

科技政策资讯

编者按 2017年国家自然科学基金重大研究计划“细胞器互作网络及其功能”启动实施, 该文对此“计划”进行了阶段性总结。从“细胞器互作网络及其功能”重大研究计划立项依据及需求出发, 概述了“计划”的总体进展, 并从“突出原创、聚焦前沿、需求牵引、交叉融通”四个方面详细阐述了“计划”的重要研究进展及其影响, 且在文章的最后介绍了“计划”的项目集成及布局。期望阅读该文可以使读者更好地理解基金委重大研究计划的设置、要求及最终需要达到的科研水平及科学目标, 同时也可引导读者在未来的科研中对研究方向进行进一步的思考。

面向科技前沿 开拓引领方向——“细胞器互作网络及其功能”重大研究计划阶段总结

王璞玥^{1*} 田艳艳¹ 田伟¹ 卫涛涛² 刘玄石³ 徐岩英¹

(¹国家自然科学基金委员会生命科学部, 北京 100085; ²中国科学院生物物理研究所, 北京 100101;

³首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045)

摘要 国家自然科学基金重大研究计划“细胞器互作网络及其功能”研究自2017年启动实施以来, 始终坚持“有限目标、稳定支持”, 取得了一系列阶段性成果, 有力推动了我国细胞器互作领域基础研究。截至2021年底, 中期评估工作顺利通过。该文概述了该计划实施以来所取得的突破性进展及其重要学术影响, 并介绍了该计划结合前期研究进展和管理实践, 以“集成升华、跨越发展”为指导思想对未来集成方向的布局, 供有关研究人员参考。

关键词 细胞器互作; 重大研究计划; 研究进展; 资助管理

Facing the Frontier of Science and Technology, Achieving Pioneering and Leading — Progress of the Major Research Plan “Organelle Interaction Network and Mechanisms”

WANG Puyue^{1*}, TIAN Yanyan¹, TIAN Wei¹, WEI Taotao², LIU Xuanshi³, XU Yanying¹

(¹Department of Biology, National Science Foundation of China, Beijing 100085, China; ²Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China; ³Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

Abstract Since the launch of the National Natural Science Foundation of China's the Major Research Plan in 2017, “Organelle Interaction Network and Mechanisms”, it has always adhered to “limited objectives and stable support”, and achieved a series of accomplishments, which has effectively promoted the basic research in the field of organelle interaction in China. By the end of 2021, mid-term evaluation conducted successfully. This paper summarized the groundbreaking progress and the important academic impacts made

收稿日期: 2023-01-03

接受日期: 2023-01-05

*通讯作者。Tel: 010-62329240, E-mail: wangpy@nsfc.gov.cn

Received: January 3, 2023

Accepted: January 5, 2023

*Corresponding author. Tel: +86-10-62329240, E-mail: wangpy@nsfc.gov.cn

in the last four years. According to these research progress and management practice, the paper proposed avenues for future research.

Keywords organelle interaction; major research plan; research progress; funding management

细胞器互作是生物膜及膜性细胞器建立并维持的膜接触(membrane contacts), 以实现细胞内的快速物质交换和信息交流。细胞器互作网络对于维持细胞器的稳态平衡、调控其动态变化和介导细胞器之间的相互作用等起着至关重要的作用, 为细胞执行各种重要生理功能所必需, 其功能紊乱与多种重大疾病的发生发展密切相关。然而, 细胞器互作作为细胞生物学的崭新领域, 相关研究尚处于起步阶段, 对细胞器互作的形式、功能和机制知之甚少。因此阐明细胞器互作网络及其功能是面向世界科技前沿和人民生命健康的重要领域, 不仅能够破译细胞器互作形式和功能的关键科学问题, 而且可以破译细胞器互作网络功能失调与相关重大疾病的发病机理。

国家自然科学基金委经过反复论证, 于2017年启动了“细胞器互作网络及其功能研究”重大研究计划。本“计划”的核心科学目标是: 以细胞器的互作为研究主线, 绘制细胞器互作网络图谱, 阐明细胞器互作网络建立、维持和动态变化的分子机制, 解析互作网络在细胞物质转运与利用等重要生命活动中的作用, 揭示细胞器互作网络的特有生理和病理功能。期望通过本“计划”的实施深入探讨前沿核心科学问题: 细胞器互作网络的建立、维持及动态调控机制及其生理和病理意义。

