

OPEN ACCESS PEER-REVIEWED

RESEARCH ARTICLE

## Key Bifurcations of Bursting Polyrhythms in 3-Cell Central Pattern Generators

Jeremy Wojcik, Justus Schwabedal, Robert Clewley, Andrey L. Shilnikov Published: April 16, 2014 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092918>

Article	Authors	Metrics	Comments	Media Coverage
---------	---------	---------	----------	----------------

Loading metrics

Download PDF 

Print

Share

# 三细胞中心模式发生器中多节奏迸发的关键分支

## Key Bifurcations of Bursting Polyrhythms in 3-Cell Central Pattern Generators

作者: Jeremy Wojcik<sup>1</sup>, Justus Schwabedal<sup>2</sup>, Robert Clewley<sup>2,3</sup>, Andrey L. Shilnikov<sup>2,3,4</sup>

组织: 1. Applied Technology Associates, Albuquerque, New Mexico, United States of America,

2. Neuroscience Institute, Georgia State University, Atlanta, Georgia, United States of America,

3. Department of Mathematics and Statistics, Georgia State University, Atlanta, Georgia, United States of America,

4. Department of Computational Mathematics and Cybernetics, Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Nizhni Novgorod, Russia

时间: Received January 4, 2014; Accepted February 27, 2014; Published April 16, 2014

Translated by Xinxin Qie, School of Mathematics, SCUT.

Link to the Journal: [PLOS ONE](#)

## 摘要

我们识别并描述了多功能中央模式发生器 (CPG) 的各种 3 细胞网络基序中的关键定性节律状态。这类 CPG 是细胞的神经微电路, 其协同作用产生具有不同锁相模式的爆发活动的多个状态。为了研究生物学上可信的 CPG 模型, 我们开发了一套计算工具, 将网络中的稳定性和节奏模式的存在问题简化为细胞间相位滞后的庞加莱回归图的不动点和不变曲线的分岔分析。我们探讨了对称破坏和异质性图像出现不同功能可能性。这是通过改变细胞间突触的耦合特性和研究相应回归图结构的定性变化来实现的。我们的研究结果为理解在运动控制 (如运动中的步态转换) 背景下, 各种 CPG 产生的节律模式的调节提供了可能的生物物理机制的系统基础。我们的分析不需要系统建模方程的知识, 并且为研究节奏行为的详细模型提供了强有力的定性方法。因此, 我们的方法适用于运动控制之外的广泛生物现象。

## 引言

中枢模式发生器 (CPG) 是一个神经元回路, 在其协同作用下, 大脑可以自主产生有节奏的放电模式, 决定着动物的关键运动 [1-3]。在许多动物中都发现 CPG, 它们参与了心跳、睡眠、呼吸、咀嚼和在陆地和水中的运动等不同行为。一些数学模型的研究为 CPG 的运作原理提供了一些有用的想法 [8-14]。虽然已经构建了许多特定的 CPG 动态模型, 但仍不清楚 CPG 究竟是如何达到鲁棒性和稳定性的 [15-22]。

已发现的许多 CPG 的一个共同组成部分是半中心振荡器 (HCO), 它由两个两侧对称的神经元相互抑制组成, 并产生交替的反相位爆发 [23]。关于弛豫 HCO 网络中引起反相爆发的机制已经有很多研究, 包括突触释放、逃逸和抑制后反弹 [24,25]。对由霍奇金-赫胥黎型模型细胞组成的 HCOs 的研究也证明了基于突触时间尺度或延迟 [26-28] 的双稳定性和几种同相和反相爆发模式共存的可能性。

我们感兴趣的是探索可能组成更复杂的 CPG 电路的组成模块——或“主题”, 以及稳定爆发模式背后的动态原理, 这些原理可能共存于电路的可用状态 [13,20,29] 中。我们将这种多稳定的节奏模式称为“多节奏”。我们考虑了由三个生物物理神经元及其化学突触组成的基本基序的范围, 以及这些基序如何与之相关, 并可以从双细胞 HCOs 的已知原理中理解。我们将研究不对称和独特的连接的作用, 以及它们相关神经元的内在特性, 在产生一组共存的爆发波形同步模式。我们在这里研

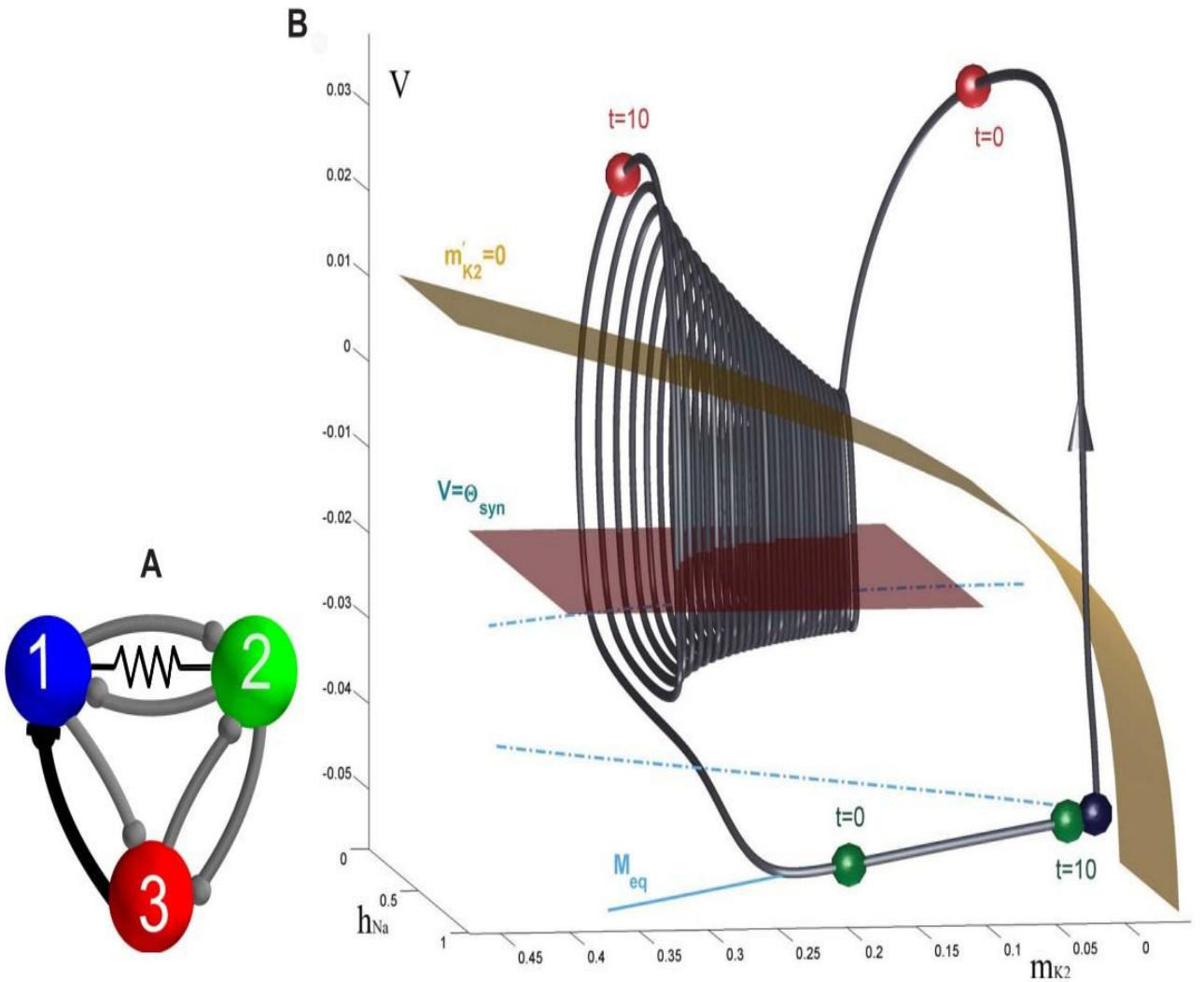
究的特殊类型的网络结构反映了真实动物中各种 CPG 网络的已知生理学。许多解剖和生理上不同的 CPG 回路涉及一个三细胞基序 [30,31], 包括刺龙虾幽门网络 [1,32]、三角游泳回路和淋巴尼亚呼吸 CPG。

在真实 CPG 的实验研究中, 一个重要的开放问题是, 它们是否为每个输出模式使用专用电路, 或者相同的电路是否是多功能的 [37,38], 即可以控制几种行为。多稳定节奏之间的切换可以归因于 CPG 吸引子之间依赖输入的切换, 其中每个吸引子都与一个特定的节奏相关联。我们的目标是描述观察到的多稳定状态是如何从耦合中产生的, 并建议如何真实电路可以利用多稳定状态在有节奏的输出之间进行动态切换。例如, 我们将展示主题是如何通过生理上合理的扰动来改变爆发的相对时间来选择基序节律的。我们还将演示如何通过改变脉冲的占空比, 以及通过改变对称和非对称的网络耦合来控制可能的节奏结果集 [17,20]。我们也考虑了少量的兴奋性或电连接或兴奋性连接在其他抑制网络中的作用。我们更大的目标是深入了解复杂神经元网络中控制模式形成的规则, 我们认为我们应该首先研究在较小的网络基元中出现合作节律的规则。

在这项工作中, 我们应用一种新的计算工具, 减少大型网络中爆发节奏的稳定性和存在问题, 对不动点 (缩写 FPs) 和庞加莱回归映射的不变环的分岔分析。这些图是基于对细胞中爆发起始之间的相位滞后的分析。该图的相空间结构反映了相应的 CPG 基序的状态空间特征。有了这些映射, 我们就能够预测和识别 CPG 的稳健爆发结果集。这些状态要么是锁相的, 要么是周期性变化的滞后, 对应于 FP 或不变的圆吸引子 (分别) 的映射。网络中瞬态相位关系的综合模拟是基于细胞从被抑制的超极化状态的延迟释放。这补充了相位重置技术, 并允许彻底的网络振荡探索。我们证明了突触耦合网络具有稳定的爆发模式, 而这种双向模式不会发生在具有间隙连接耦合的相似基序中。

## 结论

我们的结果如下: 首先, 我们描述了一个新的计算工具, 它是基于振荡器之间的相位滞后的二维回归映射。虽然这是一种不规范的方法, 但它在我们的应用之外具有通用性, 因此我们将它作为一种科学结果。接着我们提出对称抑制基序的映射, 并研究了映射的结构是如何依赖于爆发的占空比, 即单个神经元在活动类型 (超极化静止和强直尖峰) 之间分界线的距离。另外, 我们还研究了当耦合三细胞基序的旋转对称性被破坏时映射的分岔现象。并且对映射的不动点 (FP) 和不变环



**图 1:** Network motif diagram and phase space of typical bursting trajectory of single cell. (A) Caricature of a mixed 3-cell motif with inhibitory and excitatory synapses, represented by ● and ▽-like, resp., as well as an electrical connection through the gap junction between interneurons 1 and 2. (B) Bursting trajectory (gray) in the 3D phase space of the model, which is made of the "active" spiking (solenoid-like shaped) and the flat hyperpolarized sections. The gap between the 2D slow nullcline,  $m'_{K2} = 0$ , and the low knee on the slow quiescent manifold,  $M_{eq}$ , determines the amount of inhibition needed by the active pre-synaptic cell above the synaptic threshold,  $\Theta_{syn}$  to either slow or hold the postsynaptic cell(s) at a hyperpolarized level around  $-0.06$  V. The positions of the red, green and blue spheres on the bursting trajectory depict the phases of the weakly-connected cells of the CPG at two instances: the active red cell inhibits, in anti-phase, the temporarily inactive green and blue cells at two time instances.

面吸引子的分岔也进行了详细分析。描述了不对称基序的几种特征配置, 包括基于甲壳类动物幽门回路模型的CPG。我们通过考虑接近同步状态的映射的精细结构来总结抑制情况。首先, 我们讨论了只有兴奋性突触的三细胞基序的映射, 随后对抑制性和兴奋性混合的基序进行了探究, 最后研究了具有间隙连接形式的额外电突触的抑制性基序。

### 一种相位滞后回归映射的计算方法

我们首先介绍我们所关注的轨迹类型以及我们如何测量它们。简化的水蛭心脏间神经元可以表现出许多规则和不规则的活动类型, 包括超极化和去极化静止、持续性尖峰和突发振荡。我们重点看周期性突发, 图 1 显示了模型的三维相空间中的一个轨迹 (深灰色)。轨迹的螺旋线圈对应于由于快速钠电流引起的突发的活跃持续性尖峰周期。平面截面对应于由于钾电流的缓慢恢

复而导致的突发的超极化静止部分。在图 1 中, 在  $t = 0s$  和  $t = 10s$  时, 图像描绘的蓝色、绿色和红色球体的位置代表了三个中间神经元的瞬时状态。细胞间的弱耦合以至于网络的相互作用只影响细胞在完整突发轨迹上的相对阶段, 即不改变轨迹。

$V_{K2}^{shift}$  是一个用来测量与钾离子通道的半激活电压 ( $V_{1/2}$ ) 偏离量的参数, 这里  $m_{K2}^\infty = 1/2$ 。分岔参数  $V_{K2}^{shift}$  用来控制中间神经元的占空比 (DC)。中间神经元是神经元振荡中的爆发周期的分数, 它影响了耦合振荡器的同步现象 [16,17]。单个细胞在区间  $V_{K2}^{shift} \in [-0.024235, -0.01862]$  内处于爆发状态。当  $V_{K2}^{shift}$  的值比较小时, 神经元开始产生去极化的稳态下的紧张性振荡, 并在  $V_{K2}^{shift}$  取更大的值时变得处于静止状态。因此, 细胞越靠近边界值, 爆发的占空比会变长或变短: 当 DC 约为 80% 时,  $V_{K2}^{shift} = -0.0225V$ , 当 DC 约为 25% 时,  $V_{K2}^{shift} = -0.01895V$ 。当 DC 约为 50% 时,  $V_{K2}^{shift} = -0.021V$ , 这是爆发区间的中部区域 (见图 2)。

当一个孤立的爆发细胞被设置为向紧张性峰值或超极化静止状态的过渡时, 它的网络动力学会对来自其突触前细胞的外部扰动变得敏感。例如, 当突触后细胞靠近紧张性尖峰边界时, 兴奋会导致突触后细胞爆发更长时间, 甚至 (暂时) 越过边界进入紧张性尖峰区域 (TS)。相反, 如果没有完全抑制突触后神经元的活性, 则会缩短它的占空比 (见图 3)。

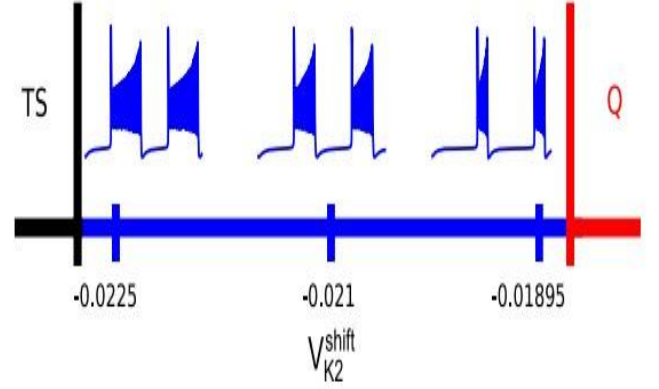
**相位滞后的回归图。**我们将爆发节律模式的存在性和稳定性问题简化到不动点 (FPs) 的分岔分析和神经元间相位滞后的庞加莱回归图的不变曲线中。在本研究中, 我们主要考虑相对弱耦合的情况, 但我们的方法对弱耦合没有固有的局限性。在这里, 弱耦合的案例是一个试点研究, 让我们测试我们的技术, 也揭示了所有可能发生在网络中的节奏, 包括稳定的和不稳定的。对回归图的详细探究在计算上是昂贵的: 在最先进的工作站上, 能需要长达三个小时的计算。

当它们的电压超过一个阈值  $\Theta_{th}$  时, 耦合单元之间的相位关系通过特定的事件来定义:  $\tau_1^n, \tau_2^n, \tau_3^n$ 。这种事件表明了细胞中第  $n^{th}$  次爆发的开始 (见图 4)。我们选择  $n^{th} = -0.04V$ , 高于超极化电压和低于脉冲内的峰值振荡。

我们将细胞 1 的爆发作为一个参考对一系列相位延迟进行定义, 并对当前网络周期或参考单元的爆发循环时间进行归一化, 具体如下:

$$\phi_{21}^n = \frac{\tau_{21}^{(n+1)} - \tau_{21}^{(n)}}{\tau_1^{(n+1)} - \tau_1^{(n)}}, \phi_{31}^n = \frac{\tau_{31}^{(n+1)} - \tau_{31}^{(n)}}{\tau_1^{(n+1)} - \tau_1^{(n)}} \quad (1)$$

用  $M_n = (\phi_{21}^{(n)}, \phi_{31}^{(n)})$  去定义庞加莱回归图相位滞



**图 2:** Schematic showing regimes and how burst duration changes as the bifurcation parameter,  $V_{K2}^{shift}$  is varied. Burst duration increases as  $V_{K2}^{shift}$  approaches the boundary of the tonis spiking (TS) state, and decreases towards the boundary of hyperpolarized quiescence (Q). The post-synaptic cell on the network can temporarily cross either boundary when excited or inhibited by synaptic currents from pre-synaptic neurons.

后的一个正向迭代, 或者一个相点:

$$\Pi: M_n \rightarrow M_{n+1} \quad (2)$$

一个序列  $\{\phi_{21}^{(n)}, \phi_{31}^{(n)}\}_{n=0}^N$  会产生一个 2D 环面  $([0,1), [0,1))$  庞加莱回归图上向前的相位滞后  $\{M_n\}_{n=0}^N$  (如图 5 所示)。通常, 在我们的模拟中, 这样的轨迹运行在  $N = 90$  爆发周期中。当几次连续迭代之间的距离小于某个预设值时就可以停止运行, 例如  $\|M_n - M_{n+k}\| < 10^{-3}$ ,  $k = 5$ 。这就意味着这个轨迹已经收敛到一个固定的点  $M^*$ 。该 FP 对应于一个锁相节律, 其坐标对应于细胞之间特定的恒定相位滞后。以细胞 1 作为一个参考, 通过改变细胞 2 和细胞 3 之间的初始延迟, 我们可以检测到图上的任何一个和所有的 FPs, 并识别出相应的吸引子盆地及其边界。我们认为, 当回归映射的任何稳定 FP 的收敛速度缓慢时, 一个模式的两个单元之间具有弱耦合。这意味着回归映射轨迹的任何两个连续迭代之间的距离仍然小于一些边界, 比如  $\|M_n - M_{n+1}\| < 0.05$ 。因此, 我们可以说, 如果一个远程瞬态经过几次迭代后达到映射的 FP, 则耦合相对较强。我们指出, 即使对于名义上较小的  $g^{syn}$ , 只要单个细胞足够接近爆发活动的边界 (紧张性峰值或静止), 收敛也可以很快。

我们现在对回归图 ( $\Pi$ ) 的计算推导进行说明。先验: 由于非线性细胞相互作用的未知结果, 因此模型的动力学的初始周期 (递归时间) 是未知的; 此外, 它在爆发瞬态过程中变化, 直到在锁相状态上收敛到一

个固定值。因此，我们控制参考细胞和其他细胞之间的初始阶段，在不同的延迟中释放后者。由于相位滞后 ( $\Delta\phi_{21}^*, \Delta\phi_{31}^*$ ) 于周期同步解  $T_{synch}$ ，因此我们首先用一阶近似估计神经网络中的初始相位滞后 ( $\Delta\phi_{21}^{(0)}, \Delta\phi_{31}^{(0)}$ )， $\Delta\phi_{21}^*$  从  $\Delta\phi_{31}^*$  移开，即提前或延迟。在弱耦合的情况下，参考单元格的循环时间接近于  $T_{synch}$ ，这意味着 ( $\Delta\phi_{21}^*, \Delta\phi_{31}^*$ )  $\approx$  ( $\Delta\phi_{21}^{(0)}, \Delta\phi_{31}^{(0)}$ )。当  $V_1 = \Theta_{th}$  时，我们设定  $\Delta\phi_{21} = \Delta\phi_{31} = 0$  和  $t_{1j} = 0$ ，以此用来通过时移 ( $\{0 \leq t_{1j} < T_{synch}\}$ ) 或者相位延迟 ( $\{0 \leq \Delta\phi_{j1} < 1\}$ ) 将同步解参数化。因此，我们在与同步爆发轨迹上的相同初始点，我们释放参考细胞。

为了完成单个神经元的相位滞后图，我们选择在  $[0, 1) \times [0, 1)$  环面上均匀分布的至少有  $40 \times 40$  个点的初始相位滞后。对相位滞后分布的最初猜测是基于已知周期的同步轨迹的知识。因此，一旦网络细胞开始相互作用，这种猜测将不同于自洽的相位滞后分布，特别是随着耦合强度的变化。同样，估计的网络周期  $T_{synch}$  将不同于网络的实际自洽周期。在计算中，这可能导致从猜测的初始阶段集从  $n=0$  快速跳跃到  $n=1$ 。这些跳跃是人为设置的因素，与我们对吸引子的研究无关，所以我们开始记录从第二个爆发周期开始的相位滞后轨迹。由于耦合较弱，瞬态不能快速演化，我们用直线连接来表示相位滞后迭代，以展示和保持前向顺序，使它们看起来类似于平面上的连续时间向量场。最后，为了提高可见性，我们将环面展开到一个单位正方形上。

**关于相位滞后图的解释。**我们使用一致的标记约定来使我们的相位滞后图易于解释。在这种映射的第一次展示中 (图 6)，我们用箭头来注释图像在连续的向前迭代时图像的方向。我们用彩色的点来标记 FPs 的位置。稳定的 FPs 使用比鞍点更大的点。稳定的 FPs 的颜色 (红色、绿色和蓝色) 对应于接近它们的计算出的相位滞后轨迹的颜色 (描绘了吸引的盆地)。在图 6 中，我们指出了该图像的正向迭代的方向，以帮助读者进行解释。然而，所有随后的图形都描述了具有这些相同的基本可解释特征的动力学：所有彩色的轨迹都向它们的颜色协调的 FP 流动，小点表示鞍点。我们还注意到，在我们的图像的起源有一个复杂的精细结构。因此，我们没有在全尺度相滞后图中明确地描述这些 FPs。后面的部分明确地描述了在原点附近的精细结构。

