

THANS：神经突发育的物化动力学系统

国际大学生类脑计算大赛 2019

作者：田洋 何炜华 贾以涵

组织：清华大学 0128 队

时间：October 8, 2019

版本：3.08



Spark workshop

目 录

1 摘要	1
2 引言	2
3 总体设计	4
3.1 核心思路	4
3.2 系统架构	5
3.3 创新点	8
4 THANS: 作为神经突发育的物理理论和脑科学实验平台	10
4.1 数学符号和定义	10
4.2 神经突发育涉及的物理、化学过程	11
4.3 板状伪足的初始化	12
4.4 神经突的分化: 轴突与树突的形成	13
4.5 神经突的伸长和分支	14
4.6 多种类神经元的发育实验	16
5 THANS: 作为类脑智能的启发平台和计算系统	19
5.1 人造类脑组织的复杂网络分析	19
5.2 人造神经元的感受野与类脑智能模型的网络结构设计	20
6 总结	23
6.1 技术展望	23
6.2 应用展望	23
A 数学与生物学细节解释	25
A.1 具有静息态细胞膜的细胞的亚膜钙离子浓度估计与板状伪足生长概率估计	25
A.2 ODE 形式下的 THANS 系统	25
A.3 神经突生长导向	26
B 实验参数设置	27
C 常见问题集	28

第1章 摘要

作为神经元发育和可塑性机制的基本元素，突触形态发生学的生物物理机制是理解神经系统拓扑性质的关键。近来，越来越多的研究已经揭示了这一生物物理系统在沟通对突触可塑性的唯象分析和对构造神经结构的物理化学机制这两大领域过程中的重要性，为脑科学和类脑计算提供潜在的突破方向。在我们的研究中，我们建立了一个由生物物理模型和计算模型组成的系统 THANS，为分析和模拟这一生物物理动力学机制奠定了基础。为了展示该系统的应用潜力，我们首先基于 THANS 在计算机环境内定向发育了大规模人造类脑组织，并解析了类脑组织的拓扑性质。而后，我们分析了人造神经元的级联感受野的性质，以此对类脑智能模型的网络结构设计提出可能的指导。

As a basic element of the development and plasticity of neurons, the biophysical dynamics mechanism of synaptic morphology is the key to understand the topological properties of the neural system. Recent researches have suggested the significance of this biophysical dynamics system in bridging the gap between the phenomenological analysis of synaptic plasticity and the physicochemical processes that define the neural structure. In this project, we present both the analytic and computational models to analyze and simulate this biophysical dynamics, which can pave the bases of the further analyses for the neural morphogenesis. To indicate the utilization potentiality of our system, we first culture large-scale brain-like organs in computer simulations based on it, and analyze the topological properties of those complex networks. Moreover, the features of perception field of artificial neurons are also analyzed in our system, which helps to suggest a possible design for the network structures of brain-like intelligence models.

关键词：神经突发育；物理化学；动力学分析；计算机仿真；

第2章 引言

神经元网络中的各类动力学机制在很大程度上取决于神经元之间的突触连接模式 [1]。在机器学习领域中，尽管网络量级的扩展和赋权方法的更新在大量任务中实现了显著的学习性能提升 [2]，仍有许多工作表明网络的拓扑结构也对网络性能提升产生重大影响，这与脑科学界关于网络结构支撑认知机能、认知机能塑造网络结构的发现相契合。在这些研究中，进化神经网络（NEAT）[3]、超限学习器（ELM）[4] 和权重不可知神经网络（WANN）[5] 等模型都具有深远的启发意义。

在关注网络拓扑结构的研究中，大多数模型均是脑启发算法 [6][2]。通过在学习器中模拟自然神经系统的相应特性，研究者为网络拓扑结构的设计和迭代寻找到了生物学合理性。作为自然存在的大量级网络，大脑具有复杂的拓扑结构 [7]。神经元细胞在各类化学素诱导和可塑性机制下形成和更新着多样的突触连接，触发了多样的动力学机制。这一过程既涉及微观的生物分子运动和化学反应 [8]，也覆盖了宏观的神经突形态发生和神经网络的拓扑动力现象。如果能在机理上完整解析这些互相耦合的非线性动力系统，则既能推进脑科学的研究，也能为诸如脉冲神经网络（SNN）[9] 等类脑智能模型的研究提供更丰富的启发。

受益于生物物理学和计算机模拟技术的进步，近年来出现了许多模拟神经生长和神经突发育的研究。目前，该领域对于神经突发育的主要研究成果可概括如下：

- 板状伪足初始化。由细胞表面的小的不均匀性引发的正反馈机制如何建立初始神经突向外生长的数学模型 [10][11][12]。假设钙是促进细胞向外生长的形态发生素。细胞表面的小凸起产生局部去极化，导致钠和钙进入升高，同时凸起的钙依赖性增长，最终导致神经突形成 [13]。
- 神经突竞争、分化。由于化学反应和细胞内物质运输系统的非线性，如果一个神经突具有较大的初始生长速率，其神经突末端的化学物质消耗就会更多，从而挤占其他神经突能够获得的化学物质。这最终导致少数神经突快速生长，而其他神经突生长速度缓慢，从而造成轴突和树突的分化 [14]。
- 神经突生长。神经突生长速率一般被认为是关于神经突生长末端可用的游离微管蛋白量的函数。在钙离子、MAP-2 等多种生物分子的作用下，微管蛋白逐步聚合形成神经突并向目标延伸 [15]。
- 神经突的生长定向。神经突具有沿着通向适当目标的路径生长的特性，这来于自神经突生长锥感知外部化学梯度的能力。已有研究的建模工作主要侧重分析生长锥感知外部化学梯度 [16] 从而诱发转向的能力 [17]。
- 神经突分叉。神经突分枝或是由生长锥的分叉而形成，或是沿着已有神经突新分支的间隙形成 [18]。目前已有的模型主要关注外部环境对分叉的影响，以及细胞骨架的力学结构 [19][20]。

虽然取得了诸多科学进展，但上述研究也存在固有的不足——大多数基于生化反应

机制的已有模型只停留在对局部现象的解释中，而模拟整个神经细胞生长的模型则集中在唯象描述上，并做了过多的强假设，导致与底层的生化反应机制研究脱节。加入强假设可以使得模型便于计算，但难以还原真实的神经系统发育涉及物理化学和形态发生动力学，由该模型形成的拓扑结构也难以被有效表征。在长期的计算机科学、人工智能的研究过程中，研究逐渐发现，基于对神经突发育进行唯象解析的计算神经理论建立的类脑模型或学习器存在解释性的空白，且无法有效保证网络性能的优越性。

目前，几乎所有的脑启发算法仍建立在唯象的计算神经原理上，只能对大脑承载的自然智能进行高代价的“形似”，而无法达到“神似”。由于缺乏详细的生物物理理论支撑，类脑智能研究者既需要面对类脑模型建立本身的困难，又要面对理论支撑模糊、缺乏有效指导的障碍。这对类脑计算和人工智能的发展以及更长远的突破不利。

为了弥补已有研究的不足，我们希望能建立一个解析而非唯象的生物物理模型，将神经突发育和神经间网络结构的拓扑动力学现象与底层的物理、化学机制直接联系在一起，从而沟通神经系统内的生化动力学与神经突的发育和可塑性，为脑科学和类脑智能领域提供更完备、有效的理论支撑和模型指导。

第3章 总体设计

3.1 核思路

一个描述神经突发育的机理模型既需要涵盖神经突生长涉及的物理化学和形态发生动力学，也需要涉及它们在神经系统内多层次的交互现象。为了满足这一需求，该机理模型需要具备如下三个方面：

- 生物化学反应系统。该系统定义了由生物分子形成、再结合、相变和消散诱发的诸多动力学机制，描述了神经元胞外、胞内的化学反应。
- 粒子运动系统。该系统描述了各化学物质随着浓度梯度和主流的运动而形成的空间分布的动态变化，定义了对流、扩散的物理运动机制。
- 神经突发育系统。该系统基于化学物质分布动态更新神经突的拓扑结构、方向以及长度，构成了神经突形态发生学的基础。

上述三个非线性动力系统基于关键化学物质的浓度分布互相耦合。在这些系统中，相应物质的浓度分布受不同物质间的化学反应、生物分子的物理运动以及从生物分子到神经突结构的转化过程影响而实时变化。它既是三个系统的共享输入，也属于各系统输出的一部分，从而保证了系统迭代的可行性。上述关系在下图中有更形象的展示。

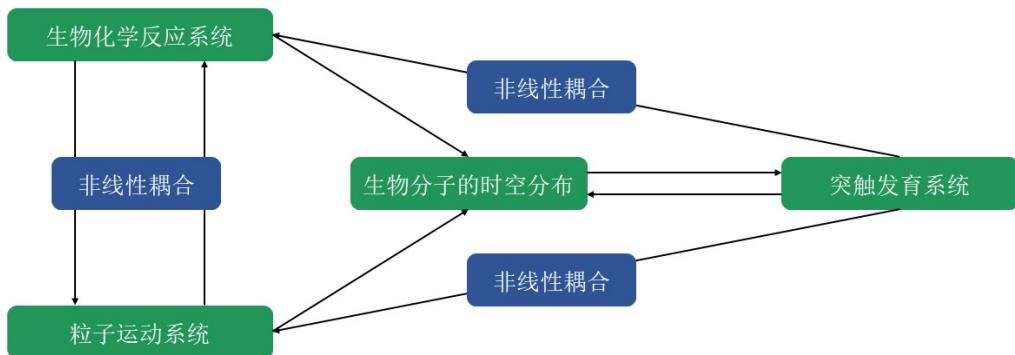


图 3.1: 系统整体设计

在我们的研究中，上述系统得以实现并被命名为THANS。THANS的全称是Tsinghua Artificial Neural System，它既是一个基于微分方程和动力系统分析构筑的生物物理理论，也是一个运用数值计算和计算机图形学工具的模拟实验平台。在面向神经科学的研究、构筑神经突发育的机理模型和实验平台的同时，THANS也希望成为类脑智能研究的启

发来源和计算工具。下图展示了同时面向科学和技术的 THANS 系统与神经科学、类脑智能研究的关系。

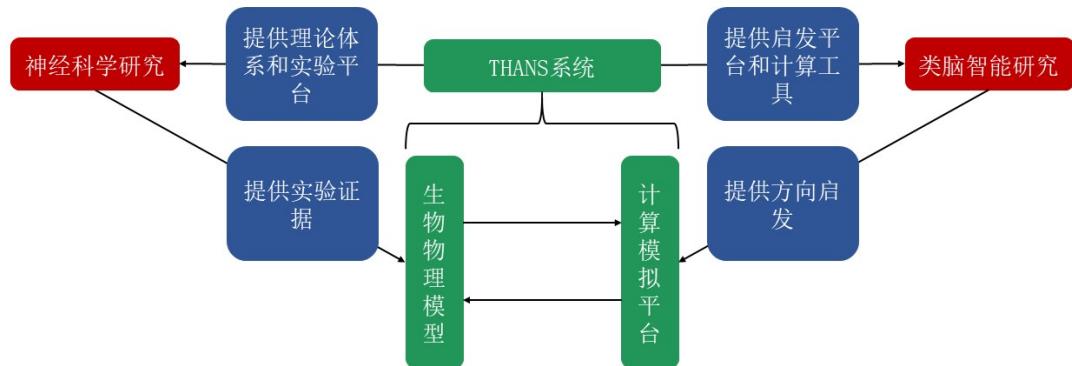


图 3.2: THANS 系统的理论、应用支撑，以及作用和价值

3.2 系统架构

正如前文所述，一方面，THANS 系统是作为生物物理理论的科学理论；另一方面，它也是面向类脑智能的技术系统。所以，THANS 的架构既包含由微分方程和动力系统承载的抽象理论，也包含有数值计算支撑的计算模拟系统。

