



冷冻电镜原位成像技术算法取得重要突破

来源: 科研部 发布时间: 2022-11-07 浏览次数: 31

中国科学技术大学、中国科学院深圳先进技术研究院双聘教授毕国强团队, 与美国加州大学洛杉矶分校周正洪教授合作, 开发了一套基于深度学习的cryoET数据处理算法和软件IsoNet, 有效解决了cryoET成像中的缺失锥效应和低信噪比问题, 相关研究成果以Isotropic reconstruction for electron tomography with deep learning为题为于2022年10月29日发表在Nature communications.

研究人员搭建了一套迭代优化的自监督深度学习神经网络算法, 并以旋转处理后的cryoET断层三维重构数据自身为训练集, 实现了对cryoET断层三维重构数据的缺失锥矫正。同时, 在IsoNet算法的流程中, 加入降噪过程, 使得同一个人工神经网络可以同时断层三维重构数据进行缺失信息补全和降噪处理。

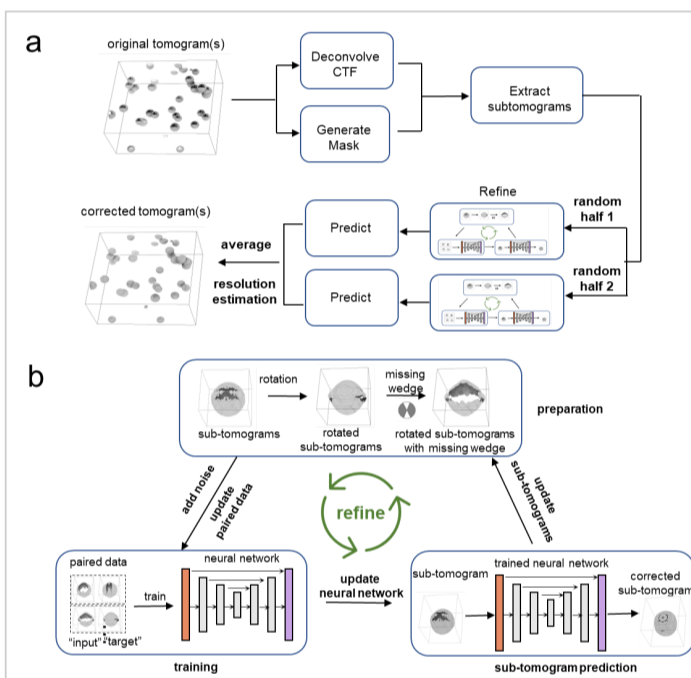


图1.基于深度学习进行cryoET成像数据缺失锥矫正与降噪的基本原理与流程

利用IsoNet算法对模拟缺失锥的铁蛋白(apoferritin)与核糖体(ribosome)的三维结构分别进行处理, 处理后的结果能够与低分辨率的原子模型相媲美。同时对真实的HIV病毒粒子 (immatureHIVcapsid)、副鞭毛杆 (the paraflagellar rod) 以及培养神经细胞中突触 (neuronal synapse) 的断层三维重构数据进行处理, 均得到了非常好的效果。尤其值得关注的是, 在利用IsoNet算法对神经突触这种典型包含大量蛋白、膜性细胞器与细胞骨架等复杂结构的细胞水平厚样品的断层三维重构图像进行处理后, 突触中囊泡、线粒体、微管、微丝、细胞膜以及蛋白复合物的三维结构信息均得到了很好的恢复。

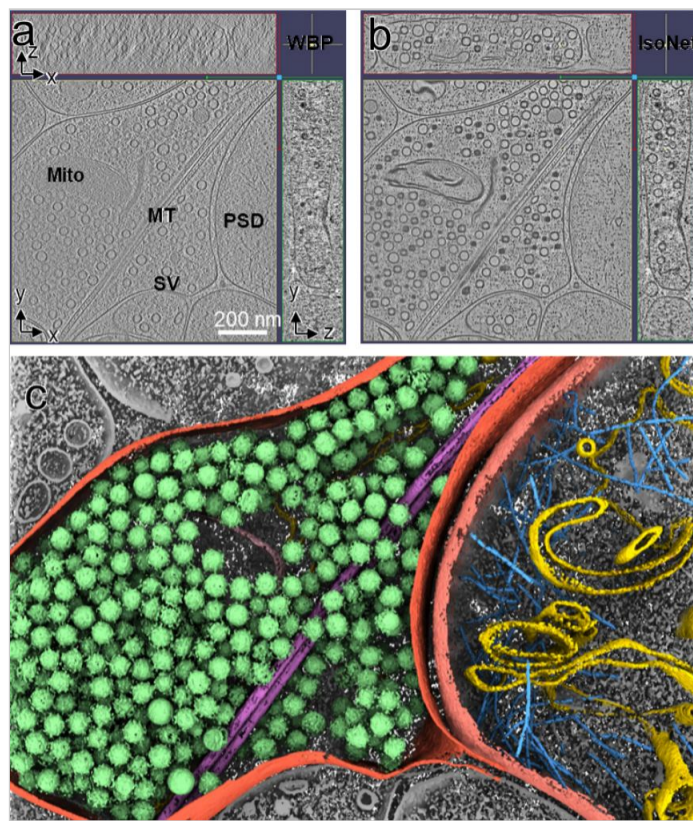


图2.利用IsoNet算法对神经突触cryoET三维重构数据进行处理前、后的效果，以及对IsoNet算法处理后神经突触中超微结构基于真实电子密度的三维可视化渲染

IsoNet算法在预印本bioRxiv公布后，引起了领域内的广泛关注与深入讨论，其中一个重点是IsoNet算法是如何实现缺失锥矫正的？一种主要推测是，人工神经网络在训练过程中，能够学习到蛋白质等生物结构在三维空间中不同角度的结构特征，并将这些信息补充到缺失锥方向，类似于单颗粒冷冻电镜三维平均。因此通过不断优化人工神经网络架构、扩大训练样本集等手段，IsoNet算法将能够实现对细胞中每个蛋白分子的高分辨三维结构信息进行恢复，从而为真正实现可视化细胞原位每个蛋白分子的高分辨三维结构与组织分布奠定了基础。正如领域内专家Dimitry Tegunov等人在推特上评价认为，IsoNet算法的思路将是cryoET技术的未来发展方向。

本论文的第一作者为中国科学技术大学博士生刘云涛（现美国加州大学洛杉矶分校博士后）和2018级本科生张恒（现北京大学研究生），通讯作者为毕国强教授和周正洪教授。中科院深圳先进技术研究院副研究员陶长路博士、美国加州大学洛杉矶分校博士生王辉也参与了本文的工作。该工作得到了科技部、国家自然科学基金委、中科院先导专项的资助。

文章链接：<https://www.nature.com/articles/s41467-022-33957-8>

（微尺度国家研究中心、生医部、科研部）