

人体“司令部”如何组建 新研究绘制大脑早期发育遗传图谱

◎本报记者 张佳欣

19世纪，现代神经科学之父圣地亚哥·拉蒙·卡哈尔将大脑比作“拥有千棵树的森林”。在这片复杂的“森林”中，大约有860亿个神经元与数万亿个突触相连。尽管已经获得许多关于大脑的重要发现，但和这片复杂的“森林”相比，我们对它的理解仍然只是冰山一角。

现在，科学家们正进一步揭开人体“司令部”——大脑早期发育的神秘面纱。

近日，瑞典卡罗林斯卡医学院的研究人员对整个人脑不同脑区的发育进行了系统的综合研究，绘制了人类胚胎发育前3个月（孕期第6—13周）的大脑早期发育遗传图谱。相关论文发表于《自然》。

人脑早期发育复杂而精细

事实上，人类大脑的早期发育是一个复杂而精细的过程，涉及多个阶段和多种细胞类型的相互作用。

深圳华大生命科学研究院脑科学主任科学家、研究员刘石平在接受科技日报记者采访时介绍了大脑的发育过程。他表示，人脑发育是一个长期过程，从胚胎形成的第33天开始，直至20岁左右。整个过程包括出生前和出生后两个阶段，其中出生前的胎儿大脑发育大约持续40周，每个阶段均有显著变化。

“这个时间跨度与朝生暮死的蜉蝣一天就完成一生相比，有着非常大的差别。”刘石平说。

作为脊椎动物，人类器官发育遵循一定的规律。大脑发育始于胚胎的外胚层，外胚层向内卷曲包裹，形成神经管结构。分节的神经管是中枢神经系统发育的起点。而所谓的大脑是神经系统最后发育完善的结构。神经管随后发展成大脑，根据神经管的前后位置，可将其划分为前脑、中脑、后脑以及末端的脊髓区域。神经管发育成大脑的这一过程涉及神经干细胞的增殖、分化、神经元迁移等细胞学进程。在这一过程中，胎儿大脑会建立突触环路，听觉、视觉等基本功能也会逐步发育。

“人脑发育过程不仅漫长，同时也具有特殊性。人脑有很多褶皱，随着发育过程的推进，脑区和脑区之间的联系也变得更精妙。”刘石平补充道，“我们的大脑就像一个复杂精妙的生化工厂一样，在能量代谢、分子细胞功能水平上进行精细的调控与组装。”

发现脑细胞群的多样性

随着基因组学技术的飞速发展，特别是单细胞组学技术和时空组学技术的应用，科学家有了新工具、新方法来研究大脑早期发育。

刘石平介绍，传统的基因组学研究通常是基于许多细胞的混合物进行的，科研人员得到的是所有细胞的平均结果。而单细胞组学技术则允许科学家对单个细胞进行基因表达分析，这意味着研究人员可以精确地看到在大脑发育过程中，每个细胞在任何特定时间点的基因活动。这种技术揭示了细胞之间的差异，帮助研究人员理



图为第87届中国国际医疗器械博览会上的展品。视觉中国供图

解细胞如何分化成不同类型的神经元或胶质细胞。

正是基于单细胞组学技术，瑞典卡罗林斯卡医学院的研究人员绘制了大脑早期发育遗传图谱。

“这是首次针对大脑发育进行的全方位研究，重点关注基因调控。之前的研究几乎总是集中在大脑皮层上。我们的研究是对整个大脑的系统性测绘，这样所有区域都可以相互比较。”该研究负责人、卡罗林斯卡医学院医学生物化学和生物物理学系分子系统生物学教授斯滕·林纳松表示。

新研究最令人兴奋的发现之一是鉴定了135个不同的细胞群，每个细胞群代表一种独特的细胞类型或状态。这些细胞群包括各种类型的神经元以及神经胶质细胞等支持细胞。通过比较这些细胞群的遗传特征，研究人员能够追踪到令大脑产生多样性的发育轨迹。

在大脑的神经元中，浦肯野神经元是最大的，也是“运动协调大师”。研究人员发现浦肯野神经元在运动和平衡协调中发挥着至关重要的作用，并遵循特定的发育路径。这一路径是由一系列大脑精确调控的基因激活和沉默序列所引导的，并由被称为转录因子的特殊蛋白质所驱动。

