

计算神经科学^{*1)}

周栋焯

(上海交通大学数学科学学院、自然科学研究院、科学与工程计算教育部重点实验室, 上海 200240)

摘要

计算神经科学是近三十年来出现的一个新兴交叉学科, 它强调采用数学定量的方法, 如数学建模、理论分析和数值模拟等来研究和解决神经科学中的重要科学问题. 一方面神经科学实验现象为发展新的数学模型、理论和算法提供了基础, 另一方面通过数学定量, 能反过来揭示神经科学实验现象背后的数理机制, 发现新的科学规律. 随着欧盟、美国、日本和我国脑计划的陆续推出, 对大脑的探索已成为重要的前沿科学领域, 同时随着数据科学、机器学习等领域的兴起, 研究如何借鉴大脑的工作原理来实现类脑计算以及人工智能也成为了世界大国科技竞争的战略制高点. 鉴于此, 计算神经科学作为连接大脑神经科学与类脑人工智能两大研究领域的桥梁, 在前沿科学领域和国家战略需求中的地位变得越来越重要. 计算神经科学研究领域的发展, 对于推动神经科学与数学、物理、统计、计算机、人工智能等其他自然科学学科及工程应用学科之间的共进发展, 以及综合利用不同学科的优势互补来取得从零到一的重要科学突破有着重大意义.

关键词: 计算神经科学; 可计算建模; 科学计算; 神经科学; 人工智能.

MR (2010) 主题分类: 92C20, 00A71, 82C32, 92B20.

1. 引言

人类的大脑是迄今我们所知的最为复杂的系统之一, 其复杂性不仅表现在组成单元数目庞大 (大约一千亿个神经元), 而且表现在各单元之间有着极其复杂的相互联系和相互作用 (大约一千万亿个突触连接)^[1]. 探索和揭示大脑的奥秘已经成为现代自然科学面临的重大挑战, 而以研究大脑为目的的神经科学也成为现代自然科学中最为活跃的领域之一^[2, 3], 同时伴随着近年来机器学习和人工智能领域的兴起^[4, 5], 如何从神经科学中发现一些定量规律来设计新一代受脑启发的人工神经网络, 克服现有人工神经网络的泛化性、鲁棒性以及可解释性等困难也是现代应用科学中普遍关心的重要核心问题^[6, 7].

神经科学的一个显著特点是多层次的分析和多学科的交叉研究, 这一方面反映在种类繁多的不同尺度的实验测量手段^[8, 9], 例如微电极技术的创造和完善开启了细胞微米尺度的神经生理研究的新时代^[10], 而分子生物学与细胞电生理学的结合研究则为阐明纳米尺度的离子通道功能特性提供了有力的佐证^[11, 12], 近年发展起来的无创伤大脑的核磁共振影像技术更是为从网络系统层次了解大脑的结构功能提供了直观的画面^[13]; 另一方面也反映在其它学科思想的渗透, 尤其是计算机技术的发展, 极大地推动了神经科学研究领域的进步. 随着霍奇金

* 2021年1月11日收到.

¹⁾ 基金项目: 中国国家重点研发计划 (2019YFA0709503) 和国家自然科学基金 (12071287) 资助.

²⁾ 作者简介: 周栋焯, 上海交通大学数学科学学院、自然科学研究院教授. 2002年和2007年在北京大学数学科学学院计算数学专业分别获得学士和博士学位. 2007-2009年在美国纽约大学库朗研究所作博士后. 2010年进入上海交通大学数学科学学院、自然科学研究院工作. 研究领域为计算与应用数学, 具体研究方向是计算神经科学, 曾获上海市科委浦江人才、青年科技启明星, 以及国家基金委的优秀青年基金项目等.

(A. L. Hodgkin) 和赫胥黎 (A. F. Huxley) 在二十世纪五十年代开创性地基于实验测量数据, 建立起以数学微分方程形式来定量描述神经元细胞膜电位活动的理论框架^[14] 以及拉尔 (W. Rall) 提出的描述神经元树突树系的电缆微分方程模型^[15] 以来, 通过建立生物物理仿真模型来描述和理解神经元细胞膜电位活动、突触特性与相互作用以及大脑动态网络的功能已经成为了一种强有力的脑科学研究手段. 在实验室中, 科学家们不再将计算机局限于处理数据和控制实验仪器, 而是将它作为研究工作的助手, 用来检验假设, 提出数理模型. 与传统物理化学学科发展中出现了计算物理以及计算化学等重要研究学科类似的是, 现代神经科学的发展中也相应产生了理论与计算神经科学^[16, 17], 或者简称为计算神经科学, 它作为一个学科研究领域是在一九八八年《科学》期刊中正式被提出来的^[18]. 计算神经科学的研究目标是通过建立理论计算模型, 发展和利用数学分析、科学计算及数值模拟的手段在机制上理解大脑的工作原理, 通过定量和系统的研究最终期望能够理解大脑的学习记忆等高效信息处理原理, 以及精准治疗精神疾病和精细调控大脑复杂网络^[19], 同时基于大脑工作原理发展新一代人工神经网络的模型和算法, 来实现现有机器学习无法完成的复杂推理、小样本学习以及多任务之间相互切换等高级功能^[20, 21].

本文首先介绍计算神经科学的学科研究特点, 接着简要回顾作者与合作者在计算神经科学研究领域开展的两个课题研究, 包括从神经元网络动力学推断网络连接结构的反问题研究^[22, 23], 初级视皮层大尺度神经网络的可计算建模以及基于模型的模拟和分析揭示光学成像实验现象的内在动力学机制研究^[24], 通过这两个课题举例来抛砖引玉地阐明计算神经科学学科发展对于数学, 尤其是计算与应用数学的需求, 最后作者提出个人一些关于计算神经科学学科领域发展的不成熟的观点和对未来的展望, 并希望借此来呼吁国内外计算数学、应用数学等领域的同行, 共同推动计算神经科学以及数学与生命科学交叉领域的发展.

2. 计算神经科学的课题介绍

计算神经科学是一门需要多学科交叉, 尤其是计算与应用数学支撑的学科^[21], 它强调采用量化的方法来研究和解决神经科学中的实际问题, 正如二零一九年图灵奖获得者之一, 美国工程院外籍院士辛顿 (G. Hinton) 指出, 神经科学实验技术发展带来的大数据只能依靠有良好数学技巧的研究人员来解密, 而美国科学院、医学院和工程院三院院士谢诺夫斯基 (T. Sejnowski) 也指出, 大脑是宇宙中最复杂的系统, 除非我们建立数学理论, 否则我们永远无法理解它. 然而, 目前对于大脑神经系统这样具有复杂图结构的随机/确定性高维非线性动力学的动力系统的研究, 还缺乏基本的数学语言和分析框架, 同时在实现大规模网络的分析和模拟方面也面临很大困难^[25], 因此要实现量化, 亟需发展新的数学理论框架和模拟计算方法, 随着新的应用数学方法的发展, 我们可以在一定程度上逐步定量理解大脑某些区域的工作原理和机制, 同时基于海量实验数据, 高效挖掘出大脑信息处理背后的统计规律, 进一步发展设计受脑启发的人工智能的理论框架^[26].

首先, 通过对单个神经元和群体神经元网络的数学模型与模拟结果的理论分析, 我们可以定量理解实验现象背后的动力学机制, 并且进一步基于模型提出理论预测, 指导实验上获得新的发现, 通过理论与实验的紧密结合, 最终总结出大脑工作原理的基本定律的数学形式. 其次, 随着近年来生物实验技术的迅猛发展以及相应的时空多尺度、量化数据的积累, 我们可以逐步整合现有的高维多模态的实验数据, 通过有效的大数据降维以及设计新的统计分析方法等, 总结大脑活动的统计规律. 最后, 计算神经科学一直以来都是联系大脑神经科学与类脑人

工智能科学的桥梁^[27], 针对神经科学的定量系统的数学刻画得到的机制机理, 对于实现类脑计算及人工智能有着举足轻重的作用^[28, 29]. 作者课题组的工作切入点主要是从单个神经元的动力学出发, 通过构建神经元网络来理解神经元网络的动力学、结构以及功能之间的关系, 基于此, 作者与合作者具体从以下三个方面开展了一些研究课题:

第一方面: 发展刻画高维非线性神经元网络动力学特征的数学理论, 包括: (1) 建立了非线性非光滑具有退化性质的整合 - 发放 (I&F) 型神经元网络动力学的李雅普诺夫指数谱的数学理论与数值算法, 发现并准确刻画了该系统的混沌吸引子^[30, 31], 解决了长期以来的关于该系统是否存在混沌吸引子的争议^[32]; (2) 构造了不规则发放电脉冲的均衡态神经网络, 并理论证明和数值验证了该系统不存在混沌吸引子^[33, 34], 从而阐明了均衡态和混沌动力学总是共同存在的传统观点的不正确性^[35, 36]; (3) 建立了神经网络连接和格兰杰因果 (GC) 连接映射的数学理论^[22, 23], 解决了神经科学领域关于神经网络的解剖结构连接与有效功能连接之间对应关系的数据分析问题^[37]; (4) 建立了二阶最大熵原理成立的数学理论, 并刻画了相应的神经网络动力学状态, 结合实验数据提出了二阶最大熵原理应用在短时神经元电脉冲数据的编码分析方法^[38-40]; (5) 建立了突触输入的非线性偏微分方程组分析方法, 为定量刻画神经元的树突计算功能提供了有效工具^[41].

第二方面: 设计模拟和分析神经元网络的高性能计算方法, 包括: (1) 建立了基于神经元刚性放电区域数据库的霍奇金 - 赫胥黎神经网络动力学演化的快速计算方法, 该方法能够突破传统龙格 - 库塔算法对时间步长的约束, 在计算效率提升近一个数量级的同时还能保持动力学的统计性质至少两个有效数字的精度^[42, 43]; (2) 提出了保持霍奇金 - 赫胥黎神经网络动力学轨迹精度的自适应指数时程差分方法, 该方法为进一步发展脉冲型人工神经网络动力学模型的演化算法提供了基础^[44]; (3) 指出了现有 GC 分析结果依赖于实验数据的采样率, 进一步提出了反映系统内在 GC 连接关系的数学刻画和有效稳定的数值算法^[45-47]; (4) 基于神经元感受野的概念, 提出了压缩感知图像处理的新的局部 - 随机数据采样方法, 在相同采样率情况下, 局部 - 随机采样方法的图像重构效果要明显优于传统压缩感知中的均匀 - 随机采样方法^[48]; (5) 提出了对邻接矩阵通过低秩分解来刻画网络特征, 并应用于几类真实网络情形, 发现了一类新型复杂网络, 并将其命名为融合网络^[49, 50], 为理解复杂网络尤其是稠密连接的网络结构与功能之间的关系提供了新的框架^[51].

第三方面: 构建基于实验的可计算数学模型与数据分析方法, 包括: (1) 揭示了神经元覆盖信息整合传统认识的双线性信息整合法则, 并且该法则被进一步的电生理实验所验证^[52]; (2) 指出了传统电压钳和电流钳实验测量分析电导方法的错误, 提出了有效电导的新概念及正确的测量分析方法, 并结合实验验证了该方法^[53]; (3) 提出了神经网络非线性动力学也可以有效地利用压缩感知原理来传输自然图像这样的稀疏信号^[54, 55], 解决了神经系统早期感知通路中是否存在压缩感知编码机制的猜想^[56]; (4) 提出了刻画树突计算功能的简化但普适的点神经元模型, 并被电生理实验验证, 该模型弥补了传统点神经元模型无法准确刻画树突输入整合过程的不足, 同时为设计新一代脉冲人工神经网络模型提供了参考^[57, 58]; (5) 构建了灵长类、啮齿类初级视皮层的大尺度网络计算模型, 揭示了光学成像和电生理实验现象的动力学机制, 指出了实验上由于数据处理不当得到的伪结论, 解释了现有实验关于神经元朝向选择性与输入对比度依赖关系之间的争论^[24, 59].

下面重点回顾作者与合作者开展的两个计算神经科学研究课题, 一个是关于神经网络连接结构的反问题, 另一个是大脑皮层特定区域的可计算建模问题, 希望借助这两个课题, 来抛砖引玉地说明数学建模、理论分析以及数值模拟作为计算神经科学的定量化工具和方法的

重要性.

2.1. 从网络动力学推断网络连接结构

结构与功能之间的关系是生命科学的研究主题之一, 为了充分理解生物机体的功能, 第一步往往是先了解系统的结构信息^[60-62]. 对神经系统来说也是如此, 如何从耦合神经网络系统测量的动力学活动来重建神经网络的解剖学连接结构一直以来是理解神经元环路的结构与功能关系的一个基本问题, 然而神经网络系统是一个高维非线性的包含随机输入驱动的动力系统, 对于这样一类非传统的反问题, 还需要建立有效的数学理论框架. 作者与合作者建立了基于电导的 I&F 型神经网络的 GC 连接和神经元之间的突触连接这两个概念上不同的连接之间的直接映射, 并表明 GC 连接的强度与突触连接的强度呈二次关系, 这有效地解决了上述反问题^[22, 23].

2.1.1. 格兰杰因果连接分析

GC 连接分析是基于时间序列回归的统计学意义上定义的连接, 它是探索单个神经元或神经元群体之间动力学因果关系的主要方法之一. 我们首先给出双变量情况下时间序列的 GC 的定义, 以及多变量情况下时间序列条件 GC 的定义, 在接下来关于 GC 的讨论中, 我们默认时间序列的均值为零 (对于非零均值的时间序列, 可以通过减去自身非零均值的变换处理). GC 的基本思想是建立在线性回归模型的基础上的^[63, 64]. 特别的, 如果第一个时间序列在自回归模型中预测误差的方差可以通过引入第二个时间序列的信息来减小, 则我们称第二个时间序列对第一个时间序列有因果影响^[65, 66]. 两个时间序列的另一个方向的因果关系 (第一个时间序列对第二个时间序列的因果影响) 可以通过调换两个时间序列的顺序来计算获得. GC 连接分析已经广泛运用于神经科学以及其他科学领域 (如系统生物学, 医学工程, 经济学和社会科学) 中^[67, 68].

对于二元变量情形, 即两个时间序列 $x_1(t)$ 和 $x_2(t)$, 他们的自回归 (AR) 模型表示如下

$$\begin{aligned} x_1(t) &= \sum_{k>0} a_k^A x_1(t-k) + \epsilon_1^A(t), \\ x_2(t) &= \sum_{k>0} d_k^A x_2(t-k) + \epsilon_2^A(t), \end{aligned} \quad (2.1)$$

其中 ϵ_1^A 和 ϵ_2^A 分别为 x_1 和 x_2 在 AR 模型的残差 (预测误差). 为了刻画变量 $x_1(t)$ 和 $x_2(t)$ 之间的 GC 连接关系, 我们进一步考虑这两个时间序列的联合回归 (JR) 模型,

$$\begin{aligned} x_1(t) &= \sum_{k>0} a_k^J x_1(t-k) + \sum_{k>0} b_k^J x_2(t-k) + \epsilon_{1,2}^J(t), \\ x_2(t) &= \sum_{k>0} c_k^J x_1(t-k) + \sum_{k>0} d_k^J x_2(t-k) + \epsilon_{2,1}^J(t), \end{aligned} \quad (2.2)$$

其中 $\epsilon_{1,2}^J$ 是 x_1 在引入 x_2 历史信息的联合回归过程的残差, $\epsilon_{2,1}^J$ 是 x_2 在引入 x_1 历史信息的联合回归过程的残差^[67, 69]. 假设 x_1 和 x_2 为广义平稳过程, 即他们的均值和方差不随时间变化. 记从 x_2 指向 x_1 的 GC 连接为 $F_{x_2 \rightarrow x_1}$, 从 x_1 指向 x_2 的 GC 连接为 $F_{x_1 \rightarrow x_2}$. 则有如下定义:

$$F_{x_2 \rightarrow x_1} = \ln \frac{\text{Var}(\epsilon_1^A)}{\text{Var}(\epsilon_{1,2}^J)} \quad \text{和} \quad F_{x_1 \rightarrow x_2} = \ln \frac{\text{Var}(\epsilon_2^A)}{\text{Var}(\epsilon_{2,1}^J)} \quad (2.3)$$

其中 $\text{Var}(\epsilon_1^A)$ 和 $\text{Var}(\epsilon_2^A)$ 分别是 AR 模型中 ϵ_1^A 和 ϵ_2^A 的方差. 这些方差度量了 x_1 和 x_2 在 AR 模型中基于自身历史信息预测当前时刻状态的预测准确率. $\text{Var}(\epsilon_{1,2}^J)$ 和 $\text{Var}(\epsilon_{2,1}^J)$ 分别表示 JR 模型中的残差 $\epsilon_{1,2}^J$ 和 $\epsilon_{2,1}^J$ 的方差. 它们度量了在同时基于 x_1 和 x_2 历史信息来对它们当前时刻状态作预测时的预测准确率^[65,66]. 如果 $\text{Var}(\epsilon_{1,2}^J)$ 小于 $\text{Var}(\epsilon_1^A)$, 则说明 x_2 的历史信息可以帮助提高对 x_1 预测的准确性, 换言之, x_2 对 x_1 有因果作用. 值得注意的是, $F_{x_2 \rightarrow x_1}$ 和 $F_{x_1 \rightarrow x_2}$ 都是非负的, 而当这两者中任意一项等于零, 则代表相应的方向没有因果作用^[65,67].

