

文章编号:1672-6553-2023-21(3)-077-008

DOI:10.6052/1672-6553-2022-016

# 成年海马神经再生改善模式分离鲁棒性<sup>\*</sup>

王增宾 孙晓娟<sup>†</sup>

(北京邮电大学 理学院,北京 100876)

**摘要** 成年海马神经再生(adult hippocampal neurogenesis, AHN)被认为能有效参与齿状回(dentate gyrus, DG)网络来加强模式分离功能。目前虽然神经再生在模式分离中的潜在作用已在理论上得到了研究,但产生的新生颗粒细胞在信息处理和网络调节中的具体作用仍存在争议。针对上述问题,本文引入4—6周新生颗粒细胞作为独立的信息处理单元,提出了一种具有神经再生的DG网络计算模型。重点研究了不同输入刺激下新生颗粒细胞对模式分离的贡献。通过模拟实验,本文发现在不同强度的刺激下,新生颗粒细胞在齿状回网络中扮演着不同的角色。在低强度刺激下,新生颗粒细胞利用其易激活的神经元特性,可以恢复网络的信息表达能力,避免模式分离失败。在高强度刺激下,新生颗粒细胞作为一种中间神经元,能有效增强局部回路的反馈抑制作用,提高成熟颗粒细胞的稀疏性,最终增强模式分离功能。因此,该模型预测了在更精细和更广泛的输入下,成年海马神经再生在模式分离鲁棒性中的关键作用。

**关键词** 海马神经再生, 新生颗粒细胞, 模式分离, 稀疏性, 齿状回

中图分类号:O193

文献标志码:A

## Adult Hippocampal Neurogenesis for Improved Pattern Separation Robustness<sup>\*</sup>

Wang Zengbin Sun Xiaojuan<sup>†</sup>

(School of Science, Beijing University of Posts and Telecommunications, Beijing 100876, China)

**Abstract** Adult hippocampal neurogenesis (AHN) has been considered to effectively participate in the dentate gyrus (DG) network to strengthen the function of pattern separation. Although the potential role of neurogenesis in pattern separation has been theoretically studied, the detailed effects of newborn granule cells on information processing and network regulation are still under debate. For the aforementioned difficulty, this work introduce 4-6-week newborn granule cells as independent information processing units and propose a novel computational model of the DG network with neurogenesis. This work investigate the contribution of newborn granule cells to pattern separation under different input stimuli. With the aid of simulation results, it shows that newborn granule cells play different roles in the DG network when receiving different intensities of stimulation. Under low intensity stimulus, newborn granule cells can restore the information representation ability of the network and avoid pattern separation failure by taking advantage of their easily activated neuronal properties. Under high intensity stimulus, as a kind of interneurons, newborn granule cells can enhance the feedback inhibition effect of local circuits to improve the sparsity of mature granule cells, and ultimately improve the function of pattern separation. There-

2022-03-10 收到第 1 稿, 2022-04-06 收到修改稿。

\* 国家自然科学基金资助项目(12072046), National Natural Science Foundation of China(12072046).

† 通信作者 E-mail:sunxiaojuan@bupt.edu.cn

fore, this model predicts a critical role of adult hippocampal neurogenesis in pattern separation robustness under more subtle and extensive input.

**Key words** adult hippocampal neurogenesis, newborn granule cell, pattern separation, sparsity, dentate gyrus

## 引言

几十年来,海马体在空间和情景记忆编码中的作用一直是一个令人着迷的话题,人们普遍认为它与大脑中的认知过程有关,比如模式分离(Pattern separation)<sup>[1,2]</sup>.这是一种神经计算,能确保新记忆的编码不会受到先前存储的具有类似特征记忆的干扰.通过这个过程,相似的输入被转换成不相似的输出.然而,目前齿状回网络的计算模型并不完善,存在低强度刺激下模式分离失效、高强度刺激下模式分离效率低等问题.为了改进这一问题,近年来提出的成年海马神经再生(Adult hippocampal neurogenesis)在齿状回网络(Dentate gyrus network)中的作用得到了广泛的认识<sup>[3,4]</sup>,新生和成熟的颗粒细胞的异质性功能特性被认为有助于改善记忆和减少相似项之间的干扰<sup>[5]</sup>.因此,将神经再生加入DG网络中,探索其参与模式分离的详细计算机制和调控规则就显得尤为迫切.

海马神经再生产生的新生颗粒细胞(Adult-born dentate granule cell,简称abDGC)在经过早期生存竞争后能在数周(>8周)内成熟,它们生长关键时期(4—6周)的存在和发育轨迹导致了颗粒层内神经元的功能特异性<sup>[6,7]</sup>.根据现有的神经生理学实验,4-6周的新生颗粒细胞相较于成熟颗粒细胞(Granule cell, GC)具有更高的内在兴奋性,侧抑制更少,连接更稀疏,调节范围更广<sup>[8]</sup>,这些神经元特性使得新生颗粒细胞能同时在较低和较高的刺激输入下有效发放,从而实现在多尺度输入上对齿状回网络的调控.但在现有的齿状回网络计算模型中,网络接收的输入大多是设置为40 Hz的泊松输入<sup>[9]</sup>,未考虑到在不同尺度刺激输入下的齿状回网络响应效果,这对网络的鲁棒性问题提出了挑战.

