

2021年第1期 总第1期

# 双脑中心

秋季刊 2021

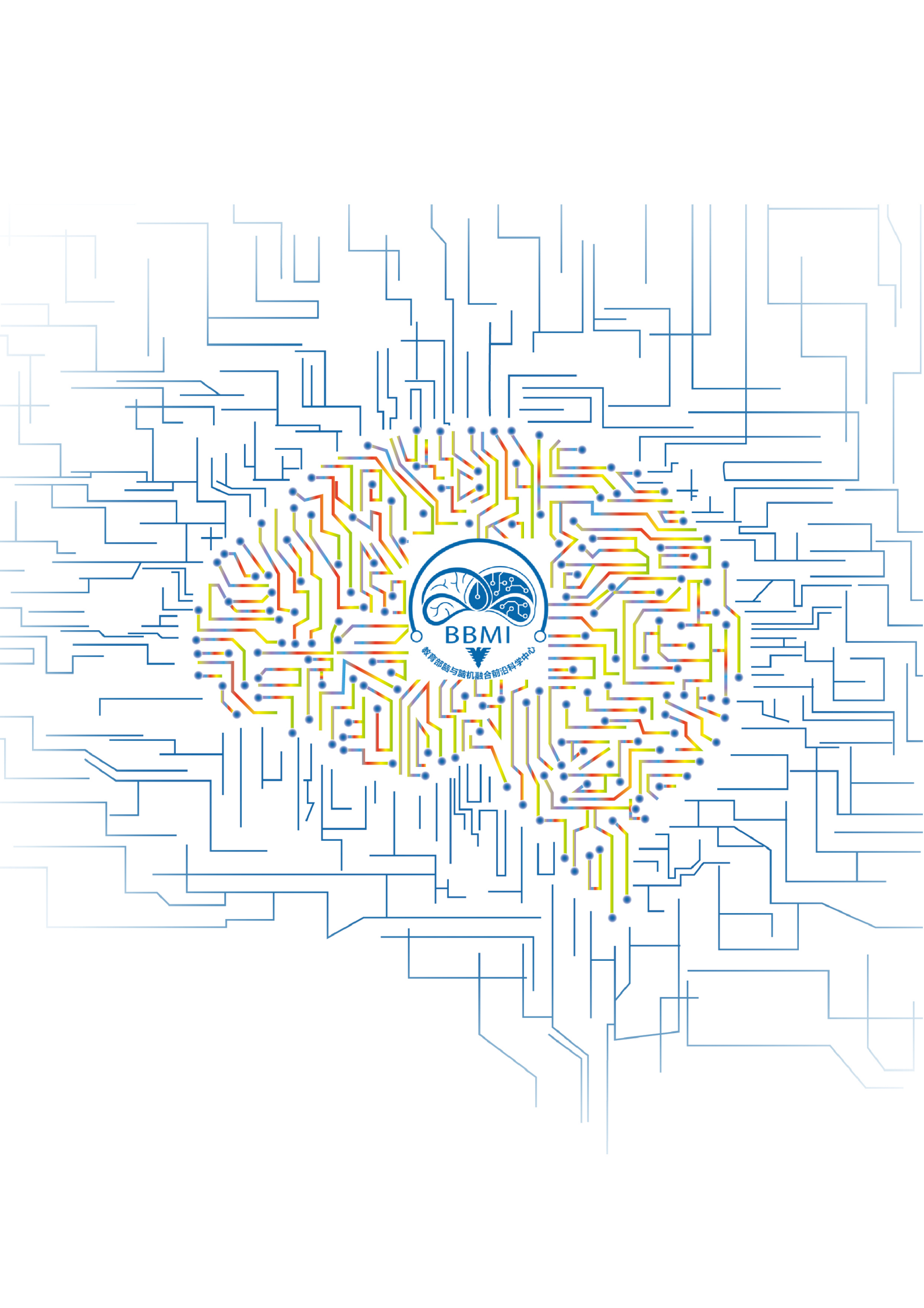
Page 1

解码情绪的  
控制开关

Page 6

发现猕猴的  
“精神疲劳” 机制







- 01 首席科学家寄语 段树民
- 07 双脑中心年会概览
- 11 双脑中心新引进PI寄语

## 研究发现

- 01 揭秘“愤怒情绪”与“攻击行为”的大脑控制开关  
段树民&虞燕琴课题组
- 02 社交行为调控的全新神经环路机制  
徐晗课题组
- 03 介尺度解析学习记忆过程中脑网络可塑性波动机制  
马欢课题组
- 04 解析快乐神经递质受体的结构密码  
张岩课题组
- 05 下丘脑-神经垂体系统中内分泌神经元的投射图谱与功能解析  
段树民&高志华课题组
- 06 精神疲劳的全脑脑电活动特征  
姚林课题组

## 前沿观察

- 07 脑科学与类脑研究的展望  
蒲慕明
- 08 脑空间信息学  
骆清铭
- 08 脑功能成像从科研到临床的转化  
刘河生
- 09 相分离与突触形成和功能  
张明杰
- 10 认知障碍的诊断进展及临床需求  
吴志英
- 10 神经退行性疾病的诊断：挑战和寄语  
章京

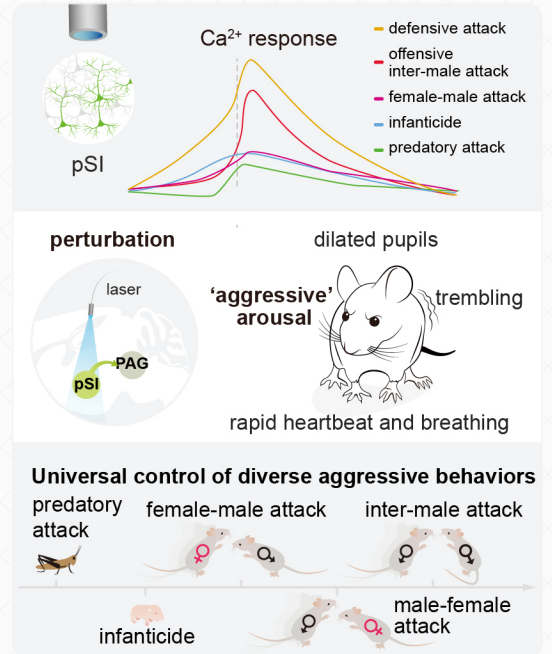
总编辑：段树民 胡海岚  
副总编辑：蒋笑莉 王跃明 斯科  
责任编辑：王银儿 刘源 傅浩莹  
编辑助理：黄佳睿  
美术编辑：格索普生物团队  
特别感谢：Brainnews 团队 Chris Wood

# 揭秘“愤怒情绪”与“攻击行为”的大脑控制开关

《动物世界》这部广为告知的纪录片

展现了许多动物捕食的场景，配上生动的解说，观众可以身临其境地感受到它们怒不可遏的心情，捕捉到它们蓄势待发的攻击意图。而我们在日常生活中受到挑衅和威胁时，也免不了会生气，甚至会进一步做出正当防卫行为。

