

---

Principle of neural computation

# 多节奏神经回路的鲁棒性构建

Robust design of polyrhythmic neural circuits

---

PHYSICAL REVIEW E

*covering statistical, nonlinear, biological, and soft matter physics*

Highlights Recent Accepted Collections Authors Referees Search Press About Staff

Access by South China Univ of Tech [Go Mobile »](#)

## Robust design of polyrhythmic neural circuits

Justus T. C. Schwabedal, Alexander B. Neiman, and Andrey L. Shilnikov  
Phys. Rev. E **90**, 022715 – Published 22 August 2014



Article

References

Citing Articles (14)

Supplemental Material

PDF

HTML

Export Citation

---

原著 Justus T. C. Schwabedal, Alexander B. Neiman,  
and Andrey L. Shilnikov

翻译 Song Jian (School of Mathematics in SCUT)

---

PHYSICAL REVIEW LETTERS

<https://journals.aps.org/prl/>

## Author information

### Robust design of polyrhythmic neural circuits

Cite as: PHYSICAL REVIEW E 90, 022715 (2014)

DOI: 10.1103/PhysRevE.90.022715 PACS number(s): 87.18.Sn, 05.45.Xt, 87.10.Mn, 87.18.Tt

Published Online: 27 July 2020

*Justus T. C. Schwabedal*<sup>1,\*</sup>, *Alexander B. Neiman*<sup>2</sup> and *Andrey L. Shilnikov*<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Neuroscience Institute, Georgia State University, Atlanta, Georgia 30303, USA

<sup>2</sup>Department of Physics and Astronomy, Ohio University, Athens, Ohio 45701, USA

<sup>3</sup>Department of Computational Mathematics and Cybernetics, Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Nizhni Novgorod 603950, Russia

(Received 5 March 2014; revised manuscript received 15 July 2014; published 22 August 2014)

## 摘要【ABSTRACT】

产生共存节奏模式的神经回路模态被视为构建多功能神经网络的模块。我们研究了这种抑制模型神经元模态的鲁棒性，在随机扰动下可靠地维持爆裂的多节律。在没有噪声的情况下，随着突触耦合的增强，每个共存节律的指数稳定性都增强，从而表明鲁棒性增强。相反，加入噪声后，如果耦合强度超过临界值，噪声诱导的节律切换增强，说明鲁棒性降低。我们分析这种随机心律失常，并发展其动力机制的一般描述。基于我们的机制洞察力，我们展示了如何平衡神经元动力学和网络耦合的生理参数，以增强对噪声的节律鲁棒性。我们的发现适用于广泛的一类弛豫振荡网络，包括 Fitzhugh-Nagumo 和其他 Hodgkin-Huxley 型网络。

## 1 引言【INTRODUCTION】

鲁棒性 (robustness) 和灵活性 (flexibility) 是暴露在环境扰动下的物理、社会和生物网络的关键特征 [15]。确保鲁棒的网络动态的机制可能是复杂的，特别是在遗传 [6,7] 和神经元 [8,10] 网络中，对于这些网络，高度的灵活性，即多稳定性和可塑性，同样需要正常的功能。

我们认为，神经网络的功能灵活性是由多种动态活动模式的共存来表达的，即多节律性 (polyrhythmicity)。每个模式控制一个特定的功能，例如，协调运动 [11]，感觉感知 [12]，或记忆 [13]。这些活动模式是同步的网络状态，众所周知地显示了高度的多样性和集群 [14,17]。干扰，如神经元噪声，可以通过在共存的功能模式 [17] 之间的意外切换和减少神经元的同步 (被认为是神经元信息传输的绑定元素) 来破坏这种多功能性 [18,19]。在记忆的神经网络模型中，鲁棒性和灵活性之间的相互作用被研究，其中代表个体存储记忆的稳定状态数量的增加会对记忆提取的鲁棒性产生负面影响，从而导致错误的记忆关联 [20,22]。

在回路水平上，活动模式是由小群神经元产生的，这些神经元通常通过突触耦合形成功能模态 [23,29]。这种神经回路基元 (NCM) 无处不在，可以作为神经回路中的计算元素 (参考 [30], p. 693)，包括中枢模式生成器，它可以自主产生各种运动行为，如心跳、呼吸、咀嚼和运动。

NCM 内的神经元通常呈现迸发性放电，即交替的尖峰序列和静止恢复期 [31,32]。这种单细胞活动的复杂性质决定了 NCM 可以自主产生的节律模式。NCM 的模式库也依赖于突触耦合的功能形式和强度。抑制性突触偶联通过主动地将整体同步状态打破成许多共存的状态，促进了 NCM 的多节律性。每一种类型的尖峰 [33] 之间都有特定的相位关系。这种多节律性已经出现在由两个尖峰组成的网络中 [34,35]。

NCM 动力学的预测和控制受到迸发所固有的多个时间尺度的限制，因为这种动力学限制了传统分析方法的使用。例如，相位减小不适用于强耦合的突发网络的稳定性分析。相反，随机摄动可以有效地阐明这类系统的动态稳定性，否则可以逃避标准分析方法 [36]。这种系统还包括分支附近的系统和奇摄动系统 [37,38]。

在这篇文章中，我们研究了三个相互抑制的 Hodgkin-Huxley 型迸发的 NCM 模型中多节律性对随机扰动的鲁棒性。我们报告了一个普遍的机制之间的噪声诱导切换共存的迸发模式。为了寻找一种稳健的网络设计，我们设计了基于机制的策略来增强节奏鲁棒性，同时保持多节奏性。

在下一节中，我们将介绍 NCM 模型。在蒙特卡罗模拟中，我们识别了噪声诱导的节律切换现象 (第三节)，然后我们在第四节中解释了这一点，使用网络动力学的软-硬锁定过渡。在第五章中，我们利用这一机制来改善 NCM 多节律性的稳定性。我们在第六部分作结束语。

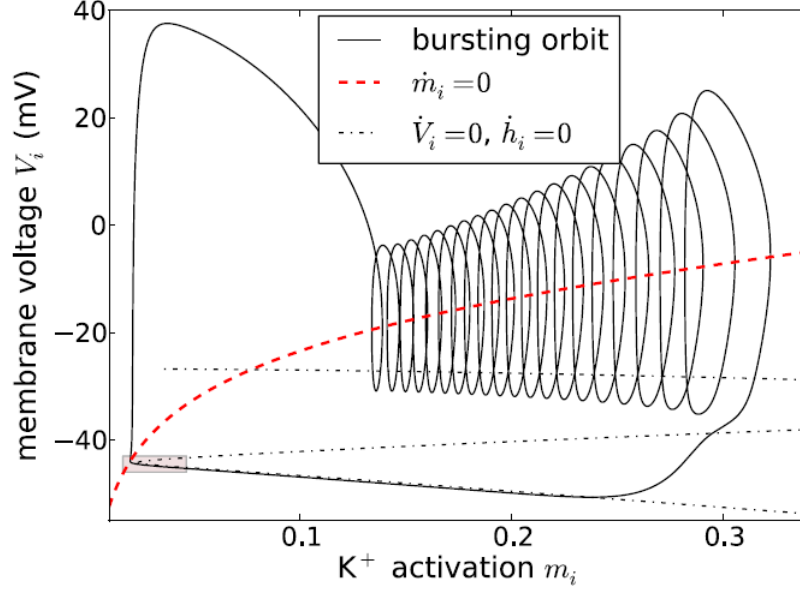


图 1: (Color online) Bursting in the slow-fast Hodgkin-Huxley neuronal model. The bursting orbit of a single neuronal burster (at  $\sigma = 0$  and  $g_{\text{inh}} = 0$ ) is organized according to the backbone of nullclines for the slow variable, given by  $\dot{m}_i = 0$  [dashed (red) line], and fast variables  $(\dot{V}_i, \dot{h}_i) = 0$  (dashed-dotted black lines). The shaded rectangle (lower-left corner) is expanded in Fig. 3.

