PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
2021,48(4):378~385
www.pibb.ac.cn

多巴胺系统调控鸣禽鸣唱相关神经核团及鸣唱行为*

王青沁[1)] 刘梦娇[1)] 牛亚丽[2)] 李东风[3)] 王松华[1)**] 孟 玮[1)**]

([1)] 江西科技师范大学有机功能分子研究所，南昌 330013；[2)] 江西科技师范大学生命科学学院，南昌 330013；[3)] 华南师范大学生命科学学院，广州 510631）

摘要 鸣禽的鸣唱与人类的语言产生相似，是一种复杂的习得性行为. 因此，鸣禽可以作为研究人类语言学习与产生的重要模式动物. 鸣禽鸣唱受到相互联系的鸣唱控制核团调控. 多巴胺作为脑内重要的神经递质，参与调控哺乳动物多种活动. 多巴胺及其受体在鸣禽鸣唱相关神经核团大量分布. 近期研究表明，多巴胺通过调控鸣唱相关核团，促进鸣禽幼年期鸣曲学习、成年期鸣曲保持以及求偶性鸣唱的产生. 本文结合本课题组的研究工作，对近年鸣禽多巴胺系统调控鸣唱相关神经核团及鸣唱行为的研究进展进行了综述，并提出了多巴胺信号调控鸣禽鸣唱学习行为的潜在机制.

关键词 多巴胺，鸣禽，鸣唱控制系统，鸣唱行为

中图分类号 Q424 **DOI**：10.16476/j.pibb.2020.0189

多巴胺（dopamine，DA）系统是脑内重要的神经递质系统之一，在神经调节中起关键作用，因此一直是国内外研究的热点. 研究证实，在哺乳动物中，DA参与运动、认知、动机、奖赏、成瘾、学习等活动，并与人类的帕金森病、精神分裂症和亨廷顿综合症等密切相关[1].

鸣禽是除人类外极少数具有复杂发声学习能力的脊椎动物. 由于研究人脑的局限性，以鸣禽为模式动物可以从比较生理学角度为研究人类语言运动序列调控及语言学习与产生的神经机制提供重要借鉴[2]. 鸣禽鸣曲的学习主要发生在幼年期，包括两段明显不同的时期：感觉期（sensory phase）和感觉运动期（sensorimotor phase）. 在感觉期，幼鸟听到亲鸟的鸣曲后产生记忆模板. 在感觉运动期，幼鸟依靠听觉反馈将自己的鸣唱与记忆中的鸣曲模板进行匹配，并不断修正自己的鸣曲，直到鸣曲变得相对稳定. 根据研究的需要，国内外主要以斑胸草雀（*Taeniopygia guttata*）[3]、白腰文鸟（*Lonchura striata swinhoei*）[4]、金丝雀（*Serinus canaria*）[5]和欧洲椋鸟（*Sturnus vulgaris*）[6]为研究对象开展对鸣禽鸣唱发声行为机制的研究.

鸣禽脑内DA能神经元主要分布于中脑腹侧被盖区（ventral tegmental area，VTA）/黑质体致密部（substantia nigra pars compacta，SNc）复合体以及中脑导水管周围灰质（periaqueductal gray，PAG）等区域. VTA/SNc及PAG将DA投射至鸣唱控制核团，且DA受体在鸣唱控制核团大量分布，同时有证据表明，DA系统对鸣唱相关核团及鸣唱行为具有重要的调控作用[7].

1 鸣禽鸣唱控制系统与DA能神经分布

1.1 鸣唱控制系统

鸣禽鸣唱行为由脑中神经核团所控制，这些核团构成了鸣唱控制系统[8]. 此系统包括两条神经通

* 国家自然科学基金（31660292，31860605），江西省自然科学基金（20192BAB214010，20202BABL205022），江西省教育厅科技计划重点项目（GJJ190579）和江西科技师范大学青年拔尖人才支持计划（2016QNBJRC005）资助项目.

** 通讯联系人.
王松华. Tel：15797711843；E-mail：wangsonghua18@126.com
孟玮. Tel：13870620922；E-mail：meng7883@163.com

收稿日期：2020-07-24，接受日期：2020-11-06

路（图1）. 其中一条为发声运动通路（vocal motor pathway，VMP），与人类的运动皮层-脑干通路相似. 此条通路从高级发声中枢（high vocal center，HVC，相当于人脑的Broca区）投射至弓状皮质栎核（robust nucleus of the arcopallium，RA，相当于人类运动皮层第五层），然后投射至舌下神经气管鸣管亚核（tracheosyringeal part of hypoglossal nucleus，nXIIts），后者支配鸣肌，产生鸣唱行为. 另一条为前端脑通路（anterior forebrain pathway，AFP），与人类的皮层-基底神经节-丘脑-皮层环路相似. 此条通路由HVC投射至基底神经节的X区（Area X），然后投射至丘脑背外侧核内侧部（medial portion of the dorso lateral nucleus of the anterior thalamus，DLM），最后投射至巢型皮质前部巨细胞核外侧部（lateral magnocellular nucleus of the anterior nidopallium，LMAN）. AFP与幼年鸣禽的鸣唱学习以及成年鸣禽的鸣唱保持相关，其信号经LMAN输出至RA[9].

