

## 基于复杂网络的秀丽隐杆线虫神经系统性质研究进展

陆言, 龚晓亮, 谢非, 钱晖, 庞路, 吴统琦  
同济大学电子与信息工程学院, 上海 200092

**【摘要】**秀丽隐杆线虫具有结构简单、易于开展实验、组成与人类神经系统类似的特点,在复杂神经功能与神经系统疾病相关研究中的重要地位,因而成为了第一个被完全测定连接组,即全体神经连接的生物。本研究关注以复杂网络为出发点的秀丽隐杆线虫神经网络的研究工作,归纳总结了该领域的研究进展。介绍了秀丽隐杆线虫的研究背景,并从静态、时变、动力学这3种研究性质出发,分别进行概述与分析讨论,并说明了相关研究成果的实际应用情况,最后探讨了线虫神经系统性质研究方面可能存在的问题,为下一步研究提供思路。

**【关键词】**秀丽隐杆线虫;生物神经网络;复杂网络;连接组;信息论

**【中图分类号】**R318;TP273

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2022)11-1431-10

## Advances in research of properties of the neural system in *Caenorhabditis elegans* based on complex network

LU Yan, GONG Xiaoliang, XIE Fei, QIAN Hui, PANG Lu, WU Tongqi

School of Electronic and Information Engineering, Tongji University, Shanghai 200092, China

**Abstract:** *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) with simple structures, easiness of being experimented with and a similar formation to human neural system plays an important role in researches on complex neural functions and nervous system associated diseases, and thus becomes the first biological specie which has a completed and comprehensive map of neural connections. The study focuses on the recent researches of *C. elegans* neural network based on complex network, and summarizes its research advances. After introducing *C. elegans* research background, the properties of the neural system in *C. elegans* are overviewed and analyzed from the aspects of static, time-varying and dynamic properties, and then the practical applications of the obtained research results are reviewed. Finally, several potential problems existing in the study of the nervous system in *C. elegans* are discussed, thereby providing some ideas for the further research.

**Keywords:** *Caenorhabditis elegans*; biological neural network; complex network; connectome; information theory

### 前言

秀丽隐杆线虫是目前能体现高等动物神经系统复杂特性的最简单的生物体之一。秀丽隐杆线虫的神经网络见图1<sup>[1]</sup>。其雌雄同体个体仅有302个神经元,雄性有385个神经元,但却具有睡眠<sup>[2]</sup>、学习、记忆<sup>[3-4]</sup>等复杂行为。线虫个体细胞发育差异小,因此基于个体的研究也有普适性。由于以上性质,秀丽

隐杆线虫是目前神经科学研究中极为重要的模式生物之一,也成为了第一个完成连接组与基因组测定的生物<sup>[5-6]</sup>。

连接组是神经连接的全体<sup>[7]</sup>。线虫连接组包含的神经连接目前是电与化学神经突触,主要体现短距离的神经信号传输情况。以实际数据的来源(White等<sup>[8]</sup>)为例,选定线虫个体,对其做切片电镜,扫描图像并进行记录,从获得的图像中重建出具体的连接情况,实际研究的对象是从这种连接组的神经连接抽象出的以神经元为节点以突触为边的网络。

复杂网络是指具有非平凡拓扑结构且节点数量巨大的网络<sup>[9]</sup>。生物神经系统,以秀丽隐杆线虫为代表,其神经元与突触的连接模式比较复杂,因此抽象出的神经网络属于复杂网络的研究范畴。在研究这种网络时,研究者更多关注统计学和动力学的性质,

**【收稿日期】**2022-06-10

**【基金项目】**上海市国际合作项目(19490712800);同济大学思政课题(4250107074/025);同济大学实验教改项目(0800104294);同济大学国创项目(0800107900)

**【作者简介】**陆言,研究方向:基于复杂网络方法的神经网络性质研究, E-mail: robinluaa@outlook.com

**【通信作者】**龚晓亮,博士,工程师,研究方向:脑与认知智能计算研究与教学, E-mail: gxllshsh@tongji.edu.cn

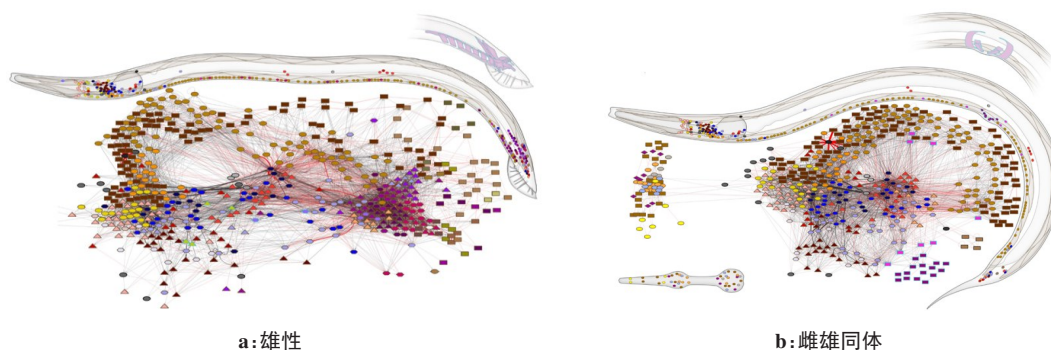


图1 秀丽隐杆线虫的神经网络

Figure 1 Neural networks of *Caenorhabditis elegans*

借以解释这种结构带来的复杂特性。运用复杂网络的一些方法研究线虫的神经系统从微观、介观到宏观的各种性质,现已取得大量重要成果。在早期,复杂网络的一些重要抽象概念,如模体(Motif)<sup>[10]</sup>、小世界<sup>[11]</sup>等,都参考了线虫神经网络的性质。近年来,随着复杂网络研究方法的逐步成熟,相当一部分研究成果为生物学研究、工程应用提供了理论基础与实验参照。通过复杂网络方法可以推测神经元与神经网络结构的作用,解释生物学实验现象,并将学到的复杂网络特征融入人工神经网络的实际设计中,以促进人工智能算法的进一步发展。

本研究归纳、分析近年来通过复杂网络方法研究秀丽隐杆线虫神经系统性质的研究成果。根据研究性质的不同,按静态、时变、动力学性质进行分类;除时变外,其他两类又根据研究方法进行分类,静态分为聚类性质和鲁棒性、动力学性质又分为传统的动力系统方法和信息论方法。略述了研究的背景知识、研究所采用的研究方法与研究结论;然后基于总结的研究,介绍了其对理论研究与工程应用的帮助,并着重分析了一些后续研究可以借鉴的研究方法与研究的新入手点。

## 1 研究概述

在科学引文索引(Science Citation Index, SCI)数据库中,以秀丽隐杆线虫(*C. elegans* 或 *Caenorhabditis elegans*)、网络(Network)与连接组(Connectome)作为关键词进行检索,年份选取2011~2021,去除包含蛋白质、基因、图像等关键词的文章,共统计出43个题名,并根据这些文章的引用进一步寻找文献。入选依据是研究主要运用数理的复杂网络方法对神经网络进行分析;方法并不是纯仿真且有一定的独特性;除非文章内容足够重要,否则尽量集中在近5年;分析层面在神经元级别。

