

# 细胞类型，网络稳态，和病理补偿从生物学似是而非的离子通道表达模型

Cell Types, Network Homeostasis, and Pathological Compensation from a Biologically Plausible Ion Channel Expression Model

Timothy O'Leary,<sup>1,\*</sup> Alex H. Williams,<sup>1</sup> Alessio Franci,<sup>2,3</sup> and Eve Marder<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Volen Center and Biology Department, Brandeis University, Waltham, MA 02454, USA

<sup>2</sup>Department of Electrical Engineering and Computer Science, University of Liege, 10 Grande Traverse, Liege B 4000, Belgium

<sup>3</sup>Department of Engineering, University of Cambridge, Trumpington Street, Cambridge CB2 1PZ, UK

\*Correspondence: [toleary@brandeis.edu](mailto:toleary@brandeis.edu) (T.O.), [marder@brandeis.edu](mailto:marder@brandeis.edu) (E.M.) <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2014.04.002>

**摘要：**尽管正在进行的蛋白质转换和干扰活动，神经元是如何发展、控制和维持它们的电信号特性的？从有关通道表达的分子生物学的一般假设出发，我们推导了一个简单的模型，并展示了它如何在单个神经元中编码“活动设定点”。该模型产生了不同的自我调节细胞类型，并将体内观察到的电导表达与潜在的通道表达率相关。突触和内源传导可以被调节，形成一个自组装的中枢模式发生器网络；因此，网络水平的稳态可以从细胞自主调节规则中产生。最后，我们证明了稳态调节的结果取决于细胞中表达的离子通道的补足：在某些情况下，特定离子通道的丢失可以得到补偿；在另一些情况下，稳态机制本身会导致病理性功能丧失。

## 引言

神经网络的一个神秘而重要的特性是，尽管对所有细胞过程所依赖的活动和生化环境持续受到干扰，但它在发育过程中仍能自我组织和维持功能 (Desai, 2003; Marder 和 Goaillard 2006; Marder 和 Prinz, 2002; Mease 等, 2013; Moody, 1998; Moody 和 Bosma, 2005; O'Donovan, 1999; Spitzer 等人, 2002; Turrigiano 和 Nelson, 2004; van Ooyen, 2011)。虽然我们开始了解这种稳健性的内在机制，但仍有许多实质性的开放性问题。首先，神经元稳态的概念模型和计算模型假设神经元和网络在活动中有一个“设定点”，即神经元和网络返回到以下扰动状态 (Davis, 2006; LeMasson 等人, 1993; Liu 等人, 1998; Turrigiano, 2007)。这个设定值从何而来？如何进行生物编码？第二，先前的研究表明，现象学反馈控制规则可以通过调节细胞内钙离子通道密度和突触离子通道密度来维持模型神经元的特定活动模式 (Desai, 2003; LeMasson 等人, 1993; Liu 等人, 1998)，但是，这些规则是如何以一种生物学上合理的方式实施的，其中包含了通道表达的基本机制 (Davis, 2006; O'Leary 和 Wyllie, 2011)。第三，神经网络是异质的，有许多不同的细胞类型，这些细胞具有特定的离子通道组合，赋予它们独特的电特性 (Marder, 2011)。如何在确保维持全球活动水平的同时实现这种多样性？第四，稳态可塑性是否发生在网络水平，或者名义上的细胞自主稳态机制足以赋予网络稳定性 (Maffei 和 Fontanini, 2009)？第五，神经网络的行为并不总是稳态的；离子通道基因的突变是许多疾病的基础，基因敲除的动物通常有可测量的表型。这是否是监管机制的失败 (Ramocki 和 Zoghbi, 2008)？或者，在某些情况下，稳态调节与不完全或异常补偿兼容吗？我们专门用理论和计算模型来解决这些问题。

以前的建模和理论工作表明，反馈规则可以塑造和稳定单个神经元和网络的活动 (Abbott 和 LeMasson, 1993; Golowasch 等人, 1999b; LeMasson 等人, 1993; Liu 等人, 1998; SotoTreviño 等人, 2001; Stemler 和 Koch, 1999)。这些模型有助于建立内在特性和突触强度可以受到稳态调节的影响，但是生物学实现的问题，例如设定点的性质，基本上没有得到回答。此外，旨在捕捉多个固有电导调节的模型要么抑制电导密度的可变性 (Abbott 和 LeMasson 1993; LeMasson 等人, 1993; Soto Treviño 等人, 2001)，要么产生如此高的可变性，以致模型神经元有时不稳定 (Liu 等人, 1998)。这个问题的根本原因在于，产生特定类型活性的电导密度集包含具有复杂分布的不同溶液 (Prinz 等人, 2003; Taylor 等人, 2006, 2009)。因此，一个生物学上合理的调节规则需要在这个复杂的空间中导航，以便允许变化，但保持电导之间的某些关系。

在这里，我们从第一原理实现这一点，推导出一个简单的，生物学上合理的基因调节模型，以显示神经元如何可以使用单一的生理变量细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  强有力地控制他们的活动，并开发特定的电生理特性，使功能在回路水平。

## 结果

结果的第一部分（图 1、图 2 和图 3）是活动相关规则的技术推导。结果的后半部分（图 4 之后）介绍了该规则的结果和解释。

### 简单离子通道表达式模型的整合控制

实验表明，相对于电活动的波动，负责调节神经元固有特性的过程是缓慢的 (Desai 等人, 1999; O’Leary 等人, 2010; Thoby-Briaon 和 Simmers, 2000)。这些过程表现为一种反馈控制机制，监控平均活性并调整膜电导以达到某种目标活性。一个重要的读出信号似乎是细胞内的  $[\text{Ca}^{2+}]$ ，它与由于电压依赖的  $\text{Ca}^{2+}$  通道和缓冲机制（平均时间和空间波动）引起的电活动相关 (Berridge, 1998; Wheeler 等人, 2012)。此外， $[\text{Ca}^{2+}]$  的长期变化可调节许多离子通道类型 (Barish, 1998; Mermelstein 等人, 2000; O’Leary 等人, 2010; Turrigiano 等人, 1994; Wheeler 等人, 2012)。

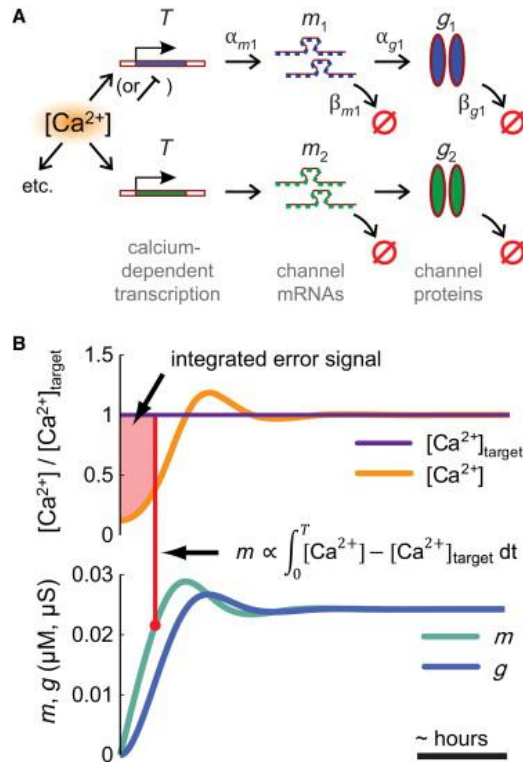


图 1 整合控制从典型的基因表达模型(A)一个简单的生化方案的活性依赖离子通道表达。通道 mRNA 的生成速率为  $\alpha_m$ ，依赖于  $\text{Ca}^{2+}$  激活因子 T，并以  $\beta_m$  速率降解。功能通道蛋白由 mRNA 以  $\alpha_g$  速率生成，并以  $\beta_g$  速率降解。(B) (A) 中的方案等价于积分控制器。误差(偏离  $[\text{Ca}^{2+}]$  靶点,  $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{tgt}}$ )在 mRNA (m) 浓度(阴影区)中积累，导致离子通道表达变化(g)。

因此，我们建立了一个以细胞内  $[\text{Ca}^{2+}]$  为反馈控制信号的活性依赖性电导调节模型。有许多方法可以实现膜电导的反馈控制 (Günay 和 Prinz, 2010; LeMasson 等人, 1993; Liu 等人, 1998; Olypher 和 Prinz, 2010; Stemler 和 Koch, 1999)。我们想把重点放在一个规则上，它能捕捉到基本的生物学原理，并具有实验上可测试的特性。离子通道是蛋白质，它们的表达取决于细胞内通道 mRNA 的水平。捕捉这一点的简单方法可以得到一个规范的调控模型（也称为分子生物学的“中心法则”）：

$$\begin{aligned}\frac{dm}{dt} &= \alpha_m - \beta_m m \\ \frac{dg}{dt} &= \alpha_g m - \beta_g g\end{aligned}\quad (1)$$

这里， $m$  是通道蛋白  $g$  的 mRNA 浓度， $\alpha_x$  和  $\beta_x$  是合成和降解速率。图 1A 显示了该模型的生物化学模式。尽管其简单，但该模型已被证明对理解系统生物学中的基因表达动力学是有用的 (Alon, 2007)。神经元拥有丰富的其他调控机制，包括选择性剪接、选择性启动子使用、mRNA 干扰、调节蛋白转运和通道蛋白的翻译后修饰。因此，我们使用的简化方案是一级近似，当有足够的实验数据可用时，可以对其进行改进，以考虑更复杂的调节方面。

