

鸟鸣维持与控制的动力系统

1、鸟鸣神经回路简介

鸟鸣是在神经回路，运动功能和环境相互作用下所产生的一种行为。在鸟鸣产生的过程中，神经指令会驱动高度非线性的 syrinx 肌肉，与呼吸控制一起产生简单的哨声以及丰富，复杂的声音[1]。歌曲的产生需要声音肌肉和呼吸肌肉的协调。而产生这些肌肉运动模式的神经回路包括定义明确的相互连接的神经元集，称为核[2]。

关于这些神经核的特性已经进行了详细的研究：1997年 Brenowitz 等人[3]研究了神经核的分化结构和连接结构，在2002年，Brainard 和 Doupe 等人[4]分析了鸟鸣产生必要的运动通路及其协调模式的活动，Hahnloser 等人[5]确定了鸟鸣回路的主要神经核是 HVC 和 RA，HVC 会发出稀疏的尖峰脉冲，从而刺激 RA 投射神经元。Brainard 和 Doupe 等人[6]则发现 HVC 与 RA 之间还有另一种联系：通过一组称为前端脑通路（AFP）的神经核。AFP 不参与鸟鸣的制作，但在学习和维护鸟鸣方面起着至关重要的作用。Laje 和 Mindlin 等人[7]试图在神经回路和声学特征之间建立这种联系，根据速率模型模拟了鸟鸣运动路径的神经核中的活动。然而，这些简单的模型未能捕捉到 Suthers 和 Margoliash 等人[8]在运动途径中发现的 HVC 稀疏发放的动力学现象：Suthers 等人对 HVC 和 RA 之间的作用进行了研究，鸟类每次鸣叫的神经活动持续约 1 s，RA 对应的 HVC 神经元在 6.1 ± 2 ms 时发射一个 4.5 ± 2 尖峰的脉冲。一系列以这种稀疏方式发放的 HVC 神经元激发了 RA 核中的神经元亚群，其中一些投射到控制声带肌肉活动的运动神经元上，而另一些投射到参与呼吸控制的神经核上。因此，2004年，Henry 等人[9]在将神经结构映射到鸟鸣的声学特征时兼容了 Suthers 等人观察到的动力学现象。

在这里我们介绍 Henry 在 2004 年提出的一种鸟鸣神经回路模型[10]，如图 1。该回路包括了从 HVC 到 RA 的直接运动前通路和 HVC 通过前端脑通（AFP）刺激 RA 的间接连接通路。AFP 包括区域 X、背侧丘脑（DLM）的内侧神经核、以及新生层（LMAN）的巨细胞核的外侧部分。区域 X 直接从 HVC 处接收输入，DLM 则作为一个重要的中继站，受到区域 X 的抑制，同时刺激 LAMN，最后 LMAN 从 DLM 处接受输入并投射到区域 X，同时作为 AFP 的输出，投射到 RA。另外，虚线表示从 RA 到 DLM 的已知但尚未探索的连接。接下来我们介绍 RA 和 AFP 的网络结构及其模型建立。