## 2 CIRCUIT MOTIF OF THREE INHIBITORY BURSTING NEURONS

我们的 NCM 由三个具有相互抑制性突触的破裂模型神经元组成。NCM 显示出三种稳定的节律，在迸发之间有固定的相位关系。多节律的稳定性和鲁棒性取决于本节介绍的系统和耦合参数。完整的方程和所有参数值的列表在附录中列出。

### A. Single-cell dynamics

NCM 神经元的膜电位  $V_i$  通过抑制性化学突触耦合遵循 HH 型动力学 ( $i, j = 1, 2, 3$ ):

$$C\dot{V}_i = -I_i^{\text{Na}} - I_i^{\text{K}_2} - I_i^{\text{L}} - I_i^{\text{rand}} - \sum_{j \neq i} I_{ij}^{\text{inh}} \quad (2.1)$$

每个神经元都有一些固有电流: 钠电流  $I_i^{\text{Na}}$ , 钾离子电流  $I_i^{\text{K}_2}$ , 泄漏电流  $I_i^{\text{L}}$ , 和随机电流  $I_i^{\text{rand}}$ :

$$\begin{aligned} I_i^{\text{L}} &= g_L (V_i - E_L), & I_i^{\text{K}_2} &= g_{\text{K}_2} m_i^2 (V_i - E_{\text{K}_2}) \\ I_i^{\text{Na}} &= g_{\text{Na}} m_{\text{Na}}^3 h_i (V_i - E_{\text{Na}}), & I_i^{\text{rand}} &= I_0 + \sigma \xi_i(t) \end{aligned} \quad (2.2)$$

随机电流  $I_i^{\text{rand}}$  是均值为  $I_0$ , 幅值为  $\sigma$  的非相关高斯白噪声。我们暂时设置  $\sigma = 0$  直到第 II 节 D, 以概述确定性动力学。

$\text{Na}^+$  电流瞬间激活, 直接反映在门控变量  $m_{\text{Na}} = m_{\text{Na}}^\infty(V_i)$   $\text{Na}^+$  非激活变量  $h_i$  和  $\text{K}^+$  激活变量  $m_i$ , 另一方面是动力系统:

$$\begin{aligned}\tau_{\text{Na}} \dot{h}_i &= h^\infty(V_i) - h_i, & \tau_{\text{K}_2} \dot{m}_i &= m_{\text{K}_2}^\infty(V_i) - m_i \\ h^\infty(V) &= [1 + \exp(-s^h(V - V^h))]^{-1} \\ m_{\text{K}_2}^\infty(V) &= [1 + \exp(-s^{\text{K}_2}(V - V^{\text{K}_2}))]^{-1}\end{aligned}\quad (2.3)$$

迸发是在快  $\text{Na}^+$  非激活变量 ( $\tau_{\text{Na}} = 0.0405$  s) 和慢  $\text{K}^+$  激活变量 ( $\tau_{\text{K}_2} = 0.9$  s) 之间的时间尺度分离时出现的: 膜电压的快速峰和  $\text{Na}^+$  电流被  $\text{K}^+$  缓慢调制所控制的静止状态所中断 (在图 1 中的迸发轨道). 在参考文献 [36] 和 [39-41] 中详细研究了单神经元模型的动力学, 包括破裂模式的成因。

## B. Network dynamics

神经元通过抑制性化学突触相互连接。当  $V_j$  超过突触阈值  $\Theta = -40\text{mV}$  时, 突触前神经元  $j$  激活其突触。激活突触, 激活突触后神经元的抑制性电流  $I_{\text{inh}}^{ij}$  [Eq(1)]。突触具有抑制作用, 因为它们以低于典型膜电压  $V_i$  的反转电位  $E_{\text{inh}} = -62.5\text{mV}$  激活离子通道, 例如氯离子通道。突触动力学是由

$$\begin{aligned}\tau I_{ij}^{\text{inh}} &= I_{ij}^\infty - I_{ij}^{\text{inh}} \\ I_{ij}^\infty &= g_{\text{inh}}(V_i - E_{\text{inh}}) / [1 + \exp(\lambda(\Theta - V_j))]\end{aligned}\quad (2.4)$$

根据激活参数  $\lambda = 1\text{mV}^{-1}$ , 这些突触基本上处于两种状态, 一种是活跃的, 另一种是不活跃的。电导  $g_{\text{inh}}$  作为突触耦合强度的参数。除了在第二节 B 中, 我们研究瞬时突触, 设  $\tau = 0$ 。在  $\tau$  值处, 突触遵循快速阈值调制框架 [40,42,43]。

NCM 网络动态显示了具有特定相位关系的共存迸发模式: 在三种起搏器模式 (A、B 和 C) 中, 一个神经元与另外两个神经元以反相位迸发 (参见图 2), 两种行波模式由三个连续的迸发 [43] 组成。行波在扰动下立即消相, 因此不能观测到。统一的全连接耦合确保其余三种起搏器模式同样稳定。

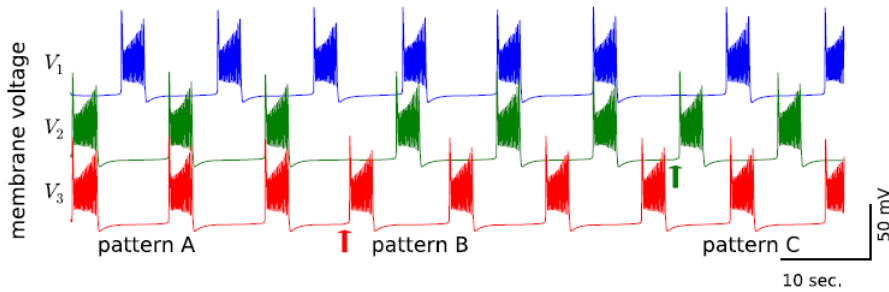


图 2: (Color online) Stable polyrhythmic patterns in the NCM. Two 0.5-mV kicks (arrows) applied to membrane voltages  $V_i(t)$  cause the NCM to switch among the three coexistent pacemaker patterns (A, B, and C). Parameters are  $\sigma = 0, g = 20\text{pS}$ .

随耦合强度  $g_{\text{inh}}$  的增加, 迸发型的指数稳定性增加。强耦合, 在本文中研究, 结果非常高的收敛率, 这可以通过图 2 中尖峰后的短暂瞬态明显。

### C. Soft- to hard-lock transition

强烈的突触抑制会破坏突触后神经元的动态。如果  $g_{inh}$  大于一个关键的耦合,  $g_{crit}^*$  突触前突发瞬间稳定所有突触后神经元在静止期的状态。不像这个硬锁抑制, 一个软锁抑制在亚临界值 ( $g_{inh} < g_{crit}^*$ ) 只是减缓突触后进发的起始。

如果抑制足够强, 在突触后破裂动力学的静止阶段产生一个稳定的固定点, 则会发生软-硬锁定过渡。然后突触后神经元被锁定在静止状态。这里, 我们把  $g_{inh}$  当作一个分岔参数。在  $g_{inh} = g_{crit}^*$  时, 一个鞍结分支产生了一个稳定的平衡, 在这个平衡下突触后神经元处于静止状态。在状态空间中, 分岔点的特征是所有零值线的切线, 即时间导数为 0 的曲线或曲面 (参见图 3)。慢零值线  $\dot{m}_i = 0$  由

$$m_i = m_{K_2}^\infty(V_i) \quad (2.5)$$

The fast nullcline,  $(\dot{V}_i, \dot{h}_i) = 0$ , is given by

$$\begin{aligned} h_i &= h^\infty(V_i), \\ 0 &= -I_i^{Na} - I_i^{K_2} - I_i^L - \sum_{j \neq i} I_{ij}^{inh} \end{aligned} \quad (2.6)$$