1.2　DA能神经对鸣唱相关核团的投射支配及其受体分布

研究显示，鸣禽中脑VTA/SNc内DA能神经元密集投射到X区，小部分投射到HVC和RA. 而PAG内DA能神经元则投射到HVC[10]和RA[11]（图1）.

DA受体主要有两种，D1样多巴胺受体（D1-like dopamine receptor，D1R）和D2样多巴胺受体（D2-like dopamine receptor，D2R），其中D1R又包含D1A、D1B、D1D家族；D2R包含D2、D3、D4家族. Kubikova等[12]使用DA受体克隆技术，证实D1A、D1B和D2在X区高度表达，D1D在包括HVC和RA在内的整个皮质分布，D3在中皮质（mesopallium）分布，D4主要在小脑分布. 除D4外，DA受体在斑胸草雀鸣唱相关核团内的表达较核团周围区域更高，且DA受体表达随发育过程而改变，暗示了DA对鸣唱相关核团的活动可能起着重要的调节作用并参与鸣唱学习过程[12]. 我们运用免疫组织化学方法研究表明，D1R在斑胸草雀鸣唱控制系统内的X区、HVC、RA和DLM中表达量较高，LMAN中表达量较少，并与周围区域差异明显[13]. 除鸣唱控制系统外，DA受体在与性活动相关的脑区-内侧视前核（medial preoptic nucleus，POM）高表达[6].

1.3　DA和cAMP调节的磷蛋白在鸣禽脑内的分布

DA作用的重要分子靶点——DA和cAMP调节的磷蛋白（dopamine and adenosine 3'5'-monophosphate-regulated phosphoprotein，DARPP-32）是一种参与认知功能的分子开关，对突触可塑性起重要的调控作用[14-15]. 研究表明，鸣禽DARPP-32主要在X区高表达，且DARPP-32阳性的中间棘神经元需要大约42天才能整合入X区[16]. 另外发现，DARPP-32在LMAN的核心区域高表达，在HVC架区（HVC_{shelf}）、LMAN架区（$LMAN_{shelf}$）和RA杯区（RA_{cup}）也有表达，提示DARPP-32可能对鸣禽的鸣唱学习行为具有重要调控作用[17].

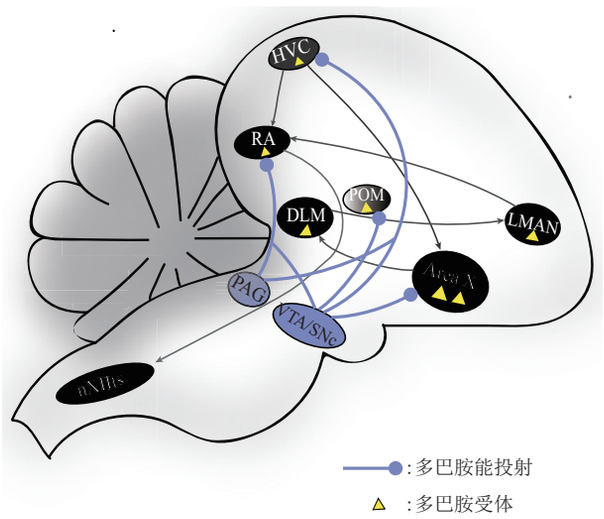

Fig. 1　A simplified diagram of the song control system, dopamine receptor distribution and dopaminergic projection in songbirds

图1　鸣禽鸣唱控制系统、多巴胺受体分布以及多巴胺能投射模式简图

鸣禽鸣唱控制系统包括两条通路（黑灰色箭头）：鸣唱运动通路和前端脑通路. 鸣唱运动通路为HVC→RA→nXIIts；前端脑通路为HVC→X区→DLM→LMAN. 三角形代表多巴胺受体的分布，其中在X区大量分布，在HVC、RA、LMAN、DLM和POM中等分布. X区和POM主要接收VTA/SNc复合体的投射；HVC和RA接受VTA/SNc复合体投射，同时接受PAG投射（紫色线条）.