## 同步抑制基序中的多稳定性和占空比。

我们首先研究了细胞和连接几乎相同的三种同步 (排列对称) 的网络配置。我们证明了这些对称的网络具有多稳定性，因此能够产生几个共存的爆发模式。同步

现象表明了占空比作为一个顺序参数的作用，它决定了可以观察到什么样的鲁棒模式。我们提出了一个在可能的爆发模式之间的生物学上可能合理的转换机制，通过应用一个小的超极化电流去暂时阻止一个目标细胞。

**短占空比情况。**选取  $g^{syn} = 5 \times 10^{-4}$ ， $V_{K2}^{shift} = -0.01895V$ ，这些取值接近爆发和超极化静止之间的过渡边界。接近边界意味着即使是较弱的抑制，也能够抑制接近超极化静止状态的突触后细胞 (如图 1 和图 3 所示)。

图 5A 显示了相位滞后  $\Delta\phi_{21}^{(n)}$  和  $\Delta\phi_{31}^{(n)}$  (用蓝色和灰色表示) 在单位间隔内均匀分布的迭代的瞬态行为。相位滞后呈指数级收敛到 0 和  $\frac{1}{2}$  附近的锁相态。

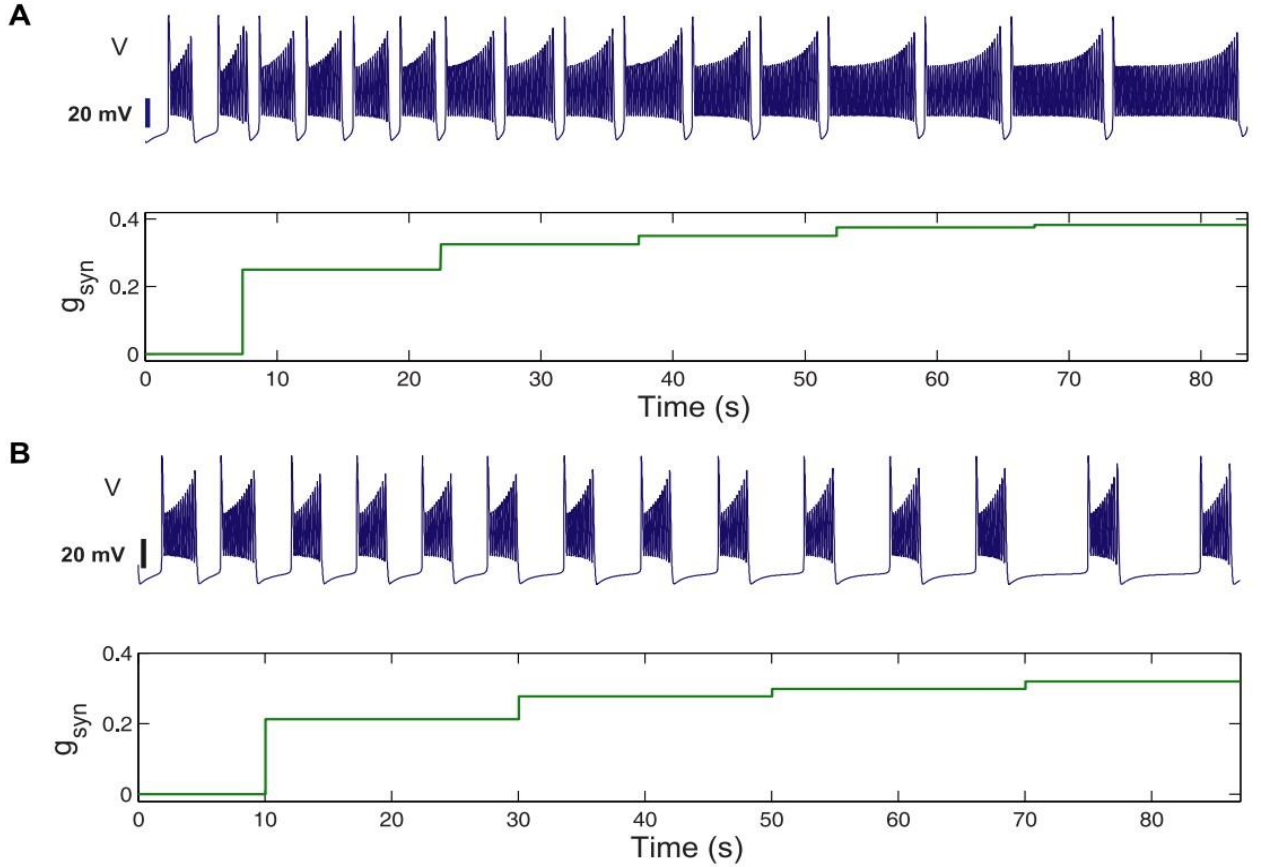
在式 (2) 中，我们计算了如图 6B 所示的  $\Pi$  图像。将映射投影到单位平方上是表示相位滞后同步演化的一种有效方法，便于识别锁相状态。这些状态由三个共存的稳定 FPs 或所有正向迭代收敛到的系统的吸引子来识别。FPs 可表示如下： $(\Delta\phi_{21} \approx 0, \Delta\phi_{31} \approx \frac{1}{2})$  (红色)， $(\frac{1}{2}, 0)$  (绿色)， $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  (蓝色)。稳定的 FPs 的吸引子盆地以相应的颜色表示。吸引子盆地由映射上 6 个鞍形 FPs (以小点表示) 的分隔集 (进出集) 进行细分。有关解释图表的详细信息，请参阅方法的结尾。

节奏对扰动的鲁棒性与其吸引子盆地的大小有关。类似地，比其他盆地大得多的 FPs 可以被认为在成为随机初始条件或扰动的可能性方面是“主导”相平面。两个三联体的鞍座围绕着两个更不稳定的 FPs，分别位于  $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  和  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$  处原点的邻近区域有一个复杂的结构，涉及几个 FPs 紧密地排列在一起，但在全球范围内，它作为一个排斥器 (见后面部分的详细分析)。

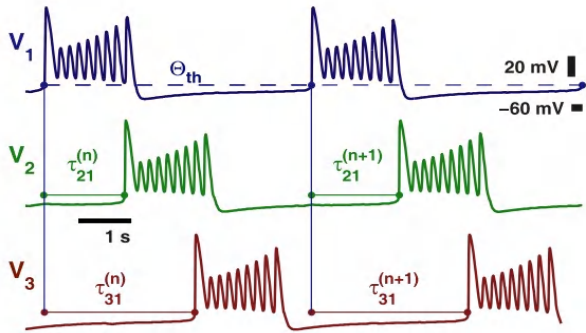
让我们用锁相爆发模式来解释一个稳定的 FP 的作用，例如用红色表示的爆发模式。由于相位的模数为 1，坐标  $(\Delta\phi_{21}, \Delta\phi_{31}) = (0, \frac{1}{2})$  对应的节奏有两个确定的条件： $\phi_1 = \phi_2$  和  $\phi_1 - \phi_3 = \frac{1}{2}$ 。换句话说，参考细胞与细胞 2 同相，与细胞 3 反相。在象征意义上，我们将使用以下符号来表示这个节奏： $(3 \perp \{1 \parallel 2\})$ ，其中，同相爆发和反相爆发分别表现为  $(\Delta\phi_{12} = 0, \text{ 或者 } \parallel)$  和  $(\Delta\phi_{13} = \frac{1}{2}, \text{ 或者 } \perp)$ 。

根据这些符号，在  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  处的稳定 FP (蓝色) 对应稳健的  $(1 \perp \{2 \parallel 3\})$  模式，而在  $(\frac{1}{2}, 0)$  处的稳定的 (绿色) FP 对应  $(2 \perp \{1 \parallel 3\})$  模式。这些共存的爆发性节律如图 7 所示。通过对目标细胞施加适当持续时间的外部脉冲，可以使基序在多节律之间切换。

$(\Delta\phi_{21}, \Delta\phi_{31}) = (\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$  和  $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  周围的两个 FPs (分别对应顺时针和逆时针行波)，我们定义为  $1 \prec 2 \prec 3$  和  $1 \prec 3 \prec 2$ 。在这里，任何一个行波的周期被分成三个阶段，每个细胞一次爆发一个。例如，在图 4 中，对于



**图 3:** Variations of bursting of the post-synaptic cell with synaptic strength. Step-wise increases in excitatory (top) and inhibitory (bottom) strengths,  $g_{syn}$ , from pre-synaptic cell(s). Increase of the duty cycle (DC) of bursting is through the extension of either the active phases of bursting or the interburst intervals as the post-synaptic cell on the network is shifted by synaptic perturbations toward either the tonic spiking (TS) or hyperpolarized quiescence (Q) boundaries in Fig. 2.



**图 4:** Sample voltage traces depicting phase measurements. The phase of the reference cell 1 (blue) is reset when  $V_1$  reaches an auxiliary threshold,  $\Theta_{th} = -40\text{mV}$ , at  $\tau_1^{(n)}$ . The recurrent time delays,  $\tau_{21}^{(n)}$  and  $\tau_{31}^{(m)}$  between the burst onsets in cell 1 and cells 2 (green) and 3 (red), normalized over the cycle period,  $[\tau_1^{(n+1)} - \tau_1^{(n)}]$ , define a sequence of phase lags:  $\{\Delta\phi_{21}^{(n)}, \Delta\phi_{31}^{(n)}\}$ .

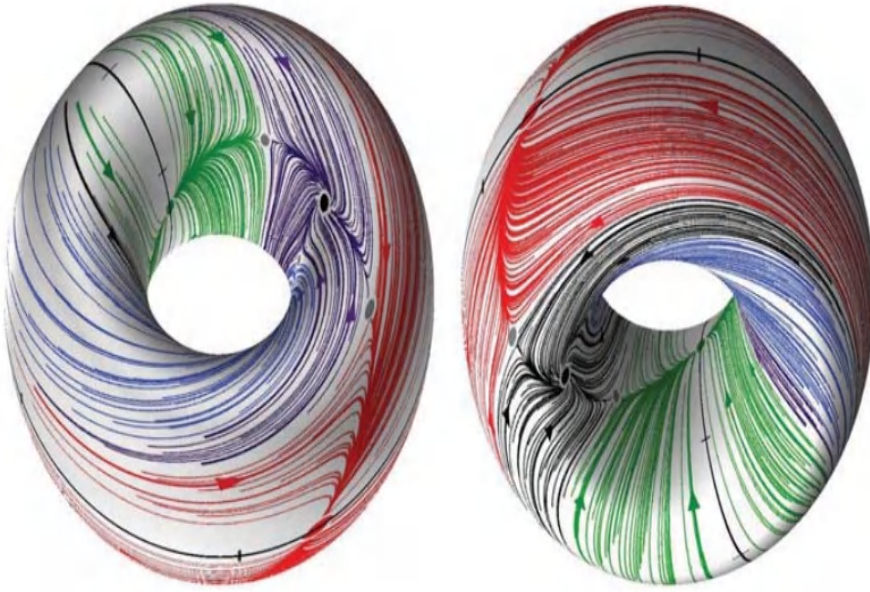
顺时针爆发，在模式重复之前，细胞顺序为  $1 \prec 2 \prec 3$ 。这两种波的共存源于均匀基序的旋转对称性。然而，这两种爆发波不是健壮的，因此不能观察到短占空比，并由于相应的 FPs 排斥，这样一个小扰动会导致相位滞后的节奏过渡到对应的三个“起搏器”状态，如图 7 所示。

**长占空比的情况。**我们选择  $V_{K2}^{shift} = -0.0225\text{V}$ 。这使细胞更接近分离爆发和紧张性尖峰活动的边界（见图 3）。相位滞后对应的回归图如图 8A 所示。有两个同样占主导地位的稳定 FPs,  $(\Delta\phi_{21}, \Delta\phi_{31}) \approx (\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  和  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$ ，对应于逆时针  $1 \prec 3 \prec 2$  和顺时针  $1 \prec 2 \prec 3$  行波。

图 8b 说明了波形，以及图中最初产生逆时针的  $1 \prec 3 \prec 2$  双稳定性，接着行波反转到顺时针  $1 \prec 2 \prec 3$ ，10 秒抑制脉冲结束后，蓝色参考细胞启动爆发。

**中等占空比情况。**为了完成对占空比对同步现象的影响和爆发结果的稳健性的检验，我们现在考虑中等长度占空比的情况，这里设定  $V_{K2}^{shift} = -0.021\text{V}$  (如图三所示)。

与图 5A 类似，图 9A 显示了  $\Delta\phi_{21}$  和  $\Delta\phi_{31}$  (以



**图 5:** Poincaré return maps depicted on the torus. The return maps for the phase lags  $\{\Delta\phi_{21}^{(n)}, \Delta\phi_{31}^{(n)}\}$  between homogeneous cells at 50% DC correspond to trajectories on a 2D torus  $[0, 1) \times [0, 1)$ . Different colors denote attractor basins of several FPs corresponding to phase locked states of distinct bursting rhythms.

蓝色和灰色表示), 初始条件均匀分布在单位间隔上的演变。我们能够观察瞬态最终收敛到多个恒定的锁相态。对应的图像  $\Pi$  如图 9b 所示。在短和长占空比相比, 具有弱均匀连接的中等占空比的图像显示 5 个稳定 FP 的共存:  $(0, \frac{1}{2})$ (红色),  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$ (蓝色),  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$ (灰色)。相应地, 这些 FPs 代表了五种强大的多节律: 反相爆发模式  $(3 \perp \{1 \parallel 2\}), (1 \perp \{2 \parallel 3\}), (2 \perp \{1 \parallel 3\})$  和两个行波  $1 \prec 2 \prec 3, 1 \prec 3 \prec 2$  通过向目标细胞的外部施加电流脉冲, 我们可以有意地在共存的爆发模式之间进行切换 (图 10)。

### 不对称抑制基序

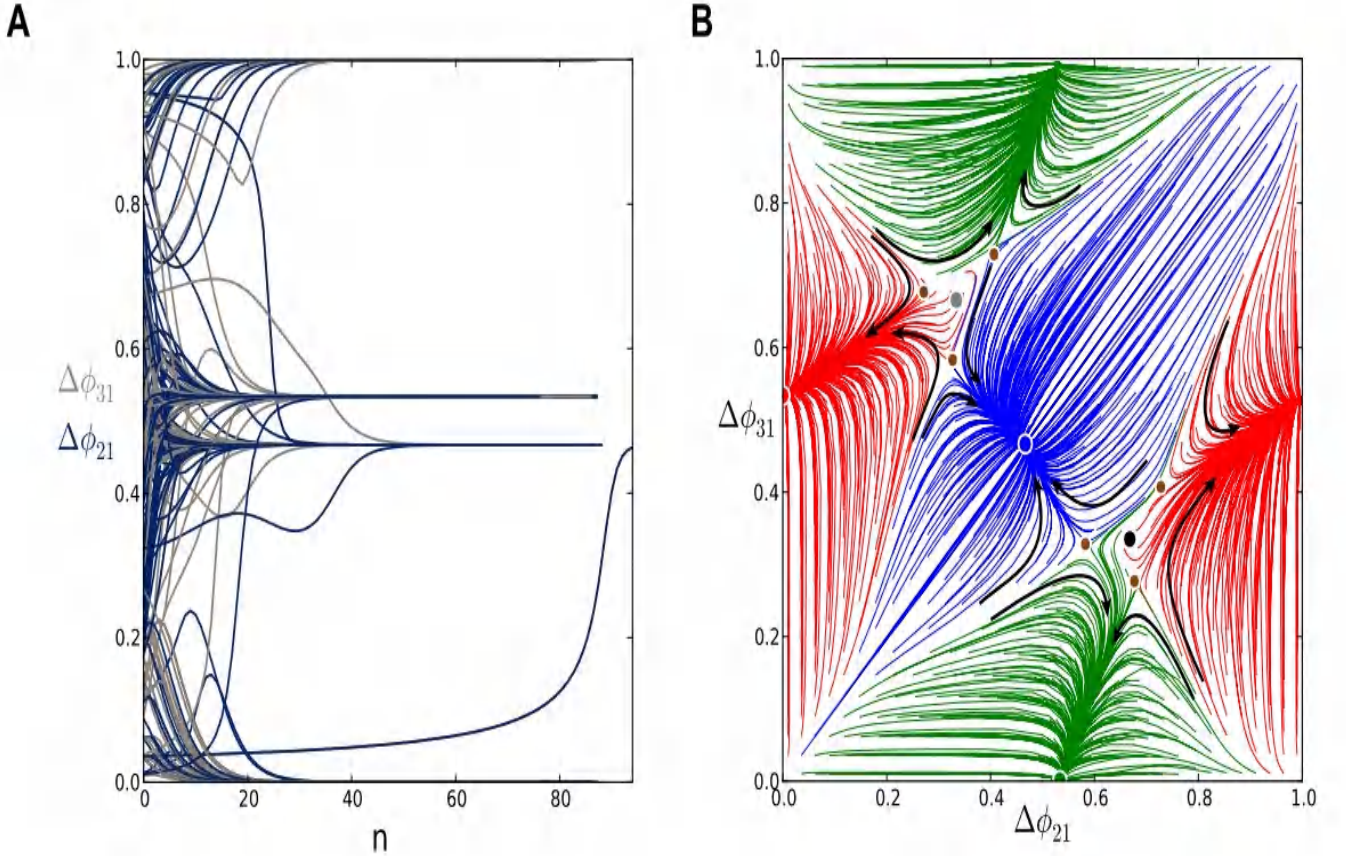
在本节中, 我们阐明了单个爆发细胞的内在特性如何以及什么会影响 3 细胞抑制基序的多重稳定性。答案涉及到单个神经元的竞争动力学特性和网络的合作特性之间的相互作用。更具体地说, 它依赖于一个孤立的细胞离爆发和超极化静止状态之间的边界距离, 以及突触后细胞对由突触前产生的 (甚至是微弱的) 抑制电流有多敏感。我们通过将不对称到同质网络主题的耦合中引入不对称来研究这些想法。我们关注几个具有一个或多个突触强度改变的不对称耦合基序的代表性案例, 我们将在改变不对称时详细阐述它们的分岔。

**从多重稳定性到  $1 \prec 2 \prec 3$  模式。** 在本小节中, 我们分析了从同质的 3 细胞基序到旋转对称的过程中

发生的分岔, 在此过程中, 所有顺时针和逆时针方向的突触分别同时增加和减少。在顺时针、单向耦合的主题的极限情况下, 有一个单一的行波。问题是: 波浪将向哪个方向移动? 我们使用了一个新的分岔参数  $g_{\odot}$ , 它能控制旋转对称性作为与公共耦合强度的偏差  $g^{syn} = 10^{-4}$ , 如  $g^{syn}(1 + g_{\odot})$  和一个单向的  $g_{\odot} \leq 1$ 。对应于单向的情况。回想一下, 最初在  $g_{\odot} = 0$  时, 行波  $1 \prec 2 \prec 3, 1 \prec 3 \prec 2$  在短占空比模式中都是不稳定的。然后, 该网络只能生成  $(3 \perp \{1 \parallel 2\}), (1 \perp \{2 \parallel 3\}), (2 \perp \{1 \parallel 3\})$  起搏器节律。

图 11A 描述了在临界值  $g_{\odot} = 0.41$  的  $\Pi$ , 表明 FP  $(\Delta\phi_{21}, \Delta\phi_{31}) = (\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  是稳定的。因此, 逆时针行波  $1 \prec 3 \prec 2$ , 现在可以在不对称基序中观察到。 $g_{\odot} = 0.41$  是一个分岔值, 因为这个值的增加产生了三个鞍点和三个几乎稳定的 FPs(蓝色、绿色和红色), 成对合并, 并通过三个同时发生的鞍结分岔湮灭。之后, 在  $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  附近的 FP 成为网络的全局吸引子 (见图 11B), 产生单一的逆时针  $1 \prec 3 \prec 2$  行波, 而  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$  处的 FP 依旧不稳定。

接下来, 我们来描述最初不稳定的 FP,  $1 \prec 3 \prec 2$ , 在  $g_{\odot} = 0.42$  时转化为稳定阶段的缺失阶段。另外两个图, 如图 12 所示, 聚焦于这一点附近的区域, 并揭示了分岔序列中的中间产物。图 12A 描述了在  $g_{\odot} = 0.185$  时  $\Pi$  的增大。它显示了一个与三个 FP  $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  附近的三个鞍点相联系的异位连接的稳定不变环, 三个鞍点围绕



**图 6:** A comparison of time evolutions of phase lags and their motion in the 2D space of phase differences. (A) Time evolutions of the phase lags,  $\Delta\phi_{31}$  (gray) and  $\Delta\phi_{21}$  (blue), exponentially converging to phase locked states after 50 burst cycles with short duty cycle,  $g^{syn} = 5 \times 10^{-4}$ . (B) The corresponding Poincaré phase lag map revealing three stable FPs (shown in blue, red and green) at  $(\Delta\phi_{21}, \Delta\phi_{31}) = (\frac{1}{2}, \frac{1}{2}), (0, \frac{1}{2}), (\frac{1}{2}, 0)$  and two unstable FPs (dark dots) at  $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  and  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$ . The attractor basins of the three stable FPs are color coded by the color of the FP, and are separated by the separatrices of six saddle FPs (smaller dots). Arrows on representative lines that connect iterates indicate the forward direction of iterates. See note at the end of Methods regarding interpretation of the lines and colors.

