
科学家让神经元功能、结构和分子信息首次“对齐”

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/40610.html>

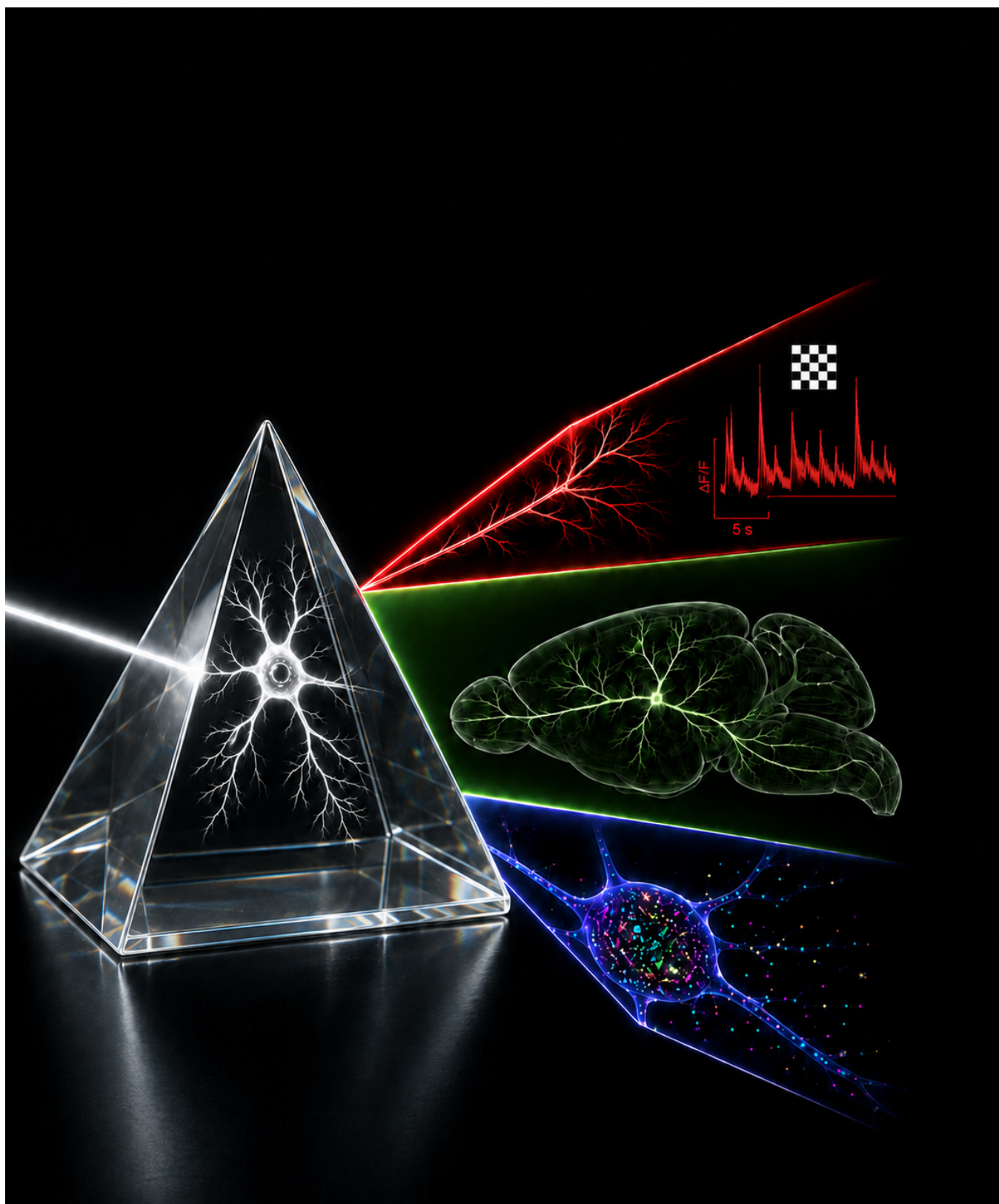
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

科学家让神经元功能、结构和分子信息首次“对齐”。王凯是电子工程专业背景，因为对大脑的好奇，逐渐将研究方向转向新型神经光学成像技术。徐圣进从读书起就在神经科学领域深耕，同时很喜欢倒腾技术。

两人在美国霍华德休斯医学研究所相遇，又先后加入中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心（以下简称脑智卓越中心）任研究员。

2021年，徐圣进回国不久后，王凯和他说起了实验室被卡许久的课题。恰好，徐圣进此前开展过相关工作，对这个课题很是感兴趣。双方一拍即合，合作就此展开。

近日，这项研究成果发表于《细胞》。研究团队自主研发了基于成像的多模态解析平台（IMC），首次实现对同一神经元在体钙活动、全脑投射形态与三维（3D）原位基因表达谱的高精度整合解析，为复杂脑功能解析和脑疾病机制研究提供了重要技术平台。



