

Towards more biologically plausible central-pattern-generator models

V. Baruzzi, M. Lodi, M. Storace, and A. Shilnikov
Phys. Rev. E **104**, 064405 – Published 8 December 2021



Article References No Citing Articles PDF HTML Export Citation

一个在生物学上更可信的中枢模式发生器

Towards more biologically plausible central-pattern-generator models

作者: V. Baruzzi¹ M. Lodi,¹ M. Storace,¹ A. Shilnikov,²

组织:

1. Department of Electrical, Electronics and Telecommunication Engineering and Naval Architecture, University of Genoa, 16145 Genoa, Italy
2. Neuroscience Institute and Department of Mathematics and Statistics, Georgia State University, Atlanta, Georgia 30303, USA.

时间: Received 27 July 2021; revised 17 November 2021; accepted 19 November 2021; published 8 December 2021

Translated by Xinxin Qie, School of Mathematics, SCUT.

Link to the Journal: [PHYSICAL REVIEW E](#)

Towards more biologically plausible central-pattern-generator models

V. Baruzzi¹ M. Lodi,¹ M. Storace,¹ A. Shilnikov,²

¹Department of Electrical, Electronics and Telecommunication Engineering and Naval Architecture, University of Genoa, 16145 Genoa, Italy ²Neuroscience Institute and Department of Mathematics and Statistics, Georgia State University, Atlanta, Georgia 30303, USA

(Received 27 July 2021; revised 17 November 2021; accepted 19 November 2021; published 8 December 2021)

Received (to be inserted by publisher)

中枢模式发生器 (CPG) 是相对较小的神经网络, 在控制动物运动方面发挥着重要作用。在本文中, 我们定义了一种系统设计 CPG 模型的方法, 该模型能够通过实施短期突触可塑性表现出生物学上合理的步态转换。我们将一个简单的四足运动的 CPG 研究作为重点案例进行了探究。通过应用已经提出的方法所获得的 CPG 模型正确地再现了四种标准的四足运动步态中的三种, 不仅表现在肢体的交替序列方面, 而且表现在频率、占空比和相位滞后等方面。

I 引言 [Introduction]

中枢模式发生器 (CPGs) 是一类小型的神经回路, 它可以产生有节奏的活动模式, 这种模式决定了各种无脊椎动物和脊椎动物的多相运动 [1], 包括在没有外部驱动的情况下。由于机械传感器和执行器 (肌肉骨骼系统) 与控制系统 (神经系统) 的相互作用, 发现动物身上的运动形式在步态和姿势方面有很多不同。例如, 小鼠可以步行、小跑、奔跑或跳跃 [2,3]。这意味着在运动过程中必须有机制来改变肢体和肢节之间的同步模式。因此, 我们可以合理地假设, 与其为这些功能配备多个专用的 CPG, 不如有一个多功能或多模态的 CPG 电路, 它可以通用于协调所有需要的运动模式。

大多数对称 CPGs 的构建模块是半中心振荡器, 由两个相互抑制的神经元 (或神经池) 构建并产生交替的脉冲序列或脉冲的反相活动 [5,6]。在参考文献 [7] 中, 我们扩展了这一概念, 提出了一个由两个神经元或神经池 (以下统称为细胞) 与抑制性和兴奋性突触相互耦合而成的广义半中心振荡器 (gHCO)。我们的研究表明在生物学上这样的双连接允许对细胞之间的相位滞后进行合理的控制, 从而可以通过改变外部驱动或电流在同相和反相之间进行切换, 而不需要直接操控突触的电导强度。事实上, 从生物学的角度来看, 这种电导率的变化通常是由长期的突触可塑性造成的; 因此, 它们不能证明步态之间的快速切换是合理的。这种切换可以归因

于短期突触可塑性: 促进作用会增加神经递质释放的概率, 其方式与频率有关 [8], 在一些海蛞蝓的游泳 CPG 中也观察到并探讨了这一点 [9]。

本文主要讨论四足动物的运动。在过去几年中, 对小鼠 CPG 的详细模型进行了编目和研究 [10-12]。在这里, 我们探讨了使用 gHCO 来设计一个最小化的 CPG 电路的可能性, 该电路可以稳定地产生在四肢动物中观察到的步态。图 1 中的示意图是为了说明基于网络复杂性和单个细胞的非线性动力学以及突触特性之间的相互作用的两种替代策略。我们的目的是设计一个具有最简单的网络结构 (即最小的功能拓扑) 的 CPG 只包含两个正确连接的 gHCOs, 通过优化算法找到细胞和突触的参数, 该算法考虑了生理参数范围。

由文献 [13] 可知, 这项可行性研究基于三个简单的基石: (i) 短时间步态转换是由短期可塑性机制触发的; (ii) CPG 模型能够再现具有其典型特征的基本四足步态; (iii) 通过分岔分析, 我们可以校准关键的模型参数, 以满足特定的步态特征。根据以上内容, 我们通过在其结构中加入 gHCO 进一步加强了在文献 [13] 中初次提出的四单元 CPG 模型, 如图 2 所示: 在其简单的电路中, 一对突触前神经元和一对突触后神经元代表了两个 gHCOs, 其细胞通过不同时间尺度的混合突触进行耦合。在下文中, 我们将证明我们的方法的有效性, 以及重现四个目标步态其中三个的方法。我们还将讨论在这个新的 CPG 设计过程中的许多关键问题。

II 四细胞 CPG 模型 [FOUR-CELL CPG MODEL]

表 I 中列出了四细胞中的各突触的缩写。四细胞 CPG 模型如图 2 所示：每个细胞都由霍奇金-赫胥黎 (HH) 模型进行建模 [14,15]。膜电位 V_i 和电压依赖的状态变量 ($y_i \in R^6$ 代表细胞内钙浓度和门控变量) 的动态变化由 hh 型的常微分方程进行描述：

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} V_i \\ y_i \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\sum_k I_k + I_i^{syn} \\ f(V_i, y_i) \end{bmatrix}, \quad (1)$$

其中, $\sum_k I_k$ 表示细胞内离子电流的总和, 包括了在本文中作为控制参数的电流 I_c 。 $f(V_i, y_i)$ 是门控变量的逻辑或 s 型函数。当其他参数设置为附录 7 中的值时, 该系统在 $I_c \in [-0.43, 0.13](\mu A/cm^2)$ 时出现了爆发现象。 I_i^{syn} 是输入的突触电流组：

$$I_i^{syn} = \sum_{j=1}^4 g_{ij}^E [E^E - V_i(t)] s_j^E + g_{ij}^S [E^S - V_i(t)] s_j^S + g_{ij}^D [E^S - V_i(t - \delta)] s_j^D + g_{ij}^F [E^S - V_i(t)] s_j^F \quad (2)$$

其中, 当 $k=E$ 时, E^k 表示兴奋性突触的反转电位, 当 $k=S$ 时, E^k 表示抑制性突触的反转电位。 $s_j^k(V_i, t) \leq 1$ 代表了突触的神经递质释放速率。 $g_{ij}^k (k = E, S, D, F)$ 代表了最大突触电导, δ 是对 D 型突触加入时滞。

