



Toward robust phase-locking in *Melibe* swim central pattern generator models

Chaos **23**, 046105 (2013); <https://doi.org/10.1063/1.4825389>

Sajiya Jalil, Dane Allen, Joseph Youker, and Andrey Shilnikov

在 *Melibe* 游泳中枢模式发生器模型中的稳健锁相

Toward robust phase-locking in *Melibe* swim central pattern generator models

作者: Sajiya Jalil, Dane Allen, Joseph Youker, and Andrey Shilnikov

组织: Neuroscience Institute and Department of Mathematics and Statistics, Georgia State University, Atlanta, Georgia 30303, USA

时间: Received 21 May 2013; accepted 3 October 2013; published online 21 October 2013

Translated by Xinxin Qie, School of Mathematics, SCUT.

Link to the Journal: [CHAOS](#)

Toward robust phase-locking in Melibe swim central pattern generator models

Sajiya Jalil, Dane Allen, Joseph Youker, and Andrey Shilnikov

Neuroscience Institute and Department of Mathematics and Statistics, Georgia State University, Atlanta, Georgia 30303, USA

Received 21 May 2013; accepted 3 October 2013; published online 21 October 2013

一小群中间神经元 (缩写为中央模式发生器) 被排列成神经网络, 在不同的时间尺度上产生各种具有特定锁相状态的核心爆发节律, 支配着无脊椎动物的重要运动行为, 如咀嚼和游泳。由于进化上保守的机制, 这些低等动物的运动模仿了高等动物器官的运动。因此, 各种神经系统疾病可能与由功能故障的 CPG 调节的身体部位的异常运动有关。在这篇论文中, 我们受到最近实验研究的游泳运动 CPG 的启发, 研究了一个 4 细胞网络的数学模型, 该模型可以合理和稳定地支持观察到的爆发节律。我们开发了一个动态系统框架来解释由建模的 CPG 产生的活动模式中锁相状态的存在性和鲁棒性。所提出的工具可用于识别其他 CPG 网络的核心组件, 具有可靠的爆发结果和中间神经元之间的特定相位关系。

许多异常的神经现象是指控制动物行为的潜在机制, 特别是对正常功能的扰动, 特别是运动。重复行为通常与小网络中的节律发生现象有关, 这些网络能够自主产生或继续, 诱导各种活动模式, 没有进一步的外部输入, 突然与否。这个建模研究的目标是确定基于生物的中央模式生成器 (CPG) 与低阶动物海鼻涕虫 *M. leonina* 的特定运动产生一个特定的爆发模式的决定性组件, 以及识别组件, 确保模式的鲁棒性。由于这种自我持续活动的爆发模式的周期性, 我们使用中间神经元爆发起始之间的相位和相位滞后的庞加莱回归图来研究 CPG 节律和相应吸引子的定量和定性特性。所提出的方法是专门针对神经科学、计算和实验中的各种神经网络研究而定制的。

I 引言 [Introduction]

CPG 是由一小群突触耦合的中间神经元组成的神经网络, 它能够在没有外部 [感觉] 反馈的情况下产生单一或多个节律性的结果¹⁻³。CPG 建立和控制动物的各种运动行为, 如游泳、爬行和行走⁴⁻⁵。此外, 这种运动的机制在进化上是保守的, 可以与高级动物的身体各个部位的节律性运动有关, 如心脏、肺和腿。这种有节奏的结果, 通常被视为爆发模式, 可以通过几种时间属性

来区分, 包括在特定动物的特定 CPG 中协调良好的中间神经元之间的特定和稳健的锁相状态。这种节律性的结果通常被视为爆发模式, 可以通过几种时间特性来区分, 包括在特定动物的特定 CPG 中协调良好的中间神经元之间的特定和稳健的锁相状态。因此, 在神经网络中的一个组成神经元被阻断或暂时被抑制后, 由 CPG 控制的行为可能会被破坏或停止。这将表明, 节律性的结果是由所有有贡献的中间神经元的协同相互作用造成的, 当从网络中分离出来时, 这可能不一定是内源性的爆发。节律性结果的稳健性是 CPG 能够承受或从扰动中恢复的基本特性, 缺乏扰动可能是各种神经疾病和疾病的表达。

由于许多因素, 识别和建模动物行为背后的 CPG 是一个真正的挑战。一种行为的实现可能需要除中间神经元以外的成分, 如突触, 它们可以是快速和缓慢的、抑制性的、兴奋性的或电性的。此外, 在 CPG 中为一种行为而联网的中间神经元, 可能也有助于另一种行为, 即, 是多功能的⁶⁻⁷。如果一个整体 CPG 支配不止一种行为, 那么它也可以是多功能的, 而专用 CPG 则是为了一个运动的目的。建模研究, 数学和计算已被证明有助于深入了解 CPG⁸⁻¹³ 的操作原理, 特别是多功能的¹⁴⁻¹⁶。这项研究的灵感受到最近的实验研究的启发, 这些神经活动模式来自于一个专门的海鼻涕虫 *M. leonina*¹⁷⁻¹⁹ CPG 的游泳模式, 以及一般理解神经现象的可能后果。

在同时记录的电压轨迹中, 可以自然地观察到锁

相爆发模式的发生, 这些中间神经元被认为属于同一 CPG。在这样的记录中, 爆发的中间神经元的活跃 (峰值) 阶段启动之间的特定延迟得到了很好的维持。到目前为止还不清楚中间神经元之间的延迟或相位滞后是否对 CPG 至关重要。支持后一种假设的一个论点是, 在幼年和成年动物中都记录了脉冲起始之间的相位滞后, 而电压轨迹之间的频率和延迟在动物的寿命中会有很大的变化¹⁸。爆发的神经元在爆发的活跃阶段表现出多种动作电位, 在不活跃阶段保持超极化。动作电位或峰值的爆发与神经递质的释放有关, 这使神经元能够相互作用。因此, 爆发模式之间的特定延迟对 CPG 的形成机制是有意义和解释的²⁰⁻²⁶。

关于一个神经元是否属于一个 CPG 的问题并不容易。可能, 它可以通过将爆发延迟序列与行为中的运动时间尺度联系起来来解决。另一种方法是扰动方法, 当目标神经元暂时注入极化电流, 以追踪网络上的变质效应或定性变化。然而, 对 CPG 的建模研究仍然是一种实用的方法, 可以在网络中挑出对其自身正常功能至关重要的特定特征^{35,36}。在这篇论文中, 我们将首先考虑相当理想的、对称的 CPG 网络构型, 这些网络的重复爆发模式或节奏结果是已知的。通过这样做, 我们将探索为非特征动力学开发的工具, 包括在其他 CPG 配置中可能共存的几种模式。接下来, 我们逐步介绍参数的变化, 以使我们的发现与记录的动物电生理学相匹配。该策略应该允许我们找到一个关于突触连接的最小连接, 从而产生在实验中观察到的 (健壮的) 神经元动力学。

我们首先在整个研究中使用的方法部分介绍动态工具包。接下来是一个由非耦合的半中心振荡器 (HCOs) 组成的 CPG 例子的部分。HCOs 由两个两侧对称的细胞相互抑制, 相互抑制产生交替 (反相) 爆发模式。这样的一对也可以同相爆发^{33,34}, 例如, 当它是由网络的突触前间神经元外源性驱动的¹²。我们将考虑两种均匀和非均匀的非耦合的情况。通过比较它们的动力学, 我们确定了产生稳健和独特的锁相模式形成的条件, 如实验中记录的条件。作为下一步, 我们引入了额外的突触连接, 这是已知存在于游泳 CPG 的电路模型中, 并研究它们在调节 CPG 数学模型中的作用。然后, 我们可以评估网络异构性的参数范围, 这维持了合理的锁相模式, 并显示后者如何依赖于网络配置。最后, 我们为两个 HCOs 之间的相位滞后构建回归图, 而不是中间神经元。这将进一步将原来的问题 (耦合 12 个常微分方程) 简化为叶叶映射, 以研究爆发模式的同步、稳定性、共存和分岔。在讨论部分, 我们还将讨论所提出的动态框架的挑战和未来的方向和应用。

II 方法 [METHODS]

在 4 细胞 CPG 网络的研究中, 我们采用了一个通用的霍奇金-赫胥利样模型, 内源性爆发间神经元作为基本块; 这个基本块一般是同相的或反相的 HCO。这个简化的模型, 描述了水蛭心脏间神经元的动力学, 已经被广泛的研究和生物物理校准, 以证明各种无脊椎动物典型的各种活动模式²⁸⁻²⁹。根据外部驱动, 神经元间模型可以产生紧张性尖峰活动, 成为内源性爆发, 或稳定到超和去极化静止状态。该模型被证明是非常动态的, 可以证明活动过渡中的一些全局分岔, 如蓝天突变、双稳定和同斜鞍轨道引起的混沌³⁰。在这项研究中, 每个突触后间神经元都是内源性的, 可以通过来自突触前间神经元的抑制电流在超极化状态下暂时关闭^{12,15}。

这种水平的准确性对于理解 CPG 机制很重要, 因为模型必须与真实的动物行为进行比较, 以检验我们的假设, 然而, 最终模型参数将被修改, 以适应哺乳动物的神经现象, 特别是人类的神经现象, 以调查具有神经起源的疾病。

下面, 我们将考虑几种突触弱耦合的神经元模型组成的 CPG, 这些突触包括抑制性和兴奋性的化学突触以及电耦合突触, 这些突触称为间隙连接点。耦合模型的方程在附录中给出。抑制性和兴奋性的化学突触, 是在快速阈值调制 (FTM) 范式的框架内描述的³², 这已被证明满足耦合爆发的一些基本条件^{33,34}。耦合的强度是由对于突触电流的最大电导 g_{syn} 控制的。排除 $g_{syn} \ll 1$, 因为它的大小应该足以保证爆发模式的缓慢进展速度, 并向锁相状态过渡, 如果有的话。我们确保收敛不是由于网络相互作用的对称性; 在抑制性突触中引入了一些偏离标称值的偏差: $g_{ij}^{inh} = g_{syn} (1 + \delta_{ij})$ 。其中, $\delta_{12} = 8 \times 10^{-3}$, $\delta_{21} = -6 \times 10^{-3}$, $\delta_{34} = 9 \times 10^{-3}$, $\delta_{43} = -1 \times 10^{-2}$, $\delta_{32} = 2 \times 10^{-3}$, $\delta_{41} = -2 \times 10^{-3}$ 。

我们必须指出, 即使在弱耦合的情况下 ($g_{syn} \ll 1$), 瞬态轨迹也可以快速地收敛到网络吸引子。当内源性爆发的中间神经元最初通过鞍结或同宿结等慢时间尺度的分岔接近到静止稳态的过渡时, 就会发生这种快速的收敛。在这种情况下, 当一个中间神经元接收 (或释放) 网络上另一个突触前中间神经元的抑制通量时, 轨迹可以接近或穿过相应的 (分岔) 边界。从生理学上讲, 这种神经调节可以看作类似于通过扰动分裂的数学现象。动物释放的天然物质, 如血清素, 可以改变单个神经元的内在特性, 影响 CPG 的效率, 并在不破坏爆发模式本身的情况下改变其时间特征³¹。

在 CPG 数学模型中, 我们设置了所有的参数, 使个体和网络的中间神经元保持内源性爆发。中间神经元爆

发的占空比是中间神经元活跃的周期的一小部分, 持续保持在 50% 左右, 即爆发 (活跃) 持续时间和超极化 (不活跃) 周期几乎相等。图 1 显示了一个典型的爆发模式, 类似于从 Melibe 游泳 CPG 的四个中间神经元的实验记录。

中间神经元之间的突发启动之间的特定延迟是每个给定 CPG 的关键特征。我们的计算工具的理念是受到“湿实验室”实验观察的启发, 因此是为神经科学量身定制的。在本质上, 它只需要来自数学中间神经元的电压记录, 因此并不明确地依赖于从霍奇金-赫胥黎型模型中获得的门控变量。我们有意地根据膜的电压来选择相位, 因为这些基本上是唯一可以通过实验评估和测量的变量。此外, 就像在湿实验中一样, 我们可以控制, 因此可以通过在参考神经元释放后或之前的不同时间释放中间神经元的抑制来维持初始延迟或相位分布。

耦合中间神经元之间的相位关系通过特定事件定义, $\{t_1^{(n)}, t_2^{(n)}, t_3^{(n)}, t_4^{(n)}\}$, 当它们的电压达到一个辅助阈值 $\Theta_{th} = -0.045$ V, 设置在超极化电压以上和峰值振荡以下。这些事件表明了中间神经元中第 n^{th} 次连续爆发的开始, 见图 1。

我们通过相对于参考神经元 1 的突发起始延迟定义了一系列相位滞后, 在当前网络周期内归一化, 或者, 具体地说, 参考中间神经元的突发循环时间, 如下:

$$\Delta\phi_{1j}^{(n)} = \frac{t_j^{(n+1)} - t_1^{(n)}}{t_1^{(n+1)} - t_1^{(n)}} \pmod{1}, \quad \text{where } j = 2, 3, 4 \quad (1)$$

$\mathbf{M}_n = (\Delta\phi_{12}^{(n)}, \Delta\phi_{13}^{(n)}, \Delta\phi_{14}^{(n)})$ 定义了相位延迟回归的正向迭代或相位点 (见图 2(b)): $\mathbf{M}_n \rightarrow \mathbf{M}_{n+1}$ 。 $\left\{ (\Delta\phi_{12}^{(n)}, \Delta\phi_{13}^{(n)}, \Delta\phi_{14}^{(n)}) \right\}_{n=0}^N$ 产生一个正向的相位滞后轨迹的 3D 环面 ($[0, 1) \times [0, 1) \times [0, 1)$) 的庞加莱回归图 $\{\mathbf{M}_n\}_{n=0}^N$, 其相位在模数 1 上定义, 见图 4a。

