



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

SIMETRÍAS Y GRUPOS EN DINÁMICAS RÍTMICAS:
GENERADORES CENTRALES DE PATRONES PARA LA
LOCOMOCIÓN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MATEMÁTICA

P R E S E N T A :

ANDREA ISABEL RAMÍREZ HINCAPIÉ



TUTOR:
DR. ALESSIO FRANCI

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Datos del alumno:

Apellido paterno	Ramírez
Apellido materno	Hincapié
Nombre(s)	Andrea Isabel
Teléfono	(55) 45 00 18 84
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Facultad de Ciencias
Carrera	Matemáticas
Número de Cuenta	414053698

Datos del tutor:

Grado	Dr.
Nombre(s)	Alessio
Apellido paterno	Franci
Apellido materno	-

Datos del sinodal 1:

Grado	Dr.
Nombre(s)	Marco Arieli
Apellido paterno	Herrera
Apellido materno	Valdez

Datos del sinodal 2:

Grado	Dr.
Nombre(s)	Fernando
Apellido paterno	Castaños
Apellido materno	Luna

Datos del sinodal 3:

Grado	Dr.
Nombre(s)	David Philip
Apellido paterno	Sanders
Apellido materno	-

Datos del sinodal 4:

Grado	Dra.
Nombre(s)	Natalia
Apellido paterno	Jonard
Apellido materno	Pérez

Datos del trabajo escrito

Título	Simetrías y grupos en dinámicas rítmicas
Subtítulo	Generadores centrales de patrones para la locomoción
Número de páginas	95
Año	2019

Agradecimientos

Quiero agradecer primero a mi familia por el amor infinito y apoyo constante que me brindan. Dedico esta tesis, culminación de muchos meses de trabajo, a mis padres y a mi hermana, quienes la han visto crecer y tomar forma de manera similar a como yo lo he hecho durante la carrera.

Agradezco de manera muy especial a mi tutor, el Dr. Alessio Franci, por ser mi maestro en el sentido más amplio de la palabra. En su manera de orientarme no pasan desapercibidas su persona y humanidad, más allá de los consejos académicos que indudablemente han sido la guía de este trabajo.

También quiero agradecer a mis profesores y sinodales: el Dr. Marco Herrera Valdez, la Dra. Natalia Jonard Pérez, el Dr. David Sanders, y el Dr. Fernando Castaños Luna. Además, tengo en mente aquellos excelentes educadores que han logrado cautivarme una y otra vez con una serie de maravillas matemáticas, y aquellos a quienes me he acercado tras cursar varias materias como su alumna.

Por último quiero mencionar a las amistades que nacieron tímidamente en el primer semestre pero que han sido una alegría común desde entonces y espero lo sigan siendo: Diego y Danilo, Alex y Lore, gracias. Agradezco a mis compañeros y amigos de la licenciatura con quienes comparto la fortuna de formar parte de la comunidad UNAM, por las vivencias, y ahora memorias, que me llevo como expresión inmaterial de un alma máter.

Gracias a todos los que me han acompañado en mi paso por la universidad y de quienes he aprendido inmensamente en distintos ámbitos a lo largo de los últimos cuatro años.

Este trabajo fue desarrollado con el apoyo de DGAPA-UNAM a través del proyecto PAPIIT IA105518-RA105518.

Índice general

1. Introducción	7
2. Fundamentos de neurofisiología	13
2.1. Neuronas	13
2.1.1. Corrientes iónicas	14
2.1.2. Potenciales de acción	18
2.1.3. Sinapsis	21
2.2. Neuromodulación	22
2.2.1. Efectos moduladores de las corrientes calcio	22
2.3. Generadores Centrales de Patrones para la locomoción en cuadrúpedos	24
2.3.1. Interneuronas y neuronas motoras	27
2.3.2. Modelos de CPGs	28
3. Simetría en sistemas de celdas acopladas	33
3.1. Sistemas de celdas acopladas	33
3.1.1. Sistemas cociente	37
3.2. Equivarianza y grupos de simetría	42
3.2.1. Simetrías espacio-temporales de la locomoción en cuadrúpedos	45
3.3. Estudio de las marchas primarias con sistemas equivariantes	49
4. Evaluación y control de un CPG	55
4.1. Insuficiencia en el número de celdas en modelos existentes	55
4.1.1. El modelo de Kiehn no es compatible con el modelo de Buono y Golubitsky	57
4.1.2. 10 celdas tampoco son suficientes	60
4.2. Control de la simetría espacio-temporal en sistemas de celdas acopladas	61
4.2.1. Neuromodulación y el grupo de simetría espacial	61
4.2.2. Ejemplo con \mathbb{Z}_2	66
4.2.3. Ejemplo con \mathbb{Z}_4	68
4.2.4. Propuesta de CPG con simetría $\mathbb{Z}_4 \times \mathbb{Z}_2$	70
4.3. Descripción booleana de los patrones espacio-temporales y de su control	75
5. Conclusiones y perspectivas	79
Apéndice	82
A.	83
A.1. Código común de funciones auxiliares	83
A.2. Simulaciones de una a cuatro neuronas	85
A.3. Una función general para N neuronas	89
Bibliografía	93

Capítulo 1

Introducción

Las dinámicas rítmicas se encuentran de manera genérica en la naturaleza y muchos de los procesos biológicos que subyacen a la vida dependen de la generación de ritmos y patrones; por ejemplo, el ritmo circadiano es probablemente el proceso rítmico más evidente. Si bien este primer ejemplo sirve para mostrar la (casi) periodicidad de la actividad rítmica y la constancia de esta misma a lo largo de toda la vida de un individuo, el ritmo circadiano involucra a una variedad de dinámicas rítmicas subordinadas, como son el latido del corazón o las oscilaciones neuronales en el cerebro. La diferencia principal entre los latidos del corazón y las oscilaciones neuronales es que una dinámica genera movimientos involuntarios de músculos, ejecutores de las señales rítmicas que reciben de neuronas motoras, mientras que la otra no genera movimiento. En las dinámicas de respiración, digestión y locomoción, al igual que en el corazón, sí se puede ver el correlato de la actividad de las neuronas con los músculos que controlan [15].

En este trabajo nos enfocamos en la generación de patrones para la locomoción animal, en particular para los cuadrúpedos. Aún en nosotros como bípedos es fácil comprobar con una caminata que, una vez que se inició el movimiento, la coordinación de las piernas necesaria para continuar reproduciendo el ritmo se hace sin ningún esfuerzo consciente, salvo para aquellas personas sujetas a burlas por “no poder masticar un chicle y caminar al mismo tiempo”. En realidad la expresión anterior carece un tanto de fundamento, pues tanto el masticar como el caminar no requieren del uso del cerebro, gracias a lo que se conoce como generador central de patrones (CPG por sus siglas en inglés). Las contracciones de una decena de músculos en las piernas para caminar y de otra decena de músculos en el rostro para masticar ambas ocurren de manera inconsciente, lo cual implica que la generación de esos movimientos es independiente de impulsos provenientes del cortex cerebral y más bien se lleva a cabo en un generador *centralizado* y especializado.

El generador central de patrones para la locomoción en cuadrúpedos está compuesto por una pequeña red neuronal ubicada en la médula espinal [6]. Las conexiones de esta red han sido por muchos años el objeto de estudio de los CPGs, al igual que la identificación de las neuronas involucradas [14]. En el esquema más simplificado, una neurona se divide en tres partes: el cuerpo celular que contiene los organelos, las dendritas que se ramifican desde el cuerpo celular y, finalmente, el axón que transmite señales eléctricas. Aunque puede ser muy variada, esta morfología responde a la necesidad de una comunicación intercelular por medio de sinapsis. Así, las neuronas son células nerviosas que se distinguen por su

especialización para el señalamiento eléctrico a larga distancia. En el mismo sentido, la ramificación extensa de las dendritas es indispensable para la comunicación por sinapsis, ya que las dendritas son los principales blancos para las conexiones sinápticas con axones de otras neuronas [28].

Las neuronas del CPG son de tres tipos: las neuronas *motoras* son aquellas neuronas cuyos axones proyectan a músculos; las neuronas *sensoriales* son las encargadas de regresar al sistema nervioso central la información de los estímulos exteriores; y, por último, pero no por esto menos importantes, están las *interneuronas* que reciben sinapsis de neuronas sensoriales y envían sinapsis hacia las neuronas motoras [28]. Los axones relativamente cortos, de unos milímetros de extensión, son un trazo característico de las interneuronas. En cambio, en humanos, los axones de neuronas motoras en la médula espinal que proyectan hasta el pie pueden ser de un metro de largo. Las interneuronas son neuronas locales de circuitos específicos pues no se consideran neuronas aferentes (que transmiten información dirigida de la periferia hacia el cerebro o la médula espinal), ni tampoco neuronas eferentes (que transmiten información dirigida hacia afuera del circuito en cuestión). En el CPG para la locomoción las neuronas motoras de cada una de las piernas se conectan al sistema nervioso central en una red con retroalimentación sensorial.

Uno podría pensar que aunque no se necesite usar mucho el cerebro para caminar, seguramente necesitamos por lo menos sentir el piso sobre el cual caminamos. Lo sorprendente de estas redes neuronales es que aún sin retroalimentación sensorial son capaces de reproducir marchas ficticias cuando son estimuladas de manera aislada. Estas marchas virtuales aparecen codificadas en la actividad neuronal que normalmente llevaría a ejecutar un movimiento si no se hubieran eliminado las proyecciones a músculos y también las proyecciones sensoriales aferentes [24]. Hasta cierto punto se puede inferir el patrón de actividad que tendrían las piernas a partir del patrón de actividad de las interneuronas del CPG aisladas, pues, a pesar de que no se entiende por completo cómo funciona un CPG, en los últimos cincuenta años se ha llevado a cabo mucha investigación sobre las componentes funcionales de la red neuronal [14].

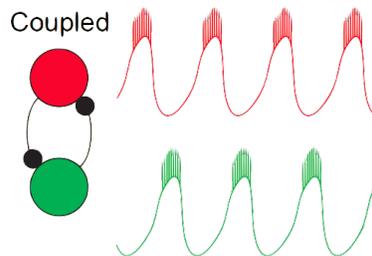


Figura 1.1: Esquema de dos neuronas en mutua inhibición y, a la derecha, la actividad eléctrica en respuesta a la conexión inhibitoria que cada una recibe de la otra neurona. Tomado de [24].

Una de las componentes funcionales más comunes y más sencillas en los CPGs para la locomoción de distintas especies es un módulo de interneuronas en mutua inhibición, ver figura 1.1. Una neurona inhibida, ya sea por una corriente externa aplicada o por una

sinapsis inhibitoria de otra neurona, no puede disparar (potenciales de acción) a menos que se libere de esta inhibición. Si la inhibición es suficientemente fuerte y prolongada, después de quitar la inhibición la neurona dispara un *potencial de acción por rebote* en respuesta al cambio de voltaje. La mutua inhibición hace que una pareja de neuronas entre en un ciclo oscilatorio de actividad alternada, cada neurona disparando con medio periodo de desfase relativo a la otra neurona. Esto permite controlar grupos antagonistas de neuronas motoras, a saber, las poblaciones que señalizan a músculos extensores y flexores en una misma pierna. Si consideramos como un sistema de celdas acopladas únicamente a este módulo de dos neuronas con conexiones inhibitorias entre ellas, tal como en la figura 1.1, entonces el grupo de simetría que tiene ese pequeño sistema es \mathbb{Z}_2 porque se pueden intercambiar las celdas, junto con las conexiones que emanen de ellas, sin afectar la estructura del sistema.

Así como la mutua inhibición explica la alternancia, la mutua excitación explica la sincronía en un módulo de dos neuronas o más, en cuyo caso estaremos hablando de excitación entre todas las neuronas que tenga el módulo. Si ahora consideramos un sistema de dos neuronas acopladas con dos conexiones excitatorias entre ellas, entonces su grupo de simetría resulta ser \mathbb{Z}_2 nuevamente; pero hay que notar que la simetría espacial, aquella que nos permitió cambiar de lugar las celdas, es distinta de la simetría temporal (los términos sincronía y alternancia se refieren a este tipo de simetría). Espacialmente, tanto el sistema en mutua inhibición como el sistema en mutua excitación tienen simetría \mathbb{Z}_2 , pero en el segundo sistema la simetría temporal es exacta, es decir no se necesita especificar el cambio de fase entre las neuronas para describir las soluciones al sistema, pues ambas estarán disparando siempre en fase, es decir, en sincronía. En efecto, la serie de movimientos que se reproduce cuando caminamos se caracteriza por dos elementos: el patrón y la fase. Tomemos el brinco para ejemplificar. Cuando brincamos ambas piernas se mueven al mismo tiempo y hacen el mismo movimiento, esto es, la simetría espacial coincide con la simetría temporal. En cambio cuando caminamos, ambas piernas hacen el mismo movimiento que las impulsa hacia adelante pero la simetría temporal que permite intercambiar una pierna con otra es un cambio de fase de medio periodo. Así, intuimos que el retraso que crean las conexiones inhibitorias permite cambiar las simetrías temporales de un sistema. Por otro lado, cualquier conexión, excitatoria o inhibitoria, es parte del conjunto total de conexiones del sistema, que se puede pensar como el grupo de automorfismos de la gráfica dirigida que representa a la red neuronal, y que determina la simetría espacial.

En los caballos, por ejemplo, hay seis marchas que cumplen lo anterior, es decir, en estas seis marchas todas las piernas hacen lo mismo en cuanto al patrón temporal, pero pierna a pierna pueden diferir en cuanto a la fase. Dichas marchas se conocen como marchas primarias y son precisamente *walk*, *trot*, *jump*, *bound*, *pronk* y *pace*. Una vez que encontramos una manera sencilla, y fiel, de describir a las marchas primarias, nos damos cuenta de que el sistema biológico que controla las marchas es un ámbito ideal para estudiar la idea de equivarianza. ¡Un concepto matemático realmente aplicado a la biología! La intuición que debe tener el lector cuando se habla de equivarianza es que estaremos trabajando sobre un espacio con una estructura suficientemente simétrica, la cual permite definir funciones sobre dicho espacio que conmutan con las simetrías. Queremos ver qué tanto se puede decir acerca de los CPGs para la locomoción en cuadrúpedos únicamente desde el punto de vista de las simetrías que debe tener un sistema para poder reproducir todas las marchas primarias. Es decir, intentamos responder a la pregunta ¿hasta qué punto

se pueden simplificar los modelos de CPGs existentes, basados en sus simetrías?

Plan de la tesis

En el segundo capítulo explicamos con mayor detalle cómo se comunican las neuronas entre ellas, cómo se generan los potenciales de acción, cuáles son los tipos de potenciales que nos interesan, cómo se transmite información por las redes neuronales gracias a las sinapsis, y el efecto de una sinapsis inhibitoria o excitatoria. También explicamos algunas de las propiedades intrínsecamente ritmo-generadoras de cierto tipo de neuronas y revisamos las bases de neurofisiología que usaremos para modelar neuronas a lo largo del trabajo. Por último resumimos el funcionamiento de los mecanismos de locomoción en bípedos y en el nado, los cuales ya se han explicado por completo con estos dos módulos funcionales que mencionamos anteriormente. Exponemos los primeros modelos históricos para los CPGs en cuadrúpedos y presentamos uno de los dos artículos centrales para nuestro modelo, propuesto por Kiehn (2016), donde se identifican los grupos de neuronas que conforman el CPG para ratones.

En el tercer capítulo definimos formalmente los sistemas de celdas acopladas. Estos sistemas nos permitirán estudiar la sincronización de las redes neuronales que ellos representen y la influencia de la arquitectura conectiva en las soluciones de un sistema. En efecto, un conjunto de conexiones determina las soluciones posibles en términos de sincronía. Veremos cómo resumir estas restricciones en sistemas reducidos que limitan al sistema menor de la misma manera que el sistema original. Damos la fórmula para la construcción de los diagramas de un sistema y sus diagramas cociente a fin de visualizar toda la información en una gráfica. También caracterizamos las marchas de los cuadrúpedos por sus simetrías espacio-temporales y definimos los dos subgrupos \mathcal{H} y \mathcal{K} del grupo de simetría espacial que nos permiten trabajar con las distintas marchas en abstracto. Enseguida definimos a los sistemas equivariantes como sistemas que son invariantes bajo la acción de los grupos de simetría espacio-temporales y analizamos la importancia de dichos sistemas para responder cualitativamente preguntas sobre el comportamiento de una red neuronal.

Los resultados teóricos más relevantes sobre los sistemas equivariantes, en particular el Teorema $\mathcal{H} - \mathcal{K}$, se encuentran todos en el tercer capítulo. Por último damos un resumen de los resultados del segundo artículo central para la tesis [2], donde se aplica toda la teoría matemática descrita anteriormente a los CPGs para la locomoción en cuadrúpedos. Evaluamos qué tan apropiado es biológicamente el modelo de ocho celdas propuesto por Buono y Golubitsky, para después proponer una variante de su modelo donde cambiamos la acción del grupo de simetría sobre las celdas al cambiar el número de neuronas en cada celda.

En los primeros tres capítulos se sientan las bases para poder presentar, en el cuarto capítulo, los resultados de la neuromodulación de las corrientes de calcio en interneuronas. Una vez que nos familiarizamos con los potenciales de acción, se puede distinguir entre los disparos tónicos y las ráfagas por su eficacia como unidad de transmisión de información. Las ráfagas, generadas por un aumento en las conductancias de calcio en la membrana celular, son más confiables para transmitir información que los disparos tónicos. Gracias a esto se puede hacer la analogía entre la modulación de las corrientes de calcio y un interruptor que decide si efectivamente las sinapsis repercuten en las neuronas post-sinápticas o no.

En el capítulo cuatro retomamos el modelo de Buono y Golubitsky y neuromodulamos la dinámica interna de algunas de las neuronas inhibitorias para modificar las conexiones fijas a priori. La neuromodulación de las corrientes de calcio en estas interneuronas permite escoger entre un régimen de disparos tónicos o de ráfagas, lo cual a su vez permite considerar a ciertas sinapsis inhibitorias como ausentes o presentes, respectivamente. Esto conduce a un sistema booleano discreto con reglas para la activación de las celdas basadas en los mecanismos de mutua inhibición y de generación de potenciales de acción por rebote. Presentamos los resultados de las simulaciones en Julia de dos sistemas neuromodulados con simetría \mathbb{Z}_2 y \mathbb{Z}_4 ; ambos sirven de preliminares al sistema que modela el CPG. Finalmente, en la última sección del capítulo cuatro mostramos cómo se pueden reproducir todas las marchas (primarias) en cuadrúpedos usando el sistema booleano. Estos resultados son puramente teóricos y constructivos.

Queremos resaltar la interdisciplinaria de este trabajo y por esta razón nos esforzamos en tender un puente entre la biología y las matemáticas, un puente que facilite la interpretación de fenómenos rítmicos con el lenguaje de las simetrías. Además las herramientas teóricas que utilizamos permiten no solo describir, sino también predecir el comportamiento de un sistema con simetría dada y predecir cómo cambiarán las soluciones si se cambian las simetrías. El propósito de este trabajo es, en primer lugar, complementar la descripción neurofisiológica existente de los CPGs con una base matemática para modelar estos sistemas dinámicos y, en segundo lugar, proponer una manera novedosa de controlar las marchas de un cuadrúpedo únicamente modulando las conductancias de calcio de las interneuronas del CPG. La ventaja de este tipo de neuromodulación es que escogiendo entre dos estados de excitabilidad para las interneuronas se puede controlar el ritmo y patrón de toda la red neuronal, y así reproducir de manera robusta las soluciones observadas en la realidad. Más aún, esto sustenta la hipótesis de que no hay separación entre la generación de ritmo y la generación de patrón en los CPGs.

Capítulo 2

Fundamentos de neurofisiología

En este capítulo presentamos las bases para el estudio de las neuronas así como los mecanismos de comunicación entre ellas. Haremos especial énfasis en las propiedades de las corrientes transmembranales de calcio porque estas serán utilizadas más adelante para neuromodular interneuronas. Luego introducimos conceptos específicos para el estudio de los generadores centrales de patrones para la locomoción en cuadrúpedos y revisamos los primeros modelos que históricamente marcaron el inicio de la investigación en esta área.

2.1. Neuronas

Intentar dar una descripción completa de lo que es una neurona no es tarea sencilla, mucho menos cuando contemplamos la variedad de clasificaciones que existen en neurociencia para definir tipos de neurona dependiendo de su morfología (¡alrededor de 10,000 tipos morfológicos!), de su función o de su relación con otras neuronas [19]. En una primera instancia daremos una descripción de las neuronas basada en dos preguntas que surgen naturalmente al estudiar los procesos electroquímicos que ocurren al interior de estas células: ¿qué hace una neurona? y ¿cómo lo hace?

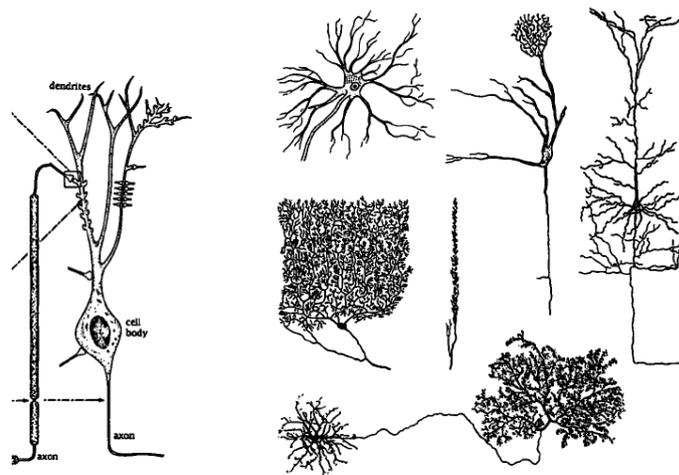


Figura 2.1: Izquierda: Neurona típica. Derecha: Diferentes tipos morfológicos de neuronas. Tomado de [19].

2.1.1. Corrientes iónicas

En términos muy generales las neuronas son células especializadas en transmitir señales eléctricas o químicas. A diferencia de las otras células del cuerpo, las neuronas son consideradas células “excitables”, una propiedad que describiremos en detalle más adelante. Sin embargo, al igual que toda célula del cuerpo, antes de producir y propagar señales, la neurona debe alcanzar su equilibrio interno. A nivel eléctrico, este balance depende del flujo transmembranal de iones, es decir, de las corrientes iónicas.

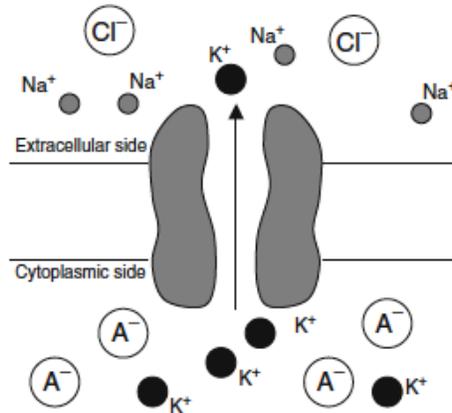


Figura 2.2: Esquema simplificado de la membrana celular. Tomado de [11].

Los principales iones involucrados en el intercambio del medio intracelular (solución líquida llamada citosol) con el ambiente extracelular son el sodio Na^+ , el potasio K^+ , el calcio Ca^{2+} y el anión cloruro Cl^- . Etimológicamente la palabra *ion* proviene del griego $\iota\omega\nu$, participio presente del verbo *ienai* que significa ir, el o lo que va. Semánticamente los iones tienen asociada la idea de movimiento y, efectivamente, son partículas cargadas eléctricamente que van de un lugar a otro. Las palabras compuestas *anión* y *cación*, significan ir hacia arriba e ir hacia abajo respectivamente. Los aniones, como el Cl^- , son aquellos átomos o moléculas que ganan electrones con carga negativa por lo que ascienden en la cuenta de electrones; mientras que los cationes como el K^+ y Ca^{2+} pierden electrones, haciéndose de carga positiva, y descienden en la cuenta de electrones.

Los iones se mueven a través de la membrana pasando por canales proteínicos cuyas compuertas, al abrirse y cerrarse, permiten el paso selectivo de ciertas clases de iones que son arrastrados por dos gradientes. Ver figura 2.2. El primero de estos gradientes involucra a la Ley de Difusión de Fick. Sea J_{dif} el flujo de difusión en moléculas por segundo por unidad de área en cm^2 , $[C]$ la concentración de un ion en moléculas/ cm^3 y D un coeficiente de difusión en cm^2/seg . Suponiendo que el movimiento ocurre en una dimensión, a lo largo de un eje x , entonces la Ley de Difusión de Fick

$$J_{dif} = -D \frac{\partial[C]}{\partial x}$$

indica que el flujo de difusión es proporcional a la magnitud del gradiente de concentración y que, debido al signo negativo, el flujo va de mayor a menor concentración. Puesto que la

concentración intracelular de K^+ es mucho más alta que la concentración extracelular en la mayoría de las células animales, el flujo de iones de K^+ va del interior hacia el exterior. Por lo regular tenemos que $[K^+]_{int} > 10[K^+]_{ext}$ y en cambio $[Ion]_{ext} > 10[Ion]_{int}$ para $Ion = Ca^{2+}, Na^+, Cl^-$; es decir, los iones Ca^{2+}, Na^+, Cl^- fluyen del exterior hacia el interior.

El segundo gradiente que mueve a los iones involucra a las cargas eléctricas de éstos y a las fuerzas generadas por interacciones entre cargas. La Ley de Ohm, en su presentación reformulada por Kirchoff,

$$J_{drift} = -z\mu[C] \frac{\partial V}{\partial x}$$

indica que el flujo de arrastre J_{drift} es proporcional a la magnitud del gradiente de potencial eléctrico $\frac{\partial V}{\partial x}$, con constante de proporcionalidad $z\mu[C]$ donde z es la valencia del ion y μ es la movilidad en $cm^2/V \cdot seg$. Las partículas cargadas positivamente se mueven siguiendo el gradiente hacia abajo, mientras que las partículas cargadas negativamente lo hacen siguiendo el gradiente hacia arriba.

Hasta ahora los dos mecanismos de transporte iónico vistos han sido pasivos, pero existen también mecanismos activos (en contra del gradiente) como las bombas de Na^+K^+ . Éstos mantienen la diferencia de las concentraciones que, de otro modo, quedarían balanceadas por la acción de los transportes pasivos. En condiciones de neutralidad, el flujo total está descrito por la ecuación (2.1) que relaciona los dos mecanismos anteriores por medio de las constantes D y μ . Cuando Einstein describió a la difusión como una caminata aleatoria, encontró que la resistencia friccional es la misma tanto para el flujo de difusión como para el flujo de arrastre (drift), de donde dedujo que $D = \mu \frac{kT}{q}$. La constante k es la constante de Boltzmann ($1.38 \times 10^{23} J/K$), q es la carga de la partícula y T la temperatura absoluta, en grados Kelvin.

$$\Phi_{tot} = J_{dif} + J_{drift} = -D \frac{\partial[C]}{\partial x} - z\mu[C] \frac{\partial V}{\partial x} = -\left(\mu \frac{kT}{q} \frac{\partial[C]}{\partial x} + z\mu[C] \frac{\partial V}{\partial x} \right) \quad (2.1)$$

La ecuación (2.1) se conoce como la ecuación de Nernst-Planck. Esta ecuación en su forma molar, $J = \Phi_{tot}/N_A$ con N_A el número de Avogadro, multiplicada por la carga molar total zF , da lugar a la ecuación para la corriente $I = J \cdot zF$.

$$I = -\left(uz[C] \frac{\partial V}{\partial x} + u \frac{RT}{F} \frac{\partial[C]}{\partial x} \right) \cdot zF \quad (2.2)$$

$$I = -\left(uz^2F[C] \frac{\partial V}{\partial x} + uzRT \frac{\partial[C]}{\partial x} \right)$$

Donde R es la constante de gases ($1.98 cal/K \cdot mol$), F es la constante de Faraday ($96480 C/mol$); u es μ/N_A , la movilidad molar en $cm^2/V \cdot seg \cdot mol$ y la corriente I está en A/cm^2 .

Definimos el potencial de membrana como $V_m := V_{int} - V_{ext}$. Igualando la ecuación de Nernst-Planck a cero y resolviendo para el voltaje por el método de factor integrante, obtenemos $V_2 - V_1 = -\frac{RT}{zF} \ln\left(\frac{[C]_2}{[C]_1}\right)$. Es sencillo encontrar a partir de esta solución el potencial de equilibrio o potencial de Nernst V_s para un ion s . Sea V_s el potencial de membrana para el cual la corriente iónica del ion s se anula, es decir $V_s = V_m(I_s = 0)$, entonces $V_s = \frac{RT}{zF} \ln\left(\frac{[s]_{ext}}{[s]_{int}}\right)$.

Para simplificar la notación ponemos $v_T = \frac{RT}{F} = \frac{kT}{q}$, constante cuando la temperatura se fija y es llamado el potencial de Boltzmann. Los potenciales de Nernst se pueden calcular con la siguiente fórmula:

$$V_s = \frac{kT}{zq} \ln\left(\frac{[s]_{ext}}{[s]_{int}}\right)$$

K⁺	140	5	62 log $\frac{5}{140} = -89.7$ mV
Na⁺	5-15	145	62 log $\frac{145}{5-15} = +90.7 - (+61.1)$ mV
Cl⁻	4	110	-62 log $\frac{110}{4} = -89$ mV
Ca²⁺	1-2[†]	2.5-5	31 log $\frac{2.5-5}{10^{-4}} = +136 - (+145)$ mV
†(10⁻⁴) free			

Figura 2.3: Potenciales de Nernst. Tomado de Johnston y Wu (1994)

Para una célula típica en mamíferos con temperatura de $37^\circ C = 310^\circ K$, $v_T = 62mV$ cuando $q = 1$, $z = (+)1$. Los potenciales de equilibrio de los principales iones se muestran en la tabla 2.3. La primera columna corresponde a $[C]_{int}$, la segunda columna a $[C]_{ext}$ en $mMol$.

Si queremos encontrar el potencial de membrana en reposo es necesario hacer la suma de todas las corrientes iónicas que intentan llevar este potencial hacia su propio potencial de equilibrio y generalizar los equilibrios de Nernst para un solo tipo de ion con la ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz [11].

$$V_m = v_T \cdot \ln\left(\frac{P_K[K^+]_{ext} + P_{Na}[Na^+]_{ext} + P_{Cl}[Cl^-]_{ext} + P_{Ca}[Ca^{2+}]_{ext}}{P_K[K^+]_{int} + P_{Na}[Na^+]_{int} + P_{Cl}[Cl^-]_{int} + P_{Ca}[Ca^{2+}]_{int}}\right)$$

Cada P_s es la permeabilidad del ion s en centímetros por segundo. El potencial de reposo de la membrana celular da aproximadamente $V_m = -70mV$ usando la ecuación de arriba.

Se acostumbra asemejar una membrana biológica a un circuito eléctrico de resistencias y condensadores (RC) para deducir, a partir de las ecuaciones de Kirchoff que rigen a estos circuitos, sus análogas en términos electrofisiológicos. En el contexto de las células las resistencias serían los canales iónicos y el condensador biológico la membrana que consiste de una bicapa lipídica aislante.

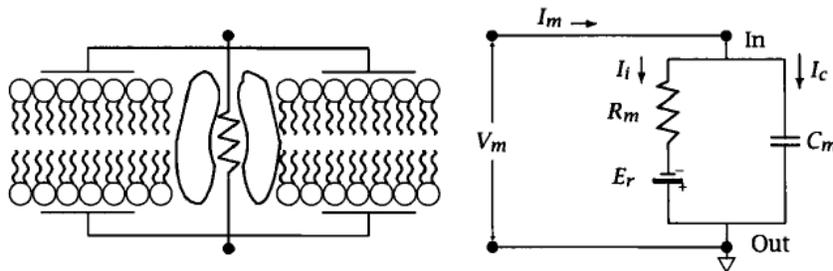


Figura 2.4: Representación de la membrana como circuito RC. Tomado de Johnston y Wu (1994)

Recordemos que la capacitancia C es la habilidad de un sistema para almacenar energía eléctrica en forma de cargas opuestas separadas a una diferencia de voltaje dado, es

decir $C = Q/V$. Para una membrana celular típica la capacitancia de membrana promedio C_m es $1\mu F$. Cuando la capacitancia sea vencida por la diferencia de voltajes entonces se producirá una corriente, y como la corriente es la derivada con respecto al tiempo de la carga, entonces la corriente condensadora es $I_{cap} = C_m \frac{dV_m}{dt}$.

Los valores para las resistencias r_s (con unidades Ω) y las conductancias $g_s = \frac{1}{r_s}$ se conocen experimentalmente para cada tipo de ion. Cuando escribimos g_s nos referimos a la conductancia máxima que es la conductancia resultante de todos los canales de la especie iónica s en la superficie de la célula. La clásica Ley de Ohm, conocida por todos como $V = RI$, se vuelve $I = GV$ cuando es escrita en términos de conductancias. Para un solo ion tenemos $I_s = g_s(V_m - V_s)$, donde la diferencia de potenciales se conoce como *driving force*. La función $f_s(V_m) = V_m - V_s$ solo se anula una vez, es positiva si $V_m > V_s$ y negativa si $V_m < V_s$. Por esta razón las conductancias $g_s = \frac{I_s}{V_m - V_s}$ siempre son positivas para corrientes iónicas pasivas, *i.e.* que fluyen a favor del gradiente electroquímico. Podemos pensar a la conductancia g_s como la pendiente de la gráfica $I - V$ con $I_s = g_s(V_m - V_s)$.

La ecuación para una corriente I ya tiene las unidades correctas pero le falta un término más que describa el estado de los canales. La apertura y el cierre de los canales de sodio y de potasio es dependiente del voltaje en el sentido que determinados voltajes implican un aumento en la probabilidad (aleatoria) de la apertura de canales. Las variables de activación y de inactivación de los canales dependientes de voltaje están gobernadas por dinámicas de la forma $\dot{m} = \frac{1}{\tau_m}(m_\infty(V) - m)$ para activación y $\dot{h} = \frac{1}{\tau_h}(h_\infty(V) - h)$ para inactivación. En general las constantes de tiempo cumplen $\tau_m < \tau_h$, es decir la activación es más rápida que la inactivación. Para los canales de sodio, por ejemplo, se tiene $\tau_m = 1$ milisegundo y para el potasio $\tau_m = 10$ milisegundos.

Las funciones de estado estacionario $m_\infty(V)$ y $h_\infty(V)$ son funciones de Boltzmann

$$boltz(V) = \frac{1}{1 + \exp(\frac{V-A}{B})}$$

donde el valor A se conoce como el voltaje de activación media, es decir $f(A) = 1/2$, $|B|$ determina la pendiente de la curva y $sgn(B)$ determina si la sigmoide es creciente o decreciente.

Para cada tipo de ion s el término p_s describe la proporción de canales abiertos con las probabilidades m y h de arriba como $p_s = m_s^{\alpha_s} h_s^{\beta_s}$. Aquí $\alpha, \beta \in \mathbb{Z}$ son parámetros de ajuste. En resumen, $I_s = g_s p_s (V_m - V_s)$.

