

今年2月上旬,神舟十五号航天员乘组使用空间站双光子显微镜,开展在轨验证实验任务并取得成功。这是目前已知的世界首次在航天飞行过程中,使用双光子显微镜获取航天员皮肤表皮及真皮浅层的三维图像。

深瞳工作室出品

采写:本报记者 金凤
策划:赵英淑
滕继濮 林莉君

“第三次双光子显微镜测试顺利结束!”

“无比完美!”
“这一次的曲线如此丝滑!”
……

4月1日上午,中国科学院院士、北京大学未来技术学院教授程和平的微信对话框,被同事们发来的这些评论不断刷新。而在中国航天员科研训练中心内,掌声此起彼伏。让大家欢欣鼓舞的,是中国空间站再次传来的好消息。

当日,神舟十五号航天员乘组,使用空间站双光子显微镜进行成像测试。他们用探头轻轻掠过脸部和前臂,一旁的电子屏幕上立即显示出皮肤结构及细胞的三维分布影像。

这不是显微镜第一次在轨成像测试。今年2月上旬,神舟十五号航天员乘组使用空间站双光子显微镜,开展在轨验证实验任务并取得成功。这是目前已知的世界首次在航天飞行过程中,使用双光子显微镜获取航天员皮肤表皮及真皮浅层的三维图像。

“如果能从这些图像中发现空间环境中人体变化规律,就更好了!”程和平捧着手机与记者分享这些科学图像时说。

只有了解程和平团队十年来经历的艰难曲折,才能体会这些图像的来之不易。2013年,程和平带领团队开始微型化双光子显微镜研究时,“全世界都不看好”。

历经10年,该团队完成了从科研仪器技术创新,到技术产品化,再到技术服务平台化的跃迁。他们将中国带到全球大脑成像研究的前沿,让微型化双光子显微镜在中国的高校院所、企业得到推广应用,为脑科学研究搭建起重要实验平台,提供了海量数据支持。

程和平希望,用微型化双光子显微镜拓展人类对脑宇宙的认知疆域,为探索脑机接口原理、深化对大脑疾病机制的了解,推进药物研发开辟一片新天地。

一束光的启迪

意识的生物学基础是什么,记忆是如何存储和恢复的……在世界各国的脑科学计划中,这些问题吸引着全球科学家们不断上下求索。

在2021年国际权威学术期刊《科学》发布的125个最前沿的科学问题中,有22个问题与脑科学相关。

双光子显微镜的出现,仿佛是照在生命科学研究领域的一束光。

1992年,程和平用世界上第二台双光子显微镜,首次实现了心肌线粒体成像。

“双光子显微镜,是用两个光子同时激发同一个荧光分子的光学成像技术。它具有天然的光学断层扫描效果,能看到的组织深度更深,成像的清晰度更高,像一个高性能的X光机。”程和平说,与单光子显微镜相比,双光子显微镜看得准,看得深,光损伤小。但传统的台式双光子显微镜非常笨重,足有房间那么大,所以只能观察头部固定的动物或者动物的脑切片。

研究一款微型化双光子显微镜,观察自由行走的小动物脑袋中的一颗颗神经元的动态变化,成为程和平藏在心底的一个梦想。

一个梦想的点燃,有时只需一个使命的召唤。

2013年,国家自然科学基金委员会启动了国家重大科研仪器研制项目。程和平带队申请了“超高空分辨微型化双光子在体显微成像系统”项目。

那一年,美国启动“创新性神经技术推动的脑计划”,欧盟启动了旨在建立大型脑科学研究数据库和脑功能计算机模拟平台的“人脑计划”。

而此前,我国在《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006—2020年)》中,已把“脑科学与认知”列入基础研究8个科学前沿问题之一。

“中国科学家只有用自己研发的观测仪器,做出原创性的脑科学成果,国际科学界才会认可。我们希望研制一款成像仪,率先让中国科学家用起来。用国外的仪器做研究,都是在别人建设的四梁八柱上做文章。”程和平用使命

