

# 鸟鸣前运动通路的突触可塑性

## 1、鸟鸣神经回路简介

鸟鸣是用于学习复杂行为的丰富测试平台。遗传在鸣禽，比如蜂鸟和鸚鵡学习“唱歌”中的重要性并不大，相反，鸟鸣的产生需要模仿学习的过程[1]。鸟儿在学习过程中首先会经历感觉阶段，即幼鸟记忆鸣叫，接着是感觉运动阶段，在此阶段，他们将逐渐学会将自己的发声与记忆的“歌曲”相匹配。在感应运动阶段结束时，“歌曲”逐渐变得固定[2]。在固定后，某些神经底物会驱动高度非线性的 *syrinx* 肌肉，与呼吸控制一起产生学会的“歌曲”。研究者通常会以不同的途径来描述这些神经底物：高度分化的神经元、神经核、或是某些以精确的方式相互连接的集合。

鸟鸣在[2]认为的运动通路下的生成与协调。该运动通路的主要神经核是 *HVc* 和 *RA*。*HVc* 产生尖峰的稀疏发放以刺激 *RA* 投射神经元[3]。在每次持续约 1s 鸣叫的过程中，每个 *RA* 对应的 *HVc* 神经元在  $6.1 \pm 2\text{ms}$  的时刻中发射出一个  $4.5 \pm 2$  尖峰的脉冲。以这种稀疏方式发放的 *HVc* 神经元序列会激发 *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[4]。

*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[2]。1992 年，Mooney 等人观察到，当鸟儿不发声时，即没有从 *HVc* 直接发给 *RA* 以及通过 *AFP* 间接发给 *RA* 的信号时，*RA* 投射神经元以 15 - 30 Hz 持续振荡。而在此期间，*RA* 中间神经几乎保持沉默，并具有一些较小的亚阈值活动。在鸟鸣过程中，*RA* 投射神经元会停止振荡，并产生与 *HVc* 活动相关的尖峰稀疏发放。部分研究者认为它们可能被中间神经元的抑制作用给整体抑制了，而中间神经元也受到 *HVc* 的发放控制。

根据这种现象，Henry 等人[5]建立了一种简单的突触可塑性生物物理诱导模型。Henry 等人假设是 *RA* 神经元的 *HVc* 直接通路和通过 *AFP* 的间接通路导致了 *RA* 的突触可塑性。该模型很好地描述了在哺乳动物海马和新皮质锥体神经元上观察到的 LTP 和 LTD 实验，NMDAR 和 AMPAR 的混合受体也参与鸟鸣产生以及可塑性变化的动态过程。

在模型中，可塑性的变化体现在通过 AMPA 通道的突触后神经元电导的改变，并在不同的  $\Delta T$ （*HVc* 的发放信号与 *LMAN* 的发放信号之间的时间差）条件下。在图 1 中，我们显示了鸟鸣神经回路的简化版本，包括前运动通路的 *HVc* 至 *RA* 部分以及通过 *AFP* 神经核的连接。在图 2 中，我们显示了基于  $\Delta T$  的 *HVc*

和 LMAN 发放的时间结构。因为 LMAN 的信号也来自于 HVC，所以  $\Delta T$  始终大于 0。模型发现，随着  $\Delta T$  的改变，HVC-RA 中 AMPA 连接强度（最大电导）的变化  $\Delta g$  在  $\Delta T=40\text{ms}$  范围内显著变化。

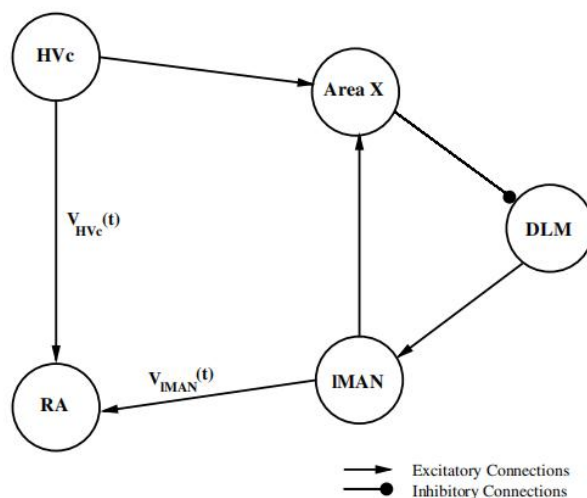


图 1 鸟鸣系统各部分的简化表示。在运动前通路中，我们显示了 HVC 和 RA 神经核。在前端脑通路（AFP）中，我们显示了区域 X，DLM 和 IMAN 神经核。直接来自于 HVC 的信号被显示为 RA 神经元突触前的电压  $V_{\text{HVC}}(t)$ ，间接来自于 HVC 的信号通过 AFP 发送到 RA。通过 AFP 的信号由 RA 神经元突触前的电压  $V_{\text{LMAN}}(t)$  表示