Finalmente la Ley de Kirchoff dice que la suma de todas las corrientes que atraviesan la membrana celular es igual a cero.

$$0 = C_m \frac{dV_m}{dt} + \sum_s I_s = C_m \frac{dV_m}{dt} + \sum_s g_s p_s (V_m - V_s) \quad (2.3)$$

La ecuación anterior detallada para las corrientes de sodio, potasio, calcio y cloro y una corriente I_{leak} de fugas, llamada así por que representa el flujo pasivo de iones que no pasan por canales con compuertas, se vuelve una ecuación diferencial de primer orden autónoma.

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C} (I_{Na} + I_K + I_{Ca} + I_{Cl} + I_{leak}) \quad (2.4)$$

El modelo que usamos en este trabajo utiliza la ecuación (2.4), es un modelo del estilo Hodgking-Huxley, y está basado en las conductancias conocidas experimentalmente, de acuerdo con [23]. Históricamente una de las primeras medidas experimentales para los valores g_{Na} y g_K se hizo en el axón gigante del calamar por Hodgkin y Huxley (1952) usando la técnica del *voltage clamp*. Al fijar el voltaje se puede medir cualquier corriente iónica deseada. En total hay siete corrientes en el modelo propuesto en Liu et. al. (1998), además de la corriente de fugas y la corriente aplicada: $I_{Na} + I_{CaT} + I_{CaS} + I_A + I_{Kd} + I_{KCa} + I_H + I_{leak} + I_{app}$. Como veremos a continuación, el flujo de cada corriente iónica por separado tiene un efecto claro en el potencial de la célula.

2.1.2. Potenciales de acción

Un potencial de acción es un cambio suficientemente grande en el potencial de membrana de una neurona que se ve, a grandes rasgos, en el plano (V, t) como un pico. Estos picos no se producen si el potencial membranal no sobrepasa un umbral crítico de entre -55 y $-50mV$. Puesto que el potencial de reposo es $V_m \simeq -70mV$, y el umbral es más alto que el potencial de reposo, la generación de potenciales de acción es favorecida por la inyección de corrientes positivas u otros tipos de estímulos o procesos dinámicos que acerquen el potencial de membrana al umbral.

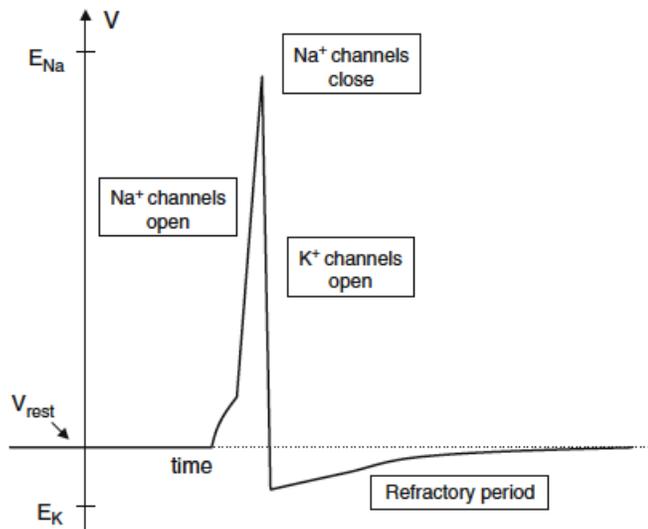


Figura 2.5: Potencial de acción. Tomado de Ermentrout y Terman (2010)

En ausencia de corrientes aplicadas, la generación de los potenciales de acción se atribuye a las corrientes de sodio y potasio; específicamente las transiciones dinámicas a lo largo de un potencial de acción se pueden dividir temporalmente en tres partes: primeramente cuando el sodio intracelular aumenta, el potencial de membrana aumenta (depolarización) porque tiende al potencial de equilibrio V_{Na} , enseguida el sodio deja de entrar pues los canales de sodio se han cerrado al tiempo que se alcanza el máximo voltaje (hasta $50mV$); después hay un decaimiento en el voltaje llamado hiperpolarización que ocurre porque el potasio sale de la célula. Los canales de potasio tardan en terminar de cerrarse un poco más después de que se recuperan los $-70mV$, así que el potencial de membrana disminuye hasta

$-80mV$ aproximadamente. El regreso del potencial de membrana a su estado estable, que dura alrededor de 2 o 3 milisegundos, se llama repolarización. Los canales de sodio tienen una activación rápida a comparación de su inactivación y a comparación de la activación de los canales de potasio, que como ya adelantamos es unas 10 veces más lenta.

Se pueden estudiar los umbrales para la generación de potenciales de acción con la teoría de sistemas dinámicos, ver [18], en donde estos se piensan como cuencas de atracción de un punto fijo estable en un ciclo límite. La existencia de ciclos límite, *i.e.* órbitas periódicas aisladas, es imposible en sistemas lineales por lo que es atinado decir que los modelos de neuronas no pueden ser lineales, como seguramente ya intuía el lector. Para fines prácticos, las aproximaciones lineales de las ecuaciones que describen el transporte transmembranal son suficientes, pero el lector más interesado puede consultar [16], [30] y [17].

Un potencial de acción termina cuando se regresa al estado estable y la célula se encuentra lista para generar un nuevo potencial. Cabe notar que entre un disparo y otro por lo general hay una fase refractaria donde los canales de sodio no se activan. Todo este ciclo ocurre en unos 10 milisegundos, o incluso 20 en algunas células muy lentas. También es importante aclarar que los disparos pueden tener muchas formas y que hay células más excitables que otras, así como hay una variedad de estímulos que conducen a una variedad de comportamientos. Podemos encontrar mesetas en forma de un voltaje máximo sostenido, una serie de pequeños picos en la parte más alta del potencial de acción, trenes de picos repetidos de frecuencia rápida llamados *bursts*, ráfagas en español, o bien trenes más separados llamados *tonic spikes* porque tienen una frecuencia menor a comparación de los anteriores.

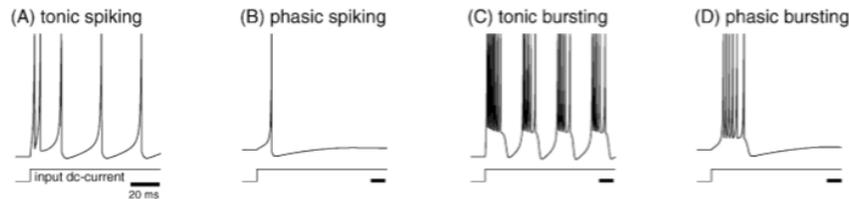


Figura 2.6: Ejemplos de tonic spiking y bursting. En (A) y (C) la neurona continúa disparando mientras el estímulo continúe. Tomado de Izhikevich (2007)

La diferencia entre el *bursting* y el *tonic spiking* será de gran relevancia para los resultados que expondremos en el capítulo 4 y por esto en la sección 2.2 explicaremos el papel fundamental de las corrientes de calcio para la generación del *bursting*. Por ahora damos un vistazo de manera bastante superficial a otras corrientes que tienen propiedades influyentes en la forma de los potenciales de acción, las cuales se complementarán con las corrientes de calcio que veremos más adelante.

Existen corrientes iónicas de tipos muy específicos, por ejemplo consideraremos más adelante a dos corrientes de potasio que se comportan de maneras distintas. La corriente I_{KCa} donde los canales de potasio son dependientes del calcio es responsable de generar una larga y lenta hiperpolarización; además es importante para generar disparos repetitivos. La activación de los canales de potasio dependientes de calcio ocurre en una escala temporal

ultra lenta ($800 - 2000ms$). Están también las corrientes transitorias I_{Kd} e I_A . Ambas participan en la repolarización de las neuronas y en el caso de I_A causa un retraso en el *spiking* [11]. También se sabe que I_A contribuye al control de la duración de las ráfagas [15] y que I_{Kd} hiperpolariza a la neurona y se activa por hiperpolarización, es decir que proporciona retroalimentación negativa lenta.

En [9] se muestra cómo la retroalimentación negativa ultra lenta termina *bursts* y la retroalimentación lenta positiva genera *bursts*. Recapitulando, las variables rápidas como el sodio inician los potenciales de acción mientras que las variables lentas tienen efectos visibles en la repolarización. El efecto de las variables ultralentas, como el potasio dependiente de calcio, se ve reflejado en los periodos entre *bursts*, es decir son efectos de largo alcance.

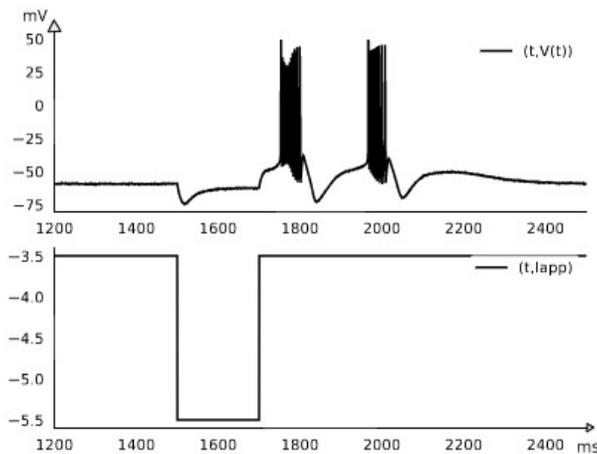


Figura 2.7: Una neurona recibe una corriente inhibitoria que dura 200 milisegundos y dispara *bursts* por rebote con un retraso con respecto al momento en que inicia la corriente aplicada. Los parámetros para generar esta figura se encuentran en el apéndice 2.

Serán de gran importancia para este trabajo los potenciales generados por rebote, ver figura 2.7. Hemos visto que aumentar el potencial de reposo de una neurona crea condiciones que propician la generación de un potencial de acción; pero también cuando se hiperpolariza una neurona, digamos si se le aplica una corriente negativa, entonces se activan aquellos canales que sean sensibles a caídas de voltaje, como el de calcio tipo T . Acto seguido, fluye una corriente de cationes hacia adentro de la célula o, para el mismo efecto sale una corriente de aniones, que produce un aumento en el potencial de membrana al momento de quitar el estímulo y genera un potencial de acción. La corriente aplicada debe mantenerse solo por un periodo corto para producir un único potencial de acción, y si es prolongada entonces se generan trenes de disparos. A estos potenciales se les conoce como potencial por rebote. Recapitulando, una neurona dispara después de que hay un aumento de la corriente inyectada, ya sea porque se aumente la corriente o bien porque se libere de una corriente negativa.

Hemos respondido parcialmente a las preguntas ¿qué hacen las neuronas? y ¿cómo lo hacen? Lo único que falta por estudiar son las interacciones de un conjunto de neuronas. Los potenciales de acción son imprescindibles para la comunicación entre neuronas pues, en un

esfuerzo conjunto con las sinapsis, permiten transmitir señales de alta intensidad por largas distancias.

2.1.3. Sinapsis

Ahora que están sentadas las bases para una sola neurona, debemos incorporar a las neuronas individuales en el panorama más amplio del sistema nervioso. Pensemos que las neuronas son los ladrillos con los cuales se construye una estructura mayor, empezando por una pared, luego un piso, otro piso y finalmente una casa. Claramente cada ladrillo tiene su lugar y su labor es crear estructuras, pero lo hace junto con otros ladrillos. De hecho, sólo puede cumplir su función tomado en conjunto con los ladrillos que tiene a su alrededor. Lo mismo es cierto para las neuronas: una sola neurona no sirve para gran cosa. Con esta imagen queremos explicar la manera en que interactúan entre sí varias neuronas vecinas, hasta donde el alcance de la metáfora lo permita - en algunas ocasiones las neuronas “vecinas” se encuentran a un metro de distancia.

Diremos que dos neuronas son vecinas si están conectadas por una “sinapsis” entre ellas, aclarando que utilizaremos indiscriminadamente el término sinapsis tanto para el sitio de comunicación entre dos neuronas como para la conexión en abstracto. La sinapsis está dirigida de una neurona, llamada presináptica, a otra neurona, llamada postsináptica, receptora de la información que le manda la primera. La información con la cual se comunican las neuronas está codificada en señales químicas o eléctricas que se propagan por la célula en forma de potenciales de acción. El cuerpo de una neurona típicamente se divide en dos extremos: en un extremo están las dendritas que reciben *input* sináptico y en el otro extremo está el axón que transmite *output* sináptico. Cabe notar que el sentido de la sinapsis puede ser invertido y cuando existen sinapsis entre dos neuronas en ambos sentidos diremos que hay retroalimentación. Evidentemente, una neurona puede estar conectada con muchas neuronas a la vez, por ejemplo las dendritas de las neuronas motoras en mamíferos reciben *input* de aproximadamente 10^4 sinapsis [19].

Existen dos tipos de sinapsis: eléctrica o química. La primera se da en los sitios conocidos como *gap junctions* que forman canales proteínicos por los cuales pasa directamente flujo de corriente entre las dos neuronas. La segunda se da por medio de la liberación de neurotransmisores contenidos en vesículas de la neurona presináptica que atraviesan la membrana de la neurona postsináptica. En este caso, en las neuronas pre- y post-sinápticas no hay continuidad física entre los axones de una y las dendritas de la otra. A lo largo de este trabajo nos interesaremos más por las sinapsis químicas porque son las sinapsis que se tienen en los generadores centrales de patrones. De manera general, en el sistema nervioso central de los mamíferos la forma más común de transmisión sináptica es por medio de sinapsis químicas. También existen dos tipos de resultados en el potencial post-membranal tras una sinapsis. Si el potencial post-sináptico es depolarizado diremos que la sinapsis es excitatoria (*Excitatory Post-Synaptic Potential* o EPSP) y si es hiperpolarizado diremos que es una sinapsis inhibitoria (IPSP por sus siglas en inglés).

La evolución temporal de una sinapsis está gobernada por dinámicas muy similares a

las que ya vimos para canales iónicos. La ecuación que usamos para modelarla es

$$\frac{ds}{dt} = \frac{1}{\tau_s} \left(-s + \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V - V_{1/2}}{-1}\right)} \right) \quad (2.5)$$

y la ecuación para la corriente sináptica $I_{syn} = ws(V - V_{syn})$ con w el peso de la sinapsis (tiene las mismas unidades que las de una conductancia), el voltaje $V_{syn} \simeq V_K$ si la sinapsis es inhibitoria y $V_{syn} \simeq V_{Na}$ si es excitatoria. Puesto que la corriente sináptica es recibida por la neurona post-sináptica, en la ecuación para I_{syn} el voltaje V debe ser el voltaje del potencial de membrana de la neurona post-sináptica.

La ecuación 1.4 más la corriente aplicada y las corrientes sinápticas que resulten del acoplamiento entre neuronas es de aquí en adelante la ecuación maestra/central

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C}(I_{Na} + I_K + I_{Ca} + I_{Cl} + I_{leak} + I_{app} + I_{syn})$$

2.2. Neuromodulación

En cualquier estudio de dinámicas neuronales es importante implementar las características que son biológicamente relevantes y que efectivamente se encuentran en el sistema específico que estudiamos. En esta ocasión pondremos atención a los tipos de disparo que presentan las neuronas en la médula espinal y busquemos poder escoger para ellas el régimen más acertado entre *bursting* y *tonic spiking*. De vital importancia será también entender los parámetros biofísicos que permiten cambiar entre un régimen y el otro.

2.2.1. Efectos moduladores de las corrientes calcio

Los canales de calcio de tipo T , por transitorio —*i.e.* que se inactivan, aunque su inactivación es la más lenta de todas—tienen un umbral de activación bajo y su activación juega en la misma escala temporal que la del potasio. Junto con el sodio, también modula la amplitud de los potenciales de acción. Este tipo de calcio parece tener un papel importante en la generación espontánea de *bursts* [19] y en particular *bursts* por rebote [11]. Estos canales crean retroalimentación negativa ultra lenta, al igual que lo hace la activación de los canales de potasio.

La corriente I_{CaS} , con S de *slow*, genera retroalimentación positiva en la escala temporal ultra lenta. Por un lado participa en la terminación de las ráfagas pero también aumenta la frecuencia de los picos durante un *burst* como consecuencia de la excitabilidad en escala ultra lenta [7].

Los trenes de *bursts* son trenes de *spikes* lentos donde cada *spike* dura lo suficiente para que dé tiempo de hacer una serie de *spikes* internos. Entonces, a escala ultra-lenta las corrientes de calcio son responsables de dar inicio a la generación de *bursts* y las corrientes de potasio dependientes de calcio son responsables de su terminación, así como a escala rápida la corriente de sodio es responsable de dar inicio a los *spikes* y la corriente de potasio es responsable de la terminación de los *spikes*. Puesto que los canales de potasio dependientes de calcio tienen una activación ultra lenta, las corrientes de calcio influyen en las de potasio directamente.

La neuromodulación que proponemos consiste en aumentar o disminuir un factor g_{CaTOT} que multiplica a las dos conductancias máximas g_{CaT} y g_{CaS} para las corrientes de calcio, es decir, aumentar g_{CaTOT} para obtener el régimen de ráfagas y disminuir g_{CaTOT} para obtener el régimen de disparos tónicos. En la siguiente figura vemos el efecto de las conductancias $g_{CaTOT} = 1.0$ para una neurona 1 y $g_{CaTOT} = 0.5$ para una neurona 2.

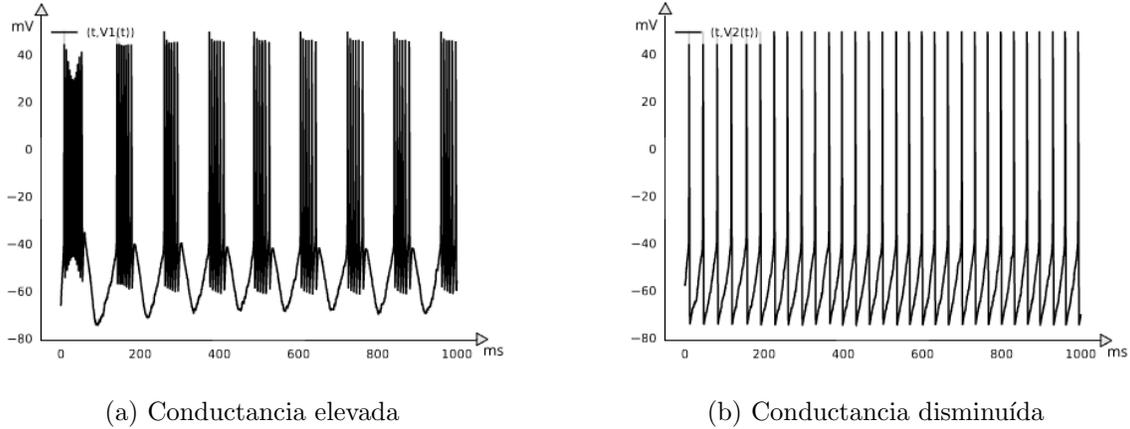


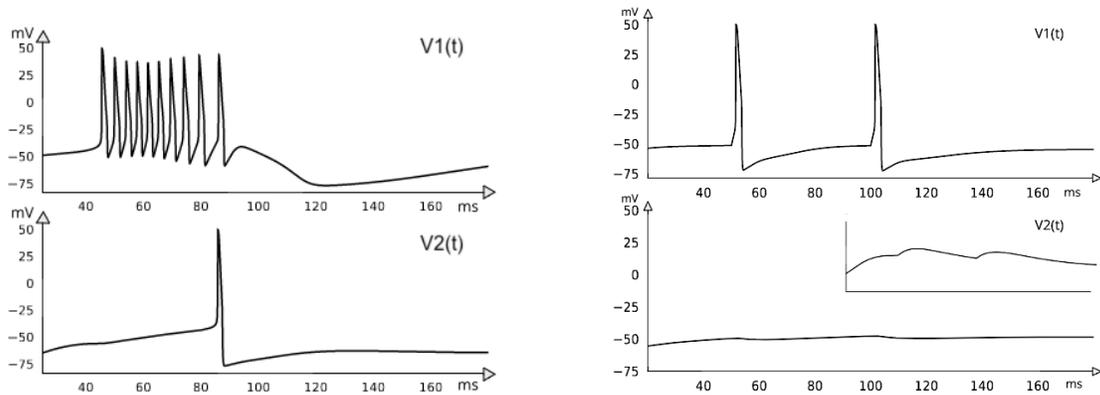
Figura 2.8: Modulación de la conductancia total de calcio g_{CaTOT} .

En modo *bursting* la señal es suficientemente fuerte para que las sinapsis produzcan un efecto significativo en neuronas postsinápticas, pero en *tonic spiking* no. Las varias ventajas de las ráfagas para transmitir unidades de información se deben a su persistencia. Hay varias hipótesis acerca de la importancia de las ráfagas; entre ellas, que son más fiables que los *spikes* solitarios y que se sobreponen a fallas en transmisión sináptica porque al mandar señales reiteradas aumentan la probabilidad de que se produzca una respuesta en la neurona post-sináptica, esto es, aumentan la eficacia sináptica. “*Indeed, postsynaptic responses to a single presynaptic spike may fail (release does not occur), however in response to a bombardment of spikes, i.e., a burst, synaptic release is more likely.*” (p.371) [18].

A diferencia de los *spikes* solitarios, que se pueden confundir con ruido, “*bursts have higher signal-to-noise ratio than single spikes*” [18]. Además, puesto que las ráfagas tienen mayor número de características que los *spikes*, como los periodos intraburst e interburst o el número de espigas en una ráfaga, pueden codificar mayor cantidad de información, haciéndolas mejores candidatas para lograr comunicación selectiva.

En la figura 2.9 vemos la diferencia entre la respuesta de una neurona que recibe una ráfaga y de una que recibe *spikes*. En el primer caso, lado izquierdo de la figura, la neurona que recibe una señal repetida dispara un potencial de acción poco después de que comienzan los *bursts*. En cambio en el segundo caso, lado derecho de la figura, la neurona no dispara ningún potencial de acción a pesar de recibir *spikes* con la misma amplitud que las espigas de la ráfaga. Se puede ver que el potencial de membrana no sobrepasa el umbral para la generación de un *spike* y termina por regresar al estado estable. El zoom del lado derecho es de -75 a -40 milivolts y muestra con mayor detalle la respuesta de la neurona.

Por último, aunque no entraremos en detalles, cabe mencionar que otra ventaja de los *bursts* es que pueden resonar con la facilitación sináptica a corto plazo. La afluencia de



(a) Neurona 1 en modo *bursting*

(b) Neurona 1 en modo *tonic spiking*

Figura 2.9: Dos neuronas excitatorias con una sinapsis de la primera a la segunda. La segunda neurona se encuentra en reposo hasta que recibe estímulo de la primera neurona. El código con los parámetros utilizados para esta simulación se encuentra en el apéndice 2.

calcio en la terminal de un axón causa un aumento temporal en la probabilidad de liberación de neurotransmisores, un fenómeno llamado *facilitación* [31]. Como nota aclaratoria, en este trabajo no modelamos nunca la *facilitación* pero sería interesante considerar más adelante cómo esta trabaja en conjunto con las ráfagas.

2.3. Generadores Centrales de Patrones para la locomoción en cuadrúpedos

Los generadores centrales de patrones (CPG por sus siglas en inglés) son circuitos neuronales que colectivamente producen y regulan alguna actividad motora rítmica como el respirar, masticar, caminar, nadar o volar. Existen CPGs para distintos mecanismos biológicos automatizados y, por lo general, están todos ubicados en la médula espinal o el tallo cerebral. Estos circuitos, como parte del sistema nervioso, comprenden neuronas motoras encargadas de llevar impulsos nerviosos a músculos para que efectúen un cierto patrón de movimiento. Comprenden también neuronas sensoriales que dotan a la red con retroalimentación sensorial.

Un rasgo característico de los CPGs es que en ausencia de estímulos por parte del sistema nervioso central y por parte del sistema sensorial se reproducen patrones ficticios de locomoción [24]. Los primeros experimentos que demostraron este fenómeno en vertebrados se llevaron a cabo por Sherrington y Graham Brown (maestro y alumno) en Cardiff durante los años 1910 - 1915 y consistían en eliminar impulsos del cortex cerebral en gatos, perros y conejillos de indias, al mismo tiempo que se eliminaba la retroalimentación sensorial aferente. Al poner a los animales en cintas caminadoras, el resultado fue que aún se reproducían los movimientos rítmicos que normalmente ocurren durante la caminata. Las contribuciones principales de estos experimentos fueron justamente mostrar que la generación de patrones rítmicos no requiere de estímulos provenientes del cerebro y por tanto ubicaron este CPG en

la médula espinal; Graham Brown también describió el modelo más sencillo para explicar patrones de alternancia en músculos extensores y flexores que llamó *Half-center oscillator* (HCO) [14].

Evidentemente, la retroalimentación sensorial es esencial para muchos aspectos de la locomoción, como adaptabilidad del ritmo y ajustes finos de éste (cambios graduales en periodo, amplitud, frecuencia) pero los ritmos fundamentales en la caminata son independientes de los sentidos [25]. En palabras del mismo Graham Brown

The rhythmic sequence of the act of progression is consequently determined by phasic changes innate in the local centres [i.e., spinal interneurons and motoneurons], and these phases are not essentially caused by peripheral stimuli. The proprioceptive stimuli which are generated by the contraction of muscles taking part in the act (when the appropriate posterior spinal roots are intact) play a regulating and not an intrinsic part in the act. Their chief importance may be in the grading of the individual component movements to the temporary exigencies of the environment.

En aquella época estos resultados fueron bastante sorprendentes, pues se creía que el caminar era generado por reflejos sensoriales (el trabajo temprano de Sherrington apuntaba en esta dirección), y no fueron completamente aceptados por la comunidad científica. Más aún, una serie de desafortunadas circunstancias, incluyendo enemistades académicas y el involucramiento de Graham Brown en la escena burocrática y política del norte de Inglaterra, aunado al tenso ambiente político generalizado durante las dos Guerras Mundiales, hundieron el trabajo revolucionario de Brown en el olvido hasta los años sesenta, cuando un neurofisiólogo sueco muy reconocido de nombre Lundberg retomó el estudio del modelo HCO. A partir de este momento el estudio experimental de CPGs para la locomoción, no sólo en mamíferos, prosperó considerablemente gracias al uso de técnicas más avanzadas de electrofisiología [20].

Es ya bien conocido que el HCO explica en su totalidad la locomoción en invertebrados pues el catálogo de movimientos permisibles es reducido y una simple alternancia entre lados izquierdo y derecho, coordinada a lo largo de un eje intersegmental, da cuenta de cómo se producen las ondas que mueven a los animales que nadan, como por ejemplo una anguila [25], [13]. También se han descrito en su totalidad los CPGs para el vuelo en los saltamontes, el nado en las lampreas y el caminar en las tortugas. En cambio, todavía no se entiende tan a fondo el CPG para locomoción en cuadrúpedos, ni hay un modelo canónico. Las complicaciones para capturar los detalles de un CPG en un modelo aumentan conforme el número de partes que lo conforman aumenta, y una síntesis del funcionamiento de las partes por separado no necesariamente explica el funcionamiento colectivo. Sí se han identificado exitosamente grupos de neuronas que participan en los CPGs para la locomoción en cuadrúpedos de manera muy puntual, como veremos en las siguientes secciones, donde introduciremos dos tipos de neuronas especiales y revisaremos el modelo reciente de Kiehn (2016).

Desde el punto de vista biológico es relevante argumentar por qué se puede hablar en general de los CPGs para cuadrúpedos. En una vastedad de circuitos que generan patrones de locomoción rítmicos, podemos tomar como las unidades básicas a las componentes más

reducidas que tienen en común todos los circuitos. Un acercamiento inicial al problema de unificar CPGs en distintas especies sería intentar atribuirle una función a cada unidad básica. Katz afirma que “[...] *homologous neurons can be identified across species, permitting comparative analyses of CPG circuits and the rhythmic behaviours that they produce.*” [21]. Evolutivamente los sistemas nerviosos tienden a ser altamente conservados y los mecanismos básicos que controla la médula espinal son universales en vertebrados. Algunas propiedades sinápticas, propiedades membranales y la conectividad de los circuitos son ejemplos de evolución convergente, como atestiguan los potenciales de acción por rebote, las neuronas intrínsecamente *bursters* y los osciladores neuronales que se pueden encontrar en distintas especies para generar ritmo. Otra razón bastante intuitiva que nos da la licencia para generalizar es que la lista de los comportamientos (caminar, correr, saltar, etc.) que se encuentran en la naturaleza es limitada y los músculos que se utilizan en la locomoción son finitos, comprendiendo casi siempre dos partes - superior e inferior - por cada pierna, por lo tanto son reutilizados y compartidos en muchos casos.

No obstante, es prudente advertir que comportamiento y estructura neuronal son dos niveles separados en la jerarquía biológica: se pueden reproducir comportamientos similares con estructuras neuronales distintas y se puede también diverger en comportamientos teniendo estructuras neuronales similares. Los nemátodos y las sanguijuelas tienen comportamientos locomotores sinusoidales pero sus CPGs son estructuralmente distintos entre ellos y distintos al CPG de las lampreas (un HCO). Además la alternancia ventral/dorsal que presentan los nemátodos y las sanguijuelas hace que ondulen hacia arriba y hacia abajo, y no lateralmente como las lampreas [21].

Terminamos esta pequeña discusión con dos ejemplos que ilustran las etapas de cambio en CPGs en el paso de invertebrados a vertebrados. Durante la metamorfosis de un renacuajo a una rana coexisten dos patrones motores distintos, dictados por la cola y por las piernas respectivamente. El primero, cuando aún no se forman las extremidades, consiste en alternar lados usando la cola como eje y el segundo, cuando se ha reabsorbido la cola, en sincronizar las piernas izquierdas y derechas. Gradualmente, el segundo patrón alcanza mayor envergadura. Este ejemplo muestra que en un mismo animal se encuentran los dos CPGs que deberían encontrarse por separado en animales con y sin piernas. Por otra parte, el segundo ejemplo es que las salamandras sólo caminan alternando lado izquierdo y derecho, mostrando vestigios de una locomoción atribuida casi siempre a invertebrados. Claramente, es de mucha mayor riqueza el catálogo de marchas que se conocen para los caballos así que, para fijar ideas, cuando hablemos de marchas estaremos pensando en las marchas de los caballos.

Para poder continuar con nuestro estudio de modelos existentes de CPGs en cuadrúpedos debemos hablar sobre dos tipos de neuronas que aparecen en el sistema nervioso central: las neuronas intermediarias o interneuronas y las neuronas motoras. La neuromodulación en los CPGs se puede llevar a cabo en las interneuronas y en sus conexiones con las neuronas motoras que controlan [24]. Nos quedamos con estos dos tipos porque son los dos que requieren las marchas ficticias, *i.e.* cuando se estimulan neuronas aisladas artificialmente y sin retroalimentación sensorial.

2.3.1. Interneuronas y neuronas motoras

Las interneuronas son neuronas intermediarias o conectoras que comunican a neuronas sensoriales con neuronas motoras. Las interneuronas se conocen también como neuronas de asociación o neuronas de circuitos locales. En el sistema nervioso central la mayoría de las interneuronas son inhibitorias y usan el neurotransmisor GABA (ácido γ aminobutírico) para este fin. Su principal función es reducir la excitación en sistemas neuromusculares al adherirse a receptores en la membrana, lo cual desencadena la apertura de canales que permiten la entrada de iones de cloro o la salida de iones de potasio. Esta cascada de respuestas conduce a una hiperpolarización de la neurona. En cambio las interneuronas excitatorias son glutamatérgicas, es decir usan el neurotransmisor glutamato.

En la médula espinal de ratones se han identificado cuatro tipos de interneuronas, todas las cuales tienen su cuerpo celular en una región de la médula conocida como columna gris porque está hecha de materia gris. Estos cuatro tipos son V0, V1, V2 y V3, clasificados con estos nombres porque se encuentran en la parte ventral de la columna (la mitad que da hacia el frente). La población de V0 se divide en interneuronas excitatorias $V0_V$ e inhibitorias $V0_D$, todas comisurales. Una neurona comisural es una neurona cuyo axón cruza de lado (izquierdo/derecho) la médula espinal. La población de V2 también se divide en excitatoria e inhibitoria. Por último, las interneuronas V1 son inhibitorias, las V3 son excitatorias. La función de estas interneuronas en los CPGs es absolutamente crucial para integrar señales que provienen del resto del circuito que conforma al CPG y para modular las señales que proyectan a las neuronas motoras.

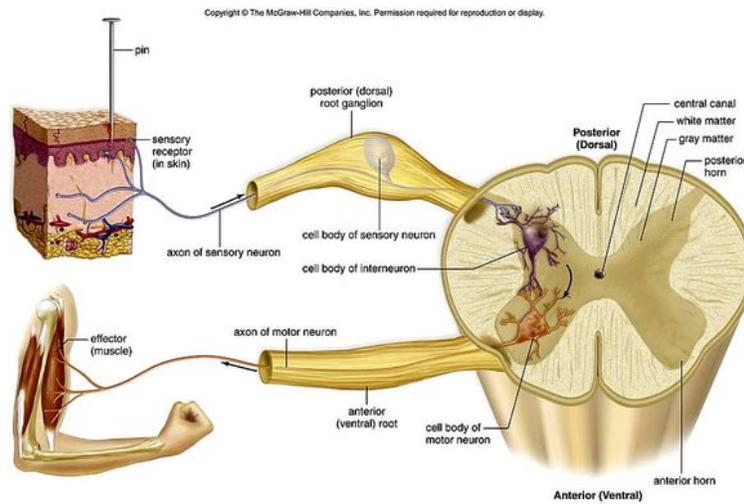


Figura 2.10: Interneuronas y neuronas motoras. Cortesía de The McGraw-Hill Companies.

La actividad de las interneuronas se ve entramada en una red de varias neuronas y puede no tener relación temporal con el patrón motor observado. En cambio las neuronas motoras, aquellas que innervan (una o varias) fibras musculares, se identifican más fácilmente. No obstante, el estudio de las neuronas motoras se puede complicar en ciertos casos, por ejemplo, en las neuronas motoras bifuncionales. Éstas son neuronas incidentes en músculos que comprenden más de una articulación, como el músculo semitendinoso en la parte posterior del biceps femoral, que actúa como extensor de la cadera y flexor de la rodilla.

2.3.2. Modelos de CPGs

El primer modelo que incluimos en esta parte es el *Half-center oscillator*. Conceptualmente es muy adecuado para grupos de neuronas que controlan la actividad motora de músculos extensores, siendo éste un *half-center*, y el grupo antagonista de neuronas que controla la actividad motora de músculos flexores, siendo este el otro *half-center*; ver la figura 2.11. La alternancia entre grupos antagonistas es causada por periodos de fatiga en un grupo, de adaptación, o bien por un rebote post-inhibitorio [14]. Cabe notar que cada *half-center* puede ser capaz de ritmogénesis, sin necesidad de mutua inhibición, gracias a propiedades membranales que ya hemos visto. A las neuronas intrínsecamente *bursters* se les llama neuronas ritmo-generadoras; sin embargo esto no quiere decir que únicamente ellas son responsables de la generación de ritmos, más bien la hipótesis más aceptada hasta ahora es que trabajan junto con las neuronas que no son *bursters* conforme a las conexiones del sistema. Las neuronas que son fuertemente oscilatorias (llamados osciladores neuronales) generalmente proveen el tempo que orquesta a un circuito [22].