基于上述问题,本文考虑在原有的齿状回网络框架下,建立包含神经再生的齿状回网络计算模型,将新生颗粒细胞作为一种独立的神经元集群加入到网络中,并建立突触连接,重点探究新生颗粒

细胞在较低和较高强度的刺激输入下对齿状回网络模式分离的影响作用.

## 1 模型概述

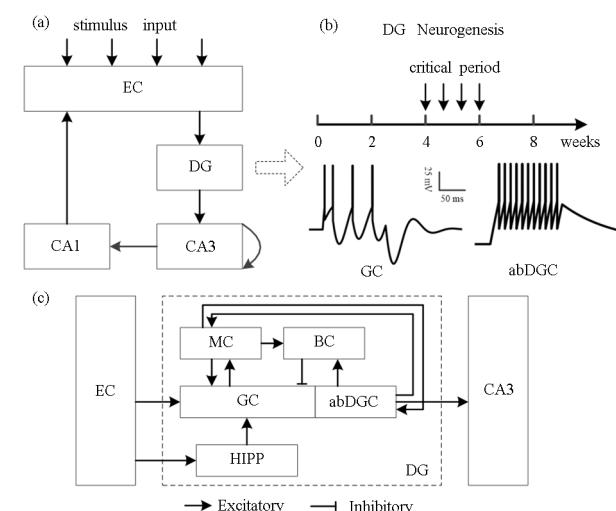


图1 海马齿状回(DG)网络框架及各神经元连接结构:  
(a)海马中与齿状回相关的一条长时程通路信息传递过程;  
(b)成熟颗粒细胞(GC)和4—6周的新生颗粒细胞(abDGC)放电对比;(c)齿状回网络连接框架

Fig.1 Hippocampal dentate gyrus (DG) network framework and neuronal connection structure: (a) Information transmission in a long-term pathway associated with DG in the hippocampus; (b) The firing of mature granule cell (GC) and newborn granule cell (abDGC) at critical period (4–6 weeks); (c) The connection framework of DG network

海马体主要从内嗅皮层第二层(EC-II)接收外界的刺激输入,如:前庭、嗅觉、视觉、听觉和躯体感觉等等,这些刺激输入通过内部处理后经穿孔通路(Perforant path)传入齿状回中<sup>[10]</sup>.齿状回作为海马信息传输的关键一环,能将输入的信息模式与已存储的信息模式的差异有效放大,从而有效区分相似的信息表征,即实现模式分离功能.齿状回主要由成熟颗粒细胞组成,分布在分子层和颗粒细胞层.在颗粒细胞层和CA3之间,存在颗粒细胞轴突、苔藓细胞(Mossy Cell, MC)和多种GABAergic中间神经元(Basket cell 和 Hilar perforant path associated cell, 简称BC和HIPP),多种神经元集

群通过前馈抑制和反馈抑制作用促使成熟颗粒细胞稀疏放电,稀疏的信息表征达成高效的模式分离效果<sup>[11]</sup>.最终,模式分离结果依次经 CA3 和 CA1 传回 EC,完成海马的信息传输通路,具体通路见图 1(a).

在本模型中,处在生长发育关键时期的 4—6 周新生颗粒细胞[新生与成熟颗粒细胞的放电对比见图 1(b)]被额外加入齿状回网络中参与海马齿状回信息传递过程的调控过程,其参与的网络连接如图 1(c)所示,针对齿状回网络框架的建模如下所述.

### 1.1 原有的 EC-DG 网络框架

原始 DG 网络包含多种神经元集群,主要包括内嗅皮层输入(EC)、输出神经元(GC)和中间神经元(MC、BC 和 HIPP 细胞).当网络从内嗅皮层接收到足够的输入时,这些神经元开始依次被激活,并形成局部环路连接,对 GC 发挥前馈抑制和反馈抑制作用,从而通过提高 GC 的稀疏性来达到较高的模式分离效率.为了简化模型,这些神经元均被建模成无树突结构的点神经元,采用不同的整合-放电模型(intergrate-and-fire model)模拟神经元放电<sup>[12-14]</sup>,具体方程如下:

GC 采用自适应的整合-放电模型(adaptive intergrate-and-fire model),对应的膜电位和自适应时间常数由下式给出:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = g_l(E_l - V_m) + \sum I_{\text{syn}} - w \quad (1)$$

