

打破神经科学“数据孤岛”，为三模态整合“搭桥”

● 本报记者 江庆龄

王凯,电子工程专业背景,因为对大脑好奇,逐渐转向新型神经光学成像技术研究。徐圣进,读书时期就在神经科学领域深耕,同时很喜欢“倒腾技术”。这样的两个人在美国霍华德·休斯医学研究所相遇。

2021年,回国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)的徐圣进再一次和王凯相遇。

王凯谈起实验室被“卡”许久的课题,徐圣进一下来了兴趣。双方一拍即合,决定携手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。

最终,他们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。相关研究成果近日发表于《细胞》。

打破“数据孤岛”

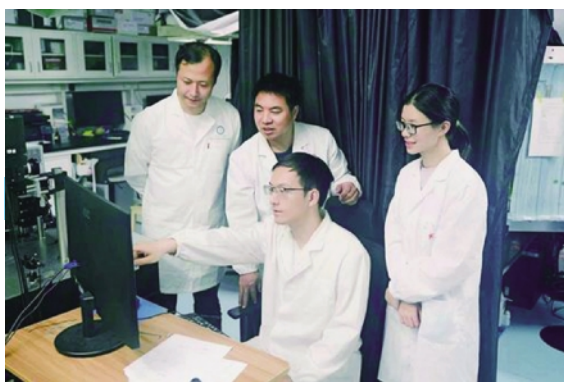
如果说大脑是一个极其精密的信息处理系统,神经元就是其基本计算单元。但不同于由“0”和“1”组成的计算机语言,单个神经元携带的信息要复杂得多。

“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。”脑智卓越中心研究员王凯表示。

“对于神经科学来说,功能、结构和分子是神经元三个最基础的性质,分别对应细胞转录组、神经解剖/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。”脑智卓越中心研究员徐圣进告诉记者。

得益于过去几十年间各类生物技术的发展,人们获取了大量脑科学相关数据。这些海量数据在各自领域发挥着巨大作用,但以单模态为主,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,过去往往只能获取单一模态信息。”王凯说。



王凯(左一)、徐圣进(左二)和团队成员在讨论问题。
脑智卓越中心供图

近年来,国际上已陆续发展出“功能-分子”“功能-结构”“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,团队开发的IMC平台首次在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,实现了“鱼和熊掌兼得”。

第一项突破是一套兼容的多模态解析实验流程。

“这里涉及非常多的技术细节,每一个都会引出新问题。”王凯表示,举例来说,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,团队为此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,但这可能破坏神经元,导致分子信息损失,甚至造成神经元丢失。

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。在该技术的帮助下,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。“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。膨胀的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。”徐圣进解释道。

此外,为提高分子的检测率,团队还采用了杂交链式反应。“一旦识别出一个目标分子,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。”徐圣进说。

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。

眼见为实获得新发现

团队并未止步于技术突破。依托IMC,他们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,并进一步获得了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亚细胞定位均呈现出一定特征。“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,并进一步发现此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,他们验证了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。”王凯告诉记者。

同时,IMC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下载。“我们希望这项工作提供的三模态的基准数据库,能够助力人工智能发展。”徐圣进说。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.05.041>

5.041