

bioRxiv posts many COVID19-related papers. A reminder: they have not been formally peer-reviewed and should not guide health-related behavior or be reported in the press as conclusive.

New Results

 [Follow this preprint](#)

## Pairing cellular and synaptic dynamics into building blocks of rhythmic neural circuits

James Scully, Jassem Bourahmah, David Bloom,  Andrey L. Shilnikov

doi: <https://doi.org/10.1101/2022.11.01.514710>

This article is a preprint and has not been certified by peer review [what does this mean?].



**Abstract**

Full Text

Info/History

Metrics

 [Preview PDF](#)

# 在细胞和突触耦合的动力学模型中构建有节律的神经回路模块

## Pairing cellular and synaptic dynamics into building blocks of rhythmic neural circuits

作者: James Scully<sup>1</sup>, Jassem Bourahmah<sup>1</sup>, David Bloom<sup>1</sup> and Andrey L. Shilnikov<sup>2</sup>

组织: 1.Neuroscience Institute, Georgia State University, 100 Piedmont Ave., Atlanta, GA 30303, USA.

2.Neuroscience Institute and Department of Mathematics & Statistics, Georgia State University, 100 Piedmont Ave., Atlanta, GA 30303, USA.

时间: 31 October 2022

## 摘要 [Abstract]

本文有三重目的——使其作为生物学上可信的建模指导资源和参考目录，这些模型包括：i) 基于电导的模型，ii) 强度变化的慢突触模型，iii) 两个典型的成对节律生成网络。我们记录了基本的网络组件的特性：细胞模型和突触模型，这是正确组装网络的先决条件。通过使用快-慢分析法，我们对细胞动力学进行了详细解释，并讨论了相关分岔。本文还讨论了几种建立突触耦合模型的方法，并介绍了一种新的慢突触模型。最后，我们描述了两种类型的双细胞节律生成网络：i) 半中心振荡器；ii) 兴奋-抑制对，并阐明了一个关键原理——在这些神经构建块中会稳定出现缓慢爆发的网络滞后。这两个细胞网络是更复杂的节律生成神经回路的基础，也是我们的游泳中心模式发生器模型中的特征。

## I 引言 [Introduction]

这个小的神经回路，被称为中央模式发生器 (CPG)<sup>1-3</sup>，它驱动着无脊椎动物的简单运动模式，其中包含了惊人的复杂性。生物学上可信的运动建模可以用来解释生物学结果的微妙之处并提供分析工具，这对无脊椎动物 CPG 生态位之外的基于电导的建模者有一定的用处。在文献中报道了大量的 CPG 网络。一些 CPG 是由起搏器驱动的内源性爆发器组成的，而其他 CPG 通过网络级机制产生稳定的缓慢振荡。这种起搏器回路最著名的例子是幽门 CPG，它产生爆发性节律来控制横纹肌，并且扩张和收缩龙虾胃的幽门区域<sup>4-11</sup>。

这篇论文是为了模拟两个海鼻涕虫 *Melibe leonina*<sup>12-14</sup> 和 *Dendronotus iris*<sup>15</sup> 的游泳节律。它们行为背后的 CPG 回路已经在这两个物种中得到了广泛的研究<sup>16-19</sup>。CPG 中的所有神经元都已经被识别出来，它们的突触连接已经通过严格的电生理学实验被确定<sup>20-22</sup>。这些海鼻涕虫中的游泳 CPG 不包括内源性爆发的起搏器。因此，每个电路都应该被看作是一个整体，而不是观察特定的起搏器细胞。方案假设给定的 CPG 电路在控制振荡状态下很大程度上是通过具有相似的动态性质和非线性性质的耦合成分之间的协同相互作用。这是主要的驱动因素和我们的计算研究的起点，重点是识别被对称地建立在给定的海鼻涕虫中较大的 CPG 电路中的哪些细胞和突触可以保证在两个特定的双细胞块中产生缓慢的振荡。

本文主要研究出现在神经构建块与正常功能和匹配的细胞和突触成分中的稳定爆发的基本原理。首先在第二节中引入基于电导的细胞模型的快-慢动力学分

岔分析，用来描述游泳 CPG 中间神经元的基本特性。第三节致力于模拟缓慢的突触动力学，并研究突触耦合的强度是如何随着神经元模型中的峰值频率的变化而变化的。在第四节基于网络滞后的概念，我们将介绍两种类型的构建块更大的神经回路，包括半中心振荡器 (HCO)。在第五部分，使一对神经元和缓慢抑制性突触相互耦合，并阐明了神经回路中突发性缓慢爆发的稳定发作的基本原理。第六节概括了在双细胞兴奋-抑制模块中出现的网络爆发的原理。最后，在第七节讨论了海鼻涕虫 *Melibe leonina* 和 *Dendronotus iris* 的游泳 CPG 电路的模块组织，以及它们是如何与已有的构建块组装的。

## II 基于电导的游泳 CPG 中间神经元模型 [CONDUCTANCE-BASED MODEL OF SWIM CPG INTERNEURONS]

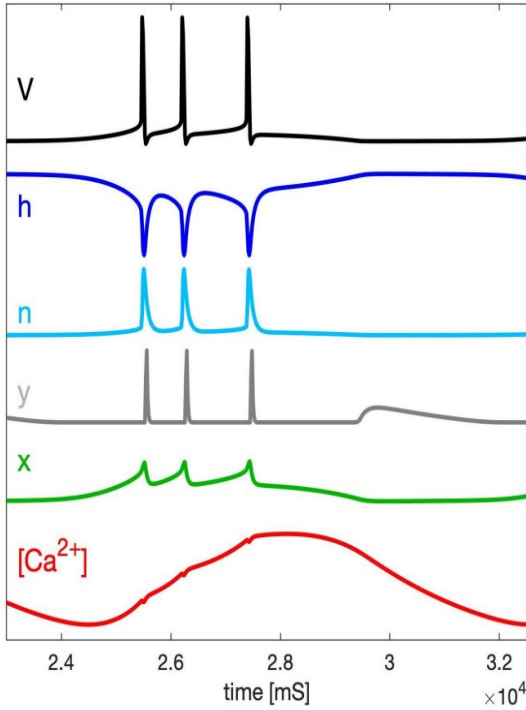
我们选择神经元模型的原因是它在生物学上的合理性，但细胞电流在海鼻涕虫 *Melibe leonina* 和 *Dendronotus iris* 的游泳 CPG 的中间神经元尚未被识别或指定。

因此，我们选择了来自霍奇金-赫胥黎 (HH) 形的植物模型 23-25 作为我们的一个基于电导的模型来描述游泳 CPG 中间神经元的起点<sup>23-25</sup>。该模型最初是用来探究位于腹足类软体动物 (海鼻涕虫) *Aplysia californica* 的腹部神经元 R15 中观察到和记录的内源性抛物线爆发。爆发的神经元 R15 被推测参与了海兔的产卵过程。根据最初的、可能有争议的观察可知，我们对植物模型的使用是合理的。争议的原因是在实验研究中，*Melibe* 游泳 CPG 也产生抛物线爆发，为此这个植物模型是臭名昭著的。根据正式的分类<sup>28-29</sup>，抛物线爆发中的尖峰频率在尖峰序列的中间最大，并在终点显著衰减，从而导致尖峰频率分布的弯曲形状<sup>30-31</sup>。首先在参考文献<sup>32-33</sup>中使用慢速解剖对植物模型进行了准确的数学分析，R15-神经元模型的各种动力学特性在随后的出版物中被研究，见参考文献<sup>34-40</sup>。植物模型的特点之一是，其动态变量可以分为两个子系统和两个不同的时间尺度：(i) 快速子系统快速峰值生成，这是借用了原来的霍奇金赫胥黎模型；(ii) 正如在 R15 神经元中实验观察到的那样，慢子系统来调节快速峰值活动和调节终止和恢复，这是强大的内源性爆发所必需的。

*Melibe leonina* 和 *Dendronotus iris* 中的游泳 CPG 中

间神经元与 R15 细胞在几个方面有所不同。首先，人们还没有观察到游泳中间神经元的内源性爆发。此外，这些中间神经元也不是潜在的爆发器，因为即使受到恒定的外部电流的干扰，它们也不会爆发<sup>40</sup>。对游泳 CPG 的神经生理学实验<sup>15-22</sup>表明，它们的中间神经元要么在大多数时候是静止的，要么在游泳期间接收来自感觉细胞的兴奋性驱动时成为紧张性尖峰。

这强烈表明在实验研究中观察到的游泳 CPG 海鼻涕虫的缓慢爆发确实是一个网络级动态现象，因为非线性中间神经元之间的相互作用是由快速和缓慢的电流（包括突触）协调的。在我们的建模工作中，必须解决观察到的 CPG 中间神经元在正常功能和扰动下的活动，以及描述各种突触的真实时间尺度，以探索这些回路中的网络水平的节律发生。



**图 1:** 植物爆发器快速变量的时间尺度：膜电压  $V$ ， $Na^+$  流的门控变量  $h$ ， $Ca^{2+}$  流的门控变量  $n$ ， $K^+$  流和  $h$ - 流的门控变量  $y$ （在  $[0-1]$  范围内），与两种钙耦合电流中引入的慢变量  $x$  和  $[Ca^{2+}]$  进行比较。

### A 对已适应的植物模型的简短描述 [Short description of the adapted Plant model]

最初的植物模型包括以下快速电流：钠和钙的内向电流 ( $I_I$ )，钾的外向电流 ( $I_K$ )，这是尖峰产生所必需的，以及一般的泄漏电流 ( $I_{leak}$ )。模型中平缓的脉冲频率自适应和抑制后反弹是由于一下两种电流的缓慢驱动造

成的：抗 TTX 向内钠和钙电流 ( $I_T$ ) 和向外钙敏感钾电流 ( $I_{KCa}$ )。

$$C_m V' = -I_T - I_K - I_{leak} - I_h - I_T - I_{KCa}, \quad (1)$$

$$h' = \frac{h_\infty(V) - h}{\tau_h(V)}, n' = \frac{n_\infty(V) - n}{\tau_n(V)}, \quad (2)$$

$$y' = \frac{1}{2} \left[ \frac{1}{1 + e^{10(V-50)}} - y \right] / \left[ 7.1 + \frac{10.4}{1 + e^{(V+68)/2.2}} \right] \quad (3)$$

其中，膜电容  $C_m = 1$ ，这里的动态变量为膜电压  $V(t)$ 、门控概率  $h(t)$ 、 $n(t)$ 、 $y(t)$  和  $x(t)$  以及钙浓度  $[Ca(t)]$ 。这个描述 R15 植物爆发的 ODE 系统包括一个快速子系统，以产生重复的强直尖峰或静止活动，取决于其慢子系统的驱动水平。这种尖峰产生机制包括以下快速电流：钠  $I_{Na}$ ，钾  $I_K$ ，泄漏  $I_{leak} = g_L(V - E_L)$ ，和快速去极化  $h$  电流，分别给出了对应的 ode 方程：

$$I_I = g_I h m_\infty^3(V)(V - E_I), \quad (4)$$

$$I_K = g_K n^4(V - E_K), \quad (5)$$

$$I_h = g_h \frac{y(V - E_h)}{(1 + e^{-(V-63)/7.8})^3}. \quad (6)$$

其中，假设内部钠电流的激活是瞬时的，因此用解析 (s 型) 方程  $m_\infty^3(V)$  来描述，而不是相应的快速 ODE。第四种电流描述了一个去极化的  $h$  电流，当电压下降到  $-50mV$  以下时激活，见上面的等式 (3)。

内源性爆发中快速峰期和缓慢静止期之间的反复交替受缓慢向内抵抗型 TTX 的  $Na^+ - Ca^{2+}$  电流和缓慢向外  $Ca^{2+}$  激活的  $K^+$  流的相互调节：

$$I_T = g_T x (V - E_I), \quad (7)$$

$$I_{KCa} = g_{KCa} \frac{[Ca]}{0.5 + [Ca]} (V - E_K) \quad (8)$$

这里有两个动态变量：钙浓度  $[Ca^{2+}]$  和电压门控概率  $x(t)$ ，由以下耦合慢速系统控制：

$$x' = \frac{1}{\tau_x} \left[ \frac{1}{1 + e^{-0.15(V+50-\Delta_x)}} - x \right], \tau_x \gg 1, \quad (9)$$

$$[Ca]' = \rho (K_c x (E_{Ca} - V + \Delta_{Ca}) - [Ca]), \rho \ll 1, \quad (10)$$

其中其中， $\Delta_x$  和  $\Delta_{Ca}$  是引入的新的分岔参数来控

制神经元模型的缓慢动态；我们将在下面讨论它们的作用。读者可以在下面的附录 I 中找到所有固定的生物物理参数及其具体值的详细描述。

$V(t)$ 、概率  $h(t)$ 、 $n(t)$ 、 $y(t)$  和  $x(t)$  以及钙浓度  $[Ca](t)$  等状态变量的时间尺度如图 1 所示。注意，根据时间常数的选择值  $\tau_x$ ，门控变量 ( $x$ -变量) 的平均变化率可以改变：它可以在视觉上与快速子系统一样快  $\tau_x = 100\text{sec}^{-1}$ ，或者可以减缓以匹配的  $[Ca]$  变量的变化率，如在本研究中使用的更大的  $\tau_x = 273\text{sec}^{-1}$ 。尽管如此， $x$  动力学包含在慢子系统中有一些原因。首先，为了历史的连续性，在参考文献<sup>33</sup>中提出的该模型的原始慢速解剖分析中， $x(t)$  被视为一个慢变量。第二， $x$ -动力学并不促进峰值的产生，这仅仅是由于快速的钠-钙和钾电流。相反，它与  $[Ca]$  动力学的相互非线性相互作用是为植物模型提供一个缓慢滞后的关键因素，这是由交替的快速脉冲序列和静止事件组成的内源性爆发所必需的。

根据参考文献<sup>40-42</sup>，我们在植物模型的慢子系统 (9)-(10) 中引入了两个额外的分岔参数  $\Delta_x$  和  $\Delta_{Ca}$  ( $d$  位是 mV) 以校准其慢动力学，主要是为了防止其爆发。值得注意的是  $\Delta_x$  和  $\Delta_{Ca}$  的变化并不影响神经元模型快速动态的时间特征。这里， $\Delta_x$  参数代表与电压值  $-50$  mV 的偏差，此时 TTX 抵抗的  $Na^+ - Ca^{2+}$  电流被半激活，如等式 (9) 所示，其相应的激活功能  $x_\infty(V) = 1/(1 + e^{-0.15(V+50-\Delta_x)}) = 1/2$ 。在等式中引入的第二个参数  $\Delta_{Ca}$  将钙逆转电位从假设的高值  $+140\text{mV}$  转移。事实上， $\Delta_{Ca}$  的变化在某些方面与外部施加的电流作用相似，对内在的尖峰动态没有显著影响，但改变了尖峰间间隔，从而改变了神经元模型的尖峰频率。

具有这些参数的模型的分岔图如图 2 所示：我们可以看到它被分为三个主要的活动区域：紧张性尖峰、爆发和超极化静止，以及它们在  $(\Delta_{Ca}, \Delta_x)$  参数平面上的边界。

让我们概述一下在整个活动类型之间的边界上的过渡路线上发生了哪些转变或分岔。首先要注意，紧张高峰和爆发活动之间的过渡路线，如随着  $\Delta_{Ca}$  参数的增加 (在某些固定的  $\Delta_x = 0$  处)，不能用单个的分岔来描述，而是用一系列连续的非局部分岔来描述。这些包括一个倍周期的出现，导致在参数平面的一个狭窄 (灰色) 区域内发生的混沌动力学的开始，通过该区域，用于主音尖峰活动的圆形周期轨道转变为两个时间尺度的突发轨道，由快速尖峰序列和缓慢静止相的交替发作组成。该区域与本地鞍鞍分岔曲线 (黑线)。与鞍结点分岔不同，鞍点和稳定平衡状态通过鞍结点分岔合并、消失或解耦，这种分岔会导致附近出现两个鞍点。

对于一些确定的  $\Delta_{Ca}$ ，随着  $\Delta_x$  的增加，会得到从

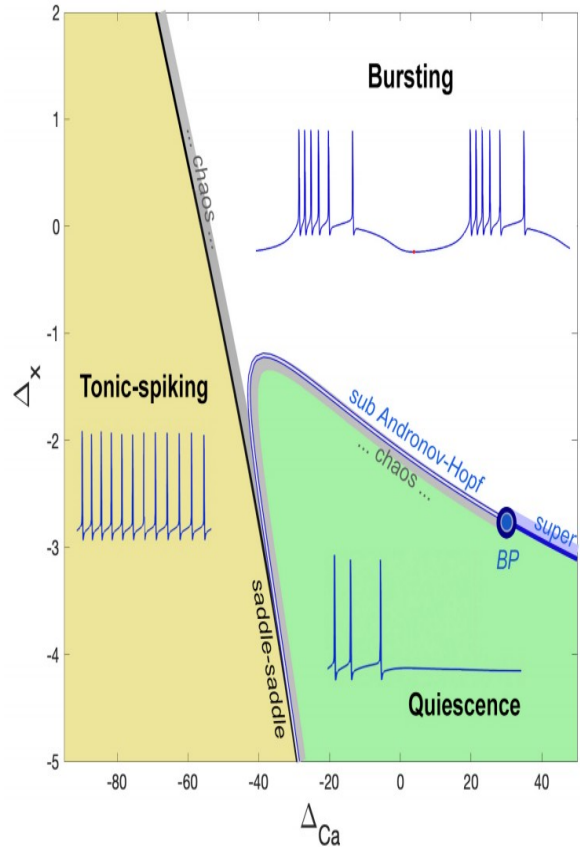
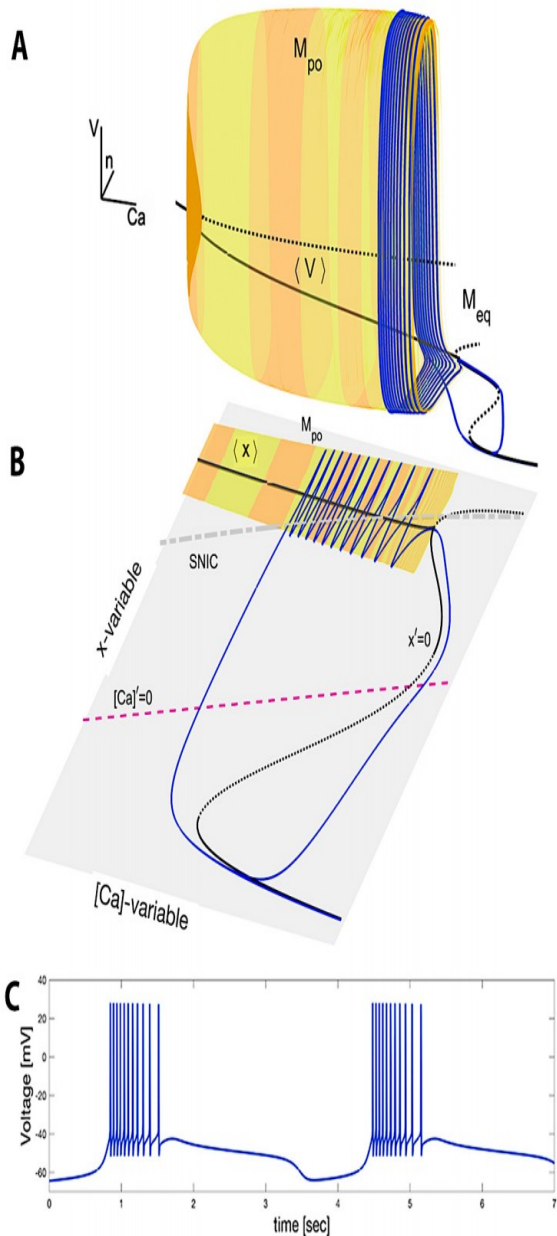


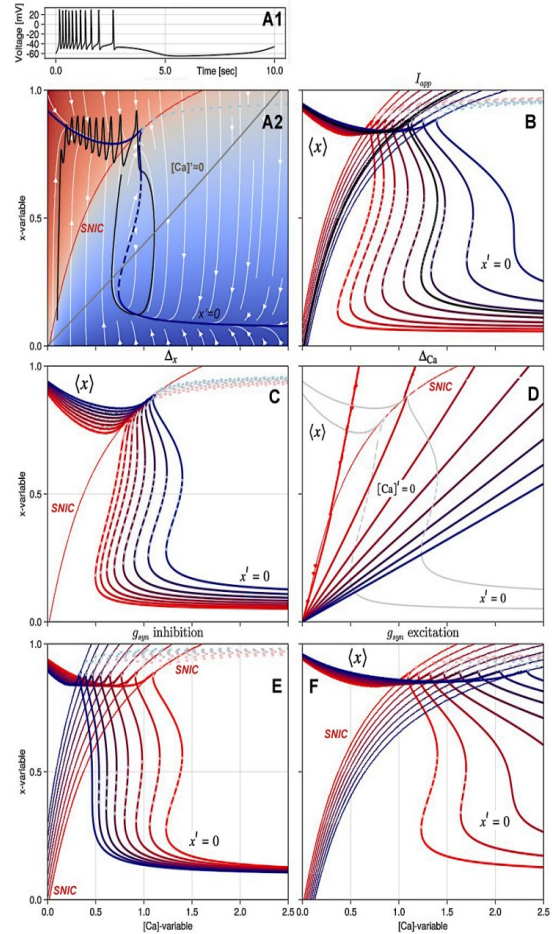
图 2:  $(\Delta_{Ca}, \Delta_x)$  的适应植物模型的分岔图，其中三个区域对应于紧张性尖峰、爆发和静止活动。从紧张性尖峰到爆发活动的 (水平) 过渡路线开始于鞍点分岔，随后是一个相邻的狭窄 (灰色) 过渡混沌区域。(垂直) 路线从静止到爆发通过有余维 2 BP 点的 Andronov-Hopf 分岔曲线：左边从 BP 点分岔是一个亚临界的引起混乱爆发过渡层 (灰色区域)，而在右边是一个超临界的引起小阈下振荡 (浅蓝色带) 演变成大爆发。在  $\Delta_x = 3.5\text{mV}$  水平以下，神经元模型仅表现出紧张性尖峰活动或静止

超极化静止到爆发的分岔图，包括一个 Andronov-Hopf (AH) 分岔，它会使一个代表神经静止状态的稳定平衡状态在  $(\Delta_{Ca}, \Delta_x)$  参数平面的爆发区间上失去了其稳定性，变得不稳定。这种 AH 分岔可以在分岔曲线的相反一侧被一个余维 2 点分为亚临界或超临界，称为 Bautin point (BP)。从 BP 点右侧自下向上的爆发路径首先导致电压轨迹中逐渐开始小振幅的稳定亚阈值振荡，在尺寸增加后，在较大的  $\Delta_x$  值下发生完全发展的爆炸。从 BP 点向左的类似路线更为复杂，因为它会导致复杂的亚阈值振荡或不可预测的峰值序列，或两者兼有。此外，在一个小的吸引盆地内，爆发也可以与一个稳定的静止状态共存，这在神经元模型中表现出双稳定性。图 5 显示了其中一些向感兴趣区域的过渡。我们的计划是在即将发表的论文中提供这些神经活动类型之间的转