表 1 模型中神经元的各项参数值  
Table 1 Parameter values of neurons in the model

Symbol	Quantity	GC	MC	BC	HIPP	abDGC
N	Number	2000	80	100	40	100
$E_l$ /mV	Resting potential	-87	-64	-52	-59	-78
$g_l$ /nS	“Leak” conductance	0.2639	4.53	18.054	1.930	0.2159
$C_m$ /nF	Membrane capacitance	0.0068	0.2521	0.1793	0.0584	0.02
$V_{\text{reset}}$ /mV	Reset voltage	-74	-49	-45	-56	-63
$V_{\text{th}}$ /mV	Threshold voltage	-56	-42	-39	-50	-35.9
$\Delta_T$ /mV	Slope factor	-	2	2	2	2
$\alpha$ /nS	Adaptation coupling parameter	2	1	0.1	0.82	-
$\tau_m$ /ms	Adaptation time constant	45	180	100	93	101.5
b/nS	Spike triggered adaptation	0.045	0.0829	0.0205	0.015	-

$$\tau_m \frac{dw}{dt} = \alpha(V_m - E_l) - w \quad (2)$$

MCs, BCs 和 HIPP 细胞采用自适应指数的整合-放电模型(adaptive exponential intergrate-and-fire model).

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = g_l(E_l - V_m) + g_i \Delta_T \exp\left(\frac{V_m - V_T}{\Delta_T}\right) + \sum I_{\text{syn}} - w \quad (3)$$

$$\tau_m \frac{dw}{dt} = \alpha(V_m - E_l) - w \quad (4)$$

当膜电位达到放电阈值  $V_{\text{th}}$  时,神经元放电并重置为复位电压  $V_{\text{reset}}$ ,自适应变量  $w$  累加一次放电激发自适应参数,具体如下:

$$V_m \leftarrow V_{\text{reset}} \quad (5)$$

$$w \leftarrow w + b \quad (6)$$

### 1.2 改进的 EC-DG-AHN 网络框架

在改进的 EC-DG-AHN 网络框架中,除了存在上述 EC-DG 网络框架的部分,还额外引入了新生颗粒细胞(abDGC),它被建模为一种独立的神经元集群加入现有的 DG 网络中.根据前面的介绍,我们重点关注它的加入对 DG 网络输入信息的表示和对 DG 网络局部环路连接的调节,这两者都离不开神经元的发放.因此,abDGC 也选择用差分方程建模.

abDGCS 采用指数整合-放电模型(exponential intergrate-and-fire model).

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = g_l(E_l - V_m) + g_l \Delta_T \exp\left(\frac{V_m - V_T}{\Delta_T}\right) + \sum I_{syn} \quad (7)$$

在上述方程中,  $C_m$  为膜电容,  $V_m$  为膜电压,  $g_l$  为“漏”电导,  $E_l$  为静息电位,  $\Delta_T$  为斜率因子,  $\sum I_{syn}$  为流入神经元的所有兴奋性突触电流和抑制性突触电流总和,  $w$  为自适应变量,  $\tau_m$  为自适应时间常数,  $V_{reset}$  为复位电压,  $\alpha$  为自适应耦合参数, 具体参数值见表 1.

### 1.3 网络刺激输入

网络接收的刺激性输入主要来自内嗅皮层 (EC), 如图 2 所示, 新生和成熟颗粒细胞都与内嗅皮层以 20% 的概率随机连接来接收刺激输入. 不同于以往恒定强度刺激的模型设置, 本模型考虑以不同梯度的刺激强度作为输入. 对于测量细胞放电的实验中, 我们设定了 10~100 pA 范围的恒定电流刺激输入, 10 pA 为间隔; 对于测量网络放电的实验中, 我们设定了 5~40 Hz 范围的泊松频率刺激输入, 5 Hz 为间隔. 观察在不同梯度的输入刺激下, 单个神经元和网络神经元集群的放电响应.

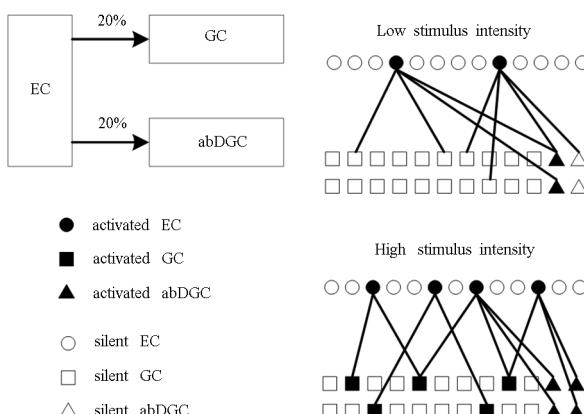


图 2 GC 和 abDGC 从 EC 接收输入和对应放电响应示例图  
Fig.2 Examples of GC and abDGC receive inputs from EC and corresponding firing response

### 1.4 度量指标

#### (1) 群体放电率(Population Rate)

为了研究信息的编码情况, 本文使用群体放电率来表征信号, 具体公式如下:

$$\text{Pop.rate} = \frac{n(\Delta t)}{N \cdot \Delta t} \quad (8)$$

其中,  $\Delta t$  为给定的时间间隔,  $n\Delta t$  为给定时间间隔中的放电神经元数量,  $N$  为神经元总数.