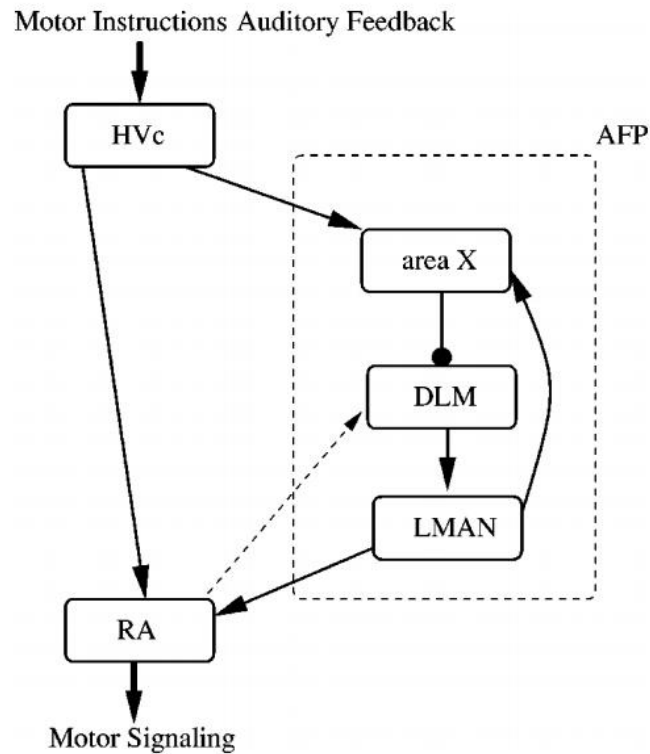


图 1.运动前通路示意图,由 HVC 和 RA 神经核以及前端脑通路 AFP(包括区域 X, DLM 和 LMAN) 组成。HVC 接收动作指令, 这些指令以稀疏脉冲的形式传递到 RA 和 X 区域。AFP 是控制和维持路径。HVC 通过 AFP 发出的信号以 $\Delta T=50 \pm 10\text{ms}$ 的时间延迟到达 RA。带箭头的实线表示刺激性耦合, 带圆圈的实线表示抑制性耦合, 虚线是 RA 和 DLM 之间尚未建立的生理特性的已知连接。

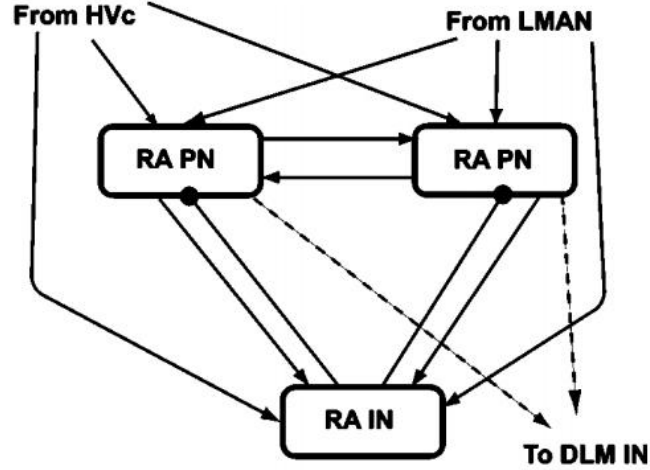
2、RA 神经核

2.1 RA 神经结构

在本节中, 我们首先介绍 RA 神经核的神经结构及其结构表示。如图 2 所示, RA 神经核在鸟鸣回路中主要充当“接线盒”, 即将每个 HVC 神经元投射进来的稀疏信号转换成对 syrinx 肌肉张力和肺呼吸压力的指令。张力和压力已被证明是声音产生过程中的关键驱动信号[11]。

Spiro, Dalva 和 Mooney[12]研究了 RA 神经核中不同类型神经元的电生理性质。他们确定了一类中间神经元 (INs), INs 在形态学和电生理学上都与 RA 的投射神经元 (PNs) 区分开。PN 和 IN 接收来自沿运动前路径的 HVC 以及作为 AFP 的输出 LMAN 的刺激投射。另外, IN 不仅受到 PN 的兴奋性输入, 同时又对 PNs 群体进行抑制。PNs 则投射到不同的运动神经核中, 这些运动神经核协调呼吸压力和 syrinx 肌肉的非线性张力。

如果没有从 HVC 或 LMAN 接受到刺激，则 INs 会处于约 -66 ± 3 mV 的静止电位[13]，而 PN 则以 15 至 30Hz 左右的频率周期性地发射信号。也有相关报道认为，与相同类型的运动神经核联系的 PNs 之间，存在着较弱的兴奋性关联。然而这些连接很弱，以致于这些 PNs 并不同步。HVC 突然刺激 RA 时，IN 被激活并抑制 PNs 的低频振荡，并使 PNs 被来自 HVC 的高频信号所控制。这会导致 PN 以更精确的模式发放，并将其传递给声音和呼吸神经核。一般来说，RA 中的 PN 的数量与 IN 数量比大约是 30: 1。



