

Generalized half-center oscillators with short-term synaptic plasticity

V. Baruzzi, M. Lodi, M. Storace, and A. Shilnikov

Phys. Rev. E **102**, 032406 – Published 10 September 2020

[Article](#)[References](#)[Citing Articles \(2\)](#)[PDF](#)[HTML](#)[Export Citation](#)

具有短时突触可塑性的广义半中心振荡器

Generalized half-center oscillators with short-term synaptic plasticity

作者: MatMatteo Lodi¹, M. Lodi¹, M. Storace¹, A. Shilnikov²

组织: 1.Department of Electrical, Electronics and Telecommunication Engineering and Naval Architecture, University of Genoa, 16145 Genoa, Italy

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

时间: Received 7 May 2020; accepted 24 August 2020; published 10 September 2020

Translated by Xinxin Qie, School of Mathematics, SCUT.

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

摘要 [Abstract]

我们如何研究有助于在活体动物中产生复杂的多相运动的中枢模式发生器 (CPGs) 的神经微回路的简单而现实的模型? 本文在设计标准的基础上, 引入了一种广义半中心振荡器的新模型, 它取决于感官或其它外部输入, 其特征不在于不同的相位滞后, 该模型通过快慢抑制和兴奋性突触相互耦合的神经元 (池) 来产生交替的爆发或其他节律性模式。我们还展示了如何根据生理和功能标准以及分岔分析来校准其参数, 该模型在生物、物理上合理地解释了短时神经调节的行为, 并且在这个基础上得到了更准确的 CPG 模型, 示例和反例说明了我们的设计方法的通用性和有效性。

I 引言 [Introduction]

中枢模式发生器 (CPGs) 是神经微回路, 可以自主地 (即在没有感觉反馈或更高的运动计划中心输入的情况下) 产生各种节律性的神经活动 [1]。因为无脊椎动物和脊椎动物中多相运动——先天运动行为采用协调的方式来激活身体肌肉, 所以这些动物都具有这个基本功能。在过去的几十年中, 科学家们已经探索了各种方法来模拟 CPGs 和 CPGs 激励控制系统。近年来, 提出了新的方法用来将较大的神经网络降为较小的 CPG 回路来权衡生物的合理性和模型的复杂性。

尽管 CPGs 可以自主发挥作用, 但它们的活动需要通过较高层次领域的影响来调节的, 例如, 它通过固定连通性获得典型 CPG 模型中的单个步态, CPGs 可能会在步态之间迅速过渡。相比之下, 各个神经元之间的 CPG 连接通常会发生改变从而产生多个步态, 并作用于突触来模拟脑干的控制作用。来自较高级别的 CPG 神经元控制同步触发步态开关, 方便集成在 CPG 模型中直接影响突触电导强度。然而, 在实际的 CPGs 中, 电导值的变化是长期突触可塑性的结果, 它几乎不是快速步态切换的原因, 而短期神经调节可以更实际地解释为什么会发生步态切换。实际上, 自然界中大多数的 CPGs 呈现的是神经元或同步的神经元簇之间的功能连接模式, 这些模式可以经历自发波动并对如由感觉输入或认知任务引起的扰动具有高度响应, 在时间尺度上分别为毫秒或数百毫秒, 从而确保了鲁棒性和稳定性, 但是大多数 CPG 模型都缺乏这种短时神经调节行为。

许多 CPGs 的关键组成部分之一是半中枢振荡器 (HCO)。科学家们已经从生物学和非线性动力学的角度对这种基本结构进行了大量研究, HCO 的概念被广泛用于模拟两个相互抑制的同步神经元, 结果发现在动物

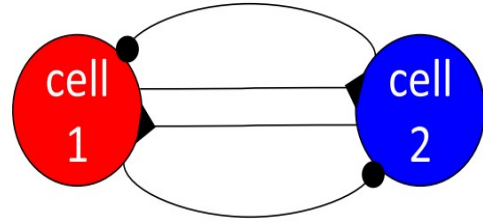


图 1: gHCO neural circuit with inhibitory and excitatory (•) synapses reciprocally coupling two oscillatory cells.

运动中会产生稳定的节律性交替的现象 [15, 16]。例如, 在参考文献 [17-20] 中, HCO 稳定同步状态之间的转换通过改变突触权重和时间常数, 而在参考文献中 [21], 一个大型的 HCO 模型数据库使用 brute-force 方法进行的, 需要注意的是, 它不关注步态转换。虽然抑制性和兴奋性耦合相互作用的重要性已经被概述 [17], 但对于确定这种神经网络中的多个状态或模式以及它们之间的过渡如何稳定发生的功能的理解仍然不够。此外, 越来越多的证据表明 (i) 突触后电位 (PSP) 的总和随着突触前细胞中尖峰频率的增加而增加, 这是某些 CPGs 稳定功能的关键因素 [22-25], 而其他实验表明 (ii) 某些突触的活动几乎不受尖峰频率的影响 [7]。

在本文中, 我们提出了一种广义半中枢振荡器 (gHCO), 该振荡器由两个神经元或两个神经池组成, 除了标准的 HCO 的相互抑制性突触外, 它还通过兴奋性突触相互耦合。该电路保证了一种在生物学上更合理的短期可塑性机制, 它不直接操纵突触电导强度而是通过感觉驱动或外部电流改变 gHCO 细胞的尖峰频率来隐式控制 gHCO 细胞之间的相位滞后。

通过以上操作, 我们展示了如何在不改变时间常数和电导的情况下, 依赖于尖峰频率的突触本身可以动态控制 gHCO 从同相突发到反相突发的节律性结果, 反之亦然。这是过去文献中尚未充分研究的一个方面, 也是本文的一个新颖之处。此外, 我们致力于获得除相位和反相位之外的同步机制, 必须保持时间常数固定并改变尖峰频率, 细胞之间具有不同的时间滞后, 步态也不同。混合的兴奋性和抑制性突触带来了这种优势, 但抑制性诱导的同步尚未明确解释这一点。最后, 我们展示了如何校准 gHCO 参数 (即细胞和突触参数) 以获得所需的行为, 同时进行数值模拟和分岔分析。

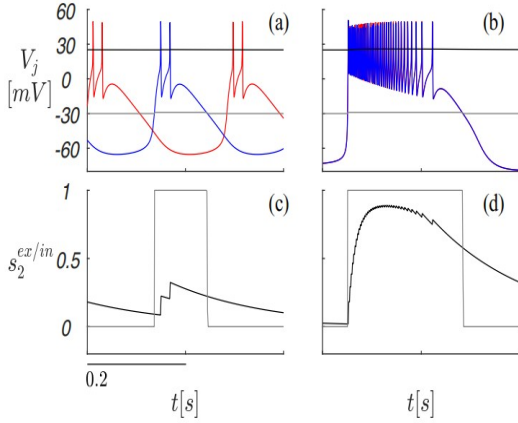


图 2: Asymptotic antiphase (a) and synchronous (b) bursting voltage traces V_1 (red) and V_2 (blue) at $I_c = -0.43$ and 0.13 , respectively, in gHCO (1-3), superimposed with excitatory/inhibitory thresholds θ (horizontal lines) at 25 and -30 mV. (c, d) Synapse dynamics: fast modulatory $s_2^{in}(t)$ (gray) vs. slowly summing/decaying $s_2^{ex}(t)$ (black). See the Appendix for parameters.