段树民和虞燕琴教授团队专注于研究攻击行为及愤怒情绪的神经环路基础，他们发现大脑中存在一个控制“愤怒情绪”和“攻击行为”的关键脑区——后侧无名质(pSI)。当小鼠发起打斗，甚至在打斗前做出一些具有威胁性的动作时，该脑区就会变得异常激活；而当该脑区被抑制后，爱打架的暴躁小鼠则立刻变得十分温和。这一发现发表在 2021 年的《Neuron》杂志上，为揭示情绪控制的关键脑区和环路提供了新的证据。通常认为，pSI 属于“情绪中心”杏仁核延伸区的一部分，在很长一段时间内并没有得到人们的关注；但现在该发现证实了 pSI 并非平平无奇，而是调节小鼠各种攻击行为的关键脑区。小至对蟋蟀的捕食，大到同性的威胁，面对不同强度的威胁或刺激时，小鼠的 pSI 神经元以分级强度和差异动态增加其活动，这种方式可以很好地预测和评估各种行为发生时的内在状态和强度。当对 pSI 进行投射环路示踪时，研究者发现 pSI 投射至负责社交中运动控制的中脑导水管灰质 (PAG)；激活 pSI-PAG 神经元后能够瞬间使得小鼠由“平和状态”切换为“战斗状态”，变得“怒目圆睁”，产生呼吸加快、心率增加、身体颤抖等反映愤怒情绪的生



图：本研究模式图

理变化，并且随时准备发动攻击。无论小鼠的内在状态如何，激活 pSI 都能够让小鼠瞬间变成进攻状态。这些结果表明 pSI-PAG 环路与小鼠的愤怒情绪和各种攻击行为密切相关。

“很多研究表明杏仁核损毁术是一种有效控制严重过度暴力的手术方式。但是目前还不清楚损毁 pSI 是否在这类手术中起到重要的作用。需要更多的临床研究以及不断更新的高时空分辨率的成像技术才能给出直接的答案”，研究团队说。他们的下一个重要目标是研究 pSI 的各个神经元群体如何编码与其他社会行为和攻击行为相关的内部状态，了解如何控制不合时宜的攻击行为，这或将能为人类的病理性攻击障碍提供更精确、更特异的大脑环路、细胞或基因靶点。



脑科学是人类理解自然界现象和人类本身的终极领域，是新世纪最重要的前沿学科之一。浙江大学脑与脑机融合前沿科学中心(也称“双脑中心”)以前瞻视角和超前思维持续推进多学科交叉会聚，致力于结合脑科学与人工智能来探索人类智慧的终极奥秘。

今年首季度，双脑中心硕果累累。我们发现了社交行为调控的神经环路机制、“愤怒”与“攻击”的大脑调控机制以及在介尺度解析学习记忆过程中脑网络可塑性波动机制，同时我们还解析了下丘脑-神经垂体内分泌系统的三维精细结构以及快乐神经递质——多巴胺受体的结构密码等等。

丰硕的成果离不开人才的引进与交流”作为过渡衔接，双脑中心大力推进多学科合作和人才交流，促进资源共享。我们邀请了蒲慕明院士、张明杰院士、骆清铭院士、刘河生教授等多位专家学者到场与青年优秀科研人员开展学术交流。同时，我们也引进了多名青年才俊，共同努力将双脑中心建设成为脑科学的国际高地，引领前沿浪潮。

多学科交叉会聚与多技术跨界融合是脑科学未来的常态，诚挚欢迎大家与我们开展更多的多学科学术交流，携手推动脑科学的发展！

段树民 首席科学家

脑与脑机融合前沿科学中心

# 社交行为调控的**全新**神经环路机制

当发现别人遇到困难时,我们可能想要上前帮忙;当经历一件喜悦的事情时,我们可能想要与朋友分享;当自己的能力不足以完成任务时,我们又可能想要寻求他人合作。良好的社交行为是人类正常生活的基石,而社交行为异常往往与自闭症、社交恐惧症等精神疾病密切相关,因此,亟待加深对社交行为的神经环路机制的了解。

“在以往的研究中,VTA-DA→NAc 这条奖赏通路能够调控社交行为的结论已经得到广泛认可,并据此提出了‘社交奖赏’理论。我们的文章进一步探究了激活 DA 神经元上游脑区的功能,是对社交奖赏理论的重要补充。同时,文章也揭示了 BF 这一传统研究热点脑区的崭新功能——调控社会交互行为。”该研究的主要作者汪军副教授说。

行社会交互时被强烈激活,而抑制 BF-SST 到 VTA 的投射通路会导致动物社交行为的破坏,表明 BF-SST 到 VTA 这条投射通路对于正常的社交行为是必需的。

在此基础上,研究团队进一步对 SST 神经元如何通过 VTA 发挥作用进行了探究。VTA 中奖赏相关的 DA 神经元活动受局部 GABA 能神经元紧密的前馈抑制调控,通过体外电生理结合光遗传学的方法,研究团队发现激活 BF-SST 到 VTA 的投射能在更多比例的 VTA-GABA 神经元上记录到突触后抑制性电流,且在 GABA 神经元上的抑制性电流幅度明显大于 DA 神经元。这一现象说明 SST 神经元并非直接作用于 VTA-DA 神经元,而是更倾向于投射到 VTA 局部 GABA 能神经元,从而解除其对 DA 神经元的抑制效应,进而调控社交行为。

“我们的研究揭示了正常生理状态下,BF 脑区调控社会交互行为的神经环路机制。”对于下一步研究计划,汪军提到:“社交行为障碍是众多精神疾病的共有病征,该神经环路是否参与精神疾病中社交障碍的发生将是我们未来重要的研究方向。除了在精神疾病动物模型中探索 BF 神经环路调控社交障碍的具体机制外,我们也将与心理学、精神病学等多学科专家紧密合作,结合功能脑成像和靶向物理干预技术在疾病人群中进一步研究和验证,以期开发临床干预精神疾病相关社交障碍的新策略。”