FP  $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  左右。在这个图中，靠近图中心的 FP 仍然不稳定。这表明在较小的异斜连接处出现了不变曲线。稳定不变曲线与电压轨迹中所通过  $1 \prec 3 \prec 2$  显示的慢相位“抖动”的出现有关。随着进一步的增加，稳定不变曲线收缩并坍塌成不稳定的 FP  $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$ ，通过二次超临界 hopf 分岔 (也称为环面分岔) 使其稳定，如图 12B 所示。

**具有一个不对称连接的主题中的分岔。**同步的 3 细胞基序有 6 个独立的连接，由于排列特性，我们可以将不对称耦合基序的考虑限制在少数的基本情况下，而不失去一般性。首先要考虑的是从细胞 3 到细胞 1 的具有单一突触连接的基序  $g_{31}^{syn}$  变得更强。

我们首先考虑在由长占空比单元组成的同步基序中的扰动，其中只有一个单向连接得到加强，例如从单元 2 到 3。为此，我们将耦合长度  $g_{31}^{syn}$  从公称值  $5 \times 10^{-4}$ ，经过  $1.5g^{syn}$  增加到  $2g^{syn}$ 。这有效地相当于仅增加细胞 3 的参数  $V_{K2}^{shift}$ ，从而将其推向静止边界，并延长

其突发间隔 (如图 13 所示)。我们观察到， $g_{31}^{syn}$  的初始值的增加打破了基序的顺时针对称，使  $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  成为一个稳定节点并和一个鞍点结合。这种运动进一步缩小了  $1 \prec 3 \prec 2$  模式的吸引子盆地。当  $g_{31}^{syn}$  增加到  $2g^{syn}$  时，两个 FPs 都通过一个鞍结分岔湮灭。在此之后，在处的未受干扰的 FP  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$  仍然是这种映射的唯一吸引子。反过来，不对称基序可以稳定地产生单一的爆发模式，即  $1 \prec 3 \prec 2$  行波。在下面的论文中将它作为我们的案例进行研究，我们使用非均匀 3 细胞组成的爆发模型，选取  $V_{K2}^{shift} = -0.021V$ 。图 14 描述了和  $g_{31}^{syn}$  相关联的转换的相位滞后映射图， $g_{31}^{syn}$  的变化范围是从  $1.04g^{syn}$  和  $1.4g^{syn}$  到  $1: 6g^{syn}$ 。图 14 中的插图 A 显示了  $g_{31}^{syn}$  的变化如何首先打破了相应行波存在的顺时针旋转对称性。

当  $g^{syn}$  增加到  $1.04g^{syn}$ ，在 FPs  $(\Delta\phi_{21}, \Delta\phi_{31}) = (0, \frac{1}{2})$  和  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$  之间的鞍点移动到和  $1 \prec 2 \prec 3$  更接近的区域。 $g_{31}^{syn}$  的进一步增加使鞍形和稳定的在  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$



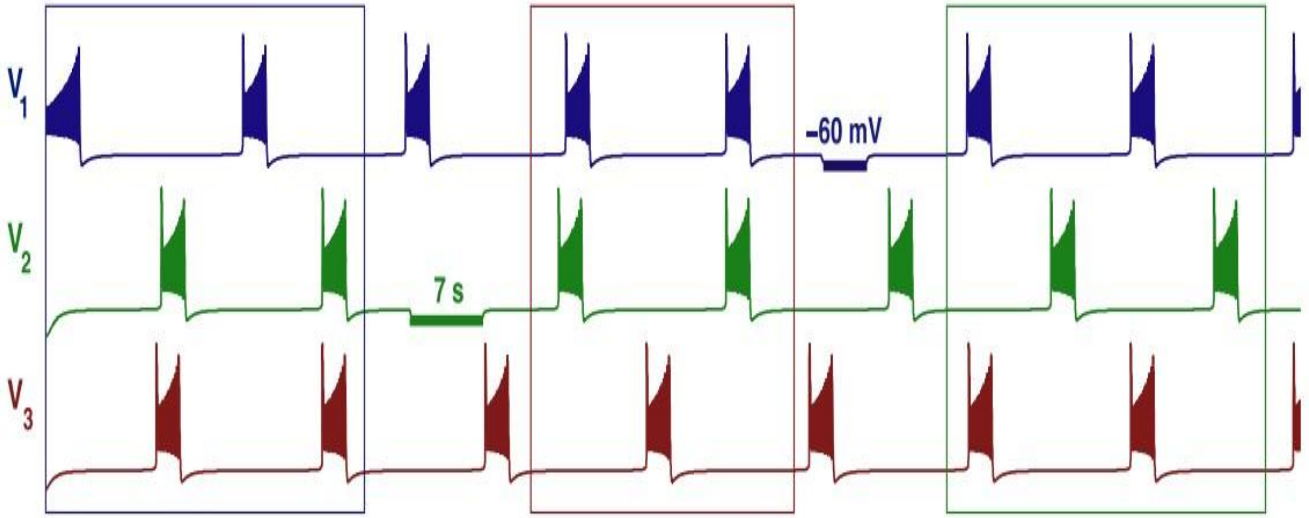


图 7: Time evolutions of voltage traces in the short duty cycle motif showing switching between coexisting rhythms. Three coexisting stable rhythms:  $(1 \perp \{2 \parallel 3\})$  (first episode),  $(3 \perp \{1 \parallel 2\})$  (second episode) and  $(2 \perp \{1 \parallel 3\})$  (third episode) in the short duty cycle motif with 25% DC with  $\pm 5\%$  random perturbations applied to all inhibitory connections with  $g^{syn} = 0.0005$ . Switching between rhythms is achieved by the application of appropriately-timed hyperpolarized pulses that release the targeted cells.

处的 FP 通过鞍结分岔湮灭。在顺时针方向的行波被消除后 ( $g_{31}^{syn} = 1.4g^{syn}$ )，这扩大了最强大的 FP( $0, \frac{1}{2}$ ) 的吸引子盆地 (图中为红色)，如图 14B 所示。

在这个  $g_{31}^{syn}$  值下， $(3 \perp \{1 \parallel 2\})$  节律优于剩余的爆发节律，因为红色标记的细胞 3 比其他两个产生更多的抑制。为了证明这一断言，我们指出了另一个模式，在顺时针方向减弱连接 ( $g_{31}^{syn} = g_{31}^{syn} = 0.9g^{syn}$ ) 生成相同的庞加莱回归映射 (如图 14A 所示)。

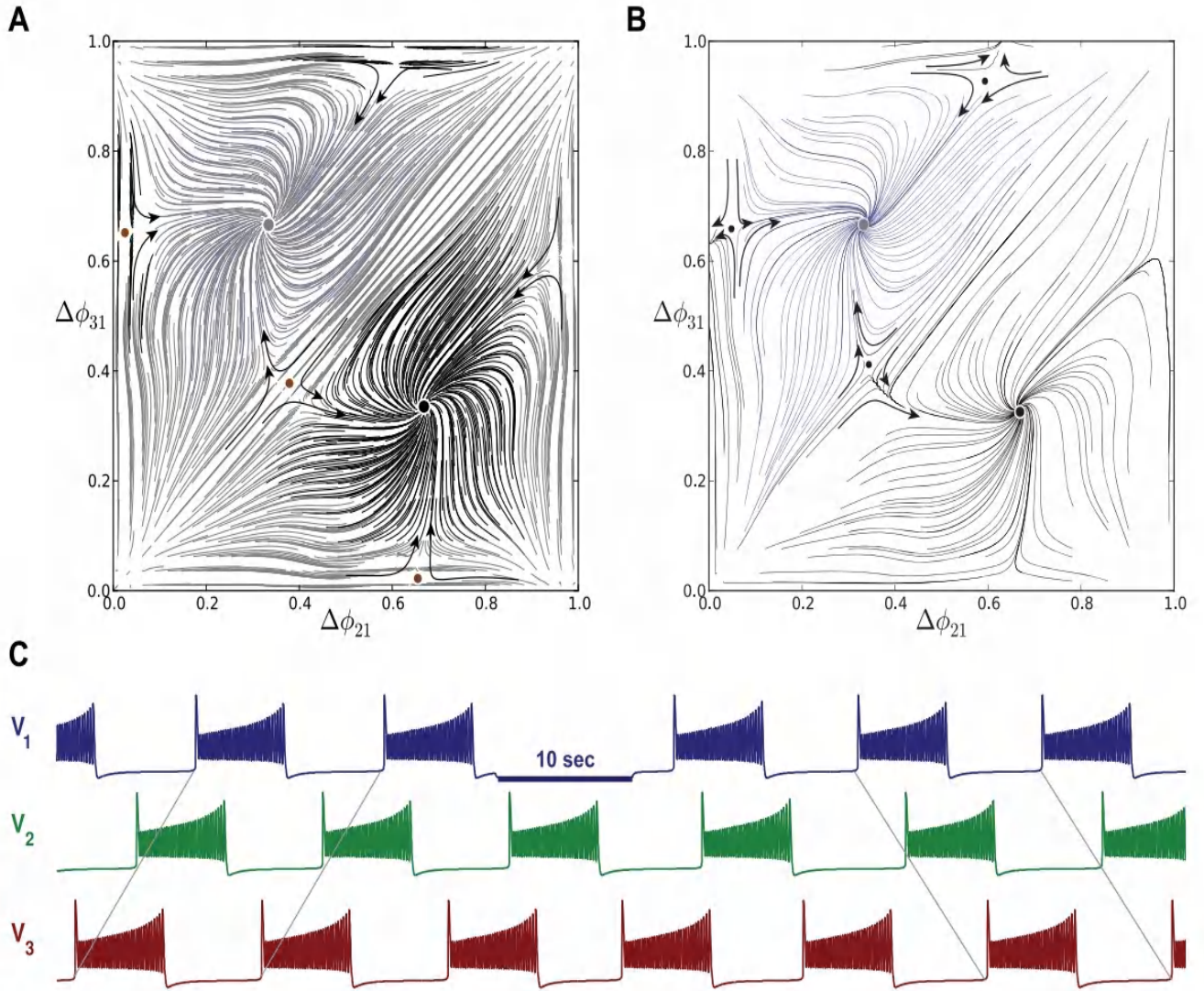
在  $3 \prec 1 \prec 2$  节律中，与其同步的细胞 1 和 2 相比，细胞 3 呈反相爆发，并且细胞 1 和细胞 2 会接收来自细胞 3 的均匀平衡的抑制电流。但是，在连接强度  $g_{31}^{syn}$  变得更强以后，这种情况就不会再出现了。因此，由于耦合权重不均匀  $g_{31}^{syn} = 1.6g_{32}^{syn}$ ，活性细胞 3 不能同时使得突触后细胞 1 和突触后细胞 2 保持静止。从图 14B 中可以看出，在  $g_{31}^{syn} = 1.4g^{syn}$  时，红色标记的 FP( $0, \frac{1}{2}$ ) 的左边有一个鞍点。在图 14C 中， $g_{31}^{syn}$  的增加会导致基序的剧烈变化：主要的红色标记的 FP 由于相邻的鞍结分岔消失了， $3 \prec 1 \prec 2$  节律也消失了。在一个单一的非对称连接的情况下，相位滞后图的结构保持了完整。但从图中可以看出，逆时针波已成为最稳健的节律，因为在初始相分布中，对应的 FP( $\frac{2}{3}, \frac{2}{3}$ ) 处的吸引子盆地最大。

**幽门螺杆菌的电路。** 作为一个例子，我们研究了当我们过渡到一个类似于甲壳类动物幽门回路的异构基序时发生的分岔情况，其中有一个抑制性连接缺失了

[1,14,22,34]。这种网络也可以被视为一个较大的甲壳类动物气胃网络的亚基序 [1]。

在图 15 中选取了转换阶段，它显示了相位滞后图中 FPs 的分岔。与前一种情况一样，减少顺时针或逆时针相对应的 FP( $\frac{1}{3}, \frac{2}{3}$ ) 或者 ( $\frac{2}{3}, \frac{1}{3}$ )。在这种情况下，在  $g_{23}^{syn}$  降低到  $0.9g^{syn}$  以下后，稳定的顺时针方向的 FP( $\frac{1}{3}, \frac{2}{3}$ ) 伴随着鞍结分岔消失了。同时，对于  $g_{23}^{syn} < 0.86g^{syn}$ ，细胞 2 不能在  $(2 \perp \{1 \parallel 3\})$  节律中维持细胞 1 和细胞 3 之间的同步，这可以用类似的论点来解释。这一论断在图 15B-C 的相位滞后图中可以得到验证：其中一个鞍点向绿色 FP( $\frac{1}{2}, 0$ ) 移动，并随着  $g_{23}^{syn}$  的减少，从而消灭了它。与前一种情况的主要区别是，连接强度  $g_{31}^{syn}$  是前一种情况中其他连接强度的两倍，而这里我们完全删除了极限  $g_{23}^{syn} = 0$  时的一个连接。其结果是，FP( $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$ ) 的稳定盆地在通过第三个鞍结点分岔消失后爆发，而单个连接被取出，即使三个逆时针连接保持完整。它的“幽灵”仍然有影响，然而，由于一些初始相位滞后，系统可以产生一个类似于  $1 \prec 2 \prec 3$  行波的较长短暂发作。这一波最终转变为主导的反相 ( $1 \perp \{2 \parallel 3\}$ ) 节律，并与不太稳定的  $(3 \perp \{1 \parallel 2\})$  节律共存。在相位平面中，“幽灵”位于两个鞍阈值之间的狭窄过渡区域，分隔了稳定的 FP( $\frac{1}{2}, \frac{1}{2}$ ) 和 FP( $0, \frac{1}{2}$ )。最终，把  $g_{23}^{syn}$  的连接移除后，在  $(0, \frac{1}{2})$  处的红色吸引子及其盆地完好无损，如图 15D 所示。

**两个非对称连接：单向模式。** 在这里，我们研究了

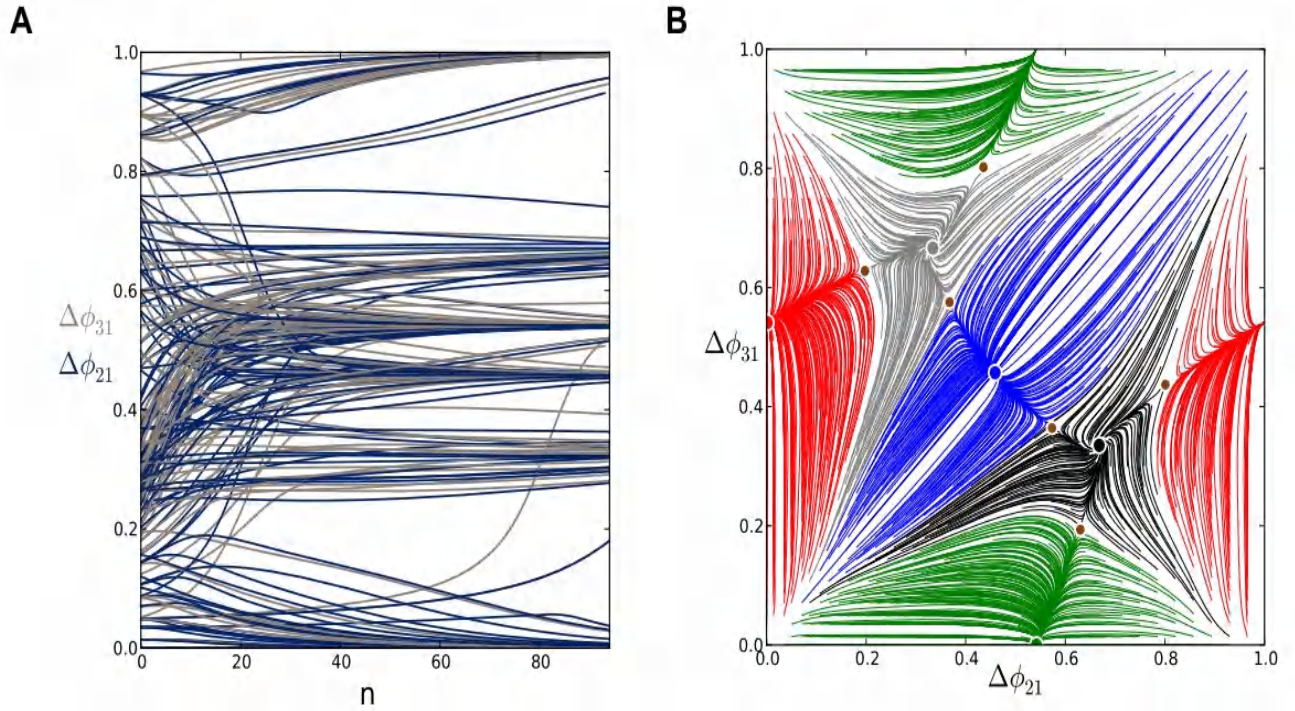


**图 8:** Phase lag maps in the long duty cycle motif and switching between two coexisting rhythms. (A) Symmetric phase lag map for 80% DC, which possesses two stable FPs  $(\Delta\phi_{21}, \Delta\phi_{31}) = (\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  and  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$  of equal basins that correspond to a counter-clockwise ( $1 \prec 3 \prec 2$ ) and clockwise ( $1 \prec 2 \prec 3$ ) traveling waves. The other three FPs have rather narrow basins, thus the traveling waves dominate the behavioral repertoire of the network. (B) Map corresponding to the clockwise biased motif with  $g_{\odot} = 0.1$  reveals the asymmetric basins of the robust rhythms after three saddles have moved closer to the stable FP at  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$ . (C) Bistability: switching from the counter-clockwise, ( $1 \prec 3 \prec 2$ ), to the clockwise, ( $1 \prec 2 \prec 3$ ), traveling wave in this motif, after releasing the target blue cell from hyperpolarized silence due to an external inhibitory pulse.

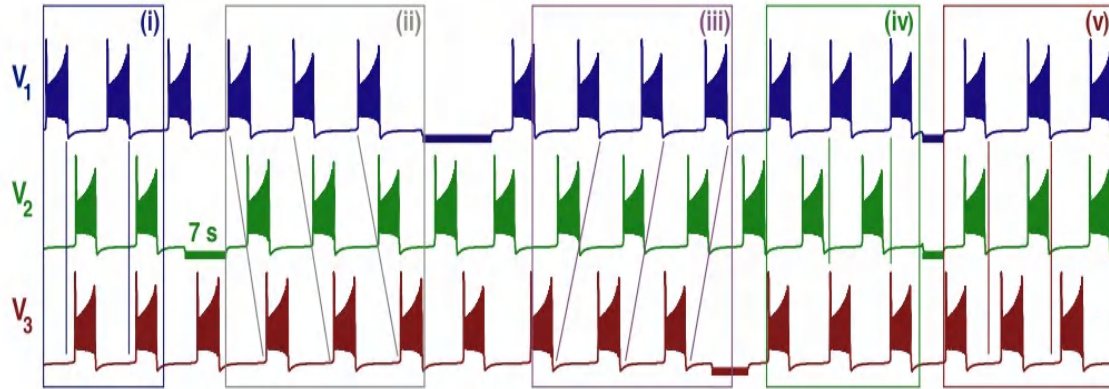
具有两个单向连接不对称的模型例如  $g_{12}^{syn}$  和  $g_{31}^{syn}$  从标称值增强到  $1.5g^{syn}$ 。II 的分岔阶段如图 16 所示。在变换过程中, 映射通过类似的鞍结分岔依次失去了 3 个 FPs。由于增加  $g_{31}^{syn}$  和  $g_{12}^{syn}$  会破坏顺时针对称, 因此逆时针波  $1 \prec 2 \prec 3$  在对应的 FP  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$  处与鞍点合并, 并在约  $1.05[g^{syn}]$  处湮灭。进一步加强这两个值可以消除蓝色 FP  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$ , 接着是在红色 FP  $(\frac{1}{3}, 0)$ 。因此, 起搏器 ( $3 \perp \{1 \parallel 2\}$ ), ( $1 \perp \{2 \parallel 3\}$ ) 的节律最终不再有效, 因为细胞 1 和细胞 3 都不能同步保持突触后对应的节律, 并且不均匀驱动的细胞周期变化太大。

顺时针对称破缺不影响逆时针连接。因此, 在  $1.5g^{syn}$  的图中, 有两种节律模式持续存在:  $1 \prec 3 \prec 2$  行波与一个较宽的吸引子池和起搏器 ( $2 \perp \{1 \parallel 3\}$ ) 节律。它们的相关 FPs 分别为  $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  和  $(\frac{1}{2}, 0)$ 。值得注意的是, 如果只削弱了  $g_{32}^{syn}$  连接, 那么在图中就不会出现相同的分岔序列。

两个不对称的连接: 单侧优势的情况。接下来考虑一个基序, 其中细胞 1 单独通过两个增强的连接 ( $g_{12}^{syn}$  和  $g_{13}^{syn}$ ) 产生更强的抑制输出。图 17 描述了在  $g_{12}^{syn}$  和  $g_{13}^{syn}$  被增强后, 相空间的两个快照。我们可以看到, 逆



**图 9:** Time evolutions of voltage traces and phase lag map for the medium duty cycle motif. (A) Transients of the phase lags,  $\Delta\phi_{31}$  (gray) and  $\Delta\phi_{21}$  (blue), converging to several phase locked states after 90 burst cycles in the medium duty cycle motif. (B) The phase lag Poincaré map revealing five stable FPs: red dot at  $(0, \frac{1}{2})$ , green  $(\frac{1}{2}, 0)$ , blue  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$ , black  $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  and purple  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$ , corresponding to the anti-phase ( $3 \perp \{1||2\}$ ), ( $2 \perp \{1||3\}$ ), ( $1 \perp \{2||3\}$ ) bursts, and traveling clockwise ( $1 < 2 < 3$ ) and counter-clockwise ( $1 < 3 < 2$ ) waves; the attractor basins of the same colors are subdivided by separatrices of six saddles (smaller brown dots).