Internal Structure of the model RA Nucleus

图 2.模型中 RA 核的网络结构。RA 包括投射神经元 (PNs) 和中间神经元 (INs)。其中投射神经元 (PNs) 从 HVC 和 AFP 中的 LMAN 处接收刺激输入，并投射到 syrinx 和呼吸系统的控制中。RA 中间神经元 (INs) 除了从 HVC 和 LMAN 处接收输入，也从 PNs 处接收兴奋性信号并反向进行抑制性刺激。PNs 的树状化范围很广，据估计 PNs: INs 的比率约为 30: 1[5]。在这里，我们用两个 PN 和一个 IN 表示 RA 核。如果没有从 HVC 或 LMAN 接受到刺激，则 INs 会处于静止状态，而 PNs 则以 15 至 30Hz 左右的频率振荡。DLM 中间神经元的输出以虚线显示。带箭头实线表示兴奋性耦合。带圆圈实线表示抑制性耦合。

2.2 RA-PNs 神经核模型

第 j 个 RA-PN 的膜电压由如下方程给出，该方程基于 HH 标准神经元模型以及与其他网络连接关联的突触电流：

$$\begin{aligned}
 C_M \frac{dV_{RA-PN_j}(t)}{dt} = & I_{HH}(t, V_{RA-PN_j}(t)) + I_{HVC-NMDA}(t, V_{RA-PN_j}(t)) \\
 & + I_{HVC-AMPA}(t, V_{RA-PN_j}(t)) + I_{LMAN-NMDA}(t, V_{RA-PN_j}(t)) \\
 & + I_{LMAN-AMPA}(t, V_{RA-PN_j}(t)) + I_{DC-PN_j} \\
 & + I_{IN \rightarrow PN_j}(t, V_{RA-PN_j}(t)) + I_{PN \rightarrow PN_j}(t, V_{RA-PN_j}(t))
 \end{aligned} \quad (2.1)$$

其中 C_M 是膜电容，HH 电流满足

$$I_{HH}(t, V_{RA-PNj}(t)) = g_{Na} m(t)^3 h(t) [E_{Na} - V(t)] + g_K n(t)^4 n(t) [E_K - V(t)] + g_L [E_L - V(t)] \quad (2.2)$$

g_{Na} , g_K 和 g_L 分别是钠，钾和泄漏通道的最大电导， E 是反转电位。激活和不激活变量 $Y(t)=m(t)$, $h(t)$, $n(t)$ 满足一阶动力学方程

$$\frac{dY(t)}{dt} = v[\alpha_Y(V(t))[1-Y(t)] - \beta_Y(V(t))Y(t)] \quad (2.3)$$

RA-PN 通过 NMDA 和 AMPA 这两个接受器来接受来自 HVc 和 LMAN 的刺激。两个接受器接受到的刺激如下：

$$\begin{aligned} I_{HVc-NMDA}(t, V(t)) &= \frac{g_N}{2} S_{N-HVc}(t, V_{HVc}(t)) B(V(t)) \times [E_{rev} - V(t)] \\ I_{HVc-AMPA}(t, V(t)) &= g_{RA}(t) S_A(t, V_{HVc}(t)) [E_{rev} - V(t)] \\ I_{LMAN-NMDA}(t, V(t)) &= g_N S_{N-LMAN}(t, V_{LMAN}(t)) B(V(t)) \times [E_{rev} - V(t)] \\ I_{LMAN-AMPA}(t, V(t)) &= \frac{g_{RA}(t)}{10} S_A(t, V_{HVc}(t)) [E_{rev} - V(t)] \end{aligned} \quad (2.4)$$

I_{DC-PNj} 是注入 RA-PNs 的直流电流。进行设置可以使 RA-PNs 的自主振荡频率为 15–20Hz。同时来自 IN 的抑制设置为

$$I_{IN \rightarrow PNj}(t, V_{RA-PNj}(t)) = g_{RA-IN} S(t, V_{RA-IN}(t)) \times [E_{rev} - V_{RA-PNj}(t)] \quad (2.5)$$

2.3 RA-INs 神经元模型

当不出声时 (HVc 无信号输入)，RA-IN 处于静止状态。IN 的膜电压 $V_{RA-IN}(t)$ 由下式给出：

$$\begin{aligned} C_M \frac{dV_{RA-IN}(t)}{dt} &= I_{HH}(t, V_{RA-IN}(t)) + I_{HVc-NMDA}(t, V_{RA-IN}(t)) \\ &\quad + I_{HVc-AMPA}(t, V_{RA-IN}(t)) + I_{LMAN-NMDA}(t, V_{RA-IN}(t)) \\ &\quad + I_{LMAN-AMPA}(t, V_{RA-IN}(t)) + I_{DC-RAIN} \\ &\quad + I_{PNj \rightarrow IN}(t, V_{RA-PNj}(t)) \end{aligned} \quad (2.6)$$

