金丝雀声音运动控制循环模型

A circular model for song motor control in Serinus canaria

Rodrigo G. Alonso[1], Marcos A. Trevisan[1], Ana Amador[1],

Franz Goller[2] and Gabriel B. Mindlin[1*]

[1]*Physics Department, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, University of Buenos Aires and IFIBA Conicet, Buenos Aires, Argentina,*

[2]*Department of Biology, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA*

Accepted: 17 March 2015 by frontiers in Computational Neuroscience

(translated by zang jie)

摘要：鸣禽中的声音产生是由分布在大脑区域的多个神经核组成的网络控制的，该网络驱动呼吸和声带运动系统产生声音。我们建立了鸟类鸣叫生成的模型，该模型的变量是鸟鸣系统这些核内不同神经种群的平均活动。我们将重点放在鸟鸣呼吸模式的预测上，因为这些预测很容易测量，因此可以对该模型进行验证。我们测试了以下假设：可以构建一个模型，其中（1）呼气相关（ER）的神经群体的活动符合金丝雀鸣叫时的观察到的压力模式，以及（2）高级前脑神经群体 HVC ，是稀疏发放的，同时具有明显的运动压力模式。我们表明，为了实现这两个要求，ER 神经种群需要接收两个输入：一个直接输入，以及在被鸟鸣系统的其他区域处理后的信息。该模型能够重现所测量的呼吸模式，并在生产过程中对 HVC 活动的时间做出具体预测。这些结果表明，声音的产生是由循环网络控制的，而不是由简单的自上而下的架构控制的。

关键词：非线性动力学；速率模型；鸟鸣；鸟鸣系统；运动控制

1、引言

运动控制中的基本问题之一是如何在中枢神经系统中编码用于控制外界效应器的指令（Churchland 等，2012）。鸟鸣的产生是一种复杂的行为，为探索此问题提供了强大的优势。首先，充分了解产生该行为的周围结构（Suthers 等，1999），从而可以评估中枢神经系统的输出。此输出是一组与时间有关的参数，这些参数控制呼吸节律和声带，syrinx 肌肉。其次，用于生成这些指令的神经脑回路专用于声音行为，并且具有良好的特征。鸟鸣生成回路（图 1）涉及端脑区域 HVC（用作专有名称）和健壮弓腹核（RA），RA 又刺激呼吸神经核 RAm 和 PAm 以及 syrinx 运动核（nXIIts）。这些后脑结构与葡萄胎（Uva）和背核（DM）相连，后者又直接或间接与 HVC 相连（Ashmore 等，2005）。因此，在这个回路中，我们可以系统地研究大脑的不同部分如何参与鸟鸣的产生。

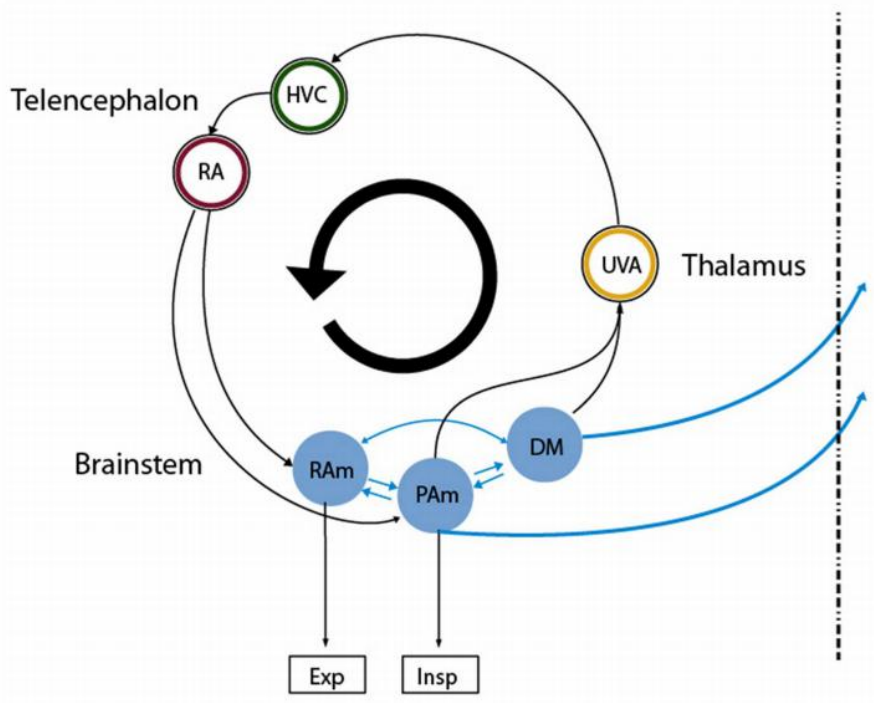

图 1 鸟类鸟鸣系统图。将鸟鸣系统表示为一组高度相互联系的圆形大脑区域。我们为模型的神经核使用了与图 3 相同的颜色代码，以便可以将它们直接映射到该体系结构的神经核中。脑干中的神经核很难映射到我们的模型中，因为这些核中的所有报告记录都是在睡眠或麻醉条件下进行的。我们模型中的兴奋性和抑制性群体可以映射到 RAm 中与呼气活动相关的类似群体。我们模型中的起始区域是 PAm 还是 DM 的亚群尚不清楚。

一个先前的模型指出，前脑区域控制呼吸模式发生器。特别地，该模型假定鸟鸣的几乎所有时间特征都在端脑核 HVC 中突出的神经元的稀疏爆发中编码

（Fee 等，2004；Long 和 Fee，2008；Andalman 等，2011）。对 HVC 中不同投射神经元不同活动模式的观察（Hahnloser 等，2002）表明，这些发放稀疏，并在鸟鸣主题的特定时间点产生了精确定时的爆发。据推测，每个观察到的爆发仅代表连续的活动模式链的一小部分，因此，这些发放共同覆盖了鸟鸣的整个持续时间（例如 Fee 等人，2004 年）。这种解释被称为鸟鸣系统的“时钟假设”（Troyer，2013）。