**图 3:** 面板 A:2D 临界流形  $M_{po}$ (圆柱形) 由在  $([Ca], n, V)$  由平面上的紧张性尖峰周期轨道和  $\Delta C_a=15\text{mV}$  和  $\Delta_x=-1.7\text{mV}$  的相子空间组成。空间曲线  $V$ , 表示快速振荡的时间平均值, 起源于一个亚临界 AH 分岔点, 并通过鞍结点终止, 在鞍结点它接触由模型平衡组成的弯曲  $M_{eq}$  曲线 (稳定  $d$  的实线和不稳定的虚线) 的顶折。蓝色的轨迹是一个爆发 (周期性) 轨道, 它在  $M_{po}$  表面扭转, 并沿着  $M_{po}$  曲线滑动, 再回到  $M_{po}$ , 其电压轨迹显示在面板 C。面板 B: 对植物模型的慢子空间  $([Ca], x)$  的投影, 揭示了慢动力学中的内在滞后, 这是内源性爆发所必需的, 因为有分别对应于  $\langle V \rangle$  和  $M_{eq}$  流形的两个稳定的分支重叠的平均零等值线  $\langle x \rangle$  和  $x$ -零等值线  $x'$ 。面板 C: 电压轨迹与超极化静止瞬态交替发生的爆发活动和快速峰值的电压轨迹。

换的详细分析。



**图 4:** 随着模型参数的变化, 慢相平面  $([Ca], x)$  的重建。面板 A1: 面板 A2 对应的电压轨迹。面板 A2: 在  $\Delta_x=-4\text{mV}$  和  $\Delta C_a=-100\text{mV}$  时, 在  $([Ca], x)$  相位平面上的瞬态尖峰轨迹。白色的流图显示了该平面上的流/向量场。所示线为: 平均零等值线  $\langle x \rangle$ (峰值轨道之间)(蓝线); 由  $x' = 0$  给出的平衡零等值线的稳定/不稳定分支为 (深蓝色实线/虚线); 零等值线  $[Ca]=0$ (灰色线) 和 SNIC 分岔曲线 (红线)。在固定  $[Ca]$  和  $x$  值的  $([Ca], x)$  相平面上, 红色和蓝色的背景热图表示膜电压的平均高量和低量。面板 B: SNIC 曲线和零等值线  $x' = 0$  的曲线的演变, 具有外部电流的明显滞后 (重叠), 范围从  $-0.1$ (红色线) 到  $0.05$ (蓝色线), 相对于  $I_{app} = 0$  对应的黑色曲线。面板 C: 将  $\Delta_x$  参数从  $0$  减少到  $-4$ , 使零等值线  $x' = 0$  向右偏移, 在第一个膝盖点上方创建一个稳定的部分, 并照亮它与平均零等值线  $\langle x \rangle$  重叠。面板 D: 将  $\Delta C_a$  参数从  $-100$  增加到  $350$ , 顺时针转动零等值线  $Ca'=0$ , 并将其与  $x$  零等值线  $x' = 0$  的交点穿过 SNIC 曲线; 模型在  $\Delta_x=-4\text{mV}$ (顶部零等值  $x' = 0$ ) 过渡到静止, 或者当  $\Delta_x=0$  从紧张尖到爆发 (底部零等值线  $x' = 0$ )。图 E 和 F 显示, 抑制和兴奋电流的最大电导  $g_{sym}$  增加  $0.001$  和  $0.01$ , 零等值线重排。与  $E_{rev}=-70\text{mV}$  和  $E_{rev}=30\text{mV}$  转速。实线/虚线表示在  $(x)$  相平面上的平衡  $x' = 0$  的稳定/不稳定分支。

## B 植物爆发器的相空间分析 [Phase space dissection of the Plant burster]

通过将慢快速分解投影到相平面上, 分析其慢二维子系统 (9-10) 中发生的所有关键分岔, 使得可视化和解

释在 6D 相空间中的动力学成为可能。为了解释动力学及其转换，我们在  $([Ca], x)$  相平面上引入以下四种曲线： $x$ -零等值线、 $[Ca]$ -零等值线、平均  $\langle x \rangle$  零等值线和缩写为  $SNIC^2$  的分岔图，并解释它们的相互作用如何影响给定神经元模型的整体动力学。

图 3 显示了原植物爆发器的相空间的几何形状。它的面板 A 代表了  $3D([Ca], n, V)$  子空间上的伪投影 3，它与面板 b 中所示的  $([Ca], x)$  相平面叠加。这种分岔的意义是，对于  $([Ca], x)$  平面 SNIC 曲线上方的可变量，快速子系统表现出振荡的紧张尖峰活动，而在它下面变成超极化静止状态。要找到正弦曲线，我们必须在快速子系统方程中找到并跟踪鞍结点分岔。(1) – (6) 的植物模型，同时改变  $x$  和  $[Ca]$  变量作为两个控制参数。

图 3a 中的投影描绘了一对临界或慢动作流形：一个二维圆柱形的表面  $M_{po}$  (交替绘制为黄色/橙色条纹) 的周期轨道，起源于并终止于平衡态的一维多折叠 (黑色) 空间曲线  $M_{eq}$ 。另外，在两个流形上都覆盖了一个 (蓝色的) 爆发周期轨道，其电压轨迹如图 3c 所示。这样的二维和一维临界流形可以找到，例如，通过在植物模型的快速子系统中跟踪周期轨道和平衡态的分支，通过冻结慢变量，并将它们作为控制参数。

图 3B 还描述了这些投影在  $([Ca], x)$  相位平面上的临界流形。这里，由条件  $x' = 0$  给出的  $x$ -零等值线对应于全相空间中的一维流形  $M_{eq}$ 。图 3B 也显示了 SNIC 曲线。

图 3a 中用  $\langle V \rangle$  标记的 (黑色) 实心空间曲线和图 B 中用  $\langle x \rangle$  表示的等效曲线表示临界流形  $M_{po}$  的“重心”。这个流形  $M_{po}$  由神经元模型中代表紧张性尖峰活动的周期轨道形成叶片。通过对其周期内每个周期轨道的快速坐标  $V_{po}(t)$ 、 $x_{po}(t)$  等求平均值：

$$\langle V \rangle = \frac{1}{T} \int_0^T V_{po}(t) dt \quad \text{and} \quad \langle x \rangle = \frac{1}{T} \int_0^T x_{po}(t) dt \quad (11)$$

我们可以在相空间中找到构成这种平均曲线的点。这条曲线从  $M_{po}$  折叠成  $M_{eq}$  流形的点开始，终止于给定的一维流形的顶折，弯曲的 SNIC 曲线穿过这个点。读者将找到更多关于平均方法的细节，包括平均零等值线定位相空间中的周期轨道的概念，以及与下面附录 IIB 中神经元模型中的紧张性尖峰活动相对应。

我们现在关注  $([Ca], x)$  相平面，特别关注以下两个零等值线的相互作用： $x' = 0$ ，以及  $[Ca]' = 0$  的  $[Ca]$ -零等值线。这些零等值线确定了相平面上的向量场，以求解慢子系统的解，如图 4A2 所示。根据零等值线的

意义，向量场在  $x$  方向上减小/增加。它的稳定和不安定部分用实线和虚线间隔表示，分别表示为  $x' < 0$  或  $x' > 0$ 。

图 4D 中的  $x$  零等值线等值线用 (红色) 线表示最慢的零等值线，因此  $Ca$  变量分别减少/增加。我们可以从等式中 (10) 观察到由  $\Delta_{Ca}$  参数决定斜率和位置；即  $\Delta_{Ca}$  的减少使零等值线在  $([Ca], x)$  平面上向左偏移，反之亦然。

接下来，让我们对这些零等值线进行几何分析，以及它们如何确定神经元模型的缓慢动力学。通过构造一个点，其中两个零等值线在  $([Ca], x)$  平面上交叉，其中  $x' = 0$  和  $[Ca]' = 0$  是慢子系统的平衡状态。它可以是稳定的，也可以是不稳定的/排斥的，这取决于它是否与  $x$  零等值线的稳定 (固体) 或不稳定 (虚点) 分支相交。在  $(\Delta_{Ca}, \Delta_x)$  参数平面上的近直线-零等值线的切线对应于  $(\Delta_{Ca}, \Delta_x)$  参数平面上的鞍结点或鞍点平衡点分岔，见图 2 的分岔图。当随着  $\Delta_{Ca}$  参数的增加，倾斜顺时针旋转，与  $x$ -零等值线的不稳定 (顶部) 分支相切 (如图 4d 所示) 时，就会发生这种情况。回想一下， $[Ca]$ -零等值线通过  $x$ -零等值线的横向交叉，其稳定和不安定分支合并，对应于一个在神经元模型的慢子系统中发生的 Andronov-Hop 分岔。这里我们让读者参考图 2 中的分岔图。

在  $([Ca], x)$  相平面中，零等值线的几何结构决定了慢子系统的动力学，从而决定了整个模型的行为。为了被吸引，周期轨道或平衡态必须在植物突发器相空间的慢、快子空间中都是稳定的。每当在慢速  $([Ca], x)$  平面上出现排斥 (或不稳定) 时，它将变成鞍型，因此在整个系统中几乎无法观察到，见参考文献 42,44,54–56。

慢运动流形  $M_{po}$  和  $M_{eq}$ ，以及它们在快速  $(V, n, h)$  子空间中的组成吸引子在任何 HH 型或现象学模型中都是稳定的，因为它们适当的参数范围内产生可观察到的尖峰产生和静息状态。根据这种分类，有三种可能性：i) 位于  $([Ca], x)$  平面 SNIC 曲线下方的稳定平衡态是整个系统的稳态，对应于神经元模型的超极化静止。ii) 位于  $([Ca], x)$  平面 SNIC 曲线上方的稳定平衡是相空间的稳定周期轨道，对应于紧张尖峰活动。iii) 位于 SNIC 曲线下方的不稳定平衡态对应于鞍点，它具有一对具有正实部的复共轭特征值。最后一种情况可以对应于混沌动力学、周期性爆发或阈下振荡，它们的讨论超出了本文的范围。

很明显，基于平均  $x$  零等值线的几何构型连接到在  $([Ca], x)$  相平面上的平衡零等值线  $x' = 0$  让人想起在弛豫振荡器中发现的单立方零等值线及其生物学解释——Fitzhugh-Nagumo 神经元。这种结构中的滞后现

象,以两个重叠的分支为标志,是 Fitzhugh-Nagumo 神经元振荡的必要条件,这将对应于植物模型中的内源性爆发振荡。然而,这还不够充分,因为两个重叠的分支对于振荡解都是瞬态的,因此在它们上不应该有稳定的平衡。图 3B 描述了这样一种配置,即零等值线  $Ca' = 0$  穿过零等值线  $x' = 0$  穿过其不稳定的分支。这导致一个稳定的极限环(蓝线),对应于爆发周期轨道和面板显示的轨道扭转紧张管  $M_{po}$ ,滑动到静止流形  $M_{eq}$ ,并回到  $M_{po}$  等等生成电压跟踪面板 C 相同的图。

### C 由于内在参数和外部参数而造成的过渡 [Transitions due to intrinsic and external parameters]

除了内在参数  $\Delta_x$  和  $\Delta_{Ca}$  控制细胞动力学外,我们还引入外部参数来干扰孤立的神经元。这些是一个恒定的应用电流  $I_{app}$ , 和一个突触驱动或电流由  $I_{syn} = g_{syn}(E_{rev} - V)$  它可以抑制当  $V(t) > E_{rev}$ , 其中  $E_{rev} = 80mV$  或更少, 兴奋时  $E_{rev} = +40mV$ 。

图 4 的面板显示了四个控制参数  $I_{app}$ 、 $\Delta_x$ 、 $\Delta_{Ca}$  和  $g_{syn}$  的个体变化对慢相平面 ( $[Ca], x$ ) 的几何组织及其重排的总体影响。

为了说明我们开始图 4A2 作为参考引入流线(白线与箭头)的向量场直接轨迹(黑线)相平面,以及讨论一种新的计算方法来获得向量场,和近似的位置 SNIC 曲线和平均零等值线  $\Delta_x$ (快速峰值之间的蓝线)在神经元的神经元模型的相空间。

让我们从  $\Delta_x$  变化所引起的影响开始。首先,从图 2 中的分岔图中回忆一下,随着  $\Delta_x$  的减少,植物模型从内源爆发变为无爆发,因此 ( $[Ca], x$ ) 相平面必须重新排列,由于周期轨道和平衡的零等值线重叠而分解或失去初始滞后。图 4c 支持了这一点,即  $\Delta_x$  的减少使零等值线  $x' = 0$  弯曲,导致 SNIC 曲线正下方出现一个上稳定分支。此外,我们可以看到  $\Sigma$  形的零等值线  $x' = 0$  已经向右移动,从而消除了与  $x$  的重叠。这表明在  $\Delta_x = 4mV$  时,随着  $\Delta_{Ca}$  的变化,神经元模型只能从紧张性尖峰活动过渡到超极化静止状态。

$\Delta_{Ca}$  变化的影响如图 4D 所示,表明  $\Delta_{Ca}$  有效地改变了  $[Ca]$  零等值线的斜率。该面板显示了两个不同位置 and 不同值的  $x$  零等值线的形状:  $\Delta_x = 0mV$  和  $\Delta_x = -4mV$ 。

图 4B 显示了  $I_{app}$  变化对  $x$ -零等值线和 SNIC 曲线重排的影响。作为参考,原始的 SNIC 曲线和零等值线  $x' = 0$  显示为粗体黑色曲线。从面板中可以看到,应用正的  $I_{app}$  电流进一步弯曲并将 SNIC 曲线向右移

动,从而扩展了张力尖峰域,增加了神经元的整体兴奋性。注意,随着零等值线  $x' = 0$  向右偏移,滞后所需的重叠也消失了。应用负的  $I_{app}$  电流可以通过降低神经元的兴奋性和收缩振荡域来产生相反的效应。同时,零等值线  $x' = 0$  向左偏移,进一步弯曲,形成较低稳定的超极化分支。

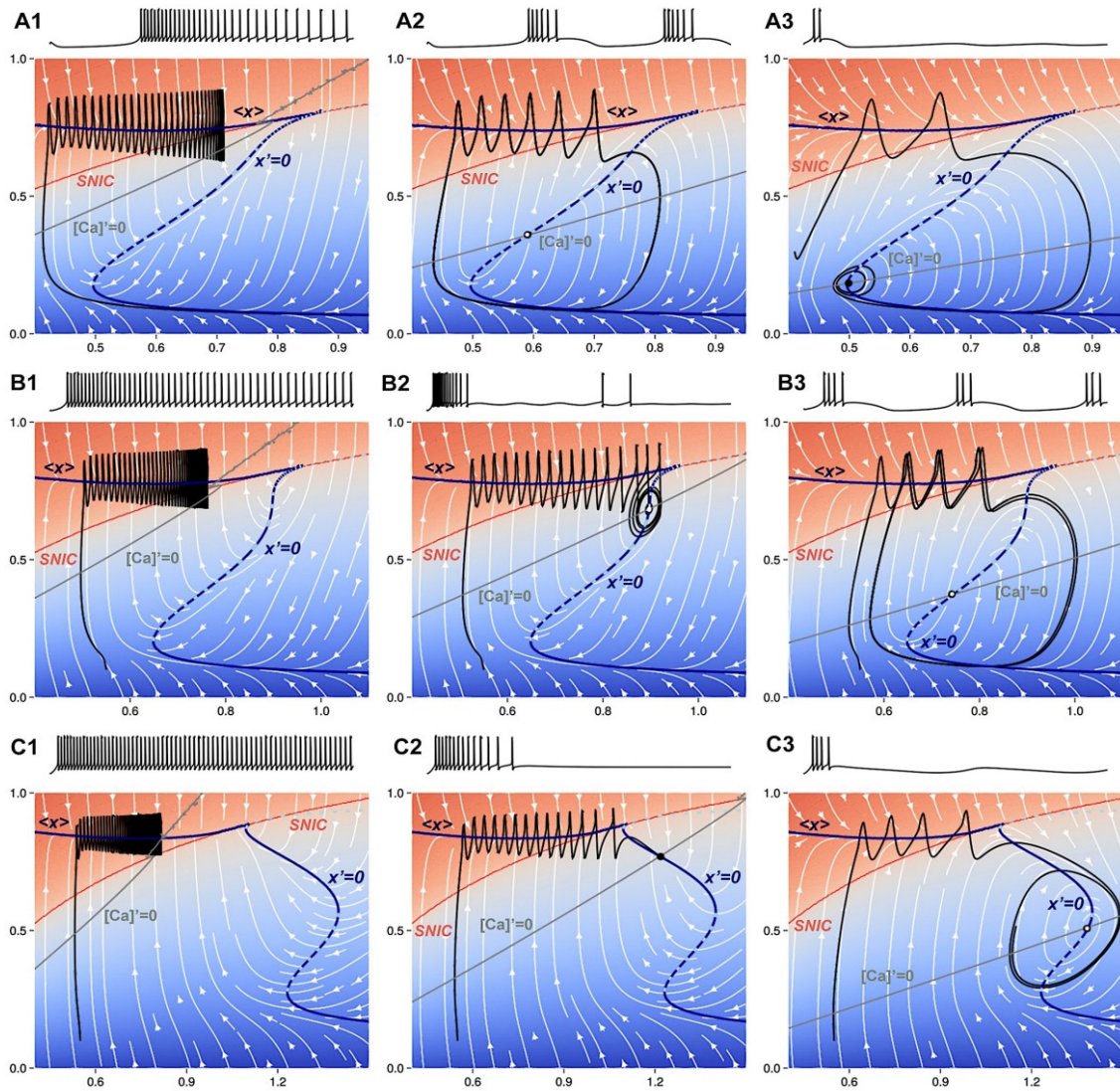
图 4E 和 F 显示了突触驱动器  $I_{syn} = g_{syn}(E_{rev} - V)$  的影响。虽然它对 SNIC 曲线的局部影响在定性上与恒流的应用相似,但突触驱动对慢动力学的总体结果是深刻的不同和显著的。从面板 E 中可以看出,增加抑制电流(使用  $E_{rev} = -70mV$ ) 会使零等值线  $x' = 0$  向左偏移,并使其形状变直,消除其上膝点。图 4F 说明了不断增加的兴奋电流的应用如何转换 SNIC 曲线的位置,并重塑零等值线  $x' = 0$ , 消除滞后,从而消除爆发活动。

对于  $I_{app}$  和  $I_{syn}$  电流的不同影响,有一个简单的解释。后者可以分为两个子项: 常数  $g_{syn}E_{rev}$  可以视为一些恒定电流  $I_{app}$ , 积极或消极,根据埃雷夫的迹象和时间变量项  $-g_{syn}V(t)$ , 也成为固定在电压稳态,但其值随稳态零等值线  $x' = 0$ 。正如我们在上面所看到的,这一项总是通过零等值线的类变换使滞后收缩,从而抵消了  $I_{app}$  引起的相反效应。我们强调,恒电流  $I_{app}$  和突触电流  $I_{syn}$  应用的差异对电生理实验的解释具有深远的意义。然而,对于本文,我们只提供了一个警告,即应用恒定电流可以改变细胞潜在的缓慢动态,这也可以创造测量与神经回路的正常功能或内在细胞的行为无关的伪影的可能性。

为了了解所采用的植物模型的参数机制的差异(见图 2 中的分岔图),选择  $\Delta_{Ca}$  作为分岔参数,探讨其变化如何与特定的分岔相关,以及它们如何成为神经活动类型之间过渡的基础。

从图 5 的面板中可以观察到,根据  $\Delta_x$  值,平衡态零等值线  $x' = 0$  可能有多达三个不同的 folds。每个 fold 都是  $[Ca]$  方向上的一个膝关节点,对应于相邻部分、零等值线  $x' = 0$  上的稳定(实线)和不稳定(虚线)的变化。众所周知,这样一个膝关节对应于一个鞍结(或 fold)分岔,通过这个两个平衡,稳定和排斥,合并和消失在一个缓慢的子系统中,  $[Ca]$  变量被冻结,作为一个控制参数。我们在这里注意到,这两个平衡点在整个模型中也可以同时是鞍点。

我们首先考虑神经元模型显示紧张性尖峰活动的情况,如图 5A1 所示。这种活动是由于单一稳定的周期轨道,其吸引盆地中的相轨迹(以黑线表示)收敛,见图 5A1 中的 ( $[Ca], x$ ) 相平面。从这个面板中注意,当轨迹穿过 SNIC 曲线上方后,它开始曲折移动(尖峰),并向靠近零等值线  $Ca'=0$ (灰色线)的稳定轨道移动。



**图 5:** 对于选定的  $\Delta_x$  和  $\Delta_{Ca}$  参数值，在慢速  $([Ca], x)$  相平面上对应的电压轨迹中所示的各种类型的神经活动。图中显示的是以下零等值线：平均  $x$  (蓝线)、具有稳定/不稳定分支的  $x' = 0$  (实线/虚线深蓝色线)， $Ca' = 0$  (灰色线)，以及 SNIC 曲线 (红线)。顶部的面板显示了在  $\Delta_x = 0$  处的中间爆发状态。面板 A1 显示了  $\Delta_{Ca} = -60$  mV 的紧张-峰活性，由于  $x$ -零等值线重叠，存在潜在的滞后：平均  $x$  和平衡的低分支  $x' = 0$ 。面板 A2 显示了在  $\Delta_{Ca} = 0$  mV 处的原始植物爆发器配置。面板 A3 显示了 Andronov-Hopf 分岔附近的轨迹，在  $\Delta_{Ca} = 120$  mV 的零等值线  $x' = 0$  的下膝点附近有衰减的阈下振荡。中间的面板显示了在  $\Delta_x = -1.4$  mV 的爆发过程中的短暂混沌。面板 B1 显示了在  $\Delta_{Ca} = -60$  mV 时的紧张性峰值活性。面板 B2 显示了  $\Delta_{Ca} = -32$  mV 在亚临界 hopf 分岔之前的瞬态混沌。面板 B3 显示了在不稳定极限环消失后，在  $\Delta_{Ca} = 40$  mV 处的爆发轨迹。

随着  $\Delta_{Ca}$  的进一步增加，零等值线  $Ca' = 0$  沿顺时针方向经过 SNIC 曲线。为了继续进行分析，我们必须分别考虑两种情况。

- 情况 1: 平均的零等值线  $\langle x \rangle$  连接到零等值线  $x' = 0$  的一个不稳定分支。然后，紧张性峰值活动转化为爆发活动，就像使用  $\Delta_x = 0$  mV 的原始植物模型一样。如图 5A2 所示。