我们想要确定  $g_{crit}^*$ , 在突触后动力学中, 一个突触前进发可以引起分岔。为了测试这个, 我们设置

$$\sum_{j \neq i} I_{ij}^{inh} = g_{inh}(V_i - E_{inh}) \quad (2.7)$$

在下面我们去掉下标  $i$ 。临界耦合强度  $g$  临界, 在该临界强度下 [Eq(5)] 和快速 [Eq(6)] 零值线是相切的, 被确定为  $V$  中隐式方程的一个解 [我们设  $m_{K_2}^\infty$  和

$$\begin{aligned} h &= h^\infty(V)]: \\ 0 &= -I^{Na} - I^{K_2} - I^L - g_{crit}^*(V - E_{inh}) \\ 0 &= \frac{d}{dV} [-I^{Na} - I^{K_2} - I^L - g_{crit}^*(V - E_{inh})] \end{aligned} \quad (2.8)$$

$$\begin{aligned} h &= h^\infty(V)]: \\ 0 &= -I^{Na} - I^{K_2} - I^L - g_{crit}^*(V - E_{inh}) \\ 0 &= \frac{d}{dV} [-I^{Na} - I^{K_2} - I^L - g_{crit}^*(V - E_{inh})] \end{aligned} \quad (2.9)$$

这种从软到硬的过渡导致了网络动力学的质变, 体现在它对小波动的节奏鲁棒性。下面, 我们将介绍这种波动, 并通过蒙特卡罗模拟分析其对动力学的影响。

在第四节中, 我们将软锁到硬锁的过渡推广到一个通用的分岔模型。从这一推广, 我们导出了  $g$  临界的近似值, 它可以直接由电压迹来估计。

### D. Mean free path description of noise-induced rhythm switching

不相关高斯白噪声  $I_i^{rand} = I_0 + \sigma \xi_i t$ , 平均值  $I_0$ , 强度  $\sigma^2$ , 和  $\langle \xi_i(t) \xi_j(t') \rangle = \delta(t-t') \delta_{ij}$ , 用于研究节奏对扰动的鲁棒性。这种噪音也可能是电路外部突触投射的总和作用 [44]。噪声可以在弱耦合下使尖峰群分相,

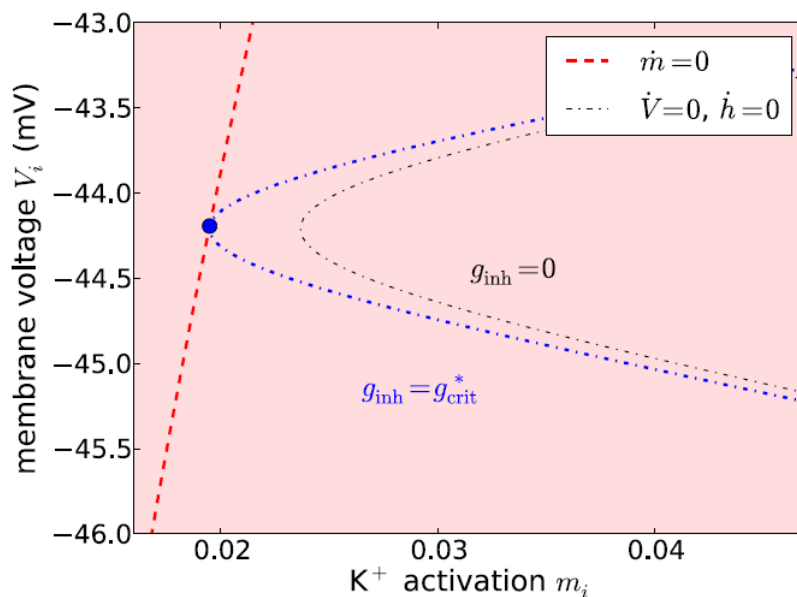


图 3: (Color online) Critical synaptic strength in the neuronal burster. We show the shaded region of state space from Fig. 1 (lowerleft corner there). Constant inhibition, at coupling strengths  $g_{inh} > g_{crit}^*$ , induces a saddle-node bifurcation by shifting the fast nullcline (dashed-dotted black lines) across the slow one [dashed (red) line]. The critical value  $g_{crit}^*$ , at which nullclines are tangent (filled circle), therefore separates a soft coupling from a hard coupling that can lock down the postsynaptic burster.

并引起从一种尖峰群到另一种尖峰群的交替。在强耦合条件下，这种节奏转换变得频繁且不可预测 [图 4 (a)]，即使是在弱噪声条件下。

为了有效地分析开关的统计数据，我们将 NCM 的随机多节律动力学转换为二维 (2D) 随机游走。三种起搏器模式 (图 2) 被映射到物理平面上的三个运动方向。具体来说，NCM 神经元的膜电压被流进三个突发重合检测器，每个检测器对应一对神经元，一旦重合，就会激活动物的运动。在神经元 1 和 2 中发生的突发的巧合被指定为速度矢量  $(0,1)$  的移位。神经元 1 和 3 以及神经元 2 和 3 的重合突发分别赋值为向量  $(\sqrt{3}/2, -1/2)$  和  $(-\sqrt{3}/2, 1/2)$ <sup>[4(b)]</sup>。

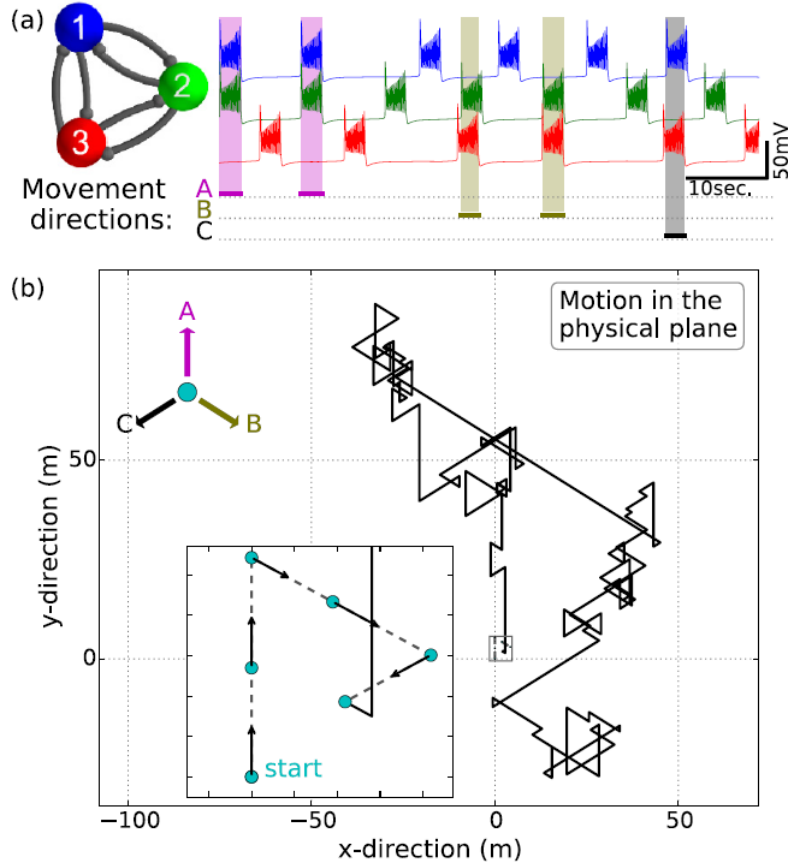


图 4: (Color online) (a) NCM of three bursters (blue, 1 ; green, 2 ; red, 3 ) randomly switches among three pacemaker patterns in the voltage trace for coupling strength  $g_{inh} = 15\text{pS}$  and noise  $\sigma^2 = 0.0025\text{pA}^2/\text{s}$ . (b) Coincident bursts (shaded regions) are mapped into shifts in the A-B-C directions of 2D random walks. Inset: Random walk episode corresponding to the voltage trace in (a). The mean free path of the trajectory is 3.8 steps.