近来，已经提出了由 HVC 神经元替代的编码策略，其中 RA 投射的 HVC 神经元中动作电位的稀疏发放不被视为对时间的连续表示的采样记录集。取而代之的是，它们被看作是稀疏的脉冲集，用于编码与行为输出的声音结构中的关键过渡相关的运动控制序列中的事件（Amador 等，2013）。这种替代性解释被称为“模式转换”假说（Troyer，2013）。这种观察对“时钟假设”提出了挑战，该假设假设 HVC 具有运动前功能，因为假定每个脉冲串在延迟后提供要执行的声学行为的指令。为了使信号通过回路的下游核并执行肌肉运动，需要此延迟。如果 HVC 投射神经元的爆发在时间上接近重要的运动实例（如音节的开始），那么很容易推测这些事件之间存在关联。但是，如果发放与声音模式同时发生，则似乎违反了因果关系。在自上而下的鸟鸣系统体系结构视图中，这种矛盾很难解决。但是，人们一直强调，鸟鸣系统是一个高度互连的网络，在脑干和远脑中的鸟鸣控制区域之间具有明显的自下而上的连通性。由于在鸟鸣过程中传递到 PAm（驱动髓核的前运动区）的微刺激会引起鸟鸣顺序的中断，因此认为这些连接在执行运动程序中发挥关键作用（Ashmore 等人，2005，2008）。在这种结构中，是否可能在脑神经活动稀疏的同时出现大量运动实例？

为了解决这个问题，我们建立了一个模型，该模型的变量是鸟鸣系统不同神经群体的平均活动（Hoppensteadt 和 Izhikevich，1997）。该模型的体系结构旨在将观察结果纳入鸟鸣运动控制回路的多个区域，因此，我们明确表示了远脑性鸟鸣控制核 HVC 和 RA 以及将 PAm 连接至 HVC 的丘脑核 Uvaeformis（Uva）。在鸟鸣过程中难以从呼吸性脑干核获得电生理学测量值，例如控制呼气驱动的 RAm，使我们无法与这些区域建立更具体的关联，因此我们在模型中将其定义为通用的呼气相关区域（ER）。通过这种方式，一个变量控制鸟鸣生成过程中的呼气活动，因此我们要求它的活动适应金丝雀在鸟鸣过程中观察到的呼吸模式（Trevisan 等，2006；Alliende 等，2010）。

鸟鸣是由呼吸系统和 syrinx 之间的组合活动产生的，因此我们在模型中选择 ER 活动作为关键变量，因为它控制了鸟鸣的许多时间和声学特征。特别是，在支气管和气管之间的两部分结构，即 syrinx，具有两对内部唇壮部分，可调节气流产生的声波。该设备的配置可通过特定肌肉的激活来控制，特定肌肉的收缩最

终会转化为所产生声音的声学调制（Laje 和 Mindlin，2005）。因为声音的产生需要在振动组织（唇壮部分）之间建立气流，所以鸟类必须精巧地协调呼吸和 syrinx 肌肉，以产生特定的声学特征。因此，鸟鸣产生的运动控制的中心方面是产生各种呼吸节律的能力，这决定了鸟鸣的粗略时间模式。这种呼吸姿势和由此产生的声音音节的多样性背后的神经机制在很大程度上是未知的。然而，已经提出了一种交互式模型，其中这些运动指令是由运动控制网络不同组件的时标之间的非线性相互作用产生的（Alonso 等，2009；Goldin 等，2013）。这种综合观点的支持来自用于生成金丝雀鸟鸣中不同音节的压力模式的特定形状（图 2）。在金丝雀鸟鸣中，产生不同音节的呼吸模式具有很高的特征，可以使用简单的模型进行复制（Alonso 等，2009；Goldin 等，2013）。

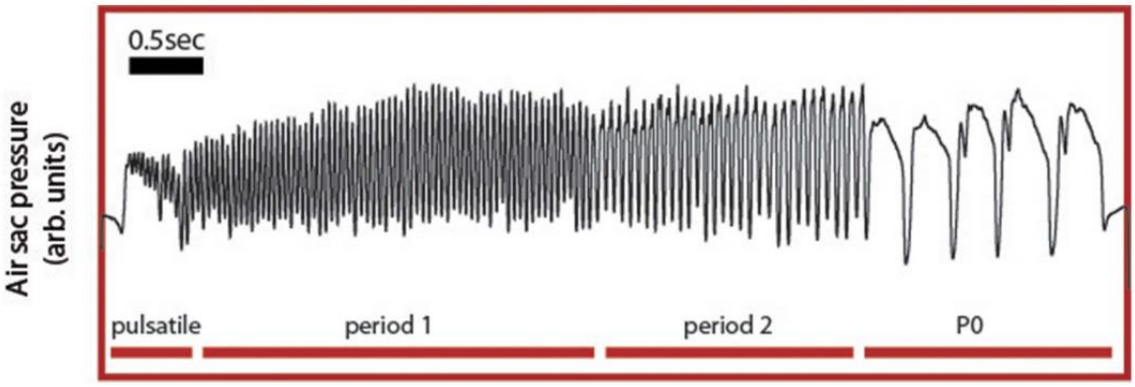

图 2 金丝雀鸟鸣的实验性呼吸模式。在鸟鸣期间，通过插管将气囊的压力进行监测，该插管穿过腹壁插入到胸廓前囊中，该前囊与微型压阻压力传感器相连。金丝雀的鸟鸣有四种基本的呼吸模式：搏动性，由安装在 DC 值上的小压力波动组成；P1（或周期 1）模式，几乎由谐波波动组成；P2（或周期 2）模式的持续时间大约是 P1 模式的两倍，并且通常在呼气状态期间显示相对最小值。最后，P0 模式是长呼气手势，特征是短暂的脉冲，然后是长的呼气手势，呈现缓慢的衰减，直到脉冲突然结束。

所提出的模型取得了在再现所测得的呼吸模式及其在 HVC 产生过程中对 HVC 活动时间的特定预测方面的成功，与最近报道的观察结果一致（Amador 等，2013），支持了声带控制模型。通过循环网络而不是简单的自上而下的体系结构。

2、材料和方法

使用成年雄性金丝雀按照布宜诺斯艾利斯大学（FCEN-UBA）机构动物护理和使用委员会（C.I.C.U.A.L.）批准的协议进行实验。

为了记录呼吸活动，我们通过一个柔性套管（硅橡胶管，外径 1.65mm）监测了 syrinx 器下气囊的压力，该套管在异氟烷麻醉下通过腹壁插入到胸廓前囊中。套管的自由端连接到微型压阻式压力传感器（FujikuraFPM-02PG 型），该

