

三维神经元几何形态生成算法研究进展

蔺想红¹, 张玉平¹, 李志强¹, 王佩青²

(1. 西北师范大学计算机科学与工程学院, 兰州 730070; 2. 定西市安定区人民武装部, 甘肃 定西 743000)

摘 要: 神经元是神经系统的基本构建和计算单元, 神经元几何形态的计算模型对理解大脑的结构功能关系及信息处理极其重要。在总结和分析各种三维神经元几何形态生成算法的基础上, 给出三维神经元几何形态生成算法的计算框架。根据神经元几何形态生成机制的不同, 将生成算法分为基于统计分析的重建算法、基于文法规则的生成算法和基于生物发育的生长算法 3 类, 并重点比较和分析现有生成算法的优缺点。

关键词: 神经元形态; 虚拟神经元; 数字化重构; 计算模型; 人类脑计划

中文引用格式: 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.

英文引用格式: Lin Xianghong, Zhang Yuping, Li Zhiqiang, et al. Research Progress of Generation Algorithm of 3D Neuronal Morphology[J]. Computer Engineering, 2015, 41(2): 161-166.

Research Progress of Generation Algorithm of 3D Neuronal Morphology

LIN Xianghong¹, ZHANG Yuping¹, LI Zhiqiang¹, WANG Peiqing²

(1. College of Computer Science and Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070, China;

2. Dingxi Anding District People's Armed Forces Department, Dingxi 743000, China)

【Abstract】 Neurons are the basic building blocks of nervous systems and thus constitute the computational units of the brain. Computational modeling of neuronal morphology is significant for understanding structure-function relationships and brain information processing. This paper introduces the general computational framework of generation algorithms for three-dimensional neuronal morphology, and surveys the advance of the research on generation algorithms, which can be divided into three categories according to the difference of their generation mechanisms: reconstruction algorithms based on statistical analysis, generation algorithms based on grammar rule and growth algorithms based on biological development. By a detailed comparison, the advantages and disadvantages of these algorithms are discussed.

【Key words】 neuronal morphology; virtual neuron; digital reconstruction; computational model; Human Brain Project (HBP)

DOI: 10.3969/j.issn.1000-3428.2015.02.031

1 概述

大脑是生物体内结构和功能最复杂的组织, 其中包含几十亿个神经细胞(神经元), 以及上万亿的神经连接。人类脑计划(Human Brain Project, HBP)^[1-2]是一个国际性的科研计划, 其目的是利用现代化信息工具对全世界的神经信息学数据库建立共同的标准, 将不同层次有关脑的大量研究数据进行多学科分析、处理、整合、建模和仿真, 以便从整体

系统水平研究脑、认识脑、保护脑和开发脑, 加速人类对脑的认识。神经元作为大脑构造的基本单位, 其数量庞大, 基本功能是接受、整合、传导和输出信息, 实现神经信息交换。神经元群通过各个神经元的神经信息交换, 进而实现脑对神经信息的处理与分析功能。神经元的结构和功能包含很多因素, 其中神经元的几何形态特征和电学物理特性是 2 个重要方面。几何形态特征主要包括神经元的空间构象, 具体包含接受信息的树突, 处理信息的胞体和传出信

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(61165002); 甘肃省自然科学基金资助项目(1010RJZA019); 西北师范大学科研基金资助项目(NWNU-LKQN-10-3)。

作者简介: 蔺想红(1976-), 男, 副教授、博士, 主研方向: 神经网络, 神经信息学; 张玉平, 硕士研究生; 李志强、王佩青, 硕士。

收稿日期: 2014-07-08 **修回日期:** 2014-09-15 **E-mail:** linxh@nwnu.edu.cn

息的轴突3部分结构,由于树突、轴突的生长变化,神经元的几何形态千变万化。另外电学特性包含神经元不同的电位发放模式。空间形态和电学特性等多个因素一起,综合表达神经元的信息传递功能。