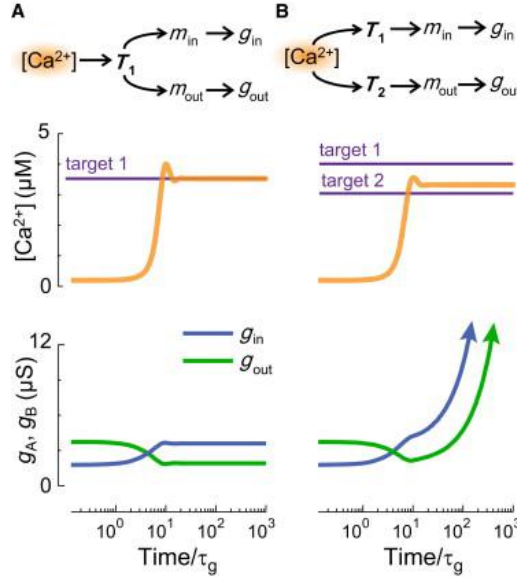


图2 一个向内和一个向外漏泄电导的模型细胞实施积分控制以维持一个目标 $[Ca^{2+}]$ (补充实验程序)的一个潜在问题。时间归一化为电导表达速率 $\tau_g$ 。(A)单一主调节器  $T_1$  产生稳定的模型。(B)两个单独的调节器  $T_1$  和  $T_2$  具有不相等的目标，导致电导的无限(箭头)增加。

活动依赖在哪里进入这个模型？mRNA 的表达率依赖于转录因子的激活。许多重要的转录因子，如 CREB，已知具有  $Ca^{2+}$  依赖性 or 依赖于其他  $Ca^{2+}$  敏感酶 (Finkbeiner 和 Greenberg, 1998; Mermelstein 等人, 2000; Mihalas 等人, 2013; Wheeler 等人, 2012)。此外，离子通道基因的转录变化是对活动扰动的反应 (Kim 等人, 2010)，可能是网络活动的稳态调节的基础 (Thoby Brisson 和 Simmers, 2000)。因此，我们假设 mRNA 的产生依赖于某些  $Ca^{2+}$  敏感酶或复合酶， $T$ ，其产生率依赖于  $Ca^{2+}$  且其降解率饱和 (Drengstig 等人, 2008)。把这个整合到模型中，我们有

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= \alpha_T ([Ca^{2+}]) - \beta_T \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m - \beta_m m \\ \frac{dg}{dt} &= \alpha_g m - \beta_g g\end{aligned}\quad (2)$$

我们一般不知道前向汇率  $\alpha_T$  如何依赖于  $[Ca^{2+}]$ 。假设  $T$  的降解速率是饱和的，这意味着系统在  $[Ca^{2+}]$  的唯一值处达到平衡。因此，平均  $[Ca^{2+}]$  将保持在特定的“目标”值  $Ca_{tgt}$ ，通过求解稳态  $\langle dT/dt \rangle = 0$  而给出。我们一般不知道前向汇率  $\alpha_T$  如何依赖于  $[Ca^{2+}]$ 。如果这个速率是由涉及  $Ca^{2+}$  结合的单一反应决定的，那么它通常会以 Hill 方程的形式单调依赖 (补充实验程序)。因此，为了简单起见，我们假设一个线性近似值：

$$\alpha_T([Ca^{2+}]) = \alpha_T \bullet [Ca^{2+}]$$

在这种情况下，目标 $[Ca^{2+}]$ 只是两个速率常数的比值：

$$Ca_{tgt} = \frac{\beta_T}{\alpha_T}$$

我们现在可以展示如何调节 mRNA 和电导，使系统保持在  $Ca_{tgt}$ 。对等式 2 的检验表明，T 明确地整合了  $[Ca^{2+}]$  和  $Ca_{tgt}$  随时间的差异：

$$T = \int (\alpha_T \bullet [Ca^{2+}] - \beta_T) dt = \alpha_T \int ([Ca^{2+}] - Ca_{tgt}) dt$$

这个整合的  $Ca^{2+}$ “误差”信号被输入通道 mRNA 的合成项 ( $a_m T$ ，方程式 2)。同样，m 通过  $a_g m$  直接控制 g 的表达速率。最后，g 控制膜电位和  $Ca^{2+}$  动力学。因此，方程式 2 中的方案构成了一个反馈回路，通过不断修改膜中通道的表达率来维持平均  $[Ca^{2+}]$ 。如图 1B 所示，阴影区域显示了随时间累积的误差信号。如果  $[Ca^{2+}]$  与靶点不同，误差将累积并驱动 mRNA 表达和膜传导的变化，直到系统在  $[Ca^{2+}] = Ca_{tgt}$  时达到平衡。

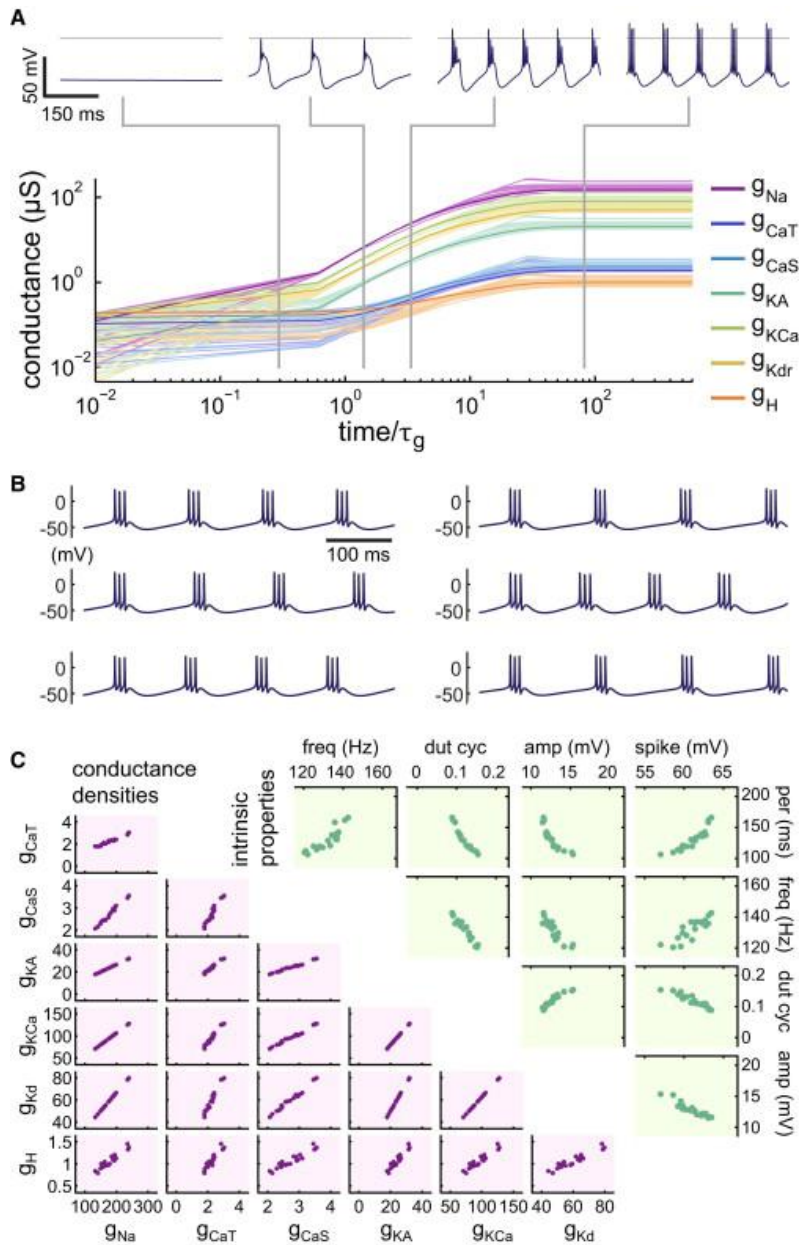


图3 复杂生物物理细胞模型中的调控(a)自我调节神经元实现对其七伏塔依赖电导的积分控制的时间演化(快速钠,  $g_{Na}$ ; 缓慢的  $Ca^{2+}$ ,  $g_{CaS}$ ; 瞬态  $Ca^{2+}$ ,  $g_{CaT}$ ; A 类型/瞬态钾,  $g_{KA}$ ;  $Ca^{2+}$ 端依赖钾,  $g_{KCa}$ ; 延迟整流钾,  $g_{Kd}$ ; 超极化活化混合阳离子,  $g_H$ )。总共 20 个独立运行的平均值用粗体显示; 轴是对数; 时间被归一化为  $\tau_g$ 。(上)所示各阶段示例神经元的电压轨迹。(B)逆发起搏器六次独立运行的稳态行为示例。(C)独立运行的 20 个神经元稳态时的电导分布(左下)和固有特性(右上)的散点图(A)。固有特性为:脉冲内脉冲频率(freq)、脉冲占空比(dut cyc)、慢波振幅(amp)、脉冲高度(spike)和脉冲周期(per)。

到目前为止,我们假设一个全局调节器(T)控制膜电导的下游前体。如果这些电导由独立的通路控制,这些通路对相同的误差信号有相同的积分机制呢?如果每个控制器的设定值没有调整到完全一致,就会出现一个直接的问题。在图 2A 中,向内和向外的电导受单个  $Ca^{2+}$  积分调节器 T1 和目标  $t1$  的控制。现在假设(图 2B)每个电导由单独的调节器 T1, T2 控制,具有不同的目标  $t1 \neq t2$ 。存在两种可能性:一个目标将得到满足,在这种情况下,误差将在另一个控制器中累积而不受限制;或者,就像更一般的情况一样,两个控制器都将不受约束地累积误差。这如图 2B 所示,其中两个电导无束缚地上调。在控制理论中,这种累积的误差被称为“终止”。在生物学术语中,终止将导致无限量(最终饱和)产生 mRNAs 和通道,并失

