

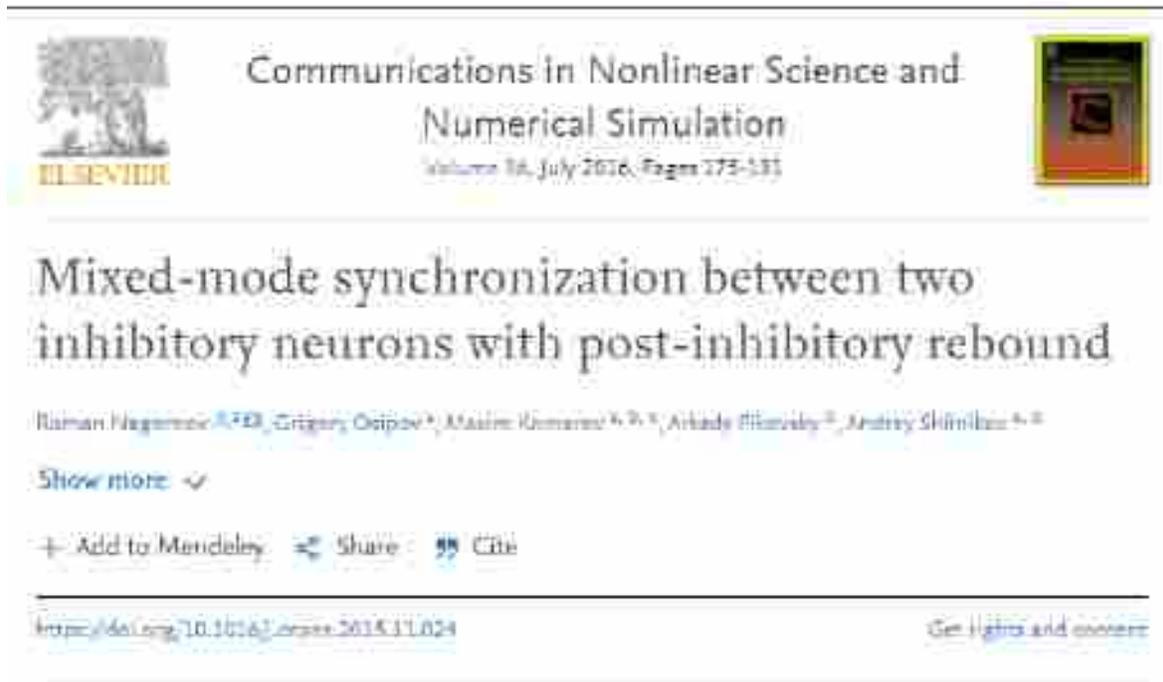
---

Principle of neural computation

# 抑制后反弹的两个抑制性神经元之间的混合模式同步

Mixed-mode synchronization between two inhibitory neurons with post-inhibitory rebound

---



---

原著 Roman Nagornova, Grigory Osipova, Maxim Komarov,  
Arkady Pikovsky, and Andrey Shilnikov  
翻译 Song Jian (School of Mathematics in SCUT)

---

Commun Nonlinear Sci Numer Simulat  
[www.elsevier.com/locate/cnsns](http://www.elsevier.com/locate/cnsns)

## Author information

### **Mixed-mode synchronization between two inhibitory neurons with post-inhibitory rebound**

Cite as: Commun Nonlinear Sci Numer Simulat 36(2016)175-191

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cnsns.2015.11.024> 1007-5704 © 2015 Elsevier B.V. All right sreserved.

*RomanNagornov<sup>a,\*</sup>, GrigoryOsipov<sup>a</sup>, MaximKomarov<sup>a,b,c</sup>, ArkadyPikovsky<sup>b</sup>, AndreyShilnikov<sup>a,d</sup>*

<sup>a</sup>Institute for Information Technologies, Mathematics and Mechanics, Nizhni Novgorod State University, Gagarin Av. 23, 606950 Nizhni Novgorod, Russia

<sup>b</sup>Department of Physics and Astronomy, University of Potsdam, Karl-Liebknecht-Str 24/25, Potsdam, Germany

<sup>c</sup>University of California, Riverside, 900 University Ave., Riverside, CA 92521, USA

<sup>d</sup>Neuroscience Institute and Department of Mathematics and Statistics, Georgia State University, 100 Piedmont Str., Atlanta, GA 30303, USA

(Received 17 May 2015; Revised 4 November 2015; Accepted 28 November 2015)

## 摘要【ABSTRACT】

我们研究了由半中心振荡器 (HCO) 产生的一系列活动节律, 由一对相互耦合的具有抑制性后反弹 (PIR) 的神经元代表。这种耦合诱发的爆炸具有两个时间尺度, 一个用于快速尖峰周期, 另一个用于缓慢的静止周期, 并表现出一系列的同步特性。我们讨论了由两个内源性迸发体、强直尖峰和静止神经元组成的几种 HCO 构型, 以及由不同类型神经元组成的混合模式构型。我们证明了迸发同步可以伴随着复杂的, 通常是混乱的, 在同步迸发内的快速尖峰的相互作用。

**Keywords:** *Synchronization; Hodgkin–Huxley model; Half–center oscillator; Post–inhibitory rebound*

## 1 引言【INTRODUCTION】

耦合振荡器的同步是非线性系统中的一个基本现象, 在各种应用中得到了广泛的观察。同步 [2] 的数学概念最初是在周期振子上引入和发展的, 后来被进一步推广到其他非周期系统, 包括混沌系统。在生命科学中, 具有多个时间尺度的振荡器之间的同步或锁相是一个强烈的兴趣。它们可能包括混合模式和慢速弛豫型振荡器 [3], 它们的相互作用可以导致各种同步模式 [4], [5], [6], [7] 的出现。在神经科学中, 大量具有不同时间尺度的节律性运动行为, 如心跳、呼吸、咀嚼和陆地和水中的运动, 都是由称为中枢模式发生器 (Central Pattern Generators, CPGs)[8], [9] 的神经网络产生和管理的。CPG 是神经元的一个微回路, 能够自主地产生一系列多节律的迸发模式, 这是各种运动行为的基础。

内源性 (自我持续的) 迸发和网络 (耦合诱发的) 迸发是复合振荡行为, 在活跃阶段, 一个或一组神经元产生一系列快速动作电位, 在长时间的间歇期间交替保持不活动或静止, 直到一个新的破裂周期发生。在这篇论文中, 我们研究了通过快速抑制性突触相互耦合的两个中间神经元的相互作用而出现的迸发模式的同步化。本研究主要有两个动机: 一是关于混合模式振荡器同步问题的一般性动机。第二种是与神经科学相关的, 旨在了解 CPG 节律发生的内在机制。CPG 通常是由中间神经元的小网络对称组成, 如下所述。目前还不清楚 CPG 是如何实现协同、灵活性和健壮性, 从而产生自然界中观察到的大量节奏模式的。

近年来的实验和理论研究表明 CPG 在动物 [9], [10], [11], [12] 适应性和协调运动活动的产生中起着独特的作用。CPG 的一个重要特征是它们能够产生各种类型的有节奏的迸发活动, 这导致了生物体灵活和适应性的运动。为了强有力地控制运动模式, CPG 可以根据感官输入的反馈, 例如对环境 [9], [10] 的变化做出反应, 灵活地调整其振荡特性 (如迸发的持续时间、尖峰频率、迸发的相位关系)。在一定程度上, CPG 行为的灵活性可能归因于其多稳定性 (在动态系统的相空间中, 多个共存吸引子代表不同的迸发节律), 允许在 [7] 和 [13] 运行模式之间快速切换。

从理论角度来看, CPG 被建模为耦合振荡或静止的中间神经元的小网络, 每一个都由非线性常微分方程或差分方程 (动力系统)[11], [14], [15] 描述。对 CPG 的研究使人们对混合模式振荡器的同步模式有了一般的了解, 这种同步模式适用于各种物理和生物起源的系统。

越来越多的实验证据表明, 大多数已识别的 CPG 的通用构造块是半中心振荡器 (HCO)[16]。HCO 是一对相互抑制的中间神经元交替迸发。这样的一对中间神经元既可以是内生的迸发性中间神经元, 也可以是内在的强直性尖峰或静止的中间神经元, 它们只有在耦合时才开始反相位迸发。理论研究 [17]、[18]、[19]、[20]、[21] 表明, 反相位迸发节律的形成总是基于一些慢时间尺度动力学。在生物物理上合理的模型中, 缓慢的动力学与缓慢的膜电流密切相关, 例如持续的钠或缓慢的钙依赖电流 (例如, 超极化后的钾电流 [25]); 在 [22] 之后, 我们将与缓慢变化的浓度和选通变量相关的电流称为缓慢电流。HCO 中产生交替迸发的基本机制有三种: 释

放、逃逸和抑制后反弹 (PIR)。第一种机制是典型的内源性迸发神经元 [4], [6], [23]。其他两种机制是耦合诱导的神经元组成的 HCO 迸发的基础, 这些神经元最初是去极化或超极化的, 孤立地处于静止状态 ([9], [18], [20], [24], [25], [26])。

PIR 机制利用相互抑制来维持耦合诱导的超极化静态神经元的迸发。因此, HCO 的任何一个神经元都必须接收到足够强的外部负电流尖峰, 从而在耦合的神经元中引发连锁反应。当 PIR 在一个活跃的、强直的尖峰放电阶段被延长的超极化并突然从突触前神经元产生的抑制中释放出来后, PIR 触发突触后神经元中单个或一系列动作电位的产生。之后, HCO 的神经元交换它们相反的角色, 重复 PIR 机制。如图 2 所示, PIR 促进了一段足够强的超极化 (抑制) 输入后动作电位的产生。PIR 通常是由神经元及其生物物理模型中的低阈值激活钙电流引起的。

抑制性偶合神经元形成均质 HCO 的逆相动力学的形成已在参考文献中得到广泛研究 [17], [18], [19], [21], [27] 其中主要范围集中在相同神经元的动力学上, 这些神经元要么是本质上可兴奋的, 要么是由现象学简化模型表示的音调尖峰神经元。在 HH 方法的框架内, 生物学上合理的模型描述了异质 HCO 中反相位耦合诱导的破裂的节律发生, 但仍有许多未知之处。我们的研究集中在由不相同的神经元组成的 HCO 中的迸发性猝发的性质上, 证明了孤立的性质上的不同的活动类型, 即最初选择在猝发、强直尖峰和静态行为之间的过渡阈值的对侧。

对一组非同一神经元的研究, 提出了以下问题: (一) 第一个问题是集成动力学以异质性的形式对扰动的动态鲁棒性和结构稳定性 (参数空间中)(ii) 第二个问题涉及振荡单元网络的相位同步。在强异质性的情况下, 人们应该期望系统中可能出现额外的动力学现象。

因此, 本文在前人对同质网络中 PIR 机制研究的基础上, 探讨了 PIR 如何促进具有抑制性耦合神经元的异质 HCO 中多种迸发节律的形成、同步和鲁棒性。我们的重点是振荡动力学发生在一个异质的设置略有不同的神经元, 以及在各种混合模式 HCO 中, 其中组成神经元被选择在不同的动力学制度: 迸发和紧张尖峰, 或超极化静止。

在本文中, 我们对文献 [22] 中介绍的 HH 模型进行了修正, 以合理地描述 PIR 机制。根据其参数, 该模型可以产生一系列的神经元活动, 如从超极化静态状态产生的兴奋性动力学、周期性尖峰和迸发。

首先, 我们将研究在神经元中稳定复制 PIR 机制的条件。我们认为 PIR 是一个关键的组成部分, 它促进了 HCO 中由内在尖峰和可兴奋神经元组成的交替迸发节律。最后, 我们将证明 PIR 机制增强了发生在一对内源性迸发神经元中的反相位耦合诱导的迸发。