基于 Melibe 游泳 CPG 的中间神经元的实验记录, 作者提出了其网络的可能结构。如图 2(a) 所示, 它包括两个核心半中心振荡器作为网络构件: HCO1 (顶部蓝色) 和 HCO2 (底部粉红色)。在动物游泳时, 每个 HCO 的中间神经元以反相状态稳定地爆发。已知 HCO 内的中间神经元相互反向抑制: 1-2 和 3-4。此外, HCO2 的中间神经元 3 和 4 抑制 HCO1 的单向和对侧中间神经元 2 和 1, 即 3-2 和 4-1, 而中间神经元 1 和 2 则同时刺激 3 和 4。此外, 通过顶部中间神经元 1 和 2 之间的间隙连接存在电耦合。

如图 1 所示的方法, 利用 CPG 中间神经元的爆发膜电位痕迹来推导相位滞后。通过改变参考中间神经元的突发起始和其他三个抑制中间神经元的释放时

间之间的延迟, 我们得到了一个密集的初始相位分布阵列。然后, 随着时间的推移, 在网络爆发的每个周期中记录三个相位滞后的元组。图 2(c) 说明了结果序列 $\{\Delta\phi_{12}^{(n)}\}$, $\{\Delta\phi_{13}^{(n)}\}$, 和 $\{\Delta\phi_{14}^{(n)}\}$ 的典型演化, 爆发周期数 n 被绘制, 在 $(1/2, 3/4, 1/4)$ 附近收敛到锁相状态 (除非另有说明, 绿色、黑色和蓝色分别是相位滞后的颜色编码。)

我们将序列 $\{\mathbf{M}_n\}_{n=0}^N$ 表示为三维环面上的正向轨迹, 随着突发周期数 n 的增加而增加。几何上, 三维被视为图 2(b)。所示的固体单位立方体由于相的循环性质, 必须识别相反的边; 这意味着离开立方体通过其六面之一的轨迹将被包裹起来, 通过它的对侧重新进入, 等等。

或者, 我们可以单独考虑在一维庞加莱回归图相位滞后的进展: $\Delta\phi_{1j}^{(n)} \rightarrow \Delta\phi_{1j}^{(n+1)}$ (Fig. 2(d)) (图 2(d))。由于弱耦合, 顺序迭代 $\{\Delta\phi_{1j}^{(n)}\}$ 之间不会跳跃太远。这允许将它们连接成“连续的”轨迹, 以便跟踪它们在前进时间内的演化。图 2(b) 中的绿色球体, 代表初始相位滞后元组。这种初始相位滞后均匀分布在单位立方体内的晶格上, 见图 2b。

相位滞后的元组 M_n 代表了网络在第 n 个突发周期时的状态, 因为它捕获了 CPG 中所有四个神经元的时间突发活动。在接下来的内容中, 我们将直观地通过跟踪各种初始相位滞后的演化来探索网络状态的进展, 这些滞后可以收敛到单个或多个吸引子。这种映射的吸引子对应于相关 CPG 的稳定爆发模式配置。

均匀采样, 形成立方体内的立方晶格, 其网络状态或相位滞后元组的初始分布将随着突发数的增加而向吸引子转移。当这种吸引子是一个固定点的情况下, 其坐标对应于爆发模式的稳定锁相状态, 在 CPG 的中间神经元之间有特定的时间延迟。回归映射的单一稳定不动点描述了专用 CPG 的单一鲁棒模式, 因为所有初始延迟最终将导致相同的爆发模式。随着 CPG 参数的变化, 稳定不动点会出现分岔, 例如稳定性消失从而产生另一个吸引子 (如不变圆)。在后一种情况下, 爆发模式的相位不再被锁定, 而是周期性地变化, 甚至显示出一些非周期性的混沌动力学。

如果相应的回归图显示了两个 (或更多) 吸引子, 那么根据初始阶段, 多功能的 CPG 可以分别产生几种模式。如噪声或外部极化电流的扰动可以导致吸引子之间突然或不可预见的跳跃, 导致相应模式之间的切换, 例如, 同相和非相之间的爆发。

值得注意的是, 在弱耦合的情况下, 应该考虑对每一个第 k -th 个相位滞后构造一维庞加莱映射。这个过程给出了一个 k 的映射。可以说, 在一个稳定的不动点上毗邻 45° 线的图 2(d) 显示了 1、5 和 10 度的图, 相应

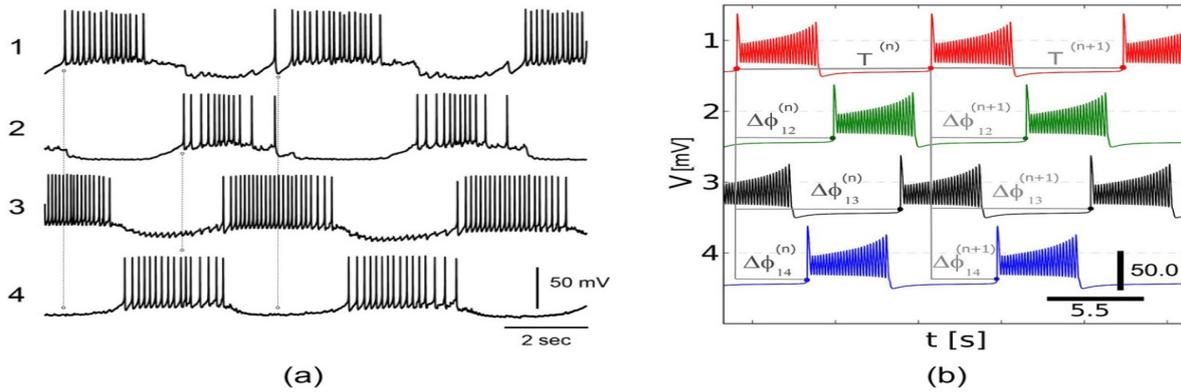


图 1: (a) 典型的中间神经元记录的典型破裂模式，具有典型的 $\frac{3}{4}$ 相位。(b) CPG 模型产生的移位滞后电压轨迹。三个相位滞后 $\Delta\phi_{ij}^{(n)}$ ，由参考中间神经元 1 和以下三个中间神经元 2、3 和 4 之间的突发起始（以点表示）之间的时间延迟定义，随着 $T_1^{(n)}$ 或网络的复发时间缩放。黑条表示电压零水平和时间尺度。

的固定点在 $1/2$ 、 $3/4$ 、 $1/4$ 和 $1/4$ 左右，如图 2(c) 所示的轨迹进展所示。请注意，固定点只从一侧接近。

我们的工作假设是，CPG 的稳定状态是由突触强度的相互作用所定义的，而不是由网络的特定布线。虽然布线可能是网络产生爆发模式的必要条件，但它的配置并不能为后者的健壮性提供充分的条件。因此，将模式的鲁棒性问题简化为稳定条件和相位滞后映射的相应不动点的分岔识别。目前的状态是这样的，映射必须被可视化，以识别和分类由四个爆发的中间神经元之间不同的初始相位关系所产生的所有模式。

还必须解决以下问题：相位滞后的变化如何与形成 4-神经元 CPG 的两个 HCOs 的周期有关。也就是说，两个个体的周期是否不相同至关重要，以及耦合如何影响整个网络的周期。图 3 解决了这个问题：让 HCO2 有周期 T_2 ，略长(短)，HCO1 的 T_1 (即 $T_1/T_2 > 1$ 或 $T_1/T_2 < 1$)，然后它们之间的相位滞后，这里 $\Delta\phi_{13}^{(n)}$ ，将增加(减少)CPG，从相同的初始条件开始。相位滞后和周期之间的关系将在附录中讨论。

III RESULT[结果]

在我们的建模研究中，我们想要解决的主要问题是：什么突触连接是导致 CPG 中实验观察到的（即稳定的）相位聚焦爆发的关键连接。

让我们首先考虑一个只有对侧抑制连接强度的 CPG 网络结构： $g_{32}^{inh} = g_{41}^{inh} = 2.5 \times 10^{-3}$ ，这是 CPG 中最强抑制突触的一半 ($g_{34}^{inh} = g_{43}^{inh} = 5 \times 10^{-3}$)。随后，我们引入同侧兴奋性突触 g_{13}^{exc} 和 g_{24}^{exc} ，然后是中间神经元 1 和 2 之间的电突触或间隙连接 (g^{elec})，以检查环面上相应的吸引子的爆发模式的转换。

我们已经对 CPG 配置的相位滞后序列的回归映射的解决方案进行了全面的模拟和进一步的可视化。对于给定的 CPG 模型，对应的三维积分图如图 4(a) 所示它显示多个瞬态收敛到一个稳定的不动点，对应于爆发模式内的锁相滞后。在这个图中，一个绿点表示在每次模拟运行中映射的瞬态的起点。通过从一个密集的、均匀分布的初始相位（条件）网格中释放轨迹，我们可以得到单位立方体上回归映射的相位空间的完整肖像。图 4(a) 中的三维肖像显示了吸引子、分离的鞍点和不变的子空间。在这里，红色的圆圈表示鞍座或转折点的位置，而青色和蓝色的圆圈对应于网络的稳定状态，即映射图的稳定不动点。

图 4(a) 中实心青色圆表示的不动点坐标如下： $\Delta\phi_{12} = \Delta\phi_{14} = 1/2$ 和 $\Delta\phi_{13} = 1 \equiv 0$ 。这意味着中间神经元 1 和中间神经元 3 发生同相位爆发，同时神经元 2 和对应的中间神经元 4 保持反相位爆发。换句话说，CPG 是由 HCOs 同相爆发组成的，彼此之间是同步的。通过检查立方体的 $\Delta\phi_{13} = 1$ 的稳定性，可以得出结论，有两种方式产生这种爆发节奏。独立的 HCO2 可以减速或赶上与轨道驱动的 HCO1 排队。我们可以得出结论，在本质上，只要两者都保持内源性的反相位爆发，该 CPG 的中间神经元之间的相位关系有效地降低到 HCOs 之间的相位关系。

在这个 CPG 构型图的相空间中有另一个较小的盆地的稳定不动点。它的位置由实心蓝色圆圈 $\Delta\phi_{13} = \Delta\phi_{14} = 1/4$ 表示，由立方体的 $\Delta\phi_{12} = 1 \equiv 0$ 给出。这个固定点的坐标对应于一个相当受限的节律：在 HCO1 中产生同相位爆发的中间神经元 1 和 2 被同相位爆发的中间神经元 3 和 4 驱动，导致 $1/4$ 的相位滞后。因此，在这个固定点附近，4 细胞的 CPG 作为一个 2 细胞网络，这相

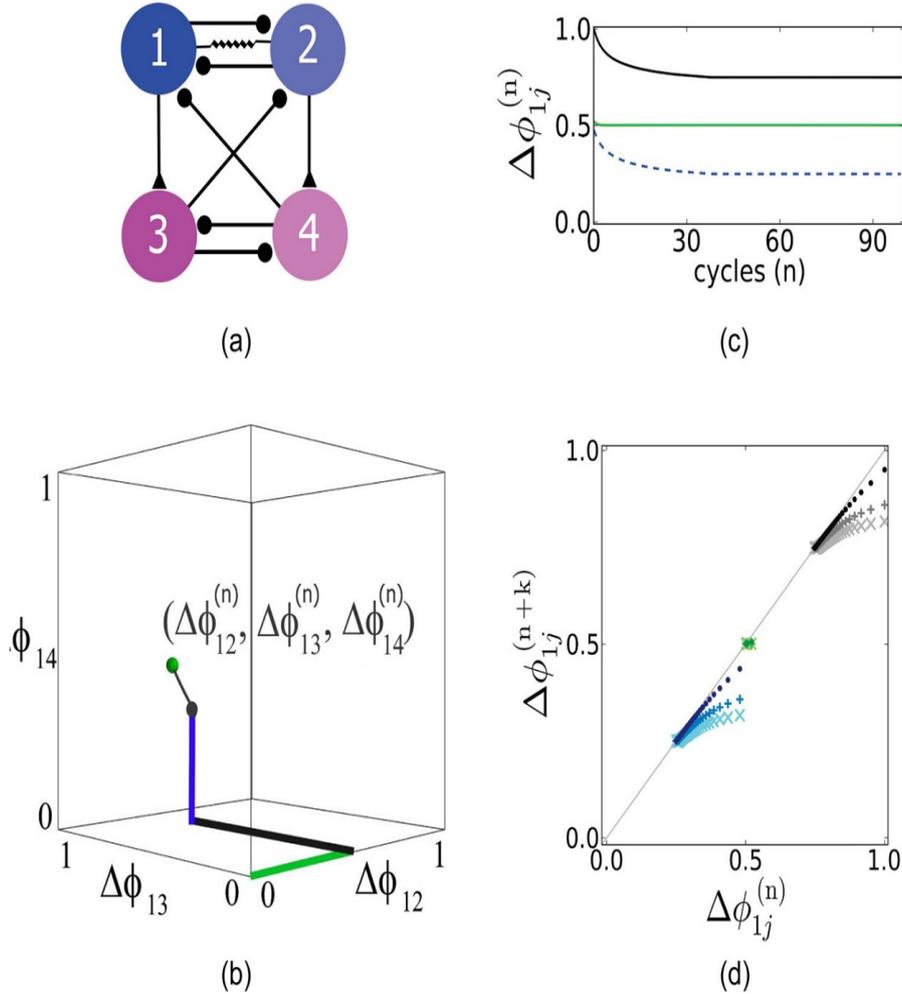


图 2: 游泳 CPG 的原理图，分别由两个专用 HCOs 组成：Si1/2-L 和 Si1/2-R，Si3-L 和 Si3-R。点 \bullet ，实心三角形和电阻分别代表电导强度 g_{ij}^{inh} 、 g_{ij}^{exc} 和 g_{ij}^{elec} 的抑制性、兴奋性和电性突触。(b) 相位滞后元组 $(\Delta\phi_{12}^{(n)}, \Delta\phi_{13}^{(n)}, \Delta\phi_{14}^{(n)})$ ，是三维环面在单位立方体中的轨迹上的一个相位点。绿色球体表示初始相位滞后元组；绿色、黑色和蓝色线表示轨迹的第 n 个 $\Delta\phi_{12}$ 、 $\Delta\phi_{13}$ 、和 $\Delta\phi_{14}$ 坐标，其中 n 沿所描绘的轨迹从 0 到 100 变化。(c) 相位的演变， $\Delta\phi_{12}^{(n)}$ (绿色)， $\Delta\phi_{13}^{(n)}$ (黑色 d)， $\Delta\phi_{14}^{(n)}$ (蓝色) 绘制的爆发周期。(d) 庞加莱回归映射： $k=1$ (点)， $k=5$ (黑色条形)， $k=10$ (大叉形)，对于 (颜色编码的) 相位滞后显示收敛到固定点： $\Delta\phi_{12}^* = 1/2$ ， $\Delta\phi_{13}^* = 3/4$ ， $\Delta\phi_{14}^* = 1/4$ ， $g_{12}^{\text{inh}} = g_{21}^{\text{inh}} = 2.25g_{\text{max}}$ ， $g^{\text{elec}} = 0.25g_{\text{max}}$ ，标称电导 $g = g_{\text{max}} = 2.5 \times 10^{-3}$ 。