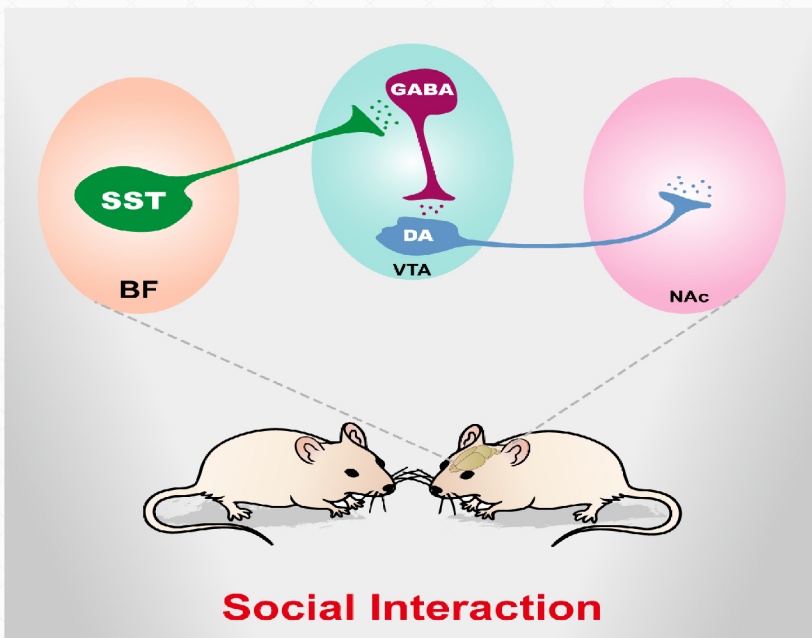
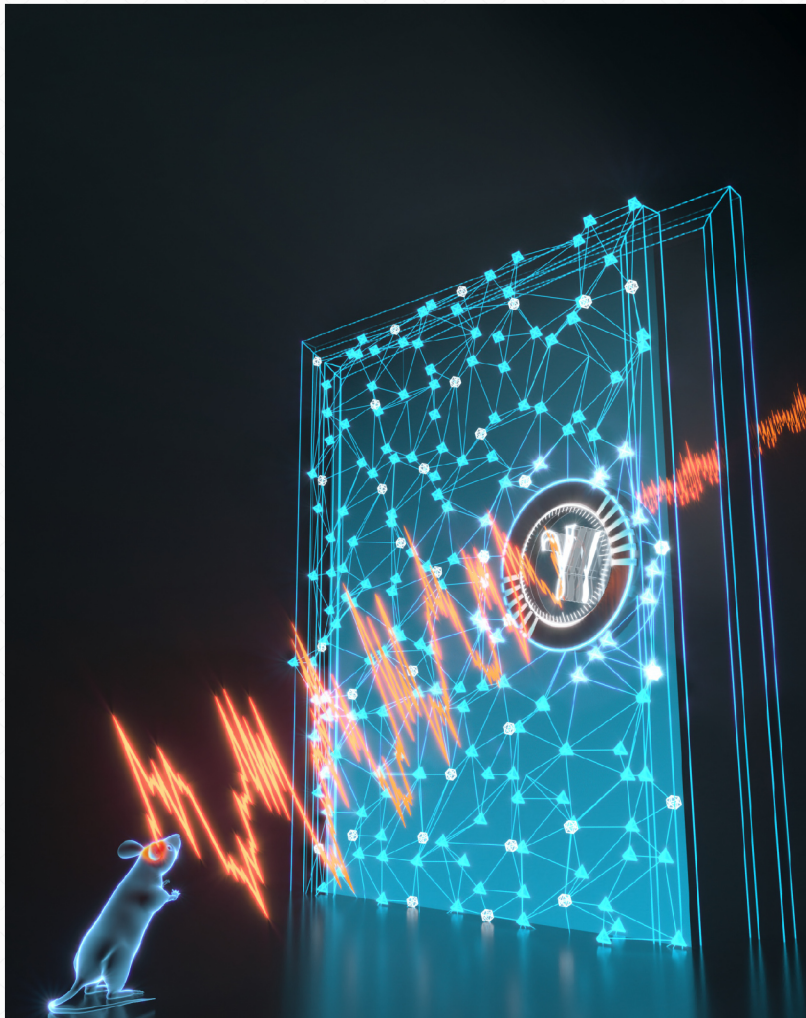


图:基底前脑促进社交行为及其神经环路机制

浙江大学脑科学与脑医学学院的徐晗教授团队于 2021 年在 PNAS 上发表最新研究成果,首次揭示了基底前脑(basal forebrain, BF)调控社交行为的神经环路机制,并发现 BF 到腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)的抑制性投射可以通过去抑制多巴胺(dopamine, DA)神经元对社交行为起到调控作用。

为了探究 BF 与社交行为调控之间的关系,研究团队采用了三箱社交行为测试的手段,通过光纤钙记录的方法来直接测量 BF 神经元的活性。同时,通过光遗传的方法,用光来调控 BF 到 VTA 投射神经元的活性。结果显示,BF 中表达生长激素抑制素(somatostatin, SST)的 GABA 能神经元(BF-SST)在小鼠进

# 介尺度解析学习记忆过程中 脑网络可塑性波动机制



**美妙的时光会以记忆的形式储**存在我们的大脑中,实现“刹那的永恒”。从神经的角度看,这种“永恒”依赖于神经细胞之间的交流,而这种交流表现为神经突触效能的改变,也被称为长时程可塑性。长时程增强(Long-term potentiation, LTP)是长时程可塑性的重要形式。为了弄清记忆的形成和提取,科学家们已经对 LTP 进行了长达半个世纪的研究。“但大部分 LTP 的研究都聚焦于兴奋性神经细胞向兴奋性神经细

胞(E-E)的投射,虽然兴奋性神经细胞向抑制性神经细胞(E-I)投射对于神经网络和神经计算十分重要,目前对于其 LTP 机制却知之甚少。”马欢教授提出了这样的疑问。

“在 E-E 网络中,由‘记忆分子’ $\alpha$ CaMKII 介导其 LTP,但 $\alpha$ CaMKII 在抑制性神经细胞内并不表达,这一看似矛盾的现象使得过去三十多年有很多科学家都在争论 E-I 投射是否存在 LTP。”马欢课题组的何幸

之博士在阅读关于 $\alpha$ CaMKII 的相关文献时发现了这个问题,并提出了一个新的想法:“利用 CaMKII 的广谱抑制剂同样能够损伤抑制性神经细胞的可塑性,这就提示抑制性神经细胞里面可能还存在一种与 $\alpha$ CaMKII 功能相似的分子。”

为了探索这个想法的可能性,团队利用 RNAscope 技术,对 CaMKII 家族在神经细胞的基因表达进行了筛查,发现在 CaMKII 家族中存在一个亚型 $\gamma$ CaMKII 在抑制性神经细胞中富集。而 $\gamma$ CaMKII 敲除的转基因小鼠不仅表现出 LTPE-I 的损伤,长时程恐惧记忆也出现明显损害。而课题组的另一位成员周广骏博士在对 $\gamma$ CaMKII 敲除小鼠的海马体进行在体电生理记录的时候,发现学习记忆并不能增强脑电 gamma 和 theta 频段振荡的能量,即神经网络可塑性受到了抑制,证明神经网络可塑性受到了神经突触可塑性的控制。这部分的研究成果发表在 2021 年的《Neuron》杂志上。

“从 $\gamma$ CaMKII 到神经突触可塑性,再到神经网络可塑性,我们的结果显示了学习记忆过程中抑制性神经元接收到的兴奋性输入发生了可塑性变化,并且可能进一步促使了脑电的在特定波段的增强。同时,我们也阐明了神经细胞可塑性到神经网络可塑性再到学习记忆这一介尺度的分子偶联机制,这或许能够进一步为认知与智力障碍疾病提供一种新的治疗手段——脑电刺激。”马欢教授总结道。

# 解析快乐神经递质受体的结构密码

在我们的大脑中,有一种“快乐”神经递质——5-羟色胺(5-HT,又称为血清素),它能够帮助我们感到愉悦、放松和自信,与我们的满足感和幸福感息息相关。5-羟色胺的绝大部分生理功能是由细胞膜上的G蛋白偶联受体(GPCR)介导的。研究表明,在人体中有12种介导5-羟色胺功能的G蛋白偶联受体,这些受体是治疗抑郁症、精神分裂症、偏头痛等精神疾病的重要药物靶标。虽然长期以来人们对5-羟色胺及其受体功能进行了深入探究,但其功能和分子调控机制还存在众多的科学问题尚未攻克。