必达的决心来筹备项目的启动。

一场跨越山海的探索

想实现双光子显微镜在自由活动的动物体上的高清成像,必须为它“瘦身”。

然而,极大的技术难度,让团队一度面临质疑。程和平向科技日报记者坦言,7200万元的投入“相当于一吨百元大钞”,究竟能不能收获一个看得见的未来,大家当时心里很忐忑。“那时世界多国尝试微型化双光子显微镜的研制,但都没有实质性突破,尝试十几次都无疾而终。”他说。

程和平所言非虚。2008年,瑞士有课题组公布了他们的微型双光子系统,仅重0.9克,并实现了大鼠在体钙成像信号。但其空间分辨率极低,也未实现真正的自由运动下的成像。

2009年,德国课题组展示了它们的微型双光子系统,其理论分辨率接近大型的双光子显微镜。但其探头较重,扫描速度很慢。

程和平身后,有一支不同寻常的团队,团队中有人研究超快激光器,有人专攻高速电路,有人擅长图像处理,有人能做大数据分析……然而,研究起步阶段,团队中无人具备研制系统性科研设备的经验,技术路线也不确定。

“怎么办?只有一点点地认真做。”程和平给团队立下军令状。

在项目开始的前两年,大家争分夺秒地汲取多学科的营养。在北京大学分子医学研究所300平方米的大仪器联合实验室里,来自机械、光学、生物、电路等研究领域的师生汇聚在一起,交流切磋。每周六上午的集体学习,大家分享一周行业动态,介绍各自研究进展。同时,大量的国内外顶尖专家被邀请来作报告。

引进来的同时,团队也频频走出去。仅2014年,他们就涉足美国、俄罗斯、澳大利亚、西班牙。每去一个地方,大家都会在天晚上写好总结,发给团队共同学习。

一场持续十年的攻关

2017年,团队终于迎来了振奋人心的进展。

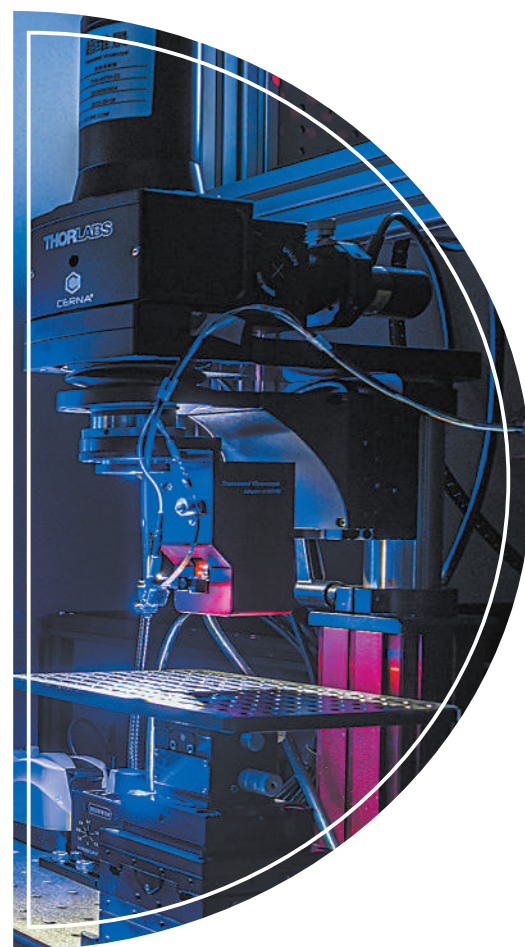
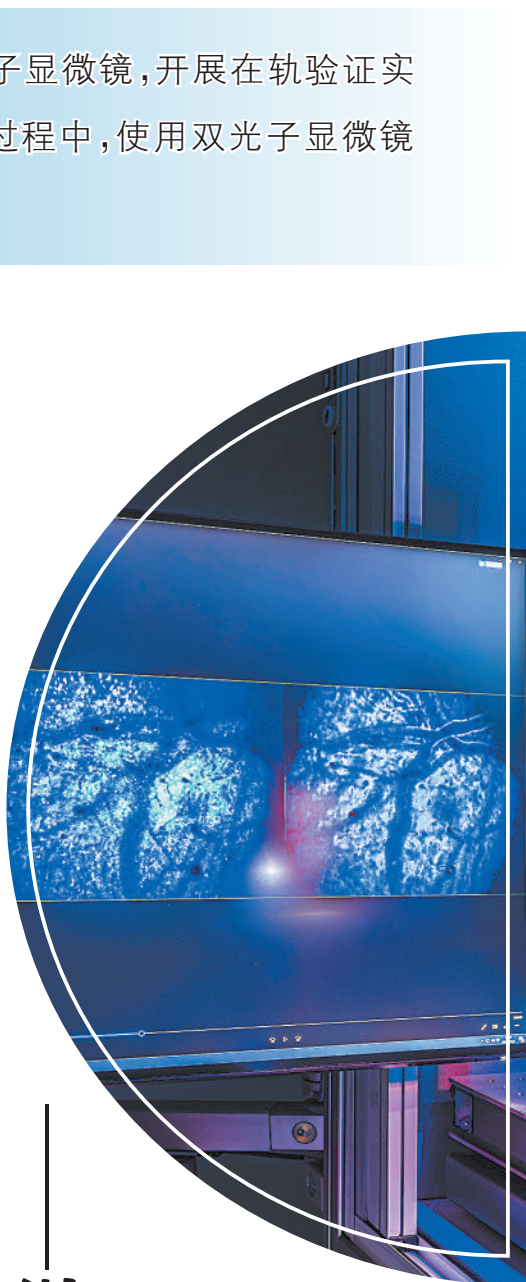
在如今北京大学膜生物学国家重点实验室设备研发平台内,一个只有拇指大小、重约2.2克的显微镜探头,被珍藏在实验室深处——这是团队于2017年成功研制的第一台微型化双光子显微镜的核心部件。