II GHCO 及其设计约束条件

本文提出的广义半中枢振荡器如图 1 所示。它由两个神经元或两个神经池组成，并由兴奋性（由黑色圆圈标记）和抑制性（由黑色三角形标记）突触进行耦合。

神经元和突触必须满足一些简单的约束条件，才能使电路稳定地产生所需的节律：(a) 两个神经元都是内源性的突发因子，(b) 尖峰电压范围高于超极化电压，(c) 可以控制平均尖峰频率。(d) 半中枢振荡器通过慢突触与 PSP 总和耦合，PSP 总和的强度随着突触前细胞中尖峰频率的增加而增加，(e) 没有 PSP 总和的快速突触。接下来，两个 gHCO 细胞都由丘脑网状神经元的 Hodgkin-Huxley (HH) 型模型表示 [27,28] (见附录)。这个具有七个状态变量快慢动力学模型可以表现出具有较长静息状态的快速动作电位交替序列的内生爆发活动，如图 2 所示，膜电位 V_j 和电压相关状态变量 (y_j) 的动力学是由一组类似 HH 的方程控制的：

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} V_j \\ y_j \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\sum_k I_k + I_j^{syn} \\ f(V_j, y_j) \end{bmatrix}, j = 1, 2, \quad (1)$$

其中 $f(V_j, y_j)$ 是一个描述 y_j 动力学的向量函数；特别是，HH 门控变量的每个 *emphf* 分量都是一个逻辑函数。除了细胞内电流外， $\sum_k I_k$ 还包括进一步的外部贡献，即控制电流 I_c 基本上作用于脉冲内的峰值频率。对于给定的模型，当 $I_c \in [-0.43, 0.13]$ 时，爆发现象发生，平均动脉内间隔从 15.36 ms 减少到 4.13 ms。 I_j^{syn} 是输

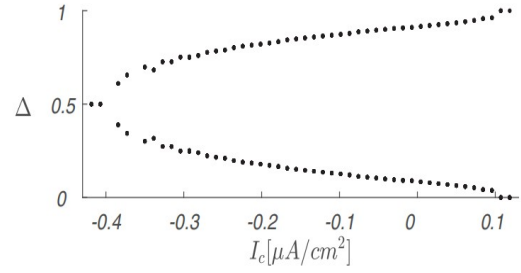


图 3: Bifurcation diagram showing how the phase-lag Δ between the gHCO neurons is affected by the current I_c ; here, 30 initial Δ -values were sampled evenly between 0.05 and 0.95 for each of the $50 I_c$ -values. Parameters listed in the Appendix.

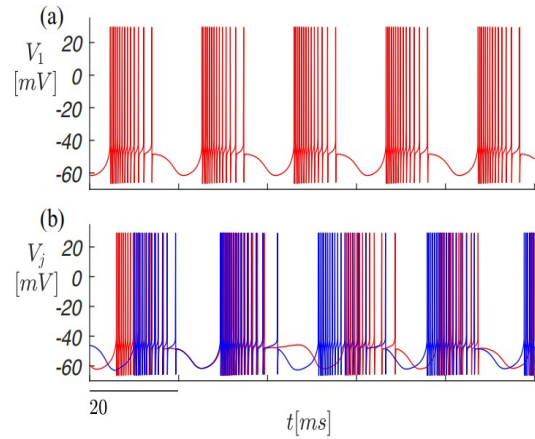


图 4: (a) Asymptotic bursting voltage trace with undershoot produced by the Plant neuron model [39, 40]. (b) Voltage traces produced by the gHCO with two coupled Plant neurons. See the Appendix for parameters.

入的兴奋性/抑制性突触电流的混合突触后细胞：

$$I_j^{syn} = g^{ex}(E^{ex} - V_j)s_i^{ex} + g^{in}(E^{in} - V_j)s_i^{in} \quad (2)$$

其中， $E^{ex/in}$ 为兴奋性或者抑制性突触的逆转电位， $\theta_i^{ex/in}$ 为突触的激活或神经递质释放率，兴奋性 ($V_j < E^{ex}$) 或抑制性 ($V_j > E^{in}$) 的激活或神经递质释放率。对于具有 PSP 求和的慢速突触，我们采用了一阶动态突触 [29-31]。其活化速率的动态演化由以下方程控制：

$$\frac{ds_i}{dt} = \alpha(1 - s_i)f_\infty(V_i) - \beta s_i, f_\infty = \frac{1}{1 + e^{-v(V_i - \theta)}} \quad (3)$$

其中， θ 为突触电压阈值，而 α 和 β 分别为加权上升项和衰减项的维系数。为了模拟没有 PSP 求和的静态突触，我们采用了快速阈值调制 (FTM) 范式 [32]，使用 s 型函数： $s_i = f_\infty(V_i) \leq 1$ ， θ 低于峰值电压阈值。

为了说明这些突触模型的对比特性，我们参考了图

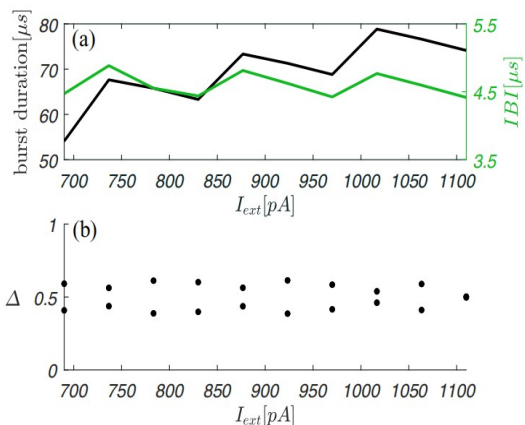


图 5: (a) Mean values (over 5 s) of the IBI (green line) and the burst duration (black line) plotted against I_{ext} for the exponential IF-model [41]. Corresponding bifurcation diagram for the phase lag Δ between the cells in the gHCO, in which each cell is an exponential IF-model (b).

