

# 呼吸神经元模型中的多时间尺度混合簇放电动力学

Yangyang Wang<sup>1</sup> and Jonathan E. Rubin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Mathematics, University of Pittsburgh, 301 Thackeray Hall, Pittsburgh, PA 15260, USA

Received: 19 November 2015, Revised: 1 July 2016, Accepted: 8 July 2016, Published online: 5 August 2016

## Abstract

在含有 pre-Botzinger 的啮齿动物骨髓切片的实验结果中确定了基于持续钠电流  $I_{NaP}$  和细胞内  $Ca^{2+}$  的多种簇放电机理。分析 pre-Botzinger 模型簇放电的经典双时间尺度方法将  $I_{NaP}$  视为失活变量、钙浓度以及  $IP_3$  的  $Ca^{2+}$  依赖失活视为慢变量，并将其他变量视为快变量。然而，根据其时间过程，在记录和 pre-Botzinger 神经元模型中观察到一种新的混合簇放电 (MB) 解，涉及至少三个时间尺度。在这项工作中，我们考虑了一个 pre-Botzinger 吸入神经元的单房室模型，该模型可以同时表现出  $I_{NaP}$  和  $Ca^{2+}$  振荡，并有能力产生 (MB) 解。我们使用动力系统理论的方法，如相平面分析，快慢分解和分岔分析，来更好地理解 (MB) 模式背后的数学机制。令人惊讶的是，我们发现，产生混合簇放电解并不需要第三个时间尺度。通过时间尺度的分析，我们还阐明了如何调整 pre-Botzinger 神经元模型以提高 (MB) 解的鲁棒性。

**关键词:** 多时间尺度; 簇放电; 呼吸神经元; 持续性钠电流; 钙离子

## 1 引言

哺乳动物脑干的 pre-Botzinger 中的某些神经元在呼吸阶段表现出簇放电活动，这已被实验和计算广泛研究。在 pre-Botzinger 中发现了两种不同的簇放电机理，分别取决于持续钠电流 ( $I_{NaP}$ ) 或非特异性阳离子或 CAN 电流 ( $I_{CAN}$ )。后者被来自树突的细胞内  $Ca^{2+}$  激活，在树突中，它可能受到突触输入和细胞内钙存储的影响，并受到  $IP_3$  受体的调节 (Mironov 2008)。受这些实验结果的启发，Toporikova and Butera (2011) 开发了一个基于双房室电导的 pre-BotC 神经元模型 (TB 模型)，该模型包括  $I_{NaP}$  依赖体细胞簇放电和树突状钙振荡，这些激活了 CAN 电流，从而促进胞体电压动力学。该模型不仅产生两种，而是三种簇放电；除了依赖于  $I_{NaP}$  的体细胞簇放电和 ICAN 依赖的树突簇，它产生依赖于胞体-树突的簇或依赖于两种电流的混合模式，而且在实验中也可以看到 (例如，Dunmyre 2011)。本文的重点是分析这种混合簇放电模式背后的机制，阐明产生它所需的时间尺度，并确定可以增强其鲁棒性的参数变化。

pre-Botzinger 中的神经元似乎具有电子紧性 (Dunmyre 等人 2011; Del Negro 等人 2011)，当 Toporikova and Butera 模型 (TB 模型) 被简化为一个房室时，出现了定性相似的动力学。因此，Park 和 Rubin (2013) 使用了这种降维，研究了具有 NaP 和 CAN 电流的单房室 pre-Botzinger 模型，以及细胞内钙振荡，激活了 CAN 电流，但其本身独立于体细胞电压，就像之前的计算和实验工作一样 (Mironov 2008; Toporikova and Butera 2011)。该模型的动力学由以下方程表示：

$$\begin{aligned}
C_m \frac{dV}{dt} &= -g_L(V - V_L) - g_K n^4(V - V_K) \\
&\quad - g_{Na} m_\infty^3(V)(1 - n)(V - V_{Na}) \\
&\quad - g_{NaP} m p_\infty(V) h(V - V_{Na}) \\
&\quad - g_{CAN} f([Ca])(V - V_{Na}) \\
\frac{dn}{dt} &= (n_\infty(V) - n) / \tau_n(V) \\
\frac{dh}{dt} &= (h_\infty(V) - h) / \tau_h(V) \\
\frac{d[Ca]}{dt} &= K_{Ca} (J_{ERIN} - J_{EROUT}) \\
\frac{dl}{dt} &= AK_d(1 - l) - A[Ca]l
\end{aligned}$$

其中

$$\begin{aligned}
x_\infty(V) &= 1 / (1 + \exp((V - \theta_x) / \sigma_x)), x \in \{m, mp, n, h\} \\
\tau_x(V) &= \bar{\tau}_x / \cosh((V - \theta_x) / 2\sigma_x), x \in \{n, h\} \\
f([Ca]) &= [Ca]^{n_{CAN}} / (K_{CAN}^{n_{CAN}} + [Ca]^{n_{CAN}}) \\
J_{ERIN} &= \left( L_{IP_3} + P_{IP_3} \left[ \frac{[IP_3][Ca]l}{([IP_3] + K_I)([Ca] + K_a)} \right]^3 \right) \\
&\quad \times ([Ca]_{ER} - [Ca]) \\
J_{EROUT} &= V_{SERCA} \frac{[Ca]^2}{K_{SERCA}^2 + [Ca]^2} \\
[Ca]_{ER} &= \frac{[Ca]_{Tot} - [Ca]}{\sigma}.
\end{aligned}$$

在系统 (1a) - (1e) 中,  $V$  表示电压,  $n, h$  是电压依赖的门控变量,  $[Ca]$  是细胞内钙浓度,  $l$  表示未失活的  $IP_3$  通道的比例, 反映了细胞质和内质网 (ER) 的钙通量  $J_{ERin}, J_{ERout}$ 。模型组件的其他描述以前已经给出过 (Toporikova and Butera 2011; Park and Rubin 2013)。

该系统的默认参数值及对应单位见表 1。我们将系统 (1a) - (1e) 作为完整模型。根据 Park 和 Rubin (2013) 中使用的术语, 我们将 (1a) - (1c) 称为胞体子系统, (1d) - (1e) 称为树突子系统; 然而, 我们强调这是一个单房室模型, 因此只包括一个电压变量。胞体子系统,  $g_{CAN} = 0$ , 是基于早期 pre-Botzinger 模型 (Butera 等 1999), 可以在没有峰值的静息之间切换, 第二种形式的活动称为方波簇放电, 其中镜子阶段缺乏电压峰值规律性交替和活跃的阶段, 第三个活动模式包括不间断持续的峰值, 取决于参数的选择。树突子系统变量 ( $[Ca], l$ ) 作为弛豫振荡器。在整个系统中, 钙仍然独立于胞体活动模式, ( $[Ca], l$ ) 的动力学影响 ( $V, n, h$ ) 的动力学; 参数  $g_{CAN}$  控制耦合强度。

与 TB 模型 (Toporikova 和 Butera 2011) 类似, 完整的模型 (1a) - (1e) 可以产生两种类型的内在簇放电行为, 这取决于所选择的参数值。一种类型的簇放电 (胞体簇) 依赖于持续的钠电流失活, 而另一种类型的簇放电 (树突状簇) 依赖于细胞内的  $Ca^{2+}$ 。  $[IP_3]$  和  $g_{NaP}$  是两个关键参数, 可用于将簇放电机理从一种类型转换到另一种类型 (Toporikova 和 Butera 2011; Park 和 Rubin 2013)。具体来说,  $[IP_3]$  的水平决定了 ( $[Ca], l$ ) 系统是表现出稳定的稳态还是稳定的振荡, 而  $[Ca]$  和  $g_{NaP}$  都影响胞体子系统的动力学。在这两种极端情况下, 簇放电是由胞体膜特性或  $Ca^{2+}$  振荡单独驱动的。然而, 在 ( $g_{NaP}, [IP_3]$ ) 参数空间的某些区域, 这些机制相互作用产生了胞体-树突簇放电模式。图 1 显示了三种类型簇放电。

Park 和 Rubin (2013) 中最有趣的胞体-树突簇放电模式是当  $[IP_3] = 0.95$  和  $g_{NaP} = 2$  时产生的 (图 1 底部)。这种模式由短簇序列分隔的长簇组成, 并通过实验观察到 (Dunmyre 等. 2011)。为了方便起见, 我们将这些解称为混合簇 (MB) 解。数值模拟结果表明, 系统 (1a) - (1e) 的 MB 解对  $[IP_3]$  和  $g_{NaP}$  等参数值的变化, 时间尺度参数的变化以及时间尺度分离的变化都相当敏感。

Table 1: 方程 (1) 和 (2) 给出的 pre-BotC 模型的参数值。

Parameter values							
$C_m$	21pF	$g_{Na}$	28nS	$\sigma_h$	5mV	$L_{IP_3}$	$0.37\text{pL} \cdot \text{ms}^{-1}$
$V_{Na}$	50mV	$g_K$	11.2nS	$\bar{\tau}_n$	10 ms	$P_{IP_3}$	$31,000\text{pL} \cdot \text{ms}^{-1}$
$V_K$	-85mV	$g_L$	11.2nS	$\bar{\tau}_h$	10,000 ms	$K_I$	$1.0\mu\text{M}$
$V_L$	-58mV	$g_{NaP}$	2nS	$K_{CAN}$	$0.74\mu\text{M}$	$K_a$	$0.4\mu\text{M}$
$\theta_m$	-34mV	$g_{CAN}$	0.7nS	$n_{CAN}$	0.97	$V_{SERCA}$	$400\text{aMol} \cdot \text{ms}^{-1}$
$\theta_n$	-29mV	$\sigma_m$	-5mV	[IP <sub>3</sub> ]	varied, $\mu\text{M}$	$K_{SERCA}$	$0.2\mu\text{M}$
$\theta_{mp}$	-40mV	$\sigma_n$	-4mV	[Ca] <sub>Tot</sub>	$1.25\mu\text{M}$	$A$	$0.001\mu\text{M}^{-1} \cdot \text{ms}^{-1}$
$\theta_h$	-48mV	$\sigma_{mp}$	-6mV	$K_{Ca}$	$0.000025\text{pL}^{-1}$	$K_d$	$0.4\mu\text{M}$
$\sigma$	0.185						

由于一个常规的簇放电需要至少两个时间尺度，因此很自然地期望 MB 解涉及一个渐进的突发时间进程，可能需要第三个时间尺度。在本文中，我们的目的是更好地理解 MB 解的动力学机制 (Park 和 Rubin 2013)，并确定生成这个解决方案涉及什么时间尺度的混合。更一般地说，我们试图分析哪些时间尺度的组合可以支持 MB 解决方案，以及是否可以调整完整的模型以使 MB 解决方案更健壮，这与在实验中看到的事实相对应 (Dunmyre et al. 2011)。

为了达到这个目标，我们将无量纲化的方程式来揭示不同时间尺度的出现；确定如何对存在的时间尺度进行分组（特别是使用两个或三个类）；基于时间尺度的分离建立简化的系统；并使用简化的系统来解释 MB 解的动态机制。

通过在完整模型中揭示 MB 解模式的机制，我们推断出什么时间尺度组合通常可以支持 MB 的解，并得出结论，在这个模型中生成 MB 解实际上并不需要第三个时间尺度。在我们的分析过程中，我们还获得并说明了关于如何调整完整模型以使 MB 解更加健壮的重要见解。

## 2 方法和初步分析

因为树突系统 (1d) - (1e) 独立于方程 (1a) - (1c) 的演化。可视化其零斜线是有用的，即在相平面上  $d[Ca]/dt = 0$  和  $dl/dt = 0$  曲线。使用我们的默认参数值 (表 1)，[Ca] 的零斜线为三次曲线， $l$  的零斜曲线为 sigmoid 型 (图 2A)。树突子系统产生弛豫振荡，包括在 [Ca] 零斜线交替的分支之间跳跃，在  $([Ca], l)$  平面沿这些分支的漂移 (图 2A)；相对于缓慢漂移，跳跃似乎是快速的。

由于胞体子系统 (1a) - (1c) 受树突子系统的影响，而胞体子系统包含两个以上的变量，所以检查胞体子系统的零斜线并不那么有用，因此我们基于快-慢分解的方法将视野转向了分岔图。

### 2.1 快慢分解和分岔图

在经典的快-慢分解方法中，已广泛应用于神经科学模型 (见 Rinzel 1987; Rubin and Terman 2002; Ermentrout and Terman 2010)，模型系统中的变量被识别为快或慢，这取决于它们进化的速率。用慢变量冻结的方法去分析快变量的行为。一旦快动力学的吸引子被确定，就会考虑慢变量沿着快子系统吸引子移动的动力学。如果这个族终止，那么快动力学将再次用于识别所到达的下一个快子系统吸引子。实际上，有趣的解通常涉及多个快和慢的成分。与这些快动力学和慢动力学时期相对应的轨迹段被连接成一个奇异解，它代表了在慢变量的变化率趋近于零的极限附近的实际解的估计。

标准分岔图表示系统的分岔参数取一些值时候的平衡和周期轨道，以及分岔与这些结构的存在和稳定性的变化 (Strogatz 2014; Guckenheimer and Holmes 2013; Shilnikov 等人, 2001 年)。例如，在第 3.4 节中，我们将考虑一个树突子系统的余维 1 参数图，并将  $[IP_3]$  作为一个分岔参数进行处理。对于具有单个慢变量的系统，完成快慢分析的一种方法是将慢变量作为一个参数，计算快子系统关于该变量的分岔图 (Rinzel 1987; Izhikevich 2000)，然后考虑慢变量的动力学如何

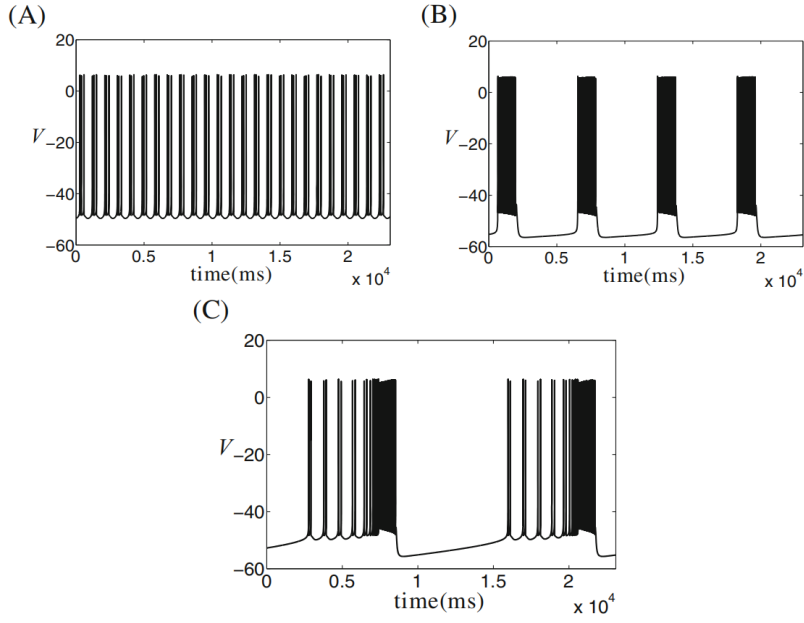


Figure 1: 整个系统 (1)-(2) 簇放电的时间序列。该模型产生 (A) 胞体簇 ( $[IP_3] = 0.9\mu M$   $g_{NaP} = 2.5nS$ ) (B) 树突簇放电 ( $[IP_3] = 1.2\mu M$   $g_{NaP} = 1nS$ ) 和 (C) 胞体树突簇放电 ( $[IP_3] = 0.95\mu M$   $g_{NaP} = 2nS$ ), 其他参数值如表 1 所示; 所有模式都周期性重复。