为了更好地理解转录因子是如何工作的，瑞典研究人员利用卷积神经网络(CNN)这种人工智能工具，来帮助他们识别转录因子结合的特定DNA序列。转录因子是一类能够调控基因表达的蛋白质，当转录因子与特定的DNA序列结合时，它们可以像分子开关一样控制基因的活性，即打开或关闭基因的表达。因此，通过识别这些转录因子结合的DNA序列，研究人员可以更好地理解基因调控的机制，即哪些基因被打开或关闭，进而影响细胞的功能和特性。

使用CNN，研究人员能够破译控制浦肯野神经元发育的调控语言。他们发现，一种名为ESRRB的转录因子在调控浦肯野神经元发育中发挥着核心作用，激活

ESRRB需要经过两个过程，这些过程涉及TFAP2B和LHX5等其他转录因子。这种错综复杂的基因调控过程确保了浦肯野神经元的正常发育，并在小脑的复杂回路中占据了一席之地。

有助于理解大脑相关疾病

除了提供对大脑发育的基本见解外，这项研究还对理解神经发育障碍具有重要意义。许多疾病，如自闭症和精神分裂症，被认为起源于大脑形成的早期阶段。研究人员还发现，GABA能中间神经元可能特别容易受到与重度抑郁症相关的基因突变的影响。

此外，新绘制的大脑早期发育图谱还有助于识别儿童脑肿瘤发展过程中的问题，并为寻找新的治疗方法提供线索。

刘石平介绍说，儿童脑肿瘤通常是指原发性脑瘤，即起源于大脑或其附近组织的肿瘤。当正常细胞的DNA出现突变时，会引发原发性脑瘤。这些突变使正常细胞可以生长并以更快的速度分裂，并使健康细胞在应该死亡的情况下继续存活，这会产生大量异常细胞，从而形成肿瘤。我国每年大约有7000名儿童被确诊为脑肿瘤。

林纳松表示：“我们正在研究胎儿大脑发育过程中出现的原发性脑肿瘤，并尝试利用新的基因图谱来理解正常的发育过程为何会出现异常，以及这种异常是如何驱动肿瘤形成和生长的。”

刘石平认为，既往研究揭示，特定的干细胞类型和表观遗传调控因子对于儿童脑肿瘤的发生发展至关重要。而此研究鉴定了脑发育早中期各个脑区的详细细胞类型和关键的表现遗传调控因子，为儿童脑肿瘤的起源和发病机制研究奠定理论基础，同时也为疾病靶点的筛选提供了数据资源。

低质量系外行星大气逃逸机制揭示

寻找宜居星球向前迈进一步

观天

◎本报记者 赵汉斌

太古时期，围绕太阳公转的一些行星的大气层，可能因为多种原因离开行星进入太空。现在，这种流体大气逃逸方式在太阳系中已不复存在。

然而，通过空间和地面望远镜观测，天文学家发现，在一些离宿主恒星很近的系外行星上，流体大气逃逸一直存在，这不仅改变了行星的质量，还影响了行星的气候和环境。

近日，由中国科学院云南天文台研究员郭建恒发起的一项新研究，创新揭示了

质量在地球到海王星范围内富氢系外行星流体大气逃逸的不同驱动机制，为人们准确理解这类逃逸过程提供了新视角，也为寻找可能适宜人类居住的系外行星提供了新方法。相关论文发表于《自然·天文》。

寻觅带大气层的系外行星

人类赖以生存的太阳，带着诸行星及其卫星亘古旋转。在太阳系外，是否还有带着行星游走的其他恒星？1995年，科学家首次找到了绕类太阳恒星转动的系外行星，并借此成果获得了2019年的诺贝尔物理学奖。

“到目前为止，天文学界已发现5600多颗系外行星。”云南天文台研究员李淼

向记者介绍。在地球上智慧生命存在，而系外行星是否也能如此，取决于其是否宜居。对照太阳系，行星离恒星不能太近也不能太远，表面温度适宜，才能宜居。“星球上生命存在的另一个关键，就一定要有液态水。”李淼说，大气层的存在，成为衡量一颗行星是否宜居的第三个重要条件。因此探测系外行星是否存在大气层，就成了非常重要的问题。

