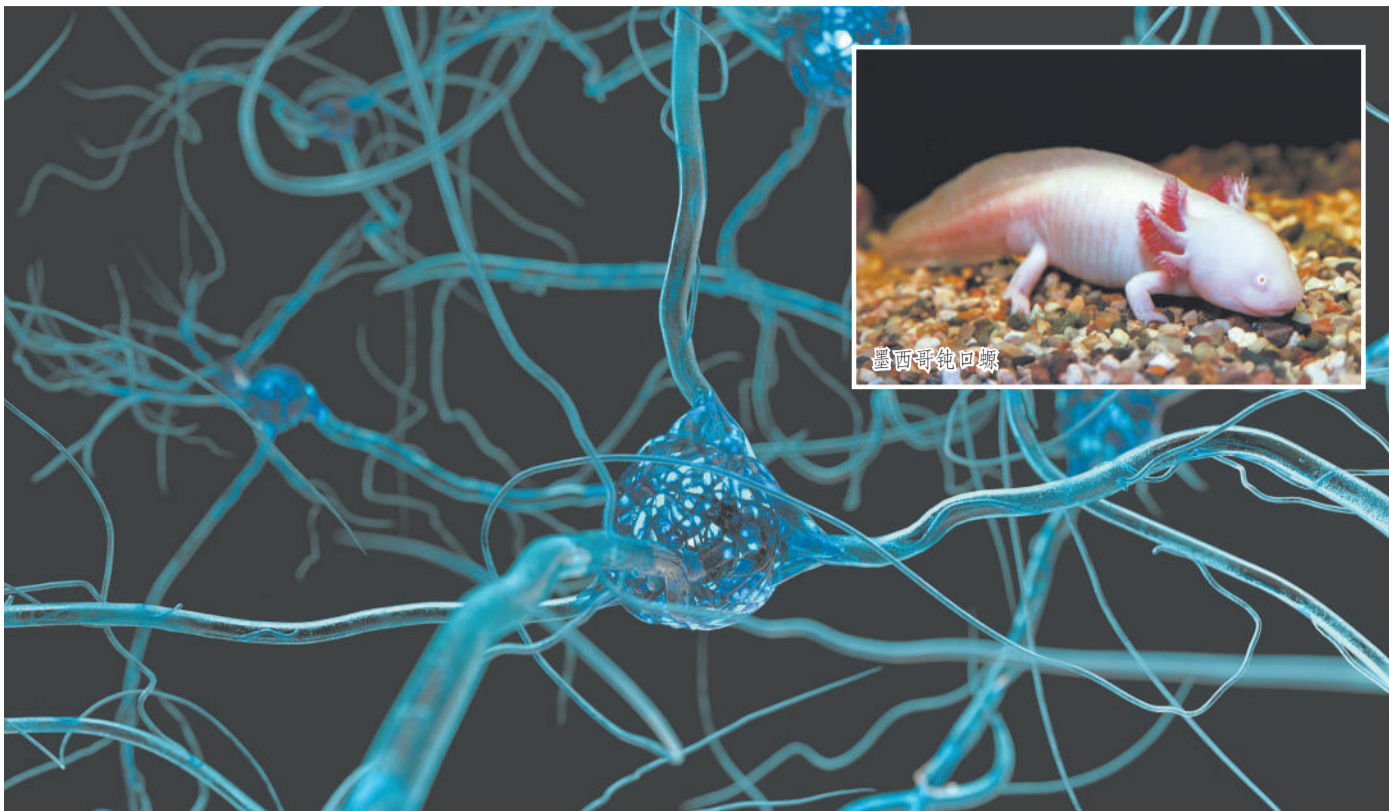




蝾螈的基因编码序列与人类极其相似。研究蝾螈脑再生的启动机制,并发现其中的关键基因,或将为人类神经系统损伤和退行性疾病的恢复提供指导。

顾颖

杭州华大生命科学研究院  
博士



## 高分辨率时空图谱记录大脑修复过程

# 让蝾螈大脑再生的“关键群体”被锁定

◎洪恒飞 本报记者 江耘

脊椎动物的大脑是一个重要而复杂的器官,控制着动物的行为、情感和记忆。人类大脑有860亿个神经元。这些神经元彼此之间相互连接,赋予了大脑极强的创造能力。但美中不足的是,人类大脑尤为脆弱,在遭遇损伤后往往难以修复。