从线虫的连接组中抽象出其神经网络的数据最

早 Achacoso 等<sup>[12]</sup>的研究,其基于 White 等<sup>[8]</sup>的数据,将连接组图抽象成网络,但在数据完整性上不够完善,目前已很少应用。本研究引用的绝大多数研究是基于 Wormatlas.org 的数据,是由 Varshney 等<sup>[13]</sup>共同完成,记录了雌雄同体线虫的数据,具有里程碑的重要地位。Jarrell 等<sup>[14]</sup>和 Cook 等<sup>[1]</sup>则记录了成年雄性线虫的数据,完整补足了线虫的网络数据。

本研究主要根据被研究的性质进行初步的分类,主要分为3个大类:静态性质、时变性质和动力学性质。静态性质是假设网络结构不变的情况下,直接对网络本身进行分析。时变性质引入了神经元出现的时间,同样对网络本身进行分析,是大时间尺度下的性质。动力学性质则主要关注实际的神经动力系统性质,在神经网络的结构和一些参数不变的情况下,对模拟的动力系统进行研究分析,是小尺度下的时间性质。

## 2 静态性质研究

静态性质研究是复杂网络研究中最为基础的,其集中于不考虑网络结构随时间发生变化的情况下,网络自身所具有的性质。仅关注静态性质的近期研究比较少见,集中在聚类性质和鲁棒性的分析上,前者借线虫发展了基于谱图论的聚类方法与自由扩散、有向图模块度一类的聚类方法,后者则更关注从实际意义(控制论、信息流通等)出发衡量节点重要性的方法。静态性质相关文献见表1。

### 2.1 聚类性质

在复杂网络上,根据节点性质,将性质相近、拓扑相邻的节点划分入不同簇,这一过程被称为网络的聚类。对整个神经网络作聚类,其神经科学的意义可以比照神经系统根据功能划分的分区。

**2.1.1 谱聚类** 图论中的谱方法主要是对图的矩阵表示进行分析。首先对图的拉普拉斯矩阵作特征值分解,见式(1)。

表 1 静态性质相关文献  
Table 1 Literatures about static properties

研究性质	文献	研究对象	研究方法
聚类性质	Petrovic 等 <sup>[15]</sup> , Van De Ville 等 <sup>[16]</sup>	雌雄同体, 电和化学突触	谱聚类
	Rohe 等 <sup>[17]</sup>	雄性, 电和化学突触	谱聚类-协同聚类
	Bacik 等 <sup>[18]</sup>	雌雄同体, 电和化学突触	网络上的随机扩散
	Sohn 等 <sup>[19]</sup>	雌雄同体, 电和化学突触	模块度最大化
	Jarrell 等 <sup>[14]</sup>	雄性, 电和化学突触	模块度最大化+谱分析
鲁棒性	Kim 等 <sup>[20]</sup>	雌雄同体, 电和化学突触	剪除单个神经元、突触或通路对统计参数的影响
	Kunert-Graf 等 <sup>[21]</sup>	雌雄同体, 电突触	剪除单个神经元或突触对电连接组统计参数的影响
	Yan 等 <sup>[22]</sup> , Towlson 等 <sup>[23]</sup>	雌雄同体, 电和化学突触	剪除、网络控制论方法
	Towlson 等 <sup>[24]</sup>	雌雄同体, 电和化学突触	统计参数
	Sabrin 等 <sup>[25]</sup>	雌雄同体, 电和化学突触	统计参数

$$L = U\Lambda U^T$$

在此基础上定义图的傅立叶变换:

$$x = U\tilde{x}$$

$$\tilde{x} = U^T x$$

以图为对象进行谱聚类的传统方法在此基础上运用了拉普拉斯矩阵的性质, 设计一个划分的目标函数, 通过最大化公式, 见式(4), 去求解图的最小划分, 进而求出一个聚类。

$$x^T L x = \sum_{(i,j) \in G} w_{ij} (x_i - x_j)^2$$

Petrovic 等<sup>[15]</sup>和 Van De Ville 等<sup>[16]</sup>都运用了 Graph Slepians 的方法, 取  $U$  的前  $W$  列, 记作  $U_w$ , 形成信号分析里常说的带限。经过这种带限操作的图信号, 即为 Graph Slepians:

$$x = U_w \tilde{x}$$

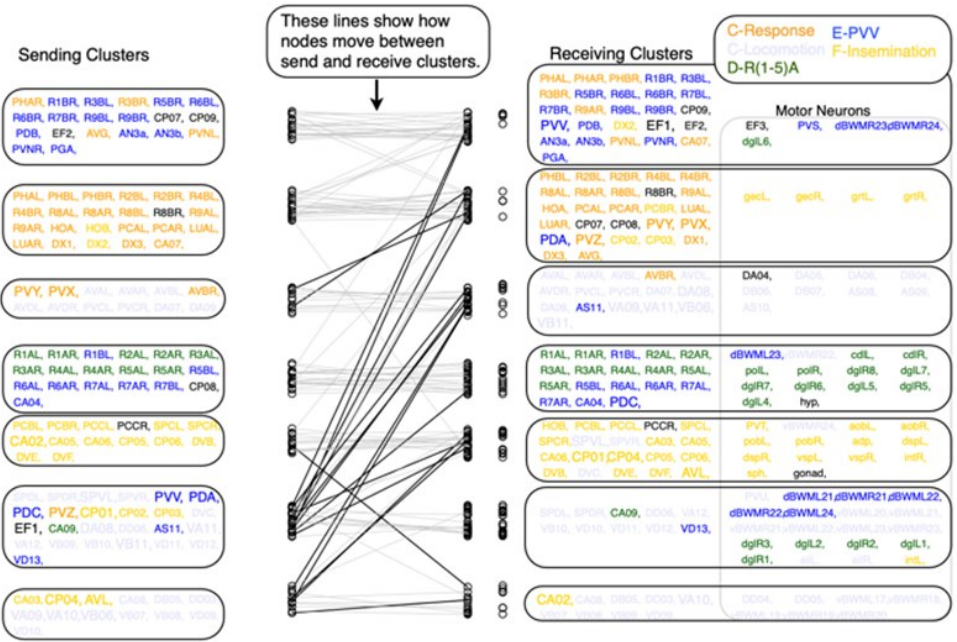
Van De Ville 等<sup>[16]</sup>直接将 Graph Slepians 这一方法带入上文提到的谱聚类进行计算, 先用图的傅立叶分解变换形式, 变形得式(6)。

$$x^T L x = x^T U \Lambda U^T x = \tilde{x}^T \Lambda \tilde{x} = \tilde{x}^T \Lambda^{\frac{1}{2}} U^T U \Lambda^{\frac{1}{2}} \tilde{x}$$

然后再带入 Graph Slepians, 并对这一形式做瑞丽熵, 求等价的矩阵特征值, 结果发现聚类的结构有很大变化。Petrovic 等<sup>[15]</sup>在此基础上修改了瑞丽熵的形

式, 并做泰勒展开, 这个方法能更好地平衡全局和局部影响, 并使得结果更为稳定。Petrovic 等<sup>[15]</sup>和 Van De Ville 等<sup>[16]</sup>都针对化学和电连接组的数据, 运用谱聚类的方法, 并结合了 Graph Slepians 和拉普拉斯变换自身的性质。

Rohe 等<sup>[17]</sup>设计了一种协同聚类 (Co-clustering) 的算法, 命名为 DI-SIM。该算法先对网络计算正则化拉普拉斯矩阵, 再对其做奇异值分解, 取奇异向量中对应奇异值最大和最小的  $K$  个向量, 进行归一化, 最后将  $K$  个奇异值大的向量和  $K$  个奇异值小的向量分别做聚类。通过这样的方法, 现将文献[15]中的化学连接组的一部分分入发送 (信息) 簇和接收 (信息) 簇, 结果见图 2。





