



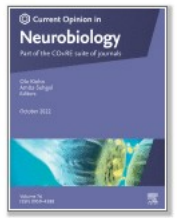
View PDF

Download full issue



Current Opinion in Neurobiology

Volume 76, October 2022, 102610



Perspective

New insights from small rhythmic circuits

Eve Marder, Sonal Kedia , Ekaterina O. Morozova   


Show more 

+ Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.conb.2022.102610>

Get rights and content

Under a Creative Commons [license](#)

 Open access

关于小节奏回路的新视角

New insights from small rhythmic circuits

作者: Eve Marder, Sonal Kedia and Ekaterina O. Morozova

组织: Volen Center and Biology Department, Brandeis University, Waltham, MA 02454, USA

时间: October 2022

Translated by Xinxin Qie, School of Mathematics, SCUT.

Link to the Journal: [Current Opinion in Neurobiology](#)

摘要

小的节奏回路，比如在无脊椎动物中发现的那些，为回路动力学如何依赖于单个神经元和突触特性提供了基本的见解。退化电路是指具有不同网络参数、行为相似的电路。对简并电路及其调制的新工作说明了一些规则，有助于保持稳定和稳健的电路功能，尽管环境扰动。神经肽分离和识别的进展提供了对行为回路的神经调节的增强的理解。mRNA 表达的分子研究的出现为动物对动物的变异性和神经元和网络中兴奋性的稳态调节提供了新的见解。

引言

许多早期的研究人员希望了解电路动力学是如何从神经元及其突触连接中产生的，他们转向无脊椎动物 [1] 中发现的小节律回路，这种情况一直持续到今天 [2**]。虽然这些电路最初被称为“简单”，但很明显，尽管神经元数量很少，但它们的什么都不是简单的。事实上，许多基本原则，现在显然与更大的回路有关，首先来自于小的无脊椎动物回路。新技术的爆炸使我们希望，更大的大脑回路如何工作的秘密将显露出来。我们强调了新的见解来自于由识别良好的神经元组成的小回路。今天，和过去一样，明确识别神经元，然后建立它们的连接，对于理解电路如何工作至关重要。一个可识别的、定义良好的输出模式是解释电路扰动结果的关键，因此我们讨论的很多内容都来自有节奏的主动中央模式生成电路，以及它们容易测量的功能输出。

空间的限制迫使我们论文和主题做出艰难的选择。值得注意的是，我们没有讨论发育重组 [3*]，机器人控制器设计中小电路的使用，或果蝇 [4**]、秀丽隐杆线虫和其他准备工作的许多有价值的工作。

相互抑制和半中心振荡器

相互抑制是最早被发现的回路元件之一，因为它在极限视网膜 [5] 的对比度增强中的作用，以及在控制运动 [6] 中活动的交替模式。在这里，我们重点关注节律性活跃的无脊椎动物回路中的相互抑制 (图 1)，尽管在发育中和成年脊椎动物 [7,8] 的脊髓中有重要的文献。

相互抑制是许多运动系统的左右交替的核心，如 Clione [9]、树突和三角肌等游泳回路和水蛭心跳系统 [13e19]。在某些系统中，参与的两个神经元是同一个神经元的副本，可以粗略地认为是“相同的”，尽管没有

两个生物神经元是真正相同的 (图 1a)。在其他情况下，更复杂的回路在不同细胞类型的神经元之间嵌入了相互抑制的图案，这些神经元可能产生和接收不同的突触输入集 (图 1b)。早期的理论工作 [20] 定义了两种不同的机制，可以解释在一个半中心振荡器中，两个相互抑制的神经元之间的活动转换。在逃逸模式中，off-on 的转变依赖于被抑制的细胞去极化超过其突触阈值 (图 1c)。在“释放”模式下，开/关的转变取决于活动的神经元低于其突触阈值 (图 1c)。虽然这两种模式在理论工作中可以被严格区分，但跃迁往往表现出活动 [21] 的混合模式。

最近的一项理论研究是第一个解决了由具有不同内在特性的神经元组成的半中心振荡器中可能发生的动力学问题 [22**]。在本研究中，作者生成了一系列具有各种电导的模型网络，表征了其稳定性，并试图找到与该稳定性相关的相关主题。例如，在相反的方向改变 I_A 和 I_{Ca} 会对电路稳定性产生类似的影响，降低 I_H 会产生节律性的损失。理解半中心参数与电路扰动稳定性之间的关系是最近另一篇关于半中心振荡器的论文 [23*] 的主题。在这项工作中，作者使用动态钳从生物神经元构建半中心振荡器，就像之前所做的那样 [24-26]，但广泛研究了半中心释放和逃逸模式对扰动 [23*] 的不同反应。

图 2 说明，在这种情况下，振荡的机制强烈影响网络对扰动的响应。图 2a 比较了动态钳夹构建的半中心在逃逸和释放模式下对温度 [23*] 增加 10°C 的响应。在左边的面板中，原始的生理痕迹显示，温度变化只是轻微地改变了逃逸模式下电路的活动，从底部的谱图中几乎不变的循环频率可以看出。相比之下，在右面板中，当电路处于释放模式时，温度增加了半中心的频率，使其活动更加不规则，这在光谱图中可以看到。

图 2b 对比了温度对胃口节 (STG) 两种胃磨节律的影响 [27*, 28]。这两种形式的节律在 LG 和 Int1 之间具有强烈的相互抑制作用 (见连接图)，但它们被刺激不同的下行调节神经元所激活。虽然这两种激活模式都是退化的，因为它们都激活了以 DG 和 LG 神经元交替为特征的节律 (图 2)，但它们对温度变化具有不同的鲁棒性 (图 2b)。在控制温度下，它们也表现出类似的特性 (图 2b)，但是 MCN1 激活的节律不那么强劲，并且在较低的温度下会“崩溃”。有许多潜在的解释：1) 不同的下行路径激活电路操作不同的机制 [23*] 和 2) 调制驱动强度诱发的刺激模式明显高于其他 [29]，我们知道激活调制电流可以恢复振荡活动释放半中心电路失去了活动在高温 [23*]。此外，我们知道一些神经肽可以增加稳定的幽门节律活性的温度范围 [30,31**] 和