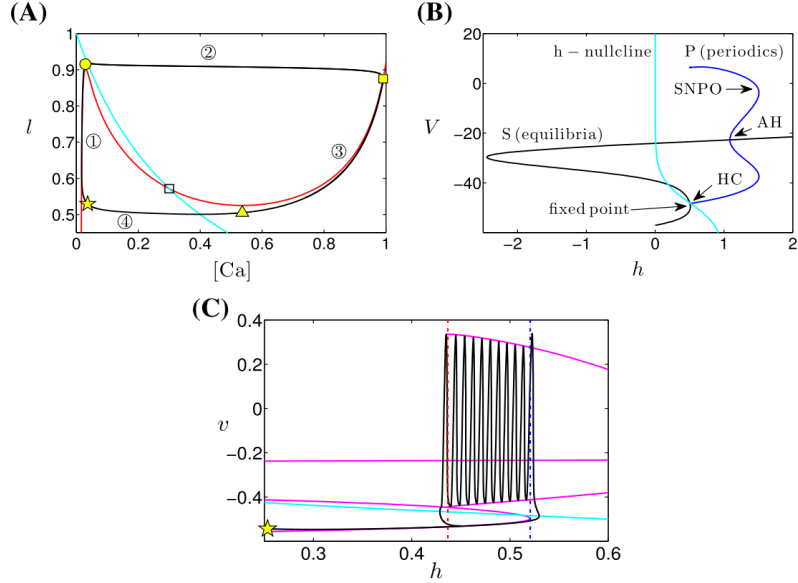


Figure 2: 两个子系统 (1a) - (1c) 和 (1d) - (1e) 的基本结构, 参数值如表 1 所示, 但没有耦合, 并与  $[IP_3] = 1\mu M$  相连。(A): 树突子系统 (1d) - (1e) 的  $[Ca]$  (红色) 和  $l$  (青色) 的零斜线。该子系统的吸引周期轨道用黑色表示 (顺时针方向的流动以递增的顺序通过有编号的区域)。黄色符号表示求解轨迹上的关键点 (星形: 1 阶段开始; 圆号: 2 阶段开始; 正方形: 3 阶段开始; 三角形: 4 阶段开始)。(B): 投影到胞体子系统的分岔图的  $(h, V)$  空间上, 并以青色表示。曲线  $S$  (黑色) 表示方程式 (1a) - (1b) 的不动点。以  $h$  作为一个常数参数, 蓝色曲线表示沿周期族 (P) 的最大值和最小值的  $V$ 。 $S$  和  $h$  的零斜线相交于完整模型 (1) 的一个不动点, 并被标记。(C): 将模型 (5) 的簇轨迹 (黑色) 投影到  $c = 0.0171$  固定生成的胞体子系统的分岔图上, 以及  $h$ -零斜线 (青色)。蓝色虚线和红色虚线分别表示较低的折点和同宿分岔发生的  $h$  值。

沿着图中的结构移动生成轨迹。

在这种情况下，对胞体子系统 (1a) - (1c) 的快慢分解分析的第一步可以通过将最慢的变量  $h$  作为另一个快模型 (1a), (1b) 的分岔参数来完成。由此得到的分岔图 (图 2B) 包括等式 (1a), (1b) 的 S 型平衡曲线和一族稳定周期轨道 (P)。S 转换方向的分岔称为鞍结点分岔或折分岔。P 族开始于一个同宿 (HC) 分岔，其中方程 (1a), (1b) 有一个同宿轨道，当时间  $t$  趋向无穷大时，它收敛到 S 的中间分支上的一个称为同宿点。当  $h$  大于这个值时，P 族持续存在，直到它在周期轨道 (SNPO) 的鞍结分岔中终止，这发生在 P 与不稳定周期解的第二个族合并的地方。这个不稳定轨道族诞生于一个亚临界的 Andronov-Hopf (AH) 分岔中 (亚临界性是指不稳定轨道从分岔点发出)。我们有时将  $h_{AH}, h_{LF}$  和  $h_{HC}$  分别称为 AH, LF 和 HC 分岔发生时的  $h$  值。

为了完成快-慢分析，我们接下来考虑相对于这个分岔图的  $h$  的动力学。 $h$  的演化取决于其零斜线的位置，这是依赖于  $v$  的。如果  $h$ -零斜线在其较低的分支上与 S 相交，则该交点是整个模型的稳定平衡点，因此整个系统表现出静息状态。如果交点位于 S 的中间分支且低于同宿点，那么整个系统展现出方波簇放电 (Rinzel 1987)，包括缓慢向 S 分支的右端移动，快速跳下折点，沿着 P 快速振荡且伴随着  $h$  缓慢移动到左边，和快速跳回 S 附近的分支。这种方波解的一个例子，叠加在下面第 2.3 节中的无量纲化模型 (5) 的相关分岔图上，见图 2C。最后，如果交点位于 S 中间分支的同宿点之上，则整个系统表现出称为单峰的持续振荡。 $h$ -零斜线和 S 的交点的位置取决于参数的值 (例如  $g_{NaP}, g_{ton}$ )。

在具有 3 个不同时间尺度的系统中，也可以使用时间尺度分解 (Nan et al. 2015)。我们将在模型 (1) 中出现的三个广泛的时间尺度命名为快，慢和超慢。注意，对于胞体子系统的快慢分解，它的  $h$  是慢还是超慢并不重要，只要它比其他变量  $V$  和  $n$  慢得多就可以。

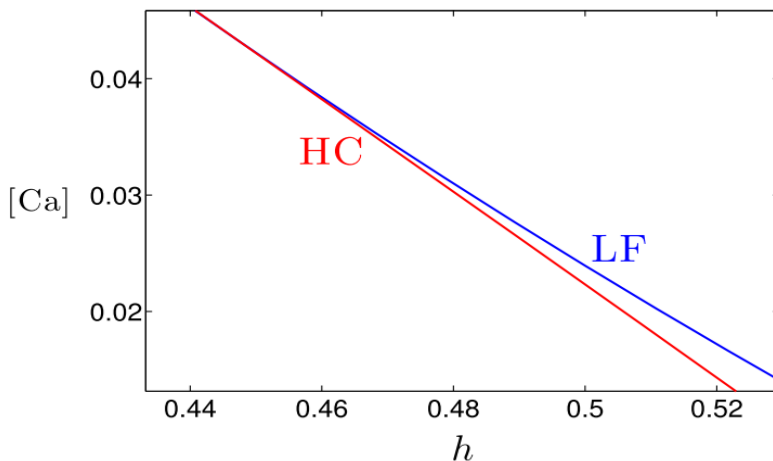


Figure 3:  $(h, [Ca])$  参数空间中分岔图 (图 2B) 下部对应的同宿分岔曲线 (红色) 和鞍形分岔曲线 (蓝色)。

## 2.2 双参数分岔图

假设在前一节所述的关于参数  $p_1$  生成的单参数分岔图中，发生了一个特定的分岔，例如在  $p_1 = p_1^c$  处。一般来说，虽然不总是这样，但可以预期，如果另一个参数，比如  $p_2$ ，受到少量的扰动，那么在靠近  $p_1^c$  的某些  $p_1$  值仍然会发生分岔。当这一点成立时，我们可以在这个分岔发生的  $(p_1, p_2)$  平面上追踪一条数值曲线，所得到的图称为双参数分岔图。如果对每个固定的  $p_2$  发生变化时出现多个分岔，那么我们可以在双参数分岔图中包含多条曲线。

例如，通过将  $[Ca]$  作为等式 (1a) - (1b) 的第二个分岔参数，在  $(h, [Ca])$  中单参数分岔图的 HC 和 LF 点如图 2B 所示，我们得到  $(h, [Ca])$  空间中的双参数分岔图。

我们将在我们的分析中大量使用双参数分岔图，因为他们可以帮助我们确定双慢变量是如何影响快变量的动态变化，他们可以告诉我们变化的参数与时间尺度如何 0 促进或协调混合簇 (MB) 解的存在。首先，作为我们的主要分析之前的

最后一个步骤，为了更好地证明快-慢分解方法并清楚地识别其中存在的时间尺度，我们对整个系统 (1a) - (1e) 进行了无量纲化。

### 2.3 时间尺度的无量纲化和简化

我们的分析将在很大程度上依赖于不同时间尺度的存在。作为第一步，重新调整变量是有帮助的，以便可以明确地识别重要的时间尺度。为此，我们定义了新的无量纲变量  $(v, c, \tau)$  以及电压、钙和时间尺度分别为  $Q_v, Q_c$  和  $Q_t$ ，这样

$$V = Q_v \cdot v, \quad [\text{Ca}] = Q_c \cdot c, \quad t = Q_t \cdot \tau.$$

这里  $n, h$  和  $l$  在方程 (1) 中已经是无量纲的。

无量纲化程序的细节，包括  $Q_v, Q_c$  和  $Q_t$  的适当值的确定，在附录 B 中给出。从这个过程中，我们得到了一个无量纲系统的形式

$$\begin{aligned} R_v \frac{dv}{d\tau} &= f_1(v, n, h, c) \\ R_n \frac{dn}{d\tau} &= g_1(v, n)/t_n(v) \\ R_h \frac{dh}{d\tau} &= h_1(v, h)/t_h(v) \\ R_c \frac{dc}{d\tau} &= f_2(c, l) \\ R_l \frac{dl}{d\tau} &= g_2(c, l) \end{aligned}$$

参数  $R_v, R_n, R_h, R_c$  和  $R_l$  在方程 (9) 中给出，其中，函数  $f_1, f_2, g_1, g_2, h_1, t_n$  和  $t_h$  在等式 (10) 中指定，两者都出现在附录 B 中。除了  $1/t_n$  和  $1/t_h$  外，这些方程右边的所有函数的大小都是  $O(1)$ 。我们使用符号  $O$  来表示一个数量级的估计： $x \sim O(10^n)$ ，其中  $n$  是最接近于  $\log(x)$  的整数。表 1 中给出的参数值产生  $R_v \sim O(1), R_c \sim O(10)$  和  $R_l \sim O(1000)$ （注意这些值如早期的工作（Toporikova and Butera 2011; Park and Rubin 2013），除了我们将  $A$  从  $0.005 \mu\text{M}^{-1} \cdot \text{ms}^{-1}$  减小到  $0.001 \mu\text{M}^{-1} \cdot \text{ms}^{-1}$  以阐明时间尺度分离）。

为了在附录 B 中获得  $x \in \{n, h\}$  的  $R_x = \frac{1}{Q_t \cdot T_x}$ ，我们遵循了比例因子  $T_x = \max(1/\tau_x(V))$  的标准程序，其中  $\tau_x(V)$  出现在系统 (1) 中。然而，这些因素最终都是有问题的，因为  $1/\tau_n(V)$  和  $1/\tau_h(V)$  都在很大程度上依赖于电压。具体来说，图 4 显示了  $1/\tau_n(V)$  和  $1/\tau_h(V)$  在  $V \in [-60, 20]$  范围内的图  $[-60, 20]$ 。该图表明， $1/\tau_n(V)$  从  $0.1 \text{ ms}^{-1}$  到 about  $20 \text{ ms}^{-1}$  变化， $1/\tau_h(V)$  从  $0.0001 \text{ ms}^{-1}$  到  $0.04 \text{ ms}^{-1}$  变化。根据  $T_x$  的定义，我们得到了  $T_n \approx 20 \text{ ms}^{-1}$  和  $T_h \approx 0.04 \text{ ms}^{-1}$ 。因此，项  $1/t_x(V) := \frac{1/\tau_x(V)}{T_x}$  出现在等式中的  $n$  和  $h$  方程 (4) 的右侧，从  $O(0.001)$  到  $O(1)$  不等。然而，无维度要求右侧为  $O(1)$ 。因此，分别基于  $T_n$  和  $T_h$  的  $R_n$  和  $R_h$  不能捕获  $n$  和  $h$  的时间尺度。换句话说，由于  $n$  和  $h$  的演化速率依赖于电压  $V(t)$ ，这些变量在一个解的不同阶段会有不同的时间尺度。作为解决这个问题的第一步，我们通过 (1) 中设置这两个函数  $\tau_n(V), \tau_h(V)$  为常数，暂时消除了  $n$  和  $h$  的时间尺度对电压的依赖。因此我们得到了下面的无维全模型，我们叫做常数  $\tau$  模型：

$$\begin{aligned} R_v \frac{dv}{d\tau} &= f_1(v, n, h, c) \\ R_n \frac{dn}{d\tau} &= g_1(v, n) \\ R_h \frac{dh}{d\tau} &= h_1(v, h) \\ R_c \frac{dc}{d\tau} &= f_2(c, l) \\ R_l \frac{dl}{d\tau} &= g_2(c, l) \end{aligned}$$

所有变量的相对速率

$$R_v = O(1), \quad R_x = \frac{\tau_x}{Q_t} = O(\tau_x), x \in \{n, h\}$$

$$R_c = O(10), \quad R_l = O(1000).$$

从等式 (6) 我们得出结论,  $v$  在快时间尺度上演化,  $c$  在慢时间尺度上演化,  $l$  在基线参数值的超低时间尺度上演化, 尽管  $R_v, R_c$  和  $R_l$  的值可以通过改变  $C_m, K_{Ca}$  和  $A$  的值来改变, 如附录 B 中等式 (9) 中所示. 在等式中出现的常数  $\tau_n$  和  $\tau_h$  (6b), 它控制着  $n$  和  $h$  的时间尺度, 需要被确定. 为了开始我们的分析, 我们将设置  $[IP_3] = 1\mu M$ , 尽管我们将在第 3.4 节中再次改变它. 对于表 1 中固定的其他参数值, 这个选择确保了树突子系统作为一个标准的弛豫振荡器, 且简化零斜线相互作用.

为了分析方程 (5) 的动力学特性, 我们的方法是使用快慢分解, 将  $h$  作为胞体子系统 (5a) - (5b) 的分岔参数, 并考虑树突系统 ( $c, l$ ) 对分岔图的影响, 在某些情况下, 使用双参数分岔图 (第 2.2 节). 接下来, 我们将首先确定由  $\tau_n$  和  $\tau_h$  控制的  $n$  和  $h$  在方程 (5) 中需要什么时间尺度来生成一个 MB 解, 而其他时间尺度在等式中指定; 其次, 我们将确定哪些时间尺度可以在不丢失 MB 解的定性特征的情况下组合; 第三, 我们将推断出哪些时间尺度的组合可以支生成 MB 解. 为了方便起见, 我们今后将省略参数值的单位.

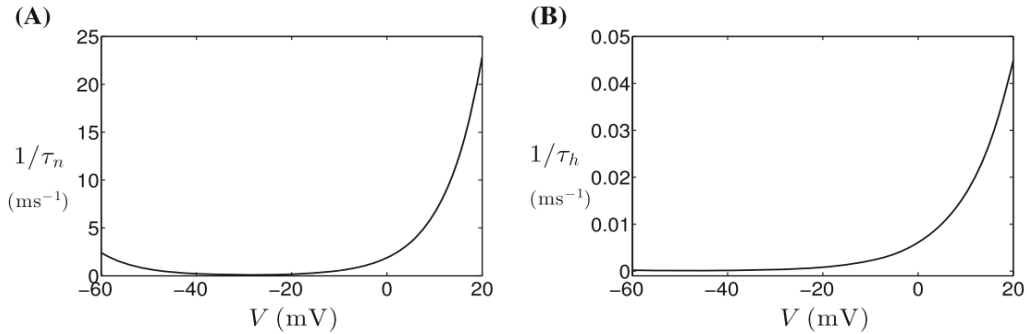


Figure 4: 函数为 (A)  $1/\tau_n(V)$  和 (B)  $1/\tau_h(V)$ . 注意面板之间垂直比例的差异

### 3 结果

系统 (4) 是一个单房室 pre-BotC 神经元模型 (Park 和 Rubin 2013) 的无量纲版本, 该模型来自早期的双房室模型 (Toporikova and Butera 2011). 该系统显示出  $v$  (快),  $c$  (慢) 和  $l$  (超低) 之间的时间尺度的明显分离, 如第 2.3 节所述. 为了用快慢分解方法分析系统 (见 2.1 节), 我们还需要明确分离  $n, h$  和其他变量之间的时间尺度. 然而, 这种分离是缺乏的, 因为速率因子乘以门控变量的方程取决于电压. 在我们解决这个问题之前, 我们考虑调整后的系统 (5),  $\tau_n$  和  $\tau_h$  常数, 我们暂时将  $n$  视为一个快速变量, 将  $h$  视为一个慢变量, 这在过去 Butera 模型的研究中提出, 如 Best 等人 (2005).