对于多元变量的时间序列而言, $\{x_i(t)\}_{i=1}^N (N > 2)$, 两个时间序列 $x_i(t)$ 和 $x_j(t)$ 之间是否存在因果作用关系, 可能取决于它们之间的直接因果连接或者间接因果连接 (两者同时与第三个时间序列有因果作用). 为了区分因果作用是否来自于直接连接, 通常采用条件 GC 来刻画^[66], 具体步骤如下: 对于 $\{x_i(t)\}_{i=1}^N$ 中任意两个时间序列 $x_i(t)$ 和 $x_j(t)$, 条件自回归模型有如下表示

$$\begin{aligned} x_i(t) &= \sum_{l>0} a_{i,l}^A x_i(t-l) + \sum_{k \neq i,j} \sum_{l>0} a_{k,l}^A x_k(t-l) + \epsilon_i^A(t), \\ x_j(t) &= \sum_{l>0} d_{j,l}^A x_j(t-l) + \sum_{k \neq i,j} \sum_{l>0} d_{k,l}^A x_k(t-l) + \epsilon_j^A(t), \end{aligned} \quad (2.4)$$

这里的“条件”是指上述自回归是基于所有其它时间序列 $\{x_k(t)\}_{k=1}^N (k \neq i, j)$ 的历史信息给出的. 进一步, 我们可以写出它们的条件联合回归模型:

$$\begin{aligned} x_i(t) &= \sum_{l>0} a_{i,l}^J x_i(t-l) + \sum_{l>0} b_{j,l}^J x_j(t-l) + \sum_{k \neq i,j} \sum_{l>0} a_{k,l}^J x_k(t-l) + \epsilon_{i,j}^J(t), \\ x_j(t) &= \sum_{l>0} c_{i,l}^J x_i(t-l) + \sum_{l>0} d_{j,l}^J x_j(t-l) + \sum_{k \neq i,j} \sum_{l>0} d_{k,l}^J x_k(t-l) + \epsilon_{j,i}^J(t). \end{aligned} \quad (2.5)$$

从方程 (2.4) 和 (2.5), 我们可以分别定义从 x_j 指向 x_i 和从 x_i 指向 x_j 的条件 GC 连接:

$$F_{x_j \rightarrow x_i | \{x_k\}_{k \neq i,j}} = \ln \frac{\text{Var}(\epsilon_i^A)}{\text{Var}(\epsilon_{i,j}^J)} \quad \text{和} \quad F_{x_i \rightarrow x_j | \{x_k\}_{k \neq i,j}} = \ln \frac{\text{Var}(\epsilon_j^A)}{\text{Var}(\epsilon_{j,i}^J)}. \quad (2.6)$$

在方程 (2.4) 和 (2.5) 中, $x_i(t)$ 和 $x_j(t)$ 的条件自回归和条件联合回归都是基于其他时间序列 $x_k(t) (k \neq i, j)$ 的历史信息的. 因此, 如果 x_i 和 x_j 完全由其它时间序列调制, 那么条件自回归和条件联合回归的残差将相等, 即 $\text{Var}(\epsilon_i^A) = \text{Var}(\epsilon_{i,j}^J)$, $\text{Var}(\epsilon_j^A) = \text{Var}(\epsilon_{j,i}^J)$. 因此我们得到 $F_{x_j \rightarrow x_i | \{x_k\}_{k \neq i,j}} = 0$ 以及 $F_{x_i \rightarrow x_j | \{x_k\}_{k \neq i,j}} = 0$, 即 $x_i(t)[x_j(t)]$ 的历史信息对于 $x_j(t)[x_i(t)]$ 的预测没有帮助. 否则, 如果 $x_i(t)$ 和 $x_j(t)$ 之间的因果作用来源于 x_j 和 x_i 的直接因果相互作用, 那除了 $x_i(t)$ 自身和其他时间序列 $\{x_k(t)\}_{k \neq i,j}^N$ 的历史信息之外, 加入 $x_j(t)$ 的历史信息可以进一步优化对 $x_i(t)$ 的预测, 即 $\text{Var}(\epsilon_{i,j}^J) < \text{Var}(\epsilon_i^A)$ 和 $F_{x_j \rightarrow x_i | \{x_k\}_{k \neq i,j}} > 0$.

2.1.2. 兴奋与抑制混合型 I&F 网络

对于一个包含 N_E 个兴奋型神经元和 N_I 个抑制型神经元的基于电导的脉冲耦合的 I&F 神经网络, 其在泊松输入驱动下的动力学如下:

$$\begin{aligned} \frac{dV_{i,Q}}{dt} &= -G^L(V_{i,Q} - \epsilon^L) - G_{i,Q}^E(V_{i,Q} - \epsilon^E) - G_{i,Q}^I(V_{i,Q} - \epsilon^I), \\ \frac{dG_{i,Q}^E}{dt} &= -\frac{G_{i,Q}^E}{\sigma^E} + S_{QE} \sum_{j_E \neq i} \sum_k A_{ij_E} \delta(t - T_{j_E,k}) + I_{i,\text{ext}}^E, \\ \frac{dG_{i,Q}^I}{dt} &= -\frac{G_{i,Q}^I}{\sigma^I} + S_{QI} \sum_{j_I \neq i} \sum_k A_{ij_I} \delta(t - T_{j_I,k}) + I_{i,\text{ext}}^I, \end{aligned} \quad (2.7)$$

其中序号 i 为网络中第 i 个神经元, $Q = E, I$ 表示神经元的类型, $V_{i,Q}$ 为相应神经元的跨膜电压. 第 i 个神经元的类型 $Q \in \{E, I\}$ 同时拥有兴奋型电导 $G_{i,Q}^E$ 和抑制型电导 $G_{i,Q}^I$, 以及所对应的反转电压 ϵ^E 和 ϵ^I . G^L 和 ϵ^L 为漏电导和漏电流的反转电压. 如果第 j_E 个兴奋型神经元放电并将信号传递给第 i 个神经元 (即 $A_{ij_E} = 1$), 第 i 个神经元的兴奋型电导将增加 S_{QE} (兴奋型神经元的突触后连接强度), 随后兴奋型电导 $G_{i,Q}^E$ 以时间尺度 σ^E 衰减. 如果第 j_I 个抑制型神经元放电并将信号传递给第 i 个神经元 (即 $A_{ij_I} = 1$), 第 i 个神经元的抑制型电导将增加 S_{QI} (抑制型神经元的突触后连接强度), 随后抑制型电导 $G_{i,Q}^I$ 以时间尺度 σ^I 衰减. $I_{i,\text{ext}}^E = f_E \sum_l \delta(t - T_{i,l}^{F,E})$ 和 $I_{i,\text{ext}}^I = f_I \sum_l \delta(t - T_{i,l}^{F,I})$ 为第 i 个神经元接收的外界兴奋型和抑制型泊松脉冲输入, 其放电频率分别为 μ_E 和 μ_I , 强度分布为 f_E 和 f_I , 这里我们记 $T_{i,l}^{F,Q}$ 为第 i 个神经元接收到的 Q 类型前馈输入中的第 l 个放电时刻, 而 δ 函数表示每个放电时刻可以让神经元 Q 类型的电导瞬间增加 f_Q . 为了简便起见, 我们只考虑兴奋型外界输入, 并令 $\mu_E = \mu$, $f_E = f$. I&F 神经元动力学演化过程如下: 第 j 个 Q 类型的神经元的跨膜电压 $V_{j,Q}$ 按照方程 (2.7) 连续演化, 直到达到阈值 V_{th} . 当其达到阈值的时刻, 该神经元将会产生一个动作电位 (即发放一个电脉冲, Q 类型的指标为 j_Q 的神经元的第 k 个放电时刻记为 $T_{j_Q,k}$), 其中 $Q = E(Q = I)$ 表示该神经元是兴奋型 (抑制型) 神经元. 随后, 该电脉冲信号将会触发所有其相连接的突触后神经元群体的动力学变化, 根据突触后连接强度来改变其对应电导. 此处, 网络的突触连接结构由矩阵 $A = (A_{ij_Q})$ 来描述, 其中 $A_{ij_Q} = 1(A_{ij_Q} = 0)$ 表示存在 (不存在) 从 Q 类型的指标为 j_Q 的神经元到第 i 个神经元的连接. 同时, $V_{j,Q}$ 将在第 j 个 Q 类型的神经元发放电脉冲后重置到重置电压值 V_R 并维持一个绝对不应期 τ_{ref} 的时间.

相较于经典的霍奇金 - 赫胥黎模型^[14], I&F 模型 (方程 2.7) 作为一个简化模型, 其数值模拟速度更快, 同时也能很好地刻画霍奇金 - 赫胥黎模型包含的丰富的网络动力学现象^[30, 31, 33, 42, 70]. 因此, I&F 模型被广泛运用于大尺度神经网络动力学的模拟来研究网络中信息处理的问题^[24, 71-76]. I&F 模型 (方程 2.7) 的参数在无量纲化后的框架下, 只保留了时间的量纲, 对应电导的量纲为时间的倒数 (ms^{-1}), 选取如下^[77]: $G^L = 0.05 \text{ ms}^{-1}$, $\epsilon^L = 0$, $\epsilon^E = 14/3$, $\epsilon^I = -2/3$, $V_{\text{th}} = 1$, $V_R = 0$, $\sigma^E = 2 \text{ ms}$, $\sigma^I = 5 \text{ ms}$, $\tau_{\text{ref}} = 2 \text{ ms}$. 它们对应的生理学参数值为: $G^L = 50 \times 10^{-6} \Omega^{-1} \text{ cm}^{-2}$, $\epsilon^L = -70 \text{ mV}$, $\epsilon^E = 0 \text{ mV}$, $\epsilon^I = -80 \text{ mV}$, $V_{\text{th}} = -55 \text{ mV}$.

2.1.3. 推断网络结构的数理机制

关于 GC 连接与网络的突触连接的一一对应结果可以参见作者与合作者之前的工作^[22, 23], 在本节中, 作者集中阐述 GC 这一基于线性系统的框架可以用来推断 I&F 神经元非

线性网络的突触连接结构的原因. 对于脉冲耦合的 I&F 动力系统, 电脉冲触发相关性 (STC) 或电脉冲触发平均的方法已经被广泛用于研究此类系统的突触连接结构 [78, 79]. 从神经元 j 到神经元 i 的电压 STC 定义为:

$$\hat{V}_i|_j(\tau) = \langle \hat{V}_i(T_{j,k} + \tau) \rangle_k, \quad (2.8)$$

其中 $\hat{V}_i(t) = V_i(t) - \mathbb{E}[V_i(t)]$ 的均值为零. $T_{j,k}$ 为神经元 j 的第 k 个放电时刻, 具体表达式由方程 (2.7) 所定义 (为方便起见, 这里关于神经元 j 和神经元 i 的类型 Q 的符号已省略), $\langle \cdot \rangle_k$ 是基于 k 的平均, 即针对神经元 j 的所有放电时刻的平均. 值得注意的是, STC 同时包含了来自神经元 j 的放电驱动时刻的统计信息以及神经元 i 的响应信息 [78, 79]. 因此, 这种驱动与响应的定义在某种程度上将反映从神经元 j 到神经元 i 的因果连接关系. 另一方面, 这种驱动与响应关系可能表明了存在从神经元 j 到神经元 i 的突触连接, 即 $A_{ij} = 1$. 因此, 电压轨迹的 STC 特性能够被用于建立 I&F 网络系统中因果连接和突触结构连接之间的联系.

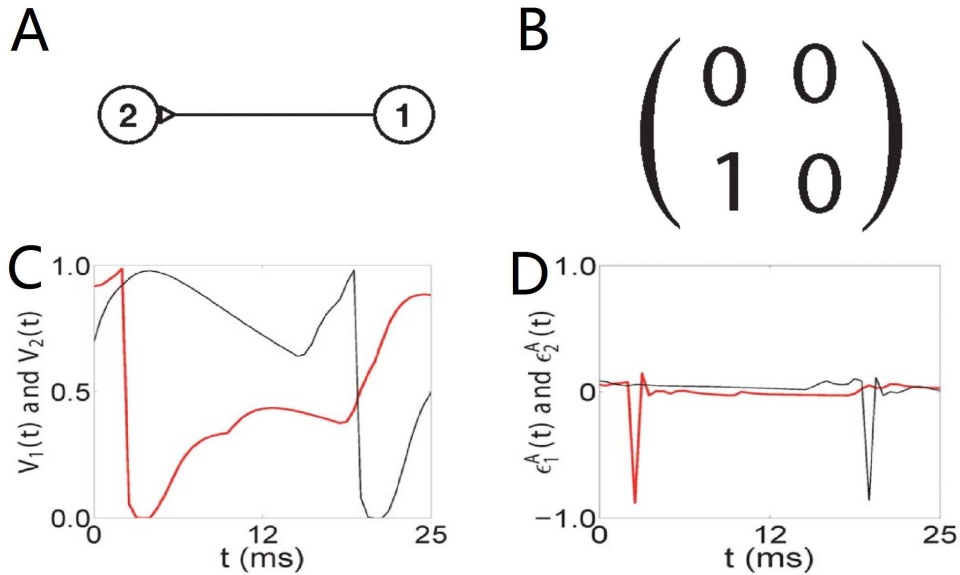


图 1 连接结构及电压与残差轨迹. (A) 两个神经元间只存在从神经元 1 到神经元 2 的单向突触连接. (B) 双神经元网络通过 GC 分析得到的因果连接矩阵 $G = (G_{ij})$. 对 (A) 所示的神经网络, (C) 电压轨迹: $V_1(t)$ (黑色实线), $V_2(t)$ (红色实线); (D) 自回归模型中的残差轨迹: $\epsilon_1^A(t)$ (黑色实线), $\epsilon_2^A(t)$ (红色实线). 该图形从参考文献 [23] 中改编得到.

对于图 1A 中两个神经元体系, 神经元 1 和神经元 2 之间在三个不同动力学区域下 (电压曲线如图 2A-C 所示) 的电压 STC ($\hat{V}_1|_2(\tau)$ 和 $\hat{V}_2|_1(\tau)$) 曲线如图 2D-F 所示. 根据 STC 的定义 (方程 (2.8)), 如果神经元 i 关于神经元 j 的所有放电时刻平均后的响应 $\hat{V}_i(T_{j,k} + \tau)$ 在 $\tau > 0$ 时为显著非零值, 则可以说神经元 j 是神经元 i 的突触前神经元, 否则 $\langle \hat{V}_i(T_{j,k} + \tau) \rangle_k$ 应该在 0 值附近 [78-80]. 然而, 如图 2D-F 所示, 对于所有图 2A-C 中对应所示的动力学区域, 当 $\tau > 0$ 时, 电压 STC $\hat{V}_1|_2(\tau)$ 和 $\hat{V}_2|_1(\tau)$ 在 τ 较小时都呈现出了显著非零值, 之后随着 τ 足

够大后, 自然地衰减到零. 非零的 STC 曲线 ($\hat{V}_1|_2(\tau)$ 和 $\hat{V}_2|_1(\tau)$) 可能预示着两个神经元之间的连接是双向的^[80,81]. 但是, 由图 1A 所示网络突触连接结构表明, 网络只包含一个从神经元 1 到神经元 2 的单向连接. 因此, 需要解决为什么 $\hat{V}_1|_2(\tau)$ 呈现出与 $\hat{V}_2|_1(\tau)$ 类似的非零曲线, 尽管事实上并没有从神经元 2 到神经元 1 的突触连接. 直观上来理解, 这一现象是由于电压时间序列 $\hat{V}_1(t)$ 并非白化信号, 即电压信号具有有限的相关时间长度, \hat{V}_1 的将来状态会与自身的历史状态相关联. 另一方面, 由于神经元 1 是神经元 2 的突触前神经元, $\hat{V}_2(t)$ 很大程度上与 \hat{V}_1 的历史相关联. 因此, 这就造成了 $\hat{V}_2(t)$ 与 \hat{V}_1 的将来状态相关联. 这种相关性将表现为 $\hat{V}_1|_2(\tau)$ 在 $\tau > 0$ 具有非零曲线, 从而将错误地推断神经元 2 到神经元 1 具有突触连接.

