

三维神经元几何形态的发育生成方法

蔺想红,赵吉昌,李志强,冯丽霞

(西北师范大学 计算机科学与工程学院,兰州 730070)

摘 要:生物神经细胞具有复杂多样的空间几何形态,而这种形态结构是研究单个神经细胞信息处理和整个神经系统连接的基础。为此,提出一种针对三维神经元几何形态的发育生成方法。采用人工基因组对基因调控网络进行编码,用基因表达的动态特性来表示神经元树突树的发育过程。实验结果表明,生成的虚拟神经元与实际神经元具有相似的几何形态结构。与已有基于发育机制的生长方法相比,更真实地表现了生物神经元的发育过程。与基于统计分析的重建方法相比,能够更方便地得到几何形态参数的统计分布函数。

关键词:虚拟神经元;神经元形态;基因调控网络;发育机制;参数分析

中文引用格式:蔺想红,赵吉昌,李志强,等. 三维神经元几何形态的发育生成方法[J]. 计算机工程,2017,43(10):302-309.

英文引用格式:LIN Xianghong, ZHAO Jichang, LI Zhiqiang, et al. Developmental Generation Method for 3D Neuron Morphology[J]. Computer Engineering, 2017, 43(10):302-309.

Developmental Generation Method for 3D Neuron Morphology

LIN Xianghong, ZHAO Jichang, LI Zhiqiang, FENG Lixia

(College of Computer Science and Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070, China)

[Abstract] Biological neural cells have complex and diverse spatial geometry morphologies, and the geometry morphologies are the basis of single neuron cell information processing and whole nervous system connections. This paper proposes a novel developmental method for generating the 3D neuron morphology. Using the artificial genome to encode the genetic regulatory network, the dynamic features of gene expression are used to express as the developmental process of dendritic morphologies. Experimental results show that the generated virtual neurons have similar geometric structure with the actual neurons. Compared with the existing growth methods based on developmental mechanism, the proposed method shows the development of biological neurons more realistically. Compared with the reconstruction method based on statistical analysis, the statistical distribution function of geometric morphological parameters can be obtained more conveniently.

[Key words] virtual neuron; neuron morphology; genetic regulatory network; developmental mechanism; parameter analysis

DOI:10.3969/j.issn.1000-3428.2017.10.050

0 概述

神经元是构成大脑的基本单位,从神经元的空间结构构成来看,一个神经元由树突、胞体和轴突三部分构成。不同类型的神经元具有不同的空间几何形态结构,这种结构特征是神经元个体信息处理与整个神经系统连接的基础^[1]。近年来,随着双光子激发荧光显微镜和荧光染色等技术的发展,神经元几何形态数据量呈现阶梯式的增长^[2]。利用计算机强大的模拟仿真与计算能力,构造出与真实神经元结构和功能相似的虚拟神经元,对研究和理解神经发育过程、结构功能之间的关系,以及整个大脑神经网络的运作机理都具有极大的推动作用。因此,应

用计算机技术生成虚拟神经元,特别是三维神经元几何形态的仿真生成方法已成为当前计算神经科学中一个重要的研究方向^[3]。

现有的虚拟神经元生成方法可根据生成机制的不同分为2类:1)基于统计分析的重建方法^[4-5],其主要特点是统计分析大量不同神经元几何形态重构数据,得到以这些重构数据为对象的统计分布函数,最终通过不断重复地对经验分布函数随机采样,生成神经元的树突树或轴突。2)基于发育机制的生长方法^[6-7],虚拟三维神经元的生成将依据真实神经元的发育机制进行建模,尽量捕获神经元发育过程中神经突起的分叉和伸展规则。通常情况下,在神经元发育生长的过程中树突与轴突会向着远离胞体的

基金项目:国家自然科学基金(61165002);甘肃省自然科学基金(1506RJZA127);甘肃省高等学校科研项目(2015A-013)。

作者简介:蔺想红(1976—),男,教授、博士,主研方向为神经网络、进化计算、图像处理;赵吉昌,硕士研究生;李志强,硕士;冯丽霞(通信作者),副教授。

收稿日期:2016-08-08

修回日期:2016-11-11

E-mail:linxh@nwnu.edu.cn

方向进行分化生长,直到锥形化后生成结构功能完善的虚拟神经元模型。

目前,许多基于生物发育机制的虚拟三维神经元生长方法相继被提出,这是一类具有生物可解释性的方法。这些方法综合分析了神经发育的内在和外在影响因子,从不同的层次上反映出神经元几何形态及神经系统发育的控制机制^[8]。文献[9-10]构建了轴突导向的计算模型,发育中神经元的生长锥可以通过其表面的受体感知周围环境的各种生长信号,生长锥在导向因子浓度梯度作用下转向,从而形成轴突树结构。文献[11]将外界环境作用作为影响因素加入到扩散限制凝聚模型中进行树突树建模,通过对神经元形状生长区域的大小、时间跨度以及营养粒子的空间浓度等参数进行变化操作最终生成虚拟神经元。文献[12]提出了一种基于现象学模式的计算模型 NETMORPH,该模型利用随机发育生成的神经元几何形态模拟完整的神经网络。文献[13]给出了一种以细胞增殖和细胞迁移方式为基础的生成工具 CX3D,该软件具有一定的机械属性,可以较好地神经几何形态结构及神经网络的模拟建模。此外,基于生物发育建模的 L-系统已成功应用于神经元几何形态的生成,通过定义神经元生长的语法规则,将生成的字符序列解释为表现三维神经元几何形态的拓扑结构^[14-16]。文献[14]提出的 L-Neuron 计算方法,针对多种类型的三维神经元几何形态建模,提供了有效的解决方法。文献[15]应用 L-系统动态模拟了具有真实感的轴突生长导向过程。

实际上,神经的发育过程不仅受到外在诱导因子的影响,细胞内的基因调控具有非常重要的作用,本文给出三维神经元几何形态发育生成的一种新方法。应用人工基因组为框架编码基因调控网络,并用基因表达的动态特性控制神经元树突的分叉、伸展或终端等发育过程,最终生成虚拟神经元的三维几何形态结构。

