



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**  
**INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**

**NEUROFISIOLOGÍA DEL SEGUIMIENTO DE UN RITMO ISÓCRONO VISUAL O  
AUDITIVO EN LA CORTEZA PREMOTORA MEDIAL DEL PRIMATE**

**T E S I S**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
DOCTOR EN CIENCIAS**

**P R E S E N T A:**

**ABRAHAM AZAHEL BETANCOURT VERA**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. HUGO MERCHANT NANCY  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**

**COMITÉ TUTOR**

**DR. ELVIRA GALARRAGA PALACIO  
INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA CELULAR  
DR. VICTOR HUGO DE LAFUENTE FLORES  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**

**QUERÉTARO, QRO. FEBRERO DE 2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## JURADO

Universidad Nacional Autónoma de México

Instituto de Neurobiología

**Firma**

Presidente

Dr. Pavel Ernesto Rueda Orozco

---

Secretario (tutor)

Dr. Hugo Merchant Nancy

---

Vocal

Dra. Violeta Gisselle López Huerta

---

Vocal

Dr. Elías Manjarrez López

---

Vocal

Dr. Roman Rossi Pool

---





# Agradecimientos

A la Dirección General de Estudios de Posgrado de la UNAM y al Doctorado en Ciencias Biomédicas.  
Número de cuenta: 516021780

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT). Número de beca: 403878.

A Leonor y Carmelita por su paciencia y disponibilidad con toda la parte burocrática y siempre regalarnos una sonrisa.

Al personal de la Biblioteca del campus UNAM Juriquilla, encabezado por su coordinador el Dr. Francisco Javier Valles Valenzuela.

Al Ing. Luis Prado y a Raúl Paulín por su asistencia técnica.

Al Dr. Hugo Merchant y a todos mis compañeros del laboratorio B-15 con los que he coincidido a lo largo del Posgrado.

A Oswaldo Pérez Martínez por sus fructíferos comentarios y aporte a este trabajo de investigación.

## Tabla de contenido

<b>Abreviaturas</b> .....	vi
<b>Índice de figuras</b> .....	vii
<b>Abstract</b> .....	ix
<b>Resumen</b> .....	x
<b>Antecedentes</b> .....	3
El tiempo .....	3
Escala del tiempo en los sistemas biológicos .....	3
Neurofisiología del tiempo en los cientos de milisegundos.....	4
Ritmos y la tarea de sincronización .....	6
Sincronización a un metrónomo sensorial auditivo y visual .....	7
Conectividad y organización del sistema visual-auditivo con la corteza parietal .....	8
Corteza Parietal .....	8
Neurofisiología del procesamiento auditivo en primates.....	10
Neurofisiología del procesamiento visual en primates.....	12
El cerebro como un sistema dinámico .....	13
Conceptos básicos en teoría de sistemas dinámicos .....	14
Sistemas dinámicos para poblaciones de neuronas .....	17
Análisis de reducción dimensional.....	18
¿Por qué es importante aplicar el análisis de reducción de dimensiones en Neurociencia? ...	20
Trayectorias neuronales.....	21
Subespacios neuronales.....	24
<b>Justificación</b> .....	26
Tareas .....	27
Tarea de sincronización (ST).....	27
Sistema de registro.....	28
Análisis de trayectorias neuronales .....	28
Periodos de activación neuronales .....	28
Generación de las trayectorias.....	29
Análisis factorial de proceso Gaussiano (GPFA).....	30
Distancia, ángulo y posición .....	30
Subespacios .....	31
Análisis cinemático del movimiento de la mano durante la tarea de sincronización.....	31

Escalamiento temporal en la tarea de sincronización .....	32
Dinámica de las secuencias neuronales .....	32
Generalización de las secuencias neuronales .....	33
Simulaciones.....	33
<b>Resultados</b> .....	34
Comportamiento .....	34
Tarea de sincronización.....	34
Análisis poblacional de la actividad neuronal .....	40
Trayectorias neuronales.....	40
Codificación de subespacios.....	40
Mecanismo general para el tapping rítmico .....	44
Análisis de la conducta y su relación con cinemática de las trayectorias neuronales .....	44
Codificación neuronal a nivel de célula única .....	51
Patrones secuenciales temporales de la activación neuronal. ....	53
Dinámica de las secuencias neuronales .....	56
Generalización de las secuencias neuronales .....	58
Relaciones entre las trayectorias y secuencias neuronales .....	62
<b>Discusión</b> .....	66
Comportamiento .....	66
Sincronización a diferentes metrónomos sensoriales .....	66
Dinámica poblacional .....	67
Trayectorias neuronales.....	67
Secuencias de activación.....	67
Representación interna del pulso .....	68
Hipótesis de la entrada desigual de las proyecciones auditivas y visuales a la MPC.....	69
Mecanismo de corrección de error .....	69
<b>Conclusiones</b> .....	71
<b>Referencias</b> .....	72
<b>Publicaciones</b> .....	92

# Abreviaturas

- a.u.**, unidades arbitrarias
- CGBT, CBGT**, circuito corteza-ganglios basales-tálamo
- DST**, Teoría de sistemas dinámicos
- dPCA**, *demixed* PCA
- EEG**, electroencefalograma
- GPFA**, Análisis factorial de proceso gaussiano
- IOI**, intervalo entre estímulos
- MT**, área temporal medial
- MST**, área temporal superior medial
- M1**, corteza motora primaria
- MIP**, área intraparietal medial
- mPFC**, corteza prefrontal medial
- MPC**, corteza premotora medial
- NSQ**, núcleo supraquiasmático
- PIP**, área intraparietal posterior
- PO**, área parieto-occipital
- PC**, componente principal
- PPC**, corteza parietal posterior
- Pre-SMA**, área motora pre-suplementaria
- SI**, índice de sorpresa
- SMA**, área motora suplementaria
- ST**, tarea de sincronización
- Tap**, golpeteo de botón
- VIP**, área ventral intraparietal
- V2**, área visual
- V3**, área visual

# Índice de figuras

Figura 1.	Escalas de tiempo. ....	4
Figura 2.	Esquema anatómico de un cerebro de mono Rhesus. ....	9
Figura 3.	Flujo de Procesamiento auditivo a través de la vía ventral y dorsal.....	11
Figura 4.	Atractores de poblaciones de neuronas. ....	16
Figura 5.	Modelo canónico para reducción de dimensionalidad. ....	19
Figura 6.	Generación de una trayectoria neuronal canónica. ....	23
Figura 7.	Modelo canónico para un subespacio neuronal.....	25
Figura 8.	Tarea de sincronización (ST). ....	27
Figura 9.	Localización de los electrodos de silicio para los registros en la MPC.....	28
Figura 10.	Comportamiento de los monos durante la tarea de sincronización (ST). ....	35
Figura 11.	Modelo bayesiano de 4 etapas y conducta por orden serial para la tarea de sincronización....	37
Figura 12.	Perfil cinemático del movimiento de la mano del mono 2 durante la ST.....	38
Figura 13.	Propiedades dinámicas de las trayectorias neuronales durante la ST. ....	41
Figura 14.	Trazos de las trayectorias neuronales de la población. ....	42
Figura 15.	Propiedades dinámicas de las trayectorias neuronales con GPFA. ....	43
Figura 16.	Cinemática de las trayectorias neuronales.....	45
Figura 17.	Correlaciones entre el comportamiento de los monos y la cinemática de las trayectorias neuronales. ....	47
Figura 18.	Propiedades del perfil cinemático de la mano entre el comportamiento de los monos y la velocidad de las trayectorias neuronales. ....	48
Figura 19.	Índice de amplitud-modulación-tiempo (AMSI). ....	50
Figura 20.	Propiedades de las secuencias neuronales. ....	52
Figura 21.	Dinámica de las secuencias neuronales.....	54
Figura 22.	Generalización de las secuencias neuronales.....	61
Figura 23.	Distancia normalizada entre las trayectorias de intervalo corto y largo en los tiempos de los taps para las simulaciones en los paneles A-G de la Figura 24. ....	63
Figura 24.	Simulaciones de secuencias y trayectorias neuronales. ....	64
Figura 25.	Hipótesis de la conectividad de las vías auditivas y visuales con el área 7a y preSMA .....	70



# Abstract

The precise quantification of the passage of time is essential for executing motor commands efficiently in the presence of different sensory events, so that we can adapt to the demands of the environment. Furthermore, the ability to generate rhythms of different tempos is a characteristic of human musical cognition. Recently, it has been found that Non-Humans Primates (*Macaca mulatta*) are capable to predictively synchronize to different *tempos*. Previous studies have shown that the medial premotor cortex (MPC) of macaques can represent different aspects of temporal processing, yet the neuronal population code behind rhythmic tapping remains largely unknown. Therefore, in the present work we analyzed the extracellular single unit activity and neuronal population dynamic of hundreds of MPC (medial premotor cortex) neurons from two Rhesus monkeys performing a synchronization task (ST), synchronizing their movements to an auditory or visual metronome.

We found that the rhythmic synchronization capabilities of monkeys showed a strong bias towards visual metronomes, with rhythmic tapping being more precise and accurate than with auditory metronomes. On the other hand, a detailed analysis on the neural population activity in the MPC and on the neural patterns of activation showed the following shared properties across modalities: (1) the circular dynamics of the neural trajectories and the neural sequences form a regenerating loop for every produced interval, producing a relative time representation; (2) the trajectories converge in similar state space at tapping times while the moving bumps restart at this point, resetting the beat-based clock; (3) the tempo of the synchronized tapping is encoded by a combination of amplitude modulation and temporal scaling in the neural trajectories, which at the level of neural sequences relates with a mixture of an increase in the number of engaged neurons, larger recruitment lapses between neurons, and a rise in the duration of their activation periods. We found that, the modality induced a large displacement of the neural trajectories without greatly altering their cyclical organization, duration dependent changes in amplitude and temporal scaling, nor the tap separatrix behavior. Finally, these later results are in line with the notion of a modality dependent tonic external input that produced a divergence in the cyclic neural trajectories to different subspaces. Thus, our results suggest that the interaction between the amodal internal representation of pulse within MPC and a modality specific external input generates a neural rhythmic clock whose dynamics produce the differences in temporal execution between the auditory and visual metronomes.

# Resumen

La cuantificación y la codificación temporal son esenciales para que nuestros comandos motores se ejecuten de manera eficiente en presencia de diferentes eventos sensoriales, de tal manera que, podamos adaptarnos a las demandas del entorno. Se ha descrito que, la capacidad de generar ritmos de diferentes *tempos* es una característica de la cognición musical humana. Recientemente, se ha encontrado que los primates no humanos (Macaca mulatta) son capaces de sincronizarse de forma predictiva con diferentes *tempos*. Estudios previos han demostrado que, la corteza premotora medial (MPC) de los macacos puede representar diferentes aspectos del procesamiento temporal, sin embargo, el código neuronal poblacional que subyace el golpeteo rítmico sigue siendo en gran parte desconocido. Por lo tanto, en este trabajo, analizamos la actividad unitaria extracelular y la dinámica poblacional neuronal de cientos de neuronas de la MPC de dos monos Rhesus que realizan una tarea de sincronización (ST), sincronizando sus movimientos a un metrónomo auditivo y visual.

Encontramos que la capacidad de sincronización rítmica de los monos mostró un fuerte sesgo hacia los metrónomos visuales, con un golpeteo rítmico más preciso y exacto que con los metrónomos auditivos. Por otro lado, un análisis detallado de la actividad de la población neuronal en la MPC y de los patrones neuronales de activación mostró las siguientes propiedades compartidas entre modalidades: (1) la dinámica circular de las trayectorias neuronales y las secuencias neuronales forman un ciclo de regeneración para cada intervalo producido, generando una representación de tiempo relativo; (2) las trayectorias convergen en un espacio de estado similar en los tiempos de golpeteo, mientras que las secuencias neuronales empiezan de nuevo en este punto, reiniciando el reloj basado en el pulso; (3) el tempo del golpeteo sincronizado está codificado por una combinación de modulación de amplitud y escalamiento temporal en las trayectorias neuronales, que a nivel de secuencias neuronales se relaciona con una mezcla de un aumento en el número de neuronas comprometidas, mayores lapsos de reclutamiento entre neuronas, y un aumento en la duración de sus períodos de activación. Encontramos que la modalidad indujo un gran desplazamiento de las trayectorias neuronales sin alterar en gran medida su organización cíclica, los cambios dependientes de la duración en la amplitud y la escala temporal, ni el comportamiento del separiz de *tap*. Finalmente, estos resultados están de acuerdo con la noción de una entrada externa tónica dependiente de la modalidad que produjo una divergencia en las trayectorias neuronales cíclicas a diferentes subespacios. Por lo tanto, nuestros resultados sugieren que la interacción entre la representación interna amodal del pulso dentro de MPC y una entrada externa específica de la modalidad genera un reloj rítmico neuronal cuya dinámica produce las diferencias en la ejecución temporal entre los metrónomos auditivos y visuales.



# Introducción

Los seres humanos tenemos la capacidad natural de extraer eventos periódicos sobresalientes de secuencias de sonido, llamados *beat* o pulsos, y de alinear de manera predictiva los movimientos con este pulso (Honing, 2012; Merchant, Grahn, et al., 2015). Esto se conoce como percepción y la inducción del ritmo (uso de un movimiento predictivo para seguir un ritmo) y son características fundamentales de la música y la danza. Las habilidades cognitivas para llevar a cabo estas conductas dependen de una representación cerebral interna del pulso que implica la generación de expectativas temporales regulares (Balasubramaniam et al., 2021). Estudios recientes han mostrado que el pulso interno se asigna directamente a la temporalización de la inducción del de los movimientos, generalmente medidos como *tapping* (movimientos de golpeteo) o movimientos de cabeceo (Lenc et al., 2021). Sin embargo, se desconoce en gran medida el sustrato neuronal que permite la sincronización rítmica. Las conductas rítmicas se manifiestan de forma general tanto en seres humanos como en animales. Sin embargo, aún se desconocen si los mecanismos cognitivos que subyacen a los comportamientos rítmicos específicos observados en diferentes especies están relacionados.

De acuerdo con la literatura, la sincronización a un ritmo es la habilidad de armonizar los movimientos de diferentes partes del cuerpo a un pulso regular o ritmo musical, permitiendo una respuesta síncrona a este pulso durante el baile o la interpretación musical en un conjunto (Merchant, Grahn, et al., 2015; Phillips-Silver & Keller, 2012; B. H. Repp, 2005; B. H. Repp & Su, 2013). Existen dos mecanismos principales que determinan la sincronización sensoriomotora: la anticipación temporal y la adaptación (Mills et al., 2015; van der Steen & Keller, 2013). La anticipación temporal es un proceso predictivo donde los mecanismos neuronales extraen información de los patrones regulares de un estímulo para planear y coordinar una secuencia de movimientos (van der Steen & Keller, 2013). Por otro lado, la temporización adaptiva es un proceso reactivo donde la información pasada (Mills et al., 2015) se usa para generar correcciones a partir del error, permitiendo al sujeto responder a variaciones en el tiempo de los estímulos al ajustar la temporización de sus movimientos.

Estudios recientes han ligado estructuras específicas, tanto corticales como subcorticales, con actividades que requieren una coordinación temporal estricta en la escala de tiempo de los cientos de milisegundos, tales como: ejecutar o escuchar música (Merchant, Grahn, et al., 2015; Merchant & Honing, 2014a; Zatorre et al., 2007), la danza, la percepción y generación del habla (Assaneo et al., 2021; Wilson et al., 2004). Además, estudios de imagen funcional en humanos sugieren que el sustrato neuronal del pulso se encuentra en el sistema motor, incluyendo las áreas premotoras mediales (MPC: SMA y pre-SMA) y los ganglios basales (Grahn & Rowe, 2009; Sánchez-Moncada et al., 2020). Existe evidencia que sugiere que la percepción y estimación del tiempo dependen de la activación de regiones motoras que simulan acciones regulares de manera predictiva (Cannon & Patel, 2021; Merchant & Yarrow, 2016).

Para el estudio de movimientos rítmicos en la escala de los cientos de milisegundos una tarea ampliamente utilizada es la tarea de sincronización. Esta tarea consiste en la presentación de

estímulos visuales o auditivos a intervalos regulares en donde el sujeto debe presionar un botón de manera intermitente siguiendo los estímulos presentados.

En este trabajo se analizó la neurofisiología y el papel de la dinámica poblacional neuronal de la MPC en la codificación de información temporal utilizando ritmos isócronos con un metrónomo sensorial auditivo y visual. El trabajo se divide en dos enfoques: por un lado, en la descripción del comportamiento de los monos durante la tarea de sincronización; mientras que, por otro, en el análisis de la codificación de la poblacional en el contexto de sistemas dinámicos.

# Antecedentes

## El tiempo

El tiempo es el sustrato de nuestras vidas, nuestra percepción del paso del tiempo da forma a cada aspecto de nuestra experiencia de vida. Además, es un parámetro esencial para la ejecución coordinada de las acciones motoras y su procesamiento es multimodal, lo que implica, que el cerebro cuantifica intervalos definidos por estímulos diversos y genera comandos para desplegar la conducta motora voluntaria durante la música, la danza y el lenguaje. De hecho, estudios de imagen funcional han mostrado que el sistema motor está directamente implicado en la cuantificación del paso del tiempo en el orden de los milisegundos. Sin embargo, a pesar de su importancia para la conducta y la percepción, las bases neurales de la cuantificación temporal es tema de múltiples estudios en la actualidad.

### Escalas del tiempo en los sistemas biológicos

Con el paso del tiempo, los organismos han desarrollado diferentes sistemas de escalas temporales que les permite identificar el tiempo que transcurre entre los estímulos que percibimos para adaptarnos al medio ambiente (ver Figura 1). Existen sistemas altamente especializados como el núcleo supraquiasmático, en la base del hipotálamo, el cuál es el reloj maestro de los ciclos circadianos en los mamíferos (Martha U Gillette, 1991; L. Zhang et al., 1995). Este reloj central se encarga de regular la actividad metabólica, hormonal y conductual durante el día (Evans, 2016; Schibler & Sassone-Corsi, 2002), así como, de sincronizar a los osciladores periféricos que se encuentran dentro de las células de distintos tejidos. Estos osciladores periféricos se regulan por un mecanismo transcripcional controlado por el asa de señales de los genes CLOCK-BMAL1 PER/CRY (Evans, 2016; Reppert & Weaver, 2002).

En la escala de las decenas de milisegundos hasta los segundos se constituye la información sensorial y motora donde se llevan a cabo una gran variedad de conductas complejas tales como la comprensión y producción del habla (Assaneo et al., 2021; Zatorre & Binder, 2000), calcular el tiempo de contacto para una actividad motora (Merchant & Georgopoulos, 2006a), sincronizar los movimientos del cuerpo al ritmo de la música (Cross et al., 2006) y hasta la percepción musical (Zarco et al., 2009). Se tiene conocimiento que, el procesamiento temporal en esta escala implica la interacción coordinada de un circuito principal distribuido durante la generación y percepción rítmica emerge de interacciones de un circuito principal distribuido, Corteza -Ganglios Basales-Tálamo (CBGT), con regiones cerebrales específicas que proveen señales necesarias para temporalizar eventos (Merchant, Harrington, et al., 2013).

Por otro lado, en lo que concierne a la escala temporal de las fracciones de los milisegundos, se involucra la medición del tiempo para la localización de la fuente de un sonido. La diferencia del tiempo en el que llega un sonido a ambos oídos es parte de la información usada por el cerebro para estimar la localización de la fuente del sonido. Las neuronas del complejo olivar superior en mamíferos son las encargadas de medir esta divergencia en microsegundos de la activación excitatoria binaural de ambos oídos (Goldberg & Brown, 1969).

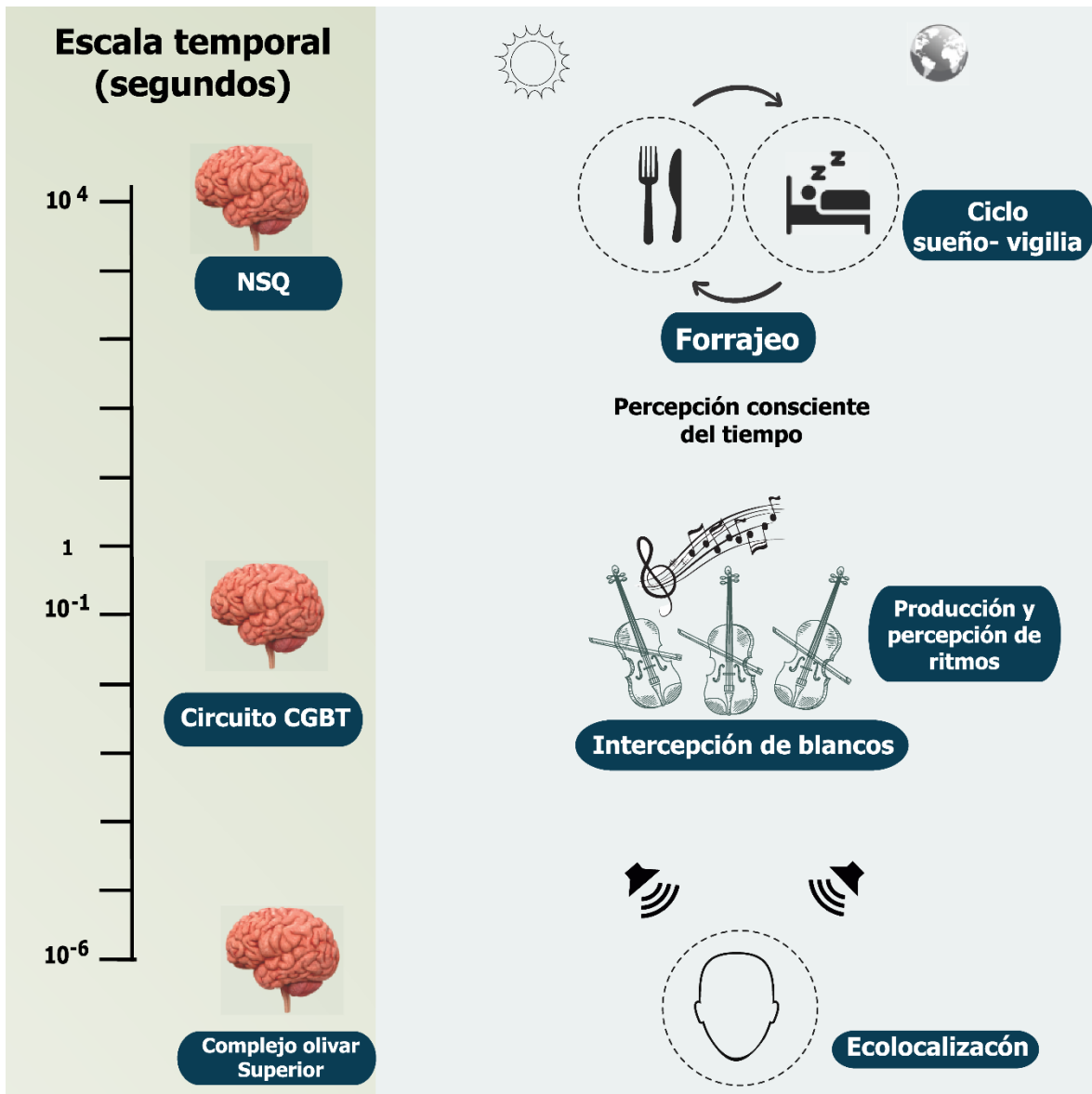


Figura 1. Escalas de tiempo.

El tiempo a través de diferentes escalas. Diferentes áreas del cerebro están involucradas en la medición del tiempo a diferentes escalas. En el rango de las horas el núcleo supraquiasmático (NSQ) se considera el reloj principal de los ciclos circadianos como el ciclo sueño-vigilia. Mientras tanto, en la escala de los cientos de milisegundos, se ha propuesto que el circuito corteza-ganglios basales-tálamo (CGBT). En el otro extremo, el complejo olivar superior está involucrado en la detección de diferencias temporales en la escala de los microsegundos en las señales acústicas que son recibidas por las cócleas izquierda y derecha para la localización espacial de los sonidos.

### Neurofisiología del tiempo en los cientos de milisegundos

La flexibilidad humana para percibir y entrenar piezas musicales complejas con una estructura métrica sofisticada parece ser específica de la especie (Fitch, 2013) . Sin embargo, estudios de comportamiento y EEG en macacos sugieren fuertemente que los monos poseen toda la maquinaria audiomotora para percibir y entrenarse a metrónomos isócronos (Crowe et al., 2014; Honing, 2012; Honing et al., 2018).

Entender cómo se lleva a cabo el procesamiento temporal es de fundamental índole para la ejecución de muchas funciones cognitivas y motoras. Por ejemplo, utilizando tareas de tiempo rítmico se han realizado comparaciones de los diferentes aspectos del procesamiento temporal para tener un entendimiento de los mecanismos neuronales que conllevan. Las habilidades rítmicas pueden evaluarse con tareas de percepción tanto explícitas como no implícitas. Las explícitas involucra al sujeto a realizar estimaciones de las propiedades temporales, tal como la duración del estímulo o del periodo inter-estímulo. Las estimaciones de la duración del estímulo o del periodo inter-estímulo son provistas por los sujetos de forma de discriminaciones perceptuales o respuestas motoras (J. Coull & Nobre, 2008). Tanto la estimación de la duración de un estímulo, así como la predicción temporal de un evento requieren de una representación métrica del tiempo, donde la temporalización de un evento pueda ser medida en una escala continua. De igual manera, la categorización y discriminación temporal requieren de una representación ordinal del tiempo, donde el tiempo relativo entre una secuencia de eventos se pueda comparar de forma categórica (J. T. Coull et al., 2011). Por otro lado, las tareas de tiempo implícito implican una activación sin una instrucción de tiempo específica, siempre que la información sensoriomotora esté estructurada temporalmente y pueda usarse para predecir la duración de eventos futuros (J. Coull & Nobre, 2008). Sin embargo, los estímulos sensoriales o respuestas motoras se encuentran dentro de un esquema temporal estricto.

La complejidad del procesamiento de la información temporal para la percepción, aprendizaje-memoria y el control motor voluntario depende de una red compleja de áreas corticales en los lóbulos parietal y frontal, así como en los ganglios basales y el cerebelo (Merchant, 2014).

Aun cuando se desconoce totalmente el mecanismo de medición del tiempo para la escala de los cientos de milisegundos, cada vez existe más evidencia de que el mecanismo central de temporalización es una red distribuida recurrente corteza-ganglios basales-tálamo, así como un conjunto de estructuras contexto dependientes que se reclutan de acuerdo con el contexto de la tarea en ejecución (Merchant, Harrington, et al., 2013). Esta red central se activa durante las tareas de percepción temporal, así como en las de temporalización motora (Schubotz et al., 2000), incluye las áreas de la corteza premotora medial (el área motora suplementaria [SMA] y el área motora pre-suplementaria [pre-SMA]), así como el neocórtex, el globo pálido y el tálamo motor.

En trabajos anteriores de nuestro laboratorio se han encontrado grupos de neuronas cuya actividad está relacionada con la medición del tiempo, asociada principalmente a los movimientos realizados durante una tarea de sincronización-continuación mientras se realizaron registros en la corteza premotora medial de monos (Merchant et al., 2011). Las neuronas de la MPC están sintonizadas a la duración y el orden secuencial de movimientos rítmicos producidos ya sea en sincronía con un metrónomo o guiados por un ritmo endógeno (tarea de sincronización-continuación), (Crowe et al., 2014; Merchant, Pérez, et al., 2015b). Además, estudios recientes muestran que los monos generan movimientos de golpeteo anticipándose al metrónomo y además pueden cambiar de forma flexible el tempo de su movimiento ensayo-a-ensayo, cubriendo un rango de 400 a 1000 ms (Gámez et al., 2018; García-Garibay et al., 2016; Takeya et al., 2017). Asimismo, los monos pueden aumentar los patrones a una secuencia auditiva isócrona, lo que sugiere que tienen la capacidad de generar un ritmo subjetivo simple sobre una secuencia auditiva regular (Ayala et al., 2017; Criscuolo et al., 2021). Con estos hallazgos se respalda la hipótesis audiomotora gradual que sugiere que la sincronización basada en pulsos surgió gradualmente en los primates, y alcanzó su punto máximo

en los humanos gracias a un sofisticado circuito audiomotor, y que además se encuentra en los macacos debido a la estrecha interacción entre MPC, los ganglios basales y la corteza auditiva y que sirve para la regularidad temporal.

### Ritmos y la tarea de sincronización

El ritmo es una secuencia de eventos en el tiempo o un patrón de múltiples intervalos de tiempo demarcados por los inicios de esos eventos (Leow & Grahn, 2014). El procesamiento de una sola duración (por ejemplo, la discriminación de la duración) se considera una parte muy fundamental de las habilidades de temporalización (Dalla Bella et al., 2017), y puede dissociarse del procesamiento de una secuencia de múltiples intervalos (Merchant & Honing, 2014b). De aquí en adelante, nos centramos en la percepción y producción de secuencias rítmicas.

La percepción del ritmo musical involucra la percepción a un pulso periódico en secuencias de sonido espectro temporalmente complejas. Los oyentes a menudo expresan su percepción del pulso moviéndose rítmicamente en sincronía con el pulso, por ejemplo, moviendo la cabeza, haciendo un movimiento con los pies o bailando. Dicho en una forma más sencilla, el ritmo es lo secuencia que generamos cuando golpeamos con el pie, manos al momento de escuchar música. Los estudios de laboratorio en los que se utilizan estímulos y tareas arbitrarias y controladas (por ejemplo, ritmos y comportamientos rítmicos que no se encuentran en el entorno natural o en el comportamiento de una especie) pueden ser muy eficaces para estudiar los mecanismos cognitivos que subyacen a la producción y percepción de los ritmos.

En el laboratorio utilizamos uno de los paradigmas experimentales más utilizados en neurociencias para estudiar la producción rítmica; tarea de sincronización - en donde se les pide a los sujetos que realicen movimientos siguiendo un ritmo (evento sensorial) externo, usualmente un metrónomo (auditivo o visual) isócrono. Para poder llevar a cabo este tipo de tareas es necesario cuantificar el tiempo que transcurre entre eventos y extrapolar la información temporal generada para predecir cuándo ocurrirá el siguiente evento (Zarco et al., 2009). Además, la tarea de sincronización es un paradigma popular gracias a su simplicidad y larga historia (B. H. Repp, 2005). La característica principal en este tipo de tareas es que la señal externa y la respuesta esperada son periódicas y la ejecución adecuada para resolver el paradigma se requiere de coordinación temporal de un ritmo motor con un ritmo externo (Mates et al., 1992). Por lo tanto, los mecanismos básicos de la sincronización sensoriomotora son comúnmente estudiados usando esta tarea siendo de suma importancia los resultados para la ejecución musical, comprensión del lenguaje, la danza y los deportes.

Es bien sabido que, en las tareas de reproducción rítmica guiada por un metrónomo, los humanos usualmente presentan asincronías (diferencia de tiempo entre el evento motor y el inicio del estímulo externo) promedio negativas, en especial para estímulos auditivos (BrunoH. Repp & Penel, 2004). Lo que significa que, están anticipando sus movimientos a la aparición del estímulo. En cambio, los monos han mostrado tener asincronías positivas arriba de 300 milisegundos en una tarea de SCT (Zarco et al., 2009). Complementando lo anteriormente mencionado, las asincronías se modifican a favor de la retroalimentación auditiva en el momento de la ejecución motora, que en nuestro caso es un *tap*. Finalmente, en un trabajo reciente de nuestro laboratorio, en una tarea de sincronización visual, se describió como un entrenamiento en el que el mono recibió

retroalimentación inmediata sobre el tiempo de su movimiento con respecto al metrónomo, le permitió realizar movimientos con asincronías negativas (Gámez et al., 2018) .

#### Sincronización a un metrónomo sensorial auditivo y visual

Muchos estudios han analizado la capacidad de sincronización humana en tareas de sincronización sensoriomotora (SMS), en donde los sujetos sincronizan sus movimientos con un ritmo externo visual o auditivo. Durante mucho tiempo se ha demostrado que el sistema auditivo es más adecuado para guiar comportamientos temporales que el sistema visual (Comstock et al., 2018). La comparación de diversos trabajos de investigación entre los metrónomos auditivos y visuales revelan que la sincronización del movimiento es menos variable y puede ocurrir a velocidades más rápidas con los metrónomos auditivos (Lorås et al., 2012; BrunoH. Repp & Penel, 2004). Por otro lado, la sincronización visomotora mejora cuando se sincroniza con un metrónomo visual periódico (Hove & Keller, 2010).

El estudio de las bases neuronales con respecto al procesamiento temporal auditivo y visual se ha convertido en un gran reto debido a los múltiples subprocesos de procesamiento, que incluyen: SMS, procesamiento temporal de intervalos, procesamiento temporal del ritmo, percepción del tiempo, etc. Estudios recientes han demostrado que el procesamiento temporal a través de las tareas y las modalidades sensoriales depende fundamentalmente del sistema motor (B. H. Repp & Su, 2013; Wiener et al., 2010; Zatorre et al., 2007). Esta red motora incluye el área motora suplementaria, la corteza motora primaria, la corteza premotora lateral, el cíngulo anterior, los ganglios basales y el cerebelo (B. H. Repp & Su, 2013). Se tiene conocimiento de que la percepción auditiva del ritmo activa el sistema motor y está íntimamente ligada al movimiento (Iversen & Balasubramaniam, 2016; Janata et al., 2012; Ross et al., 2016). Por otro lado, el SMA está fuertemente implicada en la temporalización motora (J. T. Coull et al., 2011, 2016; Merchant & Yarrow, 2016) y en conjunto con la pre-SMA se propone como un posible hub de integración (Schwartz et al., 2012). Las regiones subcorticales están altamente activas durante la percepción del tiempo (Wiener et al., 2010), procesamiento de intervalos (B. H. Repp & Su, 2013) y procesamiento temporal rítmico (J. T. Coull et al., 2011; Grahn & Rowe, 2009; Hove et al., 2013; Wiener et al., 2010). Mientras que SMS visual activa muchas de las mismas regiones motoras que SMS auditivo algunas activaciones son específicas para el sistema visual (Araneda et al., 2017; Hove et al., 2013). La corteza visual muestra actividad relacionada con el procesamiento temporal de intervalos y que además sigue la propiedad escalar, de tal manera que, el tamaño de errores en la escala de la corteza visual es proporcional al tamaño del intervalo que se está temporalizando de acuerdo con la ley de Webber (Hussain Shuler, 2016). Existe evidencia de que la corteza visual desempeña un papel fundamental en procesamiento temporal rítmico para la predicción del inicio de los ritmos (Comstock & Balasubramaniam, 2018). Activaciones adicionales de la corteza visual en las tareas de procesamiento temporal y en conjunto con los resultados de conducta sugieren que la precisión de temporalización en el procesamiento visual puede compararse con el sistema auditivo debido a las exigencias computacionales para procesar la información espacial visual y la información temporal.

## Conectividad y organización del sistema visual-auditivo con la corteza parietal

### Corteza Parietal

La corteza parietal posterior (PPC) es considerada un área de asociación y está compuesta por subregiones que se encargan de la integración de información de muchas modalidades sensoriales (visual, auditiva y somatosensorial) (LaMotte & Mountcastle, 1979; Mazzone et al., 1996) para desarrollar representaciones cognitivas del espacio como, atención, transformación de coordenadas y entradas sensoriales. La PPC recibe señales sensoriales de modalidades visuales, auditivas, vestibulares y somatosensoriales. Se sabe que la PPC está implicada en funciones cognitivas de alto nivel relacionadas con la acción. Entre estas funciones cognitivas superiores se encuentra la formación de intenciones o planes tempranos de movimiento. Estas intenciones de movimiento están segregadas en la PPC dentro de regiones especializadas para la preparación de movimientos sacádicos, alcances y agarres. Además, se ha reportado que la PPC es parte del mecanismo neuronal que subyace en la toma de decisiones. Entonces, la PPC no solo representa múltiples marcos de coordenadas utilizando información multimodal, sino que también es parte de un circuito integrado involucrado en los mecanismos de atención espacial, la toma de decisiones y la preparación del movimiento, como se mencionó anteriormente. Es claro que esta área es una interfaz importante entre el aparato sensorial y el sistema motor en el lóbulo frontal.

Anatómicamente, muchas de las subregiones del PPC reciben información de áreas visuales táctiles y auditivas y comparten muchas conexiones entre sí y otras regiones integradoras en la corteza prefrontal. Curiosamente, existe una clara asociación entre la conectividad y la organización funcional, lo que convierte a esta área en la candidata ideal para la integración multimodal.

Por ejemplo, en humanos se ha demostrado que la ejecución de un metrónomo auditivo es más exacta y precisa que la sincronización a un metrónomo visual (Chen et al., 2002; Merchant et al., 2008a, 2008b; Repp and Penel, 2004). En cambio, los macacos mostraron un sesgo hacia los metrónomos visuales intermitentes, con una sincronización rítmica que fue más exacta, más precisa y con una mayor corrección de errores que con los estímulos auditivos isócronos (ver Figura 6). Esta diferencia entre especies puede depender de las propiedades anatomo-funcionales de su sistema audiomotor, especialmente en la corteza parietal que es un nodo de procesamiento intermedio (Honing & Merchant, 2014; Mendoza & Merchant, 2014; Rilling et al., 2008). La corteza parietal posterior procesa información multimodal (Andersen, 1997; Cohen and Andersen, 2002) y está profundamente involucrado en el control sensoriomotor (Battaglia-Mayer & Caminiti, 2019).

### *Anatomía de la corteza parietal posterior*

Diversas regiones visuales de la corteza parietal posterior están conectadas a diferentes regiones en las áreas prefrontal y parietal visual. Topográficamente, las áreas visuales de la PPC del mono Rhesus se dividen en áreas 7a en la circunvolución parietal posterior y otras áreas se encuentran dentro del surco intraparietal, incluidas VIP, AIP y LIP. El surco intraparietal contiene otras áreas como MIP y PIP. Principalmente, la clasificación de estas áreas se ha basado en su conectividad y respuesta de las neuronas. En un principio la PPC estaba subdividido arquitectónicamente, sin embargo, recientemente se ha reestructurado la parcelación, basándose en la conectividad diferencial de las diferentes subregiones que componen la PPC con otras áreas visuales y la corteza prefrontal (Andersen, 1997; Baizer et al., 1991; Cavada & Goldman-Rakic, 1993). Es importante mencionar que, las subdivisiones arquitectónicas de la PPC parecen estar bien correlacionadas con las de las de la clasificación basada en su conectividad. Asimismo, de las diecisiete subdivisiones clasificadas en la



corteza parieto-occipital, a partir de estudios fisiológicos se sabe que ocho están en regiones que son en parte o totalmente visuales (V3, V3A, PIP, LOP, POP) o visuomotoras (7a, LIPd, LIPv). donde se han realizado diversos estudios fisiológicos (Lewis & van Essen, 2000a).

Las subregiones que mejor se han caracterizado de la PPC del mono Rhesus son las áreas 7a, LIP y VIP, y que tienen múltiples conexiones con otras áreas visuales en las regiones parietal posterior y prefrontal (Cavada & Goldman-Rakic, 1989a, 1989b; Daniel J. Felleman & David C. Van Essen, 1991; Mineault et al., 2012). A continuación, se va a realizar una descripción de estas subregiones para entender su conectividad.

### Área 7

El área 7 está situada por detrás del surco intraparietal (IPS) y anterior al surco temporal superior. Se subdivide funcional y citoarquitectónicamente en tres subregiones: 7a, 7b y 7m. El área 7a comprende la extensión posteromedial de la región, y la 7b está ubicada más anterior y lateralmente. El área 7m, como su nombre lo indica, es la más medial de las tres. Más hacia el borde del área 7a, en la orilla lateral del surco parietal inferior se encuentra el área intraparietal lateral (LIP). En el fondo del IPS se encuentra el área intraparietal ventral (VIP), y en el banco medial se encuentra el área intraparietal medial (MIP). Hacia la parte medial y anterior al IPS se encuentra el área 5. Por otro lado, hacia la parte posterior del área 7a se encuentra el surco temporal superior, que contiene el área temporal medial (MT) y el área temporal superior medial (MST) (ver Figura tal para la descripción de las áreas visuales primarias y parietales). El área 7m está fuertemente conectada con otras subregiones de la corteza parietal, como el área MIP, el área 5, el área 7a, el área 7ip, el área visual MST, PO, y está interconectada con la corteza prefrontal (Leichnetz, 2001).

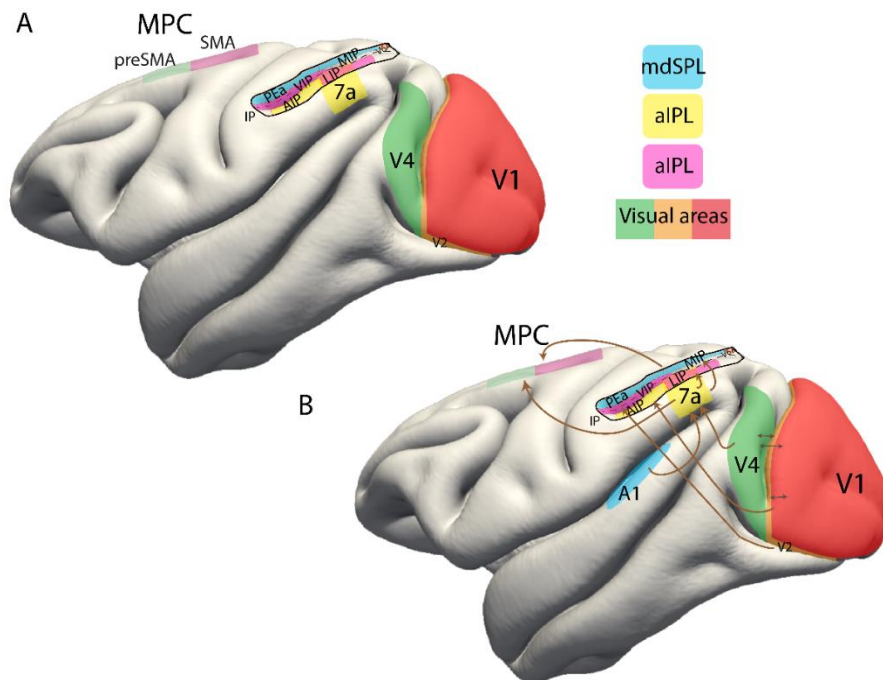


Figura 2. Esquema anatómico de un cerebro de mono Rhesus.

A) Se muestra las divisiones de la corteza parietal, y las áreas visuales primarias. Se dividen en áreas 7a en la circunvolución parietal posterior y otras áreas se encuentra dentro del surco interparietal, incluidas VIP, AIP y LIP (ventral, anterior y lateral intraparietal). El surco intraparietal tiene otras áreas como MIP y PIP (áreas intraparietal posterior y medial)  
 B) Conectividad de las áreas visuales parietales y prefrontales del mono Rhesus.

#### *AIP*

El área intraparietal anterior (AIP) está situada en la parte lateral del banco anterior del IPS. Diversas investigaciones realizadas por Sakata y colegas han demostrado que esta área está implicada en la configuración de la forma de las manos para agarrar objetos (Murata et al., 2000; Sakata et al., 1995, 1998). Las neuronas en AIP responden a las características 3D de objetos que son importantes para configurar la mano para el agarre de objetos tal como la forma, orientación y tamaño (Murata et al., 1996; Sakata et al., 1995, 1998; Taira et al., 1990). Además, esta área muestra una gran cantidad de neuronas activas durante la manipulación de objetos guiada visualmente (Murata et al., 2000). Las neuronas de AIP tienen conexiones con muchas áreas corticales sensoriomotoras que son similares a las del área vecina VIP. A diferencia de VIP, AIP recibe poca información visual, excepto de áreas visuales superiores y posiblemente áreas bimodales o polisensoriales (Lewis & van Essen, 2000b, 2000a). Por otro lado, las neuronas de AIP proyectan al área premotora ventral F5, con la que comparten propiedades funcionales (VIP proyecta a F4). Cada uno de estos circuitos posiblemente esté dedicado a aspectos específicos de transformaciones sensoriomotoras. En particular, el circuito AIP-F5 debería desempeñar un papel crucial en la transformación visomotora para el agarre, y el circuito VIP-F4 es muy probable que esté involucrado en la codificación del espacio peripersonal para el movimiento (Luppino et al., 1999). Asimismo, las neuronas de AIP que proyectan a áreas premotoras como las mencionadas anteriormente también reciben conexiones del área LIP (las neuronas en el área intraparietal lateral responden visualmente a objetos tridimensionales.). El área LIP recibe entradas del área V3A que, a su vez, recibe entradas de las áreas visuales primarias. Se cree que estas conexiones corticales entre V3A, LIP y AIP juegan un papel importante en la transformación visomotora para agarrar los movimientos de la mano (Nakamura et al., 2001).

#### *MIP, PIP, y VIP*

El área VIP fue descubierta y descrita por Maunsell and Van Essen (Maunsell & van Essen, 1983), teniendo como proyecciones las áreas MT y V2. Al igual que el área VIP, la conectividad fue el factor clave para identificar MIP y PIP como áreas específicas en función de sus conexiones con el área visual PO o V6 (Colby et al., 1988). Coby y colaboradores también han realizado estudios neurofisiológicos en VIP, MIP y PIP, sin embargo, no se tiene cuáles son los límites. Tanto las respuestas visuales como las somatosensoriales se pueden registrar en VIP y MIP; se cree que las neuronas en el área VIP representan el espacio perioral, mientras que las del MIP representan el espacio extrapersonal inmediato (Colby & Duhamel, 1991; Colby & Goldberg, 1999; Duhamel et al., 1997).

#### *Neurofisiología del procesamiento auditivo en primates*

Durante la comunicación entre la corteza auditiva y diferentes regiones del lóbulo frontal ocurren diferentes fenómenos. En los humanos, la corteza auditiva posterior está ampliamente conectada con la corteza parietal, formando la vía auditiva dorsal (Figura 2, áreas en color verde) encargada de la localización, sincronización del sonido (Ortiz-Rios et al., 2017; Rauschecker, 2018; Schubotz et al., 2003; Woods et al., 2006) y la vía ventral auditiva (Figura 2, áreas en color rojo) encargada de la identificación de objetos auditivos (Rauschecker, 2021). La vía dorsal desempeña un papel fundamental en el procesamiento del habla, especialmente en el procesamiento fonológico y el control sensoriomotor (Hickok & Poeppel, 2007). (Rauschecker & Scott, 2009) sugieren que esta vía proporciona ciertas capacidades computacionales importantes tanto para el procesamiento espacial como del habla, ya que ambos comparten un conjunto de propiedades que en realidad requieren un sistema neuronal como la vía dorsal, que crea una interfaz entre las redes sensoriales

y motoras y realiza una operación de coincidencia entre los resultados predichos y los eventos (Rauschecker, 2011). Las áreas involucradas en la vía dorsal incluyen las secciones caudales del cinturón y paracinturón, el plano temporal, el surco intraparietal y en el lóbulo frontal la corteza prefrontal y premotora (Rauschecker 2018). Asimismo, Merchant y Honing (12), proponen la hipótesis de evolución audiomotora gradual (GAE) en donde además, destaca de forma importante el circuito corticomotor-ganglios basales-tálamo-cortical para la vía dorsal auditiva en el procesamiento de los ritmos.

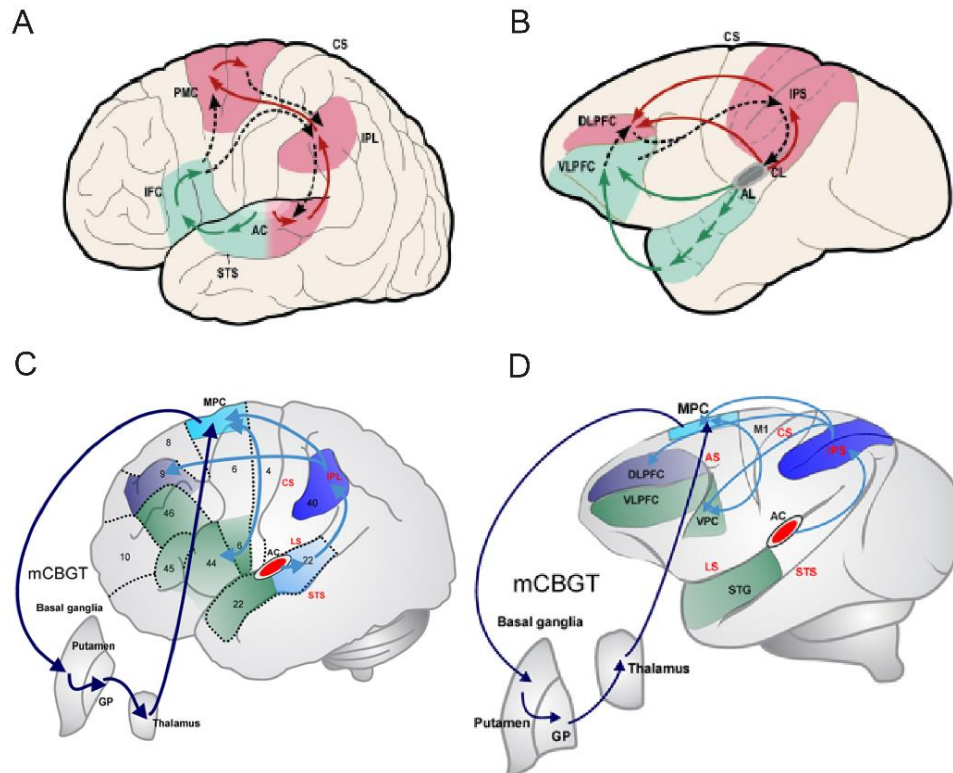


Figura 3. Flujo de Procesamiento auditivo a través de la vía ventral y dorsal.

A), Esquema de un cerebro humano en donde se representa el flujo de información desde la corteza auditiva, cortezas frontales y parietales. La vía ventral es representada en color verde y la dorsal en rojo. B) Esquema de un cerebro de mono Rhesus donde se representan la vía dorsal y ventral auditiva en color verde y rojo respectivamente. Tomado y Modificado de Rauschecker, 2011. vía dorsal auditiva (marcado en azul) que hace énfasis en el procesamiento de información temporal y secuencial en humano desde la corteza auditiva, corteza parietal y áreas prefrontales y premotoras en humanos. La vía dorsal empieza en la corteza parietal interior/posterior que se conecta con las áreas premotoras medial y dorsal, las cuales están conectadas reciprocamente con las áreas premotora ventral y de Broca. Las áreas parietales también están conectadas con la corteza prefrontal dorsolateral. Por otro lado, las áreas premotoras mediales forman el loop esqueleto motor del circuito MCBGT (líneas en color cian). La vía ventral está asociada con el reconocimiento de objetos auditivos está marcada en verde en ambos paneles. AC, corteza auditiva; DLPFC, corteza prefrontal dorsolateral; GP, globo pálido; IPL, lóbulo parietal inferior; MPC, corteza premotora medial; VPC, corteza premotora ventral; VLPFC, corteza prefrontal ventrolateral; AS, surco arqueado; CS, surco central; IPS, surco parietal inferior; LS Surco lateral; STS, surco temporal superior; los números en (B) corresponden a las áreas de Brodmann. Tomado y Modificado de Merchant, 2014.

Existe evidencia de que la corteza parietal juega un papel fundamental en el procesamiento temporal auditivo en humanos (Foster et al, 2013). Estudios recientes muestran evidencia que la vía

auditiva dorsal conecta la corteza auditiva con la corteza motora a través de la corteza parietal posterior, que juega un rol fundamental en la percepción del ritmo (Patel & Iversen, 2014; Ross et al., 2018). Anatómicamente, esta vía podría vincular las regiones auditivas y las regiones de planificación motora. Como se muestra en la Figura 4C, la vía desde la corteza auditiva caudal [pSTG, giro temporal superior posterior] hasta el lóbulo parietal [AG, giro angular] a través de la división temporo-parietal del fascículo longitudinal superior [SLF-tp], y la vía desde la corteza parietal hasta la corteza premotora dorsal [dPMC] a través de la segunda rama del fascículo longitudinal superior [SLF II] podría proporcionar una ruta para el intercambio de señales entre la corteza auditiva caudal y la corteza premotora dorsal en humanos. Además, las regiones de esta vía dorsal tienen abundantes conexiones con los ganglios basales/putamen, otra estructura cerebral conocida por su importancia en la percepción del pulso (Grahn & Rowe, 2009; Kung et al., 2013; Merchant & Honing, 2014b; Teki et al., 2012).

En los macacos, las áreas homólogas del cinturón posterior medial y lateral de la corteza auditiva (Rozzi et al., 2006) solo envían conexiones restringidas al área 7a y VIP del lóbulo parietal. Esta información auditiva limitada contrasta con el vínculo recíproco masivo entre las áreas parietal y visual en los macacos, lo que constituye la vía visual dorsal para el procesamiento espacial, temporal y de movimiento (Battelli et al., 2007; Mishkin et al., 1983). Por ejemplo, el área 7a está fuertemente conectada con áreas visuales que mapean el campo visual foveal y especialmente el periférico (V2, V3, PO), así como con áreas involucradas en el movimiento visual (MT, MST) (Baizer et al., 1991; Cavada & Goldman-Rakic, 1989a, 1989b).

La vía auditiva dorsal podría ser un posible lugar de diferencias neuroanatómicas entre humanos y monos. Tanto los monos como los humanos tienen una vía dorsal auditiva bien desarrollada (Hackett, 2011; Rauschecker, 2011; Romanski et al., 1999). La corteza parietal es el nodo intermedio que une las regiones auditivas caudales con las áreas premotoras dorsales y puede diferir entre humanos y monos. Parece ser que no existe diferencia en la neuroanatomía de SLF II entre especies, sin embargo, pueden existir diferencias significativas en la fuerza de conexión entre las áreas temporales superiores y las regiones parietales puede depender de las propiedades anatómico-funcionales. Por ejemplo, Lewis and Van Essen, encontraron que las proyecciones de cinturón caudal de la STG a la corteza parietal en los macacos fueron escasas, lo que sugiere que la fuerza de estas proyecciones puede ser una importante diferencia neuroanatómica entre humanos y monos.

#### Neurofisiología del procesamiento visual en primates

Existen dos vías visuales principales que se originan en las cortezas visuales primarias, e incluyen diferentes áreas que se cree que participan en diferentes tipos de procesamiento visual. Estas vías también se han denominado vías de "dónde y qué" debido a la idea de que llevan a cabo diferentes funciones al tratar con objetos. Se cree que la vía dorsal ("dónde") está involucrada principalmente en la representación espacial, y la vía ventral (también llamada temporal, "qué") parece estar involucrada en el reconocimiento de objetos (Mishkin & Ungerleider, 1982). Durante los últimos años, algunos autores han argumentado que la diferencia entre las dos vías de procesamiento está en el uso que los individuos hacen de la información visual y no en la percepción resultante del objeto vs espacio (Goodale & Milner, 1992; Goodale & Westwood, 2004). Teniendo en cuenta lo anterior, la vía ventral o sistema de "visión para la percepción" proporciona información visual para la percepción, mientras que la vía dorsal o sistema de "visión para la acción" proporciona la

información necesaria para el control de la acción y no está involucrada en la percepción (Rizzolatti & Matelli, 2003).

Existe una controversia sobre si las divisiones funcionales que surgen en las áreas visuales primarias en las vías dorsal y ventral son realmente claras y significativas como se ha propuesto. Si bien pueden existir características compartidas de las dos vías, claramente existe alguna diferencia funcional entre las dos. De hecho, algunos autores han argumentado que existe una diferenciación continua de funciones dentro de la corriente dorsal en sí misma y que debe separarse en dos sistemas funcionales distintos, uno que abarca las áreas V6, V6A y MIP, y el otro que abarca el área MT y las áreas visuales del lóbulo parietal inferior. El primero estaría implicado en el control “en línea” de las acciones (Rizzolatti & Matelli, 2003), mientras que el otro estaría implicado en la percepción del espacio, la comprensión de la acción y la organización de la acción.

La vía ventral recibe información de las áreas visuales primarias y proyecta a múltiples áreas visuales, incluida la corteza temporal. La vía dorsal transporta información desde las áreas visuales primarias hasta la corteza parietal. Las áreas de la corteza parietal anterior parecen estar involucradas principalmente en el manejo de información somatosensorial, mientras que las de la región más posterior (PPC), están involucradas principalmente en el procesamiento de señales visuales. Esta región se encuentra en la parte superior de la jerarquía de la vía dorsal. El procesamiento visual que ocurre en la corteza parietal es muy complejo. Existen neuronas que se encargan de una o más funciones, como el movimiento visual, la atención y otros aspectos cognitivos y la tasa de activación neuronal de estas células puede ser modulada por una infinidad de condiciones diferentes.

Estudios neurofisiológicos recientes en monos indican que la representación interna del pulso durante una tarea de tapping rítmico a los metrónomos visuales depende de la dinámica de la población neural en MPC. La preSMA recibe entradas parietales principalmente del área 7a (Luppino et al., 1993). Esta amplia región de la corteza parietal posterior recibe entradas auditivas y visuales diferenciales y está implicada en la coordinación sensoriomotora durante el alcance, así como en la sincronización de intervalos únicos y rítmicos (Merchant et al., 2004a; Merchant & Georgopoulos, 2006b; Ross et al., 2018).

## El cerebro como un sistema dinámico

Un principio que ha existido durante mucho tiempo en la neurociencia teórica es, que el procesamiento en el sistema nervioso se puede describir y comprender en términos de la dinámica del sistema no lineal subyacente (Brody & Hopfield, 2003; Brunel, 2000; Machens et al., 2005; Miller, 2016; X.-J. Wang, 1999, 2002). Entender el procesamiento neuronal a través la perspectiva de la teoría de sistemas dinámicos (DST) es particularmente convincente ya que, por un lado, muchos (si no la mayoría) de los procesos físicos y biológicos se formalizan naturalmente en términos de ecuaciones diferenciales o de diferencias (también conocidas como sistemas dinámicos [DS]).

Los circuitos neuronales son sistemas dinámicos no lineales que, en principio, pueden describirse mediante ecuaciones diferenciales acopladas para determinar como un conjunto de variables de estado describe la evolución del sistema en el tiempo (Abbott & Dayan, 2001). La aplicación de este marco en el procesamiento temporal busca explicar cómo las interacciones entre una de red de neuronas que interactúan de manera recurrente y las entradas que reciben determinan la evolución de los patrones de actividad neuronal en el cerebro.

Probablemente un concepto fundamental en sistemas dinámicos es el de atractor (Schöner & Kelso, 1988).. Un atractor puede ser representado por un estado neuronal (o una colección de estos) hacia el cual evolucionará la actividad. Los atractores pueden producir trayectorias complejas y en continua evolución a través del espacio de estados neuronales y, en teoría, son capaces de implementar cualquier cálculo arbitrario (R. B. Ebitz & Hayden, 2021).

### Conceptos básicos en teoría de sistemas dinámicos

La teoría de sistemas dinámicos es un lenguaje matemático general que se puede aplicar a cualquier sistema que evolucione a través del tiempo y el espacio y que se puede describir mediante conjuntos de ecuaciones diferenciales (tiempo continuo) o recursivas (tiempo discreto). Esto incluye la mayoría de los modelos formulados en neurociencia computacional. La DST proporciona un marco matemático para describir y analizar procesos dinámicos en la naturaleza que, en principio, pueden observarse y medirse empíricamente. Ayuda a explicar y comprender algunas propiedades genéricas de los sistemas naturales, como la convergencia a estados de equilibrio, multiestabilidad, caos u oscilaciones y sincronía, en qué condiciones ocurren estos fenómenos y cómo se modulan, crean o destruyen.

### *Espacio de estado/fase de un sistema dinámico*

El concepto de un estado o espacio de fase es el espacio abarcado por todas las variables dinámicas del sistema. Teóricamente, este espacio debe estar completo para que algo constituya formalmente un sistema dinámico (Perko, 2001), en el sentido de que cualquier punto vectorial en este espacio contiene toda la información que existe sobre el estado actual del sistema y su evolución futura. El conjunto de ecuaciones describe matemáticamente el sistema de estudio da las reglas precisas según las cuales el sistema evoluciona en el tiempo (y potencialmente a lo largo de otras dimensiones como el espacio). Estas reglas dinámicas de la evolución temporal del sistema vienen dadas geoméricamente por su campo vectorial que prescribe en qué dirección se moverá el estado del sistema en cualquier punto de su espacio de estado. Cuando se parte de cualquiera de estas condiciones iniciales, el sistema se moverá a través del espacio de estados de acuerdo con su campo vectorial, dando lugar a una trayectoria u órbita específica.

Geoméricamente, cada trayectoria refleja la evolución temporal que covaría de las variables del sistema (por ejemplo, las tasas de disparo de las neuronas), lo cual significa que existe una estricta correspondencia 1:1 del estado de las variables del sistema en cualquier momento y su representación en el espacio de estados, y exactamente una dirección de movimiento asociada con cada punto del vector.

Formalmente, una trayectoria corresponde a la evolución en el tiempo del conjunto de ecuaciones diferenciales dada una condición inicial específica (Perko, 2001). La importancia de una representación de espacio de estado y su campo vectorial es que produce una descripción compacta y completa y, en dimensiones bajas ( $\leq 3$ ) la visualización del comportamiento de un sistema dinámico.

### *Atractores*

El espacio de estado de un sistema dinámico está lleno de objetos geométricos que determinan su comportamiento en el tiempo y espacio. La clase más importante de tales objetos son los atractores (de aquí en adelante serán llamados solo atractores). El campo vectorial del sistema ordena la convergencia de las trayectorias hacia un punto específico. Estos puntos a los que converge el



estado del sistema son los más simples de todos los atractores, los llamados “atractores de punto fijo” como límite fijado hacia el que convergen las trayectorias. consiste solo en un solo punto (técnicamente, el término punto fijo a menudo se reserva solo para sistemas de tiempo discreto, mientras que los llamamos puntos de equilibrio en sistemas de tiempo continuo).

Un ejemplo de un atractor de punto fijo en el sistema nervioso es el potencial de reposo de una sola neurona registrado de forma aislada: cualquier deflexión positiva o negativa (suficientemente pequeña) (perturbación) del potencial de membrana por una inyección de corriente transitoria volverá a este estado de equilibrio. Otra observación que se ha interpretado en términos de atractores de punto fijo (en tasas de disparo) es la actividad persistente registrada durante tareas simples de memoria de trabajo. En un estudio encontraron que, la actividad de neuronas en la corteza prefrontal de monos mientras realizaba una tarea de discriminación de un estímulo vibratorio, se puede modelar como una red neuronal de inhibición mutua, donde la memoria de trabajo y el proceso de toma de decisión se comportan como un sistema dinámico con atractores de punto fijo (Ver Figura 4A) (Machens et al., 2005). En diversos estudios se ha reportado hallazgos de atractores de punto fijo, por ejemplo, donde una variable de valor continuo como la frecuencia de vibración debe mantenerse (Romo et al., 1999), para mantener posiciones arbitrarias de los ojos (Seung, 1996), en las neuronas de dirección de la cabeza del hipocampo (K. Zhang, 1996), para proporcionar información de contexto durante la toma de decisiones (Mante et al., 2013) (Mante et al., 2013) o para regular el tiempo de intervalo (Durstewitz, 2003).

En términos formales, los atractores de puntos fijos se definen por la condición de que el campo vectorial (es decir, todas las derivadas temporales) se vuelve exactamente cero en estos puntos. También existen puntos fijos inestables a partir de los cuales el estado del sistema diverge a lo largo de una o varias direcciones, estos no son atractores, se llaman repulsores, fuentes o nodos de silla, dependiendo de sus propiedades exactas. Por otro lado, cuando los puntos fijos forman una línea o un plano continuo en el espacio de estados, este concepto es denominado atractor de línea o plano.

#### *Ciclos límite*

Los atractores no son necesariamente ser solo puntos únicos, sino que también vienen en forma de órbitas cerradas. A este tipo de atractores se les conoce como de ciclo límite (Figura 4B,4C). Los ciclos límite estables corresponden a una oscilación no lineal en un sistema: el estado del sistema genera ciclos continuamente a lo largo de la órbita una vez en él, y es atraído hacia esta órbita desde alguna contigüidad (al igual que los puntos fijos, los ciclos límite también pueden ser inestables o semiestables). Recientemente en estudios, se han encontrado que los atractores de ciclos límite subyacen a la dinámica de rotación observada en la corteza motora de primates no humanos (Lindén et al., 2022; Russo et al., 2018, 2020).