在没有噪声的情况下，动画会按照初始进发模式所设定的方向移动。在有限的噪声水平下，NCM 要么重复相同的进发模式，要么切换到另一个模式，从而改变动画的方向 (图 4)。我们通过动画响应噪声时的平均自由路径 (MFP) 来量化 NCM 多节律的鲁棒性。MFP 定义为在给定方向上连续步数的平均值。这与马尔可夫链近似的跃迁概率有关 [7,45]。



### 3 STRONG SYNAPTIC COUPLING DESTABILIZES POLYRHYTHMS

突触耦合强度  $g_{inh}$  是控制 NCM 多节律鲁棒性的明显参数。我们计算了多种耦合强度和噪声强度下的 MFP，并确定了 MFP 与  $g_{inh}$  的非单调依赖关系，如图 5 所示的双参数扫描所示。其主要特征是 (i) MFP 在最优耦合强度  $g_{opt}$  时达到最大，该强度接近网络动力学的软-硬锁过渡 (在  $g$  临界);(ii) 当  $g_{inh}$  足够大时， $\sigma^2$  的降低并不会导致 MFP 的显著增加，而 MFP 的增加将小于两步，这表明几乎每个周期都有交替的迸发模式。

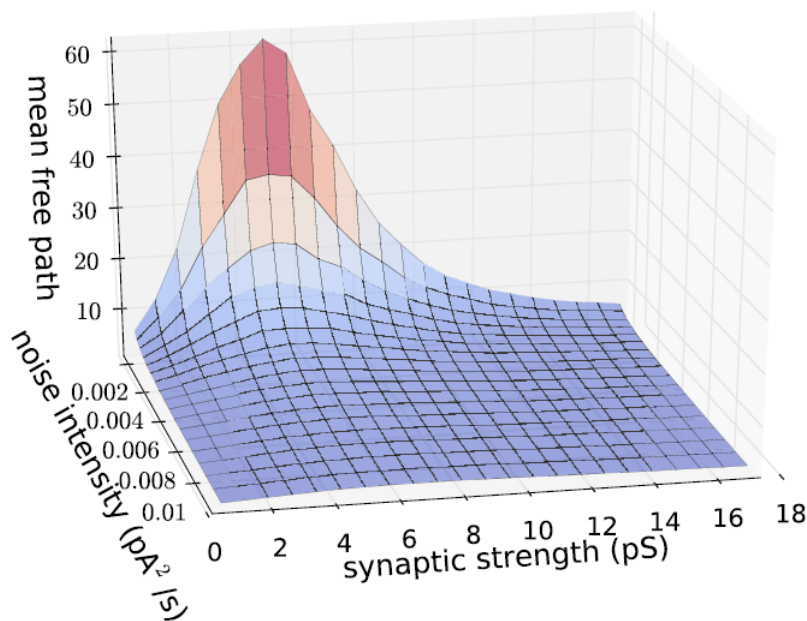


图 5: (Color online) Nonmonotonous dependence of the mean free path (MFP) on the synaptic strength  $g_{inh}$ . For a plausible range of noise intensities,  $\sigma^2$ , the MFP reveals a synaptic strength of maximal robustness,  $g_{opt} \simeq 5.5\text{pS}$ , comparable with the critical coupling  $g_{crit} = 6.1\text{pS}$ [Eq.(10)]

这些发现是违反直觉的，因为通常情况下，增加耦合强度使扩散耦合振荡器的动力学规律性，并稳定同步状态对抗噪声<sup>[46]</sup>，尽管反例失相耦合振荡器增加耦合强度也被称为<sup>[47]</sup>。MFP 最大化时的  $g_{opt}$  值对应着网络动态的最高鲁棒性。在  $g_{inh}$  比  $g_{opt}$  时，NCM 动态变得越来越容易受到噪声或其他扰动的影响，由于软锁到硬锁的过渡，破裂模式交替加剧，如下所述。我们的模拟表明，只有一个微弱的依赖于最佳耦合强度对噪声强度，这证明了我们的摄动方法。

#### Vulnerable phase of the polyrhythms beyond the soft- to hard-lock transition

( $g_{inh} > g_{crit}^*$ ) 节律转换增强，主要发生在破裂模式的脆弱阶段，如图 6(a) 的插图所示。在这里，两个神经元的同时迸发取决于它们是否在一个临界电压以上同时发生。当神经元 3 完成放电后，其电压  $V_3$  下降到突触阈值  $\Theta$ [Eq.(4)]。随后突触抑制的丧失释放了暂时的硬锁神经元 1 和 2<sup>[48]</sup>。释放后，神经元 1 和 2 分别通

过提高膜电压  $V_1$  和  $V_2$  启动它们的迸发周期。当它们低于  $\Theta$  时，它们不会交互。在这个阶段，随机扰动使神经元分开，在  $V_1$  和  $V_2$  之间产生一个小延迟。神经元 1 首先到达阈值。当  $V_1$  超过  $\Theta$  时，神经元 1 开始抑制神经元 2。由于  $V_2$  尚未穿过  $V_{crit}$ ，神经元 2 在神经元 1 的突发持续时间内处于超极化静止状态。假设尖峰足够长，突触后神经元 2 和 3 仍处于锁定状态。

相比之下，神经元 1 的迸发并没有伴随着节律转换 [图 6(a)]: 迸发之后，神经元 2 和 3 开始向突触阈值前进。现在  $V_3$  已经超过  $V_{crit}$ ，因为  $V_2$  超过  $V_3$ ，越过  $V_{crit}$ 。因此，两个神经元都进入迸发期，导致它们迸发的时间重叠，它们完成了起搏器模式。这两种情况解释了起搏器模式易受软到硬转换以外的干扰的根源。

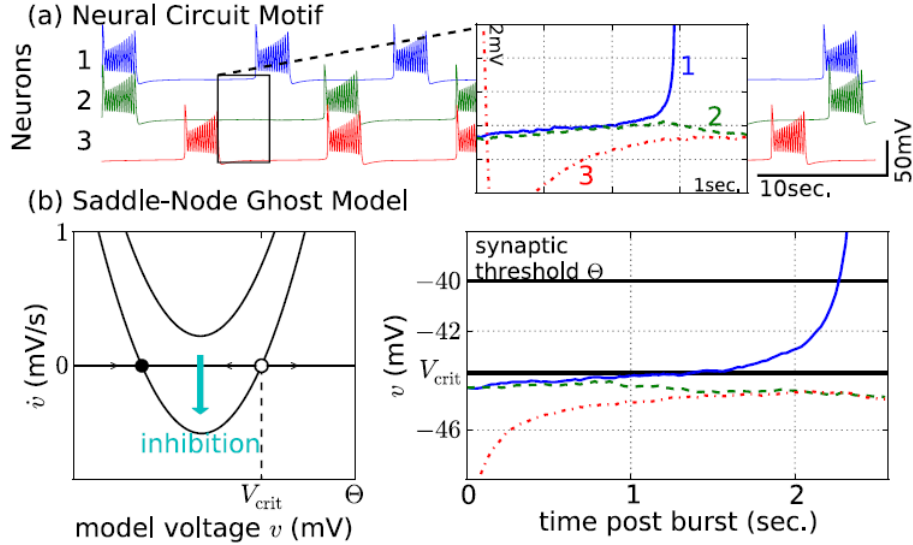


图 6: (Color online) Hard-lock mechanism of rhythm switching. (a) A typical rhythm switching event (inlet) occurs upon noise-induced separation of neurons 1 and 2. Neuron 1 reaches  $\Theta$  and inhibits neuron 2 from bursting. (b) The quiescent phase of postsynaptic neurons undergoes a saddle-node bifurcation upon activation of inhibition (left panel). The location of the unstable point marks the critical voltage  $V_{crit}$  [Eq. (11)] separating rhythm switching from coincident bursting: in the right panel, model neuron 2 [Eq. (9)] stays below  $V_{crit}$ , thus switching rhythms. Parameters:  $g_{inh} = 20\text{pS}$ ,  $\sigma^2 = 0.01\text{pA}^2/\text{s}$ ,  $V_0 = -44.3\text{mV}$ ,  $\varepsilon = 0.22\text{mV/s}$ ,  $\alpha = 1.53\text{mV}^{-1}\text{s}^{-1}$