2　DA对鸣唱相关核团及鸣唱行为的调控

2.1　DA调控X区并影响鸣唱行为

X区是鸣禽AFP中的重要核团，对鸣禽的鸣唱学习和鸣曲结构的稳定有重要作用[18]. X区内的

DA主要来自VTA/SNc复合体的投射，且X区富含DA代谢的酶类以及DA受体——D1R和D2R[12].

研究表明，雄性幼鸟听到教习曲，X区的DA水平升高[19]，且损毁鸣禽X区的DA能输入将大幅降低其发声学习能力[20]，提示DA可通过作用于X区进而调控幼鸟的鸣唱学习过程. 鸣曲音节的主要构成单元基频可因外界因素的改变而改变. 若通过外部增强学习对受外界干扰后能快速恢复原基频水平的鸣禽给予奖励，可促使鸣曲相对稳定. 应用光遗传技术研究发现，VTA投射至X区的DA能神经元（VTA_X投射神经元）对上述外部增强学习起关键作用. 刺激VTA投射X区的传入终末可驱动鸣唱学习，同时研究证实，D1R参与了X区的外部增强学习过程，且VTA_X投射神经元和D1R对内部增强学习（幼年期鸣唱学习）也非常重要[21]. 另有研究表明，雌性幼鸟在听到雄鸟的求偶鸣曲，会增加其VTA中DA能神经元内的即刻早期基因c-Fos表达. 若在幼年期将雌鸟隔离，将比正常饲养的雌鸟VTA中产生密度更高的DA神经元，这些数据表明鸣禽幼年期的听觉体验可以塑造DA能神经元群的结构和功能[22].

DA不仅参于调控鸣禽幼年期鸣曲学习，其在成年鸣禽的鸣唱维持和求偶性鸣唱行为中也起重要作用. 研究表明，指向性鸣唱（direct song，雄鸟对着雌鸟鸣唱）相比于非指向性鸣唱（undirect song，雄鸟单独鸣唱）期间，X区的DA水平更高，且指向性鸣曲比非指向性鸣曲稳定，提示鸣唱行为的产生可能与X区DA水平升高有关[7, 23]. 另有研究发现，降低X区的DA水平，可降低非指向性鸣曲的可变性，但对指向性鸣曲的可变性无影响[24]. 更进一步，干扰X区D1R介导的信号传递可消除鸣曲的可变性[25]. 由此推断，DA可通过作用于X区影响鸣唱方式，并引起鸣曲稳定性的变化.

当鸣禽求偶时，X区中一些具有独特的紧张活跃特性的兴奋性神经元，可将基底神经节回路从完全抑制转变为混合抑制-兴奋，DA可调节这些兴奋性和抑制性事件的耦合，从而使X区输出神经元可接受兴奋性和抑制性输入的同步动态变化，进而有助于鸣唱的产生[26]. 此外，DA投射到X区还减少了鸣禽皮层-基底神经节环路的输出信号. 通过结合D1R，DA减少了X区对鸣曲回放（play back）的反应和对电刺激其输入核团HVC引起的反应. DA不仅减少了X区对直接兴奋输入的反应，同时也减少了X区苍白球样神经元（输出到丘脑）的发放可变性，因此，DA也通过作用于X区减少LMAN对鸣曲回放的反应.

更有研究发现，DA还参与鸣唱纠错过程. 将神经毒剂6-羟基多巴胺氢溴酸盐（6-hydroxy dopamine hydrobromide，6-OHDA）注射入鸣禽X区可致DA能神经元变性，同时在没有听觉干扰的情况下出现鸣曲音节基频降低，并且实验动物对基频改变引起的听觉错误不能做出调整，这一结果表明DA在鸣禽鸣唱产生和听觉干扰保护中起重要作用[27]. 当雄鸟听到失真的音节，VTA_X投射神经元活动出现阶段性抑制，而当预测的失真没有发生时，VTA_X投射神经元活动则出现阶段性激活，这些表明，VTA_X投射神经元的活动在听觉反馈过程中与鸣唱纠错信号编码有关[28].

除此之外，DA在鸣禽X区内还具有神经保护作用. 损毁X区，同时施加D3R激动剂可显著降低X区损毁面积，并增加迁移的神经干细胞和新生细胞数目[29]. 通过原位杂交实验发现，新加入X区的神经元表达D1R和D2R mRNA. 由此提示，DA可能参与对鸣禽新生神经元的调节作用[16].

综上所述，鸣禽X区接受DA能神经元大量投射. DA作用于X区有助于促进幼年期鸣曲的学习、刺激鸣唱行为、抑制听觉干扰、矫正鸣唱发声、提升成年期鸣曲的稳定性，以及发挥神经保护作用并对新生神经元具有潜在调节作用.

