
Principle of neural computation

多节奏神经回路的稳健设计

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

[Twitter](#) [Facebook](#) [Share](#) [More](#)

Article References Citing Articles (15) 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 E

journal homepage: <https://journals.aps.org/pre/abstract/10.1103/PhysRevE.90.022715>

Author information

Robust design of polyrhythmic neural circuits

Article history:

Published 22 August 2014

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

AFFILIATIONS

Department of Mathematics and Statistics, Georgia State University, Atlanta, GA 30303, USA

摘要【ABSTRACT】

产生共存节奏模式的神经回路图案被视为多功能神经元网络的构建模块。我们研究了抑制模型神经元在随机扰动下可靠地维持脉冲多节律的鲁棒性。在没有噪声的情况下，每个共存节奏的指数稳定性随着突触耦合的加强而增加，从而表明增强的鲁棒性。相反，在加入噪声后，我们发现当耦合强度增加到超过一个临界值时，噪声引起的节律切换增强，表明鲁棒性下降。我们分析这种随机心律失常，并发展其动力学机制的一般描述。基于我们的机械学见解，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，以增强对噪声的节奏鲁棒性。我们的发现适用于包括 Fitzhugh-Nagumo 和其他 Hodgkin-Huxley 型网络在内的一类广义弛缓振荡器网络。

文章导航

1 引言【INTRODUCTION】	5
2 三个抑制性突发神经元的回路图案	5
2.1 Single-cell dynamics	5
2.2 Network dynamics	6
2.3 Soft- to hard-lock transition	7
2.4 Mean free path description of noise-induced rhythm switching	9
3 强烈的突触耦合破坏多节律的稳定	10
3.1 脆弱阶段的多元节奏由软锁过渡到硬锁	10
4 鞍节点 GHOST 模型的软到硬锁过渡	10
4.1 鞍-节点 GHOST 型参数的估计过程	11
5 增强多节奏性的修改	12
5.1 Neuronal modifications	12
5.2 Synaptic modifications	13
6 总结	13
7 致谢	15
8 APPENDIX	15
8.1 完整的 NCM 模型方程	15
8.2 临界耦合与最佳耦合的关系	15
9 参考文献	16

1 引言【INTRODUCTION】

鲁棒性和灵活性是暴露于其环境扰动的物理、社会和生物网络的关键特征 [1-5]。保证网络动态鲁棒性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，这些网络的正常功能同样需要高度的灵活性，即多稳定性和可塑性。

我们遵循的观点是，神经网络的功能灵活性表现为多种动态活动模式的共存，即多节奏性。每种模式都控制着一种特定的功能，如协调运动 [11]、感官知觉 [12] 或记忆 [13]。这些活动模式是同步的网络状态，臭名昭著地表现出高度的多重性和集群性 [14-17]。扰动，如神经元噪声，可以通过在共存的功能模式之间意外切换 [17] 和减少神经元同步性（被认为是神经元信息传输的一个结合元素）来破坏这种多功能性 [18,19]。在记忆的神经网络模型中研究了鲁棒性和灵活性之间的相互作用，其中代表单个存储记忆的稳定状态的数量增加会对记忆检索的鲁棒性产生负面影响，从而导致错误的记忆关联 [20-22]。

在电路层面上，活动模式是由小群的神经元产生的，这些神经元往往是突触耦合形成功能图案 [23-29]。这样的神经回路图案（NCMs）无处不在，可以作为神经回路内的计算元素（参考文献 [30]，第 693 页），包括中心图案发生器，它自主地产生各种运动行为，如心跳、呼吸、咀嚼和运动。

NCM 中的神经元经常表现出突发放电，即峰值序列的交替和静止恢复期 [31,32]。这种单细胞活动的复杂性质决定了 NCM 可以自主产生的节奏模式。神经元的模式库也依赖于突触耦合的功能形式和强度。抑制性突触耦合通过主动将整体同步状态分解为多个共存状态，促进了 NCM 的多节律性。它们中的每一个都以爆发之间的特定相关关系为特征。这种多节奏性已经可以出现在两个突发的网络中 [34,35]。

NCM 动力学的预测和控制受到爆炸所固有的多时间尺度的限制，因为这种动力学限制了传统分析方法的使用。例如，相位缩减不适用于强耦合的突发网络的稳定性分析。相反，随机扰动可以有效地说明这种系统的动力稳定性，否则就会逃避标准分析方法 [36]。这类系统还包括那些接近分岔的系统和那些奇异摄动的系统 [37,38]。

本文研究了三个相互抑制的 hodgkin - huxley 型突发的 NCM 模型中多节律性对随机扰动的鲁棒性。我们报告了噪声诱导在共存的爆破模式之间切换的一般机制。为了寻找鲁棒性网络设计，我们设计了基于机制的策略来增强鲁棒性，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，我们识别了噪声引起的节律切换现象 (第 III 节)，然后在第 IV 节中解释，使用软锁到硬锁的网络动力学过渡。在第五节中，我们使用这种机制来提高 NCM 多节奏性的稳定性。我们在第六节作结束语。

2 三个抑制性突发神经元的回路图案

我们的 NCM 由三个具有交互抑制突触的突发模型神经元组成。NCM 表现出三种稳定的节律，各节律间具有固定的相位关系。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给出。

2.1 Single-cell dynamics

NCM 神经元的膜电压 V_i 遵循通过抑制性化学突触耦合的霍奇金-赫胥黎动力学 ($i, j = 1, 2, 3$):

$$C\dot{V}_i = -I_i^{\text{Na}} - I_i^{\text{K}_2} - I_i^{\text{L}} - I_i^{\text{rand}} - \sum_{j \neq i} I_{ij}^{\text{inh}}. \quad (1)$$