**2.1.2 其他聚类方法** Bacik 等<sup>[18]</sup>通过马尔可夫稳定性的方法来进行类似于扩散的聚类,结果发现剪除单个神经元对聚类结果影响较小,但剪除两个神经元会有较大影响;并根据角色相似性(Role Based Similarity)找出与功能实际相关的簇。如图 3 所示,R2 一类与躲避有害物质有关,反应更强更快,R3 则从 R2 获取信息。

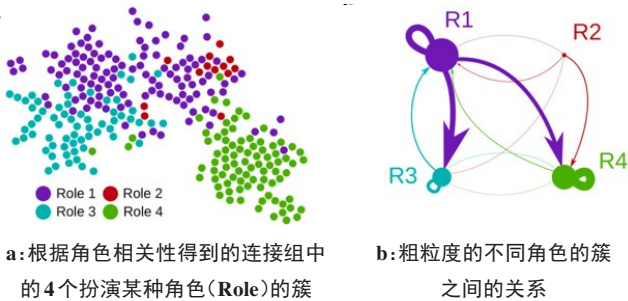


图 3 基于扩散的聚类获得的类及类与类间的连接关系

Figure 3 Classes obtained based on diffusion clustering and the connection between classes

而 Jarrell 等<sup>[14]</sup>和 Sohn 等<sup>[19]</sup>都在有向图上运用了模块度的概念,如式(7)和(8)。

$$Q = \frac{1}{4W} s^T (B + B^T) s \tag{7}$$

$$B_{ij} = A_{ij} - \frac{S_i^{\text{in}} S_j^{\text{out}}}{W} \tag{8}$$

其中, $s$ 代表了输出端的权重, $W$ 则是所有权重之和。问题转化为寻找最优的有向图的分类向量,使得总的模块度达到极值。Sohn 等<sup>[19]</sup>使用模拟退火方法, Jarrell 等<sup>[14]</sup>则使用了谱方法,通过计算矩阵特征值,根据最大特征值对应的特征向量的性质进行分类以优化这一过程。

2.2 鲁棒性

鲁棒性本身是指控制系统在其特性或参数发生摄动时仍可使品质指标保持不变的性能<sup>[26]</sup>。具体而言,对线虫的神经网络结构的鲁棒性进行研究,是研究神经网络的性质受结构变化的影响。常见的鲁棒性研究方法有直接剪除算法和间接算法。

**2.2.1 剪除方法** 在实际的神经科学研究中,用激光剪除线虫神经元并观察功能变化是很常见的研究方法,这种方法考虑了单个神经元的存在对于整个神经系统的影响。将这种思想迁移到数理研究中,则是剪除(Ablation)后计算的模式,其具体方法是从网络中移除某个神经元或移除某个链接,随后进行某种性质的计算。

剪除方法的早期工作主要是直接计算网络某个参数的变化,从而间接反映网络性质的变化。Kim

等<sup>[20]</sup>计算了剪除单个神经元、突触或通路对不同年龄段的线虫的电和化学连接组的聚类系数、全局效率和平均中介中心度的影响;Kunert-Graf 等<sup>[21]</sup>则讨论剪去单个神经元或突触对电连接组的复杂性度量的影响。

值得注意的是, Yan 等<sup>[22]</sup>及 Towlson 等<sup>[23]</sup>则对非线性动力系统做线性近似,非线性动力系统为:

$$\dot{z}(t) = f(z,v,t) \tag{9}$$

其中, $z$ 是时间  $t$  的神经元状态向量,  $v$  则是感觉神经元接收到的外在输入。那么它的线性近似可以看作一个微分方程组:

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t) \\ y(t) = Cx(t) \end{cases} \tag{10}$$

其中  $A$  是邻接矩阵,  $B$  是输入。

该方法引入了控制论中可控性的概念,通过讨论剪切神经元以后线性函数输出的线性相关性判断系统是否可控,从而导出神经元的具体功能(图 4)。这一方法的优势是可以从相关性出发更直接地看出神经元对整个功能的影响。如剪除了神经元使两个神经元间相关,线虫的运动功能可能会部分丧失。

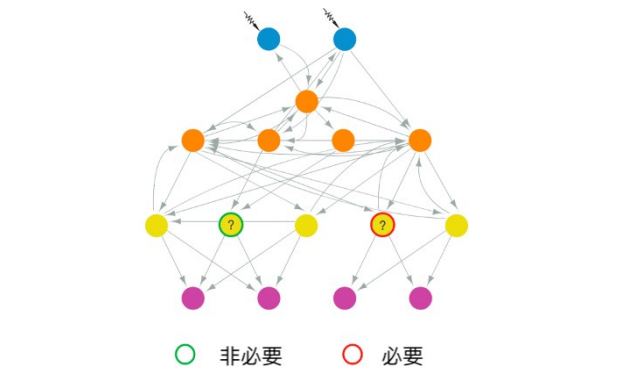


Figure 4 Graphical representation of the proposed control model from connectome

如果剪除一个神经元影响肌肉可控性,则它对运动是必要(essential)的;反之,则它是非必要(non-essential)的。蓝色的点为感觉神经元,粉色的点为肌肉

**2.2.2 统计方法** 直接剪去神经元的逻辑是某类神经元不存在的时候,功能受到了影响,从而证明神经元对功能具有某种意义。与此相对的,本节介绍的统计方法,通过计算某一个或某一类神经元在神经网络中所具有的性质,推理出所需要的神经元功能。

Towlson 等<sup>[24]</sup>讨论了具有 rich club 特性的神经元,这种特性会带来比较强的容错性<sup>[27]</sup>。对线虫运用归一化 rich club 系数,  $\phi(k)$ 、 $\phi_{\text{norm}}(k)$  的定义见式(11)和(12)。

$$\phi(k) = \frac{2M_{>k}}{N_{>k}(N_{>k} - 1)}$$

(11)

$$\phi_{\text{norm}}(k) = \frac{\phi(k)}{\phi_{\text{random}}(k)}$$

(12)

通过这个计算方式,以随机情况下的 rich club 系数为正态中心,考虑满足不等式(13)或不等式(14)的  $k$ 。

$$\phi_{\text{norm}}(k) \geq 1 + 2\sigma$$

(13)

$$\phi_{\text{norm}}(k) \geq 1 + 3\sigma$$

(14)

满足条件的神经元共有 11 个,全部都是中介神经元,且大部分最短神经通路都会经过 rich club 部分神经元。

Sabrin 等<sup>[25]</sup>则从神经通路出发,寻找通路上的关键神经元。首先给出所有前馈的神经通路,然后寻找路径中心度最大的  $\tau$ -core 神经元。设计了 Hourglass Score,即建一个扁平图,其源汇节点数量与原图相同,但没有任何中间节点。分求原图的  $\tau$ -core 神经元数量  $c(\tau)$  和扁平图的  $\tau$ -core 神经元数量  $c_f(\tau)$ 。

$$\text{Hourglass Score} = 1 - \frac{c(\tau)}{c_f(\tau)}$$

(15)

