

Mixed mode synchronization and network bursting of neurons with post-inhibitory rebound

Roman Nagornov, Grigory Osipov, Maxim Komarov, Arkady Pikovsky, Andrey Shilnikov

抑制后反弹神经元的混合模式同步和网络爆发

Mixed mode synchronization and network bursting of neurons with post-inhibitory rebound

作者: Roman Nagornov¹, Grigory Osipov¹, Maxim Komarov^{1,2}, Arkady Pikovsky^{1,2}, Andrey L. Shilnikov^{1,3}

组织: 1.Department of Control Theory, Nizhni Novgorod State University, Gagarin Av. 23, 606950, Nizhni Novgorod, Russia,

2. Department of Physics and Astronomy, University of Potsdam, Karl-Liebknecht-Str 24/25, Potsdam, Germany,

3.Neuroscience Institute and Department of Mathematics and Statistics, Georgia State University, 100 Piedmont Str., Atlanta, GA 30303, USA

时间: Dated: 26 January 2015

Translated by Xinxin Qie, School of Mathematics, SCUT.

Link to the Journal: [Nonlinear Sciences](#)

Mixed mode synchronization and network bursting of neurons with post-inhibitory rebound

Roman Nagornov¹, Grigory Osipov¹, Maxim Komarov^{1,2}, Arkady Pikovsky^{1,2}, Andrey L. Shilnikov^{1,3}

1. Department of Control Theory, Nizhni Novgorod State University, Gagarin Av. 23, 606950, Nizhni Novgorod, Russia,

2. Department of Physics and Astronomy, University of Potsdam, Karl-Liebknecht-Str 24/25, Potsdam, Germany,

3. Neuroscience Institute and Department of Mathematics and Statistics, Georgia State University, 100 Piedmont Str., Atlanta, GA 30303, USA

我们研究了由半中心振荡器 (一对相互耦合的神经元) 产生的节律活动。网络爆发 (耦合诱导) 具有两个时间尺度, 一个是快速峰值, 另一个是缓慢爆发和静止周期, 它们都显示出非平凡的同步特性。我们考虑了几种网络结构, 包括内源性爆发、紧张性尖峰和静止神经元, 以及各种混合组合。我们表明, 在低频率的爆发时的同步可以伴随着复杂或混乱的快速峰值模式。

摘要 [Abstract]

本研究主要研究了由两个相互抑制耦合神经元组成的半中心振荡器 (HCOs) 的节律发生机制和反相位爆发的稳健性。越来越多的实验证据表明, HCO 是更大的神经网络的通用构建模块, 包括控制无脊椎动物和哺乳动物各种运动行为的中枢模式发生器 (CPG)。目前还不清楚 CPG 如何达到在自然界中观察到的鲁棒性和稳定性水平。神经生理学家和计算研究人员的共识是, 无脊椎动物和脊椎动物的 CPG 可能共享一些基本的结构和功能元素。在本研究中, 我们考虑了 HCOs 的几种构型, 包括内源性爆发、紧张性脉冲和静止神经元, 它们只有通过抑制后反弹 (PIR) 机制与快速抑制性突触耦合时, 才会成为网络爆发。其目标是更好地理解 PIR 机制作为通用 HCOs 中稳健抗相爆发的关键组成部分。

I 引言

耦合振荡器的同步是非线性系统中的一个基本现象, 已在广泛的应用中被观察到¹。同步的数学概念, 首次引入和发展的周期振荡器², 并进一步推广到其他非周期系统, 包括那些与混沌动力学在生命科学中, 多时间尺度振荡器之间的同步或锁相。它们可能包括混合模式和慢速弛豫型振荡器³, 它们的协同相互作用可以引起各种同步模式的开始⁴⁻⁷。在神经科学中, 大量具有不同时间尺度的有节奏的运动行为, 如心跳、呼吸、咀嚼和陆地和水中的运动, 是由称为中枢模式发生器 (CPGs)

的神经网络产生和控制的^{8,9}。CPG 是一种神经元的微电路, 它能够自主地产生一系列多节律性爆发模式, 这是各种运动行为的基础。

内源性 (自我持续) 爆发和网络 (耦合诱导) 爆发是复合振荡行为, 在活动阶段, 一个神经元或一组神经元产生一系列快速动作电位, 与长爆发间隔交替, 在此期间它保持不活跃或静止, 直到一个新的爆发周期发生。在这篇论文中, 我们研究了通过两个中间神经元通过快速抑制性突触相互耦合而产生的爆发模式的同步化。这项研究由两个主要动机驱动: 第一, 关于混合模振荡器同步的一般问题。第二种是与神经科学相关的方法, 旨在理解 CPG 中节律发生的内在机制, 这些 CPG 是由这些小的中间神经网络组成的, 通常是对称的, 如下所述。目前还不清楚 CPG 如何能够达到协同作用和健壮性的水平, 从而产生在自然界中观察到的过多的节奏模式。

最近的实验和理论研究揭示了 CPG 在动物适应性和协调运动活动产生中的独特作用⁹⁻¹²。CPG 的一个重要特征是它们能够产生各种类型的有节奏的爆发活动, 这导致了生物体的灵活和适应性运动。CPG 能够有效地控制运动模式, 它能够灵活地调整其振荡特性 (如脉冲持续时间、尖峰频率、脉冲的相位关系), 例如, 为了响应环境的变化^{9,10}。在一定程度上, CPG 行为的灵活性可能归因于它的多稳定性 (在动力系统的相空间中, 多个共存的吸引子代表不同的爆发节奏), 允许在操作模式之间快速切换^{7,13}。

从理论的角度来看, CPG 被建模为一个耦合振荡或静止的中间神经元的小网络, 每个神经元由一个非线性常微分或差分方程系统 (动力系统) 描述^{11,14}。对 CPG 的研究使人们对混合模式振荡器的同步模式有了一般的理解, 适用于不同的物理和生物起源的系统。

有越来越多的实验证据表明, 大多数已识别的 CPG 的通用构建块是一个半中心振荡器 (HCO)¹⁵。HCO 是一对相互抑制的中间神经元。这一对可以由内源性爆发的中间神经元组成, 也可以由内源性紧张性峰值或静止的神经元组成, 只有当它们在网络中耦合时才会开始爆发。理论研究表明^{16,17}, 反相位爆发节律的形成总是基于一些缓慢的子系统动力学。慢的子系统与慢的膜电流密切相关, 如持续的钠电流或慢的钙依赖电流; 之后, 我们将与慢变浓度相关的电流和门控变量称为慢变量¹⁸。在 HCO 中有产生交替爆发的三种基本机制: 释放、逃逸和抑制后反弹 (PIR)。第一种机制是典型的内源性神经元爆发^{4,6}。另外两种机制是由去极化或超极化静止中间神经元组成的 HCOs 网络爆发的基础^{9,19-22}。

PIR 机制使用相互抑制来保持网络的爆发。在突触后神经元中, 经过长时间的超极化并从突触前神经元产生的抑制中突然释放后, 它会在突触后神经元中触发单个或一系列动作电位的发作。之后, HCO 的神经元交换它们相反的作用来重复 PIR 机制。在经过一段时间的足够强的超极化 (抑制) 输入后, PIR 促进了动作电位的产生, 如图 1 所示。PIR 通常是由神经元中的低阈值激活钙电流及其生物物理上可信的模型引起的。

