



北京大学

本科生毕业论文

题目： 秀丽隐杆线虫的运动神
经-肌肉回路建模

姓 名： 滕昊天

学 号： 1100017617

院 系： 元培学院

专 业： 物理专业

研究方向： 生物物理

导 师： 陶乐天研究员

二〇一五年五月

版权声明

任何收存和保管本论文各种版本的单位和个人，未经本论文作者同意，不得将本论文转借他人，亦不得随意复制、抄录、拍照或以任何方式传播。否则一旦引起有碍作者著作权之问题，将可能承担法律责任。

摘要

秀丽隐杆线虫作为一种只拥有302个神经元的动物拥有多种感受调节能力，其能感受PH、盐浓度、温度、触碰并且能够对这些外界刺激做出相应的移动策略的调整。同时秀丽隐杆线虫在不同粘性的介质中，具有不同的步态，即其运动的频率和波长会随着介质的不同发生变化。之前的争论在于线虫是否能够自主的选择在液态和固态中的运动形态，即其能否分清其在液体中或是在固体中，换言之，这种步态的选择是否需要其头部的复杂的处理来实现抑或是通过介质的物理性质来对步态进行直接的控制。在这篇文章里，我们通过高精度的跟踪系统对在不同粘性的介质中自由运动的线虫进行了长时间跟踪，提取出其频率和波长，对争论已久的线虫步态问题给出了一个更直接的诠释^[1]，即这种步态的选择是一种连续的过程，只需要引入一个对身体伸缩的感受器即可解释，但是在更高的粘度范围内发现了一个频率-波长响应的相变点，波长在经过这个点之后并不减小反而增大，而不是相之前所认为的是单调减小的。我们对引入了张力感受器的运动神经回路进行建模，分析了其谱成分，得出了与实验一致的波长-频率关系，从而进一步得到了运动神经回路中的各个物理参数的实验值，为以后进一步理解全身或头部的神经网络建模创造了可能性。

关键词：本体反馈，步态调节，节律运动，频率波长关系，张力感受器

A Neuro-Muscle circuit model of C.elegans's locomotion

Teng Haotian (Physics)

Directed by Prof.Louis Tao

Abstract

C.elegans has a gait modulation when it navigates in different intermediate. To quantify this relationship, we recorded free-moving worms in different intermediate with a HR tracking system. And we testify the consistent results obtained before^{[2][1]}, which also reflects the reliability of our system. However, we do the experiment in the much higher viscosity than before and found an unexpected turn in wavelength-frequency curve. And though solve the former argue about if C.elegans can ‘choose’ a gait by themselves. We found the gait adaption is realized by stretch receptor in the body of C.elegans, but the wavelength and frequency relationship is much complicated than what was thought before, it actually has two phase change point, one is in the high viscosity environment, which we would see in this paper, and the other is in the low viscosity environment, which actually has been observed in the former article.^[1]With spectral analysis, we can explain this turning well, and with this extreme point, we get precise value of parameters in our model.

Keywords: Proprioceptive,gait adaption,locomotion,spectral,stretch receptor

目录

序言	1
第一章 神经肌肉环路理论模型	3
1.1 数学建模	3
1.2 头部神经环路暨边界情况讨论	6
第二章 实验部分	9
2.1 线虫培育及介质的制备	9
2.2 中心线提取, 追踪以及成像系统	9
2.3 动力学参数的提取	9
第三章 实验数据拟合及参数分析	15
3.1 极值点附近的拟合	15
3.2 参数值分析	15
总结与展望	19
参考文献	21
致谢	23

序言

基本上所有已知的节律运动系统都使用了某种类型的中央模式发生回路来产生节律的振荡，^[3-6]，但是在秀丽隐杆线虫身上至今没有找到这样的中心回路来产生节律运动。在之前的线虫网络模型数值模拟中^[7-10]，暗示这种振荡可能是由线虫身体上的运动神经产生的。我们建立的带有张力感受器的运动神经回路无需头部输入的振荡信号，仅需要输入一个偏置的电压信号，即可在之后的传播中形成行波，而偏置的电压信号可以作为头部对方向的控制，因此可以理解为一个全身范围的振荡回路。张力感受器在实验上已经得到间接的观测证据证明，但其分子机制并不明了，且其并没有直接的实验证据，但是在线虫身上一个非常异常的神经分布也许可以给我们一定线索，这个异常的分布表现在腹部两侧的B运动神经具有明显的非对称分布，所有背部的B运动神经呈现出一个弯曲的分布，其细胞体及树突均分布在腹侧，与控制上一体节的腹部的B运动神经的树突几乎重叠（线虫其实并没有形成体节，但是为了叙述的方便，我们在这里仍然使用这个词，用来表述线虫上受同一个B运动神经控制的这一段身体），这样我们就有理由相信，腹部的B运动神经与控制下一体节的背部的运动神经接受同样的信号输入，而且这个信号是来自单侧的感受器，那么张力感受器十分符合上述的特征。所以我们有理由认为一侧的张力感受器会使这一体节的另一侧的B驱动神经兴奋，这等效于同一个体段的同侧B驱动神经抑制，因为背侧和腹侧的两个B驱动神经具有很强的互抑机制，从而引起振荡；并同时使下一个体节的同侧的B驱动神经兴奋，直观上我们可以想象，这将导致局部振荡传导变为行波。这种本体耦合的效应已经在实验上得到证实^[11]。我们就以张力感受器的存在作为前提，研究线虫的频率波长等运动参量之间的关系，并导出其运动方程以及对线虫在不同粘度下的运动参量的改变做出一个合理的解释。

第一章 神经肌肉环路理论模型

1.1 数学建模

我们首先建立了一个包含了腹背两侧B运动神经以及张力感受反馈及腹背抑制神经网络的模型(公式1.1)，其中D,V上标分别代表背侧和腹侧，我们忽略了肌肉这一中间过程，认为B运动神经将直接导致曲率的变化，虽然在固体介质中，曲率的变化时间常数大约也为ms量级^[12]，与神经-肌肉的接头的时间尺度差不多，所以忽略神经-肌肉的过程认为神经直接作用于曲率等价于忽略延迟，忽略这一中间过程在后面将会看到会引起参数上的一些变化，主要表现为等效漏电导减小。

$$\begin{aligned}c \frac{dV_i^V}{dt} &= -G_0^c(V_i^V - V_{rest}) + g^G(V_{i+1}^V + V_{i-1}^V - 2V_i^V) \\ &\quad - r(V_i^D - \frac{K_i^V}{T}) - a(V_i^V - \frac{K_{i-1}^V}{T}) - gV_i^D(V_i^V - V_{in}) \\c \frac{dV_i^D}{dt} &= -G_0^c(V_i^D - V_{rest}) + g^G(V_{i+1}^D + V_{i-1}^D - 2V_i^D) \\ &\quad - r(V_i^V - \frac{K_i^D}{T}) - a(V_i^D - \frac{K_{i-1}^D}{T}) - gV_i^V(V_i^D - V_{in}) \\ \tau_\eta \frac{dK_i^V}{dt} &= -K_i^V + mV_i^V \\ \tau_\eta \frac{dK_i^D}{dt} &= -K_i^D + mV_i^D\end{aligned}\tag{1.1}$$

