

金丝雀鸣叫神经活动的动力学模型

Dynamical model for the neural activity of singing *Serinus canaria*

Cecilia T. Herbert, Santiago Boari, Gabriel B. Mindlin, and Ana Amadora

Accepted: 27 April 2020 by chaos

(translated by zang jie)

摘要：鸣禽中的声音产生是有关复杂的习得行为的运动控制的关键主题。鸟鸣是一组复杂的神经核活动（专门用于鸟鸣生产和学习）（称为“鸟鸣系统”），呼吸系统和声器官之间相互作用的结果。这些系统相互作用并产生精确的生物机械运动模式，从而产生鸟鸣。端脑神经核在驱动周围神经的运动命令的产生中起着关键作用，尽管人们已经进行了数次尝试以了解其编码策略，但是在尝试理解整个鸟鸣系统框架中的神经活动时会遇到困难。在这项工作中，我们报告了嵌入与鸟鸣系统兼容的体系结构中的神经加性模型，以提供一种通过考虑每个神经核中各个单元的全局活性来减少问题维数的工具。此模型能够生成与在金丝雀（*Serinus canaria*）中鸟鸣期间测量气囊压力兼容的输出。在这项工作中，我们表明该模型与观察到的呼吸状态的端脑核中的活动以及行为自由的动物中单个神经元活动的电生理记录相兼容。

1、引言

鸣禽通过结合大脑中鸟鸣有关的区域的神经活动以及呼吸系统和声器官来产生鸟鸣。禽脑中鸟鸣系统的功能研究主要集中在单个单元上，即试图通过测量许多单个神经元的活动来了解该系统的工作原理。从技术角度来看，尚不可能同时从多个大脑区域测量如此大的集合，因为这将涉及同时记录数十万个神经元的电压。在这项工作中，我们提出了一种不同的方法。使用所涉及的神经体系结构模型，我们发现哪些全局神经活动模式会产生与鸟鸣制作过程中使用的运动命令兼容的输出。然后，我们记录了特定大脑区域鸣鸟中单个神经元的神经活动，发现该模型提供的神经活动模式与实验结果兼容。通过这种方式，模型构成了一个框架，可以指导该领域的进一步实验，从宏观的角度阐明鸟鸣系统的不同部分如何工作以引起微妙的发声行为。

鸟鸣的产生需要与运动模式的完美结合（Suthers 和 Margoliash, 2002）。为了产生鸟鸣，鸟必须控制其声器官，syrinx 的结构以及呼吸系统的活动（Gardner 等, 2001）。动物产生较大的压力脉冲，在此期间能量转移到位于支气管和气管之间交界处的唇壮部分，引起振荡，从而调节气流以产生声音（Mindlin 和 Laje, 2006）。鸣禽约占已知鸟类的一半。这些鸟经过一定程度的学习后才能学习鸟鸣。他们的大脑呈现出一组相互连接的神经核，称为“鸟鸣系统”，其中的核专门用于学习，制作和维护鸟鸣（Nottebohm 等人, 1990）。一组呼吸核从脑干区域（对于所有鸟类而言）以及皮质区域（在鸣禽中）接收输入（Ashmore 等, 2005）。为了产生鸟鸣，鸟必须在协调几个呼吸肌和 syrinx 肌的活动方面表现出色，这是通过涉及特定皮层核的复杂的运动学习过程实现的微妙动作（请参阅 Mooney, 2009 年的评论）。

从最初的原理来看，将那些大脑区域的神经活动模式与周围器官中发生并最终产生鸟鸣的实际运动活动联系起来是很复杂的（Ott 和 Antonsen, 2008）。因此，过去几年来，我们一直在研究现象学，加性模型（Wilson-Cowan 方程，Wilson 和 Cowan, 1973 年；Hoppensteadt 和 Izhikevich, 2012 年），目的是描述不同大型鸟鸣系统神经核在发声期间的平均活动（Alonso et al, 2015, 2016）。在不同核中产生特定鸟鸣音节所产生的平均活动，使我们对神经元的协调活动可能是什么有了深刻的了解，并且是发现这种行为在大脑中的运动表示（即运动编码）的迈出的重要一步。

实验策略也很复杂。在行为个体中很难记录单个单元，并且很难将这种极为稀疏的信息与控制外围设备的实际指令链接起来。需要仔细放置电极和进行单个单元分类的另一种方法是使用低阻抗电极同时记录多个神经元（Buzsaki 等，

2012), 但是由于神经元的多样性, 这种方法的结果难以解释信号类型 (Mooney, 2000 和 Rauske 等, 2003) 以及信号中全局神经活动的数量。

此外, 控制生物力学装置产生行为的生理指令源于神经活动与外围低维动力之间的微妙平衡 (Tytell 等, 2011; Takahashi 等, 2015)。对于鸟鸣的产生, 生理指示来自神经系统与 syrinx 运动和呼吸运动活动的相互作用。例如, 在金丝雀中, 鸟鸣生成过程中产生的呼吸活动 (定型的气囊痕迹) 具有可以通过简单的动力要素进行复制的结构 (Trevisan 等, 2006; Alonso 等, 2010)。

为了找到可以将鸟鸣制作过程中使用的生理指令与我们对鸟鸣系统了解的某些内容联系起来的定量描述, 我们最近建立了一个动态模型, 该模型 (1)、与鸟鸣系统的基本体系结构一致, (2)、可以适应鸟鸣系统的呼吸输出, (3)、可以对鸟鸣系统可访问部分的神经活动做出精确的预测 (Alonso 等人, 2015, 2016; Dima 等人, 2018a; 2018b)。在这项工作中, 我们首次报告了在动态模型描述的金丝雀 (*Serinus canaria*) 大脑区域中记录的单位神经活动, 为此我们发现了神经记录和神经建模之间的良好对应关系。

2、实验方法

在鸟鸣制作过程中, 同时在六个成年金丝雀 (*S. canaria*) 中记录了神经元核 HVC (用作专有名称) 和声音中的细胞外活动。此外, 对于其中一只鸟, 在歌唱过程中记录了气囊的压力和声音。每只鸟都是单独饲养的, 但可以间歇地看到和听到其他金丝雀以促进唱歌。只要鸟类表现出良好的生理信号和高歌声, 它们就会被记录下来。这对鸟类可能有很大的不同。不同鸟类的记录时间在 7 到 47 天之间, 平均每天记录持续 7 个小时。根据布宜诺斯艾利斯大学 (FCEN-UBA) 机构动物护理和使用委员会 (CICUAL) 批准的协议进行实验。神经, 音频和/或气囊的压力由记录设备连续监测 (见下文), 仅在持续声音 (通常是鸟鸣) 触发后才记录。对于电生理记录, 我们使用了一组由聚酰亚胺涂层的钨丝内部制成的四极管阵列 (Henze 等, 2000), 安装在手动微型驱动器上。在 Intan Technologies 的 RHD2000 USB 接口板上以 30 kS/s 的速度进行记录, 并在 RHD2132 16 通道放大器板上进行放大。在 Matlab (MathWorks, www.mathworks.com) 中离线对神经信号进行数字高通滤波 (300 Hz 截止频率, 三阶 Butterworth 滤波器)。