#### *Separatrix o canales helicoidales*

Una *separatrix* (Perko, 2001) o también llamados canales heteroclínicos (Rabinovich & Varona, 2011) es un tipo especial de trayectoria que divide dos dominios de atracción. Puede originarse en el infinito, terminar en un nodo inestable o en una silla de montar (saddle) o formar una curva cerrada (ciclo). Una trayectoria que se origina en algún punto de equilibrio puede volver al origen después de hacer un ciclo (trayectoria homoclínica) o terminar en otro equilibrio o un ciclo (trayectoria heteroclínicos), pero las trayectorias nunca se cruzan (ver Figura 4C) (Betancourt et al., 2022).

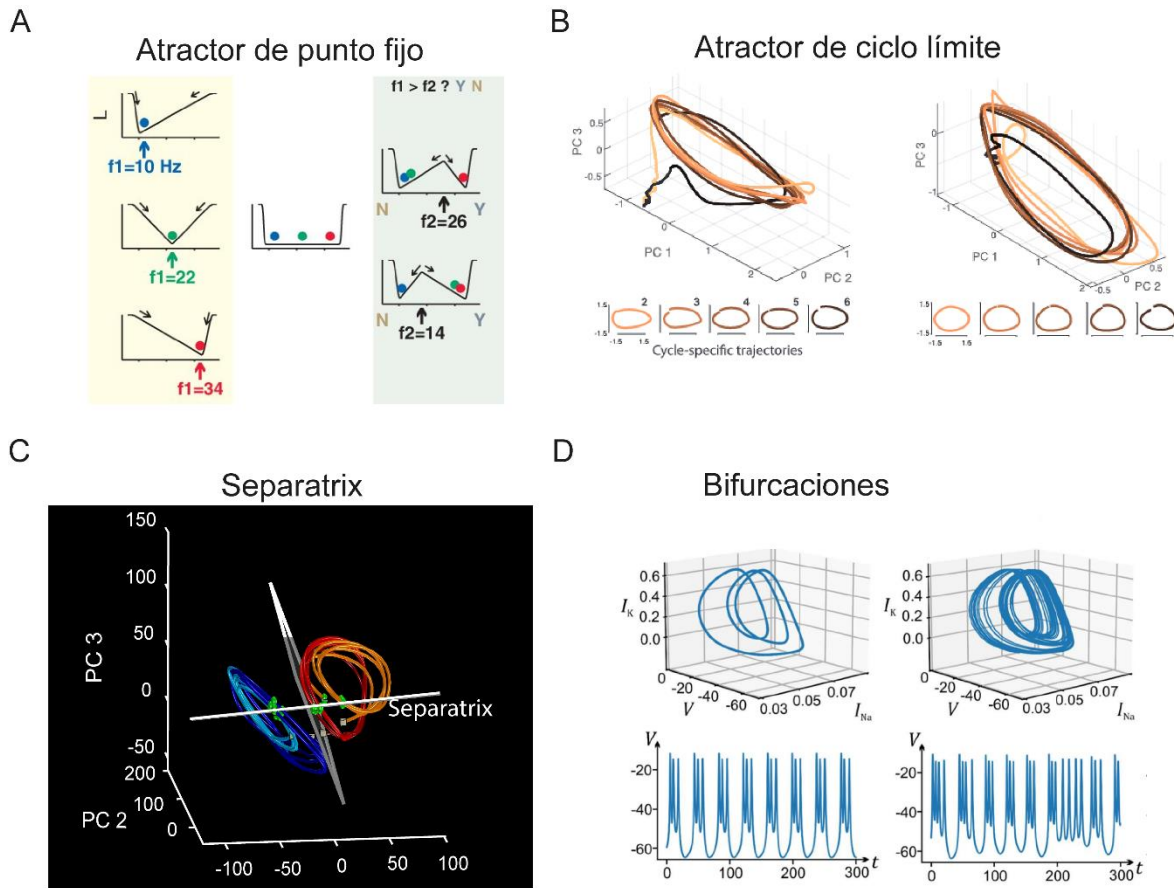


Figura 4. Atractores de poblaciones de neuronas.

**A**, algoritmo dinámico de una dimensión para la discriminación de dos estímulos en la corteza prefrontal de monos Rhesus. El valor de la variable de estado (eje horizontal) es usado para representar tanto la memoria del primer estímulo, así como la salida del proceso de decisión. El modelo se basa en un conjunto de atractores fijos que representan la información sensorial y la salida de la decisión [Tomado de Machens, Romo, & Brody, 2005]. **B**, Dinámica de las respuestas poblacionales representadas por trayectorias neuronales en la corteza motora (Panel derecho) y área motora suplementaria (Panel izquierdo) en una tarea en donde a los monos se les pidió que hicieran un pedaleo hacia adelante y hacia atrás de siete ciclos en un ambiente virtual. Las respuestas en la tarea se representan como trayectorias de ciclo límite [Tomada y modificada de Russo 2020]. Trayectorias neuronales obtenidas mediante el análisis de componentes principales en la MPC mientras el mono realizaba una tarea de producción rítmica (durante las cuatro condiciones de la tarea). Las trayectorias neuronales de la población convergen en un espacio de estado similar en los tiempos de los taps (esferas verdes). El modelo dinámico forma un atractor separatrix [Tomada y modificada de Betancourt 2022]. **D** Bifurcaciones en un modelo de ráfagas de una neurona. (a) Espacios de estado (arriba) y gráficas de tiempo de la variable de voltaje (abajo) de un modelo biofísico de 3 variables de actividad de ráfagas inducida por corrientes de NMDA [Tomado y modificado de Durstewitz 2022]. De izquierda a derecha: dos niveles diferentes de entrada de NMDA, lo que resulta en ráfagas (1), picos caóticos (2).

### Bifurcaciones

Otro concepto fundamental en sistemas dinámicos con enormes implicaciones funcionales es el de una bifurcación: las bifurcaciones denotan puntos (o curvas) en el espacio de parámetros en los que ocurren cambios cualitativos en la dinámica del sistema a medida que sus parámetros varían suavemente (Figura 4D). Por ejemplo, en un punto de bifurcación, objetos previamente estables pueden perder repentinamente su estabilidad, nuevos objetos geométricos pueden surgir u otros



pueden desaparecer. Por ejemplo, cuando una corriente se inyecta a una neurona, aumenta gradualmente y la neurona de repente comienza a dispararse. Se han encontrado hallazgos en diversos estudios de que las transiciones repentinas en las representaciones de la población neuronal durante el aprendizaje de reglas o el cambio de tareas (Durstewitz et al., 2010) en donde también se han interpretado como firmas de una bifurcación como consecuencia, por ejemplo, de la plasticidad sináptica asociada con la adquisición de una nueva regla de comportamiento. Las transiciones hacia y desde los episodios psiquiátricos también pueden reflejar bifurcaciones (Durstewitz et al., 2021). Un punto crucial sobre muchos tipos de bifurcaciones es que implican un cambio abrupto en la dinámica del sistema cuando se cruza un punto crítico, una posibilidad discutida vigorosamente en la literatura actual sobre cambio climático, por ejemplo (Armstrong McKay et al., 2022).

### Sistemas dinámicos para poblaciones de neuronas

Un sistema dinámico puede ser descrito por un conjunto de ecuaciones diferenciales acopladas. Para caracterizar rigurosamente un sistema dinámico en el marco del procesamiento temporal, se debe saber cómo la tasa de cambio de todas las variables relevantes depende de la combinación de sus valores instantáneos.

Una forma de describir la actividad neuronal en una población de neuronas es representar su patrón colectivo de actividad como un punto en un sistema de coordenadas donde cada eje corresponde a la actividad de una neurona (Izhikevich, 2007). Este sistema de coordenadas se conoce como el espacio de estado y el punto que representa la actividad neuronal se conoce como el estado neuronal, o de forma más concisa, el estado (Breakspear, 2017). Por ejemplo, si tenemos tres neuronas, el estado en un momento específico se representa mediante un punto en un espacio de estado tridimensional. Dentro del espacio de estado, los cambios en el patrón de actividad neuronal se representan como movimientos del estado neuronal, y el camino a lo largo del cual evolucionan los estados se denomina trayectoria neuronal.

Para capturar toda la diversidad de patrones de actividad que puede generar una población de neuronas, se necesitaría un modelo extraordinariamente complejo. Un paso importante para comprender la relación entre los detalles neurobiológicos y los cálculos relevantes para el comportamiento es construir modelos simplificados (Jazayeri & Afraz, 2017).

Entonces, para tratar de entender cómo evoluciona la dinámica neuronal asumimos que el estado del sistema dinámico,  $X$ , puede definirse completamente en términos de la actividad de las neuronas relevantes. En otras palabras, no modelamos explícitamente varios factores, como la densidad del receptor, los estados de los canales dependientes de voltaje y calcio, o la cinética variable de los diferentes tipos de señalización neuronal. También asumimos que la evolución del estado neural,  $X$ , se puede formular de la siguiente manera:

$$\frac{dX}{dt} = f(X) + U$$

La derivada del estado neuronal con respecto al tiempo ( $\frac{dX}{dt}$ ) se especifica mediante la suma de dos factores: 1)  $f(X)$ , que explica cómo la actividad de las neuronas en el sistema se influye entre sí (es decir, pesos sinápticos y no linealidades biofísicas), y 2)  $U$  que refleja entradas externas (es decir, entradas recibidas de neuronas no representadas por  $X$ ).

El paradigma de sistemas dinámicos establece tres condiciones que debe cumplir un sistema neuronal para poder ser estudiado bajo este paradigma:

- las condiciones iniciales del sistema deben determinar en gran medida la subsecuente evolución de este;
- la actividad de las neuronas no debe estar únicamente relacionadas a las entradas y salidas del sistema, también debe relacionarse con el procedimiento que se está llevando a cabo;
- diferentes procesamientos deben seguir diferentes trayectorias que no se superponen (Pandarinath et al., 2018) .

Estudiar el cerebro con un enfoque de sistema dinámico nos permite entender la evolución de la actividad neuronal en términos de las reglas por las cuales el estado actual cambia al estado siguiente (Shenoy et al., 2013). Se ha descrito la dinámica de poblaciones neuronales en diferentes regiones del cerebro bajo distintos paradigmas experimentales. Por ejemplo, la actividad de las neuronas en la corteza premotora medial de monos indica que la representación del pulso interno durante el *tapping* rítmico de los metrónomos visuales depende de la dinámica de la población neuronal en MPC. Una propiedad clave de las neuronas MPC es la representación relativa de la sincronización de los pulsos. La evolución cíclica neuronal del atractor y el reinicio de cada intervalo son más evidentes cuando la actividad de las neuronas de la MPC se proyecta en un espacio de estado de baja dimensión (Gámez et al., 2019). En cambio, la actividad poblacional de la corteza prefrontal de monos, durante una tarea de discriminación visual, presenta un proceso dinámico que se desenvuelve a nivel poblacional gobernado por un atractor lineal que representa las opciones entre las que elige el mono (Mante et al., 2013). Mientras tanto, en la corteza parietal posterior se encontró que diferentes secuencias de neuronas se activaban de acuerdo con una decisión perceptual sobre la dirección que tomaba un ratón en un laberinto en T. La dinámica poblacional durante esta tarea estuvo dominada por dos diferentes atractores de ciclo límite a los que tendía el sistema de acuerdo a la dirección seleccionada por el ratón (Harvey et al., 2012).

#### Análisis de reducción dimensional.

El análisis de la dinámica de poblaciones de neuronas es necesario cuando existen mecanismos neuronales que involucran la coordinación de respuestas a través de las neuronas. En sistemas con una gran cantidad de dimensiones, puede ser difícil interpretar la información y relacionarla a variables específicas. El interés en comprender como es que interactúan diferentes poblaciones neuronales, ha generado en los últimos años un incremento en el estudio de los aspectos dinámicos del procesamiento neuronal.

Existen muchos métodos de reducción de dimensionalidad, cada uno difiere en la estructura estadística que conserva y descarta. Aunque muchos métodos tienen profundas similitudes (Roweis & Ghahramani, 1999), como con cualquier técnica estadística, la elección del método puede tener una influencia significativa en las interpretaciones científicas que se pueden hacer. La técnica de reducción de dimensiones permite proyectar la actividad multidimensional, compuesta por la actividad individual de un grupo de neuronas, a un espacio con un menor número de dimensiones para generar una superficie multidimensional estable o *manifold* (Cunningham & Yu, 2014).

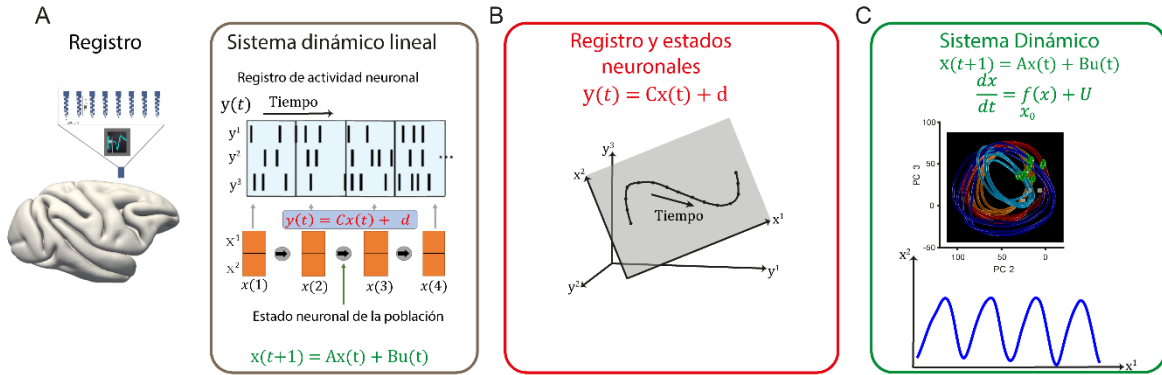


Figura 5. Modelo canónico para reducción de dimensionalidad.

A, Sistema dinámico lineal mediante registros neuronales. La actividad de las espigas agrupados,  $y(t)$ , se relaciona con un estado de población neuronal latente,  $x(t)$ , que evoluciona de acuerdo con la dinámica lineal, **A**, con entradas de otras áreas corticales,  $Bu(t)$ . El estado neuronal de la población suele ser una trayectoria de baja dimensión, y la dinámica se puede conceptualizar como un campo de flujo. B) En muchos casos, el estado neuronal se puede representar como una trayectoria de baja dimensión en un subespacio de los registros de neuronales. C) En este subespacio, el estado neuronal evoluciona de acuerdo con la dinámica neuronal, que define un campo de flujo. En un DS, la dinámica de A puede ser expansiva, rotacional o de punto fijo. Otra forma de representar un sistema dinámico es mediante la derivada del estado neuronal. Para nuestro proyecto de investigación,  $X$ , corresponde a la actividad neuronal de la población a estudiar,  $f(x)$  representa la interacción entre neuronas en MPC,  $U$ , se asocia con las entradas externas a MPC.  $X_0$ , representa la actividad espontánea.

Conceptualmente, tenemos un modelo canónico de un sistema dinámico lineal (ver Figura 5) para tratar de entender la dinámica de la población neuronal. Se describe mediante una ecuación dinámica ( $x(t + 1) = Ax(t) + Bu(t)$ ) y una ecuación de observación ( $y(t) = Cx(t) + d$ ). Por lo general,  $y(t)$  refleja medidas experimentales, como un vector donde cada elemento es el número de potenciales de acción disparados por una neurona en un intervalo de tiempo breve (por ejemplo, 20 ms). El vector  $x(t)$  es un estado de la población neuronal que captura información en  $y(t)$ . Este estado de la población neuronal se puede considerar como una representación de los patrones de actividad dominantes en los registros neuronales. Por lo general,  $x(t)$  es una representación abstracta en un subespacio (o *Manifold*) de baja dimensión que se encuentra a través de la implementación de un algoritmo de reducción de dimensiones (Cunningham & Yu, 2014) (ver Figura 5B), que refleja la actividad neuronal que está correlacionada y los patrones dominantes que pueden describirse mediante un número relativamente pequeño de variables.

El estado de la población neuronal también puede representar la actividad de cada neurona en la dimensionalidad original de los datos medidos (por ejemplo, 100D si 100 neuronas). La ecuación de observación relaciona los potenciales de acción observados  $y(t)$  con el estado de la población neuronal  $x(t)$  a través de una matriz de observación **C**. El vector, **d**, es un desplazamiento constante. El estado de población neuronal se mueve a través del espacio de estado neuronal, constituyendo una trayectoria de población neuronal. La ecuación dinámica expresa cómo el estado de la población neuronal ( $x(t)$ ) progresa a lo largo del tiempo en función de una matriz (**A**), una matriz de entrada (**B**) y entradas ( $u(t)$ ) de otras áreas del cerebro (ver Figura 5C).

Para tratar de entender cómo interactúan estos diferentes componentes, se hará una descripción de la implementación en algunos modelos populares con mayor frecuencia aplicados con la actividad neuronal.

Dentro de los **métodos de covarianza básica** encontramos: el análisis de componentes principales (PCA), la función de mapeo  $f$  es una función lineal instantánea, el ruido es gaussiano (en la extensión probabilística de PCA) y la dinámica no está explícitamente modelada. Finalmente, la función de inferencia  $\varphi$  es la matriz inversa de la función de mapeo. Por otro lado, si lo que se busca es analizar el conteo de espigas sin procesar, se puede usar análisis de factores (FA) para separar mejor los cambios en la tasa de disparo de la variabilidad de las espigas. FA identifica un espacio de baja dimensión que preserva la varianza que se comparte entre las neuronas (considerada como variabilidad de la tasa de disparo) mientras descarta la varianza que es independiente de cada neurona. FA puede verse como PCA con la adición de un modelo de ruido explícito que permite a FA descartar la varianza independiente para cada neurona (Churchland et al., 2010)

En cambio, si los datos forman una serie temporal, se puede aprovechar la naturaleza secuencial de los datos para proporcionar una mayor eliminación del ruido y caracterizar la dinámica temporal de la actividad de la población a partir de los **métodos de series de tiempo**. Nos enfocamos en un subconjunto de estos métodos que identifican la estructura de baja dimensión de una manera no supervisada. En el primer método, el análisis factorial del proceso gaussiano (GPFA), la función de mapeo es nuevamente una función lineal seguida de ruido gaussiano, pero ahora la dinámica se modela explícitamente utilizando un proceso gaussiano (GP) independiente. Por ejemplo, se puede pensar en esto como una imposición de que las variables latentes varían suavemente con el tiempo. La inferencia se realiza a través de inferencia GP de forma cerrada con Maximización de expectativas para aprender los hiperparámetros (B. M. Yu et al., 2009). Por otro lado, en el Análisis de Factores Latentes vía Sistemas Dinámicos (LFADS), la dinámica viene dada por una red neuronal recurrente (RNN), mientras que la función de mapeo es lineal y el ruido puede ser Gaussiano o Poisson. La RNN impone implícitamente una dinámica suave. La inferencia se realiza a través de la inferencia variacional en un marco de codificador automático variacional (VAE).

Por otro lado, encontramos **métodos no lineales**, que tiene como objetivo encontrar la estructura no lineal que más representa la actividad de la población neuronal en experimentos donde la conducta o decisiones específicas están en función del tiempo y se realizan en múltiples ensayos. Por ejemplo, *demixed Principal Component Analysis* (dPCA) (Kobak et al., 2016). Esta técnica de reducción de dimensiones descompone la actividad de la población en unos pocos componentes. Además, identifica los componentes que explican la varianza máxima de la población, mientras que separa de los parámetros de la tarea que no son de interés. Es decir, dPCA expone la dependencia de la representación neuronal de los parámetros de la tarea, como estímulos, decisiones o recompensas.

¿Por qué es importante aplicar el análisis de reducción de dimensiones en Neurociencia?

Existen ciertos criterios que deben tenerse en consideración (que tenemos en cuenta para este trabajo de investigación) cuando se emplean el análisis de reducción dimensional.

Para compresión; existen razones computacionales prácticas para comprimir los datos a unas pocas docenas de dimensiones en lugar de unos pocos cientos, es decir, para ahorrar memoria y procesamiento. Otra razón es para visualización; los humanos no somos buenos para visualizar más

de 2 o 3 dimensiones. Entonces, comprimir la información en un puñado de dimensiones significativas hace que sea más factible graficarlas y comprender visualmente los factores de variaciones en los datos. La eliminación de ruido es otro de los factores importantes; si queremos comprender lo que sucede durante los ensayos individuales, debemos eliminar el ruido de los datos. Si 100 neuronas son 100 manifestaciones independientes de la misma variable latente, podemos aumentar la relación señal/ruido en un factor  $\sqrt{100} = 10$  promediando.

Para correlacionar la conducta: los datos neuronales ruidosos y de un número grande de dimensiones son difíciles de asociar con la conducta del sujeto, y que generalmente es lo que nos importa al final. Comprimir la información en un subespacio de menor dimensión puede facilitar la relación con el comportamiento.

Comprender el computo del cerebro: el espacio latente puede representar aspectos interesantes del cómputo neuronal invisibles en los datos sin procesar, por ejemplo, el atractor de líneas o la dinámica de rotación. El espacio latente de dimensionalidad reducida puede ayudar a descubrir esos cálculos ocultos.

identificar los factores latentes: quizás de manera más ambiciosa, queremos saber los factores latentes que causan la variación en los datos. La mayoría de los métodos de reducción de dimensionalidad no capturan directamente los mecanismos causales, lo que significa que cada dimensión lógica puede capturar varios mecanismos causales. Pero algunos métodos de reducción de la dimensionalidad aspiran a desenredar las causas independientes, siendo el ICA lineal (análisis de componentes independientes) quizás el ejemplo más conocido. Descargo de responsabilidad estándar: la inferencia causal es difícil. Sea escéptico de las afirmaciones causales. Esta es un área activa de investigación.

Estudios recientes muestran que, utilizando una técnica de reducción dimensional sobre la actividad de una red neuronal artificial, representaron la actividad poblacional de la red como una trayectoria en un espacio tridimensional, donde diferentes estímulos generaron diferentes trayectorias con patrones espaciotemporales reproducibles (Liu & Buonomano, 2009). Este método permite determinar las variables latentes existentes en un conjunto de datos multidimensional. De hecho, estudios recientes han reconstruido parámetros claves de diversas tareas conductuales a partir de la información de la dinámica poblacional de estados neuronales sobre una reducción dimensional (Kobak et al., 2016; Rossi-Pool et al., 2017).

### Trayectorias neuronales

El interés en comprender como es que interactúan diferentes poblaciones neuronales, ha generado en los últimos años un incremento en el estudio de los aspectos dinámicos del procesamiento neuronal. El análisis de poblaciones de neuronas es necesario cuando existen mecanismos neuronales que involucran la coordinación de respuestas a través de las neuronas. Para concretar este concepto, considera un circuito neuronal hipotéticamente como un sistema dinámico, en el sentido de que la actividad de las neuronas constituyentes cambia en el tiempo (Vogels et al., 2005)

Un patrón complejo que varía en el tiempo de una población de  $n$  neuronas puede ser visto como una trayectoria en un espacio neuronal, donde cada neurona es una dimensión en un espacio  $n$ -dimensional (Buonomano & Laje, 2010). Las trayectorias neuronales corresponden a representaciones espacio-temporales organizadas que se encuentran en el espacio neurona (Shenoy

et al., 2013). El estudio de la dinámica poblacional neuronal se puede llevar a cabo como una descripción de los parámetros geométricos que definen esta trayectoria en el tiempo. Si las trayectorias neuronales generadas siguen un camino que cambia de manera continua y que no se repite, se pueden usar para medir el tiempo (T. S. Gouvêa et al., 2015).

Empleando el análisis de trayectorias neuronales, se ha buscado entender la dinámica de la población neuronal en una variedad de diferentes animales, conductas, regiones del cerebro y durante distintos estados de la red. Diferentes estudios han recurrido al uso de las trayectorias neuronales para tratar de entender el proceso subyacente de la dinámica poblacional. Por ejemplo, en las cortezas en los niveles más bajos de abstracción, las trayectorias neuronales pueden mapear la posición real del animal durante trayectorias efectivas dentro de espacios explícitos durante la percepción visual (Mante et al., 2013) o la navegación (Fujisawa et al., 2008; Zielinski et al., 2019). Más allá del mapeo espacial, las trayectorias neuronales también pueden representar ubicaciones topológicas generalizadas que son isomorfias al espacio de la tarea, al multiplexar la posición, la representación de las ubicaciones de los objetivos y la información relacionada con la elección (Fujisawa et al., 2008; Kaefer et al., 2020; Mashhoori et al., 2018; J. Y. Yu et al., 2018). Otros estudios, han demostrado que, las trayectorias neuronales no se representan de manera explícita en espacios externos, sino en representaciones implícitas —de información en curso y operaciones cognitivas— que pueden resultar útiles para la tarea (Lundqvist et al., 2018). Por otro lado, se ha observado que las representaciones dinámicas mediadas por trayectorias neuronales pueden servir a la memoria de trabajo para procesos computacionales que transforman información previamente codificada, por ejemplo, en transformaciones visuomotoras (Spaak et al., 2017) en la representación del tiempo transcurrido (Tiganj et al., 2017) o en la codificación de comportamientos futuros (Fujisawa et al., 2008; Ito et al., 2015; Nakajima et al., 2019; Passecker et al., 2019). En cambio, en otro estudio, se ha descrito la dinámica poblacional de la mPFC en ratas durante una tarea de memoria de trabajo de laberinto en Y. Los resultados encontrados muestran que, la actividad neuronal produjo trayectorias neuronales estables y reproducibles en los ensayos correctos, mientras que para los ensayos incorrectos las trayectorias fueron irregulares, sugiriendo un posible vínculo (Gámez et al., 2019; Remington et al., 2018; Sohn et al., 2019; J. Wang et al., 2018) entre el proceso neurocognitivo y el desempeño conductual en la memoria de trabajo (X. Zhang et al., 2015). Finalmente, en un estudio en la corteza prefrontal de dos monos mientras realizaban una tarea de toma de decisiones basada en el contexto (Aoi et al., 2020) encontraron que, en cada subespacio (sensorial, contextual y de elección), la trayectoria de la actividad neuronal no estaba restringida a una línea, sino que forma anillos. Este tipo de rotación había sido observado previamente en la corteza motora (Churchland et al., 2012). Los autores concluyen que las dimensiones de los problemas de toma de decisiones se representan en subespacios neuronales separados y que la información y la toma de decisiones sensoriales se acumulan a lo largo de una dimensión neuronal y luego se transforman a través de la rotación en otras.

En lo que concierne al tema de investigación presentado, diversos estudios han descrito relojes de la población neuronal basados en el tiempo absoluto utilizando trayectorias neuronales en las áreas premotoras (Gámez et al., 2019; Remington et al., 2018; Sohn et al., 2019; J. Wang et al., 2018), corteza prefrontal (Henke et al., 2021; Kim et al., 2013; Xu et al., 2014), así como en el estriado (Emmons et al., 2017; Zhou et al., 2020).

Una de las ventajas de estos relojes neuronales es que pueden calcular el tiempo transcurrido en la posición final, el tiempo restante para una acción en la escala de tiempo y también incorporar de manera flexible el contexto de la tarea en la cinemática de las trayectorias neuronales (de Lafuente et al., 2022; Egger et al., 2019; Henke et al., 2021; Remington et al., 2018) (Remington et al., 2019; Egger et al., 2019; Henke et al., 2021; de Lafuente et al., 2022). Finalmente, hasta ahora, las trayectorias como un reloj, es el mecanismo neurofisiológico más aceptado para la cuantificación y predicción de eventos en el tiempo, en tareas de tiempo absoluto basado en el intervalo y de tiempo relativo basado en el pulso (Tsao et al., 2022).

#### *Modelo canónico para trayectoria neuronal*

En el estudio de y colaboradores (Gámez et al., 2019) muestran una forma canónica para calcular una trayectoria neuronal utilizando la actividad de 220 neuronas durante un intervalo temporal de 440ms, delimitándola en 22 bins de tiempo, de 20ms cada uno (ver Figura 6A). Utilizando PCA encuentran una matriz de pesos que les permite proyectar las 220 dimensiones originales de la actividad neuronal original, a un espacio que concentra la varianza de los datos en las primeras dimensiones. Por otro lado, en la 6B se muestra la proyección de los datos en cada uno de los primeros tres componentes principales. Cada uno de los bins de 20ms de actividad neuronal corresponde a un punto en cada uno de los componentes principales, por lo tanto, la proyección de los datos mantiene una estructura temporal. Para generar un espacio multidimensional de  $m$  dimensiones se puede utilizar la proyección de varios componentes principales (ver Figura 6C). En este espacio de  $m$  dimensiones, tiene las coordenadas de cada uno de los bins de tiempo con los que se representó ese bin de actividad en  $m$  componentes principales, generando una trayectoria neuronal que muestra la evolución del estado de la población neuronal.

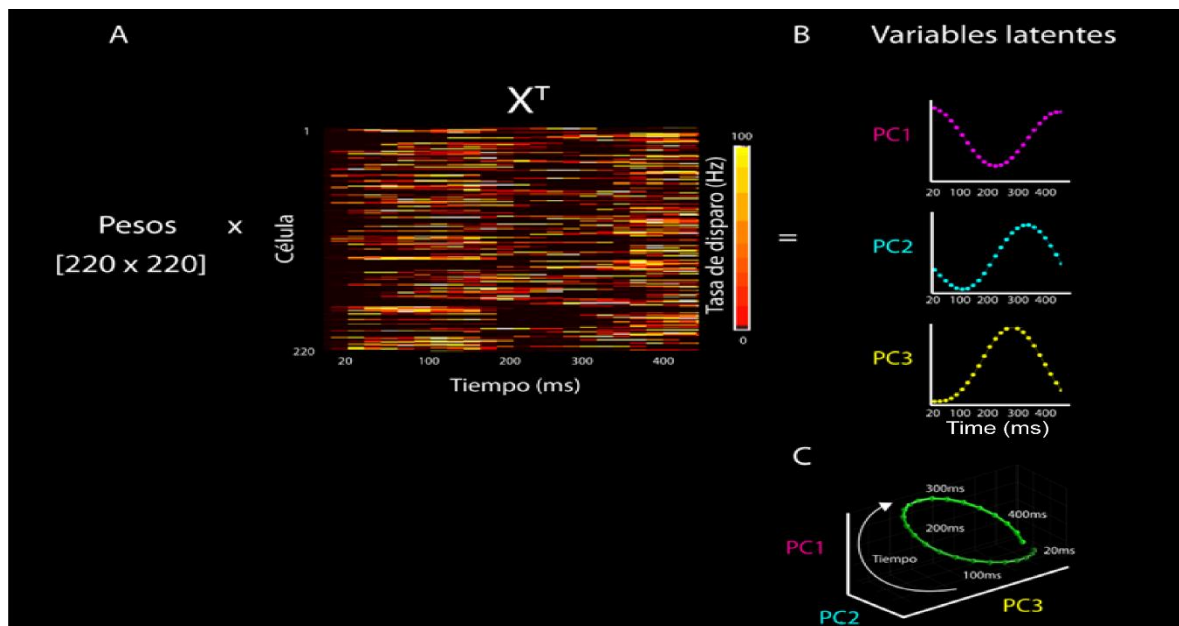


Figura 6. Generación de una trayectoria neuronal canónica.

A,  $X$  representa la actividad neuronal de 220 neuronas durante 22 bins de tiempo de 20ms cada uno. B, las variables latentes se obtienen al multiplicar la actividad neuronal  $X$  por una matriz de pesos que se obtuvo por PCA. Se muestra la



*proyección de la actividad X en los primeros tres componentes principales. Cada punto en los componentes principales es equivalente a la actividad de las 220 neuronas en un bin de tiempo. C, Se puede construir un espacio de tres dimensiones donde cada eje es uno de los primeros tres componentes principales. Las coordenadas de cada punto en este espacio corresponden al valor proyectado de la actividad neuronal X en cada uno de los tres componentes principales. La estructura temporal de los puntos en el espacio de componentes principales permite crear una trayectoria neuronal que representa la evolución de la actividad neuronal poblacional en el tiempo.*

[Tomado y modificado de Gámez et al., 2019].

## Subespacios neuronales

Gracias al desarrollo tecnológico se han proporcionado herramientas experimentales para monitorear la actividad de un gran número de neuronas (Machado et al., 2022; Paulk et al., 2022; Steinmetz et al., 2021; Urai et al., 2022; Vogt, 2019), así como las herramientas estadísticas y de modelado para analizar cómo estas poblaciones neuronales realizan cálculos para ejecutar una conducta (Brunton et al., 2016; Champion et al., 2019; Durstewitz, 2017; Gao & Ganguli, 2015; Kass et al., 2014; Paninski & Cunningham, 2018). Con todo este avance, hemos podido inferir modelos de sistemas dinámicos, las ecuaciones gobernantes que subyacen a los datos experimentales, directamente a partir de registros de series temporales del sistema, evitando cualquier suposición fuerte a priori.

Comprender la dinámica neuronal mediante el análisis de la actividad de la población neuronal es un gran reto, ya que la actividad de la población en cualquier área específica no solo refleja su dinámica intrínseca, sino que también debe responder a sus entradas y generar proyecciones de salida basadas en los cálculos que se realizan (Sussillo et al., 2015).

La actividad de las neuronas tiende a estar correlacionada por lo que los estados neuronales a menudo solo varían a lo largo de un pequeño número de dimensiones en el subespacio neuronal; la actividad neuronal tiende a ocupar menos estados neuronales en lugar de que cada neurona hiciera una contribución independiente y aleatoria a la actividad de la población. La parte del espacio de estados neuronales que contiene los estados que observamos se denomina *Manifold*. Es importante hacer hincapié que en la literatura podemos encontrar dos significados para *Manifold*. El primero, se refiere a la proyección de baja dimensión de los registros de la actividad neuronal de un área en específico (Gallego et al., 2017). Por otro lado, encontramos que un *Manifold* se refiere a espacio que contiene los estados neuronales registrados de una porción de la población para una tarea en específico.

Los *Manifolds* contienen propiedades geométricas, incluyendo dimensionalidad. Existe evidencia que sugiere que la dimensionalidad de la actividad neuronal podría estar unida a la dimensionalidad de la tarea. (Gallego et al., 2017; Gao & Ganguli, 2015). El número de dimensiones puede ser obvio para tareas motoras sin embargo no siempre es el caso para tareas de cognición. Por ejemplo, en un estudio con ratones, cuando se les presentó una tarea cognitiva, esencialmente unidimensional (elegir entre 2 imágenes), tomaron decisiones que dependían de información irrelevante (como ubicaciones de imágenes, recompensas y elecciones pasadas) (C. S. Chen et al., 2021). En otro estudio en la corteza visual realizaron registros de alrededor de 10 000 neuronas y encontraron que la codificación en la corteza visual tenía una dimensionalidad alta pero que dependía de la dimensionalidad de la entrada (Stringer et al., 2019).

A nivel de población, identificamos subespacios (Ver Figura 7). Podemos pensar en un subespacio como una proyección de menor dimensión del espacio de estado neuronal: un número restringido



de dimensiones dentro del espacio de estado más grande (Cunningham & Yu, 2014). Por ejemplo, la respuesta de cada neurona podría considerarse un subespacio de la población, o un subespacio podría estar compuesto por alguna combinación ponderada de tasas de activación neuronal en toda la población. Un conjunto de dimensiones forma un subespacio matemático si las dimensiones son ortogonales entre sí (R. B. Ebitz & Hayden, 2021).

Se han analizado los subespacios neuronales en diferentes regiones del cerebro responsables del procesamiento de diferentes dimensiones de tareas, particularmente en la toma de decisiones perceptual y toma de decisiones basadas en un valor (Aoi et al., 2020; Mante et al., 2013). En otro estudio compararon proyecciones de subespacio de color y forma, mientras que los monos siguieron reglas sensoriomotoras simples basadas en el color y la forma (como "elegir cosas azules" o "elegir triángulos"). Encontraron que, la codificación de la información en diferentes subespacios no era fija, sino que estaba limitada por su relevancia para el objetivo actual del animal (R. Ebitz et al., 2020). La actividad colectiva de la población de neuronas puede ser representada como una dinámica de baja dimensión, para decodificar intervalos de tiempo a través de los estados de la población neuronal y que además evolucionan en trayectorias circulares transitorias: los caminos que traza la actividad a través del espacio de estado neuronal.

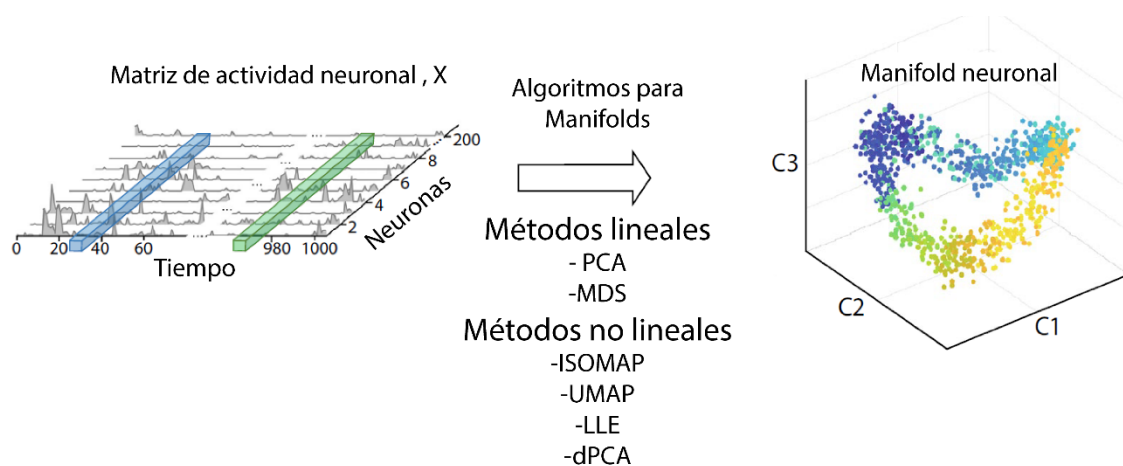


Figura 7. Modelo canónico para un Manifold o subespacio neuronal.

Modelo canónico para generar un subespacio a partir de un algoritmo lineal o no lineal para reducir la dimensionalidad de una serie temporal de la población neuronal de alta dimensión para producir una representación de baja dimensión más interpretable. Una matriz de actividad de población neuronal de alta dimensión, con  $N$  neuronas y  $T$  puntos de tiempo, se proyecta en un espacio múltiple de menor dimensión y la trayectoria se visualiza en el espacio formado por las primeras 3 dimensiones,  $c1$ ,  $c2$  y  $c3$ .

[Tomado y modificado de Mitchell-Heggs 2022].

# Justificación

La Corteza Premotora Medial se ha asociado con la medición del tiempo transcurrido en actividades que requieren la estimación del tiempo en la escala de los cientos de los milisegundos, sin embargo, aún no se conoce a ciencia cierta el sustrato neuronal que subyace. Por lo tanto, mediante una tarea de sincronización utilizando ritmos isócronos con un metrónomo sensorial auditivo y visual estudiamos la dinámica de la actividad neuronal poblacional en la MPC para tratar de entender los mecanismos de la representación interna del *pulso* y la *inducción del ritmo*.

# Hipótesis

Si la representación del latido interno en MPC funciona como un reloj general independientemente de las modalidades sensoriales del metrónomo esperaríamos que las trayectorias neuronales en MPC tengan propiedades muy similares cuando los monos ejecutan secuencias de golpeteo rítmico en sincronía con metrónomos auditivos o visuales. De lo contrario, si los estímulos periódicos visuales y auditivos involucran a las poblaciones neuronales de la MPC con dinámicas de procesamiento temporal que son específicas de la modalidad deberíamos observar dinámicas de población neuronal con algunas propiedades compartidas, pero también un procesamiento temporal que es específico de la modalidad.

# Objetivos

- Entrenar dos monos en una tarea de sincronización con un metrónomo sensorial auditivo y visual.
- Analizar la actividad neuronal poblacional en la MPC de monos Rhesus, durante una tarea de sincronización con un metrónomo auditivo y visual, utilizando sistemas de registro que permitan coleccionar la actividad de cientos de neuronas simultáneamente.

# Materiales y métodos

## Tareas

### Tarea de sincronización (ST)

Se entrenaron dos monos para poner atención en una secuencia de estímulos cortos o largos en sincronía con un metrónomo auditivo o visual con un intervalo inter-estímulo constante. Los monos debían presionar un botón en sincronía con los últimos seis estímulos (Figura 8). Al inicio del ensayo, los monos colocaron su mano en un sensor mientras atendían al menos a tres estímulos, después de los cuales podían mover la mano, teniendo como objetivo producir seis *taps* (golpeteo de botón) en sincronía con los seis pulsos restantes del metrónomo. Al final del ensayo, los monos recibían una recompensa (jugo de fruta) si su comportamiento durante el ensayo cumplía con dos condiciones: el intervalo producido no tenía más del 18% de diferencia con el intervalo indicado y si todas las asincronías entre los estímulos y los *taps* eran menores a un umbral (280ms en el mono M01 y 240ms en el mono M02). Los ensayos estaban separados por un tiempo variable aleatorio de 1.2 a 4 segundos. Los intervalos entre estímulos (IOI), 450 o 850 ms, para el estímulo visual (cuadro rojo con lados de 5cm, presentado por 33ms) o auditivo (ruido blanco con una duración de 33ms) fueron presentados en bloques de 30 ensayos para el mono M01 y 60 ensayos para el mono M02. El orden de las cuatro combinaciones de intervalos y modalidades fue aleatorio para cada día. Las reglas de recompensa en la tarea ST incluían un umbral de error tanto para la duración del intervalo, así como para la magnitud de la asincronía estímulo-*tap*. Finalmente, durante la ST la cantidad de recompensa que recibía el mono en cada ensayo no dependía del intervalo blanco.

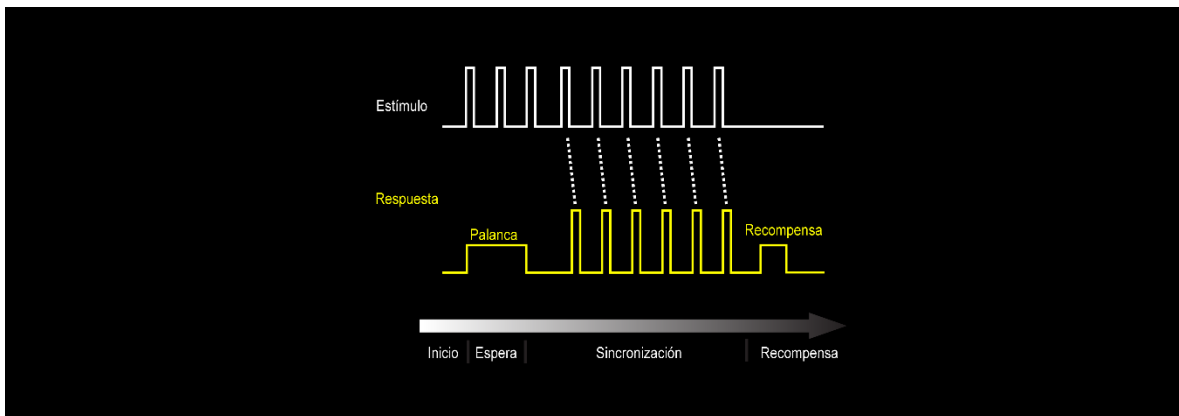


Figura 8. Tarea de sincronización (ST).

*El mono debe colocar su mano en una palanca por un periodo de tiempo variable. Después se presenta un metrónomo sensorial auditivo o visual, y posteriormente el mono debe presionar un botón para producir cinco intervalos en sincronía con los estímulos isócronos de la duración específica. Las duraciones presentadas fueron 450 ms y 850 ms. Si el ensayo fue realizado de manera correcta, el mono recibió como recompensa unas gotas de jugo que fueron proporcional a la duración del ensayo. Para el caso de nuestro análisis conductual y neurofisiológico no consideramos el primer intervalo producido ya que incluye el movimiento de la palanca hacia el botón.*

[Tomado y modificado de Betancourt et al., 2022].

## Sistema de registro

Se utilizaron dos sistemas de electrodos semicrónico de alta densidad (Mendoza et al., 2016) para realizar los registros extracelulares en el límite entre la SMA y la preSMA colocados en el hemisferio derecho e izquierdo en la MPC (ver Figura 9). El arreglo de microelectrodos utilizado es el modelo Buzsaki64-Z64 de la marca Neuronexus, el cual cuenta con 8 puntas de registro donde cada punta cuenta con 8 sitios de registro. La separación existente entre cada punta es de 200  $\mu\text{m}$  y de 20  $\mu\text{m}$  de distancia vertical entre cada sitio de registro. Este sistema semicrónico fue conectado a un micro manipulador el cual permitió tener control sobre el movimiento en el eje dorso-ventral para cada uno de los electrodos de manera independiente. Por otro lado, la señal neuronal de los 128 sitios de registro fue adquirida, amplificada y digitalizada a 24,414Hz con el preamplificador PZ2 (Tucker-Davis Technologies, FL, USA <http://www.tdt.com>). Finalmente, la señal fue enviada por medio de fibra óptica y procesada con el hardware RZ2 de la misma marca.

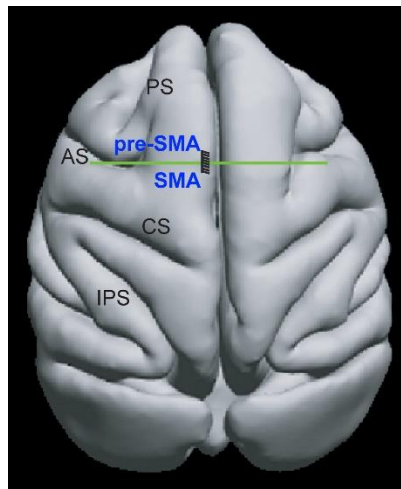


Figura 9. Localización de los electrodos de silicio para los registros en la MPC.

*Reconstrucción de la superficie cortical del cerebro del mono M01 y posición de los electrodos de silicio Buzsaki-64 sobre la MPC. PS, surco principal; AS, surco arcuato; CS, surco central; pre-SMA, corteza motora pre-suplementaria; SMA, corteza motora suplementaria; IPS, surco intraparietal. La línea verde corresponde a la localización antero-posterior de la rodilla del surco arcuato que divide la pre-SMA de la SMA. Los electrodos de silicio fueron implantados tomando en cuenta esta marca, de tal manera que los 4 shanks más anteriores se localizaron en la pre-SMA, mientras que los 4 shanks posteriores se localizaron en la SMA. Para ver la localización de los registros de los monos 1 y 2 durante la tarea de SCT ver la Fig 1B de Hugo Merchant et al., 2011.*

[Tomado y modificado de Gámez et al., 2019].

## Análisis de trayectorias neuronales

### Periodos de activación neuronales

Usamos un análisis de tren de eventos de Poisson para identificar los periodos de activación neuronales dentro de cada intervalo definido por dos *taps* consecutivos. Este análisis determina que tan improbable es que el número de potenciales de acción en una condición específica sea producto del azar. El número de espigas dentro de una ventana de tiempo se comparó con el número de espigas predichas por la distribución de Poisson derivada de la tasa de disparo media durante el

registro completo de la célula. La medida de la improbabilidad fue nombrada Índice de Sorpresa (SI) definido como:

$$SI = -\log P$$

Donde P está definida por la ecuación de Poisson:

$$P = e^{-rT} \sum_{i=n}^{\infty} \frac{(rT)^i}{i!}$$

P es la probabilidad de que, dado una tasa de descarga  $r$ , el tren de espigas para un intervalo producido  $T$  contenga  $n$  o más espigas en un ensayo. Por lo tanto, un índice alto de SI indica una baja probabilidad de que una elevación específica en la actividad sea producto del azar. Este análisis asume que un periodo de activación es estadísticamente diferente de la tasa promedio de descarga  $r$ , considerando que la actividad de la célula sigue un proceso no-homogéneo de Poisson (Perez et al., 2013). La detección de los periodos de activación arriba del azar ha sido descrita en otros trabajos. Haga clic o pulse aquí para escribir texto.. Basados en los resultados del análisis de trenes de eventos de Poisson se obtuvo la latencia de respuesta y los periodos de activación para cada célula y para cada combinación de intervalos blanco (450ms y 850 ms) y órdenes seriales (4-SO).

Generación de las trayectorias

#### *Normalización y binarización de eventos temporales*

Para normalizar los eventos temporales desarrollamos un algoritmo para alinear los datos neuronales de diferentes tiempos de las respuestas. Para cada sesión de registro y cada neurona calculamos el intervalo producido (la diferencia entre dos *taps* consecutivos) durante todas las repeticiones y posteriormente lo dividimos entre un número variable de bins (*duración<sub>ventana</sub>*). El número de bins estaba en función del intervalo producido de ese ensayo (*tiempo<sub>evento</sub>*). Por mencionar, el número total de bins fue de 22 y 42 para intervalos producidos de 450 ms y 850 ms, respectivamente. Esta función le asignamos el nombre TIND:

$$tiempo_{evento} = \frac{intervalo_{producido}}{duración_{ventana}}$$

$$evento\_normalizado = tap_{time} - tiempo_{evento}$$

Para binarizar los datos neuronales calculamos la tasa de disparo para cada ventana (evento). Una vez binarizados los datos de la actividad neuronal, se procedió a calcular la tasa de disparo promedio en ventanas consecutivas de .02 unidades. Después se aplicó un suavizado mediante una convolución a partir de un kernel gaussiano ( $\sigma = 20$  ms).

#### *Cálculo de la matriz de coeficientes de componentes principales*

Dada una transformación lineal de una matriz X en una matriz Y, de tal manera que la dimensión de Y explica la varianza de los datos originales X en orden descendente. El análisis de componentes principales puede ser descrito como la búsqueda de la matriz P que transforma X en Y de tal manera que:

$$Y = PX$$

Por lo tanto, primero calculamos la matriz  $P$  usando la matriz  $X$  que incluye todos los ensayos para todos los intervalos blancos y repeticiones de la modalidad auditiva y visual en la tarea de ST de la población neuronal TIND. Usando está  $P$  en otros datos garantiza que las mismas transformaciones se aplicaron a los diferentes conjuntos de actividad neuronal. Por lo tanto, usando el marco de referencia TIND evitamos que se sobre o bajo represente la información de diferentes intervalos blancos, debido al número constante de bins para todas las condiciones.

### *Cálculo de las trayectorias neuronales*

La información del TIND para cada ensayo de todas las neuronas constituyen las columnas de la matriz  $X'$ . Los coeficientes de la matriz  $P$  de los componentes principales se multiplicó por la matriz  $X'$  para transformar los datos neuronales en el espacio de los datos originales  $Y$ . Usar la misma matriz de transformación para cada uno de los ensayos permitió la comparación de las trayectorias de diferentes ensayos y tareas. Una función de suavizado por pesos locales se aplicó a las columnas de la matriz  $Y$ . Las primeras tres dimensiones de  $Y$  fueron usadas para generar una representación tridimensional de las trayectorias en el tiempo.

### *Análisis factorial de proceso Gaussiano (GPFA)*

De manera paralela se utilizó el GPFA para validar que la dinámica de las trayectorias neuronales no era un fenómeno producido por el método de PCA. El análisis factorial del proceso gaussiano extrae trayectorias latentes de baja dimensión a partir de datos de series temporales ruidosos y de alta dimensión (B. M. Yu et al., 2009). Combina la reducción de la dimensionalidad lineal (análisis factorial) con el suavizado temporal del proceso gaussiano en un marco probabilístico unificado.

Dado un conjunto de ensayos ( $Y$ ), que incluye todos los ensayos y combinaciones de intervalos objetivo para ST utilizando metrónomos visual y auditivo de nuestra población de células TIND, cada uno de los cuales contiene los disparos de las respuestas de cada una de las neuronas ( $N$ ). La salida es la proyección ( $X$ ) de los datos en un espacio de dimensionalidad preseleccionada  $x_{dim} < N$ .

Entonces, bajo el supuesto de una relación lineal (matriz de transformación  $C$ ) entre la variable latente  $X$  siguiendo un proceso gaussiano y el conjunto de ensayos  $Y$  con un sesgo  $d$  y un término de ruido de media cero y (co)varianza  $R$  (es decir,  $Y = CX + d + N(0, R)$ ), la proyección corresponde a la probabilidad condicional  $E[X|Y]$ . Los parámetros  $(C, d, R)$ , así como las escalas de tiempo y las varianzas del proceso gaussiano, se estiman a partir de los datos utilizando un algoritmo de maximización de expectativas (EM).

### *Distancia, ángulo y posición*

Desarrollamos 3 medidas para caracterizar la cinemática de las trayectorias. Los primeros PCs explicaron el 7.1, 4.1 y 4 porcentaje de varianza. El PC1 mostró un cambio pronunciado al inicio y fin del ensayo, sugiriendo un mecanismo de *chunking* de la secuencia del tap en los estados neuronales de la población. Por otro lado, el PC2 y el PC3 mostraron una fuerte estructura oscilatoria con una diferencia de fase de  $\pi/2$  radianes durante la ST. Para estos tres PCs calculamos la amplitud de la trayectoria por orden serial (dos *taps* consecutivos) como la distancia euclidiana entre un punto de referencia (Figura 9C) hacia cada uno de los puntos del segmento de la trayectoria a lo largo de los cuatro elementos del orden serial y para cada intervalo blanco. El ángulo de la trayectoria fue calculado como la media del ángulo del producto punto entre un punto de referencia (Figura 9C) y

cada uno de los puntos en el segmento de la trayectoria durante los cuatro elementos del orden serial y para cada uno de los intervalos blanco. Finalmente, la variabilidad de la posición fue calculada como la desviación estándar de las distancias entre un punto de referencia (Figura 9D) durante los cuatro elementos del orden serial y para cada uno de los intervalos blanco.

### Subespacios

El cerebro contiene millones de neuronas. Para poder describir una actividad específica se necesita de un número complejo de cálculos. En la práctica, se sabe que con un número sutil podemos llegar a generar diferentes conductas. A partir de este limitado número se puede llegar a generar un *Manifold* de baja dimensión en el espacio neuronal, lo cual implica que el cerebro normalmente visita solo una pequeña parte de todos sus posibles estados potenciales.

En neurociencia computacional, la hipótesis de los *Manifolds* argumenta que la conectividad de la red subyacente restringe los posibles patrones de actividad de la población neuronal, y estos patrones están confinados a un *Manifold* de baja dimensión que se extiende por algunas variables independientes que podemos llamar “subespacios” (Gallego et al., 2017). Estos subespacios capturan una fracción significativa de la covarianza de la población en lugar de la actividad de neuronas individuales, lo que proporciona los componentes básicos de la dinámica y función neuronal.

Para identificar los subespacios, necesitamos aplicar algún método de reducción dimensional que calcule la representación de baja dimensión de la actividad neuronal de alta dimensión. Para identificar los subespacios de codificación, descomponemos la actividad de la población neuronal en función de la covarianza de la actividad neuronal para cada uno de los siguientes parámetros: Duración, Modalidad, tiempo transcurrido y tiempos del tapping. Para definir los sistemas de coordenadas en 3D de estos subespacios, calculamos las matrices de covarianza sobre la actividad neural proyectada (3 PCs) y calculamos los vectores y valores propios.

Utilizamos la actividad neuronal proyectada ( $\mathbf{Y}$ ) sobre los primeros tres PCs, en donde todos los ensayos de los intervalos blancos para ST visual y auditiva. El parámetro de duración se organizó en una matriz  $R^{[8400 \times 3]}$ , cada columna asociada a cada PC y las filas corresponden al estado neuronal promedio de las dos duraciones de todos los ensayos y del intervalo blanco. En el caso del parámetro de modalidad, la matriz incluye el promedio a lo largo de las dos modalidades en lugar de duraciones. Finalmente, el subespacio de codificación del parámetro de tiempo transcurrido se organizó en una matriz  $R^{[4200 \times 3]}$ , cada columna asociada a cada PC y las filas corresponden al estado neuronal sobre las dos duraciones y dos modalidades de todos los ensayos e intervalos blancos. A diferencia de los dos parámetros anteriores, la proyección de este subespacio fue calculada a partir de la suma de los elementos de la diagonal de la matriz de covarianza.

### Análisis cinemático del movimiento de la mano durante la tarea de sincronización.

Aplicamos el método de flujo óptico Lucas-Kanade para medir la velocidad del movimiento del brazo del mono durante la tarea de ST. Este método calcula un campo de flujo de los cambios de intensidad entre dos cuadros consecutivos de un video. El video analizado fue grabado con una cámara de alta velocidad (Basler acA750 AG) colocada de manera ortogonal al plano de movimiento de la mano, con una resolución de 640x480 píxeles a 250 cuadros por segundo. El método de flujo óptico fue aplicado a un área más pequeña de 320 x 240 píxeles del video original, la cual contenía la mano del

mono durante todo el ensayo y ningún otro objeto en movimiento. El vector de velocidad del movimiento del brazo fue calculado para todos los cuadros como la magnitud de la suma de los vectores del campo de flujo cuya magnitud haya sido mayor a un umbral predeterminado. El vector de velocidad fue calculado del primer al último tap de cada ensayo correcto. Reportamos la velocidad como la magnitud del vector de velocidad (Barron et al., 1994). Posteriormente, el estado cinemático de la mano fue marcado como “en movimiento” cuando el vector de velocidad fue mayor a un umbral y como “en descanso” de otro modo. El algoritmo de marcado consideró un cambio en el estado cinemático cuando el nuevo estado se mantenía por más de 3 cuadros consecutivos.

### Escalamiento temporal en la tarea de sincronización

Para cuantificar el escalamiento temporal de subespacio  $S$ , utilizamos el índice de escalamiento (SI) que se define como la porción de varianza de la actividad neuronal proyectada en los primeros tres PCs (trayectorias) en  $S$  (J. Wang et al., 2018). Entonces, calculamos k-ésimo componente de escalamiento  $U_{SC,k}$  como:

$$U_{SC,k} = \arg \min \frac{\sum_t \sum_T (r_k^s(t; T) u - \text{promedio}_T (r_k^s(t; T) u))^2}{\sum_t \sum_T (r_k^s(t; T) u - \text{promedio}_{\{t, T\}} (r_k^s(t; T) u))^2}, \quad 1.1$$

donde,  $r_k^s(t; T)$  corresponde a la actividad de la población en el tiempo escalado cuando la duración de la época de producción es  $T$ , el denominador es la varianza total de las trayectorias, y el numerador es la varianza que no puede ser explicada por el escalamiento temporal. Al igual que (Bi & Zhou, 2020), para calcular el primer componente de escalamiento  $U_{SC,1}$ , establecemos que  $r_1^s(t; T) = r^{PC}(tT_p; T)$  con  $0 \leq t \leq 1$ , donde  $r^{PC}$  es la actividad poblacional proyectada en el subespacio por los primeros tres PCs, y  $T_p$  es el intervalo producido por el mono en la época de producción; entonces minimizamos  $U$  en la ecuación 1.1.

Para calcular el segundo componente de escalamiento  $U_{SC,2}$ , establecemos que  $r_2^s(t; T) = r_1^s(t; T) - r_1^s(t; T)U_{SC,1}$ , y finalmente minimizamos  $U$  en la ecuación 1.1. en el subespacio ortogonal a  $U_{SC,1}$ . De esta manera, calculamos los 3 componentes de escalamiento uno a la vez. Entonces, el índice de escalamiento (SI) para un subespacio se define como:

$$SI = \frac{\sum_t \sum_T (r_1^s(t; T) U - \text{promedio}_T (r_1^s(t; T) U))^2}{\sum_t \sum_T (r_1^s(t; T) u - \text{promedio}_{\{t, T\}} (r_1^s(t; T) U))^2}, \quad 1.2$$

donde  $r_1^s(t; T)U$  es la proyección de la trayectoria escalada al subespacio  $U$ . Utilizamos el código implementado en <https://github.com/zedongbi/IntervalTiming> (Bi & Zhou, 2020).

### Dinámica de las secuencias neuronales

Para evaluar la dinámica de las secuencias neuronales, se implementaron diferentes métricas. El factor de Fano, un coeficiente de variación en las respuestas neuronales durante los periodos de activación. El lapso de reclutamiento neuronal es el tiempo entre pares de neuronas activadas consecutivamente. La entropía de los picos determina cuán homogéneos son los picos de actividad de las células para cubrir el intervalo completo producido, con valores cercanos a uno para una cobertura más homogénea. La dispersión temporal es básicamente una medida de la agudeza de la respuesta, con duraciones cortas en los períodos de activación asociadas a valores cercanos a uno.



### Generalización de las secuencias neuronales

En primer lugar, calculamos la matriz de distancia euclidiana entre todos los posibles pares de condiciones de tarea utilizando la actividad ordenada de la Figura 17A. Después, identificamos el valor mínimo de la distancia para cada bin dentro de cada matriz de distancia de donde se obtuvieron dos vectores: un vector mantiene los valores de distancia en el mínimo (llamado vector de distancia mínima), y el otro mantiene la diferencia de bin entre la diagonal y los valores mínimos (llamado vector de asimetría diagonal).

Transformamos el vector de asimetría diagonal en diferencias angulares, donde una diferencia de 20 bins entre la diagonal y el valor mínimo corresponde a 360 grados. Para las secuencias neuronales auto ordenadas, la distancia mínima y los vectores de asimetría diagonal estaban constituidos por veinte ceros, uno por cada bin de tiempo, ya que estábamos comparando una condición consigo misma (Figura 6B, puntos blancos en la diagonal de comparación de tareas). Por el contrario, en el caso de los *moving bumps* cruzados, los valores mínimos de la matriz de distancia pueden caer en valores diferentes entre las filas y las columnas y ambos vectores eran diferentes de cero (Figura 6B, puntos en la comparación de tareas fuera de la diagonal).

En tercer lugar, definimos el índice de distancia como la media del vector de distancia mínima, y el índice de asimetría diagonal como la suma del vector de asimetría diagonal. El primero es una medida de la distancia global entre las secuencias neuronales de un par de condiciones de tarea, mientras que el segundo es una medida acumulativa de lo congruentes que son a lo largo del tiempo las dos secuencias neuronales dentro de cada intervalo producido de la ST.

### Simulaciones

Para investigar cómo las propiedades de los patrones secuenciales neuronales afectan la geometría y la cinemática de las trayectorias neuronales de la población, realizamos diferentes simulaciones. Las secuencias neuronales fueron realizadas con un número de neuronas diferente. El perfil de activación de cada neurona se simuló como una función gaussiana, donde  $\mu$  corresponde al pico de activación,  $\sigma$  la duración del periodo de activación y altura a la magnitud de la respuesta. Para la Figuras 19 F,G, agregamos neuronas de manera aleatoria dentro de la porción intermedia del intervalo producido.

# Resultados

## Comportamiento

En esta sección se describen las características de la conducta de dos monos durante una tarea de sincronización una vez que alcanzaron un comportamiento estable durante la tarea. Posteriormente, realizamos registros extracelulares en MPC de los monos mientras realizaban ST. Finalmente se realiza un análisis de la dinámica poblacional y sus correlatos con la conducta de los monos.

### Tarea de sincronización

Se entrenaron dos monos en una tarea de sincronización (ST). La tarea inicia cuando el mono coloca su mano en un sensor óptico, manteniéndola ahí por lo menos hasta dos estímulos (época de percepción), este tiempo sirve como periodo de control. Posteriormente el mono debe presionar un botón de manera intermitente en respuesta al estímulo isócrono, formando cinco intervalos en secuencia (época de sincronización). Se utilizaron breves estímulos auditivos o visuales como metrónomos con un intervalo inter-estímulo constante de 450 y 850 ms en bloques de 2 ensayos. El orden de las cuatro combinaciones de intervalo/modalidad fue aleatorio a lo largo de los días.

Asumimos que los monos resolvieron esta tarea generando una representación interna del pulso del metrónomo que se acopla uno a uno con los tiempos de golpeteo. Este acoplamiento se ha demostrado ampliamente en humanos y parece generalizarse en macacos. Además, de acuerdo con estudios previos, se debe implementar un mecanismo de corrección de errores para mantener la sincronización de las pulsaciones con el metrónomo, ya que en los humanos un intervalo producido más largo tiende a ser seguido por un intervalo más corto, mientras que un intervalo más corto tiende a ser seguido por una duración producida más larga (Iversen et al., 2015).

