

# 计算模型照亮神经元树突功能

By Panayiota Poirazi, and Athanasia Papoutsis

## 摘要

神经元树突一直吸引着研究人员：从 Ramon y Cajal 的艺术画作到当今精美的实际记录，神经科学家一直在努力揭示树突结构的奥秘。1960 年代的理论工作通过建立计算模型，并将其作为研究的有力技术，预测了树突对神经元加工的重要作用。从那时起，树突的建模一直有针对性的帮助推动神经科学研究，提供了从亚细胞水平到系统水平的可实验测试的预测，并且它们的相关性扩展到了神经科学以外的领域，例如机器学习和人工智能。验证模型预测通常需要推动新技术的发展，因此，通过理论驱动的实验可以实现一个闭环，从而推动该领域的发展。本综述的重点是介绍**树突计算建模**（包括那些尚待进行的实验验证）的最重要贡献，并重点突出那些建模与实验神经科学界之间成功相互作用的研究。

## 目录

树突建模的基本原理 .....	3
单神经元模型 .....	7
微环路模型 .....	14
大规模网络模型 .....	17
复杂的大脑功能 .....	17
结论和未来展望 .....	20

树突是从神经元细胞体延伸出来的细小突起。他们的名字起源于希腊语“dendron”，因为它们与“树木”很相似。尽管 Camillo Golgi【1】和 Santiago Ramon y Cajal【2】最早在一个多世纪前就发现了树突，但它在动物大脑中的功能仍然是个谜。Golgi 关于树突起到营养作用的主张早已被证伪，因此 Ramon y Cajal 的神经元学说，即树突提供神经元细胞的入口 (entry site) 而轴突提供输出，仍然是树突如何运作的非常简单的观点。

我们对树突功能的有限理解部分源于在动物在执行各种自然任务时，在操纵树突特性和监测这些操纵的影响跨级别（突触，树突，神经元，神经环路和行为）的技术障碍。多年来的技术进步【3-5】使得某些类型的跨规模研究成为可能，包括能够光遗传地操纵树突【6, 7】，以及评估其在行为相关性上的影响（例如在感觉知觉上的影

响【7】）。然而，评估树突在网络层面的影响，并将其与行为进行因果关联，仍然是一项重大挑战。即使实验技术可以提供理解树突功能所需的所有组成部分，但仍需要一种综合的方法将其拼凑起来。

建模提供了一个理论框架，在这个理论框架中，可以将预测和实验证据结合起来，推断出树突运算的关键原理。计算模型允许快速、系统、详尽和可逆地操纵那些在活体组织中无法直接操纵的属性，如树突形态的变化或离子通道在特定的隔室和特定时间点的分布。通过确定树突功能的关键决定因素，这些干预措施可以反过来为实验观察提供机理解释。相反，假设驱动的建模可以将现有数据合成为具体的理论，并且可以导致真正出乎意料的发现，从而有针对性地指导进一步的实验。

这篇综述围绕树突连接到大脑功能的计算建模研究。尽管树突运算已经在各种神经元类型【8-11】和物种【12】中被广泛研究，但我们这里主要关注啮齿类动物的新皮层和海马神经元的树突模型，因为它们提供了大量有关树突计算的文献。我们讨论了三个层次的抽象建模方法——从单个神经元，到微环路，再到大尺度层次——并提出了选择的通用和特定功能的预测以及相应的或即将进行的实验验证（**BOX 1**）。我们的目的不是提供一个详尽的清单，而是要强调计算和实验技术的互补性，并提出这种计算模型与实验的协同方法是假设驱动研究的前进方向。

#### BOX 1 | 需要被测试的关键预测，以及测试它们所需的技术

多年以来，建模研究一直致力于确定树突和神经元运算的原理，以及在它们嵌入神经环路时这些运算是如何被塑造的。受实验结果的启发，这些研究反过来为最有前途的实验设计提供信息。例如，模型可以通过运行那些受计算资源和/或研究人员的想象力限制的虚拟操作，来测试未解决的科学问题。

通过这些操作以及通过实验验证模型预测的方式，模型可以指出实验技术的关键局限性和所需的改进方向。正如本篇综述所讨论的那样，这种对话已被证明对某些预测有效，但仍有一些预测尚待实验验证。在这里，我们总结了其中最重要的内容以及潜在的验证实验。

建立模式化的突触的功能作用的实验，而不是在体随机激活突触，应确定突触在树突上的位置在多大程度上重要的问题。更具体地说，为了测试模型预测，即棘突（spine）的分支内的位置与分支间分布的影响不同【30,32,58】，在高时空分辨率下，在行为动物的单个神经元的所有树突上的单个棘突的活动成像将非常有用。此外，一个可能的实验来测试轴突投射的重新连接（rewiring）可以导致共动轴突分组到同一树突分支上【35,153,231】的预测，将涉及到识别给定细胞的突触前神经元（presynaptic neurons），并在发育或学习过程中跟踪轴突的活动和移动性，最好是捕捉单个神经元的多个树突。

一些预测认为存在不同的树突整合模式以满足不同的计算需求（例如，线性，超线性，S 形等）【30,32,104】，并且不同的整合模式受通过不同的电导特性和结构特征的调控。这些预测能在动物学习或执行不同任务时，通过检测树突整合模式来被验证。该验证可以通过记录单个神经元内单个棘突和树突的活动，并将该活动与环路运算和行为结果进行比较来实现。此外，未来的研究可以评估对特定树突输入或传导的定向操纵对树突反应、神经元输出和行为的影响。

另一个尚待检验的预测是单个神经元是否可以充当多层人工神经网络【30, 32, 145】。高分辨率的单个棘突成像技术（single spine-level imaging），以及对以不同方式分布在单个神经元上的单个棘突的全息刺激技术（holographic stimulation of individual spines），以及胞

体活动测量技术（somatic-activity measurements），将有助于确定不同区室的神经元如何促进树突输出和神经元输出。

为了测试错误预测（error prediction）是否作为兴奋性和抑制性输入的不平衡在树突中实现【159】，研究人员应该记录从标记的突触前神经元流向心尖簇（apical tuft）或基部树（basal tree）的净兴奋性和净抑制性电流，同时测量树突反应并跟踪特定的树突区室的可塑性诱导。相关地，在树突上的特定位置的抑制性输入的控制（通过操纵选择的传入轴突）在体内将是有益的，以确定是否像预测的那样【108,128】，抑制性输入调节树突分隔。

最后，在记录场电位的同时，可以在行为动物中操纵特定的电导（即激活或不激活）来测试在场电位记录中可以看到活跃的树突电导之一预测【183】。

## 树突建模的基本原理

由 Wilfrid Rall 和同事率先开发的早期模型【13-15】使用了一种强大的理论工具，电缆理论（cable theory），来研究树突对神经元计算的影响。他们预测，由于神经元的被动特性，与相比远距离间隔的多个输入，向树突近距离的多个输入的联合激活（combined activation）将导致更小的去极化（depolarization）。这种亚线性的整合（sublinear integration），可以在沿着海马区 CA1 的锥体神经元（pyramidal neurons）的顶干看到【16】，随后可以在小脑神经元（cerebellar neurons）的树突分支中看到【17,18】。此外，我们可以预测：以相反的方向沿着树突（朝向或远离胞体（soma））依次激活相同的突触会产生不同的胞体反应，这在视网膜【19】和皮质【20】神经元中得到了实验证实。这些早期模型在其他综述中【15,21,22】进行了广泛讨论，它们为使建模成为寻求树突功能的关键补充技术铺平了道路。

### 建模的优势

重要的是，大多数神经元类型的树突在形态上很复杂，并且包含丰富的电压门控离子通道（voltage-gated ion channels，也称为活性通道）【23】。这些通道的激活以非线性方式改变突触的整合，使树突表现出局域性的、可重复的树突尖峰，也即树突放电（dendritic spike）【24-27】，并支持了其空间受限的可塑性【28】。这些特性为树突提供了以前认为仅在神经网络级别才具有的一系列计算能力。例如，非线性性质使锥体神经元的树突起到了**重合检测器**（coincidence detectors）【29】和**时间序列检测器**（temporal sequence detectors）【20】的作用。它们还允许单个神经元集成类似于传统的两层【30-32】或复杂的多层【33】**人工神经网络**（artificial neural networks, ANN）的输入，同时在信息编码和存储容量中发挥关键作用【34-36】。此外，最近关于清醒行为动物的研究表明：树突信号在脑功能中起着关键作用，例如空间导航【37-39】，感觉处理【40-41】，感觉-运动整合【42】，运动学习【43】和知觉【7】。这些发现暗示树突是行为动物大脑功能的关键参与者，并呼吁对其作用进行更深入的研究。

胞内树突性质的实验记录和操控是特别具有挑战性的。树突结构比细胞体致密得多，缠结在一起，并接受来自许多不同细胞类型的以复杂的时空方式表征的大量输入。这些特性使树突对行为的贡献的研究比针对神经细胞体的相应干预更具挑战性，因此需要一系列新的先进技术（**BOX 2**）。因此，计算模型对于树突的研究必不可少，因为它为探测和监视复杂的树突状树（dendritic trees）的任何位置的树突的解剖学、生

