

神经科学的神圣新使命

——绘制大脑活动图谱成为继人类基因组计划之后最富挑战性的任务

本报记者 郑焕斌 综合外电

也许,很多人在孩提时代曾被迷宫游戏深深吸引过。对科学家来说,宛如神奇迷宫般的大脑一直具强大的吸引力。人脑如何成就了人类的独特智慧?科学巨人爱因斯坦的那颗不平凡的大脑究竟隐藏着什么?……早揭开许许多多的谜底是生物学家长期以来的梦想。

2003年4月,人类基因组计划(简称HGP)提前完成之后,生物学领域下一个伟大的、更富有挑战性的任务应该是进一步认识人类的大脑。因此,美国一组顶尖科学家建议实施大脑活动图谱(BAM)计划,通过对单个神经元进行实时观测,跟踪整个大脑活动的踪迹。《新科学家》杂志在线版近日发表了题为《绘制大脑活动图谱:神经科学的神圣新使命》一文,从诸多方面对拟议中的BAM计划进行了详尽分析。

神圣的新使命

早在2012年6月,一些科学家就首次提出了BAM计划的设想,今年2月美国总统奥巴马在其发表的第二届国情咨文中,将脑研究列为政府应该投资的“好主意”之一。目前尽管美国政府并没有正式宣布将对脑研究进行立项或资助,但研究人员已于2月20日在《科学》杂志在线版阐述了该计划的有关内容。

现在,科学家们进一步预测,在未来15年内有可能利用非侵入性技术实时观测100万个神经元的活动情况,这足以分析小鼠大脑皮层多个区域的功能;其最终目标是利用该技术对人脑进行同样的研究。

在HGP实施之前,曾有人认为是基因测序是白日梦,然而HGP的成功彻底改变了这一切。科学家进行脑科学研究,就是希望BAM计划能以HGP同样的方式,使神经科学的

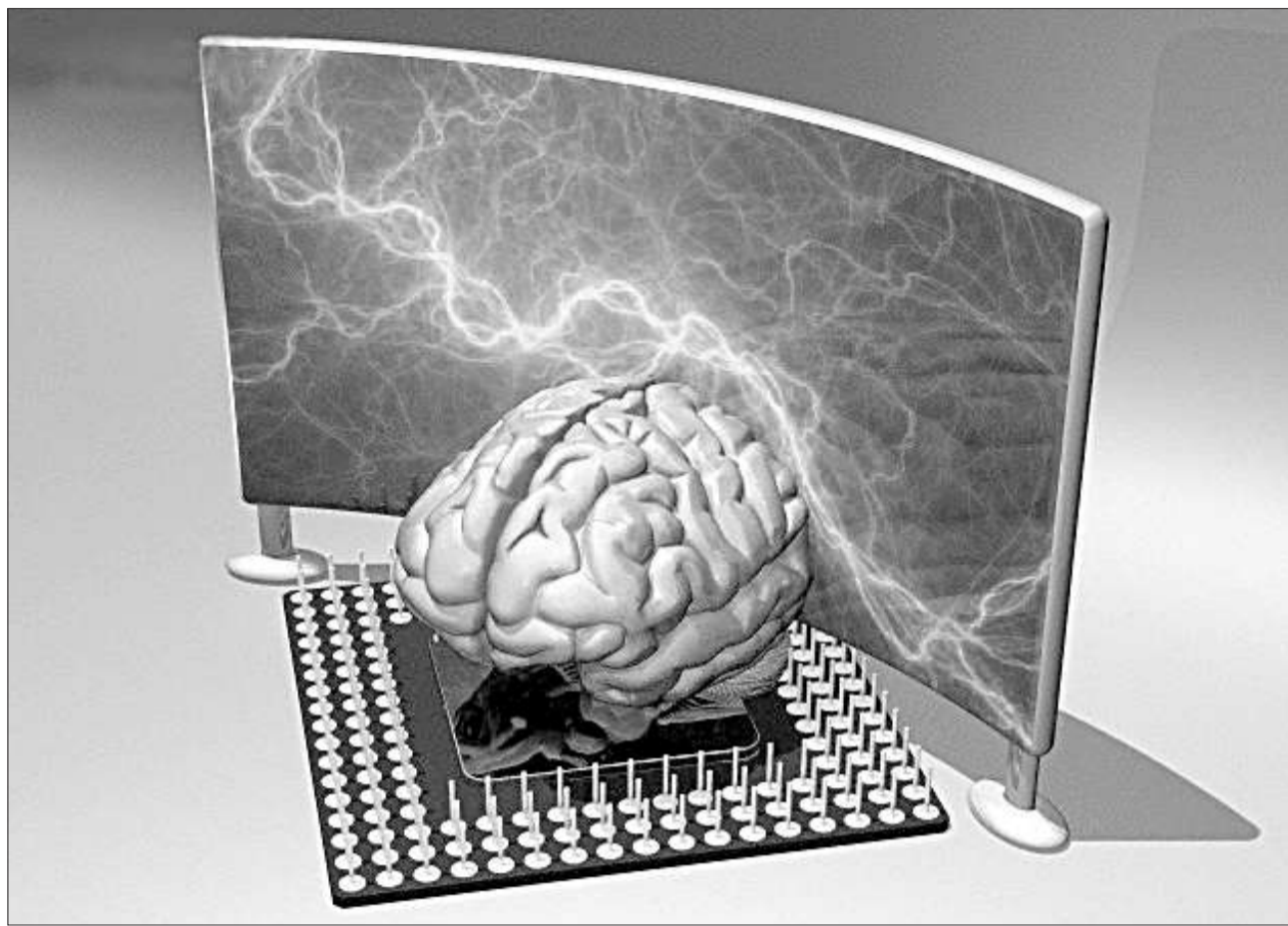
技术发生变革,最终使人类对大脑功能的理解发生革命性变化。美国劳伦斯伯克利国家实验室主任、该计划建议的主要作者保罗·埃尔蒙特认为,现在做这项研究正逢其时。