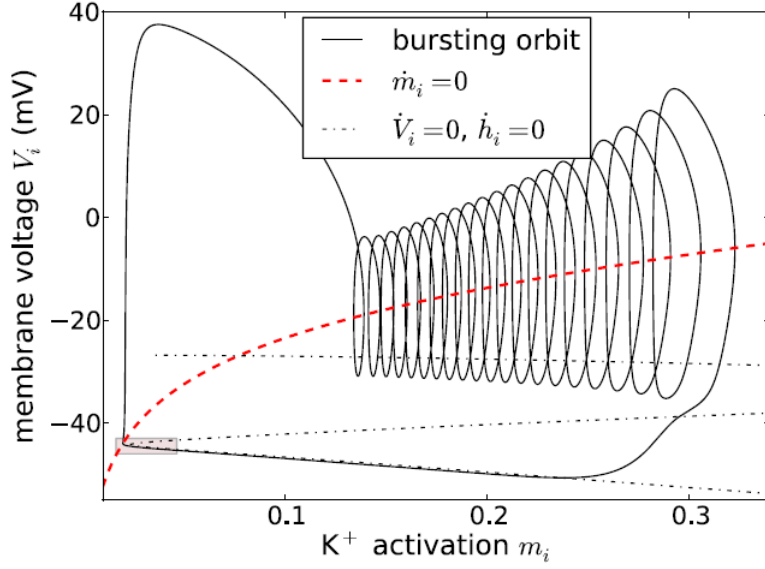


图 1: (Color online) Bursting in the slow-fast Hodgkin-Huxley neuronal model. The bursting orbit of a single neuronal burster (at $\sigma = 0$ and $g_{\text{inh}} = 0$) is organized according to the backbone of nullclines for the slow variable, given by $m_i = 0$ [dashed (red) line], and fast variables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

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

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

随机电流 I_i^{rand} 是均值 I_0 、振幅 σ 的不相关高斯白噪声。我们暂时设置 $\sigma = 0$, 直到第二章 D, 以概述确定性动力学。

Na^+ 电流瞬间激活, 反映在门限变量 $m_{\text{Na}} = m_{\text{Na}}^\infty(V_i)$ 的即时变化中。而 Na^+ 失活 h_i 和 K^+ 激活 m_i 则是动态的

$$\begin{aligned} \tau_{\text{Na}} \dot{h}_i &= h^\infty(V_i) - h_i, & \tau_{\text{K}_2} \dot{m}_i &= m_{\text{K}_2}^\infty(V_i) - m_i, \\ h^\infty(V) &= [1 + \exp(-s^h(V - V^h))]^{-1}, \\ m_{\text{K}_2}^\infty(V) &= [1 + \exp(-s^{\text{K}_2}(V - V^{\text{K}_2}))]^{-1}. \end{aligned} \quad (3)$$

快速的 Na^+ 灭活 ($\tau_{\text{Na}} = 0.0405$ s) 和缓慢的 K^+ 激活 ($\tau_{\text{K}_2} = 0.9$ s) 之间的时间尺度分离产生了爆炸: 薄膜电压和 Na^+ 电流的快速峰值被 K^+ 电流的缓慢调制所控制的静态状态中断 (图 1 中的破裂轨道)。

在 Refs[36] 和 [39-41] 中详细研究了单神经元模型的动力学, 包括爆发模式的成因。

2.2 Network dynamics

神经元与抑制性化学突触联网: 如果 V_j 超过突触阈值 $\Theta = -40\text{mV}$, 突触前神经元 j 会激活其突触。一个活跃的突触又会激活突触后神经元 i 的抑制性电流 I_{ij}^{inh} [参见公式 (1)]。突触是抑制性的, 因为它们激活

了具有反转电位的离子通道, $E_{inh} = -62.5\text{mV}$, 低于膜电压 V_i 的典型值, 例如氯通道。突触动力学受以下因素制约

$$\begin{aligned}\tau I_{ij}^{inh} &= I_{ij}^{\infty} - I_{ij}^{inh}, \\ I_{ij}^{\infty} &= g_{inh} (V_i - E_{inh}) / [1 + \exp(\lambda(\Theta - V_j))].\end{aligned}\quad (4)$$

这些突触基本上处于两种状态, 活跃或不活跃, 这是由激活参数 $\lambda = 1\text{mV}^{-1}$ 决定的。电导是突触耦合强度的参数 g_{inh} 。除了在 VB 节, 我们研究了令 $\tau = 0$ 的瞬时突触。在 τ 的这个值处, 突触遵循快速阈值调制框架 [40,42,43]。

NCM 网络动态显示出具有特定相位关系的共存的突发模式: 在三个起搏器模式 (A、B 和 C) 中, 一个神经元的突发是反相位的, 另外两个神经元的突发是相的 (见图 2), 两个行波模式由三个 [43] 连续突发组成。行波在摄动作用下立即退相, 因此不能观测到。均匀的全-全耦合确保其余三种起搏器模式同样稳定。