传感器安装在鸟的背上（有关详细说明，请参见 Goller 和 Suthers，1996）。来自换能器的电压被放大并用数据采集设备（National Instruments BNC2110）记录。通常，手术后 1 或 2 天鸟类会开始鸟鸣。鸟鸣和压力传感器信号被连续且同时记录。

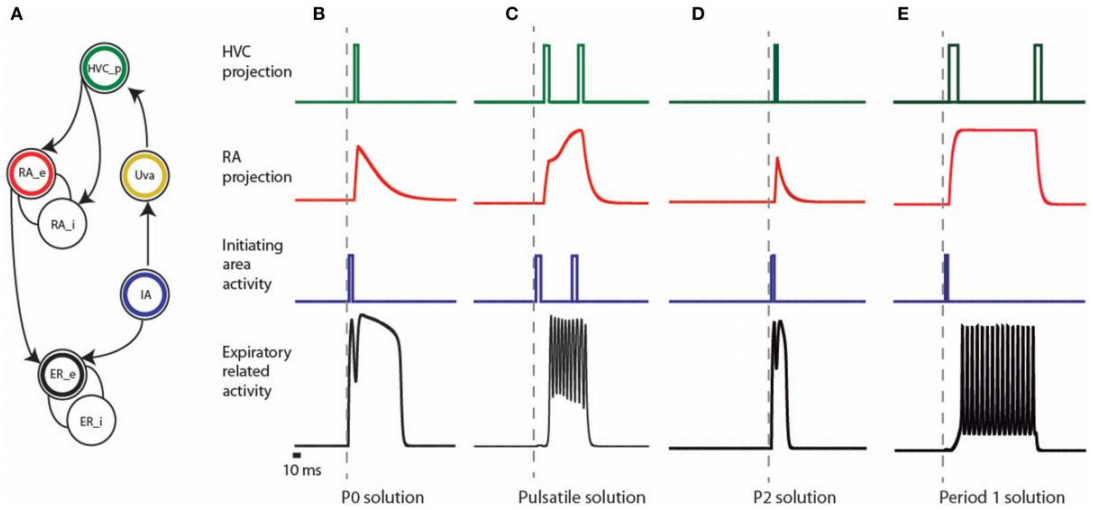

图 3 鸟鸣系统的经验模型的元素和模拟模式的活动。（A）鸟鸣系统不同大脑区域的连接网络。呼气系统被建模为两个耦合的种群，在图的底部被绘制为相互连接的圆圈，并标记为 ER_e 和 ER_i。带有黑圈的圆圈表示兴奋性部分（ER_e），另一种表示抑制性部分（ER_i）。在我们的模型中，脑干区域（由包围蓝色环的圆圈表示，标记为 IA）负责 ER 区域和 HVC 核（由带有绿色环的圆圈表示）接收到的初始发放。从脑干到端脑结构的传递以 Uva（黄环）的激活为代表，该激活相对于 IA 爆发而延迟。此爆发的进一步处理是在 RA 核中进行的，我们通过两个神经种群对它们进行建模：一个兴奋性的（标记为 RA_e 的红色环）和一个抑制性的（标记为 RA_i 的）环。这些群体的输入是代表 HVC 的区域的活动，而兴奋性群体的活动被发送到 ER。（B－E）代表在模型的不同区域（遵循网络的颜色代码）产生的活动，这些活动重现了图 2 中金丝雀使用的观察到的呼气模式，以致 HVC 稀疏活跃，以及这些模式的重要运动实例。在加性模型的框架中，变量表示神经元局部种群的平均活动，即，该种群中神经元产生的动作电位的平均数目。因此，在该表示中，方脉冲表示发放。

当我们寻找一个简单的动力系统来反映一个或多个重要的生理观察结果时，就会出现神经系统的经验模型（Hoppensteadt and Izhikevich，1997）。在我们的案例中，我们要检验一个假设，即可以再现气囊压力的状态下，HVC 在重要的运动实例中表现出稀疏性，而神经系统的区域 ER（图 3）中会出现这种变化。

我们以模块化方式建立了经验模型。变量是一组互连区域中神经元的平均活动（Hoppensteadt 和 Izhikevich，1997）。这些变量的动力学将由以下形式的简单时间连续加性神经网络模型控制：

$$\frac{dx_i}{dt} = -x_i + S\left(\rho_i + \sum_j a_{ij}x_j\right),$$
$$S(x) = \frac{1}{1+e^{-x}}$$

其中 x_i 描述了 i^{th} 地区神经元的平均活动，其中 ρ_i 是第 i 个区域的外部输入，而 a_{ij} 描述了区域之间的连通性。连接性参数描述了连接的强度以及驾驶人数的大小。加性模型实现了这样的观察，即神经元收到的兴奋性输入越多，神经元就会越活跃。

以前我们曾报道过一个简单的模型可以再现金丝雀在鸟鸣制作过程中使用的压力模式（Trevisan 等人，2006；Alonso 等人；2009 年；Amador 和 Mindlin，2014 年）。该模型由具有兴奋性种群，抑制种群和简单时间周期输入的神经图案组成。进行这项工作之后，我们模型的第一个构建块是与抑制性种群耦合的兴奋性种群，并要求兴奋性种群的活动符合确定的压力模式。在图 3A 中，这两个种群是 ER_e 和 ER_i。

Amadoret 等人（2013）提到的重要运动实例之一是音节的开始。解决与这种发作同时发生的脑神经核 HVC 活动的一种方法是对 ER 区域和 HVC 的常见输入。在我们的模型中，此公共输入由一个称为“起始区域”（IA）的中性粒子提供，该区域的活动由尖峰脉冲组成，我们用数学方法将其表示为一个平方函数，长几毫秒（见图 3A，蓝色圆圈标记为 IA，以及图 3B－E 中的蓝色轨迹）。我们假设此 IA 位于脑干中。这个假设的基本原理是非鸣禽鸟类缺乏在卵形中发现的复杂的脑神经结构，但能够产生类似鸟鸣的发声。在鸣禽鸟类中，脑干活动通过丘脑传递到端脑结构，类似于传出的复制品传递到其他系统的皮质或皮质样区域（Wolpert 等，2001）。我们通过 Uva 的激活（图 3A 标记为 Uva 的黄色圆圈）代表了这种丘脑途径的参与，相对于 IA 爆发而言是延迟的。绿色圆圈代表 HVC 核，我们通过发放来模拟其活动，该发放在数学上表示为宽 10ms 的平方函数，相对于丘脑区域的发放延迟。这样，可以确保 HVC 的发放和呼气相关区域中的活动开始大约同时发生。