## 从蝾螈脑再生憧憬人类大脑的“超能力”

创伤性脑损伤又叫颅脑创伤,是导致人类死亡和残疾的主要原因之一。在中国,每年约有10万人因创伤性脑损伤而死亡,数十万人因其而永久残疾。造成创伤性脑损伤常见的原因是跌倒、交通事故等外力因素。根据损伤程度和部位的不同,创伤性脑损伤可以分为脑震荡、脑挫裂伤等。

据悉,脑震荡会引起暂时性的失忆、意识混乱等症状,但这些症状多数可自行恢复,不会造成脑组织结构的明显损伤;而脑挫裂伤则会导致部分脑组织的坏死。

由于人脑神经元再生困难,损伤处会由胶质细胞填充并会导致邻近组织的萎缩。遭受脑挫裂伤后,病人可能出现意识不清、烦躁不安等症状,其平衡性或协调性也可能出现障碍,思考能力、情绪控制、肢体活动、感官能力以及记忆力都可能受到

## 干细胞状态转化或成脑损伤复原关键

本次研究中,研究团队对人工培育的墨西哥钝口螈中的皮层区域进行机械损伤手术,并对损伤后第2、5、10、15、20、30及60天的大脑样本进行分析,完整记录了蝾螈大脑从损伤到再生修

近日,国际学术期刊《科学》刊登了由杭州华大生命科学研究院、广东省人民医院、武汉大学等来自3个国家18家单位共同合作完成的研究成果——全球首个高分辨率蝾螈脑再生时空图谱。该研究找到了蝾螈脑再生过程中的关键神经干细胞亚群,揭秘了蝾螈大脑自行恢复的过程,为神经系统的再生医学研究和治疗提供了新的方向。

损害。通常来说,脑挫裂伤需要通过相应的医学手段进行治疗,病人自行恢复的概率很低。

与人类不同,硬骨鱼、蝾螈等低等脊椎动物具有强大的器官再生能力。其中,墨西哥钝口螈作为蝾螈的一种,不仅能再生四肢、尾巴、眼睛、皮肤以及肝脏等器官,还可以再生大脑,因此被科学家们作为重要的模式生物来研究与再生有关的问题。从另一个角度讲,相比于其他再生能力强的生物,如无脊椎动物涡虫和鱼类斑马鱼,墨西哥钝口螈的进化地位较高,脑结构与人类也有一定相似之处,是较为理想的研究对象。

论文共同通讯作者、杭州华大生命科学研究院顾颖博士表示:“蝾螈的基因编码序列与人类极其相似。研究蝾螈脑再生的启动机制,并发现其中的关键基因,或将为人类神经系统损伤和退行性疾病的恢复提供指导。”

复完成的过程,构建了蝾螈脑再生的高分辨率时空图谱。

“目前,针对蝾螈脑损伤再生的研究主要集中在其端脑上。”论文第一作者、杭州华大生命科

学研究院的魏小雨博士介绍道,研究团队在蝾螈端脑一侧切除了面积约0.25平方毫米的方形切口,以构建脑损伤模型。

值得注意的是,虽然蝾螈能存活10到15年,但是其并不能在整个生命周期内都进行再生。以往的研究发现,蝾螈脑再生受到年龄因素在内的一些条件的约束。年幼的蝾螈再生速度快;年老的蝾螈再生速度慢,甚至会失去再生能力。一般认为,这与蝾螈脑中贮存的神经干细胞的数量与活力有关。

研究团队利用具备超高精度和超大视野的华大时空组学技术(Stereo-seq),绘制了墨西哥钝口螈端脑发育及损伤修复过程中单细胞水平空间转录组图谱,发现蝾螈大脑在损伤后30天内即可愈合,60天内组织结构完成再生,损伤侧与未损伤侧的细胞类型空间分布已无明显差异。时空数据结果显示,上述伤口区域在损伤早

## 室管膜胶质细胞可生成成熟神经元

以往研究表明,蝾螈大脑中的室管膜胶质细胞相当于哺乳动物的神经干细胞,在脑再生中发挥着重要作用。目前,在蝾螈和鱼类中只有少数室管膜胶质细胞激活和脑再生的信号通路被证实。