围绕上述科学目标和核心科学问题, 本“计划”实施过程中, 充分联合医学科学、化学科学、信息科学等多学科科研人员, 将相关学科的理论、技术与平台, 创新性地整合融入细胞器互作网络的多层次研究中, 在细胞器互作的功能研究、细胞器互作的调控网络、新型细胞器的系统发现等基础前沿领域取得了多项开拓性和引领性突破。面向细胞器互作研究对核心技术体系的重大需求, 本“计划”组织跨单位、跨专业协作攻关, 在细胞器互作研究的关键技术方面取得了若干重要原创性突破, 研发和建立了一系列研究细胞器互作的创新性技术与方法。此外, 本“计划”聚焦国家重大需求, 在细胞器互作参与病毒感染、免疫激活、代谢调控、肿瘤发生、植物光合作用等医学和农业前沿领域取得

了重要进展。

1 总体资助成效

截至2021年底, 围绕四个研究方向, 本“计划”资助重点项目21项、培育项目77项、集成项目1项。围绕该重大研究计划既定科学目标, 利用多学科前沿交叉技术手段, 在以下四个方面取得了突破性成果: (1) 发现细胞器互作的新类型和新机制并阐明对应的功能与作用机制, 引领国际细胞器互作研究领域发展, 实现开拓领跑; (2) 聚焦细胞器互作的生物学发生与维持、动态调控及功能偶联, 取得系列进展, 实现领域前沿突破; (3) 在细胞器互作与人类重大疾病发病机制研究方面取得系列进展; (4) 开发针对细胞器互作研究的新仪器新方法, 在关键技术方面取得系列突破。

本“计划”实施以来, 已发表标注资助的论文320篇, 其中IF>10的SCI论文110篇, 包括*Nature*(2篇)、*Science*(2篇)、*Cell*(4篇), 以及*Nature Cell Biology*(3篇)、*Nature Methods*(3篇)、*Nature Structural and Molecular Biology*(1篇)、*Nature Plants*(3篇)等具有国际影响力的期刊上发表的文章。在本“计划”的直接推动下, 我国细胞器互作研究领域的论文总量、CNS系列论文总量和ESI高被引论文量, 均接近了排名第1的美国, 超过了排名3至5位的德、日、英三国的总和。2018至2021年期间, 在本“计划”推动下, 我国细胞器研究领域发表SCI论文4 126篇(其中CNS系列论文113篇, 比前5年提升205%), 同期美国发表SCI论文4 358篇(其中CNS系列论文378篇, 比前5年提升26%), 我国在细胞器研究方向发表论文总量同比提升164%。这提示我国细胞器互作研究已进入快速发展阶段, 本“计划”的引领性和方向性作用已初步实现。

本“计划”在人才培养方面成效尤为显著, 为我国细胞器研究领域培养了一批优秀人才。4人当选为中国科学院院士, 1人当选美国医学与生物工程院院士, 8人获得“国家杰出青年科学基金”资助, 5人获得“国家优秀青年科学基金”资助, 1人入选教育部长江学者特聘教授, 4人入选“万人计划科技创新领军

人才”, 1人入选人社部“百千万人才工程”, 3人获“科学探索奖”, 1人获中国青年女科学家奖。79位项目负责人已培养博士173名、硕士159名及博士后31名。本“计划”的顺利实施, 为我国细胞器研究领域的原始创新能力全面提升和可持续发展提供了重要的人才保证。

同时, 本“计划”鼓励并支持项目负责人积极拓展多层次学术交流平台, 推进国际合作, 加强成果的国际宣传。23位项目负责人在国内外代表性学术期刊(如 *Cell Research*、*Cell Discovery*、*eLife*、*PLoS Genetics*、*Journal of Cell Biology*、*Cell Death and Disease*)担任主编或编委。37位项目负责人在本领域重要国际国内学术会议做特邀/邀请报告105次。本计划资助的研究成果获得了国际同行的高度评价和充分认可。2018年美国细胞生物学会年会设置了中国科学家主导的“细胞器互作”专题分会场。《中国科学》、*Frontiers in Cell and Developmental Biology*相继出版了“细胞器互作”专刊, 系统报道我国在细胞器互作领域所取得的重要突破。本“计划”的立项和实施, 为多层次学术平台拓展、高层次学术交流、国际学术地位和话语权提升提供了重要保障。