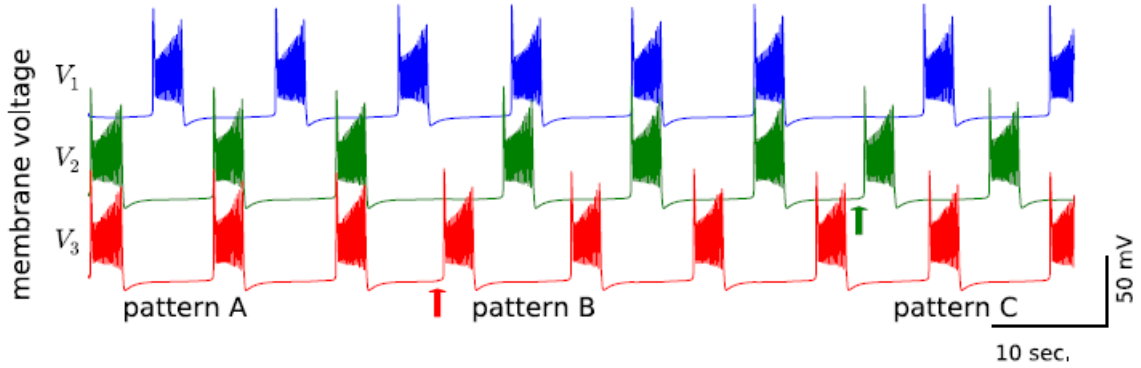


图 2: (Color online) Stable polyrhythmic patterns in the NCM. Two 0.5-mV kicks (arrows) applied to membrane voltages $V_i(t)$ cause the NCM to switch among the three coexistent pacemaker patterns (A, B, and C). Parameters are $\sigma = 0, g = 20\text{pS}$.

随着耦合强度 g_{inh} 的增加, 爆炸模式的指数稳定性增加。本文研究的强耦合导致了非常高的收敛速度, 如图 2 中脉冲后的短瞬态所示。

2.3 Soft- to hard-lock transition

强烈的突触抑制扭曲了突触后神经元动力学。如果 g_{inh} 大于临界耦合, g_{crit}^* 突触前爆发瞬间稳定所有突触后神经元在静止阶段的状态。与这种硬锁抑制不同, 在亚临界值 ($g_{inh} < g_{crit}^*$) 只是减缓突触后爆发的起始。

如果抑制足够强, 在突触后爆发动力学的静止阶段产生一个稳定的固定点, 就会发生从软锁到硬锁的转变。然后突触后神经元被锁定在静止状态。这里, 我们将 g_{inh} 作为一个分岔参数。在 ($g_{inh} = g_{crit}^*$ 时, 鞍节点分叉产生一个稳定的平衡, 此时突触后神经元处于静止期。在状态空间中, 分岔点的特征是所有零线的切线, 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

$$m_i = m_{K_2}^{\infty}(V_i). \quad (5)$$

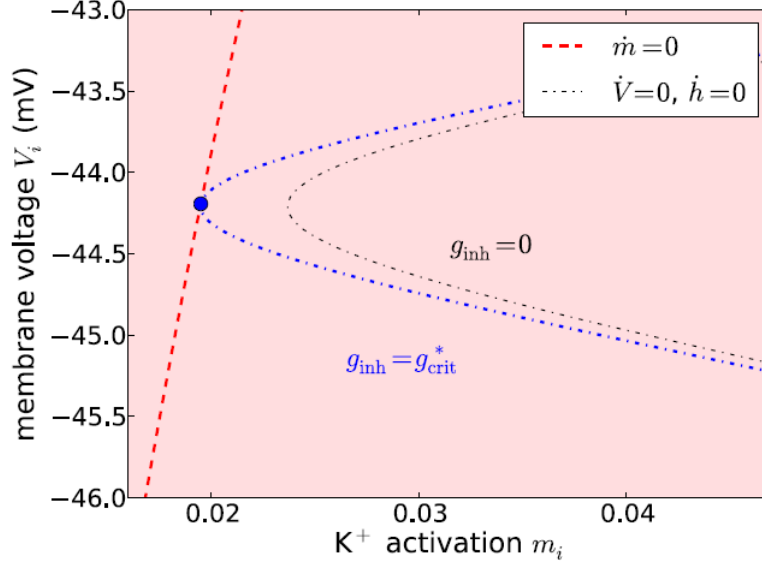


图 3: (Color online) Critical synaptic strength in the neuronal burster. We show the shaded region of state space from Fig. 1 (lowerleft corner there). Constant inhibition, at coupling strengths $g_{\text{inh}} > g_{\text{crit}}^*$, induces a saddle-node bifurcation by shifting the fast nullcline (dashed-dotted 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.

快零值线, $(\dot{V}_i, \dot{h}_i) = 0$, 它由下式确定

$$\begin{aligned} h_i &= h^\infty(V_i), \\ 0 &= -I_i^{\text{Na}} - I_i^{\text{K}_2} - I_i^{\text{L}} - \sum_{j \neq i} I_{ij}^{\text{inh}}. \end{aligned} \quad (6)$$

我们想要确定 g_{crit}^* , 在这个值上, 一个突触前突发可以引起突触后动力学的分支。为了测试这个, 我们设置

$$\sum_{j \neq i} I_{ij}^{\text{inh}} = g_{\text{inh}} (V_i - E_{\text{inh}}). \quad (7)$$

下面我们去掉下标 i 。临界耦合强度 g_{crit}^* , 即慢的 [Eq.(5)] 和快的 [Eq.(6)] 空线相切的临界耦合强度 g_{crit}^* , 被确定为 V 中隐式的下列方程的解 [我们设 $m = m_{\text{K}_2}^\infty(V)$ 和

$$\begin{aligned} h &= h^\infty(V) : \\ 0 &= -I^{\text{Na}} - I^{\text{K}_2} - I^{\text{L}} - g_{\text{crit}}^* (V - E_{\text{inh}}) \\ 0 &= \frac{d}{dV} [-I^{\text{Na}} - I^{\text{K}_2} - I^{\text{L}} - g_{\text{crit}}^* (V - E_{\text{inh}})] \end{aligned} \quad (8)$$

