

Research paper

# Computational exposition of multistable rhythms in 4-cell neural circuits

Krishna Pusuluri <sup>a</sup> , Sunitha Basodi <sup>b</sup> , Andrey Shilnikov <sup>c</sup> 

Show more 

+ Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2019.105139>

[Get rights and content](#)

## 4 细胞神经回路中多稳定节律的计算阐述

### Computational exposition of multistable rhythms in 4-cell neural circuits

作者: Krishna Pusuluri<sup>a</sup>, Sunitha Basodi<sup>b</sup>, Andrey Shilnikov<sup>c</sup>

组织: <sup>a</sup>Neuroscience Institute, Georgia State University, Petit Science Center, 100 Piedmont Avenue, Atlanta, GA 30303, USA

<sup>b</sup>Department of Computer Science, Georgia State University, 25 Park place NE, Atlanta, GA 30303, USA

<sup>c</sup>Neuroscience Institute, and Department of Mathematics and Statistics, Georgia State University, Petit Science Center, 100 Piedmont Avenue, Atlanta, GA 30303, USA

时间: Available online 29 November 2019

关键词: Bifurcations, Multistability, Central pattern generators, Unsupervised machine learning, Dynamical systems, Clustering, Poincaré return maps

Translated by Xinxin Qie, School of Mathematics, SCUT.

Link to the Journal: [Commun Nonlinear Sci Numer Simulat](#)

## 摘要

由 4 个或更多细胞组成的振荡神经回路产生的多稳定节律的共存，它们的开始、稳定性条件以及这种节律之间的过渡还没有被很好地理解。这部分是由于缺乏适当的视觉和计算工具。在本研究中，我们采用了现代计算方法，包括无监督机器学习（聚类）算法和由图形处理单元（GPU）驱动的快速并行模拟，以进一步扩展我们之前开发的基于动态系统和分岔理论的技术。这使我们能够分析确保这种神经回路的鲁棒性和多功能性的基本原理和机制。此外，我们还研究了网络拓扑结构如何影响动态，以及随着网络配置的改变以及细胞和突触的内在属性的变化，节奏模式的转变/分岔。本研究详细阐述了一组抑制耦合 4 细胞回路，可以表现出各种单稳和多稳节律，包括起搏器、成对半中心、行波、同步状态以及各种嵌合体。我们的详细分析有助于为具有生物中心模式发生器的神经生理学实验产生可验证的假设。

## 1 引言

有节奏的振荡是各种感觉、运动和认知功能的基础。脑功能障碍，如精神分裂症、癫痫、自闭症、阿尔茨海默氏病和帕金森氏病的特征是神经振荡功能障碍。因此，节律性活动的潜在机制可以帮助设计针对这类情况的治疗干预措施。大脑网络由称为 [1-4] 的神经网络的结构和功能组成。这些基序已经在各种动物中枢模式发生器（CPGs）中被发现，CPGs 是一种生物神经网络，在没有感觉反馈或中枢输入的情况下产生有节律的运动输出的神经网络。在 CPG 控制下的节律性模式运动活动广泛存在于许多脊椎动物和无脊椎动物物种中，具有多种神经网络，包括控制运动、游泳、呼吸和心跳 [4-17] 的神经网络。随着网络的发展和变得更加复杂，现有的主题被保留，同时新的元素被最大限度地增加可用的配置和支持网络的鲁棒性 [4, 18-20]。例如，许多已知 CPG 的一个共同组成部分是半中心振荡器（HCO），它由两个双边对称的神经元组成，它们相互抑制，产生反相的交替爆发模式。多个 HCOs 可以通过化学和/或电突触结合，形成复杂的模块化 CPG 网络，如海鼻涕虫 *Melibe leonina* 和 *Dendronotus iris* 中的游泳 CPG [11,19,21-26]。为了深入了解调节更大网络行为的动力学原理，了解单个神经元的工作原理以及基本的主题是至关重要的。从孤立的神经元到小网络和种群的多个层次的数学建模研究已经导致了对生物神经网络 [27-33] 的工作原理的重要理解。

一个基本的理论和实验研究的挑战是理解的机制这样的神经网络可以适应结构和功能作为专用电路单稳态节奏，或多功能电路产生一些稳定的节奏行为 [20, 32, 34-40]。此外，节奏转换的内在能力，如运动中的步态转变和水蛭血流方向的变化，可以通过输入驱动的扰动来实现，这些扰动在代表多稳态 CPG 产生的各种节奏模式的多个吸引子之间切换 [18, 41-43]。此外，这些吸引子可以是固定点或周期轨道，可以分叉-失去稳定性或消失，从而解释了由于网络连接、外部输入和单个神经元 [44] 内在动态的变化而导致的系统状态的连续或突然转变。稳定的多节律的出现，他们的过渡，表现出半中心振荡器和 3 细胞图案，以及他们的动态的外部输入和不同化学（抑制性和兴奋性）和电突触连接，已经彻底证明使用庞加莱回归映射相位滞后（在下一节中描述）和其他技术。值得注意的是，产生专用功能的 4 细胞电路和更复杂的 CPG 也在真实动物和计算模型中进行了研究 [4, 12-18, 34, 45-49]。长期以来，4 细胞网络和更大的 CPG 中多重节律共存和稳定性的基本原理一直不清楚，部分原因是系统地探索这类网络所需的算法复杂性和计算成本呈指数级增加。对更大的网络使用庞加莱回归图等方法的另一个主要问题是，与二维（2D）图很好地描述的 3 单元电路不同，更大的网络对应的良好的填充图变成了 3D 和更高维的，很难进行视觉分析。

使用单线程计算的传统计算方法在计算所需的时间以及可以实现的广度和全面性方面都存在不足。并行处理和 OPenAc 计算方面的最新进展与 CUDA、OpenAcc、OpenMP 和 OpenMPI 的技术提供了巨大的性能改进，并使研究神经科学和非线性动力学中的问题成为可能，这些问题在早期 [50-54] 无法解决。在这项研究中，我们将解决缺乏这样的视觉和计算工具和进一步扩展开发技术基于动力系统理论神经科学应用通过实现元素的无监督机器学习聚类分析高维 [55-61] 和 GPU 并行化快速模拟密集的轨迹在这样的耦合电路。通过将分析工具与这些计算方法相结合，我们解构了复杂 CPG 中稳定多节律的共存性、稳定性和鲁棒性的操作规则。我们证明了这种方法在具有抑制性耦合的同质 4 细胞神经回路中的有效性，并展示了网络拓扑结构、内在和外在参数如何导致分叉和改变网络行为。这种数学和计算工具的发展和结合是解开神经科学中产生的多样性行为的关键。开发的

方法是跨学科的，应用于复杂的动力系统和耦合振荡器网络，包括（电）化学反应、种群动力学、电子电路、非线性光学、调节遗传网络和细胞膜和心跳的兴奋动力学等等。

## 2 模型和数值方法

我们使用相同的广义 Fitzhugh-Nagumo 型神经元构建我们的神经电路，使用立方快速零等值线和 s 型慢零等值线，如 [43] 所述。这些方程式分别为：

$$\begin{aligned}\frac{dV_i}{dt} &= V_i - V_i^3 - x_i + I_{app} + \sum_{j \neq i} g_{inh}^{ji} G(V_i, V_j) \\ \frac{dx_i}{dt} &= \varepsilon [x_\infty(V_i) - x_i]\end{aligned}\quad (1)$$

电压变量  $V_i$  和恢复变量  $x_i$  共同决定了第  $i$  个神经元的状态。时间尺度分离的参数  $\varepsilon$  决定了  $x_i$  相对于  $V_i$  的慢动力学；慢零等值线  $\frac{dx_i}{dt} = 0$  由 s 型函数给出：

$$x_\infty(V_i) = \frac{1}{1 + e^{-10(V_i - V_{sh})}}, \text{ 其中 } V_{sh} = 0$$

初始选择参数值是为了使系统在 v-零等值线中间不稳定分支 ( $\frac{dV}{dt} = 0$ ) 和缓慢的 x-零等值线 ( $\frac{dx}{dt} = 0$ ) 的交叉处具有独特的排斥平衡状态，被稳定的极限环所环绕，如图 1b 所示。这两个变量之间的相互作用通过动态迟滞导致振荡行为，对于恢复变量的固定值，电压变量在活跃 ( $V_i \geq V_{th}$ ) 和非活跃 ( $V_i < V_{th}$ ) 状态之间成为双稳态，激活阈值由  $V_{th} = 0$  给出。弛豫振荡是由相对缓慢的瞬态主动和非活动元态以及相应分支之间的快速切换组成的（对于  $0 < \varepsilon < 1$ ）。外部驱动  $I_{app}$  水平改变 v-零等值线的位置，并控制神经元 [43] 的其他静止状态的释放和逃逸机制。 $I_{app}$  的参数范围选择在 0.4 和 0.6 之间，其中细胞产生内在的爆发样行为。在这个范围以下和以上，细胞分别变成静止的和紧张性峰值。

网络中神经元之间的抑制性突触耦合采用具有 s 型耦合函数的快速阈值调制来建模。一个由  $E_{rev} = 1.5$  引起的从神经元  $j$  到神经元  $i$  的抑制性突触可由下面的式子表示：

$$G(V_i, V_j) = (E_{rev} - V_i) \Gamma(V_j), \text{ 其中 } \Gamma(V_j) = \frac{1}{1 + e^{-100(V_j - E_{th})}}, E_{th} = 0$$