该模型面临的挑战是，核 RA 对该脉冲的进一步处理及其迫使 ER 区域的输出是否能够在呼吸活动中引起与鸟鸣过程中记录的气囊压力相匹配的特征。为了检验这一假设，我们遵循文献中报道的神经结构，通过两个神经群体对代表 RA 的区域进行建模：兴奋性（图 3A 中的 RA_e）和抑制性神经元（图 3A 中的 RA_i）。（Spiro 等，1999）。这些群体的输入是 HVC 活动，而兴奋性群体的活动作为输入 ρ 发送到 ER 区域。

在数学上，此模型表示如下：

$$
\begin{aligned}
\frac{de_{er}}{dt} &= 149.5\,(-e_{er} + S(-7.5+ \\
&\quad \alpha_{eer,ra}e_{ra} + \alpha_{eer,F}F + 10e_{er} - 10i_{er})) \\
\frac{di_{er}}{dt} &= 149.5\,(-i_{er} + S(-11.5+ \\
&\quad \alpha_{ier,ra}e_{ra} + 10e_{er} + 2i_{er})) \\
\frac{de_{ra}}{dt} &= 20\,(-e_{ra} + S(\rho_{e,ra} + \alpha_{era,Fd}F_{delayed}+ \\
&\quad \alpha_{era,Fd2}F_{delayed2} + \alpha_{era,ra}e_{ra} + \beta_{era,ra}i_{ra})) \\
\frac{di_{ra}}{dt} &= 20\,(-i_{ra} + S(\rho_{i,ra} + \alpha_{ira,Fd}F_{delayed}+ \\
&\quad \alpha_{ira,Fd2}F_{delayed2} + \alpha_{ira,ra}e_{ra} + \beta_{ira,ra}i_{ra})) \qquad (1)
\end{aligned}
$$

其中变量 e_{er}，i_{er}，e_{ra}，i_{ra} 分别代表 ER 区和 RA 中的兴奋性和抑制性群体。F 是平方函数，代表 IA 中的活动。请注意，它构成了 ER 区域的输入之一。$F_{delayed}$ 也是平方函数，但是相对于 F 是延迟的。在我们的仿真中，$F_{delayed}$ 和 $F_{delayed2}$ 都代表 HVC 中的活动爆发。由于脉冲表示活动爆发，因此平方函数的幅度设置为相等。对于所有模拟图案，脉冲的高度均设置为 10（任意单位）。引入这些延迟是为了说明丘脑中发生的处理。否则，忽略了直接连接的神经核之间的传输延迟，这是加性模型中通常的近似值（Hoppensteadt 和 Izhikevich，1997）。

3、结果

金丝雀会生成带有呼吸模式的不同鸟鸣音节，可使用奇值分解（SVD）将其分为四个基本模式（Trevisan 等，2006；Alliende 等，2010）。搏动模式由持续的呼气压力脉冲组成，这些脉冲显示较小的调制，每个峰值对应一个声音脉冲。在图 2 中，脉动序列后面是周期 1 模式（P1）的序列，该序列由本质上几乎是谐波的波动组成。相反，周期 2（P2）是一种模式，其中脉冲大约是 P1 脉冲的两倍，并且每个实验脉冲通常显示相对最小的压力调制。最后，周期 0 模式（P0）是持续产生的音调，用于产生音调哨音。它们是较长的呼气模式，通常包含短暂的压力峰值，然后是第二个较长的呼气模式，其衰减缓慢，直到脉冲突然结束。上面提出的模型显示了再现这些模式的解决方案。图 2 中使用的时间序列数据包含在补充材料中。

3.1 P0 解决方案

P0 解决方案可以通过以下方式重现（图 3B）。ER 区域由两个种群组成：一个兴奋性种群（黑色圆圈标记为 ER_e）和一个抑制种群（空心圆圈标记为 ER_i）。它们的活性是越来越大的，由方程（1）中的前两个方程决定（见材料和方法）。在加性模型的框架中，变量代表神经元局部种群的平均活动，即该种

群中神经元产生的动作电位的平均数目（Hoppensteadt and Izhikevich，1997）。ER 的兴奋性群体首先从 IA 接收到 20ms 的短暂活动脉冲（方程 1 中的 F 表示），如图 3 中的蓝色圆圈所示。该脉冲还被上游发送至皮层，区域，到达 HVC（绿色圆圈）。然后在经过 HVC-RA 投射神经元 10 毫秒的延迟后，将其传送到 RA（由等式 1 中的 $F_{delayed}$ 表示）。RA 具有一组兴奋性和抑制性种群，这些种群处理 HVC 的输入并产生输出，这构成了对鸟鸣系统 ER 区域的第二种驱动力（注意到等式 1 的第一个方程中 S 型函数的自变量内 e_r）。选择定义 RA 的内部连通性及其与其他大脑区域的连通性的参数，以便在 HVC 输入之后，RA 活动（如本节开头所定义）由急剧增长和随后的指数衰减组成（图 3B 中的红色时间轨迹）。这样，ER 区域将接收两个输入：直接输入和来自远程脑的输入的经过处理的副信息。该副信息可能由对侧核处理。在这种情况下，呼气脉冲的短暂峰值和较长的脉冲会产生声音，而这些声音会从 syrinx 的相对两侧发出。以这种方式，该模型允许再现呼吸状态的形状，包括（1）HVC 中的稀疏活动和（2）HVC 中投影群体活动时间的精确预测，即紧接在 HVC 之后。呼气状态中的短暂脉动。

呼气区域的参数设置为：$(\alpha_{eer,F},\alpha_{eer,ra},\alpha_{ier,ra})=(1,10,0)$。RA 网络的参数为：

$$(\rho_{e,ra},\alpha_{era,Fd},\alpha_{era,Fd2},\alpha_{era,ra},\beta_{era,ra})=(-3,5,0,6,-3)$$

$$(\rho_{i,ra},\alpha_{ira,Fd},\alpha_{ira,Fd2},\alpha_{ira,ra},\beta_{ira,ra})=(-6,0.05,0,6,6)。$$