基于光学成像，首次实现单神经元功能-结构-分子三模态解析。脑智卓越中心供图，下同
打破数据孤岛

如果说大脑是一个极其精密的信息处理系统，神经元就是其基本计算单元。但不同于由0和1组成

的计算机语言，单个神经元携带的信息要复杂得多。

人们很早就注意到了神经元之间的差异，比如不同形态的神经元可能执行不同功能。王凯表示。

除了由长什么样、怎么连接所定义的结构特点，在做什么（功能）和由什么构成（分子）同样对于理解神经元工作机理，进而理解大脑十分重要。

对于神经科学来说，功能、结构和分子也是神经元三个最基础的性质，分别对应细胞转录组、神经介观/微观联接、神经元活动记录三个不同尺度。我们也称之为不同水平的模态。徐圣进告诉《中国科学报》。

得益于过去几十年间各类生物技术发展，人们已经获取了大量脑科学相关数据。

王凯介绍，包括中国脑科学与类脑研究重大项目和美国脑计划在内的国际脑计划，已在分子、结构和功能层面建立起庞大的数据库。这些海量数据在各自领域发挥着巨大作用，但这些数据以单模态为主，如果能够在这些不同模态的数据之间建立桥梁，可以大幅度加深我们对大脑工作原理的理解。

根源在于，不同模态技术在样本处理、成像尺度上存在巨大壁垒，过去往往只能分别获取单一模态信息。王凯说。

近年来，国际上已陆续发展出功能—分子功能—结构—分子双模态整合技术，但功能、结构、分子三模态信息整合，仍是神经科学研究中亟待攻克的核心技术瓶颈。

王凯和徐圣进要做的，就是打破神经科学领域的数据孤岛，在同一细胞上同时获取功能、结构、分子三类信息。

鱼和熊掌兼得

基于多项核心技术突破，团队研发的IMC平台首次实现了在同一个神经元中获取跨尺度、可直接对齐且相互验证的多模态数据，达成了鱼和熊掌兼得。

首先是一套兼容的多模态解析实验流程。团队先在清醒小鼠体内记录神经元的功能活动，再在完整鼠脑中追踪它的全脑结构，最后在厚组织中读出它的分子特征。其中关键问题在于，前一步实验不能破坏后一步，后一步还得找回前一步记录过的那个细胞。

这里涉及到非常多技术细节，每一个细节都会引出新问题。王凯表示。

举例而言，为获得神经元的功能画像，需要在清醒小鼠颅上开设光学窗口，并向视觉皮层注入表达钙离子荧光探针的病毒。但该探针无法同时用于观察神经元的结构特征，团队独创了二次病毒注射技术。

传统光学窗口使用的是玻璃，取掉后会对脑造成极大损伤。王凯介绍，为此，我们开发了基于柔性材料的光学窗口，它既能满足功能成像需求，又允许注射电极穿透窗口进行二次注射。同时，电极撤出后，窗口还能自动闭合，尽量降低感染和损伤风险。

第二项突破，是完整鼠脑全脑高分辨结构成像技术。

一个神经元的轴突可能从视觉皮层出发，延伸到很远的脑区，并形成大量细微分支。目前成熟的全脑成像技术需要将样本切成薄片，但这可能会破坏神经元，损失分子信息，甚至造成神经元丢失。

团队的策略则是对不切割的完整鼠脑进行成像。落实到技术实现时，这又是一个充满矛盾的问题。高质量的成像需要对鼠脑透明化处理，鼠脑越透明，越有利于深层成像。但透明化处理过强，又可能损失荧光和分子信息。

尝试了很多方法后，团队终于在透明化和荧光信号之间找到了平衡。他们自主开发了多平面并行化双光子成像技术。在此技术的帮助下，即便在透明化容差较大的情况下，他们也能对小鼠进行全脑成像。这种并行化的方法也提升了成像速度，我们能够在100小时内完成完整鼠脑高分辨结构成像。王凯补充道。

第三项突破，是厚组织3D空间转录组解析技术。

团队自主开发了双色编码膨胀荧光原位杂交技术（2cEASI-FISH）。徐圣进将其性能概括为4高1超，即高穿透性、高灵敏信号放大、高单次检测通量以及高速、超分辨成像。

其中高穿透性得益于组织膨胀技术。徐圣进解释：就像爆米花一样，组织被均匀放大后，内部孔隙增加，分子探针更容易进入组织深处。膨胀同时也提升了空间分辨率，使我们能够定位单个mRNA分子在细胞内的分布。

