

# HVC 稀疏发放模型中的抑制和激发

前运动神经核 HVC 是鸟鸣模式产生前运动电路的关键点。HVC 的运动活动的一个显著特征是其投射神经元稀疏发放。在这里，我们提出了一种 HVC 的计算模型，该模型体现了几个主要假设：1) 稀疏发放是在  $HVC_{RA}$  神经元的双稳态组中产生的；2)  $HVC_{RA}$  簇中抑制性神经元会终止其发放；3) 稀疏的发放序列是通过沿着  $HVC_{RA}$  神经元的网络传播而产生的。我们的稀疏发放模型将 HVC 置于中央生成器和皮质网络（使用抑制，循环激发和双稳态）的环境中。重要的是，抑制性中间神经元可以精确终止  $HVC_{RA}$  的发放，同时在整个鸟鸣过程中表现出相对持续的活动。最后，我们使用该模型做出可以通过实验进行测试的新颖预测。

## 1、引言

在鸣禽中，神经核 HVC 是前运动通路的关键结构，既投射在前运动神经核 RA 上，又投射到基底神经节的区域 X 上，这是鸟鸣学习中基底神经节——丘脑皮质通路的第一步[1][2]。HVC 包含三类神经元：投射到 RA ( $HVC_{RA}$ )，投射到 X ( $HVC_X$ ) 和中间神经元 ( $HVC_I$ ) [3][4]。Mooney 和 Prather[5]对比细胞内记录和切片中的刺激，发现这三类 HVC 神经元之间的以及  $HVC_{RA}$  内部之间的联系。

$HVC_{RA}$  神经元是直接参与鸟鸣控制途径的 HVC 投射神经元，在斑马雀鸟鸣中表现出时间上的稀疏发放[6]：研究中，在每个鸟鸣主题中神经元最多发放一次。每次发放由  $4.3 \pm 1.3$  个尖峰组成，持续时间为  $5.1 \pm 1.8$ ms[7]。睡眠期间也会自发发生类似的稀疏爆发[8]。相比之下， $HVC_I$  神经元在鸟鸣期间尖峰发放密集[6][7]。我们先前曾在鸟鸣模型中使用过这种稀疏发放[8]。HVC 神经回路中稀疏发放的基础仍然未知，我们在通过我们的模型重点研究这个问题。

本研究的目的是开发一种 HVC 稀疏发放的数值模型，其中抑制性中间神经元起着核心作用。在我们的 HVC 模型中，与任何音节相关的稀疏发放是在局部兴奋性  $HVC_{RA}$  神经元与全局抑制性  $HVC_I$  神经元相互作用的网络中通过活动波的传播而产生的。我们将  $HVC_{RA}$  神经元的这种网络组织表示为双稳态簇链，进而将模型视为一组假设，这些假设基于实验数据并以定量语言表示，从中我们可以得出要进行实验测试的预测。

## 2 模型

我们使用 T.Nowotny 开发，由 L.Gibb 扩展的神经仿真框架，通过 Runge-Kutta 算法（相对误差为  $10^{-6}$ ）在 C++中实现了模型，并对在 MATLAB 中对模型输出进行了分析。我们还测试了 Fortran 中的某些模型。

### 2.1 基本发放模型

我们模型中的所有神经元均基于仅有 Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>和泄漏电流的单室 H-H 神经元[10]。该基本发放模型的膜电位遵循以下方程式

$$C_m \frac{dV(t)}{dt} = -g_{Na} m(t)^3 h(t) [V(t) - E_{Na}] - g_K n(t)^4 [V(t) - E_K] - g_L [V(t) - E_L] - I_{syn} + I_{DC} \quad (2.1)$$

其中 V(t)是膜电位；g<sub>Na</sub>、g<sub>K</sub>和g<sub>L</sub>是Na、K和泄漏电流的最大电导；E<sub>Na</sub>、E<sub>K</sub>和E<sub>L</sub>是Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>和泄漏电流的反向电位；I<sub>syn</sub>是突触电流之和；I<sub>DC</sub>是注入电流的值（除非另有说明，否则I<sub>DC</sub>=0）。门控变量 X(t)={m(t), h(t), n(t)}满足一级动力学

$$\frac{dX(t)}{dt} = \alpha_X [V(t)] [1 - X(t)] - \beta [V(t)] X(t) \quad (2.2)$$

其中  $\alpha_X(V)$  和  $\beta_X(V)$  在表 1 中给出。

尽管尚未很好地表示鸟鸣系统神经元的离子电流，但在许多情况下，神经元对去极化和超极化电流脉冲的响应已有了体外记录。为了匹配 HVC<sub>RA</sub> 和 HVC<sub>I</sub> 神经元的数据，我们调整了以哺乳动物神经元为特征的适当电流。这种建模层次适合我们在鸟鸣系统中对细胞，电路，网络和系统级别进行分析的长期目标。随着模型的发展和新数据的获得，我们将在适当的地方用更复杂的神经元替换这些神经元。我们还将探索简化的模型，以确定哪些细节对于网络行为至关重要。

## 2.2 HVC<sub>RA</sub> 神经元

我们在当前的工作中假设，在鸟鸣过程中稀疏发放的 HVC<sub>RA</sub> 神经元[6][7]是属于短树突状（SD）类，这些神经元是在鸟鸣期间（BOS）稀疏发放[11]，能够响应去极化电流注入而瞬间尖峰发放的神经元。我们调整模型以匹配 Kubota 和 Taniguchi[12]针对其 IIa 型神经元详细描述生理学。还有一种“阶段性”的 HVC<sub>RA</sub> 类型，已被识别为毛茸状的树突类别[13]。为了模拟 Kubota 和 Taniguchi 的 HVC<sub>RA</sub> 神经元，我们添加了两个 K 电流电压门控到先前描述的基本发放模型中，并修改了 Destexhe 等人使用的参数[14]用于皮质锥体神经元。为了更好地匹配体外数据，我们将泄漏电流的反向电势 E<sub>L</sub> 从 -70mV 降低到了 -83mV，并略微改变了 Na<sup>+</sup>和 K<sup>+</sup>通道的电压依赖性速率函数（ $\alpha_m, \beta_m, \alpha_h, \beta_h, \alpha_n, \beta_n$ ；请参阅表 1 和 VT 的值）以提高尖峰阈值。

