

# 他们绘制的“脑地图”成为新的金标准

■ 温才妃

2000年的一个午后,时任华中科技大学生命科学与技术学院副院长骆清铭来到美国耶鲁大学神经科学家戈登·谢泼德的办公室。谢泼德在神经解剖、神经元网络、神经计算科学等领域造诣深厚。此前,骆清铭有个想法被很多人视为天方夜谭,而这次他就想听听谢泼德的意见。

与谢泼德聊完,骆清铭虽有些失落,但仍决定继续下去。如今,骆清铭已成为中国科学院院士,并从华中科技大学调至海南大学任生物医学工程学院教授、脑空间信息学团队负责人。在海南大学,他终于把那个曾经难倒谢泼德的“天方夜谭”变成现实。

骆清铭带领团队成功绘制出小鼠三维脑区和立体定位图谱,实现了以任意角度生成1微米分辨率的脑切面图像。7月2日,相关研究成果发表于《自然》。

## “路”不清楚,怎么“搞交通”

如果把大脑中的神经元比作一个个省份,神经元传导就如同跨省交通。但是,有了山东地图,也有了海南地图,如何从山东到海南,在这张大脑地图中却是一片灰地。脑科学家想知道,神经元在大脑中位于哪个位置、长什么样子,更想知道神经元传导的奥秘。可是“路”都不清楚,怎么“搞交通”?

此前,骆清铭团队花了整整10年时间,开发出给生物组织拍“3D全身照”的尖端显微镜技术。这款名为MOST的三维相机尤其擅长捕捉大脑等器官的精细结构,甚至可以看清神经细胞的连接方式。也就是说,他们拥有了一个搞清大脑“灰地”的工具。

当时,有人劝骆清铭可以收手了。毕竟一个物理学家想绘制小鼠三维脑图谱,有点异想天开。更何况,从本世纪初开始,各国科学家都在为三维脑图谱而疯狂,他们将切片厚度由40微米推进到25微米,再到10微米。就连美国“脑计划”项目也曾组织过一帮科学家,向极致精度发起冲击,但最后都没有成功。

可是,骆清铭还是决定马不停蹄地冲击下一个高峰——绘制单细胞分辨率的小鼠脑立体定位图谱。小鼠约90%的基因



骆清铭脑空间信息学团队绘制的小鼠三维脑区和立体定位图谱 ■ 资料图

与人类同源,在生理、病理等方面与人类高度相似。由于人脑比鼠脑复杂1000倍,目前尚无大科学工程直接支持人脑图谱开发。而高分辨率的MOST三维相机能拍到比传统成像清晰100倍的图像,这使传统小鼠脑图谱不再适用,建立新的三维脑图谱成为可能。

骆清铭将目标瞄准了1微米、任意角度切面。这一难度究竟有多大?

中国解剖学会理事长李云庆告诉笔者,1微米相当于头发丝直径的1/50,但也就是这1微米切片厚度,可以将神经元内部切开,而以往技术最多达到切片厚度10微米、轴向分辨率百微米,尚不足以区分单个细胞。任意角度切面用在B超等检查中最能说明问题——超声波探头不可能正好以90度接触人体,可能是30度或135度,只有实现任意角度切面,才能更精准地检查。

## 愿花10年做1件“笨”事

学物理出身的骆清铭,从不敢妄称自己是神经科学家。可等这项研究完成后,很多人都说,这个团队人人都是神经解剖学家。

2010年,论文第一作者丰利还是一名

华中科技大学生物信息学的博士生,每天与DNA、基因打交道。博士快毕业时,他才接触到这个项目:“我怎么也没想到,自己有一天会变成‘绘图’大师。”

传统脑图谱呈现的是模糊的二维切片信息,就像一张平面的纸质地图,无法完整展现大脑神经细胞的三维形态、大小、位置,以及神经元之间的连接。而他们要做的就是让这张地图“站”起来、“动”起来。

“我们做的第一件事是手绘脑区图。”丰利最开始接触的图谱是一本100多页的册子,那是当时的金标准——切面厚度25微米、轴向分辨率100像素,只有冠状面、矢状面,可以通俗地理解为只有X轴、Y轴,且画质粗糙,想要以此为蓝本构建三维模型几乎不可能。

要想实现1微米、任意角度切面,研究人员要提供比金标准更精细的坐标轴——不只有横向平面的X轴、Y轴,还有纵深平面的Z轴。丰利和团队成员几乎每周都在画图,几年过去了,他们竟画上了万张脑区图,熟悉到“随便拿出一张手绘图,就能立刻说出是哪个脑区、哪个位置”。当然,随着机器学习的引入,他们的画图速度也在加快。否则,“从零开始纯手绘,单是画图就需要20年”。

