

复合神经元的混合模式振荡和爆破

Bartholomew J Bacak 1 * † , Taegyo Kim 1 † , Jeffrey C Smith 2 , Jonathan E Rubin 3 , Ilya A Rybak

1 神经生物学和解剖学, 医学, 费城, 美国德雷克塞尔大学;

2 细胞和神经生物学系统科, 神经疾病研究所, 贝塞斯达, 美国国立卫生研究院;

3 数学, 匹兹堡大学

摘要 本研究的重点在复合神经复合物, 髓区产生在哺乳动物呼吸的吸气阶段产生的神经元活动的计算和理论研究。在髓样切片包含预复合神经复合物神经元兴奋性的逐步增加产生特点是大振幅人口突发与一系列的小振幅脉冲串交替混合模式振荡 (MMOs)。使用两种不同的计算模型, 我们证明了网游异构兴奋性神经网络中出现, 因为进行性神经元招聘和同步。所述 MMOs 依赖于分布式神经元兴奋性, 密度和网络互连的权重, 并且所述细胞性质的内源性破裂底层。重要的是, 后者应提供的减少随着猝发频率和脉冲串的幅度后的脉冲串恢复周期的依赖性神经元脉冲串内尖峰的频率。我们的研究强调了一种新机制, 异质性自然会导致复杂的动态节奏中神经元的入口。
DOI: 10.7554/eLife.13403.001

引言 混合模式振荡 (MMOs) 表示, 其特征在于大的振幅 (LA) 和小振幅 (SA) 的振荡之间的交替动力系统的节奏行为 (德罗什等人, 2012) 并且在许多物理的, 化学已经观察到, 并生物系统, 包括各种神经结构。后者包括内嗅皮质神经元的群体 (Dickson 等人, 2000; 吉田和阿隆索, 2007 年), 海马神经元 (永信, 1978 年), 多巴胺能神经元 (梅德韦杰夫等, 2003; 梅德韦杰夫和 Cisternas, 2004 年), 髓预复合神经元的鼠 (德尔黑人等人, 2002 年) 运动神经元触须 (哥伦布, 2014) 和脊髓运动神经元 (Iglesias 的等人, 2011)。

网游的理论研究通常集中在由 MMOs 从在管理系统的活动的非线性过程的多个不同的时间尺度的复杂的相互作用出现的机制 (德罗什等人, 2012)。在这项工作中, 我们介绍和讲解了一种新的替代范式网游的产生。在我们目前的机制中的关键因素是, 耦合振子的网络可以基于网络中的异质性生成重复的 MMOs。这种模式用于神经系统的重要性涉及中枢模式发生器 (日用消费品), 其可本质上产生节律活动控制不同运动行为, 如呼吸和运动。异质性在所涉及的神经元的数量特征可能是这种电路的无处不在的特性 (布泰拉等, 1999b; 2011; Buzsa'ki 和 Mizuseki, 2014), 因此我们的工作预测, MMO 模式应该是可以实现的范围广泛的每次我们采取的气息从身体和交流, 这对氧气去除二氧化碳。称为脑干的结构, 其中所述脑与脊髓连接, 产生呼吸节律, 并控制其速度。虽然这个过程通常会自动发生, 我们也可以控制我们的呼吸自愿, 例如唱歌或说话时。

内脑干, 在该地区的一组神经元的被称为预复合神经元的负责确保在定期的动物吐气。从脑干切片的电活动的记录显示, 复合神经元的显示与称为“混合模式振荡”特征模式节律活动。这些节奏由强的突发状况 (“大振幅连发”), 用于触发均匀呼吸所必需的, 分离的一系列疲弱的突发状况 (“小振幅爆发”) 的。但是, 目前尚不清楚混合模式振荡是如何产生的。

Bacak, Kim 等人。现在提供见解通过开发复合神经元的两种计算模型, 这一进程。所述第一模型包括 100 个神经元相对小数量的弱连接的网络的不同群体的。第二种模型是第一的简化版本, 其由只有三个神经元。通过操纵模拟网络的特性, 并且在数学上分析所述数据, Bacak, Kim 等人。识别允许它们产生混合模式振动, 从而有节奏的呼吸神经元的特性。该模型表明, 混合模式的振荡从具有不同的活性水平 (兴奋) 许多神经元的同步结果。具有低兴奋性神经元具有低的爆裂的频率, 但产生强活性和招募其他神经元, 最终产生大振幅的突发该原因呼吸。神经系统的许多部分也由具有不同的兴奋性神经网络组成。一种用于今后的研究挑战, 因此, 调查类似复合神经元的其他网络是否产生控制其他重复性的动作, 如散步和咀嚼的节奏。

脑结构与依赖于神经元同步机制节律活动。此外, 从这个 MMOs 生成机制的存在, 遵循预测应该是同样广泛的相关性。

对于具体性，目前的研究侧重于神经元群体的计算模型，在一个特定的脑区，复合欤神经元，其中 MMOs 之前已经观察到（内格罗等人，2002 年 c）。复合欤神经元是表示呼吸 CPG 的兴奋性内核电路在哺乳动物中的髓区域被严重涉及产生呼吸的吸气相（Smith 等人，1991; Smith 等人，2007; Smith 等人，2009; Smith 等人，2013 年）。复合欤神经元可以在体外产生有节奏的破裂活性，在含有该结构髓切片（Koshiya 和 Smith，1999; 德尔黑人等人，2001; Rigatto 等人，2001; ThobyBrisson 和拉米雷斯，2001），甚至在从这些切片中提取分离的“孤岛”（Johnson 等，2001; 图 1A）。此节律活动通常诱导升降钾的胞外浓度（钾离子出）高达 7-9 毫米，其推定增加神经元兴奋性（Koshiya 和 Smith，1999; Lieske 等人，2000; 德尔黑人等人，2001; Johnson 等人，2001; Thoby-布里松和拉米雷斯，2001）。复合欤神经元，通过预马达人口，项目包含运动神经元的舌下核，其活性可被记录在节奏活性切片从舌下（XII）神经（参见图 1，图 A，B 和 C1）。从单个神经元和 XII 输出同时光记录已经显示的是，在根 XII 突发代表复合欤神经元的同步活性（Koshiya 和 Smith，1999; 图 1C1，C2）和 XII 突发的振幅显然取决于该复合欤神经元的数量有关。有趣的是，包含复合欤神经元逐步增加在出[钾离子]在切片唤起复杂人口网游特征在于幅度调制，以较大的振幅（LA）脉冲串与一系列小振幅的（SA）脉冲串交替（Koshiya 和史密斯，1999; 德尔黑人等人，2002 年 c; Kam 等人，2013）（参见图 1A，底部）。在体外也已急性间歇性缺氧期间观察到类似的从复合欤神经元记录在网游振幅不规则

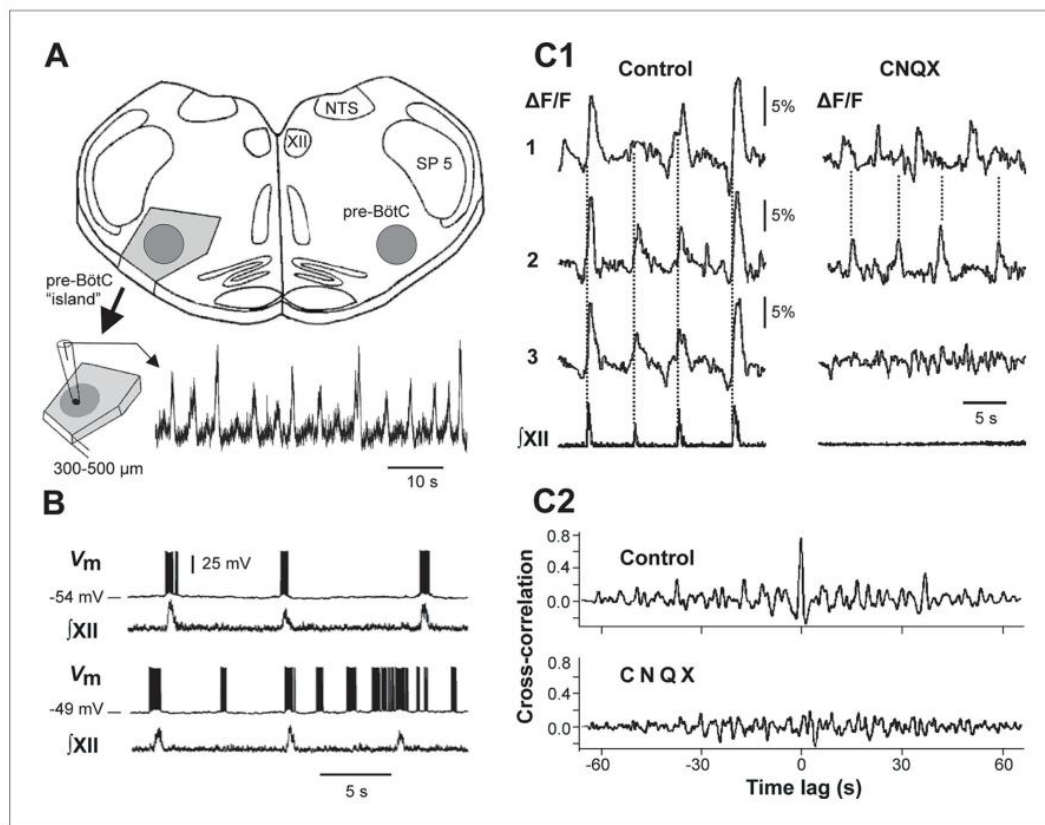


图 1.混合模式和在复合欤神经元内源振荡复杂体外。（A）上图：髓切片表示“复合欤神经元”（阴影深灰色）和标记的结构：XII，舌下运动核；NTS，孤束核；SP 如图 5 所示，三叉神经脊束。底部：离体复合欤神经元外记录演示的 MMO（即，交错大和小振幅脉冲串）。从 Johnson 等改性。（2001 年）。（B）从预复合欤神经元与-54 毫伏（上部曲线）的基线膜电位的细胞内记录和-49 毫伏（下部曲线）。相应的集成舌下马达输出所示的各神经元记录的下方。在上面的轨迹中，每个神经元的脉冲串正好与舌下电动机输出的活性。在更多的去极化基线潜力，爆裂发生在更高的频率和几个异位阵阵不符合输出。（C1）从复合欤神经元活动的光记录（钙成像）。左：3 个吸气神经元（1-3）示出了同步的钙活动（DF/F）和对应的输出（同步用虚线标记）。右：引起神经元 1 和 2 破裂的损失 CNQX 的应用（6-氟基-7-硝基喹啉 2,3-dione，

阻断快速谷氨酸突触传递, 50 毫摩尔) 显示出不同步突发活性 (参见虚线)。 (C2) 的交叉相关图用于神经元 C1 1 和 2。在后 CNQX 0 时间滞后的峰的损失表明同步的丢失。 B, C1, 和 C2 改编自 Koshiya 和 Smith (1999)。

模拟在体外 (Zanella 等人, 2014)。呼吸的类似病态图案已经在体内观察到的结合不同的疾病, 如心肌梗死, 阻塞性睡眠呼吸暂停, 早产, Rett 综合征, 和婴儿猝死综合症的呼吸暂停 (Zanella 等人, 2014)。

从理论上研究这些网游背后的机制, 我们制定并分析了两个模型: (一) 100 元的网络的计算模型, 在霍奇金 - 赫胥黎式的描述, 与持续 (缓慢失活) 钠电流定义爆破性质并入在每个神经元, 有稀疏的兴奋性突触的互连, 并与随机分布的神经元的参数, 和 (b) 由三个相互兴奋非尖峰的神经元, 使我们能够应用定性的分析方法对于理解关键系统的简化模型行为。我们的模拟和分析表明, 神经元兴奋性低, 这产生低频具有高内突发尖峰频率突发, 通过同步许多神经元的活动在网络中突发, 并且因此在产生中起关键作用 MMOs。我们的模拟和这些模型的分析提供了重要的见解神经兴奋与其他网络功能的异质性如何有助于在神经元群是在脊椎动物中枢模式发生器的关键部件节奏活动的产生。

结果 复合软神经元与来自节奏活性切片个别复合软神经元稀疏的兴奋性突触的互连细胞内记录的网络的计算建模显示范围静息膜电位和单个神经元中其他定量属性 (德尔黑人等人, 2001; 尼格罗等, 2002a; Pen-a 等, 2004; 小泉和史密斯, 2008)。

与更负静息膜电位的神经元通常会产生破裂的活性, 其与完全一致, 并体现在, XII 输出活性, 而以较少的负静息膜电位的神经元显示出较高的脉冲串频率, 经常产生不反映在 XII 输出“异位”半身像 (参见例如在图 1B)。复合软神经元内的突触传递的药理学阻断通过在复合软神经元内的降低和神经元活性的失步 6-氟基-7-硝基喹啉-2,3-二酮 (CNQX) 的结果, 在没有活动舌下输出 (参见图 1C1, C2 的例子)。

在这些光的实验发现的, 我们模拟复合软神经元为由在霍奇金赫胥黎式所描述的, 与神经元之间的稀疏的兴奋性突触的互连 100 个的神经元兴奋性网络。这些神经元的固有破裂性质是基于持续 (缓慢地失活) 钠电流 I_{Nap} (Butera 的等人, 1999 年; Butera 的等, 1999b; 德尔黑人等人, 2001;