为了解释模型的动力学机制, 我们将各种二维投影连接起来, 每个投影分别对应于某个参数的单参数分岔图、双参数分岔图或一个振荡器的相平面 (第 2 节). 由于 ( $c, l$ ) 的振荡独立于 ( $v, n, h$ ), 因此从一个由慢-超低振荡驱动的快速-慢系统的角度来考虑该系统是有用的, (Nan 等人, 2015 年). 在整个系统中, 有三个慢/超低变量  $h, c$  和  $l$ .  $l$  的变化会间接影响胞体子系统 (5a) - (5c), 由于  $s$  和  $c$  耦合,  $c$  和  $v$  耦合,  $l$  在  $v$  的方程中没有出现. 因此, 如果我们将所有慢变量或超慢变量作为分岔参数, 那么在研究体细胞子系统的动力学时, 只考虑  $h$  和  $c$  就足够了 (Park 和 Rubin 2013). 利用这两个参数, 可以将  $h$  作为分岔参数, 用于胞体子系统的几何分析, 并考虑  $c$  对由此产生的分岔图的影响. 我们不是直接使用  $c$ , 而是遵循 Park 和 Rubin (2013) 的做法, 选择  $gCAN_{Tot} = gCANf(c)$  作为分岔参数, 其中  $f$  是等式中  $c$  的 Hill 函数, 在方程 (2c) 中给出.

### 3.1 常数 $\tau$ 模型在一定条件下产生 MB

通过对  $\tau_n$  和  $\tau_h$  值范围内的常数模型 (5) 的模拟, 我们发现在选择  $\tau_n = 5$  和  $\tau_h = 100$  情况下, (5) 得到一个 MB 解, 其时间序列如图 5A 所示。在这种情况下,  $h$  在一个超低的时间尺度上演化, 与 1 相当。为了将这个结果推广到其他参数值, 我们试图推导出 MB 模式发生的条件。

#### 3.1.1 来自树突子系统的耦合影响了胞体子系统的分岔图

作为第一步, 我们研究了等式 (5) 中的耦合效应。当  $gCAN = 0$  时, 常数  $\tau$  模型解耦成两个系统, 每个系统都具有多时间尺度结构。对于我们所选择的参数值, 非耦合系统的分岔结构和零斜线定性如图 2 所示。由于我们的系统中的耦合是单向的, 所以  $(c, l)$  中的振荡与  $gCAN$  和  $(v, n, h)$  子系统的动力学无关。由于  $c$  是慢的, 而  $l$  是超低的, 这些都是弛豫振荡, 可以用快-慢 (或者在这里, 慢-超低) 分解来描述。具体来说, 振荡包括通过静息阶段的超低偏移 (图 2A, 1), 从  $c$ -零斜线到活动阶段的缓慢跳跃 (图 2A, 2), 通过活动阶段的超低偏移 (图 2A, 3), 以及回到静息阶段的缓慢跳转 (图 2A, 4)。

相比之下, 如果  $gCAN > 0$  (例如, 图 5A 中的  $gCAN = 0.7$ ), 则  $(v, n, h)$  子系统依赖于  $gCAN$  和  $(c, l)$  振荡。耦合效应的一个例子见图 5B: 洋红色 (分别为蓝色) 曲线表示  $c$  在 0.0171 (分别为 1) 时得到的胞体子系统的分岔图, 我们可以看到, 随着  $c$  的增加, 分岔图将向左偏移。这种变化包括图中相关分岔的运动, 即较低的折点 (LF), 同宿态 (HC) 和 Andronov-Hopf (AH) 分岔; 也就是说, 分岔点  $h_{AH}, h_{LF}, h_{HC}$  依赖于  $c$ 。

为了推广这一观察结果, 我们考虑了  $(v, n)$  子系统的双参数分岔图, 其中我们使用  $h$  和  $gCANTot$  作为分岔参数 (第 2.2 节); 见图 5C。此图中的红色 (蓝色) 曲线是 HC (LF) 分岔曲线, 它终止了 (启动) 每个簇放电, 如前所述 (第 2.1 节)。由于  $gCANTot$  的增加使分岔图向  $h$  减少的方向移动, 因此 LF 和 HC 曲线在  $(h, gCANTot)$  空间中都呈负倾斜。这两条曲线最终相遇, 对应于发生在 S 拐弯处的同宿曲线 (也称为 SNIC 分岔 (Shilnikov et al. 2001; 中心和 Terman 2010))。

#### 3.1.2 低钙允许小的簇放电, 钙的跳跃终止了簇放电

将完整模型 (5) 的轨迹叠加到双参数分岔图上, 使我们能够理解 MB 解中较小的簇放电是如何发生和终止的。回想一下, 对于  $c$  固定在 0.0171, 胞体子系统产生一个小的方波簇放电, 如图 2C 所示, 对应于 MB 解的第一个簇开始时的值 (靠近图 5a 中黄色的星星), 在阶段 1 中具有  $(c, l)$  振荡。在每个簇放电周期中, 轨迹从 S 的较低折点处演化, 在那里它跳跃到更高的  $v$  并开始振荡, 到 HC 分岔处, 振荡结束, 然后回到折点; 换句话说,  $h$  每个周期相同的值区间内演化两次。在图 5C 的双参数分岔图中, 这对应于一个从 LF 到 HC 再回到 LF 的轨迹段。现在, 如果  $c$  没有固定下来怎么办?

只要  $(c, l)$  保持在第 1 阶段, 我们就有  $f_2(c, l) = 0$ 。因此, 快-慢分解告诉我们, 较慢的  $l$  动力学控制着这个子系统, 进化发生在一个超低的时间尺度上。因此, 在第一个相对较短的簇放电期间,  $c$  只增加了少量。因此, 对应于第一个小的簇放电的开始和结束的  $c$  的分岔图彼此非常接近。因此, 可能会发生另一个小的簇放电。事实上, 我们从图 5C 中可以看到, 直到  $(c, l)$  系统离开第一阶段 (图 5c 和 a 中的黄色圆圈), LF 和 HC 之间仍然存在一个间隙, 轨迹可以继续在这些曲线之间来回传递, 产生小的簇放电。

当轨迹通过黄色圆圈进入第 2 阶段时,  $f_2 = 0$  不再适用, 流从“超低”切换到“慢”。更准确地说, 是  $c$  坐标跳到了慢时间尺度上, 而  $h$  仍然在超慢时间尺度上。双参数分岔图显示,  $c$  的跳跃, 或相应的  $gCANTot$  的跳跃, 将系统从 LF 和 HC 曲线之间的方波簇放电区域中拉出来。在  $(h, gCANTot)$  空间中的轨迹在  $gCANTot$  跳跃之前有 6 次达到 LF 和 HC 曲线, 这与 6 次小簇放电的存在相对应 (见图 5A)。事实上, 由于  $l$ -零斜线靠近  $c$ -零斜线的左膝, 正如附录 A 的注释中所讨论的, 跳跃是渐进的; 第七个小簇放电实际上发生在跳跃的最初部分 (就在图 5a 中的黄色圆圈之后), 随后是第八个小簇放电的开始。然而, 在奇异极限下, 这种额外的簇放电将丢失, 所有小的粗放到将发生在阶段 1 内。

#### 3.1.3 短簇放电之后是一个长时递增簇放

当  $c$  的跳跃发生时, 它诱发了一个更高频率的脉冲簇放电, 脉冲振幅逐渐增加 (图 5A)。频率的增加是因为轨迹远离 HC (或 SNIC) 曲线, 这与缓慢的振荡有关。这种偏差是因为  $h$  是超慢演化的, 在阶段 2 几乎保持不变, 而  $c$  则在慢时间



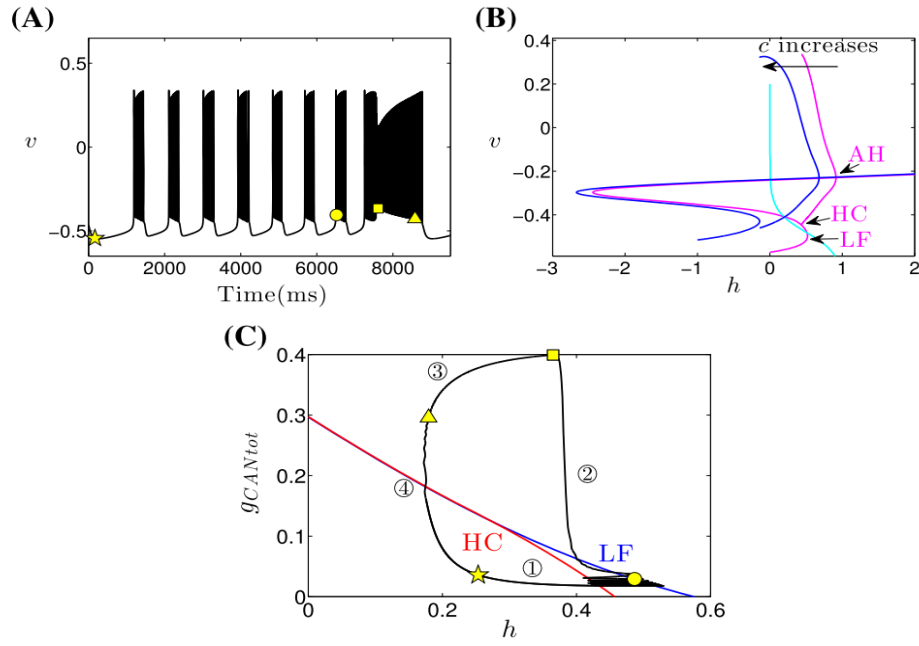


Figure 5: 对  $\tau_n = 5, \tau_h = 1000, [IP_3] = 1$  等参数值, 模拟 (5) 生成的 MB 解, 以及相应的分岔图, 如表 1 所示。圆圈中的数字和黄色符号对应于  $(c, l)$  振荡阶段和它们之间的过渡点, 如图 2a 所示。(A):  $v$  时间演化 (B)  $c$  对  $(v, n)$  系统的分岔图的影响, 投射到  $(h, v)$  空间, 以及  $h$ -零斜线 (青色)。将  $c$  从 0.0171 增加到 1, 会导致分岔图向左偏移 (洋红色到蓝色), 并将同宿分岔转换为 SNIC。(C): 同宿分岔曲线 (红色), 即  $(h, gCAN_{Tot})$  参数空间中分岔图 (蓝色) 和轨迹 (黑色) 对应的鞍结点分岔曲线。

尺度上演化。换句话说,  $c$  的增加使快系统分岔图中的 HC/SNIC 转移到更低的  $h$  值 (图 5B), 而  $h$  本身几乎没有变化。因此, 轨迹现在在远离 HC/SNIC 的  $h$  值处振荡。在这个值下, 周期轨道的振幅相对较小, 在图 5b 中的 AH 分岔附近也可以看到。一旦  $c$  的跳跃完成, 阶段 3 开始 (图 5C, 黄色方块),  $c$  再次在超低演化,  $h$  可以逐渐向 SNIC 移动, 振荡振幅相应地沿  $P$  增长。

最后, 当阶段 4 开始时,  $c$  不再在超低时间尺度上追踪  $l$ , 而是在慢时间尺度上演化, 就像在阶段 2 中一样。因此,  $c$  中的缓慢跳跃将使轨迹远低于 HC/SNIC 曲线 (图 5C), 因此轨迹进入静息阶段, 长簇放电终止。长簇的总体持续时间是由超低时间尺度设定的, 因为  $c$  和  $h$  都是在阶段 3 的这个尺度上演化的。在长簇结束后, 解返回到我们的起点 (图 5A 和 C 中的星号), MB 解的一个周期就完成了。

### 3.1.4 MB 活动的条件

根据到目前为止的结果, 我们已经确定了以下共同产生 MB 模式的条件:

(C1): 在  $(c, l)$  振荡的阶段 1 产生期间  $c$  值增加, 胞体子系统是一个方波簇, 因此在  $c$  跳到其活跃阶段之前就存在小的簇放电的解。换句话说, 对于小的  $c$  值  $(h, gCAN_{Tot})$  双参数分岔图 (图 5C) 在 LF 和 HC 曲线之间一定有一个间隙。

(C2): 轨迹需要多次跨越 LF 和 HC 曲线之间的间隙, 每次交叉需要足够长的时间来允许方波簇的发生, 因此在长簇之前有多个小簇;  $h, v$  和  $c$  的时间尺度应该在方波簇 (SW) 期间是相关的, 这使得前面的分析是可能的。

(C3) 向长簇的过渡是由于  $c$  上升到活动阶段, 这要求  $c$  在 SW 阶段之后的时间尺度比  $h$  和  $l$  快。

接下来, 我们使用这三个条件来找到获得 MB 解通常需要的时间尺度的正确组合。

## 3.2 一定的时间尺度组合产生了常数 $\tau$ 模型中的 MB 解

### 3.2.1 (C1) $\rightarrow v$ 和 $n$ 应该在相同的时间尺度上演化

(C1) 要求  $(v, n, h)$  子系统对于小的  $c$  展示方波簇，这是由  $(v, n)$  系统的分岔图决定的，其中  $h$  作为一个分岔参数。请注意， $(v, n)$  的分岔图的分岔值 AH 和周期轨道 (P) 分支的位置依赖于  $R_v$  和  $R_n$ ，它们决定了  $v$  和  $n$  的时间尺度。因此，我们研究这两个变量需要什么时间尺度的混合。

$R_v$  和  $R_n$  可以分别通过改变两个参数  $C_m$  和  $\tau_n$  来改变（见附录 B）。在下面，我们固定  $C_m = 21$  并改变  $\tau_n$ ，以研究它将如何影响  $(v, n)$  分岔图，以及在什么条件下胞体子系统可以产生方波簇解。有代表性的结果如图 6A 所示，其中计算了  $c = 0.0171$  的  $(v, n)$  子系统相对于  $h$  的单参数分岔图。 $(v, n)$  子系统的平衡曲线 S（黑色）和  $h$ -零斜线（青色）都是独立于  $\tau$  之外的，而周期轨道分支 P 对  $\tau_n$  的变化很敏感。具体来说， $\tau_n$  的增加使周期轨道族在  $(h, v)$  空间中向右移动（图 6A）。

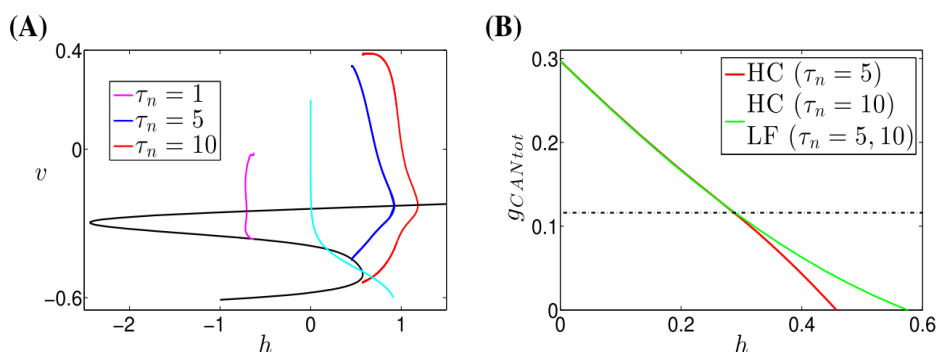


Figure 6: 不同  $\tau_n$  值的胞体子系统的分岔图。(A): 胞体子系统的分岔图有一个参数， $c$  固定在 0.0171。从洋红色的曲线到蓝色再到红色， $\tau_n$  从 1 到 5 到 10 不等。随着  $\tau_n$  的增加，AH 和 P 向右上角移动，而  $h$ -零斜线（青色）和 S（黑色）保持不变。(B): 在  $(h, gCAN_{Tot})$  参数空间中，HC 分岔的两条曲线（红色， $\tau_n = 5$ ；绿色， $\tau_n = 10$ ）。 $\tau_n = 5$  和 10 的 LF 分岔曲线基本相同；两者都与绿色曲线完全重叠，因此在图中看不到单独的实体。水平线表示  $gCAN_{Tot} = 0.116$ ，绿色和红色曲线在此相交。