2, 显示了爆发电压轨迹 V_1 (红色) 和 V_2 (蓝色) 和突触激活动力学, 快速的 $s_2^{in}(t)$ (灰色) 和缓慢的 $s_2^{ex}(t)$ (黑色)。观察到, (1) 一旦突触前细胞的电压 $V_2(t)$ 超过突触阈值 θ^{in} , FTM 突触的神经递质释放率 $s_2^{in}(t)$ 最大 (如图 2(a) 和 2(b) 中灰色线所示), (2) 无论峰值频率如何, 都保持不变, 并且 (3) 随着突发终止而消失。

相比之下, 低尖峰频率图 2(a) 和 2(c) 几乎不能激活在高峰频率下的慢突触 ($s_2^{ex}(t)$) (图 2(b) 和 2(d)) 表现出深刻的 PSP 积累; 上升速率由 $\alpha > 0$ 决定, $\beta > 0$ 的指数衰减开始。如上所述, 快速突触的强度并不依赖于峰值频率, 而缓慢突触的强度则依赖于峰值频率。因此, 通过输入电流改变峰值频率可以调整抑制和激发强度之间的比率, 从而影响神经元之间的相位滞后。

III 参数校准

神经元和突触模型 (1-3) 校准生理上的参数值, 以满足上述要求 (a)-(e) 并确保平稳和可逆的过渡通过稳定的中间相滞后的峰值频率变化由于 I_c 的变化。为了澄清一下, 让我们考虑具有快速抑制性和缓慢兴奋性突触的 gHCO 的动态, 它们的阈值分别设置为 $\theta^{in} = 30$ 和 $\theta^{ex} = 25mV$ 。因此, 在不考虑峰值频率的情况下, 没有 PSP 求和的抑制性突触迅速激活, 此时它们的强度保持不变。相反, 缓慢的兴奋性突触表现出 PSP 总和, 随着峰值频率的增加而变得更强。

图 2 显示, 在爆发区域的低端 $I_c = -0.43$, 在向超极化静止过渡附近, 半中枢神经元以反相振荡, 每次脉冲的峰值数最小, 峰值频率最低 (图 2(a) 和 2(c)), 而

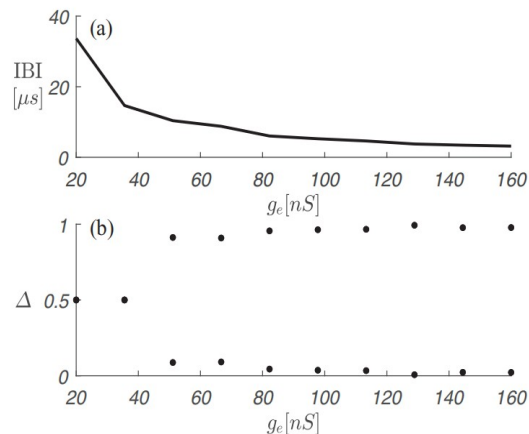


图 6: (a) Mean values (over 5 s) of the IBI plotted against g_e for the exponential IF-model [41]. Corresponding bifurcation diagram for the phase lag Δ between the cells in the gHCO, in which each cell is an exponential IF-model (b).

在 $I_c = 0.13$ 时, 神经元的峰值数量和具有更高的峰值频率 (图 2(b) 和 2(d))。改变 I_c 的值改变了兴奋性突触的强度, 从而改变了排斥或吸引半中枢神经元的抑制和兴奋之间的比例。在神经元 [33–35] 中, 突发起始之间的相位滞后 Δ 允许量化由 gHCO 产生的锁相状态。相位滞后 Δ 的定义是假设孤立或耦合的神经元保持相对接近的时间特征, 每个神经元在相应模型的状态空间中在结构稳定的周期轨道上演化。相位变量 $\varphi_j(t)$ 的模定义为 1, 表示第 j 个神经元在周期轨道上的位置。因此, 在一个由两个神经元组成的网络中, 爆发启动之间的相位滞后可以用状态变量 $\Delta = \phi_2 - \phi_1$ 来描述。由于非线性的相互作用, 该状态变量的时间演化相当复杂, 可以通过数值模拟确定, 当电压 V_j 在 $t_j^{(q)}$ 增加超过某个突触阈值 V_{th} 时, $\phi_j(t)$ 被重置为 0。我们用下面的式子计算离散时间瞬间中耦合单元之间的相位滞后:

$$\Delta^{(q)} = \frac{t_2^{(q)} - t_1^{(q)}}{t_1^{(q)} - t_1^{(q-1)}}, \text{mod}1. \quad (4)$$

在我们的模拟中, 我们设置了 $V_{th} = -30mV$ 。

在同步或同相爆发的情况下, $\Delta = 0$ (或 $\Delta = 1$)。当它们交替爆发时, $\Delta = 0.5$, 我们说它们处于反相状态, 中间值对应于 gHCO 产生的同相和反相状态之间的过渡模式。它们的生理相关性与 gHCO 作为基本元素可以获得的异步态有关。例如, 有四足步态的特征是相位滞后不对应于同相 (即相位滞后 0 或 1) 或反相同步 (即相位滞后为 0.5) [36,37]: 实际上, 疾驰需要右前腿和后腿之间的相位滞后为 0.1, 左前腿和后腿之间的相位滞后为 0.6; 步行需要左前腿和后腿之间的相位滞后为 0.25, 以及左前腿和右后腿之间的相位滞后为 0.75。如我

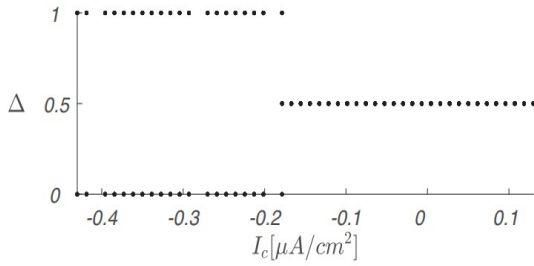


图 7: Bifurcation diagram showing the flat-even phase-lags, $\Delta = \{0, 1\}$ (in-phase) and $\Delta = 0.5$ (antiphase), between the bursters plotted against the current I_c for the gHCO with slow inhibitory and fast excitatory synapses; here, 30 initial Δ -values were sampled evenly between 0.05 and 0.95 for every I_c value out of 50. Parameters listed in the Appendix.