Rybak 的等, 2003a; Rybak 的等, 2003b; Rybak 的等人, 2004; Rybak 的等人, 2014; Dunmyre 和 Rubin, 2010; Jasinski 的等人, 2013; 见材料和方法)。

要考虑神经元的异质性, 我们发布的漏电流的反转电位, 在人群中 (材料方法见表 1)。我们也包括在 I_{Nap} 表 1) 的最大电导温和变性, 具有一定范围, 允许所有的神经元是有条件的爆发源的

值。在没有耦合的 (当连接的所有重量均设置为零), 人口包含无声神经元, 以及与爆裂和补品活动 (图 2A1) 神经元。图 2A2 呈现神经元活性的在同一人群中, 其中神经元增加 (从底部到顶部) 兴奋性排序的栅格图 (由所分配的)。该图显示了具有最负的值神经元沉默时, 与中间神经元 (与 ID 号从 1 至 49 的神经元) 显示出破裂活性与突发频率与 EL (神经元 50-94) 的增加, 并与最大的神经元显示补品尖峰 (神经元 95-100)。缺乏网络交互导致异步神经元活性和相应的集成人口直方图缺乏相位调制 (图 2A3)。

当神经元之间相对较弱的和稀疏的兴奋性突触连接在模型 (图 2B1-B3) 掺入人口活性和积分输出的图案发生了巨大变化。相同排序的神经元在这个情况下, 耦合光栅图 (图 2B2) 显示神经元的重叠的集群 (亚群体) 与同步爆发, 其产生的 MMO 特征在于交替的 LA 和 SA 人口突发 (图 2B3) 的存在。

图 3 示出了我们的模拟的另一实例中, 包括“非耦合” (面板 A1) 和耦合 (面板 B1) 为同一种群和集成的人口活动的情况下, 耦接 (面板 C1) 的排序的神经元的情况。在这两种 A2 和 B2 的

面板我们绘制四个选定代表神经元的膜电位 (V)，在非耦合的情况下表现出 (自下而上)：沉默 (迹线 1)，具有低脉冲串频率 (迹线 2) 爆裂，具有更高的耐破突发频率 (痕量 3)，和滋补尖峰 (痕量 4)。此外，在这些图中， I_{Nap} 灭活变量 (H_{Nap}) 每一神经元，其中定义的突发恢复期，的时间过程被叠加到第 V 时程 (红色迹线)。在破裂模式中操作的所有神经元的一个重要特点在图 3A3 (未偶联的情况下) 中示出：在脉冲串频率 (蓝色曲线) 与神经元兴奋性 (自底向上) 增加时，突发 (红色曲线) 内的尖峰频率改变以相反方式，即，具有增加神经元兴奋降低。这在更激发的神经元的脉冲串内减少尖峰频率的限制了它们的同步，并在耦合情况下招募其他神经元的活性 (见下文) 的能力。

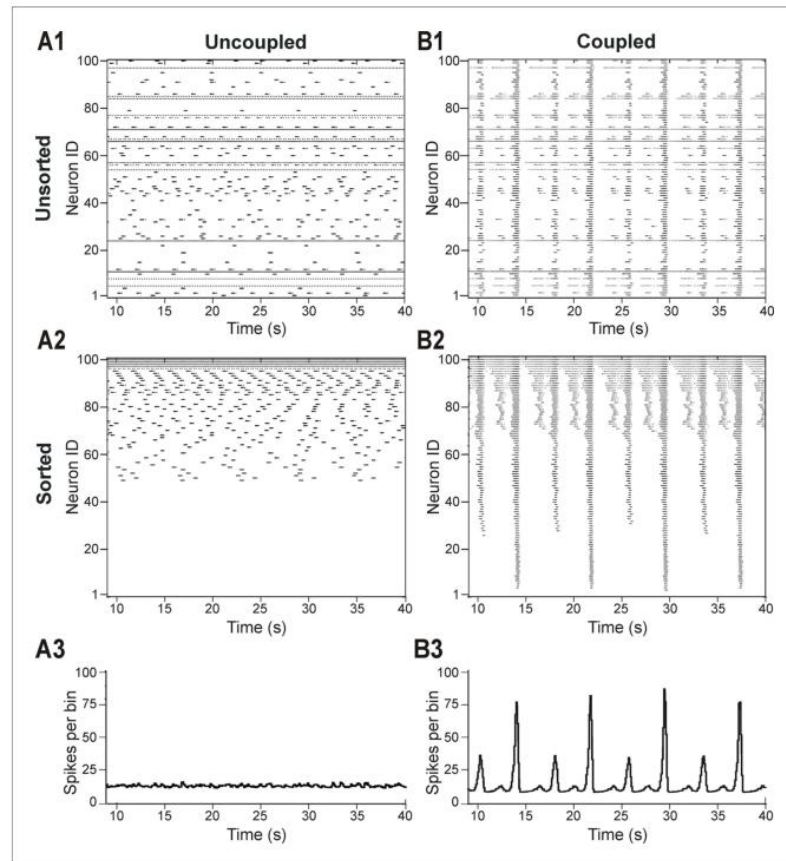


图 2. 在人口稀少连接的网络神经兴奋的分布会导致混合模式振荡。(A1A3) 网络仿真时的神经元兴奋性之间的相互作用除去 ($W=0$, “脱开”网络)。(B1-B3) 有稀疏兴奋性突触的互连网络活动的仿真在 $w=2.5, p=0.15$ 。(A1, B1) 未排序光栅打印描绘与随机分布 E 的 L-值的神经元动作电位的时序。(A2, B2) 的光栅曲线与神经元的排序用 E 的 L 值使得最低神经元 ID 被分配到与所述神经元。人口活动 (A3, B3) 直方图。无相性分量在 A3 观察到由于不同步的解耦人口爆裂。B3 示出了典型的 MMO 图案，包括 LA 突发具有不同幅度的 SA 突发交替。

人口活性的一个耦合网络的图案显示在图 3B1-B3, C1。与同步爆破活动的神经元的几组人口动态地出现了。簇由他们参加的人口突发 (面板 B1)，这反过来定义综合人口突发 (面板 C1) 的振幅的数量不同。相同的面板也表明，与同步脉冲的几个相对小的，不同的或部分重叠的簇由神经元具有相对高 (较小负值) 形成。产生这些簇一系列高频 SA 突发。低频 LA 的产生突发许多神经元参与同步和包括那些低兴奋性 (图 3B1, B2, C1)。

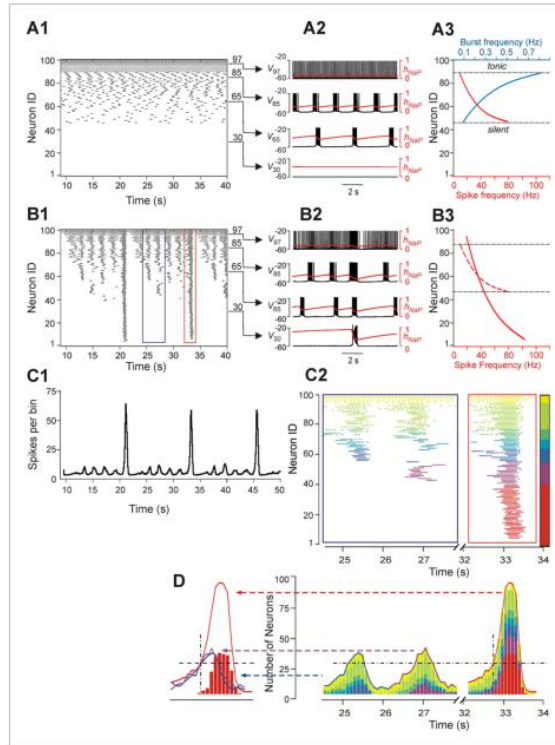


图 3. 神经元具有类似兴奋性激活与稀疏连接的异构网络内的簇。(A1-A3)的仿真结果为未耦合网络中, $w=0$ 。(A1)排序光栅绘图表示无声(最低神经元 ID)的,爆裂和补药(神经元 ID)的神经元。(A2)四个单独的神经元(神经元的 ID: 30, 65, 85 和 97)的内源酶活性表示膜电位(黑色)和失活, H 打盹, 持续性钠电流(红色)。(A3)突发频率(蓝色)和帧内突发尖峰频率(红色)分别计算在未耦合情况下, 每个神经元。分离无声和补药神经元破裂边界被标记为(黑, 点划线)。(B1-B3)仿真结果为 $w=1.8, p=0.15$ 。(B1)光栅情节排序用 E_L (神经元 ID)。两个 SA 突发(蓝色矩形)和一个 LA 突发(红色矩形)被选择用于在 C2 中的插图。(B2)膜电位(黑色)和 h_{Nap} (红色)被示出为最初在 A2 所选的四个神经元。(B3)穗神经元的频率排序通过在耦合($w=1.8$)的情况下的兴奋性(虚线红色曲线显示峰值频率在 A3 的未偶联($w=0$)的情况下, 用于比较)。(C1)图 3 的直方图接下页对应于 B1 人口活性。(C2)插图描绘放大从在 B1 所选择的脉冲串的光栅图形。不同颜色的家庭被用来标识属于不同的簇, 与定义为参与相同的一组脉冲串的一组神经元的每个簇的神经元。神经元的具有最低兴奋(LE)的簇, 从而有助于仅 LA 突发, 由红色高亮显示;在“颜色光谱”, 具有最高的兴奋性神经元, 表现出持续活动的另一边, 是黄色。(d, 右)从 C2 的方案中一起使用的柱状图描绘了 100 毫秒窗内起作用的神经元的数目。垂直点黑色虚线标记 LE 神经元激活的发病在 LA 的时间突发和水平点划线相交此发病时间, 以显示神经元在 LE 激活时已经处于活动状态的总数量。水平点划线延伸到两个 SA 突发和表明 LE 激活失败, 尽管有足够数量的网络中的活动的神经元的存在。(d, 左)从两个 SA 突发(紫色和蓝色曲线)和一个 LA 突发(红色曲线)随时间变化的活性的神经元的数量的比较。两个虚线, 黑色线的交点比较 SA 和 LA 突发幅度当 LE 神经元(红色条)的第一启动可启动在 LA 爆裂。

图 3 C 显示出了从在图 3B1 光栅剧情有对应于两个 SA 突发(左)和一个 LA 突发(右) 2 个插图。在这些插图神经元集群的颜色如下: 默认补药尖峰神经元的尖峰 - 黄色;参与 SA 突发神经元的尖峰-光与暗绿色, 浅和深蓝色, 紫色, 排列在增加兴奋的顺序;仅在洛杉矶突发参与神经元的尖峰-红色。

在图 3C2 和 3D 左侧边界(蓝色矩形内)示出了对应于两个 SA 突发光栅情节尖峰。高兴奋性神经元的两个集群, 以黄色和绿色, 参加这两个突发。此外, 蓝群参加了第一, 但不是第二, SA 破裂, 紫色集群参加了第二, 但不是第一, SA 爆裂。

属于红簇神经元期间 LA 突发(见红色矩形内右插图)才有效。

为了评估在两个插图 SA 和 LA 阵阵不同集群的作用，我们建立了综合直方图，显示神经元的数量，从每色集群，100 ms 的箱子（图 3D）内是活跃的。需要注意的是低兴奋神经元的亚群，颜色为红色，无助于 SA 阵阵。洛杉矶突发期间该亚群的激活是由一个黑色的标记，点划线，垂直线约 32.7 秒。这种垂直线相交用黑色，虚线，水平指示用于红色的神经元的激活阈值线。这条线相交两个 SA 突发表明，虽然两者 SA 突发的幅度升高到高于所标记的阈值在 LA 突发红色子群的激活，后者的神经元未在 SA 突发招募（注意不存在的在阵阵 SA 红色神经元簇），因此全 LA 爆没有发展。我们进一步发现，低兴奋性（红色）神经元的亚群不能被其他亚群招募（在 SA 阵阵参与），因此不能产生 LA 阵阵，直到爆破能力低的兴奋性神经元足够的恢复（由 I_{Nap} 灭活变量定义 h_{Nap} ）已经发生。这一观察表明，具有固定的参数值，即使当未耦合，LA 突发的生成和它们的爆发间的间隔（对 IBI）的持续时间由本征突发支撑机构在操作大多定义的低兴奋性神经元不爆裂少兴奋的神经元，而不是通过在其招募通过参与 SA 突发高度激发的神经元的活动的强度变化。

混合模式振动的参数的依赖性（MMOs）

为了研究 MMO 游戏的对神经元的相互作用网络内的相关性，我们观察到在所述网络活动的变化时的突触连接的权重和/或概率被跨越的模拟变化。图 4A1, A2, A3 显示，证明通过向 SA 突发 LA 的比例定义 MMO 制度量子变化（例如 1: 5, 1: 4 等）三个热图作为几个关键参数是变化的（图 4A1, A2, A3）。当任一权重（图 4A1, A2, B1）或连接的概率（图 4A1, A3, B2）分别提高，LA 突发的频率增加，并且连续 LA 突发之间 SA 脉冲串的数量减少。这对应于在所述网络向具有高 LA 政权 SA 突发比的量子状态的渐进变化。