3.2.1 生物物理模型

作为生物物理理论的 THANS 主要依据已有的神经科学实验研究结论进行模型构筑。具体而言，钙离子、微管蛋白和 MAP-2 蛋白是 THANS 系统的核心关注点。其中，各类物质在神经突发育过程中的具体作用如下：

- 钙离子是神经突发育的触发器。通过扩散和内流，钙离子能够改变其局部浓度梯度，并最终影响神经突的发育情况。
- 微管蛋白是构成神经突生长锥的核心物质，它产生于体细胞的中心器内，并通过扩散和主动运输形成细胞内的浓度梯度。
- MAP-2 蛋白是一类特殊的微管辅助蛋白，它扮演着微管蛋白结合剂的角色。一般而言，MAP-2 蛋白具有未结合、结合并去磷酸化、结合并磷酸化三种状态。通过作用于微管蛋白结合为微管的过程，MAP-2 蛋白能够决定神经突的生长和分叉状况。

三类化学物质互相作用的关系构成了 THANS 系统的生化反应子系统的核心。下图是该子系统的架构示意图。

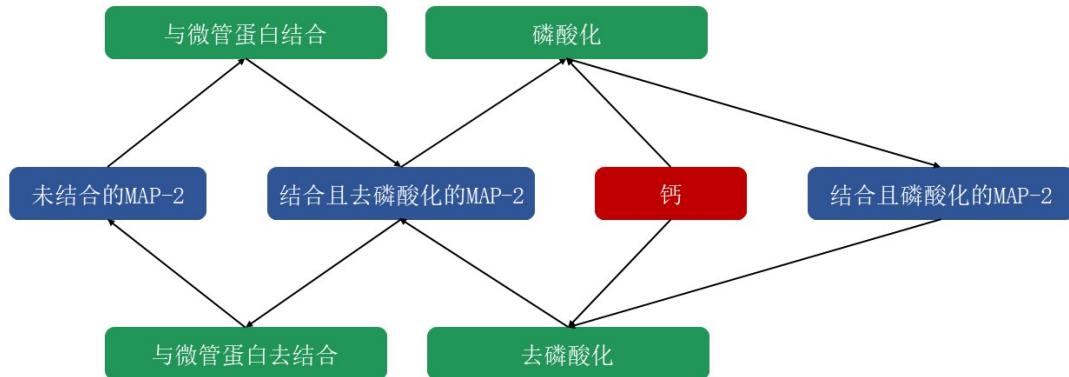


图 3.3: 生化反应子系统架构

同时，三类化学物质还会受到神经系统内粒子运动系统的作用。胞体内的主动运输和扩散、胞体外的对流和扩散，以及两者形成的浓度梯度差导致的内流和跨膜运输将从物理运动层面影响各物质的空间分布。下图是该子系统的架构示意图。

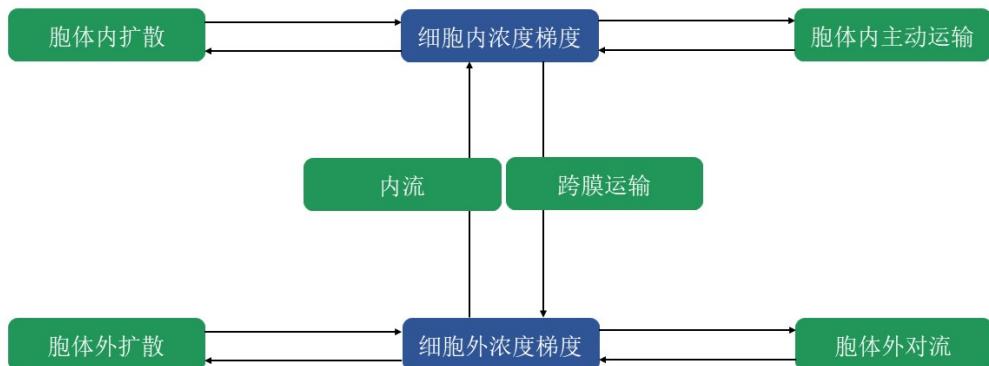


图 3.4: 粒子运动子系统架构

与化学反应和粒子运动互相耦合的是神经突发育子系统。在该系统内，生物分子的化学反应结果成为了神经突形态发生学的输入，并诱导了包括伸长、分叉等的神经突发育动力学机制。下图是该子系统的架构示意图。

基于上述三个子系统，THANS 沟通了微观的生物化学反应、粒子运动与宏观的神经突形态发生学，从而完整地解析了神经突发育相关的复杂动力学机制。

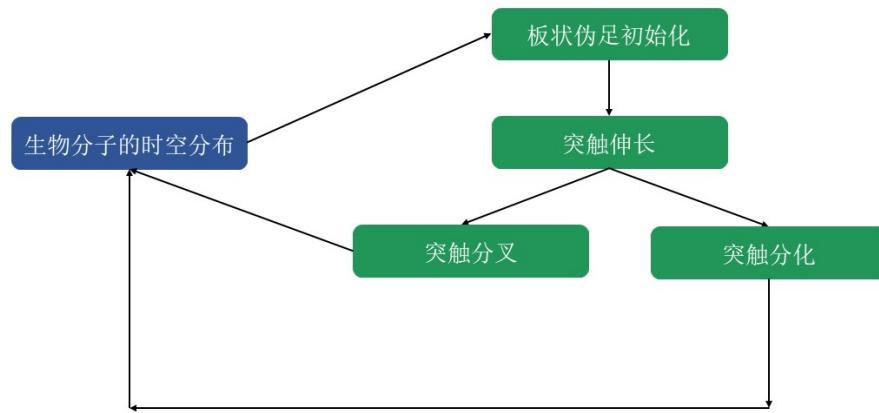


图 3.5: 神经突发育子系统架构

3.2.2 计算模拟平台

作为计算模拟平台的 THANS 主要依基于其生物物理学模型进行数值计算和可视化，从而将抽象的生物物理理论和复杂的动力学现象在计算机层面进行复现。

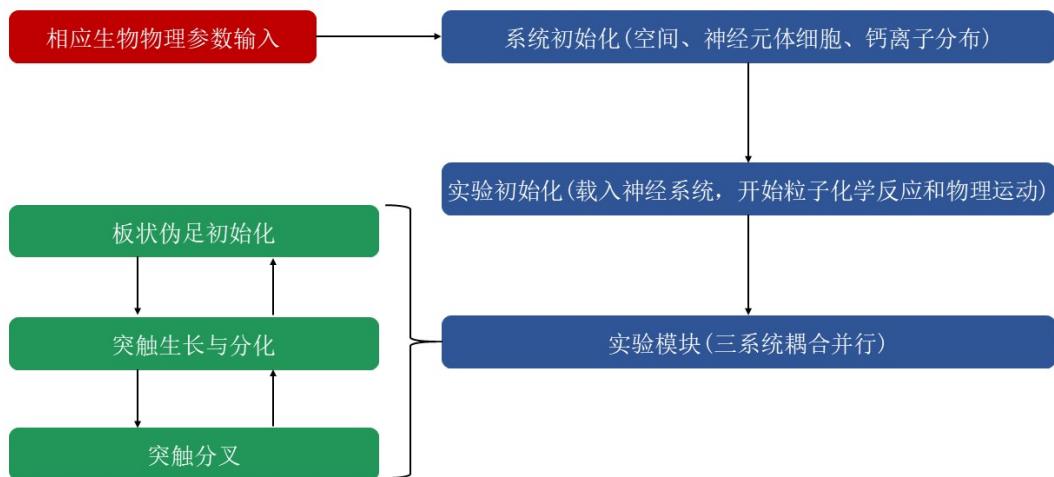


图 3.6: 计算模型平台架构

在本研究中，我们首先基于前向中心插值法 (FTCS) 以及二阶欧拉隐式法 (MEM) 的搭配使用，在可接收的计算复杂度范围内将生物物理模型中的微分方程进行迭代求解，得到了最低能保证为二阶精度的优良数值解。在此基础上，我们构筑了如下计算模拟框架进行参数实时计算、同步和可视化。

3.3 创新点

总体而言，与目前领域内的主流模型相比，我们的工作是第一个在解析层面完整涵盖神经突发育的所有主要化学物理动力学和形态发生过程的模型。我们的理论尝试建立了相应的生物分子动力学到神经元形态发生学之间的完整桥梁。在这一工作中，我们不对相关过程进行简化描述，也不作数学上合理但与生物化学脱节的强假设。这使我们能够分析神经组织生长的内在的动力学机制，从而增强了对神经系统拓扑网络形成过程的理解。此外，基于此模型，通过模拟大脑中相关诱导因子的浓度分布，我们期望在计算机模拟中培养大规模的类脑器官，与在湿实验中培养的类脑器官作对比，并探索建立类脑智能模型的可能。

具体而言，我们的模型 THANS 与已有的经典模型相比，存在如下进步：

表 3.1: THANS 系统与已有系统的比较

模型名称	THANS	CX3D	NETMORPH	Stochastic L-system	Kiddie's model
细胞建模过程中的动态生化系统	2	0	0	0	0
神经突初始化：板状伪足的形成	2	0	0	0	0
神经突发育中的竞争与分化	2	0	1	0	0
相关生物大分子化学反应与神经突生长	2	1	1	1	2
相关生物大分子物理运动与神经突生长	2	1	1	1	2
神经突生长对生化反应过程的反馈机制	2	0	1	0	2
神经突初始化、生长对细胞膜状况的影响	2	0	1	0	0
基于生化反应机制的神经突生长定向	1	1	1	1	0
基于生化反应机制的神经突分叉	1	1	1	1	2

注：“0”代表该模型并未涉及此内容，“1”代表该模型基于一定假设简化并建模了该内容，“2”代表该模型进行了机理建模并得到了某一角度的机理模型。在列表中的各维度中，得分最高的模型将被标识为红色。

能够取得上述进步，主要在于我们进行了如下创新：



- 大尺度上的图论分析框架搭配小尺度上的物理化学动力学建模。

我们既推导出了描述微观尺度下的物理化学动力学方程，又合理地将这些偏微分方程转换为空间上离散、时间上连续的特殊常微分方程，从而与大尺度上的图论框架有机结合，既做到了机理模型的可解析性，又做到了计算复杂度的可控性以及可视化的便利性。

- 动力学分析和复杂系统理论的运用。

近年来，对神经系统进行动力学分析已经成为了物理学和神经科学的新研究方向，我们同样将动力学分析引入到建模工作中，既关注方程本身的动力学特性，也关注不同非线性动力系统间的耦合情况。

第4章 THANS: 作为神经突发育的物理理论和脑科学 实验平台

4.1 数学符号和定义

在本论文中, 为便于交流, 我们希望能做一系列符号和定义的约定。

首先, THANS 将统一采用如下符号体系:

表 4.1: 符号约定

参数	参数
β_1	β_2
β_3	β_4
微管蛋白生成量 α_t	钙离子内流量 α_c
未结合的 MAP-2 生成量 α_m	微观蛋白消解量 δ_t
钙离子消解量 δ_c	未结合的 MAP-2 消解量 δ_u
结合且去磷酸化的 MAP-2 消解量 δ_b	结合且磷酸化的 MAP-2 消解量 δ_p
约定指数 ι	约定参数 ω_p
约定指数 ς	约定参数 ω_d
伸长系数 ω_e	分叉系数 ω_b
微管蛋白主动运输系数 η_t	结合率 ε
未结合的 MAP-2 主动运输系数 η_m	微管蛋白扩散系数 μ_t
未结合的 MAP-2 扩散系数 μ_t	钙离子扩散系数 μ_t
去结合率 ψ	内流参数 C_I
单位 X Δx	单位 Y Δy
单位 Z Δz	时间单位 Δt
分叉记忆参数 C_m	分叉竞争参数 C_p