复杂多样的空间几何形态是神经元的重要特征,形态分析是计算神经科学研究中很重要的一部分。神经元几何形态是研究神经系统连接^[3]和单个神经元信息处理^[4]的基础。树突和轴突的形态多样性为突触整合、信号传导、网络结构和电路动态提供了必要的基础。解剖学家主要专注于不同类别神经元的几何形态特征以及它们之间的差异和变化,发育神经科学家的主要工作是探索发现神经发育规则和神经元几何形态外观的形成机制,而生理学家则专注于树突、轴突形态如何参与突触在神经网络中的连接,以及如何整合和处理突触后电位的信息。另外,计算机科学家感兴趣的是如何用算法生成不同类别神经元的树状形态结构,并进一步构建能够对特定问题进行求解的复杂人工神经系统。本文对以上问题进行研究,通过计算机工具建模神经元的几何形态,进一步加强对神经网络结构与功能的理解和应用。

2 神经元几何形态仿真生成的基本过程

神经元空间几何形态的研究是人类脑计划中的一个重要项目,同时也是神经信息学研究的内容。在过去的几十年里,由于共聚焦显微镜和双光子激发荧光显微镜技术的出现,让生物学家们对神经元的三维结构和动态变化的观察更加详尽,在空间上能够精确到微米级别,在时间上能够精确到毫秒级别。这些定量分析方法和荧光染色技术相结合就能够对神经元的形态、结构和功能进行探索和研究。随着新技术的不断发展,积累了大量神经元重构的几何形态数据^[5],这些数据主要通过染色技术进行三维数字化重构^[6-7]获得,现在仍然在不断增加,在那里可以得到大量的神经元空间形态数据。为了更好的组织、分析和综合这些信息,就需要一种计算分析方法把所有的数据联系起来,于是神经元几何形态的仿真生成算法应运而生。

图1描述了神经元几何形态建模和仿真的基本过程。首先,通过对大量的不同类别的真实神经元的三维数字化重构实验,可获得大量的真实实验数据,通过实验设计进一步得到原始模型。然后,对原始生理模型进行抽象并推导得出相应的公式,称之为计算模型。计算模型一般是通过对实验数据的统计分析得出的,而最佳的方法是对实验结果统计分析并且结合原始生理模型综合考虑来得出。此外,在对计算模型的仿真研究中,通过对比仿真结果和真实的实验数据可以逐步改造和完善计算模型。最

后,应用计算模型生成的仿真数据得到虚拟三维神经元,虚拟神经元具有和真实神经元类似的几何形态特征。

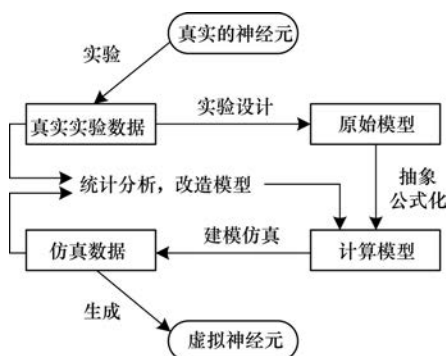


图1 神经元几何形态建模和仿真的基本过程

3 神经元几何形态生成算法的一般框架

在计算神经科学中,虚拟神经元是真实生物神经元精确解剖结构上的数字化描述,并且正日益变得重要,尤其是神经元的空间几何形态结构^[8]。神经元几何形态构成了神经元模型的空间表示,是一切物理化学反应的载体。