1 人工基因组编码的基因调控网络模型

基因调控网络是指建立基因转录的调控网络模型,可用一个有向图来说明,染色体中的基因对应图中的节点,基因之间的直接转录交互对应图中的边。采用文献[17]所给出的人工基因组模型进行基因调控网络的编码,人工基因组表示为由“基”构成的长度为 L 的线性序列,基元素从集合 $\{0, 1, 2, 3\}$ 中取得,模拟 DNA 中核苷酸的 4 个碱基。在生物基因组中,TATA 序列表示启动子,因此,引入序列“0101”用来标识基因,作为人工基因组的启动子。以启动子节点为起点,之后的长度 $g = 30$ 基序列构成一个基因,每个基因对应编码一个蛋白质,蛋白质由长度为 $p = 6$ 的序列表示。基因表达的顺式调控元件位

于启动子之前,由用于匹配蛋白质的结合序列和调控类型与强度的调控序列两部分构成。其中,结合序列的长度缺省值 p 与调控序列的长度缺省值 r 均为 6。基因的信息输入、输出接口,通过其尾端添加的 2 个长度为 r 的基序列进行编码。表示神经元外界诱导的导向因子主要由输入接口接收,而表示树突分叉和伸展等的发育过程则由输出接口决定。基因调控的类型及强度用调控序列和接口序列编码,若调控序列或接口序列以 0 或 1 的基为起点,则基因表达被抑制,若以 2 或 3 的基为起点,则基因表达被增强。将剩余的基序列转换为 $[0, W]$ 区间的实数来表达基因的调控强度, W 为权值尺度。因此,人工基因组中每个基因对应的序列包含 4 个部分,分别为调控区域、启动子、基因编码区域和接口区域。

在本文中,控制神经元几何形态发育的基因调控网络具有输入层、调控层和输出层 3 层结构,输入层含有 2 个节点,输出层含有 16 个节点。调控层中节点数目的确定依据于人工基因组中的基因数目,调控层采用了递归连接的方式。由于基因调控网络具有时变的动态特性,因此选用递归神经网络结构实现动态模拟,网络状态在离散时间步作同步更新,基因活性由区间 $[0, 1]$ 内的值表示,节点的活性为 0 时代表基因失活,活性为 1 时代表基因完全表达。为了描述方便,用 $I_i(t)$, $R_i(t)$ 和 $O_i(t)$ 分别表示基因调控网络的输入节点、调控节点和输出节点在时刻 t 的活性。输出节点的活性可以由功能表达的差异分为 2 个部分,一部分通过与给定的阈值进行比较,决定神经元树突分叉、伸展和终端的定性特征;剩余的部分将转换为神经元的基本形态特征参数值,它们在给定的区间 $[P_{\min}, P_{\max}]$ 内取值,其表达式为 $P_{\min} + (P_{\max} - P_{\min})O_i(t)$ 。

2 三维神经元几何形态的发育方法

为了发育生成虚拟三维神经元,需要应用基本形态特征参数^[18],主要包括树干的数目、树干的仰角和方位角、锥率、树干直径、分叉幅角和转矩角、终端及非终端房室长度、子房室比率、Rall 幂律和伸展处的仰角与方位角,这些基本形态特征参数可以从描述实际生物神经元的数据中测量出来。在基因调控网络中,输出层的 16 个节点用于编码三维神经元生成的基本形态特征参数,可分为 4 组:第 1 组共有 4 个输出节点对应树干参数,其活性转换为神经元的树干数目 N_{stem} 和树干直径 D_{stem} ,以及树干在球面坐标系中的方位角 S_{az} 和仰角 S_{elev} ;第 2 组共有 3 个输出节点对应房室参数,其活性转换为房室锥度 R_{taper} 和房室长度(包括非终端房室 L_{com} 和终端房室 L_{ter});第 3 组共有 6 个输出节点,其中节点活性 $O_1^b(t)$ 用来表示当前房室分叉的概率;节点活性 $O_2^b(t)$ 用于决定 2 个子房室的分叉方式,对称或不对称分叉,即命

运决定子的分布;其余4个输出节点的活性与分叉参数相对应,分别转换为分叉幅角 B_{amp} 、分叉转矩角 B_{tor} 、分叉点的 Rall 幂律 B_{rall} 和 2 个子房室直径的比率 R_{dau} ;第4组中3个输出节点对应神经元房室的伸展参数,其中节点活性 $O_1^e(t)$ 表示房室继续生长伸展的概率,剩余2个节点的活性分别表示延伸点的方位角 E_{az} 和仰角 E_{elev} 。

三维神经元几何形态的生成流程如图1所示。首先由一个基因调控网络开始,神经元胚胎细胞进行分裂分化,发育形成神经元的树突树结构,发育过程中节点的活性在区间 $[0,1]$ 内均匀取值,进行随机初始化。树干数目是模拟生成多树干神经元的的一个基本参数,用 $O_1^s(t)$ 进行树干数目 N_{stem} 的编码,为了生成相应的树突树,算法就要重复 N_{stem} 次。每个树突树的生成过程都是相对独立的,在确定的初始直径 D_{stem} 、方位角 S_{az} 和仰角 S_{elev} 3 个参数的限定下,将基因调控网络的输入节点 $I_1(t)$ 、 $I_2(t)$ 的活性初始化为 $\{0,0\}$,树干便以确定的参数进行发育生长,树突房室的发育生长过程限定在一个球面坐标系统内。

