

·科学论坛·

关于开展人类神经组计划的建议

陈惟昌 邱红霞 王自强

(中日友好临床医学研究所生物物理研究室,北京 100029)

[摘要] 从脑科学的发展角度,论证开展人类神经组计划研究的必要性和现实性,并介绍人类神经组计划研究的具体内容,构建神经数据库编码系统的方法以及实现人类神经组计划的可行性及其具体开展步骤。并对人类神经组计划与人类脑计划的异同点,进行了分析和讨论。

[关键词] 人类神经组计划(HuNP),神经数据库(N-Bank),神经元,信息编码系统,人类脑计划

1 20 世纪的生命科学

20 世纪的生命科学,有两大前沿研究领域,即分子生物学和脑科学。分子生物学在 20 世纪,取得突破性进展,从 DNA 双螺旋的发现到遗传密码的确定,以及人类基因组计划的完成等。1990 年开始的人类基因组计划(Human Genome Project, HGP)是分子生物学发展的重要里程碑^[1,2]。人类已经不仅单纯从局部对个别基因进行测序和研究其功能,而是从整体上弄清人类的全部基因组的序列并建立起基因序列以及蛋白质序列的完整数据库^[3]。目前,人类基因组计划经过 10 年的努力,已基本完成。其他各种模式生物的基因组计划,亦已陆续开展,有的也已基本完成,例如线虫(*C. elegans*)和果蝇的基因组计划等。人类基因组计划是对人类基因组结构的基本计测,是研究人类基因调控功能的基础。

20 世纪,脑科学亦已取得巨大的成就,其中 Cajal 的神经元学说以及 Hodgkin 和 Huxley 的离子通道理论是 20 世纪神经科学的重大进展,其中又以脑功能成像技术的开展意义深远,它为研究人脑的心理及智能活动奠定基础。大脑是自然界结构和功能最复杂的系统,脑科学研究的终极目标是破解思维与意识起源之谜^[4]。脑科学的研究越来越受到广泛的重视。美国政府提出 20 世纪 90 年代为“脑的 10 年”,日本政府亦拨巨款支持脑科学的研究,并提出 21 世纪是“脑科学的世纪”以及“认识脑,保护脑,创

造脑”的口号。可以预期,在 21 世纪,脑科学将取得更大的进展。

2 人类神经组计划的具体内容

人类神经系统大约有 1 000 亿个神经元,它们以突触互相联结,组成极其复杂的脑神经网络。目前神经网络的研究,还仅限于对个别的局部的重要神经网络进行研究,还没有全面的系统的人脑神经网络研究计划。我们认为,要深入了解脑的功能需要像人类基因组计划那样,首先从启动人类神经组计划对人脑全部 1 000 亿个神经元及其组成的神经网络结构,进行全面的计测,以建立系统的完整的神经数据库(NeuroBank, N-Bank)入手。

人类神经组计划是继人类基因组计划之后的又一个伟大的生命科学系统工程。人类基因组计划是要弄清人类基因在 23 对染色体上 30 亿个碱基对的排列顺序及由其组成的 10 万基因的基本结构。同样,人类神经组计划则是要弄清人脑全部 1 000 亿个神经元及其组成的基本结构,包括神经灰质核团、大脑皮质、小脑皮质、白质、纤维束等的定位、定量与定性的计测数据。具体内容是:上述结构的空定位坐标,神经核团的长径,次长径及短径的长度及方向,神经核团的形态,体积大小,神经元总数,神经元密度,神经元的种类及其比例,神经元的分布和排列,神经元胞体的形态,径线和体积大小,树突以及轴突的分支级数,树突以及轴突分支的直径及其传

国家自然科学基金资助项目。
本文于 2000 年 7 月 25 日收到。

导速度,树突分支感受野的大小和轴突分支投射野的大小,树突棘的大小、数目与分布,树突和轴突上突触的总数及其分布密度,突触前膜的神经递质和突触后膜的受体与离子通道的类型及信号转导通路,核团神经元前向接受上游神经元的来源与数目(感受域)和后向投射下游神经元的止点及数目(投射域),核团内部的神经元联系,核团不同种类神经元的放电模型,最大发放频率和平均发放频率;纤维束的起点、走行和止点,纤维束横切面积的大小,纤维束中神经纤维的总数,有髓神经纤维和无髓神经纤维的比例,纤维束内神经纤维直径的分布谱和传导速度的分布谱;等等。作为例子,图1是大脑神经元网络联系图。