基于上述论断, 电压 STC $\hat{V}_1|_2(\tau)$ 的非零特性与电压信号本身的有限时间自相关性密切相关. 这一现象启发了我们, 如果想获得神经元之间的真实突触连接结构, 就应该分析没有自相关性的时间序列, 即白化信号. 需要注意的是, 通过 AR 模型 (2.1) 得到的残差时间序列 $\epsilon_1^A(t)$ 和 $\epsilon_2^A(t)$ 是白化信号^[65,66], 即只有瞬时的自相关性. 因此, 我们来研究残差序列 ϵ_i^A 和 ϵ_j^A 的 STC:

$$\epsilon_i^A|_j(\tau) = \langle \epsilon_i^A(T_{j,k} + \tau) \rangle_k. \quad (2.9)$$

如图 2G-I 所示, 当 $\tau > 0$ 时, 残差 STC $\epsilon_2^A|_1(\tau)$ 拥有与 $\hat{V}_2|_1(\tau)$ 类似的图像, 这说明了存在从神经元 1 到神经元 2 的突触连接. 而与 $\hat{V}_1|_2(\tau)$ 不同的是, $\epsilon_1^A|_2$ 在 $\tau > 0$ 区域统计意义上为零, 这就表明了不存在从神经元 2 到神经元 1 的突触连接. 这一结果表明, 基于残差信号的 STC 图像可以准确地推断两个单向连接的神经元之间的突触连接结构.

由于残差信号的 STC 可以用于准确地探测神经元之间的突触连接结构, 自然地, 我们会联想, 残差信号之间的 GC 连接结构是否能帮助揭示从动力学推断网络连接结构的机制. 从 $\hat{V}_1(t)$ 与 $\hat{V}_2(t)$ 的 AR 模型 (2.1) 出发, 我们可以构建 $\hat{V}_1(t)$ 与 $\hat{V}_2(t)$ 基于残差 $\epsilon_1^A(t)$ 和 $\epsilon_2^A(t)$ ^[82,83] 的滑动平均模型表示:

$$\begin{aligned} \hat{V}_1(t) &= \sum_{k>0} P_k \epsilon_1^A(t-k) + \epsilon_1^A(t), \\ \hat{V}_2(t) &= \sum_{k>0} Q_k \epsilon_2^A(t-k) + \epsilon_2^A(t), \end{aligned} \quad (2.10)$$

其中, P_k 和 Q_k 为常系数. 随后, 将方程 (2.10) 代入 $\hat{V}_1(t)$ 与 $\hat{V}_2(t)$ 的 JR 模型 (2.2), 我们可以得到 $\epsilon_1^A(t)$ 和 $\epsilon_2^A(t)$ 的联合回归模型:

$$\epsilon_1^A(t) = \sum_{k>0} \hat{a}_k^J \epsilon_1^A(t-k) + \sum_{k>0} \hat{b}_k^J \epsilon_2^A(t-k) + \epsilon_{1,2}^J(t), \quad (2.11a)$$

$$\epsilon_2^A(t) = \sum_{k>0} \hat{c}_k^J \epsilon_1^A(t-k) + \sum_{k>0} \hat{d}_k^J \epsilon_2^A(t-k) + \epsilon_{2,1}^J(t), \quad (2.11b)$$

其中 $\epsilon_{1,2}^J(t)$ 和 $\epsilon_{2,1}^J(t)$ 为 $\hat{V}_1(t)$ 与 $\hat{V}_2(t)$ 的原始 JR 模型中的残差 (2.2). 值得注意的是, 方程 (2.11a) 和 (2.11b) 可以通过最小二乘法求解. 另外, 我们可以构造 $\epsilon_1^A(t)$ 和 $\epsilon_2^A(t)$ 的 AR 模型:

$$\begin{aligned} \epsilon_1^A(t) &= \sum_{k>0} \hat{a}_k^A \epsilon_1^A(t-k) + \tilde{\epsilon}_1^A(t), \\ \epsilon_2^A(t) &= \sum_{k>0} \hat{d}_k^A \epsilon_2^A(t-k) + \tilde{\epsilon}_2^A(t), \end{aligned} \quad (2.12)$$

方程 (2.11), (2.12) 分别表示了 $\epsilon_1^A(t)$ 和 $\epsilon_2^A(t)$ 的联合回归和自回归过程. 根据 GC 的定义, 我们有 $F_{\epsilon_2^A \rightarrow \epsilon_1^A} = \ln \frac{\text{Var}(\tilde{\epsilon}_1^A)}{\text{Var}(\epsilon_{1,2}^J)}$ 和 $F_{\epsilon_1^A \rightarrow \epsilon_2^A} = \ln \frac{\text{Var}(\tilde{\epsilon}_2^A)}{\text{Var}(\epsilon_{2,1}^J)}$. 注意到 $\epsilon_1^A(t)$ 和 $\epsilon_2^A(t)$ 都是白化信号. 因此,

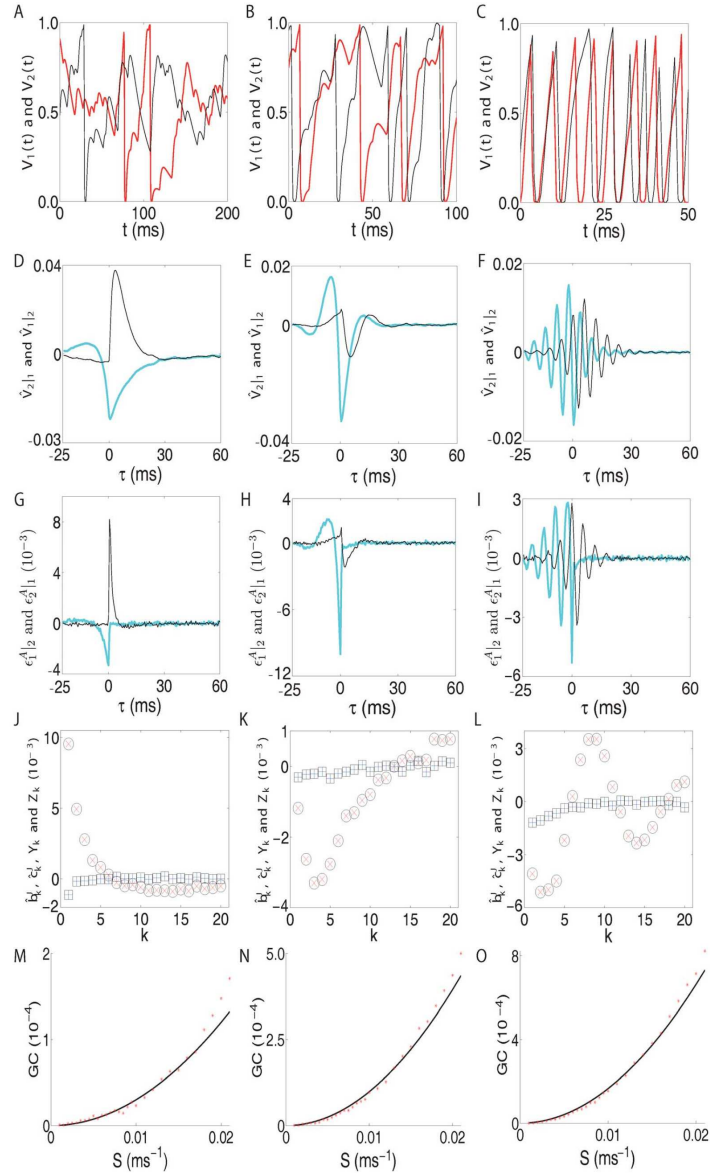


图 2 不同动力学区域的特征. 两个兴奋型神经元构成的网络 (图 1A) 在不同泊松输入频率下的动力学表现: 高涨落态 $\mu = 0.3 \text{ ms}^{-1}$ [(A),(D),(G),(J),(M)], 中间态 $\mu = 0.8 \text{ ms}^{-1}$ [(B),(E),(H),(K),(N)], 低落态 $\mu = 2.0 \text{ ms}^{-1}$ [(C),(F),(I),(L),(O)]. 泊松输入强度 $f \sim 0.02 \text{ ms}^{-1}$. 对于这三类典型的动力学区域, 我们画出以下动力学变量: (A)(B)(C) 电压轨迹: $V_1(t)$ (黑色实线) 和 $V_2(t)$ (红色实线); (D)(E)(F) 电压的电脉冲触发相关性 [方程 (2.8)]: $\hat{V}_{1|2}(\tau)$ (青色实线) 和 $\hat{V}_{2|1}(\tau)$ (黑色实线). (G)(H)(I) 是残差的电脉冲触发相关性 [方程 (2.9)]: $\epsilon_{1|2}^A(\tau)$ (青色实线) 和 $\epsilon_{2|1}^A(\tau)$ (黑色实线). (J)(K)(L) 为数值求解得到的回归系数 \hat{b}_k^J (蓝色 “+” 点), \hat{c}_k^J (红色 “×” 点) 以及它们对应的理论近似 $Y_k = r_k / \text{Var}(\epsilon_2^A)$ (“□”), $Z_k = r_{-k} / \text{Var}(\epsilon_1^A)$ (“o”). (M)(N)(O) 代表 GC 值 $F_{V_1 \rightarrow V_2}$ (红色 “*”) 关于突触连接强度 S 的函数, 以及二次拟合曲线 (黑色实线). 该图形取自参考文献 [23].

AR 模型 (2.12) 中的系数 \hat{a}_k^A, \hat{d}_k^A 均为零, 即 $\hat{\epsilon}_1^A(t) = \epsilon_1^A(t), \hat{\epsilon}_2^A(t) = \epsilon_2^A(t)$, 这一关系保证了 GC 具有如下不变性:

$$F_{V_2 \rightarrow V_1} = F_{\epsilon_2^A \rightarrow \epsilon_1^A} \quad \text{和} \quad F_{V_1 \rightarrow V_2} = F_{\epsilon_1^A \rightarrow \epsilon_2^A}. \quad (2.13)$$

从方程 (2.13) 可知, 因果连接结构的确包含于白化残差 $\epsilon_1^A(t)$ 和 $\epsilon_2^A(t)$ 中. 接下来, 我们将基于残差的 STC 建立因果连接结构和突触连接结构之间的关系.

首先我们推导 I&F 网络的关于残差的 GC 解析表达式, 并说明其与残差 $\epsilon_1^A, \epsilon_2^A$ 的互相关有密切联系. 对等式 (2.11a) 左右两端同乘 $\epsilon_1^A(t-l)$ 或 $\epsilon_2^A(t-l), l=1, 2, \dots$, 并取期望, 我们可以得到关于 \hat{a}_k^J 和 \hat{b}_k^J 的尤尔 (U. Yule)-沃克 (G. Walker) 方程^[82, 83]:

$$\begin{aligned} \text{Var}(\epsilon_1^A) \hat{\mathbf{a}}^J + \mathbf{R} \hat{\mathbf{b}}^J &= 0, \\ \mathbf{R}^T \hat{\mathbf{a}}^J + \text{Var}(\epsilon_2^A) \hat{\mathbf{b}}^J &= \mathbf{r}_+, \end{aligned} \quad (2.14)$$

其中 $\mathbf{R} = [r_{ij}]$ 为协方差矩阵 (元素 $r_{ij} = \mathbb{E}[\epsilon_1^A(t) \epsilon_2^A(t+i-j)]$). $\hat{\mathbf{a}}^J = (\hat{a}_k^J), \hat{\mathbf{b}}^J = (\hat{b}_k^J)$ 以及 $\mathbf{r}_+ = (r_k)$, 对 $k=1, 2, \dots$, 代表列向量, 其中 \hat{a}_k^J, \hat{b}_k^J 以及 $r_k = \mathbb{E}[\epsilon_1^A(t) \epsilon_2^A(t-k)]$ 代表这些向量中的第 k 个元素. 类似的, 我们对方程 (2.11b) 左右两端同乘 $\epsilon_1^A(t-l)$ 或 $\epsilon_2^A(t-l), l=1, 2, \dots$, 并取期望, 我们可以得到关于 \hat{c}_k^J 和 \hat{d}_k^J 的尤尔-沃克方程:

$$\begin{aligned} \text{Var}(\epsilon_1^A) \hat{\mathbf{c}}^J + \mathbf{R} \hat{\mathbf{d}}^J &= \mathbf{r}_-, \\ \mathbf{R}^T \hat{\mathbf{c}}^J + \text{Var}(\epsilon_2^A) \hat{\mathbf{d}}^J &= 0, \end{aligned} \quad (2.15)$$

其中列向量 $\hat{\mathbf{c}}^J = (\hat{c}_k^J), \hat{\mathbf{d}}^J = (\hat{d}_k^J)$ 以及 $\mathbf{r}_- = (r_{-k})$, 对 $k=1, 2, \dots$. \hat{c}_k^J, \hat{d}_k^J 以及 $r_{-k} = \mathbb{E}[\epsilon_1^A(t) \epsilon_2^A(t+k)]$ 代表这些向量中的第 k 个元素. 求解方程 (2.14) 和 (2.15) 可以得到回归系数:

$$\begin{aligned} \hat{\mathbf{a}}^J &= -\mathbf{R} \mathbf{K} \mathbf{r}_+, \quad \hat{\mathbf{b}}^J = \text{Var}(\epsilon_1^A) \mathbf{K} \mathbf{r}_+, \\ \hat{\mathbf{c}}^J &= \text{Var}(\epsilon_2^A) \mathbf{H} \mathbf{r}_-, \quad \text{和} \quad \hat{\mathbf{d}}^J = -\mathbf{R}^T \mathbf{H} \mathbf{r}_-, \end{aligned} \quad (2.16)$$

其中矩阵 $\mathbf{K} = [\text{Var}(\epsilon_1^A) \text{Var}(\epsilon_2^A) \mathbf{I} - \mathbf{R}^T \mathbf{R}]^{-1}$, 矩阵 $\mathbf{H} = [\text{Var}(\epsilon_1^A) \text{Var}(\epsilon_2^A) \mathbf{I} - \mathbf{R} \mathbf{R}^T]^{-1}$, 这里的 \mathbf{I} 为单位阵.