本文研究了 PIR 对抑制性耦合神经元爆发性节律的形成、同步和鲁棒性的贡献。在这里, 我们采用了 18 年中引入的霍奇金-赫胥黎型模型的修改, 以合理地描述 PIR 机制。根据其参数, 已知该模型可以产生一系列典型的神经元活动, 如可兴奋的动力学、周期性的尖峰和爆发。

下面我们首先研究在神经元中确认和复制 PIR 机制的条件。我们认为, PIR 是促进 HCO 中由内在的峰值和可兴奋的神经元组成的交替爆发节律的关键组成部分。最后, 我们将证明 PIR 机制使反相位网络爆发在内源性爆发神经元的情况下更加稳健和更容易启动。

本文的组织结构如下: 在第二节中, 我们介绍了神经元模型, 并在第三节中讨论了其动力学性质。第四节主要关注一对内源性爆发的同步特性, 而第四节则研究了耦合的紧张性尖峰神经元的反相位爆发发作。第 VI 节和第 VII 节讨论了 HCO 的 pir 机制, 以及混合神经元的协同动力学: 单独的紧张性尖峰和超极化静止状态。

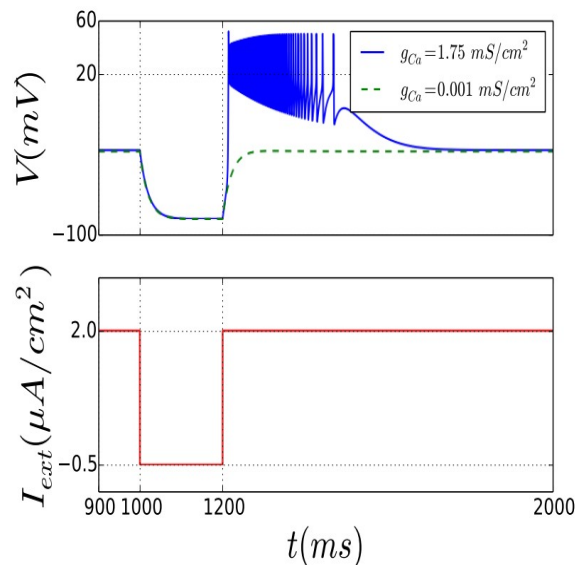


图 1: Abrupt release of a hyperpolarized pulse of the external current I_{ext} (bottom panel) triggering a post-inhibitory rebound of bursting in the quiescent neuron (top panel). The parameter g_{Ca} stated in the legend denotes maximal conductance of the current I_T . When the parameter g_{Ca} is relatively small, the effect of the I_T current is negligible what causes absence of PIR in the dynamics of the neuron (dashed green curve in the top panel).

II 基础模型

在这项研究中, 我们使用了 18 年中引入的霍奇金-赫胥黎型的神经元模型。描述神经元膜电位动力学的基本方程如下:

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

$$f_i(V_i) = I_{leak}^{(i)} + I_{Na}^{(i)} + I_K^{(i)} + I_{K[Ca]}^{(i)} + I_T^{(i)}.$$

变量 $V_i(t)$ 描述了第 i 个神经元的膜电位的演化。前两项在等式的右边 (1) 控制神经元的内在动力学: $I_{ext}^{(i)}$ 表示施加于神经元的恒定的外部电流, 而 $f_i(V_i)$ 表示内在离子电流的总和。突触电流 $\sum_{j=1, j \neq i}^N I_{syn}(V_i, V_j)$ 的总和描述了神经元之间的耦合相互作用。当前表示的全部细节载于下面的附录。

在这个系统中有两个主要的控制参数: 外部电流 $I_{ext}^{(i)}$, 控制着一个孤立的、未耦合的神经元的活动类型。第二个参数是由等式给出的突触电流的最大电导 $G(13)$, 控制耦合强度, 从而控制耦合神经元的网络动力学。

低阈值激活钙电流 I_T 由等式 (7) 建模, 在受最大电导 g_{Ca} 的调节下, 导致了神经元的 PIR 机制 (1), 这种效应如图 1 所示。通过注入外部电流 $I_{ext}^{(i)}$ 下端的超极化脉冲 (图 1 中的底部面板), 可以触发反弹脉冲。如

果 I_T 电流的影响足够强, 神经元在从超极化静止状态恢复后, 产生脉冲爆发 (图 1 中的上面板)。

III 一个孤立的神经元的动力学

让我们首先考虑在等式 1 中的 $I_{syn} = 0$ 处的一个孤立神经元的动力学。在计算和生物实验中, 我们将外部电流 I_{ext} 作为主要的分岔参数, 这允许人们检查和合理地模拟各种神经元活动和它们之间的过渡。出于同样的目的, 我们使用峰值间间隔 (ISIs), 即由神经元产生的相邻峰值之间的距离, 作为表征神经元的动态机制的测量值。图 2 说明了 ISIs 如何随着 I_{ext} 的变化而变化。

首先, 我们描述了在较大的 I_{ext} 值下的神经元动力学。对于 $I_{ext} > 4\mu\text{A}/\text{cm}^2$, 神经元产生紧张性尖峰活动 (对应于模型相空间中稳定的稳定周期轨道 (1))。在这里, ISI 的值 (即稳定轨道的周期) 与 I_{ext} 值成反比。周期随 I_{ext} 的增加而减少, 反之亦然。从图 2 中可以看出, 在临界值 $I_{ext} \approx 4\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 附近, ISI 显示出“无界”增长, 这表明了稳定周期轨道的分岔。详细的研究表明, 在从紧张性尖峰活动到超极化静止的过渡过程中, 出现了同宿鞍结分岔的现象²³, 表现为在膜电位 V 的低值下处于稳定的平衡状态。这种稳定的平衡状态 (一个具有实数和负特征指数的节点) 持续存在于参数窗口 $0.8\mu\text{A}/\text{cm}^2 \lesssim I_{ext} \lesssim 4\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 内, 在那里神经元仍然为 PIRs 做好了准备。对神经元静止状态的小扰动没有明显的影响。相对较强的扰动可以触发一个尖峰, 之后神经元会回到过阻尼的静止状态。随着 I_{ext} 从阈值 $I_{ext} \approx 4\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的减少, 稳态成为一个焦点。

稳定焦点在 $I_{ext} \approx 0.8\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 处通过超临界 Andronov-Hopf 分岔失去了稳定性。这些振荡在图 2 中没有看到, 因为它们低于峰值产生的阈值。随着 I_{ext} 的进一步减小, 振荡的振幅迅速增加。在 $I_{ext} \approx 0.5\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 时, 相空间中周期轨道的形状通过增加“转”而改变, 即所谓的峰值增加机制^{24,25}。这样的周期性轨道与爆炸活动有关, 其转弯对应于爆炸内的峰值。图 2 中可以通过两个特征分支识别出包含两个时间尺度的突发: 底部分支对应于快速峰值导致的小 ISI 值, 而顶部分支是较长的突发间隔。更多关于爆发的几何形状的细节可以在中找到^{14,26}。减小外部电流 I_{ext} 使爆发的神经元更去极化, 增加了每次脉冲的数量。在 $I_{ext} \approx -0.136\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 时达到了一些最大的峰值值后, 减少 I_{ext} 会导致峰值更少的脉冲。值 $I_{ext} \approx -0.14\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 对应于另一个平衡点的鞍结点分岔的出现, 因为两个连续爆发之间的时间间隔变得任意大。对于 $I_{ext} < -0.14\mu\text{A}/\text{cm}^2$, 神经元保持静止和可兴奋。