本文首先描述了集总神经元的动力学行为, 然后分别研究了不同类型的集总神经元对的动力学行为。所以, 我们不是根据 CPG 的结果, 而是根据非耦合单元的性质来安排结果。第二节介绍了神经元模型, 并在第三节讨论了它的动力学性质。第四节讨论了一对内源性迸发器的同步特性, 第 5 节研究了耦合强直尖峰神经元的反相位迸发。第 6 节和第 7 节分别讨论了 HCO 的 PIR 机制, 以及混合对 (强直尖峰和超极化静态对, 或强直尖峰和迸发对) 的耦合诱导动力学。

## 2 Basic model

在本研究中, 我们对 [22] 中提出的基于电导的神经元模型进行了简化修改, 以模拟孤立丘脑网状核的节律活动。简化的 HH 模型是一个七维的常微分方程系统, 它被校准以精确复制跨膜电压和离子通道门控变量的动力学。该系统包含快速  $\text{Na}^+$  电流和  $\text{K}^+$  电流, 负责尖峰产生机制的电流, 以及额外的低阈值激活钙电流,

它解释了模型中电压后抑制反弹的机制。耦合模型的基本公式 (详细信息见附录 A) 如下:

$$C_m V_i' = I_{\text{ext}}^{(i)} - f_i(V_i) - \sum_{j=1, j \neq i}^N I_{\text{syn}}(V_i, V_j) \quad (2.1)$$

$$f_i(V_i) = I_{\text{leak}}^{(i)} + I_{\text{Na}}^{(i)} + I_{\text{K}}^{(i)} + I_T^{(i)}, i = 1, 2.$$

变量  $V_i(t)$  描述了第  $i$  个神经元膜电位的演化。Eq.(1) 右边的前两项决定了神经元的内在动力学:  $I_{\text{ext}}^{(i)}$  表示施加于神经元的恒定外部电流, 而  $f_i(V_i)$  表示内在离子电流之和。突触电流  $\sum_{j=1, j \neq i}^N I_{\text{extsyn}}(V_i, V_j)$  描述了神经元之间的耦合作用。在这项研究中, 我们假设突触是瞬时的, 并且在大多数 CPG 网络中没有延迟, 因此我们可以使用快速阈值调制范式来模拟突触电流 [28]:

$$I_{\text{syn}}(V_i, V_j) = G \cdot S(V_j - \theta_{\text{syn}}) \cdot (V_i - E_{\text{syn}}) \quad (2.2)$$

式 (2) 中  $G$  为突触前第  $j$  个神经元流入突触后第  $i$  个神经元的最大突触电流。对于抑制性耦合, 我们设置  $E_{\text{syn}} = -80\text{mV}$ ; 突触活动 (耦合) 函数  $S(W(j))$  由下面的 Boltzmann 函数给出

$$S(V_j) = \frac{1}{1 + e^{-100(V_j - \theta_{\text{syn}})}} \quad (2.3)$$

将突触阈值  $\theta_{\text{syn}} = 20\text{mV}$  设置在快速峰值的中间 (图 1)。由式 (2) 和式 (3) 可知, 当突触前神经元的电压保持在突触阈值以上时, 流入突触后神经元的突触电流达到最大:  $V_j > \theta_{\text{syn}}$ , 否则则消失。

作为大多数 HH 模型, 这个神经元系统 (1) 有电流 (通过门控变量) 在快和慢时间尺度上运行。众所周知, 这种慢-快系统的动力学是由所谓的慢运动流形的几何结构决定的 [15]、[29]、[30]。在数学神经科学的背景下, 这些流形被称为补尖峰和静态流形, 因为它们分别由系统的周期轨道和平衡组成。对于所考虑的模型, 这些被标记为  $M_{lc}$  和  $M_{eq}$  的流形在快 ( $V_n$ ) 和慢 ( $h_T$ ) 变量上的三维投影中显示, 见图 1。每当神经元产生强直尖峰活动时, 在圆柱形流形  $M_{lc}$  上就有一个稳定的周期轨道。当神经元保持超极化静态时, 在膝关节以下  $S$  形  $M_{eq}$  的低分支 (图 1 中的橙色实线所示, 而不稳定分支由虚线所示) 上存在稳定的平衡状态。如果在相应的流形上既不存在稳定的平衡点, 也不存在张力尖峰周期轨道, 则内源性神经元迸发与一个稳定的周期轨道 (蓝色) 相关, 该轨道跟随张力尖峰和静态流形  $M_{lc}$  和  $M_{eq}$ , 并在它们之间切换。在 PIR 的情况下, 驱动 (突触前) 神经元强迫驱动 (后抑制) 神经元在回到稳定的超极化状态之前, 沿着对应于  $M_{lc}$  转身的“快尖峰迸发轨道”形成一个单一路径。这种 (平衡) 状态在几何上位于  $M_{eq}$  的底部分支与  $h_T$  标记的表面的交叉处。这个表面被称为慢零值线: 对于相空间中高于/低于它的电压值, 它变为慢低阈值  $\text{Ca}^{2+}$  电流  $I_T$ 。利用文献 [30] 中针对慢-快系统发展的参数延拓技术, 得到了描述静止  $M_{eq}$  的慢运动流形和描述主音尖峰  $M_{lc}$  的慢运动流形。对于计算, 我们使用了 packagescontent 和 MatCont[39]。

相反, 在快速尖峰阶段, 当电压值保持在表面  $h_T$  以上时,  $I_T$  被失活。见图 1。电流表示的全部细节在附录 A 中给出。关于神经元模型中的临界流形和迸发的更多细节可以在参考文献中找到 [15], [29], [30]。

在这个系统中有两个主要的控制参数。第一个是外部电流  $I_{\text{ext}}^{(i)}$ , 它控制着一个孤立的、不耦合的神经元的活动类型。第二个参数是等式 (2) 中引入的突触电流的最大电导  $G$ : 它控制耦合强度。因此, 常数  $G$  是决定耦合神经元动力学的主要参数。

低阈激活钙电流  $I_T$  由式 (10) 模拟并由最大电导  $g_{\text{Ca}}$  调节, 在神经元 (1) 中引起 PIR 机制, 如图 2 所示。这里, 通过注入超极化尖峰的外部电流  $I_{\text{ext}}^{(i)}$  (图 2 中的底部面板) 触发反弹迸发。如果电流的冲击足够强 ( $g_{\text{Ca}}$  值越大, 冲击越强), 神经元在从超极化静态状态恢复后会产生一连串的尖峰 (图 2 中的顶部面板)。

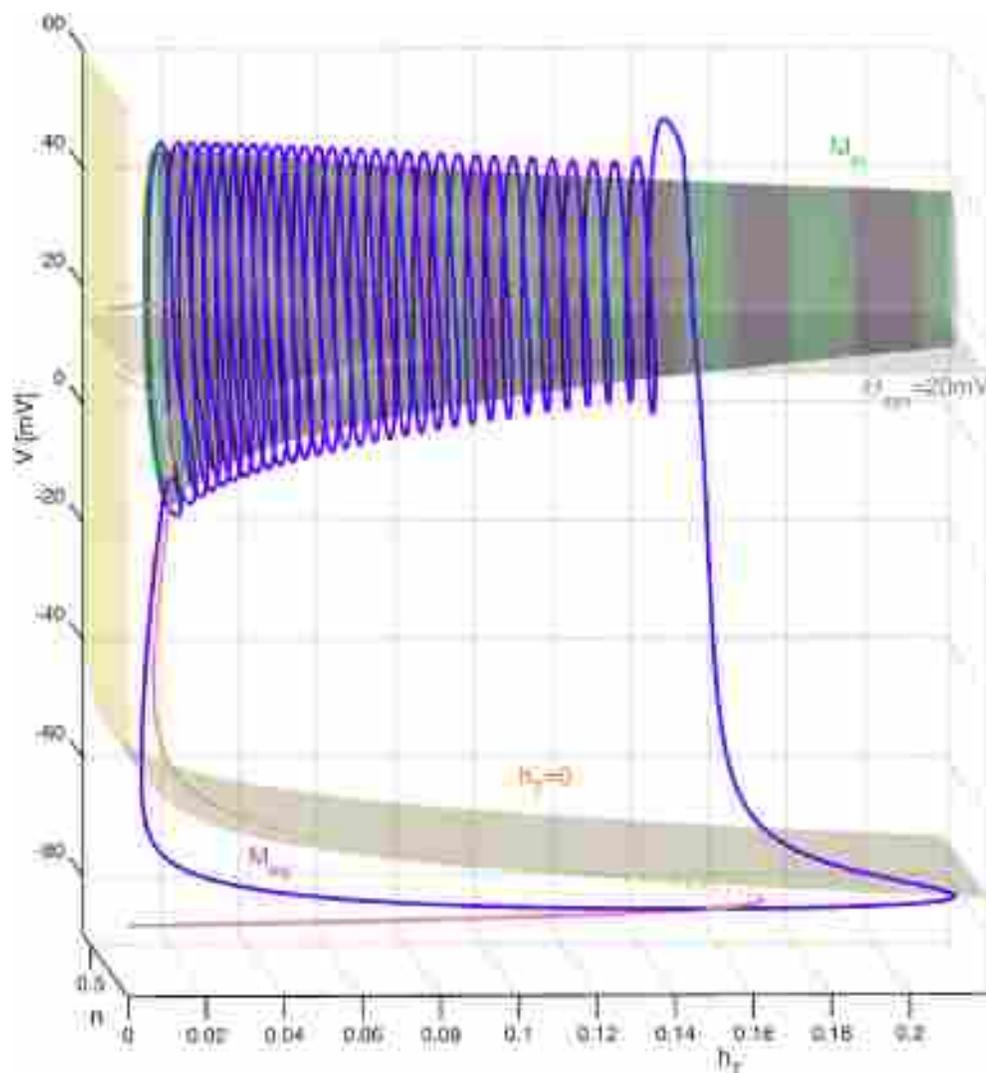


图 1: 在  $I_{\text{ext}} = 0$  时, 两个慢运动临界流形递归切换 (柱状) 强直尖峰  $M_c$  和静态  $M_{\text{eq}}$  (橙色曲线), 分别投影到神经元模型的快变量  $(V, n)$  和慢变量  $h_T$  上; 另外两个显示的表面代表了突触阈值  $\Theta_{\text{syn}} = 20\text{mV}$  和慢的零值线  $h'_T = 0$ , 高于/低于慢的低阈值  $\text{Ca}^{2+}$ -电流  $I_T$  分别增加/减少。 $h'_T = 0$  和  $M_{\text{eq}}$  的交点是一个不稳定的平衡态 (在虚线段上), 在  $-80\text{mV}$  的折线下移到  $M_{\text{eq}}$  的超极化 (实心) 部分后, 通过一个临界的 Andronov-Hopf 分歧点变得稳定。在神经元因外部电流  $I_{\text{ext}}$  或来自突触前神经元的抑制性驱动而不断超极化之后。(图例中关于颜色的解释, 读者可参考本文的网页版本。)

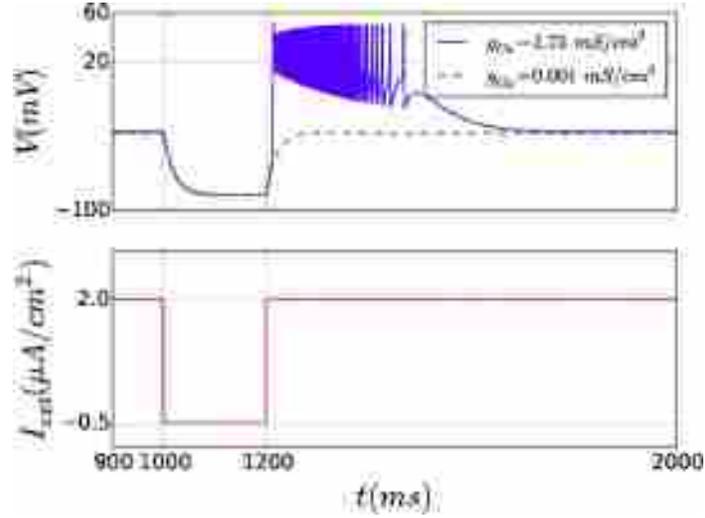


图 2: Abrupt release of a hyperpolarized pulse of the external current  $I_{ext}$  (bottom panel) triggers a post-inhibitory rebound of bursting in the quiescent neuron (top panel). The parameter  $g_{Ca}$  stated in the legend denotes maximal conductance of the current  $I_T$ . When the parameter  $g_{Ca}$  is relatively small, the effect of the  $I_T$  current is negligible, what causes absence of PIR in the dynamics of the neuron (dashed green curve in the top panel). (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