2021年3月,浙江大学张岩研究员团队联合中国科学院上海药物研究所徐华强/蒋轶团队在Nature杂志上发表重要研究成果,成功解析了三个不同种类5-羟色胺受体的五个结构。这项研究首次揭示了磷脂PI4P(PtdIns4P)和胆固醇如何调节受体的功能,同时还揭示了药物阿立哌唑(Aripiprazole)如何识别5-羟色胺受体而发挥功能。阿立哌唑是临床上用于治疗精神分裂症的一线药物,同时也被用于治疗抑郁症、双相情感障碍、自闭症等多种常见的精神疾病。本研究的结果为阿立哌唑的精准治疗提供了重要的理论支撑。

“快乐”神经递质5-羟色胺受体背后藏有什么奥秘?利用单颗粒冷冻电镜技术,研究团队首次解析了5个近原子分辨率的5-羟色胺受体与Gi蛋白(抑制型G蛋白)复合物

的电镜结构(2.9~3.1埃)。同时,该研究还首次在5-HT<sub>1A</sub>受体与Gi蛋白作用界面发现了磷脂分子,并鉴定出该分子为PI4P,功能研究显示其对G蛋白的激活具有显著促进作用。除PI4P外,研究团队还在受体与细胞膜界面发现了至少10个胆固醇分子,并证实了这些胆固醇分子在受体功能调节中的关键作用。

5-羟色胺受体又是如何被药物精准识别从而发挥其独特的作用?研究团队以阿立哌唑为对象找到了关键的证据。作为5-HT<sub>1A</sub>受体的高选择性配体,阿立哌唑对5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1D</sub>和5-HT<sub>1E</sub>受体的活性相比对5-HT<sub>1A</sub>受体会弱10至1000倍。结构分析表明结合阿立哌唑的5-HT<sub>1A</sub>受体的TM7胞外端相对其他低选择性受体亚型发生了3埃的外移,从而形成了相对更

大的配体结合口袋以容纳阿立哌唑的喹啉酮基团。同时,结合于5-HT<sub>1A</sub>受体周围的一个胆固醇分子参与了阿立哌唑配体结合口袋的形成,并能够维持配体喹啉酮基团附近TM1和TM7构象。这些发现共同揭示了阿立哌唑对5-HT<sub>1A</sub>受体的高选择性机制。

本研究首次解析了多种5-羟色胺受体与小分子配体或治疗药物及其Gi蛋白复合物的近原子分辨率电镜结构。基于结构信息和功能分析,研究进一步揭示了5-羟色胺受体的组成性激活机制以及抗精神疾病药物选择性识别5-羟色胺受体亚型的分子机制。“快乐”神经递质受体的结构密码被不断地揭晓,以此为基石,科学家有望在不久的将来找到治疗精神疾病的精准靶点,为饱受疾病之苦的患者带去属于他们的“快乐”。

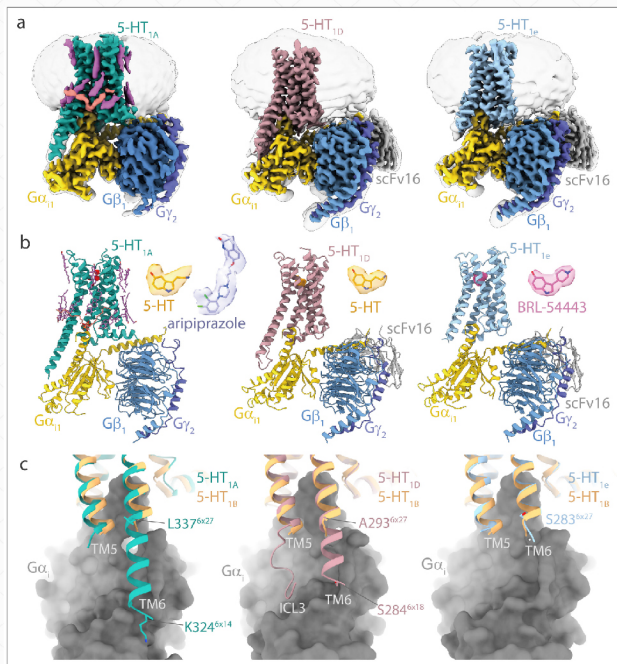


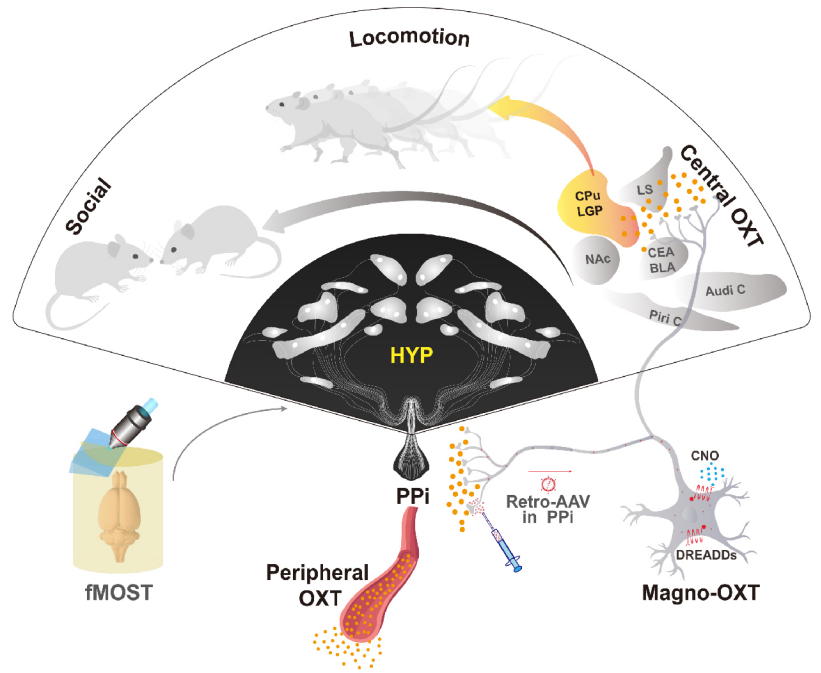
图  
5-HT<sub>1A</sub>、  
5-HT<sub>1D</sub>和  
5-HT<sub>1E</sub>受体与配体和Gi蛋白复合物的冷冻电镜结构

# 下丘脑 – 神经垂体系统中内 分泌神经元的投射图谱与功能解析

**爱、忠诚与信任,这些都与下丘脑 - 神经垂体系统(hypothalamo-neurohypophysial system, HNS)息息相关。**它由下丘脑中的大细胞性内分泌神经元(magnocellular neuroendocrine cells, MNCs)与垂体后叶(posterior pituitary, 又称神经垂体 / neurohypophyseas)构成。MNC发出长轴突投射至垂体后叶,在此释放催产素(oxytocin, OXT)和精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)入血,进一步调控机体的分娩行为和水平衡。近年来,越来越多的证据表明,催产素和加压素在脑内也发挥重要作用,能够直接调控社交和应激相关的行为。但是,由于释放至外周的激素不能通过血脑屏障入脑,它们在脑内的来源一直颇有争议。