去调控控制。在这种情况下，如果决定独立靶点的反应速率精确匹配，这是可以避免的；然而，在生物系统中，精确的调节似乎不太可能。因此，我们得出结论，要使该模型在一组电导上工作，最好使用单一的主调节器路径。在具有多个不同调节信号的更复杂方案中，每个信号可能有单独的目标（Liu 等人，1998）。然而，如果不能同时满足这些多个信号，则仍可能发生饱和。

### 指定和维护具有多种调节电导的细胞类型

以上分析显示了神经元的活动是如何通过一个简单的基因调控模型来维持的。总的来说，对于一个具有多个电导的神经元，可以用简化的形式来编写调节方案， $g_i$ ：

$$\begin{aligned}\tau_i \frac{dm_i}{dt} &= [Ca^{2+}] - Ca_{tgt} \\ \tau_g \frac{dg_i}{dt} &= m_i - g_i\end{aligned}\quad (3)$$

在这种简化形式中， $dT/dt$  和  $dm/dt$  的方程集中在一起（实验程序），对浓度进行标度，并用单个时间常数代替反应速率。 $\tau_g$  代表通道表达的特征时间常数， $\tau_i$  代表通道基因表达与  $[Ca^{2+}]$  的耦合。我们在下面使用这个简化的系统。

模型达到了  $[Ca^{2+}]$  的目标，但是神经元在这个目标上会表现出什么样的电导组合呢？通常有许多方法可以使用不同的最大电导率来达到相同的平均活动（Bhalla 和 Bower, 1993; Golowasch 等人, 2002; Olypher 和 Calabrese, 2007; Prinz 等人, 2003; Sobie, 2009; Swensen 和 Bean, 2005; Taylor 等人, 2006, 2009）。最近的数学工作使电导和兴奋性之间的关系更加清晰和精确，并且可以根据作用于不同时间尺度的电导比率来理解（Drion 等人, 2012; Franci 等人, 2012; Franci 等人, 2013）。接下来我们看到，整合控制规则产生了良好的电导分布与恒定比率，这在性质上与生物学上观察到的相似，因此可以产生“细胞类型”。

之前的工作（O’Leary 等人, 2013）展示了调节时间常数如何确定稳态下电导表达式的相关性。在本模型中，电导比与调节时间常数  $\tau_i$  之间的关系是什么？从简化格式（方程 3）中，每个  $m_i$  收敛到一个依赖于平均值  $[Ca^{2+}]$  的时间积分的值，该值由时间常数  $\tau_i$  的反表达式进行缩放。因此，我们可以估算正时间常数和  $m_i$  初始电导的稳态  $g_i$ ：

$$g_i \approx m_i = \frac{1}{\tau_i} \int_0^{t_{ss}} ([Ca^{2+}] - Ca_{tgt}) dt$$

当计算比值时，积分会被取消，因此：

$$\frac{g_i}{g_j} \approx \frac{\tau_j}{\tau_i}\quad (4)$$

总之， $\tau_i$  的不同比率说明了每个电导之间的相关性。电导表达的相关性反过来促进定义的电生理特征，因为不同种类的电压门控电导的比率很大程度上决定了单个神经元的动态（Drion, 2012; Franci 等人, 2013; Hudson 和 Prinz, 2010）。

图 3 显示了一个复杂模型神经元的例子，它有七个电压相关的电导，所有这些电导都由积分控制规则调节。在多个随机初始化的模型运行时，膜电导的时间演变（图 3A）显示了一个示例神经元在四个不同时间点的膜电位。每个模型开始时都处于不可激发的新生状态（最左边的轨迹，图 3A），这是通过选择电导的随机初始分布相对于其本身随机分布的漏导较小来确保的（实验程序）。稳态行为的模型神经元是定型和发展有节奏的爆发活动（最右边的痕迹，图 3A）。尽管初始条件不同，稳态下的模型均具有相似的膜电位活性，从不同初始条件发展而来的 6 个模型神经元的例子轨迹中可以看出（图 3B）。



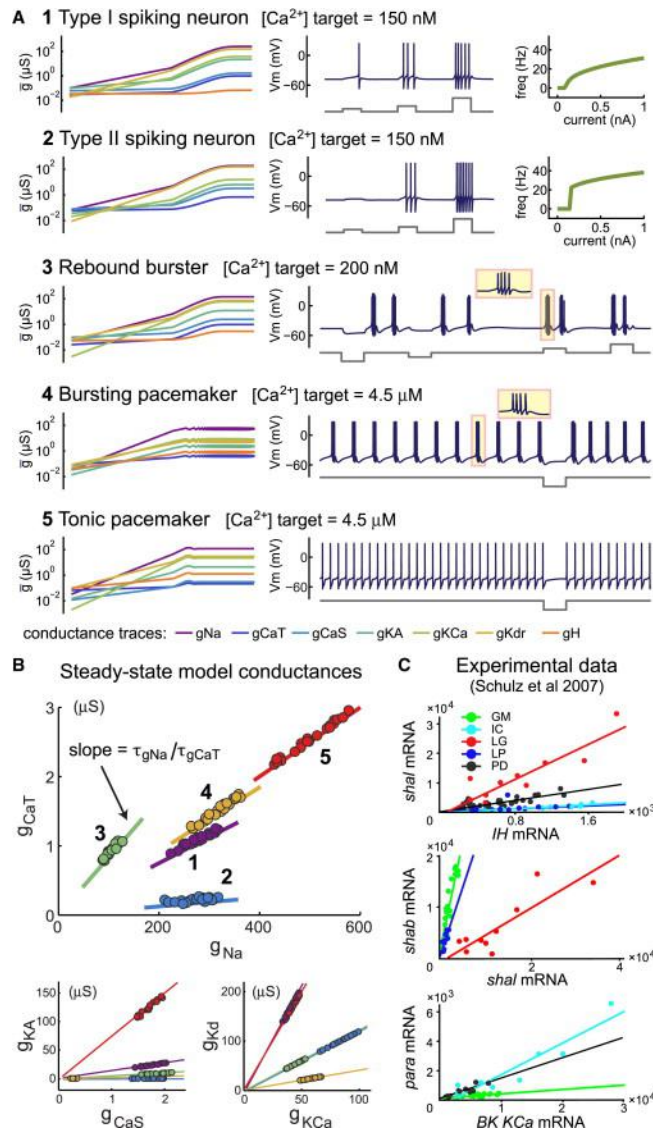


图4 用相同的模型指定不同的细胞类型(A)由同一组7个电压依赖电导产生的示例细胞类型。(左侧图)电导随时间的对数-对数图。每个例子都有一组不同的电导调节时间常数(实验程序)。所有模拟的总持续时间为 $10 \times \tau_g$ 。(右图)膜电位痕迹与电流注入痕迹如下所示。I/II型神经元(1和2)的FI(频率与电流振幅)图。每个例子的电流注入振幅为:1和2的100,200和500pA;200,100,100,和200pA为3;4和5个人用500pA。(B)在20次独立运行后,如(A)所示,每个细胞类型的稳态电导散点图(1.5)。直线由每个细胞类型中每对电导的调节时间常数之比计算而得;见方程4。(C)Schulz等人(2007)复制的实验数据显示离子通道基因表达中细胞类型特异性相关。对从蟹STG中单独鉴定的细胞中获得的离子通道mRNA进行定量PCR(细胞类型为GM、IC、LG、LP和PD)。

图3C(下面板)显示了20次独立运行模型的稳态电导分布和内在特性。电导密度在人群中变化数倍,但所有的神经元都有类似的破裂表现型。电导和放电特性都显示出明显的成对相关性,这让人联想起在已识别的甲壳动物和哺乳动物神经元中的实验数据(Amendola等人,2012;Liss等人,2001;Schulz等人,2007;Tobin等人,2009)。与之前的建模工作相比,使用的是不太符合生物学现实的调节规则(Liu等人,1998;O'Leary等人,2013),电导相关性近似为线性。其次,在目前的模型中使用单个活动传感器与之前的工作不同,之前的工作使用三个具有不同时间尺度的传感器来促进迸发行为。虽然我们不排除不止一个活动传感器被生物使用的可能性,但目前的模型显示,这是不必要的。

### 生成细胞类型

模型中调节时间常数与电导比之间的简单关系意味着我们可以确定电导之间的任意相关性，从而只用一个活性传感器就可以构建具有特定内在特性的自调节细胞。如果我们有足够丰富的可用电导集（即模型中足够丰富的“基因组”），这些固有特性可以包含任何兴奋性类型。图 4 显示了五种不同的神经元类型，这些神经元使用相同的基础模型和随机初始条件，但有适当选择的调节时间常数和  $[Ca^{2+}]$  目标。因此，我们可以指定建立和维持特定投入产出关系的单元，如前两个示例中的 I/II FI 曲线所量化的。I 型兴奋性的特征是在峰值阈值下存在任意低的激发频率（图 4A，示例 1）；相反，II 型兴奋性不支持低于固定非零速率的发射（例 2，图 4A）（Rinzel 和 Ermentrout, 1989）。值得注意的是，尽管具有不同的点火特性，但这两种模型都具有相同的  $[Ca^{2+}]$  目标。类似地，我们可以指定对输入做出可靠响应的单元，例如可激发的反弹爆破单元，该单元产生与慢膜电位振荡耦合的动作电位，以响应去极化和超极化电流（示例 3，图 4A）。最后，我们可以指定在主音峰值模式或突发模式下活动的单元（示例 4 和 5，图 4A）。在相同初始条件下的多次运行后，每种类型的细胞在其稳态电导分布（图 4B）中都有一个独特的关联结构。此外，根据方程 4 中表达式时间常数之比计算的直线预测了每种情况下的成对电导分布（图 4B）。