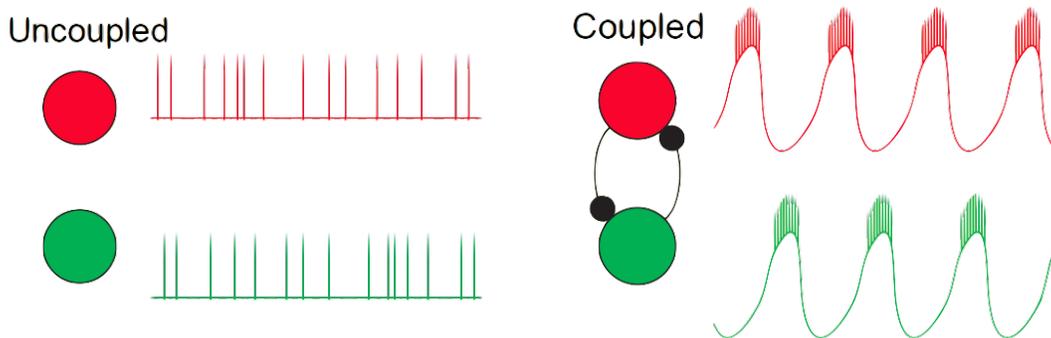


Figura 2.11: Modelo esquemático que compara dos neuronas desacopladas y dos neuronas en mutua inhibición, es decir un Half-Center clásico. Tomado de Marder et. al. (2001).

El modelo de HCO es demasiado sencillo para explicar patrones más complejos donde coexiste la activación de flexores y extensores. Un modelo mejorado consiste en *half-centers* a dos niveles que podría explicar la actividad bifásica de neuronas bifuncionales. La idea detrás de un HCO bipartito es que la generación de ritmo y el reclutamiento de neuronas motoras se haga por poblaciones neuronales separadas [15]. Rybak y McCrea han trabajado en los últimos años en modelos bipartitos de CPGs [26] donde el cableado extra que interconecta a las poblaciones neuronales reclutadoras de neuronas motoras, es decir el cableado entre los HCOs, sería el responsable de la generación de patrones. La estimulación sensorial embona bien con un modelo bipartito pues se puede explicar cómo estímulos sensoriales afectan sólo el *timing* de un ciclo, sin afectar el reclutamiento de neuronas motoras.

A pesar del atractivo que presenta el segundo modelo de los HCO bipartitos, más y más se cree que no existe distinción real entre neuronas ritmo-generadoras y generadoras de patrón [22]. Recalcamos que la generación de ritmo se puede lograr de varias maneras.

Nuestro modelo estrella representa un CPG de ratón tomado de [22], ver la figura 2.13, donde se resalta la estructura modular de grupos de interneuronas comisurales para

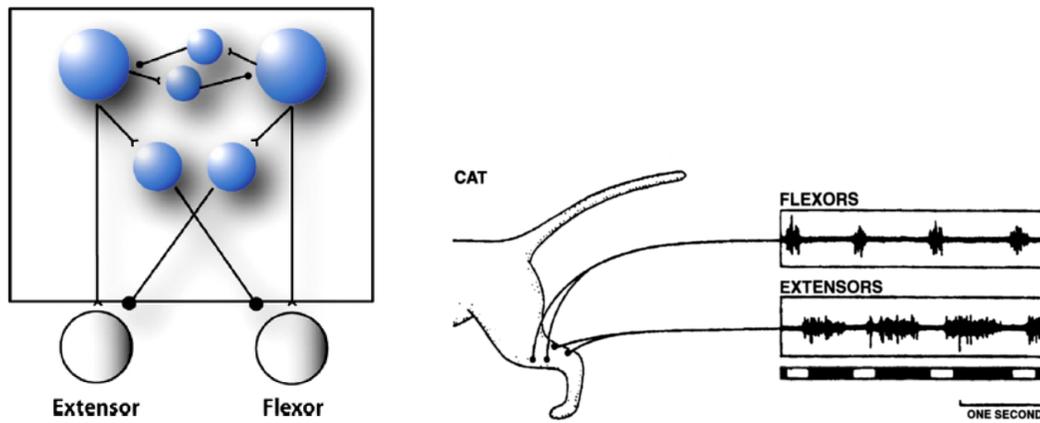


Figura 2.12: (Izq.) Modelo de Half-Center inspirado en observaciones hechas en gatos, tomado de Guertin (2009). Las neuronas azules son interneuronas y las neuronas grises son neuronas motoras, las conexiones que terminen en círculo son inhibitorias y las otras conexiones son excitatorias. (Der.) Actividad alternada entre flexores y extensores en la pierna de un gato. Purves, et. al. (2017)

mostrar que la activación selectiva de dichos grupos es responsable de la alternancia izquierda-derecha durante distintos tipos de marcha regulados por cambios de velocidad. En una revisión global de los sistemas subyacentes a un CPG para animales con piernas, Kiehn expone que debe haber una modularidad funcional encargada por un lado de mantener un equilibrio entre piernas izquierdas y derechas, y por otro lado, de coordinar en cada pierna los patrones entre extensores flexores. Estos dos módulos se refieren a la generación de patrones únicamente. La generación de patrones en sincronía se logra excitando a todas las neuronas de CPG a lo largo de un camino secuencial que empieza con las neuronas (glutamatérgicas, *i.e.* excitatorias) ritmo-generadoras. En cambio la generación de patrones alternantes es soportada por inhibición cruzada. “*Crossed inhibition in mammals may be accomplished in two ways: directly by inhibitory CNs acting on motor neurons (or interneurons) or indirectly by excitatory CNs, which act on premotor inhibitory neurons.*”

Una diferencia marcada entre los CPGs de animales con y sin piernas es la falta de evidencia para la existencia de inhibición indirecta en CPGs para animales sin piernas. Esto sugiere que la inhibición indirecta permite tener más tipos de alternancia distintos, por ejemplo en el trote hay inhibición indirecta y en el caminar hay inhibición directa. Si expandimos el diagrama que utiliza Kiehn en un diagrama completo donde podamos ver a todas las neuronas de ambos lados de la médula espinal obtenemos la figura 2.14. Las neuronas de color naranja y verde limón son neuronas comisurales inhibitorias que aseguran la alternancia durante marchas de baja velocidad como el caminar. Ésta es una de las dos maneras en que se puede obtener inhibición cruzada en mamíferos. La segunda manera en que se obtiene inhibición cruzada es indirectamente, como ilustran las neuronas comisurales excitatorias de color azul y morado. Éstas son las encargadas de que el sistema del lado opuesto sea inhibido en marchas de mediana velocidad, por ejemplo durante el trote. Por último, en marchas de alta velocidad como el salto, el sistema se sincroniza por la acción de las neuronas excitatorias comisurales de color verde y amarillo.

Los ratones reproducen cuatro marchas básicas: caminar y trotar, que son alternantes,

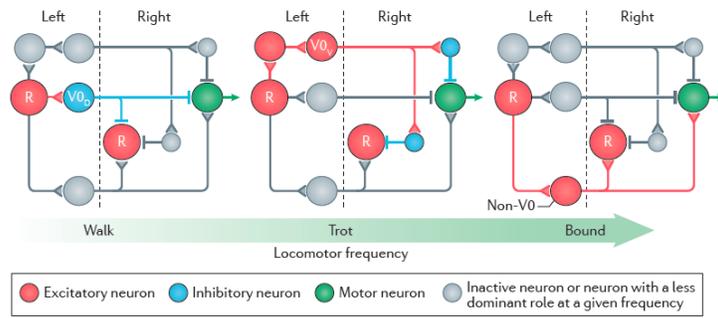


Figura 2.13: Sistema de neuronas comisurales para ratón. Kiehn, (2016).

el brinco que es sincronizado, y el galope que es una marcha intermedia (o mixta). Las cuatro marchas se expresan a distintas velocidades. Si se eliminan las neuronas $V0$ entonces la única marcha que se reproduce es el brinco; esto sugiere que las neuronas $V0$ son esenciales para la alternancia y la actividad sincronizada surge de neuronas no $V0$.

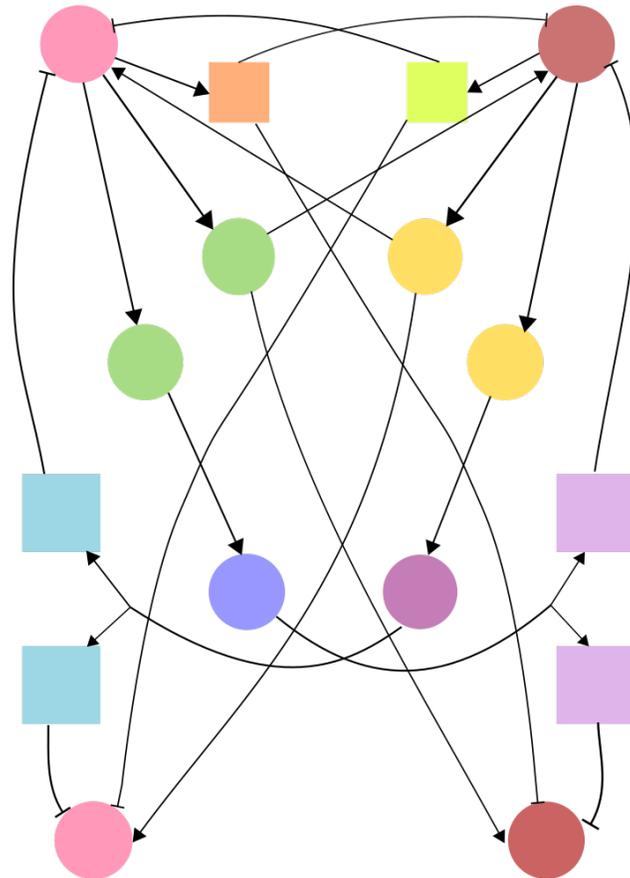


Figura 2.14: Diagrama original de Kiehn.

Las neuronas que Kiehn etiqueta con R son las neuronas de color rosa y roja en la parte superior de nuestro diagrama, las generadoras de ritmo. Ya ha sido ampliamente estudiado el hecho que las neuronas con propiedades intrínsecamente marcapasos son neuronas excitatorias que proyectan ipsilateralmente, es decir por medio de conexiones sinápticas en

el mismo lado de la médula espinal acarrean oscilaciones en neuronas que naturalmente no generan patrones rítmicos [24]. Las neuronas marcapasos parecen exhibir propiedades ritmo-generadoras con la expresión de la corriente de sodio persistente I_{Na} , esencial para generar ritmo, que se regula como consecuencia de cambios extracelulares en concentraciones de calcio y potasio durante la locomoción [22]. Además, Kiehn sugiere que las neuronas comisurales no parecen ser necesarias para la generación de ritmo. El criterio que utiliza para caracterizar a las neuronas ritmo-generadoras es que su activación selectiva debería poder iniciar el ritmo y/o cambiar la frecuencia de un ritmo en curso. También se encontró que hay múltiples contribuidores a la generación de ritmo en el CPG: todas las neuronas excitatorias (no un grupo en particular) cumplen con el criterio de ritmo-generación [22]. Esto es un fuerte contra-argumento a la idea de un centro ritmogénico localizado.

Si se activan selectivamente a las neuronas excitatorias en ciertas regiones el resultado es una actividad en neuronas motoras extensoras exclusivamente, o flexoras exclusivamente, lo cual es incompatible con el modelo HCO, pues en éste los *half-centers* no pueden estar activos sin provocar la actividad alternada en sus recíprocos. La ventaja de múltiples módulos ritmo-generadores para extensores y flexores es que le permiten gran flexibilidad al sistema, más allá de un simple ciclo extensor-flexor.

Kiehn concluye comparando la naturaleza multi-nivel del CPG para animales con piernas y la naturaleza mono-nivel para animales sin piernas. A pesar de estas diferencias, la modularidad de los CPGs parece ser un rasgo compartido en CPGs de todas índoles. Los módulos se dividen aún más en sub-módulos funcionales, por ejemplo en circuitos que se reclutan conforme cambia la velocidad de locomoción, o en circuitos ritmo-generadores que están predominantemente activos durante ciertas marchas.

Es importante observar que los módulos ritmo-generadores participan de manera directa, a través de retroalimentación, en la generación del patrón. Esto contrasta con la visión de un núcleo ritmo-generador separado (en el sentido de que no es retroalimentado) del núcleo generador de patrones. “*The cellular mechanisms for rhythmogenesis itself are not generally understood across phyla but seem to depend on intertwined cellular and network properties that are dynamically regulated.*” [22]. Como veremos más adelante, una de las principales contribuciones de este trabajo es que, al presentar un modelo propio para un CPG, abogamos por la disolución de la división entre módulos generadores de ritmo y de patrón.

Capítulo 3

Simetría en sistemas de celdas acopladas

En este capítulo presentamos la teoría matemática necesaria para estudiar a los CPGs desde el punto de vista de sus simetrías y de las acciones de grupos que podemos definir sobre ellos. Hacemos énfasis en los conceptos de subespacios invariantes, sincronización y reducción de dimensión. También hacemos hincapié en la descripción de las marchas que reproduce un CPG como patrones espacio-temporales ya que estas descripciones nos permitirán aplicar el Teorema \mathcal{H}/\mathcal{K} , que veremos en la sección 3.2, en un modelo concreto hacia el final del capítulo.

3.1. Sistemas de celdas acopladas

Los sistemas de ecuaciones diferenciales se aplican en una gran variedad de áreas científicas, desde las clásicas ecuaciones de la física Newtoniana hasta modelos de morfogénesis y de especiación en biología. Más recientemente los avances computacionales que permiten modelar grandes grupos de neuronas han facilitado un acercamiento a la neurociencia por las ecuaciones diferenciales; sin embargo es gracias a la capacidad para interpretar fisiológicamente resultados puramente teóricos que se ha tendido un puente entre matemáticas y neurociencia. Es necesario, por tanto, desarrollar herramientas que permitan describir rigurosamente los aspectos cualitativos, y así poder estudiar el comportamiento de las soluciones de las ecuaciones dinámicas de interés, ganando en el entendimiento teórico del fenómeno.

Para ello, introduciremos el concepto de sistemas de celdas acopladas, que permite modelar de manera rigurosa esquemas como los de la figura 2.13. Un sistema de celdas acopladas se puede definir esencialmente en términos de su simetría cuando suponemos que las celdas individuales se rigen por las mismas ecuaciones internas. Las celdas pueden representar células - típicamente modeladas por otro sistema de ecuaciones - o bien grupos de neuronas, como es el caso con los generadores centrales de patrones. Consideramos muy descriptivo de un sistema el que se preste a un estudio de la información retenida independientemente del modelo que adopte, es decir, el estudio de aquellas propiedades que son congruentes con cualquier sistema que tenga la misma arquitectura. Esta no depende de las dinámicas internas de cada celda pero sí depende de las interacciones (el acoplamiento) entre celdas.

Formalmente un sistema de n celdas acopladas es un sistema dinámico

$$\frac{dx}{dt} = F(x) \quad (3.1)$$

definido en un espacio

$$P = P_1 \times P_2 \times \cdots \times P_n$$

donde cada P_j es el espacio donde vive una celda x_j y las proyecciones $\Pi_j : P \rightarrow P_j$ cumplen $\Pi_j(x(t)) = x_j(t)$ [29]. El espacio fase de una celda, P_j , es una variedad suave de dimensión mayor a 1. Por simplicidad suponemos que el espacio fase de cada celda, y, por ende también el espacio fase total, es un espacio vectorial real finito-dimensional. De este modo el espacio tangente TP_j coincide con P_j . La salida de cada celda afecta la evolución temporal de las otras celdas con las que esté conectada. La función $F(x)$ define un sistema de ecuaciones diferenciales (ordinarias) acopladas para las variables x_j con $j = 1, \dots, n$.

Por ejemplo, en el artículo *Models of central pattern generators for quadruped locomotion I. Primary gaits*, Buono y Golubitsky (2001) proponen el siguiente sistema para modelar un CPG en cuadrúpedos:

$$\dot{u}_j = Q(u_j) + \sum_{i \rightarrow j} A_{ij} H(u_i, u_j),$$

donde u_j denota la variable de estado en la celda j , Q denota la dinámica interna de la celda, H denota el acoplamiento de la celda i a la celda j , A_{ij} denota la fuerza del acoplamiento entre las celdas j e i , información almacenada en la entrada correspondiente en la matriz de acoplamientos $A \in \mathcal{M}_{n \times n}(\mathbb{R})$ y la suma se toma sobre todas las celdas i que estén acopladas a la celda j . La sola hipótesis que se hace acerca de la dinámica interna Q de cada celda es que debe ser por lo menos dos-dimensional para poder reproducir lo que se conoce como “marchas primarias”. Estas marchas son seis en total: *walk*, *trot*, *pace*, *jump*, *bound*, *pronek*. Ver figura 3.1.

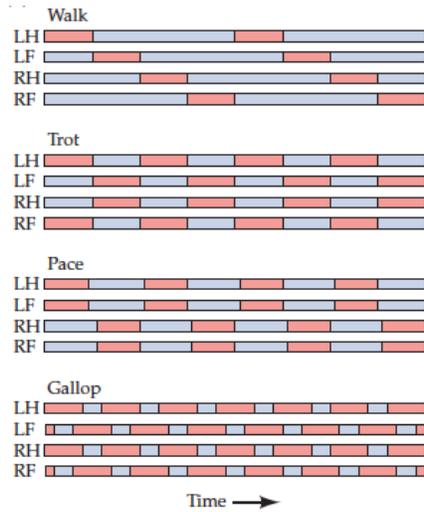


Figura 3.1: Representación de marchas. Azul significa que el pie toca el piso y rosa significa que el pie está levantado. Las piernas están etiquetadas por *left hind*, *left front*, *right hind*, *right front*. Tomado de Purves, et. al. (2017)

La diferencia entre las marchas primarias, como el caminar, y las marchas secundarias, como el medio galope en los caballos, es que en las primarias todas las celdas emiten la misma señal desfasada en el tiempo, y por tanto hay un solo tipo de onda recorriendo el CPG, mientras que en las secundarias cada celda emite una de dos posibles señales distintas y por lo tanto pueden haber dos ondas independientes recorriendo el sistema ¹. La condición de que la dinámica de cada celda sea por lo menos bidimensional se sigue del hecho que no se pueden observar comportamientos oscilatorios en dimensión uno (en particular, ciclos límite). Por lo tanto suponemos que la dinámica interna de cada celda es $Q = (f_1, f_2)$, donde $f_1, f_2 : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ son funciones suaves no-lineales.

Es equivalente definir un sistema de celdas acopladas por medio del sistema de ecuaciones y la matriz de acoplamiento que por medio de un cuarteto (C, E, \sim_C, \sim_E) definido como sigue.

- I $C = \{1, 2, \dots, n\}$ es un conjunto finito de celdas ;
- II $E \subset C \times C$ es un conjunto de pares ordenados donde cada arista (c, d) tiene una cola c y una cabeza d ;
- III Una relación de equivalencia sobre C que define el tipo de cada celda c como su clase de equivalencia $[c]_{\sim_C}$;
- IV Una relación de equivalencia sobre E que define el tipo de acoplamiento de una arista e como su clase de equivalencia $[e]_{\sim_E}$. Las aristas de tipo (c, c) se llaman internas. Siempre suponemos que todas las celdas tienen aristas internas, es decir hay retroalimentación en cada celda.

Para terminar, un sistema estará bien definido si y sólo si cumple con las condiciones de compatibilidad:

- V $(a, c) \sim_E (b, d) \implies a \sim_C b \text{ y } c \sim_C d$
- VI $(c, c) \sim_E (j, d) \iff j = d \text{ y } d \sim_C c$

Podemos visualizar a una red neuronal como un sistema de celdas acopladas donde cada celda representa una neurona o un grupo de neuronas y las aristas representan a las sinapsis. El *diagrama* de un sistema es la gráfica que se obtiene con las celdas x_j como vértices y la matriz de acoplamiento dictando las aristas. Las seis condiciones que enumeramos antes se vuelven el instructivo para el proceso de graficar, tomando por vértices el conjunto C y las aristas E . Con esta definición tenemos básicamente una gráfica dirigida con posiblemente distintas celdas y aristas, variante extra que aportan las relaciones de equivalencia. Análogamente dado un diagrama podemos reescribirlo en los términos de un sistema G .

Tomemos el diagrama del CPG de Kiehn para mostrar cómo transformarlo en un sistema de celdas acopladas de acuerdo con la definición anterior de [29]. En la figura 2.14 tenemos 16 celdas que, aunque están dibujadas con cuadrados y círculos, son todas del

¹Todas aquellas soluciones periódicas que bifurcan del equilibrio estacionario por medio de una bifurcación de Hopf se conocen como marchas primarias [2].

mismo tipo pues consideramos que todas las neuronas se rigen por las mismas ecuaciones. Entonces, sobre las 16 celdas definimos la relación de equivalencia trivial, es decir $\forall c, d$ celdas $c \sim_C d$. La razón para etiquetar una celda con círculo o cuadrado depende del tipo de aristas que salgan en ella.

En los CPGs las clases de equivalencia E/\sim son dos: $\{\vdash, \leftarrow\}$. Si la arista termina en flecha representa una sinapsis que excita y si termina en barra representa una sinapsis inhibitoria. Ahora, para dar la relación de equivalencia explícita diremos que dos aristas están relacionadas si las corrientes que representan tienen el mismo voltaje sináptico V_{syn} en la ecuación para la corriente sináptica $I_{syn} = ws(V_{post} - V_{syn})$. Recordemos que si la sinapsis es excitatoria entonces $V_{syn} = V_{Na} \simeq +50mV$ pero si se trata de una sinapsis inhibitoria entonces $V_{syn} = V_K \simeq -80mV$.

Si las aristas basadas en una celda son inhibitorias entonces en el diagrama veremos a la celda base como un cuadrado, mientras que si las aristas basadas en una celda son excitatorias entonces la celda base se ve como un círculo. Esta distinción está motivada por las condiciones de compatibilidad. Verifiquemos rápidamente que se cumplen estas condiciones de compatibilidad. La primera es clara pues todas las celdas están relacionadas entre sí. La segunda condición se cumple al establecer que todas las aristas internas están relacionadas entre sí y forman una clase de equivalencia aparte de las dos clases que definen las aristas no internas.

Ahora definimos el grupoide de simetría de un sistema de celdas acopladas. Es natural pensar que un sistema es simétrico bajo una permutación de las celdas si se pueden intercambiar celdas junto con las aristas basadas en ellas, como si estuviéramos moviendo piezas en bloques, sin alterar la estructura (las conexiones) del sistema completo. Como su nombre lo dice, el conjunto de incidencia de un vértice $I(c)$ es el conjunto de vértices que tienen una flecha incidente en c . Puesto que todas las celdas están activas, todos los vértices tienen una flecha de si mismos en si mismos, y diremos que la celda c es la celda base del conjunto de incidencia $I(c)$.

Definición 1. *Dos celdas $c, d \in C$ son input equivalentes $c \sim_I d$ si existe una biyección $\beta : I(c) \rightarrow I(d)$ que preserve aristas internas (esto significa que manda celdas base en celdas base, o sea $\beta(c) = d$), y tal que para toda $i \in I(c)$ se tiene $(i, c) \sim_E (\beta(i), d)$. En este caso diremos que β un input-isomorfismo. Sea $B(c, d)$ el conjunto de todos los input-isomorfismos de la celda c a la celda d .*

Notemos que $B(c, d)$ es vacío a menos que $c \sim_I d$. Definimos el grupoide de simetría de un sistema G como $B_G := \bigcup_{c, d \in C} B(c, d)$.

En esta estructura algebraica la operación de composición, cuando esté bien definida, es asociativa. Los grupoides se diferencian de los grupos en que, para los grupoides, la operación de grupo es una función parcial, es decir no necesariamente está definida para toda pareja de elementos. Para un recuento con ejemplos sobre el papel de las simetrías y los grupoides ver [32]. Una composición de elementos en $B(c, d)$ y $B(c', d')$ no está definida solo cuando $d \neq c'$. Por el resto, es la misma estructura que la de un grupo la que nos interesa en B_G . Es claro que si $\beta \in B(c, d)$ entonces $\beta^{-1} \in B(d, c)$ y que los elementos $Id_{I(c)}$

son neutros. Además existe una estrecha relación entre las componentes conexas de B_G y las clases de *input*-equivalencia. Específicamente, se tiene que $S(A) = \bigcup_{c,d \in A} B(c,d)$ es una componente conexa para toda \sim_I -clase A .

Más aún se puede probar que $B_G = \cup_A S(A)$, el grupoide es la unión ajena de todas sus componentes conexas. Es en esta formulación que podemos ver cuándo caemos en dificultades para definir la composición de dos elementos del grupoide pues, cuando β esté en una componente conexa y β' en otra, no se puede definir $\beta\beta'$.

Antes de terminar con esta sección queremos describir, sin entrar en mucho detalle, cuáles son los campos vectoriales que son compatibles con el grupo de simetría B_G . Un campo vectorial $F : P \rightarrow P$ que define la ecuación (3.1) es B_G -equivariante o admisible para G si

1. Para toda celda c la componente $F_c(x)$ sólo depende de $x_{I(c)}$, donde $x_{I(c)}$ denota únicamente a las coordenadas de x que aparezcan en el conjunto $I(c)$.
2. Para todas celdas c, d y $\beta \in B(c, d)$ se tiene que $F_{\beta(c)}(x) = F_c(\beta^*(x))$, donde el *pullback* de β , β^* , está definido como $(\beta^*(x))_j = x_{\beta(j)}$ para cada coordenada j .

La primera condición es una condición de dominio, y la segunda es una condición de equivarianza. Regresaremos a éstas en la sección 3.2 dedicada exclusivamente a la equivarianza. Para un estudio más riguroso de estas propiedades, consultar [29]. Por ahora nos contentamos con retener la interpretación de las condiciones anteriores. La condición de equivarianza impone un vínculo entre dos componentes de la función F , por ejemplo F_c y F_d , cuando se tenga que las celdas $c \sim_I d$. En cambio, si las celdas no se encuentran en la misma componente conexa de B_G , no existe ninguna relación entre las funciones coordenadas de F relativas a dichas celdas.

En lo que sigue elaboramos más sobre los diagramas y cómo una reducción de estos diagramas, sus cocientes, nos permiten visualizar de manera concisa la información que brindan las clases de *input*-equivalencia en el sistema. También veremos cuáles son los campos vectoriales que se comportan bien en el cociente, aprovechando que ya tenemos una idea de cómo nos gustaría que fueran.

3.1.1. Sistemas cociente

La manera intuitiva de definir un cociente es a través de los conjuntos de incidencia. Los cocientes identifican a las celdas que tengan conjuntos incidentes isomorfos, por lo tanto requerimos de la relación de *input*-equivalencia para definir un cociente. De hecho, se pueden definir los cocientes de manera más general por medio de una relación de equivalencia que cumpla ser balanceada, y el *input*-isomorfismo es un ejemplo de una relación de equivalencia de este estilo.

Definición 2. Una relación de equivalencia \bowtie sobre C es balanceada si $\forall c \neq d \in C$ tales que $c \bowtie d \exists \gamma \in B(c, d)$ tal que $\forall i \in I(c) i \bowtie \gamma(i)$.

Como $B(c, d) \neq \emptyset \implies c \sim_I d$ entonces las relaciones balanceadas son refinamientos de \sim_I . Claramente la relación *input*-equivalente es balanceada pues $(i, c) \sim_E (\gamma(i), d) \implies$

$i \sim_I \gamma(i)$.

Ahora, dada una relación balanceada, daremos la definición **A** de un sistema cociente. Para visualizar la partición inducida por \bowtie escogemos por cada clase un color. Sea \bar{c} la \bowtie -clase de $c \in C$.

1. Las celdas en el cociente son $C_{\bowtie} := \{\bar{c} \mid c \in C\}$.
2. La relación de equivalencia sobre C_{\bowtie} se define como $\bar{c} \sim_{C_{\bowtie}} \bar{d} \iff c \sim_C d$.
3. Las aristas $E_{\bowtie} := \{(\bar{i}, \bar{c}) \mid (i, c) \in E, i \notin \bar{c}\} \cup \{(\bar{c}, \bar{c}) \mid c \in C\}$.
4. Sean $(\bar{j}, \bar{d}) \in E_{\bowtie}$ y $c \in C$ tal que $\bar{c} = \bar{d}$. El conjunto $\Omega_c(j) = \{i \in I(c) \mid \bar{i} = \bar{j}\}$ contiene a las celdas en $I(c)$ coloreadas de color j .
Diremos que $(\bar{j}_1, \bar{d}_1) \sim_{E_{\bowtie}} (\bar{j}_2, \bar{d}_2)$ si y sólo si para cualesquiera $c_1, c_2 \in C$ con $\bar{c}_i = \bar{d}_i$ ($i = 1, 2$) existe $\gamma \in B(c_1, c_2)$ tal que $\gamma(\Omega_{c_1}(j_1)) = \Omega_{c_2}(j_2)$.

Verificar que se satisfacen las dos condiciones de compatibilidad es algo enredado en notación pero se puede hacer con paciencia y con cuidado. La prueba con todo detalle se encuentra en [29]. La afirmación es que hemos definido un sistema cociente de celdas acopladas.

Si uno aún no está tan familiarizado con la notación para los conjuntos de celdas y aristas módulo las relaciones de equivalencia, como vimos arriba, podemos usar la definición equivalente de cocientes en gráficas. Llamemos a la construcción siguiente la definición **B** de un cociente. Un sistema cociente se obtiene de una gráfica por medio de una partición sobre los vértices (o nodos) que definimos a continuación. Sea $\mathcal{G} = (\mathcal{V}, \mathcal{E})$ una gráfica y sea $P = \{P_i\}$ partición de los nodos tal que para todos los índices $i \neq j$ la subgráfica inducida por $P_i \cup P_j$ es *in*-regular bipartita. Los nuevos nodos del cociente serán los P_i y las aristas del diagrama cociente serán un conjunto representante de los conjuntos incidentes para cada elemento de la partición.

Recordemos lo que es una gráfica *in*-regular bipartita. La definición de bipartita es que existe una partición de los vértices $V(G) = \mathcal{V}$ en dos conjuntos U y W de manera que toda arista de \mathcal{G} une un vértice de U con uno de W [4]. La definición de *in*-regular, para digráficas, es que cualesquiera dos vértices en un mismo lado de la partición tienen el mismo *in*-grado. Es importante para nosotros especificar que en las digráficas el grado de un vértice se define como la suma $d(v) = outd(v) + ind(v)$ donde el *in-degree* $ind(v)$ es la cardinalidad del conjunto de incidencia $I(v)$, y el *out-degree* $outd(v)$ es el análogo para el conjunto de salida. Se hará evidente más adelante que para nosotros los conjuntos de incidencia serán de mayor importancia que los conjuntos de salida. Más aún, la regularidad se extiende al tipo de aristas que incidan en un vértice.

Proposición 1. *Son equivalentes las definiciones A y B de los sistemas cociente.*

Demostración. $A \implies B$: La relación balanceada \bowtie es la de *input*-equivalencia. Sea $P = \{[c]_{\bowtie}\}$. Sean $[c]_{\bowtie}, [d]_{\bowtie}$ dos clases distintas y G la subgráfica inducida por ellas. Efectivamente G es bipartita tomando como $U = [c]_{\bowtie}$ y $W = [d]_{\bowtie}$. Veamos que no hay aristas entre un mismo lado de G . Tomemos $c_1, c_2 \in [c]_{\bowtie}$ distintos y supongamos que existe

una arista (c_1, c_2) . Entonces $c_1 \in I(c_2)$. Como existe $\gamma : I(c_1) \rightarrow I(c_2)$ isomorfismo entonces $\gamma(c_1) \in I(c_2)$ y sabemos que $\gamma(c_1)$ debe ser c_2 pues los *input* isomorfismos mandan celdas base en celdas base. De acuerdo con el punto 4 de la definición **A** $(\bar{c}_1, \bar{c}_2) \sim_{E_{\bowtie}} (\bar{c}_2, \bar{c}_2)$. Pero solo otras aristas internas pueden tener el mismo tipo que (\bar{c}_2, \bar{c}_2) , lo cual es una contradicción.

Ahora solo queda verificar que G es *in*-regular, lo cual es muy sencillo. Como \bowtie es balanceada cualesquiera dos vértices en un mismo lado de la gráfica inducida tienen el mismo *indegree*.

$B \implies A$: La partición $P = \{P_i\}$ indica cuáles son las clases de equivalencia $[c]_{\bowtie}$ y por lo tanto, quién es \bowtie . Basta con demostrar que \bowtie es balanceada. Sean $c, d \in C$ con $c \bowtie d$, es decir $c, d \in P_\alpha$ para algún índice α . Debemos mostrar que existe $\gamma \in B(c, d)$ tal que $\forall i \in I(c)$ se tiene $i \bowtie \gamma(i)$.

Sea $i \in I(c)$. Primero notemos que i no puede estar coloreado del mismo color que c pues si fuera así entonces $(i, c) \in E$ implica que hay aristas dentro de un mismo elemento de la partición, a saber P_α . Entonces la subgráfica inducida por P_α junto con cualquier otro elemento P_j no puede ser bipartita. Se sigue que $i \notin P_\alpha$, esto es $i \in P_j$ para algún j .

Por hipótesis $P_\alpha \cup P_j$ es bipartita *in*-regular. Como $c, d \in P_\alpha$ entonces por *in*-regularidad existe $\gamma \in B(c, d)$ un *input* isomorfismo tal que $\gamma(i) \in I(d)$. Como $(\gamma(i), d)$ es una arista, y $P_\alpha \cup P_j$ es bipartita entonces $\gamma(i)$ debe estar en P_j . Concluimos que $i \bowtie \gamma(i)$. Hemos probado que la relación definida como \bowtie es balanceada y por ende determina un cociente en el sentido de la definición **B**. \square

La idea al formar cocientes es dar un mapa cociente $\phi : C \rightarrow C / \bowtie$ que debe cumplir ser suprayectivo y *levantar* (o *cubrir*) tanto a las aristas como a los conjuntos de incidencia. Un caso particular de funciones cociente son las funciones cubrientes, que cumplen ser suprayectivas y ser isomorfismos locales. Por ejemplo un automorfismo de gráficas $q : \mathcal{V} \rightarrow \mathcal{V}$ que cumpla $q^2 = Id$ induce una función cociente, de modo que el diagrama original resulta ser una gráfica cubriente del cociente. En el caso del diagrama original de Kiehn y su cociente solo identificamos a dos celdas como máximo y tenemos que el diagrama 2.14 es una gráfica cubriente del diagrama 3.2 pues en las clases C / \bowtie o bien solo existe un elemento c por clase y $q(c) = c$, o bien existen dos elementos distintos c y d en una misma clase tales que $q(c) = d$ y $q(d) = c$. En este caso q sería la función que determina a las clases permutando a los elementos de una misma clase en ciclos de longitud 1 o ciclos de longitud 2.

¿Qué nos dice un cociente acerca del diagrama original? Sabemos que los automorfismos de gráficas forman un grupo bajo la operación composición y son una forma de simetría que preserva la conectividad entre aristas. La idea al pedir un isomorfismo local en gráficas es exactamente la misma idea que se usa para definir a los cocientes topológicos, a saber $f : X \rightarrow Y$ suprayectiva tal que $U \subset Y$ es abierto si y sólo si $f^{-1}(U)$ es abierto en X es una función cociente. Para continuar con la analogía, recordemos que las funciones cocientes $q : X \rightarrow X / \sim$ se caracterizan por la propiedad universal: si $g : X \rightarrow Z$ es una función continua tal que $a \sim b$ implica $g(a) = g(b)$, es decir g es constante en las fibras de q , entonces existe una única función continua $\hat{g} : X / \sim \rightarrow Z$ tal que $g = \hat{g} \circ q$. Entonces las funciones continuas definidas en el cociente son precisamente las funciones que surjan a partir de las funciones continuas definidas sobre X que respeten la relación de equivalencia dada por el cociente.