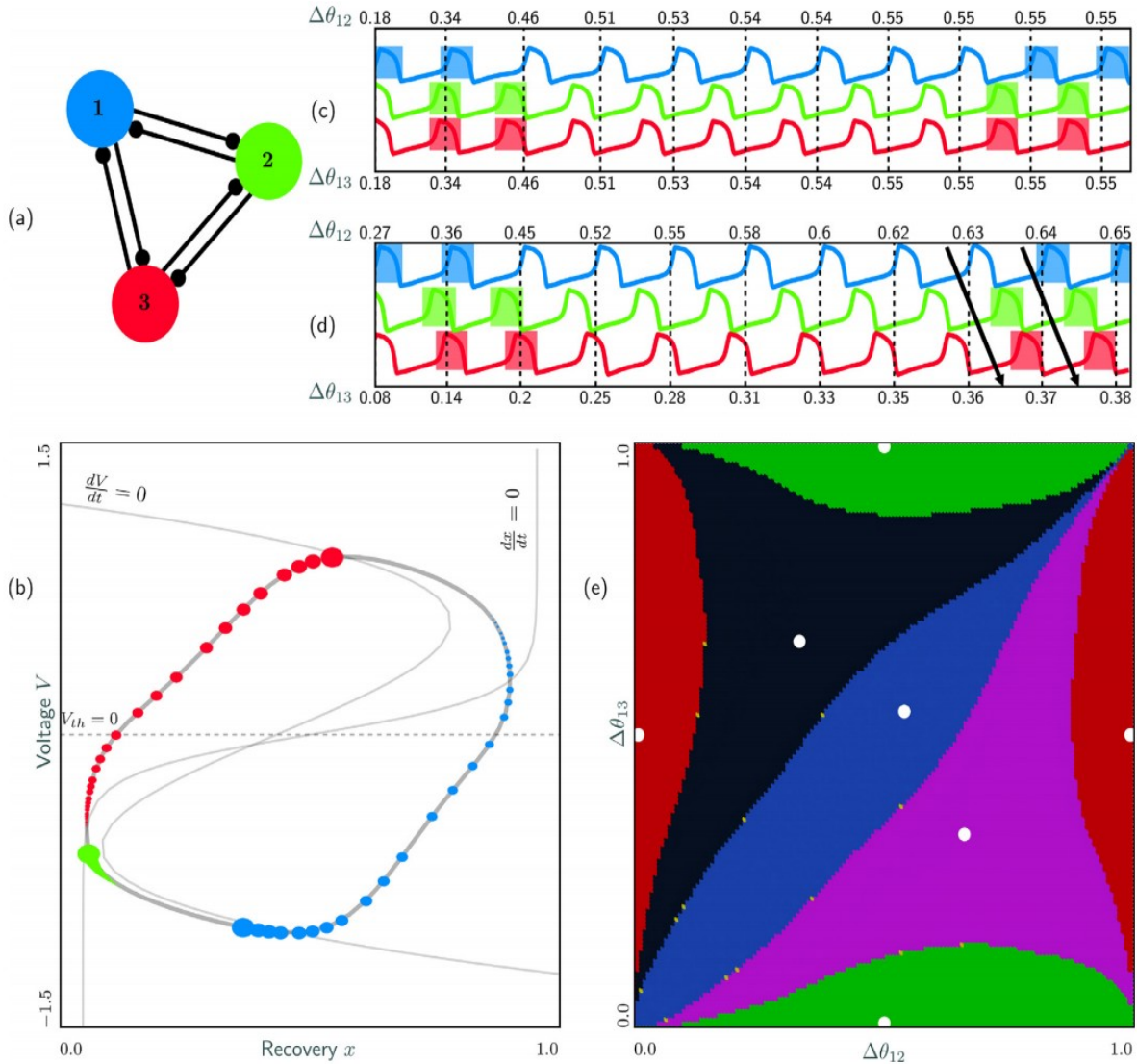
电压变量  $V_i$  是由来自电路中所有其他神经元  $j \neq i$  的突触输入的总和驱动的。除另有规定外，一个网络内的所有突触强度  $g_{inh}^{ji}$  都使用相同的值。稳定网络爆破的范围选择在 0.005 到 0.03 之间。对于超过这个范围的非常大的金蛋白值，处于活跃状态的细胞由于强烈的突触抑制而强行将其他细胞拉下，后来描述的各种嵌合样行为变得更加突出。外部驱动器  $I_{app}$ 、时间尺度常数  $\varepsilon$  和网络耦合强度  $g_{inh}$  是决定电路动力学的关键分岔参数。本研究使用的模型的选择提供了计算的简单性，同时保留了在详细的 Hodgkin-Huxley 型神经元模型中所看到的节律发生的基本动态特征和机制。关于该神经元模型的进一步细节和 3 细胞网络的多稳定性分析可以在 [43] 中找到，而对霍奇金-赫胥黎神经元类型的详细分析可以在 [18] 中提出。

### 2.1 相位滞后的庞加莱回归图

图 1a 显示了一个由具有相互抑制突触的 Fitzhugh-Nagumo 型神经元组成的 3 细胞基序，如等式所述 (1)。图 1c 和 d 显示了在该网络中收敛到稳定起搏器（蓝色）和行波（顺时针）节律的两个电压轨迹。这种 3 单元图案中可能的多节律之前已经使用庞加莱回归图（见图 1e）描述过，以确定电压模式 [18,37,38,43,62,63] 中与锁相态对应的不动点的吸引盆地、稳定性和分岔。这些映射是在细胞从下面越过阈值电压时的特定事件建立的。为每个单元定义了一系列的相位滞后，即参考单元相对于该单元的爆发启动的延迟，在爆发期间内归一化。因此，在图 1a 所示的 3 单元 CPG 中，如果  $t_1^n$ 、 $t_2^n$  和  $t_3^n$  表示细胞 1（蓝色）、细胞 2（绿色）和细胞 3（红色）第  $n$  次跨越阈值的时间，使用单元 1 作为参考单元，则（第  $n$  个）相位滞后为：

$$\Delta\theta_{12} = \frac{t_1^{n+1} - t_2^n}{t_2^{n+1} - t_2^n} \text{ and } \Delta\theta_{13} = \frac{t_1^{n+1} - t_3^n}{t_3^{n+1} - t_3^n}$$





**图 1:** 在 (a) 中显示了一个具有相互抑制性突触的广义 Fitzhugh-Nagumo 型细胞的完全连接的 3 细胞网络神经元的相空间 (弱耦合下) 用 (b) 表示, 慢恢复变量  $x$  和快速电压变量  $V$ , 叠加相应的零线 (浅灰色): 慢  $\frac{dx}{dt} = 0$  和快速  $\frac{dV}{dt} = 0$ , 极限环 (深灰色)。彩色的点描绘了三个耦合单元穿过极限环产生行波图案的相空间坐标。水平虚线表示激活阈值  $V_{th}$ 。蓝色起搏器节律  $(\Delta\theta_{12}, \Delta\theta_{13}) = (0.55, 0.55)$  或 (d) 顺时针行波节律  $(\Delta\theta_{12}, \Delta\theta_{13}) = (0.67, 0.33)$ 。当参考单元 1 (蓝色) 超过阈值 (垂直虚线) 时, 相位滞后  $\Delta\theta_{12}$  和  $\Delta\theta_{13}$  的演化分别显示在顶部和底部。利用  $70 \times 70$  网格上的二维庞加莱回归图对网络进行多稳定性分析。所有收敛到相同吸引子的初始条件都以相同的颜色显示, 以可视化五个共存的不动点 (以白点表示) 的吸引盆地, 代表了电路的五个稳定节奏。这有 3 个起搏器 (红色、绿色和蓝色) 和两个行波 (粉色顺时针、黑色逆时针) 节奏。其中,  $I_{app} = 0.426$ ,  $g_{inh} = 0.01$  和  $\varepsilon = 0.3$ 。(为了解释本图例中对颜色的参考资料, 读者可以参考本文的网络版本。)

利用有序的相位滞后对  $(\Delta\theta_{12}, \Delta\theta_{13})$  在二维离散相位空间中构造了一个庞加莱回归图。一系列有序对在二维环面上产生一个正向相位轨迹 (图 1e), 它映射了细胞 2 和 3 相对于参考细胞 1 的相位, 定义为 0 到 1 之间的值。相位滞后为 0 或 1 表示与参考单元的无相关系, 而相位滞后为 0.5 表示反相关系。系统中的一个固定点对应于一个稳定的节律性振荡模式, 该模式产生于 CPG 单个神经元的爆发起始之间明确的相位滞后, 随着时间的推移仍然是锁相的。所有从广泛的初始相位滞后开始的轨迹, 收敛到相同的固定点或稳定的节奏, 都用相同的颜色标记, 描绘了相位空间中节奏的吸引子。通过分析庞加莱图的相空间, 可以预测相应 CPG 的节奏行为特征。图 1e 中的庞加莱图显示了有 3 个起搏器 (蓝色-起搏器, 绿色和红色) 和两个行波 (粉色-图 1d, 黑色) 的 CPG 中

存在五节奏状态。蓝色、绿色和红色起搏器分别对应于有序对  $(0.5, 0.5)$  和  $(0.5, 0)$  和  $(0, 0.5)$ ，而顺时针（粉红色）和逆时针（黑色）行波分别用  $(0.67, 0.33)$  和  $(0.33, 0.67)$  表示。利用相位滞后的庞加莱回归图，将 CPG 中多个爆发节律的存在性和稳定性问题简化为系统中不动点、吸引子和不变循环的分岔分析。