Basic spiking model (Traub and Miles 1991)	
$\alpha_m(V) = \frac{-0.32(V - V_T - 13)}{e^{-(V-V_T-13)/4} - 1}$	$\beta_m(V) = \frac{0.28(V - V_T - 40)}{e^{(V-V_T-40)/5} - 1}$
$\alpha_h(V) = 0.128e^{-(V-V_T-17)/18}$	$\beta_h(V) = \frac{4}{e^{-(V-V_T-40)/5} + 1}$
$\alpha_n(V) = \frac{-0.032(V - V_T - 15)}{e^{-(V-V_T-15)/5} - 1}$	$\beta_n(V) = 0.5e^{-(V-V_T-10)/40}$
$I_{Ms}$ and $I_{Mf}$ currents of HVC <sub>RA</sub> neurons	
$\alpha_p(V) = \frac{-10^{-4}(V + 33)}{e^{-(V+33)/0.9} - 1}$	$\beta_p(V) = \frac{10^{-4}(V + 33)}{e^{(V+33)/0.9} - 1}$
$\alpha_q(V) = \frac{-2 \times 10^{-3}(V + 33)}{e^{-(V+33)/0.9} - 1}$	$\beta_q(V) = \frac{2 \times 10^{-3}(V + 33)}{e^{(V+33)/0.9} - 1} + \frac{0.2(V + 68)}{e^{(V+68)/0.9} - 1}$
$I_h$ current of HVC <sub>I</sub> neurons	
$r_\infty(V) = \frac{1}{e^{(V+75)/5.5} + 1}$	$\tau_r(V) = \frac{195 \text{ ms}}{e^{(V+71.9)/14.27} + e^{-(89.3+V)/11.63}}$

$V$  is in millivolts.  $V_T = -53$  mV for HVC<sub>RA</sub> neurons;  $V_T = -63.4$  mV for HVC<sub>I</sub> neurons.

表 1.模型神经元的速率函数

这些 HVC<sub>RA</sub> 神经元的瞬时尖峰频率在最初的几个动作电位后迅速下降，然后在恒定电流注入期间下降更多[12]，这表明存在两个时间尺度的尖峰速率适应。由于在 HVC<sub>RA</sub> 神经元中尚未表征这种行为的基础电流，因此我们修改了 McCormick 等人的 K<sup>+</sup> 电流电压门控 IM，修改后的 IMs 提供了较慢的适应性，修改后的 IMf 提供了较快的适应性：

$$\begin{aligned} I_{Ms} &= g_{Ms} p(t)[V(t) - E_K] \\ I_{Mf} &= g_{Mf} g(t)[V(t) - E_K] \end{aligned} \quad (2.3)$$

其中， $g_{Ms}$  和  $g_{Mf}$  是 IMs 和 IMf 的最大电导。对于 IMs 和 IMf，我们将 IM 速率函数偏移了 -3mV 并对其进行了锐化。为了生成 IMf 的速率函数，我们将 IM 的速率函数乘以一个常数。为防止数据中未观察到的发放后超极化，我们修改了  $\beta_q$ ，以使 IMf 在约 -68mV 以下迅速失活（参见表 1）。

对于 Kubota 和 Taniguchi 观察到的现象[12]，我们调整了部分参数以使瞬时尖峰频率能够随时间变化，以适应不同的注入电流。HVC<sub>RA</sub> 神经元模型的参数值为  $g_{Na}=50\text{mS/cm}^2$ ， $E_{Na}=45\text{mV}$ ， $g_K=5\text{mS/cm}^2$ ， $E_K=-88\text{mV}$ ， $g_L=0.1\text{mS/cm}^2$ ， $E_L=-83\text{mV}$ ， $C_m=1\mu\text{F/cm}^2$ ， $V_T=-53\text{mV}$ ， $g_{Ms}=0.3\text{mS/cm}^2$ ， $g_{Mf}=0.8\text{mS/cm}^2$ 。

### 2.3 HVC<sub>I</sub> 神经元

为了对 HVC<sub>I</sub> 神经元建模，我们基于先前描述的基本发放模型，修改了 Destexhe 等人使用的参数[12]使得静止电位和瞬时尖峰频率形成与时间相关的函数，匹配 Kubota 和 Taniguchi[12]等人的描述。由于 HVC<sub>I</sub> 神经元响应超极化电流注入时具有去极化趋势，为了体现这一点，动力学中包括  $I_h$  但不包含特殊 K<sup>+</sup> 电流：

$$I_h = g_h r(t)[V(t) - E_h] \quad (2.4)$$

其中  $g_h$  和  $E_h$  是  $I_h$  的最大电导和反向电势，并且

$$\frac{dr(t)}{dt} = \frac{r_\infty[V(t)] - r(t)}{\tau_r[V(t)]} \quad (2.5)$$

基于 Huguenard 和 McCormick[15] 的数据，表 1 中给出了  $r_\infty(V)$  和  $\tau_r(V)$ 。 $\tau_r(V)$  比其所基于的模型小 20 倍。我们进行此修改仅仅是为了改善模型与 Kubota 和 Taniguchi[12] 以及 Dutar 等人的数据的匹配度。可以通过在不同的皮质和皮质下神经元中报告的  $I_h$  时间常数范围来证明这种改变是正确的，这取决于  $I_h$  通道的亚基组成[16]。HVC<sub>1</sub> 神经元模型的参数值为  $g_{Na}=50\text{mS/cm}^2$ ， $E_{Na}=45\text{mV}$ ， $g_K=5\text{mS/cm}^2$ ， $E_K=-85\text{mV}$ ， $g_L=0.15\text{mS/cm}^2$ ， $E_L=-64\text{mV}$ ， $C_m=1\mu\text{F/cm}^2$ ， $V_T=-63.4\text{mV}$ ， $g_h=0.07\text{mS/cm}^2$ ，以及  $E_h=40\text{mV}$ 。