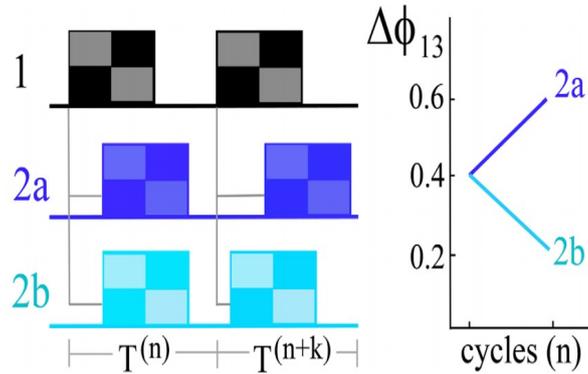


图 3: (左) HCOs 之间的相位滞后的演变取决于它们的周期的比率, 绘制与每个第 k 个周期。方格矩形、黑色/灰色和蓝色/浅蓝色表示当 HCO2 (青色/蓝色) 的周期最初更长 (2a) 或更短 (2b) (黑色) 时, HCOs 中相对反相位破裂的时间进展。(右) 相位滞后值 $\Delta\phi_{13}$ 的增减变化草图, 具体取决于 HCOs 周期的比率。

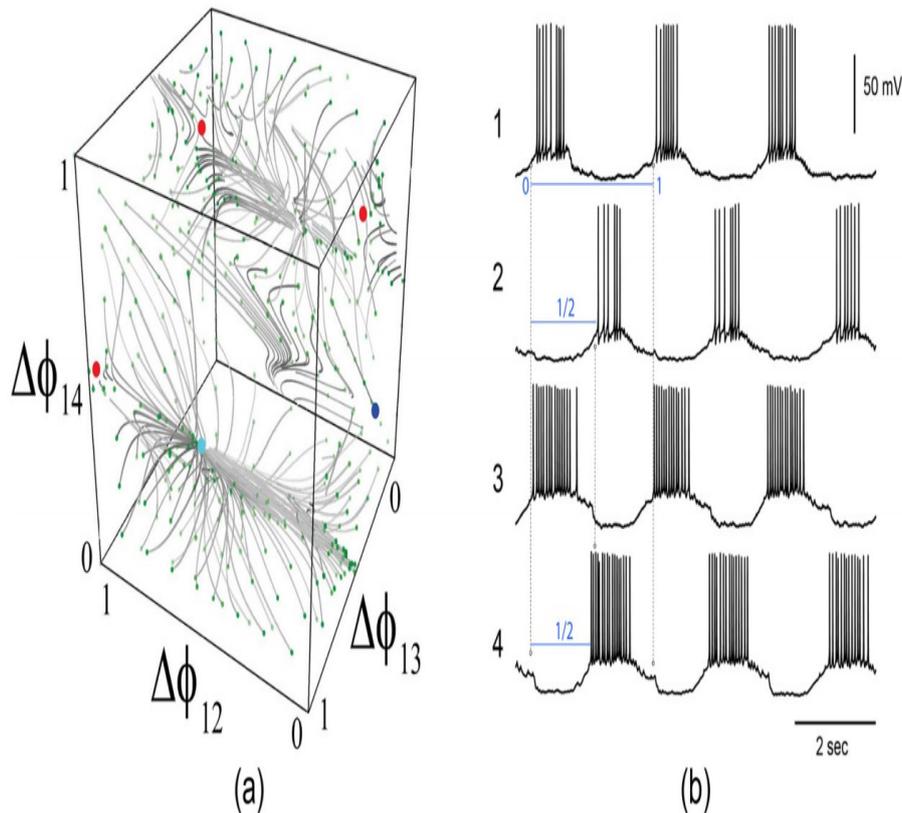


图 4: 平衡抑制的异质情况下抑制 CPG 回归图的 (a) 相空间。离开立方体 (环面) 的轨迹被缠绕从另一边重新进入。红点表示转折点的位置-鞍座, 青色点表示全局吸引子位于 $(\Delta\phi_{12}, \Delta\phi_{13}, \Delta\phi_{14}) = (1/2, 0, 1/2)$, 对应于破裂模式的锁相状态, 如图 (b) 所示蓝点是 $(0, 1/4, 1/4)$ ($0, 1/4, 1/4$) 处的吸引子, 有一个狭窄的盆地对应于 4 细胞 CPG, HCO 反相驱动 HCO 反相驱动。这里的电导是 $g_{12}^{inh} = g_{21}^{inh} = 2.5 \times 10^{-3}$, $g_{32}^{inh} = g_{41}^{inh} = 2.5 \times 10^{-3}$, $g_{34}^{inh} = g_{43}^{inh} = 5 \times 10^{-3}$ 。(b) 从 Melibe CPG¹⁹ 中识别出的游泳中间神经元 Si1-2LR 中记录的细胞内同步爆发模式 (锁定相位滞后对应于 (a) 中 3D 图的定点吸引子的坐标)。实验由 A. Sakurai 提供。

当一个中间神经元用双驱动抑制另一个中间神经元。

单位立方体上的一些投影可能会对稳定不动点的位置产生误导,因为人们必须看到正交投影,以及与爆炸周期绘制的相位滞后进展。请注意,在多稳定的情况下,重叠的轨迹趋于收敛到几个吸引子,对这种进展(也是投影)的解释可能是一个挑战。为了全面概述三维映射的动力学,我们还将利用这种正交的二维投影和频率计数分布来更好地理解其瞬态的行为。特别有趣的是它们如何收敛到吸引子,因为在某些情况下,收敛只能从一侧实现。就专用 CPG 的映射而言,这意味着要从单位立方体中的任何方向加强单个不动点的稳定性,从而成为它的全球吸引盆地。在 CPG 中添加突触可能使其具有多功能,因此必须了解这是如何定量地改变吸引子的数量和定性改变爆发模式的稳定性条件的。

我们开始讨论同质和异质 HCOs 的 CPG 解剖,并讨论具有非耦合 HCOs 的解剖 CPG。虽然这可能看起来微不足道,但它应该给我们提供一个必要的参考框架,以挑出由添加基本突触连接而导致的相位滞后轨迹的潜在组织。在 4 细胞网络中,对侧抑制性和同侧兴奋性的连接应该是促进的而不是冲突的,CPG 的爆发结果的稳健性。

A 同质和异质 HCOs 的 CPG 解剖

如果一个网络状态的演变与该行为相同,那么它将对应于一个行为模式。通过引入精心选择的网络突触连接的变化,我们做出预测,并将结果与预期的行为进行匹配,以识别 CPG 机制。在这项研究中,我们假设一个持续的锁相状态是 Melibe 游泳行为的基础。理想的数学模型必须反映生物 CPG 的所有实验观察到的特征,而简化的模型则只能描述一些导致稳定锁相爆发模式的可能机制,如图 1 所示。

为了阐明 CPG 网络通常是如何运行的,特别是 Melibe CPG 如何以恒定的相位滞后稳健地产生单一模式,我们采用了一种自下而上的方法。与生物 CPG 架构相比,这种方法用于识别和区分随着网络配置变得更加可信而持续存在的特征。例如,一对未耦合的 HCOs 足以产生在四个中间神经元记录的电压轨迹中观察到的反相位爆发模式。此外,由相互抑制的中间神经元组成的 3-神经元基序的模式生成能力是很清楚的^{7,15}。

最近的研究表明,在一定条件下,一对独立的相似神经元内的快速非延迟相互抑制可能导致同步、同相爆发^{33,34}。因此,为了便于通用性,我们设置了单个中间神经元的参数和交叉耦合的一些不同的参数,以保证反相位爆发是两种 HCO 中唯一稳定的模式^{12,15}。

图 5 回顾了由非耦合 ($g_{32}^{inh} = g_{41}^{inh} = 0$) 和均匀 HCOs 组成的解剖 CPG 的一些发现:所有的最大电导, $g_{max}^{inh} = 5 \times 10^{-4}$ 都是相等的。图 5(b) 显示了相位滞后 $\Delta\phi_{12}$, $\Delta\phi_{13}$, 和 $\Delta\phi_{14}$ 进程的一些样本,它们与周期数相对应。结果表明,网络瞬态收敛于多个吸引子。还要注意,在这种均匀情况下,锁相状态的收敛速度可以预测是相等的。其次是经过 100 个突发周期后的 448 个初始网络状态的频率计数分布 (FCD)。图中用绿色表示了分别对应于 HCO1(HCO2) 中的同相和反相爆发 $\Delta\phi_{12}(\Delta\phi_{34})$ 。由于 HCOs 是不耦合的,所以 $\Delta\phi_{13}$ (黑色) 和 $\Delta\phi_{14}$ (蓝色) 的分布是均匀的。由于 HCOs 没有接收到彼此的输入,它们独立进化,导致每个参考神经元之间的相位标记是任意的。

未耦合 HCOs 的单元立方体的三维相空间如图 5(d) 所示在每个 HCO 中显示了两个对应于反相爆发的节点吸引子。由于耦合权值相等,每个节点都是“对称的”,因此表明两个 HCOs 的收敛速度均匀。HCO 之间缺乏相互作用解释了不变曲线的存在,由约束 $\Delta\phi_{14} = \Delta\phi_{13} + 1/2$ 和 $\Delta\phi_{12} = 1/2$ 给出。这条不变线对应于非耦合 HCOs 中的反相位爆发。曲线在横向方向上是稳定的,沿着它是中性稳定的,即它上的相位滞后在均相情况下不偏移。换句话说,在大多数初始条件下,每个 HCO 通常都倾向于反相位爆发。

接下来,让我们考虑一个异质 CPG,使 HCO1 的相互抑制作用比 HCO2 小两倍: $HCO2 : g_{HCO1}^{inh} = 0.5g_{HCO2}^{inh} = g_{max}(1 + \delta_{ij})$, 其中 $g_{max} = 5 \times 10^{-4}$ 。对应的回归映射在图 6 中可以看到。对称的 $(\Delta\phi_{12}, \Delta\phi_{13})$ 和 $(\Delta\phi_{12}, \Delta\phi_{14})$ 的相位滞后投影显示了与内源性反相位爆发 HCOs 相对应的持续节点吸引子。与均匀情况的结果相比,异质情况的数量变化是不动点具有领先(水平)和强稳定(垂直)方向(图 6(b)),因为在 HCO2 和 HCO1 的反相爆发中,反抑制突触的收敛速度越来越慢。因此,已经收敛于不变线的瞬态, $\Delta\phi_{14} = \Delta\phi_{13} + 1/2$ (图 6(a)) 沿其缓慢滑动。慢速速率与非耦合 HCOs 的爆发周期的比值成正比,在非均匀情况下不再相等。

IV COUPLED INHIBITORY CPGS[耦合抑制性 CPG]

恢复对侧抑制连接, $g_{32}^{inh} = g_{41}^{inh} = g_{max}(1 + \delta_{ij})$, 从被驱动的 HCO2 转发到被驱动的 HCO1, 增强了这种 CPG 爆发模式的稳健性。根据它是由同型还是异型 HCOs, HCOs 之间的相位滞后可能会有所不同,从而产生主要不同的模式。单向抑制产生了网络中的一个极