“举例来说，金星和地球的环境十分相似，但为什么我们在金星上没有找到水，也没有找到生命的信号？其实，早期的金星表面曾存在水。有一种观点认为，早期金星上的水已随着大气逃逸了。”郭建恒告诉记者，这种逃逸机制，正是他研究的出发点。

此前，人们需要依赖复杂的模型来判断一颗行星上的流体大气逃逸行为，但得到的结论往往并不明确。“流体大气逃逸是一个很复杂的过程，不同恒星的情况也千差万别。”郭建恒说，此次研究的意义，就是只要有确定的系外行星及行星信息，就可以据此判断其行星大气是否稳定以及是否会逃逸。

修正金斯参数

历经多年研究，郭建恒发现，即使在没有其他外部能量源的情况下，在那些低质量和大半径的行星上，只要有足够的内能或足够高的温度就可以驱动大气逃逸。

在天文学中，金斯参数是用来描述天体系统中气体动力学性质的一个重要参数。它主要与天体的质量、半径、气体的温度、分子质量相关，反映了气体在引力

作用下的稳定性。然而，当考虑外部能量驱动过程，比如恒星的极紫外辐射和潮汐力做功驱动，金斯参数就无法准确反映天体系统的气体动力学性质。

因此，郭建恒引入恒星的潮汐力，定义了一个改进的金斯参数。通过该参数，能简洁准确地地区分恒星潮汐力和极紫外辐射在驱动大气逃逸中的角色。以此为基础，科研人员只需使用质量、半径和轨道距离等恒星和行星的基本物理参数，就可以对低质量行星大气逃逸机制作出分类。这一新参数，不仅帮助研究者更精确地区分外部能源导致大气逃逸的不同物理过程，还可以很好地地区分恒星极紫外辐射和潮汐力驱动的逃逸。

“1924年提出的金斯参数，到现在为止一直都没有任何更改。对它进行修正，是我此次研究的贡献。”郭建恒说，研究还发现，具有高引力势和低恒星辐射的行星，更可能经历一种慢速的流体大气逃逸，否则行星则以快速的流体大气逃逸为主。

“人类在宇宙中是否孤独？科学家一直在努力地寻求答案。”中国科学院院士、云南天文台研究员韩占文说，下一步我们需要知道行星上是否有大气，是否有生命，郭建恒团队对行星大气的逃逸机制作出了清晰的分类，推进了人们对行星大气逃逸的认识，为下一步研究行星的宜居性和行星大气演化过程提供了理论依据。

多位论文审稿人也认为，该研究提出了一种新颖的方法来判断大气逃逸类别，这对了解系外行星非常重要。随着人类对宇宙中潜在宜居星球的探索不断深入，这一发现可帮助人们更好地理解那些遥远星球的环境及演变历程。

脑机接口技术 让截瘫患者心想“字”成

◎洪恒飞 本报记者 江耘

通过侵入式脑机接口解析运动区神经信号，将脑海中的动作轨迹传输给机械臂，从而控制机械臂写出汉字……在浙江杭州，70多岁高龄的高位截瘫患者张大伯，实现了重新写字的愿望。

不久前，浙江大学求是高等研究院携手浙江大学医学院附属第二医院神经外科，联合发布了一项研究成果：在全球范围内，首次实现侵入式脑机接口控制机械臂书写汉字。

近年来，利用脑机接口技术，帮助截瘫患者开发脑控功能的研究成果逐渐增多。这些成果涉及脑电信号采集、传输和解码等一系列复杂过程。不同于抓取、握持等大关节运动，汉字书写是一种精细运动，每个人在偏旁、部首、笔顺等方面有各自的书写习惯，因此汉字书写的信号解码难度不言而喻。

由浅入深破译脑电信号

浙江大学脑机调控临床转化研究中心神经疾病分中心主任、浙江大学医学院附属第二医院神经外科教授张建民表示，在脑机接口领域，基本不会有国外科研团队研究汉字书写，国内已经实现的脑控中文表达主要利用键盘输入，此次团队挑战的是笔画笔顺轨迹解码的难题。

自2006年起，浙江大学脑机接口团队就开展脑机接口前沿交叉研究，于2012年完成在猴子大脑运动皮层植入电极并解码勾、抓、捏、握等精确手势的研究，2014年完成在临床病人颅内植入电极，解码石头、剪刀、布等动作的研究。

