

研究发现,位于金字塔顶端的10%的神经干细胞是“胜者”,它们最终产生了30%—40%的大脑神经元,而位于金字塔底层的10%的神经干细胞只贡献了1%—2%的神经元。

值得一提的是,在发育早期被清除掉的干细胞,没有任何机会产生子代神经元。

## 神经干细胞竞争“上岗” 两个基因是“幕后推手”

◎本报记者 陆成宽

1859年,英国生物学家查尔斯·达尔文系统阐述生物进化理论基础的生物学著作《物种起源》在伦敦问世,该书指出,人和动物具有同样的祖先。书中提出的“物竞天择,适者生存”的观点也影响至今。

不同生命个体要竞争才能更好地生存立足,细胞之间也不例外,要竞争“上岗”,才能在生物体中谋得“一席之地”。

我国科研人员近日首次证实,在脑发育过程中神经干细胞之间存在细胞竞争现象。“在大脑发育过程中,为了争夺有限的空间、能量和营养,神经干细胞会发生激烈的竞争。最终,竞争优胜的细胞会存活下来,而竞争失败的细胞会被清除。”4月18日,论文通讯作者、中国科学院遗传与发育生物学研究所研究员吴青峰告诉科技日报记者。

更重要的是,他们还揭秘了脑发育过程中神经干细胞竞争的正负调控因子,并第一次在哺乳动物中证明了细胞竞争对组织器官大小的调控作用。相关研究成果论文在线发表于《发育细胞》杂志。

### 神经干细胞竞争在大脑中上演

早在1975年,西班牙科学家赫尼斯·莫拉达就在果蝇中发现了细胞竞争现象。随后的50年里,科学家以果蝇为研究对象,逐步揭示了果蝇中细胞竞争的特性、机制和潜在作用。最近的研究发现,细胞竞争现象在老鼠、猕猴、牛和人类等高等动物中也存在。

事实上,细胞竞争是一种自然选择机制:淘汰不适应环境的细胞,保留适应环境的优胜细胞。

“然而,细胞竞争是否在所有的器官中都存在,还有待研究。特别是在大脑发育过程中,神经干细胞之间是否存在优胜劣汰的现象,这种现象背后的驱动机制是什么?此前,科学家们完全不了解。”吴青峰坦言。

为了搞清楚脑发育过程中神经干细胞之间是否存在竞争,吴青峰团队专门开发了一种新的嵌合体标



记与追踪系统。

利用这一新方法,研究人员在胚胎鼠大脑中诱导出不同的基因嵌合体。

追踪后,他们发现,携带不同基因型的神经干细胞有着完全不同的命运,甚至“兄弟相煎、骨肉相残”的戏码都在上演:有的干细胞发生了明显的克隆性扩增,有的干细胞则走向了凋亡,还有一些干细胞被邻近细胞吞噬。

这些神经干细胞的命运为什么会如此不同?带着这个疑问,研究人员鉴定出两个可驱动神经干细胞竞争的关键因子——Axin2和p53。

“我们发现,Axin2基因缺失的干细胞,在嵌合体环境中会成为失败者,面临被清除的命运;而那些携带p53基因突变的干细胞,会显著扩增,成为‘胜者’。”吴青峰解释。

### 10%的干细胞产生超30%的脑神经元

作为“幕后推手”,Axin2和p53基因究竟是如何工作的?这引起了科研人员的好奇。

他们进一步解析了神经干细胞竞争的空间特性和分子机制。“我们不仅发现了大脑中的神经干细胞竞争的空间分布规律,而且发现Axin2基因可通过调控p53基因的蛋白稳定性影响细胞竞争,但更深入的机制还有待挖掘。”吴青峰解释道。

由于利用基因嵌合体诱导技术观察神经干细胞竞争,可能存在一定程度的人为因素,为了更客观地探究神经干细胞的竞争情况,科研人员又进一步探索了天然发生的内源性现象。

在4年多的时间里,科研人员收集了1000多个小鼠大脑,对神经干细胞进行了短期和长期克隆分析。“短期克隆分析可以观察到干细胞之间的竞争状态,长期克隆分析可以反映竞争对其子后代细胞的影响。”吴青峰说。