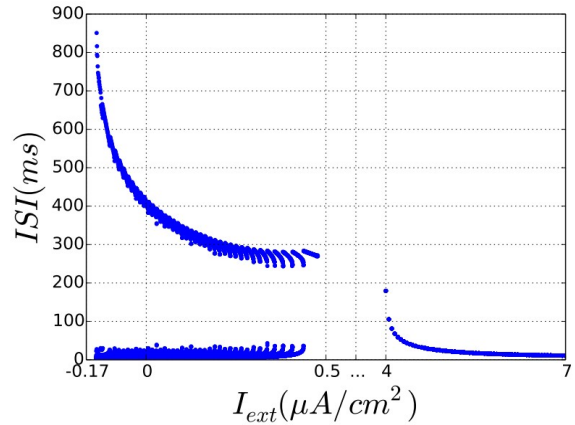


图 2: Bifurcation diagram for an isolated neuron: plotting inter-spike intervals (ISI) against the external current I_{ext} (this horizontal axis is broken in the middle to highlight the ranges of nontrivial behaviors) reveals windows of bursting ($-0.14\mu\text{A}/\text{cm}^2 \lesssim I_{ext} \lesssim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

对最大电导 g_{Ca} 的几个值重复检查, 调节了神经元中负责 PIR 的低阈值 Ca^{2+} 电流。我们发现, 这种电流对单个神经元的内在动力学的影响不显著, 主要是因为膜电位没有降低到激活电流的阈值以下。正如我们将在下面看到的, 这不是耦合神经元的情况, 其中参数 g_{Ca} 对集体动力学有显著的影响。

IV 两个爆发性神经元的同步化

在本节和下面的 V-VII 节中, 我们探讨了由两个神经元的 HCO 产生的节律性爆发结果, 通过快速、非延迟的抑制性突触相互耦合。众所周知, 这种耦合的、内源性的爆发可以由于重叠的峰值相互作用而产生一系列同步的固定相位结果, 见^{6,27} 和其中的参考文献。

我们将首先研究两个耦合神经网络中的合作动力学 ($N=2$), 在时间间隔内 $[-0.14\mu\text{A}/\text{cm}^2, 0.8\mu\text{A}/\text{cm}^2]$ 有不同的 $I_{ext}^{(1,2)}$ 。 I_{ext} 的这个范围对应于两个神经元的内源性爆发。由于 $\Delta I_{ext} = I_{ext}^{(2)} - I_{ext}^{(1)}$ 的差异, 内源突发的时间和定量特征如周期、占空比、每个突发的脉冲数等都不同。耦合的强度由抑制性突触电流 I_{syn} 的最大电导 G 来量化。在接下来的内容中, 我们表明, 当 ΔI_{ext} 保持相对较小时, 增加耦合强度将会导致具有相同爆发周期的神经元之间开始同步。然而, 对于更大的 ΔI_{ext} 值, 这将不再如此。

A 几乎一模一样的爆发器

当 $|\Delta I_{ext}| \lesssim 0.05 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, 同步爆发已经发生在相对弱耦合。在这里, 两个神经元的突发周期变得相等, 但是神经元中每个突发的峰值数可能并不相同。如图 3 所示, 它描述了神经元中低阈值 Ca^{2+} 电流振荡之间的平均相位滞后的依赖关系, 耦合强度 G 有几个电导值 g_{Ca} 。值得注意的是, 所考虑的神经元的抑制后反弹是由于最慢的、低阈值的 Ca^{2+} -电流 I_T 其幅度由最大电导 g_{Ca} 控制。值得注意的是, 随着 g_{Ca} 的增加, PIRs 的发生更可靠。

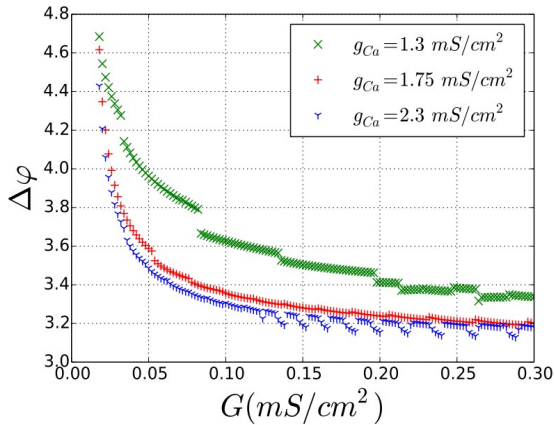


图 3: Mean phase lag, $\Delta\varphi$ plotted against the coupling strength G for different values of the maximal conductance g_{Ca} of the low-threshold Ca^{2+} -current (larger g_{Ca} values promote stronger PIRs in the neurons); here $I_{ext}^{(1)} = 0.2 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ and $I_{ext}^{(2)} = 0.15 \mu\text{A}/\text{cm}^2$.

然而, 对于一个广泛的初始条件, 神经元主要以反相而不是同相爆发。这意味着 HCO 可以是双稳态的。这一观察结果可能有助于阐明由包括耦合 HCOs 在内的耦合神经元组成的多功能 CPG 的特性, 它可以在与不同运动类型相关的多种功能状态之间切换。虽然在我们的案例中, 同相爆发对于具有快速抑制耦合的神经元似乎并不典型, 但反相和同相机制的共存已经在其他地方报道过^{4,6}。然而, 当两个 HCO 神经元都被另一个抑制突发器或 HCO^{28,29} 在外部驱动时, 同相同步可以占上风。

接下来, 我们讨论了神经元的 PIR 活动可能对反相爆发的影响。图 3 揭示了同步爆发开始的耦合阈值如何依赖于 HCO 神经元之间的不匹配, 以及缓慢的 I_T 振荡的锁相频率。神经元的增加阶段, 定义模为 2π , 在每次爆发的最开始被重置。图 3 显示了低阈值 Ca^{2+} 电流失活的慢门控变量 $h_T^{(1,2)}$ 振荡之间的相位滞后 $\Delta\varphi$ 的演变, 它与不同 g_{Ca} 值的耦合常数 G 绘制。我们发现, 在大多数情况下, 相位滞后最终趋于 π , 即在 HCO 中

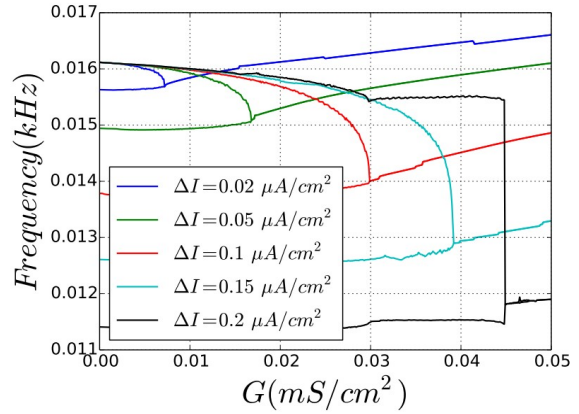


图 4: Bifurcation diagram for antiphase synchronization regimes: averaged frequency of bursting is plotted against the coupling strength for several increasing ΔI_{ext} values. Double overlapping branches are the indication of bursting dichotomy with two slow different frequencies in the two coupled neurons.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