## 4 SADDLE-NODE GHOST MODEL OF THE SOFT- TO HARD-LOCK TRANSITION

软-硬锁过渡 (第二节 C) 提供了导致神经动力学中脆弱阶段出现的机制 [Eq(1)], 如前面所述。基于神经动力学的分支结构，我们设计了一个通用模型来描述这个脆弱阶段。这种方法允许我们提供临界电压和临界突触强度之间的联系。它还允许我们仅从电压迹线得出这些量的  $V_{crit}$  和  $g_{crit}$  的估计值。

硬锁耦合的神经元动力学特征是突触激活时的瞬态鞍结分岔: 超临界 ( $g_{inh} > g_{crit}^*$ )。在分岔点附近的相空间中，解耦神经元动力学近似为二次范式方程  $\dot{v} = \varepsilon + \alpha(v - V_0)^2$ 。[32]。间隙参数,  $0 < \varepsilon \ll 1\text{mV/s}$ , 决定了

鞍节”ghost”通过的速度。加入噪声和耦合，我们得到了模型电压  $v_i (i = 1, 2, 3)$  下的鞍节点”ghost”动力学。

$$\dot{v}_i = \varepsilon + \alpha (v_i - V_0)^2 - \left[ \sigma \xi_i(t) + \sum_j I_{ij}^{\text{inh}} \right] C^{-1} \quad (4.1)$$

突触电流  $I_{ij}^{\text{inh}}$  和噪声  $\sigma \xi_i(t)$  是从原来的 NCM 方程中得到的 [Eq.(1)]. 参数  $\varepsilon, \alpha$ , 和  $V_0$  是根据脉冲电压  $V(t)$  轨迹估计的，在第 IV A 中描述。

The saddle-node ghost model allows us to approximate the critical coupling  $g_{\text{crit}}^*$  by an estimate  $g_{\text{crit}}$ . It is the synaptic strength at which a single active synapse leads to the saddle-node bifurcation in the postsynaptic neuron (cf. Fig. 3). The situation is modeled by setting  $\sigma = 0$  and  $\sum_j I_{ij}^{\text{inh}} = g_{\text{inh}} (v_i - E_{\text{inh}})$  in Eq. (9): the saddle-node bifurcation occurs at

$$g_{\text{crit}} = 2C \left( \alpha (E_{\text{inh}} - V_0) + \sqrt{\alpha^2 (E_{\text{inh}} - V_0)^2 + \varepsilon \alpha} \right) \quad (4.2)$$

For values  $g_{\text{inh}} > g_{\text{crit}}$ , a pair of fixed points emerges from the saddle-node bifurcation. The critical voltage  $V_{\text{crit}}$  is approximated by the position of the unstable fixed point:

$$V_{\text{crit}} = V_0 + \frac{g_{\text{inh}}}{2\alpha C} + \sqrt{\frac{g_{\text{inh}}^2}{4\alpha^2 C^2} - \frac{C\varepsilon + g_{\text{inh}}(E_{\text{inh}} - V_0)}{\alpha C}} \quad (4.3)$$

图 6 (b) 说明了节律转换的模型动力学:  $v_1$  超过了突触阈值  $\Theta$ , 而  $v_2 < V_{\text{crit}}$  在  $g_{\text{inh}} > g_{\text{crit}}$  的瞬态稳定状态的吸引盆内保持硬锁定。

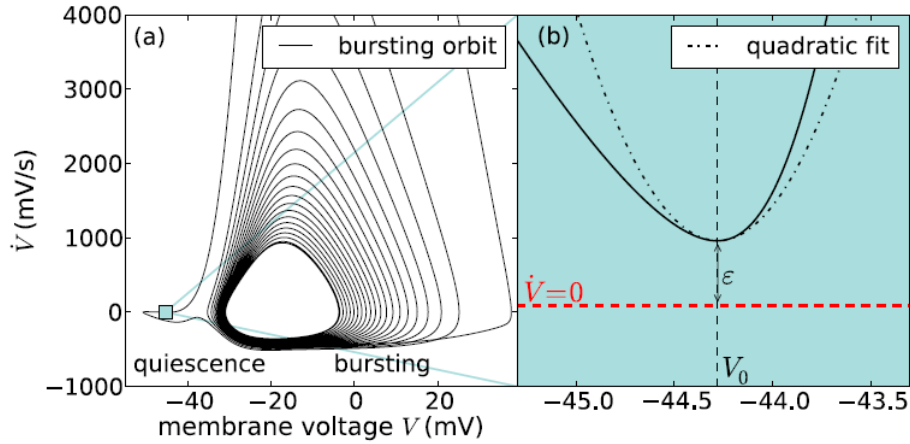


图 7: (Color online) Estimation procedure of the saddle-node ghost equation. (a) Time derivative  $\dot{V}$  on the periodic orbit shows a complicated dependence on  $V$ . (b) Locally,  $\dot{V}$  can be expressed as a function,  $F(V) = \dot{V}$ . Parameters  $\varepsilon, V_0$ , and  $\alpha$  of Eq. (9) are determined so that the quadratic fit (dash-dotted line) matches  $F(V)$  (solid line) at the local minimum of the quiescent period. Ghost model parameters:  $V_0 = -44.3\text{mV}, \varepsilon = 0.22\text{mV/s}, \alpha = 1.53\text{mV}^{-1} \text{s}^{-1}$

$g_{\text{crit}}^*$  和  $g_{\text{crit}}$  的对应并不如附录中所讨论的那样完美。然而，获得  $g_{\text{crit}}$  的过程几乎没有方程，而  $g_{\text{crit}}^*$  则需要完整的 Hodgkin-Huxley 方程。因此，估计的  $g_{\text{crit}}$  也可以从经验数据中得到。这突出了鞍结点”ghost”方法中包含的额外抽象的好处。

### Estimation procedure of the saddle-node ghost model parameters

“ghost”模型的参数  $\varepsilon$ 、 $\alpha$  和  $V_0$ [Eq(9)] 由非耦合迸发子模型的电压动态  $V(t)$  估计 [Eq(1)]  $g_{inh} = \delta = 0$  时, 如图 7 所示。首先, 得到周期迸发轨道 [图 7(a) 实线]。在迸发轨道的静止阶段, 我们将  $\dot{V}$  表示为函数  $F(V)$ [图 7(b) 中的实线]。这只在局部是可能的。函数  $F(V)$  可以很好地表示耦合激活时出现的鞍结分岔。然而, 我们在更高的抽象层次上描述了瞬态鞍节点分岔, 建立了标准形式方程  $\dot{v} = \varepsilon + \alpha(v - V_0)^2$ [参考 Eq(9)]。它的参数可由  $F(V)$  直接估计: 在  $V_0$  时,  $F(V)$  最小, 最小值为  $\varepsilon = F(V_0)$ ,  $2\alpha = F''(V_0)$ 。图 7(b) 给出了一个估算示例。

估计过程只需要非耦合膜电压动态的轨迹。原则上, 它也可以应用于经验数据。

## 5 MODIFICATIONS FOR ROBUST POLYRHYTHMICITY

通过考虑硬锁切换机制, 我们现在可以平衡参数, 以增强 NCM 对噪声的鲁棒性。首先, 我们选择了最优的耦合强度 [参考图 5]。此外, 我们提出了两种策略来进一步增强鲁棒性: 增加模型参数  $\varepsilon$ , 可以增加静止神经元从抑制中释放出来后脆弱阶段的漂移和扩散比例 [参考图 6b]。这给了神经元更大的机会同时进入迸发阶段。另一种方法是, 突触的激活更加缓慢, 这只是给了两个神经元更多的时间来穿过脆弱阶段, 然后抑制开始并分离两个神经元。