本“计划”自启动以来, 坚持顶天立地, 将科学研究与服务社会相结合, 产生了明显的社会效应。创建出的可探测细胞内结构相互作用的纳米和毫秒尺度成像技术, 入选2018年度“中国科学十大进展”; 发现的进食诱导胆固醇合成的机制及降脂新药靶点, 入选2020年度“中国生命科学十大进展”。本“计划”发起了多个细胞器研究相关的线上学术论坛, 组织讲座近200次, 吸引近10万次听众参与。此外还撰写系列科普论文, 并通过新媒体推送, 有效推动面向大众的细胞器研究相关科学普及。

2 重要研究进展及其影响

2.1 突出原创, 开拓领跑: 发现了细胞器互作的新类型和新机制, 并阐明了其功能与作用机制

内质网是整合膜蛋白和分泌蛋白的主要合成场所。研究表明, 大多数分泌蛋白在其N-端带有信号肽, 通过囊泡介导的经典分泌途径, 从内质网经高尔基体转运至细胞外, 相关工作的研究者被授予1974、1999和2013年诺贝尔奖。然而, 近年的研究发现, 许多无信号肽的蛋白可通过非经典方式分泌,

参与诸多生理和病理过程, 但无信号肽蛋白如何进入膜泡运输途径仍不清楚。在本计划支持下, 清华大学葛亮研究员^[1]通过解析以内质网为核心的细胞器动态互作网络, 发现介导内质网-高尔基体互作的中间体(endoplasmic reticulum-golgi intermediate compartment, ERGIC)参与非经典蛋白分泌, 并首次揭示了一条TMED10介导的非经典分泌蛋白跨膜转运的分子通路, 解答了该领域的重要问题, 提出了非经典蛋白分泌跨膜转运研究的新方向, 该研究成果发表在2020年的*Cell*上。鉴于非经典分泌与发育、炎症和代谢及人类重大疾病(如癌症、神经退行和代谢疾病等)密切相关, 非经典分泌新型蛋白转运通路的发现和机制研究将为相关人类疾病的诊治提供理论依据和支持。葛亮研究员受邀在*Autophagy*期刊上撰写细胞器互作网络与非经典分泌的专题评论; 在*Trends in Biochemical Sciences*期刊上撰写细胞器互作网络实验方法。

“迁移体”是我国科学家俞立教授首次鉴定的新型细胞器。在本计划资助下, 俞立教授项目组研究发现, 迁移体能够通过包裹和从细胞内释放受损线粒体, 从而在线粒体稳态和细胞命运决定中发挥关键作用, 该研究成果发表在2021年的*Cell*上^[2]。该项成果揭示了一条线粒体质量控制的新途径并阐明了其发生和调控机制。鉴于线粒体功能及其稳态调控在发育和衰老等生理过程中的关键作用, 及其与神经退行性疾病和代谢性疾病的密切联系, 迁移体介导的线粒体释放新途径的发现, 将为相关人类重大疾病的发病机制研究和干预手段的研发, 提供新的观点和潜在靶标。该项成果发表后受*Cell*出版社推荐, 获得国际学界的广泛关注。

膜性细胞器形成多维度特异互作的系统发现是研究细胞器互作网络功能的基础。本“计划”资助项目在细胞器互作新类型和新机制的发现和鉴定方面所取得的如上成果, 在本领域实现了开拓领跑。

2.2 聚焦前沿: 聚焦细胞器互作的生物学发生与维持、动态调控及功能偶联等方面, 协作攻关

在细胞的生命过程中, 对细胞器的质量、数量及互作网络进行精准控制是细胞维持稳态和应对环境应激的重要手段, 并与细胞生长分化、组织器官发育和个体衰老等重要生理过程, 以及癌症和神经变性疾病等人类重大疾病的发生和发展密切相关。在真核细胞中广泛存在多条高度保守、由多个细胞