10年后,一个透明的小鼠“水晶脑”呈现在电脑屏幕上,那是他们获取的1.4万

张冠状切面、1.14万张矢状切面和9000张水平切面,最后拼合成小鼠全脑细胞构筑图像。经过染色后,人们可以清晰看到916个脑区,其中236个新发现的脑区揭示了未知的神经连接网络。

很多人问“为什么要花如此长的时间,才能完成这项研究”,骆清铭说,“有时候真的没法回答,我只好回答‘可能我们比较笨’”。现在,他把学生培养成了专家,再也没有人质疑物理学家搞小鼠脑图谱的能力了。

## 更精细的坐标轴, 影响力不止10年

虽然花了10年时间,但骆清铭坚信“这项研究的影响力肯定不止10年”,特别是在脑机接口、人工智能等领域。

不久前,埃隆·马斯克的脑机接口研究让失语者说话。“如果有损植人,就需要确定电极插哪儿更准确。而利用脑图谱提供的更精细坐标,就可以实现‘指哪儿打哪儿’的效果。”骆清铭补充说,人脑图谱与鼠脑图谱的原理是相通的,但现在还需要国家层面的大科学计划支持。

“研究小鼠本质上是通过简化模型,为脑疾病研究提供可干预的模板。”团队成员、华中科技大学武汉光电国家研究中心教授龚辉举例,在小鼠脑图谱中,科学家发现了“记忆编码”的基本回路,这种回路的组织逻辑在人脑中同样存在,只是人脑更复杂;科学家找到了与帕金森病相关的黑质多巴胺神经元集群,可通过光遗传、药物等手段实现精准调控。

研究人员绘制的脑图谱为业界提供了新的金标准,可他们没有将图谱数据“私藏”,而是选择了“开源”。位于苏州的图谱数据可视化与共享平台,正面向公众提供云计算和数据下载服务。“这就意味着,未来新手医生找不到脑干出血点,可以根据图谱寻找。神经外科大夫上手术台前,还可以依据图谱在电脑前实现更精准演练。”李云庆解释说。

看到这项研究成果发表,中国科学技术大学教授薛天第一时间给骆清铭团队发来信息:“几乎所有神经科学家都要使用的Paxinos&Franklin小鼠脑图谱,终于更新换代了。未来工作终于可以用中国人的高精度图谱了。”



## 富含儿茶素的水稻问世

笔者从海南大学获悉,该校南繁学院(三亚南繁研究院)热带作物代谢生物学团队成功培育出胚乳富集儿茶素的水稻新材料——茶稻,为功能型谷物的开发提供了新思路。相关成果近期发表在国际期刊《植物生物技术杂志》上。

茶稻属于类黄酮家族,是茶叶中含量最高的多酚类化合物,具有抗氧化、抗炎及心血管保护等功效。然而,部分人群对茶叶中含有的咖啡碱、茶碱较为敏感,无法通过饮茶汲取儿茶素。

团队负责人罗杰介绍,水稻胚乳中天然缺乏儿茶素,但基于其强大的生物活性,研究团队提出了通过组织特异性代谢工程改造水稻的思路,即利用参与儿茶素生物合成途径的酶,开发胚乳富集儿茶素的功能型水稻。具体而言,研究团队通过创新性整合茶树及其他外源植物的关键功能基因,并结合胚乳特异性表达技术,成功在水稻胚乳中构建了儿茶素的生物合成通路。实验数据显示,改造后的水稻胚乳中检测到表儿茶素、儿茶素等多种组分,其抗氧化活性较对照品种提升显著。

据悉,该研究突破了水稻胚乳中黄酮类物质积累的技术瓶颈,不仅为开发儿茶素强化型谷物提供了实践范例,也为类胡萝卜素、植物甾醇等其他高附加值天然产物在农作物中的定向合成提供了通用技术思路。

王祝华

## 安徽岳西: 订单无人机“飞”出加速度



7月9日,在安徽省安庆市岳西县安徽皓翔航空科技有限公司生产车间,工人在生产无人机。连日来,该企业开足马力加紧生产,工人们铆足干劲赶制订单,跑出“加速度”。

吴均奇

## “太空冰”内部 暗藏纳米级结晶

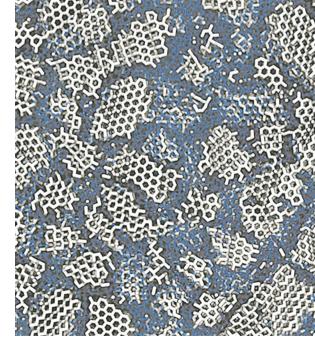
英国剑桥大学与伦敦大学学院联合团队的一项最新研究发现,宇宙中普遍存在的“太空冰”,其内部暗藏纳米级结晶,而非此前认为的那样是像液态水一样完全无序的物质。这一发现颠覆了科学界对“太空冰”的认知,或将对诸多研究领域产生深远影响。相关论文发表于最新一期《物理评论B》。