### A. Neuronal modifications

参数  $\varepsilon$  近似于  $g_{inh} = 0$  时慢零值线和快零值线之间的最小距离 (参见图 3)。复杂的 HH 模型允许各种增加  $\varepsilon$  的神经元修改, 所有这些都是为了改变零值线之间的距离。在本研究所使用的特定模型中, 调节模型参数  $\varepsilon$  的有效方法是调节  $K^+$  激活电位  $V^{K2}$ [Eq(3)]:  $V^{K2}$  从 3 增加到  $4mV$  时,  $\varepsilon$  从 0.22 增加到  $0.27 mV/s$ [49]。在  $g_{opt}$  时, 神经元动力学的这种变化增强了 MFP 从 20 步到 60 步, 如图 8(a) 所示。

### B. Synaptic modifications

除了突触强度, 耦合的功能形式也可以改变, 以增强网络的鲁棒性。我们证明了细微的突触修饰可以通过使抑制的开始更为缓慢而改变鲁棒性。为此, 我们稍微增加突触的时间尺度  $\tau$ [式 (4)]。如图 8 (b) 所示,  $\tau = 250ms$  产生的最佳 MFP 约为 25 步, 而不是  $\tau = 0$  时的 20 步。或者, 我们也可以提高突触阈值  $\Theta$ , 从而让系统有更多的时间达到迸发阶段。

## 6 CONCLUSIONS

扰动诱导的功能节律转换是神经网络多功能性的一个限制因素。我们对抑制性 NCM[式 (1)] 的分析支持了这一论断: 表现为三种同时存在的迸发性节律, 其中经常出现切换现象, 表明多节律具有高度的脆弱性。节奏之间的切换发生在一个对扰动高度敏感的脆弱阶段。我们通过对 NCM 施加随机扰动来揭示这个相位。

为了恢复节律鲁棒性, 我们改变了多种模型参数, 如同步的主要参数突触强度。我们发现, 加强突触耦合发挥了双重作用: 在弱耦合时, 随着破裂模式的逐渐失相时, 稳定性增加 [43,46,50], 但在强耦合时, 由于脆弱阶段的敏化, 节奏鲁棒性降低。这种对偶性是由于耦合相关的软-硬锁转换。在过渡点之后加强耦合, 进一步抑制了多节律的渐消, 但也更容易出现突变。与此相对应, 我们找到了一个最优的突触强度值, 在这个值上多节

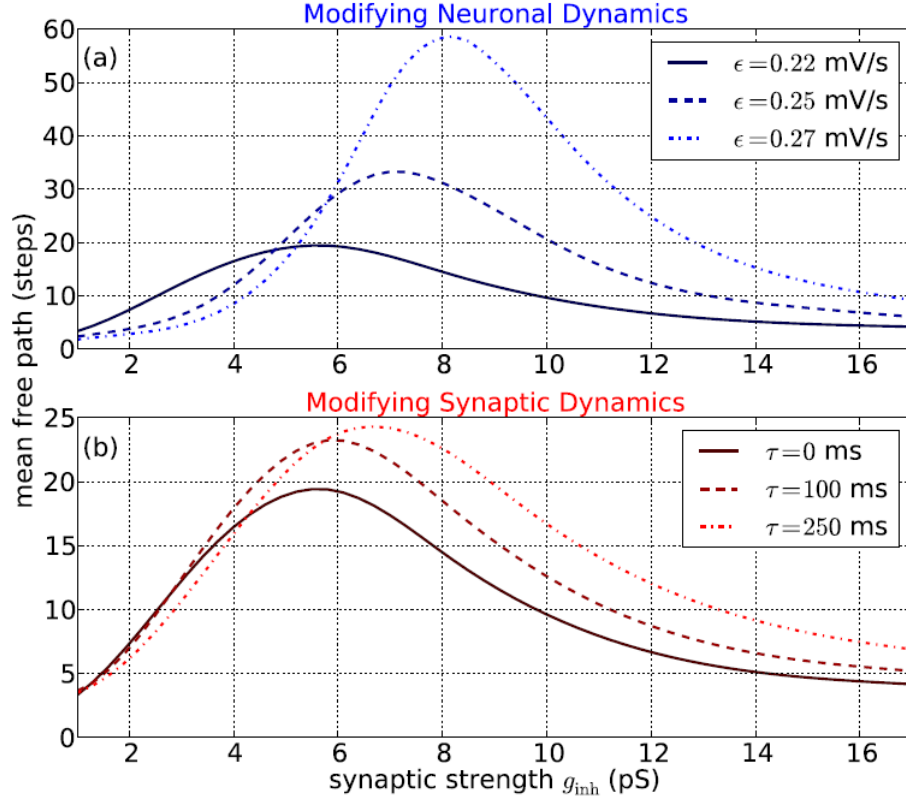


图 8: (Color online) Improving the robustness of bursting polyrhythms. (a) MFP dependence on  $g_{\text{inh}}$  for  $\epsilon = 0.22\text{mV/s}$  at  $V^{\text{K}_2} = 3\text{mV}$ ,  $0.25\text{mV/s}$  at  $3.5\text{mV}$ , and  $0.27\text{mV/s}$  at  $4\text{mV}$ . The optimum,  $g_{\text{opt}}$ , shifts towards a higher  $g_{\text{inh}}$ . (b) MFP dependence on  $g_{\text{inh}}$  in the NCM with instantaneous  $\tau = 0$  and delayed synapses  $\tau = 100$  and  $250$  ms. Parameters:  $V^{\text{K}_2} = 3\text{mV}$ ,  $\sigma^2 = 0.0025\text{pA}^2/\text{s}$

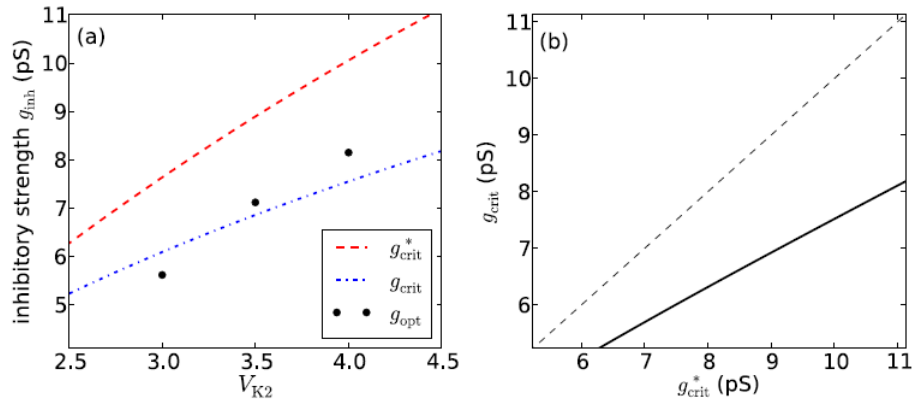


图 9: (Color online) Comparison of critical and optimal inhibitory strength. (a) For different values of  $V^{\text{K}_2}$ ,  $g_{\text{crit}}$  [dasheddotted (blue) line] and  $g_{\text{crit}}^*$  [dashed (red) line] approximate the optimal coupling  $g_{\text{opt}}$  (circles) reasonably well. (b) The ghost model approximation  $g_{\text{crit}}$  systematically underestimates the bifurcation value  $g_{\text{crit}}^*$ , seen as deviations from the diagonal (dashed black line). Parameter:  $\sigma^2 = 0.0025\text{pA}^2/\text{s}$

律是最稳健的 (参见图 5)。这种噪声诱导的节奏切换不同于其他耦合诱导的去相位机制 [47,51,52], 在这些机制中噪声没有起关键作用。我们注意到倾斜周期势中与布朗运动的相似性, 其中扩散系数变得非单调, 并在临界倾斜时被大大放 [53,54]。