3.2 脉冲解决方案

脉冲压力模式由叠加在持续呼气压力脉冲上的小振幅振荡组成。在图 3C 中，我们展示了一种合理的生成机制。ER 区域从 IA 接收 50ms 的脉冲，该脉冲与 IA 弱耦合。此活动的副信息将发送到 HVC。我们假设第一个脉冲对 RA 的兴奋性种群有兴奋作用（图 3A 中的 RA_e），并且 HVC 的第二个峰被认为投射到 RA 的抑制性群体中（图 3A 中的 RA_i）。结果是 RA 处于活动状态的有限时间，使呼气相关区域进入振荡状态。

在该模型中，在脉冲节段的开始之前和结束之前需要 HVC 投射神经元的活动。我们没有提供 HVC 的模型，因此第二个爆发（由脉冲 $F_{delayed2}$ 表示，并作为 RA 抑制种群的输入）可能是 HVC 动态的结果，也可能是对 HVC 的延迟响应 IA 中的活动。在该实现中，这两个发放都起源于 IA，并且 $F_{delayed2}$ 和 $F_{delayed}$ 之间的时间间隔是脉动段的持续时间。在此模型的实现中，我们将不考虑 HVC 中的其他周期性活动，尽管只要其频率与呼吸网络中引起的振荡之一相似，就可以获得类似的解决方案。

模型参数设置为：$(\alpha_{eer,F},\alpha_{eer,ra},\alpha_{ier,ra})=(0.25,10,6)$。RA 网络的参数为：

$$(\rho_{e,ra},\alpha_{era,Fd},\alpha_{era,Fd2},\alpha_{era,ra},\beta_{era,ra})=(-5.25,15,0,10,-10)$$

$$(\rho_{i,ra},\alpha_{ira,Fd},\alpha_{ira,Fd2},\alpha_{ira,ra},\beta_{ira,ra})=(-12,0,25,10,2)。$$

3.3 P2 解决方案

该模型还可以再现 P2 模式（图 3D），这是显示局部最小值的呼气脉冲，其持续时间大约是最简单，几乎为谐波的模式（P1）中的两倍。局部最大值的相对幅度可以在由 P2 解决方案生成的不同音节中变化。这些压力模式用于发声，涉及顺序使用 syrinx 的两个侧面，类似于 P0 生成的音节中的双边贡献（Suthers 等，2004）。像在 P0 解中一样，我们在模型中假设脉冲的开始和局部最小值之间的部分用于生成具有两个声源之一的声音，而脉冲的其余部分用于生成第二个来源的声音。。

在我们实施 P2 解决方案时，峰值的快速增长是由 IA 驱动的结果，脉冲为 20ms。在短暂的活动脉冲之后，活动衰减，直到从第一个输入的 22 毫秒后到达末梢脑的输入。这些解决方案与 P0 之间的区别在于，RA 的活动强度不足以驱动 ER 区域进入“on”固定点（比较图 3 中 B 和 D 的红色迹线），因此，其对运动的贡献呼气模式是压力的小调节。该实施方案显示了在所检测到的图案的形状上生成时间轨迹以及在运动状态的重要情况下 HVC 中的稀疏活动的合理性。在这种情况下，在音节的开头和两个音源之间的过渡。如前所述，重现此模式的关键是到达 ER 区域的双重强制，（1）来自 IA 的直接强制，以及（2）端脑处理的强制。

在此实现中，模型参数设置为：$(\alpha_{eer,F},\alpha_{eer,ra},\alpha_{ier,ra})=(1,10,0)$ 。RA 网络的参数为：

$$(\rho_{e,ra},\alpha_{era,Fd},\alpha_{era,Fd2},\alpha_{era,ra},\beta_{era,ra})=(-7,2,0,3.5,-5)$$

$$(\rho_{i,ra},\alpha_{ira,Fd},\alpha_{ira,Fd2},\alpha_{ira,ra},\beta_{ira,ra})=(-4.5,0.05,0,16,6)$$

这些参数的变化会影响压力模式的形状，从而模拟所记录的压力模式中最大值之间的相对幅度差异。

3.4 P1 解决方案

P1 解决方案通常在紧随由脉动压力模式产生的音节之后出现在金丝雀鸟鸣中。因此，我们寻找一种机制，该机制与产生脉动模式的机制的偏差最小（图 3E）。在 RA 中发现具有活动性的脉冲溶液显示出持续增加的振幅（见图 3C），而在 RA 达到并保持恒定的渐近振幅时获得了 P1 溶液。可以假定连续的过程将从搏动性解开始，并且对 P1 模式的调整变化最小，这与金丝雀鸟鸣中观察到的序列一致（见图 2）。这样，不断地向呼气相关区域输入可以产生周期性的呼气活动。这不排除使用来自 HVC 的周期性输入来增强这种周期性行为的可能性。

在图 3E 的仿真中，呼气系统的参数为：$(\alpha_{eer,F},\alpha_{eer,ra},\alpha_{ier,ra})=(0.25,4.65,4.5)$ 。RA 网络的参数为：

$$(\rho_{e,ra},\alpha_{era,Fd},\alpha_{era,Fd2},\alpha_{era,ra},\beta_{era,ra}) = (-5.25,35,0,10,-10)$$
$$(\rho_{i,ra},\alpha_{ira,Fd},\alpha_{ira,Fd2},\alpha_{ira,ra},\beta_{ira,ra}) = (-12,0,25,10,2)$$