理或可塑性变化的影响提供了无限的动力。当与实验相结合时，建模可以帮助弥补高级的实验干预、树突/神经元或环路水平的影响以及最终行为之间的差距。

## Box 2 | 测试模型预测的潜在实验方法

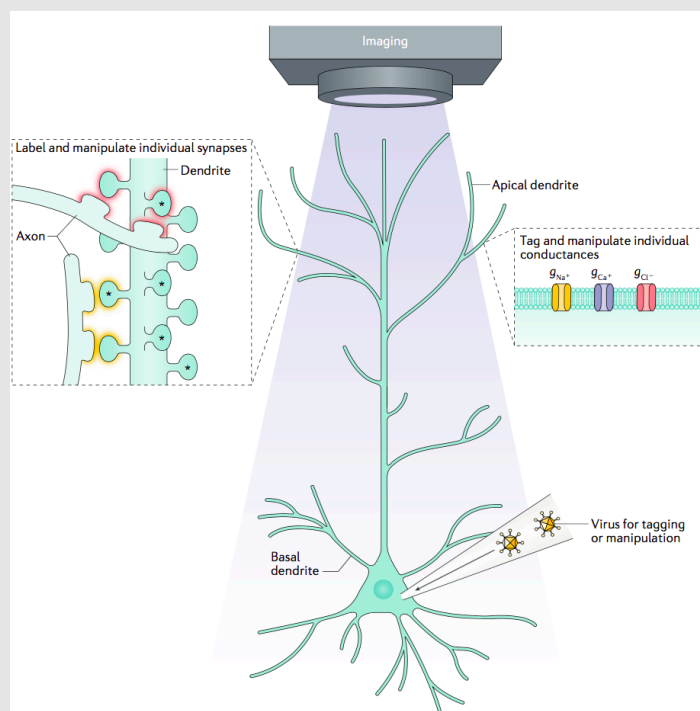
为了有效地测试树突对环路功能和行为的潜在贡献，技术上的进步是必须的。目前，最广泛使用的活动跟踪技术，钙成像技术（calcium imaging），提供了对树突和棘突中亚阈值（subthreshold）和超阈值（suprathreshold）活动的可靠测量，尽管其时间分辨率较低。在不久的将来，高频的图像采集【232,233】与遗传编码的电压指示器【234,235】相结合，应允许在同一细胞和/或大量神经元中对神经元事件、树突事件和单个棘突的事件进行阈下和阈上成像。

实验技术应能够识别特定棘突输入的前突触起源（标记成不同的颜色），该输入参与（或不参与）功能性棘突簇形成，从而使相邻的棘突编码相似的特征，例如编码特定的线方向【40】。为实现这一目标所做的努力正在出现包括突触连接的解剖学鉴定【236,237】及其功能表征【210】。

对亚细胞元素的选择性操纵（例如，选择性激活或抑制与特定记忆相对应的单个棘突结构（下图中标有星号））也很重要【238】。虽然一些结构性的操作，如驱动树突的延伸或回缩、直径的改变和脊柱周转率的变化等，可以在培养物【239,240】或转基因动物【36】中进行，也可以在胞内使用激光消融（laser ablation in vivo）【209】，但这些操作几乎总是不可逆的，通常是单向的。需要开发可逆的方法。

将形态学的影响与生物物理特性的影响区分开来是一个巨大的挑战，因为这两个因素通常共同作用以产生特定的输出，例如胞体爆发（somatic bursting）。理想情况下，人们希望在胞内选择性标记和操纵特定离子的电导（例如  $g_{Na^+}$  或  $g_{Ca^{2+}}$ ）和突触电导。

最后，为了更好地了解其功能，活性的表达和可塑性标记或特定突出的视蛋白标记是很有必要。选择性标记还应该是针对特定的树突状树（例如，在顶端树和基础树中使用不同的标签）或特定的神经元，并且可以通过使用转基因动物【241】和/或特定于细胞类型的病毒来实现。



## 选择最佳模型

树突模型在生物学真实性水平（即忠实地再现所研究的系统的程度）和计算复杂度（模拟这些模型所需的资源和时间）方面都有很大差异（图 1）。寻找“最佳模型”的追求没有唯一的答案，因为这在很大程度上取决于所提出的问题。也许唯一可以提供的通用建议是基于奥卡姆剃刀理论（Occam's razor）的，即最好的模型是可以解决所感兴趣的问题的足够详细且需要的参数数量尽可能少的模型。各种公开可用的数据库和仿真器为在所需的分析级别上对现象进行建模提供了必要的工具（表 1）。在下面的章节中，我们将介绍这种建模方法的成功示例，并讨论它们对进一步理解大脑功能的贡献。

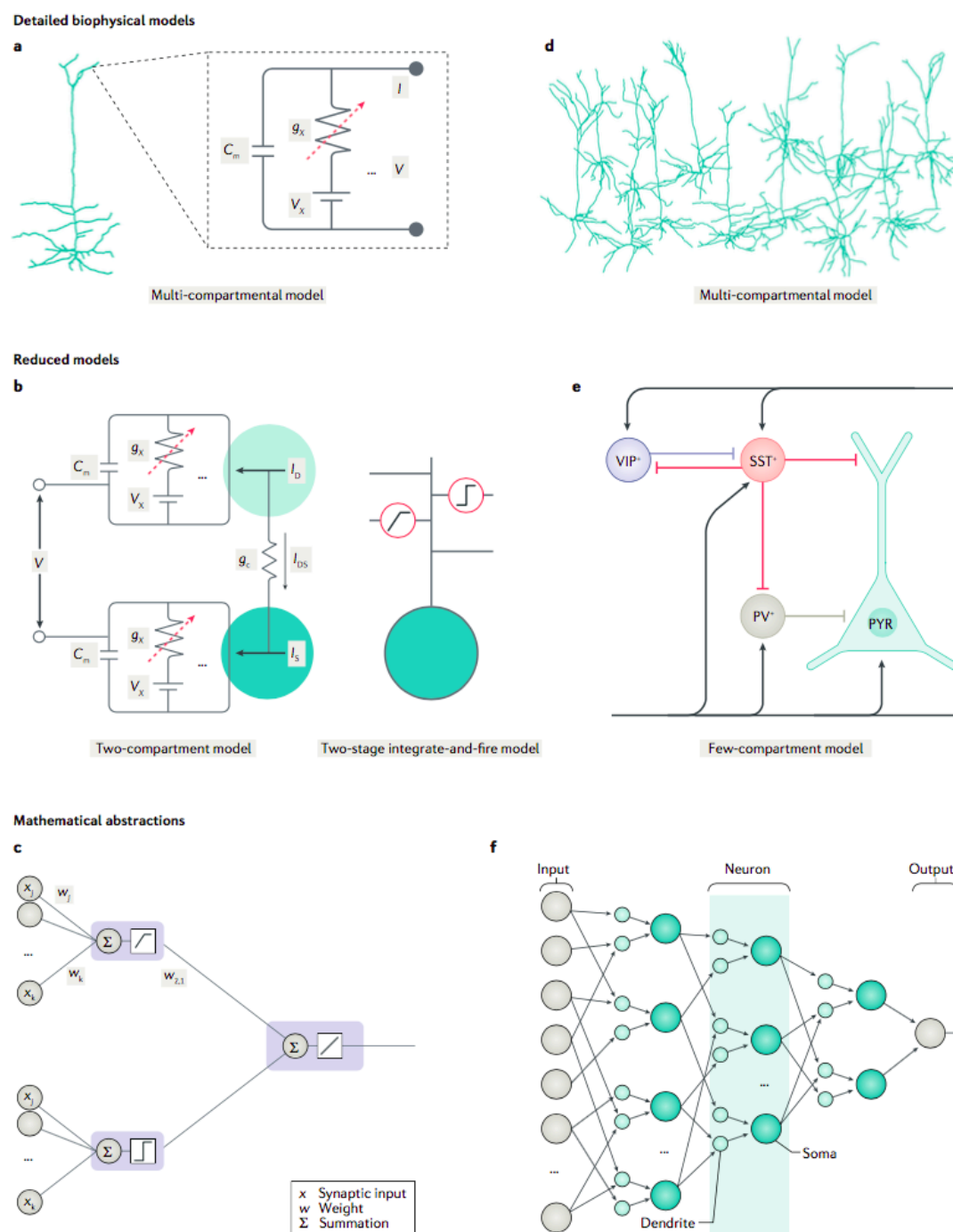


图 1 树突的单细胞水平和环路水平的模型的描述

**a** | 详细的多隔室模型（multi-compartmental models）通过将数百到数千个（各自具有电导的）电隔室连接在一起，来描述神经元的形态和生物物理特性。这些模型非常适合用于研究特定的亚细胞机制（例如离子电导、受体和突触机制）或形态特征（例如分支点）如何相互影响，并随着时间 和/或 空间影响树突整合 和/或 神经元输出。这些模型提供了机理推论（mechanistic inferences），反过来，可以对单个神经元级别的计算假设进行直接的实验测试。然而，它们的计算成本很高，因为它们有成百上千的参数，需要解出无数的微分方程来模拟电流(I)和电压(V)随时空的变化。各种算法已经被提出来优化各个参数【223, 224】。

**b** | 简化模型的示例，包括将多隔室模型简化为仅两个隔室，或使用一些方程式描述胞体和树突活动的整合发放模型（integrate-and-fire models）【225, 150, 153】。这些模型非常适合刻画简单的功能（如，常规发放 vs 爆发），例如平均发放率或细胞体的输出的模式。在这种模型中，可以简化或完全省略树突形态和生物物理学性质。简化的模型可确保计算量的节省，并且还具有探测选定的机制对神经元输出的影响能力。根据对树突表现的描述级别，简化模型可以解释某些现象，例如树突活动在记忆体（memory engrams）【32,153】或信息绑定（information binding）【216】中的作用。然而，这类简化模型不适用于研究不同膜机制对树突整合的贡献或形态特征对树突或神经元输出的影响。