Para evaluar la exactitud y precisión de la representación interna del pulso respecto a los tiempos de *golpeteo* durante la tarea de sincronización utilizamos el error constante (la diferencia entre el intervalo producido e instruido) y variabilidad temporal (desviación estándar de los intervalos producidos) (Gámez et al., 2019; Zarco et al., 2009). Una ANOVA de medidas repetidas sobre el error constante con la modalidad del metrónomo (auditivo y visual) y la duración del intervalo instruido, reveló efectos significantes para la modalidad ( $F(1,87) = 15.57$ ,  $p = 0.0002$ ) y para la interacción duración-modalidad ( $F(1,87) = 4.1$ ,  $p = 0.0457$ ) (Figura 10B); para el caso de la duración no hubo efecto significativo ( $F(1,87) = 2.33$ ,  $p = 0.13$ ). Esto indica que incluso cuando los monos produjeron con precisión intervalos con errores cercanos a cero, subestimaron ligeramente los intervalos en la condición auditiva, especialmente para el intervalo más largo. Una ANOVA de medidas repetidas sobre la variabilidad temporal con factores similares a la ANOVA sobre el error constante mostró efectos principales significantes del intervalo ( $F(1,87) = 39.53$ ,  $p < 0.0001$ ) y la modalidad ( $F(1,87) = 146.49$ ,  $p < 0.0001$ ). La interacción duración-modalidad ( $F(1,87) = 21.85$ ,  $p < 0.0001$ ) también fue estadísticamente significativa (Figura 10B). Una prueba post hoc HSD de

Tukey mostró una variabilidad temporal significativamente mayor en la modalidad auditiva que en la modalidad visual, con un incremento en la pendiente de la variabilidad temporal en función del Intervalo producido. Estos resultados indican que la precisión del tiempo en los monos sigue la propiedad escalar del tiempo con una pendiente mayor para los metrónomos auditivos.

Además, medimos la autocorrelación de la serie temporal de intervalos entre *taps* entre y nos enfocamos en la magnitud de la autocorrelación negativo de lag-1 como una medida de corrección de errores. La autocorrelación lag-1 (Figura 10C) mostró diferencias significativas entre modalidades ( $F(1,87) = 15.08, p = 0.0009$ ), y una diferencia marginal para el intervalo ( $F(1,87) = 3.4426, p = 0.078$ ). Por otro lado, la interacción no tuvo efecto significativo ( $F(1,87) = 0.99, p = 0.33$ ). La figura 10D muestra la correlación negativa más grande para intervalos producidos de manera consecutiva (desde el orden serial 1 -4) para la duración de 850 ms en la condición visual. Estos resultados proporcionan evidencia de un mecanismo de corrección de errores más fuerte para el metrónomo visual que el auditivo.

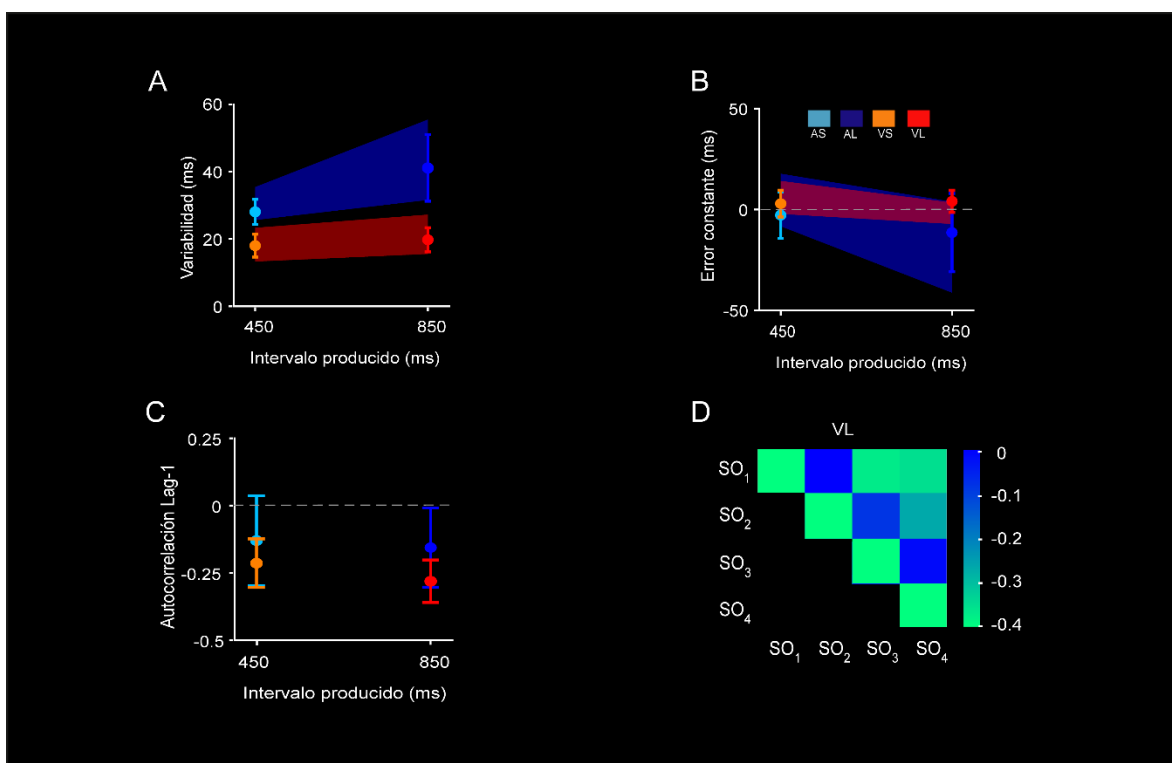


Figura 10. Comportamiento de los monos durante la tarea de sincronización (ST).

A, Variabilidad temporal ( $\pm 5 \times \text{SEM}$ ) de los intervalos producidos y modalidad del metrónomo respectivamente (A: auditivo, azul V: visual, rojo). Las regiones sombreadas indican  $\pm 1/2$  desviación estándar de la media. B, Error constante ( $\pm 5 \times \text{SEM}$ ) para cada intervalo instruido y modalidad del metrónomo. recuadro: rectángulos en color indican la condición de la tarea de sincronización, Cian: 450 ms-auditivo corto (AS); azul: 850 ms-auditivo largo (AL); Naranja: 450 ms-visual corto (VS); rojo: 850 ms-visual largo (VL). C, Autocorrelación lag-1 ( $\pm 5 \times \text{SEM}$ ) de los intervalos producidos y modalidad del metrónomo. D, Matriz de correlación de los intervalos producidos en la secuencia (orden serial 1-4) entre ensayos para la duración 850 ms de la condición visual. Se observa una correlación negativa para los intervalos consecutivos.

[Tomado y modificado de (Betancourt et al., 2022) ]

Para caracterizar formalmente el comportamiento de *tapping* de los monos, adaptamos el modelo bayesiano de tres etapas diseñado para la producción de un solo intervalo a nuestra tarea de sincronización (Jazayeri & Shadlen, 2010). En el modelo original, primero el intervalo físico se mide como  $p(t_m/t_s)$  por un observador ruidoso utilizando una función gaussiana centrada en  $t$ , donde la magnitud del ruido se modela por el parámetro  $b_m$ . Entonces, el observador calcula un tiempo estimado ( $t_e$ ) como la probabilidad posterior de un estimador bayesiano que es proporcional al producto de la función de verosimilitud ( $t_m$ ) y la distribución de la probabilidad a priori (una Gaussiana con una media  $\mu_t$  y una desviación estándar  $\sigma_t$ ). El prior mapea la historia de los intervalos muestra que el observador ha encontrado durante un bloque de ensayos. La tercera etapa utiliza  $t_e$  para calcular el intervalo producido  $t_p$ , mediante la dependencia condicional de  $t_p$  en  $t_e$ ,  $p(t_p/t_e)$ , que agrega ruido a la fase de producción mediante el uso de una distribución gaussiana de media cero cuya desviación estándar escala linealmente con  $t_e$ . Esto simula la propiedad escalar del tiempo. Dado que la ST implica la producción secuencial de intervalos en un ciclo cerrado, donde se encuentra en funcionamiento un mecanismo de corrección de errores, agregamos una cuarta etapa al modelo. En esta última etapa, la diferencia entre el intervalo producido previo y el intervalo físico influye en el tiempo medido con un peso  $\lambda$ . Así, en el primer intervalo producido  $\lambda = 0$  (Figura 11A, panel superior izquierdo), pero en los siguientes intervalos el impacto de la duración del producido anteriormente depende en qué tan grande la corrección de errores ajusta el valor real  $t_p$  0 (Figura 11A, panel superior derecho). Los parámetros ajustables del modelo son  $b_m$ ,  $\mu_t$ ,  $\sigma_t$ ,  $w_p$ , y  $\lambda$  sobre los cuatro ordenes seriales producidos de manera secuencial a lo largo de las dos duraciones en la condición visual y auditiva.

Los ajustes fueron apropiados con diferencias marginales significativas entre los datos reales y modelados, tanto para la modalidad auditiva ( $p = 0.073$ , prueba de Kolmogorov-Smirnoff) como para la visual ( $p = 0.06$ ). El modelo probabilístico capturó todas las características críticas de la conducta rítmica de los monos. Es decir, la ligera subestimación del intervalo a lo largo intervalo blanco y las modalidades, un aumento en la variabilidad temporal de la modalidad y una mayor dependencia escalar (Figura 11B). La distribución a priori se diseñó para capturar la regresión hacia el efecto medio para la reproducción de intervalos (Jazayeri & Shadlen, 2010; Pérez & Merchant, 2018). Sin embargo, como se ha visto en estudios previos, este sesgo no está presente en las tareas de sincronización, probablemente debido a que la estrategia óptima es generar una secuencia de *taps* que siga de cerca al metrónomo, en lugar de optimizar el error constante. Así, el modelo también describe un fuerte mecanismo de corrección de errores que comienza desde el segundo intervalo producido en la secuencia (Tabla 1, Figura 11D). Finalmente, el parámetro  $\lambda$  es significativamente mas grande en la condición visual que en la auditiva, sugiriendo un mecanismo de error más efectivo en la primera modalidad (Figura 11D) según lo capturado por la autocorrelación lag-1 y la correlación negativa de los intervalos sucesivos en la secuencia (Figura 11C).

Estos resultados sugieren que los monos utilizaron una representación probabilística eficiente del tiempo rítmico que sigue la propiedad escalar, produce intervalos ligeramente subestimados e incluye una componente de ciclo cerrado en donde la secuencia de los tiempos de golpeteo se controla mediante la corrección de errores. Además, el observador del modelo Bayesiano indica que los monos tienen un sesgo fuerte hacia los metrónomos visuales con golpeteo rítmicos que son más precisos y exactos y con una mayor corrección de errores.

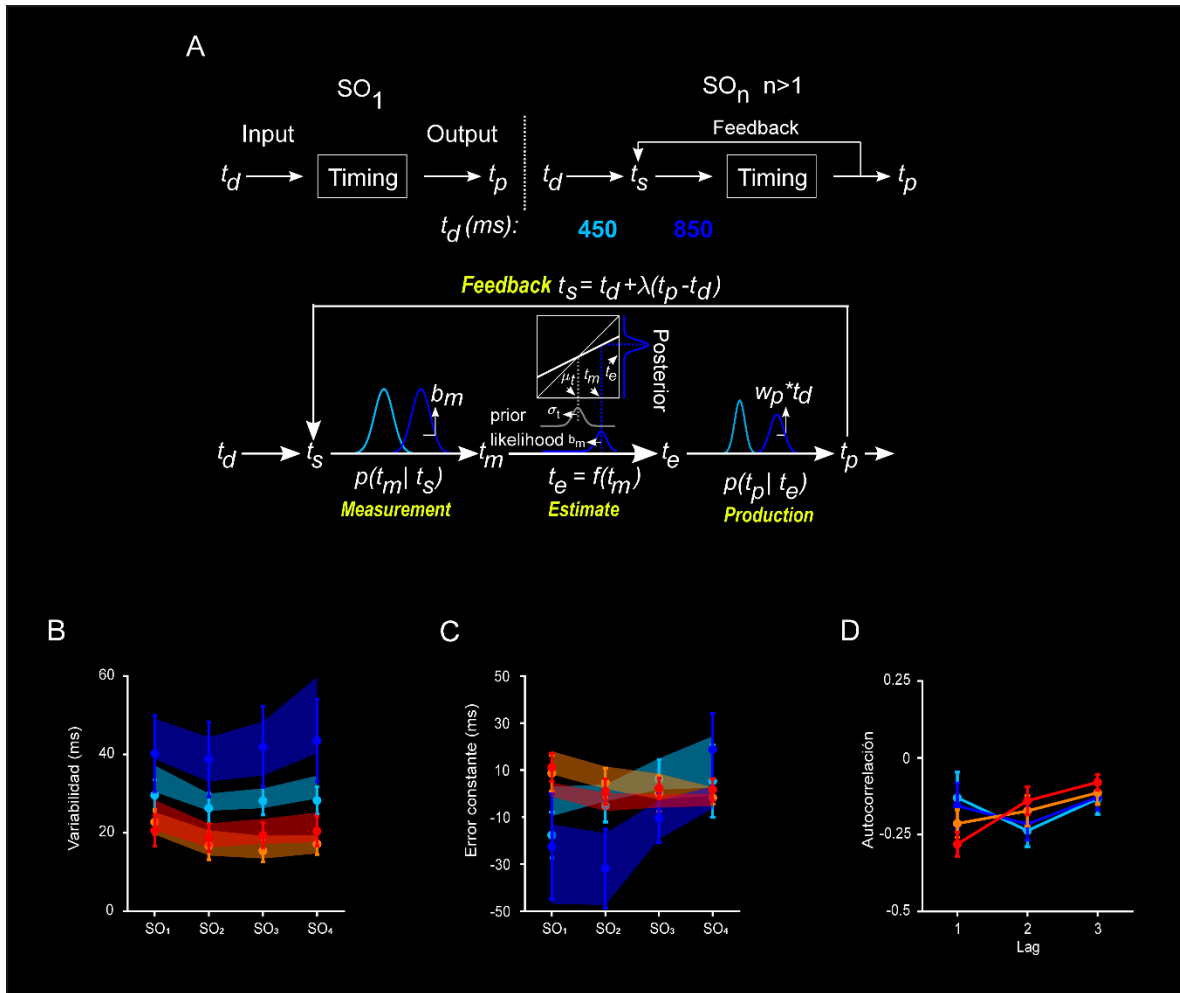


Figura 11. Modelo bayesiano de 4 etapas y conducta por orden serial para la tarea de sincronización.

A, Variabilidad temporal ( $\pm 5 \times \text{SEM}$ ) de los intervalos producidos y modalidad del metrónomo respectivamente (A: auditivo, azul V: visual, rojo). B, Variabilidad temporal ( $\pm 2.5 \times \text{SEM}$ ) de los intervalos producidos y modalidad del metrónomo respectivamente (A: auditivo, azul V: visual, rojo). Las regiones sombreadas indican  $\pm 1/2$  desviación estándar de la media. B, Error constante ( $\pm 2.5 \times \text{SEM}$ ) para cada intervalo instruido y modalidad del metrónomo. C, Autocorrelación lag-1 ( $\pm 2.5 \times \text{SEM}$ ) de los intervalos producidos y modalidad del metrónomo. El código de color es el mismo que en la figura 6.

[Tomado y modificado de (Betancourt et al., 2022) ]

Caracterizamos el comportamiento de los monos durante la tarea de sincronización midiendo la cinemática del movimiento durante el golpeteo. Para hacerlo, calculamos el perfil de velocidad de los movimientos de la mano capturados por una cámara de alta velocidad para determinar el inicio del movimiento, la duración de cada golpeteo, así como el tiempo de pausa entre los movimientos de *tapping* en el mono M2 (Figura 12A). Como se observó previamente en otros animales durante la tarea de *tapping* (Donnet et al., 2014; Gámez et al., 2018), el mono mostró un movimiento estereotipado fásico al presionar el botón durante la ST (Figura 12A) con dos perfiles cinemáticos de velocidad en forma de campana (correspondientes a los movimientos de bajada y subida, respectivamente) divididas por un punto de baja velocidad asociado al momento que se presiona el botón. Identificamos cuatro movimientos y cuatro tiempos de pausa para cada prueba de nuestra tarea (Figura 12A) utilizando un umbral de velocidad. De acuerdo con la noción del golpeteo

estereotipado, el tiempo de movimiento fue similar en las cuatro condiciones (Figura 12B). En contraste, el tiempo de pausa mostró una mayor diferencia entre duraciones cortas y largas (Figura 12C). Llevamos a cabo una ANOVA utilizando el parámetro dependiente del tiempo de comportamiento y la época (tiempo movimiento vs tiempo de pausa), la duración y la modalidad como factores, en donde se muestran efectos principales significativos de la época ( $F(1,13) = 502.51, p < 0.0001$ ), duración ( $F(1,13) = 4560, p < 0.0001$ ), and modalidad ( $F(1,13) = 20.12, p < 0.0001$ ), y una gran interacción duración x época ( $F(1,13) = 1910, p < 0.0001$ ). Una prueba post hoc HSD de Tukey mostró un incremento en el tiempo de pausa entre las duraciones de 450 y 850 ms para ambas modalidades ( $p < 0,0001$ ).

De forma general, estos hallazgos respaldan la idea de que durante la ST los monos usaron un mecanismo de tiempo rítmico complejo que incluye al menos cuatro componentes. Uno para controlar la pausa para seguir el metrónomo con diferentes tempos (Figura 12C), otro para activar la señal del pulso interno que coincide con los tiempos de tapping, un componente que genera un comando que inicia el movimiento de tapping estereotipado de 2 elementos y un mecanismo para la corrección de errores dentro de la secuencia rítmica. Además, la modalidad del metrónomo produjo cambios profundos en el comportamiento rítmico, con una temporización más precisa, más exacta y con sincronización al tap que mostró una mayor corrección de errores cuando se usaban estímulos isócronos visuales en lugar de auditivos.

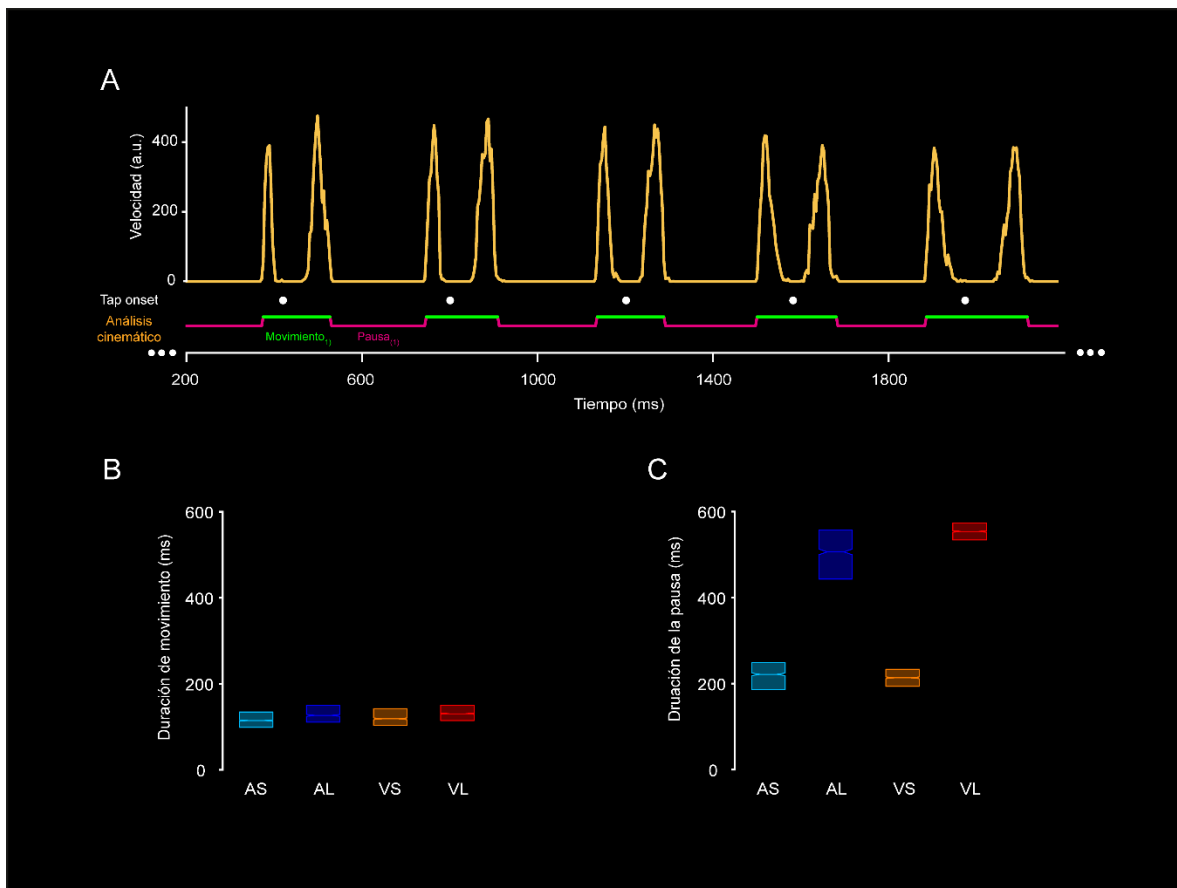


Figura 12. Perfil cinemático del movimiento de la mano del mono 2 durante la ST.

*A. Perfil de velocidad del movimiento de la mano (trazo amarillo) para la duración de 450 ms de la condición auditiva del primer al sexto tap de un ensayo. Los tiempos de toque se representan como puntos blancos. El mono producía movimientos de tapping muy estereotipados con una duración constante flanqueados por períodos de pausa cuya duración escala con el tempo del metrónomo. B- C, Box plot (mediana e Inter cuartiles) para los tiempos de movimiento y pausa, respectivamente, para cada modalidad de metrónomo e intervalo instruido.*

*[Tomado y modificado de (Betancourt et al., 2022) ]*

## Análisis poblacional de la actividad neuronal

Utilizamos una base de datos de registros simultáneamente registrados en la MPC de dos monos (M1 y M2) mientras realizaban la tarea de ST, guiada por breves estímulos visuales isócronos o tonos auditivos, en donde realizamos análisis para tratar de entender las propiedades generales de la dinámica poblacional en el contexto de los sistemas dinámicos. Un análisis detallado de las trayectorias de la población neural y de los patrones neurales de activación mostró las siguientes propiedades compartidas entre las modalidades: (1) la dinámica circular de las trayectorias neuronales y las secuencias neuronales forman un bucle de reinicio para cada intervalo producido, produciendo una representación temporal relativa; (2) las trayectorias convergen en un espacio de estado similar en los tiempos del golpeteo, mientras que los *moving bump* se reinician en este punto, reiniciando el reloj basado en el ritmo; (3) el tempo de sincronizado del *tapping* se codifica mediante una combinación de modulación de la amplitud y escalado temporal en las trayectorias neuronales, que a nivel de las secuencias neuronales se correlaciona con una mezcla de un aumento en el número de neuronas comprometidas, mayores lapsos de reclutamiento entre neuronas y un aumento en la duración de sus períodos de activación.

En las siguientes secciones se presentan los resultados obtenidos.

### Trayectorias neuronales

Se caracterizó la dinámica de los patrones de respuesta de 1019 células en la MPC de dos monos registradas durante la ejecución de la ST. Estas neuronas cumplen con los criterios de número de ensayos y fuerza de las respuestas, proyectando la actividad de la población neuronal en un espacio de baja dimensión utilizando el análisis de componentes principales (PCA) o el Análisis factorial de proceso gaussiano (GPFA). Los resultados muestran trayectorias neuronales en el espacio de estado que tiene dinámicas periódicas las cuales formaron un ciclo de reinicio elíptico para cada intervalo producido con propiedades que dependían de la codificación del tiempo, la duración del intervalo, la modalidad y el orden serial del intervalo producido dentro de la secuencia de la ST (Figura 13A). Para caracterizar estas propiedades, utilizamos enfoques geométricos y cinemáticos.

### Codificación de subespacios.

Para realizar el análisis geométrico definimos los subespacios para la codificación de tiempo y cada uno de los tres parámetros de tareas restantes al proyectar las trayectorias neuronales en PC de segundo nivel (PC) sobre las trayectorias neuronales 3D del parámetro de interés. Para el plano de la modalidad auditiva, se definió proyectando los datos en las dos primeras PC de segundo nivel de las trayectorias neuronales auditivas en la Figura 13A (trayectorias azul y cian). Por lo tanto, el subespacio de codificación para la duración e ilustrado en la Figura 13B muestra trayectorias neuronales periódicas cuya amplitud aumenta para las duraciones largas. Este subespacio (plano definido por los PC2 y PC3) explicó el 96,7 % de la varianza de las trayectorias y sugiere la existencia de un mecanismo bimodal estructurado para el seguimiento del tempo donde la amplitud de la dinámica neuronal rotatoria define el tiempo entre los movimientos de *tapping* (Figura 13B). Además, las trayectorias neuronales mostraron cierto grado de escalamiento temporal, es decir, comprimiéndose para los intervalos cortos y estirándose para los intervalos largos, con un índice de escalamiento de 0.88, 0.72 y 0.78 para los primeros tres PCs de la condición auditiva y 0.86, 0.71 y 0.72 para la condición visual. Las trayectorias muestran un escalamiento completo si su índice de escalamiento es de uno (Figura 14).



Estos resultados muestran que, la codificación del tiempo depende de una estrategia mixta que combina cambios en la amplitud y la velocidad de las trayectorias neuronales. En particular, las trayectorias neuronales de la población también convergieron en un espacio de estado similar en los tiempos del golpeteo, formando un atractor de línea que se determinó como la primera PC de los estados del tap en las trayectorias en todos los órdenes seriales de las cuatro condiciones (Figura 13C).

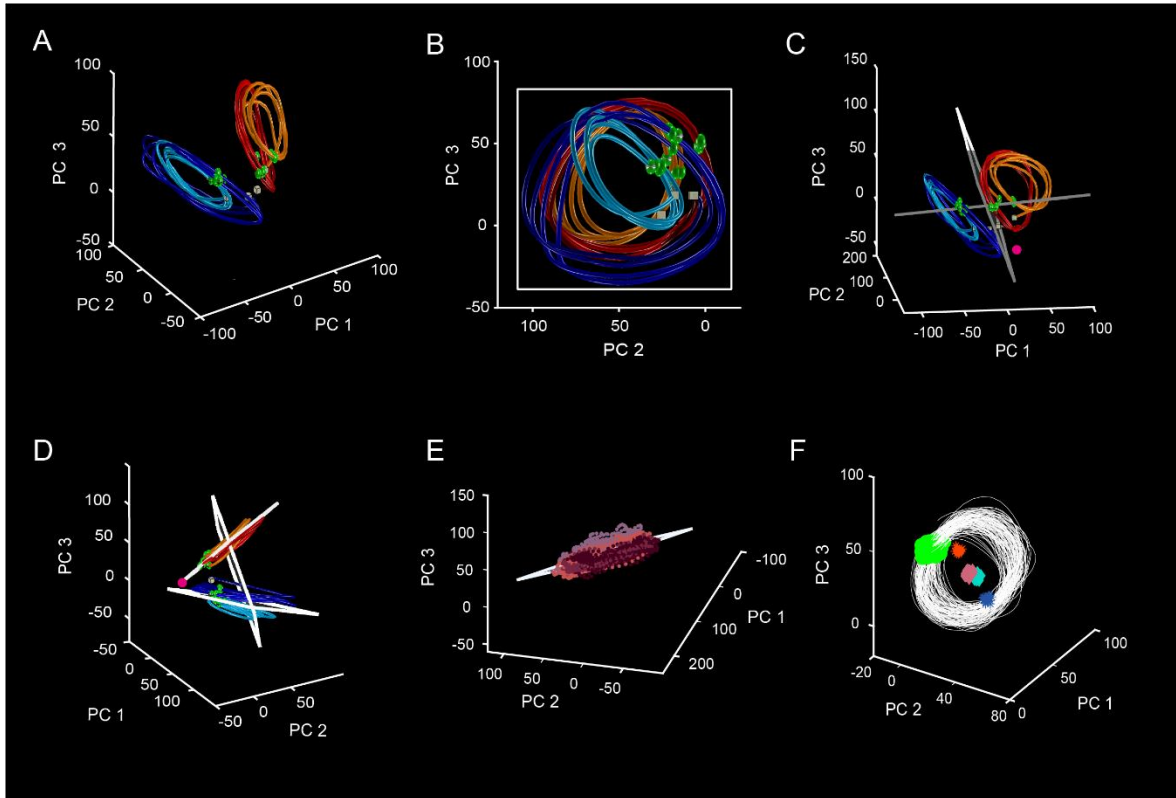


Figura 13. Propiedades dinámicas de las trayectorias neuronales durante la ST.

A Proyección de la actividad neuronal en MPC (1,019 neuronas) durante ST en los primeros tres PCs que explican 7.1, 4.1, and 4% de la varianza total. Cada punto en la trayectoria representa el estado neuronal de la red en un momento particular, en donde la trayectoria completa una oscilación para cada intervalo producido para todas las condiciones. Cian: 450 ms auditivo; Azul: 850 ms auditivo; naranja: 450 ms visual; Rojo: 850 ms visual. Las esferas verdes representan los tiempos de tapping a lo largo de la secuencia. B, Subespacio de duración de las trayectorias de la población neuronal, en donde 45.8, 28.11, 25.9% explica la varianza. El intervalo blanco en milisegundos está representado por el código de color (450, azul dodger-naranja; 850, azul-rojo). Un cubo indica el inicio de la trayectoria de cada trayectoria y un octaedro representa el final. C, Subespacio de los tiempos de tapping en donde los primeros tres componentes explican 59.2, 26.3, and 14.3% de la varianza. D, Subespacio de modalidad. Los primeros tres componentes explican 58.4, 38.9, and 2.5% de la varianza para la modalidad auditiva, mientras 58.3, 36.5, and 5% para la modalidad visual. E, Subespacio del orden serial para la condición VS que explica 57.5%, 40.7% and 1.7% de la varianza. Código de color en B-D igual que en A. F, Codificación general del paso del tiempo a lo largo de las cuatro condiciones (trayectorias en blanco), así como los valores generales del espacio de estado para la duración (diamantes en color caoba y canela), modalidad (asteriscos rojos/azul) y tiempos de tapping (esferas en verde).

[Tomado y modificado de (Betancourt et al., 2022) ]

Por otro lado, hipotetizamos que se genera un tic de la representación interna del pulso cada vez que las trayectorias neuronales alcanzan este atractor. Estos hallazgos implican que la MPC está

codificando tres aspectos de la sincronización rítmica: (1) el intervalo entre *taps* como una trayectoria neuronal cíclica, donde una revolución periódica está vinculada a un intervalo producido independientemente de su duración, codificando el tiempo en términos relativos en lugar de absolutos; (2) la duración del metrónomo utilizando tanto un cambio de amplitud como un escalamiento temporal para cada ciclo en el espacio de estados; (3) el tiempo de golpeteo en el atractor neural. Es importante destacar que el ángulo entre el subespacio de duración y el atractor del tap en forma de línea fue de 88,3 grados, lo que sugiere una disposición ortogonal en la que la representación interna del pulso es independiente del seguimiento del tiempo de las neuronas.

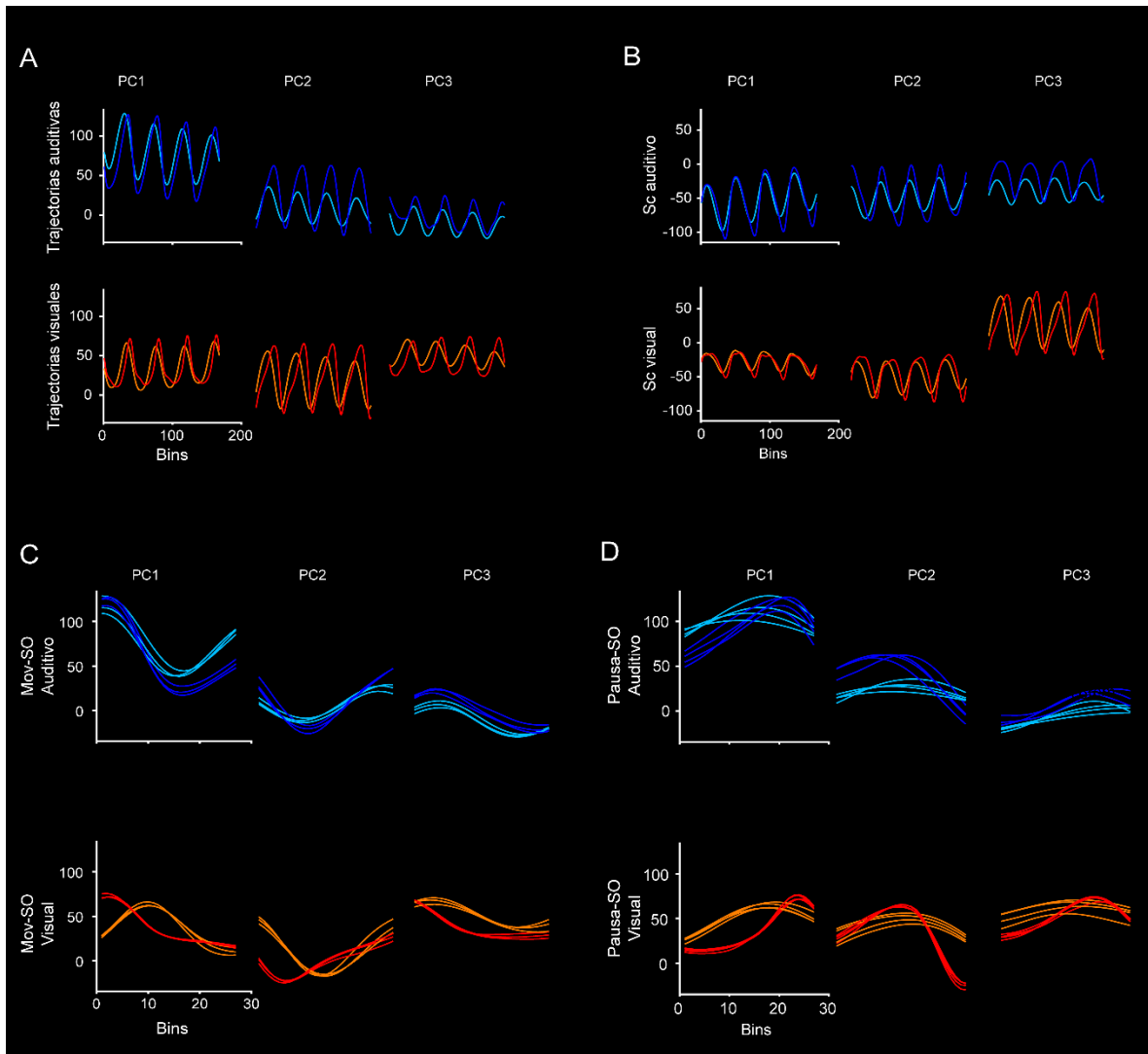


Figura 14. Trazos de las trayectorias neuronales de la población.

A, Geometría de la población neuronal de los primeros tres componentes de la modalidad visual y auditiva utilizada para calcular el índice de escalamiento y los compontes de escalamiento. El código de color tiene el mismo formato que 13B. B, Componentes de escalamiento para la modalidad auditiva (paneles superiores) y visual (paneles inferiores) calculados en el subespacio abarcado por los primeros tres componentes principales. C, Porción del trazo de la trayectoria para los primeros tres PCs durante el tiempo de pausa para la modalidad auditiva (paneles superiores) y visual (paneles inferiores). D, Mismo formato que en C pero para la época del tiempo de movimiento de la ST.

[Tomado y modificado de (Betancourt et al., 2022) ]

Por otro lado, las trayectorias para el subespacio de modalidad definieron planos diferentes para las condiciones auditivas y visuales explicando el 97,5% y 94,9% de la varianza de las trayectorias, respectivamente (primeras 3 PC, Figura 13D). Estos subespacios mostraron una diferencia de 54,6 grados entre las modalidades, lo que respalda la idea de un procesamiento audiomotor parcialmente comprometido en MPC (Figura 13D). También encontramos que el ángulo entre la duración y los subespacios auditivos fue de 24,3° y entre la duración y el plano visual fue de 30,4°.

Estos resultados indican que los subespacios de duración y modalidad están lejos de ser ortogonales y, por tanto, utilizan recursos neuronales similares, pero no idénticos. Esto es consistente con la selectividad mixta de células individuales que se presenta más adelante. Finalmente, el orden serial en la secuencia ensayo por ensayo tiene poca influencia en las trayectorias neuronales, generando un subespacio cuya variabilidad está por debajo del 2.3% (Figura 13E, panel derecho), lo que sugiere un impacto mínimo en el orden serial de la tarea para el procesamiento de tiempo rítmico.

Es importante mencionar que las propiedades de las trayectorias neuronales fueron similares con PCA y GPFA (Figura 15), por tal motivo, de ahora en adelante solo nos centraremos en los resultados de PCA.

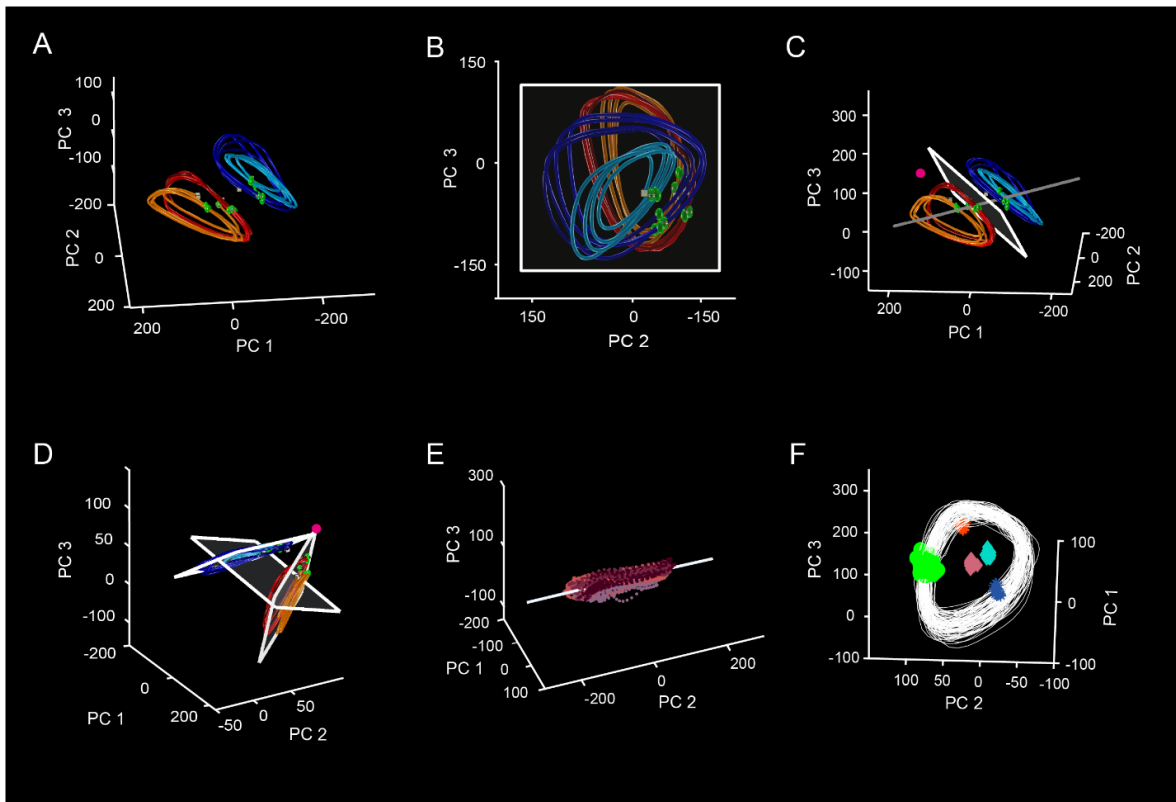


Figura 15. Propiedades dinámicas de las trayectorias neuronales con GPFA.

Se utilizó otro método alternativo llamado GPFA para caracterizar la dinámica de las trayectorias neuronales. El formato de la figura es similar como en la Figura 13.

[Tomado y modificado de (Betancourt et al., 2022) ]

### Mecanismo general para el tapping rítmico

Para disociar la codificación del paso del tiempo de los parámetros que determinan los cuatro contextos de la ST, calculamos los subespacios independientes y la correspondiente varianza parcial y mixta. La codificación de tiempo explica el 38,6% de la varianza total, formando ciclos circulares para cada intervalo producido (Figura 13F, trayectorias blancas). Curiosamente, se observó una fuerte agrupación de los tiempos de golpeteo cuando se proyectó en este reloj rítmico canónico (puntos verdes de la Figura 9F; media resultante 0.99 circular sd .05; prueba de Rayleigh,  $p < 0.001$ ), enfatizando la noción de un atractor para activar el pulso interno. La duración explicó el 2,7% de la varianza total, en donde los subespacios muestran una ligera separación entre intervalos cortos y largos (Cuadrados amarillos/naranjas de la Figura 13F), debido al incremento en amplitud para las duraciones largas. La modalidad explicó el 40,8 % de la varianza, mostrando subespacios completamente distintos para las condiciones visuales y auditivas, ya que la modalidad desplazó las trayectorias neuronales a una región diferente del espacio de estados neuronales (Figura 13F, rombos rojos y azules). Los resultados destacan que, la variación mixta entre la codificación del tiempo, la duración y la modalidad fue del 17,9 %, lo que indica que la codificación del tiempo comparte recursos neuronales entre duraciones y modalidades. Estos hallazgos validan la hipótesis de una fuerte maquinaria de sincronización rítmica en MPC con trayectorias neuronales cíclicas que convergen en un atractor en el momento del golpeteo mientras miden el paso relativo del tiempo en cada ciclo, independientemente de la duración, modalidad u orden serial. Sin embargo, el contexto también imprime firmas específicas en las trayectorias neuronales, como se describe a continuación.

### Análisis de la conducta y su relación con cinemática de las trayectorias neuronales

#### *Cinemática de las trayectorias neuronales y los efectos de la modalidad*

La cinemática de las trayectorias neuronales se caracterizó utilizando el ángulo, la amplitud y la posición relativa (Figura 16A-C) entre un punto arbitrario en el espacio de estado (punto fucsia Figura 13C) y las trayectorias neuronales en los cuatro contextos de la ST que se muestran en la Figura 13A. Estos parámetros se graficaron como una función de la fase (tiempo relativo) de cada uno de los cuatro intervalos producidos en la secuencia (Figura 16). Particularmente, la amplitud, el ángulo y la posición relativa mostraron patrones cíclicos que se repitieron en todos los elementos del orden serial de la ST (Figura 16A-C). Es importante mencionar que se obtuvieron propiedades cinemáticas similares cuando el punto arbitrario se ubicó dentro de una variedad de estados contiguos en el Manifold (Figura 16D).

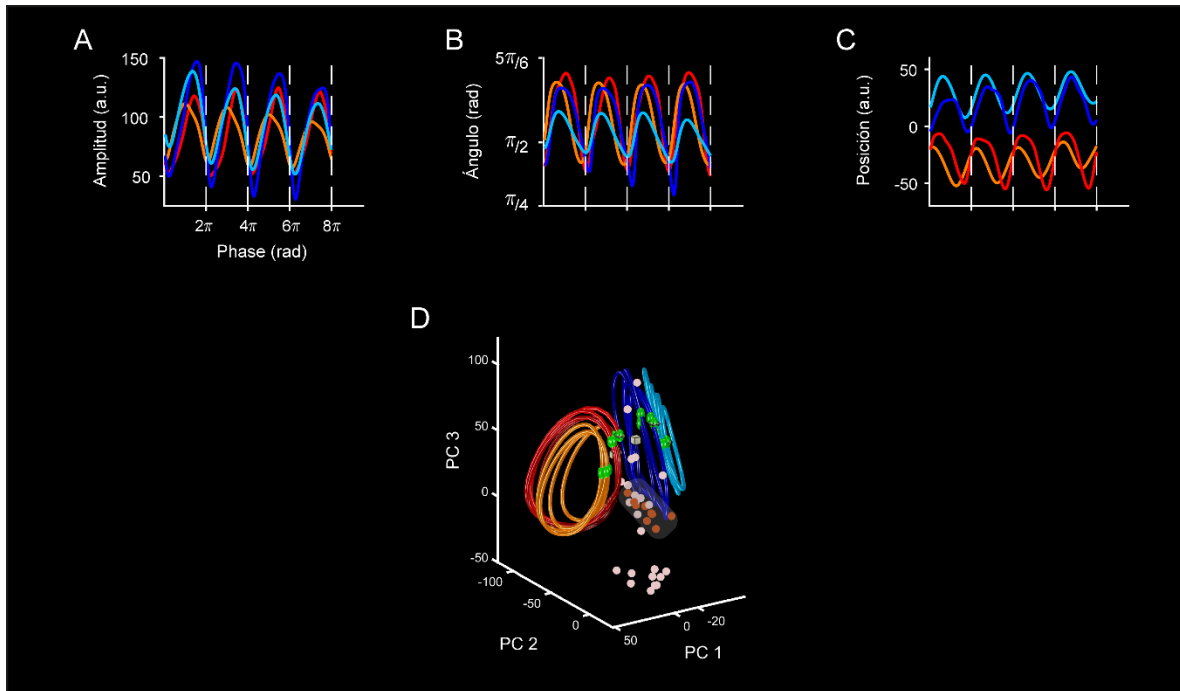


Figura 16. Cinemática de las trayectorias neuronales.

A, Amplitud de las trayectorias calculada a partir de la distancia euclidiana entre un punto de referencia (punto fucsia en la figura 12C) y cada uno de los estados neuronales de la trayectoria (Figura 12C) para las cuatro condiciones de la ST. El código de color es el mismo formato que en la Figura 9A. B, Ángulo calculado como el producto punto entre el punto de referencia en A y los estados neuronales de la trayectoria, Posición calculada como la diferencia con signo entre un punto de referencia (punto fucsia en la Figura 9D) y las trayectorias neuronales de las cuatro condiciones de la tarea de sincronización. D, Trayectorias neuronales proyectadas en los primeros tres PCs como en la Figura 9A. Los puntos arbitrarios utilizados para calcular la amplitud y el ángulo se representan en el espacio de estados con dos colores. Naranja oscuro hace referencia a las posiciones donde las propiedades del comportamiento se cumplen en la cinemática de la población neuronal, como en la Figura 12A-C y rosa para los estados donde la cinemática no sigue las mismas propiedades. Es importante notar que se obtuvieron propiedades cinemáticas similares cuando dichos estados se encontraron en una región contigua (área sombreada).

[Tomado y modificado de (Betancourt et al., 2022) ]

La amplitud de las trayectorias neuronales fue significativamente mayor para duraciones largas que cortas tanto en las condiciones auditivas como visuales, como se muestra en la Figura 16A. De hecho, cuando calculamos el área bajo la curva del parámetro de amplitud durante los períodos de tiempo de movimiento y pausa, encontramos un aumento significativo de la amplitud dependiente de la duración solo en el primero (Figura 17A). El análisis de sesiones individuales mostró una correlación alta ( $r > 0.5$ ;  $p < .0001$ ) entre los tiempos de pausa de la conducta y la amplitud de las trayectorias durante la pausa en las catorce sesiones del mono 2 en donde caracterizamos la cinemática de tapping con análisis de video (Figura 17D; Tabla 1). Además, el análisis de sesiones individuales reveló que la autocorrelación lag-1 de la amplitud de las trayectorias durante la pausa fue negativa (Figura 17B), especialmente para la condición de 850 ms con metrónomo visual, mostrando también una gran correlación en 12 de las catorce sesiones analizadas (Figura 13E) con la autocorrelación del comportamiento del golpeteo en las cuatro condiciones ( $r > 0.2$ ;  $p < 0.0001$ ; Tabla 1). Estos hallazgos sustentan la hipótesis de que la amplitud de las trayectorias en la MPC durante la pausa es parte del mecanismo que controla la pausa entre movimientos para definir el

tempo en la ST. También sustentan la noción de que la corrección de errores para la sincronización de los *taps* depende de los ajustes en la amplitud de las trayectorias durante la pausa de los intervalos producidos consecutivamente.

Por otro lado, el ángulo tomó valores mínimos en los tiempos de los *taps* en todas las condiciones (Figura 16B), lo que valida la existencia de un atractor que activa la señal interna del pulso cuando las trayectorias alcanzan un valor angular específico (media resultante 0.99, circular sd 0.11; prueba de Rayleigh,  $p < 0,001$ ).

#sesión	TIEMPO DE LA PAUSA				VARIABILIDAD TEMPORAL		AUTOCORRELACIÓN LAG-1 PI				#Células
	Pausa Amplitud		Pausa Velocidad		Variabilidad de la posición		Autocorrelación Lag-1 Pausa Amplitud		Autocorrelación Lag-1 Pausa velocidad		
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>R</i>	<i>p</i>	
2	0.59	0.0001	-0.76	0.0001	0.72	0.0001	0.23	0.02	0.26	0.01	42
3	0.9	0.0001	-0.54	0.0001	0.18	0.0001	0.21	0.03	0.21	0.04	28
6	0.55	0.0001	-0.62	0.0001	0.42	0.0001	0.2	0.04	0	0.97	97
8	0.7	0.0001	-0.41	0.0001	0.85	0.0001	0.2	0.04	0.13	0.21	76
9	0.86	0.0001	-0.24	0.03	0.4	0.0001	0.21	0.03	0.1	0.33	84
11	0.85	0.0001	-0.17	0.19	0.79	0.0001	0.2	0.04	0.1	0.34	75
14	0.92	0.0001	-0.35	0.001	0.37	0.0001	0.21	0.004	-0.08	0.43	21
1	0.95	0.0001	-0.95	0.0001	0.49	0.0001	-0.03	0.78	0.05	0.6	92
4	0.95	0.0001	-0.81	0.0001	0.49	0.0001	-0.31	0.0001	-0.01	0.93	97
5	0.93	0.0001	-0.79	0.0001	0.4	0.0001	-0.17	0.09	0.08	0.44	91
7	0.94	0.0001	-0.7	0.0001	0.35	0.0001	-0.35	0.0001	0.12	0.22	94
10	0.98	0.0001	-0.38	0.01	0.59	0.0001	-0.31	0.0001	-0.06	0.54	81
12	0.99	0.0001	-0.28	0.05	0.58	0.0001	0.09	0.37	-0.04	0.68	64
13	0.98	0.0001	-0.61	0.0001	0.62	0.0001	-0.01	0.9	-0.01	0.91	22
sesiones significativas	14		13		13		7		2		

El experimento se diseñó y realizó en bloques para cada una de las cuatro condiciones (corto-largo, auditivo-visual) en las cuales se registró durante 25 ensayos antes de pasar al siguiente. Todo fue presentado de manera aleatoria. Por lo tanto, los animales sabían en qué contexto estaban realizando la ST por lo cual este conocimiento podría actuar como una entrada externa tónica. De hecho, la información de la modalidad parece desplazar las trayectorias neuronales en diferentes subespacios sin alterar en gran medida su organización cíclica, los cambios de amplitud dependientes de la duración, ni el comportamiento del atractor del tap. Este desplazamiento fue capturado por la posición relativa de las trayectorias, que mostraron cambios isomórficos dentro de las duraciones de la misma modalidad pero grandes diferencias significativas entre las condiciones auditivas y visuales (Figura 16C).

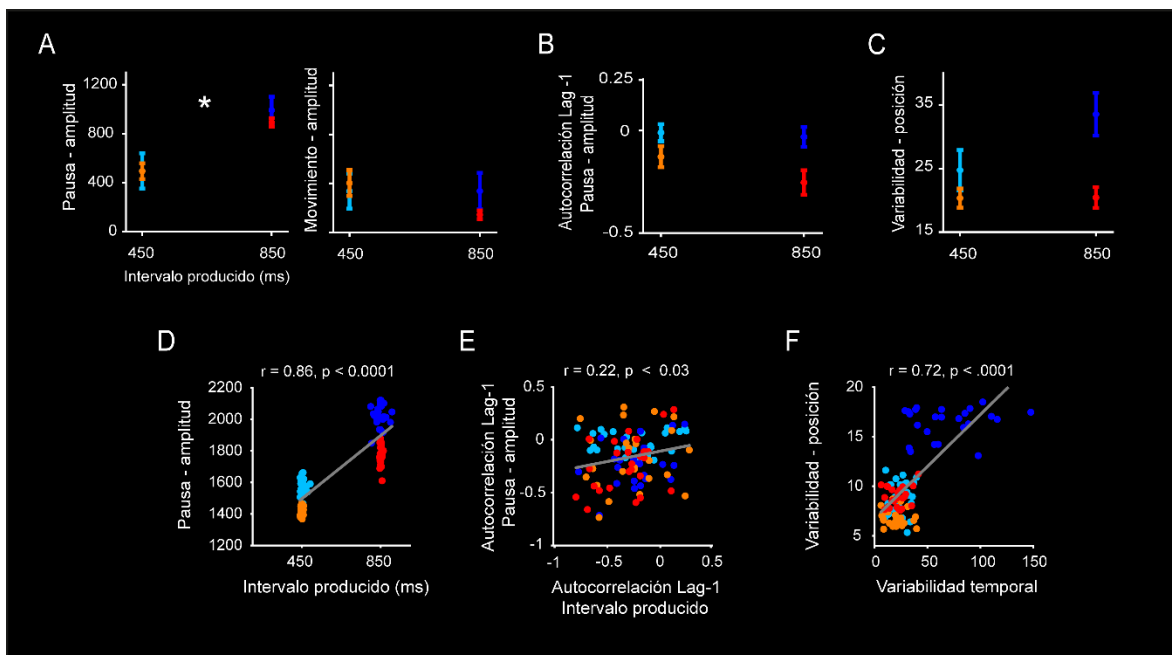


Figura 17. Correlaciones entre el comportamiento de los monos y la cinemática de las trayectorias neuronales.

A, Amplitud en el tiempo de movimiento/pausa ( $\pm 2xSEM$ ) calculado como el área bajo la curva de la forma en A como una función del Intervalo. Una ANOVA mostró efectos principales significantes de duración  $F(1,192) = 137.42, p < .0001$ , modalidad,  $F(1,192) = 741.58, p < .0001$ ; época,  $F(1,192) = 128.77, p < .0001$ ; así como efectos significativos en la interacción duración-época ( $F(1,192) = 13585, p < .0001$ ) y la interacción de modalidad-época, ( $F(1,192) = 1261.6, p < .0001$ ). B, Autocorrelación lag-1 de la amplitud de las trayectorias neuronales durante tiempo de pausa en función del intervalo producido. Una ANOVA mostró efectos principales significativos de duración,  $F(1,192) = 4.83, p < .02$ ; modalidad,  $F(1,192) = 92.8, p < .0001$  pero no hubo efecto significativo en la interacción de duración-modalidad,  $F(1,192) = 1.86, p = .17$ . F, Variabilidad de la posición (desviación estándar entre y a través de los ensayos) de C en función del intervalo producido. El ANOVA mostró efectos principales significativos de duración,  $F(1,192) = 46, p < 0.0001$ ; modalidad,  $F(1,192) = 8.95, p < .0003$ ; además la interacción duración-modalidad mostró efectos significativos,  $F(1,192) = 20, p < .0001$ . D, Coeficiente de correlación de Person significativo entre el intervalo producido y la amplitud en el tiempo de pausa ( $r = 0.88, p < .0001$ ) para le sesión de registro 2 del mono 2. E, Coeficiente de correlación de Person significativo entre la autocorrelación Lag-1 del intervalo producido vs la autocorrelación Lag-1 de la amplitud en el tiempo de pausa ( $r = 0.2, p < .04$ ) para le sesión de registro en G. I, Coeficiente de correlación de Person significativo entre la variabilidad del intervalo producido y la variabilidad de la posición de la trayectoria ( $r = 0.72, p < .0001$ ) para le sesión de registro en G.

[Tomado y modificado de (Betancourt et al., 2022) ]

Por lo tanto, una entrada externa tónica dependiente de la modalidad podría desviar las trayectorias neuronales a diferentes subespacios, y la interacción entre el reloj rítmico amodal con esta entrada externa podría dar forma a las diferencias de precisión temporal entre los metrónomos auditivo y visual. De hecho, la variabilidad ensayo a ensayo de la posición relativa estaba altamente correlacionada (Figura 17F) con la variabilidad temporal de los monos ( $r = > 0,35, p < .0001$ ) en 13 de las 14 sesiones analizadas del mono 2, lo que sugiere que el aumento de la pendiente de la propiedad escalar para los metrónomos auditivos dependía de la variabilidad de las trayectorias neuronales dentro del subespacio auditivo. Como resultado, la preferencia por los metrónomos visuales en los monos y la pequeña variabilidad temporal asociada dependían de la variabilidad restringida de las trayectorias neurales dentro del subespacio visual.

Para examinar más a fondo el papel de la escala temporal en la codificación del tiempo, calculamos la velocidad de las trayectorias neuronales en las cuatro condiciones ST. La Figura 18A muestra el perfil temporal complejo de la velocidad para los cuatro intervalos producidos en el intervalo largo de la condición auditiva. Por lo tanto, la velocidad de las trayectorias neuronales durante la ST no funciona como un *knob dial* para codificar un intervalo predicho, como se ha informado para la percepción y reproducción de un solo intervalo (Egger et al., 2019; J. Wang et al., 2018). En la Figura 14A se observa la existencia de un pico de velocidad de manera repetitiva en los tiempos de los *taps* de manera relativamente estable entre *taps*. Por otro lado, comparamos la velocidad de las trayectorias neuronales entre los tiempos de movimiento/pausa. Durante el movimiento, la velocidad alcanzó un pico cercano al tiempo del *tap* en todas las duraciones y modalidades (Figura 18B). En contraste, durante la pausa, la velocidad mostró una mayor disminución entre las duraciones cortas y largas (Figura 18C). El ANOVA correspondiente mostró efectos principales significativos en la época ( $F(1,199) = 1368.9, p < 0.0001$ ), duración ( $F(1,199) = 3137, p < 0.0001$ ), y modalidad ( $F(1,199) = 192.5, p < 0.0001$ ), y una gran interacción de duración- época ( $F(1,199) = 728.8, p < 0.0001$ ). Encontramos una correlación negativa significativa entre la velocidad y el tiempo de pausa de los monos en todas las condiciones, vinculando el comportamiento con el escalamiento temporal ( $r > .95, p < .0001$ ) en las 14 sesiones individuales.

Sin embargo, la autocorrelación del lag-1 de la velocidad durante el tiempo de pausa mostró una correlación significativa con la autocorrelación del comportamiento sólo en 7 de las 14 sesiones analizadas individualmente (ver Tabla 1).

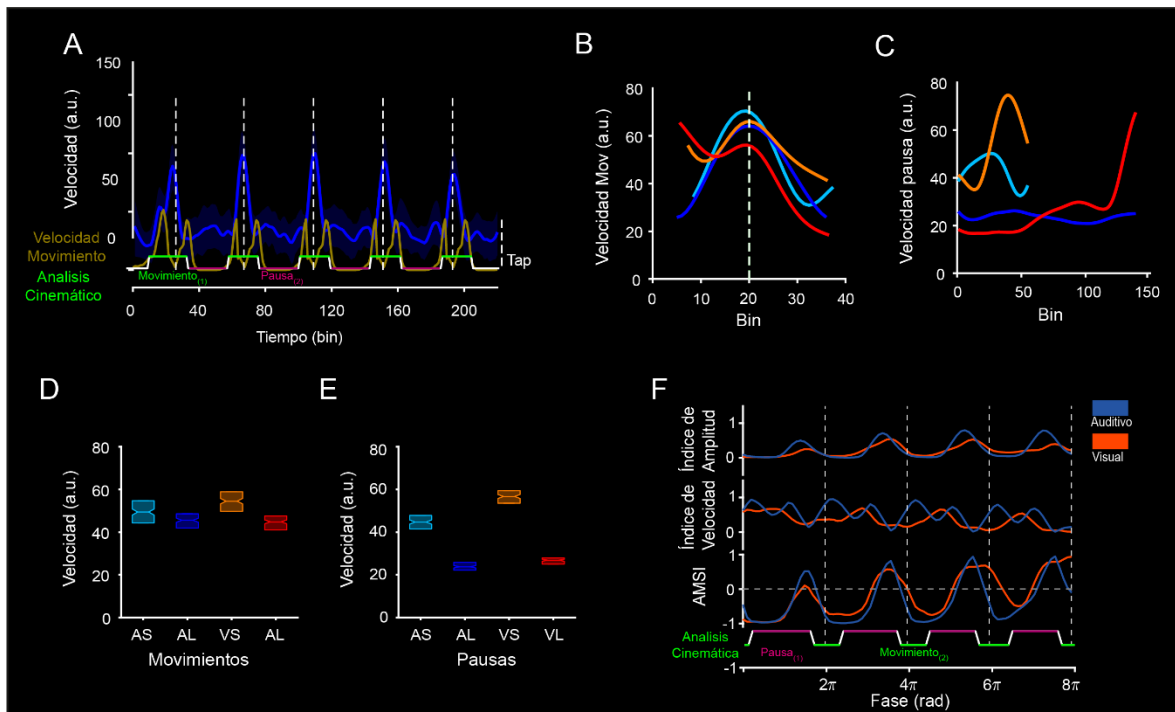


Figura 18. Propiedades del perfil cinemático de la mano entre el comportamiento de los monos y la velocidad de las trayectorias neuronales.

A, Perfil temporal de la velocidad de la trayectoria para los cuatro intervalos producidos de la condición auditiva de 850 ms (trazo color azul). Observe los picos grandes de velocidad en los tiempos de los tap (líneas verticales blancas). En color amarillo se muestra el perfil de velocidad promedio del movimiento de la mano. En la parte inferior se representan los



periodos de subdivisión de la pausa (rosa) y del movimiento (verde) en función de la velocidad de la mano. B, Velocidad de las trayectorias neuronales durante la época de movimiento en función del tiempo para todas las cuatro condiciones. C, Velocidad de las trayectorias neuronales durante la época de pausa para todas las cuatro condiciones. Los resultados del ANOVA se muestran en la parte central del texto-E, Box Plot (mediana e Inter cuartiles) para la velocidad de las trayectorias neuronales entre los tiempos de movimiento y pausa, respectivamente para cada intervalo producido y para las dos modalidades. F, Índice AMSI en función de los ensayos para las condiciones auditiva (color azul) y visual (color naranja). Los periodos de movimiento y pausa se describen en la parte inferior para los cuatro intervalos utilizando la misma convención que en A.

[Tomado y modificado de (Betancourt et al., 2022) ]

Como resultado encontramos que la disminución de la velocidad en función de la duración durante de la pausa sustenta la hipótesis de que la codificación del tiempo durante este período crítico de la tarea depende del escalamiento temporal mientras que, como se ha descrito anteriormente, y que también depende de los cambios en la amplitud de las trayectorias neurales. Sin embargo, el índice de escalamiento de los PCs fue menor durante la pausa que para el tiempo de movimiento. Para el tiempo de pausa, el índice de escalamiento fue de 0,66, 0,4 y 0,73 para los 3 PC de la condición auditiva, y de 0,59, 0,64 y 0,54 para la condición visual. Esta contradicción se debe a la geometría de las trayectorias neuronales. Incluso si la diferencia de velocidad entre la duración corta y larga es mayor para la pausa (Figura 18C), durante esta época el cambio en la amplitud a través de los intervalos es también mayor haciendo que el índice de escalamiento considere la forma de las trayectorias más pequeño (Figura 17D; Figure 14). Para abordar esta discrepancia desarrollamos un índice que determina simultáneamente el impacto de la amplitud y el escalamiento temporal de los 3 primeros PCs de las trayectorias neuronales, denominado índice de amplitud-modulación-tiempo (AMSI). El AMSI se calcula a continuación:

$$AMSI = \frac{ka - kv}{ka + kv}$$

donde  $ka$  corresponde al índice de amplitud, que se define cómo:

$$ka = \frac{a2 - a1}{\max(a1, a2)(1 - t1 t2)}$$

$kv$  corresponde al índice de velocidad, que se define cómo:

$$kv = \frac{v1 - v2}{\max(v1, v2)(1 - \frac{t1}{t2})}$$

Y  $a, v$  y  $t$  corresponden a la amplitud, velocidad y tiempo (intervalo blanco) de las trayectorias neuronales para duraciones cortas (1) y largas (2) (ver Figura 19). Se utilizó una función logística para ajustar  $ka$  y  $kv$  y obtener valores dentro de un rango de 0 a 1. Así, el AMSI alcanzaba un valor de -1 cuando la trayectoria neural estaba totalmente escalada en el tiempo, mientras que alcanzaba un valor de uno cuando las trayectorias neurales estaban totalmente moduladas en amplitud. Los resultados mostraron, en primer lugar, que las series temporales de AI y SI mostraban un comportamiento oscilante a lo largo del ST, en el que el SI alcanzaba grandes valores después de cada toma, mientras que la AI mostraba valores máximos antes de cada toma (Figura 18F, panel superior-medio). El valor de AMSI fue cercano a -1 al principio del intervalo producido, aumentaba monótonamente dentro del intervalo y alcanzaba valores cercanos a uno justo antes del siguiente toque (Figura 18F, panel inferior). Sorprendentemente, el AMSI estaba cercano a cero en la mitad del intervalo, durante el tiempo de pausa. Este comportamiento fue similar entre las modalidades, aunque el  $kv$  mostró un comportamiento bimodal dentro de los intervalos para la condición

auditiva. Estos resultados indican que la codificación del paso del tiempo durante la pausa dependía de un equilibrio casi perfecto entre la amplitud-modulación y la escala temporal entre modalidades.