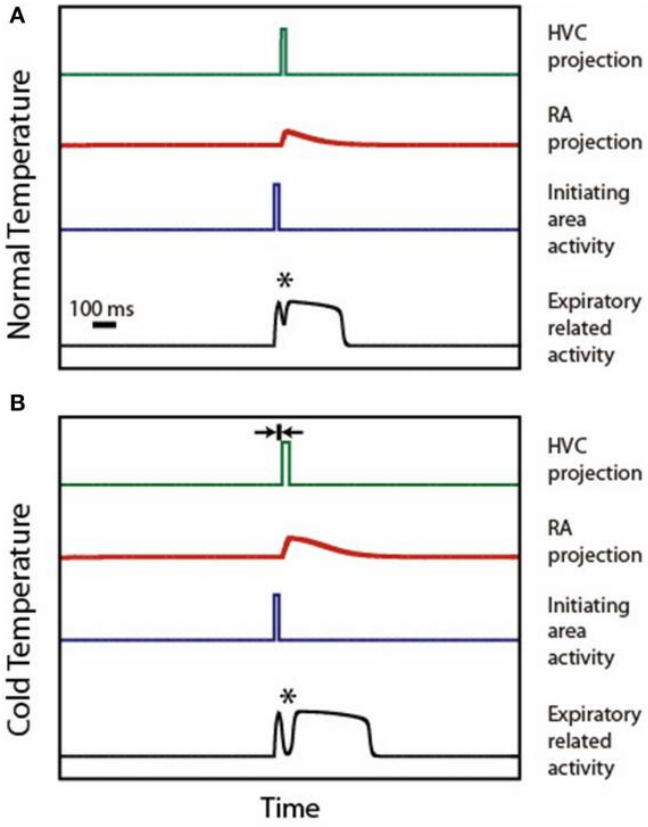

图 4 在 HVC 冷却下音节伸展和断裂。（A）显示在正常条件下生产 PO 溶液期间 HVC，IA，RA 和 ER 中活性的时间轨迹。（B）显示了相同大脑区域活动的时间轨迹，假设代表 HVC 活动的爆发开始略微延迟和伸展。延迟的理由是放慢 Uva 和 HVC 之间的连接所涉及的突触。拉伸的理由是冷却的 HVC 内的内部动力学变慢。当同时存在两种影响时，模型将再现观察到的 PO 模式的拉伸和破坏。星号表示最小值的位置。

3.5 复制冷却实验

在斑马雀科中进行的一项实验提供了对端脑下游回路的范例的支持，在该实验中，HVC 的温和冷却导致了鸟鸣的拉伸（Long 和 Fee，2008 年）。最近，在金丝雀中的工作还显示了鸟鸣在适度冷却下的拉伸，以及鸟鸣在进一步冷却下的渐进式重组。特别是，长压力模式（如本工作中讨论的 P0 模式）分解为具有较短脉冲的模式。这是鸟鸣系统的自上而下模型无法解释的观察结果。在本节中，我们展示了圆形模型简约地解释了金丝雀中长音节的中断。

为了将冷却的影响引入我们的仿真中，我们假设局部降低 HVC 中的温度至少会产生两种影响。首先，它将减慢控制 HVC 内动力学的生物物理过程。这将

特别暗示可能在该核的神经元中引起的发放的拉伸。其次，这会减慢 Uva 向 HVC 的经常性投入。这样，正常和降低的 HVC 温度模式的仿真将涉及相同的回路参数，它们将由来自起始区域的相同脉冲启动，但在第二种情况下，HVC 的突发都将更长（第一个效果），并且开始时间要比常温情况下稍晚（第二个效果）。在其形状保留了直接的脑干驱动以及端脑施加的驱动力的指纹的那些图案中，后一种效果将特别重要。因此，我们将详细讨论 P0 模式。

图 4 说明了根据圆形模型的音节变形机理。第一个面板显示常温情况下的模拟。设置参数以使呼气相关活动为 P0 模式，即显示小峰值，局部最小值和最终更长的脉冲。第二面板显示冷却的 HVC 外壳的模拟。此面板中的第二次时间迹线（代表启动区域的活动）与上部面板中使用的相同。但是，对于 HVC 活动，我们使用比正常温度情况下更长的脉冲（更长 15ms），稍晚一点（5ms）开始。在第二个面板中，此额外的延迟表示为箭头所限制的小片段的宽度。其他参数为：

$$(\alpha_{eer,F},\alpha_{eer,ra},\alpha_{ier,ra}) = (1,10,0)$$

$$(\rho_{e,ra},\alpha_{era,Fd},\alpha_{era,Fd2},\alpha_{era,ra},\beta_{era,ra}) = (-3,5,0,6,-3)$$

$$(\rho_{i,ra},\alpha_{ira,Fd},\alpha_{ira,Fd2},\alpha_{ira,ra},\ \beta_{ira,ra}) = (-6,0.05,0,6,6)$$

在两个模拟中，星号表示局部最小值。这种模式的特征是通过增加由起始区域的直接作用引起的呼吸姿势的（衰减）活动和从端脑到达的（生长）活动而显现的。当最小值达到发声阈值时，最小压力值的减小会导致模式“破裂”：初始模式变为两个独立压力脉冲的集合。这种减少源自 HVC 中温度引起的处理时间增加。实际上，仅涉及第一个效果（没有开始延迟的突发拉伸）的模拟导致拉伸而不会破坏压力模式。正是第二种效果（开始延迟）在直接驱动的呼气脉冲和由末梢脑驱动的脉冲的第二部分之间产生了分离。在我们的仿真中，HVC 中较长的脉冲（第一个作用）也会导致 RA 中较长的活动时间，从而导致图案也被拉伸。

4、讨论

在这里，我们提出了一个操作模型，该模型提出了一种神经机制，用于对 HVC 投射神经元的同时爆发活动和行为状态变化 (Amador et al., 2013)的明显悖论性观察提出一种在 HVC 的鸟鸣控制回路中的合理的运动策略。我们建议在金丝雀鸟中制作鸟鸣神经回路是一种合适的模型，因为它的鸟鸣由相对简单且重复的音节组成，这些音节在声学状态变化（如音节开始和偏移以及左右声源之间的切换）之间呈现出相对较长且规则的间隔。这些功能使金丝雀鸟鸣比斑马雀科鸟鸣在时间上更复杂，规则性更差的模型更易于建模。该模型不仅考虑了 HVC 神

经元的观察和鸟鸣的呼吸模式，而且还明确预测了可以测试的鸟鸣回路中的信息流。

在此模型中，呼气相关区域的活动收到两个输入。第一个输入来自神经种群（这里称为 IA），第二个输入代表由脑末梢中心处理的该初始驱动器的副本，因此包含时间延迟。该模型假设在不同区域进行集成处理，而鸟鸣系统的另一种观点则认为 HVC 输出决定了行为输出中的所有时间尺度（Fee 等人，2004；Long 和 Fee，2008；Andalman 等人，2011）。在此模型中，分布在回路所有核上的集成处理过程强调，脑神经输入会调节涉及所有声音行为产生的结构，包括不需要脑神经区域的非学习性发声。鉴于从完全基于非声音学习者的中脑和后脑结构的声音控制到涉及端脑回路参与产生部分曲目及其声音的一种进化过程，在鸟鸣运动控制中的这种分层组织非常重要。鸟鸣本体生成过程中的获取。考虑到语音控制已被整合到其中的已有的，进化的较旧的神经回路的生命机能（呼吸），考虑到这一进化轨迹就显得尤为重要。脑神经输入极不可能进化为“篡改”该回路。