**c** | 具有两种类型的树突的神经元的人工神经网络（ANN）的抽象，被描述为S型（sigmoidal）和饱和线性型（saturating linear）节点。如果目标不是模拟神经元的活动，而是想出一种数学形式主义来刻画神经元的计算结果，那么最好的模型可以采取已知的统计学形式（例如贝叶斯），级联形式（例如线性-非线性模型）或其他数学工具（例如人工神经网络）理论模型是将神经元计算形式化并将神经科学的见解转移到其他学科（如机器学习（ML）和人工智能）的理想选择。但是，它们不能用于识别神经组织中所述计算机制的基础。

**d** | 神经元的多隔室模型可以连接在一起以形成详细的环路模型（circuit model）。这些模型可以研究网络级别的假设（network-level hypotheses）并预测相关的生物物理机制（biophysical mechanisms）。

**e** | 环路模型可以由不同的细胞类型组成，这些细胞类型由具有少量树突隔室的“简化隔室”模型或“整合发放”模型代表。

**f** | 深度人工神经网络（ANN）架构还可以通过结构化连接方案（structured connectivity scheme）来考虑树突。此类架构可用于通过整合生物学特征【226】来推进机器学习算法 和/或 提供有关树突或神经元对特定功能的潜在贡献的见解【160,227】。

**表 1 | 常见的建模工具和数据库**

资源	描述	链接
<b>建模工具</b>		
NEURON	用于详细生物物理建模的模拟器	<a href="https://neuron.yale.edu/neuron/">https://neuron.yale.edu/neuron/</a>
BRIAN2	放电网络模拟器(spiking network simulator), 还支持抽象树突模型	<a href="https://brian2.readthedocs.io/en/stable/">https://brian2.readthedocs.io/en/stable/</a>
GENESIS	多级模拟器，还支持生物物理建模	<a href="http://genesis-sim.org/">http://genesis-sim.org/</a>
LFPy	实现细胞外电位的生物物理模拟	<a href="https://lfpypy.readthedocs.io/en/latest/">https://lfpypy.readthedocs.io/en/latest/</a>
OpenSourcebrain	用于共享和协作开发的神经系统计算模型，以及生成的标准化模型	<a href="http://opensourcebrain.org/">http://opensourcebrain.org/</a>
Trees toolbox	形态分析、操纵和人工生成的形态	<a href="https://www.treestoolbox.org/">https://www.treestoolbox.org/</a>
<b>数据库</b>		
ModelDB	已发布模型的资料库	<a href="https://senselab.med.yale.edu/modeldb/">https://senselab.med.yale.edu/modeldb/</a>
NeuroMorpho	实验重建的单神经元形态的资料库	<a href="http://neuromorpho.org/">http://neuromorpho.org/</a>



ICGenealogy	离子通道模型数据库	<a href="https://icg.neurotheory.ox.ac.uk/">https://icg.neurotheory.ox.ac.uk/</a>
Brain Observatory	提供对小鼠视觉系统不同细胞类型的神经元活动	<a href="http://observatory.brain-map.org/visualcoding/">http://observatory.brain-map.org/visualcoding/</a>
The Neocortical Microcircuit Collaboration Portal	模拟微环路和相关的 NEURON 模型的描述；电生理数据库；进行形态分析和参数优化的工具	<a href="https://bbp.epfl.ch/nmc-portal/welcome">https://bbp.epfl.ch/nmc-portal/welcome</a>
Hippocampome	海马和内嗅皮层的形态、电生理和解剖学数据	<a href="http://hippocampome.org/php/index.php">http://hippocampome.org/php/index.php</a>
MouseLight	以亚微米分辨率成像的整个小鼠大脑的数据集，允许在整个小鼠大脑中重建单个神经元水平的完整轴突轴心	<a href="https://www.janelia.org/project-team/mouselight">https://www.janelia.org/project-team/mouselight</a>

## 单神经元模型

解释树突的单神经元模型可用于评估树突形态、生物物理学和可塑性对神经元输出的影响。如下所述，不同的方法（包括详细的生物物理模型、简化的模型和单个神经元的数学抽象）已经用于探索这些特性，并提供了重要的见解（图 2）。

### 树突形态对神经元输出的影响

树突状树的精细形态对其功能的影响的尝试，可以追溯到十九世纪后期【2】。计算研究使用了优雅的形态修饰，例如减少或扩大树突状树、或仅改变其拓扑结构，从而对树突形态如何影响神经元反应进行了因果预测【44-52】。例如，模型研究了树突状树的大小和分支模式如何调节神经元的爆发或规律尖峰，分别在 CA3 锥体神经元【48】，视觉皮层【51】和前额叶皮层（PFC）【52】中进行了研究。与具有较小树突状树的 CA3 锥体神经元相比，具有大树突的树的 CA3 锥体神经元预计具有较低的爆发率和较高的状态转换阈值（从静态到爆发，以及从爆发到规律尖峰）以及更高的从高水平上爆发的趋势。同样，在 PFC 中，树突的长度、体积和分支数将规律放电（regular-spiking）的锥体神经元与内在爆发（intrinsic-bursting）的锥体神经元区分开来【52】。

在详细的 CA1 锥体神经元模型中还鉴定了树突分支的几何特征及其对信号整合的影响，并通过谷氨酸解笼实验（glutamate uncaging experiments）进行了验证【53】。在这项研究中，预测分支点的形态变化将极大地影响突触输入的产生、传播和定时动作电位（action potential）的能力，突显了以前的信号传播研究中很大程度上忽略的功能。另一项研究进一步将光敏视蛋白的动力学模型纳入其中，使模型的预测（即神经元增益调节取决于形态学分支模式）与现有的光遗传学方法直接相关，并可以通过光遗传学实验进行验证【54】。

重要的是，解释了神经元分支的基础规则的理论模型，使得许多不同类型的神经元都能生成逼真的合成几何图形【55】。路径长度和接线成本之间的平衡（a balance between path length and wiring costs）是一条主要规则，也决定了神经元的分隔（compartmentalization），即树突分支的独立性。有趣的是，当人工构建形态学类型时，需要对这一规则进行补充，这预示着其他机制（例如发育过程）也参与决定树突结构。

总体而言，以上建模示例阐明：即使在同一形态学类别内的树突状结构也可以显著影响信号整合和神经元输出，这一问题数十年来一直困扰着神经科学家。

## 树突电导的作用

在二十一世纪初，树突**离子通道**（ionic channels）的功能尚不清楚【57】。现在，尽管进行了多年的深入调查，仍未出现一个完整的刻画。生物物理建模是分辨不同的离子通道特征和属性的影响的理想选择，包括其打开和闭合动力学、亚基组成、脱敏、定位和最大电导，因为所有这些都可以轻松且可逆地在计算机中进行操作。模型揭示了特定的电导如何影响突触整合、门控或放大产生的去极化，调节信号传播以及诱导树突尖峰的基础【58-65】。

生物物理模型已被用来解释 CA1 锥体神经元树突中的 A 型钾通道如何影响动作电位的反向传播（backpropagation）【66】，并随行进距离而降低其幅度【67】。后者的研究预测：通过灭活 A 型通道，突触前和突触后活动的适当时机可以增强动作电位向远端树突状树（distal dendritic tree）的反向传播。这种类型的通道也被实验证明是同一细胞中 Hebbian 可塑性的基础【68】。

同样，模型预测了树突状 **h 电流**（h-current）在即将来临的输入的时间整合中的关键作用【69-71】。这些模型的关键预测是：由于 CA 锥体神经元的远端树突中高度丰富的 h 通道，因此它们可以选择性地阻止未同步的远端输入的叠加。因此，h 通道可以用作远端输入的重合检测器（coincidence detectors），后来通过实验证实了这一作用【72】。

计算建模还可以提供关于未识别的离子传导特性的重要见解，这些特性是特定表型的基础。例如，生物物理模型被用来解释活体水平上看到的缓慢网络去极化是如何在基部树突选择性地放大小幅度突触输入的【73】。作者们预测，突触后电压门控通道可能是这种放大的基础，同时也暗示了未知的离子电导的合适动力学和亚细胞分布。

## 树突尖峰及其在信号整合中的作用

树突中的局部尖峰的出现标志着树突研究进入了一个新的时代。树突中的局部尖峰，首先在小脑神经元中被发现【27】，后来又在皮层锥体神经元中被发现【24,25,29,74-84】。这些重复出现的事件不符合**点神经元**（point neuron view）的观点，树突被视为被动的导电电缆。新的问题出现了：这些事件是如何影响神经元整合的？它们在什么条件下出现的？它们在行为动物中扮演着什么样的功能角色？在实验技术无法提供答案的时代，计算模型引领了这一潮流。

在 1979 年的一项研究中【85】，基于 Rodolfo Llinas 提供的电生理数据，Robert Traub 建立了一个简化的 CA1 锥体神经元的生物物理模型。该模型解释了起源于树突的钙质尖峰如何延长了输入的时间整合窗口，从而导致爆发和癫痫发生。同样，该模型是第一个解释了主动树突状整合如何影响胞体放电谱【86】。多年后，Poirazi 及其同事【30,58】使用一个多隔室 CA1 锥体神经元模型来探索树突尖峰的条件以及具有**活动树突**（active dendrites）的神经元实现的算法（图 2a,b）。这一预测及其对 Na<sup>+</sup>和 NMDA 受体(NMDAR)介导的电导的依赖性【87】，后来在海马神经元【76】和神经皮层神经元【88】中进行了实验验证。



值得注意的是，在不同类型的中间神经元（interneuron）之间的树突中，也发现了亚线性整合【17, 18】和超线性整合【89】。与实验一致，快速尖峰（FS）篮子细胞（fast-spiking (FS) basket cells）的生物物理建模预测树突整合的两种模式：超线性，来自于大体积分支内的局部钠尖峰的诱导；亚线性，通常在小体积分支内看到【32】。

