

从“懂”到“不理解”，他们从多维度解析大脑

● 本报见习记者 江庆龄

过去10年间，刘赐融聚焦猕猴脑图谱研究，开展了系列工作。随着研究日益深入，刘赐融一度觉得自己“懂”大脑了。他看到了更精细的脑解剖分区，揭示了更丰富的脑连接模式，了解了更多样的脑细胞类型。

可再往前走，刘赐融却觉得眼前的情形扑朔迷离，开始“不理解”大脑了。面对错综复杂的大脑结构和特征，他开始追问：背后是否有一套简单易懂的基本规律？

近日，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）研究员刘赐融、孙怡迪，杭州华大生命科学研究院副研究员郝世杰，澳大利亚莫纳什大学教授马塞洛·罗萨等合作发表于《科学》的论文，在一定程度上回答了这个问题。

他们以普通猕猴为动物模型，发现大脑皮层里藏着两个方向相反的“分子梯度轴”。一个端点位于古老皮层，犹如城市里的“老城区”，处理情绪记忆；另一个端点位于初级感觉皮层，类似于“工业区”，处理感觉输入。“城市”从这两个端点向中间延伸，在交汇处形成“创新区”，也就是负责思考、决策、想象等高级认知的“联合皮层”。

追溯大脑“来时路”

大脑能够思考、感知和想象，离不开背后的神秘“地图”——脑区。这是理解人类“智慧”如何产生的重要基础。而刘赐融最关心的脑区是大脑皮层，它是哺乳动物负责感觉处理、运动控制及高级认知功能的核心结构。

在灵长类漫长的进化历程中，大脑皮层经历了显著的表面扩张，逐渐形成视觉、听觉、运动、语言、记忆等高度多样化的功能区域。这套精密有序的皮层结构是如何形成的？

20世纪50年代至80年代，一批神经生物学家基于动物脑解剖观察，先后提出了多种理论假说，如双重起源假说、锚点假说、系带假说等。这些假说在解释皮层扩张模式、区域特化及皮层等级等方面存在显著差异。刘赐融指出，这些分歧在很大程度上源于既往研究多局限于单一物种或单一尺度，缺乏



研究示意图。 脑智卓越中心供图

能够跨越微观基因程序与宏观神经网络架构的系统性证据。

近年来，空间转录组学、磁共振成像与逆向神经示踪等多模态技术的发展，为追溯大脑的“来时路”提供了可能。与此同时，合适的研究对象同样十分重要。

灵长类大脑体积巨大且皮层高度折叠，二维切片往往难以垂直于皮层表面切割，难以完整采集皮层所有的层状结构样本，也大幅增加了后续三维重建、跨模态配准和全脑可视化分析的难度。

普通猕猴则是少有的例外。这种小型非人灵长类动物在神经科学和脑疾病研究中有独特的优势。它们的大脑体积小、结构完整，保留了灵长类皮层的所有核心区域，且表面光滑。此外，普通猕猴大脑的二维切片能够完整覆盖皮层各层结构，能够大幅降低数据重建与配准的复杂性，非常适合做“脑地图”的测绘工作。

发现“双极地图”

团队首先把普通猕猴大脑切成薄片，逐一标记不同位置、不同细胞的“身份标签”，也就是基因表达特征。基于此，通过整合多模态磁共振成像数据和神经示踪数据，他们构建出三维全脑图谱，并进一步将三维空间转录组分割并展平为二维平面图。由此，他们可以在全皮层尺度上解析基因、细胞与功能网络的对应关系。

有了这张高精度的猕猴全脑整合图谱，联合团队进一步分析了细胞类型

和基因表达的空间分布规律。

“皮层中的特异性基因和细胞类型并非随机分布，而是受控于一个全皮层尺度的‘相反分子梯度’。”刘赐融将之形容为有着两个锚点的“双极地图”。

具体而言，初级感觉皮层梯度(Pr)锚定于初级感觉皮层，向联合皮层方向逐渐减弱；异皮质梯度(AI)则锚定于边缘皮层和边缘旁皮层，同样向联合皮层方向递减。两个梯度呈现显著的负相关，而联合皮层则位于这两个梯度的交汇区，表现出混合的分子特征。