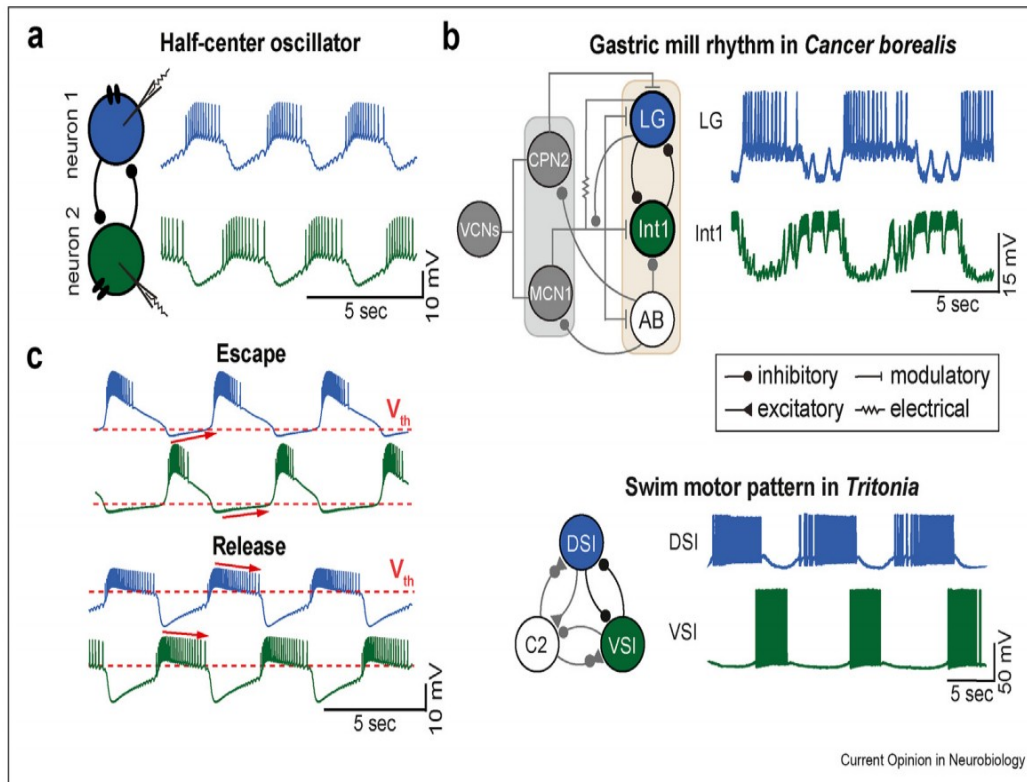


图 1: 基于网络的相互抑制。a) 由两个由相互抑制性突触连接的神经元组成的半中心网络示意图。蓝色和绿色的痕迹显示了由这些网络产生的活动的交替爆发模式。b) 半中心振荡器是许多 cpg 的组成部分。上图：北方癌胃回路的简化电路图，由 LG 和 Int1 神经元之间的半中心振荡器构成其核心。来自 LG 和 Int1 的细胞内记录显示了活动的交替爆发模式。该图是由 [106] 修改而来的。下图：CPG 电路图，由三种类型的中间神经元组成：脑细胞 (C2)、背侧游泳中间神经元 (DSI) 和腹侧游泳中间神经元 (VSI)，相互抑制和兴奋连接。在图的右边是来自 DSI 和 VSI 的细胞内记录，显示了一种交替的活动爆发模式。图来自 [12]。c) 基于突触阈值 (V_{th}) 的差异，采用逃逸 (顶部) 或释放 (底部) 机制构建的样本痕迹。

胃磨机活性 [32]。

最近在水蛭心跳系统上的工作主要集中在 I_H 和 Na^+/K^+ 泵在稳定的交替半中心活动模式范围上的作用上 [19**]。这项工作结合了计算和实验数据，证明调制多个过程在扩展功能工作范围方面比调制单个电流或过程更有效。

环境影响对神经元和电路机制的附加影响

前一节重点讨论了温度对半中心驱动电路机构的影响。关于温度和其他环境影响对小电路的影响的其他方面的文献越来越多。最近的一项研究记录了螃蟹 STG 中神经元的意外蓝光反应，这可能使动物对其深度和一年中的时间都很敏感 [33**]。Stein 和 Harzsch [34**] 提供了海洋环境的变化以及这些环境的变化对海洋甲壳

类动物对地球生物量的可观贡献的影响。最值得注意的是众所周知的海水温度升高和海洋平均 pH 值降低的影响 [34**]，并伴随着溶解的 O_2 水平的变化。在大多数情况下，氧气、温度和 pH 对孤立的甲壳类动物回路的影响已经被单独研究过 [35-37]，而在野外，这些这些影响是相互联系的，因为 pH 值和氧气水平随海洋温度的变化而变化 [38**]。当动物生活在接近其温度极限时，生物补偿的强制性代谢权衡 [38**] 强调了理解神经元和回路用来应对多种压力源的补偿机制以及这些多种压力源之间的相互作用的重要性。例如，最近一项关于幽门起搏器神经元 [39*] 的研究表明，在极端温度和 pH 的作用下，爆发活动的丧失遵循不同的动力学机制。

Faria 等人 [38**] 认为，当动物的代谢需求变得过于极端时，动物就会死于极端温度。通过对解剖制剂和连续交换生理盐水的体外实验，揭示了极端温度对神经元和回路鲁棒性的影响 [27*, 30, 37, 40 和 41*]。当研

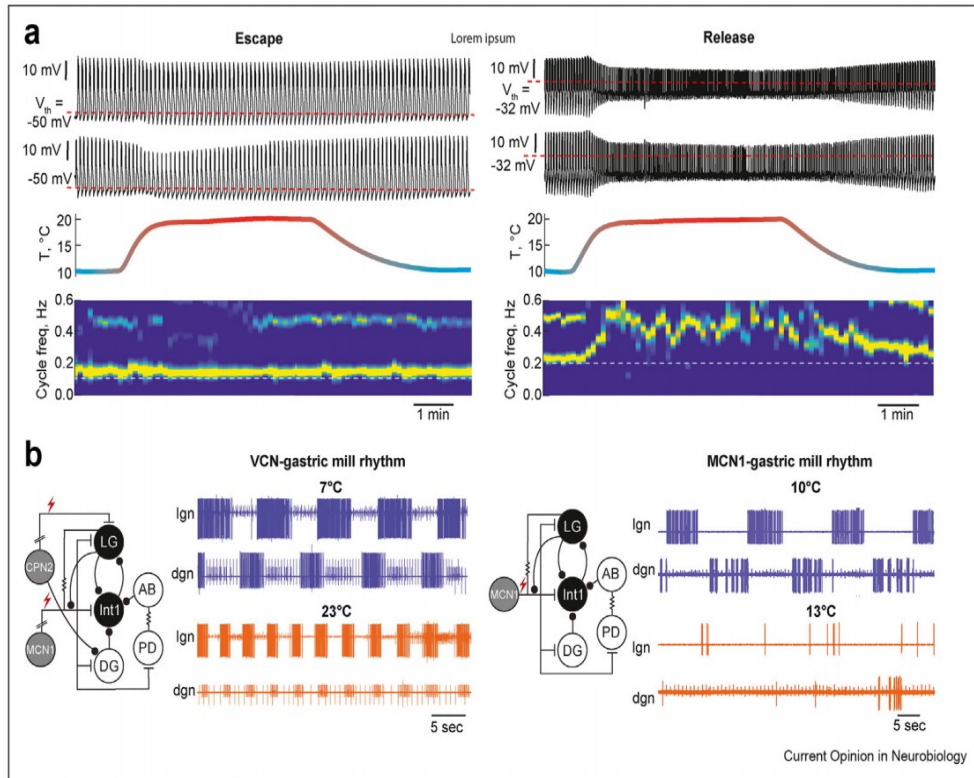


图 2: 小节奏电路的温度鲁棒性。a) 具有逃逸和释放机制以及与温度无关的突触和 H 电流的相互抑制回路对温度升高的反应。上面的面板显示了两个神经元在温度过程中形成的膜电位振荡（左）和释放（右）。中间的面板显示了生理盐水的温度。底部面板显示了第一个神经元电压痕迹的谱图。亮的黄色带对应振荡的周期频率。这是由 [23] 修改得到的。b) 刺激不同调节途径对温度升高产生的胃磨机节律的差异敏感性。左图：VCN-胃磨机节律的简化电路图和相应的胃外神经 (lgn) 和胃背神经 (dgn) 的细胞外记录，显示在 7°C 和 23°C 刺激诱发的胃磨机节律中，LG 和 DG 神经元的强劲放电 C. 来自 [27*]。右图：mcn1-胃磨机节律的简化电路图和相应的 lgn 和 dgn 的细胞外记录，显示 10°C 刺激诱发胃磨机节律时 LG 和 DG 神经元的放电，13°C 时这些神经元的零星放电 C. 从 [28] 开始。图 1 中定义的电路符号。

究温度对螃蟹幽门节律的影响时，分离的体外和体内节律在野外最常见的温度上几乎无法区分，但在较高的温度下，体内和玻璃记录的节律分化了 [42]。最近的一项研究，DeMaegd 和 Stein [41*] 研究了温度对蟹的三个运动神经元轴突传导速度的影响，结果表明温度对不同轴突的繁殖和突触时间有一定的影响。

小电路中的退化机制

越来越多的文献表明，电路可以有退化解，这是一种相似的外观行为，具有不同的潜在参数 [12, 43, 44, 45, 46, 47**, 48, 49, 50**, 51*]。虽然人们通常认为基因相同的动物会产生类似的行为，但事实并非总是如此。在蠕虫、苍蝇、鱼和老鼠身上进行的大量研究表明，基因相同的动物表现出与野生捕获的动物相似的行

为多样性 [52*, 53, 54, 55**, 56]。此外，同一任务的重复表现通常与生成该任务的网络中的可变活动有关 [57**]。对海兔的新研究表明了一组看似合理的突触机制，可以解释这种可变性 [57**]。

虽然退化机制存在并可以产生类似的运动模式，但由于它们的潜在参数的差异，这些解决方案对极端扰动的敏感性不同，如前一节中描述的 [31**, 58, 59*]。最近在海兔身上进行的一项研究表明，任务切换中的一些变化只能发生在一种可能的、看似退化的网络状态 [51*] 中。此外，进化研究表明，相似的运动模式可以来自于不同的连接模式，而看似相似的外观连接可能导致行为 [60] 的差异。