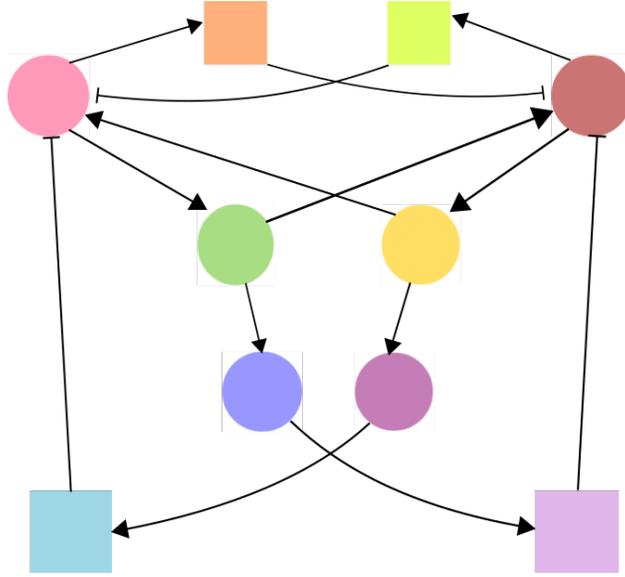


Figura 3.2: Cociente del diagrama original de Kiehn.

Si traducimos todo esto al lenguaje de los diagramas para los sistemas de celdas acopladas, por analogía tenemos que los campos vectoriales compatibles o admisibles en el sistema cociente son precisamente los campos vectoriales que surjan a partir de aquellos definidos como B_G -equivariantes en un sistema original al ser transformados por la función cociente correspondiente. En resumen, los cocientes preservan la compatibilidad de un sistema con un campo vectorial definido sobre él. Así, las dinámicas interesantes que puedan presentarse en el sistema cociente, como ondas o caos, son las mismas dinámicas que se presentan en el sistema original, con la particularidad que todas las celdas equivalentes estarán sincronizadas (hay sincronía por clases). Este fenómeno ocurre siempre que se tenga una relación de equivalencia sobre las celdas robustamente poli-sincronizada, como definimos a continuación.

Los espacios polidiagonales son subespacios lineales del espacio P donde las celdas coinciden cuando están relacionadas por \bowtie . Es decir, $\Delta_{\bowtie} := \{x \in P \mid x_c = x_d \text{ si } c \bowtie d \forall c, d \in C\}$. Una relación de equivalencia \bowtie sobre las celdas es robustamente polisincronizada si estos subespacios tienen la propiedad de ser invariantes bajo el flujo de un campo vectorial F que sea admisible para G_{\bowtie} . Esto quiere decir que si una trayectoria $x(t)$ inicia en Δ_{\bowtie} , entonces $x(t)$ se queda en Δ_{\bowtie} para todo tiempo $t \in \mathbb{R}$. Reescrito de manera resumida $F(\Delta_{\bowtie}) \subseteq \Delta_{\bowtie}$. Existe un teorema, teorema 6.5 en [29], que afirma que todas las relaciones balanceadas son robustamente poli-sincronizadas y el inverso es cierto también.

Notamos que no todos los campos vectoriales definidos sobre el cociente de un sistema se pueden extender al sistema original, pero todos los campos vectoriales definidos sobre el sistema original sí se restringen bien al cociente. Todas las demostraciones de los resultados mencionados se pueden encontrar en [29].

Como nota marginal, precisamos que las construcciones que hemos dado del cociente han sido para definir *el cociente natural*. Dada una relación balanceada \bowtie , podemos definir la función cociente $\phi(c) = [c]_{\bowtie}$, y análogamente podemos definir una relación de equivalencia

balanceada por medio de una función cociente. Afirmamos que el sistema cociente natural G_{\bowtie} junto con el mapa cociente ϕ es una pareja universal para los cocientes. Esto es, si G' es otro sistema con función cociente asociada ϕ' entonces existe un mapeo cociente $\xi : G_{\bowtie} \rightarrow G'$ tal que $\phi'(c) = \xi(\phi(c))$ para toda celda $c \in C$. Decimos que (G', ϕ') se factoriza a través de (G, ϕ) .

En el cociente natural se intenta tener la mayor cantidad de aristas del mismo tipo. Todos los otros cocientes posiblemente definidos tendrán las mismas celdas que el cociente natural pero refinamientos en los tipos de aristas. Como corolario tenemos que todo sistema cociente correspondiente a una relación de equivalencia balanceada \bowtie es un refinamiento de la relación de equivalencia definida sobre las aristas del sistema cociente natural G_{\bowtie} .

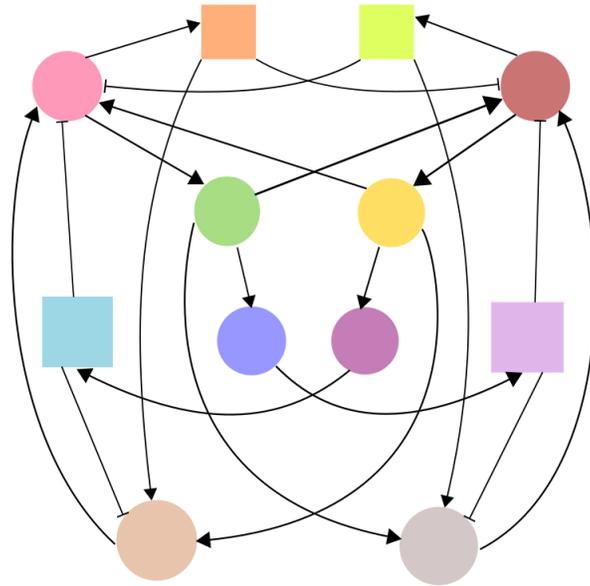


Figura 3.3: Cociente del diagrama de Kiehn con retroalimentación.

En la figura 3.2 tenemos al diagrama cociente del diagrama original (figura 2.14). Identificando a las celdas del mismo color, el resultado es un sistema reducido de 10 celdas y 14 aristas no internas. Verificar que está bien definida la relación *input*-equivalente en el diagrama para el CPG de ratones es un ejercicio trivial.

En el cociente se identificaron a las celdas que representan neuronas ritmo-generadoras con las celdas que representan neuronas motoras, las últimas neuronas que reciben conexiones del resto del sistema. Esto quiere decir que el patrón de actividad que reproduzcan las neuronas ritmo-generadoras es idéntico al patrón de actividad de las neuronas motoras, y por tanto se justifica el estudio de las marchas ficticias con esta observación. La utilidad de esta identificación para simular una red neuronal es que reducimos en dos el número de neuronas a modelar.

A continuación tomamos al modelo original que vimos en la figura 2.14 y agregamos las dos sinapsis de retroalimentación provenientes de las neuronas motoras que van hacia las neuronas ritmo-generadoras. Como sabemos, las neuronas motoras no son simplemente el

final del camino para la señal que desciende hasta ellas, sino que vuelven a conectarse con el sistema que las precede a través de retroalimentación sensorial. En la figura 3.3 tenemos el cociente de dicho modelo. Este cociente no se puede reducir tanto como el cociente del modelo original pues el conjunto de incidencia de las neuronas motoras ya no se puede identificar con el conjunto de incidencia de las neuronas ritmo-generadoras.

Se cree que el papel que juega la retroalimentación sensorial es esencial para afinar el patrón que efectúan las neuronas motoras sin, por lo tanto, tener injerencia en la generación de ritmo. La locomoción ficticia, simulación de generación de patrones motores sin conducir a músculos efectores, muestra que la generación de ritmos no depende de ningún estímulo sensorial [24]. Manteniendo un espíritu de simplificación, diremos que la retroalimentación sensorial no aporta a la generación de ritmo y es por tanto descartada como parte de nuestros modelos. No obstante, estamos conscientes que esta afirmación debe ser sujeta a consideraciones mucho más cuidadosas y que en los modelos mecánicos la retroalimentación es de vital importancia.

3.2. Equivarianza y grupos de simetría

Un sistema de ecuaciones tiene un cierto grupo de simetría asociado, que puede ser el trivial, pero incluso en los sistemas más sencillos en los que podamos pensar generalmente el grupo no es el trivial. En el ejemplo de la figura 3.4 el grupo de simetría es \mathbb{Z}_2 ya que la permutación de la celda 1 con la celda 2 deja igual al sistema. La representación de \mathbb{Z}_2 en la figura 2.1 es muy ilustrativa y sirve para visualizar la simetría de un sistema en la gráfica que éste induce. En el caso general de n variables que se permutan sin alterar el resultado, el grupo de simetría se vería representado en la gráfica inducida por las n celdas como un subgrupo de S_n . Antes de continuar con ejemplos de sistemas con mayor número de nodos es momento de repasar lo fundamental de teoría de grupos.



Figura 3.4: Sistema con simetría \mathbb{Z}_2 .

Para fines de este trabajo consideramos a los grupos Γ como subgrupos cerrados de $GL(n) \subset \mathbb{R}^{n^2}$ con la topología heredada de \mathbb{R}^{n^2} . Todo grupo finito será compacto y más en general Γ es compacto si las entradas de las matrices que definen a Γ están acotadas. Los grupos compactos más comunes son D_n , el grupo dihedral de orden $2n$; Z_n el cíclico de orden n ; S_n el grupo de permutaciones de orden $n!$ y los grupos $O(n)$ y $SO(n)$ de las matrices ortogonales y de rotaciones respectivamente.

Recordemos que un grupo Γ actúa sobre un espacio vectorial V por medio del mapeo continuo y asociativo $(\gamma, v) \mapsto \gamma v$. Hacemos la distinción entre acción y representación con el ánimo de poder usar alguna u otra definición según sea conveniente. Una representación de Γ sobre un espacio vectorial V es la identificación del grupo con un grupo concreto (fijo) de automorfismos por medio de un homomorfismo suave $\rho : \Gamma \rightarrow GL(V)$ definido como

$\rho(\gamma) = \rho_\gamma$, donde $\rho_\gamma(v) = \gamma v$. Es claro que se cumple $\rho_e = Id$ y $\rho(\gamma_1\gamma_2) = \rho_{\gamma_1} \circ \rho_{\gamma_2}$.

De ahora en adelante tomamos a V como \mathbb{R} . Dada $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ de clase C^∞ y un sistema de ecuaciones diferenciales

$$\frac{dx}{dt} = f(x) \quad (3.2)$$

diremos que $\gamma \in \Gamma$ es una *simetría* para el sistema si para toda solución $x(t)$ se tiene que $\gamma x(t)$ también es solución.

Definición 3. f es Γ -equivariante si $\forall \gamma \in \Gamma \forall x \in \mathbb{R}^n f(\gamma x) = \gamma f(x)$.

En otras palabras, si todo elemento del grupo Γ es una simetría para el sistema entonces dicho sistema es Γ -equivariante. Notemos que si x^* es un equilibrio de un sistema Γ -equivariante, es decir $f(x^*) = 0$, entonces cada punto en la órbita $\Gamma x^* = \{\gamma x^* \mid \gamma \in \Gamma\}$ también es un equilibrio del sistema.

Definición 4. Dado $v \in V = \mathbb{R}^n$, el grupo de isotropía de v es $\Sigma_v := \{\gamma \in \Gamma \mid \gamma v = v\}$.

Verificamos que Σ_v es efectivamente un subgrupo de Γ . Claramente $Id \in \Sigma_v$; por otra parte Σ_v es cerrado bajo la operación composición pues si $\gamma_1, \gamma_2 \in \Sigma_v$ entonces $\gamma_1\gamma_2 v = (\gamma_1)(\gamma_2 v) = \gamma_1 v = v$, por lo que $\gamma_1\gamma_2 \in \Sigma_v$. La existencia del inverso también es clara ya que si $\gamma \in \Sigma_v$ entonces $\gamma^{-1}v = \gamma^{-1}\gamma v = Iv = v$ por lo que $\gamma^{-1} \in \Sigma_v$.

Ahora consideramos una especie de dual para los subgrupos de isotropía. Sea $\Sigma \subset \Gamma$ un subgrupo.

Definición 5. Definimos el subespacio de puntos fijos de Σ como $Fix(\Sigma) := \{v \in \mathbb{R}^n \mid \sigma v = v \forall \sigma \in \Sigma\}$.

$Fix(\Sigma)$ es un subespacio lineal de \mathbb{R}^n pues $Fix(\Sigma) = \bigcap_{\sigma \in \Sigma} ker(\sigma - Id)$ y cada kernel es un subespacio lineal.

Observación 1. $Fix(\gamma\Sigma\gamma^{-1}) = \gamma Fix(\Sigma)$.

Demostración: Si $v \in Fix(\gamma\Sigma\gamma^{-1})$ entonces $\forall \sigma \in \Sigma \gamma\sigma\gamma^{-1}v = v$. Queremos ver que $v \in \gamma Fix(\Sigma)$, es decir $v = \gamma u$ con $u \in Fix(\Sigma)$. Como $\gamma^{-1}\gamma\sigma\gamma v = \gamma^{-1}v$ entonces $u := \gamma^{-1}v \in Fix(\Sigma)$ y efectivamente $v = \gamma u$. Por lo tanto $Fix(\gamma\Sigma\gamma^{-1}) \subset \gamma Fix(\Sigma)$.

Para probar la otra contención sea $\gamma v \in \gamma Fix(\Sigma)$. Queremos ver que $\gamma\sigma\gamma^{-1}(\gamma v) = \gamma v \forall \sigma \in \Sigma$. Como $v \in Fix(\Sigma)$ entonces $\forall \sigma \in \Sigma, \sigma v = v \implies \gamma\sigma v = \gamma v$, y como $\gamma^{-1}\gamma = Id$ tenemos $\gamma\sigma\gamma^{-1}\gamma v = \gamma v \forall \sigma \in \Sigma$. Por lo tanto $\gamma v \in Fix(\gamma\Sigma\gamma^{-1})$.

Proposición 2. Sea $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ Γ -invariante y Σ subgrupo de Γ . Entonces $f(Fix(\Sigma)) \subset Fix(\Sigma)$.

La demostración se sigue inmediatamente de las definiciones del subespacio de puntos fijos y de función Γ -equivariante. Si tomamos $v \in Fix(\Sigma)$ entonces $f(v) = f(\sigma v)$ para todo $\sigma \in \Sigma$. Luego $f(\sigma v) = \sigma f(v)$ pues f es Γ -equivariante. Esta proposición implica que $Fix(\Sigma)$ es invariante con respecto al flujo de $\dot{x} = f(x)$ y nos permitirá obtener el siguiente resultado.

Teorema 1. Si $x(t)$ es una solución de $\dot{x} = f(x)$ entonces $\Sigma_{x(t)} = \Sigma_{x(0)} \forall t \in \mathbb{R}$. Es decir el grupo de isotropía no cambia a lo largo de las soluciones.

Demostración. Como notamos arriba $Fix(\Sigma_{x(0)})$ es invariante bajo el flujo entonces $x(t) \in Fix(\Sigma_{x(0)})$ para todo tiempo, lo que significa que $\Sigma_{x(0)}$ fija a $x(t)$. Por lo tanto $\Sigma_{x(0)} \subset \Sigma_{x(t)}$. De manera análoga, para tiempo inverso tenemos que $x(0) \in Fix(\Sigma_{x(t)})$ implica que $\Sigma_{x(t)} \subset \Sigma_{x(0)}$. En efecto para verificar esto recordemos la Definición 2: $\Sigma_{x(t)} = \{\gamma \in \Gamma \mid \gamma x(t) = x(t)\}$. Como $x(0) \in Fix(\Sigma_{x(t)})$, $\sigma x(0) = x(0) \forall \sigma \in \Sigma_{x(t)}$. Se sigue la contención deseada. \square

Con los pocos resultados obtenidos hasta ahora podemos afirmar que los subespacios de puntos fijos contienen a los equilibrios de un sistema Γ -equivariante de modo que bastaría con buscar los equilibrios del sistema $f|_{Fix(\Sigma)}$ recorriendo todos los subgrupos de isotropía Σ módulo conjugación.

Diremos que u y v tienen *subgrupos de isotropía conjugados* si $\Sigma_u = \gamma \Sigma_v \gamma^{-1}$ para algún elemento $\gamma \in \Gamma$. La clase de conjugación de un subgrupo de isotropía es el conjunto de todos sus subgrupos conjugados. Es fácil ver que x y γx tienen grupos de isotropía conjugados; entonces podemos pensar en estos dos equilibrios conjugados como uno mismo en el sentido que comparten la misma simetría.

Retomando los conjuntos de morfismos $B(c, c)$ que introdujimos en la sección anterior, llamados grupos vértice, bajo la luz de las definiciones anteriores vemos que son particulares porque forman grupos de isotropía. Efectivamente, $B(c, c) = \{\beta \in B_G \mid \beta(c) = c\}$. Además si dos celdas c, d se encuentran en la misma componente conexa entonces existe $\beta \in B(c, d)$ tal que $B(c, c) = \beta^{-1} B(d, d) \beta$. Así los grupos vértice de un sistema de celdas acopladas son conjugados si las celdas base de dichos grupos son *input*-equivalentes. Por otra parte, notamos que si $\beta \in B(c, c)$ entonces la condición de equivarianza que dimos al inicio de este capítulo, $f_c(\beta^*(x)) = f_c(x)$, implica que f_c es invariante bajo el grupo vértice $B(c, c)$.

Definimos un orden parcial en el conjunto de las clases de conjugación de los subgrupos de Γ por medio de la contención (\subseteq). Esto es, dos clases $H = \{H_i\}$ y $K = \{K_j\}$ son comparables $H \preceq K \iff H_i \subseteq K_j$ para algunos representantes H_i y K_j . La retícula de isotropía de Γ en su acción sobre \mathbb{R}^n es el conjunto de todas las clases de conjugación de subgrupos de isotropía parcialmente ordenado por \preceq .

La relación entre $Fix(\Sigma)$ y Σ se puede examinar en la retícula de isotropía recorriéndola de arriba hacia abajo para ordenar decrecientemente a los subgrupos de Σ y de abajo hacia arriba para obtener el mismo orden en la cadena de contenciones que definen los subespacios $Fix(\Sigma)$ ya que mientras más grande sea Σ , es decir mientras más arriba en la retícula se encuentre, más chica es la dimensión de $Fix(\Sigma)$.

En la siguiente sección veremos cómo definir los grupos de simetría específicos para las marchas de un cuadrúpedo. Desde ahora podemos adelantar que si $x(t) \in \mathbb{R}^4$ representa a las cuatro piernas de un cuadrúpedo entonces la manera más natural de sugerir un grupo Γ actuando sobre \mathbb{R}^4 es como las permutaciones de las cuatro piernas, es decir $\Gamma = S_4$; pero ¿qué hay del tiempo t en este asunto?

3.2.1. Simetrías espacio-temporales de la locomoción en cuadrúpedos

Las dos aclaraciones siguientes son indispensables antes de continuar. Uno: a lo largo de este trabajo estaremos bajo la suposición importante que los tipos de marcha que vemos en la realidad reflejan la actividad del CPG. Dicho esto, se sigue que cada celda manda su señal a una única pierna o, lo que es más exacto, a un grupo de músculos en una pierna y en consecuencia las simetrías en las marchas implica que el CPG debe obedecer a ciertas simetrías. Este supuesto origina con el trabajo de Grillner, quien comenzó a estudiar el CPG de las lampreas en los años setentas y desde entonces la gran mayoría de los artículos de investigación, por lo menos todos los que citamos, se apegan a este paradigma. Dos: Cuando decimos que una onda está recorriendo el CPG estamos diciendo implícitamente que hay una secuencia temporal asociada y puesto que el CPG es finito hay un periodo que conduce la repetición de las ondas solución tanto en la red neuronal como en las piernas de los animales. Este punto concierne no solamente un tipo de simetría espacial, como lo hace el punto uno, sino que empareja simetría espacial con temporal.

La locomoción animal es de naturaleza rítmica, de modo que el tiempo juega un papel esencial en cualquier descripción del movimiento. Para sentar una configuración en las piernas de un cuadrúpedo, por convención asociamos 1 con izquierda trasera, 2 con derecha trasera, 3 con izquierda delantera y 4 con derecha delantera. Luego fijamos la pierna 1 como marcapasos y referimos el momento en el que las demás piernas tocan el piso con una fracción del periodo completo, considerando que un periodo es el tiempo $T \in \mathbb{R}$ que le toma a la pierna 1 en regresar al piso. Si identificamos a $\mathbb{R}/T \simeq \mathbb{S}^1$ con el círculo unitario, entonces las fracciones de periodo son $\theta \in \mathbb{S}^1$. Así los dos grupos $\Gamma = S_4$ y \mathbb{S}^1 actúan respectivamente en el espacio y en el tiempo como $(\gamma, \theta)x(t) = \gamma x(t + \theta)$.

Cualquier tipo de marcha se caracteriza por una parte espacial y una temporal. Si $x(t)$ es una solución a la dinámica interna de una pierna entonces en la marcha *pace*, por ejemplo, las piernas izquierdas 1 y 3 estarán haciendo en fase lo que dicte $x(t)$, y las piernas derechas 2 y 4 repetirán la solución $x(t)$ pero con medio periodo de retraso con respecto a 1 y 3. Ver figura 3.5. De esa descripción se tienen las siguientes igualdades $((12)(34), \frac{1}{2})x(t) = ((13)(24), 0)x(t) = ((14)(23), \frac{1}{2})x(t)$.

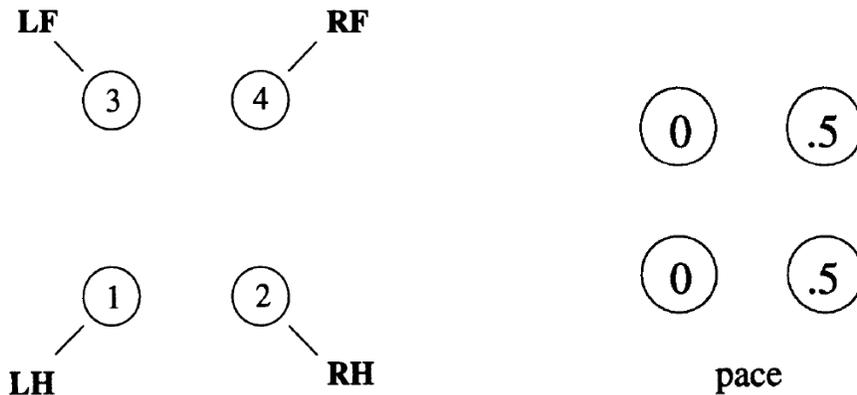


Figura 3.5: Piernas de un cuadrúpedo. Tomado de [12]

Recordemos que si dos soluciones $x(t)$ y $\gamma x(t)$ se intersectan, por existencia y unicidad deben ser la misma solución entonces $\{x(t)\}_{t \in \mathbb{R}} = \{\gamma x(t)\}_{t \in \mathbb{R}}$. Esto implica que existe $\theta \in \mathbb{S}^1$ tal que $x(t) = \gamma x(t + \theta)$. La pareja (γ, θ) se llama *simetría espacio-temporal* de $x(t)$.

Definición 6. *El grupo de simetría espacio temporal $\Sigma_{x(t)}$ de una solución $x(t)$ es el grupo de todas sus simetrías espacio temporales.*

En el ejemplo de paca su grupo de simetría espacio temporal es $\{((12)(34), \frac{1}{2}), ((13)(24), 0), ((14)(23), \frac{1}{2}), (e, 0)\}$ donde e es el elemento neutro del grupo, es decir la identidad.

Definimos también dos conjuntos que describirán por completo al grupo de simetría espacio temporal. Estos son $\mathcal{K} := \{\gamma \in \Gamma \mid \gamma x(t) = x(t) \forall t \in \mathbb{R}\}$ y $\mathcal{H} := \{\gamma \in \Gamma \mid \gamma\{x(t)\} = \{x(t)\}\}$. Tanto \mathcal{K} como \mathcal{H} contienen las partes espaciales de las simetrías espacio temporales pero \mathcal{K} contiene las simetrías que llamamos exactas pues actúa para tiempos fijos, mientras que \mathcal{H} contiene las simetrías que preservan la trayectoria. En consecuencia $\mathcal{K} \subseteq \mathcal{H}$.

Veamos que $\Sigma_{x(t)} \simeq \mathcal{H}$. Primero notemos que $\Sigma_{x(t)} \subset \Gamma \times \mathbb{S}^1$ y que $\mathcal{H} \subset \Gamma$. Hay un homomorfismo de grupos $\Theta : \mathcal{H} \mapsto \mathbb{S}^1$ dado por $\Theta(\gamma) = \phi$ donde ϕ viene dada unívocamente por la pareja que cumple $(\gamma, \phi) \in \Sigma_{x(t)}$. Es decir, podemos escribir $\Sigma_{x(t)} = \{(h, \Theta(h)) \mid h \in \mathcal{H}\}$. Tomando la proyección $\Gamma \times \mathbb{S}^1 \mapsto \Gamma$ restringida a $\Sigma_{x(t)}$ encontramos que este mapeo es la inversa de Θ y por tanto es el isomorfismo buscado.

Proposición 3. *Dada una solución periódica $x(t)$ de sistema de EDOs Γ -equivariante con simetría espacial \mathcal{K} y simetría espacio-temporal \mathcal{H} , entonces*

1. \mathcal{K} es un subgrupo de isotropía de Γ
2. \mathcal{K} es un subgrupo normal de \mathcal{H} . Más aún \mathcal{H}/\mathcal{K} es cíclico o es \mathbb{S}^1
3. $\dim(\text{Fix}(\mathcal{K})) \geq 2$.

Demostración. 1. Sea $x_0 = x(0)$ y sea $\gamma \in \Sigma_{x_0}$. Entonces $\gamma x(t)$ es otra solución periódica, de hecho la misma pues $\gamma x(0) = \gamma x_0 = x_0$. Si las soluciones coinciden en algún punto entonces $\gamma x(t) = x(t)$ para toda $t \in \mathbb{R}$. En consecuencia $\gamma \in \mathcal{K}$ y $\Sigma_{x_0} \subset \mathcal{K}$. Para la otra contención notemos que, por definición de \mathcal{K} , en particular para $t = 0$, tenemos $\mathcal{K} \subset \Sigma_{x_0}$. Concluimos que $\Sigma_{x_0} = \mathcal{K}$.

2. Θ es homomorfismo de grupos, pues $\gamma x(t) = x(t + \Theta(\gamma))$ y $\delta \gamma x(t) = x(t + \Theta(\gamma) + \Theta(\delta))$ implica $\Theta(\gamma\delta) = \Theta(\gamma) + \Theta(\delta)$. Además $\text{Ker}(\Theta) = \mathcal{K}$, pues $\Theta(\gamma) = 0 \iff \gamma \in \mathcal{K}$, entonces \mathcal{K} es un subgrupo normal. Además \mathcal{H}/\mathcal{K} es un subgrupo cerrado de \mathbb{S}^1 , de modo que $\mathcal{H}/\mathcal{K} = \mathbb{S}^1$ o bien $\mathcal{H}/\mathcal{K} \simeq \mathbb{Z}_m$ para alguna m .
3. Por definición $\mathcal{K} \subset \Sigma_{\hat{x}}$ para todo $\hat{x} \in \{x(t)\}$, es decir $x(t) \in \text{Fix}(\mathcal{K}) \forall t \in \mathbb{R}$. Sabemos que $\text{Fix}(\mathcal{K})$ es invariante con respecto al flujo del sistema, por lo que $x(t)$ es solución del sistema restringido a $\text{Fix}(\mathcal{K})$. Finalmente, la periodicidad de $x(t)$ implica que $\text{Fix}(\mathcal{K})$ tiene dimensión mayor o igual a 2 pues no pueden haber ciclos límites en sistemas

de dimensión menor a dos. Una explicación (muy amena) de esto se encuentra en el capítulo 2 de [30].

□

El siguiente teorema es el pilar para el estudio de los sistemas equivariantes porque caracteriza la existencia de las soluciones de un sistema equivariante con grupos de simetría específicos.

Teorema 2. *Sea Γ un grupo finito actuando sobre \mathbb{R}^n . Existe una solución periódica a algún sistema de EDOs Γ -equivariante con simetría espacial \mathcal{K} y simetría espacio-temporal \mathcal{H} si y sólo si*

a) \mathcal{H}/\mathcal{K} es cíclico

b) \mathcal{K} es un subgrupo de isotropía

c) $\dim(\text{Fix}(\mathcal{K})) \geq 2$. Si $\dim(\text{Fix}(\mathcal{K})) = 2$ entonces $\mathcal{K} = \mathcal{H}$ o $\mathcal{H} = N(\mathcal{K})$, el normalizador de \mathcal{K}

d) \mathcal{H} fija a una componente conexa de $\text{Fix}(\mathcal{K}) \setminus L_{\mathcal{K}}$.

Más aún, cuando estas condiciones se cumplen, existen ciclos límite hiperbólicos asintóticamente estables con la simetría deseada.

La necesidad de las primeras tres condiciones se verificó en la proposición anterior. Ahora agregamos una última condición geométrica. Definimos $L_{\mathcal{K}} = \bigcup_{\gamma \notin \mathcal{K}} \text{Fix}(\gamma) \cap \text{Fix}(\mathcal{K})$. $L_{\mathcal{K}}$ es la unión de subespacios propios de $\text{Fix}(\mathcal{K})$ pues, si suponemos por el contrario que $\text{Fix}(\mathcal{K}) \subset \text{Fix}(\gamma)$ entonces el subgrupo de isotropía de cualquier punto en $\text{Fix}(\mathcal{K})$ contiene a \mathcal{K} y a γ . Como este subgrupo de isotropía contiene propiamente a \mathcal{K} , pero \mathcal{K} ya es un grupo de isotropía, llegamos a una contradicción. Concluimos que $\text{Fix}(\gamma) \subset \text{Fix}(\mathcal{K})$ para toda $\gamma \notin \mathcal{K}$.

Si la solución periódica que existe es $x(t)$ entonces esta no interseca a $L_{\mathcal{K}}$ porque $x(t)$ no interseca a ningún $\text{Fix}(\gamma) \cap \text{Fix}(\mathcal{K})$. El subespacio $\text{Fix}(\gamma) \cap \text{Fix}(\mathcal{K})$ es invariante bajo el flujo así que en caso de que $x(t)$ sí lo intersectara, γ sería una simetría espacial de $x(t)$, es decir γ estaría en \mathcal{K} pero tomamos $\gamma \notin \mathcal{K}$. Luego, como suponemos que \mathcal{H}/\mathcal{K} es cíclico, podemos tomar $h\mathcal{K}$ un generador del grupo y ver que $h \in \mathcal{H}/\mathcal{K}$ es una simetría espacio temporal de $x(t)$. Como \mathcal{K} es un subgrupo normal de \mathcal{H} entonces h debe fijar a la componente conexa que contiene a $x(t)$. En efecto para todo $\delta \in N(\mathcal{K})$ se tiene que δ permuta las componentes conexas de $\text{Fix}(\mathcal{K}) \setminus L_{\mathcal{K}}$. Notemos que $\delta(\text{Fix}(\gamma) \cap \text{Fix}(\mathcal{K})) = \text{Fix}(\delta\gamma\delta^{-1}) \cap \text{Fix}(\mathcal{K})$ pues $\delta\mathcal{K}\delta^{-1} = \mathcal{K}$, luego $\delta\gamma\delta^{-1} \notin \mathcal{K}$, así que $\delta(L_{\mathcal{K}}) \subseteq L_{\mathcal{K}}$.

Finalmente, como δ es invertible tenemos que $\delta : \text{Fix}(\mathcal{K}) \setminus L_{\mathcal{K}} \rightarrow \text{Fix}(\mathcal{K}) \setminus L_{\mathcal{K}}$ permuta las componentes conexas de $\text{Fix}(\mathcal{K}) \setminus L_{\mathcal{K}}$.

Omitimos la demostración (muy técnica) que muestra que las cuatro condiciones son suficientes. La idea de la demostración es construir a partir de las cuatro condiciones una curva cerrada sin intersecciones Q , contenida en una componente conexa C de $\text{Fix}(\mathcal{K}) \setminus L_{\mathcal{K}}$, que además (por construcción) es mapeada en sí misma por \mathcal{H} . La curva Q surge a partir de mover un pedazo inicial de curva, tomado arbitrariamente, con h un generador de \mathcal{H} . La órbita de cualquier punto $x \in Q$ se queda en C debido a que \mathcal{H} fija a C . Entonces

esta órbita periódica es una trayectoria para el flujo asociado a un campo vectorial que se define como cero afuera de una vecindad cerrada de Q . La afirmación importante es que se puede construir dicho campo vectorial suave f_1 definido en C , para el cual Q es una solución periódica. Finalmente, se extiende f_1 a todo el espacio y, promediando de manera adecuada sobre todos los elementos de Γ se obtiene un campo vectorial Γ -equivariante. La idea al tomar el promedio es hacer algo análogo a lo que ocurre cuando una medida de Haar asegura una cierta invarianza. La demostración completa se puede encontrar en [12].

Observamos que la parte suficiente del Teorema 2 *no* garantiza que, dado un sistema de EDOs *específico*, al satisfacer las condiciones $a - d$), éste tendrá una órbita periódica con la simetría espacio-temporal deseada. El teorema solamente nos asegura que *existe algún* sistema Γ -equivariante que posea dicha órbita periódica. En otras palabras, la parte suficiente del Teorema 2 no es constructiva, puesto que es un resultado de existencia y la construcción proporcionada en la demostración es abstracta, es decir, no proporciona un campo vectorial explícito. Más aún, el teorema no garantiza nada sobre la estabilidad de la órbita periódica. La parte necesaria del teorema permite, sin embargo, aislar una clase relativamente pequeña de sistemas dinámicos que *pueden* tener la órbita periódica deseada como atractor. En el capítulo 4, usaremos la heurística proporcionada por la parte necesaria del Teorema 2 en el contexto de redes neuronales excitables. Esto nos permitirá construir redes que poseen órbitas periódicas estables con una simetría espacio-temporal deseada.

Una vez cerrado ese paréntesis, regresamos a analizar el teorema desde la perspectiva que ganamos en los últimos dos párrafos. Con unos cuantos detalles técnicos más podemos sacarle el máximo provecho al teorema. Cuando todas las celdas del sistema son idénticas, y por ende sus dinámicas internas son las mismas, se tiene el siguiente corolario al Teorema 2. Usaremos de ahora en adelante este corolario bajo el título de Teorema H/K.