这种从软锁到硬锁的转变导致了网络动力学的质变, 反映在其对小波动的节奏鲁棒性上。下面我们将引入这些波动, 并通过蒙特卡罗模拟分析它们对动力学的影响。

在第四节中, 我们将软锁到硬锁的转换推广到一个一般的分支模型。从泛化中, 我们推导出了可以从电压轨迹直接估计的 g_{crit}^* 的近似。

2.4 Mean free path description of noise-induced rhythm switching

不相关高斯白噪声 $I_i^{\text{rand}} = I_0 + \sigma \xi_i(t)$, 均值 I_0 , 强度 σ^2 , 和 $\langle \xi_i(t) \xi_j(t') \rangle = \delta(t - t') \delta_{ij}$, 用于研究对扰动的节律鲁棒性。这种噪声也可能出现在电路外部突触投射 [44] 的总合动作中。噪声可以在弱耦合时使爆发失相, 并引起从一种爆发模式到另一种爆发模式的变化。在强耦合时, 这种节奏切换变得频繁和不可预测 [图 4(a)], 即使是微弱的噪声。

为了有效地分析开关的统计量, 我们将 NCM 的随机多节奏动力学刻画为二维 (2D) 随机游走。三个起搏器模式 (图 2) 映射到物理平面的三个运动方向。具体来说, NCM 神经元的膜电压被传输到三个突发巧合探测器中, 每个探测器对应一对神经元, 在巧合的情况下, 激活一个动物的运动。在神经元 1 和 2 中发生的突发的巧合被分配为与速度矢量 $(0,1)$ 的移位。神经元 1 和 3 以及神经元 2 和 3 中的重合爆发分别被赋给向量 $(\sqrt{3}/2, 1/2)$ 和 $(-\sqrt{3}/2, 1/2)$ [图 4(b)]。

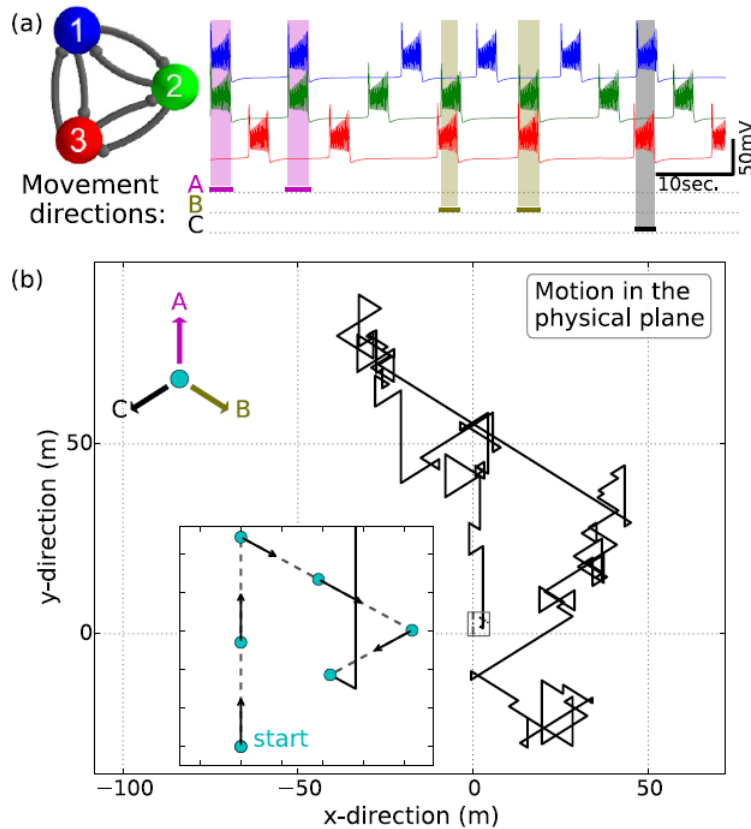


图 4: (Color online) (a) NCM of three bursters (blue, 1; green, 2; red, 3) randomly switches among three pacemaker patterns in the voltage trace for coupling strength $g_{\text{inh}} = 15\text{pS}$ and noise $\sigma^2 = 0.0025\text{pA}^2/\text{s}$. (b) Coincident bursts (shaded regions) are mapped into 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.

在没有噪音的情况下, 动物会按照最初的爆炸模式所设定的方向移动。在有限的噪声水平下, NCM 要么重复相同的爆发模式, 要么切换到另一种模式, 这反过来改变了 animat 的方向 (图 4)。我们通过 animat 运

动对噪声的响应的平均自由路径 (MFP) 来量化 NCM 多节奏的鲁棒性。mfp 定义为在给定方向上连续步数的平均值。它与马尔可夫链近似的转移概率有关 [7,45]。

3 强烈的突触耦合破坏多节律的稳定

突触耦合强度 g_{inh} 是控制 NCM 多节奏稳健性的明显参数。我们计算了各种耦合强度和噪声强度下的 MFP, 发现 MFP 对 g_{inh} 的非单调依赖性, 在图 5 的双参数扫描中进行了总结。主要特点是: (1) MFP 在最佳耦合强度 g_{opt} 时达到最大值, 该强度在网络动力学的软锁到硬锁转换附近 (g_{crit}^*); (2) 在足够大的 g_{inh} 时, 减少 σ^2 不会导致 MFP 的明显增加, 它变得小于两个步骤, 从而表明突发模式几乎在每个周期内交替出现。