模型产生的电导分布可以解释生物学上发现的细胞特异性线性相关性。图 4C 再现了 Schulz 等人(2007)的数据。采用定量 PCR 方法检测了单个口胃神经节 (STG) 神经元中多个离子通道基因的表达水平。这揭示了特定细胞类型的表达中的线性相关性（图 4C）。该模型预测数据中相关性的斜率应等于每个图中相应 mRNA 的（时间平均）表达率。

在这个模型的实例中有两个重要的生物学假设。首先，漏电导可以看作是多个电导的集合体，它是静态的，但在不同的单元之间是不同的。这是一个传导模型，不受积分控制规则的调节，并且可能在神经元群体中发生变化。第二，我们假设表达率是固定的。在生物学上，这对应于平均启动子活性、信号酶结合亲和力、翻译率、蛋白质运输和降解率的稳定值。虽然在神经系统发育的任何特定阶段，这可能是一个合理的假设，但这些关系随着时间的推移而改变是完全合理的。因此，神经元在发育过程中可能会在几个生理“类型”之间循环，这一过程将高度特定于所讨论的物种和大脑区域。由于我们的目标更为笼统，因此我们没有明确尝试对这些过渡阶段进行建模；但是，可以通过在监管规则中切换利率来将其纳入其中，我们将在本工作的最后部分中探讨这一想法。

### 表达率与活动目标是电生理特性的决定因素

我们已经证明，不同的调节速率/时间常数决定了细胞类型，不同的细胞类型原则上可以有相同的  $[Ca^{2+}]$  靶点。当  $[Ca^{2+}]$  目标在一种细胞类型内被缩放时会发生什么？当调节时间常数决定了细胞在电导空间中移动的方向时，目标决定了它在达到平衡之前沿着轨道走多远。因此，目标可以确定电导分布的位置以及结垢活性。图 5 显示了三种神经元的稳态活动，目标  $[Ca^{2+}]$  被标度。下面的曲线图显示了每种细胞类型的调节时间常数。通常，随着靶点升高，尖峰活性升高，因为这对应于更大的平均  $Ca^{2+}$  内流，如前两个例子所示。在某些情况下，移动目标也会导致活动的质量变化，如第三个示例所示，随着  $[Ca^{2+}]$  目标的增加，从爆裂过渡到峰值。因此，离子通道表达动力学的综合贡献可以从神经元的活动设定点中分离出来，但两者都在决定生理特性方面发挥作用。

### 自组装运动回路

如果我们能够使用这个模型可靠地指定细胞类型，那么就有可能构建一个自组装的、稳态调节的网络，其活动取决于组成细胞的特定特性（Golowasch 等人, 1999b）。甲壳动物 STG 的幽门中央模式生成网络由三个不同的细胞类型模块组成：一个起搏器复合体和两个连续放电的跟随细胞类型。该网络中的活动由三相放电模式组成，首先是 AB/PD 复合物，然后是 LP 细胞，然后是 PY（Marder 和 Bucher, 2007）。突触连接是已知的（图 6A），包括缓慢抑制性胆碱能突触和快速抑制性谷氨酸能突触（Marder 和 Eisen, 1984）。我们发现，通过找到产生三相模式的稳态传导和突触强度，我们就可以找到内在传导和突触的调节时间常数，从而动态地指定和维持一个特征性的网络活动模式。



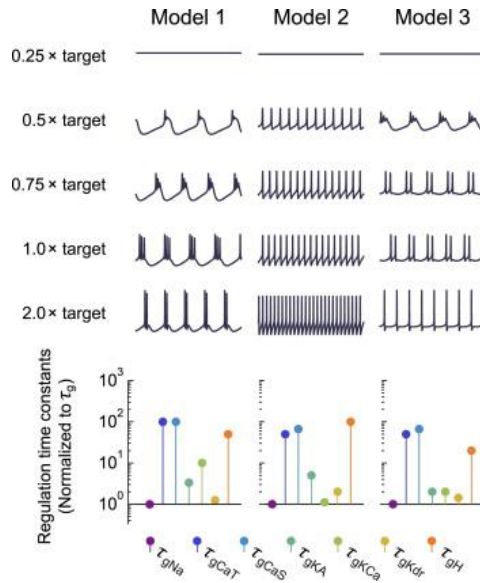


图5 在细胞类型中改变靶点,每一柱显示在 $[Ca^{2+}]$ 靶点(= 4 mM)缩放后,在不同的自调节模型中稳态膜电位活性的 500 ms 片段。各电导的调节时间常数如下,归一化为 $\tau_g$ 。

在随机搜索电导值以找到产生起搏器细胞类型的组合后,我们手动调节一个不受调节的网络,以产生一个定性上真实的三相节律。然后我们用方程 4 将手调网络中的最大传导和突触传导转换为表达时间常数。接下来,我们使用对数正态分布来搜索这个初始时间常数集,以找到那些从随机初始条件(实验程序)可靠地产生三相网络的时间常数。

网络总是在非功能状态下启动(图 6B, 顶部)。在网络达到稳定状态后,细胞的膜电位活动(图 6B, 从上部起第二)显示出一个有规律的三相节律。此外,在稳态下,网络活动对扰动具有鲁棒性,例如通过增加抑制 PD/AB 起搏器细胞的超极化泄漏电导 ( $0.02\mu S$ ,  $E_{rev}=-80 mV$ ) 的恢复(图 6B, 顶部的第三和第四个面板)。在这个模型的多次运行 ( $n=507$ ) 中, 99.6% 产生稳定的三相节律。其中 93.5% 的患者在扰动后恢复 (99.2% 的神经网络的节律消失)。图 6C 显示了图 6B 示例网络中固有和突触传导的演变过程。值得注意的是,所有细胞中的突触和固有电导都对 PD/AB 细胞的扰动做出响应。

### 活动依赖性调节可以是代偿性的,也可以是病理性的

在什么情况下,活性依赖性调节可以补偿突变或药物阻断?在某些模型中,神经元的生物学特性是重叠的。因此,如果某些电导丢失,则可以对其他电导进行上调或下调以进行补偿。图 7A 显示了一个自我调节的起搏器神经元的稳态行为。当  $I_h$  电导被删除时,模型变得沉默,导致平均 $[Ca^{2+}]$ 降低。删除后,积分控制规则通过改变电导表达式来恢复爆发活性,以达到目标 $[Ca^{2+}]$ 。当缺失由于模型产生的细胞的变异性而产生可变的影响时,也可能出现类似的结果。图 7B 显示了在同一细胞类型的两个不同示例(已收敛到不同的最大电导)中删除慢  $Ca^{2+}$  电导的效果。在一个例子中,模型的频率增加了;另一个例子中,模型静息了。同样,平均 $[Ca^{2+}]$ 编码这种活性的增加或减少,由此产生的电导调节恢复了迸发。

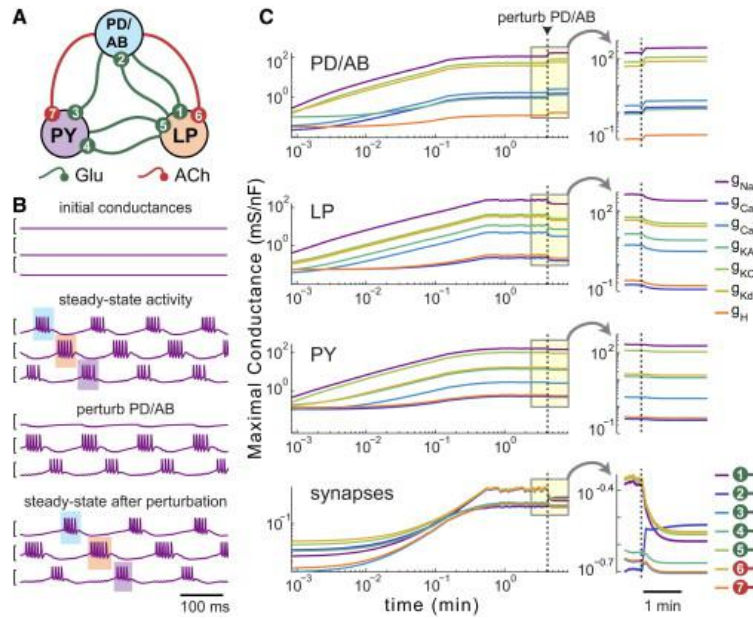


图 6 (A)基于甲壳动物 STG (PD/AB, 幽门扩张器/前突)幽门网络突触连通性的 CPG 模型的自组装、自调节中枢模式生成网络;侧幽门细胞;PY,幽门细胞)。PD/AB 起搏器内核被建模为一个单细胞。所有突触都是抑制性和分级的;谷氨酸(Glu)突触是瞬时的, 乙酰胆碱(ACh)突触是缓慢的(激活时间常数=50 ms)。(B)(上)随机初始电导的膜电位轨迹示例。(第二)模型的稳态行为的例子。三相顺序(PD、LP、PY)用阴影框突出显示。(上端第三)通过对 PD 的超极化(逆转电位= 80 mV)电导来扰动网络活动。(底部)具有超极化电导的网络的稳态恢复仍然存在。(C)在一个自我调节的幽门网络模型中内在和突触电导的单次运行时间演化的例子。PD/AB 扰动的开始用垂直线表示。插图显示电导动力学在线性时间尺度上的细节。