#### (2) 重叠度(Overlap)

模式分离的主要功能为降低两段输入序列的重叠程度, 对此重叠度有如下定义:

$$\text{Overlap} = \frac{HD(s_1, s_2)}{\text{len}(s_1)} \times 100\% \quad (9)$$

其中,  $s_1$  和  $s_2$  为等长的二进制序列,  $HD(s_1, s_2)$  为两段序列的汉明距离, 它对应这两段相同长度的序列中对应位置的不同字符的数量,  $\text{len}(s_1)$  为序列的长度, 也可更改为  $\text{len}(s_1)$ .

## 2 模型结果

### 2.1 低强度刺激下模式分离缺失背后的神经元机制

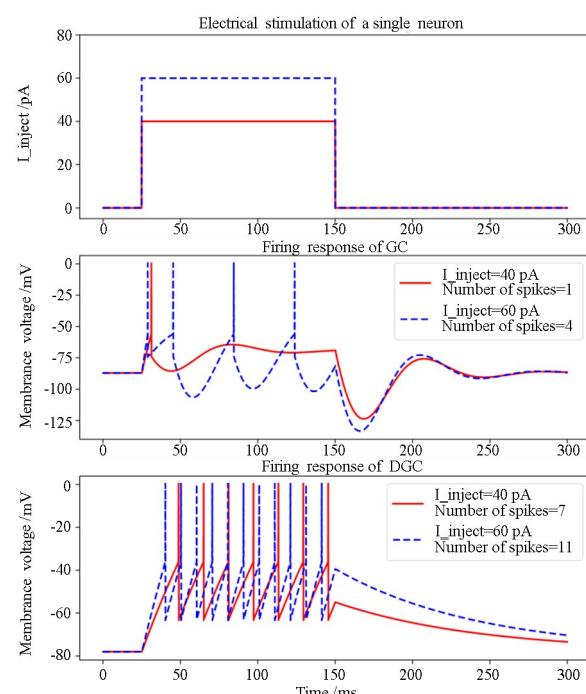


图 3 GC 和 abDGC 的单个神经元放电响应  
Fig.3 Single neuron firing response of GC and abDGC

依据 1.3 节中网络刺激输入的设置, 我们考虑将刺激分别加入单个神经元和网络中, 来观察神经元以及神经元集群的放电响应, 图 2 为示例图.

首先观察在单个神经元下的放电响应, 如图 3 所示, 可以发现: 新生颗粒细胞和成熟颗粒细胞在接收相同强度的恒定电流刺激时, 会有完全不同的放电响应. 当输入的额外恒定电流刺激为 40 pA 时, 成熟颗粒细胞几乎不放电, 而新生颗粒细胞出现了 7 次放电响应; 当输入的额外恒定电流刺激增加到

60pA 时,成熟颗粒细胞才开始有了一定程度的放电响应(记录数为 3 次),而新生颗粒细胞表现出密

集的放电响应(记录数为 11 次).