图 4B 中，当连接的概率是固定的显示机制观察到的（ $p = 0.15$ ），并且只有连接的权重变化。在最低的权重（ $w = 1.0$ ），仅不规则 SA 突发观察到的神经元，因为同步不足（顶部曲线，图 4B1）的。（未示出）1.0 和 1.8 的特征在于低频不规则 LA 突发与 SA 突发的不规则的图案引起的制度之间的权重。的权重的 1.8 倍，每个 LA 突发涌现定期以下五个 SA 突发（第二迹线）；没有参数集产生稳定制度与多于五个 SA 脉冲串每一个 LA 爆裂。在权重的进一步增加而引起 LA 频率的量子增加和 LA 突发（迹线 2-4）之间 SA 突发的数目的相应减少，直到足够强的权重，得到 LA 突发只（痕量 5）。类似的趋势在突触权重的固定值（ $w = 1.8$ ）被认为是在图 4B2 与连接的概率增大。总体而言，对于固定的连接权重，我打盹在低兴奋性神经元的可用性仍然选择在其上的 MMO 期间可能发生的 LA 突发周期。此外，我们的模拟显示出增加的对 IBI 以下的 LA 突发，相对于对 IBI SA 突发之后观察到，在网游的所有实例（图 2B3, 3C1 和 4B1, B2）。在下一节中，爆发间的间隔（对 IBI）的简化模型的分析，我们使用了一个降低的模型来解释这些效果。

最后，研究网游对 I_{Nap} 的依赖性，我们改变了 I_{Nap} 的平均最大电导（ g_{Nap} ）和任一权重（图 4A2）或概率的连接（图 4A3）。将所得的热图显示出性质上相似图案，其中为 g_{Nap} 是降低 LA 的至 SA 突发的比率减小。对应于 g_{Nap} 活性迹线变化以固定重量和连接的概率显示在图 4B3（ $w = 3.0, p = 0.24$ ）。在 g_{Nap} （5.0 纳秒）的典型值，网络活动包括完全的 LA 突发（图 4B3，上部曲线）。当 g_{Nap} 降低，在 LA 的降低突发频率，并增加了 SA 突发观察 LA 突发之间计数（痕迹 2-4），直到在 $g_{Nap} = 3.2$ 纳秒（痕量 5）完全无效化停止。因此，尽管提高权重或突触连接的概

率可以增强 LA 的速率在一些参数制度突发产生, 如果出现突发支持当前的可用性不足, 那么低兴奋性神经元的招募被排除。

在一个 MMOs 简化模型

为了让我们观察到的 MMO 游戏的定性数学分析。该模型包括三个神经元相互兴奋性突触的相互作用 (见图 5A1)。有人认为, 每个模型代表的神经元兴奋性与特定级别的扣球神经元亚群。每个神经元是使用非尖峰, 基于活动的模型 (Rubin 等人, 2011; Molkov 等人, 2015; 见材料和方法 Rubin 等人 2009 年) 中描述的。每个神经元的行为是由两个动力学变量, 膜电压, V 和 I_{Nap} 灭

活中, h_{Nap} 限定。对于每个神经元我们计算一个非线性输出函数 $f(v)$, 其近似的神经元集群的

聚合活性在原来的神经元模型。 E_L 值分布, 使得在不存在耦合, 神经元 1 从事高频破裂, 神经

元 2 (中度兴奋性) 从事低频没有特殊频率相对于的破裂破裂神经元, 神经元和 3 (低兴奋性) 沉默; 三个神经元相加活动提供的网络输出的表示 (图 5B1, C1, D1, E1)。对于每个模拟中,

除了电压和求和活性时间过程中, 我们可见的网络轨迹, 因为它在 $(h_{Nap}$ 型, V_1, V_3) 空间演

变而来。如果没有耦合, 该轨迹是循环的, 对应于该振荡神经元 1 (即 h_{Nap} 型, V_1), 而不改变 V_3

(图 5B2)。

在随后的模拟中, 在该模型中的神经元通过与连接的权重从面板 B1-B3 增大自上而下在图 5 中, 以面板 E1-E3 的兴奋性突触互连交互。类似于之前的模型中, 当连接权重逐渐增加, 网络经历了一系列制度转变仅从 SA 突发 (图 5B1, B2), 以仅 LA 突发 (图 5E1, E2) 前进的。中间体制 (图 5C1, C2 和 5D1, D2) 被称为“量子”和标记为 1: N 制度是否有每对 LA 脉冲串之间 N-1 SA 突发; 上述这些对应于网游在 100 神经元模型。计算所有神经元振荡的周期作为连接的权重逐渐增加 (图 6A), 并且这些清楚地区分不同的量子状态观察到的。如在先前模型, LA 突发所有神经元的激活参与, 准确地发生在周期当 LE 神经元激活 (图 5C1, C2, D1, D2, E1, E2)。

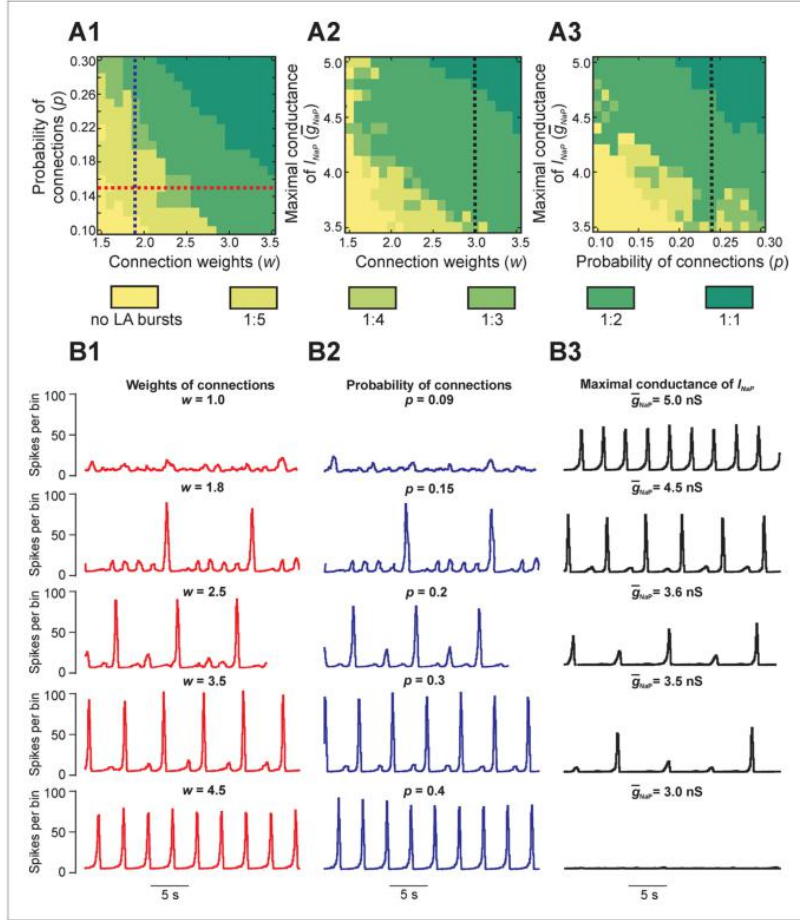


图 4 混合模式振荡的参数的依赖性。(A1-A3)的热图描绘量子变化 LA 至 SA 突发的比例,表示与连接权重的变化 (w), 连接的概率 (p) 的计算量子 MMO 制度, 和持续性钠通道的最大电导 (g_{Nap})。在 A1, w 和对在 $g_{Nap} = 5$ 纳秒被迭代地变化。在 A2, $g_{Nap} = 0.24$ 是变化的, 并且在 A3, p 和 g_{Nap} 在 $w = 3$ 是变化的。(B1-B3)直方图人口活性(尖峰/10ms) 的计算为所关心的参数是变化的。在 B1 中, w 是 1.0 和 4.5 在 p 之间 $g_{Nap} = 0.15$ 纳秒;这些变化对应于 A1 水平红色, 虚线。 w 的 LA 引起阵阵的频率增加逐渐增加和洛杉矶之间爆发阵阵 SA 的数量减少。在 B2, p 是从 $g_{Nap} = 1.8$ 和 $g_{Nap} = 5$ 纳秒;这些变化对应于 A1 垂直蓝, 虚线。同样以瓦特变化, p 增加引起在 LA 突发之间 SA 脉冲串的数量增加 LA 突发的频率和减小。在 B3, 克绒头, 从 5.0 至 3.0 纳秒降低, 具有固定值 $w = 3.0$ 和 $p = 0.24$, 分别对应于在 A2 和 A3 的黑色, 虚线。这种渐进的下降引起 LA 的下降脉冲串频率, 和 w SA 突发的出现, 直到所有的网络活动停止在 $g_{Nap} = 3.0$ 纳秒。

MMOs 的量子性质与简化模型分析的简化模型的量子网游的出现提供了一个解释。关键的一点是, 对每个神经元, 当它是无声, 有突触输入的电平造成其激活。这个级别取决于 I_{Nap} 在神经元的程度, 用 h_{Nap} 量化, 以及在其兴奋性。当一个神经元被激活, 它激发的其他两个神经元, 并且每个这些可以被激活, 当且仅当它接收到的输入是足够大的 (参见 Rubin 和特曼, 2002)。对于神经元, 有用于激活机会的离散因此窗口, 对应于其他神经元的激活时间。这个想法可以通过考虑整个系统的轨迹被可视化投影到 (V_3, h_{Nap}) 面 (图 5B3, C3, D3, E3; 见材料和方法, 在减小的模型时间尺度分解)。当 LE 神经元是不是活动的, 该轨迹沿演变立方 V_3 -零值线的左分支, 对应于低 V_3 。如果该轨迹上升左膝, 或者局部最大值以上, (类似于在图 5B3 样本轨迹) 的 V_3 -

零值线的神经元被激活。

传入突触激发降低 V_3 -零值线 (图 5C3, D3, E3), 被称为快速阈值调制 (Somers 的和 Kopell, 1993) 公知的效果;降低的量取决于输入的强度。在图 5C3, 三个 V_3 -零值线所示: 黑色对应于没有输入, 蓝色仅从 HE 神经元输入, 以及绿色从 HE 和 ME 的神经元的输入。如果突触输入降低小时以下的当前值的左膝, 那么神经元 LE 被激活时 (例如, 图 5C3 中, 标有“IV”)。因此, 神经元的 LE 的激活取决于 h_{Nap} 的恢复时的输入到达时, 并因此在相对于输入到达的频率 h_{Nap} 的回收率。例如, 在图 5C3 中, SA 突发当轨迹是在位置“I”只发生在神经元涉及。由于轨迹是蓝色零值线的膝盖以下的神经元不会激活。的 SA 突发涉及当轨迹是在“II”发生神经元。再次, 神经元激活失败, 因为该轨迹是绿色零值线的膝盖以下。类似故障首先发生在“III”。最后, 当 HE 和 ME 的神经元与在“IV”的轨迹激活, 绿色零值线变得相关, 所述轨迹是膝盖以上, 和 LE 神经元激活, 产生一个 LA 爆裂。

当突触权重增加时, 相应较大的兴奋性输入移动的 V_3 -零值线降低 h_{Nap} 值, 使 LE 神经元的活化用更少的恢复时间 (h_{Nap} 的增加) 并且因此具有较少的输入周期。图 5D3 示出了一个 SA 突发而不 LE 神经元激活 (“I”) 中, 用神经元 LE 激活 (“II”) 的一个周期, 而在图 5E3 的 LE 神经元可以激活其接收激励的第一次。在所有情况下, h_{Nap} 恢复到从该 LE 神经元可激活 (图 5C3, D3, E3), 其电平产生了 MMO 的量子性质之前, 需要在 HE 和 ME 的神经元激活的离散数图案 (图 6A)。

同样的想法, 即在一个特定周期中的神经元的激活取决于是否它上升对应于它接收到的输入的膝盖以上, 可用于精确定位, 如图 6A 与制度之间的转变相关联的事件。由于用于神经元一膝盖的第 h_{Nap} 值取决于输入电平到该神经元 (图 5C3, D3, E3), 膝盖为第 i 个神经元的曲线可以在被绘制 ($input_i, h_{Napi}$) 平面 (见材料和方法)。临界连接权重的是单独的制度对应于相切于这样的曲线。例如, 从 1 的过渡: 1 至 1: 2 项制度为 w 减小时, 就会发生 ME 神经元不再能激活每个周期 (图 5D1)。在过渡权重, 轨迹, 投影到面, 表现出相切膝盖用于 ME 的神经元 (图 6C) 的曲线。类似地, 下一个过渡, 从 1: 2 至 1: 4 时, 发生当 LE 神经元不再能在每个第二周期激活。因此, 在权重为这个过渡, 轨迹向的投影面表现出相切膝盖的 LE 神经元 (图 6D) 的曲线。

与在连接权重的变化, 在 LE 神经元的兴奋性的变化能够单独地改变 V_3 -零值线 (对于所有输入电平), 并因此改变每个量子 MMO 节奏内的 LA 循环的频率而不会在任何变化 (数据未显示) 的 n 人口的总体的振荡频率。在另一方面, 增加了神经元 HE 的兴奋单独引起 SA 的上升脉冲串频率。由于 SA 周期之间的时间变短, 有每个循环的 LE 神经元少恢复, 使得更多的 SA 循环 LA 周期和整体 LA 频率之间发生保持近似恒定的 (数据未示出)。