对于  $\tau_n = 1$ ，周期轨道族几乎是垂直的，如图 6A 中的洋红色曲线所示，并且处于它不会影响吸引解的位置。实际上，在这样的选择下，常数  $\tau$  模型产生了一个缺乏  $v$  峰值的解，此时 MB 不存在。具体来说，对于  $c$  的最小值， $h$ -零斜线和平衡分支 S 相交于 S 上分支的一个稳定不动点和中间分支的两个不稳定不动点（图 6A）。注意  $c$  的增加，左边 S（黑色）和 P（洋红色），不会改变 S 的上分支中平衡点的稳定性。因此，对于  $c$  值的全部范围，有一个稳定的  $(v, n, h)$  平衡，轨迹最终会被这个稳定的平衡吸引，产生  $v$  的平台电位，而不是峰放电或 MB。

对于  $\tau_n = 5$  ( $\tau_n = 10$ ) 和  $c = 0.0171$ ，周期轨道分支由图 6A 中的蓝色（分别为红色）曲线给出。在这两种情况下，与  $\tau_n = 1$  不同，随着  $h$  的增加，在涉及到 S 中间分支的 HC 分岔处产生了一个稳定的周期轨道族，在沿上分支的超临界 AH 分岔中被破坏。虽然这两个稳定的周期轨道分支看起来非常相似，但它们之间有一个关键的区别。对于  $\tau = 10$ ，当 HC 分岔碰到 LF 分岔时有一个 SNIC 分岔，此时  $c$  在最小值处，这个分岔在一个完整的弛豫振荡期间在所有  $c$  值处都持续，可以看到图 6B 中的双参数分岔图（绿色曲线）。因此，只有一种峰值解，这违反了 (C1)。对于  $\tau = 5$ ， $c = 0.0171$ （图 6A）的 LF 曲线和 HC 曲线在  $h$  上有一个间隙（图 6A），持续到大约  $c = 0.14$ （图 6B），这导致了需要的方波簇解。因此， $\tau = 5$  和  $C_m = 21$  是一个满足 (C1) 的参数集。

总之，在我们上面讨论过的所有三种情况中，只有  $\tau_n = 5$  ( $R_n = 5$ ) 可以支持 MB 解。回想一下，我们已经选择了电压的时间尺度为  $R_v$  约为  $O(1)$ 。为了确定  $v$  和  $n$  是否真的可以在不同的时间尺度上进行协调，一个很自然的问题是：我们能否在不失去 MB 解的情况下使  $v$  和  $n$  的时间尺度更加分离？为了解决这一点，我们现在固定了  $\tau = 5$ ，并允许  $C_m$  和  $h$  同时变化，以在  $(C_m, h)$  参数平面上找到胞体  $(v, n)$  子系统双参数分岔曲线，如图 7A 所示。LF 曲线和 HC 曲线分别用蓝色和红色表示，绿色曲线表示 S 的上分支的 AH 分岔。

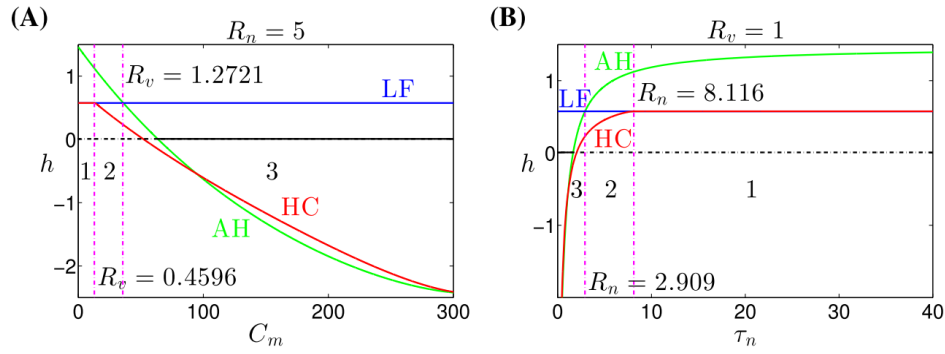


Figure 7: 等式 (5) 的对于  $c=0$  时  $(v, n)$  子系统的分岔曲线。AH 分岔、LF 分岔和 HC 分岔的曲线分别由绿色、蓝色和红色曲线给出。实心（虚线）的黑色曲线表示胞体子系统的稳定（不稳定的）平衡。（C1）要求对于固定的  $C_m$ ，随着  $h$  的增加，曲线从红色到蓝色再到绿色。（A）： $(C_m, h)$  参数空间与  $\tau_n = 5$ 。这两条洋红色的垂直线分别代表  $C_m = 12.87$  和  $C_m = 35.62$ ，其中 LF 和 HC 分岔曲线分别相交，LF 和 AH 分岔曲线分别相交。（B）： $(\tau_n, h)$  参数空间与  $C_m = 21$ 。这两条洋红色的垂直线代表  $\tau_n = 2.909$  和  $\tau_n = 8.116$ ，其解释与（A）中的解释相似。

正如我们所看到的，要允许方波簇，我们必须要有  $h_{AH} > h_{LF} > h_{HC}$ 。这些不等式存在于图 7A 中两条垂直的洋红色虚线之间。这些线分别表示  $C_m = 12.87$  和  $C_m = 35.62$ ，在此处出现 SNIC 分岔，LF 和 AH 分岔曲线分别相交。这两条线将  $(C_m, h)$  空间划分为三个区域，我们可以从左到右称之为区域 1、2 和 3。我们的分析表明， $v$  参与了区域 1 中对参数值的单峰的选择， $v$  在区域 3 中渐进到一个稳定状态（其他复杂的行为可能发生在较小的参数间隔上，这里不考虑）。在时间尺度参数方面，（C1）要求  $v$  的时间尺度满足  $0.4596 < R_v < 1.2721$ ，由  $R_n = 5$  给出  $n$ 。同样地，也有一个有界的  $\tau_n$  值范围，对于固定的  $C_m$ ，分岔曲线可以正确地对齐（图 7B）。换句话说， $v$  和  $n$  的速率常数需要一定的差异，但时间尺度分离的范围是有界的，因此  $v, n$  确实应该被认为是在相同的时间尺度上进化的，尽管是在不同的速率下。

### 3.2.2 (C2) 和 (C3) → 剩余时间尺度之间的关系

使用（C2）和（C3），我们可以得到其他三个变量  $h, c$  和  $l$  的时间尺度之间的关系，这是产生 MB 解所需的。施加（C3），我们要求  $(c, l)$  系统作为一个弛豫振荡器，因此  $c$  的时间尺度由  $l$  在其静息阶段的时间尺度决定。换句话说，我们在阶段 1 和阶段 3 有  $R_c \approx R_l$ 。此外，几乎所有的小簇都发生在阶段 1 中，这表明 SW 阶段是在阶段 1 中存在的。因此，为了考虑（C2），我们在阶段 1 比较  $R_h$  和  $R_l$ ，而不是  $R_c$ 。

在（C1），（C3）和（6）的基础上，我们将时间尺度分别设置为  $(R_v, R_n) \approx (1, 5)$  和  $(R_c, R_l) \approx (10, 1000)$ 。通过固定  $R_l = 1000$  和改变控制  $R_h$  的  $\tau_h$ ，我们研究了  $R_h$  和  $R_l$  之间的关系对等式 (5) 动力学的影响。通过对  $\tau_h$  值范围的数值模拟，我们发现 (5) 在  $\tau_h = 1000$  时可以生成 MB 解，但当  $\tau_h = 90$ （图 8A）或  $\tau_h = 10000$ （图 8B）时，这种模式消失了。这些数值结果表明， $h$  和  $l$  可能需要以可比的速率演化，以使常数  $\tau$  模型生成 MB 解。

图 8 中的上面一行是  $v$  的时间序列，下面一行是  $(h, gCAN_{Tot})$  空间中的双参数分岔图，上面一行是解的投影。图 8 的左图显示了阶段 1 中的  $R_h = 90 < R_l = 1000$  的情况。由于树突振荡在这个阶段遵循  $c$  零斜线的超慢尺度， $h$  的进化速度比  $c$  快，因此其轨迹只在一个峰值内跨越了 LF 和 HC 分岔的曲线。这个过程将继续进行，直到  $c$  跳到其最大值（黄色方块），之后通过第 3.1 节中讨论的机制开始出现更高频率的峰值，并在阶段 4 的  $c$  下降时终止。因此，峰在整个  $c$  振荡过程中持续存在，不能产生 MB 解。在另一种情况下，当  $h$  在  $O(10000)$  的时间尺度上演化时， $h$  比  $l$  和  $c$  慢，而等式 (5) 生成一个非混合的簇放电解，如图 8B 所示。这个解的产生是由于经过 LF 曲线后分岔的速度太慢，无法到达 HC 分岔的曲线（见图 8D），轨迹沿  $h$  减小的方向移动。因此，峰值在  $(c, l)$  振荡的静息和活跃阶段持续存在，对应于单个簇的活跃阶段，直到  $c$  在阶段 4 中缓慢下降，使流低于 HC 曲线，终止了  $v$  峰放电的发生。另一方面，如果我们固定  $R_h = 1000$  并减慢  $l$ （例如， $R_l = 10000$ ），那么 MB 解就会持续存在，在每个 MB 周期内产生更多的小簇，因为在小簇发生的阶段会延长；见图 9A。因此，我们得出结论，对于混合簇放电，时间尺度应该满足以下（C2）的细化和扩展版本的条件：

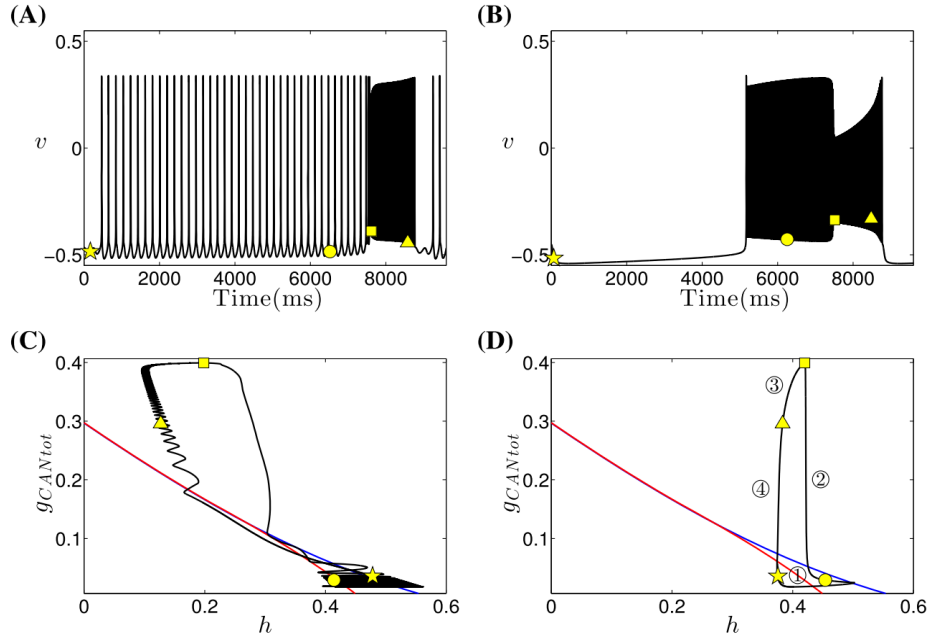


Figure 8: 当  $R_v = 1, R_n = 5, R_c = 10$  和  $R_l = 1000$  (模式周期性重复) 时, 常数  $\tau$  模型和相关分岔图的时间序列。(A) 和 (C):  $R_h = 90$ ; (B) 和 (D):  $R_h = 10000$ 。上面一行显示  $v$  (黑色) 的时间演化; 下面一行是 HC 分岔 (红色)、LF 分岔 (蓝色) 和轨迹 (黑色) 的曲线, 投影到  $(h, g_{CAN_{Tot}})$  参数空间。黄色符号表示树突子系统在不同相阶段之间的过渡点, 如图 2a 所示。(D) 中的圆圈数, 表示图 2a 中 (c, 1) 振荡的四个阶段, 在 (C) 中被省略了。

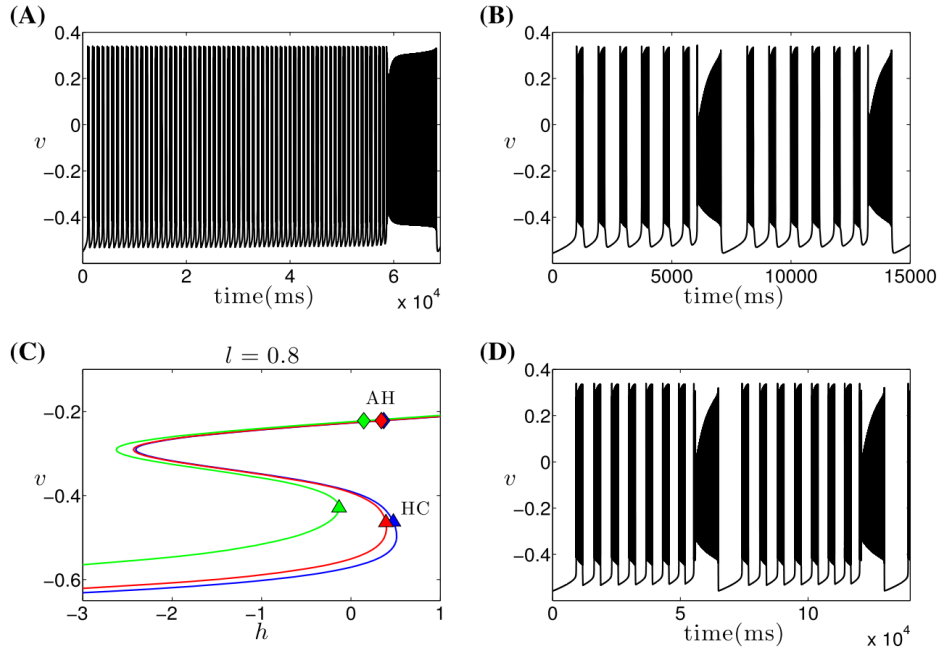


Figure 9: MB 动力学与改变的时间尺度。(A)  $R_h = 1000, R_l = 10000$ 。1 的放缓导致在周期内产生额外的小簇。(B) 对于  $R_c = 1, R_h = 1000, R_l = 1000$  的 MB 解的两个周期, 这样该模型只包含 2 个时间尺度。(C)  $(v, n, c)$  系统的平衡曲线且  $h$  作为参数,  $l=0.8$ 。在这个视图中, 有 3 条不同的曲线分别对应于  $c=0.97$  (绿色)、 $c=0.07$  (红色) 和  $c=0.02$  (蓝色), 即  $c = 0$  和  $1 = 0.8$  的 3 个值。AH 和 HC 点被标记; 没有显示从 AH 点发出的周期轨道, 以避免图的混乱。(D) 对于  $R_c = 1, R_h = 10000, R_l = 10000$ 。请注意, 时间轴相对于 (B) 的比例为 10 倍。MB 动力学随  $R_h$  和  $R_l$  的持久性, 强调  $h$ , 1 确实是在 2 时间尺度模型中的一个独立的、较慢的时间尺度上进化的。