		Escalamiento Temporal	Modulación Amplitud
Relación Amplitud		$a_1 = a_2$	$a_1 = \frac{t_1}{t_2} a_2$
Relación Velocidad		$v_2 = \frac{t_1}{t_2} v_1$	$v_2 = v_1$
Índice Amplitud	$k_a = \sigma\left(\frac{a_2 - a_1}{\max(a_1, a_2)\left(1 - \frac{t_1}{t_2}\right)}\right)$	$k_a \rightarrow 0$	$k_a \rightarrow 1$
Índice Velocidad	$k_v = \sigma\left(\frac{v_1 - v_2}{\max(v_1, v_2)\left(1 - \frac{t_1}{t_2}\right)}\right)$	$k_v \rightarrow 1$	$k_v \rightarrow 0$
Índice Modulación Amplitud Escalamiento temporal	$AMSI = \frac{k_a - k_v}{k_a + k_v}$	$AMSI \rightarrow -1$	$AMSI \rightarrow 1$

Figura 19. Índice de amplitud-modulación-tiempo (AMSI). Panel superior. Descripción geométrica de los cambios en amplitud ( $a$ ) y velocidad ( $v$ ) para las trayectorias que muestran un escalamiento temporal completo (índice de velocidad = 1;  $AMSI = -1$ ) o modulación de amplitud completa (índice de amplitud = 1;  $AMSI = 1$ ).  $T_1 = 450$ ,  $t_2 = 850$  ms. Panel inferior, ecuaciones para todas las relaciones e índices de velocidad y amplitud.

Para tratar de entender si las propiedades de las trayectorias neuronales se deben a las propiedades emergentes de la población neuronal o son el resultado de la agrupación de neuronas individuales utilizamos un algoritmo en donde comparan las respuestas de la población neuronal con datos subrogados los cuales preservan simultáneamente la correlación temporal de las tasas de disparo, las correlaciones de las señales entre las neuronas y la sintonía con los parámetros experimentales de la tarea (Elsayed & Cunningham, 2017). Curiosamente los resultados muestran que, ninguno de los tres primeros PC de las trayectorias neuronales mostró una varianza explicada que estuviera por encima de la distribución nula de los datos subrogados, lo que sugiere que la actividad colectiva no añadía información a la representación del tiempo, la duración y la modalidad rítmica. A continuación, hablaremos de las propiedades de codificación de las neuronas individuales y secuencias neuronales de estos parámetros durante la ST y su relación con las trayectorias neuronales.

### Codificación neuronal a nivel de célula única

Para tratar de encontrar una asociación entre los diferentes aspectos de la actividad de las neuronas individuales que estaban relacionados con los parámetros clave de la tarea y con las propiedades de las trayectorias de la población, primero realizamos un ANOVA de cuatro vías utilizando la tasa de disparo de una célula como variable dependiente, y el tiempo transcurrido (ET; 20 bins para cada intervalo producido), la duración (Dur; 450 y 850), la modalidad (Mod; auditiva vs visual), y el orden serial (SO; 1 a 4) de la ST como factores. En este sentido, el 86,5% de las células ( $n = 881$ ) mostraron efectos principales significativos en el tiempo transcurrido y/o la interacción del tiempo transcurrido con los otros tres factores (Figura 20A). La Figura 20B muestra el Diagrama de Venn para las neuronas con efectos significativos para los parámetros de duración, modalidad y/o el orden serial. Dado que muchas neuronas mostraron respuestas moduladas para múltiples parámetros ( $n = 967$ ), lo siguiente que hicimos fue probar si las neuronas en la MPC mostraron selectividad mixta. De acuerdo con el ANOVA, dividimos las neuronas en tres categorías: (i) neuronas con selectividad clásica (CS; es decir, sin selectividad mixta), que exhibieron solo un efecto principal en uno de cuatro factores; (ii) neuronas con selectividad mixta lineal (LMS), que exhibieron efectos principales entre al menos dos factores, pero interacciones no significativas entre ellos; y (iii) neuronas con selectividad mixta no lineal (NMS) que mostraron términos de interacción significativos.

Encontramos que sólo un 7,3% de CS ( $n = 75$ : 48 ET, 9 Dur, 13 Mod, 5 SO) y un 5,5% de LMS ( $n = 56$ ), mientras que el 82% de las células se clasificaron como NMS ( $n = 836$ ). Para determinar con que fuerza las neuronas representaban los parámetros de la tarea, es decir, Tiempo Transcurrido, la Duración, la Modalidad y el Orden Serial en las neuronas con efectos significativos en el ANOVA, utilizamos la Información mutua (MI) sobre la actividad binarizada (20 bins para cada intervalo producido). Como resultado obtuvimos que, el 94,5% de las neuronas mostraron un valor de MI significativo ( $n = 914/967$ ; prueba de permutación,  $p < 0,01$ ) para al menos un bin y un parámetro, en donde las neuronas muestran valores de MI por encima del azar (Figura 20C) para múltiples parámetros (Figura 20D). En la Figura 20E se muestran algunos ejemplos de neuronas con diferentes perfiles selectivos a la modalidad y la duración. De forma general, estos hallazgos revelan una fuerte representación mixta para el paso del tiempo con los otros parámetros de la tarea en la MPC.

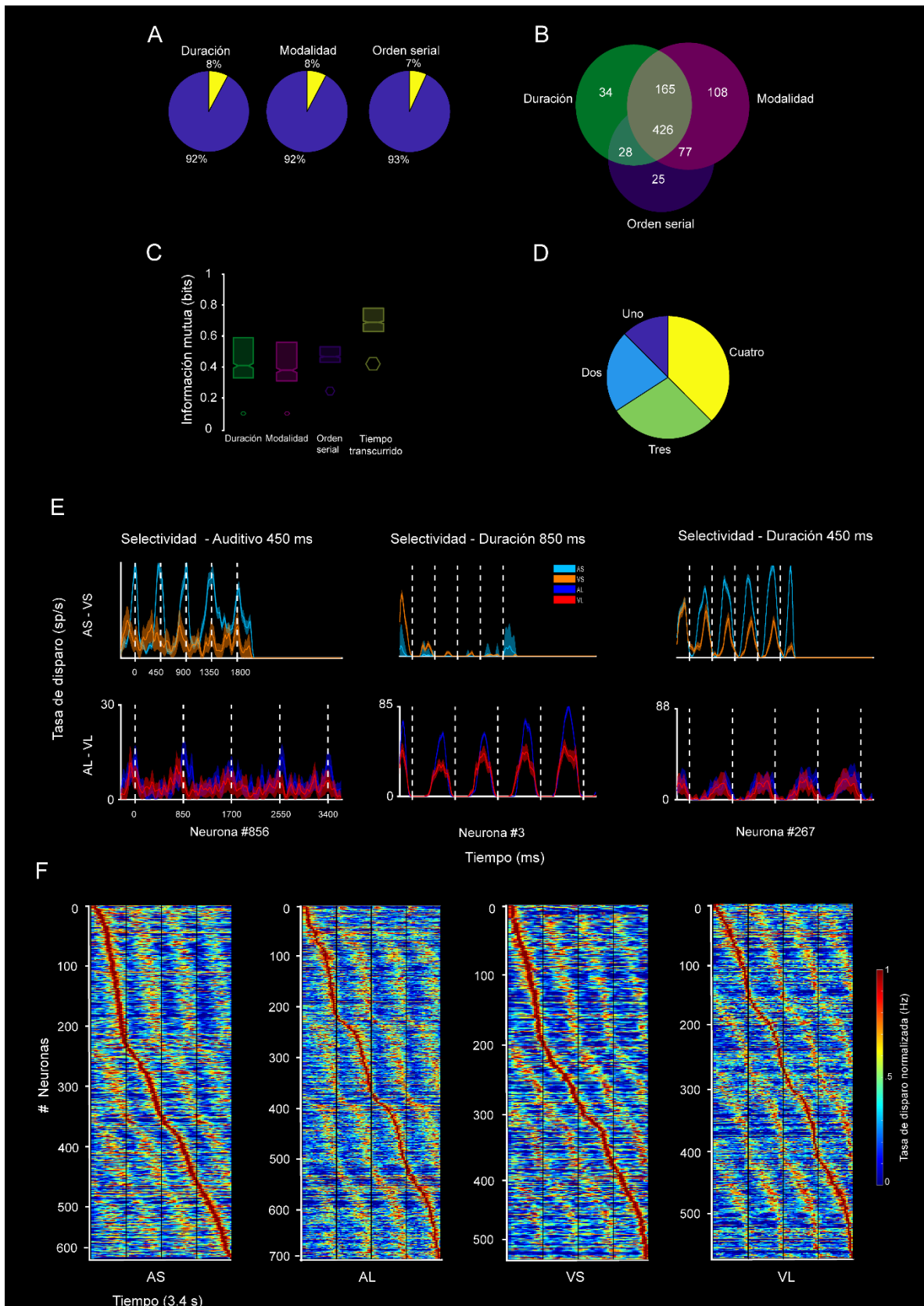


Figura 20. Propiedades de las secuencias neuronales.

A, Gráficos de pie de la proporción de neuronas con efectos principales significativos (ANOVA, véase el texto principal) sobre la duración, la modalidad y el orden serial que también tenían un efecto significativo (azul) o no significativo del tiempo transcurrido (amarillo). B, Diagrama de Venn para el número de neuronas con efectos significativos para la duración (verde), la modalidad (magenta), y/o la duración del orden serial (púrpura). C, Box plot (valores medianos e Inter cuartiles) de la información mutua para las celdas con prueba de permutación significativa sobre la duración, la modalidad, el orden de las series y el tiempo transcurrido. Los valores permutados (mediana y valores Inter cuartiles) se muestran en la parte inferior de cada parámetro. D, Gráficos de pie de la proporción de neuronas con MI significativo para uno a cuatro parámetros de la tarea. E, Ejemplos prototípicos de neuronas con diferentes perfiles selectivos a la Modalidad (izquierda) y a la Duración (centro y derecha). F, Promedio de la tasa de activación normalizada de las neuronas (eje Y) con un MI significativo en al menos uno de los parámetros de la ST mostrado como una función del tiempo de los ensayos para las cuatro condiciones de la tarea (AS, AL, VS, VL). Las cuatro líneas negras verticales representan los tiempos de los taps. Las neuronas se alinearon con el bin de actividad máxima. Obsérvese la activación dinámica de las neuronas a lo largo de los cuatro intervalos producidos en la secuencia ST, con picos flanqueantes más pequeños que se producen en los elementos sucesivos del orden serial de la tarea.

[Tomado y modificado de (Betancourt et al., 2022) ]

Patrones secuenciales temporales de la activación neuronal.

En las cuatro condiciones de la tarea, hubo una activación dinámica de las células a lo largo de los cuatro intervalos producidos en una secuencia, con picos flanqueantes más pequeños que se producen en los elementos sucesivos del orden serial de la tarea. Estas neuronas fueron reclutadas en una secuencia rápida produciendo un patrón de activación neuronal progresivo que llena flexiblemente la duración de cada pulso dependiendo del tiempo del *tap*, y proporcionando una representación relativa de la evolución de un intervalo. En la Figura 20F se muestra la tasa de disparo promedio normalizada de la población de neuronas con un valor de MI significativo para al menos un parámetro ST alineado con el bin del pico.

Para determinar cuáles propiedades de los patrones de activación estaban asociados con la representación interna del pulso cómo la representación del tiempo transcurrido, así como con la Duración, la Modalidad y el Orden Serial, determinamos el inicio y la medida de los períodos de activación para cada neurona utilizando el análisis de tren de Poisson (ver Métodos).

Para hacerlo, clasificamos los periodos de activación de las neuronas se por su tiempo de actividad máxima produciendo un *moving bump* por intervalo producido, de manera que se definen cuatro bucles regenerativos de los patrones de activación (Figura 21A). Las secuencias neuronales se dividieron en cuartos, formando una cadena estereotipada de eventos a través de las condiciones, comenzando después de un tap con un grupo de neuronas, migrando a otros dos conjuntos de neuronas durante el intervalo de tiempo, deteniéndose con el último cuarto de la población antes del siguiente *tap*, y restablecer simultáneamente el conjunto inicial de neuronas para el siguiente intervalo. A continuación, utilizamos una representación gráfica polar para determinar el número de neuronas activadas cada 22,5 grados de una circunferencia que representa la duración del intervalo producido.

El número de neuronas reclutadas cambió significativamente dentro de un intervalo (prueba de Rayleigh,  $p < 0,0001$ , las cuatro condiciones), con un número progresivamente mayor de neuronas en los dos últimos cuartos de cada ciclo, alcanzando su punto máximo antes de cada *tap* y mostrando una caída significativa en el número de neuronas para el segmento inicial del siguiente bucle de regeneración (Figura 21B).

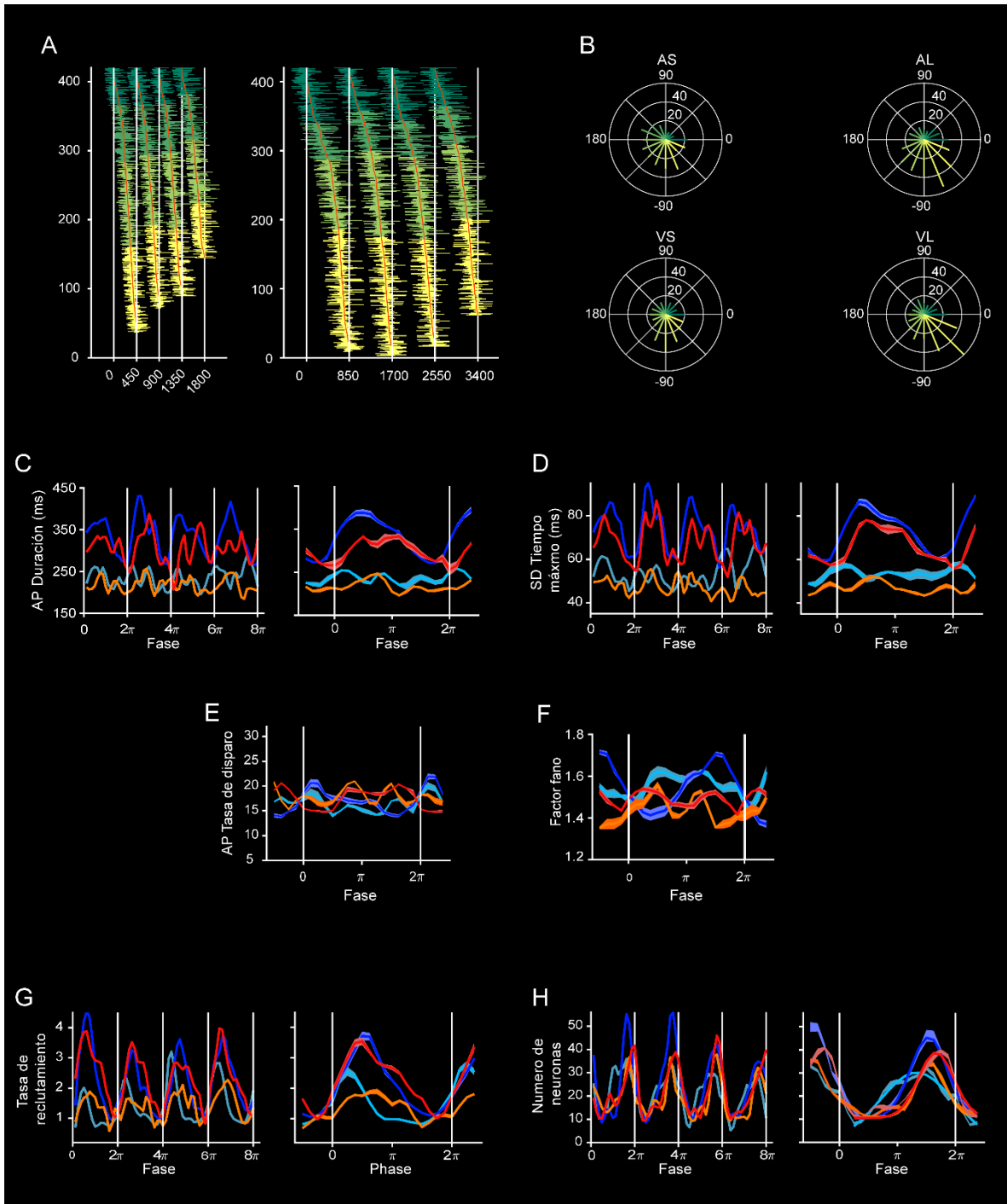


Figura 21. Dinámica de las secuencias neuronales.

A, Secuencias neuronales dentro de la progresión de cada intervalo para toda la secuencia corta (450 ms, panel izquierdo) y largo (850 ms, panel derecho) de la condición auditiva. Las líneas horizontales describen el inicio y fin del periodo de activación de cada una de las neuronas. El código de color divide en cuartos las secuencias neuronales durante un intervalo producido (verde oscuro 1°, verde claro 2°, amarillo-verde 3°, amarillo 4°). B, Graficas polares del número de neuronas reclutadas en diferentes fases de un intervalo para cada una de las cuatro condiciones de la ST. C, La duración de los periodos de activación fue más larga para los metrónomos auditivos que los visuales y mayor para los tiempos más largos (ANOVA, efecto principal de modalidad  $F(1,51) = 36.01$ ,  $p < .0001$ ; efecto principal de duración,  $F(1,51) = 541.09$ ,  $p < .0001$ ; efecto principal de cuartos,  $F(3,51) = 19.92$ ,  $p < .0001$ ; sin embargo, no fue significativo para la interacción



modalidad-duración,  $F(1,51) = 2.62$ ,  $p = .112$ ; interacción modalidad-cuarto,  $F(3,51) = 5.85$ ,  $p < .001$ ; interacción duración-cuarto,  $F(3,51) = 9.03$ ,  $p < .001$ ). D, La desviación estándar del tiempo de pico fue mayor para el intervalo de 850 ms de ambas modalidades, con valores más bajos alrededor de los tiempos de los taps (ANOVA, efecto principal de modalidad,  $F(1,51) = 46.06$ ,  $p < .0001$ ; efecto principal de duración,  $F(1,51) = 504.01$ ,  $p = .0001$ ; efecto principal de cuarto  $F(3,51) = 19.58$ ,  $p = .0001$ ; interacción modalidad-duración no significativo,  $F(1,51) = .04$ ,  $p = .84$ ; interacción modalidad-cuarto,  $F(3,51) = 2.81$ ,  $p < .04$ ; interacción duración-cuarto,  $F(3,51) = 11.83$ ,  $p < .001$ ). E, La tasa de disparo de activación de los periodos de activación fue ligeramente mayor para la condición visual que para la auditiva, especialmente en los últimos cuartos de los intervalos producidos (ANOVA, efecto principal de modalidad,  $F(1,51) = 16.43$ ,  $p < .0001$ ; efecto principal de duración no significativo,  $F(1,51) = 1.09$ ,  $p = .301$ ; efecto principal de cuarto no significativo,  $F(3,51) = 0.45$ ,  $p = .717$ ; interacción modalidad-duración no significativo,  $F(1,51) = 3.61$ ,  $p = .063$ ; interacción modalidad-cuarto,  $F(3,51) = 13.95$ ,  $p = .0001$ ; efecto no significativo para la interacción de duración-cuarto,  $F(3,51) = .62$ ,  $p = .601$ ). F, El factor de Fano fue mayor para la condición auditiva que la condición visual en los últimos dos cuartos del intervalo producido (ANOVA, efecto principal de modalidad,  $F(1,51) = 64.81$ ,  $p < .0001$ ; efecto no significativo de duración,  $F(1,51) = .65$ ,  $p = .423$ ; efecto principal de cuarto,  $F(3,51) = 4.45$ ,  $p < .007$ ; interacción modalidad-duración,  $F(1,51) = 9.29$ ,  $p < .003$ ; interacción modalidad-cuarto,  $F(3,51) = 13.38$ ,  $p = .0001$ ; interacción duración-cuarto,  $F(3,51) = 9.19$ ,  $p < .0001$ ). G, El lapso de reclutamiento neuronal mostró un incremento mayor en el primer cuarto y que se estabilizó hasta el tercer cuarto y posteriormente tomó valores más pequeños en el último cuarto (ANOVA, efectos no significativo para la modalidad,  $F(1,51) = .33$ ,  $p = .567$ ; efecto significativo para la duración,  $F(1,51) = 68.9$ ,  $p < .0001$ ; efecto principal para el cuarto,  $F(3,51) = 31.78$ ,  $p < .0001$ ; efecto no significativo para la interacción modalidad-duración,  $F(1,51) = .49$ ,  $p = .485$ ; efecto no significativo para la interacción modalidad-cuarto,  $F(3,51) = 2.34$ ,  $p = .083$ ; interacción duración-cuarto,  $F(3,51) = 7.15$ ,  $p < .001$ ). La magnitud de los patrones cíclicos encontrados fue mayor para el intervalo largo para ambas modalidades (ANOVA efecto no significativo para la modalidad,  $F(1,51) = 12.59$ ,  $p = .001$ ; efecto no significativo para la duración,  $F(1,51) = .56$ ,  $p = .45$ ; efecto principal del cuarto,  $F(3,51) = 0.82$ ,  $p = .48$ ; interacción modalidad-duración,  $F(1,51) = 6.39$ ,  $p < .01$ ; efecto no significativo para la interacción de modalidad-cuarto,  $F(3,51) = 2.76$ ,  $p = .05$ ; interacción duración-cuarto,  $F(3,51) = 6.19$ ,  $p < .001$ ). H, El número de células mostró una disminución inicial seguida de un rebote que fue más pronunciado para la condición visual, y un pico en el último cuarto seguido de una fuerte disminución al final del intervalo producido (ANOVA, efecto principal de modalidad no significativo,  $F(1,51) = 3.27$ ,  $p = .076$ ; efecto principal de duración,  $F(1,51) = 5.58$ ,  $p < .022$ ; efecto principal del cuarto,  $F(3,51) = 40.65$ ,  $p < .0001$ ; interacción modalidad-duración no significativo,  $F(1,51) = .09$ ,  $p = .759$ ; interacción modalidad-cuarto no significativa,  $F(3,51) = 2.14$ ,  $p = .106$ ; interacción duración-cuarto,  $F(3,51) = 3.86$ ,  $p < .014$ ), Ajustes Gaussianos (**AS**:  $\mu = 4.58$ ,  $\sigma = 2.81$ , Amplitud = 30.17 y  $R^2 = 0.95$ ; **AL**:  $\mu = 5.23$ ,  $\sigma = 1.41$ , Amplitud = 45.51 y  $R^2 = 0.99$ ; **VS**:  $\mu = 5.33$ ,  $\sigma = 1.11$ , Amplitud = 33.95 y  $R^2 = 0.94$ ; **VL**:  $\mu = 5.62$ ,  $\sigma = 1.36$ , Amplitud = 38.87 y  $R^2 = 0.92$ )

[Tomado y modificado de (Betancourt et al., 2022) ]

Esta migración cíclica y de reinicio en las secuencias neuronales para toda la secuencia de los intervalos producidos sugiere ser una firma de la población neuronal del reloj neuronal rítmico en la MPC a través de las modalidades y tempos.

Una pregunta fundamental por contestar es si este reloj neuronal utilizó una estrategia de escalamiento temporal o de codificación absoluta. Bajo el escenario de escalamiento temporal, el perfil de activación de una neurona es el mismo entre las duraciones, pero se encoge para tempos cortos y se alarga para tempos más largos, con períodos de activación cortos y largos, respectivamente. Así, bajo esta configuración, un periodo de activación medio de 200 ms para la duración del objetivo de 450 ms debería producir un periodo de activación de 377,7 ms para la duración de 850 ms. En la estrategia de sincronización absoluta, los períodos de activación son los mismos en todas las duraciones, pero se reclutan neuronas adicionales para duraciones más largas, de modo que las nuevas neuronas están activas en la última parte del intervalo.

Partiendo de lo anterior, si 300 neuronas conformaban una secuencia neuronal en la duración de 450 ms, podríamos esperar un reclutamiento adicional de 266 neuronas para la duración de 850 ms. Tomando en consideración lo que aprendimos de las trayectorias neuronales, no fue sorprendente observar una estrategia de codificación mixta en los patrones neuronales progresivos. Los períodos

de activación aumentaron en función de la duración, pero no con un escalamiento temporal completo.

Encontramos que la duración media para la condición auditiva fue de  $232,7 \pm 33$  ms (media  $\pm$  SEM) y  $316,7 \pm 54$  ms para las duraciones de 450 y 850, respectivamente, mientras que para la condición visual fueron  $214,9 \pm 23$  ms para 450 ms y  $300,6 \pm 24$  ms para 850 ms. Por tanto, los índices de escalamiento para las condiciones auditivas y visuales fueron de 0,72 y 0,74. Por otra parte, el número de neuronas reclutadas en las secuencias neuronales fue mayor para duraciones más largas, con  $335 \pm 22$  y  $398 \pm 13$  para los intervalos cortos y largos en la condición auditiva, y  $304 \pm 10$  y  $377 \pm 5$  para los intervalos cortos y largos de la condición visual. El número de neuronas que conformaban las secuencias neuronales fue alrededor de un 40% menos de lo esperado en las duraciones largas si se utilizaba una estrategia de sincronización absoluta. Además de la estrategia de sincronización rítmica mixta compartida, la modalidad de la tarea también impuso cambios en las propiedades de los patrones de la actividad neuronal.

El número de neuronas dentro de la circunferencia de un intervalo producido mostró efectos principales estadísticamente significativos de la modalidad ( $\text{Chi}^2(2) = 50,2$ ,  $p < 0,0001$ , ANOVA circular de dos vías de Harrison-Kanji) y la duración ( $\text{Chi}^2(2) = 90,1$ ,  $p < 0,0001$ ), así como para la interacción modalidad  $\times$  duración ( $\text{Chi}^2(1) = 6,7$ ,  $p = 0,009$ ). Se reclutaron más neuronas para los intervalos largos, como ya se había demostrado, y se observó un pico más agudo en las neuronas antes de cada *tap* para los metrónomos visuales que para los auditivos.

#### Dinámica de las secuencias neuronales

Determinamos cómo cambiaban las diferentes propiedades de las secuencias neuronales dentro de la progresión de cada intervalo en la secuencia rítmica, utilizando el mismo número de bins para cada intervalo producido para comparar las condiciones de la tarea. Estos parámetros son la duración, la desviación estándar inter-ensayo del tiempo de pico, la tasa de disparo y el factor de Fano de los períodos de activación, así como el lapso de reclutamiento neuronal y el número de neuronas (ver métodos). Es importante destacar que estos parámetros mostraron una variación cíclica dentro de cada intervalo producido se repitió en los cuatro elementos de orden serial de la secuencia rítmica (Figura 21C, F y G). No se encontraron efectos estadísticamente significativos del orden serial en todos ellos (ANOVA con la duración, la modalidad y el orden serial como factores,  $p > 0,5$ ). Se trata de un fenómeno notable que corrobora que el reloj neural se reinicia para cada intervalo, con el pulso del metrónomo como la unidad de medida, y no el tiempo absoluto durante todo el ensayo.

Además, realizamos un ANOVA sobre cada parámetro utilizando la duración, la modalidad y el cuarto del intervalo producido como factores. Como resultado encontramos que, la duración de los períodos de activación fue mayor para los metrónomos auditivos que para los visuales, y mayor para los tempos más largos, con períodos de activación extendidos en los dos cuartos centrales de los intervalos de 850 ms (Figura 21C). Como resultado, la desviación estándar del tiempo de pico fue mayor para los intervalos de 850 ms de ambas modalidades, con valores más bajos alrededor de los tiempos de los *taps* (Figura 21D). Es importante destacar que no hubo un incremento en la variabilidad de respuesta del pico en función del tiempo absoluto, lo que rechaza la posibilidad de una ley de Weber que escale la variabilidad de la respuesta con el tiempo absoluto (Cao et al., 2022). Además, la tasa de disparo de los períodos de activación fue ligeramente mayor para la condición



visual que para la auditiva, especialmente en los dos últimos cuartos de los intervalos producidos (Figura 21E). fue mayor para la condición auditiva que para la visual en los dos últimos cuartos del intervalo producido (Figura 21F).

El lapso de reclutamiento neuronal mostró un mayor aumento en el primer cuarto que se estabilizó hasta el tercer cuarto y tomó valores más bajos en el último cuarto. La magnitud de este patrón cíclico fue mayor para el intervalo más largo de ambas modalidades de metrónomo (Figura 21G). Por último, el número de neuronas mostró una disminución inicial seguida de un rebote que fue más pronunciado para la condición visual, y un pico en el tercer cuarto seguido de una fuerte disminución al final del intervalo producido.

Estos resultados confirman una estrategia de codificación mixta para el tiempo rítmico con escalamiento temporal, tiempo absoluto y componentes específicos de la modalidad. Además, el mayor reclutamiento de neuronas durante los tres primeros cuartos para las duraciones largas permite la generación de secuencias neuronales que cubren todo el intervalo de 850 ms, construyendo un reloj de temporalización relativa que involucra a las células que migran a diferentes velocidades para llenar el intervalo. Estos cambios en el reclutamiento celular podrían estar asociados al aumento de la amplitud de las trayectorias de la población neural durante el tiempo de pausa entre movimientos del intervalo más largo en la ST. Por otra parte, el aumento repentino del número de células justo antes del *tap*, es un evento crucial que podría señalar la predicción interna del pulso del metrónomo (Figura 21H).

A nivel de las trayectorias neuronales, el pico en el número de neuronas puede estar relacionado tanto con el atractor del *tap* como con el pico en la velocidad de las trayectorias neuronales. Estas hipótesis se ponen a prueba en las simulaciones que se describen a continuación.

Para determinar si la variación cíclica del número de neuronas reclutadas es un correlato neural de este proceso de predicción puntual, ajustamos una función gaussiana sobre el número de células en función del intervalo de tiempo. Los ajustes revelaron que el pulso interno esperado estaba cerca del final del intervalo en todas las condiciones (medias cercanas a  $2\pi$ ), la variabilidad de los tiempos esperados era mayor para los metrónomos auditivos que para los visuales y mayor para los intervalos más largos, y la fuerza de las expectativas era mayor para los tempos más largos (Figura 16H, izquierda). Estas propiedades definen una señal de expectativa temporal fásica que está modulada por el tempo y la modalidad.

Se caracterizó las propiedades dinámicas de las secuencias neuronales utilizando dos medidas; el pico de la entropía y la dispersión temporal. Encontramos valores grandes para el pico de entropía en las cuatro condiciones de la tarea ( $0,98 \pm 0,03$ , media  $\pm$  SEM), sin efectos significativos de la duración o la modalidad (ANOVA,  $p > 0.5$ ). Además, la dispersión temporal fue de  $0.53 \pm 0.11$ , sin efectos ni de la duración ni de la modalidad (ANOVA,  $p > 0.5$ ). Por lo tanto, las secuencias neuronales en el MPC durante el la ST abarcan de forma homogénea los intervalos producidos durante las condiciones de la tarea con períodos de activación prolongados.

Es importante mencionar que las neuronas dentro de las secuencias neuronales mostraron cambios de actividad instantánea que corresponde a diferentes tipos de patrones de rampa que han sido reportados previamente (Henke et al., 2021; Knudsen et al., 2014; Merchant et al., 2011, 2014) . Las neuronas del primer cuarto de los *moving bumps* mostraron el perfil de rampa *swinging* que codifica

el inicio de cada intervalo producido. Las neuronas del segundo y tercer cuarto mostraron un perfil de activación ascendente y descendente característico de las rampas que codifican el tiempo transcurrido en el ancho de la rampa en una tarea de *tapping*. Finalmente, las neuronas del último cuarto mostraron un perfil de activación de rampa-característico de las neuronas que codifican el tiempo restante de una acción; alcanzando un pico de actividad en un tiempo particular antes del tap durante las condiciones, con pendientes más grandes para las duraciones cortas (Merchant et al., 2004, 2011).

### Generalización de las secuencias neuronales

Graficamos la actividad normalizada de las 918 neuronas que mostraron efectos significativos en la codificación a través de las cuatro condiciones de la tarea, organizando cada condición de acuerdo con la latencia de la actividad máxima para cada unidad de una tarea y utilizando esta clasificación a través de las tareas. Los mapas de calor se construyeron con los perfiles de respuesta de las células segmentados en 20 bins y promediados a través de los cuatro elementos de orden serial de la ST, para cada una de las cuatro condiciones de tarea.

Como resultado se observan patrones graduales de activación de los *moving bumps* ordenados (paneles diagonales, Figura 22A), mientras que las secuencias cruzadas fueron bastante diferentes, con patrones de actividad complejos que sugieren una pequeña generalización de las secuencias neuronales entre duraciones y modalidades (paneles fuera de la diagonal, Figura 22A).

Para determinar cuantitativamente el cambio en la dinámica de las secuencias neuronales a través de las condiciones, adoptamos un enfoque geométrico que se ha utilizado anteriormente (Remington et al., 2018; Zhou et al., 2022) y que se describe en la parte de métodos. Los resultados mostraron que tanto los índices de distancia como de asimetría diagonal eran mayores entre las modalidades que dentro de ellas y mayores entre las duraciones que dentro de ellas (Figura 22B), lo que sugiere fuertes efectos de ambos parámetros de la tarea en la configuración de las neuronas y la dinámica de las secuencias neuronales. Dado que los puntos blancos en las matrices de distancia de la Figura 22B muestran una asimetría diagonal mayor para los intervalos intermedios que para los iniciales y finales, también calculamos este índice para los dos períodos. De hecho, el índice de asimetría diagonal para los intervalos intermedios era bastante mayor y estadísticamente diferente del índice correspondiente para los intervalos iniciales-finales (Figura 22C;  $F(1,19) = 5,02$ ,  $p < 0,048$ ; prueba circular de Watson-Williams), lo que indica que las neuronas que estaban activas dentro del intervalo eran más dependientes del contexto que las neuronas posteriores o anteriores a los *taps*. (Más neuronas para duraciones más largas).

Para probar esta noción, primero calculamos la correlación del perfil de activación (Figura 17D) entre pares de neuronas clasificadas como en la Figura 22A. Curiosamente, los valores de la matriz de correlación de las neuronas clasificadas para la condición corta auditiva no sólo eran grandes alrededor de la diagonal, sino también para los pares de células que estaban activas al principio y al final de la secuencia neural (Figura 22D).

Calculamos la probabilidad de que los pares de neuronas mostraran valores de correlación grandes ( $r > 0,5$ ) en su perfil de respuesta dividiendo la secuencia neural completa en cuartos (Figura 22E). Encontramos valores de probabilidad altos para los dos últimos cuartos de los *moving bumps* a través de todas las posibles comparaciones de las condiciones de la tarea, apoyando la existencia de una población neural que es similarmente activa cerca del siguiente toque a través de duraciones

y modalidades (Figura 22E). De hecho, encontramos 124 neuronas con perfiles de activación similares a través de las cuatro condiciones y los cuatro elementos de orden serial de la ST, que estaban activos principalmente al final del intervalo producido.

Por otro lado, calculamos la distancia y los índices de asimetría diagonal para las secuencias neuronales ordenadas por los elementos de orden serial dentro de cada condición de la ST. La Figura 22D muestra las matrices de distancia euclidiana para las secuencias neuronales de la condición auditiva larga clasificadas por los elementos de orden serial, con los valores de distancia mínima como puntos blancos. Los resultados muestran una degradación sistemática en la organización de las secuencias neurales a medida que aumenta la diferencia de orden serial, acompañada de un aumento en ambos índices. Además, los índices de distancia y asimetría diagonal fueron menores para la comparación del orden serial que los de las matrices de distancia euclidiana calculadas entre condiciones de la tarea (véase la Figura 22B vs a la Figura 22F).

Llevamos a cabo un ANOVA circular de dos factores utilizando el índice de asimetría diagonal como variable dependiente, y la época del bin (bins intermedios frente a bins iniciales-finales) y la configuración de la distancia (tarea respecto orden serial) como factores (véase la Figura 22C). Los resultados no mostraron efectos principales significativos, pero sí una interacción significativa bin-época-configuración (Figura 22C;  $\chi^2_{(1)} = 10.2$ ,  $p < 0.0014$ ; prueba de Harrison y Kanji ANOVA circular de dos vías).

Los resultados encontrados sugieren que existe un patrón de activación estable y bastante repetitivo en los *moving bumps* a través de la estructura secuencial de la tarea, y que es diferente de la reconfiguración de las secuencias neuronales entre las condiciones de la tarea que ocurrió especialmente dentro del intervalo producido. Es importante mencionar que se encontraron resultados similares para las distancias de orden serial utilizando las secuencias neurales de las otras tres condiciones de la ST (datos no mostrados).

Por último, calculamos la matriz de correlación de la actividad de la población neural a través de los bins, concatenando los cuatro elementos del orden serial para obtener una matriz de 80 bins totales (20 bins x 4 de orden serial). Esta es una matriz que mantiene la correlación entre toda la población neuronal a través del tiempo. Para la condición auditiva larga, muestra valores de correlación grandes alrededor de la diagonal, con picos más pequeños que se producen en los elementos sucesivos de orden serial de la tarea (Figura 22G). Este patrón es similar a los perfiles de activación crudos de las poblaciones neuronales mostrados en la Figura 20F. A continuación, utilizamos la matriz de correlación con un umbral de  $R > 5$  para construir el gráfico ilustrado en la Figura 6H, que muestra una serie de características interesantes. En primer lugar, la conectividad de los nodos, que son bins de tiempo, conforman cuatro bucles circulares, uno por cada intervalo de la secuencia de la ST. En segundo lugar, los bins consecutivos dentro de cada bucle (es decir, los bins 5 6 7 8) y los bins del siguiente elemento de orden serial (es decir, los bins 6 26 46 66) están muy conectados. En tercer lugar, hay una mayor conectividad al final de cada intervalo producido (antes de las ubicaciones 20 40, 60 y 80). Determinamos el grado del gráfico a través de los bins, cómo una medida del número de vértices que conectan los nodos (Figura 22I). El grado del grafo mostró un patrón cíclico a través de los cuatro intervalos de la secuencia de la ST, con la repetición de máximos y mínimos antes y después de cada *tap*, respectivamente.

De forma general, estos hallazgos apoyan la teoría de que las secuencias neuronales durante la ST forman una onda de activación neuronal congruente que se reestablece para cada intervalo producido rítmicamente, comprometiendo patrones de actividad que progresan de manera similar a través de intervalos consecutivos. Además, las *moving bumps* recapitulan muchas propiedades de las trayectorias neuronales, incluyendo (1) patrones cíclicos que se renuevan a través de la estructura secuencial de la ST; (2) la generación de una representación temporal relativa en lugar de absoluta; (3) la activación de grupos de neuronas más grandes cerca de los *taps* que señalan un pulso interno; (4) la combinación de un aumento en el número de neuronas involucradas, mayores lapsos de reclutamiento entre neuronas y un aumento en la duración de sus períodos de activación como la base neural para la representación mixta del tempo en la modulación de la amplitud y el escalamiento temporal de las trayectorias neurales; (5) la falta de generalización entre modalidades que sugieren entradas diferentes a la MPC para los metrónomos auditivos y visuales.

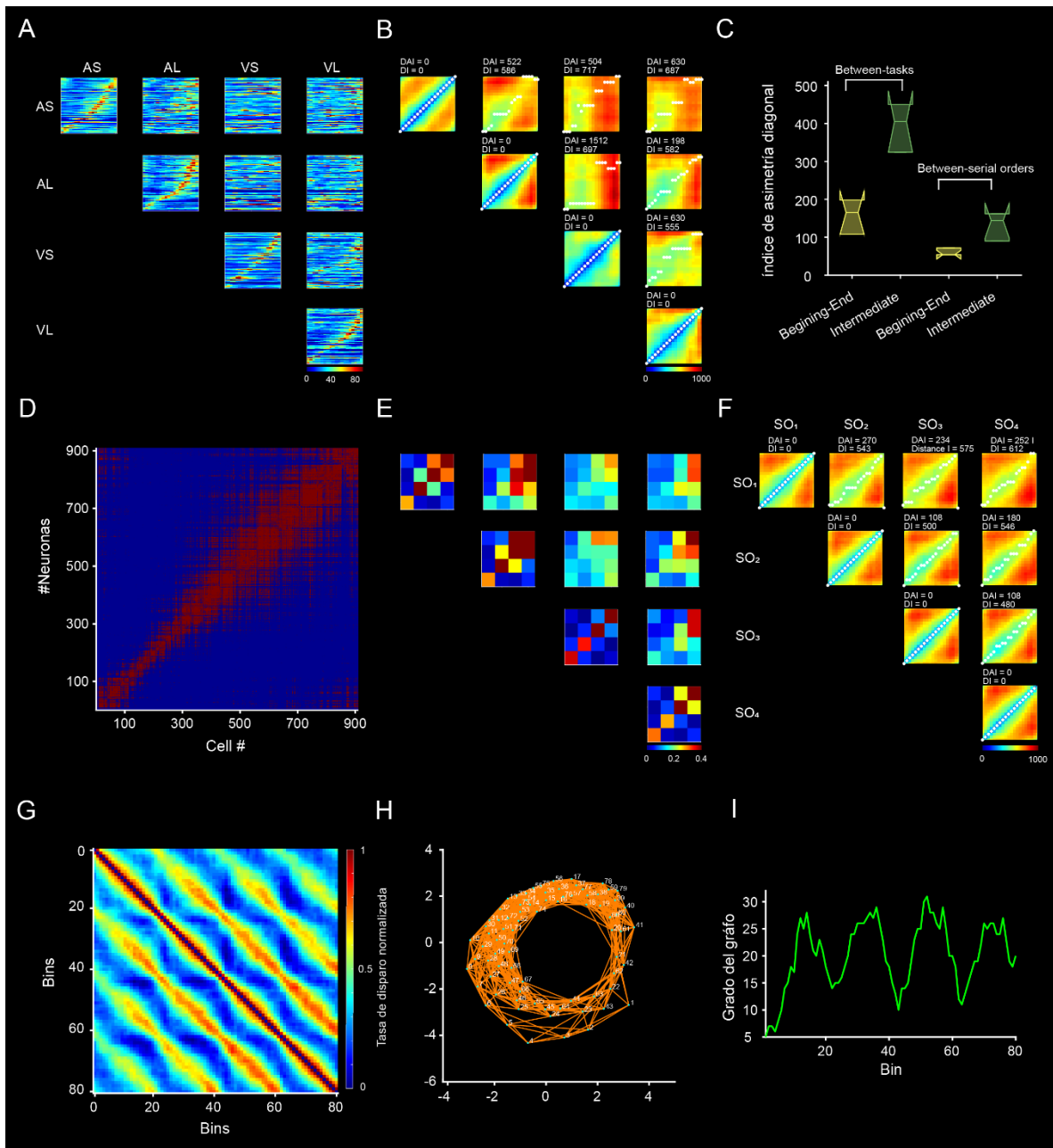


Figura 22. Generalización de las secuencias neuronales.

A, Patrones graduales de activación los moving bumps ordenados (paneles diagonales) y cruzados (paneles fuera de la diagonal). Las secuencias cruzadas muestran patrones complejos de actividad que sugieren una pequeña generalización de las secuencias neuronales entre duraciones y modalidades. Las condiciones de la tarea se representan en los bordes: AS auditiva corta, AL auditiva larga, VS visual corta, VL visual larga. La actividad neural se representa como tasa de disparo en el tiempo con intervalos de 20 ms para cada intervalo producido. B, Matriz de distancia euclidiana entre todos los posibles pares de condiciones de la tarea utilizando la actividad ordenada de A. Para las condiciones ordenadas (paneles diagonales) la distancia euclidiana es cero. La distancia mínima por bin se representa con un círculo blanco. El DAI (índice de asimetría diagonal) y el ID (índice de distancia) se muestran en la parte superior de cada comparación por pares. Las mismas convenciones que en A. C, Índice de asimetría diagonal para los bins iniciales intermedios y finales utilizando la distancia euclidiana entre las condiciones de la tarea (izquierda, del panel B) y los elementos de orden serial de la condición auditiva grande (derecha, del panel F). D, Matriz de correlación de las neuronas ordenadas para la condición auditiva corta (las correlaciones  $r^2$  significativas entre pares de neuronas se ilustran como puntos rojos). Las correlaciones significativas

se distribuyeron no sólo alrededor de la diagonal, sino también para los pares de neuronas que estaban activas al principio y al final de la secuencia neural. E, Probabilidad de que los pares de neuronas muestren valores altos de correlación ( $r > 0,5$ ) en su perfil de respuesta dividiendo la secuencia neuronal completa en cuartos. El código de colores va de cero para el cuarto azul a uno para el cuarto rojo. Los valores altos de probabilidad se observan sobre todo en los dos últimos cuartos de las secuencias neuronales en todas las comparaciones de tareas por pares. F, Matriz de distancia euclidiana entre los elementos de orden serial de la condición larga auditiva. Las mismas convenciones que en B. G, Matriz de correlación de la actividad de la población neuronal. Esta matriz condensa la correlación entre toda la población neuronal a través de los cuatro intervalos de productos en la ST para las neuronas registradas durante la condición auditiva larga. Se observan valores altos de correlación alrededor de la diagonal, con picos de flanqueo más pequeños que se producen en los elementos sucesivos del orden serial de la tarea. H, Gráfico que muestra el patrón de conectividad de los nodos de la matriz de correlación en G a lo largo de todo el tiempo de los ensayos. Las conexiones se establecieron para los pares de bins de tiempo con un  $r > 0,5$ . Se observa una fuerte disposición circular. I, Grado del gráfico en función del número de bins del gráfico en H. El grado del gráfico es una medida del número de vértices que conectan los nodos.

[Tomado y modificado de (Betancourt et al., 2022) ]

### Relaciones entre las trayectorias y secuencias neuronales

Simulamos el cambio de los patrones de las respuestas de la población con perfiles de respuesta específicos y evaluamos su conversión al espacio de estados proyectando la actividad en tres dimensiones de los PC. Esto nos permitió probar diferentes hipótesis sobre el efecto de las propiedades clave los *moving bumps* en el AMSI y evaluar el comportamiento del atractor para los *taps* en las trayectorias neuronales.

Inicialmente, simulamos secuencias neuronales con un aumento en el número de neuronas para la duración más larga, pero con una duración y magnitud de respuesta similares entre los dos intervalos y sin reajustes en las protuberancias móviles para los *taps*. Los *moving bumps* resultantes correspondían a un reloj neuronal absoluto que codifica el tiempo transcurrido desde el inicio hasta el final del ensayo en la posición final de las trayectorias neuronales (Merchant & Pérez, 2020; Zhou et al., 2022) No hay componente rotatorio ya que no hay reajuste en las secuencias neuronales, y el valor del AMSI correspondiente mostró valores por encima de 0 indicando cambios en la amplitud (Figura 24A, panel derecho) y no en el escalamiento temporal. A continuación, se simularon *moving bumps* absolutos, pero con reseteo para dos intervalos producidos, con trayectorias cíclicas que no mostraron ningún escalamiento temporal, sólo cambios en la amplitud (AMSI con valores alrededor de 1) (Figura 24B).

En cambio, las secuencias neuronales de reinicio relativo, con el mismo número de neuronas y un aumento escalado de la duración de la respuesta, produjeron trayectorias neuronales cíclicas con AMSI en torno a -1, indicando un escalado temporal puro y sin cambios en la amplitud (Figura 24C). Si en lugar de cambiar la duración cambiamos la magnitud de la respuesta en el intervalo más largo de la simulación anterior, el AMSI mostró valores alrededor de 1 indicando modulación de amplitud (Figura 24D). Por lo tanto, los cambios en la duración del período de activación producen escala temporal, mientras que los cambios en el número de células y la magnitud de la respuesta producido cambios en la amplitud de las trayectorias neuronales, como se ve en los datos empíricos (Figura .

Además, encontramos que las neuronas que comparten al principio y al final de cada intervalo producido a través de los intervalos objetivo, emularon la organización de los *moving bumps* observada (Figura 22), e indujo una convergencia de las trayectorias neuronales en los tiempos de los *taps* y, por lo tanto, un comportamiento hacia al atractor (Figura 22E). De hecho, la distancia de las trayectorias en los tiempos de los *taps* es cero o muy pequeña cuando las simulaciones incluyen una población compartida de neuronas al principio y al final del intervalo (Figura 23).

Estos resultados confirman la noción de que la representación neural del pulso interno como el atractor del *tap* depende de la activación de un grupo de neuronas cuya actividad flanquea el intervalo producido, respondiendo de manera similar a través de duraciones, modalidades y elementos de orden serial. Añadiendo a esta simulación un incremento en la duración de los periodos de activación, así como un mayor número de neuronas en la época intermedia del intervalo para duraciones más largas, se produjeron trayectorias neuronales que eran similares a la dinámica original de la población (Figura 24E-F). Estas trayectorias neuronales eran circulares, convergen en los tiempos de los *taps*, y mostraron variaciones cíclicas del AMSI con valores cercanos a cero en la mitad del intervalo producido, indicando una mezcla de escalamiento temporal y modulación de amplitud para la codificación del tiempo.

Esta simulación combinada apoya la relación entre las propiedades de las trayectorias neuronales originales y sus correspondientes secuencias neuronales. Por último, la simulación de secuencias neuronales de larga duración con poblaciones parcialmente comprometidas produjo una diferencia angular en las trayectorias circulares que estaba entre cero (mismas poblaciones neuronales) y 90 grados (conjuntos de células completamente diferentes) (Figura 24G). Estos resultados sugieren que la diferencia angular en los subespacios de las condiciones auditivas y visuales se debió en gran medida a las neuronas bimodales parcialmente superpuestas de nuestra base de datos.

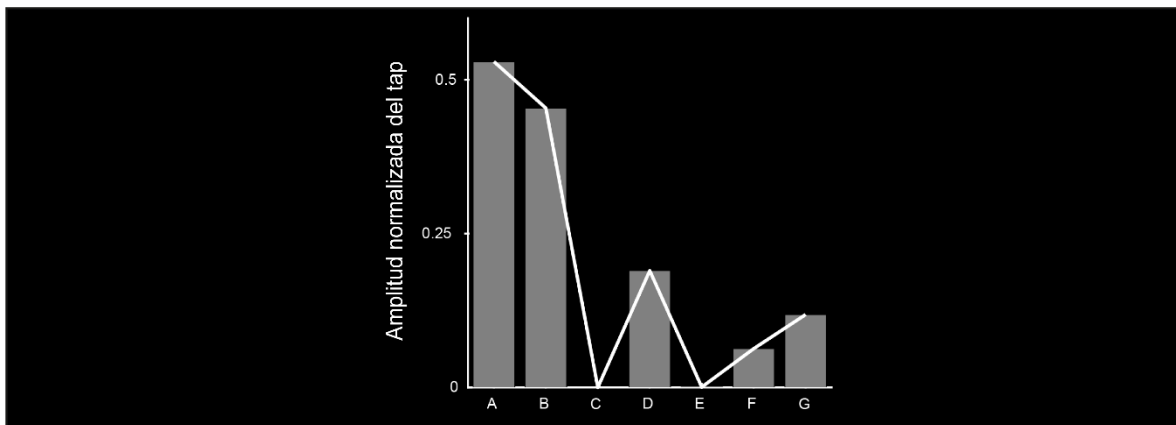


Figura 23. Distancia normalizada entre las trayectorias de intervalo corto y largo en los tiempos de los *taps* para las simulaciones en los paneles A-G de la Figura 24.

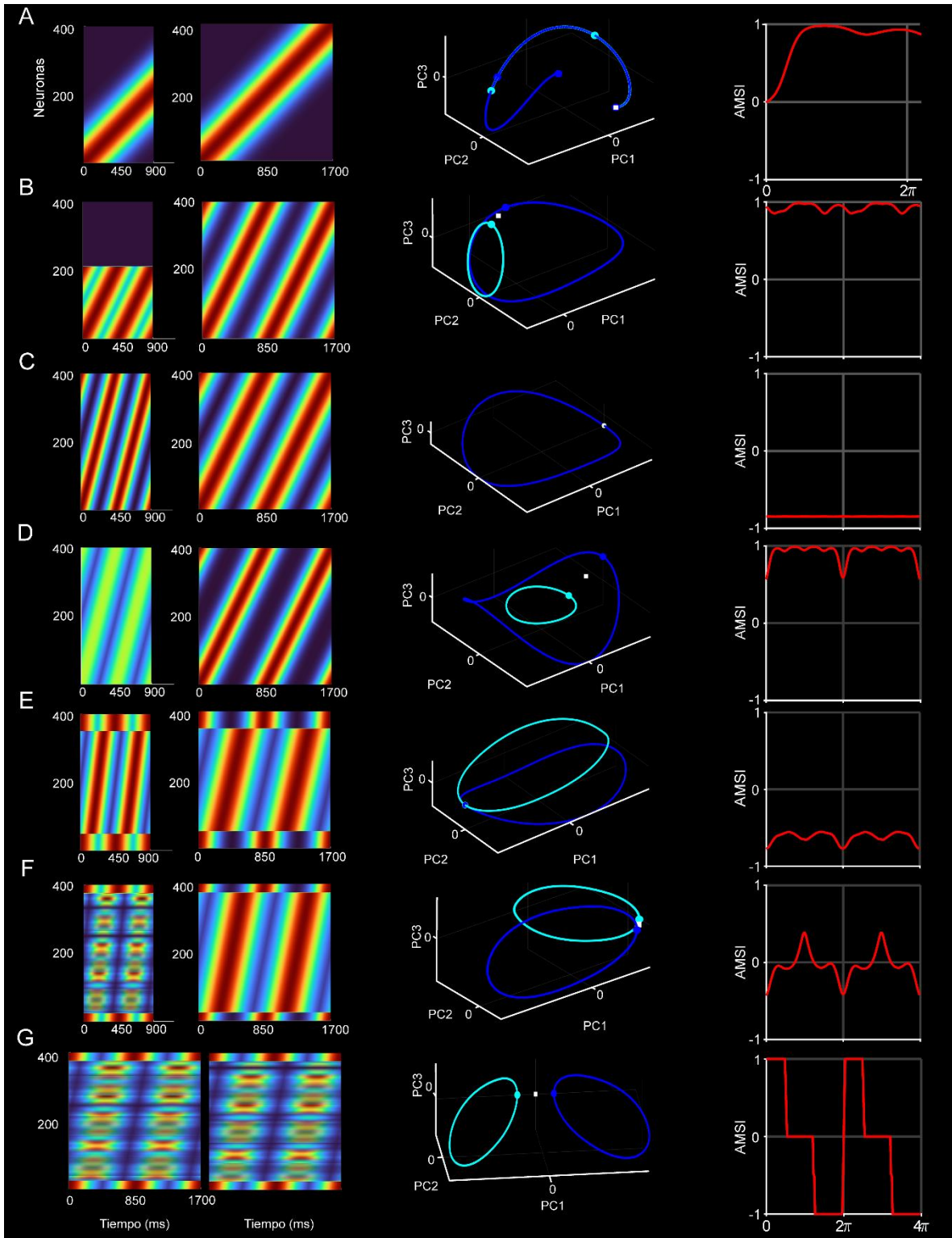


Figura 24. Simulaciones de secuencias y trayectorias neuronales.

A-G Las dos primeras columnas de la derecha: Mapas de calor de los perfiles de activación normalizados para los intervalos cortos y largos. Centro: trayectorias neuronales para las condiciones cortas (cian) y largas (azul oscuro). Derecha: AMSI en función del tiempo o de la fase de golpeo.



*A, Secuencias neuronales para un solo intervalo con el doble de neuronas para el intervalo largo, pero la misma duración y magnitud en las respuestas. B, Igual que en A pero para dos secuencias neuronales de reajuste que simulan dos cadenas de activación para dos intervalos rítmicos. C, Como en B pero con el mismo número de neuronas, un periodo de activación escalado temporalmente y la misma magnitud de respuesta. D, Como en C, con el mismo número de neuronas, la misma duración de respuesta y una respuesta de amplitud mayor para el intervalo largo. E, Secuencias neuronales que comparten neuronas al principio y al final de cada intervalo producido y una respuesta escalada temporalmente. F, Igual que en E, con un periodo de activación escalado temporalmente y un mayor número de neuronas para el intervalo largo. G, Secuencias neuronales con la misma duración y neuronas compartidas al principio y al final de los dos intervalos producidos, pero con células parcialmente superpuestas dentro de los intervalos.*

*[Tomado y modificado de (Betancourt et al., 2022) ]*

# Discusión

## Comportamiento

### Sincronización a diferentes metrónomos sensoriales

La justificación paramétrica del comportamiento rítmico de los animales durante la ST, combinado con la evaluación geométrica y cinemática de las trayectorias neuronales, y el análisis detallado de las propiedades de las secuencias neuronales revelaron una serie de principios fundamentales que rigen el reloj rítmico neuronal en la MPC. Por un lado, existe una representación amodal del *pulso* basado en el ritmo que incluye al menos tres componentes. En primer lugar, las trayectorias convergen en un espacio de estados similar en los tiempos del *tap*, mientras que los *moving bumps* se reinician en este punto, reiniciando el reloj basado en el *pulso*. El atractor del *tap* y el reinicio neuronal es un correlato neuronal del pulso interno que coincide con los tiempos de *tapping*, proporcionando una representación física de un evento temporal cíclico, así como una lectura continua y relativa de cuánto tiempo ha pasado dentro de cada intervalo producido. En segundo lugar, el tempo de la sincronización del *tap* depende del tiempo de espera entre los movimientos estereotipados. Esta pausa se codifica mediante una combinación de modulación de la amplitud y escalado temporal en las trayectorias neuronales, que a nivel de los *moving bumps* se correlaciona con una mezcla de un incremento en el número de neuronas involucradas, lapsos de reclutamiento más grandes entre neuronas y un aumento en la duración de sus períodos de activación. En tercer lugar, el mecanismo de corrección de errores que mantiene la sincronización del *tap* con el metrónomo depende de los cambios en la amplitud de las trayectorias dentro del ensayo durante el período de pausa. Así, un intervalo producido más largo con una amplitud mayor en la trayectoria neuronal tiende a ser seguido por un intervalo más corto con una amplitud menor, mientras que un intervalo más corto con una amplitud pequeña tiende a ser seguido por una duración producida más larga y con una amplitud mayor en la trayectoria neuronal.

En cambio, la modalidad del metrónomo produjo profundos cambios en el comportamiento rítmico de los monos, con una temporización más precisa, más exacta y con una sincronización al *tap* que mostró una mayor corrección de errores cuando se utilizaron estímulos isócronos visuales en lugar de auditivos. En consecuencia, la modalidad muestra firmas específicas en las trayectorias neuronales, con un gran desplazamiento en el espacio de estados sin alterar en gran medida su organización cíclica, los cambios dependientes de la duración en la amplitud y el escalamiento temporal, ni el comportamiento de los *taps* como atractor. Estos hallazgos sugieren la existencia de una entrada externa tónica dependiente de la modalidad que produce una divergencia en las trayectorias neuronales cíclicas hacia diferentes subespacios.

Además, encontramos neuronas selectivas para la modalidad y una falta de generalización de las secuencias neuronales entre las modalidades, resultados que apoyan la noción de una entrada diferencial para las señales visuales y auditivas en la MPC. De forma general, estos hallazgos sugieren que la sincronización rítmica con metrónomos de diferentes modalidades depende de la interacción entre la representación interna amodal del pulso dentro de la MPC y una entrada externa específica de la modalidad. La dinámica en la integración de estos dos componentes define las diferencias en la ejecución temporal entre los metrónomos auditivos y visuales en los macacos.

## Dinámica poblacional

La noción de representación interna del pulso implica la existencia de una señal fásica que es constructo cognitivo de las expectativas temporales regulares basadas en las propiedades de la secuencia de entrada (Cannon, 2021; Jones & McAuley, 2005). En la literatura humana, un marco que ha sido muy popular es la Teoría de la Atención Dinámica, que afirma que la expectativa temporal rítmica depende de pulsos generados por osciladores acoplados (Large & Jones, 1999; Large & Palmer, 2002). Se sabe que los modelos que utilizan osciladores acoplados pueden explicar la percepción del ritmo a partir de una gran variedad de ritmos con una estructura métrica compleja (Large et al., 2018). Sin embargo, este enfoque se basa en la suposición de que el cerebro funciona como un generador de oscilaciones de larga duración que pueden acoplarse en el tiempo para representar el pulso. En cambio, la actividad oscilatoria cortical y subcortical suele producirse en ráfagas cortas (de 200 a 1000 ms) y depende de mecanismos de inhibición locales que generan ventanas temporales alternas de excitabilidad aumentada y disminuida (Cadena-Valencia et al., 2018; Merchant et al., 2012). Es importante destacar que este mecanismo basado en la inhibición produce ventanas temporales naturales para agrupar la actividad neuronal en poblaciones y secuencias neuronales (Buzsáki, 2006; Buzsáki & Watson, 2012).

### Trayectorias neuronales

Aquí, ofrecemos una medida neurofisiológica para la representación del intervalo del pulso, donde la población neuronal genera un patrón cíclico y que proporcionó una lectura continua y relativa de cuánto tiempo ha pasado dentro de cada intervalo producido en la secuencia rítmica. Esta codificación temporal relativa se observa tanto en las trayectorias neuronales como en las secuencias neuronales. Además, el atractor de línea en las trayectorias neuronales en los tiempos de los *taps* es un correlato neural robusto para el *pulso* interno. Un lector ideal en el espacio de estados puede generar naturalmente un pulso cada vez que las trayectorias neuronales alcanzan el atractor. Además, el aumento repentino del número de células justo antes del *tap* es un acontecimiento crucial que también podría señalar la predicción interna del pulso del metrónomo (Figura 21H).

### Secuencias de activación

Un estudio reciente modeló la predicción del pulso interno como un proceso puntual probabilístico en el que un observador infiere continuamente la fase del pulso basándose en una plantilla de expectativas temporales fásicas que se modeló como la suma de gaussianos (Cannon, 2021). De manera crucial, el mayor reclutamiento de neuronas antes del *tap* puede verse como la señal de expectativa temporal, donde la variabilidad de los tiempos predichos fue mayor para los metrónomos auditivos que para los visuales y mayor para los intervalos más largos, y la fuerza de las expectativas fue mayor para los tempos más largos (Figura 21H). Estas propiedades se correlacionaron con la variabilidad temporal alta para la condición auditiva y la alta precisión en la producción temporal para intervalos más largos (Figura 10). Además, una gran proporción de estas neuronas se mostraron activas antes de cada *tap* a través del orden serial y de las modalidades, que coincide con la generalización de las secuencias neuronales antes del *tap* (Figura 22C). Así, el atractor de línea que es ortogonal a los ciclos circulares en las trayectorias neuronales (11C) puede depender de este último tipo de neuronas.

