

鸟鸣网络中的中央模式发生器：HVC 神经核模型

Model of the song bird nucleus HVC as a network of central pattern generators

Eve Armstrong¹ and Henry D.I. Abarbanel^{2,3}

¹*Bio Circuits Institute, University of California, San Diego, La Jolla, California;*

²*Department of Physics, University of California, San Diego, La Jolla,*

California; and ³Marine Physical Laboratory

(Scripps Institution of Oceanography),

University of California, San Diego, La Jolla, California

accepted :10 August 2016 by J Neurophysiol

(translated by zang jie)

摘要：我们提出了成年鸣禽神经核 HVC 的功能架构，其中核心元素是“功能音节单元” (FSU)。在此模型中，HVC 被组织成 FSU，每个 FSU 为产生一个发声的音节提供基础。在每个 FSU 中，抑制性神经元群体处于以下两种操作状态之一：1)、共同发放模式：所有抑制性神经元同时发放；2)、竞争发放模式。这些基本活动模式之间的切换是通过改变抑制性神经元之间的突触强度来实现的。抑制性神经元连接到兴奋性投射神经元，从而在状态 1 期间投射神经元的活动受到抑制，而在状态 2 期间可能发生投射神经元顺序发射的模式。后一种状态通过从投射到抑制神经元的反馈来稳定。特定种类的鸟鸣组成的不同之处在于，不同的 FSU 在功能上相互连接。我们的计算模型是基于生物物理神经元构建的。我们举例说明了 HVC 活动的许多观察结果是由 FSU 群体的动力学解释的，并且我们确定了该模型的当前可通过实验测试的方面。此外，与 FSU 的核心特征不同，我们提出模式之间的过渡可能受神经调节的生物物理机制支配。

关键词：中央模式发生器；动力系统；动力学；HVC；无胜者竞争

1、引言

基于 Hahnloser 等人对鸟鸣生成的控制中心的观察，其归因于纽约大学 M.Long 实验室的大量投入，我们开发了一种鸣禽系统中的 HVC 神经核模型。它解释了许多鸟鸣产生的特性，并为投射神经元的稀疏发射以及 Hahnloser 等人偶尔观察到的“异常神经元”提供了生物物理基础。

在禽脑的鸟鸣系统中，HVC 核在听觉和鸟鸣产生途径的交汇处起着核心作用。HVC 内的兴奋性投射神经元的稀疏发射通过 RA 神经核(HVC_{RA} 细胞)到鸟鸣产生途径的过程一直是实验和模型开发的主题。Gibb(2009a)(以下简称 GGA1)等人提出抑制性神经元(HVC_I 细胞)的关键作用，并得到 Kosche 等人(2015)(以下称 KVL15)的实验支持。根据这些实验和较早的观察，我们在 HVC 的结构上建议结构化抑制和激发的关键作用应该相一致。本文列出并探讨了这种架构的后果，该架构基于 HVC 中的功能单元，这些功能单元是发声中音节形成的基础。

我们将 HVC 神经核建模为一种模式生成网络，该网络能够定性复制整个细胞，种群和行为水平的许多观察结果。这样做，我们为 Hahnloser 等人建立的 HVC 投射神经元的稀疏放电提供了生物物理学的解释。(2002 年)以及随后发现潜在神经元过程和神经回路关系，尤其是 KVL15 的工作的实验。

我们将通过将注意力从单纯的稀疏发放转移到包括 HVC 其他显著特征的更广泛的图景上，从而摆脱了以往的建模工作，这些特征已经补充了研究的方向。尤其是，我们对某个单元在回路处于活动状态时和不处于活动状态时对回路的影响感兴趣。

我们的模型由两个关键组成部分组成：1)子回路可以根据抑制性突触耦合强度确定两种行为模式之一，以及 2)能够在这些模式之间快速转换的机制。我们发现这些目标可以通过调用 Lotka-Volterra-like 的动力学来实现，该动力学受可能的神经调节机制的影响，该机制已被提出来解释各种物种的神经元活动，但在鸟鸣生成系统的背景下进行了最少的研究。

Hahnloser 等(2002)通过证明某些 HVC_{RA} 神经参与了鸟鸣中的一种稀疏模式，从而建立了 HVC 的模式产生能力。病灶研究先前已确定 HVC 在控制鸟鸣生产的途径中居于高位，因此可以将其指令传递到下游，在那里鸟鸣最终由 syrinx 和肺部产生。HVC 中的细胞动力学已被 KVL15 充分阐明，KVL15 专注于 HVC_{RA} 和 HVC_I 神经元活性之间的相互作用。KVL15 通过一系列 GABA 拮抗剂(gabazine)诱导的反应证明，抑制作用在调节 HVC_{RA} 细胞的活性中起着关键作用。他们确定了结构性抑制和结构性激励对于鸟鸣生成的重要性，在这种情况下，所有活动都在激励的环境背景下进行。此外，KVL15 报道了细胞对之间的相互连接和 HVC_{RA} 细胞之间的突触连接的高体外速率，Mooney 和 Prather(2005)指出，

这种速率让人想起其他物种中整个中枢神经系统中模式生成网络中的这种速率。在 HVC 切片制备中，通过电刺激也诱导了模式生成活性(Solis 和 Perkel 2005)。

以前的 HVC 模型通过调用前馈“synfire”激励链来集中于产生一系列 HVC_{RA} 神经元激活(Li 和 Greenside 2006; Long 等, 2010; GGA1)。GGA1 还建议抑制作用在这样的链上起中介作用。GGA1 的人工构建体之一是引入了神经元振荡回路，该回路可以在“开”和“关”状态之间转换。该功能性循环排列成未指定方式刺激的链，以激发沿链向下移动的信号，因为中间神经元的活动将激发限制在较短的时间窗内。这样，GGA1 认为抑制是串联传播不可或缺的，但其拟议的机制是在没有生物物理动机的情况下精心设计的。Cannon 等(2015)还提出了一种通过抑制调节的链，而没有为该调节的形式提供生物物理动力。此外，虽然链模型可以捕获系列激活的传播，但是链模型麻烦的是，按照其定义，它不能表示强互连的网的图片，该图片来自 KVL15，其中结构化激发和结构化抑制起着不可或缺的作用。

就神经元之间的竞争而言，已经提供了链模型的替代方法。竞争的两种基本类型已应用于神经元网络的建模：赢者通吃(例如 Verduzco-Flores 等人, 2012 年)和无赢者竞争(例如, Yildiz 和 Kiebel, 2011 年)。尽管后者的作者没有提出影响功能的特殊连接性，但我们发现他们对无胜者竞争(WLC)的调用吸引了相对简单的需求，从原理上讲，它可以产生让人联想到 HVC 活动的活动。更重要的是，WLC 形式地描述了一个确定的生物物理过程：观察到的相互抑制现象。确实，WLC 的制定者本身已将 WLC 认为是 HVC 中一系列活性的可能活(Afraimovich 等, 2004; Rabinovich 等, 2006)。我们已经将此想法作为本文提出的模型的重要组成部分。

我们提出了一种 HVC 模型，其中存在一个能够在两种行为模式之间转换的构建元素。我们将此元素称为“功能音节单元”(FSU)。模式是“静止”(其中兴奋性细胞在阈值以上保持沉默)和“活动”(激活)，其中允许兴奋性细胞进行一系列激活，并通过 WLC 维持活性。每种模式可以在 FSU 中的中间神经元之间的突触耦合强度值的不同范围内发生。我们将模式之间的过渡归因于能够改变那些耦合强度的神经调节机制。如果一首完整的鸟鸣被认为是由这些 FSU 的群体组成的，那么我们可以说明在 HVC 中如何再现在鸟鸣过程中和静止期间观察到的兴奋性神经元和抑制性神经元的种群活动。就是说：我们的模型不仅在群体水平上再现了兴奋性细胞的一系列活性，而且更广泛地再现了静止和鸟鸣期间兴奋性和抑制性细胞的行为。

在下一节中，我们将使用带有钙动力学的 Hodgkin-Huxley 神经元描述拟议的 HVC 核心元件。Daou 等人的论文工作以及 Daou 在芝加哥大学 Margoliash 实

实验室的实验(私人交流)(Breen 等人, 2016 年)为各个 HVC_I 神经元提供了实验生物物理基础。(2013 年)。 HVC_{RA} 模型神经元基于实验观察到的电流(Daou 等, 2013; Long 等, 2010), 并使用 Kadakia 等的方法进行了进一步测试。(2016)。

在本文的其余结构如下。

1)、功能可控单元的组成部分列出了功能架构中使用的模型神经元和突触。

2)、基于 Hodgkin-Huxley 回路的数值结果表明, 连通性如何引起两种不同的动力学模式。此外, 在这些模式之间存在狭窄的“过渡区域”, 其中存在可能在极少数情况下发生的其他模式。这些模式在实验室中应该是可识别的。

3)、在构建完整鸟鸣中, 我们提供了一个示例, 使用这些 FSU 作为构建块来创建特定于物种的鸟鸣, 从而演示了我们的模型如何再现基本的定性群体活动。

在讨论中, 我们将无胜者竞争作为竞争性抑制神经元动力学的理论框架进行了研究, 并提出了神经调节是控制 HVC 中神经元活动的生物物理开关的建议。然后, 我们转向可以通过实验测试模型预测的方法。

2、功能音节单元

我们模型的主要组成部分是功能音节单元(FSU)。我们认为 HVC 由许多 FSU 组成, 每个 FSU 都由一个“内部”抑制环组成, 根据抑制细胞之间的突触耦合强度, 其可以采取两种操作模式之一: 1)所有抑制状态神经元持续激发, 以及 2)抑制性神经元通过相互抑制被迫交替激发的状态。我们将这些模式分别称为“静默”和“活动”。

这两种模式是在 Lotka-Volterra-like 系统中捕获的, 该系统表示当抑制耦合强度较弱时的静态模式。高于耦合强度的某个阈值时, 回路分叉到运动模式。Rabinovich 等人在另一种神经环境中将这种模式切换现象称为“无胜者竞争”。(2001)。

HVC_I 神经元的抑制环连接到兴奋性 HVC_{RA} 投射神经元的“外”环, 如图 1 所示。每个三角形代表一个抑制神经元, 每个圆圈代表 HVC_{RA} 神经元的集合。实心圆圈和箭头线分别代表抑制性和兴奋性功能突触连接。

通过这种连接, 我们可以在行为和 FSU 活动之间建立以下关联。当鸟不唱歌时, HVC 中的所有 FSU 都处于足以使其静止的激发背景下: 所有 HVC_I 细胞连续发射, 因此通过图 1 的连线使所有 HVC_{RA} 神经元沉默, 因此该 FSU 中的耦合强度为增加到超过分叉到活动模式所需的阈值。这种转换可能是通过在特定的 FSU 附近注射抑制性神经递质(例如 GABA)而实现的, HABA 是 HVC 中抑制性神经递质的主要类型(Dutar 等, 1998; Schmidt 和 Perkel, 1998)。现在, 该特定 FSU 内的 HVC_I 神经元被迫参加无胜者竞赛, 并按顺序射击。图 1 的连线随后会

依次触发 HVC_{RA} 神经元。要清楚的是：在活动状态期间，FSU 代表一个音节的演奏，在图 1 的示例架构中，三个 HVC_{RA} 序列依次点火。该音节可以播放直到抑制升到某个阈值以下为止，这时 FSU 迅速恢复到静止状态。

为了模拟特定物种的完整鸟鸣，我们认为 HVC 是此类模式生成结构的集合。假定“音节 A”是由发声的动机发起的，但我们将随后的音节归因于一个反馈回路，很可能来自运动领域(例如，Vallentin 和 Long, 2015 年)，其中针对 HVC 中的一系列 FSU 通过一系列抑制性神经递质注射。这种循环是 Gibb 等人提出的。(2009b)，他建议 Uva 核可能是反馈的来源。