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则化, 并稳定同步状态, 以对抗噪声 [46], 尽管耦合强度增加而去相耦合振荡器的反例也被称为 [47]。MFP 最大时的 g_{opt} 值对应于网络动态鲁棒性的最高程度。在 g_{inh} 比 g_{opt} , NCM 动态变得越来越容易受到噪声或其他扰动的影响, 而由于从软锁到硬锁的转变, 爆发模式的交替加强, 正如我们下面解释的那样。我们的模拟表明, 最佳耦合强度对噪声强度只有微弱的依赖, 这证明了我们的扰动方法。

3.1 脆弱阶段的多元节奏由软锁过渡到硬锁

超越软锁到硬锁的转变 ($g_{inh} > g_{crit}^*$) 如图 6 (a) 插图所示, 节奏转换增强, 主要发生在爆破模式的脆弱阶段。在这里, 两个神经元的同时爆发取决于两者是否在临界电压 V_{crit} 以上同时进行。当神经元 3 完成突发放电时, 脆弱期开始, 其电压 V_3 下降到突触阈值 Θ 以下 [等式 (4)]。随之而来的突触抑制的丧失释放了暂时锁定的神经元 1 和 2[48]。释放后, 神经元 1 和 2 分别通过提高膜电压 V_1 和 V_2 来启动爆破周期。当它们低于 Θ 时, 它们不会相互作用。在这个阶段, 随机扰动将神经元分开, 在 V_1 和 V_2 之间产生一个小的延迟。神经元 1 首先达到阈值。当 V_1 通过 Θ 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。假设脉冲足够长, 突触后神经元 2 和 3 仍处于锁定状态。

相比之下, 神经元 1 的爆发后并没有节奏转换 [图 6 (a)]: 爆发后, 神经元 2 和 3 开始向突触阈值推进。现在 V_3 已经超过了 V_{crit} , 因为 V_2 超过了 V_3 , 跨越了 Θ 。因此, 两个神经元都进入爆发阶段, 导致爆发的时间重叠, 并完成起搏器模式。这两种情况解释了起搏器模式易受软锁到硬锁转换之外的干扰的根源。

4 鞍节点 GHOST 模型的软到硬锁过渡

软锁到硬锁的转变 (第 IIC 节) 提供了导致神经元动力学中脆弱阶段出现的机制 [Eq.(1)], 如前一节所述。基于神经动力学的分岔结构, 我们设计了一个描述这一脆弱阶段的通用模型。这种方法使我们能够提供临界电压和临界突触强度之间的联系。它还使我们能够仅从电压轨迹推算出这些量的 V_{crit} 和 g_{crit} 。

硬锁耦合的神经元动力学特征为突触激活时的瞬时鞍-节分叉: 当突触前爆发活跃时, 超临界 ($g_{inh} > g_{crit}^*$) 突触抑制将突触后爆发联系到稳定的不动点 (参见图 3)。在分叉的状态空间附近, 解耦神经元动力学被近似为二次正规形式方程 $\dot{v} = \varepsilon + \alpha(v - V_0)^2$ [32]。差距参数, $0 < \varepsilon \ll 1\text{mV/s}$, 决定了马鞍节点“幽灵”通过的速度。加上噪声和耦合, 我们推导出模型电压 $v_i (i = 1, 2, 3)$ 的鞍节点幽灵动力学。

$$\dot{v}_i = \varepsilon + \alpha(v_i - V_0)^2 - \left[\sigma \xi_i(t) + \sum_j I_{ij}^{inh} \right] C^{-1}. \quad (9)$$

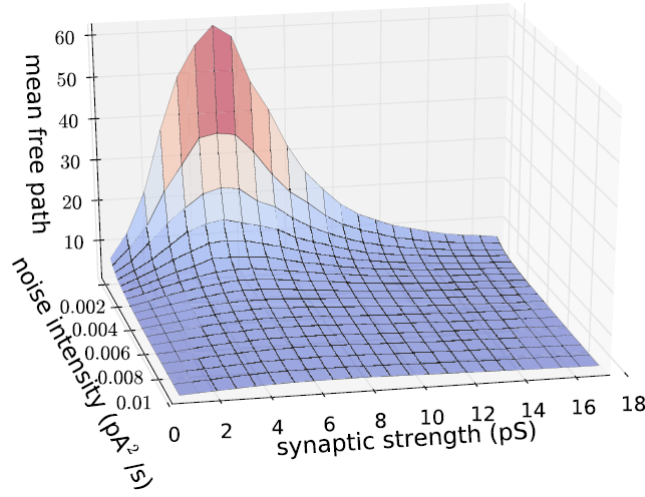


图 5: (Color online) Nonmonotonous dependence of the mean free path (MFP) on the synaptic strength g_{inh} . For a plausible range of noise intensities, σ^2 , the MFP reveals a synaptic strength of maximal robustness, $g_{\text{opt}} \simeq 5.5\text{pS}$, comparable with the critical coupling $g_{\text{crit}}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

突触电流 I_{ij}^{inh} 和噪声 $\sigma\xi_i(t)$ 取自原始 NCM 方程 [公式 (1)]。参数 $\varepsilon\alpha$ 和 V_0 是根据爆破器电压轨迹 $V(t)$ 估算的, 如第四节 A 所述。

鞍节点 GHOST 模型使我们能够通过一个估计值 g_{crit}^* 来近似临界耦合 g_{crit} 。这是一个突触强度, 在这个强度下, 一个活跃的突触会导致突触后神经元的鞍状节点分叉 (参考图 3)。这种情况是通过设置 $\sigma = 0$ 和 $\sum_j I_{ij}^{\text{inh}} = g_{\text{inh}}(v_i - E_{\text{inh}})$ 在公式 (9) 中来建模的: 鞍节点分叉发生在

$$g_{\text{crit}} = 2C \left(\alpha(E_{\text{inh}} - V_0) + \sqrt{\alpha^2(E_{\text{inh}} - V_0)^2 + \varepsilon\alpha} \right). \quad (10)$$