BAM计划的先驱

但是,科学家们如何着手绘制大脑活动图谱呢?这也是目前两项正在实施的、具有同样神圣目标的计划——人类脑计划和人类连接组学计划(简称HCP)——正在努力解决的问题。

今年初,欧盟决定资助10亿欧元开展为期10年的“人类脑计划”,旨在建立一个由计算机模拟的完整大脑。该计划是迄今规模最大的神经科学研究项目,是人类朝着加深入了解大脑工作机理的目标所迈出的重要一步。瑞士洛桑联邦理工学院神经科学家马克拉姆将负责领导协调包括法、美、德等国的87家研究机构开展脑模型的模拟,即使用超级计算机模拟所掌握的人类大脑的所有情况,其中包括模拟细胞活动、大脑各部位的化学特性和相互间的连接性等问题。科学家认为这项研究将有助于诊断疾病、进行药物测试,甚至有助于开发基于人类大脑模型的超级计算机。

HCP启动于2010年,是由美国国立卫生研究院资助的一项为期5年的研究计划。它旨在绘制大脑不同区域间的主线路图,然后揭示这些连接在个体间的差异,2012年12月《科学》杂志将其列为2013年最值得关注的6大科学领域之一。HCP的具体研究工作分两组进行:第一组为华盛顿大学,预计投资3000万美元;另一组则为哈佛大学和麻省总医院等机构,投资850万美元。HCP是目前脑成像领域最大的项目,主要利用磁共振成像等现代脑成



像技术,通过扫描1200名健康成年人(其中包括300对双胞胎)的大脑,比较他们大脑各区域神经连接的不同,以及如何由此导致认知和行为方面的个体差异,最终描绘出人类大脑的所有神经连接情况。2013年1月,美国麻省总医院科学家公布了首批大脑成像成果。