S 突触用可以用下面的一阶动力学模型来描述 [16-19]：

$$\frac{ds_j^S}{dt} = \alpha(1 - s_j^S)f_\infty^S(V_j) - \beta s_j^S, f_\infty^S = \frac{1}{1 + e^{-v(V_j - \theta^S)}}, \quad (3)$$

其中, θ^S 是突触阈值; 和 分别表示指数的上升率和衰减率。在突触前电压 V_j 超过 (低于) θ^S 后, $\alpha(\beta)$ 值越大 s_j^S 的升高 (衰减) 速率就越快。 E, D 和 F 型快突触使用快速阈值调制的方法进行建模: $s_j^k = f^k(V_j) (k = E, D, F)$ 。

接下来说明四单元 CPG 模型中选择这些突触的原因, 其中每个神经单元控制屈肌, 调节相应肢体的摆动相。其中一些突触是在文献 [10] 中提出了一个详细的, 由 40 个细胞组成的小鼠运动 CPG, 进一步在文献 [21] 中将其功能缩减到 4 个细胞组成的模型, 其中一些突触就是由缩减后的模型产生的。特别是, F 突触被引入以取代抑制性中间神经元群体不引入明显的延迟, 而 D 突触模拟控制伸肌的神经元群的延迟动作。伸肌。此外, 非线性的相互作用此外, 快速兴奋性和慢速抑制性突触的非线性相互作用是关键。设计我们的 (简单但功能灵

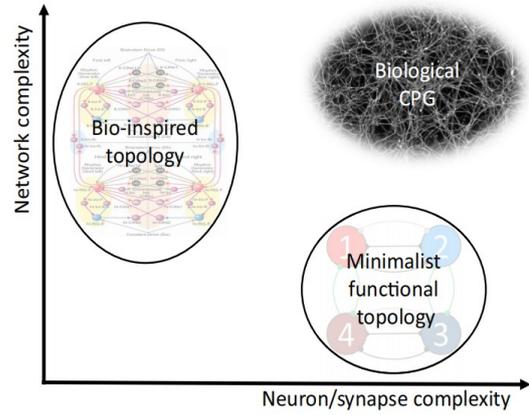


图 1: 模拟双逻辑 CPG 的两种备选方案的对比图: (左) 具有简单功能单元的详细网络架构 [10]; (右) 具有生物学上可行的神经和突触模型的最简单设计。

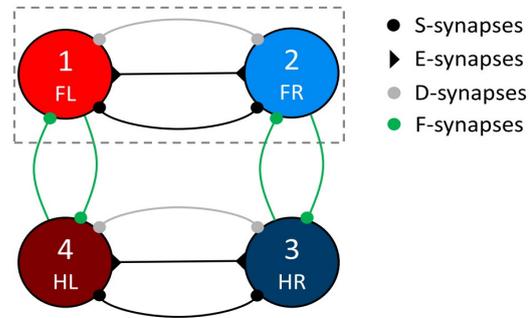


图 2: 四个耦合单元的 CPG 电路, 标记如下: FL 和 FR(左前和右前), HL 和 HR(左后和右后)。虚线框包括控制前肢的 gHCO。几种符号分别表示兴奋性 E 突触和抑制性 S, F 和 D 突触 (见上表)。每个 CPG 细胞控制调节肢体摆动阶段的屈肌, 而 D 突触模拟控制伸肌的神经群 (给定模型中未明确表示) 的动作。前后 gHCO 通过同侧 F 突触耦合。

活的)CPG 网络。 S 和 E 突触 [7] 对于模拟短期突触可塑性的影响至关重要, 这一点将在下文讨论。

通过拟合其关键参数, 我们的目标是使这种小型恶性 4 细胞 CPG 能够生成所有四种小鼠步态: 行走 (W)、小跑 (T)、疾驰 (G) 和跳跃 (B)。每个步态都有特定的定量特征 [2,3], 例如驱动肢体的每个节奏模式的频率 (f) 和占空比 (d) 以及相位参考单元 1 产生的驱动信号与其他三个单元产生的驱动电压之间的滞后为 $\Delta 12, \Delta 13, \Delta 14$ 。表 II 总结了这些特征。每个小鼠步态的时空模式如图 3 所示。请注意, 行走和小跑要求前 (和后) 细胞在低突发频率下反相爆发, 而在束缚期间, 它们与高突发频率同步。

分离的丘脑网状神经元模型显示 [7](见图 4):

(i) 在小 I_c 值下具有低脉冲内尖峰频率和高占空比 d 的高频脉冲;

TABLE I. Synapse types.

Synapse type	Abbreviation	Symbol
Fast excitatory	E	▶
Slow inhibitory	S	•
Delayed fast inhibitory	D	◦
Fast inhibitory	F	•

(ii) 在更大的 I_c 值下, 具有高脉冲内尖峰频率和低占空比 d 的慢脉冲

我们定义了一个阈值 V_t (图 4 中的灰色水平线), 以计算占空比 d 作为一个周期 (红色间隔) 内 $V_i(t) > V_t$ 的时间间隔与周期 (红色加蓝色间隔) 之间的比率。与不依赖于尖峰频率的快速突触不同, 我们需要以这样一种方式校准慢突触, 即脉冲的尖峰频率能够实现突触后电位 (PSP) 的总和。2 参考文献 [7] 表明, 这种求和可能导致低脉冲内尖峰频率下的同相同步, 但在具有混合慢 (快) 抑制性 (兴奋性) 突触的 gHCO 细胞的高脉冲内尖波频率下引起反相同步。特别是, 调节 S 突触动力学的关键参数 α 、 β 和 θ^S 可以进行校准, 以确保突触前尖峰频率变化时, 平均突触激活度 \bar{s}_j^S 显著变化。换句话说, 我们希望在低尖峰频率下具有较小的 \bar{s}_j^S 值, 而在较高尖峰频率时具有较大的 \bar{s}_j^S 值。相反, E 突触 \bar{s}_j^E 的平均激活不受尖峰频率变化的影响。当突触重量适当平衡时, 这会导致低尖峰频率下的兴奋超过抑制, 这使得 gHCO 神经元同步。相反, 在高尖峰频率下, 生长抑制胜过兴奋, 迫使神经元交替爆发。

因此, 由外部驱动器 I_c 间接调节的脉冲串内尖峰频率的变化可以触发从同相到反相脉冲串的转变, 反之亦然。这解释了 E 和 S 突触的相互作用如何在我们的模型中产生短期突触可塑性。说明 gHCO 中相变的一种方便的方法是在分岔图中相对于 I_c 绘制锁定相位滞后 Δ_{12} 。我们注意到, 必须在状态变量的各种初始条件下对 gHCO 进行模拟, 以检测在不同的 Δ_{12} 个值上存在哪些 I_c 双稳态或多稳态范围 (如果有的话)。单稳态 gHCO (或 CPG 电路) 稳定地产生相同的相位滞后 Δ_{12} (和 Δ_{13} 、 Δ_{14}), 而不管初始条件如何, 并且没有由于 I_c 增加或减少而产生的滞后效应。