发生反相位爆发, 耦合强度高于一个临界值。根据 I_{ext} 的不同, 实际的 $\Delta\varphi$ 值可能会偏离 π 。从图 3 中可以看出, 即使在耦合强度较小的情况下, 如果增加 g_{Ca} (促进更强的抑制后反弹活性), 也会导致相当对称的反相爆发。图 3 显示了低阈值 Ca^{2+} 电流失活的慢门控变量 $h_T^{(1,2)}$ 振荡之间的相位滞后 $\Delta\varphi$ 的演变, 它与不同 g_{Ca} 值的耦合常数 G 绘制。我们发现, 在大多数情况下, 相位滞后最终趋于 π , 即在 HCO 中发生反相位爆发, 耦合强度高于一个临界值。根据 I_{ext} 的不同, 实际的 $\Delta\varphi$ 值可能会偏离 π 。从图 3 中可以看出, 即使在耦合强度较小的时候, 如果增加 g_{Ca} (促进更强的抑制后反弹活性), 也会导致相当对称的反相爆发。这是缓慢的低阈值 Ca^{2+} 电流在促进 HCO 中爆发神经元之间的反相位同步方面的贡献的一个明确的表现。

B 完全不一样的爆发器

增加耦合振荡器之间的 ΔI_{ext} 会导致一系列明显的同步效应。图 4 表示了几个 ΔI_{ext} 值下, 根据耦合强度 G 绘制的缓慢 (爆发) 频率。人们在低 g 值下观察到重叠分支的存在。这表明耦合的神经元在不同的频率下产生爆发活动, 直到耦合增加到超过两个分支合并的阈值。这个阈值随着 ΔI_{ext} 的增加而变高, 因为单个神经元变得越来越不同。我们从这个图中注意到, 对于最大的情况 $\Delta I_{ext} = 0.2 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, HCO 神经元被锁相在 4:3 的频率比, 在更高的耦合值出现最终 1:1 的频率锁相

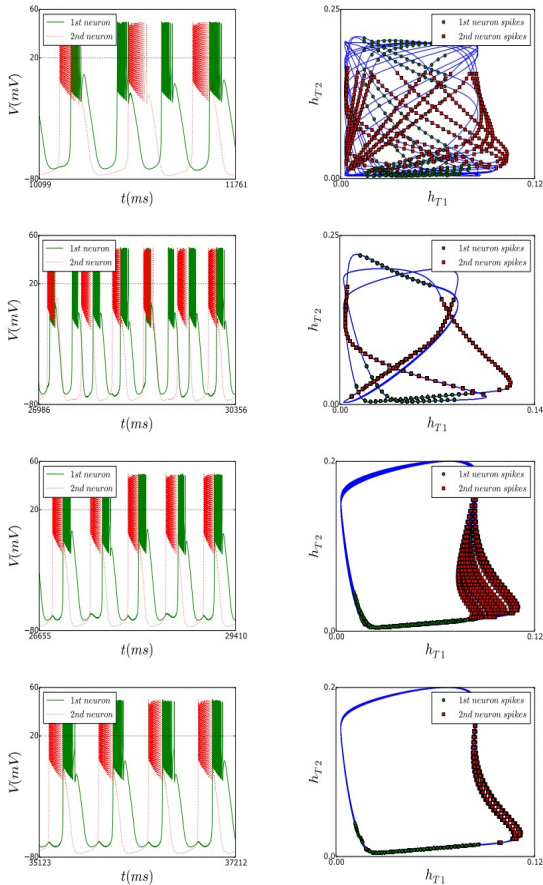


图 5: Left column shows progressions of phase locked voltage traces of two coupled neurons at $\Delta I_{ext} = 0.2\mu\text{A}/\text{cm}^2$, $I_{ext}^{(1)} = 0.2\mu\text{A}/\text{cm}^2$ for $G = 0.02\text{mS}/\text{cm}^2$; $0.0445\text{mS}/\text{cm}^2$; $0.464\text{mS}/\text{cm}^2$; $0.048\text{mS}/\text{cm}^2$. Right panels demonstrate the Lissajous curves drawn by slow variables $h_T^{(1)}$ and $h_T^{(2)}$, which correspond to (top) quasi-periodic dynamics at $G = 0.02$; a 4:3-frequency locking regime at $G = 0.0445\text{mS}/\text{cm}^2$; an 1 : 1 chaotic locking at $G = 0.464\text{mS}/\text{cm}^2$; (bottom) an 1:1 periodic locking at $G = 0.048\text{mS}/\text{cm}^2$. Circles and squares mark spike events in bursting.

之前。

图 5 说明了最大情况 $\Delta I_{ext} = 0.2\mu\text{A}/\text{cm}^2$, 向同步的转换。左边的面板显示了 HCO 在不同耦合强度 G , 低于和高于阈值下产生的电压痕迹中建立的反相爆发。右边的面板代表了所谓的 Lissajous 曲线, 它由两个神经元的慢变量 $h_T^{(1)}$ 和 $h_T^{(2)}$ 参数追踪。这些曲线有助于解释相应类型的频率锁相类型, 包括准周期动力学。在这些曲线上, 我们标记了单个峰值的时间。

值得注意的是, 如此大的 ΔI_{ext} 使慢振荡的相位更接近 $\pi/2$, 而不是 π 。随着 $\pi/2$ 相移, 神经元中爆发的活跃阶段部分重叠, 显示了由尖峰相互作用引起的复杂动力学的出现。为了理解这些动态, 我们评估了几种耦合强度下每个突发数 pf 峰值的分布。我们的研究结果发表

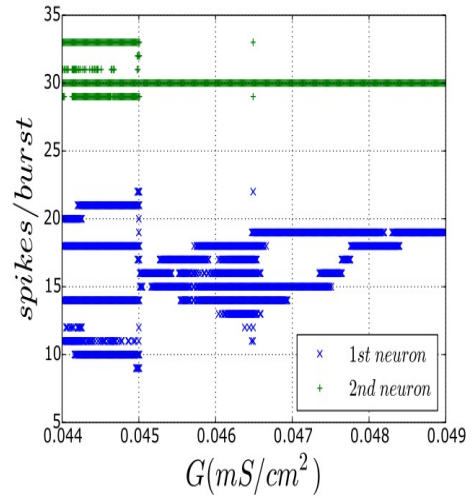


图 6: Bifurcation diagram showing spike number per burst generated by the neurons plotted against the coupling constant G ; other parameters are same as in Fig. 5. Value $G \approx 0.045\text{mS}/\text{cm}^2$ is a threshold towards the 1:1-frequency locking; $G \approx 0.0464\text{mS}/\text{cm}^2$ corresponds to phase slipping in the chaotic 1:1 locking state of alternating bursting.