HCP是在毫米水平上研究连接大脑各区域的脑纤维,绘制出不同大脑区域间的主线路图,进而揭示这些连接在个体间的差异。与之不同的是,BAM计划的目标是在神经元水平上进行研究,绘制何种神经纤维在何时放电,以及它们是以何种方式同步发生的图谱。

大脑入侵者

如何在完好保护脑膜的同时,对大脑内大量神经元活动进行实时成像是一项严峻的技术挑战。要实现这种目标,研究人员需要开发一些非侵入性技术以记录大脑内单个神经元的放电情况。

然而,目前所有的技术都涉及到开颅,从而将电极植入大脑组织内。加州大学伯克利分校神经科学家约翰·恩盖说:“现在这种做法,实际上是将针打入大脑内,这种技术并不十分尖端。”

某些研究小组已经开始采用一些新方法,例如西雅图艾伦脑科学研究所的“MindScope计划”。该计划旨在绘制小鼠视觉皮层图谱,该研究团队将染料或者与钙离子相结合的基因工程蛋白质注射到大脑内,来确认神经元放电的位置。当单个神经元放电时,钙离子将会流入细胞内,进而激活染料或蛋白质。加州理工学院的米歇尔·卢克斯指出,尽

管钙成像技术的功能强大并被广泛应用,但因其成像速度太慢而不能产生BAM计划所要求的实时图谱。

另一种成像速度更快的技术虽能记录大脑神经元的电活动情况,但其所采用的导线是侵入性的,且往往相当大。为了解决导线体积过大这一问题,卢克斯实验室正在制造一种微小的硅基纳米导线,这种导线与一批电极相连接,可以同时记录多个神经元的放电情况。采用这种技术,研究人员能够对任何既定神经元的位置进行三角测量。由于体积微小,这种导线较其他导线的破坏性小,但依然需要实施侵入性植入手术。卢克斯团队已经利用昆虫对该技术进行了测试,现在正在进行小鼠实验。卢克斯指出,其最终目标是同时对100万个神经元进行定位并记录其活动。

解码大脑

斯坦福大学生物工程与精神病学专家卡尔·迪赛罗斯指出,如果大脑活动图谱只显示神经元的连接和放电模式,但无法提供任何线索来揭示回路放电的原因,这样的大脑图谱是没有意义的。借助光遗传学技术可以反映这些因果关系,该技术是2010年《自然》杂志评选出的年度技术。它利用一束光线照射遗传工程的脑膜,观测小鼠大脑内神经元的电活动情况。经过光线照射后的放电神经元会留下一个蛋白质痕迹,研究人员可以此观察哪一个回路对光线照射或其他刺激产生反应。

其他很有希望的技术来自于生物学领域之外。伯克利大学埃尔蒙特的纳米技术实验室开发的工程量子点能够植入神经元

细胞膜内。当某个神经元发育为一个新连接时,它能延展量子点粒子,从而使它发光。类似的量子点能够以同样的方式对细胞膜的电压变化作出反应。在实验室内,量子点速度很快,且其发射的光并不随着时间推移逐渐暗淡。但仍然需要更深入的研究,以考察植入这些量子点后是否会干扰神经元的正常功能。

对于所有这些以光为基础的技术来说,令其困扰的问题就是大脑的密度。无论何种技术,如果只能告诉人们神经元受到光线照射后能够放电,但若不能探测到这些光,那么这种技术将毫无用处。目前最好的显微镜可以探测到大脑内3至4毫米处发射的光,这足以观察到小动物大脑皮层内发射的光信号,但依然无法观察到海马体等更深层部位所发射的光信号。哥伦比亚大学神经学家拉斐尔·尤斯特说:“正因如此,我们将需要重新设计显微镜的基本概念。”

尽管面临多种可能的技术选择,但BAM计划团队并不担忧会押错赌注。埃尔蒙特说:“现在正确的做法是同时尝试几种方案”,一旦有希望的技术方案浮出,接下来再郑重地启动数百万个神经元图谱的绘制工作。