III 四足动物步态特征的参数拟合

首先回顾一下我们的目标: 设计一个在神经元对刺激反应增强时可以表现出内在突触可塑性 (突触权重没有变化), 并且能够产生所有所需的步态并能够触发步



图 3: 四种小鼠步态的时空模式 (颜色与图 2 中的细胞相匹配): 束缚、疾驰、小跑和行走, 参考细胞 1 和 CPG 的其他三个细胞之间具有特征性相位滞后 (如表 II 所列)。

态转换的 CPG 模型。为了实现这个目标, 我们首先需要确定一系列的细胞的突触的参数, 这些参数 (表 II) 能够产生四个四足步态具有现实的特征。

在接下来的内容中, 我们将根据之前在参考文献 [7,13] 中提出的方法, 提出我们的方法 (如图 5 所示)。总的来说, 图 5 中从 0 到 5 的步骤处理了网络的稳态行为, 而在最后的步骤 6 中考虑了可能的跃迁行为 (瞬态动力学)。从一开始就很清楚, 由于它的高维性, 参数设置的复杂问题不能通过穷举搜索等蛮力方法来解决。该方法的具体步骤将会在下面进行详细地讨论。

因此, 为了解决这个难题, 原来的问题应该细分为连续且更简单的步骤。然而, 完整的 CPG 网络的动态是由四个不同细胞的混合突触相互作用的结果。因此, 考虑到完整 CPG 的正确行为不能先验保证, 先前发现的结果不应该直接采用, 而应该重新分析和验证, 正如所提方法的最后两步提出的建议。

步骤 0-确定关键的突触参数。这使我们可以根据先前的来降低要优化的参数集的维数 (参见附录 B)。参数包括 D 突触的时间延迟 δ , 因为我们假设屈肌细胞和伸肌细胞在反相被激活, 所以它被设置为突触前神经元爆裂放电周期的一半。所有快速突触的突触阈值 θ^E 、 θ^D 和 θ^F 都设置和附录中相同的值, 使得它们的强度不随

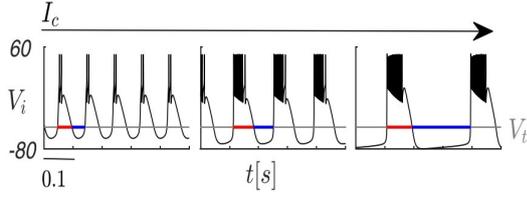


图 4: 在三个不同的 I_c 值下隔离的起爆器 (A1) 的电压轨迹: $-0.43(\frac{\mu A}{cm^2})$ (左面板), $-0.15(\frac{\mu A}{cm^2})$ (中央) 和 $0.13(\frac{\mu A}{cm^2})$ (右侧); 其他参数如附录 A 所列设置。阈值 V_t (灰色水平线) 用于计算占空比 d , 作为红色间隔和周期(红色加蓝色间隔)之间的比率。

峰值频率的变化而变化 [7]。对在所有突触类型中, 参数 v 的设置都是相同的 [7]。延迟 D 突触的权重 g_{ij}^D 设置为全部相等, 它们比参考文献 [13] 中的 S 突触的 g_{ij}^S 弱一个数量级。另外, 根据参考文献 [13], g_{41}^F/g_{14}^F 和 g_{32}^F/g_{23}^F 的比值(即前-后、后-前耦合的重量比值)设置为相同的值。(问: 这里是相同的值, 还是说和参考文献中的相同) 步骤 1-单个细胞。它的时间尺度是通过参数 ξ 来改变的, 这可以使得改变爆裂放电区域中的 I_c 而获得的爆裂放电的频率 f 的值包括了表 II 中所示的所有步态建模所需的值。调整用于计算占空比 d 的参考电压 V_i 以获得期望的 d 值。这一步的结果可由是一组分岔图表示(见图 6), 图中表明了 f (下半图)和 d (上半图)是如何由驱动器 I_c 控制的, 并在展示出的四种步态中, 以颜色编码的间隔标记进行了标记: B[ound], G[allop], T[rot] 和 W[alk]。

步骤 2-S 型突触。通过网格搜索确定其关键参数: 指数因子 α 、 β 和突触阈值 ξ , 以满足以下两个条件:

(1) 平均突触激活 s_j^S (在爆发期间进行评估) 在 I_c 的右(左) 终点是 $([-0.43, 0.13] \frac{\mu A}{cm^2})$;

(2) 平均抑制和兴奋内通量的比值 $\Psi = \bar{s}_j^S/\bar{s}_j^F$ 是随 I_c 的增加而单调增加的。

上述简单的约束条件保证了在 I_c 变化时获得从同相到反相的相位滞后 Δ_{12} 的最有利条件, 但前提是要适当平衡权重 g_{ij}^S 和 g_{ij}^F (在步骤 4 中设置)。结果如图 7 所示。

步骤 3-结合突触前后 gHCOs。它们通过抑制性 F 突触将细胞 1 和细胞 4 以及细胞 2 和细胞 3 以成对的方式进行耦合。 ΔI_c 是驱动前后细胞的 I_c 之间的差异: $I_{c1/2} + \Delta I_c = I_{c4/3}$ 。子网络的爆发行为(细胞 1 和 4 或细胞 2 和 3) 在一个包含 I_c 和 ΔI_c 的密集网格上(在步骤 1 中确定的范围内) 进行模拟, 匹配权重 g_{ij}^F (其比例在步骤 0 中确定) 以确定目标步态正确的前或后相位滞后(Δ_{14} 和 Δ_{23})。这个模拟步骤的结果是一组 $(I_c, \Delta I_c)$, 在适当的 I_c 间隔内产生每个步态所需 Δ_{14} 值, 其结果