- 案例 2: 平均的零等值线  $\langle x \rangle$  连接到零等值线  $x' = 0$  的一个稳定分支。然后紧张性尖峰活动直接过渡到静止状态，如发生在  $\Delta_x = -4$  mV 水平。如图 5B2 所示。

图 5A1-A3 显示了当  $\Delta_{Ca}$  在  $\Delta_x = 0$  mV 时增加时，从调位尖峰活动开始的  $([Ca], x)$  相位平面转换的三个快照。回想一下，在快速子系统中，稳定的周期轨道通过 SNIC 分岔而消失，从而产生了一个稳定的平衡状态。就缓慢子系统而言，这种转变发生在  $([Ca], x)$  相平面上的零等值线  $Ca' = 0$  穿过相应的稳定平均零等值线  $\langle x \rangle$  与不稳定零等值线  $x' = 0$  合并的尖端。零等值线后不久  $Ca' = 0$  进一步减少横向穿过中间，不稳定 (虚线，突出) 部分的零等值线  $x' = 0$ ，模型开始爆发 (见 5A2) 由于周期性变化的特点是增加  $[Ca]$  浓度，和静止



阶段 [Ca] 减少。随着  $\Delta_{Ca}$  的进一步降低，零等值线交点在下膝点以下降低，以横向穿过零等值线  $x' = 0$  的稳定下分支，在那里神经元变得超极化静止。这种转变与两个阶段有关：1) “爆发” 极限环最初在 SNIC 曲线以下缩小，因此神经元开始表现出小振幅的阈下振荡。2) 稳定极限环通过超临界 AH 分岔在靠近膝盖处的平衡态消失。

图 5B1-B3 代表了在 Bautin 点之前，当  $\Delta_x = 1.4mV$  时， $\Delta_{Ca}$  增加的三个平行的过渡阶段。该系统如图 5B1 所示，作为一个紧张性峰值开始。当两个慢零等值线之间的交点到达 SNIC 曲线时，系统经历了一个亚临界 AH 分岔，形成了一个以不稳定极限环为界的稳定平衡 (如图 5B2 所示)。在极限环的外部，存在瞬态爆发。随着  $\Delta_{Ca}$  的进一步增加，不稳定平衡的极限环和稳定平衡的吸引盆地增大和缩小，直到不稳定轨道的不稳定流形从混沌爆发中分离出来，导致双稳态。当不稳定极限环最终在第二次亚临界 AH 分岔中消失时，稳定爆发出现在图 5 中。增加  $Ca' = 0$  进一步使膝点下方的交点导致静止 (如图 5A3 所示)。

图 5C1-C3 演示了在  $\Delta_x = 4mV$  时，当  $\Delta_{Ca}$  增加时的变化行为。当两个缓慢的零等值线之间的交点低于 SNIC 曲线以下，穿过零等值线  $x' = 0$  的稳定 (固体) 截面时，神经元变为静止状态 (如图 5B2 所示)。随着  $\Delta_{Ca}$  的进一步增加，超临界 AH 分岔标志着阈下振荡的开始，因为相应的极限环没有达到  $([Ca], x)$  相平面上的 SNIC 曲线 (图 5B3)。最后，当  $Ca' = 0$  降低到膝下点的下方时，阈下振荡被超极化静止状态所占据，如图 5A3 所示。

为了结束这一节，我们回顾了如何应用我们对零等值线的新知识，以及它们如何受到控制参数变化的影响，以转换模型的爆发动力学 (图 3)。首先，评估一个控制参数的范围。其次，描述神经元模型中的一个分岔序列和潜在的过渡，以显示周期性的爆发。

关键是  $x$ -零等值线的形状。很容易看出， $\Delta_{Ca}$  参数的降低使零等值线  $Ca' = 0$  逆时针旋转一个角度，直到它横向穿过零等值线  $x' = 0$  的稳定 (实线) 截面 (图 3B)。因此，交点是模型的一个稳定的平衡状态。注意，给定的稳定截面直接连接到  $M_{po}$  流形。因此，进一步的  $\Delta_{Ca}$  参数的进一步降低使零等值线  $Ca' = 0$  更加逆时针旋转，直到它穿过图 3b 中  $([Ca], x)$  相平面的平均零等值线 ( $x$ )。通过将该分岔序列与图 2 中的图表进行拟合，我们可以推断出过渡路线开始于爆发 (白色) 区域，通过静止 (绿色) 区域，结束于紧张性尖峰 (黄色) 区域。而  $\Delta_x$  在  $-2mV$  左右，而  $\Delta_{Ca}$  从  $+20$  下降到  $-60mV$ 。

• 图 2 中的分岔图表明，根据  $\Delta_{Ca}$  范围，神经元模型有三种不同的过渡路径：i) 从紧张峰直接在  $\Delta_x = 0$

的爆发活动；ii) 在  $\Delta_x = 2$  的静止状态；iii) 在  $\Delta_x = 4$  时，从紧张峰到静息态。

另一个重要的观察结果是，只有当紧张-尖峰流形能够快速旋转 (尖峰)，同时在较高的右端缓慢漂移时，植物模型才会显示爆发活动。因此，突发持续时间、每个脉冲的数量以及脉冲间间隔和脉冲间持续时间也直接由缓慢的钙动力学决定，见等式 (9)-(10)。同时，很明显，变化速率  $Ca'$  可以由零钙相对于曲线  $x$  的位置和静止相的零钙  $x' = 0$  来调节，见图 3。这就提出了一个问题，即外部扰动，如突触抑制和兴奋，如何影响诱发爆发和出现的网络滞后的特征，例如它们的范围、变化和鲁棒性是什么。

## D 突触抑制引发神经元的爆发 [Neuron bursting in response to synaptic inhibition]

海鼻涕虫 *Melibe leonina* 和 *Dendronotus iris* 的一个关键特征是，它们的中间神经元既不会内源性爆发，也不会受到外部电流的干扰。在实验中，它们将保持静止状态，偶尔发出动作电位，或在游泳期间接收到来自感觉神经元的兴奋性驱动后，在游泳期间产生紧张性峰值活动。

以下是关于生物游泳 CPG 中间神经元的实验观察得出的先决条件，数学模型应该满足：

1. 无意识爆发；
2. 超极化后抑制后反弹；
3. 缓慢的峰值频率自适应。

正如我们上面的数值确定的， $\Delta_x = 4mV$  的神经元模型只能根据  $\Delta_{Ca}$  参数值表现出紧张性尖峰和静止活动。在接下来的内容中，我们需要验证所采用的模型是否也满足其他两个条件。

图 6A 和图 B 展示了模型的几何性质如何满足所有这三个条件。它说明了静止状态 (面板 a,  $\Delta_{Ca} \geq -20mV$ ) 和紧张性峰值 (面板 B,  $\Delta_{Ca} \leq -35mV$ ) 的中间神经元在被 5 秒的抑制性突触电流 (红色) 暂时超极化后的反应。图 6A1 和 B1 中的电压轨迹显示，在扰动后，神经元模型表现出快速的抑制后反弹，最初出现高频率，然后缓慢适应，同时返回到各自的吸引子。请注意，在电压轨迹中观察到的慢峰值频率适应是由模型中的慢  $[Ca]$  动力学驱动的。这是这个神经元模型的另一个特征：峰值频率在低  $[Ca]$  时达到最大值。此外，我们还可以校准神经元模型，以拟合其在  $6 - 16Hz$  之间的放电率范围，正如在实验中观察到的那样。

为了更好地理解神经元模型如何满足上述条件 2 和条件 3，请考虑由抑制性突触电流  $I_{syn} = g_{syn}(V(t) + 80)$

脉冲引起的扰动下的神经元模型。从电压轨迹中可以看出，5 秒的脉冲持续时间足够可以使神经元模型收敛到一个新的扰动稳定状态。除了原始的、未扰动的零等值线  $x' = 0$ ，图 6A3 和 B3 描述了两个额外的扰动零等值线，标记为  $x'_{syn1} = 0$  和  $x'_{syn2} = 0$ ，分别对应两个不同的  $g_{syn}$  值 0.5 和 1。零等值线  $Ca' = 0$  与稳定的零等值线  $x'_{syn2} = 0$  的交点 (红点) 是被抑制神经元的稳定平衡状态。红色所示的是一个相位轨迹，被迫从图 6A3 中未扰动的稳定平衡态或周期轨道图 6B3 向扰动稳态 (红点) 快速过渡的。只要抑制性电流持续下去，这种稳定的状态就会持续下去。

一旦抑制被消除，神经元模型就会产生一个快速的抑制后反弹 (PIR)，与  $(Ca, x)$  相平面的轨迹 (蓝线) 相关，该轨迹几乎从扰动稳态垂直地向紧张性尖峰流形  $M_{po}$  起飞。落在  $M_{po}$  上后，它沿着流形逐渐过渡到原来的状态，峰值速率逐渐降低。请注意，在相平面上流形  $M_{po}$  上尖峰之间的减小是欺骗性的，因为  $M_{po}$  左侧的轨道填充相平面的密度较低，即使它们较慢。这只是对慢子系统中吸引子的指数收敛的结果，并不表明快速子系统中周期轨道的速度。图 6 包括两个中间的面板 B2 和 A2：两者都显示了由于神经递质释放而打开的突触通道的时变比例  $S(t)$ 。

总结一下细胞的特性：

- 孤立的静止和紧张性峰值神经元可以在从强制抑制中恢复后产生发作性爆发。
- 抑制作用越强，由于神经元中与强迫状态相关的  $[Ca]$  值越小，抑制后反弹的峰值频率越大，在相应的电压轨迹中缓慢的尖峰频率适应越明显。
- 抑制后反弹的持续时间和适应速度取决于钙浓度的变化率  $Ca'$ ，以及距离回到神经元的初始状态，在  $([Ca], x)$  相平面，这是由零等值线  $[Ca] = 0$  的位置决定的 (由于  $\Delta Ca$ )。

在接下来的章节中，我们将展示细胞动力学如何通过强烈的抑制后反弹 (PIR) 和缓慢的峰值频率适应而增强，从而与缓慢的突触动力学协调，在节律生成电路的两种通用类型中产生突发的网络级爆发。

### III 突触动力学建模：从快到慢 [MODELING SYNAPTIC DYNAMICS: FROM FAST TO SLOW]

在本节中，我们将介绍并讨论几种描述化学突触的代表性模型，包括快速和缓慢，通过这些模型，神经元耦合产生网络级振荡，协调它们之间的相位关系，并保持新出现的爆发节律的稳定性。慢突触特别有趣，因为它们发生在与网络振荡相同的时间尺度上，并且已经在海塞的游泳 CPG 中被报道。我们引入了一种新的逻辑模型，它可以描述延迟和缓慢的突触求和，它可以作为一个高通滤波器。本文的最后一部分演示了神经模型如何结合这种逻辑突触，可以在网络水平上产生稳健的自我持续的爆发。

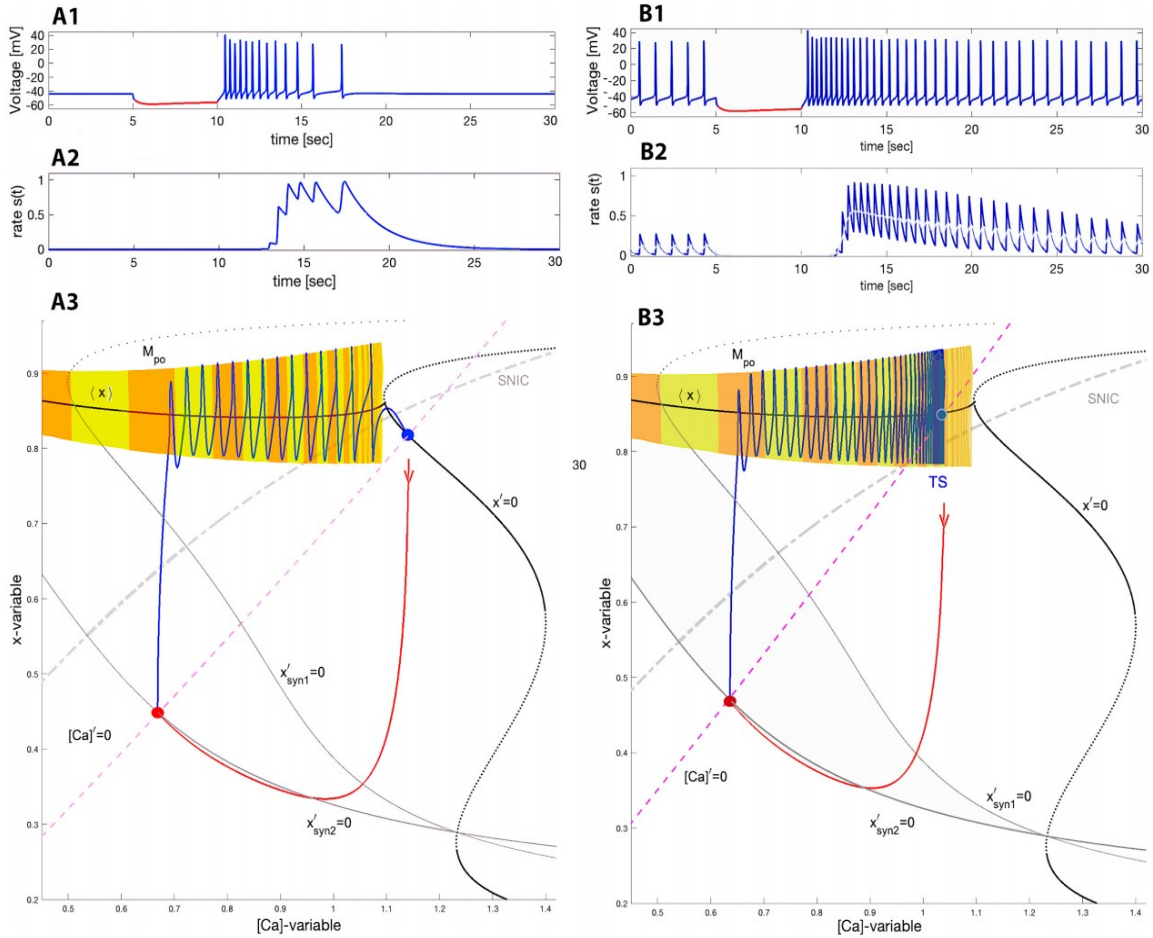
突触模型类似于霍奇金赫胥黎形式主义中的细胞电流。突触后神经元中的突触电流  $I_{syn}$  模型如下：

$$I_{syn} = g_{syn} S(t) (V_{post}(t) - E_{rev}), \quad (12)$$

其中  $g_{syn}$  为最大电导， $S(t)$  为突触概率， $V_{post}$  为突触后神经元的膜电压， $E_{rev}$  为突触反转电位，兴奋性和抑制性突触可分别设置为 +40mV 或 -80mV。突触建模方法的多样性源于比例变量  $S(t)$ ，有时被称为归一化耦合函数，与突触前电压的值有关。 $S(t)$  时间演化模型的选择对于慢突触尤为重要，就像在动力学中对包括节律发生在内的网络功能至关重要一样。在神经科学的背景下，突触比例  $S(t)$  对应于给定时刻突触后神经元中开放的突触通道的比例。下面我们概述了为快速和慢突触建模  $s$  动力学的几种选项。我们首先引入  $s$  型函数  $f_{\infty}(V)$ ，它被用于神经元和突触的多种模型：

$$f_{\infty}(V) = \frac{1}{1 + e^{-k(V_{pre} - \Theta_{syn})}} \quad (13)$$

其中，常数  $k$  决定了它在  $f_{\infty}(V) = 0.5$  处的导数，即  $V = \Theta_{syn}$  的拐点。在这里， $\Theta_{syn}$  被视为突触阈值，通常设置在峰值中间的 +20mV 左右，在峰值阈值约 -45mV (钠通道打开) 和峰值 +40mV 之间。 $k$  值通常设置在  $k \in [0.5, 50]$ ，和限制  $k \in [0.5, 50]$  函数成为一个连续的适应步骤函数，函数  $f_{\infty}(V)$  仍然接近于零当  $V_{pre}(t) < \Theta_{syn}$ ，并迅速跳到 1 后突触前神经元电压超过突触阈值。在一个动作电位后，电压  $V_{pre}$  迅速下降到突触阈值以下，这反过来停止了神经递质的释放，速率接近于零。值得重复的是，这些函数的瞬时激活/失活的想法最初是在  $f_{\infty}(V)$  公式中提出的。我们在下面



**图 6:** 电压轨迹显示快速抑制后反弹的峰值频率适应神经元模型回到稳定静止状态 ( $\Delta_{Ca} = -20\text{mV}$ ,  $\Delta_x = -4\text{mV}$ ) (面板 A1) 或紧张性峰值活动 ( $\Delta_{Ca} = -35\text{mV}$ ,  $\Delta_x = -4\text{mV}$ ) (面板 B1) 后成为抑制性突触电流扰动  $-g_{syn}(V(t) + 80)$ 。面板 A2 和 B2 显示了与峰值频率变化相匹配的神经递质释放率的时间变化, 导致逻辑突触更强的总和 (在下一节等式 21 中介绍)。面板: A3 和 B3 显示  $([Ca], x)$  相位投影, 显示强峰流形  $M_{po}$ , 未扰动的  $\Sigma$  形零等值线  $x' = 0$  叠加在两个扰动的  $x'_{syn1,2} = 0$  通过抑制  $g_{syn} = 0.5$  扰动突触电流扰动变直 (左黑线)。(A3) 被迫从去极化静止状态 (蓝点) 的交点零等值线  $[Ca]' = 0$  粉红色虚线) 与稳定分支  $x' = 0$  稳定静止状态的神经元在正常情况下, 而红点零等值线  $x'_{syn2}$  且  $g_{syn} = 1$  对应于超极化稳态出现暂时由于抑制性突触电流脉冲。面板 B3 描述响应相同的扰动的神经元模型过渡回稳定的周期轨道  $\Delta_{Ca} = -35\text{mV}$ , 位于附近  $M_{po}$  平均曲线的交点  $\langle x \rangle$  和钙零等值线  $[Ca]' = 0$  以上 SNIC 曲线  $([Ca], x)$  投影。

回顾的所有以下突触类型都使用  $f_\infty(V)$  函数的概念来描述其模型中的时变概率。

## A 突触类型 [Synapse types]

### a 快速阈值调制 (FTM)

这个简单的范式充分地描述了快速突触。在 FTM 框架中, 突触活动是瞬间打开“打开”或“关闭”的。这直接利用了上述具有突触前膜电位  $V_{pre}$  的  $f_\infty(V)$  功能:

$$S(t) = f_\infty(V_{pre}(t)) \quad (14)$$

这种快速的突触恰好有助于理解同步的神经元活动, 包括抑制性突触的爆发, 以及在小的、每周耦合的神经网络中的多稳态性<sup>59-67</sup>。此外, 这一假设有助简化网络动力学, 便于分析和模拟<sup>68-70</sup>。由于 FTM 突触没有任何时间动力学, 因此 FTM 范式不适合慢突触的动力学。当突触的时间动力学在神经回路中成为关键时, FTM 中缺乏动力学成为建模的一个关键限制。在这种情况下, 突触强度随时间动态变化, 可以在突触前神经元的较高的峰值频率范围内产生总和, 从而导致突触后神经元的大量总和。它是在参考文献中<sup>17,71</sup> 建立起来的海鼻虫 CPGs 中神经元回路中缓慢的节律性振荡所需总和。当突触激活逐渐变化时, 等式中控制突触电流的时变动态 (12) 将由 ODE 或 ODE 系统来描述。

## b $\alpha$ 突触

采用霍奇金和赫胥黎所采取的现象学方法，wang 和 Rinzel<sup>57</sup> 提出了现在通常被称为  $\alpha$ -突触。它的激活是为了模拟由  $t^p e^{-t}$  给出的  $\alpha$  函数的轮廓，其中  $p$  是一个正整数。这种  $\alpha$ -突触的想法根植于 W. Rall<sup>72</sup> 的开创性计算工作，他研究和模拟了突触电位的各个方面。描述  $t$  的变化速率的动力学方程：

$$S'(t) = \alpha(1 - S)f_\infty(V_{pre}) - \beta S \quad (15)$$

有一些正的  $\alpha$  和  $\beta$  常数。因此，当  $V(t)$  低于突触阈值  $\Theta_{syn}$  时， $f_\infty(V) = 0$ ，那么  $S(t)$  指数下降到 0，如  $e^{-\beta t}$ 。在动作电位中，只要  $V(t) \geq \Theta_{syn}$ ，那么  $S(t)$  以指数速度以  $e^{-(\alpha+\beta)t}$  接近平衡态 ( $\alpha/(\alpha+\beta)$ )。请注意，等式 (15) 有时被称为  $\alpha - \beta$ -突触，具有一级动力学<sup>[73]</sup>。

如果  $\alpha$  和  $\beta$  的值在相同的数量级上，比如说 0.1，那么  $\alpha$ -突触的速度就和 FTM 一样快<sup>40,74-76</sup>。将  $\beta$  减少一个数量级使突触足够慢，因此它可以积累并显示平均单调增加  $S(t)$  的显著总和，见图 7A3 和 B3(灰色线)，以响应突触前神经元中快速峰值的序列。游泳 CPGs 中  $\alpha$ -突触的典型值为：慢突触为  $\alpha = 0.01$  和  $\beta \in [0.001, 0.0005]$  快速突触为  $\beta \in [0.05, 0.1]$ 。 $\alpha$ -突触的动力学可以通过增加高阶突触动力学进一步增强，该动力学由 ODE 系统与等式方程 (15) 建模<sup>77-79</sup>：

$$S'_1(t) = \alpha_1(1 - S_1)f_\infty(V_{pre}) - \beta_1 S_1 \quad (16)$$

$$S'_2(t) = \alpha_2(1 - S_2)S_1 - \beta_2 S_2 \quad (17)$$

$$S'_3(t) = \alpha_3(1 - S_3)S_2 - \beta_3 S_3, \quad (18)$$

在每个方程中具有相同或不同的时间常数  $\alpha_i$  和  $\beta_i$ 。在相同时间常数的情况下，更高动力学的突触模型产生了平滑效应，并抑制了突触前神经元突发中单个尖峰的影响，见图 7A3 和 B3(黑线)。

## c 突触动力学

在突触可塑性方面，缓慢的  $\alpha$  突触的积累是一个较差的模型，因为它与明显的突触后电位不相容。创建便利突触的一种方法是引入一个调节变量  $M$ ，它在不同的时间尺度上运行。这种方法最初是用来模拟拟棘突介导的突触电流<sup>80</sup>

$$I_{syn} = g_{syn}S(t)M(t)(V_{post}(t) - E_{rev}) \quad (19)$$

其中  $S(t)$  可以来源于快速  $\alpha$  突触 (Eq.15)，或者来自 FTM 突触 (Eq.14)，而  $M(t)$  变量的变化速率应该是相