方程中的V表示腹背两侧B运动神经的活动强度， G^c 表示漏电导， V_{rest} 为静息电位， g^G 表征相邻B运动神经之间的电突触及中间过渡神经如AVB,AVD神经造成的耦合效应， r 为一侧的张力感受器对另一侧的B运动神经的化学突触连接， a 为一侧的张力感受器对同一侧的下一个体位的B运动神经的化学突触连接, g 表征的是

由于D类运动神经引起的腹背两侧的B运动神经之间的相互抑制作用。这里我们可以看到由于腹背两侧的相互抑制产生了非线性项，而且方程里的有 $4N$ 个变量，且这 $4N$ 个变量均需要为正值，这样一个高维的非线性方程组难以求解，也无法对我们之后的实验进行解释，但同时我们看到这个非线性项具有对称性，因此我们将考察的量从绝对的变量 V, K 转变为腹背的相对值 $X_i^V - X_i^D$ ，其中 $X = V, K$ ，即将腹背两侧方程相减，同时我们注意到，可以将 $G^c + a - r$ 作为一个等效的漏电导，将其代替实际的漏电导命名为 G^c ，于是上述的4个方程化简为公式1.2。

$$\begin{aligned} c \frac{dV_i}{dt} &= -G^c V_i + g^G (V_{i+1} + V_{i-1} - 2V_i) - r K_i + a K_{i-1} \\ \tau_\eta \frac{dK_i}{dt} &= -K_i + m V_i \end{aligned} \quad (1.2)$$

这样化简后的方程非线性项消失了，并且方程的变量减少了一半，方程的等效示意图如图1.1所示，其中由于B运动神经对肌肉的兴奋这一过程ms量级相较于肌肉使身体曲率的收缩时间100ms量级较短，故忽略了这一作用认为B运动神经直接作用于曲率上。经过这样的化简，方程仍然拥有 $2N$ 个变量，我们注意到这个方程

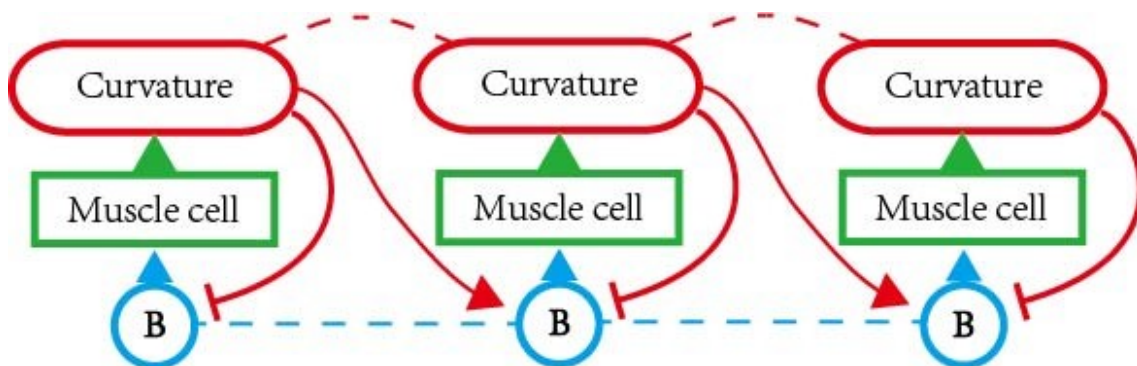


图 1.1: 考虑腹背的对称性后的神经肌肉曲率模型的示意图，兴奋性的作用用实心箭头表示，抑制性的作用以把状箭头表示，B运动神经之间的耦合效应用虚线表示。

还具有平移对称性，我们利用这个对称性将其进行进一步的化简。虽然线虫从头部到尾部的宽度发生变化，并且各个B运动神经的分布也不是完全均匀的，这将会导致上面方程中的均为轴线 X 的变量，但是将这些参量近似看作常量不会引入太大的误差，可以看作一种平均场下的近似。利用这种平移对称性，我们采取一种固体物理中常用的操作手段，即把离散的神经元类比固体中的原子晶格点阵，

并引入格波，使得其与连续介质的解有一样的形式，与连续介质不同的地方在于其频率和波长具有一个最小的增量。然而神经元的个数并没有固体中那么多，采用同样的一阶近似，即简谐振子的一阶线性近似可能不够，而且由于相邻B运动神经之间的电突触耦合本身就是一个二阶的效应，故我们将近似取到二阶，在最后我们计算得到等效的B运动神经之间的单位间隔 ϵ 之后我们会发现，取到二阶的近似是十分合理的，因为 ϵ 的量级为0.1左右。具体的近似方法见公式1.3

$$\begin{aligned} V_{i+1} &= V(x_i + \epsilon) = V(x_i) + \frac{\partial V}{\partial x} \Big|_{x=x_i} \epsilon + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \Big|_{x=x_i} \epsilon^2 + O(\epsilon^3) \\ V_{i+1} + V_{i-1} &= 2V(x_i) + \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \epsilon^2 + O(\epsilon^4) \\ V_i - V_{i-1} &= \frac{\partial V}{\partial x} \Big|_{x=x_i} \epsilon + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \Big|_{x=x_i} \epsilon^2 + O(\epsilon^3) \end{aligned} \quad (1.3)$$

带入公式1.2之后，我们可以得到一个二阶二元线性偏微分方程1.4。

$$\begin{aligned} c \frac{\partial V}{\partial t} &= -G^c V + g^G \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - a\epsilon \frac{\partial K}{\partial x} - \frac{\epsilon^2 a}{2} \frac{\partial^2 K}{\partial x^2} - (r - a)K \\ \tau_\eta \frac{\partial K}{\partial t} &= -K + mV \end{aligned} \quad (1.4)$$