我们推广了我们的结果, 提出了软-硬锁过渡的一般鞍结分岔。这一描述没有涉及到网络中振荡器的数量, 也没有涉及到它们的生物物理学解释。因此, 该描述将开关机制推广到各种振荡器网络中。在较大的抑制网络中, 该机制还可能影响网络中簇大小的分布, 在这种情况下, 如果一个大簇的集体耦合超过了软-硬-锁过渡所规定的最佳强度, 那么它就可能变得脆弱。应用可能包括记忆过程 [55]、感知多稳定性 [14,56]、机器人运动 [57] 和通用相位振荡器网络 [17]。这种机制在亚稳态系统中同样可以观察到, 产生另一种神经编码 [58] 的描述。

利用基于机制的神经元参数选择, 我们实现了节律鲁棒性的三倍增强 (图 8)。该增强在我们的 NCM 模型中没有优化大量参数的情况下实现, 这在硅材料中是一项代价高昂的任务。首先, 这种高维优化在合成神经生物学实验中是不可行的, 同时控制多个生物参数是复杂的 [59]。我们的分析强调了生物动力学建模在控制生物系统和避免噪声和非线性交叉出现缺陷方面的优势。

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank A. Rothkegel, A. Kelley, and J. Collens for helpful discussions. J.S. was supported by the Deutsche Forschungs Gemeinschaft Grant No. SCHW 1685/1. A.L.S. was supported in part by NSF Grant No. DMS-1009591 and RFFI Grant No. 436 11-01-00001 and by the Grant 02.B.49.21.0003 between The Ministry of Education and Science of the Russian Federation and Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, the agreement of August 27, 2013.

## APPENDIX

TABLE I. Typical parameter values used in this work.

Parameter	Description	Value
$C$	Membrane capacitance	0.5nF
$g_{\text{Na}}$	$\text{Na}^+$ conductance	160nS
$g_{\text{K}_2}$	$\text{K}^+$ conductance	30nS
$g_L$	Leakage conductance	8nS
$E_{\text{Na}}$	$\text{Na}^+$ resting potential	45mV
$E_K$	$\text{K}^+$ resting potential	-70mV
$E_L$	Leak resting potential	-46mV
$\tau_{\text{Na}}$	$\text{Na}^+$ time scale	0.0405 s
$\tau_{\text{K}_2}$	$\text{K}^+$ time scale	0.9 s
$V^{\text{Na}}$	$\text{Na}^+$ activation threshold	-30.5mV
$V^h$	$\text{Na}^+$ inactivation threshold	-32.5mV
$V^{\text{K}_2}$	$\text{K}^+$ activation threshold	3mV
$s^{\text{Na}}$	$\text{Na}^+$ activation slope	0.15mV <sup>-1</sup>
$s^h$	$\text{Na}^+$ inactivation slope	-0.5mV <sup>-1</sup>
$s^{\text{K}_2}$	$\text{K}^+$ activation slope	0.083mV <sup>-1</sup>
$E_{\text{inh}}$	Synaptic resting potential	-62.5mV
$\lambda$	Synaptic activation slope	1mV <sup>-1</sup>
$\Theta$	Synaptic threshold	-40mV
$I_0$	Synaptic noise mean	6pA
$\sigma^2$	Noise intensity	0.0025pA <sup>2</sup> /s

## 1. Full NCM model equations

For each of the three neurons,  $i = 1, 2, 3$ , the membrane voltages dynamics  $V_i(t)$  is modeled by Hodgkin-Huxley-type equations:

$$\begin{aligned}
C\dot{V}_i &= -I_i^{\text{Na}} - I_i^{\text{K}_2} - I_i^L - I_i^{\text{rand}} - \sum_{j \neq i} I_{ij}^{\text{inh}} \\
I_i^L &= g_L (V_i - E_L), \quad I_i^{\text{K}_2} = g_{\text{K}_2} m_i^2 (V_i - E_K) \\
I_i^{\text{Na}} &= g_{\text{Na}} m_{\text{Na}}^3 h_i (V_i - E_{\text{Na}}), \quad m_{\text{Na}} = m_{\text{Na}}^\infty (V_i) \\
\tau_{\text{Na}} \dot{h}_i &= h^\infty (V_i) - h_i, \quad \tau_{\text{K}_2} \dot{m}_i = m_{\text{K}_2}^\infty (V_i) - m_i \\
h^\infty (V) &= (1 + \exp(-s^h (V - V^h)))^{-1} \\
m_{\text{Na}}^\infty (V) &= (1 + \exp(-s^{\text{Na}} (V - V^{\text{Na}})))^{-1} \\
m_{\text{K}_2}^\infty (V) &= (1 + \exp(-s^{\text{K}_2} (V - V^{\text{K}_2})))^{-1} \\
I_{ij}^{\text{inh}} &= g_{\text{inh}} (V_i - E_{\text{inh}}) / [1 + \exp(-\lambda (\Theta - V_j))] \\
I^{\text{rand}} &= I_0 + \sigma \xi_i(t), \quad \langle \xi_i(t) \xi_j(t') \rangle = \delta_{ij} \delta(t - t')
\end{aligned}$$



Table I lists all free parameter values used in this work. We approximate the solution to this stochastic differential equation with the Euler-Maruyama method with a fixed time step width of  $\Delta t = 0.001$  s. This value yields about 180 points per oscillation in the fast spiking dynamics. We tested other values of  $\Delta t$  to confirm the numerical stability of our results. A PYTHON code that simulates the stochastic network motif for these parameter values is included in the Supplemental Material for convenience <sup>[60]</sup>.

## 2. Relation of critical and optimal coupling

We compare the soft- to hard-lock transition value  $g_{\text{crit}}^*$  from Eq. (8) to its estimate  $g_{\text{crit}}$  from the saddle-node ghost model <sup>[Eq.(9)]</sup> and to the optimal coupling strength  $g_{\text{opt}}$  from the full stochastic network, all at a range of values of the parameter  $V^{K_2}$  [Fig. 8(a)]. The close proximity of all three quantities underlines the relevance of the soft- to hard-lock transition to rhythm robustness [Fig. 9(a)]: both  $g_{\text{crit}}^*$  and  $g_{\text{crit}}$  predict the optimal value of the inhibitory strength,  $g_{\text{opt}}$ , beyond which the network rapidly loses robustness. Notably, the real bifurcation value  $g_{\text{crit}}^*$  overestimates  $g_{\text{opt}}$ . This is expected because a stochastic dynamics typically anticipates a transition, e.g., bifurcation, in its corresponding deterministic dynamics. Critical coupling  $g_{\text{crit}}$  of the ghost model yields a better predictor to  $g_{\text{opt}}$  than  $g_{\text{crit}}^*$ . Notice, however, that  $g_{\text{crit}}$  was only designed as a more general quantity that closely tracks  $g_{\text{crit}}^*$ .

We find that  $g_{\text{crit}}$  systematically underestimates  $g_{\text{crit}}^*$  and that the better prediction of  $g_{\text{opt}}$  is thus somewhat "accidental." Let us outline the origin of this systematic error of  $g_{\text{crit}}$  in approximating  $g_{\text{crit}}^*$ . As shown in Fig. 3(b), increasing  $g_{\text{inh}}$  moves the fast nullcline approximately horizontally (in the  $m_{K_2}$  direction) towards the slow nullcline. This direction does not follow the shortest distance between the two nullclines. The ghost model, on the other hand, approximates this shortest distance with the parameter  $\varepsilon$  and assumes that  $g_{\text{inh}}$  yields shift in that very direction. In consequence, smaller values of  $g_{\text{inh}}$  induce a transition in the ghost model approximation. Note that the skewed geometry is also visible in Fig. 7, where a small rotation of axes would allow for a better quadratic fit.