对于 $g_{\text{inh}} > g_{\text{crit}}$, 一对固定点从的鞍节点分叉中出现。临界电压 V_{crit} 由不稳定固定点的位置近似地表示出来:

$$V_{\text{crit}} = V_0 + \frac{g_{\text{inh}}}{2\alpha C} + \sqrt{\frac{g_{\text{inh}}^2}{4\alpha^2 C^2} - \frac{C\varepsilon + g_{\text{inh}}(E_{\text{inh}} - V_0)}{\alpha C}} \quad (11)$$

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

g_{crit} 和 g_{crit}^* 的对应关系在附录中讨论的并不完美。然而, 获得 g_{crit} 的过程几乎是无方程的, 而获得 g_{crit}^* 则需要完整的 Hodgkin-Huxley 方程。因此, g_{crit} 的估计值也可以从经验数据中得到。这突出了鞍节点虚函数方法中包含的额外抽象的好处。

4.1 鞍-节点 GHOST 型参数的估计过程

如图 7 所示, ghost 模型 [公式 (9)] 的参数 ε 、 α 和 V_0 是由非耦合爆轰模型 [公式 (1) 在 $g_{\text{inh}} = \sigma = 0$ 时] 的电压动态 $V(t)$ 估算的。首先, 得到周期性爆裂轨道 [图 7(a) 的实线]。在爆裂轨道的静止阶段, 我们将 \dot{V} 表示为一个函数, $F(V)$ [图 7(b) 的实线]。这只有在局部才能做到。函数 $F(V)$ 可以很好地表示马鞍节点分岔, 如果耦合被激活, 就会出现这种分岔。然而, 我们在更高的抽象层次上描述瞬态马鞍节点分叉, 方法是制

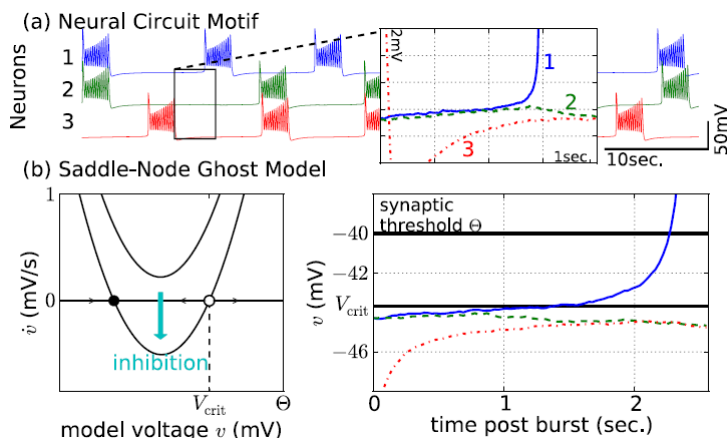


图 6: (Color online) Hard-lock mechanism of rhythm switching. (a) A typical rhythm switching event (inlet) occurs upon noise-induced separation of neurons 1 and 2. Neuron 1 reaches Θ and inhibits neuron 2 from bursting. (b) The quiescent phase of postsynaptic neurons undergoes a saddle-node bifurcation 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 $V_{\text{crit}}^{\text{En}}$, thus switching rhythms. Parameters: $g_{\text{inh}} = 20\text{pS}$, $\sigma^2 = 0.01\text{pA}^2/\text{s}$, $V_0 = -44.3\text{mV}$, $\varepsilon = 0.22\text{mV}/\text{s}$, $\alpha = 1.53\text{mV}^{-1}\text{s}^{-1}$.

定正态方程 $\dot{v} = \varepsilon + \alpha(v - V_0)^2$ [参见公式 (9)]。它的参数可以直接从 $F(V)$ 中估计出来: 在 V_0 , $F(V)$ 是最小的, 最小值是 $\varepsilon = F(V_0)$, $2\alpha = F''(V_0)$ 。图 7(b) 中显示了一个估计的例子。

5 增强多节奏性的修改

通过考虑硬锁开关机制, 我们现在可以平衡参数来增强 NCM 对噪声的鲁棒性。首先, 我们选择了最优耦合强度 (参见图 5)。此外, 我们提出了两种进一步增强鲁棒性的策略: 增加模型参数 ε , 在静止神经元从抑制中释放后, 增加脆弱阶段的漂移和扩散比率 [参见图 6(b)]。这使神经元有更大的机会同时进入爆发阶段。或者, 突触的激活是逐渐进行的, 这只是给了两个神经元更多的时间来穿越脆弱阶段, 在抑制作用开始并分离两个神经元之前。

5.1 Neuronal modifications

参数 ε 近似于 $g_{\text{inh}} = 0$ 时慢零线和快零线之间的最小距离 (参见图 3)。复杂的 Hodgkin-Huxley 模型允许各种各样的神经元修改来增加 ε , 所有这些都是为了改变零线之间的距离。

在本研究中所使用的特定模型中, 调节模型参数 ε 的有效方法是调节 K^+ 激活电位 V_{K2} [Eq.(3)]: 将 V_{K2} 从 3 增大到 4mV 使 ε 从 0.22 变为 $0.27\text{mV}/\text{s}$ [49]。神经元动力学的这种变化使 g_{opt} 的 MFP 从 20 步提高到 60 步, 如图 8(a) 所示。