近日,段树民和高志华教授团队在 2021 年在 *Neuron* 上发表重要研究成果,应用病毒逆向示踪和荧光显微光学切片断层成像(fluorescent micro-optical sectioning tomography, fMOST)技术,首次重建了 MNC 的精细三维投射图谱,发现部分催产素能内分泌神经元(OXT-MNC)除了投射至垂体后叶,还能同时发出侧枝投射至脑内皮层、杏仁核和尾状核壳核等多个脑区。

研究人员进一步通过化学遗传学手段,选择性地激活或抑制 OXT-MNC,探究其在外周和中枢的作用。结果发现,选择性激活 OXT-MNCs 会升高外周血的催产



**图：通过 fMOST 技术重构大鼠下丘脑 – 神经垂体系统；利用化学遗传学方法特异操控 OXT 大细胞能影响外周血 OXT 水平,并调控大鼠的社交行为等。**

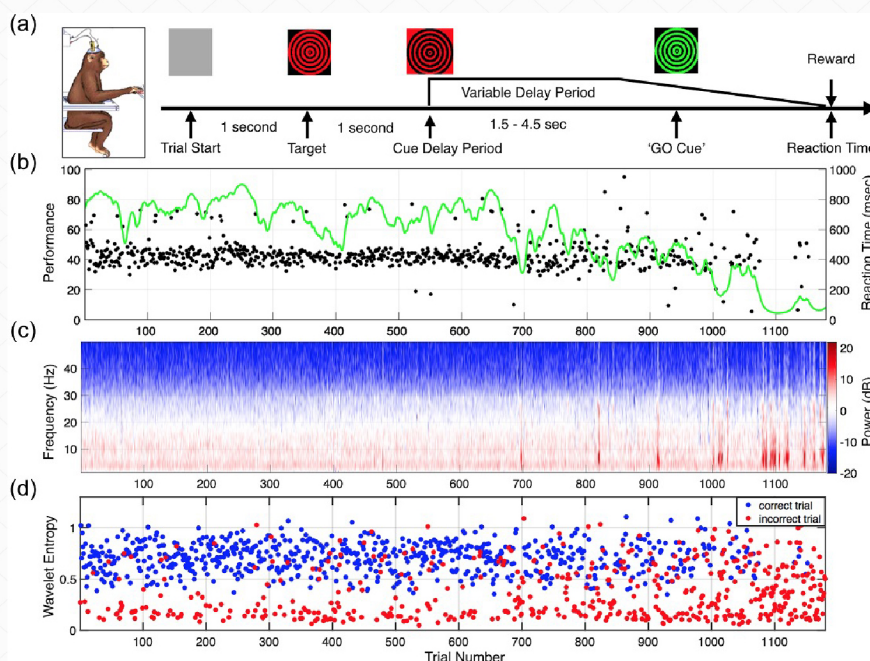
素含量,促进大鼠的社交行为;而抑制这些神经元则会降低血中催产素水平,抑制动物的社交行为,提示内分泌神经元不仅能通过主轴突投射释放激素入血调控外周活动,也能通过侧枝投射在脑内释放神经肽调控动物行为。催产素的脑神经元工作起来就像一个双头“喷雾器”:一个喷头朝着外周血液,调节着我们机体的行为;另一个喷头朝着中枢系统,调节着我们的情感与情绪,

喷洒爱意。

这项研究首次解析了 HNS 的三维高精度投射,发现了内分泌神经元在脑内的侧枝投射,为 MNCs 协调外周和中枢 OXT 介导的行为提供了结构和功能上的证据。同时,研究也为脑内催产素相关中枢行为或疾病的神经机制解析提供了新的证据和见解,为未来研究下丘脑内分泌神经元的外周与中枢功能提供了新的技术策略和思路。



# 精神疲劳的全脑脑电活动特征



图：猕猴脑电信号采集研究范式

对于脑损伤或者慢性精神疲劳的患者而言,如果能够早期预测风险现象,如警惕性降低,并及时发现精神疲劳的发生,就可以结合闭环神经调控的策略进行对症治疗。浙江大学姚林团队针对性地利用脑皮层电流描记法(EECoG)采集非人灵长类动物任务诱发的精神疲劳脑电信号,并从电信号波谱中明确了可用于辨别精神疲劳的特征性脑电信号,成功预测了不同动物或相同动物不同次的精神疲劳行为,为进一步探索个性化治疗性干预提供了很好的参考工具。这一研究于2021年发表在 *Journal of Neural Engineering* 杂志上。

本研究在猕猴的脑内植入10通道硬脑膜外EECoG电极阵列,使得信号采集区域能够覆盖左右脑的枕

叶、颞叶与前额叶脑皮层。清醒猕猴的训练任务包括了提示信号后随机1.5秒到4.5秒不等的延迟时间,通过这一设计增强了它们注意力的消耗,使其更加容易诱发“精神疲劳”,提高任务的失败率。而记录到的数据分析也主要基于该任务中“成功”与“失败”行为下的EECoG脑电信号。研究团队选择被定义为高阶频谱(higher order spectral temporal, HOST)特征的信号作为检验猕猴“精神疲劳”的生物指标,如小波熵(一种表征概率分布序列的值,熵值越大表示概率分布越接近无序)、瞬时振幅、瞬时频率等,以用于预测“精神疲劳”梯度增强决策的瞬时参数。尽管“成功”与“失败”的功率频谱有显著差异,高阶频谱的特征信息在分类结果上依然具有更好的准确

度、敏感度和更高的F1分数(一种用来衡量二分类模型精确的一种指标)等天然优势。

研究团队表示,虽然本研究设定的源于EECoG的生物指标可以稳定预测“精神疲劳”,但如要将这一方法应用于脑损伤患者身上,还需要针对性地挖掘源于患者受损认知功能下的特征生物指标。而从另一个角度考虑,在清醒猕猴的训练任务中,可以及时有效检出猕猴“精神疲劳”,并控制深部脑刺激器使猴子快速恢复“精神紧张”状态,根据大脑疲劳状态(或疾病状态)实现自适应闭环调控,提升干预效果,为改善慢性精神疲劳患者的症状提供一种便捷而高效的治疗思路。

# 双脑中心年会概览

2021年4月17日 良渚



◀ [蒲慕明]



◀ [段树民]



◀ [胡海岚]

2021年4月17日, **第一届脑与脑机融合前沿科学中心学术年会**在良渚隆重开幕。大会特别邀请了中国科学院蒲慕明院士做学术报告点评并做主题演讲。本次学术年会聚焦学科交叉, 对接国家战略, 覆盖了神经科学、临床诊治、脑机接口和类脑计算等多学科的前沿进展, 共有来自10个院系单位的28位PI代表进行了汇报交流, 400余位与会师生留下了深刻的印象。