补偿会导致功能丧失吗? 该模型假设神经元感知一个大体的生理变量,  $[Ca^{2+}]$ , 它不能总是区分特定的活动模式。以前的研究发现这是一个潜在的调节问题 (Liu 等人, 1998), 但是正如我们在这里所展示的那样, 仍然可以使用  $[Ca^{2+}]$  来产生和保持使用微分子离子通道表达率的特定电性质。然而, 如果电生理特性与  $[Ca^{2+}]$  活性之间的关系发生剧烈变化, 这种模型将无法保持神经元的特性。这种变化发生在图 7C 的示例神经元中。瞬时  $Ca^{2+}$  电导的缺失,  $g_{CaT}$ , 使神经元沉默, 但随着补偿的目标  $[Ca^{2+}]$ , 神经元不再爆发, 而是紧张地发射。在这种情况下,  $g_{CaT}$  的缺失导致  $Ca^{2+}$  动态变化, 从而使靶向  $[Ca^{2+}]$  发生根本不同的膜电位活性模式。

在一个不同的紧张尖峰模型中, 删除两个  $Ca^{2+}$  电流中的一个有明显的影。在图 7D 中, 缓慢  $Ca^{2+}$  电导的缺失,  $g_{CaS}$ , 稍微改变了尖峰频率, 这是通过调节来补偿的。然而,  $g_{CaT}$  的缺失(图 7E)导致更快的尖峰, 对  $[Ca^{2+}]$  目标的补偿反而使细胞沉默。

### 开关调节率可以保持特定的性能

我们迄今为止所研究的调节时间常数的集合都是固定的和正的。这可以从随机初始条件中获得增长, 但不一定在补偿扰动时保留所有的固有特性。具有固定正调节时间常数的模型预测, 所有的电导都会在同一方向上对扰动进行上调或下调。一旦神经元具有更成熟和更稳定的特性, 这就被认为是错误的 (Desai 等人, 1999; O'Leary 等人, 2010), 这表明适合生长的调节规则可能会转换为更适合在成熟期维持功能的规则。

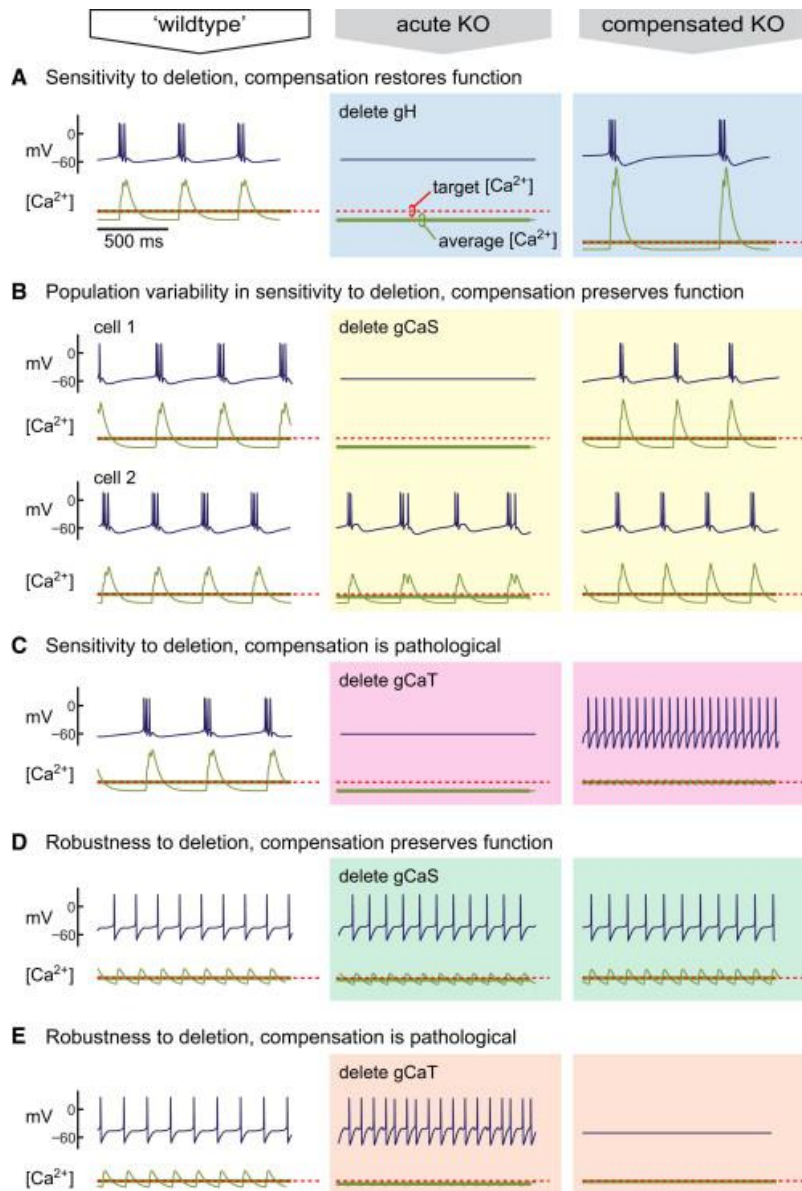


图7 通道缺失后的稳态补偿的结果取决于自调节迸发([a] [C])和强直性([D]和[E])起搏器模型的细胞和通道型膜电位活性，在这些模型中特定电导被删除。第一列(野生型)显示了在所有电导存在的稳态下模型的行为。指示电导的急性缺失产生了如中间柱所示的行为(急性KO)。删除电导后，允许各模型达到稳态(第三列，补偿KO)。

我们之前已经证明 (O'Leary 等人, 2013) 自调节模型对电导调节率的符号和幅度的变化是鲁棒的。负调节时间常数/速率意味着当活性高于或低于目标值时，电导与正速率的相反方向被上调或下调。因此，我们研究了一旦细胞类型达到稳定状态，调节时间常数是否可以在符号和幅度上进行切换，以保持特定的固有特性。我们从一组调节时间常数开始，该常数编码具有特征性猝发周期的起搏器细胞 (图 8A) (平均值  $\pm$ SD=123.1 $\pm$ 1.7ms, n=100 次)。在超极化泄漏电导 (0.02 $\mu$ S,  $E_{rev}$ =-80mV) 的扰动下，爆破活动恢复，但爆破周期增加了 47% (181.2 $\pm$ 1.5 mS, n=100 次)。然后我们搜索调节时间常数的集合，以找到一个能够更准确地补偿突发时间的集合。在对 38400 组时间常数进行数值搜索后，我们发现了一组在微扰过程中使突发周期保持在未扰动值 (128.8 $\pm$ 3.9ms, n=100 次) 的 5% 以内的集合。图 8B 显示了一个运行示例，值得注意的是，在最佳“成熟”集合中有三个时间常数为负 (调节  $g_{CaT}$ 、 $g_{KA}$  和  $g_{Kd}$  的参数)，如果仅从初始条件下使用这些参数 (未显示数据)，则这些参数不会产生迸发细胞。总之，促进特定生理特性发展的调节时间常数可转换为成熟时间常数，以更好地保持这些特性以响应特定种类的扰动。

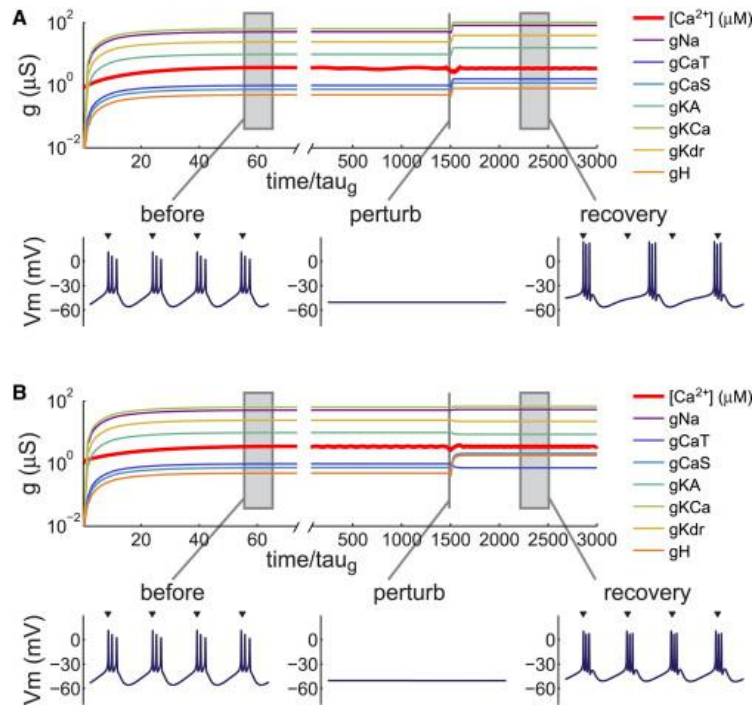


图8 在同一细胞中开关调节率可以保持特定的特性(A)电导调节在一个突发起搏器神经元中。膜电位轨迹(500毫秒持续时间)在稳定状态下显示,在微扰(超极化泄漏)的开始,以及在微扰之后的稳定状态。图中最右边的箭头表示未受干扰的神经元爆发的时间,与第一次爆发的时间一致。(B)与(A)相同模型的演变,但在扰动开始之前改变了规则规则。选择开关后的调节时间常数来保持脉冲持续时间(见实验程序)。如图(A)所示。膜电位痕量持续时间:500ms。

## 讨论

在神经元(或任何其他类型的细胞)中发现的蛋白质和其他分子会不断地被翻转,并且在任何时间点上,它们在数量和结构上的变化都是从细胞到细胞的。尽管如此,尽管有额外的外部干扰,神经元必须发展和维持特定的生理特性。否则,神经系统将无法学习、记忆、处理感觉信息、产生运动,甚至根本无法发挥功能。