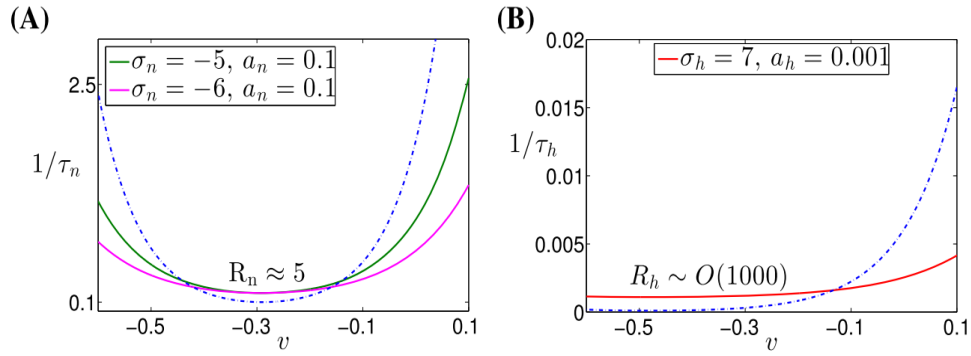


Figure 10: 函数  $1/\tau_n(v)$  和  $1/\tau_h(v)$  的图，带有默认的和新的选择的  $\sigma_n, a_n, \sigma_h, a_h$ 。(A): 默认参数值  $(\sigma_n, a_n) = (-4, 0)$  (蓝色虚线) 或修改后的参数值  $(\sigma_n, a_n) = (-5, 0.1)$  (绿色) 或  $(\sigma_n, a_n) = (-6, 0.1)$  (洋红色)。(B): 图中的  $1/\tau_h(v)$  表示默认参数值  $(\sigma_h, a_h) = (5, 0)$  (蓝色虚线), 或表示修改后的参数值  $(\sigma_h, a_h) = (7, 0.001)$ (红色)

(C2): 轨迹需要多次跨越 LF 和 HC 曲线之间的间隙，每次交叉需要足够长的时间来允许方波簇，因此在长簇之前有多个小簇；要做到这一点， $h$  相对于  $v$  和  $n$  应该足够慢，而  $c$  在 SW 阶段的演化至少和  $h$  一样慢。

为了应用上述分析，我们要求  $c$  比  $h$  和  $l$  快，但我们还没有指定多快。到目前为止的讨论表明，如果 (C3) 成立，并且我们加快了  $C$ ，那么我们就不会影响 (C1)、(C2) 或 (C3)。事实上，只要保持  $(cl)$  振荡的松弛特性， $c$  的时间尺度决定了  $c$  发生的跳跃速度有多快，从而决定了从小簇到长簇的过渡速度，不会影响 MB 模式。这一说法得到了模拟结果的支持，如果我们使  $R_c \approx O(1) = R_v$ ，使  $c$  在与  $v$  相同的时间尺度上演化，MB 模式仍然发生，如图 9B 所示。

### 3.2.3 总结:MB 需要两个而不是三个独立的时间尺度

我们总结了表 2 中关于 MB 动态的时间尺度的选择。如果 MB 确实是一种三时间尺度的动态形式，那么我们应该能够将变量分成三个时间尺度类，并在保持 MB 解的同时尽可能地扩展时间尺度。然而，事实并非如此。事实上，当我们使  $(v, c)$  和  $n$  更分离时，MB 解就会分解。因此，在时间尺度分解中，时间尺度应被视为分为两类，如表 2 所示。

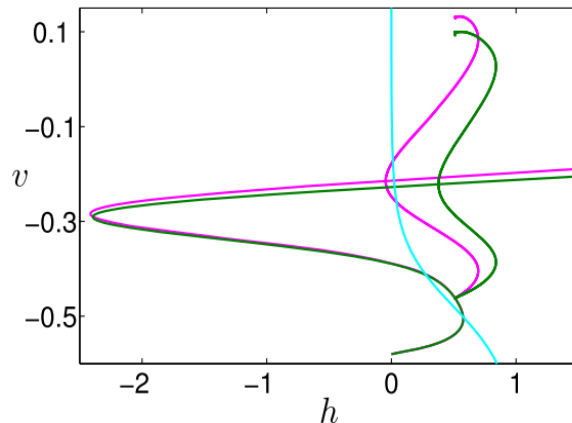


Figure 11: 如图 10B 所示的  $\tau_n(v)$  对应的胞体子系统的分岔图，以及  $h$ -零斜线 (青色)。其他颜色编码与图 10A 相同。

这一分组得到了另外两个观察结果的支持。首先，如果我们考虑  $(v, n, c)$  作为快变量，并计算快子系统相对于  $h$  的分岔图，类似于图 2B，我们得到了一个类似的结果，例如图 9C。(实际上，如图 9C 所示，有一个细微的变化：因为在某个范围内对于固定的  $l$ ， $c = 0$  有三个解，如图 2A 中的红色零斜线所示，我们得到了三个 S 形的平衡点曲线，每个曲线都有自己的 AH、HC 和 LF 点，而不是一个。 $l$  的演化调制了这些曲线，就像  $c$  在图 5 中缓慢调制了分岔曲线一样，但总体 MB 动力学保持相似，如图 9B 所示，可以用类似的论点来理解。) 第二，当我们夸大了在这两个类之间的分离时，MB

解仍然存在 (图 9D)。因此, 我们得出结论, 常数  $\tau$  模型 (5) 的 MB 解并不是一个特定的三尺度现象, 而是可以在两个时间尺度上稳健地发生。

### 3.3 条件 (C1), (C2), (C3) 诱导完整模型 (1) 中 MB 动力学时间尺度的选择

基于我们在第 3.2 节中发现的时间尺度, 我们现在可以修改原始的完整模型 (1), 它的无量纲版本由等式 (4) 给出, 获得了 MB 解。请注意, 完整模型和常数  $\tau$  模型之间的唯一区别是,  $n$  和  $h$  的时间尺度是与  $v$  相关的函数  $\tau_n(v)$  和  $\tau_h(v)$ , 或者常数  $\tau_n$  和  $\tau_h$ 。我们通过将  $K_{Ca}$  从  $2.5 \times 10^{-5}$  增加到  $1.25 \times 10^{-4}$  来设置  $R_c = O(1)$ , 并保持  $v$  和  $l$  的时间尺度不变, 这样我们就有了  $(R_v, R_c, R_l) = (O(1), O(1), O(1000))$ 。根据表 2, 我们需要修改  $\tau_n(v)$  和  $\tau_h(v)$ , 以获得 MB 解的  $R_n \approx 5$  和  $R_h \approx 1000$ 。具体来说, 我们要求这两个函数减少对  $v$  的依赖, 以便尽可能接近 5 或 1000 的大小。为此, 我们引入了一个新的参数  $a_x$ , 默认值为 0, 并滥用符号来重新定义  $1/\tau_x(V) = \bar{\tau}_x / \cosh((V - \theta_x)/2\sigma_x + a_x)$ , 其中  $x \in (n, h)$ 。我们分别通过改变参数  $(\sigma_n, a_n)$  和  $(\sigma_h, a_h)$  来约束  $n$  和  $h$  的时间尺度。

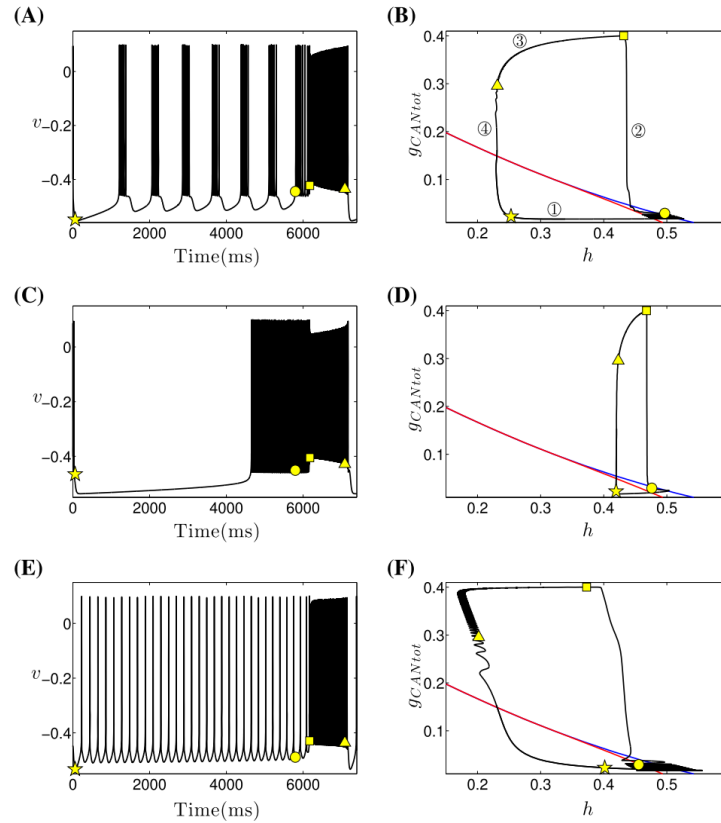


Figure 12: 方程 (4) 的吸引解以及相应的分岔图, 修改后的  $\tau_n$  和  $\tau_h$  如图 10 和表 3 所示, 其他三个变量的时间尺度由  $(R_v, R_c, R_l) = (O(1), O(1), O(1000))$  表示。左面板:  $v$  的时间演化。右面板: 双参数分岔图, 显示 HC (红色) 和 LF (蓝色) 曲线, 以及左侧面板的轨迹投影 (黑色), 在  $(h, gCAN_{Tot})$  空间。在最上面一行, 根据表 3,  $h$  在  $O(1000)$  的时间尺度上演化, 其慢 (较快) 是中间尺度 (较低) 的 10 倍。黄色符号表示树突子系统在不同阶段之间的过渡点, 如图 2A 所示。(B) 中的圆圈数, 表示如图 2A 所示的 (c, 1) 振荡的四个阶段, 在 (D) 和 (F) 中被省略了。

图 10 显示了原始的  $\tau_x$  函数和它们使用我们选择的新参数的修改版本。原始的  $\tau_n$  和  $\tau_h$  函数的倒数由蓝色虚线曲线给出, 而现在依赖于电压的程度较小的修正函数的倒数用实心曲线表示。 $\tau_n(v)$  的两个例子, 其倒数如图 10A 所示, 说明了修改  $\tau_n$  对 MB 解的鲁棒性的影响。在  $\sigma_n = -6$  的情况下, 胞体子系统平衡的上分支 (品红色) 与  $h$ -零斜线 (青色) 相交在一个稳定的不动点 (图 11), 导致静息和簇放电的双稳定性, 从而影响簇解的鲁棒性。在另一种情况下, 没有这样的问题, 当  $\sigma_n = -5$ 。事实上, 产生的分岔图 (图 11, 绿色) 定性上与图 6 中蓝色曲线相同, 除了上分支 S 是亚临界的, 所以我们选择修改  $\tau_n(v)$  使其  $\sigma_n = -5, a_n = 0.1$ 。

回想一下，简单地将  $1/\tau_x(v)$  除以它的最大值  $T_x = \max(1/\tau_x(V))$  来确定是不准确的，因为它对电压具有依赖性。考虑到  $1/\tau_x(v)$  的全范围，而不仅仅是最大值，我们在表 3 中总结了  $n$  和  $h$  的时间尺度。

将  $(R_v, R_c, R_l)$  固定在  $(O(1), O(1), O(1000))$ ，表 3 中给出的改进  $\tau_n$  和  $\tau_h$  衍生的系统 (4) 版本能够生成 MB 解（图 12A）。( $h, g_{CAN_{Tot}}$ ) 参数空间中的双参数分岔图中的 HC 曲线和 LF 曲线与第 3.1 节中图 5C 中的红色、蓝色曲线定性相同。因此，来自等式 (4) 的 MB 解的底层机制，完整模型的无量纲版本，在定性上与 3.1 节中讨论的常数  $\tau$  模型的 MB 解情况相同。

进一步加速  $h$ （将  $\tau_h$  除以 10）将消除 MB 解（图 12C）， $h$  的速度也将消除（将  $\tau_h$  乘以 10，见图 12E）。通过将图 12D 与图 8C、F 与图 8D 进行比较，可以看到，所涉及的分岔机制再次与常数  $\tau$  模型相似。因此，常量  $\tau$  模型的结果为如何调整和分组原始完整模型的时间尺度以产生 MB 解提供了重要的见解。

### 3.4 完整模型的鲁棒性

对于 Park and Rubin (2013) 给出的原始参数值，完整模型的 MB 解敏感依赖于  $[IP_3]$  和  $g_{NaP}$  这两个关键参数，也是帮助控制  $I_{CAN}$  和  $I_{NaP}$  相对贡献的两个参数，在以前的研究中用于切换不同形式的簇放电动力学（(Toporikova and Butera 2011; Park and Rubin 2013)）。通过第 3.3 节中选择的新时间尺度，仿真结果表明，完整的模型可以对  $[IP_3]$  和  $g_{NaP}$  的变化更具有鲁棒性（图 13）。在下面，我们将研究在时间尺度变化下的系统动力学中发生了什么，从而大大提高了 MB 解对  $[IP_3]$  和  $g_{NaP}$  的鲁棒性。

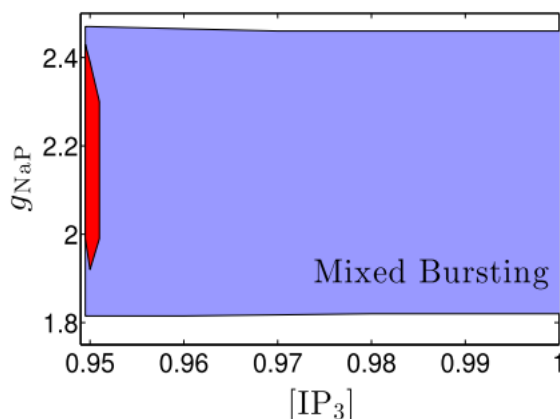


Figure 13: 完整模型在  $([IP_3], g_{NaP})$  空间中的 MB 解的区域。Park 和 Rubin (2013) 给出的完整模型原始参数值的 MB 解区域以红色表示；时间尺度  $(R_v, R_c, R_l) = (O(1), O(1), O(1000))$  的新混合区域， $R_n$  和  $R_h$  见表 3，由  $C_m = 21, K_{Ca} = 1.25 \times 10^{-4}, \sigma_n = -5, a_n = 0.1, \sigma_h = 7$  和  $a_h = 0.001$  以蓝色表示。对于  $g_{NaP} \in [1.78]$ ，蓝色区域的右边界在  $[IP_3] \approx 1.58$  结束，我们只用  $[IP_3] < 1$  的部分绘制，以便更好地看到红色区域。

#### 3.4.1 $[IP_3]$ 的鲁棒性

为了探究系统 (4) 的 MB 解对  $[IP_3]$  的依赖性，我们固定  $g_{NaP} = 2$ 。当  $[IP_3]$  从 0.95（图 14A）增加到 1.5（图 14B）时，每个 MB 周期的小簇数量减少。如果我们继续增加  $[IP_3]$ ，小的簇最终会消失，MB 的解也会丢失。通过理解这种影响，我们可以推断出需要什么调整才能使 MB 解对  $[IP_3]$  的变化更加健壮。

从图 15 中，我们发现  $[IP_3]$  的增加使  $c$ -零斜线向下移动，从而影响  $(cl)$  子系统的动态。以  $[IP_3]$  为参数的  $(cl)$  系统的单参数分岔图，更全面地总结了  $[IP_3]$  变化对细胞内钙动力学的影响（图 16）。对于每一个固定的  $[IP_3]$ ， $c$ -零斜线是立方的， $l$ -零斜线与之相交在 1, 2 或 3 个点（图 2A）。交点是临界点，沿图 16 中的红色曲线出现，可能是稳定（固体）或不稳定（虚线）。对于每个  $[IP_3]$ ， $c$ -零斜线在左侧折点或转弯处达到局部最大值（图 2A）。转弯形成图 16 中的蓝色曲线，当固定点非常接近这个转弯时，在产生振荡的 AH 分岔中发生了固定点的稳定性损失。