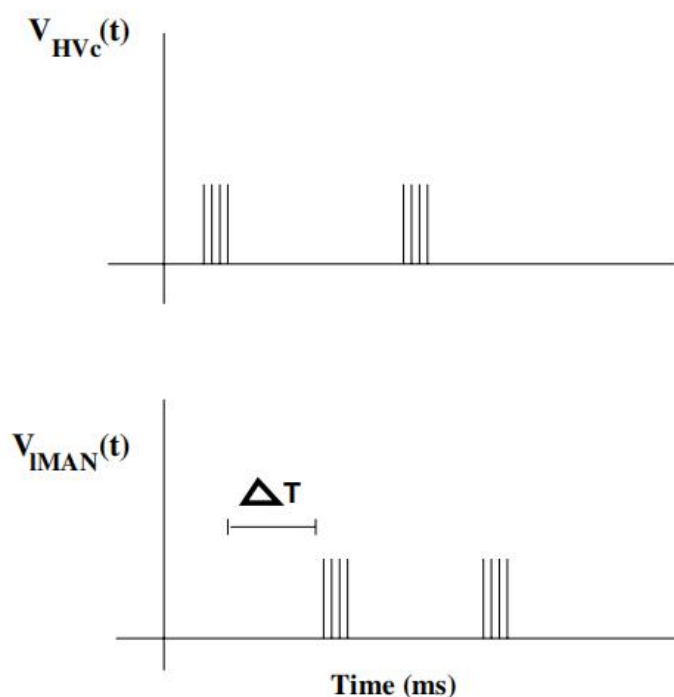


图 2 基于  $\Delta T$  的直接通路 HVC→RA 和间接通路 HVC→AFP→RA 的发放时间结构。

## 2 生物物理模型

模型所考虑的突触可塑性的机制与 RA 中细胞内  $\text{Ca}^{2+}$ 浓度的变化相关[6]。 $\text{Ca}^{2+}$ 的时间变化过程决定了下一步是诱导出刺激还是抑制[7]。我们关注于 HVc 和 IMAN 的动作电位发放所产生的 EPSPs, 因此我们将 RA 神经元表示为静止电位为-70mV 的“被动设备”。RA 膜电位的所有变化都是由 HVc 和 IMAN 的动作电位引起的。

当不产生鸟鸣时, 该模型无法捕获处于“静止”状态的 RA 神经元的动态。在这种情况下, 投射到 syrinx 肌肉或呼吸控制的 RA 神经元在大约 15 - 30Hz 处规律地振荡, 而 RA 中间神经元显示出较小的亚阈值变化[8]。当 RA 被 HVc 信号支配时, RA 投射神经元被这些中间神经元广泛抑制, 并显示出与 HVc 信号相关的活动爆发(可能是来自 AFP 中的 IMAN)。这意味着我们的计算重点是在鸟鸣时期, 并且我们假定这同时也是在 RA 神经元的 AMPA 通道上诱导可塑性的时期。当没有鸟鸣时, 我们假定来自 IMAN 的信号被减少或消除, 并且 RA 中的自主活动不会导致  $g$  的改变。

要探索 RA 投射神经元如何通过全局抑制来动态终止其强直振荡以及此处讨论的  $\text{Ca}^{2+}$ 动力学驱动的可塑性, 我们需要建立 RA 核的网络模型。

### 2.1 RA 膜电压动态方程

我们通过其膜电位  $V_{RA}(t)$ 来描述被动 RA 神经元

$$C_M \frac{dV_{RA}(t)}{dt} = g_L (V_L - V_{RA}(t)) + I_{HVc-NMDA}(t) + I_{HVc-AMPA}(t) + I_{LMAN-NMDA}(t) + I_{LMAN-AMPA}(t) \quad (2.1)$$

在 HVc 或 LMAN 没有发出信号的情况下, “泄漏”电流将神经元驱动到  $V_{RA}(t)=V_L$ 。  $C_M$  是每单位面积的膜电容。

其他突触电流如下:

