可以“ 看穿 ”大脑的超级显微镜“ 上新 ”

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/29905.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！

可以“ 看穿 ”大脑的超级显微镜“ 上新 ”

。日前，中国工程院院士、清华大学自动化系教授戴琼海团队的研究成果——新一代介观活体显微仪器RUSH3D问世。这台仪器可以“ 看穿 ”大脑，具有跨空间和时间的多尺度成像能力，填补了当前国际范围内对哺乳动物介观尺度活体三维观测的空白，同时为揭示神经、肿瘤、免疫新现象和新机理提供了新的“ 杀手锏 ”。相关研究刊发于国际学术期刊《细胞》。

通过这台超级显微镜可以看到什么，又能帮助人类解决哪些重大基础研究难题？科技日报记者采访了戴琼海院士团队。

兼具厘米级视场与亚细胞分辨率

细胞是生命活动的基本单位。每时每刻，人体内都在上演着大量不同类型细胞间交互作用所形成的“ 交响曲 ”。

“ 在这一连接微观与宏观之间的介观尺度上，存在巨大的技术空白，使得当前研究难以在哺乳动物的活体环境器官尺度下，同时观测大量细胞在不同生理与病理状态下的时空异质性，这极大限制了脑科学、免疫学、肿瘤学、药学等学科发展。 ”清华大学自动化系副教授吴嘉敏说。以脑科学为例，大量神经元间的相互连接和作用涌现出如智能、意识等功能，厘清神经环路的结构和活动规律是解析大脑工作原理的必由之路。然而，具备单神经元识别能力的传统显微镜往往只具备毫米级视场，仅能覆盖小鼠单个或几个脑区，实现单个平面神经信号动态记录；功能核磁虽然能够实现三维全脑范围观测，但空间分辨率却远不足以识别单细胞。

瞄准这一国际前沿难题，戴琼海院士团队在2013年率先开展介观活体显微成像领域研究，并在2018年成功研制出当时全球视场最大、数据通量最高的显微仪器——高分辨光场智能成像显微仪器RUSH，这台仪器兼具厘米级视场与亚细胞分辨率。

然而，RUSH系统仍面临一系列瓶颈，且每一项技术瓶颈本身都是生物医学成像领域的国际难题，在同一系统上同时解决这些活体成像问题极具挑战。

RUSH3D的问世，使得上述难题迎刃而解。吴嘉敏介绍说，RUSH3D能以20Hz的三维成像速度实现长达数十个小时的连续低光毒性观测。它不仅“ 分得清 ”，还“ 看得更全 ”“ 拍得更快 ”“ 看得更久 ”。

突破传统光学成像系列物理瓶颈

“ 做基础研究，就是要有敢于做颠覆性科研的勇气。 ”戴琼海说，过去十多年来，科研团队持续进行一系列的理论和关键技术创新，从而实现了仪器整体性能的颠覆性提升。

吴嘉敏介绍说，该成果的创新点，即提出一系列计算成像方法，在同一技术架构上，同时解决了一系列活体成像难题，从而解决视场、分辨率、三维成像速度、光毒性之间的固有矛盾。计算成像的核心理念是改变传统光学成像“ 所见即所得 ”的设计理念，利用计算编码、计算采集等多维尺度计算架构，实现对高维光场的超精细感知与融合，为机器设计更好的感知系统，从而突破传统光学成像的一系列物理瓶颈。

吴嘉敏进一步解释道，针对二维传感器难以捕捉三维动态变化的难题，团队提出扫描光场成像原理，在实现轴向400微米范围高速三维成像的同时，大幅降低激光照射对细胞的损伤。

针对活体组织复杂环境引起的光学像差降低系统成像分辨率与信噪比这一难题，团队提出基于波动光学的数字自适应光学架构，即无须在光学系统中增加额外波前传感器或者空间调制器，在后端就可完成大视场多区域自适应光学像差矫正，从而提升大视场复杂环境三维成像的空间分辨率，以及信噪比。这一设计使得仪器仅需常规尺寸物镜，就能有效克服空间非一致的系统像差和样本像差难题，实现全视场内均一高空间分辨率的十亿像素成像，显著降低介观成像系统尺寸与成本。

获得一批“ 国际首次 ”观测成果

“ 优化科学研究的路径与产业发展方向，推动科学进步、人民幸福，是我们始终坚持的奋斗目标。 ”戴琼海说。

目前，已有多个交叉研究团队利用RUSH3D在脑科学、免疫学、医学与药学等多学科，获得一批“ 国际首次 ”观测成果。

“ 在脑科学方面，RUSH3D通过其跨时空的多尺度成像能力，极大拓宽了科学家对大脑的认知。 ”吴嘉敏介绍说。

大脑皮层的神经元网络被认为是高等动物神经系统中十分重要而又复杂的信息处理中心，是产生生物智能乃至意识的关键神经网络区域。然而，由于观测技术限制，目前大部分研究只能同时记录实验动物中一个或几个皮层区域的神经元活动，难以进一步研究皮层神经元网络的联合动态变化。

通过RUSH3D大视场、三维高分辨率、高帧率的成像优势，交叉团队开创性实现对头固定状态下清醒小鼠背侧皮层17个脑区中十万量级大规模神经元的长时间高速三维记录，并且能够对同一群神经元多天连续追踪。运用该系统，研究人员证实了响应感觉刺激，调控运动的神经元并非只存在于单一感觉皮层、运动皮层，而是广泛存在于皮层各个区域，但各个区域神经元对感觉信息编码、整合、区分的能力存在差异。科研人员进一步发现，自发运动行为发起时，小鼠皮层神经元网络采用由尾侧向鼻侧传导的发放模式。这一结果提示，视觉、触觉等感觉皮层神经元的信息整合和全皮层范围信号扩散，可能是引起自发运动的关键因素。

吴嘉敏说，在此基础上，RUSH3D有望首次实现解析全背侧皮层的介观脑功能图谱，通过捕捉大

脑内的成百上千万神经元间的动态连接与功能，揭示意识的生物学基础、智能的本质等基本问题，推动对神经退行性疾病的研究，还有望推动脑启发的人工智能发展。

（原标题：超级显微镜“ 上新 ”大脑活动看得清）

作者：华凌 来源：科技日报

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转发