如前所述, 方程 (2.11) 的解可以通过求解最小二乘问题得到. 由此, 在方程 (2.11a) 左右两端同乘 $\epsilon_1^A(t)$, 方程 (2.11b) 左右两端同乘 $\epsilon_2^A(t)$, 并求期望, 可得:

$$\begin{aligned} \text{Var}(\epsilon_1^A) &= \mathbf{r}_+^T \hat{\mathbf{b}}^J + \text{Var}(\epsilon_{1,2}^J), \\ \text{Var}(\epsilon_2^A) &= \mathbf{r}_-^T \hat{\mathbf{c}}^J + \text{Var}(\epsilon_{2,1}^J). \end{aligned} \quad (2.17)$$

将方程 (2.16) 代入 (2.17) 并结合 GC 的定义式 (2.3), 可得:

$$F_{V_2 \rightarrow V_1} = -\ln(1 - \mathbf{r}_+^T \mathbf{K} \mathbf{r}_+) \quad \text{和} \quad F_{V_1 \rightarrow V_2} = -\ln(1 - \mathbf{r}_-^T \mathbf{H} \mathbf{r}_-). \quad (2.18)$$

对于残差 $\epsilon_1^A(t)$ 和 $\epsilon_2^A(t)$ 互相关较小的情况, 即对于任意 $i, j, r_i r_j \ll \text{Var}(\epsilon_1^A) \text{Var}(\epsilon_2^A)$, 矩阵 \mathbf{K} 和 \mathbf{H} 均可近似为 $\mathbf{I} / \text{Var}(\epsilon_1^A) \text{Var}(\epsilon_2^A)$. 因此, 方程 (2.16) 中的回归系数 \hat{b}_k^J, \hat{c}_k^J 可近似为:

$$\hat{b}_k^J \approx \frac{r_k}{\text{Var}(\epsilon_2^A)} \quad \text{和} \quad \hat{c}_k^J \approx \frac{r_{-k}}{\text{Var}(\epsilon_1^A)}. \quad (2.19)$$

如图 2J-L 中的数值结果验证, 方程 (2.19) 提供了 I&F 网络下回归系数 \hat{b}_k^J, \hat{c}_k^J 的很好的近似表达式. 在图 2J-L 中我们观察到, $\hat{b}_k^J \approx 0, \hat{c}_k^J \neq 0$. 根据 GC 理论^[64-66], 系数 \hat{b}_k^J 的消失表明系

统不存在从神经元 2 到神经元 1 的因果作用. 而非零系数 \hat{c}_k^J 则表明系统存在从神经元 1 到神经元 2 的因果作用. 这一因果连接结构与网络的突触连接结构相一致. 根据定义, 残差互相关 r_k 反映的是神经元 1 未来时刻状态与神经元 2 历史时刻状态的互相关性. 因此, r_k 和 r_{-k} 刻画了两个神经元之间的驱动与响应关系. 这一性质同样可以由 JR 模型的回归系数 \hat{b}_k^J, \hat{c}_k^J 所体现 (如方程 (2.19)). 进一步, 两个神经元之间的 GC 值 [方程 2.18] 可以被近似为:

$$F_{V_2 \rightarrow V_1} \approx \frac{\mathbf{r}_+^T \mathbf{r}_+}{\text{Var}(\epsilon_1^A) \text{Var}(\epsilon_2^A)} \quad \text{和} \quad F_{V_1 \rightarrow V_2} \approx \frac{\mathbf{r}_-^T \mathbf{r}_-}{\text{Var}(\epsilon_1^A) \text{Var}(\epsilon_2^A)}. \quad (2.20)$$

上述关系建立了关于电压的 GC 和残差互相关之间的联系.

接着, 我们建立基于残差的 STC 与残差之间互相关的关系. 由于 I&F 网络的放电与重置动力学特性, 神经元的每个放电时刻 $T_{1,k}(T_{2,k})$ 处的残差 $\epsilon_1^A(\epsilon_2^A)$ 的幅值的绝对值要远大于其他时刻, 如图 1C-D 所示. 因此, 残差 $\epsilon_1^A(t)$ 和 $\epsilon_2^A(t)$ 可以近似为狄拉克 δ 函数, 即 $\epsilon_i^A(t) \approx -h_i \sum_k \delta(t - T_{i,k})$, $i = 1, 2$, 其中 h_1 和 h_2 为归一化因子. 基于这一近似, 残差的 STC(2.9) 可以表示为:

$$\epsilon_1^A|_2(\tau) \approx -\frac{r\tau}{h_2\nu_2} \quad \text{和} \quad \epsilon_2^A|_1(\tau) \approx -\frac{r-\tau}{h_1\nu_1}, \quad (2.21)$$

其中 ν_1 和 ν_2 分别为神经元 1 和神经元 2 的平均放电率. 由方程 (2.20) 和 (2.21), 对于 $\tau > 0$, 电压信号 GC 值 $F_{V_1 \rightarrow V_2} \neq 0$ 等价于残差 STC $\epsilon_2^A|_1(\tau) \neq 0$, $F_{V_2 \rightarrow V_1} = 0$ 等价于 $\epsilon_1^A|_2(\tau) = 0$. 因此, 非零的残差 STC 可以准确的反映出因果连接的结构. 需要注意的是, 残差 STC 的非零现象与神经元之间突触连接结构相关, 如图 2G-I 所示. 因此我们可以说, 因果连接结构很好的刻画了 I&F 神经元网络的突触连接结构, 如图 1A-B 所示.

最后, 我们讨论 GC 值与神经元之间突触连接强度 $S(S = S_{QE}$ 或者 $S = S_{QI})$ 之间的关系. 需要注意的是, STC $\epsilon_2^A|_1(\tau)$ 对应的是由神经元 1 放电激发的 ϵ_2^A 的改变量. 在 I&F 网络系统 (2.7) 中, 这一改变量在 τ 比较小的时候, 近似的与突触连接强度 S 成正比. 因此, 结合方程 (2.20) 和 (2.21), 我们可以建立 GC 值与突触连接强度的二次关系:

$$F_{V_1 \rightarrow V_2} \propto S^2. \quad (2.22)$$

图 2M-O 表明, 在三种不同的动力学区域内, 数值实验表明 GC 和突触连接强度之间有近似的二次关系, 从而验证了理论方程 (2.22). 虽然上述讨论针对的是只存在单向突触连接的两个神经元的网络, 但是以上结论可以推广到双向突触连接以及群体神经元构成的神经网络情形.

值得强调的是, 由放电与重置动力学引起的 δ 型的残差噪声结构建立了 STC 与残差互相关 (2.21) 结构之间的联系, 这也是 I&F 非线性动力学中, GC 连接结构可以由白化信号的 STC 所刻画的关键原因. GC 值与突触连接强度 S 之间的近似二次关系 [图 2M-O] 最终构成了 I&F 网络中因果连接和结构连接相吻合的基础.

2.2. 灵长类初级视皮层的可计算建模

感官信息处理、运动行为协调以及更高级的大脑认知和决策功能都是由复杂的包含大量神经元的网络来控制执行. 在某些初级感官区域, 例如初级视觉皮层 (V1), 外部视觉世界与大脑皮层神经元感受野具有一对一的映射, 并且由神经元群体活动的方式来展现 [84]. 包含在这些群体神经元活动模式中的视觉信号会被初级视皮层传递给大脑更高级的区域, 它们进一步解码并且最终来调节生物体的行为 [85]. 群体神经元编码外界信息的范式在大脑中非常普

遍^[86]. 要了解这些早期感知通路的群体神经元编码和解码法则, 一种非常重要的实验方法就是测量神经元群体的时空动力学响应. 在过去的几十年中, 光学成像技术得到了迅速发展, 并成功地应用于麻醉和清醒的动物研究中^[87]. 例如, 电压敏感染料 (VSD) 技术可以在高空间和时间分辨率下测量 V1 中目标诱发的大脑皮层反应^[88, 89]. 这种实时光学成像工具与单个神经元电生理记录相结合的方法为探索影响大脑皮层发育、功能以及可塑性的基本机制提供了途径.

然而, 对于这些光学成像实验观察现象, 它们又是如何反映 V1 网络动力学的基本特性? 皮层网络中什么样的突触和结构机制决定了实验所观察的时空动力学活动? 这些都是非常重要且极具挑战的科学问题. 原因首先是, 实验现象非常多样, 不同的现象之间的关联关系不清楚, 同时不同实验室的实验数据分散, 将它们收集整理成建模约束也非常容易之事, 再者, 与实验作定量比较时, 模拟的 V1 网络系统通常包含百万甚至千万神经元, 数值模拟的计算量也非常大. 我们通过整合灵长类初级视皮层通路的大量实验数据, 构建了大尺度 V1 的真实神经网络计算模型, 同时设计了快速算法来研究清醒猴子在执行视觉信息检测任务时的 VSD 光学成像实验观察到的 V1 时空动力学^[24], 模拟结果显示我们的模型皮层网络 (MCN) 可以很好地刻画一系列光学成像实验的观察现象^[90-93]. 基于数值模拟和理论分析, 我们进一步表明, 实验所观测的空间高度相关的皮层动力学响应及其上升与下降时间过程之间的不对称现象与 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 电导动力学特性紧密相关, NMDA 传导的空间长程、时间持久的突触耦合机制极大地决定了 V1 的时空动力学模式. 同时我们也强调指出, 一些重要的实验结论是由于数据处理不当造成的伪结论, 而不属于皮层网络的动力学性质. 例如, 粗粒化像素代表的群体神经元的反应方差不依赖于输入对比度强度的性质, 是由于像素包含的神经元数目较多带来的统计平均效应的结果^[90, 92]. 此外, 实验提出的最佳权重和白噪声滤波器的中心与周围对抗的结构也是这种统计平均造成的结果. 因此, 基于实验数据的 V1 网络动力学的可计算建模为理解实验现象背后的数理机制提供了重要参考, 例如阐明不同实验现象之间的关联关系, 区分皮层动力学属性与数据处理不当带来的伪结论等, 同时为灵长类及其他具备视觉能力的模式动物的 V1 网络的动力学研究提供了新的理论角度和可行的实验设计.

2.2.1. 建模方法

我们对实验观察的 V1 区域进行建模^[24, 75], 其大小与在 VSD 实验中观察到的皮层区域 (约 8×8 mm) 的尺度相同^[90-93]. 该区域作为一个二维格子, 总共包含数百万个基于电导的脉冲耦合的指数整合-发放神经元. 模型皮层网络由 75% 的兴奋型神经元和 25% 的抑制型神经元组成, 它们均匀地分布在格子上. 如图 3A 所示, 对于神经元 i , 其空间坐标记为 x_i , 它具有倾向选择的定向角 θ_i , 所有神经元根据其倾向选择角度构成类似风车的结构, 同时每个神经元接收来自外侧膝状体 (LGN) 的前馈输入^[94, 95]. 神经元 i 的动力学由如下方程 (2.23) 所示:

$$\frac{d}{dt}V_i = -g^L(V_i - V_L) - g_i^E(V_i - V_E) - g_i^I(V_i - V_I) + \psi(V_i) \quad (2.23)$$

其中, $\psi(V_i) = g^L \Delta_T \exp[(V_i - V_T)/\Delta_T]$ 表示神经元自身动作电位产生的电流, 对于神经元参数的生理取值, 我们使用归一化单位可得到^[77]: 漏电导 $g^L = 0.05$, 漏电压 $V_L = 0$. 兴奋型和抑制型的反转电压分别为 $V_E = 14/3$ 和 $V_I = -2/3$. 当 V_i 达到阈值 $V_{th} = 4.375$ 时记录下来该时刻, 然后将 V_i 重置为 $V_R = 0$, 神经元不应期设为 $\tau_{ref} = 2$ ms. g_i^E 和 g_i^I 分别为兴奋型和抑制型电导. g_i^I 由 A 类型的 γ -氨基丁酸 (GABA_A) 组成, 其空间作用尺度约为 $250 \mu\text{m}$, 在该

范围内神经元之间为稀疏随机连接. g_i^E 由 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (AMPA) 类型的 g_i^A 和 NMDA 类型的 g_i^N 组成 [96]. $g_i^A = g_i^{A,S} + (1 - \Lambda)g_i^{A,L} + g_i^D$, 其中 $g_i^{A,S}$ (g_i^I) 是由短程 ($\leq 250 \mu\text{m}$) 且各向同性的稀疏连接的兴奋型 (抑制型) 神经元贡献, 而 $g_i^{A,L}$ 则由具有相似定向角偏好的长程 ($\sim 1,500 \mu\text{m}$) 兴奋型神经元贡献. 此处 Λ 表示远距离兴奋型电导中 NMDA 受体所占百分比 [97]. g_i^D 来自 (i)LGN 的前馈输入, 由视觉图像中尺度较小的 Gabor 刺激 (其大小在 $0.1^\circ \sim 0.3^\circ$, 空间频率在每度 $1.5 \sim 2.5$ 个周期) 驱动 [90-93]; (ii)V1 网络中的背景噪声输入. NMDA 电导 $g_i^N = \Lambda g_i^{N,L} + g_i^{N,S}$ 包括具有定向长程连接和各向同性的短程连接的两种由兴奋型神经元贡献的电导. AMPA 和 NMDA 受体的远程空间相互作用可以写成 $g_i^{\lambda,L} = S_i^\lambda \Sigma_{x_j} \Sigma_l K^L(d_{ij}) H(\bar{\theta} - \theta_{ij}) \alpha^\lambda(t - T_{j,l})$, 其中 $\lambda = A, N$, $d_{ij} = |\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j|$, H 是海维赛德 (Heaviside) 函数, 并且 $\theta_{ij} = |\theta_i - \theta_j|$, $\bar{\theta} \approx \pi/16$ (从 -10° 到 $+10^\circ$ 的范围). AMPA 和 GABA 受体的短程相互作用可以写成 $g_i^{\lambda,S} = S_i^\lambda \Sigma_{x_j} \Sigma_l K^{\lambda,S}(d_{ij}) \alpha^\lambda(t - T_{j,l})$, 其中 $\lambda = A, G$. 空间核函数取为高斯函数 [98,99], 其中短程相互作用部分 $K^{\lambda,S}$ 的空间尺度为 $\sigma^A = \sigma^G \approx 250 \mu\text{m}$, 远程相互作用部分 K^L 的空间尺度为 $\sigma^L \approx 1,500 \mu\text{m}$. 时间核函数 $\alpha^\lambda(t - T_{j,l})$ 取为 α 函数 [95,100], 其上升时间尺度为 $\tau_r^A = 0.05 \text{ ms}$, $\tau_r^G = 0.05 \text{ ms}$, $\tau_r^N = 0.6 \text{ ms}$, 下降时间尺度为 $\tau_d^A = 5.0 \text{ ms}$, $\tau_d^G = 10 \text{ ms}$, $\tau_d^N = 80 \text{ ms}$. 神经元 i 的 LGN 前馈输入建模为泊松过程, 其输入频率为 $f_i^{\text{LGN}} = \bar{f} + I_v \star K^{\text{LGN}}$, 其中 I_v 是外界视觉图像, K^{LGN} 是时空卷积核函数 [101]. \bar{f} 是每个神经元接收的独立的服从泊松分布的背景放电序列的恒定频率, 它是用来保持我们的 MCN 中每个神经元具有与实验测量一致的自发放电频率 (每秒平均发放约三个电脉冲). 注意到, 我们关于 V1 的网络建模并没有考虑 V1 的具体的层状结构信息, 因此相当于将所有层压缩到一个平面的等效的“集总”模型, 这样建模的原因是考虑到实时 VSD 光学成像的信号测量的是成像区域中所有电压变化的总和, 这包含了皮层中树突能到达表层的所有神经元的阈下突触电压和树突动作电位的信息 [102]. 为了与实验 [90-93] 测量的时空动力学作定量比较, 我们使用突触输入来作为实验测量的每个像素的响应的建模, 该输入与 $g^T V/g^L$ 成比例, 其中 g^T 表示的是该像素包含的每个神经元 i 的总电导 ($g^L + g_i^E + g_i^I$) 之和, 而 V 表示的则是该像素包含的每个神经元 i 的电压 V_i 之和. 为了系统研究像素大小对实验结论的影响, 我们采用的像素最大的空间尺度取为 0.25 mm , 最小的空间尺度取为 $\sim 0.04 \text{ mm}$ [93], 对取定的空间尺度, 其所包含的所有神经元突触输入的平均值作为该尺度的像素的响应 [90,92]. 在 MCN 模型模拟的数据分析中, 我们采用 VSD 生物实验中的时间采样频率 ($\sim 100 \text{ Hz}$) 和空间皮层区域规模 ($8 \times 8 \text{ mm}$) 来作定量比较.

2.2.2. 模型模拟分析结果

为了探究 V1 实验中外界刺激响应的网络动力学特性所隐含的解码和编码策略, 我们将上述建模方法得到的 MCN 时空动力学 (体系结构如图 3A 所示) 与实验进行比较, 同时对数据处理的过程也完全遵循实验中的步骤, 下面我们仔细讨论比较的结果.

2.2.3. 空间动力学

我们首先比较 MCN 和实验中 V1 的电压响应的空间动力学. 由于反应的幅度和空间分布能够用来刻画视觉检测任务中的群体神经元动力学特征, 因此我们采用实验中的操作步骤, 在视觉图像中尺度较小的某种对比度下的 Gabor 刺激出现后, 约 200 ms 的时间段内, 将每个“像素位置”的反应在该对比度下关于所有不同次试验作统计平均, 这里的“像素位置”类似于 VSD 实验 [90] 中的光学成像像素及其在 MCN 中的相应尺度所覆盖的神经元群体. 如图

3B 所示, 我们的 MCN 中视觉刺激诱发反应的空间规模和结构与图 3C 中的实验观察一致. 尽管原始的 Gabor 视觉刺激尺度较小, 其经过一对一的每度 3 mm 的皮层放大因子^[91,93]后的映射, 在模型皮层上的空间大小也仅为 ~ 0.5 mm, 但我们的 MCN 和灵长类 V1 产生的反应的空间尺度均涉及约几个毫米, 这表明大量的 V1 神经元通过空间相互作用来编码与视觉刺激有关的信号, 这些信号被用于执行视觉检测任务^[90,92,93]. 另外, 如图 3D 和 E 所示, 我们模型响应的空间分布与实验类似也可以通过二维高斯函数拟合.