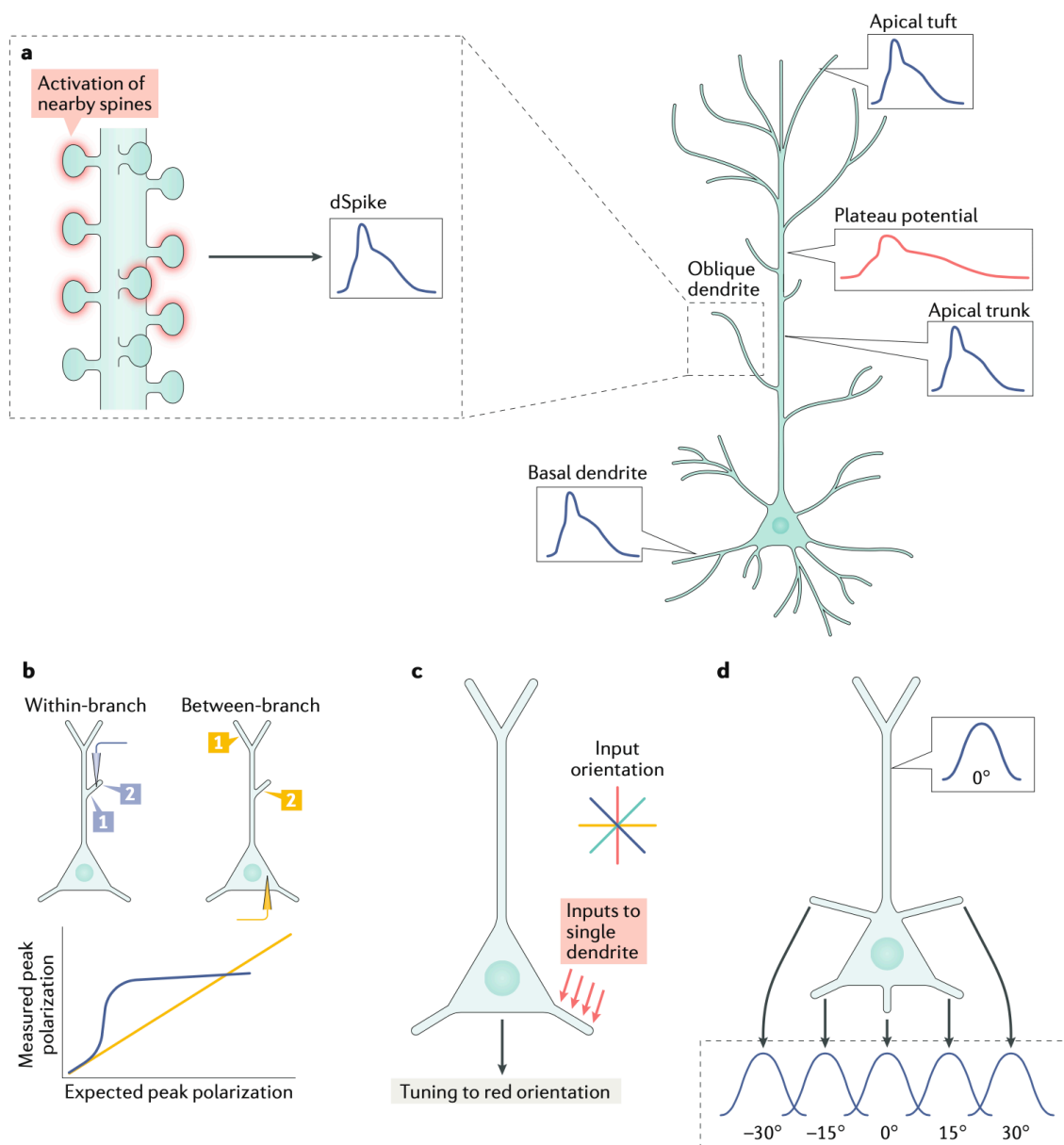


图 2 | 已得到实验支持的部分模型预测结果

**a** | 一个模型预测了在单个树突内的几个突触的共同激活可以驱动 CA1 锥体神经元的斜树突中的局部尖峰（dSpike；蓝色迹线）【58】。这一预测在相同的树突中得到了实验验证【76】，现在已知这样的 dSpike 发生在几个位置，包括基部，顶部斜突和顶部树突分支【25,88,122,228】，而持久的树突高原电位主要局限于顶部丛【229】。

**b** | 在同一树突内共同激活的突触输入（刺激 1 和 2）被预测为以非线性、S 形的方式整合【30】，而分布在不同分支的相同输入被预测为在胞体线性相加。这一预测在新皮层神经元的基部树突得到了实验验证【88】，并且由于局部尖峰导致的 S 形的反应也在 CA1 锥体神经元的顶部斜树突中被发现【76】。类似于预测的附近突触的协同激活【30, 35】也在胞内看到了【230】。示意图基于参考文献【88】中的数据。

c | 根据初级视觉皮层 (V1) 中的锥体神经元的生物物理模型【61】，一个单一的树状神经元包含类似的调谐输入，会诱发对相同方向的体表反应。这种类似调谐输入的分组也在雪貂的视觉皮层实验中看到【40】。

d | 相比之下，另一个模型预测【209】预测了 2/3 层 V1 锥体神经元的单一基部分支从不同但重叠分布的定向调谐输入采样。这解释了对于根部和少数基部树突的消融具有鲁棒性的体外定向调谐。这种广泛的采样是在小鼠的相同神经元的实验中看到的【208】，并且有迹象表明，不同的分支之间的输入分布不同【210】。

此外，模型已经预测了树突尖峰也取决于离子通道的随机门控属性，这反过来又随着形态特征【91】和持续的膜波动【92】而变化。这些建模结果突出了树突整合的概率性，当映射树突的输入-输出功能时，这种整合应考虑在突触刺激协议中。

总的来说，建模研究深入研究了树突尖峰的奥秘，解释了它们对离子和突触电导的依赖性，以及它们对复杂的神经元功能的贡献（见下文）。

### 突触位置和树突状亚单位

考虑到活跃的树突电导，长期以来对突触位置和树突分化成亚单位如何影响神经元反应的探究又重新开始了。

根据早期的模型，远端输入的树状过滤会降低其影响体外输出的效力【95】。这种降低的远端输入的功效被使用了体表树枝状补片在新皮层锥体神经元中的实验验证，生物物理建模预测了被动特性是造成远端信号严重衰减的原因，被动性伴随着非均匀分布的离子电导（如 h-电流）【63】。虽然向远端部位的 AMPA 受体 (AMPA) 密度的逐渐增加可以恢复 CA1 锥体神经元中的远端树突输入的有效性【96】，但这种补偿在第 5 层 (L5) 新皮质锥体神经元中并不明显【97】（见【98】）。此外，模型【99】和实验【100】表明，树突的活跃传导可以使远端突触的功效正常化，恢复突触民主 (synaptic democracy)。这些研究揭示了树突传导的新作用：即通过使所有的突触在影响胞体放电中的效率相同，使树突民主化（在某些神经元类型中）。

重要的是，根据传入输入的空间排列，树突传导也可以促进树突信号及其对体外输出的影响。事实上，Barlett Mel 的开创性工作【60, 101】预言新皮层锥体神经元对空间聚类输入而非随机分布的输入作出最大限度的响应，这一特征被称为 "聚类敏感性"。这些研究是第一个确定 NMDAR 依赖的兴奋性提升的研究，后来的实验【88, 102】表明，这是由突触的聚类排列提供的。Mel 还预测到了能取消聚类排列的提振效应的条件，如棘颈的高抵抗力、大突触电导率和高基线活动水平等，都激发了进一步的实验【103】。此外，理论建模显示，在同一树突分支内的相关突触的分组，通过局部可塑性规则，导致单个神经元的信息存储能力大大增加【35】。

重点是，突触排列对神经元计算的预测影响是多样的【104】。例如，在 CA1 锥体神经元模型中【30】，在几个分支内的突触分组比随机分配的相同数量的突触诱导出更强的体征反应，而在海马和新皮质 FS 篮子细胞的详细模型中则相反【32】。在后者中，当兴奋性输入分布在整个树突状树上时，体征反应最强。这是令人费解的，因为，就像实验证明【76, 78, 89】并在模型【32, 58】中重现的那样，锥体和 FS 篮子细胞支持树突状突起。根据 FS 篮子细胞模型，树突直径和 A 型通道密度的差异，以及树突中的小 NMDAR 依赖性传导，解释了这些细胞的分散输入的偏好。

上述预测表明，树突--因此，胞体--尖峰不一定像以前假设【105, 106】的那样是由突触聚集体促进的。相反，其他因素，如形态学和驱动树突尖峰的离子传导之间的相互作用（例如，FS 篮细胞中的 Na<sup>+</sup>通道与锥体神经元中的 Na<sup>+</sup>通道和 NMDARs）或反向树突尖峰（K<sup>+</sup>通道），最终决定了一个神经元是否会倾向于特定的输入安排。这一点在最近的一项建模研究中也得到了强调【107】，研究显示锥体神经元可以产生树突尖峰，并表达出尖锐调整的**位置细胞**（place cell）反应，即使在输入随机分散的情况下也是如此。总的来说，突触分布对局部尖峰的影响取决于树状突触分化的程度：在具有低树状突触分化的神经元中，如表层的锥体神经元，突触输入的空间排列可以重要性最小，而**全局性树状尖峰**（global dendritic spikes）则会被预测出现。这种全局性的树突事件可以通过树突的形态学和电学特性【108, 109】以及体外输入电阻【93】进一步调节。