神经元局部形态的几何特征如图2(a)所示,而神经元的形态结构是由许许多多的局部形态所构成,通过构建局部形态,进而可模拟生成完整的神经元几何形态结构。

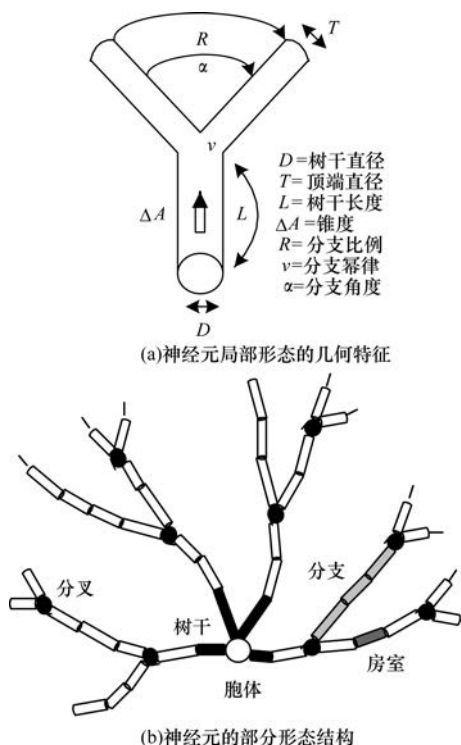


图2 神经元的几何特征及形态结构

因此,需要对树干直径、顶端直径、树干长度、锥度、分支比例、分支幂律以及分支角度这些形态特征

参数进行统计和分析,统计后的形态数据是某类功能神经元的整体呈现,同时这些数据刻画了神经元的内部构造,有利于神经元整体特征的描述。图 2(b)给出了神经元的部分形态结构,每一个圆柱体就代表一个房室,其中,白色的球体表示胞体,胞体实际上是一个根节点。与胞体相邻的是若干个树干(主干),用深灰色圆柱体来表示,向着远离胞体的方向向外伸展。黑色的圆柱体表示分叉点,每一个分叉点都有 2 个子房室,延伸点有 1 个子房室,终端点有 0 个子房室。2 个分叉点之间,一个分叉点和胞体或终端之间都表示一个分支。图中一些浅灰色的圆柱体代表分支,由神经元的 2 个分叉点之间或分叉点与终端之间相连的一系列房室所组成。

计算神经科学中一个重要的目标就是利用先进的现代化计算机技术对神经元的空间几何形态进行完整和精确的仿真模拟。最近几十年来,研究者已经提出了很多三维虚拟神经元的生成算法,在总结和分析这些算法的基础上,给出了三维神经元几何形态生成的一般性计算框架,如图 3 所示。

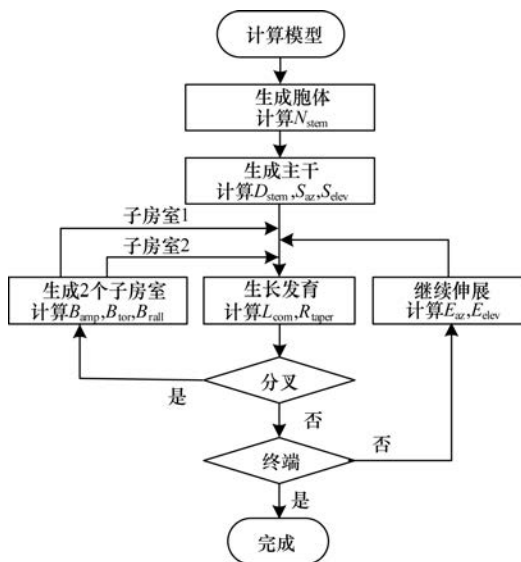


图 3 神经元几何形态生成算法的框架

首先,通过构建的神经元几何形态计算模型生成神经元的胞体,并计算主干数目 N_{stem} ,即确定与胞体相连的树干数目。分别计算主干的初始直径 D_{stem} 和在球面坐标系中的方位角 S_{az} 和仰角 S_{elev} ,进而生成相应的树干。然后,生成每个树突树或轴突的结构,在这个生成过程中,房室参数的计算以及分叉或延伸是重点。通过计算模型得到房室长度 L_{com} 和锥度 R_{taper} 来生成新的房室,最后依据不同的生长方式进行相应的处理。如果树突或轴突在对应的房室处分叉,则生成 2 个子房室,在该过程中计算的参数有分叉幅角 B_{amp} 、分叉转矩角 B_{tor} 和在分叉点的 Rall 幂律 B_{rall} ,以及 2 个子房室的直径关系,否则将成为终端或继续伸展。如果继续伸展,计算延伸点的方位