其中 $V=V(x,t), K=K(x,t), x$ 为从0到1线虫的中心线坐标我们想要知道的是这个偏微分方程的行波解，并且求得其行波解频率和波长随外界介质粘度变化的关系，即随 τ_η 的变化关系，我们用1.4第二式带入第一式消去 V ，得到关于线虫运动的一个3阶线性偏微分方程 1.5。

$$-\frac{\epsilon^2 g^G \tau_\eta}{2} \frac{\partial^3 K}{\partial x^2 \partial t} + \left(\frac{\epsilon^2 a m}{2} - \frac{\epsilon^2 g^G}{2} \right) \frac{\partial^2 K}{\partial x^2} + \epsilon a m \frac{\partial K}{\partial x} + \tau_\eta c \frac{\partial^2 K}{\partial t^2} + (c + G^c \tau_\eta) \frac{\partial K}{\partial t} + [G^c + m(r - a)]K = 0 \quad (1.5)$$

之后我们假设 ω 和 k 满足行波解的形式 $K = K_0 \exp i(\omega t - kx)$ 带入方程，可以分别得到实部和虚部的方程，同时由于行波解的共轭也为原方程的解，所以实部与虚部都需要等于0.于是我们得到1.6。

$$\begin{aligned} \text{real part} : & -c\omega^2 \tau_\eta + G^c + m(r - a) + \frac{\epsilon^2 g^G - \epsilon^2 a m}{2} \kappa^2 = 0 \\ \text{image part} : & -c\omega - G^c \tau_\eta \omega - \frac{\epsilon^2 g^G \tau_\eta \omega \kappa^2}{2} + \epsilon a m \kappa = 0 \end{aligned} \quad (1.6)$$

其中 τ_η 为描述介质的粘度引入的量, FangYen等人采用力学的手段配合高速摄像机已经测得了其在液态介质中为10毫秒量级, 但是 τ_η 为外部的参量, 在这个模型中属于一个控制变量, 故要得到 $\omega - k$ 的关系, 自然的想法是消去这个 τ_η , 故我们有1.7

$$\tau_\eta = \frac{1}{\omega^2 c} \left[\frac{\epsilon^2}{2} (g^G - am) \kappa^2 + G^c + m(r - a) \right] \quad (1.7)$$

将其带入1.6我们得到 ω 和 k 的方程如下, 这个方程仍然比较复杂, 不利于我们直观的找出 ω 和 k 之间的关系, 也不利于我们得出各参数值, 故我们需要将这个方程进行进一步的化简, 首先我们对这个方程进行无量纲化处理得到1.8, 注意由于我们已经将中心线归一化, 这里面的波数 k 已经是一个无量纲数。

$$\left(\omega - \frac{\epsilon am \kappa}{2c} \right)^2 + \left[\frac{\epsilon^4 g^G (g^G - ma)}{4c^2} \right] \kappa^4 + \frac{1}{c^2} \left[G^c \epsilon^2 g^G - \frac{\epsilon^2 a^2 m^2}{4} + \frac{m(r - a) \epsilon^2 g^G}{2} - \frac{\epsilon^2 am G^c}{2} \right] \kappa^2 + \frac{G^{c^2} + G^c m(r - a)}{c^2} = 0 \quad (1.8)$$

在上面的方程中, 我们令 $c=1, m=1$, 并且将我们认为最初的漏电导 G_0^c 较小, 在有其他项的情况下可以忽略, 即认为 $G^c = a - r$, 但是注意到常数项里如果我们认为 $G_0^c = 0$ 的话, 会导致常数项等于0, 故我们需要将其保留, 即认为 $G^c = G_0^c + a - r$, 整理上式可得方程的无量纲形式1.9

$$\left(\omega - \frac{\epsilon a \kappa}{2} \right)^2 + \left[\frac{\epsilon^4 g^G (g^G - a)}{4} \right] \kappa^4 + \left[\frac{(a - r) \epsilon^2 (g^G - a)}{2} - \frac{\epsilon^2 a^2}{4} \right] \kappa^2 + G_0^c (a - r) = 0 \quad (1.9)$$

这个方程拥有5个参量 $a, r, \epsilon, g^G, G_0^c$, 但只有4个参量是独立的, 因此我们可以用另外4个参量重新将方程写成更简洁的如下形式 $(\omega - A\kappa)^2 + B(\kappa^2 + C)^2 = D$, 从而可以通过实验上的频率波长关系求出A,B,C,D四个独立参量的值, 并带回求出原来的参量值。

1.2 头部神经环路暨边界情况讨论

我们需要考察一下这个偏微分方程的边界情况, 由于我们只考虑线虫向前的运动, 所以我们可以忽略其尾部的边界条件, 即这个问题为一个半无界的问题,

下面我们考虑头部的神经和运动情况，首先在头部的第一节B运动神经及其相应的曲率变化方程我们可以写为1.10，其中仍然使用我们之前的相对强度的定义，同时我们将方程进行无量纲化，令 $\tau = t/\tau_\eta$ ， $\gamma = \tau_c/\tau_\eta$ ， $\tau_c = c/G^c$ ，并需要加入头部对第一节B运动神经的控制输入 $H(\tau)$ 。

$$\begin{aligned} \frac{dK_0}{d\tau} &= -K_0 + mV_0 \\ \gamma \frac{dV_0}{d\tau} &= -V_0 - rK_0 + TV_1 + H(\tau) \end{aligned} \quad (1.10)$$

为了求解这个方程，我们忽略掉来自后面体节的B运动神经的反馈，只考虑头部对B运动神经的控制，即我们令 $T=0$ ，从而可以解得这个方程的解为

$$\begin{aligned} K_0(\tau) &= \int_0^\infty \frac{2m}{\gamma\sqrt{\Delta}} e^{-\frac{1+\gamma}{2\gamma}(\tau-\tau_0)} \sinh(\sqrt{\Delta}(\tau-\tau_0)) H(\tau_0) \eta(\tau-\tau_0) d\tau_0 & \Delta > 0 \\ K_0(\tau) &= \int_0^\infty \frac{2m}{\gamma\sqrt{\Delta}} e^{-\frac{1+\gamma}{2\gamma}(\tau-\tau_0)} \sin(\sqrt{\Delta}(\tau-\tau_0)) H(\tau_0) \eta(\tau-\tau_0) d\tau_0 & \Delta < 0 \end{aligned} \quad (1.11)$$

其中 $\Delta = (\gamma + 1)^2 - 4\gamma(1 + mr)$ ，可以看到当 Δ 大于0的时候，核函数为sinh函数，当 Δ 小于0的时候核函数为sin函数，这完全取决于方程1.9中4个独立参量的值，所以我们通过实验数据的拟合，确定出这4个独立参量的值或者相对的值是非常有必要的，因为其决定了这种振荡源的产生是在头部就产生了还是在之后的传导中由整个运动神经网络产生的。