2019年，遭遇车祸导致高位截瘫的张大伯参与浙江大学脑机接口研究项目，进行了侵入式脑机接口的植入手术。此后，他通过脑控机械臂，完成了举杯喝水、抓取食物、操纵鼠标等动作。

据了解，在张大伯大脑运动皮层的手部控制区域，科研人员植入了两个长宽均为4毫米的电极。单个电极中，有96根电极丝负责信号采集。“两个电极加起来，相当于有192个信号通道，捕捉大脑神经元的活动。”浙江大学脑与脑机融合前沿科学中心研究员祁玉洁接受记者采访时介绍，神经元活动产生动作电位，负责控制运动过程。

解码脑电信号，需要由浅及深。

祁玉洁说，团队前期围绕大关节运动进行的信号解码工作，不能照搬到汉字书写这种精细运动上。人类日常生活、学习，常常会用到精细运动。因此破译相关信号机制，是脑机接口研究必须跨越的一座山。

从开始脑控汉字书写研究，到真正达成目标，团队用了2年左右的时间。

2021年，美国斯坦福大学研究人员在《自然》发文，宣布其首次破译了与手书书写相关的大脑活动，并结合AI算法，让高位截瘫患者脑控机械臂设备书写英文。

“英文是基于26个字母的排序，而汉字则由结构、笔画组成。客观来说，这意味着利用脑机接口识别汉字的难度更高。”浙江大学医学院附属第二医院神经外科副主任、功能神经外科组组长朱君明说。

解码每个笔画的神经元编码方式

中国古代四大发明之一的活字印刷术，会将单字模块挑出来，根据文稿排列组合，列在字盘内涂墨印刷。

汉字书写的脑电信号机制和活字印刷有异曲同工之妙。

团队研究发现，从神经元发放的角度看，汉字书写的过程，并非一气呵成，而是不同状态连续转换的过程。

“这项研究中，团队大部分时间是在琢磨汉字书写过程中神经元的编码方式。”祁玉洁介绍，通俗地讲，针对每一笔画，人都有习惯性动作，在大脑内有相应的神经活动模式。当写到某一笔时，对应的神经元就发放，这和人们从学习写字开始，长年累月养成的习惯有关。

她介绍，获得这一发现后，团队要做的就是解码脑电信号，开发算法模型，将其转化为机械臂可接收的动作轨迹程序指令。

此次研究中，团队挑选100个常用汉字，协助志愿者张大伯进行书写训练，解码其书写不同汉字、笔画的手部运动轨迹，再通过机械臂还原手部运动轨迹，准确率在90%以上。

“100个汉字，基本包含了汉字中的绝大多数笔画。”祁玉洁表示，在确保脑电信号质量的前提下，基于此次研究的成果，如信号读取、神经解码机制、计算模型等，团队有信心在几周之内，让有需要的患者实现脑控写字。

“通常两三岁的小孩，就可以做抓取、握持的动作，但是还要再年长一些，才能顺畅地写字。”祁玉洁表示，从这个角度看，从解码大关节运动到解码精细运动，脑机接口技术也“成长”了不少。

多项脑机接口研究正在开展

“很多复杂的手部精细运动或许是互通的，能拆分成多个动作序列，有待更多科研人员解码、破译。”祁玉洁直言，需要正视的是，团队的此次研究只是通过解码汉字书写过程，窥探了大脑控制精细运动的一小部分奥秘，并不能应用于所有的精细运动。

她认为，脑机接口“解锁”更多精细动作，会是一个长期接力的过程。

在张建民看来，脑机接口研究对偏瘫、截瘫、失语、渐冻症患者的临床治疗和康复具有重要意义。不同类型的患者，对重建身体功能的需求也有所不同。

为此，该团队正尝试开展多项脑机接口研究。“比方说，对后天失语人群而言，要提升生活质量，相比书写，开口说话会更加方便。”祁玉洁说。

2023年8月，美国加州大学旧金山分校和斯坦福大学的科研团队分别在《自然》发表的研究论文称，通过翻译神经信号，可让失语患者借助语音合成软件“念出”文本。

“张嘴说话需要调动面部肌肉，其精细程度不会比手写汉字低。”祁玉洁说，团队尚在招募合适的志愿者，期待通过脑机接口，让失语人群用“意念”说中文。



在浙江大学医学院附属第二医院，志愿者张大伯通过脑机接口控制机械臂写字。受访者供图