.
- [Hebb, 1949] D. O. Hebb (1949). *The organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. Wiley, New York.
- [Heinzel and Selverston, 1988] H. G. Heinzel and A. I. Selverston (1988). Gastric mill activity in the lobster. iii. effects of proctolin on the isolated central pattern generator. *Journal of Neurophysiology*, 59(2):566–585.
- [Herreras, 1990] O. Herreras (1990). Propagating dendritic action potential mediates synaptic transmission in cal pyramidal cells in situ. *Journal of Neurophysiology*, 64(5):1429–1441.
- [Hille, 2001] B. Hille (2001). *Ionic Channels of Excitable Membranes*. Sinauer Associates, third edition.
- [Hindmarsh and Rose, 1984] J. L. Hindmarsh and R. M. Rose (1984). A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations. *Proceedings of the Royal Society of London - Series B: Biological Sciences*, 221(1222):87–102.
- [Hodgkin and Huxley, 1952] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, 117(4):500–544.
- [Hooper, 1997] S. L. Hooper (1997). Phase maintenance in the pyloric pattern of the lobster (panulirus interruptus) stomatogastric ganglion. *Journal of Computational Neuroscience*, 4(3):191–205.
- [Hooper et al., 2007] S. L. Hooper, C. Guschlbauer, von G. Uckermann and A. Büschges (2007). Different motor neuron spike patterns produce contractions with very similar rises in graded slow muscles. *Journal of Neurophysiology*, 97(2):1428–1444.
- [Hooper and Weaver, 2000] S. L. Hooper and A. L. Weaver (2000). Motor neuron activity is often insufficient to predict motor response. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(6):676–682.
- [Hopfield, 1982] J. J. Hopfield (1982). Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 79(8):2554–2558.

- [Hopfield, 1984] J. J. Hopfield (1984). Neurons with graded response have collective computational properties like those of two-state neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 81(10):3088–3092.
- [Horn et al., 2004] C. C. Horn, Y. Zhurov, I. V. Orekhova, A. Proekt, I. Kupfermann, K. R. Weiss and V. Brezina (2004). Cycle-to-cycle variability of neuromuscular activity in aplysia feeding behavior. *Journal of Neurophysiology*, 92(1):157–180.
- [Huerta et al., 2000] R. Huerta, M. A. Sánchez-Montañés, F. Corbacho and J. A. Sigüenza (2000). A central pattern generator to control a pyloric-based system. *Biological Cybernetics*, 82(1):85–94.
- [Huerta et al., 2001] R. Huerta, P. Varona, M. I. Rabinovich and H. D. Abarbanel (2001). Topology selection by chaotic neurons of a pyloric central pattern generator. *Biological Cybernetics*, 84(1):L1–L8.
- [Hunter and Milton, 2003] J. D. Hunter and J. G. Milton (2003). Amplitude and frequency dependence of spike timing: implications for dynamic regulation. *Journal of Neurophysiology*, 90(1):387–394.
- [Hutcheon et al., 1996] B. Hutcheon, R. M. Miura and E. Puil (1996). Subthreshold membrane resonance in neocortical neurons. *Journal of Neurophysiology*, 76(2):683–697.
- [Institute for non Linear Science] Institute for non linear science (inls). <http://inls.ucsd.edu/>.
- [Izhikevich, 2000] E. M. Izhikevich (2000). Neural excitability, spiking, and bursting. *International Journal of Bifurcation and Chaos in Applied Sciences and Engineering*, 10:1171–1266.
- [Izhikevich, 2006] E. M. Izhikevich, editor (2006). *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, London, England.
- [Izhikevich et al., 2003] E. M. Izhikevich, N. S. Desai, E. C. Walcott and F. C. Hoppensteadt (2003). Bursts as a unit of neural information: selective communication via resonance. *Trends in Neurosciences*, 26(3):161–167.
- [Johnson and Harris-Warrick, 1997] B. R. Johnson and R. M. Harris-Warrick (1997). Amine modulation of glutamate responses from pyloric motor neurons in lobster stomatogastric ganglion. *Journal of Neurophysiology*, 78(6):3210–3221.