为了使问题更加复杂化，传入的输入安排对树突反应的影响受到持续的背景活动的影响，这反过来又取决于行为状态（见参考文献【110】及其内参考文献）。例如，去极化的神经元状态和膜波动被预测会增加突触信号的衰减和树突启动的概率，同时也会促进树突事件的前向传播，增强时间辨别力【110】。胞内类活动对树突尖峰的前向传播的影响得到了实验验证【111】。模型进一步预测，由于树突尖峰的碰撞，相关的背景活动导致的胞体放电的反直觉减少。重要的是，在活跃的树突传导的存在下，广泛的输入促进突触民主，其中远端和近端输入具有相同的突触效力（位置不变性），并且来自多个部位的输入协作是胞体尖峰需要的【92, 113, 114】。各种建模研究也表明，树突分化是动态的；它可以通过广泛的激发【115】和抑制【108】来调节。这些研究表明，树突的独立性水平不是一个固定的量；相反，树突亚单位的数量是由神经元类型和网络状态决定的。

最后，在突触排列效应的树突状树水平上，模型和实验都表明，在给定的树突内输入的位置和相互作用也会影响到局部和体外输出【59】。例如，无论是兴奋性突触后电位（EPSPs）的振幅，还是突触整合的超正弦性，都随着分支点向单个树突的顶端的距离增加【59, 116】。此外，远端激发降低了更多近端（分支点附近）输入的树突尖峰启动阈值，而近端激发降低了阈值，增加了远端输入的增益幅度【117】。因此，即使是单个分支也可以配备多个整合单元，这些整合单元合作产生特定的神经元输出【118】。

总的来说，计算模型对于剖析输入的空间组织以及树突的分区特征，使神经元如何以动态和灵活的方式实现不同的整合方案至关重要。

## 树突对一般神经元计算的贡献

表现出重合检测函数的能力也被归因于各种树突传导的能力。无论这是指在一个分支内（通过树突尖峰）、不同的分支之间（通过产生 AP）或树突状树之间（通过诱导体突发）【23, 119】。计算建模有助于描述活性传导、形态学和时间限制之间的相互作用，这些都是重合检测函数的基础【45, 87, 120-122】。

虽然早期的被动树突的模型表明，膜时间常数设置 EPSPs 可以累积的时间窗口的上限【123, 124】，一个较窄的窗口需要这个总和以诱导树突尖峰。根据生物物理模型，Na<sup>+</sup>依赖和 NMDAR 依赖的树突尖峰在 CA1 锥体神经元的基部树突的是由高度重合的突触输入（相距小于 3 毫秒）引起的，并导致可靠的且时间上精确的体表 AP 的产生【122】。因此，树突尖峰可能作为体表 APs 的精确"定时器"。在这些神经元的顶端树

突中看到了类似的重合要求：根据 CA1 锥体神经元模型，在顶端丛或顶端主干中的尖峰启动需要近乎同步（3 毫秒内）激活约 50 个突触【120】。这种紧密的同步性在这些细胞的根尖斜树突中也被实验性地看到【76】。然而，计算建模【87】挑战了这一要求，表明树突尖峰的出现也取决于突触刺激的模式：突触激活的短突发--在胞内 CA3 传入体中经常看到的一种模式--将树突尖峰启动的时间窗口延长到 10 毫秒以上。这种扩展是由于 NMDARs 的非饱和特性，与 AMPARs 不同，NMDARs 的非饱和特性并不是由单一突触完全激活的【125】。这些预测提出了一个关于模型和实验结果的解释的重要问题：必须考虑所使用的具体方案的影响。

重合检测也是通过胞体爆发来实现的，这是由与反推 AP 相吻合的突触输入诱导的钙质再生电位支持的【29】。模型化工作帮助划定了使这些爆破活动发生的条件。例如，在钙质再生电位的存在下，根尖丛和基部输入之间的相互作用最好表现为一个复合型的 sigmoid 积分，这样，根尖输入降低了胞体爆发的阈值，并放大了基部树突输入【121】。这种现象学模型的简单性提供了一个可实验验证的概念预测根尖和基部树突之间的相互作用。此外，L5 新皮层锥体神经元的实验和生物物理模型显示，增加的顶端斜枝的数量接近（即，小于 140 $\mu$ m 的距离）的体突加强了顶端和胞体 AP 启动区（AP initiation zones）的耦合，从而促进了在神经元与精心设计的近端顶端树的重合检测【45】。

上述例子强调了树状结构模型如何通过揭示树状结构解剖、离子传导及其空间分布对这种跨越不同皮层和海马区的重要和通用计算的影响，为我们理解重合检测函数做出了贡献。

## 树突的抑制性控制

抑制是树突整合及其对神经元输出的影响的主要决定因素。根据生物物理模型，兴奋性和抑制性输入的总和规则取决于它们的相对位置：在视网膜神经节细胞的被动模型中，兴奋到胞体的路径上的分流抑制性传导（路径上的抑制）强烈地减少胞体的 EPSPs【126】。后来通过实验和建模的方法，在 CA1 锥体神经元中也看到了同样的结果【127】。有趣的是，模型还预测，远端（离路）抑制门树突尖峰启动【128-130】，因此可以有一个比路径上的抑制更大的体表影响。这种通过远端抑制对树突尖峰的战略控制也在实验中得到了证明【29】。

树突状树上的抑制性突触的位置也被预测到了门后向传播的 APs，而完整留下前向传播。在这种情况下，适当时机的 EPSPs 仍然可以触发胞体 APs，而后向传播信号则被取消【131】。令人惊讶的是，模型预测【128】从多个远端输入向胞体的抑制分流（inhibitory shunt）的空间传播可以有效地控制兴奋，即使是在树突不直接被抑制的树突中也是如此。一般情况下，一旦树突尖峰产生，局部抑制可以短暂地或永久地终止它，这取决于它们的相对时机【94, 129】。其中的一些预测得到了验证，并通过实验进一步阐述【130, 132】，实验表明，锥体神经元在不同的树突状通路中接受抑制的位置和时机可以动态地调整它们的输出。为了支持这一猜想，最近的解剖学数据表明，锥体神经元单个树突内的兴奋性和抑制性突触的数量和位置存在着细微的调控，并通过建模进一步预测这种局部结构可以有效地控制树突整合【133】和胞体的放电【134】。

## 人类神经元中的树突计算

虽然在啮齿类动物的树突功能中已经学到了许多经验，但为了建立其对人类的相关性，社区不得不投入资源研究人类神经元。与其他物种相比，人类的锥体神经元在大小、树突的复杂性以及树突棘的数量和密度【135, 136】等方面存在差异，这些都会影响其处理能力。

根据单神经元模型，人类神经元的大树状树突能够检测到输入的快速变化【137】，同时也限制了树突信号的传播，从而促进了神经元的分化【136, 138】。根据一项研究，这种分化通过低树突状通道密度进一步增强，即使在树突尖峰存在的情况下，这种分化也会持续存在。

此外，最近发现了一种新的机制，与有衰减幅度的钙依赖性树突尖峰（dCaAPs）一致。实验和单神经元建模的结合显示，dCaAPs 使单个人类神经元能够解决排他性或（XOR）操作【140】，或者说是单个人类神经元的顶端树突，这种计算被认为只有神经网络才能解决。单神经元建模也预测了人类神经元中多个独立树突位置的 NMDAR 依赖尖峰的产生【141】，通常被认为是作为 AND 门。与 dCaAPs 相结合，这些树突状非线性为人类神经元提供了比其他物种更多的计算能力。

最后，人类环路中的连接动机可能与啮齿类动物中的连接动机有些不同：例如，一种新发现的 L1 神经元间类型，在啮齿类动物中没有记录，它以 L3 锥体神经元的远端树突轴为目标，并以隔室的方式控制着后发 AP【142】。这些计算是否定性类似于，或不同于，那些在其他物种中的计算，仍然是一个开放的问题，详细的生物物理建模将是解决这个问题的关键。

## 简化的、抽象的神经元模型与树突

树突神经元模型往往要考虑到树突状树的详细形态学和/或生物物理学，这是一个伴随着高计算复杂性的行动。这种复杂性可以通过有效地捕捉关键树突的属性和最小化计算成本【22】的数学抽象来降低。

早期的理论工作使用由二次方程描述的非线性积分树突的抽象数学神经元【35】。这项工作表明，配备有非线性积分树突的神经元具有比线性积分树突的神经元更高的能力来区分不同类别的模式（例如，猫与狗），这也是在减少 CA1-CA3 环路模型中看到的【143】。受这些研究结果的启发，开发了一个基于 ANNs 的数学还原，其中第一层对应于顶端树突，第二层对应细胞体【30】。在这两层的单位有一个类似于 Sigmoidal 的转移函数，以表示他们的尖峰能力。这种两阶段的数学抽象是由解剖学研究结果【31】支持的，并证明了这种两阶段的数学抽象可以解释一个详细的 CA1 锥体神经元【30】的放电率和基部树输入到 L5 锥体神经元的处理【144】。一个类似的两阶段 ANN 模型，其中隐藏层代表两种类型的树突状非线性（亚线性和 sigmoidal），最近被证明是为了解释 FS 篮子细胞的放电变异性【32】。减少 ANN 中的复杂神经元是特别强大的，因为它允许将其纳入深度神经网络（DNNs）中，从而使机器学习（ML）和人工智能（AI）等领域能够核算树状计算。