角 E_{az} 和仰角 E_{elev} 。对于特定类型的神经元,当分支直径小于事先确定的最小值或从胞体到该房室的路径长度超过最大值时,该房室将被认为是终端,这些限制是受生物知识的启发得到。算法递归的进行,直到所有的树突或轴突房室都成为终端房室。

4 神经元几何形态生成算法的分析与比较

随着计算机处理能力的日益提高,计算机图形的不断发展以及包括虚拟现实在内的新兴技术的涌现,模拟生成神经元的空间几何形态,甚至包含由大量神经元所构成的神经网络已经成为可能。可见,三维神经元几何形态的计算模型有着相当大的科学价值,对于理解神经发育过程和结构功能之间的关系是一个强大的工具。三维神经元几何形态生成算法的目标是利用计算机技术模拟生成与真实生物神经元在生理解剖结构及外观上相同的逼真的虚拟神经元。根据生成神经元几何形态所采用的机制不同,将现有计算机算法模拟生成虚拟神经元的方法大致可以分为 3 类:基于统计分析的重建算法,基于文法规则的生成算法和基于生物发育的生长算法。

4.1 基于统计分析的重建算法

基于统计分析的重建算法是一类描述性算法,主要集中于神经元几何形态的拓扑和测量方面,通过对大量不同神经元几何形态重构数据的统计分析,得到这些几何形态参数的统计分布函数。然后不断重复地随机采样这些经验分布函数,应用几何形态特征参数生成树突树或轴突,进而模拟完整的虚拟神经元。这类算法能够描述完整的神经元几何形态,但不具有神经元生长发育的生物机制。

文献[9]根据树突分支的长度和直径以及在分叉点处分支直径关系的经验分布函数,提出一个简单描述算法。树突树的生成通过循环地随机采样这些统计分布函数,以决定神经树突是否分叉以及分叉后子分支直径的计算。以这种方式建模的树突形状符合原有形态特征的分布函数,该算法的一个重要假设是所采样的形态参数是彼此独立的。与文献[9]算法不同的是,文献[10]给出的算法强调在分叉处分支直径的统计相关性以及分支长度之间的关系。另外,文献[11]对文献[10]算法作了一些修改,通过引入有效体积的概念并采用其他的一些基本参数来计算树突分支角度。可归纳之,文献[9-10]算法是通过计算分支直径和随机取样生成分支,而文献[11]算法的重点则是计算分支直径和分支角度。

此外,Arbor Vitae^[12]和 NeuGen^[13]等软件工具生成虚拟神经元都是一个随机过程,通过随机采样预先设置的统计参数分布,比如正态分布、均匀分布

或者伽马分布等来适应数据。文献[14]通过采样基本形态参数的单变量边缘统计分布用于建模二维树突树,随后又提出了基于形态测量多层面的方法^[15]用于建模生成三维树突树形态。一个随机采样数对应于一个特定的形态特征,此形态特征来自于一个适当的统计分布。多次运行具有相同参数的算法而不会连续生成相同形状的虚拟神经元,改变分布函数将会改变神经元的形态特征,或描述一个完全不同的形态特征。

参数分布难以准确地适应实际几何形态的数据分布,其他模型使用无参数的方法来避免此类问题。文献[16]运用核密度估计(Kernel Density Estimation, KDE)算法考虑不同特征的条件关系来模拟二维神经元树突结构。文献[17]采用条件 KDE 用于模拟三维虚拟神经元树突结构的生成。对于用来描述神经元几何形态的无参数模型,类似的研究还有概率分支模型^[18]、马尔科夫模型^[19]以及蒙特卡洛模型^[20]。另外,文献[21]提出一种基于贝叶斯网络模型的机器学习算法,通过贝叶斯网络对真实神经元数据的学习,进行建模三维虚拟神经元的生成。