第二章 实验部分

2.1 线虫培育及介质的制备

实验中使用N2野生型的成虫，所有的虫子均采用1974年布伦纳标准的培育方法，选取同一时期的成虫。实验中不同粘度的培养皿采用配置培养皿时加入不同量的琼脂粉使得培养皿具有不同的粘度和软硬度，这个方法在之前的研究中被多次采用^[13]，已经被证明是有效的改变线虫运动参量的方法，标准的琼脂配比浓度为17g/L左右，我们在实验中配制了从10g/L到80g/L每次增加10g/L的培养基，并且我们使用了液态M9培养液作为更低粘度下的液态培养基作为低粘度下的对照。

2.2 中心线提取，追踪以及成像系统

我们开发了一套追踪装置用于追踪线虫，从而实现长时间记录其运动状态。首先，我们通过对图像进行二值化处理，分离出线虫的轮廓，并计算其距离矩阵 $\nabla^2 M$ 其中M为二值化后图像的灰度矩阵，从而得到其中心线。线虫的中心线被标记为0（头端）到1（尾端），从而计算所得的波长也进行了归一化从而可以消除不同线虫的长度差异导致的波长的差异。我们在实验中跟踪的是线虫中心线的0.5点，即线虫中心线的中点位置，拍摄的帧频为5帧每秒，通过跟踪系统的电机实现x-y平面上的跟踪图2.1。稳定的跟踪使得我们可以获得长时间的图像数据，时域数据的采集时间越长那么我们转化到频域的数据就会越精确。

2.3 动力学参数的提取

通过对图像二值化以及之后的一系列操作，我们得到了线虫中心线的追踪图

像，但由于线虫的移动方向是随机的，所以需要将其旋转的角度进行补偿，可行的办法是计算中心线的斜率或者是中心线的曲率，本实验采用了斜率作为变量，事实上我们关心的是频谱的信息，以斜率和曲率作为变量都是可行的。这样我们就可以使中心线的旋转被自然的忽略，中心线的斜率为中心线坐标的函数以及时间的函数，将斜率的大小以颜色表达在x-t平面图上就得到了关于中心线斜率的记波图（图3B），但是由于图像二值化处理和中心线处理在头部和尾部的误差，可以看到除了明显的周期结构之外在头部和尾部有着明显不是线虫自身的运动轨迹，而且在x-t空间内我们没法很好的估算周期，之前的办法是对记波图再进行一次二值化，从而将其化为x-t空间的一根根直线，从直线的间隔以及斜率得到频率和波长，这样的方法会引进第二次人为的误差，并且对于较少周期数的图片这样处理是可行的，但是对于周期数较大的图片由于拍摄跟踪的图像环境一直在变，对于中心线的提取参数也不相同，就需要手工的对中心线斜率进行分割以得到正确的频率和波长，这样的做法是效率低下而且引入不必要的误差。我们的做法是对图像进行二维傅立叶变换^{2.1}，类似于光栅衍射，二维傅立叶变换之后的频谱图有明显的零级斑和之后的多级斑，根据零级斑的中心位置可以直接读出频率与波长图^{2.2C}。我们将各个粘度下的图片依照上述办法处理之后，得到波长和波数即的关系图，可以看到在 $\omega = 2.83$ 左右k取到极大值10.8左右，即此时波长取极小值，再继续增大介质粘度，角频率持续减小，但波长反而增大，之前的研究无论是并没有报道这样的转折点^[1,8,9]，因为之前的研究并没有达到如此高的粘度或者在高粘度下做的实验点较少，因而可能被当作误差处理掉，并且如果是频率和波长作图的话，高粘度的区域由于频率较低数据点会集中在较密集的区域，因此波长的细微变化会被忽略，而形成一个个点的团簇图^{2.3b}，导致波长相变并没有被发现。我们得到的数据点与Boyle等人的数据点做比较关系图^{2.3d}。

$$F(k_x, k_y) = \iint I(x, y) \cdot \cos(k_x x + k_y y) dx dy \quad (2.1)$$

同时，在Boyle等人的工作中我们发现在低粘度的实验中，我们可以发现频率在粘度继续降低时并不是一直升高的，而是在达到一个低粘度的临界点后达到极值，继续降低粘度反而使得角频率降低，而惊奇的是这一点在我们用高粘度的数据拟合我们的理论模型之后，也可以在我们的模型中得到很好的验证，也就是说，我

们并没有加入低粘度的数据进行拟合，但我们的模型却给出了低粘度下频率和波长的关系，这相当于我们的模型给出的一个良好的预测，证明了我们模型的可靠性。具体的数据拟合过程见下一章。