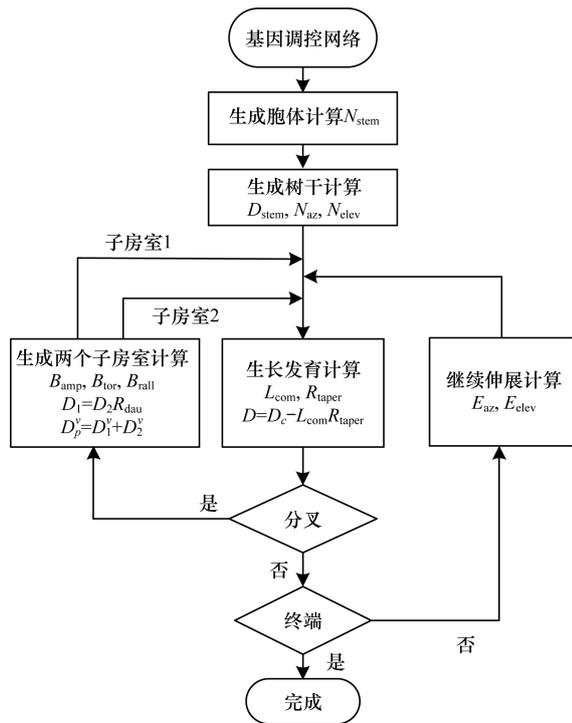


图1 神经元几何形态的生成流程

用输出层节点 $O_1^b(t)$ 进行分叉判定,若其值不大于分叉阈值,房室分叉发育;反之,则继续生长伸展或发育为终端。在房室分叉过程中,2个子房室的基因调控网络结构源自于对母房室网络的复制,因此它们具有相同的网络拓扑结构。发育过程中分叉阈值是不固定的,其表达式为 $\theta_b = k_1 e^{\lambda_1 d}$,式中 $k_1 = 0.01$ 为系数, λ_1 为控制神经元形态发育规模的发育尺度参数, d 为当前房室直径。将与输出节点 $O_2^b(t)$ 相连的调控基因称作房室分叉基因,以 $O_2^b(t)$

进行分叉方式的判定。若 $O_2^b(t) \leq 0.5$,房室的分叉发育方式为对称分叉,所得两子房室的房室分叉基因活性相同: $R_{i,1}(t) = R_{i,2}(t) = 2R_i(t) O_2^b(t)$ 。若 $O_2^b(t) > 0.5$,房室的分叉发育方式为不对称分叉,所生成两子房室的房室分叉基因活性分配也是不均等的,子房室1为 $R_{i,1}(t) = \min(2R_i(t) O_2^b(t), 1)$,子房室2为 $R_{i,2}(t) = 2R_i(t) (1 - O_2^b(t))$,式中 $\min(x, y)$ 函数表示取最小值。分叉生成2个子房室中的其余调控基因活性都为均等分配,且基因活性与母房室相同。接着对分叉角度 B_{amp} 进行设定,将2个子房室的仰角分别设置为 $B_{amp} O_2^b(t)$ 和 $B_{amp} (1 - O_2^b(t))$,旋转角度都设为 B_{tor} 。在进行对称分叉发育时, $O_2^b(t)$ 活性统一取值0.5。最后进行子房室直径的计算,先依据分叉比例与 Rall 幂律的数学关系进行子房室分叉近端的直径计算,具体过程为:1)由子房室直径比率 R_{dau} 可得 $D_1 = D_2 R_{dau}$,表示2个子房室近端直径之间的关系;2)由 Rall 幂律 B_{rall} 可得 $D_p^v = D_1^v + D_2^v$,其中 $v = B_{rall}$,它展现了母房室直径与2个子房室近端直径间的关系;3)子房室的直径可由公式 $D = D_c - L_{com} R_{taper}$ 计算得出,其中, D_c 表示母房室直径;参数 L_{com} 和 R_{taper} 分别为非终端房室长度和锥度,由上式可知房室直径依据锥度不断地减小。房室分叉完成时,将基因调控网络输入节点 $I_1(t)$ 和 $I_2(t)$ 对于2个子房室的活性分别设置为 $\{0, 1\}$ 和 $\{1, 0\}$ 。

若房室不进行分叉发育,那么房室就会继续生长伸展或成为终端,其结果取决于输出节点活性 $O_1^e(t)$ 的值与伸展阈值的比较。控制伸展的阈值表示为 $\theta_e = k_2 e^{\lambda_2 d}$,系数 $k_2 = 0.5$, λ_2 和 d 分别代表发育尺度和当前房室直径,可知阈值在发育过程中同样也是动态变化的。若 $O_1^e(t) \leq \theta_e$,房室进一步进行发育伸展,并将基因调控网络的 $I_1(t)$ 和 $I_2(t)$ 取值为 $\{1, 1\}$ 。方位角 E_{az} 和仰角 E_{elev} 控制房室的伸展方向,房室直径由公式 $D = D_c - L_{com} R_{taper}$ 计算。若 $O_1^e(t) > \theta_e$,当前房室停止伸展,将成为终端房室, L_{ter} 为其长度。对于模拟的运动神经元来说,根据真实生物运动神经元的特性,将路径长度超过 $2200 \mu m$ 和直径小于 $0.26 \mu m$ 的树突房室都判定为终端。

3 模拟实验与结果

本实验以 Burke 实验室发布在 NeuroMorpho. Org 网站中的6个重构猫脊髓运动神经元为模拟对象^[2],把它们称为实际神经元或标准神经元,并与所生成的虚拟神经元进行区分。实验中运动神经元的基本形态特征参数如表1所示,将神经元生成所需参数的范围明确限定。此外,为了对神经元的几何形态结构进行评价,比较所生成的虚拟神经元与实际神经元之间的差异性,需要计算神经元的突现形态特征参数^[18]。这些主要的突现形态特征参数有:神经元总的分叉数

目和最大分叉级数,神经元的表面积和房室总长度,以及宽度、高度、深度和非对称分化等,用于描述神经元空间几何形态的总体统计特征。为了验证本文所提方法的性能,分析发育尺度 λ_1 和 λ_2 ,基因组长度 L 和权值尺度 W 这 4 个参数对三维神经元几何形态的影响。在基准参数值 $\lambda_1 = 0.2, \lambda_2 = 0.3, L = 40\ 000$ 和 $W = 6$ 的基础上,变换所要分析的参数值,对测试参数进行敏感性分析。每一类参数组合,分别生成 50 个虚拟神经元用于统计其突现形态特征参数,然后与 6 个实际运动神经元进行比较。

表 1 运动神经元的基本形态特征参数设置

参数	标识符	取值范围
树干的数目	N_{stem}	[8,16]
树干直径/ μm	D_{stem}	[6.0,12.0]
树干的方位角/deg	S_{az}	[-180,180]
树干的仰角/deg	S_{elev}	[0,180]
非终端房室长度/ μm	L_{com}	[50,150]
终端房室长度/ μm	L_{ter}	[200,300]
锥度	R_{taper}	[0,0.003]
分叉幅角/deg	B_{amp}	[30,120]
分叉转角/deg	B_{tor}	[0,180]
Rall 幂律	B_{rall}	[1.0,4.0]
子房室直径比率	R_{dau}	[0.8,1.2]
伸展处的方位角/deg	E_{az}	[-10,10]
伸展处的仰角/deg	E_{elev}	[-10,10]