同时, 我们分别定义 S 和 N 为所有体细胞构成的集合以及神经突构成的集合。然后, 定义 $N = \bigcup_{i,j,k} N_{ijk}$, 其中 N_{ijk} 是细胞 i 的第 j 个神经突的第 k 分段。此外, 让 $L \subset N$ 作为所有神经突末端构成的集合。

此外, 在 THANS 中, 我们定义有特殊的示性函数 $\nu : \mathbb{R}^3 \times A \times B \rightarrow \{0, 1\}$, 其具体定义为

$$\nu_{(x,y,z)}^{(A,B)} = \begin{cases} 1, & (x,y,z) \in A \vee (x,y,z) \in B \\ 0, & (x,y,z) \notin A \wedge (x,y,z) \notin B \end{cases} \quad (4.1)$$

通常, 如果 $A = B$, 则 $\nu_{(x,y,z)}^{(A,B)}$ 被记作 $\nu_{(x,y,z)}^{(A)}$ 。

4.2 神经突发育涉及的物理、化学过程

我们首先需要建立生物化学反应系统、粒子运动系统和神经突发育系统间的非线性耦合。在 THANS 系统中，我们基于微分方程来进行生物物理学模型的构建。

首先，在 THANS 系统中，微管蛋白的物质浓度的时空分布可由如下方程给出——

$$\begin{aligned} \frac{\partial \lambda}{\partial t} = & \nu_{\lambda}^{(S)} \left[\alpha_t - \sum_i \frac{\partial \phi_i}{\partial t} \left(\eta_t^x \frac{\partial \lambda}{\partial x} + \eta_t^y \frac{\partial \lambda}{\partial y} + \eta_t^z \frac{\partial \lambda}{\partial z} \right) \right] + \nu_{\lambda}^{(S,N)} \left[\left(\mu_t^x \frac{\partial^2 \lambda}{\partial x^2} + \mu_t^y \frac{\partial^2 \lambda}{\partial y^2} + \mu_t^z \frac{\partial^2 \lambda}{\partial z^2} \right) - \delta_t \lambda \right] \\ & + \sum_{i,j,k} \nu_{\lambda}^{(N_{ijk})} \left[\frac{\theta_{ijk}}{\theta_{i11}} \frac{\partial \phi_i}{\partial t} \left(\eta_t^x \frac{\partial \lambda}{\partial x} + \eta_t^y \frac{\partial \lambda}{\partial y} + \eta_t^z \frac{\partial \lambda}{\partial z} \right) \right] + \nu_{\lambda}^{(L)} \varepsilon \sigma \lambda, \end{aligned} \quad (4.2)$$

其中 θ_{ijk} 是 N_{ijk} 的离心度。在这个方程中，微管蛋白的扩散和消解被定义在体细胞和神经突内，而它的生成则只发生在体细胞内。基于受神经突生长速率调节的对流项，我们描述了微管蛋白的主动运输在受到神经突生长状况反馈时的动态机制，从而实现了在微管蛋白运输维度内的神经突竞争。类似的定义还可以被发现于未结合的 MAP-2 蛋白的方程中。此外，在神经突末端，微管蛋白的去结合过程也得到了定义。

接着，钙离子的物质浓度的时空分布可由如下方程给出——

$$\begin{aligned} \frac{\partial \gamma}{\partial t} = & \nu_{\gamma}^{(S,N)} \left[\alpha_c + \left(\mu_c^x \frac{\partial^2 \gamma}{\partial x^2} + \mu_c^y \frac{\partial^2 \gamma}{\partial y^2} + \mu_c^z \frac{\partial^2 \gamma}{\partial z^2} \right) - \delta_c \gamma \right] \\ & + \nu_{\gamma}^{(U/(S \cup N))} \left[\left(\eta_c^x \frac{\partial \gamma}{\partial x} + \eta_c^y \frac{\partial \gamma}{\partial y} + \eta_c^z \frac{\partial \gamma}{\partial z} \right) + \left(\mu_c^x \frac{\partial^2 \gamma}{\partial x^2} + \mu_c^y \frac{\partial^2 \gamma}{\partial y^2} + \mu_c^z \frac{\partial^2 \gamma}{\partial z^2} \right) - \alpha_c \right], \end{aligned} \quad (4.3)$$

其中 U 是整个神经系统空间，而 α_c 是钙离子随浓度梯度而形成的内流量。

而后，未结合的 MAP-2 蛋白的物质浓度的时空分布可由如下方程给出——

$$\begin{aligned} \frac{\partial \rho}{\partial t} = & \nu_{\rho}^{(S)} \left[\alpha_m - \sum_i \frac{\partial \phi_i}{\partial t} \left(\eta_m^x \frac{\partial \rho}{\partial x} + \eta_m^y \frac{\partial \rho}{\partial y} + \eta_m^z \frac{\partial \rho}{\partial z} \right) \right] + \nu_{\rho}^{(S,N)} \left[\left(\mu_m^x \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} + \mu_m^y \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} + \mu_m^z \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \right) - \delta_u \rho \right] \\ & + \sum_{i,j,k} \nu_{\rho}^{(N_{ijk})} \left[\frac{\theta_{ijk}}{\theta_{i11}} \frac{\partial \phi_i}{\partial t} \left(\eta_m^x \frac{\partial \rho}{\partial x} + \eta_m^y \frac{\partial \rho}{\partial y} + \eta_m^z \frac{\partial \rho}{\partial z} \right) \right] + \nu_{\rho}^{(L)} (\beta_2 \sigma - \beta_1 \rho), \end{aligned} \quad (4.4)$$

虽然未结合的 MAP-2 蛋白的生成、消解、主动运输和扩散项都与微管蛋白的类似，但它在神经突末端也有去结合过程将结合且去磷酸化的 MAP-2 蛋白转化为未结合的 MAP-2 蛋白。

伴随着神经突末端的结合、去结合过程，结合且去磷酸化的 MAP-2 蛋白的物质浓度的时空分布可由如下方程给出——

$$\frac{\partial \sigma}{\partial t} = \nu_{\rho}^{(L)} (\beta_1 \rho - \beta_2 \sigma - \beta_3 \zeta \sigma - \delta_b \sigma + \beta_4 \kappa \chi), \quad (4.5)$$

其中，磷酸化率被定义为

$$\zeta = \frac{\gamma^t}{\omega_p + \gamma^t}, \quad (4.6)$$

去磷酸化率被定义为

$$\chi = \frac{\gamma^s}{\omega_d + \gamma^s}, \quad (4.7)$$

类似地，结合且磷酸化的 MAP-2 蛋白的物质浓度的时空分布可由如下方程给出——

$$\frac{\partial \kappa}{\partial t} = \nu_{\rho}^{(L)} [-(\beta_4 \chi + \delta_p) \kappa + \beta_3 \zeta \sigma], \quad (4.8)$$

基于上述方程，由微观蛋白、钙离子、MAP-2 蛋白参与的生物化学反应系统、粒子运动系统得到了定义，并且与神经突发育系统耦合在一起，从而解析了基于生化反应和生物分子物理运动的神经突发育机理。在此基础上，我们将对神经突发育进行逐阶段、多维度的分析。在后续分析中，我们将基于一定数学方法将上述 PDE 转化为 ODE 以控制计算复杂度，转换后的方程收录于附录 A.2。

4.3 板状伪足的初始化

神经元细胞的发育受到细胞膜表面附近的钙离子浓度梯度的影响。在神经系统内，这些胞体间的离子浓度梯度在时间和空间上存在着动态变化。通过求解电压门控通道存在下的钙离子对流扩散方程，我们能解析其浓度梯度在各时空维度上的变化。在此基础上，我们便可以开始探索钙离子诱导下的细胞发育机制。

基于神经科学实验发现，即使对于一个接近光滑球形的理想体细胞，这种发育过程也是不稳定的。体细胞并不会形成循序渐进的光滑球面扩张，而是会形成板状伪足的局部聚集和突出。考虑到神经突形态对体细胞大小和钙扩散速率的依赖性，我们可以推测这种不稳定性在具有可兴奋细胞膜的细胞与具有静息膜的细胞间存在一定的差异。

- 对于具有可兴奋细胞膜的细胞，这种不稳定性主要来自钙离子内流过程和亚膜钙离子浓度之间的动态耦合机制。所以，其将随着细胞体积的增大而增强。此外，细胞内部扩散率的降低也会某种程度上加剧不稳定性。
- 对于具有静息态细胞膜的细胞，细胞膜表面的凹凸不平会使得不同部位内流到细胞内的钙离子浓度出现不平衡，从而产生不稳定的生长。此外，细胞尺寸的减小与钙离子扩散增加会使得这种不稳定性显著加剧。

为了直观地理解这一不稳定的神经细胞发育过程，我们假设存在一个初始为球形的、膜表面具有一些微小自发凸起的神经元体细胞。在神经系统内，由于细胞外的钙浓度远高于细胞内的钙浓度，所以钙离子将通过细胞膜向内部扩散。这种基于浓度梯度的扩散过程既受制于膜的局部几何性质，也取决于膜的兴奋性对电压门控通道的影响。此时，在随机出现的自发微小突起中，钙离子浓度的增加量将显著高于胞体其他部位的亚膜钙离子浓度，继而增加生长的速度，形成更为明显的突起，最终发育为板状伪足。

基于 H. G. E. Hentschel 和 A. Fine 等人的研究 [12][11][10]，我们得以使用一个具有较高精度的经验估计来度量局部亚膜钙离子浓度。在 THANS 系统中，我们目前主要针对具有静息态细胞膜的神经元进行分析，其对应的亚膜钙离子浓度经验估计可在附录 A.1 中查阅。之后，基于 Blaustein 的实验发现以及 H. G. E. Hentschel 的理论，我们可以对细胞膜上任意点的板状伪足生长概率给出经验估计 P_{Growth} ，其定义可在附录 A.1 中查阅。为了进一步还原生物物理事实，在 THANS 系统中，我们使用的是基于记忆的概率分布 \hat{P}_{Growth} ，其定义为

$$\hat{P}_{Growth}(x, y, z, t) \sim v_{(x, y, z)}^{(S)} [P_{Growth}(x, y, z, t)]^{I(x, y, z, t)}, \quad (4.9)$$

其中，定义 $A(x, y, z, t) = \{(o, p, q) \mid v_{(o, p, q)}^{(S)} = 1, \|(x, y, z) - (o, p, q)\| \leq d\}$ ， d 为距离常数，在 THANS 系统中设定为 20。若存在 $(o, p, q) \in A(x, y, z, t)$ ，该点处有板状伪足，则

$I(x, y, z, t) = w$, 反之, 则 $I(x, y, z, t) = 1$ 。 w 为递减常数, 在 THANS 系统中设定为 4。

易知, 该定义使得板状伪足的生长概率估计分布具有记忆性。对于细胞膜上任意一点, 若其临近范围内已存在板状伪足, 则其形成板状伪足的概率将被显著递减。

基于这些理论, 我们进行了板状伪足的生长发育实验, 其参数设置请参见附录 B.1。我们的实验结果如下:

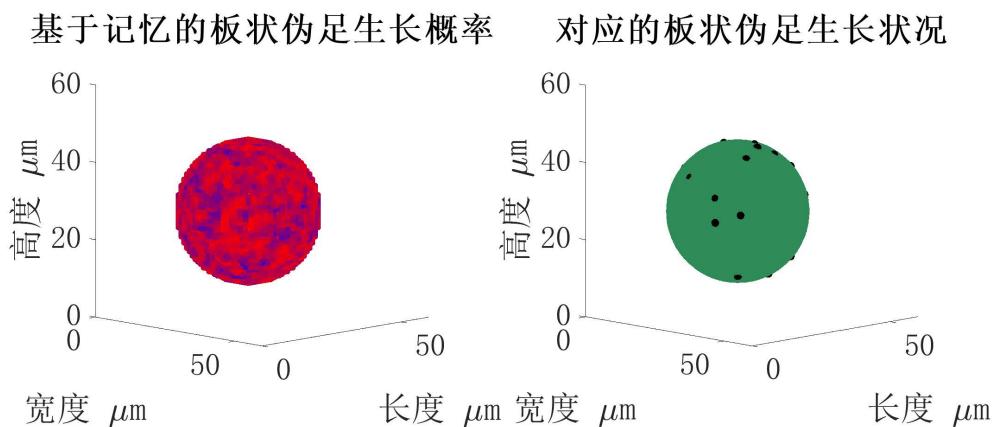


图 4.1: 第 6 次迭代中的 \hat{P}_{Growth} 分布热力图以及对应的板状伪足实际生长状况。在本图中, 最高的板状伪足生长概率的量级在 10^{-6} 。生长出的板状伪足被标识为黑色。

在完成板状伪足的生长发育后, 我们将进一步探索神经突的早期形态发育的重要阶段——神经突分化。

4.4 神经突的分化：轴突与树突的形成

对于单个神经元细胞, 神经突由一根轴突与其它树突组成。在产生初始的突起并形成板状伪足之后, 这合机些板状伪足将进一步生长发育形成神经突, 其中一个将分化成轴突, 而其它将分化为树突。

过去的研究表明, 神经突起的分化是由神经突伸长对相关生物分子产生和化学反应系统的反馈引起的。许多参数都会影响生长中的神经突对相关化学物质的竞争。如果其中一个突起具有较高的微管蛋白组装速率常数或较低的消解速率, 它可以在相当长的一段时间内通过大量消耗微管蛋白等化学物质的方法, 减缓甚至阻止其他突起的生长。

类似地, 基于 THANS 系统内的生化反应系统和粒子运动系统, 我们也可以推导出类似结论——

- 微管蛋白和未结合的 MAP-2 蛋白均只在体细胞内以一定速率生成, 所以在单位时间内能够运输至各神经突的物质浓度总额是有限的, 分别为 α_t 与 α_m 。
- 由于微管蛋白和未结合的 MAP-2 蛋白的主动运输项受到神经突生长速率的正反馈,

即

$$\forall i \in I, \frac{\partial}{\left(\frac{\partial \phi_i}{\partial t}\right)} \left(\sum_{j,k} v_\lambda^{(N_{ijk})} \left[\frac{\theta_{ijk}}{\theta_{i11}} \frac{\partial \phi_i}{\partial t} \left(\eta_t^x \frac{\partial \lambda}{\partial x} + \eta_t^y \frac{\partial \lambda}{\partial y} + \eta_t^z \frac{\partial \lambda}{\partial z} \right) \right] \right) \geq 0, \quad (4.10)$$

$$\forall i \in I, \frac{\partial}{\left(\frac{\partial \phi_i}{\partial t}\right)} \left(\sum_{j,k} v_\rho^{(N_{ijk})} \left[\frac{\theta_{ijk}}{\theta_{i11}} \frac{\partial \phi_i}{\partial t} \left(\eta_m^x \frac{\partial \rho}{\partial x} + \eta_m^y \frac{\partial \rho}{\partial y} + \eta_m^z \frac{\partial \rho}{\partial z} \right) \right] \right) \geq 0, \quad (4.11)$$

所以生长速率越高的神经突将占用越大比例的微管蛋白和未结合的 MAP-2 蛋白，从而进一步促进自身的生长。

- 由于 α_t 与 α_m 在单位时间内几乎恒定，所以对于任意神经突 i ，我们知道其通过主动运输获得的微管蛋白和未结合的 MAP-2 蛋白的量将受到其他神经突的抑制，即

$$\forall i, w \in I, \frac{\partial}{\left(\frac{\partial \phi_w}{\partial t}\right)} \left(\sum_{j,k} v_\lambda^{(N_{ijk})} \left[\frac{\theta_{ijk}}{\theta_{i11}} \frac{\partial \phi_i}{\partial t} \left(\eta_t^x \frac{\partial \lambda}{\partial x} + \eta_t^y \frac{\partial \lambda}{\partial y} + \eta_t^z \frac{\partial \lambda}{\partial z} \right) \right] \right) \leq 0, \quad (4.12)$$

$$\forall i, w \in I, \frac{\partial}{\left(\frac{\partial \phi_w}{\partial t}\right)} \left(\sum_{j,k} v_\rho^{(N_{ijk})} \left[\frac{\theta_{ijk}}{\theta_{i11}} \frac{\partial \phi_i}{\partial t} \left(\eta_m^x \frac{\partial \rho}{\partial x} + \eta_m^y \frac{\partial \rho}{\partial y} + \eta_m^z \frac{\partial \rho}{\partial z} \right) \right] \right) \leq 0. \quad (4.13)$$

为了进一步检验这一结论，我们运用已有方程开展了相应实验对神经突早期发育的竞争机制进行了分析和可视化。实验设定参数见附录 B.1，实验结果展示如下：

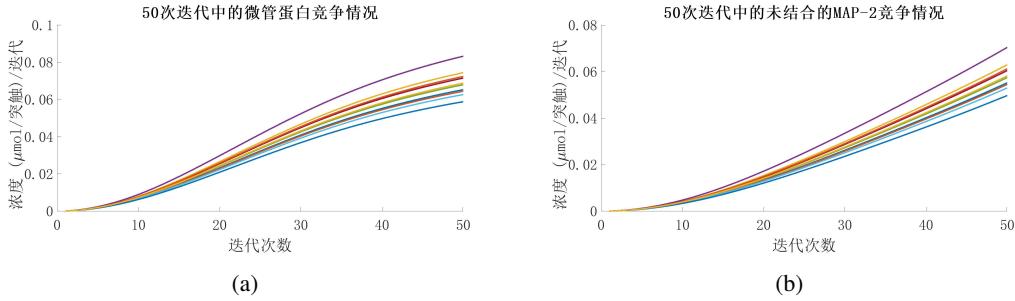


图 4.2：神经突发育早期的神经突间竞争。

4.5 神经突的伸长和分支

在神经系统中，神经突的生长包括基于微管、微丝累积而形成的神经突伸长，也包括由生长锥二分导致的神经突分叉。这一神经突形态发生过程依赖于微观层面的生化反应和粒子运动过程：

- 在钙离子的催化作用下，磷酸化和去磷酸化过程活跃度增加，从而加速 MAP-2 蛋白在 3 态之间的转化，使得微管蛋白更加迅速地形成微管。在微管的支撑下，神经突将进一步延伸。
- 在磷酸化和去磷酸化过程的作用下，生长锥以一定概率形成二分结构，从而使得神经突形成分叉。

具体而言，神经突伸长的方程可被定义为——

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = v_\rho^{(L)} (\omega_e \varepsilon \sigma \lambda - \psi), \quad (4.14)$$

而在 n 时刻，神经突形成分岔的概率可有如下经验分布——

$$P(i, j, k, n) = v_P^{(L)} \omega_b \frac{\kappa_{ijk}}{\kappa_{ijk} + \sigma_{ijk}} e^{-\sqrt{n\Delta T}} \left(\sum_k v_\rho^{(N_{ijk})} \right)^{C_m} 2^{-\theta_{ijk}} \frac{\sum_k 2^{-\theta_{ij}}}{\sum_k v_\rho^{(N_{ijk})}}, \quad (4.15)$$

在得到上述定义后，我们最终完成了微观的生化反应和生物分子运动过程与宏观的神经突形态发生过程的非线性耦合，从而为后续开展人造神经系统的实验奠定了基础。

作为预实验，我们首先可视化了 320 次迭代中，THANS 系统在三个子系统实时传递参数的设置下，各关键方程的数值解迭代轨迹。具体实验设置可见附录 B.1。可视化结果见下图组：

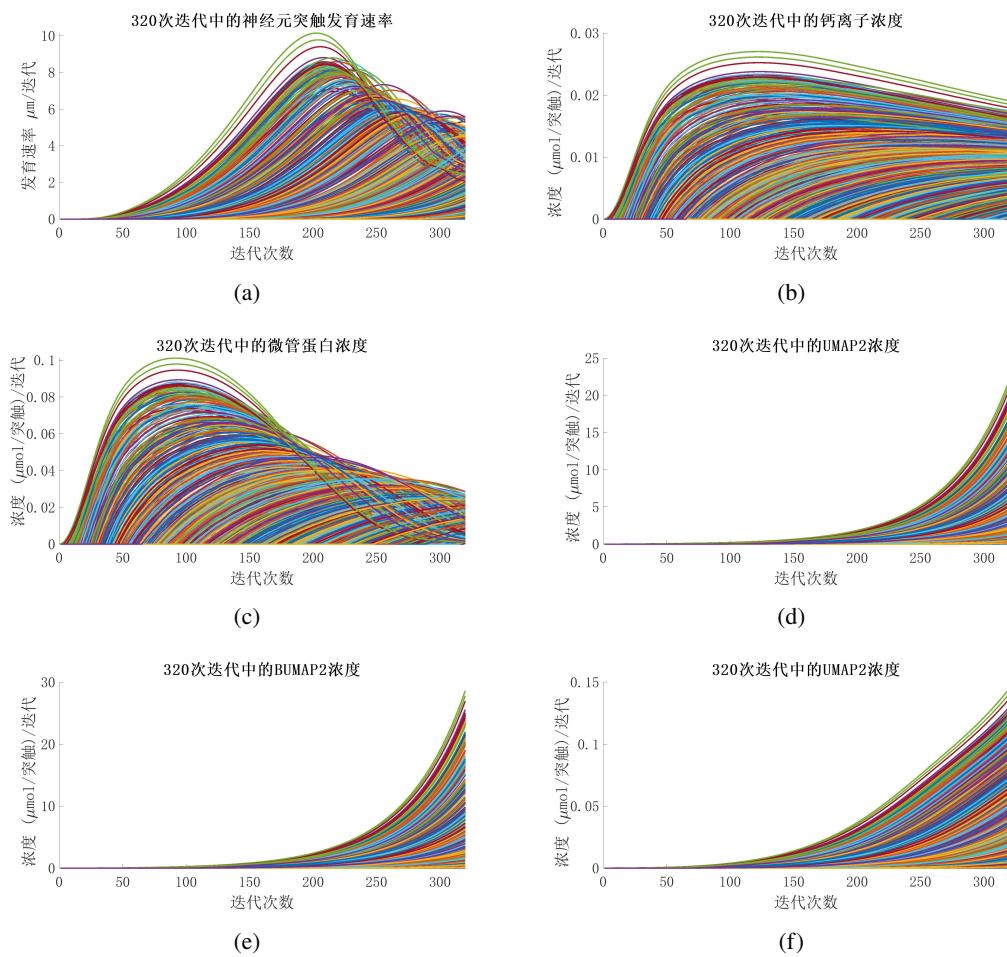


图 4.3：各生物分子浓度的时间变化轨迹以及生长速率曲线

此外，为了验证神经突形成分岔的概率的经验分布的合理性，我们需要验证在神经突发育早期和中期是否存在由神经突旺盛发育导致的神经元理性度的迅速下降。在实验中，我们记录了 1 个神经元在 320 次迭代中神经元离心度的期望分布，并得到如下结果：