汇报内容详实, 学术讨论热烈, 精彩的学术年会为中心科研人员和学生提供了重要的交流平台, 促进了学科交叉融合, 启迪了科研思路创新, 增强了人员团结协作。

# 双脑中心学术报告

## 脑科学与类脑研究的展望

2021年, 科技创新2030—“新一代人工智能”重大项目的正式启动标志着脑科学与类脑研究迎来全新的历史机遇。在双脑中心大讲堂上, **蒲慕明**院士深入浅出地介绍了神经系统的基本结构及其复杂的功能, 也阐明了脑科学如何启发类脑研究, 机器学习类脑模型又如何为脑科学提供新理论, 让我们更深入、更透彻地认识我们的大脑。



▲ [蒲慕明院士]

中国的“脑计划”早已酝酿多年, 计划以“一体两翼”的基本框架铺展:

脑认知功能的神经基础作为主体, 推动认知领域不同层次的研究发展; 脑疾病诊治与脑机智能技术作为强有力的应用“机翼”, 为重大脑疾病的治疗和由脑科学启发的机器学习奠定坚实基础, 共同促进脑健康医疗与类脑智能产业的突破创新。

想要让这样一架庞大的飞机自由翱翔在天穹之下, 这一对机翼势必要和机体形成完美的配合。类脑智能作为从脑科学中衍生的产物, 能够从大脑神经网络中得到很多借鉴。首先, 大脑中的神经元类型多种多样, 神经网络同样具有复杂的连接模式和高度时空特异性, 这提示机器学习和人工智能领域可以引入更多变化的“神

经元”和连接手段, 以构建更加详细的智能网络。其次, 神经突触和神经网络具有结构和功能上的可塑性, 大脑接收不同的感觉认知电活动, 通过学习和记忆实现不同的功能可塑性, 进一步引起认知行为的改变。而类脑人工智能的关键正是能否通过有效学习来改变人工网络的连接架构与功能。对于结构可塑性而言, 突触能够通过不断新生和修剪进行反复自我改进, 这也启示机器学习应该具备如“儿童机器”一般改变自身网络结构的能力。大脑能通过记忆储存、巩固、遗忘和抹除等实现短期记忆向长期记忆的转化, 而目前人工智能还无法做到这一点。目前, 赫伯神经元集

## 接7页

群的概念是对大脑中多种可塑性最关键和最广泛的应用。大脑将感知记忆存储在集群间强化的突触连接中,提取记忆时启动整个细胞集群。如果我们能学习大脑对记忆的存储和提取模式,进行多模态信息的整合感知,通过同步活动或有相差的耦合活动来捆绑不同区的神经网络集群,就能更好地实现类脑人工智能。近年来,利用体外培养海马神经元中长期增强和抑制的有序传播的研究,结合机器学习中的反向学习算法,进行离体和在体神经网络推演,并在脉冲神经网络中引进突触修饰的自然反向传播,增强了数据网络的效能,节省计算量,正是一个很好的类脑智能借鉴脑科学实现“双脑融合”的例子。

1958年,深度学习的始祖“感知器”诞生,拉开了类脑学习的序幕;2014年,聊天程序“尤金·古斯特曼”首次通过了图灵测试,让人们看到机器学习的无限远景。现在,当我们再次提及图灵测试时,我们希望新一代人工智能能够像“叠杯子”一样做到语言与感知能力的融合、实现团队合作。如果能够完成一般专业人士的工作为标准定义“类脑人工智能”,那么或许在2040年前后就可以半数实现,而这也正是中国“脑计划”奋力发展的时期。我们坚信,更前沿的脑科学研究与更先进的类脑智能工具将在祖国沃土上遍地开花,我们将以快而稳健的步伐向更高的巅峰迈进。

## 脑空间信息学

双脑大讲堂第七期,由中国科学院院士、海南大学校长**骆清铭**教授为大家带来题为《脑空间信息学》的精彩报告。

脑研究与脑疾病和类脑智能相关,了解脑网络有助于理解疾病机制和发展类脑智能技术。而从空间信息角度切入,在全局角度对脑网络进行研究,是理解脑的重要途径。因此,骆院士以地球空间信息学为启发,提出了脑空间信息学(brainsmatics),即在全脑范围内示踪,通过测量、分析、处理和呈现,获得具有明确空间位置定位信息的全脑三维时空信息数据的综合集成。进一步,骆教授根据全球定位系统,提出了全脑定位系统(BPS),通过提高定位精度来增强功能性脑研究的重复性和可靠性。神经元具有广泛的投射,即使单个神经元的投射就可以达到全脑范围。我们想从神经层面回答意识的物质基础,需要构建更高分辨率的三维脑图谱。然而这项工作虽然有意义,却耗时长,难度大。将大脑切片并不难,但将切片上下层之间进行精准匹配却难度很大,在切片中还需要调整切片速度、样本硬度、刀口设计和角度等问题,都需要逐步解决。

现有的技术具有局限性,电镜难以大范围测量,核磁的分辨率又不够。为了实现全脑信息的空间整合,骆院士和他的团队在2010年发明了亚微米分辨全脑三维成像技术(MOST),并首次获得小鼠全脑连续图谱;2013年进一步发明了亚微米分辨荧光全脑三维成像(fMOST)技术,首次获得小鼠全脑单神经元轴突的连续追踪;2016年发明同时获取全脑神经环路图谱和空间定位技术,从而不仅能看到神经元,还能够看到



[ 骆清铭院士 ]

它具体的位置;2020年,高清高通量荧光成像技术(HD-fMOST)问世,成像动态范围等方面大幅提升。

骆院士及其团队通过多年不断的改进与突破,最终使得高分辨全脑连接图谱获取与分析技术成为不可替代的国际领先技术。

MOST技术具有广泛的应用性,骆院士展示了通过fMOST技术获取的转基因鼠矢状面图像及单个神经元重构追踪。通过样本标记,样本成像,数据处理与配准,解剖结构标识与标记,解剖结构边界划分及图谱发布与数据库构建这六步,MOST实现了从组织水平到单细胞分辨,从二维到三维,从局部到完整器官的飞跃,且速度也得到了大幅的提升。骆院士还希望将转录组学和蛋白组学的信息也整合到图谱中,做到看得见(准确,稳定),看得清(高分辨),看的全(大范围)和看得懂(跨层次信息整合形成知识)。未来,他们计划构建更高分辨率的三维鼠脑图谱,继而构建人类脑图谱。这还需要时间、技术和知识上的准备,而骆院士认为,大家一起努力将这一件事做成,即便很难,也值了。

## 脑功能成像从科研到临床的转化

个体差异是人脑的一个基本特性,如何通过人脑个体差异进行个性化的脑疾病诊断与治疗是一个富有挑战性的问题。目前,人脑的成像手段主要包括核磁共振成像技术、X线断层扫描和正电子发射断层扫描术等。其中,基于核磁共振技术的脑结构成像可以很好地表征肿瘤形成、血管破裂、灰质白质异常等结构性病变,是目前脑疾病诊断最主要的手段之一。但脑结构成像仍难以表征由脑功能网络改变而导致的病变。与此同时,功能性磁共振成像尚局限于科研领域中开发与研究,缺乏直接的临床应用。刘河生教授分析,其主要原因在于现有的