本文中神经元的几何形态结构统一表示为 SWC 文件格式,并可以应用 Neuromantic 工具软件对神经元的几何形态进行绘制^[19]。在球面坐标系中,图 2 给出了实际运动神经元和本文算法所生成的虚拟神经元的三维结构图示。

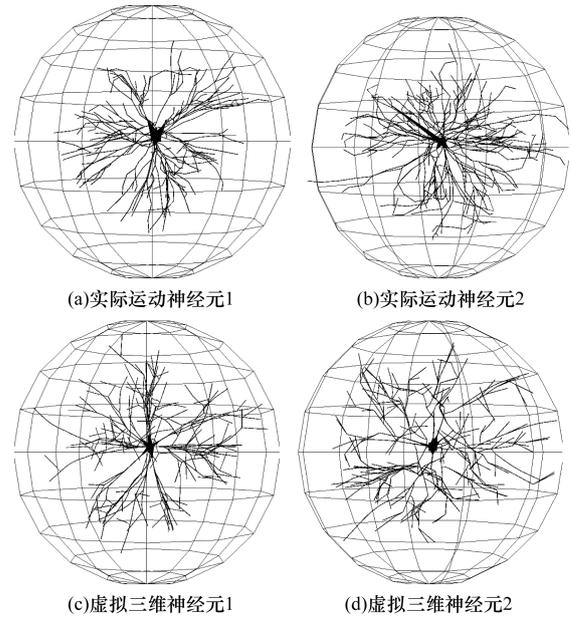


图 2 实际运动神经元和算法生成的虚拟三维神经元

图 2(a)和图 2(b)为 2 个实际运动神经元几何形态的三维结构,图 2(c)和图 2(d)为 2 个应用本文所提算法生成的虚拟神经元的三维结构。从图示结果的直观比较来看,生成的虚拟神经元与实际神经元具有相似的空间几何形态结构。

3.1 发育尺度变化的分析

首先,分析三维神经元发育方法中发育尺度的变化对各个突现形态特征参数的影响。发育尺度 λ_1 分别取值为 0.1,0.2、0.3 和 0.4, λ_2 分别取值为 0.2,0.3,0.4 和 0.5。表 2 给出了虚拟神经元每一个突现形态特征参数在发育尺度 λ_1 和 λ_2 不同取值下的统计测量值。

表 2 不同发育尺度下的神经元突现形态特征统计测量值

参数	分叉数目	分叉级数	表面积/ μm^2	总长度/ μm	宽度/ μm	高度/ μm	深度/ μm	非对称分化值
实际神经元	158.33 ± 21.89	10.33 ± 0.82	596 480 ± 61 371	102 798 ± 13 841	1 893.50 ± 149.15	1 613.17 ± 96.48	1 738.80 ± 113.01	0.462 ± 0.038
$\lambda_1 = 0.1$	121.98 ± 51.97	4.37 ± 0.71	924 829 ± 116 896	908 90 ± 25 273	2 457.87 ± 56.92	2 431.13 ± 64.57	2 982.55 ± 58.13	0.299 ± 0.031
$\lambda_1 = 0.2$	159.37 ± 52.84	5.13 ± 0.49	973 126 ± 117 844	112 558 ± 30 631	2 376.20 ± 70.46	2 384.09 ± 53.52	2 868.41 ± 53.11	0.340 ± 0.025
$\lambda_1 = 0.3$	202.15 ± 48.81	5.98 ± 0.32	1 138 908 ± 133 058	143 649 ± 25 595	2 371.55 ± 49.65	2 373.94 ± 47.14	2 826.18 ± 57.05	0.363 ± 0.023
$\lambda_1 = 0.4$	253.10 ± 72.43	6.58 ± 0.39	1 183 305 ± 151 051	166 463 ± 32 149	2 299.12 ± 70.83	2 247.31 ± 70.83	2 666.21 ± 62.44	0.375 ± 0.013
$\lambda_2 = 0.2$	118.13 ± 26.73	4.73 ± 0.23	901 307 ± 74 372	87 033 ± 11 799	2 355.75 ± 54.92	2 321.02 ± 43.53	2 804.10 ± 64.46	0.332 ± 0.027
$\lambda_2 = 0.3$	159.37 ± 52.84	5.13 ± 0.49	973 126 ± 117 844	112 558 ± 30 631	2 376.20 ± 70.46	2 384.09 ± 53.52	2 868.41 ± 53.11	0.340 ± 0.025
$\lambda_2 = 0.4$	166.45 ± 38.79	5.24 ± 0.56	1 016 748 ± 120 814	122 582 ± 20 210	2 433.49 ± 79.86	2 441.34 ± 62.61	2 927.98 ± 63.10	0.328 ± 0.028
$\lambda_2 = 0.5$	203.14 ± 86.79	5.16 ± 0.33	1 046 145 ± 121 033	138 304 ± 36 658	2 463.33 ± 39.37	2 448.58 ± 45.36	2 948.23 ± 73.06	0.326 ± 0.025

从表 2 中的数值可以看出,虚拟神经元的分叉数目和分叉级数都会随着发育尺度的增大而呈现出递增趋势。与实际神经元相比,其分叉数目虽然开始时小于实际神经元的分叉数目,但当发育尺度的值增大

时,最终分叉数目超出实际神经元;而分叉级数的数值虽在逐渐增大却始终未超过实际神经元中的值。当发育尺度 $\lambda_1 = 0.2$ 和 $\lambda_2 = 0.3$ 时,虚拟神经元的分叉数目为 159.37,与实际神经元的分叉数目最为接