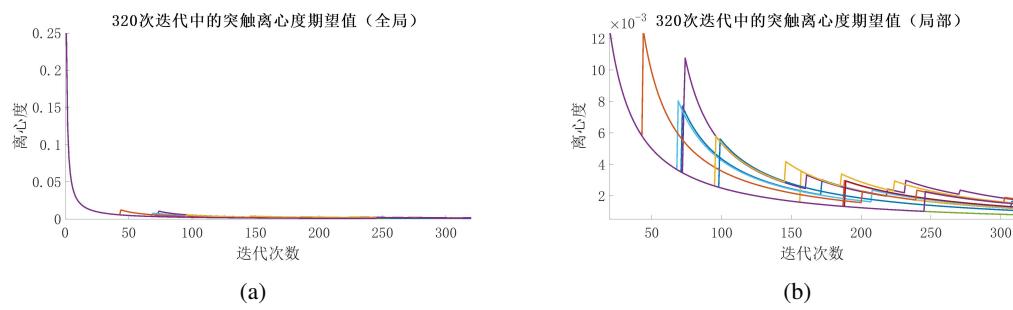


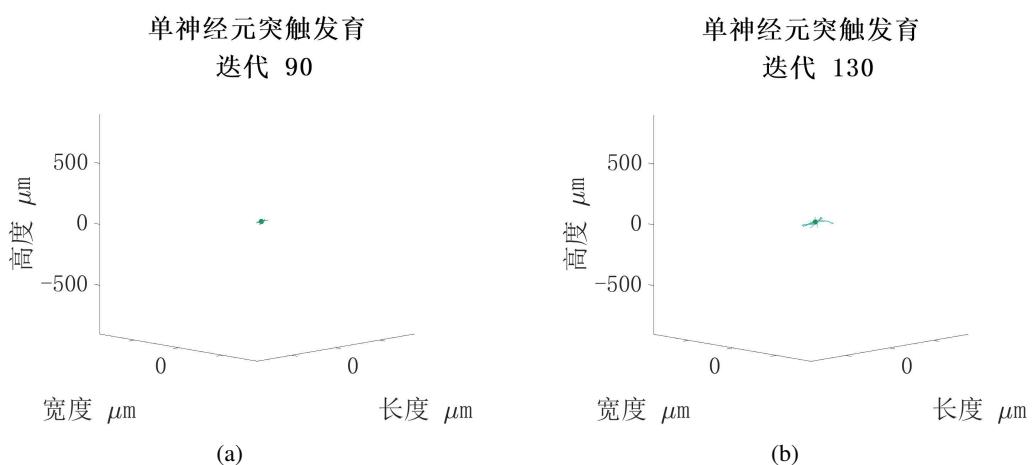
图 4.4: 神经元离心度的期望值的迭代轨迹

4.6 多种类神经元的发育实验

类脑器官培养已经成为发育生物学和脑科学的核心研究课题之一。出于科学研究、技术突破等各种目的，研究人员希望能在体外的湿实验环境或计算机系统内定向发育符合神经系统自然属性的人造类脑组织乃至器官。在这一过程中，理论神经科学承担了寻找发育定向机制的任务。

作为一个解析的生物物理模型，THANS 系统能够从底层的钙离子、微管蛋白以及 MAP-2 蛋白的生化反应和粒子运动推及顶层的神经突发育和神经网络连接的动力学机制，这为发育类脑组织提供了可能性。但目前，神经科学界尚未对神经突伸长的导向机制得出完整的实验结论，所以我们暂时无法对该机制进行解析。在 THANS 系统内，我们基于已有计算神经模型对这一机制进行了唯象模拟，详细设定见附录 A.3。在完成这一设定后，THANS 系统已能完整覆盖所有神经突发育的主要机制。此时，基于 THANS 系统进行神经元定向发育是可行且高效的。

在 THANS 系统内，我们设置了对应客观世界的物理量纲，并在此基础上进行相应时间尺度的神经元定向发育实验，得到了如下发育序列：



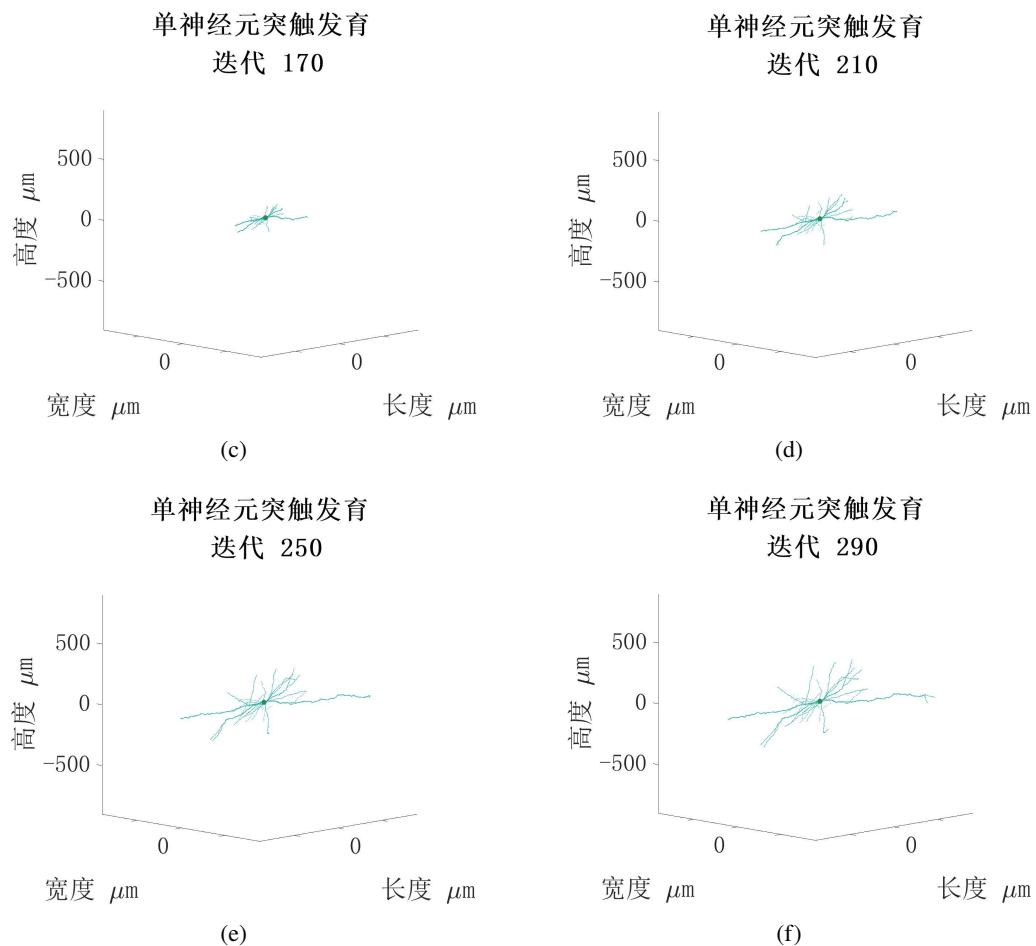
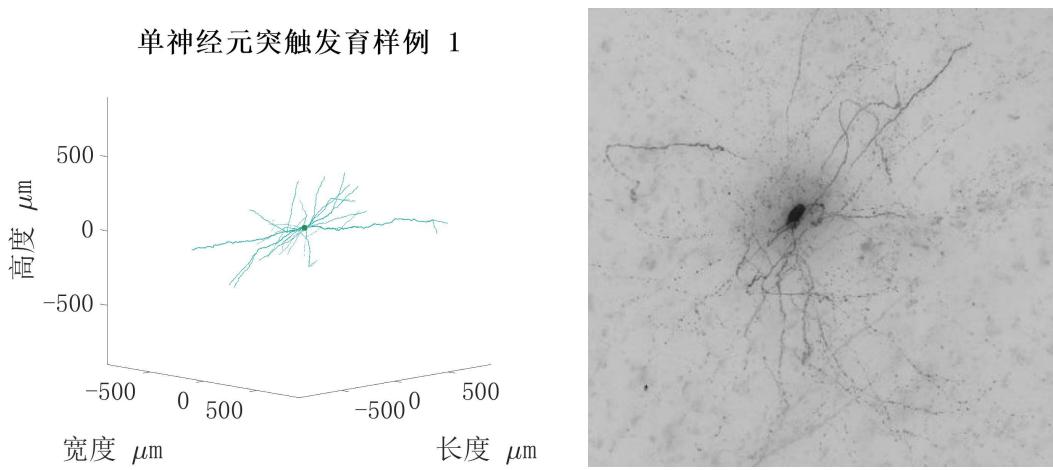


图 4.5: THANS 定向发育的神经元神经突生长序列。

为了进一步展示这一应用的潜力，我们开展了多次神经元定向发育实验。实验设置参考附录 B.1。在下图中，我们展示了实验结果与艾伦脑科学研究中心 (Allen Institute for Brain Science) 提供的真实解剖数据的对比 [21]，希望以此检验 THANS 系统的各类设定是否具有合理性。