这台显微镜可以实现高时空分辨率成像,能实时记录数十个神经元、上千个神经突触动态信号。这些突破性的进展,使其入选2017年中国科学十大进展。

4年后,该团队推出微型化双光子显微镜的2.0版本,其成像视野扩大到初代显微镜的7.8倍,同时具备三维成像能力,获取了小鼠在自由运动行为中大脑三维区域内上千个神经元清晰稳定的动态功能图像。

今年2月,团队又发布了他们研制的微型化三光子显微镜。该显微镜能直接透过大脑皮层和胼胝体,首次实现

「从幼儿园开始读博士」——微型化双光子显微镜研制十年路



在南京脑现象台投入使用的微型化双光子显微镜成像系统。

许仅仅是开始。

2016年,当第一代微型化双光子显微镜的研究即将“破土”时,一个声音再次在程和平脑海里回响,“如果投入‘一吨百元大钞’,只是交付3台显微镜,性价比太低了。应该先让中科院院所、企业的实验室用起来,做出领先国际的研究,再向国际市场推广。”

让程和平下定决心办公司的,还有3年来培养起来的一支团队。“国家投入这么大,让我们长了一身本事,项目结束后如果团队散了就太可惜了。”程和平说。

办公司让研究成果产品化,成为程和平团队的共识。2016年,程和平团队创立了北京超维景生物科技有限公司(以下简称超维景)。

一个新时代开启了。

一场自立自强的产业突围

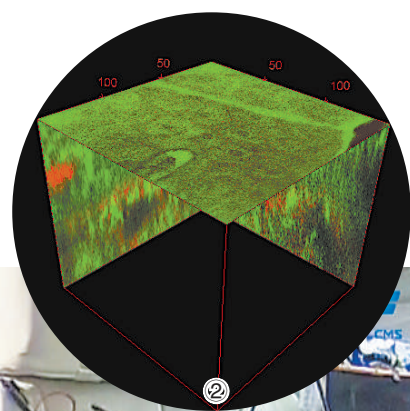
当科学技术的光芒照进产业,不仅砥砺技术创新的成色,也可以点亮一片“暗夜”。要将高端精密科研仪器产品化,元器件的可靠性、稳定性必须过硬。