为了研究信噪比特征和群体响应的可靠性, 我们测量了每个像素位置的响应变化. 如图 3F 所示, 我们模型展示了类似于参考文献 [90] 补充文本中图 3a 和 b 以及参考文献 [92] 中的图 4b 的现象: 对于具有最大信噪比的像素位置的标准差 (SD), (i) 在视觉刺激存在和不存在的两种情况下的 SD 没有显著差异, 并且 (i i) 在这两种情况下, SD 随时间几乎都是恒定的, 即 SD 与视觉刺激强度无关. 与单个神经元中发现的动作电位发放数的方差与平均发放率大小成正比的结果相比, 群体神经元反应似乎不遵循这一特性. 然而, 我们指出, 像素位置的响应中 SD 大小与视觉刺激强度无关的属性 (如图 3F 所示) 与像素大小的选取有关, 而像素大小决定了光学成像 VSD 实验中每个像素所涵盖的神经元的数目大小^[90,92]. 为了查明这一点, 我们使用不同空间尺度的像素 (空间尺度较小的像素包含较少的神经元, 并且响应是在像素内所包含的神经元的反应平均得到的) 来研究响应的统计特征. 我们发现, 具有最大的信噪比的像素位置的 SD 随时间变化如下: 如图 3G 所示, 如果像素尺寸足够大 (例如实验^[90]中使用的 1/4 mm), 响应的 SD 很大程度上与视觉刺激强度无关, 而当像素尺寸很小 (例如 1/32 mm) 时, 响应的 SD 则随视觉刺激强度增加而增大.

如实验^[93,103]所示, 当数据分析中的像素尺寸较大 (例如 1/4 mm) 时, 像素的响应包含视觉刺激诱发和自发反应的数千个神经元的响应平均; 在这种情况下, 神经元自发活动产生的波动占主导地位, 从而产生了几乎与视觉刺激强度无关的 SD. 但是, 当像素尺寸较小 (例如 1/32 mm) 时, 像素的响应仅包含少数个 (~ 20) 邻近神经元的响应平均. 在这种情况下, 像素位置中的神经元往往具有相似的特性, 并且与视觉刺激直接相关, 因此 SD 变得依赖于视觉刺激强度. 这也与之前的实验观察结果一致, 即对于单个神经元来说, 动作电位发放数的方差与平均发放率大小成正比^[104,105], 而之前实验的情形可以看作是像素尺寸取最小时的极限情况.

按照实验, 我们还研究了 MCN 中所有像素在整个试验中 Z- 转换下的响应的分布. 如图 3H 所示, 我们 MCN 中经过转换的像素位置的响应的概率密度分布 (i) 近似高斯分布 (ii) 与刺激无关. 而这正如参考文献 [90] 中的补充文本图 3c 和 d 所展示的实验观察一致. 然而, 我们指出这种高斯分布仅来自于中心极限定理, 因为每个像素位置的响应是数千个神经元反应的平均, 并且还关于时间段 (~ 200 ms) 进行了平均. 而数值模拟也发现, 我们 MCN 中不需要对参数进行调试就可以非常容易地得到这样的高斯分布.

由于响应的空间相关性会对群体神经元解码产生很大的影响^[106,107], 因此我们在 MCN 中测量了空间相关性, 它是通过以成对的像素位置之间的距离作为自变量, 而它们响应之间的关联作为因变量, 并且关于距离相等的所有成对的像素取平均而获得的. 图 3I 中实线显示了视觉刺激存在和视觉刺激不存在情形下的相关函数, 这与参考文献 [90] 中的图 2f 和补充文档 3e 中的实验结果非常吻合. 我们的数值模拟结果和实验观察结果都具有以下特征: (i) 视觉刺激存在和视觉刺激不存在情形下, 空间相关结构没有显著差异, 并且 (ii) 空间相关结构存在纽结, 发生在 ~ 500 μm 处, 表现为空间之间具有较高相关性, 中心呈尖头状, 另外空间相关呈现出长程尺度的衰减. 在 MCN 中, 我们发现空间相关性的这些特征是由于 AMPA 受体

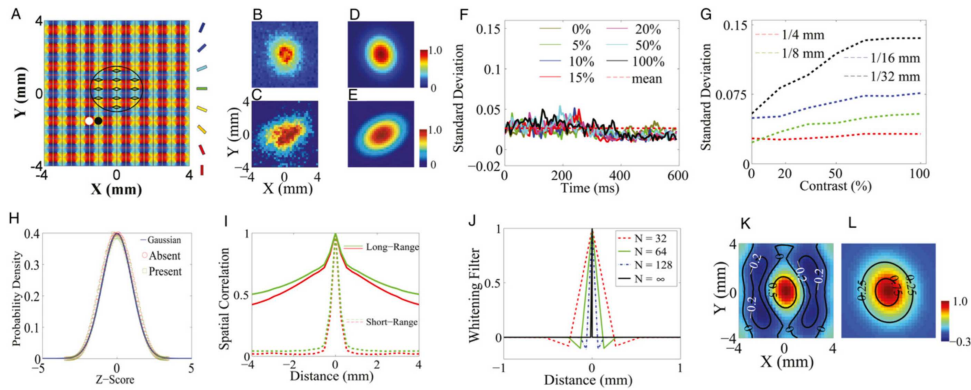


图 3 (A) 模型大脑皮层网络 (MCN) 架构: 模型皮层网络的空间大小为 $\sim 8 \times 8$ mm, 具有 $\sim 16 \times 16$ 倾向选择的定向角功能柱 (风车结构), 空间点的颜色标记了该位置神经元所偏好的定向角. 局部各向同性的兴奋型和抑制型相互作用的空间尺度分别由白色和黑色圆圈来表示, 大椭圆内部的菱形表示与中心神经元具有相同倾向选择的定向角的长距离相互作用, 该中心神经元由位于椭圆中心的菱形中的一个白色小圆圈来标记. (B-E) 在我们 MCN (B) 和实验 (C) [经参考文献 [90] 的允许进行改编 (版权所有 2006, Macmillan Publishers Ltd)] 中, 根据视觉刺激存在情形下的不同次试验和所有对比度 (减去视觉刺激不存在情形下的平均响应) 平均得到的响应幅度的空间分布. (B) 和 (C) 的空间响应由二维高斯函数拟合, 分别得到 (D) 和 (E) [经参考文献 [90] 的允许进行改编 (版权所有 2006, Macmillan Publishers Ltd)]. (B-E) 的空间比例相同. (F) 相对于不同视觉刺激强度 (不同颜色的实线) 的试验中具有最大信噪比的像素位置的 SD 随时间变化过程. 红色虚线表示不同视觉刺激强度试验的对于时间平均的 SD 值. (G) 时间平均的 SD vs. 视觉刺激强度, 不同颜色标记不同像素大小 (这里像素位置选取的是最大信噪比的像素). (H) 经过 Z- 转换 (均值为 0, 方差为 1 的变换), 我们 MCN 的响应在视觉刺激存在试验 (绿色正方形) 和视觉刺激不存在试验 (红色圆圈) 情形下的分布. 蓝色实线代表标准的高斯分布. (I) 在我们 MCN 中, 对于视觉刺激存在情形 (用红色标记) 和视觉刺激不存在情形 (用绿色标记) 下空间关联函数随空间距离的变化, 在所有试验中, 成对的像素位置之间的空间相关性是关于其距离的函数. 虚线表示的是 NMDA 受体的空间作用尺度取为短程时得到的视觉刺激存在情形 (用红色标记) 和视觉刺激不存在情形 (用绿色标记) 下的空间关联函数随空间距离的变化. (J) 我们 MCN 中得到的一维白化滤波器 **K** (在不同的离散化方式得到的等式 (2.24) 中的数值积分结果). N 是积分中使用的网格点数. $N = \infty$ 是精确的解析结果 (黑色实线). x 轴在 -1 mm 和 1 mm 之间绘制; 远离 $x = 0$ 位置的 **K** 的值都为零. (K) 通过将白化滤波器 (J 中的红色虚线) 与我们 MCN 中响应的二维高斯函数拟合 (D) 卷积两次, 得到的我们 MCN 中的最佳权重 **W**. (L) 通过将解析的精确白化滤波器 (J 中的黑色实线) 与我们 MCN 中响应的二维高斯函数拟合 (D) 卷积两次, 得到的解析精确的最佳权重 **W**. 该图形取自参考文献 [24].

的各向同性的近程连接与 NMDA 受体的侧向远程连接结合在一起形成的结果. 为了证明这一点, 我们将 NMDA 受体的长程空间尺度 (最初 $\sim 1,500 \mu\text{m}$) 减小到与 AMPA 同样的空间尺度 ($\sim 250 \mu\text{m}$), 这时空间相关的长程衰减的结构消失了, 只有如图 3I (虚线) 所示, 短程尖头状部分保留. 因此, 我们 MCN 中空间相关的长程衰减部分的确是由 NMDA 突触连接的空间长程相互作用尺度而引起的. 该结果表明, NMDA 侧向连接可能是决定 V1 中观察到的相关结构的潜在的神经生理机制 [90, 103].

如图 3B, F, H 和 I 所示, 我们的 MCN 可以很好地刻画实验中观察到的神经元群体响应 [90, 92], 例如空间关联分布具有的长程尺度, 以及在之前实验工作 [90] 中观察到的灵长类在

不同视觉刺激强度下执行 Gabor 刺激检测的表现. 前人实验工作中研究了 V1 中群体神经元响应如何用于检测视觉信号的问题, 以及利用群体神经元的相关结构得到了检测准确度最大化下的最佳解码规则, 并且是线性的^[90]. 值得注意的是, 每个像素位置的响应都是高斯分布随机变量, 位置之间的响应的协方差矩阵 Σ 与视觉刺激强度无关, 如图 3F, H 和 I 所示. 因此, 基于参考文献 [90] 中所采用的最大似然法, 我们也可以根据我们 MCN 中群体神经元响应的统计结构来获得最佳解码规则. 首先我们根据模拟结果, 可以得到似然概率密度函数 $P(\mathbf{x}|\omega_i)$ 为二维高斯函数, 即 $P(\mathbf{x}|\omega_i) = \frac{1}{2\pi|\Sigma|^{1/2}} \exp[-\frac{1}{2}(\mathbf{x} - \mu_i)^\top \Sigma^{-1}(\mathbf{x} - \mu_i)]$, $i = 1$ 或者 2 , 其中 \mathbf{x} 对应于观察到的群体神经元响应 (像素位置的响应), ω_1 和 ω_2 分别代表视觉刺激不存在和视觉刺激存在的两类情形, $\mu_1 = \mathbf{0}$ 和 $\mu_2 = \mu$ 是试验中在上述两类情形下的相对平均响应 (在我们的分析中, 相对平均响应指的都是减去视觉刺激不存在情形下的试验的平均响应之后得到的值). 其次, 在实验中的二选一强制选择下的最佳解码规则可以根据 $P(\omega_1|\mathbf{x})$ 和 $P(\omega_2|\mathbf{x})$ 之间的相对大小来确定, 其中 $P(\omega_i|\mathbf{x})$ 对应于后验概率密度函数. 最后, 根据贝叶斯法则, 我们可以将后验概率与似然概率联系起来, 并定义标准判别函数 $g_i(\mathbf{x}) = \ln P(\mathbf{x}|\omega_i) + \ln P(\omega_i) - \ln P(\mathbf{x})$. 此时最佳解码规则转变为确定 $g_2(\mathbf{x}) - g_1(\mathbf{x}) = \mathbf{W}^\top \mathbf{x} - \frac{1}{2}\mu^\top \Sigma^{-1}\mu + \ln \frac{P(\omega_2)}{P(\omega_1)}$ 的符号, 其中 \mathbf{W} 是最佳权重^[108], 它由 $\mathbf{W} = \Sigma^{-1}\mu$ 给出. 为方便计算逆矩阵, 可以使用白化滤波器 \mathbf{K} 并利用 $\Sigma^{-1} = \mathbf{K}^\top \mathbf{K}$ 来获得协方差矩阵的逆 Σ^{-1} , 而 \mathbf{K} 可以根据群体神经元响应的功率谱计算得到^[108]. 我们 MCN 中使用 0.25 mm 空间尺度大小的群体神经元平均响应来表示实验中每个像素位置的测量响应, 同时 MCN 中用于数据分析的空间大小也选择与实验中相同^[90]. 根据我们 MCN 中的响应, 图 3 J 和 K 分别显示的是计算得到的一维白化滤波器 $\mathbf{K}(|\mathbf{x}|)$ (图 3J 中的红色虚线) 和最佳权重 \mathbf{W} . 可以清楚地看到, 在 $\mathbf{K}(|\mathbf{x}|)$ 中存在一个空间拮抗的中心环绕结构, 而这导致 \mathbf{W} 产生出相应的“墨西哥帽”结构. 这些特征都与参考文献 [90] 中图 3c 和 d 中所示的实验结果一致. 为什么解码大脑皮层群体神经元响应的最佳决策规则采用的是类似于实验观察到的神经系统感受野具有的中心环绕结构呢? 如果这些结构真正嵌在大脑皮层的动力学特性中, 它们的潜在功能意义是什么? 然而, 在以下讨论中, 我们阐明 \mathbf{K} 和 \mathbf{W} 所具有的这些中心环绕结构都是数据处理不当造成的伪结论.

我们遵循与实验^[90] 完全相同的数据处理过程, 通过以下方法计算白化滤波器:

$$\mathbf{K}(\mathbf{x}) = \frac{\int \hat{\mathbf{K}}(\mathbf{q}) \exp(i\mathbf{q} \cdot \mathbf{x}) d\mathbf{q}}{\int \hat{\mathbf{K}}(\mathbf{q}) d\mathbf{q}} \quad (2.24)$$

其中 $\hat{\mathbf{K}}(\mathbf{q})$ 是频域中的白化滤波器, 它是通过频谱 $S(\mathbf{q})$ 的平方根的倒数来得到的. 根据维纳 (N. Wiener)- 辛钦 (A. Y. Khinchin) 定理, $S(\mathbf{q})$ 是相关函数 $\mathbf{C}(\mathbf{x})$ 的傅立叶变换. 如参考文献 [90] 中的图 2f 和补充文本中的图 3e 所示, 对测量得到的一维空间相关函数进行平滑处理, 以获得指数形式的拟合函数: $\text{Cor}(|\mathbf{x}|) = \exp[-\rho_0|\mathbf{x}|]$; 其中 ρ_0 是拟合参数. 在各向同性的假设下, 使用该指数型拟合函数 $\text{Cor}(|\mathbf{x}|)$ 构造二维函数 $\mathbf{C}(\mathbf{x})$. 基于上述数据处理步骤, 我们理论上可以解析地计算出 $\mathbf{K}(\mathbf{x})$, 其结果为: 当 $\mathbf{x} = \mathbf{0}$ 时 $\mathbf{K}(\mathbf{x}) = 1$; 当 $|\mathbf{x}| \neq 0$, $\mathbf{K}(|\mathbf{x}|) = 0$. 也就是说, 解析得到的精确的一维白化滤波没有中心环绕结构, 而图 3J 中的实心黑线正是说明了这一点. 事实上, 前人实验^[90] 中的中心环绕结构来自方程 (2.24) 中积分数值计算的有限离散化. 为验证这一点, 如图 3J 所示, 我们采用不同大小的离散步长来计算白化滤波器. 可以清楚地看到, 随着离散步长的减小, 中心环绕结构朝着没有中心环绕结构的正确极限不断靠近. 因此, 在我们 MCN 和 V1 实验中, 这种中心环绕结构并不属于神经元的动力学特性, 它仅仅是由数值积分中的有限离散化而引起的. 使用解析得到的精确的 $\mathbf{K}(\mathbf{x})$, 我们可以获得如图

3L 所示的解析精确的最佳权重 \mathbf{W} . 可以清楚地看到, 墨西哥帽结构在精确的 \mathbf{W} 中不再存在. 因此, 在数值计算的白化滤波器和最佳权重中看到的这些空间拮抗结构是数据处理中使用有限离散化带来的伪结果, 而不属于 V1 网络的内在解码机制. 值得一提的是, 在参考文献 [90] 中, $\mathbf{K}(\mathbf{x})$ 和 \mathbf{W} 的结果是在基于实验数据拟合所得到的指数函数 $\text{Cor}(|\mathbf{x}|)$ 基础上进行推导得到的, 该指数型拟合函数是参考文献中分析求解 $\mathbf{K}(\mathbf{x})$ 和 \mathbf{W} 的起点, 在后续数据处理中不再使用原始实验数据, 而我们的上述分析正是重复参考文献 [90] 中的相同的数据处理过程, 因此我们的数学结论也适用于原参考文献中的结果: 指数拟合过程与有限离散化处理数据最终导致 $\mathbf{K}(\mathbf{x})$ 和 \mathbf{W} 产生了空间拮抗结构. 最后, 我们指出随着像素尺度的减小, SD 不再独立于视觉刺激强度 (图 3G), 从而对于较小像素求平均而获得的信号, 最佳解码规则不再是原参考文献 [90] 中提到的线性规则.