海量数据处理

科学家们所面临的另一个问题是,如何高效地处理每日所产生的TG量级数据。美国西北大学的康拉德·考丁指出,目前存储和处理数百个神经元同一时刻活动的海量数据,已经让研究人员应接不暇,倘若同时处理数百万个神经元的实时活动数据,则需要开发性能更好的计算和统计技术。

此外,为了理解数百万个神经元的实时活动记

录,神经科学家还需要正视一个基本的事实——每个大脑都互不相同,即便是同一个大脑,随着发育、年龄增长,也会有所不同。印第安纳大学神经学家奥拉夫·斯波恩斯说:“对两个不同大脑的单个神经元水平活动数据进行比较研究,是件十分艰辛的工作,这是一个巨大的挑战。”

幸运的是,随着采集数据量的不断增加,一些数据处理通用模式(例如人脸识别或机器人决策等)将会应运而生,而神经科学家已开始认可这些通用模式,因此这种挑战可能将会随着时间的推移而消失。

人工大脑

一旦这些通用模式开始涌现,HCP的研究将具有无限潜力。HGP计划曾孕育了一个全新科学领域——基因组学,而在目前这一阶段,对于“连接组学”终将向人类揭示什么,这个问题则不能小觑。

加州理工学院计算机科学家亚瑟·阿布-穆斯塔法认为,HCP最终将为模拟人脑的人工智能系统带来进步。他说:“我不想说,未来3年,你的办公桌上将会放置一台人工大脑,但此事将会发生。该计划是一个真正的催化剂。”

另外一个明显的用途是医疗领域:通过对“神经标准人(neurotypical)”的大脑与那些精神分裂症、临床抑郁症或自闭症患者的大脑进行比较研究,以发现其脑活动的不同之处。艾伦脑科学研究所的克雷·瑞德希望BAM计划将开发一种技术,以便在早期阶段就能显示出大脑的不同之处并能将之筛选出来。大脑图谱也能帮助研究人员理解疾病是如何形成和发作的,进而更好地加以治疗。

争议之忧

然而,并不是所有的神经科学家都完全赞同BAM计划,美国冷泉港实验室的神经科学家帕尔塔·米特拉就提出了不同的看法。该实验室享有“世界生命科学的圣地与分子生物学的摇篮”的美誉,共诞生了7位诺贝尔奖得主,名列世界上影响最大的十大研究学院榜首。米特拉指出,现在正在讨论的那些技术对成像技术领域依然十分遥远,且太具侵入性,因而不能开始考虑将其应用于人脑研究。我们不能打开人脑以测试某种侵入性技术,他认为“每个人都应该被提醒人脑是有脑膜的”。

还有一些人担忧,该计划的目标和研究方法虽然具有深远的意义,但其研究线路过于狭窄。加州大学洛杉矶分校神经心理学家苏珊·布克哈默说:“最好的研究应该是在多种水平上进行详尽研究,并将其结果相互结合”,而不是仅仅集中于神经元和神经纤维之间的连接上。她指出,尽管BAM计划的大脑图谱很有用,但可能依然无法解释诸如意识和认知功能等现象,而这些现象则需要从更大范围的量级上加以解释。

如果BAM计划能够获得批准,它能否像HGP执行期间那样取得迅速进展,依然有待观察。但其支持者当然很乐观。哥伦比亚大学神经学家尤斯特就指出,我们从HGP所取得的巨大成就中获取的经验就是“预测往往过于保守”。



新一代基因测序技术助力突破现代医学瓶颈

——专访德国国家分子医学中心陈炜博士

本报驻德国记者 李山

“自2003年完成第一个人类基因组测序以来,基因测序技术及相关的医学系统生物学研究突飞猛进。新一代高通量基因测序技术的广泛应用不仅提高了基因测序的速度,还大幅降低了成本。这些进步使得研究人员可以从基因组的层面来解释生物学现象,生物医学研究正从过去那种定性的描述走向定量性研究的道路。”接受科技日报记者专访时,德国国家分子医学研究中心(MDC)医学系统生物学基因组平台负责人陈炜博士如是说。