器协同执行的降解途径,这些降解途径对细胞器互作网络的稳态维持至关重要。

线粒体是一类具有双层膜结构的细胞器,是细胞内能量产生的中心,在细胞生命活动中发挥中心作用。线粒体胁迫应激会通过线粒体与细胞核互作,启动线粒体未折叠蛋白质反应(UPRmt),传递线粒体受损信号至细胞核,促进核编码的线粒体应激基因的高表达,从而保护和修复受损线粒体。在本计划支持下,北京大学刘颖教授课题组^[3]解析了线粒体-细胞核互作调控线粒体胁迫应激的分子机制,并阐明其对致病菌的天然免疫和线粒体应激所诱导的寿命延长非常重要,相关成果于2019年发表在*eLife*上^[3]。刘颖课题组^[4]还揭示了组蛋白去乙酰化酶HDA-1是激活UPRmt、诱导天然免疫和延长健康寿命的关键蛋白,并在恒河猴和人的多种组织中发现HDAC1/2与UPRmt基因的转录水平呈现正相关,该成果于2020年发表在*Nature Communications*上。这些研究证明了细胞器互作所介导的线粒体应激在衰老、天然免疫和神经退行性疾病中具有重要的生理病理功能。进一步,刘颖课题组^[5]还阐明了线粒体胁迫信息通过线粒体与细胞核互作传递给子代,线粒体胁迫耐受性的跨代遗传受到组蛋白和DNA甲基化调控的分子机制,揭示了线粒体应激的跨代遗传现象,对线粒体疾病的遗传筛选、优生及临床干预具有重要潜在价值,相关成果于2019年发表在*Nature Cell Biology*上。*Nature Cell Biology*同期发表专文评论,认为这项研究“开辟了跨代表观遗传领域的新方向,是少数展示了对自然环境刺激具有潜在适应性跨代记忆的研究之一”。*Nature Reviews Molecular Cell Biology*也对这项研究发表了专文报道。

2.3 需求牵引: 面向国家重大需求, 深入探究细胞器互作网络的生理病理意义

2.3.1 细胞器互作紊乱与感染性疾病 2020年肆虐全球的新型冠状肺炎(COVID-19)成为重大公共卫生事件。病毒入侵劫持了细胞的吞噬机制,吞噬体、线粒体、溶酶体等参与免疫应答,但目前对于新冠病毒(SARS-CoV-2)如何进入宿主细胞、复制、释放、免疫应答的机制仍不甚了解。SARS-CoV-2新冠病毒利用其表面的刺突糖蛋白(spike glycoprotein, S蛋白)与细胞表面受体ACE2结合而进入宿主细胞,重塑宿主细胞内的关键细胞

器,以进行病毒复制、装配和释放。因此,细胞器互作在COVID-19的发生发展中发挥重要的功能。本计划支持下,中国科学院生物物理研究所张宏研究员课题组^[6]发现,SARS-CoV-2病毒入胞后,通过其ORF3a蛋白与吞噬途径的HOPS复合体的VPS39亚基结合,阻止自噬小体与溶酶体融合的STX17-SNAP29-VAMP8复合体的组装,从而抑制自噬溶酶体的形成,有利于病毒的复制和分泌。该项研究成果发表在*Developmental Cell*上,并被选为当期封面文章,*Science Signaling*上刊发的Editor's Choice高度评价了该项研究工作。张宏课题组^[7]进一步研究发现SARS-CoV-2编码的辅助蛋白ORF3a通过招募BORC复合体和溶酶体外泌相关的SNARE蛋白而促进溶酶体外泌,而非典病毒的ORF3a并不具有促进溶酶体外泌和阻滞细胞自噬的功能,并明确了导致新冠病毒ORF3a和非典病毒ORF3a在溶酶体外泌和细胞自噬过程中起不同作用的关键氨基酸位点,该项研究成果于2021年发表在*Developmental Cell*上。这项研究为理解新冠病毒和非典病毒传染性和致病性的差异,开发新的病毒治疗方法提供了帮助。

2.3.2 细胞器互作紊乱与代谢性疾病 脂质不仅作为脂双层膜核心结构,为蛋白质及其复合功能体的活性发挥等提供特定的空间平台,同时也可通过结合、修饰蛋白质等动态过程,从而直接调控其活性功能。然而,脂质在细胞脂双层膜中的动态、在不同组织和细胞间的合理配置等,是细胞生命过程维持脂稳态的关键,对其中有独特的膜脂-蛋白质功能体的动态调控,则是领域内长期探寻又未解决的问题。