Corolario 1. (Teorema H/K) *Sea Γ un grupo finito actuando sobre $V = \mathbb{R}^k$, es decir hay k celdas idénticas, y supongamos que el espacio de estados del sistema es $W = V^n$ con $n \geq 2$. Entonces existe una solución periódica a algún sistema de EDOs Γ -equivariante con simetría espacial \mathcal{K} y simetría espacio-temporal \mathcal{H} si y sólo si*

a) \mathcal{H}/\mathcal{K} es cíclico

b) \mathcal{K} es un subgrupo de isotropía

c) Si $\dim(\text{Fix}(\mathcal{K})) = 2$ entonces $\mathcal{K} = \mathcal{H}$ o $\mathcal{H} = N(\mathcal{K})$, el normalizador de \mathcal{K}

Demostración. Solo hay que probar las condiciones c) y d) del teorema anterior. La condición $\dim(\text{Fix}(\mathcal{K})) \geq 2$ se cumple por hipótesis; en efecto \mathcal{K} siempre fija por lo menos a una celda, cuya dinámica interna es siempre por lo menos n -dimensional con $n \geq 2$. Para el caso particular de los CPGs, como estos deben admitir soluciones periódicas, es razonable pedir que $n \geq 2$. Además veremos que las celdas están conformadas por una neurona o más, y la dimensión de la dinámica interna de una neurona siempre es de dimensión mayor a dos.

Para la condición geométrica d) notemos que cuando $\mathcal{K} = \mathcal{H}$ es trivial que \mathcal{H} fije a una componente conexa de $\text{Fix}(\mathcal{K}) \setminus L_{\mathcal{K}}$ pues $L_{\mathcal{K}} = \emptyset$ y entonces $\text{Fix}(\mathcal{K}) \setminus L_{\mathcal{K}} = \text{Fix}(\mathcal{K})$. Como \mathcal{K} fija a $\text{Fix}(\mathcal{K})$, y $\mathcal{K} = \mathcal{H}$, entonces \mathcal{H} fija a $\text{Fix}(\mathcal{K})$. En el otro caso, es decir $\mathcal{K} \subsetneq \mathcal{H}$, debemos probar que $\text{codim}(\text{Fix}(\gamma) \cap \text{Fix}(\mathcal{K})) \geq 2$ para cada $\gamma \notin \mathcal{K}$. Si probamos esto entonces $W \setminus L_{\mathcal{K}}$

es conexo y, como $Fix(\mathcal{K}) \subseteq W$, podemos aplicar el Teorema 2. Recordemos que $L_{\mathcal{K}}$ es unión de subespacios lineales, explícitamente tenemos

$$L_{\mathcal{K}} = \bigcup_{\gamma \notin \mathcal{K}} (Fix(\gamma) \cap Fix(\mathcal{K})) = \bigcup_{\gamma \notin \mathcal{K}} \{w = (w_1, \dots, w_k) \in (\mathbb{R}^n)^k \mid \alpha w = w \forall \alpha \in \mathcal{K} \cup \{\gamma\}\}$$

de modo que $L_{\mathcal{K}}$ es un subespacio propio de W .

Necesitaremos el siguiente lema, conocido como Teorema de separación (Teorema 1.8.13 [10] p.77).

Lema 1. *Sea X un espacio euclidiano n -dimensional. Si un subespacio cerrado L de X satisface la desigualdad $dim(L) \leq n - 2$ entonces L no separa al espacio X , es decir $X \setminus L$ es conexo.*

El hecho que la codimensión de $Fix(\gamma) \cap Fix(\mathcal{K})$ en $W = \mathbb{R}^{kn}$ sea mayor o igual a 2 implica que cada subespacio $X_{\gamma} = W \setminus (Fix(\gamma) \cap Fix(\mathcal{K}))$ es conexo, pues estamos quitándole a un espacio de dimensión nk un subespacio de dimensión estrictamente menor que $nk - 1$. Por el Lema 1. sabemos que lo que queda, X_{γ} , es conexo. Ahora veamos que efectivamente $W \setminus L_{\mathcal{K}}$ es conexo. Como

$$W \setminus L_{\mathcal{K}} = W \setminus \bigcup_{\gamma \notin \mathcal{K}} (Fix(\gamma) \cap Fix(\mathcal{K})) = \bigcap_{\gamma \notin \mathcal{K}} W \setminus (Fix(\gamma) \cap Fix(\mathcal{K})) = \bigcap_{\gamma \notin \mathcal{K}} X_{\gamma}$$

y la intersección de todos los X_{γ} tienen un punto en común, a saber, el origen, entonces el (sub)espacio vectorial resultante es conexo por trayectorias, y por lo tanto conexo.

Solo queda probar que $codim(Fix(\gamma) \cap Fix(\mathcal{K})) \geq 2$ para $\gamma \notin \mathcal{K}$. Como \mathcal{K} actúa sobre las k celdas la codimensión del subespacio lineal $Fix(\gamma) \cap Fix(\mathcal{K})$ en el espacio vectorial finito-dimensional V es $dim(V) - dim(Fix(\gamma) \cap Fix(\mathcal{K})) > 0$. Recordemos que para cualquier $\gamma \notin \mathcal{K}$ tenemos $Fix(\gamma) \subset Fix(\mathcal{K})$, luego $Fix(\gamma) \cap Fix(\mathcal{K})$ es un subespacio propio de V para todo \mathcal{K} distinto del grupo trivial. Puesto que la dimensión de W es n veces la dimensión de V , entonces $codim_W(Fix(\gamma) \cap Fix(\mathcal{K}))$ es por lo menos $n \geq 2$. \square

3.3. Estudio de las marchas primarias con sistemas equivariantes

En su artículo sobre modelos de CPGs para la locomoción en cuadrúpedos Buono y Golubitsky demuestran que, bajo condiciones que ellos establecen, un modelo de ocho celdas idénticas simétricamente acopladas es el modelo mínimo que reproduce las marchas primarias (excepto el *pronk*) por medio de bifurcaciones de Hopf a partir del equilibrio, esto es la posición de estar parado. Demuestran también que las bifurcaciones ocurren cambiando las fuerzas de acoplamiento entre las celdas de su sistema. De acuerdo a lo que ya mencionamos sobre la unificación de los CPGs para cuadrúpedos y sobre las características de un CPG independientes de modelos, Buono y Golubitsky afirman que a pesar de las complejidades del sistema nervioso central de los mamíferos sus resultados son robustos.

“Since our proof of existence of primary gaits depends only on the existence of an equilibrium for the cell dynamics with linearization having nonreal eigenvalues, our result is robust; it does not depend explicitly on biological details of the animal’s central nervous system.” [2]

La definición de robustez como la entienden ellos es la siguiente.

Definición 7. *Una solución periódica hiperbólica $x(t) \in \mathbb{R}^n$ con subgrupo de simetría espacio temporal Σ es robusta si las soluciones periódicas obtenidas a partir de $x(t)$ por pequeñas perturbaciones Γ -equivariantes también tienen subgrupo de simetría espacio temporal Σ .*

Una de las condiciones que se piden en este artículo es que distintas marchas sean modeladas por soluciones periódicas no conjugadas. Un argumento central en su discusión es que las marchas que reproduzca su modelo no deben de ser soluciones conjugadas por una simetría del sistema ya que si existe una solución conjugada a otra solución, entonces ambas deben existir simultáneamente y ambas deben tener las mismas propiedades de estabilidad. Sin embargo, hay evidencia de que en algunos cuadrúpedos el *trot* y el *pace* no coexisten, por ejemplo el camello y las jirafas hacen *pace* pero no trotan, mientras que los caballos prefieren el trote y no hacen *pace* a menos que se les enseñe. El teorema 3.1 de [2] demuestra que un sistema de cuatro celdas donde se pueda reproducir de manera robusta a las marchas *walk*, *trot* y *pace*, mandando la señal de cada celda a una sola pierna, necesariamente cae en soluciones conjugadas.

La idea de la demostración a tal teorema es como sigue.

Sean $\{1, 2, 3, 4\}$ las celdas asignadas a las piernas izquierda posterior, derecha posterior, izquierda frente y derecha frente respectivamente. Como estamos suponiendo que el caminar, el trote y el *pace* son soluciones del sistema entonces sus simetrías espaciales deben formar parte del grupo de simetría espacial Γ . La marcha del caminado se mantiene invariante bajo la permutación (1324) y un ajuste de fase de un cuarto de periodo, por lo tanto el ciclo (1324) $\in \Gamma$. El trote y *pace* tienen simetrías puramente espaciales (14)(23) y (13)(24) (respectivamente) que están en Γ , al igual que la parte espacial (12)(34) de la simetría ((12)(34), $\frac{1}{2}$) que comparten. Un cálculo rápido revela que

$$(1324)(14)(23)(1324)^{-1} = (13)(24)$$

$$(1324)(13)(24)(1324)^{-1} = (14)(23)$$

$$(1324)(12)(34)(1324)^{-1} = (12)(34)$$

Como $\langle \{(12)(34), (13)(24)\} \rangle = \Sigma_P$ y $\langle \{(12)(34), (14)(23)\} \rangle = \Sigma_T$, concluimos que $(1324)\Sigma_P(1324)^{-1} = \Sigma_T$. Entonces los generadores de los subgrupos de simetría del *pace* y del trote son conjugados, contradiciendo la regla de no-conjugación. Si las marchas de *pace* y trote fueran modeladas por soluciones conjugadas entonces la existencia de una implicaría la existencia de la otra pero esto no ocurre en la realidad.

La pregunta natural que sigue después de esta negativa para cuatro celdas es ¿cuántas celdas más se necesitan? y, puesto que debemos asignarle a las celdas las piernas de un cuadrúpedo, tomamos el siguiente múltiplo de cuatro. Suponiendo que se tienen ocho celdas, en el teorema 3.3 Buono y Golubitsky (2001) demuestran que las posibles asignaciones de celdas a piernas son sólo dos. Estas asignaciones, ver la figura 3.6, se deducen de la hipótesis que cada celda manda su señal a un músculo particular de una pierna. En vista que una articulación está controlada por dos músculos (extensor y flexor), esto podría explicar el origen de las dos capas en el CPG. Para el resto del trabajo retenemos la asignación *zig-zag* porque en ella las señales de celdas que van a la misma pierna están desfasadas de medio periodo para marchas como la caminata y el salto pero para las otras marchas están en fase.

Esto concuerda con datos experimentales que muestran que en la marcha de un gato los músculos extensores y flexores de cada pierna disparan fuera de fase [12].



Figura 3.6: Asignaciones de celdas a piernas zig-zag (izq.) y criss-cross (der.). Tomado de [2].

Como el sistema que ellos proponen tiene ocho celdas, las celdas indizadas del 5 al 8 están acopladas al igual que las celdas 1 a 4 y se conectan con la capa de las primeras cuatro celdas formando dos ciclos entre cada capa, uno con las celdas impares y otro con las celdas pares. Ver figura 3.7. El grupo de simetría de la figura 3.7 es $\mathbb{Z}_4(\omega) \times \mathbb{Z}_2(\kappa)$, donde ω genera el ciclo de orden cuatro que permuta a las celdas en los dos anillos $\omega = (1357)(2468)$, y κ genera el ciclo de orden dos que intercambia a las celdas del lado izquierdo con las celdas del lado derecho, $\kappa = (12)(34)(56)(78)$.

La ausencia de soluciones conjugadas en el sistema de ocho celdas con grupo de simetría $\Gamma = \mathbb{Z}_4 \times \mathbb{Z}_2$ es consecuencia del hecho que el grupo Γ es abeliano. En efecto si el grupo no fuera abeliano, es decir si ω y κ no conmutaran, generarían el grupo $\Gamma = D_4$ pero se demuestra que en un sistema con este grupo de simetría no pueden coexistir soluciones periódicas robustas que modelen las marchas *walk*, *trot* y *pace*.

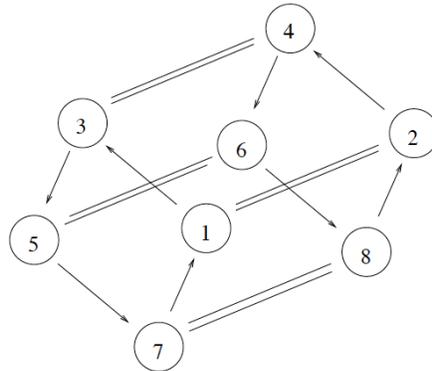


Figura 3.7: Sistema esquemático de ocho celdas para marchas en cuadrúpedos.

Mostremos cómo describir una marcha utilizando como cartilla de identidad sus simetrías. El trote, por ejemplo, puede ser caracterizado por sus grupos $\mathcal{K} = \mathbb{Z}_4(\omega\kappa)$ y $\mathcal{H} = \mathbb{Z}_4(\omega) \times \mathbb{Z}_2(\kappa)$. El hecho que \mathcal{H} sea el grupo Γ completo se sigue de que el trote es una marcha primaria, por lo tanto cualquier pierna puede ser llevada a otra por algún elemento del grupo (γ, θ) , recordando que omitimos las simetrías temporales θ para obtener \mathcal{H} . Entonces para todas las marchas primarias tenemos $\mathcal{H} = \mathbb{Z}_4(\omega) \times \mathbb{Z}_2(\kappa)$, al igual que en el trote. Por esta razón solo necesitamos conocer al subgrupo \mathcal{K} para distinguir entre las seis marchas.

La figura 3.8 muestra la actividad de las cuatro piernas para el trote donde los retrasos relativos a la pierna 1, pierna izquierda trasera, están marcados como fracciones de la

unidad que representa el periodo. Puesto que las piernas cruzadas por las diagonales están sincronizadas, tenemos que la única simetría puramente espacial es $((14)(23), 0)$, lo cual resulta de aplicarle $\omega\kappa$ a las ocho celdas y después identificar las dos capas de acuerdo a la asignación *zig-zag*. En efecto, $\omega\kappa(1) = 4$ y $\omega\kappa(2) = 3$, luego $\omega\kappa(4) = 5$ pero 5 y 1 fueron asignados a la misma pierna así que el ciclo (14) en las piernas en realidad es el ciclo (1458) en el modelo. Lo mismo ocurre con el ciclo (23) que se vuelve (2367) en el modelo porque $\omega\kappa(3) = 6$ pero 6 fue asignado a la misma pierna que 3 y 7 fue asignado a la misma pierna que 2. El hecho que no haya retraso temporal entre las celdas 1, 4, 5 y 8, ni entre las celdas 2, 3, 6 y 7, es porque el generador del subgrupo \mathcal{K} es $\omega\kappa$ y justamente $(1458)(2367) = \omega\kappa$.

En esta descripción las simetrías son explícitas y lo mismo se puede hacer para caracterizar a cualquiera de las seis marchas : *walk*, *trot*, *jump*, *pace*, *bound*, *pronk*. Ver tabla 3.9. Notemos que, en el ejemplo anterior dedujimos el subgrupo \mathcal{K} que le corresponde al trote a partir de observaciones sobre la actividad de las piernas pero también se puede hacer el ejercicio a la inversa. Dado un grupo \mathcal{K} podemos recuperar el patrón de actividad en las piernas siempre que tengamos una asignación de celdas a piernas.

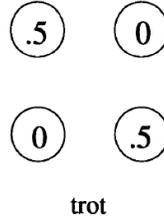


Figura 3.8: Resumen de la actividad de cada pierna en el trote. Tomado de [12].

	walk	jump	trot	pace	bound	pronk
	$\pm\frac{3}{4}$ $\pm\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ 0	0 $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	0 0
	$\frac{1}{2}$ 0	$\pm\frac{3}{4}$ $\pm\frac{3}{4}$	0 $\frac{1}{2}$	0 $\frac{1}{2}$	0 0	0 0
LF RF	$\pm\frac{1}{4}$ $\pm\frac{3}{4}$	0 0	$\frac{1}{2}$ 0	0 $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	0 0
LH RH	0 $\frac{1}{2}$	$\pm\frac{1}{4}$ $\pm\frac{1}{4}$	0 $\frac{1}{2}$	0 $\frac{1}{2}$	0 0	0 0
Subgroup K	$\mathbf{Z}_2(\kappa\omega^2)$	$\mathbf{Z}_2(\kappa)$	$\mathbf{Z}_4(\kappa\omega)$	$\mathbf{Z}_4(\omega)$	$\mathbf{D}_2(\kappa,\omega^2)$	$\mathbf{Z}_2 \times \mathbf{Z}_4$

Figura 3.9: Subgrupos de simetría espacial para las seis marchas primarias en cuadrúpedos. Tomado de Golubitsky et. al. (2003).

Equivalentemente, una manera distinta a la que ya vimos de caracterizar a las seis marchas es por medio de los desplazamientos de fase para κ y ω . En el trote la pareja $(\kappa, 1/2)$ indica que $x_2(t) = x_1(t + 1/2)$, $x_4(t) = x_3(t + 1/2)$; del mismo modo que la pareja $(\omega, 1/2)$ indica que $x_3(t) = x_1(t + 1/2)$ y $x_4(t) = x_2(t + 1/2)$. Bajo estas restricciones queda completamente determinada la marcha trote: $(x_1(t), x_2(t), x_3(t), x_4(t)) = (x(t), x(t + 1/2), x(t + 1/2), x(t))$ y la única información que debemos guardar es la pareja ordenada $(1/2, 1/2)$.

Veamos un ejemplo más para la marcha *pace*. En este caso tenemos como desplazamientos de fase $(\omega, 0)$ y $(\kappa, 1/2)$. Esto significa que $x_1(t) = x_3(t)$ y $x_2(t) = x_4(t)$,

pero también que $x_2(t) = x_1(t + 1/2)$, $x_4(t) = x_3(t + 1/2)$. Entonces la marcha *pace* se puede escribir como $(x(t), x(t + 1/2), x(t), x(t + 1/2))$ lo cual es claro a partir de las figuras 3.5 y 3.10. Esta descripción compacta de las marchas será utilizada en el siguiente capítulo.

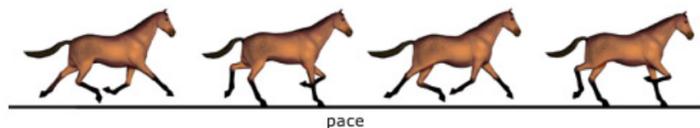


Figura 3.10: Marcha *pace* en caballo.

Capítulo 4

Evaluación y control de un CPG

En este capítulo evaluaremos a los modelos presentados en la sección 2.3.2 desde un punto de vista de teoría de gráficas que emana de observaciones fisiológicas muy sencillas. En la sección 4.2 mostramos con varios ejemplos simples cómo usamos la neuromodulación de las corrientes de calcio en neuronas inhibitorias. Enseguida presentamos esa misma metodología para el control de las marchas generadas por un sistema dado con simetría $\mathbb{Z}_4 \times \mathbb{Z}_2$, sistema que retoma elementos de los que evaluaremos. Un aspecto clave para el modelo de CPG que proponemos es el número de interneuronas inhibitorias por cada celda, todas de las cuales están sujetas a ser moduladas. Veremos que la neuromodulación con calcio de las neuronas inhibitorias nos permite escoger los subgrupos \mathcal{K} del grupo $\mathcal{H} = \mathbb{Z}_4 \times \mathbb{Z}_2$. Esto significa escoger \mathcal{K} en la retícula de isotropía para \mathcal{H} fijo de modo que podamos aplicar el Teorema H/K. Puesto que cada marcha es caracterizada por alguna de estas parejas podemos, por ende, controlar los patrones que reproduce el sistema correspondientes a las distintas marchas. Por último, a fin de posibilitar en un futuro la implementación, por ejemplo en autómatas, de los mecanismos propuestos, reinterpretamos lo anterior en términos de sistemas booleanos con reglas para la activación inspiradas en el retraso temporal de los potenciales por rebote.

4.1. Insuficiencia en el número de celdas en modelos existentes

En el circuito en la figura 4.1, que llamaremos el modelo modificado de Kiehn, eliminamos tres celdas excitatorias en ambos lados del modelo de CPG originalmente propuesto por Kiehn; a saber las celdas verdes y azul en lado izquierdo, amarillas y morada en el lado derecho (ver la figura 2.14). Esta modificación surge de considerar esas seis celdas como pasos intermedios en la transmisión de una señal cuyo origen compartido era, a fin de cuentas, una de las celdas excitatorias ritmo-generadoras de color rosa o roja. En compensación, dichas celdas ritmo-generadoras ahora mandan las señales que les correspondían a las celdas eliminadas. A continuación veremos la importancia de estos pasos intermedios con un argumento que reposa en la cantidad de celdas necesarias para tener un CPG capaz de modelar robustamente todos los tipos de marcha.

Recordando lo que vimos en el capítulo 2, sabemos qué espacios vectoriales definidos en un sistema de celdas acopladas se reducen bien, es decir preservan su dinámica general,

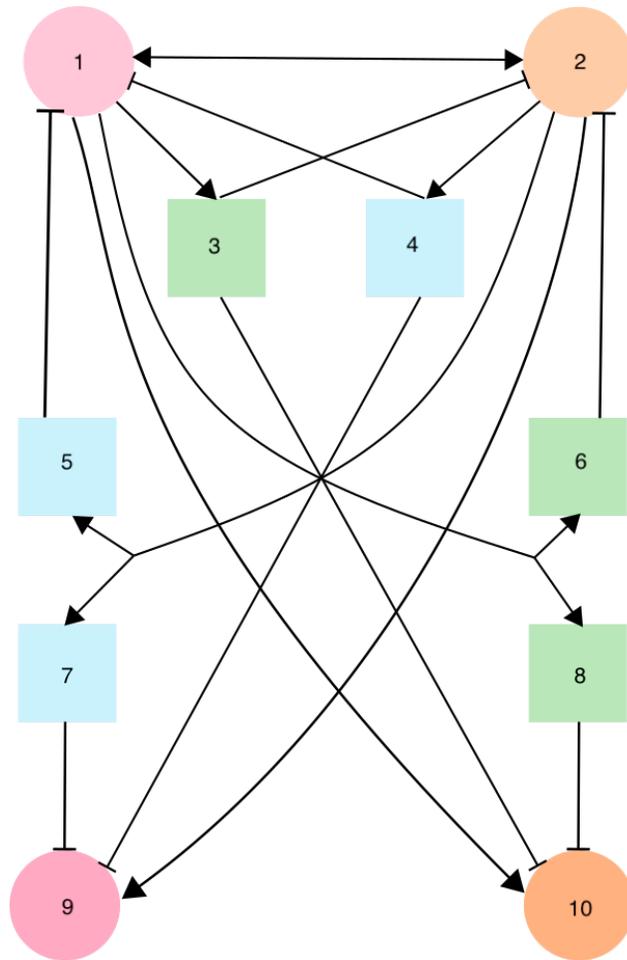


Figura 4.1: Diagrama modificado (truncado) de Kiehn, coloreado de acuerdo a la relación que producirá su cociente.

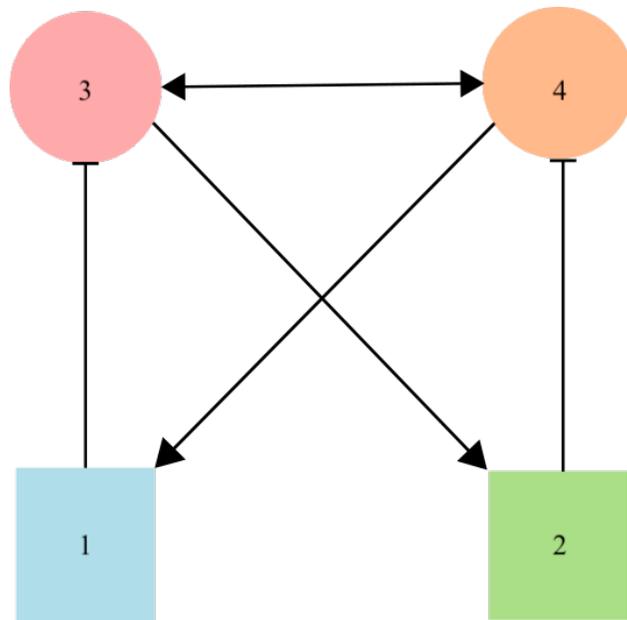


Figura 4.2: Cociente del diagrama modificado de Kiehn con las celdas re-indizadas.

en el cociente. Comenzamos por encontrar los campos vectoriales admisibles que se pueden definir en el modelo modificado de Kiehn, es decir aquellos que son compatibles con su grupo de simetría. Es fácil encontrar los conjuntos de celdas que son *input*-equivalentes: $\{1, 9\}$, $\{2, 10\}$, $\{3, 6, 8\}$, $\{4, 5, 7\}$, de acuerdo a la numeración que sigue la figura. Sea P el espacio donde vive todo el sistema, $\bar{x} = (x_1, \dots, x_{10})$ y sea $F : P \rightarrow P$ un campo vectorial definido sobre las 10 celdas. Sabemos por las condiciones de dominio y equivarianza, que vimos justo después de definir al grupoide B_G , que como hay cuatro clases *input*-equivalentes, entonces habrán cuatro funciones A, B, C, D tales que para cada $i \in \{1, \dots, 10\}$ las funciones coordenadas F_i se escriben como alguna de estas, digamos $L \in \{A, B, C, D\}$, y que la elección de L solo depende del *input* set de la celda i . Formalmente, $F_i(\bar{x}) = L(x_{I(i)})$, donde $x_{I(i)}$ es el vector cuyas entradas son únicamente los elementos de $I(i)$. Más aún, puesto que $i \sim_I j \implies F_j(\bar{x}) = L(x_{\beta(I(i))})$, tenemos

- $F_1(\bar{x}) = A(x_1, x_2, x_4, x_5)$
- $F_6(\bar{x}) = C(x_6, x_1)$
- $F_2(\bar{x}) = B(x_2, x_1, x_3, x_6)$
- $F_7(\bar{x}) = D(x_7, x_2)$
- $F_3(\bar{x}) = C(x_3, x_1)$
- $F_8(\bar{x}) = C(x_8, x_1)$
- $F_4(\bar{x}) = D(x_4, x_2)$
- $F_9(\bar{x}) = A(x_9, x_2, x_4, x_7)$
- $F_5(\bar{x}) = D(x_5, x_2)$
- $F_{10}(\bar{x}) = B(x_{10}, x_1, x_3, x_8)$

Al pasar al cociente, los campos vectoriales admisibles G definidos sobre las nuevas cuatro celdas (las clases de *input*-equivalencia) serán de la forma $G = (\hat{A}, \hat{B}, \hat{C}, \hat{D})$ con \hat{L} evaluada en las clases $[\cdot]_I$ correspondientes. Recordemos que los patrones de sincronización que se observen en el sistema original también se harán evidentes en el cociente; y en los CPGs para la locomoción nos preguntamos justamente por los posibles patrones de (poli)sincronía espacio-temporales, de modo que los sistemas cocientes retienen toda la información de interés. En particular usaremos este cociente como bloque básico para armar modelos de CPGs. Lo que encontraremos es que este modelo, y combinaciones del mismo, no son suficientes para reproducir la dinámica de los CPGs animales de una manera biológicamente plausible.

4.1.1. El modelo de Kiehn no es compatible con el modelo de Buono y Golubitsky

Como vemos en la figura 4.2, el cociente del diagrama modificado de Kiehn reduce el número de celdas a 4. Este diagrama podría ser entonces un buen candidato para realizar el modelo de cuatro celdas expuesto en abstracto por Buono y Golubitsky. Veremos que este no es el caso. Renombramos 1 a la celda de color azul, 2 a la celda verde, 3 a la celda rosa, 4 a la celda naranja y a las cuatro juntas les llamaremos una tapa. Replicando las primeras 4 celdas y conectando la copia del cociente con el cociente permitiría acoplar 8 celdas, ya sea en forma de zigzag o crisscross, ver figura 4.3. Esto sería un buen candidato para un CPG, pues sabemos que el número de celdas que mandan su señal a las piernas debe ser múltiplo de cuatro, y con ocho celdas es posible asignarle a cada una un conjunto de músculos, que actúen como flexores o extensores para cada pierna.

De acuerdo con el teorema 3.2 de [2] un sistema de ocho celdas que cumple las cuatro reglas enlistadas abajo y que sea mínimo en $|\Gamma|$ tendrá grupo de simetría $\Gamma = \mathbb{Z}_4 \times \mathbb{Z}_2$. Pero para nuestro sistema concreto ¿es posible conectar las dos tapas de modo que el sistema resulte tener grupo de simetría $\mathbb{Z}_4 \times \mathbb{Z}_2$?

La respuesta es que no bajo las reglas siguientes:

- I Cada celda manda su señal a una única pierna.
- II Diferentes marchas son modeladas por soluciones periódicas no conjugadas.
- III El CPG puede reproducir la caminata, trote y paso (*pace*).
- IV El grupo de simetría del sistema actúa transitivamente sobre las celdas.

El último punto quiere decir que cualquier celda se puede mapear a cualquier otra celda por medio de una simetría, es decir $\forall i, j \in \{1, \dots, 8\} \exists \gamma \in \Gamma$ tal que $\gamma(i) = j$. Para que las marchas que reproduce este sistema sean marchas primarias pedimos que todas las celdas sean vértice-transitivas, lo cual implica que la dinámica interna de todas las celdas es la misma. El cumplimiento de esta regla también es necesario para asegurar la minimalidad del grupo Γ pues un grupo no abeliano tendría mas elementos que $\mathbb{Z}_4 \times \mathbb{Z}_2$, a excepción de D_4 que también tiene ocho elementos.

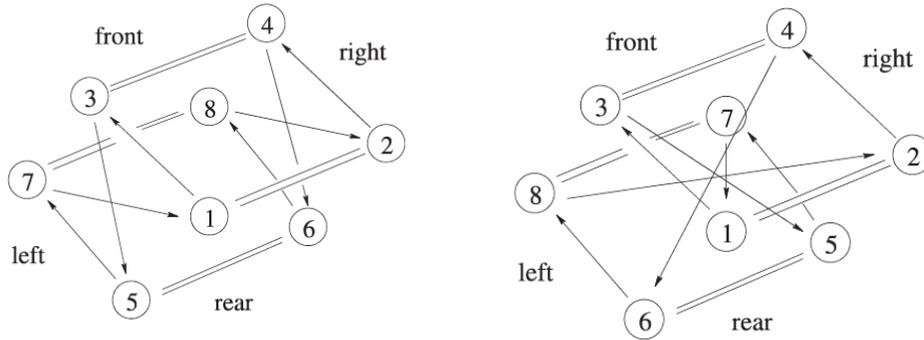


Figura 4.3: Conexión zigzag (izq.) y crisscross (der.) para sistema de ocho celdas. Tomado de Buono y Golubitsky, 2001.

Afirmamos que nuestro sistema de ocho celdas no puede cumplir con la regla IV. En efecto, la transitividad entre celdas implicaría que las neuronas inhibitorias pueden ser mapeadas por medio de una acción del grupo en neuronas excitatorias, lo cual carece de sentido biológicamente. Kiehn propone que las neuronas excitatorias son las principales responsables de la generación de ritmo:

“Optogenetic activation of the excitatory neurons initiates locomotor-like activity, whereas inhibition of these neurons blocks such activity, providing strong evidence that excitatory neurons are both sufficient and necessary for rhythm generation in the mammalian spinal cord”

[22] [p.228]. Por esta razón intercambiar neuronas excitatorias con inhibitorias resulta incoherente si pretendemos que ese cambio preserve la funcionalidad del sistema como

un todo. Lo que es más probable, sustentado nuevamente por Kiehn, es que las neuronas ritmo-generadoras formen conglomerados con otras neuronas y trabajen en conjunto para controlar las neuronas motoras que les corresponden, de modo que se enriquecen los patrones de actividad en extensores y flexores más allá de una simple alternancia.

En términos de la teoría de gráficas, una gráfica donde cualesquiera dos vértices se pueden identificar por medio de un elemento del grupo de automorfismos de la gráfica es llamada vértice-transitiva. Esto quiere decir que existe un isomorfismo local para cada pareja de vértices. Naturalmente, se sigue que toda gráfica vértice-transitiva es regular; pero sin importar la conexión frente retro que escojamos nuestra digráfica de ocho celdas no es regular.

Para que la acción de una simetría no ocasione el error de intercambiar celdas inhibitorias con excitatorias tendría que actuar sobre parejas de celdas; entonces el sistema de ocho en realidad se puede escribir como un sistema de cuatro celdas acopladas, donde cada celda es representada por un sistema de ecuaciones que ahora comprende a dos tipos de neuronas. Las nuevas celdas consisten de una neurona inhibitoria junto con una excitatoria conectadas de alguna forma. Si agrupamos a las celdas 1 con 3 y 2 con 4 tendríamos un sistema de dos celdas en mutua excitación; y si agrupamos a las celdas 1 con 4 y 2 con 3 tendríamos un sistema de dos celdas en mutua excitación y mutua inhibición. Un tal sistema solo puede reproducir alternancia o sincronía, como veremos en las simulaciones de la siguiente sección.

Notemos que en la definición de sistema acoplado las ecuaciones que rigen a cada celda no tienen restricción en número o naturaleza, así que está bien definido el nuevo sistema de celdas acopladas. Sin embargo por el teorema 3.1 de [2], p.301, sabemos que 4 celdas no son suficientes para modelar distintas marchas sin caer en soluciones conjugadas. Con esta observación queda establecida la relevancia de la regla II y la incompatibilidad del modelo reducido de Kiehn con el modelo a 8 celdas de Buono y Golubitsky.

De acuerdo con el paradigma clásico de la actividad flexor/extensor para un músculo durante actividades periódicas como la marcha, [14] y [22] mencionan como parte fundamental de cualquier CPG un modulo encargado de reproducir alternancia entre músculos flexores y extensores y, por ende, alternancia en la actividad de los grupos de neuronas que los controlan. La idea de las 8 celdas vistas como dos capas interconectadas en zigzag o crisscross no es factible para el paradigma clásico de alternancia si se piensa que las capas controlan flexores y extensores porque no hay mutua inhibición entre las capas. Entonces, más bien su modelo debe emular la parte superior e inferior de una pierna, siempre conformada por dos secciones.

En el artículo de Kiehn se identificaron a las celdas de color azul y morado, celdas que aquí eliminamos, como neuronas $V0_v$, es decir neuronas ventrales excitatorias ubicadas en la espina dorsal. Éstas son las encargadas de efectuar la inhibición cruzada indirecta en marchas de media velocidad como en el trote y de producir alternancia, ver figura 3.1. Durante marchas de alta velocidad las neuronas $V0_v$ están inactivas, permitiendo la sincronía en las piernas traseras característica del bound. Ver figura 2.13. Lo más relevante de su función, de acuerdo con el artículo, es que son neuronas absolutamente cruciales para el trote, pero también son necesarias para la alternancia izquierda-derecha en marchas de todas las frecuencias. Por otro lado, las celdas verdes y amarillas que conectaban a

las dos ritmo-generadoras no son neuronas $V0$, de hecho no se identificaron certeramente (posiblemente sean neuronas $V3$) pero se sabe que son instrumentales para reproducir sincronía. Para resumir, la población de neuronas $V0$ está involucrada en la generación de patrones y no tanto con la generación de ritmo. Visto que juegan un papel importante en generar patrones, no es viable su eliminación del CPG a pesar de la reducción obtenida a través de la teoría de redes cocientes.

4.1.2. 10 celdas tampoco son suficientes

Ya que establecimos que se requieren más de ocho celdas para componer un CPG realista, es natural preguntar ¿exactamente cuántas celdas más debería tener un CPG? Nuestra intención es quedarnos con una cota inferior para el número de celdas, ya que un gran número complica demasiado el análisis del grupo de simetría y en general del CPG. Intentamos estudiar el diagrama cociente del modelo original de Kiehn. Veamos por qué este sistema de 10 celdas tampoco puede tener simetría $\mathbb{Z}_4 \times \mathbb{Z}_2$.