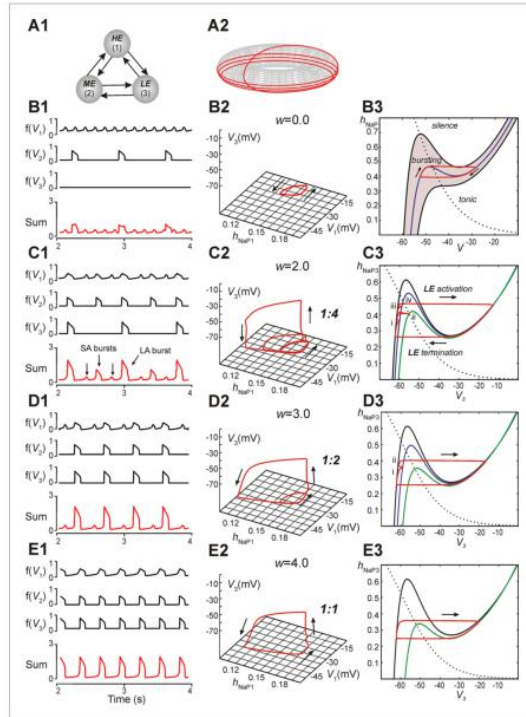


图 5. 生殖与在减少的模型混合模式振荡的分析。与所有的神经元之间的相互兴奋性连接减小模型的 (A1) 示意图。索引对应于 (1) 高兴奋性 (HE), (2) 中的兴奋性 (ME), 和 (3) 低兴奋性 (LE) 的神经元。 (A2) 1: 在环形状态空间 (2 个周期性变量的乘积) 表示的 4 制度。四个旋转围绕较大周期中, 对应于 SA 突发, 发生在小周期的单个旋转过程中, 对应于 LA 爆裂。从 Rubin 等人, 2011 年 (B1-B3) 仿真结果时 $w = 0$ 适配。 (B1) 输出的活性, $f(v_i)$ 中, 计算每个神经元。的“点心”曲线描绘总的网络和输出是异步的, 当 $w = 0$ (非耦合网络)。 (B2) 的轨迹 (红色迹线) 在 $(h_{Nap}$ 型, V_1, V_3) 面内源性描绘 HE 振荡 (h_{Nap} 型, V_1) 面周期性运动, 以及无声 LE 神经元 (无在 V_3 运动)。 (B3) 在 (h_{Nap}, V_3) 平面内源爆破神经元的轨迹 (红色迹线) 行进围绕 V_3 -零值线 (蓝色曲线) 的局部最小值和最大值相交第 h_{Nap} -零值线 (黑色, 图 5 接下页)

虚线)。 V_3 -零值线的带计算对于 E L2 的范围 $[-59.0, -53.8]$ 毫伏其中内源性破裂发生 (灰色条带)。高于和低于该范围 E 的 L 值分别引起补品活性和沉默。 (C1-C3) 仿真结果当 $w = 2$ 。 (C1) 输出活性呈三个 SA 突发 2 个 LA 突发 (1:4 量子方案) 之间的图案。 LA 突发发生时所有三种神经元活性, 发生低振幅 SA 突发当只有 HE 神经元是有活性, 并且振幅 SA 突发更高时, 他和 ME 神经元同步发生活性。 (C2) 该系统的轨迹 (红色曲线) 投影到 $(h_{Nap}$ 型, V_1, V_3)。四圈在 $(h_{Nap}$ 型, $V_1)$ 发生连同仅在单次旋转 (V_1, V_3), 表示一个 LA 爆裂。 (C3) 的 LE 神经元的轨迹 (红色曲线) 投影到 (V_3, h_{Nap}) 面。第 h_{Nap} -零值线 (黑色, 虚线曲线) 相交 3 个 V_3 -零值线: 黑零值线曲线对应于 LE 神经元的静息状态 (无输入兴奋性), 以及蓝色和绿色零值线曲线从 HE 神经元对应于兴奋性输入和他 ME 的神经元, 分别。该 LE 神经元接收四个输入, 标记 (I)-(IV), 而处于静止状态。仅输入 (IV) 的结果成功的 LE 活化, 因此一个 LA 爆裂。 (D1-D3) 仿真结果当 $w = 3$ 。 (D1) 两 SA 突发对 LA 脉冲串之间发生 (1:2 量子制度)。 (D2) 在 $(h_{Nap}$ 型, $V_1, V_3)$ 的轨迹使得 $(h_{Nap}$ 型, $V_1)$ 两个旋转一个旋转期间 (V_1, V_3)。 (D3) 在 (V_3, h_{Nap}) 时, 神经元的 LE 接收两个兴奋性输入, 在标记点 (i) 和 (ii) 中。零值线颜色与 B3 一致。 (E1-E3)

仿真结果当 $w = 4$ 。观察到 (E1) 只有 LA 突发 (1: 1 项量子制度)。 (E2) 在 (h_{Nap} 型, V_1 , V_3), 一个旋转 (h_{Nap} 型, V_1), 用于在每次旋转 (V_1 , V_3) 发生。 1 制度: (E3) 的 LE 轨迹为 1 投射到 (V_3 , h_{Nap})。当它从其它神经元接收兴奋性输入的神经元 LE 激活。

爆发间的间隔的减小模型分析 (对 IBI)

在我们的大型模型中观察到 MMOs 的另一个特点是, 洛杉矶的 IBI 阵阵比 SA 爆发后更长的时间。该属性被认为在减小的模型以及 (图 5C1, D1, 看 在图 6A 中的每个量子制度中的神经元 HE 的时段的多个值)。减小框架阐述这个特征的基础的机制。当一些神经元被激活时, 起作用的神经元激发彼此。每个活动的神经元的变量沿其 V 零值线右支演变, 激活结束时, 他们到达了右膝盖, 或局部极小, 这零值线见图 5B3, 红色曲线)。强激发推神经元的 V -零值线, 包括其右膝, 为了降低 h_{Nap} 值, 并因此导致活性相结束与多个 I_{Nap} 失活 (即降低 h_{Nap} 协调)。因此, 较长的恢复期领先神经元的后续激活之前需要。在 LA 周期, 所有神经元激发彼此, 这会导致最大降低 V -零值线并随后产生的最长的 IBI。

当在 HE 神经元的轨迹后的脉冲串的恢复时间的差是明显的: 2 制度是模拟 ($w = 3.0$, 参见图 6B)。不同的尺寸示于 (V_1 , h_{Nap} 型) 对应于 SA 和 LA 突发, 分别循环, 并且因此具有不同的

最大 V_1 和最小 h_{Nap} 型值, 通过 HE 激活期间在 V_1 -零值线的位置来定义。该 SA 阵阵发生由于 HE

神经元的内在节律。当 ME 和 LE 神经元激发 HE 中, V_1 -零值线移动到降低 h_{Nap} 型和 V_1 倍的值 (最低绿色零值线, 图 6B)。该运动延伸通过按压在 V_1 -零值线向下的右膝活性相。由于 ME 和 LE 神经元活性适应, 激发逐渐减小 (绿波段, 图 6B), 但仍然, 当来自 ME 和 LE 神经元激发被移除时, HE 神经元返回到 V_1 -零值线的左分支以低得多的 h_{Nap} 型值比以下的 SA 爆裂。因此, 所花费的时间的 HE 神经元恢复, 以下内容的 LA 爆裂, 比以下的 SA 突发恢复更长。

降低神经元兴奋性和互连的影响

探讨 MMO 制度对兴奋性的依赖, 我们在所有的神经元比例减少兴奋性。静止可在 LE 和 ME 神经元由 8% (图 7A) 降低所有兴奋性后诱导。该 HE 神经元的频率降低, 并由此产生低频 SA 突发没有 LA 突发。仅 SA 突发的一个类似的制度可以通过减少神经元的互连 (图 7B) 的权重来产生。在所示的例子中, 无论是 HE 和 ME 的神经元参与了 SA 突发。没有变化发生在 HE 和 ME 的神经元 (图 7B) 的频率。

在图 5B3 的相图可以被用来解释减少在神经元兴奋性和连接权重的影响。改变兴奋移动相当于未激励的 V -零值线, 或休息, 神经元的状态。对于非耦合神经元, 增加

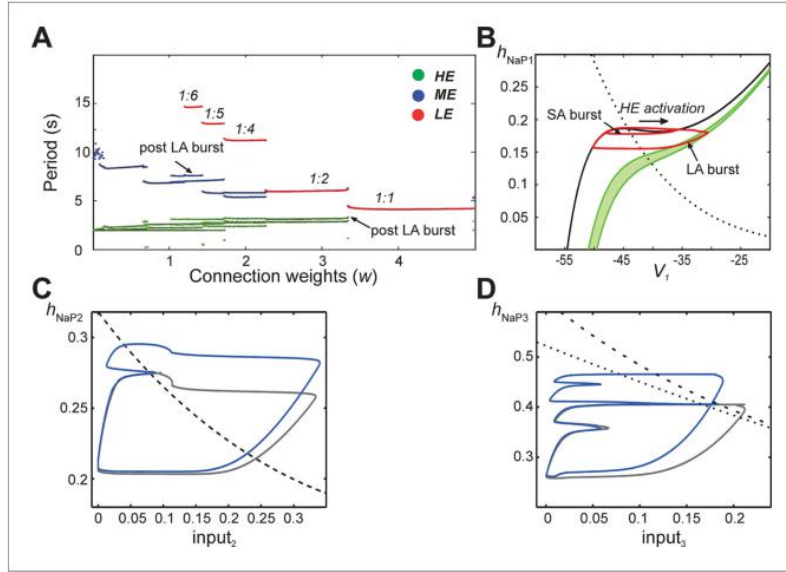


图 6. 出苗量子制度和爆发间的间隔的分析。(A) 每个神经元的突发周期作为连接权重 (w) 的明显增加, 在每个周期期间的神经元被绘制被连续计算。LA 爆发发生在 $w > 1.4$ (LE 出现, 红点)。该量子政权被 LE 和 HE 时段的比率来确定。当 LE 周期“跃升”与 HE 期间的逐渐降低的整数比发生稳定制度, 即分叉, 之间的转变。在 ME 和 HE 神经元有以下 LA 突发比 SA 突发更长的时间。这种现象在创建对于给定的量子制度的 ME 和 HE 周期多个分支 (参见在 $w = 3$ 在 1 一对 HE 期间分支: 2 量子制度, 例如)。(B) 的 HE 神经元的轨迹 (红色曲线) 投影到 (h_{NaP1}, v_1) 面时 $w = 3.0$ (1: 2 方案)。不同的振荡在 HE 神经元的轨迹 SA 和 LA 阵阵出现。当它的 SA 期间内源性爆裂黑色 v_1 -零值线治模式 HE 活性爆裂。灰色 v_1 -零值线管理全网 HE 活化过程中的活性 (LA 突发) 和被描绘为带, 因为来自 LE 和 ME 的神经元 (从 $f(v)$, 为它们的电压下降的下降产生的输出的逐渐衰减的, 见等式 14, 以下 LA 发病突发 (C) 投影: 1 个轨迹 (灰色, $w = 3.4$) 和轨迹在过渡到 1:2 制度 (蓝色, $w = 3.2$) 到 h_{NaP} 面后者表现出 v_2 -零值线, 在那里它未能激活, 从而 1 的切向膝盖的曲线 (黑色虚线): 1。制度丢失 1 的 (d) 投影: 2 的轨迹 (灰色, 在过渡到 1=2.4) 和轨迹: 4 制度 (蓝色, $w = 2.1$) 到 h_{NaP} 面在 v 的后者显示出切向膝盖的曲线 (黑色虚线) 3-零值线, 在那里它未能激活, 从而 1:2 政权丢失固定点的曲线, 其中, v_3 -零值线, 和 h_3 -零值线相交, 也被示出 (虚线黑)。

从沉默渐进过渡, 爆裂, 进补的行为。当从 V 零值线的左分支 (沉默) 移动时, 它的中间分支的固定点 (神经元 V 的交叉点和 h_{NaP} -零值线) (爆破) 发生这些行为之间的过渡, 其右侧分支 (补药)。当兴奋性的一个耦合网络 (图 7A) 下降, 移动到 V 零值线的左分支的 ME 神经元的固定点 (LE 神经元的固定点是已经在左分支, 对应于 LE 的静止神经元在未耦合的情况下, 参见图 5B1)。

这种兴奋性下降增大激励的振幅需要以诱导这些神经元破裂, 因此, 低振幅 HE 神经元的相位激励不足。当突触权重发生了变化 (图 5B3, C3, E3) 只有对应于相位激励的 (在网络中其他神经元的) 存在下的 V 零值线被改变。因此, 每个神经元的固有动态特性保持不变下变化的权重, 使得 HE 和 ME 两者的神经元仍然能够激活。随着降低突触的权重, 但是, 我们再次发现该突触激发再也 (与简化模型比照分析的 MMOs 的量子性质) 招募 LE 神经元。