我们想澄清的是，尽管在最初的论文 [22] 中，所考虑的系统 (1) 专门针对丘脑皮层细胞的电压动力学建模，但我们的研究并不是指大脑或神经系统的特定部分。因此，它适用于一大类 HH 型神经元模型和一系列基于 PIR 的整体现象学系统。我们将具有某些电生理特性的基于电导的模型 (1) 视为一个通用系统，该系统已转变为具有某些动力学和分岔特性，首先是 PIR 机制，在具有不同生物起源的大量相似系统中共享 [31]。这种单室模型 (1) 的特点是基于它的两个功能部件：(i) 第一个部件代表典型的 HH 型机制，用于快速产生由弛豫振荡引起的尖峰 (ii) 第二个负责后抑制反弹的钙基机制。我们的目标是了解这两个组成部分的“协同”相互作用：在两个耦合神经元系统中，后抑制反弹对快尖峰振荡动力学的交互影响的意义，反之亦然。

### 3 Dynamics of an isolated neuron

让我们首先考虑方程式 (1) 中  $I_{syn}$  处孤立神经元的动力学。外电流  $I_{ext}$  被认为是一个关键的分岔参数，它允许我们在计算和生物学实验中研究和合理地模拟各种神经元活动和它们之间的转换。我们采用尖峰间间隔 (ISIs) 的概念来量化神经元产生的相邻棘波之间的距离，作为表征神经元活动类型的可行测量方法。图 3 示出 ISIs 如何随着  $I_{ext}$  的变化而变化。

首先我们描述大  $I_{ext}$  值下的神经元动力学。对于  $I_{ext} > 4 \mu A/cm^2$  时，神经元产生强直尖峰活动 (对应于模型 (1) 相空间中的稳定周期轨道)。这里，ISIs 的值 (稳定轨道的周期) 与  $I_{ext}$  的值成反比。周期随着  $I_{ext}$  的增大而减小，反之亦然。如图 3 所示，接近临界值  $I_{ext} \approx 4 \mu A/cm^2$  时，ISI 呈现“无界”增长，这表明稳定周期轨道具有任意长周期的分岔。详细检查表明，在从强直尖峰活动到超极化静止的过渡过程中，出现了同宿鞍结分岔 [14]，表现为低膜电位  $V$  值下的稳定平衡状态。这种稳定的平衡状态 (具有实数和负特征指数

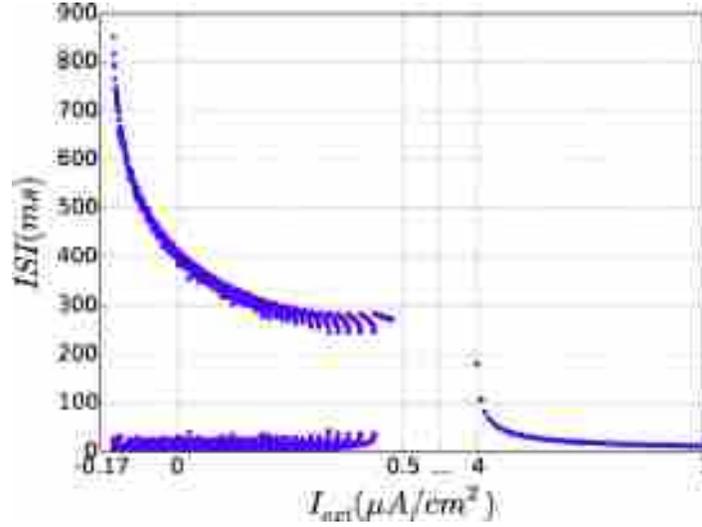


图 3: Bifurcation diagram for an isolated neuron ( $g_{Ca} = 1.75\text{mS/cm}^2$ ) : plotting inter-spike intervals (ISI) against the external current  $I_{ext}$  (this horizontal axis is broken in the middle to highlight the ranges of nontrivial behaviors) reveals windows of bursting ( $-0.14\mu\text{A/cm}^2 \lesssim I_{ext} \lesssim 0.5\mu\text{A/cm}^2$ ), quiescence ( $0.5\mu\text{A/cm}^2 \leq I_{ext} \leq 4\mu\text{A/cm}^2$ ), and tonic spiking ( $I_{ext} \geq 4\mu\text{A/cm}^2$ ) activity in the neuron. The low ISI branch corresponds to short time intervals between fast spikes, and the top branch represents long interburst intervals between consecutive spike trains.

的节点) 在参数窗口  $0.8\mu\text{A/cm}^2 \lesssim I_{ext} \lesssim 4\mu\text{A/cm}^2$ , 神经元仍为 PIRs 做好准备。神经元静止状态的小扰动没有明显的影响。相对强烈的扰动会触发一个尖峰, 之后神经元又回到过阻尼的静止状态。从阈值  $I_{ext}$  减少  $I_{ext} \approx 4\mu\text{A/cm}^2$ , 稳态成为焦点。稳定焦点在  $I_{ext} \approx 0.8\mu\text{A/cm}^2$  通过超临界 Andronov-Hopf 分岔失去了稳定性 (见下面的说明)。在图 3 中没有看到这些振荡, 因为它们低于尖峰产生的阈值。随着  $I_{ext}$  的进一步减小, 振荡的振幅迅速增大。在  $I_{ext} \approx 0.5\mu\text{A/cm}^2$  相空间中周期轨道的形状通过周期加成机制在主音尖峰流形周围加上新的“圈”而改变 [32], [33]。这样一个稳定的周期轨道与一个强大的迸发活动有关, 它的圈数正好是迸发中的尖峰数 (见图 1)。在图 3 中, 可以通过两个特征分支来识别包括两个时间尺度的迸发: 底部分支对应于由于快速尖峰而产生的小 ISI 值, 而顶部分支则由于长的迸发间隔而产生。关于迸发几何结构的更多细节见 [15], [30]。降低外电流  $I_{ext}$  使迸发神经元更去极化, 增加每次迸发的尖峰数。在  $I_{ext} \approx -0.136\mu\text{A/cm}^2$  达到某个尖峰后,  $I_{ext}$  的进一步降低会导致神经元产生尖峰明显减少的尖峰。 $I_{ext} \approx -0.14\mu\text{A/cm}^2$  值对应于另一个鞍结分岔平衡点的发生, 因为两个连续迸发之间的时间间隔变得任意大。对于  $I_{ext} < -0.14\mu\text{A/cm}^2$ , 神经元保持静止和兴奋状态。

对最大电导  $g_{Ca}$  的几个值进行了分岔检查, 调节了负责神经元 PIR 的低阈值  $Ca^{2+}$  电流。我们发现这种电流对单个神经元的内在动力学影响不大, 主要是因为膜电位没有降低到阈值以下来激活电流。正如我们将在下面看到的, 这不是耦合神经元的情况, 其中参数  $g_{Ca}$  对集体动力学有显著影响。

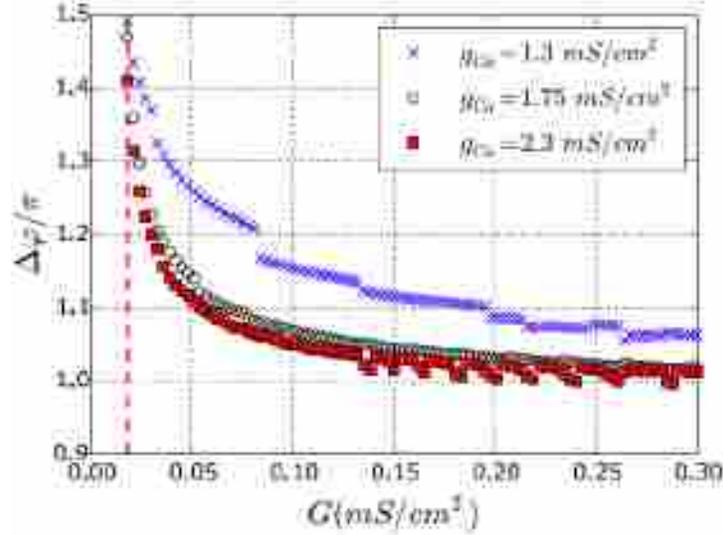


图 4: Stationary value of the phase lag  $\Delta\varphi$  (Eq. (4)), plotted vs. the coupling strength  $G$  for different values of the maximal conductance  $g_{Ca}$  (larger  $g_{Ca}$  values promote stronger PIRs in the neurons); here  $I_{ext}^{(1)} = 0.2\mu A/cm^2$  and  $I_{ext}^{(2)} = 0.15\mu A/cm^2$ .

## 4 Synchronization of two bursting neurons

在这一节和第 5-7 节中, 我们探讨了由快速、非延迟抑制性突触相互耦合的两个神经元组成的 HCO 产生的一系列节律性迸发结果。本节讨论耦合内生迸发神经元的动力学。第 5 节和第 6 节将分别关注固有的尖峰神经元和静止神经元, 它们由于 PIR 机制而成为耦合诱导的迸发器。接下来, 在第 7 节中, 我们将考虑具有不同类型内在活动的耦合神经元的混合模式情况。

最近已经知道, 由于重叠迸发中的尖峰相互作用, 当弱耦合时, 内源性迸发可以产生一系列具有各种固定相位滞后的同步节律结果, 参见 [6], [34] 和其中的参考文献。

首先我们将研究两个耦合神经元 ( $N = 2$ ) 系统中的合作动力学在间隔  $[-0.14\mu A/cm^2, 0.5\mu A/cm^2]$  内具有不同的  $I_{ext}^{(1,2)}$ 。这个电流范围对应于两个神经元的内源性迸发。由于这些差异, 内源性迸发器的时间和数量特征, 如其周期、占空比、每次迸发的尖峰数等, 是不同的。耦合强度由抑制性突触电流  $I_{syn}$  的最大电导  $G$  来量化。在接下来的内容中, 我们展示了  $\Delta I_{ext}$  保持相对较小, 增加耦合强度将以相当直接的方式引起具有相同迸发周期的神经元之间的同步性开始 (第 4.1 节)。然而, 对于更大的  $\Delta I_{ext}$  值 (第 4.2 节) 也观察到更复杂的状态。本节中的所有结果都是针对 AA 获得的。