上述模型中,有些只是测量单参数的边缘概率分布或定义了先验条件关系,仅仅考虑了独立的形态参数来简单化模型,这使得它们很容易进行统计分析。然而,这样的假设是不成立的,因为实际生物神经元的几何形态是在细胞外在因素和内在因素复杂的交互作用下形成的。有些根据一些预定义的标准来定义模型参数之间的关系,用于模拟神经元并检查这些假设是否正确,这些方法更容易偏向专家知识而忽视从数据中推断出的重要信息。

4.2 基于文法规则的生成算法

应用文法进行生物体的发育最早可追溯到文献[22-23]所给出的文法重写系统——L-系统(L-Systems),通过对植物对象生长过程的抽象,对初始状态与描述规则进行有限次数的迭代,生成字符序列以表现植物的拓扑结构,并对产生的字符串进行几何解释,就能生成非常复杂的分形图形。实际上,L-系统已成功地应用于神经元几何形态的生成,最先应用 L-系统生成神经元几何形态的算法有文献[24-25]。其中,文献[24]采用特定的文法系统模拟虚拟神经元,而文献[25]采用随机的 L-系统生成虚拟神经元。

文献[26-27]提出的 L-Neuron 是一个非常成功的软件工具,可以建模多种类型的三维神经元几何形态。另外,国内研究者封宁^[28]将开放式 L-系统引入轴突生长导向过程,实现了轴突生长导向过程的真实感动态仿真系统。后来,文献[29]结合 L-系统和进化计算给出了 EvOL-Neuron 算法,用于模拟生成虚拟神经元。在该方法中,L-系统用于生成候选的三维神经元树状结构,而进化计算通过探索参数

空间用于优化候选虚拟神经元的精确性。实际上,设计 L-系统的主要目的是进行植物形态建模以及具有分形特征图形的生成,并不用于进化,但是进化虚拟神经元的研 究要求文法是 可进化的。

4.3 基于生物发育的生长算法

基于生物发育的生长算法主要依据树突发育的原理建模神经元几何形态,并在此基础上研究其生物机制,尽量捕获神经元发育过程中神经突起的行为,模拟神经元在不同生长时期的形态结构。这种模型通常认为尖端神经突随着神经元的生长逐渐地向着远离胞体伸长,而后渐渐地锥形化,直到形成分叉或神经突起不再增长为止。因此,基于生长模型的算法具有机械模型的特征以及生物可解释的方式。

目前国内外已经提出了许多有关基于生物发育机制的生长算法,有些考虑了影响参与神经发育的内在和外在因子,从不同的层次上体现了不同方面的发育控制机制,比如分子梯度^[30]、树突分支长度和分叉级数^[31]、神经突伸展^[32]以及生长锥导向^[33-34]等。现有的一些工作实现了这种计算模型,文献[35]基于扩散限制凝聚模型和环境因子的作用建模树突树,通过进一步改变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模拟虚拟神经元的生成。文献[36]提出了名为 NETMORPH 的计算模型,该模型利用逼真的神经元形态随机发育生成大规模神经网络,是一种基于现象学模式的生长方法,不但可以模拟单个神经元的几何形态,也可以模拟完整的神经网络。文献[37]给出了一个可以建模神经元以及模拟大规模神经网络生长和发育的软件工具 CX3D,该计算模型基于细胞增殖和细胞迁移的方式并具有一定的机械属性。受基因调控的启发,用基因调控网络的动态特性表达神经元的发育过程,文献[38]提出一种三维神经元几何形态的发育生成方法,通过对称或不对称分叉的方式控制神经元几何形态的发育,模拟生成的虚拟神经元在外观上类似于真实的生物神经元形态。

4.4 神经元几何形态生成算法的比较

神经元几何形态的生成以及神经网络的构建包含了许多复杂的因素,比如树突之间竞争的影响如何决定分叉的形成,突触连接建立时树突和轴突之间的距离等。以上所讨论的 3 类神经元几何形态生成算法都是在不同的框架内进行,在不同的层次上进行抽象建模,有些算法甚至在虚拟神经元生成的基础上构建了大规模的神经网络构成的计算模型,因而它们之间很难进行定量的比较。