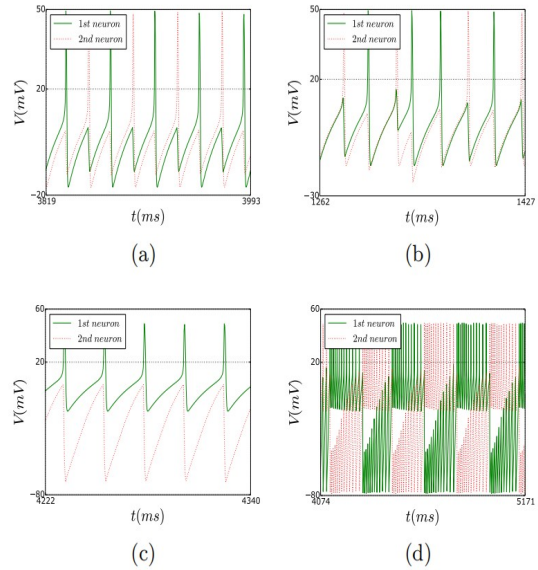


图 7: Voltage oscillatory activity generated by the HCO at $gCa = 1\text{mS}/\text{cm}^2$ and $I_{ext1} = 5$, and $\Delta I_{ext} = 0.02\mu\text{A}/\text{cm}^2$: (a) antiphase spiking at $G = 0.2\text{mS}/\text{cm}^2$; (b) chaotic spiking activity at $G = 0.3\text{mS}/\text{cm}^2$; (c) forced sub-threshold oscillations in neuron 2 due to fast spiking in neuron 1 at $G = 2\text{mS}/\text{cm}^2$, (d) network bursting at $G = 4\text{mS}/\text{cm}^2$.

在图 6。从这个图中可以清楚地看出, 向 1:1 锁相的过渡发生在 $G \approx 0.045\text{mS}/\text{cm}^2$ 处。此外, 我们的模拟表明, 在过渡处存在一个小窗口, $\Delta G \approx 1.5 \times 10^{-4}\text{mS}/\text{cm}^2$, 发生滞后。图 6 揭示了一个奇异的同步状态, 存在于强

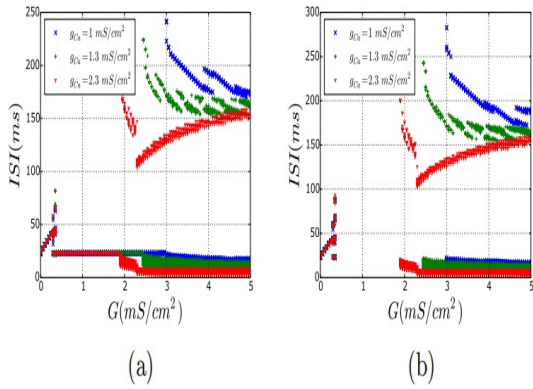


图 8: Bifurcation diagram of inter-spike intervals for coupled neuron 1 (a) and neuron 2 (b) plotted against the coupling constant G for three increasing values of g_{Ca} ; here $I_{ext}^{(1)} = 5\mu\text{A}/\text{cm}^2$ and $\Delta I_{ext} = 0.02\mu\text{A}/\text{cm}^2$.

耦合 $G \in [0.045\text{mS}/\text{cm}^2, 0.0485\text{mS}/\text{cm}^2]$: 而脉冲数量产生的神经元 2 几乎不变, 脉冲的数量由神经元 2 偏离相当强烈之前成为固定更强的耦合。

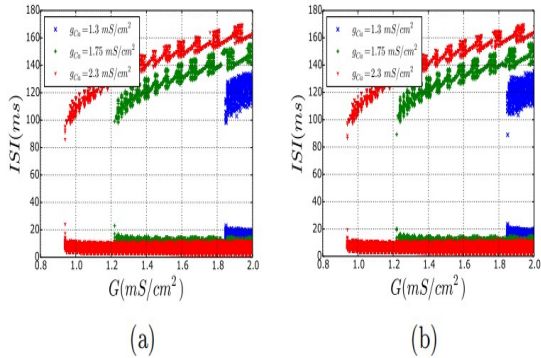


图 9: Bifurcation diagram of ISIs evolutions for coupled neuron 1 (a) and neuron 2 (b) plotted against the coupling constant G ; here $I_{ext}^{(1)} = 2\mu\text{A}/\text{cm}^2$ and $\Delta I_{ext} = 0.02\mu\text{A}/\text{cm}^2$ correspond to hyperpolarized quiescent neurons in isolation.

从图 5 的两个底部插图中可以观察到, 根据耦合强度的不同, 1:1 的锁相特征通过神经元的缓慢门控变量进行混沌和周期性调制。在混沌情况下, 神经元或两个神经元中每个脉冲的峰值数量会变化, 而 HCO 的交替脉冲以 1:1 的比例锁相在窗口内 $[0.046\text{mS}/\text{cm}^2, 0.047\text{mS}/\text{cm}^2]$ 网络爆发。然后, 神经元交换驱动和驱动神经元的作用, 等等。图 8 进一步支持了这一论断, 它绘制了被驱动的突触后神经元 (插图 (a) 和 (b) 中的神经元 1 和 2) 的尖峰间间隔 (ISIs)。对三个 g_{Ca} 值的耦合强度。我们可以在右面板中看到相应的间隙, 其中神经元 2 通过强抑制力产生较大的阈下振荡, 部分原因是网络不对称

V 峰值神经元的反相位爆发

在本节中, 我们研究了由两个耦合神经元组成的 HCO 中交替爆发的出现, 这些神经元在 $I_{ext}^{(1)} = 5\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 隔离, 相对较小的 $\Delta I_{ext} = 0.02\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 。我们的目标是揭示增加抑制性耦合强度是如何将这些紧张性峰值转化为网络爆发器的, 如图 7 所示。

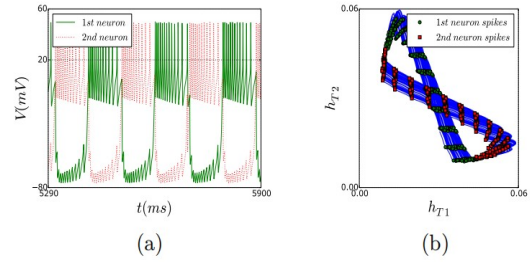


图 10: (a) Antiphase network bursting through the PIR mechanism is filled out densely by alternating voltage traces without quiescent gaps unlike the case of coupled endogenous bursters through the release mechanism. (b) Lissajous curve of a figure-eight shape traced down by the slow gating variables of the models at $G = 1.24\text{mS}/\text{cm}^2$ and $g_{Ca} = 1.75\text{mS}/\text{cm}^2$; other parameters the same as in Fig. 9). Circles and squares in panel (b) mark occurrences of spikes.