## 2.4 突触电流建模

我们用以下方程式对兴奋性和抑制性突触电流进行建模[17]。

$$T(t) = \frac{T_{\max}}{1 + \exp\{-[V_{pre}(t) - V_p]/K_p\}} \quad (2.6)$$

$$\frac{dr(t)}{dt} = \alpha T(t)[1 - r(t)] - \beta r(t) \quad (2.7)$$

$$I_{syn}(t) = g_{syn} r(t)[V_{post}(t) - E_{rev}] \quad (2.8)$$

其中  $T(t)$  是突触间隙中神经递质的浓度， $T_{\max}$  是最大神经递质浓度， $V_{pre}(t)$  和  $V_{post}(t)$  是突触前和突触后神经元的膜电位， $r(t)$  是处于开放状态的受体的一部分， $g_{syn}$  ( $g_{AMPA}$  或  $g_{GABA}$ ) 是最大的突触电导，而  $E_{rev}$  ( $E_{AMPA}$  或  $E_{GABA}$ ) 是突触反转电位。

对于我们模型中的所有突触， $T_{\max}=1.5\text{mM}$ ， $V_p=2\text{mV}$ ， $K_p=5\text{mV}$ 。对于兴奋性突触， $E_{rev}=0\text{mV}$ 。对于 HVC<sub>1</sub> 神经元上的兴奋性突触， $\alpha=2.2\text{mM}^{-1}\text{ms}^{-1}$  和  $\beta=0.38\text{ms}^{-1}$  (衰减时间常数  $1/\beta=2.6\text{ms}$ )。对于所有其他神经元类型的兴奋性突触， $\alpha=1.1\text{mM}^{-1}\text{ms}^{-1}$  和  $\beta=0.19\text{ms}^{-1}$  ( $1/\beta=5.3\text{ms}$ )。对于抑制性突触， $\alpha=5.0\text{mM}^{-1}\text{ms}^{-1}$  和  $\beta=0.18\text{ms}^{-1}$  ( $1/\beta=5.6\text{ms}$ )。在简化的簇模型和基于该模型的链模型中，抑制性突触的  $E_{rev}=-83\text{mV}$ 。

## 2.5 稀疏指数和尖峰时间

我们将尖峰序列的稀疏度定义为  $S=1-D$ ，其中  $D$  是包含一个或多个尖峰发放的 10 毫秒区间的分数。我们将尖峰时间定义为在正方向上越过  $-15\text{mV}$  阈值后的峰值去极化时间。

### 3、结果及分析

#### 3.1 初始模型：单个双稳态集群的动态行为

我们当前的模型是从一个简单的思想演化而来的，即  $HVC_{RA}$  神经元的簇可以在生成 HVC 的稀疏发放中充当双稳态单元。我们模型簇的连通性（图 1C）基于 Mooney 和 Prather[5]描述的 HVC 微型电路，继承了对  $HVC_{RA} \rightarrow HVC_{RA}$  和  $HVC_{RA} \rightarrow HVC_I$  去极化过程以及  $HVC_I \rightarrow HVC_{RA}$  超极化过程的后继观察。 $HVC_{RA}$  神经元的反馈激发是双稳态的基础， $HVC_{RA}$  簇具有两个稳定状态：静态和持续尖峰。这些状态分别是一个固定点和一个稳定的极限循环。

尽管存在从  $HVC_X$  到  $HVC_{RA}$  神经元的突触连接[5]，但在我们的模型中，我们并未赋予  $HVC_X$  神经元在  $HVC_{RA}$  稀疏发放生成中的作用。观察发现鸟鸣的产生不受  $HVC_X$  神经元的定向改变的影响，而通常受  $HVC_{RA}$  神经元的影响[18]，这表明  $HVC_X$  神经元在前运动模式生成电路中的重要性较低。

我们创建了一个群集，其中每个  $HVC_{RA}$  神经元向同一群集内的其他  $HVC_{RA}$  神经元按 50% 的随机概率发送兴奋性突触。我们选择这种程度的连通网络以提供高水平的相互激励，但这并不意味着群集中存在过多的相互连接的  $HVC_{RA}$  神经元，因为 Mooney 和 Prather[5]并未观察到相互连接的  $HVC_{RA}$  神经元。我们禁止每个  $HVC_{RA}$  神经元对自身进行突触连接，或对同一突触后神经元进行多个突触连接。

在图 1A 中，我们显示了在无抑制性  $HVC_I$  影响的神经元簇中，向 50% 的  $HVC_{RA}$  神经元中注入 3ms, 40 $\mu$ A/cm<sup>2</sup> 的直流电流脉冲，诱发出的尖峰发放的持续时间，并将其绘制为关于  $HVC_{RA}$  的簇数量的函数。平均持续时间随  $HVC_{RA}$  神经元数量的增加而增加。对于中等规模的簇，在正常的适应电流（ $I_{Ms}$  和  $I_{Mf}$ ）下（蓝色和绿色线条），集群的发放状态仅为暂时稳定。无突触噪声情况下，集群个数达到 160 个时，平均发放时间超过 1s（图 1A，蓝色线条），在有突触噪声的情况下，集群个数达到 190 个时，平均发放时间超过 1s（图 1A，绿色线条）。相比之下，没有适应电流和噪声时，发放持续时间超过 1s 仅需 60 个  $HVC_{RA}$  神经元（图 1A，红色线条）。此外，尖峰持续时间也随群集的连通性的增加而增加（未显示）。