一个增强版本的皮层锥体神经元的两阶段模型也被提出，该模型分离基部和根尖丛区的计算，并考虑到兴奋和抑制输入的空间轮廓【145】。当进一步考虑到神经调节的树突神经元的树突传导的定向调节的潜力时【146,147】，每个神经元的树突亚单位可

能够实现其自适应形式的局部整合。在这个增强的模型中，神经元的形态学和生物物理特性决定了树突状亚单位的复杂排列【33】。

另一种还原主义的策略是考虑包括树突的 "整合放电" 点神经元的简单扩展。在大多数这些情况下，树突作为被动区室包括在其中【148-150】，并且可以添加非线性突触电流来捕获神经元及其树突的亚阈值活动【148】。支持树突尖峰的整合放电模型也被开发出来【151,152】，并用于研究不同的功能，包括树突非线性在联想记忆印记（associative memory engrams）中的作用【32,153】和输入相关性对树突尖峰前向传播的影响【112】。后者研究的一个重要成果是一个 "离散状态" 模型，该模型有效地描述了树突尖峰的传播和碰撞。最后，在一项优雅的研究中【154】，分层线性-非线性（LN）模型（linear-non-linear (LN) models）被用来描述体膜电位（无 AP）对于类似胞内输入的响应。树突被表示为分层序列的嵌套，LN 单位（类似于感知器（perceptrons）），作为时间的函数。这种树状处理的 LN 抽象的主要优点是，它提供了一种有原则的、基于统计推理的方法来解释神经元的反应。

总的来说，这些数学抽象增加了可牵引性，降低了详细的单神经元模型的计算成本，同时也为将树突纳入其他系统中奠定了基础，如神经形态器件【155-158】和 ML 算法【159-161】。

## 微环路模型

神经元，也就是它们的树突，被嵌入在高度复杂的局部和远距离环路中，接收、处理和发送各种类型的信息。跨区域的微环路组织中的相似性被视为连接动机，表明使用类似的策略来编码和解码传入信号（见【162,163】）。最广泛报道的动机涉及血管活性肠道多肽表达（VIP+），体外生长素表达（SST+）或副白蛋白表达（PV+）中间神经元。在这些动机中，VIP+和 SST+中间神经元相互抑制；SST+中间神经元抑制锥体神经元的顶端树突和 PV+中间神经元的体外区，而 PV+中间神经元则以锥体神经元的体外区为目标（图 3）。模型预测，这些神经元间环路在调节主要前馈信息流和主要反馈信息流分别到达锥体神经元的基部树突和根尖树突之间的相互作用方面具有关键作用【119】。这两个输入的重合到来被预测为各种环路级功能的基础，如皮质关联【119】和预测编码（predictive coding）【164】。下面，我们强调了微环路模型的例子，其中相互连接的神经元的树突与局部抑制环路相互作用，以有效地处理这些不同的信息流（图 3）。

### 树突输入流通过抑制的动态调控

VIP+，SST+和 PV+中间神经元以非三联体的方式紧紧控制锥体神经元树突状整合【163,165-167】。根据两室神经元的环路模型【168】，SST+神经元动态调节不同输入通路的整合：这些神经元的强激活会减弱根尖信号，并通过抑制 PV+神经元，促进锥体神经元的周身输入处理。相反，SST+神经元活动的减少促进了根尖输入的整合，并间接抑制了周身输入。虽然在锥体神经元的信号整合的这种动态控制通过胞体靶向和树突靶向抑制已被实验报道【169】，但潜在的中间神经元类型及其因果相互作用仍不清楚。

此外，VIP+和 SST+中间神经元的相互抑制被预测为放大其自身的兴奋性输入，从而对锥体神经元的体表中心或树突中心抑制：当 VIP+神经元接收到弱兴奋性输入时，它们对 SST+神经元的抑制较弱，而 SST+神经元又反过来将其相互抑制释放到 VIP+神经

元上，导致对 VIP+神经元的弱输入的循环放大。同样的情况也发生在 SST+神经元的弱输入上。（见图 3 的 VIP+神经元-SST+神经元连接性）。这种相互抑制的相互作用是否会放大 VIP+和 SST+神经元的反应，并反过来调控胞内根尖和基部输入流的整合仍是未知数。

## 路径整合

反馈和前馈输入的同时编码，被称为“多路复用”，在一个、研究了一个减少的两室 L5 神经元的环路模型。**【170】**多路复用出现在前馈信息由单个尖峰(事件)和反馈信息由突发概率编码的时候。复用信号反过来又被预测为由不同机制解码：**短时抑制**（short-term depression, STD）允许前馈信息（事件）的解码，而**短时促进**（short-term facilitation, STF）检测到两种途径的共轭效应。通过 STF 突触向 SST+神经元输入兴奋性输入，通过 STF 突触向 PV+神经元输入，通过 STD 突触向 PV+神经元输入，随后 PV+神经元介导的抑制向 SST+神经元解码前馈信息。当 SST+神经元的后一个动机投射到同一兴奋性群体的顶端树状神经元时，它们被预测控制树突信号的增益，从而使锥体神经元的输入输出功能线性化。据此，环路建模和实验表明，SST+神经元的局部和前馈激发分别通过抑制钙质尖峰来调节 L5 锥体神经元中的非线性树突反应的增益和阈值**【171】**。

## 路径特异性门控

上述研究将 SST+i 中间细胞元置于树突内的通路整合控制中。最近的模型**【172】**进一步预测，这些细胞可能作为通路守门人，例如，使注意力集中到一个特定的输入流。在这个模型中，简化的金字塔形神经元（包括一个胞体加上一些活动的树突）接收来自不同通路的输入，每个通路在不同的分支内形成簇状突触（图 3a）。一个通路的门打开是通过选择性地抑制接收来自这个特定通路的输入的分支来实现的。该模型预测这种选择性的抑制和激发的调整，需要稀疏的 SST+中间神经元到锥体树突的连接性，并可以由可塑性或由 VIP+（或 SST+）神经元的上下文依赖性的活动塑造。这一预测由间接的实验证据支持：选择性注意以空间受限的方式招募 VIP+神经元**【173】**和 VIP+神经元的抑制性神经元功能上的特定子集**【174】**。

## 树突和预测性编码

在预测性编码领域，树突水平上的通路特异性信息的动态控制也是预测性编码领域的一个重要研究课题（见参考文献**【175】**及其参考文献）。这一行的工作是指在锥体神经元树突中产生一个错误信号，该信号被用来通过实际的感官输入来更新感官经验的假设。根据隔室环路模型**【159】**，锥体神经元顶端树突的预测误差是由与局部抑制相比过量的反馈激发产生的（例如，来自 SST+中间神经元）。这些错误信号通过局部突触可塑性驱动前馈连接的学习。此外，由于前述的 SST+神经元之间的相互抑制，预测 VIP+神经元的激发会增加这些错误信号的强度**【168】**。同样，最近的实验表明，反馈输入可以通过 VIP+神经元介导的去抑制控制前馈突触的可塑性**【176】**，而锥体神经元确实招募抑制性群体产生预测性错误**【177】**（图 3b）。