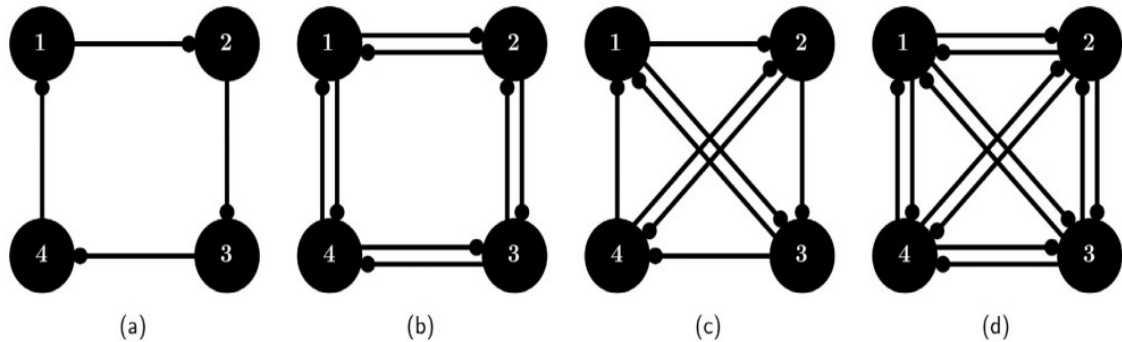


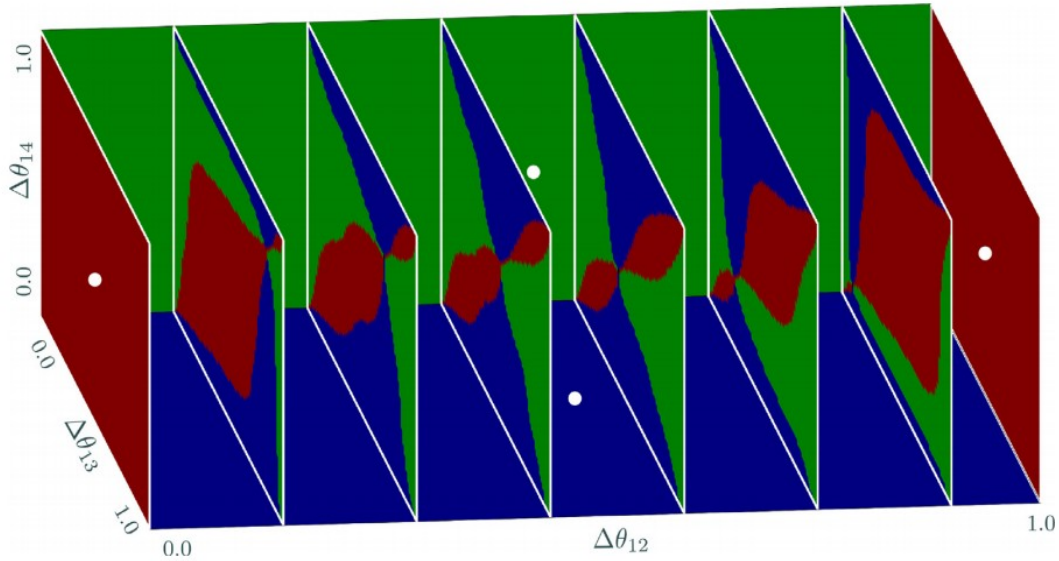
图 2: 在神经元间具有抑制性突触耦合的 4 细胞电路的同质网络拓扑: (a) 单向抑制环 (b) 双向抑制环 (c) 混合 (d) 完全连接。在每一种网络配置中，所有的神经元都有相同的参数值，并接收到相同数量的相同强度的传入突触。

## 2.2 无监督机器学习

为了分析相应的庞加莱回归图为三维及更高维度的大型网络的多稳定性，我们采用无监督机器学习技术来计算评估稳定多节奏（读取稳定不动点）的吸引力盆地，并分析它们相应的分岔。我们研究了由等式给出的 4 个广义 Fitzhugh-Nagumo 型神经元组成的同质网络中的多稳定动力学 (1)，神经元之间具有相同的相互抑制。这样的模型提供了计算的简单性，同时显示了动力学拓扑上类似于更复杂的模型基于 Hodgkin-Huxley 形式主义的 [18,43]。庞加莱的有意义的应用映射，同质性确保类似的爆发时期在不同的神经元 (1) 使用相同的参数值为所有的神经元和 (2) 保持所有的突触强度的总和接收的神经元相同的任何其他神经元的网络。图 2 显示了 4 单元电路的各种同质网络拓扑，复杂性逐渐增加，从单向抑制环（图 2a），到双向抑制环（图 2b），到混合网络（图 2c），最后是全连接网络（图 2d）。

我们使用层次聚类方案 [55–61] 来分析庞加莱回归映射。我们首先识别细胞具有不同相位滞后的多个初始条件，均匀地分布在  $(25 \times 25 \times 25)$  的 3D 相位环面上。对于每一个初始条件，我们获得了电路活动的长轨迹，并计算了相位滞后的有序元组  $(\Delta\theta_{12}, \Delta\theta_{13}, \Delta\theta_{14})$  的相应相位轨迹。利用聚类方法，所有从不同初始条件收敛到彼此非常接近的轨迹被确定为在一个聚类内。这是通过首先识别每个轨迹的相位滞后的收敛有序元组，然后对这些收敛的有序元组进行完全连锁的凝聚层次聚类。由于相位滞后定义在三维环面模 1，这意味着相位滞后 0.0 和 1.0 是相同的，收敛相位滞后有序元组的距离度量是由环绕相环面上每个维度的最小差的平方和得到的。例如，相位滞后 0.05 和 0.95 之间的最小差异是 0.1，而不是 0.9，当我们总结一下时。一个簇内所有相位滞后有序元组的圆平均值定义了该簇所标记的固定点或稳定节律。我们还测量了圆形标准偏差来反映集群内的可变性程度。圆均值和圆标准差被四舍五入到两个小数点。其轨迹收敛到每个簇的初始条件的总数可以作为稳定节奏的吸引盆地的相对大小的度量。采用固定步长的四阶龙格-库塔方法进行了数值积分。使用 CUDA 和 OpenAcc [6] 实现了神经轨迹和相位滞后线程的计算，以及 GPU 线程之间的并行化。聚类分析和可视化是使用 Python 完成的。所开发的软件工具是开源的，可在 [https://bitbucket.org/pusuluri\\_krishna/CPG\\_multistability](https://bitbucket.org/pusuluri_krishna/CPG_multistability) 中得到。在聚类算法的合理设置范围内，获得的多稳定性结果通常保持一致，在固定点（聚类）经历过渡的分岔附近值变得显著。

例如，图 3 表示使用全连接的 4 单元电路的多个 2D 切片的三维相位环面上的庞加莱回归图（见图 2d）。它显示了成对的半中心节律的三个不同的吸引子（有绿色、蓝色和红色的盆地），其中两对细胞以反相发射，而一对细胞以同步发射（见图 5 的半中心模式发生器）。这些节奏的相位延迟有序元组  $(\Delta\theta_{12}, \Delta\theta_{13}, \Delta\theta_{14})$  由  $(0.5, 0, 0.5)$ 、 $(0.5, 0.5, 0)$  给出，和  $(0, 0.5, 0.5)$  分别为绿色、蓝色和红色的吸引子。在视觉上构建和解码这样的三维相空间轨迹是相当困难和耗时的。表 1 说明了聚类方法的结果自动检测这些多稳定状态（固定点），这些吸引



**图 3:** 对于全连接的 4 单元电路的相位滞后的庞加莱回归图的切片三维环面（图 2d）显示了吸引盆地的内部结构。对应固定点（白点）的绿色、蓝色和红色吸引子池代表稳定的成对半中心节律，其相位滞后有序元组  $(\Delta\theta_{12}, \Delta\theta_{13}, \Delta\theta_{14})$  由  $(0.5, 0, 0.5)$ ,  $(0.5, 0.5, 0)$ ,  $(0, 0.5, 0.5)$  给出。这里是  $g_{inh} = 0.025$ ,  $I_{app} = 0.575$  和  $\varepsilon = 0.5$ 。（为了解释本图例中对颜色的参考资料，读者可以参考本文的网络版本。）

子的细胞关系，收敛的变化程度，和相对大小的吸引盆地的节奏状态通过集群循环手段（CCM），集群循环标准差（CCSD）和收敛的百分比（PC）。我们强调，GPU 并行化允许在几分钟内执行多稳定性分析。

虽然相位动力学和像图 4 这样的参数扫频有效地描绘了稳定网络爆发的系统动力学的全貌，但我们注意到，在非常强的突触抑制下，也可以看到其他一些类似嵌合体的行为。也有可能所研究的参数范围内有很小的区域或短暂的周期，它们也可以表现出嵌合体般的节奏，但在这里没有看到，因为只有少数离散的值用于构建这些扫描。根据参数探索的目标和考虑的节奏，未来的工作可以集中在特定的过渡和执行详细的扫描这些地区附近获得这样的状态，以及增强这样的扫描通过将其他细节如振幅差异在后期处理，比如，区分完全同步状态和阶段同步 2 节 3.1.2 中强调的状态。

### 3 结果

我们研究了图 2 中所示的 4 细胞 CPG 的各种同质网络构型所产生的多稳定节律。我们发现了驱动单稳定或多稳定行为的网络拓扑。我们还确定了在这些网络中发生的过渡，如突触和外部驱动等参数是不同的，以确定这些网络中稳定的多节律的基本原理。

#### 3.1 全连接网络的多功能指令

图 4 是在全连接的 4 单元电路上进行的多稳定性和分岔分析，因为我们在  $7 \times 6$  网格上改变了网络的两个参数，突触强度 ( $g_{inh}$ ) 和外部驱动器 ( $I_{app}$ )，同时保持固定的  $\varepsilon = 0.5$ 。对于网格中的每一组参数，对三维环面的庞加莱回归图进行聚类分析，以确定稳定的节律行为（聚类）。网络中的每个块代表为特定参数值确定的集群和节奏行为。每个聚类相关的节律性状态由聚类循环均值（CCM）给出。网络的同质性和对称性意味着，对于网络中的每一个稳定的节律，我们都可以找到通过网络中相同细胞的循环排列或重新标记得到的节律的稳定对称变化。我们将把这种共存的节奏称为同构。例如，在  $g_{inh} = 0.025$  和  $I_{app} = 0.575$  处标记 A 的橙色块表示成对半中心节奏的 3 个稳定同构，其相位滞后有序元组  $(\Delta\theta_{12}, \Delta\theta_{13}, \Delta\theta_{14})$  由  $(0.5, 0, 0.5)$ 、 $(0.5, 0.5, 0)$ 、和  $(0, 0.5, 0.5)$ 。



