

“团体作战”实现神经元自动化精确测量

● 本报记者 张晴丹

人脑是由数百亿个神经元连接而成的复杂网络。大规模神经元形态重建算法开发、基准测试与准确性度量对了解大脑的发育和功能以及神经系统疾病诊治具有重要意义。

东南大学脑科学与智能技术研究院联合多个国内外团队,在神经元自动追踪算法基准测试与性能预测方面取得重要研究进展。相关成果近日发表于《自然-方法学》。

一个巨大的挑战

大脑是非常重要的器官,其中包含 860 亿个神经元,而大脑发挥功能的基础正是这些如星辰大海般的神经元。

“为了深入了解大脑的功能和背后的原理,我们需要先了解神经元的形态。但是,获取形态完整的神经元非常困难,需要耗费大量时间和人力成本进行人工标注。一种可行的方法是使用自动算法进行神经元形态的重建,但目前业界尚缺乏标准的数据集和准确性评估方法。”论文作者、东南大学博士刘裕峰在接受记者采访时说。

“然而,光学显微镜数据集中的神经元追踪仍然需要大量手动操作,非常耗费人力。虽然已经提出了许多自动跟踪算法,但使用效果令人沮丧,因为不同方法得出的结果的质量在不同成像条件下差异很大。”论文第一作者、东南大学脑科学与智能技术研究院研究员 Linus Manubens-Gil(中文名林霖尔)在接受记

者采访时说,该领域面临的一个挑战是开发完全自动化的神经元追踪工具。

但在过去 40 多年里,开发此类算法的尝试表明这是一个巨大的挑战。“虽然许多研究团队提出了自动追踪算法,但在特定数据集(例如在某个实验室中生成的数据集)表现良好的工具并不适用于其他团队的研究。”Linus Manubens-Gil 说,因此,另一个挑战就是为现有工具定义开放标准进行基准测试。

一项多方面的研究

“对于一个研究领域来说,标准化是最基础也是最难的一步,一旦实现数据和方法标准化,后面的研究就相对容易,也避免‘自说自话’。”研究人员表示,目前业界缺乏高质量的测试数据(“金标准”)和测试方法,而他们的研究解决了这个问题。

研究团队从神经元重建图像中选取了 166 张神经元图像,并手动标注得到了其“金标准”重建形态,用于自动追踪算法的后验基准测试。

作为这项研究的一部分,研究团队开发了一个交互式网络应用程序,使用户和开发人员能够可视化图像数据和神经元重建结果并对它们进行各种分析。不同的算法可以提供互补信息,他们因此开发了一种迭代组合不同算法的方法来产生一致的重建结果,提高了自动重建方法的可访问性、准确性和效率。

该研究的另一个贡献是,开发了一种预测神经元自动重建算法准确性的新

方法,使用图像质量的特定指标和一组重建结果作为输入,而无须手动注释图像。

“目前, BigNeuron 注释数据集和基准算法已用于数百项研究,毫无疑问,它

将成为研究人员开发新算法或确定哪些现有算法最适合特定实验的主要资源。”论文通讯作者、澳大利亚新南威尔士大学教授 Erik Meijering 表示。

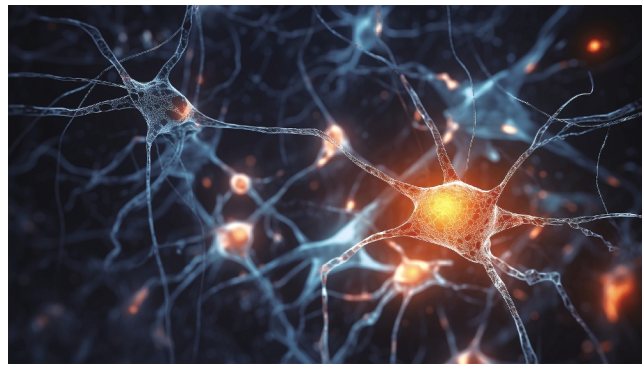
总而言之,这项研究为消除各种技术障碍设定了一个标准,最终目标是了解单个神经元和神经网络如何在健康和疾病研究中发挥作用。

一场友好的竞争

这项研究之所以能够顺利开展,是因为多国计算机科学、神经科学、神经信息学等不同学科的研究人员的合作。这篇论文的作者多达 65 人。

过去 10 年里,研究团队在计算机视觉和生物医学图像分析领域组织了许多国际竞赛,目的是客观地比较最先进的算法在解决各种问题时的性能。

但是,除了回答“当前谁是最好的”问题之外,这些参赛研究中的大多数在创造机会和促进协作方面对该领域的贡献甚微。有些人甚至将此类研究称为“搏



图片来源:摄图网

击俱乐部”。

相比之下,此次开展的研究项目从一开始就是“团体作战”,“鼓励计算机科学家、神经科学家和神经信息学家在多年来组织的各种编程马拉松和研讨会中携手合作。论文中长长的作者名单证明了这一点。”Erik Meijering 表示。

研究团队在通用开放平台 Vaa3D 上对单神经元自动追踪算法进行基准测试,举办一系列编程马拉松等活动,开发了 16 种自动追踪算法,并以“金标准”数据为参考,量化了 35 种自动追踪算法(16 种算法的变体)的重建质量。

这是一场友好的竞争。这与传统的基于奖励的支持神经科学研究的机制截然不同,后者不可避免地让实验室相互争斗。

“我希望,我们的研究能够激发新算法的开发,我们开发的工具能促进对光学显微镜中神经元的追踪。”Linus Manubens-Gil 说。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41592-023-01848-5>

高灵敏钙信号荧光蛋白探针“尼莫”问世

本报讯 近日,北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室教授章晓辉团队、生命科学学院教授王友军团队与中国科学技术大学教授唐爱辉团队合作,开发构建了一类检测钙信号的新型荧光蛋白探针“尼莫”(NEMO)。相关成果在线发表于《自然-方法学》。

生命体的许多活动都离不开钙离子信号分子。在相关领域内被广泛应用的钙探针主要包括有机小分子类探

针和遗传编码的(荧光)蛋白探针(GECIs)。其中单荧光 GECI 工具为 GCaMPs 系列,由钙感知和荧光反应两大模块组装而成。钙感知模块包含钙结合蛋白(如钙调蛋白 CaM)及其靶肽(如 M13/RS20),荧光反应模块为环化重排的绿色荧光蛋白 cpGFP。

科学家发现,通过改变 CaM、M13 与 GFP 三个元件之间的连接方式,可改善探针的表现。因此,从 2001 年最初构建的 GCaMP1 至 2023 年最新发展

的 GCaMP8 系列,灵敏度和反应速度显著改善,但它们的反应幅度,即对钙信号大小的分辨率和线性动态范围始终有待提高。

对此,团队从增强 GECI 对钙离子浓度变化的荧光反应大小出发,采用亮度更高的新型荧光蛋白 mNeoGreen(mNG)替换广泛使用的 cpGFP,结合多种设计及优化策略组合,构建了含几十个候选复合分子的 GECI 库,并通过系统的钙离子成像筛选和体外鉴定,

最终得到了一组名为 NEMO 的新型 GECI 探针。

与现有的 GCaMPs 系列探针相比,NEMO 的灵敏度及钙反应幅度有了显著提升,在领域中首次实现 GECI 探针细胞内钙信号的反应幅度超过 100 倍;同时具有更好的抗光淬灭能力与 pH 稳定性,并能实现对钙离子水平的绝对定量测定。

(陈彬)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41592-023-01852-9>