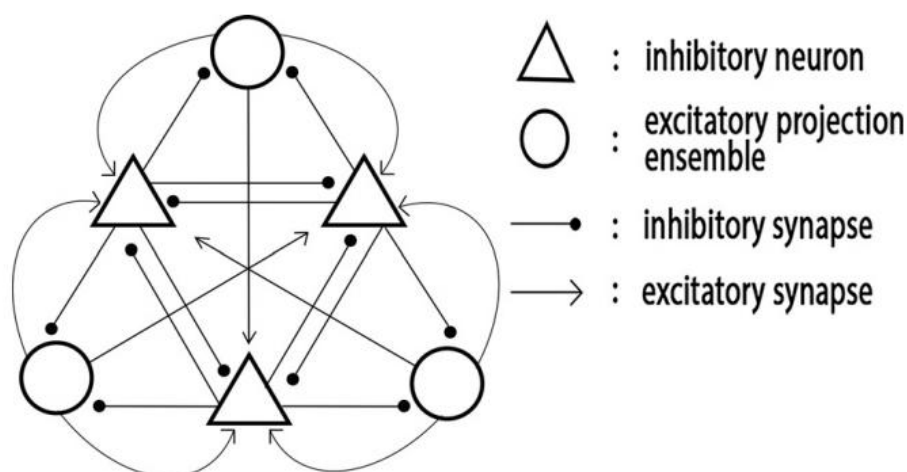


图 1.一个功能音节单元(FSU)，由 3 个抑制性中间神经元(HVC_I)和 3 个投射神经元(HVC_{RA})神经元集合组成。三角形和圆形分别代表前者和后者。圆圈和箭头线分别表示抑制性和兴奋性功能连接。

3、功能音节单元的组成

3.1、神经元

为了建立模型，我们考虑了 HVC_I 和 HVC_{RA} 群体。不考虑投射到 X 区和 AFP 的 HVC 神经元。我们将重点放在 HVC_{RA} 和 HVC_I 人群上，因为它们已被明确确定为鸟鸣生成中的基本角色。

我们认为神经元是具有钠，钾和泄漏电流的 Hodgkin-Huxley 神经元。我们从 Breen 等人获得的特定抑制模型(2016)，我们的兴奋模型基于 Kadakia 等人。(2016)。这两个模型都是根据这些细胞中钙通道的最新电生理数据构建的(Daou 等, 2013)。 HVC_I 神经元具有 T 型钙和超极化激活电流。 HVC_{RA} 神经元具有 L 型钙通道和一个钾通道，该通道被细胞内钙浓度增加激活(此后称为 K/Ca 通道)。此外， HVC_{RA} 神经元被视为由体细胞和树突组成的两部分结构。神经元的膜电位 $V(t)$ 的时间演化表示如下。

抑制性中间神经元

$$C \frac{dV_i(t)}{dt} = I_{L,i}(t) + I_{Na,i}(t) + I_{K,i}(t) + I_{CaT,i}(t) + I_H(t) + \sum_{j \neq i} I_{syn,ij}(t) + I_{background} + noise(t) \quad (1)$$

兴奋性投射神经元：体细胞室

$$C \frac{dV_{s,i}(t)}{dt} = I_{L,i}(t) + I_{Na,i}(t) + I_{K,i}(t) + g_{SD}(V_d(t), V_s(t)) + I_{background} + noise(t)$$

兴奋性投射神经元：树突状区室

$$C \frac{dV_{d,i}(t)}{dt} = I_{CaL,i}(t) + I_{KCa,i}(t) + g_{SD}(V_s(t), V_d(t))$$

其中 C 是膜电容，noise(t)是低振幅背景噪声项。I_{syn} 项表示突触输入电流，I_{background} 项是表示环境背景激励的 DC 电流，而 g_{SD} 项耦合隔壁。第 i 个神经元的离子通道电流为：

$$\begin{aligned} I_{L,i}(t) &= g_L(E_L - V_i(t)) \\ I_{Na,i}(t) &= g_{Na,i}m(t)^3h(t)(E_{Na} - V_i(t)) \\ I_{K,i}(t) &= g_{K,i}n(t)^4(E_K - V_i(t)) \\ I_{CaT,i}(t) &= g_{CaT,i}a(t)^3b(t)^3GHK(V_i(t), [Ca]_i(t)) \\ I_{CaL,i}(t) &= g_{CaL,i}q(t)^2GHK(V_i(t), [Ca]_i(t)) \\ I_{KCa,i} &= g_{KCa} \frac{[Ca]_i(t)^2}{[Ca]_i(t)^2 + k_s^2} (E_K - V_{d,i}(t)) \\ I_{H,i}(t) &= g_H H(t)^2 (E_H - V_i(t)) \\ GHK(V_i(t), [Ca]_i(t)) &= V_i(t) \frac{[Ca]_i(t) - Ca_{ext} e^{-2FV_i(t)/RT}}{e^{-2FV_i(t)/RT} - 1} \end{aligned}$$

参数“g”是每个电流的最大电导率；表示为“E”的参数是各自的反转电位。[Ca]_i(t)是细胞内 Ca²⁺浓度作为时间的函数。Ca_{ext}是 Ca²⁺离子的细胞外浓度。在 GHK 电流中，F 为法拉第常数，R 为气体常数，T 为温度，取 37°C。门控变量 U_i(t)[m(t), h(t), n(t), a(t), b(t), q(t), H(t)]满足：

$$\begin{aligned} \frac{du_i(t)}{dt} &= (u_\infty(V_i(t)) - u_i(t)) / \tau_{ui}(V_i(t)); \\ u_\infty(V_i) &= 0.5[1 + \tanh((V_i - \theta_{u,i}) / \sigma_{u,i})] \\ \tau_{ui}(V_i) &= t_{u0} + t_{u1}[1 - \tanh^2((V_i - \theta_{u,i}) / \sigma_{u,i})]. \end{aligned}$$

H(t)有一个例外：H_∞和 t_H取不同的 δ_H值(请参见表 1)。钙动力学如下：

$$\frac{d[Ca_i](t)}{dt} = \phi I_{CaX} + \frac{Ca_0 - [Ca_i](t)}{\tau_{Ca}}$$

其中“CaX”的下标“X”分别代表抑制神经元和兴奋性树突的“T”(对于 T 型)和“L”(对于 L 型)。Ca₀ 是细胞内钙的平衡浓度，而 k_s 是米氏常数。

我们进一步通过其各自的静息电位 E_L 和突触反转电位 E_{syn, rev} 来区分兴奋性和抑制性神经元。为了排除由于对称性可能产生的影响，我们通过泄漏最大电导 g_L 和静息电势 E_L(对于所有神经元)，CaT 和 H 的当前最大电导 g_{CaT} 和 g_H(对于中间神经元)和 CaL 和 KCa 当前的最大电导 g_{CaL} 和 g_{KCa}(对于兴奋性投射神经元)。表 1 列出了 Na, K, L 和 H 电流值以及基本的细胞特性。钙动力学的值在表 2 中。

表一：神经元 Na, K, L 和 H 电流的参数值

Quantity	Value	Quantity	Value
<i>g_L, g_H, E_L</i>			
<i>g_{L,0}</i>	0.00303 μS	<i>g_{L,1}</i>	0.00302 μS
<i>g_{L,2}</i>	0.00299 μS	<i>g_{L,3}</i>	0.00301 μS
<i>g_{L,4}</i>	0.00298 μS	<i>g_{L,5}</i>	0.00297 μS
<i>E_{L,0}</i>	-60.0 mV	<i>E_{L,1}</i>	-59.96 mV
<i>E_{L,2}</i>	-59.94 mV	<i>E_{L,3}</i>	-80.0 mV
<i>E_{L,4}</i>	-80.05 mV	<i>E_{L,5}</i>	-79.95 mV
<i>g_{H,1}</i>	2.0 ⁻³ μS	<i>g_{H,2}</i>	1.99 ⁻³ μS
<i>g_{H,3}</i>	2.01 ⁻³ μS		
<i>Na, K, and L Current Kinetics and Other Cellular Properties</i>			
<i>g_{Na}</i>	1.2 μS	<i>g_K</i>	0.2 μS
<i>E_{Na}</i>	50.0 mV	<i>E_K</i>	-77.0 mV
<i>θ_m</i>	-40.0 mV	<i>θ_h</i>	-60.0 mV
<i>σ_m</i>	16.0 mV	<i>σ_h</i>	-16.0 mV
<i>t_{0,m}</i>	0.1 ms	<i>t_{0,h}</i>	1.0 ms
<i>t_{1,m}</i>	0.4 ms	<i>t_{1,h}</i>	7.0 ms
<i>C</i>	0.01 μF	<i>θ_n</i>	-55.0 mV
<i>g_{SD}</i>	0.05 nS	<i>σ_n</i>	25.0 mV
		<i>t_{0,n}</i>	1.0 ms
		<i>t_{1,n}</i>	5.0 ms
<i>H Current Kinetics</i>			
<i>E_H</i>	-40.0 mV	<i>θ_H</i>	-60.0 mV
<i>σ_H for H_∞</i>	-11.0 mV	<i>σ_H for τ_H</i>	21.0 mV
<i>t_{0,H}</i>	0.1 ms	<i>t_{1,H}</i>	193.5 ms

顶部：神经元的特征在于 g_L 和 E_L 的值略有不同，其中 g_{L,0} 表示细胞零的最大渗透电导(5 个细胞中)。HVC_I 神经元的特征在于 g_H 值不同。中：Na, K 和 L 电流动力学和其他细胞特性的值。下：H 电流动力学值。

3.2、突触

对于突触动力学，我们在对于电传递的神经递质脉冲上采用 Destexhe 和 Sejnowski(2001)以及 Destexhe 等人(1994)的形式，但有所不同：我们将抑制性突触耦合强度 g_{ij} 定义为不是固定值，而是定义为突触后神经元呈现的最大神经递

质浓度 T_{\max} 的函数。在此框架内， T_{\max} 本身是 HVC 外部某些调制过程的函数。在 FSU 的行为方面，以 T_{\max} 和 g_{ij} 的形式详细介绍了此公式：

$$I_{\text{syn},ij} = g_{ij}(T_{\max}(t))s_{ij}(t)(E_{\text{syn},i} - V_i(t)) \quad (2)$$

$$\frac{ds_{ij}(t)}{dt} = \alpha(T_{\max}(t), V_j(t))[1 - s_{ij}(t)] - \beta s_{ij}(t) \quad (3)$$

$$\alpha(T_{\max}(t), V_j(t)) = \frac{T_{\max}/T_0}{1 + \exp(-V_j(t) - V_p)/K_p} \quad (4)$$

$I_{\text{syn},ij}$ 是突触后细胞 i 从突触前细胞 j 输入的电流。 $E_{\text{syn},i}$ 是细胞 i 的突触反转电位， $V_i(t)$ 是细胞 i 的瞬时膜电压，而 $s_{ij}(t)$ 是突触从(突触前)细胞 j 进入(突触后)细胞 i 的门控变量。 T_0 的单位为 $\text{ms}\cdot\text{mM}$ ，因此，开门的速率 $\alpha(T_{\max}, V)$ 的单位为 $1/\text{time}$ ； β ，关门率，也单位为 $1/\text{time}$ 。 $V_j(t)$ 是突触前膜电压，而 V_p 和 K_p 是控制神经递质驱动门控变量 s_{ij} 时上升和下降的分布形状的参数。表 3 给出了突触方程的参数值。