近。虚拟神经元的表面积和总长度随着发育尺度 λ_1 和 λ_2 的增大而变大。此外,虚拟神经元总长度的变化是一个由小于到超出的过程,而表面积却始终大于实际神经元的表面积。随着发育尺度 λ_1 的增大,虚拟神经元的宽度、高度和深度的平均值逐渐变小;而随着发育尺度 λ_2 的增大,虚拟神经元的宽度、高度和深度的平均值反而逐渐增大。对于虚拟神经元的非对称分化,当发育尺度 λ_1 从 0.1~0.4 之间变化时,其值分别为 0.299,0.34,0.363 和 0.375,当发育尺度 λ_2 从 0.2~0.5 之间变化时,其值分别为 0.332,0.34,0.328 和 0.326。因此,可以得出虚拟三维神经元发育的规模受发育尺度控制,发育生成的三维神经元几何形态随着发育尺度的变化表现出差异。

图 3 描述了发育尺度 λ_1 取不同值时,神经元

突现形态特征参数间的分布关系。图 3(a)反映了神经元的分叉数目与对应分叉级数的分布比较,可以看出,在外观上虚拟神经元的分叉数目与分叉级数间的分布关系与实际神经元的分布情况基本一致,分布形状均类似于典型的钟形曲线。当分叉级数为 5 时实际神经元的分叉数目取到最大值 66,而虚拟神经元在发育尺度 λ_1 为 0.1,0.2,0.3 和 0.4 的取值下,分叉级数分别为 6,6,6 和 7 时最大分叉数目是 38,48,60 和 86。图 3(b)反映了平均直径与分叉级数之间的分布比较,由图可知,不论实际神经元还是虚拟神经元,它们的平均直径随着分叉级数的增大而减小,表现为典型的衰减函数,直到趋近于一个定值,而这种表现符合实际生物运动神经元形态特性。

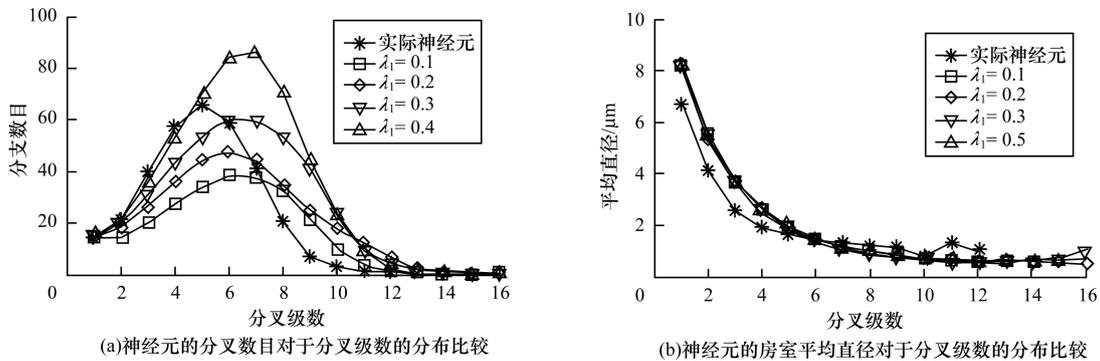


图 3 不同发育尺度 λ_1 下的三维神经元形态参数分布

图 4 描述了发育尺度 λ_2 取不同值时,神经元突现形态特征参数间的分布关系。如图 4(a)所示,发育尺度 λ_2 取值为 0.2,0.3,0.4 和 0.5 的不同情况下,当相应虚拟神经元分叉级数分别为 5,6,6 和 7 时,虚拟神经元取得最大分叉数目,其值分别为 35,48,54 和 57。由图中曲线的走向反映出,虚拟神经元分叉数目与实际神经元相比,其值随着分叉级数的增大,由初始值逐渐增大到最大

值,然后又逐渐减小趋近于一个定值,这一过程相比于图 3(a)都比较缓和。图 4(b)给出了房室平均直径与分叉级数之间的变化曲线,房室的平均直径随着神经元分叉级数的变大而逐渐衰减,并且在算法生成的神经元中衰减幅度更为明显。通过对比图 3(b)与图 4(b)可知,神经元中发育尺度参数的改变对三维神经元房室平均直径与分叉级数间的分布影响作用较小。

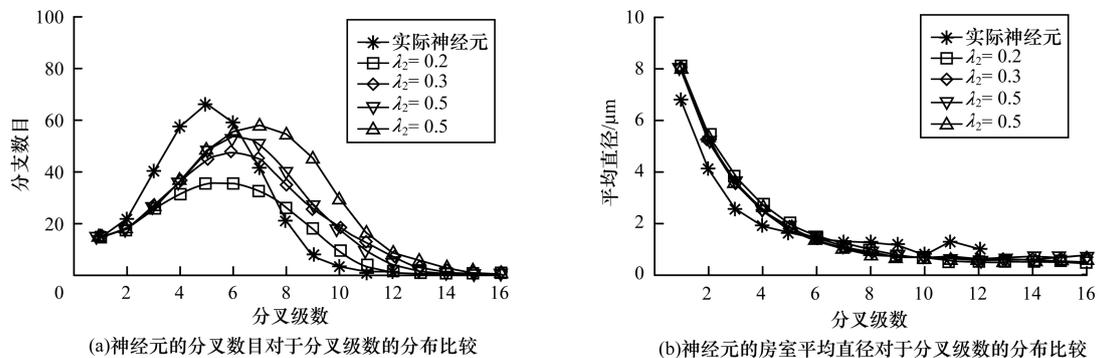


图 4 不同发育尺度 λ_2 下的三维神经元形态参数分布

3.2 基因调控网络的分析

进一步分析控制发育过程的基因调控网络模型中的人工基因组长度和权值尺度的变化对三维神经元几何形态的影响。表 3 给出了在不同基因组长度和权值尺度取值下神经元突现形态特征参数的统计测量值。基因组长度 L 分别取值为 30 000, 40 000, 50 000 和 60 000, 虚拟神经元的分叉数目和分叉级数随着基因组长度的增大而逐渐增大, 当基因组长度 $L = 40\ 000$ 时, 虚拟神经元的分叉数目为 159.37, 与实际神经元相比最为接近。此外, 随着基因组长度的增大, 虚拟神经元的表面积和总长度逐渐增大,