音频是通过安装在 Maxim MAX 4466 放大器板上的 20 Hz-20 kHz 驻极体麦克风获得的, 该增益可调节增益放置在鸟类所在的声音衰减室内。音频信号记录在 RHD 2000 USB 接口板的模拟输入上, 并以与神经信号相同的速率采样。音频信号在 Matlab 中经过数字高通滤波 (300 Hz 截止频率, 三阶 Butterworth)。使用 Matlab 在 10 ms 高斯窗口, $a = 3$ 和 95% 的时间重叠下计算音频信号的频谱图。

使用挠性套管和微型压电电阻压力传感器（Fujikura FPM-02PG 型）记录气囊压力。有关更多详细信息，请参见例如 imador 和 Margoliash（2013a）。压力数据通过定制硬件进行放大，并采集到 RHD2000 USB 接口板的模拟输入中。压力信号在 Matlab 中进行了数字低通滤波（截止频率为 300 Hz，三阶 Butterworth 滤波器）。

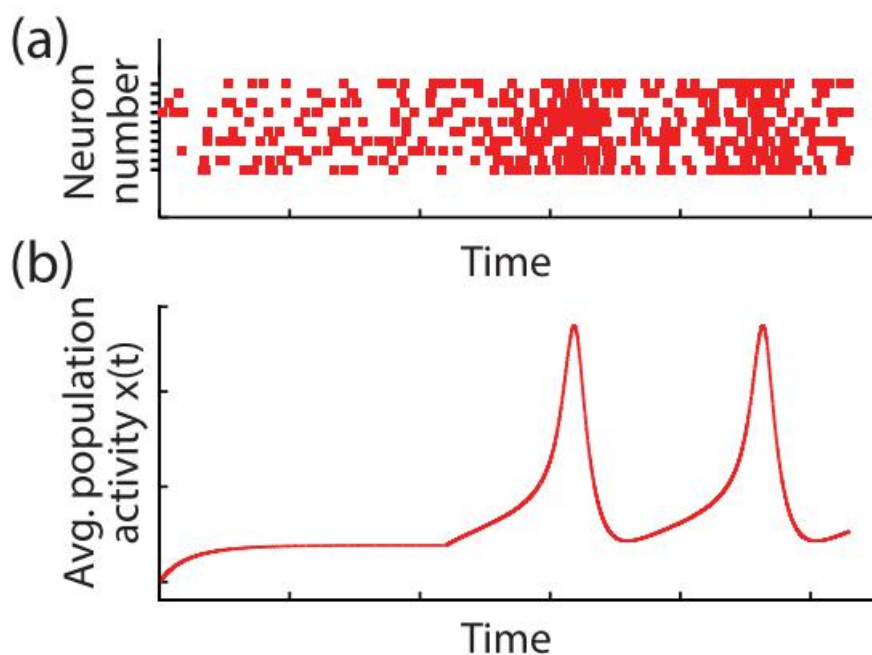


图 1.神经元活动和加性模型变量，(a) 不同单位神经活动的时间演变。在该图中，每个点代表一个尖峰事件，纵轴将十个不同神经元的活动与种群分开，(b) 速率模型的变量和输出是一组神经元的平均活动 $x(t)$ 。在此示例中，我们显示了高种群范围激活的同步事件被转换为 $x(t)$ 中的峰值，而低速率和非同步触发意味着 $x(t)$ 取一个很小的，接近零的值。改编自 Dima 等。论文物理 10,1-16 (2018)。

3、模型

A 加性模型

鸟鸣系统是一组相互连接的大脑区域。每个区域称为神经核，由高度堆积在定义区域中的互连神经元组成。每个区域中神经元的数量从数万到数十万不等，具体取决于细胞核（Ward 等，1998）。一种表示神经活动的方法如图 1 (a) 所示，其中每个点表示发生动作电位（峰值）的时间。在图 1 (a) 中，我们代表了相互连接的神经池中十个不同单元的活动，因此，发放率的增加以协调的方式发生，并表示为平均活动中定义明确的峰[参见图 1 (b)]。这样，我们的动力学模型的变量将是神经元的平均活动，如图 1 (b) 所示（Alonso 等，2015 和 Dima 等，2018b）。

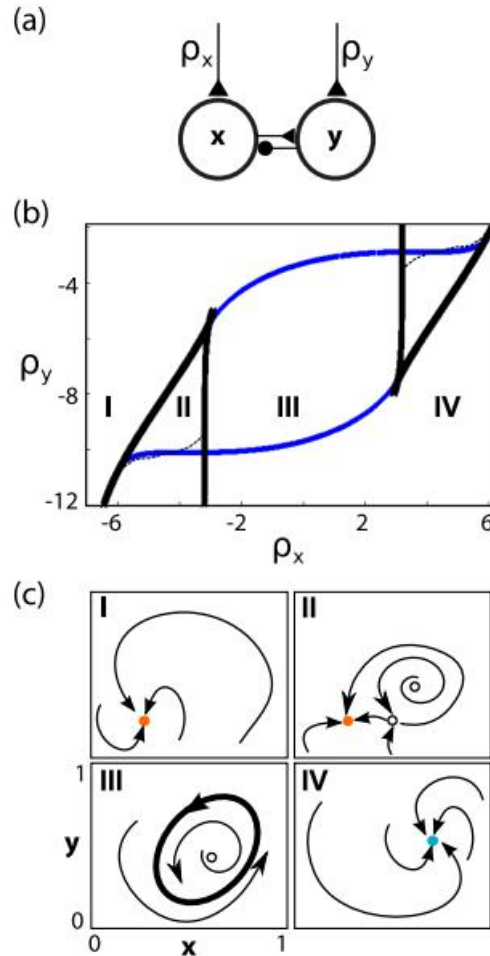


图 2.相互连接的兴奋抑制抑制加性模型的分叉图和动力学机制，(a) 表示两个相互连接的兴奋性 (x) 和抑制性 (y) 神经元种群的图，参数 (ρ_x, ρ_y) 表示 x 和 y 的输入。(b) 关于输入 (ρ_x, ρ_y) 的方程 (1a) - (1c) 系统的分叉图。在定性上有四个不同的动力机制是可以实现的：(I) 静态，(II) 激发态，(III) 峰值机制和 (IV) 恒定活动。区域由多个分支集界定。蓝色 (黑色) 线是多个 Hopf (极限循环或 SNILC 中的鞍结) 分支集的轨迹，而虚线对应于同斜 (或鞍形分离回路) 分支集，(c) 每个已识别区域的相图在 (b) 中显示了 (I) 中的一个稳定不动点，在 (II) 中显示了具有稳定不动点，鞍点和不稳定不动点的可激发态，以及 (III) 和 (IV) 中的一个稳定的固定点。改编自 Dima et al., Papers Phys. 10, 1-16 (2018b) 和 Borisyyuk et al., Biol. Cyber. 66(4), 319 - 325 (1992)。

加性神经网络模型可能是计算神经科学中使用的最简单的经验模型，旨在捕获中性种群平均活动的非常基本的特征 (Hoppensteadt 和 Izhikevich, 2012)。它们可以用来描述相互联系的兴奋性和抑制性神经种群的平均动力学。如果 x 和 y 分别代表兴奋性和抑制性群体的平均活动，则它们的动力学将受以下因素支配：

$$\frac{dx}{dt} = -x + S(\rho_x + a_1x + a_2y), \quad (1a)$$

$$\frac{dy}{dt} = -y + S(\rho_y + a_3x + a_4y), \quad (1b)$$

用 S 型函数定义的向量场，

$$S(u) = \frac{1}{1 + e^{-u}}, \quad (1c)$$

其中 $\rho_x(t), \rho_y(t)$ 是兴奋性和抑制性种群的输入，可能会随着时间 t 的变化而变化。常数 $a_i (i=1, \dots, 4)$ 描述了神经网络的体系结构。该系统的表示形式在图 2