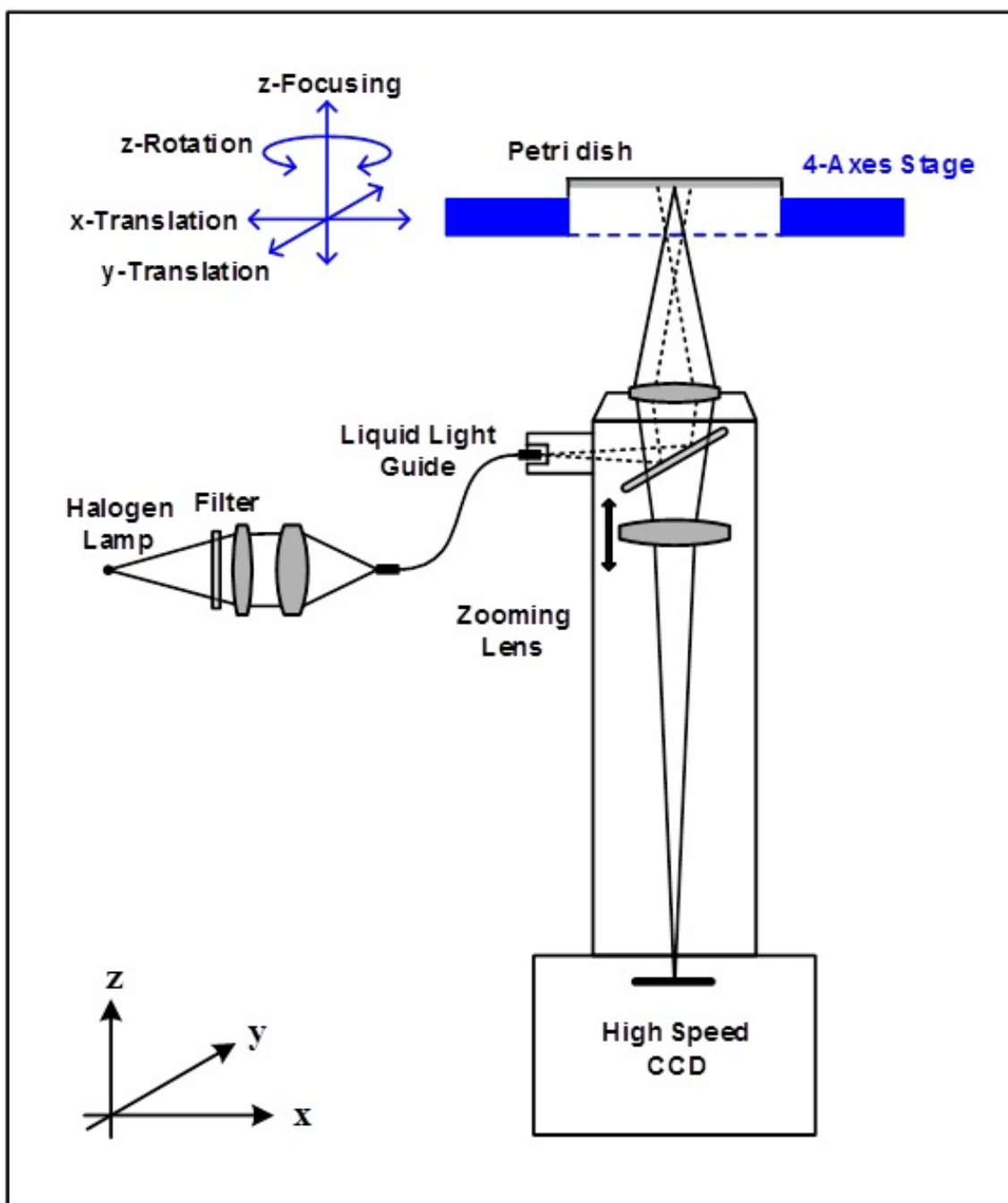


图 2.1: 跟踪成像装置的示意图, 整个装置具有4个自由度, 分别为 x - y 平面的水平移动, z 方向移动用于自动聚焦, z 方向的旋转, 其中 z 方向旋转这个自由度并没有在实验中启用。光路采用反射式照明, 培养皿倒扣于载物台上, 光源通过光导管照射至一块半透半反镜, 从而实现反射光路的照明及成像。

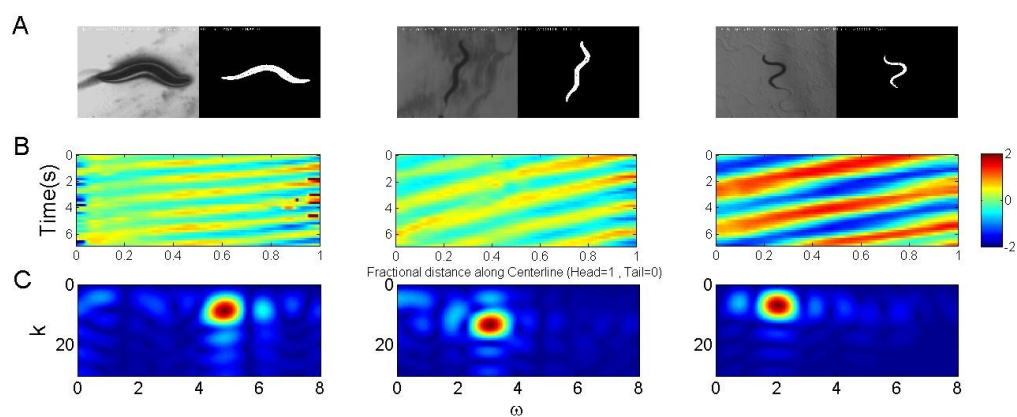


图 2.2: 线虫的波长并不是随着介质粘度的增大而一直增大, 而是在增大后在缩小, 具有一个极小值

- A. 线虫的拍摄图像及二值化后的图像, 从左到右介质的粘度增加。
- B. 线虫中心线斜率的记波图, 横轴为中心线的坐标, 0端为头部, 1端为尾部,
- C. 二维傅里叶变换后频率空间上的关系图, 从左到右粘度增加, 可以看到频率一直在降低, 但是波长先减后增。