“相关通路对大脑发育也有调控作用,这提示大脑的再生可能与其发育有着相似之处。”魏小雨介绍说,“但这一再生过程的相关分子机制尚不明确。”

为此,研究团队需要对蝾螈脑发育及再生过程中不同时间阶段的细胞和分子功能进行更系统的表征,并解析发育及再生转录组学动态变化特征,以促进对大脑再生分子机制的理解。

“在蝾螈脑损伤后2天到15天,损伤位点附近的室管膜胶质细胞就已经在损伤刺激下被激活,转变为激活态的神经祖细胞类群。”魏小雨表

示,“这一群神经祖细胞参与了细胞增殖、细胞迁移和细胞外基质重塑等过程,经过细胞分裂填充伤口缺损区域,并逐步分化为成熟的神经元。”

在蝾螈脑损伤后的15天,研究团队通过对连续多张端脑切片的分析发现,复原期间存在从激活的室管膜胶质细胞到中间祖细胞,再到未成熟神经元,直至成熟神经元的连续细胞转变过程。

这一发现进一步揭示了关键神经干细胞亚群通过细胞谱系转换,重构损伤神经元的过程。即干细胞通过增殖覆盖伤口,同时转换或分化为中间态和成熟的神经元,以重建损伤的脑组织。

“通过寻找促使神经祖细胞激活并分化的关键基因,或可助力人类脑损伤再生治疗。”顾颖表示,“在下一研究阶段,团队会更深入研究蝾螈脑再生的具体调控因素,为再生医学基础研究贡献一份力量。”

## 助力破解脑机接口理解生物信息难题

# 人工神经元实现与活体细胞“对话互动”

◎本报记者 金凤

揭秘大脑功能,解读脑部信号,不仅可为脑疾病提供诊疗依据,也能为研制类脑芯片提供思路。脑机接口是脑研究领域的热点,它是人脑与外界电子设备交互的通道,也是监测与解析脑部活动、治疗神经疾病、构建智能假肢等技术领域的基石。

大脑的决策、情绪调控等功能与神经递质密切相关。然而,绝大多数的脑机接口均依赖电信号作为通信媒介。这些脑机接口只能对电信号或物理信号做出反应,而不能直接与生物神经元连接,无法直接感知神经递质。这样的连接方式将不利于对大脑信息进行完整和精确的解释,特别是在解读与神经递质相关的复杂智能行为上存在壁垒。

如何让脑机接口与生物神经元“无缝对接”,从而更好实现信息交互?近日,科技日报记者从南京邮电大学获悉,该校教授汪联辉和教授王婷的团队与新加坡南洋理工大学教授陈晓东、南京医科大学教授胡本慧合作开发了一种基于神经递质双向交互的人工神经元,构建了模态兼容的脑机交互界面。相关成果近日发表于国际学术期刊《自然·电子学》。

## 通过人工神经元实现化学交流

神经元是大脑活动的最基本的单元,它们独

特的形状和结构能快速传递神经系统信号。神经元上的树突是信号输入口,它们就像“天线”一样,在接收到信号后,引起神经元兴奋,将信号通过轴突传递给下一个神经元。

在生物体内,脑部神经元之间主要通过神经递质分子,最终实现决策、记忆、情绪等智能行为。

“脑机交互时,是通过脑部的电信号来了解脑部神经元群体的行为,但神经元之间通过神经递质进行交互。想要破解脑部的微观信息,了解人的情绪、记忆是如何编码的,就需要‘破解’神经递质的感知和释放过程。”王婷告诉科技日报记者。

为做到这点,研究团队开发了一种基于神经递质双向交互的人工神经元,它能够接收和自适应地定量发送神经递质多巴胺分子到活神经元。

王婷介绍,这种人工神经元包括一个多巴胺分子传感器、一个用于信号处理的忆阻器和一个多巴胺分子释放器。人工神经元模拟神经元的基本功能,能对微摩尔浓度的多巴胺分子实现精准传感,并能在相同的浓度范围内释放多巴胺,实现了类似神经元间的化学交流。