离子通道是大脑中所有电活动的基础,离子通道的表达和由此产生的活动之间的关系是复杂的。

从现实的生物物理模型中我们知道,一组电导参数,在生物学术语中,代表离子通道的表达水平和酶的状态可能是迥然不同的,但却产生了对神经系统功能至关重要的高度具体的生理特性(Bhalla和Bower, 1993; Golowasch等人, 2002; Marder和Goailard, 2006; Prinz等人, 2003, 2004; Taylor等人, 2009)。一些电导的微小变化会导致兴奋性的灾难性变化,而另一些则会改变好几倍而没有任何明显的影响。这并不意味着生物系统中的基本参数在原则上是完全不同的;相反,它传达了以一种稳健的方式在更广泛的参数空间中导航的必要性(Drion等人, 2012; Franci等人, 2013; Goldman等人, 2001; Hudson和Prinz, 2010; Olypher和Calabrese, 2007; Zhao和Golowasch, 2012)。

实验表明神经元使用活动依赖性反馈来调节膜传导和受体(Amendola等人, 2012; Baines等人, 2001; Brickley等人, 2001; Desai等人, 1999; Golowasch等人, 1999a; Mee等人, 2004; O'Leary等人, 2010; Turrigiano等人, 1994, 1995)。这使得细胞群体中持续的扰动或表型变异能够得到动态补偿。我们展示了一个捕捉离子通道表达的主要事件的调控方案是如何产生一个简单、灵活和健壮的活性依赖电导调节模型的。我们得到的模型与以前的模型(Abbott和LeMasson, 1993; Golowasch等人, 1999b; LeMasson等人, 1993; Stemler和Koch, 1999)在几个重要方面不同,这些模型揭示了活动依赖性调节的生物学。首先,活性设定值的来源是从生化原理中推导出来的,这取决于酶反应的速率。第二,这种调节机制与已知生物



学相一致。第三，模型显示了在没有电导发散或偶尔不受约束的情况下，最终电导分布的可变性水平在生物学上是合理的。第四，同样的模型可以用来产生不同的细胞类型，并且只需要一个单独的  $\text{Ca}^{2+}$  传感器就可以了。

几乎可以肯定的是，生物神经元拥有比我们所捕捉到的更复杂的调控机制。然而，这项研究表明，在与已知生物学相一致的最小假设下，可以做多少事情。因此，我们将此模型视为第一近似值，可以根据实验观察结果进行改进，而不是完全重写。

### 模型释义

这项工作的一项技术信息是通道表达式的规范模型可以解释为一个著名的控制律：积分控制器。基于神经元内钙离子信号整合的现有分子机制，积分控制被认为是神经元内稳态的一种机制 (Davis, 2006; O'Leary 和 Wylie, 2011)。我们在这项工作中展示了活动依赖性转录是如何成为积分控制的一个实例。积分控制的基本组成部分是一个变量，其变化率取决于误差。在这里提出的模型中，误差是  $[\text{Ca}^{2+}]$  偏离特定值，导致假定的调节酶平衡发生变化。离子通道 mRNA 的变化率与此误差成正比；因此，离子通道 mRNA 浓度可解释为“累积误差信号”。从生物学角度讲，调节酶可以是  $\text{Ca}^{2+}$  依赖的转录因子复合物，或是一组转录因子上游的  $\text{Ca}^{2+}$  结合酶。因此，我们认为  $[\text{Ca}^{2+}]$  信号的生物对应物是体细胞或核  $[\text{Ca}^{2+}]$ 。

模型的形式对它的实现有很大的限制。如果一个细胞内存在使用相同错误信号的多个平行积分控制通路，则每个通路的靶点必须一致，否则编码错误的分子（如 mRNAs）将持续（有害）累积。虽然原则上有可能对多个并联控制器进行调整，使其设定值相等，但在生物现实中，微小的偏差是不可避免的。因此，为了使这个模型作为一种共同调节神经元传导的手段，可能需要一个“主调节器”。然而，这并不排除使用不同误差信号的其他控制器可能共存的可能性，前提是存在能够同时满足所有控制器的电导组合。例如，某些电流可能具有  $[\text{Ca}^{2+}]$  瞬变或其他生物分子浓度指定的目标，前提是这些信号足够独立。

整体控制作为一种调节机制存在于简单的有机体中，如细菌，它允许对环境化学线索的敏感性和强大的趋化性 (Alon 等人, 1999; Yi 等人, 2000)。因此，这是一个似是而非且可检验的假说，即神经元已经发展出完整的控制通路来调节膜传导。积分控制意味着控制变量的完美补偿（在我们的例子中是平均  $[\text{Ca}^{2+}]$ ）。相反，在局部线性近似的系统中理想的、完美的补偿意味着积分控制 (Yi 等人, 2000)。因此，这个模型的一个假设的实验检验是，一个相关的生理变量，如平均值  $[\text{Ca}^{2+}]$  是否在一系列扰动下得到了完美补偿。扰动不能超过系统的补偿能力，这一点很重要，因此可能需要一个精心控制的扰动范围，同时对  $[\text{Ca}^{2+}]$  进行精确监测，以进行该试验。

生物化学框架还允许对“活动目标”进行直接解释。自首次提出稳态调节以来，该目标的性质一直是猜测甚至争议的来源 (Maffei 和 Fontanini, 2009; Marder 和 Prinz, 2002)。我们发现，靶  $[\text{Ca}^{2+}]$  可以由潜在的分子机制的速率编码。因为这些速率最终取决于酶的化学性质，例如底物结合亲和力，所以可以在给定的细胞或细胞类型中确定靶点。

我们应该如何解释这个模型？调节神经元传导的机制是当前研究的焦点，其中有许多复杂的部分我们已经忽略了。转录控制与离子通道调节有关 (Weston 和 Baines, 2007)，转录编辑、选择性剪接和 RNA 干扰可发生在该过程的早期阶段 (Lin 等人, 2012; Seeburg 和 Hartner, 2003; Wang, 2013)。同样，在功能性通道在质膜中表达的阶段，磷酸化和辅助亚基相互作用可以改变通道的生物物理性质 (Lipscombe 等人, 2013)。我们没有试图模拟所有这些过程的影响；相反，我们关注的是在基因表达的典型模型中封装的通道表达的主要事件：通道基因被激活，通道 mRNA 被转录，通道蛋白由 mRNA 产生。这种简化可以被认为是将更复杂的过程的贡献平均化，或者是形成一个可以添加额外过程的主干。改进模型的任务不会是微不足道的；虽然我们希望通过规范模型能够涵盖物种和细胞类型，但是如果更详细的模型没有包含针对每个实验准备的特定数据而进行推广，那将是令人惊讶的。

## 模型预测

这项工作提出了三个一般性的预测。首先，它预测了离子通道表达的线性相关变异性，并且两个离子通道表达量之间的成对相关斜率应与它们的表达率之比相对应。例如，如果要测量两个离子通道的平均 mRNA 表达率，这两个离子通道在单细胞定量 PCR 测量中显示正线性相关，则表达率的比率应等于测量的相关斜率（例如，螃蟹 STG 的 LP 细胞中的 K<sup>+</sup>通道基因 *shaw* 和 *shab* 见图 4B 和 4C）。测量 mRNA 表达动态是一项挑战，而且据我们所知，还没有在单个神经元中进行，尽管可以进行这种测量的工具正在开发中。另一方面，对稳态离子通道基因表达的单细胞定量确实显示了接近线性的细胞类型特异性相关（Liss 等人，2001；Schulz 等人，2006，2007；Temporal 等人，2012；Tobin 等人，2009）。

第二，该模型预测，当受到干扰或离子通道类型被破坏时，即使平均[Ca<sup>2+</sup>]（或相关的活动信号）在长时间内得到完美补偿，神经元也不一定完全补偿它们的电特性。如图 7 所示，我们可以看到平均[Ca<sup>2+</sup>]总是被补偿的，而神经元的生理行为可以被补偿，部分补偿，甚至可以显示由调节机制引起的行为的病理变化。在非病理情况下，该模型之所以有效，是因为调节信号[Ca<sup>2+</sup>]区分了电导空间的不同区域。然而，这种感测机制依赖于同时存在的某些电导组合。例如，如果延迟整流 K<sup>+</sup>与快速 Na<sup>+</sup>电导之比在某个（可能很大）范围内，那么（忽略其他电导并假设 Ca<sup>2+</sup>流入源）低平均值[Ca<sup>2+</sup>]将对应于静默细胞，而高平均值[Ca<sup>2+</sup>]只有在细胞持续放电的情况下才能实现。移除一个或多个电导会极大地改变点火特性和[Ca<sup>2+</sup>]之间的关系，从而导致异常补偿。另一方面，如果这些电导的性质与其他电导重叠，那么移除可能只会产生一个微妙的效果，或者一个可以通过调节机制补偿的实质性急性效应。

在一个变量中名义上的稳态行为与大系统中的非稳态行为之间的这种脱节已经在之前提出过（O’Leary 和 Wyllie，2011），并说明了需要仔细定义内稳态的含义。最安全的定义是，内稳态是一种突然出现的现象，它的发生是因为生物系统（如离子通道）的组成部分通常是通过反馈来调节的。通常，反馈信号可以是可用信号的子集，并且可以作用于系统参数的子集（即，系统可能欠驱动）。因此，神经元可以显示出放电率设定值（Hengen 等人，2013），甚至可以维持协调运动模式（图 6），但这并不一定意味着系统直接测量和维护这些特定特性。这一点也许没有得到充分的认识，但很重要，因为很难从实验上评估稳态过程的受控特征。

这项工作的第三个广泛预测是，调节规则本身的变化可能是神经系统发育的一部分。在模型中，定义细胞类型的调节率集使每个细胞从随机初始条件和低电导密度进入稳定状态。这是一个合理的模型，从早期阶段的分化