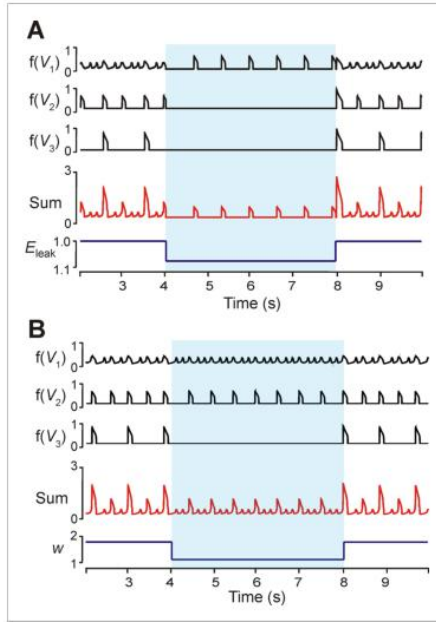


图 7. 兴奋性和连接权重会改变的调制简化模型的活动模式。(A) 输出电平中, $f(v_i)$ 中, 对于所有三种神经元以 $w = 1.7$ 的 10% 于 ELA 短暂的下降在 4 角 8 秒 (蓝色阴影区域) 之间实现, 导致 1:5 量子政权过渡到制度仅 HE 活性。(B) 输出等级中, $f(v_i)$ 中, 对于所有三种神经元以 $w = 2.0$, 产生 1: 4 量子制度。由图 4 角 8 秒 (蓝色阴影区域) 之间的 50% 的瞬变减少的瓦特引起 LA 突发的丢失。所得 SA 突发单独 功能 HE 的活化 (降低振幅 SA 突发) 或同步 HE 和 ME 活性 (振幅 SA 突发更高)

讨论

在加上兴奋性神经元的异质群体 MMOs 我们已经提出并探索网游的出现, 一种新的, 基于网络的机制, 具有活性的 SA 和 LA 脉冲重复交替, 在通过稀疏的兴奋性突触的交互耦合神经元的异质群体。在这种形式的网游, 突发之间的时间间隔上的类似时间尺度无关的 SA 或 LA 突发是否刚发生, 产生的 SA 和 LA 事件量子图案, 虽然精确的持续时间 IBI 实际上取决于前述脉冲串的幅度, 并且因此对 IBI 下列 LA 突发比以下 SA 突发 (图 6A) 更长。这些 MMOs 似乎是可以预期在神经系统中广泛出现的具有兴奋耦合异构神经网络的自然, 也许是不可避免的, 行为, 其中高兴奋性神经元支配的恢复后续事件的周期率, 而低兴奋性神经元的恢复确定哪个后续事件成为 LA 突发。LA 突发对应于大多数的神经元的激活同步网络中, 当网络中的至少兴奋的神经元可以招募发生。此外, 来自这些可激发至少为更激发的神经元的反馈是用于在 LA 突发同步网络是至关重要的。

相对于在多重节奏或多相活性的小神经网络

同步和相位关系的实质性的数学分析一直没有到 MMOs (例如, Shilnikov 等人, 2008 年明确的连接之前进行在以往的理论 and 模拟研究 MMOs; 鲁宾和特曼, 2012; Schwabedal 等人, 2014)。MMOs 已经报道了各种神经系统 (永信, 1978 年, 迪克森等人, 2000; 梅德韦杰夫等, 2003; 梅德韦杰夫和 Cisternas, 2004; 吉田和阿隆索, 2007 年, 西亚斯等, 2011; 哥伦布, 2014)。这些模式的计算和数学分析已主要集中在对从通常神经动力学内发现的时间尺度的分离出现, 一方面和较慢的门控, 突触的电压和快速选通和突触动力学之间的机制, 和离子浓度动力学其他。相应网游内, 用于快速动力学两个不同的吸引之间的延迟转换期间发生 SA 振荡并且是静止周期之后出现往往相对高的频率的事件, 而吸引之间的实际过渡产生 LA 事件 (德罗什等人, 2012)。

我们目前的工作涉及一个非常不同的形式, 其中不同的振荡幅度对应于不同数目的神经元参与从网络内的 MMO 游戏。在这些 MMO 游戏, 即使在 SA 事件, 有 (超极化和去极化) 的快速电压

动态范围,虽然只是网络中的一些变量都参与了这一过渡吸引不同状态之间的根本转变。我们在这里研究的网游主要取决于突触的相互作用导致与同步爆破活动的神经元集群的出现,而 MMO 游戏的其他描述类主要来自即使在单个神经元的内在动力出现。因此,我们通过一系列量子 MMO 制度观察到的转变,如突触参数是变化的(图 4A, B, 5,6)。此外, LA 脉冲串在时间尺度基于网游获得,作为参数是变化的,由特定 SA 突发的转换,对 LA 脉冲串之间产生大致均匀,进 LA 突发(使人想起倍周期的),反之,过渡涉及个别 SA 振荡的不那么激进损失或增益发生之前每个 LA 爆裂。

与之密切相关的新的 MMO 的形式,前面分析了前两次篇论文,无论是在脑干呼吸由复合软细胞动机。在一项研究中,能同步一组异质兴奋性神经元建模,加上突触激发(Rubin 和特曼,2002)中出现。有人指出,在开始 1:1 的政权,削弱了突触的长处可能会导致更少的兴奋神经元跳过某些周期。在以前的其他工作中,降低神经元模型被用来研究在高碳酸血症常沉默后期呼气神经元的量子招聘(Rubin 等人,2011)。然而,该模型不是异构兴奋性网络而是由加上兴奋和抑制的组合若干不同的神经元群体,并且所述量子效应观察只涉及单呼人口,而不会在其他神经元的行为的任何聚类或其它改变。

目前的工作中其余的先前研究主要集中在动态逐周期变化在装配在复合软细胞(卡罗尔和拉米雷斯,2013年)有利于人口的突发神经元。通过将随机驱动器,所有的神经元,并随机,稀疏的神经元互连的作者扩展以前的确定性模型(Rybak 的等,2004 布泰拉等,1999b;; Rybak 的等,2003b)。该模型可以定性地再现从体外记录秒杀栅格看到的模式。作者证明这些网络稀疏连接的重要性,并表明,稀疏的网络中固有的爆破神经元的拓扑结构在组装呼吸节律的发挥随机的,动态的,灵活的作用,在逐周期的基础,这与一致我们目前的研究。

MMOs 的产生:

神经细胞内源性爆破性能虽经多年研究,确切的细胞机制(和离子电流)负责在复合软细胞节奏的爆破作用在体外仍然知之甚少,并表示正在进行的辩论主题在文献(Thoby-布里松和拉米雷斯,2001;尼格罗等人,2002b, 尼格罗等,2005; Pen-a 等,2004; Pace 等人,2007;小泉和 Smith,2008; Krey 等人,2010; Dunmyre 和 Rubin,2010;贝尔特兰-Parrazal 等人,2012;奔马布鲁克等人,2012; Jasinski 的等人,2013; Kam 等人,2013; Feldman 和 鉴,2015 年; Rybak 的等人,2014; Rubin 等人,2009a 的)。有许多离子电流可存在于复合软细胞和可潜在参与群的活性。这些电流包括持久性(缓慢地失活)钠电流,(Butera 的等人,1999 年; Butera 的等,1999b; 德尔黑人等人,2001; 德尔黑人等人,2002a; Rybak 的等。2003 年; Rybak 的等,2003b; Rybak 的等人,2004; 小泉和 Smith,2008),钙活化的,非特异性阳离子电流 I_{CAN} ,以及各种的钙电流(Thoby-布里松和拉米雷斯 2001; Pen-a 等人,2004; 德尔黑人等人,2005; Pace 等人,2007),一过性钾电流,(Hayes 等人,2008)

(Picardo 等人。2013 年)。 I_{Nap} 和我已经可以认为是对于那些危重参与复合软细胞破灭电流的主要候选人。 I_{CAN} 已在复合软细胞被找到并且在复合软细胞节奏破裂活性可以通过该电流的药理学阻断(德尔黑人等人,2002a 被废止; Rybak 的等,2003a; Rybak 的。等,2003b; 海耶斯等人,2008 年),但在复合软细胞破裂的关键作用已经争论(尼格罗等人,2002b)。反过来,最近一系列的研究,我可以在复合软细胞基于爆破(Pen-a 等,2004; Krey 等人,2010; 贝尔特兰-Parrazal 等,2012; 本·马布鲁克等人,2012)也产生不一致的结果。德尔黑人等人,2005 年建议我的 NaP 可能是主要的节奏产生电流至 4 日龄或 5 (P4 或 P5),在这之后我 CAN 也被表达,并强烈有助于节奏产生。然而,在网游当前可用的所有数据,包括早期数据(Koshiya 和 Smith,1999; 等人约翰逊,2001 年),这里所示(见图 1)和锦和费尔德曼(锦提出的最新数据等,2013; Feldman 和 鉴,2015),获得了分别在切片从 P0-P2, P0-P3 和 P0-P5,即的新生动物中, I_{Nap} 被认为是主节

律-发育范围内发电电流，支持我打盹在我们的模型中包含。

在目前的工作中，我们研究了在由 100 个中的神经元霍奇金赫胥黎风格，这是通过稀疏的兴奋性突触连接耦合建模的大规模神经元群体的 MMO。模型中的所有神经元兴奋性的特定范围内的有能力的内源性产生节律破裂活性（图 3A2）的（它们的静息膜电位；参见图 2A1, A2 和 3A1, A2）。继前复合欤神经元的先前计算模型（布泰拉等人，1999 年；布泰拉等，1999b；Rybak 的等，2003a；Rybak 的等，2003b；Rybak 的等，2004；Dunmyre 和鲁宾，2010；Jasinski 的等人，2013 年）中灭活变量，具有大的时间常数演变及其慢动态限定的缓慢的神经元“恢复”，即，在后活性相逐渐去极化（在图 3A2 红色迹线）。

漏电流的反转电位跨越神经元中随机地分布在网络中，以提供一定范围的兴奋性和随后的行为。慢电压依赖性恢复分布式神经元兴奋性的这种组合提供了神经元的两个重要特征在群体内：

1. 在本质爆裂神经元的增加兴奋性的，突发的频率增加，而在脉冲串内的尖峰频率降低（图 3A3）；在突发与尖峰频率产生神经元兴奋性的，因为具有更高的频率脉冲串这样的倒数效果（降低对 IBI），有用于回收更短的时间。

2. 神经元与兴奋性较低需要更多的时间进行恢复，不能参与高频振荡。

大规模模型的这两个主要功能在我们的简化模型，其中，所述突发内的尖峰频率明确地通过神经元输出的幅值表示分别保存。因此，该振幅与增加神经元兴奋性（从 LE 到 HE 神经元），和 LE 神经元的缓慢恢复（由电压依赖性的时间常数用于 I_{Nap} 定义）降低，比他的神经元的恢复更大，和防止从在较高的频率同步突发参与神经元的 LE（图 5）

我们研究的限制是，我们没有考虑比 I_{Nap} 其他突发产生电流。然而，虽然在这两种我们的模型，这些关键功能直接从 I_{Nap} 动力学造成的，它们实际上是不特定的 I_{Nap} 依赖爆破机理分析此。相反，它们代表最已知细胞破裂机制的共同特征，其中，所述后突发恢复时间依赖于脉冲串，反之亦然内的神经元活动。例如，在本征破裂机制基于的 Ca^{2+} 依赖性钾（ I_K （钙离子））的情况下，钙离子激活的非特异性（ I_{CAN} ）或 Na^+ 依赖性钾 I_K 的电流，涉及的 Ca^{2+} 或 Na^+ 离子的细胞内积聚，功能相似的缓慢恢复通常与任一所述的 Ca^{2+} 或 Na^+ / K^+ 泵（Ekeberg 等人，1991 的操作相连；EL Manira 等人，1994；Walle'n 等人，2007；Rubin 等人，2009a 的；Ryczko 等人，2010；Dunmyre 和 Rubin，2010；Jasinski 的等人，2013；Rybak 的等人，2014）。因此，两个关键特征配制以上，这是用于产生基于网络的 MMOs 的关键的，似乎代表与分布式兴奋跨越许多不同的破裂机制延伸固有破裂的神经元群的共同性质。这个结论显然违背最近发表的意见（Feldman 和锦，2015 年）以前的计算模型再现 MMOs 在复合欤细胞观察到的（例如，布泰拉等，1999b；Rybak 的等，2004）是无效的因为在这些模型中神经元的破裂是严重依赖于 I_{Nap} 慢失活动力学。

为了评估我打盹在考虑网游的潜在作用，我们用我们的大型模型来研究人口活动模式的所有神经元（图 4A2, A3, B3）我午睡逐步抑制在过渡。只有 LA 阵阵制度被选定为这项研究（上部曲线）的起点。当 I_{Nap} （ g_{Nap} ）被抑制，LA 突发的频率降低和 MMOs 出现（图 4B3，迹线 2 和 3），直到最终仅 SA 突发保持，然后激活完全停止。我们认为这个结果作为今后实验研究的预测，这表明我打盹在复合欤神经元渐进抑制体外通过其特定的受体阻滞剂，利鲁唑，应该彻底废除之前的节律导致的过渡 MMO 制度。