研究发现,位于金字塔顶端的10%的神经干细胞是“胜者”,它们最终产生了30%—40%的大脑神经元,而位于金字塔底层的10%的神经干细胞只贡献了

1%—2%的神经。

值得一提的是,在发育早期被清除掉的干细胞,没有任何机会产生子代神经元。

对此,吴青峰解释说:“那些位于金字塔顶端的神经干细胞的存在可能对脑结构的稳定和脑功能的实现具有重要意义,但同时也会带来隐患。如果这些位于金字塔顶端的神经干细胞携带了致病突变,其子代神经元就会继承下去,更容易引发疾病。”

### 给神经干细胞的竞争能力“打分”

科研人员并没有就此止步。为了验证上述研究结果的可靠性,他们又利用单细胞和群体细胞转录组测序技术,创建了与细胞表型、细胞基因型和细胞转录组型相关的三个数据集。

在这三个数据集的基础上,科研人员鉴定了细胞竞争的分子特征,并开发了失败者特征评分系统,给干细胞“打分”。“得分越高,干细胞的竞争能力越强。”吴青峰说。

基于这个方法体系,科研人员发现,神经干细胞的评分高低与Axin2水平呈负相关,而与p53信号通路、压力响应通路、蛋白折叠通路等的激活水平呈正相关。

“这一结果表明,内源性神经干细胞竞争是存在的,并依赖于竞争调控因子的表达水平。”吴青峰说,这意味着,竞争调控因子的内在差异性表达引发了神经干细胞之间的竞争,把这些竞争调控因子的表达调整到相同的水平,就可以削弱细胞竞争。

当研究人员把这两个竞争调控因子的表达水平调整至相同水平时,他们惊喜地发现,大脑皮层会产生一定程度的扩张,神经元数目也显著增多。“这意味着,细胞竞争对组织器官大小有调控作用。”吴青峰强调。

在吴青峰看来,这项研究为探索神经细胞之间的竞争打开了新的大门,提供了方法与策略,也为探索脑肿瘤、脑发育疾病和神经脆弱性的起源提供了新的视角。

## 新知

### 全球变暖背景下 骤旱将成干旱新常态

◎本报记者 张晔

江南水乡竟然也会发生大旱,我国“南涝北旱”的格局正在改变,最快15天就会发生一场特殊的干旱灾害……

近年来,全球范围内的干旱事件频发,其中,有一类发展迅速、预见期短、强度大、破坏性强的干旱——骤旱也愈加频繁与强烈。

4月14日,南京信息工程大学水文与水资源工程学院袁星教授团队在《科学》杂志刊发文章,指出在过去几十年中,全球干旱正在经历由缓旱向骤旱的转变,而这种转变与人类活动引起的气候变化显著相关。未来,迅速爆发的骤旱将成为全球变暖背景下干旱的新常态。该文章被选为《科学》杂志同期亮点成果。

未来,在这个70%地表被水覆盖的地球上,我们面对的干旱灾害风险或将越来越大。

#### 骤旱在湿润地区更易出现

一般而言,干旱是一种缓慢发展的气候现象,需要数月甚至更长的时间才能达到强度和范围上的最大值。

什么是骤旱?顾名思义,骤旱是指在异常高温和降水极度欠缺的共同作用下,局地土壤湿度快速下降,在数周内即发展至重度干旱的干旱事件。

骤旱在英文中被称为“flash drought”,即如闪电般的干旱。由于突发性强、强度大,骤旱会快速降低陆地生态系统的碳汇功能,导致湖泊等地表水体迅速干涸,严重影响生态环境和水资源安全。

“过去的研究发现,骤旱在全球不同地区有增加的趋势。但由于气候变化背景下缓慢发展的干旱也可能增加,全球干旱是否已向骤旱转变尚不明朗。”袁星说。

为了揭示这一问题,研究团队选取了1951—2014年间的的历史数据,根据干旱暴发速度,将次季节尺度的干旱划分为缓旱和骤旱,并利用骤旱比例的变化描述次季节干旱的转变特征。结果显示,全球次季节干旱暴发速度显著加快,并存在由缓旱向骤旱转变的情况。