们之前的工作所示 [9,14], 通过改变 I_c 在稳定状态下具有不同相位滞后的可能性应该允许获得所有这些步态。

使用计算工具箱 CEPAGE [38] 对系统 (1-3) 进行了分岔分析。由于我们希望 gHCO 从反相状态平稳地从反相状态过渡到变化的同相状态, 我们需要在其范围边缘的两个 I_c 值, 使得抑制和激发之间的比例有显著差异。为此, 我们在 I_c 的两个极端值, 即 -0.43 (反相模式) 和 0.13 (同相爆发) 处寻求 s_i^{ex} 值 (在一个周期内) 的最大差异。我们根据此原理设置 θ^{ex} , α , β 的数值, 在参数值网格上运行一组模拟: $\theta^{ex} = 10, 25$, 10 个均匀间隔的 $\alpha \in [0.051]$ 和 10 个均匀间隔的 $\beta \in [0.0050.1]$ 。 θ^{ex} 值表示代表两种不同条件的电压水平: 在 $\theta^{ex} = 10$ 时, 每个峰值出现更宽, 即 V_j 在更长的时间窗内超过 θ^{ex} ; 在 $\theta^{ex} = 25$ 时, 每个峰值出现更窄, 即 V_j 保持在 θ^{ex} 以上的时间更短。我们选择的参数设置为 I_c 的两个极值使得 s_i^{ex} 值产生最大差异 (见附录 B)。我们再次强调 θ^{ex} , α , β 的值, 选择如上所述, 保持在所有模拟中保持不变, 根据我们的初步假设: 我们想研究脉冲频率依赖突触本身可以动态控制节律从同相破裂反相破裂, 反之亦然, 通过中间稳态值, 不改变时间常数和电导。接下来遵循相同的推理思路, 将突触电导 $g^{in/ex}$ 设置为恒定值, 选择该值以获得低尖峰频率 (s_i^{ex} 的平均值最小) 的反相同步, 以及高尖峰频率的同相同步。如果 g^{ex} 的值太高, 则无论 I_c 的值如何, 神经元都将始终表现出同相稳态行为, 而如果 g^{in} 的值太高, 它们将始终稳定在反相状态中。我们设置 $g^{in/ex}$ 通过对 I_c 范围的两个极值的一组模拟来调整其值, 从而达到所需的 $g^{in/ex}$ 比率, 该比率为最小 I_c 提供反相同步, 为最大 I_c 提供同相同步。

结果总结在图 3 中, 揭示了相位滞后 Δ 对离子电流

的依赖, 因此明确地与脉冲内的峰值频率。和我们假设的一样, I_c 在 -0.43 和 -0.40 之间时, gHCO 内的快速交互抑制占主导地位, 此时 $\Delta = 0.5$, 且神经元交替爆发。随着 I_c 电流的增加, 尖峰频率升高, 这反过来使缓慢的兴奋性突触强度平均增加。随着 I_c 值的增大, 相互激发逐渐超过相互抑制, 这导致了 gHCO 中稳定的同相爆发初始的平稳状态。这在相位滞后 Δ 与离子电流的依赖关系的分岔图中得到了解释。我们还注意到, 该图是通过每个参数值进行多次射击而获得的, 即 Δ 在 $[0,1]$ 中运行足够多的试验 (在我们的案例中为 30 次)。这表明在相同的参数值下不存在时滞, 因此没有多稳定性或抗相和同相爆发共存, 并且活动节律之间的过渡是连续的和可逆的。我们想再次强调方程式 (2) 中的最大突触电导 $g^{in/ex}$ 一旦设置不变, 那么这种转变完全由 gHCO 神经元中的尖峰频率变化引起的 s_i^{ex} 值的逐渐增加/减少决定。

IV 反例 [COUNTEREXAMPLES]

每当神经元和突触模型上的一个或多个条件不满足时, 所提出的 gHCO 概念就会分崩离析。如果爆发条件 (a) 被破坏, 则该方法不再适用。两个孤立的神经元不是通过相互激发而是通过相互抑制而交替爆发, 这使得两者以更高的频率更加同步地去极化。如果神经元低于条件 (b), 这也是椭圆爆发的典型特征 [40](见图 4 (a)), 那么选择抑制阈值 θ^{in} 以保证均匀恒定来激活 s_i^{in} 需要额外的考虑。实际上, 由于抑制激发, 这种选择可能会导致 gHCO 的动力学不够稳定 (见图 4(b))。条件 (c) 说明了能够控制尖峰频率的重要性, 不仅仅是突触前细胞的爆发持续时间, 对于获得许多稳定的 Δ 值也是非常关键的。要指出它的意义, 我们采用指数积分和激发 (eIF) 神经元模型 [41], 其中外部电流 I_{ext} 主要控制具有微不足道的尖峰频率的突发持续时间变化, 如图 5 (a) 所示。在这种情况下, 抑制性突触和兴奋性突触的激活主要由 eIF 神经元中的爆发持续时间决定, 因此 I_{ext} 变化只能导致平均兴奋 (s_i^{ex}) 和抑制 (s_i^{in}) 的比例变化。结果表明, 激发和抑制之间的比率在给定的 I_{ext} 范围内没有显著变化, 因此, 对于固定的电导和时间常数, 相位滞后实际上保持不变, 如图 5 (b) 所示。相反, 改变 eIF 神经元模型的参数 g_e 会显著改变尖峰频率, 相应的分岔图具有如图 6 所示。然而, 根据上述条件, 参数 g_e 是一个电导, 因此不是一个实际的控制参数。

因为对于慢突触的突触阈值 θ 必须在突触前神经元的尖峰电压范围内, 动力学要足够慢来允许 $s_i(t)$ 增长, 并且突触表现出 PSP 求和所以条件 (d) 遵循条件

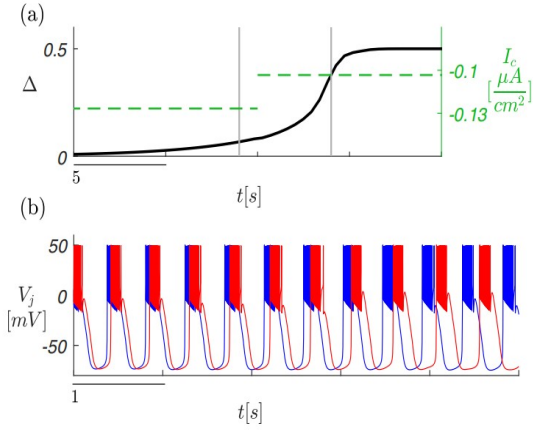


图 8: (a) Time evolution of the phase lag Δ between the gHCO cells (black line) in response to step-wise changes of I_c (green dashed lines); I_c increased over 25 steps from -0.43 to 0.13 , only the time window in which Δ transition occurs is shown. (b) Voltage traces progressing from in-phase to antiphase bursting within the time window bounded by the grey vertical lines in panel (a).