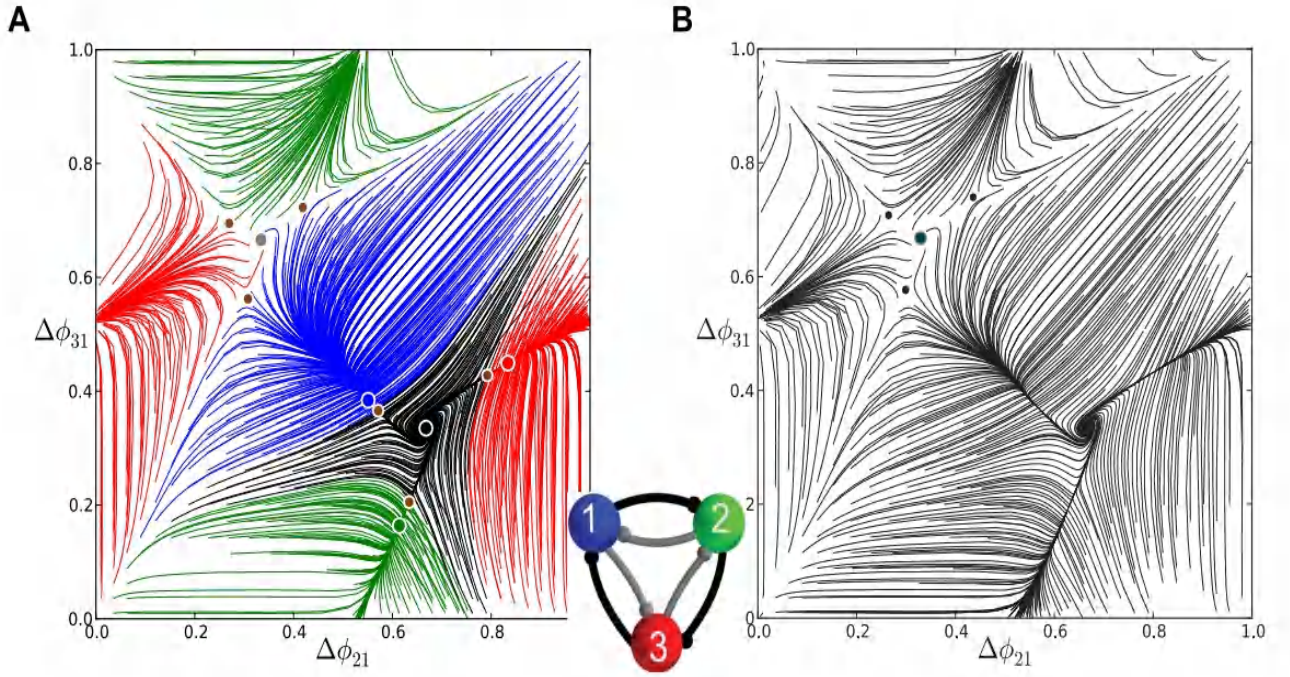


**图 10:** Voltage traces showing the five bursting polyrhythms in the medium duty cycle motif. Here, we choose  $g_{\text{syn}} = 5 \times 10^{-3}$  to ensure short transients for the purpose of illustration. Inhibitory pulses (horizontal bars) suppress then release the cells, thus causing switching between the co-existing rhythms: ( $1 \perp \{2||3\}$ ) in episode (i), traveling waves ( $1 < 2 < 3$ ) in (ii) and ( $1 < 3 < 2$ ) in (iii), followed by ( $2 \perp \{1||3\}$ ) led by cell 2 in (iv). Having released cells 1 and 2 simultaneously, this makes cell 3 lead the motif in the ( $3 \perp \{1||2\}$ ) rhythm in the fifth episode, (v).

时针方向的抑制增加打破了旋转对称性，从而使稳定 FP  $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  (对应于  $1 < 3 < 2$  节律) 在与鞍点合并时通过鞍结分岔消失。与之前的情况一样，稳定的蓝色起搏器在  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  处的吸引子池延伸到吸收前一个 FP 的吸引子池。正如预期的那样，由于在这种情况下，所有的逆

时针连接都保持相等，在  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  处的稳定 FP 持续存在， $1 < 2 < 3$  行波也是如此。主要的节律，顺时针行波  $1 < 2 < 3$  与反相位 ( $2 \perp \{1||3\}$ ) ( $3 \perp \{1||2\}$ ) 节律共存。

接下来，除了  $g_{13}^{\text{syn}}$  外，来自细胞 1 的第二个输出连接  $g_{12}^{\text{syn}}$  也被加强，从而打破了顺时针对称。正如预



**图 11:** Phase lag maps near a saddle-node bifurcation for an asymmetric motif. (A) Phase lag map for the short duty cycle motif and coupling asymmetry  $g_{\ominus} = 0.41$ : the three saddles surrounding the stable  $FP$   $(\Delta\phi_{21}, \Delta\phi_{31}) = (\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$ , are about to merge and vanish with other three stable FPs through simultaneous saddle-node bifurcations; the  $FP$  at  $(\Delta\phi_{21}, \Delta\phi_{31}) = (\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$  remains unstable. (B) For  $g_0 > 0.42$  the  $FP$   $(\Delta\phi_{21}, \Delta\phi_{31}) = (\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  becomes the only attractor of the map, which corresponds to the only robust  $(1 \prec 3 < 2)$  traveling wave. The network motif is inset, where darker connections are stronger.

期的那样，这消除了在  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$  处的  $FP$  和相应的顺时针  $1 \prec 2 \prec 3$  的行波。图 17B 显示了具有  $g_{12}^{syn} = g_{13}^{syn} = 1.5g^{syn}$  的基序。虽然它保留了所有三个“起搏器”的  $FP$ s，但与强抑制的突触前细胞 1 对应的  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  的  $FP$ s 具有最大的吸引子池。

我们可以得出这样的结论：加强一个方向连接，或者，同时并成比例削弱相同方向的两个突触连接的耦合强度可以控制三个鞍点之间对应行波的  $FP$  和对应的更强抑制细胞的起搏器  $FP$ 。当耦合强度增加到某个临界值后，一旦旋转对称性被打破，这将最终导致任何一个点的消失，这个临界值取决于标称值  $g^{syn}$  和爆发单元的占空比。

具有更强耦合 HCO 的主题：失去相位锁定。一个与抑制性突触相互耦合的 3 细胞基序可以看作是一组三个半中心振荡器 (HCO)。每个 HCO 代表一对细胞，当从其他细胞中分离出来时，通常以反相爆发。当一个 HCO 被另一个爆发单元对称驱动时，即使是微弱的驱动，它也可以产生同相爆发，而不是异相爆发。

在本节中，我们考虑了包含一个具有更强的相互抑制连接的单一 HCO 的基序的节律结果的转换，例如，

$g_{12}^{syn} = g_{13}^{syn} = 1.25g^{syn}$  (见图 18A)。结果表明，耦合增加 25% 足以打破两种旋转对称，因为它通过鞍结分岔消除了  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$  和  $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  左右的相关  $FP$ s。由于两种连接同时加强，两个主要  $FP$ s 的吸引盆地，接近  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  (蓝色) 和接近  $(\frac{1}{2}, 0)$  (绿色) 的吸引盆地平均变宽。然而，增加细胞 1 和细胞 2 之间的  $g_{12}^{syn}$  和  $g_{21}^{syn}$  的连接并不影响在  $(\frac{1}{2}, 0)$  处的  $FP$  (红色) 的吸引子池。换句话说，该基序仍然可以产生共存的  $(3 \perp \{1 \parallel 2\})$  节律。

下面涉及  $FP$  主导的分岔序列与前面讨论的鞍结点分岔有很大的不同。从图 18A 的图中观察到，随着 HCO 细胞之间的耦合增加到  $1.5g^{syn}$ ，分隔两个吸引子盆地的两个鞍座向蓝色和绿色  $FP$ s 移动。这直接表明，强抑制细胞 1 和 2 之间耦合强度的进一步增加将导致同时出现两个鞍结分岔，从而消除两个稳定的  $FP$ s。

该图在关键时刻的这些分岔的一个特征是存在连接在二维环面上的两个异斜连接。随着两个  $FP$ s 的消失，异斜连接的失败导致了一个围绕着环面的稳定不变环的出现 [41,42]。新的不变曲线的吸引子盆地与在  $(0, \frac{1}{2})$  处的  $FP$  (红色) 的吸引子盆地之间被剩余的两个鞍座的稳定集 (即进入的分隔线) 所限制。由于相应的映射

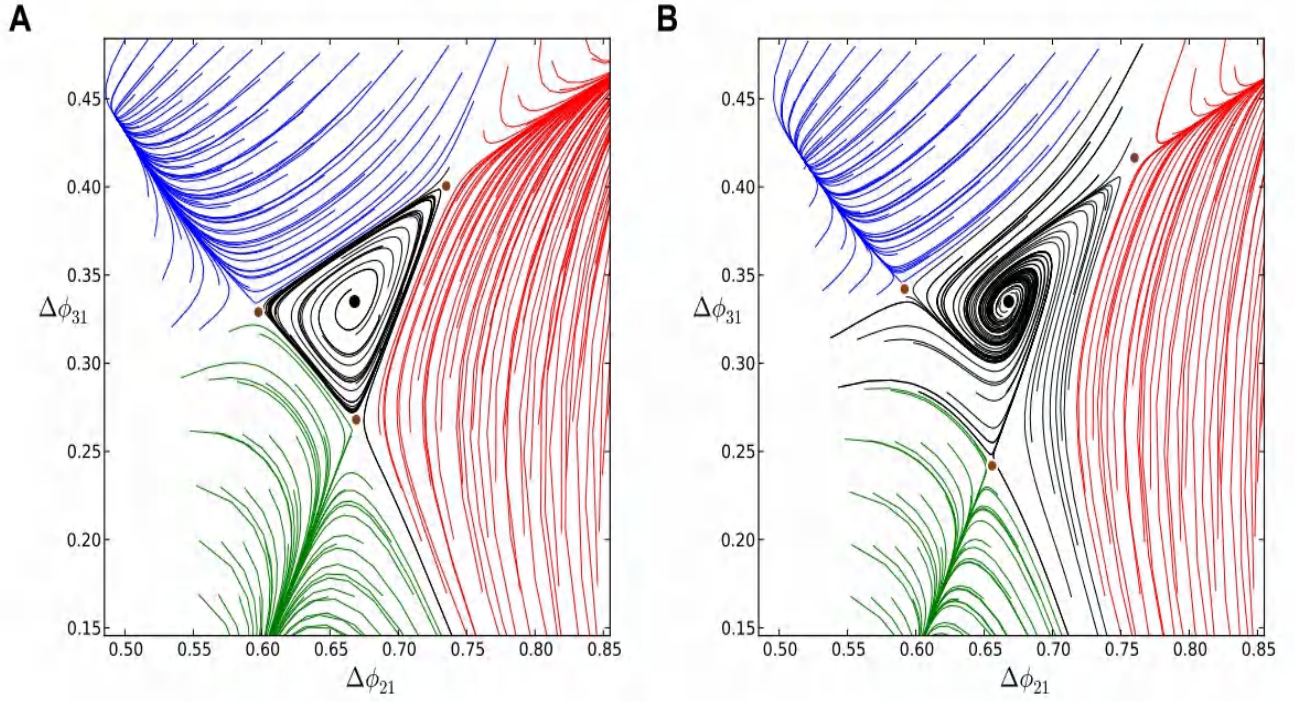


图 12: Enlargement of the phase lag map for the short duty cycle motifs. (A) Case  $g = 0.185$  depicts a stable invariant circle near a heteroclinic connection between the surrounding saddles that produces a small-amplitude phase  $j$  jitter in the ' voltage illustrates the change in stability for the FP at  $(\Delta\phi_{21}, \Delta\phi_{31}) = (\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  at large values of  $g_C$ .

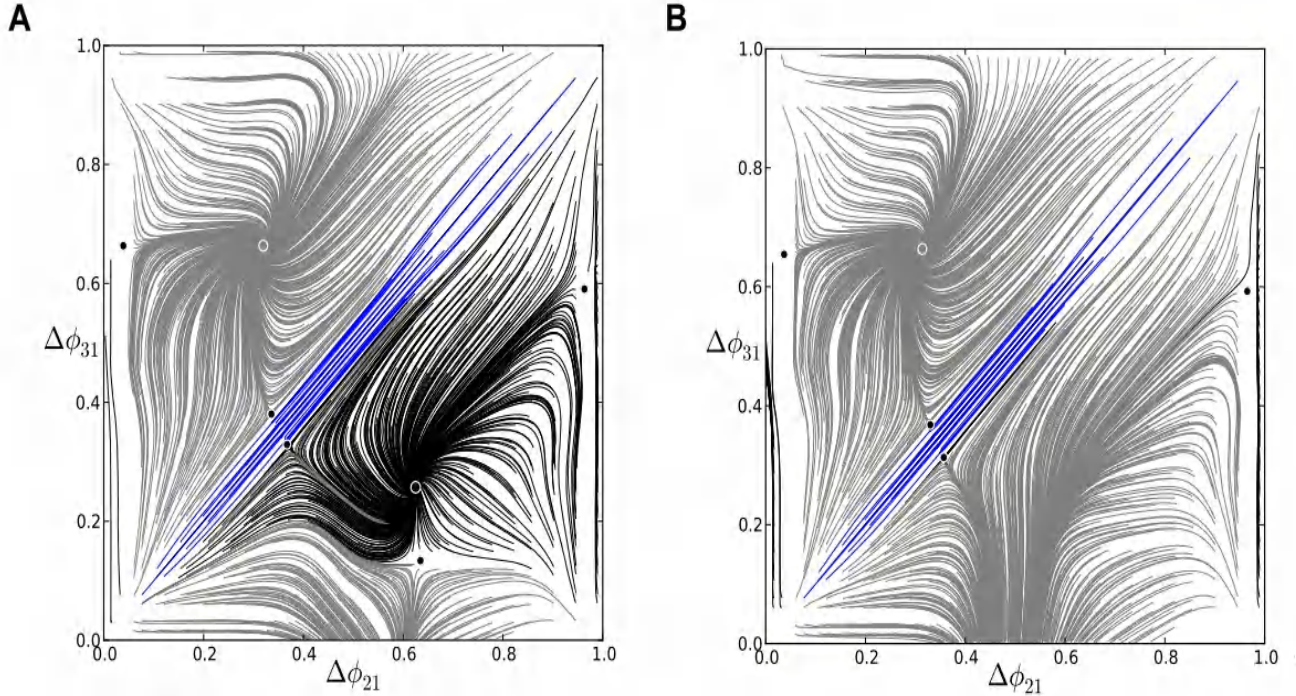
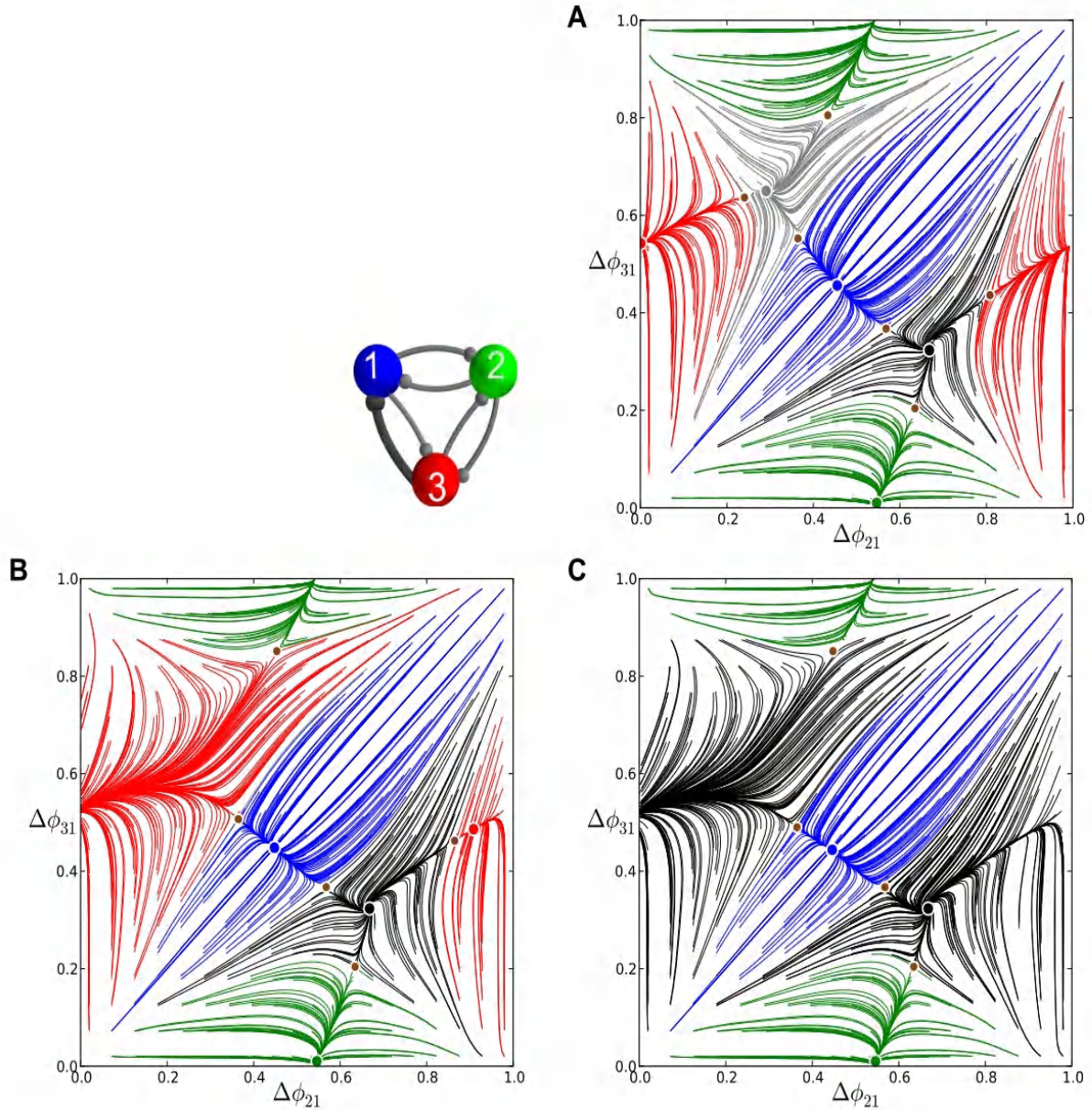


图 13: Phase lag maps for the long duty cycle motif with single connection asymmetry. (A) The map for case  $g_{21}^{\text{syn}} = 1.5g^{\text{syn}}$  possesses two attractors: one dominant at  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$ , and another at  $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  with a smaller basin; note a saddle point in the proximity of the latter, which is a precursor of a saddle-node bifurcation. (B) Case  $g_{21}^{\text{syn}} = 2g^{\text{syn}}$ , which has a single attractor corresponding to the clockwise  $(1 \rightarrow 2 \rightarrow 3)$  traveling wave.

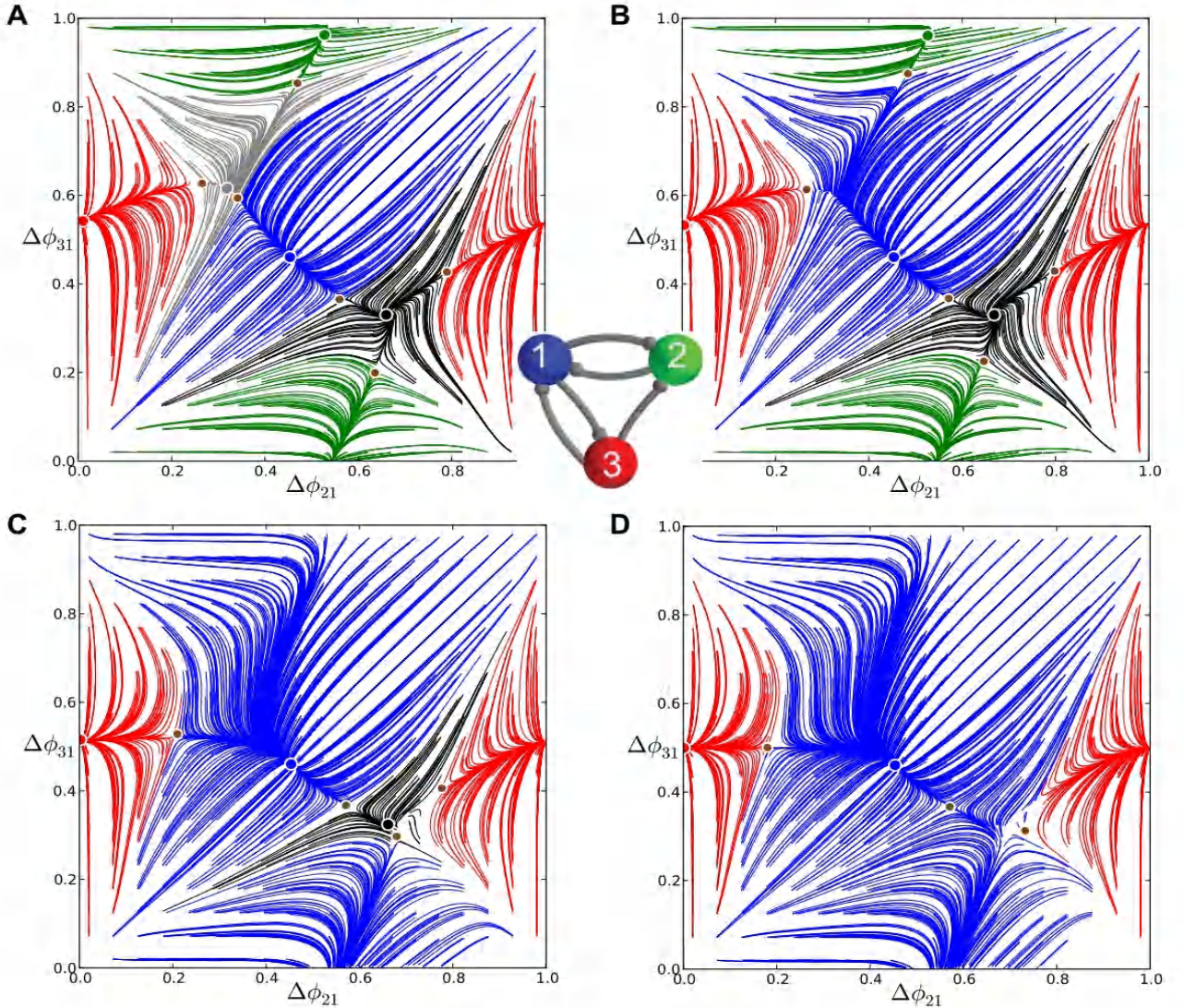


**图 14:** Transformation stages of the phase lag maps for an asymmetric medium duty cycle motif. For the network motif shown (darker connections are stronger), a single connection  $g_{31}^{syn}$  increases from  $1.04g^{syn}$  in (A), to  $1.4g^{syn}$  in (B), to  $1.6g^{syn}$  in (C). In (A), the saddle between the FPs  $(\Delta\phi_{21}, \Delta\phi_{31}) = (0, \frac{1}{2})$  and  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$  moves closer to the latter, then annihilates through a saddle-node bifurcation. In doing so, the attractor basin of the dominant red FP at  $(0, \frac{1}{2})$  widens after absorbing the basin of the vanished FP in (B). In (C) a second saddle-node bifurcation annihilates the red FP. While the counter-clockwise and reciprocal connections between cell 2 and cells 1 and 3 remain intact, the other three stable FPs, blue at  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$ , green  $(\frac{1}{2}, 0)$  and  $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$ , persist in the map.