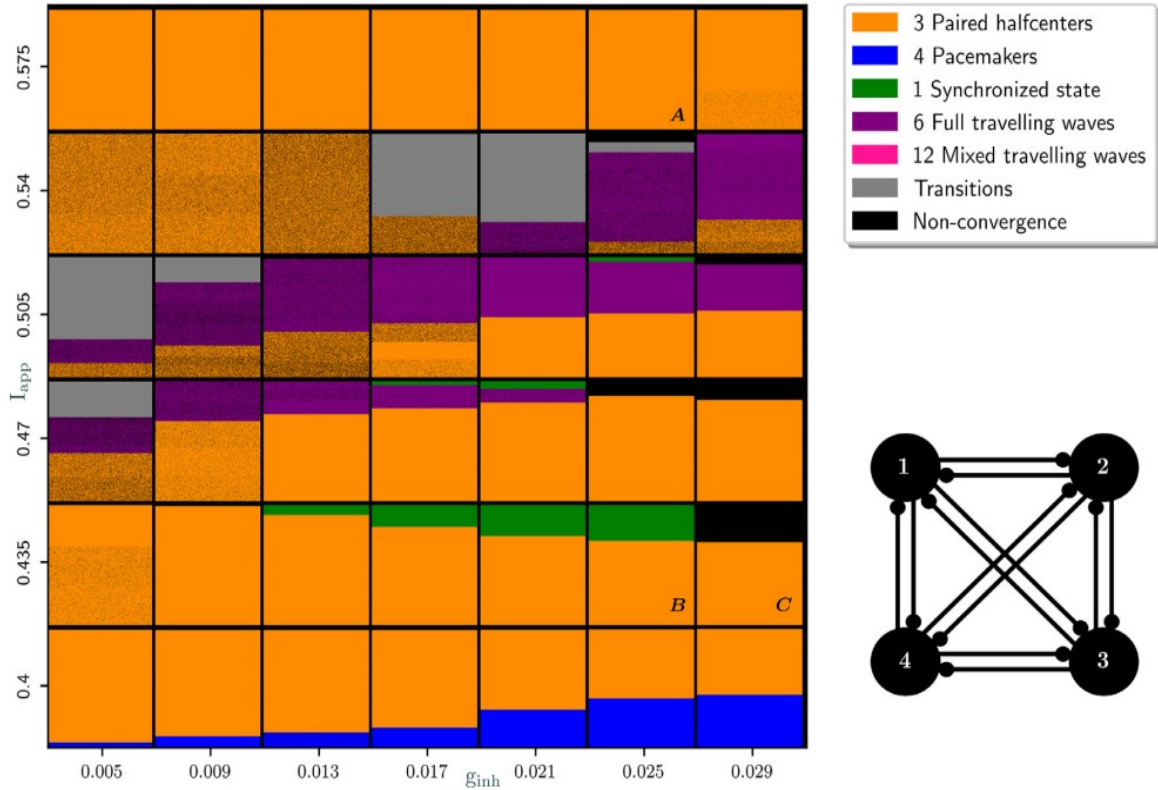


图 4: 在  $\varepsilon = 0.5$  条件下, 在  $7 \times 6$  网格上, 具有不同突触强度 ( $g_{inh}$ ) 和外部驱动 ( $I_{app}$ ) 的全连接 4 单元电路的多稳定性和分岔分析。网格中的每个块描述了特定参数值的集群和稳定节奏, 以不同的颜色与它们在相空间中的吸引盆地的大小成比例显示。集群内的噪声与其圆形标准差成正比。这些参数块的三维相位环面和聚类结果如图 3 和表 1 和表 2 所示。分岔图确定了从电路的对称性中丰富的稳定节律及其所有同构, 包括成对的半中心、起搏器、行波、同步、稳定的短暂节律和具有非收敛相位滞后 (嵌合体) 的轨迹, 如图 5 所示。

CCM	CCSD	PC
(0.5, 0., 0.5)	(0., 0., 0).	33.2%
(0.5, 0.5, 0).	(0., 0., 0).	33.5%
(0., 0.5, 0.5)	(0., 0., 0).	33.2%

$g_{inh} = 0.025, I_{app} = 0.575$  and  $\varepsilon = 0.5$

表 1: 利用聚类方法简化了对庞加莱图 (图 3) 的多稳定性分析, 揭示了三个稳定的半中心节律。

细胞 1 可与细胞 2、3 或 4 中的任何一个产生同相放电, 其余两个细胞与细胞 1 呈反相关系 (且相互同步)。聚类结果和图 3 和表 1 的三维相位环面也显示了这一点。对于图 4 中任何给定的参数块, 每种颜色都表示存在一个稳定的节奏, 以及它所有的同构。同一块内的多种颜色表明在相空间中不同的稳定节奏模式共存。彩色区域的大小与这些节奏的吸引盆地的大小成比例地相关联, 由收敛于这些节奏的轨迹的百分比 (PC) 给出。代表集群的彩色区域内的噪声与集群的圆形标准差 (CCSD) 成正比, 并表明了集群内的可变性。不同基因网络的聚类分析。图 4 中  $\varepsilon = 0.5$  处的  $I_{app}$  块显示, 该网络可以表现出过多不同的稳定节律, 如图 5 所示。用 CCM、CCSD 和 PC 进行聚类的参数化块如表 2 所示。在不同的  $\varepsilon = 0.5$  的情况下, 可以看到混合行波 (见补充图 S2)。全连接的 4 单元电路 (图 2d), 根据参数值 (见图 4), 包括 3 对半中心、4 个起搏器、单个全同步状态、6 个全行波、12 个混合行波、成对半中心和全行波之间的稳定短暂节律, 以及 4 个 11: 10 共振的嵌合体状态。

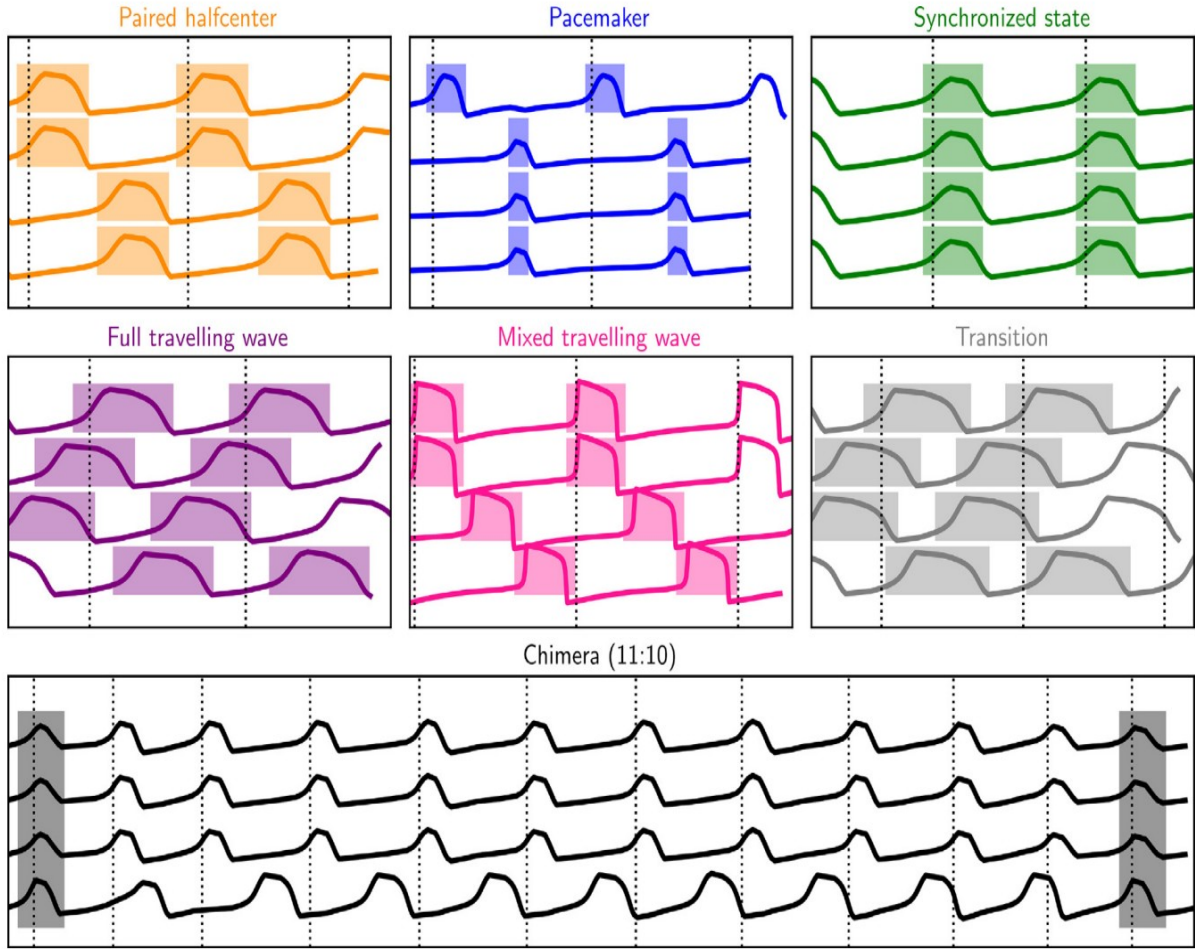


图 5: 全连接的 4 单元电路 (图 2d), 根据参数值 (见图 4), 包括 3 对半中心、4 个起搏器、单个全同步状态、6 个全行波、12 个混合行波、成对半中心和全行波之间的稳定短暂节律, 以及 4 个 11: 10 共振的嵌合体状态。