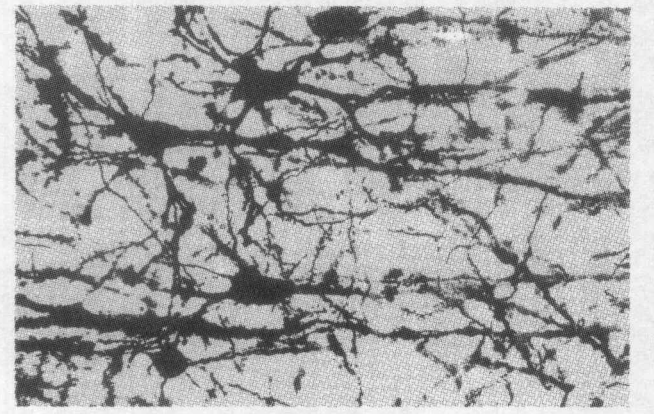


图1 大脑神经元网络联系图

3 人类神经组计划与动物神经组计划

动物神经组计划(Animal Neurome Project, ANP)以及脊椎动物神经组计划(Vertebrate Neurome Project, VeNP)是人类神经组计划的重要补充。单个动物神经组计划的命名原则是以为首的2位字母为基准。若为首第2位字母与其他动物相同则用首位和第3位字母为基准,其余类推。例如大鼠神经组计划是RaNP(Rat Neurome Project),而家兔的神经组计划为RbNP(Rabbit Neurome Project)。一些动物的神经组计划已基本完成。例如,线虫神经组计划CeNP(C. elegance Neurome Project)中的302个神经元的编码,定位,形态和功能联系等已基本确定。已经知道,果蝇神经组(Drosophila Neurome Project, DrNP)共有50万个神经元,大鼠神经组(RaNP)共有6000万个神经元。目前对它们的研究,还很不系统和深入。

人类神经系统结构的定量研究,历史比较悠久。1895年Donaldson即发表关于人类大脑皮质的表面积,体积和神经元总数的研究。1926年,Herrick用

切片法测定人大脑皮质神经元总数为120亿,Wyke(1951)测定为100亿。Hang(1978)用电子计算机图象分析的方法,测定了人的大脑皮质的总体积为700 mL(1 mL = 1000 mm³),细胞密度为每立方毫米1.5万个,细胞总数为105亿。以上3个测定结果比较接近,都属于同一数量级。用fMRI的观察表明,当运动右手中指时,左侧大脑运动区兴奋的范围约为2727 mm³,表明至少有4000万个大脑运动区神经元在运动右手时出现兴奋活动。我们曾对家兔的海马,穹窿,乳头体和丘脑前核的神经回路系统进行了定量的研究^[5]。结果表明,家兔单侧海马兴奋性锥体神经元的数目平均为 7.36×10^6 个,海马齿状回的颗粒细胞数目为 4.93×10^6 个,海马抑制性神经元篮细胞的总数为 2.40×10^5 个,单侧穹窿的神经纤维总数平均为 8.37×10^4 根,单侧乳头丘脑束的神经纤维总数平均为 5.87×10^4 根,乳头体核组神经元总数为 1.14×10^5 个,丘脑前核组神经元总数为 1.66×10^5 个,海马锥体神经元主干树突呈规则六角点阵排列,其中心距为 $6.32 \pm 0.17 \mu\text{m}$,行间距为 $4.97 \pm 0.23 \mu\text{m}$,列间距为 $4.75 \pm 0.21 \mu\text{m}$ 。我们还对海马神经元的突触结构,进行电子计算机图象分析和定量计测^[6]。图2是海马CA₁锥体神经元主干树突的三维点阵排列图,其主干树突的平均直径为 $3.06 \pm 0.25 \mu\text{m}$ 。

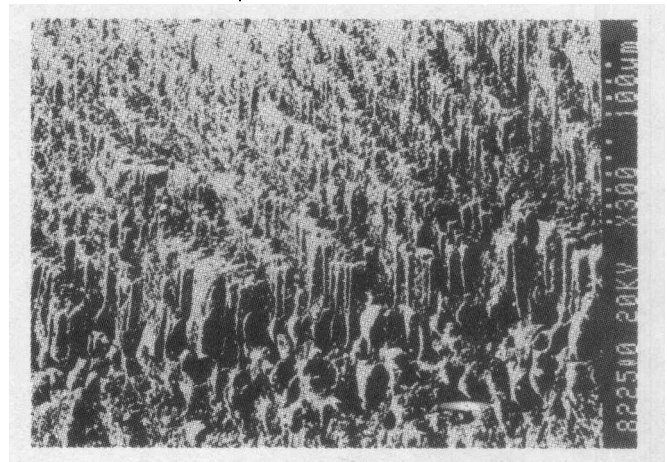


图2 海马CA₁锥体神经元三维点阵排列图

目前Romijn等人^[7]用荧光免疫组化方法定量研究人脑血管活性肠肽(VIP)和精氨酸血管加压素(AVP)神经元在下丘脑核团的分布。他们发现,视交叉上核AVP阳性神经元占76.5%,VIP阳性神经元占19.6%,AVP及VIP共存神经元占3.9%,而视上核三者所占的比例依次为:97.7%,0.2%,2.1%,而在室旁核神经元三者所占的比例依次是