欧洲领先的基因组研究平台

德国马克斯·德尔布吕克分子医学研究中心(MDC)位于柏林近郊的布赫,该中心主要开展心血管和代谢性疾病、肿瘤、神经系统疾病等重大疾病的分子医学研究,目前已跻身生物医学基础研究领域世界同类机构前列。2009年MDC成立了柏林医学系统生物学研究所。时任马克斯·普朗克分子遗传学研究所青年科学家小组组长的陈炜被“热情”邀请到了MDC,并一手组建了全新的基因组研究平台。而陈炜此前关于染色体重排造成疾病的原因等研究成果已被誉为“第一个将新一代高通量基因测序技术直接用于遗传疾病的研究”。

陈炜介绍说:“MDC在基因组测序研究的规模上并不是最大的。我们主要追求的是如何更有效地把已有设备充分利用起来。测序

仪只是科学仪器,投入资金就能买到,用这些科学设备做什么研究及如何进行研究才是更关键的。我们现在拥有各种不同技术路线的设备,因此,我们可以充分考虑如何将这些技术整合起来,完成以前单一技术无法实现的研究。从投入产出的情况看我们已经做到了世界领先的水平。”

组建4年来,陈炜领导的科研团队取得了丰硕的成果,多项研究发表在《自然》《科学》《细胞》等杂志上,目前他们已经成为德国乃至欧洲最前沿的基因组研究机构。2011年9月,德国总理默克尔访问MDC,听取了陈炜的介绍并亲手启动了当时世界最先进的单分子基因测序仪的使用。陈炜补充说:“鉴于系统生物学研究是未来的一个重要研究方向,MDC的医学系统生物学研究所将来还将进一步发展。现在正在柏林市中心建设新的科研大楼,投资约3500万欧元,日后该研究所研究人员将达到300位,德国联邦政府的资助每年至少2000万欧元。”

致力于两个方向的研究

目前,陈炜领导的科研小组主要致力于两个方向的研究:一是通过基因组的测序和分析来阐明遗传病的机制;二是阐明基因的不同调控机制。陈炜介绍说:“通过基因组的测序和分析来阐明遗传病的机制是新一代测序技术

最大的一个用武之地,它给该领域带来了革命性影响。我们通过和临床医生的合作,搜集病人的样本,进行大规模的系统遗传疾病研究。通过表型相近病人的基因与正常人群的对比,进而找出是哪些基因发生突变,或哪个系统出现异常导致了疾病的产生。研究的目的之一是预防这样的疾病。例如进行产前筛查,尽量减少患病的几率。进一步的工作则是即便出现这样的疾病,我们也能够进行一定程度的干预。比如有的遗传疾病可能会导致缺少某些酶,如果及早诊治,定期补充这样的酶,患者就可以像正常人一样生活。”

陈炜说:“我们研究的另外一个重点偏向基础科学研究,主要是基因转录和转录后的调控。DNA是遗传的机制,最后在细胞中起作用的主要是蛋白质,这中间的过程是怎么样的呢?这是60多年前DNA双螺旋结构发现以来就开始研究的问题,由此产生了诸如中心法则等重要发现。然而这些大多是非常定性的,也就是如何进行量化,从数量上进行研究。例如基因调控,往往不是黑白的,即有或者没有,而是多少,多多少少的问题。”