(a) 中显示。请注意，尽管它是一个相当简单的模型，但它可以显示非常丰富的动态性：根据输入参数 $\rho_x(t)$ 和 $\rho_y(t)$ 的值，动力学可以是平稳的，可激发的或振荡的（图 2 (c) 中的 I, IV, II 和 III）。分别在图 2 (b) 中以 $\rho_x(t)$ 和 $\rho_y(t)$ 表示系统的分叉图，在图 2 (b) 中，(c) 的每个区域的动力学由于这种基本结构能够显示振荡（即交替的兴奋和抑制活动模式），因此被称为神经振荡器，这种基本的神经单位，即神经振荡器。建立运动模式模型，我们之前已经报道过如何组装神经振荡器来建立鸟鸣系统的模型（例如 Trevisan 等，2006），此外，我们还探索了这些现象学模型的动力学可以通过扩展 Ott-Antonsen 方法（Dtt 和 Antonsen，2008 以及 Loulet 和 Mindlin，2011）。

我们将通过神经振荡器描述的大脑区域之一是鸟鸣系统的呼气核，其输出将负责必要的呼气动作，以推动 syrinx 器唇壮部分之间的气流并产生声音。这个核是由兴奋性神经元和抑制性神经元组成的，它有两个输入端：一个来自脑干某些区域，另一个来自端脑。假定端脑丰富了源自脑干的部分神经活动，并通过相互连接的神经核阵列进行处理。由于此核的输出与易于测量的可观察对象（鸟鸣产生过程中的气囊压力）密切相关，因此在过去几年中，我们建立了代表鸟鸣系统不同区域的动力系统，以测试该模型能够重现唱歌鸟的呼吸姿势。该模型在文献中有所报道（例如，Alonso 等人，2015、2016 和 Dima 等人，2018b）。它具有许多与禽脑已知解剖结构相适应的隔室。如所报道的，每个核都有兴奋性和抑制性神经种群，并且能够合成逼真的气囊压力模式和金丝雀鸟鸣的声音。其原理图如图 3 所示。

B 程序

借助这些元素，我们希望探索端脑中的哪些神经活动模式可以重现鸟鸣生产过程中观察到的呼吸输出。我们将选择两个区域来评估鸣叫过程中的生理活动，以实验验证我们的动力学模型。作为鸟鸣系统呼吸核活动的代理，我们可以记录鸣鸟的气囊压力（Suthers 等，1996 和 Trevisan 等，2006）。此外，HVC（专有名

称) 是一个靠近头皮的脑神经核, 因此它是鸟鸣系统中最容易记录神经元活动的区域之一。HVC 是生产鸟鸣所必需的神经核。

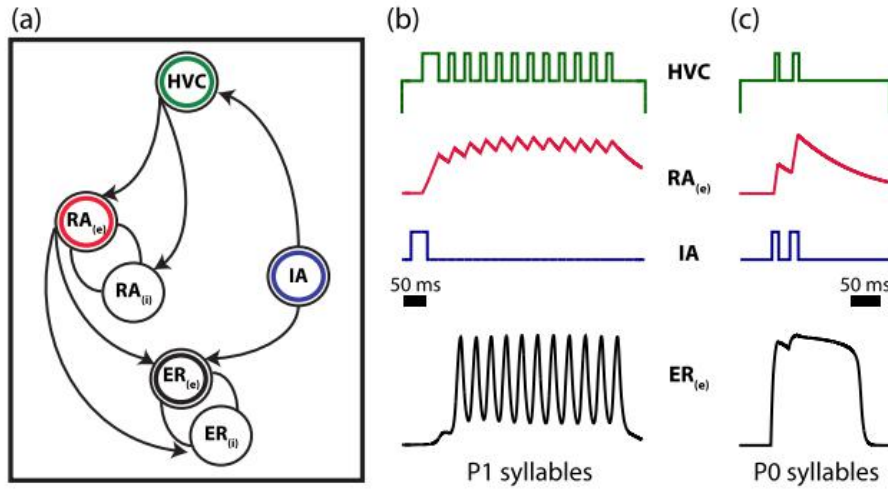


图 3.两种金丝雀歌曲音节类型的模型和压力模式的模拟, (a) 与鸟鸣运动路径兼容的神经元种群的最小结构。在此模型中, 脑干中的起始区域 (IA) 负责激活运动程序。IA 直接投射到呼气相关区域 (ER), 并通过将启动脉冲投射到神经核 HVC (专有名称) 间接通过皮质。HVC 的活动通过函数 F_{HVC} 进行建模, 该函数与 IA 中的活动兼容, 并且假设 HVC 的活动会在运动程序的特定时刻出现激活峰, 而不是始终保持一致的活动。然后, HVC 投射到 RA 核 (robust nucleus of the arcopallium), 根据方程 (2c) 和 (2d) 负责处理和丰富来自 HVC 的活动。最后, ER 的两个收敛输入都产生了模型输出: 可以与生理记录进行比较的模拟压力模式, (b) 和 (c) 产生与 P1 音节和 P0 音节兼容的呼气活动所必需的模型变量 (C)。P1 音节对应于短而周期性的呼气脉冲。在顶部面板中, 显示了产生 ER_(e) 输出所需的 F_{HVC} 。请注意, HVC 活动中存在周期性行为, 这与周期性呼气输出有关。另一方面, P0 音节是较长的音节, 其特征在于短高频脉冲和长哨声。在这种情况下, F_{HVC} 仅需要两个活动峰值即可产生与测得的压力模式兼容的呼气输出。

特别地, 通过测量鸟鸣系统的这两个端点, 我们计划测试在鸟鸣生产中使用的运动模式 (气囊压力和 *syrinx* 肌肉张力轨迹) 是否需要时间上异质 (即非均匀) 的活动模式在末梢核 HVC 中。测试此假设的基本原理是, 对因其特别简单的鸟鸣而特别选择的一群唱歌斑马雀 (*Taeniopygia guttata*) 的神经活动的分析表明, 他们倾向于在特定的运动实例上发放 (Amador et al., 2013b)。这些重要的运动实例是与鸟鸣制作过程中使用的运动模式转换有关的特定时刻。在特定情况下的触发偏好导致这样的假设, 即 HVC 活动在整个鸟鸣中可能是不均匀的。在这项工作中, 我们专注于揭示哪些非均匀的神经活动模式会引起与呼吸囊压力实验记录兼容的呼吸模式, 并通过在 HVC 中记录神经活动来对此进行测试。