综合起来，上述建模研究突出了树突信号及其由局部神经元的动态调节在执行复杂的、环路级功能中的关键作用，从而得出了几个有待于实验检验的预测结果。



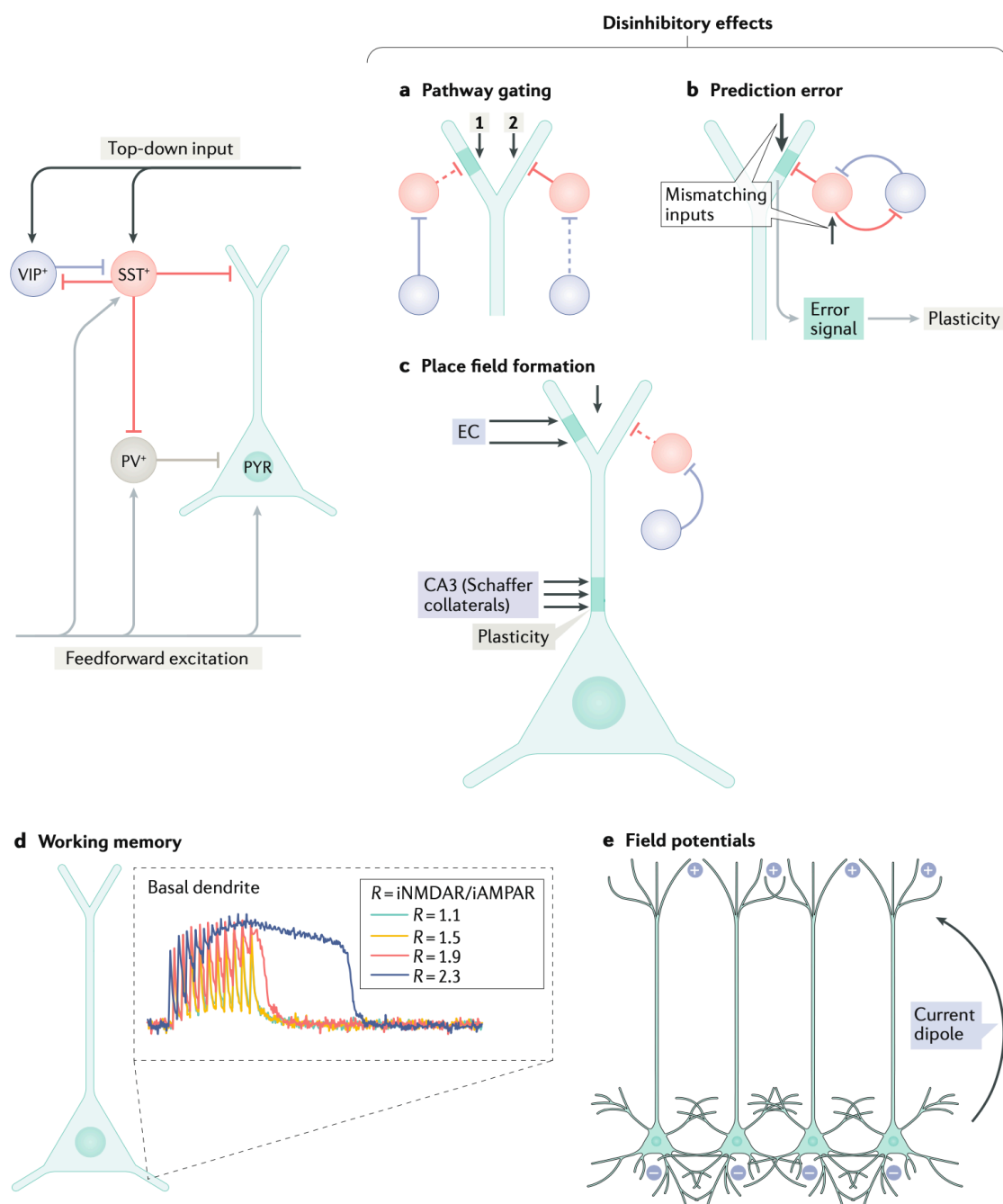


图 3|实验支持的建模预测树突对环路功能的贡献的例子。

许多模型模拟了一个皮层回路中的相互作用，该回路涉及到一个锥体（PYR）神经元，它在顶端树突上接受来自于体外生长素表达（SST+）神经元的抑制，而这些神经元又与血管活性肠肽表达（VIP+）神经元有相互抑制作用。相比之下，副白蛋白表达（PV+）的神经元对锥体神经元的体膜有抑制作用。

a | 计算模型预测，树突去抑制可以是不同输入流（1 和 2）针对同一神经元的不同分支的选择性门控机制。具体来说，由一个 VIP+ 神经元介导的神经元针对 SST+ 神经元的去抑制可以选择性地对各自的通路（这里，输入流 1）进行门禁，使树突状 NMDA 受体（NMDAR）依赖尖峰的产生，反过来又驱动胞体尖峰【172】。

b | SST+ 神经元的前馈激发（直接或通过其激活的锥体神经元的局部细胞群）已被预测为与锥体神经元的顶端树突的兴奋性自上而下的输入相匹配【159】。任何由此导致的不匹配产生一个视为引导可塑性的预测-错误信号（表现为钙质尖峰）。

c|在 CA1 环路模型中，远端皮质和海马内输入到锥体神经元与活动树突的相互作用被预测为由局部抑制（VIP+）神经元调节。失抑制通过增强的 CA3 输入的可塑性影响了模拟学习任务期间沉默模型细胞成为位置细胞的概率【193】。这些预测表明，树突状非线性及其通过去抑制的控制可能在海马功能中发挥关键作用，如空间导航等。据此，树突尖峰已被证明是在新环境中的位置细胞的形成之前决定了其形成【222】。

d|在一个反复出现的工作记忆的前额叶皮层网络模型，NMDAR 依赖性树突尖峰维持工作记忆所需的在线活动【200】。图中显示的是 AMPA 受体（iAMPA）电流的比值为 NMDAR 电流（iNMDAR）增加时的树突膜电位。

e|大尺度模型研究表明，第 5 层锥体神经元，其特点是不对称延伸的树突状树和活跃的膜电流，创造了大的电流偶极子，使树突电流在局部场电位检测到的树突电流。这种预测的支持来自于实验显示钙质尖峰可以从表面电位检测到【185】。EC，内侧皮层。d 部分改编自参考文献【200】，CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>)。

## 大规模网络模型

详细的、大规模的网络模型被用来研究区域内或区域间神经元种群的共轭效应，旨在推断复杂动态的机制，如振荡等。最近来自艾伦研究所（Allen Institute）和人类大脑项目（the Human Brain Project）的工作产生了关于神经元多样性的基准数据，这些数据可用于约束体感【178】和视觉区域【179】的详细模型。这些大规模模型产生了一些有趣的预测，例如，大脑皮层状态转换【178】和视觉调整【179】的神经元和环路机制。然而，树突在这些计算中的作用还没有得到明确的论述。

一个有趣的例子是**场电位**（field potentials），生物物理学的大规模建模强调了树突处理在种群动态中的影响。场电位，如局部场电位（LFP）和脑电图（EEG）记录的场电位，被广泛用于测量神经元的活动，尽管它们不能解决单个神经元的活动。场电位的模型研究了场电位是如何由大脑皮层的解剖、生物物理和活动特征形成的，此后可以至少部分地用于从细胞外记录的神经元活动进行逆向工程。

有贡献于场电位和相应的模型的生物物理机制已经在其他地方进行了广泛的综述【180, 181】。总之，大规模建模的形态学和生物物理学详细的神经元显示，具有不对称扩展树突（如 L5 锥体神经元）的神经元创建最大的电流偶极子（图 3e）。此外，活跃的膜电流和他们的体表树突分布塑造场电位的属性，而不对称的空间组织的输入沿树突和他们的的时间相关性调制场电位的振幅【182-184】。胞内实验验证了这些模型所预测的生物物理机制【185】，表明在 L5 神经元的树突中的钙质尖峰确实是可见的场电位。这项研究开辟了利用场电位了解树突和神经元处理的新途径。

## 复杂的大脑功能

除了前面几节中讨论的通用计算，树突建模在描述各种特定区域的功能方面也有一定的指导意义。下面我们回顾其中的一些研究，重点讨论了模型预测如何为新的实验提供信息。

## 海马的功能

海马体是一个关键的脑区，涉及到事件性记忆、导航和认知，但其精确的计算仍有争议【186】。动物和人类区分和回忆信息的能力被归因于分别发生在海马体的齿状回（DG）和 CA3 区域的**模式分离**（pattern separation）和**模式完成**（pattern completion）等计算【187】。CA1 神经元支持各种功能，包括信息结合和空间导航。后者是通过地方细胞的形成来实现的，也就是获得诺贝尔奖的神经元对空间中的特定位置进行编码。

Granule 细胞（GC）是 DG 的主要兴奋性神经元，被认为是区分相似环境或物体的关键神经元，这一过程被称为模式分离【189】。根据一个计算模型【190】，当网络活动稀疏时，模式分离就会增强--这是一个 GC 神经元至少要有两个树突活跃才能启动的条件。稀疏度被进一步预测为通过替代性的内在和突触机制增加（参考文献【191】中综述），使树突成为模式分离效率的充分不必要条件。

根据 CA3 网络模型，从内耳皮层（EC）和 DG 到 CA3 神经元的输入非线性地相互作用，以确保记忆的最佳编码【143】。在这个模型中，EC 的密集的，相关的远端输入促进了类似的记忆（模式完成）的有效编码，而 DG 的稀疏的，不相关的输入到近端树突减少记忆干扰。相反的情况发生在 CA1 区域：稀疏的 EC 输入到 CA1 锥体神经元的远端树突的输入被预测为与来自 CA3 的信息在有特定环境的近端树突结合。单个 CA1 锥体神经元的近端（斜突）树突的特征结合已被提出来，当胞体放电是由接收独立输入的斜突的集体激活诱导的胞体激活时，出现的特征结合【192】。这个模型进一步提出了特征结合的树突的最佳数量。总的来说，这些研究预测，在海马体中的结合与记忆的分离取决于 DG GCs 和 CA3 和 CA1 锥体神经元树突的输入的分区和特定的模式化，这些预测仍然是令人兴奋的开放性问题。

树突抑制具有独特的定位，可操纵兴奋性树突输入，从而影响海马体中信息的编码。树突抑制在 CA1 的地方细胞重映射的作用已经被环路模型和胞内实验的组合所研究。在一项优雅的研究中，动物沿线性轨道学习奖励的位置，编码奖励位置的地方细胞群体在学习后大幅增加，在一个现象称为富集【193】。光遗传沉默的 VIP+细胞消除了这种富集，揭示了这些神经元在空间学习中的新作用（图 3c）。然而，区分抑制性和非抑制性亚型的 VIP+细胞之间的区分是由于缺乏各自的 Cre 系的阻碍（BOX 2）。环路建模包括两个亚型的 VIP+细胞（表达钙网膜蛋白（CR）或胆囊素（CCK））预测 CR+非抑制性亚型是观察到的学习诱导的富集，可能是通过门控 CA3 输入的可塑性【193】。类似的建模研究有助于剖析减少抑制（SST+和 PV+中间神经元）与 DG-CA1 抑制网络的去同步化对癫痫小鼠 CA1 场所细胞的空间调谐的影响【194】。模型预测，实验报告的抑制损失是不足以解释空间调谐的缺陷，进一步的实验验证了这一预测。相比之下，DG 和 CA1 间神经元之间的同步性损失被预测为空间缺陷的解释。

CA1 区域的生物物理模型也被用来研究只有在大尺度上才会出现的现象，如兴奋性和抑制性神经元的  $\theta$  周期相位预演（theta-cycle phase precession）【195】。本研究使用 CA1 区域模型由 1 种兴奋型和 8 种抑制型细胞组成的 CA1 区域模型，证明了自发出现的  $\theta$  波和锁相伽马振荡。通过操纵模型神经元的环路和输入属性，作者确定了主要的细胞类型和连接，这与内在产生的  $\theta$  波周期有关，并预测间神经元的多样性是振荡的关键。