2.2.4. 时间动力学

为了进一步了解空间长程侧向连接的结构和突触影响, 我们还研究了 MCN 中视觉刺激诱发反应的时间特性. 在这里, 我们将时间动力学采用与参考文献 [92, 93] 一样的对空间进行平均的方法来进行数据分析. 我们在整个试验过程中测量了群体神经元反应的平均值和标准差, 因为它们决定了群体神经元编码的可靠性. 正如实验中观察到的 [90, 92], 我们 MCN 动力学中, 响应的平均值大小取决于视觉刺激的强度, 而 SD 在时间上相对恒定不变, 并且很大程度上与视觉刺激的强度无关, 如图 3F 所示.

图 4A 显示了在我们的 MCN 中, 中央环带 (二维高斯拟合中心的半径为 0.5 mm 的圆, 如参考文献 [92, 93] 所示) 处于不同视觉刺激强度下的归一化响应随时间的变化. 基于参考文献 [93] 中的数据分析方法, 我们将响应随时间变化的过程分为两个部分. 第一部分 (即上升阶段) 是视觉刺激开始后的前 200 ms 时间段内的响应; 第二部分是下降阶段, 这是响应在达到峰值后的剩余时间变化的过程. 每个阶段的响应都采用如下逻辑斯谛 (Logistic) 函数去拟合,

$$\bar{V}^Q(t) = P \left(1 + \exp \left[-\lambda^Q \left(t - t_{\text{half}}^Q \right) \right] \right)^{-1},$$

其中 $Q = r$ 或 f (r 和 f 分别代表上升和下降阶段), t_{half}^Q 对应于响应达到峰值一半所需时间, λ^Q 描述响应变化的斜率, P 是每种视觉刺激强度下响应的峰值. 图 4B 展示了上升和下降这两个部分的动力学的拟合, 其中正方形符号表示 t_{half}^Q . 显然, t_{half}^r 随着视觉刺激强度的降低而增加, 而 t_{half}^f 则不随视觉刺激强度而改变, 这些数值结果定性地与实验结果吻合 [93]. 在参考文献 [93] 中, 上升阶段 t_{10}^r 的等待时间定义为拟合响应达到其峰值幅度的 10% 所需要的时间. 类似地, 下降阶段 t_{10}^f 的等待时间是响应在视觉刺激撤销后从峰值下降 10% 所需要的时间. 图 4C 和 D 分别显示了我们的 MCN 中响应的上升和下降阶段的等待时间和斜率. 显然, t_{10}^r 和 λ^f 相对独立于视觉刺激强度, 而随着视觉刺激强度的增强, t_{10}^r 减小而 λ^r 增加. 同样, 这些结果与参考文献 [93] 中的图 2c 和 d 所示的实验测量的分析一致.

如下所述, 在我们 MCN 的下降阶段, 动力学主要受时空长尺度的 NMDA 侧向相互作用的影响, 因为在模型中, 它是视觉刺激撤销后唯一的具有长时间 (~ 80 ms) 尺度的电导类型. 因此对于不同的视觉刺激强度, 我们在动力学响应下降阶段得到的等待时间和斜率都相同. 此外, 在实验 [92] 中发现, VSD 响应的时程具有时间长久性 (时间尺度为 ~ 50 到 ~ 120 ms) 特征, 并且在视觉刺激存在和视觉刺激不存在的情况下, 这种相关性特征似乎不发生变化. 我们注意到这与 NMDA 受体的时间尺度一致. 然而在视觉刺激开始阶段, 上升阶段的动力学主要受局部 AMPA 受体激发和远距离 NMDA 受体侧向连接的影响. 随着视觉刺激强度的增加,

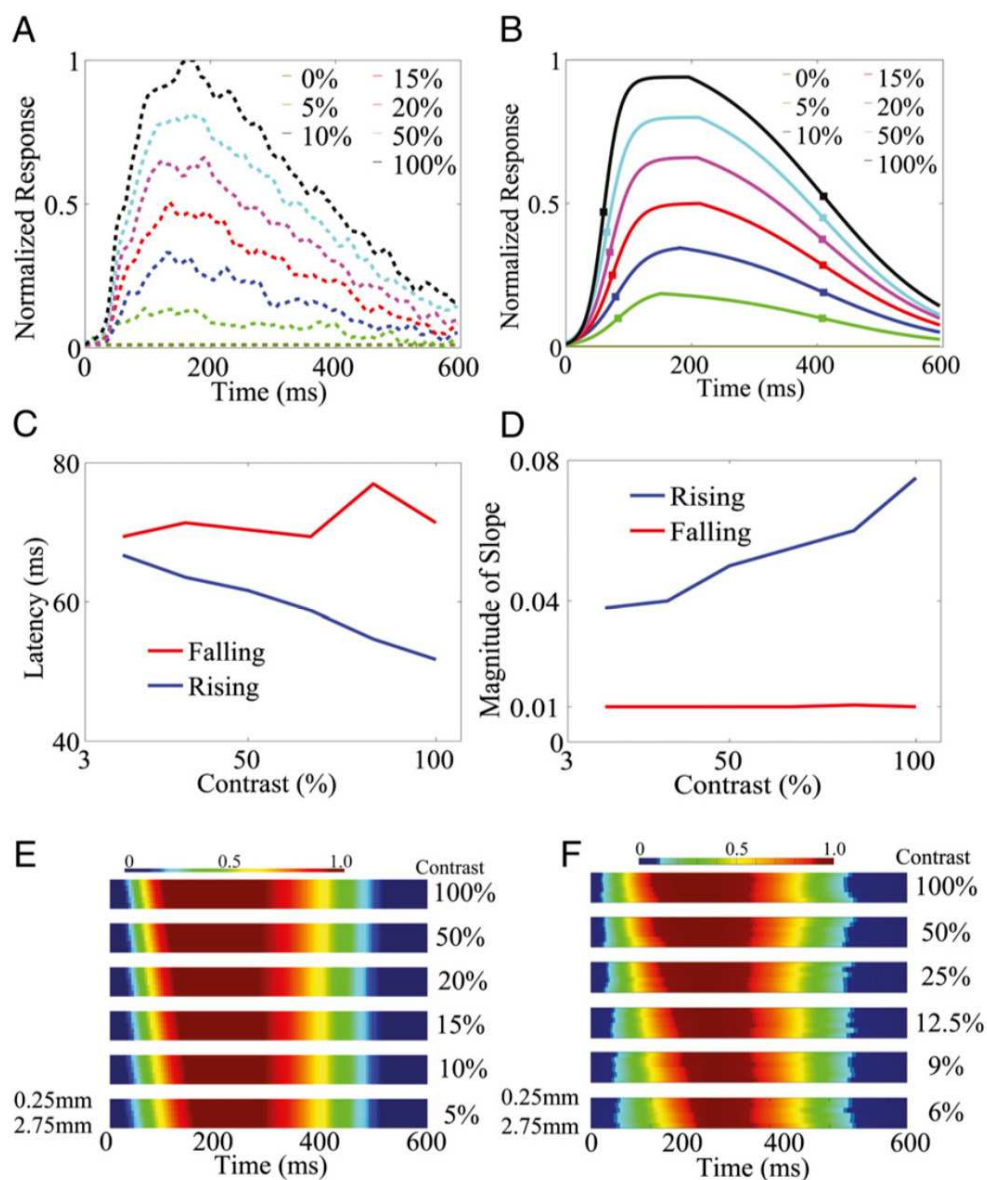


图 4 (A) 在我们 MCN 环形区域中, 对不同视觉刺激强度的归一化响应随时间的变化. (B) 对 (A) 中响应进行逻辑斯谛函数拟合. 每条曲线上的方形符号分别表示在该视觉刺激强度下, 上升和下降阶段的响应达到其峰值一半的位置. (C) 和 (D) 逻辑斯谛函数拟合的响应的上升 (蓝色) 和下降 (红色) 阶段的延迟 (C) 和斜率 (D) 作为视觉刺激强度的函数. (E) 和 (F) 在我们 MCN (E) 和实验 (F) 中, 不同视觉刺激强度在不同像素位置的归一化响应随时间的变化的逻辑斯谛函数拟合 [改编经过参考文献 [93] 的许可 (版权所有 2009, Elsevier)]. 每个时空子图中的水平最顶行对应于最靠近响应中心的位置, 而最底行对应于距离响应中心最远的位置. 在这里, 我们遵循参考文献 [93] 中使用的数据分析步骤, 在给定视觉刺激强度下的时空图展示了在二维高斯拟合中心周围的内半径为 0.5 mm, 外半径为 3.0 mm 的环带中某个像素位置随时间变化的拟合. 该图形取自参考文献 [24].

V1 网络动力学的反应时间将加快, 而这类似于在单个神经元研究中观察到的情况^[109,110]. 因此, 随着视觉刺激强度的增加, 上升阶段的等待时间将减少并且斜率会相应地增加.

图 4E 总结了我们的 MCN 中响应的时空结构, 其中的数据处理方式遵循与参考文献 [93] 中完全相同的过程. 不同视觉刺激强度的时空响应分别显示为一个单独的子图, 我们的结果与图 4F 所示的实验观察结果一致.

3. 结论与展望

本文初步介绍了计算神经科学作为新兴的交叉学科领域的特点, 通过介绍作者及合作者在该领域的若干研究课题来阐明计算神经科学对于数学, 尤其是计算与应用数学的迫切需求. 最后, 作者介绍一下关于计算神经科学领域未来研究设想以及人才培养的一些个人浅见和想法.

3.1. 未来研究设想

作者结合个人的研究体会以及计算神经科学研究领域的发展趋势, 总结了计算神经科学未来可具体发展的一些研究内容及方向, 具体如下:

(1) **发展与神经科学实验密切结合的可计算建模及模型验证与预测:** 由于神经科学是实验驱动的学科, 因此理论模型的建立以及数值模拟的展开很大程度上需要紧密结合实验, 在“实验 - 模型 - 理论 - 计算”互动的框架中, 采取理论分析和计算模拟的方法, 走出用低维动力学系统及平衡或非平衡均匀统计物理系统的观点来研究大脑神经网络的传统研究框架, 致力于发展揭示大脑神经网络拓扑结构和功能关系的相对普适理论以及设计对该系统的高效仿真算法, 研究大脑复杂网络上的动态信息结构以及它们在网络系统中的传播运输特性, 为复杂生物网络上的动力学信息及行为的刻画, 以及生物功能与网络结构的因果关系的探测提供合适的数学语言和计算框架.

神经科学本身是一个多尺度多层次研究的学科, 包含了从纳米尺度的离子通道蛋白质分子的打开与关闭、微米尺度的单个神经元的细胞膜电位活动、到毫米尺度的神经网络微环路的系统动力学、分米尺度的大脑整体系统的结构与功能、以及从宏观层次建立输入信号到输出信号映射关系的心理学实验研究等. 而不同层次的研究涉及的数学理论也不太相同, 例如离子通道蛋白质分子的动力学刻画涉及的数学工具往往以随机动力系统为主, 而神经网络动力学这一层次的研究涉及的数学语言较多的是以微分方程的形式来呈现, 介于宏观大脑整体网络的功能研究与微观分子水平上的生物物理研究之间. 另一方面大脑的动力学行为往往也是一个时空多尺度的问题, 例如学习和记忆牵涉的时间尺度从毫秒到分钟甚至到天和年的量级, 而且物理过程涉及从细胞内的蛋白质分子网络到神经元的放电模式, 再到神经网络塑性的系统层次. 因此关于神经科学的研究往往是根据实际问题出发, 不同的问题涉及的方法差异很大, 但总体的原则应该是在定性或定量地解释实验现象的基础上, 能够从相应的理论模型中抽象出一定的数学结构, 形成对实验现象的机制性的理解 (例如辨识清楚各实验现象之间的关联或者从属关系等), 并且从该数学结构中提出新的能被实验检验的预测, 进一步指导实验来发现新的现象, 即通过从实验中得到的一致现象来验证模型或者从不一致现象中对模型进行进一步修正, 提高模型的普适性. 总之数学建模、理论分析、数值模拟与实验需要密切联系, 形成一个相互交替影响的环路.

(2) **发展模拟神经网络动力学的数值快速算法:** 基于神经元构建的大规模网络动力学

的模拟往往需要设计快速算法才能实现. 这是因为外界信息在大脑中通常是分区层次进行加工处理的, 而一般每个层次的神经元环路模型往往包含数十万甚至上百万个神经元的相互作用, 每个神经元自身包含着复杂的空间树突结构和特异的突触受体与离子通道. 要完整地描述神经元在树突接收信号及整合到产生动作电位传递给其它神经元的过程, 实际上这对应的是一个时空刚性的偏微分方程组. 如何根据神经元动力学的特点, 设计网络动力学模拟的快速高效的计算方法一直以来是计算神经科学中一个重要的研究方向.

如果从介观尺度来描述神经网络动力学的特性, 例如利用动力学理论考虑神经网络中膜电位概率密度分布函数的演化, 作者与合作者在前期工作中研究了描述神经网络动力学的动力学方程的计算方法, 提出了能够用来处理网络动力学中出现多个神经元同步放电的偶然事件的数值算法^[111,112], 在此基础上, 进一步也产生了一些通过考虑矩封闭的粗粒化模型研究初级视皮层动力学的工作^[113]. 然而对更一般的动力学区域来说, 神经网络动力学对应的偏微分方程则需要更有针对性地设计快速算法, 这是因为一方面该方程的边界条件包含神经元的放电率, 而放电率又非线性隐式依赖于方程的解, 另一方面真实的神经元系统处理信息时, 神经元与神经元之间的动力学是相互关联的, 这就使得膜电位概率密度分布函数在相空间上不再能够简化为一维函数, 而表现为高维函数(理论上维数等于相互关联的神经元的个数), 如何针对这样的新型偏微分方程设计快速算法也是一个值得研究的方向^[114,115].

(3) 发展刻画神经网络结构、动力学与功能关系的数学理论: 大脑处理信息时往往涉及到包含大量神经元的网络活动, 而且单个神经元的动力学方程本身就是非线性的, 因此就神经网络来说, 它是一个高维非线性动力学系统. 要实现大脑神经元系统这样的高维非线性网络动态演化的机制性理解, 则需要探索新的数学理论与分析方法, 例如寻找高维空间中网络演化动力学的几何结构, 动力学不变量, 以及结构稳定性等, 研究神经元系统这类复杂网络的鲁棒性、对外界刺激响应的敏感性, 暂态动力学行为的特征提取以及动态适应性等生物功能的数学刻画.

