

# 时空布线特异性支持视网膜的方向选择性

Jinseop S. Kim<sup>1\*</sup>, Matthew J. Greene<sup>1\*</sup>, Aleksandar Zlateski<sup>2</sup>, Kisuk Lee<sup>1+</sup>, Mark Richardson<sup>1+</sup>, Srinivas C. Turaga<sup>1+</sup>, Michael Purcaro<sup>1</sup>, Matthew Balkam<sup>1</sup>, Amy Robinson<sup>1</sup>, Bardia F. Behabadi<sup>3</sup>, Michael Campos<sup>3</sup>, Winfried Denk<sup>4</sup>, H. Sebastian Seung<sup>1+</sup>, EyeWireders<sup>5</sup>

<sup>1</sup>麻省理工学院大脑与认知科学系, 麻省剑桥 02139 美国。

<sup>2</sup>麻省理工学院电气工程与计算机科学系, 麻省剑桥 02139 美国。

<sup>3</sup>美国加州圣地亚哥莫尔豪斯大道 5775 号高通研究中心, 92121

<sup>4</sup>马普医学研究所, 德国海德堡 D-69120。

<sup>5</sup> <https://eyewire.org>。

<sup>+</sup>目前住址:美国华盛顿州西雅图市 42 街 601 号(M.R.); 普林斯顿神经科学研究所和计算机科学系, 美国新泽西州普林斯顿 08544 (H.S.S.); 盖茨比计算神经科学中心, 伦敦 WC1N 3AR, 英国(S.C.T.)

\*这些作者对这项工作做出了同样的贡献。

## 摘要

哺乳动物的视网膜是如何探测运动的?这个视觉神经科学的经典问题, 50 年来一直没有得到解决。为了寻找线索, 在公共神经科学家在线社区 EyeWire 的帮助下, 我们在一系列电子显微镜图像中重建了星爆无轴突细胞(SACs)和双极细胞(BCs)。基于对视网膜接触面积和分支深度的定量分析, 我们发现一种 BCs 型更倾向于与靠近 SAC 体的 SAC 树突连接, 而另一种 BCs 型更倾向于与远离 SAC 体的 SAC 树突连接。近型在视觉反应时间上滞后于远型。一个数学模型显示了这种时空连接的特异性是如何赋予 SAC 树突以时空定向的接受域, 从而对来自躯体向外移动的刺激做出选择性反应的。

与诸如语言等认知功能相比, 运动的视觉检测似乎微不足道, 然而其潜在的神经机制半个世纪以来一直难以捉摸<sup>1,2</sup>。一些视网膜输出(神经节细胞)对特定方向的视觉刺激有选择性地作出反应, 而视网膜输入(光感受器)缺乏方向选择性(DS)。DS 是如何从连接输入输出的微电路中出现的?

关于这个问题的研究已经集中在 SAC 上(图 1a, b)。从细胞体向外运动到树突尖端, SAC 树突被更强烈地激活, 而相反方向的运动则更强烈。因此, SAC 树突呈 DS, 向外运动是其首选方向。请注意, 将单个方向分配给 SAC 是不正确的, 因为每个细胞的树突都有自己的首选方向(图 1a)。当进入 SACs 的唯一输入是兴奋性的 BCs 时, 阻断抑制性突触传递后, DS 持续存在。当 SAC 显示 DS, 但其 BCs 输入显示很少或没有<sup>5</sup>, DS 似乎出现在 BC-SAC 电路。

鼠标 BCs 被分为多种类型, 在视觉反应上有不同的时间滞后。运动是一种时空现象:在一个位置的物体经过一段时间的延迟后出现在其他地方。因此, DS 可能会出现, 因为 SAC 树突上的不同位置连接到具有不同时间延迟的 BCs 类型。更具体地说, 我们认为近端 BCs(连接在 SAC 躯体附近)滞后于远端 BCs(连接在

远离躯体的地方)。

这种时空布线的特异性可导致 DS，如图 1c 所示。从体细胞向外运动将激活近端 BCs，随后激活远端 BCs。如果刺激速度与时间滞后相适应，来自 BCs 两组的信号将同时到达 SAC 树突，并产生较大的去极化。对于躯体向内运动，BCs 信号将异步到达 SAC 树突，只引起很小的去极化。因此，正如实验观察到的那样，树突会倾向于向外运动。