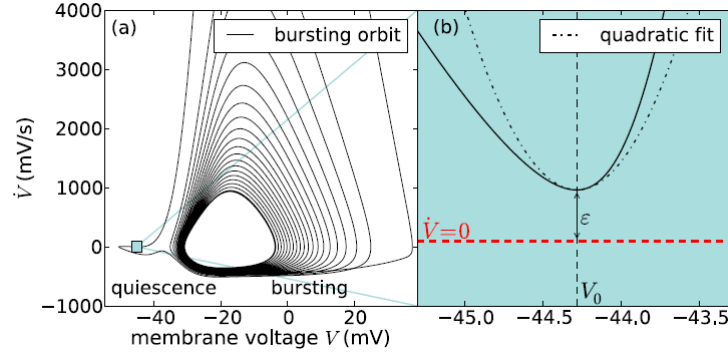


图 7: (Color online) Estimation procedure of the saddle-node ghost equation. (a) Time derivative \dot{V} on the periodic orbit shows a complicated dependence on V . (b) Locally, \dot{V} can be expressed as a function, $F(V) = \dot{V}$. Parameters ϵ , V_0 , and α of Eq. (9) are determined so that the quadratic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

5.2 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，细微的突触修改可以改变鲁棒性，使抑制的开始更渐进。为此，我们略微增加突触时间尺度 τ [Eq.(4)]。

如图 8 (b) 所示， $\tau = 250\text{ms}$ 产生约 25 步的最佳 MFP，而 $\tau = 0$ 时为 20 步。或者，也可以提高突触阈值 Θ ，从而让系统有更多时间达到爆发阶段。

6 总结

扰动引起的功能节律之间的切换是神经网络多功能性的一个限制因素。我们对抑制性 NCM[公式 (1)] 的分析支持了这一论断：它显示了三种共存的爆发性节律，其中经常观察到切换，表明多节律的高度脆弱性。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 进行随机扰动来揭示这个阶段。

为了恢复节奏的稳健性，我们改变了各种模型参数，如突触强度，即同步性的主要参数。我们发现，加强突触耦合发挥了双重作用：在弱耦合时，稳定性增加，以对抗突发模式的逐渐去势 [43,46,50]，但在强耦合时，由于脆弱阶段的敏感化，节奏的稳健性下降了。这种二重性是由于依赖耦合的软锁到硬锁的过渡。当加强耦合超过过渡点时，多节奏的渐进去势被进一步抑制，但突然的切换也变得更加可能。相应地，我们找到了一个突触强度的最佳值，在这个值上，多声部节奏是最稳健的（参见图 5）。这种噪声诱导的节律切换与其他耦合诱导的失调机制不同 [47,51,52]，其中噪声没有发挥关键作用。我们注意到与倾斜的周期性电位中的布朗运动的相似性，其中扩散系数变得非单调，并在临界倾斜时被大大放大 [53,54]。

我们通过用一般的马鞍节点分岔来表述软锁到硬锁的转变来概括我们的结果。这种描述没有提到网络中振荡器的数量，也没有提到它们的生物物理学解释。因此，该描述将切换机制推广到各种振荡器网络。在更大的抑制性网络中，该机制还可能影响网络中集群大小的分布，如果一个大的集群的集体耦合超过了由软锁到硬锁过渡所决定的最佳强度，它就会变得脆弱。应用可能包括记忆过程 [55]、感知的多态性 [14,56]、机器人运动 [57] 和通用相位振荡器网络 [17]。该机制可能在可转移系统中同样可以观察到，产生了对神经代码的另一

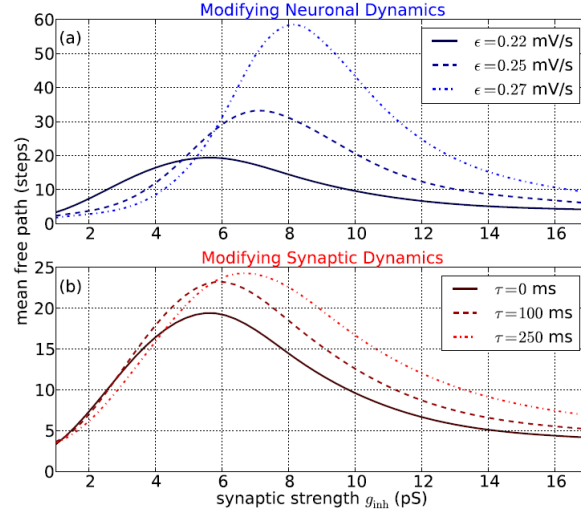


图 8: (Color online) Improving the robustness of bursting polyrhythms. (a) MFP dependence on g_{inh} for $\epsilon = 0.22\text{mV/s}$ at $V^{\text{K}_2} = 3\text{mV}$, 0.25mV/s at 3.5mV , and 0.27mV/s at 4mV . The optimum, g_{opt} , shifts towards a higher g_{inh} . (b) MFP dependence on g_{inh} in the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

种描述 [58]。

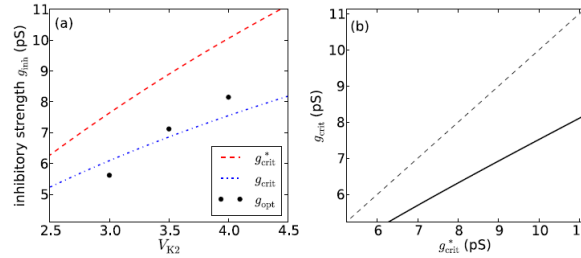


图 9: (Color online) Comparison of critical and optimal inhibitory strength. (a) For different values of V^{K_2} , g_{crit} [dasheddotted (blue) line] and g_{crit}^* [dashed (red) line] approximate the optimal coupling g_{opt} (circles) reasonably well. (b) The ghost model approximation g_{crit} systematically underestimates the bifurcation value g_{crit}^* , seen as deviations from the diagonal (dashed black line). Parameter: $\sigma^2 = 0.0025\text{pA}^2/\text{s}$.