(a) THANS 系统定向发育的多棘神经元 (Spiny Neuron) (b) 位于角回 (angular gyrus) 的真实神经元解剖结构

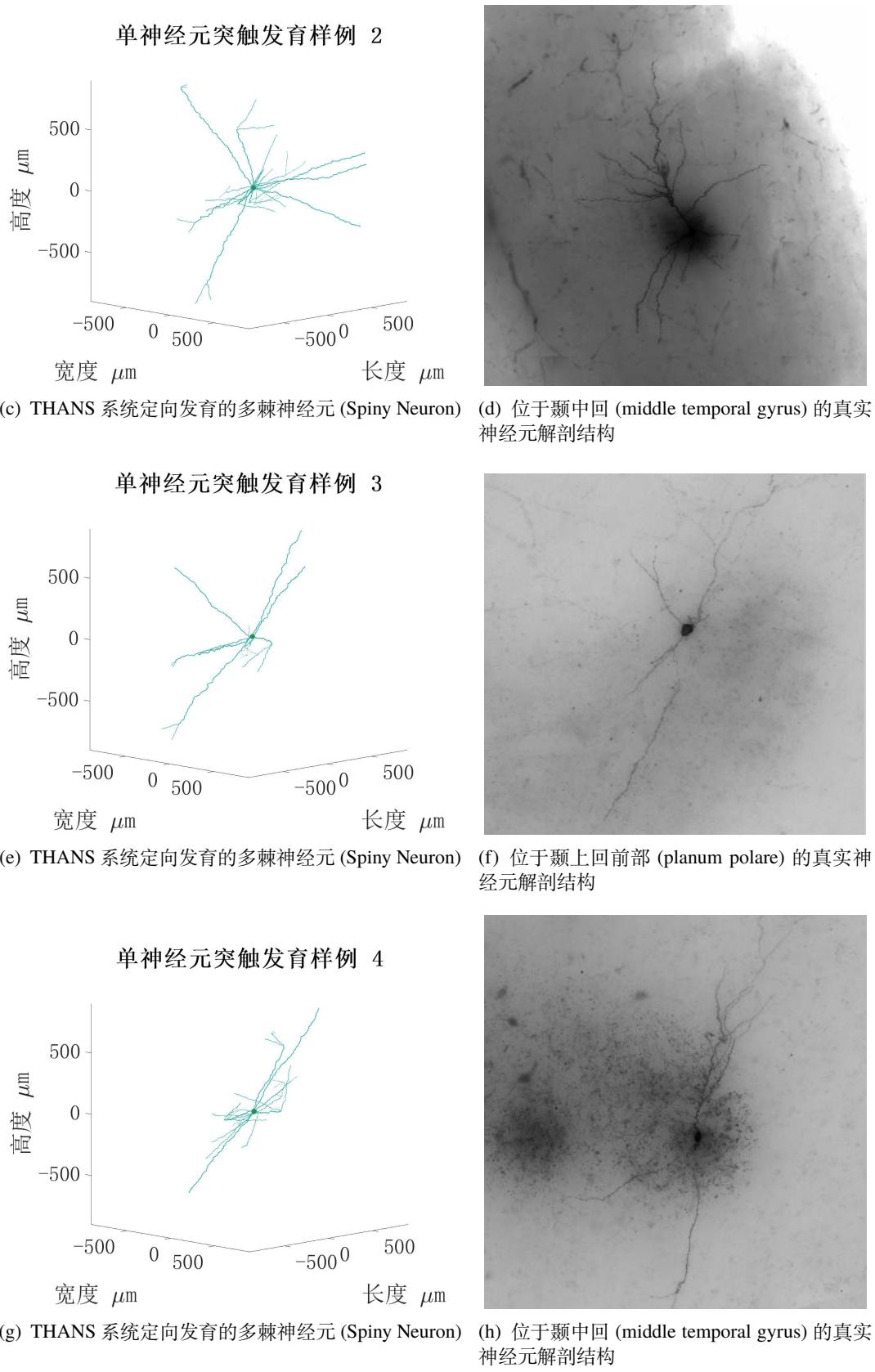


图 4.6: THANS 定向发育的神经元与艾伦脑科学研究中心的真实神经元数据的对比。

可以看出，基于 THANS 系统定向发育的神经元在形态上与部分脑区的真实神经元解剖数据具有高度的相似性。这在更形象的层面印证了 THANS 系统的合理性。

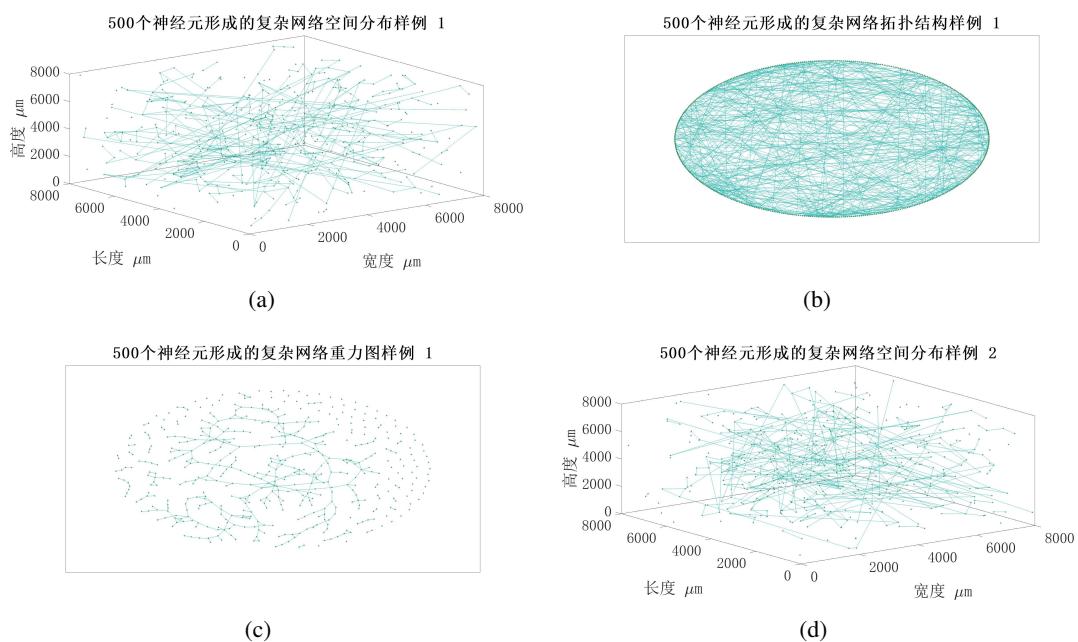
第5章 THANS: 作为类脑智能的启发平台和计算系统

基于生物物理模型, THANS 系统已能为类脑智能研究提供一个结构清晰、完全解析的理论支撑, 避免了解释性和可靠性的空白。在此基础上, 为了给类脑智能研究者提供更易实践、更易工程化的工具平台和计算系统, 我们在研究中始终坚持 THANS 既立足于科学, 也面向于技术。在本部分, 我们将展示一些基于 THANS 能够迅速开展的信息学、生物物理学分析, 以此证明 THANS 系统的工程应用潜力。

5.1 人造类脑组织的复杂网络分析

大脑是一个量级巨大的复杂网络系统。近年来, 越来越多的研究开始尝试对作为大脑的网络拓扑结构进行解析。在高时间、空间复杂度的代价下, 已有研究依靠大型计算资源和长期工作得以攻克蠕虫、小鼠的脑神经网络解析。然而, 由于普遍缺乏理论神经科学指导, 上述研究只能还原并存储扫描的神经网络结构, 而无法进一步解析网络上由神经元发育和神经元活动形成的生物化学、电化学动力学现象, 从而导致网络结构和网络机能的割裂。这一缺陷限制了上述工作对神经系统的认知机能的解析能力, 也对类脑智能研究者直接借鉴其成果造成了阻碍。

THANS 系统能够完整解析具有静息态细胞膜的神经元的神经突发育过程, 在能定向发育符合真实数据的人造神经元的同时, 也能扩大规模形成多神经元的复杂网络。在本研究中, 我们分别使用 500、2000 个神经元进行了人造类脑组织发育实验, 并运用图模型对神经元间的连接状况进行提取, 所得到的复杂网络及其拓扑结构、重力分布如下图所示:



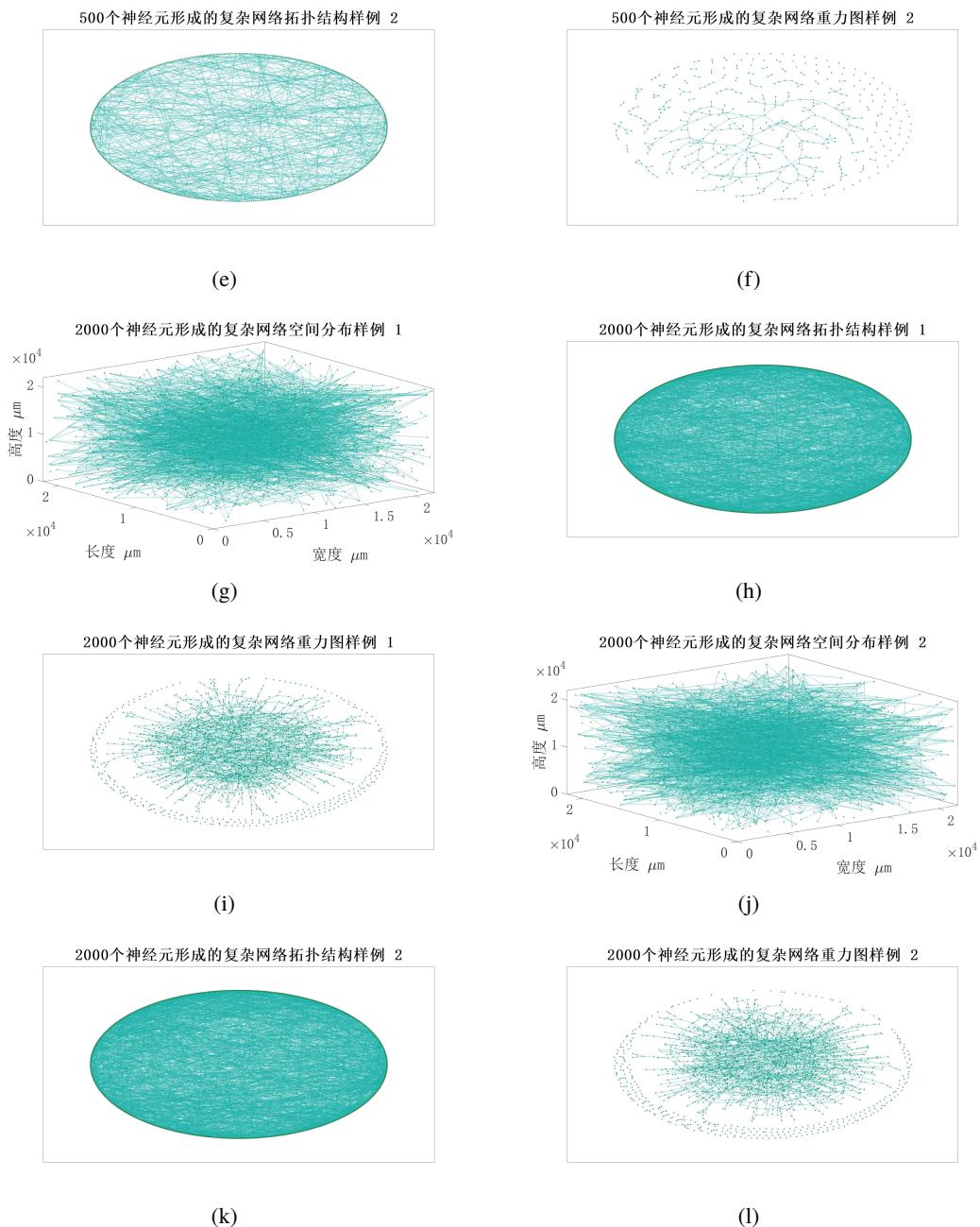


图 5.1: THANS 发育的类脑组织的复杂网络样例。在本图组中，两个神经元间存在边当且仅当其神经突建立了神经突-神经突或神经突-体细胞联系中的至少一种。

基于上述图组，可以看出 THANS 发育的类脑组织在 500 和 2000 个神经元的设定下已经出现了大量级的连接。在真实的神经系统中，神经元间的连接常是过饱和的，以此达到信号传输的高时效性和高鲁棒性。运用这些网络拓扑结构，我们可以对神经系统内的信息交流状况进行一定的分析。

5.2 人造神经元的感受野与类脑智能模型的网络结构设计

大脑的认知机能依赖于神经元的集群电化学活动。在神经系统对输入信息进行编码、存储以及提取的过程中，网络的拓扑结构起到的作用至关重要。对于神经元间的信息交

互，一个重要的影响因素是网络内突触的连接分布。运用最小生成树提取以及中心度度量的方法，我们提取了 2000 个神经元构成的类脑组织的极小连通分支以及强连通分支内的中心度分布情况，并得到如下结果图：

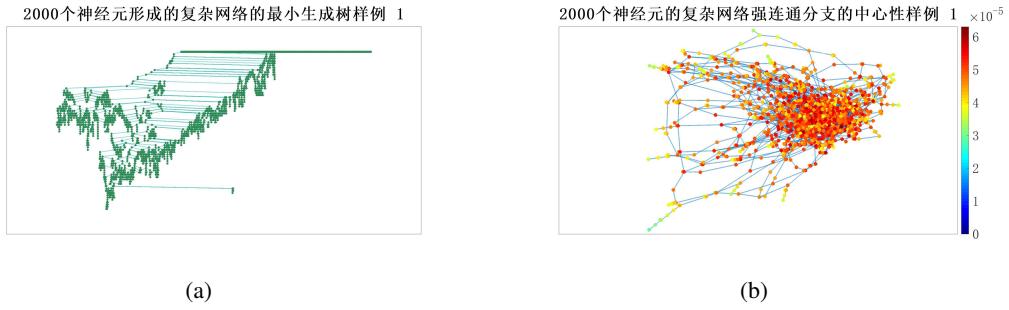


图 5.2: THANS 发育的类脑组织的网络连通情况。

在 THANS 中，中心度定义为每个神经元 i 出现在其他任意两个神经元 j 和 k 之间的最短路径上的概率期望，该定义也等价于每个神经元 i 的感受野包含 j 且 i 在 k 的感受野内的概率期望，从而可以分析神经元间连接的饱和程度以及强连通分支上的神经元的感受野大小。