Argumentando de manera similar a como lo hicimos anteriormente, el grupo de simetría del sistema debe actuar sobre grupos de neuronas del mismo tipo y en misma cantidad. Esto es, debemos encontrar una partición de las seis celdas excitatorias junto con las cuatro celdas inhibitorias en subconjuntos idénticos. En caso de que pudiéramos encontrar una partición sobre la cual tenga sentido que el grupo actúe, ésta requeriría que las celdas inhibitorias se agrupen, por lo menos, en parejas con las celdas excitatorias con las que comparten alguna conexión. Por ejemplo agrupando las celdas roja y rosa con las celdas inhibitorias de la parte de arriba del diagrama, y agrupando las celdas azul y morada con las celdas inhibitorias de abajo, quedan las celdas excitatorias verde y amarilla sin agruparse. Entonces cuatro elementos de la partición serían parejas de celdas sobre las cuales buscamos una simetría que genere un 4-ciclo. Las dos celdas excitatorias que no fueron agrupadas con ninguna otra celda se deberían intercambiar por la acción de \mathbb{Z}_2 . Esto se podría dar ya que el sistema sí es simétrico contralateralmente, pero faltaría verificar que la acción de \mathbb{Z}_2 conmuta con la del 4-ciclo, así como también verificar que la acción de los ciclos no defina un grupoide en vez de un grupo.

Debido a la conexión del cociente, dada cualquier celda x del diagrama 3.2 el único automorfismo que fija a x es la identidad. Si suponemos que existe una simetría que actúe sobre un ciclo de cuatro celdas, entonces para alguna celda x que sea movida por dicha simetría tendríamos que su órbita \mathcal{O}_x sería justamente el 4-ciclo. De modo que, por el teorema de la órbita y el estabilizador

$$|\mathcal{O}_x| |\Sigma_x| = |\Gamma|$$

Lo que significaría que $4 \times 1 = 4 = |\Gamma|$. Por lo tanto el sistema de 10 celdas tampoco puede tener como grupo de simetría a $\mathbb{Z}_4 \times \mathbb{Z}_2$. Llegados hasta este punto, es claro por la estructura del sistema que no existe este 4-ciclo en el grupo de automorfismos de la gráfica asociada. De ninguna manera podemos encontrar el grupo $\mathbb{Z}_4 \times \mathbb{Z}_2$ en el sistema con 10 celdas.

4.2. Control de la simetría espacio-temporal en sistemas de celdas acopladas

El análisis de la sección 4.1 muestra que los modelos de CPG existentes no logran capturar al mismo tiempo aspectos biológicos y dinámicos de la marcha en cuadrúpedos. El modelo de Kiehn, original y en sus varias modificaciones y cocientes, no tiene el grupo de simetría correcto, a saber, $\mathbb{Z}_4 \times \mathbb{Z}_2$. Por otro lado, el modelo de Buono y Golubitsky carece de sentido biológico. En lo que sigue ilustraremos ideas que se apoyan tanto en datos biológicos como en el Teorema H/K para proponer un nuevo modelo de CPG en cuadrúpedos. Mostramos cómo el modelo propuesto puede fácilmente ser controlado para transitar entre varios tipos de marchas usando la neuromodulación de las interneuronas inhibitorias. Antes de esto, mostramos el funcionamiento de la neuromodulación en dos sistemas preliminares a nuestro modelo con grupos de simetría espacio-temporal \mathbb{Z}_2 y \mathbb{Z}_4 . A continuación describimos las pautas que siguen todos los sistemas de esta sección.

4.2.1. Neuromodulación y el grupo de simetría espacial

Las hipótesis generales para las conexiones entre celdas es que se dividen en dos grupos: conexiones excitatorias directas y conexiones inhibitorias indirectas. Esto es, las celdas están compuestas por dos tipos de neuronas, específicamente una sola neurona excitatoria y un pequeño grupo neuronas inhibitorias que reciben una conexión interna de la neurona excitatoria cada una. Ver figura 4.4. Así las neuronas inhibitorias emiten una sola conexión inhibitoria hacia el exterior, mientras que la neurona excitatoria emite tantas conexiones interiores como neuronas inhibitorias en su celda y hacia el exterior emite a lo más dos conexiones que hacen contacto con neuronas excitatorias de las demás celdas.

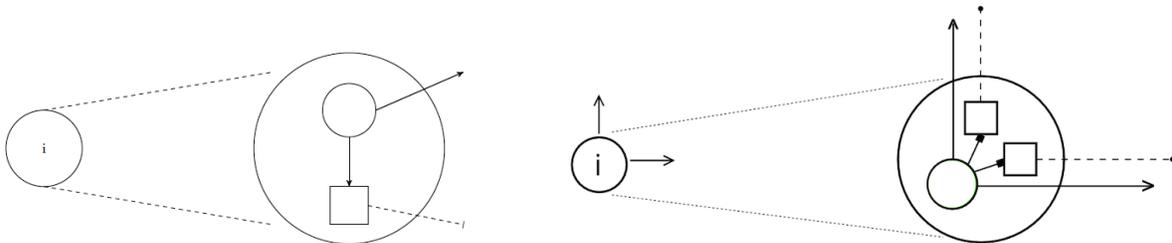


Figura 4.4: Las celdas etiquetadas por i están compuestas de dos tipos de neuronas. (Izq.) Una única neurona inhibidora. (Der.) Dos neuronas inhibitorias.

Motivados por la biología, implementamos en nuestro modelo el hecho que la inhibición cruzada en mamíferos puede ocurrir de manera directa o indirecta, siendo esta última la forma de inhibición que encontramos en Kiehn (2016). Entonces, cuando decimos que la conexión inhibitoria es indirecta esto es porque el origen de la transmisión de la señal inhibitoria se remonta al disparo de alguna neurona excitatoria, que incluso puede ser seguido por el disparo de una segunda neurona excitatoria, la cual activa a la neurona inhibidora de interés para que ésta inhiba a alguna neurona excitatoria en otra celda.

El origen de esta propuesta nace, en parte, con la figura 2.13 tomada de Kiehn (2016) porque ésta resalta el papel modulador de las interneuronas inhibitorias en tanto que su activación determina el patrón que se verá efectuado por las neuronas motoras y en general el comportamiento de toda la red. Recordemos que las neuronas ritmo-generadoras están conectadas entre ellas por una de dos vías: mutua excitación o mutua inhibición. Se puede ver en la figura 2.13 que cuando no hay ninguna neurona inhibitoria activa, la marcha que se reproduce es el *bound*, una marcha donde las piernas delanteras y traseras están sincronizadas por pares. Si tuviéramos una red neuronal cualquiera que incluya neuronas motoras pero sin interneuronas inhibitorias presentes entonces cada neurona excitatoria, desde las ritmo-generadoras hasta las demás neuronas que no son intrínsecamente ritmo-generadoras, activaría a todas aquellas neuronas con las cuales esté conectada. El sistema completo se terminaría sincronizando y con esta condición solo se puede reproducir la marcha *pronk*, donde todas las piernas están sincronizadas. Concluimos que basta con tener excitación múltiple entre neuronas, no necesariamente ritmo-generadoras, para tener sincronización.

La propuesta surge también de la reciente investigación experimental que sugiere adoptar un enfoque no tanto en generación de ritmo, como se había hecho antes, sino más bien en su regulación. En la última década se ha descubierto más sobre la función regulatoria clave de interneuronas en otros CPGs como los de la respiración y la deglución [8] y en la actividad de ritmos en el cerebro [3]. La ventaja de modular interneuronas, a diferencia de cambiar los pesos de las conexiones sinápticas, es que la red mantiene su andamiaje en todo momento, lo cual la hace menos frágil frente a una posible pérdida de conectividad. Si se cambiaran los pesos sinápticos en vez del tipo de disparos, esto significaría que las neuronas son poco flexibles o poco adaptativas, delegando esta cualidad únicamente a la plasticidad sináptica estructural, pero esto muy poco es factible.

Es biológicamente necesario, por ejemplo en el reflejo de escape, que un cambio en la locomoción se produzca rápidamente. Algunos cambios intracelulares, como la eficacia sináptica a partir de actividad pre-sináptica, pueden actuar en escalas temporales de milisegundos a segundos, mientras que cambios en la topología de la red deberían tardar más (minutos, horas o incluso más tiempo) en recuperar el equilibrio del sistema. Sin embargo, se puede llegar a un compromiso entre cambios en la estructura física de una red neuronal y cambios en las dinámicas neuronales internas gracias al control de un conectoma funcional. Se sabe que las neuronas pueden enriquecer sus comportamientos colectivos a corta escala gracias a la acción de neurotransmisores, un fenómeno llamado plasticidad sináptica a corto plazo [1]. En nuestro caso, como mencionamos ya en el capítulo 2, las neuronas que disparen ráfagas permitirían filtrar la actividad de las conexiones inhibitorias hacia las demás neuronas que reciban conexiones de ellas produciendo una respuesta post-sináptica significativa o no.

Intentando ser correctos en términos fisiológicos, deberíamos pensar en un continuo de estados dados por el continuo de ajustes paramétricos posibles en simulaciones de redes neuronales, que incluyen la probabilidad de liberación de neurotransmisores, la probabilidad de activación de los receptores, la concentración de calcio en terminales pre-sinápticas y post-sinápticas también, etc. Si bien es cierto que falta mucho por estudiar en este aspecto, la neuromodulación a nivel de corrientes celulares y la modulación de los pesos sinápticos no son excluyentes. Por el momento, en nuestro modelo con un conjunto de pesos sinápticos fijos

(para cada sistema con un determinado número de celdas) se reproducen todos los posibles patrones que predicen los grupos de simetrías. La selección de un conectoma funcional a partir de un conectoma estructural está dada por la modulación de conductancias lentas negativas, como la del calcio, que activan o desactivan la participación de conexiones específicas.

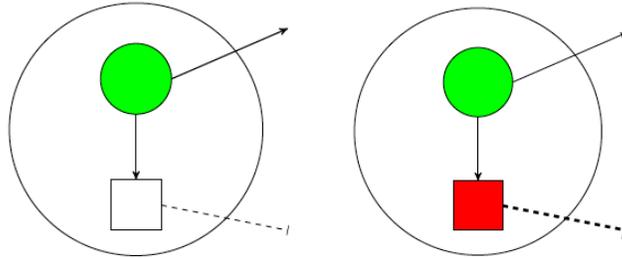


Figura 4.5: Diferencia entre modo *tonic spiking*, en blanco, y *bursting*, en rojo, para las interneuronas. Cuando las interneuronas disparan *bursts* entonces la conexión predominante que sale de la celda es la inhibitoria. Las neuronas excitatorias se encuentran en el mismo régimen de disparos en ambos casos.

Una vez que hemos revisado un poco la motivación para la neuromodulación, nos preguntamos específicamente por los modos de disparo para los dos tipos de neuronas de cada celda. Notemos, primero que nada, que para que la conexión interna en las celdas sea significativa las neuronas inhibitorias que reciben señales de la neurona excitatoria deben ser suficientemente sensibles a dicha señalización. Esto implica que todas las neuronas dentro de una celda estarán sincronizadas y, por tanto, es correcto decir que la celda entera está activa cuando la neurona excitatoria lo está. Queremos que independientemente del modo de disparo de la neurona excitatoria, incluso en modo de *tonic spiking*, las neuronas inhibitorias se activen cuando la primera lo haga. Esto se puede lograr de varias maneras, por ejemplo con un peso sináptico fuerte para la conexión interna o ajustes a la excitabilidad de las neuronas inhibitorias por medio de la conductancia de calcio g_{CaTOT} para que disparen *spikes* por lo menos. Optamos por la segunda opción. Entonces, lo interesante es cambiar el modo de disparo para las interneuronas inhibitorias. En el apéndice se encuentra un pequeño recuento de los ajustes que tomamos en cuenta para las simulaciones.

Recordemos que un *burst* difiere de un *tonic spike* a nivel de transmisión sináptica. En modo *tonic spiking* la transmisión es baja aunque hayan picos de potenciales de acción, pero en modo *bursting* la fuerza de la transmisión es grande y mucho más significativa que en el modo anterior. Esto sustenta la idea de modelar varias neuronas inhibitorias que emiten cada una una sola conexión hacia afuera de la celda. En la práctica, cuando decimos que ciertas conexiones no están presentes pensamos que las neuronas inhibitorias se encuentran en modo *tonic spiking*, de manera que las señales que de ellas salgan no tienen efecto sobre las neuronas post-sinápticas. Por último si las interneuronas se encuentran en modo *tonic spiking* entonces predomina la conexión excitatoria que sale de la celda. En cambio cuando las interneuronas disparan ráfagas entonces la conexión que sale de la celda es predominantemente inhibitoria, como vemos en la figura 4.5.

Para ilustrar estas ideas simulamos tres neuronas, ver figura 4.6. De un lado tenemos una neurona excitatoria y una neurona inhibitoria conectadas por una conexión que sería la conexión excitatoria interna de una celda y, por el otro lado, tenemos solo a una neurona excitatoria que representa lo que sería toda la segunda celda. Las conexiones (externas, entre celdas) van de las primeras dos neuronas a la segunda neurona excitatoria. Ambas neuronas excitatorias se encuentran en un estado no oscilatorio, es decir no son *bursters* endógenas. Al inicio todas las neuronas se encuentran en reposo. El experimento consiste en aumentar en $5mV$ el potencial membranaral de la neurona excitatoria 1 para generar un *burst* y ver qué respuesta evoca en la neurona excitatoria 2 dependiendo del modo de disparo de la interneurona. Primero la interneurona se encuentra en modo de disparos tónicos, figura 4.7 a), entonces predomina la conexión excitatoria y la neurona excitatoria 2 dispara un *burst* junto con la neurona excitatoria 1. En el otro escenario posible, tenemos a la interneurona en modo de ráfagas, porque se ha aumentado g_{CaTOT} para esta neurona. En este escenario veremos que la neurona excitatoria 2, que es inhibida por un momento, dispara *bursts* por rebote cuando termina la inhibición. El retraso con respecto al tiempo de disparo de la neurona excitatoria 1 es considerable. Ver figura 4.7 b). El código con los parámetros utilizados se encuentra en el apéndice 3.

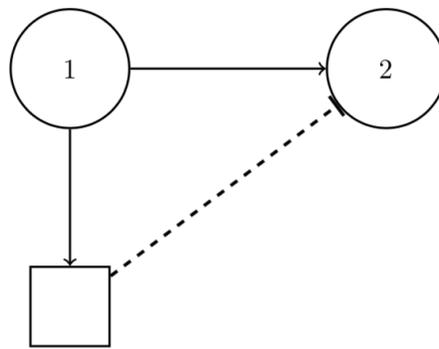
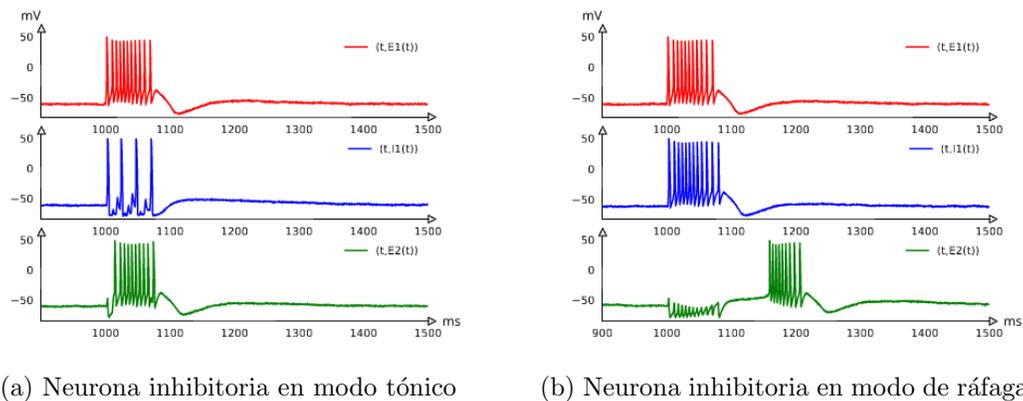


Figura 4.6: La neurona excitatoria 2 solo recibe señales de las otras dos neuronas.



(a) Neurona inhibitoria en modo tónico

(b) Neurona inhibitoria en modo de ráfagas

Figura 4.7: Actividad de las tres neuronas con dos disparos distintos para la neurona inhibitoria.

La neuromodulación que presentamos en la sección 2.2 se puede pensar como el control sobre la influencia de las sinapsis inhibitorias en un CPG. En los sistemas que exponemos a continuación siempre suponemos que las neuronas excitatorias de cada celda son responsables de un conjunto de conexiones excitatorias a priori y que las conexiones inhibitorias se escogen dependiendo del modo de disparo de las neuronas inhibitorias en las celdas.

De ahora en adelante las flechas entre celdas son de la siguiente manera. Cada una de las flechas (conexiones externas) son en realidad tres conexiones: una excitatoria y dos inhibitorias indirectas que conectan de ambos lados a las dos celdas en cuestión. Esto abre la posibilidad a tener mutua inhibición entre todas las celdas que estén conectadas. Puesto que los sistemas que presentaremos son cíclicos, es importante poder distinguir una dirección preferente como sugiere la flecha simple en la parte superior de la figura 4.8 a). La clave para ordenar a las celdas consecutivas es el sentido de las conexiones excitatorias. Además recordemos que todas las conexiones que llegan a una celda actúan en la neurona excitatoria. Las neuronas inhibitorias que nombramos $i1$ se encuentran en la misma celda que las neuronas excitatorias etiquetadas solamente con el índice i , pero las neuronas inhibitorias nombradas $i2$ se encuentran en la celda consecutiva $j = i + 1$. El hecho que el conjunto de las tres conexiones sea asimétrico, es consecuente con la interpretación anatómica de una conexión neuronal que tiene claramente un sentido.

Cuando tenemos una conexión bidireccional, como en 4.8 b), las neuronas inhibitorias no se multiplican al interior de las celdas para obtener cuatro en total sino que únicamente agregamos la conexión excitatoria en la nueva dirección. Esto evita que nos encontremos con una cantidad innecesaria de neuronas cuya función es redundante.

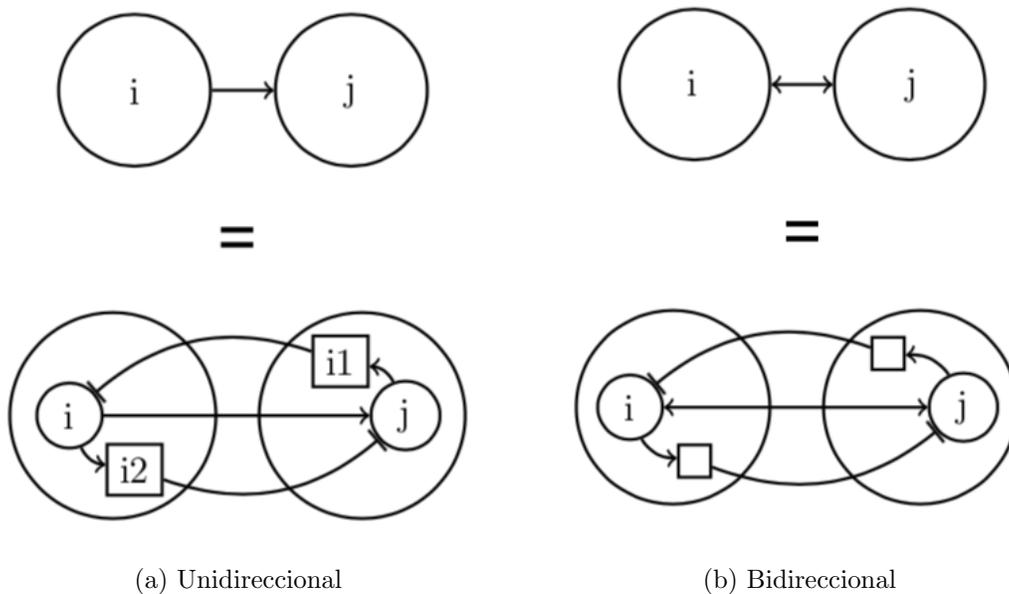


Figura 4.8: Flecha unidireccional es en realidad una conexión excitatoria y dos inhibitorias indirectas. Las flechas bidireccionales son en realidad dos conexiones excitatorias y dos conexiones inhibitorias indirectas.

4.2.2. Ejemplo con \mathbb{Z}_2

Basados en las ideas expuestas arriba, mostremos cómo aplicar el Corolario 1, Teorema H/K, al sistema más sencillo de dos celdas.

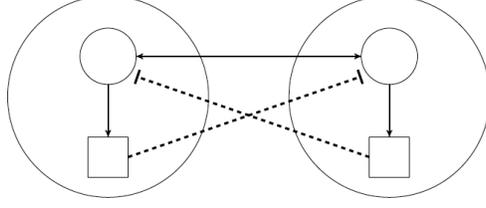


Figura 4.9: Dos celdas con conexiones entre ambas.

Consideremos dos celdas idénticas excitándose mutuamente entre sí, y también con mutua inhibición cruzada, ver la figura 4.9. Como cada celda contiene a dos neuronas, la figura que obtenemos es igual a la que obtuvimos para el cociente del diagrama modificado de Kiehn, figura 4.2. La actividad de cada celda será registrada por $X_i(t)$. La simetría que resulta de las cuatro conexiones entre celdas es $\mathcal{H} = \mathbb{Z}_2$.

En la retícula de \mathbb{Z}_2 podemos tomar como $\mathcal{H} = \mathbb{Z}_2$ y $\mathcal{K} = \mathbb{Z}_2, \mathbb{1}$; o bien $\mathcal{H} = \mathbb{1} = \mathcal{K}$. Cualquiera de estas parejas cumple con la condición a) del Teorema 2: \mathcal{H}/\mathcal{K} es cíclico. La condición b) \mathcal{K} es un subgrupo de isotropía, se cumple porque cuando $\mathcal{K} = \mathbb{Z}_2$ entonces $\mathcal{K} = \Sigma_{\Delta_V}$ y cuando $\mathcal{K} = \mathbb{1}$ entonces $\mathcal{K} = \Sigma_V$, donde $V = (X_1, X_2) \subseteq \mathbb{R}^{2n} \times \mathbb{R}^{2n}$ son las dos celdas y Δ_V es la diagonal.

\mathcal{H}	\mathcal{K}	$(X_1(t), X_2(t))$
\mathbb{Z}_2	\mathbb{Z}_2	$(x(t), x(t))$
\mathbb{Z}_2	$\mathbb{1}$	$(x(t), x(t + 1/2))$
$\mathbb{1}$	$\mathbb{1}$	$(x(t), y(t))$

En bípedos, suponiendo que cada celda le manda su señal $X_i(t)$ a una pierna, los tres casos descritos en la tabla corresponden a las únicas tres posibles marchas, de las cuales solo dos se presentan normalmente. Veamos cómo podemos cambiar el grupo \mathcal{K} utilizando la modulación de las corrientes de calcio de las neuronas inhibitorias.

Cuando las dos neuronas inhibitorias se encuentran en modo *tonic spiking* podemos decir que no hay conexiones inhibitorias efectivas entre las celdas, solo las dos excitatorias ya establecidas. Así, no hay ningún retraso por efecto de rebote y tenemos $\mathcal{H} = \mathbb{Z}_2$ y $\mathcal{K} = \mathbb{Z}_2$. Entonces $(X_1(t), X_2(t)) = (X_2(t), X_1(t))$ y la marcha resulta ser el salto, con ambas piernas haciendo al mismo tiempo un movimiento periódico.

Si ponemos a las dos neuronas inhibitorias en modo de ráfagas, es decir aumentamos las conductancias g_{CaTOT} para ambas, entonces se refuerzan las dos conexiones inhibitorias en ambos sentidos, ver lado izquierdo de figura 4.11. El hecho que los *bursts* por rebote creen retrasos hace que las celdas actúen en tiempos desfasados, de donde nace una ruptura de simetría temporal. En particular la parte puramente espacial de las simetrías, \mathcal{K} , se vuelve la identidad, de modo que $\mathcal{H} = \mathbb{Z}_2$ y $\mathcal{K} = \mathbb{1}$. Entonces existe $\theta \in \mathbb{S}^1$ tal que $(X_1(t), X_2(t)) = (X_2(t + \theta), X_1(t + \theta))$, lo que implica que $\theta = \frac{1}{2}$. La marcha que resulta

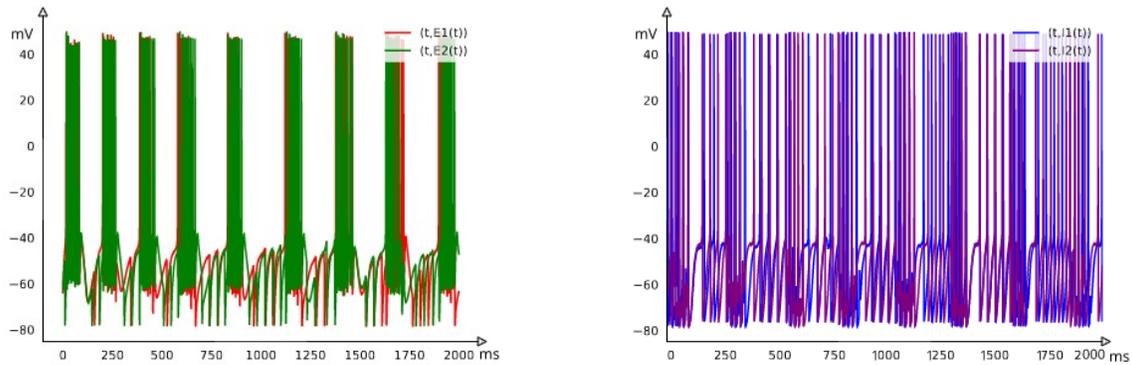


Figura 4.10: Dos celdas con ambas neuronas inhibitorias en modo de disparos tónicos. En el lado derecho vemos los disparos tónicos de las interneuronas.

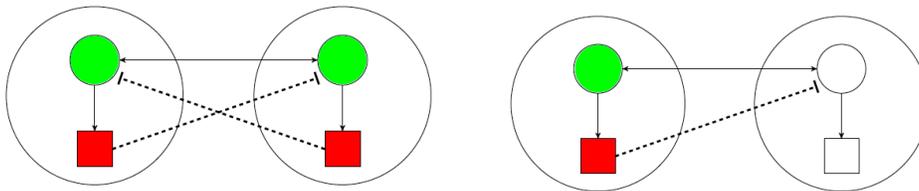


Figura 4.11: Dos celdas con ambas neuronas inhibitorias en modo de ráfagas (izq.) y con la neurona inhibitoria 1 solamente (der.) en modo de ráfagas.

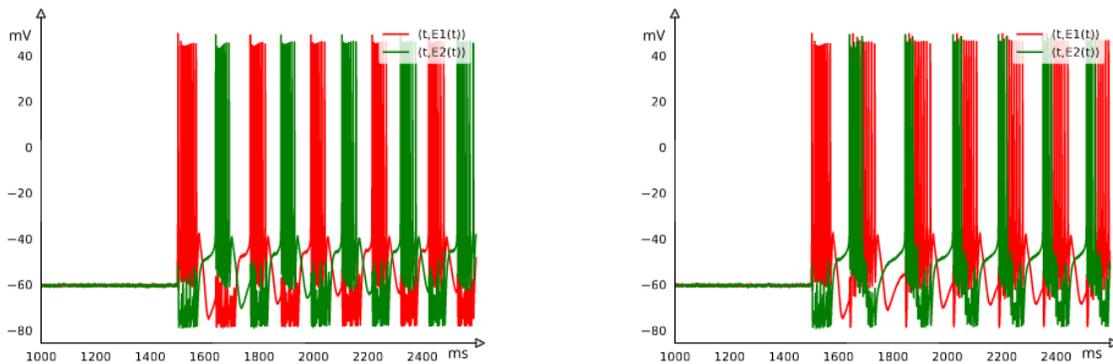


Figura 4.12: Alternancia entre las dos neuronas excitatorias (izquierda) y actividad de las dos neuronas cuando solo la neurona excitatoria 2 es inhibida fuertemente (derecha). Los parámetros utilizados para estas simulaciones se encuentran en el apéndice 3.

de este sistema es el caminar, donde una pierna va desfasada con respecto a la otra pero ambas reproducen la misma señal. En efecto, es bien sabido que mutua inhibición genera alternancia y desfavorece la sincronización. Cabe mencionar que con esta simetría global para un CPG de bípedos no se puede distinguir entre caminar y correr. Para un CPG en bípedos más completo ver [27].

Por último, ponemos solo una conexión inhibitoria entre las celdas, digamos s_1 que va de la celda 1 a la celda 2, ver lado derecho de la figura 4.11. Las dos neuronas no disparan idénticamente pero tampoco disparan alternadas y la duración de sus ráfagas no es la misma, como muestra la parte derecha de la simulación 4.12. En esta figura dos celdas modeladas como las de la figura 4.11 muestran la diferencia entre la mutua inhibición (izquierda) y la inhibición unilateral (derecha). Este último es el caso cuando $\mathcal{H} = \mathbb{1} = \mathcal{K}$ y se obtiene disminuyendo la conductancia g_{CaTOT} de la neurona inhibitoria 2 pero dejando elevada la conductancia g_{CaTOT} de la neurona inhibitoria 1. Con estos subgrupos $X_1(t)$ y $X_2(t)$ no están relacionadas por ninguna simetría, así que las celdas emiten dos señales distintas que van una a cada pierna. Físicamente una pierna estaría moviéndose de manera completamente distinta a la otra; esto ocurriría, por ejemplo, si nuestro bípedo de laboratorio estuviera cojo de una pierna.

4.2.3. Ejemplo con Z_4

En el sistema con simetría Z_4 , figura 4.13, tenemos un ciclo de conexiones excitatorias que se puede escribir como (1234) y también tenemos conexiones que crean mutua inhibición entre todas las celdas consecutivas $i, i + 1$ con $i = 1, 2, 3$. Este ejemplo sirve para ilustrar que la elección de las conexiones inhibitorias que conducen a una solución específica es única salvo isomorfismos para el grupo \mathcal{K} . A continuación veremos esto en detalle.

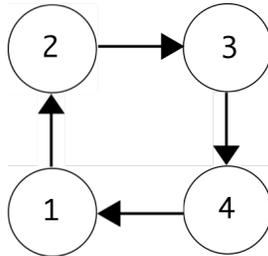


Figura 4.13: Sistema con simetría Z_4 . En todas las celdas $i = 1, 2, 3, 4$ las dos neuronas inhibitorias correspondientes a cada celda, i_1 e i_2 , serán neuromoduladas.

Las posibles parejas para \mathcal{H} y \mathcal{K} que cumplen las condiciones del Teorema H/K se muestran en la tabla a continuación. Nuevamente, cada $X_i(t)$ es la señal de la celda i al tiempo t .

\mathcal{H}	\mathcal{K}	$(X_1(t), X_2(t), X_3(t), X_4(t))$
Z_4	Z_4	$(x(t), x(t), x(t), x(t))$
Z_4	Z_2	$(x(t), x(t + 1/2), x(t), x(t + 1/2))$
Z_4	$\mathbb{1}$	$(x(t), x(t + 1/4), x(t + 1/2), x(t + 3/4))$

Cuando no hay conexiones inhibitorias, es decir, cuando las cuatro neuronas inhibitorias tienen conductancias g_{CaTOT} pequeñas, las únicas conexiones relevantes son las conexiones excitatorias que forman el ciclo de orden cuatro y el sistema se ve tal como en la figura 4.13. Es claro que $\mathcal{H} = Z_4$, $\mathcal{K} = Z_4$ y las soluciones deben ser todas idénticas. Al igual que para el caso de dos celdas en mutua excitación y, puesto que una señal excitatoria actúa

instantáneamente a diferencia de una inhibitoria, la sincronización en el ciclo de cuatro celdas es inmediata.

Los siguientes casos más simples son cuando $\mathcal{H} = \mathbb{Z}_4$ y $\mathcal{K} = \mathbb{Z}_2, \mathbb{1}$ pues los casos cuando se emiten dos o más ondas distintas $x(t), y(t), z(t), w(t)$ no representan marchas primarias. A fin de obtener una marcha primaria todas las celdas del sistema se deben ver igual. Con esto en mente, supongamos que agregamos conexiones inhibitorias entre todas las parejas de celdas consecutivas, es decir entre celdas 1 y 2, 2 y 3, 3 y 4 y entre 4 y 1. Como vemos en la figura 4.14 esta configuración es realizada cuando todas las neuronas inhibitorias $i1$ e $i2$ de las cuatro celdas tienen conductancias de calcio g_{CaTOT} altas.

Puesto que el retraso por el rebote inhibitorio rompe la simetría temporal, la parte espacial que queda invariante bajo estas modificaciones son la reflexiones sobre las diagonales, así como también las reflexiones sobre los ejes horizontal y vertical del cuadrado. Si hacemos las permutaciones (13), (24), (12)(34) y (14)(23) reencontramos el sistema con las mismas conexiones. Esto quiere decir que $\mathcal{K} = \mathbb{Z}_2$, con cuatro posibles generadores. La deducción que sigue es $X_1(t) = X_3(t)$ y $X_2(t) = X_4(t)$ para todo tiempo. Luego, por la acción de $\mathcal{H} = \mathbb{Z}_4$ tenemos que $(X_1(t), X_2(t), X_3(t), X_4(t)) = (X_4(t + \theta), X_1(t + \theta), X_2(t + \theta), X_3(t + \theta))$ para algún θ . Finalmente $(X_2(t + \theta), X_1(t + \theta), X_2(t + \theta), X_1(t + \theta)) = (X_4(t + \theta), X_1(t + \theta), X_2(t + \theta), X_3(t + \theta))$. Tomando $\theta = 1/2$ llegamos a la solución

$$(X_1(t), X_2(t), X_3(t), X_4(t)) = (x(t), x(t + 1/2), x(t), x(t + 1/2)).$$

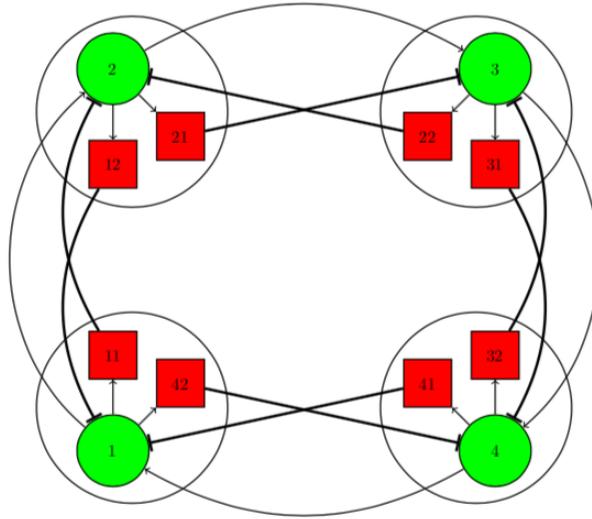


Figura 4.14: Sistema con simetría $\mathcal{H} = \mathbb{Z}_4$ y $\mathcal{K} = \mathbb{Z}_2$.

Ahora supongamos que las conexiones inhibitorias que agregamos forman un ciclo al igual que lo hacen las conexiones excitatorias originales. Para lograr esto solo las neuronas inhibitorias de cada celda etiquetadas por $i1$ tendrán una conductancia g_{CaTOT} elevada, ver figura 4.15. En este caso el grupo $\mathcal{K} = \mathbb{1}$ porque la onda de activación que se propaga por las cuatro celdas con un cuarto de periodo de

retraso indica que no hay ninguna simetría puramente espacial. De las ecuaciones $(X_1(t), X_2(t), X_3(t), X_4(t)) = (X_4(t + \theta), X_1(t + \theta), X_2(t + \theta), X_3(t + \theta))$ se sigue que $\theta = 1/4$ y llegamos a la solución anunciada.