## REFERENCE

- [1] S. Buldyrev, R. Parshani, G. Paul, H. Stanley, and S. Havlin, *Nature* 464, 1025 (2010).
- [2] R. K. Pradhan and V. S. Chakravarthy, *Acta physica* . 201,193 (2011).
- [3] C. M. Schneider, A. A. Moreira, J. S. Andrade, S. Havlin, and H. J. Herrmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 3838 (2011).
- [4] A. Bashan, R. P. Bartsch, J. W. Kantelhardt, S. Havlin, and P. C. Ivanov, *Nat. Commun.* 3, 702 (2012).
- [5] A. N. Pisarchik and U. Feudel, *Phys. Rep.* 540, 167 (2014).
- [6] M. Thattai and A. Oudenaarden, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 8614 (2001).
- [7] C. Gupta, J. M. Lopez, W. Ott, K. Josi c, and M. R. Bennett, *Phys. Rev. Lett.* 111, 058104 (2013).
- [8] R. E. Hoffman, D. M. Quinlan, C. M. Mazure, and M. T. M., *Biol. Psychiatry* 49, 500 (2001).
- [9] E. Ermentrout and N. Kopell, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 15482 (2004).
- [10] A. A. Prinz, *Curr. Opin. Neurobiol.* 16, 615 (2006).
- [11] J. J. Bouyer, M. F. Montaron, J. M. Vahne, M. P. Albert, and A. Rougeul, *Neuroscience* 22, 863 (1987).
- [12] C. M. Gray and W. Singer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86, 1698 (1989).
- [13] S. Cheng and L. M. Frank, *Neuron* 57, 303 (2008).
- [14] D. Golomb and J. Rinzel, *Physica D: Nonlin. Phenom.* 72, 259 (1994).
- [15] J. Rubin and D. Terman, *J. Math. Biol.* 41, 513 (2000).
- [16] D. T. W. Chik, S. Coombes, and Z. D. Wang, *Phys. Rev. E* 70, 011908 (2004).
- [17] M. Komarov and A. Pikovsky, *Phys. Rev. Lett.* 111, 204101 (2013).
- [18] A. Engel and W. Singer, *Trends Cognit. Sci.* 5, 16 (2001).
- [19] C. Gilbert and W. Li, *Nat. Rev. Neurosci.* 14, 350 (2013).
- [20] J. Keeler, E. Pichler, and J. Ross, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86, 1712 (1989).
- [21] D. Breuer, M. Timme, and R.-M. Memmesheimer, *BMC Neurosci.* 14, 273 (2013).
- [22] P. Miller, *J. Math. Neurosci.* 3, 19 (2013).
- [23] A. M. Thomson, D. C. West, Y. Wang, and A. P. Bannister, *Cerebral Cortex* 12, 936 (2002).
- [24] R. Milo, S. Shen-Orr, S. Itzkovitz, N. Kashtan, D. Chklovskii, and U. Alon, *Science* 298, 824 (2002).
- [25] O. Sporns and R. K otter, *PLoS Biol.* 2, e369 (2004).
- [26] S. Song, P. J. Sjostr om, M. Reigl, S. Nelson, and D. B. Chklovskii, *PLoS Biol.* 3, e68 (2005).
- [27] R. Perin, T. K. Berger, and H. Markram, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 5419 (2011).
- [28] J. Qian, A. Hintze, and C. Adami, *PLoS ONE* 6, e17013 (2011).
- [29] F. S. Matias, P. V. Carelli, C. R. Mirasso, and M. Copelli, *Phys. Rev. E* 84, 021922 (2011).
- [30] E. Marder and R. L. Calabrese, *Physiol. Rev.* 76, 687 (1996).
- [31] S. Coombes and P. Bressloff, *Bursting: The Genesis of Rhythm in the Nervous System* (World Scientific, Singapore, 2005).
- [32] E. M. Izhikevich, *Dynamical Systems in Neuroscience* (MIT Press, Cambridge, MA, 2007).
- [33] A. Shilnikov, R. Gordon, and I. Belykh, *Chaos* 18, 037120 (2008).
- [34] C. Vreeswijk, L. Abbott, and G. Bard Ermentrout, *J. Comput. Neurosci.* 1, 313 (1994).
- [35] S. Jalil, I. Belykh, and A. Shilnikov, *Phys. Rev. E* 85, 036214 (2012).

- [36] P. Channell, I. Fuwape, A. Neiman, and A. Shilnikov, *J. Comput. Neurosci.* 27, 527 (2009).
- [37] B. Lindner, J. Garca-Ojalvo, A. Neiman, and L. Schimansky-Geier, *Phys. Rep.* 392, 321 (2004).
- [38] H. Braun, J. Schwabedal, M. Dewald, C. Finke, S. Postnova, B. Huber, M.T. Wollweber, H. Schneider, M. Hirsch, K. Voigt, U. Feudel, and F. Moss, *Chaos* 21, 047509 (2011).
- [39] A. Shilnikov and G. Cymbalyuk, *Phys. Rev. Lett.* 94, 048101 (2005).
- [40] A. Shilnikov, *Nonlin. Dynam.* 68, 305 (2012).
- [41] J. Wojcik and A. Shilnikov, *Physica D: Nonlin. Phenom.* 240, 1164 (2011).
- [42] D. Somers and N. Kopell, *Biol. Cybern.* 68, 393 (1993).
- [43] J. Wojcik, R. Clewley, and A. Shilnikov, *Phys. Rev. E* 83, 056209 (2011).
- [44] J. L. Dideriksen, F. Negro, R. M. Enoka, and D. Farina, *J. Neurophysiol.* 107, 3357 (2012).
- [45] P. Hanggi, P. Talkner, and M. Borkovec, *Rev. Mod. Phys.* 62, 251 (1990).
- [46] A. Pikovsky, M. Rosenblum, and J. Kurths, *Synchronization. A Universal Concept in Nonlinear Sciences* (Cambridge University Press, Cambridge, 2001).
- [47] S. K. Han, C. Kurrer, and Y. Kuramoto, *Phys. Rev. Lett.* 75, 3190 (1995).
- [48] I. Belykh, S. Jalil, and A. Shilnikov, *Regul. Chaotic Dynam.* 15, 146 (2010).
- [49] The single-cell quiescent interval also increases by 10%.
- [50] J. Wojcik, J. Schwabedal, R. Clewley, and A. L. Shilnikov, *PLoS ONE* 9, e92918 (2014).
- [51] M. Rosenblum and A. Pikovsky, *Phys. Rev. Lett.* 98, 064101 (2007).
- [52] S. Ehrich, A. Pikovsky, and M. Rosenblum, *Eur. Phys. J. Special Topics* 222, 2407 (2013).
- [53] P. Reimann, C. Van den Broeck, H. Linke, P. Hanggi, J. M. Rubi, and A. Perez-Madrid, *Phys. Rev. Lett.* 87, 010602 (2001).
- [54] D. Reguera, P. Reimann, P. Hanggi, and J. M. Rubi, *Europhys. Lett.* 57, 644 (2002).
- [55] X.-J. Wang and G. Buzsaki, *J. Neurosci.* 16, 6402 (1996).
- [56] A. Shpiro, R. Curtu, J. Rinzel, and N. Rubin, *J. Neurophysiol.* 97, 462 (2007).
- [57] G. Haynes, A. Rizzi, and D. Koditschek, *Int. J. Robot. Res.* 31, 1712 (2012).
- [58] M. I. Rabinovich, P. Varona, I. Tristan, and V. S. Afraimovich, *Front. Comput. Neurosci.* 8, 22 (2014).
- [59] C. J. Magnus, P. H. Lee, D. Atasoy, H. H. Su, L. L. Looger, and S. M. Sternson, *Science* 333, 1292 (2011).
- [60] See Supplemental Material at <http://link.aps.org/supplemental/10.1103/PhysRevE.90.022715> for details on the PYTHON code. The PYTHON code is freely available at [https://github.com/jusjusjus/Stochastic-NeuralMotif\\_PRE2014](https://github.com/jusjusjus/Stochastic-NeuralMotif_PRE2014)