表二：钙动力学参数值

Quantity	Value	Quantity	Value
<i>g_{CaT}, g_{CaL}, and g_{KCa}</i>			
$g_{\text{CaT},0}$	$1.0^{-4} \mu\text{S}$	$g_{\text{CaT},1}$	$1.01^{-4} \mu\text{S}$
$g_{\text{CaT},2}$	$1.01^{-4} \mu\text{S}$	$g_{\text{CaL},3}$	$0.00301 \mu\text{S}$
$g_{\text{CaL},4}$	$0.00298 \mu\text{S}$	$g_{\text{CaL},5}$	$0.00297 \mu\text{S}$
$g_{\text{KCa},3}$	-60.0 mV	$g_{\text{KCa},4}$	-59.96 mV
$g_{\text{KCa},5}$	-59.94 mV		
<i>CaT and CaL Current Kinetics and Basic Cellular Properties</i>			
θ_a	-70.0 mV	θ_b	-65.0 mV
σ_a	10.0 mV	σ_b	-10.0 mV
$t_{0,a}$	0.1 ms	$t_{0,b}$	1.0 ms
$t_{1,a}$	0.2 ms	$t_{1,b}$	5.0 ms
C	$0.01 \mu\text{F}$	θ_q	-40.0 mV
Ca_{ext}	$2500 \mu\text{M}$	σ_q	10.0 mV
k_s	$2.5 \mu\text{M}$	$t_{0,q}$	1.0 ms
ϕ	$0.06 \mu\text{M}\cdot\text{ms}\cdot^{-1} \text{ nA}^{-1}$	$t_{1,q}$	0.0 ms
τ_{CA}	10.0 ms	Ca_0	$0.2 \mu\text{M}$

顶部：神经元的区别在于 g_{CaT} (对于 HVC_i 神经元)和 g_{CaL} 和 g_{KCa} (对于 HVC_{RA} 神经元)的值略有不同。底部：CaT 和 CaL 电动力学和基本细胞特性的值。根据体外 HVC 神经元的电生理学选择值(Daou 等, 2013)。

我们考虑了两大类神经递质：兴奋性和抑制性。兴奋性神经递质的最大浓度取恒定值 1.5mM ；抑制性神经递质的最大浓度允许变化($T_{\max, \text{inh}}$)。我们定义了抑制与抑制的耦合强度($g_{ij, \text{inh-to-inh}}$)，以便它们随 $T_{\max, \text{inh}}$ 的增加而增加。 $T_{\max, \text{inh}}$ 是可能在 HVC 外部的细胞活性的某些函数。我们将在 FSU 的行为中以 T_{\max} 和 g_{ij} 的形式讨论 $T_{\max, \text{inh}}$ 的选择以及 g_{ij} 对该值的依赖性。

表三：突触的参数值

Quantity	Value	Quantity	Value
$E_{\text{syn, inh}}$	-80.0 mV	β_{inh}	0.18 ms ⁻¹
$E_{\text{syn, exc}}$	0.0 mV	β_{exc}	0.38 ms ⁻¹
V_p	2.0 mV	T_0	1.0 ms-mM
K_p	5.0 mV		

4、结果

在本节中，我们将通过 FSU 组成神经元的膜电压随时间变化，说明 FSU 是如何动态起作用的。步骤如下。

1)、我们将证明，当环境激励较低时，FSU 的兴奋性神经元会激发。

2)、我们将表明，对这些兴奋性神经元施加足够的抑制作用会导致 FSU 处于静止状态，从而抑制抑制耦合的强度不高。

3)、我们将显示，这些耦合强度的更高范围与更高的 T_{max} 值结合，可以实现一种抑制神经元交替激发模式的机制。这种情况表示一个活动的 FSU。

4)、通过探究 FSU 在 T_{max} 和突触耦合强度 g_{ij} 范围内的行为，我们将证明：1) 静态模式和活动模式对这些参数值的微小变化均具有鲁棒性；2) 还有可能在实验室中遇到的其他的瞬态行为模式。

5)、我们将注意到，从兴奋性细胞到抑制性细胞的连接对于一系列活动模式的稳定产生至关重要。

对于本文显示的所有电压时间序列，都使用 Python 编写了动态模型，并且使用 Python 的自适应四阶 Runge-Kutta“odeINT”函数以 0.1ms 的步长集成了运动方程。

4.1、FSU 的基本架构

我们的 FSU 的结构如图 1 所示。连接的基本特征如下：

1)、HVC_I 神经元之间存在所有连接。

2)、如图所示，在三个 HVC_{RA} 集合中，有两个中的每个 HVC_I 神经元都与神经元发生突触，其中没有两个 HVC_I 神经元“忽略”相同的 HVC_{RA} 群体。

3)、每个 HVC_{RA} 群体中的神经元与三个 HVC_I 神经元的突触连接如图所示。通过这种连接，每个 HVC_{RA} 集合通过中间神经元不对称地连接到其他两个 HVC_{RA} 集合。FSU 中的 HVC_{RA} 集合之间没有单突触连接。

我们未作说明：1)、合奏中兴奋性与兴奋性连接的速率；2)、一个 HVC_I 神经元投射到的每个合奏中神经元的数量；3)、投射到特定 HVC_I 的合奏中的神经元的数量。每个集合中的 HVC_{RA} 神经元与 HVC_I 神经元的数量比可以取为 8: 1，这与在核中观察到的比例一致。但是，我们的模型不需要任何特定值。

4.2、 HVC_{RA} 神经元在没有抑制作用的情况下的发放

我们首先试图模拟一种环境，在这种环境中， HVC_{RA} 神经元在没有抑制作用的情况下会激发超过产生动作电位所需的阈值，该环境由 KVL15 的结果表明。为此，我们给图 1 的三个 HVC_{RA} 群体一个 0.3nA 的注入电流，其随机变化为 3%。图 2 显示了三个 HVC_{RA} 细胞的电压曲线，每个群体中一个。所有的投射神经元都发放了。

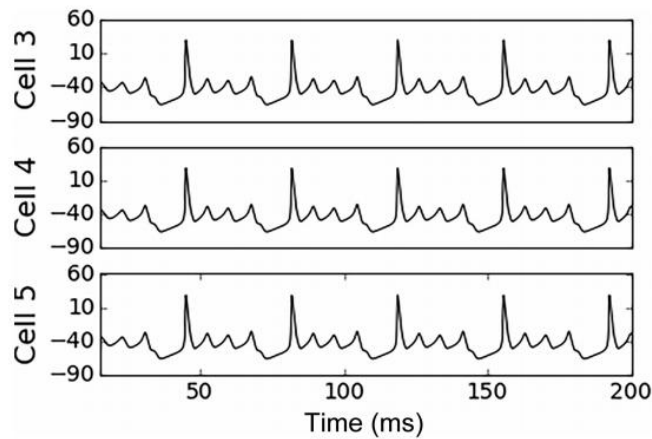


图 2.三个 HVC_{RA} 投射神经元的电压迹线，三个群体中的任意一个。在没有抑制的情况下，当背景电流较低时，它们会发放。背景电流恒定为 0.3nA，随机变化 3%。

4.3、静态 FSU

现在我们涉及中间神经元。首先，我们将所有神经元全部连接起来，并将这些突触强度设置为接近 0.01mS 的值(请参见表 4)，并将 T_{max} 的值设置为初始低值 0.5mM。通过这些选择， HVC_I 细胞会连续发射。

表 4.图 3 中静态 FSU 的电压曲线的突触强度 g_{ij}

Cell	0	1	2	3	4	5
0	0.0	0.011	0.011	1.11	1.1	1.11
1	0.011	0.0	0.01	1.11	1.1	1.1
2	0.011	0.011	0.0	1.11	1.1	1.1
3	1.1	1.11	0.0	0.0	0.0	0.0
4	0.0	1.11	1.1	0.0	0.0	0.0
5	1.11	0.0	1.11	0.0	0.0	0.0

(行 0, 第 1 列)中的 0.011 μS 值对应于 g_{01} : 从细胞 1 进入细胞 0 的突触。此处，抑制-抑制耦合强度约为 0.01 μS (连续发射必须低于 0.5 μS 来使得 HVC_I 神经元发放);抑制-激发耦

合强度必须高于 $1\mu\text{S}$ ，以克服背景激发并使 HVC_{RA} 神经元沉默。此处的兴奋性至抑制性连接为 $1\mu\text{S}$ 级，但对于 FSU 中 HVC_{I} 神经元的持续活动发生，它们不必具有任何特定的值。

接下来，我们允许每个 HVC_{I} 神经元直接与三个 HVC_{RA} 集合中的两个进行突触连接，其中没有两个 HVC_{I} 神经元“省略”相同的 HVC_{RA} 。我们将这些抑制到激发的连接强度设置为 $1.0\mu\text{S}$ 。通过这些选择，抑制作用足够强大，足以克服 0.3nA 的背景刺激并使所有 HVC_{RA} 组合静音。也就是说：每个 HVC_{I} 神经元都主动抑制两个 HVC_{RA} 集成体。

图 3 说明了此结果。 HVC_{I} 细胞的电压迹线(图 3, 顶部)表明它们正在连续发放。当每个 HVC_{I} 神经元投射到两个 HVC_{RA} 集合时，三个以前未被抑制的 HVC_{RA} 集合将被抑制。相应的示意图显示在图 3 的底部，其中黑色和白色填充符号分别代表阈值之上和之下的神经活动。我们称这种状态为静止状态。

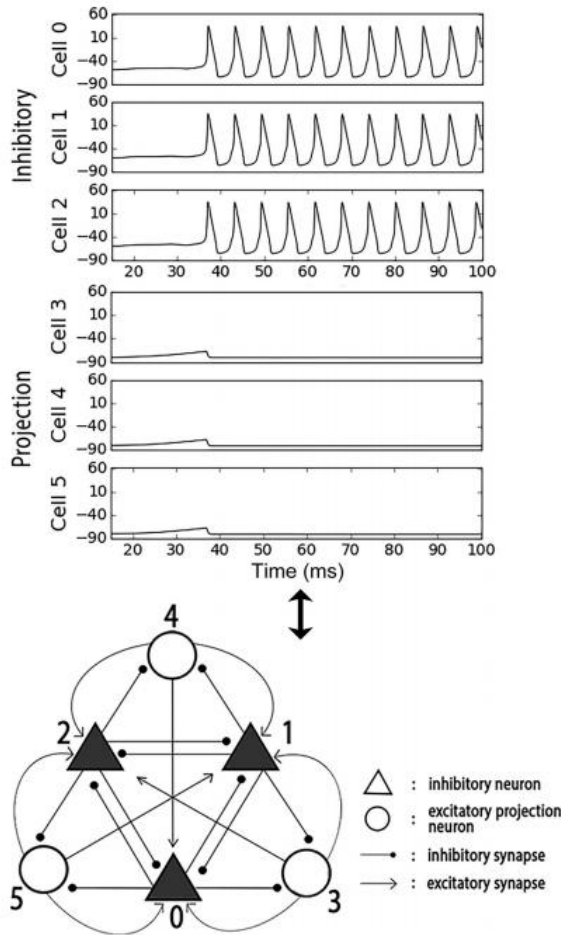


图 3.静态 FSU。三个 HVC_{I} 神经元的电压迹线(顶部)和三个 HVC_{RA} 神经元的电压迹线分别代表一个整体(中间)，均位于静态 FSU 内，其中抑制-抑制-抑制耦合强度(请参见表 4)足够低，以允许 HVC_{I} 神经元持续发射， T_{max} 为 0.5mM 。底部：相应的示意图，其中三角形(单元 0、1 和 2)和圆圈(单元 3、4 和 5)分别代表 HVC_{I} 和 HVC_{RA} 神经元。原理图上的细胞编号对应于电压走线的编号。黑色和白色分别表示仅在阈值之上和之下的活动。每个 HVC_{I} 投射到两个 HVC_{RA} 神经元。当所有三个 HVC_{I} 神经元同时活动时，三个 HVC_{RA} 集成被抑制。