在网络之间转换的神经元

神经元可以在网络之间切换它们的参与 [48, 51*, 61, 62, 63, 64, 65, 66], 在某些情况下是作为调节突触强度 [48, 61] 的功能。新的研究探讨了转换过程中内在特性的调节。

Fahoum 和 Blitz [67**] 研究了调节神经元激活对蟹 STG 快速幽门和慢胃磨节律之间神经元转换的影响 (图 3a)。具体来说, LPG 神经元将其参与从完全的胃磨节律转换为胃磨节律的一部分。尽管如此, 其他胃磨机神经元的超极化并不能阻止这种转换, 他们认为它并不依赖于来自其他神经元的特定突触输入 [67**]。

Drion 等人 [68*] 是一项建立在早期工作 [48] 的计算研究 (图 3b) 上, 说明了半中心振荡器的特性受到缓慢负电导存在的强烈影响。此外, 与 Gutierrez 等 [48] 具有相同结构的五细胞电路显示了更高的稳定性和快和慢行为之间的切换, 这些行为依赖于通过建模神经调节输入门控的慢负电导的存在 [68*]。

神经肽和神经胺对小电路的调节

所有的回路都受到神经调节的影响。对小回路的研究揭示了调节系统的异常丰富, 并表明大多数调节神经元释放多种共递质, 包括神经肽和小分子 [69, 70] (图 4)。理解神经调节系统的组织的挑战之一是定量地描述在不同调节条件下诱发的各种运动模式。一篇新的论文 [71**] 使用无监督的降维方法来表征有序、无序和调制的 STG 节律的动力学 (图 4b)。

虽然调节可能是许多网络监管中的规则, 而不是例外, 但调节系统往往难以进行严格的研究。一项新的研究 [72**] 定量地比较了几种肽神经调节剂对突触强度和内在兴奋性的作用。通过观察两个肽 (CCAP 和原蛋白) 在同一目标神经元上的单一和双重应用, 作者确定了辅递质的作用似乎是线性增加的突触强度, 但当观察电压依赖的内在电流时不是如此 [72**]。

许多调制器作用于与电压相关的电流, 或者它们本身具有与电压相关的作用。因此, 调制器可能会显示许多与状态相关的动作 [73*], 包括目标网络的动作频率和调制器动作之间的相互作用 (图 4c)。图 4d 显示, 调制器的作用主要取决于电路功能的机制。

调节剂对间隙连接强度的影响往往被忽视, 但缝隙连接调节在视网膜和许多身体器官 [74] 中是至关重要的。甲壳类动物的心脏神经节产生同步活动, 这是一个心跳旺盛所必需的。心脏神经节由许多胺和多肽 [75] 调节, 其中两种是血清素和多巴胺 [76*]。虽然血清素和

多巴胺通常都是兴奋性的, 但血清素可以使爆发去同步化, 但多巴胺促进稳定的爆发, 与间隙连接耦合的加强有关 [76*]。

甲壳类动物有数百种神经肽 [77**, 78*, 79, 80*, 81**], 由大约 20 个神经肽家族组成, 大多数这些家族有多种亚型。这些神经肽中有许多具有生物活性。这种丰富性提出了几个令人着迷的问题:

- 是否从所有突触前释放位点释放出相同的亚型?
- 在一个给定的突触前神经元中发现了多少种不同的亚型?
- 不同的异构体是否表现出不同的降解稳定性, 因此也有不同的作用时间过程?
- 同一肽的不同亚型的剂量-反应曲线有什么不同?

质谱成像 (MSI) 的新进展 [77**] 应该会使我们更接近于解决前两个问题。在 MSI 中, 激光束用于生成特定组织定位的质谱图谱, 然后分析这些光谱, 以准确地确定哪些肽在组织中的位置 [77**, 80**]。目前有许多质谱方法正在开发中, 其中一些可以与传统的显微镜相结合。然而, 多肽的分辨率和三维重建仍然不如使用与抗体相结合的高质量共聚焦技术所能做的那么好 [77**]。虽然现在与传统的免疫细胞化学提供的高质量 3D 可视化提供了良好的解剖定位, 肽抗体是不太可能充分区分所有的亚型。因此, 未来的希望是, 解剖样本中多肽的 MSI 定位将达到最佳光学显微镜的精度, 除了特定的病例 [82]。

即使一个肽家族的多个亚型与同一个受体相互作用, 它们也很可能具有不同的亲和性 [83*], 并可能在生理血淋巴中表现出不同的稳定性 [84-86]。目前还没有系统的研究直接比较大量的肽家族成员在血淋巴中的稳定性及其剂量依赖性的作用。最近的研究引起了人们对肽翻译后修饰在肽生理功能中的重要性的关注 [87*]。在龙虾 *Homarus americanus* 的 STG 中, 特异性抗体表明, 非酰胺化和酰胺化的 c-异生长抑素肽形式在不同的解剖位置被发现。在同一物种的心脏神经节中, 研究表明这些不同形式的生理行为是不同的 [82, 83*]。

许多神经肽通过激素释放和从下行调节神经元中释放。血淋巴调节剂的组成因喂食而改变, 并且在喂食和未喂食的螃蟹之间存在差异 [80**, 88*]。喂食的螃蟹表现出改良的 STG 运动模式 [89*]。虽然这并不奇怪, 但在由喂养引起的循环激素和电路形态的特定变化之间建立联系的实例相对较少 [89*]。

在海兔的进食系统中, 摄食和拒食是拮抗行为, 有趣的新研究表明, cAMP 的持续作用对于维持持续的网络状态很重要 [90**, 91], 因为动物在这两种行为之间切换。一项关于海兔进食系统的有趣研究表明, 一种新

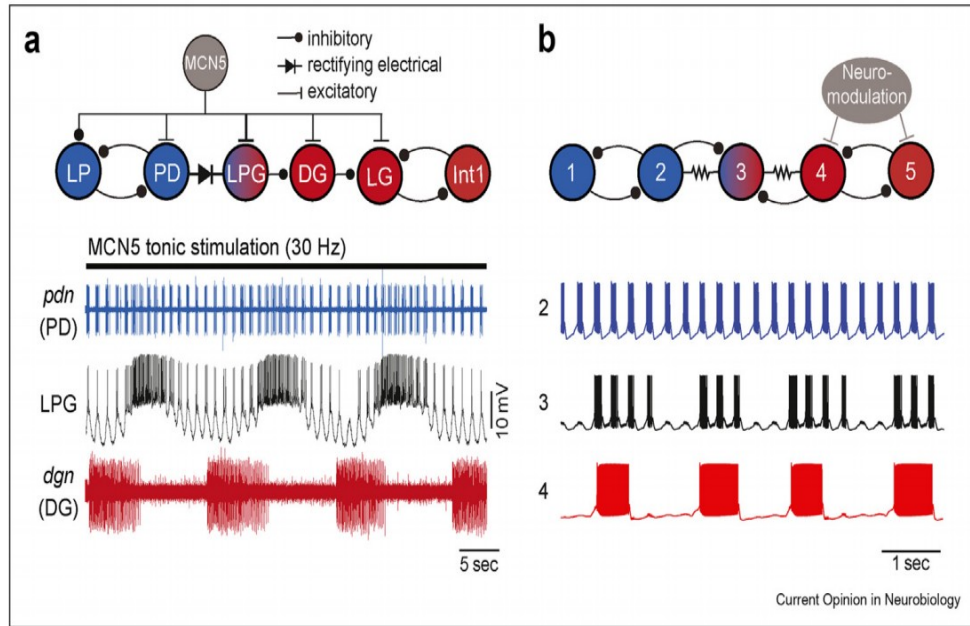


图 3: 内在特性的调制可以在网络之间进行切换。a) 快速（幽门）和慢（胃）网络的简化电路图，中间有一个胃后侧（LPG）神经元，根据神经调节条件在网络之间切换。顶部图像：细胞外幽门扩张神经（pdn）记录标记幽门节律的 PD 神经元峰值；中间图像：LPG 神经元 5（MCN5）神经元刺激时双幽门神经和胃磨定时爆裂的例子；底部图像：细胞外 dgn 记录，胃背侧（DG）神经元尖峰标记胃节律。修改后的图。b) 一个受甲壳类幽门和胃网络启发的简化网络，由两个半中心振荡电路产生快和慢节律，加上一个中枢神经元，遵循 [48] 的先例。电路神经元包括一个缓慢的负电导和弱连接。模型神经元 2（快速或幽门）、3（中枢）和 4（缓慢或胃）从上到下（由纪尧姆 Drion 提供）。