其平均值都要高于实际神经元的平均值。虚拟神经元的宽度、高度和深度随着基因组长度的增大逐渐减小, 其值都明显大于实际神经元。基因组长度的变化对虚拟神经元的非对称分化影响较小, 在 4 种取值下非对称分化的平均值分别为 0.304, 0.34, 0.362 和 0.36, 都小于实际运动神经元的非对称分化平均值 0.462。引起虚拟神经元突现形态参数变化的原因是: 基因调控网络中的调控层节点数随着基因组长度的增大而成比例的增加, 这使得基因调控网络的拓扑结构变得更为复杂多样, 最终使所得虚拟神经元的形态结构复杂性得到提高。

表 3 不同基因组长度和权值尺度下的神经元突现形态特征统计测量值

参数	分叉数目	分叉级数	表面积/ μm^2	总长度/ μm	宽度/ μm	高度/ μm	深度/ μm	非对称分化值
实际神经元	158.33 ± 21.89	10.33 ± 0.82	596 480 ± 61 371	102 798 ± 13 841	1 893.50 ± 149.15	1 613.17 ± 96.48	1 738.80 ± 113.01	0.462 ± 0.038
$L = 30\ 000$	145.63 ± 63.43	4.05 ± 0.48	969 185 ± 136 960	106 435 ± 30 025	2 444.96 ± 78.08	2 412.37 ± 87.28	2 915.54 ± 73.62	0.304 ± 0.020
$L = 40\ 000$	159.37 ± 52.84	5.13 ± 0.49	973 126 ± 117 844	112 558 ± 30 631	2 376.20 ± 70.46	2 384.09 ± 53.52	2 868.41 ± 53.11	0.340 ± 0.025
$L = 50\ 000$	193.01 ± 60.48	6.18 ± 0.46	1 025 322 ± 137 777	126 465 ± 22 895	2 353.56 ± 91.85	2 311.82 ± 40.46	2 811.98 ± 36.68	0.362 ± 0.016
$L = 60\ 000$	249.70 ± 70.02	6.85 ± 0.32	1 088 285 ± 168 658	148 601 ± 31 871	2 278.26 ± 64.16	2 280.61 ± 76.27	2 727.57 ± 63.96	0.360 ± 0.021
$W = 5$	107.25 ± 37.13	3.68 ± 0.44	978 960 ± 100 885	92 791 ± 19 083	2 504.76 ± 63.79	2 525.57 ± 43.98	3 046.07 ± 49.35	0.263 ± 0.023
$W = 6$	159.37 ± 52.84	5.13 ± 0.49	973 126 ± 117 844	112 558 ± 30 631	2 376.20 ± 70.46	2 384.09 ± 53.52	2 868.41 ± 53.11	0.340 ± 0.025
$W = 7$	218.78 ± 60.48	6.22 ± 0.43	1 086 400 ± 99 406	137 053 ± 24 538	2 345.60 ± 64.61	2 326.20 ± 51.70	2 781.33 ± 74.58	0.367 ± 0.019 4
$W = 8$	351.49 ± 96.49	6.82 ± 0.36	1 153 920 ± 283 400	185 284 ± 77 618	2 256.44 ± 62.44	2 183.24 ± 53.50	2 663.25 ± 37.77	0.379 ± 0.017

基因调控网络的权值尺度是非常重要的一个参数, 权值尺度的不同会使基因调控网络中基因表达的动态特性受到影响, 间接地对发育生成的三维神经元几何形态特征产生作用。从表 3 可以看出, 分叉数目和分叉级数随着权值尺度的增大而逐渐增大, 并且权值尺度的变化对虚拟神经元的影响更显著。当权值尺度的取值分别为 5, 6, 7 和 8 时, 虚拟神经元的分叉数目分别为 107.25, 159.37, 218.78 和 351.49, 分叉级数分别为 3.68, 5.13, 6.22 和 6.82。从虚拟神经元的宽度、高度、深度和非对称分化的统计测量值的变化情况来看, 权值尺度和基因组长度对于其变化趋势的影响基本一致。从实际生物神经元角度来看, 权值尺度和基因组长度的影响作用都是引起基因调控网络动态特性的变化, 由此可知, 两者对发育生成的虚拟神经元突现形态参数变化的影响作用基本相同。

图 5 反映了神经元的突现形态特征参数在不同基因组长度作用下的分布关系。图 5(a) 表示神经元分叉数目与对应分叉级数间的分布比较, 在外观上虚拟神经元的分叉数目与分叉级数间的分布关系与实际神经元的分布情况基本一致, 分布形状均类似于典型的钟形曲线。虚拟神经元在基因组长度为 30 000, 40 000, 50 000 和 60 000 的取值下, 分叉级数分别为 7, 6, 6 和 6 时取得大分支数目, 其值分别为 42, 48, 64 和 78。如图 5(b) 所示, 虚拟神经元中房室平均直径与分叉级数之间的分布关系表现为衰减函数的特点。当分叉级数小于 6 时, 虚拟神经元的房室平均直径大于实际神经元, 而当分叉级数大于 6 时, 虚拟神经元的房室平均直径小于实际神经元。此外, 基因组长度的变化对平均直径与分叉级数之间的分布影响很小, 变化曲线基本重合在一起。

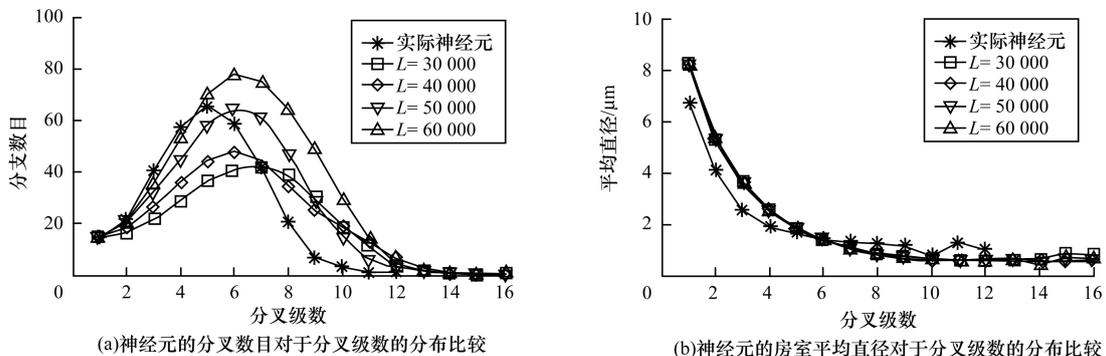


图 5 不同基因组长度下的三维神经元形态参数分布

图6反映了神经元的突现形态特征参数在不同权值尺度作用下的分布关系。由图6(a)可知,虚拟神经元中分支数目的变化曲线随着分叉级数的增大表现出先上升,然后下降的一个过程。当基因调控网络的权值尺度分别取值为5,6,7和8时,其分布曲线变化较大,生成的虚拟神经元在分叉级数分别