1、通过 NMDARs 接受来自 HVc 的信号, 进入 RA 细胞的突触电流为:

$$I_{HVc-NMDA}(t) = g_{NH} S_{NH}(t | V_{HVc}) B(V_{RA}(t)) [V_{NMDA-rev} - V_{RA}(t)] \quad (2.2)$$

2、通过 AMPARs 接受来自 HVc 的信号, 进入 RA 细胞的突触电流为:

$$I_{HVc-AMPA}(t) = g_{AH} S_A(t | V_{HVc}) [V_{AMPA-rev} - V_{RA}(t)] \quad (2.3)$$

3、通过 NMDARs 接受来自 LMAN 的信号, 进入 RA 细胞的突触电流为:

$$I_{LMAN-NMDA}(t) = g_{NL} S_{NL}(t | V_{LMAN}) B(V_{RA}(t)) [V_{NMDA-rev} - V_{RA}(t)] \quad (2.4)$$

4、通过 AMPARs 接受来自 LMAN 的信号, 进入 RA 细胞的突触电流为:

$$I_{LMAN-AMPA}(t) = g_{AL} S_A(t|V_{LMAN}) [V_{AMPA-rev} - V_{RA}(t)] \quad (2.5)$$

AMPA 的最大电导  $g_{AH}$  和  $g_{AL}$  和 NMDA 的最大电导  $g_{NH}$  和  $g_{NL}$  都是常数。变量  $S_{NH}(t, V_{pre}(t))$ ,  $S_{NL}(t, V_{pre}(t))$  和  $S_A(t, V_{pre}(t))$  约束在 0 到 1 之间, 代表 NMDAR 和 AMPAR 的比例, 满足如下方程:

$$\begin{aligned} \frac{dS_A(t|V_{pre})}{dt} &= \frac{1}{\tau_A} \frac{S_0(V_{pre}(t)) - S_A(t|V_{pre})}{S_{LA} - S_0(V_{pre}(t))} \\ \frac{dS_{Ni}(t|V_{pre})}{dt} &= \frac{1}{\tau_{Ni}} \frac{S_0(V_{pre}(t)) - S_{Ni}(t|V_{pre})}{S_{LNi} - S_0(V_{pre}(t))} \end{aligned} \quad (2.6)$$

## 2.2 RA 神经元中的细胞内 $Ca^{2+}$

这些 AMPA 和 NMDA 电流会导致细胞内  $Ca^{2+}$  浓度的变化, 我们用  $Ca(t)$  表示。  $Ca^{2+}$  动力学如下:

$$\begin{aligned} \frac{dCa(t)}{dt} &= \frac{C_0 - Ca(t)}{\tau_C} + C_{Hvc-NMDA}(t) + C_{Hvc-AMPA}(t) \\ &\quad + C_{LMAN-NMDA}(t) + C_{LMAN-AMPA}(t) \end{aligned} \quad (2.7)$$

其中第一项代表  $Ca^{2+}$  的细胞内弛豫过程[9], 时间常数  $\tau_C \approx 25ms$ 。其他  $Ca^{2+}$  电流为:

- 1、通过 NMDARs 接受来自 Hvc 的信号, 进入 RA 细胞的  $Ca^{2+}$  电流为:

$$C_{Hvc-NMDA}(t) = g_{NC} S_{NH}(t|V_{Hvc}) B(V_{RA}(t)) [V_{NMDA-rev} - V_{RA}(t)] \quad (2.8)$$

- 2、通过 AMPARs 接受来自 Hvc 的信号, 进入 RA 细胞的  $Ca^{2+}$  电流为:

$$C_{Hvc-AMPA}(t) = g_{AC} S_A(t|V_{Hvc}) [V_{AMPA-rev} - V_{RA}(t)] \quad (2.9)$$

- 3、通过 NMDARs 接受来自 LMAN 的信号, 进入 RA 细胞的  $Ca^{2+}$  电流为:

$$C_{LMAN-NMDA}(t) = g_{NC} S_{NL}(t|V_{LMAN}) B(V_{RA}(t)) [V_{NMDA-rev} - V_{RA}(t)] \quad (2.10)$$

- 4、通过 AMPARs 接受来自 LMAN 的信号, 进入 RA 细胞的  $Ca^{2+}$  电流为:

$$C_{LMAN-AMPA}(t) = g_{AC} S_A(t|V_{LMAN}) [V_{AMPA-rev} - V_{RA}(t)] \quad (2.11)$$