- [Johnson et al., 1993] B. R. Johnson, J. H. Peck and R. M. Harris-Warrick (1993). Amine modulation of electrical coupling in the pyloric network of the lobster stomatogastric ganglion. *Journal of Comparative Physiology A: Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*, 172(6):715–732.
- [Kandel et al., 1991] E. R. Kandel, J. Schwartz and T. M. Jessell, editors (1991). *Principles of Neural Science*. Elsevier Science Publishing Co Inc, New York, NY, third edition.
- [Katz et al., 1994] P. S. Katz, P. A. Getting and W. N. Frost (1994). Dynamic neuromodulation of synaptic strength intrinsic to a central pattern generator circuit. *Nature*, 367(6465):729–731.

- [Kepecs and Lisman, 2003] A. Kepecs and J. Lisman (2003). Information encoding and computation with spikes and bursts. *Network: Computation in Neural Systems*, 14(1):103–118.
- [Kepecs and Lisman, 2004] A. Kepecs and J. Lisman (2004). How to read a burst duration code. *Neurocomputing*, 58-60:1–6.
- [Kimura et al., 2007] H. Kimura, Y. Fukuoka and A. H. Cohen (2007). Biologically inspired adaptive walking of a quadruped robot. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical & Engineering Sciences*, 365(1850):153–170.
- [Kishon et al., 1990] E. Kishon, T. Hastie and H. Wolfson (1990). 3d curve matching using splines. In *First European Conference on Computer Vision*, pages 589–591.
- [Kishon and Wolfson, 1987] E. Kishon and H. Wolfson (1987). 3d curve matching. In *Proceedings of the AAAI Workshop on Spatial Reasoning and Multi-sensor Fusion*, pages 250–261.
- [Kloppenburg et al., 1999] P. Kloppenburg, R. M. Levini and R. M. Harris-Warrick (1999). Dopamine modulates two potassium currents and inhibits the intrinsic firing properties of an identified motor neuron in a central pattern generator network. *Journal of Neurophysiology*, 81(1):29–38.
- [Koch, 2004] C. Koch (2004). *Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons (Computational Neuroscience)*. Oxford University Press, USA.
- [Komendantov and Kononenko, 1996] A. O. Komendantov and N. I. Kononenko (1996). Deterministic chaos in mathematical model of pacemaker activity in bursting neurons of snail, *helix pomatia*. *Journal of Theoretical Biology*, 183(2):219–230.
- [Kong et al., 2001] W. Kong, and B. B. Kimia (2001). On solving 2d and 3d puzzles using curve matching. In B. Kimia, editor, *Proc. IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition CVPR 2001*, volume 2, pages II–583–II–590 vol.2.
- [Kononenko, 1993] N. I. Kononenko (1993). Mechanisms of membrane potential oscillation in bursting neurons of the snail, *helix pomatia*. *Comparative Biochemistry & Physiology*, 106A:135–147.
- [Kosiba et al., 1994] D. Kosiba, P. Devaux, S. Balasubramanian, T. Gandhi and K. Kasturi (1994). An automatic jigsaw puzzle solver. In *Proc. 12th IAPR International Conference on Pattern Recognition Vol. 1 - Conference A: Computer Vision & Image Processing*, volume 1, pages 616–618.
- [Krahe and Gabbiani, 2004] R. Krahe and F. Gabbiani (2004). Burst firing in sensory systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(1):13–23.
- [Lago, 2007] L. F. Lago (2007). Spike alignment in bursting neurons. *Neurocomputing*, 70(10–12):1788–1791.
- [Latorre et al., 2002] R. Latorre, F. B. Rodríguez and P. Varona (2002). Characterization of triphasic rhythms in central pattern generators (i): Interspike interval analysis. *Lecture Notes in Computer Science*, 2415:160–166.

- [Latorre et al., 2004] R. Latorre, F. B. Rodríguez and P. Varona (2004). Effect of individual spiking activity on rhythm generation of central pattern generators. *Neurocomputing*, 58-60:535–540.