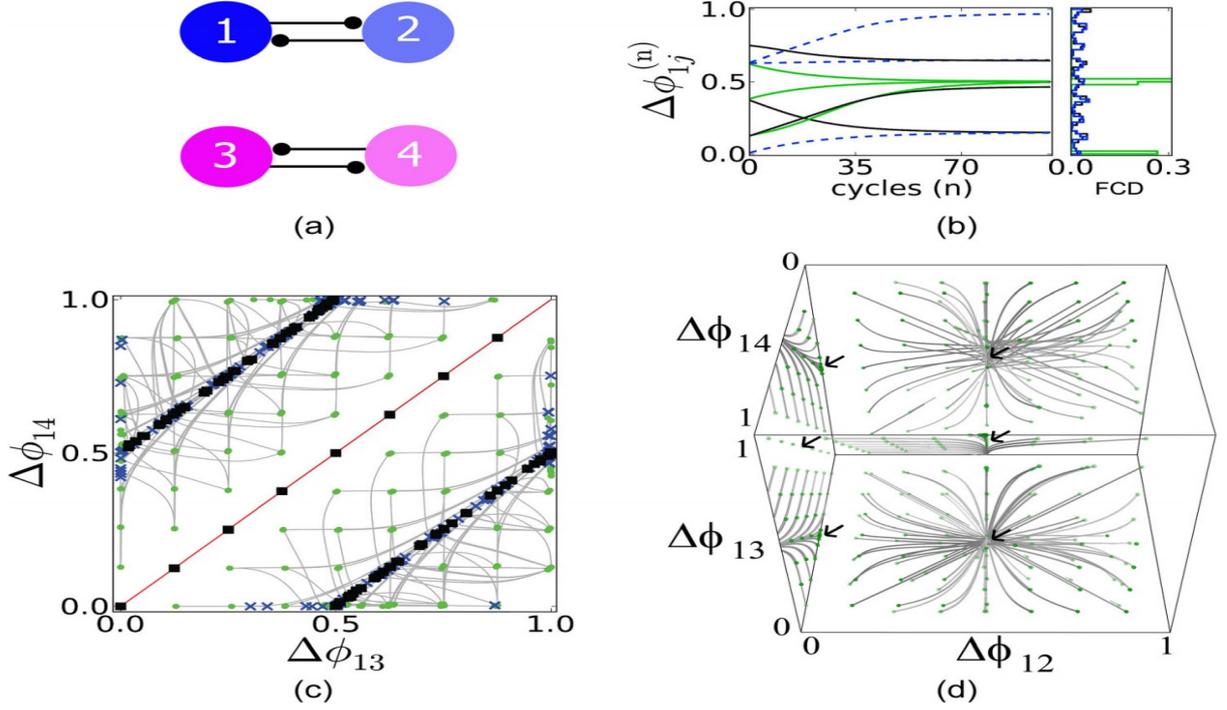


图 5: 非偶联 HCOs: $g_{13}^{\text{inh}} = g_{24}^{\text{inh}} = 0$ 。(b) 相位滞后 ($\Delta\phi_{12}, \Delta\phi_{13}$ 的绿色、黑色和蓝色曲线; 和 $\Delta\phi_{14}D/14$ 。) 对于 $g^{\text{inh}} = 5 \times 10^{-4} (1 + \delta_{ij})$, $g_{\text{max}} = 5 \times 10^{-4}$, 末端相滞后的 FCD 对应 HCO1 的同相态和反相态的绿色峰。(c) ($\Delta\phi_{13}, \Delta\phi_{14}$)-图的相空间投影: 绿点揭示初始相; 蓝色叉表示 $\Delta\phi_{14} = \Delta\phi_{13} + 1/2 \pmod{1}$ 线上 (40 个突发周期长) 轨迹的终端点, 对应反相爆发 HCO2, (红色) 双叉对应同相爆发 HCO2。黑色方块表示停滞区域。(d) 3D 返回图显示了一个具有 $\Delta\phi_{12} = 0.5$ 的吸引子, 对应于 HCO1 中的反相爆发。

性。因此, 被驱动 HCO1 的突发定时必须调整到驱动 HCO2 的突发定时, 以便网络进入稳定的节奏, 所有相位都被锁定。这种抑制的相反性是显著的, 因为当在 CPG 原理图中重新连接 (平衡) 同侧兴奋时, 它对相互作用的时间有影响, 如图 2(a) 所示。

图 7 代表了同质 (a) 和异构 (c) 网络的相位滞后图的 ($\Delta\phi_{14}, \Delta\phi_{13}$) 影。在前一种情况下, 大多数都是瞬态现象倾向于在 $(\Delta\phi_{12}, \Delta\phi_{13}, \Delta\phi_{14}) = (1/2, 3/4, 1/4)$ 。尽管如此, 由于 HCOs 的收敛速率相同, 仍存在一个不变曲线段 $\Delta\phi_{14} = \Delta\phi_{13} - 1/2$ 的锥形。这些不动点坐标的值得到了检查与突发周期数相对应的一些委托相位腿进展的支持。图 7(b) 生成了 100 个循环后的网络状态的 FCD。图中显示了在 $\Delta\phi_{12} = 1/2$ 处有一个尖峰, 在 $D\Delta\phi_{13} = 3/4$ 和 $\Delta\phi_{14} = 1/4$ 处有一个更宽的峰 (黑色和蓝色)。不动点的坐标值意味着, 在具有相同突触电导的均匀网络中, 单向抑制将被驱动的 HCO1 的反相爆发向前移动了四分之一的周期。异质性 CPG 显示了 HCOs 之间的其他相位滞后。回想一下, 在这种情况下, HCO1 的相互抑制作用是 HCO2: $g_{12}^{\text{inh}} = g_{21}^{\text{inh}} = 0.5g_{\text{max}} (1 + \delta_{ij})$ 的一半。图 7(c) 给出的 ($\Delta\phi_{13}, \Delta\phi_{14}$) 投影中对应的相位滞后图没有不变线的迹象, 但出现了

一个独立的稳定不动点。不动点的强稳定性也得到了瞬态在大约 10 次突发循环后快速收敛到稳态 (图 7(d)) 的支持, 而在均匀情况下为 35 次。在终端相位滞后的频率计数分布中, $\Delta\phi_{12}$ 和 $\Delta\phi_{14}$ 的 $1/2$ 和 $\Delta\phi_{13}$ 的尖峰是该断言的二次备份。这里说明另一种方式, 坐标为 $(\Delta\phi_{12}, \Delta\phi_{13}, \Delta\phi_{14}) \approx (1/2, 0 \equiv 1, 1/2)$ 的固定点对应于 CPG 节律, 其中两个 HCOs 与共同周期同相爆发。

接下来, 我们将探讨单向对侧抑制和同侧兴奋如何在单独引入时平衡 CPG 动力学。这应该可以让我们确定每种类型的突触对整个 CPG 行为的独立贡献。

V 基本的异质性抑制性和兴奋性网络 [BASIC HETEROGENEOUS INHIBITORY AND EXCITATORY NETWORKS]

来自 Melibe 游泳 CPG 的四个中间神经元的细胞内记录表明, 电压轨迹中爆发起始之间的相位滞后 ($\Delta\phi_{12}, \Delta\phi_{13}, \Delta\phi_{14}$) 稳定地保持在以下值: $(1/2, 3/4, 1/4)$ 。虽然很明显, 两个 HCOs 始终在反相

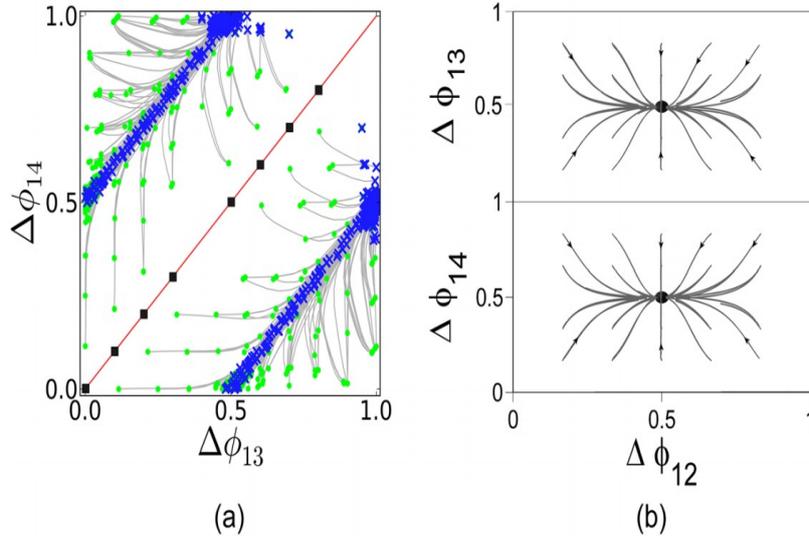


图 6: (a) $(\Delta\phi_{13}, \Delta\phi_{14})$ 在 $g_{12}^{\text{inh}} = g_{21}^{\text{inh}} = 0.5g_{\text{max}}$ 时的相位滞后投影。蓝点表示源自初始（绿色）状态的瞬态（灰色线）的终端状态。在收敛到线 $\Delta\phi_{14} = \Delta\phi_{13} + 1/2$ （40 个突发周期长）后，瞬变沿着它缓慢滑动。(b) 2D $(\Delta\phi_{12}, \Delta\phi_{13})$, $(\Delta\phi_{12}, \Delta\phi_{14})$ 投影显示，由于 HCOs 的耦合强度不同，稳定点为 $(1/2, 1/2)$ ，强稳定（垂直），即 g_{max} 的 HCO2 向反相爆破的收敛速度比 $0.5g_{\text{max}}$ 的 HCO1 快。

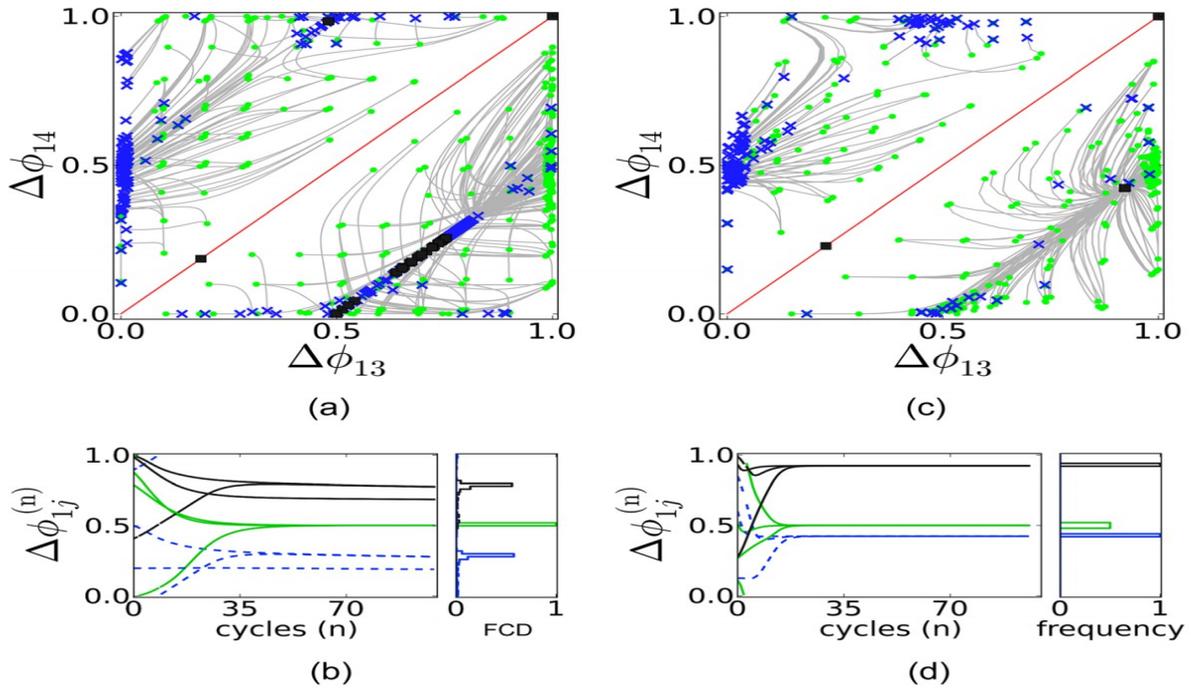


图 7: (a) 和 (c) $(\Delta\phi_{13}, \Delta\phi_{14})$ ，由同型和非均匀型 HCOs 组成的对侧抑制 CPG 的相位滞后图（电路图见图 8(a)）的投影。瞬态（灰色线）收敛到分别位于 $(1/2, 3/4, 1/4)$ 和大约位于 $(1/2, 1 \equiv 0, 1/2)$ （的唯一稳定固定点（蓝色叉））。(b) 和 (d) 左面板：相位进展的代表性样本 $\Delta\phi_{12}$, $\Delta\phi_{13}$, $\Delta\phi_{14}$ 的绿色、黑色和蓝色曲线；以及相位滞后的终端状态的 FCD（右面板），以识别回归映射的不动点的坐标。

中爆发,但尚不清楚4神经网络使用相互抑制和/或兴奋、布线极性机制来保持3/4相位滞后的稳定性。假设这样的网络的积木仍然形成的中间神经元,我们下一步探索的网络是检查功能的对侧抑制(电路图8(a))和同侧兴奋(电路如图8(c)所示),以及他们是否可以打破或加强活动模式的鲁棒性。在接下来的内容中,我们将探讨HCOs之间的相位滞后,即 $\Delta\phi_{13}$,或等价的 $\Delta\phi_{14}$,对异构网络中耦合强度的依赖关系。图8的面板显示了 $\Delta\phi_{13}$ 是如何随着HCO2对HCO1的单向前馈抑制和HCO1对HCO2的单向反向激发的增加而变化。由于这两种神经配置都是Melibe CPG的子电路,让我们首先独立地考虑它们。锁相网络状态在定量上是单向抑制和激发耦合的函数。当对侧突触的抑制强度 $g_{32}^{inh} = g_{41}^{inh}$ 增加时,锁相状态最初出现在 $\Delta\phi_{13}$ 的低值,迅速移动到0.9左右的高值,见图8(b)。这意味着,平均而言,随着HCOs之间的抑制作用的显著增加,中间神经元3之后,延迟了近一个爆发期。