经过该方式筛选找出的神经元即是具有沙漏效应的神经元。Sabrin 等<sup>[25]</sup>指出在线虫神经网络的前馈通路上,少部分神经元成为了大多数神经元信息流通的中介,即所谓沙漏效应的瓶颈。Sabrin 等<sup>[25]</sup>将提出的具有沙漏特征的神经元集合与 Towlson 等<sup>[24]</sup>的 rich club 进行比较,结果发现那些形成 rich club 的神经元往往也是信息流通的中介,从而得出了它们构成了整个线虫神经系统的信息流通瓶颈的结论,且具有容错性强的特性,即使少量重要神经元失效,整个信息流通与处理也不受影响。

3 时变性质研究

实际上,线虫神经系统随线虫年龄会产生性质变化。线虫的整个生命周期包含了神经元和突触连接的出现和消失的过程,因此神经系统同样发生了性质变化,这种性质变化是不能被上述静态性质研究的框架所概括的。从复杂网络的意义上,时变性质是线虫的神经网络随时间产生的网络性质变化。Kim 等<sup>[20]</sup>引入时变的概念,但并没有深入探讨,仅仅初步分析了时间变化下网络参数的变化。表 2 列出的 3 篇文献进一步考察了结构性质随时间的变化。

Varier 等<sup>[28]</sup>的研究是该领域的基石。该研究提供了线虫神经连接情况随时间变化的基础数据,并进行了一定的初步分析。以线虫神经元出现的时间为标准,以线虫神经元的空间位置建图,构造了一个

表 2 时变性质相关文献

Table 2 Literatures about time-varying properties

文献	研究对象	研究方法
Varier 等 <sup>[28]</sup>	雌雄同体,电和化学突触	统计方法
Helm 等 <sup>[29]</sup>	雌雄同体,电和化学突触	代数拓扑方法
Khajezade 等 <sup>[30]</sup>	雄性,电和化学突触	博弈论方法

动态图,着重分析了连接对与线虫生命周期的关联以及其在线虫的神经功能中起到的作用;最后得出空间上长的连接同时出现且出现早的结论,并指出早出现的神经元连接比晚出现的更强。

Helm 等<sup>[29]</sup>则运用新的将代数拓扑引入网络科学研究的手段。Helm 等<sup>[29]</sup>认为原有的度分布、模块度这一类都是从网络的稠密与否的角度入手说明问题,但神经元之间某些连接的缺失可能更加重要。研究使用持续同调的新方法,提出线虫神经网络的生长拓扑是一个不同于其他已有特征的鲁棒特征,并发现其对特定的运动神经元出现的时间极为敏感。

Khajezade 等<sup>[30]</sup>构造了一种博弈论的模型,引入博弈论中对偶稳定性的概念,即令每个神经元成为一个智能体,令博弈目标为没有智能体想要增减神经网络的连接,数学上的定义是智能体的效用函数在图的拓扑结构的邻域上达到极大值。这里的效用函数是将常用的网络结构参数包括两个神经元之间的实际距离、出生时间、神经元  $i$  在  $g$  中的平均最短路、神经元  $i$  的 PageRank 值、紧密中心度和间距中心度加权得出的。最后提出线虫前部神经网络的形成过程是每个神经元最大化收益的过程。

4 动力学性质研究

前文提到的大部分研究主要针对神经网络的拓扑结构,但是生物神经网络的性质与神经网络上承载的电、化学等方面的状态同样有关,甚至比拓扑结构更重要,可称之为动力学性质。针对这种性质,有研究从神经元与神经网络出发,建立线虫的动力系统,对较短时间内线虫的性质进行模拟研究。由于用数理方法很难模拟真实外部刺激,目前研究主要通过输入受控的电刺激,用理想神经元模型组成神经网络进行模拟,这也是近期的一个研究热点,动力学性质相关文献见表 3。

要进行动力学研究,就应当注意所使用的动力学模型。为了研究的方便,一般在神经元层面采用 Hindmarsh-Rose 模型:

表 3 动力学性质相关论文  
Table 3 Literatures about dynamic properties

研究观点	文献	研究对象	研究方法
非线性动力学观点	Antonopoulos <sup>[31]</sup>	雌雄同体,电和化学突触	响应的传播过程分析
	Kunert等 <sup>[32]</sup>	雌雄同体,电和化学突触	响应的SVD分解
	Kunert-Graf等 <sup>[33]</sup>	雌雄同体,电和化学突触	时间尺度与系统稳定性分析
	Kunert等 <sup>[34]</sup>	雌雄同体,电和化学突触	系统稳定性分析
	Olivares等 <sup>[35]</sup>	雌雄同体,电和化学突触	震荡结构分析
信息论观点	Izquierdo等 <sup>[36]</sup>	雌雄同体,电和化学突触	信息流通结构
	Antonopoulos等 <sup>[37]</sup>	雌雄同体,电和化学突触	全局信息流通情况
	Antonopoulos等 <sup>[38]</sup>	雌雄同体,电和化学突触	局部的信息流通量

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = y + \varnothing(x) - z + I \\ \frac{dy}{dt} = \psi(x) - y \\ \frac{dz}{dt} = r[s(x - x_R) - z] \end{cases} \quad (16)$$

$$\begin{cases} \varnothing(x) = -ax^3 + bx^2 \\ \psi(x) = c - dx^2 \end{cases} \quad (17)$$

这个模型一共有 8 个参数,其中  $I$  一般是进入神经元的电流; $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$  是 4 个和快离子通道有关的常数; $r$  是和慢离子通道有关的常数<sup>[39]</sup>。其优势是形式相对于传统的 Huxley-Hodgkin 模型<sup>[40]</sup>更加简单,参数也更少,能在一定程度上建模实际的神经系统,但与实验结果有很大差别。实际研究的动力系统是选

取不同突触(是电、化学还是两者兼而有之)数据,用不同形式将神经元模型耦合起来,得到一个更大的、更复杂的微分方程组。

4.1 非线性动力系统方法

线虫神经网络可以看作一种非线性动力系统,那么可以直接参照非线性动力系统的研究模式研究动力学性质。

Antonopoulos等<sup>[31]</sup>运用随机游走算法(Walktrap)<sup>[41]</sup>对网络进行聚类,得到 6 个簇。对单个簇施加扰动后,通过测量 6 个簇的动态范围与 Stevens's Law 的指数常数,研究其传播过程的性质。图 5 是刺激第二个簇的时候,6 个簇的动态范围与全脑的动态范围。其中, $g_n$  和  $g_i$  分别是化学突触和电突触的耦合强度。