- [Latorre et al., 2006] R. Latorre, F. B. Rodríguez and P. Varona (2006). Neural signatures: multiple coding in spiking-bursting cells. *Biological Cybernetics*, 95(2):169–183.
- [Latorre et al., 2007a] R. Latorre, F. B. Rodríguez and P. Varona (2007a). Origin and role of neural signatures in bursting neurons. In P. L. Garrido, J. Marro and J. J. Torres, editors, *AIP Conference Proceedings*, volume 887, pages 51–60.
- [Latorre et al., 2007b] R. Latorre, F. B. Rodríguez and P. Varona (2007b). Reaction to neural signatures through excitatory synapses in central pattern generator models. *Neurocomputing*, 70(10-12):1797–1801.
- [Latorre et al., 2008] R. Latorre, F. B. Rodríguez and P. Varona (2008). Multicoding signature neural networks and local information discrimination. *IEEE Transactions on Neural Networks*.
- [Laurent et al., 2001] G. Laurent, M. Stopfer, R. W. Friedrich, M. I. Rabinovich, A. Volkovskii and H. D. Abarbanel (2001). Odor encoding as an active, dynamical process: experiments, computation, and theory. *Annual Review of Neuroscience*, 24:263–297.
- [LeMasson et al., 1995] G. LeMasson, S. LeMasson and M. Moulins (1995). From conductances to neural network properties: analysis of simple circuits using the hybrid network method. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 64(2-3):201–220.
- [LeMasson et al., 2002] G. LeMasson, S. R. LeMasson, D. Debay and T. Bal (2002). Feedback inhibition controls spike transfer in hybrid thalamic circuits. *Nature*, 417(6891):854–858.
- [Levison, 1965] M. Levison (1965). The siting of fragments. *Computer Journal*, 7:275–277.
- [Lisman, 1997] J. E. Lisman (1997). Bursts as a unit of neural information: making unreliable synapses reliable. *Trends in Neurosciences*, 20(1):38–43.
- [Liu et al., 1998] Z. Liu, J. Golowasch, E. Marder and L. F. Abbott (1998). A model neuron with activity-dependent conductances regulated by multiple calcium sensors. *Journal of Neuroscience*, 18(7):2309–2320.
- [Llinás et al., 1991] R. R. Llinás, A. A. Grace and Y. Yarom (1991). In vitro neurons in mammalian cortical layer 4 exhibit intrinsic oscillatory activity in the 10- to 50-hz frequency range. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(3):897–901.
- [Lum et al., 2005] C. S. Lum, Y. Zhurov, E. C. Cropper, K. R. Weiss and V. Brezina (2005). Variability of swallowing performance in intact, freely feeding aplysia. *Journal of Neurophysiology*, 94(4):2427–2446.
- [Marder and Bucher, 2001] E. Marder and D. Bucher (2001). Central pattern generators and the control of rhythmic movements. *Current Biology*, 11(23):R986–R996.

- [Marder and Calabrese, 1996] E. Marder and R. L. Calabrese (1996). Principles of rhythmic motor pattern generation. *Physiological Reviews*, 76(3):687–717.
- [Marder and Eisen, 1984] E. Marder and J. S. Eisen (1984). Transmitter identification of pyloric neurons: electrically coupled neurons use different transmitters. *Journal of Neurophysiology*, 51(6):1345–1361.
- [Masino and Calabrese, 2002a] M. A. Masino and R. L. Calabrese (2002a). A functional asymmetry in the leech heartbeat timing network is revealed by driving the network across various cycle periods. *Journal of Neuroscience*, 22(11):4418–4427.
- [Masino and Calabrese, 2002b] M. A. Masino and R. L. Calabrese (2002b). Period differences between segmental oscillators produce intersegmental phase differences in the leech heartbeat timing network. *Journal of Neurophysiology*, 87(3):1603–1615.
- [Mazzarello, 1999] P. Mazzarello (1999). A unifying concept: the history of cell theory. *Nature Cell Biology*, 1(1):E13–E15.
- [McAdam, 2004] D. McAdam (2004). History of jigsaw puzzles, American Jigsaw Puzzle Society. <http://www.jigsaw-puzzle.org/jigsaw-puzzle-history.html>.