### Nearly identical bursters

当  $|\Delta I_{ext}| \leq 0.05\mu A/cm^2$  时, 同步迸发已经发生在一个相对较弱的耦合中: 两个神经元的迸发周期相等。这一观察结果得到了图 4 的支持, 图 4 描述了建立的 (经过相对较长的瞬态) 相位滞后  $\Delta\varphi$  对几个电导  $g_{Ca}$  值的耦合强度  $G$  的依赖关系。这里,  $\Delta\varphi$  作为相位差被引入:

$$\Delta\varphi = |\varphi_1 - \varphi_2| \quad (4.1)$$

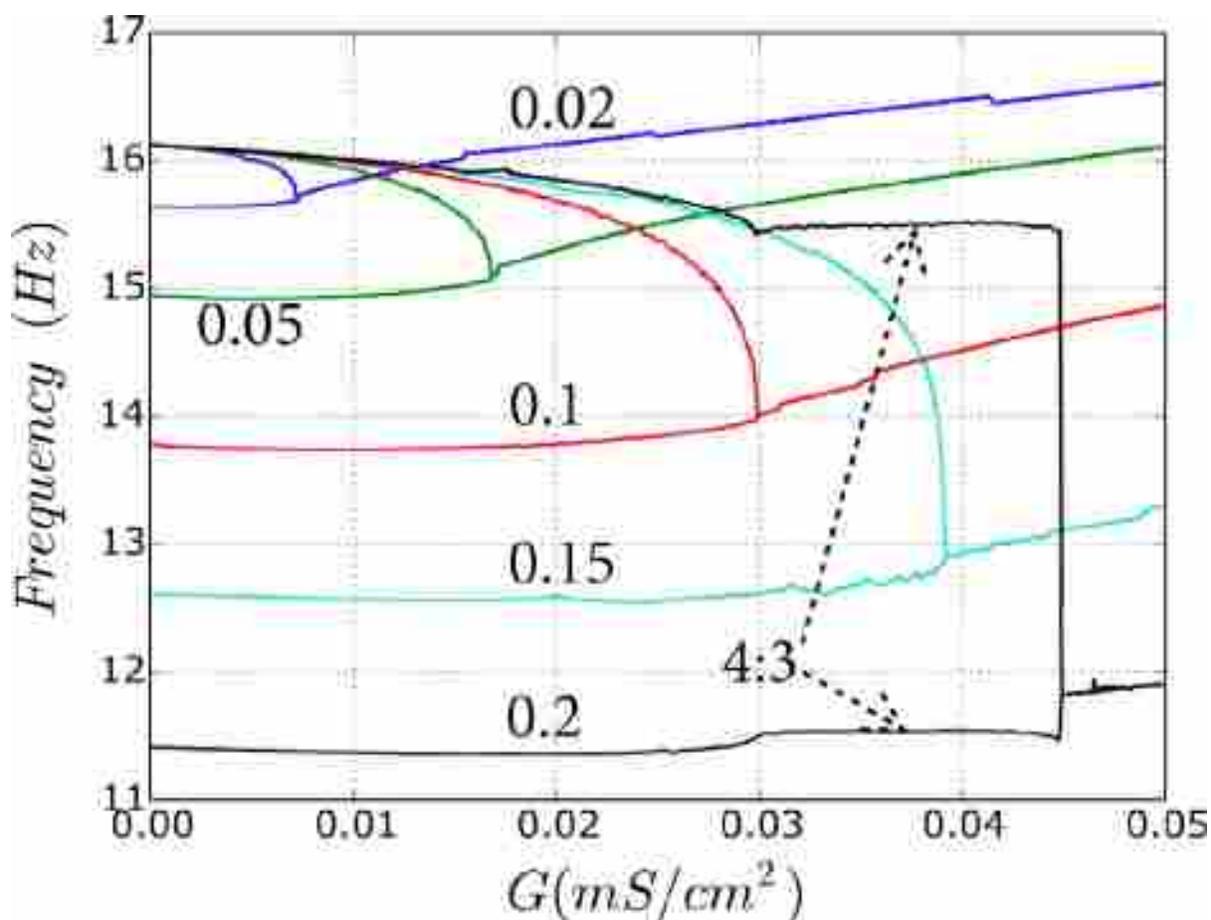


图 5: Bifurcation diagram for antiphase synchronization regimes: averaged frequency of bursting is plotted against the coupling strength for several increasing  $\Delta I_{ext}$  values. Double overlapping branches are the indication of bursting dichotomy with two slow different frequencies in the two coupled neurons. Note a large plateau of the pronounced 4 : 3 frequency locking (indicated by dashed arrows) at  $\Delta I_{ext} = 0.2 \mu A/cm^2$ , collapsing into anti-phase synchrony locked at an 1 : 1 ratio at higher  $G$  values.

其中  $\varphi_{1,2}$  表示定义如下的两个内生进发的阶段

$$\varphi_i = 2\pi \frac{t - T_i^{(k)}}{T_i^{(k+1)} - T_i^{(k)}}, \quad t \in [T_i^{(k)}, T_i^{(k+1)}] \quad (4.2)$$

这里,  $T_i^{(k)}$  是电压道  $V_i(t)$  ( $i = 1, 2$ ) 中第  $k$  个突发的起始时刻, 并且  $k$  大于某些  $N$  来跳过瞬态, 在此之后, 动态稳定到固定的相位滞后  $\Delta\varphi^*$ 。从图 4 可以看出, 对于  $g_{Ca}$  的不同值, 这种锁相现象发生在大约相同的耦合常数 (由图 4 中的一条垂直虚线确定)。在锁相的门槛附近,  $\Delta\varphi$  的固定值接近  $3\pi/2$  (或, 等价地, 为  $-\pi/2$ ); 这里神经元产生反相进发。然而, 随着抑制耦合值的增加, 相位滞后最终趋于  $\pi$ , 这表明 HCO 中出现了适当的反相位进发。值得注意的是, 神经元的抑制后反弹是由最慢的、低阈值的  $I_{Ca}^{2+}$ -电流  $I_T$  引起的, 其幅度由最大电导  $g_{Ca}$  控制。值得注意的是, 随着  $g_{Ca}$  的增加, PIR 发生的更加可靠。从图 4 可以看出,  $g_{Ca}$  的增加 (促进更强的抑制后反弹活性) 可能导致对称反相进发的发生。

从图 4 可以看出,  $g_{Ca}$  (促进更强的抑制后反弹活性) 的增加可能导致对称反相进发的发生, 即使在耦合强度的较小值下也是如此。这是缓慢的低阈  $Ca^{2+}$  电流在促进 HCO 中进发神经元间的反相位同步中的作用的一个明确表现。

在我们的案例中, 对于具有快速抑制性耦合的神经元, 同相进发似乎是非典型的, 但是在其他地方已经报道了反相位和同相区域的共存 [4], [6]。然而, 当两个 HCO 神经元都受到另一个抑制尖峰或 HCO 的外部驱动时, 同相同步性可以占上风 [23], [35]。

### Bursters that far from identical

在耦合振荡器中增加  $\Delta I_{ext}$  会导致一系列明显的同步效应。图 5 表示几个  $\Delta I_{ext}$  值的耦合强度  $G$  对应的缓慢 (爆发) 频率。此图描述了低  $G$  值时同步锁定频率的多个分支。这表明, 耦合神经元以不同的频率产生爆炸活动, 直到耦合增加到超过两个分支合并的阈值。这个阈值随着  $\Delta I_{ext}$  的增加而增大, 随着神经元个体的分化越来越明显。从图中可以看出, 对于最大的情况  $\Delta I_{ext} = 0.2\mu A/cm^2$ , HCO 神经元被锁定在 4:3 的频率比上 (如图 5 中虚线箭头所示的高原), 在出现更高耦合值的最终 1:1 频率锁定之前。值得一提的是, 复杂的锁相机制 (类似于 4:3 锁的情况) 是具有较大频率不匹配的振荡系统的典型特征, 值得一提的是, 复杂的锁相机制 (类似于 4:3 锁的情况) 是具有较大频率不匹配的振荡系统的典型特征 [1]。这些类型的相位同步是以耦合振荡器  $3T_1 = 4T_2$  的可公约周期为特征的。从图 5 中可以看出, 对于  $\Delta I$  的所有值, 总是存在一个耦合常数  $G$  的阈值, 超过这个阈值, 将发生反相 1:1 同步。预期, 阈值随着  $\Delta I$  的增加而增加。即使不匹配  $\Delta I$  的值更大, 后一种属性仍然成立, 到目前为止, 两个神经元都处于内在爆发的范围。

图 6 示出了最大情况下  $\Delta I_{ext} = 0.2\mu A/cm^2$  的 HCO 中神经元之间的同步转换。左面板描绘了在耦合强度  $G$  的不同值 (低于和高于 1:1 同步阈值) 下, HCO 产生的电压迹线中建立的反相位进发。右边的面板代表了所谓的李萨如曲线, 这是由两个神经元的慢变量  $h_{(1)}^T$  和  $h_{(2)}^T$  参数跟踪下来的。这些曲线有助于解释相应类型的频率锁定, 包括准周期动力学。右面板中这些曲线上的圆点标记了各个尖峰进发的时间。

值得注意的是, 当  $\Delta I_{ext}$  值较大时, 随着耦合强度  $G$  的增加, 相位差  $\Delta\varphi$  (Eq.(4)) 趋于收敛于  $\pi/2$ , 而不是  $\pi$ 。  $\pi/2$  和相移, 活跃阶段破裂的神经元部分重叠 (预计强劲重叠一个零个或小的相移和反相振动没有重叠, 即为移相接近  $\pi$ ), 显示的出现飙升造成的复杂的动态交互。为了理解这种动态, 我们评估了几种耦合强度下每个尖峰的峰值数量的分布。我们的研究结果如图 7 所示。对爆炸频率的分析 (没有显示, 类似于图 5) 显示, 向 1:1 锁定的过渡发生在  $G \approx 0.045mS/cm^2$ 。此外, 我们的模拟表明, 有一个小窗口,  $\Delta G \approx 1.5 \cdot 10^{-4}mS/cm^2$ , 滞后发生在过渡。图 7 揭示了同步状态的一个特殊特征 (在两个神经元平均爆发周期的巧合意义上), 发生在