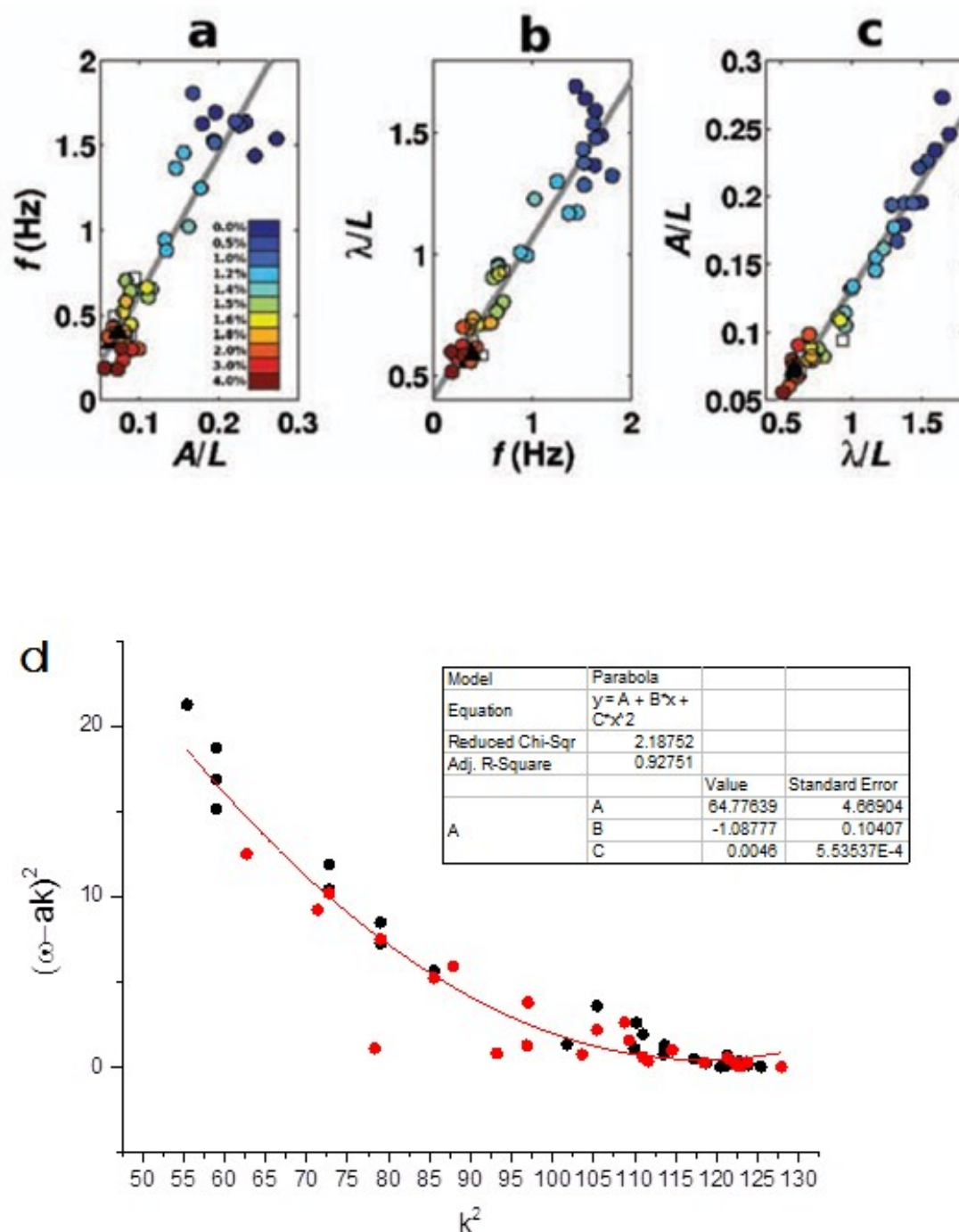


图 2.3: a, b, c Boyle 等人得出的频率-振幅, 波长-频率, 振幅-波长之间的关系的实验结果。

d 对变量进行替换后 Boyle 数据与我们的数据的拟合和对比。

可以看到 b 图左下方的点的密集区对应的正是高粘度的波长频率关系。同时我们注意到随着粘度降低, 角频率并不是一直升高的, 而是有一个极大值, 这点在我们得到的模型里也得到了很好的反应。 d 图中红色点为 Boyle 等人的实验数据, 黑色点是我们的数据, 红色实线为方程给出的预测, 其中 a 我们取了 0.261, 数据点和我们方程给出的值符合得很好。

第三章 实验数据拟合及参数分析

3.1 极值点附近的拟合

我们将得到的 $\omega - k$ 用origin做拟合，由于有极值点的存在，应该有 $\left. \frac{\partial k}{\partial \omega} \right|_{\omega=\omega_0} = 0$ ，此时在 ω_0 附近做泰勒展开，取最低项系数，函数一定是二次函数的形式，故我们将实验得到的数据点用origin做二次函数拟合，得到各项的系数3.1，之后我们将之前得到的关于 ω 和 k 的方程在 ω_0 处展开，将得到的二次函数与实验拟合的二次函数系数做对比，这样就可以得到1.9式中4个独立参量满足的3个方程，之后我们再取远离极值点的一个实验数据点带入，这样就得到4个方程，可以解出4个独立参量。

3.2 参数值分析

我们得到的4个独立参量的值分别为 $A=0.281$, $B=-0.001705$, $C=-146.67$, $D=-1.0166$.与实验结果的符合情况（图7）。可以看到理论模型的预测与实验数据符合的很好，并且这几个参数选定之后，我们也知道了其实的关系是椭圆曲线上的一半。同时注意到在低粘度区，即我们的实验数据点左侧，根据我们理论模型的预测， ω 将会在 $6s^{-1}$ 左右达到极值，这与Boyle等人的结果也是非常一致的，而这几个参数是我们用高粘度下的数据进行拟合得到的，故模型在低粘度下的适用进一步证明了这种步态的调节是可以不需要头部神经的干涉而仅仅通过身体的神经网络实现的。在得到A,B,C,D四个独立参量的值之后，由于原方程中有5个参量，而只有4个值，故多了一个变量。首先，我们先估计一下 ϵ 的值，如果我们认为除

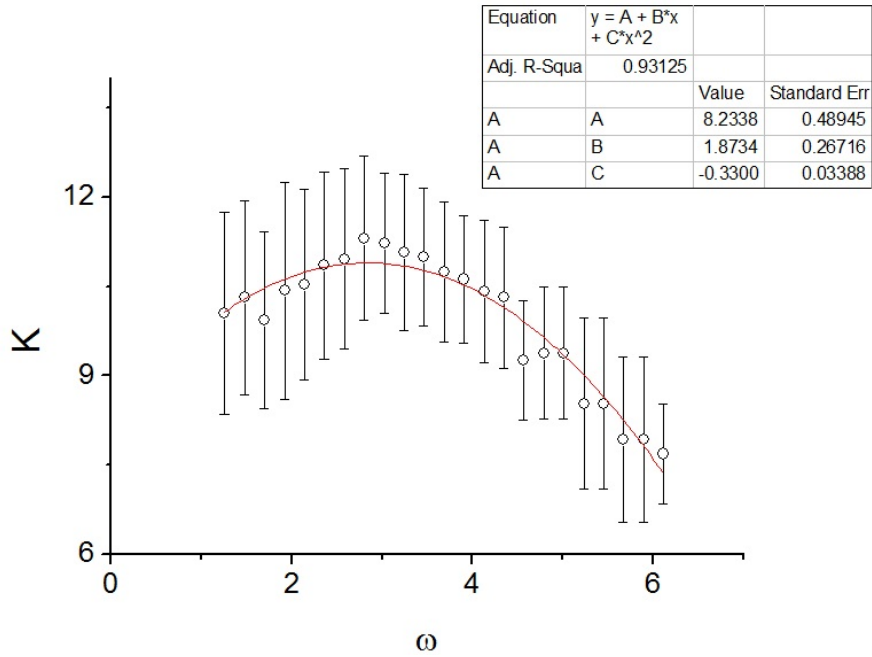


图 3.1: 二次函数拟合 $\omega - k$ 数据点, 每个数据点均有 $N_i=5$ 只虫子实验数据, 误差条显示的是每个数据点的标准差。拟合的相关系数为 0.93 , 拟合所用的二次函数为 $K = C_0 + C_1 \cdot \omega + C_2 \cdot \omega^2$, 得到的拟合值为 $C_0 = 8.234, C_1 = 1.873, C_2 = -0.330$ 。

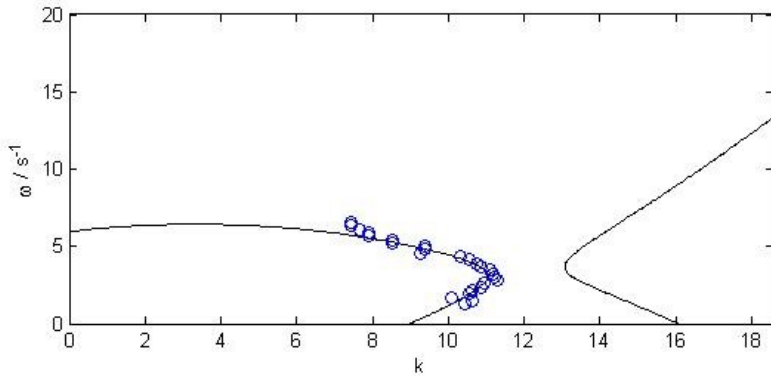


图 3.2: 实验数据 (蓝色点) 与理论模型的预测 (黑色实线)