IN 神经元中的 NMDA 和 AMPA 接受器受到的电流刺激与 PN 神经元一样，而从 PN 处受到的刺激如下给出：

$$I_{PNj \rightarrow IN}(t, V_{RA-PNj}(t)) = g_{IN-PNj} S(t, V_{RA-IN}(t)) \times [E_{rev} - V_{RA-IN}(t)] \quad (2.7)$$

2.4 RA 神经核的模拟

在建立完 RA-PNs, RA-INs 神经元模型后，我们对 RA 神经核进行刺激（图 3），HVc 还未发放信号时，IN 处于 -61.4mV 的静止状态，而 PN 以 20Hz 的频率自主发放：它们相互刺激并且弱耦合，但是它们并不同步。当受到来自 HVc 的达到 475ms 的五段尖峰发放刺激时，PN 被强烈抑制，IN 开始以较高的频率发

放。随着 HVc 刺激停止，神经核逐渐恢复，IN 振荡的频率降低，在 HVc 刺激后约 250 毫秒，RA 神经核完全恢复并返回其原始状态。

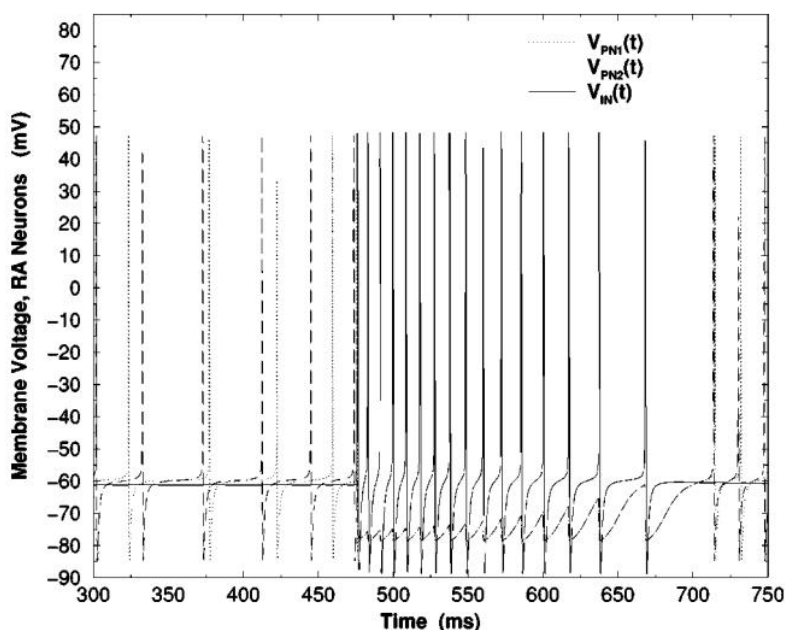


图3 模型 RA 核中神经元的膜电压。在 HVc 刺激前后 RA-PNs, RA-INs 的膜电压的相应变化。

3、AFP 神经回路

AFP 包括区域 X, DLM 和 LMAN, 其结构已进行了相关介绍, 下面将依次介绍区域 X, DLM 和 LMAN 的神经核结构和模型。

3.1 区域 X 结构

区域 X 具体网络结构如图 4 所示。在区域 X 中能够观察到两类神经元: 脊髓神经元 (SNs) 与快速发放神经元 (AFs)。SNs 接收来自 HVc 和 LMAN 的输入。反过来, SNs 抑制了快速发放神经元 (AFs)。AFs 向 DLM 进行投射抑制。当没有来自 HVc 的输入时, SN 处于静止状态, AF 大约以 15-30Hz 的频率振荡。当 AF 处于活动状态时, 会抑制 DLM, 而当 SN 激活时, 会抑制 AF 神经元, 并且随着对 AF→DLM 抑制的减少, DLM 神经元会变得活跃。