尽管我们建议根据当前已知的角色（明确考虑 HVC，Uva 和 RA）来确定区域，但目前尚无法在所有情况下确定鸟鸣系统特定核与模型中各个区域的对应关系。HVC 核中的稀疏活动与重大运动事件同步，被认为是这项工作的假设。施密特及其合作者（Ashmore 等，2005）和其他人（Gibb 等，2009）提出将鸟鸣系统表示为圆形的，高度相互连接的大脑区域。通过已知的某些区域的细胞结构和神经行为，可以更牢固地确定鸟鸣系统的核到我们模型中使用的体系结构的映射。精确映射脑干中的核更加困难，因为这些核中的记录仅可用于睡眠或麻醉状态，而不能用于自发鸟鸣的鸟。但是，我们会根据当前对各个角色的理解提出建议。在我们的模型中，呼吸控制的兴奋性和抑制性种群很可能被映射到 RAm 的肛门种群，因为该核与呼气相关活动有关。目前尚不清楚模型中的 IA 是 PAm 还是 DM 的亚群。无论如何，该模型预测，其中至少有一个可能会出现分支到丘脑和延髓的神经元。两者都通过丘脑核 Uva 连接到脑末区域。此连接开始了从 IA 经由端脑区回到 ER 区的间接路径。

在本模型中，HVC 接收在脑干处启动的输入。然而，尽管提出了仅在鸟鸣生产的集成和分布式运动控制中发挥作用的角色，但是 HVC 活动对于再现呼吸模式中的特定特征是必要且至关重要的。因此，该作用仍然与来自 HVC 受损和鸟鸣模式被破坏的实验数据一致（Halle 等，2003）。如果 RA 对 ER 区域的贡献被中断，则本文中描述的许多压力状态将受到严重影响。例如，在 P0 解决方案中不会出现大脉冲。从 IA 到 ER 区域的短暂而直接的输入只会导致短暂的脉冲。有趣的是，在非渗透性器官中发现的相对简单的声音模式对应的是不太复杂的手

势，这些手势仅由脑干产生，而没有来自末梢脑中处理过的复制品的额外输入。因此，在与呼气相关的活动的输入的这一部分中将代表鸟鸣制作的学到的方面。

在目前的模型中，我们没有尝试在丘脑的输入到达后对 HVC 的动力学建模（Daou 等，2013；Basista 等，2014）。某些音节停止呼气模式所需的后续活动（图 3C，E）可能是由兴奋性和抑制性神经元群体之间的相互作用引起的。同样可行的是，P1 和搏动性解在 HVC 中涉及启动脉冲之后的周期性活动。值得注意的是，一旦了解了 HVC 中的活动模式序列，就可以简单地生成它，而无需 IA 的输入。在这种情况下，模式将稍有不同，最大的差异发生在手势的前几毫秒内。

特定脑部区域的冷却已被用来研究鸟类鸣叫的时间编码（Long and Fee，2008）。这些实验的基本原理是，冷却几摄氏度的核将显示较慢的神经动力学。我们提到，在 HVC 中，无论有无额外的周期性活动，都可能产生周期 1 和脉动模式，还需要进一步的实验工作才能破译实际机理。在第一种情况下，假设冷却降低了 HVC 中周期性活动的频率，则呼吸振荡的锁定会导致压力分布的拉伸（Goldin 等，2013）。在没有其他强迫的情况下，仍然存在 HVC 活性降低导致 RA 活性降低的情况，这会导致 ER 区域的低频振荡（Amador and Mindlin，2014）。这两种机制都与鸟鸣系统的自上而下的描述或本工作中介绍的循环模型兼容。正是在冷却过程中 P0 型变形的描述中，圆形模型偏离了自上而下的范式的预测。通过增加脑干逼迫和端脑逼迫到 ER 区域之间的时间，圆形模型恢复了冷却时长呼吸模式的破坏。这是自上而下的范例无法解释的观察结果。这样，圆形模型不仅与音节的破坏兼容，而且重要的是还预测了在特定位置发生破坏的模式。这些位置与实验数据中的模式一致（Goldin 和 Mindlin，2013）。

通过微分方程实现的操作模型的优势在于，它允许对不同区域中信号的时序执行特定的预测。为了再现所记录的呼吸时间迹线（气囊压力信号）的形状，需要这些。除了这些预测之外，该模型还考虑了脉动和 P1 解中的单边声音生成，以及 P0 和 P2 解中两个独立控制声源的顺序贡献。这些解决方案的确需要来自同侧脑干驱动的直接输入，也需要经过端脑的经过处理的复制，这需要对侧连接信号，可能通过 Uva（Halleetal，2003）。第二个信号到达始终同步的呼吸区域。这样，某些音节需要两个大脑半球活动之间的精确协调。在我们的模型中，负责这两项活动的 IA 的存在提供了一种简化的协调机制。

近年来，鸟鸣系统已被解释为自上而下的回路，其中末脑控制所有下游结构。在这里，我们已经表明，圆形结构可以协调鸟鸣播放过程中金丝雀所使用的观察到的呼吸形状，并且有报道指出，在 HVC 中投射神经元的活动与诸如音节发作和偏移的重要运动实例同时发生。圆形体系结构通过为两种活动都提供一个共同来源为这种观察提供了解释。因此，呼气控制区会同时接收到来自脑干和远端脑

的信号。这种复杂的运动控制模型提供了第一个示例，其中运动模式的特定时间特性来自于作为第二输入的处理后的传出信息。复杂的对不同行为的运动控制很有可能使用保守的神经机制，因此该模型可以为解释和测试其他复杂运动系统中的运动控制策略提供有用的理论框架。

致谢

这项工作描述了由 CONICET，ANCyT，UBA 和 NIH 通过 R01-DC-012859 和 R01-DC-006876 部分资助的研究。我们感谢 Dan Margoliash 的启发性讨论。GM 构思并设计了实验，RA 进行了实验，MT，AA，FG，RA 和 GM 分析了数据并撰写了手稿。

补充材料

可以在以下网站在线找到本文的补充材料：
http://www.frontiersin.org/journal/10.3389/fncom.2015.00041/abstract