神经元几何形态的不同生成算法采用了不同的生成控制方式,同时算法表现为不同的特性:一些算法具有局部特性,每一个分支的生成仅由一组几何形态参数的局部规则决定,而与分支所在的位

置、以及其他的树突树无关;全局算法在分支的生成过程中,要求考虑分支所在的具体空间位置,以及与其他分支的相对位置关系,通过竞争的方式生成几何形态参数。主要从神经几何形态的生成机制和生成算法的局部或全局特性 2 个方面进行分析与比较。表 1 给出几种典型的三维神经元几何

形态生成算法的比较结果。在这些算法中,ArborVitae^[12], NeuGen^[13], NETMORPH^[36] 和 CX3D^[37]既可以生成神经元的几何形态,同时可以构建由虚拟神经元组成的神经网络。然而,其他的算法重点在于生成具有和生物神经元类似的几何形态特征,并没有用于神经网络的构建。

表 1 典型神经元几何形态生成算法的比较与分析

分类	算法	生成机制	算法特性
基于统计分析的重建算法	文献[9]算法	基于分支直径的计算和随机取样生成神经元几何形态	局部性
	文献[11]算法	基于分支直径和分支角度的计算生成神经元几何形态	局部性
	文献[12]算法 ArborVitae	基于神经元群体的统计特性生成神经元几何形态和神经网络	全局性
	文献[13]算法 NeuGen	基于一系列描述和迭代规则的随机采样生成神经元几何形态和神经网络	全局性
	文献[17]算法 KDE-Neuron	基于核密度估计的方法,是一种无参模型	全局性
	文献[21]算法	基于贝叶斯网络模型的机器学习算法	全局性
基于文法规则的生成算法	文献[26]算法 L-Neuron	基于 L-系统的文法规则方法,结合参数的随机采样生成神经元几何形态	局部性
	文献[29]算法 EvOL-Neuron	结合了 L-系统和进化计算的神经元几何形态生成方法	局部性
基于生物发育的生长算法	文献[35]算法	基于扩散限制凝聚模型和环境因子的作用建模树突的生长	全局性
	文献[36]算法 NETMORPH	基于一种现象学模型的生长方式,构建对应的神经元几何形态和神经网络结构	全局性
	文献[37]算法 CX3D	基于细胞增值和细胞迁移的方式,具有一定的机械属性	全局性
	文献[38]算法	应用基因调控网络通过对称或不对称分叉的方式发育控制生成虚拟神经元	局部性

5 结束语

神经元几何形态研究是人类脑计划的一个重要项目,同时也是神经信息学研究的内容。虽然脑内各区域的功能不同,各种神经元细胞的形态、体积也各不相同,但相同类型的神经元在结构上具有相似的结构特性。大脑的正常认知功能依赖于其复杂而精细的神经系统。神经系统中的信息传递由上级神经元的轴突与靶细胞树突或胞体形成的突触连接实现。每个神经元接受来自成千上万其他神经元信息输入,因此,其形态发生对突触整合、信息传导、网络连接、神经环路形成及可塑性极其重要。

在不断完善的神经科学理论的指导下,利用仿真生成的虚拟神经元进行一系列模拟实验,从中考察、分析神经元几何形态与其功能之间的关系^[39-40],甚至还可以用于神经网络的建模。另外,虚拟神经元还可以作为最有效地寻找描述神经解剖学数据的工具,帮助研究人员制定和提出各种科学假想。神经元几何形态对于理解神经连接是必不可少的一部分,对研究单个神经元及其神经网络来说意义重大,并有助于研究生物神经系统的进化与发育过程。通过模拟其形态结构可以研究神经元的电生理功能特性、神经网络结构特征、脑电图与脑图谱等。总之,三维神经元几何形态的仿真生成对于神经科学

的研究是有用的、必要的。

此外,神经元几何形态的异常,以及由其引起的神经环路缺陷,是导致发育相关神经系统疾病(老年痴呆症、智力缺陷、癫痫等)的重要因素。进一步阐明神经元形态发育和突触形成的分子机制将有助于解析相关神经系统疾病的神经基础。

参考文献

[1] Markram H. The Human Brain Project [J]. Scientific American, 2012, 306 (6) : 50-55.