93.2%, 1.6%, 5.2%。表明VIP及AVP神经肽在调节生物节律过程中起重要作用。Manaye等人^[8]用定量的方法研究人脑的脑桥上部胆碱能及非胆碱能神经元集群的数目。脑脚脑桥核与快速动眼相睡眠(REM sleep)功能活动有关。通过胆碱转乙酰酶组化染色测定,在脑桥上部胆碱能神经元总数约为2000个,组成Ch5/Ch6神经元复合体,沿上下方向排列,长度约10mm,其中30%细胞(600个)位于脑脚脑桥的致密部,57%(1140个)位于脑脚脑桥核的弥散部,13%(260个)位于背外侧被盖核。用神经元定量方法研究在不同疾病时某些神经元核团中神经元数目的变化,亦有报道^[9-11],可见,人类神经组计划目前所处的状况,和10年前人类基因组计划所处的状况十分相似,许多文献只研究人脑中感兴趣的局部神经元核团的定量计测,还没有从人脑的整体进行人类神经组的研究。

4 人类神经组计划与人类脑计划的比较

1993年, Huerta等人^[13]提出开展人类脑计划(Human Brain Project)研究的建议,其后一些作者对此进行了分析和讨论^[14,15]。人类脑计划最初是将NIH各个神经科学实验室的研究资料,在耶鲁医学信息中心(Yale Center Medical Informatics)的支持下,进行整合,实现资源共享,形成一个开放的数据库。因而还不是一个有预定目标,有具体内容,有一定范围,有一定时限的研究计划。相比之下,人类神经组计划是一个内容具体,目标明确,范围确定,并可望在一定时限之内完成的科研计划,二者有一定联系,但又有明显的区别。

5 人类神经组计划:挑战与机遇并存

要研究人脑的复杂功能,首先要对人脑的组构及联系有一个全面的了解。目前研究人脑神经元的定量计测的方法和技术,已经相当成熟,特别是引入体视学(Stereology)和计算机图像自动分析技术,可大大提高数据处理的速度和精度,因而人类神经组计划的可行性是不成问题的,问题是是否有必要以及何时启动。我们认为,人类神经组计划是全面定量地测量人脑的全部结构,其必要性是显然的。人脑是一个复杂的功能系统,了解复杂系统的全部结构是了解复杂功能的必由之路,正像要了解人类基因组的复杂机能必需先对全部30亿个碱基对进行全面测序及结构分析那样。目前在文献中已有许多有关大脑的局部结构的定量计测结果及功能的研

究。利用因特网这一先进信息技术,将已有的文献结果按一定数据结构系统将神经结构信息的数据进行全面采集、浓缩、归类、排列、编码组成人类神经组织结构信息的大框架,这是实现人类神经组计划的第一步。其次在找出那些部分是缺项数据,作进一步补充研究,加以填补补齐,以逐渐完成比较系统的人类神经组数据库供全人类进行检索。人类神经组计划和人类基因组计划相比,其难度及工作量更大。中国科学工作者只赶上1%的人类基因组计划的机会。如今,中国科学工作者首先提出人类神经组计划,本身就是一个巨大的挑战,我们不应再丧失这样难得的机会。

参照医学信息编码系统(SNOMED)^[12]的编码格式,我们提出人类神经组数据库的信息编码系统。以二位字母表示数据的综合项目分类,以数字表示项目下的分级编码。例如,以Tp 00000代表脑的局部结构(Topology),Fn 00000代表脑的功能分类(Function),Tm 00000代表神经递质(Transmitter),Rp 00000代表受体分类(Receptor),Di 00000代表疾病分类(Disease),Im 00000代表神经影像(Image),Ch 00000代表离子通道(Channel),Ni 00000代表神经营养因子(Neurotrophin),Nw 00000代表神经网络(Neural network),Gn 00000代表基因表达(Genome),De 00000代表发育神经生物学(Development),等等。各个综合分类之间又可相互联系,交叉查询,以组成完整的人类神经数据库(NeuroBank, N-Bank)。