了 ϵ 以外, 其他的值都是1的数量级, 那么由于

$$\begin{aligned}
 A &= 0.281 = \frac{\epsilon a}{2} \epsilon \\
 B &= -0.001705 = \frac{\epsilon^4 g^G (g^G - a)}{4} \epsilon^4
 \end{aligned}
 \tag{3.1}$$

故我们可以得到 $\epsilon \approx 0.182$ ，而实际上两个相邻B运动神经之间的平均间隔正是这个距离^[14]，背部有5个B运动神经，腹部有7个B运动神经，但相临的B运动神经有交叠的部分故每个B运动神经的平均间距取为0.3左右，与我们的粗略的量级估计完全吻合，故我们将 ϵ 取为0.3带入原方程，以解出各个参数值。但首先我们可以先从正负号中得出各个参数之间推断出参数的大概范围，因为A,B,C,D的正负号是十分可靠的，因为如果A,B,C,D的正负号改变，整个图像的性质就会发生变化，图像中间的椭圆将会消失，取而代之是两侧的双曲线，这样的图像无疑不是实验数据所暗示的。由于 $B < 0$ ，故 $g^G < a$ ，且由于 $B/\epsilon^4 \approx 1$ ，可以知道 $g^G \approx a/2$ 。然后由于 $2BC > 0$ ，于是有 $a < r$ ，并且同样由于 $2BC/\epsilon^2 \approx 1$ ，我们有 $a/r \approx 0.1$ 。即一侧的张力感受器对另一侧的B运动神经的兴奋作用大约为对下一体节的B运动神经的兴奋作用的10倍左右，故我们有理由推测，这一侧的张力感受器对另一侧的B运动神经的兴奋作用经过了一个中间神经的放大，这在解剖学上也是合理的，因为两侧的B运动神经的树突均位于腹部，背部的张力感受器不通过一个传递神经是无法达到腹部的，这一点在实验上还未得到证实。现在我们解出各参数的值，首先我们将 ϵ 作为变量保留，即所有参数均以 ϵ 表达出来，之后会看到，其实 ϵ 的取值范围较小，由 $A=0.281$ 我们可以解得 $a = \frac{0.562}{\epsilon}$ ，由 $B=-0.001705$ 可以得到 $g^G(g^G - a) = \frac{4B}{\epsilon^4}$ ，我们可以通过这个式子计算 ϵ 的极值，等式左边的极值为 $g^G = (\frac{a}{2})$ ，可以解得此时 $\epsilon^2 = -\frac{4B}{0.281^2}$ ， $\epsilon \approx 0.294$ ，故我们发现解空间多余的自由度由于这个条件的限制并不是很大，恰巧即是生物结构上暗示的 ϵ 的值，故我们取 $\epsilon = 0.3$ ，这样解得的值为 $a = \frac{0.562}{\epsilon} \approx 1.87$ ， $r = \frac{4.683}{\epsilon}$ ，我们将 g^G 取为 $\frac{a}{2} \approx 0.94$ ，我们可以得到 G_0^c 有两个解 $G_0^c = 3.475$ 或 10.262 ，这两个解我们带到 τ_η 的表达式中发现 G_0^c 只能取第二值才能使得 τ_η 为正值，这样 τ_η 才有意义，故我们最后得到的结果 $a = 1.87, r = 15.61, g^G = 0.94, G_0^c = 10.262$ ，取代表点 $\omega = 2.5, k = 10$ 在极值点附近可以计算得到 $\tau_\eta = 1.03, \tau_c = -0.29$ 解答第一章遗留下来的问题了，由1.11得到的 $\Delta = (\gamma + 1)^2 - 4\gamma(1 + mr)$ 其中 $\tau_c = c/G^c$ $\gamma = \tau_c/\tau_\eta$ 我们将参数的相对值代入,得到 $\Delta=19$ ，故此时若忽略后面的B运动神经对前面的影响1.11，头部并没有产生振荡，故整体的行波效果产生与需要整个身体的B运动神经的参与。并且我们注意到随着 τ_η 的减小，即对应介质粘度变小， Δ 的值变大，对应于振荡频率增加，但是继续减小 τ_η ， Δ 会减小，故振荡频率会出现一个极大值，这与我们的实验观测和Boyle等人的实验观测都是符合的。

总结与展望

首先我们搭建了一个基于线虫运动神经网络结构的动力学模型，我们主要考察了在加入本体反馈作用之后这个网络的频率响应情况。我们在经过了一系列的操作之后，将原本的 $4N$ 维动力学方程转化为了一个4阶的偏微分方程，具体的方法是首先利用网络的对称性，之后我们将相同的B运动神经构成的整个网络看成一个整体的变量，从而将原本的 N 维常微分方程转化为了偏微分方程，这样的好处是使得我们可以将这个网络与实验中得到的参数直接联系起来，从而验证网络的正确性，以及给出动力学模型中几个重要参数的值，反映出真实的神经网络中的结构特征。我们将行波解的形式带入偏微分方程，其实质相当于对整个方程做了Fourier积分变换，从而将时空域的偏微分方程转化为了 k 空间上的代数方程，之后我们对代数方程进行数值拟合，这部分工作在第三章完成。在实验的部分，我们通过高精度且可以记录长时间线虫运动图像的跟踪成像装置获取了线虫运动更准确的波长和频率信息，由于数据时长和空间精度得到足够的保证使得我们从数据中提取的波长和频率具有较高的精度，通过对比光学中的光栅系统，我们通过二维傅立叶变换将时空域的信息转化为 k 空间的信息，直观的得到了线虫的波长-频率关系。与之前的实验得到的数据十分吻合，同时在之前的实验没有涉及到或者之前的实验获得的精度不足的高粘度区域,我们发现了线虫拥有一个最小波长，而之前的实验也已经表明，线虫拥有一个最大频率，至此我们找出了完整的线虫运动波长-频率关系图，其表现为一个变形椭圆的一部分。第三章我们在获得高粘度区域的波长-频率关系之后将其用于求解 k 空间上代数方程的参数值，首先在极小波长点附近我们对代数方程进行级数展开得到极值点附近的二次函数，对实验曲线进行最小二乘拟合得到的二次函数的三个系数的值，同时取一个远离极值点的值求出 k 空间上代数方程的参数值。得到的代数方程所给出的波长-频率关系在我们实验数据点内符合得很好，这并不惊奇，但是我们发现其在我们实验