总的来说，这些研究强调了当必要的技术还没有到位时，建模如何能够弥补实验证据的不足，并能推动有针对性的实验。

## 工作记忆

工作记忆--即短时间内保留信息的能力--归功于 PFC 环路【196】。这些环路的一个重要特征是锥体神经元的超交互连接【197】。模型研究发现，L5 PFC 环路活动的稳定性取决于离子特性（如持久性  $\text{Na}^+$  通道）【198】和突触特性（如 NMDAR）【199】的多巴胺能调节。具体来说，NMDAR 介导的树突尖峰被预测可以减轻对大型神经元网络的需要，并保持其在线活动【200】（图 3d）。模型进一步预测，基部树的形态学将 L5 PFC 锥体神经元隔离成不同的亚型，其各自的微环路支持时间整合或重合检测，实现在同一层内的多样化处理【201】。此外，根据 L5 PFC 锥体神经元的生物物理模型，定位在基部树突尖端的突触促进了 NMDAR 依赖性树突激增，因此增加了持久性放电的概率，并作为特征选择性的机制【116】。这些预测提供了实验报道的持久性活动对 NMDAR 的依赖性的机械学解释【202】，而 NMDAR 介导的尖峰的预测的必要性也得到了实验的支持，尽管是在 EC【203】。此外，NMDAR 依赖性的刺激选择性已在视觉【75】和桶状皮层【41】中被实验报道。

最后，在体表-树突的兴奋和抑制平衡的差异已被提出，以调节 PFC 环路模型中的持久性放电。具体来说，提供广泛的抑制的体表靶向的神经元，使其他锥体神经元在刺激-非选择性的方式沉默，是诱导和持久性放电的同步性的关键。在局部，锥体神经元接受刺激输入的锥体神经元兴奋抑制性神经元投射到树突靶向的神经元，从而抑制局部兴奋性群体。在锥体神经元的亚群中的增益控制通过激活的神经元靶向神经元的激活，自此以后，在 PFC 中的实验得以证明。

总的来说，上述研究表明，PFC 树突特征，包括树突状树形态学、树突整合和树突抑制，促进了 PFC 依赖性功能，包括时间整合、持久性放电和选择性。这些研究在胞内的有效性仍有待探讨。

## 刺激的选择性

感觉皮层中的锥体神经元对特定刺激的选择性反应的能力，如初级视觉皮层（V1）中的某条线的定向，也被用于树状神经元模型研究了。在简化的和详细的锥体神经元模型中，树突尖峰被提出来作为定向选择性和视觉处理的基础【61, 121, 206】（图 2c）。此外，树突突的非线性和输入的支路内（集群）定位被预测为复杂细胞对特定的线的定向反应能力的基础，无论线在视野中的位置如何，都是复杂细胞的首选【206】。

树突的超线性在定向调谐特性的预测作用最近得到了实验的支持【40, 41, 75】。有趣的是，由分散分布的类似调谐的突触输入支持的亚线性树突整合也可以支持定向选择性【207, 208】。最后，树突对定向调谐的贡献，通过树突分支和树突状树的胞内微解剖和生物物理建模相结合的方式进行了研究【209】（图 2d）。实验表明，体质调谐对于顶端树突的消融具有鲁棒性，而基部分支的逐步删除造成体质调谐的逐步转移。根据该模型，这些数据的解释是，如果每个基部树突的样本大致从不同但重叠分布的定向调谐输入。换句话说，每个基部树突向细胞体传达的信息略有不同。这种预测的分支之间的变异性最近在海马的 V1（参考文献【210】）和 CA1 区域得到了实验支持【211】。然而，这种突触组织的计算效益仍然是未知的。

刺激选择性的放大已被实验证明取决于皮层内输入，至少在小鼠的 L4 神经元中是如此【212】。这种放大被预测为来自树突非线性（如 NMDAR 介导的诱导和/或钙质

尖峰)和 L5 锥体神经元的复发性连接【213】。具体来说,前馈,围生性丘脑输入与树突状输入从局部 L5 细胞群的重合促进树突尖峰的诱导,从而放大丘脑输入。小鼠的实验证实,NMDARs 在 L2/3 神经元中形成定向选择性【75】,并在视觉皮层的 L5 锥体神经元中产生背传激活的钙质尖峰【121】。

有趣的是,抑制性环路中的刺激选择性也是由树突特性塑造的。在一个详细的 L2/3 篮子细胞的生物物理模型中,其树突之间的电耦合(通过间隙结)降低了输入电阻和膜时间常数,从而减少了突触整合的时间窗口【214】。因此,该环路动态地在两种状态之间波动:一个异步的,其中小的时间常数允许篮子细胞响应高频输入;另一个篮子细胞是同步活跃的,延长了重合检测的时间窗口。后一种状态通过均化不同神经元的响应,降低了抑制性神经元的定向选择性(甚至改变定向偏好)。

上述研究强调了突触位置、树突整合和树突间的相互作用如何影响兴奋性和抑制性神经元中的刺激选择性。他们进一步强调了不能通过实验进行的树突的解剖学、电生理或输入特性的因果操纵如何帮助确定特定大脑功能中的关键角色。

## 可塑性

在具有非线性树突的神经元模型中实施生物学上逼真的可塑性规则可以帮助研究记忆相关的现象,并预测它们的属性。虽然它超出了本综述的范围,深入讨论可塑性模型(见最近的综述 105,215),这些模型的预测突出了树突作为处理和记忆存储单位的双重作用。例如,信息结合被预测为通过树突内突触簇的形成和树突与细胞体耦合的加强而发生【216】。此外,记忆被预测为通过在神经元共享的树突突触簇的形成而成为跨时空的连接,连接的程度取决于蛋白质合成的位置【105】。弱记忆被强记忆的救援被预测为取决于突触的空间排列和编码弱记忆和强记忆的神经元集合的群体重叠【217】。可塑性规则预计将遵循沿树突的梯度,与脉冲时序依赖可塑性(spike timing-dependent plasticity)支配近端输入和树突的脉冲依赖的 LTP 在远端操作。相关的,输入的远端聚类决定了连接性是单向的还是双向的【218】。当通过使用二元(而不是分级)权重和双阈值可塑性规则来修改少数突触存储记忆时,单次学习被预测为效率最大化。进一步,如果在存储新模式时,通过年龄排序的突触抑制,最旧的模式被优先擦除,则识别记忆效果更好【219】。另外,胞体放电和树突膜电位的不匹配预计会产生预测错误,从而驱动突触可塑性【220】。

也许关于树突相关的可塑性的最重要的发现是行为时间尺度可塑性(BTSP),该发现在 CA1 锥体神经元的实验报告,并用计算模型进行了解释【38】。在这项研究中,树突钙质高原电位预测新的局部细胞的位置偏好,在在动物通过该特定的位置之前(或之后)很长的时间的长达 3s 的窗口内。总的来说,树突可塑性在神经元和环路计算中的作用是模型和实验的协同作用做出了重要贡献的另一个主要领域。

## 结论和未来展望

神经元模型的魅力在于,只要有足够的计算能力,就可以模拟任何可以想象的场景。正是这种灵活性,使得本综述中讨论的许多关于树突的建模发现在实验验证,在等待必要的技术出现之前,就已经出现了(BOX 2)。经验从亚细胞水平(如离子机制,树突形态和输入结构的贡献)开始,发展到单神经元计算和树突特性在网络水平

和大规模现象（如场电位的影响）。这样的预测导致了进一步的实验，扩展了我们的理解，有助于完善模型，从而形成了一个富有成效的循环。未来的工作应该利用建模和实验的互补性，解决建立树突、神经元和环路功能与自然行为之间的因果联系这一重大挑战【221】。实现这一目标的实验尝试很少，而且仅限于单一的大脑区域和相对简单的任务，如一维空间导航【37,38,77,193,222】、感觉处理【40,41,209,】、感觉运动整合【42】、运动学习【43】和感觉知觉【7】等。然而，复杂的行为，涉及多个大脑区域，并受到多种因素的影响，使得解剖树突的具体贡献极其困难。因此，树突建模已经成功地确定了简单行为的计算和神经元的相关性，但尚未被应用于多样化的自然行为，至少在我们的知识范围内，这应该是一个僵局。这一僵局应该是未来研究的重点，建模和实验方法之间的紧密互动应该是未来研究的重点。

正如本综述中所讨论的那样，模型和实验目前被作为互补但并行的模块使用。虽然它们的结合已被证明对理解树突功能大有裨益，但真正的协同作用仍然缺失。目前的方法的缺点包括模型的离线特性，因为约束它们的数据通常是提前收集的，并在广度（例如，关于单一细胞类型）和/或时空分辨率（例如，双光子成像与广角钙成像）有所限制。其中一些限制很快就会被新兴的技术所消除，如电压染料和树突靶向光遗传工具，使研究人员能够从多个区域进行记录，并在行为过程中操纵树突。这些进步将促进更好的模型的开发和预测的测试，使建模与实验方法相结合成为树突研究不可或缺的工具。

下一步需要真正的协同作用，即实验和建模的串联实时实现。其中一种情况可能是开发混合系统，在复杂行为过程中，环路模型由生物体的神经元活动在线驱动。这样的系统可以利用所产生的数据对模型参数进行持续的细化。一旦优化后，在模型中进行的树突的定向操作将直接与复杂行为联系在一起，并能以更有效的方式指导实验。

总的来说，精心设计的建模和实验工具的整合将是我们了解树突如何促进行为的关键。随着新知识的积累，我们期望经过改进的模型将统一零散的数据，并帮助推断出树突、神经元和环路所支持的计算和功能的重现。

翻译：NCC lab 刘泉影，王海慧

校对：NCC lab 王海慧

（此翻译未经得原作者同意。此文档仅限于学术交流讨论。）