

大脑是自然界最复杂精密的系统,吸引科学家们孜孜不倦地探索。

历经十年攻关,中国科学院院士骆清铭教授率领海南大学生物医学工程学院和华中科技大学脑空间信息团队,成功绘制出小鼠三维脑区和立体定位图谱(以下简称STAM图谱)。该成果以1微米各向同性分辨率(即在任意方向上都具有相同的清晰度)实现了脑结构的精确测绘,为解密脑科学提供了关键工具。

相关研究于7月2日发表于国际顶级期刊《自然》杂志上,被国际同行誉为“极具意义的重大成就”。

数年攻坚:难度堪比在一粒米上雕刻整部《红楼梦》

2014年,骆清铭团队宣布能获取单细胞分辨率小鼠全脑图像,引发国际学界质疑。当时国际最先进的艾伦脑图谱分辨率仅10微米(约头发丝直径),尚无法清晰呈现全脑各处的单个细胞。

“实现单细胞分辨率的图像重建,意味着光学原始图像的三维分辨率必须达到1微米,难度堪比在1粒米上雕刻整部《红楼梦》,是前所未有的挑战。”骆清铭团队成员、海南大学生物医学工程学院研究员丰钊表示。

据介绍,脑图谱是研究大脑结构与功能的重要工具。传统的脑图谱通常呈现为模糊的二维切片信息,图谱相邻切面之间相差数百微米,无法完整展现大脑神经细胞的三维形态、大小、位置及神经元之间的连接。这种图谱就像一张静止的纸质地图,虽能提供一些信息,却难以为我们提供对大脑细节的全面理解。

骆清铭团队基于自主研发的显微光学切片断层成像技术将小鼠大脑转化为透明“水晶脑”,成功获取了包括14000张冠状切面、11400张矢状切面和9000张水平切面在内的亚微米分辨的小鼠全脑细胞构筑图像。这一突破性成果历经10年攻关。

该研究成果发布的STAM图谱好比为大脑配备的“精密导航”,可以在神经系统疾病研究中发挥关键作用。

“这次发布的STAM脑图谱有两个数量级的精度提升,神经科学家经常使用的小鼠脑图谱终于更新换代,可以用中国人的高精度图谱了。”接受媒体采访时,中国科学技术大学生命科学与医学部执行部长薛天说。

中科院院士骆清铭团队在脑图谱研究领域取得新突破

■海南日报全媒体记者 黄婷

三维重构:绘制“大脑空间导航图”

据介绍,拿到海量小鼠脑数据后,该团队最初尝试通过传统方法人工绘制脑区边界,却陷入困境:图像质量不佳,深部边界模糊难辨。如果要手工描绘成千上万张图像(每张图像涉及上百个脑区),估算需27人全年无休,工作量惊人。

为绘制出高质量“脑地图”,该团队于2018年优化染色方法,成功获得全脑细胞清晰可见的理想数据。面对三维脑区划分的核心难题,他们创新采用“计算机图像匹配技术”,将参考文献里提供的脑区边界线索,叠加到团队获取的数据上。同时,发挥MOST技术高分辨率的优势,巧妙将图像重切为矢状面(左右)和水平面(上下),多角度反复修正边界,确保三维空间精准无缝。最终诞生的STAM图谱,彻底消除了传统图谱的“锯齿”问题,三个标准切面边界完美衔接。

处理高达10TB的微米级图像是另一挑战。该团队自主研发了处理海量三维图像的数字化流程,实现两大关键突破:一是在数字空间中,将大脑精准摆正到标准位置;二是数字化复原样本因脱水、包埋造成的形变,使其接近真实状态。

最终,基于数万张涵盖冠状(前后)、矢状(左右)、水平(上下)三个标准视角、细胞清晰可见的超清图像,该团队成功划分并标注了916个脑区的精确三维位置(含236个新发现亚区)。这些脑区边界在三维空间中连续完整、无缝衔接,每个脑区都有明确“坐标”与清晰“边界”,解决了传统图谱的“飞地”和空白问题。其革命性还在于首次实现了从任意角度生成1微米分辨率的脑切面图像,并能清晰呈现非标准切面的细胞特征,为探索“脑宇宙”提供了划时代的“立体说明书”。

这场历时十年的技术长征,将脑图谱研究推向了全新的微米时代。

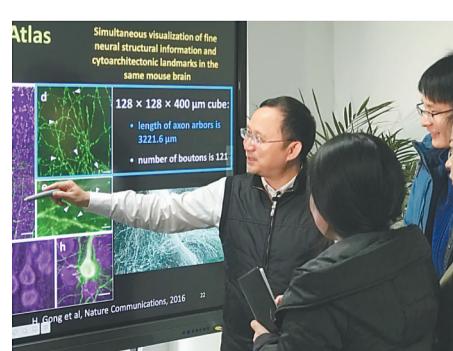
小鼠与人类基因高度同源(约90%),其研究成果是了解人类生命规律的关键桥梁。骆清铭团队建立的图谱绘制方法和统一空间坐标框架,为未来绘制猴子乃至人脑图谱提供了宝贵模板和方法基准,为深入探索大脑发育、演化及各类疾病机制奠定了坚实基础。

据了解,传统脑图谱划分粗略,难以揭示大脑精密网络的本质。STAM图谱则划分出916个脑区(其中236个是全新发现),首次在微米尺度(接近细胞级别)清晰呈现了神经元及其连接的确切位置。这种前所未有的精细度,使科学家们能深入解析特定神经元的分布规律、神经环路的连接方式,以及疾病(如脑萎缩)背后的深层机制,推动医学研究的根本变革。

为了让全球科学家能共享资源,该团队开发了可视化与共享平台,提供云计算和数据下载服务。这套图谱通用性强,能与传统图谱兼容互通。更重要的是,它突破了传统图谱的视角限制,实现了三维空间内任意角度观察——科学家可以像旋转地球仪一样,从头顶、侧面、斜角等任意方向查看大脑结构,极大拓展了研究维度。

据介绍,STAM图谱将成为对抗脑疾病的关键钥匙,其微米级的精度将深刻推动脑疾病的早期诊断与精准治疗。丰钊举例说明,阿尔茨海默病标志性病理特征 β 淀粉样蛋白($A\beta$)斑块,往往在症状出现前的15—20年就开始在大脑多区域悄悄沉积,传统方法难以精确定位。而STAM图谱如同为大脑装上GPS这个“精密导航系统”,可对脑模型中每个 $A\beta$ 斑块进行三维空间标记,定量分析其分布规律与演化进程,避免因定位偏差导致的研究误判。在帕金森病研究中,图谱能精准锁定中脑退变的多巴胺能神经元位置,揭示细胞层面的病变机制。此外,基于小鼠模型,可以客观评估药物在特定脑区的疗效,加速神经疾病的新药开发。同时,通过对比人类对应脑区,还有助于揭示某些脑疾病易感性的进化根源。

历经十年心血绘就的这份高精度“大脑空间导航图”,将为人类开启了了解与征服脑疾病的新篇章。■



骆清铭(左一)讲解绘制图谱时使用的多种图像。



骆清铭团队成员对小鼠脑样本的质量开展评估。
本版图片均由海南大学提供