4.4、活跃的 FSU

为了从静态模式过渡到活动模式，我们的 FSU 需要进行两项修改：

1)、 HVC_I 到 HVC_I 的耦合强度必须增加大约两个数量级：从 0.01 到 2.0mS(请参阅表 5)。

2)、 T_{max} 必须增加大约三倍：从 0.5 到 1.8mM。

第二个要求意味着我们已经在等式 7 和 8 中体现了突触耦合强度和神经递质浓度之间的直接相关性。

通过这些调整，并在相同的背景电流下， HVC_I 细胞现在交替了其尖峰活动。如果进行了布线，则 HVC_{RA} 集成的活动也会交替进行。交替是特定的重复序列。图 4 以三帧“电影”说明了此活动。

左图 4 显示了三对电压曲线。每对代表一个 HVC_I 神经和一个 HVC_{RA} 集合的活动，其中每对中的 HVC_{RA} 集合是该特定 HVC_I 神经元不投射到的 FSU 中的一个 HVC_{RA} 集合。右图 4 显示了相应的原理图，其中每对均以特定颜色顺序突出显示。每对中的单元可能同时触发。通过这种连接， HVC_I 神经元的一系列活动影响了 HVC_{RA} 乐团的一系列活动。

首先，“绿色对”触发(图 4，第一行)。在这里，绿色的 HVC_I 神经元已经激活，并且能够抑制其他两个 HVC_I 神经元，在示意图中以白色表示这些 HVC_I 神经元当前在阈值以上处于非活动状态。活动的(绿色) HVC_I 神经元投射到三个 HVC_{RA} 集成中的两个。这两个在示意图中以白色表示，表明它们在阈值以上均未激活。主动 HVC_I 神经元未投射到的第三个 HVC_{RA} 集合是唯一不受抑制的集合。在存在背景激励的情况下，这种 HVC_{RA} 整体爆发(从 $t=250ms$ 开始)。因此，它也是绿色的。

接下来，抑制神经元“内环”中的活动顺时针进行，直至“蓝色” HVC_I 神经元。现在已经建立了上述类似的情况，其中活动的(蓝色) HVC_I 神经元抑制了其他两个 HVC_I 神经元和两个 HVC_{RA} 集合，并且一个未抑制的 HVC_{RA} 集合(也呈蓝色)可能会破裂(在 $t\sim 315$ 处)多发性硬化症)。最后，在第三行中，第三“红色对”在 $t\sim 375ms$ 处爆发。

表 5.有源 FSU 的图 4 中电压曲线的突触强度 g_{ij}

Cell	0	1	2	3	4	5
0	0.0	2.1	2.0	1.11	1.1	1.11
1	2.1	0.0	2.1	1.11	1.1	1.1
2	2.0	2.1	0.0	1.11	1.1	1.1
3	1.1	1.11	0.0	0.0	0.0	0.0
4	0.0	1.11	1.1	0.0	0.0	0.0
5	1.11	0.0	1.11	0.0	0.0	0.0

(行 0, 第 1 列)中的 $0.011 \mu S$ 值对应于 g_{01} : 突触从细胞 1 进入细胞 0。此处，抑制-抑制偶联强度必须达到阈值 $2 \mu S$ ，才能使 HVC_{RA} 的一系列稳定爆发活动神经元发生。抑制

兴奋强度可能保持在 $1 \mu\text{S}$ 数量级；为了产生一系列的 HVC_I ，其兴奋抑制强度必须达到 $1 \mu\text{S}$ 量级。

这个活跃的 FSU 代表一个鸟鸣的音节，在此期间三个 HVC_{RA} 神经元合奏按顺序触发。再次注意，要实现该系列以及抑制耦合强度的增加，需要将 T_{max} 从 0.5 增加到 1.8mM 。

图 5 证明只要 g_{ij} 和 T_{max} 值升高，该特定序列就会重复。示出了六个电压迹线，现在是图 4 持续时间的三倍。在图 5 中，排列面板以使三个抑制性神经元和兴奋性神经元的电压迹线分别显示在顶部和底部。该组织旨在促进人们认识到，抑制性(兴奋性)细胞都具有相位偏移大致相同的波形。

表 5 列出了该主动 FSU 的突触强度，表明抑制连接到抑制连接的强度大约比其静态值大两个数量级。我们注意到有关这些强度在活动模式下的相对权重的一种担忧：为了使 WLC 系列出现，它们必须接近 20 的一部分。在讨论中解决了这一点。

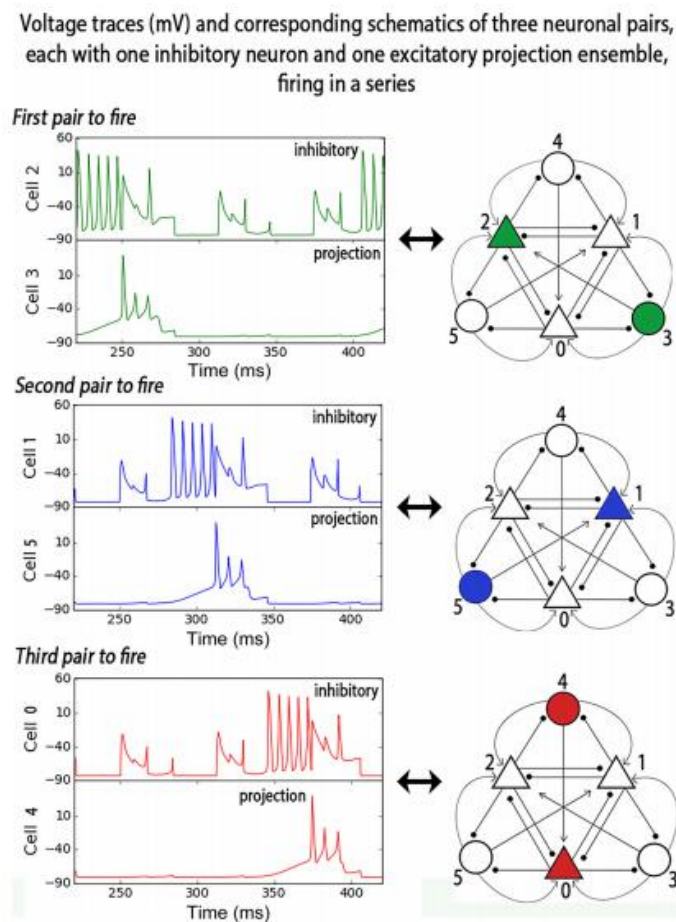


图 4. 一个活跃的 FSU，以 3 帧“电影”表示。在这里，抑制与抑制的耦合强度约为 $2\mu\text{S}$ (表 5)， $T_{\text{max}}=1.8\text{mM}$ ，因此抑制神经元可能参与竞争动力学。左：三对电压迹线，每对代表一个 HVC_I 神经元(每对顶部)和该 HVC_I 神经元未直接投射到的一个 HVC_{RA} 整体(每对底部)。指定为“成对”的细胞可能会同时触发。因此， HVC_I 神经的一系列活动影响了 HVC_{RA} 集合的一系列活动。右：每对对应的示意图，其中当前活动的对以特定颜色突出显示。该活动按顺

时针方向进行,从“绿色对”(顶部)开始,然后是“蓝色对”第二(中间),然后是“红色对”第三(底部)。原理图上的单元编号对应于电压迹线的编号。

4.5、FSU 在 T_{max} 和 g_{ij} 方面的行为

我们注意到,通过影响 HVC_I 神经元之间的耦合和突触门控可变驱动功能 (T_{max} , V) 中最大神经递质浓度 T_{max} 的变化,可以改变 FSU 的活性,此处我们使用“ T_{max} ”指代神经递质控制抑制活性的浓度。

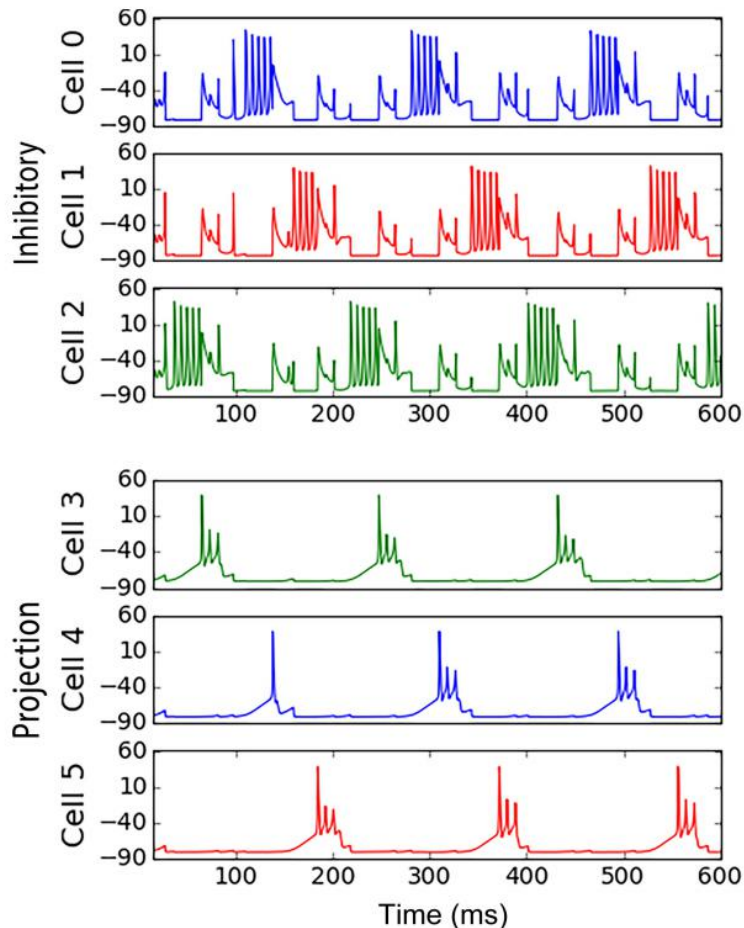


图 5.图 4 所示的系列活动的三个旋转,其中三个抑制细胞和兴奋性集合分别分别在顶部和底部分组在一起。颜色编码如图 4 所示。

在此框架中, T_{max} 本身是 HVC 外部某些未指定机制的函数(请参见讨论)。为了表征 FSU 行为模式的范围和稳定性,我们检查了 FSU 细胞在 T_{max} 和抑制-抑制耦合强度 g_{ij} 的广泛值范围内的活性。图 6 显示了这些结果。它描绘了在 T_{max} : [0.5,10.5]mM 和 g_{ij} : [0.01,10.5]nS 范围内的 FSU 行为,其中我们根据 HVC_{RA} 集成活动来表征“行为”。代表此活动的符号在图 6 中定义。

我们注意到关于图 6 的三个项目。首先,静态(蓝色实心圆圈)和活跃的 WLC 突发(绿色加号)模式是最常见的行为,它们对于 T_{max} 和 g_{ij} 的微小变化都具有较强的鲁棒性:两者都跨越很宽的范围这些参数值。实际上,图 6 的顶部,在

$T_{max}=10.5$ 处，直到 50mM 的 T_{max} 值看起来都是一样的。其次，虽然静态模式和活动模式之间的过渡区域与这两个主要模式的允许参数范围相比较窄，但这些区域的确具有有限的区域，其中存在其他行为模式。稍后我们将返回这些其他模式。第三，我们在情节上画了一条黑线。这条线表示通过时间进行参数化的 (T_{max}, g_{ij}) 空间的“路径”，该路径可以表示 FSU 在静态和活动模式之间的过渡。现在，我们将讨论这种路径的重要性以及用于构建图 6 中所示的特定路径的方法。