- [McCormick and Contreras, 2001] D. A. McCormick and D. Contreras (2001). On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annual Review of Physiology*, 63:815–846.
- [McCulloch and Pitts, 1943] W. S. McCulloch and W. Pitts (1943). A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bulletin of Mathematical Biophysics*, 5(1-2):115–133.
- [Morris et al., 2000] L. G. Morris, J. B. Thuma and S. L. Hooper (2000). Muscles express motor patterns of non-innervating neural networks by filtering broad-band input. *Nature Neuroscience*, 3(3):245–250.
- [Mulloney, 1977] B. Mulloney (1977). Organization of the stomatogastric ganglion of the spiny lobster. v. coordination of the gastric and pyloric systems. *Journal of Comparative Physiology A: Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*, 122:227–240.
- [Mulloney and Selverston, 1974] B. Mulloney and A. I. Selverston (1974). Organization of the stomatogastric ganglion of the spiny the lobster. i. neurons driving the lateral teeth. *Journal of Comparative Physiology A: Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*, 91:1–32.
- [Muñiz et al., 2005] C. Muñiz, S. Arganda, F. B. Rodríguez, G. G. de Polavieja and P. Varona (2005). Realistic stimulation through advanced dynamic clamp protocols. *Lecture Notes in Computer Science*, 3561:95–105.
- [Muñiz et al., 2008] C. Muñiz, R. Levi, M. Benkrid, F. B. Rodríguez and P. Varona (2008). Real-time control of stepper motors for mechanosensory stimulation. *Journal of Neuroscience Methods* (in press, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.04.017>).
- [Nadim et al., 1999] F. Nadim, Y. Manor, N. Kopell and E. Marder (1999). Synaptic depression creates a switch that controls the frequency of an oscillatory circuit. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(14):8206–8211.

- [Nagura et al., 1986] K. Nagura, K. Sato, H. Maekawa, T. Morita and K. Fujii (1986). Partial contour processing using curvature function-assembly of jigsaw puzzles and recognition of moving figures. *Systems and Computers in Japan*, 17(2):30–39.
- [Nirenberg and Latham, 2003] S. Nirenberg and P. E. Latham (2003). Decoding neuronal spike trains: how important are correlations? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(12):7348–7353.
- [Nusbaum and Beenhakker, 2002] M. P. Nusbaum and M. P. Beenhakker (2002). A small-systems approach to motor pattern generation. *Nature*, 417(6886):343–350.
- [Nusbaum et al., 2001] M. P. Nusbaum, D. M. Blitz, A. M. Swensen, D. Wood and E. Marder (2001). The roles of co-transmission in neural network modulation. *Trends in Neurosciences*, 24(3):146–154.
- [Nádasdy, 2000] Z. Nádasdy (2000). Spike sequences and their consequences. *Journal of Physiology (Paris)*, 94(5-6):505–524.
- [Olypher et al., 2006] A. Olypher, G. Cymbalyuk and R. L. Calabrese (2006). Hybrid systems analysis of the control of burst duration by low-voltage-activated calcium current in leech heart interneurons. *Journal of Neurophysiology*, 96(6):2857–2867.
- [Orlovsky et al., 1999] G. Orlovsky, T. Deliagina and S. Grillner (1999). *Neuronal control of locomotion. From mollusc to man*. Oxford University Press.
- [Oswald et al., 2004] A.-M. M. Oswald, M. J. Chacron, B. Doiron, J. Bastian and L. Maler (2004). Parallel processing of sensory input by bursts and isolated spikes. *Journal of Neuroscience*, 24(18):4351–4362.
- [Padgham and Winikoff, 2004] L. Padgham and M. Winikoff (2004). *Developing Intelligent Agent Systems: A Practical Guide*. John Wiley and Sons.
- [Pearson and Fourtner, 1975] K. G. Pearson and C. R. Fourtner (1975). Nonspiking interneurons in walking system of the cockroach. *Journal of Neurophysiology*, 38(1):33–52.