### 通过人群和机器进行三维重建

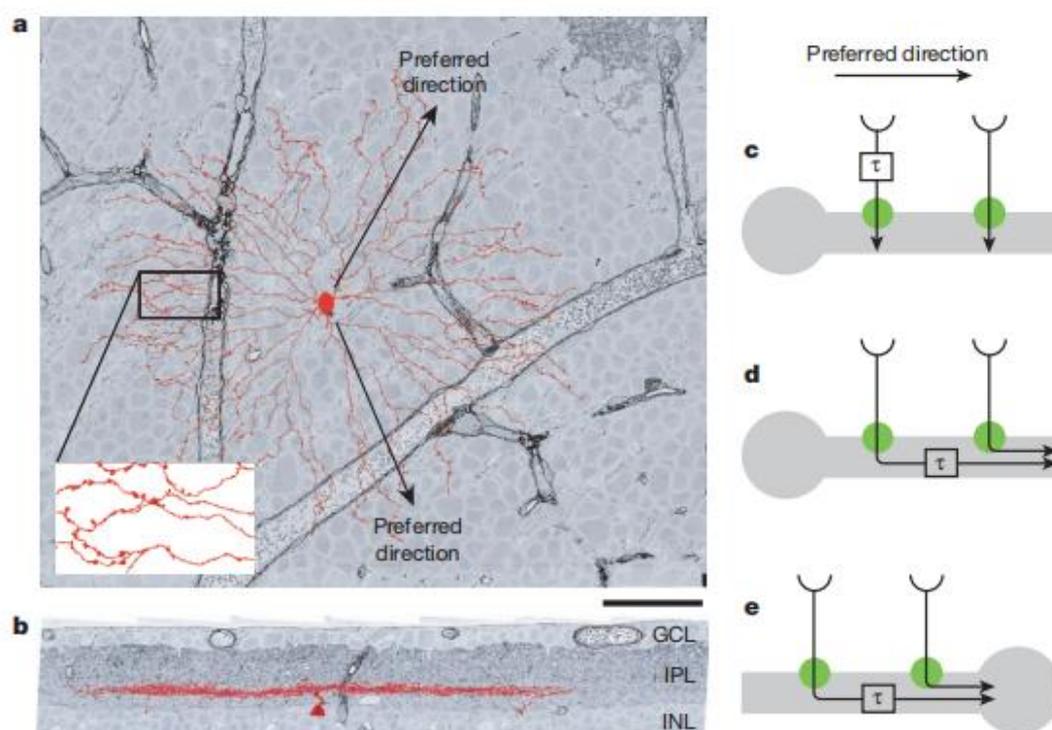


图 1 |星暴直流电及其方向选择性。a, b, 离 SAC(红色)相对(a)且垂直于光轴(b)。GCL, 神经节细胞层。来自 e2198 数据集的灰度图像 9。远端树突的肿胀是突触前扣子(插图)。比例尺,  $50\mu\text{m}$ 。c, 我们提出, SAC 树突与视觉反应时间滞后的通路相连, 差异为 $\tau$ 。d. 先前的模型调用了被动树突中信号传导的时间滞后  $2\tau$ 。e, 先前的模型预测了躯体电压向内的偏好方向, 与经验观察相反<sup>3</sup>。

我们通过使用 e2198 重建 Off BC-SAC 电路来验证我们的假设。e2198 是一个已有的小鼠视网膜图像数据集, 来自连续块面扫描电子显微镜(SBEM)<sup>9</sup>。人工智能将 e2198 数据集过度分割为相邻的体素组, 这些体素组是单个神经元的子集。这些超体素被人类组装成精确的三维(3D)神经元重建。在这个活动中, 我们在实验室雇佣和培训了少量的工作人员, 并且通过 EyeWire 网站动员志愿者, 把工作变成了游戏。这个网站把神经元的 3D 重建变成了一个给电子显微镜系列图像着色的游戏。

通过 EyeWire，我们想让任何人，任何地方，都能参与我们的研究。这种方法有可能扩展到数量极其庞大的公民科学家。更重要的是，神经元的 3D 重建需要高度发展的视觉空间能力，我们想知道游戏是否能比招募和培养专家的传统方法更有效。

在游戏模式中，EyeWire 通过一个立方体显示了一个 2D 切片，即  $2563 \times 256 \times 256$  灰度体素的 e2198 子体素(图 2a)。游戏玩法包含两种活动:给地点附近的图像上色，或者寻找一个新的地点来上色。上色是通过单击 2D 切片中的任意位置来完成的，这将导致包含该位置的超体素变成蓝色。搜索是通过翻译和定位立方体中的切片，并与彩色超体素的 3D 渲染进行交互来完成的。

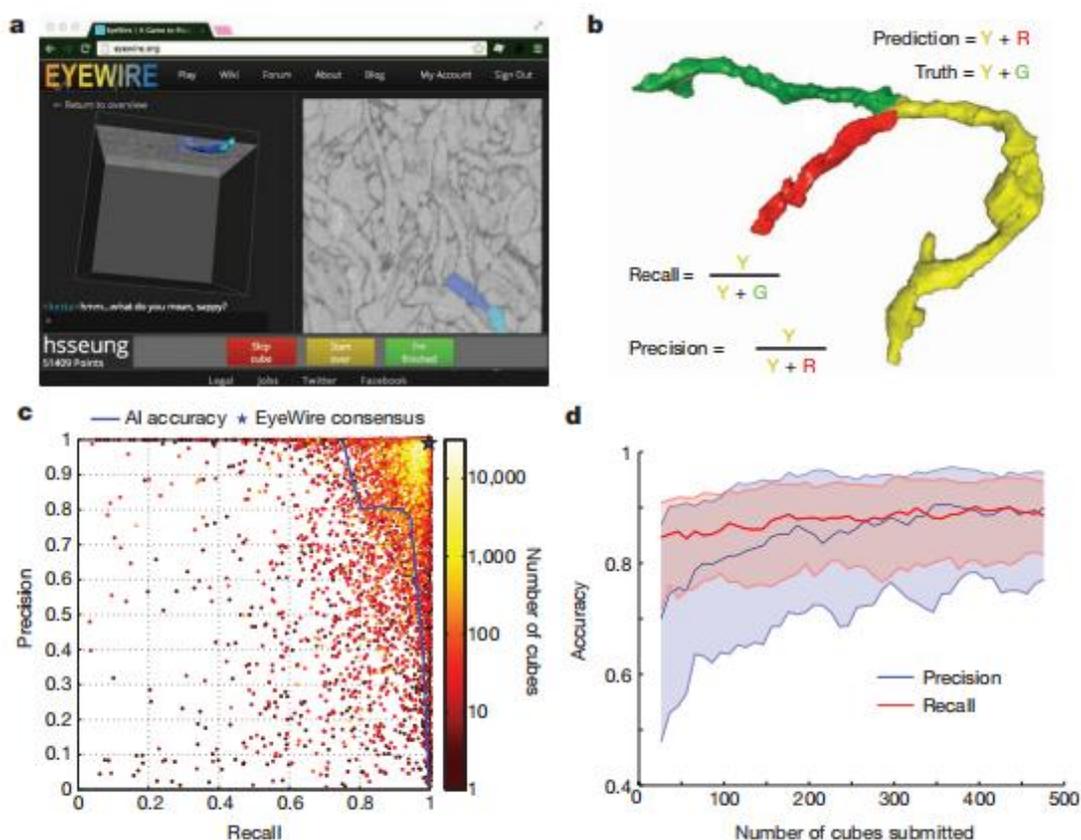


图 2 | EyeWire 结合了人群和人工智能。a、神经元重建游戏中的 3D 和 2D 视图。b、Precision(精确)和 recall(召回)是准确度的两种度量。c、人工智能(AI)的准确性，5,881 EyeWierer，和 EyeWierer 关于神经节细胞重建的共识。d、EyeWierers 的精度和召回率随着提交立方体的数量而增加。实线是 208 个提交了至少 500 个立方体的 EyeWierers 的中值，阴影区域表示 25 至 75 百分位数。