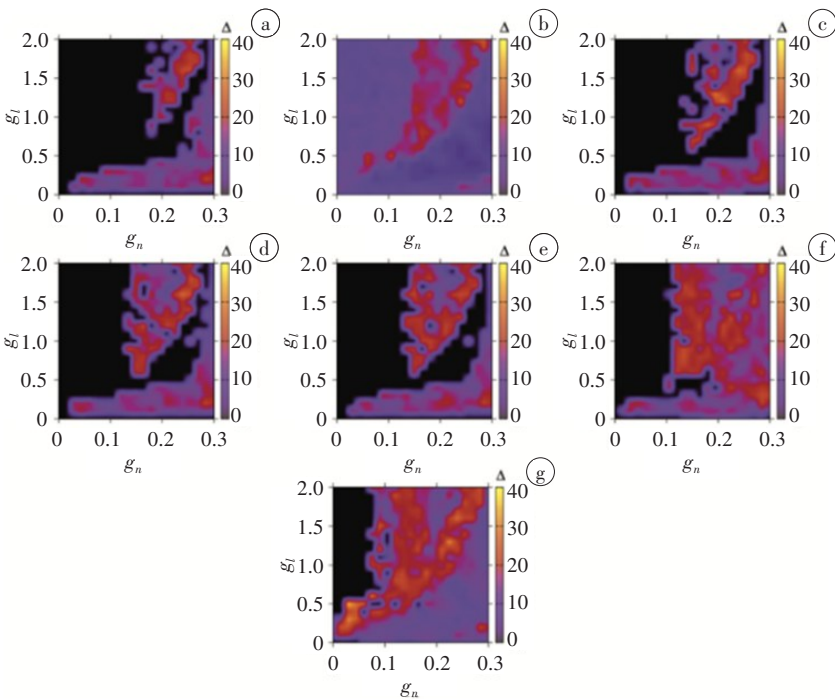


图 5 扰动第二个簇时,6 个簇的动态范围(a-f)与全脑的动态范围(g)(dB)  
Figure 5 Dynamic ranges for the 6 communities (a-f) and the whole brain (g) when perturbing the second community (dB)



Kunert 等<sup>[32]</sup>讨论了用方波激发 PLM 神经元后, 线虫的网络动力系统的响应模式, 并对其进行相空间重建和奇异值分解; 通过研究剪切前后奇异值分

解的模式变化指出剪切 AVA 和 AVB 神经元对响应模式的影响(图 6)。

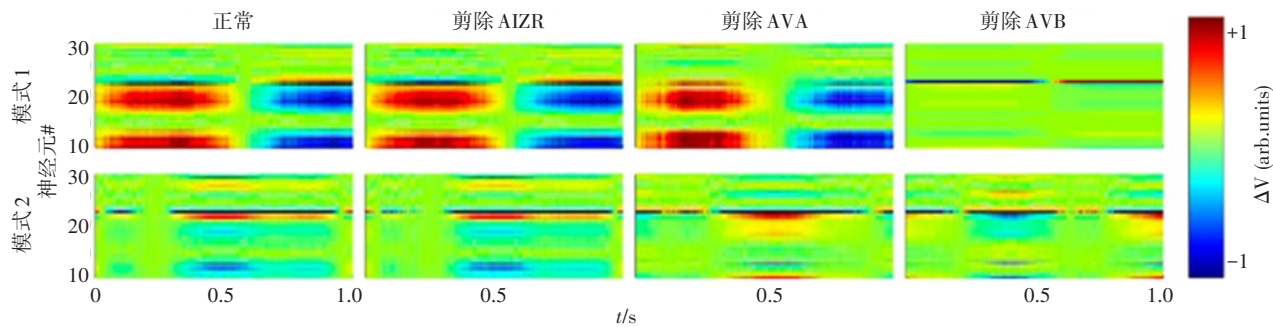


图 6 分解后的动态模式的不同  
Figure 6 Dynamic patterns after decomposition are extremely different

Kunert-Graf 等<sup>[33]</sup>基于 Kunert 等<sup>[32]</sup>对 PLM 和 ASK 类神经元施加常量电位的输入, 讨论运动神经元电位的时间常数与稳态情况, 提出线虫的网络动力系统处于有周期、有不动点的双稳态, 且这些状态下的时间尺度比结构蕴含的时间尺度都要大很多, 进一步得出线虫神经网络的动力学是较大时间尺度下, 对应行为状态的低维度吸引子之间的转变的结论。

Kunert 等<sup>[34]</sup>则提出本体感觉反馈对维持动态响应是必要的, 这印证了生物学实验中, 目前没有发现一个中心化的模式生成器, 且本体感觉驱动了运动的生物学实验结果; 此外还提出这种动态响应由神经网络的运动神经元部分调制, 其动力系统是一个双稳态结构, 且动力系统动态模式和时间尺度这两大特征都由网络的度分布和联通性决定。

Olivares 等<sup>[35]</sup>研究了介观网络结构和震荡之间的关系, 用进化算法对震荡强度、震荡相位以及结构对震荡的重要性构成的目标函数进行优化, 找到了在连接组中实际存在的, 对应生物学实验结果的可能网络结构。

4.2 信息论方法

前文介绍的是非线性动力系统的一些传统研究方法。在此之外还有一个结合信息论, 探讨网络上信息流通性质的新方法, 其将神经信号的关系转化为信息量的关系, 间接讨论了神经系统的性质。

假设有离散随机变量  $X$ , 其概率为  $P(X)$ , 则熵为:

$$H(X) = -\sum_{i=1}^n P(X_i) \log P(X_i) \tag{18}$$

这里可以把熵这个概念看作对不确定性的度量。则参照条件概率定义条件熵是在已知  $Y$  的分布

时, 对  $X$  的随机性的度量, 见式(19)。

$$H(X|Y) = -\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n P(X_i, Y_j) \log \frac{P(X_i, Y_j)}{P(Y_j)} \tag{19}$$

定义式(20)为互信息量, 可以直观理解成两个分布间的关联性:

$$I(X; Y) = H(X) - H(X|Y) \tag{20}$$

但实际研究使用的时间序列形式的数据不能直接计算信息量, 需要做一定的变通。Izquierdo 等<sup>[36]</sup>和 Antonopoulos 等<sup>[37-38]</sup>都直接给定了输入的分布(与已有的生物学研究一样, 选择了正态分布), 计算随时间变化的输出分布。

Izquierdo 等<sup>[36]</sup>从介观上讨论了网络性质, 讨论了线虫的斜趋性(Klinotaxi)相关的神经网络的信息流(图 7)。首先定义了对特定输入的互信息量:

$$I(S = s_i; R) = \sum p(r_j|s_i) \left[ \log \frac{1}{p(s_i)} - \log \frac{1}{p(s_i|r_j)} \right] \tag{21}$$

结果发现从输入到输出, 互信息量始终逐渐减小。具体到神经元, Izquierdo 等<sup>[36]</sup>发现结构对称的神经网络对某一信息的互信息量并不相等。进一步运用转移熵, 见式(22), 构建信息流通结构, 发现在拓扑上对称的在这种结构并不对称。此外, 微调参数以后线虫的神经网络有差异, 但它们的互信息量与转移熵的模式并没有本质区别。

$$T_{Y \rightarrow X} = I(X_t; Y_{t-1}|X_{t-1}) \tag{22}$$

从宏观上讨论, Antonopoulos 等<sup>[37]</sup>引入了互信息率, 即单位时间的互信息量, 其上界为  $I_c$ , 以及衡量全局同步性程度的指标  $\rho$ :

$$\rho_{ij} = \lim_{\Delta t \rightarrow \infty} \left| \frac{C_{ij}}{\Delta t} \int_{\tau}^{\tau + \Delta t} e^{i[\varphi_i(t) - \varphi_j(t)]} dt \right| \tag{23}$$