显示了两个共存的吸引子，所以这个模式是双稳态的。

进一步增加较强的抑制 HCO 和细胞 3 之间的耦合强度并不能定性地改变相位滞后图的结构，而只能定性地影响不变环的吸引子盆地和剩余 FP 的大小（红色）。因此，减弱  $g_{31}^{syn} = g_{32}^{syn} = 0.8g^{syn}$  会使分离的鞍点更接近红色的 FP，从而缩小其吸引子盆地，如图 18B 所示。

当细胞 3 和 HCO 之间的连接足够不对称时，情况就不是这样了。根据连接的不对称方向，这种不平衡会导致剩余的两个鞍座中的任何一个会与  $(\frac{1}{2}, 0)$  处的稳定 FP（红色）接近并湮灭。图 19 显示了细胞 3 和细胞 1 之间相互连接减弱的图像： $g_{13}^{syn} = g_{31}^{syn} = 0.8g^{syn}$ 。这个模块由三个具有强、中和弱相互连接的 HCOs 组成，因为图像中不再有任何稳定的 FPs，因此不再产生



**图 15:** Transformation stages of the phase lag maps for the pyloric circuit motif. Here, a single connection  $g_{23}^{\text{syn}}$  decreases from  $0.9g^{\text{syn}}$ ,  $0.6$  and  $0.2g^{\text{syn}}$  through to  $0$  in (A)-(D), respectively. Going from (A) to (B), a triplet of saddle-node bifurcations eliminate first the clockwise  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$  FP, and then subsequently the green FP at  $(\frac{1}{2}, 0)$  in (B) to (C). The growing domain of the dominant blue FP at  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  widens further from (C) to (D) after the stable counter-clockwise,  $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$ , FP is annihilated through the final saddle-node bifurcation.

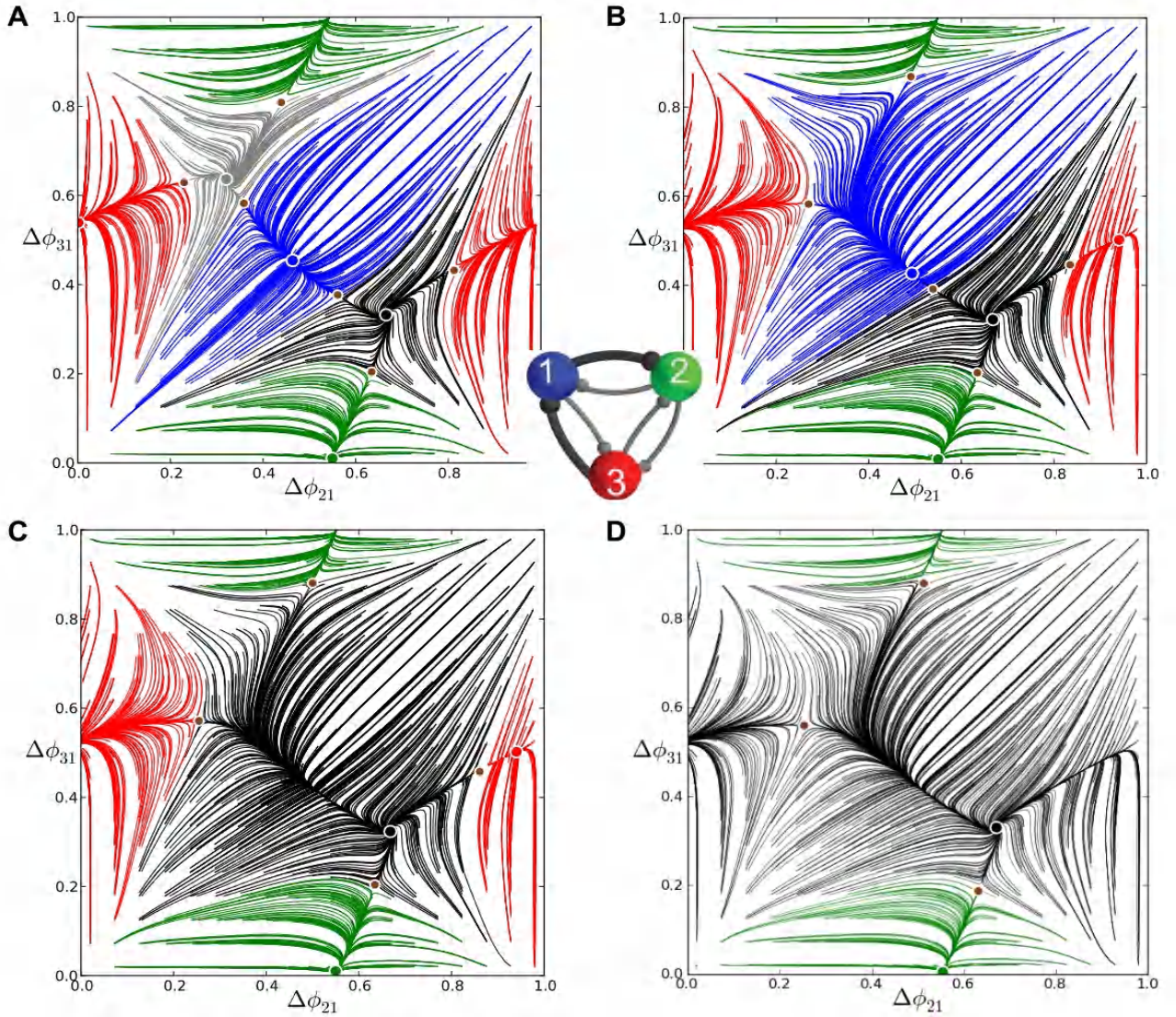
任何锁相的爆发节奏，包括  $(3 \perp \{1 \parallel 2\})$ 。所得到的基序是单稳态的，具有单吸引子的稳定不变曲线。这条曲线可以用一种合理的方法来表示。

围绕环面的稳定不变曲线的出现导致了在电压轨迹中观察到的相位滑动现象，如图 19B 所示。我们将“相位滑动”定义为一个重复的节奏，与不同的相位滞后之间的主题。不变环的周期取决于与不变环的映射与“幽灵”FPs 的分岔之间的距离。“幽灵”使得爆发具有不同相位滞后的模式出现，因为它是由四个连续的事件和它们之间的过渡组成。

从  $(\Delta\phi_{21}, \Delta\phi_{31})$  的顶部，曲线从  $(2 \perp \{1 \parallel 3\})$  节奏连续过渡到顺时针  $1 \prec 2 \prec 3$  行波，其次是  $(1 \perp \{2 \parallel 3\})$

节奏，接着是逆时针行波  $1 \prec 3 \prec 2$ ，最后回到最初的  $(2 \perp \{1 \parallel 3\})$  节奏，在 9 个爆发周期，即相位滑动周期。相位滑动节奏的每一段时间都可以任意大，因为它是由相应的鞍结点分岔附近的特定模块连接的耦合强度控制的。观察到不变曲线上的  $\Delta\phi_{21} \simeq \frac{1}{2}$ ，即当细胞 1 和细胞 2 处于反相爆发状态时，细胞 3 通过反复减慢和推进 HCO 来调节节律，从而连续产生所有四个事件。

人们可能会想知道，是什么决定了环面上不变曲线的方向，从而决定了所显示的电压波形的发作顺序。观察到相位滑动发生在  $\Delta\phi_{31}$  方向，而不变曲线，与 FP 不同，对整个网络没有固定的周期。事实上，这个网络的循环时间会周期性地变化，大约每 8 集变化一次。构成



**图 16:** Transformation stages of the phase lag maps for a motif with uni-directional asymmetry. Two connections  $g_{31}^{syn}$  and  $g_{12}^{syn}$  are strengthened from  $1.03g^{syn}$  through  $1.5g^{syn}$ . Due to the uni-directional symmetry breaking, the map first loses the clockwise,  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$ , FP (light gray) after it merges with a saddle at  $1.05g^{syn}$ , then the blue  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  and the red  $(\frac{1}{2}, 0)$  FPs disappear through saddle-node bifurcations at  $1.35g^{syn}$  and  $1.45g^{syn}$ , respectively. As the counter-clockwise connections remain the same, the presence of the remaining FPs at  $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  and  $(\frac{1}{2}, 0)$  on the torus guarantees that the  $(1 < 3 < 2)$  traveling wave and the  $(2 \perp \{1||3\})$  rhythm persist in the motif's repertoire.

爆发模式的 8 个片段是由较长的 HCO 周期 (由于更强的相互抑制, 延长了 HCO 爆发间隔) 与较短的突触前细胞 3 的周期 (由于较弱的进入抑制) 的合理比例决定的 (见图 19B 和图 20)。

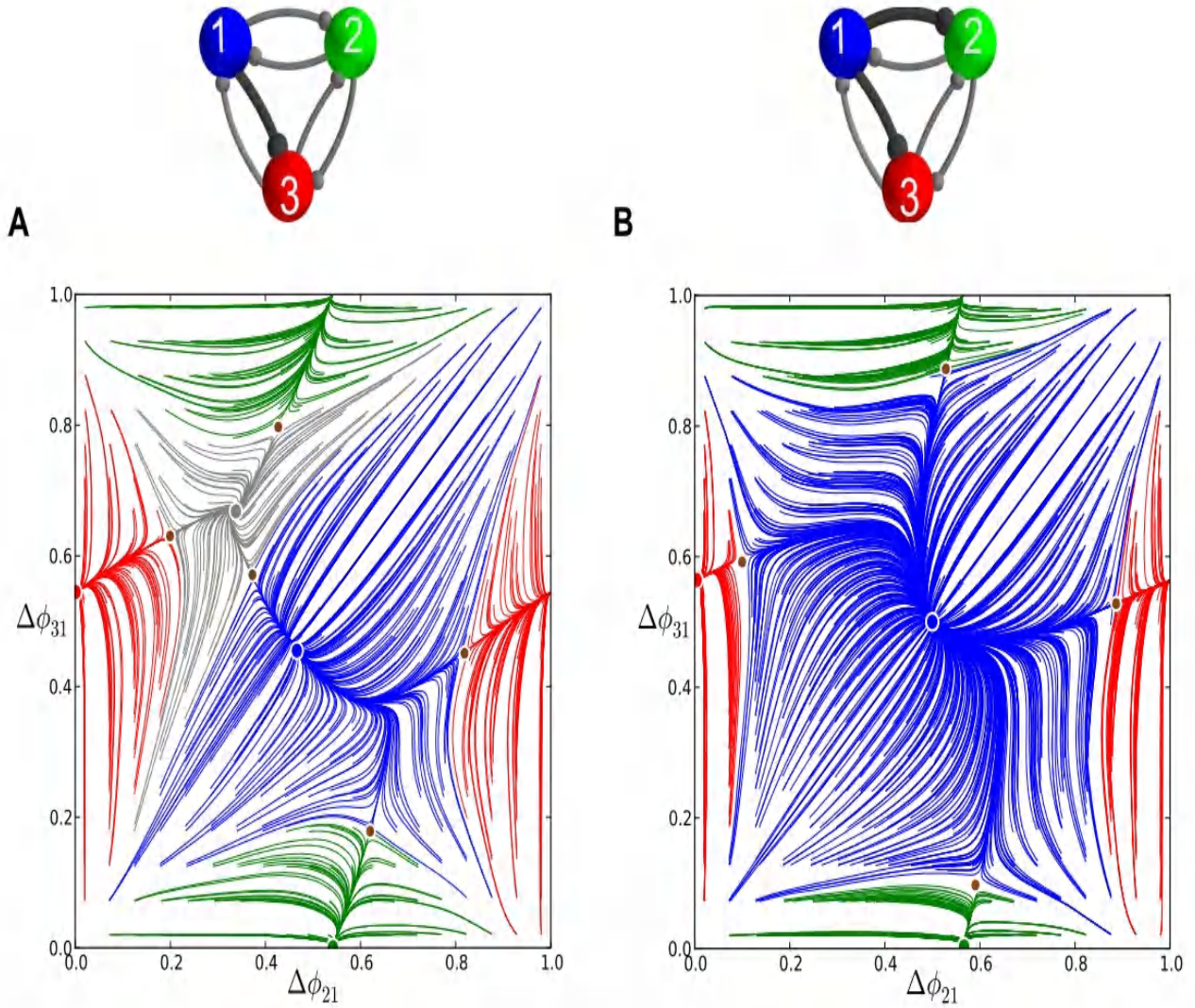
让我们讨论另一个模块, 如图 18B 所示, 它产生了具有环绕着环面的稳定不变曲线的映射。这些与包含细胞 1 和细胞 2 形成的强 HCO 的基序的图谱在定性上相同 (图 18A)。在这种结构中, 根据  $g_{13}^{syn} = g_{23}^{syn} = 0.6g^{syn}$ , 细胞 3 受到来自突触前细胞 1 和 2 的较弱抑制。0.6 的不稳定因子是足够小的, 以确保细胞 1 和细胞 2 都不能成为起搏器, 因为相应的稳定 FPs 已经消失, 因为细

胞 3 的周期比细胞 1 和细胞 2 的周期短。作为结果, 该映射显示了相同的稳定不变曲线, 减少相位滞后  $\Delta\phi_{31}$  后, “流” 向下移动。

相对于其他细胞, 通过使细胞 3 受到更强的抑制, 可以逆转流过二维环面的稳定不变环的方向。图 20 中相位滞后图中就是一个例子, 其中  $g_{13}^{syn} = g_{23}^{syn} = 1.6g^{syn}$ 。

**多重稳定性控制。**我们现在阐明了设计具有预先确定的爆发结果的抑制基序的问题以及如何控制它们。在图 17A 中, 用一个 HCO 来分析这个模型。当细胞 1 和细胞 2 之间的耦合强度增加时, 该图位于同时消除蓝色和绿色 FPs 的分岔点附近。对应的鞍结点分岔各为



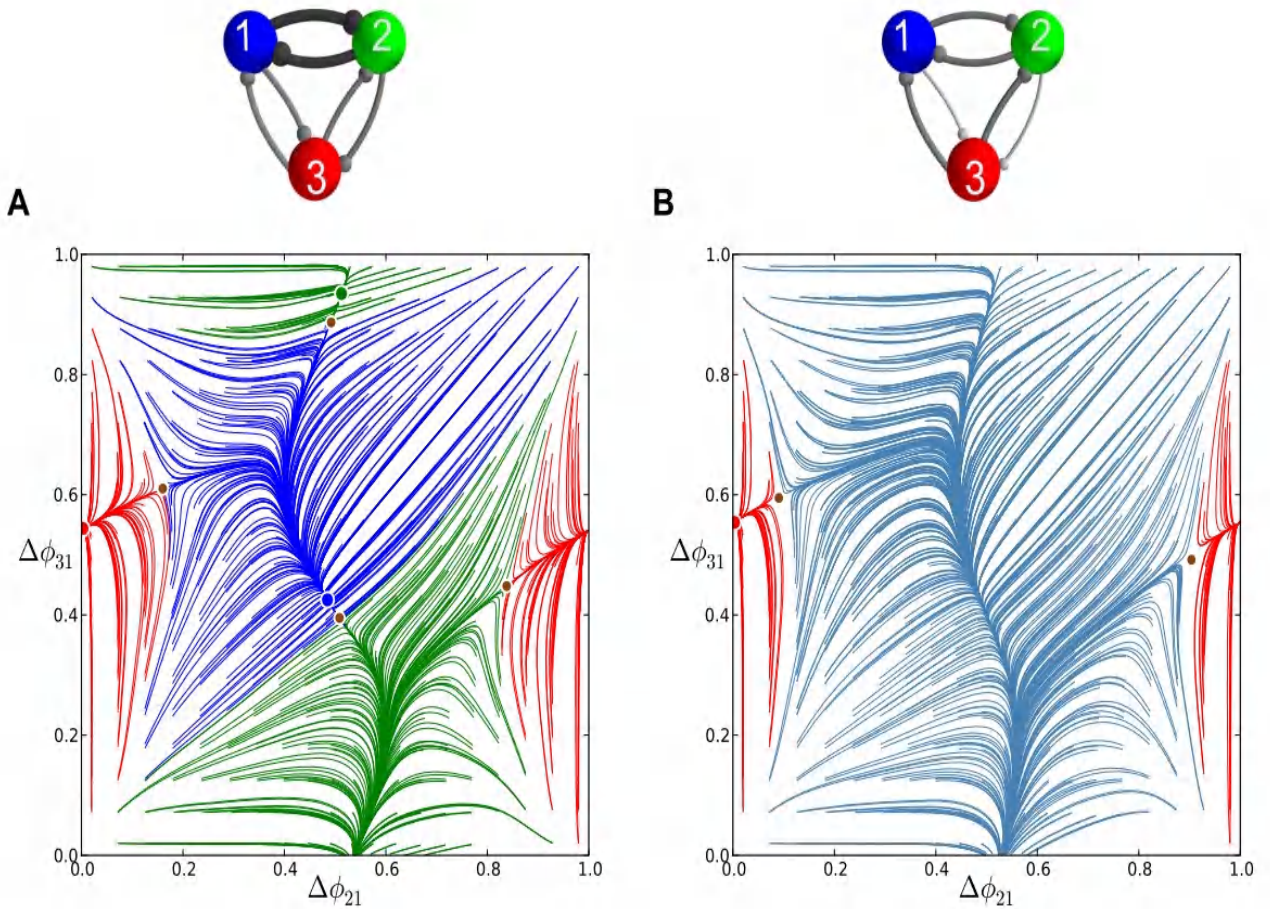


**图 17:** Representative phase lag maps for motifs with other connection asymmetry types, Part 1. (A) Counter-clockwise biased motif with the single strengthened connection  $g_{13}^{syn} = 1.1g^{syn}$  and medium duty cycle. The phase lag map lacks the FP at  $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  and the saddle near the dominating blue FP at  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$ . (B) Motif with a strongly inhibiting cell 1 due to two strengthened connections:  $g_{12}^{syn} = g_{13}^{syn} = 2g^{syn}$ . The phase lag map with the strongly dominating FP at  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  for the  $(1 \perp \{2||3\})$  rhythm whose attractor basin expands over those of the FPs corresponding to clockwise  $(1 < 2 < 3)$  and counter-clockwise  $(1 < 3 < 2)$  traveling waves. This larger basin has narrowed those of the coexisting stable green FP at  $(\frac{1}{2}, 0)$  for the  $(2 \perp \{1||3\})$  rhythm and the red FP at  $(0, \frac{1}{2})$  for the  $(3 \perp \{1||2\})$  rhythm.