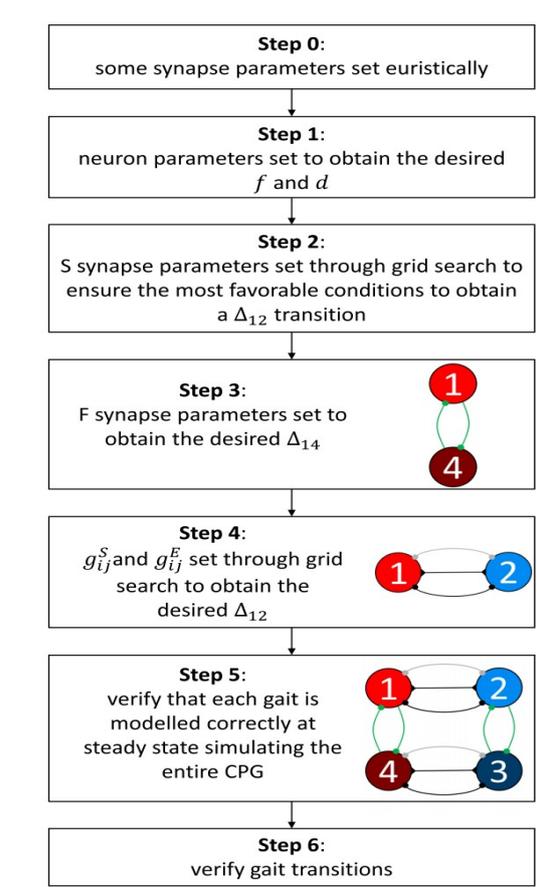


图 5: 概括了所提出的设计策略的流程图: 步骤 0 到 5 关注网络的稳态动态, 步骤 6 验证步态之间的转换。

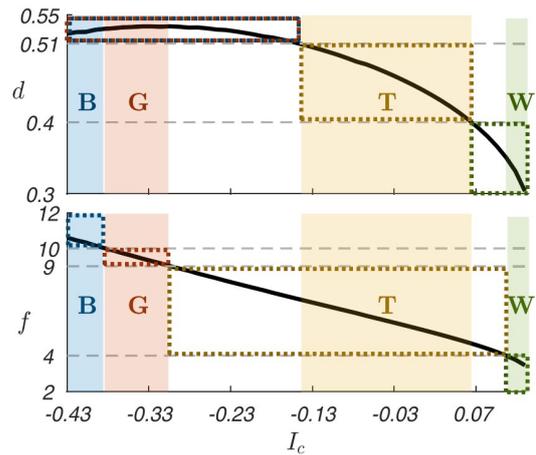


图 6: 模型的占空比 d 和爆裂频率 f (Hz)(与表 II 中的 d 和 f 进行比较) 与 $I_c(\frac{\mu A}{cm^2})$ 的关系。在两个面板中, 水平灰色虚线标记对应于每个步态的 d 或 f 范围(见表 II); 虚线矩形标记了 d 和 f 的相应 I_c 间隔。注意, 当 B 和 G 占空比间隔的范围重叠时, 没有阈值将其分隔开。彩色区域突出显示适合每个步态的 I_c 间隔(在频率和占空比方面), 这是从两个特征的条件交集获得的: B(蓝色)、G(红色)、T(黄色) 和 W(绿色)。

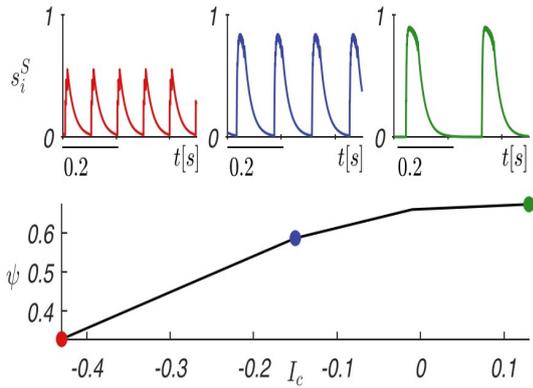


图 7: 底部: 通过 S 和 E 突触的平均抑制或兴奋内流与外部驱动 I_c 的比值 $\Psi(\frac{\mu A}{cm^2})$ 。顶部插图显示了在 $I_c = -0.43$ (左面板), -0.15 (中央) 和 0.13 (右侧)。

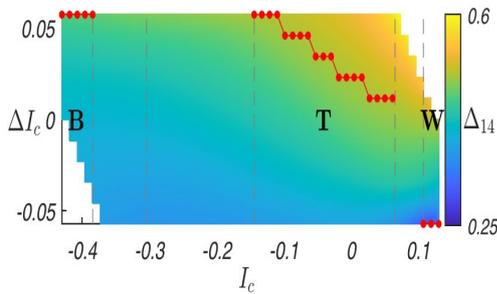


图 8: 对于固定的 g_{ij}^F , 在 $I_c(\frac{\mu A}{cm^2})$ 和 $\Delta I_c(\frac{\mu A}{cm^2})$ 值的网格上的相位滞后 Δ_{14} 的颜色图(数值见附录)。红点标记 $(I_c, \Delta I_c)$ 对, 产生 Δ_{14} 个最接近期望值的值, 用于在适当的 I_c 间隔内跳跃、小跑和行走。在相应的 I_c 间隔中, 没有达到模型驰振的适当值 Δ_{14} 。红色实线表示分段线性函数 $(I_c, \Delta I_c)$, 该函数对所找到的 $(I_c, \Delta I_c)$ 对进行插值, 以进行跳跃、小跑和行走。

如图 8 所示。有了这个映射, 就可以通过对已得到的 $(I_c, \Delta I_c)$ 分段线性插值来定义一个函数 $\Delta I_c(I_c)$ 。该函数用于正确地驱动所有 CPG 细胞的控制动作, 并获得所需的 Δ_{14} 。

步骤 4-内部 gHCO 突触。通过密集网格搜索确定 gHCO 内抑制性和兴奋性突触的平衡权重 g_{ij}^S 和 g_{ij}^E , 从而保证每个步态所需的稳态相位滞后 Δ_{12} (确定于步骤 1)。

步骤 5-完整的 CPG 模型。用前面步骤中确定的参数值进行模拟, 以验证作为一个整体, 无论四个细胞的初始条件如何, 它都能产生所有已建立的步态。

步骤 6-步态转换。改变 I_c 进行验证。

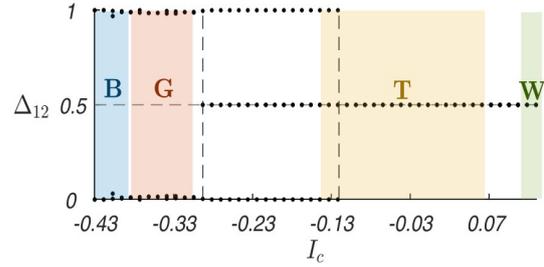


图 9: 分岔图, 其显示了 gHCO 中的细胞在稳定状态下相对于 $I_c(\frac{\mu A}{cm^2})$ 的相位滞后 Δ_{12} 。彩色矩形突出显示适合步骤 1 中确定的每个步态的 I_c 间隔: B(蓝色)、G(红色)、T(黄色)和 W(绿色)。垂直虚线表示 CPG 电路变为双稳态的参数范围。

IV 结果：模拟步态

我们的 CPG 模型使用工具箱 CEPAGE 进行分岔分析 [23], 参数的值总结在附录中。步骤 3 让我们识别突触参数, 以稳定地保持在跳跃、小跑和行走区域的目标值附近的期望相位滞后 Δ_{14} 。然而, 我们注意到, 疾跑步态的 Δ_{14} 值(接近 0.6)并没有像其他步态的相位滞后那样准确地重现。这在图 8 中很明显能够看到, 它显示了分段线性函数 $\Delta I_c(I_c)$ (红色), 并为跳跃、小跑和行走产生了正确的 Δ_{14} 值。我们还检测了一个扩展的 ΔI_c 范围, 发现前后细胞 I_c 值的较高差异会导致 Δ_{14} 的自我持续和不规则振荡。