彗星、冰卫星乃至星际尘埃云里的“太空冰”,与地球上的冰截然不同。过去半个世纪,科学界始终认为,这些“太空冰”因低温冻结而无法形成晶体结构。但最新研究通过计算机模拟与实验验证,首次捕捉到这些神秘冰体内部存在约3纳米宽(相当于DNA单链宽度)的微晶。

团队采用“复结晶”实验方法时获得关键突破:当对不同来源的无定形冰样本加热时,发现其晶体结构竟保留着原始形成的特征,就像一种“记忆指纹”,而真正完全无序的冰体并不具备这种特性。

团队认为,这一发现具有多重深远意义。这些漂浮在宇宙中的“太空冰”就像星际信使,为研究行星形成、星系演变等宇宙过程提供了新的视角。此外,它们特殊的“半晶体”结构可能解释水的诸多异常特性。而且,这种“太空冰”在航天领域极具应用潜力,既可作为辐射防护材料,又能分解为氢氧燃料。

刘霞



低密度  
无定形冰结  
构中有许多  
微小晶粒  
(白)隐藏在  
非晶材料  
(蓝)内  
艺术概念图  
■ 英国剑桥大学

## 全球心脏病死亡人数与一种增塑剂有关



塑料在生活中无处不在 ■ 资料图

塑料制品的安全问题一直受到公众关注。一项发表于《柳叶刀—电子生物医学》7月刊的研究指出了一种常用增塑剂与心脏病死亡的关联,并为这类塑料制带来的巨大健康和经济成本敲响了警钟。

邻苯二甲酸盐是一种广泛使用的化学添加剂,存在于化妆品、洗涤剂、塑料管等各类产品中。研究人员认为,当这些化学物质分解为微小颗粒并被人体摄入后,患肥胖、糖尿病、生育障碍乃至癌症等多种疾病的风险便会增加。

这项由美国纽约大学领导的研究,重点关注了一种名为邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(DEHP)的邻苯二甲酸盐,它常被用于食品容器、医疗器械等塑料制品的柔韧性。此前有研

究表明,接触这一化学物质会引发心脏动脉的炎症,继而增加心脏病发作或中风的风险。

在新的研究中,团队估计,在2018年,日常生活中接触这种增塑剂导致全球55~64岁人群中超过35.6万人死于心脏病,占该年龄段心脏病死亡总人数的13%以上。据估算,研究中确定的死亡案例造成的经济负担约为5100亿美元。

论文第一作者、纽约大学格罗斯曼医学院的Sara Hyman表示:“通过强调邻苯二甲酸盐与全球主要死因之间的联系,该研究为证明这类化学物质对人类健康构成的巨大威胁增添了大量新证据。”

研究团队使用数十项人口调查

中的健康与环境数据,估算了200个国家和地区的DEHP接触情况,其中包括含有这一塑料添加剂分解产物的尿液样本。死亡率数据则来自美国华盛顿大学健康指标与评估研究所。

尽管该增塑剂在全球都有使用,但研究显示,在中东、南亚、东南亚与太平洋地区,与之相关的心脏病死亡人数远超其他地区,最高占总数的42%,其中印度死亡人数最多,超过10万人。作者认为,一个可能的解释是,这些地区正处于塑料生产的繁荣期,但对塑料产业的限制却少于其他地区。因此,人们接触这些化学物质的比例更高。

论文通讯作者、纽约大学格罗斯曼医学院的Leonardo Trasande表示:“世界上哪些地区首当其冲受到邻苯二甲酸盐对心脏风险的影响是显而易见的。研究结果强调了制定法规以减少与这些毒素接触的紧迫性,特别是在那些受快速工业化与塑料消费影响最严重的地区。”

Trasande指出,该研究并未打算在没有考虑其他化学物质的情况下,证明DEHP会直接或单独增加心脏病的风险。他同时强调,这次研究没有包含其他年龄组的心脏病死亡率,因此,与这些化学物质相关的心脏病死亡总人数可能更多。

下一步,研究人员计划追踪减少与邻苯二甲酸盐的接触会如何影响死亡率,并计划将研究范围扩大到这些化学物质引发的早产等其他健康问题上。

王体瑶

## 四川攀枝花: 数“智”改造提升生产能力



近日,四川省攀枝花市的鞍钢集团攀钢钒板材厂1450热轧产线一片繁忙,先后进行6次技术改造后,产线设计生产能力大幅提升,这也是攀钢钒重要的成材生产线。

刘忠俊

## 江西瑞昌: 新能源充电桩生产忙



7月9日,江西省瑞昌经开区智造小镇江西瑞华智能科技有限公司生产车间内,工人正加紧生产新能源汽车智能无线充电桩。

魏东升