1 维，即可以用单个参数展开。这意味着增加耦合参数  $g_{12}^{syn}$  或  $g_{21}^{syn}$ ，使 FP  $(\frac{1}{2}, 0)$  (绿色) 或  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  (蓝色) 处的 FP 消失或重新出现。这就提出了一种加入干扰获得预期结果的替代方法。比如，在  $g_{12}^{syn} = g_{21}^{syn} = 1.5g^{syn}$  时的 HCO 中，细胞 2 可以通过增加输出抑制驱动使基序最强:  $g_{23}^{syn} = 1.5g^{syn}$ 。当 FP 在  $(\frac{1}{2}, 0)$  (绿色) 时，图 21A 中具有最大的吸引盆地，保证了  $(2 \perp \{1 || 3\})$  节律在网络中的优势。图 21B 在 FP  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  (蓝色) 的盆地最大，经过加强从细胞 1 到 3 的耦合，系统产生两个强大的爆发:  $(1 \perp \{2 || 3\})$  节奏主导， $(3 \perp \{1 || 2\})$  节奏对应

FP  $(0, \frac{1}{2})$  (红色) 的较小盆地的初始阶段。

有两个共存的 FPs: 主导蓝色 (或绿色) 区域有一个较大的吸引子盆地，红色区域有一个较小的盆地，对应于较不强健的  $(3 \perp \{1 || 2\})$  节律。为了构建具有单节律的单稳态基序，例如  $(1 \perp \{2 || 3\})$ ，细胞 1 必须加强与细胞 3 之间的耦合。这种基序有两个 HCOs，由于突触连接对的加强，它们都包含细胞 1:  $g_{12}^{syn} = g_{21}^{syn} = 1.5g^{syn}$  和  $g_{13}^{syn} = g_{31}^{syn} = 1.5g^{syn}$ 。对应的相位滞后图如图 22 所示。结果表明，红色和绿色的 FPs 和相应的爆发节奏都被湮灭。除了在  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  处的唯一吸引子外，该映射



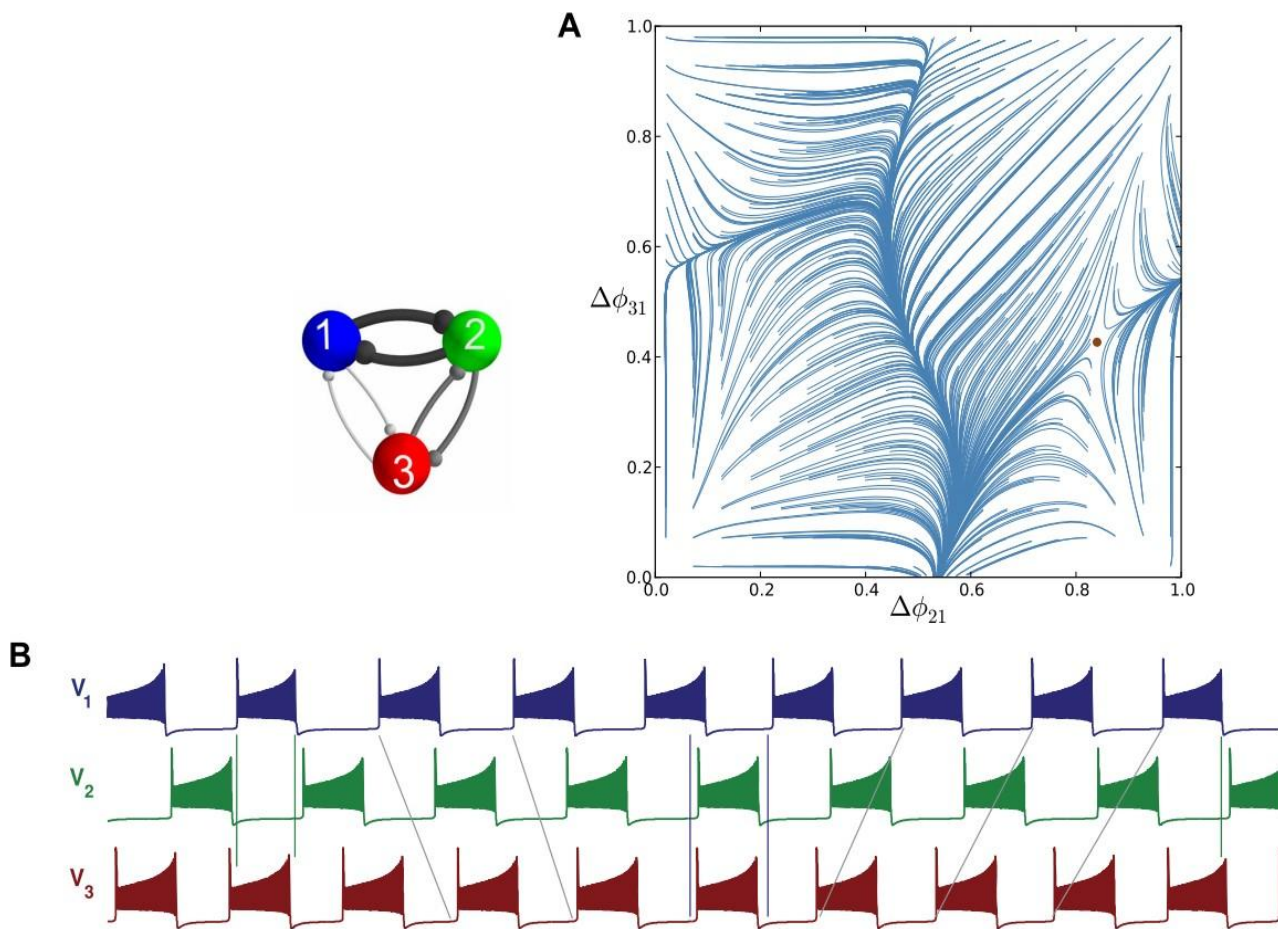
**图 18:** Representative phase lag maps for motifs with other connection asymmetry types, Part 2. Motifs with two connections strengthened according to  $g_{12}^{\text{syn}} = g_{21}^{\text{syn}}$  (A) and weakened  $g_{13}^{\text{syn}} = g_{23}^{\text{syn}}$  (B), resulting in qualitatively similar maps. Due to the broken rotational symmetries, the maps both no longer possess FPs for the clockwise ( $1 < 2 < 3$ ) and counter-clockwise ( $1 < 3 < 2$ ) traveling waves. (C) The phase lag maps for  $g_{12}^{\text{syn}} = g_{21}^{\text{syn}} = 1.25g^{\text{syn}}$  and for  $g_{13}^{\text{syn}} = g_{23}^{\text{syn}} = 0.8g^{\text{syn}}$ . Two large attractor basins belong to the stable (blue) FP in the middle for the ( $1 \perp \{2\|3\}$ ) rhythm and the stable (green) fixed point at  $(\frac{1}{2}, 0)$  for ( $2 \perp \{1\|3\}$ ) rhythm. These co-exist with a smaller basin of the red fixed point at  $(0, \frac{1}{2})$ . (D) Further increasing to  $g_{12}^{\text{syn}} = g_{21}^{\text{syn}} = 1.5g^{\text{syn}}$  in motif (A), or decreasing to  $g_{13}^{\text{syn}} = g_{23}^{\text{syn}} = 0.6g^{\text{syn}}$  in motif (B) makes the blue and green FPs vanish through consecutive saddle-node bifurcations, thus resulting in the appearance of the stable invariant curve wrapping around the torus. The invariant circle repeatedly traverses throughout the "ghosts" of the four vanished FPs. Note the shrinking basin of the red FP at  $(\frac{1}{2}, 0)$  with decreasing  $g_{31}^{\text{syn}} = g_{32}^{\text{syn}} = 0.8g^{\text{syn}}$  in motif (A)

仍然有两个鞍形 FPs。在二维环面上的映射的一个特征是，FPs 的数量一般必须是偶数的，这样它们才能通过鞍结分岔出现和消失。因此，该映射必须具有另一个双曲 FP。这一点位于所有三个细胞同步爆发的原点附近，我们接下来要考虑这一点。

**靠近原点的精细结构。**关于耦合细胞建模研究的一个常见误解是，快速、非延迟的抑制性突触总是促进反相动力学，而不是不稳定的同相爆发。虽然对于简单的弛豫振荡器是正确的，但即使在包括具有快速抑制耦合的 HCOs 在内的小网络中，爆发细胞的相互作用也可以是无可比拟的复杂 [16,27]。在 [28] 中显示，由于尖峰

的相互作用，重叠的振荡器可以在多个、较不健壮的锁相状态下相互同步。此外，这种同步稳态的数量与重叠脉冲内的峰值数量相关。

为了探索抑制的双重作用，我们现在探索了所有三个均匀的介质 DC 基序细胞的几乎同步爆发。因为同步稳态是由于峰值交互，我们限制考虑一个在  $\Pi$  相对较小的积极附近的同步状态： $\Delta\phi_{21} = \Delta\phi_{31} = 0$ 。放大部分的映射如图 23 所示，绿色、红色和黑点表示稳定的、排斥的和鞍点(阈值)的锁相区域。该图显示，与参考细胞相比，细胞峰值稍微提前或延迟，可以发生几种重叠的爆发模式。不稳定的 FPs 围绕着图像的这个小区的



**图 19:** Asymmetric motifs that only exhibit phase slipping. (A) Here,  $g_{12}^{\text{syn}} = g_{21}^{\text{syn}} = 1.5g^{\text{syn}}$  and  $g_{13}^{\text{syn}} = g_{31}^{\text{syn}} = 0.8g^{\text{syn}}$ . The phase lag map possesses only one attractor: the invariant curve corresponding to the phase slipping regime. (B) Voltage traces showing phase slipping beginning with the  $(2 \perp \{1|1\}3)$  rhythm and continuously transitioning into the clockwise  $(1 < 2 < 3)$  traveling wave, followed by the  $(1 \perp \{2|1\}3)$  rhythm, and being continued by the counter-clockwise  $(1 < 3 < 2)$  traveling wave and coming back to the initial  $(2 \perp \{1|1\}3)$  rhythm in nine bursting cycles.

外部部分，使得原点在所有范围内被排斥。

## 激动人心的模块

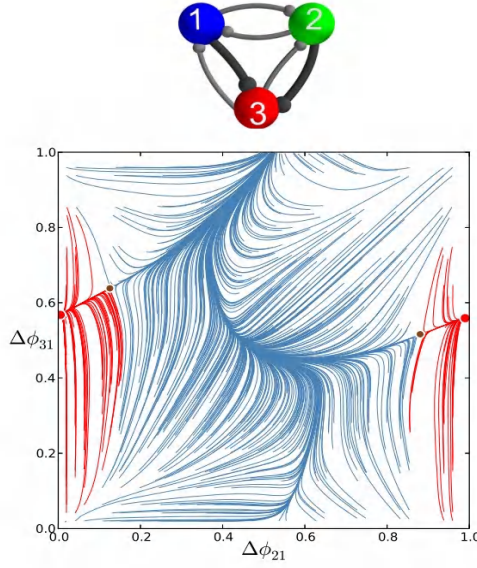
在本节中，我们讨论了在低占空比，即  $V_{K2}^{\text{shift}} = -0.018951V$  处的同质 3 细胞基序的变化，这将导致存在三个兴奋性突触连接。突触电流再次通过 FTM 范式给出： $I_{\text{syn}} = g^{\text{syn}}(E_{\text{syn}} - V_{\text{post}})\Gamma(V_{\text{pre}} - \Theta_{\text{syn}})$ 。通过将突触反转电位  $E_{\text{syn}}$  从  $-0.0625V$  (对应抑制情况) 增加到  $0V$ ，使得突触更加兴奋。 $E_{\text{syn}} = 0$  保证所有细胞的电压在爆发期间平均保持在反转电位之下。在兴奋性基序中，当先进的细胞启动一个新的爆发周期时，在静止流形上的超极化膝关节点 (图 1B)，突触电流会提高突触后细胞的电压，从而使其跟随突触前的电压。

图 6 显示了在  $(\Delta\phi_{21}, \Delta\phi_{31}) = (\frac{1}{2}, \frac{1}{2}), (0, \frac{1}{2}), (\frac{1}{2}, 0)$  的三个稳定 FPs (蓝色、红色和绿色) 和在  $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  和  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$

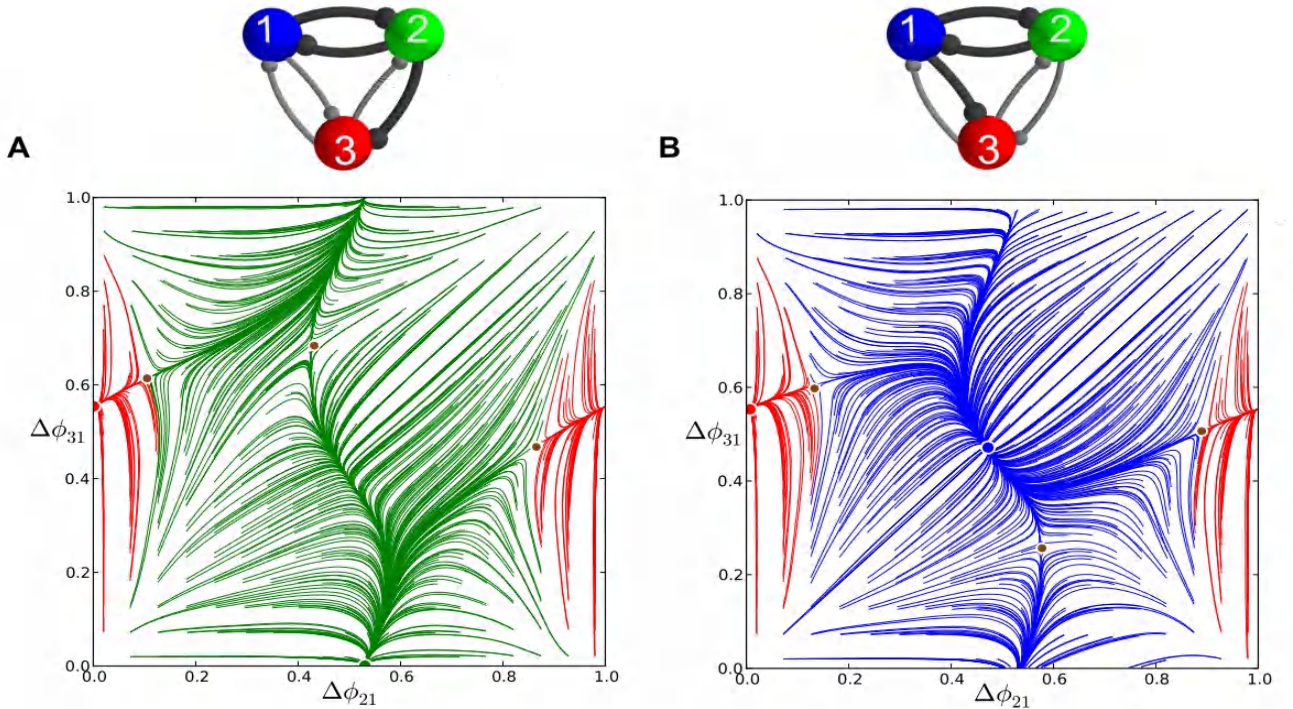
的 2 个不稳定 FPs (黑点) 的相位滞后图。三个稳定的 FPs 的吸引子盆地由六个鞍形 FPs (小点) 的分隔线隔开。原点周围的一小块区域被排斥。该基序可以稳定地产生三种共存模式，其中任何一种细胞反相爆发。

在神经科学中，在大多数情况下，兴奋与抑制是对称相反的，即只要抑制倾向于破坏同步，兴奋就会促进同步。对于这种特殊类型的网络和耦合，图 24 证实此说法。它描述了与相同短的 DC 具有相互兴奋连接的同质 3 细胞基序对应的图像。

与抑制基序图谱相比，均匀兴奋基序图谱则相反： $\Pi^{-1}:(\Delta\phi_{21}^{(n+1)}, \Delta\phi_{31}^{(n+1)}) \rightarrow (\Delta\phi_{21}^{(n)}, \Delta\phi_{31}^{(n)})$ ；这里的逆是离散反向时间内的正向映射。因此，在抑制情况下曾经排斥的  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$  和  $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  的 FPs 变得吸引，但盆地较小。这意味着尽管概率很低，但这个主题也可以产生行波。与此同时，蓝色、绿色和红色的 FPs 现在是排斥物，因此任何起搏器节律都不能发生。逆转稳定性并不



**图 20:** Asymmetric motif with strong connections to cell 3. Motif with cell 3 receiving inhibition stronger than the nominal value:  $g_{13}^{\text{syn}} = g_{23}^{\text{syn}} = 1.6 g^{\text{syn}}$ . Such strong asymmetry means the map no longer possesses the traveling wave or the blue and green pacemaking FPS' similar to that shown in Fig. B. There is bi-stability between the two remaining attractors, i.e. the stable red FP at  $(\frac{1}{2}, 0)$  and the stable invariant curve. The stable invariant curve "flows" upwards, because the period of cell 3 is longer than the period of cells 1 and 2.



**图 21:** Motifs with the asymmetric inhibition to cell 3. (A) The phase lag map for the medium duty cycle motif at  $g_{12}^{\text{syn}} = g_{21}^{\text{syn}} = g_{23}^{\text{syn}} = 1.5g^{\text{syn}}$  generates two phase-locked bursting rhythms. There is a dominant  $(2 \perp \{1|3\})$  rhythm due to the large attractor basin of the green FP at  $(\frac{1}{2}, 0)$ , and the  $(3 \perp \{1|2\})$  rhythm corresponding to the red attractor at  $(0, \frac{1}{2})$  which has a smaller basin. (B) Here,  $g_{12}^{\text{syn}} = g_{21}^{\text{syn}} = g_{13}^{\text{syn}} = 1.5g^{\text{syn}}$ . In the corresponding phase lag map, the stable FP at  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  has a larger attractor basin compared to that of the coexisting FP for cell 3 that leads the  $(3 \perp \{1|2\})$  rhythm.

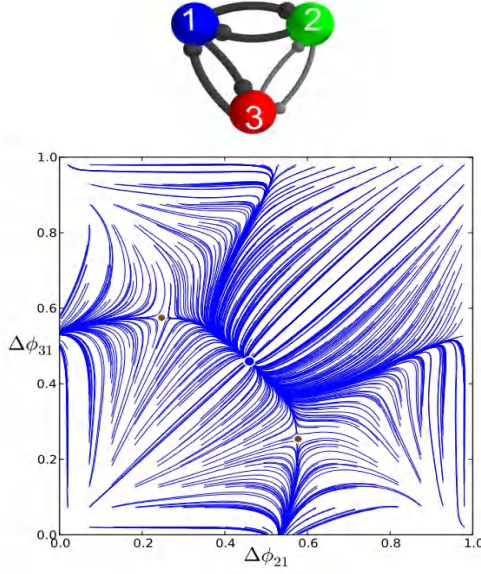


图 22: A motif with cell 1 leading in two half-center oscillators. The phase lag map at  $g_{12}^{syn} = g_{21}^{syn} 1.5g^{5yn}$  and  $g_{13}^{sym} = g_{11}^{syn} = 1.5g^{syn}$  has a single phase-locked attractor - the blue FP at  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  corresponding to the unique rhythm,  $(1 \perp \{2||3\})$ .

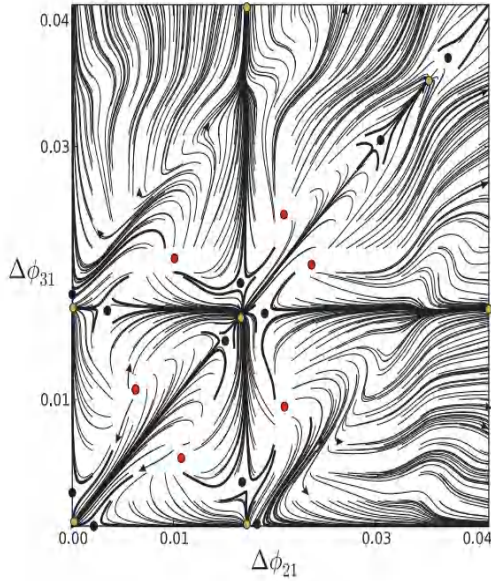


图 23: Fine dynamical structure near the origin  $\Delta\phi_{21} = \Delta\phi_{31} = 0$  of the phase lag map. Green, red, and black dots denote stable, repelling, and saddle FPs (resp.) in the vicinity of the origin, corresponding to all three cells almost synchronized in the homogenous medium-bursting motif. Globally, at a larger scale, the origin appears unstable.

会改变六个鞍座的拓扑类型，但它们的稳定和不稳定分离线是反向的。映射的主要吸引子现在位于原点，几乎所有的瞬态轨迹都收敛到原点。这意味着相互兴奋的基序，无论是均匀的的还是不均一的，都会表现出稳定的同步爆发，所有三个细胞都在同相振荡。

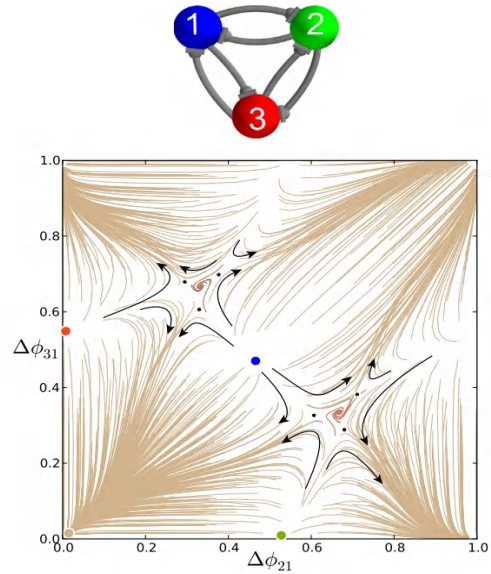
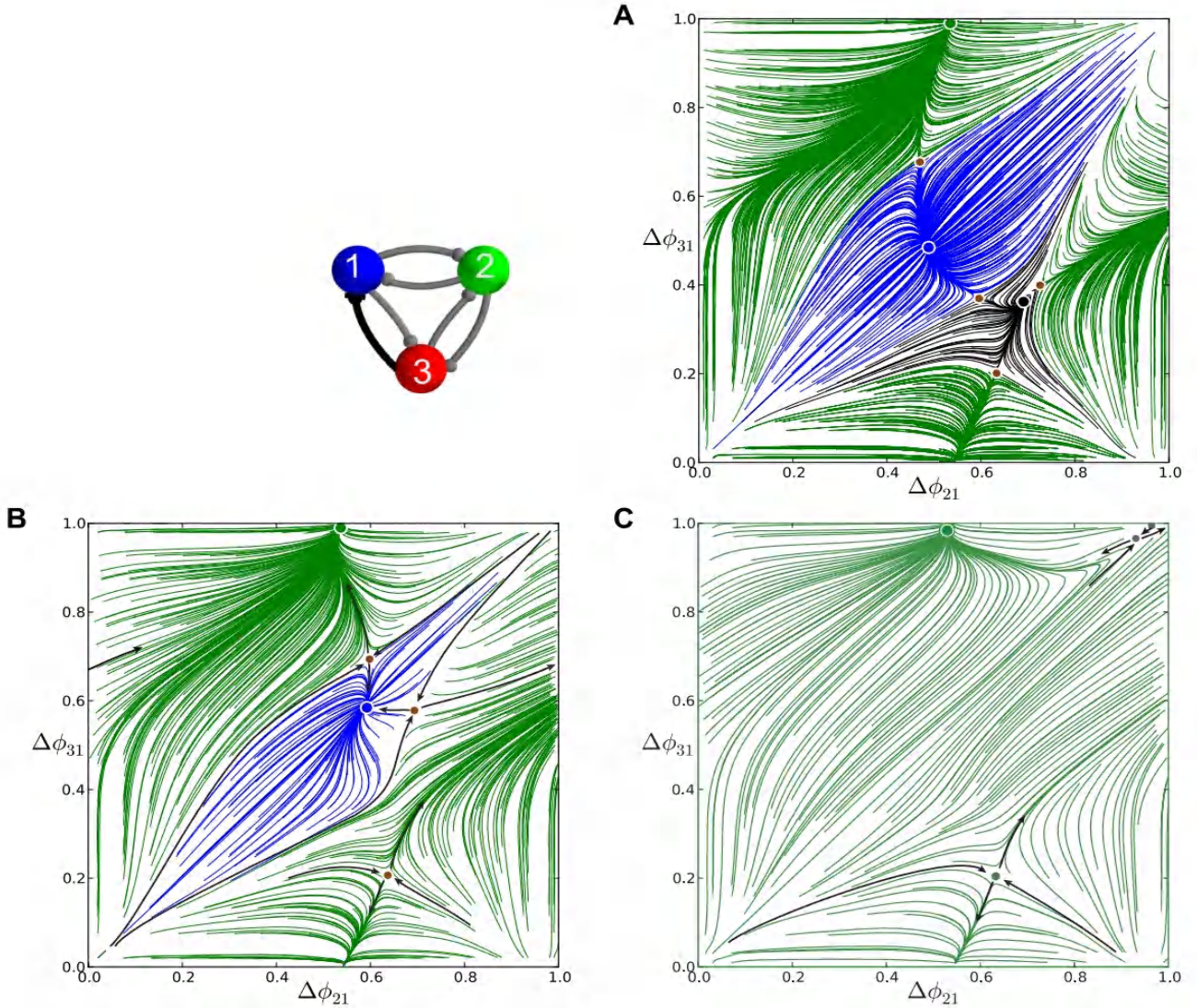


图 24: Phase lag map for the excitatory, weakly coupled, homogeneous motif with short duty cycle. With  $g^{syn} = 5 \times 10^{-4}$ , this map has a dominant attractor at the origin that corresponds to synchronous bursting. Also depicted are three repelling FPs (blue, red and green) at  $(\Delta\phi_{21}, \Delta\phi_{31}) = (\frac{1}{2}, \frac{1}{2}), (0, \frac{1}{2}),$  and  $(\frac{1}{2}, 0)$ , as well as stable FPs at  $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  and  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$  with small attractor basins, corresponding to traveling waves, co-existing with the synchronous bursting.