2.2 DA对前运动核团RA的调控

鸣禽发声运动控制前脑核团RA既处在VMP中，又与AFP相联系，其同时接受HVC和LMAN的双重传入，成为了沟通两条鸣唱相关神经通路的枢纽核团，在解剖学上处于极其重要的位置[30-32]. 研究表明，损毁RA可以引起鸣曲音节的严重缺失，且其电生理活动的变化与音节的熵值、音调及振幅等声学特征直接相关[33].

RA含有两类神经元，投射神经元和中间神经元，两类神经元均接受HVC和LMAN的兴奋性谷氨酸递质的传入，同时接受RA投射神经元轴突侧枝的谷氨酸递质调控和γ-氨基丁酸（γ-amino butyricacid，GABA）能中间神经元的传入[34]. 我们应用离体脑片膜片钳电生理记录技术研究发现，DA可以提高RA投射神经元的膜电位及诱发发放个数，即提高RA投射神经元的兴奋性. 进一步研究发现，DA对RA投射神经元兴奋性的调控作用主要由D1R介导，D2R不参与该作用[35]. 我们还

发现，激活D1R可提高N-甲基-D-天冬氨酸（N-methyl-D-aspartic acid，NMDA）介导的RA投射神经元的增益作用. 增益作用可调节神经元对输入信号的反应，对正常的感觉、认知和运动功能至关重要. 该研究同时发现，该增益调节作用主要是通过激活下游蛋白激酶A（protein kinase A，PKA）通路诱发[36]. 最近我们研究发现，DA通过结合D1R而非D2R降低RA投射神经元的自发及微小兴奋性突触传递的频率，但其幅度未受影响. 自发/微小兴奋性突触传递频率的改变与突触前机制有关，该结果表明，DA主要通过突触前机制调控RA投射神经元接受的兴奋性突触传递[37].

与此同时，我们最新实验发现，DA可降低RA投射神经元接受的微小抑制性突触传递的频率和幅值（数据尚未发表）. 由于RA投射神经元接受的抑制性信号来源于与其形成突触联系的RA中间神经元，因此该结果提示，RA抑制性中间神经元网络参与了DA对RA投射神经元的调控.

另外，由于RA既接受HVC的投射，也接受LMAN的投射，我们最近应用离体脑片场电位记录技术研究发现，DA可抑制HVC-RA诱发兴奋性突触后电流的幅度，而增加LMAN-RA诱发兴奋性突触后电流的幅度（数据尚未发表）. 该发现可为阐明DA对RA分别接受HVC和LMAN突触传入的差异性调控提供重要线索. 鸣唱行为最终由鸣唱前运动核团RA投射神经元的活动决定，我们将在现有研究工作和发现的基础上，进一步深入研究DA系统通过调控RA神经元网络影响鸣唱行为的机制.

2.3 DA对高级发声中枢HVC的调控

DA除对X区和RA具有重要调控作用外，对X区和RA的共同传入核团HVC也有调控作用. 通过逆行神经束路追踪实验发现，HVC的DA传入主要来自PAG[10]. HVC是鸣禽鸣唱发声行为始动的脑区. 电生理实验表明，HVC电活动主要编码鸣曲的主题曲及其语法结构[38]. 有研究显示，局部损毁HVC会导致鸣唱序列混乱，时域特征发生变化，并伴有特定频率的改变. 而损毁双侧HVC后，鸣曲中固化的主题曲消失[39].

研究发现，在HVC中，DA可以通过结合α2-肾上腺素受体发挥作用[40]. 在鸣曲教习期间阻断中脑传入HVC的DA信号，幼鸟的模仿能力消失. 但若在刺激PAG传入HVC神经纤维的同时，通过话筒播放鸣曲将足以引起幼鸟学习鸣唱. 这一结果表明，中脑传入HVC的DA能神经元有助于教习曲的习得和正常鸣唱行为的形成[41].

2.4 DA对POM及求偶性鸣唱的影响

POM位于下丘脑，该脑区存在DA能、GABA能和谷氨酸能等多种类型的神经元，与动物的性活动[42]以及求偶发声相关[43]. 鸣禽POM与雄性性激动行为相关[44]. 由于指向性鸣曲具有高度的性动机，激活性动机和奖赏相关的DA系统可通过调控POM引起指向性鸣曲改变. 一旦雄鸟成功吸引雌鸟，DA将触发并维持指向性鸣唱. 虽然非指向性鸣曲是非性激动行为，DA不在这类鸣唱期间起主导作用，但雄鸟需受到激励才会鸣唱，因此DA亦与非指向性鸣唱的触发有关[44-45]. 实验发现，鸣禽鸣唱的频率受POM中D1R调节且呈现倒U形影响曲线，即D1R表达低或高时求偶性鸣唱均降低，而中等水平表达时求偶性鸣唱增多[46]. 此外，在POM中，鸣唱行为随D1R表达水平的升高呈线性上升，但随D2R表达水平的升高而急剧下降，表明维持POM中D1R最佳水平的刺激有利于求偶性鸣唱行为，而POM中D2R对求偶性鸣唱的影响则可能与D1R相反[47]. 有报道显示，雄性鹌鹑在性行为过程中，POM的DA释放增多[48]，且在POM中直接注射D1R拮抗剂可以抑制雄性鹌鹑的性行为[49]. 据此我们推测，DA对鸣禽性行为可能也具有类似的调控作用. 该推测有待进一步验证.