我们规定了 Hvc 与 LMAN 的尖峰发放模式, 这使我们能够通过 RA 的动力学方程来确定  $V_{RA}(t)$ , 以及  $Ca^{2+}$  的动力学方程来确定  $Ca(t)$ 。

## 2.3 HVC→RA 连接处的 $\Delta g$ 变化

$Ca^{2+}$  在突触可塑性中的作用很大, 参与了一些代谢途径, 这些途径涉及到磷酸化的激酶以及使 AMPAR 上不同位点磷酸化的磷酸酶[10], 进而可能导致先前“沉默”的 AMPARs 重新活跃[11]。我们简化了这些过程的动力学, 其中部分过

程在 Castellani 等人[12]中进行了详细讨论， $D(t)$ 指导致了 AMPAs 的磷酸化或增加的一阶动力学方程组， $P(t)$ 指导致了 AMPAs 的去磷酸化或去除的一阶动力学方程组。方程组如下：

$$\begin{aligned}\frac{dP(t)}{dt} &= f_p(Ca(t) - C_0)(1 - P(t)) - \frac{P(t)}{\tau_p} \\ \frac{dD(t)}{dt} &= f_D(Ca(t) - C_0)(1 - D(t)) - \frac{D(t)}{\tau_D}\end{aligned}\quad (2.12)$$

其中驱动函数  $f_p(x)$  和  $f_D(x)$  的动力学取决于  $Ca^{2+}$  从其平衡值  $C_0$  处的扰动。我们让这些函数具有如下 Hill 形式：

$$\begin{aligned}f_p(x) &= \frac{x^L}{\Gamma_p + x^L} \\ f_D(x) &= \frac{x^M}{\Gamma_D + x^M}\end{aligned}\quad (2.13)$$

我们的关键假设是基于我们对峰值时间可塑性的现象学描述。它将 AMPA 电导的变化  $\Delta g$  与上述两个过程之间的非线性竞争的特定形式相关联：

$$\frac{d\Delta g(t)}{dt} = g_A \gamma \{P(t)D(t)^n - D(t)P(t)^n\} \quad (2.14)$$

### 3、模拟结果

模型的计算中展现了在两次发放刺激的下 RA 神经元膜电压  $V_{RA}(t)$  和细胞内  $Ca^{2+}$  浓度  $Ca(t)$  的变化。第一组 HVc 进行发放时，通过 AMPARs [ $I_{HVc-AMPA}(t)$ ] 和 NMDARs [ $I_{HVc-NMDA}(t)$ ] 影响 RA 神经元。第二组 LMAN 则延迟了一个时间间隔  $\Delta T$  后进行发放(图 2)，进而通过 AMPARs [ $I_{LMAN-AMPA}(t)$ ] 和 NMDARs [ $I_{LMAN-NMDA}(t)$ ] 影响 RA 神经元。而来自 HVc 和 LMAN 的突触前尖峰发放仅通过  $S_{NH}(t|V_{HVc})$ ， $S_{NL}(t|V_{LMAN})$  和  $S_A(t|V_{pre})$  影响 RA。