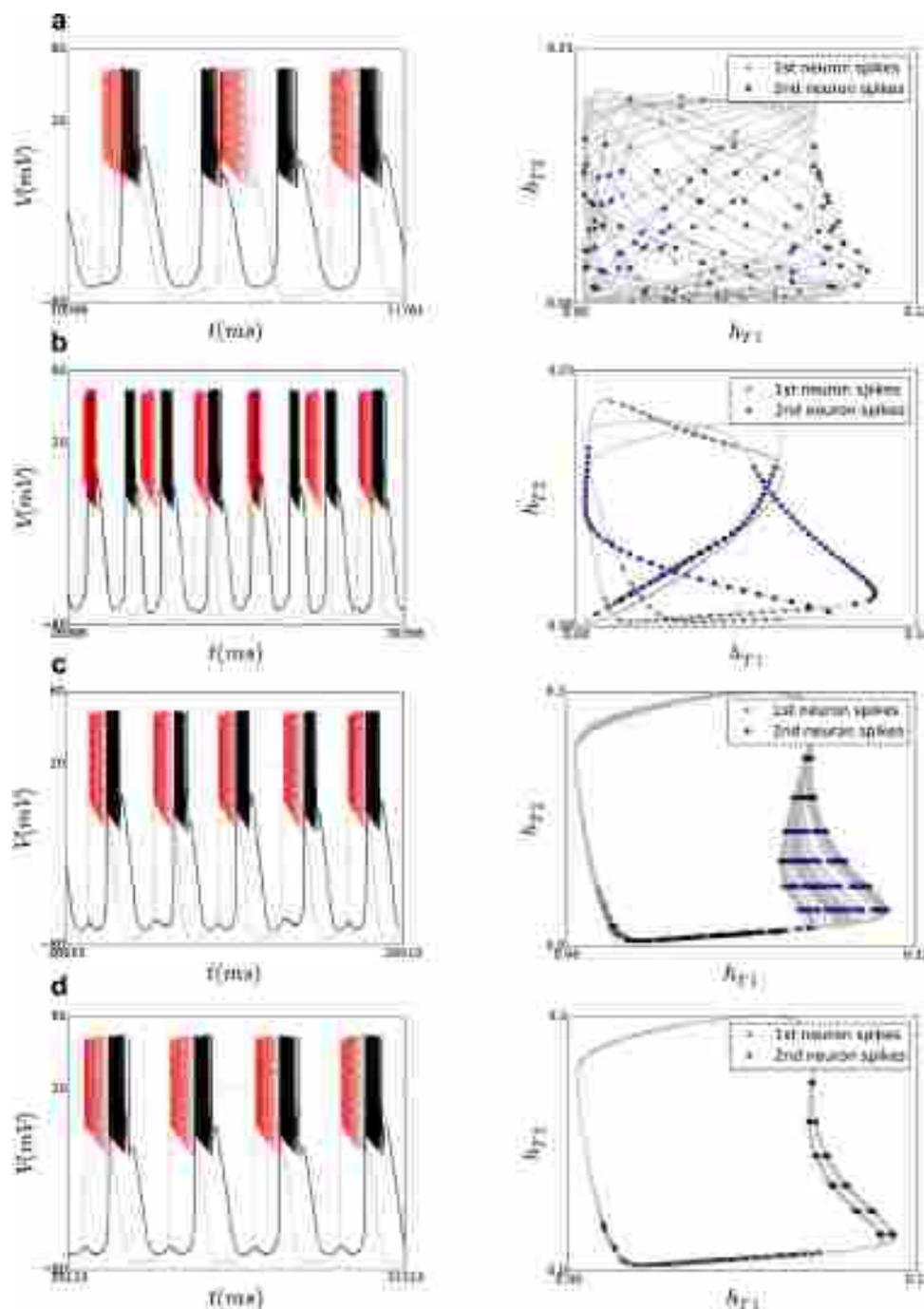


图 6: 左栏显示两个耦合神经元的锁相电压轨迹,  $\Delta I_{ext} = 0.2\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_{ext}^{(1)} = 0.2\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $G = 0.02\text{mS}/\text{cm}^2$ (a);  $0.0445\text{mS}/\text{cm}^2$ ( b);  $0.464\text{mS}/\text{cm}^2$ (c);  $0.048\text{mS}/\text{cm}^2$ ( d)。右图是由慢变量绘制的 Lissajous 曲线,  $h_T^{(1)}$  and  $h_T^{(2)}$ , 对应于  $G = 0.02$  时 (a) 准周期动力学。(b)  $G = 0.0445\text{mS}/\text{cm}^2$  的 4:3 频率锁定机制。(c) 在  $G = 0.464\text{mS}/\text{cm}^2$  时的 1:1 混沌锁相。(d) 在  $G = 0.048\text{mS}/\text{cm}^2$  时的 1:1 周期锁相。圆圈和方块在进发中标记了峰值事件。

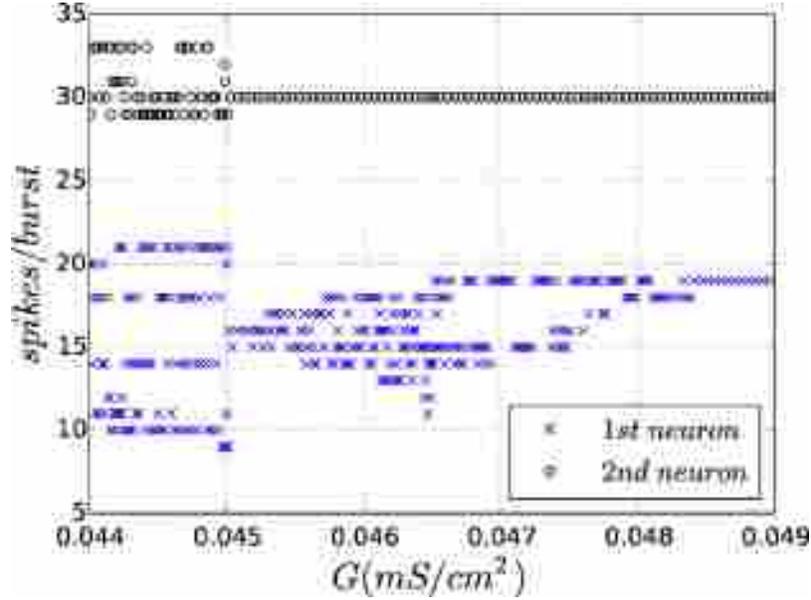


图 7: Bifurcation diagram showing spike number per burst generated by the neurons plotted against the coupling constant  $G$ ; other parameters are same as in Fig. 6. Value  $G \approx 0.045\text{mS}/\text{cm}^2$  is a threshold towards the 1 : 1 -frequency locking;  $G \approx 0.0464\text{mS}/\text{cm}^2$  corresponds to phase slipping in the chaotic 1 : 1 locking state of alternating bursting.

强耦合  $G \in [0.045\text{mS}/\text{cm}^2, 0.0485\text{mS}/\text{cm}^2]$ : 虽然神经元 2 产生的突波数量几乎相同, 但神经元 1 产生的突波数量在更强耦合时变成常量之前, 表现出很大的弥散。

从图 6(c) 和 (d) 中的两个底部插图可以观察到, 根据耦合强度, 1:1 锁定可以通过神经元的慢选通变量表现出混沌和周期性调制。混沌调制如图 6(c) 所示。在这里可以清楚地看到李萨如曲线上缓慢变量的扩散, 典型的低维奇异吸引子 (这里的混沌性是通过观察进发中尖峰数量的不规则变化来证实的: 这种可观察到的自相关函数在混沌情况下衰减, 在准周期动力学情况下返回到一个)。对于混沌调制, 第二个神经元中每一个尖峰的尖峰数目有很大的不同。在图 7 中, 我们可以看到对应的耦合值: 在  $G = 0.0464\text{mS}/\text{cm}^2$ , 第一个神经元每尖峰群显示 13 到 18 个尖峰。另一方面, HCO 中的交替进发仍然锁定在进发频率的 1:1 比例。这是慢-快动力学中混沌相位同步现象的一个明确表现 [5]。实际上, 混沌相位同步是耦合混沌振子中的一个区域, 仅在平均周期内同步 (相位锁定), 而振幅保持混沌和不同步。在我们的 HH 型神经元中, 慢动力学正好显示了这样一种行为, 而不相关的慢混沌振幅在每次进发的尖峰数变化中表现得非常惊人。在图 6(d) 的底行描绘了周期调制。这里可以看到李萨如曲线分成两条线。相应地, 在这个耦合值 ( $G = 0.048\text{mS}/\text{cm}^2$ ) 下, 根据图 7, 第一个神经元显示出 18 和 19 个尖峰的交替进发。

## 5 Antiphase bursting out of spiking neurons

在这一节中, 我们研究了由两个耦合神经元组成的 HCO 中交替进发的出现, 这两个神经元在  $I_{\text{ext}}^{(1)} = 5\mu\text{A}/\text{cm}^2$  处呈张力性尖峰, 而  $\Delta I_{\text{ext}} = 0.02\mu\text{A}/\text{cm}^2$  相对较小。我们的目标是揭示抑制性耦合强度的增加如何将这种强直尖峰转化为耦合诱导的进发, 如图 8 所示。

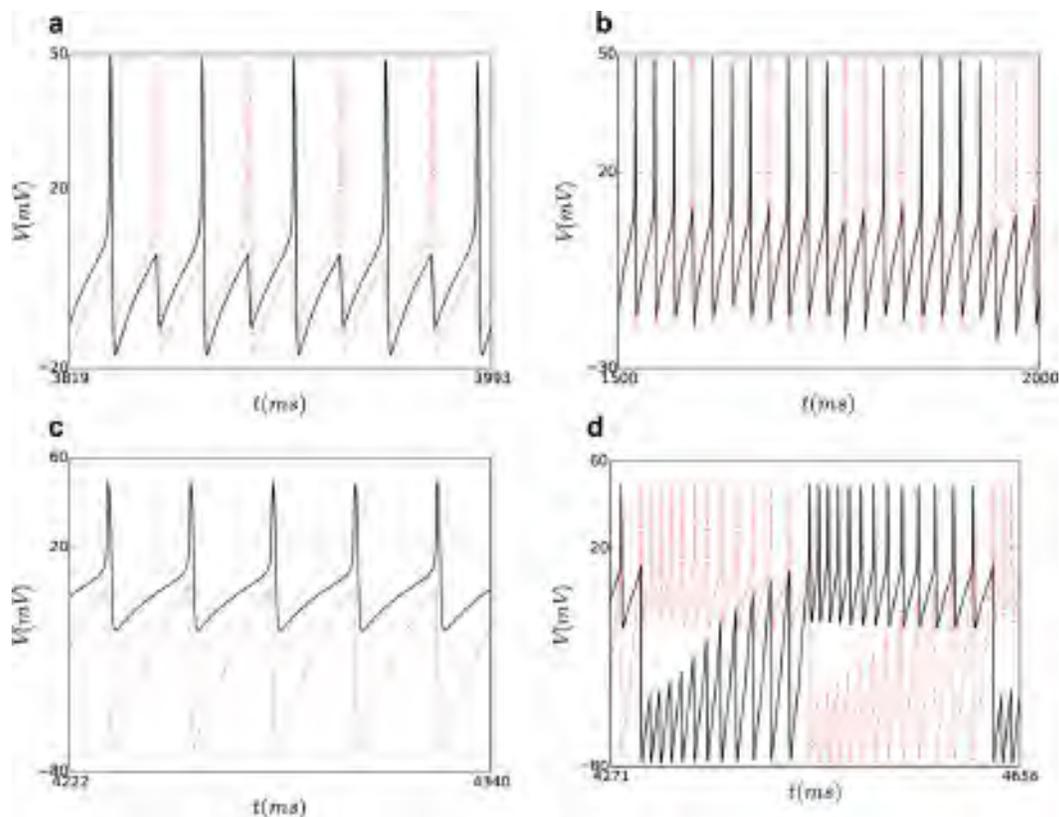


图 8: Voltage oscillatory activity generated by the HCO at  $g_{Ca} = 1\text{mS/cm}^2$  and  $I_{\text{ext}}^{(1)} = 5$ , and  $\Delta I_{\text{ext}} = 0.02\mu\text{A/cm}^2$ : (a) antiphase spiking at  $G = 0.2\text{mS/cm}^2$ ; (b) chaotic spiking activity at  $G = 0.37\text{mS/cm}^2$ ; (c) forced sub-threshold oscillations (red) in neuron 2 due to fast spiking (black) in neuron 1 at  $G = 2\text{mS/cm}^2$ , (d) coupling-induced bursting at  $G = 4\text{mS/cm}^2$ . (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

弱耦合导致  $G = 0.2\text{mS/cm}^2$  处耦合神经元周期性的反相强直尖峰 (图 8(a))。随着耦合强度的进一步增加, HCO 神经元首先在 AA 周围出现不规则、不可靠的尖峰, 如图 8b 所示。这里的混沌机制类似于以鸭翼为特征的其他慢-快振荡器 [3]。在这样一个系统中, 每当其解经过慢运动流形的边界附近时, 通常会观察到敏感的不规则性, 因此, 根据微小的扰动, 可以产生额外的尖峰 [36]、[37]、[38]。随着耦合强度的进一步增大, 观察到非对称动力学。在这个强大的机制, 任何一个神经元产生紧张的尖峰活动, 而另一个是被迫产生亚阈值振荡相当大的幅度, 如图 8(b) 和 (c) 所示, 在  $G = 2\text{mS/cm}^2$ , 抑制偶联强度在  $G$  以上急剧增加最终迫使神经元交替迸发。

这种猝发活动通常被称为耦合诱导猝发, 它是两个单独的强直尖峰神经元强相互作用的结果。图 3 提供了一个解释, 为什么抑制耦合必须足够强, 才能在给定的模型中诱导耦合诱导的迸发。与迸发 (低端) 对应的参数  $I_{ext}$  的值与强音尖峰 (高端) 对应的参数  $I_{ext}$  的值之间有很大的差距。在这个间隙内, 神经元保持超极化的静止状态, 因此迸发只能通过 PIR 机制发生。为了激活突触后神经元的低阈  $I_T$  电流, 突触前强直尖峰神经元需要产生一股强的抑制电流。电流的正兴奋效应可以克服抑制作用, 触发后反弹活动的发生。然后, 神经元在 HCO 中交换驱动单元和被驱动单元的角色, 使这个过程不断重复。图 9(a) 进一步支持了这一论断, 它显示了神经元的峰间间隔 (ISIs) 与  $g_{Ca}$  的三个值的耦合强度。在垂直虚线左侧, 系统要么处于反相位强直尖峰状态 (电压轨迹类似于图 8(a) 和 (b)), 要么仅处于一个神经元强直尖峰状态, 另一个神经元受到抑制 (图 8(c))。这里可以看到, 对于  $g_{Ca}$  的所有三个值, 系统切换到迸发模式, 其特征在于两个尖峰间隔分支 (在图 9(a) 中垂直虚线的右侧)。在所有情况下, 后一种情况都是图 8(d) 所示的反相位同步迸发。可以看出,  $g_{Ca}$  的值剧烈地改变阈值, 在该阈值处稳定地发生爆裂 (比较图 9(a) 中不同面板处的垂直虚线的位置)。实际上, 图 9(b) 总结了缓慢的低阈值  $Ca^{2+}$  电流  $I_T$  的定性作用: 相应的反弹参数  $g_{Ca}$  的增加降低了耦合诱导迸发的阈值, 并缩小了神经元超极化静止的参数间隔。