研究发现,在联合国政府间气候变化专门委员会发布的《极端事件特别报告》(IPCC SREX)划分的区域中,历史上,全球约74%的陆地区域骤旱比例及干旱暴发速度均呈上升趋势。尤其是在欧洲、北亚、非洲萨赫勒以及南美洲西海岸等地,伴随着骤旱比例及干旱暴发速度的上升,这些地区骤旱风险不断加剧,正经历着由缓旱向骤旱的平稳转变。

此外,在全球大多数地区,次季节尺度干旱的发生速度均有所提高,为干旱转变提供了可能。通过攻关,袁星团队发展了一套识别骤旱的指标体系和方法,并对中国和非洲等地区骤旱的成因、趋势等进行了定量分析。

在湿润地区,骤旱往往比缓旱发生得更频繁。湿润地区水汽充足,当雨季少雨时,强烈的太阳辐射和高温热浪会加速水分的损失;同时湿润地区植被茂盛,缺水时植物也可以从深层土壤汲取水分,有利于蒸散发的增加,容易形成骤旱。

“人类活动引起的气候变化对于干旱转变的影响很显著。”袁星表示。

人类活动是引起气候变化的主要原因之一。研究结果表明,全球范围内由缓旱向骤旱的转变,与人为因素导致的气候变化引起的蒸散发异常和降水短缺异常显著加剧密切相关。

#### 当务之急是建立骤旱预测预报模式

在部分地区,骤旱也许将成为一种新常态。人类活动引起的气候变化既改变了传统的干旱区域,也改变了干旱的特征。

袁星团队的模型预估,到2100年,在全球持续升温的影响下,骤旱将扩展至全球绝大多数陆地地区,并为科学研究带来新的难题和挑战。如在2013年长江中下游的骤旱事件中,植被从“碳汇”变成了“碳源”——植被排放的二氧化碳量超过了吸收量。

“骤旱发生得很快,给我们的响应时间很短,难以及时应对。且骤旱还可能引起热浪、山火、电力短缺等,从而触发复合极端事件,造成重大社会经济损失。”袁星说,例如,2012年美国中部大平原的特大骤旱就曾造成300多亿美元的经济损失;2022年中国长江全流域的特大骤旱事件导致5000万人受灾,直接经济损失500多亿元,并引发了其他极端事件。

目前,对于一般干旱的监测和预报已经有比较成熟的模式,但还没有一套模式可以准确地预测某次骤旱事件的发生。

“我们最需要的是深入认识骤旱的成因并寻找其可预报性来源,解决相关问题,比如大气季节内振荡和陆面—大气相互作用过程如何影响骤旱暴发和演进过程?该影响机制是否受到海温或海冰异常的调制?”袁星表示,“其次,需要研发能够刻画骤旱快速暴发过程及其影响的高分辨率陆面—生态—水文过程模型,并结合气候预测模式以及人工智能方法发展适用于骤旱的精细化监测预警技术,为应对全球变暖背景下的干旱新常态提供更可靠的科学工具。”

袁星表示,当务之急是开发出对骤旱的预测预报模式。



本版图片由视觉中国提供

## 让你快乐的多巴胺,也会影响蜜蜂行为

◎实习记者 裴宸玮

你相信吗?多巴胺不仅能给人类带来快乐,也会影响蜜蜂的行为。

中国科学院西双版纳热带植物园研究员谭昱团队发现,当蜜蜂的天敌胡蜂来临时,蜜蜂大脑中的多巴胺水平会降低,并在蜂群中传播警报信号。4月13日,该成果论文在线发表于国际期刊《当代生物学》上。

那么,多巴胺会怎样影响蜜蜂的具体行为?外界因素会怎样影响蜜蜂多巴胺的分泌水平?这项研究成果惠及人们的生产生活吗?带着这些问题,记者采访了谭昱。

### 多巴胺参与调节蜜蜂行为

多巴胺是一种神经传导物质,它在人类和动物的欲望、冲动、奖励和成瘾的神经环路中起调节作用,是动物体内欲望系统的重要“调节者”,可以传递兴奋和开心的信息。

最初的研究认为,多巴胺只存在于哺乳动物体内;而在昆虫体内,发挥对应作用的物质是章鱼胺。“现在,已经有明确的研究给出了多巴胺参与调节昆虫食欲和记忆的证据。”谭昱所说的研究,是2022年由福建农林大学苏松坤研究组与法国图卢兹大学的一个研究组合作进行的。谭昱介绍,这项研究首次揭示,多巴胺对蜜