3 结语与展望

DA是脑中调节学习和动机的关键物质[50]. 随着研究的日趋深入，对DA作用的认识在不断拓展. 与其他动物运动学习及人类语言学习过程类似，鸣禽鸣唱学习行为也需要DA系统调控作用的参与. 因此，鸣禽鸣唱学习行为可为探索DA系统调控包括人类语言在内的复杂运动控制和学习的机制提供绝佳的研究模型. 国内外包括我们的研究发现为揭示DA系统调节鸣禽鸣唱控制系统及鸣唱行为的神经机理提供了有价值的线索. 现有研究表明，DA可通过调控AFP的X区、VMP的鸣唱前运动核团HVC和RA，进而影响鸣唱行为. 目前对DA调控X区的研究较多也较深入，而DA调控鸣唱前运动核团的众多机制仍不清楚（图2）. 其中鸣唱前运动核团RA最终决定了鸣唱输出，对RA的DA信号调控仍有许多问题尚待阐明. 例如，DA信号如何调控RA神经元网络的兴奋性突触传入？RA中间神经元网络如何参与DA系统对RA投射神经元的调控进而影响鸣唱行为？等等. 这些问题的

阐明可进一步揭示DA系统调控鸣禽鸣唱学习行为的神经机制，同时可为揭示DA系统调控其他动物乃至人类语言信号学习的神经机制提供重要理论借鉴.

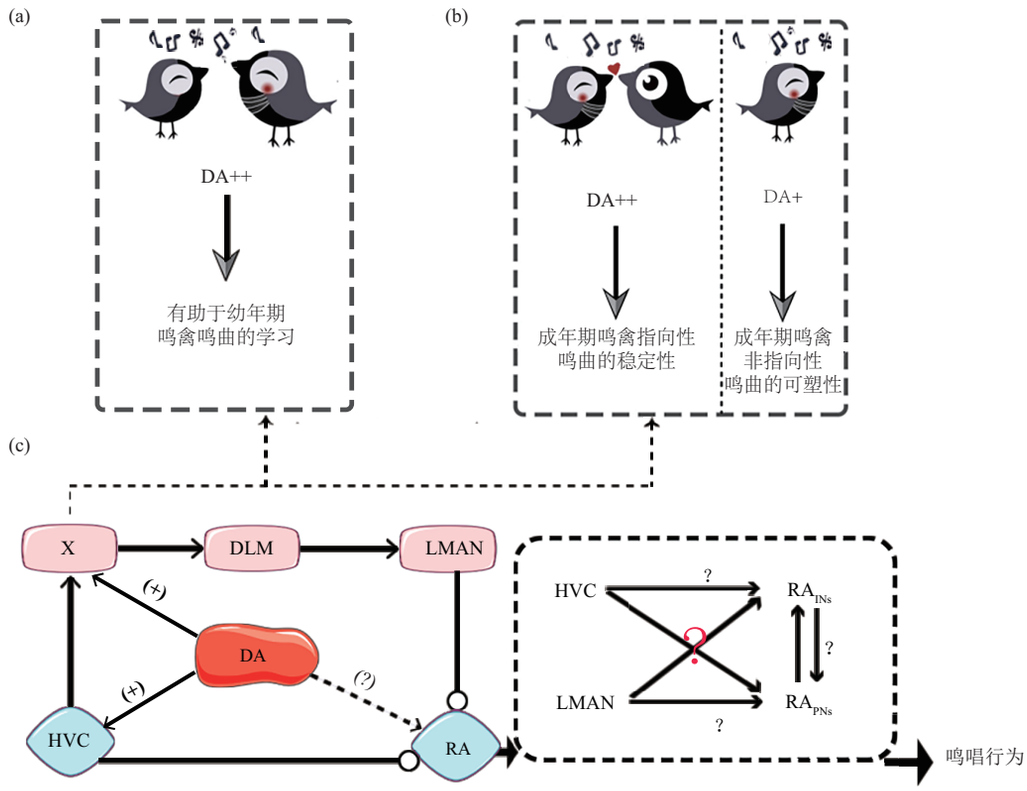

Fig. 2　Effect of dopamine modulates song control system on singing behavior，and the hypothesis of dopamine action on RA