北京大学陈晓伟研究员课题组^[8]从罕见遗传疾病入手、结合邻位蛋白质谱及群体遗传学研究,发现了SURF4作为脂蛋白的“分泌受体”与分子开关SAR1B发挥协同作用,进而共同定义脂蛋白分泌中一条兼具特异性和高效性的运输通路。解析SURF4在细胞内转运脂蛋白中的分子机制研究,突破了传统细胞生物学认为“受体介导的货物分泌难以支持生理条件下的高丰度运输”的理论范式,同时为精确定量调节脂蛋白分泌和稳态维持提供了依据^[8]。上述工作被*Science*作为亮点评述,*Cell Metabolism*同期邀请领域专家撰写前瞻评述文章,展望了该新通路为脂质运输的未来研究带来的诸多新的可能。

2.4 交叉融通: 细胞器互作的方法学创新

本计划根据科研共性需求开展针对性攻关, 基于原理性创新, 在成像系统、图像预测以及新型分子探针等方面取得了系列原创性突破。

2.4.1 多模态结构光照明超分辨成像系统 细胞器互作研究高度依赖可观测活细胞内精细生物结构和动态演变过程的成像技术和方法。本“计划”研制了掠入射结构光照明超分辨成像技术(*grazing incidence structured illumination microscopy, GI-SIM*), 并发现了多种细胞器互作新行为: (1) 管状内质网的三种新型延伸方式; (2) 线粒体与内质网的互作影响线粒体的分裂与融合; (3) 溶酶体-内质网互作对调控溶酶体在细胞内的动态运输和分布起关键作用; (4) 证实不同种细胞器间存在广泛的“搭便车”(hitchhiking)互作现象^[9]。相关工作成果于2018年入选科技部“中国科学十大进展”, *Nature*期刊对GI-SIM进行了亮点报道并高度评价其在荧光成像分辨率和清晰度上的提高。

2.4.2 微型化大视场三维双光子显微成像系统 本“计划”设计的大视场三维成像的微型化双光子显微镜FHIRM-TPM 2.0, 扩大了成像视野, 实现了非侵入式成像, 以及180微米深度的三维体成像和多平面快速切换的实时成像, 相关成果发表于*Nature Methods*上^[10]。该研究不仅推动了国内外许多合作者的生物医学基础研究工作, 还将原创技术转化成为国内亟需的高端显微镜产品, 解决了国内高端显微镜产品被国外厂商“卡脖子”的现状。

2.4.3 多模态结构光照明超分辨显微镜系统 在GI-SIM工作的基础上, 进一步开发出了基于神经网络的深度学习算法的多模态结构光照明超分辨显微镜系统(*multimodality structured illumination microscopy, Multi-SIM*)^[11], 实现了图像超分辨预测和图像重建, 为检测多种细胞器互作过程的动态演变提供了切实可行的解决方案。同期配发的新闻观点文章充分肯定了这一工作对深度学习超分辨成像算法领域的贡献, 称这一方法有望解决超分辨活细胞成像中分辨率、成像速度、成像时程、蛋白过表达引入伪信息等指标之间相互掣肘的困境。另外, 这一工作提供的生物图像大型数据集“BioSR”在公开后一个月内即被下载了16 000余次, 得到了国内外同行的广泛认可。

综上, 本“计划”实施以来我国在细胞器研究领

域的巨大进步和卓越成绩, 展示了本“计划”对我国在该领域的原始创新能力和国际竞争力的推动和提升作用。

3 项目集成的思考及布局

依据资助项目的进展情况, 分析细胞器互作网络及功能领域的前沿科学问题和发展趋势, 结合中期评估时综合专家评估组建议, 指导专家组与管理工作组在前期四个资助方向的基础上, 进一步凝练科学目标, 探讨可能取得的重要突破点, 以科学问题为导向, 对取得较好进展的项目进行整合, 实现重大需求与知识系统一相融、基础理论与应用研究贯通, 从而达到“集成升华”的目的。