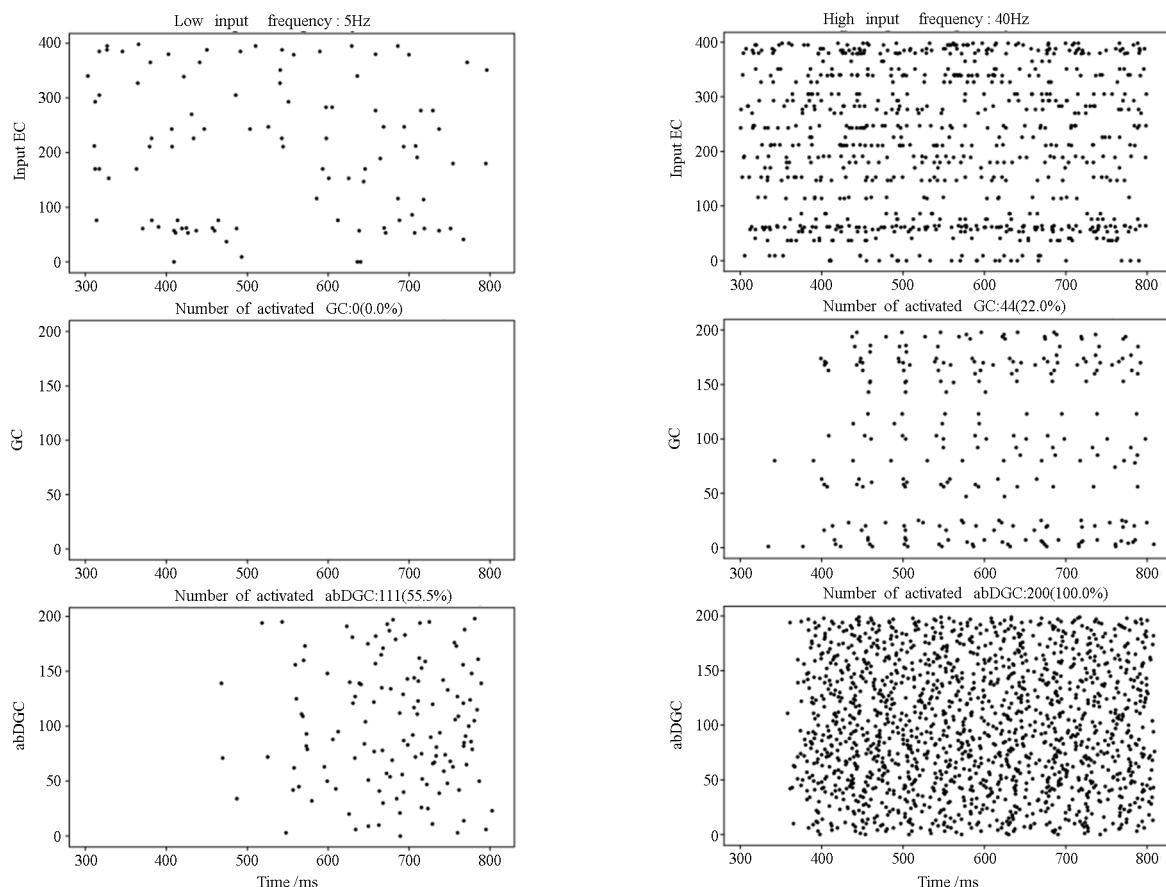


图 4 齿状回网络中 GC 和 abDGC 的放电响应  
Fig.4 Firing response of GC and abDGC in dentate gyrus network

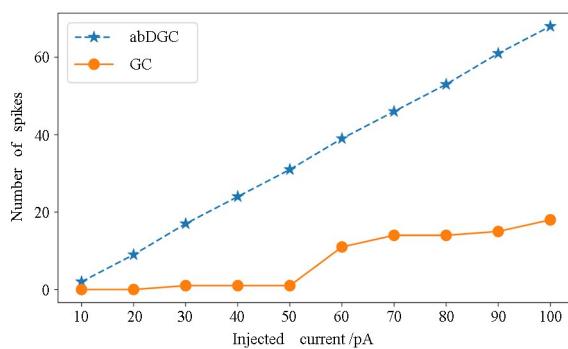


图 5 GC 和 abDGC 的放电次数与输入电流的关系  
Fig.5 Dependence of spikes of GC and abDGC on input current intensity

其次观察在网络层面上神经元集群的放电响应,此处 GC 和 abDGC 的数量均以 200 个作为样例来研究.如图 4 所示,同样可以发现:当网络接收的泊松刺激频率为较低的 5Hz 时,成熟颗粒细胞集群由于未达到放电阈值而出现集体静默,新生颗粒细胞集群却有一定程度的放电响应;当提高泊松

刺激频率到 40Hz 时,成熟颗粒细胞集群稀疏放电,新生颗粒细胞却出现集体放电.

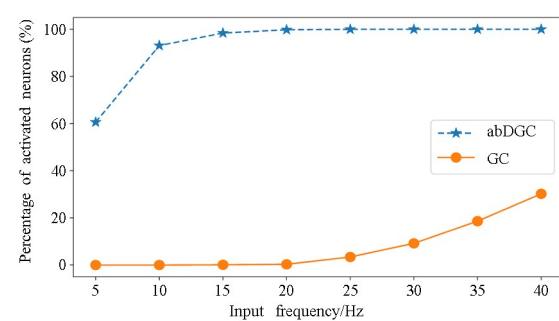


图 6 GC 和 abDGC 的激活百分比与输入泊松频率的关系  
Fig.6 Dependence of percentage of GC and abDGC activation on input poisson frequency

根据上述两个结果,我们不难想象,若不考虑新生颗粒细胞的加入,当输入刺激相对较小时,成熟颗粒细胞会由于其极低的放电活性而导致模式

分离失效,同时网络中与成熟颗粒细胞连接的中间神经元也会因为成熟颗粒细胞的失活而失去作用。只有当输入刺激增加到适当程度(参照图5和图6,单神经元的恒定电流刺激 $>50\text{pA}$ 、网络的泊松输入频率 $>20\text{Hz}$ ),DG网络才能被有效激活来发挥作用。可以推测,当引入新生颗粒细胞后,新生颗粒细胞的内在兴奋性可能潜在弥补成熟颗粒细胞的劣势,使得网络能在较低水平的刺激输入下仍能保持一定程度的功能性。

## 2.2 低强度刺激下新生颗粒细胞发挥的信息表征作用

根据模型概述中的齿状回网络信息传递通路的解释,成熟颗粒细胞担任齿状回网络模式分离的整体输出,并将模式分离的结果传到CA3区域,这无疑说明成熟颗粒细胞在齿状回模式分离中独特的信息编码功能,而要实现信息编码的前提是能有效表征信息。但参照2.1节的结果,在低强度刺激下,成熟颗粒细胞会失活引起信息表征失效,这严重阻碍了齿状回网络的模式分离功能。