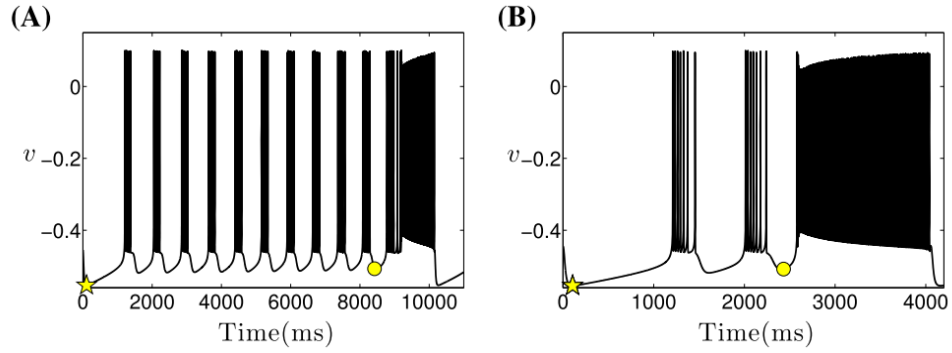


Figure 14: 等式 (4) 的时间序列, 使用  $C_m = 21$   $K_{Ca} = 1.25 \times 10^{-4}$   $\sigma_n = -5$ ,  $a_n = 0.1$   $\sigma_h = 7$  和  $a_h = 0.001$ 。其他参数如表 1 所示。(A):  $[IP_3] = 0.95$ , (B):  $[IP_3] = 1.5$ 。在这两个图中, 黄色符号的含义与图 2A 中相同。

1-零斜线位于转弯附近, 在  $[IP_3]$  值范围内, 接近稳定性的丧失, 如图 15A 所示。当零斜线如此接近时, 在转弯附近  $(c, l)$  进化得非常缓慢 (数据没有显示)。因此, 即使  $c$  在相同的时间尺度上演化, 在阶段 1 (图 15: 从黄色星星,  $c \approx 0.0175$  到黄色圆,  $c \approx 0.0293$ ), 对于图 15 中的  $[IP_3]$  值, 比  $[IP_3] = 0.95$  的持续时间更长, 其中轨迹在折点 (黄色圆) 附近的时间比  $[IP_3] = 1.5$  长得多。回想一下, 所有的小簇都发生在  $c$  变大之前的静息阶段, 如图 14 和 17 所示; 因此  $[[IP_3] = 1.5$  的小簇更少。具体来说, 在图 17A 中, 当  $[IP_3] = 0.95$  时, 静息阶段时间较长足以让轨迹在 LF 和 HC 曲线之间多次, 因此  $v$  显示出多个小簇。然而, 对于图 17B 中所示的另一种情况, 产生小簇的时间非常短, 在黄色圆圈之前只发生了两个小簇。

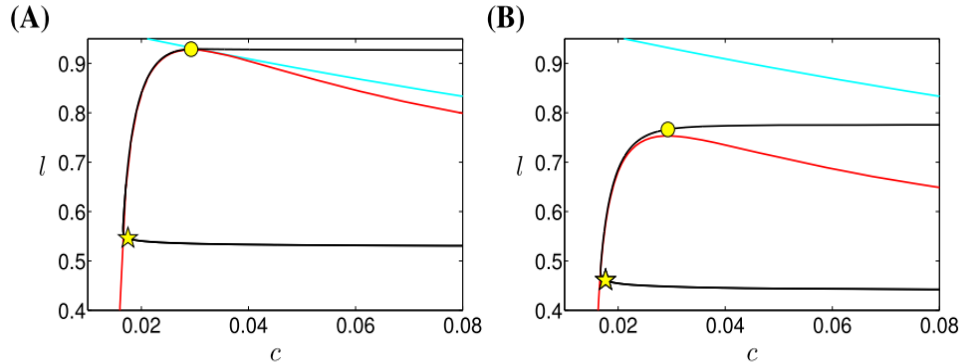


Figure 15: 两个 MB 解 (黑色) 从图 14 到  $(c, l)$  空间的投影。红色曲线是  $c$ -零斜线的一部分, 青色曲线是  $l$ -零斜线的一部分。黄色符号的含义与图 14 中相同。(A):  $[IP_3] = 0.95$ 。(B):  $[IP_3] = 1.5$ 。其他参数见图 14。

因此, 使 MB 解对  $[IP_3]$  的变化更鲁棒的一种方法是使用另一种方法来延长树突子系统振荡的静息阶段。为此, 我们可以使  $l$  变慢, 使它与  $c$  和  $h$  更分离。通过这种方式, 在静息阶段, 轨道更接近  $c$ -零斜线, 并在较慢的时间尺度上被施加到  $l$ , 导致每个固定的  $[IP_3]$  都有更长的静息阶段。

另一方面, 根据 (C1), 胞体子系统必须为整个系统簇放电, 以产生 MB 解, 即在  $(h, gCAN_{Tot})$  参数平面 (图 17) 的 LF 和 HC 曲线之间必须有一个  $h$  的缺口。由于  $\tau_n$  根据表 3 进行了修改, LF 保持不变, 而 HC 曲线离 LF 曲线更远 (图 18)。相应地, 存在间隙的  $gCAN_{Tot}$  值的范围会变宽, 间隙相对于默认情况也会扩大。因此, 在胞体子系统中发生簇的  $gCAN_{Tot}$  间隔随着  $n$  的时间间隔的修改而扩大。

因此, 我们可以很自然地期望, 在相同数量的树突子系统振荡的静息阶段时间内, 使用改进的  $\tau_n$  的完整模型将能够产生更多的小脉冲。然而, 事实并非如此。事实上, 对于  $[IP_3] = 1.5$ , 使用默认  $\tau_n$  的完整模型产生一个 MB 解 (图 18), 包含相同数量的小簇 (图 17B)。调整  $n$  的时间尺度的效果是增加了单簇内每个峰值的持续时间和数量, 对应于 LF 和 HC 曲线之间的较大差距, 导致更多生物学相关的小簇。



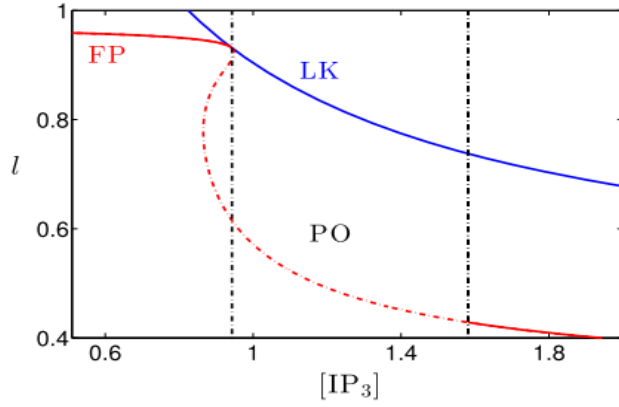


Figure 16: 总结了与树突子系统活动相关的结构如何依赖于参数  $[IP_3]$ ，以及钙动力学的所有其他参数，如图 14 所示。红色实心（分别为虚线）曲线表示树突子系统的  $c$ -和  $l$ -坐标的稳定（分别为不稳定）交点（FP），而蓝色曲线表示树突子系统的  $c$ -零斜线的左膝（LK）的  $l$  坐标，两者都由  $[IP_3]$  参数化。两条黑色竖线表示树突子系统中两个 AH 分岔的  $[IP_3]$  值，其中  $(c, l)$  的周期振荡（PO）分别开始（ $[IP_3] = 0.942602$ ）和终止（ $[IP_3] = 1.58101$ ）。

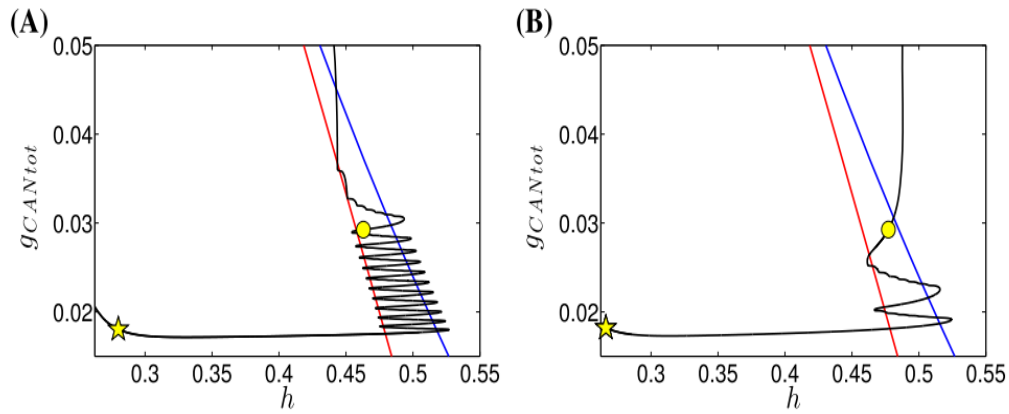


Figure 17: 图 14 中 HC（红色）、LF（蓝色）和轨迹（黑色）的双参数分岔图的放大图，投影到  $(h, gCAN_{Tot})$  空间中。黄色符号的含义与图 14 中相同。(A):  $[IP_3] = 0.95$ , (B):  $[IP_3] = 1.5$ 。其他参数见图 14。

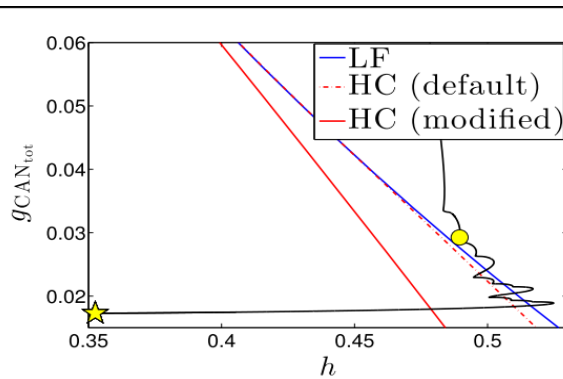


Figure 18: 两条 HC 分岔曲线（红色实心，修改后的  $\tau_n : \sigma_n = -5, a_n = 0.1$ ；红色虚线，默认  $\tau_n : \sigma_n = -4, a_n = 0$ ）和两条重叠的 LF 分岔曲线（蓝色，默认和修改后的  $\tau_n$ ），在  $(h, gCAN_{Tot})$  参数空间中。黑色曲线表示默认的  $\tau_n$  函数的轨迹，其他参数如图所示。黄色符号的含义与图 14-17B 中相同。

### 3.4.2 $g_{NaP}$ 的鲁棒性

为了研究 MB 解对  $g_{NaP}$  的鲁棒性，我们将  $[IP_3]$  固定在 0.95。数值模拟表明，随着  $g_{NaP}$  的增加，胞体子系统的行为从静止到簇放电，对应于树突子系统驱动整个系统的簇放电 (Toporikova and Butera 2011; Park and Rubin 2013) 到混合簇到簇，包括胞体和树突子系统，但没有混合簇的类型 (胞体-树突 Toporikova and Butera 2011; Park and Rubin 2013)。

图 19A 中的单参数分岔图总结了  $g_{NaP}$  变化对胞体子系统动力学的影响，其中显示了  $g_{CAN_{Tot}}$  的胞体子系统相对于  $g_{NaP}$  的分岔结构。在这种情况下，我们将  $g_{NaP}$  与解的标准欧几里得范数绘制出来，相较于  $V$ 。对于较小的  $g_{NaP}$  值，胞体子系统的超极化不动点是稳定的 (红色固体)，对应于静止状态。在 AH 分岔处的稳定性发生变化，峰族 (蓝色) 在周期加倍 (PD) 分岔处变得稳定。此外，蓝色曲线终止于一个涉及不稳定平衡分支的同宿分岔 (红色)。在峰值和静息之间是  $g_{NaP}$  间隔，胞体子系统可以参与簇放电。根据先前关于方波簇的工作 (Butera et al. 1999)，簇放电模式是 AH 和 PD 分岔之间的大部分  $g_{NaP}$  间隔的结果。修正的  $\tau_n$  函数的分岔图，也是  $g_{CAN_{Tot}} = 0$ ，见图 19B。通过  $\tau_n$  的修改大大扩大了潜在的簇间隔。

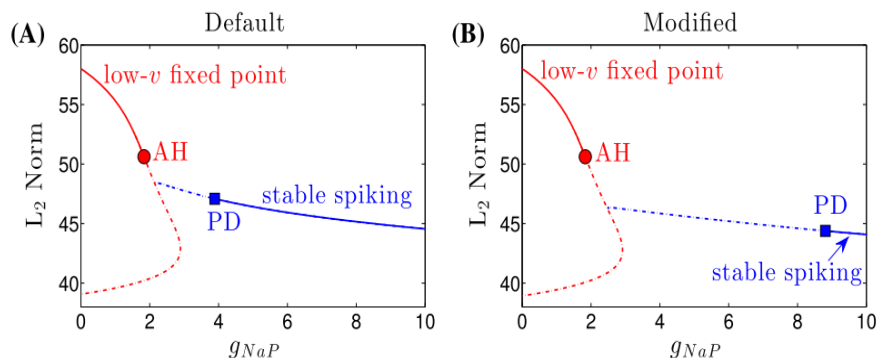


Figure 19:  $g_{CAN_{Tot}} = 0$  的变化对胞体子系统行为的影响。(A) 默认  $\tau_n(V)$ 。(B) 修改后的  $\tau_n(V)$  (用图 10A 中的绿色曲线表示)。所有其他参数都固定在其标准值上。

接下来，我们扩展了这个分岔分析，并研究了 MB 解对  $g_{NaP}$  和  $g_{CAN_{Tot}}$  的依赖性。为此，我们在  $(g_{CAN_{Tot}}, g_{NaP})$  空间中计算了双参数分岔图 (图 20)。胞体子系统的峰/簇边界 (蓝色, PD) 的计算使用 AUTO (Doedel 1981; Doedel et al. 2009)，通过遵循  $(g_{CAN_{Tot}}, g_{NaP})$  参数空间的 PD 点，簇和静息之间的边界是根据体细胞子系统的不动点失去稳定性的 AH 点计算的 (图 20A)。对修正后的  $\tau_n$  函数也计算了类似的双参数分岔图 (图 20B)。比较这两个图表明，对于所有低于 0.05 的  $g_{CAN_{Tot}}$  值，即对于一个完全弛豫振荡周期内的所有  $c$  值，经过修改后的胞体子系统可以为更大范围的  $g_{NaP}$  产生簇放电。回想一下，在钙的静息阶段  $c$  值增加，为了使整个系统生成 MB 解，(C1) 需要胞体子系统参与。因此，随着新的时间尺度混合，完整模型 (4) 的 MB 解对  $g_{NaP}$  变得更加健壮。

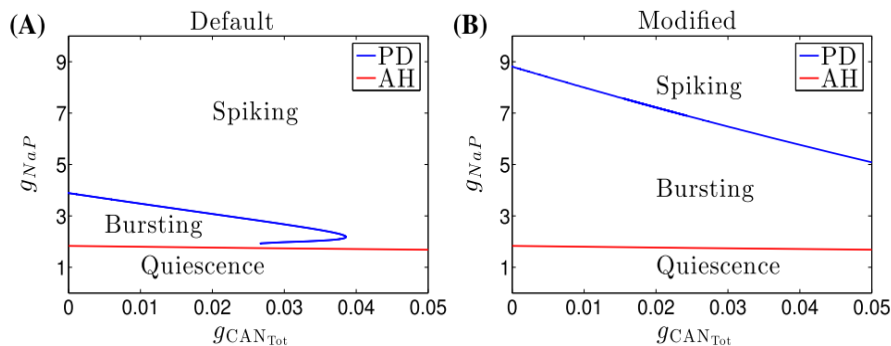


Figure 20: (A) 默认  $\tau_n(V)$  和 (B) 修改的  $\tau_n(V)$  的胞体子系统的峰/簇和簇/稳定边界，如图 19 所示。