## 接 8 页

脑功能成像技术可靠性较差,因此研究结果的可重复性较低;而解决这一问题的核心关键在于如何全面认识人脑不同脑区的个体差异,尤其是在脑功能层面。通过静息态功能磁共振技术,刘教授的团队发现人脑的联合皮质即高级功能区存在明显的个体差异,而视皮层和运动感觉皮层的差异则较小。这些差异在新生儿上就已有体现,后天环境会进一步将其扩大。针对灵长类的研究也发现了与人脑相似的个体差异存在。由此可见,个体差异作为人脑的核心规律,并非一朝一夕的变化,而是自然选择和长期进化的结果。

为了精准描绘不同个体的脑功能区,刘河生教授团队将人脑中具有相似功能信号的体系进行了聚类,从而描绘出个体的脑功能图谱。通过这样的方式描绘得到的脑功能图谱可重复性高达 90%。2015 年,刘教授团队进一步设计开发了功能影像处理的新方法,绘制出个体受试者的全脑功能图谱,并应用颅脑外科手术病人开颅电刺激进行了临床验证,为功能核磁的临床应用开辟了个体化分析诊断的全新方向。这一开创性的研究也发表在 Nature Neuroscience 杂志上。此外,刘教授团队还开发了基于稀疏噪声模型的降噪方法,有效消除功能磁共振数据的噪声,极大地提高了脑激活检测及静息态功能连接计算的可靠性。个体脑影像功能图谱技术是神经影像学的一个重要转折点,刘河生教授与合作团队进一步将这一技术应用用于临床中的个性化治疗,如卒中后的语言康复、帕金森症的医治,



[刘河生教授]

以及指导脑外科手术中病变脑区的精准切除而避免损伤重要功能区等。刘教授认为,个体精准标记的脑功能成像技术将能为我们寻找疾病生物标记物提供更多新的方法与思路。

## 相分离与突触形成和功能

双脑中心大讲堂第六期邀请了中国科学院院士、香港科学院创院院士、南方科技大学生命科学学院院长张明杰教授为大家带来题为《相分离与突触形成和功能》的学术报告。

张明杰院士是结构生物学家和神经生物学家,他的研究主要专注于细胞中由蛋白质组成的尤其是神经突触附近的聚集结构。近年来,相分离逐渐成为细胞生物学领域的研究热点,张明杰院士也率领团队对突触的前后两侧的“生物相分离”现象进行了一系列突破性的研究。



[张明杰院士]

讲座伊始,张明杰教授生动地为大家介绍了生物体系中的相分离现象。蛋白质、核酸等生物大分子可以在一定的条件下,自发地形成一种高有序的状态,这种状态通常属于液-液相分离中凝聚相与稀释相之间的关系。由于通过相分离形成的凝聚相是具有生理功能的,所以它们常常被称为“无膜细胞器”。不仅如此,“无膜细胞器”还可以和有膜的细胞器发生相互作用,发挥非常重要的功能。

带领大家走进神奇的“相分离”世界后,张明杰院士分享了他和研究团队在相变与神经突触领域的相关成果。首先,他们对突触后致密带(Postsynaptic Density, PSD)中两个重要蛋白——PSD-95 和 SynGAP 进行

了细致的生物化学和结构生物学研究。PSD 是一个在膜上的半封闭、高蛋白丰度的细胞分区,在突触后膜下 PSD 持续地和周围突触棘的细胞质水溶性环境进行物质交换。虽然 PSD 早在 60 年前就在电镜下被发现,但如此高浓度的蛋白是如何稳定存在而不发生扩散,并且随着细胞活动而改变至今尚未探究清楚。在一次关键蛋白的组分研究中,研究团队意外发现纯化的 SynGAP 和 PSD-95 的混合液能够在体外引发溶液分相,形成“液滴状”小体。通过这一现象,张明杰院士及其研究团队大胆假设,PSD-95 与其他功能蛋白相互作用能够诱导液-液相分离,自发形成稳定的生物分子凝聚物,这可能与突触形成和突触可塑性密切相关。因此,通过体外重组实验,团队构建了一种神经突触研究分子平台,用于深入了解神经元突触是如何形成的,以及其动态调节的机制。后续研究中,他们还发现兴奋性突触和抑制性突触都会形成相变,但是相变的模式是完全不同的。

除此之外,张明杰院士还对突触小泡(Synaptic Vesicle, SV)在突触前膜活性区的定位机制进行了研究。研究团队发现,人工合成的小单层脂质体(Small Unilamellar Vesicle, SUV)和从大鼠脑中直接纯化的突触小泡都可以直接吸附到 RIM 和 RIM-BP 形成的蛋白质凝聚体上。同时,研究团队制备了巨型单层脂质体(Giant Unilamellar Vesicle, GUV)来模拟突触前膜,在体外实现了 SUV-RIM/RIM-BP 凝聚体-GUV 的重构,模拟了“突触小泡-活性区-突触前膜”这一结构,与 synapsin 的蛋白质凝聚体对 SV 有不同的相互作用方式。这种由相分离介导的“无膜细胞器”和经典的有膜细胞器之间



## 接9页

的相互作用,为相分离介导突触的形成提供了力证。

生物大分子相分离和相变是一个高速发展的前沿领域,近年来的诸多研究表明,相分离是一种较为普遍的形成细胞结构的机制,在细胞各项生理过程中广泛存在,如基因表达调控、RNA 干涉、细胞自噬等。过去,我们在生物学中应用的关于分子间相互作用的所有理论都是建立在稀溶液系统之上的,而现在,相分离将生物学研究引入了软物质物理的领域。如何尽快找到能够很好表征相分离现象的理论是当前面临的最大的挑战。我们期待能有更多跨领域多学科的合作,尤其需要凝聚态物理的科学家加入其中,引导后续研究的物理论,一起携手推动相分离研究继续向前发展。

## 认知障碍的诊断 进展及临床需求

认知障碍是指各种原因导致的认知功能损害,痴呆则是指以认知功能缺损为核心症状的慢性获得性智能障碍综合征。轻度认知障碍患者(MCI)是介于正常衰老和痴呆的群体,患者的认知障碍未达到痴呆的程度。在临床上,认知障碍的分类复杂多样,并不仅仅指大家所熟悉的阿尔茨海默病(AD),而是分为原发神经系统疾病、神经系统以外的疾病以及同时累及神经系统和其他脏器的疾病等。

痴呆的诊断一般分4步,包括详细的病史采集和体格检查、神经心理评估和辅助检查,最终根据相应疾病的临床诊断标准做出综合判断。吴教授以AD为例,详细讲述了AD的诊断标准的演变和治疗方法。AD的诊

断标准在1984年主要是基于临床和病理的诊断,2018年后强调生物标志物在AD早期诊断中的作用。2018年的诊断框架提出A(A $\beta$ )、T(tau)、N(神经变性/神经损伤)诊断依据,通过脑脊液和影像学检查,明确AD诊断。在治疗方法上,MCI主要以非药物治疗为主,包括体育锻炼、认知训练和生活方式干预。AD的常用药物治疗包括以多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏为代表的胆碱酯酶抑制剂和美金刚为代表的兴奋性氨基酸受体拮抗剂。