## Representación interna del pulso

Hemos demostrado que independientemente de la modalidad sensorial del metrónomo los monos producen intervalos rítmicos en sincronía controlando el tiempo de la pausa entre los movimientos estereotipados del *tap* (Donnet et al., 2014; Gámez et al., 2018)

El control temporal de la duración de la pausa depende de una combinación dinámica de escalamiento temporal y modulación de la amplitud en las trayectorias neuronales. El escalamiento temporal como mecanismo de (Merchant et al., 2011; Merchant & Averbeck, 2017; Remington et al., 2018; Wang et al., 2018) Remington et al., 2018; Wang et al., 2018), corteza prefrontal (Henke et al., 2021; Tiganj et al., (Jazayeri & Shadlen, 2015; Merchant et al., 2004b)ri & Shadlen, 2015; Merchant et al., 2004b), así como en los ganglios basales (Bakhurin et al., 2017; Emmons et al., 2017; S. Gouvêa et al., n.d.; Mello et al., 2015; J. Wang et al., 2018). El concepto principal que subyace al escalamiento es que la misma población de neuronas representa el tiempo de un evento (normalmente un movimiento) encogiendo o alargando el perfil de respuesta neuronal para intervalos cortos o largos, respectivamente. Este cambio en el patrón de activación a nivel de célula única produce una disminución de la velocidad, pero no diferencias en la geometría de las trayectorias neuronales en función de la longitud del tiempo cuantificado (Bi & Zhou, 2020; Merchant & Pérez, 2020; J. Wang et al., 2018).

Por lo tanto, la velocidad de activación del reloj de la población neuronal se fija en un nivel constante para predecir y producir una duración específica en tareas de intervalo único (Sohn et al., 2019). En cambio, la velocidad de las trayectorias neuronales durante tareas de golpeteo rítmico no es constante, alcanzando su valor máximo en el tiempo del *tap* a través del tiempo, pero mostrando una disminución para las duraciones largas durante el tiempo de pausa (Figura 18E-F). Además, el escalamiento temporal de las trayectorias neuronales durante el tiempo de pausa estuvo acompañado de una modulación de amplitud en sus cambios circulares en el espacio de estados (Gámez et al., 2019).

Es importante destacar que tanto el cambio de amplitud como el de velocidad están sólidamente correlacionados con los intervalos producidos por los monos. Por lo tanto, la estrategia de codificación mixta en la que las poblaciones neuronales combinan el escalamiento temporal y la modulación de la amplitud parece ser una firma especial de la sincronización rítmica. A nivel de la secuencia neural, los cambios en la duración de los períodos de activación de las células se relacionaron con el escalamiento temporal, mientras que el número de células en las secuencias y el aumento de su lapso de reclutamiento se vincularon con la modulación de la amplitud de las trayectorias neurales.

El número cambiante de células reclutadas en los moving *bumps* es una señal de la sintonía de intervalos. De hecho, la selectividad mixta de las respuestas de las células individuales a través de los parámetros de la tarea estuvo acompañada por un gran número de neuronas con respuestas selectivas para intervalos cortos y largos (Figura 20E). Se ha reportado de la sintonización de intervalos durante la temporalización basada en un intervalo único y en tareas rítmicas en las áreas premotoras mediales (Merchant, Pérez, et al., 2013; Mita et al., 2009), corteza prefrontal (Henke et al., 2021), el putamen (Bartolo et al., 2014; Bartolo & Merchant, 2015), el caudado (Kameda et al., 2019; Kunimatsu et al., 2018), y el cerebelo (Kameda et al., 2019; Kunimatsu et al., 2018).

Además, se ha descrito un cronograma en la corteza premotora medial en humanos utilizando imágenes funcionales, donde los circuitos específicos de intervalo muestran una topografía con intervalos preferentes cortos en la parte anterior e intervalos preferentes largos en la parte posterior de la SMA/preSMA (Protopapa et al., 2019).

Por lo tanto, el tiempo no solo depende de una población de células que contrae o expande sus patrones de actividad dependiendo de un *knob* de velocidad constante, sino también de neuronas específicas del intervalo que generan distintos circuitos de tiempo. La sintonía y la modulación son mecanismos de división del trabajo ampliamente utilizados en circuitos corticales y subcorticales para representar información sensorial, cognitiva y motora (David Hunter Hubel, 1977; Georgopoulos et al., 2007; Goldman-Rakic et al., 1984; Mountcastle, 1998; Naselaris et al., 2006). La sintonización de intervalos puede proporcionar una gran flexibilidad para codificar el paso del tiempo y predecir eventos en muchos comportamientos que requieren procesamiento temporal al integrar el tiempo con otros parámetros dependientes de tareas con diferentes marcos de mapeo (Merchant & Bartolo, 2018; H. Yu et al., 2005; Zhou et al., 2022). Dado que el espectro de sintonización de la célula es amplio, las neuronas sintonizadas por intervalos también pueden mostrar una escala temporal (Crowe et al., 2014; Henke et al., 2021; Merchant, Harrington, et al., 2013) que puede ser el sustrato de la codificación de sincronización mixta observada que combina la modulación de amplitud y la escala temporal.

#### Hipótesis de la entrada desigual de las proyecciones auditivas y visuales a la MPC

Se ha demostrado en humanos que la ejecución de un metrónomo auditivo es más precisa y precisa que la sincronización de un metrónomo visual parpadeante (Y. Chen et al., 2002; Merchant, Zarco, & Prado, 2008; Merchant, Zarco, Bartolo, et al., 2008; BrunoH. Repp & Penel, 2004). En cambio, los macacos mostraron un sesgo hacia los metrónomos visuales intermitentes, con una sincronización rítmica más precisa, más exacta y con mayor corrección de errores que con los estímulos isócronos auditivos (Figura 10).

Por lo tanto, sugerimos que el sesgo hacia los metrónomos visuales en los monos está arraigado en su región parietal en gran parte visual, mientras que las notables habilidades humanas para la percepción auditiva del ritmo y para la inducción del ritmo dependen de su vasto enlace audioparietal (Ver Figura 25).

Un resultado fundamental del presente estudio es que la modalidad del metrónomo produjo un gran desplazamiento de las trayectorias neuronales en el espacio de estados sin alterar considerablemente su representación de pulso interno o el mecanismo de mantenimiento del tiempo rítmico. Estos hallazgos sugieren la existencia de una entrada externa tónica dependiente de la modalidad que produce una divergencia en las trayectorias neuronales cíclicas en diferentes subespacios durante la ST. Hacemos hincapié en la noción de entradas audiovisuales parcialmente superpuestas en la MPC debido tanto a los subespacios no ortogonales observados para los metrónomos visuales y auditivos como a la selectividad mixta de una sola célula a través de las modalidades (Ver simulaciones en la Figura 24G).

#### Mecanismo de corrección de error

Por último, la corrección de errores es un componente crítico de la sincronización del *golpeteo* y está constituida por un mecanismo de corrección de fase, que interviene en las correcciones sutiles de la fase relativa entre el metrónomo y los *taps*, y por un mecanismo de corrección del periodo que

ajusta las desviaciones del periodo del reloj neural interno (Jantzen et al., 2018; B. H. Repp, 2000). Esto último se capta mediante la estructura de autocorrelación de las tap consecutivos, donde un lag1 negativo implica una corrección del periodo (Iversen et al., 2015). Consistente con el sesgo auditivo de los humanos y el sesgo visual de los monos para la sincronización basada en el ritmo, la corrección del periodo en los humanos es mayor para los metrónomos auditivos que para los visuales (Comstock et al., 2018) mientras que en los monos observamos lo contrario (Figure 1E-F). Los experimentos de EEG en humanos han demostrado que el MPC está implicado en la corrección de errores durante la sincronización natural del *tap* (Jantzen et al., 2018). Los resultados de nuestras sesiones individuales mostraron que la autocorrelación del lag 1 de la amplitud de las trayectorias neuronales del MPC fue negativa durante la permanencia, especialmente para la condición de 850 ms con un metrónomo visual. Así, hubo una correlación significativa de la autocorrelación de lag 1 entre el comportamiento de tapping y la amplitud de las trayectorias neuronales durante la pausa en la mayoría de las sesiones de grabación con análisis cinemático de vídeo. Por el contrario, más de la mitad de las sesiones no mostraron correlaciones significativas de la autocorrelación lag 1 entre el comportamiento y la velocidad de las trayectorias neuronales durante la permanencia. Estos resultados apoyan la noción de que, aunque la codificación del tiempo durante la pausa depende de una señal mixta de modulación de amplitud y escala temporal, el mecanismo de corrección de errores se basa principalmente en los cambios de amplitud. Sugerimos que el lector neuronal de amplitud también puede estar involucrado en la corrección de errores, imponiendo cambios opuestos en la amplitud de intervalos consecutivos para mantener el *tapping* en sincronía con el metrónomo.

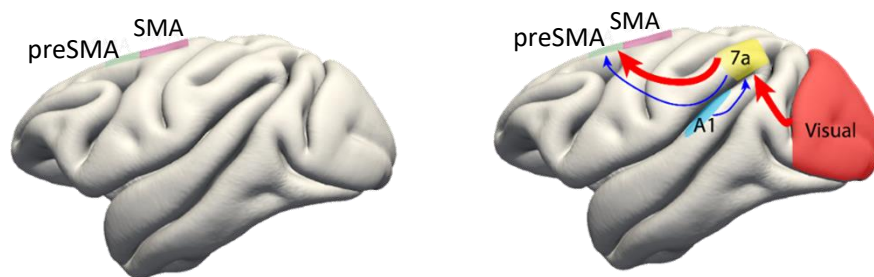


Figura 25. Hipótesis de la conectividad de las vías auditivas y visuales con el área 7a y preSMA

El área 7a envía entradas auditivas y visuales parcialmente superpuestas a MPC y que la conectividad desigual entre las dos modalidades impone la divergencia tónica de las trayectorias neuronales cíclicas en los diferentes subespacios auditivos y visuales.

# Conclusiones

En este trabajo de tesis mostramos la neurofisiología y el papel de la dinámica poblacional neuronal de la MPC en la codificación de información temporal utilizando ritmos isócronos con un metrónomo sensorial auditivo y visual. Finalmente, se utilizó un enfoque de sistemas dinámicos en donde se obtuvieron las siguientes conclusiones:

Los modelos bayesianos pueden ser un modelo excelente para entender la conducta, sin embargo, en este trabajo de investigación no se hace énfasis en el uso para análisis de correlación con la actividad neuronal.

La dinámica poblacional en la MPC muestra los siguientes hallazgos:

- Existe una representación amodal del tiempo basado en los *pulsos* con dos componentes: las trayectorias convergen en un espacio de estado similar en los tiempos de tapping, proporcionando una representación fásica de un evento de tiempo cíclico, así como una lectura continua y relativa de cuánto tiempo ha transcurrido dentro de cada intervalo producido.
- El tempo de la sincronización de pulsaciones depende de la pausa entre los movimientos estereotipados. Este tiempo de pausa está codificado por una combinación de modulación de amplitud y escala temporal en las trayectorias neuronales.
- La modalidad imprime firmas específicas en las trayectorias neuronales, con un desplazamiento en el espacio de estado sin alterar mucho su organización cíclica, la duración en amplitud y escala temporal, ni el comportamiento del atractor de *tap*.

En las secuencias neuronales para el procesamiento rítmico encontramos:

- La activación de un gran grupo de neuronas cerca de los *taps* puede señalar el pulso interno a través de tempos y modalidades.
- El aumento en la duración de la pausa para tempos más grandes se acompaña de un aumento en el número de neuronas comprometidas, mayores lapsos de reclutamiento entre neuronas y un aumento en la duración de sus períodos de activación.
- La generalización en las secuencias neuronales entre modalidades respalda la noción de entradas parcialmente superpuestas en la MPC para metrónomos auditivos y visuales.
- Las simulaciones muestran una relación muy estrecha entre las propiedades de las trayectorias y las secuencias neuronales.

En conclusión, estos hallazgos sugieren que el mecanismo para medir el tiempo en una tarea sincronización rítmica con diferentes metrónomos sensoriales, depende de la interacción entre la representación interna amodal del pulso en la MPC más una entrada externa que depende de la modalidad.

# Referencias

- Abbott, L., & Dayan, P. (2001). Theoretical Neuroscience. *Computational and Mathematical Modeling of Neural ...*, 60(3), 489–495. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.10.019>
- Andersen, R. A. (1997). Multimodal integration for the representation of space in the posterior parietal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 352(1360), 1421–1428. <https://doi.org/10.1098/rstb.1997.0128>
- Aoi, M. C., Mante, V., & Pillow, J. W. (2020). Prefrontal cortex exhibits multidimensional dynamic encoding during decision-making. *Nature Neuroscience*, 23(11), 1410–1420. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0696-5>
- Araneda, R., Renier, L., Ebner-Karestinos, D., Dricot, L., & de Volder, A. G. (2017). Hearing, feeling or seeing a beat recruits a supramodal network in the auditory dorsal stream. *European Journal of Neuroscience*, 45(11), 1439–1450. <https://doi.org/10.1111/ejn.13349>
- Armstrong McKay, D. I., Staal, A., Abrams, J. F., Winkelmann, R., Sakschewski, B., Loriani, S., Fetzer, I., Cornell, S. E., Rockström, J., & Lenton, T. M. (2022). Exceeding 1.5°C global warming could trigger multiple climate tipping points. *Science*, 377(6611). <https://doi.org/10.1126/science.abn7950>
- Assaneo, M. F., Rimmele, J. M., Sanz Perl, Y., & Poeppel, D. (2021). Speaking rhythmically can shape hearing. *Nature Human Behaviour*, 5(1), 71–82. <https://doi.org/10.1038/s41562-020-00962-0>
- Ayala, Y. A., Lehmann, A., & Merchant, H. (2017). Monkeys share the neurophysiological basis for encoding sound periodicities captured by the frequency-following response with humans. *Scientific Reports*, 7(1), 16687. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16774-8>
- Baizer, J., Ungerleider, L., & Desimone, R. (1991). Organization of visual inputs to the inferior temporal and posterior parietal cortex in macaques. *The Journal of Neuroscience*, 11(1), 168–190. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.11-01-00168.1991>
- Bakhurin, K. I., Goudar, V., Shobe, J. L., Claar, L. D., Buonomano, D. v., & Masmanidis, S. C. (2017). Differential encoding of time by prefrontal and striatal network dynamics. *Journal of Neuroscience*, 37(4), 854–870. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1789-16.2016>
- Balasubramaniam, R., Haegens, S., Jazayeri, M., Merchant, H., Sternad, D., & Song, J. H. (2021). Neural encoding and representation of time for sensorimotor control and learning. *Journal of Neuroscience*, 41(5), 866–872. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1652-20.2020>
- Barron, J. L., Fleet, D. J., & Beauchemin, S. S. (1994). Performance of optical flow techniques. *International Journal of Computer Vision*, 12(1), 43–77. <https://doi.org/10.1007/BF01420984>
- Bartolo, R., & Merchant, H. (2015). Oscillations Are Linked to the Initiation of Sensory-Cued Movement Sequences and the Internal Guidance of Regular Tapping in the Monkey. *Journal of Neuroscience*, 35(11), 4635–4640. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4570-14.2015>



- Bartolo, R., Prado, L., & Merchant, H. (2014). Information Processing in the Primate Basal Ganglia during Sensory-Guided and Internally Driven Rhythmic Tapping. *Journal of Neuroscience*, *34*(11), 3910–3923. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2679-13.2014>
- Battaglia-Mayer, A., & Caminiti, R. (2019). Corticocortical Systems Underlying High-Order Motor Control. *The Journal of Neuroscience*, *39*(23), 4404–4421. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2094-18.2019>
- Battelli, L., Pascual-Leone, A., & Cavanagh, P. (2007). The ‘when’ pathway of the right parietal lobe. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*(5), 204–210. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.03.001>
- Betancourt, A., Pérez, O., Gámez, J., Mendoza, G., & Merchant, H. (2022). Premotor population dynamics as neural substrate for auditory and visual rhythmic entrainment. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.08.14.503904>
- Bi, Z., & Zhou, C. (2020). Understanding the computation of time using neural network models. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *117*(19), 10530–10540. <https://doi.org/10.1073/pnas.1921609117>
- Breakspear, M. (2017). Dynamic models of large-scale brain activity. *Nature Neuroscience*, *20*(3), 340–352. <https://doi.org/10.1038/nn.4497>
- Brody, C. D., & Hopfield, J. J. (2003). Simple Networks for Spike-Timing-Based Computation, with Application to Olfactory Processing. *Neuron*, *37*(5), 843–852. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00120-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00120-X)
- Brunel, N. (2000). Dynamics of Sparsely Connected Networks of Excitatory and Inhibitory Spiking Neurons. *Journal of Computational Neuroscience*, *8*(3), 183–208. <https://doi.org/10.1023/A:1008925309027>
- Brunton, S. L., Proctor, J. L., & Kutz, J. N. (2016). Discovering governing equations from data by sparse identification of nonlinear dynamical systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *113*(15), 3932–3937. <https://doi.org/10.1073/pnas.1517384113>
- Buonomano, D. v., & Laje, R. (2010). Population clocks: motor timing with neural dynamics. *Trends in Cognitive Sciences*, *14*(12), 520–527. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.09.002>
- Buzsáki, G. (2006). *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195301069.001.0001>
- Buzsáki, G., & Watson, B. O. (2012). Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *14*(4), 345–367. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2012.14.4/gbuzsaki>
- Cadena-Valencia, J., García-Garibay, O., Merchant, H., Jazayeri, M., & de Lafuente, V. (2018). Entrainment and maintenance of an internal metronome in supplementary motor area. *eLife*, *7*. <https://doi.org/10.7554/eLife.38983>
- Cannon, J. J. (2021). Expectancy-based rhythmic entrainment as continuous Bayesian inference. *PLoS Computational Biology*, *17*(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009025>

- Cannon, J. J., & Patel, A. D. (2021). How Beat Perception Co-opts Motor Neurophysiology. In *Trends in Cognitive Sciences* (Vol. 25, Issue 2, pp. 137–150). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.11.002>
- Cao, R., Bladon, J. H., Charczynski, S. J., Hasselmo, M. E., & Howard, M. W. (2022). Internally Generated Time in the Rodent Hippocampus is Logarithmically Compressed. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.10.25.465750>
- Cavada, C., & Goldman-Rakic, P. S. (1989a). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *The Journal of Comparative Neurology*, 287(4), 393–421. <https://doi.org/10.1002/cne.902870402>
- Cavada, C., & Goldman-Rakic, P. S. (1989b). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *The Journal of Comparative Neurology*, 287(4), 422–445. <https://doi.org/10.1002/cne.902870403>
- Cavada, C., & Goldman-Rakic, P. S. (1993). *Chapter 12 Multiple visual areas in the posterior parietal cortex of primates* (pp. 123–137). [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)60363-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)60363-5)
- Champion, K., Lusch, B., Kutz, J. N., & Brunton, S. L. (2019). Data-driven discovery of coordinates and governing equations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(45), 22445–22451. <https://doi.org/10.1073/pnas.1906995116>
- Chen, C. S., Ebitz, R. B., Bindas, S. R., Redish, A. D., Hayden, B. Y., & Grissom, N. M. (2021). Divergent Strategies for Learning in Males and Females. *Current Biology*, 31(1), 39-50.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.09.075>
- Chen, Y., Repp, B. H., & Patel, A. D. (2002). Spectral decomposition of variability in synchronization and continuation tapping: Comparisons between auditory and visual pacing and feedback conditions. *Human Movement Science*, 21(4), 515–532. [https://doi.org/10.1016/S0167-9457\(02\)00138-0](https://doi.org/10.1016/S0167-9457(02)00138-0)
- Churchland, M. M., Cunningham, J. P., Kaufman, M. T., Foster, J. D., Nuyujukian, P., Ryu, S. I., & Shenoy, K. v. (2012). Neural population dynamics during reaching. *Nature*, 487(7405), 51–56. <https://doi.org/10.1038/nature11129>
- Churchland, M. M., Yu, B. M., Cunningham, J. P., Sugrue, L. P., Cohen, M. R., Corrado, G. S., Newsome, W. T., Clark, A. M., Hosseini, P., Scott, B. B., Bradley, D. C., Smith, M. a, Kohn, A., Movshon, J. A., Armstrong, K. M., Moore, T., Chang, S. W., Snyder, L. H., Lisberger, S. G., ... Shenoy, K. v. (2010). Stimulus onset quenches neural variability: a widespread cortical phenomenon. *Nature Neuroscience*, 13(3), 369–378. <https://doi.org/10.1038/nn.2501>
- Cohen, Y. E., & Andersen, R. A. (2002). A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(7), 553–562. <https://doi.org/10.1038/nrn873>

- Colby, C. L., & Duhamel, J.-R. (1991). Heterogeneity of extrastriate visual areas and multiple parietal areas in the Macaque monkey. *Neuropsychologia*, 29(6), 517–537. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(91\)90008-V](https://doi.org/10.1016/0028-3932(91)90008-V)
- Colby, C. L., Gattass, R., Olson, C. R., & Gross, C. G. (1988). Topographical organization of cortical afferents to extrastriate visual area PO in the macaque: A dual tracer study. *The Journal of Comparative Neurology*, 269(3), 392–413. <https://doi.org/10.1002/cne.902690307>
- Colby, C. L., & Goldberg, M. E. (1999). SPACE AND ATTENTION IN PARIETAL CORTEX. *Annual Review of Neuroscience*, 22(1), 319–349. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.22.1.319>
- Comstock, D. C., & Balasubramaniam, R. (2018). Neural responses to perturbations in visual and auditory metronomes during sensorimotor synchronization. *Neuropsychologia*, 117, 55–66. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.05.013>
- Comstock, D. C., Hove, M. J., & Balasubramaniam, R. (2018). Sensorimotor synchronization with auditory and visual modalities: Behavioral and neural differences. In *Frontiers in Computational Neuroscience* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fncom.2018.00053>
- Coull, J., & Nobre, A. (2008). Dissociating explicit timing from temporal expectation with fMRI. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(2), 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.07.011>
- Coull, J. T., Cheng, R. K., & Meck, W. H. (2011). Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. In *Neuropsychopharmacology* (Vol. 36, Issue 1, pp. 3–25). <https://doi.org/10.1038/npp.2010.113>
- Coull, J. T., Vidal, F., & Burle, B. (2016). When to act, or not to act: that's the SMA's question. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 8, 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.01.003>
- Crisuolo, A., Schwartze, M., Prado, L., Ayala, Y. A., Merchant, H., & Kotz, S. (2021). Macaque Monkeys Sense the Subjective Beat. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3790895>
- Cross, E. S., Hamilton, A. F. de C., & Grafton, S. T. (2006). Building a motor simulation de novo: Observation of dance by dancers. *NeuroImage*, 31(3), 1257–1267. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.033>
- Crowe, D. A., Zarco, W., Bartolo, R., & Merchant, H. (2014). Dynamic representation of the temporal and sequential structure of rhythmic movements in the primate medial premotor cortex. *Journal of Neuroscience*, 34(36), 11972–11983. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2177-14.2014>
- Cunningham, J. P., & Yu, B. M. (2014). Dimensionality reduction for large-scale neural recordings. *Nature Neuroscience*, 17(11), 1500–1509. <https://doi.org/10.1038/nn.3776>
- Dalla Bella, S., Farrugia, N., Benoit, C.-E., Begel, V., Verga, L., Harding, E., & Kotz, S. A. (2017). BAASTA: Battery for the Assessment of Auditory Sensorimotor and Timing Abilities. *Behavior Research Methods*, 49(3), 1128–1145. <https://doi.org/10.3758/s13428-016-0773-6>

- Daniel J. Felleman, & David C. Van Essen. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, 1(1), 1–47. <https://doi.org/10.1093/cercor/1.1.1-a>
- David Hunter Hubel, T. N. W. (1977). Ferrier lecture - Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, 198(1130), 1–59. <https://doi.org/10.1098/rspb.1977.0085>
- de Lafuente, V., Jazayeri, M., Merchant, H., Gracia-Garibay, O., & Malagón, A. M. (2022). Keeping time and rhythm by replaying a sensory-motor engram. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.01.03.474812>
- Donnet, S., Bartolo, R., Fernandes, J. M., Paulo, J., Cunha, S., Prado, L., & Merchant, H. (2014). Monkeys time their pauses of movement and not their movement-kinematics during a synchronization-continuation rhythmic task. *J Neurophysiol*, 111, 2138–2149. <https://doi.org/10.1152/jn.00802.2013.-A>
- Duhamel, J.-R., Bremmer, F., ben Hamed, S., & Graf, W. (1997). Spatial invariance of visual receptive fields in parietal cortex neurons. *Nature*, 389(6653), 845–848. <https://doi.org/10.1038/39865>
- Durstewitz, D. (2003). Self-Organizing Neural Integrator Predicts Interval Times through Climbing Activity. *The Journal of Neuroscience*, 23(12), 5342–5353. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-12-05342.2003>
- Durstewitz, D. (2017). *Advanced Data Analysis in Neuroscience*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-59976-2>
- Durstewitz, D., Huys, Q. J. M., & Koppe, G. (2021). Psychiatric Illnesses as Disorders of Network Dynamics. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 6(9), 865–876. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.01.001>
- Durstewitz, D., Vittoz, N. M., Floresco, S. B., & Seamans, J. K. (2010). Abrupt Transitions between Prefrontal Neural Ensemble States Accompany Behavioral Transitions during Rule Learning. *Neuron*, 66(3), 438–448. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.029>
- Ebitz, R. B., & Hayden, B. Y. (2021). The population doctrine in cognitive neuroscience. In *Neuron* (Vol. 109, Issue 19, pp. 3055–3068). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.07.011>
- Ebitz, R., Smith, E. H., Horga, G., Schevon, C. A., Yates, M. J., Mckhann, G. M., Botvinick, M. M., Sheth, S. A., & Hayden, B. Y. (2020). Human dorsal anterior cingulate neurons signal conflict 3 by amplifying task-relevant information. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.14.991745>
- Egger, S. W., Remington, E. D., Chang, C. J., & Jazayeri, M. (2019). Internal models of sensorimotor integration regulate cortical dynamics. *Nature Neuroscience*, 22(11), 1871–1882. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0500-6>
- Elsayed, G. F., & Cunningham, J. P. (2017). Structure in neural population recordings: An expected byproduct of simpler phenomena? *Nature Neuroscience*, 20(9), 1310–1318. <https://doi.org/10.1038/nn.4617>

- Emmons, E. B., de Corte, B. J., Kim, Y., Parker, K. L., Matell, M. S., & Narayanan, N. S. (2017). Rodent medial frontal control of temporal processing in the dorsomedial striatum. *Journal of Neuroscience*, *37*(36), 8718–8733. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1376-17.2017>
- Evans, J. A. (2016). Collective timekeeping among cells of the master circadian clock. *Journal of Endocrinology*, *230*(1), R27–R49. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0054>
- Fitch, W. T. (2013). Rhythmic cognition in humans and animals: distinguishing meter and pulse perception. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00068>
- Fujisawa, S., Amarasingham, A., Harrison, M. T., & Buzsáki, G. (2008). Behavior-dependent short-term assembly dynamics in the medial prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, *11*(7), 823–833. <https://doi.org/10.1038/nn.2134>
- Gallego, J. A., Perich, M. G., Miller, L. E., & Solla, S. A. (2017). Neural Manifolds for the Control of Movement. *Neuron*, *94*(5), 978–984. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.05.025>
- Gámez, J., Mendoza, G., Prado, L., Betancourt, A., & Merchant, H. (2019). The amplitude in periodic neural state trajectories underlies the tempo of rhythmic tapping. *PLoS Biology*, *17*(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000054>
- Gámez, J., Yc, K., Ayala, Y. A., Dotov, D., Prado, L., & Merchant, H. (2018). Predictive rhythmic tapping to isochronous and tempo changing metronomes in the nonhuman primate. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1423*(1), 396–414. <https://doi.org/10.1111/nyas.13671>
- Gao, P., & Ganguli, S. (2015). On simplicity and complexity in the brave new world of large-scale neuroscience. *Current Opinion in Neurobiology*, *32*, 148–155. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.04.003>
- García-Garibay, O., Cadena-Valencia, J., Merchant, H., & de Lafuente, V. (2016). Monkeys share the human ability to internally maintain a temporal rhythm. *Frontiers in Psychology*, *7*(DEC). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01971>
- Georgopoulos, A. P., Merchant, H., Naselaris, T., & Amirkian, B. (2007). Mapping of the preferred direction in the motor cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(26), 11068–11072. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611597104>
- Goldberg, J. M., & Brown, P. B. (1969). Response of binaural neurons of dog superior olivary complex to dichotic tonal stimuli: some physiological mechanisms of sound localization. *Journal of Neurophysiology*, *32*(4), 613–636. <https://doi.org/10.1152/jn.1969.32.4.613>
- Goldman-Rakic, P. S., Selemon, L. D., & Schwartz, M. L. (1984). Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey. *Neuroscience*, *12*(3), 719–743. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(84\)90166-0](https://doi.org/10.1016/0306-4522(84)90166-0)
- Goodale, M. A., & Milner, A. D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neurosciences*, *15*(1), 20–25. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(92\)90344-8](https://doi.org/10.1016/0166-2236(92)90344-8)

- Goodale, M. A., & Westwood, D. A. (2004). An evolving view of duplex vision: separate but interacting cortical pathways for perception and action. *Current Opinion in Neurobiology*, *14*(2), 203–211. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.03.002>
- Gouvêa, S., Monteiro, T., Motiwala, A., Soares, S., & Paton, J. J. (n.d.). *Striatal dynamics explain duration judgments 3 4 5 Thiago*.
- Gouvêa, T. S., Monteiro, T., Motiwala, A., Soares, S., Machens, C., & Paton, J. J. (2015). Striatal dynamics explain duration judgments. *ELife*, *4*. <https://doi.org/10.7554/eLife.11386>
- Grahn, J. A., & Rowe, J. B. (2009). Feeling the beat: Premotor and striatal interactions in musicians and nonmusicians during beat perception. *Journal of Neuroscience*, *29*(23), 7540–7548. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2018-08.2009>
- Grothe, B., Pecka, M., & McAlpine, D. (2010). Mechanisms of Sound Localization in Mammals. *Physiological Reviews*, *90*(3), 983–1012. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2009>
- Hackett, T. A. (2011). Information flow in the auditory cortical network. *Hearing Research*, *271*(1–2), 133–146. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.01.011>
- Henke, J., Bunk, D., von Werder, D., Häusler, S., Flanagin, V. L., & Thurley, K. (2021). Distributed coding of duration in rodent prefrontal cortex during time reproduction. *ELife*, *10*. <https://doi.org/10.7554/eLife.71612>
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*(5), 393–402. <https://doi.org/10.1038/nrn2113>
- Honing, H. (2012). Without it no music: Beat induction as a fundamental musical trait. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1252*(1), 85–91. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06402.x>
- Honing, H., Bouwer, F. L., Prado, L., & Merchant, H. (2018). Rhesus Monkeys (*Macaca mulatta*) sense isochrony in rhythm, but not the beat: Additional support for the gradual audiomotor evolution hypothesis. *Frontiers in Neuroscience*, *12*(JUL). <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00475>
- Honing, H., & Merchant, H. (2014). Differences in auditory timing between human and nonhuman primates. *Behavioral and Brain Sciences*, *37*(6), 557–558. <https://doi.org/10.1017/S0140525X13004056>
- Hove, M. J., Fairhurst, M. T., Kotz, S. A., & Keller, P. E. (2013). Synchronizing with auditory and visual rhythms: An fMRI assessment of modality differences and modality appropriateness. *NeuroImage*, *67*, 313–321. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.032>
- Hove, M. J., & Keller, P. E. (2010). Spatiotemporal Relations and Movement Trajectories in Visuomotor Synchronization. *Music Perception*, *28*(1), 15–26. <https://doi.org/10.1525/mp.2010.28.1.15>
- Hussain Shuler, M. G. (2016). Timing in the visual cortex and its investigation. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *8*, 73–77. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.02.006>

- Ito, H. T., Zhang, S.-J., Witter, M. P., Moser, E. I., & Moser, M.-B. (2015). A prefrontal–thalamo–hippocampal circuit for goal-directed spatial navigation. *Nature*, *522*(7554), 50–55. <https://doi.org/10.1038/nature14396>
- Iversen, J. R., & Balasubramaniam, R. (2016). Synchronization and temporal processing. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *8*, 175–180. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.02.027>
- Iversen, J. R., Patel, A. D., Nicodemus, B., & Emmorey, K. (2015). Synchronization to auditory and visual rhythms in hearing and deaf individuals. *Cognition*, *134*, 232–244. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2014.10.018>
- Izhikevich, E. M. (2007). Dynamical Systems in Neuroscience Computational Neuroscience. In *Dynamical Systems* (Vol. 25, Issue 1). <https://doi.org/10.1017/S0143385704000173>
- Janata, P., Tomic, S. T., & Haberman, J. M. (2012). Sensorimotor coupling in music and the psychology of the groove. *Journal of Experimental Psychology: General*, *141*(1), 54–75. <https://doi.org/10.1037/a0024208>
- Jantzen, K. J., Ratcliff, B. R., & Jantzen, M. G. (2018). Cortical Networks for Correcting Errors in Sensorimotor Synchronization Depend on the Direction of Asynchrony. *Journal of Motor Behavior*, *50*(3), 235–248. <https://doi.org/10.1080/00222895.2017.1327414>
- Jazayeri, M., & Afraz, A. (2017). Navigating the Neural Space in Search of the Neural Code. *Neuron*, *93*(5), 1003–1014. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.019>
- Jazayeri, M., & Shadlen, M. N. (2010). Temporal context calibrates interval timing. *Nature Neuroscience*, *13*(8), 1020–1026. <https://doi.org/10.1038/nn.2590>
- Jazayeri, M., & Shadlen, M. N. (2015). A Neural Mechanism for Sensing and Reproducing a Time Interval. *Current Biology*, *25*(20), 2599–2609. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.08.038>
- Jones, M. R., & McAuley, J. D. (2005). Time judgments in global temporal contexts. In *Perception & Psychophysics* (Vol. 67, Issue 3). Monahan & Hirsh.
- Kaefer, K., Nardin, M., Blahna, K., & Csicsvari, J. (2020). Replay of Behavioral Sequences in the Medial Prefrontal Cortex during Rule Switching. *Neuron*, *106*(1), 154–165.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.01.015>
- Kameda, M., Ohmae, S., & Tanaka, M. (2019). Entrained neuronal activity to periodic visual stimuli in the primate striatum compared with the cerebellum. *eLife*, *8*. <https://doi.org/10.7554/eLife.48702>
- Kass, R. E., Eden, U. T., & Brown, E. N. (2014). *Analysis of Neural Data*. Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9602-1>
- Kim, J., Ghim, J.-W., Lee, J. H., & Jung, M. W. (2013). Neural Correlates of Interval Timing in Rodent Prefrontal Cortex. *Journal of Neuroscience*, *33*(34), 13834–13847. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1443-13.2013>

- Knudsen, E. B., Powers, M. E., & Moxon, K. A. (2014). Dissociating Movement from Movement Timing in the Rat Primary Motor Cortex. *Journal of Neuroscience*, *34*(47), 15576–15586. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1816-14.2014>
- Kobak, D., Brendel, W., Constantinidis, C., Feierstein, C. E., Kepecs, A., Mainen, Z. F., Qi, X.-L., Romo, R., Uchida, N., & Machens, C. K. (2016). Demixed principal component analysis of neural population data. *ELife*, *5*. <https://doi.org/10.7554/eLife.10989>
- Kung, S.-J., Chen, J. L., Zatorre, R. J., & Penhune, V. B. (2013). *Interacting Cortical and Basal Ganglia Networks Underlying Finding and Tapping to the Musical Beat*. [http://direct.mit.edu/jocn/article-pdf/25/3/401/1945019/jocn\\_a\\_00325.pdf](http://direct.mit.edu/jocn/article-pdf/25/3/401/1945019/jocn_a_00325.pdf)
- Kunimatsu, J., Suzuki, T. W., Ohmae, S., & Tanaka, M. (2018). Different contributions of preparatory activity in the basal ganglia and cerebellum for self-timing. *ELife*, *7*. <https://doi.org/10.7554/eLife.35676>
- LaMotte, R. H., & Mountcastle, V. B. (1979). Disorders in somesthesia following lesions of parietal lobe. *Journal of Neurophysiology*, *42*(2), 400–419. <https://doi.org/10.1152/jn.1979.42.2.400>
- Large, E. W., & Jones, M. R. (1999). The dynamics of attending: How people track time-varying events. *Psychological Review*, *106*(1), 119–159. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.106.1.119>
- Large, E. W., & Palmer, C. (2002). Perceiving temporal regularity in music. *Cognitive Science*, *26*(1), 1–37. [https://doi.org/10.1207/s15516709cog2601\\_1](https://doi.org/10.1207/s15516709cog2601_1)
- Large, E. W., Wasserman, C. S., Skoe, E., & Read, H. L. (2018). Neural entrainment to missing pulse rhythms. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *144*(3), 1760–1760. <https://doi.org/10.1121/1.5067790>
- Leichnetz, G. R. (2001). Connections of the medial posterior parietal cortex (area 7m) in the monkey. *The Anatomical Record*, *263*(2), 215–236. <https://doi.org/10.1002/ar.1082>
- Lenc, T., Merchant, H., Keller, P. E., Honing, H., Varlet, M., & Nozaradan, S. (2021). Mapping between sound, brain and behaviour: Four-level framework for understanding rhythm processing in humans and non-human primates. In *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* (Vol. 376, Issue 1835). Royal Society Publishing. <https://doi.org/10.1098/rstb.2020.0325>
- Leow, L.-A., & Grahn, J. A. (2014). *Neural Mechanisms of Rhythm Perception: Present Findings and Future Directions* (pp. 325–338). [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1782-2\\_17](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1782-2_17)
- Lewis, J. W., & van Essen, D. C. (2000a). Corticocortical connections of visual, sensorimotor, and multimodal processing areas in the parietal lobe of the macaque monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, *428*(1), 112–137. [https://doi.org/10.1002/1096-9861\(20001204\)428:1<112::AID-CNE8>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1096-9861(20001204)428:1<112::AID-CNE8>3.0.CO;2-9)
- Lewis, J. W., & van Essen, D. C. (2000b). Mapping of architectonic subdivisions in the macaque monkey, with emphasis on parieto-occipital cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, *428*(1), 79–111. [https://doi.org/10.1002/1096-9861\(20001204\)428:1<79::AID-CNE7>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1096-9861(20001204)428:1<79::AID-CNE7>3.0.CO;2-Q)



- Lindén, H., Petersen, P. C., Vestergaard, M., & Berg, R. W. (2022). Movement is governed by rotational neural dynamics in spinal motor networks. *Nature*, *610*(7932), 526–531. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05293-w>
- Liu, J. K., & Buonomano, D. v. (2009). Embedding multiple trajectories in simulated recurrent neural networks in a self-organizing manner. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *29*(42), 13172–13181. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2358-09.2009>
- Lorås, H., Sigmundsson, H., Talcott, J. B., Öhberg, F., & Stensdotter, A. K. (2012). Timing continuous or discontinuous movements across effectors specified by different pacing modalities and intervals. *Experimental Brain Research*, *220*(3–4), 335–347. <https://doi.org/10.1007/s00221-012-3142-4>
- Lundqvist, M., Herman, P., & Miller, E. K. (2018). Working Memory: Delay Activity, Yes! Persistent Activity? Maybe Not. *The Journal of Neuroscience*, *38*(32), 7013–7019. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2485-17.2018>
- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., & Rizzolatti, G. (1993). Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, *338*(1), 114–140. <https://doi.org/10.1002/cne.903380109>
- Luppino, G., Murata, A., Govoni, P., & Matelli, M. (1999). Largely segregated parietofrontal connections linking rostral intraparietal cortex (areas AIP and VIP) and the ventral premotor cortex (areas F5 and F4). *Experimental Brain Research*, *128*(1–2), 181–187. <https://doi.org/10.1007/s002210050833>
- Machado, T. A., Kauvar, I. v., & Deisseroth, K. (2022). Multiregion neuronal activity: the forest and the trees. *Nature Reviews Neuroscience*, *23*(11), 683–704. <https://doi.org/10.1038/s41583-022-00634-0>
- Machens, C. K., Romo, R., & Brody, C. D. (2005). Flexible Control of Mutual Inhibition: A Neural Model of Two-Interval Discrimination. *Science*, *307*(5712), 1121–1124. <https://doi.org/10.1126/science.1104171>
- Mante, V., Sussillo, D., Shenoy, K. v., & Newsome, W. T. (2013). Context-dependent computation by recurrent dynamics in prefrontal cortex. *Nature*, *503*(7474), 78–84. <https://doi.org/10.1038/nature12742>
- Martha U Gillette. (1991). SCN electrophysiology in vitro: rhythmic activity and endogenous clock properties. *Suprachiasmatic Nucleus: The Mind's Clock (Klein DC, Moore RY, Reppert SM, Eds)*, 125–143.
- Mashhoori, A., Hashemnia, S., McNaughton, B. L., Euston, D. R., & Gruber, A. J. (2018). Rat anterior cingulate cortex recalls features of remote reward locations after disfavoured reinforcements. *eLife*, *7*. <https://doi.org/10.7554/eLife.29793>
- Mates, J., Radil, T., & Pöppel, E. (1992). Cooperative tapping: Time control under different feedback conditions. *Perception & Psychophysics*, *52*(6), 691–704. <https://doi.org/10.3758/BF03211706>

- Maunsell, J. H., & van Essen, D. C. (1983). Functional properties of neurons in middle temporal visual area of the macaque monkey. I. Selectivity for stimulus direction, speed, and orientation. *Journal of Neurophysiology*, *49*(5), 1127–1147. <https://doi.org/10.1152/jn.1983.49.5.1127>
- Mazzoni, P., Bracewell, R. M., Barash, S., & Andersen, R. A. (1996). Spatially tuned auditory responses in area LIP of macaques performing delayed memory saccades to acoustic targets. *Journal of Neurophysiology*, *75*(3), 1233–1241. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.75.3.1233>
- Mello, G. B. M., Soares, S., & Paton, J. J. (2015). A scalable population code for time in the striatum. *Current Biology*, *25*(9), 1113–1122. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.02.036>
- Mendoza, G., & Merchant, H. (2014). Motor system evolution and the emergence of high cognitive functions. *Progress in Neurobiology*, *122*, 73–93. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.09.001>
- Mendoza, G., Peyrache, A., Gámez, J., Prado, L., Buzsáki, G., & Merchant, H. (2016). Recording extracellular neural activity in the behaving monkey using a semi-chronic and high-density electrode system. *Journal of Neurophysiology*, *116*, 563–574. <https://doi.org/10.1152/jn.00116.2016>
- Merchant, H. (2014). *Neurobiology of Interval Timing*.
- Merchant, H., & Averbeck, B. B. (2017). The computational and neural basis of rhythmic timing in medial premotor cortex. *Journal of Neuroscience*, *37*(17), 4552–4564. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0367-17.2017>
- Merchant, H., & Bartolo, R. (2018). Primate beta oscillations and rhythmic behaviors. In *Journal of Neural Transmission* (Vol. 125, Issue 3, pp. 461–470). Springer-Verlag Wien. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1716-9>
- Merchant, H., Bartolo, R., Pérez, O., Méndez, J. C., Mendoza, G., Gámez, J., Yc, K., & Prado, L. (2014). *Neurophysiology of Timing in the Hundreds of Milliseconds: Multiple Layers of Neuronal Clocks in the Medial Premotor Areas* (pp. 143–154). [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1782-2\\_8](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1782-2_8)
- Merchant, H., Battaglia-Mayer, A., & Georgopoulos, A. P. (2001). Effects of Optic Flow in Motor Cortex and Area 7a. *Journal of Neurophysiology*, *86*(4), 1937–1954. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.4.1937>
- Merchant, H., Battaglia-Mayer, A., & Georgopoulos, A. P. (2004a). Neural responses in motor cortex and area 7a to real and apparent motion. *Experimental Brain Research*, *154*(3), 291–307. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1664-5>
- Merchant, H., Battaglia-Mayer, A., & Georgopoulos, A. P. (2004b). Neural Responses during Interception of Real and Apparent Circularly Moving Stimuli in Motor Cortex and Area 7a. *Cerebral Cortex*, *14*(3), 314–331. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg130>
- Merchant, H., de Lafuente, V., Peña-Ortega, F., & Larriva-Sahd, J. (2012). Functional impact of interneuronal inhibition in the cerebral cortex of behaving animals. In *Progress in Neurobiology* (Vol. 99, Issue 2, pp. 163–178). <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.08.005>

- Merchant, H., & Georgopoulos, A. P. (2006a). Neurophysiology of Perceptual and Motor Aspects of Interception. *Journal of Neurophysiology*, *95*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1152/jn.00422.2005>
- Merchant, H., & Georgopoulos, A. P. (2006b). Neurophysiology of Perceptual and Motor Aspects of Interception. *Journal of Neurophysiology*, *95*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1152/jn.00422.2005>
- Merchant, H., Grahm, J., Trainor, L., Rohrmeier, M., & Fitch, W. T. (2015). Finding the beat: A neural perspective across humans and non-human primates. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *370*(1664). <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0093>
- Merchant, H., Harrington, D. L., & Meck, W. H. (2013). Neural Basis of the Perception and Estimation of Time. *Annual Review of Neuroscience*, *36*(1), 313–336. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170349>
- Merchant, H., & Honing, H. (2014a). Are non-human primates capable of rhythmic entrainment? Evidence for the gradual audiomotor evolution hypothesis. *Frontiers in Neuroscience*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00274>
- Merchant, H., & Honing, H. (2014b). Are non-human primates capable of rhythmic entrainment? Evidence for the gradual audiomotor evolution hypothesis. *Frontiers in Neuroscience*, *8* JAN. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00274>
- Merchant, H., & Pérez, O. (2020). Estimating time with neural networks. In *Nature Machine Intelligence* (Vol. 2, Issue 9, pp. 492–493). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s42256-020-00229-3>
- Merchant, H., Pérez, O., Bartolo, R., Méndez, J. C., Mendoza, G., Gámez, J., Yc, K., & Prado, L. (2015a). Sensorimotor neural dynamics during isochronous tapping in the medial premotor cortex of the macaque. *European Journal of Neuroscience*, *41*(5), 586–602. <https://doi.org/10.1111/ejn.12811>
- Merchant, H., Pérez, O., Bartolo, R., Méndez, J. C., Mendoza, G., Gámez, J., Yc, K., & Prado, L. (2015b). Sensorimotor neural dynamics during isochronous tapping in the medial premotor cortex of the macaque. *European Journal of Neuroscience*, *41*(5), 586–602. <https://doi.org/10.1111/ejn.12811>
- Merchant, H., Pérez, O., Zarco, W., & Gámez, J. (2013). Interval tuning in the primate medial premotor cortex as a general timing mechanism. *Journal of Neuroscience*, *33*(21), 9082–9096. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5513-12.2013>
- Merchant, H., & Yarrow, K. (2016). How the motor system both encodes and influences our sense of time. In *Current Opinion in Behavioral Sciences* (Vol. 8, pp. 22–27). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.01.006>
- Merchant, H., Zarco, W., Bartolo, R., & Prado, L. (2008). The Context of Temporal Processing Is Represented in the Multidimensional Relationships between Timing Tasks. *PLoS ONE*, *3*(9), e3169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003169>
- Merchant, H., Zarco, W., Pérez, O., Prado, L., & Bartolo, R. (2011). Measuring time with different neural chronometers during a synchronization-continuation task. *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences of the United States of America*, 108(49), 19784–19789. <https://doi.org/10.1073/pnas.1112933108>
- Merchant, H., Zarco, W., & Prado, L. (2008). Do We Have a Common Mechanism for Measuring Time in the Hundreds of Millisecond Range? Evidence From Multiple-Interval Timing Tasks. *Journal of Neurophysiology*, 99(2), 939–949. <https://doi.org/10.1152/jn.01225.2007>
- Miller, P. (2016). Dynamical systems, attractors, and neural circuits. *F1000Research*, 5, 992. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7698.1>
- Mills, P. F., van der Steen, M. C. (Marieke), Schultz, B. G., & Keller, P. E. (2015). Individual Differences in Temporal Anticipation and Adaptation During Sensorimotor Synchronization. *Timing & Time Perception*, 3(1–2), 13–31. <https://doi.org/10.1163/22134468-03002040>
- Mineault, P. J., Khawaja, F. A., Butts, D. A., & Pack, C. C. (2012). Hierarchical processing of complex motion along the primate dorsal visual pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(16). <https://doi.org/10.1073/pnas.1115685109>
- Mishkin, M., & Ungerleider, L. G. (1982). Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys. *Behavioural Brain Research*, 6(1), 57–77. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(82\)90081-X](https://doi.org/10.1016/0166-4328(82)90081-X)
- Mishkin, M., Ungerleider, L. G., & Macko, K. A. (1983). Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends in Neurosciences*, 6, 414–417. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(83\)90190-X](https://doi.org/10.1016/0166-2236(83)90190-X)
- Mita, A., Mushiake, H., Shima, K., Matsuzaka, Y., & Tanji, J. (2009). Interval time coding by neurons in the presupplementary and supplementary motor areas. *Nature Neuroscience*, 12(4), 502–507. <https://doi.org/10.1038/nn.2272>
- Mountcastle, V. B. (1998). *Perceptual neuroscience: The cerebral cortex*. Harvard University Press.
- Murata, A., Gallese, V., Kaseda, M., & Sakata, H. (1996). Parietal neurons related to memory-guided hand manipulation. *Journal of Neurophysiology*, 75(5), 2180–2186. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.75.5.2180>
- Murata, A., Gallese, V., Luppino, G., Kaseda, M., & Sakata, H. (2000). Selectivity for the Shape, Size, and Orientation of Objects for Grasping in Neurons of Monkey Parietal Area AIP. *Journal of Neurophysiology*, 83(5), 2580–2601. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.83.5.2580>
- Nakajima, M., Schmitt, L. I., & Halassa, M. M. (2019). Prefrontal Cortex Regulates Sensory Filtering through a Basal Ganglia-to-Thalamus Pathway. *Neuron*, 103(3), 445–458.e10. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.026>
- Nakamura, H., Kuroda, T., Wakita, M., Kusunoki, M., Kato, A., Mikami, A., Sakata, H., & Itoh, K. (2001). From Three-Dimensional Space Vision to Prehensile Hand Movements: The Lateral Intraparietal Area Links the Area V3A and the Anterior Intraparietal Area in Macaques. *The Journal of Neuroscience*, 21(20), 8174–8187. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-20-08174.2001>

- Naselaris, T., Merchant, H., Amirikian, B., & Georgopoulos, A. P. (2006). Large-Scale Organization of Preferred Directions in the Motor Cortex. II. Analysis of Local Distributions. *Journal of Neurophysiology*, *96*(6), 3237–3247. <https://doi.org/10.1152/jn.00488.2006>
- Ortiz-Rios, M., Azevedo, F. A. C., Kuśmierk, P., Balla, D. Z., Munk, M. H., Keliris, G. A., Logothetis, N. K., & Rauschecker, J. P. (2017). Widespread and Opponent fMRI Signals Represent Sound Location in Macaque Auditory Cortex. *Neuron*, *93*(4), 971–983.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.01.013>
- Pandarínath, C., Ames, K. C., Russo, A. A., Farshchian, A., Miller, L. E., Dyer, E. L., & Kao, J. C. (2018). Latent Factors and Dynamics in Motor Cortex and Their Application to Brain–Machine Interfaces. *The Journal of Neuroscience*, *38*(44), 9390–9401. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1669-18.2018>
- Paninski, L., & Cunningham, J. (2018). Neural data science: accelerating the experiment-analysis-theory cycle in large-scale neuroscience. *Current Opinion in Neurobiology*, *50*, 232–241. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.04.007>
- Passecker, J., Mikus, N., Malagon-Vina, H., Anner, P., Dimidschstein, J., Fishell, G., Dorffner, G., & Klausberger, T. (2019). Activity of Prefrontal Neurons Predict Future Choices during Gambling. *Neuron*, *101*(1), 152–164.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.050>
- Patel, A. D., & Iversen, J. R. (2014). The evolutionary neuroscience of musical beat perception: The Action Simulation for Auditory Prediction (ASAP) hypothesis. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *8*(MAY). <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00057>
- Paulk, A. C., Kfir, Y., Khanna, A. R., Mustroph, M. L., Trautmann, E. M., Soper, D. J., Stavisky, S. D., Welkenhuysen, M., Dutta, B., Shenoy, K. v., Hochberg, L. R., Richardson, R. M., Williams, Z. M., & Cash, S. S. (2022). Large-scale neural recordings with single neuron resolution using Neuropixels probes in human cortex. *Nature Neuroscience*, *25*(2), 252–263. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00997-0>
- Perez, O., Kass, R. E., & Merchant, H. (2013). Trial time warping to discriminate stimulus-related from movement-related neural activity. *Journal of Neuroscience Methods*, *212*(2), 203–210. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2012.10.019>
- Pérez, O., & Merchant, H. (2018). The Synaptic Properties of Cells Define the Hallmarks of Interval Timing in a Recurrent Neural Network. *The Journal of Neuroscience*, *38*(17), 4186–4199. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2651-17.2018>
- Perko, L. (2001). *Differential Equations and Dynamical Systems* (Vol. 7). Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0003-8>
- Phillips-Silver, J., & Keller, P. E. (2012). Searching for Roots of Entrainment and Joint Action in Early Musical Interactions. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00026>

- Protopapa, F., Hayashi, M. J., Kulashekhar, S., van der Zwaag, W., Battistella, G., Murray, M. M., Kanai, R., & Buetti, D. (2019). Chronotopic maps in human supplementary motor area. *PLOS Biology*, *17*(3), e3000026. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000026>
- Rabinovich, M. I., & Varona, P. (2011). Robust Transient Dynamics and Brain Functions. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *5*. <https://doi.org/10.3389/fncom.2011.00024>
- Rauschecker, J. P. (2011). An expanded role for the dorsal auditory pathway in sensorimotor control and integration. *Hearing Research*, *271*(1–2), 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.09.001>
- Rauschecker, J. P. (2018). Where, When, and How: Are they all sensorimotor? Towards a unified view of the dorsal pathway in vision and audition. *Cortex*, *98*, 262–268. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.10.020>
- Rauschecker, J. P. (2021). Central Auditory Processing. In *Oxford Research Encyclopedia of Neuroscience*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acrefore/9780190264086.013.86>
- Rauschecker, J. P., & Scott, S. K. (2009). Maps and streams in the auditory cortex: nonhuman primates illuminate human speech processing. *Nature Neuroscience*, *12*(6), 718–724. <https://doi.org/10.1038/nn.2331>
- Remington, E. D., Narain, D., Hosseini, E. A., & Jazayeri, M. (2018). Flexible Sensorimotor Computations through Rapid Reconfiguration of Cortical Dynamics. *Neuron*, *98*(5), 1005–1019.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.020>
- Repp, B. H. (2000). Compensation for subliminal timing perturbations in perceptual-motor synchronization. *Psychological Research Psychologische Forschung*, *63*(2), 106–128. <https://doi.org/10.1007/PL00008170>
- Repp, B. H. (2005). Sensorimotor synchronization: A review of the tapping literature. *Psychonomic Bulletin & Review*, *12*(6), 969–992. <https://doi.org/10.3758/BF03206433>
- Repp, B. H., & Su, Y.-H. (2013). Sensorimotor synchronization: A review of recent research (2006–2012). *Psychonomic Bulletin & Review*, *20*(3), 403–452. <https://doi.org/10.3758/s13423-012-0371-2>
- Repp, Bruno H., & Penel, A. (2004). Rhythmic movement is attracted more strongly to auditory than to visual rhythms. *Psychological Research Psychologische Forschung*, *68*(4). <https://doi.org/10.1007/s00426-003-0143-8>
- Reppert, S. M., & Weaver, D. R. (2002). Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, *418*(6901), 935–941. <https://doi.org/10.1038/nature00965>
- Rilling, J. K., Glasser, M. F., Preuss, T. M., Ma, X., Zhao, T., Hu, X., & Behrens, T. E. J. (2008). The evolution of the arcuate fasciculus revealed with comparative DTI. *Nature Neuroscience*, *11*(4), 426–428. <https://doi.org/10.1038/nn2072>

- Rizzolatti, G., & Matelli, M. (2003). Two different streams form the dorsal visual system: anatomy and functions. *Experimental Brain Research*, 153(2), 146–157. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1588-0>
- Romanski, L. M., Tian, B., Fritz, J., Mishkin, M., Goldman-Rakic, P. S., & Rauschecker, J. P. (1999). Dual streams of auditory afferents target multiple domains in the primate prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 2(12), 1131–1136. <https://doi.org/10.1038/16056>
- Romo, R., Brody, C. D., Hernández, A., & Lemus, L. (1999). Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex. *Nature*, 399(6735), 470–473. <https://doi.org/10.1038/20939>
- Ross, J. M., Iversen, J. R., & Balasubramaniam, R. (2016). Motor simulation theories of musical beat perception. *Neurocase*, 22(6), 558–565. <https://doi.org/10.1080/13554794.2016.1242756>
- Ross, J. M., Iversen, J. R., & Balasubramaniam, R. (2018). The Role of Posterior Parietal Cortex in Beat-based Timing Perception: A Continuous Theta Burst Stimulation Study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 30(5), 634–643. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_01237](https://doi.org/10.1162/jocn_a_01237)
- Rossi-Pool, R., Zainos, A., Alvarez, M., Zizumbo, J., Vergara, J., & Romo, R. (2017). Decoding a Decision Process in the Neuronal Population of Dorsal Premotor Cortex. *Neuron*, 96(6), 1432–1446.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.023>
- Roweis, S., & Ghahramani, Z. (1999). A Unifying Review of Linear Gaussian Models. *Neural Computation*, 11(2), 305–345. <https://doi.org/10.1162/089976699300016674>
- Rozzi, S., Calzavara, R., Belmalih, A., Borra, E., Gregoriou, G. G., Matelli, M., & Luppino, G. (2006). Cortical Connections of the Inferior Parietal Cortical Convexity of the Macaque Monkey. *Cerebral Cortex*, 16(10), 1389–1417. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj076>
- Russo, A. A., Bittner, S. R., Perkins, S. M., Abbott, L. F., Cunningham, J. P., Churchland, M. M., Russo, A. A., Bittner, S. R., Perkins, S. M., Seely, J. S., London, B. M., & Lara, A. H. (2018). Motor Cortex Embeds Muscle-like Commands in an Untangled Population Response. *Neuron*, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.004>
- Russo, A. A., Khajeh, R., Bittner, S. R., Perkins, S. M., Cunningham, J. P., Abbott, L. F., & Churchland, M. M. (2020). Neural Trajectories in the Supplementary Motor Area and Motor Cortex Exhibit Distinct Geometries, Compatible with Different Classes of Computation. *Neuron*, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.05.020>
- Sakata, H., Taira, M., Kusunoki, M., Murata, A., Tanaka, Y., & Tsutsui, K. (1998). Neural coding of 3D features of objects for hand action in the parietal cortex of the monkey. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 353(1373), 1363–1373. <https://doi.org/10.1098/rstb.1998.0290>
- Sakata, H., Taira, M., Murata, A., & Mine, S. (1995). Neural Mechanisms of Visual Guidance of Hand Action in the Parietal Cortex of the Monkey. *Cerebral Cortex*, 5(5), 429–438. <https://doi.org/10.1093/cercor/5.5.429>

- Sánchez-Moncada, I., Concha, L., & Merchant, H. (2020). *The timing network is engaged in the practice of internally driven tapping independently of the learning transfer from perceptual to motor timing*. <https://doi.org/10.1101/2020.12.17.423301>
- Schibler, U., & Sassone-Corsi, P. (2002). A Web of Circadian Pacemakers. *Cell*, *111*(7), 919–922. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)01225-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)01225-4)
- Schöner, G., & Kelso, J. A. S. (1988). Dynamic Pattern Generation in Behavioral and Neural Systems. *Science*, *239*(4847), 1513–1520. <https://doi.org/10.1126/science.3281253>
- Schubotz, R. I., Friederici, a D., & von Cramon, D. Y. (2000). Time perception and motor timing: a common cortical and subcortical basis revealed by fMRI. *NeuroImage*, *11*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0514>
- Schubotz, R. I., von Cramon, D. Y., & Lohmann, G. (2003). Auditory what, where, and when: a sensory somatotopy in lateral premotor cortex. *NeuroImage*, *20*(1), 173–185. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00218-0](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00218-0)
- Schwartz, M., Rothermich, K., & Kotz, S. A. (2012). Functional dissociation of pre-SMA and SMA-proper in temporal processing. *NeuroImage*, *60*(1), 290–298. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.089>
- Seung, H. S. (1996). How the brain keeps the eyes still. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *93*(23), 13339–13344. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.23.13339>
- Shenoy, K. v, Sahani, M., & Churchland, M. M. (2013). Cortical control of arm movements: a dynamical systems perspective. *Annual Review of Neuroscience*, *36*, 337–359.
- Sohn, H., Narain, D., Meirhaeghe, N., & Jazayeri, M. (2019). Bayesian Computation through Cortical Latent Dynamics. *Neuron*, *103*(5), 934-947.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.06.012>
- Spaak, E., Watanabe, K., Funahashi, S., & Stokes, M. G. (2017). Stable and Dynamic Coding for Working Memory in Primate Prefrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, *37*(27), 6503–6516. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3364-16.2017>
- Steinmetz, N. A., Aydin, C., Lebedeva, A., Okun, M., Pachitariu, M., Bauza, M., Beau, M., Bhagat, J., Böhm, C., Broux, M., Chen, S., Colonell, J., Gardner, R. J., Karsh, B., Kloosterman, F., Kostadinov, D., Mora-Lopez, C., O’Callaghan, J., Park, J., ... Harris, T. D. (2021). Neuropixels 2.0: A miniaturized high-density probe for stable, long-term brain recordings. *Science*, *372*(6539). <https://doi.org/10.1126/science.abf4588>
- Stringer, C., Pachitariu, M., Steinmetz, N., Carandini, M., & Harris, K. D. (2019). High-dimensional geometry of population responses in visual cortex. *Nature*, *571*(7765), 361–365. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1346-5>
- Sussillo, D., Churchland, M. M., Kaufman, M. T., & Shenoy, K. v. (2015). A neural network that finds a naturalistic solution for the production of muscle activity. *Nature Neuroscience*, *18*(7), 1025–1033. <https://doi.org/10.1038/nn.4042>



- Taira, M., Mine, S., Georgopoulos, A. P., Murata, A., & Sakata, H. (1990). Parietal cortex neurons of the monkey related to the visual guidance of hand movement. *Experimental Brain Research*, 83(1). <https://doi.org/10.1007/BF00232190>
- Takeya, R., Kameda, M., Patel, A. D., & Tanaka, M. (2017). Predictive and tempo-flexible synchronization to a visual metronome in monkeys. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06417-3>
- Teki, S., Grube, M., & Griffiths, T. (2012). A Unified Model of Time Perception Accounts for Duration-Based and Beat-Based Timing Mechanisms. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 5, 90. <https://doi.org/10.3389/fnint.2011.00090>
- Tiganj, Z., Jung, M. W., Kim, J., & Howard, M. W. (2017). Sequential firing codes for time in rodent medial prefrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 27(12), 5663–5671. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw336>
- Urai, A. E., Doiron, B., Leifer, A. M., & Churchland, A. K. (2022). Large-scale neural recordings call for new insights to link brain and behavior. *Nature Neuroscience*, 25(1), 11–19. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00980-9>
- van der Steen, M. C. (Marieke), & Keller, P. E. (2013). The ADaptation and Anticipation Model (ADAM) of sensorimotor synchronization. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00253>
- Vogels, T. P., Rajan, K., & Abbott, L. F. (2005). *Neural Network Dynamics*. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.061604.135637>
- Vogt, N. (2019). Massively parallel intracellular recordings. *Nature Methods*, 16(11), 1079–1079. <https://doi.org/10.1038/s41592-019-0644-z>
- Wang, J., Narain, D., Hosseini, E. A., & Jazayeri, M. (2018). Flexible timing by temporal scaling of cortical responses. *Nature Neuroscience*, 21(1), 102–112. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0028-6>
- Wang, X.-J. (1999). Synaptic Basis of Cortical Persistent Activity: the Importance of NMDA Receptors to Working Memory. *The Journal of Neuroscience*, 19(21), 9587–9603. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-21-09587.1999>
- Wang, X.-J. (2002). Probabilistic Decision Making by Slow Reverberation in Cortical Circuits. *Neuron*, 36(5), 955–968. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)01092-9](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)01092-9)
- Wiener, M., Turkeltaub, P., & Coslett, H. B. (2010). The image of time: A voxel-wise meta-analysis. *NeuroImage*, 49(2), 1728–1740. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.064>
- Wilson, S. M., Saygin, A. P., Sereno, M. I., & Iacoboni, M. (2004). Listening to speech activates motor areas involved in speech production. *Nature Neuroscience*, 7(7), 701–702. <https://doi.org/10.1038/nn1263>
- Woods, T. M., Lopez, S. E., Long, J. H., Rahman, J. E., & Recanzone, G. H. (2006). Effects of Stimulus Azimuth and Intensity on the Single-Neuron Activity in the Auditory Cortex of the Alert

- Macaque Monkey. *Journal of Neurophysiology*, 96(6), 3323–3337. <https://doi.org/10.1152/jn.00392.2006>
- Xu, M., Zhang, S. Y., Dan, Y., & Poo, M. M. (2014). Representation of interval timing by temporally scalable firing patterns in rat prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(1), 480–485. <https://doi.org/10.1073/pnas.1321314111>
- Yu, B. M., Cunningham, J. P., Santhanam, G., Ryu, S. I., Shenoy, K. v., & Sahani, M. (2009). Gaussian-process factor analysis for low-dimensional single-trial analysis of neural population activity. *Journal of Neurophysiology*, 102(1), 614–635. <https://doi.org/10.1152/jn.90941.2008>
- Yu, H., Farley, B. J., Jin, D. Z., & Sur, M. (2005). The Coordinated Mapping of Visual Space and Response Features in Visual Cortex. *Neuron*, 47(2), 267–280. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.06.011>
- Yu, J. Y., Liu, D. F., Loback, A., Grossrubatscher, I., & Frank, L. M. (2018). Specific hippocampal representations are linked to generalized cortical representations in memory. *Nature Communications*, 9(1), 2209. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04498-w>
- Zarco, W., Merchant, H., Prado, L., & Mendez, J. C. (2009). Subsecond timing in primates: Comparison of interval production between human subjects and rhesus monkeys. *Journal of Neurophysiology*, 102(6), 3191–3202. <https://doi.org/10.1152/jn.00066.2009>
- Zatorre, R. J., & Binder, J. R. (2000). Functional and Structural Imaging of the Human Auditory System. In *Brain Mapping: The Systems* (pp. 365–402). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-012692545-6/50014-3>
- Zatorre, R. J., Chen, J. L., & Penhune, V. B. (2007). When the brain plays music: auditory–motor interactions in music perception and production. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(7), 547–558. <https://doi.org/10.1038/nrn2152>
- Zhang, K. (1996). Representation of spatial orientation by the intrinsic dynamics of the head-direction cell ensemble: a theory. *The Journal of Neuroscience*, 16(6), 2112–2126. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-06-02112.1996>
- Zhang, L., Aguilar-Roblero, R., Barrio, R. A., & Maini, P. K. (1995). Rhythmic firing patterns in suprachiasmatic nucleus (SCN): the rôle of circuit interactions. *International Journal of Bio-Medical Computing*, 38(1), 23–31. [https://doi.org/10.1016/0020-7101\(94\)01031-U](https://doi.org/10.1016/0020-7101(94)01031-U)
- Zhang, X., Yi, H., Bai, W., & Tian, X. (2015). Dynamic trajectory of multiple single-unit activity during working memory task in rats. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fncom.2015.00117>
- Zhou, S., Masmanidis, S. C., & Buonomano, D. v. (2020). Neural Sequences as an Optimal Dynamical Regime for the Readout of Time. *Neuron*, 108(4), 651–658.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.08.020>

- Zhou, S., Masmanidis, S. C., & Buonomano, D. v. (2022). Encoding time in neural dynamic regimes with distinct computational tradeoffs. *PLoS Computational Biology*, 18(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009271>
- Zielinski, M. C., Shin, J. D., & Jadhav, S. P. (2019). Coherent Coding of Spatial Position Mediated by Theta Oscillations in the Hippocampus and Prefrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 39(23), 4550–4565. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0106-19.2019>

# Publicaciones

# Amodal population clock in the primate medial premotor system for rhythmic tapping

Abraham Betancourt <sup>1</sup>, Oswaldo Pérez <sup>2</sup>, Jorge Gámez <sup>1,3</sup>, Germán Mendoza <sup>1</sup>, and Hugo Merchant <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Neurobiología, UNAM, Campus Juriquilla. Boulevard Juriquilla No. 3001 Querétaro, Qro. 76230 México

<sup>2</sup> Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad Juriquilla, UNAM. Boulevard Juriquilla No. 3001 Querétaro, Qro. 76230 México

<sup>3</sup> Current address: Division of Biology and Biological Engineering, California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125, USA

Correspondence: *Dr. Hugo Merchant. Phone: (52) 442-238-1040. Fax: (52) 442-238-1005. E-mail: hugomerchant@unam.mx*

## Acknowledgments

We thank Ranulfo Romo, Pavel Rueda, Jonathan Cannon, and Roman Rossi for their fruitful comments on the manuscript. We also thank Raul Paulín and Luis Prado for their technical assistance.