弱耦合导致在 $G = 0.2\text{mS}/\text{cm}^2$ 时的网络中产生周期性的反相紧张性尖峰 (图 7(a))。随着耦合强度的进一步增加, HCO 神经元通过 $G = 0.3\text{mS}/\text{cm}^2$ 的不规则、不可靠的峰值窗口, 向不对称的网络动力学进化。在这种稳健的状态下, 任何一个神经元都产生紧张性尖峰活动, 而另一个神经元则被迫产生相当大的振幅的阈下振荡, 如图 7 (b, c) 中所示, $G = 2\text{mS}/\text{cm}^2$ 。 $G \approx 3\text{mS}/\text{cm}^2$ 后抑制耦合强度显著增加, 最终迫使神经元开始交替爆发。

这种爆发活动通常被称为网络爆发, 这是两个单独的紧张性尖峰神经元强烈相互作用的结果。图 2 解释了为什么在给定的模型中, 抑制耦合必须如此强才能诱发网络爆发。与爆发 (低端) 和紧张峰值 (高端) 对应的 I_{ext} 参数值之间有很大的差距。在这个间隙内, 神经元保持超极化静止状态, 因此网络爆发只能通过 PIR 机制发生。为了使突触前的紧张性峰值神经元需要一个强大的抑制电流量, 从而使突触后神经元驱动过间隙成为作用, 等等。图 8 进一步支持了这一论断, 它绘制了被驱动的突触后神经元 (插图 (a) 和 (b) 中的神经元 1 和 2) 的尖峰间间隔 (ISIs)。对三个 g_{Ca} 值的耦合强度。我们可以在右面板中看到相应的间隙, 其中神经元 2 通过强抑制力产生较大的阈下振荡, 部分原因是网络不对称

是由于 $\Delta I_{ext} = 0.02 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 。

图 8 还揭示了慢低阈值 Ca^{2+} 电流 I_T 的定性作用；即增加相应的反弹参数 g^{Ca} 可以降低耦合诱导爆发的阈值，缩小神经元超极化静止的参数间隔。

VI 反相爆发的作用机理

在本节中，我们将研究了通过 PIR 机制出现的网络反相爆发。在这里，两个神经元必须在 $0.5 \mu\text{A}/\text{cm}^2 \lesssim I_{ext} \lesssim 4 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的参数窗口静止状态内保持超极化，如图 2 所示。对于 PIR 网络的爆发，神经元的初始状态也必须是不同的：一个紧张性尖峰和一个超极化静止状态。另一种方法是应用负脉冲在目标神经元中触发 PIR。除上述约束外，耦合强度必须超过一定的阈值，见图 9。

从这个图中可以看出，相对较弱的耦合不能引发 PIR 网络的爆发。相反，突触后神经元产生了一些阈下振荡，一旦突触前神经元结束其活跃的尖峰阶段，这些振荡就会停止，并变得超极化静止。对于每一组参数都有一个耦合强度的阈值，这使 HCO 能稳定地产生抗相爆炸。图 9 还表明，随着 g_{Ca} 的增加，网络爆发的 PIR 机制变得更加可靠，从而降低了抑制耦合的阈值。

PIR 网络爆发的正则化对耦合强度的变化相当敏感。通过检查图 9 中的顶部 ISI 分支，可以识别出类似平台的 ISI 区间对应的 ISI 值的稳定性窗口，与 ISI 值的波动窗口交替。波动不是边际的——大约是平均值的 10%。PIR 网络爆发如图 10(a) 所示。图 10(b) 显示了慢门控变量的准周期调制；这里的周期利萨乔斯曲线有一个图 8 的形状。

VII 不同模式下的神经元的耦合

在本节中，我们将考虑耦合神经元在不同模式下运行的网络动力学。具体地说，这些神经元分别被设置为接近“静止-峰值”和“静止-爆发”的过渡。如图 2 所示，我们选择了外部驱动器的以下值： $I_{ext}^{(1)} = 4.1 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 和 $I_{ext}^{(2)} = 3.7 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 。这意味着在孤立的情况下，神经元 1 产生紧张性尖峰活动，而神经元 2 是超极化的，并准备为 PIR 机制工作。我们对两个这样的神经元的网络模拟总结在图 11 和图 12 中。我们可以得出结论，当耦合仍然很弱时，神经元 1 的强直性呈峰值（图 12(a)）。超过一个阈值 $G \approx 1.75 \text{mS}/\text{cm}^2$ ，神经元 2 也开始出现峰值。图 12(b) 描述了 $G = 1.8 \text{mS}/\text{cm}^2$ 的锁相比率为 2:1，这意味着神经元 1 的两个峰值之后是神经元 2 的一个峰值。当 G 超过 $2 \text{mS}/\text{cm}^2$ 时，网络以反相开始爆发，首先峰值数不规则变化，如图 12(c) 所示。以上的耦合

强度进一步增加 $G = 2.5 \text{mS}/\text{cm}^2$ ，网络爆发变得稳定，并类似于图 10 中所示的模式。

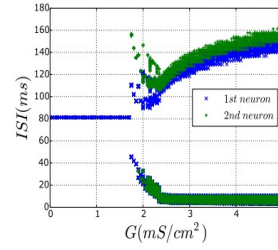


图 11: Bifurcation diagram of ISI plotted against the coupling parameter G indicates the threshold beyond which the network made of the tonically spiking neuron 1 and the hyperpolarized quiescent neuron 2 begins generating anti-phase bursting; $g_{Ca} = 1.75 \text{mS}/\text{cm}^2$.

图 13 为 $I_{ext}^{(2)} = 0.4 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的内源性突发神经元 2 的网络的分岔图，以及 $I_{ext}^{(1)} = 1 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的神经元 1 超极化。由于静止神经元 1 最初保持在突触阈值以下，只有当 PIR 机制被内源性爆发诱导时，网络中的反相爆发才会开始。这就解释了图 13 中的图与图 11 中的由张调峰值和静止神经元组成的 HCOP 的定性相似性。

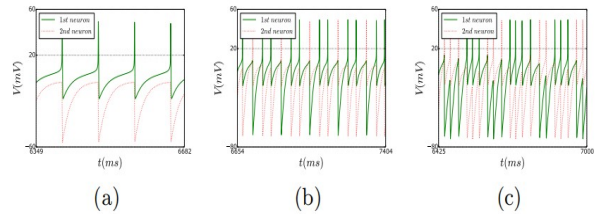


图 12: Established voltages traces generated by the HCO neurons: (a) tonic spiking in neuron 1 and inhibition induced subthreshold oscillations in neuron 2 at $G = 1 \text{mS}/\text{cm}^2$; (b) periodic antiphase spiking with a 2:1 locked ratio at $G = 1.8 \text{mS}/\text{cm}^2$; (c) chaotic antiphase bursting near the threshold at $G = 2 \text{mS}/\text{cm}^2$.