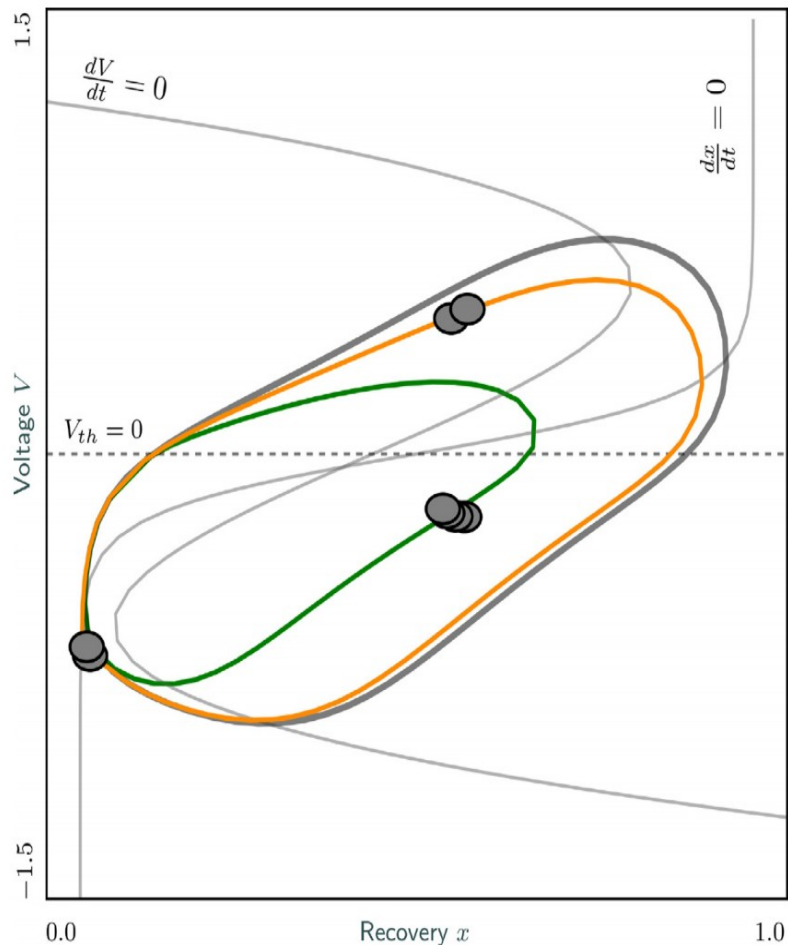
### 3.1.1 成对的半中心振荡器

从图 4 (橙色区域, 如 A) 在  $\varepsilon = 0.5$  时的分岔图, 以及在补充图的分岔图中显示的  $\varepsilon = 0.3$  时, 这是全连接网络中最主要的节奏。这些两相节律的特征是两对细胞彼此以反相关系振荡, 而每对细胞中的细胞都以同相振荡 (补充 M2)。由于全连通网络的对称性, 该节奏存在 3 个稳定的同构。其中一个节奏的相位滞后有序元组由  $(\Delta\theta_{12}, \Delta\theta_{13}, \Delta\theta_{14}) = (0, 0.5, 0.5)$  表示, 如图 5 所示, 电压和恢复变量对应的极限环轨道如图 6 (橙色) 所示。这里需要注意的是, 成对半中心节律的轨道电压振幅略小于孤立的细胞 (灰色), 这是由于处于活动状态的细胞从锁相对应的持续抑制。

### 3.1.2 同步状态

令人惊讶的是, 我们看到完全连接的神经网络也可以表现出稳定状态,  $(\Delta\theta_{12}, \Delta\theta_{13}, \Delta\theta_{14}) = (0, 0, 0)$ , 对于特定的参数值:  $I_{app} = 0.435$  和  $0.013 \leq g_{inh} \leq 0.025$  (见图 4 中的绿色区域, 和补充电影 M3)。在这些参数值下, 同步状态与 3 对半中心节律共存。电压和恢复变量对应的轨道如图 6 (绿色) 所示。这个轨道的电压振幅甚至比孤立的细胞 (灰色) 或成对的半中心节律 (橙色) 更短, 这是由于处于活跃状态的神经元比其他 3 个锁相的神经元经历了更大的抑制推动。随着图 4 中  $g_{inh}$  的增加, 同步状态的吸引子的尺寸通过  $g_{inh} = 0.025$  逐渐增大 (图 4B) 逐渐增大, 之后失去稳定性, 在  $g_{inh} = 0.029$  时产生嵌合状态 (图 4C)。值得注意的是, 网络中稳定的同步状态仅在  $\varepsilon = 0.5$  (图 4) 可见, 而在  $\varepsilon = 0.3$  中 (补充图 S2) 或  $\varepsilon = 0.05$  (补充图 S1) 中都没有。我们还注意到,  $I_{app} = 0.435$  和  $g_{inh} = 0.025$  保持不变 (见图 4B) 而  $\varepsilon$  逐渐减少从 0.5 到 0.48, 相应的同步轨道经历周



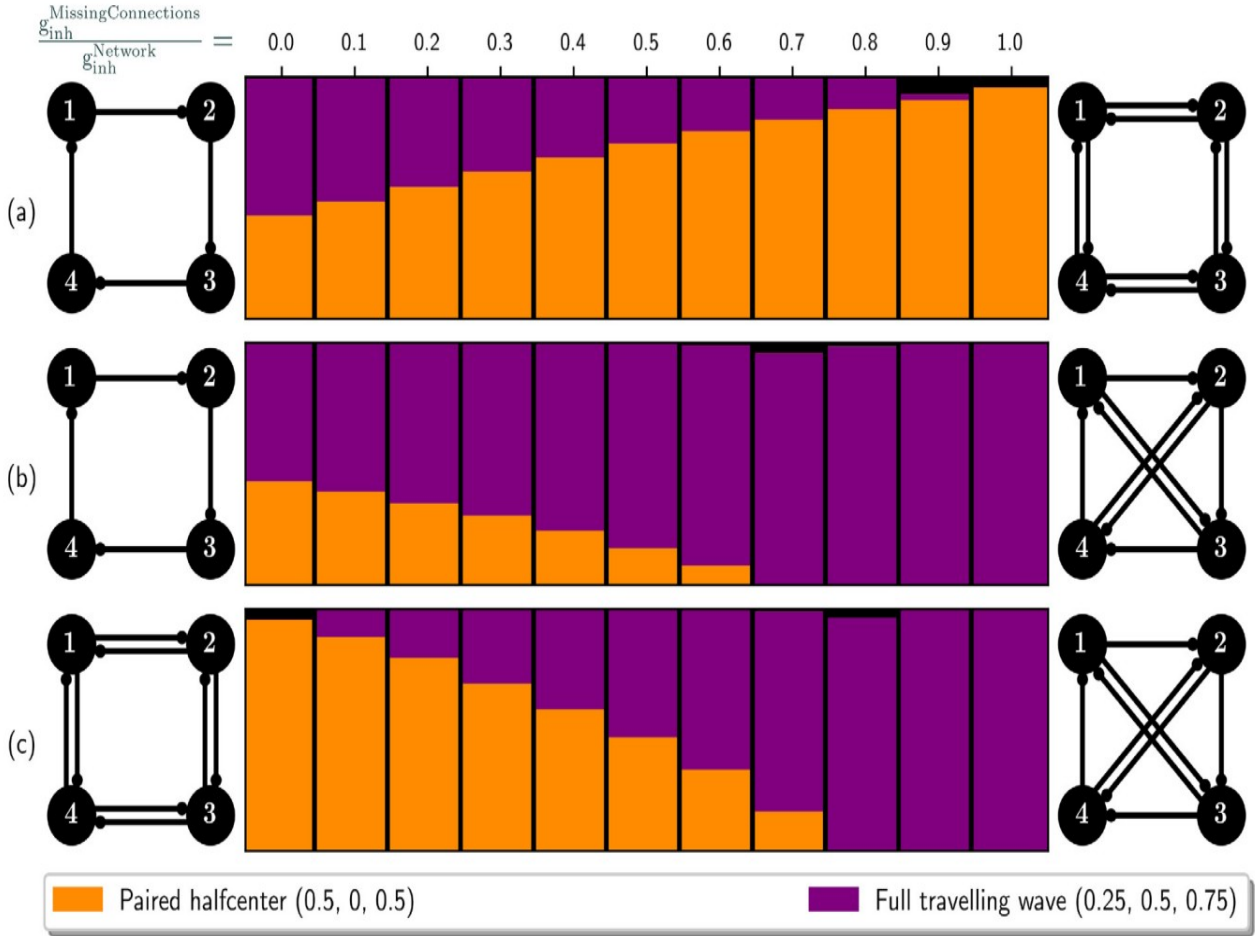


**图 6:** 电压恢复相空间显示了一个孤立的神经元（灰色）的极限环如何在一个完全连接的 4 细胞电路中根据其初始条件改变其形状，以产生成对的半中心节律（橙色）或同步状态（绿色）（图 4B）。成对的半中心（橙色）的轨道大小小于孤立细胞的轨道大小（灰色），这是由于它们的持续抑制影响了细胞的活性状态（并缩短了极限周期的相应部分）。在同步状态下，由于其他 3 个同步细胞对突触后细胞的巩固抑制作用更大，因此其轨道变得更小（绿色）。（为了解释本图例中对颜色的参考资料，读者可以参考本文的网络版本。）