(c). 条件 (e) 保证了快速突触的激活不会表现出 PSP 求和, 因此它不会因为突触前神经元的尖峰频率变化而改变。

V 运动 CPG[TOWARD A LOCOMOTION CPG]

由于 gHCO 通常恰好是 CPG 构建块, 我们讨论了一些解决方案, 以确保模型步态的相位滞后和突发频率一致。例如, 在鼠标运动的左右交替中, 相位滞后 $\Delta = 0.5$ 发生在低突发频率 (步行和小跑步态), 而相位滞后接近 0 (或等效地为 1) 发生在高突发频率 (疾驰和束缚步态)[14,36,37]。回想一下, 孤立的丘脑网状神经元模型在较小的 I_c 值下表现出高频爆发, 在 I_c 值较大时表现出缓慢爆发。因此, 对于使用此类模型构建的 gHCO 以在高突发频率或者低突发频率下为所需步态产生同相或反相同步, 应交换其电路中突触的时间尺度: 具有 PSP 求和的慢速抑制突触和快速无 PSP 求和的兴奋性突触, 详见附录。此外, 我们使用一阶突触的来模拟慢抑制性突触。其激活的动力学由以下等式控制:

$$\frac{ds_i}{dt} = \alpha s_i (1 - s_i) f_\infty(V_i) - \beta s_i \quad (5)$$

其中, 新的乘法项延迟, 从而减缓了突触前神经元中低尖峰频率的突触激活, 突触在 $I_c = -0.43$ 附近保持无活性。由公式给出的突触, 对于给定的神经元模型, 与爆发 I_c 范围的低端和高端相对应的 s_i 值进行对比。结果总结在图 7 中, 表示该 gHCO 的分岔图。它表明

了半中枢模式发生器对于负 I_c 值产生稳定的同相振荡 ($\Delta = 0, 1$), 并且随着驱动器增加到 -0.2 以上, 过渡到稳定的反相 ($\Delta = 0.5$) 锁相状态。虽然在分岔图中出现了突然跳跃的情况, 但同相和反相爆发之间的时间演变是平稳发生的 (见图 8(b)), 表明当控制电流 I_c 从 -0.43 逐步增加到 0.13 时同相突发到反相突发的平滑时间过渡的片段 (参见图 8(a) 中的绿色虚线)。

请注意, 图 7 中的突然转变意味着, 通过这种配置, 我们不能生成所有可能的步态, 而只能生成需要同相或反相同步的步态。当然, 这是一种次优的情况, 只有当特定的神经元模型无法达到原始目标时, 我们才瞄准这种情况, 这是找到类似于在图 3 中, 具有作为 I_c 的函数的反相和全同相稳态动力学之间的平滑过渡的分岔图。

VI 结束语 [CONCLUDING REMARKS]

我们研究了一个具有短时可塑性机制的广义 HCO 模型, 该模型解释了由感觉输入或认知任务引起的短时间尺度步态转换。本文所提出的概念基于以下约束: (i) 细胞和突触的主体模型; (ii) 优化生理合理性和模型功能性之间的权衡。我们方法的普遍性表明, 它将适用于其他生物学上合理的内源性 (方波) 爆发模型和现象学模型, 以及其他动态突触模型。

许多先前关于神经元或神经元组的相位或反相位同步的工作分析了突触变化对电路动力学的影响。在参考文献 [20] 中, 作者研究了由慢速抑制性突触耦合的尖峰细胞的同步性, 由 FTM 模型中的突触时间常数控制, 使得抑制衰减大约等于 (或长于) 尖峰间隔。这是一个众所周知的结果 [42], 因为初始相位差很小, 落在一个紧密的窗口中, 使得两个细胞同时处于尖峰状态。否则, 任何一个活跃的细胞都会通过不让后者持久抑制来抑制另一个。当突触具有较小的时间常数和较小的权重时, 网络不会产生任何稳定的活动模式。这与我们假设的情况不同, 收敛到相位或反相位稳态独立于初始状态, 并且不适用于应该是具有预设质量的可靠模式生成器的 CPG。此外, 我们希望获得除同相和反相之外的稳态相位滞后。最后, 在我们的模式中, 我们固定了所有突触电导和常数。

参考文献 [18] 使用相同的方法, 只要抑制设置得很短, 就有一对相互耦合的内源性爆发在反相中振荡。对于较高的突触时间常数值, 只要两个细胞的初始状态接近, 并且抑制电流缓慢衰减, 持续时间与爆发间隔一样长, 两个细胞就会爆发。在讨论中, 作者提到“爆发间

TABLE I. Parameter values. Notice that for columns C and D the synaptic conductances are expressed in nS instead of nS/cm².

	A	B	C	D	E
α^{ex} [kHz]	0.1556	—	10	10	0.5
β^{ex} [kHz]	0.005	—	0.26	26	0.0005
θ^{ex} [mV]	25	-30	-40	-40	-42
g^{ex} [nS/cm ²]	0.0005	0.00001	1	0.4	0.0001
E^{ex} [mV]	60	60	20	20	50
α^{in} [kHz]	—	0.5	—	—	—
β^{in} [kHz]	—	0.02	—	—	—
θ^{in} [mV]	-30	25	-48.5	-48.5	-53
g^{in} [nS/cm ²]	0.0005	0.01	0.6	0.1	0.0001
E^{in} [mV]	-80	-80	-110	-110	-80
ν [mV ⁻¹]	10	10	10	10	10

间隔的持续时间将控制爆发的时间，从而控制突触后和突触前神经元爆发的相对相位。”这种策略与我们的方法相去甚远，因为如反例所示，突发持续时间和突发间隔不是确定稳定相位差的关键要素。

参考文献 [19]，一对 IF 细胞通过抑制性和电突触耦合。结论是，如果它们事先在反相中到达尖峰状态，增加的电耦合使细胞同步到达尖峰状态。同样，作者改变了耦合参数以确保相位或反相位同步。众所周知，排斥或抑制耦合通常会使得细胞反相发射或使一个细胞闭合，而电耦合和兴奋性耦合使细胞一起处于活跃状态。

我们的论文不是基于上述发现，它的重点是尖峰频率依赖性突触如何自己动态控制 gHCO 的节律结果同相爆发到反相爆发，反之亦然，它不改变时间常数和电导。此外，我们致力于获得（由于兴奋性突触并保持时间常数固定）细胞之间所有可能的时滞，因此步态需要相位和反相位的同步机制。

VII 致谢 [ACKNOWLEDGMENTS]

We acknowledge J. Scully's contribution to the concept and development of the synapse model Eq. (5). A.S.'s research was partially funded by the NSF Grant No. IOS-1455527. M.S. and A.S. conceptualized the work; V.B. and M.L. conducted the experiments.