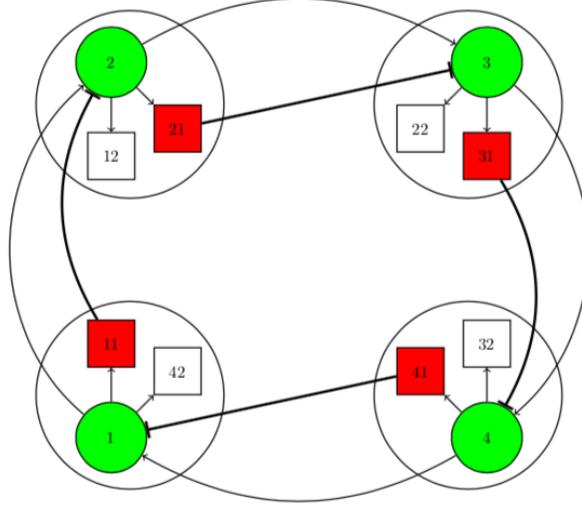


Figura 4.15: Sistema con simetría $\mathcal{H} = \mathbb{Z}_4$ y $\mathcal{K} = \mathbb{1}$.

Notemos que si cambiamos el sentido de las conexiones inhibitorias, junto con las conexiones excitatorias, es decir si los ciclos fueran (4321) , la dinámica resultante sería la misma. Por lo tanto la elección del conjunto de neuronas que se neuromodula para generar un patrón no es única. Si renombramos las celdas adecuadamente, el cambio anterior lleva al mismo sistema con simetría $\mathcal{H} = \mathbb{Z}_4$, por lo que hay una única manera de elegir las conexiones inhibitorias módulo la acción del grupo $\mathcal{H} = \mathbb{Z}_4$.

4.2.4. Propuesta de CPG con simetría $\mathbb{Z}_4 \times \mathbb{Z}_2$

Para concretizar el sistema de celdas acopladas sobre el cual trabajaremos nos gustaría retomar el modelo de Golubitsky y Buono con simetría $\mathbb{Z}_2 \times \mathbb{Z}_4$ por que ese modelo nos permite utilizar resultados anteriores. Sin embargo ya hemos mencionado que deberían haber conexiones inhibitorias entre las celdas que no están en el modelo original. Queremos agregar conexiones inhibitorias entre todas las celdas que sean vecinas por conexiones excitatorias. En consecuencia, nos encontramos con un sistema como el de la figura 4.16, donde cada una de las ocho celdas contiene una neurona excitatoria y tres neuronas inhibitorias. Así, tenemos un total de 32 neuronas: 8 excitatorias y 24 inhibitorias. Las flechas en el sentido de \mathbb{Z}_4 son como explicamos al final de la sección 4.2.1.

Cada celda manda dos conexiones excitatorias externas, una hacia arriba y una de lado; éstas se consideran siempre activas y con parámetros constantes de peso sináptico (aproximadamente 0.1) y de conductancia de calcio en las neuronas excitatorias. Las conexiones inhibitorias son variables dependiendo del modo de disparo de las neuronas inhibitorias. Éstas tienen dos posibles estados que controlan la fuerza de las conexiones: en estado de disparos tónicos lentos la fuerza será débil y, en estado de disparos rápidos, las

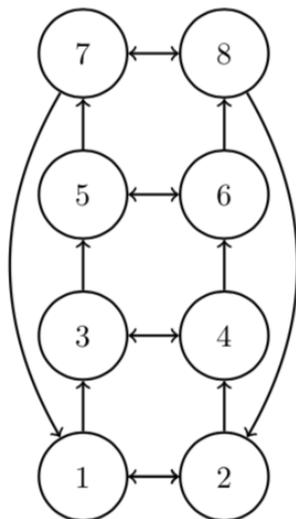


Figura 4.16: Sistema con simetría $\mathbb{Z}_4 \times \mathbb{Z}_2$.

conexiones serán más fuertes, incluso más fuertes que las conexiones excitatorias.

La simetría κ intercambia las dos columnas de la figura 4.16 y genera el grupo $\mathbb{Z}_2(\kappa)$ mientras que la simetría ω avanza hacia arriba las cuatro filas, generando el grupo $\mathbb{Z}_4(\omega)$. Las conexiones inhibitorias forman ciclos de orden dos entre líneas y columnas: cuatro ciclos paralelos en la dirección de κ y ocho ciclos en la dirección de ω . Las conexiones excitatorias forman dos ciclos de orden cuatro en la dirección de ω y cuatro ciclos paralelos en la dirección de κ , tal como en la figura 3.7.

Observación: La acción de ω en el sistema puede ser hacia adelante, $\omega_+ = (1357)(2468)$, o hacia atrás $\omega_- = (1753)(2864)$. Ambas posibilidades son viables y por esto fijamos la acción sea hacia adelante. Entonces las conexiones que determinen los tipos de marcha son únicas módulo la acción del grupo $\mathcal{H} = \mathbb{Z}_4 \times \mathbb{Z}_2$.

Sabemos ya que con esta simetría global, cuando cada celda se rige por una dinámica interna de dimensión $n \geq 2$, entonces existen seis soluciones periódicas distintas: *pronk*, *trot*, *jump*, *pace*, *bound*, *walk* [12]. Cada una de estas soluciones corresponde a un subgrupo \mathcal{K} de $\mathcal{H} = \mathbb{Z}_4 \times \mathbb{Z}_2$. A continuación mostramos constructivamente cómo modular las neuronas inhibitorias y cómo encontrar las conexiones inhibitorias que debe tener el sistema 4.16 para reproducir la marcha deseada.

Control de marchas

Dada una marcha primaria en cuadrúpedos está dado un subgrupo \mathcal{K} que le corresponde. Recordemos que los desplazamientos de fase describen de manera equivalente los subgrupos \mathcal{K} característicos de cada marcha, ver la última sección del capítulo 3. En la siguiente tabla se muestran los desplazamientos de fase para todas las marchas primarias.

Marcha	<i>Pronk</i>	<i>Pace</i>	<i>Bound</i>	<i>Trot</i>	<i>Jump</i>	<i>Walk</i>
Desplazamiento ω	0	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$
Desplazamiento κ	0	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{2}$

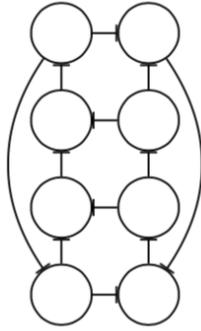
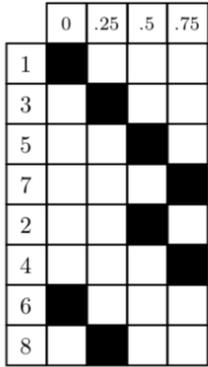
Si cada *burst* por rebote tiene un tiempo de retraso y una duración aproximadamente constante, podemos entonces fijar tiempos $t \in [0, 1)$ que coincidan con los tiempos de retraso para los disparos por rebote y referir un periodo completo de la actividad de las piernas en una marcha al tiempo $t = 1$. Los tableros que mostramos a continuación son representaciones de la actividad de las ocho celdas a lo largo de un periodo para una marcha dada. El color negro en una celda indica que la pierna asociada a dicha celda toca el piso.

Procedemos a deducir los modos de disparo de las neuronas inhibitorias que se requieren para la caminata. Como el retraso en ω es de $1/4$, entonces entre todas las líneas debe haber una conexión inhibitoria fuerte, propagando así una señal que forme un ciclo. Por otra parte, el retraso entre columnas es de $1/2$ por lo que dos celdas en una misma línea nunca están activas al mismo tiempo. Como el desplazamiento de fase sobre las líneas es el doble que el desplazamiento de fase sobre las columnas, la alternancia entre celdas de una misma línea debe ocurrir cada dos cuartos de tiempo. Esto implica que debe haber una sola conexión inhibitoria por línea. En efecto las conexiones en el sentido de ω regulan el tiempo de disparo de las celdas que normalmente se activarían por efecto de rebote tras la inhibición lateral porque, al ser inhibidas dos veces consecutivas, la segunda vez por la inhibición en el sentido de ω , se retrasa aún más su activación.

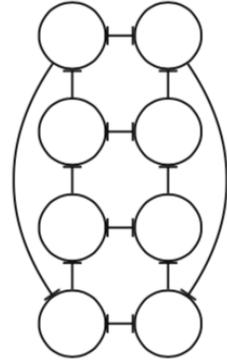
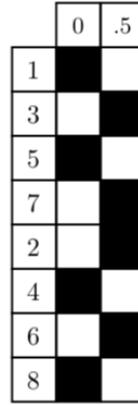
En la caminata, de acuerdo a la figura 4.17 a), empezando con la activación de las celdas 1 y 6 la señal se propaga por las ocho celdas hacia arriba del sistema 4.16. Esto es, las siguientes celdas activas son 3 y 8. Las celdas 2 y 5 no se activan por rebote tras la inhibición que reciben por parte de las celdas 1 y 6 debido a que la celda 8 inhibe nuevamente a la celda 2 y la celda 3 inhibe nuevamente a la celda 5 en el momento en el que normalmente dispararían por rebote. Luego se activan las celdas 5 y 2 porque 3 y 8 las estaban inhibiendo. Por último las celdas 7 y 4 se activan porque fueron inhibidas por las celdas 5 y 2. Cuando las celdas 1 y 6 se vuelven a activar, las celdas 3 y 8 no se activan a pesar de haber sido inhibidas por 7 y 4, porque 1 y 6 las inhiben respectivamente.

Resumiendo, todas las neuronas inhibitorias que forman parte del ciclo de orden cuatro en dirección ω disparan ráfagas, es decir su conductancia g_{CaTOT} es muy alta, pero solo la mitad de las neuronas inhibitorias que conectan lateralmente se encuentran también en ese modo de disparo.

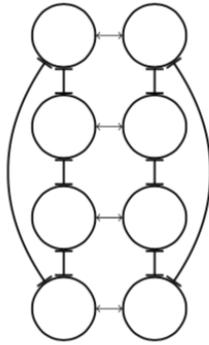
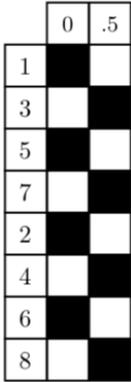
Ahora construimos la red para el trote, figura 4.17 b). La única diferencia con respecto a la caminata es que el desplazamiento de fase en ω es de $1/2$ en vez de $1/4$. Teniendo las mismas conexiones de la caminata, solo hace falta agregar las conexiones inhibitorias laterales faltantes para obtener doble inhibición entre las columnas y así obtenemos el patrón del trote. Una diferencia importante es que el periodo completo de esta marcha se divide en dos tiempos solamente, mientras que en la caminata se dividía en cuatro tiempos. Esto está determinado en gran medida por las condiciones iniciales pues comenzamos con cuatro celdas activas, a saber, 1, 4, 5 y 8. Las celdas 2, 3, 6 y 7 son fuertemente inhibidas cada una por dos celdas del grupo anterior, de modo que un potencial de acción por rebote es inevitable en un tiempo consecutivo. En esta configuración todas las interneuronas que no formen los ciclos en la dirección de ω_- disparan ráfagas, es decir, las conductancias g_{CaTOT} para todas ellas son altas.



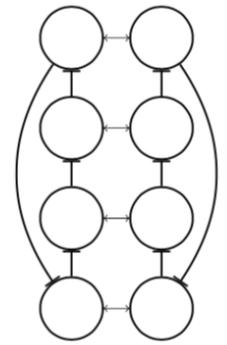
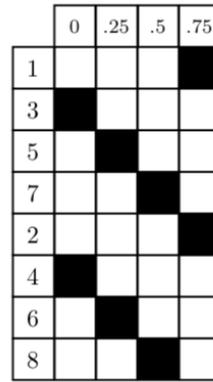
(a) Walk



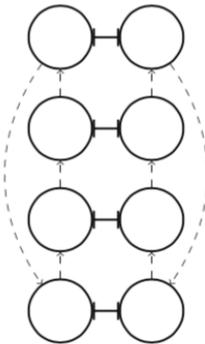
(b) Trot



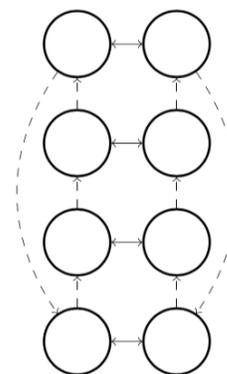
(c) Bound



(d) Jump



(e) Pace



(f) Pronk

Figura 4.17: Conexiones necesarias para que el sistema 4.16 reproduzca las seis marchas primarias.

Notemos que un sistema con las conexiones de la caminata también puede mantener el patrón para el trote si comienza con las condiciones iniciales propias del trote. Supongamos que las celdas 1, 4, 5 y 8 comienzan activas en la red de la caminata. Entonces ocurre lo mismo que en el sistema 4.17 b): las celdas 2, 3, 6 y 7 son inhibidas por al menos una celda del grupo anterior y disparan por rebote. En contraste, el sistema con las conexiones para el trote no puede reproducir el patrón de la caminata porque el periodo de cualquier marcha sea soportada por las conexiones del sistema 4.17 b) debe dividirse en dos tiempos.

Puesto que en la marcha *pace* el desplazamiento de fase en ω es 0, esto quiere decir que todas las celdas en una misma columna están sincronizadas, por lo tanto no hay conexiones inhibitorias en la dirección de ω . Análogamente cuando el desplazamiento de fase en la dirección de κ sea cero tampoco habrán conexiones inhibitorias entre columnas. Sin embargo en la marcha *pace* la mutua inhibición entre columnas se mantiene como en el trote puesto que el desplazamiento de fase en κ es $1/2$. Entonces solo las neuronas inhibitorias que conectan lateralmente tienen conductancias g_{CaTOT} elevadas. En la figura 4.17 e) ilustramos este hecho al dibujar únicamente las conexiones inhibitorias predominantes. Aunque las conexiones excitatorias están siempre ahí, solo insinuamos los trazos de aquellas que no son sobrepasadas por conexiones inhibitorias con líneas punteadas.

Para las marchas *jump* y *bound*, donde el desplazamiento de fase en κ es cero, logramos la ausencia de conexiones efectivas entre columnas al imponer conductancias g_{CaTOT} bajas para las interneuronas que conectan lateralmente. Como mencionamos ya, módulo la acción del grupo \mathcal{H} , que está fija, existe un único conjunto conectivo para la marcha *jump* ilustrado en la figura 4.17 d). El desplazamiento de fase en ω es de $1/4$ para *jump* así que las conexiones inhibitorias entre líneas forman un ciclo de longitud 4 (hacia arriba por convención). Notemos que con esta misma configuración se reproduce el patrón de la marcha *bound* cuando las condiciones iniciales son las adecuadas, es decir, si se empieza con las celdas 3, 4, 7 y 8 activas.

En la marcha *bound* hay cuatro celdas correspondientes a las piernas delanteras que comienzan activas y después se activan las otras cuatro celdas restantes. Como el desplazamiento de fase en la dirección de ω es $1/2$, si las conexiones inhibitorias forman ciclos de orden dos entre líneas de celdas entonces el sistema reproduce únicamente la marcha *bound*. Efectivamente, teniendo la configuración del *bound*, si las celdas activas inicialmente fueran 3 y 4, como en el *jump*, al siguiente tiempo las celdas 1 y 2, y también 5 y 6 se activarían porque están en mutua inhibición con las celdas 3 y 4. Después se activarían las celdas 7 y 8 y, nuevamente, las celdas 3 y 4. Así, vemos que las conexiones para el sistema del *bound* son más restrictivas que para el *jump* y que, al igual que con la caminata y el trote, el periodo de la marcha que tiene conexiones más restrictivas se divide en dos tiempos pero el periodo de la marcha que también tiene conexiones admisibles para otra marcha se divide en cuatro tiempos. Es claro que cuatro tiempos se pueden agrupar en dos tiempos pero dos tiempos no se pueden subdividir en cuatro tiempos.

Por último, en la marcha *pronk* ninguna conexión inhibitoria está encendida. Este es un caso especial debido a que todas las conductancias g_{CaTOT} de las neuronas inhibitorias son bajas. Ninguna de ellas dispara ráfagas y por lo tanto las conexiones excitatorias son las únicas relevantes, ver figura 4.17 f). El sistema se sincroniza por completo y todas las piernas hacen lo mismo al mismo tiempo, por ejemplo cuando un antílope salta con las

cuatro piernas estiradas y la espalda arqueada. El equivalente de esta marcha en bípedos sería un salto a dos piernas.

Encontramos que la complejidad de las marchas por lo general aumenta conforme se aumenta el número de interneuronas que disparan ráfagas. Es decir, empezando sólo con las conexiones excitatorias el sistema reproduce la marcha más simétrica, el *pronk*, pero luego de agregar capas de conexiones inhibitorias llegamos hasta las marchas más complejas, como el trote y la caminata. Se puede ver en la tabla de los desplazamientos de fase que las simetrías de estas tres marchas (en particular) son cada vez más demandantes.

Una vez que tenemos las conexiones correctas podemos preguntarnos cómo se ve el sistema 4.16 en un lapso de tiempo donde transcurran por completo los periodos de todas las marchas. En los diagramas de arriba hemos ilustrado por separado la activación temporal de las celdas para cada marcha y el sistema con las conexiones correspondientes. Ahora queremos juntar ambos diagramas, de esta manera podremos ver los patrones que hasta ahora sólo hemos descrito con palabras.

4.3. Descripción booleana de los patrones espacio-temporales y de su control

La tabla siguiente muestra la propagación de la señal que activa a las ocho celdas en cada una de las seis marchas. Nuestro objetivo es reproducir estas ondas en el sistema 4.16 por medio de los retrasos que surgen de las conexiones inhibitorias. Ahora es más conveniente usar la caracterización de las marchas por sus subgrupos \mathcal{K} correspondientes.

		walk	jump	trot	pace	bound	pronk
		$\pm\frac{3}{4}$ $\pm\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ 0	0 $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	0 0
		$\pm\frac{1}{2}$ 0	$\pm\frac{3}{4}$ $\pm\frac{3}{4}$	0 $\frac{1}{2}$	0 $\frac{1}{2}$	0 0	0 0
LF	RF	$\pm\frac{1}{4}$ $\pm\frac{3}{4}$	0 0	$\frac{1}{2}$ 0	0 $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$	0 0
LH	RH	0 $\pm\frac{1}{2}$	$\pm\frac{1}{4}$ $\pm\frac{1}{4}$	0 $\frac{1}{2}$	0 $\frac{1}{2}$	0 0	0 0
Subgroup K		$\mathbf{Z}_2(\kappa\omega^2)$	$\mathbf{Z}_2(\kappa)$	$\mathbf{Z}_4(\kappa\omega)$	$\mathbf{Z}_4(\omega)$	$\mathbf{D}_2(\kappa,\omega^2)$	$\mathbf{Z}_2 \times \mathbf{Z}_4$

Figura 4.18: Subgrupos de simetría espacial para las seis marchas primarias en cuadrúpedos. Tomado de Golubitsky et. al. (2003).

Los retrasos que crean los *bursts* por rebote nos conducen a la idea de un sistema booleano. Por sistema booleano (sincronizado) nos referimos a un sistema de celdas donde a cada tiempo (discreto) se actualiza el estado de las celdas dependiendo del estado de las conexiones que reciben: $\{1, 0\}$ para ráfagas y disparos tónicos respectivamente. La unidad del tiempo discretizado está dada por la duración de las ráfagas, que es aproximadamente constante ($\sim 100ms$). Las conexiones excitatorias del sistema transmiten los 1's de manera inmediata, mientras que las conexiones inhibitorias transmiten los 1's con un retraso discreto unitario.

Para la caminata buscamos como simetría puramente espacial $\mathcal{K} = \mathbb{Z}_2(\kappa\omega^2)$ y $\mathcal{H}/\mathcal{K} = \mathbb{Z}_4(\kappa\omega)$. El generador del grupo \mathcal{K} indica cuáles celdas son idénticas pues temporalmente no tienen ningún desfase. En este caso todas las celdas x, y tales que

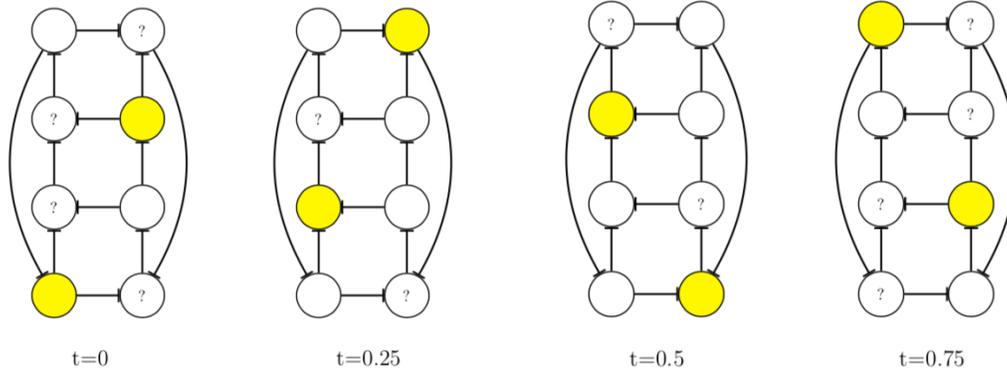


Figura 4.19: Sistema booleano para caminata.

$\kappa\omega^2x = y$ serán idénticas. Ilustramos con amarillo las celdas con activaciones idénticas, los signos de interrogación en los diagramas indican activación condicional, *i.e.* al tiempo siguiente la celda marcada con signo de interrogación se activará por rebote si no está inhibida por alguna otra celda en ese nuevo tiempo.

Empezando con las celdas 1 y 6 activas, ver figura 4.19 al tiempo $t = 0$, vemos que hay cuatro celdas, 2, 3, 5 y 8, en activación condicional pero solo dos de éstas se activan realmente al tiempo consecutivo. Como las celdas 3 y 8 no reciben ninguna señal inhibitoria al tiempo $t = 0.25$ entonces ellas disparan por rebote. En cambio, como las celdas 2 y 5 son inhibidas por las celdas 8 y 3 (respectivamente) al tiempo $t = 0.25$, las primeras no pueden disparar un potencial de acción por rebote en este tiempo. Las celdas 2 y 5 se mantienen en activación condicional al tiempo $t = 0.25$. Es solamente hasta el tercer tiempo que las celdas 2 y 5 disparan en respuesta a la inhibición que reciben por parte de las celdas 3 y 8. Al tiempo $t = 0.75$ las celdas 4 y 7 disparan en respuesta a la inhibición de las celdas 2 y 5. Por último, la inhibición de las celdas 4 y 7 hacia las celdas 1 y 6 hace que éstas disparen por rebote, pero no tienen la misma suerte las celdas 3 y 8 quienes se encuentran en activación condicional al tiempo $t = 0.75$. Se reinicia el patrón después de cuatro tiempos.

Para el trote $\mathcal{K} = \mathbb{Z}_4(\kappa\omega)$ y $\mathcal{H}/\mathcal{K} = \mathbb{Z}_2(\kappa\omega^2)$, así que todas las celdas x, y tales que $y = \kappa\omega x$ se mantienen en actividad idéntica. Vemos en figura 4.20 que no hay activación condicional en ningún momento para trote. El hecho de agregar las conexiones inhibitorias laterales que faltaban con respecto a las conexiones que teníamos para la caminata hace que las activaciones condicionales desaparezcan pues la mutua inhibición en la dirección de κ junto con las condiciones iniciales para el trote crean un sistema muy robusto. Si dos celdas en una misma línea comenzaran activas al mismo tiempo, por efecto de la mutua inhibición estas celdas estarían alternando después de poco tiempo.

En la marcha *pace* $\mathcal{K} = \mathbb{Z}_4(\omega)$. Como la simetría puramente espacial no tiene parte \mathbb{Z}_2 , confirmamos lo que sabíamos desde antes, que todas las conexiones inhibitorias entre columnas deben estar presentes. El cociente $\mathcal{H}/\mathcal{K} = \mathbb{Z}_2(\kappa)$ resulta ser uno de los grupos del producto directo. Con esto notamos que las conexiones inhibitorias representan a todas las órbitas de la acción del grupo \mathcal{H}/\mathcal{K} cuando el cociente es alguno de los grupos del producto que conforma a \mathcal{H} . Se puede verificar rápidamente que esto también es cierto para el *jump*.

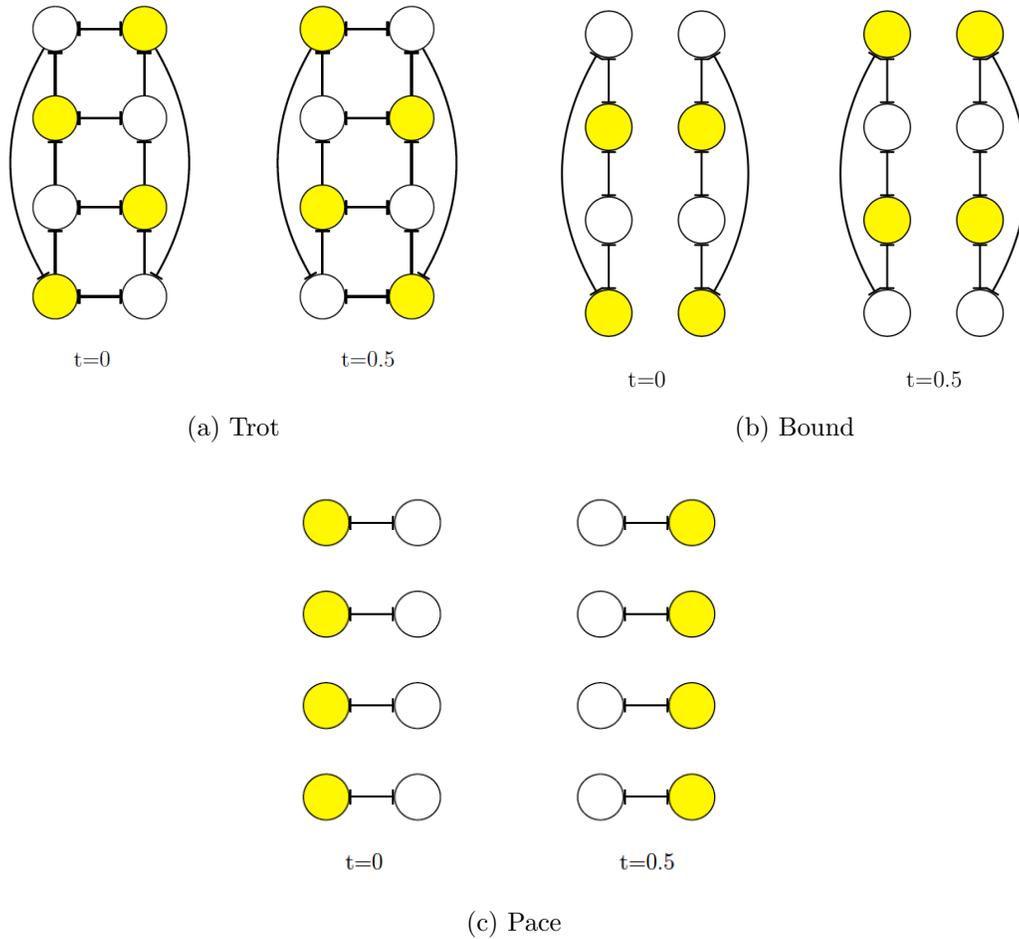


Figura 4.20: Ninguna de estas tres marchas tiene activaciones condicionales.

El grupo de simetría puramente espacial \mathcal{K} para la marcha *jump*, $\mathbb{Z}_2(\kappa)$, es un subgrupo del grupo \mathcal{K} para la marcha *bound*, $D_2(\kappa, \omega^2)$. Esto quiere decir que la simetría puramente espacial del *jump* también es simetría puramente espacial del *bound* y efectivamente en ambas marchas todas las celdas en una misma línea se activan idénticamente, solo que no todas las líneas se activan al mismo tiempo. La marcha *jump* es considerada una marcha primaria no-estándar por Golubitsky. Esto es porque el tiempo que transcurre entre el momento en que las piernas traseras tocan el piso y las piernas delanteras tocan el piso es aproximadamente tres veces el tiempo que toma entre el momento que las piernas delanteras toquen el piso y el momento en que las piernas traseras toquen el piso nuevamente. Dicho de otra manera, el *jump* se describe por la sucesión: piernas traseras tocan el piso, luego piernas delanteras tocan el piso y tres tiempos después piernas traseras vuelven al piso.

Las conexiones que hemos presentado sirven para mantener en movimiento al CPG una vez que ya se inició la marcha. Es claro que para iniciar correctamente la marcha deseada se tiene que empezar con las condiciones iniciales correspondientes, lo que en nuestros sistemas booleanos se ve como las celdas activadas al tiempo $t = 0$. Pese a haber fijado como punto de partida la configuración al tiempo cero, en todas las marchas se podría haber escogido cualquier otro tiempo puesto que el patrón es periódico. Las celdas que deben iniciar activas

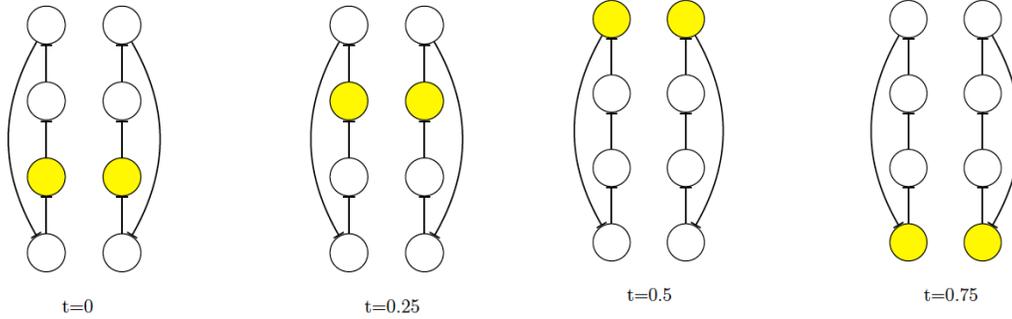


Figura 4.21: Sistema booleano para *jump*.

están determinadas por el subgrupo \mathcal{K} , así la respuesta a la pregunta ¿dónde inicia la actividad? no es única. Sin embargo encontrar este subgrupo \mathcal{K} para cada marcha no es trivial y muy probablemente esté relacionado con la retroalimentación sensorial. Puesto que los CPGs que modelamos han eliminado la retroalimentación sensorial esta pregunta no se puede resolver sin considerar estímulos aferentes al CPG.

Los sistemas booleanos son atractivos por su capacidad de procesar información potencialmente compleja con unas pocas reglas. En un contexto más general un sistema booleano es una gráfica $G = (V, E)$ donde los vértices son variables con estados booleanos y un conjunto de funciones booleanas $B = \{b_i\}$, asignadas cada una a un vértice. Estas funciones b_i tienen como input el estado al tiempo t de los vértices conectados al vértice v_i y como output el estado del vértice v_i al tiempo $t + 1$. El conjunto de funciones B determina una topología de sistema fija. Para las marchas de los cuadrúpedos cada una de las configuraciones que presentamos es un sistema booleano distinto pues las conexiones son fijas.

Existen varios algoritmos para el análisis de sistemas booleanos, el más sencillo de ellos construye tablas de verdad para el comportamiento de las variables dados los inputs para sus funciones booleanas. Las trayectorias son series de transiciones de estados; las cuencas de atracción de una órbita periódica son todos aquellos estados que llevan a la órbita. Sería interesante considerar en nuestro caso si es posible predecir la existencia de órbitas periódicas dada una gráfica y las reglas de transición booleanas. Más aún ¿cuáles serían las simetrías de dichas órbitas periódicas? y ¿cuáles serían sus cuencas de atracción?

Los sistemas booleanos han sido utilizados en la biología para simular sistemas regulatorios, por ejemplo con genes, debido a su reproducibilidad y su robustez. Aunque estos sistemas pueden simplificar demasiado la realidad, capturan sorprendentemente bien algunos de los patrones observados en sistemas biológicos poco conectados [5]. No obstante, permanece la pregunta de qué tanto puede un sistema booleano acercarse a sistemas reales muy complejos.

Capítulo 5

Conclusiones y perspectivas

Los aportes de las matemáticas al campo de la neurofisiología son invaluable no sólo porque complementan y corroboran lo conocido, sino también porque permiten predecir y modelar dinámicas de redes neuronales a gran escala que, muchas veces, no se pueden estudiar eficientemente de otra manera. Conforme se han ido perfeccionando las técnicas experimentales con las cuales se estudian los CPGs, cada vez más se destaca la necesidad de referir modelos físicos a lo abstracto para hacer un recuento de los conceptos importantes y unificar, en la medida de lo posible, a todos los modelos existentes. Hemos de notar que al día de hoy no hay un modelo canónico para la locomoción en vertebrados, a pesar de que se conocen algunos CPGs completos muy específicos. En palabras de Kiehn *“The presence of these speed- and/or task-dependent network reconfigurations of both non-limbed and limbed vertebrate locomotor networks underscores both the necessity of studying the locomotion in different contexts to gain a full understanding of how the locomotor networks are functionally organized and the high degree of flexibility or plasticity of the spinal locomotor networks.”*

En este trabajo encontramos que por encima de la separación que se creía que había entre generación de patrón y de ritmo, un CPG tiene una organización funcional que engloba la generación de ritmo y de patrón y las coordina para que se complementen. En el capítulo 4 mostramos que a un momento dado dominan ciertas partes del sistema pero estas cambian periódicamente. Aunque es verdad que algunas neuronas son las principales responsables de acarrear la generación de actividad en el resto del sistema, estos roles son variables y le confieren al CPG la adaptabilidad que continuamente exigen las condiciones externas. Como vimos en el capítulo 2 las neuronas con una mayor conductancia de calcio, es decir con mayor flujo de corrientes de calcio, disparan ráfagas que son fuertemente resentidas por todas las neuronas con las que estén conectadas las primeras. La neuromodulación de las corrientes de calcio tiene varias ventajas, entre las cuales resaltamos el control sobre la eficacia sináptica. Gracias a esto describimos cómo se selecciona un conectoma funcional a partir de uno estructural. Utilizando la neuromodulación de las corrientes de calcio en las neuronas inhibitorias del modelo propuesto logramos reproducir las seis marchas primarias y controlar los subgrupos de simetría espaciales que conducen a cada una de estas marchas.

Es a partir del estudio de las simetrías de los modelos de CPGs y de la crítica al modelo de Buono y Golubitsky que se propuso retomar este último para mejorarlo y poder darle una interpretación biológica adecuada. Siguiendo las ideas de los primeros modelos de HCO, agrupamos a las neuronas en módulos que se inhiben mutuamente. En esta parte es útil

trabajar con los sistemas cocientes pues un aspecto clave de nuestro trabajo es la reducción de dinámicas equivalentes en un número de celdas menor al original. Es evidente que se necesitan más de ocho conexiones inhibitorias para simular un CPG realista, por lo tanto la propuesta de tener en cada celda dos neuronas inhibitorias y después neuromodularlas para controlar las conexiones que de ellas salgan es bastante natural.