微型物镜,是微型化双光子显微镜的关键核心零部件。团队核心成员、北京大学未来技术学院特聘副研究员吴润龙记得,最初做原理样机时,团队从国外一家公司进口微型物镜。

但当团队进入显微镜产品化阶段后,对方的发展战略也发生变化。“对方要求我们购买他们合作伙伴的单光子显微镜系统,物镜不再单独售卖,而这

对自由行为中小鼠的大脑全皮层和海马神经元功能成像,神经元钙信号最大成像深度可达1.2毫米,血管成像深度可达1.4毫米。

致广大而尽精微。10年,微型化双光子显微镜完成了从高清成像,向更广、更深成像的科研布局。然而,这在研制一款“大国重器”的探索之旅中,也



图① 神舟十五号航天员乘组在轨使用空间站双光子显微镜(视频截图)。

图② 空间站双光子显微镜对航天员皮肤表层成像。

中国载人航天工程办公室供图

个系统的价格要100多万元。代价太大,我们不能被‘卡脖子’。”吴润龙说,自此,团队开始自行设计高数值孔径的微型物镜,并联合国内企业加工,在超维景进行装配和测试。

自胜者强。2018年,赵春竹到北京大学未来技术学院做博士后研究,为助力物镜的自主研发按下了快进键。

“经过三代技术攻关,我们已经掌握了高端物镜的设计技术。但在自主设计、加工的基础上,还要形成高精度自主装配的流程和方法。微型物镜由多个镜片叠加而成,每片直径约3毫米,最初我们将所有的镜片一起装配完后,统一调试,但发现精度相差太大。后来,我们优化了装调工艺,每安装一片镜片,都用仪器检测光轴偏移量、焦距等参数。由于物镜直径太小,一开始,调整几微米的误差,都要耗时一两天。”赵春竹回忆,最艰难的时候,大家几乎绝望。但抱着不破楼兰终不还的信念,大家几微米几微米地死磕,想办法迭代技术,最终攻克了高端微型物镜装配技术。

光纤是显微镜微型化的另一个瓶颈。团队成员、北大电子学院副教授王爱民设计了一款蜂窝状的空芯光子带隙光纤,让激光通过光纤传输到微型化探头的时候,脉冲不发生畸变,能量几乎不损耗,以有效激发小动物体内的荧光分子。

但让王爱民措手不及的是,设计方案有了,国内却没有厂家能生产这种光纤。“我们最初找了一家外国公司订制。但一年后,这家公司提出翻倍的价格,每米光纤的价格接近万元,仅光纤的成本就增加了几百万元。”他回忆说,团队被“逼上梁山”,转而联系上海光机所的一位青年学者一起摸索加工工艺,进行国产化。

在北京大学未来技术学院教授陈良怡看来,科研仪器国产化过程中的突围,也将带动应用基础研究与产业发展“双向奔赴”。

“我们的论文发表后,很多技术被公开了,但很多人会重复实验时无法再现,是因为加工中有很多细节问题难以解决,这些细节在学术论文中也难以呈现。”陈良怡说,如果想将这款显微镜尽快用起来,就要将科研成果产品化,带动产业的发展。而产品化的过程,也促使他们思考,如何用成像技术推动神经科学、脑科学乃至整个生命科学基础研究的发展。

目前,超维景研制的微型化双光子显微镜已服务了150余家国内实验室,年平均销售额达5000万元。今年,公司还将拓展国际市场。

一项世界首创的应用

10年前项目启动时,程和平抱着“从幼儿园开始读一个博士学位”的心态,研制微型化双光子显微镜。

时光浩荡向前,多年的厉兵秣马是否能支撑国家重大战略需求?团队将答卷写进宇宙苍穹。

2019年,在中国载人航天工程办公室大力支持下,程和平团队、中国航天员科研训练中心李英贤团队、北京航空航天大学冯丽爽团队联合相关企业及院所,组建了空间站双光子显微镜项目团队,由程和平担任总负责人。

“中国要发展载人航天,要研究生命科学,太空是一个难得的实验室。在失重环境下,人体细胞是如何完成新陈代谢的,大脑的神经元又将发生什么变化,都是很好的研究课题。双光子显微镜成像深度深,可以帮助我们逐层扫描、分析航天员的细胞结构和代谢成分信息。”程和平说。