图2　鸣禽多巴胺系统对鸣唱相关神经核团及鸣唱行为的调控及潜在机制

DA作用于X区，有助于幼年期鸣禽鸣曲的学习（a）和成年期鸣禽指向性鸣曲的稳定性（b）.“++”代表DA水平较高，“+”代表多巴胺水平相对较低. DA作用于HVC有助于教习曲的习得和正常鸣唱行为（c）.“（+）”代表正向调控. RA内部网络较为复杂，其中RA投射神经元（RA_{PNs}）和中间神经元（RA_{INs}）既接受HVC和LMAN的兴奋性传入，同时也接受内在投射神经元和中间神经元的传入. DA作用于RA_{PNs}，同时通过调控HVC、LMAN及RA_{INs}网络对RA_{PNs}的兴奋性和抑制性突触传入影响鸣唱行为的作用机制有待深入研究.（c）图右侧虚线方框为我们根据前期研究提出的科学假设，“?”代表未知.

参　考　文　献

[1] Klein M O, Battagello D S, Cardoso A R, *et al*. Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases. Cell Mol Neurobiol, 2019, **39**(1): 31-59

[2] Doupe A J, Kuhl P K. Birdsong and human speech: common themes and mechanisms. Annu Rev Neurosci, 1999, **22**: 567-631

[3] Zhou X, Fu X, Lin C, *et al*. Remodeling of dendritic spines in the avian vocal motor cortex following deafening depends on the basal ganglia circuit. Cereb Cortex, 2017, **27**(5): 2820-2830

[4] Zhao Y, Zhang X, Wang R, *et al*. Erbin and ErbB2 play roles in the sexual differentiation of the song system nucleus HVC in bengalese finches (Lonchura Striata var. domestica). Developmental Neurobiology, 2018, **78**(1): 15-38

[5] Cornez G, Shevchouk O T, Ghorbanpoor S, *et al*. Testosterone stimulates perineuronal nets development around parvalbumin cells in the adult canary brain in parallel with song crystallization. Hormones and Behavior, 2020, **119**: 104643

[6] Hahn A H, Spool J A, Angyal C S, *et al*. Conditioned place preferences induced by hearing song outside the breeding season relate to neural dopamine D1 and cannabinoid CB1 receptor gene expression in female European starlings (*Sturnus vulgaris*). Behavioural Brain Research, 2019, **371**: 111970

[7] Woolley S C. Dopaminergic regulation of vocal-motor plasticity and performance. Curr Opin Neurobiol, 2018, **54**: 127-133

[8] Nottebohm F. The neural basis of birdsong. Plos Biol, 2005, **3**: e164

[9] Xiao L, Chattree G, Oscos F G, *et al*. A basal ganglia circuit

sufficient to guide birdsong learning. Neuron, 2018, **98**(1): 208-221.e205

[10] Appeltants D, Absil P, Balthazart J, *et al*. Identification of the origin of catecholaminergic inputs to HVc in canaries by retrograde tract tracing combined with tyrosine hydroxylase immunocytochemistry. Journal of Chemical Neuroanatomy, 2000, **18**(3): 117-133

[11] Appeltants D, Ball G F, Balthazart J. The origin of catecholaminergic inputs to the song control nucleus RA in canaries. Neuroreport, 2002, **13**(5): 649-653

[12] Kubikova L, Wada K, Jarvis E D. Dopamine receptors in a songbird brain. J Comp Neurol, 2010, **518**(6): 741-769

[13] 李东风, 宋吉峰. 成年雄性斑胸草雀脑多巴胺 D1 受体的分布. 辽宁师范大学学报(自然科学版), 2014, **37**(1): 94-98
Li D F, Song J F. Journal of Liaoning Normal University, 2014, **37**(1): 94-98

[14] Bateup H S, Santini E, Shen W, *et al*. Distinct subclasses of medium spiny neurons differentially regulate striatal motor behaviors. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, **107**(33): 14845-14850

[15] Hotte M, Thuault S, Dineley K T, *et al*. Phosphorylation of CREB and DARPP-32 during late LTP at hippocampal to prefrontal cortex synapses *in vivo*. Synapse, 2007, **61**(1): 24-28

[16] Kosubek-Langer J, Schulze L, Scharff C. Maturation, behavioral activation, and connectivity of adult-born medium spiny neurons in a striatalsong nucleus. Frontiers in Neuroscience, 2017, **11**: 323

[17] Singh U A, Iyengar S. The expression of DARPP-32 in adult male zebra finches (Taenopygia guttata). Brain Structure and Function, 2019, **224**(8): 2939-2972