首先, 传统的动力系统分析方法仅适用于低维的情况, 如何发展大脑复杂网络这类系统的理论分析方法是值得研究的方向. 其次, 即使使用粗粒化后的介观层次的动力学理论来描述神经网络动力学特征时, 也需要发展新的数学结构和方法, 这是因为传统的动力学理论只能用来处理神经元之间动力学无关联或者是弱关联的情况, 而在实际神经网络的群体编码信息时, 神经元之间的动力学是相互关联的, 因此如何拓展统计物理中传统的动力学理论框架使得能够将神经元之间的动力学关联考虑进去也是一个值得研究的方向. 再者考虑到大脑的网络结构是随时间演化的, 例如在学习或者发生病变的情况下, 其动力学状态也是随时间演化的. 然而, 传统描述动力系统稳定性的理论框架是建立在时间趋于无穷的情况下, 而对于大脑复杂网络这样不断演化的动态的动力系统, 一方面它要求对于外界刺激的输入能够保持相对一致的反应, 另一方面它又要求对于外界刺激的变化有相当的敏感性, 因此如何刻画其稳定性与敏感性也是一个值得研究的方向. 最后, 目前实验上很多经典的有理论支持的处理数据的方法, 例如关联性分析、因果关系等, 它们的理论框架往往是针对较理想的体系建立的, 例如线性高斯数据, 但是对于神经网络系统的实验测量数据往往都涉及非线性非高斯的动力学过程, 因此一般来说, 采用这些经典的分析方法得出的对于数据的解释是值得斟酌的. 具体来说, 对于神经网络这样的非线性动力系统产生的数据, 传统的数据处理方法是否可行, 对应的结论应该如何解释等都是值得研究的方向, 而这些都迫切需要拓展已有的甚至发展全新的数学理论框架.

(4) 发展神经科学实验数据的分析方法与挖掘数据背后的统计规律: 目前随着新技术和

新方法的发展, 实验上越来越多地能够从各个层次获取大脑活动的信号^[116], 例如非侵入式的脑电信号以及功能核磁共振测量的血氧信号等. 而这些实验数据由于涉及的神经元数目众多, 往往具有高维耦合与集群平均的特性, 针对这类型实验数据, 如何设计能寻找有效基空间的降维算法, 即找到某个基空间使这些数据的有效维数大大降低, 是值得研究的方向. 更进一步, 考虑到大脑的动态适应性特征, 这些实验数据对应的动力学也是在不断演化的, 从长时间看并不具备现有很多传统分析方法(例如回归分析以及最大似然估计)中对测量数据的要求, 例如平稳性特征等. 从另一种短时平稳的角度来看, 即平稳数据的样本量很少, 针对这样小样本的实验数据, 是否可以利用其稀疏性或者其它特征来获取相关信息的提取也是值得研究的方向.

再者, 测量神经连接组近年来逐渐成为神经科学研究中的一个热点问题^[117], 这里的连接既包括神经系统内部神经元之间的物理结构连接, 也包括利用统计方法处理测量的神经元信号对应的时间序列得到的有效或者功能连接. 而描述神经元之间的连接关系的很自然的数学语言就是网络图(矩阵或者张量), 研究如何刻画这些图所具有的统计特征, 以及在可塑性或者病变情况下这些连接关系图的特征如何变化, 相应地如何与网络的动力学功能特性联系起来也是值得研究的方向. 最后, 在前面讨论数学理论拓展时提到的, 神经网络系统的实验测量数据往往已经超出了经典的数据分析方法的框架, 如何挖掘实验数据的特点, 有的放矢的设计新型的数据分析方法有望成为实验数据分析一个总体的研究方向, 这也将进一步推动数学和统计学的发展.

(5) 发展基于脑神经元特性的机器学习理论和算法: 目前人工神经网络采用的输出模式是连续型而非离散型方式, 这实际上是基于神经元粗粒化的放电率与外界输入电流之间的增益曲线关系来设计的, 而越来越多的研究表明, 真实神经元更多采用的编码方式是离散的电脉冲序列而非粗粒化的放电率^[118], 因此脉冲型神经网络更接近人脑神经网络的工作机理, 如神经元细胞膜电位的非线性积累、达到阈值后的发放电脉冲以及发放电脉冲后的不应期静息等, 这些特性使得脉冲型神经网络具有处理复杂信息的能力, 研究生物脉冲型神经网络的信息编码机制, 例如稀疏编码等, 将为设计类脑人工神经网络提供重要的研究思路.

另外, 当前人工神经网络的学习方法是误差的反向传播, 尽管在很多特定任务中, 该方法被证明可以很好地优化当前的人工神经网络, 然而该学习方法与大脑神经系统的学习法则相差甚远, 尤其在功耗有效性和任务泛化性方面. 而目前很多实验表明神经元之间的连接强度会随着神经元之间的动力学状态发生变化, 即神经元系统的可塑性学习机制, 该机制指导着生物神经元系统的学习和训练, 从而使得生物神经网络演化到某种优化的结构. 再者, 大脑神经元系统中存在着大量的反馈连接, 而这些连接所激发的神经活动被认为是从上至下的指引, 帮助前端神经元系统来实现信息的提取, 例如选择性注意等, 从而驱动神经系统更加有效的学习, 因此从生物神经元系统可塑性原理和反馈连接的特性出发, 结合实验上的发现, 最终得到脑启发的新一代脉冲型人工神经网络的训练方法, 突破现有人工神经网络的瓶颈, 也是值得研究的方向.

更进一步, 大脑中存在着不同类型的神经元, 从输入电流的正负符号来说, 可以有兴奋型神经元与抑制型神经元, 而从神经元自身的电生理特性来说, 神经元又可以分为很多子类型. 随着神经科学实验工具的不断发展, 研究不同的神经元类型关于大脑神经网络动力学的调控也成为了近年来神经科学的一个热门研究方向. 而对于不同类型的神经元其接收输入的整合方式不相同, 从而其对应的信息编码方式也不相同, 因此从包含树突几何结构以及电生理特性的真实神经元建模出发, 结合神经科学实验来进一步发现神经元树突输入信号的计算法则则是值得研究的方向, 这对于理解神经元的有效信息编码以及设计新一代人工神经网络的模型

构架有着重要的研究和参考价值.

3.2. 学科人才培养

总体来说,神经科学的理论和计算方面的研究相对于实验方面的研究来说要滞后和薄弱很多,这里面的重要原因是理论和计算方面的研究人员相对于实验方面的研究人员数量规模来说要小很多,神经科学实验方面的人才培养本质上和传统生命科学专业人才培养的模式大同小异,而且生命科学学科专业的人才培养模式已经相对比较成熟.反观神经科学理论和计算方面的人才培养情况则截然不同,需要大力发展,这一方面在于类似计算神经科学这样的交叉学科所需要的背景训练方面还不够完善,从计算神经科学来看,如果开展的理论与计算的工作要真正做到对实验有指导和启发作用的话,除了掌握传统经典的数学理论与计算方法以外,还要求研究人员不能局限在以现有的理论和方法去解决问题,而是应该根据问题的需要来寻找方法,甚至很多时候需要发展新的数学理论与计算方法.其可能涉及的研究工具相对较广,如针对神经网络动力学模拟的随机过程及随机偏微分方程的数值快速解法、对相应非线性动力学方程作理论分析的渐近分析方法、处理实验或模拟数据的时间序列分析方法、从介观尺度分析神经网络这样的非平衡态系统的统计力学方法、考虑大脑复杂网络能够高效传递信息的运筹与优化方法等,因此要求研究人员有较好的数学和物理的背景,而这往往是目前生命科学专业背景训练下的研究人员所不擅长的.而对于数学和物理专业背景训练下的研究人员来说,从事计算神经科学的研究也具有相当大的挑战,因为它要求研究人员能够理解神经科学或者生命科学领域的逻辑结构,能够深入神经科学实验的细节,从纷繁复杂的实验现象中提炼出本质的理论机制,能够掌握实验学家的研究思路和交流语言,而这些与传统数学学科中表现出的逻辑结构以及数学家常用的思路和语言都相差甚远,而只有做到这些才能保证数理背景的研究人员在研究问题时不会脱离实验,能够回答神经科学领域关心的重要的科学问题,这需要一定时间的科学上的训练,而这往往是目前数学或者物理专业背景训练下的研究人员所不擅长的.

鉴于此,美国从二十世纪九十年代初开始,由前期的斯隆(A. P. Sloan)基金会和后期的斯沃茨(J. Swartz)基金会资助十余所高校或研究所建立理论神经科学中心,通过吸引数学、物理学、工程学和计算机科学等领域的青年人才,为他们提供培训机会帮助他们转型到计算神经科学研究.在过去的三十年中,这些中心培训了数百名青年人才,其中许多现在已经成为计算神经科学领域的领导者.无独有偶,欧洲也出现了伯恩斯坦计算神经科学中心、盖茨比计算神经科学中心等.相比较来说,目前中国的高校或研究所还缺乏类似的理论神经科学中心,希望将来中国也能建立起理论神经科学中心,承担培养青年人才和协调计算神经科学发展的双重任务.值得一提的是,鉴于计算神经科学日益凸显的学科重要性,中国陆续出现了一些以短期培训学生为目的的计算神经科学研讨班,例如冷泉港亚洲计算与认知神经科学暑期学校,清华大学计算与理论神经科学暑期学校等.作者从入职上海交通大学以来,也联合国内外神经科学领域专家,每年年末左右在交大举办计算神经科学冬季班,通过邀请国内外实验神经科学与理论计算神经科学领域的知名专家学者授课,期望为计算神经科学的发展培养一批后备人才,从而有效的对接我国的脑计划以及新一代人工智能对于计算神经科学领域的人才需求.

近年来,国家开始逐步加大对数学等基础学科的投入,并将数学学科的教育和科研的发展提升到国家战略需求的层次.二零一七年国务院印发的《新一代人工智能发展规划》提出,推动人工智能与神经科学、认知科学、量子科学、心理学、数学、经济学、社会学等相关基础学科的交叉融合,加强引领人工智能算法、模型发展的数学基础理论研究.二零一九年七月,科

技部、教育部、中国科学院、国家自然科学基金委联合制定了《关于加强数学科学研究工作方案》，方案指出，数学是自然科学的基础，也是重大技术创新发展的基础。要加强应用数学和数学的应用研究，支持数学及交叉科学研究。而国家自然科学基金委为实现老一辈数学家提出的中国数学要在二十一世纪率先赶上世界先进水平的目标，早在一九九零年就设立了数学天元专项基金，经过近三十年的发展，数学天元基金在学科发展规划、学科方向调整、学科队伍建设、青年人才培养、研究环境的改善、优秀数学家的培养等方面发挥了重要作用。为进一步促进区域数学学科平衡发展，国家自然科学基金委数学天元基金领导小组，从二零一七年开始设立天元数学中心项目，该项目以构建交流平台促进合作和研究为主旨，针对若干数学及其交叉领域或专题，通过多种形式的学术交流研讨活动，引导年轻人进入学科前沿，促进数学与其他学科、数学各分支间的交叉融合。例如国家天元数学中部中心支持和开展了计算神经科学专题系列学术活动，有效地推动了计算神经科学作为交叉学科的宣传。

综上所述，计算神经科学与其它新兴交叉学科的发展类似，一方面代表着科学发展的潮流和趋势，另一方面在跨学科课程的设置，人才培养的思维模式，科学研究的风格特色，科研成果的评判体系等又面临着极大的困难和挑战。然而，在国家持续增长的科研投入形势下，在广大各界学术同仁的携手共同努力下，作者坚信，中国的计算神经科学以及数学与生命交叉等学科领域一定有着光明的前景和美好的未来。

参 考 文 献

- [1] 黄秉宪. 脑的高级功能和神经网络 [M]. 科学出版社, 2000.
- [2] 郭爱克. 计算神经科学 [M]. 上海科技教育出版社, 2000.
- [3] 李继硕. 神经科学基础 [M]. 高等教育出版社, 2002.
- [4] 杨建刚. 人工神经网络实用教程 [M]. 浙江大学出版社, 2001.
- [5] 周志华, 曹存根. 神经网络及其应用 [M]. 清华大学出版社, 2004.
- [6] 阮晓钢. 神经计算科学 - 在细胞的水平上模拟脑功能 [M]. 国防工业出版社, 2006.
- [7] 叶世伟, 史忠植译. Neural Networks[M]. 机械工业出版社, 2004.
- [8] 赵志奇, 陈军主译. Modern Techniques in Neuroscience Research[M]. 科学出版社, 2006.
- [9] 吴俊芳, 刘恂主编. 现代神经科学研究方法 [M]. 中国协和医科大学出版社, 2006.
- [10] Hubel D H. Tungsten microelectrode for recording from single units [J]. Science, 1957, 125: 549-550.
- [11] Cole K S, Moore J W. Ionic current measurements in the squid giant axon membrane [J]. The Journal of general physiology, 1960, 44: 123-169.
- [12] Crick F. The impact of molecular biology on neuroscience [J]. Philosophical Transactions of the Royal Society, 1999, 354: 2021-2025.
- [13] Lauterbur P C. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance [J]. Nature, 1973, 242: 190-191.
- [14] Hodgkin A L, Huxley A F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve [J]. Journal of Physiology, 1952, 117: 500-544.
- [15] Rall W. Theory of physiological properties of dendrites [J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 1962, 96(4): 1071-1092.
- [16] Schwartz E L. Computational Neuroscience[M]. Cambridge: MIT Press, 1990.
- [17] Dayan P, Abbott L. Theoretical neuroscience[M]. Cambridge: MIT Press, 2001.

- [18] Sejnowski T J, Koch C, Churchland P S. Computational neuroscience [J]. *Science*, 1988, 241: 1299–1306.
- [19] Abbott L. Theoretical neuroscience rising [J]. *Neuron*, 2008, 60: 489–495.
- [20] 汪小京. 21 世纪的中国计算神经科学展望 [M]. *科学时报*, 2010.
- [21] Wang X J, et al. Computational Neuroscience: A Frontier of the 21st Century [J]. *National Science Review*, 2020, 7: 1418–1422.
- [22] Zhou D, Xiao Y, Zhang Y, Xu Z, Cai D. Causal and Structural Connectivity of Pulse-Coupled Nonlinear Networks [J]. *Physical Review Letters*, 2013, 111: 054102.
- [23] Zhou D, Xiao Y, Zhang Y, Xu Z, Cai D. Granger Causality Network Reconstruction of Conductance-Based Integrate-and-Fire Neuronal Systems [J]. *PLOS ONE*, 2014, 9: e87636.
- [24] Zhou D, Rangan A V, McLaughlin D W, Cai D. Spatiotemporal dynamics of neuronal population response in the primary visual cortex [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2013, 110: 9517–9522.
- [25] Rosenblatt F. *Principles of Neurodynamics*[M]. New York: Spartan, 1962.
- [26] Hassabis D, Kumaran D, Summerfield C, Botvinick M. Neuroscience-Inspired Artificial Intelligence [J]. *Neuron*, 2017, 95: 245–258.
- [27] Richards B A, Lillicrap T P, Kording K P. A deep learning framework for neuroscience [J]. *Nature Neuroscience*, 2019, 22: 1761–1770.
- [28] Poo M M, Du J, Ip N Y, Xiong Z, Xu B, Tan T. China Brain Project: Basic neuroscience, brain diseases, and brain-inspired computing [J]. *Neuron*, 2016, 92: 591–596.
- [29] Lillicrap T P, Santoro A, Marris L, Akerman C J, Hinton G. Backpropagation and the brain [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2020, 21: 335–346.
- [30] Zhou D, Rangan A V, Sun Y, Cai D. Network-induced chaos in integrate-and-fire neuronal ensembles [J]. *Physical Review E*, 2009, 80: 031918.
- [31] Zhou D, Sun Y, Rangan A V, Cai D. Spectrum of Lyapunov exponents of non-smooth dynamical systems of integrate-and-fire type [J]. *Journal of Computational Neuroscience*, 2010, 28: 229–245.
- [32] Sompolinsky H, Crisanti A, Sommers H J. Chaos in random neural networks [J]. *Physical Review Letters*, 1988, 61: 259–262.
- [33] Newhall K, Kovacic G, Kramer P, Zhou D, Rangan A V, Cai D. Dynamics of current-based, Poisson driven, integrate-and-fire neuronal networks [J]. *Communications in Mathematical Sciences*, 2010, 8: 541–600.
- [34] Gu Q L, Tian Z K, Kovacic G, Zhou D, Cai D. The dynamics of balanced spiking neuronal networks under Poisson drive is not chaotic [J]. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2018, 12: 47.
- [35] van Vreeswijk C, Sompolinsky H. Chaos in neuronal networks with balanced excitatory and inhibitory activity [J]. *Science*, 1996, 274: 1724–1726.
- [36] van Vreeswijk C, Sompolinsky H. Chaotic balanced state in a model of cortical circuits [J]. *Neural Computation*, 1998, 10: 1321–1371.
- [37] Wang X J. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition [J]. *Physiological Review*, 2010, 90: 1195–1268.
- [38] Xu Z J, Bi G, Zhou D, Cai D. A dynamical state underlying the second order maximum entropy principle in neuronal networks [J]. *Communications in Mathematical Sciences*, 2017, 15: 665–692.
- [39] Xu Z J, Crodelle J, Zhou D, Cai D. Maximum entropy principle analysis in network systems with short-time recordings [J]. *Physical Review E*, 2019, 99: 022409.