为7,6,6和7时达到峰值,最大分支数目是34,48,68和91。进一步对房室平均直径和分叉级数之间的分布情况进行观察,如图6(b)所示,发现虚拟神经元房室平均直径分布变化曲线的趋势和实际神经元相同,随着分叉级数的增大,房室平均直径逐渐减小。

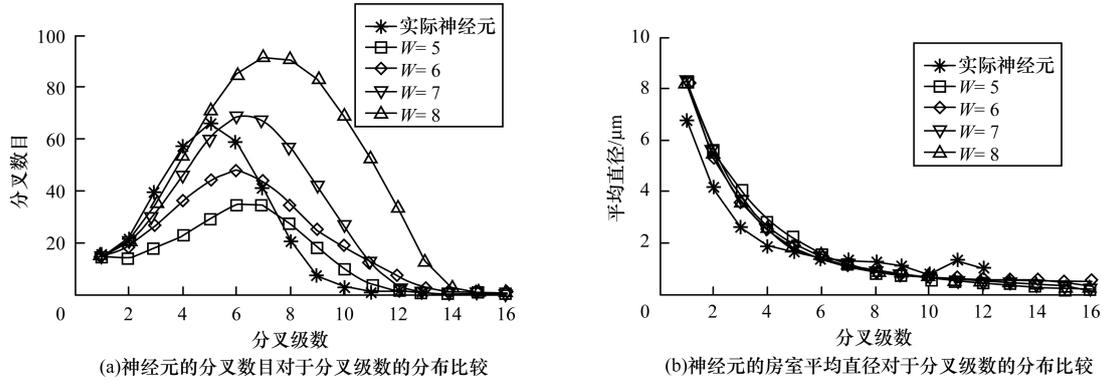


图6 不同权值尺度下的三维神经元形态参数分布

3.3 不同生成方法的比较

通过计算机算法生成虚拟神经元及神经网络,并对单个神经元的几何形态特征和神经网络连接进行分析,对研究真实生物的神经系统各模块的发育生长和功能作用有重大参考价值。

文献[20]分析比较了现有虚拟神经元及网络的计算模型,NETMORPH^[12]和CX3D^[13]侧重于发育生成神经元几何形态并模拟完整的神经网络,基于发育方法

L-系统的L-Neuron方法^[14]和基于统计分析的全局性ArborVitae方法^[21]可用于单个虚拟神经元的生成。

将本文所提方法与L-Neuron和ArborVitae进行比较,从表4可以看出,本文方法在基准参数下所生成的虚拟运动神经元在分支数目、总长度、宽度等突现形态特征参数方面与实际神经元更接近,而L-Neuron和ArborVitae方法生成虚拟神经元的分叉级数、深度和非对称分化与实际神经元相近。

表4 不同生成方法下神经元突现形态特征统计测量值

方法	分叉数目	分叉级数	表面积/ μm^2	总长度/ μm	宽度/ μm	高度/ μm	深度/ μm	非对称分化值
实际神经元	158.33 ± 21.89	10.33 ± 0.82	596 480 ± 61 371	102 798 ± 13 841	1 893.50 ± 149.15	1 613.17 ± 96.48	1 738.80 ± 113.01	0.462 ± 0.038
L-Neuron	111.10 ± 11.20	9.30 ± 0.30	287 802 ± 28 245	67 255 ± 6 002	1 359.10 ± 86.52	1 397.25 ± 111.75	1 612.79 ± 97.15	0.460 ± 0.020
ArborVitae	196.60 ± 13.64	12.70 ± 0.50	721 219 ± 50 655	116 972 ± 7 971	2 656.67 ± 135.87	2 539.74 ± 183.50	2 746.34 ± 94.79	0.460 ± 0.010
本文方法	159.37 ± 52.84	5.13 ± 0.49	973 126 ± 117 844	112 558 ± 30 631	2 376.20 ± 70.46	2 384.09 ± 53.52	2 868.41 ± 53.11	0.340 ± 0.025

本文方法应用人工基因组编码基因调控网络,通过基因表达的动态特性控制神经元几何形态的发育过程,与已有基于发育机制的生长方法相比,更真实地表现了生物神经元的发育过程。与基于统计分析的重建方法相比,不需要对大量神经元的几何形态进行统计分析,得到这些几何形态参数的统计分布函数。

此外,该发育方法可以在同样的描述规则下生成类型不同的神经元,如颗粒细胞、浦肯野神经元及运动神经元等,只需在同一个程序框架下对神经元的基本形态参数和基因调控网络的发育控制参数按需求进行改变即可。

4 结束语

本文在分析已有三维神经元几何形态仿真生成方法,特别是基于生物发育机制的虚拟三维神经元生成方法的基础上,论述了生物神经系统的基因表达和发育过程,采用人工基因组模型模拟真实的生物DNA序列,并用编码构成的基因调控网络控制神经元树突树的生长过程,给出了一种三维神经元几何形态生成方法。通过几何形态特征值的比较,发现发育生成的虚拟神经元和实际神经元在解剖结构和统计上具有相似的几何形态结构。此外,该方法中的发育尺度,以及基因调控网络中的基因组长度和权值尺度对于虚拟神经元的几何形态生成具有重要影响。