在幼年的鸟鸣中，甚至在某种程度上，在成年斑马雀的简单音节中也观察到了在特定情况下加标的倾向（Okubo 等人，2015）。另一方面，这些观察结果似乎与其他报道描述了整个鸟鸣中 HVC 的活动是统一的报道相矛盾（Lynch 等，2016 和 Picardo 等，2016）。调和这些看似对立的观点的一种方法是，在鸟类唱歌非常复杂的歌声中记录到统一的活动，而斑马雀通常是这种情况。因此，重要的运动实例的密度是如此之高，以致于很难将该模型与另一个假定某种程度统一的神经编码的模型进行歧义化。最近，有人提出在这两种模型之间消除歧义的合适物种是金丝雀（*S. canaria*）。金丝雀的鸟鸣由称为音节的单元组成，它们重复可变的次数以形成短语。金丝雀的音节不需要很复杂的运动模式（Lassa Ortiz et al., 2019）。实际上，任何能够发出长笛声（即具有恒定的演奏频率的声音）的 oscine 物种都可以胜任此任务。对于此类动物，用简单模式产生的音节将需要与斑马雀科鸟鸣中发现的 HVC 活动模式完全不同的 HVC 活动模式。

C 计算模型

鸟鸣声的产生回路涉及到远脑区域 HVC，该区域刺激 RA，而 RA 则投射到控制呼吸的神经核。在我们的模型中，我们将其描述为呼气相关区域（ER）。脑干中的神经核向呼吸中枢和丘脑发送投射，并进一步向 HVC 投射。我们将把这些脑干核描述为一个通用的起始区域（IA）。图 3（a）表示了这一点，该模型的数学实现如下：

$$\begin{aligned} \frac{de_{er}}{dt} = & 249.5(-e_{er} + S(\rho_{eer} + \alpha_{eer,eer}e_{er} + \alpha_{eer,ier}i_{er} \\ & + \alpha_{eer,era}e_{ra} + \alpha_{eer,FIA}(t))), \end{aligned} \quad (2a)$$

$$\frac{di_{er}}{dt} = 249.5(-i_{er} + S(\rho_{ier} + \alpha_{ier,eer}e_{er} + \alpha_{ier,ier}i_{er} + \alpha_{ier,era}e_{ra})), \quad (2b)$$

$$\begin{aligned} \frac{de_{ra}}{dt} = & 20(-e_{ra} + S(\rho_{era} + \alpha_{era,era}e_{ra} + \alpha_{era,ira}i_{ra} \\ & + \alpha_{era,FHVC}F_{HVC}(t))), \end{aligned} \quad (2c)$$

$$\frac{di_{ra}}{dt} = 20(-i_{ra} + S(\rho_{ira} + \alpha_{ira,era}e_{ra} + \alpha_{ira,ira}i_{ra})), \quad (2d)$$

其中变量 e_{er} , i_{er} , e_{ra} , i_{ra} 分别代表呼气相关区域（ e_{er} 和 i_{er} ）和 RA 核（ e_{ra} 和 i_{ra} ）中的兴奋性和抑制性种群。时间函数 F_{IA} 代表启动区域（IA）中的活动。从等式（2a）可以看出。在我们的动力系统中， F_{IA} 构成呼气相关区域的直接输入。对于在本工作中分析的两个音节， F_{IA} 在图 3（b）和 3（c）中用蓝线显示。。我们模型中的参数选择方式应使每个区域（ER 和 RA）都可以显示各种动态状态（见图 2）。这些方程是使用四阶 Runge Kutta 方法（Press 等，1988）进行数

值积分的。本手稿中显示的用于仿真的代码可在 [GitHub](#) 上公开获得 (Herbert 等, 2020)。

时间函数 F_{HVC} 代表 HVC 中的活动，我们以这种方式提出它，使其既与发起区域中的拟议活动一致，又与 HVC 神经活动代码稀疏的重要运动实例（即其活动运动编程期间不一致）。对于这项工作中考虑的两个音节类型， F_{HVC} 在图 3 (b) 和 (c) 中显示为绿线。该活动是 IA 中活动的延迟活动的叠加，在 P1 音节的情况下，是周期性的叠加。在文献中，我们证明了有或没有这种周期性成分都可以实现 P1 音节（分别参见 klonso 等人, 2015 年, 2016 年）。然后 RA 将根据等式 (2c) 和 (2d) 将我们的动力系统处理为我们为 HVC 提议的功能。RA (e_{ra}) 的输出将构成呼气相关区域的间接输入。我们的模拟目的是，通过我们的模型来探索哪些 HVC 活动模式可以产生与我们在唱歌的金丝雀中录制的模式在质量上相似的呼吸模式。然后将这些模式与我们的 HVC 活动的电生理记录进行比较。

在这项工作中，我们在 HVC 中使用了推测的时间函数 F_{HVC} ，但请注意，如果将 HVC 本身建模为一组兴奋性和抑制性群体，则可以同时获得用于生成 P1 和 PO 音节的时间函数。例如，处于兴奋状态的神经振荡器可能被来自 IA 的脉冲强迫，从而导致 HVC 中的延迟脉冲。此外，可以将神经振荡器放置在参数空间的区域中，其中固定吸引子与周期解共存，并且来自 IA 的脉冲可使 HVC 从固定状态变为振荡状态。换句话说，如果将其自身建模为神经振荡器，则推测的 HVC 模式可能是 HVC 群体的解决方案。

D 与呼吸模式兼容的神经活动

在图 3 中，我们显示了金丝雀鸟鸣生成过程中使用的两种不同呼吸模式的模拟。在图 3 (a) 中，我们显示了模型中涉及的区域（神经核）。图底部的黑圈表示呼气相关区域（ER）的兴奋性和抑制性人群。蓝色圆圈代表脑干（IA）的起始区域；绿色圆圈代表末梢核 HVC。左侧的最后两个圆圈代表端脑核 RA 的兴奋性和抑制性。请注意，RA 和 IA 都投影到呼气相关区域。在图 3 (b) 中，我们显示了一组活动模式，这些活动模式导致非常简单，几乎是谐波压力波动的产生（P1 音节，参见 Allende 等人, 2010 年的图 1 和图 2）。

请注意，在文献中我们已经表明，我们的鸟鸣系统模型可以以不同方式显示类似于在鸟鸣制作过程中使用的压力模式的解决方案。例如，在 Alonso 等人中。

(2016)，我们已经显示出与图 3 (b) 相似的 HVC 活动：与周期性呼吸活动相关的周期性 HVC 活动。相反，在 Alonso 等人中。(2015 年)，我们已经表明，HVC 中的恒定活动可以表示为对等体的恒定值，该对等体会将呼吸神经振荡器置于发生振荡的参数空间区域中（见图 2 (c)，区域 III），因此在呼吸区域产生

振荡活动。在这项工作中，我们建议测量 HVC 活动以消除这些不同可能性之间的矛盾。

在图 3 (c) 中，我们显示了通常在特征性金丝哨 (PO 音节) 的生成中使用的压力模式。在这两种情况下，蓝色和绿色时间序列都是建议的时间函数，分别代表 IA 和 HVC 区域的平均活动，而红色和黑色时间序列对应于 RA 中兴奋性神经元的计算活动。呼吸相关区域中兴奋性神经元的活动。这些是使用我们的动力学系统中所述的方法计算的[等式 (2a) - (2d)]。

对于图 3 (b) 的情况，HVC 活动由一系列周期性波动组成，并固定在连续的活动水平上。反过来，这会在 RA 中引发一个建立的时间序列，然后将代表呼气相关区域的神经振荡器驱动到一个振荡状态。表 I 和 II 列出了定义我们模型的神经振荡器以生成此音节的参数