当玩家第一次收到一个立方体时，它已经带有一个种子，即一组连续的彩色超体素。挑战是要给属于同一神经元的所有剩余超体素着色，并避免给其他神经元着色。当玩家点击提交时，立方体的玩法就会终止，并获得一个数值分数(扩展数据图 1a)，然后继续下一个立方体。由于我们的人工智能足够精确，给超体

素上色比人工给体素上色更快。人工给体素上色是一种较老的 3D 重建方法。

评分系统的设计是为了奖励准确的颜色。这不是小事，因为 EyeWire 不知道正确的颜色。每个立方体被分配给多个玩家(通常是 5 到 10 个)，那些给其他玩家也涂颜色的超体素着色的玩家将获得较高的分数。换句话说，得分系统会奖励玩家之间的一致性，这与奖励准确性是一样的。

共识不仅用于激励个体玩家，还用于提高整个系统的准确性。任何玩家的颜色都相当于一组超体素。考虑到多个玩家从同一个立方体中的同一颗种子开始着色，可以通过对每个超体素投票来计算出共识。EyeWired 的共识比任何单个的 EyeWired 都要准确得多(图 2b, c)。

给神经元上色比听起来更有挑战性。图像会被噪声和其他人为因素破坏。神经突的路径很难预测，并且可以在没有警告的情况下分叉。粗心的错误是由粗心引起的。要达到准确性需要大量的练习。最精确的 EyeWireds(图 2c, 右上角)经常使用数以千计的立方体。在数百个立方体的过程中观察到精度的提高，对应于数十小时的练习(图 2d)。根据 EyeWireds 的主观报告，学习持续的时间要比这长得多。相比之下，之前成功的众包图像分析所涉及的任务不需要如此广泛的培训 10,13。

重建整个神经元需要在数千个立方体中追踪其分支。这个过程由一个自动生成器来协调，它检查每个共识多维数据集中退出该多维数据集的分支。每个出口生成一个新的多维数据集和种子，并将它们添加到队列中。EyeWireds 是自动分配到立方体的算法，试图平衡每个立方体的游戏数量。

新闻报道、社交媒体和 EyeWire 博客已经招募了超过 10 万名注册的 EyeWire 用户。玩家的年龄和教育水平各不相同，来自 130 多个国家，绝大多数人没有接受过神经科学方面的正式培训(扩展数据图 2 和图 3 以及补充说明)。这些统计数据表明，EyeWire 确实扩大了神经科学研究的参与度。与此同时，最狂热的玩家构成了拥有不成比例成就的精英群体。例如，在《EyeWire》中，排名前 100 的玩家贡献了大约一半的立方体。

实验室工作人员还独立于 EyeWire 重建了神经元，使用了更复杂的用户界面(Methods)。他们的重建与 EyeWireds 的那些为下文报道的分析。重建误差被量化(方法)，并且在从我们的数据中计算置信区间时被当作其他类型的实验误差来处理。

## 接触分析

我们重建 195 BCs 轴突和 79 囊从 e2198(图 3 b 和扩展数据图。4)。e2198 视网膜染色以非传统的方式,没有标记细胞内结构,如神经递质 vesicles<sup>9</sup> 和可靠的形态学鉴定标准 BCs 突触前终端是未知的。作为一种间接的连接性测量，计算了所有 BC-SAC 对的接触面积。所得到的接触矩阵通过随后的两个步骤进行分析。

在第一步中，Off BCs 轴突被分为五种细胞类型，遵循与先前分子定义相一

致的结构标准 14(方法和扩展数据图 5)。BCs 类型在内部网状层(IPL)的特征深度分层,大小不同(图 4a)。每种类型的细胞形成了一个马赛克,这意味着细胞大致周期性地间隔(扩展数据图 6a e)。这通常被认为是视网膜细胞类型的重要定义属性。当按 BCs 类型对接触矩阵的列进行排序(图 4b)时,可以明显看出,BCs2 和 BCs3a 接触 SACs 的次数多于其他 BCs 类型。

在第二步中,我们平均了相同 BCs 类型的 BC-SAC 对上的接触面积,以及在与视网膜相切的平面上 BCsaxon 和 SAC 体之间相似的距离(图 4c)。将这些绝对面积归一化,转化为特定类型 BCs 覆盖的 SAC 表面积百分比(方法)。结果显示,BCs2 更倾向于接触靠近 SAC 体的 SAC 树突,而 BCs3a 更倾向于接触远离 SAC 体的 SAC 树突(图 4d 和扩展数据图 7c)。

BCs 轴突 7 的细胞内钙和 BCs 轴突 8 的细胞外谷氨酸成像表明,BCs2 的视觉反应比 BCs3 滞后 50 100ms。因此,BC-SAC 布线似乎具有适合向外首选方向的时空特异性,正如我们所提出的(图 1c)。

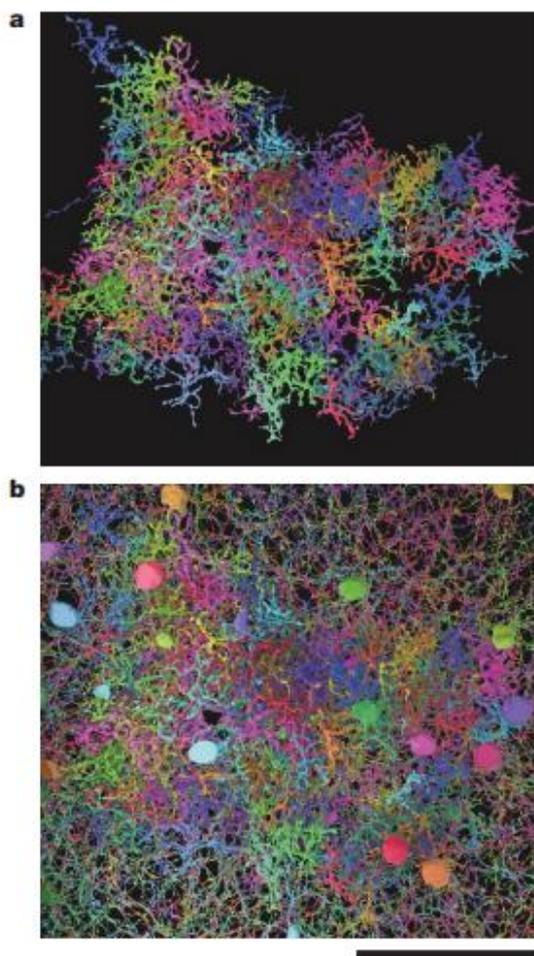


图 3 | Off BCs 和 SACs 的 3D 重建图。a, b, 相对光轴观察的细胞。BCss 独自(一个);带 SACs 的 BCss (b)比例尺, 50mm。