MMOs: 改变连接和神经元兴奋性的影响

当兴奋性连接的权重在我们的大规模模型中逐步增加，稳定的网络节奏，或“制度”，一连串的观察（图 4A1, B1）。连接的低权重产生在网络的活动中仅 SA 脉冲串（在图 4B1 顶部曲线），引起的 MMO（迹线 2-4）中间的权重，并产生制度仅 LA 突发（下部曲线）强的权重。当连接的概率在连接（图 4B2）的固定权增加类似机制出现了。在所有这些情况下，突发事件的整体频率依然是相似；改变的是与这些爆发是大振幅的频率。

当互连的权重减小的模型（图 5）分别增加在集成的图案类似的转变发生。相反，无论是还原的一般神经元兴奋性（图 7A）或连接（图 7B）的权重可能导致神经元 LE 保持沉默，导致集成图案仅 SA 突发存在（图 7A, B）。这些模拟结果可以提供一种用于在髓样切片呈现网游应用的镉（Cd 离子）期间观察到的 MMO 的改造的合理解释（Kam 等人，2013 年）。在这些实验中，镉离子申请取消 LA 爆发而 SA 振荡依然存在。因此，我们建议镉离子，钙电流的阻断剂的效果，既可以减轻神经元兴奋性或减少复合软神经元内的兴奋性突触的互连，如在我们的模拟（图 7A, B）观察。然而，更多的实验研究，特别是关于以下镉离子曝光频率的变化，需要区分这些可能性。

输出复合软细胞振荡的频率是由具有最低的兴奋神经元的属性中定义

我们的大规模模型的神经元“聚类”的分析显示具有不同的兴奋性神经元的那个基团或者在 SA 和 LA 脉冲串或仅在 LA 脉冲串（见图 3B1, B2, C1, C2, d）参加。具体而言，具有相对高的兴奋性（EL）神经元，并因此与高突发频率（HE 神经元），参加一些 SA 和所有 LA 突发，而具有最低的兴奋性和最低的突发频率（LE 神经元）的神经元参与仅在 LA 阵阵。重要的，因为神经元 LE 脉冲串内具有最高频率尖峰（图 3B3），它们可以提供最强的兴奋性突触输入到其他神经元，导致网络范围内的同步突发 LA 的产生基础。这也是有趣的是，神经元 LE 可能失败接收的足够的强度（参见图 3D 中虚线的交点）兴奋性输入即使当，如果从最后 LA 突发的时间是不够的 LE 神经元的恢复来激活。这表明，一种机制固有的神经元的 LE 和与他们的缓慢恢复连接被临界参与 LA 突发的一代，定义其对 IBI 和输出出色同步信号频率。

我们的简化模型显示对神经元 LE 恢复类似的依赖，这可以通过分析在使用时间尺度分解来确认（ V , h_{Nap} ）- 平面（图 5C3, D3, E3）。这一分析表明，无论是否兴奋性输入可以招收 LE 神经元并诱导 LA 突发取决于两个量的相对大小：（1）所述的 H 小睡 LE 神经元-协调在输入的时间（更长时间恢复，或不活动，导致较高的 h_{Nap} 坐标）和（b）所述的 h_{Nap} -协调对应于所述兴奋性输入的 V_3 -零值线的左膝的（较强的输入引起的下 h_{Nap} 坐标）。发生成功的 LE 神经元激活时的（a）比（b）中时，如在点（iv）在图 5C3 和激活时（b）中为大于失败（a）中，在（i）-（iii）在图 5C3。当权重增加时， V_3 -零值线被转移，以降低 h_{Nap} 值，这使得神经元 LE 激活与更少的恢复。

有趣的是，在此基础上分析和以前的工作（Dunmyre 和鲁宾，2010 年），我们可以推断出强烈的相互激发，发生在洛杉矶的破灭，负责主音扣球神经元的活动暂停后的 LA 的破灭大规模模型（图 3B2）。无论是长期 IBI 和洛杉矶爆发后进扑扣球暂停依赖于从网络中神经元的全额征收突触的激励，因而他们的存在可以作为证据，在网络中最少的兴奋神经元是不是饲料的收件人输入而是参加经常性的网络结构。

簇发放突发，以及用于节奏和图案生成 MMOs

在复合软细胞最近已在体外在从新生小鼠脑片研究出现单独的子网络（Kam 等人，2013 年）。这些网游在通过升高产生的神经元兴奋性的中等水平被人为地诱发出到 5-6 毫米，其结构由一系列 SA 脉冲串（“簇”）与单脉冲串 LA 交替的是，在对比的簇，能够触发节奏突发在舌下电动机

输出，并因此定义的输出振荡的频率。本研究建立的 MMO 新兴在复合软细胞在这些条件下（例如，鉴图 2 等人，2013）的量子性质。

这些 MMO 游戏的在复合软细胞的出现允许 Feldman 和鉴提出吸气节奏产生的新的“簇概念”该 (Feldman 和鉴，2015) “从根本上中断与脉冲串假说”。根据这一概念，“被假定 rhythm-和图案生成函数共同所有日用消费品偏析”，使得节奏和图案由“可分离微电路”和“不同的机制” (Kam 等人，2013 生成 Feldman 和鉴，2015)，类似于在脊髓运动 CPG 提示了节奏产生和图案形成现有的单独的电路的前一模型 (Rybak 的等人，2006 年; Rybak 的等人，2006 年 b; McCrea 的和 Rybak 的，2008 年)。按照这种解释，内在破裂机制在神经元生成复合软细胞爆发中的作用被完全忽略，而缺乏对各簇顶部这些脉冲 (SA 连发) 被视为等同于非自发缺失 (丢失突发) 在脊髓中的运动的假想期间观察到的。

我们的计算研究不支持 MMO 游戏在复合软细胞解释为指示的单独节律-(簇)和图案 - (脉冲) 产生子网络。我们目前的模型研究的结果，而不是表明耦合兴奋性神经元的结合内源性神经元的振荡器具有分布式兴奋一个单一的，不可分的人口可以再现，并且足以解释，在人口节律活动簇和脉冲串 (即 MMOs 并存在这项工作中所描述的)。我们实施了反映实验数据比更彻底以前的型号稀疏的网络连接模式 (Rybak 的等，2004; 亚辛斯基等，2013)，并且排除可分离子网络的存在。在脊髓中的上述运动 CPG 的模型中，图案形成电路没有影响节律发生器电路，而只是响应 1:1 至节奏产生输入，除非偶然扰动发生，改变图案的兴奋形成网络和产生缺失 (Rybak 的等人，2006 年; 和 McCrea 的 Rybak 的，2008)。与此相反，在互连此处考虑单个网络，涉及生成低频 LA 突发的低兴奋的神经元的活性 (由锦等人归因。到“图案生成电路”) 同步整个人口活性，明确地确定其输出频率 (“节奏”)。因此，这些低兴奋神经元的固有性质，特别是它们的恢复的时间特征 (参见图 5D1, D2 和 6B) 来源不明，但不删除，定义一个节律发生器的输出频率，与其它电路相互作用塑造 CPG 活动模式。

大规模模型

单个神经元的材料和方法说明

在大规模的人口模型中的所有神经元中的单厢 HodgkinHuxley 风格为蓝本，按照我们以前 (Rybak 的等，2003b, Rybak 的等人，2004 年，Rybak 的等，2007; Smith 等人，2007; Jasinski 的等人，2013 年)。对于每个神经元，膜电位， V ，通过下面的微分方程描述：

$$C \frac{dV}{dt} = -I_{Na} - I_{Nap} - I_K - I_L - I_{SynE}$$

其中 C 是膜电容。下面的离子电流被包括在模型：快速钠 (I_{Na}) 的;持久性，缓慢失活钠 (I_{Nap})

延迟整流钾 (I_K) ; 泄漏 (I_L) ; 和兴奋性突触 (I_{SynE})。这些电流被描述为如下：

$$\begin{aligned} I_{Na} &= \bar{g}_{Na} m_{Na}^3 h_{Na} (V - E_{Na}), \\ I_{Nap} &= \bar{g}_{Nap} m_{Nap} h_{Nap} (V - E_{Na}), \\ I_K &= \bar{g}_K m_K^4 (V - E_K), \\ I_L &= \bar{g}_L (V - E_L), \\ I_{synE} &= g_{synE} (V - E_{synE}) \end{aligned}$$

其中 g_x 术语 (具有索引 x 的表示特定的电流) 表示最大电导; g_{synE} 表示兴奋性突触电流到神经元的电导 (见下文); E_x 是当前的逆转潜力; 且 m_x 和 h_x 是描述当前 x 激活和失活，分别动态变量。激活和失活的动力学遵循以下公式：

$$\tau_{mx} \frac{dm_x}{dt} = m_{x\infty}(V) - m_x,$$

$$\tau_{hx} \frac{dh_x}{dt} = h_{x\infty}(V) - h_x$$

其中 $m_{x\infty}(V), h_{x\infty}(V)$ 限定的稳态电压依赖性激活和失活, 分别和 τ_{mx}, τ_{hx} 是相应的电压依赖性的时间常数 (见表 1)。方程 1-8 被用于群体中的每个神经元, 与由数字下标指定每个神经元的身份索引的所有变量。

神经元之间的相互作用

我们认为神经元之间的只有兴奋性突触连接。兴奋性突触电导为零在休息和增加每个兴奋性输入发生时, 使得

$$g_{SynE} = \bar{g}_{SynE} \sum_j w_{ji} \sum_{t_{kj} < t} \exp[-(t - t_{kj}) / \tau_{SynE}]$$

其中 w_{ji} 是从神经元 j 中的突触权重到神经元 i , 克情谊, 是最大突触电导, 叔情谊, 是突触时间常数, t_{kj} 是从神经元 j 中的第 k 个尖峰的时间, 并在每个术语总和被用于 $t > t_{kj}$ 。也就是说,

从神经元 j 各自新尖峰 $\bar{g}_{SynE} w_{ji}$ 增加神经元 i 的兴奋性突触电导。每个连接 (p) 的概率设为先验, 其中 N 个神经元的网络中, 对 pN 表示神经元的平均数与个人神经元会形成突触。为了形成一个网络, 一个随机数生成器被用来确定神经元之间的每个可能的突触连接是否是实际存在。

表 1. 用于电压依赖性活化和离子通道和大规模模型的其它参数值的失活稳态功能。

Ionic channels	
Fast sodium (Na)	$m_{Na\infty}(V) = 1/(1 + \exp(-(V + 43.8)/6.0));$ $\tau_{mNa}(V) = 0.25/\cosh(-(V + 43.8)/14.0) \text{ ms};$ $h_{Na\infty}(V) = 1/(1 + \exp((V + 67.5)/10.8));$ $\tau_{hNa}(V) = 8.46/\cosh((V + 67.5)/12.8) \text{ ms};$ $\bar{g}_{Na} = 170.0 \text{ nS}.$
Persistent sodium (NaP)	$m_{NaP\infty}(V) = 1/(1 + \exp(-(V + 47.1)/3.1));$ $\tau_{mNaP}(V) = 1/\cosh(-(V + 47.1)/6.2) \text{ ms};$ $h_{NaP\infty}(V) = 1/(1 + \exp((V + 60.0)/9.0));$ $\tau_{hNaP}(V) = 6000/\cosh((V + 60.0)/9.0) \text{ ms};$ $\bar{g}_{NaP} = 5.0 \pm 0.5 \text{ nS}.$
Delayed-rectifier potassium (K)	$m_{K\infty}(V) = \alpha_{K\infty}/(\alpha_{K\infty} + \beta_{K\infty});$ $\tau_{mK}(V) = 1/(\alpha_{K\infty} + \beta_{K\infty}) \text{ ms};$ where $\alpha_{K\infty} = 0.01 \cdot (V + 45.0)/(1 - \exp(-(V + 45.0)/5.0));$ $\beta_{K\infty} = 0.17 \cdot \exp(-(V + 49.0)/40.0);$ $\bar{g}_K = 180.0 \text{ nS}.$
Leak (L)	$\bar{g}_L = 2.5 \text{ nS}.$
Neuron parameters	
Reversal potentials	$E_{Na} = 60.0 \text{ mV}, E_K = -94.0 \text{ mV}, E_{SynE} = -10.0 \text{ mV},$ $E_L = -62.0 \pm 0.93 \text{ mV}.$
Membrane capacitance	$C = 36.2 \text{ pF}.$
Synaptic/network parameters	
Synaptic connections	$\bar{g}_{SynE} = 0.05 \text{ nS}, \tau_{SynE} = 5.0 \text{ ms}, w_{ij} = w \in [1.0, 5.0], p \in [0.09, 0.40];$ Spike threshold = $-35.0 \text{ mV}.$

数值模拟

在群体内的模拟神经元的异质性, 用高斯分布的泄漏逆转电位 (E_L) 和持续性钠电流的最大电导 (g_{Nap}) 生成。的装置, 并且这些参数分布的方差, 以及在大规模模型中使用的所有其他参数, 在表 1 中提供。

对神经元的膜电位和限定电流激活和失活的变量的初始条件为每个变量生理现实的范围内, 随机地分布。为了排除混沌行为, 重复每个参数配置引入初始条件的模拟。最后, 结果是只考虑以下