在同侧兴奋的情况下,增加 $g_{13}^{exc} = g_{24}^{exc}$ 与中间神经元同步:1与3,2与4。相位滞后 $\Delta\phi_{13}$ 的稳态演变如图8(d)所示结果表明,在阈值以上 $g_{exc} = 0.5g_{max}$ 时,相位滞后 $\Delta\phi_{13}$ 下降到稳定状态,即被驱动的中间神经元3(4)在网络周期短暂延迟1/10后跟随中间神经元1(2),在HCO1之后的HCO2也是如此。鉴于相位滞后定义在模1上,我们可以说HCOs之间的同相同步是由于在对侧抑制的情况下的排斥和在兴奋的情况下的吸引。一个简单的计算(在附录中给出)表明,网络为了实现一个鲁棒的锁相状态,被驱动的HCO必须调整其周期,即赶上或减慢,以便在单向情况下与被驱动的HCO的周期相匹配。在达到一定的阈值后,突触强度的增加均达到饱和。使耦合强度比最大突触电导的标称值强5倍,但影响不大(图中的紫色线)。8(b)和8(d)的稳态值为 $\Delta\phi_{13}$ 。比较两种类型的耦合(网络配置)表明,对侧抑制产生的锁相状态,似乎是最接近实验观察到的模式。

因为在CPG电路中的中间神经元之间还有其他的兴奋性和电性连接,在下一节中,我们将讨论和确定它们在4细胞CPG网络中特定爆发状态的优势和鲁棒性方面的作用。如图所示。19表明,具有强对侧抑制性突触的Melibe的游泳CPG产生高 $\delta\phi_{13}$ 值的模式,而另一个具有同侧兴奋性连接的CPG的游泳CPG产生低 $\Delta\phi_{13}$ 值的爆发模式,这与我们的研究结果一致。

a 电耦合器的调节作用

电耦合,或间隙连接,提供了中间神经元之间的连续相互作用,从而影响振荡神经网络的同步特性。27它

的大小,与膜电位的电流值之间的差异成正比,在大多数情况下促进了同相同步。我们在HCO1的中间神经元1和2之间引入了电耦合 $g_{elec}(V_1 - V_2)$ (在图2a中由电路中的电阻器表示),反之亦然,除了HCO2对侧抑制HCO1在异质网络耦合抑制CPG。一般来说,我们将HCO(这里是HCO1)称为一对交替爆发的中间神经元,而一个适当的缝隙连接可以克服抑制引起的反相动力学,并使中间神经元作为一个整体同步爆发。在此之前,对于低于同步阈值的 g_{elec} 值,HCO1的周期会随着电耦合强度的增加而逐渐变化,导致CPG的锁相状态的变化和爆发模式的转变,如图9(a)所示。

图9(b)显示了在HCO1中,CPG的相位滞后时间 $\Delta\phi_{1j}$ 如何通过 $g_{elec} = 0.5g_{max}$ 随着电突触的增加而变化。中间神经元1和中间神经元2之间的间隙扩大到0.75(向1同步),因为它们不断接受中间神经元4和3的对侧抑制,并以反相爆发: $\Delta\phi_{34} = \Delta\phi_{14}, \Delta\phi_{13}$,如图所示。

VI CPG 的异质性范围

我们之前已经指出,削弱一个HCO的中间神经元之间的相互抑制可以等同于加强对对应HCO的相互抑制。在本节中,我们将根据突触耦合强度之间的不平衡来研究4细胞网络的异质性范围。我们将只改变HCO1中的相互抑制耦合,而HCO2中的对侧、同侧 $g_{max} = 2.5 \times 10^{-3}$ 和连接电($g_{elec} = 0.25g_{max}$)保持完整。本节将探讨以下四种网络配置,如图10所示。除了单向情况外,我们将它们组合在混合CPG中(图10(c)),其中缝隙连接将接下来桥接HCO1的中间神经元(图10(d))。

在耦合权值的高维参数空间中,网络中爆发模式的鲁棒锁相状态必须保持一定的变化范围。在一个具有不同连接的通用4单元网络中,给定大量的参数,我们需要想出简化假设来挑出一个有效的控制参数,而其他较少的原理参数保持不变。作为这样一个有效的控制参数,我们采用个体HCOs中抑制强度的比值。在HCO1中,在小 $g_{12}^{inh} = g_{21}^{inh}$ 处几乎不耦合的中间神经元,然后相互抑制增加到值 g_{max} ,然后比 $g_{34}^{inh} = g_{43}^{inh}$ 。四种网络配置中表示相位滞后 $\Delta\phi_{13}$ 的演变情况如图11所示。在图中,紫色、黑色和青色的曲线对应于当我们增加对HCO1的抑制时,一个具有代表性的轨迹收敛到一个独特的吸引子。我们注意到,在所有有问题的情况下,两个HCOs都仍然是反相位爆发器,即网络中的 $\Delta\phi_{12} = \Delta\phi_{34} = 1/2$,因此耦合的变化只能改变它们之间的相位滞后。

通过对 $\Delta\phi_{13}$ 的收敛趋势的研究,我们可以得出结

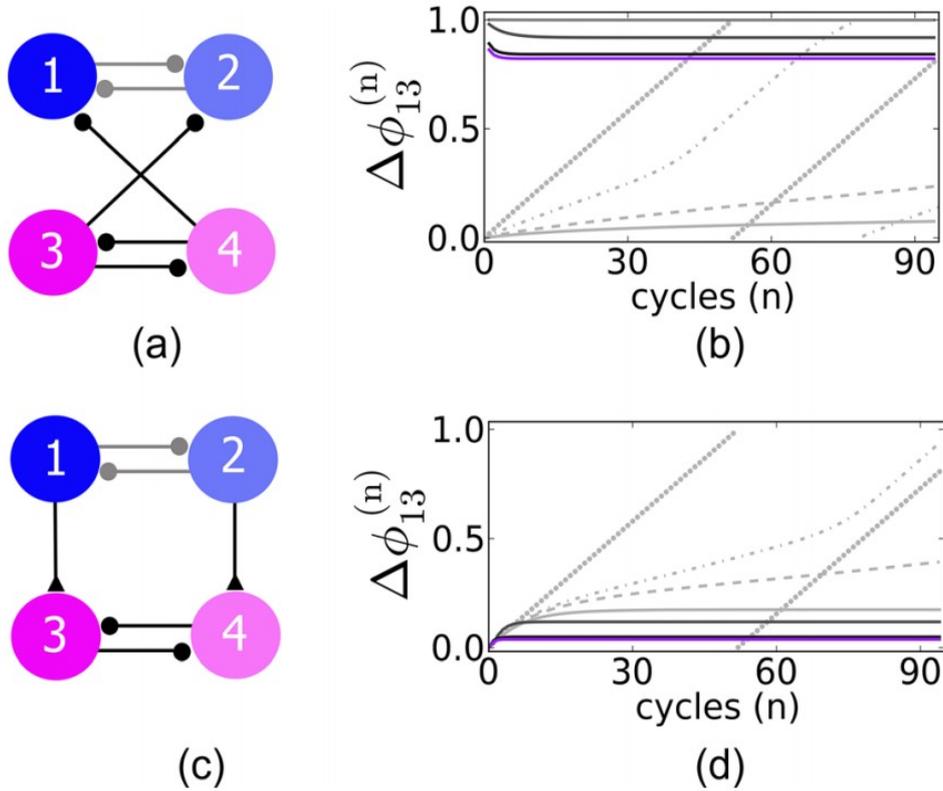


图 8: Melibe 和树突 CPG 网络的 (a) 和 (c) 基本回路具有前馈、对侧抑制和反向馈送。(b) 和 (c) 增加对侧抑制强度, $g_{32}^{\text{inh}} = g_{41}^{\text{inh}} = d \times g_{\text{max}} (1 + \delta_{ij})$, 使 HCO1 跟随 HCO2, 而增加同侧兴奋性突触, $g_{13}^{\text{exc}} = g_{24}^{\text{exc}}$, 逆转顺序, 使被驱动的 HCO2 跟随驱动的 HCO1。(b) 相位滞后 $\Delta\phi_{13}$ 随着对侧抑制耦合的增加收敛到高稳定状态: $g_{32}^{\text{inh}} = g_{41}^{\text{inh}} = d \times g_{\text{max}} (1 + \delta_{ij})$, $d = 0$ (灰色点)、0.25 (灰色虚点)、0.375 (灰色破折号)、0.425 (实灰色)、0.5 (深灰色)、5 (黑色) 和 10 (紫色)。(d) 相位滞后 $\Delta\phi_{13}$, 随着同侧兴奋性耦合的增加收敛到低稳态: $g_{13}^{\text{exc}} = g_{24}^{\text{exc}} = p \times g_{\text{max}} (1 + \delta_{ij})$ (灰色点), 0.125 (灰色虚点), 0.15625 (灰色破折号), 0.25 (灰色固体), 1 (深灰色), 5 (黑色) 和 10 (紫色)。

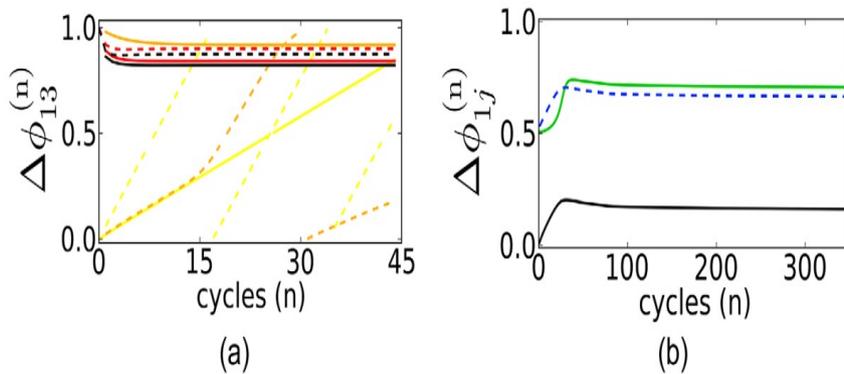


图 9: (a) 图 8(b) 中网络中 $\Delta\phi_{13}$ 相位滞后稳态的变换, 对侧抑制耦合增加: $g_{32}^{\text{inh}} = g_{41}^{\text{inh}} = d \times g_{\text{max}} (1 + \delta_{ij})$, $d = 0$ (黄色), 1 (橙色), 5 (红色), and 10 (黑色); $g^{\text{elec}} = 0.5g_{\text{max}}$ and $g_{\text{max}} = 2.5 \times 10^{-3}$ 。(b) 相位滞后 $\Delta\phi_{12}$ (绿色)、 $\Delta\phi_{13}$ (黑色) 和 $\Delta\phi_{13}$ (蓝色虚线) 到稳定状态的进展, 其中 $g_{32}^{\text{inh}} = g_{41}^{\text{inh}} = 1.25 \times g_{\text{max}} (1 + \delta_{ij})$ 。

论, 在所有情况下都存在锁相状态。图 11(d) 中具有调节间隙结的反馈结构的非均匀性范围最广。此外, 除一种配置外, 所有配置都可以产生具有期望相位滞后的稳定网络状态 $\Delta\phi_{13} = 3/4$ 。

如图 10(a) 所示, 对于对侧抑制结构 (I), $\Delta\phi_{13} = 3/4$, HCO1 内的抑制作用一定比 HCO2 中弱。使它相等或更强会导致锁相状态的损失 (图 11(a) 中的瞬态黑色和青色线)。图 12 显示了在 350 个突发周期中对较长轨迹的网络动力学的模拟结果。在这张图中, 抑制性均匀 CPG 唯一的 $\Delta\phi_{13}$ 瞬态 (黄线) 显示出没有稳定。

对于 HCOs 之间具有同侧兴奋性突触的配置 (E) (图 10(b)), 短期模拟 (45 个爆发周期) 显示, 即使是大值的 $g_{12}^{inh} = g_{21}^{inh}$, 也没有锁相, 然而超过 200 个爆发周期的连续模拟表明, 相位滞后 $\Delta\phi_{13} = 3/4$ 的缓慢收敛 (图 12 中的紫色曲线)。

我们可以得出结论, CPG 模型在 $(\Delta\phi_{12}, \Delta\phi_{13}, \Delta\phi_{14}) = (1/2, 3/4, 1/4)$ 上保持所需的锁相, 就像 Melibe 游泳 CPG 一样, 所有连接、对侧抑制性、同侧兴奋性和电性都是必要的。这些连接提供了反馈回路, 扩大了异质性的范围, 在此范围内, CPG 网络具有与游泳爆发模式相对应的锁相状态。另一个相关的观察结果表明, HCO1 应该产生比 HCO2 更强的相互抑制保持锁定平衡。最后, 加入相对较强的电耦合可以调节锁相状态 (图 11(d) 中的黑色曲线), 这使得具有明显 HCOs 的非均匀 CPG 保持稳定的相位保持在 $(1/2, 3/4, 1/4)$ 。