参考文献

[1] Alliende, J. A., Méndez, J. M., Goller, F., and Mindlin, G. B. (2010). Hormonal acceleration of song development illuminates motor control mechanism in canaries. Dev. Neurobiol. 70, 943–960. doi: 10.1002/dneu.20835

[2] Alonso, L. M., Alliende, J. A., Goller, F., and Mindlin, G. B. (2009). Low- dimensional dynamical model for the diversity of pressure patterns used in canary song. Phys. Rev. E 79:041929. doi: 10.1103/PhysRevE.79.041929

[3] Amador, A., and Mindlin, G. B. (2014). Low dimensional dynamics in birdsong production. Eur. Phys. J. B 87, 300 doi: 10.1140/epjb/e2014-50566-5

[4] Amador, A., Perl, Y. S., Mindlin, G. B., and Margoliash, D. (2013). Elemental ges- ture dynamics are encoded by song premotor cortical neurons. Nature 495, 59–64. doi: 10.1038/nature11967

[5] Andalman, A. S., Foerster, J. N., and Fee, M. S. (2011). Control of vocal and respiratory patterns in birdsong: dissection of forebrain and brainstem mech- anisms using temperature. PLoS ONE 6:e25461. doi: 10.1371/journal.pone. 0025461

[6] Ashmore, R. C., Renk, J. A., and Schmidt, M. F. (2008). Bottom-up activation of the vocal motor forebrain by the respiratory brainstem. J. Neurosci. 28, 2613–2623. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4547-07.2008

[7] Ashmore, R. C., Wild, J. M., and Schmidt, M. F. (2005). Brainstem and forebrain contributions to the generation of learned motor behav- iors for song. J. Neurosci. 25, 8543–8554. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1668- 05.2005

[8] Basista, M. J., Elliott, K. C., Wu, W., Hyson, R. L., Bertram, R., and John- son, F. (2014). Independent premotor encoding of the sequence and structure of birdsong in avian cortex. J. Neurosci. 34, 16821–16834. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1940-14.2014

[9] Churchland, M. M., Cunningham, J. P., Kaufman, M. T., Foster, J. D., Nuyujukian, P., Ryu, S. I., et al. (2012). Neural population dynamics during reaching. Nature 487, 51–56. doi: 10.1038/nature11129

[10] Daou, A., Ross, M. T., Johnson, F., Hyson, R. L., and Bertram, R. (2013). Elec- trophysiological characterization and computational models of HVC neu- rons in the zebra finch. J. Neurophysiol. 110, 1227–1245. doi: 10.1152/jn.001 62.2013

[11] Fee, M. S., Kozhevnikov, A. A., and Hahnloser, R. H. (2004). Neural mechanisms of vocal sequence generation in the songbird. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1016, 153–170. doi: 10.1196/annals.1298.022

[12] Gibb, L., Gentner, T. Q., and Abarbanel, H. D. (2009). Brain stem feedback in a computational model of birdsong sequencing. J. Neurophysiol. 102, 1763–1778. doi: 10.1152/jn.91154.2008

[13] Goldin, M. A., Alonso, L. M., Alliende, J. A., Goller, F., and Mindlin, G. B. (2013). Temperature induced syllable breaking unveils nonlinearly interacting timescales in birdsong motor pathway. PLoS ONE 8:e67814. doi: 10.1371/jour- nal.pone.0067814

[14] Goldin, M. A., and Mindlin, G. B. (2013). Evidence and control of bifurcations in a respiratory system. Chaos 23:043138. doi: 10.1063/1.4854395

[15] Goller, F., and Suthers, R. A. (1996). Role of syringeal muscles in controlling the phonology of bird song. J. Neurophysiol. 76, 287–300.

[16] Hahnloser, R. H., Kozhevnikov, A. A., and Fee, M. S. (2002). An ultra-sparse code underliesthe generation of neural sequences in a songbird. Nature 419, 65–70. doi: 10.1038/nature00974

[17] Halle, F., Gahr, M., and Kreutzer, M. (2003). Effects of unilateral lesions of HVC on song patterns of male domesticated canaries. J. Neurobiol. 56, 303–314. doi: 10.1002/neu.10230

[18] Hoppensteadt, F. C., and Izhikevich, E. M. (1997). Weakly Connected Neural Networks, Vol. 126. New York, NY: Springer.

[19] Laje, R., and Mindlin, G. B. (2005). The Physics of Birdsong. Berlin: Springer-Verlag. Long, M. A., and Fee, M. S. (2008). Using temperature to analyse tempo- ral dynamics in the songbird motor pathway. Nature 456, 189–194. doi:

[20] 10.1038/nature07448

[21] Spiro, J. E., Dalva, M. B., and Mooney, R. (1999). Long-range inhibition within the zebra finch song nucleus RA can coordinate the firing of multiple projection neurons. J. Neurophysiol. 81, 3007–3020.

[22] Suthers, R. A., Vallet, E., Tanvez, A., and Kreutzer, M. (2004). Bilateral song pro- duction in domestic canaries. J. Neurobiol. 60, 381–393. doi: 10.1002/neu.20040 Suthers, R., Goller, F., and Pytte, C. (1999). The neuromuscular control of birdsong. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 354, 927–939. doi:10.1098/rstb.1999.0444

[23] Trevisan, M. A., Mindlin, G. B., and Goller, F. (2006). Nonlinear model pre- dicts diverse respiratory patterns of birdsong. Phys. Rev. Lett. 96:058103. doi: 10.1103/PhysRevLett.96.058103

[24] Troyer, T. W. (2013). Neuroscience: the units of a song. Nature 495, 56–57. doi: 10.1038/nature11957

[25] Wolpert, D. M., Ghahramani, Z., and Flanagan, J. R. (2001). Perspectives and problems in motor learning. Trends Cogn. Sci. 5, 487–494. doi: 10.1016/S1364- 6613(00)01773-3

利益冲突声明：作者宣称，这项研究是在没有任何可能被解释为潜在利益冲突的商业或金融关系的情况下进行的。

版权所有©2015Alonso, Trevisan, Amador, Goller 和 Mindlin。这是根据知识共享署名许可（CC BY）条款分发的开放获取文章。允许在其他论坛中使用，分发或复制，但要根据公认的学术惯例，但要注明原始作者或许可者，并引用本期刊的原始出版物。禁止使用，分发或复制不符合这些条款的内容。