### Co-stratification 分析

外侧 SACs 在 IPL 的特定深度分层(图 1b)。为什么是这个深度而不是别的?从图 4a 可以看出,这个深度对于我们 DS 脱出模型所要求的 BCs2 和 BCs3a 布线是合适的。根据这一逻辑,我们想知道是否观察到的接触依赖于离囊体的距离可能反映在囊体形态的细微方面。我们假设 SAC 树突倾斜,随着离 SAC 体的距离向 IPL 深处移动。这样的深度变化将会与靠近躯体的 BCs2 和远离躯体的 BCs 3a 有更多的重叠,因为 BCs3a 在 IPL 中比 BCs2 更深(图 4a 和补充视频 1)。

假设的倾斜是存在的(图 5a)。在离 SAC 体非常近的地方,树突从内核层(INL)急速进入 ILP。令人惊讶的是,在切向平面,随着距离 SAC 体 20 ~ 80 mm 的范围内, IPL 深度继续增加。这种轻微的增加在单个树突中并不明显(图 1b),

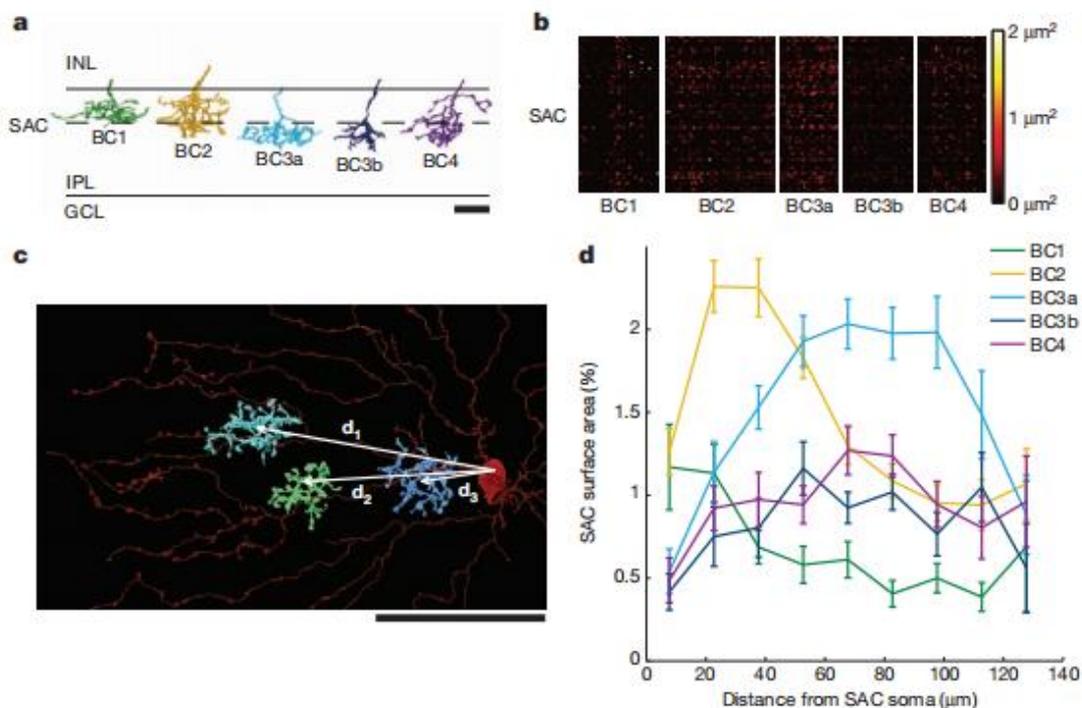


图 4 | BC-SAC 联系人。a、Off BCs 按 IPL 深度和尺寸分为 5 类 6、14 种。比例尺, 10mm。b、BC-SAC 对接触面积, 按 BCs 类型排序。c、根据切向面测量的 BCs 轴突到 SAC 体的距离对配对进行进一步排序。比例尺, 50mm。d、平均 BC-SAC 接触与距离, 归一化为该距离下 SAC 表面积的百分比(扩展数据图 3b)。标准误差基于每种 BCs 类型和距离的对数(有关样本大小, 请参阅源数据)。

但来自统计平均值。

树突倾斜是否可能是 BC-SAC 接触距离变化的原因(图 4d)?我们不能在数据的基础上解决因果关系,但我们可以测试倾斜预测接触变化的效果。我们计算了 BCs 类型的分层剖面(图 5a),定义为沿 IPL 深度的 BCs 表面积的一维密度。我们还计算了离 SAC 体不同距离处 SAC 树突的分层轮廓(四分位数,图 5a)。假设 BCs 和 SAC 分枝在统计上相互独立,我们估计来自共分层的接触,定义为 BCs 和 SAC 分层剖面乘积在 IPL 深度上的积分(方法)。

我们发现，实际的 BCs2 接触对距离的依赖性比预测的更强;最初跳水后 IPL 深度的微小变化似乎太小，无法解释实际 BCs2 触点的大变化。在其他接触预测失败的情况下，BCs3a、BCs3b 和 BCs4 层在 IPL 深度相同(图 5a)，但 BCs3a 比 BCs3b 或 BCs4 有更多的接触。此外，实际的 BCs3a 接触在 SAC 树突尖端附近直线下降(图 4d)，而预测的接触没有任何变化，因为 SAC 树突的 IPL 深度在该区域是恒定的(图 5b)。总的来说，来自所有 BCs 类型的总接触在该区域似乎较低(扩展数据图 7d)，这表明 BCs 避免向最远端 SAC 树突进行突触输入。这与传统观念相悖，传统观念认为输入突触在整个 SAC 树突上均匀分布 15。从共层化推断接触的不可靠性可以通过大量 SAC 树突的例子来说明，这些树突通过 BCs 轴突树突而根本没有任何接触(扩展数据图 8)。