表 I 模拟 P1 音节 (P1) 和 PO 音节 (PO) 时使用的与 ER 相关的参数。这些参数定义了网络属性，例如活动所基于的基础水平 (q) 以及与兴奋性区域和抑制性区域的连接强度 (参数 a)。下标 (e) 和 (i) 进一步指示参数是否对应于与兴奋性 (e) 神经元或抑制性 (i) 神经元的连接。其余字母表示神经核 (例如 ER, RA, HVC)。

Syll.	ρ_{eer}	$\alpha_{eer,eer}$	$\alpha_{eer,ier}$	$\alpha_{eer,era}$	$\alpha_{eer,F}$	ρ_{ier}	$\alpha_{ier,eer}$	$\alpha_{ier,ier}$	$\alpha_{ier,era}$
P1	-6	10	-10	12	1	-8	10	2	4
P0	-7.5	9	-1	9	1	-11.5	10	2	0

表 II 模拟 P1 音节 (P1) 和 PO 音节 (PO) 时使用的与 RA 相关的参数。这些参数定义了网络属性，例如活动所基于的基础水平 (q) 以及与兴奋性区域和抑制性区域的连接强度 (参数 a)。下标 (e) 和 (i) 进一步指示参数是否对应于与兴奋性 (e) 神经元或抑制性 (i) 神经元的连接。其余字母表示神经核 (例如 ER, RA, HVC)。

Syllable	ρ_{era}	$\alpha_{era,era}$	$\alpha_{era,ira}$	$\alpha_{era,FHVC}$	ρ_{ira}	$\alpha_{ira,era}$	$\alpha_{ira,era}$
P1	-5.25	10	-10	1	-5	10	2
P0	-3	6	-3	1	-6	6	6

对于图 3 (c) 所示的情况，启动区域中的两个突发诱发了 HVC 中连续活动级别上的两个延迟的活动突发。HVC 中连续的活动水平说明了神经核内部存在一些非零的平均活动。产生的 F_{HVC} 触发 RA 活动的暂时积累，从而在呼气相关区域引起大而宽的峰。从动态上讲，这是由于 ER 中兴奋性人群的活动存在非零固定点。当 RA 中的活动开始减少时，呼气相关区域中的固定点在鞍形节点分支中消失，并且系统返回到其静态状态。表 I 和 II 列出了定义我们模型的神经振荡器以生成该音节的参数。此处，我们将不再关注不同神经核中信号之间的相对延迟，

因为先前的研究表明：相对延迟可以用不同的突触权重来控制（例如，参见 Dima 等人，2018a 中的图 2）。具体而言，已显示出与此处介绍的神经架构类似的神经架构能够根据所使用的突触权重实现延迟同步，零延迟同步甚至预期的同步（请参见 Dima 等人的图 6，2018a）。

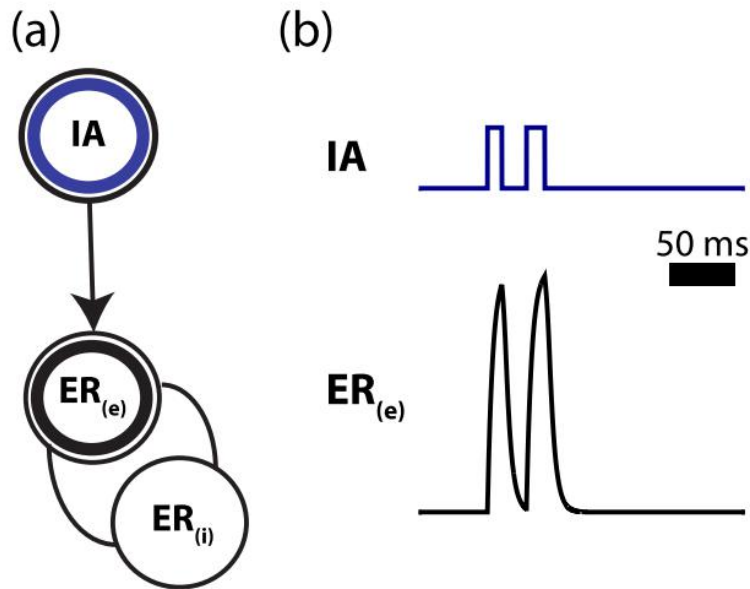


图 4 需要通过 HVC 和 RA 的皮层环来模拟金丝雀歌曲中的复杂音节，(a) 使用与以前针对 PO 音节相同的系统参数，但是通过 HVC 和 RA 切除皮层环，然后收敛回到 ER，系统无法产生复杂的音节，例如图 3 (c) 所示的 PO 音节。(b) 在此精简系统中，由于 IA 向 ER 馈入一个简单脉冲，所以 ER 只能为每个 IA 输入脉冲产生一个短的呼气脉冲。

为了说明端脑核在产生复杂呼吸脉冲中的重要性，在图 4 中，我们显示了一个模拟，其中我们使用了与生成 PO 音节相同的参数，其中神经振荡器代表呼气相关区域，但是 IA 与 HVC 之间没有任何联系（通过这种方式，我们对消除电路的其余部分进行了建模，即 RA 不会投射回到呼气相关区域）。现在，这两个短脉冲产生了两个简单的呼气脉冲。

注意，我们已经用代表鸟鸣系统的动态系统的不同参数生成了不同的音节。由于这些参数中的许多参数都代表了连接强度，因此我们解释说涉及了不同的神经种群。

4、生理记录

为了测试我们的模型，我们在自由表现的金丝雀中的鸟鸣制作过程中记录了 HVC 核细胞外的神经活动。图 5 显示了在两种类型的音节演唱期间获取的原始数据的示例。对于这项工作，我们选择了研究中所有鸟类演唱的两种音节类型，同时记录了它们的神经活动。这些类型的音节普遍存在于金丝雀曲目中，并通过简单且一致的运动模式生成。第一种称为 P1，它们是由显示正弦曲线形状的压

力脉冲产生的（请参见 Allien de 等，2010），有关模型化的 P1 压力模式，请参见图 3（b）的底部，对于实验记录，请参见图 6（a）。第二种类型称为 PO 音节，是恒定频率的特征性口哨，具有长的呼气模式，关于模拟的 PO 压力模式，请参见图 3（c）的底部；对于实验记录，请参见图 6（b）的内容。在个体内和个体之间，会用相似的呼气压力脉冲生成相同类型的音节，这些脉冲会聚集在一个定义明确的组中（Alliende 等，2010 和 Dima 等，2018）。每种类型都有特定的音节重复率。以这种方式，仅记录和分析声音就足以预测用于生成 P1 和 PO 音节的运动模式。尚未为此工作选择的其他音节可能需要更多样化和复杂的电机控制，因此，如何将它们按明确定义的音节组分组尚不清楚。