### 混合模式

在这里，我们讨论两种同时具有抑制性和兴奋性连接的混合基序。首先，我们考虑从细胞 3 到细胞 1 具



**图 25:** Phase lag maps for the mixed homogeneous motif with medium duty cycle as reversal potential varies. With  $g^{syn} = 0.0005$ , maps are depicted for  $E_{syn}^{31} = -0.050$  in (A),  $-0.030$  in (B) and  $-0.020$  V in (C). (A) Increasing  $E_{syn}^{31}$  causes two saddle-node bifurcations: one breaks the clockwise rotational symmetry and annihilates the corresponding FP at  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$ , while the other annihilates the stable red point at  $(0, \frac{1}{2})$ . (B) This widens the basins of the blue and green stable FPs at  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  and  $(\frac{1}{2}, 0)$ . Further raising  $E_{syn}^{31}$  eliminates the attractor basin for the black FP at  $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  in (B), and finally the blue FP along with the  $(1 \perp \{2||3\})$  - hysthym in (C). Black-labeled trajectories indicate the direction field on the torus and the separatrices of saddles.

有单一兴奋性连接的基序。其耦合强度受突触反转电位  $E_{syn}^{31}$  水平的调节。图 25 描述了具有  $E_{syn}^{31}$  的三个相位滞后图，从  $-0.050$  越过  $0$  到  $0.030$  V。

最初， $E_{syn}^{31}$  的增加导致基主题的两个鞍结分岔（见图 25A）：第一个打破了顺时针旋转对称，从而在  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$  处湮灭了稳定的 FP。第二个分岔消除了  $(0, \frac{1}{2})$  的稳定红点，因为细胞 3 可以抑制 2 和兴奋 1，不能使它们都处于超极化静止状态，从而产生  $(3 \perp \{1 || 2\})$  节律，因为它促进了细胞 1 和细胞 3 的爆发起始。相反，施加于细胞 1 的刺激迫使它在爆发启动的短暂延迟后跟随细胞 3。结

果表明， $(3 \perp \{1 || 2\})$  节律的消失促进了  $(2 \perp \{1 || 3\})$  节律和绿色 FP 的吸引子池的增加。

$E_{syn}^{31}$  的提高保持了其他三个 FPs 的完整，同时在  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  和  $(0, \frac{1}{2})$  拓宽了蓝绿色稳定 FPs 的盆地。进一步增加  $E_{syn}^{31}$ ，并通过延长蓝细胞的主动爆发周期来增加蓝细胞的占空比。因此，逆时针环不再包含相同的可以协调  $1 \prec 3 \prec 2$  模式的细胞。通过与鞍座的合并，随着相应的 FP 在  $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  处的消失，该模式被消除。该图现在有两个持续的吸引子，蓝色和绿色，如图 25B 所示。随着  $E_{syn}^{31}$  的进一步增加，蓝色细胞 1 接收强烈的

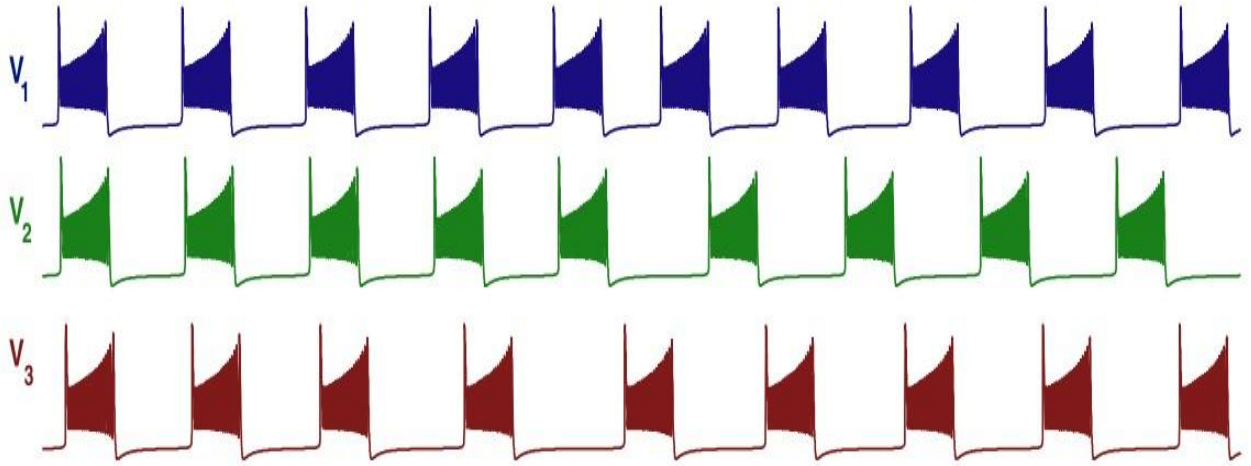


图 26: Transient voltage traces converging to the  $(2 \perp \{1 \parallel 3\})$ -rhythm generated by a mixed motif. Here,  $E_{syn}^{31} = -0.020$  V, which corresponds to the phase lag map having a single attractor at the green FP in Fig. 25C; here stronger  $g^{syn} = 0.005$  was used for the sake of illustration of a quicker convergence.

不平衡输入：来自突触后细胞 3 的更大兴奋内流和来自细胞 2 的抑制驱动，作用相反。这种不平衡的输入增加了细胞 1 爆发的活跃阶段，从而增加了其占空比和周期，进一步打破了细胞 1 通过均匀抑制同一时期的盆状突触细胞 1 和盆状突触细胞 2 来稳定维持  $(1 \perp \{2 \parallel 3\})$  节律的能力。在  $\Pi$  中，这导致蓝色 FP 的吸引子盆地缩小，而占主导地位的绿色 FP 的吸引子盆地变宽。令  $E_{syn}^{31} = 0$ ，则产生的细胞 1 兴奋和抑制之间的强烈不平衡使  $(1 \perp \{2 \parallel 3\})$  节律不可能在网络中发生， $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  对应的 FP 在图中消失。在最后一个鞍结点分岔之后，映射在绿色 FP 中有唯一一个吸引子。最终，在这个混合模块中，无论初始阶段如何，抑制性和兴奋性细胞的相互作用都会产生由细胞 2 领导的  $(2 \perp \{1 \parallel 3\})$  节律 (见图 26)。最后，我们考虑了来自细胞 3 的两个兴奋性连接的混合基序。图 27 描述了  $\Pi$  的转换为反转电位  $E_{syn}^{31}$  和  $E_{syn}^{32}$  同时从  $-0.050$  和  $-0.030$  增加到  $-0.020V$ 。反转电位的增加使突触后细胞 1 和细胞 2 更兴奋，因此细胞 3 受到更长的抑制时间。

和前面的情况一样，增加  $E_{syn}^{31} = E_{syn}^{32} = -0.050V$  打破了两个旋转对称性，并伴随着相应的逆时针和顺时针的 FPs 的消失。在每个周期中，细胞 1 和 2 细胞兴奋性的增加后不久就启动了这些细胞的活跃爆发状态。因此，与  $(1 \perp \{2 \parallel 3\})$  和  $(2 \perp \{1 \parallel 3\})$  节律相比，由细胞 3 引导的  $(3 \perp \{1 \parallel 2\})$  节律不太可能发生。当反转电位是  $-0.030V$  时，随着行波的 FPs 消失在  $(0, \frac{1}{2})$  处对应的 FP (红色) 失去吸引子盆地，见图 27B。之后，蓝色和绿色的稳定点具有相等的吸引子池，对应于出现锁相节律  $(1 \perp \{2 \parallel 3\})$  和  $(2 \perp \{1 \parallel 3\})$  出现的机会相等。对

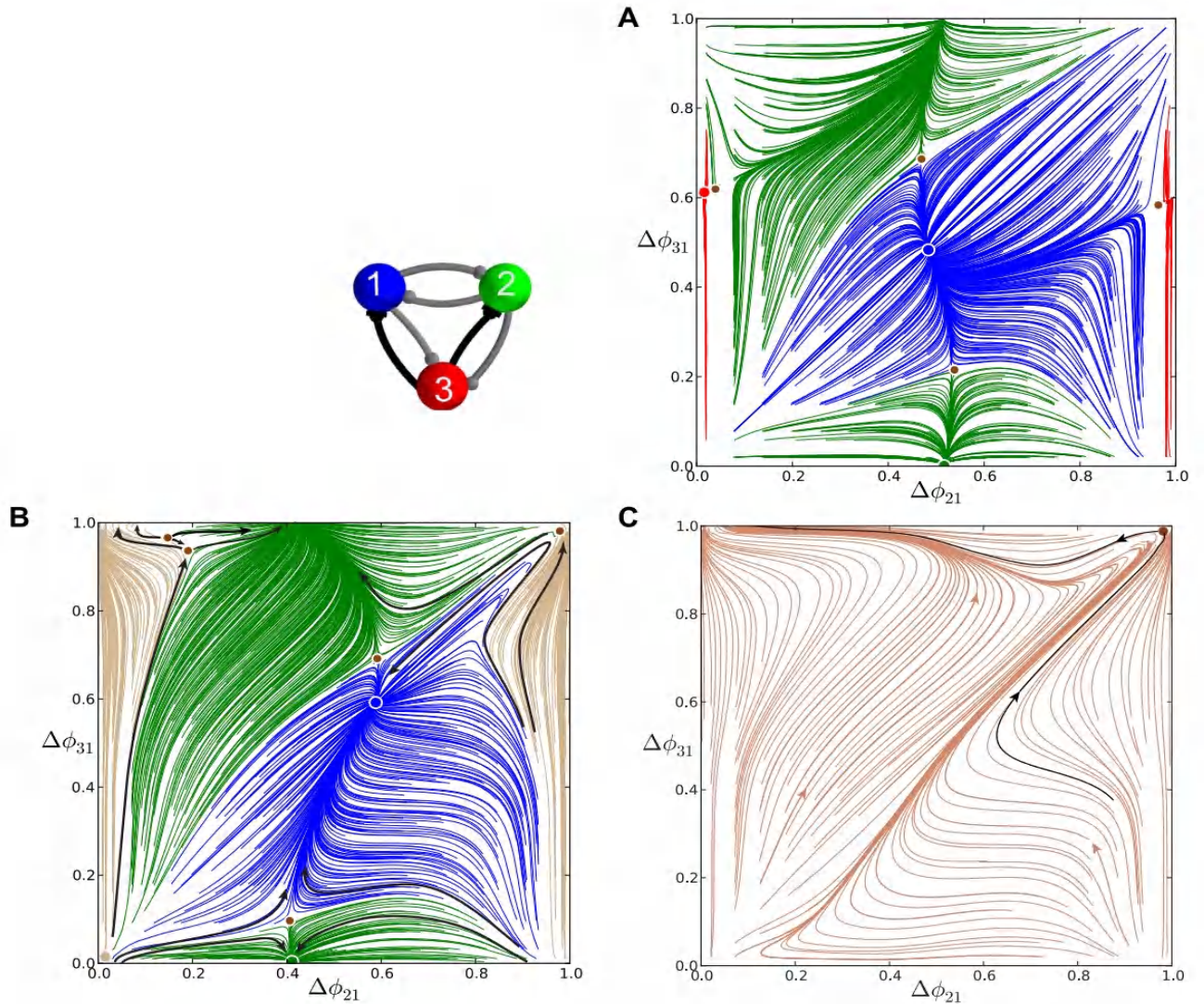
图像的研究表明，除了这些锁相的节奏，系统可以产生长瞬态。发作次数类似于  $(3 \perp \{1 \parallel 2\})$  节律的来回转变，并发生同相爆发。这种瞬变是由于映射的区域受到其余鞍座的传入分离线的限制，这些区域被迫以复杂的方式弯曲，嵌入到具有两个吸引子和一个不稳定原点的环面上。需要注意的是，因为它不再与同步爆破有关，所以原点可能不再是一个整体的弹回装置，而是有一个鞍形结构。

将兴奋反转电位设置为零，会在两个同时发生的分岔中湮灭剩余的两个锁相态 (蓝色和绿色的 FPs)。与 HCO 的抑制基序的情况一样 (与图 18 相比)，这些全局分岔是在关键时刻鞍点节点点之间形成一个封闭的异斜连接的基础。这些连接变成了一个围绕着环面的不变的环。在环面上曲折的不变曲线上，网络将产生由三个瞬态事件组成的长循环模式：即同相爆发过渡到  $(1 \perp \{2 \parallel 3\})$  节奏，再过渡到同相爆发，然后过渡到  $(2 \perp \{1 \parallel 3\})$  节奏，最后返回到同相爆发，以此类推。

在较高的反转电位值下，兴奋超过抑制，这种混合基序完全成为兴奋基序，由驱动细胞 3 驱动的统一、全同步、爆发的节律。在相应的回归图中，这种节奏发生在不变曲线终止于与原点附近的鞍结点的同宿连接之后，从而使原点再次成为一个全局吸引子。

### 抑制基序中的缝隙连接

最后，让我们考虑在抑制基序中通过细胞 1 和细胞 2 之间的间隙连接而产生的单个电突触的作用 (图 1A)。膜电位的差异使得模型 (3) 产生了  $I_{el} = g_{el}(V_2 - V_1)$  这样一个定向欧姆电流。图 28 描述了相应映射随着  $g_{el}$



**图 27:** Phase lag maps for the mixed motifs as an excitatory reversal potential varies. Here, we choose values  $-0.050$ ,  $-0.030$  and  $-0.010$  V, for the reversal potential,  $E_{\text{syn}}$  in the two excitatory connections originating from cell 3. (A) Increasing  $E_{\text{syn}}$  causes two saddle-node bifurcations, and breaks the rotational symmetries and hence annihilates the FPs at  $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  and  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$ . This widens the basins of the blue and green stable FPs at  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  and  $(\frac{1}{2}, 0)$ , and shrinks that of the red stable FP at  $(0, \frac{1}{2})$ . (B) Making two connections more excitatory produces a closed heteroclinic connection between the remaining FPs, which becomes a stable invariant circle wrapped around the torus (inset C). Black-labeled trajectories indicate the direction field on the torus and the separatrices of saddles.

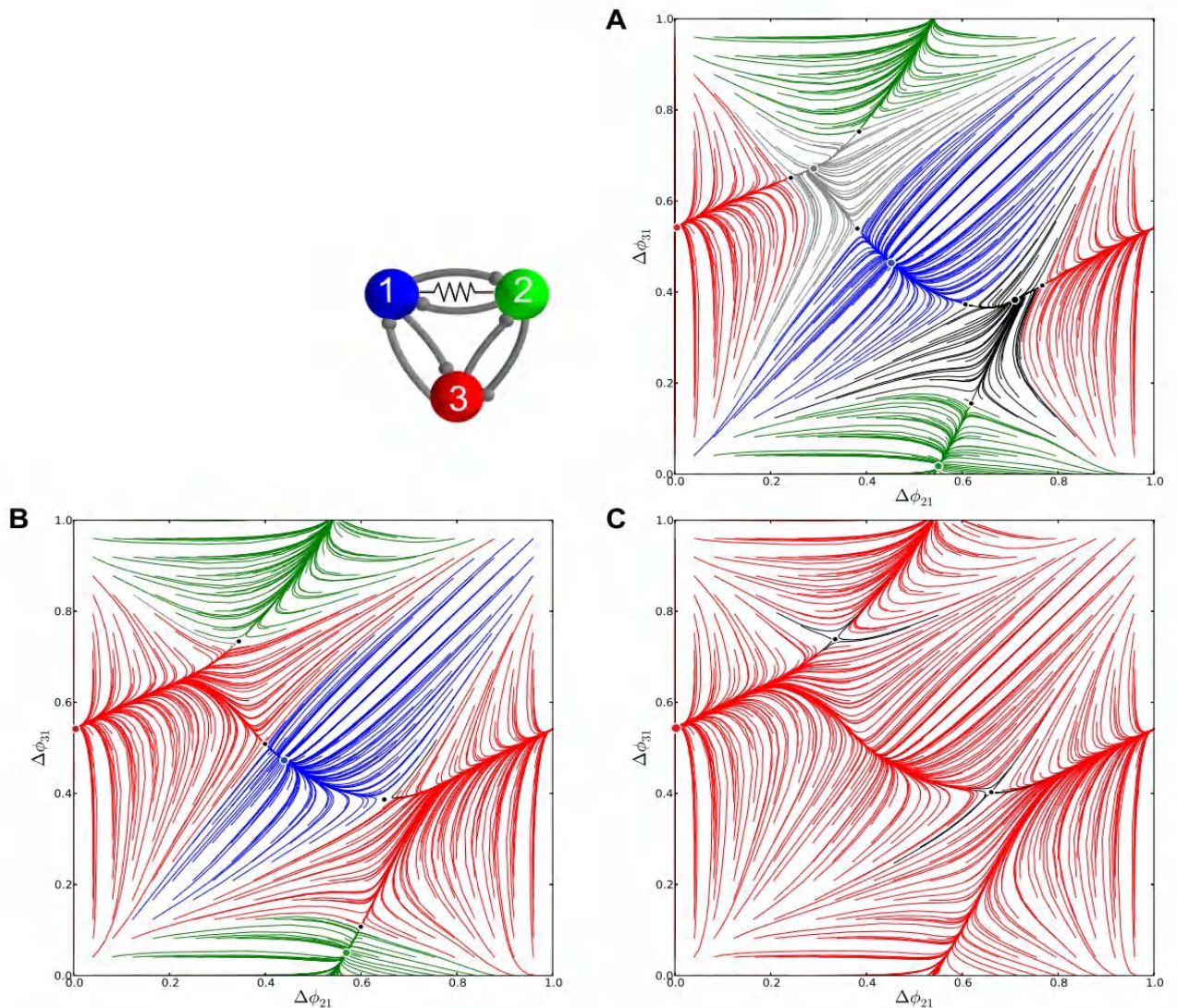
从  $10^{-4}$  增加到  $3 \times 10^{-4}$  的转换阶段。电耦合破坏了旋转对称性，导致相应的 FPs 在  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$  处消失。与蓝色和绿色 FPs 相比，两种 FPs 的消失使红色 FP 在  $(0, \frac{1}{2})$  处的流形变大。双向电耦合倾向于平衡所连接细胞的膜电位，从而使细胞 1 和细胞 2 更接近地聚集在一起，此时不是交替爆发而是同步爆发。在  $g_{el}$  中间值时，由于蓝色和绿色 FP 的流形缩小，红色流形进一步扩大抑制性耦合仍然能维持细胞 1 和细胞 2 的同步趋势。在较大的  $g_{el}$  值下，爆破细胞 1 和爆破细胞 2 的同步性超过了它们的相互抑制，并且无论初始阶段的选择如何，图画只

产生  $(3 \perp \{1 \parallel 2\})$  节律。因此，我们发现具有强电突触的基序描述的是一个特定的 CPG，而不是一个多功能的 CPG。

## 讨论

我们的新计算技术减少了三个细胞的 9 维网络主题的动态，以此来分析爆发细胞之间的相位滞后的二维图。通过这种技术，我们证明了一个相互抑制的网络可以是多稳定的，即可以产生几种不同的多节律性爆发模





**图 28:** Transformation stages of the phase lag map for the inhibitory motif with a single gap junction between cells 1 and 2. Increasing the electrical coupling strength from  $10^{-4}$  through  $3 \times 10^{-4}$  transforms the multistable motif into a dedicated one by eliminating first the FPs corresponding to the traveling waves, and next the green and blue FPs at the same time as the gap junction is bi-directional. Eventually, the red FP  $(0, \frac{1}{2})$ , corresponding to the single  $(3 \perp \{1 \parallel 2\})$ -rhythm led by cell 3 in the motif with the gap junction uniting bursting cells 1 and 2, becomes the global attractor of the map.