Abraham Azahel Betancourt Vera is a doctoral student from the Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) and has received CONACYT fellowship 403878.

Hugo Merchant is supported by Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) Grant CONACYT: A1-S-8430, UNAM-DGAPA-PAPIIT IN201721.

## Author contributions

H.M., A.B. and J.G. conceived the study. A.B. and J.G. collected the data. A.B., O.P. and H.M. performed data analyses. O.P. and G.M. contributed analytical tools and guidance. H.M. supervised the project. A.B. and H.M. wrote the manuscript. A.B., J.G., G.M., O.P and H.M. edited the manuscript.

## Competing interest

The authors declare no competing interest.

## Data availability

The data used to generate the associated figures will be made available upon request.

## Code availability

The code used to generate the associated figures will be made available upon request.

## 32 **Abstract**

33 **The neural substrate for beat extraction and response entrainment to auditory and visual rhythms is still**  
34 **unknown. Here we analyzed the population activity of hundreds of medial premotor neurons of monkeys**  
35 **performing an isochronous tapping guided by brief flashing stimuli or auditory tones. The animals showed**  
36 **a strong bias towards visual than auditory metronomes, with rhythmic tapping that was more precise**  
37 **and accurate on the former. The population dynamics shared the following properties across modalities:**  
38 **the circular dynamics of the neural trajectories formed a regenerating loop for every produced interval;**  
39 **the trajectories converged in similar state space at tapping times resetting the clock; the tempo of the**  
40 **synchronized tapping was encoded in the trajectories by a combination of amplitude modulation and**  
41 **temporal scaling. In addition, the modality induced a displacement in the neural trajectories in auditory**  
42 **and visual subspaces without greatly altering time keeping mechanism. These results suggest that the**  
43 **interaction between the MPC amodal internal representation of pulse and a modality specific external input**  
44 **generates a neural rhythmic clock whose dynamics governs rhythmic tapping execution across senses.**

## 45 Introduction

46 Humans have the natural ability to extract salient periodic events from sound sequences, called the beat or pulse,  
47 and to predictively align their movements to this pulse in music and dance (Honing, 2012; Merchant et al., 2015b).  
48 Importantly, these cognitive abilities depend on an internal brain representation of pulse that involves the generation  
49 of regular temporal expectations (Balasubramaniam et al., 2021). Many studies have shown that the internal  
50 pulse is directly mapped to the timing of the entrained movements, typically measured as tapping or head bobbing  
51 movements that occur few milliseconds before the beat (Lenc et al., 2021; Nozaradan et al., 2016, 2017). In addition,  
52 functional imaging in humans have suggested that the neural substrate of the internally-represented pulse lies in  
53 the motor system, including the medial premotor areas (MPC: SMA and pre-SMA) and the basal ganglia (Grah  
54 & Rowe, 2009; Kung et al., 2013; Sánchez-Moncada et al., 2020). Influential ideas suggest that beat perception  
55 and entrainment depend on the periodic activation of the motor control regions of the brain that simulate regular  
56 actions in a predictive fashion (Cannon & Patel, 2021; Merchant & Yarrow, 2016; Patel & Iversen, 2014). In addition,  
57 a crucial component of rhythmic entrainment is the error correction in the tapping sequence, which allows for the  
58 compensation of movement timing to do not lose the series of pulses. This compensation includes a conscious  
59 awareness and depends on an internal keeper mechanism that controls the period between taps, so that an interval  
60 that is short tends to be followed by a long interval and vice versa, avoiding large error accumulation (Jantzen et al.,  
61 2018; Repp & Keller, 2004).

62  
63 The amazing human flexibility for perceiving and entraining to complex musical pieces with a sophisticated metrical  
64 structure seems to be species-specific (Fitch, 2013). Nevertheless, behavioral and EEG studies in macaques have  
65 strongly suggested that monkeys possess all the audiomotor machinery to perceive and entrain to isochronous  
66 metronomes (Honing, 2012; Honing et al., 2018; Zarco et al., 2009). Indeed, monkeys generate tapping movements  
67 in anticipation of the metronome and can flexibly change their movement tempo from trial to trial covering a range  
68 from 400 to 1000ms (Gámez et al., 2018; see also García-Garibay et al., 2016; Takeya et al., 2017). Furthermore,  
69 monkeys can superimpose accentuation patterns onto an isochronous auditory sequence, suggesting that they  
70 have the ability to generate a simple subjective rhythm on a regular auditory sequence (Ayala et al., 2017; Criscuolo  
71 et al., 2021). These findings support the gradual audiomotor hypothesis that suggests that beat-based timing  
72 emerged gradually in primates, peaking in humans due to a sophisticated audiomotor circuit, but present also for  
73 isochrony in macaques because of the close interaction between MPC, the basal ganglia, and the auditory cortex  
74 (Merchant & Honing, 2014). Indeed, recent neurophysiological studies in monkeys indicate that the internal pulse  
75 representation during rhythmic tapping to visual metronomes depends on the neural population dynamics in MPC.  
76 A key property of MPC neurons is the relative representation of beat timing. Cells that encode elapsed or remaining  
77 time for a tap show up-down ramping profiles that span the produced interval, scaling in speed as a function of  
78 beat (Merchant et al., 2011; Merchant & Averbeck, 2017). In addition, these cells are recruited in rapid succession  
79 producing a progressive neural pattern of activation (called neural sequences or moving bumps) that flexibly fills the  
80 beat duration depending on the tapping tempo, providing a relative representation of how far an interval has evolved  
81 (Crowe et al., 2014; Merchant et al., 2015a; Zhou et al., 2020). Another critical aspect of the MPC beat-based clock  
82 is that it resets on every interval providing an internal representation of pulse (Merchant et al., 2015b; Merchant &  
83 Bartolo, 2018). The neural cyclic evolution and resetting are more evident when the time-varying activity of MPC  
84 neurons is projected into a low-dimensional state space (Gámez et al., 2019). The population neural trajectories  
85 show the following properties. First, they have circular dynamics that form a regenerating loop for every produced  
86 interval. Second, they converge in similar state space at tapping times, resetting the beat-based clock at this point.  
87 Finally, the periodic trajectories increase in amplitude as a function of the length of the isochronous beat (Gámez  
88 et al., 2019; Lenc et al., 2021).

89  
90 A fundamental unanswered question is whether the internal beat representation in MPC works as a general clock  
91 across metronome modalities or whether visual and auditory periodic stimuli engage MPC neural populations with  
92 temporal processing dynamics that are modality specific. The classical notion of a common clock across timing  
93 contexts (Buhsu & Meck, 2005; Gibbon et al., 1984; Treisman, 1963) has been replaced by the hypothesis of a  
94 neural timing mechanism that includes both a core timing network rooted on the motor system and a set of areas  
95 that are selectively engaged depending on the specific requirements of a task (Coull et al., 2011; Merchant et al.,  
96 2013a; Wiener et al., 2010). If the former notion is true, we should expect that the neural trajectories in MPC should  
97 have very similar properties when monkeys execute rhythmic tapping sequences in synchrony with auditory or visual  
98 metronomes. In contrast, if the later prevails we should observe neural population dynamics with some shared  
99 properties but also temporal processing that is modality specific.

100  
101 To address these possibilities, we recorded the simultaneous activity of MPC cell populations while monkeys

102 performed a synchronization tapping task guided by brief isochronous flashing stimuli or auditory tones. The animals  
103 showed a strong bias towards visual metronomes, with rhythmic tapping that was more precise and accurate than  
104 with auditory metronomes. A detailed analysis on the neural population trajectories and on the neural patterns  
105 of activation showed the following shared properties across modalities: (1) the circular dynamics of the neural  
106 trajectories and the neural sequences form a regenerating loop for every produced interval, producing a relative time  
107 representation; (2) the trajectories converge in similar state space at tapping times while the moving bumps restart at  
108 this point, resetting the beat-based clock; (3) the tempo of the synchronized tapping is encoded by a combination of  
109 amplitude modulation and temporal scaling in the neural trajectories, which at the level of neural sequences relates  
110 with a mixture of an increase in the number of engaged neurons, larger recruitment lapses between neurons, and  
111 a rise in the duration of their activation periods. On the other hand, the modality induced a large displacement of  
112 the neural trajectories without greatly altering their cyclical organization, duration dependent changes in amplitude  
113 and temporal scaling, nor the tap separatrix behavior. These later results are in line with the notion of a modality  
114 dependent tonic external input that produced a divergence in the cyclic neural trajectories to different subspaces.  
115 Therefore, these results suggest that the interaction between the amodal internal representation of pulse within MPC  
116 and a modality specific external input generates a neural rhythmic clock whose dynamics produce the differences in  
117 temporal execution between the auditory and visual metronomes.



## Results

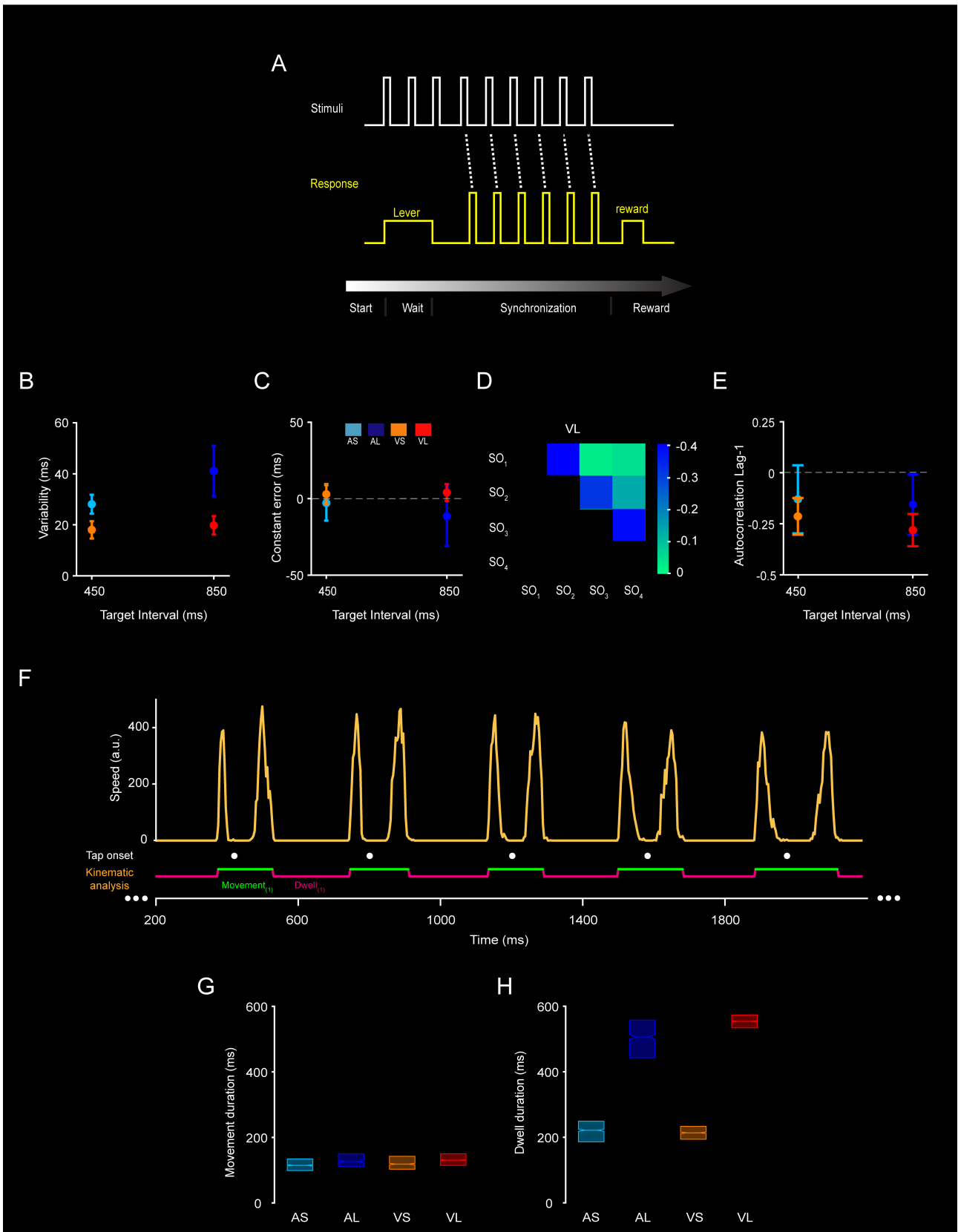
Two monkeys were trained in a synchronization tapping task (ST). The animal started by placing his free hand on a key, kept it there for two stimuli (beat perception epoch), and then tapped a push button in response to the isochronous stimuli, producing five rhythmic intervals in a sequence (synchronization epoch; Figure 1A. See Methods). Brief auditory or visual stimuli were used as metronomes with an interonset interval of 450 or 850 ms in blocks of 25 trials. The order of the four interval/modality combinations was random across days. We are assuming that monkeys solved this task by generating an internal representation of the metronome's pulse that is coupled one-to-one with the tapping times. This coupling has been extensively demonstrated in humans and seem to generalize in macaques. In addition, an error correction mechanism should be in place to maintain tap synchronization with the metronome, since in humans a longer produced interval tends to be followed by a shorter interval, while a shorter interval tends to be followed by a longer produced duration (Iversen et al., 2015).

We used the constant error (the difference between produced and instructed durations) and temporal variability (SD of produced intervals) to determine the accuracy and precision of the internal representation of the pulse based on the tapping times (Gámez et al., 2018; Zarco et al., 2009). A repeated-measures ANOVA on constant error revealed significant main effects for modality ( $F(1,87) = 15.57, P = 0.0002$ ) and for the duration-modality interaction ( $F(1,87) = 4.1, p = 0.0457$ ) (Figure 1C), but no duration ( $F(1,87) = 2.33, p = 0.13$ ). This indicates that even when monkeys accurately produced intervals with errors close to zero, they slightly underestimated the intervals in the auditory condition, especially for the longer interval. The corresponding ANOVA on temporal variability showed significant main effects of target duration ( $F(1,87) = 39.53, p < 0.0001$ ) and modality ( $F(1,87) = 146.49, p < 0.0001$ ), as well as a significant effect for the duration x modality interaction ( $F(1,87) = 21.85, p < 0.0001$ ) (Figure 1B). A Tukey honest significant difference (HSD) post hoc test showed a significantly larger temporal variability in the auditory than the visual condition, accompanied by an increase in slope in the temporal variability as a function of interval. These results indicate that timing precision in monkeys follows the scalar property of timing with a larger slope for auditory metronomes.

Figure 1D shows a large negative correlation for consecutively produce intervals (from serial order 1 to 4) for the target duration of 850 ms in the visual condition, indicating an error correction mechanism. Hence, we measured the autocorrelation of the inter-tap interval time series within trials and focused on its magnitude at lag 1. The lag 1 autocorrelation (Figure 1E) showed significant differences between modalities ( $F(1,87) = 15.08, p = 0.0009$ ), and a marginal difference for target duration ( $F(1,87) = 3.4426, p = 0.078$ ), but no statistical significant effect on their interaction ( $F(1,87) = 0.99, p = 0.33$ ). Hence, these findings provide evidence of a stronger error correction mechanism for visual than auditory metronomes.

We further characterized the monkeys' behavior during the ST by measuring the tapping movement kinematics. The speed profile of the hand movements captured by a high-speed camera was computed to determine the movement onset, the duration of each tapping, as well as the dwell time between tapping movements in monkey M2 (see Methods; Figure 1F). As previously observed in other animals during tapping tasks (Donnet et al., 2014; Gámez et al., 2018), the monkey showed a phasic stereotypic movement to push the button during ST (Figure 1F), with two bell-shaped speed kinematics (corresponding to the downward and upward movements, respectively) divided by a low-speed point associated with the button press. Thus, using a speed threshold we reliably identified four movement and four dwell times for each trial of our task (Figure 1F). Consistent with the notion of tapping stereotypy, the movement time was similar across the four conditions (Figure 1G). In contrast, the dwell time showed a large difference between shorter and longer target durations (Figure 1H). We carried out an ANOVA using the behavioral time dependent parameter and epoch (movement vs dwell time), duration and modality as factors, which showed significant main effects of epoch ( $F(1,13) = 502.51, p < 0.0001$ ), duration ( $F(1,13) = 4560, p < 0.0001$ ), and modality ( $F(1,13) = 20.12, p < 0.0001$ ), and a large duration x epoch interaction ( $F(1,13) = 1910, p < 0.0001$ ). Indeed, the post hoc Tukey HSD showed a large increase in dwell time between the target durations of 450 and 850 ms for both modalities ( $p < 0.0001$ ).

Overall, these findings support the idea that during ST the monkeys used a complex rhythmic timing mechanism that includes at least four components. One for controlling the dwell to follow the metronome with different tempos (Figure 1I), another for triggering the internal beat signal that coincides with the tapping times, a component that generates a command that initiates the stereotypic 2-element tapping movement, and a mechanism for error correction within the rhythmic sequence. Furthermore, the modality of the metronome produced profound changes in rhythmic behavior, with timing that is more precise, more accurate, and with tap synchronization that showed larger error correction when using visual rather than auditory isochronous stimuli.



**Figure 1. Rhythmic tapping behavior.**

(A) Synchronization task (ST). A trial started when the monkey placed his hand on a lever for a variable delay period. Then, a visual or auditory metronome was presented, and the monkey tapped on a button to produce five intervals following the isochronous stimuli of a particular duration. Correct trials were rewarded with an amount of juice that was proportional to the trial length. The instructed target durations were 450 and 850 ms. The first produced interval was not used for behavioral and neurophysiological analysis, since it includes the movement from the key to the button.

**Figure 1 (previous page).** (B) Temporal variability ( $\pm 5 \times \text{SEM}$ ) for each instructed interval and metronome modality, respectively (A: auditory, blue, V: visual, red). Shaded regions indicate  $\pm \frac{1}{2}$  standard deviation from the mean.

(C) Constant error ( $\pm 5 \times \text{SEM}$ ) as a function of target interval during the auditory and visual condition of the ST. Inset: boxes indicate the ST condition, Cyan: 450 ms short auditory (AS); Blue: 850 ms large auditory (AL); Orange: 450 ms short visual (VS) and Red: 850 ms large visual (VL).

(D) The lag 1 autocorrelation ( $\pm 5 \times \text{SEM}$ ) for each instructed interval and metronome modality, respectively.

(E) Correlation matrix of the produced intervals in the sequence (from serial order [SO] 1 to 4) within trials for the target duration of 850 ms in the visual condition. Note the large negative correlation for consecutive intervals.

(F) Movement kinematics during ST. Speed profile of the hand movement (yellow trace) for the 450 ms interval of the auditory condition from the first to the sixth tap of a typical trail. Tap times are represented as white dots. The monkey produced highly stereotypical tapping movements with a constant duration flanked by dwell periods whose duration scaled with the metronome's tempo.

(G-H) Box plots (median and interquartile values) for the movement and dwell times, respectively, for each instructed interval and metronome modality.

# 174 Neural Trajectories

## 175 General properties

176 The time-varying activity of a population of 1019 MPC neurons that fulfilled the criteria of number of trials and  
177 strength of responses during the execution of ST (see Methods) was projected into a low-dimensional space using  
178 principal component analysis (PCA) or Gaussian Process Factor Analysis (GPFA) (see Methods).

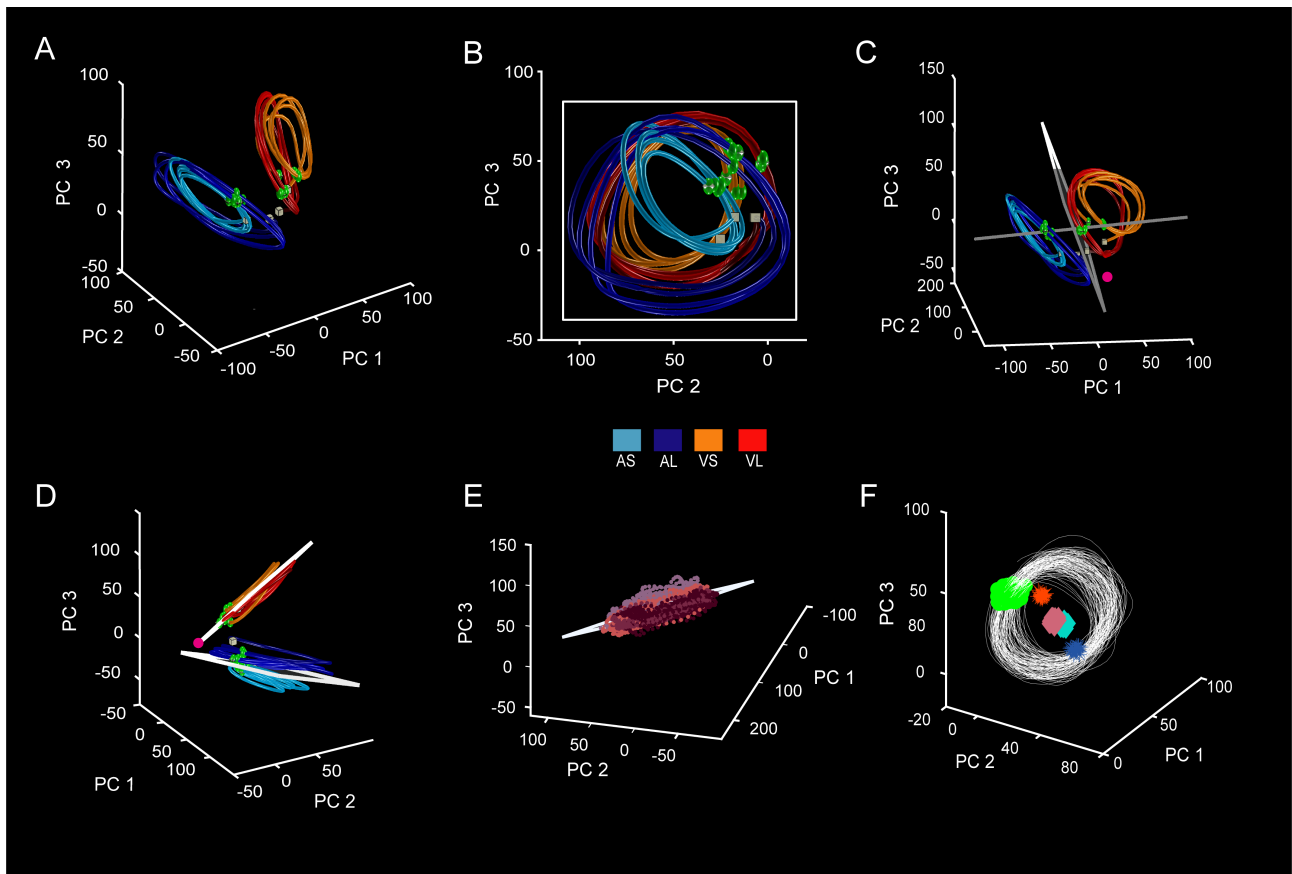
179  
180 The resulting neural trajectories in state space showed periodic dynamics that formed an elliptical regenerating loop  
181 for every produced interval with properties that were dependent on time encoding, target duration, modality, and  
182 serial order of the produced interval within the sequence of ST (Figure 2A). We characterized these properties using  
183 geometric and kinematic approaches. Regarding the geometry, we first defined the subspaces for time encoding  
184 and each of remaining three task parameters by projecting the neural trajectories into second level PCs (PCs) over  
185 the 3D neural trajectories of the parameter of interest. For example, the plane for the auditory modality was defined  
186 by projecting the data into the first two second level PCs of the auditory neural trajectories in Figure 2A (Blue and  
187 Cyan trajectories).

188  
189 Thus, the coding subspace for duration over time illustrated in Figure 2B shows periodic neural trajectories whose  
190 amplitude increase for longer target durations. This subspace (a plane defined by PCs 2 and 3) explained 96.7%  
191 of the variance of the trajectories and suggest the existence of a structured bimodal mechanism for tempo tracking  
192 where the amplitude of the rotatory neural dynamics defines the time between tapping movements (Figure 2B). In  
193 addition, the neural trajectories showed some degree of temporal scaling, stretching for short and compressing for  
194 long target intervals, with a scaling index of 0.88, 0.72 and 0.78 for the first three PCs of the auditory condition, and  
195 0.86, 0.71 and 0.72 for the visual condition. Fully scaled trajectories should show a scaling index of one (Figure  
196 S3). Hence, time encoding depends on a mixed strategy that combines changes in the amplitude and speed of  
197 the neural trajectories. Notably, the population neural trajectories also converged in similar state space at tapping  
198 times, forming a line separatrix or boundary in state space was determined as the first PC of the tap locations in the  
199 trajectories across all serial order loops of the four conditions (Figure 2C). We hypothesize that a tick of the internal  
200 pulse representation was generated every time that the neural trajectories reached this separatrix. These findings  
201 imply that MPC is encoding three aspects of rhythmic timing: (1) the intertap interval is defined by each neural  
202 trajectory loop forming a limit cycle, where one periodic revolution is linked to a produced interval irrespective of its  
203 duration, encoding time in relative rather than absolute terms; (2) the target duration of the metronome using both a  
204 change in amplitude and temporal scaling for each cycle in state space; (3) the tapping time at the neural separatrix.  
205 Importantly, the angle between the duration subspace and the tap separatrix line was 88.3 degrees, suggesting an  
206 orthogonal arrangement where the internal pulse representation is independent of the time tracking neurons.

207  
208 On the other hand, the trajectories for modality over time defined distinctive planes for the auditory and visual  
209 conditions explaining 97.5% and 94.9% the variance of the trajectories, respectively (first 3 PCs, Figure 2D). These  
210 subspaces had 54.6 degrees difference between modalities, backing the idea of a partially overlapping audiomotor  
211 processing in MPC (Figure 2D). We also found that the angle between duration and auditory subspaces was 24.3°  
212 and between duration and visual plane was 30.4°. These results indicate that the duration and modality subspaces  
213 are far from orthogonal and, hence, use similar but not identical neural resources. This is consistent with the mixed  
214 selectivity of single cells reported below. Finally, the serial order in the trial sequence has little influence on the  
215 neural trajectories, generating a tin subspace whose variability is below 2.3% (Figure 2E right), suggesting a small  
216 impact of serial order in rhythmic timing processing. We also used the Gaussian Process Factor Analysis (GPFA)  
217 as an alternative dimensional reduction technique that puts emphasis on the time series evolution rather than on  
218 the neural covariance of PCA. The neural trajectory properties were similar using PCA and GPFA (Figure S1),  
219 suggesting that they are not dependent of the metrics used to reduce dimensionality. Hence, from now on we only  
220 focus on the PCA results.

## 222 A general mechanism for rhythmic tapping

223 To dissociate the codification of the passage of time from the parameters that determine the four contexts of the  
224 ST, we computed their independent subspaces and the corresponding partial and mixed variance (see Methods).  
225 Time encoding explains 38.6% of the total variance, forming circular regenerating loops for each produced interval  
226 (Figure 2F, white trajectories). Interestingly, a strong clustering of tapping times was observed when projected in  
227 this canonical rhythmic clock (Figure 2F green dots; mean resultant 0.99 circular sd .05; Rayleigh's test,  $p < 0.001$ ),  
228 emphasizing the notion of an attractor state for triggering the internal beat.



**Figure 2. Neural population trajectories during ST and their oscillatory dynamic properties.**

(A) Projection of the neural activity in MPC (1,019 neurons) during ST onto the first three PCs. The first three PCs explained the 7.1, 4.1, and 4% of the total variance. Each point in the trajectory represents the neural network state at a particular moment, where the trajectory completes an oscillatory cycle on every produced interval across conditions. Cyan: 450 ms auditory; Blue: 850 ms auditory; Orange: 450 ms visual; Red: 850 ms visual. The green spheres indicate the tapping times across the trial sequence.

(B) Neural population trajectories projected into duration plane, which explained the 45.8, 28.11, 25.9% of the variance for each PC. Target interval in milliseconds is color coded. A cube indicates the beginning of each trajectory, and an octahedron indicates the end.

(C) Projection of the neural activity in the tapping time subspace, where the first three PCs explained 59.2, 26.3, and 14.3% of the variance.

(D) Projection of the neural activity in the modality subspaces. The first three PCs explained the 58.4, 38.9, and 2.5% of the variance for Auditory plane, while 58.3, 36.5, and 5% for visual plane.

(E) Projection of the neural activity in the serial order subspace for VS condition explained 57.5%, 40.7% and 1.7% of the variance. Color code in B, C and D, same as in A.

(F) General codification of the passage of time across the four conditions (white trajectories), as well as the overall state space values for target duration (cyan and cinnamon diamonds), modality (red/blue asterisks) and tapping times (green spheres).

229 Duration explained 2.7% of the total variance, with subspaces for short and long intervals that were slightly separated  
 230 (Figure 2F cyan and cinnamon diamonds), due to their increase in amplitude for longer target durations. Modality  
 231 explained 40.8% of the variance, with very distinct subspaces for visual and auditory conditions since the modality  
 232 displaced the neural trajectories to a different region of neural state space (Figure 2F red and blue asterisks).  
 233 Importantly, the mixed variance between time encoding, duration, and modality was 17.9%, indicating that the  
 234 codification of time shared neural resources across durations and modalities. These findings validate the hypothesis  
 235 of a strong rhythmic timing machinery in MPC with cyclical neural trajectories that converge in a separatrix at  
 236 the tapping time while counting the relative passage of time on each regenerating loop, independently of the  
 237 rget duration, modality, or serial order. Nevertheless, the context also imprints specific signatures in the neural  
 238 trajectories, as revealed next.

## 239 Kinematics of neural trajectories and modality effects

240 The kinematics of neural trajectories was characterized using the amplitude, angle, and relative position (Figure  
241 2A-C) between an arbitrary point in state space (fuchsia point Figure 2C) and the neural trajectories across the four  
242 ST contexts shown in Figure 2A. We plotted these parameters as a function of the phase (relative timing) of each of  
243 the four produced intervals in the sequence (Figure 3).

244 Notably, the amplitude, angle, and relative position showed cyclical patterns that were repeated across all serial  
245 order elements of the ST sequence (Figure 3A-C). It is important to note that similar kinematic properties were  
246 obtained when the arbitrary point was located within a contiguous state space manifold (Figure S2).

247 The amplitude of neural trajectories was significantly larger for long than short target durations in both the auditory  
248 and visual conditions as shown in Figure 2A. In fact, when we computed the area under the amplitude curve  
249 during the dwell and movement time periods, we found a significant duration dependent increase in amplitude  
250 only in the former (Figure 3D). It is important to emphasize that the individual session analysis showed a high  
251 correlation ( $r > 0.5$ ;  $p < .0001$ ) between the behavioral dwell times and the amplitude of the trajectories during the  
252 dwell in the fourteen sessions of Monkey 2 where we characterized the tapping kinematics with video analysis  
253 (Figure 3G; Table 1). Furthermore, individual session analysis revealed that the lag 1 autocorrelation of the  
254 amplitude of the trajectories during the dwell was negative (Figure 3E), especially for the condition of 850 ms with  
255 a visual metronome, also showing a large correlation in 12 of the fourteen analyzed sessions (Figure 3H) with the  
256 autocorrelation of the tapping behavior across the four conditions ( $r > 0.2$ ;  $p < 0.0001$ ; Table 1). These findings  
257 sustain the hypothesis that the amplitude on the state space trajectories in MPC during the dwell is part of the  
258 mechanism that controls the pause between movements to define the tempo in the ST. They also support the notion  
259 that the error correction for tap synchronization depends on the adjustments in the amplitude of the trajectories  
260 during the dwell of consecutively produced intervals.

261  
262 As expected, the angle acquired minimum values at the tapping times across conditions (Figure 3B), validating  
263 the existence of an attractor state that triggers the internal pulse signal when the trajectories reached a specific  
264 angular value (mean resultant 0.99 circular sd 0.11; Rayleigh's test,  $p < 0.001$ ).

265  
266 This experiment had a block design, where each of the four conditions (short, long, auditory, and visual) were  
267 recorded for 25 trials before switching to the next, in random order. Hence, the animals knew in which context they  
268 were performing ST and this knowledge could act as a tonic external input. In fact, the modality information seems  
269 to displace the neural trajectories in different subspaces without greatly altering their cyclical organization, duration  
270 dependent changes in amplitude, nor the tap attractor state behavior. This displacement was well captured by the  
271 relative position of the trajectories, which showed isomorphic changes within durations of the same modality, but  
272 large and significant differences between the auditory and visual conditions (Figure 3C).

273  
274 Therefore, a modality dependent tonic external input could diverge the cyclic neural trajectories to different  
275 subspaces, and the interaction between the amodal rhythmic clock with this external input could shape the  
276 differences in temporal precision between the auditory and visual metronomes. Indeed, the trial-by-trial variability  
277 of the relative position was highly correlated (Figure 3I) with the temporal variability of the monkeys ( $r = > 0.35$ ,  
278  $p < .0001$ ) in 13 of the 14 analyzed sessions of Monkey 2, suggesting that the increase in slope of the scalar  
279 property for the auditory metronomes depended on the variability of the neural trajectories within the auditory  
280 subspace. Accordingly, the preference for visual metronomes in monkeys and the small associated temporal  
281 variability depended on the restrained variability of the neural trajectories within the visual subspace.

282  
283 To further scrutinize the role of temporal scaling in time encoding, we computed the speed of the neural trajectories  
284 across the four ST conditions. Figure 2J shows the complex temporal profile of the speed for the four produced  
285 intervals in the long target interval of the auditory condition. Hence, the speed of neural trajectories during the ST  
286 does not work as a dial knob to encode a predicted interval, as it has been reported for single interval perception and  
287 reproduction (Egger et al., 2019; Wang et al., 2018). In fact, a large repetitive peak of speed occurs at the tapping  
288 times, with a relatively steady level between taps. We compared the speed of the neural trajectories between the  
289 movement and dwell times. During movement, the speed reached a peak close to the tapping time across durations  
290 and modalities (Figure 3K). In contrast, during the dwell the speed showed a larger decrease between the short and  
291 long durations (Figure 3L). The corresponding ANOVA showed significant main effects of epoch ( $F(1,199) = 1368.9$ ,  
292  $p < 0.0001$ ), duration ( $F(1,199) = 3137$ ,  $p < 0.0001$ ), and modality ( $F(1,199) = 192.5$ ,  $p < 0.0001$ ), and a large  
293 duration x epoch interaction ( $F(1,199) = 728.8$ ,  $p < 0.0001$ ). There was a significant negative correlation between  
294 the speed and the dwell time of the monkeys across conditions, linking the behavior with temporal scaling ( $r > .95$ ,  
295  $p < .0001$ ) in the 14 individual sessions. However, the lag 1 autocorrelation of the speed during the dwell showed  
296 significant correlation with the behavioral autocorrelation in only 7 out of the 14 sessions analyzed individually (see



297 Table 1).

298  
299 The decrease in speed as a function of duration through the dwell supports the hypothesis that time encoding during  
300 this critical task period depends on temporal scaling while, as described previously, also depends on changes in the  
301 amplitude of the neural trajectories. Nevertheless, the scaling index of the PCs was smaller during the dwell than for  
302 the movement time. For the dwell the scaling index was 0.66, 0.4 and 0.73 for the 3 PCs of the auditory condition,  
303 and 0.59, 0.64 and 0.54 for the visual condition. For the movement time the scaling index was 0.9, 0.9 and 0.83 for  
304 the auditory condition, and 0.72, 0.55 and 0.65 for the visual condition. This apparent contradiction is due to the  
305 geometry of the neural trajectories. Even if the speed difference between short and long duration is larger for the  
306 dwell (Figure 3L), during this epoch the change in amplitude across target intervals is also larger making the scaling  
307 index that focuses on the shape of the trajectories smaller (Figure 3D; Figure S3). Hence, to address this discrepancy  
308 we developed an index that determines simultaneously the impact of amplitude and time scaling of the first 3 PCs of  
309 the neural trajectories, called the amplitude-modulation-time-scaling index (AMSI). The AMSI is computed as follows:  
310

$$AMSI = \frac{k_a - k_v}{k_a + k_v}$$

311 where  $k_a$  corresponds to the amplitude index, defined as:

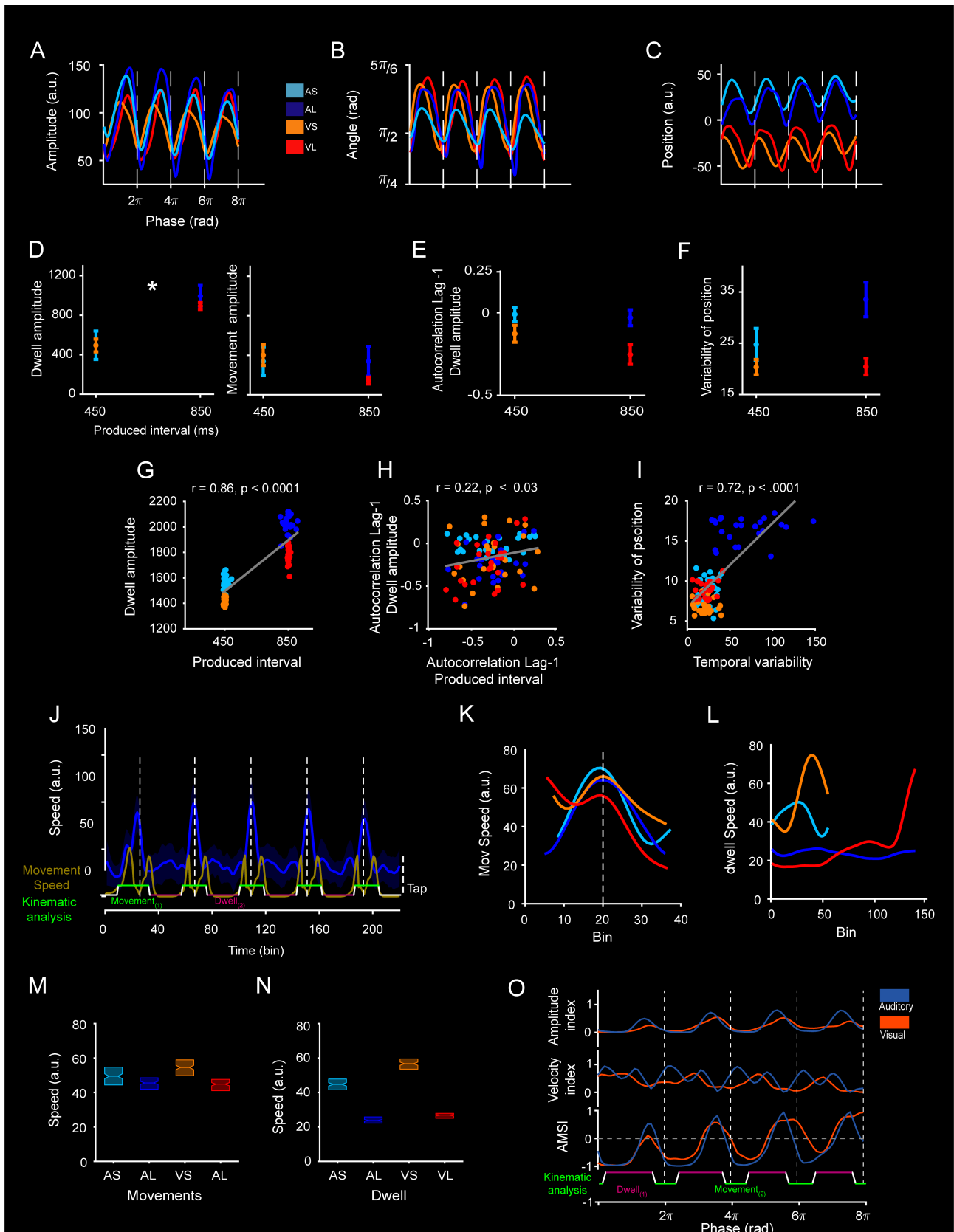
$$k_a = \frac{a_2 - a_1}{\max(a_1, a_2)(1 - \frac{t_1}{t_2})}$$

312 and  $k_v$  corresponds to the velocity index, defined as:

$$k_v = \frac{v_2 - v_1}{\max(v_1, v_2)(1 - \frac{t_1}{t_2})}$$

313 and  $a$ ,  $v$  and  $t$  correspond to the amplitude, velocity, and time (target interval) of the neural trajectories for short  
314 (1) and long (2) durations (see Figure S4). A logarithmic sigmoid function  $\sigma$  was used to adjust  $k_a = \sigma(k_a)$  and  
315  $k_v = \sigma(k_v)$  to get values within a 0 to 1 range. Thus, AMSI reached a value of -1 when the neural trajectory was fully  
316 temporal scaled, while reached a value of one when the neural trajectories were fully amplitude-modulated. The  
317 results showed, first, that  $k_a$  and  $k_v$  time series showed an oscillatory behavior across the ST, where  $k_v$  attained  
318 large values after each tap while  $k_a$  showed peak values before each tap (Figure 2O, top-middle). The AMSI was  
319 close to -1 at the beginning of the produced interval, increased monotonically within the interval, and reached values  
320 close to one just before the next tap (Figure 2O, bottom). Remarkably, AMSI was around zero in the middle of the  
321 interval, during dwell time. This behavior was similar between modalities, although the  $k_v$  showed a bimodal behavior  
322 within intervals for the auditory condition. These findings indicate that the encoding of the passage of time during  
323 the dwell depended on an almost perfect balance between amplitude-modulation and time-scaling across modalities.  
324

325 A recent algorithm has been developed to test whether the properties of neural trajectories are due to the emergent  
326 properties of the neural population or are the result of pooling single neurons. This method compares the neural  
327 population responses with surrogate data that preserves simultaneously the temporal correlation of discharge rates,  
328 the signal correlations across neurons, and the tuning to the experimental parameters of the task (Elsayed &  
329 Cunningham, 2017). We computed the percentage of variance explained by the Duration and Modality projections  
330 into the subspaces of Figure 2B and 2D, respectively. We found that the PC2 of Duration (marginal with  $p = 0.065$ )  
331 and the PC3 of Modality captured an explained variance that was above the null distribution of surrogate data (Figure  
332 S5). These findings suggest that the neural population trajectories provide a concise representation of the rhythmic  
333 block during ST, whose collective activity add some emergent information to the representation of rhythmic time,  
334 duration, and modality. Consequently, the next step was to focus on the single cell and neural sequence encoding  
335 properties of these parameters during the ST.



**Figure 3. Kinematic of neural trajectories.**

(A) Amplitude of trajectories computed as the Euclidean distance between an anchor point (fuchsia dot in Figure 2C) and each neural state of the trajectory (Figure 2C) across the four ST conditions. Inset: boxes indicate the ST condition. Dashed lines represent the tap phase.

(B) Angle computed from the dot product between the anchor point in A and the neural state of the trajectory.



**Figure 3 (previous page).** (C) Position computed as the signed difference between an anchor point (fuchsia dot in Figure 2D) and neural trajectories for the four task conditions.

(D) Dwell and Movement time amplitude ( $\pm 2 \times \text{SEM}$ ) computed as area under curve from A as a function of target interval. The ANOVA showed significant main effects of duration,  $F(1,192) = 137.42$ ,  $p < .0001$ , modality,  $F(1,192) = 741.58$ ,  $p < .0001$ ; epoch,  $F(1,192) = 128.77$ ,  $p < .0001$ ; as well as significant effects on duration x epoch interaction,  $F(1,192) = 13585$ ,  $p < .0001$  and modality x epoch interaction,  $F(1,192) = 1261.6$ ,  $p < .0001$ .

(E) Lag 1 autocorrelation of the amplitude of the neural trajectories during the Dwell time as a function of target duration. The ANOVA showed significant main effects of duration,  $F(1,192) = 4.83$ ,  $p < .02$ ; modality,  $F(1,192) = 92.8$ ,  $p < .0001$  but not statistical significance on duration x modality interaction,  $F(1,192) = 1.86$ ,  $p = .17$ .

(F) Variability of the position (SD within and across trials) from C as a function of target interval ( $\pm 5 \times \text{SEM}$ ). The ANOVA showed significant main effects of duration,  $F(1,192) = 46$ ,  $p < .0001$ ; modality,  $F(1,192) = 8.95$ ,  $p < .0003$ ; as well as significant effects on duration x modality interaction,  $F(1,192) = 20$ ,  $p < .0001$ .

(G) Significant correlation between the produced interval and dwell amplitude ( $r = .88$ ,  $p < .0001$ ) for recording session 2 of Monkey 2.

(H) Significant correlation between the autocorrelation Lag-1 of the produced interval vs autocorrelation Lag-1 of the dwell amplitude ( $r = .2$ ,  $p < .04$ ) for the recording session in G.

(I) Significant correlation between the temporal variability of the produced intervals and the variability of the trajectory position ( $r = .72$ ,  $p < .0001$ ) for the recording session in G.

(J) Temporal profile of the speed of the neural trajectory for the four produced intervals of the 850 ms auditory condition in dark blue. Note the large peaks in speed at the tapping times (white vertical dotted lines). The mean speed profile of the hand movement is also showed in the dark yellow trace. At the bottom the subdivision of dwell (pink) and movement (green) periods based on the hand speed are depicted.

(K) Speed of neural trajectories during the movement epoch as a function of time across the four ST conditions.

(L) Speed of neural trajectories during dwell epoch across time for the four conditions. ANOVA results are described on the main text.

(M-N) Box plot (median and interquartile values) for the speed of the neural trajectories between the movement and dwell times, respectively, for each instructed interval and metronome modality.

(O) AMSI as a function of trial time for the auditory (blue) and visual (orange) conditions, The dwell and movement periods are depicted at the bottom for the four produced intervals using conventions in J.

#Session	DWELL TIME				TEMPORAL VARIABILITY				AUTOCORRELATION LAG-1 PI				#Cells
	Dwell amplitude		Dwell speed		Variability of position		Autocorrelation Lag-1 Dwell amplitude		Autocorrelation Lag-1 Dwell speed				
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p			
2	0.59	0.0001	-0.76	0.0001	0.72	0.0001	0.23	0.02	0.26	0.01	42		
3	0.9	0.0001	-0.54	0.0001	0.18	0.0001	0.21	.03	0.21	0.04	28		
6	0.55	0.0001	-0.62	0.0001	0.42	0.0001	0.2	0.04	0	0.97	97		
8	0.7	0.0001	-0.41	0.0001	0.85	0.0001	0.2	0.04	0.13	0.21	76		
9	0.86	0.0001	-0.24	0.03	0.4	0.0001	0.21	0.03	0.1	0.33	84		
11	0.85	0.0001	-0.17	0.19	0.79	0.0001	0.2	0.04	0.1	0.34	75		
14	0.92	0.0001	-0.35	0.001	0.37	0.0001	0.21	0.004	-0.08	0.43	21		
1	0.95	0.0001	-0.95	0.0001	0.49	0.0001	-0.03	0.78	0.05	0.6	92		
4	0.95	0.0001	-0.81	0.0001	0.49	0.0001	-0.31	0.0001	-0.01	0.93	97		
6	0.93	0.0001	-0.79	0.0001	0.4	0.0001	-0.17	0.09	0.08	0.44	91		
7	0.94	0.0001	-0.7	0.0001	0.35	0.0001	-0.35	0.0001	0.12	0.22	94		
10	0.98	0.0001	-0.38	0.01	0.59	0.0001	-0.31	0.0001	-0.06	0.54	81		
12	0.99	0.0001	-0.28	0.05	0.58	0.0001	0.09	0.37	-0.04	0.68	64		
13	0.98	0.0001	-0.61	0.0001	0.62	0.0001	-0.01	0.9	-0.01	0.91	22		
Significant sessions	14		13		13		7		1				

**Table 1.** Individual session analysis where we computed the Pearson correlation coefficient between the behavioral (top labels) and kinematic parameters of the neural trajectories (bottom labels) in the fourteen sessions of Monkey 2 with videos on ST behavior. Orange shading is associated with the sessions that had the following three significant correlations: dwell time vs dwell amplitude, temporal variability vs variability of position, and Lag-1 autocorrelation of produced interval vs Lag-1 autocorrelation of dwell amplitude. Sessions in blue shading showed at least one or two significant correlations

### 336 Single cell neural encoding

337 We were interested in testing whether different aspects of the time varying activity of singles cells were related  
338 with the key parameters of the task and with the properties of population trajectories. Initially, we carried out a  
339 four-way ANOVA using the discharge rate of a cell as dependent variable, and the elapsed time (ET; 20 bins for  
340 each produced interval), the duration (Dur; 450 and 850), modality (Mod; Auditory vs visual), and serial order (SO;  
341 1 to 4) of the ST as factors (See Methods). Notably, 86.5% of cells ( $n = 881$ ) exhibited significant main effects on  
342 Elapsed Time and/or the interaction of Elapsed time with the other three factors (see Figure 4A).

343  
344 In addition, Figure 4B depicts the Venn Diagram for cells with significant effects for duration, modality, and/or serial  
345 order. Since many neurons showed response modulations for multiple parameters ( $n = 967$ ), we tested whether  
346 MPC neurons showed mixed selectivity. Based on the ANOVA, we divided the neurons into three categories: (i)  
347 neurons with classical selectivity (CS; namely no mixed selectivity), which exhibited only a main effect on one of four  
348 factors; (ii) neurons with linear mixed-selectivity (LMS), which exhibited main effects between at least two factors  
349 but nonsignificant interactions between them; and (iii) neurons with nonlinear mixed selectivity (NMS) which showed  
350 significant interaction terms.

351  
352 We found only 7.3% of CS ( $n = 75$ : 48 ET, 9 Dur, 13 Mod, 5 SO) and 5.5% of LMS ( $n = 56$ ), while 82% of cells  
353 were classified as NMS ( $n = 836$ ). Next, we used mutual information on the binned activity (20 bins for each  
354 produced interval) to determine the strength with which the cells represented Elapsed Time, Duration, Modality  
355 and Serial Order on the cells with significant effects on the ANOVA. The 94.5% of cells showed significant MI ( $n =$   
356  $914/967$ ; permutation test,  $p < 0.01$ ) for at least one bin and one parameter, with many cells showing large MI above  
357 random (Figure 4C) for multiple parameters (Figure 4D). Prototypic examples of neurons with different selective  
358 profiles to Modality and Duration are shown in Figure 4E. In general, these findings reveal a large and strong mixed  
359 representation for the passage of time with the other task parameters in MPC.

### 360 **Sequential patterns of neural activation**

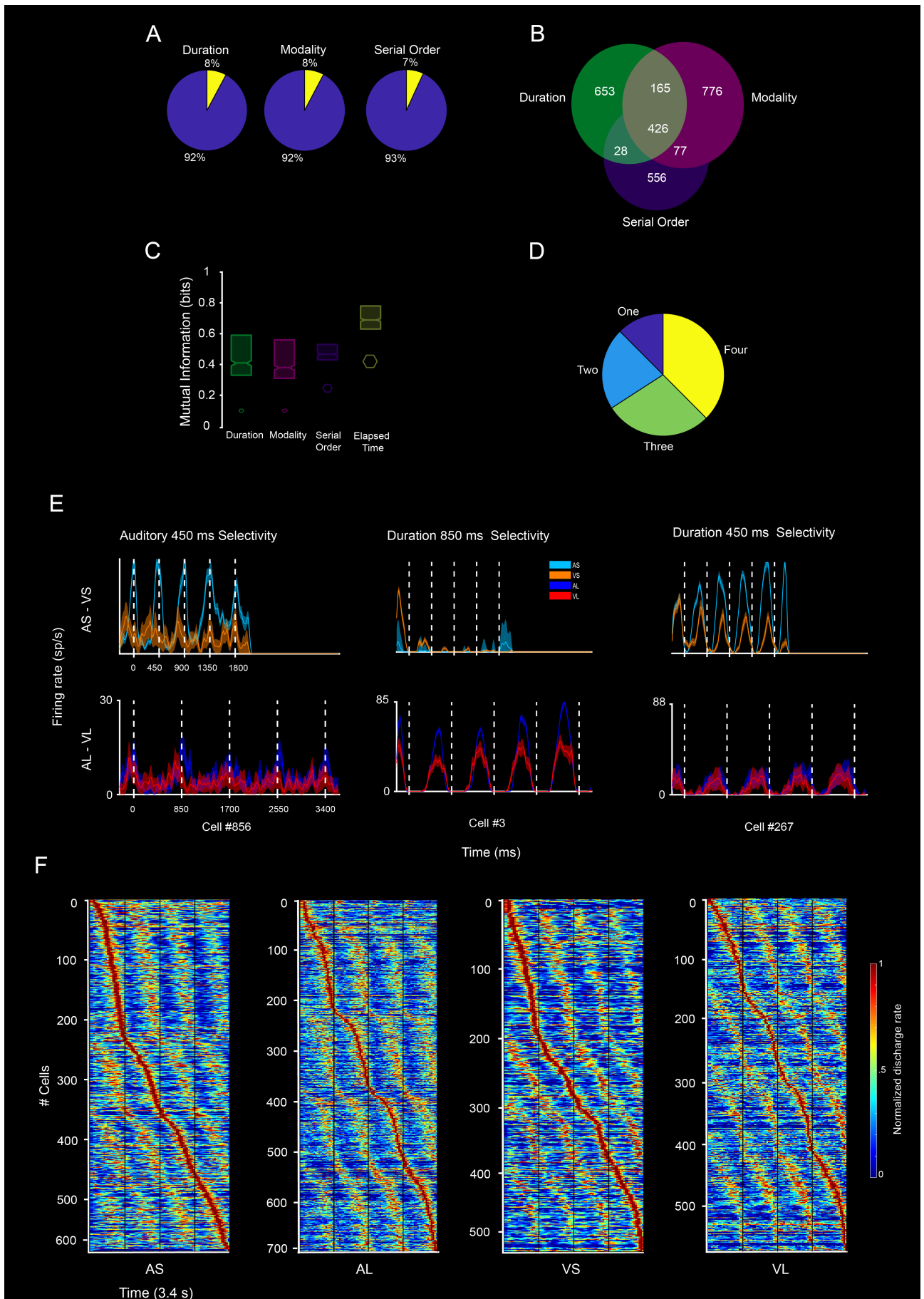
361 Figure 4F shows the average normalized firing rate of the cell population with a significant MI for at least one ST  
362 parameter aligned to the bin of peak. Across the four task conditions, there was a dynamic activation of cells  
363 throughout the four produced intervals in a sequence, with smaller flanking peaks occurring at successive serial  
364 order elements of the task. These cells were recruited in rapid succession producing a progressive neural pattern  
365 of activation that flexibly fills each beat duration depending on the tapping tempo, providing a relative representation  
366 of how far an interval has evolved. To investigate which properties of the evolving patterns of activation were  
367 associated with the internal pulse-like representation of time, as well as with the Duration, Modality and Serial Order,  
368 we determined the onset and extent of the activation periods for each cell using the Poisson-train analysis (see  
369 Methods). The activation periods of the cells were sorted by their time of peak activity with respect of the previous  
370 tap, producing a moving bump for each produced interval and defining four regenerating loops of activation patterns  
371 (Figure 5A).

372  
373 The neural sequences were divided into quarters, forming a stereotypic chain of events across conditions, starting  
374 after a tap with a group of cells, migrating to other two sets of cells during the timed interval, stopping with the last  
375 population quarter before the next tap, and simultaneously resetting to the initial set of cells for the next interval.  
376 Next, we used a polar plot representation to determine the number of neurons activated every 22.5 degrees of a  
377 circumference representing the duration of the produced interval.

378  
379 The number of recruited cells significantly changed within an interval (Rayleigh's test,  $p < 0.0001$ , all four conditions),  
380 with progressively larger number of cells in the last two quarters of each cycle, peaking before every tap and showing  
381 a significant drop in cell numbers for the initial segment of the next regenerating loop (Figure 5B). Therefore, this  
382 cyclical migration and resetting of neural sequences across the sequence of isochronous produced intervals seems  
383 to be a neural population fingerprint of the rhythmic neural clock in MPC across modalities and tempos.

384  
385 A crucial question is whether this neural clock used a temporal scaling or absolute encoding strategy. Under the  
386 temporal scaling scenario, the activation profile of a neuron is the same between target durations but shrinks for  
387 short and elongates for longer tempos, with short and long activation periods, respectively. Thus, under this setting a  
388 mean activation period of 200 ms for the target duration of 450 ms should produce an activation period of 377.7 ms  
389 for the 850 ms duration. Under the absolute timing strategy, the activation periods are the same across durations,  
390 but additional neurons are recruited for longer durations, so that the new neurons are active in the last portion of  
391 the interval. Hence, if 300 neurons were conforming a neural sequence in the 450 ms target duration we could  
392 expect an extra recruitment of 266 neurons for the 850 ms duration. Based on what we learned from the neural  
393 trajectories, it was not surprising to observe a mixed encoding strategy on the progressive neural patterns. The  
394 activation periods increased as a function of duration but not with full temporal scaling.

395  
396 The mean duration for the auditory condition was  $232.7 \pm 33$  ms (mean  $\pm$  SEM) and  $316.7 \pm 54$  ms for the 450 and  
397 850 target durations, respectively, while for the visual condition were  $214.9 \pm 23$  ms for 450 ms and  $300.6 \pm 24$  ms for  
398 850 ms. Therefore, the scaling indexes for the auditory and visual conditions were 0.72 and 0.74.



**Figure 4. Properties of the neuronal sequences.**

**Figure 4 (previous page).** (A) Pie plots of the proportion of neurons with significant main effects (ANOVA, see main text) on duration, modality and serial order that also had significant (blue) or non- significant effect of elapsed time(yellow).  
(B) Venn Diagram for number of cells with significant effects for duration (green), modality (magenta), and/or serial order duration (purple).  
(C) Box plot (median and interquartile values) of the Mutual information for cells with significant permutation test on duration, modality, serial order and elapsed time. The permuted values (median and interquartile values) are showed at the bottom of each parameter.  
(D) Pie plots of the proportion of cells with significant MI for one to four task parameters.  
(E) Prototypic examples of neurons with different selective profiles to Modality (left) and Duration (middle and right).  
(F) Average normalized firing rate of cells (y-axis) with a significant MI on at least one of the ST parameters displayed as a function of trial time for the fours task conditions (AS, AL, VS, VL). The four vertical black lines represent the tapping times. The cells were aligned to the bin of peak activity. Note the dynamic activation of cells throughout the four produced intervals in the ST sequence, with smaller flanking peaks occurring at successive serial order elements of the task.

399 On the other hand, the number of neurons recruited in the neural sequences was larger for longer durations, with  
400  $335 \pm 22$  and  $398 \pm 13$  for the short and long intervals in the auditory, and  $304 \pm 10$  and  $377 \pm 5$  for the short and  
401 long intervals of the visual condition. The numbers of neurons conforming the neural sequences were around 40  
402 percent less than expected in the long durations if an absolute timing strategy was used. In addition to the shared  
403 mixed rhythmic timing strategy, the task modality also imposed changes in the properties of the evolving patterns of  
404 neural activity. The number of cells within the circumference of a produced interval showed statistically significant  
405 main effects of modality ( $\text{Chi}2(2) = 50.2, p < 0.0001$ , Harrison-Kanji two-way circular ANOVA) and duration ( $\text{Chi}2(2)$   
406  $= 90.1, p < 0.0001$ ), as well as for the modality x duration interaction ( $\text{Chi}2(1) = 6.7, p = 0.009$ ). Larger number of  
407 neurons were recruited for longer intervals, as already noted, and a sharper peak on neurons before each tap was  
408 observed for visual rather than auditory metronomes.