VIII 结论

本研究主要探讨了由两个相互抑制的耦合神经元组成的 HCO 网络中反相位爆发的节律发生机制。这种 HCOs 是更大的神经网络的主要组成部分，包括控制无脊椎动物和哺乳动物过多运动行为的 CPG。在神经科学领域有越来越多的共识认为 CPG 有一些功能的普遍原则。

在本研究中，对于 CPG 神经元，我们使用了生物物理学上可信的霍奇金-赫胥黎型模型。它的主要特征是

抑制后反弹动力学：一个静止的神经元在被另一个突触前神经元的抑制或外部电流的超极化脉冲快速释放后，能够产生单个或一系列的峰值。PIR 机制允许一对这样的神经元在一个由抑制性扰动从外部启动的网络中稳定地产生反相位爆发。我们考虑了 HCOs 的几种构型，

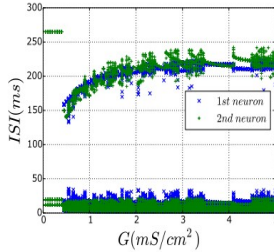


图 13: Bifurcation diagram of ISI plotted against the coupling parameter G indicates the threshold beyond which the network made of the bursting neuron 2 and the hyperpolarized quiescent neuron 1 begins generating anti-phase bursting; $g_{Ca} = 1.75\text{mS/cm}^2$

包括耦合的内源性爆发。我们还讨论了涉及紧张性尖峰和静止神经元的 HCOs，这些神经元只有在被快速抑制性突触耦合时才会成为网络爆发。在我们对爆发的同步特性的检查中，我们发现，在所有考虑的情况下，网络都可以可靠地实现反相爆发的同步。我们还描述了一些导致不完全同步的部分配置，其中神经元通过慢变电流成为部分同步。同时，它们的快速电压动力学中的相互关系并不总是明显的。这些快速的电压动力学可能会导致协同复杂状态的出现，包括神经网络中的混沌。

我们发现，虽然增强 PIR 机制不会导致单个神经元动态的剧烈变化，但它会导致网络动态的显著调节。具体来说，我们发现当单个神经元的 PIR 机制变得更加突出时，反相位爆发节律的窗口可以在网络的参数空间中扩展。这表明，PIR 是 HCOs 中稳健和稳定的抗相爆发的关键组成部分。在未来，我们计划研究由几种 HCOs 组成的特定网络，这些网络已经在几种海洋软体动物的游泳 CPG 中被确定。

致谢

The research is supported by the grant (the agreement of August 27, 2013 N 02.B.49.21.0003 between The Ministry of education and science of the Russian Federation and Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Sections 2-4) and by the Russian Science Foundation (Project No. 14-12-00811, Sections 5-7). A.P. thanks A. Politi for interesting discussions and acknowledges the G. Galilei Institute for

Theoretical Physics (Italy) for the hospitality and the INFN for partial support during the completion of this work. M.K. thanks Alexander von Humboldt foundation for support. A.S. also acknowledges the support from NSF grants DMS-1009591, RFFI 11-01-00001, and RSF grant 14-41-00044. We thank A. Kelley for helpful suggestions.

附录：基于电导率的模型

本研究中的模型采用了参考文献中的方程¹⁸。膜电位 V 的动力学由以下式控制：

$$C_m V' = I_{ext} - I_T - I_{leak} - I_{Na} - I_K - I_{K[Ca]} - I_{syn} \quad (2)$$

其中， C_m 是特定的膜容量， I_{ext} 是外部电流，是缓慢的低阈值 Ca^{2+} 电流，泄漏电流 I_{leak} ， I_{Na} 电流， I_K 电流， $I_{K[Ca]}$ 是慢 Ca^{2+} 激活 K^+ 电流， I_{syn} 是来自其他神经元的突触电流。泄漏电流 I_{leak} 为：

$$I_{leak} = g_{Na} (V - E_{leak}) \quad (3)$$

其中 $E_{leak} = -78\text{mV}$ 为泄漏电流的反转电位，最大电导 $g_L = 0.05\text{mS/cm}^2$ 。快速 Na^+ 流

$I_{Na} = g_{Na} m^3 h (V - E_{Na})$ 的动力学公式描述如下：

$$m' = \frac{0.32(13 - V)}{e^{0.25(13 - V)} - 1} (1 - m) - \frac{0.28(V - 40)}{e^{0.2(V - 40)} - 1} m \quad (4)$$

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

其中 $g_{Na} = 100\text{mS/cm}^2$ 为 Na^+ 电流的最大电导， $E_{Na} = 50\text{mV}$ 为 Na^+ 电流的能斯特方程势， m 和 h 为描述电流激活和失活的门控变量。描述了快速 K^+ 电流 I_K 的动力学

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

$$n' = \frac{0.032(15 - V)}{e^{0.2(15 - V)} - 1} (1 - n) - 0.5e^{\frac{(10 - V)}{40}} n \quad (5)$$

n 为门控激活变量；这里是 $E_K = -95\text{mV}$ 和 $g_K = 10\text{mS/cm}^2$ 。下述方程描述了神经元内钙离子浓度的动力学变化：

$$[Ca]' = -\frac{kI_T}{2Fd} - \frac{K_T[Ca]}{[Ca] + K_d} \quad (6)$$

第一项是一个流入薄膜由于低阈值 Ca^{2+} 电流，第二是 Ca^{2+} 离子泵的贡献， $F = 96,469\text{C/mol}$ 是 Faraday 常数， $d = 1\mu\text{m}$ 膜厚度， $k = 0.1$ 是维数 $[I_T] = \mu\text{A/cm}^2$ 和 $[Ca]$ ，维度的毫摩尔， $K_T = 10^{-4}\text{mM/ms}^{-1}$ 和 $K_d = 10^{-4}\text{mM}$ 的速度常数从 Michaelis-Menten 离子泵动力学，他们的方式可以观察快速输出钙神经元在毫秒时间尺度。

慢速低阈值 Ca^{2+} -电流 I_T 的动力学模型如下:

$$I_T = g_{Ca} m_T^2 h_{Ti} (V - E_{Ca}) \quad (7)$$

其中, $g_{Ca} = 1.75 \text{mS/cm}^2$, 门控激活 m 和失活 h 分别是

$$m' = -\frac{m - m_\infty(V)}{\tau_m(V)}, \quad h' = -\frac{h - h_\infty(V)}{\tau_h(V)}, \quad (8)$$

其中

$$\begin{aligned} m_\infty(V) &= \frac{1}{1 + e^{-\frac{V+52}{7.4}}}, \\ \tau_m(V) &= 0.44 + \frac{0.15}{\left(e^{\frac{V+27}{10}} + e^{-\frac{V+102}{15}}\right)}, \\ h_\infty(V) &= \frac{1}{1 + e^{\frac{V+80}{5}}}, \\ \tau_h(V) &= 22.7 + \frac{0.27}{\left(e^{\frac{V+48}{4}} + e^{-\frac{V+407}{30}}\right)}. \end{aligned} \quad (9)$$

这些常数是在温度 36°C 和神经外浓度钙浓度 $[\text{Ca}]_0 = 2\text{mM}$ 下取的。从 Nernst 方程中可以找到依赖于神经元内 Ca^{2+} 浓度的平衡势 E_{Ca} :

$$E_{Ca} = \bar{k} \frac{R \cdot T}{2F} \ln \left(\frac{[\text{Ca}]_0}{[\text{Ca}]} \right) \quad (10)$$

其中, $R = 8.31441 \text{ J K/mol}^\circ$, $T = 309.15^\circ\text{K}$, 无量纲常数 $\bar{k} = 1000$, 以毫米为单位的 E_{Ca} , 神经元外钙离子的浓度为 $[\text{Ca}]_0 = 2\text{mM}$ 。 Ca^{2+} 激活的 K^+ 电流由下列方程决定:

$$\begin{aligned} I_{K[Ca]} &= g_{K[Ca]} m_{K[Ca]}^2 (V_i - E_K), \\ \text{其中 } m' &= -\frac{m - m_\infty([Ca])}{\tau_m([Ca])}, \end{aligned} \quad (11)$$