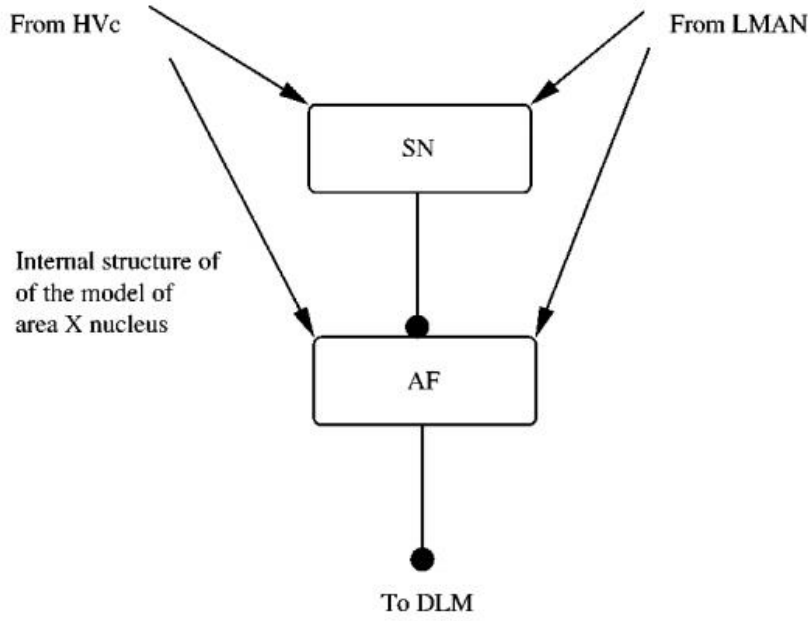


图 4 模型中区域 X 神经核的结构。脊髓神经元（SNs）和快速发放神经元（AFs）接收来自 HVC 和 LMAN 的输入，同时，SNs 抑制了 AFs。带箭头实线表示兴奋性耦合。带圆圈实线表示抑制性耦合。

SN 神经元由具有 Na, K 和泄漏电流的标准 HH 模型表示。同时模型中还存在直流电流，以及从 HVC 和 LMAN 处接收到的输入。SN 的膜电压 $V_{SN}(t)$ 为

$$C_M \frac{dV_{SN}(t)}{dt} = I_{HH-AFP}(t, V_{SN}(t)) + [g_{HVC-SN} S_A(t, V_{HVC}(t)) + g_{LMAN-SN} S_A(t, V_{LMAN}(t))] [E_{rev} - V_{SN}(t)] + I_{DC-SN} \quad (3.1)$$

AF 神经元的膜电压 $V_{AF}(t)$ 由标准 HH 离子电流加上 SN 的抑制性输入以及 HVC 和 LMAN 的刺激来确定：

$$C_M \frac{dV_{AF}(t)}{dt} = I_{HH-AFP}(t, V_{AF}(t)) + g_{SN-AF} S(t, V_{SN}(t)) E_{rev} - V_{AF}(t) + I_{DC-AF} + [g_{HVC-AF} S_A(t, V_{HVC}(t)) + g_{LMAN-AF} S_A(t, V_{LMAN}(t))] [E_{rev} - V_{AF}(t)] \quad (3.2)$$

3.2 DLM 神经核

DLM 包括两类神经元。第一个被 Luo 和 Perkel 称为 I 型，是一种投射神经元，受到 X 区域的 AF 的抑制，并刺激 LMAN。它具有丘脑神经元的特征，具有电流 I_h 。当在 100pA 量级的电流刺激下去极化时，这些 I 型神经元还表现出高频的动作电位序列。Luo 和 Perkel 表明，这可能与其依赖于 Ca^{2+} 的电流有关。他们建议研究者考虑低阈值 Ca^{2+} 电流， I_T 与 I_h 。我们的 I 型神经元模型兼具两者。除