在图 1B 中，我们证明了无抑制性  $HVC_I$  神经元或突触噪声情况下，160 个  $HVC_{RA}$  簇的双稳态性。在  $t=10$  毫秒（绿色箭头）时，我们通过以时长 3ms, 40 $\mu$ A/cm<sup>2</sup> 的电流脉冲激发 50% 的  $HVC_{RA}$  神经元，将簇转变为持续的峰值状态。在没有其他输入（未显示）的情况下，此状态持续 1s。在  $t=110$ ms 时（红色箭头），我们以时长 3ms, 40 $\mu$ A/cm<sup>2</sup> 的电流脉冲刺激同样的 50% 的  $HVC_{RA}$  神经元将簇转回其静止状态。

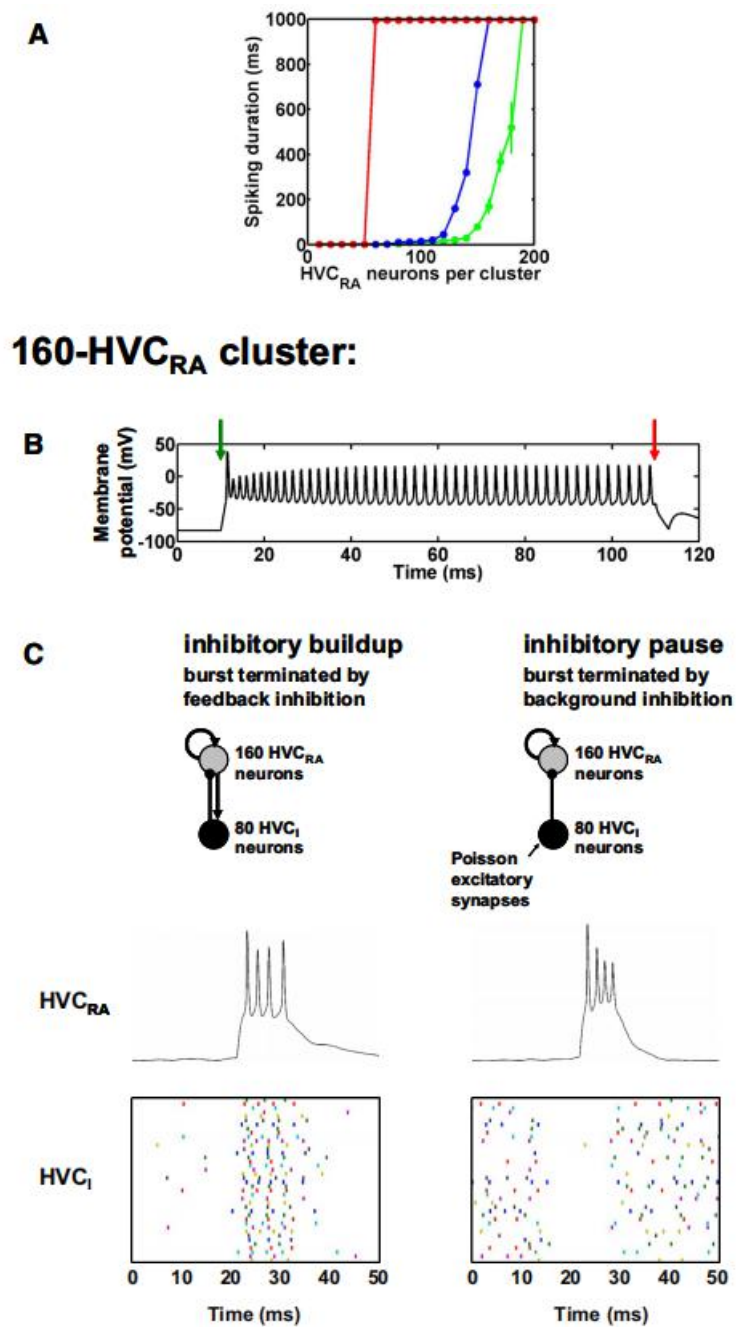


图1 具有突触连接的HVC神经元簇。A: 向50%的HVC<sub>RA</sub>神经元注入电流脉冲引起的尖峰持续时间。绿色表示有突触噪声,蓝色表示无突触噪声,红色表示没有适应电流和噪声(红色)。在模拟结束时,尖峰发放将在1s处被截断。每个数据点取3次单独模拟的平均持续时间。我们仅显示SD>20ms的点。B: 无噪音情况下的160个HVC<sub>RA</sub>群集的双稳态过程。代表性HVC<sub>RA</sub>神经元的膜电位。绿色箭头:刺激电流脉冲将群集转到其持续峰值状态的时间。红色箭头:抑制性电流脉冲将群集转回其静止状态的时间。C: 比较160个HVC<sub>RA</sub>簇群体与80个HVC<sub>RA</sub>簇群体中发放的两种不同抑制模式。上:这两种机制的示意图。箭头

表示兴奋连接；点表示抑制性连接。中：代表性的  $HVC_{RA}$  电压曲线。下： $HVC_I$  神经元的 50% 的尖峰时间栅格图。

### 3.2 抑制机制及其计算实现

如引言中所述， $HVC_I$  神经元在整个鸟鸣期间会尖峰密集性地发放。 $HVC_I$  神经元这种持续的发放，如何有助于  $HVC_{RA}$  稀疏发放？目前存在两种假设，两种假设机制在频谱上表现为两端。在频谱的一端（关于一种“抑制性建立”机制）， $HVC_I$  神经元对  $HVC_{RA}$  神经元的相对较弱的反馈抑制作用可能会在整个发放过程中产生超极化影响，从而导致尖峰频率降低，使得尖峰连续发放失败，并在终止几毫秒后爆发（图 1C，左）。在这种机制中，抑制强度和时间尺度的相对较小变化会强烈影响发放持续时间。