的机制可以驱动节律性行为，这种机制由细胞器衍生的细胞内钙振荡引起 [92**]。

内稳态调节和离子通道的相关性

在长寿的动物中，无论是螃蟹还是人类，蛋白质的寿命都比动物的寿命短得多。因此，在动物维持其特征功能时，长寿神经元中的蛋白质必须不断被替换。与这个问题相关的第一个计算模型和实验可以追溯到 20 世纪 90 年代的 [93, 94]。从那时起，对突触强度和内在兴奋性的稳态调节的研究已经成为小电路和大回路的主要研究兴趣 [95, 96**, 97, 98, 99*, 100, 101, 102**]。尽管使用啮齿动物制剂的工人对这些问题给予了大量的关注，但在小电路上的工人仍在做一些有趣而基本的工作 [102**, 103**]。

在单个已鉴定的甲壳类动物神经元中，离子通道基因的 mRNA 表达有很强的相关性 [102**]。在一组很吸引人的实验中，Santin 和 Schulz [103**] 研究了蟹 STG 中单个 PD 神经元中离子通道基因的相关表达。他们发现，使神经元沉默并去除它们的突触和调节输入会导致

这些神经元离子通道表达的一些特征相关性丧失，但当神经元被固定在控制电压波形上时，这些相关性保持不变。这些结果扩展并证实了早期的研究 [104, 105]，表明相关通道表达的特定模式是由基因表达程序之间的活性和基因表达程序之间的持续相互作用产生的。

结论

具有已识别神经元的小电路继续为理解电路动力学是如何从单个神经元的特性中产生的提供了显著的优势。来自计算、分子分析和生物化学的见解是补充来自电生理学和行为的见解。使用这些系统，人们可以希望实现整合从细胞内信号到电路功能到行为的信息的悠久目标。

利益声明

无

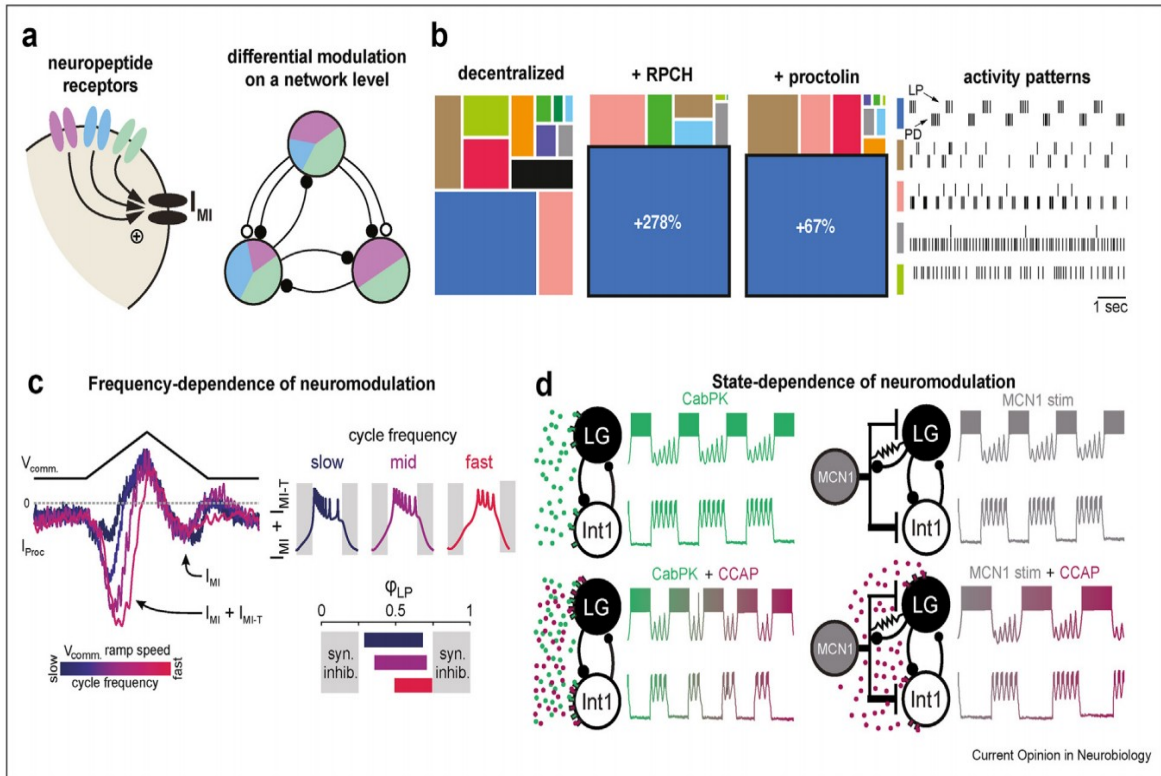


图 4: 小回路活动的神经肽能调节。a) 左: 在甲壳类 STGs 中, 通过不同受体作用的不同神经肽对相同的向内电压依赖电流 (IMI) 具有收敛作用。右: 在细胞和网络水平上, 不同的神经调节作用是由于神经元中不同表达的神经受体。b) 左: 在分散条件下 (调制投影受阻) 和调制器 RPCH 或蛋白质的浴应用下, 幽门网络中不同发射模式对应的状态的概率分布。右图: LP 和 PD 神经元的峰值序列对应于树图中显示的几种不同的电路活动状态。修改后的图。蓝框中的数字是指随着神经调节剂的增加, 规则三相状态的概率的变化。c) 肽激活电流依赖于振荡频率。左: 不同电压斜坡的程序激活电流。原激活电流 (IMI-T) 的瞬态分量的大小取决于斜坡的坡度。右图: 模型 LP 神经元在不同脉冲频率下的电压波形和活动阶段。IMI-T 的频率依赖性改变了 LP 神经元模型中的突发相位。修改后的图。d) 不同结构但输出相似的胃对神经调节反应不同的胃回路示意图。CabPK 肽应用 (左上角, 绿色痕迹) 和 MCN1 刺激 (右上角, 灰色痕迹) 产生不同的胃回路结构, 具有相似的节律, 以 LG 和 Int1 的活动示意图表示。应用肽激素 (紫色) 通过减少突发间隔 (左下) 增加 CabPK 节律的周期频率, 但通过延长爆发时间 (右下) 降低 MCN1 节律频率。修改后的图。电路符号的定义如图 1 所示。

致谢

Supported by the Swartz Foundation (EOM) and the National Institutes of Health grant R35 NS 097343 (EM & SK).

参考文献

在研究期间发表的特别感兴趣的论文被如下方式强调:

* of special interest

** of outstanding interest

1. Getting PA: Emerging principles governing the operation of neural networks. *Annu Rev Neurosci* 1989, 12:185–204.

2. Golowasch J: Neuromodulation of central pattern generators and its role in the functional recovery of central pattern generator activity. *J Neurophysiol* 2019, 122:300–315.

这是一个杰出的、全面的和最近的审查许多相同的主题处理。读者可以参考这篇综述, 以获得对所提出的许多问题的额外见解和背景。

3. Kiral FR, Dutta SB, Linneweber GA, Hilgert S, Poppa C, Duch C, von Kleist M, Hassan BA, Hiesinger PR: Brain connectivity inversely scales with developmental tempera-

ture in *Drosophila*. *Cell Rep* 2021, 37, 110145.

这篇文章描述了一个美丽的例子, 通过环境因素对电路线路的影响, 遗传决定论的限制。作者研究了在两种不同温度下饲养的等基因果蝇的突触数量和突触伙伴。他们发现, 温度对光感受器神经元中突触连接的数量有深远的影响。这些线路差异导致了这些果蝇在饲养温度下的稳健行为, 这表明回路可以以一种适应环境的方式发展, 即使从相同的基因蓝图开始。

4. Ravbar P, Zhang N, Simpson JH: Behavioral evidence for nested central pattern generator control of *Drosophila* grooming. *Elife* 2021, 10:e71508.