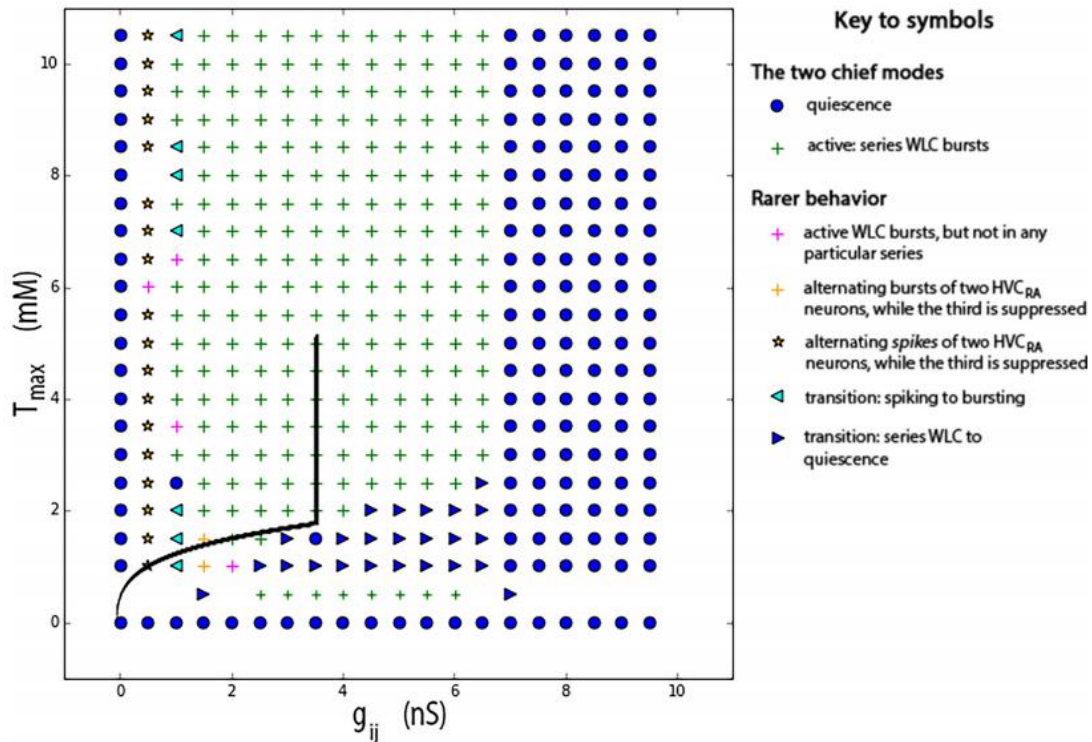


图 6. FSU 行为与 T_{max} 和 g_{ij} 的关系，其中“行为”是根据 HVC_{RA} 活动定义的。定义行为的符号在右侧列出。重叠的黑色路径表示一次神经递质注射的轨迹，如方程式 5-8 所示。两种主要模式[静态和主动猝发系列无优胜者竞争 (WLC)]主导了空间，并且对这些参数值的微小变化具有鲁棒性。实际上，在 $T_{max}=10.5$ mM 时，第一行在 T_{max} 值为 50 mM 时看起来是相同的。此外，在两个主要模式之间的过渡区域内，存在（至少）五种行为模式，人们可能期望在实验室中偶尔遇到。网格上很少有包含符号的位置显示出稀有模式和静态的某种组合，并且难以表征。

使用单个鸟鸣音节的已知特征作为指导，我们试图构造一个 $T_{max}(t)$ 方程以及 $T_{max}(t)$ 和 $g_{ij}(t)$ 之间的关系，该关系可能允许 FSU 在静态和活动状态之间无缝过渡。本文前面所述的状态。 (T_{max}, g_{ij}) 空间中的任何此类路径都会在 FSU 中的 HVC_i 和 HVC_{RA} 神经元中产生特定的电压行为波形，具体取决于在该路径过程中访问的是哪种模式(图 6 中的符号)，以及它们的遍历速度。

对 HVC 中的路径类别及其作为电压活动的表现的详细探讨超出了本文的范围。但是，它将成为未来对 FSU 进行调查的主要主题。在本文中，我们探索了该空间中的一条路径，再次，我们通过要求它能够影响先前描述的静态和主动行为来进行选择。

我们首先通过要求 $T_{\max}(t)$ 处于某个最小值，直到 FSU 在时间 $t=0$ 接受神经递质注射开始我们的路径设计。在 $t=0$ 时， T_{\max} 应该随时间迅速上升。 T_{\max} 在某个时间 t_1 达到最大值，然后立即开始逐渐衰减。此过程由以下三个步骤捕获：

$$T_{\max}(t) = T_{\max}^{\text{lowerbound}} \quad (t < 0) \quad (5)$$

$$T_{\max}(t) = T_{\max}^{\text{lowerbound}} e^{t/\tau_r} \quad (0 < t < t_1) \quad (6)$$

$$T_{\max}(t) = \vartheta T_{\max}^{\text{lowerbound}} e^{-t/\tau_f} \quad (t > t_1), \quad (7)$$

其中 r 和 f 是分别指示上升和下降速率的常数， t_1 是从上升到下降的过渡时间：

$$t_1 = \tau_r \log \left(\frac{T_{\max}^{\text{upperbound}}}{T_{\max}^{\text{lowerbound}}} \right),$$

下面为 t_1 的连续性选择的常数：

$$\vartheta = \frac{T_{\max}^{\text{lowerbound}}}{T_{\max}^{\text{upperbound}}} e^{(t_1/\tau_r + t_1/\tau_f)}.$$

我们选择 T_{\max} 下限为 0.5mM，以便当刺激性神经递质信号到达时，FSU 将处于静态模式。我们选择的 T_{\max} 上限为 5.0mM，该值恰好在活动行为的允许范围内(图 6)。根据下面将要讨论的 T_{\max} 和 g_{ij} 之间的关系，选择上升和下降常数，以模仿典型鸟鸣音节的时间过程。上升常数 r 为 1ms，以便从静态模式快速过渡到活动模式。下降常数 f 取为 4 毫秒，以便活动模式可以持续 200 毫秒，这是鸟鸣音节的典型持续时间。

为了模拟突触强度 g_{ij} 对 $T_{\max}(t)$ 的响应，我们采用以下形式：

$$g_{ij}(T_{\max}) = \mu T_{\max}^{\gamma}, \quad (8)$$

并且我们要求 g_{ij} 的上升幅度不得超过预选值，这是在 T_{\max} 上升至临界值以上时发生的。我们提出了这一要求，以使强度 g_{ij} 随着 T_{\max} 迅速增加，同时避免 g_{ij} (否则不可避免)呈指数增长，而该值对于激活模式而言太强了。 g_{ij} 大于 6 就是这种情况。

本节前面已介绍了用于生成静态和活动模式时间序列的 T_{\max} - g_{ij} 关系。这些关系如下：分别对于静态模式和活动模式， $g_{ij}(T_{\max}=0.5\text{mM})=0.01\text{nS}$ ， $g_{ij}(T_{\max}=1.8\text{mM})=2.0\text{nS}$ 。所选参数值为 $T_{\text{saturation}}=2.0\text{mM}$ ， $m=0.18$ 和 $g=4.2$ 。

对应于图 6 的路径的 T_{\max} 和 g_{ij} 的时间过程显示在图 7 中。控制 T_{\max} - g_{ij} 关系的所有参数的值在表 6 中列出。

尽管我们的选择具有一些理想的功能，并且使我们能够探究在 (T_{\max}, g_{ij}) 空间中遵循路径的后果，但很显然，这里的自由度是很多的。如前所述，我们计划返回以检查可能性。

现在我们回到对图 6 中出现的模式的检查。如上所述，除了图中所示的两个主要模式之外，我们还确定了五个另外的模式，它们占据了一个很小但有限的区域。给定图中指示的 T_{\max} 和 g_{ij} 的相应值，这些“稀有模式”中的每一个都会可靠地发生。这些模式是：1)交替(无胜者竞争)爆发，其中交替不发生特定的重复序列(洋红色加号)，2)三种 HVC_{RA} 神经元中的两个突然交替爆发，而第三个被抑制(黄色加号)，3)交替使用三个 HVC_{RA} 神经元中的两个的单个尖峰，而第三个被抑制(黄色星状)，4)从纯尖峰过渡到纯爆发性活动(青色左指向三角形)和 5)从无优胜者系列过渡比赛突然停顿下来(蓝色的向右三角形)。

因此，人们可能会期望在实验室中偶然遇到一种 HVC_{RA} 神经元，该神经元表现出这些交替的行为方式之一，而不是简单地静止或一次性爆发。根据其他模式的发现，在“构建完整的鸟鸣”中，我们将检查 Hahnloser 等人的一种不常见且无法解释的 HVC_{RA} 电压曲线。(2002)。

4.6、兴奋性与抑制性联系的重要性

在我们对活动 FSU 的仿真中，我们发现了关于兴奋性与抑制性连接的意外结果(如图 1 所示)：没有它们，就不会发生一系列 HVC_I 神经元放电。我们发现了这一要求，同时将主动模式所需的 T_{\max} 的最小值保持为 1.8mM ，将抑制-抑制耦合强度的最小值保持为 2mS ，同时将激励-抑制连接从 1.0 降低到 0.01ns 然后一系列的 HVC_I 神经元放电失败。而是，一个 HVC_I 神经元连续抑制了另外两个。当我们独立删除任何一个兴奋性连接时，我们注意到了该系列的一个类似的失败。抑制-抑制耦合强度的提高不能弥补这种影响：抑制-抑制连接的所有值(从 1 到 $20\mu\text{S}$)都发生了类似的结果。我们得出以下结论：在模型回路中，仅相互抑制不足以实现无胜者竞争；需要兴奋细胞的反馈。我们发现这个结果非常有趣，可能暗示着兴奋性神经递质浓度的变化也对 HVC 动力学有贡献(见讨论)。

4.7、模型可扩展性

原则上，我们的 FSU 模型可推广到任意数量的 HVC_I 神经元和 HVC_{RA} 集成体。对于小型网络(神经元数量在数十到数百的数量级)，以下规则可以影响我们描述的双峰行为：

- 1)、必须保留所有对所有抑制对抑制连接。
- 2)、每个 HVC_I 神经元都投射到除一个 HVC_{RA} 集合之外的所有集合。
- 3)、每个 HVC_I 神经元“选择”一个独特的 HVC_{RA} 集合以否认投影；即：没有两个 HVC_I 神经元忽略相同的 HVC_{RA} 集合。

检查模型如何扩展生物学大小超出了本文的范围。我们还没有研究从兴奋性到抑制性的预测如何缩放。

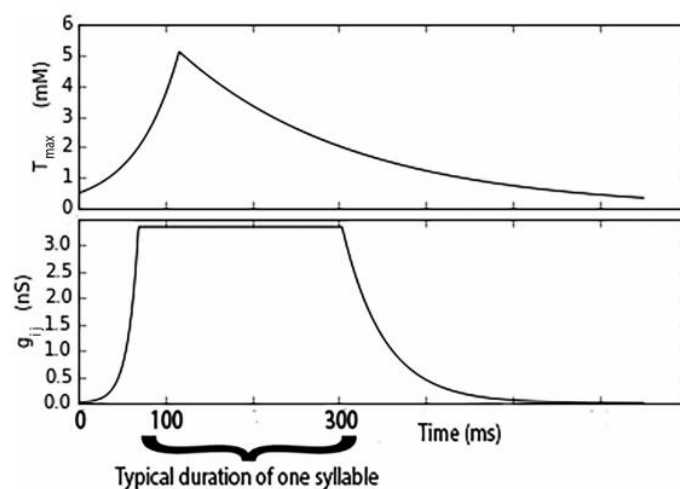


图7 根据等式 5-8, 以 $T_{max}(t)$ (顶部) 和 $g_{ij}(t)$ (底部) 表示的神经递质注射的时间过程, 对应于图 6 的黑色路径。