具有非兴奋性（或弱兴奋性）膜的非神经元细胞（Moody 和 Bosma 2005；Spitzer 等人，2002）。为了达到电导表达式的成熟水平，所有的电导都需要先增加。这种协同增长在细胞类型模型中是固有的（图 4），并预测每种离子通道类型的出现超过某个检测阈值将显示出细胞类型特定的顺序，这与神经系统发育的实验观察结果一致（Baccaglini 和 Spitzer，1977；Moody 和 Bosma，2005；Spitzer，1991）。

然而，在名义上成熟的系统中的其他实验表明，电导可以在相反的方向上改变其表达，以响应活动中的扰动（Desai 等人，1999；O’Leary 等人，2010）。此外，虽然一个规则可能足以建立一个广泛的表型，改变规则可以微调传导，使细胞能够更有效地保存特定的特性。我们在图 8 中推测性地探讨了这一想法，在图 8 中，我们显示了对特定房地产的更严格控制意味着调整利率。从生物学的角度来看，这一观点结合了以下观察：在发育早期，分子转换事件会改变不同基因（包括离子通道）的表达率，并且某些发育变化具有严格的顺序临界期。

## 来自细胞自主调节的网络稳态



尽管调节模型是每个单元的局部模型（即“单元自治”），但图 6 中的网络模型显示了仅在一个单元受到扰动后整个网络的协调响应。因此，当自我调节细胞是相互作用网络的一部分时，仅仅通过观察对扰动的反应，将代偿机制标记为“细胞自主”或“非细胞自主”已不再明智。

当我们考虑到生物神经系统是如何溶解的时候，我们构建一个自我调节网络的相对容易是令人放心的类似的任务。当系统启动时，发现在类似模型中产生三相 CPG 的参数空间非常复杂（Prinz 等人，2004）。因此，生物系统需要强有力的解决方案来解决这个问题（Morohashi 等人，2002；Stelling 等人，2004）。在一个复杂的空间中寻找功能参数并可靠地组装一个电路相对简单，有一个良好的，生物学上真实的反馈控制机制。这种简化的一个关键特征是模块化：在隔离的情况下，细胞类型可以生长和自我调节。自我调节确保当细胞在网络中组合时，由于网络活动而产生的扰动得到补偿。如果没有细胞内部某种形式的反馈控制，或者众所周知的稳态可塑性，组合模块化组件的过程将是不可能脆弱的。

## 实验程序

所有神经元模型均采用单房室 H-H 模型。含有  $N$  个电导和膜电容  $C$  的细胞的膜电位  $V$  由下式给出：

$$C \frac{dV}{dt} = \sum_{i=1}^N \bar{g}_i m_i^{p_i} h_i^{q_i} (V - E_i)$$

$\bar{g}_i$  是最大电导， $p_i$  和  $q_i$  是每个电导中的“门”数， $E_i$  是反转电势。 $m$  和  $h$  是活化和失活变量。所有模型都有单位电容（1nF）；因此原稿中的最大电导值相当于以  $\mu\text{S/nF}$  为单位的电导密度。如前所述，描述七个电压门控电导的动力学方程取自实验测量的蟹状 STG 神经元电流（Liu 等人，1998）。

数值积分(指数欧拉)使用 0.1 ms 的固定时间步长。所有模型的最大电导均采用积分控制方程进行调节：

$$\begin{aligned} \tau_g \frac{dg_i}{dt} &= m_i - g_i \\ \tau_i \frac{dm_i}{dt} &= [Ca^{2+}] - Ca_{igt} \end{aligned}$$

为了避免负电导，变量被限制在 0；但是，所提出的模型不需要这个条件。神经元类型的参数首先通过从电导空间随机搜索（ $2 \times 10^6$  个模型）中识别出所需行为的稳态电导密度来找到。然后对所得电导比进行标度，以给出调节时间常数，必要时可手动修改这些常数，以调整行为。所有模型的所有参数和初始条件见表 S1（可在线获取）。附加的模拟细节和一个实现积分控制的生化方案的例子在补充实验程序中。

## SUPPLEMENTAL INFORMATION

Supplemental Information includes Supplemental Experimental Procedures and can be found with this article online at

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2014.04.002>.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Michael Wright and Paul Miller for comments. Funding was provided by NIH 1P01NS079419 and the Charles A. King Trust.

Accepted: March 26, 2013

Published: May 21, 2014

## 参考文献

Abbott, L., and LeMasson, G. (1993). Analysis of neuron models with dynamically regulated conductances. *Neural. Comput.* 5, 823–842.

Alon, U. (2007). *An Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits*. (Boca Raton: Chapman & Hall/CRC).

Alon, U., Surette, M.G., Barkai, N., and Leibler, S. (1999). Robustness in bacterial chemotaxis. *Nature* 397, 168–171.

Amendola, J., Woodhouse, A., Martin-Eauclaire, M.F., and Goaillard, J.M. (2012).  $Ca^{2+}$ /cAMP-sensitive covariation of I(A) and I(H) voltage dependences tunes rebound firing in dopaminergic neurons. *J. Neurosci.* 32, 2166–2181.

Baccaglini, P.I., and Spitzer, N.C. (1977). Developmental changes in the inward current of the action potential of Rohon-Beard neurones. *J. Physiol.* 271, 93–117.

Baines, R.A., Uhler, J.P., Thompson, A., Sweeney, S.T., and Bate, M. (2001). Altered electrical properties in *Drosophila* neurons developing without synaptic transmission. *J. Neurosci.* 21, 1523–1531.

Barish, M.E. (1998). Intracellular calcium regulation of channel and receptor expression in the plasmalemma: potential sites of sensitivity along the pathways linking transcription, translation, and insertion. *J. Neurobiol.* 37, 146–157.

Berridge, M.J. (1998). Neuronal calcium signaling. *Neuron* 21, 13–26.

Bhalla, U.S., and Bower, J.M. (1993). Exploring parameter space in detailed single neuron models: simulations of the mitral and granule cells of the olfactory bulb. *J. Neurophysiol.* 69, 1948–1965.

Brickley, S.G., Revilla, V., Cull-Candy, S.G., Wisden, W., and Farrant, M. (2001). Adaptive regulation of neuronal excitability by a voltage-independent potassium conductance. *Nature* 409, 88–92.

Davis, G.W. (2006). Homeostatic control of neural activity: from phenomenology to molecular design. *Annu. Rev. Neurosci.* 29, 307–323.

Desai, N.S. (2003). Homeostatic plasticity in the CNS: synaptic and intrinsic forms. *J. Physiol. Paris* 97, 391–402.

Desai, N.S., Rutherford, L.C., and Turrigiano, G.G. (1999). Plasticity in the intrinsic excitability of cortical pyramidal neurons. *Nat. Neurosci.* 2, 515–520.

Drengstig, T., Ueda, H.R., and Ruoff, P. (2008). Predicting perfect adaptation motifs in reaction kinetic networks. *J. Phys. Chem. B* 112, 16752–16758.

Drion, G., Franci, A., Seutin, V., and Sepulchre, R. (2012). A novel phase portrait for neuronal excitability. *PLoS ONE* 7, e41806.

Finkbeiner, S., and Greenberg, M.E. (1998).  $Ca^{2+}$  channel-regulated neuronal gene expression. *J. Neurobiol.* 37, 171–189.

Franci, A., Drion, G., and Sepulchre, R. (2012). An organizing center in a planar model of neuronal excitability. *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 11, 1698–1722.

Franci, A., Drion, G., Seutin, V., and Sepulchre, R. (2013). A balance equation determines a switch in neuronal excitability. *PLoS Comput. Biol.* 9, e1003040.

Goldman, M.S., Golowasch, J., Marder, E., and Abbott, L.F. (2001). Global structure, robustness, and modulation of neuronal models. *J. Neurosci.* 21, 5229–5238.

Golowasch, J., Abbott, L.F., and Marder, E. (1999a). Activity-dependent regulation of potassium currents in an identified neuron of the stomatogastric ganglion of the crab *Cancer borealis*. *J. Neurosci.* 19, RC33.

Golowasch, J., Casey, M., Abbott, L.F., and Marder, E. (1999b). Network stability from activity-dependent regulation of neuronal conductances. *Neural Comput.* 11, 1079–1096.

Golowasch, J., Goldman, M.S., Abbott, L.F., and Marder, E. (2002). Failure of averaging in the construction of a conductance-based neuron model. *J. Neurophysiol.* 87, 1129–1131.

Gu<sup>o</sup> nay, C., and Prinz, A.A. (2010). Model calcium sensors for network homeostasis: sensor and readout parameter analysis from a database of model neuronal networks. *J. Neurosci.* 30, 1686–1698.

Hengen, K.B., Lambo, M.E., Van Hooser, S.D., Katz, D.B., and Turrigiano, G.G. (2013). Firing rate homeostasis in visual cortex of freely behaving rodents. *Neuron* 80, 335–342.

Hudson, A.E., and Prinz, A.A. (2010). Conductance ratios and cellular identity. *PLoS Comput. Biol.* 6, e1000838.

Kim, T.K., Hemberg, M., Gray, J.M., Costa, A.M., Bear, D.M., Wu, J., Harmin, D.A., Laptewicz, M., Barbara-Haley, K., Kuersten, S., et al. (2010). Widespread transcription at neuronal activity-regulated enhancers. *Nature* 465, 182–187.

LeMasson, G., Marder, E., and Abbott, L.F. (1993). Activity-dependent regulation of conductances in model neurons. *Science* 259, 1915–1917.

Lin, W.H., Gu<sup>o</sup> nay, C., Marley, R., Prinz, A.A., and Baines, R.A. (2012). Activity-dependent alternative splicing increases persistent sodium current and promotes seizure. *J. Neurosci.* 32, 7267–7277.