在频谱的另一端， $HVC_{RA}$  发放可能在停止抑制  $HVC_I$  神经元的过程中发生。在这种“抑制性暂停”机制中， $HVC_{RA}$  神经元在发放过程中被抑制，并在几毫秒后突然停止发放从而产生了更强烈的抑制作用（图 1C，右）。实际上，在鸟鸣过程中，低频尖峰的暂停确实出现在  $HVC_I$  神经元持续活动的过程中[6][7]。在这种机制中，抑制强度和时间尺度的微小变化是不重要的，但是发放开始时刻与抑制开始时刻之间的延迟控制了发放的持续时间。

在本研究中，我们认为，如果抑制确实在  $HVC_{RA}$  发放终止中起到一定作用，则使用抑制性暂停机制是首选方法（尽管真正的机制可能介于这两者之间）。为了实现这两种基本的抑制机制，我们根据文献的比例将  $HVC_I$  神经元添加到先前介绍的 160 个  $HVC_{RA}$  的簇中。尽管对  $HVC$  神经元类别比例的估计存在很大差异[19]，我们选取其中一种估计，50% 的  $HVC_{RA}$  神经元，25% 的  $HVC_X$  神经元，25% 的中间神经元[20]。按照这些比例，我们创建了一个 160 个  $HVC_{RA}$ ，80 个  $HVC_I$  集群。为了验证这两种抑制模型的鲁棒性，我们在建模中描述了  $HVC_{RA}$  和  $HVC_I$  神经元中的突触噪声。

在我们的抑制性建立机制的实现中（图 1C，左），双稳态簇中的每个  $HVC_{RA}$  神经元与 9 个  $HVC_I$  神经元发送突触信号，而每个  $HVC_I$  神经元向 4 个  $HVC_{RA}$  神经元发送突触信号。 $t=20ms$  时，我们用  $3ms$ ， $40ms/cm^2$  的 DC 电流脉冲对 50% 的  $HVC_{RA}$  神经元进行刺激，进行具有相同参数但随机连接性不同的 10 个试验，每个脉冲的尖峰数为  $3.6\pm 1.1$ ，脉冲持续时间为  $6.7\pm 2.3ms$ 。

相比于抑制暂停机制，我们实现的抑制累积机制对各种参数变化的更为敏感。在抑制性积累机制中，较长的发放过程往往与较弱或更快速的抑制作用相关（图 2，A，B 和 D），同时在抑制过程中抑制引起的超极化作用终止了发放。发放持续时间随着抑制性突触的衰减 1 比 1 地减少（图 2A；值越大，抑制性突触后电流衰减时间越长）。