对于一个神经元，其下辖的所有神经元构成其感受野，感受野的大小将直接基于 STA 机制影响该神经元的动作电位发放，从而影响其承载的信息编码功能。在已有的类脑智能研究中，许多模型开始尝试建立感受野的概念。超限学习器 (ELM) 设定一个神经元可以存在于至少一个神经元的感受野内，而脉冲神经网络 (SNN) 则直接基于 STA 机制进行网络结构设计。基于 THANS 系统发育的人造类脑器官，我们可以有效地分析神经元感受野的性质，从而为类脑智能模型提供网络结构设计的启发。

首先，我们可以得到包含 2000 个神经元的类脑组织的神经元中心度分布以及度分布：可知，大部分 (71%) 的神经元的度均集中于 3 左右，度的期望值为 0.2755。同时，

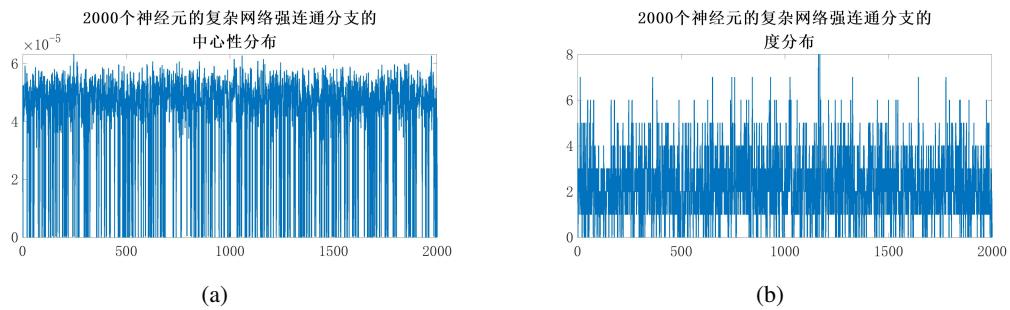


图 5.3: THANS 发育的类脑组织的神经元中心度分布与度分布。

中心度的期望值为 0.000042154。在此基础上，我们可以基于递推逐级生成神经元的感受野。在 THANS 系统内，对于神经元 i ，其最终的感受野大小定义为

$$\mathcal{N}(i) = \sum_{j_1} a_{ij_1} \left\{ \sum_{j_2} v_{(j_2)}^{(I/\{j_1\})} a_{j_1 j_2} \left[\sum_{j_3} v_{(j_3)}^{(I/\{j_1, j_2\})} a_{j_2 j_3} \cdots \left(\sum_{j_k} v_{(j_k)}^{(I/\{j_1, \dots, j_{k-1}\})} a_{j_{k-1} j_k} \right) \right] \right\}, \quad (5.1)$$

其中有

$$k = \operatorname{argmin}_n |A^n - E|, \quad (5.2)$$

A 为人造类脑组织的邻接矩阵, E 是同阶的单位矩阵。

基于上述定义, 我们可以得到如下结果 在上图中, 纵坐标的含义为神经元感受野大

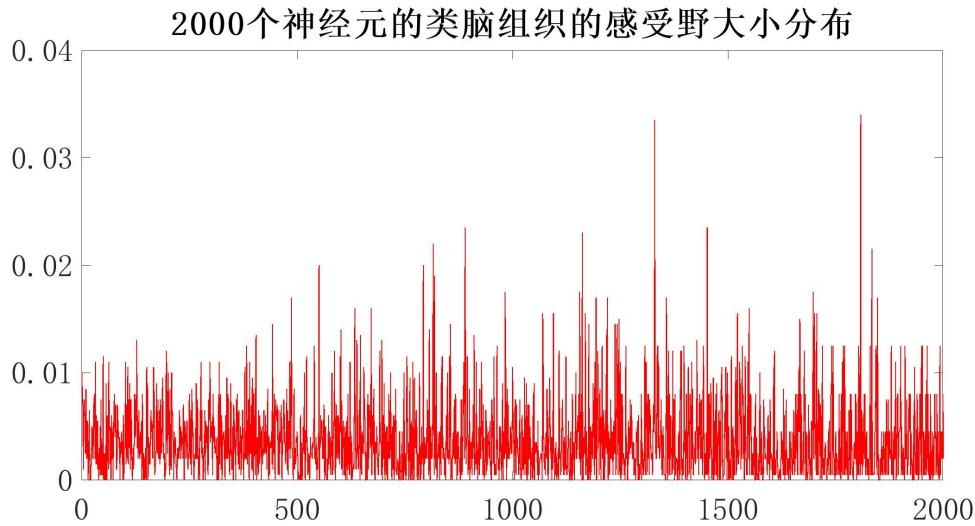


图 5.4: 归一化的神经元感受野大小情况

小占总神经元数量的比重。我们可以看出, 大多数神经元的感受野大小均集中于总神经元数量的 1% 左右, 但也存在部分神经元具备更大规模的感受野。在本次实验中, 感受野大小的期望值为 0.012, 考虑到神经元的过饱和连接方式带来的信息处理的鲁棒性和高效性, 或许这能对诸如 SNN 等类脑学习模型的网络拓扑结构设计具有一定的启发。由于页数限制, 这里不再展示更多的分析案例。

经过上述分析, 我们可以体验到 THANS 系统对于类脑智能研究的帮助。THANS 作为一个立足科学、面向技术的系统, 可以便捷地开展各类神经网络拓扑结构、神经元信息传输效率等维度的分析, 从而能帮助类脑智能研究者更好地理解大脑的真实情况, 更低成本地逼近自然智能的内部机理。

第6章 总结

THANS 是一个立足脑科学，面向类脑智能的系统。它既是首个成功解析了神经突发育的绝大部分化学物理和形态发生学过程的生物物理模型，也是一个具备高应用潜力的类脑智能启发平台和计算系统。在 THANS 的研究过程中，我们运用微分方程和动力系统分析去沟通底层的生化反应、粒子运动与顶层的神经突形态发生过程，成功还原了真实的生物过程。一方面，这使得我们能够分析神经突发育的内部动力学机制，增进了对神经系统拓扑结构形成过程的理解；另一方面，这也使得我们能在计算机环境中发育大规模人造类脑组织和器官，并用作类脑智能的启发平台和分析工具。在研究中，我们基于人造类脑组织推导了人造神经元感受野的性质，希望能对诸如 SNN 等类脑智能模型的网络结构设计提供帮助。

总之，THANS 站在了脑科学和类脑智能的交叉路口。我们希望 THANS 能成为沟通两个领域的平台，进一步推动脑科学进步，去解析更多自然智能的奥秘，也紧跟类脑智能的前进方向，为人工智能的发展开拓新的疆界。

6.1 技术展望

本项目基于 THANS 在计算机内定向发育了大规模类脑组织。然而，目前由于计算资源的局限，诱导生成的人造类脑组织在量级上仍然远低于高级动物的大脑。未来通过增加计算资源、优化程序设计等方式，有望扩大类脑组织的网络拓扑结构规模。

此外，我们将在系统内有计划地引入以 $\mathcal{H}-\mathcal{H}$ 方程为基础的电动力学机制、以对流扩散为基础的突触间隙神经递质传导机制和以 STP、LTP 和 STDP 为核心的突触可塑性机制，从而最终制造出具备大脑主要机能和结构的大型类脑器官。

在此基础上，我们希望能开展以人造类脑组织为载体的类脑智能模型，既探索自然智能的内在机理，也探索人工智能突破的方向。

6.2 应用展望

THANS 目前已经配备有完整的计算系统和操作平台，我们将逐步公布各类编译环境下的 THANS，最终覆盖 MATLAB、Python 和 C 语言环境。在此基础上，我们将开发更便于非专业人员使用的界面，从而进一步扩大 THANS 的受众群体。

THANS 主要面向的应用领域主要是脑科学的研究的实验平台和类脑智能研究的启发平台、计算系统。一方面，我们立足于生物物理模型，追求系统的科学性，从而使 THANS 能运用于神经科学的研究中，或对目前湿实验难以达成的目标进行预测和解析，或对大规模类脑组织和器官进行定向发育。另一方面，我们也面向信息技术，通过在 THANS 内加入各类信息论、复杂网络的分析模块，从而使得类脑智能研究人员能够运用数学工具分析大脑的真实属性，使得类脑智能模型的搭建更加贴近自然智能。

参考文献

- [1] VOGELS T P, RAJAN K, ABBOTT L F. Neural network dynamics[J]. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2005, 28:357-376.
- [2] LECUN Y, BENGIO Y, HINTON G. Deep learning[J]. *nature*, 2015, 521(7553):436.
- [3] STANLEY K O, MIIKKULAINEN R. Evolving neural networks through augmenting topologies[J]. *Evolutionary computation*, 2002, 10(2):99-127.
- [4] HUANG G B, ZHU Q Y, SIEW C K. Extreme learning machine: theory and applications[J]. *Neurocomputing*, 2006, 70(1-3):489-501.
- [5] GAIER A, HA D. Weight agnostic neural networks[J]. arXiv preprint arXiv:1906.04358, 2019.
- [6] ROSENBLATT F. The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain[J]. *Psychological review*, 1958, 65(6):386.
- [7] PARK H J, FRISTON K. Structural and functional brain networks: from connections to cognition[J]. *Science*, 2013, 342(6158):1238411.
- [8] VAN OOVEN A, GRAHAM B P, RAMAKERS G J. Competition for tubulin between growing neurites during development[J]. *Neurocomputing*, 2001, 38:73-78.
- [9] GHOSH-DASTIDAR S, ADELI H. Spiking neural networks[J]. *International journal of neural systems*, 2009, 19(04):295-308.
- [10] HENTSCHEL H, FINE A. Instabilities in cellular dendritic morphogenesis [phys. rev. lett. 73, 3592 (1994)][J]. *Physical Review Letters*, 1995, 74:4360.
- [11] HENTSCHEL H, FINE A. Diffusion-regulated control of cellular dendritic morphogenesis[J]. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 1996, 263(1366):1-8.
- [12] HENTSCHEL H, FINE A. Early dendritic and axonal morphogenesis[J]. *Modeling neural development*, 2003: 49-74.
- [13] SAMUELS D C, HENTSCHEL H, FINE A. The origin of neuronal polarization: a model of axon formation[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 1996, 351(1344): 1147-1156.
- [14] KOENIGSBERGER C, CHIAPPA S, BRIMIJOIN S. Neurite differentiation is modulated in neuroblastoma cells engineered for altered acetylcholinesterase expression[J]. *Journal of neurochemistry*, 1997, 69(4):1389-1397.
- [15] MATTSON M P, KATER S B. Calcium regulation of neurite elongation and growth cone motility[J]. *Journal of Neuroscience*, 1987, 7(12):4034-4043.
- [16] GOODHILL G J, URBACH J S. Axon guidance and gradient detection by growth cones[J]. *Modeling Neural Development*, 2003:95-109.
- [17] AESCHLIMANN M, TETTONI L. Biophysical model of axonal pathfinding[J]. *Neurocomputing*, 2001, 38: 87-92.
- [18] ACEBES A, FERRÚS A. Cellular and molecular features of axon collaterals and dendrites[J]. *Trends in neurosciences*, 2000, 23(11):557-565.
- [19] ASCOLI G A. Neuroanatomical algorithms for dendritic modelling[J]. *Network: Computation in Neural Systems*, 2002, 13(3):247-260.
- [20] SAMSONOVICH A V, ASCOLI G A. Statistical determinants of dendritic morphology in hippocampal pyramidal neurons: a hidden markov model[J]. *Hippocampus*, 2005, 15(2):166-183.
- [21] FOR BRAIN SCIENCE A I. Allen Brain Atlas[EB/OL]. 2015. <http://celltypes.brain-map.org>.