- [Peck et al., 2001] J. H. Peck, S. T. Nakanishi, R. Yaple and R. M. Harris-Warrick (2001). Amine modulation of the transient potassium current in identified cells of the lobster stomatogastric ganglion. *Journal of Neurophysiology*, 86(6):2957–2965.
- [Pike et al., 1999] F. G. Pike, R. M. Meredith, A. W. A. Olding and O. Paulsen (1999). Postsynaptic bursting is essential for 'hebbian' induction of associative long-term potentiation at excitatory synapses in rat hippocampus. *The Journal of Physiology*, 518:571–576.
- [Pinto et al., 2000] R. D. Pinto, P. Varona, A. R. Volkovskii, A. Szücs, H. D. Abarbanel and M. I. Rabinovich (2000). Synchronous behavior of two coupled electronic neurons. *Physical Review E - Statistical Physics, Plasmas, Fluids, and Related Interdisciplinary Topics*, 62(2 Pt B):2644–2656.
- [Prinz, 2006] A. A. Prinz (2006). Insights from models of rhythmic motor systems. *Current Opinion in Neurobiology*, 16(6):615–620.



- [Prinz et al., 2004] A. A. Prinz, D. Bucher and E. Marder (2004). Similar network activity from disparate circuit parameters. *Nature Neuroscience*, 7(12):1345–1352.
- [Prinz et al., 2003] A. A. Prinz, V. Thirumalai and E. Marder (2003). The functional consequences of changes in the strength and duration of synaptic inputs to oscillatory neurons. *Journal of Neuroscience*, 23(3):943–954.
- [Rabinovich et al., 2006] M. I. Rabinovich, P. Varona, A. I. Selverston and H. D. I. Abarbanel (2006). Dynamical principles in neuroscience. *Reviews of Modern Physics*, 78:1213–1265.
- [Radack and Badler, 1982] G. Radack and N. Badler (1982). Jigsaw puzzle matching using a boundary-centered polar encoding. *Computer Graphics and Image Processing*, 19:1–2.
- [Ramaswamy et al., 2007] S. Ramaswamy, F. Baroni, P. Varona and G. G. de Polavieja (2007). Time-scales in the interplay between calcium and voltage dynamics. *Neurocomputing*, 70(10–12):1949–1953.
- [Ramón y Cajal, 1892] S. Ramón y Cajal (1892). *A new concept of the histology of the central nervous system*. In D. A. Rottenberg and F. H. Hochberg (eds.), *Neurological Classics in Modern Translation*. New York: Hafner, 1977, pp 7–29.
- [Ramón y Cajal, 1894] S. Ramón y Cajal (1894). La fine structure des centres nerveux. *Proceedings of the Royal Society of London*, 55:445–468.
- [Ramón y Cajal, 1909] S. Ramón y Cajal (1909). *Histologie du Systeme Nerveux de l’Homme et des Vertebres, Vol. 1*. Paris: Maloine.
- [Ramón y Cajal, 1911] S. Ramón y Cajal (1911). *Histologie du Systeme Nerveux de l’Homme et des Vertebres, Vol. 2*. Paris: Maloine.
- [Raper, 1979] J. A. Raper (1979). Nonimpulse-mediated synaptic transmission during the generation of a cyclic motor program. *Science*, 205(4403):304–306.
- [Reinagel et al., 1999] P. Reinagel, D. Godwin, S. M. Sherman and C. Koch (1999). Encoding of visual information by lgn bursts. *Journal of Neurophysiology*, 81(5):2558–2569.
- [Reinagel and Reid, 2000] P. Reinagel and R. C. Reid (2000). Temporal coding of visual information in the thalamus. *Journal of Neuroscience*, 20(14):5392–5400.
- [Reinagel and Reid, 2002] P. Reinagel and R. C. Reid (2002). Precise firing events are conserved across neurons. *Journal of Neuroscience*, 22(16):6837–6841.
- [Rieke et al., 1997] F. Rieke, D. Warland, R. de Ruyter van Steveninck and W. Bialek (1997). *Spikes: Exploring the Neuronal Code*. A Bradford Book. MIT Press Cambridge, Massachusetts, London, England.