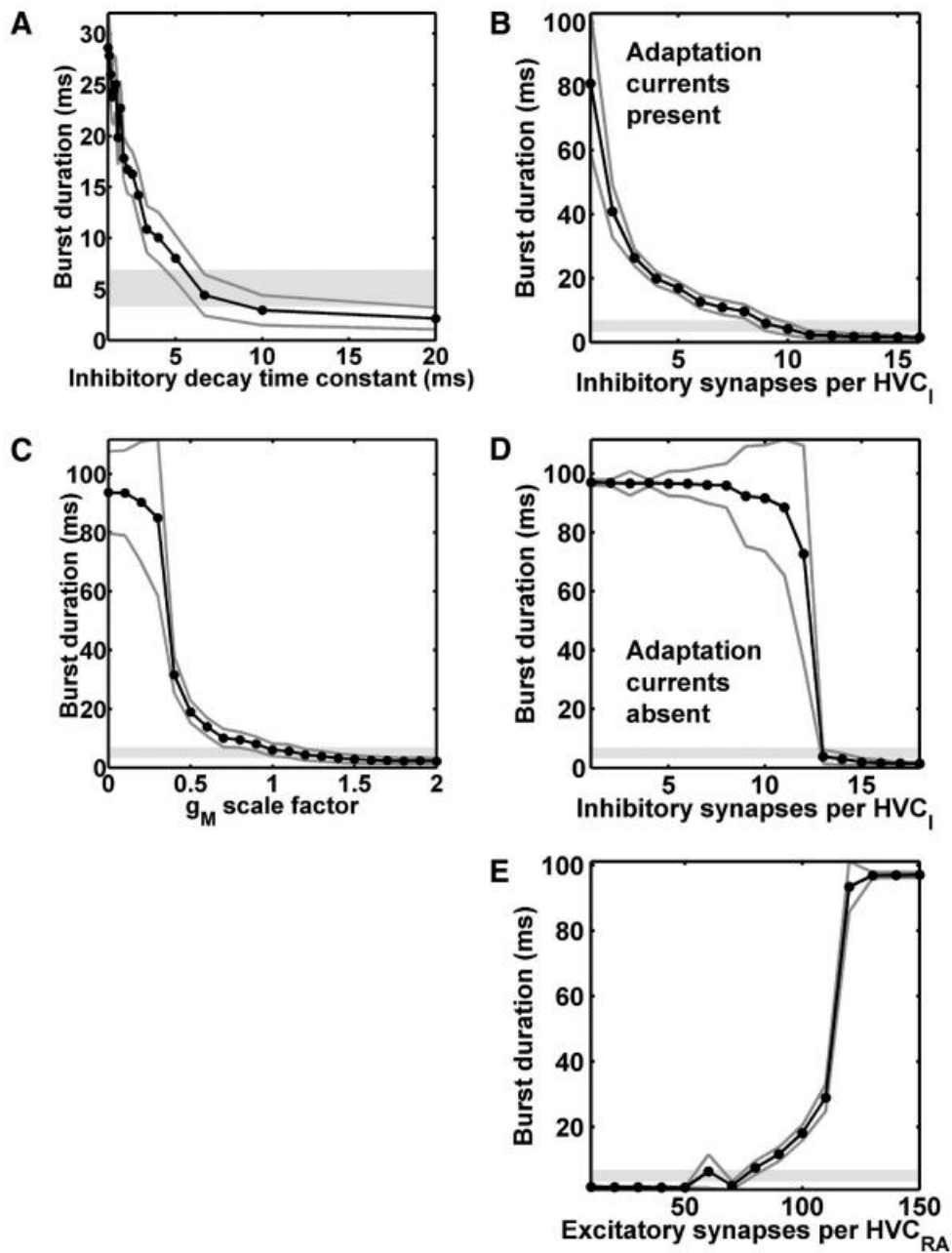


图2 图1C的抑制累积机制的发放持续时间随各种参数的变化。深灰线：平均值 $\pm$ SD。浅灰色区域：由Kozhevnikov and Fee（2007）测量的HVC<sub>RA</sub>爆发持续时间（平均值 $\pm$ SD）。A：抑制性突触衰减时间常数， $1/\beta$ （正常值：5.6ms）。B：存在正常的适应电流情况下，每个HVC<sub>I</sub>的抑制性突触（正常数：9）。C：两个适应电流的最大电导要乘的比例因数（正常值：1）。D：无适应电流情况下，每个HVC<sub>I</sub>的抑制性突触。E：每个HVC<sub>RA</sub>的兴奋性突触（正常数目：80）。

同样，发放持续时间随着每个HVC<sub>I</sub>神经元发送到HVC<sub>RA</sub>神经元的抑制性突触数量的增加而减少，不管是存在正常的适应电流（ $I_{Ms}$ 和 $I_{Mf}$ ；图2B），还是



没有这些电流（图 2D）。在没有适应电流的情况下，从长脉冲到短脉冲有一个突然过渡（图 2D），这表明适应电流对脉冲终止具有重要作用。与该观察结果一致，发放持续时间随适应电流强度的增加而减小（图 2C）。另外，发放持续时间随每个  $HVC_{RA}$  神经元的兴奋性  $HVC_{RA}-HVC_{RA}$  突触数目的增加而增加（图 2E）。

对于我们的抑制性积累机制，平均发放持续时间的体内记录值仅在一个狭窄范围内变化（一到四个点）（图 2，浅灰色区域[6]）。相比之下，抑制性暂停机制中，平均发放持续时间范围更广（相同情况下）。这表明抑制性暂停机制效果更强。

### 3.3 简化的集群模型

具有正确数量的神经元和突触的 HVC 网络模型非常慢且效率低下。因此，我们创建了一个简化的聚类模型，该模型捕获了先前介绍的 160 个  $HVC_{RA}$  聚类的最基本特征，尤其是其反复激发和双稳态。这种简化的模型包含三个  $HVC_{RA}$  神经元，这些神经元通过兴奋性突触连接（图 3A）。

我们验证了没有  $HVC_I$  神经元时，简化的  $HVC_{RA}$  簇是双稳态的：通过激发簇中的单个神经元，我们将簇从其静止状态转变为持续尖峰状态。通过向同一个神经元注入超极化电流，我们将簇转回其静态。生成的图与 160 个  $HVC_{RA}$  群集的相应图（图 1B）几乎相同。此外，我们验证了在无其他输入的情况下，尖峰状态持续超过 1 s。

与 160 个  $HVC_{RA}$ ，80 个  $HVC_I$  的簇一样，3 个  $HVC_{RA}$ ，1 个  $HVC_I$  的簇在抑制性耦合中表现出适当的持续时间。在图 3B 中，我们绘制了该簇中  $HVC_{RA}$  神经元的平均尖峰持续时间与  $g_{GABA}$  的函数关系。在  $g_{GABA} \leq 0.6 \text{ mS/cm}^2$  时  $HVC_{RA}$  神经元表现出持续的活性，而在  $g_{GABA} \geq 0.9 \text{ mS/cm}^2$  时， $HVC_{RA}$  神经元仅发放零至两次。此外，我们发现，两个和四个神经元团簇也都能够产生短暂的发放（未显示）。前者可能具有较小的参数范围，其中可能存在双稳态。

### 3.4 $HVC_{RA}$ 稀疏发放的模型：局部抑制的局限性

在本节中，我们认为，使用局部抑制和抑制积累机制的链状网络不是  $HVC_{RA}$  神经元稀疏发放的比较好的模型，因为它不会重现鸟鸣过程中观察到的  $HVC_I$  持续的活跃，并且对参数变化非常敏感。