和

$$\begin{aligned} \tau_m([Ca]) &= \frac{1}{48[Ca]^2 + 0.03}, \\ m_\infty([Ca]) &= \frac{48[Ca]^2}{48[Ca]^2 + 0.03}, \end{aligned} \quad (12)$$

$g_{K[Ca]} = 10\text{mS/cm}^2$, $E_K = -95\text{mV}$ 为门控激活变量。突触电流是使用快速阈值调制范式的模型³⁰:

$$I_{syn}(V_i, V_j) = GS(V_j - \theta_{syn})(V_i - E_{syn}) \quad (13)$$

其中 G 为从突触前第 j 个神经元流向突触后第 i 个神经元的突触电流的最大电导。对于抑制性耦合, 我们设置 $E_{syn} = 80\text{mV}$; 突触活动函数 $S(V(j))$:

$$S(V) = \frac{1}{1 + e^{-100(V-\theta)}}, \quad (14)$$

将突触阈值 $\theta = 20 \text{mV}$ 设置在一个快速峰值的中间。

参考文献

- ¹ A. Pikovsky, M. Rosenblum, and J. Kurths, *Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences*, Cambridge Nonlinear Science Series (Cambridge University Press, 2003).
- ² A. Shilnikov, L. Shilnikov, and D. Turaev, "On some mathematical topics in classical synchronization: a tutorial," *J Bifurcations and Chaos* 14, 2143-2160 (2004).
- ³ M. Desroches, J. Guckenheimer, B. Krauskopf, C. Kuehn, H. M. Osinga, and M. Wechselberger, "Mixed-mode oscillations with multiple time scales," *SIAM Rev.* 54, 211-288 (2012).
- ⁴ S. Jalil, I. Belykh, and A. Shilnikov, "Fast reciprocal inhibition can synchronize bursting neurons," *Physical Review E* 81 (2010), 10.1103/PhysRevE.81.045201.
- ⁵ I. Omelchenko, M. Rosenblum, and A. Pikovsky, "Synchronization of slow-fast systems," *European Physical Journal-Special Topics* 191, 3-14 (2010).
- ⁶ S. Jalil, I. Belykh, and A. Shilnikov, "Spikes matter for phase-locked bursting in inhibitory neurons," *Physical Review E* 85 (2012), 10.1103/PhysRevE.85.036214.
- ⁷ J. Wojcik, J. Schwabedal, R. Clewley, and A. Shilnikov, "Key bifurcation of bursting polyrhythms in 3-cell central pattern generators," *PLoS ONE* 9, e92918 (2014).
- ⁸ A. Selverston, ed., *Model Neural Networks and Behavior* (Springer, Berlin, 1985).
- ⁹ E. Marder and R. Calabrese, "Principles of rhythmic motor pattern generation," *Physiological Reviews* 76, 687-717 (1996).
- ¹⁰ S. Gillner and P. Wallen, "Central pattern generators for locomotion, with special references to vertebrates," *Ann. Rev. Neurosci.* 8, 233-261 (1985).
- ¹¹ M. I. Rabinovich, P. Varona, A. I. Selverston, and H. D. I. Abarbanel, "Dynamical principles in neuroscience," *Rev. Mod. Phys.* 78, 1213-1265 (2006).
- ¹² K. M. Shaw, D. N. Lyttle, J. P. Gill, M. J. Cullins, J. M. McManus, H. Lu, P. J. Thomas, and H. J. Chiel, "The significance of dynamical architecture for adaptive responses to mechanical loads during rhythmic behavior," *Journal of Computational Neuroscience*, 1-27 (2014).
- ¹³ J. T. C. Schwabedal, A. B. Neiman, and A. L. Shilnikov, "Robust design of polyrhythmic neural circuits," *Phys. Rev. E* 90, 022715 (2014).

- ¹⁴ E. M. Izhikevich, *Dynamical Systems in Neuroscience* (MIT Press, Cambridge, mass., 2007).
- ¹⁵ A. A. V. Hill, S. Van Hooser, and R. L. Calabrese, "Half-center oscillators underlying rhythmic movements," in *The Handbook of Brain Theory and Neural Networks*, edited by M. A. Arbib (The MIT Press, 2003).
- ¹⁶ X.-J. Wang and J. Rinzel, "Alternating and synchronous rhythms in reciprocally inhibitory model neurons," *Ann. Rev. Neurosci.* 8, 233-261 (1985).
- ¹⁷ S. Daun, J. E. Rubin, and I. A. Rybak, "Control of oscillation periods and phase durations in half-center central pattern generators: a comparative mechanistic analysis," *Journal of Computational Neuroscience* 27, 3-36 (2009).
- ¹⁸ A. Destexhe, D. Contreras, T. Sejnowski, and M. Steriade, "A Model of Spindle Rhythmicity in the Isolated Thalamic Reticular Nucleus," *Journal of Neurophysiology* 72, 803-818 (1994).
- ¹⁹ D. Perkel and B. Mulloney, "Motor Pattern Production in Reciprocally Inhibitory Neurons Exhibiting Postinhibitory Rebound," *Science* 185, 181-183 (1974).
- ²⁰ F. Skinner, N. Kopell, and E. Marder, "Mechanisms for oscillation and frequency control in reciprocally inhibitory model neural networks," *Journal of Computational Neuroscience* 1, 69-87 (1994).
- ²¹ J. Angstadt, J. Grassmann, K. Theriault, and S. Levasseur, "Mechanisms of postinhibitory 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, 715-732 (2005).
- ²² 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).
- ²³ L. Shilnikov, A. Shilnikov, D. Turaev, and L. Chua, *Methods of Qualitative Theory in Nonlinear Dynamics, Parts I and II* (World Scientific Publ., 1998,2001).
- ²⁴ P. Channell, G. Cymbalyuk, and A. Shilnikov, "Origin of bursting through homoclinic spike adding in a neuron model," *Phys.Rev.Lett.* 98, 134101 (2007).
- ²⁵ P. Channell, I. Fuwape, A. Neiman, and A. Shilnikov, "Variability of bursting patterns in a neuron model in the presence of noise," *Journal Computational Neuroscience* 27, 527-542 (2009).
- ²⁶ A. Shilnikov, "Complete dynamical analysis of a neuron model," *Nonlinear Dynamics* 68, 305-328 (2012).
- ²⁷ S. Jalil, D. Allen, J. Youker, and A. Shilnikov, "Toward robust phase-locking in melibe swim central pattern generator models," *Chaos* 23, 046105 (2013).
- ²⁸ I. Belykh and A. Shilnikov, "When weak inhibition synchronizes strongly desynchronizing networks of bursting neurons," *Phys Rev Lett* 101, 078102 (2008).
- ²⁹ A. Shilnikov, R. Gordon, and I. Belykh, "Polyrhythmic synchronization in bursting networking motifs," *Chaos* 18 (2008), 10.1063/1.2959850.
- ³⁰ N. Kopell and D. Somers, "Rapid synchronization through fast threshold modulation," *Biol. Cybern.* 68, 5 (1993).