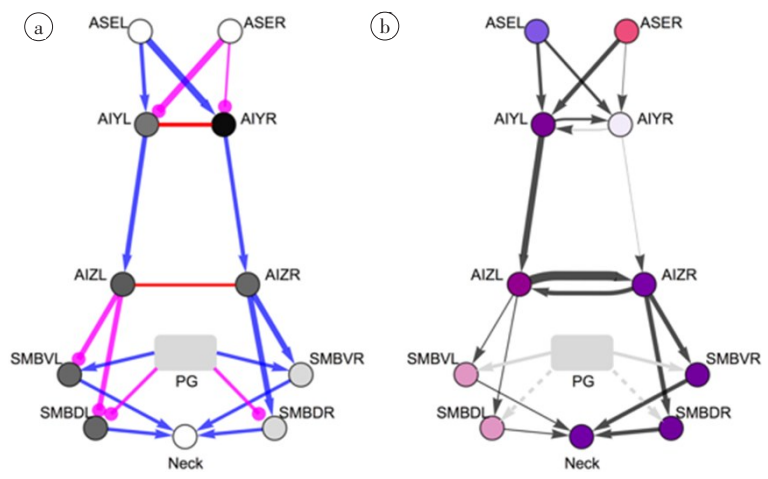


图 7 线虫调转趋性相关的连接结构(a)和信息传播结构(b)

**Figure 7 Nematodes modulate taxis related topologies (a) and information transmission structures (b)**

图 7a 中线条厚度代表连接强度,兴奋性化学突触为蓝色,抑制性化学突触为粉色,缝隙连接为红色。节点灰度代表了对应神经元的偏置。图 7b 中节点的不透明度代表平均信息量,颜色代表不同信息类型,传输的信息量用线条粗细表示,代表了单位时间的转移熵

其中, $\varphi_i(t)$ 表示第*i*个神经元的相位。

研究发现  $I_c$  与  $\rho$  负相关,代表对于秀丽隐杆线虫,高度的同步性带来的是较差的信息流容量,人脑则恰恰相反(图 8)。

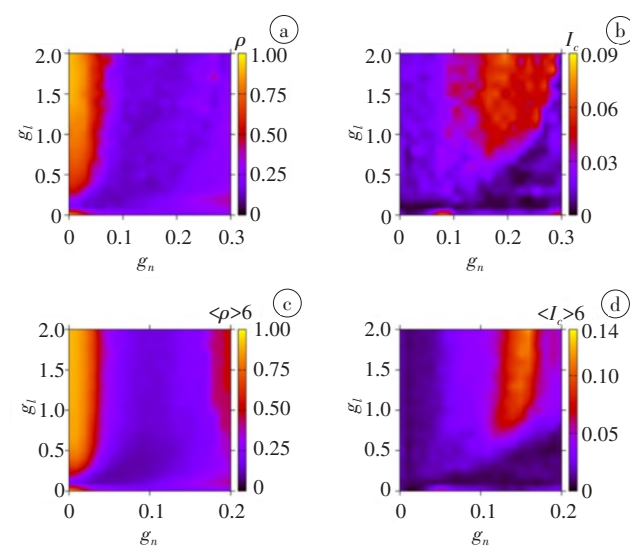


图 8 根据耦合强度的线虫和人脑  $I_c$  与  $\rho$  的图像

**Figure 8 Images of  $I_c$  and  $\rho$  of nematodes and human brains according to the coupling strength**

a: 线虫  $I_c$  的变化, b: 线虫  $\rho$  的变化, c: 人脑  $I_c$  的变化, d: 人脑  $\rho$  的变化

在此基础上, Antonopoulos 等<sup>[38]</sup> 基于前文引入了自回归的时间序列信息量度量, 结果发现同一簇中的神经元的动力学性质是接近的, 可据此将神经元的膜电位和离子电流的时间序列近似为两个平稳随机过程, 并对其进行度量, 发现在网络局部也有和全局类似的性质。

## 5 应用研究

运用复杂网络的方法研究线虫的神经系统给予研究者一种从数学、物理角度出发, 为神经科学的实验数据提供数理化的解释方法, 更利于研究者深入理解其性质。以 Yan 等<sup>[22]</sup> 和 Towlson 等<sup>[23]</sup> 为例, 从剪切神经元导致可控性的变化推导出某一类神经元对某一种功能有某种影响, 甚至预测到一类后来才为实验所证实的功能。也有像 Izquierdo 等<sup>[36]</sup> 一样基于动力学构造信息流通结构, 进而解释网络功能的工作。

从人工智能的角度, 研究生物神经网络是为了迁移其性质, 使人工神经网络更加贴近生物学的设计, 免除大量试错成本。这种研究模式主要是关注一些网络的拓扑与统计学性质。Hasani 等<sup>[42]</sup> 和 Lechner 等<sup>[43]</sup> 将线虫神经网络中的一些常见的神经连接结构作为最基本的网络组成部分, 设计了一种神经网络控制机器人的方法。Lechner 等<sup>[44]</sup> 在此基础上, 从线虫的神经网络的稀疏性及每层的拓扑性质出发, 设计了一种神经回路策略, 可应用到自动驾驶场景中的车道保持任务当中(图 9), 这种网络有可审计、抗干扰能力强、精确度高、规模小等多种优势, 并已在 Tesla 的自动驾驶实践中应用。

## 6 分析与讨论

### 6.1 数据完备性

总体来说, 更准确完整的数据可以消除很大一部分可能存在的偏差, 并提供一些看问题的新角度。雄性秀丽隐杆线虫的数据直到 2019 年才完整, 且



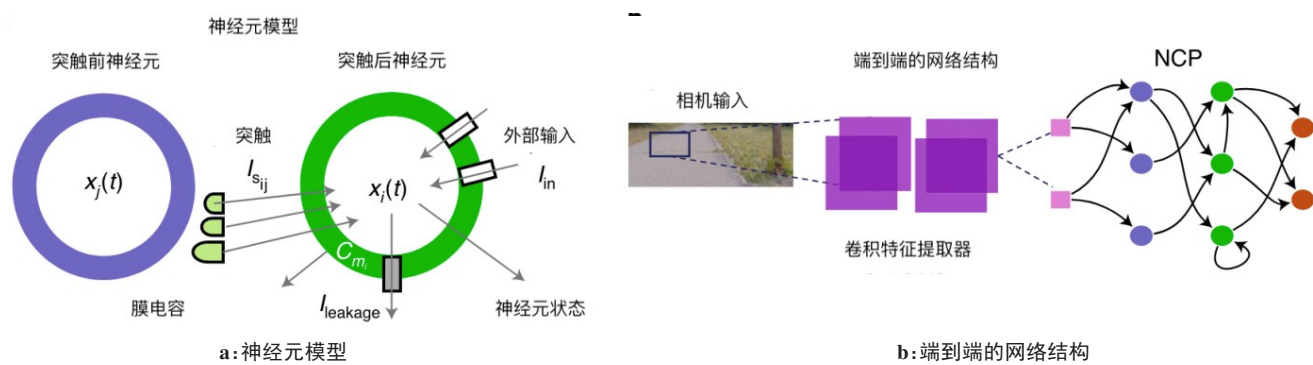


图9 依照神经回路策略完成车道保持任务的示意图

Figure 9 Lane keeping task was completed according to the neural circuit strategy

WormAtlas.org 的神经网络数据仍有一定的缺失。因而在这方面,仍有很大的挖掘空间。未来可以比较两种不同性别个体的神经网络,尤其是生殖相关的部分,从复杂网络的角度寻找生殖功能的具体区别。此外,线虫的一些其他的信息传递与处理机制,例如神经体液信号与化学物质传递,目前没有被囊括进这一个网络。Bentley 等<sup>[45]</sup>已经开始关注这一领域,但这种机制的数学模型仍有待建立。