- [Roberts and Bush, 1981] A. Roberts and B. M. H. Bush, editors (1981). *Neurons Without Impulses: Their Significance for Vertebrate and Invertebrate Nervous Systems*. Cambridge University Press, Cambridge.
- [Robinson and Kawai, 1993] H. P. C. Robinson and N. Kawai (1993). Injection of digitally synthesized synaptic conductance transients to measure the integrative properties of neurons. *J Neurosci Methods*, 49(3):157–165.

- [Rodríguez et al., 2002] F. B. Rodríguez, R. Latorre and P. Varona (2002). Characterization of triphasic rhythms in central pattern generators (ii): Burst information analysis. *Lecture Notes in Computer Science*, 2415:167–173.
- [Rodríguez et al., 2001] F. B. Rodríguez, P. Varona, R. Huerta, M. I. Rabinovich and H. D. I. Abarbanel (2001). Richer network dynamics of intrinsically non-regular neurons measured through mutual information. *Lecture Notes in Computer Science*, 2084:490–497.
- [Rosenblatt, 1962] F. Rosenblatt (1962). *Principles of Neurodynamics: Perceptions and the Theory of Brain Mechanisms*. Spartan Books.
- [Schmitz et al., 2001] J. Schmitz, J. Dean, T. Kindermann, M. Schumm and H. Cruse (2001). A biologically inspired controller for hexapod walking: simple solutions by exploiting physical properties. *The Biological Bulletin*, 200(2):195–200.
- [Schwartz and Sharir, 1986] J. T. Schwartz and M. Sharir (1986). Identification of partially obscured objects in two and three dimension by matching noisy characteristic curves. *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on*, 8:44–54.
- [Segundo et al., 1963] J. P. Segundo, G. P. Moore, L. J. Stensaas and T. H. Bullock (1963). Sensitivity of neurons in aplysia to temporal pattern of arriving impulses. *Journal of Experimental Biology*, 40:643–667.
- [Segundo et al., 1998] J. P. Segundo, G. Sugihara, P. Dixon, M. Stiber and L. F. Bersier (1998). The spike trains of inhibited pacemaker neurons seen through the magnifying glass of nonlinear analyses. *Neuroscience*, 87(4):741–766.
- [Selverston, 1999] A. Selverston (1999). What invertebrate circuits have taught us about the brain. *Brain Research Bulletin*, 50(5-6):439–440.
- [Selverston et al., 1998] A. Selverston, R. Elson, M. Rabinovich, R. Huerta and H. Abarbanel (1998). Basic principles for generating motor output in the stomatogastric ganglion. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 860:35–50.
- [Selverston and Moulins, 1987] A. I. Selverston and M. Moulins, editors (1987). *The Crustacean Stomatogastric System: a Model for the Study of Central Nervous System*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo.
- [Selverston and Mulloney, 1974] A. I. Selverston and B. Mulloney (1974). Organization of the stomatogastric ganglion of the spiny lobster. ii. neurons driving the medial tooth. *Journal of Comparative Physiology A: Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*, 91:33–51.
- [Selverston et al., 2000] A. I. Selverston, M. I. Rabinovich, H. D. Abarbanel, R. Elson, A. Szücs, R. D. Pinto, R. Huerta and P. Varona (2000). Reliable circuits from irregular neurons: a dynamical approach to understanding central pattern generators. *Journal of Physiology (Paris)*, 94(5-6):357–374.
- [Selverston et al., 1976] A. I. Selverston, D. F. Russell and J. P. Miller (1976). The stomatogastric nervous system: structure and function of a small neural network. *Progress in Neurobiology*, 7(3):215–290.

- [Shadlen and Movshon, 1999] M. N. Shadlen and J. A. Movshon (1999). Synchrony unbound: a critical evaluation of the temporal binding hypothesis. *Neuron*, 24(1):67–77, 111–25.
- [Shannon, 1948] C. E. Shannon (1948). A mathematical theory of communication. *The Bell System Technical Journal*, 27:379–423 623–656.
- [Sharp et al., 1993a] A. A. Sharp, M. B. O’Neil, L. F. Abbott and E. Marder (1993a). The dynamic clamp: artificial conductances in biological neurons. *Trends in Neurosciences*, 16(10):389–394.