使用基于机制的神经元参数选择，我们实现了节奏稳健性的三倍增强（图 8）。这种增强是在没有优化我们的 NCM 模型中的大量参数的情况下实现的，这在硅学中是一项昂贵的任务。最重要的是，这种高维度的优化在合成神经生物学实验中是不可行的，因为在实验中同时控制多个生物参数是很复杂的 [59]。我们的分析强调了生物动力学模型在控制生物系统和避免在噪声和非线性交叉点出现的陷阱方面的优势。

7 致谢

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.

8 APPENDIX

8.1 完整的 NCM 模型方程

对于每一个神经元 $i = 1, 2, 3$, 膜电压动力学 $V_i(t)$ 采用 Hodgkin-Huxley 型方程建模

$$\begin{aligned}
C\dot{V}_i &= -I_i^{\text{Na}} - I_i^{\text{K}} - I_i^{\text{L}} - I_i^{\text{rand}} - \sum_{j \neq i} I_{ij}^{\text{inh}} \\
I_i^{\text{L}} &= g_{\text{L}} (V_i - E_{\text{L}}), \quad I_i^{\text{K}_2} = g_{\text{K}_2} m_i^2 (V_i - E_{\text{K}}) \\
I_i^{\text{Na}} &= g_{\text{Na}} m_{\text{Na}}^3 h_i (V_i - E_{\text{Na}}), \quad m_{\text{Na}} = m_{\text{Na}}^{\infty} (V_i) \\
\tau_{\text{Na}} \dot{h}_i &= h^{\infty} (V_i) - h_i, \quad \tau_{\text{K}_2} \dot{m}_i = m_{\text{K}_2}^{\infty} (V_i) - m_i \\
h^{\infty} (V) &= (1 + \exp(-s^h (V - V^h)))^{-1} \\
m_{\text{Na}}^{\infty} (V) &= (1 + \exp(-s^{\text{Na}} (V - V^{\text{Na}})))^{-1} \\
m_{\text{K}_2}^{\infty} (V) &= (1 + \exp(-s^{\text{K}_2} (V - V^{\text{K}_2})))^{-1} \\
I_{ij}^{\text{inh}} &= g_{\text{inh}} (V_i - E_{\text{inh}}) / [1 + \exp(-\lambda (\Theta - V_j))] \\
I^{\text{rand}} &= I_0 + \sigma \xi_i(t), \quad \langle \xi_i(t) \xi_j(t') \rangle = \delta_{ij} \delta(t - t')
\end{aligned} \tag{12}$$

表一列出了本工作中使用的所有自由参数值。

我们用固定时间步长 $\Delta t = 0.001s$ 的 Euler-Maruyama 方法逼近了这个随机微分方程的解。这个值在快速峰值动力学中产生大约 180 个点。我们对 t 的其他值进行了检验，以证实我们结果的数值稳定性。为了方便起见，[60] 补充材料中包含了一个 PYTHON 代码，用于模拟这些参数值的随机网络 motif。

8.2 临界耦合与最佳耦合的关系

我们将公式 (8) 中的软锁到硬锁过渡值 g_{crit}^* 与它在马鞍节点幽灵模型中的估计值 g_{crit} [公式 (9)] 以及全随机网络中的最佳耦合强度 g_{opt} 进行比较，所有参数 V^{K_2} 的值都在一定范围内 [图 8 (a)]。

这三个量的接近强调了软锁到硬锁过渡到节奏鲁棒性的相关性 [图 9(a)]: g_{crit}^* 和 g_{crit} 都预测了抑制强度的最优值 g_{opt} ，超过这个值网络将迅速失去鲁棒性。值得注意的是，实际的分岔值 g_{crit}^* 高估了 g_{opt} 。这是意料之中的，因为随机动力学通常会在其相应的确定性动力学中预期到一个转变，例如，分叉。鬼模型的临界耦合 g_{crit} 产生 g_{opt} 比 g_{crit}^* 更好的预测器。但是请注意， g_{crit} 只被设计为一个更一般的量，它紧密地跟踪 g_{crit}^* 。

我们发现 g_{crit} 系统地低估了 g_{crit}^* ，因此， g_{opt} 更好的预测有点“意外”。让我们概述一下在近似 g_{crit}^* 时， g_{crit} 这个系统错误的起源。如图 3(b) 所示，增加 g_{inh} 使快速零线近似水平地 (在 m_{K_2} 方向) 向缓慢零线移动。

这个方向不遵循两个零线之间的最短距离。另一方面，鬼模型用参数 ε 近似这个最短的距离，并假定 g_{inh} 的收益向那个方向移动。因此， g_{inh} 的值越小，在鬼模型近似中就会产生一个过渡。请注意，倾斜的几何图形在图 7 中也可见，其中轴的一个小旋转将允许更好的二次拟合。

9 参考文献

- [1] S. Buldyrev, R. Parshani, G. Paul, H. Stanley, and S. Havlin, *Nature* 464, 1025 (2010).
- [2] R. K. Pradhan and V. S. Chakravathy, *Acta Physiol.* 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. Josic, 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. Kottler, *PLoS Biol.* 2, e369 (2004).
- [26] S. Song, P. J. Sjöström, 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. H. Anggi, 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. H. Anggi, J.M. Rubi, and A. Perez-Madrid, *Phys. Rev. Lett.* 87, 010602 (2001).
- [54] D. Reguera, P. Reimann, P. H. Anggi, 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