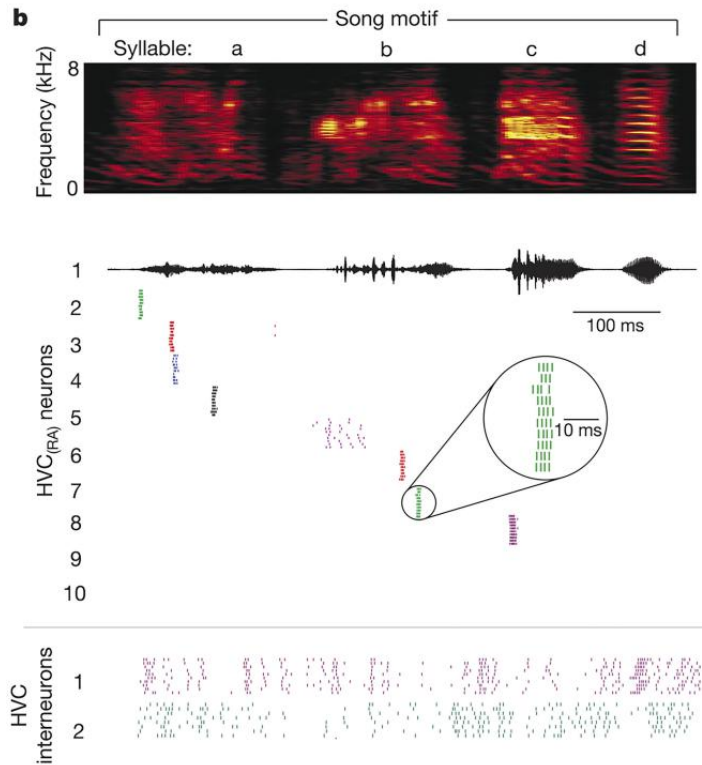


图 8.从 Hahnloser 等人复制的斑马雀科动物图案的反复演绎期间，HVC_{RA} 和 HVC_I 神经元的尖峰时间的倾斜图。（2002 年）。读者可能会发现有兴趣替换图与图 9 的模拟。[经 Macmillan Publishers 许可，从《自然》转载（Hahnloser 等，2002）]

4.8、建立完整的鸟鸣

现在，我们演示如何使用多个 FSU 来制作完整的鸟鸣。我们以斑马雀的定型鸟鸣“基序”为例。这样做，我们将展示在鸟鸣过程中，如何复制观察到的 HVC 中兴奋性和抑制性群体的定性行为。

训练有素的雄性斑马雀科会唱出由不变数量的音节组成的鸣叫，这些音节由对应于吸入的间隙分隔开。观察到每个记录的 HVC_{RA} 神经元在每个主题期间发射一次，并且在特定的时间位置可靠地发射。观察到每个 HVC_I 神经元在整个鸟鸣中都相对连续地发射，并具有间歇性的沉默。在正常的，不间断的唱歌中，音节顺序是不变的，并且音节和音节之间的无声间隙

会根据鸟鸣的反复演绎准确计时。该信息由 Hahnloser 等人在实验栅格图中表示。（2002 年），我们已在图 8 中进行了复制。在“FSU 框架”内，完整的基序可以归因于链状传播，将 FSU 与 HVC 中的 FSU 连接起来。考虑到音节代表 HVC 中相对独立的结构的各种证据，我们寻求另一种解释。对青少年的学习研究表明，音节在学习过程中通过独立的抑制而变得稳定(Vallentin 等，2016)。尝试打断鸟鸣表明，单个音节与完整的基序相比是相对稳健的：可以通过非侵入性技术来中断基调(Cynx1990)，但是音节的中断需要直接的电干扰(Ashmore 等人，2005；

Vu 等人)(2005 年)。最后, KVL15 发现, 向 HVC 整体注入 GABA 拮抗剂会降解鸟鸣, 而局部 GABA 注入会影响注入区域内某些细胞的活性, 但整体鸟鸣得以保留。这三点证据表明, 在我们的模型框架内, FSU 相对独立地发挥了作用。然后, 在我们的斑马雀科四音节母题的示例模型中, 我们将 FSU 之间的连通性基本不存在, 而是将神经反馈回路作为一种机制激活四个 FSU。

表 6. T_{\max} - g_{ij} 关系的参数值

Quantity	Value	Quantity	Value
$T_{\max}^{\text{lowerbound}}$	0.5 mM	μ	0.18
$T_{\max}^{\text{upperbound}}$	5.0 mM	γ	4.2
$T_{\max}^{\text{saturation}}$	2.0 mM	τ_r	1.0 ms
		τ_f	4.0 ms

T_{\max} 的下限为 0.5 mM 会产生静态但不活跃的 FSU 行为。选择 T_{\max} 的上限在允许范围内以产生活动模式 (见图 6)。选择 $T_{\text{saturation}}$ 以便遵循在仿真中观察到的 g_{ij} 随 T_{\max} 的初始快速上升。类似地, 选择 μ 和 μ , 以便对于 0.5 和 1.8 mM 的 T_{\max} 值, g_{ij} 分别假定为 0.01 和 2.0 nS。选择上升和下降常数 r 和 f , 以便时间过程模仿歌曲期间的的时间过程: 从静止状态到活动状态的快速过渡, 以及在 200 ms 的典型音节持续时间内维持活动状态。

为了模拟由四个音节组成的完整鸟鸣, 我们根据方程式 5-8 描述的路径, 依次将一组四个 FSU 暴露于相同的神经递质注射中。(图 6 的黑色路径), 以及 T_{\max} 和 g_{ij} 随时间变化的相应上升和下降形状, 如图 7 所示。选择了 T_{\max} 的衰减常数, 以便 WLC 系列突发活动的允许持续时间约为 200ms, 这是一个典型的音节持续时间。此值允许一个 FSU 中的所有三个 HVC_{RA} 组件有时间恰好爆发一次。

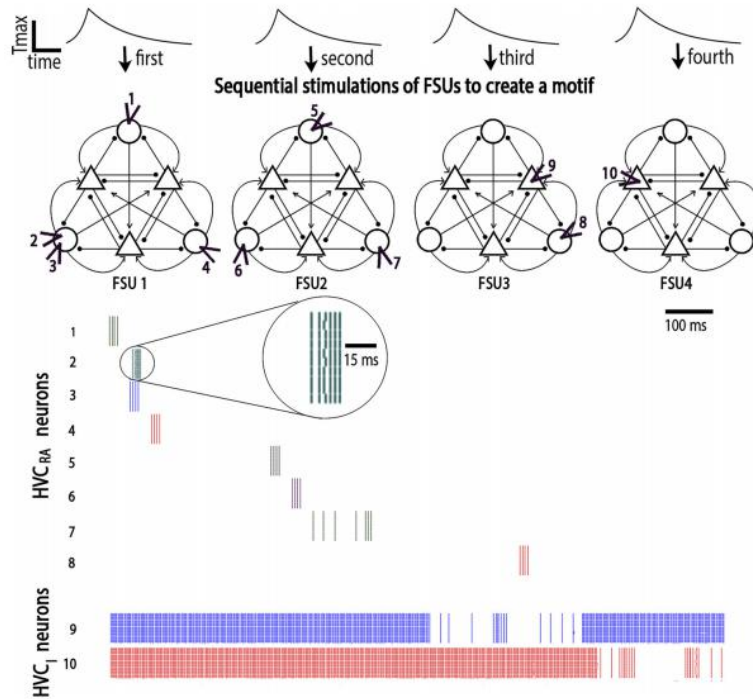


图 9.歌曲过程中爆发的 HVC_{RA} 和尖峰 HVC_I 神经元的模拟栅格图。顶部：注射 4 次神经递质，依次靶向 4 个 FSU。一位不知道神经元身份的实验者将十个电极（箭头）分别插入一个神经元中。最终的动作电位时序显示在底部。请参阅文本以获取重要说明。

图 9 显示了模拟的光栅图，当依次给四个未连接的 FSU 进行图 7 中所示的注入时所得到的结果。在图 9 的顶部，代表了四个神经递质注入的序列。我们假设第一次注射是由外部刺激启动的，而随后的三个注射是由神经反馈回路维持的。

在图 9 中 $T_{max}(t)$ 图示的正下方，上面描绘了四个相应的 FSU，其中实验者将标记为 1-10 的电极连接到实验者未知的神经元。前八个电极附着在 HVC_{RA} 神经元上。电极 9 和 10 连接到 HVC_I 神经元。

在 FSU 图下方是发放的光栅图，整个鸟鸣过程中有 10 个神经元，其中垂直编号对应于图 9 顶部的电极编号。第一个神经元 1 的尖峰时序最先出现，它对应于 FSU1“顶部”集合中的一个 HVC_{RA} 神经元。神经元 2 和 3 对应于 FSU1 相同“左侧”集合中的不同 HVC_{RA} 神经元。

我们对模拟栅格图作了三个具体说明。首先，神经元 2 和 3 的尖峰时序在几乎相同的时间窗口中排列，但在每个神经元的体细胞室的电压时间过程中被不同的噪声项略微抵消。读者可能会发现有兴趣比较这些神经元将模拟的神经元 2 和 3 的图绘制为观察到的神经元 2 和 3 的光栅图(在 Hahnloser 等人的图中)。

(2002)(图 8)。

其次，请注意属于 FSU 2 的神经元 7 的非典型长模拟尖峰序列。在 T_{\max} 衰减阶段，围绕 FSU 2 的活动的旋转被定时到达了该神经元，因此 FSU 2 进入了“稀有模式”之一”可能会在过渡区域内发生：两个 HVC_{RA} 乐团交替尖峰，而第三个被抑制的模式。此模式在图 6 中用黄色星号表示；请注意，黑色路径直接穿过它。在 Hahnloser 等人的文章中，读者可能会发现将神经元 7 的这些模拟时序与神经元 5 的观测时序进行比较感兴趣。(2002)(图 8)。这些作者发现，神经元 5 可以可靠地展现出在反复演绎鸟鸣时无法描述为单个爆发的活动。迄今为止，尚未提供对该行为的令人满意的解释。我们的模型预测，偶尔会在 HVC_{RA} 神经元中观察到使人联想起这种行为的活动，即既不严格静止也不严格活动的 WLC。

最后，请注意图 9 底部两个 HVC_I 神经元(9 和 10)的行为。对于鸟鸣的大部分内容，当每个 HVC_I 所属的 FSU 处于静止状态时， HVC_I 神经元会持续增加。当清醒的鸟不唱歌时， HVC_I 细胞的种群活动也是如此： HVC_I 神经元持续活跃，而 HVC_{RA} 神经元基本上保持沉默(Kozhevnikov 和 Fee2007)。然后，当特定 HVC_I 神经元所属的 FSU 处于活动状态时，该 HVC_I 神经元的模拟活动偶尔会出现失误，这与观察结果一致。

可以通过对音节之间关系的类似考虑来构造其他物种的鸟鸣。鸟鸣是更复杂的模式，反映了音节之间更丰富的相互作用。因此，鸟鸣的模型可能体现出 FSU 之间更复杂的连接。我们期待着调查这种可能性。总的来说，对于任何种类的鸟鸣，我们都期望 FSU 之间的连通性远不如 FSU 内部的连通性广泛。

5、讨论

5.1、像“无胜者竞争”这样的中央模式生成器活动

已经根据竞争与环境激发之间的相互作用解释了在抑制性神经元中观察到的模式化活动现象。这种现象在 Rabinovich 等人的“无胜者竞争”(WLC)框架中被正式阐述(2001)。WLC 已被用来模拟一些显示出类似中央模式发生器(CPG)行为的生物回路，包括幽门回路(Huerta 等，2001)，软体动物的狩猎行为(Varona 等，2002)以及蝗虫的嗅觉过程(Laurentetal 等，2001)。

Rabinovich 等人(2001)将“节点”描述为状态空间中神经簇的协作集合。他们表明，通过改变突触强度可以改变结节的稳定性。对于低的耦合强度值，所有节点都是稳定的吸引子，对应于可能同时活动的神经元(或集合体)。对于更高的耦合值，每个节点可以对应一个鞍形固定点，其中状态空间中的轨迹是一个封闭的异质轨道，该轨道在每个鞍形固定点附近依次穿越稳定的极限环。此配置表示三个节点之间活动的顺序切换(有关这两种活动模式的图示，请参见 Rabinovich 等，2013)。神经元相互作用是根据竞争性 Lotka Volterra 动力学定义的。(关于竞争性