数据所不涉及的低粘度区域也给出了极好的预测，并且成功给出了最大频率的值，至此我们认为我们得出的模型是合理的。之后我们通过k空间中模型参数值，反推出时空间的参数值，并在实际的神经网络结构以及线虫的身体结构方面对这些参数值给出了合理的解释，并且我们得到的动力学模型中的一个关键参数，即异侧的张力感受的传递大小还暗示了实验上还没观察到的可能存在的中间一级神经元的存在，这对我们理解线虫运动的本体感受提供了一个方向。不过我们建立的模型相比于线虫实际的运动神经网络还是很简略的，控制运动神经的A,B,D三类运动细胞我们只显式地包括了其中的B运动神经，当然这具有一定的合理性，因为从实验的结果来看，与本体感受相关，调节线虫运动频率的主要是B运动神经，同时将D神经细胞的作用简化为了背腹B运动神经之间的相互抑制，但这样的忽略会使得对运动的描述的细节的丢失，抽象的模型下，参数的物理对应难以找到，但是包含过多的细节会导致模型方程变得过于庞大，参数过多从而导致过拟合的出现，即由于可调参数过多从而导致似乎模型可以符合任意的实验数据，这是唯象理论的固有缺陷，包括我们文章中的模型，但从历史来看，这也是必经之路。

参考文献

- [1] S. Berri *et al.* “Forward locomotion of the nematode *C. elegans* is achieved through modulation of a single gait”. *HFSP journal*, **2009**, 3(3): 186–193.
- [2] F. Lebois *et al.* “Locomotion control of *Caenorhabditis elegans* through confinement”. *Biophysical journal*, **2012**, 102(12): 2791–2798.
- [3] V. Edgerton *et al.* “Central generation of locomotion in vertebrates”. In: *Neural control of locomotion*. Plenum Press New York, **1976**: 439–464.
- [4] F. Delcomyn. “Neural basis of rhythmic behavior in animals”. *Science*, **1980**, 210(4469): 492–498.
- [5] E. Marder and R. L. Calabrese. “Principles of rhythmic motor pattern generation”. *Physiological reviews*, **1996**, 76(3): 687–717.
- [6] M. P. Nusbaum and M. P. Beenhakker. “A small-systems approach to motor pattern generation”. *Nature*, **2002**, 417(6886): 343–350.
- [7] J. Karbowski *et al.* “Systems level circuit model of *C. elegans* undulatory locomotion: mathematical modeling and molecular genetics”. *Journal of computational neuroscience*, **2008**, 24(3): 253–276.
- [8] J. H. Boyle, S. Berri and N. Cohen. “Gait modulation in *C. elegans*: an integrated neuromechanical model”. *Frontiers in computational neuroscience*, **2012**, 6.
- [9] N. Cohen and T. Sanders. “Nematode locomotion: dissecting the neuronal–environmental loop”. *Current opinion in neurobiology*, **2014**, 25: 99–106.

-
- [10] J. Bryden and N. Cohen. “*Neural control of *Caenorhabditis elegans* forward locomotion: the role of sensory feedback*”. *Biological cybernetics*, **2008**, 98(4): 339–351.
- [11] Q. Wen *et al.* “*Proprioceptive coupling within motor neurons drives *C. elegans* forward locomotion*”. *Neuron*, **2012**, 76(4): 750–761.
- [12] C. Fang-Yen *et al.* “*Biomechanical analysis of gait adaptation in the nematode *Caenorhabditis elegans**”. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **2010**, 107(47): 20323–20328.
- [13] J. T. Pierce-Shimomura *et al.* “*Genetic analysis of crawling and swimming locomotory patterns in *C. elegans**”. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **2008**, 105(52): 20982–20987.
- [14] J. White *et al.* “*The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*: the mind of a worm*”. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, **1986**, 314: 1–340.

致谢

感谢我的导师陶老师一直以来给我的指导，不管是在学业上还是生活上，陶老师一直都给我莫大的支持和关心。陶老师对待科学严谨而又创新的态度使我深受启发，同时也是陶老师带领我走近了神经科学研究的大门，虽然由于本人的懒惰，可能至今都还未走进这座大门，但陶老师的教诲永远会是我在神经科学探索上继续走下去的明灯，愿陶老师坚定的追求真理的理想在我心中引起的共鸣永不停息。同时，陶老师卓越的洞察力也使我在建立这个模型上少走了很多弯路，没有陶老师的支持，实验也是不可能完成的。同时我还要感谢毛珩老师，没有他的专业知识和卓越的实验技巧，没有他搭建的这套高精度跟踪成像装置，我们不可能完成这个实验，也就无从谈起模型的完成与最后的结论，实际上，整篇文章的基石都是由实验发现的极点。同时还要感谢李永军师兄和刘朋朋师兄，他们在线虫领域的专业知识也使我受益匪浅，由于我本科学习的是物理，所以对生物的了解只有从生物物理导论和从高中就开始的兴趣使然所看的一些基础生物学知识，他们的生物专业知识使得我这个生物的瘸子能够在这个极度依赖生物知识的研究中正常前行。我还要感谢乔晗师兄和李海文师兄在计算机领域给我的帮助，同时也正是他们的帮助下，使得这套跟踪系统得以完成。同时我还要感谢已经在耶鲁深造的陈菊月师姐，和她的讨论总是能够使我从不同的角度看待问题，从而获得新的灵感。我还要感谢同一个实验室的师兄师姐对我在神经科学研究上的帮助，感谢王聪师兄和王卓师姐耐心解答我的疑问，同时也很乐意和我分享他在研究视皮层的心得。我还要感谢我的爸妈，首先感谢他们遗传给我一个还算好使的脑子，再感谢他们豁达的心态和开明的观念，对我从事科学研究的全力支持。他们在研究自然科学上的坚定信念和自信也深深激励着我，给我树立了一个良好的榜样。最后我要感谢我自己，感谢自己在挫折中后依然能够挺立前行，不忘初心，感谢自己对自己的一遍遍否定和倔强的不屈服，对自己的理念和理论的一遍遍重新审

视，感谢这四年以来的自己。谢谢你们！

北京大学学位论文原创性声明和使用授权说明

原创性声明

本人郑重声明：所提交的学位论文，是本人在导师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果。除文中已经注明引用的内容外，本论文不含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的作品或成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。本声明的法律结果由本人承担。

论文作者签名： 日期： 年 月 日

学位论文使用授权说明

（必须装订在提交学校图书馆的印刷本）

本人完全了解北京大学关于收集、保存、使用学位论文的规定，即：

- 按照学校要求提交学位论文的印刷本和电子版本；
- 学校有权保留学位论文的印刷本和电子版，并提供目录检索与阅览服务，在校园网上提供服务；
- 学校可以采用影印、缩印、数字化或其它复制手段保存论文；
- 因某种特殊原因需要延迟发布学位论文电子版，授权学校在 一年 / 两年 / 三年以后在校园网上全文发布。

（保密论文在解密后遵守此规定）

论文作者签名： 导师签名： 日期： 年 月 日