### BCs-SAC 电路模型

我们之前提到过，BCs2 在视觉反应上滞后于 BCs3a。BCs3a 对光照阶跃变化的反应更为短暂，而 BCs2 则表现出更持久的反应。DS 的持续瞬态差异的含义可以用一个数学模型来理解。视网膜神经元的活动通常被近似为视觉刺激的线性时空过滤，然后是非线性的 16,17。这种对 SAC 枝晶输出  $O(t)$  的“线性-非线性”模型可以写成

$$O(t) = \left[ \int dx dt' W(x, t-t') I(x, t') \right]^+ \quad (1)$$

为简单起见，树突和视觉刺激  $I(x, t')$  被限制在一个单一的空间维度，非线性是半波整流， $[z]^+ = \max\{z, 0\}$ 。我们将方程(1)中的积分解释为从 BCs 突触前到 SAC 的求和输入。这种非线性可能来自于多种生物物理机制，如 SACs 到其他神经元的突触传递。时空滤波器  $W(x, t)$  是两个函数的和

$$W(x, t) = U_s(x)v_s(t) + U_t(x)v_t(t) \quad (2)$$

对应于 BCs2 和 BCs3a 的贡献。持续时间滤波器  $v_s(t)$  是单相的，而瞬态滤波器  $v_t(t)$  是双相的(图 6a)。空间滤波器  $U_s(x)$  表示所有 BCs2 输入到树突的整个集合，可以从图 4d 中的 BCs2 接触面积图中估计出来。同样， $U_t(x)$  可以从 BCs3a 接触面积图中估算出来。两个空间滤波器相对移动(图 6a)，因为 BCs3a 比 BCs2 更倾向于在远端位置接触 SAC 树突状结构。

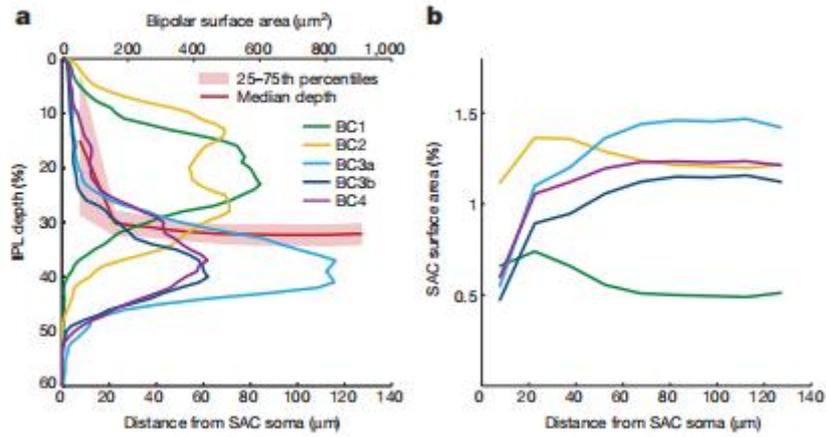


图 5 | BC-SAC 共分层。a, 在切向平面上, 随着离 SAC 体距离的增加, SAC 树突向 IPL(中深度, 红线)深入。BCs 类型的分层剖面, 定义为 IPL 深度上的表面积密度。b, BC-SAC 接触面积与离 SAC 体距离的共分层预测。曲线在每个距离处都被 SAC 面积归一化, 因此可以直接与图 4d 的曲线进行比较。

(2) 式和中的每一项都是时空可分的, 因为它是一个空间函数和一个时间函数的乘积。之前已经观察到, 这种形式的时空滤波器  $W(x,t)$  可以给出一个类似于方程(1)的 DS 18,19 模型。利用公式(1)中的卷积等价于将时空滤波器  $W$  在时间