6.2 从结构研究到功能研究

6.2.1 结构研究 本文中涉及的文献过半是关于静态或时变的拓扑结构性质的,但这种性质可能与实际网络的性质有一定的差距。Liu 等<sup>[46]</sup>认为在电和化学连接结构的神经网络中是 hub 的神经元,在利用概率图模型构造的动力学网络中并不一定有同样的地位,反之亦然。基于这一结论,有足够充分的理由怀疑,仅考虑拓扑结构的研究欠缺足够的理论基础。

6.2.2 功能研究的潜在改进点 深入挖掘动力学性质,探讨神经网络实际的状态可以进一步深化这一方面的研究。但是目前研究有两个可以改进的方面。一种是像 Suzuki 等<sup>[47-48]</sup>、Haspel 等<sup>[49-50]</sup>或 Lanza 等<sup>[51]</sup>,从实际行为倒推神经网络未知参数,或使用缺乏生物学基础的模型,理论上确实能使神经网络模拟部分的线虫行为,但这种模型是否反映了线虫自身性质是值得怀疑的。因而,未来的研究可以使用更有生物学基础的模型与参数以及更完善的数据,得到更有理论依据的结论。另一种主要集中动力系统方法上,这一类方法所提出的特征偏向于全局特征,且可解释性较差,迁移到人工神经网络设计也比较困难。如响应模式、振荡的强度与相位等方面的特性确实有一定的理论重要性,但很难解释其生物学的意义,也很难作为模型设计的根据。

6.2.3 信息论 运用信息论协助动力学研究可以避免动力系统方法存在的不足。Tishby 等<sup>[52]</sup>通过分析输入到神经网络某层的互信息量和神经网络某层到输出层到互信息量,试图刻画每层保留信息的倾向。Tishby 等<sup>[53]</sup>认为这种方法提供了一个较为简单的衡

量相关性的工具,为定量解释神经网络的功能提供了一个更好的工具。实际上,这种工具同样也可以用来解释线虫神经网络,Izquierdo 等<sup>[36]</sup>就运用类似的方法讨论了斜趋向性相关神经网络,获得了一些可解释性强的、具有代表性的动力学性质。

为了将这种性质用于人工神经网络的设计,参考 Chan 等<sup>[53]</sup>的工作,利用 Ma 等<sup>[54]</sup>的信息论方法提出了一个优化的目标函数,构造出具有 ResNet 和 Batch Normalization 的结构。此外,根据互信息量裁剪或蒸馏网络结构的 AutoML 方法也已经出现<sup>[55-56]</sup>。研究者可以在获得线虫神经网络的某种性质后,模仿这一工作构造目标函数。具体而言,可以把互信息量看作输入输出相关性的度量,相关性越高则数据就更未经加工,相关性越低则类似生物中的瓶颈效应,实际上是对信息进行了处理。通过针对不同分布计算不同互信息量,从而构造目标函数,可以更好地从有噪有损、目的明确的信息处理系统这一角度出发构造神经网络。

7 结论

数理复杂网络方法的引入为秀丽隐杆线虫的神经系统性质研究提供了一个新的视角。本文归纳分析了目前研究秀丽隐杆线虫的数理复杂网络方法,将被研究的性质分为假设结构不变的静态性质、假设结构随时间改变的时变性质、网络上短时间状态的动力学性质,并概述了相关研究的方法与结果。性质的深入挖掘为生物学研究提供了理论性的解释实验的方法,也为人工神经网络的设计提供了参考。

目前研究所用数据完整性尚有不足,研究者主要挖掘雌雄同体个体数据,还未开始参考雄性的数据,对非电、化学突触的神经连接模式也有所忽视。因而,基于数理复杂网络对秀丽隐杆线虫神经系统性质的研究还有待进一步的发展。此外,仅讨论结构性质并不全面,目前的研究已经表明实际的短时间状态的性质与结构性质有很大的不同。现有的动力系统方法解释性相对较差,其他方法缺乏基础,因