- [Sharp et al., 1993b] A. A. Sharp, M. B. O’Neil, L. F. Abbott and E. Marder (1993b). Dynamic clamp: computer-generated conductances in real neurons. *Journal of Neurophysiology*, 69(3):992–995.
- [Sherman, 2001] S. M. Sherman (2001). Tonic and burst firing: dual modes of thalamocortical relay. *Trends in Neurosciences*, 24(2):122–126.
- [Shoham et al., 2006] S. Shoham, D. H. O’Connor and R. Segev (2006). How silent is the brain: is there a ”dark matter” problem in neuroscience? *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol*, 192(8):777–784.
- [Softky, 1995] W. R. Softky (1995). Simple codes versus efficient codes. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(2):239–247.
- [Soltesz, 2005] I. Soltesz (2005). *Diversity in the Neuronal Machine: Order and Variability in Interneuronal Microcircuits*. Oxford University Press.
- [Stevens and Zador, 1995] C. F. Stevens and A. Zador (1995). Neural coding: The enigma of the brain. *Current Biology*, 5(12):1370–1371.
- [STG Home Page] Stg home page. <http://www.pbrc.hawaii.edu/STG>.
- [Stiesberg et al., 2007] G. R. Stiesberg, M. B. Reyes, P. Varona, R. D. Pinto and R. Huerta (2007). Connection topology selection in central pattern generators by maximizing the gain of information. *Neural Computation*, 19(4):974–993.
- [Strong et al., 1998] S. P. Strong, R. Koberle, R. R. de Ruyter van Steveninck and W. Bialek (1998). Entropy and information in neural spike trains. *Physical Review Letters*, 80(1):197–200.
- [Stuart et al., 1997] G. Stuart, J. Schiller and B. Sakmann (1997). Action potential initiation and propagation in rat neocortical pyramidal neurons. *The Journal of Physiology*, 505 ( Pt 3):617–632.
- [Suganthan, 1999] P. Suganthan (1999). Solving jigsaw puzzles using hopfield neural networks. In *Proc. International Joint Conference on Neural Networks IJCNN ’99*, volume 6, pages 3745–3749.
- [Swensen and Marder, 2001] A. M. Swensen and E. Marder (2001). Modulators with convergent cellular actions elicit distinct circuit outputs. *Journal of Neuroscience*, 21(11):4050–4058.

- [Szücs et al., 2005] A. Szücs, H. D. I. Abarbanel, M. I. Rabinovich and A. I. Selverston (2005). Dopamine modulation of spike dynamics in bursting neurons. *European Journal of Neuroscience*, 21(3):763–772.
- [Szücs et al., 2001] A. Szücs, R. C. Elson, M. I. Rabinovich, H. D. Abarbanel and A. I. Selverston (2001). Nonlinear behavior of sinusoidally forced pyloric pacemaker neurons. *Journal of Neurophysiology*, 85(4):1623–1638.
- [Szücs et al., 2003] A. Szücs, R. D. Pinto, M. I. Rabinovich, H. D. I. Abarbanel and A. I. Selverston (2003). Synaptic modulation of the interspike interval signatures of bursting pyloric neurons. *Journal of Neurophysiology*, 89(3):1363–1377.
- [Szücs et al., 2000] A. Szücs, P. Varona, A. R. Volkovskii, H. D. Abarbanel, M. I. Rabinovich and A. I. Selverston (2000). Interacting biological and electronic neurons generate realistic oscillatory rhythms. *NeuroReport*, 11(3):563–569.
- [The Hooper Lab] The hooper lab. <http://crab-lab.zool.ohiou.edu/hooper>.
- [Theunissen and Miller, 1995] F. Theunissen and J. P. Miller (1995). Temporal encoding in nervous systems: a rigorous definition. *Journal of Computational Neuroscience*, 2(2):149–162.
- [Thoby-Brisson and Simmers, 1998] M. Thoby-Brisson and J. Simmers (1998). Neuromodulatory inputs maintain expression of a lobster motor pattern-generating network in a modulation-dependent state: evidence from long-term decentralization in vitro. *Journal of Neuroscience*, 18(6):2212–2225.