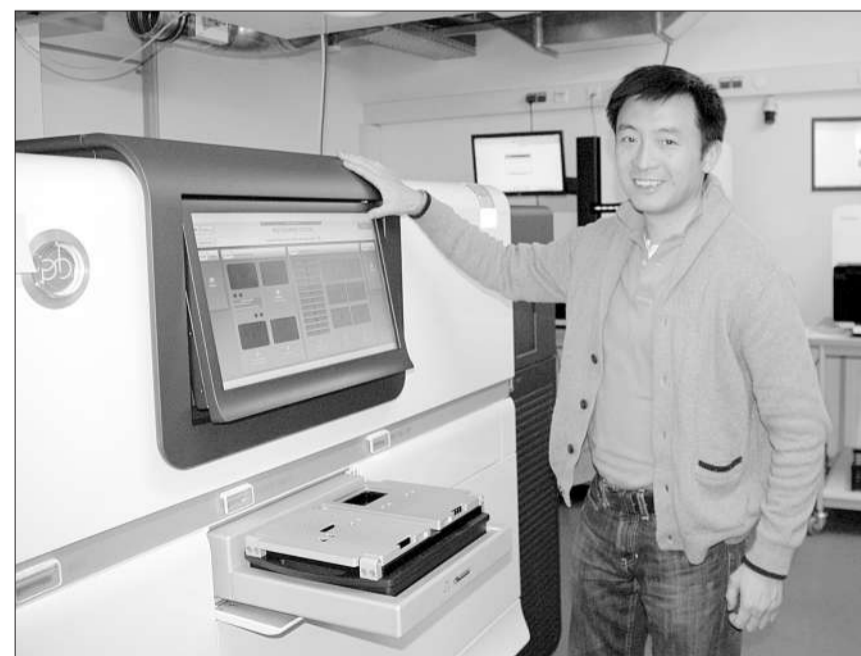
陈炜表示:“生物学的研究正从过去那种定性的描述性研究走向定量性研究的道路,就像物理学和化学那样。以后对生物学过程的

描述将不会再像以前那样从A到B,而是要建立一个数学模型,就像描述一个物理过程那样。我们已经在在这方面进行了一些研究,例如在哺乳类动物细胞中从DNA到蛋白质,每一步,整体上怎么变化的,是怎么控制的,分别在每一步都起了多大作用。相关的研究成果已经发表在《自然》杂志上。在这个基础上我们还在继续研究,希望将来还能阐明在生理病理状态下不同层面上基因都是怎么被调控的。”

期待现代医学瓶颈的突破

谈到新一代基因测序技术的迅猛发展,陈炜感慨地说:“第一个人类基因组测序于2003年完成,历时13年花费27亿美元。到了2008年完成一个人类基因组测序需用5个月的时间,花费约150万美元。而现在,仅用MDC的设备,一周就可以测大约30人次的人类全基因组重复测序,而且每人次的价格已经下降到5000到6000美元。关于基因的研究已经做了几十年,不过以前由于技术手段的限制,多数都集中在单个基因,而现在我们能够从宏观的整体上来做。”

陈炜说:“系统生物学研究在医学上的应用是未来的方向。很多生物学现象单个基因的变化它解释不了。就像盲人摸象一样,把整体的一部分割裂开来你是很难对整体有一个准确把握的,所以只有从整体上来做才有



先后就读于厦门大学和华西医科大学的陈炜于2006年在德国马克斯·普朗克分子遗传学研究所获博士学位。近年来,陈炜研究团队发表论文超过60篇,已处于世界基因组学研究领域的前沿位置。图为陈炜博士演示单分子基因测序仪的使用。

本报记者 李山摄

意义。这也是新一代大规模基因测序技术以及其他如最新蛋白质组学,代谢组学技术带来的好处。从疾病的发生来看,它一般是身体里多个环节的问题产生的综合影响。例如癌症,很多都是多个基因出了问题,也许最后表现出来都是肺癌,但是不同患者发生的基因突变是不一样的。有了基因测序的结果,对下一步的研究会有重要的提示作用,可以使研究投入到更有效的方向上,减少无意义的试错实验的次数。”

谈到对疾病的干预和治疗,陈炜认为也必须考虑整体的影响。他说:“单靠调整一两个基因很可能不起效果。将来对于这样整体和数量化的研究不仅是针对疾病的产生建立一些数学模型,还可以在此基础上为干预治疗提供便利和启示,例如给药物治疗提供靶点等。充分考虑整体网络以及相关反馈,打破单个因素对疾病影响的局限,将来很可能就此突破现代医学的一个瓶颈。”

(科技日报柏林4月12日电)