此外，为提高分子的检测率，团队还采用了杂交链式反应。一旦识别到一个目标分子，就会像多米诺骨牌一样引起连锁反应，从而起到信号放大作用。徐圣进表示。

这套组合拳打下来，团队突破了长期存在的单细胞三模态数据获取和跨尺度配准的技术瓶颈，使研究者能够从真实同源数据出发，分析分子身份、形态结构和功能响应之间的关系。

眼见为实获取新发现

团队并未止步于技术突破。依托IMC平台，研究团队以小鼠初级视觉皮层为切入点，获得了207个具有在体功能活动和形态信息的神经元，进一步获得了141个神经元的完整三模态数据集。

对数据分析后，我们得到了4个非常有趣的科学发现。徐圣进说。

团队首先发现，对视觉刺激有特异响应的神经元，其全脑投射模式、局部树突形态、基因表达和RNA亚细胞定位均表现出一定特征。我们把这些特征分为形态结构特征和分子特征两类，发现这两类特征包含互补的信息。徐圣进表示，将两类特征结合起来，比仅依靠单一模态信息更能预测神经元的功能特征，表明神经元功能身份由分子状态、细胞形态和环路连接共同塑造。

其次，mRNA的亚细胞定位模式本身构成了新的分子特征维度，可用于辅助区分不同投射类型和功能类型的神经元。换言之，RNA亚细胞定位可作为新的分子特征：不仅看表达多少，还看分布在哪里。

让团队感到意外的是，他们识别出一类此前未被充分认识的Vglut1+/Vip+PT 兴奋性投射神经元亚型。学界曾观察到兴奋性神经元中也会表达少量抑制性神经元的特征分子，但其生理功能不明确。团队的研究证实了这种共表达现象，并进一步发现该类神经元对特定的视觉刺激有反应。这表明传统上常被视为抑制性神经元标记的Vip，也可用于定义兴奋性神经元的亚型。

此外，Rbp4是一类视觉响应神经元的特征分子。结合王凯团队构建的Rbp4-Cre小鼠，团队验证了Rbp4 表达富集的神经元中，棋盘格响应细胞比例显著升高。

这些新发现展现了IMC平台用于单神经元多模态研究的潜力。未来，该平台可扩展到更多脑区、细胞类型和行为范式，用于解析任务相关计算、环路结构和分子身份之间的关系，也可用于研究脑疾病中特定神经元亚型的功能异常、联接改变和分子状态变化。王凯告诉《中国科学报》。

同时，IMC平台产生的真实同源、跨尺度三模态数据，可作为评估和训练多模态整合方法的高质量真实基准资源。值得一提的是，研究中产生的单神经元多模态数据已开放。我们希望这项工作提供的三模态的基准数据库，能够助力人工智能的发展。徐圣进补充道。