(1) 在资助项目已获得成果的基础上, 指导专家组和管理工作组依据本“计划”前期所取得的进展, 论证并进一步凝练了五个集成方向: 细胞器互作调控的新规律与新机制围绕细胞器互作的新颖途径及其功能, 主要研究鉴定其调控的关键基因和蛋白因子, 对其调控分子机制、相关细胞器动态互作、细胞学功能, 以及发育和疾病的关系进行系统和深入的探索和研究, 体现原创性、前沿性和引领性。(2) 细胞器互作网络的原位描绘, 围绕类器官和动物体细胞内原位描绘细胞器动态和互作的重要方向, 重点发展新型探测技术包括新型探针、新型探测手段和方法, 发展合适的类器官和动物模型包括类器官和生物体内细胞器互作捕获新技术, 构建细胞器互作时空图谱; 发展类器官和动植物模型, 分析生理和应激条件下细胞器动态和功能。(3) 新型细胞器或特化细胞器的发现、功能及互作机制, 围绕新型细胞器, 如被发现并命名的迁移体(migrosome)、黑体(dark body)以及一些特化的细胞器, 如组织特异性的溶酶体相关细胞器(lysosome-related organelle), 重点研究其发生、动态互作、功能和与疾病的关系进行较系统的探索。(4) 细胞器互作的生理病理功能, 围绕细胞器互作所引起的细胞膜脂动态变化、所参与的生理及病理生理过程开展研究, 重点阐述细胞器互作的生理功能和细胞器互作紊乱的病理机制。(5) 细胞器互作的新技术新方法, 围绕细胞器互作网络的多维度高时空分辨方法和技术的发展, 重点设计细胞器标志物精准测定的标记分子, 建立细胞器互作网络数据库, 实现原位、实时、动态示踪和描绘包括线粒体在内的相关细胞器互作的动态变化特征。

——致谢

“细胞器互作网络及其功能研究”重大研究计划指导专家组陈晔光教授、徐涛教授、陈佺教授、李伯良教授、李巍教授、刘伟教授、瞿礼嘉教授、史岸冰教授、张学记教授等在本计划的实施过程中,对总体研究方向、中期自评估和未来集成战略等提出了宝贵指导建议,一并深表谢忱。

参考文献 (References)

- [1] ZHANG M, LIU L, LIN X, et al. A translocation pathway for vesicle-mediated unconventional protein secretion [J]. *Cell*, 2020, 181(3): 637-52,e15.
- [2] JIAO H, JIANG D, HU X, et al. Mitocytosis, a migrasome-mediated mitochondrial quality-control process [J]. *Cell*, 2021, 184(11): 2896-910,e13.
- [3] GAO K, LI Y, HU S, et al. SUMO peptidase ULP-4 regulates mitochondrial UPR-mediated innate immunity and lifespan extension [J]. *eLife*, 2019, 8: e41792.
- [4] SHAO L W, PENG Q, DONG M, et al. Histone deacetylase HDA-1 modulates mitochondrial stress response and longevity [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4639.
- [5] MA C, NIU R, HUANG T, et al. N6-methyldeoxyadenine is a transgenerational epigenetic signal for mitochondrial stress adaptation [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(3): 319-27.
- [6] CHEN D, ZHENG Q, SUN L, et al. ORF3a of SARS-CoV-2 promotes lysosomal exocytosis-mediated viral egress [J]. *Dev Cell*, 2021, 56(23): 3250-63,e5.
- [7] MIAO G, ZHAO H, LI Y, et al. ORF3a of the COVID-19 virus SARS-CoV-2 blocks HOPS complex-mediated assembly of the SNARE complex required for autolysosome formation [J]. *Dev Cell*, 2021, 56(4): 427-42,e5.
- [8] WANG X, WANG H, XU B, et al. Receptor-mediated ER export of lipoproteins controls lipid homeostasis in mice and humans [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(2): 350-66,e7.
- [9] GUO Y, LI D, ZHANG S, et al. Visualizing intracellular organelle and cytoskeletal interactions at nanoscale resolution on millisecond timescales [J]. *Cell*, 2018, 175(5): 1430-42,e17.
- [10] ZONG W, WU R, CHEN S, et al. Miniature two-photon microscopy for enlarged field-of-view, multi-plane and long-term brain imaging [J]. *Nat Methods*, 2021, 18(1): 46-9.
- [11] QIAO C, LI D, GUO Y, et al. Evaluation and development of deep neural networks for image super-resolution in optical microscopy [J]. *Nat Methods*, 2021, 18(2): 194-202.