Encontramos un regreso a los HCO en los sistemas booleanos; de hecho, no solo hallamos uno o dos *half-center oscillators* sino varios: en cada 2-ciclo que forme mutua inhibición tenemos la estructura básica de los HCO, cuya finalidad es crear alternancia. La red completa conecta módulos muy básicos, desde parejas de neuronas hasta parejas de celdas en mutua inhibición que se juntan para crear módulos de mayor alcance, como, por ejemplo, dos columnas en mutua inhibición. Toda esta modularidad indica que efectivamente un CPG debe construir sobre los elementos básicos y acoplarlos eficientemente para crear estructuras complejas. No es sorprendente que por lo general la naturaleza obre de esta manera, aprovechando al máximo los recursos disponibles para alcanzar soluciones robustas a problemas comunes.

Quedan aún muchas preguntas abiertas sobre los generadores centrales de patrones para la locomoción en cuadrúpedos. Éstas dan pié a más ideas para proyectos a futuro, por ejemplo, en lo que concierne a nuestro trabajo:

1. Reducciones de otros modelos existentes de CPGs utilizando la teoría de redes cocientes, comparaciones entre ellos con topología de redes y buscar invariantes en todos ellos.
2. Introducir a los sistemas que presentamos la retroalimentación sensorial y variables de ambiente.
3. Simulaciones para los sistemas de 24 neuronas así como también la optimización de los códigos que presentamos.
4. Buscar aplicaciones de los sistemas booleanos en autómatas para la locomoción animal y humana.
5. Estudio de los sistemas booleanos desde el punto de vista de estabilidad, atractores y ciclos límites.
6. Las preguntas más concretas e inmediatas en este sentido son, dada una gráfica y la regla de transición booleana, ¿es posible predecir si hay órbitas periódicas? y ¿cuáles serían sus simetrías?

Para complementar el estudio de las marchas en cuadrúpedos otro aspecto que debe considerarse es la cuestión de las transiciones entre marchas. Como menciona Kiehn (2016) la velocidad de la marcha es un factor importante en la elección de una marcha; más aún en humanos y algunos animales existe una velocidad de marcha preferente. Por ejemplo en humanos es 1.4 m/s y en los caballos tiene ventanas estrechas para cada marcha. Esto se usa en aplicaciones clínicas como un indicador de la movilidad y la independencia, basándose en el hecho que los cambios a velocidades de mayor velocidad implican un gasto mayor de energía. La tasa metabólica aumenta de manera no lineal conforme se aumenta la velocidad de la marcha en humanos [33]. Desde el punto de vista biomecánico es vital mantener el

equilibrio relativo al centro de masa. Las marchas cuesta abajo sugieren se favorece la estabilidad por encima de la velocidad en condiciones adversas.

Finalmente, las diferencias morfológicas de músculos y articulaciones entre especies también sugieren que la velocidad de las marchas y las transiciones posibles dependen de factores biomecánicos. Se deben hacer las distinciones pertinentes entre especies de animales pues se sabe experimentalmente que los perros, por ejemplo, prefieren el trote sobre las demás marchas. En cambio los caballos tienen cuatro marchas naturales que son *walk*, *trot*, *canter* y *gallop*, en orden creciente de velocidad. Las últimas dos marchas no son primarias pero son marchas que se dan naturalmente sin que el caballo sea entrenado. Sorprendentemente, una raza de caballos Islandeses es la única que hace la marcha conocida como *tölt* debido a una mutación genética [22]. Esto muestra que existen una cantidad de factores aún por estudiar, muchos de los cuales podrían ser abordados desde una perspectiva matemática usando simetrías.

Apéndice A

A.1. Código común de funciones auxiliares

Todos los códigos se hicieron en Julia v.1.0. y las gráficas con PyPlot. Aquí presentamos un código de funciones compartidas para varias secciones. Entre ellas están las funciones para crear pulsos de una cierta duración, las funciones para la evolución temporal de la activación e inactivación de los canales iónicos, así como las funciones de estado estacionario correspondientes, m_∞ y h_∞ .

```
heaviside(t::Float64)=(1+sign(t))/2
pulse(t::Float64,ti::Float64,tf::Float64)=heaviside(t-ti)-heaviside(t-tf)
boltz(V::Float64,A::Float64,B::Float64)=1/(1 + exp((V+A)/B))
tauX(V::Float64,A::Float64,B::Float64,D::Float64,E::Float64)= A - (B*boltz(V,D,E))
mNainf(V::Float64) = boltz(V,25.5,-5.29)
taumNa(V::Float64) = tauX(V,1.32,1.26,120.,-25.)
hNainf(V::Float64) = boltz(V,48.9,5.18)
tauhNa(V::Float64) = (0.67/(1+exp((V+62.9)/-10.0)))*(1.5 + 1/(1+exp((V+34.9)/3.6)))
mCaTinf(V::Float64) = boltz(V,27.1,-7.2)
taumCaT(V::Float64) = tauX(V,21.7,21.3,68.1,-20.5)
hCaTinf(V::Float64) = boltz(V,32.1,5.5)
tauhCaT(V::Float64) = tauX(V,105.,89.8,55.,-16.9)
mCaSinf(V::Float64) = boltz(V,33.,-8.1)
taumCaS(V::Float64) = (1.4 + (7/((exp((V+27)/10))+exp((V+70)/-13))))
hCaSinf(V::Float64) = boltz(V,60.,6.2)
tauhCaS(V::Float64) = 60 + (150/((exp((V+55)/9))+exp((V+65)/-16)))
mAinf(V::Float64) = boltz(V,27.2,-8.7)
taumA(V::Float64) = tauX(V,11.6,10.4,32.9,-15.2)
hAinf(V::Float64) = boltz(V,56.9,4.9)
tauhA(V::Float64) = tauX(V,38.6,29.2,38.9,-26.5)
mKCaInf(V::Float64,Ca::Float64,KdCa::Float64) =
(Ca/(Ca+KdCa))*(1/(1+exp((V+28.3)/-12.6)))
taumKCa(V::Float64) = tauX(V,90.3,75.1,46.,-22.7)
mKdInf(V::Float64) = boltz(V,12.3,-11.8)
taumKd(V::Float64) = tauX(V,7.2,6.4,28.3,-19.2)
mHinf(V::Float64) = boltz(V,70.,6.)
taumH(V::Float64) = tauX(V,272.,-1499.,42.2,-8.73)
```

```

const VNa = 50
const VK = -80
const VCa = 80
const VCl = -20
const Vleak = -50
const gleak = 0.01
const gNa = 800
const gCaT = 4
const gCaS = 10
const gA = 80
const gKd = 90
const gKCa = 40
const gCl = 0.2
const C = 1.
const D = 1.0

```

La constante D es un factor para el término del ruido $1/C * (D * dt)^{(1/2)} * 2 * (rand() - 0,5)$. La ecuación para simular una neurona es como la ecuación (2.4) del Capítulo 1.

```

function dV(dt::Float64, C::Float64, V::Float64, mNa::Float64, hNa::Float64,
mCaT::Float64, hCaT::Float64, mCaS::Float64, hCaS::Float64, mA::Float64,
hA::Float64, mKCa::Float64, mKd::Float64, mH::Float64, Ca::Float64,
Iapp::Float64, gCaTOT::Float64)
(dt)*(1/C)*(-gNa*mNa^3*hNa*(V-VNa) -gCaTOT*gCaT*mCaT^3*hCaT*(V-VCa)-
gCaTOT*gCaS*mCaS^3*hCaS*(V-VCa) -gA*mA^3*hA*(V-VK) -gKCa*mKCa^4*(V-VK) -
gKd*mKd^4*(V-VK)-gCl*mH*(V-VCl) -gleak*(V-Vleak) + Iapp)
end

dmNa(V::Float64,mNa::Float64) = (dt)*((1/taumNa(V))*(mNainf(V) - mNa))
dhNa(V::Float64,hNa::Float64) = (dt)*((1/tauhNa(V))*(hNainf(V) - hNa))
dmCaT(V::Float64,mCaT::Float64) = (dt)*((1/taumCaT(V))*(mCaTinf(V) - mCaT))
dhCaT(V::Float64,hCaT::Float64) = (dt)*((1/tauhCaT(V))*(hCaTinf(V) - hCaT))
dmCaS(V::Float64,mCaS::Float64) = (dt)*((1/taumCaS(V))*(mCaSinf(V) - mCaS))
dhCaS(V::Float64,hCaS::Float64) = (dt)*((1/tauhCaS(V))*(hCaSinf(V) - hCaS))
dmA(V::Float64,mA::Float64) = (dt)*((1/taumA(V))*(mAinf(V) - mA))
dhA(V::Float64,hA::Float64) = (dt)*((1/tauhA(V))*(hAinf(V) - hA))
dmKCa(V::Float64,Ca::Float64,mKCa::Float64) =
(dt)*((1/taumKCa(V))*(mKCainf(V,Ca,3.) - mKCa))
dmKd(V::Float64,mKd::Float64) = (dt)*((1/taumKd(V))*(mKdinf(V) - mKd))
dmH(V::Float64,mH::Float64) = (dt)*((1/taumH(V))*(mHinf(V) - mH))
dCa(V::Float64,mCaT::Float64,hCaT::Float64,mCaS::Float64,hCaS::Float64,
Ca::Float64) = (dt)*(-0.94*(gCaT*mCaT^3*hCaT*(V-VCa) +gCaS*mCaS^3*hCaS*(V-VCa))
- Ca + 0.05)

```

Las siguientes funciones son para la evolución temporal de las sinapsis (excitatorias e inhibitorias) y para el término sináptico que se agrega a la función dV cuando hay alguna conexión entre neuronas.

```

dse(V::Float64,s::Float64)= (dt/tause)*(-s+boltz(V,20.,-1.))
dsi(V::Float64,s::Float64)= (dt/tausi)*(-s+boltz(V,20.,-1.))
I(V::Float64,s::Float64,w::Float64)= -(dt)*w*(V-VK)*s
E(V::Float64,s::Float64,w::Float64)= -(dt)*w*(V-VNa)*s

```

La función `initial` calcula las condiciones iniciales para las corrientes iónicas a partir de unas condiciones iniciales aleatorias para las neuronas. Las constantes `ne,ni` son el número de neuronas excitatorias e inhibitorias. Creamos una `struct Parametros` que guarda todas las variables de activación e inactivación $mNa_e, hNa_e \dots mNa_i, hNa_i$ como vectores para cada una de las `ne` o `ni` neuronas.

```

function initial()
    Vetemp=[-65.0+5.0*(rand()-0.5) for i =1:ne]
    Vitemp=[-65.0+5.0*(rand()-0.5) for i =1:ni]
    Catemp_e=[0.1+0.02*(rand()-0.5) for i in 1:ne]
    Catemp_i=[0.1+0.02*(rand()-0.5) for i in 1:ni]
    mNa_e=mNainf.(Vetemp)
    hNa_e=hNainf.(Vetemp)
    mCaT_e=mCaTinf.(Vetemp)
    hCaT_e=hCaTinf.(Vetemp)
    mCaS_e=mCaSinf.(Vetemp)
    hCaS_e=hCaSinf.(Vetemp)
    mA_e=mAinf.(Vetemp)
    hA_e=hAinf.(Vetemp)
    mKCa_e=mKCainf.(Vetemp,Catemp_e,3.)
    mKd_e=mKdinf.(Vetemp)
    mH_e=mHinf.(Vetemp)
    mNa_i=mNainf.(Vitemp)
    hNa_i=hNainf.(Vitemp)
    mCaT_i=mCaTinf.(Vitemp)
    hCaT_i=hCaTinf.(Vitemp)
    mCaS_i=mCaSinf.(Vitemp)
    hCaS_i=hCaSinf.(Vitemp)
    mA_i=mAinf.(Vitemp)
    hA_i=hAinf.(Vitemp)
    mKCa_i=mKCainf.(Vitemp,Catemp_i,3.)
    mKd_i=mKdinf.(Vitemp)
    mH_i=mHinf.(Vitemp)
    param=Parametros(mNa_e,hNa_e,mCaT_e,hCaT_e,mCaS_e,hCaS_e,mA_e,hA_e,
    mKCa_e,mKd_e,mH_e,mNa_i,hNa_i,mCaT_i,hCaT_i,mCaS_i,hCaS_i,mA_i,hA_i,
    mKCa_i,mKd_i,mH_i)
    return Vetemp,Vitemp,Catemp_e,Catemp_i,param
end

```

A.2. Simulaciones de una a cuatro neuronas

La integración de la función dV se hace con el método de Euler. El tiempo de la simulación es variable entre `const T=200` y `T=2000`, el número de pasos por unidad de tiempo

es el recíproco de `const dt` lo que da un total de `Tdt` pasos. El siguiente código simula dos neuronas excitatorias con una conexión de la neurona 1 a la neurona 2, figura 2.9. Entonces `const ne=2`, `const ni=0`. Utilizamos la función `initial()` como arriba pero cambiamos `Catemp1,Catemp2=0.5` y `Vetemp[2]` tiene condición inicial en `-60.0 +5*(rand()-0.5)`. También cambiamos el calcio inicial a 0.5 para todas las neuronas. La constante `const gsyn1=0.12` es el peso de la sinapsis. Finalmente `taus1=21.0`, `tause=15.0`, y la corriente aplicada `Iapp=-2.0`. A un momento dado excitamos a la neurona 1, usando la función `pulse`, con un pulso de $15mV$ que dura 2 milisegundos. Para cambiar el modo de disparo de la neurona 1 entre ráfagas o disparos tónicos ponemos primero `const gCaTOT_1=0.9` y `const gCaTOT_2=0.08`; luego `const gCaTOT_1=0.25` y `const gCaTOT_2=0.15`. Cuando la neurona 1 se encuentra en modo tónico agregamos pulsos de $10mV$ a los tiempos 50 y 100.

```

const T = 200.
const dt = 1/1000.
const Tdt = convert(Int64,T/dt)
t = range(dt,stop=T,length=Tdt)
const gsyn1=0.12

function sim2(Iapp::Float64,Vetemp::Array{Float64,1},Catemp_e::Array{Float64,1},
param::Parametros)
    V1 = zeros(Tdt)
    V2 = zeros(Tdt)
    V1[1]=Vetemp[1]
    V2[1]=Vetemp[2]
    Calcium_e[1]=Catemp_e[1],
    Calcium_e[2]=Catemp_e[2]
    s1=0.5
    for i = 2:Tdt
        V1 += dV(dt,C, Vetemp[1], mNa_e[1], hNa_e[1], mCaT_e[1], hCaT_e[1],
mCaS_e[1], hCaS_e[1], mA_e[1], hA_e[1], mKCa_e[1], mKd_e[1], mH_e[1],
Catemp_e[1],Iapp+15*pulse(i*dt,50.0,52.0), gCaTOT_1+0.01)
        V2 += dV(dt,C, Vetemp[2], mNa_e[2], hNa_e[2], mCaT_e[2], hCaT_e[2],
mCaS_e[2], hCaS_e[2], mA_e[2], hA_e[2], mKCa_e[2], mKd_e[2], mH_e[2],
Catemp_e[2],Iapp+0.2, gCaTOT_2+0.01)
        V2 += (1/C)*E(Vetemp[2],s1,gsyn1)
        for j = 1:ne
            Calcium_e[j] += dCa(Vetemp[j],mCaT_e[j],hCaT_e[j],
mCaS_e[j],hCaS_e[j],Catemp_e[j])
            mNa_e[j] += dmNa(Vetemp[j],mNa_e[j])
            hNa_e[j] += dhNa(Vetemp[j],hNa_e[j])
            mCaT_e[j] += dmCaT(Vetemp[j],mCaT_e[j])
            hCaT_e[j] += dhCaT(Vetemp[j],hCaT_e[j])
            mCaS_e[j] += dmCaS(Vetemp[j],mCaS_e[j])
            hCaS_e[j] += dhCaS(Vetemp[j],hCaS_e[j])
            mA_e[j] += dmA(Vetemp[j],mA_e[j])
            hA_e[j] += dhA(Vetemp[j],hA_e[j])

```

```

    mKd_e[j] += dmKd(Vetemp[j],mKd_e[j])
    mKCa_e[j] += dmKCa(Vetemp[j],Catemp_e[j],mKCa_e[j])
    mH_e[j] += dmH(Vetemp[j],mH_e[j])
    Vetemp[j] = Ve[j][i]
    Catemp_e[j] = Calcium_e[j]
end
s1 += dse(Vetemp[1],s1)
end
return (V1,V2)
end

```

La imagen para ilustrar un potencial de acción por rebote, figura 2.7, utilizó una sola neurona que recibe una corriente inhibitoria de $-2mV$ durante 200 milisegundos. En este caso los parámetros fueron $const\ g_{CaTOT}=1$, $const\ g_{CaT} = 6$, $const\ g_{Cl} = 0.6$ y la constante de tiempo para la sinapsis inhibitoria $\tau_{si}=35.0$.

Simulaciones de tres y cuatro neuronas.

Para tres y cuatro neuronas, dos excitatorias y dos inhibitorias, como en las figuras 4.7 y 4.12 estos son los parámetros usados. Las constantes de tiempo para las sinapsis inhibitorias son $\tau_i = 1$ y para las sinapsis excitatorias $\tau_e = 2$. Las sinapsis tienen un voltaje de activación de $-30mV$, y empiezan todas en 0.01. El factor para el ruido es $D=0.01$, también cambiamos $g_{Cl}=0.5$ y la corriente aplicada es de -3.5 milivolts. Pusimos 0.3 para los pesos sinápticos de las conexiones internas y 0.15 para la conexión excitatoria externa, el peso de la conexión inhibitoria es 3.0. Primero simulamos tres neuronas como en las figuras 4.7 a) y b). En ambas figuras se tiene $g_{CaTOT} = 1.0$ para las dos neuronas excitatorias, y $g_{CaTOT} = 0.1$ para las dos neuronas inhibitorias. Cuando cambiamos la conductancia a $g_{CaTOT} = 1.0$ para la neurona inhibitoria de la celda 1 esta dispara *bursts*.

Para cuatro neuronas, en la figura 4.10 tenemos $g_{CaTOT} = 0.9$ para las dos neuronas excitatorias, y $g_{CaTOT} = 0.1$ para las dos neuronas inhibitorias. En esta figura la corriente aplicada es de -2.5 milivolts.

Luego en la figura 4.12 a) tenemos $g_{CaTOT} = 0.9$ para las dos neuronas excitatorias, y $g_{CaTOT} = 1.2$ para las dos neuronas inhibitorias. Para la figura 4.12 b) cambiamos $g_{CaTOT} = 0.1$ para la segunda neurona inhibitoria y dejamos $g_{CaTOT} = 1.2$ para la neurona inhibitoria 1.

A fin de comenzar con las neuronas silenciosas, los pesos de las conexiones se activan después de que las neuronas pasen por un estado transitorio, de duración unos mil milisegundos, y es hasta después de que se introducen los pesos mencionados que una neurona recibe un pulso de corriente aplicada para iniciar el ritmo. Al inicializar las corrientes de las cuatro neuronas todas comienzan con calcio $Catemp=1.0$. Los argumentos que regresa la función de inicialización se guardan en vectores $Vtemp=[Vetemp,Vitemp]$ y $Catemp=[Catemp_e,Catemp_i]$ que toma a la función `simn`. Aquí $n=ne+ni$ y las neuronas están ordenadas justamente como E1,E2,I1,I2, es decir las neuronas 1 y 2 son E1 y E2 mientras que las neuronas 3 y 4 son I1 e I2. Las sinapsis $s[1],s[2],s[3],s[4],s[5],s[6]$ van de las neuronas 1 a 3, 3 a 2, 2 a 4, 4 a 1, 1 a 2 y 2 a 1 respectivamente. Las sinapsis $s[4]$ y $s[6]$ se mantienen en cero para la simulación que solo tiene dos conexiones unilaterales de la celda 1 a la celda 2.

```

function simn(Iapp::Float64,Vtemp::Array{Float64,1},Catemp::Array{Float64,1},
param::Parametros)
Calcium=Catemp
mNa=[param.mNa_e, param.mNa_i]
hNa=[param.hNa_e, param.hNa_i]
mCaT=[param.mCaT_e, param.mCaT_i]
hCaT=[param.hCaT_e, param.hCaT_i]
mCaS=[param.mCaS_e, param.mCaS_i]
hCaS=[param.hCaS_e, param.hCaS_i]
mA=[param.mA_e, param.mA_i]
hA=[param.hA_e, param.hA_i]
mKCa=[param.mKCa_e, param.mKCa_i]
mKd=[param.mKd_e, param.mKd_i]
mH=[param.mH_e, param.mH_i]
s=[0.5 for i in 1:6]
V=[zeros(Tdt) for i =1:n]
for j=1:n
    V[j][1]=Vtemp[j]
end
for i = 2:Tdt
    for j = 1:n
        if j==1
            V[1][i] = Vtemp[1] + dV(dt,C, Vtemp[j], mNa[j], hNa[j], mCaT[j],
hCaT[j], mCaS[j], hCaS[j], mA[j], hA[j], mKCa[j], mKd[j], mH[j],
Catemp[j],Iapp+12*pulse(i*dt,2.0,4.0),gCaTOT[j]+0.01)+
1/C*(D*dt)^(1/2)*2*(rand()-0.5)
        else
            V[j][i] = Vtemp[j] + dV(dt,C, Vtemp[j], mNa[j], hNa[j], mCaT[j],
hCaT[j], mCaS[j], hCaS[j], mA[j], hA[j], mKCa[j], mKd[j], mH[j],
Catemp[j],Iapp-0.2,gCaTOT[j]-0.01)+
1/C*(D*dt)^(1/2)*2*(rand()-0.5)
        end
        ##V[1][i] += (1/C)*E(Vtemp[1],s[6],wsyn[6])
        ##V[1][i] += (1/C)*I(Vtemp[1],s[4],wsyn[4])
        V[2][i] += (1/C)*E(Vtemp[2],s[5],wsyn[5])
        V[2][i] += (1/C)*I(Vtemp[2],s[2],wsyn[2])
        V[3][i] += (1/C)*E(Vtemp[3],s[1],wsyn[1])
        V[4][i] += (1/C)*E(Vtemp[4],s[3],wsyn[3])
        Calcium[j] += dCa(Vtemp[j],mCaT[j],hCaT[j],mCaS[j],hCaS[j],Catemp[j])
        mNa[j] += dmNa(Vtemp[j],mNa[j])
        hNa[j] += dhNa(Vtemp[j],hNa[j])
        mCaT[j] += dmCaT(Vtemp[j],mCaT[j])
        hCaT[j] += dhCaT(Vtemp[j],hCaT[j])
        mCaS[j] += dmCaS(Vtemp[j],mCaS[j])
        hCaS[j] += dhCaS(Vtemp[j],hCaS[j])
    end
end

```

```

    mA[j] += dmA(Vtemp[j],mA[j])
    hA[j] += dhA(Vtemp[j],hA[j])
    mKd[j] += dmKd(Vtemp[j],mKd[j])
    mKCa[j] += dmKCa(Vtemp[j],Catemp[j],mKCa[j])
    mH[j] += dmH(Vtemp[j],mH[j])
    Catemp[j] = Calcium[j]
    s[1] += dse(Vtemp[1],s[1])
    s[2] += dsi(Vtemp[3],s[2])
    s[3] += dse(Vtemp[2],s[3])
    ##s[4] += dsi(Vtemp[4],s[4])
    s[5] += dse(Vtemp[1],s[5])
    ##s[6] += dse(Vtemp[2],s[6])
    Vtemp[j] = V[j][i]
end
end
return (V)
end

```

Para encontrar los pesos fijos adecuados buscamos que todas las neuronas se encuentren en equilibrio cuando todas las sinapsis estén apagadas. En equilibrio significa que el potencial de membrana está cerca del potencial de reposo que tomamos en el rango de $(-70, -65)mV$. Luego buscamos que las sinapsis excitatorias sean las mínimas para tener sincronización. Como se necesita un peso muy pequeño para que la actividad de una neurona excitatoria tenga efecto, en simulaciones pusimos pesos del orden de 0.1, mientras que los pesos necesarios para que una sinapsis inhibitoria sea fuerte son diez veces mayores.

A.3. Una función general para N neuronas

Usando los paquetes `LinearAlgebra` y `StaticArrays` podemos definir una función general para un número arbitrario de neuronas inhibitorias y de neuronas excitatorias, por ejemplo 8 y 4, al usar operaciones con vectores que simplifican un poco el código. Las son siguientes matrices booleanas para indicar sinapsis entre dos grupos de neuronas. Estas conexiones particulares simulan cuatro celdas con simetría espacio-temporal \mathbb{Z}_4 y simetría puramente espacial $\mathbb{1}$.

```

const Aee = SMatrix{ne,ne}([0 1 0 0 ; 0 0 1 0 ; 0 0 0 1 ; 1 0 0 0])
const Aei= SMatrix{ne,ni}([1 0 0 0 0 0 0 1 ; 0 1 0 0 1 0 0 0 ;
0 0 1 0 0 1 0 0 ; 0 0 0 1 0 0 1 0])
const Aie= SMatrix{ni,ne}([0 1 0 0 ; 0 0 1 0 ; 0 0 0 1 ; 1 0 0 0 ;
1 0 0 0 ; 0 1 0 0 ; 0 0 1 0 ; 0 0 0 1])
const gCaTOT_e=[1.0+0.2*(rand()-0.5) for i=1:ne]
const gCaTOT_i=[1., 1., 1., 1., 0.1, 0.1, 0.1, 0.1] #modula para obtener K=1
const gsyn=[0.2,0.3,3.0] #pesos para Aee, Aei, Aie respectivamente

function sim(Iapp::Float64,gsyn::Array{Float64},Aee::SArray{Tuple{4,4},Int64,2,16},
Aei::SArray{Tuple{4,8},Int64,2,32},Aie::SArray{Tuple{8,4},Int64,2,32},
Vetemp::Array{Float64,1},Vitemp::Array{Float64,1},Catemp_e::Array{Float64,1},

```

```

Catemp_i::Array{Float64,1},param::Parametros)

Ve=[zeros(Tdt) for i in 1:ne]
Vi=[zeros(Tdt) for i in 1:ni]
for j=1:ne
Ve[j][1]=Vetemp[j]
end
for j=1:ni
Vi[j][1]=Vitemp[j]
end
see=SVector{ne}([0.01 for i=1:ne])
sei=SVector{ne}([0.01 for i=1:ne])
sie=SVector{ni}([0.01 for i=1:ni])
for i = 2:Tdt
    for j = 1:ne
Ve[j][i] = Vetemp[j] + dV(dt,C, Vetemp[j], mNa_e[j], hNa_e[j],
mCaT_e[j], hCaT_e[j], mCaS_e[j], hCaS_e[j], mA_e[j], hA_e[j],
mKCa_e[j], mKd_e[j], mH_e[j], Catemp_e[j],Iapp+kick(j,i,dt),
gCaTOT_e[j]+0.01)+1/C*(D*dt)^(1/2)*2*(rand()-0.5)+
(1/C)*dot(Aee[:,j],E.(Vetemp[j],see,gsyn[1])) +
(1/C)*dot(Aie[:,j],I.(Vetemp[j],sie,gsyn[3]))
Calcium_e[j] += dCa(Vetemp[j],mCaT_e[j],hCaT_e[j],mCaS_e[j],
hCaS_e[j],Catemp_e[j])
        mNa_e[j] += dmNa(Vetemp[j],mNa_e[j])
        hNa_e[j] += dhNa(Vetemp[j],hNa_e[j])
        mCaT_e[j] += dmCaT(Vetemp[j],mCaT_e[j])
        hCaT_e[j] += dhCaT(Vetemp[j],hCaT_e[j])
        mCaS_e[j] += dmCaS(Vetemp[j],mCaS_e[j])
        hCaS_e[j] += dhCaS(Vetemp[j],hCaS_e[j])
        mA_e[j] += dmA(Vetemp[j],mA_e[j])
        hA_e[j] += dhA(Vetemp[j],hA_e[j])
        mKd_e[j] += dmKd(Vetemp[j],mKd_e[j])
        mKCa_e[j] += dmKCa(Vetemp[j],Catemp_e[j],mKCa_e[j])
        mH_e[j] += dmH(Vetemp[j],mH_e[j])

        Vetemp[j] = Ve[j][i]
Catemp_e[j] = Calcium_e[j]
    end
    see = see + dse.([Ve[j][i] for j=1:ne],see)
    sei = sei + dse.([Ve[j][i] for j=1:ne],sei)
    for j=1:ni
Vi[j][i] = Vitemp[j] + dV(dt,C, Vitemp[j], mNa_i[j], hNa_i[j],
mCaT_i[j], hCaT_i[j], mCaS_i[j], hCaS_i[j], mA_i[j], hA_i[j],
mKCa_i[j], mKd_i[j], mH_i[j], Catemp_i[j],Iapp,gCaTOT_i[j]-0.01)+
1/C*(D*dt)^(1/2)*2*(rand()-0.5)+
(1/C)*dot(Aei[:,j],E.(Vitemp[j],sei,gsyn[2]))
Calcium_i[j] += dCa(Vitemp[j],mCaT_i[j],hCaT_i[j],mCaS_i[j],

```

```

hCaS_i[j],Catemp_i[j])
    mNa_i[j] += dmNa(Vitemp[j],mNa_i[j])
    hNa_i[j] += dhNa(Vitemp[j],hNa_i[j])
    mCaT_i[j] += dmCaT(Vitemp[j],mCaT_i[j])
    hCaT_i[j] += dhCaT(Vitemp[j],hCaT_i[j])
    mCaS_i[j] += dmCaS(Vitemp[j],mCaS_i[j])
    hCaS_i[j] += dhCaS(Vitemp[j],hCaS_i[j])
    mA_i[j] += dmA(Vitemp[j],mA_i[j])
    hA_i[j] += dhA(Vitemp[j],hA_i[j])
    mKd_i[j] += dmKd(Vitemp[j],mKd_i[j])
    mKCa_i[j] += dmKCa(Vitemp[j],Catemp_i[j],mKCa_i[j])
    mH_i[j] += dmH(Vitemp[j],mH_i[j])
Vitemp[j] = Vi[j][i]
Catemp_i[j] = Calcium_i[j]
end
sie = sie + dsi.([Vi[j][i] for j=1:ni],sie)
end
return (Ve,Vi)
end

```


Bibliografía

- [1] Janet Barroso-Flores, Marco A Herrera-Valdez, Elvira Galarraga, and Jose Bargas. Models of short-term synaptic plasticity. In *The Plastic Brain*, pages 41–57. Springer, 2017.
- [2] Pietro-Luciano Buono and Martin Golubitsky. Models of central pattern generators for quadruped locomotion i. primary gaits. *Journal of mathematical biology*, 42(4):291–326, 2001.
- [3] Jessica A Cardin. Inhibitory interneurons regulate temporal precision and correlations in cortical circuits. *Trends in neurosciences*, 41(10):689–700, 2018.
- [4] Gary Chartrand. *Introduction to graph theory*. Tata McGraw-Hill Education, 2006.
- [5] UC Davies Computer Science. Boolean network models, 2003. Presentation. URL <http://web.cs.ucdavis.edu/filkov/classes/289a-W03/110.pdf>.
- [6] Sharon Crook and Avis Cohen. Central pattern generators. In *The Book of Genesis*, pages 131–147. Springer, 1998.
- [7] Guillaume Drion, Alessio Franci, Julie Dethier, and Rodolphe Sepulchre. Dynamic input conductances shape neuronal spiking. *eneuro*, pages ENEURO–0031, 2015.
- [8] Guillaume Drion, Alessio Franci, and Rodolphe Sepulchre. Cellular switches orchestrate rhythmic circuits. *arXiv preprint arXiv:1802.06700*, 2018.
- [9] Guillaume Drion, Alessio Franci, Vincent Seutin, and Rodolphe Sepulchre. A novel phase portrait for neuronal excitability. *PloS one*, 7(8):e41806, 2012.
- [10] Ryszard Engelking. *Dimension theory*. North Holland, 1978.
- [11] G Bard Ermentrout and David H Terman. *Mathematical foundations of neuroscience*, volume 35. Springer Science & Business Media, 2010.
- [12] Martin Golubitsky and Ian Stewart. *The symmetry perspective: from equilibrium to chaos in phase space and physical space*, volume 200. Springer Science & Business Media, 2003.
- [13] Sten Grillner. The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(7):573, 2003.
- [14] Pierre A Guertin. The mammalian central pattern generator for locomotion. *Brain research reviews*, 62(1):45–56, 2009.
- [15] Khaldoun Chaouki Hamade. Activity of bifunctional motoneurons during fictive locomotion: a computational modeling study. 2010.

- [16] Marco A Herrera-Valdez. A unifying theory for physiological transmembrane transport derived from thermodynamic principles. Technical report, PeerJ PrePrints, 2015.
- [17] Eugene M Izhikevich. Neural excitability, spiking and bursting. *International journal of bifurcation and chaos*, 10(06):1171–1266, 2000.
- [18] Eugene M Izhikevich. *Dynamical systems in neuroscience*. MIT press, 2007.
- [19] Daniel Johnston and Samuel Miao-Sin Wu. *Foundations of cellular neurophysiology*. MIT press, 1994.
- [20] J Gareth Jones, EM Tansey, and Douglas G Stuart. Thomas graham brown (1882–1965): behind the scenes at the cardiff institute of physiology. *Journal of the History of the Neurosciences*, 20(3):188–209, 2011.
- [21] Paul S Katz. Evolution of central pattern generators and rhythmic behaviours. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 371(1685):20150057, 2016.
- [22] Ole Kiehn. Decoding the organization of spinal circuits that control locomotion. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(4):224, 2016.
- [23] Zheng Liu, Jorge Golowasch, Eve Marder, and LF Abbott. A model neuron with activity-dependent conductances regulated by multiple calcium sensors. *Journal of Neuroscience*, 18(7):2309–2320, 1998.
- [24] Eve Marder and Dirk Bucher. Central pattern generators and the control of rhythmic movements. *Current biology*, 11(23):R986–R996, 2001.
- [25] Eve Marder and Ronald L Calabrese. Principles of rhythmic motor pattern generation. *Physiological reviews*, 76(3):687–717, 1996.
- [26] David A McCrea and Ilya A Rybak. Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation. *Brain research reviews*, 57(1):134–146, 2008.
- [27] Carla MA Pinto and Alexandra P Santos. Modelling gait transition in two-legged animals. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 16(12):4625–4631, 2011.
- [28] Dale Purves, George J. Augustine, David Fitzpatrick, William C. Hall, Anthony-Samuel LaMantia, Richard D. Mooney, Michael L. Platt, and Leonard E. White. *Neuroscience*. Oxford University Press, 6th edition edition, 2017.
- [29] Ian Stewart, Martin Golubitsky, and Marcus Pivato. Symmetry groupoids and patterns of synchrony in coupled cell networks. *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*, 2(4):609–646, 2003.
- [30] Steven H Strogatz. *Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*. CRC Press, 2018.
- [31] Misha Tsodyks and Si Wu. Short-term synaptic plasticity. *Scholarpedia*, 8(10):3153, 2013.

- [32] Alan Weinstein. Groupoids: unifying internal and external symmetry. *Notices of the AMS*, 43(7):744–752, 1996.
- [33] Wikipedia contributors. Preferred walking speed — Wikipedia, the free encyclopedia, 2019. [Online; accessed 15-Jan-2019].