我们想强调的是, 在这一节中, 我们考虑了内在的尖峰神经元。在这里, 反相位迸发是由于强烈的突触耦合而出现的, 这足以将神经元从尖峰模式切换到迸发模式。因此, 参数  $\Delta I$  和尖峰频率的差异在这里并没有起到至关重要的作用, 而且可以相对较大, 以获得反相位迸发。

## 6 P.I.R. mechanism for antiphase bursting

在这一节中, 我们通过 PIR 机制研究了耦合诱导的反相位迸发的出现。在这里, 两个神经元必须在参数窗口  $0.5\mu\text{A/cm}^2 \lesssim I_{ext} \lesssim 4\mu\text{A/cm}^2$  内保持超极化静态, 如图 3 所示。对于 PIR 耦合诱导的迸发, 神经元的初始状态必须不同: 一个处于强直尖峰, 另一个处于超极化静态。另一种方法是应用负尖峰电流来触发靶神经元的 PIR。除上述约束外, 耦合强度必须超过某个阈值, 如图 10(a) 中的垂直虚线所示。

从图中可以看出, 相对较弱的耦合不会引发 PIR 耦合引起的迸发。相反, 一些亚阈振荡是在突触后神经元中产生的, 当突触前神经元结束其活跃的尖峰期时, 这种振荡就消失了, 并且变得超极化静止。对于每一组参数, 图 10(a) 中描述的数值模拟清楚地表明耦合强度存在一个阈值, 超过该阈值 HCO 会产生强烈的反相位迸发。图 10(b) 还表明, 随着  $g_{Ca}$  的增加, 耦合诱导迸发的 PIR 机制变得更加可靠, 这降低了抑制性耦合的阈值。PIR 迸发如图 11(a) 所示。图 11(b) 揭示了慢选通变量的准周期调制; 在这里, 李萨如曲线形成了一个典型的八字形带。

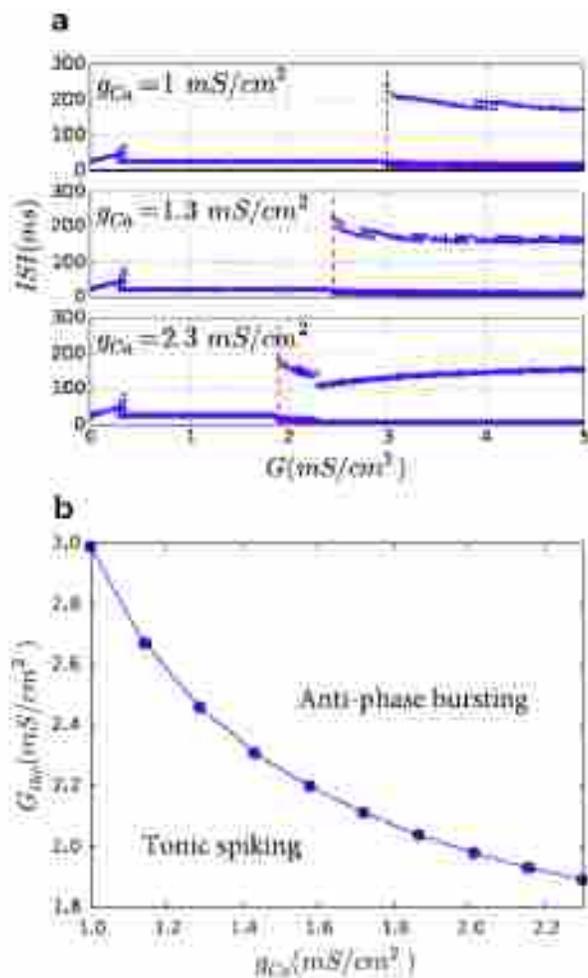


图 9: (a) Diagram representing inter-spike intervals plotted against the coupling constant  $G$  for three increasing values of  $g_{Ca}$  indicated by labels on the corresponding panels. Due to similarity, the diagram is presented for the first neuron. Vertical dashed lines indicate the transition thresholds to emergent anti-phase bursting. (b) Critical value of the coupling constant  $G$  plotted against the maximal conductance of  $I_T$  current. For  $G < G_{thr}$  the network stably inhibits antiphase spiking (one ISI value corresponds to one  $G$  value); for  $G > G_{thr}$  the system obtains stable antiphase bursting regime (few ISI values correspond to one  $G$  value). Parameters for both panels are  $I_{ext1} = 5\mu A/cm^2$  and  $\Delta I_{ext} = 0.02\mu A/cm^2$  (corresponding to tonic spiking neurons in isolation).

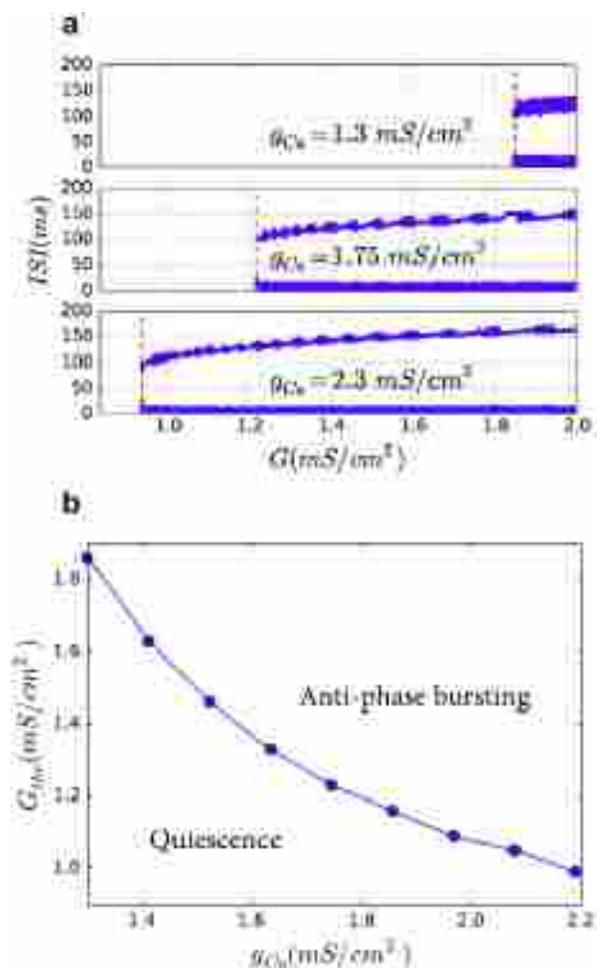


图 10: (a) 神经元 1 的峰间间距图与相应面板上标记的  $g_{Ca}$  三个增加值的耦合常数  $G$  相对应; 垂直虚线表示紧急反相位爆破的过渡阈值。(b) 耦合常数  $G$  的临界值与电流的最大电导成正比。当  $G > G_{thr}$  时, 系统表现出稳定的反相位进发区。两个面板的参数均为  $I_{ext}^{(1)} = 2\mu A/cm^2$  和  $I_{ext} = 0.02\mu A/cm^2$  (分别对应于两个超极化静态神经元)。

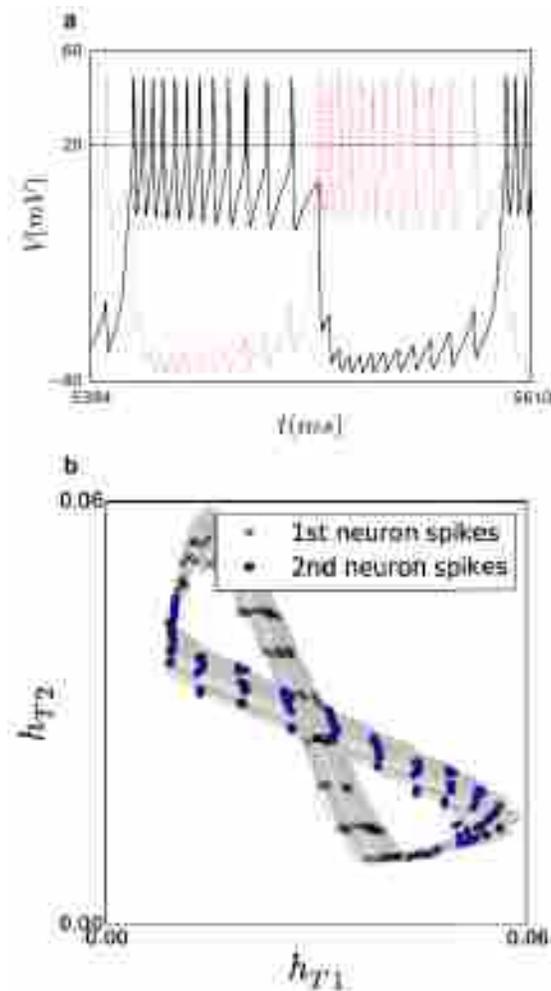


图 11: (a) 通过 PIR 机制的反相耦合诱导的尖峰，与通过释放机制耦合的内生尖峰不同，是由没有静态间隙的交流电压道密集填充的。(b) 模型在  $G = 1.24\text{mS}/\text{cm}^2$  和  $g_{Ca} = 1.75\text{mS}/\text{cm}^2$  时的慢门变量勾画出的八字形 Lissajous 曲线; 其他参数如图 10 所示。(b) 中的圆圈和十字标记出现尖峰。

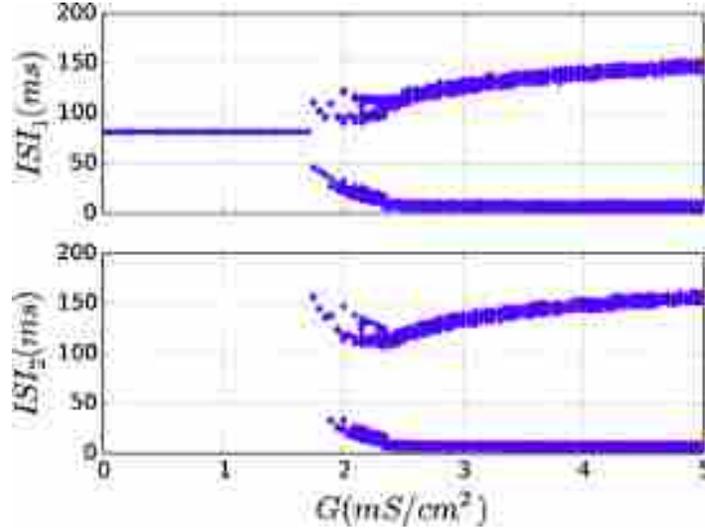


图 12: 在此阈值下, 由强直尖峰神经元 1 和超极化静止神经元 2 组成的系统开始产生反相进发;  $gCa = 1.75mS/cm^2$ 。

## 7 Coupling of neurons in different regimes

在本节中, 我们考虑两个耦合神经元在不同模式下的动力学。具体来说, 神经元分别被设置为接近“静止-尖峰”和“静止-进发”转换。如图 3 所示, 我们选择以下外部驱动电流值:  $I_{ext}^{(1)} = 4.1\mu A/cm^2$  and  $I_{ext}^{(2)} = 3.7\mu A/cm^2$ 。这意味着在隔离状态下, 神经元 1 产生强直性尖峰活动, 而神经元 2 是超极化的, 并为 PIR 机制做好了准备。我们的模拟两个这样的神经元总结在图 12 和 13。我们可以得出结论, 虽然耦合仍然很弱, 但神经元 1 的张力尖峰 (图 13(a))。高于阈值,  $G \approx 1.75mS/cm^2$ , 神经元 2 也开始放电。图 13(b) 描绘了在 AA 处以 2:1 的锁定比交替出现的尖峰, 这意味着神经元 1 中的两个尖峰随后是神经元 2 中的一个尖峰。系统开始反相进发, 首先随着  $G$  超过  $2 mS/cm^2$ , 每次进发的尖峰数不规则地变化, 如图 13(c) 所示。在  $G = 2.5mS/cm^2$  以上耦合强度的进一步增加使变得稳定的进发正规化, 并且类似于图 11 中所示的图案。