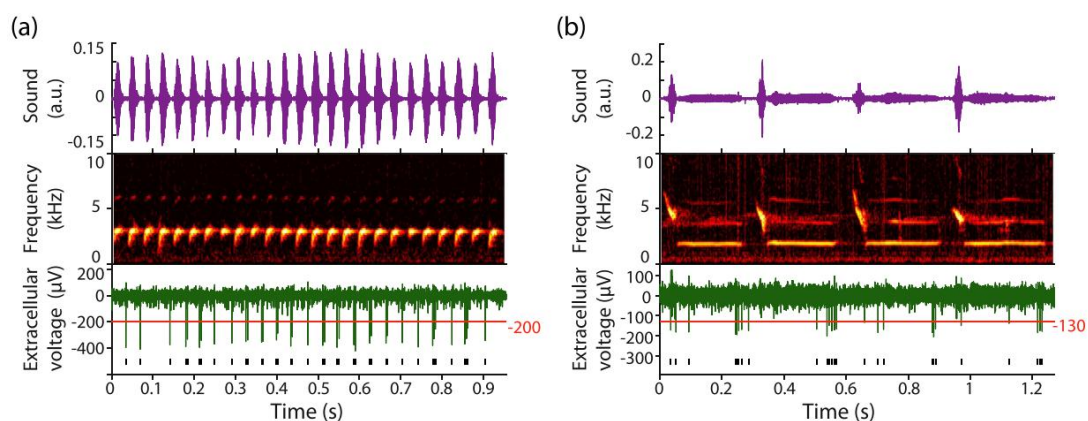


图 5 金丝雀的鸣叫和神经元录音。两种音节类型的示例：(a) P1 和 (b) PO 音节。顶部面板显示记录的声压，中间面板显示该声音的声谱图，底部面板显示在歌曲过程中记录的细胞外神经活动。红色水平线表示用于隔离单个神经元的尖峰活动的阈值，使用该阈值检测到的尖峰的时间戳显示为神经迹线下方的黑色垂直线。

图 5（a）显示了一个 P1 音节的短语。顶部面板显示了录制的音频：音节很短（在此示例中平均为 26.1 ms），并且在重复中非常相似。中间面板中的声谱图显示了这一点。特定的音节是扫频的，每个音节跨越大致相同的频率范围。下图显示了在唱此短语时在 HVC 中记录的高通滤波神经活动（峰值）。可以 $200\mu\text{V}$ 的阈值分开的单个神经元，在短语中每个 P1 音节的重复中，在每个音节内的特定情况下，都会触发单个尖峰或尖峰脉冲。图 5（b）：描绘了四个 PO 音节的短语的相同信息。这里的音频由更长的音节组成（本例中平均为 274.7 ms），而频谱图显示它们包含一个简短的音节，高频下扫音和长哨声（恒定频率的音调）。这些声学特性在所有 PO 音节中都是一致的。神经数据还显示了一个神经元（阈值 $-130\mu\text{V}$ ），该神经元在音节期间的给定时刻优先发放。在此示例中，它在哨声的尽头。我们还发现在其他 PO 音节和其他鸟类的音节内，特定阶段会触发相神

神经元。每个神经元的尖峰时间戳显示为在神经迹线下方的黑色垂直线。每个时间戳相对于音节或短语开始的相对延迟在图 6 的分组栅格图中显示。

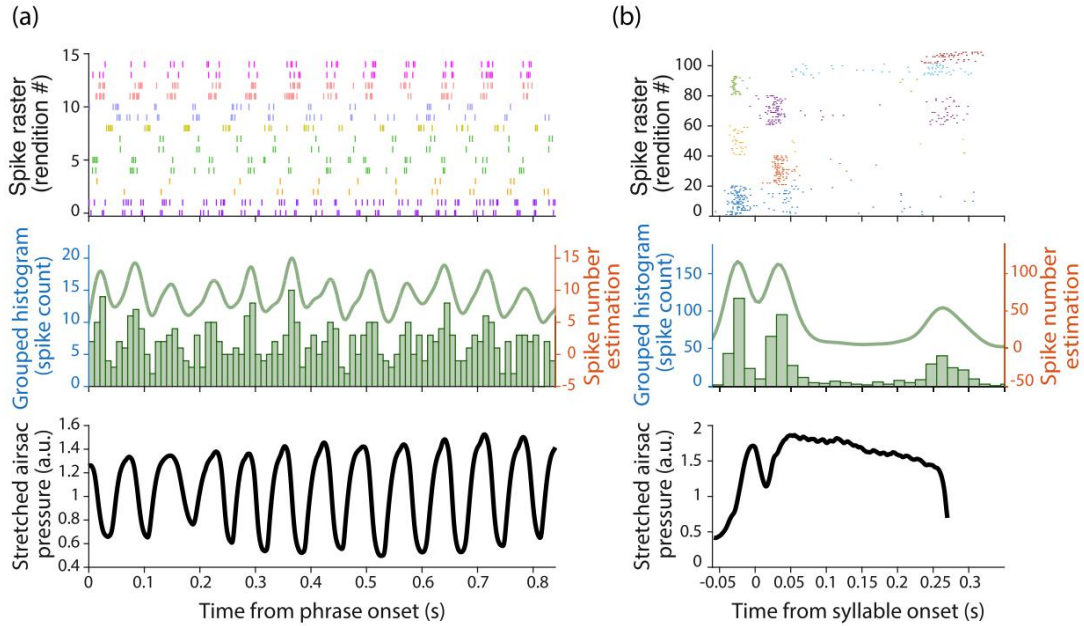


图 6. 跨不同鸟类的神经活动数据和示例气囊压力迹线，(a) 上图：来自四个不同动物的八个独特的 P1 短语中七个神经元的尖峰活动的光栅图。每个短语中仅显示前 12 个音节。在纵轴上，每一行包括一个短语的重复，每种颜色代表一个单独的神经元。中图：栅格图中显示的神经元的分组活动直方图和平滑的直方图曲线。下图：在产生 P1 短语期间在一只动物中记录的气囊压力的示例，(b) 与 (a) 中的信息相同，栅格图显示了来自五只动物的五个不同 P0 音节中的七个神经元。第三组中的压力轨迹与在与 (a) 相同的动物中产生 P0 音节的过程中记录的一个代表性示例相对应。

为了分析在 P1 和 P0 音节中相位神经元如何突增，我们对在不同鸟类演唱的词组设定阈值后，将从原始数据中获得的突增进行了分组。为了隔离单个单元，我们将尖峰的幅度和形状视为每个神经元的特征。在金丝雀鸟鸣中，我们可以利用按类型对音节进行分类的优势，将来自不同鸟类的不同音节进行分组。这在图 6 中显示。将每个音节标准化为具有相同的长度，并将音节中尖峰时间戳的相对位置也标准化为新的统一长度。对于 P1 音节，我们将每个音节的持续时间标准化为 70 毫秒对于 P0 音节，考虑到音节中声音段的可变长度，我们将每个音节段的长度归一化为整个动物的平均长度，第一音符为 30.0 毫秒，音符之间的间隔为 17.3ms，第二个音符为 222.7 ms，产生的统一长度为 270 ms。

即使金丝雀短语可以包含更多的音节[参见图 5 (a) 的示例]，我们也仅分析了每个短语的前 12 个 P1 音节，因为这是这些鸟唱的所有重复中出现的最大数量。归一化的尖峰时间戳与短语或音节的开始对齐并堆叠以形成如图 6 所示的栅格图。在图 6 (a) 的顶部面板中，我们显示了七个神经元活动的栅格图。来自四