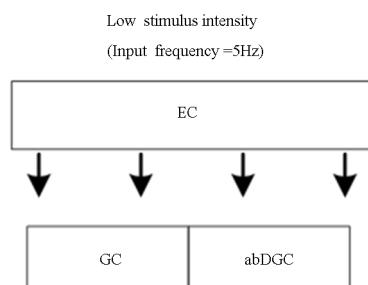


Fig.7 An example of GC and abDGC jointly participate in the output of the network under low intensity stimulation

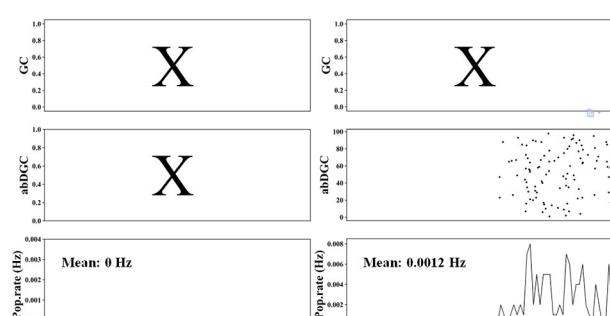


Fig.8 Effect of neurogenesis on the population firing rate of network output

为此,考虑到在低刺激强度下新生颗粒细胞仍能被有效激活,我们为齿状回网络的信息表征提供了另一种思路,即采用有神经再生的齿状回网络,引入新生颗粒细胞参与网络的整体信息表征输出,缓解在低强度刺激下由于成熟颗粒细胞的失活导致的功能性瘫痪。我们将新生颗粒细胞和成熟颗粒细胞作为一整个神经元集群,如图7所示,来计算在输入刺激下该神经元集群的群体放电率。

在图8中,我们发现,在无神经再生的网络(图8左)中,网络输出的平均群体放电率为0 Hz,完全丧失了信息表征作用;而有神经再生的网络(图8右)的平均群体放电率为0.0012 Hz。这表明,新生颗粒细胞的加入让网络在一定程度上恢复了放电响应,为模式分离任务的实现重新奠定了基础。

## 2.3 高强度刺激下新生颗粒细胞发挥的网络调控作用

在更高强度的刺激输入下,网络中的成熟颗粒细胞和其他中间神经元能被有效激活并发挥作用,参照2.1节的研究结果,此时的新生颗粒细胞由于集体放电而失去了其信息表征的能力,若仍和成熟颗粒细胞作为一个整体,势必违背齿状回网络稀疏编码的计算模式。为此,我们考虑将新生颗粒细胞设定为一个独立的神经元集群,即作为一种中间神经元来参与齿状回网络的调控。

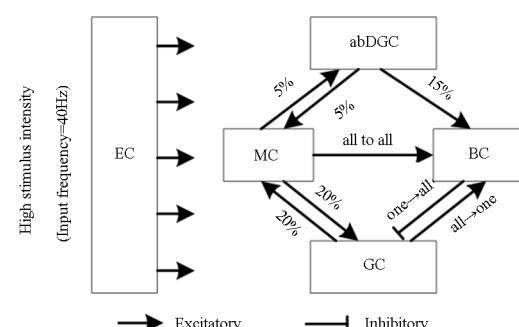


Fig.9 Example of abDGC participating in network regulation under high intensity stimulus

根据现有的神经元生理学实验结果,4—6周的新生颗粒细胞更多地会与网络中的MC和BC存在突触连接,能够参与到齿状回网络的局部回路从而参与其中的前馈调节和反馈抑制作用。如图9所示,在相同频率(40 Hz)的泊松刺激输入下,有神经再生的模型(图10)和无神经再生的模型(图11)