了 I 型单元（模型称之为 DLMPN）之外，还有 II 型单元（模型称之为 DLMIN）。DLM 模型如图 5 所示。

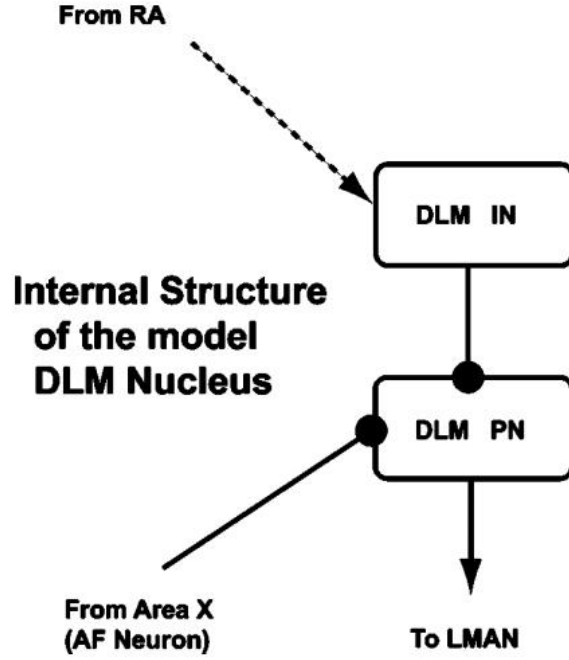


图 5 模型中 DLM 神经核的结构。DLM-PN 从区域 X 的 AF 神经元接收抑制输入，同时对 LMAN 进行兴奋性刺激。另一方面，来自 RA 的输入会激发 DLM-INs，从而对 DLM-PNs 进行抑制性刺激。

DLM-PN 神经元膜电压 HH 模型满足：

$$\begin{aligned}
 C_M \frac{dV_{DLMPN}(t)}{dt} = & I_{HH-AFP}(t, V_{DLMPN}(t)) + I_h(t) + I_T(t) \\
 & + I_{AF-DLMPN}(t) + I_{DLMIN-DLMPN}(t) \\
 & + I_{DC-DLMPN}
 \end{aligned} \tag{3.3}$$

其中，相关电流用以下表达式给出：

$$\begin{aligned}
 I_h(t) &= g_h m_h(t) [E_h - V_{DLMPN}(t)] \\
 I_T(t) &= g_T m_c(t) h_c(t) GHK[V_{DLMPN}(t)] \\
 I_{AF-DLMPN}(t) &= g_{AF-DLMPN} S(t, V_{AF}(t)) [E_{revl} - V_{DLMPN}(t)] \\
 I_{DLMIN-DLMPN}(t) &= g_{DLMIN-DLMPN} S(t, V_{DLMIN}(t)) \times [E_{revl} - V_{DLMPN}(t)]
 \end{aligned} \tag{3.4}$$

此外，DLM-IN 神经元膜电压 HH 模型如下给出：

$$\begin{aligned}
C_M \frac{dV_{DLMIN}(t)}{dt} &= I_{HH-AFP}(t, V_{DLMIN}(t)) + I_{DC-DLMIN} \\
&\quad + I_{RA-DLMIN}(t) \\
I_{RA-DLMPN}(t) &= g_{RA-DLMPN} \sum_{k=1}^{N_{RA}} S_A(t, V_{RA-PNk}(t)) \\
&\quad \times [E_{revl} - V_{DLMIN}(t)]
\end{aligned} \tag{3.5}$$

3.3 LMAN 神经核

模型中的 LMAN 神经元 $V_{LMAN}(t)$ (图 1) 的膜电压是在 HH 模型加上 DLM 的突触输入表示:

$$\begin{aligned}
C_M \frac{dV_{LMAN}(t)}{dt} &= I_{HH-AFP}(t, V_{LMAN}(t)) + I_{DC-LMAN} \\
&\quad + I_{DLMPN-LMAN}(t) \\
I_{DLMPN-LMAN}(t) &= g_{DLMPN-LMAN} S_A(t, V_{DLMPN}(t)) \\
&\quad \times [E_{rev} - V_{LMAN}(t)]
\end{aligned} \tag{3.6}$$