个不同金丝雀的八个独特的 P1 短语。每行对应一个重复短语，该重复短语是从原始数据中提取的，如图 5 (a) 示例所示，不同的神经元用不同的标记颜色表示。中间图的直方图显示了光栅图中相同神经元的分组活动。我们使用了核密度估计区间 (Matlab 中的 `ksdensity` 函数)，间隔大小为 15 ms，归一化为最大间隔尖峰计数以平滑直方图。对于 P1 音节，我们发现每个音节有一个分组的神经活动峰值，整个短语有节奏地变化。由平滑的直方图曲线清楚地表示，并支持图 3 (b) 的模拟中建议的 HVC 神经活动。下图显示了在一个动物中用来产生该短语的气囊压力的示例，其中有一个每个音节的呼气脉冲。该迹线的长度与神经数据一样，仅使用线性插值进行了标准化。图 6 (b) 的顶部显示了五个不同的七个神经元的每个音节的神经活动的栅格图。从五个金丝雀输入 PO 音节。我们为每个神经元分析了多达 20 个音节表示。根据图 3 (c) 中的模型模拟，中间面板中的直方图和平滑的直方图曲线显示了音节期间的局部神经活动，尤其是在每个音节之前：一些记录的神经元还向音节末尾显示了更广泛的活动。这由平滑的直方图曲线中不太明显的峰和较宽的峰表示。底部面板显示了一个示例的示例，该示例由一只鸟的气囊产生的压力产生 PO 音节，显示了在同一呼气脉冲内的两个短压力脉冲。

这项研究中所有鸟类的实验结果都支持我们模型的模拟结果，同时还指出终止音节可能需要一定数量的神经元活动，这在我们的模拟中并未考虑。

5、讨论

鸟鸣的产生需要对呼吸系统的精确控制，该呼吸系统负责产生较大的气囊压力脉冲以产生声音。近年来，金丝雀用于生成其特征性重复音节的呼吸模式的多样性已被解释为周期性强迫二维正态形式的次谐波解决方案 (Alonso 等, 2010)。通过首先识别动态元素来提出这个极其简单的模型，该动态元素允许再现与一个特定音节类型相对应的压力模式的形状。然后，具有其他参数值的相同动力系统被证明能够再现其他音节类型所需的呼吸模式 (Alonso et al., 2009)。尽管取得了这一进展，但建立起负责控制鸟鸣生成过程中的呼吸作用的神经基质与实际呼吸模式之间的联系并不是一件容易的事。许多因素使这项工作变得困难：缺乏不平衡单位的综合统计理论，几类单位的存在 (神经元的兴奋性和抑制性类别以及它们的亚群) 以及神经元的复杂性涉及的架构。换句话说，即使我们有证据表明鸟鸣系统神经种群的平均活动必须服从某种精确的动力学系统，也很难从第一原理中获得它。

最近，提出了一种金丝雀鸟鸣产生模型，该模型的变量是鸟鸣系统不同核内神经种群的平均活动 (Alonso 等人, 2015, 2016)。由于该系统的一部分是负责控制呼气的神经种群，因此该模型通过其在鸟鸣制作过程中再现先前记录在金丝

雀中的呼吸模式的能力进行了测试。该模型的建立与鸟鸣系统架构的相关方面保持一致。因此，可以轻松地在模型中找到再现观察到的呼吸模式所必需的简单动态元素。换句话说，有不同的方法，即选择参数，可以找到给定的输出。建立动态模型的优点是，在复制给定输出的过程中，可以检查模型对鸟鸣系统其他部分的活动所做的预测。在这项工作中，我们首次报告了金丝雀在鸟鸣创作过程中 HVC 核中的神经活动，以测试动态模型的预测。我们记录了 HVC 中的神经活动和唱歌的金丝雀中的气囊压力。由于我们的模型可以重现观察到的呼吸姿势，因此我们将 HVC 中将其重现所需的活动与实际的神经记录进行了比较。重要的是要注意解决方案不是唯一的。然而，在用于建立模型的假设下，它们限制了与给定呼吸输出一致的可能的 HVC 编码策略（即神经活动模式）的数量。

在我们的实验中，我们能够整理出单个神经元的活动痕迹。我们专注于阶段性神经元，因为它们是真定的投射神经元。我们集中研究了在我们研究的所有鸟类中发现的两种音节类型：用简单的谐音呼吸模式产生的简短音节（P1 音节）和长哨声（称为 PO）。在以前的工作中，已经表明，不同的个体使用非常刻板的呼吸姿势会产生相同的音节类型（Alliende 等，2010）。我们假设在这项工作中，对相同音节类型的神经编码也被定型了。与该假设一致，我们将一组针对相似音节的不同个人获得的神经信息分组，并研究了每一组神经元活动的统计性质。我们发现，P1 音节是用有节奏的神经 HVC 模式生成的，PO 音节呈现出稀疏的神经编码，其中在该音节的两个音符的每一个之前以及结尾都发现了活动。以前的工作主要是在不同的物种中进行的（斑马雀），其中的鸟鸣是快速连续的不同且非常简短的声音元素（即音节不重复）。这导致对 HVC 神经活动的描述大致一致（Lynch 等，2016 和 Picardo 等，2016）。鉴于斑马雀科鸟鸣的产生涉及大量的快速变化，因此很难将 HVC 活性统一的模型与首选特定运动实例的模型区分开来。然而，对于产生更简单声音的幼年斑马雀来说，这些声音的开始音调已被优先编码（Okubo 等人，2015）。另外，对于最简单的音节神经活动较稀疏。总而言之，这些结果表明，诸如音节开头之类的重要实例可能会被优先编码。这使我们重点研究金丝雀，在金丝雀中，较简单的音节（例如，在本文中研究的长哨声）（PO 音节）提供了消除这些不同编码策略歧义的理想机会。我们发现，实际上，HVC 中的阶段性神经元的活性是高度异质的。对于金丝雀鸟鸣中的长哨声，这尤其明显。对于这些音节，优先在音节的起始和偏移位置附近逐步发现有相神经元的 HVC 活性。有趣的是，核 HVC 不仅是鸟鸣系统的一部分：它还从听觉途径接收输入。已知该途径的部分优先编码声音发作（Amin 等人，2004）。因此，在 HVC 中针对音节唇壮部分发作的优先编码可能与需要阐明学习行为的产生和感知有关。

除了提供对某些皮质区域如何编码用于生成鸟鸣的运动模式的见解之外,借助相对较低维度的动态系统再现真实数据的可能性还突出了开展全面的耦合理论的重要性,失去平衡的系统。实验与现象学模型之间的相互作用使我们能够检验建立模型的假设。在这方面,鸟鸣是一种功能强大的动物模型,用于研究复杂而合理的低维运动模式的生成。

致谢

我们要感谢 Mariano Belluscio 在四极杆和微驱动器开发方面的帮助。这项工作由国家科学技术研究理事会(CONICET, Argentina—No. 11220130100068), 国家科学技术局 (ANPCyT, Argentina—No.PICT2014-1802), 布宜诺斯艾利斯大学 (UBA, Argentina—No. 20020170100220BA)资助。

数据可用性

为动态模型仿真开发的代码可在 Github 上公开获得, 网址为 https://github.com/dynamical-systems-laboratory-ar/model_birdsong_neural [Herbert et al. (2020)]。