展现了不同程度的放电响应。特别地,在新生颗粒细胞的加入下,网络中的中间神经元(MC 和 BC)的放电响应显著提高,成熟颗粒细胞(GC)的放电

响应有所降低,有效提高了成熟颗粒细胞的稀疏性,进而提升了网络的稀疏编码效率,从而影响最终的模式分离结果。

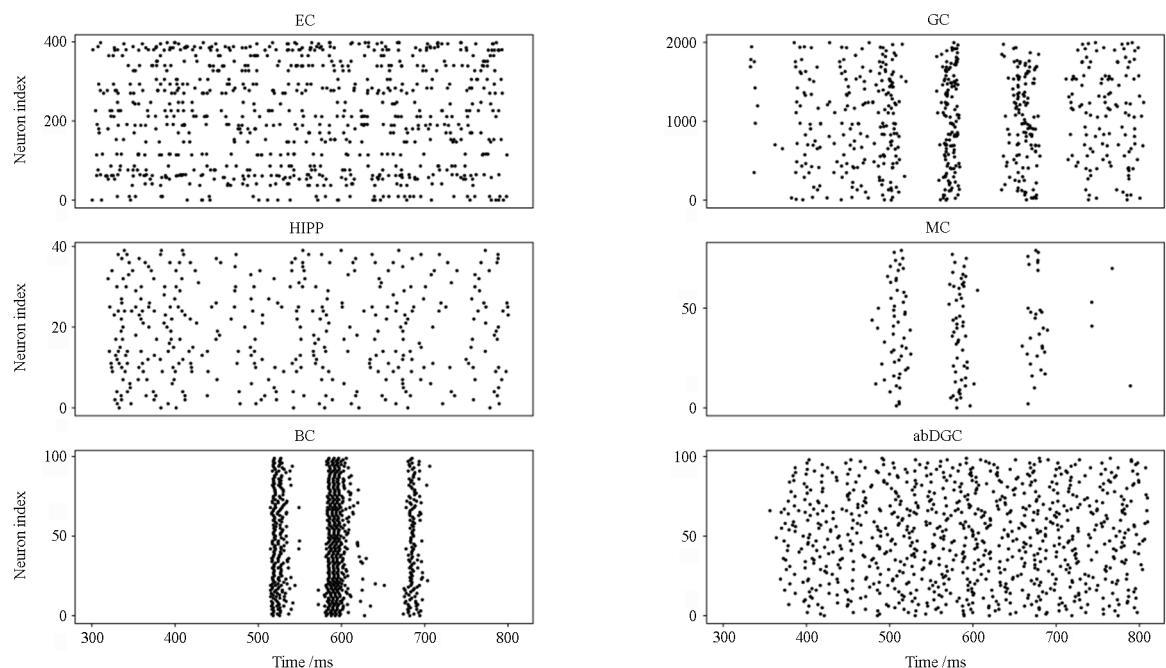


图 10 有神经再生网络的各神经元放电栅格图(泊松频率=40Hz)  
Fig.10 Raster plot of neurons in network with neurogenesis.(Input Possion frequency=40Hz)

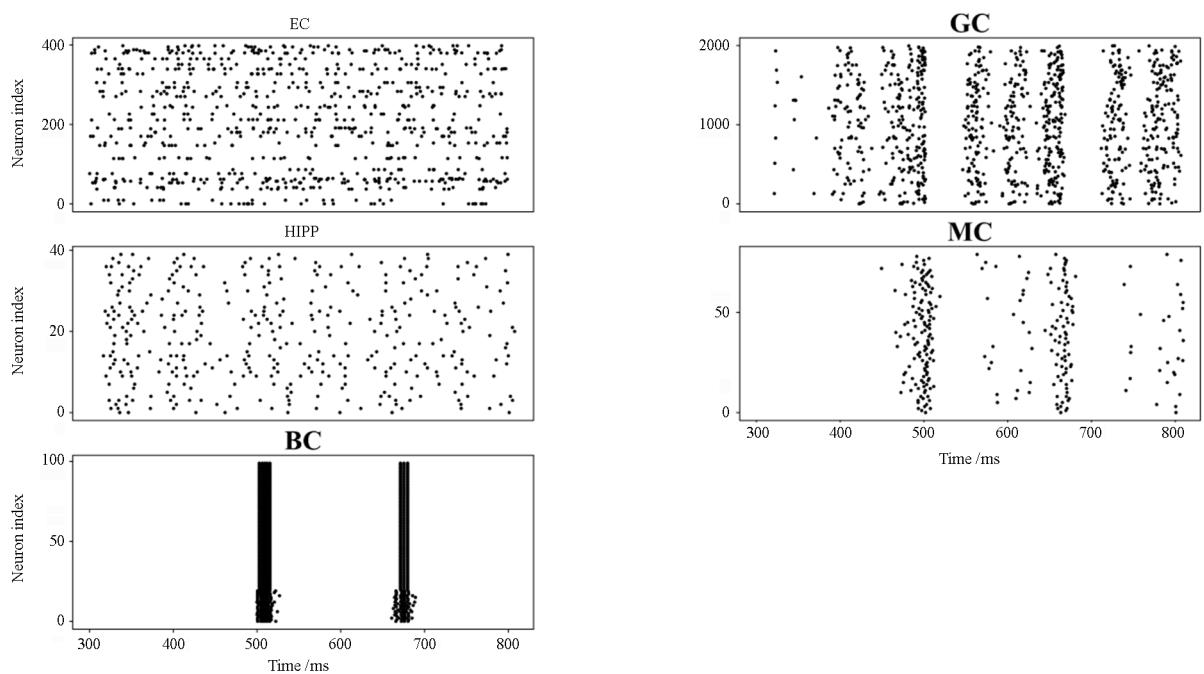


图 11 无神经再生网络的各神经元集群放电栅格图(泊松频率=40Hz)  
Fig.11 Raster plot of neurons in network without neurogenesis (Input Possion frequency=40Hz)