20 秒的初始模拟期间以最小化瞬变动力学的可能性。

集成人口活性通过示出尖峰在每 10ms 的仓所有神经元的数量的直方图表示。期间同步突发人口这些直方图的最大值，在尖峰/bin 中，被认为是人口爆振幅。振幅超过 50 个尖峰/箱脉冲被认为是洛杉矶突发和脉冲振幅小于 50 个尖峰/bin 中被列为 SA 阵阵。

所有的模拟都使用仿真软件 NSM 3.0，在 Drexel 大学的 SN 马尔，和 NA 制定执行。微分方程使用指数欧拉积分方法具有 0.1 毫秒的步长大小来解决。

依赖于发热映射代表的网络参数 MMOs

为了研究改变连接权重，连接的概率，和 I_{Nap} 对 MMO 图案的最大电导的影响，我们计算 LA 和 SA 的比率突发频率，因为这些参数是变化的（图 4A1, A2, A3）。进行 50 秒的模拟，以及最后 40 秒中提取用于处理。LA 人口突发由直方图活动以上在 100 毫秒窗 20 个尖峰所定义，且其余的突发事件被归类为 SA 突发。LA 和 SA 阵阵比颜色编码，使得边界能在各种参数空间可视化。

由其高维防止大规模模型的简化模型

形式化数学分析（100 个神经元，每个神经元的每几个微分方程）。但是，模拟结果的初步分析表明，最小的神经网络可以用来重现造成类似的兴奋性神经元集群网游的发展。因此，我们开发了包括由模拟神经元 3 的减小的网络“的活性为基础的，”非尖峰与通过对每个神经元对 EL 值定义的不同兴奋性模型。在该降低的形式化，神经元的活性代表在大规模模型中的不同群集的聚活性。类似降低三神经元模型在其它上下文中以前被认为（例如，Shilnikov 等人，2008; Rubin 和特曼，2012; Schwabedal 等人，2014）。简化的神经元模型也已先前用于模拟和分析较大的呼吸网络的模型，包括复合软细胞的行为（Rubin 等人，2009 年 b; Rubin 等人，2011）。

每个神经元由一个“快”动态变量描述， V ，在神经元的膜电位和服从以下微分方程治模式的变化：

$$C \frac{dV_i}{dt} = -I_{Napi} - I_{Li} - I_{SynEi}$$

其中， $i \in \{1,2,3\}$ 是对应于图 5A1 所示的神经元的数目的指数和 C 是膜电容。这种减小的模型中排除的快速钠 (I_{Na}) 和钾 (I_K) 包含在大规模模型电流。但是，持久性（缓慢失活）钠 (I_{Nap})，漏 (I_L)，和兴奋性突触的相似形式化 (I_{SynE}) 电流被使用：

$$\begin{aligned} I_{Napi} &= \bar{g}_{Nap} m_{Nap} (V_i) h_{Napi} (V_i - E_{Na}), \\ I_L &= \bar{g}_L (V_i - E_{Li}), \\ I_{synEi} &= \sum_{j=1, j \neq i}^3 (w_{ji} f(V_j)) g_{synE} (V_i - E_{synE}) \end{aligned}$$

其中对于 $x \in \{Nap, L, SynE\}$ ， \bar{g}_x 是最大电导和 E_x 是信道的反转电位，分别。 E_L 是在范围跨越 3 个神经元均匀地分布 [-54.5, -63.5] 毫伏，以产生一个神经元这是固有静态电流和两块具有内在的在不同的频率（图 5B1）摆动；我们标记这些低兴奋性（LE），中兴奋性（ME），和高的兴奋性（HE）的神经元。在等式 13 中的兴奋性突触电流包括输入从神经元 j ，其中的每一个是固定的连接权重的乘积， $w_{ji} = w$ 和线性函数的分段中， $f(v)$ 神经元 i ：

$$f(v) = \begin{cases} 0, & V < V_{\min} \\ (V - V_{\min}) / (V_{\max} - V_{\min}), & V_{\min} \leq V < V_{\max} \\ 1, & V \geq V_{\max} \end{cases}$$

其中 V 分钟, V 最大限定的电压分别在该阈值和饱和发生。

对于每个神经元的活性水平 (归一化或燃烧率) 隐含地与它的电压值相关联, 并且函数 $f(v)$ 表示对应于该活动水平的输出信号。

持续性钠电流 I_{Nap} 的活化, 由电压依赖性稳态选通变量描述, $m_{Nap\infty}$

$$m_{Nap\infty}(V) = (1 + \exp\{(V - V_{mNap}) / k_{mNap}\})^{-1}$$

I_{Nap} 激活被认为是瞬间的。在简化模型中, h_{Nap} “慢” 动力学变量表示持续性钠电流的失活和由下面的等式决定:

表 2. 简化模型的参数值

Ionic channels	
Persistent sodium (NaP)	$V_{mNaP} = -40.0$ mV, $k_{mNaP} = -6.0$ mV; $V_{hNaP} = -59.0$ mV, $k_{hNaP} = 10.0$ mV; $V_{\tau NaP} = -59.0$ mV, $k_{\tau hNaP} = 20.0$ mV, $\tau_{hNaPmax} = 5000$ ms; $\bar{g}_{NaP} = 5.0$ nS.
Leak (L)	$\bar{g}_L = 2.8$ nS.
Synaptic Current (SynE)	$\bar{g}_{SynE} = 0.1$ nS.
Neuron parameters	
Potentials	$E_{Na} = 50.0$ mV; $E_{L1} = -54.5$ mV, $E_{L2} = -59.0$ mV, $E_{L3} = -63.5$ mV; $E_{SynE} = -10.0$ mV.
Membrane capacitance	$C = 20.0$ pF.
Synaptic/network parameters	
Synaptic connections	$w_{ji} = w \in [0.0, 5.0]$.
Parameters of output function, $f(V)$	$V_{min} = -50.0$ mV, $V_{max} = 0.0$ mV.

$$\tau_{hNap}(V) \frac{dh_{Nap}}{dt} = h_{Nap\infty}(V) - h_{Nap}$$

其中 $h_{Nap\infty}(V)$ 并且 τ_{hNap} 描述电压依赖性稳态和时间的失活, 分别常数:

$$h_{Nap\infty}(V) = (1 + \exp\{(V - V_{hNap}) / k_{hNap}\})^{-1}$$

$$\tau_{hNap}(V) = \tau_{hNapmax} / \cosh\{(V - V_{\tau hNap}) / k_{\tau hNap}\}$$

的参数 V_{xNap} 和 k_{xNap} 对于 $x \in \{m, h, \tau h\}$ 在等式 15, 17, 18 分别表示各门控变量的半激活电压和斜率。

减小的模型的所有参数是从先前的工作采取 (Rubin 等人, 2009 年 b; Rubin 等人, 2011) 和在表 2 中指定的 EL 的分布的第一组手动匹配大规模模型, 然后通过计算一系列迭代一维分岔图的优化。一个给定的制度的鲁棒性 (例如, LE 期间分支标记: 在图 6A 中 “1 X”) 是由跨越该 LE 期间维持的整数比来 HE 期间连接权重的范围内确定。模拟进行, 并使用自定义的 C++ 脚本的, 分别显现。

在所减小模型中的完整范围内的

神经元的动态, 为 EL 的函数, 随时间尺度分解中所研究的时间尺度分解 (V , h_{Nap}) - 平面 (图

5B3)。当投影到 (V, h_{Nap}) - 平面, 所述动力学变量, (V, h_{Nap}) , 有稳定状态或“零值线”的其中方程 10,16 的右手侧, 分别设置为零 (点集)。立方 V -零值线的一些可能的位置由图 5B3 一个灰色带描绘。带对应于所产生分别爆裂, E_L 的最低值和最高值的上边界和下边界。即, V -交叉点和 h_{Nap} -零值线创建一个固定点的系统, 该系统中, 当稳定, 表示其中解收敛的点。有在我们的每一个神经元模型的两个可能稳定不动点: (一) 沿 V 零值线 (沉默) 的左分支, 及 (ii) 在 V -零值线右支, 创造不断的去极化状态 (基于活动的模拟补药尖峰)。当 EL 是中间到值所产生的沉默和补药行为, 对 h_{Nap} -零值线相交的 V -零值线的中间分支, 产生具有稳定的周期轨道, 或振荡 (图 5B3, 红色迹线) 的不稳定固定点, 即所包含的局部最大值和 V -零值线 (图 5B3, 蓝色曲线) 的最小值。一个稳定的周期轨道的存在相当于在这些神经元的内源性爆裂。

每个周期轨道具有靠近神经元的 V -零值线并受神经元之 h_{Nap} (慢) 动态两个“慢”的组件, 以及两个“快速组件的 V -零值线分支之间的连接, 并通过神经元上的 A 支配 (快) 动力学..在慢组分, 该神经元可以是沉默或在静止时其轨迹是向上行进对应于不存在尖峰产生的其 V -零值线的左分支, 并且它可以是有源或去极化其轨迹中行驶时了它的 V -零值线的右分支, 对应于尖峰产生。

在休息时, 在破裂政权神经元慢慢“回收,” 与它的轨迹上升到较高的 h_{Nap} 坐标 - 直至达到左膝盖 (或折叠) 的 V -零值线的 (一个爆破神经元中, 如图 5B3 所示, 红色曲线)。在左膝, 神经元的轨迹向右移动 (V, h_{Nap}) 下的快速动力学接近 V -零值线右支, 对应于神经元的激活 - 平面。一旦被激活, 神经元的轨迹向下行进, 以降低 h_{Nap} 坐标, 沿 V -零值线的右分支, 直到它达到了 V -零值线, 这在 $(V$ 引起向左跳跃的右膝 (倍), h_{Nap} 对应于突发终止 (图 5B3, 红色迹线)) 面。类似地, 具有稳定的固定点中的神经元可以具有慢瞬态动力学和处于静止 (有源) 状态作为它的轨迹沿着其 V -零值线的左 (右) 分支行进。

当一个神经元变得更加兴奋, 无论是通过增加 E_L 或在其兴奋性输入, 其电压方程的右手侧被改变, 从而导致在其 V -零值线的位置的变化, 到一个位置向下和正好在 (V, h_{Nap}) 平面的原始的。这种变化可从它的 V -零值线到另一个的一个分支引起神经元的固定点到开关, 产生爆裂进补尖峰, 这取决于固定点位置从无声过渡。这种变化也将改变膝盖位置; 相应地, 情节可以由表示为 h_{Nap} -协调左膝的作为参数的函数或作为输入到在等式 13 中的神经元的功能。

链接到软件

<http://neurobio.drexelmed.edu/rybakweb/software.htm>: 用于生成这个手稿展示模拟的可执行文件和脚本可以从以下网址下载。

致谢

这项研究是由美国国立卫生研究院支持/ NINDS 授予 R01 NS069220 (IAR), 美国国家科学基金会资助 DMS-1312508 (JER), 由美国国立卫生研究院院内研究计划, NINDS (JCS) 的一部分。

作者的贡献

BJB, 数据的采集, 分析和解释数据, 起草或修订的文章, 促成未公布重要的数据或试剂; TK, 数据, 起草或修改文章的收购; JCS, 分析数据, 起草或修改文章的解释; 耶, IAR, 构思和设计, 分析和数据, 起草的解释或修改文章.