3.4 AFP 神经回路的模拟

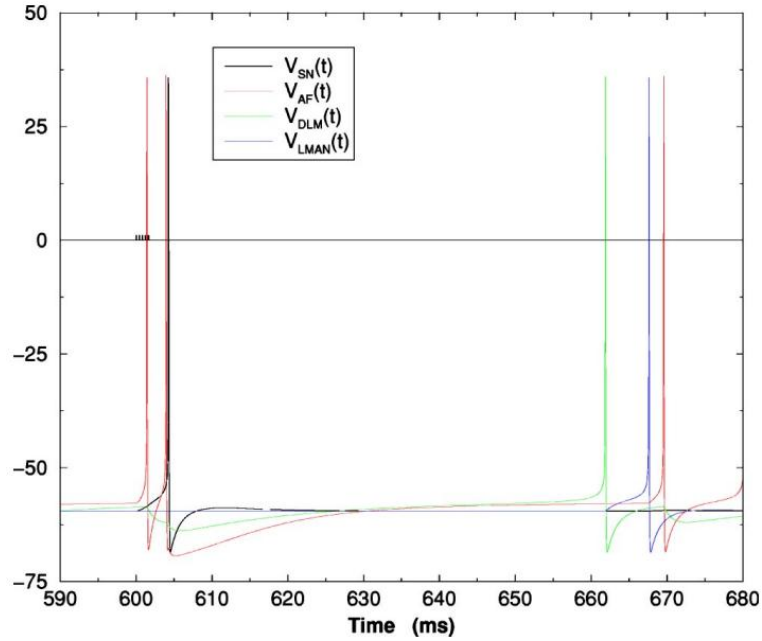


图 6 在 ISI 为 2ms 的五段尖峰发放刺激之后, AFP 神经元的膜电位。在 600ms 时刺激从 HVC 传递到 SN。在 SN 受到刺激之前, SN 在 -66mV 附近处于静止状态, 并且 AF 以 20Hz 振荡。由于 AF 活跃会抑制 DLM 神经元, DLM 神经元在 AF 活跃期会显示出很小的变化, 而当 HVC 激发 SN 之后, 会抑制 AF, 使得 DLM 从其被抑制状态中恢复过来, 并在大约 67.5ms 后触发。接着 DLM 中的动作电位会激发 LMAN。

现在, 我们在 AFP 表示中对神经元的描述已经完成。在实际的声音模型中, 研究者将这些结构多次复制以形成更大的网络, 从而描述 RA 中信息的丰富程

度。这里将 HVC 核视为信号发生器，它会产生稀疏的尖峰脉冲。HVC 发射五段尖峰爆发刺激给 X 区域的 SN 神经元，通过使用我们的 AFP 模型，我们可以看到 AFP 神经回路作用的基本过程。

4、参考文献

- [1] Fee MS, Shraiman B, Pesaran B, and Mitra PP. The role of nonlinear dynamics of the syrinx in the vocalizations of a songbird. *Nature* 395:67–71, 1998.
- [2] Nottebohm F, Stokes TM, and Leonard CM. Central control of song in the canary, *Serinus canarius*. *J Comp Neurol* 165: 457–486, 1976.
- [3] Brenowitz EA, Margoliash D, Nordeen KW (1997) An introduction to birdsong and the avian song system. *J Neurobiol* 33:495 – 500
- [4] Brainard MS, Doupe AJ (2002) What songbirds teach us about learning. *Nature* 417:351 – 358
- [5] Hahnloser RH, Kozhevnikov AA, Fee MS (2002) An ultrasparse code underlies the generation of neural sequences in a songbird. *Nature* 419:65 – 70
- [6] Brainard MS, Doupe AJ (2002) What songbirds teach us about learning. *Nature* 417:351 – 358
- [7] Laje R and Mindlin GB. Diversity within a birdsong. *Phys Rev Lett* 89:288102, 2002.
- [8] Suthers RA, Margoliash D (2002) Motor control of birdsong. *Curr Opin Neurobiol* 12:684 – 690
- [9] Abarbanel H D I , Gibb L , Mindlin G B , et al. Spike timing and synaptic plasticity in the premotor pathway of birdsong[J]. *Biological Cybernetics*, 2004, 91(3):159-167.
- [10] Abarbanel H D I , Talathi S S , Mindlin G , et al. Dynamical model of birdsong maintenance and control[J]. *Physical Review E*, 2004, 70(5 Pt 1):051911.
- [11] G. B. Mindlin, T. J. Gardner, F. Goller, and R. Suthers, *Phys.Rev. E* 68, 041908 (2003).
- [12] J. E. Spiro, M. B. Dalva, and R. J. Mooney, *J. Neurophysiol.*81, 3007 (1999).