期加倍，所有四个细胞继续保持相同步，同时分裂成两对连续交替的轨道稍短和长振幅（如补充图 M4 所示）。

### 3.1.3 嵌合体状态

在  $I_{app} = 0.435$  时， $g_{inh}$  进一步增加到 0.029（见图 4C），从庞加莱图的聚类分析中显示出一种非收敛状态（黑色区域）。详细的研究揭示了嵌合体状态的存在，其特征是两个亚种群以不同的频率发射。其中 3 个细胞连续以相位放电，而第 4 个细胞经历相位滑动，每 10 个周期与其他 3 个细胞同步一次，当这些细胞完成 11 个周期时，因此产生了一个具有 11: 10 共振的嵌合体，如图 5 所示。请注意，由于前面描述的原因，三个细胞同步发射的电压振幅更短。由于网络的对称性，这种节奏存在四个同构，四个细胞中的任何一个都经历相位滑动，而其他三个则处于相位燃烧。 $g_{inh}$  进一步增加到 0.033（图 4 中未显示）导致嵌合体状态转变为起搏器节律。因此，嵌合体状态是同步状态和起搏器模式之间的一种过渡机制。在其他参数值下，我们还观察到不同共振的嵌合态，包括  $\varepsilon = 0.025$  和  $\varepsilon = 0.435$  和  $\varepsilon = 0.56$  的 14: 16 共振。对于较大的  $g_{inh} > 0.03$  值，其他几个嵌合体样状态随着细胞变得活跃状态，通过强烈的抑制，快速失活或关闭突触后细胞。



**图 7:** 网络中的结构变化促进或抑制节奏行为。突触的逐渐增强或减弱会将左边的回路转化为右边的回路。紫色区域代表 4 相 (0.25, 0.5, 0.75 的全行波节律)，橙色区域代表 2 相成对的半中心 (0.5, 0, 0.5)，其大小与它们在相空间中的吸引子成正比。单向抑制环网络在这两种节律下均表现出稳健的双稳定性，而双向抑制环和混合网络在成对的半中心模式和行波模式下分别表现出稳健的单稳定性。(a) 由双稳态向单稳态配对半中心节律转变，而行波节律逐渐被抑制。(b) 双稳态网络向单稳态行波节奏过渡。(c) 从一个单稳态节律（成对的半中心）到另一个（全行波）的转变。在中间突触变化时，当不是所有神经元之间的突触都具有相同的强度时，该网络是双稳态的。其中， $g_{inh}^{Network} = 0.029$ ,  $I_{app} = 0.54$ ,  $\varepsilon = 0.3$ 。

### 3.1.4 起搏器

在外部驱动  $I_{app} = 0.4$  的小值下，完全连接的网络可以表现出两相起搏器节律与成对的半中心节律共存 (图 4, 补充图 S1)。这些节律的特征是一个细胞驱动节律，并与其他三个同步振荡的细胞以反相位发射。这种节奏存在四个稳定同构，四个细胞每一个都能够驱动这种起搏器模式。其中一个节律的相位滞后有序元组由  $(\Delta\theta_{12}, \Delta\theta_{13}, \Delta\theta_{14}) = (0.5, 0.5, 0.5)$  给出，如图 S1 所示。这也揭示了三个驱动细胞的电压振幅比驱动起搏器细胞的电压振幅更短。

### 3.1.5 行波

该网络可以产生 6 个完整的四相行波节奏的同构，其中细胞以循环的方式一个接一个地依次发射 (见图 4, 补充图 S1 和 M1)。其中一个节奏的相位滞后有序元组由  $(\Delta\theta_{12}, \Delta\theta_{13}, \Delta\theta_{14}) = (0.25, 0.5, 0.75)$  给出，而相应的电压轨迹如图 5 所示。我们观察到，在  $\varepsilon = 0.05$  (补充图 S2)，该网络也可以表现出一种不同类型的行波节奏，称为混合三相行波，其中两个细胞同相发射，同时与其他两个细胞顺序振荡。该网络可以产生这种混合行波节奏

的 12 个同构；如图 5 所示，相位滞后锁定在  $(\Delta\theta_{12}, \Delta\theta_{13}, \Delta\theta_{14}) = (0, 0.67, 0.33)$ 。

### 3.1.6 稳定转变

图 5 显示了由  $(\Delta\theta_{12}, \Delta\theta_{13}, \Delta\theta_{14}) = (0.41, 0.5, 0.91)$  在  $g_{inh} = 0.025$  和  $I_{app} = 0.552$  时给出的稳定的“短暂”节律。这种节奏是在前面描述的一些节奏之间的稳定的中间状态。当我们从图 4a 向下移动时，在  $I_{app} = 0.575$  处只有 3 对半中心节律，系统在  $I_{app} = 0.505$  处除了 3 对半中心外，还产生了 6 个全行波节律。在这些  $I_{app}$  值之间，全行波通过超临界音 pitch-fork 失去稳定性，并产生两个这样稳定的短暂节律（灰色）。例如，当  $(\Delta\theta_{12}, \Delta\theta_{13}, \Delta\theta_{14}) = (0.25, 0.5, 0.75)$  给出的全行波失去稳定性时，保持  $\Delta\theta_{13} = 0.5$  和  $\Delta\theta_{24} = 0.5$ ，但单元 1 的活动阶段可以越来越接近细胞 2 或 4 的阶段，而其余两个单元的阶段也开始越来越近，直到它们产生  $(0, 0.5, 0.5)(1, 2 vs. 3, 4)$  或  $(0.5, 0.5, 0)(1, 4 vs. 2, 3)$  给出的一对半中心。因此，对于  $I_{app}$  的中间值，我们可以逐渐看到稳定的短暂节奏对，如  $(0.15, 0.5, 0.65)$ ， $(0.35, 0.5, 0.85)$  和  $(0.05, 0.5, 0.55)$ ， $(0.45, 0.5, 0.95)$ 。

## 3.2 稳健的单稳态/双稳态网络拓扑

对图 2 的其他 4 细胞网络拓扑结构的多稳定性和分岔分析表明（见补充 S3,S4,S5），双向抑制环（图 2b）和混合网络（图 2c）表现出稳健的单稳态节律（它们的  $g_{inh}$  vs.  $I_{app}$  参数扫描在所有参数块上显示出单一的稳定节奏），分别由相位滞后有序元组  $(0.5, 0, 0.5)$ （配对半中心）和  $(0.25, 0.5, 0.75)$ （全行波）提供，而单向抑制环网络（图 2a）在参数  $g_{inh}$ ， $I_{app}$ ，和  $\varepsilon$  的变化下表现出稳健的双稳定性。需要注意的是，由于全连接电路缺少连接，这些全行波和成对半中心节奏中没有其他的稳定同构是稳定的（图 2a）。使得混合网络的全行波节律（图 2c）与 *Melibe leonina*（附加兴奋连接）[25,39] 中发现的类似的简化游泳 CPG 进行比较（见参考文献 [39] 中的图 3.3）。使用该 CPG 进行的神经生理学实验报告了在电压轨迹中出现了类似的全行波模式。

## 3.3 网络转换/重新布线

我们的方法可以通过动态夹紧实验 [64] 为实验操作和重新配线生成可验证的假设。我们可以研究网络拓扑结构和突触变化如何改变网络的节律性行为，并促进或抑制多重稳定性。图 7 显示了网络拓扑结构变化导致的 CPG 节律的功能变化及其单/稳定/多稳定行为。左侧的网络通过突触的变化逐渐过渡到右侧的网络，并分析了这些过渡过程中的节律性行为 and 多重稳定性。紫色区域代表完整的行波节奏  $(0.25, 0.5, 0.75)$ ，而橙色区域代表成对的半中心  $(0.5, 0, 0.5)$ ，其大小与它们在相空间中的吸引子成正比。图 7a 中逆时针抑制连接的逐渐增强，将双稳态单向抑制环网络转化为单稳态双向抑制环网络。成对的半中心节律被促进，而行波节律被抑制。在图 7b 中，细胞 1、3 和细胞 2、4 之间的相互抑制逐渐增强，将左侧的双稳态单向抑制环网络转化为右侧的单稳态混合网络。行波节律逐渐促进，成对半中心节律被抑制。在图 7c 中，通过逐渐削弱逆时针抑制环，同时加强细胞 1、3 和细胞 2、4 之间的相互抑制，网络从一个单稳态节律（成对的半中心）过渡到另一个节律（全行波）。在中间突触变化时，该网络是双稳态的。此外，需要注意的是，在这样的中间阶段，网络中的突触强度并不都相同，但网络中神经元的同质性保持不变，它们都接收到相似的总突触输入。

## 4 结论及未来的发展方向

总之，我们将现有的动力系统理论与现代计算方法相结合，如无监督机器学习（聚类）算法和更快的 gpu 并行模拟，以揭示同质 4 细胞网络的节奏能力。本研究扩展了我们对这种神经网络中指导多稳定节律行为的基本原理的知识，并表明 CPG 的单/多稳定性依赖于几个内在和外因因素的复杂相互作用，包括网络拓扑结构、慢-快动力学、突触强度和外部电流驱动。这些因素改变了快速 V-零等值线和慢 x-零等值线的位置和形状，以及它们之间的间隙，以控制爆裂神经元 [43] 的释放和逃逸机制。我们发现网络拓扑表现出鲁棒的双稳态节律（图 2b 和 c）或鲁棒的双拓扑（图 2a），并且对外部扰动具有弹性，而其他网络配置（图 2d）显示出丰富的多稳态行为，复杂地依赖于内部和外部参数。我们演示了完全连接的 4 细胞网络如何表现出由起搏器、成对的半中心、