A HCOs 之间的相位滞后简化图

通过利用庞加莱映射, 可以有效地识别和研究振荡网络状态及其变换。在本节中, 我们使用这些图来检查抑制性 4 细胞网络的一种特殊的爆发模式 (在图 10(a) 中), 该模式与驱动 HCO2: $\Delta\phi_{34} = 0$ 的同相爆发中间神经元相对应。在 $2D(\Delta\phi_{13}, \Delta\phi_{14})$ 相位滞后投影中, 该模式与图 7(c) 中属于主对角线的解 (红色) 相关联, 对角线确实是单位立方体内部的一个不变平面, 在它上面定义了所有三个相位滞后的回归。在这个平面上, 4 细胞网络被简化为 3 细胞网络, 其中 HCO1 的反相爆发中间神经元在同相爆发 HCO2 的活性阶段受到双重抑制。对于简化的网络, 回归图变成了定义在相位滞后 $\Delta\phi_{12}$ 和 $\Delta\phi_{13} \equiv \Delta\phi_{14}$ 上的二维图。

这种图的动态可以通过图 13(a) 所示的正向瞬变 (灰色) 来评估, 其初始条件 (绿点) 受同步条件 $\Delta\phi_{13} = \Delta\phi_{14}$ 。回归图显示了一个稳定的不变曲线围绕着单位正方形 (二维环面)。在没有不动点的情况下, 环面也必须包含一个匹配的不稳定不变曲线。因为它是不稳定

的, 并且排斥映射的向前迭代, 我们可以假设它在 HCO1 的不稳定同相态 $\Delta\phi_{12} = 0$ 周围摆动。这种状态是不稳定的, 因为由 HCO2 产生的周期性强迫引起的断裂扰动。

本质上, 同相爆发 HCO2 周期性地驱动或调制相位滞后 $\Delta\phi_{12}$, 引起对应于反相位爆发 HCO1 的振荡或相位抖动 (约 $1/2$)。这一观察结果让我们定义一个进一步简化的一维图, 为参考和任何其他中间神经元之间的相位滞后的离散演化: $\Delta\phi_{1j}^{(n)} \rightarrow \Delta\phi_{1j}^{(n+k)}$, 其中 k 是图像的指数。映射 $\Delta\phi_{12}^{(n)} \rightarrow \Delta\phi_{12}^{(n+10)}$ 如图 13(b) 所示; 之所以选择 $k = 10$, 是因为在弱耦合的情况下, 瞬态向吸引子的收敛速度较慢。在这张图中, $\Delta\phi_{12}$ 的调制振荡用闭合的不变圆 (深绿色的点) 表示。这样一个不变的圆可以由有限数量的或无限数量的点组成, 这取决于 HCOs 的突发周期的比率是否合理。一维图中的这个圆对应于图 13(a) 中围绕二维环面的稳定不变曲线在 HCO2 的中间神经元以反相位爆发的情况下, $\Delta\phi_{12}$ 相位滞后瞬态单调收敛到映射图 (浅绿色) 曲线与 45° 线相交处的不动点。该固定点对应于 HCO1 的反相爆发中间神经元 1 和 2。一维图在原点 (1 处) 的一个不稳定不动点对应于图 13(a) 中二维图中的排斥不变曲线。

由于本研究中模式的周期性, 我们使用回归映射来研究瞬态收敛到吸引态的方式, 如不动点和不变环。每一个相位滞后轨迹在三维环面上形成了一个不同的离散路径 (除非它在一个不变的曲线上是周期性的)。虽然在许多情况下, 对于检测网络锁相状态的稳定不动点是实用的, 但简化映射解的解释可能不适合正确描述神经网络的高维动力学。这尤其涉及到不变的圆和鞍座不动点, 它们在对三维映射的某些不变子空间的限制中似乎是稳定的。例如, 让我们讨论一下图 14 中所示的一维图。图 14(a) 中的映射描述了 $\Delta\phi_{13}$ (模 1) 正向迭代向 45 线上 $3/4$ 的稳定不动点的过渡行为。首先, 在完整映射的三维相空间中, 从与鞍座对应的 45 线上 $1/2$ 的幻影上方迭代接近。在逗留之后, 相位点向下运行, 重新出现在映射的左上角和接下来的右上角。最后, 它从右收敛到稳定不动点 $\Delta\phi_{13}^* = 3/4$ 。图 14(b) 描述了 $\Delta\phi_{14}$ 投影中相同序列的行为, 该序列倾向于相应的固定点 $1/2$, 偏移了半个周期。在这个投影中, 鞍座不动点的坐标为 1。

VII 讨论 [DISCUSSION]

许多异常的神经现象是对控制运动等行为的正常机制的干扰。重复的运动行为通常被假设与小神经网络的节律发生相对应, 这些神经元能够自主地在没有进一步的外部输入的情况下产生或继续各种活动模式。

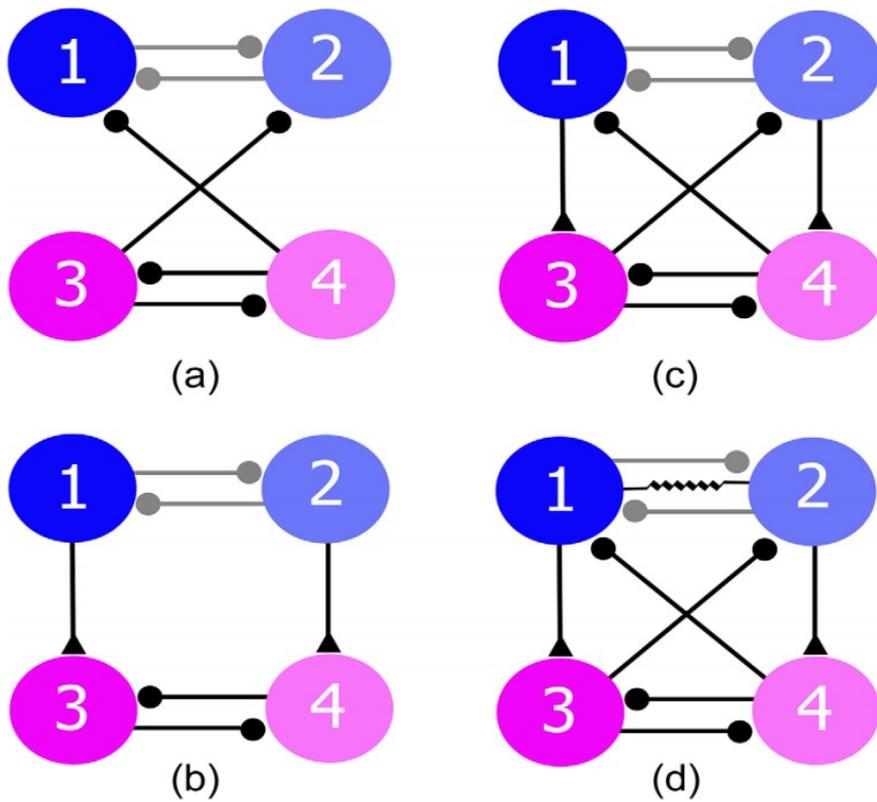


图 10: 测试四种耦合 HCO 网络的异质性范围：(a) 对侧抑制 (I) 突触（圆头箭头表示）；(b) 同侧兴奋性 (E) 突触用三角形箭头表示；(c) 混合：对侧抑制和同侧兴奋性突触 (IE)；(d) 在中间神经元 1 和 2 之间具有间隙连接或电突触 (IEG)（用电阻符号表示）的完整 CPG。

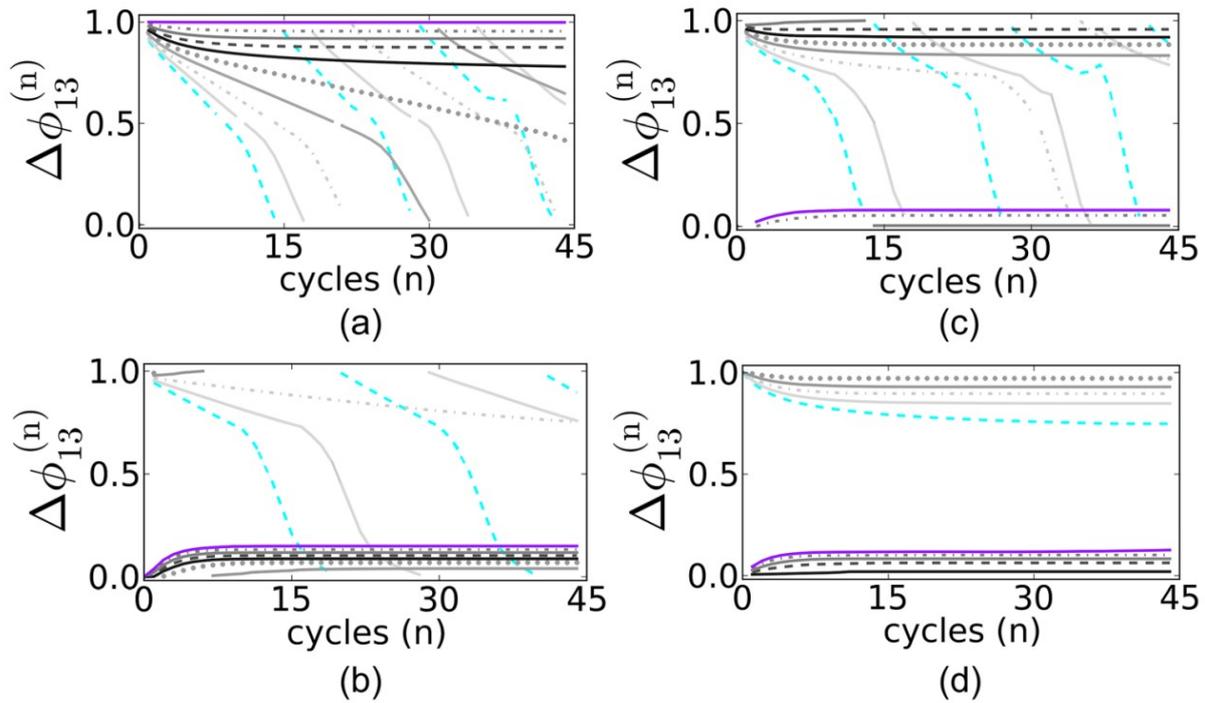


图 11: 四个面板 ((a)-(c)) 分别显示了四个相应的四个 CPG 电路 I、E、IE 和 IEG 的 45 个周期相位滞后 $\Delta\phi_{13}$ 的瞬态。10(a)-10(c) 作为 HCO1 抑制耦合, 增加 $g_{12}^{\text{inh}} = g_{21}^{\text{inh}} = b \times g_{\text{max}}$ 增加: $b = 0$ (紫色曲线); $b = 0.25$ (灰色虚点); 0.5 (灰色固体); 0.75 (深灰色暗线), 1 (黑色); 1.25 (灰色点); 1.5 (浅灰色长暗线/固体); 1.75 (浅灰色暗点); 2 (浅灰色长暗线/固体) 和 2.25 (青色曲线)。其中, $g_{12}^{\text{elec}} = g_{21}^{\text{elec}} = 0.25g_{\text{max}}$, $g_{\text{max}} = 2.5 \times 10^{-3} (1 + \delta_{ij})$ 。

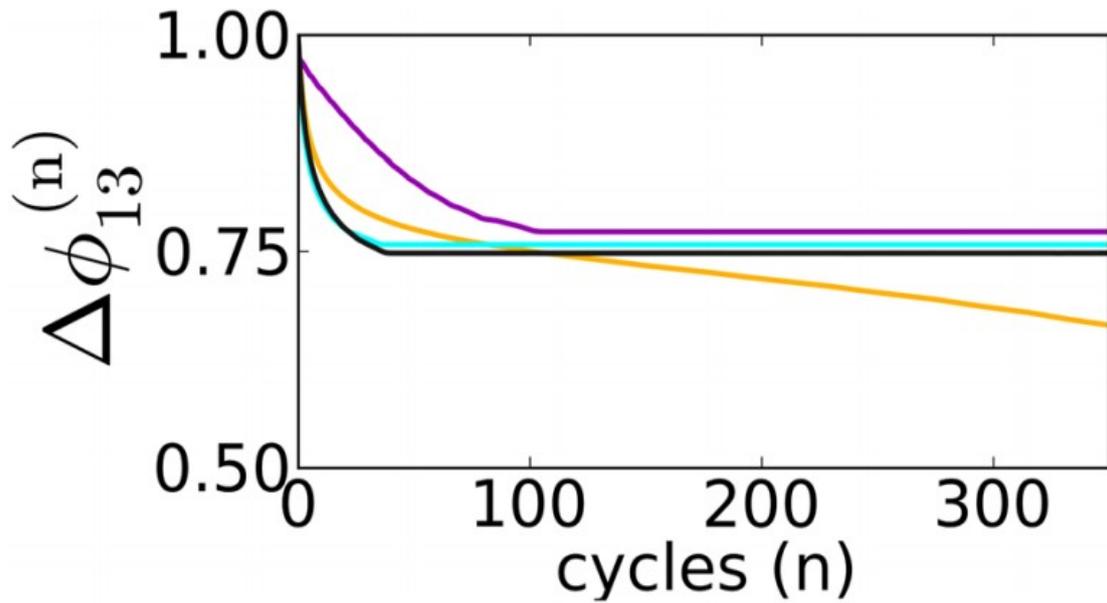


图 12: 在图 10 中四个相应的 CPG 电路经过 350 个脉冲周期后, $\Delta\phi_{13}$ 相位滞后收敛到 $3/4$ 的稳态, 对应的四个 CPG 电路的黄色 (I)、紫色 (E)、青色 (IE) 和黑色 (IEG) 线。青色曲线对应以下电导: $g_{34}^{\text{inh}} = g_{43}^{\text{inh}} = 2.25g_{\text{max}}$ and $g_{12}^{\text{elec}} = g_{21}^{\text{elec}} = 0.25g_{\text{max}}$, 其余为标称值。