然而,认知障碍的临床诊断与治疗仍然面临着巨大的挑战。比如:传统诊断生物标志物仅针对发病期,其应用依赖病理指标;脑脊液生物标志物检测具有侵入性,病人及家属依从性较差;PET-CT费用昂贵且具有放射性,临床普及性不高;缺乏具有诊断及预警价值的血液生物标志物和检测病程及药物疗效的生物标志物;同时,缺乏国际化的队列及生物样品;更重要的是,需要开发疾病修饰类药物填补治疗空白。



▲  
[吴志英教授]

针对这些临床问题,吴志英教授团队建立了涵盖AD、额颞叶痴呆(FTD)、路易体痴呆(DLB)、亨廷顿病(HD)和肌萎缩侧索硬化(ALS)等常见神经退行性疾病相关认知障碍以及正常年龄对照的临床队列,并对这些疾病的遗传和体液标志物进行了系列研究,有助于认知障碍的临床精准诊治。

## 神经退行性疾病的 诊断: 挑战和机遇

在双脑中心的在线论坛中,浙江大

学医学院第一附属医院章京教授就神经退行性疾病诊断的挑战和机遇做了详细报告。



▲  
[章京教授]

阿尔茨海默病(AD)和帕金森病(PD)都存在混合病理改变,从而引发临床诊断准确性较低的问题。缺乏准确诊断,就无法精准治疗。章京教授将神经退行性疾病的精准诊疗对标非小细胞肺癌的分子靶向治疗进行了详细的讨论。

目前,临床上主要针对特异性的基因突变和分子标志物对肺癌进行精准分型和相应治疗。对于AD与PD,常用的诊断方法为检测脑脊液和影像(PET)中的生物标记物,如AD检测 $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )和tau蛋白、PD检测 $\alpha$ -突触核蛋白。然而,这些检测方法或有创、或价格高昂、有放射性,临床普及性较差;因此,利用血液诊断AD和PD的相关研究越来越多。然而,由于血脑屏障的存在,血液中的蛋白并不能如实反映脑脊液中的蛋白变化,单纯血清和血浆的研究具有局限性。微囊泡的发现在一定程度上解决了这一问题,筛选血浆中神经源性的微囊泡,对其中的蛋白进行检测,并与脑脊液中蛋白的差异表达变化进行匹配,可能发掘疾病精准诊断的生物标记物,从而推动神经退行性疾病的准确诊断和相应治疗。目前已经可以通过特异性标记捕获到血浆中来源于神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞的微囊泡。

总结:不同类型的神经退行性疾病共病现象明显,往往临床症状的“早期”却是病理的中晚期,这是我们所面临的挑战;我们的机遇是借鉴肺癌的早期诊断和精准治疗的经验,对AD和PD做到精准诊断,从而达到早诊早治和精准治疗的目标。

作为一名工程背景的研究员，李博士希望自己能够利用这一优势为双脑中心服务。

### 李浩洪

**李浩洪**博士，在复旦大学获得博士学位，曾在冷泉港实验室进行博士后研究。2014 年加入华中科技大学武汉光电国家重点实验室，任组长。在那里，他与许多来自光学和电子工程领域的工程师一起工作。这次经历很大程度改变了他对如何进行生物学的看法。为了更贴近临床，2020 年 9 月他加入浙江大学双脑中心。他的研究团队主要利用在体电生理学和活体动物脑成像技术，结合动物基因编辑等技术，研究睡眠 - 觉醒的调节机制和脑振荡的神经环路机制。



他真诚地希望双脑中心能够成为国内外优秀的研究平台，成为脑科学和脑机融合领域的一颗璀璨之星。

### 姚林



**姚林**博士，研究专长是脑机接口 (BCI) 领域，与双脑中心非常契合。他希望与双脑中心的其他优秀研究人员建立深度合作关系，研究和开发脑机智能新技术，并通过脑机接口技术在脑科学领域有更多的发现。浙江大学双脑中心是他在国外数年研究经历之后的新家。

双脑中心良好的工作环境和学术氛围让徐建博士对双脑中心未来带领中国在脑机接口技术方面跻身世界前列充满希望。

### 徐建

**徐建**博士，选择加入浙江大学双脑中心，是因为其拥有多学科的研究团队，并建立了国内最完整的大鼠 - 灵长类 - 临床患者脑机接口研究平台。加入中心后，他拟自主研发针对耐药性癫痫、难治性抑郁症、运动功能障碍等疾病的高性能双向闭环脑机接口技术，探索高效、安全、可靠、个性化的闭环神经调节治疗方法。



她相信双脑中心可以成为孕育脑机融合突破性创新的思想之地，并希望和这里的研究人员一起做一些有趣、有用的事情。

### 祁玉



**祁玉**博士，本科毕业于浙江大学竺可桢学院混合班，在浙江大学求是高等研究院和计算机学院获得博士学位，参与并见证了浙江大学脑机接口的发展。得益于计算机学院的训练，她获得了“数字大脑”；而在求是高等研究院的研究经验，她得到了一个“神经科学大脑”。现在她带着自己的“双脑”加入了浙江大学双脑中心，通过脑机接口和类脑计算，研究如何将两者融合为一。

双脑中心年轻而卓越，在所有成员的努力下，双脑中心很有可能在未来几年成为中国乃至全球脑科学领域的标志。

### 马志国

**马志国**博士，曾任美国俄勒冈健康与科学大学 Marc Freeman 实验室博士后研究员。他在解析星形胶质细胞在神经环路中的作用方面做了开创性工作，揭示了神经胶质细胞在神经调节和神经退行性疾病中的重要意义。他说，通过解码大脑，可以将大脑与一些电子芯片连接在一起，以改善我们的身心健康，甚至更好地了解自己。科学家们在这条道路上已取得了很大进展，但还有艰巨的挑战摆在我们面前。双脑中心率先将神经科学家、工程师、计算机科学家、心理学家、医生等聚集在一起，探索我们的大脑如何工作，并为患者寻找治疗方法。





## 双脑中心使命

脑科学旨在探索脑认知和意识的本质和规律，而人工智能致力于以机器为载体实现人类智能，脑科学和人工智能正在从不同方向上探索人类智慧的终极秘密，两者的发展正呈现交叉汇聚的趋势。双脑中心的成立，致力于促进脑科学和人工智能的快速发展和交叉创新。

## 创新2030计划

创新越来越呈现全球化、协同化、网络化格局，创新范式向着以生态系统为特征的创新3.0转型。未来以一流大学为中心的创新生态系统，将进一步促进知识大融通下的学科交叉会聚和跨领域创新，形成共生共享、协同联动的创新生态圈。浙江大学顺应全球科技创新趋势和国家创新战略需求，启动实施创新2030计划，将发挥多学科综合优势，按照一流导向、引领未来、会聚融合、体系开放、动态发展的原则，面向2030年构建未来创新蓝图、形成浙大创新方案，前瞻布局和重点发展一批会聚型学科领域及交叉研究方向。

## 学术顾问

白戈 高利霞 高志华 龚薇 李相尧 马欢 徐建 王跃明

## 投稿方式

邮 箱：jiejingfu@zju.edu.cn

座 机：0571-87073950

### 浙江大学脑与脑机融合前沿科学中心

座 机：0571-87071107

邮 箱：brains@zju.edu.cn