6、参考文献

- [1] Allende, J. A., Mendez, J. M., Goller, F. and Mindlin, G. B., "Hormonal acceleration of song development illuminates motor control mechanism in canaries; *Dev. Neurobiol.* 70 (14) , 943-960 (2010) .
- [2] Alonso, L. M., Allende, J. A., Goller, F. and Mindlin, G. B., "Low-dimensional dynamical model for the diversity of pressure patterns used in canary song; *Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys.* 79 (4 Pt 1) , 041929 (2009) .
- [3] Alonso, L. M., Allende, J. A., and Mindlin, G. B., "Dynamical origin of complex motor patterns," *I ur. Phys. J. D* 60 (2) , 361-367 (2010) .
- [4] Alonso, R. G., Amador, A., and Mindlin, G. B., "An integrated model for motor control of song in *Serinus canaria*^ *Phys.* 110 (3) , 127-139 (2016) .
- [5] Alonso, R. G., Trevi san, M. A., Amador, A., Goller, F. and Mindlin, G. B., "A circular model for song motor control in *Serinus canaria*^ *Front. Comput. Neurosci.* 9 41 (2015) .
- [6] Amador, A. and Margoliash, D., "A mechanism for frequency modulation in songbirds shared with humans; *J. Neurosci.* 33 (27) , 11136-11144 (2013a) .
- [7] Amador, A., Perl, Y. S., Mindlin, G. B., and Margoliash, D., "Elemental gesture dynamics are encoded by song premotor cortical neurons/* *Nature* 495 (7439) 59-64 (2013b) .

- [8] Amin, N. Grace, J. A., and Theunissen, F. E., "Neural response to bird's own song and tutor song in the zebra finch field L and caudal mesopallium; *J. Comp. Physiol. A Neuroethol. Sens. Neural. Behav. Physiol.* 190(6)469-489 (2004) .
- [9] Ashmore, R. C., Wild, J. M., and Schmidt, M. F. "Brainstem and forebrain contributions to the generation of learned motor behaviors for song" *J. Neurosci.* 25 (37) , 8543-8554 (2005).
- [10] Borisyuk, R. M. and Kirillov, A. B., ""Bifurcation analysis of a neural network model; , *Biol. Cyber* 66 (4) , 319-325 (1992) .
- [11] Buzsaki, G., Anastassiou, C. A., and Koch, C., "The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes: *Nat. Rev. Neurosci.* 13,407-420 (2012) .
- [12] Dima, G. C., Copelli, M., and Mindlin, G. B., ""Anticipated synchronization and zero-Lag phases in population neural models,w *Int. J. Bifurc. Chaos* 28 (08) , 1830025 (2018a).
- [13] Dima, G. C., Goldin, M., and Mindlin, G. B., "Modeling temperature manipulations in a circular model of birdsong production; *Papers Phys.* 10, 100002 (2018b) .
- [14] Gardner, T., Cecchi, G., Magnasco, M., Laje R., and Mindlin, G. B., "Simple motor gestures for birdsongs; *Phys. Rev. Lett.* 87 (20) , 208101 (2001) .
- [15] Henze, D. A., Borhegyi, Z., Csicsvari, J., Mamiya, A., Harris, K. D., and Buzsaki, G., "Intracellular features predicted by extracellular recordings in the hippocampus in vivo," *J. Neurophysiol.* 84 (1) , 390-400 (2000) .
- [16] Herbert, C. T., Boari, S., Mindlin, G. B., and Amador A (2020) , "A neural population model for birdsong production; GitHub, see <https://doi.org/10.5281/zenodo.3774481>.
- [17] Hoppensteadt, F. C. and Izhikevich, E. M., *Weakly Connected Neural Networks* (Springer Science & Business Media, 2012) .
- [18] Lassa Ortiz, J. N. Herbert, C. T., Mindlin, G. B., and Amador, A., ""Significant instances in motor gestures of different songbird species: *Front. Phys.* 7, 142 (2019) .
- [19] Lynch, G. F. Okubo, T. S., Hanuschkin, A., Hahnloser, R. H., and Fee, M. S., "Rhythmic continuous-time coding in the songbird analog of vocal motor cortex," *Neuron* 90 (4) , 877-892
- [20] Mindlin, G. B. and Laje R., *The Physics of Birdsong* (Springer-Verlag, Berlin, 2006) .
- [21] Mooney, R., ""Different subthreshold mechanisms underlie song selectivity in identified HVC neurons of the zebra finch: *J. Neurosci.* 20,5420-5436 (2000) .
- [22] Mooney, R., "Neurobiology of song learning," *Curr. Opin. Neurobiol.* 19,654-660 (2009) .

- [23] Nottebohm, F. Alvarez-Buylla, A., Cynx, J., Kirn, J., Ling, C. Y., Nottebohm, M., and Williams, H., "Song learning in birds: The relation between perception and production/* Philos. Trans. R. Soc. Lond Ser. B Biol. Sci. 329 (1253) , 115-124 (1990) .
- [24] Okubo, T. S., Mackevicius, E. L., Payne, H. L., Lynch, G. F. and Fee, M. S., "Growth and splitting of neural sequences in songbird vocal development," Nature 528 (7582) , 352-357 (2015) .
- [25] Ott, E. and Antonsen, T. M., "Low dimensional behavior of large systems of globally coupled oscillators," Chaos 18 (3) , 037113 (2008) .
- [26] Picardo, M. A., Merel, J., Katlowitz, K. A., Vallentin, D., Okobi, D. E., Benezra, S. E., Clary, R. C., Pnevmatikakis, E. A., Paninski, L., and Long, M. A., ""Population-level representation of a temporal sequence underlying song production in the zebra finch," Neuron 90 (4) , 866-876 (2016) .
- [27] Press, W. H., Teukolsky, S. A., Vetterling, W. T., and Flannery, B. P., ""Numerical recipes in C» Probab. in the Eng. Inf. Sci. 2, b1-b3 (1988) .
- [28] Rauske, P. L., Shea, S. D., and Margoliash, D., "State and neuronal class-dependent reconfiguration in the avian song system; J. Neurophysiol. 89, 1688-1701 (2003) .
- [29] Roulet, J. and Mindlin, G. B., "Average activity of excitatory and inhibitory neural populations," Chaos 26 (9) , 093104 (2016) .
- [30] Suthers, R. A., Goller, F., and Hartley, R. S., "Motor stereotypy and diversity in songs of mimic thrushes," J. Neurobiol. 30 (2) , 231-245 (1996) .
- [31] Suthers, R. A. and Margoliash, D., "Motor control of birdsong; Curr. Opin. Neurobiol. 12 (6) , 684-690 (2002) .
- [32] Takahashi, D. Y., Fenley, A. R., Teramoto, Y., Narayanan, D. Z., Borjon, J. L, Holmes, P., and Ghazanfar, A. A., "The developmental dynamics of marmoset monkey vocal production: Science 349 (6249)) 734-738 (2015) .
- [33] Trevisan, M. A., Mindlin, G. B., and Goller, F. "Nonlinear model predicts diverse respiratory patterns of birdsong; Phys. Rev. Lett. 96 (5) , 058103 (2006) .
- [34] Tytell, E. D., Holmes, P., and Cohen, A. H., "Spikes alone do not behavior make: Why neuroscience needs biomechanics; Curr. Opin. Neurobio]. 21 (5) , 816-822 (2011) .
- [35] Ward, B. C., Nordeen, E. J., and Nordeen, K. W., "Individual variation in neuron number predicts differences in the propensity for avian vocal imitation, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S A 95, 1277-1282 (1998) .
- [36] Wilson, H. R. and Cowan, J. D., "A mathematical theory of the functional dynamics of cortical and thalamic nervous tissue; Kybernetik 13, 55-80 (1973) .