三维 Lotka Volterra 系统的分叉分析，请参见 Zeeman 1993；对于“无优胜者”的 Lotka Volterra 系统的相空间分析，请参见 Afraimovich 等人，2004)。

我们模型的动力学与此框架一致，除了一个特征：稳定的系列激活依赖于兴奋性 HVC_{RA} 神经元的反馈。在我们的仿真中，除了 T_{\max} 的阈值和抑制-抑制耦合之外，此反馈是在活跃 FSU 中进行系列传播的必要条件。在 WLC 理论的环境中不考虑这种动力学。我们不确定此功能的生物物理影响。我们怀疑兴奋性反馈有助于稳定行为的竞争模式，从而可能出现交替活动的模式。

5.2、化学传递信号改变突触耦合强度的合理性

我们建议，鸟类需要发声会导致在 FSU 附近注入抑制性神经递质，进而引发鸟鸣的第一个音节。我们进一步建议，反馈回路会触发神经递质的顺序释放，以播放完整的鸟鸣。在这里，我们检查了这种神经调节机制的合理性及其作用的时标。

神经调节的来源。在许多物种的中枢神经系统中，已经发现突触作用的瞬时变化(通常称为“突触激动剂瞬变”或“瞬变”)的来源。在某些哺乳动物的大脑中，腹侧被盖区(VTA)被确定为多巴胺能细胞的储库(Phillipson 1979)，在禽类脑中投射并对整个中枢神经系统的区域施加神经调节作用，并且是常见的来源瞬态。VTA 介导大脑中的各种任务，包括在某些位置的抑制作用(例如 Stamatakis 等人 2013)。虽然尚未确定从 VTA 到禽脑的 HVC 的直接预测，但确实有一些证据表明 VTA 在介导鸟鸣中起作用：已发现孟加拉雀科 VTA 中的多神经元活性持续增加。鸟鸣回合(Kapur 2008)。我们认为有理由推测 VTA 甚至间接影响 HVC，因为 VTA 在神经调节作用中服务于许多大脑区域。我们没有任何宣称 VTA 参与 HVC 调制的主张，而是我们建议对其进行检查。

5.3、神经调节的机制及其对突触的影响。

神经调节作用的机制及其对突触的影响都很难通过实验研究，因为狭窄的突触裂口难以接近，突触结构的几何形状不确定，并且观察到突触的几何形状差异很大(Scimemi 和 Beato 2009)。。上升时间与受体动力学有关。衰变时间可以通过扩散，再摄取，与受体结合和酶降解来介导。

在突触间隙中神经递质浓度可以改变的幅度变化很大。大多数数据源在将饱和值降到 2 到 3 个数量级之前都引用了 1mM 的量级(Scimemi 和 Beato 2009；Barberis 等人 2011)。通常通过电流响应来测量这种变化对突触耦合的影响(例如，Mozrzymas 2004)，但是没有直接的方法可用于测量突触的瞬变。

对于粗略的想法，我们将研究行为研究。在这里，我们隐含地假设宏观行为的变化反映了回路形式在细胞水平上的变化。该领域的许多工作都集中在多巴胺

作为行为调节剂上。斑马雀 X 区的多巴胺水平在无方向性时与性动机歌相比明显降低(Heimovics and Ritters 2008), 这表明多巴胺能神经传递可能会根据情况差异地调节人声行为。

从这些信息中我们可以得出结论, 将神经调节作为一种在回路的活动模式之间转换的机制是合理的, 并且该机制可能涉及突触耦合强度的改变。我们进一步推断, 我们的模型要求 T_{max} 大约增加三倍才能实现这种变化, 这完全在当前理解水平设定的范围内。

神经调节作用的时间尺度。鸟鸣期间 HVCRA 神经元的爆发时间通常具有约 1ms 的精度(Kozhevnikov 和 Fee 2007)。因此, 我们的模型暗示, 如果神经调节作用作为模式转换机制, 则神经递质的上升和下降时间尺度必须精确。我们还暗示, 神经递质的暂时升高可以使 FSU 的活动模式维持数百毫秒(典型的音节持续时间)。这些要求的合理性如何?

已经报道了神经递质浓度的上升时间为毫秒量级(例如, Robinson 等人, 2003)。另外, 设计用来模拟真实突触作用的常规注射神经递质“脉冲”通常在 0.1 毫秒内传递, 这意味着真实生物回路中的神经递质浓度据信能够在 0.1 毫秒内发生显著变化。

瞬变对回路的影响能持续多长时间? 时间过程可能从一毫秒到几百毫秒不等, 这取决于初始注射的量和其他调节因素, 例如特定受体的存在。例如, Scimemi 和 Beato(2009)指出, 突触后谷氨酸能电流的持续时间可以变化两个数量级, 这取决于它们是否仅由 AMPA 受体介导($t_{decay} \sim 2ms$)或是否也募集了 NMDA 受体($t_{decay} \sim 200$ 毫秒)。

最后, 我们关注神经递质衰变的时间精度。每个音节发声时, 能否以 1 毫秒的精度可靠地进行此过程? 这里考虑的不是神经递质下降的形状, 而是在注射后的可靠时间下降达到一个临界值。也就是说: 在我们的模型中, 在主动模式下发生的序列不会随着神经递质浓度的降低而逐渐减慢。而是, 该序列以高于阈值浓度的恒定速率发生, 低于该阈值浓度则发生急剧转变回静态。但是, 考虑到当前的实验不确定性, 我们对此问题的答案是推测性的。

5.4、可能使用兴奋性连接

虽然通过实验确定了 HVCRA 神经元之间的一些单突触连接(KVL15), 但其速率比相互抑制-兴奋连接的速率低约 100 倍。虽然我们的模型不需要兴奋性-兴奋性单突触连接, 但确实允许它们。在这里, 我们注意到在我们的 FSU 框架内如何可能产生兴奋性-兴奋性联系, 并且我们为此类联系提供了可能的生物物理用途。

在我们的模型中，我们已经确定了两个可能的激发-激发连接位置。一个位于 FSU 的特定集合中。但是，这样的连接并不重要，因为即使没有直接连接，一个集合中未连接的 HVCRA 神经元也可能同时处于活动状态。这样的连接的第二个可能是有用的位置如下：在 FSU 之间。

考虑两个 FSU，其中存在从 FSU 1 到 FSU 2 的单向单突触连接。想象一下，FSU1 位于接受神经递质注射的空间区域内，而 FSU 2 没有。当 FSU 1 接收到注入时，其合奏现在可以参与相应的音节。给定与 FSU 2 的连接，即使 FSU 2 尚未直接接受注射，也可以招募 FSU 2 的乐团参加音节。这样，兴奋到兴奋的联系可能有助于减少所需的注射空间范围。该建议仅构成猜测。我们提供它来解决这种连接率低的问题。

5.5、试图通过电操纵来激发 FSU 模式切换

我们简要描述了一种替代方法，我们研究了该方法以实现 HVC1 神经元的主动放电：电刺激。电信号的发生速度可能比化学信号的速度快，并且其时间尺度的精确度远超出目前对神经调节作用的时间精确度的了解。我们最初认为它是 FSU 模式切换机制的最有可能的候选人。

从静止状态开始，我们试图通过传递到回路中特定单元的电流脉冲来激发串联活动。我们在一个 FSU 的神经元的各个子集的背景电流之上给了一个电流脉冲(短于 10ms)。接收脉冲的神经元响应一次尖峰。其他神经元对注入电流(<700pA)或突触强度(<100 μ S)的任何生物物理现实值均不响应脉冲。回路活动在 10 毫秒内恢复了其先前的行为。我们得出的结论是，如果电刺激实现模式切换，则将需要更精细的注射设计。为了寻求更简单的解决方案，我们在其他地方进行了研究。

5.6、沉默的音节间隙

我们选择不在 HVC 模型中包括音节间的无声间隙，因为此时我们没有发现特别令人信服的间隙表示形式。但是，我们怀疑这些间隙是鸟鸣制作所不可或缺的，并且在 HVC 的水平上具有时间上的表现。冷却 HVC 均匀地拉伸音节和音节，同时冷却 RA 核对鸟鸣没有影响(LongandFee2008)。更重要的是，已经证明了 HVC 中呼吸作用与活动之间的相关性(Andalman 等, 2011; Amador 等, 2013)。我们推测每个沉默的持续时间传达了鸟鸣的信息内容。

5.7、结构与功能连接速率

我们简要评论了模型的功能连接率与结构连接率之间的关系，其中功能连接定义为回路当前正在使用的结构连接的子集。我们的模型要求 FSU 内的功能连接率很高。我们想直接将这些比率与观察到的结构连接率进行比较(例如 Mooney

和 Prather 2005; KVL15)。但是，这样的比较需要了解学习阶段(有关 HVC 学习过程中突触修剪的证据，请参见 Okubo 等人 2015)以及以前使用的突触连接的溶解速度(参见 Luo 和 O'Leary 2005 和 2005)。Walsh 和 Lichtman(2003 年)的证据表明，投射到未使用突触的轴突具有一定的缩回或退化时间尺度。钙成像技术似乎最有希望阐明结构和功能连接之间的关系。在此之前，我们将不进行任何投机。

5.8、空间考虑

我们没有考虑的 FSU 的空间组织是一个需要考虑的重要主题。在 HVC 中有这种组织的证据(Stauffer 等人 2012; Day 等人 2013; Poole 等人 2012)，并且正在努力将空间组织的证据纳入功能连通性模型中(Markowitz 等人 2015)。

5.9、关于突触强度之间小的差异的模型鲁棒性的关注

如上所述，在我们的数值模拟中，六个中间神经元到中间神经元 g_{ij} 值的相对值必须等于 20 的 1 份，才能可靠地进行 WLC 系列活动。这是一个令人担忧的弱点。在后续论文中，我们将研究这种敏感性的可能原因以及补救方法。

5.10、模型预测和建议的实验

为了检测神经调节是否在启动鸟鸣中起作用，因此检查清醒的鸟类中的整个细胞录音可能会有所帮助，在这种情况下，代替外部刺激，神经调节剂会传递到 HVC。这里的目的是确定一些神经调节剂，可以作为外部刺激来启动鸟鸣。Heimovics 和 Ritters(2008)在鸟类的 HVC 中进行了这样的实验，发现注入多巴胺激动剂刺激了鸟鸣，而拮抗剂则阻止了它。该实验值得重复。此外，比较将这种神经递质整体和局部注入 HVC 的结果将是有益的。在我们的模型中，全球注入将同时点燃 HVC 中的所有 FSU；在这种情况下是否有可能发生有规律的活动，我们将有兴趣学习。

第二个建议是专门针对 VTA，实验类似于 Kapur(2008)的工作。该作者发现 VTA 活动与鸟鸣回响的发生和偏移有关。该关联的性质尚未确定，该发现值得进行后续检查。如前所述，我们不认为 VTA 是调制 HVC 中 T_{max} 的过程的可能起源。相反，由于 VTA 已被确定为许多大脑区域的调节剂，因此我们建议检查它在本文提出的方案中的可能作用是值得的。

6、展望未来

我们提供了鸟类 HVC 中鸟鸣表示的基本双峰单元的基于生物物理学的模型。两种模式对于控制其动力学的参数值的微小变化均具有鲁棒性。当考虑此类 FSU 的种群时，可以从质量上复制许多实验观察到的 HVC_I 和 HVC_{RA} 神经元的

种群活动。在两种主要模式之间的过渡区域中可能会出现其他活动模式，有时在实验室中应该可以识别出这些活动。我们还发现，要在无胜者竞争的框架内稳定地进行系列射击，必须要有抑制性种群的兴奋性反馈，这一发现需要进行物理解释。