当缓慢的

$$M'(t) = \frac{f_\infty(V_{pre}) - M}{\tau_M} \quad (20)$$

具有较大的时间常数  $\tau_M \sim 10^3$  或更大值。我们将在下面讨论动态突触的时间特征。

我们还简要地提到了一种额外的建模技术，以改变突触电流的时间特征，同时保持突触概率  $S(t)$  的动态完整。这个想法也借鉴了 HH 的形式，最初用于校准电导值，是在突触电流方程  $g \cdot S^p(V - E_{rev})$ ,  $p = 2, 3 \dots$ 。其目标是由于  $S^p(t)$  项 ( $0 \leq S(t) \leq 1$ )，将初始状态下  $S(t)$  的上升凹下过程重塑为在时间投影中具有以下拐点的上升凹下过程。这种修饰阳离子被认为会导致最初的延迟，并导致在如此缓慢的突触中不那么快速/陡峭的积累。

## d 逻辑突触

大多数慢突触通过复杂的非线性相互作用序列发挥作用，包括次级信使级联，它可以延迟突触前神经元的神经递质释放，或延迟突触后神经元与神经递质受体的结合。在这种情况下，有时需要对一个延迟或一些低峰值频率滤波器进行建模，而不是根据状态变量明确地建模突触后细胞内信号转导的每个阶段。为此，我们引入了一个新的突触模型，我们称之为逻辑突触，因为它与种群增长的逻辑模型相似，其中的概率  $S(t)$  是由一个单一的 ODE 控制的：

$$S'(t) = \alpha S(1 - S)f_\infty(V_{pre}) - \beta(S - S_0) \quad (21)$$

其中，一个恒定的  $0 \leq S_0 \leq 10^{-3}$  可以被视为在突触前神经元中平均有一些自发的神经递质释放速率。这种建模方法的关键特征是术语  $S(1 - S)$ ，它提供了 (i) 意味着控制突触在总和的初始上升阶段的潜伏期，(ii)  $S(t)$  变量的逻辑的或 s 状形状 (见图中 7A5 和 B5)。确定开放通道的比例。利用这个逻辑模型，我们获得了突触电流强度与突触前神经元峰值频率的非线性依赖，以匹配游泳 CPGs 的实验研究。此外，通过逻辑突触逻辑突触作为高通滤波器，我们可以进一步探索这种时变突触耦合对节律发生的作用及其在以下两种类型的 2 细胞构建块中的健壮性。

• 在模拟起源于特定突触前神经元的特定突触电流时，突触方程中的  $\alpha$  和  $\beta$ -参数的相对值应该是根据所选的突触阈值和峰值持续时间 (除非异常长于 3 ms) 进行相应的校准，所有这些都匹配每个特定情况下模型神经元的峰值频率的特定范围，以获得生物学上可信的结果。一旦估计了这些突触参数的范围，突触电流的强度就可以通过改变目标突触后神经元的最大电导

$g_{syn}$  (nS) 以及适当设置突触逆转电位  $E_{rev}$  来调整。

## B 慢突触的动力学特性 [Dynamical properties of slow synapses]

以上附图如图 7 所示。它的面板 A1 显示了静止的突触前神经元模型对外部电流注入三个增加的去极化脉冲的电压反应。它的面板 A2 显示了突触后神经元的电压轨迹中的抑制性突触后增强 (IPSP)，响应突触前神经元的突列引起的三种抑制性突触扰动 (A1)。这些电流对应于一级动力学的  $\alpha$ -突触 (深灰色线)、动态突触 (振幅缩小的青色线) 和逻辑突触 (红线)。面板 A3 中，在  $V_{pre}(t) \geq \Theta_{syn}$  后 (这里  $\Theta_{syn} = -40mV$ ) 通过一级 (灰线) 和二级 (黑线) 动力学的  $\alpha$ -突触模型变化的神经递质释放速率  $S(t)$ 。面板 A4 显示了由 (方程 (19)–(20) 给出的动态突触的增加速率  $S(t)$  的相应图像。面板 A5 显示了由等式 21 给出的逻辑突触所区分的释放速率  $S(t)$  对突触前神经元的尖峰频率是敏感的。值得注意的是，与快速  $\alpha$ -突触迅速达到最大化并迅速达到饱和不同，缓慢的动态和逻辑突触的强度变化更缓慢，并明确地依赖于突触前神经元的峰值频率和爆发的持续时间。

$\alpha$ -突触可以达到总和，但不能增强的意义上，它可以保证一个缓慢的积累，但不能产生一系列幅度增加的突触后电位。这是因为当  $S(t)$  在一个脉冲序列持续时间内累积时，它的局部最小值从零漂移，因此突触电流  $I_{syn}$  没有显著的变化。动态突触允许求和，但不提供其频率响应特性的拐点，因此，这是一个不足的高通滤波器。只有逻辑突触可以提供受控制的延迟和过滤器的效率。

图 7B1–B5 中进一步揭示了  $S(t)$  对突触前神经元峰值频率的依赖性。面板 B1 描述了突触前神经元从初始静止状态过渡到  $\Delta C_a = 60mV$  的紧张性峰值活动的峰值电压轨迹。图 B2 显示了由于  $\alpha$ -突触 (黑线)、动态突触 (青色线) 和逻辑突触 (红线) 产生的抑制电流不断增长，对突触后神经元的超极化效应。面板 B3、B4 和 B5 通过一级和二阶动力学的  $\alpha$ -突触模型 (黑色和灰色线，代表) 说明了神经递质释放概率  $S(t)$  的不同生长速率，以及动态 (青色) 和逻辑 (红线) 突触模型。这里的白线代表了所有四种突触模型的移动中位数  $S(t)$  值，随着时间的推移，随着突触前神经元的峰值频率的增加而增加。从这些面板中可以看到，在  $\alpha$ -突触 (B3) 的情况下，当神经元间从静止状态过渡过来时，打开通道的概率迅速达到其容量的一半。之后，随着尖峰频率的增加，速率缓慢增加。虽然在动态突触中保持了单调依赖

性，但其平均速率  $\langle S \rangle$  几乎随着峰值频率的增加而呈线性增长 (面板 B4)。相比之下， $\langle S \rangle$  对逻辑突触的峰值频率的依赖性预期是非线性的，并且是 s 型的 (面板 B5)。

移动平均值  $S(t)$  如图中的白线所示。在图 7 中进一步利用 B3–B5 来确定突触模型的强度对突触前神经元的峰值频率的长期依赖性，跳过初始瞬态。从这张图中可以看出，在第一 (灰色) 和第二 (黑色) 阶动力学的  $\alpha$ -突触中，有一个大约  $1.5–2Hz$  的阈值，之后它的强度几乎瞬间上升，随着峰值频率的增加而缓慢增加。观察到动态突触的强度对峰值频率的依赖几乎是单调线性的，可能是由于等式 (20) 出的第二项缓慢变化的组成项。

所提出的逻辑突触的主要特征是，只要神经元的峰值频率保持在  $3–4Hz$  以下，其强度仍然很弱，这也在海鼻涕虫的实验研究中有报道 (也见图 7A5)。随着尖峰频率的增加，其效率和强度在  $3–6Hz$  的尖峰范围内迅速增加，并在较大的频率下以较慢的速率持续增加。

我们注意到，通过增加相应的  $\beta$  值，同时在突触模型中保持  $\alpha$  不变，我们可以在更大的峰值频率下纠正平均突触概率  $S$  的依赖性。这种饱和甚至可能发生在神经元模型成为去极化静止状态之前，在施加的外部电流的较大正值或  $\Delta C_a$  的小负值。在分岔的术语中，在这个跃迁时，神经元模型相空间中临界流形  $M_{po}$  上相应的周期轨道通过亚临界 *Andronov–Hopf* 分岔收缩到去极化稳态，见图 3a。

下表 9 总结了上述突触模型的动力学和时间特征。

在本表中，拐点指的是图 9 中逻辑突触 s 状特征的回度变化点。在这里，求和指的是在突触后神经元的电压轨迹中，一个几乎单调的、坚实的积累，并与突触前神经元的尖峰序列对齐。相反，在这种电压下， $I/EPSPs$  的大小随着突触前神经元的每一个序列峰值而增加，然后在序列峰值之间重置为一个基线。这种增强通常发生在一个由 ODE 系统描述的突触模型中，它具有不同的快速和缓慢的时间尺度，如方程式 (16)–(18) 或等式 (19)–(20) 由于不同量级上的  $\alpha$  值不同，分别为  $\alpha_1 = 1$  和  $\alpha_1 = 0.1$ ，或  $\alpha_1 = 1$  和一个较大的  $\tau_m$  常数。注意，随着较高的峰值频率，电压可能变为总和。

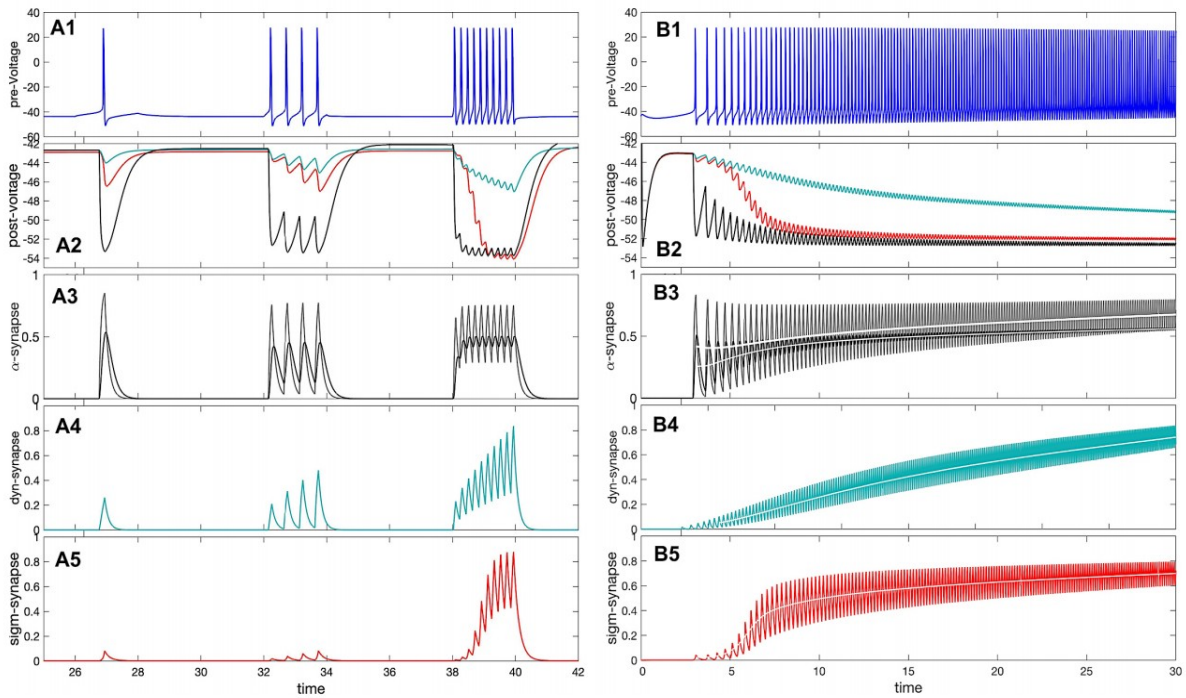


图 7: 面板 A1: 突触前 (静止) 接收振幅增加的去极化正方形脉冲的神经元间模型的电压轨迹。(A2) IPSP 在 (A1) 中突触后 (静止) 神经元间模型接收抑制性 (超极化) 突触电流的电压轨迹, 使用一阶动力学 (A3)、慢动态突触 (A5)。(A3) 使用  $\alpha = 0.01$  和  $\beta = 0.008$  的  $\alpha$ -突触中神经递质释放的一阶 (黑线), 以及二阶 (青色线) 动力学。面板 A4-A5 在动态 ( $\tau_M = 1200$ ) 和逻辑突触中显示出更强的反应或积累。(B1) 电压轨迹显示, 突触前神经元从最初的静止状态过渡到其固有的紧张性峰值活动, 在  $Ca = -70mV$ 。(B2) 电压痕迹显示静止的突触后神经元接收来自突触前神经元的突触抑制电流的反应 (面板 B1), 使用  $\alpha$ -突触 (B3)、动态 (B4) 和 logistic (B5) 建模。面板 B3-B5:  $\alpha$ -、动态和逻辑突触中神经递质释放率的增加与面板 B1 中突触间神经元中较高的峰值频率相关。白线表示相应的移动平均线。

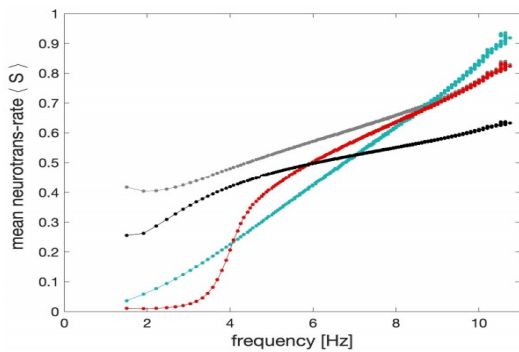


图 8: 采用图 7B3-B5 中的移动平均数据: 比较的特征形状的平均突触概率或神经递质释放率年代  $\alpha$ -突触模型与一阶 (灰点) 和二阶 (黑点) 动力学, 动态 (青色点) 和逻辑突触 (红点) 绘制了在突触前神经元的峰值频率。逻辑突触的主要特征是其特征上的拐点。

	FTM synapse	$\alpha$ -synapse 1 <sup>st</sup> order	$\alpha$ -synapse 2 <sup>nd</sup> order	Dynamic synapse	higher orders S(t) <sup>p</sup>	Logistic synapse
slow		★	★	★	★	★
fast	★	★	★			★
delay				★	★	★
potentiation			★	★		
summation		★	★	★	★	★
inflection						★

图 9: 突触模型的关键属性。

## IV 构建有节律神经回路的基石 [BUILDING BLOCKS OF RHYTHMIC NEURAL CIRCUITS]

我们将考虑两种成对的神经电路, 它们代表了大型网络的小组成部分。第一个成对的电路, 最初在经典的

布朗的论文<sup>81</sup>中被描述, 被称为半中心振荡器 (HCO)。一个典型的 HCO 是指一对神经元通过抑制性突触相互耦合, 交替爆发。理论上, HCO 神经元不会内源性或注入恒定的外部电流后爆发; 也就是说, 它们也不能是潜在的爆发<sup>40</sup>。这表明, 在所采用的模型和单个神经元的类似模型中, 排除了任何由于慢变量 (s) 引起的滞后。

在小网络中, 有几个松散定义的机制, 如 HCOs, 见参考文献<sup>57,60,61,82-90</sup>及其参考文献。其中一种机制是之前讨论过的抑制后的反弹 (PIR), 如图 6 所示。PIR

通常发生在静止的神经元中，当它迅速去极化，并在抑制电流强迫下从超极化释放后产生一个尖峰序列。HCO 神经元依次反弹产生交替爆发，其中活跃的突触前神经元抑制其突触后对应神经元，反之亦然。另一种机制被称为逃脱。在这种情况下，逃逸指的是活跃的突触前神经元在快速过渡（包括 PIR）后被对应神经元的抑制“推翻”到不活跃的静止阶段。第三种机制被称为超极化的突触后神经元在突触前神经元结束其活跃的紧张直尖峰阶段后产生的抑制释放。请注意，所有这三种机制通常可以结合起来，以产生和维护 HCO 中的网络爆发。

在接下来的内容中，我们希望通过重新定义一些有用的概念来进一步增强 HCO 框架来分类网络级的节奏产生机制。我们说，如果 i) 神经元既不单独爆发，ii) 这仅仅是由于瞬态动力学、细胞和突触，那么网络中就会出现突发性爆发。在给定的神经元模型中，这种瞬态动力学主要是通过缓慢变化的突触动力学来维持的，以响应由缓慢的  $[Ca]$  循环调节的峰值频率适应。这导致我们引入了一个新的网络滞后的新概念。这种现象的出现是由于紧张性尖峰流形  $M_{po}$  和静止流形  $M_{eq}$  之间出现循环重叠，在突触后神经元中由于突触前神经元的突触抑制而发生扭曲。另外，在慢子系统上的  $(Ca^{2+}, x)$  投影中，突触前神经元的平均  $x$ -零等值线与被抑制的突触后神经元的零等值线  $x' = 0$  之间出现重叠，见图 6A3 和 B3。我们认为，i) 峰值频率适应调节；ii) 缓慢的突触耦合是为振荡神经回路中的参数变化和扰动提供稳定性、灵活性和弹性的关键元素。

下面我们将展示在这种成对的网络中出现的两种不同的节奏产生机制。第一个例子是在一个相互抑制的网络中突然爆发，这让人想起了布朗最初的想法。其机制是基于网络滞后的概念。第二对神经由兴奋-抑制神经元组成，其中紧张性峰值神经元向静止或较不活跃的神经元提供一个正向兴奋驱动，随后在向后循环中提供一个缓慢建立的抑制。这种兴奋-抑制模块让人想起了具有独特的  $1/4$  相位滞后的生物振荡的捕食者-猎物概念，而 HCO 振荡则有点类似于视觉现象，即观众可以在一张图片中观察到两个循环交替的图像。在这种情况下，振荡发生在  $1/2$  相滞后的反相或接近网络半周期的间隔交替。

## V 半中心振荡器 [ HALF-CENTER OSCILLATOR ]

相互抑制的 HCO 可以由静止或紧张性尖峰神经元或它们的组合组成。让我们首先讨论一下 HCO 是由两

个静止的中间神经元组成的情况。它的两个快照如图 10 所示。从图 10B1 和 C1 的痕迹可以明显看出，当相互抑制不足或组成神经元的初始阶段不够多样（太接近），或两者都不够时，新兴网络爆发不能保持其动量，振荡衰减并收敛到  $\Delta Ca = 30mV$  最初观察到的稳定状态。 $([Ca], x)$  相平面投影中对应的平衡态位于钙零等值线  $Ca' = 0$  (红线) 和  $\Sigma$  形平衡态零等值线：未扰动  $x' = 0$  和抑制扰动  $x'_{inh}$  的交点，如图所示 10A1 和 A2。值得注意的是，叠加的  $x$ -零等值线： $x' = 0$  和  $x'_{inh} = 0$ ，对应于 i) 位于平衡态（双点）的中间神经元之间没有相互作用；ii) 分别到扰动的零等值线，由于抑制而向左移动。我们还指出，零等值线  $Ca' = 0$  与未扰动的一个  $x' = 0$  的交点位于其稳定截面上，因此对应于超极化静止状态的稳定平衡态。同时，在扰动零等值线  $x'_{inh} = 0$  上的这样一个交点位于下膝点的上方，因此对应于网络的不稳定平衡状态。

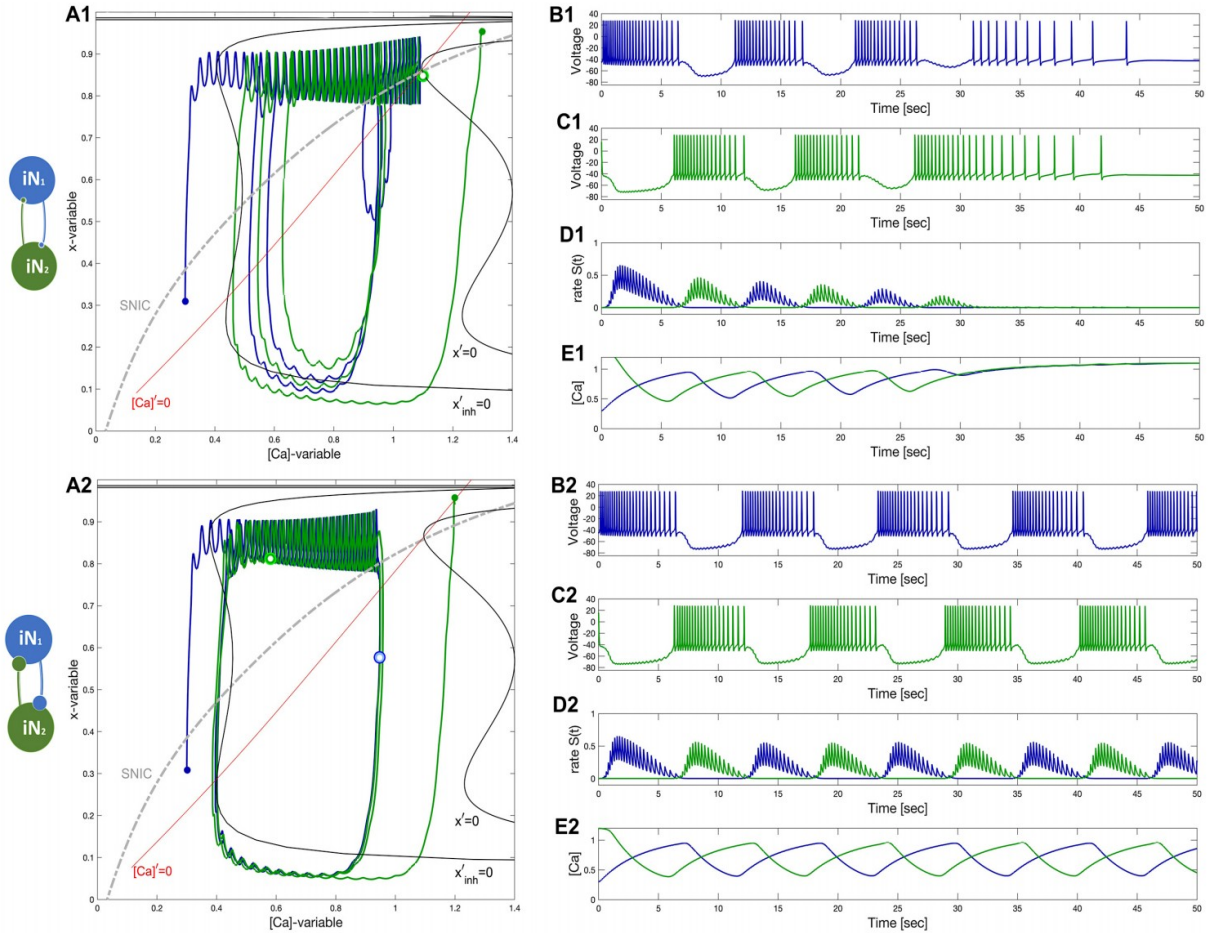
从图 10A2、B2 和 C2 中可以看出，HCO 的爆发发展为强健的、自我持续的节律。请注意，在给定的耦合强度下，振荡出现并维持，也是由于由不同的  $[Ca]$  值定义的初始阶段（在图 10A2 中用小的绿色和蓝点表示）。对于其他值，网络振荡最终会收敛到稳定的平衡状态，就像在之前的情况下一样。让我们重申，稳定的极限环观察到的  $(Ca, x)$  相平面，和对应的反相持续 HCO 爆发振荡，封闭的不稳定的网络平衡状态位于交叉点的零等值线，就像它应该是由于系统的理论。