式。我们研究了均匀和非均匀耦合的情况，以及抑制、激发和电耦合的混合物。我们的研究展示了 3 细胞基序的可观测节律不仅由对称性决定，也决定于占空比，占空比作为爆发网络的顺序参数。在这个由神经元间模型组成的 9 维基序中，多节律的存在、稳定性和可能的分支对于推导具有抑制性突触的非均匀生物 CPG 至关重要。

我们的计算工具背后的想法是受到电生理实验的共同特征的启发。因此，它并不直接依赖于门控变量，而是只需要从模型单元的电压进行记录。因为这通常是唯一的实验上可测的变量，所以我们基于电压来选择相位。此外，与实际实验一样，我们可以通过在特定时间内

参考神经元释放中间神经元的抑制来控制初始相位分布。我们对系统的分析只利用了动力系统理论的定性、几何工具，因此，虽然在这个例子中，我们模拟了一个底层的微分方程系统来生成图画，但原则上，这样的图可以直接从实验数据中生成和分析。从这个意义上说，我们的方法不需要显式模型方程的知识。

## 总结和说明

有节奏的运动行为，如心跳、呼吸、咀嚼和运动，通常是由被称为中枢模式发生器 (CPGs) 的微型神经网络独立产生的。目前还不清楚一个单个运动系统可以

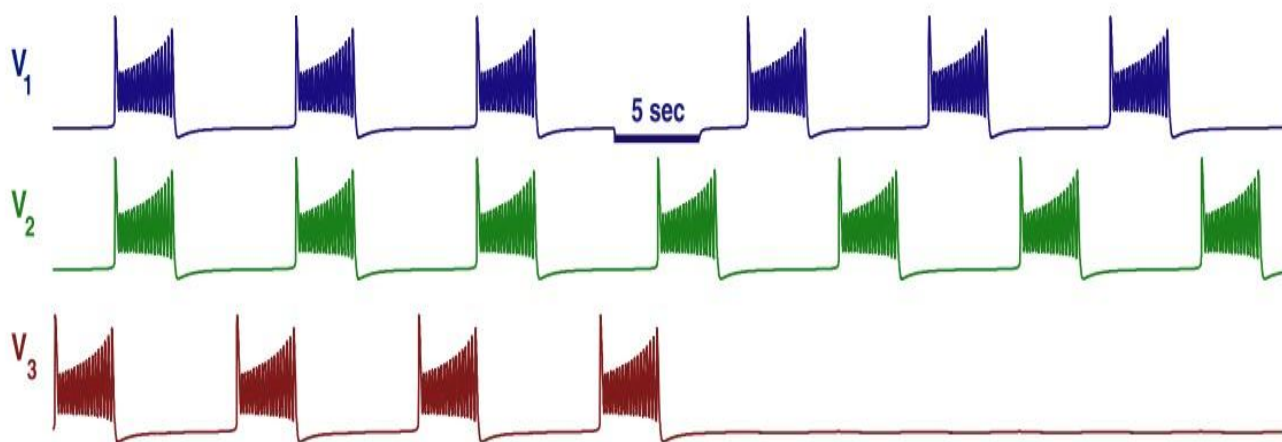


图 29: Sudden death of bursting in cell 3 after application of an inhibitory stimulus to cell 1. An inhibitory stimulus causes the switch from the  $(3 \perp \{1|2\})$  rhythm, led by cell 3, to a pattern where it is forced to become hyperpolarized quiescent. This state is due to cell 3 receiving continuous inhibition by the half-center oscillator formed by cells 1 and 2 in an asymmetric motif at  $g_{13}^{\text{syn}} = g_{23}^{\text{syn}} = 6g^{\text{syn}}$  and  $g_{31}^{\text{syn}} = g_{32}^{\text{syn}} = 0.4g^{\text{syn}}$ .

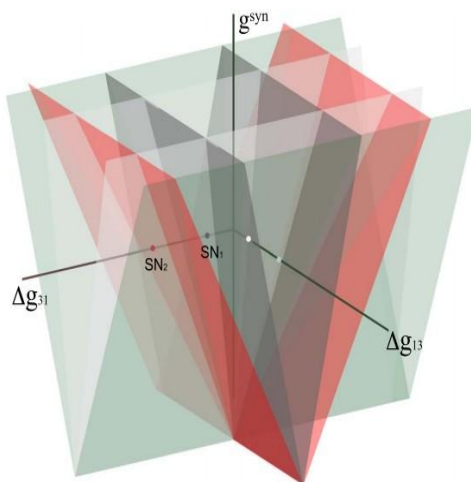


图 30: Sketch of nested synchronization zones in the parameter space of the network. The synchronization zones are the existence regions of co-existing stable FPs corresponding to various phase-locked bursting patterns of the CPG. The boundaries of the zones are crossed when a single bifurcation parameter  $\Delta g_{ij}^{\text{syn}}$  (e.g. one of the coupling strengths) is varied from a nominal value so that it causes a sequence of saddle-node bifurcations that eliminate FPs and corresponding patterns from the network dynamics.

使用什么机制来产生多个节律，例如：CPG 是否为每个功能使用专用电路，或者是否相同的电路可以控制几种行为。探索这一问题的一种系统方法是创建数学模型，使用生物学上可信的成分，并对可能的节律结果进行分类。

我们对基于三个相互连接的神经元的 CPG 网络进行了这样的研究：系统地改变了神经元之间耦合的强度和形式来探索这些强度如何影响 CPG 的行为库。为此，我们创建了一个对网络每个可能配置的模拟 CPG 行为的几何表示，极大地简化了对 9 维非线性微分方程

系统的研究。我们发现了几种支持多种节律的配置，并描述了它们的鲁棒性。通过改变模型中生理上合理的参数，我们还描述了一个生物系统可以在多种稳定的节律性状态之间切换的机制。

在同质抑制基序部分，我们发现一个弱耦合的同质基序由三个爆发的中间神经元组成，它取决于单个成分的占空比，具有相互抑制的快速突触，可以产生可变数量的多节律。相位滞后图实际上证明了由这种主题产生的相应节律结果的稳健发生。当一些节律的出现时，如  $1 \prec 2 \prec 3$  和  $1 \prec 3 \prec 2$ ，在 3 细胞基序可以假设使用对

称论点；节律的存在性和鲁棒性只能通过相应回归图的精确计算来验证。此外，即使是在同质的主题中，这些节律的可观察性、FPs 的稳定性，都与爆发的时间特性密切相关。

回想一下，抑制电流将突触后细胞靠近边界，甚至可以将其越过边界，使突触前细胞保持活跃的峰值（图 3）。从动力学系统理论来看，这意味着扰动驱动系统缩小了超极化褶皱和慢零斜  $m'_{K2} = 0$  之间的间隙，最终导致在静态分岔上出现稳定的平衡态。因此，同质网络产生三个起搏器节律， $(3 \perp \{1 \parallel 2\})$ ， $(2 \perp \{1 \parallel 3\})$  和  $(1 \perp \{2 \parallel 3\})$ ——短占空比模块中唯一可用的节律。这些强同步的活动意味着快速收敛到锁相状态，因为在闭合间隙附近出现了紧急的平衡状态：比较图 6A 和图 9A 的时间间隔。

由于占空比细胞最初远离爆破和超极化静止之间的边界，因此细胞的弱抑制无法闭合间隙。所以，该基序只能有效地产生两种可能的爆破结果：顺时针  $1 \prec 2 \prec 3$  和逆时针  $1 \prec 3 \prec 2$  行波。这种双稳定性会产生一个较弱的同步形式，从收敛速度到收敛 FPs。当增加标称耦合强度  $g_{syn}$  时不会使抑制变得更强时。

介质基序的中间情况远非上述极端情况，并得益于耦合强度、初始相位分布和未扰动和扰动爆发的时空特性之间的自然优化。其中一个特征是缓慢地通过稳定平衡态的 ghost，这保证了占空比的鲁棒同步。因此，该主题可以产生五种稳定的爆破节律：反相  $(3 \perp \{1 \parallel 2\})$ ， $(2 \perp \{1 \parallel 3\})$  和  $(1 \perp \{2 \parallel 3\})$ ；顺时针  $1 \prec 2 \prec 3$  和逆时针  $1 \prec 3 \prec 2$  行波。

在不对称抑制基序部分，我们描述了五种多节律的一般分岔，这些分岔可以发生在具有中负空比的同质的、相互抑制的基序中。我们揭示了：将一个多功能网络转换为具有较少节奏或甚至具有单一模式爆发模式网络的基本原理。

因为 CPG 可能有一个稳定的相位滑动爆发模式，并具有时变的相位滞后，所以它的节律性结果并不总是涉及锁相。

虽然每个节律对于耦合连接的变化都保持稳定，我们仍然可以通过对目标细胞施加外部脉冲来实现它们之间的网络切换，该脉冲在释放后适当地改变细胞的相对相位，如图中占空比主题图 10 所示。根据庞加莱的相位滞后回归图，节律之间的转换被解释为 FPs 的相应吸引子盆地或不变环之间的切换，这样会导致网络的状态“跳转”超过由鞍点定义的分离阈值（更准确地说，在鞍点进入分隔线上）。然而，我们强调，在抑制目标细胞在这些多节律之间有效切换的时间选择不是直观的，需要对潜在的详细了解动态。

虽然有其他的方法可以提前确定 3 细胞相互抑制的基序，但基本原理是普遍的：它产生更强抑制的突触前细胞获得更大的吸引子池，因此由该细胞诱导的相应节律占主导地位。特别是，单个连接的耦合强度的充分增加（或减少）可以打破主题的固有旋转对称性，从而去除观察行波模式的可能性。

特别有趣的是具有异步阶段翻转模式的主题，它们没有主导锁相的状态，这种模式是所有细胞之间的协同作用的结果，它由四个短暂事件组成，但主要表现为两个主要亚节律之间的连续过渡： $(2 \perp \{1 \parallel 3\})$  和  $(1 \perp \{2 \parallel 3\})$ （见图 20）。如果没有较弱的抑制细胞 3，没有一个能战胜其他细胞，抑制细胞 3 的相互连接通过改变所有四阶段的相位滞后来改变现有的平衡，两种相互竞争的亚节律是同样可能的。

在我们考虑过的所有情况下，抑制选择足够弱，以保证突触后细胞保持爆发状态，即使其占空比下降到爆发和沉默的边界附近的百分之二十，这确保了细胞的相位以及相位滞后为回归映射得到了很好的定义。然而，这一假设可能会失败，例如，当一个突触后细胞的阶段没有被定义时，因为进入的突触抑制使其成为静止的 [17]。这导致了一种被称为 *sudden death* 的现象，当一个有节律的领导者（图 29 中的红细胞 3）被抑制，另外两个细胞形成一个反相的 HCO，交替抑制突触后细胞。在我们的例子中，细胞 3 外向抑制比抑制弱几倍，由细胞 1 和 2 组成的 HCO， $g_{syn}^{31} = g_{syn}^{32} = 0.4g_{syn}$  和  $g_{syn}^{12} = g_{syn}^{23} = 6g_{syn}$ （当  $g_{syn}$  增加时，这个比例不一定总是如此）。

需要强调的是，在相同的耦合参数下，爆发的突然死亡与图中的其他爆破模式共存。因此，这个例子与水蛭心脏 CPG 的中间神经元的实验记录有相似的相似性，其中所谓的开关中间神经元交替导致同步模式，然后在蠕动模式中变得不活跃 [43–45]。在水蛭心跳 CPG 及其模型中 [21,46]，可以观察到类似的血液循环方向的逆转，即蠕动方向和同步方向的转换。这些模式之间的对比是，在水蛭中，转换似乎是自主周期性的，即在没有外部刺激的情况下发生，其方式类似于图 19 中所示的相位翻转模式。

对原点附近的复杂精细结构的检查再次证实了快速、非延迟抑制可以具有稳定作用，导致几个几乎同步的爆发模式与几个重叠的峰值 [28]。与相位滞后图中具有大吸引子盆地的 FPs 相比，这种爆破模式的鲁棒性较弱。

我们在兴奋性基序部分显示，提高突触逆转电位相当于在抑制性基序模型中逆转时间。图中，这些动作将吸引器转化为排斥器，而鞍点仍然是鞍点，但它们的输

入方向和输出方向相反。为了充分说明这一现象，我们使用了具有短占空比的对称基序，其中顺时针和逆时针的行波是不稳定的。在与兴奋性突触的对称对应物中，这些 FPs 与同步爆发对应的主要固定点一起成为吸引子。

在混合基序部分，我们分析了与具有混合、抑制性和兴奋性突触的基序对应的映射的转换。我们一步一步地展示了多功能主题如何成为一个专用的主题，最后一个例子是带有两个兴奋性连接的混合基序。与前一种情况不同的是，这种单稳态基序具有时变相位滞后的爆发节奏，并对应于一个围绕二维环面的稳定不变曲线。

## 结论和未来的工作

我们强调，如果不减少复杂的 9 维网络模型的 6 个代数方程和 FPs 的数值分岔分析，那么对 3 细胞图案中爆发模式的发生和鲁棒性进行高度详细的检查将是不可能的。回想一下，图的维数是由网络中节点的数量决定的，而不是每个突触和每个神经元的微分方程的数量，后者可以要大得多。借助我们的计算工具，我们甚至能够从动力系统理论中识别出一些奇异的分岔，比如在这个神经网络中发生的环面分岔 [41] 上的 Cherry 流 (图 27B)。我们的分析需要高精度的数值模拟，这需要至少一个  $40 \times 40$  网格的初始条件运行 100 个爆炸周期，以生成一个单一的映射并确定其结构。在一个多核 CPU 工作站上，这种计算需要花费 3 个小时，但未来的工作将利用并行计算架构。

与具有特定相位滞后的稳健爆发模式对应的映射的稳定 FP 在结构上也是稳定的，即在耦合参数的特定变化下持续存在。因此，通过改变给定的参数 (s)，我们可以评估其存在性和稳定性的边界和区域，我们将称之为“同步区域”。该区域的边界对应于一个分岔，FP 消失它可以是鞍结点型，FP 仅仅改变稳定性也可以是 Andronov-Hopf 型。图 30 描绘了网络在参数空间中这些区域的可能排列。它们被证明是相互嵌套的，因为单调地改变单个参数可以导致映射中的鞍结点分支的级联，如图 18 和图 19 所示。考虑到基序中相互突触的数量，网络的参数空间至少是六维的，这对详细检查所有的分岔和创建一个完整的目录提出了一个挑战。然而，我们已经证明了 3 细胞基序的几种抑制构型产生了定性相同结构的相位滞后图，见图 1。这一观察结果为多成分神经网络的研究提供了高效的还原工具提供了潜在的基础。这表明，不同耦合参数的变化使网络在参数空间中横向跨越相应的分岔边界时，经历了相同的分岔。这种方法提供了事实上的证据，即如果没有相位滞后图，

就不可能理解为什么两种不同的网络配置会产生相同的节律结果。

一般来说，我们的认识使得我们随着网络配置的改变，预测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个新的假说。我们的几何形式分析的一个强大的方面是，它不需要了解建模系统的方程，例如，如果回归图是从一个未知的模型系统 (甚至从实验数据) 生成的。为了便于演示，我们从显式微分方程中生成了映射。我们的计算工具帮助我们解释了从神经生理学实验 [48] 中获得的 CPG 网络模型发生节律的基本动力学机制。因此，我们相信已经发展了一种通用的方法来研究详细的和现象学模型，也适用于运动控制之外的各种有节奏的生物现象。

## 模型和数值方法

我们研究了由三个细胞组成的 CPG 网络基序，它由非延迟、快速的化学突触和弱耦合强度组成。每个神经元的膜电位  $V$  的时间演化使用 Hodgkin-Huxley 的框架进行建模，基于水蛭心脏间神经元模型的减少，见 [49] 和其中的参考文献：

$$\begin{aligned} CV' &= -I_{Na} - I_{K2} - I_L - I_{app} - I_{syn}, \\ \tau_{Na} h'_{Na} &= h_{Na}^\infty(V) - h, \\ \tau_{K2} m'_{K2} &= m_{K2}^\infty(V) - m_{K2}. \end{aligned} \quad (3)$$

上述模型的动力学包括快速钠电流，电压相关门控变量激活的  $I_{Na}$ ， $m_{Na}$  和  $h_{Na}$ ，失活  $m_{K2}$ ，慢钾电流  $I_{K2}$ ，以及欧姆泄漏电流  $I_{leak}$ ：

$$\begin{aligned} I_{Na} &= \bar{g}_{Na} m_{Na}^3 h_{Na} (V - E_{Na}), \\ I_{K2} &= \bar{g}_{K2} m_{K2}^2 (V - E_K), \\ I_L &= \bar{g}_L (V - E_L) \end{aligned} \quad (4)$$

其中， $C = 0.5\text{nF}$ ， $I_{app} = 0.006\text{nA}$ ， $\bar{g}_{K2} = 30\text{nS}$ ， $\bar{g}_{Na} = 160\text{nS}$  and  $\bar{g}_L = 8\text{nS}$ ， $E_{Na} = 45\text{mV}$ ， $E_K = -70\text{mV}$ ， $E_L = -46\text{mV}$ 。

门控变量的时间常数  $\tau_{K2} = 0.9\text{ s}$ ， $\tau_{Na} = 0.0405\text{ s}$ 。

门控变量的稳态值  $h_{Na}^\infty(V)$ ， $m_{Na}^\infty(V)$ ， $m_{K2}^\infty(V)$  由以下 Boltzmann 方程确定：

$$\begin{aligned} h_{Na}^\infty(V) &= [1 + \exp(500(V + 0.0325))]^{-1} \\ m_{Na}^\infty(V) &= [1 + \exp(-150(V + 0.0305))]^{-1} \\ m_{K2}^\infty(V) &= [1 + \exp(-83(V + 0.018 + V_{K2}^{shift}))]^{-1} \end{aligned} \quad (5)$$

本研究中的快速、非延迟突触电流采用快速阈值调

制 (FTM) 范式建模如下 [50]:

$$I_{syn} = g^{syn} (V_{post} - E_{syn}) \Gamma (V_{pre} - \Theta_{syn}),$$

$$\Gamma (V_{pre} - \Theta_{syn}) = 1 / [1 + \exp \{-1000 (V_{pre} - \Theta_{syn})\}] \quad (6)$$

这里  $V_{post}$  和  $V_{pre}$  是突触后细胞和突触前细胞的电压; 选择突触阈值  $\Theta_{syn} = -0.03$  V, 使突触前细胞突发电中的每个脉冲都穿过  $\Theta_{syn}$ , 见图 1。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, 是由突触后细胞中逆转电位  $E_{syn}$  的水平决定的。在抑制的情况下, 它被设置为  $E_{syn} = -0.0625$  V, 从而使  $V_{post}(t) > E_{syn}$ 。在兴奋的情况下,  $E_{syn}$  的水平被提高到零, 以保证  $V_{post}$  的平均值保持在低于反转电位。我们指出, 替代的突触模型, 如  $\alpha$  和其他详细的动态表示, 并不会从本质上改变这些细胞之间的动态相互作用 [28]。

数值模拟和相位分析是利用免费软件 PyDSTool(版本 0.88) 完成 [51,52]。其他文件和说明可根据要求提供。

## 辅助材料 [Supporting Information]

**S13 细胞 CPG 的多节律性动态: 从  $(3 \perp \{1\|2\})$  到  $(2 \perp \{1\|3\})$  模式。**在模型的三维相空间中的爆发轨迹 (灰色), 它由“主动”尖峰 (螺线管状) 形状和平坦的超极化部分组成。2D 缓慢零斜,  $m'_{K2} = 0$ , 和低膝盖缓慢静止流形,  $M_{eq}$  之间的差距, 决定了活跃的突触前细胞抑制突触阈值  $\Theta_{syn}$ , 缓慢或保持突触后细胞在超极化水平在  $-0.06$  V。爆发轨迹上的红色、绿色和蓝色球体描述了 CPG[非每周] 耦合细胞的阶段的时间演变:  $\Theta_{syn}$  以上的活跃细胞抑制了暂时不活跃的细胞, 反之亦然。抑制性脉冲应用于蓝色细胞改变爆发细胞的相对阶段, 使 CPG 起搏器在红细胞后成为绿色细胞。下面显示了相应的电压波形。这个动态是对图 10 的补充。

**S23 细胞 CPG 的多节律性动态: 从  $(3 \perp \{1\|2\})$  到  $(1 \perp \{2\|3\})$  模式。**在模型的三维相空间中的爆发轨迹 (灰色), 它由“主动”尖峰 (螺线管状) 形状和平坦的超极化部分组成。2D 缓慢零等值线,  $m'_{K2} = 0$  和低膝盖缓慢静止,  $M_{eq}$  之间的差距决定了活跃的突触前细胞抑制突触阈值  $\Theta_{syn}$ , 缓慢或保持突触后细胞在超极化水平  $-0.06$  V。爆发轨迹上的红色、绿色和蓝色球体描述了 CPG[非每周] 耦合细胞的阶段的时间演变:  $\Theta_{syn}$  以上的活跃细胞抑制了暂时不活跃的细胞, 反之亦然。应用于蓝色细胞的抑制脉冲改变了爆发细胞的相对相位, 从而使由红细胞引起的起搏器节奏被顺时针行波 (蠕虫爆发) 所取代。下面所示的是相应的电压波形。这个动

态是对图 10 的补充。

**S3 不对称 3 细胞 CPG 的多稳态动力学: 从  $(3 \perp \{1\|2\})$  模式到结束。**在模型的三维相空间中的爆发轨迹 (灰色), 它由“主动”尖峰 (螺线管状) 形状和平坦的超极化部分组成。2D 缓慢零等值线  $m'_{K2} = 0$  和缓慢静止流形的低膝之间的差距决定了活跃的突触前细胞需要抑制突触后细胞在  $-0.06$  V 左右。爆发轨迹上的红色、绿色和蓝色球体描述了 CPG 的 [非每周] 耦合细胞的阶段的时间演化:  $\Theta_{syn}$  上方的活跃细胞在反阶段抑制了暂时不活跃的细胞, 反之亦然。应用于蓝色细胞的抑制脉冲改变了爆发细胞的相对相位, 使最初导致节奏的起搏红细胞被蓝色和绿色细胞交替爆发而永久抑制。下面显示了相应的电压波形。这个动态补充了图 29。

**电影 S4 的多稳态图和五种相位聚焦爆发模式的形成。**均匀 3 细胞 CPG 的相位滞后庞加莱图揭示了共存爆发节奏的吸引盆地  $(0, \frac{1}{2})$ ,  $(\frac{1}{2}, 0)$ , 和  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  对应于反相  $(3 \perp \{1\|2\})$ ,  $(2 \perp \{1\|3\})$ ,  $(1 \perp \{2\|3\})$  模式, 黑色  $(\frac{2}{3}, \frac{1}{3})$  和紫色  $(\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$ , 对应顺时针移动  $(1 \prec 2 \prec 3)$  和逆时针  $(1 \prec 3 \prec 2)$  波。这个动态与图 9 互补。

电影 S5 双稳态图和相位滑动爆发模式。在回归图中, 稳定不变曲线“向上流动”对应于在这个非对称 CPG 中具有周期性变化的相位滞后的爆发模式, 因为相位点穿过消失的固定点的幽灵。这个动态补充了图 20。

## Acknowledgments[致谢]

We would like to thank P. Aswin, S. Jalil, P. Katz, A. Kelley, A. Neiman, W. Kristan, A. Pikovsky, A. Sakurai, and A. Selverston for stimulating discussions.

## Author Contributions[作者贡献]

Conceived and designed the experiments: JW RC JS AS. Performed the experiments: JW RC JS AS. Analyzed the data: JW RC JS AS. Contributed reagents/materials/analysis tools: JW RC JS AS. Wrote the paper: JW RC JS AS

## 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.3265-06.2006>
- [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. 056209, 2011.
- [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. Koteleski, 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 stability 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. Nogaret, “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  $\checkmark$  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 patterngenerating 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. e. 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.