作者在果蝇身上使用行为实验来观察多个动作之间的关系, 这些动作是梳理过程中行为序列的一部分。这项研究还观察了温度对这些行为的影响, 并表明“嵌套”CPGS (在行为中被称为顺序的CPGS) 在相同程度上受到温度的影响。

5. Hartline HK, Ratliff F: Inhibitory interaction of receptor units in the eye of *Limulus*. *J Gen Physiol* 1957, 40:357-376.

6. Brown TG: The intrinsic factors in the act of progression in the mammal. *Proc. R. Soc. Lond. Biol.* 1911, 84:308-319.

7. Kiehn O: Locomotor circuits in the mammalian spinal cord. *Annu Rev Neurosci* 2006, 29:279-306.

8. Harris-Warrick RM: General principles of rhythmogenesis in central pattern generator networks. *Prog Brain Res* 2010, 187: 213 – 222.

9. Satterlie RA: Reciprocal inhibition and postinhibitory rebound produce reverberation in a locomotor pattern generator. *Science* 1985, 229:402-404.

10. Katz PS: Evolution of central pattern generators and rhythmic behaviours. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2016, 371, 20150057.

11. Sakurai A, Katz PS: The central pattern generator underlying swimming in *Dendronotus iris*: a simple half-center network oscillator with a twist. *J Neurophysiol* 2016, 116: 1728 – 1742.

12. Sakurai A, Tamvacakis AN, Katz PS: Hidden synaptic differences in a neural circuit underlie differential behavioral susceptibility to a neural injury. *Elife* 2014, 3, e02598.

13. Calabrese RL, Norris BJ, Wenning A: The neural control of heartbeat in invertebrates. *Curr Opin Neurobiol* 2016, 41: 68 – 77.

14. Cymbalyuk GS, Gaudry Q, Masino MA, Calabrese RL: Bursting in leech heart interneurons: cell-autonomous

and network-based mechanisms. *J Neurosci* 2002, 22: 10580–10592.

15. Arbas EA, Calabrese RL: Ionic conductances underlying the activity of interneurons that control heartbeat in the medicinal leech. *J Neurosci* 1987, 7:3945-3952.

16. Arbas EA, Calabrese RL: Slow oscillations of membrane potential in interneurons that control heartbeat in the medicinal leech. *J Neurosci* 1987, 7:3953-3960.

17. Tobin AE, Calabrese RL: Endogenous and half-center bursting in morphologically inspired models of leech heart interneurons. *J Neurophysiol* 2006, 96:2089-2106.

18. Olsen ØH, Nadim F, Calabrese RL: Modeling the leech heartbeat elemental oscillator. II. Exploring the parameter space. *J Comput Neurosci* 1995, 2:237-257.

19. Ellingson PJ, Barnett WH, Kueh D, Vargas A, Calabrese RL, Cymbalyuk GS: Comodulation of h^- and Na^+/K^+ pump currents expands the range of functional bursting in a central pattern generator by navigating between dysfunctional regimes. *J Neurosci* 2021, 41:6468–6483.

神经调节剂通过同时改变几种离子电导来影响CPG的活性。例如, 调节器肌调节蛋白改变了水蛭心脏间神经元半中心振荡器(HCO)中的 I_H 和致电的 Na^+/K^+ 泵电流, 尽管HCO在其存在下保持稳定。作者模拟了 I_H 和 Na^+/K^+ 泵之间保持负相关的影响, 模拟了肌调节蛋白对网络的影响, 并发现当两种电流同时变化时, 模型神经元保持半中心活动。本文强调了神经调节剂的多模态作用的潜在价值。

20. Wang X-J, Rinzl J: Alternating and synchronous rhythms in reciprocally inhibitory model neurons. *Neural Comput* 1992, 4: 84-97.

21. Skinner FK, Kopell N, Marder E: Mechanisms for oscillation and frequency control in reciprocal inhibitory model neural networks. *J Comput Neurosci* 1994, 1:69-87.

22. Onasch S, Gjorgjieva J: Circuit stability to perturbations reveals hidden variability in the balance of intrinsic and synaptic conductances. *J Neurosci* 2020, 40 : 3186 – 3202.

本理论研究探讨了由非相同电导基模型神经元组成的大量半中心振荡器电路的稳定性。作者们单独或组合地改变了本征电导。他们对网络输出随电导率的单独变化而变化的方式进行了分类。特定出现的“稳定状态”的出现被发现与简并起始态族的特定电导的变化有关。他们还描述了具有高或低相关性的电导变化的累积影响。

23. Morozova E, Newstein P, Marder E: Reciprocally

inhibitory circuits operating with distinct mechanisms are differently robust to perturbation and modulation. *Elife* 2022, 11:e74363.

在这项工作中, 作者使用动态钳位从螃蟹的两个胃磨机 (GM) 神经元中构建半中心振荡器, 否则它们是不耦合的。动态钳夹用于添加建模的 IH 和建模的突触, 从而允许作者随意改变半中心的这些参数。然后, 他们直接比较了释放和逃逸模式中的半中心的稳定性, 作为对参数的敏感性和温度变化的函数。这些实验强调了这样一个事实, 即一个电路的动态机制可以显著地改变它对扰动的响应方式。

24. Grashow R, Brookings T, Marder E: Reliable neuromodulation from circuits with variable underlying structure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009, 106:11742-11746.

25. Grashow R, Brookings T, Marder E: Compensation for variable intrinsic neuronal excitability by circuit-synaptic interactions. *J Neurosci* 2010, 30:9145-9156.

26. Sharp AA, Skinner FK, Marder E: Mechanisms of oscillation in dynamic clamp constructed two-cell half-center circuits. *J Neurophysiol* 1996, 76:867-883.

27. Powell D, Haddad SA, Gorur-Shandilya S, Marder E: Coupling between fast and slow oscillator circuits in *Cancer borealis* is temperature-compensated. *Elife* 2021, 10, e60454

众所周知, 变温系统的单振荡电路尽管由不同温度敏感组件组成, 但在很大的温度范围内保持强大的功能输出。另一个挑战是对多个温度鲁棒振荡器来保持功能同步。作者证明了在一定温度范围内, 两个振荡电路之间的耦合守恒。他们的发现暗示了在这个系统中运行的机制, 以保持温度不变的整数耦合。

28. Städele C, Heigele S, Stein W: Neuromodulation to the rescue: compensation of temperature-induced breakdown of rhythmic motor patterns via extrinsic neuromodulatory input. *PLoS Biol* 2015, 13, e1002265.

29. Städele C, Stein W: Neuromodulation enables temperature robustness and coupling between fast and slow oscillator circuits. *Front Cell Neurosci* 2022, 16, 849160.

30. Haddad SA, Marder E: Circuit robustness to temperature perturbation is altered by neuromodulators. *Neuron* 2018, 100:609-623.

31. Alonso LM, Marder E: Temperature compensation in a small rhythmic circuit. *Elife* 2020, 9, e55470.

温度影响所有膜电流的电导和动力学, 但其影响的方式取决于蛋白质结构的细节。因此, 每个膜的电导对温度的依赖程度都不同, 这就提出了神经元回路如何在一定的温度范围内运行的问题。在这篇论文中, 作者使

用遗传算法来寻找在一定温度范围内稳健的幽门节律, 并表明这些神经元可以在当前机制之间产生平滑的过渡, 从而促进它们表达这种鲁棒性。

32. DeMaegd ML, Stein W: Neuropeptide modulation increases dendritic electrical spread to restore neuronal activity disrupted by temperature. *J Neurosci* 2021, 41:7607-7622.

33. Kedia S, Marder E: Blue light responses in *Cancer borealis* stomatogastric ganglion neurons. *Curr Biol* 2022, 32: 1439-1445 e1433.

作者描述了 CPG 对光的不寻常和直接的感官反应。特定波长的光能够通过改变起搏器神经元的兴奋性来改变北方梭菌 STG 的幽门网络活动。该电路在光中表现出突发频率和发射的稳定增加, 这不是由视蛋白驱动的, 而是更有可能是由与离子电导相关的第二信使途径驱动的。

34. Stein W, Harzsch S: The Neurobiology of Ocean Change - insights from decapod crustaceans. *Zoology (Jena)* 2021, 144, 125887.