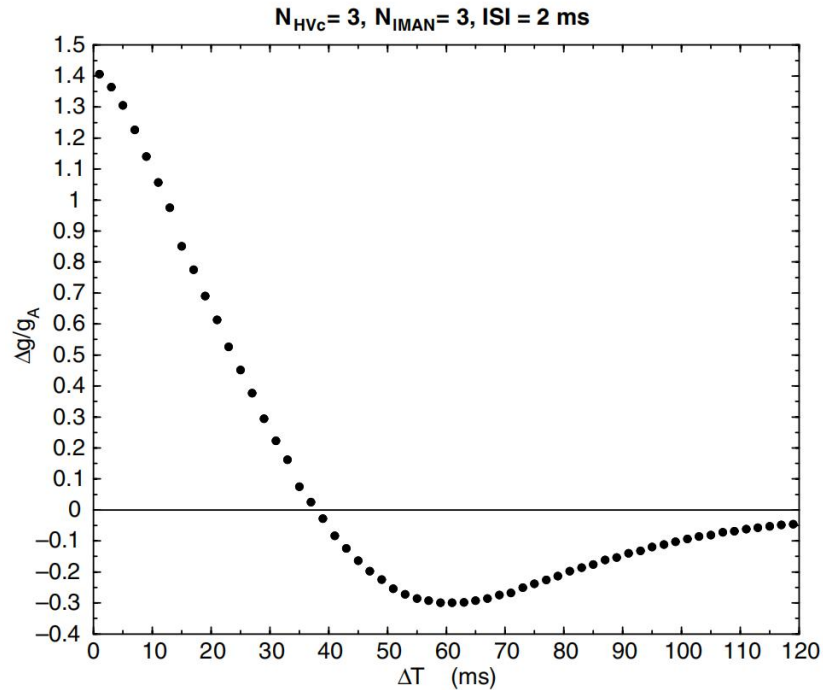


图3 在 HVC 刺激 RA 过程中， $\Delta g/g_A$ （AMPA 的电导变化），作为  $\Delta T$ （HVC 发放和 LMAN 发放之间的时间延迟）的函数。在  $T \approx 40$  毫秒附近， $g$  的符号从正（增强）变为负（抑制）。对于  $T \leq 35$  ms，仅会出现增强现象。 $g_{NC} = 0.061 \text{ mS/cm}^2$

固定每个尖峰脉冲中的尖峰间隔（ISI），我们对 RA 神经元进行 ISI 为 2ms 的来自 HVC 的发放刺激，在 HVC 发放结束后的  $\Delta T$  时刻，我们用 ISI=2ms、来自 LMAN 的尖峰发放刺激 RA 神经元。在图 3 中，我们展现了当  $N_{HVC}=N_{LMAN}=3$  时， $\Delta g/g_A$  作为  $\Delta T$  的函数的图像。为了确定  $\Delta g/g_A$ ，我们首先计算由于这些突触前作用而产生的  $V_{RA}(t)$ 。又从  $V_{RA}(t)$  中，我们计算了细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度随时间变化的过程  $\text{Ca}(t)$ 。进而通过使用  $\text{Ca}(t)$ ，我们确定了  $\Delta g/g_A$ 。

图 3 表明，在 HVC-RA 连接的可塑性中，在  $\Delta T=40$  毫秒附近可能存在着这样一种现象：其中突触强度变化对 HVC 尖峰发放和 LMAN 尖峰发放之间的时间差特别敏感。同时当  $\Delta T$  太大时，不会发生进一步的变化，对于远大于 120ms 的  $\Delta T$ ， $\Delta g/g_A$  基本上为零。

## 参考文献

- [1] Nottebohm F (2002) Birdsong's clockwork. *Nat Neurosci* 5:925–926
- [2] Brainard MS, Doupe AJ (2002) What songbirds teach us about learning. *Nature* 417:351–358
- [3] Hahnloser RH, Kozhevnikov AA, Fee MS (2002) An ultrasparse code underlies the generation of neural sequences in a songbird. *Nature* 419:65–70
- [4] Suthers RA, Margoliash D (2002) Motor control of birdsong. *Curr Opin Neurobiol* 12:684–690
- [5] Abarbanel HDI, Gibb L, Mindlin GB, et al. Spike timing and synaptic plasticity in the premotor pathway of birdsong[J]. *Biological Cybernetics*, 2004, 91(3):159-167.
- [6] Abarbanel HDI, Gibb L, Huerta R, Rabinovich MI (2003a) Biophysical model of synaptic plasticity dynamics. *Biol Cybern* 89:214–226
- [7] Yang S-N, Tang Y-G, Zucker RS (1999) Selective induction of LTP and LTD by postsynaptic  $[Ca^{2+}]$  elevation. *J Neurophysiol* 81:781–787
- [8] Yu AC, Margoliash D (1996) Temporal hierarchical control of singing in birds. *Science* 273:1871–1875
- [9] Sabatini BL, Maravall M, Svoboda K (2001)  $Ca^{2+}$  signaling in dendritic spines. *Curr Opin Neurobiol* 11:349–356
- [10] Lee HK, Barbarosic M, Kameyama MK, Bear MF, Huganir RL (2000) Regulation of distinct AMPA receptor phosphorylation sites during bidirectional synaptic plasticity. *Nature* 405:955–959
- [11] Malenka RC, Nicoll RA (1999) Long-term potentiation—a decade of progress? *Science* 285:1870–1874
- [12] Castellani GC, Quinlan EM, Cooper LN, Shouval HZ (2001) A biophysical model of bidirectional synaptic plasticity: dependence on AMPA and NMDA receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:12772–12777