参考文献

- [1] JIANG Xiaolong, SHEN Shan, CADWELL C R, et al. Principles of Connectivity Among Morphologically Defined Cell Types in Adult Neocortex [J]. *Science*, 2015, 350(6264):1108.
- [2] ASCOLI G A, DONOHUE D E, HALAVI M. NeuroMorpho. Org: A Central Resource for Neuronal Morphologies [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2007, 27(35):9247-9251.
- [3] 蔺想红,张玉平,李志强,等. 三维神经元几何形态生成算法研究进展[J]. *计算机工程*, 2015, 41(2):161-166.
- [4] van ELBURG R A J. Stochastic Continuous Time Neurite Branching Models with Tree and Segment Dependent Rates [J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2011, 276(1):159-173.
- [5] LÓPEZ-CRUZ P L, BIELZA C, LARRAÑAGA P, et al. Models and Simulation of 3D Neuronal Dendritic Trees Using Bayesian Networks [J]. *Neuroinformatics*, 2011, 9(4):347-369.
- [6] ZUBLER F, HAURI A, PFISTER S, et al. Simulating Cortical Development as a Self Constructing Process: A Novel Multi-scale Approach Combining Molecular and Physical Aspects [J]. *PLoS Computational Biology*, 2013, 9(8).
- [7] CATIG G C, FIGUEROA S, MOOREM J. Experimental and Computational Models of Neurite Extension at a Choice Point in Response to Controlled Diffusive Gradients [J]. *Journal of Neural Engineering*, 2015, 12(4).
- [8] DONG Xintong, SHEN Kang, BÜLOW H E. Intrinsic and Extrinsic Mechanisms of Dendritic Morphogenesis [J]. *Annual Review of Physiology*, 2015, 77:271-300.
- [9] KROTTJE J K, van OUYEN A. A Mathematical Framework for Modeling Axon Guidance [J]. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2007, 69(1):3-31.
- [10] ROCCASALVO I M, MICERA S, SERGI P N. A Hybrid Computational Model to Predict Chemotactic Guidance of Growth Cones [J]. *Scientific Reports*, 2015, 5:11340.
- [11] LUCZAK A. Measuring Neuronal Branching Patterns Using Model-based Approach [J]. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2010, 4(4):135.
- [12] KOENE R A, TIJMS B, van HEES P, et al. NETMORPH: A Framework for the Stochastic Generation of Large Scale Neuronal Networks with Realistic Neuron Morphologies [J]. *Neuroinformatics*, 2009, 7(3):195-210.
- [13] ZUBLER F, DOUGLAS R. A Framework for Modeling the Growth and Development of Neurons and Networks [J]. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2009, 3(8):681-696.
- [14] ASCOLI G A, KRICHMAR J L. L-neuron: A Modeling Tool for the Efficient Generation and Parsimonious Description of Dendritic Morphology [J]. *Neurocomputing*, 2000, 32:1003-1011.
- [15] 封宁. 基于神经生物学的神经元真实感仿真[D]. 杭州:浙江大学, 2005.
- [16] MOHANTY B B, JENA G. Implication of Fractal L-system Modeling Towards Neural Growth [J]. *International Journal of Advance Computing Techniques and Applications*, 2015, 2(2):84-88.
- [17] 蔺想红,张田文,张贵仓. 进化大规模脉冲神经网络的发育方法[J]. *计算机学报*, 2012, 35(12):2633-2644.
- [18] PAREKH R, ASCOLI G A. Quantitative Investigations of Axonal and Dendritic Arbors Development, Structure, Function, and Pathology [J]. *Neuroscientist*, 2015, 21(3):241-254.
- [19] MYATT D R, HADLINGTON T, ASCOLI G A, et al. Neuromantic—From Semi-manual to Semi-automatic Reconstruction of Neuron Morphology [J]. *Frontiers in Neuroinformatics*, 2012, 6:4-17.
- [20] PAREKH R, ASCOLI G A. Neuronal Morphology Goes Digital: A Research Hub for Cellular and System Neuroscience [J]. *Neuron*, 2013, 77(6):1017-1038.
- [21] ASCOLI G A, SCORCIONI R. *Neuron and Network Modeling* [M]. Berlin, Germany: Springer, 2006.

编辑 顾逸斐

(上接第301页)

- [5] ARIMOTO S, KAWAMURA S, MIYAZAKI F. Bettering Operation of Robots by Learning [J]. *Journal of Robotic Systems*, 1984, 1(2):123-140.
- [6] CHIEN C J, TAYEBI A. Further Results on Adaptive Iterative Learning Control of Robot Manipulators [J]. *Automatica*, 2008, 44(3):830-837.
- [7] 郝晓弘,李翠明. 一种机器人轨迹跟踪控制的迭代学习方法[J]. *科学技术与工程*, 2008, 8(7):1813-1817.
- [8] 王跃灵,沈书坤,王洪斌. 2-DOF 并联机构动力学建模与迭代学习控制[J]. *计算机工程*, 2009, 35(17):163-166.
- [9] OUYANG P R, ZHANG W J, GUPTA M M. An Adaptive Switching Learning Control Method for Trajectory Tracking of Robot Manipulators [J]. *Mechatronics*, 2006, 16(1):51-61.
- [10] GOPINATH S, KAR I N. Iterative Learning Control Scheme for Manipulators Including Actuator Dynamics [J]. *Mechanism & Machine Theory*, 2004, 39(12):1367-1384.
- [11] 田森平,谢胜利. 一种新的带有遗忘因子的迭代学习控制算法[C]//第二十二届中国控制会议. 宜昌:中国自动化学会, 2003:331-334.
- [12] 王跃灵,沈书坤,王洪斌. 基于低通滤波器的不确定机器人迭代学习控制[J]. *控制工程*, 2010, 17(1):106-109.
- [13] 刘松国. 六自由度串联机器人运动优化与轨迹跟踪控制研究[D]. 杭州:浙江大学, 2009.
- [14] 蔡自兴. *机器人学* [M]. 北京:清华大学出版社, 2005.
- [15] MENG D, JIA Y, DU J, et al. Learning Control for Time-delay Systems with Iteration-varying Uncertainty: A Smith Predictor-based Approach [J]. *IET Control Theory & Applications*, 2010, 4(12):2707-2718.
- [16] YANG Z, CHAN C W. Conditional Iterative Learning Control for Non-linear Systems with Non-parametric Uncertainties Under Alignment Condition [J]. *IET Control Theory & Applications*, 2009, 3(11):1521-1527.

编辑 刘冰