这是一篇关于气候变化对海洋生物神经系统影响的优秀综述。作者整理了温度、盐度、pH 值和溶解氧等多个海水参数的变化, 并考虑了它们对海洋甲壳类动物的影响, 海洋甲壳类动物是一个具有巨大的生态和经济影响的群体。他们提出了独立改变这些参数对神经系统输出和有机体发育的影响, 并讨论了研究多方面环境变化的集体影响的重要性。

35. Haley JA, Hampton D, Marder E: Two central pattern generators from the crab, *Cancer borealis*, respond robustly and differentially to extreme extracellular pH. *Elife* 2018, 7:e4187.

36. Clemens S, Massabuau JC, Meyrand P, Simmers J: A modulatory role for oxygen in shaping rhythmic motor output patterns of neuronal networks. *Respir Physiol* 2001, 128:299-315.

37. Tang LS, Goeritz ML, Caplan JS, Taylor AL, Fisek M, Marder E: Precise temperature compensation of phase in a rhythmic motor pattern. *PLoS Biol* 2010, 8, e1000469.

38. Faria SC, Bianchini A, Lauer MM, Zimbardi A, Tapella F, Romero MC, McNamara JC: Living on the edge: physiological and kinetic trade-offs shape thermal tolerance in intertidal crabs from tropical to sub-Antarctic South America. *Front Physiol* 2020, 11:312.

物种的热耐受性受系统发育和环境的贡献。接近动物热极限的温度会影响可用的氧气和乳酸盐的积累。本文研究了从热带到亚南极温度区采集的 12 种不同潮间

带蟹在热耐受极限下的有氧和厌氧代谢过程和酶动力学。他们发现,与亚南极蟹相比,热带和亚热带蟹对急性温度压力的反应不同,尽管所有物种的耗氧量和乳酸含量的积累都随着温度的增加而增加。

39. Ratliff J, Franci A, Marder E, O' Leary T: Neuronal oscillator robustness to multiple global perturbations. *Biophys J* 2021, 120:1454–1468.

一个有趣的问题是,对一个扰动的鲁棒性是否意味着对其他扰动的鲁棒性,还是意味着对不同扰动的弹性之间的权衡。本文研究了 pH 和温度对气胃神经节起搏器神经元的影响,发现起搏器在极端温度和 pH 值下通过不同的路径“崩溃”。

40. Tang LS, Taylor AL, Rinberg A, Marder E: Robustness of a rhythmic circuit to short- and long-term temperature changes. *J Neurosci* 2012, 32:10075–10085.

41. DeMaegd ML, Stein W: Temperature-robust activity patterns arise from coordinated axonal Sodium channel properties. *PLoS Comput Biol* 2020, 16, e1008057.

尽管有多个潜在的 Q_{10} s,但神经元输出的强大功能,在北方梭菌 STG 的幽门网络中已经得到了很好的描述。作者探讨了温度对动作电位传播的影响,以测试脉冲时间的温度鲁棒性。他们发现,温度对具有不同物理参数的轴突的繁殖和峰值时间有适度的影响。通过建模研究,他们得出结论,不同温度下钠通道最大电导和活化门时间常数的协调变化可以达到这一结果。

42. Soofi W, Goeritz ML, Kispersky TJ, Prinz AA, Marder E, Stein W: Phase maintenance in a rhythmic motor pattern during temperature changes in vivo. *J Neurophysiol* 2014, 111: 2603–2613.

43. Prinz AA: Degeneracy rules! *J Physiol* 2017, 595:2409. 本研究描述了等基因果蝇之间的个体学习差异。在许多经典 Pavlovian 条件反射范式的迭代中,一些果蝇比其他果蝇学习得更好,比如对不同的厌恶模式和不同的气味线索。因此,通过发展的随机过程可以导致等基因个体的学习能力的显著差异。

44. Prinz AA, Bucher D, Marder E: Similar network activity from disparate circuit parameters. *Nat Neurosci* 2004, 7:1345–1352.

45. Roffman RC, Norris BJ, Calabrese RL: Animal-to-animal variability of connection strength in the leech heart-beat central pattern generator. *J Neurophysiol* 2012, 107:1681–1693.

46. Marder E, Goaillard JM: Variability, compensation and homeostasis in neuron and network function. *Nat Rev Neurosci* 2006, 7:563–574.

47. Alonso LM, Marder E: Visualization of currents in neural models with similar behavior and different conductance densities. *Elife* 2019, 8, e42722.

本文介绍了一种新的可视化工具,显示了不同的离子电导对电压波形的贡献。这种可视化使我们很容易看

到不同的电导值如何产生相似的活动模式。这项工作提供了洞察为什么具有相似行为的单个神经元或网络会对扰动做出非常不同的反应

48. Gutierrez GJ, O' Leary T, Marder E: Multiple mechanisms switch an electrically coupled, synaptically inhibited neuron between competing rhythmic oscillators. *Neuron* 2013, 77: 845–858.

49. Rodriguez JC, Blitz DM, Nusbaum MP: Convergent rhythm generation from divergent cellular mechanisms. *J Neurosci* 2013, 33:18047–18064.

50. Olivares E, Izquierdo EJ, Beer RD: A neuromechanical model of multiple network rhythmic pattern generators for forward locomotion in *C. elegans*. *Front Comput Neurosci* 2021, 15, 572339.

心脏起搏器和拉伸受体反馈被认为是秀丽隐杆线虫运动控制的基础机制。本计算研究探索了多个 CPG 促进运动的可能性,作为一种替代机制的可能性。他们找到了对缝隙连接起关键作用的有效解决方案。

51. Wang Y, Weiss KR, Cropper EC: Network degeneracy and the dynamics of task switching in the feeding circuit in *Aplysia*. *J Neurosci* 2019, 39:8705–8716.

海兔的充食性运动行为可以通过两种刺激模式引起-重复启动和正偏置。作者发现,只有一种方法可以调用中间神经元 B20 的参与,这使得切换到其他行为变得更加困难。因此,这些退化电路会对未来任务转换等行为的产生更大的影响。

52. Smith MA, Honegger KS, Turner G, de Bivort B: Idiosyncratic learning performance in flies. *Biol Lett* 2022, 18, 20210424.

53. Werkhoven Z, Bravin A, Skutt-Kakaria K, Reimers-P, Pallares LF, Ayroles J, de Bivort BL: The structure of behavioral variation within a genotype. *Elife* 2021, 10:e64988.

54. Stern S, Kirst C, Bargmann CI: Neuromodulatory control of long-term behavioral patterns and individuality across development. *Cell* 2017, 171:1649–1662 e1610.

55. Linneweber GA, Andriatsilavo M, Dutta SB, Bengochea M, Hellbruegge L, Liu G, Ejsmont RK, Straw AD, Wernet M, Hiesinger PR, et al.: A neurodevelopmental origin of behavioral individuality in the *Drosophila* visual system. *Science* 2020, 367:1112–1119.

本文追踪了同基因果蝇个体行为差异的神经基础。每只苍蝇朝向视觉物体的能力各不相同。在视觉系统回路中,即背侧簇神经元的线路上的随机差异,导致了个体间左右线路不对称的非遗传性变化。这些布线不对称进一步改善了个体对视觉物体的方向。因此,布线的随机性会导致个体行为的显著差异。

56. Sakai O: Comparison of personality between juveniles and adults in clonal gecko species. *J Ethol* 2018, 36:221–228.

57. Zhang G, Yu K, Wang T, Chen TT, Yuan WD, Yang F, Le ZW, Guo SQ, Xue YY, Chen SA, et al.: Synaptic mechanisms for motor variability in a feedforward network. *Sci Adv* 2020, 6: eaba4856.

每次重复产生的运动行为都会发生变化。作者利用海兔的进食回路,解决了动物运动行为产生中可变性的神经元基础。他们比较了两个引起进食运动程序的神经元,一个比另一个更多变,并发现较弱的突触连接和高突触噪声驱动输出的可变性,突出了可能构成可变行为的电路级机制。

58. Lyttle DN, Gill JP, Shaw KM, Thomas PJ, Chiel HJ: Robustness, flexibility, and sensitivity in a multifunctional motor control model. *Biol Cybern* 2017, 111:25–47.

59. Powell DJ, Marder E, Nusbaum MP: Perturbation-specific responses by two neural circuits generating similar activity patterns. *Curr Biol* 2021, 31:4831–4838 e4834.