## 409 Dynamics of neural sequences

410 We determined how different properties of the neuronal sequences changed within the progression of each interval  
411 in the rhythmic sequence, using the same number of bins for each produced interval to compare task conditions.  
412 These parameters are the duration, intertrial standard deviation of the peak time, discharge rate, and Fano Factor  
413 of the activation periods, as well as the neural recruitment lapse, and the number of neurons. Importantly, these  
414 parameters showed a cyclical variation within each produced interval that was repeated across the four serial order  
415 elements of the rhythmic sequence (Figure 5C, F and G, Figure 5C-F).

416  
417 In fact, no statistically significant effects of serial order were found across all of them (ANOVAs with duration,  
418 modality and serial order as factors,  $p > 0.5$ ). This is a remarkable phenomenon that corroborates that the neural  
419 clock is resetting for each interval, with the pulse of the metronome as the unit of measurement, not the absolute  
420 time across all the trial.

421  
422 We carried out ANOVAs on each parameter using Duration, Modality, and the Quarter of the produced interval as  
423 factors. We found that the duration of the activation periods was larger for auditory than visual metronomes, and  
424 greater for longer tempos, with extended periods of activation in the middle two quarters of the 850 ms intervals  
425 (Figure 5C). Accordingly, the standard deviation of the peak time was larger for the 850 ms intervals of both  
426 modalities, with lower values around the tapping times (Figure 5D). Importantly, no evidence of an increase in peak  
427 response variability as a function of absolute time was obtained, rejecting the possibility of a Weber law scaling of  
428 response variability over absolute time (Cao et al., 2022). The discharge rate of the activation periods was slightly  
429 larger for the visual than the auditory condition, especially in the last two quarters of the produced intervals (Figure  
430 5E). The Fano Factor, a coefficient of variation in the neural responses during the activation periods, was larger for  
431 the auditory than the visual condition on the last two quarters of the produced interval (Figure 5F).

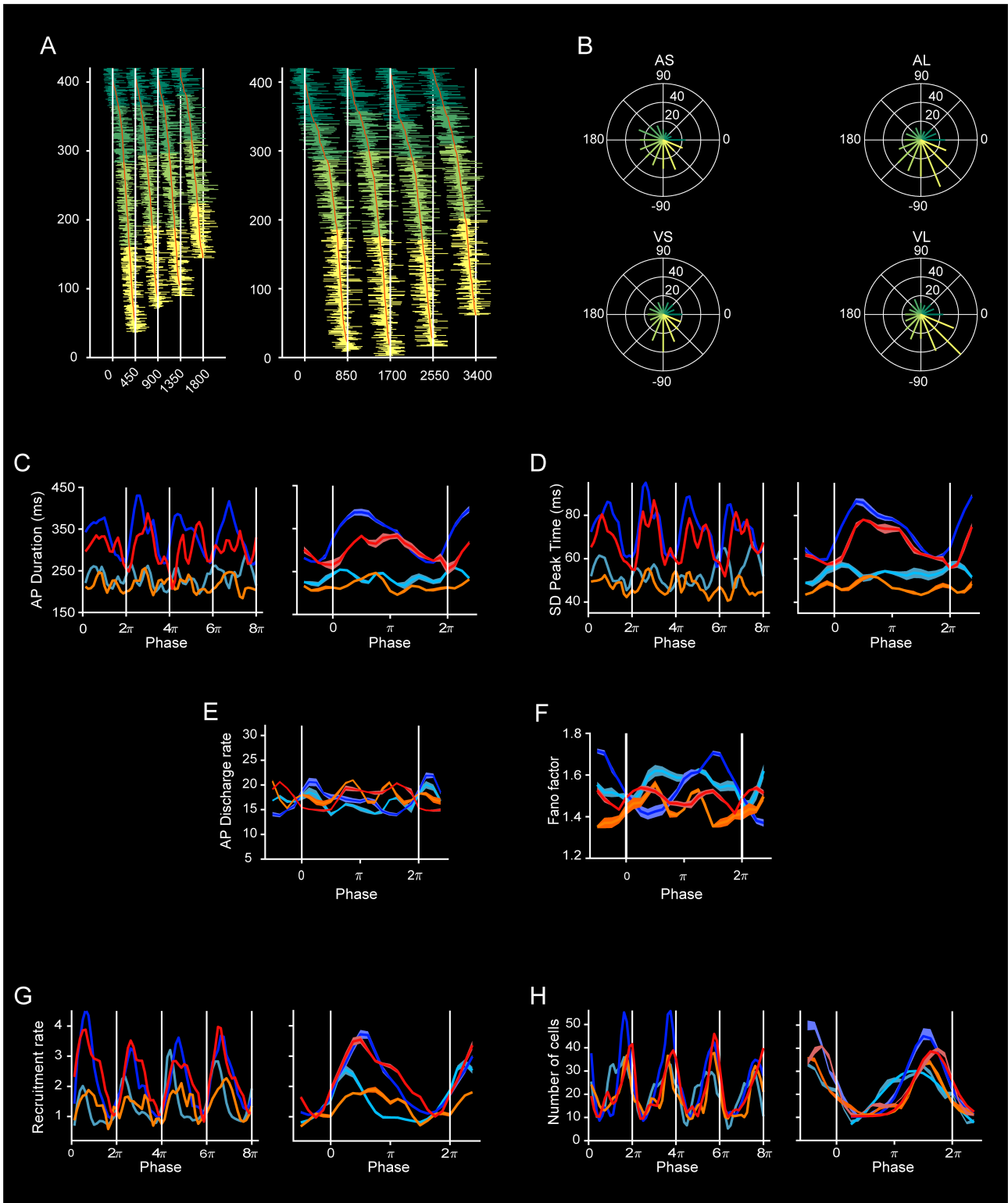
432  
433 The neural recruitment lapse, which is the time between pairs of consecutively activated cells, showed a larger  
434 increase in the first quarter that plateaued until the third quarter and acquired lower values on the last quarter. The  
435 magnitude of this cyclical pattern was larger for the longer target interval of both metronome modalities (Figure  
436 5G). Finally, the number of cells showed an initial decrease followed by rebound that was steeper for the visual  
437 condition, and a peak in the fourth quarter followed by a sharp decrease at the end of the produced interval. These  
438 results confirm a mixed coding strategy for rhythmic timing with time scaling, absolute timing, and modality specific  
439 components. Furthermore, the larger recruitment of cells during the first three quarters for longer durations allows  
440 the generation of neural sequences that cover all the 850 ms interval, building a relative timing clock that engages  
441 cells migrating at different speeds to fill the interval. On the other hand, the sudden increase in number of cells just  
442 before the tap is a crucial event that could signal the internal prediction of the metronome's pulse (Figure 5H). At the  
443 level of the neural trajectories, the peak in the number of cells can be linked to both the tap separatrix and the peak  
444 in the speed of neural trajectories. These hypotheses are tested in the simulations described below.

445  
446 Cannon's model of rhythm tracking (Cannon, 2021) posits a neural process that acts as an estimate of the phase  
447  $\phi$  of a cyclically patterned stimulus. The cyclical neural sequences with mixed time coding strategies could be the  
448 neural correlate for this phase estimating process. In this model, the expectation of sensory events at each phase  
449 is quantified by a function  $\lambda(\phi)$  that takes the form of a sum of Gaussian functions with means  $\phi_i$  representing the  
450 phases at which events are expected, variances  $v_i$  representing the imprecision of predicted times, and scaling  
451 factors  $\lambda_i$  encoding the strength of the expectations. The sudden recruitment of cells before the tap could represent  
452 a peak in this expectancy function. To attempt to determine whether the cyclic variation in the number of recruited  
453 cells is a neural correlate of this predictive point process, we fitted a Gaussian function on the number of cells as  
454 a function of time bin. The fittings revealed that, according to this interpretation of cell recruitment, the expected  
455 internal beat was close to the end of the interval across conditions (means close to  $2\pi$ ), the expectation was

456 less precise for auditory than visual metronomes and larger for longer target intervals, and the strength of the  
457 expectations was larger for slower tempos (Figure 5H, left). These properties define a phasic temporal expectation  
458 signal that is modulated by tempo and modality.

459  
460 It is important to mention that the neurons within the neural sequences showed instantaneous activity changes that  
461 correspond to different types of ramping patterns that have been reported previously (see Figure S6) (Henke et al.,  
462 2021; Knudsen et al., 2014; Merchant et al., 2011; Merchant & Honing, 2014). The neurons of the first quarter of  
463 the moving bumps showed the ramping profile of the swinging that encode the beginning of each produced interval.  
464 The neurons of the second and third quarters showed an up-and-down profile of activation that is characteristic of  
465 the ramps that encoded elapsed time in the width of the ramp in a rhythmic tapping task (Merchant et al., 2011;  
466 Merchant & Averbeck, 2017). Finally, the neurons of the last quarter showed ramping activity that is distinctive of  
467 cells encoding the time-remaining for an action, reaching a peak of activity at a particular time before the tap across  
468 conditions, with larger slopes for shorter durations (Merchant et al., 2004b, 2011).





**Figure 5. Kinematic of neural trajectories.**

(A) Amplitude of trajectories computed as the Euclidean distance between an anchor point (fuchsia dot in Figure 2C) and each neural state of the trajectory (Figure 2C) across the four ST conditions. Inset: boxes indicate the ST condition. Dashed lines represent the tap phase.

(B) Angle computed from the dot product between the anchor point in A and the neural state of the trajectory.

**Figure 5 (previous page).** (C) Position computed as the signed difference between an anchor point (fuchsia dot in Figure 2D) and neural trajectories for the four task conditions.

(D) Dwell and Movement time amplitude ( $\pm 2 \times \text{SEM}$ ) computed as area under curve from A as a function of target interval. The ANOVA showed significant main effects of duration,  $F(1,192) = 137.42$ ,  $p < .0001$ , modality,  $F(1,192) = 741.58$ ,  $p < .0001$ ; epoch,  $F(1,192) = 128.77$ ,  $p < .0001$ ; as well as significant effects on duration x epoch interaction,  $F(1,192) = 13585$ ,  $p < .0001$  and modality x epoch interaction,  $F(1,192) = 1261.6$ ,  $p < .0001$ .

(E) Lag 1 autocorrelation of the amplitude of the neural trajectories during the Dwell time as a function of target duration. The ANOVA showed significant main effects of duration,  $F(1,192) = 4.83$ ,  $p < .02$ ; modality,  $F(1,192) = 92.8$ ,  $p < .0001$  but not statistical significance on duration x modality interaction,  $F(1,192) = 1.86$ ,  $p = .17$ .

(F) Variability of the position (SD within and across trials) from C as a function of target interval ( $\pm 5 \times \text{SEM}$ ). The ANOVA showed significant main effects of duration,  $F(1,192) = 46$ ,  $p < .0001$ ; modality,  $F(1,192) = 8.95$ ,  $p < .0003$ ; as well as significant effects on duration x modality interaction,  $F(1,192) = 20$ ,  $p < .0001$ .

(G) Significant correlation between the produced interval and dwell amplitude ( $r = .88$ ,  $p < .0001$ ) for recording session 2 of Monkey 2.

(H) Significant correlation between the autocorrelation Lag-1 of the produced interval vs autocorrelation Lag-1 of the dwell amplitude ( $r = .2$ ,  $p < .04$ ) for the recording session in G.

(I) Significant correlation between the temporal variability of the produced intervals and the variability of the trajectory position ( $r = .72$ ,  $p < .0001$ ) for the recording session in G.

(J) Temporal profile of the speed of the neural trajectory for the four produced intervals of the 850 ms auditory condition in dark blue. Note the large peaks in speed at the tapping times (white vertical dotted lines). The mean speed profile of the hand movement is also showed in the dark yellow trace. At the bottom the subdivision of dwell (pink) and movement (green) periods based on the hand speed are depicted.

(K) Speed of neural trajectories during the movement epoch as a function of time across the four ST conditions.

(L) Speed of neural trajectories during dwell epoch across time for the four conditions. ANOVA results are described on the main text.

(M-N) Box plot (median and interquartile values) for the speed of the neural trajectories between the movement and dwell times, respectively, for each instructed interval and metronome modality.

(O) AMSI as a function of trial time for the auditory (blue) and visual (orange) conditions, The dwell and movement periods are depicted at the bottom for the four produced intervals using conventions in J.

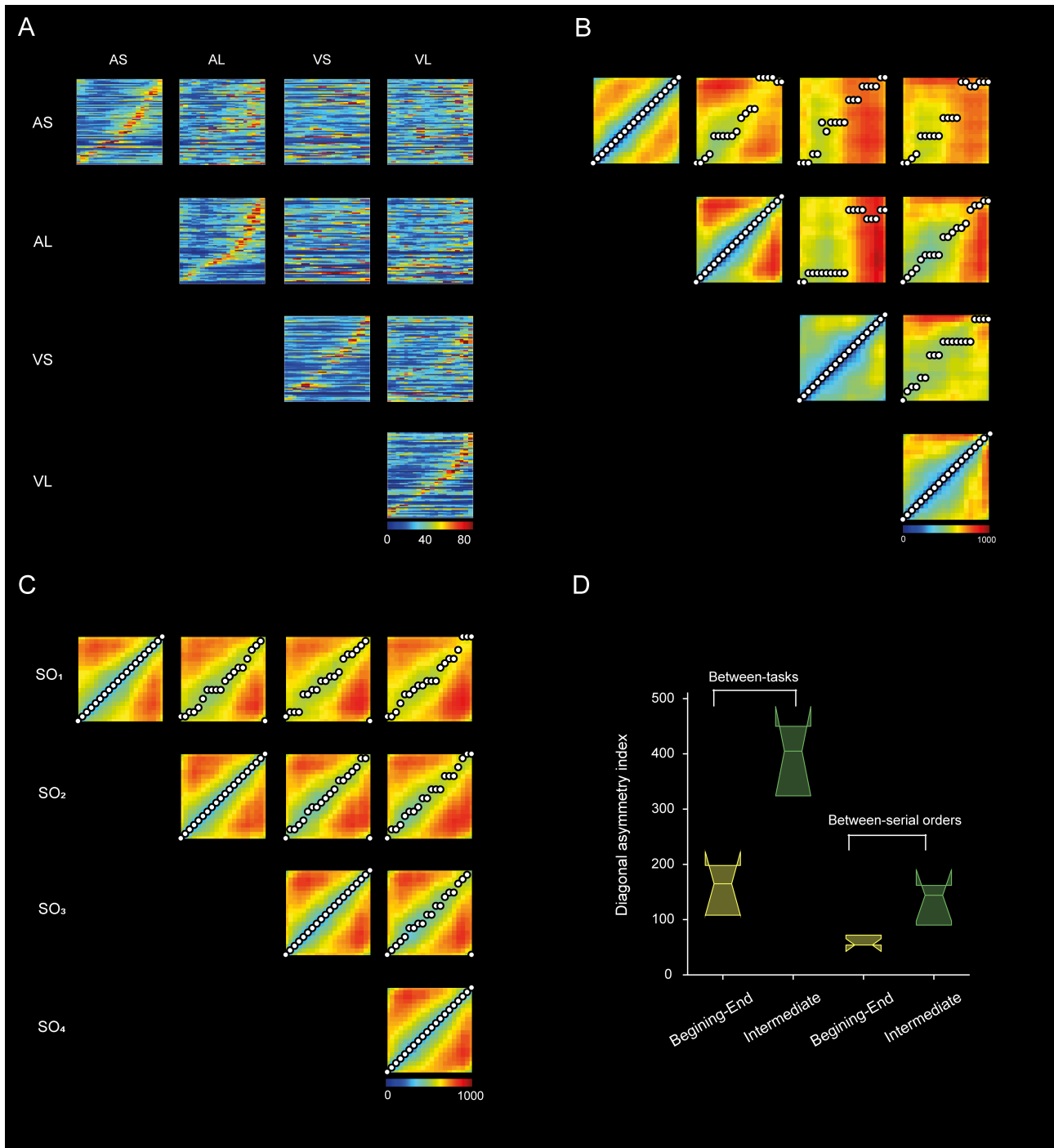


## 469 Generalizability of neural sequences

470 We plotted the normalized activity of the 918 neurons that showed significant effects in the encoding across the  
471 four task conditions, sorting each condition according to the latency of peak activity for every unit of one task and  
472 using this sorting across tasks. These heatmaps were constructed with the cell response profiles segmented in  
473 20 bins and averaged across the four serial order elements of the ST, for each of the four task conditions. Clear  
474 gradual patterns of activation were observed of self-sorted moving bumps (diagonal panels Figure 6A), while  
475 cross-sorted sequences were quite different, with complex patterns of activity suggesting small generalizability of  
476 neural sequences between durations and modalities (off-diagonal panels Figure 6A). To determine quantitatively  
477 the change in the dynamics of neural sequences across conditions we adopted a geometric approach that has  
478 been used before Remington et al. (2018); Zhou et al. (2022). First, we computed the Euclidean distance matrix  
479 between all possible pairs of task conditions using the sorted activity of Figure 6A. Second, we identified the  
480 minimum distance value for each bin within each distance matrix and extracted two vectors: one vector keeps  
481 the distance values at the minimum (called the minimum distance vector), and the other keeps the bin difference  
482 between the diagonal and the minimum values (called the diagonal asymmetry vector). We transformed diagonal  
483 asymmetry vector into angular differences, where a difference of 20 bins between the diagonal and the minimum  
484 value corresponds to 360 degrees. For the self-sorted neural sequences, the minimum distance and the diagonal  
485 asymmetry vectors were constituted by twenty zeros, one for each time bin, since we were comparing a condition  
486 with itself (Figure 6B, white dots in task comparison diagonal). In contrast, for cross-sorted moving bumps the  
487 minimum values of the distance matrix can fall in different values between the rows and columns and both vectors  
488 were different from zero (Figure 6B, white dots in task comparison off-diagonal).

489  
490 Third, we defined the distance index as the mean of the minimum distance vector, and the diagonal asymmetry  
491 index as the sum of the diagonal asymmetry vector. The former is a measure of overall distance between the neural  
492 sequences of a pair of task conditions, whereas the latter is a cumulative measure of how congruent over time  
493 are the two neural sequences within each produced interval of the ST. The results showed that both the distance  
494 and the diagonal asymmetry indexes were larger between than within modalities and larger between than within  
495 durations (Figure 6B, see Figure S7), suggesting strong effects of both task parameters in the cell configuration  
496 and dynamics of the neural sequences. Since the white dots in the distance matrices of Figure 6B showed larger  
497 diagonal asymmetry for intermediate than for the initial and final bins, we also computed this index for the two  
498 periods. Indeed, the diagonal asymmetry index for intermediate bins was quite larger and statistically different from  
499 the corresponding index for initial-final bins (Figure 6C;  $F(1,19) = 5.02$ ,  $p < 0.048$ ; Watson-Williams circular test),  
500 indicating that the neurons that were active within the interval were more context dependent than the cells after or  
501 before the taps. To further test this notion, we first computed the correlation of the activation profile between pairs of  
502 cells sorted as in Figure 6A. Interestingly, the values for the correlation matrix of self-sorted cells for auditory short  
503 condition were not only large around the diagonal but also for pairs of cells that were active at the beginning and end  
504 of the neural sequence (Figure S7A). Then, we computed the probability that pairs of cells showed large correlation  
505 values ( $r > 0.5$ ) in their response profile dividing the complete neural sequence into quarters (Figure S7B). We found  
506 large probability values for the last two quarters of the moving bump across all the possible comparisons of task  
507 conditions, supporting the existence of a neural population that is similarly active close the next tap across durations  
508 and modalities (Figure S7B). In fact, we found 124 neurons with similar activation profiles across the four conditions  
509 and the four serial order elements of the ST, which were active mainly at the end of the produced interval (Figure  
510 S7C).

511  
512 We also computed the distance and the diagonal asymmetry indexes for neural sequences sorted by the serial  
513 order elements within each ST condition. Figure 6C depicts the Euclidean distance matrices for neural sequences  
514 of the long auditory condition sorted by serial order elements, with the minimum distance values as white dots.  
515 There is a systematic degradation in the neural sequence organization as the difference in serial order increases,  
516 accompanied by an increase in both indexes. In addition, the distance and diagonal asymmetry indexes were  
517 smaller for serial order comparison than task conditions (see Figure 6D vs Figure S7D). We carried out a two-factor  
518 circular ANOVA using the diagonal asymmetry index as dependent variable, and the bin-epoch (intermediate vs.  
519 initial-final bins) and the distance configuration (task vs the serial order) as factors (see Figure 6C). The results  
520 showed no significant main effects but a significant bin-epoch x configuration interaction (Figure 6C;  $\chi^2_{(1)} = 10.2$ ,  
521  $p < 0.0014$ ; Harrison and Kanji two-way ANOVA for circular data). In addition, the distance index was significantly  
522 larger for task condition than serial order, but similar between bin-epoch (ANOVA, distance configuration  $F(1,20) =$   
523  $0.22$ ,  $p = .88$ ; bin-epoch  $F(1,20) = 13$ ,  $p < .001$ ; distance configuration x bin-epoch interaction  $F(1,20) = 0.35$ ,  $p =$   
524  $.55$ ). These findings suggest that there was a stable and quite repetitive pattern of activation in the moving bumps  
525 across the sequential structure of the task, which is different from the strong reconfiguration of the neural sequences  
526 between modalities and durations, which specially occurred within the produced interval.



**Figure 6. Generalizability of neural sequences.**

(A) Gradual patterns of activation of self-sorted (diagonal panels) and cross-sorted (non-diagonal panels) moving bumps. Cross-sorted sequences show complex patterns of activity suggesting small generalizability of neural sequences between durations and modalities. Task conditions are depicted at the edges: AS auditory short, AL auditory long, VS visual short, VL visual long. The neural activity is depicted as discharge rate over time with 20 bins for each produced interval.

(B) Euclidean distance matrix between all possible pairs of task conditions using the sorted activity of A. For the self-sorted conditions (diagonal panels) the Euclidean distance is zero. The minimum distance per bin is depicted as a white circle. Same conventions as in A.

(C) Euclidean distance matrix between serial order elements of the auditory long condition. Same conventions as in B.

(D) Diagonal asymmetry index for initial intermediate and final bins using the Euclidean distance across task conditions (left, from panel B) and serial order elements of the auditory large condition (right, from panel C).

528 Similar results were obtained for serial order distances using neural sequences of the other three ST conditions  
529 (data not shown).

530  
531 Overall, these findings support the theory that neural sequences during the ST form a congruent wave of neural  
532 activation that regenerates for each rhythmically produced interval, engaging similar evolving patterns of activity  
533 across consecutive intervals. Furthermore, the moving bumps recapitulate many properties of the neural trajectories,  
534 including: (1) cyclical patterns that are renewed across the sequential structure of ST; (2) generating relative instead  
535 of absolute time representation; (3) the activation of larger groups of cells close to the taps signaling an internal pulse  
536 and then resetting the moving bump, most of these cells are active across durations, modalities and serial order  
537 elements; (4) the combination of an increase in the number of engaged neurons, larger recruitment lapses between  
538 neurons, and a rise in the duration of their activation periods as a neural foundation for the mixed representation  
539 of tempo in the amplitude modulation and temporal scaling of the neural trajectories; (5) the small generalizability  
540 between modalities and durations that suggest different inputs to the MPC for auditory and visual metronomes.

### 541 **Relations between neural trajectories and neural sequences**

542 We simulated evolving patterns of population responses with specific profiles of activation and evaluated their  
543 conversion to state space by projecting the activity in three PC dimensions. This allowed testing different hypothesis  
544 regarding the effect of the key properties of the moving bumps just mentions above on the AMSI and separatrix  
545 behavior for taps on the neural trajectories.

546  
547 Initially, we simulated neural sequences with an increase in the number of neurons for the longer duration, but  
548 similar duration and magnitude of response between the two target intervals and no resetting in the moving bumps  
549 for taps. The resulting moving bumps corresponded to an absolute neural clock that encodes elapsed time from the  
550 beginning to the end of the trial on the final position of the neural trajectories (Merchant & Pérez, 2020; Zhou et al.,  
551 2022). There is no rotatory component since there is no resetting in the neural sequences, and the corresponding  
552 AMSI showed values above 0 indicating changes in amplitude (right column Figure 7A) but not in temporal scaling.  
553 Next, we simulated absolute but resetting moving bumps for two produced intervals, with cyclical trajectories that  
554 showed no temporal scaling just changes in amplitude (AMSI with values around 1) (Figure 7B). Conversely, relative  
555 resetting neural sequences, with the same number of neurons and a scaled increase in the response duration,  
556 produced cyclical neural trajectories with AMSI around -1, indicating pure temporal scaling and no changes in  
557 amplitude (Figure 7C). If instead of changing the duration we change the magnitude of the response on the longer  
558 interval in the previous simulation, the AMSI showed values around 1 indicating amplitude modulation (Figure 7D).  
559 Hence, changes in duration of the activation period produces temporal scaling, while changes in the number of cells  
560 and response magnitude produced changes in the amplitude of neural trajectories, as seen in the empirical data  
561 (Figures 3 and 5).

562  
563 We found that sharing neurons at the beginning and end of each produced interval across target intervals, emulating  
564 the observed moving bump organization (Figure 6 and S8), induced a convergence of the neural trajectories at tap  
565 times and, hence, a separatrix behavior (Figure 7E). Indeed, the distance of the trajectories at tapping times is  
566 zero or very small when simulations include a shared population of cells at the beginning and end on the interval  
567 (Figure S8). These findings confirm the notion that the neural internal pulse representation as the tap separatrix  
568 depends on the activation of a group of neurons whose activity flanks the interval produced interval, responding  
569 similarly across durations, modalities, and serial order elements. Adding to this simulation an increment in duration  
570 of the activation periods, as well as larger number of neurons in the intermediate epoch of the interval for longer  
571 durations, produced neural trajectories that were similar to the original population dynamics (Figure 7E and 7F).  
572 These neural trajectories were circular, they converge at tapping times, and showed cyclical variations of AMSI with  
573 values close to zero in the middle of the produced interval, indicating a mixture of temporal scaling and amplitude  
574 modulation for time encoding. This combined simulation supports the deep relationship between the properties of  
575 the original neural trajectories and their corresponding neural sequences. Finally, simulating neural sequences with  
576 the same set of neurons (Figure 7E), partially overlapping (Figure 7F), or duration-selective populations (Figure 7G),  
577 produced an angular difference in the circular trajectories that was between zero (same neural populations) and 90  
578 degrees (completely different sets of cells). These results suggest that the angular difference in the subspaces of  
579 the auditory and visual conditions was largely due to the partially overlapping bimodal cells of our database.

580

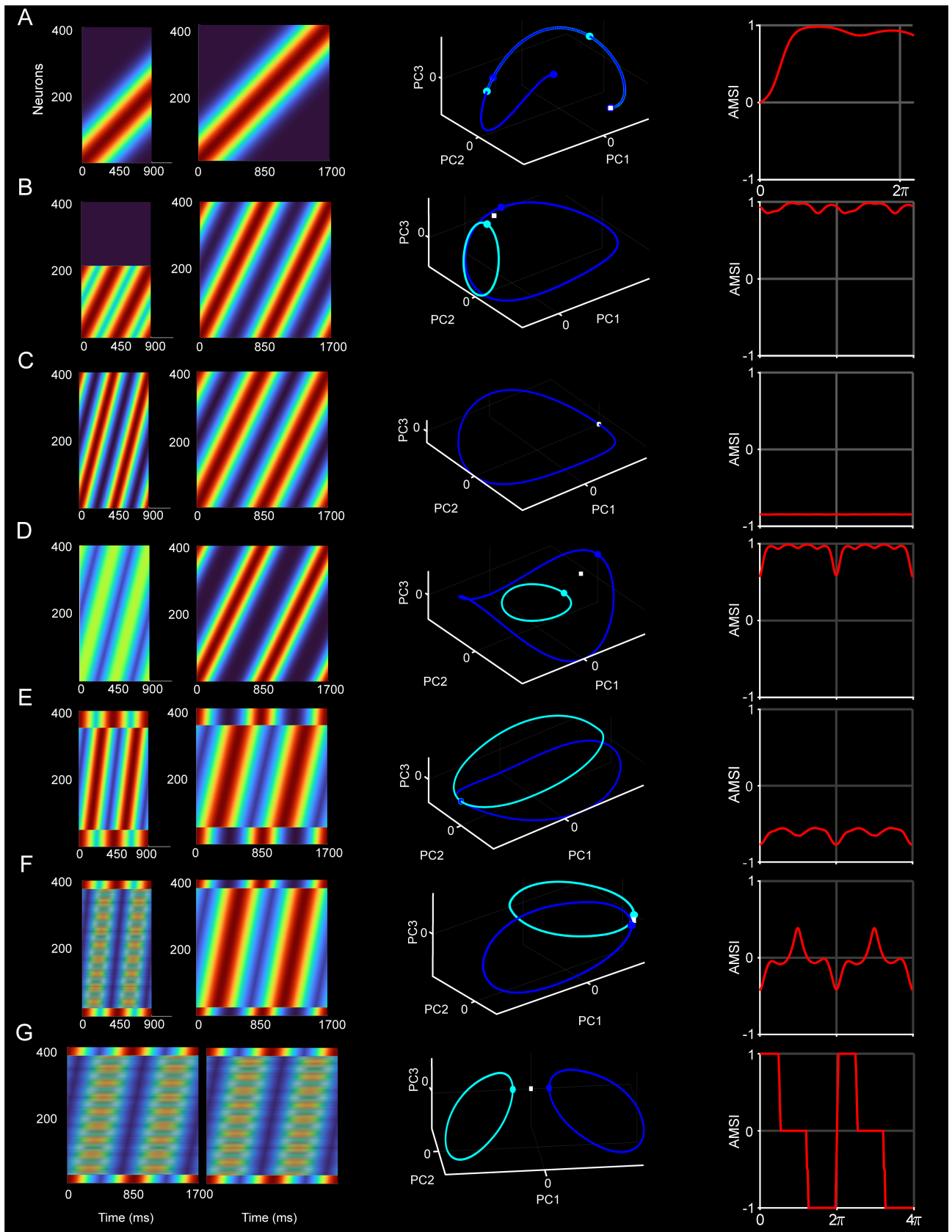


Figure 7. Neural sequence simulations and their resulting neural trajectories.

**Figure 7 (previous page).** (A-G) First two left columns: Heatmaps of the normalized activation profiles for short and long intervals. Middle: neural trajectories for the short (cyan) and long (dark blue) conditions. Right: AMSI as a function of time or tapping phase.

(A) Neural sequences for a single interval with the double number of neurons for the long interval, but the same duration and magnitude on the responses.

(B) Same as in A but for two resetting neural sequences simulating two chains of activation for two rhythmic intervals.

(C) As in B but with the same number of neurons, a temporally scaled activation period, and same response magnitude.

(D) As in C with the same number of neurons, same response duration and larger response amplitude for the long interval.

(E) Neural sequences sharing neurons at the beginning and end of each produced interval and a temporally scaled response.

(F) Same as in E, with a temporally scaled activation period and larger number neurons for the long interval.

(G) Neural sequences with the same duration and shared neurons at the beginning and end of the two produced intervals but with partially overlapping cells within intervals.

## Discussion

The parametric account of the rhythmic behavior of the animals during the ST, combined with both the geometric and kinematic assessment of neural trajectories, and the detailed analysis of the properties of the neural sequences revealed a series of fundamental principles governing the neural rhythmic clock in MPC. On one side, there is an amodal representation of beat based timing that includes at least three components. First, the trajectories converge in similar state space at tapping times while the moving bumps restart at this point, resetting the beat-based clock. The tap separatrix and the neural resetting is a neural correlate of the internal pulse that coincides with the tapping times, providing a phasic representation of a cyclic time event, as well as a continuous and relative lecture of how much time has passed within each produced interval. Second, the tempo of the tap synchronization depends on the dwell between stereotyped movements. This dwell is encoded by a combination of amplitude modulation and temporal scaling in the neural trajectories, which at the moving bump level correlate with a mixture of an increase in the number of engaged neurons, larger recruitment lapses between neurons, and a rise in the duration of their activation periods. Third, the mechanism for error correction that maintains tap synchronization with the metronome depends on the within trial changes in amplitude of the trajectories during the dwell period. Thus, a longer produced interval with a large amplitude in the neural trajectory tends to be followed by a shorter interval with small amplitude, while a shorter interval with small amplitude tends to be followed by a longer produced duration and the corresponding large amplitude in the neural trajectory. Conversely, the modality of the metronome produced profound changes in the monkeys' rhythmic behavior, with timing that is more precise, more accurate, and with tap synchronization that showed larger error correction when using visual rather than auditory isochronous stimuli. Accordingly, the modality imprints specific signatures in the neural trajectories, with a large displacement in state space without greatly altering their cyclical organization, duration dependent changes in amplitude and temporal scaling, nor the tap separatrix behavior. These findings suggest the existence of a modality dependent tonic external input that produces a divergence in the cyclic neural trajectories to different subspaces. We also found modality selective cells and a lack of generalizability of the neural sequences between modalities, results that support the notion of a differential input for visual and auditory signals in MPC.

The notion of an internal representation of pulse implies the existence of a phasic signal that is a cognitive construct of the regular temporal expectations based on the properties of the input sequence (Cannon, 2021; Jones & Mcauley, 2005). In the human literature a framework that has been very popular is the Dynamic Attending Theory, which states that rhythmic temporal expectancy depends on pulses generated by coupled oscillators (Large & Jones, 1999; Large & Palmer, 2002). Models using coupled oscillators can explain beat perception from a large variety of rhythms with a complex metric structure (Large et al., 2018). Nevertheless, this approach is built on the strong assumption that the brain works as a generator of long-lasting oscillations that can be coupled in time to represent the pulse. Instead, cortical and subcortical oscillatory activity usually occurs in short burst (200 to 1000 ms) and depend on local inhibitory mechanisms that generates alternating temporal windows of enhanced and decreased excitability (Merchant et al., 2012; Cadena-Valencia et al., 2018). Importantly, this inhibition-based mechanisms produces natural temporal windows to group neuronal activity into cell populations and neural (Buzsáki, 2006; Buzsáki & Watson, 2012). Here, we offer a neurophysiological account for the interval representation of pulse, where the neural population generates a cyclic pattern that provided a continuous and relative lecture of how much time has passes within each produced interval in the rhythmic sequence. This relative time encoding is observed in both the neural trajectories and the neural sequences. In addition, the line separatrix in the neural trajectories at tapping times is a robust neural correlate for internal beat. An ideal reader in state space can naturally generate a tick pulse every time the neural trajectories reach the separatrix. In addition, the sudden increase in number of cells just before the tap is a crucial event that could also signal the internal prediction of the metronome's pulse (Figure 5H). A recent study modeled internal pulse prediction as a probabilistic point process where an observer is continuously inferring the phase of the pulse based on phasic temporal expectations template that was modelled as the sum of Gaussians (Cannon, 2021). Crucially, the large recruitment of neurons before the tap can be seen as the temporal expectation signal, where the variability of the predicted times was larger for auditory than visual metronomes and larger for longer target intervals, and the strength of the expectations was larger for longer tempos (Figure 5H). These properties correlated with the larger temporal variability for the auditory condition and high accuracy in temporal production for longer intervals (Figure 1). Furthermore, a large proportion of these cells were active before every tap across serial orders and modalities, which coincides with the large generalization of the neural sequences before the tap (Figure 6C). Thus, the line separatrix that is orthogonal to the circular loops in the neural trajectories (Figure 2C) may depend on this last type of cells.

We have shown that independently of the modality monkeys produce rhythmic intervals in synchrony with a metronome by controlling the dwell time between stereotyped tapping movements (Donnet et al., 2014; Gámez



638 et al., 2018). The temporal control of dwell duration depends on a dynamic combination of temporal scaling and  
639 amplitude modulation in the neural trajectories. Temporal scaling as a timing mechanism has been reported in  
640 MPC (Merchant et al., 2011; Merchant & Averbeck, 2017; Remington et al., 2018; Wang et al., 2018), prefrontal  
641 (Henke et al., 2021; Tiganj et al., 2017; Xu et al., 2014); parietal cortex (Jazayeri & Shadlen, 2010; Merchant et al.,  
642 2004b), as well as in the basal ganglia (Bakhurin et al., 2017; Emmons et al., 2017; Gouvêa et al.; Mello et al.,  
643 2015; Wang et al., 2018). The main concept behind scaling is that the same population of cells represent time to  
644 an event (normally a movement) by shrinking or expanding the neural response profile for short or long intervals,  
645 respectively. This change in the pattern of activation at the single cell level, produces a decrease in the speed but  
646 no differences in geometry on the neural trajectories as a function of the length of the quantified time (Bi & Zhou,  
647 2020; Merchant & Pérez, 2020; Wang et al., 2018). Therefore, the activation speed of the neural population clock  
648 is set at a constant level in order to predict and produce a specific duration in single interval tasks (Sohn et al.,  
649 2019). In contrast, the speed of the neural trajectories during rhythmic tapping is not constant, reaching a large  
650 peak at the tapping time across tempi but showing a decrease for long durations during the dwell (Figure 3E-F).  
651 Furthermore, the temporal scaling of the neural trajectories during the dwell was accompanied by an amplitude  
652 modulation in their circular changes in state space (Gámez et al., 2019). Importantly, both the amplitude and the  
653 speed change are robustly correlated with the intervals produced by the monkeys. Hence, the mixed coding strategy  
654 where neural populations combine temporal scaling and amplitude modulation seem to be an especial signature  
655 of rhythmic timing. At the neural sequence level, the changes in the duration of the cells' activation periods were  
656 related with temporal scaling, while the number of cells in the sequences and the increase in their recruitment lapse  
657 were linked with the amplitude modulation of the neural trajectories. The changing numbers of cells recruited in the  
658 moving bumps is an indication of interval tuning. In fact, the mixed selectivity of single cell responses across task  
659 parameters was accompanied by a large number of neurons with selective responses for short and long intervals  
660 (Figure 4E). Interval tuning during single interval and beat based timing has been reported in medial premotor areas  
661 (Merchant et al., 2013b; Mita et al., 2009), prefrontal cortex (Henke et al., 2021)(Henke et al., 2021), the putamen  
662 (Bartolo et al., 2014; Bartolo & Merchant, 2015), the caudate (Kameda et al., 2019; Kunimatsu et al., 2018) and  
663 the cerebellum (Ohmae et al., 2017; ichi Okada et al., 2022). In addition, a chronomap in the medial premotor  
664 cortex has been described in humans using functional imaging, where interval specific circuits show a topography  
665 with short preferred intervals in the anterior and long preferred intervals in the posterior portion of SMA/preSMA  
666 (Protopapa et al., 2019). Hence, timing not only depends on one population of cells that contracts or expands their  
667 activity patterns depending on a constant speed knob, but also on interval specific neurons that generate distinct  
668 timing circuits. Tuning and modularity are mechanisms for division of labor that are widely used in cortical and  
669 subcortical circuits to represent sensory, cognitive and motor information (Hubel, 1977; Georgopoulos et al., 2007;  
670 Goldman-Rakic et al., 1984; Mountcastle, 1998; Naselaris et al., 2006). Interval tuning can provide large flexibility to  
671 encode the passage of time and to predict events across behaviors that require the integration of timing with other  
672 task parameters that have a different mapping framework in MPC (Garcia-Saldivar et al., 2021; Yu et al., 2005).  
673 Since the width of cell tuning is wide, interval tuned neurons can also show temporal scaling (Crowe et al., 2014;  
674 Henke et al., 2021; Merchant et al., 2013a), which can be the substrate of the observed mixed timing encoding that  
675 combines amplitude modulation and temporal scaling.

676  
677 It has been shown in humans that performance to an auditory metronome is more precise and accurate than  
678 synchronization to a flashing visual metronome (Chen et al., 2002; Merchant et al., 2008b,a; Repp & Keller, 2004).  
679 Conversely, macaques showed a bias towards flashing visual metronomes, with rhythmic timing that was more  
680 precise, more accurate, and with larger error correction than with auditory isochronous stimuli (Figure 1). This  
681 interspecies difference may depend on the anatomofunctional properties of their audiomotor system, especially  
682 in parietal cortex that is an intermediate processing node (Honing & Merchant, 2014; Mendoza & Merchant,  
683 2014; Rilling et al., 2008). Posterior parietal cortex processes multimodal information (Andersen, 1997; Cohen &  
684 Andersen, 2002) and that is deeply involved in sensorimotor control (Battaglia-Mayer & Caminiti, 2019). In humans,  
685 the posterior auditory cortex is amply connected with parietal cortex, forming the dorsal auditory stream for the  
686 localization and timing of sound (Ortiz-Rios et al., 2017; Rauschecker, 2018; Schubotz et al., 2003; Woods et al.,  
687 2006). Conversely, in monkeys the homologous posterior medial and lateral belt areas of the auditory cortex (Rozzi  
688 et al., 2006) only send restricted connections to area 7a and VIP of the parietal lobe. This limited auditory input  
689 contrast with the massive reciprocal link between parietal and visual areas in macaques, constituting the dorsal  
690 visual stream for spatial, temporal and motion processing (Battelli et al., 2007; Mishkin et al., 1983). For example,  
691 area 7a is strongly connected with visual areas that map the foveal and specially the peripheral visual field (V2,  
692 V3, PO), as well as with areas involved in visual motion (MT, MST) (Baizer et al., 1991; Cavada & Goldman-Rakic,  
693 1989b,a). Hence, we suggest that the bias towards visual metronomes in monkeys is rooted on their largely visual  
694 parietal region, while the remarkable human abilities for auditory beat perception and entrainment depend on their  
695 vast audioparietal link.

696  
697 A fundamental result of the present study is that the modality of the metronome produced a large displacement of  
698 the neural trajectories in state space without considerably altering their internal pulse representation or the rhythmic  
699 time keeping mechanism. These findings suggest the existence of a modality dependent tonic external input that  
700 produces a divergence in the cyclic neural trajectories to different subspaces during ST. A similar mechanism to  
701 encode two timing gain contexts for interval reproduction, based on different levels of a static input while preserving  
702 the computational timing mechanism, was recently reported in MPC by Jazayeri's group (Remington et al., 2018).  
703 Posterior parietal areas, especially area 7a, could provide this differential input. Indeed, preSMA receives parietal  
704 inputs mainly from area 7a (Luppino et al., 1993). This ample region of the posterior parietal cortex receives  
705 differential auditory and visual inputs (see above), and is implicated in sensorimotor coordination during reaching,  
706 as well as in timing of single and rhythmic intervals (Merchant et al., 2003, 2004a; Merchant & Georgopoulos,  
707 2006; Ross et al., 2018). Consequently, we postulate that area 7a send partially overlapping auditory and visual  
708 inputs to MPC and that the uneven connectivity between the two modalities imposes the tonic divergence of the  
709 cyclical neural trajectories in the different auditory and visual subspaces. We emphasize the notion of partially  
710 overlapping audiovisual inputs to MPC due to both the observed none-orthogonal subspaces for visual and auditory  
711 metronomes and the single cell mixed selectivity across modalities (See simulations in Figure 7G).

712  
713 Lastly, error correction is a critical component of tapping synchronization and is constituted by a phase correction  
714 mechanism, involved in subtle corrections of the relative phase between the metronome and the taps, and by a  
715 period correction mechanism that adjusts deviations of the internal neural clock period (Jantzen et al., 2018; Repp,  
716 2000). The latter is captured by autocorrelation structure of adjacent taps where a negative lag 1 implies period  
717 correction (Iversen et al., 2015). Consistent with the human auditory bias for and the monkey visual bias for beat  
718 based timing, the period correction in humans is larger for auditory than visual metronomes (Comstock et al., 2018),  
719 while we observed the contrary on monkeys (Figure 1E-F). EEG experiments in humans have shown that MPC is  
720 involved in error correction during natural tap synchronization (Bavassi et al., 2013), and during tapping perturbations  
721 (Jantzen et al., 2018). Our individual session results showed that the lag 1 autocorrelation of the amplitude of MPC  
722 neural trajectories was negative during the dwell, especially for the condition of 850 ms with a visual metronome.  
723 Thus, there was a significant correlation of the lag 1 autocorrelation between the tapping behavior and the amplitude  
724 of the neural trajectories during dwell in most of the recording sessions with video kinematic analysis. In contrast,  
725 more than half of the sessions did not showed significant correlations of the lag 1 autocorrelation between behavior  
726 and the speed of neural trajectories during dwell. These results support the notion that although time encoding  
727 during dwell depends on a mixed signal of amplitude modulation and temporal scaling, the mechanism behind error  
728 correction mainly relies on changes of amplitude. We suggest that the amplitude neural reader may also be engaged  
729 in error correction, imposing opposite changes in the amplitude of consecutive intervals to keep tapping in synchrony  
730 with the metronome.



## 731 **Material and Methods**

### 732 **Subjects**

733 All the animal care, housing, and experimental procedures were approved by Ethics in Research Committee of the  
734 Universidad Nacional Autónoma de México and conformed to the principles outlined in the Guide for Care and Use  
735 of Laboratory Animals (NIH, publication number 85-23, revised 1985). The two monkeys (M01 and M02, *Macaca*  
736 *mulatta*, one male the other female, 5-7 kg BW) were monitored daily by the researchers and the animal care staff  
737 to check their conditions of health and welfare.

### 738 **Tasks**

739 Synchronization Task (ST). The ST has been described before (Zarco et al., 2009). Briefly, monkeys were trained  
740 to attend to a sequence of brief stimuli with a constant interstimulus interval and push a button in synchrony with  
741 the latter six of them (Figure 1A). At the beginning of a trial, participants held a lever and attended to three stimuli  
742 after which they started to move, the goal being to produce six taps in synchrony with the six remaining metronome  
743 pulses. Trials were separated by a variable intertrial interval (1.2–4 s). The inter-onset intervals (IOIs, 450 or 850  
744 ms) for the visual (red square with a side length of 5 cm, presented for 33 ms) or auditory (white noise with a 33  
745 ms duration) metronomes were presented in blocks of 25 trials. Monkeys received a reward (fruit juice) when the  
746 duration of the produced intervals showed an error below the 18% of the instructed interval and all asynchronies  
747 between stimuli and taps were less than  $\pm 200$  ms. The order of the two interval/modality combinations was random  
748 across days.

### 749 **Neural recordings**

750 We used two semichronic, high-density electrode systems (Mendoza et al., 2016) placed bilaterally in the limit  
751 between SMA and preSMA, with 64 recording sites (Buzsaki64-Z64) in the left and 64 in the right hemisphere of  
752 the MPC. The probes were connected to a microdrive that allowed the control of the movement of the two electrode  
753 systems independently in the dorso-ventral axis. The neural data of 128 channels was acquired, amplified, and  
754 digitized using a PZ2 preamplifier (Tucker-Davis Technologies, FL, USA, <http://www.tdt.com>) at 24,414Hz. The  
755 signal was transmitted to a RZ2 base station through fiber optic for on-line processing.

### 756 **Spike detection discrimination**

757 We developed a spike sorting pipeline (ABVA) which is based on previous algorithms for massive spike discrimination  
758 (Rossant et al., 2016). Briefly, it considers that high-density silicon probes can record the action potential of the  
759 same neuron in different recording sites (up to the 8 recording sites for each silicon probe), producing simultaneous  
760 events with different amplitudes in many recording channels. Hence, ABVA used the data of each shank to perform  
761 the spike detection and discrimination steps.

762  
763 In the first stage of the algorithm, spikes are detected using a double threshold methodology, with a maximum time  
764 window  $t_w$  and a minimum threshold voltage  $V_{th}$ . Specifically, spikes are detected as spatiotemporally connected  
765 events coming from one cell when the snippets for different recording sites exceed the  $V_{th}$  and showed peak  
766 times below  $t_w$ . The next step is feature extraction which obtains the  $d$  spike properties that allows larger spike  
767 discrimination. We used PCA to extract the most representative waveforms within the eight recording sites of a  
768 shank. So, for a spike consisting of  $n$  sample points (62 samples, corresponding to 2.5 ms) for each recording site,  
769 the feature extraction method produces  $m$  variables ( $m < n$ ), where  $m$  is the number of features in PCA space (the  
770 number of features is a user-settable parameter, with default value 3).

771  
772 The next step is spike clustering. In this stage spikes with similar feature vectors across the eight recording sites are  
773 grouped into clusters in the low -dimensional space, assuming that each cluster represents the spikes of a single  
774 cell. We use K-means clustering to classify the spatiotemporally connected events. The optimal number of clusters  
775 was evaluated by the MATLAB Statistics Toolbox function “evalclusters” based on the Calinski-Harabasz clustering  
776 criterion. Crucially, we built a mask that corresponds to the voltage shape templates of temporally overlapping  
777 events in the group of channels that were clustered as an individual cell (Figure S9A). This spike-shape template  
778 mask was used to discriminate during task performance the response events of a cell across the eight recording  
779 sites of a shank.

780  
781 Finally, the results are curated to adjust the potential errors made by the clustering algorithm. In our case, the  
782 curation is made by the algorithm automatically, polishing the clustering results using a dual-threshold on the spike  
783 mask. This threshold is applied to each recording site template of the mask and includes a minimum number of

784 occurrences as well as a minimum amplitude of the peak-to-valley waveform. This strategy strongly avoids spurious  
785 detection of small noise events on the masks.

786 As a result, in one session, up to 142 isolated single neurons were detected (average of 102, cells per recording,  
787 range: 42-142), for 8 analyzed recording sessions in monkey 1 and 14 in monkey 2. The total number of recorded  
788 neurons was 1189, 225 for monkey 1 and 964 for monkey 2.

789  
790 Our goal was to produce a practical system than can be used in our laboratory for processing information using  
791 high-count silicon probes offline and in a real-time way. We validated our algorithm by comparing ABVA with the  
792 commonly used KiloSort ([Pachitariu et al., 2016](#)). KiloSort (KS) 2.5 was used for spike discrimination, using all  
793 default parameters with the exception of ops.Th = [10,4]. We compared the results of both algorithms for different  
794 recording sessions using the Pearson correlation over the activation profiles of the resulting cell responses during  
795 the task performance of our four conditions. We identified the cells with high correlations ( $r^2 > 0.3$ ,  $P < 0.001$ ) in their  
796 activity pattern between the two algorithms. Supplementary Figure S9C shows activation profiles of the 72 cells of  
797 session 1 of Monkey 2 with high correlations between algorithms, where KiloSort identified 138 and ABVA 99 total  
798 cells. Similar robust correlations in activity patterns were obtained between the two methods across all sessions.

### 799 Neural activation periods

800 We used the Poisson-train analysis to identify the cell activation periods within each interval defined by two  
801 subsequent taps. This analysis determines how improbable it is that the number of action potentials within a specific  
802 condition (i.e. target interval and ordinal sequence) was a chance occurrence. For this purpose, the actual number  
803 of spikes within a time window was compared with the number of spikes predicted by the Poisson distribution derived  
804 from the mean discharge rate during the entire recording of the cell. The measure of improbability was the surprise  
805 index (SI) defined as:

$$SI = -\log P$$

806 where P was defined by the Poisson equation:

$$P = \exp^{-rT} \sum_{i=n}^{\infty} \frac{(rT)^i}{i!}$$

807 where P is the probability that, given the average discharge rate r, the spike train for a produced interval T contains n  
808 or more spikes in a trial. Thus, a large SI indicates a low probability that a specific elevation in activity was a chance  
809 occurrence. This analysis assumes that an activation period is statistically different from the average discharge rate  
810 r, considering that the firing of the cell is following a non-homogenous Poisson process ([Perez et al., 2013](#)). The  
811 detection of activation periods above randomness has been described previously ([Merchant et al., 2001, 2015a](#)).  
812 Importantly, the Poisson-train analysis provided the response-onset latency and the activation period for each cell  
813 and for each combination of target interval/serial order.

### 814 Neural trajectories

815 For each recording session and for each neuron, we calculated the produced interval (time between two taps) across  
816 repetitions, and it was divided off into a variable number of bins  $Bin_{size}$ , this number depended on the target interval  
817 of the trial, it is called  $Bin_{time}$ . For example, the total number of bins was 22 and 42 for the target intervals trials of  
818 450 and 850 ms, respectively. This is called the target interval of normalized data (TIND):

$$Bin_{time} = \frac{produced\_interval}{Bin_{size}}$$

$$time\_normalized\_event = tap_{time} - Bin_{time}$$

819 We binarized the neural data by calculating the discharge rate on each bin. After that, we computed the average  
820 firing rate in non-overlapping time bins smoothed with a Gaussian kernel (sigma = 20 ms). Finally, the binarized  
821 data of each neuron was normalized.

822  
823 **Principal component coefficients matrix.** Given a linear transformation of a matrix  $X$  into a matrix  $Y$ , such that  
824 each dimension of  $Y$  explains variance of the original data  $X$  in descending order, PCA can be described as the  
825 search for matrix  $P$  that transforms  $X$  into  $Y$  as follows:

$$Y = PX$$

826 Hence, we first calculated the matrix  $P$  using a matrix  $X$  that includes all trials and target interval combinations  
827 for the visual and auditory ST of our TIND cell population. Using this  $P$  on other data guarantees that the same  
828 transformation is applied to different neural activity sets. Therefore, using the TIND framework we avoided over- or  
829 under-representation of the information for different target intervals, due to the constant total number of bins across  
830 conditions.

831  
832 **Gaussian Process Factor Analysis.** Gaussian Process Factor Analysis (GPFA) extract low-dimension latent  
833 trajectories from noisy, high-dimension time series data (Yu et al., 2009). It combines linear dimensionality reduction  
834 (factor analysis) with Gaussian-process temporal smoothing in a unified probabilistic framework.

835  
836 The input consists of a set of trials ( $Y$ ), that includes all trials and target interval combinations for the visual and  
837 auditory ST of our TIND cell population, each containing a list of spike trains ( $N$  neurons). The output is the  
838 projection ( $X$ ) of the data in a space of pre-chosen dimensionality  $x_{dim} < N$ .

839  
840 Under the assumption of a linear relation (transform matrix  $C$ ) between the latent variable  $X$  following a Gaussian  
841 process and the spike train data  $Y$  with a bias  $d$  and a noise term of zero mean and (co)variance  $R$  (i.e.,  $Y = CX + d +$   
842  $N(0, R)$ ), the projection corresponds to the conditional probability  $E[X|Y]$ . The parameters ( $C, d, R$ ) as well as the  
843 time scales and variances of the Gaussian process are estimated from the data using an expectation-maximization  
844 (EM) algorithm.

#### 845 **Generating neural trajectories.**

846 The TIND information for every trial of all neurons constituted the columns of the matrix. The principal component  
847 coefficients matrix  $P$  were multiplied by the  $X'$  matrix to transform the neural data into the space of the original  
848  $Y$ . Using the same transformation matrix for each trial allowed the comparison of trajectories for different trials and  
849 tasks. A locally weighted scatterplot smoothing function was applied to the columns of the  $Y$  matrix. The first three  
850 dimensions of  $Y$  were used to generate graphical three-dimensional trajectories.

#### 851 **Coding subspaces and mixed variance.**

852 To identify coding subspaces, we decomposed neural population activity based on the covariance of the neural  
853 activity for each of the following parameters: Duration, Modality, Elapsed Time, and Tapping Times. To define the 3D  
854 coordinate system of these subspaces, we calculated the covariance matrices onto the projected neural population  
855 activity (first three PCs) and compute the eigen values as follows:

856  
857 We used the projected data ( $Y$ ) onto the first three PCs, which includes all trials and target interval combinations for  
858 the visual and auditory ST. Duration parameter was arranged in a matrix  $R^{(8400 \times 3)}$ , with each column associated  
859 to each PCs and rows corresponding to the averaged neural state for all trials and modalities along two durations. In  
860 the case of the modality parameter, the matrix includes the averaging along the two modalities instead of durations.  
861 Finally, the coding subspace of Elapsed time parameter was arranged in a matrix  $R^{(4200 \times 3)}$ , with each column  
862 associated to each PCs and rows corresponding to the averaged neural state along two durations and two modalities  
863 of all trials and target interval. To calculate this subspace, we used the sum of the diagonal elements of the  
864 covariance matrix.

#### 865 **Trajectory amplitude, angle, and position.**

866 The first three PCs explained the 7.1, 4.1 and 4 percent of the total variance. The PC1 showed a steep change at  
867 the beginning and end of the trial, suggesting a chunking mechanism of the tap sequence in the overall of the neural  
868 population-state. In contrast, the PC2 and PC3 showed a strong oscillatory structure with a phase difference of  $\frac{\pi}{2}$   
869 radians during SC. For these three PCs, we calculated the amplitude of the trajectory as the mean of the Euclidean  
870 distances between the anchor point (Figure 2C) and each point in the trajectory segment across the four serial order  
871 elements for each target interval.

872  
873 The angle of the trajectory was calculated as the mean of the angle from dot product between the anchor point  
874 (Figure 2C) and each point in the trajectory segment across the four serial order elements for each target interval.  
875 The variability of position was calculated as the standard deviation of the distances between the anchor point (Figure  
876 2D) and each point in the trajectory segment across the four serial order elements for each target interval.

## 877 Movement kinematics

878 We applied the Lucas-Kanade optic flow method to measure the monkey's arm speed during the ST. This method  
 879 calculates a flow field from the intensity changes between two consecutive video frames. The analyzed video was  
 880 recorder with a high-speed camera (Basler acA750 AG) positioned orthogonally to the hand's plane of motion with  
 881 a 640x480 resolution at 250 frames per second. The optic flow method was applied to a smaller area of 140x140  
 882 pixels from the original video that contained the monkey's arm during the whole trial and no other moving objects.  
 883 The arm's movement velocity vector was calculated across all frames as the magnitude of the sum of all the individual  
 884 flow fields vectors whose magnitude was larger than a predefined threshold. The velocity vector was calculated from  
 885 the first to the last tap on each correct trial. We reported the speed as the magnitude of the velocity vector (Barron  
 886 et al., 1994). Posteriorly, the kinematic state of the arm was tagged as movement when the velocity vector was larger  
 887 than a threshold or dwell otherwise. The tagging algorithm considered a change on the kinematic state when the  
 888 new state lasted longer than 3 consecutive frames.

## 889 Temporal scaling in the synchronization task

890 To quantify temporal scaling, we defined the scaling index (SI) of a subspace S as the portion of variance of the  
 891 projections of trajectories into S that can be explained by temporal scaling (Wang et al., 2018). We computed the  
 892 kth scaling component  $u_{SC,k}$  as:

$$893 U_{SC,k} = \arg \min \frac{\sum_t \sum_T (r_k^s(t;T)u - \text{Mean}_T(r_k^s(t;T)u))^2}{\sum_t \sum_T (r_k^s(t;T)u - \text{Mean}_{\{t,T\}}(r_k^s(t;T)u))^2}, \quad (1)$$

894 where  $r_k^s(t;T)$  is population activity at the scaled time when the duration of the production epoch is T, the  
 895 denominator is the total variance of the trajectories, and the numerator is the variance that cannot be explained by  
 896 temporal scaling. As in (Bi & Zhou, 2020) and (Zhou et al., 2022), for computing the first scaling component  $U_{(SC,1)}$   
 897 we set  $r_1^s(t;T) = r^{PC}(tT_p;T)$  with  $0 \leq t \leq 1$ , where  $r^{PC}$  is the projection of the population activity in the subspace  
 898 spanned by the first 3 PCs, and  $T_p$  is the produced interval by the monkey in the production epoch; then we minimized  
 899 u in eq. 1. To calculate the second scaling component  $U_{(SC,2)}$  we set  $r_2^s(t;T) = r_1^s(t;T) - r_1^s(t;T)U_{(SC,1)}$ , and  
 900 then minimized u in eq. 1 in the subspace orthogonal to  $U_{(SC,1)}$ . In this way, we computed all the 3 scaling  
 components one at the time. Finally, the scaling index (SI) of a subspace was defined as:

$$901 SI = \frac{\sum_t \sum_T (r_1^s(t;T)U - \text{Mean}_T(r_1^s(t;T)U))^2}{\sum_t \sum_T (r_1^s(t;T)U - \text{Mean}_{\{t,T\}}(r_1^s(t;T)U))^2}, \quad (2)$$

902 where  $r_1^s(t;T)U$  is the projection of the scaled trajectory to the subspace U. For implementation we used <https://github.com/zedongbi/IntervalTiming> (Bi & Zhou, 2020).

## 903 Moving bumps simulations

904 In order to investigate how the properties of neural sequences were associated with the geometry and kinematics of  
 905 population neuronal trajectories we performed different simulations. Each simulation comprises a set of  $N_d$  neurons  
 906 with a firing rate:

$$907 r_i(t, t_d) = m_d e^{(\frac{d(t, \mu_{i,d})}{\sigma_d})^2} \quad (3)$$

908 where t is the elapsed time,  $m_d$  and  $\sigma_d$  are maximum discharge rate and duration of the activation period,  
 909 respectively, which depend on the target duration  $t_d$ .  $\mu_{i,d}$  corresponds to the time of peak activation of neuron i.  
 910 The peaks of activity at  $\mu_{i,d}$  cover the entire interval  $t_d$ . In order to create neural sequences that reset at the next  
 911 produced interval in the sequence used the distance function  $d(t, \mu_{i,d})$  that is congruent with the difference  $t - \mu_{i,d}$   
 912 modulo  $t_d$ , allowing for the generation of cyclic kinematics.

913 Regarding the duration of cell activity, for figures 7C,E and F we used  $\sigma_{850} > \sigma_{450}$  or  $\sigma_{850} = \sigma_{450}$  for the remaining  
 914 simulations. For the response magnitude, in Figure 7D we used  $m_{850} > m_{450}$  and  $m_{850} = m_{450}$  for all the other  
 915 cases. The dynamics of the activation peak of Figures 7A, 7B, and the shared cells at the beginning and end on  
 916 the interval of Figures 7E-G, followed  $\mu_{i,450} = \mu_{i,850}$ , for the remaining simulations  $\mu_{i,450} = \frac{450}{850} \mu_{i,850}$ . Finally, we  
 917 used  $N_{450} < N_{850}$  for figures 7B and F. For Figures 7F and G we inserted randomly neurons within the intermediate  
 918 portion of the produced interval.