综上所述, 通过它对  $g_{NaP}$  和  $g_{CAN_{Tot}}$  的胞体子系统分岔图的影响 (图 18,19,20)。n 的新时间尺度有助于扩大 ( $g_{CAN_{Tot}}, g_{NaP}$ ) 空间中的簇放电区域, 这反过来增强了整个系统的 MB 解的稳健性, 相对于每个固定  $g_{CAN}$  值时  $g_{NaP}$  的变化。

## 4 讨论

我们考虑了 pre-BotC 神经元的两房室模型 (Toporikova 和 Butera 2011) 的单房室降维 (Park 和 Rubin2013), 具有 NaP 和 CAN 电流, 以及调节 CAN 电流的细胞内钙振荡。先前的工作描述了 ( $[IP_3], g_{NaP}$ ) 参数空间的区域, 在这些模型中产生了各种类型的解, 即胞体簇、树突簇和胞体-树突簇 (Toporikova 和 Butera 2011; Park 和 Rubin2013)。而 (Park 和 Rubin2013) 提出了一个数学分析解释相关簇机制, 基于 NaP 电流和 CAN 电流, 或两个电流一起作用, 对 MB 解进行有限的分析, 而不是确定为了获得这些解或他们的鲁棒性由多少时间是真正需要的。

在本文中, 我们解释了 MB 解背后的基本机制。我们的方法是基于快-慢分解的思想, 通过考虑两个子系统的相互作用 (一个可能簇放电, 另一个本质上振荡) 来实现。这种方法通常用于双时间尺度, 最近也被扩展到三时间尺度系统 (Nan et al. 2015)。

在我们的分析过程中, 我们推导了共同支持 MB 解的时间尺度上的某些条件, 基于此条件得到了一个非直观的结果, 简单地说, MB 解实际上是一个两个时间尺度的现象, 实际上不需要三时间尺度。

我们在这个系统中分析时间尺度如何组合, 可能会为未来的研究提供有用的信息, 不规则簇放电观察到其他现实的生物模型例如呼吸 CPG 神经元以及底丘脑核 (STN) 基底神经元, 可以表现出类似的簇放电模式 (如 Beurrier 等, 1999; Jasinski 等, 2013; Dunmyre 等, 2011)。我们的方法也可能被证明有助于建模者在其他物理系统中关于时间尺度分组的选择。

虽然这项工作的部分内容调查了 MB 解的相当具体的细节, 但我们也我们的分析之后, 研究了如何调整完整的模型以获得更健壮的 MB 解。请注意, 由不同的系统参数 (如  $[IP_3], g_{NaP}, g_{CAN}$ ) 产生的不同活动模式之间的转换已经在过去的工作中进行了研究 (Dunmyre 等, 2011; Toporikova and Butera 2011; Park and Rubin 2013), 在所有这些研究中, MB 解只存在于非常小的参数范围内。在我们的工作中, 我们研究了为什么我们发现的时间尺度组合可以支持更稳健的 MB 解, 从而确定了如何通过改变时间尺度在 ( $[IP_3], g_{NaP}$ ) 参数空间中获得更大的 MB 区域。这种分析也将延续到类似于 MB 解决方案相对于其他参数的稳健性分析, 如  $g_{CAN}$ , 已知在 Pre-BotC 神经元中是不同的。鉴于 MB 活性在 Pre-BotC 网络记录中观察到, 我们认为我们推导出的修正模型将是未来 Pre-BotC 网络动态研究的合理选择。基于这个模型, 我们预测 MB 可能出现在 Pre-BotC 神经元的树突钙振荡导致的胞体膜动力学, 如通过激活的电流, 在一个中间范围的  $g_{NaP}$  值下, 胞体在低  $Ca^{2+}$  的时候也是可以产生簇放电的。从 MB 状态来看, 足够大的  $g_{NaP}$  的增加和减少都应该产生非混合簇放电。MB 动力学对  $IP_3$  动力学的减慢具有鲁棒性, 但对  $Ca^{2+}$  动力学的减慢没有影响。此外, 尽管 SNIC 的分岔对于 MB 的动力学贡献让人想起抛物线簇放电 (Rinzel 1987), 我们并不期望 Pre-botC 神经元表现出与抛物线簇放电相同的定量行为, 因为钙  $Ca^{2+}$  的快速跳跃, 相对于缓慢的持续钠失活动力学, 即使每个周期有两个快子系统 SNIC 分岔, 也会产生从峰放电到静息的突变 (如图 8A 和 E)。

在其他早期的工作中, 我们只考虑了单向耦合, 从树突到胞体子系统, 这样我们的模型可以被认为是一个振荡器强迫另一个。产生这种简化是因为我们考虑了一个单房室模型, 消除了两房室模型中房室电压之间的耦合, 我们研究的系统的原始实验和模型没有强调胞体电压对钙振荡的影响 (Mironov 2008; Toporikova and Butera 2011)。独立的钙振荡本身包括两个不同的时间尺度, 这一特性显著地有助于 MB 解的产生, 例如, 与纯正弦函数耦合。尽管如此, 类似的 MB 动力学可能会出现在其他不那么生物学但数学上相似的双时间尺度强迫项中。此外, 在其他模型系统中出现的时间尺度之间的耦合也存在许多变化。例如, Jasinski 等人最近提出了一个更详细的 Pre-botC 模型神经元, 每个膜电位和胞质  $Ca^{2+}$  浓度可以互相影响的彼此的演化, 并表明这些神经元的异构集群可以产生类似 MB 的解 (Jasinski et al. 2013)。双向耦合可能会改变相关的分岔结构, 肯定需要额外的分析来探索这个复杂的情况。此外, 先前的研究表明,  $Na^+/K^+$  泵, 除了  $I_{NaP}$  和  $I_{CAN}$  以外, 在 MB 解的生成中发挥重要作用 (Rubin 等 2009; Jasinski 等 2013), 但我们研究的系统中没有考虑到这一点。因此, 将本文中的分析推广到更复杂的模型, 包括在呼吸神经元中看到的额外的多尺度动力学形式, 以及可能的突

触耦合，是未来工作的重要方向。

在分析方面，从快慢分解和簇放电的角度的分析包括系统在不同相空间的不同时间尺度上对处理方程方法的发展 (Clewley et al. 2005)，研究其他模型参数的影响，以及识别 MB 动力学相关的其他形式的簇放电的展开 (Osinga et al. 2012)。值得注意的是，通过使用快-慢分解，我们错过了捕捉时间尺度分离失效的更复杂行为的机会 (例如，Desroches 等人，2012 年)，包括可能的混沌动力学。通过关注特定的解的模式、混合簇发放，以及产生这些解并使它们更加健壮所需的时间尺度方面，我们还没有发现过其他有趣和重要的数学方向。例如，我们忽略了对余维 2 分岔和峰值添加机制等情形的探索，通过这些机制，模型动力学中的基本转变可能由参数变化导致一系列的现象，这些现象可以与同宿和 SNIC 分岔联系起来 (Andronov and Vitt 1930; Andronov and Leontovich 1963; Shilnikov 1963; Afraimovich and Shilnikov 1974b; Lukyanov and Shilnikov 1978; Afraimovich et al. 2014; Terman 1992; Shilnikov et al. 2005; Shilnikov and Kolomiets 2008; Linaro et al. 2012; Desroches et al. 2013; Shilnikov et al. 2001)。

虽然我们的研究是由在 Pre-BotC 中观察到的簇放电模式激发的，但它可能也适用于其他表现出节律性活动的大脑区域。事实上，我们进行了类似的分析，由方波簇耦合一般弛豫振荡器，在本文的完整的 Pre-BotC 模型中可以生成相似的 MB 解，我们发现，在启发式模型中，这些解模式具有相似的机制，同样不需要第三个时间尺度。在其他哺乳动物 CPG 和节律神经回路中，NaP 电流和 CAN 电流在模式生成中起关键作用 (Wang et al. 2006; Tazerart et al. 2007; Zhong et al. 2007; Tazerart et al. 2008; Ziskind-Conhaim et al. 2008; Sheroziya et al. 2009; Brocard et al. 2013; Tsuruyama et al. 2013)。鉴于 NaP 和 CAN 电流广泛存在，对簇放电的产生是必不可少的 (Rubin et al. 2009; Dunmyre et al. 2011; Toporikova and Butera 2011; Park and Rubin 2013; Jasinski et al. 2013)，似乎这些电流的相互作用也是其他地方簇发放解发生的一个基本组成部分。因此，我们对 MB 模式的分析很可能可以扩展并应用于其他节律性神经元系统，既可以解释潜在的动力学，也可以评估其时间尺度的需求。

## 5 附录 A：调整树突子系统的时间尺度

完整的模型 (1) 能够使用参数值 ( $[Ca]$ ,  $l$ ) 作为弛豫振荡器 ( $[IP_3] = 0.95\mu M$ ,  $A = 0.005\mu M^{-1} \cdot ms^{-1}$  如 in (Park and Rubin 2013))。然而，由于  $l$  零斜线位于非常靠近  $[Ca]$  零斜线左膝的位置 (图 21B)，投影到  $([Ca], l)$  空间的轨迹不会跳跃到较大的  $[Ca]$  值，并在通过左膝 (黄色圆圈) 后立即过渡到长簇 (LB) 阶段。相反，它沿着  $l$ -零斜线缓慢移动，然后跳到右分支 (图 21B 和 C: 从黄色圆圈到绿色圆圈); 这种效应可以解释为树突系统的分岔引发了  $(cl)$  振荡，发生在  $[IP_3]$  略低于 0.95 时 (Park 和 Rubin 2013)。从数值上看，我们观察到在这期间发生了小的簇放电 (图 21A)。因此，MB 解的存在很大程度上依赖于零斜线相互作用，这可以通过改变  $[IP_3]$  来调整。为了明确识别 MB 行为中涉及的时间尺度，并评估如何对时间尺度进行分组，并消除 MB 解对  $[IP_3]$  精确值的敏感性，我们将  $[IP_3]$  增加到 1。结果，零斜线向下移动，因此远离  $l$  零斜线。此外，我们还通过将  $A$  从 0.005 降低到 0.001 来减缓  $l$ ，从而使  $l \approx O 1000 ms$  与  $[Ca]$  更加分离，左膝  $[Ca]$  跳跃的延迟时间显著减少，而树突子系统具有较强的松弛特性。

备注 1: 虽然树突子系统以新的参数值 ( $[IP_3] = 1$   $A = 0.001$ ) 作为一个更标准的弛豫振荡器，但  $[IP_3]$  离分岔值不够远，不足以使上述分岔的影响完全消失。因此，在  $[Ca]$  到达左膝跳跃之前仍有一个短暂的延迟，但它比原始参数值要短得多。

## 6 附录 B：完整模型 (1) 的无量纲化

通过数值模拟，我们发现膜电位  $V$  通常在 60mV 和 20mV 之间。相应地，对于  $x \in (n, h)$ ，我们在  $V \in [-60, 20]$  范围内定义  $T_x = \max 1/\tau_x V$ ，然后定义  $t_x V$ ，

$\tau_x(V)$  的尺度化为  $t_x(V) = T_x \tau_x(V)$ 。我们定义  $g_{\max}$  为以下五个电导的最大值  $g_L, g_K, g_{Na}, g_{NP}$  和  $g_{CAN}$ 。进一步，我们让  $G([Ca]) = \frac{[PP_1][Ca]}{([F]+K_7)[Ca]+K_a}$  and  $gsERCA([Ca]) = V_{SERCA} \frac{[Ca]}{K_{\max ax^2} + [Ca]^2}$ 。将这些表达式带入 (1) 并重新规划尺度，我

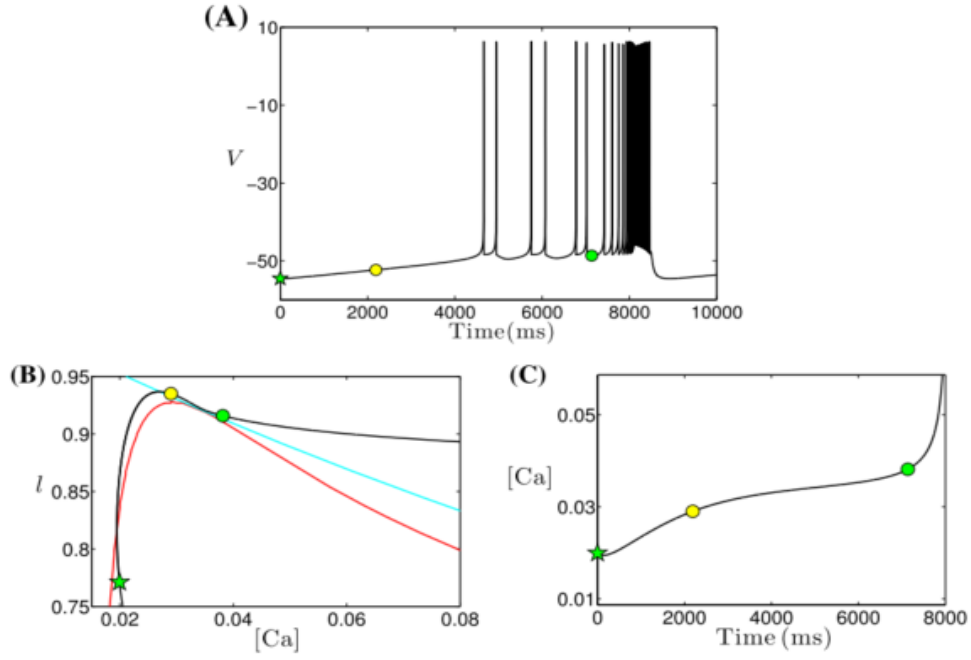


Figure 21: 除  $[IP_3] = 0.95[\mu M]$   $A = 0.005[\mu M^{-1} \cdot ms^{-1}]$  外, 全模型 (1) 的吸引解的时间序列和树突子系统的分岔结构, 参数值如表 1 所示。绿色和黄色符号表示解轨迹上的关键点 (绿星: 具有最小  $gCAN_{Tot}$  的点; 黄色圆: 轨迹通过左膝的点; 绿色圆: 长簇 (LB) 的开始。(A):  $V$  的时间序列。(B): 图 2B 部分的放大图, 显示了树突子系统的  $[Ca]$  (红色) 和 1 (青色) 的零斜线, 以及来自上一行的 MB 的解。(C):  $[Ca]$  时间序列的一部分。

们获得了下面的系统:

$$\begin{aligned}
\frac{C_m}{Q_t \cdot g_{max}} \frac{dv}{d\tau} &= -\bar{g}_L (v - \bar{V}_L) - \bar{g}_K n^4 (v - \bar{V}_K) \\
&\quad - \bar{g}_{N_2} m_\infty^3(v)(1-n)(v - \bar{V}_{Na}) \\
&\quad - \bar{g}_{Na} m m p_\infty(v) h (v - \bar{V}_{Na}) \\
&\quad - \bar{g} CAN f(c) (v - \bar{V}_{Na}) \\
\frac{1}{Q_\ell \cdot T_n} \frac{dn}{d\tau} &= (n_\infty(v) - n) / t_n(v) \\
\frac{1}{Q_t - T_h} \frac{dh}{d\tau} &= (h_\infty(v) - h) / t_h(v) \\
\frac{d[Ca]}{d\tau} &= K_{Ca} \cdot (L_{tP} + P_{PP_3} G^3([Ca])^3) \\
&\quad \times \left( \frac{[Ca]_{Tat} - [Ca]}{\sigma} - [Ca] \right) \\
&\quad - K_{Ca} \cdot g_{serca}([Ca]) + [Ca] \\
\frac{dl}{d\tau} &= AK_d(1-l) - A[Ca]/
\end{aligned}$$

无量纲化参数  $\bar{g}_x = g_x/g_{max}$  和  $\bar{V}_x = V_x/Q_v$ 。注意现在我们已经无量纲化胞体子系统 (1a)-(1c)。

下面我们通过  $[Ca]$  无量纲化系统 (1d)-(1e), 它位于  $0\mu M$  和  $1\mu M$ , 基于数值模拟。我们定义  $G_c = \max(G^3([Ca]))$  和  $G_S = \max(g_{SERCA}(Ca))$  在范围  $[Ca] \in [0, 1]$  并进一步定义  $P_{max}$  为  $\{L_{IP_3}, P_{TP_3} G_c, G_5\}$  的最大值。从系统 (7), 我们得到

以下的无量纲化系统:

$$\begin{aligned}
\frac{C_m}{Q_\ell + g_{\max}} \frac{dv}{d\tau} &= -\bar{g}_L (v - \bar{V}_L) - \bar{g}_K n^4 (v - \bar{V}_K) \\
&\quad - \bar{g}_{\text{Na}_2} m_\infty^3(v)(1-n)(v - \bar{V}_{\text{Na}}) \\
&\quad - \bar{g}_{\text{NaP}} mp_\infty(v)h(v - \bar{V}_{\text{Na}}) \\
&\quad - \bar{g}_{\text{CAN}} f(c)(v - \bar{V}_{\text{Na}}) \\
\frac{1}{Q_t \cdot T_n} \frac{dn}{dt} &= (n_\infty(v) - n) / t_n(v) \\
\frac{1}{Q_t \cdot T_h} \frac{dh}{dt} &= (h_\infty(v) - h) / t_h(v) \\
\frac{\sigma}{Q_f \cdot P_{\max} \cdot K_{Ca}} \frac{dc}{d\tau} &= \left( \bar{L}_{\text{IP}_3} + \tilde{P}_{\text{IP}_3} G^3(c) l^3 \right) \\
&\quad \times ([Ca]_{\text{Tot}} - c - \sigma \cdot c) \\
&\quad - \bar{g}_{\text{ser}} Ca(c) \cdot c \\
\frac{1}{Q_t \cdot Q_c \cdot A} \frac{dl}{d\tau} &= \bar{K}_d(1-l) - cl
\end{aligned}$$

无量纲化参数  $\bar{L}_{\text{IP}_3} = L_{\text{IP}_3}/P_{\max}$ ,  $\tilde{P}_{\text{IP}_3}(c) = P_{\text{IB}_3}/P_{\max}$ ,  $\tilde{g}_{\text{SERCA}}(c) = \text{gsERCA}([\text{Ca}])/P_{\max}$  and  $\bar{K}_d = K_d/Q_e$ .