类似的电路活动可以来自于非常不同的机制和不同的电路配置。本文以胃磨机为例对这一现象进行了研究。激活一个在每个电路结构中通过不同的突触起作用的感觉神经元,对胃磨机的输出有惊人的相似的效果。一个调制器在同一神经元中激活相同的离子电流,但在每种配置中产生不同的输出。基于底层配置/机制的电路响应存在着一个有趣的重叠和分歧。

60. Gunaratne CA, Sakurai A, Katz PS: Variations on a theme: species differences in synaptic connectivity do not predict central pattern generator activity. *J Neurophysiol* 2017, 118: 1123–1132.

61. Dickinson PS, Mecsas C, Marder E: Neuropeptide fusion of two motor pattern generator circuits. *Nature* 1990, 344:155–158.

62. Hooper SL, Moulins M: Switching of a neuron from one network to Another by sensory-induced changes in membrane-properties. *Science* 1989, 244:1587–1589.

63. Hooper SL, Moulins M: Cellular and synaptic mechanisms responsible for a long-lasting restructuring of the lobster pyloric network. *J Neurophysiol* 1990, 64:1574–

1589.

64. Hooper SL, Moulins M, Nonnotte L: Sensory input induces long lasting changes in the output of the lobster pyloric network. *J Neurophysiol* 1990, 64:1555–1573.

65. Weimann JM, Marder E: Switching neurons are integral members of multiple oscillatory networks. *Curr Biol* 1994, 4: 896–902.

66. Meyrand P, Simmers J, Moulins M: Dynamic construction of a neural network from multiple pattern generators in the lobster stomatogastric nervous system. *J Neurosci* 1994, 14: 630–644.

67. Fahoum SH, Blitz DM: Neuronal switching between single- and dual-network activity via modulation of intrinsic membrane properties. *J Neurosci* 2021, 41:7848–7863.

驱动有节奏的输出的振荡神经元需要灵活地工作,包括能够将它们的参与从一个网络切换到另一个网络。本研究揭示了网络交换的不同机制。作者描述了神经调节诱导的蟹 STG 的 LPG 神经元的内在变化,它驱动网络参与胃磨机节律,而不是突触驱动的参与幽门节律。

68. Drion G, Franci A, Sepulchre R: Cellular switches orchestrate rhythmic circuits. *Biol Cybern* 2019, 113:71–82.

本文很好地概述了小型网络研究对机器人技术和鲁棒运动建模世界的影响。作者提出了一个受神经调节机制启发的模型,该模型允许在不改变突触强度或连接的情况下快速适应回路。他们扩展了之前对单细胞和半中心振荡器的研究,表明在缓慢的负电导允许模型 STG 启发电路的电路可调性和鲁棒控制。

69. Nusbaum MP, Blitz DM, Marder E: Functional consequences of neuropeptide and small-molecule co-transmission. *Nat Rev Neurosci* 2017, 18:389–403.

70. Marder E: Neuromodulation of neuronal circuits: back to the future. *Neuron* 2012, 76:1–11.

71. Gorur-Shandilya S, Cronin EM, Schneider AC, Haddad SA, Rosenbaum P, Bucher D, Nadim F, Marder E: Mapping circuit dynamics during function and dysfunction. *Elife* 2022, 11: e76579.

对不同网络状态进行分类是研究网络功能障碍的有价值的工具。作者使用无监督学习技术解析来自不同条件下幽门网络的大量真实数据,构建不同功能机制的地图,并研究不同条件下这些状态的运动刻板印象。

72. Li X, Bucher D, Nadim F: Distinct co-modulation rules of synapses and voltage-gated currents coordinate interactions of multiple neuromodulators. *J Neurosci* 2018, 38:8549–8562.

协同调制是神经网络的一个众所周知的特征。这是一个对网络输出影响的美丽的研究。作者发现,调节在突触水平上产生了简单的线性加性效应,但神经调节电流以亚线性的方式响应,这表明参与了两个相反的细胞内靶点通路。该研究强调了同时起作用的调节器之间的复杂相互作用,以及基于个体分析推断其累积效应的困难。

73. Schneider AC, Fox D, Itani O, Golowasch J, Bucher D, Nadim F: Frequency-dependent action of neuromodulation. *eNeuro* 2021, 8. ENEURO.0338-21.2021.

神经调节电流对神经元的影响依赖于目标神经元的活动。作者利用原蛋白激活调节电流 IMI, 研究了北方梭菌 STGLP 神经元的这种关系。他们发现 IMI 的振幅和峰值时间依赖于幽门循环频率, 并使用不同斜坡的电压斜坡来揭示由原托林激活的两种动力学上不同的电流。IMI 由一个额外的钙渗透性快速失活电流组成, 该电流被正斜坡激活, 并依赖于坡度。他们进一步模拟了两个 IMI 组分对振荡活动的差异影响。该研究表明了神经调节剂效应的一个重要特征, 即它们与网络活动的各种特征的关系。

74. Neyton J, Trautmann A: Acetylcholine modulation of the conductance of intercellular junctions between rat lacrimal cells. *J Physiol* 1986, 377:283–295.

75. Cruz-Bermudez ND, Marder E: Multiple modulators act on the cardiac ganglion of the crab, *Cancer borealis*. *J Exp Biol* 2007, 210:2873–2884.

76. Lane BJ, Kick DR, Wilson DK, Nair SS, Schulz DJ: Dopamine maintains network synchrony via direct modulation of gap junctions in the crustacean cardiac ganglion. *Elife* 2018, 7: e39368.

神经调节是网络实现灵活性的一种手段。内在电导和电路结构的潜在简并可以与神经调节相互作用, 产生不均匀的效应。作者研究了两种生物胺, 5-羟色胺和多巴胺对北方梭菌神经节大细胞的影响, 已知即使在动物体内也有可变的最大电导值。这两种调节剂都影响 K^+ 电导, 这对维持网络同步性很重要, 但多巴胺具有兴奋作用, 而血清素会导致同步性的丧失。他们发现, 多巴胺增加了缝隙连接耦合, 潜在地增加了同步性。他们展示了一种让神经调节剂在面对退化时维持同步输出的新方法。

77. Buchberger AR, DeLaney K, Johnson J, Li L: Mass spectrometry imaging: A review of emerging advancements and future insights. *Anal Chem* 2018, 90:240–265.

这是对质谱和肽成像中的新方法的一个杰出的综述。

78. Buchberger AR, DeLaney K, Liu Y, Vu NQ, Helfenbein K, Li L: Mass spectrometric profiling of neuropeptides in *Callinectes sapidus* during hypoxia stress. *ACS Chem Neurosci* 2020, 11: 3097–3106.

作者利用一种海洋无脊椎动物, 即经历和存活各种缺氧应激的钙质动物, 来研究不断变化的 O_2 环境对参与应激反应的神经肽家族的影响。他们使用不同的质谱技术来量化不同缺氧程度的不同组织中的神经肽含量, 发现每个组织在不同的缺氧状态下都有独特的表达。

79. DeLaney K, Buchberger AR, Atkinson L, Grun-der S, Mousley A, Li L: New techniques, applications and perspectives in neuropeptide research. *J Exp Biol* 2018, 221:jeb151167.

80. DeLaney K, Hu M, Hellenbrand T, Dickinson PS, Nusbaum MP, Li L: Mass spectrometry quantification, localization, and discovery of feeding-related neuropeptides in *Cancer borealis*. *ACS Chem Neurosci* 2021, 12:782–798.

这项研究比较了喂食和未喂食动物的北方癌症蟹神经网络中的神经肽。值得注意的是, 随着喂养而变化的肽的数量相当大, 这表明神经肽的组成和环境不是由少数喂养相关成分的变化来解释的。

81. Hu M, Helfenbein K, Buchberger AR, DeLaney K, Liu Y, Li L: Exploring the sexual dimorphism of Crustacean neuropeptide expression using *Callinectes sapidus* as a model organism. *J Proteome Res* 2021, 20:2739–2750.

在这项研究中, 作者使用质谱法记录了蟹类昆虫中神经肽的性别差异。显然, 已知在繁殖中发挥作用的肽是不同的, 但其他类别的肽也存在一些性别差异。

82. Christie AE, Miller A, Fernandez R, Dickinson ES, Jordan A, Kohn J, Youn MC, Dickinson PS: Non-amidated and amidated members of the C-type allatostatin (AST-C) family are differentially distributed in the stomatogastric nervous system of the American lobster, *Homarus americanus*. *Invertebr Neurosci* 2018, 18:2.