现在，我们可以写下一些初步的观察结果：

- (i) HCO 是双稳态的；
- (ii) 抑制必须足以保证出现稳定的网络爆发；
- (iii) 必须实现初始阶段的平衡，以启动和维护网络反相爆发。

注意，(ii-iii) 这两个条件要满足：初始阶段的神经元及其耦合强度设置将 HCO 远离其自然平衡使 HCO 不稳定和启动其永恒的运动由于细胞和突触组件之间的非线性往复。例如，为了正确地设置初始相位，任何一个 HCO 神经元都应该处于活性去极化状态，而另一个神经元最初应该处于非活性超极化状态。另一种触发网络振荡的选择是，将两个神经元最初都处于离其自然平衡很远的去极化状态，这些状态要么是稳定的静止状态，要么是代表强直尖峰活动的周期轨道。在生物游泳 CPG 中，中间神经元的这种初始条件可以通过一些感觉细胞的兴奋性驱动来“开启”，从而触发和启动运动。

我们强调，在给定的 HCO 配置，神经元“追逐”彼此达到稳定的自然平衡，任何突触模型应该可靠地工作，因为单向抑制消失一旦突触前神经元变得静止和释放对应的以下抑制后反弹开始一个新的网络爆发周期。



**图 10:** 一个 HCO 网络由两个静止的中间神经元组成， $iN_1$  (蓝色) 和  $iN_2$  (绿色) 在  $\Delta C_a = -30mV$ ，通过抑制 (表示) 逻辑突触相互耦合。原理图 (左图)。面板 A1-E1: 抑制不足 ( $S(t)$  痕迹面板 D1) 和/或不当的相位滞后 (蓝色的绿色和小点) 之间的 HCO 中间神经元不让新兴网络爆发保持初始动量和振荡抓住和收敛到静止状态 (电压痕迹在面板 B1 和 C1)，位于交叉的零等值线  $x' = 0$  和  $[Ca]' = 0$  红色和黑色线，代表)。在面板 A1 中 ( $Ca, x$ ) 相位平面的 SNIC 曲线下方 (灰色虚线) 下方。面板 A2-E2: 增加相互抑制强度导致 HCO 中自我持续的爆发。HCO 爆发与面板 A2 中所示的 ( $[Ca], x$ ) 相平面上的稳定循环有关，这是由于被驱动神经元在强迫零等值线  $x_{ing} = 0$  附近的缓慢超极化相中出现的网络滞后而发生的。这个 HCO 是双稳态的: 使神经元的初始状态更接近将导致网络振荡随时间的衰减，就像在前面的情况下一样。

然而，更快的 FTM 和  $\alpha$ -突触将使 HCO 反相动力学变硬，对参数选择更敏感，不像逻辑突触保证更多的灵活性，包括网络吸引子的渐近稳定性。这一说法体现在图 10B1-E1 和 B2-E2 中的轨迹中所显示的收敛性上，进一步支持了图 10A2 中 ( $[Ca], x$ ) 相平面所示的网络极限环。结果显示，在 ( $[Ca], x$ ) 相平面上，有两个 (蓝色和绿色) 双点代表网络极限环上神经元瞬时阶段的快照，也见图 10A2。这些瞬时相位的相互位置表明，网络突发可以显著重叠，从而证明和量化了 HCO 与逻辑突触相结合的鲁棒性水平，以及其相对于参数变化的结构稳定性。

如果 HCO 由两个紧张性尖突神经元与逻辑突触结合以确保网络动态的灵活性，这一说法进一步得到了支

持，见图 11。我们应该再次强调，在等式 21 中， $\alpha$  和  $\beta$  的特定值，包括最大电导  $g_{syn}$ ，必须校准以匹配分离神经元的峰值频率 ( $\Delta C_a = 40mV$ )，以确保 HCO 爆发的出现和稳定性。简单地说，突触概率  $S(t)$  的水平，以及抑制力会随着脉冲频率的降低而显著减弱，如图 11B1 和 B2 中的电压轨迹。这将保证被驱动神经元从其强迫状态实现强烈的抑制后反弹，这是由其  $Ca^{2+}$  浓度决定的，而  $Ca^{2+}$  浓度又是由抑制强度明确决定的。

这在图 11 中得到了充分的体现: 它的面板逐步展示了网络反相位爆发的阶段通过 Andronov-Hop 分岔的初始小振幅的鸭齿型周期轨道渐近出现，这是在慢速系统中经常发生的。请注意，减缓门控  $x$  动力学将其时间尺度与  $[Ca]$  动力学的时间尺度等同起来。然后，稳定



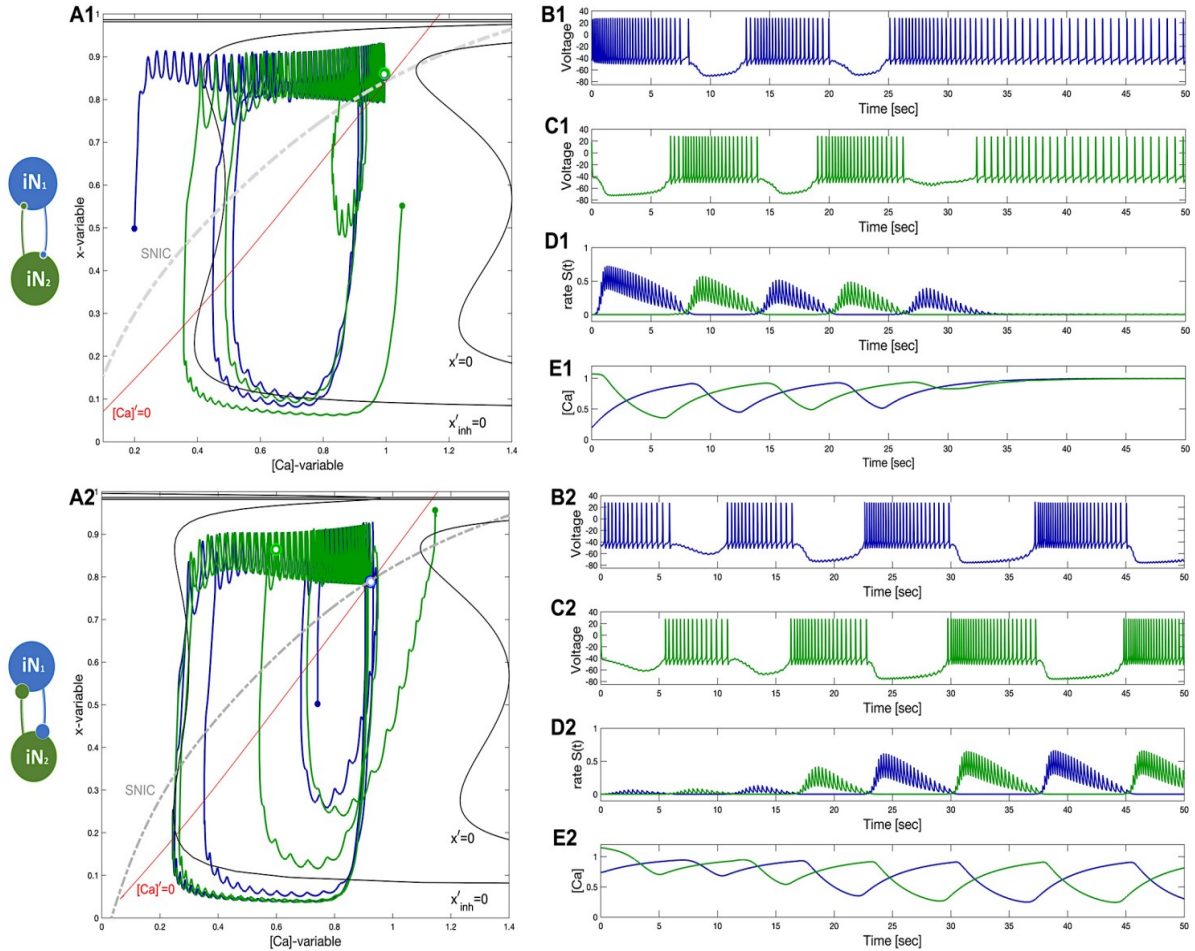


图 11:  $\Delta Ca = -40mV$  由两个强峰神经元组成的 HCO 网络。面板 A1-E1: 相互抑制不足和/或初始阶段之间的相位滞后导致网络爆发削弱, 使两个神经元返回紧张活动, 可以观察到痕迹 (面板 E1) 收敛到一些固定值对应于两个圆周期轨道表示双点上方 SNIC 曲线 (红色) 附近的零等值线  $[Ca]' = 0$  在面板 A1。面板 A2-E2: 改变初始阶段和/或增加相互抑制导致网络爆发, 对应于面板 A2 中所示的  $([Ca], x)$  相平面上的一个稳定的极限环。这种 HCO 是双稳态的: 减少抑制或/和初始相位滞后将导致与前面的情况类似的阻尼振荡

网络振荡的出现和开始 (以及相应的极限环的演化) 可以随着 Andronov-Hopf 分岔逐渐一致地发生。

图 11A1-E1 表明, 当突触耦合略低于某些分岔阈值时, 图 11B1- E1 中的网络振荡随时间呈指数衰减, 而大振荡的大小缩小, 收敛于图 11A1 中  $([Ca], x)$  相平面所示的紧张尖峰 (圆) 周期轨道。它的位置, 从零等值线  $x' = 0$  的 fold 左侧 (由于相互抑制而轻微干扰和向左移动), 可以通过零等值线  $Ca' = 0$  (红线) 的位置 (白/绿点) 来评估。

突发性 HCO 网络爆发的渐近稳定性如图 11A2 所示。在 HCO 中, 突触速率  $S(t)$  (图 11D2) 和钙浓度  $[Ca](t)$  (图 11E2) 反相振荡的时间进展可以很好地看到。让我们重申一下, 即使耦合强度, 在这种情况下, 可以足以维持这种网络的振荡, 但缺乏初始阶段的平衡导致失效, 如图 11B1 所示。使用  $([Ca], x)$  平面图 11A2 可以更好地说明这一点。将蓝色神经元的初始条件 (蓝点) 向右移动,

到一个更大的初始  $[Ca]$  值, 不平衡初始阶段之间的一些必要关系, 从而打破了 HCO 振荡。这意味着由紧张性尖峰神经元组成的 HCO 是一个具有两种可能状态的双稳态网络: 两种耦合的神经元都表现出紧张性尖峰活动, 或产生缓慢的网络爆发。

这一观察结果为成功启动网络爆发提供了线索: i) 任何一个神经元最初被设置为非活动的超极化阶段, 而另一个神经元开始去极化; ii) 两个神经元最初被外部电流或突触脉冲触发它们之间的抑制竞争, 这自然使它们处于相反的“开启”和“关闭”条件, 发展成 HCO 的 (图 11A2) 网络爆发。最后但并非最不重要的是, 添加适当校准的信道噪声可以使突发爆发更加稳健, 并在突发持续时间和周期的足够波动时看起来更加现实。我们注意到, 信道噪声 (在  $\leq 14Hz$  范围内) 可以成为一个有影响力的参与者, 这有助于网络爆发在下面考虑的极端情况下继续运行。

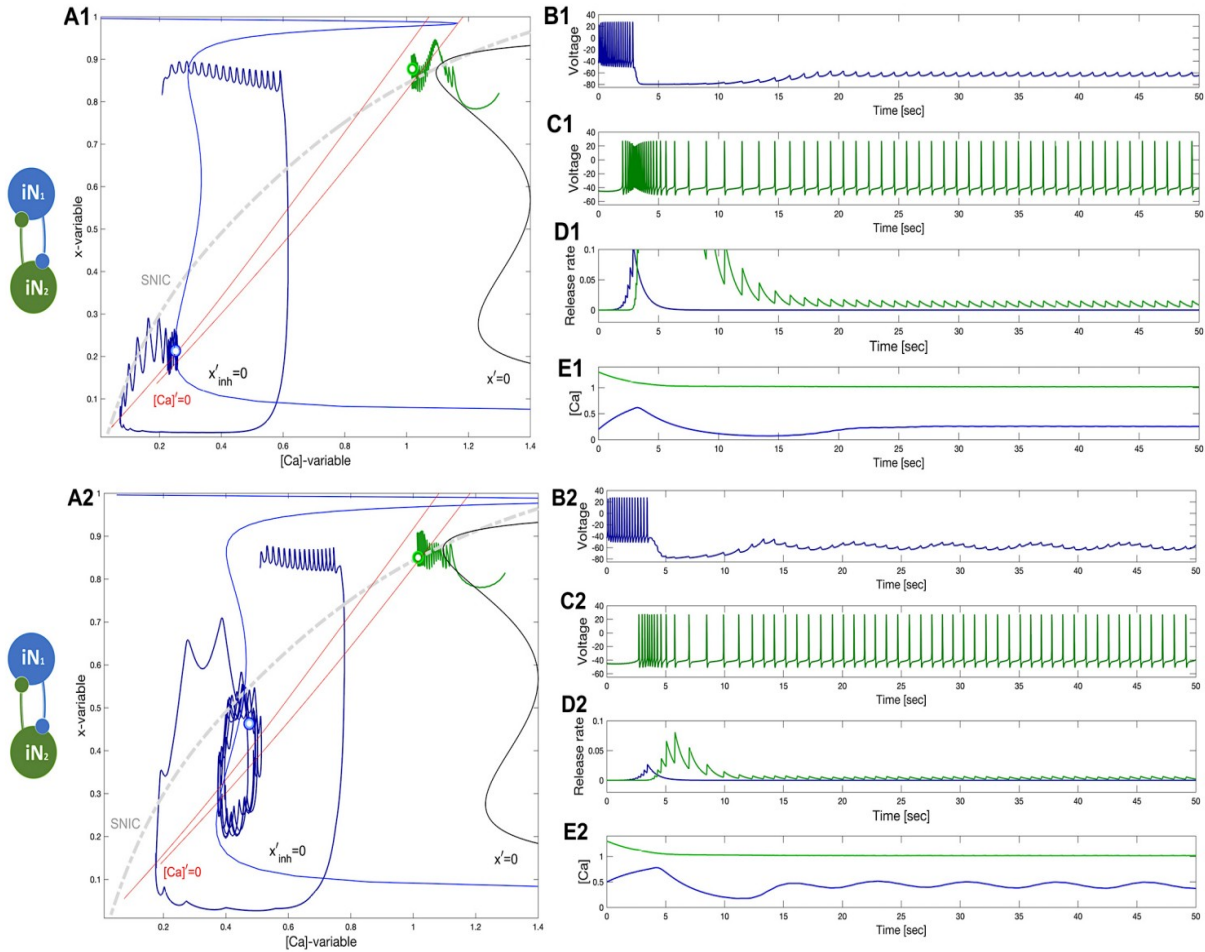


图 12: HCO 网络中“赢家拿走一切”概念的说明。面板 A1-E1: 初始位置的绿色神经元  $\Delta_{Ca} = -40mV$ , 其强大和持久的抑制迫使蓝色神经元  $\Delta_{Ca} = -50mV$  保持在超极化状态附近的交集相应的零等值线  $[Ca]' = 0$  和  $x' = 0$  (底部点) 和 SNIC 曲线下相平面面板 A1 所示。面板 A2-E2: 减弱抑制使蓝色神经元变得少超极化产生强迫阈下振荡电压轨迹和对应的极限环 ( $[Ca], x$ ) 相平面的两个膝盖之间的  $\Sigma$  形状的零等值线  $x' = 0$ , 如面板 A2 所示。

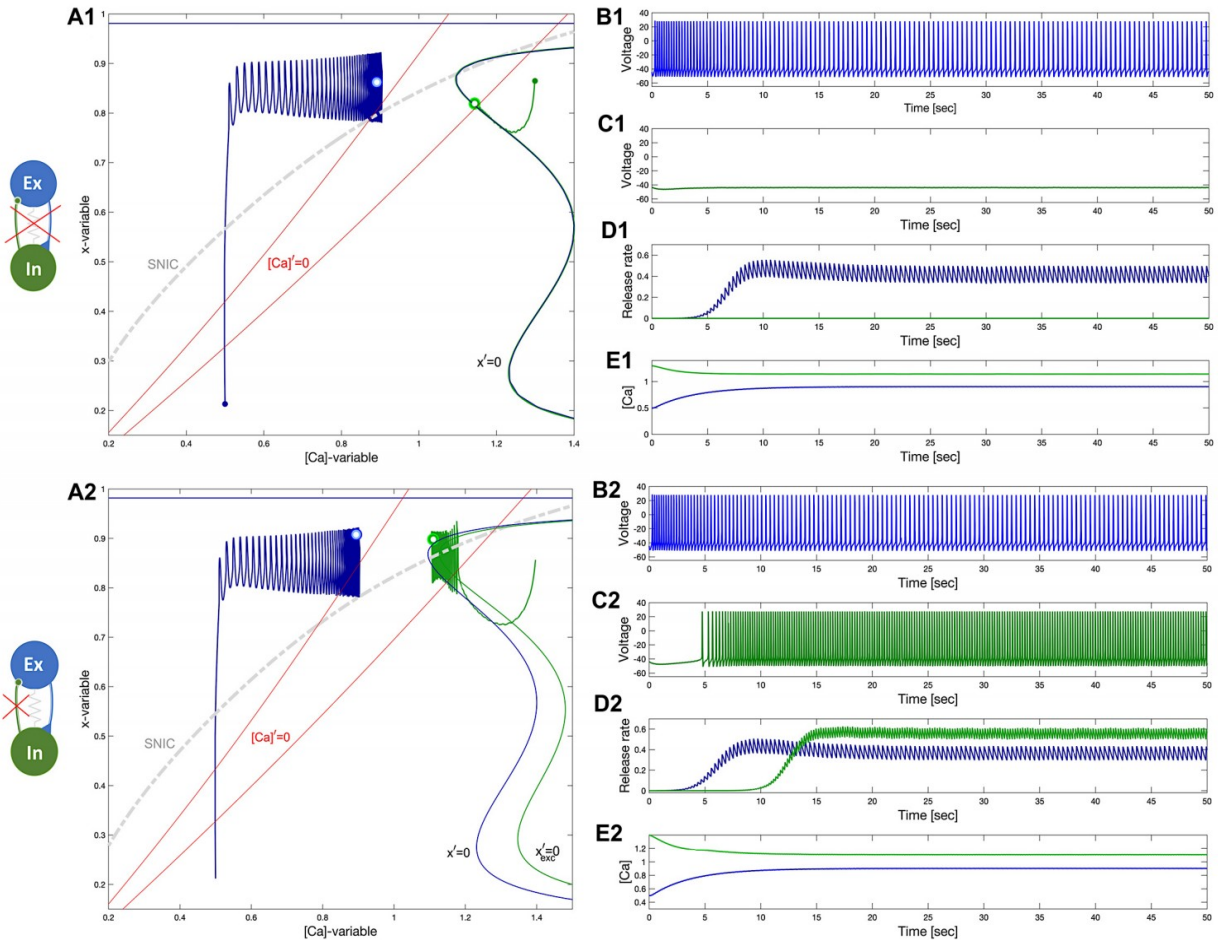
### a “获胜者全部获胜” [ “Winner takes all” ]

为了完成关于 HCO-动力学的讨论, 让我们考虑一下赢家拿走一切的情况。确保一些一般性我们注意到神经元的峰值频率是常见的: 所以在这个设置蓝色神经元演示了高频率  $\Delta_{Ca} = 50mV$ , 而绿色神经元不兴奋与低频率  $\Delta_{Ca} = 40mV$ 。这种差异应该会导致不均匀的抑制结果。然而, 如图 12A1 所示, 在给定的初始值的情况下, 绿色神经元成为赢家, 在强迫超极化状态下抑制和关闭蓝色神经元 (图 12B1 和 C1 的第一和第二轨迹)。该超极化状态位于图 12A1 中 ( $[Ca], x$ ) 平面上强制零等值线  $x'_{inh} = 0$  (蓝色的  $\Sigma$  形曲线) 的稳定 (实线) 底部和零等值线  $Ca' = 0$  的交点。这种极端的情况可能发生在由于逻辑突触的  $\alpha$  值较大或  $\beta$  值较低, 导致持续抑制过强时。此外, 削弱赢家 (绿色)-失败者 (蓝色) 神经元产生的抑制, 会导致强迫突触后神经元的阈下振荡, 见图 12B2 中的电压痕迹。从轨迹中观

察到, 传输速率  $S_{green}(t)$  进动 (图 12D1) 中的小“振动”与  $V_{blue}(t)$  轨迹中 (图 12B1) 中的 IPSPs 直接相关。这些亚阈值振荡与图 12A2 所示的相平面上稳定的网络极限环有关。 $\Sigma$  形的零等值线  $x'$  两个底部 fold 之间的极限环是经典的 FitzHugh-Nagumo 振荡器的复制品。值得注意的是, 随着获胜者神经元的抑制进一步减弱, 蓝色 (失败者) 神经元的强制极限环的大小增加, 并开始跨越 SNIC 曲线。相应地, 蓝色电压迹中的阈下振荡的振幅也会随着一些新的峰值的增加而增加, 最终转化为完全的爆发事件。

我们以以下结论结束 HCO 部分:

- HCO 突发是一种基于网络迟滞的新概念的网络级突发现象。
- 如果同时满足相位平衡和振幅平衡 (耦合), HCO 爆发将会自我维持;
- 如果上述条件失败, 那么 HCO 就会崩溃, 并收敛到其组成神经元的自然状态;



**图 13:** 构建 EI 模块。面板 A1-E1:  $\Delta C_{Ca} = -50\text{mV}$  的非耦合兴奋性紧张性峰值神经元 (蓝色) 和  $\Delta C_{Ca} = -20\text{mV}$  的抑制性静止神经元 (绿色)。面板 A2-E2: 将蓝色神经元中的兴奋性突触“打开”也会使抑制性神经元紧张性地感到兴奋。(A1 和 A2) 红线标记的  $[Ca]' = 0$  代表钙零线以上/以下  $[Ca]$  变量增加/减少, 未扰动和干扰的平衡状态 (双点) 显示在颜色匹配  $\Sigma$  形零等值线  $x' = 0$  和  $x'_{exc} = 0$ , 以及显示周期轨道的位置  $([Ca], x)$  相平面的神经元。

- 这意味着 HCO 网络是双稳态的;
- 逻辑突触使 HCO 动力学更灵活, 不那么僵硬, 就像使用类似的  $\alpha$  突触的情况一样;
- 这样的 HCO 可以由两个 (不相同的) 静止, 或两个紧张性尖峰神经元, 或它们的组合组成, 这保证了其广泛的结构稳定性范围。