图 14 显示了内源性 burster-神经元 2 在  $I_{ext}^{(2)} = 0.4\mu A/cm^2$  处与神经元 1 在  $I_{ext}^{(1)} = 0.4\mu A/cm^2$  处保持超极化的分岔图。因为静止的神经元 1 最初保持在突触阈值以下, 所以只有当内源性 burster 诱导 PIR 机制时, 反相进发才可能开始。这就解释了图 14 和图 12 中的图在质量上的相似性, 因为 HCO 是由强直的尖峰神经元和静止的神经元组成的。

## 8 Conclusions

本研究探讨了由两个相互抑制的耦合神经元组成的 HCO 中逆相进发的节律发生机制。这种 HCO 是大型神经网络的主要组成部分, 包括控制无脊椎和非无脊椎动物大量运动行为的 CPG。神经科学界越来越一致认为, 各种动物的 CPG 在功能上可能有相同的普遍原理。

在本文中, 为了研究 HCO 动力学, 我们使用了生物物理上合理的 HH 模型。它的主要特征是抑制后的反弹动力学: 一个静止的神经元在被另一个突触前神经元或一个超极化的外部电流尖峰迅速从抑制中释放出来后, 能够产生一个或一系列的尖峰。PIR 机制允许一对自然静止的神经元通过外部扰动稳定地产生反相位

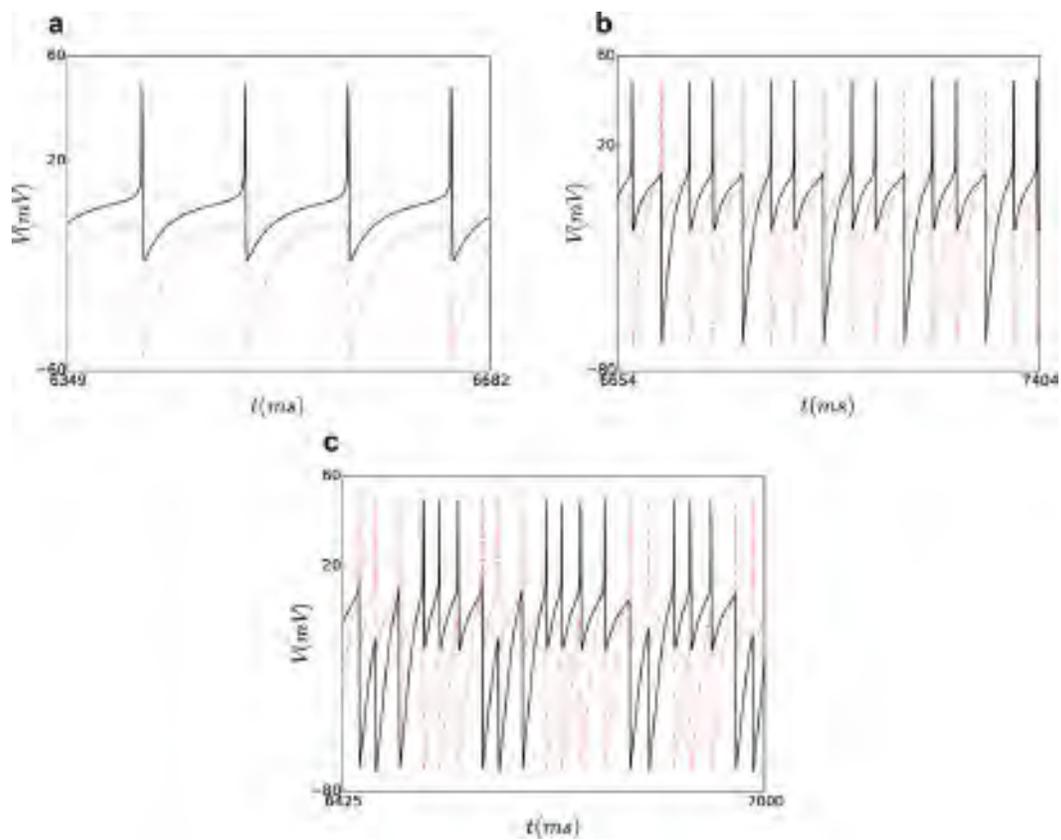


图 13: HCO 神经元产生的电压模式:(a) 在  $G = 1\text{mS}/\text{cm}^2$  时, 神经元 1 的紧张性峰值 (黑色) 和神经元 2 的抑制性阈下振荡 (红色); (b)  $G = 1.8\text{mS}/\text{cm}^2$  时锁相比为 2:1 的周期性反相位尖峰; (c)  $G = 2\text{mS}/\text{cm}^2$  阈值附近的混沌反相迸发。

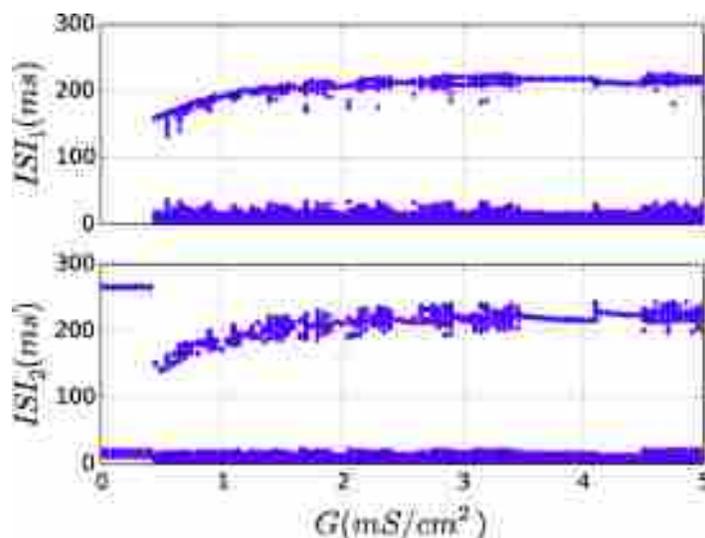


图 14: 在耦合参数  $G$  上绘制的 ISI 分岔图表明, 超过  $0.5\text{mS}/\text{cm}^2$  左右的阈值, 迸发神经元 2 和超极化静止神经元 1 组成的系统开始产生反相迸发; 这里  $g_{Ca} = 1.75\text{mS}/\text{cm}^2$ 。

振荡。

在这项研究中, 我们通过 PIR 机制, 考虑神经生理学上可行的模型, 研究了反相迸发的特性。与简化的 PIR 模型 (如二维慢-快关系振荡器) 不同, 给定的具有多个时间尺度的 7D 模型可以表现出一系列复杂的振荡活动。这使得它很难进行分析处理。相反, 我们进行了一系列的数值模拟, 旨在从非线性动力系统的一般理论的观点, 对观测到的动力学状态进行定量评估和定性解释。我们期望在 HH 型的其他模型中也能观察到类似的机制, 除了一些数量上的差异。

我们考虑了 HCOs 的几种构型, 包括耦合的内源性迸发器。我们还讨论了由强直尖峰和静止神经元组成的 HCO, 当它们与快速抑制性突触耦合时, 它们会成为耦合诱导的迸发器。在我们对迸发同步特性的研究中, 我们发现, 在所考虑的所有情况下, 两个耦合神经元系统都能可靠地实现反相位迸发的同步。我们描述了一些导致不完全同步的特殊结构, 神经元通过缓慢变化的电流部分同步。同时, 它们的快速电压动态中的互相关并不总是明显的。这种快速的电压动态可能会导致真正复杂的状态出现, 包括神经系统中的混沌。

我们发现, 虽然增强 PIR 机制并不总是导致单个神经元动力学的剧烈变化, 但它可以导致耦合下动力学的显著改变。特别地, 我们发现, 当单个神经元的 PIR 机制的增加变得更加突出时, 系统的参数空间中反相位迸发节律的窗口可以扩展。这表明 PIR 是 HCOs 中抗相迸发的一个重要组成部分。在未来, 我们计划研究由几个耦合的 HCO 组成的特定网络, 这些 HCO 已在特定海洋软体动物的 swim-CPG 中被鉴定。

## Acknowledgments

The research is supported by the grant (the agreement of August 27, 2013 N 02.B.49.21.0003 between The Ministry of Education and Science of the Russian Federation and Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Sections 2-4) and by the Russian Science Foundation (Project No. 14-12-00811, Sections 5-7). A.P. thanks A. Politi for interesting discussions and acknowledges the G. Galilei Institute for Theoretical Physics (Italy) for the hospitality and the INFN for partial support during the completion of this work. M.K. thanks Alexander von Humboldt foundation for support. A.S. also acknowledges the support from NSF grants DMS-1009591 and IOS-1455527, RFFI 11-01-00001, and RSF grant 14-41-00044 at the Lobachevsky University of Nizhny Novgorod. We thank M. Bazhenov and A. Kelley for helpful suggestions and discussions.

## Appendix. Conductance based model

The model in this study is adopted from Ref. [22]. The dynamics of the membrane potential,  $V$  is governed by the following equation:

$$C_m V' = I_{\text{ext}} - I_T - I_{\text{leak}} - I_{Na} - I_K - I_{\text{syn}}$$

here,  $C_m = 1\mu\text{F}/\text{cm}^2$  is the specific membrane capacity,  $I_{\text{ext}}$  is the external current in  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_T$  is the slow low-threshold  $\text{Ca}^{2+}$  -current,  $I_{\text{leak}}$  is the leakage current,  $I_{Na}$  is the Na-current,  $I_K$  is the  $K^+$  -current and  $I_{\text{syn}}$  is the synaptic current from other neurons. The leak current  $I_{\text{leak}}$  is given by

$$I_{\text{leak}} = g_{Na} (V - E_{\text{leak}})$$

with  $E_{\text{leak}} = -78\text{mV}$  being the reversal potential for leak current, and maximal conductance  $g_L = 0.05\text{mS}/\text{cm}^2$ . Dynamics of the fast  $\text{Na}^+$  -current  $I_{Na} = g_{Na} m^3 h (V - E_{Na})$  is described by the following equations:

$$m' = \frac{0.32(13 - V)}{e^{0.25(13-V)} - 1} (1 - m) - \frac{0.28(V - 40)}{e^{0.2(V-40)} - 1} m$$

$$h' = 0.128 \cdot e^{\frac{17-V}{18}} (1 - h) - \frac{4}{e^{-0.2(V-40)} + 1} h$$

where  $g_{Na} = 100\text{mS}/\text{cm}^2$  is the maximal conductance of  $\text{Na}^+$  -current,  $E_{Na} = 50\text{mV}$  is the reversal potential for  $\text{Na}^+$  -current,  $m$  and  $h$  are the gating variables describing activation and inactivation of the current. Dynamics of the fast  $K^+$  - current  $I_K$  is described by

$$I_K = g_K n^4 (V - E_K)$$

$$n' = \frac{0.032(15 - V)}{e^{0.2(15-V)} - 1} (1 - n) - 0.5e^{\frac{(10-V)}{40}} n$$