根据步骤 4, 我们对 g_{ij}^S 和 g_{ij}^E 值进行了网格搜索, 以确定哪些权重组合给出了每个步态所需的 Δ_{12} 。因为第三步的结果排除了对疾跑步态的建模, 所以我们的重点是建模剩下的三个步态: 跳跃、小跑和步行。对于在第 1 步中确定的每个相应的 I_c 间隔, 我们通过优先考虑节律发生器的结构稳定性来检查一个代表步态的 I_c 值, 即通过选择足够远离相邻间隔或过渡值的 I_c 。对于每组权重和确定的 I_c 值, 我们使用以下验证标准模拟了初始条件接近于 0 和 0.5(分别为同相状态和反相状态)的 gHCOs: 如果每对 $g_{ij}^S - g_{ij}^E$ 需要一个足够接近表值的相位滞后 Δ_{12} , 无论初始条件如何, 都被认为是有效的。

在所有这些组合中, 我们选择了在第 1 步确定的 I_c 区间中, 对应于最佳分岔图且无多重稳定性的最宽拉伸对 (g_{ij}^S, g_{ij}^E) , 保证了步态的 Δ_{12} 值。该分岔图如图 9 所示。这表明, 双稳态 CPG 对应的 I_c 范围几乎完全在步骤 1 确定的参数区间之外, 因此几乎不干扰小跑区域的网络功能。另一方面, 双稳态的存在表明了与步态过渡相关的滞后现象, 这是在许多实验研究 [24,25] 中已经报道的在动物运动中一个众所周知的现象。更多的, 我们还发现与奔跑与其他步态不同地方在于, 没有权重对

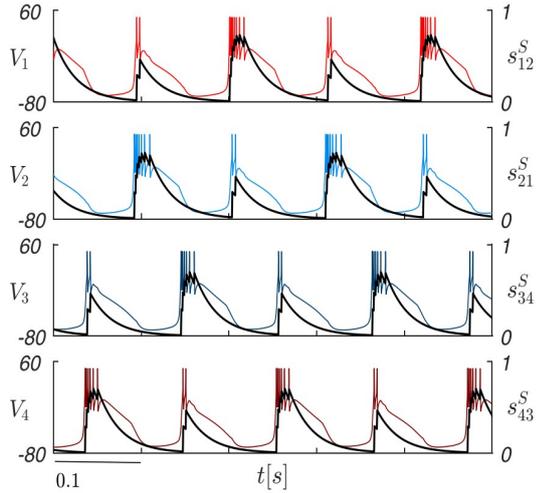


图 10: 稳态边界。四个神经元的膜电压 V_i (mV)(颜色如图 2 所示)和传出 S 突触的突触激活 s_i^S (黑线)。

能够产生所需的疾驰 Δ_{12} , 这也侧面证明这种步态建模的困难。

接下来, 根据步骤 5, 模拟完整的 CPG 来测试其节律产生。从图 10-12 中, 我们可以观察到上文提出的 CPG 电路分别产生跳跃、小跑和行走与其分别所需的 Δ_{12} 、 Δ_{13} 和 Δ_{14} 。所有步态的所有单元之间的相位滞后与第 3 步和第 4 步得到的结果一致, 这证实了所提出的设计方法的可靠性。但需要注意的是, 由于相互作用, 对于相同的 I_c 值, 网络单元对应的频率 f 和占空比 d 与独立系统中记录的频率不同。更强的突触耦合导致更大的 f 和 d 偏离独立系统的值。然而, 需要注意的是, 较低的突触权重并不能满足步骤 3 和步骤 4 中所提出的要求。通过将作用加在参考电压 V_i (用于计算 d) 上, d 的期望值的变化至少可以部分地进行后校正, 并且不会对 CPG 动力学的其他方面有任何影响。

最后, 根据步骤 6, 我们通过根据图 8 中的分段线性函数(红色部分)改变 I_c 和 ΔI_c 来验证 CPG 的瞬态行为, 并观察步态之间的过渡。在图 13 中可以看出, 所有的过渡都发生得迅速(不到 2 秒)且顺利。然而, 当从小跑过渡到行走时, 我们观察到, 在过渡后数十秒的短暂时间内, 神经元 1 和 2 偶尔会跳过一个突发, 暂时中断交替序列, 如图 14 所示。为了确定这种行为的原因, 我们分别检测了抑制性突触和兴奋性突触的影响。我们发现在 E 型突触沉默的情况下, 当 S 型突触的权重 g_{ij}^S 在步骤 4 中确定的数量级上时, 仍然会出现同样的现象。当 g_{ij}^S 的值减少到超过两个数量级时, 没有观察到这种行为。这再次表明, 较低的突触权重不会对网络内不同动态相互作用造成太大的影响。更有效的学习策略的定义(允许更好地探索高维参数空间)以及使用不同的突

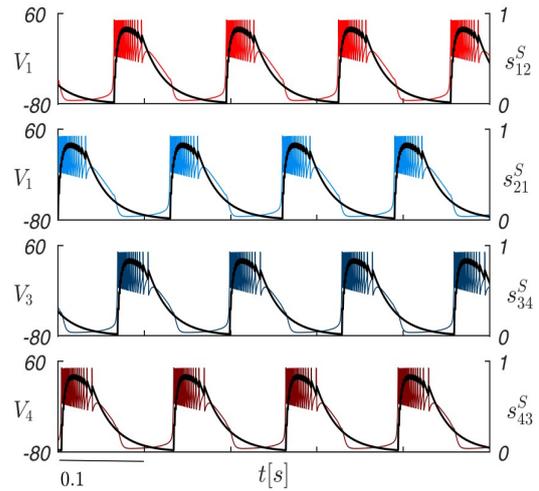


图 11: 稳态小跑。四个神经元的膜电压 V_i (mV)(颜色如图 2 所示)和传出 S 突触的突触激活 s_i^S (黑线)。

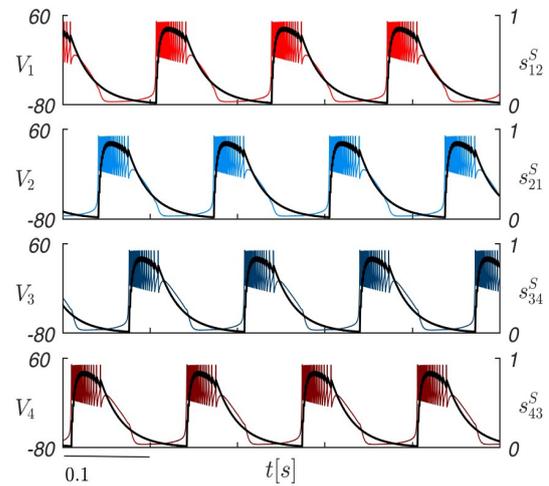


图 12: 稳态行走。四个神经元的膜电压 V_i (mV)(颜色如图 2 所示)和传出 S 突触的突触激活 s_i^S (黑线)。

触模型(更好地满足设计需求)是我们的设计方法未来发展的一个主要设计重点, 这将在下一节中讨论。

V 结论

在本文中, 我们根据极简函数拓扑方法提出了一种设计策略(见图 1), 这个策略使用了一个简单的网络结构, 并为了考虑短期突触可塑性对非线性细胞和突触动力学进行了现实建模。由此得到的 CPG 模型可以很好地再现小鼠所寻求的运动模式, 并可能应用到机器人技术上。设计现代移动机器人需要掌握与 CPGs 动力学相关的部分生物学知识 [26,27]。一般来说, 在仿生拓扑和简约功能拓扑方法(或者网络结构和元素的不同抽象概念混合的适中方法)之间的选择是由特定的应用程序或