- [Thuma and Hooper, 2002] J. B. Thuma and S. L. Hooper (2002). Quantification of gastric mill network effects on a movement related parameter of pyloric network output in the lobster. *Journal of Neurophysiology*, 87(5):2372–2384.
- [Toyama et al., 2002] F. Toyama, F. Toyama, Y. Fujiki, K. Shoji and J. Miyamichi (2002). Assembly of puzzles using a genetic algorithm. In Y. Fujiki, editor, *Proc. 16th International Conference on Pattern Recognition*, volume 4, pages 389–392 vol.4.
- [Tristán et al., 2004] A. Tristán, F. B. Rodríguez, E. Serrano and P. Varona (2004). Networks of neurons that emit and recognize signatures. *Neurocomputing*, 58-60:41–46.
- [Turrigiano et al., 1995] G. Turrigiano, G. LeMasson and E. Marder (1995). Selective regulation of current densities underlies spontaneous changes in the activity of cultured neurons. *Journal of Neuroscience*, 15(5 Pt 1):3640–3652.
- [Ücoluk and Toroslu, 1999] G. Ücoluk and I. Toroslu (1999). Automatic reconstruction of broken 3-d surface objects. *Computers and Graphics*, 23(4):573–582.
- [Varona et al., 2001a] P. Varona, J. J. Torres, H. D. Abarbanel, M. I. Rabinovich and R. C. Elson (2001a). Dynamics of two electrically coupled chaotic neurons: experimental observations and model analysis. *Biological Cybernetics*, 84(2):91–101.
- [Varona et al., 2001b] P. Varona, J. J. Torres, R. Huerta, H. D. Abarbanel and M. I. Rabinovich (2001b). Regularization mechanisms of spiking-bursting neurons. *Neural Networks*, 14(6-7):865–875.

- [Webster et al., 1991] R. Webster, R. Webster, P. LaFollette and R. Stafford (1991). Isthmus critical points for solving jigsaw puzzles in computer vision. *Systems, Man and Cybernetics, IEEE Transactions on*, 21(5):1271–1278.
- [Weimann et al., 1991] J. M. Weimann, P. Meyrand and E. Marder (1991). Neurons that form multiple pattern generators: identification and multiple activity patterns of gastric/pyloric neurons in the crab stomatogastric system. *Journal of Neurophysiology*, 65(1):111–122.
- [Weiss, 1999] G. Weiss, editor (1999). *Multiagent Systems: A Modern Approach to Distributed Artificial Intelligence*. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, London, England.
- [Wolfson, 1990] H. Wolfson (1990). On curve matching. *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on*, 12:483–489.
- [Wolfson et al., 1988] H. Wolfson, E. Schonberg, A. Kalvin and Y. Landam (1988). Solving jigsaw puzzles by computer. *Annals of Operations Research*, 12:51–64.
- [Wood et al., 2004] D. E. Wood, Y. Manor, F. Nadim and M. P. Nusbaum (2004). Inter-circuit control via rhythmic regulation of projection neuron activity. *Journal of Neuroscience*, 24(34):7455–7463.
- [Yao and Shao, 2003] F.-H. Yao and G.-F. Shao (2003). A shape and image merging technique to solve jigsaw puzzles. *Pattern Recognition Letters*, 24(12):1819–1835.
- [Yarom, 1991] Y. Yarom (1991). Rhythmogenesis in a hybrid system—interconnecting an olivary neuron to an analog network of coupled oscillators. *Neuroscience*, 44(2):263–275.
- [Zeck and Masland, 2007] G. M. Zeck and R. H. Masland (2007). Spike train signatures of retinal ganglion cell types. *European Journal of Neuroscience*, 26(2):367–380.
- [Zhurov and Brezina, 2006] Y. Zhurov and V. Brezina (2006). Variability of motor neuron spike timing maintains and shapes contractions of the accessory radula closer muscle of aplysia. *Journal of Neuroscience*, 26(26):7056–7070.