参考文献

- Beltran-Parral L, Fernandez-Ruiz J, Toledo R, Manzo J, Morgado-Valle C. 2012. Inhibition of endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase in preBotzinger complex of neonatal rat does not affect respiratory rhythm generation. *Neuroscience* 224:116 - 124. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.08.016
- Ben-Mabrouk F, Amos LB, Tryba AK. 2012. Metabotropic glutamate receptors (mGluR5) activate transient receptor potential canonical channels to improve the regularity of the respiratory rhythm generated by the pre-Botzinger complex in mice. *European Journal of Neuroscience* 35:1725 - 1737. doi: 10.1111/j.1460-9568.2012.08091.x
- Butera RJ, Rinzel J, Smith JC. 1999a. Models of respiratory rhythm generation in the pre-Botzinger complex. I. Bursting pacemaker neurons. *Journal of Neurophysiology* 82:382 - 397.
- Butera RJ, Rinzel J, Smith JC. 1999b. Models of respiratory rhythm generation in the pre-Botzinger complex. II. Populations of coupled pacemaker neurons. *Journal of Neurophysiology* 82:398 - 415.
- Buzsa'ki G, Mizuseki K. 2014. The log-dynamic brain: how skewed distributions affect network operations. *Nature Reviews Neuroscience* 15:264 - 278. doi: 10.1038/nrn3687
- Carroll MS, Ramirez J-M. 2013. Cycle-by-cycle assembly of respiratory network activity is dynamic and stochastic. *Journal of Neurophysiology* 109:296 - 305. doi: 10.1152/jn.00830.2011
- Del Negro CA, Johnson SM, Butera RJ, Smith JC. 2001. Models of respiratory rhythm generation in the pre-Botzinger complex. III. Experimental tests of model predictions. *Journal of Neurophysiology* 86:59 - 74.
- Del Negro CA, Koshiya N, Butera RJ, Smith JC. 2002a. Persistent sodium current, membrane properties and bursting behavior of pre-botzinger complex inspiratory neurons in vitro. *Journal of Neurophysiology* 88:2242 - 2250. doi: 10.1152/jn.00081.2002
- Del Negro CA, Morgado-Valle C, Feldman JL. 2002b. Respiratory rhythm. *Neuron* 34:821 - 830. doi: 10.1016/S0896-6273(02)00712-2
- Del Negro CA, Morgado-Valle C, Hayes JA, Mackay DD, Pace RW, Crowder EA, Feldman JL. 2005. Sodium and calcium current-mediated pacemaker neurons and respiratory rhythm generation. *Journal of Neuroscience* 25:446 - 453. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2237-04.2005
- Del Negro CA, Wilson CG, Butera RJ, Rigatto H, Smith JC. 2002c. Periodicity, mixed-mode oscillations, and quasiperiodicity in a rhythm-generating neural network. *Biophysical Journal* 82:206 - 214. doi: 10.1016/S0006-3495(02)75387-3
- Desroches M, Guckenheimer J, Krauskopf B, Kuehn C, Osinga HM, Wechselberger M. 2012. Mixed-mode oscillations with multiple time scales. *SIAM Review* 54:211 - 288. doi: 10.1137/100791233
- Dickson CT, Magistretti J, Shalinsky MH, Franse'n E, Hasselmo ME, Alonso A. 2000. Properties and role of I(h) in the pacing of subthreshold oscillations in entorhinal cortex layer II neurons. *Journal of Neurophysiology* 83:2000.
- Dunmyre JR, Rubin JE. 2010. Optimal intrinsic dynamics for bursting in a three-cell network. *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems* 9:154 - 187. doi: 10.1137/090765808
- Ekeberg O, Walle'n P, Lansner A, Tra've'n H, Brodin L, Grillner S. 1991. A computer based model for realistic simulations of neural networks. I. the single neuron and synaptic interaction. *Biological Cybernetics* 65:81 - 90. doi: 10.1007/bf00202382
- el Manira A, Tegne'r J, Grillner S. 1994. Calcium-dependent potassium channels play a critical role for burst termination in the locomotor network in lamprey. *Journal of Neurophysiology* 72:1852 - 1913.
- Feldman JL, Kam K. 2015. Facing the challenge of mammalian neural microcircuits: taking a few breaths may help. *The Journal of Physiology* 593:3 - 23. doi: 10.1113/jphysiol.2014.277632

Golomb D. 2014. Mechanism and function of mixed-mode oscillations in vibrissa motoneurons. *PLoS ONE* 9:e109205. doi: 10.1371/journal.pone.0109205

Hayes JA, Mendenhall JL, Brush BR, Del Negro CA. 2008. 4-Aminopyridine-sensitive outward currents in preBotzinger complex neurons influence respiratory rhythm generation in neonatal mice. *The Journal of Physiology* 586:1921 - 1936. doi: 10.1113/jphysiol.2008.150946

Iglesias C, Meunier C, Manuel M, Timofeeva Y, Delestrée N, Zytnicki D. 2011. Mixed mode oscillations in mouse spinal motoneurons arise from a low excitability state. *Journal of Neuroscience* 31:5829 - 5840. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6363-10.2011

Jasinski PE, Molkov YI, Shevtsova NA, Smith JC, Rybak IA. 2013. Sodium and calcium mechanisms of rhythmic bursting in excitatory neural networks of the pre-Bo tzingler complex: a computational modelling study. *European Journal of Neuroscience* 37:212 - 230. doi: 10.1111/ejn.12042

Johnson SM, Koshiya N, Smith JC. 2001. Isolation of the kernel for respiratory rhythm generation in a novel preparation: the pre-Bo tzingler complex "island". *Journal of Neurophysiology* 85:1772 - 1776.

Kam K, Worrell JW, Janczewski WA, Cui Y, Feldman JL. 2013. Distinct inspiratory rhythm and pattern generating mechanisms in the preBo tzingler complex. *Journal of Neuroscience* 33:9235 - 9245. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4143-12.2013

Koizumi H, Smith JC. 2008. Persistent Na⁺ and K⁺-dominated leak currents contribute to respiratory rhythm generation in the pre-Bo tzingler complex in vitro. *Journal of Neuroscience* 28:2008. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3916-07.2008

Koshiya N, Smith JC. 1999. Neuronal pacemaker for breathing visualized in vitro. *Nature* 400:360 - 363. doi: 10.1038/22540

Krey RA, Goodreau AM, Arnold TB, Del Negro CA. 2010. Outward currents contributing to inspiratory burst termination in preBo tzingler complex neurons of neonatal mice studied in vitro. *Frontiers in Neural Circuits* 4. doi: 10.3389/fncir.2010.00124

Lieske SP, Thoby-Brisson M, Telgkamp P, Ramirez JM. 2000. Reconfiguration of the neural network controlling multiple breathing patterns: eupnea, sighs and gasps [see comment]. *Nature Neuroscience* 3:600 - 607. doi: 10.1038/75776

Marder E. 2011. Variability, compensation, and modulation in neurons and circuits. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108:15542 - 15548. doi: 10.1073/pnas.1010674108

McCrea DA, Rybak IA. 2008. Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation. *Brain Research Reviews* 57:134 - 146. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.08.006

Medvedev GS, Cisternas JE. 2004. Multimodal regimes in a compartmental model of the dopamine neuron. *Physica D: Nonlinear Phenomena* 194:333 - 356. doi: 10.1016/j.physd.2004.02.006

Medvedev GS, Wilson CJ, Callaway JC, Kopell N. 2003. Dendritic synchrony and transient dynamics in a coupled oscillator model of the dopaminergic neuron. *Journal of Computational Neuroscience* 15:53 - 69. doi: 10.1023/A:1024422802673

Molkov YI, Bacak BJ, Talpalar AE, Rybak IA. 2015. Mechanisms of left-right coordination in mammalian locomotor pattern generation circuits: a mathematical modeling view. *PLOS Computational Biology* 11:e1004270. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004270

Pace RW, Mackay DD, Feldman JL, Del Negro CA. 2007. Inspiratory bursts in the preBo tzingler complex depend on a calcium-activated non-specific cation current linked to glutamate receptors in neonatal mice. *The Journal of Physiology* 582:113 - 125. doi: 10.1113/jphysiol.2007.133660

Pen˜a F, Parkis MA, Tryba AK, Ramirez JM. 2004. Differential contribution of pacemaker properties to the generation of respiratory rhythms during normoxia and hypoxia. *Neuron* 43:105 - 117. doi: 10.1016/j.neuron.2004.06.023

Picardo MCD, Weragalaarachchi KTH, Akins VT, Del Negro CA. 2013. Physiological and morphological properties of Dbx1-derived respiratory neurons in the pre-Bo tzingler complex of neonatal mice. *The Journal of Physiology* 591:2687 - 2703. doi: 10.1113/jphysiol.2012.250118

Rigatto H, Wilson CG, Koshiya N, House S, Smith JC. 2001. Stationary organotypic culture of the pre-Bo tzingler complex from the newborn rat. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 499:139 - 145. doi: 10.1007/978-1-4615-1375-9_22

Rubin J, Terman D. 2002. Synchronized activity and loss of synchrony among heterogeneous conditional oscillators. *SIAM*

Journal on Applied Dynamical Systems 1:146 - 174. doi: 10.1137/S11111110240323X

Rubin JE, Bacak BJ, Molkov YI, Shevtsova NA, Smith JC, Rybak IA. 2011. Interacting oscillations in neural control of breathing: modeling and qualitative analysis. *Journal of Computational Neuroscience* 30:607 - 632. doi: 10.1007/s10827-010-0281-0

Rubin JE, Hayes JA, Mendenhall JL, Del Negro CA. 2009a. Calcium-activated nonspecific cation current and synaptic depression promote network-dependent burst oscillations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106:2939 - 2944. doi: 10.1073/pnas.0808776106

Rubin JE, Shevtsova NA, Ermentrout GB, Smith JC, Rybak IA. 2009b. Multiple rhythmic states in a model of the respiratory central pattern generator. *Journal of Neurophysiology* 101:2146 - 2165. doi: 10.1152/jn.90958.2008

Rubin JE, Terman D. 2012. Explicit maps to predict activation order in multiphase rhythms of a coupled cell network. *The Journal of Mathematical Neuroscience* 2:4. doi: 10.1186/2190-8567-2-4

Rybak IA, Abdala APL, Markin SN, Paton JFR, Smith JC. 2007. Spatial organization and state-dependent mechanisms for respiratory rhythm and pattern generation. *Progress in Brain Research* 165:201 - 220. doi: 10.1016/S0079-6123(06)65013-9

Rybak IA, Molkov YI, Jasinski PE, Shevtsova NA, Smith JC. 2014. Rhythmic bursting in the pre-Botzinger complex: mechanisms and models. *Progress in Brain Research* 209:1 - 23. doi: 10.1016/B978-0-444-63274-6.00001-1

Rybak IA, Ptak K, Shevtsova NA, McCrimmon DR. 2003a. Sodium currents in neurons from the rostroventrolateral medulla of the rat. *Journal of Neurophysiology* 90:1635 - 1642. doi: 10.1152/jn.00150.2003

Rybak IA, Shevtsova NA, Lafreniere-Roula M, McCrea DA. 2006a. Modelling spinal circuitry involved in locomotor pattern generation: insights from deletions during fictive locomotion. *The Journal of Physiology* 577:617 - 639. doi: 10.1113/jphysiol.2006.118703

Rybak IA, Shevtsova NA, Ptak K, McCrimmon DR. 2004. Intrinsic bursting activity in the pre-Botzinger Complex: Role of persistent sodium and potassium currents. *Biological Cybernetics* 90:59 - 74. doi: 10.1007/s00422-003-0447-1

Rybak IA, Shevtsova NA, St-John WM, Paton JFR, Pierrefiche O. 2003b. Endogenous rhythm generation in the pre-Botzinger complex and ionic currents: modelling and in vitro studies. *European Journal of Neuroscience* 18:239 - 257. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02739.x

Rybak IA, Stecina K, Shevtsova NA, McCrea DA. 2006b. Modelling spinal circuitry involved in locomotor pattern generation: insights from the effects of afferent stimulation. *The Journal of Physiology* 577:641 - 658. doi: 10.1113/jphysiol.2006.118711

Ryczko D, Charrier V, Ijspeert A, Cabelguen J-M. 2010. Segmental oscillators in axial motor circuits of the salamander: distribution and bursting mechanisms. *Journal of Neurophysiology* 104:2677 - 2692. doi: 10.1152/jn.00479.2010

Schwabedal JTC, Neiman AB, Shilnikov AL. 2014. Robust design of polyrhythmic neural circuits. *Physical Review E* 90:1 - 8. doi: 10.1103/PhysRevE.90.022715

Shilnikov A, Gordon Rene?, Belykh I. 2008. Polyrhythmic synchronization in bursting networking motifs. *Chaos* 18:037120. doi: 10.1063/1.2959850

Smith J, Ellenberger H, Ballanyi K, Richter D, Feldman J. 1991. Pre-Botzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science* 254:726 - 729. doi: 10.1126/science.1683005

Smith JC, Abdala APL, Borgmann A, Rybak IA, Paton JFR. 2013. Brainstem respiratory networks: building blocks and microcircuits. *Trends in Neurosciences* 36:152 - 162. doi: 10.1016/j.tins.2012.11.004

Smith JC, Abdala APL, Koizumi H, Rybak IA, Paton JFR. 2007. Spatial and functional architecture of the mammalian brain stem respiratory network: a hierarchy of three oscillatory mechanisms. *Journal of Neurophysiology* 98:3370 - 3387. doi: 10.1152/jn.00985.2007

Smith JC, Abdala APL, Rybak IA, Paton JFR. 2009. Structural and functional architecture of respiratory networks in the mammalian brainstem. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 364:2577 - 2587. doi: 10.1098/rstb.2009.0081

Somers D, Kopell N. 1993. Rapid synchronization through fast threshold modulation. *Biological Cybernetics* 68:393 - 407. doi: 10.1007/BF00198772

- Tohy-Brisson M, Ramirez JM. 2001. Identification of two types of inspiratory pacemaker neurons in the isolated respiratory neural network of mice. *Journal of Neurophysiology* 86:104 - 112.
- Wallén P, Robertson B, Cangiano L, Löw P, Bhattacharjee A, Kaczmarek LK, Grillner S. 2007. Sodium-dependent potassium channels of a Slack-like subtype contribute to the slow afterhyperpolarization in lamprey spinal neurons. *The Journal of Physiology* 585:75 - 90. doi: 10.1113/jphysiol.2007.138156
- Winson J. 1978. Loss of hippocampal theta rhythm results in spatial memory deficit in the rat. *Science* 201:160 - 163. doi: 10.1126/science.663646
- Yoshida M, Alonso A. 2007. Cell-type specific modulation of intrinsic firing properties and subthreshold membrane oscillations by the M(Kv7)-current in neurons of the entorhinal cortex. *Journal of Neurophysiology* 98:2779 - 2794. doi: 10.1152/jn.00033.2007
- Zanella S, Doi A, Garcia AJ, Elsen F, Kirsch S, Wei AD, Ramirez J-M. 2014. When norepinephrine becomes a driver of breathing irregularities: how intermittent hypoxia fundamentally alters the modulatory response of the respiratory network. *Journal of Neuroscience* 34:36 - 50. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3644-12.2014