[18] Leblois A, Perkel D J. Striatal dopamine modulates song spectral but not temporal features through D1 receptors. European Journal of Neuroscience, 2012, **35**(11): 1771-1781

[19] Ihle E C, van der Hart M, Jongsma M,*et al*. Dopamine physiology in the basal ganglia of male zebra finches during social stimulation. European Journal of Neuroscience, 2015, **41**(12): 1506-1514

[20] Hoffmann L A, Saravanan V, Wood A N, *et al*. Dopaminergic contributions to vocal learning. J Neurosci, 2016, **36**(7): 2176-2189

[21] Hisey E, Kearney M G, Mooney R. A common neural circuit mechanism for internally guided and externally reinforced forms of motor learning. Nature Neuroscience, 2018, **21**(4): 589-597

[22] Barr H J, Woolley S C. Developmental auditory exposure shapes responses of catecholaminergic neurons to socially-modulated song. Scientific Reports, 2018, **8**(1): 11717

[23] Sasaki A, Sotnikova T D, Gainetdinov R R, *et al*. Social context-dependent singing-regulated dopamine. The Journal of Neuroscience, 2006, **26**(35): 9010-9014

[24] Miller J E, Hafzalla G W, Burkett Z D, *et al*. Reduced vocal variability in a zebra finch model of dopamine depletion: implications for Parkinson disease. Physiol Rep, 2015, **3**(11): e12599

[25] Leblois A, Wendel B J, Perkel D J. Striatal dopamine modulates basal ganglia output and regulates social context-dependent behavioral variability through D1 receptors. The Journal of Neuroscience, 2010, **30**(16): 5730-5743

[26] Budzillo A, Duffy A, Miller K E, *et al*. Dopaminergic modulation of basal ganglia output through coupled excitation – inhibition. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, **114**(22): 5713-5718

[27] Saravanan V, Hoffmann L A, Jacob A L, *et al*. Dopamine depletion affects vocal acoustics and disrupts sensorimotor adaptation in songbirds. eNeuro 2019, **6**(3): ENEURO.0190-19.2019

[28] Gadagkar V, Puzerey P A, Chen R, *et al*. Dopamine neurons encode performance error in singing birds. Science, 2016, **354**(6317): 1278-1282

[29] Lukacova K, Pavukova E, Kostal L, *et al*. Dopamine D3 receptors modulate the rate of neuronal recovery, cell recruitment in Area X, and song tempo after neurotoxic damage in songbirds. Neuroscience, 2016, **331**: 158-168

[30] Meng W, Wang S, Yao L, *et al*. Muscarinic receptors are responsible for the cholinergic modulation of projection neurons in the song production brain nucleus RA of zebra finches. Front Cell Neurosci, 2017, **11**: 51

[31] 孙雅伦, 王青沁, 孟玮, 等. 雄激素调控鸣禽鸣唱核团对鸣唱行为影响. 生物化学与生物物理进展, 2020, **47**(1): 33-38
Shun Y L, Wang Q Q, Meng W, *et al*. Prog Biochem Biophys, 2020, **47**(1): 33-38

[32] 王青沁, 王松华, 姚丽华, 等. 中枢胆碱能系统投射支配鸣禽鸣唱控制系统并调控鸣唱行为. 生理学报, 2018, **70**(5): 539-547
Wang Q Q, Wang S H, Yao L H, *et al*. Acta Physiologica Sinica, 2018; **70**(5): 539-547

[33] Sober S J, Wohlgemuth M J, Brainard M S. Central contributions to acoustic variation in birdsong. J Neurosci, 2008, **28**(41): 10370-10379

[34] Sizemore M, Perkel D J. Noradrenergic and GABA B receptor activation differentially modulate inputs to the premotor nucleus RA in zebra finches. J Neurophysiol, 2008, **100**(1): 8-18

[35] Liao C, Wang S, Pan X, *et al*. Dopamine modulates the excitability of projection neurons in the robust nucleus of the arcopallium in adult zebra finches. Plos One, 2013, **8**: e82497

[36] Wang S, Liao C, Meng W, *et al*. Activation of D1-like dopamine receptors increases the NMDA-induced gain modulation through a PKA-dependent pathway in the premotor nucleus of adult zebra finches. Neurosci Lett, 2015, **589**: 37-41

[37] Wang S, Liu S, Wang Q, *et al*. Dopamine modulates excitatory synaptic transmission by activating presynaptic D1-like dopamine receptors in the RA projection neurons of zebra finches. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2020, **14**: 126

[38] Kozhevnikov A A, Fee M S. Singing-related activity of Identified HVC neurons in the zebra finch. Journal of Neurophysiology, 2007, **97**(6): 4271-4283

[39] Aronov D, Andalman A S, Fee M S. A specialized forebrain circuit for vocal babbling in the juvenile songbird. Science, 2008, **320**(5876): 630-634