附录 数学与生物学细节解释

A.1 具有静息态细胞膜的细胞的亚膜钙离子浓度估计与板状伪足生长概率估计

在 H. G. E. Hentschel 和 A. Fine 等人的研究中，具有静息态细胞膜的神经元对应的亚膜钙离子浓度经验估计为

$$[\gamma]_{\text{in}} \sim \frac{C_I [\gamma]_{\text{out}}}{\mu_c / R + C_I}, \quad (\text{A.1})$$

其中， C_I 是一个经验常数，在 THANS 中其取值固定为 0.0001。

此外，对细胞膜上任意点的板状伪足生长概率的经验估计为

$$P_{\text{Growth}}(x, y, z, t) \sim P_{\text{Max}} \left[2 \frac{\gamma(x, y, z, t)}{\max_{x, y, z} \gamma(x, y, z, t)} - \left(\frac{\gamma(x, y, z, t)}{\max_{x, y, z} \gamma(x, y, z, t)} \right)^2 \right], \quad (\text{A.2})$$

其中， P_{Max} 为最大生长概率常数，在 THANS 中固定取值为 0.0000001。

对细胞膜上任意点的板状伪足凋亡概率的经验估计为

$$P_{\text{Retract}}(x, y, z, t) \sim \frac{N_+(t) - M(t)}{N(t) - N_+(t)}, \quad (\text{A.3})$$

其中， $N_+(t)$ 度量了细胞膜上新增加的物质量， $N_-(t)$ 度量了由于凋亡而在细胞膜上减少的物质量， $M(t) = N_+(t) - N_-(t)$ ，而 $N(t)$ 是细胞膜上离散点的总数。

对细胞膜上任意点的状况不变概率的经验估计为

$$P_{\text{Stady}}(x, y, z, t) \sim 1 - P_{\text{Growth}} - P_{\text{Retract}}. \quad (\text{A.4})$$

A.2 ODE 形式下的 THANS 系统

在从 PDE 到 ODE 的转换中，我们定义神经元 i 为 $H_i = \bigcup_j H_{ij}$ ，其中 U_{i0} 是体细胞，而 $H_{ij}, j > 0$ 是神经突。

而后，对于任意化学物质 μ ，定义

$$\widehat{\mu}_{x,y} = \frac{\sum_{i,j,k} v_{(i,j,k)}^{(H_{x,y})} \mu_{i,j,k}}{\sum_{i,j,k} v_{(i,j,k)}^{(H_{x,y})}}, \quad (\text{A.5})$$

基于此，我们就可以表征在神经细胞任意部分的 μ 的浓度期望。

微管蛋白的方程可以被转化为：

$$\frac{d\widehat{\lambda}_{ij}}{dt} = \begin{cases} \alpha_t + \widehat{\mu}_t \sum_{k=1}^{N_i} \frac{2\widehat{s}_{ik}}{\phi_{ik}} (\widehat{\lambda}_{ij}, \widehat{\lambda}_{ik}) - \widehat{\eta}_t \sum_{k=1}^{N_i} \frac{d\phi_{ik}}{dt} \widehat{\lambda}_{ij} - \delta_t \widehat{\lambda}_{ij}, & j = 0 \\ \widehat{\mu}_t \frac{2\widehat{s}_{ij}}{\phi_{ij}} (\widehat{\lambda}_{i0}, \widehat{\lambda}_{ij}) + \widehat{\eta}_t \frac{d\phi_{ij}}{dt} \widehat{\lambda}_{i0} - \delta_t \widehat{\lambda}_{ij} - \varepsilon \widehat{\lambda}_{ij} \widehat{\sigma}_{ij}, & j > 0 \end{cases} \quad (\text{A.6})$$

类似地，钙离子的方程可以被转化为

$$\frac{d\widehat{\gamma}_{ij}}{dt} = \begin{cases} \alpha_c + \widehat{\mu}_c \sum_{k=1}^{N_i} \frac{2\widehat{s}_{ik}}{\phi_{ik}} (\widehat{\gamma}_{ij}, \widehat{\gamma}_{ik}) - \delta_c \widehat{\gamma}_{ij}, & j = 0 \\ \widehat{\mu}_c \frac{2\widehat{s}_{ij}}{\phi_{ij}} (\widehat{\gamma}_{i0}, \widehat{\gamma}_{ij}) - \delta_c \widehat{\gamma}_{ij}, & j > 0 \end{cases} \quad (\text{A.7})$$

未结合的 MAP-2 的方程可以被转化为

$$\frac{d\widehat{\rho}_{ij}}{dt} = \begin{cases} \alpha_m + \widehat{\mu}_t \sum_{k=1}^{N_i} \frac{2\widehat{s}_{ik}}{\phi_{ik}} (\widehat{\rho}_{ij}, \widehat{\rho}_{ik}) - \widehat{\eta}_m \sum_{k=1}^{N_i} \frac{d\phi_{ik}}{dt} \widehat{\rho}_{ij} - \delta_u \widehat{\rho}_{ij}, & j = 0 \\ \widehat{\mu}_t \frac{2\widehat{s}_{ij}}{\phi_{ij}} (\widehat{\rho}_{i0}, \widehat{\rho}_{ij}) + \widehat{\eta}_m \frac{d\phi_{ij}}{dt} \widehat{\rho}_{i0} - \delta_t \widehat{\rho}_{ij} - \beta_1 \widehat{\rho}_{ij} + \beta_2 \widehat{\sigma}_{ij}, & j > 0 \end{cases} \quad (\text{A.8})$$

结合且去磷酸化的 MAP-2 的方程可以被转化为

$$\frac{d\widehat{\sigma}_{ij}}{dt} = \beta_1 \widehat{\rho}_{ij} - \beta_2 \widehat{\sigma}_{ij} - \beta_3 \widehat{\zeta}_{ij} \widehat{\sigma}_{ij} - \delta_b \widehat{\sigma}_{ij} + \beta_4 \widehat{\kappa}_{ij} \widehat{\chi}_{ij}, \quad j > 0 \quad (\text{A.9})$$

其中磷酸化率定义为

$$\widehat{\zeta}_{ij} = \frac{\widehat{\gamma}_{ij}^t}{\omega_p + \widehat{\gamma}_{ij}^t}, \quad j > 0 \quad (\text{A.10})$$

去磷酸化率定义为

$$\widehat{\chi}_{ij} = \frac{\widehat{\gamma}_{ij}^S}{\omega_d + \widehat{\gamma}_{ij}^S}, \quad j > 0 \quad (\text{A.11})$$

结合且磷酸化的 MAP-2 的方程可以被转化为

$$\frac{d\widehat{\kappa}_{ij}}{dt} = -(\beta_4 \chi + \delta_p) \widehat{\kappa}_{ij} + \beta_3 \widehat{\zeta}_{ij} \widehat{\sigma}_{ij}, \quad j > 0 \quad (\text{A.12})$$

伸长的方程可以被转化为

$$\frac{d\widehat{\phi}_{ij}}{dt} = \omega_e \varepsilon \widehat{\sigma}_{ij} \widehat{\lambda}_{ij} - \psi. \quad (\text{A.13})$$

A.3 神经突生长导向

在 THANS 中，我们用一个基于记忆的寻路机制定义神经突生长的导向。对于任意 $(x, y, z) \in N_{ijk}$ ，它的方向定义为

$$D_{xyz} = \frac{\sum_{o,p,q} \nu_{(x,y,z)}^{(N_{ijk})} D_{opq}}{\sum_{o,p,q} \nu_{(x,y,z)}^{(N_{ijk})}} + \delta, \quad (\text{A.14})$$

其中 $\delta \in \mathbb{R}^3$ 是一个微扰。

类似地，如果 $(x, y, z) \in N_{ijk}$ 处发生了分叉，则其左右子节的方向分别定义为 $D_{xyz} R_{\xi_1}$ 和 $D_{xyz} R_{\xi_2}$ ，其中 $\xi_1, \xi_2 \in (-k, k)$, $k \in (0, 3)$ 和 R_{ξ_1}, R_{ξ_2} 是旋转矩阵。

附录 实验参数设置

在本报告涉及的神经突发育实验中，参数设置如下

表 B.1: 参数设置

参数	数值	参数	数值
β_1	0.8	β_2	0.1
β_3	0.1	β_4	1
微管蛋白生成量 α_t	2	钙离子内流量 α_c	0.5
未结合的 MAP-2 生成量 α_m	1	微管蛋白消解量 δ_t	0.05
钙离子消解量 δ_c	0.05	未结合的 MAP-2 消解量 δ_u	0.05
结合且去磷酸化的 MAP-2 消解量 δ_b	0.05	结合且磷酸化的 MAP-2 消解量 δ_p	0.05
约定指数 ι	2	约定参数 ω_p	0.5
约定指数 ς	2	约定参数 ω_d	1
伸长系数 ω_e	0.0000004	分叉系数 ω_b	0.01
微管蛋白主动运输系数 η_t	0.02	结合率 ε	0.00012
未结合的 MAP-2 主动运输系数 η_m	0.02	微管蛋白扩散系数 μ_t	0.01
未结合的 MAP-2 扩散系数 μ_t	0.1	钙离子扩散系数 μ_t	0.01
去结合率 ψ	0.075	内流参数 C_I	0.0001
单位 X Δx	1	单位 Y Δy	1
单位 Z Δz	1	时间单位 Δt	0.1
分叉记忆参数 C_m	2	分叉竞争参数 C_p	0.5

附录 常见问题集

问题 本研究最大的特点是什么？

解 一方面，本研究的特点在于运用合理的数学工具，将复杂的神经突发育的底层机理蕴含于几个简洁的方程中，一定程度上实现了“三行字可载万千变化”的理想；另一方面，本研究的特点在于立足科学而展望技术，沟通了脑科学与类脑智能两个领域。

问题 本模型相对于现有模型的优势体现在什么方面？

解 总体而言，与目前领域内的主流模型相比，我们的工作是第一个在解析层面完整涵盖神经突发育的所有主要化学物理动力学和形态发生过程的模型。我们的理论尝试建立了相应的生物分子动力学到神经元形态发生学之间的完整桥梁。在这一工作中，我们不对相关过程进行简化描述，也不作数学上合理但与生物化学脱节的强假设。这使我们能够分析神经组织生长的内在的动力学机制，从而增强了对神经系统拓扑网络形成过程的理解。此外，基于此模型，通过模拟大脑中相关诱导因子的浓度分布，我们在计算机模拟中培养大规模的类脑器官，探索了建立类脑智能模型的可能。

问题 为什么要使用计算机仿真的办法进行类脑组织的模拟培养，而不是使用湿实验培养真实神经元？

解 湿实验培养的真实类脑组织只能通过切片、扫描等方式进行医学成像并储存扫描的神经网络结构，而无法进一步解析网络上由神经元发育和神经元活动形成的生物化学、电化学动力学现象，从而导致网络结构和网络机能的割裂。计算机模拟培养的类脑组织，将能够非常方便地获取组织的拓扑结构并转化成脉冲神经网络进行表征。