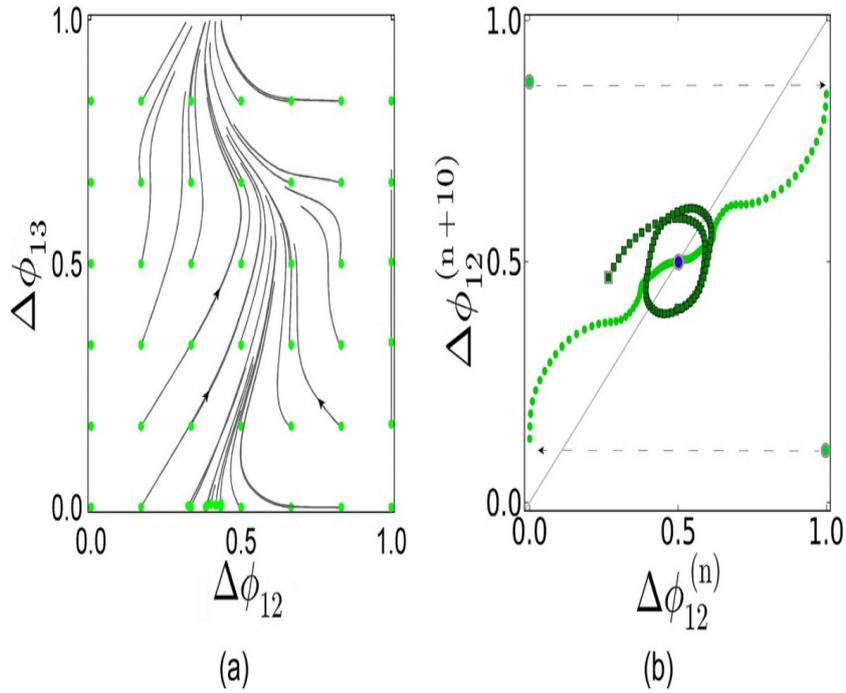


图 13: 抑制性 4 细胞 CPG 的 2D($\Delta\phi_{12}, \Delta\phi_{13}$) 相位滞后图, 同相爆发 HCO2 周期性地迫使 HCO1 的 $\Delta\phi_{12}$ 相位滞后。(a) 轨迹, 受 $\Delta\phi_{13} = \Delta\phi_{14}, g_{12} = g_{21} = g_{32} = g_{41} = 5 \times 10^{-4}$ 和 $g_{12} = g_{21} = 10^{-3}$ 的约束, 收敛为围绕单位正方形 (2D 环面) 的不变曲线。绿色的点代表初始的相位滞后。(b) 1D 回归图: $\Delta\phi_{12}^{(n)} \rightarrow \Delta\phi_{12}^{(n+10)}$: 从 (a) 的解中采样一个稳定不变的不变圆 (暗方块); 当 45° 线的 $g = 10^{-3}$ 时, 光点代表典型的、无约束的地图轨迹收敛到 $\Delta\phi_{12} = 0.5$ 相位。

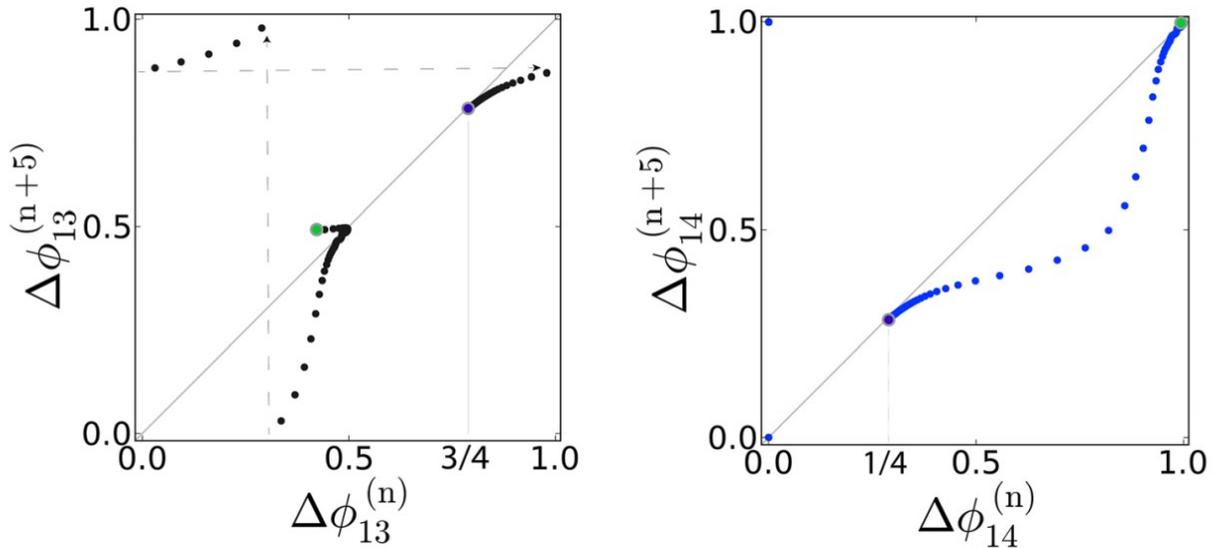


图 14: 相位滞后 $\Delta\phi_{13}$ 和 $\Delta\phi_{14}$ 的一维图, 显示了迭代收敛到不动点的复杂方式, 分别在坐标为 $3/4$ 和 $1/4$ 的位置, 对应于抑制 CPG 的单一稳定模式。在指向该点的路线上, 瞬态过程在鞍座附近减慢, 它由一个不稳定的不动点表示, 面板中的坐标分别为 $1/2$ 和 1 。

这些鳞片的详细对应关系在任何动物中都没有被清楚。但是,在神经生理学家和计算研究人员的社区中,越来越多的共识是,无脊椎动物和脊椎动物的 CPG 很可能共享一些基本的结构和功能元素。因此,在我们研究哺乳动物的单个神经元和 CPG 回路水平上的紊乱机制之前,我们首先寻求在更简单的动物的背景下开发更好的工具和技术。然而,开发我们的工具和方法来理解低等动物的 CPG 的最终目的是使它们适用于研究高等动物神经系统现象的支配原则,因此可能有助于治疗与 CPG 心律失常相关的神经系统疾病。我们在这里的演示旨在作为一个教程指南,演示我们的分析方法的有效性,该方法将探索性的数学模型与已知行为模式背景下的实验数据联系起来。

在这项初步研究中,我们关注的是一种生物 CPG,它与海鼻涕虫中的特定游泳运动有关。根据最近四个神经元的电压记录,这种 CPG 稳定地产生锁相爆发模式。本建模研究的目标有两个:第一,识别该 CPG 中的特定组件及其连接;第二,深入了解这个网络中的连接“权重”是如何导致自我持续活动的节奏模式的稳健产生的。鉴于我们在全动物行为背景下对 CPG 的初步了解,我们的目标只是捕获一个小型生物物理网络的广泛节律性特性,而不是试图精确地模拟每个已识别的 Melibe 游泳 CPG 神经元。因此,我们避免拟合我们的模型中的微观细节,如离子电流的精确构成,精确的形状和每次爆发的动作电位的数量。相反,我们采用了一种通用的霍奇金赫胥利型的内源性爆发神经元模型,这是无脊椎动物的典型特征。这使我们能够集中精力探索广泛的网络配置。

我们也有意地以一种类似于神经生理学实验中使用的动态钳夹技术的方式来构建和呈现我们的方法。我们的技术涉及到在模拟过程中对(化学)突触连接的动态去除、恢复和方差,这模拟了药物诱导的突触阻断、洗脱等实验技术。在模拟过程中恢复化学突触可以使 CPG 重新获得具有时间特征的爆发模式,如相位滞后、占空比,这取决于网络中间神经元之间的连接强度。

由于爆发模式的节奏性,我们使用庞加莱回归图定义在中间神经元突发起始之间的相位和相位滞后。这些映射使我们能够研究稳定节律及其相应的吸引子盆地的定量和定性特性。我们还利用有关反相位爆发模式的传统知识来确定一些可信的网络配置的基本要求。例如,人们早就知道,一对神经元之间的相互抑制会在 HCO 构型中产生反相位爆发。我们依赖于当前神经科学中一个常见的、站立的假设,即运动产生和控制的电路在本质上是模块化的。因此,目前的理论挑战是如何将 HCOs 理解为必须相互连接的积木,以产生单一或多

个爆发模式,以及是什么决定了这些节奏的稳定性和优势。我们的研究是迈向这一理论的动力学基础的一步。我们发现,我们的 CPG 模型相当准确地复制了来自 Melibe CPG 中已识别的中间神经元的细胞内记录。此外,我们发现 Melibe 网络可以被解释为由两个神经元组成的两个相互连接的个体 HCOs 组成。

此外,根据单向抑制和激发的强度,我们发现个体的 HCOs 可能有不同的锁相态分布。这是一个重要的观察,因为例如,细胞间记录识别的中间神经元游泳 CPG 类似的海塞龙,表明锁相状态符合我们的模型配置使用主导,同侧兴奋连接从一个人 HCO。此外,如“异质性范围”部分所示,整个网络内部的相互抑制必须以一定比例的耦合强度进行平衡,才能达到理想的锁相效果。

我们将模拟结果的几何组织分解为未耦合和耦合 HCOs 的构建块之间的相互作用。相位滞后之间的关系帮助我们将网络架构(配置)与解决方案的几何组织(模型输出)联系起来。例如,我们证明了网络的每个吸引子,无论是不动点还是不变的圆,都对应于具有明显相位滞后的锁相爆发模式,或者对应于在整个网络周期内周期性变化的具有相位滞后的爆发模式。由于不知道, Melibe 游泳 CPG 对于给定的参数集是否多功能,需要扫描所有可能的初始相分布,以揭示相应回归图的相空间中存在多个吸引子。通过使用解耦的 HCOs,我们能够解释三维相位图的重要细节,如收敛速率和对相位滞后映射的吸引子的指定收敛路径的发生。

为了研究我们的网络的已知鲁棒性,我们使用了一系列计算工具,允许将可观测电压动力学降低到低维回归图,以实现中间神经元的突发起始之间的相位滞后。特别地,我们减少了 4 细胞网络的爆发动力学,由 12 维 ode 系统表示内源性爆发的中间神经元或爆发的 HCOs 之间的相位滞后。我们使用一种“自顶向下”的方法,其中我们系统地检查从 12D 系统中提取的相位滞后图的属性,而不是直接探索整个系统的全局动力学。通过这种方法,我们发现对侧前馈抑制和同侧向激都需要网络稳定爆发模式以应对小扰动。在 CPG 网络的参数空间中,要将锁相状态保持在一个合理的范围内,还需要有一定的突触强度的平衡。

这项研究中另一个强有力的工作假设是,CPG 由(几乎)相同的元素组成——中间神经元或爆发的 hcos,它们通过相同电导率的化学突触和缝隙连接相互连接。由于相互布线的改变,这样一个同质的 CPG,可以适应成为专用于一个单一的节奏或多功能。我们可能会假设,通过学习和进化的迭代过程,一个真正的 CPG 可能会变得更强或越来越弱,因为特定的连接变得更强,从而能够更好地适应在特定的动物中执行特定的功能。当

然, 我们都知道的例子, 通过学习和锻炼, 哺乳动物运动系统成为“多功能”, 能够快速过渡几个动态功能之间的需求: 例如, 不同的游泳风格已经培养的人类, 包括同相蛙泳和蝶泳, 反相爬行和仰泳。目前, 我们只能假设, 在这些特定的游泳节律背后, 存在一个多功能的、可能是异质性的 CPG 网络, 它决定了有节奏的肌肉控制信号之间的相位关系。

总的来说, 我们的见解允许我们在网络配置发生改变时, 预测观察到的模式的定量和定性转换。这些转变的本质为关于节律性活动的控制和调节的生物物理机制提供了一套新的假说。我们的分析技术的一个强大的方面是, 它不需要对建模系统的方程式的知识。因此, 我们认为, 进一步发展了一种通用的方法来研究爆发网络的详细和现象学模型, 也适用于运动控制之外的各种节奏性生物现象。

当然, 即使是真正的 *Melibe* 游泳 CPG, 也比我们基于现有的初步实验数据的具体模型要复杂得多。通过将其他生物特征纳入其中, 该模型有很大的改进空间。有许多开放的问题, 可以通过更详细的建模, 如个人模型是否自然爆发与不同的占空比或紧张性峰值, 只能成为网络突发发作的影响下当外部驱动从其他突触前中间神经元。在未来基于本研究框架的工作中, 我们计划用更现实的抑制性-兴奋性 CPG 构型模型来解决这些问题, 包括由三个或三个以上的 HCOs 组成的模型。

VIII 附录：材料和方法 [APPENDIX: MATERIAL AND METHODS]

A 水蛭心脏间神经元模型

该网络模型是基于快钠电流 I_{Na} 、慢钾电流 I_{K2} 和欧姆漏电流 I_L 的动力学计算得出的^{7,15}:

$$\begin{aligned} C \frac{dV}{dt} &= -I_{Na}(V) - I_{K2}(V) - I_L(V) - I_{app} - I_{syn}, \\ I_{Na} &= \bar{g}_{Na} n^3 h (V - E_{Na}), \quad n = n^\infty(V), \\ I_{K2} &= \bar{g}_{K2} m^2 (V - E_K), \quad I_L = \bar{g}_L (V - E_L), \\ \tau_{Na} \frac{dh}{dt} &= h^\infty(V) - h, \quad \tau_{K2} \frac{dm}{dt} = m^\infty(V) - m. \end{aligned} \quad (2)$$