“具体来说,在实验中,当多巴胺在传感器上发生氧化反应后,传感器会采集到电流信号,由此激活忆阻器及分子释放器。多巴胺不同的分子浓度对应不同的电流,分子浓度越高,电流就会越大。当电流高到一定程度后,释放器中的水凝胶就会释放多巴胺。”王婷说。



人工神经元模拟神经元的基本功能,能对微摩尔浓度的多巴胺分子实现精准传感,并能在相同的浓度范围内释放多巴胺,实现了类似神经元间的化学交流。其成功研发,标志着人类在脑机接口研究方面的进一步突破。

王婷

南京邮电大学教授

## 探索人工、活体神经元间通信

在此次研究中,科研人员通过将人工神经元与小鼠类神经细胞相连接,来测试人工神经元的交流能力。

他们发现,人工神经元能够感知和响应由活

体神经元细胞产生和发送的多巴胺,并释放自身的部分多巴胺。人工神经元释放的多巴胺,随后在活体神经细胞中能够产生反应。

研究者们通过多巴胺诱导产生的电刺激,促使机器人的手移动。同时,该电刺激也可以被用来刺激坐骨神经移动,从而引起小鼠的肌肉运动。这些结果表明,人工神经元成功地将神经递质信息传递给了进一步控制反馈的神经。

“在这项研究中,我们探索了一种人工神经元与活神经元基于化学语言的同模态通信,希望能为基于神经递质的神经假体和类脑芯片系统开辟一条新途径。”王婷表示。

尽管人工神经元的成功研发标志着人类在脑机接口研究方面的进一步突破,但王婷坦言,就目前来说,人工神经元和活神经元在系统性能上仍然存在差距,例如如何让传感器更快地感知生物分子、忆阻器如何降低功耗,能否开发出更微小的释放器。

“未来,还需要来自材料、电子、生物、化学等领域的科研工作者共同努力来解决,以逐步降低系统的响应时间和功耗,优化系统封装技术,并进一步提升系统在生物体内的稳定性。”王婷说。

谈及未来的研究计划,王婷表示,他们一方面将优化材料和器件结构,进一步缩短人工神经元系统性能与生物体之间的差距;另一方面,他们试图建立一个化学介导的神经网络,来完成复杂的情绪关联活动。

“我们希望在未来能用人工神经网络复刻生物系统,为构建微型智能机器人,增强智能感知等新型技术的迭代提供支撑。”王婷说。

## 新知

## 多样性衰退 或为恐龙灭绝重要诱因

◎本报记者 陆成宽

恐龙是最为公众熟知的一类古生物。自2.35亿年前在晚三叠世出现以来,恐龙在地球上生存了长达1.7亿年。一直以来,恐龙为何灭绝都是世人关注的热点问题。

近日,《美国科学院院刊》在线发表了一项关于恐龙灭绝的最新研究成果。中国科学院古脊椎动物与古人类研究所(以下简称中科院古脊椎所)等单位的研究人员发现,在距今7200万年前后,中国的恐龙多样性有一个明显的降低趋势,这与北美西部的恐龙化石分布特征有相似之处。研究人员认为:恐龙多样性在晚白垩世降低很可能是一个全球性的现象;恐龙多样性的降低或是导致恐龙灭绝的重要诱因。

多年来,科学家们一直没有停止找寻恐龙在地球上消失的原因。恐龙灭绝的原因有各种假说,最具代表性的观点认为恐龙灭绝是地外因素导致的,如小行星撞击假说;也有观点认为恐龙灭绝是地内因素导致的,如印度德干火山爆发假说等。无论是何种说法,这些假说大都与重大地质事件相关联。

研究恐龙在地球上生存的时空记录,是解答恐龙灭绝之谜的关键。“陆相地层记录的不完整性和区域之间的差异性,给这一问题解答带来了困难。”论文通讯作者、中科院古脊椎所副研究员王强说。

陕西山阳盆地是我国为数不多的具备研究晚白垩世—古新世恐龙灭绝之谜的陆相盆地。20世纪七八十年代以来,西北大学教授薛祥煦领衔一批地学前辈们在秦岭东部地区陆续发现了一批晚白垩世恐龙骨骼、恐龙蛋、古新世哺乳动物的化石,并初步建立了该地区白垩系—古近系的陆相地层框架,为开展相关的科学研究奠定了基础。近年来,研究人员对陕西山阳盆地开展了系统的古生物学、磁性地层学、旋回地层学研究,为解开恐龙灭绝之谜提供了新视角。