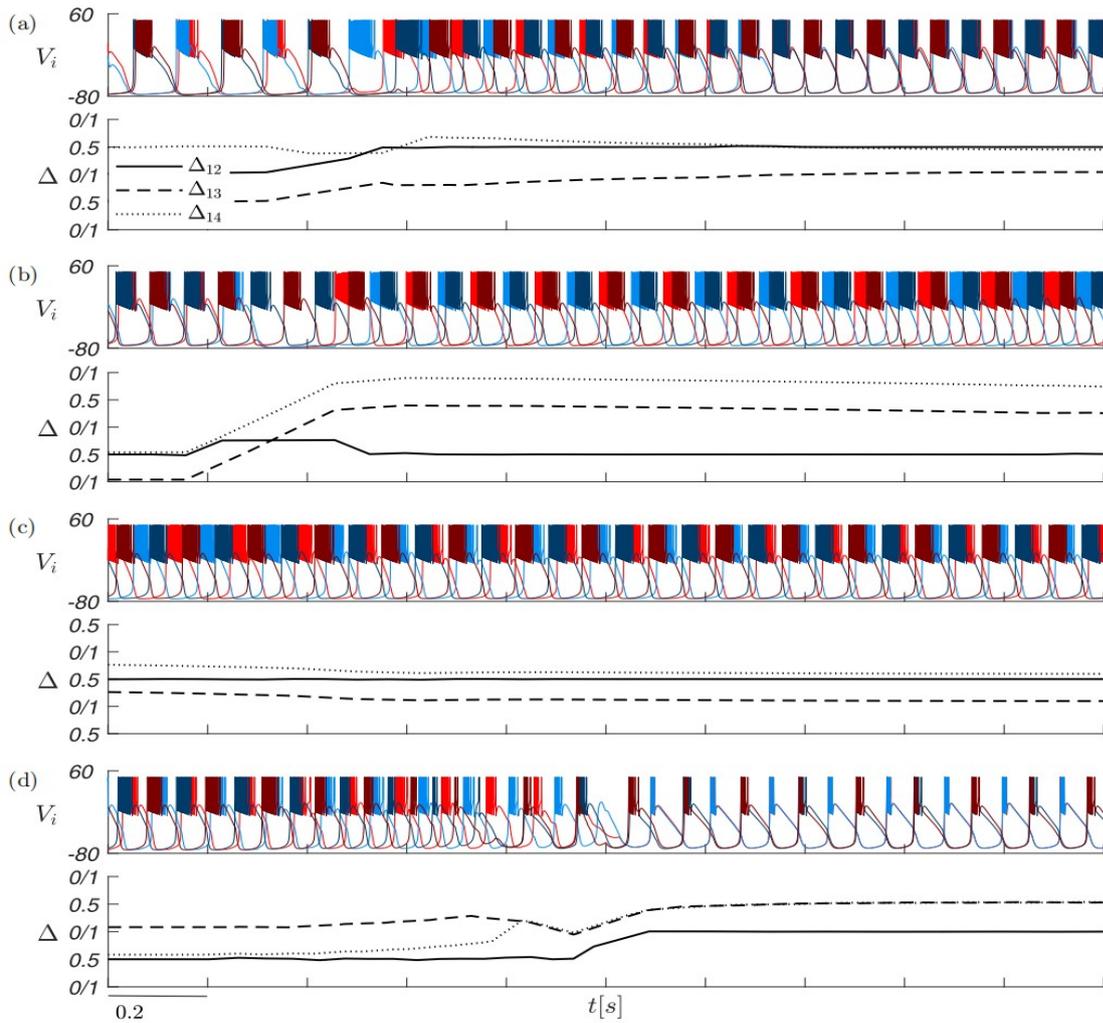


图 13: 四个神经元 (颜色如图 2 所示) 的膜电压 V_i ($i = 1, 2, 3, 4$) 和在束缚和快跑 (a)、快跑和快走 (b)、快走和快步 (c) 以及快跑和束缚 (d) 之间的过渡期间的相位滞后 Δ_{1j} ($j = 2$ 实线, $j = 3$ 虚线, $j = 4$ 虚线)。根据图 8 所示的红色分段线性函数, 通过改变 I_c 和 I_c 的值来获得跃迁。

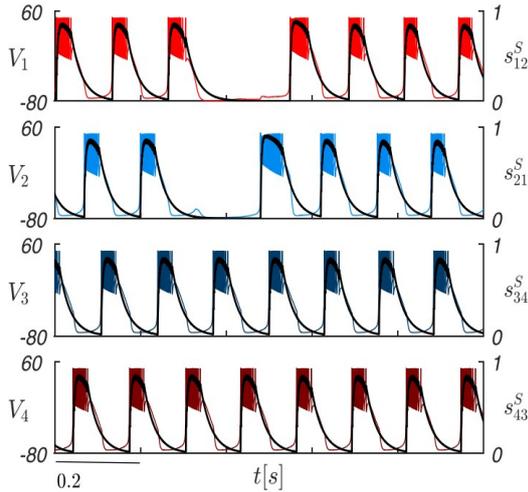


图 14: 神经元 1 和 2 在从小跑过渡到行走之后跳过突发的时间间隔片段。四个神经元的膜电压 V_i (mV) (颜色如图 2 所示) 和传出 S 突触的突触激活 s_i^S (黑线)

设计者的兴趣决定的。

所提出的设计或学习策略的实现依赖于调整模型的参数, 其拓扑结构可以通过广泛的模拟和优化被提前给出。本文描述的策略将参数设置的高维问题细分为连续的简单步骤, 每个步骤输出参数值的最优子集, 用作下一步步骤的足迹。将问题分步骤划分, 不仅使其在降维方面更容易, 而且还可以深入了解每个子系统的作用及其与其他模型元素的相互作用。每一步的成功都取决于神经元和突触模型需要满足目标步态要求。