## VI 兴奋性抑制性 (EI) 模块 [EXCITATORY-INHIBITORY (EI) MODULE]

### A 紧张性的峰值和静止的神经元 [Tonically spiking and quiescent neurons]

如上所述, 在这种兴奋-抑制 (EI) 模块中, 具有特定相位滞后或周期分数的振荡与经典的捕食者-猎物范式之间存在着相似之处。在这里, 兴奋性 (蓝色) 神经元是一个“猎物”, 它提供足够的驱动, 让抑制性 (绿色) 神经元扮演“捕食者”的角色, 通过出现的抑制反馈产生紧张的抑制活动来减缓兴奋。然后, 抑制迫使兴奋性神经元过渡到一个不活跃的超极化阶段, 在此期间, 捕食者失去了兴奋驱动, 而兴奋驱动必须回到其初始状态, 将

猎物从抑制中释放出来。逻辑突触碰巧非常匹配这个概念，因为它们可以在正向回路中产生快速的兴奋，并在负反馈回路中缓慢地建立抑制。

在这种结构中，设置反转电位  $E_{rev} = 40\text{mV}$  使突触具有兴奋性。此外，神经元之间有一个微弱的电突触或间隙连接。缝隙连接在生物 EI 模块中被报道，它恰好是在海鼻涕虫 [22] 的游泳 CPG 的关键基石。与化学突触不同，而是间隙连接是双向的，相应的电流在电压方程 (1) 中用一个附加项是  $I_{syn}^{elec} = g_{elec} (V_{post} - V_{pre})$ ，其中  $g_{elec} \simeq 1 - 2 \times 10^3 \text{nS}$ 。我们认为，间隙连接的作用一如既往地是双重的，这取决于其强度和神经兴奋性，它可以帮助稳定网络振荡，或者在振幅（由于耦合强度）和相位的平衡不足时抑制它们。请注意，经典的捕食者-猎物设置是（能量）保守的，因此缺乏耗散。

接下来，让我们一步一步地阐明 EI 模块的组装过程。组装从未耦合的神经元开始：蓝色紧张性尖峰状态设置在  $\Delta_{Ca} = -50\text{mV}$ ，绿色超极化静止状态设置在  $\Delta_{Ca} = 20\text{mV}$ ，见电压轨迹图 13B1 和 C1。对应的周期轨道和稳定平衡态在  $([Ca], x)$  相平面上的位置由图 13A1 中对应的两个零等值线  $[Ca]' = 0$  (红色) 和平衡零等值线  $x' = 0$  确定。接下来，在安装了兴奋性突触后，它的正向驱动 (13C1 中的蓝色  $S(t)$ ) 也使抑制性 (绿色) 神经元处于紧张性尖峰模式，见图 13A2。与图 4E 和 F 以上相比，图 13A2 显示兴奋电流将平衡点的零等值线  $x' = 0$  相对于完整的位置 (颜色一致) 分别转向  $[Ca]$  方向。

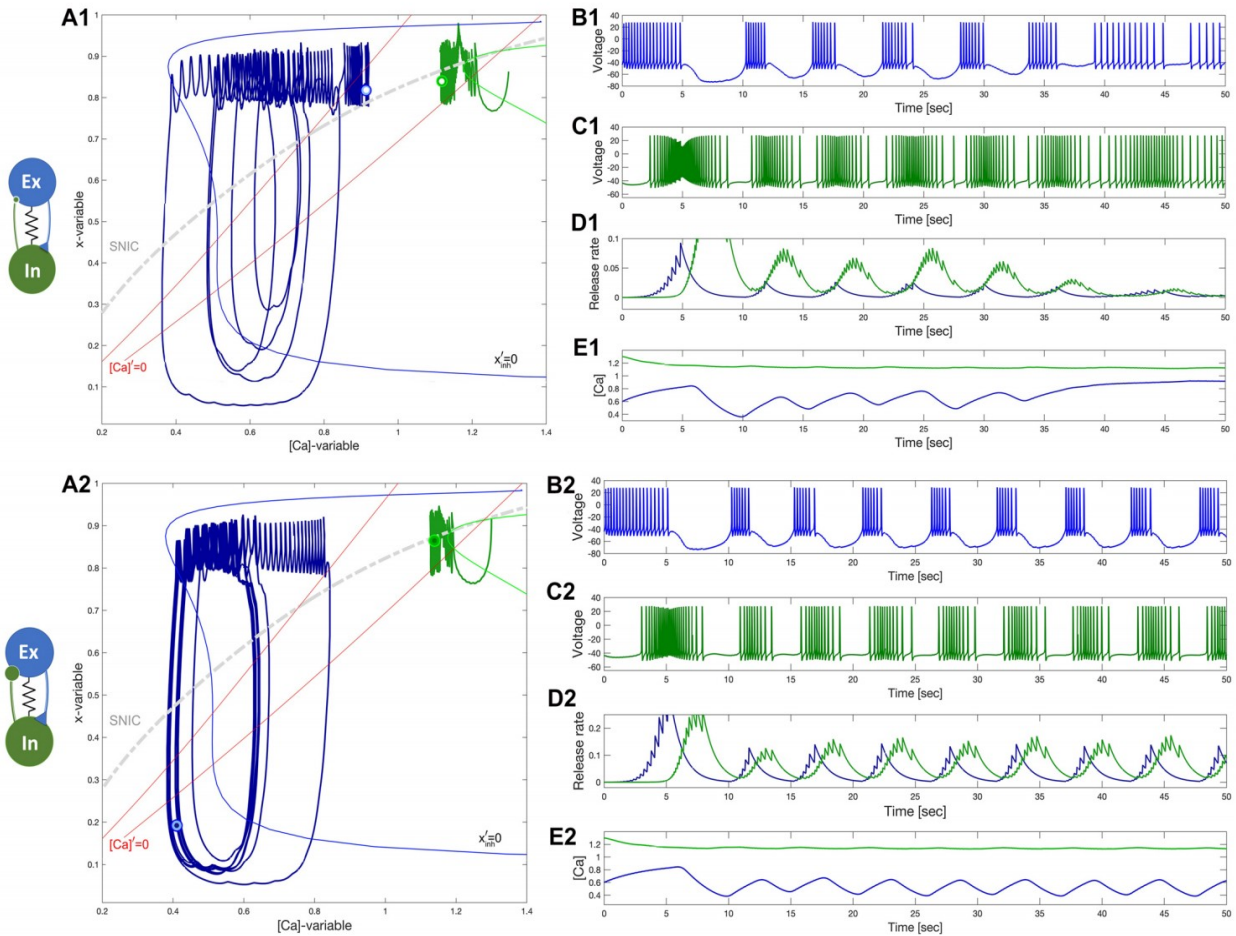
下一步，我们逐渐引入一个负的、抑制性的反馈回路，如图 14 所示。具体来说，从图 14D1 中可以观察到网络爆发的出现是由于神经递质速率  $S(t)$  的时间进展中记录的强的 EI 交互作用。然而，由于通过正负反馈回路的网络耦合还不平衡，因此振荡不能自我维持并重新回到两个神经元的峰值活动。

增加抑制通过两个反馈回路平衡非线性相互作用，从而使网络开始产生缓慢的爆发活动，被驱动的抑制神经元跟随驱动的兴奋神经元，在期望的爆发周期的四分之一 ( $\frac{1}{4}$ ) 周期的相位滞后。这在  $([Ca]x)$  相位平面上得到了很好的记录，显示了两个神经元当前阶段的瞬时快照，作为两个双点：12 点为蓝色，在相应的极限环上 9 点左右为绿色。最后，我们补充说，增加间隙连接强度会使爆发振荡的时间特征在两个组成神经元中更加相等。

色) 神经元从其强迫的超极化发作中恢复过来的时间就越长。这意味着更强的耦合可以延长网络的突发间隔，从而延长突发周期。同时，增加双向电突触 (间隙连接) 的强度，使兴奋性神经元通过对抗抑制作用更快地从超极化偏移中恢复，从而恢复网络平衡，使网络爆发的占空比接近  $\frac{1}{2}$ 。回想一下，占空比是突发持续时间相对于突发周期的比率。然而，与此同时，双向性也可以通过缩短抑制性神经元的活动阶段，使网络爆发的占空比接近所寻求的值  $\frac{1}{2}$ 。这个观察提供了量化一些网络自我振荡平衡，稳定的条件：i) 等于在两个神经元爆发持续时间；ii) 他们之间的相位滞后的接近期望的  $\frac{1}{4}$  爆发周期，这是清楚地显示在图 14D2 中  $S(t)$  的轨迹。

值得注意的是，抑制性神经元的电压轨迹的爆发性振荡是由于兴奋驱动导致的超稳态状态和自然静息状态之间的循环，当兴奋性神经元在强迫超极化过程中过渡时，自然静息状态不受驱动。这些循环转化为跨越图 14A2 和 E2 中在  $[Ca] = 1.15$  周围的  $([Ca]x)$  平面上的 SNIC 曲线的小振荡。与兴奋性神经元的大振幅网络极限环不同，抑制性神经元对应的振荡几乎不明显。然而，只要瞬态保持在 SNIC 曲线以上或以下，相应的电压轨迹就会分别响应，脉冲序列与静止间隔交替，见图 14B2 和 C2。

为了证明明显的网络爆发，其稳定性和参数范围，我们使神经元相当多样化：兴奋性神经元在  $\Delta_{Ca} = 60\text{mV}$  处被设置为主动的紧张性尖峰，而抑制剂在  $\Delta_{Ca} = 20\text{mV}$  处深度超极化，并遵循与上述相同的组装阶段。最终结果如图 15 所示。从图 15A 中  $([Ca]x)$  相平面对应的 (绿色) 循环可以看出，抑制神经元现在在两个阶段之间进行了更长更深的移动：i) 紧张性尖峰；ii) 静止，由相应的 (绿色) 的 SNIC 曲线分开。在电压轨迹 (图 15B1 和 B2) 中也可以观察到差异，这导致突发爆发的网络周期更长。此外，图 15C 显示了在  $([Ca]_1[Ca]_2)$  相平面上有一个稳定的极限环，这是一个振幅和相位的适当平衡的指示器。而抑制和激发的耦合平衡导致了接近期望的四分之一的 ( $\frac{1}{4}$ ) 周期的相位滞后。这在  $([Ca]x)$  相位平面上得到了很好的记录，显示了两个神经元当前阶段的瞬时快照，作为两个双点：12 点为蓝色，在相应的极限环上 9 点左右为绿色。最后，我们补充说，增加间隙连接强度会使爆发振荡的时间特征在两个组成神经元中更加相等。



**图 14:** 构建 EI 模块。面板 A1-E1: 将抑制性突触“打开”使 ei 模块启动网络破裂但不能维持由于缺乏平衡耦合分解组件回到自然状态: 紧张性神经元 (蓝色)  $\Delta C_a = 50\text{mV}$  和静止神经元 (绿色)  $\Delta C_a = 20\text{mV}$ 。面板 A2-E2: 增加抑制使 EI 模块稳定地维持网络破裂, 从电压和释放速率  $S(t)$  痕迹可以看出, 从面板 B2-D2 也可以看出。值得注意的是, 这两个神经元在紧张性尖峰和静止阶段之间交替, 由面板 a1 和 a2 的  $([Ca], x)$  相平面上的 SNIC 曲线划分。

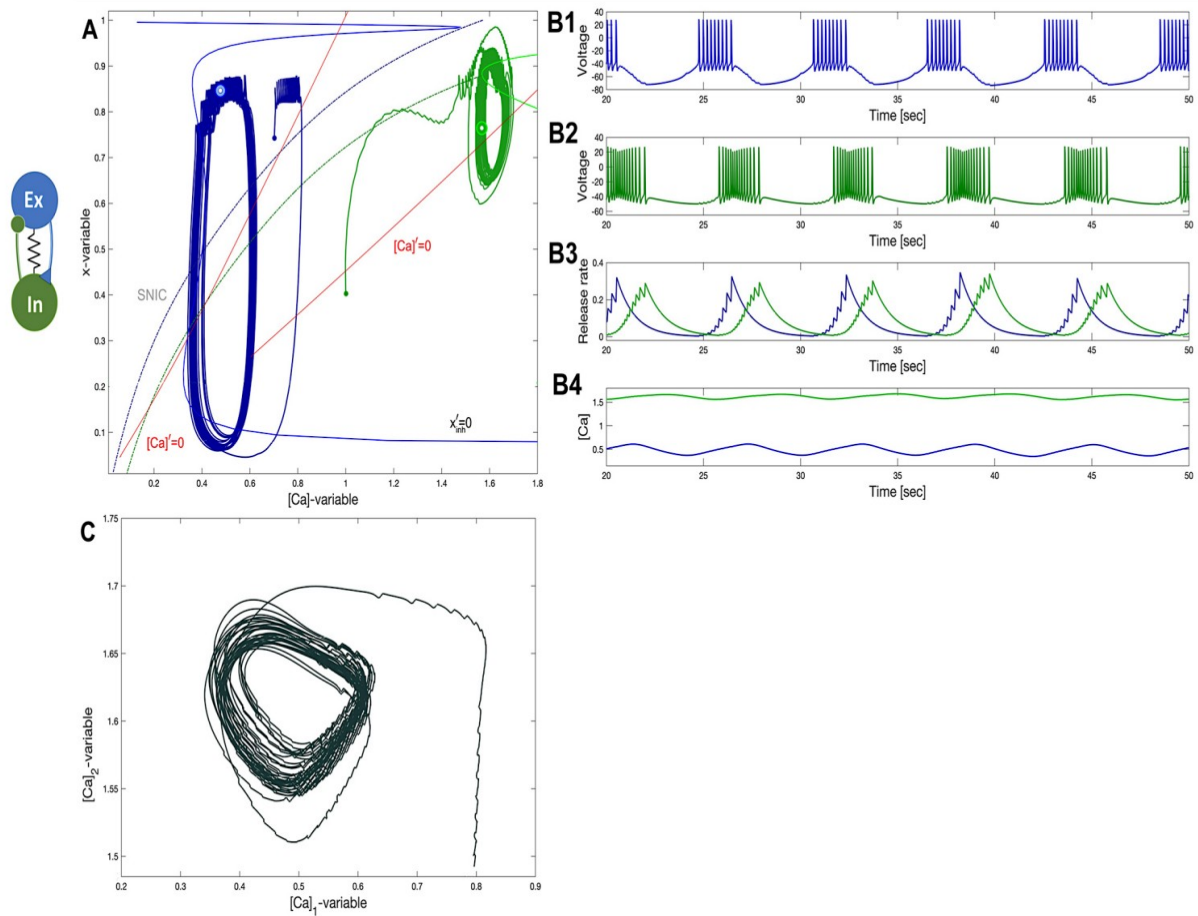
## B 两个静止的神经元也会导致永久的爆发运动 [Two quiescent neurons also lead to perpetual bursting motion]

接下来, 让我们讨论在 EI 模块中生成突发性突发的另外两个选项。在第一种情况下, 这两个神经元在不同的  $\Delta C_a$  值下自然处于静止状态, 这可以从图 16B1 和 C1 中它们的电压轨迹推断出来。这幅图描述了兴奋性神经元在远离其自然平衡 (由小蓝点表示) 的紧张高峰阶段开始, 以产生正反馈通量的抑制性神经元, 它最初被设置为更接近其自然的平衡状态 (绿点)。我们可以从这个图中推断, 这个 EI 模块是不平衡的, 不能保持其最初的动量, 如图 16D1 中的突触速率  $S(t)$  轨迹所示, 它衰减并减缓了在这两个神经元的静止状态。这些由蓝色和绿色的双点表示, (红色) 零等值线  $x' = 0$ , 左  $\Delta C_a = 20\text{mV}$ , 右  $\Delta C_a = 60\text{mV}$ , 在图 16A1 的  $([Ca], x)$  投影

中的  $\Sigma$  形零等值线  $x' = 0$ 。

增加激励措施可以补救这种情况, 如图 16A2-E2 所示。因此, 似乎新生的稳定极限循环是通过 Andronov-Hopf 分岔的网络版本所经历的 (图 16A2), 这导致了稳定的自持续爆发的开始。这种爆发是由于兴奋性和抑制性电流通过组成神经元之间的反馈观察而产生的强或平衡水平的相互非线性相互作用。回想一下, 虽然耦合足以发生自我持续爆发, 但它可能在初始阶段由于相位平衡不当或 ei 模块中神经元之间存在相位的滞后而失效。另一方面, 即使在适当的初始阶段, 网络也可能无法获得初始动量, 爆炸会像前一种情况一样减缓并抓住 (图 16A1)。这是一个指标, 同样的 HCO, EI 模块也是双稳定的, 而且网络振荡是由其组件产生的瞬态轨迹组成的。这让人想起了在不同的潜水者中观察到的永恒运动的概念和原理<sup>91</sup>。

让我们重申, 由前进的兴奋神经元和随后的抑制性



**图 15:** 捕食者网络。一个不同的 EI 模块由  $\Delta C_a = -60\text{mV}$  和一个静止神经元（绿色）组成，相互产生强大的电压痕迹 (B) 对应于 (Ca, x) 平面，由于这两个因素：足够强耦合和适当的神经递质释放的兴奋性和抑制性通量之间的振荡滞后 1/4 周期。降低抑制强度会使振荡不那么明显。注意两个相位点快照，蓝绿点位于 12 点（上）和 9 点（左），锁定了面板 A 中两个周期的位置，表明兴奋性和抑制性神经元的振荡之间存在期望的 1/4 周期相位滞后

神经元产生的振荡之间的相位滞后将接近网络周期的四分之一。这在图 16A2(以及面板 D2) 中很明显，它分别捕获了相应周期的 5 点 (右下) 和 12 点 (如上) 上蓝色和绿色相位点的相对位置的快照。回想一下，门控 x 变量的变化速率比 [Ca] 动力学的变化速率要快，因此相位点不会均匀地沿着循环旋转 (具有非恒定的轨道速度)。因此，这种快照可以显示出平均在目标值 1/4 附近波动的振荡之间的相位滞后的一些可变性。

### C 兴奋-抑制模块中的两个紧张性峰值神经元 [ Two tonic-spiking neurons in the excitatory-inhibitory module ]

这种双稳定性和平衡初始阶段和混合耦合的条件也同样有效，即由两个不同值的调性尖峰神经元组成， $\Delta C_a = -60\text{mV}$  和  $\Delta C_a = -40\text{mV}$ ，见图 17。从电压轨迹 (图

17B 和 C) 可以看出，蓝色兴奋神经元表现出由绿色抑制神经产生的抑制电流通量引起的爆发活动。抑制电流越强，兴奋性神经元恢复的时间就越长。这种反馈机制单独就可以调节 EI 模块中网络爆裂的占空比。注意兴奋性驱动，随着兴奋性驱动的增加，抑制作用增强；抑制性神经元接收兴奋性驱动，变得更加活跃，通过正向环路的峰值频率更大，反之亦然。因为这两个神经元最初都被选择来表现出紧张性尖峰活动，图 17C 中抑制性神经元的电压轨迹清楚地显示了由兴奋性神经元产生的正驱动周期性地引起的尖峰频率调制。反过来，那些更高频率的循环事件导致更强的抑制反馈循环回兴奋神经元，从而保证其痕迹的静止突发间隔，以此类推。在这一点上，两个神经元之间更强的电耦合作用开始发挥作用。正如我们前面提到的，电间隙连接等同于耦合神经元的动态，甚至在没有混合化学突触的情况下使它们同步。在给定的情况下，根据抑制性/兴奋性平衡，

增加电耦合可以产生两种可能的结果：i) 去极化兴奋性神经元和缩短或照亮脉冲间隔，使其恢复到原来的音尖峰活动。在第二种情况下，ii) 抑制“盛行”于兴奋，因此当兴奋神经元在 70 到  $-75mV$  左右深度超极化时，也会降低抑制神经元的电压，其峰值频率大幅降低。在这里可以观察到兴奋性神经元的电压轨迹 (图 17B) 中爆发之间的快速 EPSPs，这是由电流对抑制性神经元产生的脉冲产生的相关反应。在图 17A 的  $([Ca], x)$  投影中相应循环的位置也可以看到间隙结的“等效”作用：电耦合强度的减弱显著增加了蓝色兴奋神经元的强迫振荡振幅。相反，电耦合的逐渐增加会使兴奋/抑制比不平衡，最终使两个周期在相位平面上更近，缩小它们之间的相位滞后会导致兴奋-抑制模块中的爆发性节律发生停止。

## VII 结论 [CONCLUDING]

我们提出了如何创建由适应于植物突发的神经模型和新开发的慢突触逻辑模型组成的慢节奏网络。并且我们选择了神经元模型的动力学，包括在其缓慢的子系统引入的两个额外的分岔参数，这允许我们在爆发、紧张尖峰和静止的神经元活动之间切换模型。所提出的逻辑突触模型再现了实验观察到的生物游泳 CPG 中间神经元中突触电流对峰值频率的非线性依赖关系。在实践中，这允许突触延迟或作为突触前神经元的高通滤波器。与其他模型相比，逻辑突触模型的整体质量是其塑性动力学，与其他模型相比，它对网络耦合的参数变化提供了更多的灵活性、更少的刚度和选择性。

随着我们对植物模型的理解和实验上看似合理的逻辑突触的创建，我们开始探索在不同生物系统中观察到的两个基本构建块的动态特性，即相互抑制 (HCO) 和兴奋-抑制神经元对。我们认为，通过修改神经元模型及其潜在的无法产生爆发活动，可以详细探索突发爆发网络的瞬态动力学。这一探索导致了网络滞后的新概念，这是由于模型相空间中紧张峰和摄动静止流形之间出现循环重叠。在我们对这两种结构的探索中，我们讨论了各种情况，包括在节律产生前的稳定情况和瞬时节律产生的情况。

图 18 分别显示了 A 中的海鼻涕虫和 B 中的虹膜中游泳 CPG 的未扭曲电路。从这个图中可以看出，这两个电路都是配对组装的，使用 HCO 和 EI 模块作为它们的构建模块。这支持了我们的假设，给定 CPG 中的所有组装部分都被设计为促进和维持稳定的慢节律产生，在网络水平上对细胞和突触参数结构稳定，以及对内在和外部的扰动的健壮和抵抗。这似乎是一个令人惊讶的发

现，因为极其冗余的设计，包括几个内置的反馈回路在游泳的 CPG，因为两个海鼻涕虫的运动最终导致一个简单的双侧弯曲游泳。然而，海洋碎片参数波动的长期进化历史，能够在数百万代的寿命内在 1 到 14 秒内游泳，这本身是大自然开发的设计解决方案成功的事实证明。

我们希望这项工作可以作为一种指导，以创建不同的生物学上可信的神经网络，基于耦合中间神经元之间非线性相互作用的瞬态特性，产生不同时间尺度的各种节律。

## 致谢 [ACKNOWLEDGMENT]

We are grateful to J. Rinzel for historic insights, and R. Poh for a careful proofreading of our manuscript. We thank the Brains and Behavior initiative of Georgia State University for the pilot grant support, as well as for the B&B graduate fellowships awarded to J. Bourahmah and J. Scully, and a summer B&B scholarship to F. Padilla. The authors thank the current and former Shilnikov NeurDS (Neuro-Dynamical Systems) lab-mates, specifically, F. Padilla, C. Hinsley, Drs. H. Ju, D. Alacam, and K. Pusuluri for inspiring discussions, as well as A. Sakurai and P.S. Katz for sharing their neurophysiological insights and knowledge with us. This paper was partially funded by our joint National Science Foundation award IOS-1455527.