VIII 附录 a: 神经元模型

[APPENDIX A: NEURON MODELS]

A 丘脑网状神经元模型 [Thalamic reticular neuron model]

丘脑网状神经元模型 [27,28] 由以下状态方程定义：

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= \frac{-I_T - I_L - I_{\text{Na}} - I_K - I_c + I^{\text{syn}}}{C} \\ \frac{d\text{Ca}}{dt} &= \frac{kI_T}{2Fd} - \frac{K_T\text{Ca}}{\text{Ca} + K_d} \\ \frac{dy}{dt} &= \frac{y^\infty - y}{\tau_y} \quad y = \{h, m, n, m_T, h_T\} \end{aligned} \quad (6)$$

其中 V 为神经元的膜电位，离子电流为 I_T (钙)、 I_{Na} (钠)、 I_K (钾) 和 I_L (泄漏) 由以下方程式表示：

$$\begin{aligned} I_T &= g_{\text{Ca}} m_T^2 h_T (V - E_{\text{Ca}}), \quad I_L = g_L (V - E_L) \\ I_{\text{Na}} &= g_{\text{Na}} m^3 h (V - E_{\text{Na}}), \quad I_K = g_k n^4 (V - E_k) \end{aligned}$$

以上方程依赖于 V ，细胞内钙浓度 Ca 和一组进一步的状态变量（称为门控变量） h, m, n, m_T, h_T 。控制这些门控变量的微分方程具有上面所写的共同结构（对于通用的门控变量 y ），其中：

$$\begin{aligned} y^\infty &= a_y / (a_y + b_y), \quad \tau_y = 1 / (a_y + b_y) \quad (y = \{h, m, n\}) \\ a_h &= 0.128 e^{\frac{17-V}{18}}, \quad b_h = \frac{4}{e^{-0.2(V-40)} + 1} \\ a_m &= \frac{0.32(13-V)}{e^{0.25(13-V)} - 1}, \quad b_m = \frac{0.28(V-40)}{e^{0.2(V-40)} - 1} \\ a_n &= \frac{0.032(15-V)}{e^{0.2(15-V)} - 1}, \quad b_n = 0.5 e^{\frac{10-V}{40}} \\ m_T^\infty &= \frac{1}{1 + e^{-\frac{V+52}{7.4}}}, \quad \tau_{mT} = 0.44 + \frac{0.15}{e^{\frac{V+27}{10}} + e^{-\frac{V+102}{15}}} \\ h_T^\infty &= \frac{1}{1 + e^{\frac{V+80}{5}}}, \quad \tau_{hT} = 62.7 + \frac{0.27}{e^{\frac{V+48}{4}} + e^{-\frac{V+407}{50}}} \end{aligned}$$

在上述方程中, h 和 m 是 Na^+ 电流的失活变量和激活变量; n 是 K^+ 电流的激活变量; m_T 和 h_T 是低阈值 Ca^{2+} 电流的激活变量和失活变量; 泄漏电流 I_L 具有电导 $g_L = 0.05(mS/cm^2)$ 和反转电位 $E_L = -78(mV)$; I_{Na} 和 I_K 是 Na^+ 和 K^+ , 它们负责产生动作电位, 电导率 $g_{Na} = 100 [\frac{mS}{cm^2}]$ 和 $g_K = 10 [\frac{mS}{cm^2}]$, 反转电位为 $E_{Na} = 50(mV)$ 和 $E_K = -95(mV)$;

I_T 是介导的反弹爆发响应的低阈值 Ca^{2+} 电流, 电导为 $g_{Ca} = 1.75 [\frac{mS}{cm^2}]$, 反转电位为 $E_{Ca} = k_0 \frac{RT}{2F} \log(\frac{Ca}{Ca_0})$; I^{syn} 是突触电流 [论文中 Eq.(2)].

当控制电流 I_c 在属于 $[-0.43, 0.13] [\frac{\mu A}{cm^2}]$ 时, 神经元表现出爆发性行为。其他参数的设置如下: $C = 1 [\frac{\mu F}{cm^2}]$, $Ca_0 = 2[mM]$, $d = 1[\mu m]$, $K_T = 0.0001[mMms]$, $K_d = 0.0001[mM]$ $F = 96.489 [\frac{C^T}{mol}]$ 时 Faraday 常数, $R = 8.31441 [\frac{J}{mol K}]$ 为通用气体常数, 温度 T 设为 $309.15[K]$ 。

B 指数积分和放电神经元模型 [Exponential integrate and fire neuron model]

指数积分和放电神经元模型 (eIF) 由以下状态方程定义 [41]:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= \frac{-g_L(V - E_L) + g_e e^{\frac{V-V_T}{\Delta T}} - u + I_{ext} + I^{syn}}{C} \\ \frac{du}{dt} &= \frac{a(V - E_L) - u}{\tau_w} \end{aligned} \quad (7)$$

其中 V 为神经元的膜电位; u 为适应变量; $g_L = 30[nS]$ 为泄漏电导, $E_L = -70.6[mV]$ 为泄漏反转电位; I^{syn} 为突触电流 [论文中的 Eq.(2)]。

当电导 g_e 设置为 $110[nS]$ 时, 外部电流 I_{ext} 在 $[690, 1110][pA]$ 范围内变化 (图 5)。当外部电流 I_{ext} 设置为 $800[pA]$ 时, 电导 g_e 在 $[20, 160][nS]$ 范围内变化 (图 6)。对于这个参数值范围, 神经元表现出爆发性行为。其他参数设置如下: $C = 2007.4[pF]$, $V_T = -50.4[mV]$, $\Delta T = 2[mV]$, $\tau_w = 285.7[ms]$, $a = 4[nS]$ 。

C Plant 神经元模型 [Plant neuron model]

植物神经元模型 [39,40] 由以下状态方程定义:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= \frac{-I_T - I_L - I_{Na} - I_K - I_{KCa} + I_{ext} + I^{syn}}{C}, \\ \frac{dCa}{dt} &= \rho [K_c x (V_{Ca} - V) - Ca], \\ \frac{dy}{dt} &= \frac{y^\infty - y}{\tau_y} \quad y = \{h, n, x\}, \end{aligned} \quad (8)$$

其中 $I_T = g_T x (V - E_I)$, $I_L = g_L (V - E_L)$, $I_{Na} = g_I m_\infty^3 h (V - E_I)$, $I_K = g_K n^4 (V - E_K)$, $I_{KCa} = g_{KCa} \frac{Ca}{Ca+0.5} (V - E_K)$, $\tau_n = \frac{12.5}{0.01(55-V_s) - 1 + 0.125e^{\frac{45-V_s}{80}}}$, $x^\infty = \frac{1}{e^{0.15(-V-50)} + 1}$, $V_s = \frac{127V}{105} + \frac{8265}{105}$,

其中 V 为神经元的膜电位; Ca 为细胞内钙浓度; x 为缓慢向内 Ca^{2+} 电流的激活变量; h 为 Na^+ 电流的失活变量; n 为 K^+ 电流的激活变量; I_L 为泄漏电流, 电导 $g_L = 0.003 [\frac{nS}{cm^2}]$, 反转电位 $E_L = -40[mV]$; I_{Na} 和 I_K 分别是快速向内 Na^+ 和向外 K^+ 电流, 电导 $g_I = 8 [\frac{nS}{cm^2}]$ 和 $g_K = 1.3 [\frac{nS}{cm^2}]$ (这些值确保下冲, 见图 4) 和反转电位 $E_I = 30mV$ 和 $E_K = -75[mV]$; I_T 是缓慢向内抗河豚毒素的 Ca^{2+} 电流, 电导 $g_T = 0.01 [\frac{nS}{cm^2}]$ 和反转电位 $E_T = 30[mV]$; I_{KCa} 为向外的 Ca^{2+} 敏感的 K^+ 电流, 电导为 $g_{KCa} = 0.03 [\frac{nS}{cm^2}]$, 反转电位为 E_K ; I^{syn} 为突触电流 [Eq. (2)]。