为了进一步验证在高强度刺激下添加神经再生的齿状回网络在具体模式分离功能上的有效性,我们计算了两种不同网络下的模式分离效果。如图

12 所示,我们随机挑选了一组输入重叠度为 70% 的两次刺激输入,无神经再生的网络输出的重叠度为 31%,而有神经再生的网络为 28%。这表明,有

无神经再生都会有较高的模式分离效果,但神经再生的加入能进一步提升齿状回网络的模式分离效应。

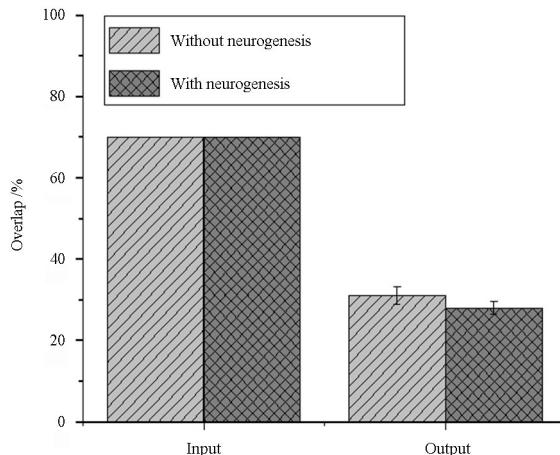


图 12 相同重叠度输入下两种网络的输出结果  
Fig.12 The output of the two networks with the same degree of overlap

### 3 结论

本文构建了一种包含神经再生的新型齿状回网络模型,重点探究了在不同强度的刺激输入下,处在生长发育关键期(4—6周)的新生颗粒细胞对齿状回模式分离功能的贡献作用。我们发现新生颗粒细胞能利用其更高的内在兴奋性和可塑性来适应不同的场景。在低强度刺激输入下,能代替失活的成熟颗粒细胞恢复网络的信息表征;在高强度刺激输入下,能作为一种独立的中间神经元参与网络局部回路的调控。这对于改进齿状回的模式分离功能提出了更深的见解,特别是对于信息更精细和更广泛的真实世界,增加了更多的适应性和鲁棒性。

### 参考文献

- [1] YASSA M A, STARK C E L. Pattern separation in the hippocampus [J]. Trends in Neurosciences, 2011, 34(10): 515—525.
- [2] ROLLS E. The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus [J]. Frontiers in Systems Neuroscience, 2013, 7(74): 1—21.
- [3] TONI N, LAPLAGNE D A, ZHAO C, et al. Neurons born in the adult dentate gyrus form functional synapses with target cells [J]. Nature Neuroscience, 2008, 11(8): 901—908.
- [4] SAHAY A, WILSON D A, HEN R. Pattern separation: a common function for new neurons in hippocampus and olfactory bulb [J]. Neuron, 2011, 70(4): 582—588.
- [5] SAHAY A, SCOBIE K N, HILL A S, et al. Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation [J]. Nature, 2011, 472(7344): 466—470.
- [6] HEIGELE S, SULTAN S, TONI N, et al. Bidirectional GABAergic control of action potential firing in newborn hippocampal granule cells [J]. Nature Neuroscience, 2016, 19(2): 263—270.
- [7] MURRAY K D, LIU X B, KING A N, et al. Age-related changes in synaptic plasticity associated with mossy fiber terminal integration during adult neurogenesis [J]. Eneuro, 2020, 7(3): 1—16.
- [8] JAHN H M, BERGAMI M. Critical periods regulating the circuit integration of adult-born hippocampal neurons [J]. Cell and Tissue Research, 2018, 371(1): 23—32.
- [9] CHAVLIS S, PETRANTONAKIS P C, POIRAZI P. Dendrites of dentate gyrus granule cells contribute to pattern separation by controlling sparsity [J]. Hippocampus, 2017, 27(1): 89—110.
- [10] ROLLS E T. A theory of hippocampal function in memory [J]. Hippocampus, 1996, 6(6): 601—620.
- [11] WANG J X, ZOCHOWSKI M. Interactions of excitatory and inhibitory feedback topologies in facilitating pattern separation and retrieval [J]. Neural Computation, 2012, 24(1): 32—59.
- [12] BRETT R, GERSTNER W. Adaptive exponential integrate and fire model as an effective description of neuronal activity [J]. Journal of Neurophysiology, 2005, 94(5): 3637—3642.
- [13] 韩春晓, 王江, 常莉, 等. 外电场作用下改进的 Leaky Integrate And Fire 模型的峰放电频率适应性研究 [J]. 动力学与控制学报, 2013, 11(1): 46—52.  
HAN C X, WANG J, CHANG L, et al. Spike-frequency adaptation in the modified leaky integrate-and-fire model under external electric field [J]. Journal of Dynamics and Control, 2013, 11(1): 46—52. (in Chinese)
- [14] 徐旭颖, 王如彬. 神经元高低状态切换发放的神经动力学 [J]. 动力学与控制学报, 2015, 13(1): 62—67.  
XU X Y, WANG R B. Neurodynamics of up and down transitions [J]. Journal of Dynamics and Control, 2015, 13(1): 62—67. (in Chinese)