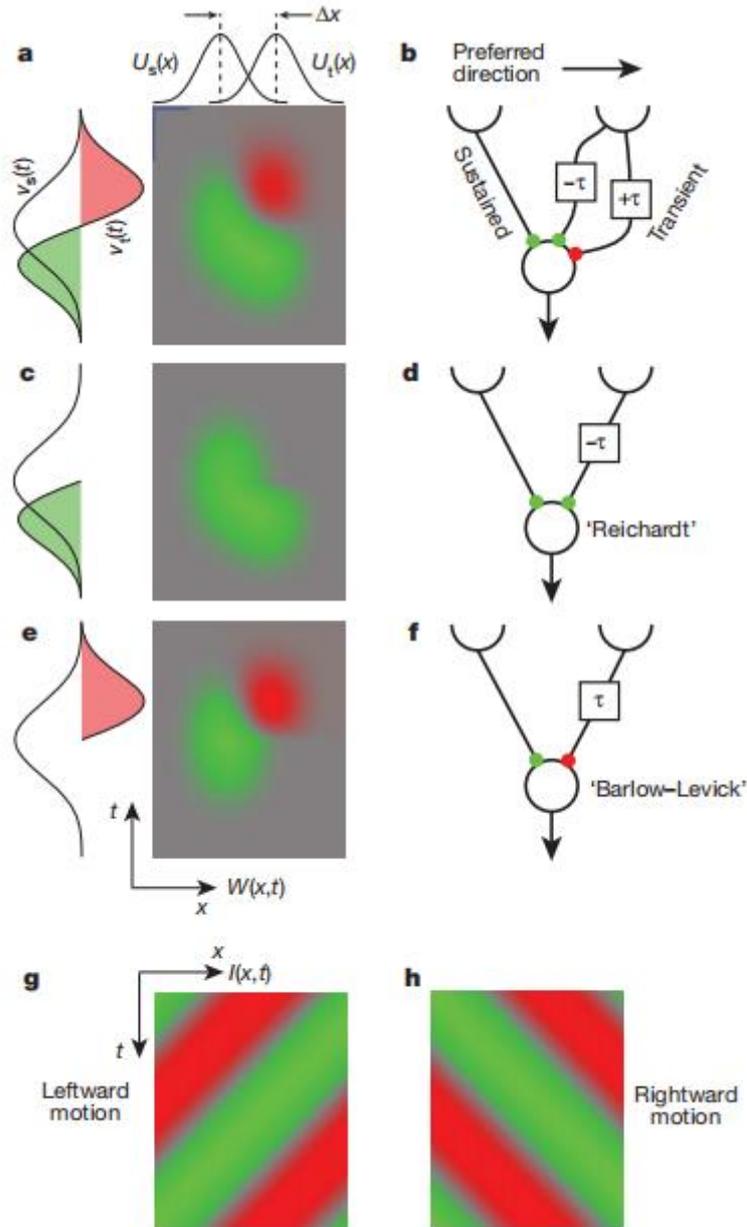


图 6 | BC-SAC 电路的数学模型。a, 式(2)的时空滤波器, 绿色为正, 红色为负, 灰色为零。b,瞬态途径有效地结合了一个积极的通道导致持续通路通过  $\tau$  和消极频道滞后 $\tau$ 。c,消除消极频道收益率 Reichardt 探测器(d)。e,把积极的通道产生一个巴洛莱维克探测器(f)。一个移动的视觉刺激  $I(x, t)$ 是面向时空(g, h),时空滤波器(a, c, e)也是如此。

上滑动过激励器  $i$ , 并计算每次的重叠, 如图 6 所示。过滤器  $W(x,t)$ 是时空定向的(图 6a), 移动的刺激  $I(x,t)$ 也是时空定向的(图 6g, h)。刺激向右移动时(图 6h)与刺激向左移动时(图 6g)的重叠大于刺激向左移动时(图 6g), 因此模型显示 DS 具有向右的首选方向。

如何影响 DS 的双相位形状的瞬态时间滤波器,  $v_t(t)$ ?如果我们去掉负瓣叶(图 6c), 那么  $v_t(t)$ 将变成像  $v_s(t)$ 一样的单相, 它们的关系更接近于一个简单的时间滞后(图 6d)。为了纪念先驱研究者 Werner Reichardt, 我们将这个模型称为 Reichar

dt 探测器, 尽管它更接近于他的模型的一个亚单元 20。另一方面, 去除  $v_i(t)$  的正瓣使其为单相, 但相对于持续滤波器具有倒符号(图 6e)。结果(图 6f)类似于 Barlow 和 Levick<sup>21</sup> 最初提出的 DS 模型。

两种修正模型(图 6d、f)均显示 DS。在 Reichardt 探测器中, 来自两个手臂的输入相互增强, 使其朝着首选方向运动。在 Barlow Levick 探测器中, 两个输入相互抵消了零方向的运动。由于我们的持续瞬态模型(图 6b)使用了这两种机制, 它应该比任何一个检测器显示更多的 DS。我们的模型与 Reichardt 探测器的版本有关, 在两个臂上有 low-pass 和 high-pass 滤波器<sup>22</sup>。

在原始的 Barlow Levick 模型中, 负滤波器对应于突触抑制。由于 BCs 被认为是兴奋性的, 在我们的模型中负 BCs 输入代表了相对于静息水平的兴奋降低, 而不是真正的抑制。至少对于低对比度刺激来说, 通过降低激励来发送信号是可能的, 因为 BCs 带状突触可能具有显著的递质释放静息率<sup>23</sup>。

方程(1)和(2)的模型是许多理论研究的有用起点, 这些研究超出了本文的范围。例如, DS 依赖于正弦行波刺激的空间和时间频率在补充方程中计算, DS 依赖于刺激速度在扩展数据图 9 中表示。

## 讨论

在我们的 DS 模型中, SAC 树突连接到具有不同时间延迟的 BCs 类型。之前的模型并没有区分 BCs 类型, 而是依赖于 SAC 树突内部信号传导的时间滞后<sup>24</sup>(图 1d)。像大多数其他无头胶质细胞一样, SACs 缺少一个轴突; 它们的输出突触位于树突远端区域<sup>15</sup>(图 1a, 插图)。由于树突传导延迟, 近端 BCs 输入到达输出突触的时间应该比远端 BCs 输入更长(图 1d)。因此, 这种时间滞后也与经验发现的向外首选方向一致。总结我们的假说的新颖性, 我们将时间滞后置于 BC-SAC 突触之前, 而之前的模型将其置于 BC-SAC 突触之后。

突触后延迟模型有一个主要的弱点。如果树突传导是时间延迟的唯一来源, 则体细胞电压将呈现向内倾向的 DS, 但这与细胞内记录不一致<sup>3</sup>(图 1e)。相比之下, 突触前延迟模型与将 SAC 树突近似为等势是一致的(图 1c), 因此预测的首选方向与电压测量的位置无关, 与经验数据一致<sup>3</sup>。通过增加树突的活性电导率, 也有可能使突触后延迟模型与实验相符。

突触前和突触后延迟模型不是相互排斥的。如果它们一起工作, 无源电缆理论表明突触前延迟占主导地位, 因为估计的突触后延迟比 BCs<sub>2</sub> 和 BCs<sub>3a</sub> 之间的时间延迟要短得多(补充方程)。我们能否根据经验而不是理论来衡量延迟的相对重要性? 一种方法是在 SAC 体的细胞内记录不同树突位置对视觉刺激的反应。如果突触后延迟占主导地位, 那么反应潜伏期将随着视觉刺激与躯体的距离而增加。如果突触前延迟占主导地位, 则远端刺激会比近端刺激唤起潜伏期更短的躯体反应。这一预测看似有悖直觉, 但却是我们模型的一个明显结果。

在 SACs 中出现 DS 的许多其他模型都激活了抑制和兴奋。我们关注的是兴奋性机制, 因为阻断抑制并不能消除 DS<sup>3</sup>。但抑制作用可能具有增强 DS 的作用,