外部电流 I_{ext} 设置为 $0.028 [\frac{\mu A}{cm^2}]$ 。其他参数设置如下: $C = 1 [\frac{\mu F}{cm^2}]$, $\rho = 0.00015 [mV^{-1}]$, $K_c = 0.0085 [mV^{-1}]$, $V_{Ca} = 140[mV]$, $\tau_x = 235[ms]$ 。

附录 B: 突触参数值 [APPENDIX B: SYNAPSE PARAMETER VALUES]

在表 I 中, A 列列出了 gHCO 与丘脑网状神经元模型、一阶动态兴奋性突触和静态抑制性突触的参数值 (图 2 和 3)。B 列列出了用丘脑网状神经元模型模拟 gHCO 时使用的参数值, 修正的一阶动态抑制性突触 [Eq.(5)] 和静态兴奋性突触 (图 7 和 8)。C 列列出了当改变 I_{ext} 一阶动态兴奋性突触和静态抑制性突触时, gHCO 与 eIF 神经元模型所使用的参数值 (图 5)。D 列列出了当改变 g_e 一阶动态兴奋性突触和静态抑制性突触时, eIF 神经元模型中 gHCO 使用的参数值 (图 6)。E 列列出了 gHCO 与植物神经元模型一阶动态兴奋性突触和静态抑制性突触的参数值 (图 4)。

参考文献 [References]

- [1] M. Goulding, "Circuits controlling vertebrate locomotion: moving in a new direction," Nature Reviews Neuroscience, vol. 10, no. 7, pp. 507–518, 2009.
- [2] K. L. Briggman and W. B. Kristan, "Imaging dedicated and multifunctional neural circuits generating distinct behaviors." J. Neurosci., vol. 26, no. 42, pp. 10 925–10 933, Oct 2006. [Online].

Available: <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3265-056209>, 2011.

06.2006

- [3] S. Grillner and T. M. Jessell, “Measured motion: searching for simplicity in spinal locomotor networks,” *Current opinion in neurobiology*, vol. 19, no. 6, pp. 572–586, 2009.
- [4] O. Kiehn, “Decoding the organization of spinal circuits that control locomotion,” *Nature Reviews Neuroscience*, 2016.
- [5] A. Sakurai and P. S. Katz, “Functional recovery after lesion of a central pattern generator.” *J. Neurosci.*, vol. 29, no. 42, pp. 13 115–13 125, Oct 2009. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3485-09.2009>
- [6] A. I. Selverston, “Invertebrate central pattern generator circuits.” *Philos. T. R. Soc. Lond. B*, vol. 365, no. 1551, pp. 2329–2345, Aug 2010. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2009.0270>
- [7] P. S. Katz, “Neural mechanisms underlying the evolvability of behaviour.” *Philos. T. R. Soc. B*, vol. 366, no. 1574, pp. 2086–2099, Jul 2011. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2010.0336>
- [8] S. Grillner, “Biological pattern generation: the cellular and computational logic of networks in motion,” *Neuron*, vol. 52, no. 5, pp. 751–766, 2006.
- [9] L. M. Jordan, “Initiation of locomotion in mammals,” *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 860, no. 1, pp. 83–93, 1998.
- [10] L. M. Jordan, J. Liu, P. B. Hedlund, T. Akay, and K. G. Pearson, “Descending command systems for the initiation of locomotion in mammals,” *Brain research reviews*, vol. 57, no. 1, pp. 183–191, 2008.
- [11] S. Rossignol, R. Dubuc, and J.-P. Gossard, “Dynamic sensorimotor interactions in locomotion,” *Physiological reviews*, vol. 86, no. 1, pp. 89–154, 2006.
- [12] J. Yu, M. Tan, J. Chen, and J. Zhang, “A survey on CPG-inspired control models and system implementation,” *IEEE Transactions on neural networks and learning systems*, vol. 25, no. 3, pp. 441–456, 2014.
- [13] S. Jalil, D. Allen, J. Youker, and A. Shilnikov, “Toward robust phaselocking in melibe swim central pattern generator models,” *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, vol. 23, no. 4, p. 046105, 2013.
- [14] J. Wojcik, R. Clewley, and A. Shilnikov, “Order parameter for bursting polyrhythms in multifunctional central pattern generators,” *Phys. Rev. E*, vol. 83, no. 5, p. [15] J. T. C. Schwabedal, A. B. Neiman, and A. L. Shilnikov, “Robust design of polyrhythmic neural circuits.” *Phys. Rev. E*, vol. 90, no. 2, p. 022715, Aug 2014.
- [16] J. Wojcik, J. Schwabedal, R. Clewley, and A. L. Shilnikov, “Key bifurcations of bursting polyrhythms in 3-cell central pattern generators,” *PloS One*, vol. 9, no. 4, p. e92918, 2014.
- [17] A. Kozlov, M. Huss, A. Lansner, J. H. Kotaleski, and S. Grillner, “Simple cellular and network control principles govern complex patterns of motor behavior,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 106, no. 47, pp. 20 027–20 032, 2009.
- [18] M. Golubitsky, I. Stewart, P.-L. Buono, and J. Collins, “Symmetry in locomotor central pattern generators and animal gaits,” *Nature*, vol. 401, no. 6754, pp. 693–695, 1999.
- [19] L. P. Shilnikov, A. L. Shilnikov, D. V. Turaev, and L. O. Chua, *Methods of qualitative theory in nonlinear dynamics. Volume I.* World Scientific, 1998, vol. 5. [20] L. P. Shilnikov, A. L. Shilnikov, D. V. Turaev, and L. O. Chua, *Methods of qualitative theory in nonlinear dynamics. Volume II.* World Scientific, 2001, vol. 5.
- [21] J. Schwabedal, D. Knapper, and A. Shilnikov, “Qualitative and quantitative stability analysis of penta-rhythmic circuits,” *Nonlinearity*, no. 39, p. 647 “3676, 2016.
- [22] F. Li, A. Basu, C.-H. Chang, and A. H. Cohen, “Dynamical systems guided design and analysis of silicon oscillators for central pattern generators,” *IEEE Transactions on Circuits and Systems I: Regular Papers*, vol. 59, no. 12, pp. 3046–3059, 2012.
- [23] A. J. Ijspeert, “Central pattern generators for locomotion control in animals and robots: a review,” *Neural Networks*, vol. 21, no. 4, pp. 642–653, 2008.
- [24] Y. Hu, J. Liang, and T. Wang, “Parameter synthesis of coupled nonlinear oscillators for CPG-based robotic locomotion,” *IEEE Transactions on Industrial Electronics*, vol. 61, no. 11, pp. 6183–6191, 2014.
- [25] K. A. Mazurek, B. J. Holinski, D. G. Everaert, V. K. Mushahwar, and R. Etienne-Cummings, “A mixed-signal VLSI system for producing temporally adapting intraspinal microstimulation patterns for locomotion,” *IEEE transactions on biomedical circuits and systems*, vol. 10, no. 4, pp. 902–911, 2016.
- [26] J. A. Bamford, R. M. Lebel, K. Parseyan, and V. K. Mushahwar, “The fabrication, implantation, and stabil-