6 结 语

本文首次提出开展人类神经组计划研究的建议,并论证其学术意义及其必要性、现实性和可行性。我们认为开展人类神经组研究计划的技术条件已经基本具备,但由于人类神经组计划是一个庞大的生命科学的系统工程,需要通过国际科学家的全力合作,有计划有步骤地开展才能成功。人类神经组计划是计量脑、认识脑的关键性研究,它为进一步保护脑、开发脑和创造脑的科研工作奠定坚实基础。目前国际上已有的全脑图谱(Whole Brain Atlas)以及可视人体计划(Visible Human Project)等^[16]虽然也提供一定的人脑结构的数据,但相比之下,人类神经组计划的内容要更丰富、更全面、更细致。科学是全人类的宝库,我们相信,HuNP和N-Bank的建立和完成,将为理解大脑的工作原理以及破译意识与思维起源之谜,作出重大的贡献。

参 考 文 献

- [1] Penisi E. Human Genome Project. And the gene number is? *Science*, 2000, **288**(5 469):1 146—1 147.
- [2] Bentley D R. The Human Genome Project—an overview. *Med. Res. Rev.*, 2000, **20**(3):189—196.
- [3] Pfeiffer F, Schuller C, Stocker S et al. MIPs: a database for genome and protein sequences. *Nucleic. Acid. Res.*, 2000, **28**(1):37—40.
- [4] Crick F, Koch C. Towards a neurobiological theory of consciousness. *Seminars Neurosci.*, 1990, **2**:263—275.
- [5] 徐公美,陈惟昌,张魁亨等.家兔海马的空间有序构筑以及海马、穹隆、乳头丘脑系统的定量研究. *解剖学报*, 1985, **16**(3):264—269.
- [6] 徐公美,陈惟昌,王石麟等.海马神经元突触构筑的计算机图像分析. *解剖学报*, 1993, **24**(3):270—274.
- [7] Romijn H J, Van Uum J F, Emmering J et al. Colocalization of VIP with AVP in neurons of the human paraventricular, supraoptic and suprachiasmatic nucleus. *Brain Res.*, 1999, **832**(1):47—53.
- [8] Manaye K F, Zweig R, Wu D et al. Quantification of Cholinergic and select non-cholinergic mesopontine neuronal populations in the human brain. *Neuroscience*, 1999, **89**(3):759—770.
- [9] Estrada R, Galarraga J, Orozco G et al. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2): morphometric analysis in 11 autopsies. *Acta Neuropathol.*, 1999, **97**(3):306—310.
- [10] Panula P, Karlstedt K, Sallman T et al. The histaminergic system in the brain: structural characteristics and changes in hibernation. *J. Chem. Neuroanat.*, 2000, **18**(1—2):65—74.
- [11] Hoogland PV, Huisman E. Tyrosine hydroxylase immunoreactive structures in the aged human olfactory bulb and olfactory peduncle. *J. Chem. Neuroanat.*, 1999, **17**(3):153—161.
- [12] 陈惟昌,李恩生. SNOMED的结构特点及其在医学信息系统中的意义. *医学信息杂志*, 1998, **11**(1):17—19.
- [13] Huerta M F, Koslow S H, Leshner A I. The Human Brain Project: an international resource. *Trends Neurosci.*, 1993, **16**(11):436—438.
- [14] Shepherd G M, Mirsky J S, Healy M D et al. The Human Brain Project: neuroinformatics tools for integrating, searching and modeling multidisciplinary neuroscience data. *Trends Neurosci.*, 1998, **21**(11):406—408.
- [15] Miller P L, Nadkarni P M, Kucherlapati R et al. Network-based informatics support of research collaborations in the Human Genome Project and the Human Brain Project. *Medinfo.*, 1995, **8**(2):1 541—1 544.
- [16] Toh M Y, Falk R B, Main J S. Interactive brain atlas with the Visible Human Project data: development methods and techniques. *RadioGraphics*, 1996, **16**(5):1 201—1 206.

SUGGESTION FOR HUMAN NEUROME PROJECT

Chen Weichang Qiu Hongxia Wang Ziqiang

(Department of Biophysics, China Japan Friendship Institute of Medical Sciences, Beijing 100029)

Abstract Human Neurome Project (HuNP) is a great systematic engineering in life science after the Human Genome Project. In the human brain, there are thousand billions of neurons which construct complex structures including the nucleus, cerebral cortex, cerebellar cortex, white matter and fiber tracts, etc.. HuNP is aimed to measure the position, size, neuron number and density, neuron branches, connections and synapses, neurotransmitters and receptors, ion channels, function, etc. of the complex structures in the brain. The necessity and feasibility of HuNP are also discussed. An information coding system is suggested for the construction of the NeuroBank (N-Bank), which can be searched in the Internet database. HuNP is a huge project which needs the cooperation of the brain scientists in the whole world. HuNP will be of great significance for understanding the working mechanisms of the brain and the secret of mind and intelligence. Relationship between Human Neurome Project and Human Brain Project was also analyzed and discussed.

Key words Human Neurome Project (HuNP), NeuroBank (N-Bank), neuron, information coding system, Human Brain Project