我们还注意到, 最终的 CPG 网络的动态行为依赖于模型中所有元素的相互作用。因此, 正如策略的后两步提出的建议, 完整 CPG 的正确行为不能先验保证, 应该经过验证和修正。此外, 本文所描述的策略在本质上不是递归的。但是通过将步骤 4 和步骤 5 替换为步骤 4B 和步骤 5B (如图 15 所示), 仍然可以将递归整合到这个学习策略中。无论初始条件如何, 从 gHCO 突触权重为 0 ($g_{ij}^S = g_{ij}^E = 0$) 开始, 在步骤 4B 中增加权重 g_{ij}^S (取相同的值以保持 gHCO 的对称性), 直到 CPG 能够产生所需步态 (包括之前考虑过的小跑和步行) 的 $\Delta 12$ (约为 0.5)。如果所获得的 CPG 不能在 $\Delta 12$ 接近于 0 时产生所需的步态 (跳跃), 则执行步骤 5B。在步骤 5B 中, 无论初始条件如何, 增加权重 g_{ij}^E (与上文相同), 直到 CPG 能够产生所需步态, 此时 $\Delta 12$ 接近于 0 的 I_c 和 ΔI_c 的样本值代表步态。如果新的 CPG 不能用 $\Delta 12$ 接近于 0.5 来构建所需的步态, 则重复步骤 4B。这些步骤会被重复进行, 直到所有的步态都被正确地建模为止。由于不能保证该方法一定成功, 因此要在权重的值不切实际时停止迭代。

一般来说, 原始和替代方法的结果是相同的, 因为这两种策略将产生一组属于 gHCO 的权重对 g_{ij}^S 、 g_{ij}^E , 这会导致在低频率峰值时兴奋 (导致 gHCO 的神经元同步), 在高频率峰值时抑制 (导致神经元交替)。步骤 4B 和步骤 5B 比原始策略的步骤 4 中的网格搜索的计算要求更少, 但没有跨越完整的参数域, 可能会导致局部最小值。此外, 步骤 4 中的网格搜索可以产生多个有效权重对, 从而可以根据分岔图上的其他考虑因素选择最有利的权重对。例如在分岔图中, 步骤 1 中确定的 I_c 区间的最长拉伸不存在多稳态。

这项工作的未来进展将侧重于将机器学习方法集成到 CPG 设计网络中, 以进一步提高其效率和可靠性。这方面的一个例子是参考文献 [28] 中提出的采用监督学习的基于尖峰的六足 CPG 的设计策略。该策略的优点是基于一个非常简单的学习规则, 但其缺点是结构上有界, 最多只能学习三种给定步态, 并且除了腿部激活序列外, 不考虑其他步态特征。所提出的仿生 4 细胞 CPG 确实能够以生物学上合理的方式来模拟步态过渡, 在这个过程中, 仅改变外部电流, 保持突触传导率和时间常数不变。按照建议的设计策略, 我们正确地再现了四种步态中的三种所需步态 (跳跃、快步和步行), 以及它们之间的平滑和快速过渡。

我们没能找到获得奔跑的参数值, 这也证明了在给定的 CPG 中使用快速兴奋性突触和缓慢抑制性突触获得相应的相位滞后 $\Delta 12$ 的困难。在今后的工作中, 需要修改该网络来解决这个问题。例如, 我们来考虑一种网络结构用来解耦细胞的脉冲内脉冲频率和脉冲频率, 其中每个细胞由一个尖峰和一个爆裂神经元组成。然后, 在这种 CPG 中, 快速抑制性突触和缓慢兴奋性突触可以更好地得到所需的相位滞后 $\Delta 12$ 。

其他修改可能包括采用不同的网络连接、神经元和慢突触的其他动力学模型, 以保证在低峰值和高峰值频率下的平均激活有更大的对比。这可能有助于实现要求高且复杂的参数优化过程。

附录 A: 丘脑网状神经元模型

丘脑网状神经元模型 [14,15] 如下所示:

$$\begin{aligned} \xi \frac{dV}{dt} &= \frac{-I_T - I_L - I_{Na} - I_K - I_c + I^{\text{syn}}}{C} \\ \xi \frac{dCa}{dt} &= -\frac{kI_T}{2FD} - \frac{K_T Ca}{Ca + K_d} \\ \xi \frac{dy}{dt} &= \frac{y^\infty - y}{\tau_y}, \quad y = \{h, m, n, m_T, h_T\} \end{aligned}$$

式中, V 为神经元的膜电位, Ca 为细胞内钙浓度,

TABLE III. Parameter values set in each step.

Parameter	Value	Parameter	Value
θ^E	-50 mV	Step 0	
θ^D	-50 mV	g_{ij}^D	$0.0119g_{ij}^S$
θ^F	-50 mV	g_{41}^F/g_{14}^F	2.3327
ν	10 mV^{-1}	g_{32}^F/g_{23}^F	2.3327
		δ	Half of burst period
ξ	3.0303	Step 1	
		V_t	-50 mV
α	0.7543 kHz	Step 2	
β	0.0391 kHz	θ^S	17.5 mV
g_{41}^F	0.0048 nS/cm ²	Step 3	
g_{14}^F	0.0111 nS/cm ²	g_{32}^F	0.0048 nS/cm ²
		g_{23}^F	0.0111 nS/cm ²
g_{12}^S	0.1207 nS/cm ²	Step 4	
g_{21}^S	0.1207 nS/cm ²	g_{12}^E	0.0052 nS/cm ²
g_{34}^S	0.1207 nS/cm ²	g_{21}^E	0.0052 nS/cm ²
g_{43}^S	0.1207 nS/cm ²	g_{34}^E	0.0052 nS/cm ²
		g_{43}^E	0.0052 nS/cm ²

y 为通用门控变量。和原始模型唯一的区别是无量纲系数 ξ 的存在，它改变时间变量 t ，并决定突发频率 f (在步骤 1 通过改变 I_c 爆发区域)，因此它可以跨越建模所需步态所需的范围。离子电流 I_T (钙)、 I_{Na} (钠)、 I_K (钾) 和 I_L (泄漏) 由以下公式表示：

$$I_T = g_{Ca} m_T^2 h_T (V - E_{Ca}), \quad I_L = g_L (V - E_L)$$

$$I_{Na} = g_{Na} m^3 h (V - E_{Na}), \quad I_K = g_K n^4 (V - E_K),$$

这取决于 V 、 Ca 和门控变量 h (Na^+ 电流的失活变量)、 m (Na^+ 电流的激活变量)、 n (Na^+ 电流的激活变量)、 m_T (低阈值 Ca^{2+} 电流的激活变量) 和 h_T (低阈值 Ca^{2+} 电流的失活变量)。所有的门控变量都根据上面关于 y 的微分方程表示，其中

$$y^\infty = a_y / (a_y + b_y), \quad \tau_y = 1 / (a_y + b_y) \quad (y = \{h, m, n\})$$

$$a_h = 0.128 e^{\frac{17-V}{18}}, \quad b_h = \frac{4}{e^{-0.2(V-40)} + 1}$$

$$a_m = \frac{0.32(13-V)}{e^{0.25(13-V)} - 1}, \quad b_m = \frac{0.28(V-40)}{e^{0.2(V-40)} - 1}$$

$$a_n = \frac{0.032(15-V)}{e^{0.2(15-V)} - 1}, \quad b_n = 0.5 e^{\frac{10-V}{40}}$$

$$m_T^\infty = \frac{1}{1 + e^{-\frac{V+52}{7.4}}}, \quad \tau_{mT} = 0.44 + \frac{0.15}{e^{\frac{V+27}{10}} + e^{-\frac{V+102}{15}}}$$

$$h_T^\infty = \frac{1}{1 + e^{\frac{V+80}{5}}}, \quad \tau_{hT} = 62.7 + \frac{0.27}{e^{\frac{V+48}{4}} + e^{-\frac{V+407}{50}}}$$