蜂取食欲望的调节机理和多巴胺对哺乳动物取食欲望的调节机理相似。当蜜蜂遇到盛开的花朵,或采集到足够的花蜜后,就会在巢脾上跳“8”字舞蹈。这时,多巴胺在蜜蜂大脑中分泌量增加;此外,在蜜蜂饥饿时,多巴胺在其大脑里的分泌量也会增加。“总之,蜜蜂的采集欲望越强,其体内的多巴胺分泌量越高;相反,当蜜蜂采集欲望受挫时,其体内多巴胺分泌量也会降低。”谭昱表示。

苏松坤研究组的研究揭示了“硬币的一面”——食物、跳“8”字舞等正向信号的刺激能增加蜜蜂多巴胺分泌量。但“硬币的另一面”——负向信号的刺激是否会导致蜜蜂多巴胺分泌量减少呢?“这就是我们研究的课题。”谭昱说。

谭昱进一步解释道,负向信号包括生物信号和非生物信号两种。“天敌来临、同伴之间的争斗等是生物信号,非生物信号则包括不好的天气等因素。”

为此,研究团队选择了蜜蜂的天敌——胡蜂。有时,几只胡蜂就可以消灭一个蜜蜂群。因此,蜜蜂在进食时,往往需要避开胡蜂。同时,蜜蜂还会对胡蜂表现出警惕、恐惧和厌恶。

“我们在糖水中添加多巴胺以后,让蜜蜂通过摄取糖水的方式提高其大脑里多巴胺的水平。研究发现,即使蜜蜂知道放置糖水的地方有捕食者存在,也会降低对被捕食危险的恐惧,继续增加取食的时间。结果表明,多巴胺提高了蜜蜂的抗压水平。”谭昱说,“我们还发现,多巴胺对蜜



我们在糖水中添加多巴胺以后,让蜜蜂通过摄取糖水的方式提高其大脑里多巴胺的水平。研究发现,即使蜜蜂知道放置糖水的地方有捕食者存在,也会降低对被捕食危险的恐惧,继续增加取食的时间。结果表明,多巴胺提高了蜜蜂的抗压水平。

#### 谭昱

中国科学院西双版纳热带植物园研究员

蜂行为的调控是多样的——它对危险信号也能做出调节,蜜蜂通过降低多巴胺的分泌抑制采集欲望,从而减少出野外采集的行为。”

此外,研究还发现,蜜蜂有一个传递危险信息的复杂机制。在蜂巢内,发现险情的蜜蜂会用头撞击正在跳“8”字舞的同伴,导致后者舞蹈次数减少,而

这一警报信号会激发出蜂群相应的防御行动。

#### 投入应用前还需田间试验

谭昱团队的研究表明,蜜蜂体内多巴胺的分泌量会影响其行为。这对我们的生产生活有什么用呢?

“首先,这项成果有望应用于提升蜜蜂的授粉积极性,保障作物产量。”谭昱解释道,“现在,随着自然界中授粉昆虫数量的下降,蜜蜂承担着越来越重的授粉任务。如果能够在一些蜜蜂不太愿意去的经济作物上喷洒含有多巴胺的刺激性溶液,或许能够提升蜜蜂对这些作物的授粉积极性,达到增收目的。”

这项成果不仅可以用来提高蜜蜂授粉积极性,还可能被用于保护蜜蜂。“人们有时会在某些农作物上喷洒农药,这些农药往往会对蜜蜂造成比较大的伤害。这项研究表明,如果能够向蜂群释放负向信号或喷洒多巴胺抑制剂,降低其多巴胺分泌量,蜂群取食欲望就会降低,它们接触喷洒有农药的作物的概率也会降低。”谭昱补充道,“这项研究也可能为人们提供一种无害的驱蜂手段。”

当然,这项研究距实际应用还有一定的距离。“我们只是初步发现多巴胺分泌量的下降会使蜜蜂的活动量减少。但具体喷洒多少多巴胺抑制剂能够在保证蜜蜂安全的情况下达到效果,还需要一系列田间试验。”谭昱表示。