[2] 沈钧贤. 人类脑计划与神经信息学 [J]. 生物物理学报, 2001, 17 (4) : 608-612.

[3] Buckmaster P S, Alonso A, Canfield D R, et al. Dendritic Morphology, Local Circuitry, and Intrinsic Electrophysiology of Principal Neurons in the Entorhinal Cortex of Macaque Monkeys [J]. Journal of Comparative Neurology, 2004, 470 (3) : 317-329.

[4] Koch C, Segev I. The Role of Single Neurons in Information Processing [J]. Nature Neuroscience, 2000, 3 (1) : 1171-1177.

[5] Ascoli G A, Donohue D E, Halavi M. NeuroMorpho. Org: A Central Resource for Neuronal Morphologies [J]. Journal of Neuroscience, 2007, 27 (35) : 9247-9251.

[6] Donohue D E, Ascoli G A. Automated Reconstruction of Neuronal Morphology: An Overview [J]. Brain Research Reviews, 2011, 67 (1) : 94-102.

- [7] Halavi M, Hamilton K A. Digital Reconstructions of Neuronal Morphology: Three Decades of Research Trends [EB/OL]. (2012-04-23). <http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fnins.2012.00049/full>.
- [8] Pelt J. Natural Variability in the Geometry of Dendritic Branching Patterns[M]// Reeke, G N, Poznanski R R, Lindsay K A. Modeling in the Neurosciences: From Biological Systems to Neuro-mimetic Robotics. Boca Raton, USA; CRC Press, 2005: 89-115.
- [9] Burke R E. A Parsimonious Description of Motoneuron Dendritic Morphology Using Computer Simulation[J]. Journal of Neuroscience, 1992, 12(6): 2403-2416.
- [10] Hillman D E. Neuronal Shape Parameters and Substructures as a Basis of Neuronal Form [C]// Proceedings of the 4th Study Program on Neurosciences. Cambridge, USA; MIT Press, 1979: 477-498.
- [11] Tamori Y. Theory of Dendritic Morphology[J]. Physical Review E, 1993, 48(4): 3124-3129.
- [12] Senft S L, Ascoli G A. Reconstruction of Brain Networks by Algorithmic Amplification of Morphometry Data [C]// Proceedings of International Workshop on Foundations and Tools for Neural Modeling. Berlin, Germany; Springer, 1999: 25-33.
- [13] Eberhard J, Wanner A, Wittum G. NeuGen: A Tool for the Generation of Realistic Morphology of Cortical Neurons and Neural Networks in 3D [J]. Neurocomputing, 2006, 70(1): 327-342.
- [14] Donohue D E, Ascoli G A. Local Diameter Fully Constrains Dendritic Size in Basal But not Apical Trees of CA1 Pyramidal Neurons [J]. Journal of Computational Neuroscience, 2005, 19(2): 223-238.
- [15] Donohue D E, Ascoli G A. A Comparative Computer Simulation of Dendritic Morphology [J]. PLoS Computational Biology, 2008, 4(5).
- [16] Lindsay K A, Maxwell D J. A New Approach to Reconstruction Models of Dendritic Branching Patterns[J]. Mathematical Bioscience, 2007, 205(2): 271-296.
- [17] Torben N B, Vanderlooy S, Postma E O. Non-parametric Algorithmic Generation of Neuronal Morphologies[J]. Neuroinformatics, 2008, 6(4): 257-277.
- [18] Kliemann W. A Stochastic Dynamical Model for the Characterization of the Geometrical Structure of Dendritic Processes [J]. Bulletin of Mathematical Biology, 1987, 49(2): 135-152.
- [19] Samsonovich A V, Ascoli G A. Statistical Determinants of Dendritic Morphology in Hippocampal Pyramidal Neurons: A Hidden Markov Model [J]. Hippocampus, 2005, 15(6): 166-183.