我们没有提供有关 FSU 如何表示音节的时间和频谱内容的详细信息。序列传播的速率可能相关吗？每个音节触发的 HVC_{RA} 乐团数量是否可以关联？可以通过执行类似于 Hahnloser 等人的栅格图的测试来解决。(2002)在一个环境温度变化的实验中。这种“降温研究”揭示了温度，鸟鸣生成速率和频谱内容之间的直接关系(例如 Long 和 Fee2008)。

关于我们提出的实现双峰 FSU 的机制提出了许多问题。如果注射抑制性神经递质负责，那么“供体”抑制细胞是通过什么机制触发释放神经递质的呢？该供体细胞在 HVC 内部还是外部？神经递质注射如何找到其目标 FSU？注射需要什么空间精度？最终设计出一种能够通过神经递质注射靶向单个 FSU 的实验将很有趣。例如，如果在斑马雀科的大脑中，如果能够可靠地识别出图 9 的“FSU 2”，并在反复进行有针对性的注射之后，可靠地反复引出鸟类的“音节 B”，它将作为我们模型的最终测试。

最后，在大规模和存在高噪声的情况下，存在模型鲁棒性的关键问题。由数千个细胞和突触连接组成的回路必须严格遵循我们的“可扩展性规则”吗？规则是否允许一定程度的灵活性？在后续论文中，我们将解决这些问题并描述统计数据同化的方法，该方法原则上可以确定所提议的功能连接性是否准确地代表了真实生物物理回路中的数据。

致谢

我们感谢 ArijDaou, DanielMargoliash 和 MichaelLong 的启发性解释，观点和翻译。Misha Rabinovich, Daniel Breen 和 Nirag Kadakia 也与我们有益的对话。也要感谢三位匿名审阅者对本文早期版本的宝贵反馈。

资助

这项研究由海军研究资助办公室 N00014-13-1-0205 资助。

揭露

作者没有宣布任何经济或其他方面的利益冲突。

作者贡献

E.A.创建了模型,进行了数值计算,并撰写了大部分论文。H.D.I.A.在介绍,教学上的考虑以及对特定模型组件的强调等方面集中并指导了论文的撰写,从而扩大了工作的影响力。两位作者都对模型的生物物理意义的探索和功能性鸟鸣声的解释做出了贡献。

参考资料

- [1] Afraimovich V, Zhigulin V, Rabinovich M. On the origin of reproducible sequential activity in neural circuits. *Chaos* 14: 1123 - 1129, 2004.
- [2] Amador A, Perl YS, Mindlin GB, Margoliash D. Elemental gesture dynamics are encoded by song premotor cortical neurons. *Nature* 495: 59 - 64, 2013.
- [3] Andalman AS, Foerster JN, Fee MS. Control of vocal and respiratory patterns in birdsong: dissection of forebrain and brainstem mechanisms using temperature. *PLoS One* 6: e25461, 2011.
- [4] Ashmore RC, Wild JM, Schmidt MF. Brainstem and forebrain contributions to the generation of learned motor behaviors for song. *J Neurosci* 25: 8543 - 8554, 2005.
- [5] Barberis A, Petrini EM, Mozrzymas JW. Impact of synaptic neurotransmitter concentration time course on the kinetics and pharmacological modulation of inhibitory synaptic currents. *Front Cell Neurosci* 5: 6, 2011.
- [6] Breen D, Shirman S, Armstrong E, Daou A, Margoliash D, Abarbanel HD. Dynamical models for interneurons in the birdsong system. *Biol Cybern.* To be submitted: summer 2016.
- [7] Cannon J, Kopell N, Gardner T, Markowitz J. Neural sequence generation using spatiotemporal patterns of inhibition. *PLoS Comput Biol* 11: e1004581, 2015.
- [8] Cynx J. Experimental determination of a unit of song production in the zebra finch (*Taeniopygia guttata*). *J Comp Psychol* 104: 3 - 10, 1990.
- [9] Daou A, Ross MT, Johnson F, Hyson RL, Bertram R. Electrophysiological characterization and computational models of HVC neurons in the zebra finch. *J Neurophysiol* 110: 1227 - 1245, 2013.
- [10] Day NF, Terleski KL, Nykamp DQ, Nick TA. Directed functional connectivity matures with motor learning in a cortical pattern generator. *J Neurophysiol* 109: 913 - 923, 2013.
- [11] Destexhe A, Mainen ZF, Sejnowski TJ. Synthesis of models for excitable membranes, synaptic transmission and neuromodulation using a common kinetic formalism. *J Comput Neurosci* 1: 195 - 230, 1994.

- [12] Destexhe A, Sejnowski TJ. Thalamocortical Assemblies: How Ion Channels, Single Neurons and Large-Scale Networks Organize Sleep Oscillations. Oxford, UK: Oxford Univ. Press, 2001.
- [13] Dutar P, Vu HM, Perkel DJ. Multiple cell types distinguished by physiological, pharmacological, and anatomic properties in nucleus HGC of the adult zebra finch. *J Neurophysiol* 80: 1828 – 1838, 1998.
- [14] Gibb L, Gentner TQ, Abarbanel HD. Brain stem feedback in a computational model of birdsong sequencing. *J Neurophysiol* 102: 1763 – 1778, 2009a.
- [15] Gibb L, Gentner TQ, Abarbanel HD. Inhibition and recurrent excitation in a computational model of sparse bursting in song nucleus hvc. *J Neurophysiol* 102: 1748 – 1762, 2009b.
- [16] Hahnloser RH, Kozhevnikov AA, Fee MS. An ultra-sparse code underlies the generation of neural sequences in a songbird. *Nature* 419: 65 – 70, 2002. Heimovics SA, Riters LV. Evidence that dopamine within motivation and song control brain regions regulates birdsong context-dependently. *Physiol Behav* 95: 258 – 266, 2008.
- [17] Huerta R, Varona P, Rabinovich MI, Abarbanel HD. Topology selection by chaotic neurons of a pyloric central pattern generator. *Biol Cybern* 84: L1 – L8, 2001.
- [18] Kadakia N, Armstrong E, Breen D, Morone U, Daou A, Margoliash D, Abarbanel HD. Nonlinear statistical data assimilation for HVCRA neurons in the avian song system. *Biol Cybern*. First published September 29, 2016; doi:10.1007/s00422-016-0697-3.
- [19] Kapur R. Contributions of the Avian VTA to Behavioral Switching (PhD dissertation). San Francisco, CA: Univ. of California, 2008.
- [20] Kosche G, Vallentin D, Long MA. Interplay of inhibition and excitation shapes a premotor neural sequence. *J Neurosci* 35: 1217 – 1227, 2015.
- [21] Kozhevnikov AA, Fee MS. Singing-related activity of identified HVC neurons in the zebra finch. *J Neurophysiol* 97: 4271 – 4283, 2007.
- [22] Laurent G, Stopfer M, Friedrich RW, Rabinovich MI, Volkovskii A, Abarbanel HD. Odor encoding as an active, dynamical process: experiments, computation, and theory. *Annu Rev Neurosci* 24: 263 – 297, 2001.
- [23] Li M, Greenside H. Stable propagation of a burst through a one-dimensional homogeneous excitatory chain model of songbird nucleus HVC. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 74: 011918, 2006.
- [24] Long MA, Fee MS. Using temperature to analyse temporal dynamics in the songbird motor pathway. *Nature* 456: 189 – 194, 2008.

- [25] Long MA, Jin DZ, Fee MS. Support for a synaptic chain model of neuronal sequence generation. *Nature* 468: 394 – 399, 2010.
- [26] Luo L, O’ Leary DD. Axon retraction and degeneration in development and disease. *Annu Rev Neurosci* 28: 127 – 156, 2005.
- [27] Markowitz JE, Liberti WA 3rd, Guitchounts G, Velho T, Lois C, Gardner TJ. Mesoscopic patterns of neural activity support songbird cortical sequences. *PLoS Biol* 13: e1002158, 2015.
- [28] Mooney R, Prather JF. The hvc microcircuit: the synaptic basis for interactions between song motor and vocal plasticity pathways. *J Neurosci* 25: 1952 – 1964, 2005.
- [29] Mozrzymas JW. Dynamism of GABA A receptor activation shapes the personality of inhibitory synapses. *Neuropharmacology* 47: 945 – 960, 2004. Okubo TS, Mackevicius EL, Payne HL, Lynch GF, Fee MS. Growth and splitting of neural sequences in songbird vocal development. *Nature* 528:352 – 357, 2015.
- [30] Phillipson O. Afferent projections to the ventral tegmental area of Tsai and interfascicular nucleus: a horseradish peroxidase study in the rat. *J Comp Neurol* 187: 117 – 143, 1979
- [31] Poole B, Markowitz JE, Gardner TJ. The song must go on: resilience of the songbird vocal motor pathway. *PLoS One* 7: e38173, 2012.
- [32] Rabinovich M, Tristan I, Varona P. Neural dynamics of attentional cross-modality control. *PLoS One* 8: e64406, 2013.
- [33] Rabinovich M, Volkovskii A, Lecanda P, Huerta R, Abarbanel H, Laurent G. Dynamical encoding by networks of competing neuron groups: winnerless competition. *Phys Rev Lett* 87: 068102, 2001.
- [34] Rabinovich MI, Varona P, Selverston AI, Abarbanel HD. Dynamical principles in neuroscience. *Rev Modern Phys* 78: 1213, 2006.
- [35] Robinson DL, Venton BJ, Heien ML, Wightman RM. Detecting subsecond dopamine release with fast-scan cyclic voltammetry in vivo. *Clin Chem* 49: 1763 – 1773, 2003.
- [36] Schmidt MF, Perkel DJ. Slow synaptic inhibition in nucleus hvc of the adult zebra finch. *J Neurosci* 18: 895 – 904, 1998.
- [37] Scimemi A, Beato M. Determining the neurotransmitter concentration profile at active synapses. *Mol Neurobiol* 40: 289 – 306, 2009.
- [38] Solis MM, Perkel DJ. Rhythmic activity in a forebrain vocal control nucleus in vitro. *J Neurosci* 25: 2811 – 282, 2005.

- [39] Stamatakis AM, Jennings JH, Ung RL, Blair GA, Weinberg RJ, Neve RL, Boyce F, Mattis J, Ramakrishnan C, Deisseroth K, Stuber GD. A unique population of ventral tegmental area neurons inhibits the lateral habenula to promote reward. *Neuron* 80: 1039 – 1053, 2013.
- [40] Stauffer TR, Elliott KC, Ross MT, Basista MJ, Hyson RL, Johnson F. Axial organization of a brain region that sequences a learned pattern of behavior. *J Neurosci* 32: 9312 – 9322, 2012.
- [41] Vallentin D, Long MA. Motor origin of precise synaptic inputs onto forebrain neurons driving a skilled behavior. *J Neurosci* 35: 299 – 307, 2015.
- [42] Varona P, Rabinovich MI, Selverston AI, Arshavsky YI. Winnerless competition between sensory neurons generates chaos: a possible mechanism for molluscan hunting behavior. *Chaos* 12: 672 – 677, 2002.
- [43] Verduzco-Flores SO, Bodner M, Ermentrout B. A model for complex sequence learning and reproduction in neural populations. *J Comp Neurosci* 32: 403 – 423, 2012.
- [44] Vu ET, Mazurek ME, Kuo YC. Identification of a forebrain motor programming network for the learned song of zebra finches. *J Neurosci* 14: 6924 – 6934, 1994.
- [45] Walsh MK, Lichtman JW. In vivo time-lapse imaging of synaptic takeover associated with naturally occurring synapse elimination. *Neuron* 37: 67 – 73, 2003.
- [46] Yildiz IB, Kiebel SJ. A hierarchical neuronal model for generation and online recognition of birdsongs. *PLoS Comput Biol* 7: e1002303, 2011.
- [47] Zeeman ML. Hopf bifurcations in competitive three-dimensional Lotka-Volterra systems. *Dynam Stability Syst* 8: 189 – 216, 1993.