恐龙蛋作为恐龙在地球上繁衍生息的主要载体,不仅可以反映恐龙的繁殖习性,同时其在地层中的富集埋藏规律,也很好地反映了恐龙生存时期的古环境信息。

研究团队在山阳盆地晚白垩世山阳组系统采集了1000多件原位埋藏的恐龙蛋和蛋壳标本。这些恐龙蛋按类型主要可以分为瑞屯巨型蛋、长形长形蛋和坪岭叠层蛋,其母体恐龙分别为窃蛋龙类和鸭嘴龙类恐龙。

“这些恐龙蛋的类型与山阳盆地恐龙骨骼化石所代表的恐龙类型十分吻合,此外,该盆地内还出土了少量的暴龙类和霸王龙类骨骼化石。恐龙蛋和恐龙骨骼表明,当时盆地内的恐龙多样性处于一个相对较低的水平。”王强解释道。

同时,年代学分析结果显示,山阳盆地恐龙化石分布的时限是6824万年—6638万年前。这表明,山阳盆地内的恐龙多样性在其灭绝前的约200万年间一直处于较低的水平。

综合秦岭东部其他晚白垩世盆地,以及山东莱阳、广东南雄等地发现的恐龙化石,研究人员发现,在距今7200万年前后,中国的恐龙多样性有一个明显的降低趋势。结合北美西部的恐龙化石分布特征,该研究认为,晚白垩世的恐龙多样性在全球性持续降低。

“这项研究结果为我们认识恐龙的灭绝过程和机制提供了新的依据和视角。”王强说,“恐龙属于卵生动物,恐龙蛋的孵化成功率直接决定了恐龙种群的繁盛与否。恐龙蛋的孵化需要合适的温度、湿度和二氧化碳浓度。”

该研究认为,在晚白垩世时期,恐龙多样性发生了持续性衰退,恐龙这个类群的环境适应能力发生了降低。恐龙多样性的衰退导致其无法从由德干火山爆发或小行星撞击等重大灾害事件所引起的环境剧变中存续,最终走向了灭绝。



## 活性更高、稳定性更好 新型铁单原子催化剂问世

科技日报讯(记者王健高 实习记者宋迎迎 通讯员刘佳)近日,科技日报记者从中国科学院生物能源与过程研究所获悉,该研究所研究员梁汉璞带领的能源材料与纳米催化研究组通过一种简单的隔离锚定策略,制备了多孔氮掺杂碳负载的铁单原子催化剂。相关研究成果发表在《碳》杂志上。

据悉,因为具有丰富的活性位点和超高的原子利用率,研究人员对单原子催化进行了广泛的研究。然而,利用现有的原子层沉积、浸渍吸附和光沉积等策略合成的单原子催化剂,存在金属原子分散性差、金属与载体之间的相互作用弱等问题,限制了单原子催化剂的氧化还原催化性能。

梁汉璞介绍,科研团队利用D-葡萄糖、葡萄糖酸锌和组氨酸来分散和锚定铁原子。首先,通过组氨酸的咪唑基团螯合Fe<sup>2+</sup>,实现金属原子的初步锚定。其次,在水热过程中,含有大量羟基的D-葡萄糖和葡萄糖酸锌会在高温高压环境下与组氨酸中的羧基发生反应,进一步分散金属原子。最后,通过高温热解去除锌和多余有机物后,即可获得具有丰富孔结构的Fe1/NC催化剂。

研究发现,与商业铂炭(Pt/C)催化剂和大多数报道的铁单原子催化剂相比,通过该策略制备的Fe1/NC催化剂在碱性和酸性溶液中均表现出优异的氧化还原催化性能,具有较高的活性、较强的甲醇耐受性和良好的稳定性。更重要的是,用Fe1/NC组装的锌空气电池具有较高的功率密度,较大的放电比容量,以及优异的稳定性和循环寿命。此项工作对制备高效、稳定的金属—空气电池氧化还原催化剂具有重要意义。

本版图片由视觉中国提供