83. Dickinson PS, Armstrong MK, Dickinson ES, Fernandez R, Miller A, Pong S, Powers BW, Pupo-Wiss A, Stanhope ME, Walsh PJ, et al.: Three members of a peptide family are differentially distributed and elicit differential statedependent responses in a pattern generator-effector system. *J Neurophysiol* 2018, 119:1767–1781.

神经肽有许多亚型, 可能通过一个共同的受体发挥类似的作用。本文表明, 与这一观点相反, 肽家族成员 c 型阿尔法他素对心脏神经肌肉系统的神经元活动产生不同的影响, 并且在美国龙虾中分布不同。

84. Nusbaum MP, Marder E: A neuronal role for a

crustacean red pigment concentrating hormone-like peptide: neuromodulation of the pyloric rhythm in the crab, *Cancer borealis*. *J Exp Biol* 1988, 135:165–181.

85. Szabo TM, Chen R, Goeritz ML, Maloney RT, Tang LS, Li L, Marder E: Distribution and physiological effects of B-type allatostatins (myoinhibitory peptides, MIPs) in the stomatogastric nervous system of the crab *Cancer borealis*. *J Comp Neurol* 2011, 519:2658–2676.

86. Cruz-Bermudez ND, Fu Q, Kutz-Naber KK, Christie AE, Li L, Marder E: Mass spectrometric characterization and physiological actions of GAHKNYLRFamide, a novel FMRFamide-like peptide from crabs of the genus *Cancer*. *J Neurochem* 2006, 97:784–799.

87. Oleisky ER, Stanhope ME, Hull JJ, Dickinson PS: Isoforms of the neuropeptide myosuppressin differentially modulate the cardiac neuromuscular system of the American lobster, *Homarus americanus*. *J Neurophysiol* 2022, 127:702–713.

与他们对 C 型同种异体他汀的发现相似，作者发现神经肽肌抑制素的不同结构引起了美国人心脏神经节的不同反应，巩固了神经肽亚型和回路效应的结构-功能关系。

88. DeLaney K, Hu M, Wu W, Nusbaum MP, Li L: Mass spectrometry profiling and quantitation of changes in circulating hormones secreted over time in *Cancer borealis* hemolymph due to feeding behavior. *Anal Bioanal Chem* 2022, 414: 533–543.

神经肽的多样性和定位很可能会发挥神经元回路的多重影响。作者研究了喂食/未喂食的北方梭菌中神经肽的分布，发现喂食后其表达水平和空间分布发生了深刻的变化。他们对 69 种新的神经肽进行了测序，并描述了其中一种神经肽的直接回路效应。

89. Cook AP, Nusbaum MP: Feeding state-dependent modulation of feeding-related motor patterns. *J Neurophysiol* 2021, 126: 1903–1924.

外源性神经调节剂对神经回路的作用已被广泛研究。作者解决了一个紧迫的问题，即具有行为相关性的神经调节剂环境，即由于喂养，如何影响回路功能。他们在喂食后的多个时间点从未喂食和喂食的动物中提取的血淋巴，发现不同时间点的血淋巴对 STG 电路输出有很大且不同的影响。

90. Perkins MH, Weiss KR, Cropper EC: Persistent effects of cyclic adenosine monophosphate are directly responsible for maintaining a neural network state. *Sci Rep* 2019, 9:9058.

作者研究了神经调节剂通过激活第二信使通路的更长时间尺度所引起的回路变化的持久性。cAMP 可以维持不同的行为状态，通常是通过激活蛋白激酶 A (PKA)。通过重复调节器的释放，海兔的摄取回路被启动，在启动后保持在兴奋性增加的状态超过 15 min。在这种情况下，持续效应需要 cAMP 的持续存在，而不是由 PKA 驱动的。

91. Perkins MH, Cropper EC, Weiss KR: Cellular effects of repetition priming in the *Aplysia* feeding network are suppressed during a task-switch but persist and facilitate a return to the primed state. *J Neurosci* 2018, 38:6475–6490.

92. Bedecarrats A, Puygrenier L, Castro O' Byrne J, Lade Q, Simmers J, Nargeot R: Organelle calcium-derived voltage oscillations in pacemaker neurons drive the motor program for food-seeking behavior in *Aplysia*. *Elife* 2021, 10:e68651.

动机行为可能是可变的，取决于内部和外部因素的组合。作者研究了海兔喂食 CPG 时伴随这种行为变化的内在神经元转化，发现产生节律性的内部驱动可能来自产生起搏器输出的细胞内钙振荡。

93. LeMasson G, Marder E, Abbott LF: Activity-dependent regulation of conductances in model neurons. *Science* 1993, 259: 1915–1917.

94. Turrigiano G, Abbott LF, Marder E: Activity-dependent changes in the intrinsic properties of cultured neurons. *Science* 1994, 264:974–977.

95. Turrigiano GG: The dialectic of Hebb and homeostasis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2017, 372:20160258.

96. Wu YK, Hengen KB, Turrigiano GG, Gjorgjieva J: Homeostatic mechanisms regulate distinct aspects of cortical circuit dynamics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020, 117:24514–24525.

人们普遍认为，内稳态调节突触强度、膜兴奋性和放电率。这是如何在神经回路和网络层面上发挥作用的还是未知的。作者发现了自由行为的啮齿类动物在长期视觉剥夺期间的高阶网络特性的变化。他们的数据显示，功能成对相关性及其结构受到稳态调节的影响。

97. Cannon J, Miller P: Synaptic and intrinsic homeostasis cooperate to optimize single neuron response properties and tune integrator circuits. *J Neurophysiol* 2016, 116:2004–2022.

98. Cannon J, Miller P: Stable control of firing rate mean and variance by dual homeostatic mechanisms. *J Math Neurosci* 2017, 7:1.

99. Miller P, Cannon J: Combined mechanisms of neural firing rate homeostasis. *Biol Cybern* 2019, 113:47–59.

本文描述了具有不止一种响应神经元放电速率的控制机制的优缺点,并提出了两种控制机制可以共存的条件。

100. O' Leary T, Williams AH, Franci A, Marder E: Cell types, network homeostasis, and pathological compensation from a biologically plausible ion channel expression model. *Neuron* 2014, 82:809–821.

101. Tyssowski KM, Letai KC, Rendall SD, Tan C, Nizhnik A, Kaeser PS, Gray JM: Firing rate homeostasis can occur in the absence of neuronal activity-regulated transcription. *J Neurosci* 2019, 39:9885–9899.

102. Northcutt AJ, Schulz DJ: Molecular mechanisms of homeostatic plasticity in central pattern generator networks. *Dev Neurobiol* 2019, 80:58–69.

这是一篇杰出的综述文章,总结了现在相当多的关于离子通道表达在控制和单一无脊椎动物中枢模式产生神经元的改变状态下的相关性的文献。该综述提供了一个最新的启发式讨论,关于可能的活动和非活动依赖的机制,可以控制内在兴奋性的稳态。

103. Santin JM, Schulz DJ: Membrane voltage is a direct feedback signal that influences correlated ion channel expression in neurons. *Curr Biol* 2019, 29:1683–1688 e1682.

离子通道相关性是功能神经元系统的一个重要特征,需要在变化的环境和时间中保持。作者表明,膜电压本身是一个关键因素,可以通过实验比较控制幽门电路与 TTX 沉默组和第三个化学沉默组,然后通过电压钳强制遵循一个虚构的“控制”节奏。狮子类的相关性仅仅是通过迫使神经元遵循正常的膜活动模式来维持的,但少数神经易受非生物驱动的活动的活动的影响,这暗示了神经调节、GPCRs 和细胞内通路的作用。

104. Khorkova O, Golowasch J: Neuromodulators, not activity, control coordinated expression of ionic currents. *J Neurosci* 2007, 27:8709–8718.

105. Temporal S, Desai M, Khorkova O, Varghese G, Dai A, Schulz DJ, Golowasch J: Neuromodulation independently determines correlated channel expression and conductance levels in motor neurons of the stomatogastric ganglion. *J Neurophysiol* 2012, 107:718–727.

106. Daur N, Nadim F, Bucher D: The complexity of small circuits: the stomatogastric nervous system. *Curr Opin Neurobiol* 2016, 41:1–7.