- ity of intraspinal microwire arrays in the spinal cord of cat and rat,” *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 25, no. 3, pp. 287–296, 2017.
- [27] M. Lodi, A. Shilnikov, and M. Storace, “CEPAGE: a toolbox for central pattern generator analysis,” in *2017 IEEE International Symposium on Circuits and Systems (IS-CAS)*, May 28–31 2017, pp. 1–4.
- [28] S. M. Danner, S. D. Wilshin, N. A. Shevtsova, and I. A. Rybak, “Central control of interlimb coordination and speed-dependent gait expression in quadrupeds,” *The Journal of physiology*, vol. 594, no. 23, pp. 6947–6967, 2016.
- [29] D. Somers and N. Kopell, “Rapid synchronization through fast threshold modulation,” *Biological cybernetics*, vol. 68, no. 5, pp. 393–407, 1993.
- [30] L. Zhao and A. Nougaret, “Experimental observation of multistability and dynamic attractors in silicon central pattern generators,” *Physical Review E*, vol. 92, no. 5, p. 052910, 2015.
- [31] R. Barrio, M. Rodríguez, S. Serrano, and A. Shilnikov, “Mechanism of quasi-periodic lag jitter in bursting rhythms by a neuronal network,” *EPL (Europhysics Letters)*, vol. 112, no. 3, p. 38002, 2015.
- [32] J. Schwabedal, D. Knapper, K. Pusuluri, and D. Alacam. Motiftoolbox. [Online].
Available: <https://github.com/jusjusjus/Motiftoolbox>
- [33] E. J. Doedel, “AUTO: A program for the automatic bifurcation analysis of autonomous systems,” *Congr. Numer*, vol. 30, pp. 265–284, 1981.
- [34] A. Dhooge, W. Govaerts, and Y. A. Kuznetsov, “MATCONT: a MATLAB package for numerical bifurcation analysis of ODEs,” *ACM Transactions on Mathematical Software (TOMS)*, vol. 29, no. 2, pp. 141–164, 2003.
- [35] D. Linaro and M. Storace, “BAL: A library for the brute-force analysis of dynamical systems,” *Computer Physics Communications*, vol. 201, pp. 126–134, 2016.
- [36] V. Novicenko and K. Pyragas, “Computation of phase response curves via a direct method adapted to infinitesimal perturbations,” *Nonlinear Dynamics*, vol. 67, no. 1, pp. 517–526, 2012.
- [37] W. E. Sherwood, R. Harris-Warrick, and J. Guckenheimer, “Synaptic patterning of left-right alternation in a computational model of the rodent hindlimb central pattern generator,” *Journal of computational neuroscience*, vol. 30, no. 2, pp. 323–360, 2011.
- [38] R. H. Lee and C. Heckman, “Adjustable amplification of synaptic input in the dendrites of spinal motoneurons in vivo,” *Journal of Neuroscience*, vol. 20, no. 17, pp. 6734–6740, 2000.
- [39] P. Meyrand, J. Simmers, and M. Moulins, “Construction of a pattern-generating circuit with neurons of different networks,” *Nature*, vol. 351, no. 6321, p. 60, 1991.
- [40] W. B. Kristan, R. L. Calabrese, and W. O. Friesen, “Neuronal control of leech behavior,” *Progress in neurobiology*, vol. 76, no. 5, pp. 279–327, 2005.
- [41] K. L. Briggman, H. D. Abarbanel, and W. B. Kristan, “Optical imaging of neuronal populations during decision-making,” *Science*, vol. 307, no. 5711, pp. 896–901, 2005.
- [42] A. Berkowitz, “Physiology and morphology of shared and specialized spinal interneurons for locomotion and scratching,” *Journal of neurophysiology*, vol. 99, no. 6, pp. 2887–2901, 2008.
- [43] C. Bellardita and O. Kiehn, “Phenotypic characterization of speed-associated gait changes in mice reveals modular organization of locomotor networks,” *Current Biology*, vol. 25, no. 11, pp. 1426–1436, 2015.
- [44] L. E. Spardy, S. N. Markin, N. A. Shevtsova, B. I. Prilutsky, I. A. Rybak, and J. E. Rubin, “A dynamical systems analysis of afferent control in a neuromechanical model of locomotion: II. phase asymmetry,” *Journal of neural engineering*, vol. 8, no. 6, p. 065004, 2011.
- [45] I. A. Rybak, N. A. Shevtsova, M. Lafreniere-Roula, and D. A. McCrea, “Modelling spinal circuitry involved in locomotor pattern generation: insights from deletions during fictive locomotion,” *The Journal of physiology*, vol. 577, no. 2, pp. 617–639, 2006.
- [46] D. A. McCrea and I. A. Rybak, “Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation,” *Brain research reviews*, vol. 57, no. 1, pp. 134–146, 2008.
- [47] M. D. McDonnell, K. Boahen, A. Ijspeert, and T. J. Sejnowski, “Engineering intelligent electronic systems based on computational neuroscience,” *Proceedings of the IEEE*, vol. 102, no. 5, pp. 646–651, 2014.
- [48] A. Espinal, H. Rostro-Gonzalez, M. Carpio, E. I. Guerra-Hernandez, M. Ornelas-Rodriguez, H. Puga-Soberanes, M. A. Sotelo-Figueroa, and P. Melin, “Quadrupedal robot locomotion: a biologically inspired approach and its hardware implementation,” *Computational intelligence and neuroscience*, vol. 2016, 2016.
- [49] S. Joucla, M. Ambroise, T. Levi, T. Lafon, P. Chauvet, S. Saïghi, Y. Bornat, N. Lewis, S. Renaud, and B. Yvert,

“Generation of locomotor like activity in the isolated rat spinal cord using intraspinal electrical microstimulation driven by a digital neuromorphic CPG,” *Frontiers in neuroscience*, vol. 10, 2016.