with  $n$  being the gating activation variable; here  $E_K = -95\text{mV}$  and  $g_K = 10\text{mS}/\text{cm}^2$ . Dynamics of the slow low-threshold  $\text{Ca}^{2+}$  current  $I_T$  is modeled as follows:

$$I_T = g_{Ca} m_T^2 h_T (V - E_{Ca})$$

with  $g_{Ca} = 1.75\text{mS}/\text{cm}^2$

The equilibrium potential  $E_{Ca}$ , which depends on the intraneuronular concentration of  $\text{Ca}^{2+}$ , is found from the Nernst equation:

$$E_{Ca} = \bar{k} \frac{R \cdot T}{2F} \ln \left( \frac{[\text{Ca}]_0}{[\text{Ca}]} \right)$$

here  $R = 8.31441 \text{ J K/mol}$ ,  $T = 309.15 \text{ K}$ , dimensionless constant  $\bar{k} = 1000$  for  $E_{Ca}$  is measured in millivolts, the extraneuronular concentration of calcium ions is  $[\text{Ca}]_0 = 2\text{mM}$ . The gating activation  $m$  and the inactivation  $h$  are given by

$$m'_T = -\frac{m_T - m_{T\infty}(V)}{\tau_{Tm}(V)}, \quad h'_T = -\frac{h_T - h_{T\infty}(V)}{\tau_{Th}(V)}$$

with

$$\begin{aligned}
 m_{T\infty}(V) &= \frac{1}{1 + e^{-\frac{V+52}{7.4}}}, \\
 \tau_{Tm}(V) &= 0.44 + \frac{0.15}{\left( e^{\frac{V+27}{10}} + e^{-\frac{V+102}{15}} \right)}, \\
 h_{T\infty}(V) &= \frac{1}{1 + e^{\frac{V+80}{5}}}, \\
 \tau_{Tm}(V) &= 62.7 + \frac{0.27}{\left( e^{\frac{V+48}{4}} + e^{-\frac{V+407}{50}} \right)}.
 \end{aligned}$$

These constants were taken at temperature 36°C and extraneuronular calcium concentration  $[\text{Ca}]_0 = 2\text{mM}$ . Dynamics of intraneuronular concentration of calcium ions  $[\text{Ca}]$  is described via

$$[\text{Ca}]' = -\frac{kI_T}{2Fd} - \frac{K_T[\text{Ca}]}{[\text{Ca}] + K_d}$$

where the first term is an inflow through thin membrane due to a low-threshold  $\text{Ca}^{2+}$ -current, and the second term is a contribution of  $\text{Ca}^{2+}$  ion-pump. Here the parameters are the following:  $F = 96,469\text{C/mol}$ ,  $d = 1\mu\text{m}$ ,  $k = 0.1$ ,  $K_T = 10^{-4}\text{mM/ms}^{-1}$  and  $K_d = 10^{-4}\text{mM}$ . Synaptic currents are modeled using the fast-threshold modulation paradigm [28]:

$$I_{\text{syn}}(V_i, V_j) = G \cdot S(V_j - \theta_{\text{syn}}) \cdot (V_i - E_{\text{syn}})$$

where  $G$  is the maximal conductance of synaptic current flowing from pre-synaptic  $j$  th neuron into the post-synaptic  $i$ th neuron. For inhibitory coupling we set  $E_{\text{syn}} = -80\text{mV}$ ; the synaptic activity function  $S(V)$  is given by

$$S(V) = \frac{1}{1 + e^{-100(V - \theta_{\text{syn}})}}$$

with the synaptic threshold  $\theta_{\text{syn}} = 20\text{mV}$  set in a middle of fast spikes.

In numerical simulations of the described model we used the 4th order Runge-Kutta method with time step 0.01.

## References

- [1] Pikovsky A., Rosenblum M., Kurths J. Synchronization: a universal concept in nonlinear sciences Cambridge nonlinear Science series, Cambridge University Press (2003) [Google Scholar](#)
- [2] Shilnikov A., Shilnikov L., Turaev D. On some mathematical topics in classical synchronization: a tutorial *J Bifurc Chaos*, 14 (7) (2004), pp. 2143-2160 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [3] Desroches M., Guckenheimer J., Krauskopf B., Kuehn C., Osinga H.M., Wechselberger M. Mixed-mode oscillations with multiple time scales. *SIAM Rev*, 54 (2) (2012), pp. 211-288 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [4] Jalil S., Belykh I., Shilnikov A. Fast reciprocal inhibition can synchronize bursting neurons *Physical Review E*, 81 (4, 2) (April 2010) [Google Scholar](#)
- [5] Omelchenko I., Rosenblum M., Pikovsky A. Synchronization of slow-fast systems *Eur Phys J-Spec Top*, 191 (1) (December 2010), pp. 3-14 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [6] Jalil S., Belykh I., Shilnikov A. Spikes matter for phase-locked bursting in inhibitory neurons *Phys Rev E*, 85 (3, 2) (March 22 2012) [Google Scholar](#)
- [7] Wojcik J., Schwabedal J., Clewley R., Shilnikov A.L. Key bifurcation of bursting polyrhythms in 3-cell central pattern generators *PLoS ONE*, 9 (4) (2014) [Google Scholar](#) e92918
- [8] Selverston A. (Ed.), [Model neural networks and behavior.], Springer, Berlin (1985) [Google Scholar](#)
- [9] Marder E., Calabrese R.L. Principles of rhythmic motor pattern generation *Physiol Rev*, 76 (3) (1996), pp. 687-717 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [10] Gillner S., Wallen P. Central pattern generators for locomotion, with special references to vertebrates *Ann Rev Neurosci*, 8 (1985), pp. 233-261 [Google Scholar](#)
- [11] Rabinovich M.I., Varona P., Selverston A.I., Abarbanel H.D.I. Dynamical principles in neuroscience *Rev Mod Phys*, 78 (November 2006), pp. 1213-1265 [CrossRefGoogle Scholar](#)
- [12] Shaw K.M., Lyttle D.N., Gill J.P., Cullins M.J., McManus J.M., Lu H., et al. The significance of dynamical architecture for adaptive responses to mechanical loads during rhythmic behavior *J Comput Neurosci* (2014), pp. 1-27 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)

- 
- [13] Schwabedal J., Neiman A.B., Shilnikov A.L. Robust design of polyrhythmic neural circuits *Phys Rev E*, 90 (August 2014), p. 022715 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [14] Shilnikov L., Shilnikov A., Turaev D., Chua L. *Methods of qualitative theory in nonlinear dynamics, Parts I and II*, World Scientific Publ. (1998, 2001) [Google Scholar](#)
- [15] Izhikevich E.M. *Dynamical systems in neuroscience.*, MIT Press, Cambridge, Mass. (2007) [Google Scholar](#)
- [16] Hill A.A.V., Hooser S.V., Calabrese R.L. Half-center oscillators underlying rhythmic movements *Arbib M.A. (Ed.), [The handbook of brain theory and neural networks]*, The MIT Press (2003) [Google Scholar](#)
- [17] Wang X.-J., Rinzel J. Alternating and synchronous rhythms in reciprocally inhibitory model neurons *Ann Rev Neurosci*, 8 (1985), pp. 233-261 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [18] Skinner F.K., Kopell N., Marder E. Mechanisms for oscillation and frequency control in reciprocally inhibitory model neural networks *J Comput Neurosci*, 1 (1-2) (June 1994), pp. 69-87 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [19] Rubin J., Terman D. Geometric analysis of population rhythms in synaptically coupled neuronal networks *Neural Comput*, 12 (3) (March 2000), pp. 597-645 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [20] Kopell N., Ermentrout G. Mechanisms of phase-locking and frequency control in pairs of coupled neural oscillators *Handb Dyn Syst*, 2 (2002), pp. 3-54 [ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [21] Terman D., Ahn S., Wang X., Just W. Reducing neuronal networks to discrete dynamics *Physica D Nonlinear Phenomena*, 237 (3) (2008), pp. 324-338 [ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [22] Destexhe A., Contreras D., Sejnowski T.J., Steriade M. A model of spindle rhythmicity in the isolated thalamic reticular nucleus *J Neurophysiol*, 72 (2) (1994), pp. 803-818 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- [23] Shilnikov A.L., Gordon R., Belykh I. Polyrhythmic synchronization in bursting networking motifs *Chaos*, 18 (3) (September 2008) [Google Scholar](#)
- [24] Perkel D.H., Mulloney B. Mechanism of postinhibitory rebound in molluscan neurons *Science*, 185 (4146) (1974), pp. 181-183 [View Record in ScopusGoogle Scholar](#)

[25] Daun S., Rubin J.E., Rybak I.A. Control of oscillation periods and phase durations in half-center central pattern generators: a comparative mechanistic analysis *J Comput Neurosci*, 27 (1) (2009), pp. 3-36 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

[26] Angstadt J.D., Grassmann J.L., Theriault K.M., Levasseur S.M. Mechanisms of postinhibitory rebound and its modulation by serotonin in excitatory swim motor neurons of the medicinal leech *J Compar Physiol A-Neuroethol Sensory Neural Behav Physiol*, 191 (8) (August 2005), pp. 715-732 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

[27] Matveev V., Bose A., Nadim F. Capturing the bursting dynamics of a two-cell inhibitory network using a one-dimensional map *J Comput Neurosci*, 23 (2) (2007), pp. 169-187 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

[28] Kopell N., Somers D. Rapid synchronization through fast threshold modulation *Biol Cybern*, 68 (5) (1993) Google Scholar

[29] Ermentrout G.B., Terman D.H. *Piking neuron models. Single neurons, populations, plasticity*, Springer (2010) Google Scholar

[30] Shilnikov A.L. Complete dynamical analysis of a neuron model *Nonlinear Dyn*, 68 (3, SI) (may 2012), pp. 305-328 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

[31] Ermentrout G.B., Terman D.H. *Mathematical foundations of neuroscience*, Cambridge University Press (2002) Google Scholar

[32] Channell P., Cymbalyuk G., Shilnikov A.L. Origin of bursting through homoclinic spike adding in a neuron model *Phys Rev Lett*, 98 (13) (March 2007), p. 134101 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

[33] Channell P., Fuwape I., Neiman A.B., Shilnikov A.L. Variability of bursting patterns in a neuron model in the presence of noise *J Comput Neurosci*, 27 (3) (Dec 2009), pp. 527-542 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

[34] Jalil S., Allen D., Youker J., Shilnikov A.L. Toward robust phase-locking in melibe swim central pattern generator models *Chaos*, 23 (4) (2013) Google Scholar

[35] Belykh I.V., Shilnikov A.L. When weak inhibition synchronizes strongly desynchronizing networks of bursting neurons *Phys Rev Lett*, 101 (7) (Aug 2008), p. 078102 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar

- [36] Pikovsky A. A dynamical model for periodic and chaotic oscillations in the Belousov-Zhabotinsky reaction *Phys Lett A*, 85 (1) (1981), pp. 13-16 [ArticleDownload](#) [PDFView](#) [Record in Scopus](#)[Google Scholar](#)
- [37] Channell P., Fuwape I., Neiman A.B., Shilnikov A.L. Variability of bursting patterns in a neuron model in the presence of noise *J Comp Neurosci*, 27 (3) (2009) [Google Scholar](#) 573-543
- [38] Neiman A.B., Dierkes K., Lindner B., Han L., Shilnikov A.L. Spontaneous voltage oscillations and response dynamics of a Hodgkin-Huxley type model of sensory hair cells *J Math Neurosci*, 1 (11) (2011) [Google Scholar](#)
- [39] Dhooge A., Govaerts W., Kuznetsov Y.A. MATCONT: A MATLAB package for numerical bifurcation analysis of ODEs *ACM Trans Math Software*, 29 (2) (2003), pp. 141-164 <http://dl.acm.org/citation.cfm?doid=779359.779362> [Google Scholar](#)