- [20] Fontoura C L, Coelho R C. Growth-driven Percolations: The Dynamics of Connectivity in Neuronal Systems[J]. The European Physical Journal B—Condensed Matter and Complex Systems, 2005, 47(4): 571-581.
- [21] Lopez C P L, Bielza C. Models and Simulation of 3D Neuronal Dendritic Trees Using Bayesian Networks[J]. Neuroinformatics, 2011, 9(4): 347-369.
- [22] Lindenmayer A. Mathematical Models for Cellular Interactions in Development I: Filaments with One-sided Inputs[J]. Journal of Theoretical Biology, 1968, 18(3): 280-299.
- [23] Lindenmayer A. Mathematical Models for Cellular Interactions in Development II: Simple and Branching Filaments with Two-sided Inputs [J]. Journal of Theoretical Biology, 1968, 18(3): 300-315.
- [24] Hamilton P. A Language to Describe the Growth of Neurites [J]. Biological Cybernetics, 1993, 68 (6): 559-565.
- [25] McCormick B H. L-system Modeling of Neurons [C]// Proceedings of Conference on Visual-ization in Biomedical Computing. [S. l.]: SPIE Press, 1994: 693-705.
- [26] Ascoli G A, Krichmar J L. L-neuron: A Modeling Tool for the Efficient Generation and Parsimonious Description of Dendritic Morphology [J]. Neurocomputing, 2000, 32-33(1-4): 1003-1011.
- [27] Ascoli G A. Computer Generation and Quantitative Morphometric Analysis of Virtual Neurons [J]. Anatomy and Embryology, 2001, 204(4): 283-301.
- [28] 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.
- [29] Torben N B. EvOL-neuron: Neuronal Morphology Generation [J]. Neurocomputing, 2008, 71(4): 963-972.
- [30] Hentschel H G E, Ooyen A. Models of Axon Guidance and Bundling During Development [J]. Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, 1999, 266(1434): 2231-2238.
- [31] van Pelt J, van Ooyen A, Uylings H B M. Modeling Dendritic Geometry and the Development of Nerve Connections [M]// Schutter E D. Computational Neuroscience: Realistic Modeling for Experimentalists. Boca Raton, USA; CRC Press, 2001: 179-208.
- [32] Kiddle G. Biologically Plausible Models of Neurite Outgrowth [J]. Progress in Brain Research, 2005, 147: 67-80.
- [33] Krottje J K, van Ooyen A. A Mathematical Framework for Modeling Axon Guidance [J]. Bulletin of Mathematical Biology, 2007, 69(1): 3-31.
- [34] Black B J, Gu L. Highly Effective Photonic Cue for Repulsive Axonal Guidance [J]. PLoS One, 2014, 9(4).
- [35] Luczak A. Spatial Embedding of Neuronal Trees Modeled by Diffusive Growth [J]. Journal of Neuroscience Methods, 2006, 157(1): 132-141.
- [36] 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.
- [37] Zubler F, Douglas R. A Framework for Modeling the Growth and Development of Neurons and Networks [J]. Frontiers in Computational Neuroscience, 2009, 3: 25.
- [38] Lin Xianghong. Generation and Analysis of 3D Virtual Neurons Using Genetic Regulatory Network Model [C]// Proceedings of the 10th International Symposium on Neural Networks. [S. l.]: Springer, 2013: 9-18.
- [39] Chen Jen-Yung. A Simulation Study Investigating the Impact of Dendritic Morphology and Synaptic Topology on Neuronal Firing Patterns [J]. Neural Computation, 2010, 22(4): 1086-1111.
- [40] van Elburg R A J. Impact of Dendritic Size and Dendritic Topology on Burst Firing in Pyramidal Cells [J]. PLoS Computational Biology, 2010, 6(5).