$I_{app}$	CCM	CCSD	PC
0.4	(0.5, 0., 0.5)	(0., 0., 0).	18.9%
	(0.5, 0., 0).	(0., 0., 0).	8.9%
	(0.5, 0.5, 0.5)	(0., 0., 0).	15.8%
	(0.5, 0.5, 0).	(0., 0., 0).	18.8%
	(0., 0., 0.5)	(0., 0., 0).	8.9%
	(0., 0.5, 0.5)	(0., 0., 0).	18.9%
	(0., 0.5, 0).	(0., 0., 0).	9.3%
0.435	(0., 0., 0).	(0., 0., 0).	28.5%
	(0., 0.5, 0.5)	(0., 0., 0).	23.9%
	(0.5, 0., 0.5)	(0., 0., 0).	23.8%
	(0.5, 0.5, 0).	(0., 0., 0).	23.8%
0.54	(0.5, 0.25, 0.74)	(-0., 0.02, 0.02)	12.7%
	(0.74, 0.25, 0.5)	(0.03, 0.03, -0).	12.6%
	(0.25, 0.5, 0.74)	(0.03, -0., 0.03)	12.4%
	(0.25, 0.74, 0.5)	(0.03, 0.03, -0).	12.9%
	(0.74, 0.5, 0.25)	(0.02, -0., 0.02)	12.8%
	(0.5, 0.74, 0.25)	(-0., 0.03, 0.03)	12.7%
	(0.49, 0.98, 0.49)	(0.03, 0.04, 0.04)	4.3%
	(0.95, 0.47, 0.48)	(0.03, 0.03, 0.03)	2.6%
	(0.05, 0.52, 0.53)	(0.03, 0.03, 0.04)	3.1%
	(0.48, 0.47, 0.95)	(0.03, 0.04, 0.03)	1.5%
	(0.53, 0.53, 0.05)	(0.04, 0.04, 0.04)	6%

表 2: 在  $g_{inh} = 0.025$  和  $\varepsilon = 0.5$  下, 图 4 中三个代表性参数块的全连接网络多稳定性聚类分析细节。

全波和混合行波、同步状态和嵌合体组成的过多的多稳定节奏状态。网络的对称性意味着几个稳定的同构节奏的共存。我们注意到成对的半中心节奏, 一半的细胞发射在任何时间点剩下的一半, 在完全连接网络突出快  $\varepsilon = 0.5$  (图 4 橙色区域), 而在  $\varepsilon = 0.05$  时, 各种行波节奏 (完整和混合) 变得突出 (补充图 S2 为粉红色和紫色区域)。

我们识别了随着网络拓扑结构和其他参数的变化而发生的过渡和分支, 以识别促进或抑制单稳态/多稳态节律性输出的因素, 使我们能够预测活动和多稳态模式的变化。这样的突触修改和重组 (如图 7 所示) 在真实动物 CPG 可以使用动态夹紧技术, 和我们的分析可以作为前体来确定最相关的假设测试在这样的实验, 为了识别电路的各种连接的重要性在生产健壮的有节奏的行为。例如, 海鼻塞虫 [25,39] 的减少游泳 CPG 非常类似于混合网络 (图 2c) (附加的兴奋连接), 并产生一个强大的全行波节律。我们的分析表明, 该混合网络的重新布线可以导致双稳态 (图 7b) 或单稳态成对半中心节律 (图 7c)。因此, 这种分析可以通过针对感兴趣的特定动物 CPG 的模型进行, 然后确定的最相关的假设可以在神经生理学实验中进行测试。

我们的分析可以帮助工程、经济学和环境研究中的非生物系统, 在这些方面, 弹性的丧失是预测的一个挑战, 并可能导致灾难性的影响。这种理解对于研究动物和人类 [65] 的运动控制、动态记忆、信息处理和决策也至关重要。这也有助于深入了解高等动物中复杂的神经现象以及与 CPG 心律失常相关的神经疾病, 以及治疗这些疾病的机制的发展。在这些技术应用于人类之前, 我们需要通过计算模型, 对这些模块化网络在低等动物中的工作原理有一个全面的理解。虽然该项目涉及单个神经元的网络, 但该方法也可用于研究大脑区域或神经群体的网络, 这些网络相互协同刺激或抑制, 并产生有节奏的 [66,67] 放电模式。从本研究中获得的对 CPG 多稳定性的见解可能有助于设计和开发更高效的机器人运动 [68-79]。这些分析和计算技术的一个重要方面是它们在广泛的振荡网络中的有效性, 而不依赖于潜在的数学方程。因此, 它们适用于运动控制之外的各种节律性神经元和非神经元活动, 并将有利于跨学科研究人员研究各种非线性应用的广泛。

## 5 致谢

This work was partly funded by the NSF grant IOS-1455527, RSF grant 14–41–00044 at the Lobachevsky University of Nizhny Novgorod. We thank Georgia State University’s Brains and Behavior initiative for pilot grant support and K. Pusuluri’s fellowship, and Molecular Basis of Disease initiative for S. Basodi’s fellowship. We thank NVIDIA Corporation for donating the Tesla K40 GPUs used in this study. We thank all the members of the Shilnikov NeurDS lab for helpful discussions.

## 6 补充材料

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at [10.1016/j.cnsns.2019.105139](https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2019.105139).

## 7 参考文献

- [1] Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 2009 ; 10(3) : 186.
- [2] Azam F. Biologically inspired modular neural networks. Virginia Tech; 2000. Ph.D. thesis.
- [3] Meunier D, Lambiotte R, Bullmore ET. Modular and hierarchically modular organization of brain networks. *Front Neurosci* 2010;4:200.
- [4] Sporns O, Kötter R. Motifs in brain networks. *PLoS Biol* 2004;2(11):e369.
- [5] Miller JP, Selverston AI. Neural mechanisms for the production of the lobster pyloric motor pattern. In: *Model neural networks and behavior*. Springer; 1985. p. 37-48.
- [6] Bal T, Nagy F, Moulins M. The pyloric central pattern generator in crustacea: a set of conditional neuronal oscillators. *J Comp Physiol A* 1988;163(6):715-27.
- [7] Marder E, Calabrese RL. Principles of rhythmic motor pattern generation. *Physiol Rev* 1996;76(3):687-717.
- [8] Kristan Jr WB, Calabrese RL, Friesen WO. Neuronal control of leech behavior. *Prog Neurobiol* 2005;76(5):279-327.
- [9] Calin-Jageman RJ, Tunstall MJ, Mensh BD, Katz PS, Frost WN. Parameter space analysis suggests multi-site plasticity contributes to motor pattern initiation in *Tritonia*. *J Neurophysiol* 2007;98(4):2382-98.
- [10] Sherwood WE, Harris-Warrick R, Guckenheimer J. Synaptic patterning of left-right alternation in a computational model of the rodent hindlimb central pattern generator. *J Comput Neurosci* 2011;30(2):323-60.
- [11] Newcomb JM, Sakurai A, Lillvis JL, Gunaratne CA, Katz PS. Homology and homoplasy of swimming behaviors and neural circuits in the Nudipleura (Mollusca, Gastropoda, Opisthobranchia). *Proc Natl Acad Sci* 2012;109(Supplement 1):10669-76.
- [12] Milo R, Shen-Orr S, Itzkovitz S, Kashtan N, Chklovskii D, Alon U. Network motifs: simple building blocks of complex networks. *Science* 2002;298(5594):824-7.
- [13] Rabinovich MI, Varona P, Selverston AI, Abarbanel HD. Dynamical principles in neuroscience. *Rev Mod Phys* 2006;78(4): 1213.
- [14] Bulloch A, Syed N. Reconstruction of neuronal networks in culture. *Trends Neurosci* 1992;15(11):422-7.
- [15] Marder E. Invertebrate neurobiology: polymorphic neural networks. *Curr Biol* 1994;4(8):752-4.
- [16] Frost WN, Katz PS. Single neuron control over a complex motor program. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93(1):422-6.
- [17] Katz PS. Evolution of central pattern generators and rhythmic behaviours. *Philos Trans Royal Soci B* 2016;371(1685):20150057.