[40] Cornil C A, Castelino C B, Ball G F. Dopamine binds to α2-adrenergic receptors in the song control system of zebra finches

(Taeniopygia guttata). Journal of Chemical Neuroanatomy, 2008, **35**(2): 202-215

[41] Tanaka M, Sun F, Li Y, *et al*. A mesocortical dopamine circuit enables the cultural transmission of vocal behaviour. Nature, 2018, **563** (7729): 117-120

[42] Wei Y C, Wang S R, Jiao Z L, *et al*. Medial preoptic area in mice is capable of mediating sexually dimorphic behaviors regardless of gender. Nature Communications, 2018, **9**(1): 279

[43] Gao S C, Wei Y C, Wang S R, *et al*. Medial preoptic area modulates courtship ultrasonic vocalization in adult male mice. Neuroscience Bulletin, 2019, **35**(4): 697-708

[44] Riters L V. The role of motivation and reward neural systems in vocal communication in songbirds. Frontiers in Neuroendocrinology, 2012, **33**(2): 194-209

[45] Riters L V. Pleasure seeking and birdsong. Neurosci Biobehav Rev, 2011, **35**(9): 1837-1845

[46] Riters L V, Pawlisch B A, Kelm-Nelson C A, *et al*. Inverted-U shaped effects of D1 dopamine receptor stimulation in the medial preoptic nucleus on sexually motivated song in male European starlings. European Journal of Neuroscience, 2014, **39**(4): 650-662

[47] DeVries M S, Cordes M A, Stevenson S A, *et al*. Differential relationships between D1 and D2 dopamine receptor expression in the medial preoptic nucleus and sexually-motivated song in male European starlings (Sturnus vulgaris). Neuroscience, 2015, **301**: 289-297

[48] Kleitz-Nelson H K, Dominguez J M, Ball G F. Dopamine release in the medial preoptic area is related to hormonal action and sexual motivation. Behavioral Neuroscience, 2010, **124**(6): 773-779

[49] Kleitz-Nelson H K, Cornil C A, Balthazart J, *et al*. Differential effects of central injections of D1 and D2 receptor agonists and antagonists on male sexual behavior in Japanese quail. Eur J Neurosci, 2010, **32**(1): 118-129

[50] Berke J D. What does dopamine mean?. Nature Neuroscience, 2018, **21**(6): 787-793

Dopamine System Modulates Song-related Nucleus and Song Behavior in Songbirds*

WANG Qing-Qin[1)], LIU Meng-Jiao[1)], NIU Ya-Li[2)], LI Dong-Feng[3)], WANG Song-Hua[1)**], MENG Wei[1)**]

([1)]*Jiangxi Key Laboratory of Organic Chemistry, Jiangxi Science & Technology Normal University, Nanchang* 330013, China;
[2)]*School of Life Science, Jiangxi Science & Technology Normal University, Nanchang* 330013, China;
[3)]*School of Life Science, South China Normal University, Guangzhou*, 510631, China)

Abstract Songbird is one of the few animals with complex phonological learning ability except human. The song of a songbird is similar to the production of human language. Using songbirds as models, the comparative physiology study provides important insights into the neural mechanisms that regulate language sequences and language learning and production in humans. The singing of songbirds is regulated by the interrelated singing control nuclei. Dopamine, an important neurotransmitter in the brain, is involved in the regulation of movement, cognition, motivation, reward, addiction and learning in mammals, it has been linked to Parkinson's disease, schizophrenia and Huntington's syndrome in humans. DA is a key substance in the brain that regulates learning and motivation. In songbirds, dopamine and its receptors are found in a large number of singing-related nuclei. In addition, recent studies have shown that dopamine promotes songbird song learning in juvenile stage, song retention in adulthood, and song production in courtship by regulating the singing-related nuclei. Based on the research of our work , this paper reviews the research progress in the regulation of the dopamine system on the singing-related nuclei and singing behavior of songbirds, the potential mechanism of dopamine signal regulating singing behavior of songbirds was proposed.

Key words dopamine, songbird, song control system, song behavior
DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0189

---

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31660292, 31860605), Natural Science Foundation of Jiangxi Province (20192BAB214010, 20202BABL205022), the Key Project of Science and Technology Program of Department of Education of Jiangxi Province (GJJ190579) and the Youth Top-notch Talent Support Program of Jiangxi Science and Technology Normal University (2016QNBJRC005).
** Corresponding author.
WANG Song-Hua. Tel：86-15797711843；E-mail：wangsonghua18@126.com
MENG Wei. Tel：86-13870620922；E-mail：meng7883@163.com
Received：July 24，2020 Accepted：November 6，2020