Lipscombe, D., Allen, S.E., and Toro, C.P. (2013). Control of neuronal voltage-gated calcium ion channels from RNA to protein. *Trends Neurosci.* 36, 598–609.

Liss, B., Franz, O., Sewing, S., Bruns, R., Neuhoff, H., and Roeper, J. (2001). Tuning pacemaker frequency of individual dopaminergic neurons by Kv4.3L and KChip3.1 transcription. *EMBO J.* 20, 5715–5724.

Liu, Z., Golowasch, J., Marder, E., and Abbott, L.F. (1998). A model neuron with activity-dependent conductances regulated by multiple calcium sensors. *J. Neurosci.* 18, 2309–2320.

Maffei, A., and Fontanini, A. (2009). Network homeostasis: a matter of coordination. *Curr. Opin. Neurobiol.* 19, 168–173.

Marder, E. (2011). Variability, compensation, and modulation in neurons and circuits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108 (Suppl 3), 15542–15548.

Marder, E., and Bucher, D. (2007). Understanding circuit dynamics using the stomatogastric nervous system of lobsters and crabs. *Annu. Rev. Physiol.* 69, 291–316.

Marder, E., and Eisen, J.S. (1984). Transmitter identification of pyloric neurons: electrically coupled neurons use different transmitters. *J. Neurophysiol.* 51, 1345–1361.

Marder, E., and Goaillard, J.M. (2006). Variability, compensation and homeostasis in neuron and network function. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 563–574.

Marder, E., and Prinz, A.A. (2002). Modeling stability in neuron and network function: the role of activity in homeostasis. *Bioessays* 24, 1145–1154.

Mease, R.A., Famulare, M., Gjorgjieva, J., Moody, W.J., and Fairhall, A.L. (2013). Emergence of adaptive computation by single neurons in the developing cortex. *J. Neurosci.* 33, 12154–12170.

Mee, C.J., Pym, E.C., Moffat, K.G., and Baines, R.A. (2004). Regulation of neuronal excitability through pumilio-dependent control of a sodium channel gene. *J. Neurosci.* 24, 8695–8703.

Mermelstein, P.G., Bito, H., Deisseroth, K., and Tsien, R.W. (2000). Critical dependence of cAMP response element-binding protein phosphorylation on L-type calcium channels supports a selective response to EPSPs in preference to action potentials. *J. Neurosci.* 20, 266–273.

Mihalas, A.B., Araki, Y., Haganir, R.L., and Meffert, M.K. (2013). Opposing action of nuclear factor kB and Polo-like kinases determines a homeostatic end point for excitatory synaptic adaptation. *J. Neurosci.* 33, 16490–16501.

Moody, W.J. (1998). Control of spontaneous activity during development. *J. Neurobiol.* 37, 97–109.

Moody, W.J., and Bosma, M.M. (2005). Ion channel development, spontaneous activity, and activity-dependent development in nerve and muscle cells. *Physiol. Rev.* 85, 883–941.

Morohashi, M., Winn, A.E., Borisuk, M.T., Bolouri, H., Doyle, J., and Kitano, H. (2002). Robustness as a measure of plausibility in models of biochemical networks. *J. Theor. Biol.* 216, 19–30.

O’Donovan, M.J. (1999). The origin of spontaneous activity in developing networks of the vertebrate nervous system. *Curr. Opin. Neurobiol.* 9, 94–104.

O’Leary, T., and Wylie, D.J.A. (2011). Neuronal homeostasis: time for a change? *J. Physiol.* 589, 4811–4826.

O’Leary, T., van Rossum, M.C.W., and Wylie, D.J.A. (2010). Homeostasis of intrinsic excitability in hippocampal neurons: dynamics and mechanism of the response to chronic depolarization. *J. Physiol.* 588, 157–170.

O’Leary, T., Williams, A.H., Caplan, J.S., and Marder, E. (2013). Correlations in ion channel expression emerge from homeostatic tuning rules. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110, E2645–E2654.

Olypher, A.V., and Calabrese, R.L. (2007). Using constraints on neuronal activity to reveal compensatory changes in neuronal parameters. *J. Neurophysiol.* 98, 3749–3758.

Olypher, A.V., and Prinz, A.A. (2010). Geometry and dynamics of activity-dependent homeostatic regulation in neurons. *J. Comput. Neurosci.* 28, 361–374.

Prinz, A.A., Billimoria, C.P., and Marder, E. (2003). Alternative to hand-tuning conductance-based models: construction and analysis of databases of model neurons. *J. Neurophysiol.* 90, 3998–4015.

Prinz, A.A., Bucher, D., and Marder, E. (2004). Similar network activity from disparate circuit parameters. *Nat. Neurosci.* 7, 1345–1352.

Ramocki, M.B., and Zoghbi, H.Y. (2008). Failure of neuronal homeostasis results in common neuropsychiatric phenotypes. *Nature* 455, 912–918.

Rinzel, J., and Ermentrout, G.B. (1989). Analysis of neural excitability and oscillations. In *Methods in Neuron Modeling*. C. Koch and I. Segev, eds. (Cambridge: MIT Press).

Schulz, D.J., Goillard, J.M., and Marder, E. (2006). Variable channel expression in identified single and electrically coupled neurons in different animals. *Nat. Neurosci.* 9, 356–362.

Schulz, D.J., Goillard, J.M., and Marder, E.E. (2007). Quantitative expression profiling of identified neurons reveals cell-specific constraints on highly variable levels of gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 13187–13191.

Seeburg, P.H., and Hartner, J. (2003). Regulation of ion channel/neurotransmitter receptor function by RNA editing. *Curr. Opin. Neurobiol.* 13, 279–283.

Sobic, E.A. (2009). Parameter sensitivity analysis in electrophysiological models using multivariable regression. *Biophys. J.* 96, 1264–1274.

Soto-Treviño, C., Thoroughman, K.A., Marder, E., and Abbott, L.F. (2001). Activity-dependent modification of inhibitory synapses in models of rhythmic neural networks. *Nat. Neurosci.* 4, 297–303.

Spitzer, N.C. (1991). A developmental handshake: neuronal control of ionic currents and their control of neuronal differentiation. *J. Neurobiol.* 22, 659–673.

Spitzer, N.C., Kingston, P.A., Manning, T.J., and Conklin, M.W. (2002). Outside and in: development of neuronal excitability. *Curr. Opin. Neurobiol.* 12, 315–323.

Stelling, J., Sauer, U., Szallasi, Z., Doyle, F.J., 3rd, and Doyle, J. (2004). Robustness of cellular functions. *Cell* 118, 675–685.

Stemmler, M., and Koch, C. (1999). How voltage-dependent conductances can adapt to maximize the information encoded by neuronal firing rate. *Nat. Neurosci.* 2, 521–527.

Swensen, A.M., and Bean, B.P. (2005). Robustness of burst firing in dissociated purkinje neurons with acute or long-term reductions in sodium conductance. *J. Neurosci.* 25, 3509–3520.

Taylor, A.L., Hickey, T.J., Prinz, A.A., and Marder, E. (2006). Structure and visualization of high-dimensional conductance spaces. *J. Neurophysiol.* 96, 891–905.

Taylor, A.L., Goillard, J.M., and Marder, E. (2009). How multiple conductances determine electrophysiological properties in a multicompartment model. *J. Neurosci.* 29, 5573–5586.

Temporal, S., Desai, M., Khorkova, O., Varghese, G., Dai, A., Schulz, D.J., and Golowasch, J. (2012). Neuromodulation independently determines correlated channel expression and conductance levels in motor neurons of the stomatogastric ganglion. *J. Neurophysiol.* 107, 718–727.

Thoby-Brisson, M., and Simmers, J. (2000). Transition to endogenous bursting after long-term decentralization requires De novo transcription in a critical time window. *J. Neurophysiol.* 84, 596–599.

Tobin, A.E., Cruz-Bermudez, N.D., Marder, E., and Schulz, D.J. (2009). Correlations in ion channel mRNA in rhythmically active neurons. *PLoS ONE* 4, e6742.

Turrigiano, G. (2007). Homeostatic signaling: the positive side of negative feedback. *Curr. Opin. Neurobiol.* 17, 318–324.

Turrigiano, G.G., and Nelson, S.B. (2004). Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 97–107.

Turrigiano, G., Abbott, L.F., and Marder, E. (1994). Activity-dependent changes in the intrinsic properties of cultured neurons. *Science* 264, 974–977.

Turrigiano, G., LeMasson, G., and Marder, E. (1995). Selective regulation of current densities underlies spontaneous changes in the activity of cultured neurons. *J. Neurosci.* 15, 3640–3652.

van Ooyen, A. (2011). Using theoretical models to analyse neural development. *Nat. Rev. Neurosci.* 12, 311–326.

Wang, Z. (2013). miRNA in the regulation of ion channel/transporter expression. *Compr. Physiol.* 3, 599–653.

Weston, A.J., and Baines, R.A. (2007). Translational regulation of neuronal electrical properties. *Invert. Neurosci.* 7, 75–86.

Wheeler, D.G., Groth, R.D., Ma, H., Barrett, C.F., Owen, S.F., Safa, P., and Tsien, R.W. (2012). Ca(V)1 and Ca(V)2 channels engage distinct modes of Ca<sup>2+</sup> signaling to control CREB-dependent gene expression. *Cell* 149, 1112–1124.

Yi, T.M., Huang, Y., Simon, M.I., and Doyle, J. (2000). Robust perfect adaptation in bacterial chemotaxis through integral feedback control. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 4649–4653.

Zhao, S., and Golowasch, J. (2012). Ionic current correlations underlie the global tuning of large numbers of neuronal activity attributes. *J. Neurosci.* 32, 13380–13388.