在上述方程中，泄漏电流 I_L 具有电导 $g_L = 0.05 (\frac{mS}{cm^2})$ 和反转电位 $E_L = 78(mV)$ ； I_{Na} 和 I_K 是负责产生动作电位的快速 Na^+ 和 K^+ 电流，电导 $g_{Na} = 100 (\frac{mS}{cm^2})$ 和 $g_K = 10(mS^2)$ ，反转电位 $E_{Na} = 50(mV)$ 和 $E_K = 95(mV)$ ； I_T 是低阈值 Ca^{2+} 电流，电导 $g_{Ca} = 1.75 (\frac{mS}{cm^2})$ 和反转电位 $E_{Ca} = k_0 \frac{RT}{2F} \log(\frac{Ca_0}{Ca})$ ； I^{syn} 是突触电流等式 (2) 在论文中。当控制电流 I_c 在 $[0.43, 0.13] (\frac{\mu A}{cm^2})$

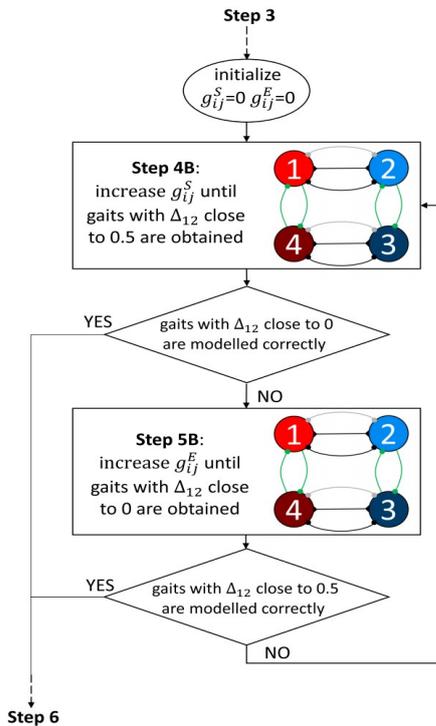


图 15: 步骤 4B 和 5B 的递归流程图总结。

范围内时, 神经元表现出爆发行为。其他参数设置如下: $C = 1(\frac{\mu F}{cm^2})$ 、 $C_{a0} = 2(mM)$ 、 $D = 1(\mu m)$ 、 $K_T = 0.0001(mMms)$ 和 $K_d = 0.0001(mM)$ 。 $F = 96.489(\frac{C}{mol})$ 为 Faraday 常数, $R = 8.31441(\frac{J}{molK})$ 为通用气体常数, 温度 T 设为 $309.15(K)$ 。

附录 B: CPG 参数值

表 III 列出了按照建议策略设置的所有 CPG 参数的数值。

参考文献

- [1] R. M. Harris-Warrick and J.-M. Ramirez, in *Neurobiology of Motor Control*, edited by S. L. Hooper and A. Büschges (John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2017), Chap. 8, pp. 225–262.
- [2] C. Bellardita and O. Kiehn, *Curr. Biol.* 25, 1426 (2015).
- [3] M. Lemieux, N. Josset, M. Roussel, S. Couraud, and F. Bretzner, *Front. Neurosci.* 10, 42 (2016).
- [4] S. Grillner and A. Kozlov, *Int. J. Molec. Sci.* 22, 5882 (2021).
- [5] T. G. Brown, *J. Physiol.* 48, 18 (1914).
- [6] A. Hill, S. Hooser, and R. Calabrese, in *Handbook of Brain Theory and Neural Networks*, edited by M. A. Arbib (MIT Press, Cambridge, MA, 1998), pp. 444–447.
- [7] V. Baruzzi, M. Lodi, M. Storace, and A. Shilnikov, *Phys. Rev. E* 102, 032406 (2020).
- [8] S. L. Jackman and W. G. Regehr, *Neuron* 94, 447 (2017).
- [9] C. Gunaratne, A. Sakurai, and P. S. Katz, *J. Neurophysiol.* 118, 1123 (2017).
- [10] S. M. Danner, S. D. Wilshin, N. A. Shevtsova, and I. A. Rybak, *J. Physiol.* 594, 6947 (2016).
- [11] S. M. Danner, N. A. Shevtsova, A. Frigon, and I. A. Rybak, *Elife* 6, e31050 (2017).
- [12] Y. I. Molkov, B. J. Bacak, A. E. Talpalar, and I. A. Rybak, *PLoS Comp. Biol.* 11, e1004270 (2015).
- [13] M. Lodi, A. L. Shilnikov, and M. Storace, *IEEE Trans. Neural Netw. Learn. Syst.* 31, 3658 (2020).
- [14] A. Destexhe, D. Contreras, T. J. Sejnowski, and M. Steriade, *J. Neurophysiol.* 72, 803 (1994).
- [15] R. Nagornov, G. Osipov, M. Komarov, A. Pikovsky, and A. Shilnikov, *Commun. Nonlin. Sci.* 36, 175 (2016).
- [16] X.-J. Wang and J. Rinzel, *Neural Comput.* 4, 84 (1992).
- [17] X.-J. Wang, *Neuroscience* 89, 347 (1999).
- [18] D. V. Buonomano, *J. Neurosci.* 20, 1129 (2000).
- [19] S. Jalil, I. Belykh, and A. Shilnikov, *Phys. Rev. E* 85, 036214 (2012).
- [20] D. Somers and N. Kopell, *Biol. Cybern.* 68, 393 (1993).
- [21] M. Lodi, A. Shilnikov, and M. Storace, *IEEE Trans. Circ. Syst. I* 65, 1028 (2017).
- [22] M. J. Giuliodori and G. Zuccolilli, *Adv. Physiol. Educ.* 28, 79 (2004).
- [23] M. Lodi, A. Shilnikov, and M. Storace, in *Proceedings of the IEEE International Symposium on Circuits and Systems (ISCAS' 17)* (IEEE, Los Alamitos, CA, 2017), pp. 1–4.
- [24] N. C. Heglund and C. R. Taylor, *J. Exp. Biol.* 138, 301 (1988).
- [25] T. M. Griffin, R. Kram, S. J. Wickler, and D. F. Hoyt, *J. Exp. Biol.* 207, 4215 (2004).
- [26] A. J. Ijspeert, *Neur. Netw.* 21, 642 (2008).
- [27] J. Yu, M. Tan, J. Chen, and J. Zhang, *IEEE Trans. Neural Netw. Learn. Syst.* 25, 441 (2013).
- [28] A. Lele, Y. Fang, J. Ting, and A. Raychowdhury, *IEEE Trans. Cogn. Develop. Syst.* (2021), doi: 10.1109/TCDS.2021.3097675.