其作用有待进一步研究。这项工作的重点是 Off BC-SAC 电路。在 On BCs 类型 7,8 中也可以做出类似的持续瞬态区分。它们与 On SACs 的连接是否取决于与躯体的距离,还有待观察。如果事实证明是这样,那么图 6 的模型可以作为开关 SACs 运动检测的一般理论。图 6a 的模型滤波器也类似于 J 型神经节细胞的时空感受野(见文献 29 的图 3b)。

神经活动成像和连接体分析最近确定了苍蝇视觉系统中出现退行性椎体转移的可能位置。如果我们的理论是正确的,那么昆虫和哺乳动物运动检测之间的相似之处将比之前所猜测的更加深远,苍蝇 T4 和 T5 细胞在连接和功能上都与 SAC 树突的开和闭相对应。

甚至在 SAC 本身的结构中也可以看到一丝时空布线的专一性。由于具有不同滞的 BCs 类型在不同的 IPL 深度处树枝状分布,因此可以将 IPL 深度视为一个时间轴。因此, IPL 中 SAC 树突的轻微倾斜(图 5a)可能与 SAC 接受野在时空中的方位有关(图 6a)。然而,树枝状倾斜本身并不足以预测我们的模型,因为共分层有时不能预测接触(图 4d 和 5b)。例如,共分层预测了与远端 SAC 树突之间的强 BCs4 连通性。这与我们观察到的相反,因为在视觉反应中,BCs2 引导(而不是滞后)BCs4。

接触(或连通性)可以由共分层推断的观点有时被称为彼得斯规则,也被用于估计新皮层的连通性。目前的工作表明,相当微妙的违反彼得斯规则可能是重要的视觉功能。先前的研究表明,On Off 方向选择性神经节细胞从 SAC 输入中继承了 DS,这是由于强烈违反了 Peters 规则 9,36 38。

我们的发现使得使用人工智能来减少神经细胞 3D 重建所需的人工工作量成为可能。即使在节省了劳力之后,我们的研究仍然需要大量的人力投入,包括实验室里的少数有偿工作人员和通过 EyeWire 进行的大量志愿者。我们的经验并不支持大众智慧应该取代专家的说法。相反, EyeWire 依靠的是实验室专家和在线业余爱好者的合作(方法)。此外,一些业余爱好者发展出非凡的专业知识,并在 EyeWire 社区晋升到越来越复杂的角色(补充说明)。我们认为,群体智慧需要在群体中放大学家的声音,也需要赋予个人成为专家的能力。幸运的是,这些目标与游戏格式非常匹配。

EyeWire 人工智能基于深度卷积网络 40,41。类似的网络已经成功地应用于使用标记细胞内细胞器的传统染色技术获得的系列电子显微镜图像 42。将 EyeWire 扩展到这样的图像,其中突触清晰可见,将使真正的连接分析超越这里使用的接触和共分层分析。

我们的工作表明,重建神经回路可以为其功能提供令人惊讶的见解。随着重建速度的加快,将会了解到更多的信息。人群与人工智能的结合将带来持续向上的进步,因为来自人群的人类输入不仅有助于产生神经科学的发现,也有助于通过机器学习使人工智能更有能力。

在证据中增加了注意:进一步的证据表明,在这篇论文发表时,BCs 轴突很少或没有出现 DS 43。

## 方法总结

通过 MALIS 程序 40 和 CNPKG (<https://github.com/srinituraga/cnpkg/>) 训练卷积网络来检测神经边界，CNPKG 基于 cortex network Simulator<sup>44</sup>。将卷积网络应用于 e2198 数据集，然后使用分水岭算法的改进版本将其分割成超体素。雇佣工人和志愿者 EyeWriters 通过组装超体素来三维重建神经元。通过计算将视网膜变平，根据重构神经元的结构特性对其进行分类，并通过自定义 Matlab 和 C11 代码对其接触和共分层进行分析。

## 在线内容

任何附加的方法、扩展数据显示项和源数据均可在本文的网络版中获得;这些部分的独特参考文献只出现在在线论文中。

2013 年 10 月 13 日;2014 年 3 月 10 日录用。2014 年 5 月 4 日在线发布。

## 参考文献

- Borst, A. & Euler, T. Seeing things in motion: models, circuits, and mechanisms. *Neuron* 71, 974–994 (2011)
- Vaney, D. I., Sivyer, B. & Taylor, W. R. Direction selectivity in the retina: symmetry and asymmetry in structure and function. *Nature Rev. Neurosci.* 13, 194–208 (2012)
- Euler, T., Detwiler, P. B. & Denk, W. Directionally selective calcium signals in dendrites of starburst amacrine cells. *Nature* 418, 845–852 (2002)
- Hauselt, S. E., Euler, T., Detwiler, P. B. & Denk, W. A dendrite-autonomous mechanism for direction selectivity in retinal starburst amacrine cells. *PLoS Biol.* 5, e185 (2007)
- Yonehara, K. et al. The first stage of cardinal direction selectivity is localized to the dendrites of retinal ganglion cells. *Neuron* 79, 1078–1085 (2013)
- Wässle, H., Puller, C., Müller, F. & Haverkamp, S. Cone contacts, mosaics, and territories of bipolar cells in the mouse retina. *J. Neurosci.* 29, 106–117 (2009)
- Baden, T., Berens, P., Bethge, M. & Euler, T. Spikes in mammalian bipolar cells support temporal layering of the inner retina. *Curr. Biol.* 23, 48–52 (2013)
- Borghuis, B. G., Marvin, J. S., Looger, L. L. & Demb, J. B. Two-photon imaging of nonlinear glutamate release dynamics at bipolar cell synapses in the mouse retina. *J. Neurosci.* 33, 10972–10985 (2013)
- Briggman, K. L., Helmstaedter, M. & Denk, W. Wiring specificity in the direction-selectivity circuit of the retina. *Nature* 471, 183–188 (2011)
- Lintott, C. J. et al. Galaxy Zoo: morphologies derived from visual inspection of galaxies from the Sloan Digital Sky Survey. *Mon. Not. R. Astron. Soc.* 389, 1179–1189 (2008)
- Cooper, S. et al. Predicting protein structures with a multiplayer online game. *Nature* 466, 756–760 (2010)
- Fiala, J. C. Reconstruct: a free editor for serial section microscopy. *J. Microsc.* 218, 52–61 (2005)
- Von Ahn, L. & Dabbish, L. Labeling images with a computer game. In *Proceedings of the SIGCHI Conference on Human Factors in Computing Systems* 319–326 (ACM, 2004)
- Helmstaedter, M. et al. Connectomic reconstruction of the inner plexiform layer in the mouse retina. *Nature* 500, 168–174 (2013)
- Famiglietti, E. V. Synaptic organization of starburst amacrine cells in rabbit retina: analysis of serial thin sections by electron microscopy and graphic reconstruction. *J. Comp. Neurol.* 309, 40–70 (1991)
- Berry, M. J., II & Meister, M. Refractoriness and neural precision. *J. Neurosci.* 18, 2200–2211 (1998)
- Baccus, S. A. & Meister, M. Fast and slow contrast adaptation in retinal circuitry. *Neuron* 36, 909–919 (2002)
- Watson, A. B. & Ahumada, A. J., Jr Model of human visual-motion sensing. *J. Opt. Soc. Am. A* 2, 322–341 (1985)