- [18] Wojcik J, Schwabedal J, Clewley R, Shilnikov AL. Key bifurcations of bursting polyrhythms in 3-cell central pattern generators. *PLoS One* 2014;9(4):e92918.
- [19] Alacam D, Shilnikov A. Making a swim central pattern generator out of latent parabolic bursters. *Int J Bifurc Chaos* 2015;25(07): 1540003.
- [20] Wojcik J, Clewley R, Shilnikov A. Order parameter for bursting polyrhythms in multifunctional central pattern generators. *Phys Rev E* 2011;83(5):056209.
- [21] Brown TG. The intrinsic factors in the act of progression in the mammal. *Proc R Soc Lond B* 1911;84(572):308-19.
- [22] Jalil S, Allen D, Youker J, Shilnikov A. Toward robust phase-locking in Melibe swim central pattern generator models. *Chaos* 2013;23(4):46105.
- [23] Sakurai A, Katz P. Distinct neural circuit architectures produce analogous rhythmic behaviors in related species. *Soc. neurosci. abstr*, 37; 2011.
- [24] Sakurai A, Newcomb JM, Lillvis JL, Katz PS. Different roles for homologous interneurons in species exhibiting similar rhythmic behaviors. *Curr Biol* 2011;21(12):1036-43.
- [25] Sakurai A, Gunaratne CA, Katz PS. Two interconnected kernels of reciprocally inhibitory interneurons underlie alternating left-right swim motor pattern generation in the mollusk *Melibe leonina*. *J Neurophysiol* 2014;112(6): 1317-28.
- [26] Katz PS. Comparison of extrinsic and intrinsic neuromodulation in two central pattern generator circuits in invertebrates. *Exp Physiol* 1998;83(3):281-92.
- [27] Kopell N, Ermentrout B. Chemical and electrical synapses perform complementary roles in the synchronization of interneuronal networks. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101(43):15482-7.
- [28] Matsuoka K. Mechanisms of frequency and pattern control in the neural rhythm generators. *Biol Cyber* 1987;56(5-6):345-53.
- [29] Kopell N. Toward a theory of modelling generators. *Neural Control of Rhythmic Movements in Vertebrates*. Cohen A, Rossingol S, Grillner S, editors. New York: Wiley; 1988.
- [30] Canavier C, Baxter D, Clark J, Byrne J. Multiple modes of activity in a model neuron suggest a novel mechanism for the effects of neuromodulators. *J Neurophysiol* 1994;72(2):872-82.
- [31] Skinner F, Kopell N, Marder E. Mechanisms for oscillation and frequency control in networks of mutually inhibitory relaxation oscillators. *J Comput Neurosci* 1994;1:69-87.
- [32] Dror R, Canavier CC, Butera RJ, Clark JW, Byrne JH. A mathematical criterion based on phase response curves for stability in a ring of coupled oscillators. *Biol Cybern* 1999;80(1):11-23.
- [33] Prinz AA, Billimoria CP, Marder E. Alternative to hand-tuning conductance-based models: construction and analysis of databases of model neurons. *J Neurophysiol* 2003;90(6): 3998-4015.
- [34] Rubin JE, Terman D. Explicit maps to predict activation order in multiphase rhythms of a coupled cell network. *J Math Neurosci* 2012;2(1):4.
- [35] Kristan WB. Neuronal decision-making circuits. *Curr Biol* 2008; 18(19):R928-32.
- [36] Briggman KL, Kristan W Jr. Multifunctional pattern-generating circuits. *Annu Rev Neurosci* 2008;31:271-94.
- [37] Collens, J., *Rhythmogenesis and Bifurcation Analysis of 3-Node Neural Network Kernels*. Dissertation, Georgia State University, 2017. [https://scholarworks.gsu.edu/neurosci\\_diss/28](https://scholarworks.gsu.edu/neurosci_diss/28).
- [38] Xing, T., *Computational Study in Chaotic Dynamical Systems and Mechanisms for Pattern Generation in Three-Cell Networks*. Dissertation, Georgia State University, 2015. [https://scholarworks.gsu.edu/math\\_diss/27](https://scholarworks.gsu.edu/math_diss/27).
- [39] Alacam, D., *Modeling Rhythm Generation in Swim Central Pattern Generator of Melibe Leonina*. Dissertation, Georgia State University, 2017. [https://scholarworks.gsu.edu/math\\_diss/48](https://scholarworks.gsu.edu/math_diss/48).
- [40] Sakurai A, Katz PS. Artificial synaptic rewiring demonstrates that distinct neural circuit configurations underlie homologous behaviors. *Curr Biol* 2017;27(12):1721-34.



- [41] Shilnikov A, Gordon R, Belykh I. Polyrhythmic synchronization in bursting networking motifs. *Chaos* 2008;18(3):037120.
- [42] Calabrese RL, Norris BJ, Wenning TM, Wright A. Coping with variability in small neuronal networks. *Integr Comp Biol* 2011;51:845-55.
- [43] Schwabedal JT, Knapper DE, Shilnikov AL. Qualitative and quantitative stability analysis of penta-rhythmic circuits. *Nonlinearity* 2016 ; 29(12):3647.
- [44] Shilnikov A. Complete dynamical analysis of a neuron model. *Nonlinear Dyn* 2012;68(3):305-28.
- [45] Rubin J, Terman D. Geometric analysis of population rhythms in synaptically coupled neuronal networks. *Neural Comput* 2000; 12 (3):597-645.
- [46] Skinner F, Zhang L, Velazquez JP, Carlen P. Bursting in inhibitory interneuronal networks: a role for gap-junctional coupling. *J Neurophysiol* 1999;81(3):1274-83.
- [47] Van Vreeswijk C, Abbott L, Ermentrout GB. When inhibition not excitation synchronizes neural firing. *J Comput Neurosci* 1994;1(4):313-21.
- [48] Jalil S, Belykh I, Shilnikov A. Fast reciprocal inhibition can synchronize bursting neurons. *Phys Rev E* 2010;81(4):045201.
- [49] Jalil S, Belykh I, Shilnikov A. Spikes matter in phase-locking of inhibitory bursting networks. *Phys Rev E* 2012;85:36214.
- [50] Wang W, Xu L, Cavazos J, Huang HH, Kay M. Fast acceleration of  $2d$  wave propagation simulations using modern computational accelerators. *Plos One* 2014;9(1):e86484.
- [51] Pusuluri K, Shilnikov A. Homoclinic chaos and its organization in a nonlinear optics model. *Phys Rev E* 2018;98:040202. doi:10.1103/PhysRevE.98.040202.
- [52] Pusuluri K, Pikovsky A, Shilnikov A. Unraveling the chaos-land and its organization in the Rabinovich system. In: *Advances in dynamics, patterns, cognition*. Springer; 2017. p. 41-60.
- [53] Pusuluri K, Shilnikov A. Symbolic representation of neuronal dynamics. In: *Advances on nonlinear dynamics of electronic systems*. World Scientific; 2019. p. 97-102. doi:10.1142/9789811201523\_0018.
- [54] Yavuz E, Turner J, Nowotny T. Genn: a code generation framework for accelerated brain simulations. *Sci Rep* 2016;6:18854.
- [55] Wilks DS. Cluster analysis. In: *International geophysics*, 100. Elsevier; 2011. p. 603-16.
- [56] Jain AK, Murty MN, Flynn PJ. Data clustering: a review. *ACM Comput Surv (CSUR)* 1999;31(3):264-323.
- [57] Längkvist M, Karlsson L, Loutfi A. A review of unsupervised feature learning and deep learning for time-series modeling. *Pattern Recognit Lett* 2014; 42 : 11 – 24.
- [58] Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Grisel O, et al. Scikit-learn: machine learning in python. *J Mach Learn Res* 2011; 12 (Oct):2825-30.
- [59] Murtagh F. A survey of recent advances in hierarchical clustering algorithms. *Comput J* 1983;26(4):354-9.
- [60] Gentleman R, Carey V. Unsupervised machine learning. In: *Bioconductor case studies*. Springer; 2008. p. 137 – 57.
- [61] Johnson SC. Hierarchical clustering schemes. *Psychometrika* 1967;32(3):241-54.
- [62] Schultheiss NW, Prinz AA, Butera RJ. Phase response curves in neuroscience: theory, experiment, and analysis. Springer Science & Business Media; 2011.
- [63] Belykh I, de Lange E, Hasler M. Synchronization of bursting neurons: what matters in the network topology. *Phys Rev Lett* 2005;94(18):188101.
- [64] Kemenes I, Marra V, Crossley M, Samu D, Staras K, Kemenes G, et al. Dynamic clamp with StdpC software. *Nat Protoc* 2011;6(3):405.
- [65] Kee T, Sanda P, Gupta N, Stopfer M, Bazhenov M. Feed-forward versus feedback inhibition in a basic olfactory circuit. *PLoS Comput Biol* 2015;11(10):e1004531.

- [66] Deco G, Tononi G, Boly M, Kringelbach ML Rethinking segregation and integration: contributions of whole-brain modelling. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16(7) : 430.
- [67] Jirsa VK, Stacey WC, Quilichini PP, Ivanov AI, Bernard C. On the nature of seizure dynamics. *Brain* 2014;137(8): 2210-30.
- [68] Ren G, Chen W, Dasgupta S, Kolodziejcki C, Wörgötter F, Manoonpong P. Multiple chaotic central pattern generators with learning for legged locomotion and malfunction compensation. *Inf Sci* 2015;294:666-82.
- [69] Kaluza P, Cioacă T. Phase oscillator neural network as artificial central pattern generator for robots. *Neurocomputing* 2012;97:115-24.
- [70] Ijspeert AJ. Central pattern generators for locomotion control in animals and robots: a review. *Neural Netw* 2008;21(4):642-53.
- [71] Barron-Zambrano JH, Torres-Huitzil C. CPG implementations for robot locomotion: analysis and design. *Robotic systems-applications, control and programming*. InTech; 2012.
- [72] Mori T, Nakamura Y, Sato M-A, Ishii S. Reinforcement learning for CPG-driven biped robot. In: *AAAI*, 4; 2004 . p. 623-30.
- [73] Nogaret A, O'callaghan EL, Lataro RM, Salgado HC, Meliza CD, Duncan E, et al. Silicon central pattern generators for cardiac diseases. *J Physiol* 2015; 593(4) : 763 – 74.
- [74] Eckert P, Sprowitz A, Witte H, Ijspeert AJ. Comparing the effect of different spine and leg designs for a small bounding quadruped robot. In: *Robotics and automation (ICRA)*, 2015 IEEE international conference on. IEEE; 2015. p. 3128-33.
- [75] Sprowitz AT, Tuleu A, Ijspeert AJ, et al. Kinematic primitives for walking and trotting gaits of a quadruped robot with compliant legs. *Front Comput Neurosci* 2014;8:27.
- [76] Righetti L, Ijspeert AJ. Pattern generators with sensory feedback for the control of quadruped locomotion. In: *Robotics and automation, 2008. ICRA 2008. IEEE international conference on. IEEE; 2008. p. 819-24.*
- [77] Ijspeert AJ, Crespi A, Ryczko D, Cabelguen J-M. From swimming to walking with a salamander robot driven by a spinal cord model. *Science* 2007;315(5817):1416-20.
- [78] Ijspeert AJ. Biorobotics: using robots to emulate and investigate agile locomotion. *Science* 2014;346(6206):196-203.
- [79] Szczecinski NS, Brown AE, Bender JA, Quinn RD, Ritzmann RE. A neuromechanical simulation of insect walking and transition to turning of the cockroach *Blaberus discoidalis*. *Biol Cybern* 2014;108(1):1-21.