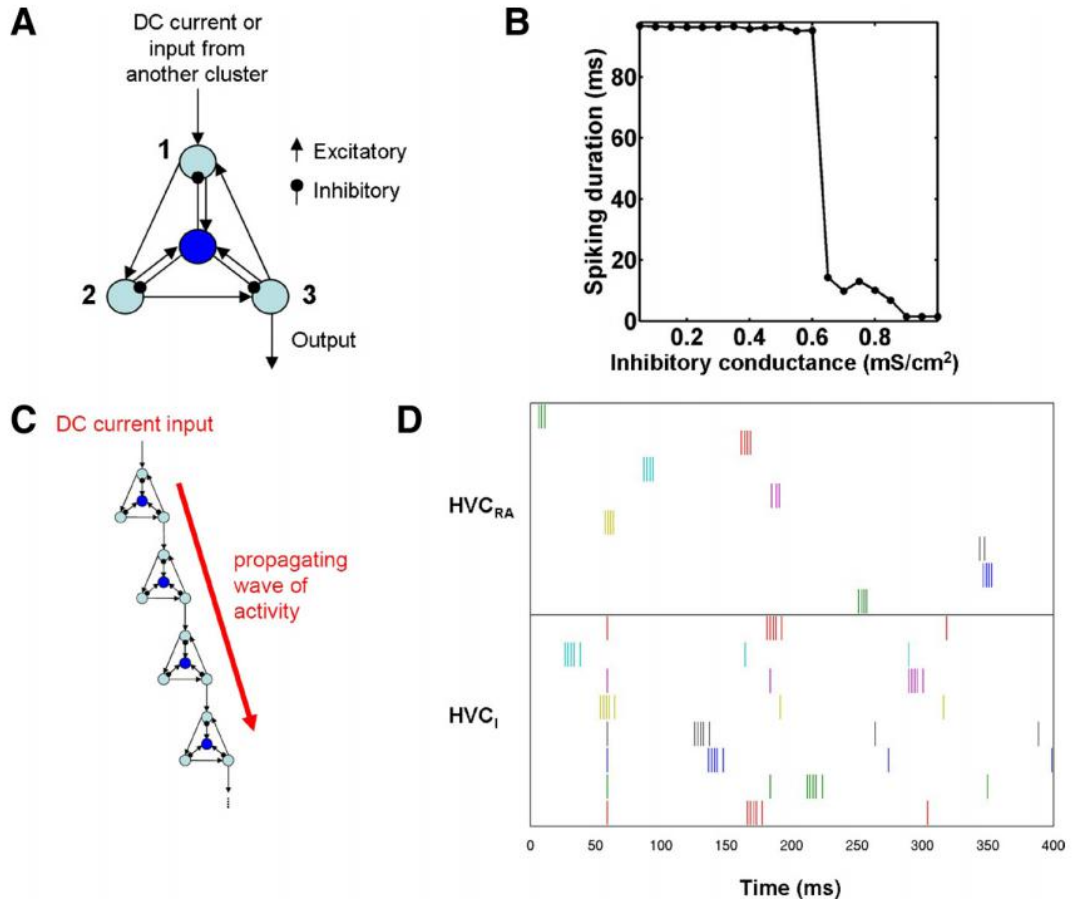


图3 在具有局部  $\text{HVC}_{\text{I}}$  神经元连接的簇链中， $\text{HVC}_{\text{RA}}$  神经元产生稀疏发放，但  $\text{HVC}_{\text{I}}$  神经元除了低频自发尖峰外不产生持续的发放活动。A：用于稀疏发放链网络的简化聚类模型的示意图，该模型由3个反复兴奋的  $\text{HVC}_{\text{RA}}$  神经元（浅蓝色）和一个局部  $\text{HVC}_{\text{I}}$  神经元（深蓝色）组成。B：简化簇的发放持续时间关于抑制电导  $g_{\text{GABA}}$  的关系。其中结束时间为  $t=110\text{ms}$ ，最大可能持续时间为  $100\text{ms}$ ，对于每个点， $\text{SD}<2.1\text{ms}$ 。C：稀疏发放链网络的示意图。网络的活动是通过向第一簇中的第一  $\text{HVC}_{\text{RA}}$  神经元注入直流电流脉冲启动的。D：250 簇链中的  $\text{HVC}_{\text{RA}}$  和  $\text{HVC}_{\text{I}}$  神经元的尖峰时间的光栅图。每一行代表一个神经元的尖峰时间。

为了创建这样的链式网络，我们将简化的簇按长链排列，使得它们能够连续地激发以生成发放序列。我们在图3中的C和D中对此进行了说明。为了启动发放序列，我们设置第一条链的第一个神经元中  $I_{\text{DC}} = 30 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ，从  $t = 0 \text{ms}$  开始持续  $5 \text{ms}$ 。这个“鸟鸣开始”的命令首先来自传入神经核或  $\text{HVC}$  内前一条链的末端的突触输入。接着，该活动从一个簇传播到另一个簇，直到到达链的末尾。每个簇中的活跃是由前一个簇的  $\text{HVC}_{\text{RA}}$  神经元2向  $\text{HVC}_{\text{RA}}$  神经元1(图3A)的兴奋性输入引起的，并由局部  $\text{HVC}_{\text{I}}$  的抑制性输入终止。

图 3D 是来自串联连接的总共 250 个简化簇（每个簇有三个  $HVC_{RA}$  神经元）的  $HVC_I$  神经元的尖峰时间的光栅图。对于每个簇内的  $HVC_{RA} \rightarrow HVC_{RA}$  突触， $g_{AMPA}=1.95\text{mS}/\text{cm}^2$ 。而对于簇之间， $g_{AMPA}=1.5\text{mS}/\text{cm}^2$ 。我们也使后者稍弱以防止驱动每个簇的第一个神经元太过活跃，因为它不仅从簇内部而且还从前簇中接收突触信号（这是我们简化模型的人工产物，并不是要反映 HVC 内部的连接性差异）。对于  $HVC_{RA} \rightarrow HVC_I$  突触， $g_{AMPA}=0.2\text{mS}/\text{cm}^2$ 。对于  $HVC_I \rightarrow HVC_{RA}$  突触， $g_{GABA}=1.45\text{mS}/\text{cm}^2$ 。发放持续时间为  $5.6 \pm 1.5\text{ms}$ ，具有  $3.3 \pm 0.9$  个尖峰。我们向  $HVC_I$  神经元注入了  $0.5\mu\text{A}/\text{cm}^2$  的 DC 电流，以使它们以约 8Hz 的频率自发尖峰发放，这与它们在清醒的，非鸣叫的斑马雀科中的自发放电速率一致。 $HVC_I$  神经元具有相同的初始条件和直流电流，这说明了大多数这些神经元的首次尖峰发放的时序相同。

## 4、讨论

我们已经提出了一种基于抑制，反复激发和双稳态的稀疏发放模型。该模型建立在 Hahnloser 等人的观察[6]以及 Kozhevnikov 和 Fee[7]提出  $HVC_{RA}$  神经元的稀疏发放的基础上，并基于以下假设： $HVC_{RA}$  神经元形成链状组织，神经元在鸟鸣过程中依次爆发，从而驱动 RA 神经元依次爆发。

我们的双稳态簇的链状组织让人联想到合成链，这在其他地方已经讨论过[21]。最近，也基于 Fee 等人的工作提出了 HVC 的链模型[22]。尽管我们的模型包括链状网络，但我们将重点放在双稳性和抑制作用上，而不是链状网络上。与其他链状模型不同，我们的模型假定抑制性神经元在稀疏发放的脑前运动网络（尤其是 HVC）中起着核心作用。这种机制与中央发生器和皮层网络的机制有关，它们利用了抑制，反复激发和双稳性[23]。