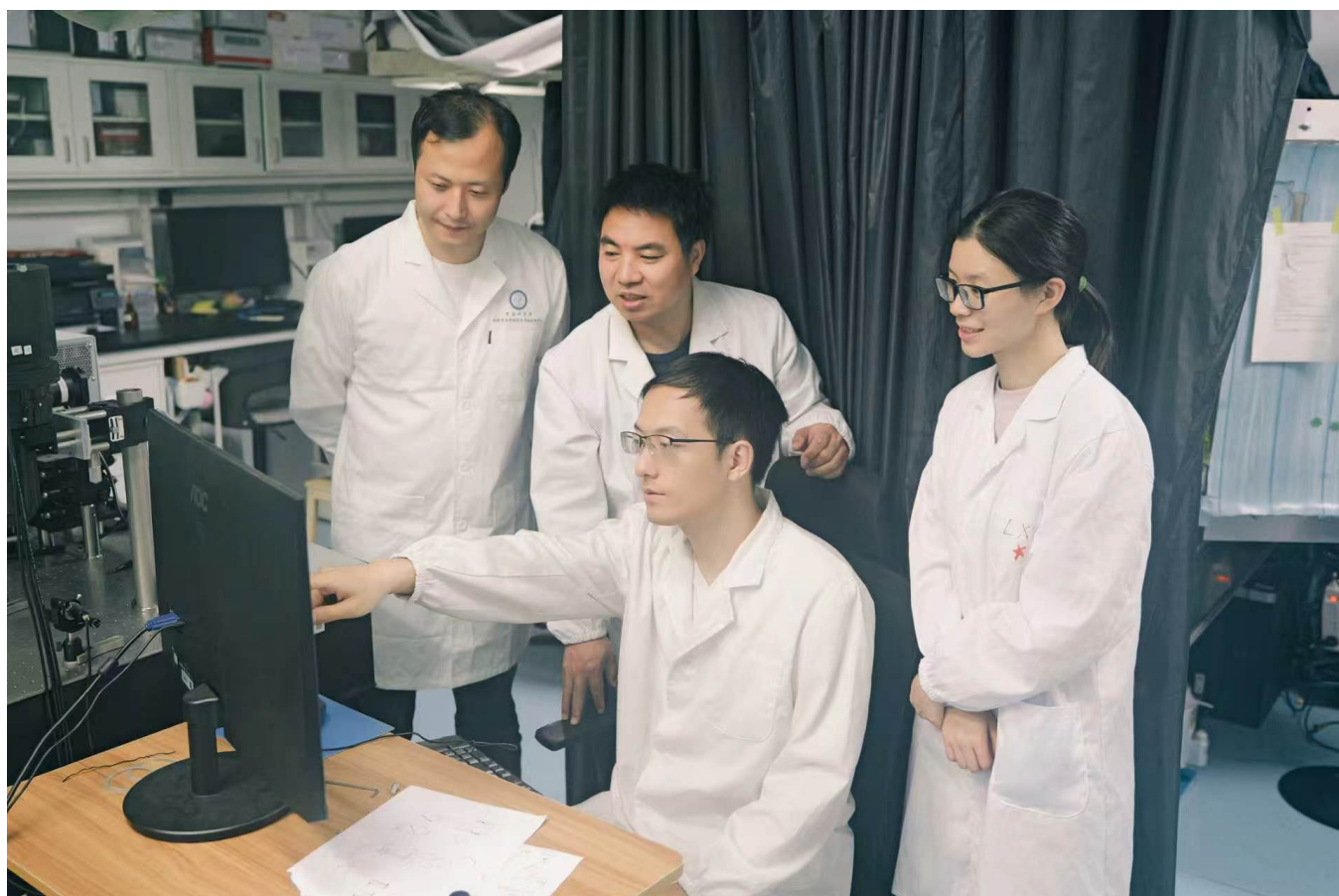
用工程化思维合作

回顾这项耗时9年的工作，徐圣进感叹：一路走来有很多沟沟坎坎，往往是刚从一个坑爬出来，就又掉进一个新的坑里。

2017年，全脑介观神经联接图谱大科学计划开始筹备。中国科学院院士、脑智卓越中心学术主任蒲慕明在中心内部确定了几个攻关方向，王凯团队认领了多模态整合的任务。

团队最初把关注点放在了功能与结构整合上。可以用按下葫芦浮起瓢形容，功能和结构的测试结果总是不能兼顾。王凯回忆。

到徐圣进回国时，王凯团队在功能和结构整合方面有了初步结果。徐圣进此前开展过功能和分子整合的双模态技术，三模态整合的雏形就此出现。



神经元三模态研究的部分团队成员，从左到右分别王凯、徐圣进、赵钰琛、刘星兰。

看似只增加了一个模态，其实复杂度大幅提升。徐圣进表示，双模态只有一对关系，而三模态是三对关系，彼此之间都要兼容，需要考虑的因素非常多。

这对科研人员提出了很高要求。王凯和徐圣进都强调，这要从底层原理出发，在对三个模态都足够了解的基础上，改造和优化现有方法，才能真正把路走通。

在推进过程中也不容有失。很像半导体工艺。王凯说道，即便每一步成功率都不低，但所有步骤成功率连续相乘后，最后也会变得很低。

也因此，即便业内都认为这件事十分重要，真正推动这些数据整合仍十分困难。如美国国立卫生研究院脑研究计划主任倪约翰（John Ngai）近期发表的评论文章指出：这些关键问题的答案无法用单模态数据回答，需要整合分子、细胞、环路和行为的数据。

如果没有两个团队的深入合作，这件事很难做成。王凯表示。在项目推进过程中，他们引入了工程化思维，参与学生虽然各有分工，但都要从全局进行考虑，理解不同环节的实验要点。而除了日常点对点的交流，每隔两周到一个月，两个团队的师生也会坐在一起开会，讨论近期遇到的所有问题。

在这样的合作模式下，团队得以边从一个个坑中爬出来，边沿途铺路，让三模态整合从不可能变为可能。

徐圣进表示：我们非常幸运，学生愿意去为这个目标共同努力，建立良好的合作关系，再由导师提供相应的整体环境。（来源：中国科学报 江庆龄）

相关论文信息：<http://doi.org/10.1016/j.cell.2026.05.041>

作者：王凯等 来源：《细胞》

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](https://www.iikx.com)转发