## 数据 [DATA AVAILABILITY]

The toolkit that supports the findings of this study is openly available and deposited in GitHub at [giteb](#). Our software codes including equations, parameters etc. are available upon request.

## 附录一：基于霍奇金-赫胥黎的游泳中间神经元模型 [APPENDIX I: A BASIC HODGKIN-HUXLEY BASED MODEL OF THE SWIM CPG INTERNEURON]

膜电位  $V$  的动力学特性由以下方程表示：

$$C_m V' = -I_I - I_K - I_T - I_{KCa} - I_h - I_{leak} - I_{syn} \quad (22)$$

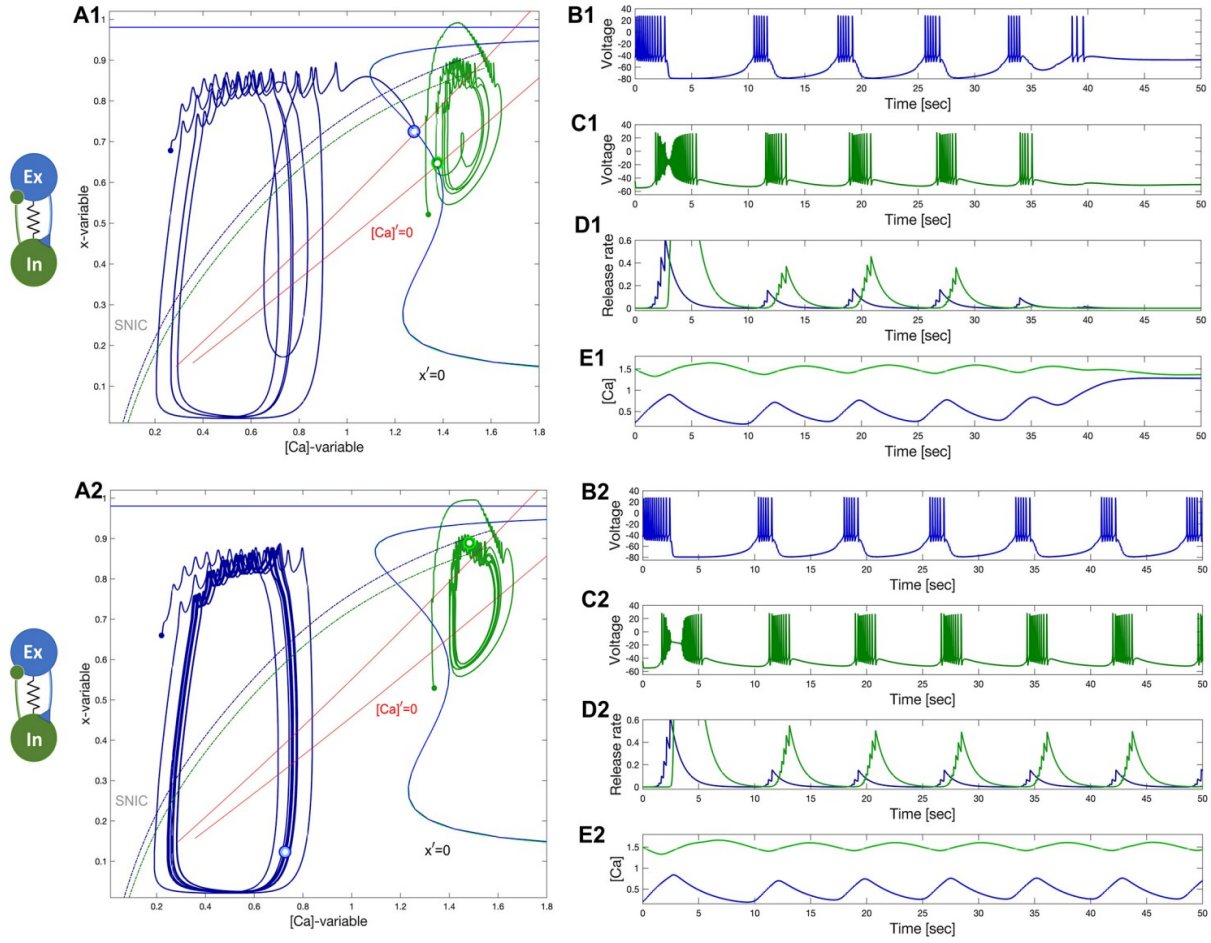


图 16: 面板 A1-E1: ei 模块中的网络爆发失去了最初的动量, 过渡到自然静止状态:  $\Delta C_a = 20\text{mV}$  的兴奋 (蓝色) 神经元和  $\Delta C_a = 60\text{mV}$  的抑制 (绿色) 神经元。(A1) 在  $([Ca], x)$  相平面上, 在零等值线  $[Ca]' = 0$  和  $x' = 0$  的相交处有蓝绿色的双点。面板 A2-E2: 增加正向激励可以保证具有  $1/4$  相位滞后的自持续爆发振荡。这里  $g_{elec} = 2.5 \times 10^{-4}\text{nS}$ ,  $\alpha_{ex} = 0.033$ ,  $\beta_{ex} = 0.001$ ,  $\alpha_{in} = 0.021$ ,  $\beta_{in} = 0.001$ ,  $g_{ex} = 0.0375$ ,  $0.045$ ,  $g_{in} = 0.6$ 。

快速向内的钠和钙电流:

$$I_I = g_I h m_{\infty}^3(V) (V - E_I), \quad (23)$$

反转电位  $E_I = 30\text{mV}$  和最大电导值  $g_I = 4\text{nS}$ ,

$$m_{\infty}(V) = \frac{\alpha_m(V)}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)}, \quad (24)$$

$$\alpha_m(V) = 0.1 \frac{50 - V_s}{1 + e^{(50 - V_s)/10}}, \quad (25)$$

$$\beta_m(V) = 4e^{(25 - V_s)/18} \quad (26)$$

其失活门控变量  $h$  的动力学变化:

$$h' = \frac{h_{\infty}(V) - h}{\tau_h(V)} \quad (27)$$

$$h_{\infty}(V) = \frac{\alpha_h(V)}{\alpha_h(V) + \beta_h(V)} \quad (28)$$

$$\tau_h(V) = \frac{12.5}{\alpha_h(V) + \beta_h(V)} \quad (29)$$

$$\alpha_h(V) = 0.07e^{(25 - V_s)/20} \quad (30)$$

$$\beta_h(V) = \frac{1}{1 + e^{(55 - V_s)/10}} \quad (31)$$

$$V_s = \frac{127V + 8265}{105} \text{mV} \quad (32)$$

快速钾离子电流方程:

$$I_K = g_K n^4 (V - E_K) \quad (33)$$

与反转电位为  $E_K = -75\text{mV}$  和最大电导值  $g_K = 0.3\text{nS}$ 。

失活门控变量的动力学方程:

$$n' = \frac{n_{\infty}(V) - n}{\tau_n(V)}, \quad (34)$$



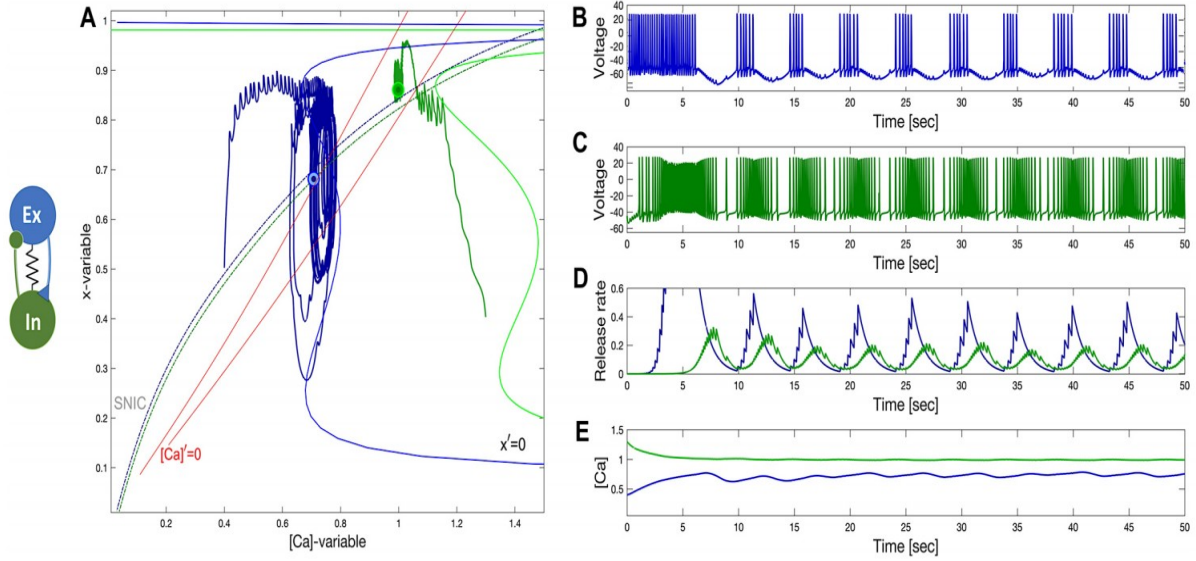


图 17: 兴奋性 (蓝色) 神经元中抑制驱动的爆发, 相互导致 EI 模块中抑制性 (绿色) 神经元的电压轨迹的缓慢频率调制; 这里两个神经元都设置为强直峰值, 其中  $\Delta_{Ca} = -60\text{mV}$  and  $\Delta_{Ca} = -40\text{mV}$ ;  $g_{elec} = 4 \cdot 10^{-3} \text{ S}$ ,  $\alpha_{ex} = 0.025$ ,  $\beta_{ex} = 0.001$ ,  $\alpha_{in} = 0.01$ ,  $\beta_{in} = 0.0014$ ,  $g_{ex} = 0.01$ ,  $g_{in} = 0.15$

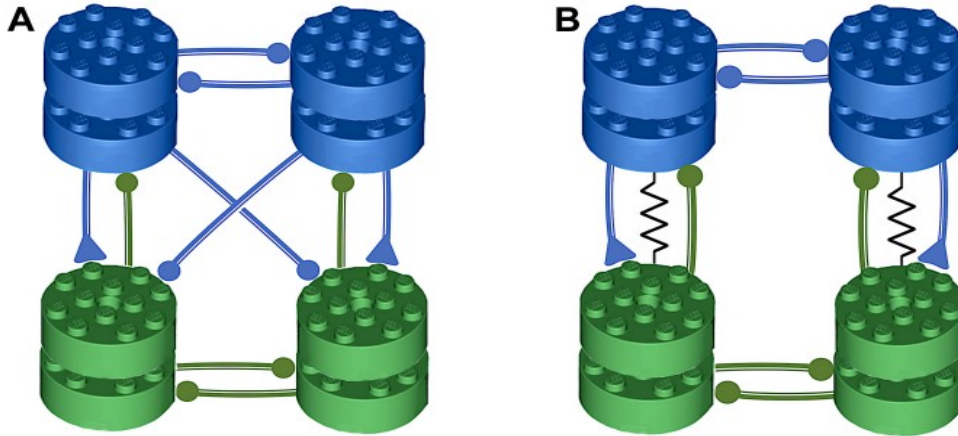


图 18: 面板 A 和面板 B 显示了乐高风格的海鼻涕虫 *Melibe leonina* 游泳 CPG, 组装 HCO 和 EI 模块作为构建块包括内置反馈循环促进和保持健壮和结构稳定的爆发在网络层面。与海鼻涕虫 CPG 的传统接线电路相比, 这些都是未扭曲的表示。

$$n_{\infty}(V) = \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)} \quad (35)$$

$$\tau_n(V) = \frac{12.5}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)} \quad (36)$$

$$\alpha_n(V) = 0.01 \frac{55 - V_s}{e^{(55-V_s)/10} - 1} \quad (37)$$

$$\beta_n(V) = 0.125e^{(45-V_s)/80} \quad (38)$$

快速去极化的 h 电流:

$$I_h = g_h \frac{y(V - E_h)}{(1 + e^{-(V-63)/7.8})^3}, \quad (39)$$

$E_h=70\text{mV}$  和最大电导值  $g_h = 0.0006\text{nS}$  其再活化概率的动力学特性方程为:

$$y' = \frac{1}{2} \left[ \frac{1}{1 + e^{10(V-50)}} - y \right] / \left[ 7.1 + \frac{10.4}{1 + e^{(V+68)/2.2}} \right] \quad (40)$$

而泄漏电流为:

$$I_{leak} = g_L (V - E_L) \quad (41)$$

$E_L = -40\text{mV}$  和最大电导值  $g_L = 0.0003\text{nS}$ , 并且

$$I_T = g_T x (V - E_I) \quad (42)$$

$E_I = 30\text{mV}$  和最大电导值  $g_T = 0.01\text{nS}$ , 其中, 其慢激活变量的动力学被描述为

$$x' = \frac{x_\infty(V) - x}{\tau_x} \quad (43)$$

本研究设置时间常数  $\tau_x$  为 100 或 235 ms.

$$x_\infty = \frac{1}{1 + e^{-0.15(V+50-\Delta_x)}} \quad (44)$$

最慢的向外钙激活的钾电流方程为:

$$I_{KCa} = g_{KCa} \frac{[Ca]_i}{0.5 + [Ca]_i} (V - E_K) \quad (45)$$

$E_K = -75\text{mV}$  和最大电导值  $g_{KCa} = 0.03$ , 其中细胞内钙浓度的动态是

$$[Ca]' = \rho (K_c x (E_{Ca} - V + \Delta_{Ca}) - [Ca]) \quad (46)$$

其中, 与能斯特反转电位  $E_{Ca} = 140\text{mV}$ , 和小常数  $\rho = 0.00015\text{ms}^{-1}$  和  $K_c = 0.00425\text{mV}^{-1}$

## 附录二: 快-慢分解的实现细节

### [APPENDIX II:

### IMPLEMENTATION DETAILS FOR FAST-SLOW DECOMPOSITION]

在本附录中, 我们描述了用于确定慢零等值线的相对位置、SNIC 分岔曲线和定位周期轨道所需的平均值的计算过程, 以及在正文图中使用的热图。在整个案例中使用了三种方法, 包括分别使用和结合使用。

#### A 方法一: 缓慢零等值线的方程 [Approach I: Equations of slow nullcline]

为了在上图中定位慢零等值线  $x' = 0$  和  $[Ca]' = 0$  在  $([Ca]_{mx})$  相平面上的位置, 我们首先在平衡范围内  $[-70, +20]\text{mV}$  内参数化了一定的步长。接下来, 求解  $I_{KCa}$  的平衡态方程  $V' = 0$ :

$$I_{KCa} = -I_I - I_K - I_T - I_h - I_{leak} - I_{syn}, \quad (47)$$

用相应的静态函数  $h_\infty(V_n)$ ,  $n_\infty(V_n)$  和  $m_\infty(V_n)$  来表示上述电流中的平衡, 然后使用等式 (45) 找到参数化的数组

$$[Ca(V_n)] = 0.5 \frac{I_{KCa}}{g_{KCa}(V_n - E_k) - I_{KCa}} \quad (48)$$

有序对  $\{[Ca(V_n)], x_\infty(V_n)\}$  填充寻求的  $x' = 0$ 。为了确定零等值线  $[Ca]' = 0$  的位置, 首先求解电流  $I_T$  的方

程  $V' = 0$ :

$$I_T = -I_I - I_K - I_{KCa} - I_h - I_{leak} - I_{syn}, \quad (49)$$

并发现

$$x(V_n) = \frac{I_T}{g_T(E_I - V_n)}, \quad (50)$$

从等式 46 中得到

$$[Ca(V_n)] = g_T x(V_n) (E_{Ca} - V_n + \Delta_{Ca}) \quad (51)$$

利用这些有序的对  $\{[Ca(V_n)], x_\infty(V_n)\}$  在慢  $([Ca]_{mx})$  相平面上定位钙  $[Ca]' = 0$ 。

#### B 方法二: 识别周期轨道的平均方法

##### [Approach II: Averaging approach to identify periodic orbits]

为了评估和量化模型在其快速子系统需要的快速峰值活动期间的行为, 我们需要确定  $M_{po}$  流形和其二维伪投影中相应的稳定轨道的位置, 如图所示。分别是 3A 和 B。对于一对  $(\langle x \rangle^*, \langle [Ca] \rangle^*)$ , 为了实现这一点, 必须严格遵循参考文献<sup>[55,92,93]</sup>, 数值求解以下平均系统 (9)-(10):

$$\langle x \rangle^* = \frac{1}{T} \int_0^T \frac{dt}{1 + e^{-0.15(V_{po}(t) + 50 - \Delta_x)}},$$

$$\langle [Ca] \rangle^* = K_c E_{Ca} \langle x \rangle^* + \Delta_{Ca} - \frac{K_c}{T} \int_0^T x_{po}(t) V_{po}(t) dt, \quad (52)$$

其中,  $V_{po}(t)$ ,  $x_{po}(t)$  和  $[Ca_{po}(t)]$  是周期轨道的坐标, 位于给定的  $(\Delta_{Ca}, \Delta_x)$  参数值下的临界二维  $[Ca_{po}(t)]$  流形上。这里  $\langle x \rangle$  是等式的平均量 (11)。上述平均方程的解  $(\langle x \rangle^*, \langle [Ca] \rangle^*)$  对应于周期轨道及其概念化的“重心”

在实践中, 有一个 (计算上的) 方便的技巧, 可以在这个神经元模型中找到这个平均值的松散近似。通过设置  $\tau_x = 1000$  或更大的一个, 使  $x$  动力学变慢, 使它不能在瞬态轨迹的数值模拟中再回波快速电压振荡, 而是在  $([Ca]_x)$  相平面上稳定地追踪寻求的平均  $\langle x \rangle$  零等值线。

#### C 方法三: 数值扫描和双参数扫描

##### [Approach III: numerical scan and bi-parametric sweep]

第二种方法采用了在快速子系统的双参数扫描中识别的等高线, 其中  $x$  和  $[Ca]$  变量被“冻结”, 并作为控制参数处理。首先, 我们在慢相平面上创建一个有序  $([Ca], x)$  对的网格  $([300] \times [300])$  分辨率。对于每一对,

计算的模型的相位轨迹和初始瞬态被丢弃。如果电压有三个或更多的零交叉, 则轨迹归类为峰值, 否则则为静止。每种情况都是单独处理的, 但在这两种情况下, 都有四个量的特征: 峰值频率、平均值  $\langle V \rangle$ ,  $\langle x \rangle$  和  $\langle V \rangle$ ,  $\langle x \rangle$ 。当系统处于静止状态时, 频率为 0, 平均电压为动态电压, 它被简单地插入  $x$  和  $[Ca]$  状态方程来确定  $\langle x \rangle$  和  $\langle [Ca] \rangle$  值。

在强直尖峰活动的情况下, 我们使用整个轨迹之间的最后三个零等值线交叉来确定已建立的尖峰频率和平均电压。在极限环采样中的每个点计算  $x$  和  $Ca$  坐标, 然后取平均值。由于模型动力学中的非线性, 需要这种顺序的操作。零等值线被绘制为得到的  $\langle x \rangle$  和  $\langle [Ca] \rangle$  阵列的零等值线, 而 SNIC 曲线本身被计算为频率阵列的零轮廓。平均电压仅用于在相平面上产生相应的热图彩色, 在 SNIC 曲线上方振荡部分为红色, 在 SNIC 曲线下方蓝色表示静止相。

### 附录三: 网络周期轨道的顺序相位平面分析节 [APPENDIX III: SEQUENTIAL PHASE PLANE ANALYSIS OF NETWORK PERIODIC ORBITS]

为了验证两种网络模型中节律发生的机制, 我们可视化了零等值线在网络爆发过程中的运动。我们将一个网络爆发轨迹划分为子集, 其中所有的  $S(t)$  在时间上都是单调的, 并将网络振荡展开时的几何变换可视化。在我们对兴奋-抑制模块的研究中, 我们注意到可以获得  $x$  和  $[Ca]$  变量的网络振荡, 这表明节律发生的机制不仅仅是慢相动力学的产物。兴奋性抑制模块有待进一步的研究。

我们在上面表明, 在 HCO 网络的情况下, 从瞬态出现的网络振荡的开始是由在缓慢的慢 ( $[Ca]x$ ) 相平面上循环移动的  $x$ -零等值线  $x' = 0$  协调的。在这里, 我们包括了一个补充的图 19, 以进一步详细说明和验证我们的分析。它的面板 A 和 D 代表了两个有代表性的时变重排的快照, 平衡  $x' = 0$ ,

平均  $\langle x \rangle$  和钙  $[Ca]' = 0$ , 在每个爆发周期的一半时间顺序排列。由于 HCO 网络是对称的, 神经元接下来会切换它们的角色来完成完整的爆发周期。通过将半循环序列分为两个阶段, 仔细研究就会得出一种解释阶段: 第一阶段。作为活跃的突触前神经元 2(其初始/最终阶段面板 D 中蓝/红点给出的位置向右漂移, 沿平均  $\langle x \rangle$ )

零等值线接近 SNIC 曲线(未显示), 其峰值频率降低, 导致突触概率  $S_2(t)$ (面板 C 中的黑线) 降为零。从神经元 2 投射到神经元 1 上的抑制同时衰减(其初始/最终位置由面板 A 中的蓝/红点给出), 使相应的  $x_1$  变量上升, 这反过来使神经元 2 的平均  $\langle x \rangle$  零等值线向右移动。第二阶段。当  $x_1$  变量达到平均的零等值线(面板 A 中的彩色编码红线)后, 神经元 1 开始出现峰值, 从而抑制神经元 2。抑制导致平均  $x$  零等值线神经元 2 向左移动,  $x_2$  变量下降接近于零, 相应的相位轨迹 2 将开始沿着平衡零等值线  $x' = 0$  强迫横越(红线)图 19 相平面 d, 等等。

为了平滑活跃的尖峰神经元的  $V(t)$  和  $s(t)$  轨迹, 对电压轨迹进行分割, 通过监测一个阈值设置, 以确保每个尖峰属于一个唯一的子集。最大的峰值时间决定了每个子集是否包含一个峰值, 或突发的静止事件。包含的子集的尖峰被替换为它们的电压平均水平, 而静止的电压水平保持不变。每个  $S(t)$  的划分和平均遵循它们相应的突触前电压。最后, 应用两个具有 0.5s 窗口的移动平均线的组成作为进一步窒息的过滤器。

### 参考文献 [References]

- <sup>1</sup> A Selverston, editor. Model Neural Networks and Behavior. Springer, Berlin, 1985.
- <sup>2</sup> E Marder and RL Calabrese. Principles of rhythmic motor pattern generation. *Physiological Reviews*, 76(3):687-717, 1996.
- <sup>3</sup> PS Katz and SL Hooper. Invertebrate central pattern generators. In G North and R R. Greenspan, editors, *Invertebrate Neurobiology*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY, New York, 2007.
- <sup>4</sup> AI Selverston, DF Russell, JP Miller, and DG King. The stomatogastric nervous system: structure and function of a small neural network. *Progress in neurobiology*, 7:215-289, 1976.
- <sup>5</sup> PSG Stein, DG Stuart, S Grillner, and AI Selverston. *Neurons, networks, and motor behavior*. MIT press, 1999.
- <sup>6</sup> AI Selverston. *Model neural networks and behavior*. Springer Science & Business Media, 2013.
- <sup>7</sup> E Marder. *Invertebrate neurobiology: Polymorphic neural networks*. *Current Biology*, 4(8): 752 – 754, 1994.
- <sup>8</sup> AA Prinz, V Thirumalai, and E Marder. The functional consequences of changes in the strength and duration of synaptic inputs to oscillatory neurons. *The Journal of neuroscience*, 23(3):943-954, 2003.