由于我们期望  $V \in [-60, 20]$  和  $[\text{Ca}] \in [0, 1]$ . 对于电压和钙尺度的合适选择是  $Q_v = 100\text{mV}$  和  $Q_c = 1\mu\text{M}$ . 我们也看到  $m_\infty(V), mp_\infty(V), f([\text{Ca}]), n_\infty(V), h_\infty(V), G([\text{Ca}]), \bar{s}_{\text{serca}}([\text{Ca}]), n, h$  和  $l$  的值都在  $[0, 1]$  的范围内. 对于表 1 中参数的选择, 最大电导是  $g_{\text{Na}} = 28\text{nS}$ , 所以我们有  $g_{\max} = g_{\text{Na}}$ . 数值估计  $1/\tau_n(V)$  和  $1/\tau_h(V)$  对于  $V \in [-60, 20]$  显示了  $T_n \approx 20 \text{ms}^{-1}$  和  $T_h \approx 0.04 \text{ms}^{-1}$ . 相似的, 我们获得  $G_c \approx 0.0421$  和  $G_S \approx 1000\text{pL} \cdot \text{ms}^{-1}$ , 所以我们有  $P_{\max} \approx 1305\text{pL} \cdot \text{ms}^{-1}$ . 使用这些值, 我们可以看到在方程 (8a)–(8e) 右边的所有的项都是有界的, 不超过 1.

在方程 (8a)–(8e) 左边的导数的系数揭示了这些变化的相对演化速率. 我们发现  $C_m/g_{\max} = 0.75 \text{ms} \sim O(1)\text{ms}$ ,  $1/T_n = 0.05 \text{ms} \sim O(0.1)\text{ms}$ ,  $1/T_h = 25 \text{ms} \sim O(10)\text{ms}$ ,  $\frac{g}{P_{\max} + K_G} = 5.67 \text{ms} \sim O(10)\text{ms}$  和  $\frac{1}{Q_e - \lambda} = 200 \text{ms} \sim O(100)\text{ms}$ . 我们选择快时间尺度作为我们的参考尺度, 选择  $Q_t = 1 \text{ms}$ , 设置

$$\begin{aligned}
R_y &:= \frac{C_m}{Q_t \cdot g_{\max}}, & R_x &:= \frac{1}{Q_t \cdot T_x}, x \in \{n, h\}, \\
R_c &:= \frac{\sigma}{Q_t \cdot P_{\max} \cdot K_{Ca}}, & R_t &:= \frac{1}{Q_t \cdot Q_c \cdot A}, \quad (9b)
\end{aligned}$$

结果, 无量纲系统 (8) 成为在第 3 节中给出的系统 (4), 即

$$\begin{aligned}
R_v \frac{dv}{d\tau} &= -\bar{g}_L (v - \bar{V}_L) - \bar{g}_K n^4 (v - \bar{V}_K) \\
&\quad - \bar{g}_{\text{Na}_2} m_\infty^3(v)(1-n)(v - \bar{V}_{\text{Na}}) \\
&\quad - \bar{g}_{\text{NaP}} mp_\infty(v)h(v - \bar{V}_{\text{Na}}) \\
&\quad - \bar{g}_{\text{CAN}} f(c)(v - \bar{V}_{\text{Na}}) := f_1(v, n, h, c) \\
R_n \frac{dn}{d\tau} &= (n_\infty(v) - n) / t_n(v) := g_1(v, n) / t_n(v) \\
R_h \frac{dh}{d\tau} &= (h_\infty(v) - h) / t_h(v) := h_1(v, h) / h_h(v) \\
R_c \frac{dc}{d\tau} &= (\bar{L}_{\text{IP}_3} + \bar{P}_{\text{DP}} G^3(c) l^3) ([Ca]_{\text{Tot}} - c - \sigma \cdot c) \\
&\quad - \bar{g}_{\text{SERCA}}(c) \cdot c := f_2(c, l) \\
R_l \frac{dl}{d\tau} &= \bar{K}_d(1-l) - d := g_2(c, l)
\end{aligned}$$

这里  $R_t, R_f, R_h, R_c$  和  $R_l$  都是 (9) 中给出的无维度参数。

## 参考文献

- Afraimovich, V.S., Gonchenko, S.V., Lerman, L.M., Shilnikov, A.L., & Turaev, D.V. (2014). Scientific heritage of L.P. Shilnikov. Part 1. Regular and Chaotic Dynamics, 19(4), 435-460.
- Afraimovich, V.S., & Shilnikov, L.P. (1974b), On some global bifurcations connected with the disappearance of a fixed point of saddle-node type. Soviet Mathematics - Doklady, 15, 1761-1765.
- Andronow, A.A., & Loontovich, E.A. (1963). Generalization of limit cycles from a separatrix forming a loop and from the separatrix of an equilibrium state of saddle-node type. American Mathematical Society Translations: Series 2,33, 189-231.
- Andronow, A.A., & Vitt, A.A. (1930), Zur theorie des mitmehmens von van der Pol. Archiv fir Elektrotechnik XXIV, 99-1 10.
- Best, J. Borisjuk, A., Rubin, J., Terman, D. & Wechselberger, M. (2005). The dynamic range of bursting in a model respiratory pacemaker network. SIAM Journal on Applied Dynamical Systems, 4, 1107-1139.
- Beurrier, C., Congar, P., Bioulac, B., & Hammond, C. (1999). Subthalamic nucleus neurosns switch from single-spike activity to burst-firing mode. The Journal of Neuroscience, 19(2), 599-609.
- Brocard, F., Shevtsova, N.A., Bouhadfane, M., Tazerart, S., Heinemann, U., Rybak, I.A., & Vinay, L. (2013). Activitydependent changes in extracellular Ca<sup>2+</sup> and K<sup>+</sup> reveal pacemakers in the spinal locomotor-related network. Neuron, 77(6), 1047-1054.
- Butera, R.J. Rinzel, J., & Smith, J.C. (1999). Models of respiratory rhythm generation in the pre-B,otzinger complex. I. Bursting pacemaker neurons. Journal of Neumphysiology, 82(1). 382-397.
- Clewley, R., Rotstein, H.G., & Kopell, N. (2005). A computational tool for the reduction of nonlinear ode systems possessing multiple scales. Multiscale Modeling and Simulation, 4, 732-759.
- Del Negro, C.A., Hayes, J.A., & Rekling, J.C. (2011). Dendritic calcium activity precedes inspiratory bursts in pre-Bötzing complex neurons. The Journal of Neumsience, 31(3), 1017-1022.
- Desroches, M., Guckenheimer, J., Krauskopf, B., Kuchn, C., Osinga, H., & Wechselberger, M. (2012). Mixed-mode oscillations with multiple time scales, SIAM Review, 54, 211-288.
- Desroches, M., Kaper, T.J., & oscillations, M.Krupa. (2013). Mixedmode bursting Dynamics created by a slow passage through spike-adding canard explosion in a square-wave burster. Chaes, 23,046106 .
- Doedel, E.J. (1981). Auto: a program for the automatic bifurcation analysis of autonomous systems. Congressus Numenantum, 30 , 265-284.
- Doedel, E.J., Champneys, A.R., Fairgrieve, T.F., Kuznetsov, Y.A., Oldeman, K.E., Paffenroth, R.C., Sanstede, B., Wang, X.J. & Zhang, C. (2009). Auto-07p: continuation and bifurcation software for ordinary differential equations, available from: <http://cmvl.es.concordiacal>.
- Dunmyre, J.R., Del Negro, C.A., & Rubin, J.E. (2011), Interactions of persistent sodium and calcium-activated nonspecific cationic currents yield dynamically distinct bursting regimes in a model of respiratory neurons. Journal of Computational Neuroscience. 31(2), 305 – 328.
- Ermentrout, G.B., & Terman, D.H. (2010). Mathematical foundations of neuroscience. New York: Springer.
- Guckenheimer, J., & Holmes, P. (2013). Nonlinear oscillations, dynamical systems, and bifurcations of vector fields. Springer Science & Business Media, 42.
- Hodgkin, A.L., & Huxley, A.F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. The Journal of Physiology, 117, 500-544
- Izhikevich, E.M. (2000). Neural excitability, spiking, and bursting. Intemational Journal of Bifurcation and Chaos, 10, 1171-1266.
- Jasinski, P.E., Molkov, Y.I., Shevtsova, N.A., Smith, J.C., & Rybak, LA. (2013). Sodium and calcium mechanisms of rhythmic bursting in excitatory neural networks of the pre-Bötzing complex: a computational modelling study. The European Journal of Neuroscience, 37, 212-230.
- Linaro, D. Champneys, A., Desroches, M. & Storace, M. (2012). Codimension-two homoclinic bifurcations underlying spike adding in the Hindmarsh-Rose burster. SLAM Journal on Applied Dynamical Systems, //(3), 939-962.
- Lukyanov, V., & Shilnikov, L.P. (1978). Some bifurcations of dynamical system with homoclinic structures. Soviet Mathematics - Doklady. 19. 1314-1318.
- Mironov, S L. (2008). Metabotropic glutamate receptors activate dendritic calcium waves and TRPM channels which drive thytic respiratory patterns in mice. Journal of Physiology, 586, 22772291.
- Morris, C., & Lecar, H. (1981). Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. Biophysical Journal, 35(1), 193-213.
- Nan, P. Wang, Y., Kirk, V., & Rubin, J.E. (2015), Understanding and distinguishing three-timescale oscillations: case study in a

- coupled Morris-Lecar system. *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*, 14, 1518-1557.
- Osinga, H.M., Sherman, A., & Tsaneva-Atanasova, K. (2012). Crosscurrents between biology and mathematics: The codimension of pseudo-plateau bursting. *Discrete and Continuous Dynamical Systems Series A*, 32, 2853-2877.
- Park, C., & Rubin, J.E. (2013). Cooperation of intrinsic bursting and calcium oscillations underlying activity patterns of model pre-böttringer complex neurons. *Journal of Computational Neuro. science*, 34, 345-366.
- Rinzel, J. (1987). A formal classification of bursting mechanisms in excitable systems. In Gleason, A.M. ed., *Proceedings of the International Congress of Mathematicians*, pp. 1578-1594. American Mathematical Society. Providence, RI.
- Rinzel, J., & Ermentrout, G.B. (1998). Analysis of neural excitability and oscillations, In Koch, C. & Segev, I. (Eds.) *Methods in Nonlinear Modeling: From Synapses to Networks*, second edition, pp. 251-291, MIT Press, Cambridge, MA.
- Rubin, J.E., Hayes, J.A., Mendenhall, J.L., & Del Negro, C.A. (2009). Calcium-activated nonspecific cation current and synaptic depression promote network-dependent burst oscillations, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 2939-2944.
- Rubin, J.E. & Terman, D. (2002). Geometric singular perturbation analysis of neuronal dynamics, In Fiedler, B. (Ed.) *Handbook of Dynamical Systems*, (Vol. 2 pp. 93-146). Amsterdam: Elsevier.
- Strogatz, S.H. (2014). *Nonlinear Dynamics and Chaos: with Applications to Physics, Biology, Chemistry, and Engineering* Westview press.
- Sheroziya, M.G., von Bohlen, O, Unsicker, K., & Egorov, A.V. (2009). Spontaneous bursting activity in the developing entorhinal cortex. *The Journal of Neuroscience*, 29, 12131-12144.
- Shilnikov, A.L., Calabrese, R.L., & Cymbalyuk, G. (2005). Mechanism of bistability: tonic spiking and bursting in a neuron model. *Physics Review E*, 71, 056214.
- Shilnikov, A.L., & Kolomiets, M.L. (2008). Methods of the qualitative theory for the Hindmarsh-Rose model A case study. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 18, 1-27.
- Shilnikov, L.P. (1963). Some cases of generation of periodic motion from singular trajectories. *Mathematics of the USSR - Izvestiya*, 61, 443 – 466.
- Shilnikov, L.P., Shilnikov, A., Turaev, D., & Chua, L. (2001). *Methods of qualitative theory in nonlinear dynamics. Parts I and II*. World Sci.
- Tazerart, S., Viemari, J.C., Darbon, P., Vinay, L., & Brocard, F. (2007). Contribution of persistent sodium current to locomotor pattern generation in neonatal rats. *Journal of Neurophysiology*, 98(2), 613.
- Tazerart, S., Vinay, L., & Brocard, F. (2008). The persistent sodium current generates pacemaker activities in the central pattern generator for locomotion and regulates the locomotor rhythm. *The Journal of Neuroscience*, 28, 8577-8589.
- Terman, D. (1992). The transition from bursting to continuous spiking in excitable membrane models. *Journal of Nonlinear Science*, 2(2), 135-182.
- Toporikova, N., & Butera, R.J. (2011). Two types of independent bursting mechanisms in inspiratory neurons: an integrative model. *Journal of Computational Neuroscience*, 30(3), 515-528.
- Tsuruyama, K., Hsiao, C.-F., & Chandler, S.H. (2013). Participation of a persistent sodium current and calcium-activated nonspecific cationic current to burst generation in trigeminal principal sensory neurons. *Journal of Neurophysiology*, 110(8), 1903-1914.
- Wang, D., Grillner, S., & Wallen, P. (2006). Effects of flufenamic acid on fictive locomotion, plateau potentials, calcium channels and NMDA receptors in the lamprey spinal cord. *Neuropharmacology*, 51, 1038-1046.
- Zhong, G., Masino, M.A., & Harris-Warrick, R.M. (2007). Persistent sodium currents participate in fictive locomotion generation in neonatal mouse spinal cord. *The Journal of Neuroscience*, 27(17), 4507 – 4518.
- Ziskind-Conhaim, L., Wu, L., & Wiesner, E.P. (2008). Persistent sodium current contributes to induced voltage oscillations in locomotor-related hb9 interneurons in the mouse spinal cord. *Journal of Neurophysiology*, 100(4), 2254-2264.