这种分子特征的对立，在整个大脑皮层表面形成了一个连续覆盖全脑的“Pr-AI分子梯度轴”。这个梯度轴不仅主导着灵长类大脑皮层中细胞类型和基因表达的空间分布，其在局部空间上的陡峭跃变还能够较为精准地界定皮层区域的解剖边界。

值得一提的是，Pr-AI分子梯度轴在出生时即已初具雏形，并在后续发育过程中不断“精细化”，好比一张被基因程序和后天经验共同打磨出来的“智慧地图”。

跨物种分析进一步显示，类似的双向梯度模式在小鼠、猕猴和人类大脑中同样存在，表明这可能是哺乳动物皮层组织的一个基本规律。

“考虑到大脑皮层的区域形成及进化发育过程与丘脑保持着紧密的协同关系，我们进一步探究了这一皮层组织原则上是否延伸至皮层下结构。”刘赐融补充道，“Pr-AI分子梯度轴与丘脑的基因表达模式形成了‘镜像’对应，并与已知的丘脑-皮层投射拓扑结构相吻合。”

这一系列发现表明，“互斥分子梯度”是灵长类大脑组织的“核心骨架”，也为长期以来关于皮层起源的争论提供了新的统一解释。过去看似对立的理论推测，实际上是落在同一条组织轴线上、方向相反的两个“对立锚点”。

正是在这两个梯度的交汇与平衡中，承担高级认知功能的联合皮层得以形成。这意味着，大脑中支撑记忆、判断、语言和想象的复杂网络，背后或许有一张更基础、更朴素的“城市规划图”。

审稿人评价，这项研究“为理解大脑组织规律的演化奥秘提供了全新的

视角”“极大推动了以猕猴进行大脑研究的领域发展”“有望成为未来整个哺乳动物大脑研究的奠基性模型”。

共闯“技术关”

研究的起点在4年前。2022年，在脑智卓越中心的总体布局下，刘赐融团队、孙怡迪团队与杭州华大生命科学研究院研究员刘龙奇团队组建了“猕猴空间转录组”攻关团队。

刘赐融长期利用超高清磁共振成像技术研究猕猴脑图谱，在脑网络和连接组分析方面积累深厚；孙怡迪团队与刘龙奇团队则在空间转录组和生物信息学分析方面发挥优势。

这无疑是强强联合、优势互补，但在合作初期，他们却遇到了“语言不通”的问题。不同技术体系、分析框架和问题意识之间，往往需要一个彼此磨合、相互“翻译”的过程。

为此，团队决定先用结构相对简单的小脑皮层“练手”。在具体科学问题的牵引下，团队一边推进研究，一边加深对彼此方法体系的理解。2024年9月，他们与多位合作者共同在《科学》发表论文，发布跨物种小脑皮层单细胞空间转录组图谱。

“经过这几年的深度合作，我们已非常了解彼此，也逐渐掌握了如何把空间转录组数据和磁共振成像数据结合起来分析。”刘赐融说。

罗萨团队的加入，则与国际灵长类介观脑图谱联盟(ICPBM)有关。

ICPBM是中国科学家发起并主导的国际合作联盟，计划在未来10年内构建一个全球性、开放协作的科研网络，致力于人类全脑介观神经联接图谱攻关。莫纳什大学正是联盟首批签约单位之一，罗萨是联盟首批成员之一。

以ICPBM为桥梁，双方的合作进一步深化。刘赐融介绍：“罗萨团队长期持续收集不同脑区之间的连接数据，建立了一个非常庞大的数据库。正是在这些数据的帮助下，我们能够发现皮层-丘脑的分子梯度和连接模式的深度协同关系。”

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1126/science.aea2673>