- [40] Xu Z J, Gu X, Li C, Cai D, Zhou D, McLaughlin D W. Neural networks of different species, brain areas and states can be characterized by the probability polling state [J]. *European Journal of Neuroscience*, 2020, 52: 3790–3802.
- [41] Li S, McLaughlin D W, Zhou D. Mathematical modeling and analysis of spatial neuron dynamics: dendritic integration and beyond [J]. *Communications on Pure and Applied Mathematics*, accepted.
- [42] Sun Y, Zhou D, Rangan A V, Cai D. Library-based numerical reduction of the Hodgkin-Huxley neuron for network simulation [J]. *Journal of Computational Neuroscience*, 2009, 27: 369–390.
- [43] Tian Z K, Crodelle J, Zhou D. A combined offline-online algorithm for Hodgkin-Huxley neural networks [J]. *Journal of Scientific Computing*, 2020, 84: 10.
- [44] Tian Z K, Zhou D. Exponential time differencing algorithm for pulse-coupled Hodgkin-Huxley neural networks [J]. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2020, 14: 40.
- [45] Zhou D, Zhang Y, Xiao Y, Cai D. Reliability of the Granger causality inference [J]. *New Journal of Physics*, 2020, 14: 40.
- [46] Zhou D, Zhang Y, Xiao Y, Cai D. Analysis of sampling artifacts on the Granger causality analysis for topology extraction of neuronal dynamics [J]. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2014, 8: 75.
- [47] Zhang Y, Xiao Y, Zhou D, Cai D. Granger causality analysis with nonuniform sampling and its application to pulse-coupled nonlinear dynamics [J]. *Physical Review E*, 2016, 93: 042217.
- [48] Barranca V J, Kovacic G, Zhou D, Cai D. Improved compressive sensing of natural scenes using localized random sampling [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 31976.
- [49] Barranca V J, Zhou D, Cai D. A Novel characterization of amalgamated networks in natural systems [J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 10611.
- [50] Barranca V J, Zhou D, Cai D. Low-rank network decomposition reveals structural characteristics of small-world networks [J]. *Physical Review E*, 2015, 92: 062822.
- [51] Rubinov M, Sporns O. Weight-conserving characterization of complex functional brain networks [J]. *Neuroimage*, 2011, 56: 2068–2079.
- [52] Li S, Liu N, Zhang X, Zhou D, Cai D. Bilinearity in spatiotemporal dendritic integration of synaptic conductance inputs [J]. *PLoS Computational Biology*, 2014, 10: e1004014.
- [53] Li S, Liu N, Zhang X, Zhou D, Cai D. Determination of effective synaptic conductances using somatic voltage clamp [J]. *PLoS Computational Biology*, 2019, 15: e1006871.
- [54] Barranca V J, Kovacic G, Zhou D, Cai D. Sparsity and compressed coding in sensory systems [J]. *PLoS Computational Biology*, 2014, 10: e1003793.
- [55] Barranca V J, Kovacic G, Zhou D, Cai D. Efficient image processing via compressive sensing of integrate-and-fire neuronal network dynamics [J]. *Neurocomputing*, 2016, 171: 1313–1322.
- [56] Ganguli S, Sompolinsky H. Compressed sensing, sparsity, and dimensionality in neuronal information processing and data analysis [J]. *Annual Review of Neuroscience*, 2012, 35: 485–508.
- [57] Zhou D, Li S, Zhang X, Cai D. Phenomenological incorporation of nonlinear dendritic integration using integrate-and-fire neuronal frameworks [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8: e53508.
- [58] Li S, Liu N, Zhang X, McLaughlin D W, Zhou D, Cai D. Dendritic computations captured by an effective point neuron model [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2019, 116: 15244–15252.
- [59] Dai W P, Zhou D, McLaughlin D W, Cai D. Mechanisms underlying contrast-dependent orientation selectivity in mouse V1 [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2018,

- 115: 11619–11624.
- [60] Newman M E J. The structure and function of complex networks [J]. *SIAM Review*, 2003, 45: 167–256.
- [61] Sporns O, Chialvo D R, Kaiser M, Hilgetag C. Organization, development and function of complex brain networks [J]. *TRENDS in Cognitive Sciences*, 2004, 8: 418–425.
- [62] Honey C J, Thivierge J, Sporns O. Can structure predict function in the human brain? [J]. *NeuroImage*, 2010, 52: 766–776.
- [63] Wiener N. The theory of prediction [J]. In: Beckenbach E, (Ed.) *Modern mathematics for engineers*. McGraw-Hill, New York, 1956.
- [64] Granger C. Investigating causal relations by econometric models and crossspectral methods [J]. *Econometrica*, 1969, 37: 424–438.
- [65] Geweke J. Measurement of linear dependence and feedback between multiple time series [J]. *Journal of the American Statistical Association*, 1982, 77: 304–313.
- [66] Geweke J. Measures of conditional linear dependence and feedback between time series [J]. *Journal of the American Statistical Association*, 1984, 79: 907–915.
- [67] Ding M, Chen Y, Bressler S L. Granger causality: basic theory and application to neuroscience [J]. In *Handbook of time series analysis*, Schelter S, Winterhalder M, Timmer J (eds). Wiley-VCH: Berlin, 2006, 437–460.
- [68] Bressler S L, Seth A K. Wiener-Granger causality: a well established methodology [J]. *NeuroImage*, 2011, 58: 323–329.
- [69] Seth A K. A MATLAB toolbox for Granger causal connectivity analysis [J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2010, 186: 262–273.
- [70] Sun Y, Zhou D, Rangan A V, Cai D. Pseudo-Lyapunov exponents and predictability of Hodgkin-Huxley neuronal network dynamics [J]. *Journal of Computational Neuroscience*, 2010, 28: 247–266.
- [71] Somers D C, Nelson S B, Sur M. An emergent model of orientation selectivity in cat visual cortical simple cells. [J]. *Journal of Neuroscience*, 1995, 15: 5448–5465.
- [72] Troyer T W, Krukowski A E, Priebe N J, Miller K D. Contrast-invariant orientation tuning in cat visual cortex: Thalamocortical input tuning and correlation-based intracortical connectivity. [J]. *Journal of Neuroscience*, 1998, 18: 5908–5927.
- [73] Tao L, Shelley M, McLaughlin D W, Shapley R. An egalitarian network model for the emergence of simple and complex cells in visual cortex. [J]. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101: 366–371.
- [74] Cai D, Rangan A V, McLaughlin D W. Architectural and synaptic mechanisms underlying coherent spontaneous activity in V1. [J]. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102: 5868–5873.
- [75] Rangan A V, Cai D, McLaughlin D W. Modeling the spatiotemporal cortical activity associated with the line-motion illusion in primary visual cortex. [J]. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102: 18793–18800.
- [76] Rangan A V, Cai D. Fast numerical methods for simulating large-scale integrate-and-fire neuronal networks [J]. *Journal of Computational Neuroscience*, 2007, 22: 81–100.
- [77] McLaughlin D W, Shapley R, Shelley M, Wielaard D J. A neuronal network model of macaque primary visual cortex (V1): Orientation selectivity and dynamics in the input layer 4C alpha. [J]. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*, 2000, 97: 8087–

- 8092.
- [78] Komatsu Y, Nakajima S, Toyama K, Fetz E E. Intracortical connectivity revealed by spike-triggered averaging in slice preparations of cat visual cortex [J]. *Brain Research*, 1988, 442: 359–362.
- [79] Matsumura M, Chen D, Sawaguchi T, Kubota K, Fetz E E. Synaptic interactions between primate precentral cortex neurons revealed by spike-triggered averaging of intracellular membrane potentials in vivo [J]. *The Journal of Neuroscience*, 1996, 16: 7757–7767.
- [80] de Boer F, Kuyper P. Triggered Correlation [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 1968, 15: 169–179.
- [81] Bhalla U S. How To Record a Million Synaptic Weights in a Hippocampal Slice [J]. *PLoS Computational Biology*, 2008, 4: e1000098.
- [82] Pandit S, Wu S. Time series and system analysis with applications[M]. New York: Wiley, 1983.
- [83] McQuarrie A, Tai C L. Regression and time series model selection[M]. New Jersey: World Scientific, 1998.
- [84] Busse L, Wade A R, Carandini M. Representation of concurrent stimuli by population activity in visual cortex [J]. *Neuron*, 2009, 64(6): 931–942.
- [85] Felleman D J, Essen D C V. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex [C]. In *Cereb cortex*. Citeseer, 1991.
- [86] Pouget A, Dayan P, Zemel R. Information processing with population codes [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2000, 1(2): 125–132.
- [87] Frostig R D. In vivo optical imaging of brain function[M]. CRC press, 2009.
- [88] Blasdel G G, Salama G. Voltage-sensitive dyes reveal a modular organization in monkey striate cortex [J]. *Nature*, 1986, 321(6070): 579–585.
- [89] Grinvald A, Hildesheim R. VSDF: a new era in functional imaging of cortical dynamics [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2004, 5(11): 874–885.
- [90] Chen Y, Geisler W S, Seidemann E. Optimal decoding of correlated neural population responses in the primate visual cortex [J]. *Nature neuroscience*, 2006, 9(11): 1412–1420.
- [91] Palmer C, Cheng S Y, Seidemann E. Linking neuronal and behavioral performance in a reaction-time visual detection task [J]. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27(30): 8122–8137.
- [92] Chen Y, Geisler W S, Seidemann E. Optimal temporal decoding of neural population responses in a reaction-time visual detection task [J]. *Journal of neurophysiology*, 2008, 99(3): 1366–1379.
- [93] Sit Y F, Chen Y, Geisler W S, Miikkulainen R, Seidemann E. Complex dynamics of V1 population responses explained by a simple gain-control model [J]. *Neuron*, 2009, 64(6): 943–956.
- [94] Eysel U. Turning a corner in vision research [J]. *Nature*, 1999, 399(6737): 641–643.
- [95] Gilbert C D. Horizontal integration and cortical dynamics [J]. *Neuron*, 1992, 9(1): 1–13.
- [96] Huntley G W, Vickers J, Janssen W, Brose N, Heinemann S, Morrison J. Distribution and synaptic localization of immunocytochemically identified NMDA receptor subunit proteins in sensory-motor and visual cortices of monkey and human [J]. *Journal of Neuroscience*, 1994, 14(6): 3603–3619.
- [97] Myme C I, Sugino K, Turrigiano G G, Nelson S B. The NMDA-to-AMPA ratio at synapses onto layer 2/3 pyramidal neurons is conserved across prefrontal and visual cortices [J]. *Journal of neurophysiology*, 2003, 90(2): 771–779.
- [98] Mariño J, Schummers J, Lyon D C, Schwabe L, Beck O, Wiesing P, Obermayer K, Sur M. Invariant computations in local cortical networks with balanced excitation and inhibition [J].

- Nature neuroscience, 2005, 8(2): 194–201.
- [99] Angelucci A, Levitt J B, Walton E J, Hupe J M, Bullier J, Lund J S. Circuits for local and global signal integration in primary visual cortex [J]. *Journal of Neuroscience*, 2002, 22(19): 8633–8646.
- [100] Koch C. *Biophysics of computation: information processing in single neurons*[M]. Oxford university press, 2004.
- [101] DeAngelis G C, Ohzawa I, Freeman R D. Receptive-field dynamics in the central visual pathways [J]. *Trends in neurosciences*, 1995, 18(10): 451–458.
- [102] Shoham D, Glaser D E, Arieli A, Kenet T, Wijnbergen C, Toledo Y, Hildesheim R, Grinvald A. Imaging cortical dynamics at high spatial and temporal resolution with novel blue voltage-sensitive dyes [J]. *Neuron*, 1999, 24(4): 791–802.
- [103] Arieli A, Sterkin A, Grinvald A, Aertsen A. Dynamics of ongoing activity: explanation of the large variability in evoked cortical responses [J]. *Science*, 1996, 273(5283): 1868–1871.
- [104] Tolhurst D J, Movshon J A, Dean A F. The statistical reliability of signals in single neurons in cat and monkey visual cortex [J]. *Vision research*, 1983, 23(8): 775–785.
- [105] Geisler W S, Albrecht D G. Visual cortex neurons in monkeys and cats: detection, discrimination, and identification [J]. *Visual neuroscience*, 1997, 14(5): 897–919.
- [106] Sompolinsky H, Yoon H, Kang K, Shamir M. Population coding in neuronal systems with correlated noise [J]. *Physical Review E*, 2001, 64(5): 051904.
- [107] Abbott L F, Dayan P. The effect of correlated variability on the accuracy of a population code [J]. *Neural computation*, 1999, 11(1): 91–101.
- [108] Duda R O, Hart P E, Stork D G. *Pattern classification*[M]. John Wiley & Sons, 2012.
- [109] Carandini M, Heeger D J. Summation and division by neurons in primate visual cortex [J]. *Science*, 1994, 264(5163): 1333–1336.
- [110] Albrecht D G. Visual cortex neurons in monkey and cat: effect of contrast on the spatial and temporal phase transfer functions [J]. *Visual neuroscience*, 1995, 12(6): 1191–1210.
- [111] Zhang J, Newhall K A, Zhou D, Rangan A V. Distribution of correlated spiking events in a population-based approach for integrate-and-fire networks [J]. *Journal of Computational Neuroscience*, 2014, 36: 279–295.
- [112] Zhang J, Zhou D, Cai D, Rangan A V. A coarse-grained framework for spiking neuronal networks: between homogeneity and synchrony [J]. *Journal of Computational Neuroscience*, 2014, 37: 81–104.
- [113] Shao Y, Zhang J, Tao L. Dimensional reduction of emergent spatiotemporal cortical dynamics via a maximum entropy moment closure [J]. *PLoS Computational Biology*, 2020, 16: e1007265.
- [114] Cai D, Tao L, Rangan A V, McLaughlin D W. Kinetic theory for neuronal network dynamics [J]. *Communications in Mathematical Sciences*, 2006, 4: 97–127.
- [115] Rangan A V, Cai D, Tao L, McLaughlin D W. Numerical methods for solving moment equations in kinetic theory of neuronal network dynamics [J]. *Journal of Computational Physics*, 2007, 22: 781–798.
- [116] Sejnowski T J, Churchland P, Movshon J A. Putting big data to good use in neuroscience [J]. *Nature Neuroscience*, 2014, 17: 1440–1441.
- [117] W. L J, Livet J, Sanes J R. A technicolour approach to the connectome [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2008, 9: 417–422.
- [118] Gautrais J, Thorpe S. Rate coding versus temporal order coding: a theoretical approach [J]. *Biosystems*, 1998, 48: 57–65.

COMPUTATIONAL NEUROSCIENCE

Zhou Douglas

*(School of Mathematical Sciences, Institute of Natural Sciences, MOE-LSC,
Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)*

Abstract

Computational neuroscience is an emerging interdisciplinary and first appeared as a specific research field in the late 1980s. It is aimed to solve important scientific issues in neuroscience through mathematical modeling, theoretical analysis, and numerical simulation. On the one hand, neuroscience experiments provide the basis for the development of new mathematical models, theories, and algorithms. On the other hand, it is helpful to reveal mechanisms underlying experimental phenomena and discover new scientific laws through mathematical and quantitative analysis. The US Brain Initiative and the European Human Brain Project were both launched in 2013, while the Japan brain/minds project was launched in 2014. Recently, the China Brain Project (“One body, two wings”) has also been approved by the State Council as one of the Innovation 2030 Major Science and Technology Projects. The investigations of brain and its related brain-inspired artificial intelligence are significant frontier sciences and have the leading strategic position of national competition in research and development. Because of this, computational neuroscience is regarded as a bridge between brain science and artificial intelligence and plays more and more important roles in frontier sciences and national strategic needs. The development of computational neuroscience may advance neuroscience, mathematics, physics, statistics, computer science, artificial intelligence, and other natural sciences and engineering disciplines. In addition, it can integrate the advantages of different disciplines to complement each other, and achieve important scientific breakthroughs.

Keywords: computational neuroscience; computational modeling; scientific computing; neuroscience; artificial intelligence.

2010 Mathematics Subject Classification: 92C20, 00A71, 82C32, 92B20.