## References

- Andersen, R. A. (1997). Multimodal integration for the representation of space in the posterior parietal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 352, 1421–1428. doi:10.1098/rstb.1997.0128.
- Ayala, Y. A., Lehmann, A., & Merchant, H. (2017). Monkeys share the neurophysiological basis for encoding sound periodicities captured by the frequency-following response with humans. *Scientific Reports*, 7, 16687. doi:10.1038/s41598-017-16774-8.
- Baizer, J., Ungerleider, L., & Desimone, R. (1991). Organization of visual inputs to the inferior temporal and posterior parietal cortex in macaques. *The Journal of Neuroscience*, 11, 168–190. doi:10.1523/JNEUROSCI.11-01-00168.1991.
- Bakhurin, K. I., Goudar, V., Shobe, J. L., Claar, L. D., Buonomano, D. V., & Masmanidis, S. C. (2017). Differential encoding of time by prefrontal and striatal network dynamics. *Journal of Neuroscience*, 37, 854–870. doi:10.1523/JNEUROSCI.1789-16.2016.
- Balasubramaniam, R., Haegens, S., Jazayeri, M., Merchant, H., Sternad, D., & Song, J. H. (2021). Neural encoding and representation of time for sensorimotor control and learning. *Journal of Neuroscience*, 41, 866–872. doi:10.1523/JNEUROSCI.1652-20.2020.
- Barron, J. L., Fleet, D. J., & Beauchemin, S. S. (1994). Performance of optical flow techniques. *International Journal of Computer Vision*, 12, 43–77. doi:10.1007/BF01420984.
- Bartolo, R., & Merchant, H. (2015). Oscillations are linked to the initiation of sensory-cued movement sequences and the internal guidance of regular tapping in the monkey. *Journal of Neuroscience*, 35, 4635–4640. doi:10.1523/JNEUROSCI.4570-14.2015.
- Bartolo, R., Prado, L., & Merchant, H. (2014). Information processing in the primate basal ganglia during sensory-guided and internally driven rhythmic tapping. *Journal of Neuroscience*, 34, 3910–3923. doi:10.1523/JNEUROSCI.2679-13.2014.
- Battaglia-Mayer, A., & Caminiti, R. (2019). Corticocortical systems underlying high-order motor control. *The Journal of Neuroscience*, 39, 4404–4421. doi:10.1523/JNEUROSCI.2094-18.2019.
- Battelli, L., Pascual-Leone, A., & Cavanagh, P. (2007). The ‘when’ pathway of the right parietal lobe. *Trends in Cognitive Sciences*, 11, 204–210. doi:10.1016/j.tics.2007.03.001.
- Bavassi, M. L., Tagliazucchi, E., & Laje, R. (2013). Small perturbations in a finger-tapping task reveal inherent nonlinearities of the underlying error correction mechanism. *Human Movement Science*, 32, 21–47. doi:10.1016/j.humov.2012.06.002.
- Bi, Z., & Zhou, C. (2020). Understanding the computation of time using neural network models. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117, 10530–10540. doi:10.1073/pnas.1921609117.
- Buhusi, C. V., & Meck, W. H. (2005). What makes us tick? functional and neural mechanisms of interval timing. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 755–765. doi:10.1038/nrn1764.
- Buzsáki, G. (2006). *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press. doi:10.1093/acprof:oso/9780195301069.001.0001.
- Buzsáki, G., & Watson, B. O. (2012). Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 14, 345–367. doi:10.31887/DCNS.2012.14.4/gbuzsaki.
- Cadena-Valencia, J., García-Garibay, O., Merchant, H., Jazayeri, M., & Lafuente, V. D. (2018). Entrainment and maintenance of an internal metronome in supplementary motor area. *eLife*, 7. doi:10.7554/eLife.38983.
- Cannon, J. (2021). Expectancy-based rhythmic entrainment as continuous bayesian inference. *PLoS Computational Biology*, 17. doi:10.1371/journal.pcbi.1009025.
- Cannon, J. J., & Patel, A. D. (2021). How beat perception co-opts motor neurophysiology. doi:10.1016/j.tics.2020.11.002.
- Cao, R., Bladon, J. H., Charczynski, S. J., Hasselmo, M. E., & Howard, M. W. (2022). Internally generated time in the rodent hippocampus is logarithmically compressed. *BioRxiv*. URL: <https://doi.org/10.1101/2021.10.25.465750>. doi:10.1101/2021.10.25.465750.
- Cavada, C., & Goldman-Rakic, P. S. (1989a). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: I. parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *The Journal of Comparative Neurology*, 287, 393–421. doi:10.1002/cne.902870402.
- Cavada, C., & Goldman-Rakic, P. S. (1989b). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *The Journal of Comparative Neurology*, 287, 422–445. doi:10.1002/cne.902870403.
- Chen, Y., Repp, B. H., & Patel, A. D. (2002). Spectral decomposition of variability in synchronization and continuation tapping: Comparisons between auditory and visual pacing and feedback conditions. *Human Movement Science*, 21, 515–532. doi:10.1016/S0167-9457(02)00138-0.
- Cohen, Y. E., & Andersen, R. A. (2002). A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 553–562. doi:10.1038/nrn873.
- Comstock, D. C., Hove, M. J., & Balasubramaniam, R. (2018). Sensorimotor synchronization with auditory and visual modalities: Behavioral and neural differences. doi:10.3389/fncom.2018.00053.
- Coull, J. T., Cheng, R. K., & Meck, W. H. (2011). Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. doi:10.1038/npp.2010.113.
- Criscuolo, A., Schwartze, M., Prado, L., Ayala, Y. A., Merchant, H., & Kotz, S. (2021). Macaque monkeys sense the subjective



- beat. *SSRN Electronic Journal*, . doi:[10.2139/ssrn.3790895](https://doi.org/10.2139/ssrn.3790895).
- Crowe, D. A., Zarco, W., Bartolo, R., & Merchant, H. (2014). Dynamic representation of the temporal and sequential structure of rhythmic movements in the primate medial premotor cortex. *Journal of Neuroscience*, *34*, 11972–11983. doi:[10.1523/JNEUROSCI.2177-14.2014](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2177-14.2014).
- Donnet, S., Bartolo, R., Fernandes, J. M., Paulo, J., Cunha, S., Prado, L., & Merchant, H. (2014). Monkeys time their pauses of movement and not their movement-kinematics during a synchronization-continuation rhythmic task. *J Neurophysiol*, *111*, 2138–2149. URL: [www.jn.org](http://www.jn.org). doi:[10.1152/jn.00802.2013](https://doi.org/10.1152/jn.00802.2013). -A.
- Egger, S. W., Remington, E. D., Chang, C. J., & Jazayeri, M. (2019). Internal models of sensorimotor integration regulate cortical dynamics. *Nature Neuroscience*, *22*, 1871–1882. doi:[10.1038/s41593-019-0500-6](https://doi.org/10.1038/s41593-019-0500-6).
- Elsayed, G. F., & Cunningham, J. P. (2017). Structure in neural population recordings: An expected byproduct of simpler phenomena? *Nature Neuroscience*, *20*, 1310–1318. doi:[10.1038/nn.4617](https://doi.org/10.1038/nn.4617).
- Emmons, E. B., Corte, B. J. D., Kim, Y., Parker, K. L., Matell, M. S., & Narayanan, N. S. (2017). Rodent medial frontal control of temporal processing in the dorsomedial striatum. *Journal of Neuroscience*, *37*, 8718–8733. doi:[10.1523/JNEUROSCI.1376-17.2017](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1376-17.2017).
- Fitch, W. T. (2013). Rhythmic cognition in humans and animals: distinguishing meter and pulse perception. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *7*. doi:[10.3389/fnsys.2013.00068](https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00068).
- García-Saldivar, P., Garimella, A., Garza-Villarreal, E. A., Mendez, F. A., Concha, L., & Merchant, H. (2021). Preemac: Pipeline for preprocessing and extraction of the macaque brain surface. *NeuroImage*, *227*, 117671. doi:[10.1016/j.neuroimage.2020.117671](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117671).
- García-Garibay, O., Cadena-Valencia, J., Merchant, H., & de Lafuente, V. (2016). Monkeys share the human ability to internally maintain a temporal rhythm. *Frontiers in Psychology*, *7*. doi:[10.3389/fpsyg.2016.01971](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01971).
- Georgopoulos, A. P., Merchant, H., Naselaris, T., & Amirkian, B. (2007). Mapping of the preferred direction in the motor cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*, 11068–11072. doi:[10.1073/pnas.0611597104](https://doi.org/10.1073/pnas.0611597104).
- Gibbon, J., Church, R. M., & Meck, W. H. (1984). Scalar timing in memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *423*, 52–77. doi:[10.1111/j.1749-6632.1984.tb23417.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1984.tb23417.x).
- Goldman-Rakic, P., Selemon, L., & Schwartz, M. (1984). Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey. *Neuroscience*, *12*, 719–743. doi:[10.1016/0306-4522\(84\)90166-0](https://doi.org/10.1016/0306-4522(84)90166-0).
- Gouvêa, S., Monteiro, T., Motiwala, A., Soares, S., & Paton, J. J. (). Striatal dynamics explain duration judgments 3 4 5 thiago.
- Grahn, J. A., & Rowe, J. B. (2009). Feeling the beat: Premotor and striatal interactions in musicians and nonmusicians during beat perception. *Journal of Neuroscience*, *29*, 7540–7548. doi:[10.1523/JNEUROSCI.2018-08.2009](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2018-08.2009).
- Gámez, J., Mendoza, G., Prado, L., Betancourt, A., & Merchant, H. (2019). The amplitude in periodic neural state trajectories underlies the tempo of rhythmic tapping. *PLoS Biology*, *17*. doi:[10.1371/journal.pbio.3000054](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000054).
- Gámez, J., Yc, K., Ayala, Y. A., Dotov, D., Prado, L., & Merchant, H. (2018). Predictive rhythmic tapping to isochronous and tempo changing metronomes in the nonhuman primate. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1423*, 396–414. doi:[10.1111/nyas.13671](https://doi.org/10.1111/nyas.13671).
- Henke, J., Bunk, D., von Werder, D., Häusler, S., Flanagin, V. L., & Thurlley, K. (2021). Distributed coding of duration in rodent prefrontal cortex during time reproduction. *eLife*, *10*. doi:[10.7554/eLife.71612](https://doi.org/10.7554/eLife.71612).
- Honing, H. (2012). Without it no music: Beat induction as a fundamental musical trait. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1252*, 85–91. doi:[10.1111/j.1749-6632.2011.06402.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06402.x).
- Honing, H., Bouwer, F. L., Prado, L., & Merchant, H. (2018). Rhesus monkeys (macaca mulatta) sense isochrony in rhythm, but not the beat: Additional support for the gradual audiomotor evolution hypothesis. *Frontiers in Neuroscience*, *12*. doi:[10.3389/fnins.2018.00475](https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00475).
- Honing, H., & Merchant, H. (2014). Differences in auditory timing between human and nonhuman primates. *Behavioral and Brain Sciences*, *37*, 557–558. doi:[10.1017/S0140525X13004056](https://doi.org/10.1017/S0140525X13004056).
- Hubel, T. N. W. D. H. (1977). Ferrier lecture - functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, *198*, 1–59. doi:[10.1098/rspb.1977.0085](https://doi.org/10.1098/rspb.1977.0085).
- Iversen, J. R., Patel, A. D., Nicodemus, B., & Emmorey, K. (2015). Synchronization to auditory and visual rhythms in hearing and deaf individuals. *Cognition*, *134*, 232–244. doi:[10.1016/j.cognition.2014.10.018](https://doi.org/10.1016/j.cognition.2014.10.018).
- Jantzen, K. J., Ratcliff, B. R., & Jantzen, M. G. (2018). Cortical networks for correcting errors in sensorimotor synchronization depend on the direction of asynchrony. *Journal of Motor Behavior*, *50*, 235–248. doi:[10.1080/00222895.2017.1327414](https://doi.org/10.1080/00222895.2017.1327414).
- Jazayeri, M., & Shadlen, M. N. (2010). Temporal context calibrates interval timing. *Nature Neuroscience*, *13*, 1020–1026. doi:[10.1038/nn.2590](https://doi.org/10.1038/nn.2590).
- Jones, M. R., & Mcauley, J. D. (2005). Time judgments in global temporal contexts.
- Kameda, M., Ohmae, S., & Tanaka, M. (2019). Entrained neuronal activity to periodic visual stimuli in the primate striatum compared with the cerebellum. *eLife*, *8*. doi:[10.7554/eLife.48702](https://doi.org/10.7554/eLife.48702).
- Knudsen, E. B., Powers, M. E., & Moxon, K. A. (2014). Dissociating movement from movement timing in the rat primary motor

- cortex. *Journal of Neuroscience*, 34, 15576–15586. doi:10.1523/JNEUROSCI.1816-14.2014.
- Kung, S.-J., Chen, J. L., Zatorre, R. J., & Penhune, V. B. (2013). Interacting cortical and basal ganglia networks underlying finding and tapping to the musical beat. URL: [http://direct.mit.edu/jocn/article-pdf/25/3/401/1945019/jocn\\_a\\_00325.pdf](http://direct.mit.edu/jocn/article-pdf/25/3/401/1945019/jocn_a_00325.pdf).
- Kunimatsu, J., Suzuki, T. W., Ohmae, S., & Tanaka, M. (2018). Different contributions of preparatory activity in the basal ganglia and cerebellum for self-timing. *eLife*, 7. doi:10.7554/eLife.35676.
- Large, E. W., & Jones, M. R. (1999). The dynamics of attending: How people track time-varying events. *Psychological Review*, 106, 119–159. doi:10.1037/0033-295X.106.1.119.
- Large, E. W., & Palmer, C. (2002). Perceiving temporal regularity in music. *Cognitive Science*, 26, 1–37. doi:10.1207/s15516709cog2601\_1.
- Large, E. W., Wasserman, C. S., Skoe, E., & Read, H. L. (2018). Neural entrainment to missing pulse rhythms. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 144, 1760–1760. doi:10.1121/1.5067790.
- Lenc, T., Merchant, H., Keller, P. E., Honing, H., Varlet, M., & Nozaradan, S. (2021). Mapping between sound, brain and behaviour: Four-level framework for understanding rhythm processing in humans and non-human primates. doi:10.1098/rstb.2020.0325.
- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., & Rizzolatti, G. (1993). Corticocortical connections of area f3 (sma-proper) and area f6 (pre-sma) in the macaque monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 338, 114–140. doi:10.1002/cne.903380109.
- Mello, G. B., Soares, S., & Paton, J. J. (2015). A scalable population code for time in the striatum. *Current Biology*, 25, 1113–1122. doi:10.1016/j.cub.2015.02.036.
- Mendoza, G., & Merchant, H. (2014). Motor system evolution and the emergence of high cognitive functions. doi:10.1016/j.pneurobio.2014.09.001.
- Mendoza, G., Peyrache, A., Gámez, J., Prado, L., Buzsáki, G., & Merchant, H. (2016). Innovative methodology recording extracellular neural activity in the behaving monkey using a semichronic and high-density electrode system. *J Neurophysiol*, 116, 563–574. URL: <http://www.tdt.com>. doi:10.1152/jn.00116.2016.
- Merchant, H., & Averbeck, B. B. (2017). The computational and neural basis of rhythmic timing in medial premotor cortex. *Journal of Neuroscience*, 37, 4552–4564. doi:10.1523/JNEUROSCI.0367-17.2017.
- Merchant, H., & Bartolo, R. (2018). Primate beta oscillations and rhythmic behaviors. doi:10.1007/s00702-017-1716-9.
- Merchant, H., Battaglia-Mayer, A., & Georgopoulos, A. P. (2001). Effects of optic flow in motor cortex and area 7a. *Journal of Neurophysiology*, 86, 1937–1954. doi:10.1152/jn.2001.86.4.1937.
- Merchant, H., Battaglia-Mayer, A., & Georgopoulos, A. P. (2003). Functional organization of parietal neuronal responses to optic-flow stimuli. *Journal of Neurophysiology*, 90, 675–682. doi:10.1152/jn.00331.2003.
- Merchant, H., Battaglia-Mayer, A., & Georgopoulos, A. P. (2004a). Neural responses during interception of real and apparent circularly moving stimuli in motor cortex and area 7a. *Cerebral Cortex*, 14, 314–331. doi:10.1093/cercor/bhg130.
- Merchant, H., Battaglia-Mayer, A., & Georgopoulos, A. P. (2004b). Neural responses in motor cortex and area 7a to real and apparent motion. *Experimental Brain Research*, 154, 291–307. doi:10.1007/s00221-003-1664-5.
- Merchant, H., & Georgopoulos, A. P. (2006). Neurophysiology of perceptual and motor aspects of interception. *Journal of Neurophysiology*, 95, 1–13. doi:10.1152/jn.00422.2005.
- Merchant, H., Grahn, J., Trainor, L., Rohrmeier, M., & Fitch, W. T. (2015a). Finding the beat: A neural perspective across humans and non-human primates. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370. doi:10.1098/rstb.2014.0093.
- Merchant, H., Harrington, D. L., & Meck, W. H. (2013a). Neural basis of the perception and estimation of time. *Annual Review of Neuroscience*, 36, 313–336. doi:10.1146/annurev-neuro-062012-170349.
- Merchant, H., & Honing, H. (2014). Are non-human primates capable of rhythmic entrainment? evidence for the gradual audiomotor evolution hypothesis. *Frontiers in Neuroscience*, . doi:10.3389/fnins.2013.00274.
- Merchant, H., de Lafuente, V., Peña-Ortega, F., & Larriva-Sahd, J. (2012). Functional impact of interneuronal inhibition in the cerebral cortex of behaving animals. doi:10.1016/j.pneurobio.2012.08.005.
- Merchant, H., & Pérez, O. (2020). Estimating time with neural networks. doi:10.1038/s42256-020-00229-3.
- Merchant, H., Pérez, O., Bartolo, R., Méndez, J. C., Mendoza, G., Gámez, J., Yc, K., & Prado, L. (2015b). Sensorimotor neural dynamics during isochronous tapping in the medial premotor cortex of the macaque. *European Journal of Neuroscience*, 41, 586–602. doi:10.1111/ejn.12811.
- Merchant, H., Pérez, O., Zarco, W., & Gámez, J. (2013b). Interval tuning in the primate medial premotor cortex as a general timing mechanism. *Journal of Neuroscience*, 33, 9082–9096. doi:10.1523/JNEUROSCI.5513-12.2013.
- Merchant, H., & Yarrow, K. (2016). How the motor system both encodes and influences our sense of time. doi:10.1016/j.cobeha.2016.01.006.
- Merchant, H., Zarco, W., Bartolo, R., & Prado, L. (2008a). The context of temporal processing is represented in the multidimensional relationships between timing tasks. *PLoS ONE*, 3, e3169. doi:10.1371/journal.pone.0003169.

- Merchant, H., Zarco, W., & Prado, L. (2008b). Do we have a common mechanism for measuring time in the hundreds of millisecond range? evidence from multiple-interval timing tasks. *Journal of Neurophysiology*, *99*, 939–949. doi:10.1152/jn.01225.2007.
- Merchant, H., Zarco, W., Pérez, O., Prado, L., & Bartolo, R. (2011). Measuring time with different neural chronometers during a synchronization-continuation task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*, 19784–19789. doi:10.1073/pnas.1112933108.
- Mishkin, M., Ungerleider, L. G., & Macko, K. A. (1983). Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends in Neurosciences*, *6*, 414–417. doi:10.1016/0166-2236(83)90190-X.
- Mita, A., Mushiake, H., Shima, K., Matsuzaka, Y., & Tanji, J. (2009). Interval time coding by neurons in the presupplementary and supplementary motor areas. *Nature Neuroscience*, *12*, 502–507. doi:10.1038/nn.2272.
- Mountcastle, V. B. (1998). *Perceptual neuroscience: The cerebral cortex*. Harvard University Press.
- Naselaris, T., Merchant, H., Amirikian, B., & Georgopoulos, A. P. (2006). Large-scale organization of preferred directions in the motor cortex. i. motor cortical hyperacuity for forward reaching. *Journal of Neurophysiology*, *96*, 3231–3236. doi:10.1152/jn.00487.2006.
- Nozaradan, S., Mouraux, A., Jonas, J., Colnat-Coulbois, S., Rossion, B., & Maillard, L. (2017). Intracerebral evidence of rhythm transform in the human auditory cortex. *Brain Structure and Function*, *222*, 2389–2404. doi:10.1007/s00429-016-1348-0.
- Nozaradan, S., Schönwiesner, M., Caron-Desrochers, L., & Lehmann, A. (2016). Enhanced brainstem and cortical encoding of sound during synchronized movement. *NeuroImage*, *142*, 231–240. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.07.015.
- Ohmae, S., Kunimatsu, J., & Tanaka, M. (2017). Cerebellar roles in self-timing for sub- and supra-second intervals. *The Journal of Neuroscience*, *37*, 3511–3522. doi:10.1523/JNEUROSCI.2221-16.2017.
- ichi Okada, K., Takeya, R., & Tanaka, M. (2022). Neural signals regulating motor synchronization in the primate deep cerebellar nuclei. *Nature Communications*, *13*. doi:10.1038/s41467-022-30246-2.
- Ortiz-Rios, M., Azevedo, F. A., Kuśmierk, P., Balla, D. Z., Munk, M. H., Keliris, G. A., Logothetis, N. K., & Rauschecker, J. P. (2017). Widespread and opponent fmri signals represent sound location in macaque auditory cortex. *Neuron*, *93*, 971–983.e4. doi:10.1016/j.neuron.2017.01.013.
- Pachitariu, M., Steinmetz, N., Kadir, S., Carandini, M., & Harris, K. (2016). Fast and accurate spike sorting of high-channel count probes with kilosort. NIPS'16: Proceedings of the 30th International Conference on Neural Information Processing Systems. doi:https://doi.org/10.1101/061481.
- Patel, A. D., & Iversen, J. R. (2014). The evolutionary neuroscience of musical beat perception: The action simulation for auditory prediction (asap) hypothesis. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *8*. doi:10.3389/fnsys.2014.00057.
- Perez, O., Kass, R. E., & Merchant, H. (2013). Trial time warping to discriminate stimulus-related from movement-related neural activity. *Journal of Neuroscience Methods*, *212*, 203–210. doi:10.1016/j.jneumeth.2012.10.019.
- Protopapa, F., Hayashi, M. J., Kulashekhar, S., van der Zwaag, W., Battistella, G., Murray, M. M., Kanai, R., & Buetti, D. (2019). Chronotopic maps in human supplementary motor area. *PLOS Biology*, *17*, e3000026. doi:10.1371/journal.pbio.3000026.
- Rauschecker, J. P. (2018). Where, when, and how: Are they all sensorimotor? towards a unified view of the dorsal pathway in vision and audition. *Cortex*, *98*, 262–268. doi:10.1016/j.cortex.2017.10.020.
- Remington, E. D., Narain, D., Hosseini, E. A., & Jazayeri, M. (2018). Flexible sensorimotor computations through rapid reconfiguration of cortical dynamics. *Neuron*, *98*, 1005–1019.e5. doi:10.1016/j.neuron.2018.05.020.
- Repp, B. H. (2000). Compensation for subliminal timing perturbations in perceptual-motor synchronization. *Psychological Research Psychologische Forschung*, *63*, 106–128. doi:10.1007/PL00008170.
- Repp, B. H., & Keller, P. E. (2004). Adaptation to tempo changes in sensorimotor synchronization: Effects of intention, attention, and awareness. *Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A: Human Experimental Psychology*, *57*, 499–521. doi:10.1080/02724980343000369.
- Rilling, J. K., Glasser, M. F., Preuss, T. M., Ma, X., Zhao, T., Hu, X., & Behrens, T. E. (2008). The evolution of the arcuate fasciculus revealed with comparative dti. *Nature Neuroscience*, *11*, 426–428. doi:10.1038/nn2072.
- Ross, J. M., Iversen, J. R., & Balasubramaniam, R. (2018). The role of posterior parietal cortex in beat-based timing perception: A continuous theta burst stimulation study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *30*, 634–643. doi:10.1162/jocn\_a\_01237.
- Rossant, C., Kadir, S. N., Goodman, D. F., Schulman, J., Hunter, M. L., Saleem, A. B., Grosmark, A., Belluscio, M., Denfield, G. H., Ecker, A. S., Tolia, A. S., Solomon, S., Buzski, G., Carandini, M., & Harris, K. D. (2016). Spike sorting for large, dense electrode arrays. *Nature Neuroscience*, *19*, 634–641. doi:10.1038/nn.4268.
- Rozzi, S., Calzavara, R., Belmalih, A., Borra, E., Gregoriou, G. G., Matelli, M., & Luppino, G. (2006). Cortical connections of the inferior parietal cortical convexity of the macaque monkey. *Cerebral Cortex*, *16*, 1389–1417. doi:10.1093/cercor/bhj076.
- Schubotz, R. I., von Cramon, D., & Lohmann, G. (2003). Auditory what, where, and when: a sensory somatotopy in lateral premotor cortex. *NeuroImage*, *20*, 173–185. doi:10.1016/S1053-8119(03)00218-0.
- Sohn, H., Narain, D., Meirhaeghe, N., & Jazayeri, M. (2019). Bayesian computation through cortical latent dynamics. *Neuron*, *103*, 934–947.e5. doi:10.1016/j.neuron.2019.06.012.

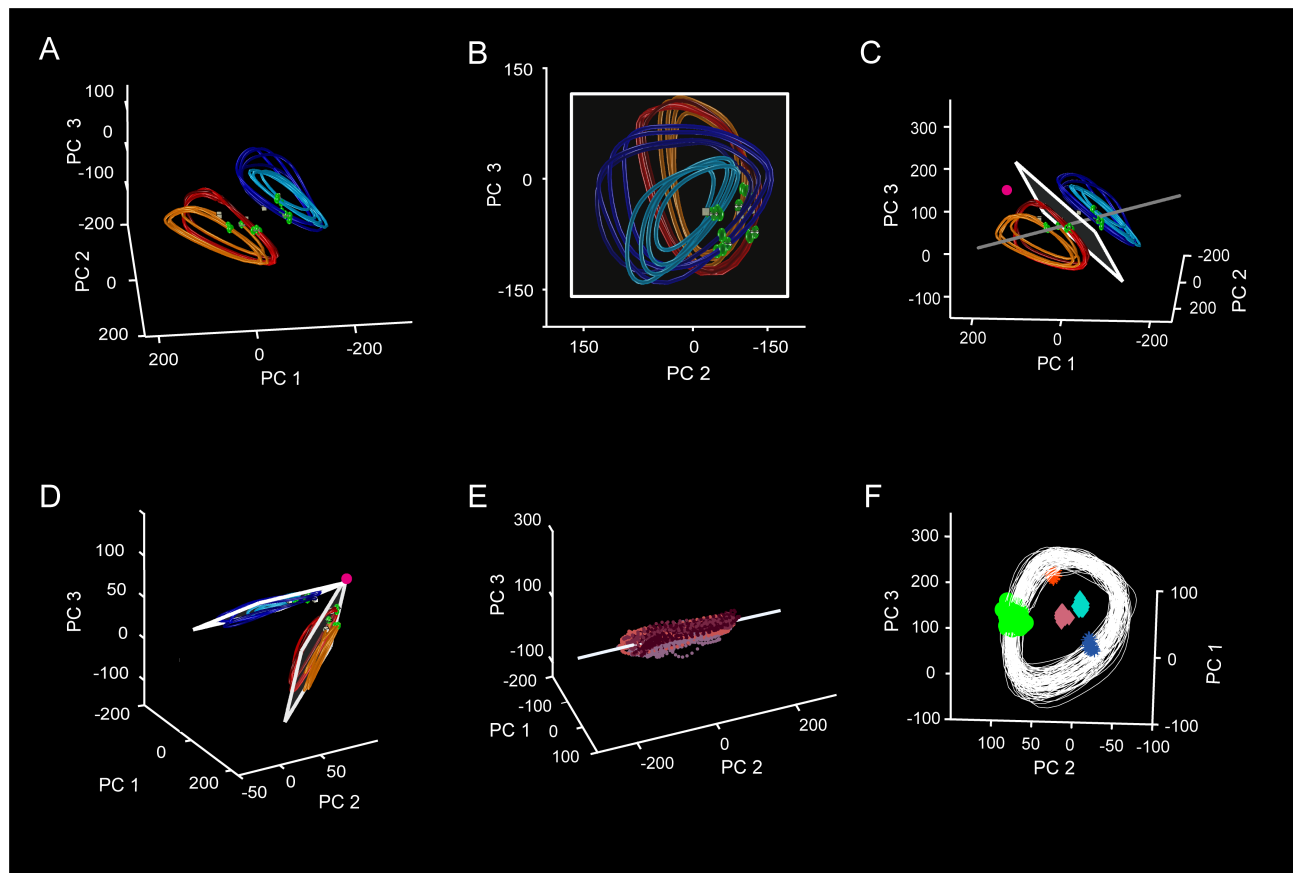


- Sánchez-Moncada, I., Concha, L., & Merchant, H. (2020). The timing network is engaged in the practice of internally driven tapping independently of the learning transfer from perceptual to motor timing. URL: <https://doi.org/10.1101/2020.12.17.423301>. doi:10.1101/2020.12.17.423301.
- Takeya, R., Kameda, M., Patel, A. D., & Tanaka, M. (2017). Predictive and tempo-flexible synchronization to a visual metronome in monkeys. *Scientific Reports*, 7. doi:10.1038/s41598-017-06417-3.
- Tiganj, Z., Jung, M. W., Kim, J., & Howard, M. W. (2017). Sequential firing codes for time in rodent medial prefrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 27, 5663–5671. doi:10.1093/cercor/bhw336.
- Treisman, M. (1963). Temporal discrimination and the indifference interval: Implications for a model of the "internal clock". *Psychological Monographs: General and Applied*, 77, 1–31. doi:10.1037/h0093864.
- Wang, J., Narain, D., Hosseini, E. A., & Jazayeri, M. (2018). Flexible timing by temporal scaling of cortical responses. *Nature Neuroscience*, 21, 102–112. doi:10.1038/s41593-017-0028-6.
- Wiener, M., Turkeltaub, P., & Coslett, H. B. (2010). The image of time: A voxel-wise meta-analysis. *NeuroImage*, 49, 1728–1740. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.09.064.
- Woods, T. M., Lopez, S. E., Long, J. H., Rahman, J. E., & Recanzone, G. H. (2006). Effects of stimulus azimuth and intensity on the single-neuron activity in the auditory cortex of the alert macaque monkey. *Journal of Neurophysiology*, 96, 3323–3337. doi:10.1152/jn.00392.2006.
- Xu, M., Zhang, S. Y., Dan, Y., & Poo, M. M. (2014). Representation of interval timing by temporally scalable firing patterns in rat prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111, 480–485. doi:10.1073/pnas.1321314111.
- Yu, B. M., Cunningham, J. P., Santhanam, G., Ryu, S. I., Shenoy, K. V., & Sahani, M. (2009). Gaussian-process factor analysis for low-dimensional single-trial analysis of neural population activity. *Journal of Neurophysiology*, 102, 614–635. doi:10.1152/jn.90941.2008.
- Yu, H., Farley, B. J., Jin, D. Z., & Sur, M. (2005). The coordinated mapping of visual space and response features in visual cortex. *Neuron*, 47, 267–280. doi:10.1016/j.neuron.2005.06.011.
- Zarco, W., Merchant, H., Prado, L., & Mendez, J. C. (2009). Subsecond timing in primates: Comparison of interval production between human subjects and rhesus monkeys. *Journal of Neurophysiology*, 102, 3191–3202. doi:10.1152/jn.00066.2009.
- Zhou, S., Masmanidis, S. C., & Buonomano, D. V. (2020). Neural sequences as an optimal dynamical regime for the readout of time. *Neuron*, 108, 651–658.e5. doi:10.1016/j.neuron.2020.08.020.
- Zhou, S., Masmanidis, S. C., & Buonomano, D. V. (2022). Encoding time in neural dynamic regimes with distinct computational tradeoffs. *PLoS Computational Biology*, 18. doi:10.1371/journal.pcbi.1009271.

## Supplementary Information

#Session	Movement time				Autocorrelation Lag-1 PI				#Cells
	Movement amplitude		Movement speed		Autocorrelation Lag-1 Mov. amplitude		Autocorrelation Lag-1 Mov. speed		
	r	p	r	p	r	p	r	p	
2	0.17	0.21	-0.02	0.86	0.26	0.01	0.26	0.01	42
3	-0.03	0.81	-0.27	0.05	0.03	0.75	0.03	0.75	28
6	-0.45	0.0001	-0.51	0.0001	0.1	0.3	0.1	0.3	97
8	-0.04	0.79	0.33	0.01	-0.02	0.87	-0.02	0.87	76
9	-0.61	0.0001	-0.17	0.12	0.18	0.08	0.18	0.08	84
11	-0.4	0.0001	0.14	0.28	-0.09	0.36	-0.09	0.36	75
14	-0.16	0.28	-0.16	0.26	0.08	0.41	0.08	0.41	21
1	0.23	0.05	-0.24	0.04	0.12	0.23	0.12	0.23	92
4	-0.27	0.04	-0.03	0.84	0	1	0	1	97
5	-0.4	0.0001	-0.11	0.4	0.19	0.06	0.19	0.06	91
7	-0.17	0.22	0.39	0.0001	-0.16	0.11	-0.16	0.11	94
10	0.06	0.67	-0.62	0.0001	0.21	0.03	0.21	0.03	81
12	-0.06	0.0001	-0.27	0.07	0	0.96	0	0.96	64
13	0.2	0.15	0.02	0.9	0.02	0.81	-0.02	0.81	22
Significant sessions	1		2		2		2		

**Table S1.** Individual session analysis where we computed the Pearson correlation coefficient between the behavioral (top labels) and kinematic parameters of the neural trajectories (bottom labels) in the fourteen sessions of Monkey 2 with collected videos on behavior. Orange and blue shading follows the significant effects of Table 1.



**Figure S1.** Neural population trajectories during ST and their oscillatory dynamic properties using alternative reduction method (GPFA). Format as in Figure 2.

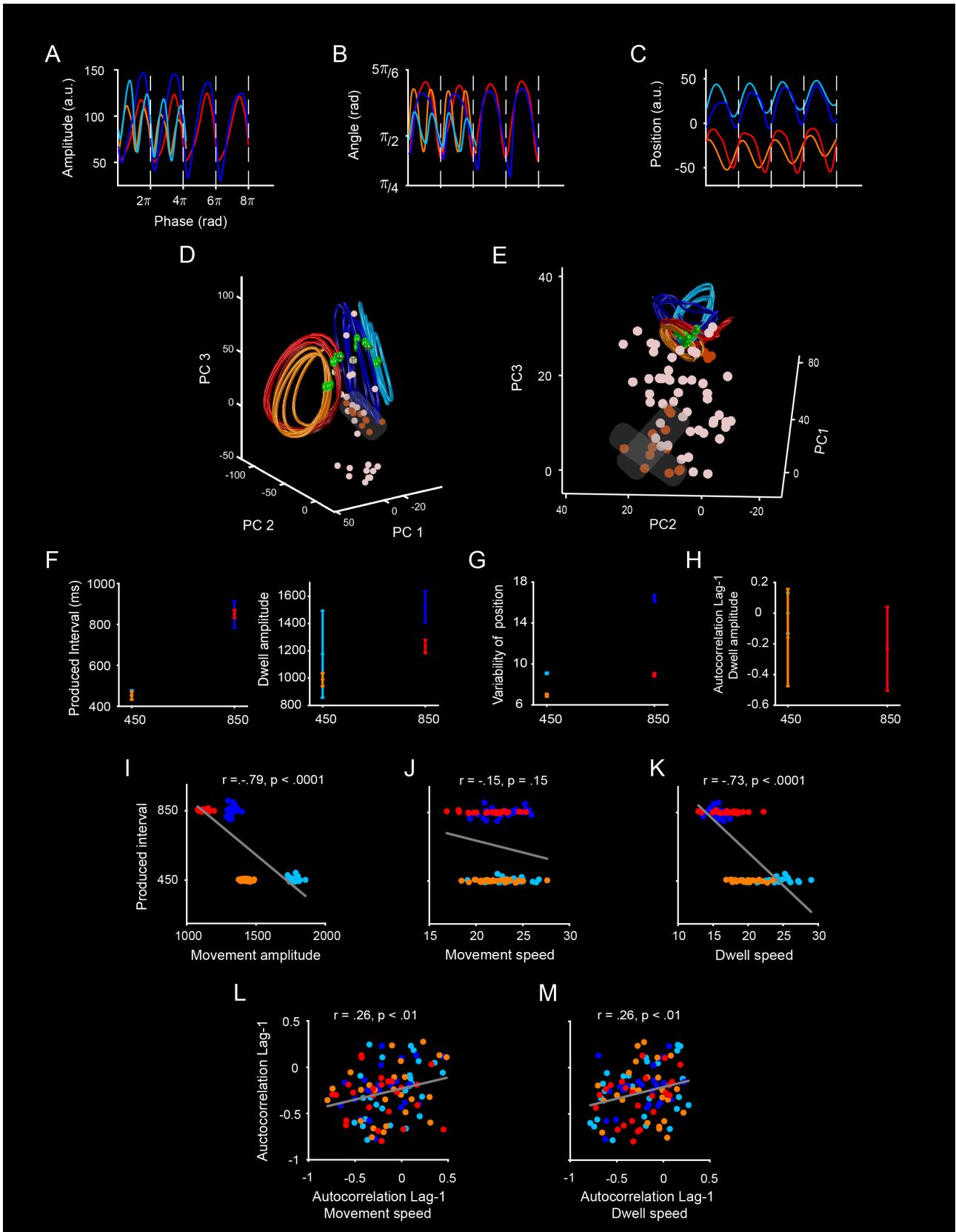


Figure S2. Kinematic of neural trajectories in stable points from a distribution of arbitrary points onto the state space.

**Figure S2 (previous page).** (A) Neural trajectories in the first three PCs as in Figure 2A. The tested arbitrary points for computing the amplitude and angle are depicted in state space with two colors. Dark orange for the positions where the properties of behavior were replicated in the neural population kinematics, as in Figure 3A-C and pink for the positions where the kinematics did not follow these properties. Note that similar kinematic properties were obtained when the arbitrary point was located within a contiguous region (shaded) in state space.

(B) The same as in A but only for the projected neural activity of Session 2 of Monkey 2.

(C) Dwell and Movement time amplitude ( $\pm 2 \times \text{SEM}$ ), computed as area under curve from neural trajectories of Session 2 of Monkey 2, as a function of target interval. The ANOVA showed significant main effects of modality,  $F(1,196) = 1580.9$ ,  $p < .0001$ ; epoch,  $F(1,196) = 3716.2$ ,  $p < .0001$ ; but not statistical significance on duration,  $F(1,196) = .45$ ,  $p = .5$ ; as well as significant effects on duration  $\times$  epoch interaction,  $F(1,192) = 4194.82$ ,  $p < .0001$  and modality  $\times$  epoch interaction,  $F(1,196) = 38.7$ ,  $p < .0001$ .

(D) Lag 1 autocorrelation of the amplitude of the neural trajectories during the Dwell time as a function of target duration for Session 2 of Monkey 2. The ANOVA showed significant main effects of duration,  $F(1,196) = 4.17$ ,  $p < .04$ , but no statistical significant effect on modality,  $F(1,196) = 3.21$ ,  $p = .07$  and on duration  $\times$  modality interaction,  $F(1,196) = .14$ ,  $p = .70$ .

(E) Variability of the position (SD within and across trials) as a function of target interval ( $\pm 5 \times \text{SEM}$ ) for the recording session in D. The ANOVA showed significant main effects of duration,  $F(1,196) = 26.1$ ,  $p < .0001$ , modality,  $F(1,196) = 31.63$ ,  $p < .0001$ ; as well as significant effects on duration  $\times$  modality interaction,  $F(1,196) = 20.3$ ,  $p < .0001$ .

(F) Negative significant correlation between the produced interval and movement amplitude ( $r = -0.79$ ,  $p < 0.0001$ ) for the recording session in D.

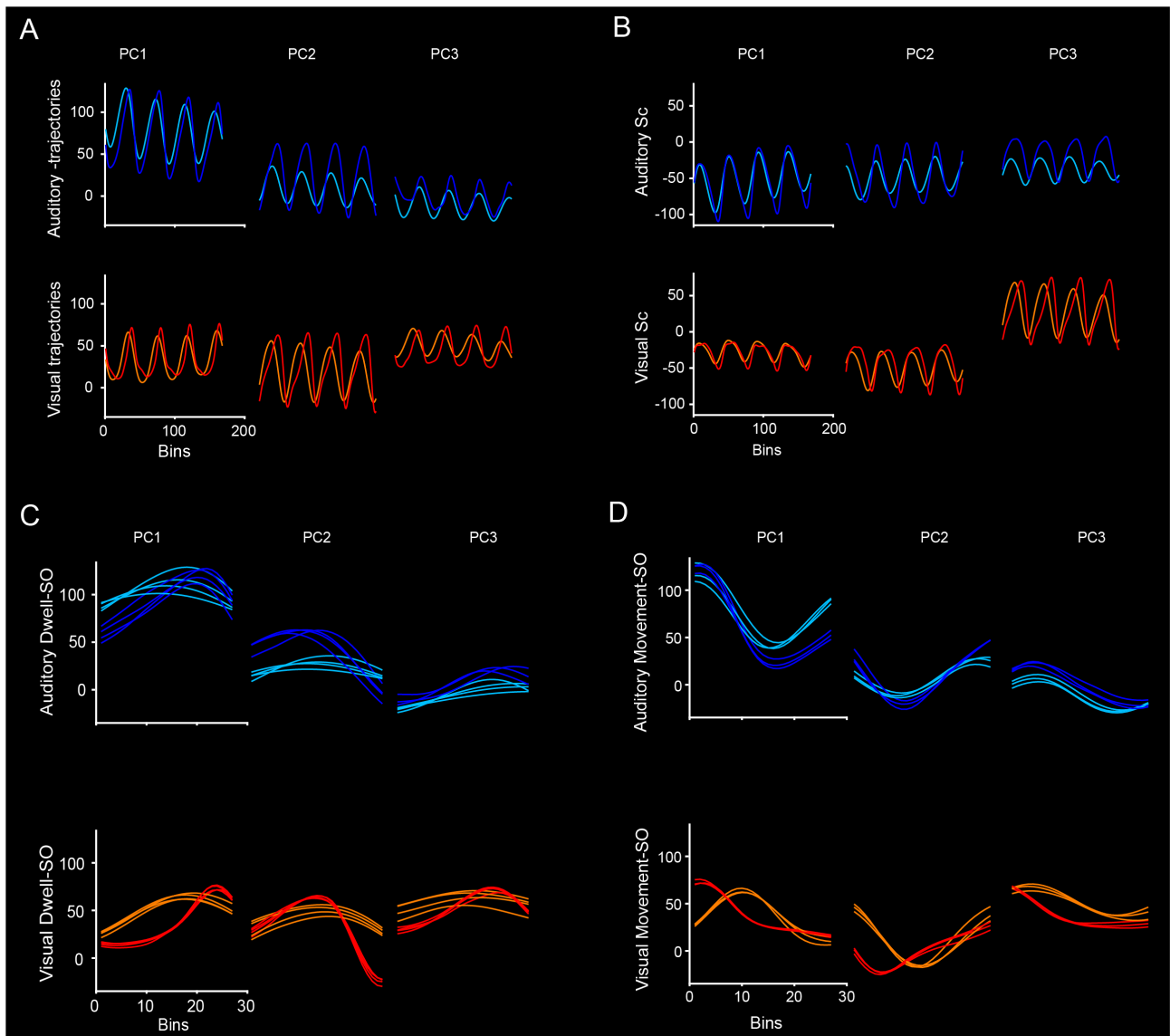
(G) Not significant correlation between the produced interval and movement time speed of the neural trajectories ( $r = -0.15$ ,  $p = 0.14$ ) for the recording session in D.

(H) Negative significant correlation between the produced interval and dwell time speed of the neural trajectories ( $r = -0.73$ ,  $p < 0.0001$ ) for the recording session in D.

(I) Significant correlation between the autocorrelation Lag-1 of the produced interval vs autocorrelation Lag-1 of the movement amplitude ( $r = 0.26$ ,  $p < .007$ ) for the recording session in D.

(J) Significant correlation between the autocorrelation Lag-1 of the produced interval vs autocorrelation Lag-1 of the movement speed ( $r = 0.26$ ,  $p < .007$ ) for the recording session in D.

(K) Significant correlation between the autocorrelation Lag-1 of the produced interval vs autocorrelation Lag-1 of the movement speed ( $r = 0.25$ ,  $p < .009$ ) for the recording session in D.

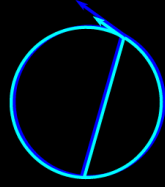
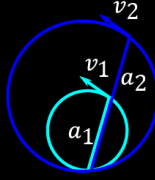


**Figure S3. Neural population traces.**

(A) Neural population geometry of the first three principal components of the auditory and visual modality used to calculate the scaling index and scaling components. Color code format as in Figure 2B. (B). Scaling components for the auditory (Top panels) and visual (Bottom panels) modality calculated in the subspace spanned by the first three principal components.

(C) Portion of the 3 PCs during dwell time for the auditory (top) and visual (bottom) modalities.

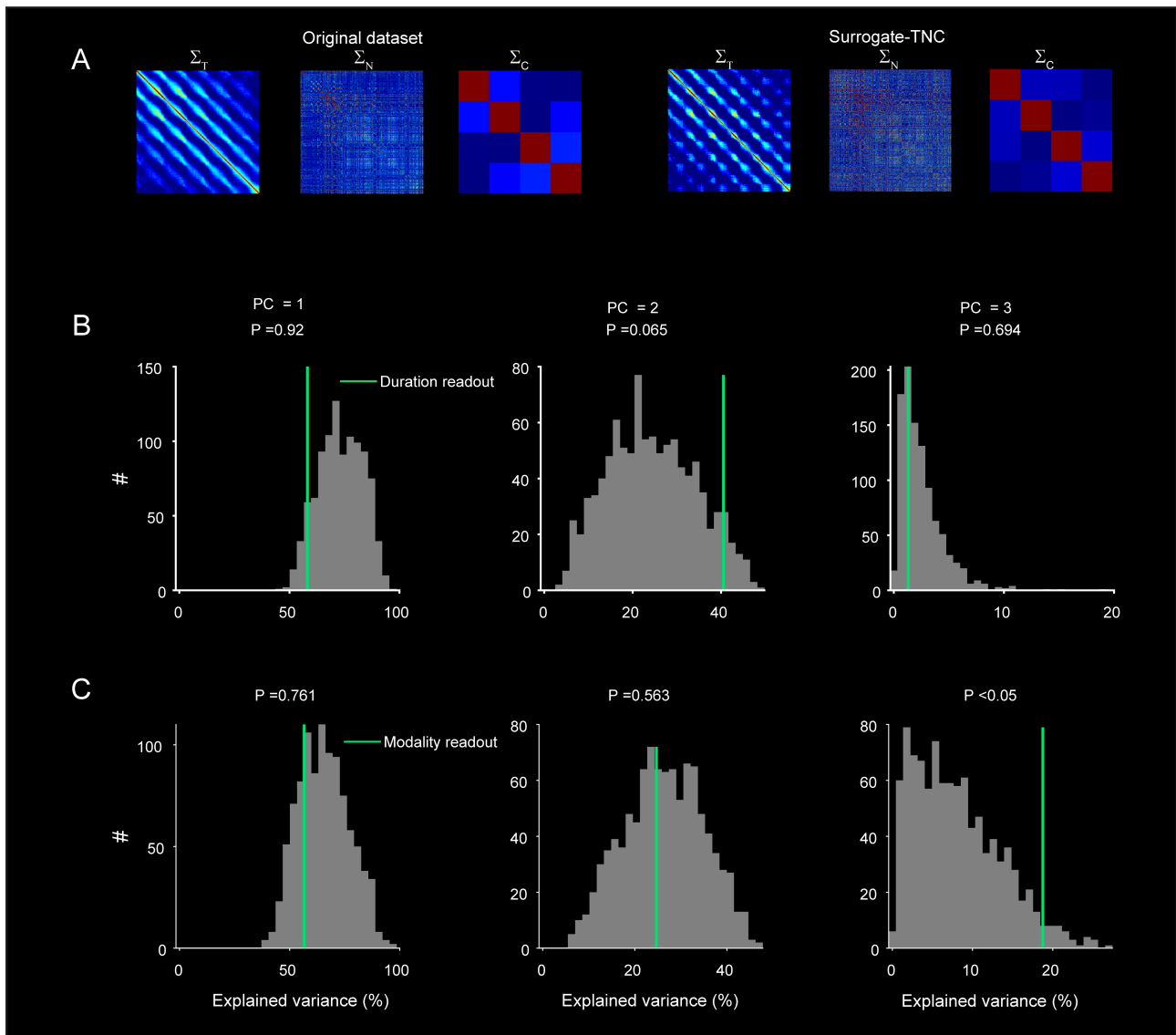
(D) Same as in C but for the movement time epoch of the ST.

		Time scaling	Amplitude modulation
			
Amplitude Ratio		$a_1 = a_2$	$a_1 = \frac{t_1}{t_2} a_2$
Velocity Ratio		$v_2 = \frac{t_1}{t_2} v_1$	$v_2 = v_1$
Amplitude Index	$k_a = \sigma\left(\frac{a_2 - a_1}{\max(a_1, a_2)\left(1 - \frac{t_1}{t_2}\right)}\right)$	$k_a \rightarrow 0$	$k_a \rightarrow 1$
Velocity Index	$k_v = \sigma\left(\frac{v_1 - v_2}{\max(v_1, v_2)\left(1 - \frac{t_1}{t_2}\right)}\right)$	$k_v \rightarrow 1$	$k_v \rightarrow 0$
Amplitude Modulation Time Scaling Index	$AMSI = \frac{k_a - k_v}{k_a + k_v}$	$AMSI \rightarrow -1$	$AMSI \rightarrow 1$

**Figure S4. Amplitude-modulation time-scaling index (AMSI).**

Top. Geometric description of the changes in amplitude ( $a$ ) and velocity ( $v$ ) for trajectories that show a full temporal scaling (Velocity Index = 1; AMSI = -1) or a full amplitude modulation (Amplitude index = 1; AMSI = 1).  $t_1 = 450$ ,  $t_2 = 850$  ms.

Bottom. Equations for all velocity and amplitude ratios and indexes.

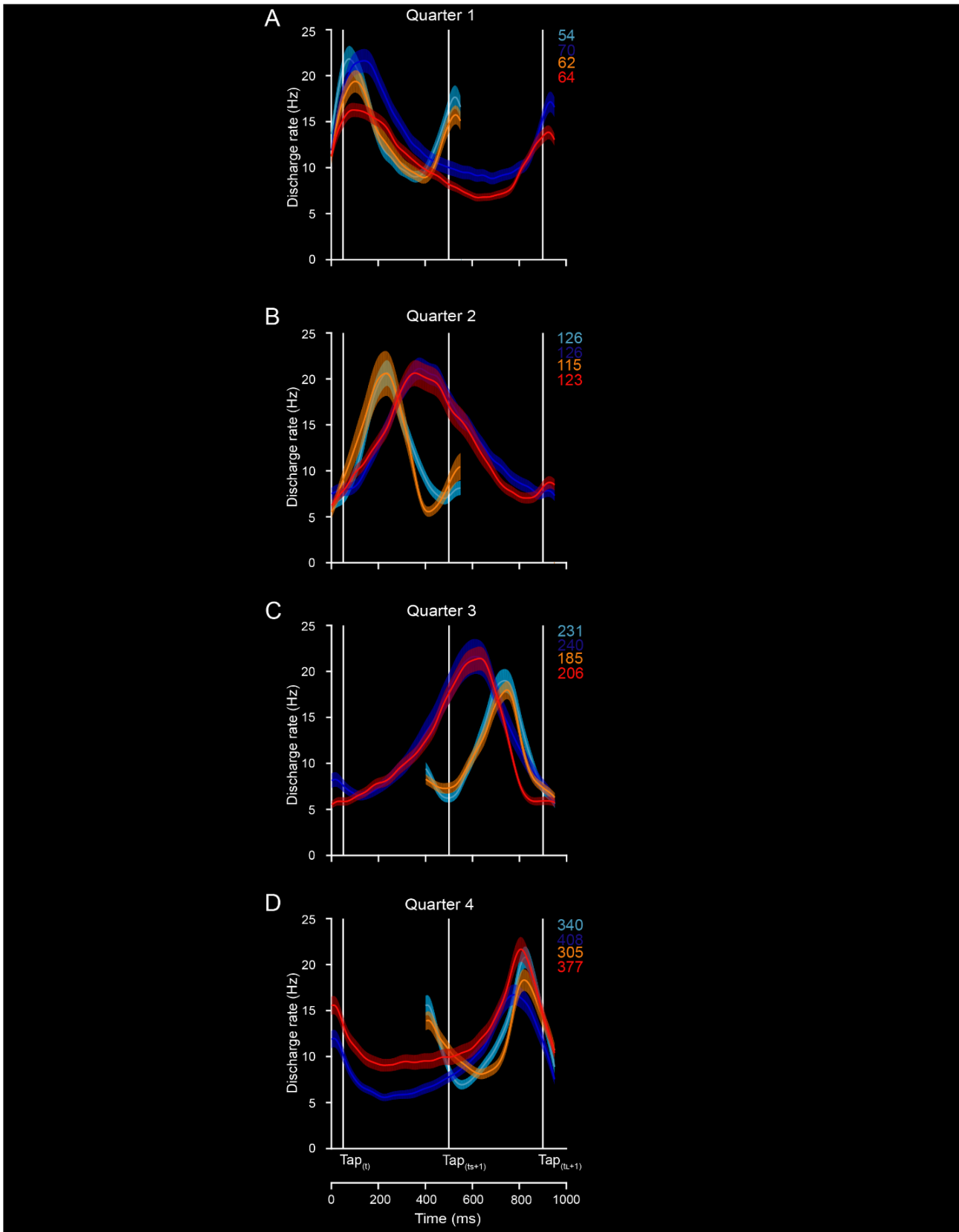


**Figure S5. Tensor Maximum Entropy (TME) surrogate preserve the specified primary features (TNC).**

(A) Heatmaps show the three covariances matrices of the original population neural responses across times ( $\Sigma_T$ ), neurons ( $\Sigma_N$ ), and conditions ( $\Sigma_C$ ) using TME.

(B) Distribution of variance-explained on the top 3 principal components (PCs) from 1000 surrogate datasets from duration neural population. Malachite vertical lines mark value for the real explained variance.

(C) Distribution of variance-explained on the top 3 principal components (PCs) from 1000 surrogate dataset from modality neural population. Malachite vertical lines mark value for the real explained variance.

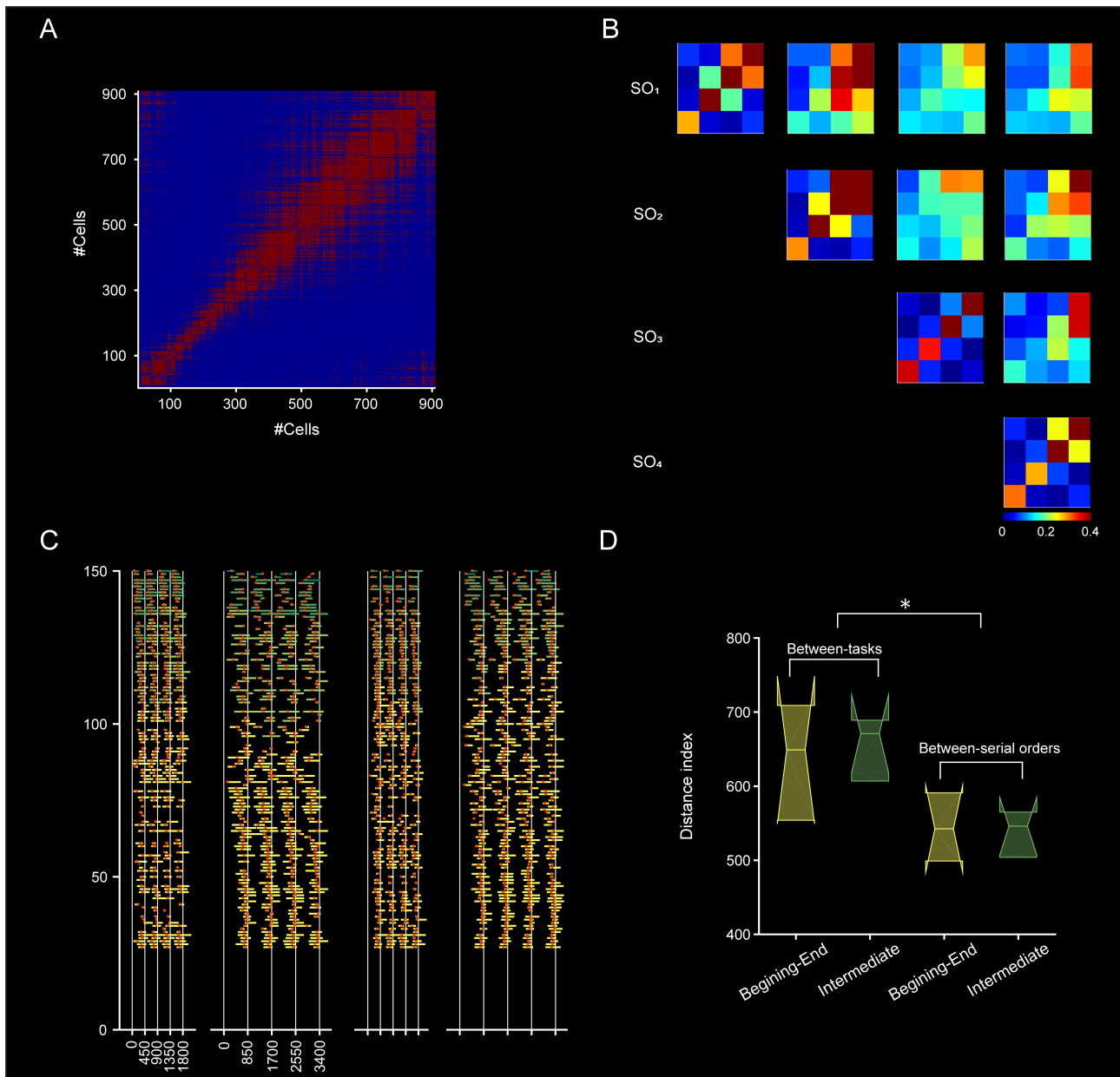


**Figure S6. Population SDF (mean  $\pm$  SEM) of the neurons with activation periods during each of the four quarters of a produced interval. The neurons of moving bumps showed instantaneous activity changes that correspond to different types of ramping patterns reported previously.**

(A) Neurons of the first quarter showed ramping profile of the swinging ramps.

(B-C) The neurons of the second and third quarters showed an up-and-down profile of activation that correspond to ramps that encode elapsed time in the width or height of the ramp.(D) In the last quarter, the neurons encode the time-remaining for an action, reaching a peak at a particular time before the next tap.





**Figure S7. Activation profiles across the four conditions and the four serial order elements of the ST.**

(A) Correlation matrix of self-sorted cells for auditory short condition (significant  $r$ -squared correlations between pairs of cells are illustrated as red points). The significant correlations were distributed not only around the diagonal but also for pairs of cells that were active at the beginning and end of the neural sequence.

(B) Probability that pairs of cells showed large correlation values ( $r > 0.5$ ) in their response profile dividing the complete neural sequence into quarters. The color code goes from zero for blue quarter to one for red quarters. Large probability values are mainly observed for the last two quarters of the neural sequences across all pairwise task comparisons. (C) Activation periods for the 124 neurons that showed similar response profiles across the four conditions and the four serial order elements of the ST. Figure conventions as in Figure 4A. (D) Distance index for initial intermediate and final bins using the Euclidean distance across task conditions (left, from Figure 6B) and serial order elements of the auditory large condition (right, from Figure 6C).

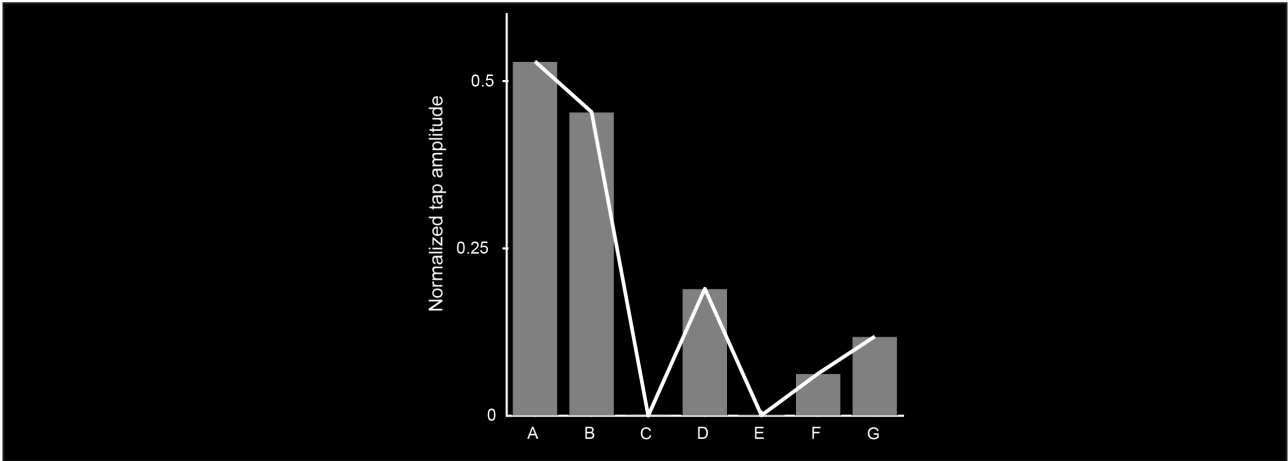
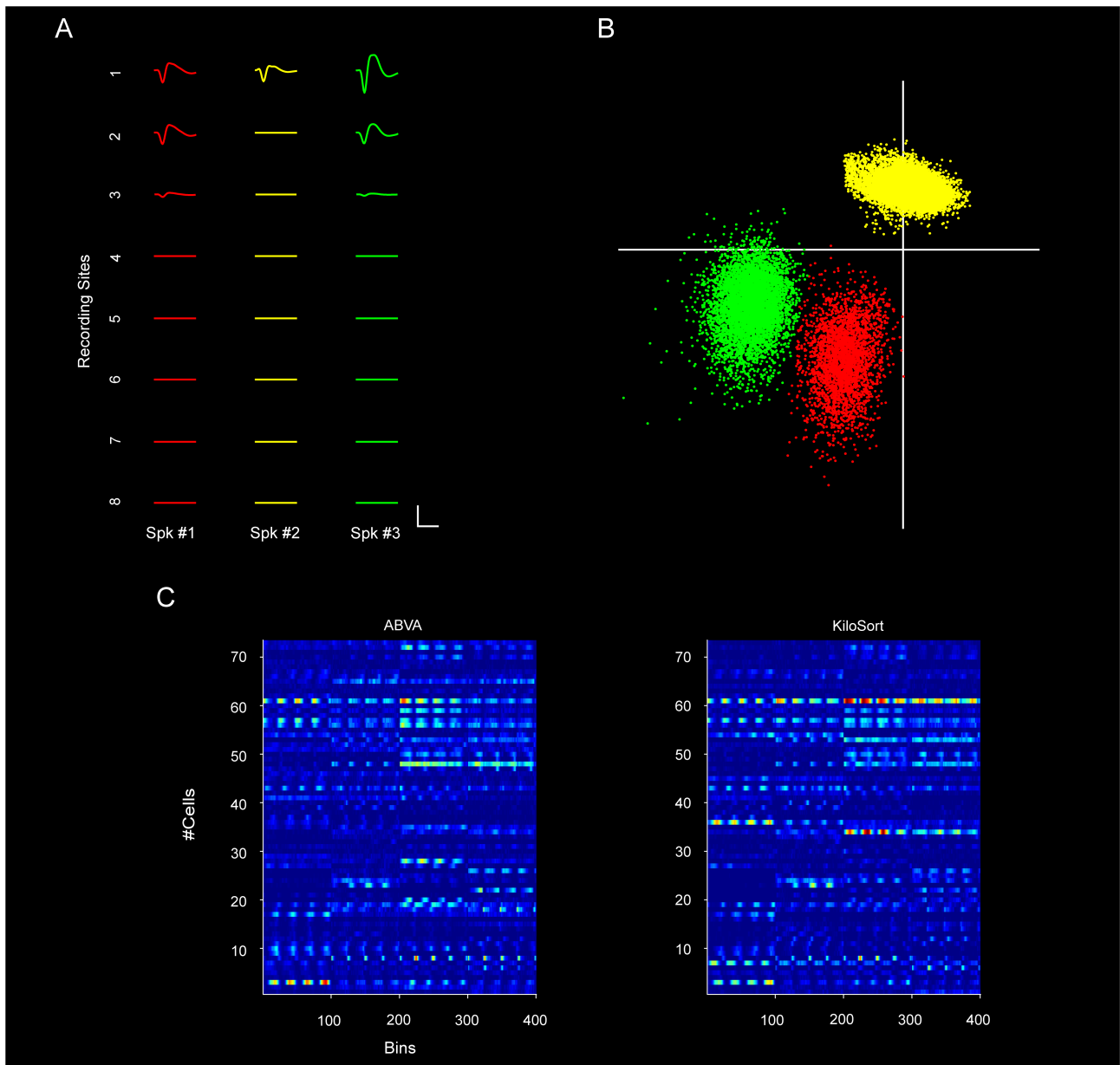


Figure S8. Normalized distance between the short and long interval trajectories at the tapping times for the simulations in Figure 7 panels A-G



**Figure S9. Semiautomatic spike discrimination of the cells with ABVA.**

(A) Waveforms (mean  $\pm$  SD) of the 4-clustered cells (Spk1-Spk3) across the 8 neighboring recording sites of 1 silicon probe with eight recording sites.

(B) Spike clusters of the three cells displayed along the first principal components of spike waveforms extracted from the 1st, 3rd, 4th and 6th channel. Same color code as in A. C: calibration: vertical 150  $\mu$ V; horizontal 2 ms.

(C). Cells showed large numbers of neurons with significant correlations in their response profiles between spike sorting frameworks for one recorded session. We show the discharge rate of neural activity sorted with ABVA (left panel) and KiloSort (right panel). We found 72 cells with a high correlation ( $r > .3$ ) in their response between sorting methods ( $p < .0001$ ).