
100小时绘制高清猕猴大脑三维地图

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/14871.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

100小时绘制高清猕猴大脑三维地图。

脑是人体最复杂的器官，要深入了解大脑的运转机制，就需要为大脑绘制一幅三维高清地图。猕猴是研究人类智力和人脑疾病机理所必需的非人灵长类模式动物，但解析猕猴的大脑图谱一直是脑科学领域的深水区。

在7月26日发表于《自然·生物技术》的一项研究中，中国科学技术大学（以下简称中科大）、中国科学院深圳先进技术研究院（以下简称深圳先进院）教授毕国强、刘北明团队与国内外学者合作，通过自主研发的高通量三维荧光成像VISoR技术（以下简称VISoR技术）和灵长类脑图谱绘制流程，实现了对猕猴大脑的微米级分辨率三维解析。

中国科学院院士、浙江大学教授段树民表示，灵长类等大动物全脑的介观成像是脑图谱绘制所面临的巨大挑战，VISoR技术为解决这一难题提供了可行的手段。

跳出鼠脑研究舒适区

脑联接图谱绘制是神经科学研究的前沿领域。该论文的第一作者、深圳先进院副研究员徐放告诉《中国科学报》，解析脑图谱目前分为宏观、介观和微观三个尺度。

宏观尺度上，主要使用磁共振成像方法，虽然可以对活体大脑进行功能图谱的测绘，但分辨率较低，不能区分细胞水平的细节。而微观尺度上，主要通过电子显微镜成像，虽然分辨率可以高达纳米级别，但成像速度很慢，且对样品要求很高，目前只能实现线虫、果蝇等很小动物的脑结构或脊椎动物大脑皮层的毫米级大小区域的图谱。

介观尺度采用的是介于两者之间的光学成像方法，目前几种前沿技术已广泛应用于小鼠等啮齿类动物进行全脑成像，通常需要数天至十数天才能完成一只小鼠全脑的微米分辨率三维成像。而猕猴大脑的体积是鼠脑的200倍以上，这意味着，用同样的方法对猕猴大脑进行同精度成像将需要几年时间。

因此，突破成像速度瓶颈，是从鼠脑迈向猕猴大脑研究的关键环节。

脑科学最想理解的是人类大脑，但如果我们一直研究小鼠，是否最后只能达到理解和模拟小鼠的智力水平呢？在中科大合肥微尺度物质科学国家研究中心做博士后研究时，徐放就时常想，如何才能跳出鼠脑研究舒适区。

2015年，毕国强开始带领团队构思新的介观图谱成像技术，而在当时，成像分辨率和速度似乎是一对不可调和的矛盾。

起初，研究团队将较低分辨的大尺度光片照明成像作为可能的一个平衡点。但中科大高级工程师祝清源意识到，常规大尺度三维成像方法在拍不同视野的二维照片时，移动样品加减速的时间比停下来相机曝光拍摄时间要多得多。也就是说，大部分时间都浪费在运动中了。

因此，他提出利用光片照明成像的模式，在样品匀速运动的过程中连续拍摄，从而大大提高时间利用率，获得最高的三维成像速度。基于这一想法，祝清源和团队研究生，现中科大及合肥综合性国家科学中心人工智能研究院副研究员王浩搭建了高速三维成像原型系统。

但接踵而来的问题就是运动带来的成像模糊，在尝试了很多办法后，2016年的寒假，毕国强与孩子从实验室步行回家时突然想到，如果利用扫描光束照明，把光束扫描与相机拍摄读出进行严格同步，使得样品中的每一点只被照明一次，那么就能几乎完全避免样品运动造成的成像模糊！

在团队的努力下，这一想法很快就得到了验证，并最终形成了同步飞扫VISoR技术。经过数年的优化迭代，该技术能达到解析细胞形态的微米和亚微米分辨率，并在0.5~2小时内完成小鼠全脑成像，100小时内完成对猕猴全脑样品 $1 \times 1 \times 2.5$ 微米三维分辨率的图像采集，两只猕猴大脑图像原始数据量超过1 PB。

从切片到全脑

然而猕猴脑除了比鼠脑体积更大以外，还有更丰富和致密的白质，而样品透明是清晰成像的前提。好比是，只有在清澈的水池里面，才能看清水底的石头。徐放告诉记者。

为克服猕猴大脑沟回结构复杂、组织透明度差等困难，在进行了多次尝试后，研究团队最终选取先对离体大脑进行包埋切片的方式，使得溶液渗透效率仅依赖于切片厚度，而不受其大小的影响，并且发展了高折射率的组织透明化方法，让脑片的灰质与白质不同部分、不同深度达到均匀透明。

同时，针对近PB级的猴脑成像大数据，团队还开发了高效自动三维图像拼接技术和渐进式半自动追踪技术，实现了猕猴大脑的三维图像重建和神经元轴突纤维的长距离追踪。

只有重构之后才能追踪每一根神经纤维在全脑内的完整形态，知道它跟哪些脑区或神经元能够形成联系和传递信息。徐放说。

研究发现，猕猴大脑皮层下方白质中的许多轴突具有出乎意料的复杂轨迹，包括与皮层折叠相关联的急转弯。美国科学院院士、华盛顿大学教授大卫·冯·埃森（David Van Essen）认为，这一令人兴奋的发现可能对理解大脑形态发生和布线长度最小化原则具有深远的意义。

这只是初步的发现，我们相信后续还会发现灵长类大脑神经环路更精细和深刻的组织规律，这对于理解大脑，以及未来借鉴生物大脑的结构来构建人工神经网络、实现更强大的类脑智能有深远意义。徐放说。

大卫·冯·埃森表示，猕猴为理解人类大脑健康和疾病提供了最佳模型系统，在其整脑水平绘制神经元长距离连接是一个惊人的技术进步，对理解大脑形态发生和连接方式具有深远的意义。

跨学科合作

在徐放看来，此次成功解析猕猴大脑三维结构，得益于拥有一支全面的研发团队。

脑图谱研究需要跨学科、高度多样化的团队共同完成，样品准备、样品处理、光学成像、图像处理、数据分析等每个环节，都需要相应专业背景和特点的人才。徐放说，中科大和合肥微尺度物质科学国家研究中心给了我们自由开放、多元包容的科研环境，深圳先进院以及深圳市为我们提供了产业创新氛围和落地应用的机会。

他认为，脑图谱解析既是脑科学基础科学研究的重要战略制高点，也将为新的脑疾病诊疗方法，乃至未来类脑智能技术提供重要的线索和研发途经。

脑图谱解析高度依赖于技术创新，需要不断进行技术开发和迭代应用，尤其是中小型团队的技术研发和推广应用更需要政府和社会的支持，这些投入也会在相当程度上推动整个高技术产业链的发展。毕国强说。

在他看来，VISoR技术和灵长类脑图谱绘制流程具有很强的兼容性和普适性。该技术产生的超大规模数据与人工智能技术的结合，将有望帮助理解人类大脑和身体器官的精细结构及其在疾病中的变化规律，加速医疗诊断和药物研发，促进人类健康。

段树民表示，期望这一技术在应用层面上进一步完善，能够规模化推广应用，为灵长类动物乃至人类大脑图谱绘制和解析做出重要贡献。（来源：中国科学报田瑞颖 刁雯蕙）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41587-021-00986-5>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：毕国强等 来源：《自然—生物技术》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发