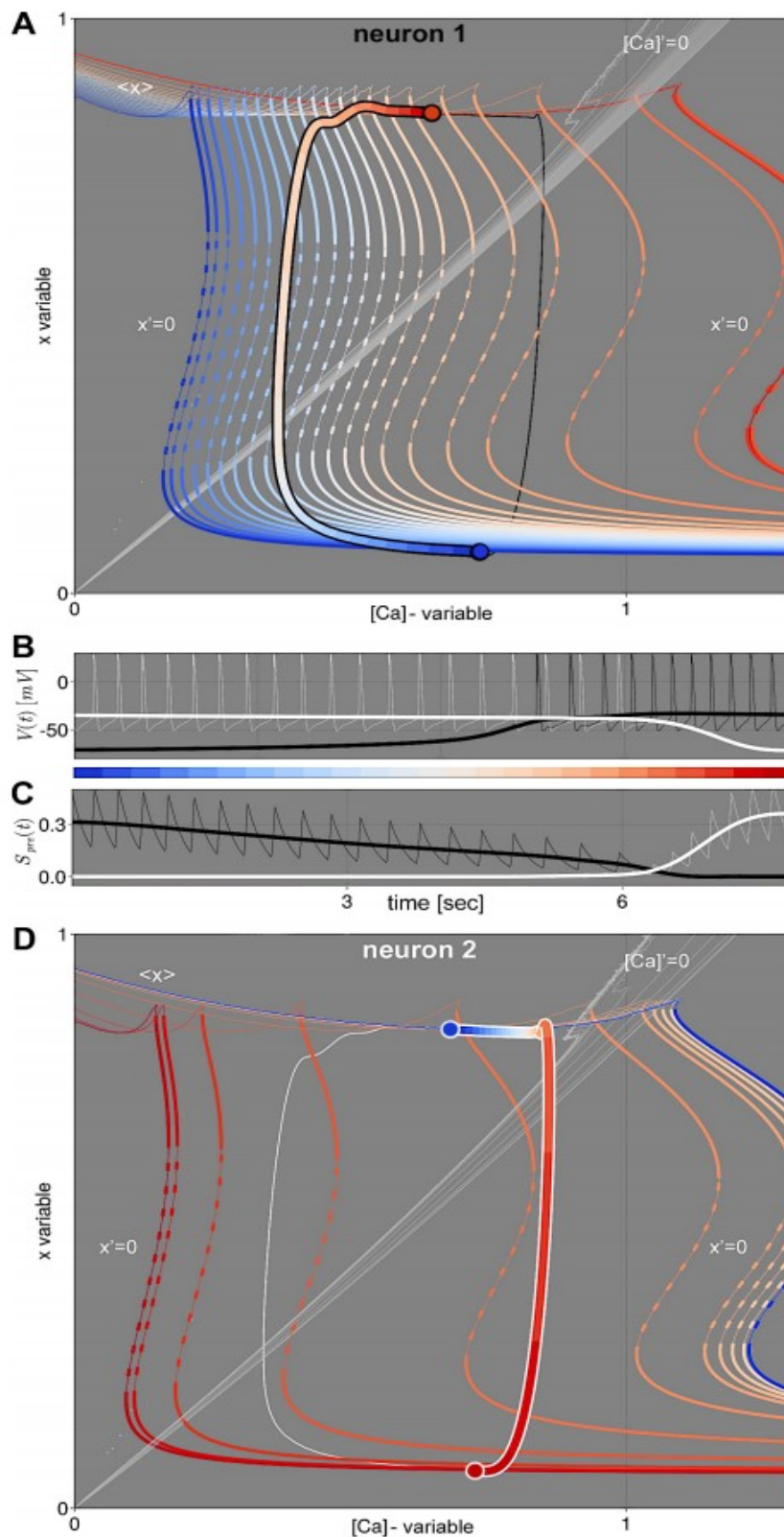


图 19: HCO 网络中两个神经元在慢  $[Ca, x]$  相平面上,  $x' = 0$ 、 $\langle x \rangle$  和  $[Ca]' = 0$  的动态演化图。与图 10B2-C2 中进行比较。在所有的面板中, 从蓝色到红色的色谱被用来交流时间进程。所有四个面板中的黑色和白色线分别与神经元 1 和神经元 2 相关。面板 B 中的粗线说明了用于计算慢相平面的平滑电压轨迹  $V(t)$ , 而细线说明了整个系统未改变的轨迹。突触变量  $S_{pre}(t)$  的时间进展。面板 A 和 D 显示钙零等值线  $[Ca]' = 0$  的轻微变化, 而突触后神经元的平衡零等值线  $x' = 0$  受到相互抑制的强烈影响

- <sup>9</sup> AA Prinz, D Bucher, and E Marder. Similar network activity from disparate circuit parameters. *Nature neuroscience*, 7(12):1345-1352, 2004.
- <sup>0</sup> JM Goaillard, AL Taylor, D Schulz, and E Marder. Multi-dimensional measurements to understand the functional consequences of animal-to-animal variation in circuit parameters. *Nature Neuroscience*, 12:1424-1430, 2009.
- <sup>11</sup> E Marder. Neuromodulation of neuronal circuits: back to the future. *Neuron*, 76:1, 2012.
- <sup>2</sup> WH Watson and JM Newcomb. Modulation of swimming in the gastropod *melibe leonina* by nitric oxide. *J. Exp. Biol.*, 205(3):397, 2002.
- <sup>3</sup> WH Watson, JM Newcomb, and S Thompson. Neural correlates of swimming behavior in *melibe leonina*. *Biol Bull.*, 203(2): 152, 2002.
- <sup>14</sup> S Thompson and WH Watson. Central pattern generator for swimming in *melibe*. *J. Exp. Biol.*, 208(7): 1347, 2005.
- <sup>15</sup> A Sakurai, JM Newcomb, JL Lillvis, and PS Katz. Different roles for homologous interneurons in species exhibiting similar rhythmic behaviors. *Curr. Biol.*, 21:1036, 2011.
- <sup>16</sup> JM Newcomb, A Sakurai, JL Lillvis, CA Gunaratne, and PS Katz. Homology and homoplasy of swimming behaviors and neural circuits in the nudipleura (mollusca, gastropoda, opistho-branchia). *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 109(1): 10669-76, 2012.
- <sup>17</sup> A Sakurai, CA Gunaratne, and PS Katz. Two interconnected kernels of reciprocally inhibitory interneurons underlie alternating left-right swim motor pattern generation in the mollusk *melibe leonina*. *Journal of Neurophysiology*, 112(6):317-1328, 2014.
- <sup>18</sup> A Sakurai and PS Katz. Phylogenetic and individual variation in gastropod central pattern generators. *Journal of Comparative Physiology A*, 201(9):829-839, 2015.
- <sup>19</sup> A Sakurai and PS Katz. The central pattern generator underlying swimming in *dendronotus iris*: a simple half-center network oscillator with a twist. *Journal of neurophysiology*, 116(4): 1728-1742, 2016.
- <sup>20</sup> A Sakurai and PS Katz. Artificial synaptic rewiring demonstrates that distinct neural circuit configurations underlie homologous behaviors. *Current Biology*, 27(12):1721-1734, 2017.
- <sup>21</sup> A Sakurai and PS Katz. Command or obey? homologous neurons differ in hierarchical position for the generation of homologous behaviors. *Journal of Neuroscience*, 39(33):6460-6471, 2019.
- <sup>22</sup> A Sakurai and PS Katz. Bursting emerges from the complementary roles of neurons in a four-cell network. *Journal of Neurophysiology*, 127(4): 10541066, 2022.
- <sup>23</sup> RE Plant and M Kim. On the mechanism underlying bursting in the aplysia abdominal ganglion r15 cell. *Math. Biosci.*, 26:357-375, 1975.
- <sup>24</sup> RE Plant and M Kim. Mathematical description of a bursting pacemaker neuron by a modification of the hodgkin-huxley equations. *Biophysics Journal*, 16:227-244, 1976.
- <sup>25</sup> RE Plant. Bifurcation and resonance in a model for bursting nerve cells. *J. Math. Biol.*, 11:15-32, 1981.
- <sup>26</sup> AR Rittenhouse and CH Price. Peripheral axons of the parabolic burster neuron r 15. *Brain Research*, 333:330-335, 1985.
- <sup>27</sup> ES Levitan and IB Levitan. Serotonin acting via cyclic amp enhances both the hyperpolarizing and depolarizing phases of bursting pacemaker activity in the aplysia neuron R15. *J Neuroscience*, 8:1152-1161, 1988.
- <sup>28</sup> J Rinzel. Bursting oscillations in an excitable membrane model. *Lecture Notes in Mathematics*, 1151:304-316, 1985.
- <sup>29</sup> J Rinzel. A formal classification of bursting mechanisms in excitable systems. 1987.
- <sup>30</sup> GB Ermentrout and N Kopell. Parabolic bursting in an excitable system coupled with a slow oscillation. *SIAM J. Applied Mathematics*, 46:233253, 1986.
- <sup>31</sup> SM Baer, J Rinzel, and H Carrillo. Analysis of an autonomous phase model for neuronal parabolic bursting. *Journal of Mathematical Biology*, 33:309333, 1995.
- <sup>32</sup> J Rinzel and YS Lee. On different mechanisms for membrane potential bursting, volume 66. In: Othmer, H.G. (ed.) *Nonlinear Oscillations in Biology and Chemistry: Lecture Notes in Biomathematics*, Springer, Berlin, 1986.
- <sup>33</sup> J Rinzel and YS Lee. Dissection of a model for neuronal parabolic bursting. *Journal of Mathematical Biology*, 25(6):653-675, 1987.
- <sup>34</sup> CC Canavier, JW Clark, and JH Byrne. Simulation of the bursting activity of neuron R15 in aplysia: Role of ionic currents, calcium balance, and modulatory transmitters. *J Neurophysiology*, 66(6):2107-2124., 1991.
- <sup>35</sup> R Bertran. A computational study of the effects of serotonin on a molluscan burster neuron. *Biol. Cybern.*,

69:257-267, 1993.

<sup>36</sup> CC Canavier, DA Baxter, JW Clark, and JH Byrne. Nonlinear dynamics in a model neuron provide a novel mechanism for transient synaptic inputs to produce long-term alterations of postsynaptic activity. *J Neurophysiol*, 69(6):2252-2257, Jun 1993.

<sup>37</sup> RJ Butera, J W Jr. Clark, CC Canavier, D A Baxter, and J H Byrne. Analysis of the effects of modulatory agents on a modeled bursting neuron: Dynamic interactions between voltage and calcium dependent systems. *J Comput. Neuroscience*, 2(1):19-44, 1995.

<sup>38</sup> R Butera. Multirhythmic bursting. *Chaos*, 8(1):274-284, 1998.

<sup>39</sup> FH Sieling and R Butera. Aplysia R 15 neuron. *Scholarpedia*, 6(10) : 4181, \*2011. \*\*00 D Alaçam and AL Shilnikov. Making a swim central pattern generator out of latent parabolic bursters. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 25(07) : 1540003, 2015.

<sup>41</sup> AL Shilnikov and G Cymbalyuk. Homoclinic saddle-node orbit bifurcations en a route between tonic spiking and bursting in neuron models, invited review. *Regular & Chaotic Dynamics*, 3(9):281-297, 2004.

<sup>42</sup> AL Shilnikov. Complete dynamical analysis of an interneuron model. *J. Nonlinear Dynamics*, 68(3):305-328, 2012.

<sup>43</sup> LP Shilnikov, AL Shilnikov, DV Turaev, and LO Chua. *Methods of qualitative theory in nonlinear dynamics*, volume 1 and 2. World Scientific, Singapore, 1998, 2001.

<sup>44</sup> H Ju, AB Neiman, and AL Shilnikov. Bottom-up approach to torus bifurcation in neuron models. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 28(10): 106317, 2018.

<sup>45</sup> A Andronov and EA Leontovich. Some cases of dependence of limit cycles on a parameter. *Uchenye zapiski Gorkovskogo Universiteta*, 6:3-24, 1937.

<sup>46</sup> AA Andronov, EA Leontovich, et al. To the theory of changing of qualitative structure of trajectories on the plane. In *Dokl. Akad. Nauk*, volume 21, pages 427 – 430, 1938.

<sup>47</sup> AA Andronov, EA Leontovich, II Gordon, and AG Mayer. *Qualitative theory of dynamical systems of the second order*. Moscow: Mir, 1966.

<sup>48</sup> AA Andronov, EA Leontovich, II Gordon, and AG Mayer. *Bifurcations theory for dynamical systems on the plane*. Moscow: Nauka, 1967.

<sup>49</sup> LP Shilnikov. Some instances of generation of periodic motions in n-space. *Doklady Akademii Nauk*, 143(2):289–292, 1962.

<sup>50</sup> LP Shilnikov. Some cases of generation of period motions from singular trajectories. *Matematicheskii Sbornik*, 103(4):443-466, 1963.

<sup>51</sup> AL Shilnikov, LP Shilnikov, and DV Turaev. On some mathematical topics in classical synchronization: a tutorial. *J Bifurcations and Chaos*, 14(7):2143-2160, 2004.

<sup>52</sup> VS Afraimovich, SV Gonchenko, LM Lerman, AL Shilnikov, and DV Turaev. Scientific heritage of LP Shilnikov. *Regular and Chaotic Dynamics*, 19(4):435-460, 2014.

<sup>53</sup> VS Afraimovich, LA Belyakov, SV Gonchenko, LM Lerman, AD Morozov, D Turaev, and AL Shilnikov. *Selected scientific works of L P. Shilnikov*. Nizhny Novgorod: UNN, 2017.

<sup>54</sup> AL Shilnikov and G Cymbalyuk. Homoclinic bifurcations of periodic orbits en a route from tonic spiking to bursting in neuron models. *Regular and Chaotic dynamics*, 9(3):281-297, 2004.

<sup>55</sup> AL Shilnikov, LP Shilnikov, and DV Turaev. Blue sky catastrophe in singularly perturbed systems. *Moscow Math. Journal*, 5(1):205-211, 2005.

<sup>56</sup> AL Shilnikov and ML Kolomiets. Methods of the qualitative theory for the Hindmarsh-Rose model: a case study. a tutorial. *J Bifurcations and Chaos*, 18(7) : 1 – 32, 2008.

<sup>57</sup> XJ Wang and J Rinzel. Alternating and synchronous rhythms in reciprocally inhibitory model neurons. *J. Neural Comp.*, 4:84-97, 1992.

<sup>58</sup> N Kopell and D Somers. Rapid synchronization through fast threshold modulation. *Biol. Cybernetics*, 68:5, 1993.

<sup>59</sup> IV Belykh and AL Shilnikov. When weak inhibition synchronizes strongly desynchronizing networks of bursting neurons. *Phys Rev Lett*, 101(7):078102, 2008.

<sup>60</sup> AL Shilnikov, R Gordon, and IV Belykh. Polyrhythmic synchronization in bursting networking motifs. *Chaos*, 18(3):037120, Sep 2008.

<sup>61</sup> S Jalil, IV Belykh, and AL Shilnikov. Fast reciprocal inhibition can synchronize bursting neurons. *Physical Review E*, 81(4, 2), APR 2010.

<sup>62</sup> J Wojcik, R Clewley, and AL Shilnikov. Order parameter for bursting polyrhythms in multifunctional central pattern generators. *Phys Rev E*, 83:056209-6, 2011.

- <sup>63</sup> J Wojcik, R Clewley, J Schwabedal, and AL Shilnikov. Key bifurcations of bursting polyrhythms in 3-cell central pattern generators. *PLoS ONE*, 9(4), 2014.
- <sup>64</sup> JTC Schwabedal, DE Knapper, and AL Shilnikov. Qualitative and quantitative stability analysis of pentameric circuits. *Nonlinearity*, 29(12):3647, 2016.
- <sup>65</sup> A Kelley and AL Shilnikov.  $2\theta$ -burster for rhythm-generating circuits. *Frontiers in Applied Mathematics and Statistics*, 6:588904, 2020.
- <sup>66</sup> J Collens, K Pusuluri, A Kelley, D Knapper, T Xing, S Basodi, Deniz Alacam, and AL Shilnikov. Dynamics and bifurcations in multistable 3-cell neural networks. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 30(7):072101, 2020.
- <sup>67</sup> K Pusuluri, S Basodi, and AL Shilnikov. Computational exposition of multistable rhythms in 4-cell neural circuits. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 83:105139, 2020.
- <sup>68</sup> S Jalil, D Allen, J Youker, and AL Shilnikov. Toward robust phase-locking in melibe swim central pattern generator models. *Chaos*, 23(4):046105, 2013.
- <sup>69</sup> JTC Schwabedal, AB Neiman, and AL Shilnikov. Robust design of polyrhythmic neural circuits. *Phys. Rev. E*, 90:022715, 2014.
- <sup>70</sup> M Lodi, AL Shilnikov, and M Storace. Design principles for central pattern generators with preset rhythms. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*, 31(9):3658-3669, 2019.
- <sup>71</sup> M Beveridge. Sea slug lateral swimming style. *Natural History*, May 2009.
- <sup>72</sup> W Rall. Distinguishing theoretical synaptic potentials computed for different soma-dendritic distributions of synaptic input. *J. Neurophysiology*, 30(50) : 1138 – 1168, 1967.
- <sup>73</sup> A Destexhe, ZF Mainen, and TJ Sejnowski. Synthesis of models for excitable membranes, synaptic transmission and neuromodulation using a common kinetic formalism. *Journal of computational neuroscience*, 1(3): 195-230, 1994.
- <sup>74</sup> S Jalil, IV Belykh, and AL Shilnikov. Spikes matter for phase-locked bursting in inhibitory neurons. *Physical Review E*, 85(3, 2), MAR 222012.
- <sup>75</sup> V Baruzzi, M Lodi, M Storace, and AL Shilnikov. Towards more biologically plausible central-pattern-generator models. *Physical Review E*, 104(6):064405, 2021.
- <sup>76</sup> V Baruzzi, M Lodi, M Storace, and AL Shilnikov. Generalized halfcenter oscillators with short-term synaptic plasticity. *Physical Review E*, 102(3) : 032406, 2020.
- <sup>77</sup> A Destexhe. Kinetic models of synaptic transmission. *Methods In Neuronal Modeling*, pages 1-26, 1998.
- <sup>78</sup> A Destexhe, D Contreras, TJ Sejnowski, and M Steriade. A Model of Spindle Rhythmicity in the Isolated Thalamic Reticular Nucleus. *Journal of Neurophysiology*, 72(2) :803-818, 1994.
- <sup>79</sup> D Golomb, XJ Wang, and J. Rinzel. Propagation of spindle waves in a thalamic slice model. *J. Neural Comp.*, 75(2):750-769, 1996.
- <sup>80</sup> A. Hill, J. Lu, MA Masino, OH Olsen, and RL Calabrese. A model of a segmental oscillator in the leech heartbeat neuronal network. *Journal of computational neuroscience*, 10(3):281-302, 2001.
- <sup>81</sup> T Graham-Brown. The intrinsic factors in the act of progression in the mammal. *Lond B Biol Society*, 84(572): 308-319, 1911.
- <sup>82</sup> DH Perkel and B Mulloney. Mechanism of postinhibitory rebound in molluscan neurons. *Science*, 185(4146): 181-183, 1974.
- <sup>83</sup> F Skinner, N Kopell, and E Marder. Mechanisms for oscillation and frequency control in networks of mutually inhibitory relaxation oscillators. *Comput. Neurosci.*, 1:69, 1994.
- <sup>84</sup> FK Skinner, L Zhang, JL Perez Velazquez, and PL Carlen. Bursting in inhibitory interneuronal networks: A role for gap-junctional coupling. *J. Neurophysiol*, 81:1274, 1999.
- <sup>85</sup> N Kopell and G Ermentrout. Mechanisms of phase-locking and frequency control in pairs of coupled neural oscillators. *Handbook on Dynamical Systems*, 2:3-54, 2002.
- <sup>86</sup> JD Angstadt, JL Grassmann, KM Theriault, and SM Levasseur. Mechanisms of post-inhibitory rebound and its modulation by serotonin in excitatory swim motor neurons of the medicinal leech. *Journal of Comparative Physiology A-Neuroethology, Sensory, Neural and Behavioral Physiology*, 191(8):715-732, 2005.
- <sup>87</sup> V Matveev, A Bose, and F Nadim. Capturing the bursting dynamics of a two-cell inhibitory network using a one-dimensional map. *Journal of Computational Neuroscience*, 23(2):169-187, OCT 2007.
- <sup>88</sup> A Szucs, R Huera, MI Rabinovich, and AL Silverston. Robust microcircuit synchronization by inhibitory con-

nections. *Neuron*, 78(61):439-453, 2009.

<sup>89</sup> S Daun, JE Rubin, and IA Rybak. Control of oscillation periods and phase durations in half-center central pattern generators: a comparative mechanistic analysis. *Journal of Computational Neuroscience*, 27(1):3-36, 2009.

<sup>90</sup> R Nagornov, G Osipov, M Komarov, A Pikovsky, and AL Shilnikov. Mixed-mode synchronization between two inhibitory neurons with postinhibitory rebound. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 36:175-191, 2016.

<sup>91</sup> S Angrist. Perpetual motion machines. *Scientific American*, 218(1): 115122, 1968.

<sup>92</sup> AL Shilnikov and G Cymbalyuk. Transition between tonic spiking and bursting in a neuron model via the blue-sky catastrophe. *Phys Rev Lett*, 94(4):048101, Feb 2005.

<sup>93</sup> AL Shilnikov. Complete dynamical analysis of a neuron model. *Nonlinear Dynamics*, 68(3, SI):305-328, may 2012.