这里, V 是膜电位, n 和 h 是钠通道的门控变量, 当膜电位去极化时, 它们分别(瞬间)激活和失活; m 是钾通道的门控变量, 当膜电位超极化时缓慢激活。除非另有说明, 否则通过纸张传输的应用电流 $I_{app} = 0$ 。门控变量的时间常数、所有通道和泄漏电流的最大电导和反转电位,

以及膜电容设置如下:

$$\begin{aligned} \tau_{Na} &= 0.0405 \text{ s}, \quad \bar{g}_{Na} = 200 \text{ nS}, \quad E_{Na} = 0.045 \text{ V} \\ \tau_{K2} &= 0.25 \text{ s}, \quad \bar{g}_{K2} = 30 \text{ nS}, \quad E_K = -0.070 \text{ V} \\ C &= 0.5 \text{ nF}, \quad \bar{g}_L = 8 \text{ nS}, \quad E_L = -0.046 \text{ V} \end{aligned}$$

门控变量的稳态值由以下 Boltzmann 函数给出:

$$\begin{aligned} n^\infty(V) &= [1 + \exp(-150(V + 0.0305))]^{-1}, \\ h^\infty(V) &= [1 + \exp(500(V + 0.0333))]^{-1}, \\ m^\infty(V) &= [1 + \exp(-83(V + 0.018 + V_{K2}^{\text{shift}}))]^{-1}, \end{aligned}$$

其中 V_{K2}^{shift} ; 这个分岔参数控制每个突发的尖峰数量。通过快速、非延迟、化学突触的电流使用快速阈值调制范式建模如下³²:

$$\begin{aligned} I_{syn} &= g_{syn} (E_{syn} - V_{post}) \Gamma(V_{pre} - \Theta_{syn}), \\ \Gamma(V_{pre} - \Theta_{syn}) &= 1 / [1 + \exp\{-1000(V_{pre} - \Theta_{syn})\}] \end{aligned} \quad (3)$$

这里 V_{post} 和 V_{pre} 是突触后和突触前中间神经元的电压; 选择突触阈值 $\Theta_{syn} = -0.03 \text{ V}$, 使突触前神经元突发中的每一个峰值都穿过 Θ_{syn} 。这意味着当 V_{pre} 超过突触阈值时, 突触电流 I_{syn} 就会启动。FTM 突触的类型、抑制性或兴奋性, 是由突触后神经元中的逆转电位 E_{syn} 的水平决定的。在抑制的情况下, 它被设置为 $E_{syn} = -0.0625 \text{ V}$, 从而使 $V_{post}(t) > E_{syn}$ 。在兴奋性情况下, E_{syn} 水平提高到零, 以保证 $(V_{post}(t))$ 在中间神经元爆发期间保持低于平均反转电位。我们特别指出, 我们之前的网络动力学研究表明, 快速化学突触的替代模型, 使用 α 函数和详细的动态表示, 对耦合的中间神经元之间的相互作用没有对比效应³⁴。

B 相位滞后和 HCO 周期

参考中间神经元 1 和其他三个神经元的突发起始之间的延迟由 τ_{1j} 给出, 相应的时间由 t_j 给出, 循环时间(网络周期)由 $\tilde{T}_j(T_j)$ 给出。上标代表爆发周期数。然后, 相位滞后定义为:

$$\Delta\phi_{1j}^{(n)} = \frac{t_j^{(n)} - t_1^{(n)}}{t_1^{(n)} - t_1^{(n-1)}} = \frac{\tau_{1j}^{(n)}}{\tilde{T}_1^{(n)}}, \quad j = 2, 3, 4. \quad (4)$$

达到锁相状态后, 后续相滞后之间的差异不会改变

$$\Delta\phi_{1j}^{(n+1)} - \Delta\phi_{1j}^{(n)} = 0, \quad \text{and} \quad \frac{\tau_{1j}^{(n+1)}}{\tilde{T}_1^{(n+1)}} - \frac{\tau_{1j}^{(n)}}{\tilde{T}_1^{(n)}} = 0. \quad (5)$$

等式 $T_1^{(n+1)} = T_1^{(n)}$ 意味着 HCO1 保持一个恒定的周期 T_1 。然后, 上述条件可以简化为以下两个 HCOs 之

间的周期比率：

$$\begin{aligned}\Delta\phi_{1j}^{(n+1)} - \Delta\phi_{1j}^{(n)} &= \frac{\tau_{1j}^{(n+1)}}{T_1} - \frac{\tau_{1j}^{(n)}}{T_1} \\ &= \frac{\left(\left(t_j^{(n+1)} - t_1^{(n+1)}\right) - \left(t_j^{(n)} - t_1^{(n)}\right)\right)}{T_1} \\ &\quad \times \frac{\left(\left(t_j^{(n+1)} - t_j^{(n)}\right) - \left(t_1^{(n+1)} - t_1^{(n)}\right)\right)}{T_1} \\ &= \frac{T_j^{(n+1)} - T_1}{T_1} = \frac{T_j^{(n+1)}}{T_1} - 1\end{aligned}\quad (6)$$

每当达到锁相状态时，HCO2 的周期就为 HCO1。另一方面，如果 $TT_1^{(n+1)} \neq T_1^{(n)}$ ，那么延迟 $\tau_{1j}^{(n)}$ 和 $\tau_{1j}^{(n+1)}$ 也会按比例变化。

$$\begin{aligned}\Delta\phi_{1j}^{(n+1)} - \Delta\phi_{1j}^{(n)} &= \frac{\tau_{1j}^{(n+1)}}{T_1^{(n+1)}} - \frac{\tau_{1j}^{(n)}}{T_1^{(n)}} = 0 \\ \frac{T_1^{(n)}}{T_1^{(n+1)}} &= \frac{\tau_{1j}^{(n)}}{\tau_{1j}^{(n+1)}}.\end{aligned}\quad (7)$$

C 数值方法

所有的数值模拟和相位分析都是在 PyDSTool 动力系统软件环境下进行的³⁷。图 1 中绘制的每个相位滞后序列 $\{\Delta\phi_{1j}^{(n)}\}$ 从初始滞后 $(\Delta\phi_{13}^{(0)})$ 开始，这是当细胞 1 的电压增加到阈值 $\Theta_{th} = -40mV$ 时，相对于细胞 1 的复发时间测量的相位差异。 Θ_{th} 标志着一个突发的峰值部分的开始。由于细胞之间的相互作用，复发时间是未知的，我们通过估计它作为同步爆发轨道（或在单个模型中）的周期分 T_{synch} 的一部，通过选择猜测值 $(\Delta\phi_{1j}^*)$ 。同步解对应于 $(\Delta\phi_{1j})$ 。通过识别 $t = 0$ 在 $\phi = 0$ 和 $V_1 = \Theta_{th}$ 情况下，我们可以通过时间 $(0 \leq t < T_{synch})$ 参数化这个解。或通过相位滞后 $(0 \leq \Delta\phi < 1)$ ，对于弱耦合和小滞后，递归时间接近 T_{synch} 和 $(\Delta\phi_{1j}^*) \approx (\Delta\phi_{1j}^{(0)})$ 。我们使用以下算法将真正的初始滞后均匀地分布在覆盖单位立方体（环面）的 40×40 平方网格上，这是相位滞后网络的相空间。

我们从同步解的点 (V^0, n^0, h^0) 初始化细胞 1 在 $t = 0$ 处的状态，然后分别通过抑制其他细胞的持续时间 $t = \Delta\phi_{1j}^0 T_{synch}$ 来创建模拟中初始相位滞后状态的分布。释放时，单元格初始化使用相同的状态 (V^0, n^0, h^0) 。在耦合调整了网络周期远离 T_{synch} 后，我们开始记录第二个周期中细胞 2-4 和参考细胞 1 之间的相位滞后序列。在强耦合的情况下， T_{synch} 和细胞 1 的第一个递归时间之间的差距扩大，我们使用“射击”算法追溯调整初始相位，使初始相位滞后足够接近正方形网格上的均匀分布的位置。

参考文献

- ¹ E. Marder and R. L. Calabrese, *Physiol. Rev.* 76, 687 (1996). Available at: <http://physrev.physiology.org/content/76/3/687.long>.
- ² J.-M. Goaillard, A. L. Taylor, D. Schulz, and E. Marder, *Nat. Neurosci.* 12, 1424-1430 (2009).
- ³ E. Marder, "Introduction to central pattern generators," see <http://youtu.be/dGRQmndrUzA>.
- ⁴ *Model Neural Networks and Behavior*, edited by A. Selverston (Springer, 1985).
- ⁵ W. B. Kristan, R. L. Calabrese, and W. O. Friesen, *Prog. Neurobiol.* 76, 279 (2005).
- ⁶ K. L. Briggman and W. B. Kristan, *Annu. Rev. Neurosci.* 31, 271 (2008).
- ⁷ A. Shilnikov, R. Gordon, and I. Belykh, *Chaos* 18, 037120 (2008).
- ⁸ K. Matsuoka, *Biol. Cybern.* 56, 345 (1987).
- ⁹ N. Kopell, "Toward a theory of modeling central pattern generators," in *Neural Control of Rhythmic Movements in Vertebrates*, edited by A. H. Cohen, S. Rossignol, and S. Grillner (Wiley, New York, 1988), p. 369.
- ¹⁰ F. Skinner, N. Kopell, and E. Marder, *Comput. Neurosci.* 1, 69 (1994).
- ¹¹ M. Golubitsky, I. Stewart, P. L. Buono, and J. J. Collins, *Nature* 401, 693 (1999).
- ¹² I. V. Belykh and A. L. Shilnikov, *Phys. Rev. Lett.* 101, 078102 (2008).
- ¹³ W. E. Sherwood, R. Harris-Warrick, and J. M. Guckenheimer, *J. Comput Neurosci.* 30(2), 323 (2011).
- ¹⁴ C. C. Canavier, D. A. Baxter, J. W. Clark, and J. H. Byrne, *Biol. Cybern.* 80, 87 (1999).
- ¹⁵ J. Wojcik, R. Clewley, and A. Shilnikov, *Phys. Rev. E* 83, 056209 (2011).
- ¹⁶ J. Wojcik and A. Shilnikov, <http://youtu.be/QNwmp9r279M>.
- ¹⁷ A. Sakurai, J. M. Newcomb, J. L. Lillvis, and P. S. Katz, *Curr. Biol.* 21, 1036 (2011).
- ¹⁸ A. Sakurai and P. S. Katz, "Distinct neural circuit architectures produce analogous rhythmic behaviors in related species," 918.04 Neuroscience Meeting Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2011 (online).
- ¹⁹ J. M. Newcomb, A. Sakurai, J. L. Lillvis, C. A. Gunaratne, and P. S. Katz, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109(1), 10669-10676 (2012).

- ²⁰ Y. I. Arshavsky, T. G. Deliagina, G. N. Gamkrelidze, G. N. Orlovsky, Y. V. Panchin, L. B. Popova, and O. V. Shupliakov, *J. Neurophysiol.* 69, 512 (1993). Available at: <http://jn.physiology.org/content/69/2/512.long>.
- ²¹ Y. I. Arshavsky, T. G. Deliagina, G. N. Orlovsky, Y. V. Panchin, L. B. Popova, and R. I. Sadreyev, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 860, 51 (1998).
- ²² J. Jing and R. Gillette, *J. Neurophysiol.* 81(2), 654 (1999). Available at: <http://jn.physiology.org/content/81/2/654.long>.
- ²³ W. H. Watson, J. M. Newcomb, and S. Thompson, *Biol. Bull.* 203(2), 152 (2002).
- ²⁴ J. M. Newcomb and W. H. Watson, *J. Exp. Biol.* 205(3), 397 (2002). Available at: <http://jeb.biologists.org/content/205/3/397.long>.
- ²⁵ S. Thompson and W. H. Watson, *J. Exp. Biol.* 208(7), 1347 (2005).
- ²⁶ E. Marder, *Neuron* 76, 1 (2012).
- ²⁷ F. K. Skinner, L. Zhang, J. L. Perez Velazquez, and P. L. Carlen, *J. Neurophysiol.* 81, 1274 (1999). Available at: <http://jn.physiology.org/content/81/3/1274.long>.
- ²⁸ A. Shilnikov and G. Cymbalyuk, *Phys. Rev. Lett.* 94, 048101 (2005).
- ²⁹ P. Chanell, G. Cymbalyuk, and A. Shilnikov, *Phys. Rev. Lett.* 98, 134101 (2007).
- ³⁰ A. Shilnikov, *Nonlinear Dyn.* 68(3), 305 (2012).
- ³¹ R. J. Calin-Jageman, M. J. Tunstall, B. D. Mensh, P. S. Katz, and W. N. Frost, *J. Neurophysiol.* 98, 2382 (2007).
- ³² D. Somers and N. Kopell, *Biol. Cybern.* 68(5), 393-407 (1993).
- ³³ S. Jalil, I. Belykh, and A. Shilnikov, *Phys. Rev. E* 81, 45201R (2010).
- ³⁴ S. Jalil, I. Belykh, and A. Shilnikov, *Phys. Rev. E* 85, 36214 (2012).
- ³⁵ C. C. Canavier, R. Butera, R. Dror, D. A. Baxter, J. W. Clark, and J. H. Byrne, *Biol. Cybern.* 77(6), 367-380 (1997).
- ³⁶ S. Daun, J. E. Rubin, and I. A. Rybak, *Comput. Neurosci.* 27, 3 (2009).
- ³⁷ R. H. Clewley, W. E. Sherwood, M. D. LaMar, and J. M. Guckenheimer, <http://pydstool.sourceforge.net>, 2006.