- Adelson, E. H. & Bergen, J. R. Spatiotemporal energy models for the perception of motion. *J. Opt. Soc. Am. A* 2, 284–299 (1985)
- Reichardt, W. in *Sensory Communication* (ed. Rosenblith, W. A. ) 303–317 (MIT Press, 1961)
- Barlow, H. B. & Levick, W. R. The mechanism of directionally selective units in rabbit's retina. *J. Physiol. (Lond.)* 178, 477–504 (1965)
- Borst, A., Reisenman, C. & Haag, J. Adaptation of response transients in fly motion vision. II: model studies. *Vision Res.* 43, 1311–1324 (2003)
- Lagnado, L., Gomis, A. & Job, C. Continuous vesicle cycling in the synaptic terminal of retinal bipolar cells. *Neuron* 17, 957–967 (1996)
- Tukker, J. J., Taylor, W. R. & Smith, R. G. Direction selectivity in a model of the starburst amacrine cell. *Vis. Neurosci.* 21, 611–625 (2004)
- Borg-Graham, L. J. & Grzywacz, N. M. in *Single Neuron Computation* (eds McKenna, T., Davis, J. & Zornetzer, S. F. ) Ch. 13 347–76 (Academic San Diego, 1992)
- Gavrikov, K. E., Dmitriev, A. V., Keyser, K. T. & Mangel, S. C. Cation–chloride cotransporters mediate neural computation in the retina. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 100, 16047–16052 (2003)
- Münch, T. A. & Werblin, F. S. Symmetric interactions within a homogeneous starburst cell network can lead to robust asymmetries in dendrites of starburst amacrine cells. *J. Neurophysiol.* 96, 471–477 (2006)
- Lee, S. & Zhou, Z. J. The synaptic mechanism of direction selectivity in distal processes of starburst amacrine cells. *Neuron* 51, 787–799 (2006)
- Kim, I.-J., Zhang, Y., Yamagata, M., Meister, M. & Sanes, J. R. Molecular identification of a retinal cell type that responds to upward motion. *Nature* 452, 478–482 (2008)
- Maisak, M. S. et al. A directional tuning map of *Drosophila* elementary motion detectors. *Nature* 500, 212–216 (2013)
- Takemura, S. Y. et al. A visual motion detection circuit suggested by *Drosophila* connectomics. *Nature* 500, 175–181 (2013)
- Braitenberg, V. & Schüz, A. *Cortex: Statistics and Geometry of Neuronal Connectivity* 2nd edn (Springer Berlin, 1998)
- Kalisman, N., Silberberg, G. & Markram, H. Deriving physical connectivity from neuronal morphology. *Biol. Cybern.* 88, 210–218 (2003)
- Binzegger, T., Douglas, R. J. & Martin, K. A. C. A quantitative map of the circuit of cat primary visual cortex. *J. Neurosci.* 24, 8441–8453 (2004)
- Stepanyants, A. & Chklovskii, D. B. Neurogeometry and potential synaptic connectivity. *Trends Neurosci.* 28, 387–394 (2005)
- Fried, S. I., Münch, T. A. & Werblin, F. S. Mechanisms and circuitry underlying directional selectivity in the retina. *Nature* 420, 411–414 (2002)
- Yonehara, K. et al. Spatially asymmetric reorganization of inhibition establishes a motion-sensitive circuit. *Nature* 469, 407–410 (2010)

- Wei, W., Hamby, A. M., Zhou, K. & Feller, M. B. Development of asymmetric inhibition underlying direction selectivity in the retina. *Nature* 469, 402–406 (2011)
- Surowiecki, J. *The Wisdom of Crowds* (Anchor, 2005)
- Turaga, S., Briggman, K., Helmstaedter, M., Denk, W. & Seung, H. S. in *Advances in Neural Information Processing Systems* 22. 1865–1873 (2009)
- Turaga, S. C. et al. Convolutional networks can learn to generate affinity graphs for image segmentation. *Neural Comput.* 22, 511–538 (2010)
- Ciresan, D. et al. in *Advances in Neural Information Processing Systems* 25. 2852–2860 (2012)
- Park, S. J. H., Kim, I. -J., Looger, L. L., Demb, J. B. & Borghuis, B. G. Excitatory synaptic inputs to mouse on-off direction-selective retinal ganglion cells lack direction tuning. *J. Neurosci.* 34, 3976–3981 (2014)
- Mutch, J., Knoblich, U. & Poggio, T. CNS: a GPU-Based Framework for Simulating Cortically-Organized Networks Tech. Rep. MIT-CSAIL-TR-2010-013/CBCsL-286 (MIT, 2010)
- Jeon, C.-J., Strettoi, E. & Masland, R. H. The major cell populations of the mouse retina. *J. Neurosci.* 18, 8936–8946 (1998)
- Snyder, J. P. *Map Projections—A working Manual* 1395 (USGPO, 1987)