而能刻画动力学性质,且计算相对简单、性质可解释性强的基于信息论的方法是值得深入挖掘的。

## 【参考文献】

- [1] Cook SJ, Jarrell TA, Brittin CA, et al. Whole-animal connectomes of both *Caenorhabditis elegans* sexes [J]. Nature, 2019, 571(7763): 63-71.
- [2] Raizen DM, Zimmerman JE, Maycock MH, et al. Lethargus is a *Caenorhabditis elegans* sleep-like state [J]. Nature, 2008, 451(7178): 569-572.
- [3] Sasakura H, Mori I. Behavioral plasticity, learning, and memory in *C. elegans* [J]. Curr Opin Neurobiol, 2013, 23(1): 92-99.
- [4] Ardiel EL, Rankin CH. An elegant mind: learning and memory in *Caenorhabditis elegans* [J]. Learn Memory, 2010, 17(4): 191-201.
- [5] Kaletta T, Hengartner MO. Finding function in novel targets: *C. elegans* as a model organism [J]. Nat Rev Drug Discov, 2006, 5(5): 387-399.
- [6] Hillier LW. Genomics in *C. elegans*: so many genes, such a little worm [J]. Genome Res, 2005, 15(12): 1651-1660.
- [7] Kötter R. Anatomical concepts of brain connectivity [M]//Jirsa VK, McIntosh A. Handbook of brain connectivity. Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2007: 149-167.
- [8] White JG, Southgate E, Thomson JN, et al. The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans* [M]. Philos Trans Royal Soc B, 1986, 314(1165): 340.
- [9] 汪小帆, 李翔, 陈关荣. 网络科学导论 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2012.
- [10] Wang XF, Li X, Chen GR. Introduction to network science [M]. Beijing: Higher Education Press, 2012.
- [11] Milo R, Shen-Orr S, Itzkovitz S, et al. Network Motifs: simple building blocks of complex networks [J]. Science, 2002, 298(5594): 824-827.
- [12] Watts D, Strogatz S. Collective dynamics of 'small-world' networks (see comments) [J]. Nature, 1998, 393(6684): 440-442.
- [13] Achacoso TB, Yamamoto WS. *AY's* neuroanatomy of *C. elegans* for computation [M]. Boca Raton: CRC Press, 1991: 264-271.
- [14] Varshney LR, Chen BL, Paniagua E, et al. Structural properties of the *Caenorhabditis elegans* neuronal network [J]. PLoS Comput Biol, 2011, 7(2): e1001066.
- [15] Jarrell TA, Wang Y, Bloniarz AE, et al. The connectome of a decision-making neural network [J]. Science, 2012, 337(6093): 437-444.
- [16] Petrovic M, Bolton TA, Preti MG, et al. Guided graph spectral embedding: application to the *C. elegans* connectome [J]. Net Neurosci, 2019, 3(3): 807-826.
- [17] Van De Ville D, Demesmaeker R, Preti MG. Guiding network analysis using graph slepians: an illustration for the *C. elegans* connectome [J]. arXiv preprint, 2017. arXiv: 1708. 04657.
- [18] Rohe K, Qin T, Yu B. Co-clustering directed graphs to discover asymmetries and directional communities [J]. Proc Natl Acad Sci, 2016, 113(45): 12679-12684.
- [19] Bacik KA, Schaub MT, Beguerisse-Díaz M, et al. Flow-Based network analysis of the *Caenorhabditis elegans* connectome [J]. PLoS Comput Biol, 2016, 12(8): e1005055.
- [20] Sohn Y, Choi MK, Ahn YY, et al. Topological cluster analysis reveals the systemic organization of the *Caenorhabditis elegans* connectome [J]. PLoS Comput Biol, 2011, 7(5): e1001139.
- [21] Kim S, Kim H, Kralik JD, et al. Vulnerability-based critical neurons, synapses, and pathways in the *Caenorhabditis elegans* connectome [J]. PLoS Comput Biol, 2016, 12(8): e1005084.
- [22] Kunert-Graf J, Sakhanenko N, Galas D. Complexity and vulnerability analysis of the *C. elegans* gap junction connectome [J]. Entropy, 2017, 19(3): 104.
- [23] Yan G, Vértes PE, Towilson EK, et al. Network control principles predict neuron function in the *Caenorhabditis elegans* connectome [J]. Nature, 2017, 550(7677): 519-523.
- [24] Towilson EK, Vértes PE, Yan G, et al. *Caenorhabditis elegans* and the network control framework-FAQs [J]. Philosophical Trans Royal Society B, 2018, 373(1758): 20170372.
- [25] Towilson EK, Vértes PE, Ahnert SE, et al. The rich club of the *C. elegans* neuronal connectome [J]. J Neurosci, 2013, 33(15): 6380-6387.
- [26] Sabrin KM, Wei Y, van den Heuvel MP, et al. The hourglass organization of the *Caenorhabditis elegans* connectome [J]. PLoS Comput Biol, 2020, 16(2): e1007526.
- [27] 《中国大百科全书》编辑部. 中国大百科全书: 自动控制与系统工程 [M]. 北京: 中国大百科全书出版社, 1991.
- [28] Editorial Office of Encyclopedia of China. Encyclopedia of China: automatic control and systems engineering [M]. Beijing: Encyclopedia of China Publishing House, 1991.
- [29] Cinelli M, Ferraro G, Iovannella A. Resilience of core-periphery networks in the case of rich-club [J]. Complexity, 2017, 2017: 1-12.
- [30] Varier S, Kaiser M. Neural development features: spatio-temporal development of the *Caenorhabditis elegans* neuronal network [J]. PLoS Comput Biol, 2011, 7(1): e1001044.
- [31] Helm A, Blevins AS, Bassett DS. The growing topology of the *C. elegans* connectome [J]. arXiv: 2101. 00065, 2020.
- [32] Khajezade M, Goliaei S, Veisi H. A game-theoretical network formation model for *C. elegans* neural network [J]. Front Comput Neurosci, 2019, 13: 45.
- [33] Antonopoulos CG. Dynamic range in the *C. elegans* brain network [J]. Chaos, 2016: 10.
- [34] Kunert J, Shlizerman E, Kutz JN. Low-dimensional functionality of complex network dynamics: neurosensory integration in the *Caenorhabditis elegans* connectome [J]. Phys Rev E, 2014, 89(5): 052805.
- [35] Kunert-Graf JM, Shlizerman E, Walker A, et al. Multistability and long-timescale transients encoded by network structure in a model of *C. elegans* connectome dynamics [J]. Front Comput Neurosci, 2017, 11: 53.
- [36] Kunert JM, Proctor JL, Brunton SL, et al. Spatiotemporal feedback and network structure drive and encode *Caenorhabditis elegans* locomotion [J]. PLoS Comput Biol, 2017, 13(1): e1005303.
- [37] Olivares EO, Izquierdo EJ, Beer RD. Potential role of a ventral nerve cord central pattern generator in forward and backward locomotion in *Caenorhabditis elegans* [J]. Network Neurosci, 2018, 2(3): 323-343.
- [38] Izquierdo EJ, Williams PL, Beer RD. Information flow through a model of the *C. elegans* klinotaxis circuit [J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0140397.
- [39] Antonopoulos CG, Srivastava S, Pinto SE, et al. Do brain networks evolve by maximizing their information flow capacity? [J]. PLoS Comput Biol, 2015, 11(8): e1004372.
- [40] Antonopoulos CG, Fokas AS, Bountis TC. Dynamical complexity in the *C. elegans* neural network [J]. Eur Phys J-Spec Top, 2016, 225(6-7): 1221-1222.
- [41] Hindmarsh JL, Rose RM. A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations [J]. Proc R Soc Lond B, 1984, 221(1222): 87-102.
- [42] Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve [J]. J Physiol, 1952, 117(4): 500-544.
- [43] Pons P, Latapy M. Computing communities in large networks using random walks (long version) [J]. arXiv: physics/0512106, 2005.
- [44] Hasani R, Lechner M, Amini A, et al. Can a compact neuronal circuit policy be re-purposed to learn simple robotic control? [J]. arXiv: 1809. 04423, 2019.
- [45] Lechner M, Hasani R, Zimmer M, et al. Designing worm-inspired neural networks for interpretable robotic control [C]. 2019 International Conference on Robotics and Automation (ICRA). Montreal, QC, Canada: IEEE, 2019: 87-94.
- [46] Lechner M, Hasani R, Amini A, et al. Neural circuit policies enabling auditable autonomy [J]. Nat Machine Intell, 2020, 2(10): 642-652.
- [47] Bentley B, Branicky R, Barnes CL, et al. The multilayer connectome of *Caenorhabditis elegans* [J]. PLoS Comput Biol, 2016, 12(12): e1005283.
- [48] Liu H, Kim J, Shlizerman E. Functional connectomics from data: probabilistic graphical models for neuronal network of *C. elegans* [J]. arXiv: 1711.00193, 2017.
- [49] Suzuki M, Tsuji T, Ohtake H. A model of motor control of the nematode *C. elegans* with neuronal circuits [J]. Artif Intell Med, 2005, 35(1-2): 75-86.
- [50] Suzuki M, Goto T, Tsuji T, et al. A dynamic body model of the nematode *C. elegans* with neural oscillators [J]. J Robot Mechatron, 2005, 17(3): 318-326.
- [51] Haspel G, O'Donovan MJ. A perimotor framework reveals functional segmentation in the motoneuronal network controlling locomotion in *Caenorhabditis elegans* [J]. J Neurosci, 2011, 31(41): 14611-14623.
- [52] Haspel G, O'Donovan MJ. A connectivity model for the locomotor network of *Caenorhabditis elegans* [J]. Worm, 2012, 1(2): 125-128.
- [53] Lanza E, Di Angelantonio S, Gosti G, et al. A recurrent neural network model of *C. elegans* responses to aversive stimuli [J]. Neurocomputing, 2021, 430: 1-13.
- [54] Tishby N, Zaslavsky N. Deep learning and the information bottleneck principle [J]. arXiv: 1503. 02406, 2015.
- [55] Chan KH, Yu Y, You C, et al. Deep networks from the principle of rate reduction [J]. arXiv: 2010. 14765, 2020.
- [56] Ma Y, Derksen H, Hong W, et al. Segmentation of multivariate mixed data via lossy data coding and compression [J]. IEEE Trans Pattern Anal, 2007, 29(9): 1546-1562.
- [57] Zheng X, Ma Y, Xi T, et al. An information theory-inspired strategy for automatic network pruning [J]. arXiv: 2108. 08532, 2021.
- [58] Low CY, Teoh AB, Park J. MIND-Net: a deep mutual information distillation network for realistic low-resolution face recognition [J]. IEEE Signal Proc Lett, 2021, 28: 354-358.

(编辑:谭斯允)