抑制性中间神经元在 Drew 和 Abbott[24]模型中的 HVC 的鸟鸣选择和序列生成中也起着关键作用，尽管这种作用不是终止稀疏的  $HVC_{RA}$  发放。他们的模型受到一些限制： $HVC_{RA}$  神经元需要长时间的过极化以及其  $HVC_{RA}$  神经元仅在每 75 到 100 ms 施加的兴奋性脉冲的过程中才活跃。

我们的稀疏发放模型与其他类似链的模型有许多关键的假设和预测。

1) 我们的模型假设，大部分  $HVC_{RA}$  神经元与网络中附近的  $HVC_{RA}$  神经元共同参与了局部兴奋性连接，这是双稳态的基础。

2) 我们的模型假设每个  $HVC_I$  神经元都受到约束，不能对其接收兴奋性突触的一定距离内的  $HVC_{RA}$  神经元产生抑制性突触（图 4A）。这使  $HVC_{RA}$  神经元在抑制到达之前有时间爆发放，并减少了残余抑制对发放持续时间和传播速度的影响。

3) 我们的模型假设在  $HVC_{RA}$  发放序列的末尾激活  $HVC_I$  神经元的附加机制可以防止链末尾的持续活动。在此模型中, 我们在链的末端添加了从  $HVC_{RA}$  神经元到  $HVC_I$  群体的其他连接。

## 5、参考文献

- [1] Abarbanel HD, Gibb L, Mindlin GB, Rabinovich MI, Talathi S. Spike timing and synaptic plasticity in the premotor pathway of birdsong. *BiolCybern* 91: 159–167, 2004a.
- [2] Bottjer SW, Miesner EA, Arnold AP. Forebrain lesions disrupt development but not maintenance of song in passerine birds. *Science* 224: 901–903, 1984.
- [3] Dutar P, Vu HM, Perkel DJ. Multiple cell types distinguished by physiological, pharmacological, and anatomic properties in nucleus HVC of the adult zebra finch. *J Neurophysiol* 80: 1828–1838, 1998.
- [4] Fortune ES, Margoliash D. Parallel pathways and convergence onto HVC and adjacent neostriatum of adult zebra finches (*Taeniopygia guttata*). *J Comp Neurol* 360: 413–441, 1995.
- [5] Mooney R, Prather J. The HVC microcircuit: the synaptic basis for interactions between song motor and vocal plasticity pathways. *J Neurosci* 25:1952–1964, 2005.
- [6] Hahnloser RH, Kozhevnikov AA, Fee MS. An ultra-sparse code underlies the generation of neural sequences in a songbird. *Nature* 419: 65–70, 2002.
- [7] Kozhevnikov A, Fee MS. Singing-related activity of identified HVC neurons in the zebra finch. *J Neurophysiol* 97: 4271–4283, 2007.
- [8] Hahnloser RH, Fee MS. Sleep-related spike bursts in HVC are driven by the nucleus interface of the nidopallium. *J Neurophysiol* 97: 423–435, 2007.
- [9] Abarbanel HD, Gibb L, Mindlin GB, Talathi SS. Mapping neural architectures onto acoustic features of birdsong. *J Neurophysiol* 92: 96–110, 2004b
- [10] Destexhe A, Sejnowski TJ. *Thalamocortical Assemblies*. Oxford, UK: Oxford Univ. Press, 2001.
- [11] Mooney R. Different subthreshold mechanisms underlie song selectivity in identified HVC neurons of the zebra finch. *J Neurosci* 20: 5420–5436, 2000.
- [12] Kubota M, Taniguchi I. Electrophysiological characteristics of classes of neuron in the HVC of the zebra finch. *J Neurophysiol* 80: 914–923, 1998.
- [13] Fortune ES, Margoliash D. Parallel pathways and convergence onto HVC and adjacent neostriatum of adult zebra finches (*Taeniopygia guttata*). *J Comp Neurol* 360: 413–441, 1995.
- [14] Destexhe A, Contreras D, Steriade M. Mechanisms underlying the synchronizing action of corticothalamic feedback through inhibition of thalamic relay cells. *J Neurophysiol* 79: 999–1016, 1998a.

- [15] Huguenard JR, McCormick DA. *Electrophysiology of the Neuron*. New York: Oxford Univ. Press, 1994.
- [16] Aponte Y, Lien CC, Reisinger E, Jonas P. Hyperpolarization-activated cation channels in fast-spiking interneurons of rat hippocampus. *J Physiol* 574: 229–243, 2006.
- [17] Destexhe A, Sejnowski TJ. *Thalamocortical Assemblies*. Oxford, UK: Oxford Univ. Press, 2001.
- [18] Scharff C, Kirn JR, Grossman M, Macklis JD, Nottebohm F. Targeted neuronal death affects neuronal replacement and vocal behavior in adult songbirds. *Neuron* 25: 481–492, 2000.
- [19] Alvarez-Buylla A, Theelen M, Nottebohm F. Birth of projection neurons in the higher vocal center of the canary forebrain before, during, and after song learning. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 8722–8726, 1988.
- [20] Nottebohm F, Alvarez-Buylla A, Cynx J, Kirn J, Ling CY, Nottebohm M, Suter R, Tolles A, Williams H. Song learning in birds: the relation between perception and production. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 329:115–124, 1990.
- [21] Abeles M. *Local Cortical Circuits: An Electrophysiological Study*. Berlin: Springer Verlag, 1982.
- [22] Fiete IR, Burger L, Senn W, Hahnloser RHR. A biophysical network model for the emergence of ultrasparse sequences in HVC of the songbird. *Soc Neurosci Abstr* 79.12, 2005.
- [23] Shu Y, Hasenstaub A, McCormick DA. Turning on and off recurrent balanced cortical activity. *Nature* 423: 288–293, 2003.
- [24] Drew PJ, Abbott LF. Model of song selectivity and sequence generation in area HVC of the songbird. *J Neurophysiol* 89: 2697–2706, 2003.