2022年9月,空间站双光子显微镜研制成功。当年11月12日,空间站双光子显微镜搭乘天舟五号货运飞船成功运抵中国空间站,成为世界首台进入太空的双光子显微镜。

今年2月上旬的一天,空间站双光子显微镜终于开机。坐在中国航天员科研训练中心看到航天员操作画面传回,程和平松了一口气:“终于成功了。”

消息传来,整个团队沸腾了。“这辈子能做这么一件事情,值了!”王爱民至今回忆起来仍激动不已。

鲜为人知的是,为了达到航天应用的标准,显微镜经历了一次次蜕变。

精密的显微镜,要能承受飞船发射时的剧烈振动,这要求它足够抗振。“最初,激光器的核心部件被振得粉碎。”北京大学未来技术学院助理研究员王俊杰记得,为了让显微镜“强健筋骨”,他们将激光器的核心部件设计为固态结构,以增强激光器的机械强度,同时在激光器外部增加了减震装置,相当于给其上了一层保险。

超维景的团队也参与进来。超维景超快激光事业部经理陈燕川介绍,他们将激光器核心部件置于-40℃至80℃的温度下循环试验,使部件在短期内反复承受极端高低温变化应力以及极端温度交替突变的影响,以排查隐患。为了确保万无一失,团队还制作多组关键部件样品,进行加量级、破坏性的振动冲击试验,保证显微镜能满足航天发射环境各种极端条件的挑战。

最终,团队实现了多项突破:首次在轨验证实验实现了世界上首次双光子显微镜在轨正常运行,国内首次实现飞秒激光在轨正常运行,国际上首次在轨、在体观测航天员细胞结构和代谢成分信息。

一个梦想的启航

从突破理论研究瓶颈,到试水产业蓝海,再到支撑国家重大战略需求,程和平团队将科技创新的底色写在从技术创新到产业应用的跃迁中。如今,一个更宏大的构想正在渐次舒展。

在南京江北新区,成立近4年的北大分子医学南京转化研究院(以下简称转化院),已搭建起高端脑成像的公共技术服务平台“南京脑现象台”。后者可以提供微型化双光子显微镜、超灵敏结构光超分辨显微镜及高速三维扫描荧光成像系统等设备,帮助科研团队获得从大脑突触、神经元集群、神经环路,再到全脑水平的全景式脑功能成像。

科研团队的身后,还有一群人与他们并肩作战。

几乎每天,实验员陈雪莉都要为小鼠注入观测所需的荧光蛋白,对小鼠进行行为训练。

当她为小鼠戴上显微镜探头后,一旁的屏幕上会立即呈现出小鼠大脑的钙活动影像。

“脑现象台有一支技术团队。对于遴选通过的研究项目,技术团队会与科研团队一起制订实验计划,为学者们制备、训练小鼠,采集小鼠的脑活动成像数据,再将小鼠的行为学数据和脑活动数据匹配,供科研人员分析小鼠在表现出某种行为时,大脑发生了什么变化。”转化院副院长赵婷解释,脑现象台希望将学者们从繁琐高难的实验技术细节中解放出来,加速从理论设想到实验发现的进程。

凭借南京脑现象台成像技术的支持,科学家们已经开始收获惊喜、成果迭出:小鼠有喜新厌旧的行为,而孤独症小鼠则存在这一行为缺陷;清醒状态下小鼠癫痫发作时,神经元异常放电……

赵婷介绍,如今,脑现象台已经服务了100多家单位的180余个课题组,开机时间累计超过2万小时。脑现象台与江北新区联合发起的二期“探索计划”,也已累计支持48项课题研究。

十年春华秋实。一颗在未名湖畔种下的种子,如今正在千里之外的扬子江畔落地生根、开花散叶,荫泽全国的脑科学、神经科学等领域的研究。

40多年前,少年程和平曾在他的笔记本上写下带有科幻色彩的理想——“做一款思维记录器”。

跨越万水千山,如今,理想照进现实,中国脑科学研究风华正茂。