

揭开大脑发育的奥秘

■本报记者 张晴丹

大脑是人体最复杂的器官。大脑发育有哪些未知的规律?下丘脑如何发育出多样化的神经元?神经干细胞之间是否存在“竞争”?孤独症患者的社交障碍能否在大动物模型上系统重现?这些困扰科学界多年的问题,正被一支来自中国科学院遗传与发育生物学研究所(以下简称遗传发育所)的团队逐一破解。

从酝酿到组建,这支由6名中青年科学家组成的团队用了近10年时间。2019年,他们获得国家自然科学基金创新研究群体项目(以下简称创新研究群体项目)的支持。如今,该项目通过结题验收,产出了一系列具有国际影响力的原创成果。

“基础研究做得好,聚焦前沿,会对将来的应用研究产生重大影响。”该创新研究群体项目学术带头人、遗传发育所研究员许执恒告诉《中国科学报》,“我们不能光喊口号,要做出真正国际认可、能写进教科书的重要工作。”

从“单兵作战”到“集团冲锋”

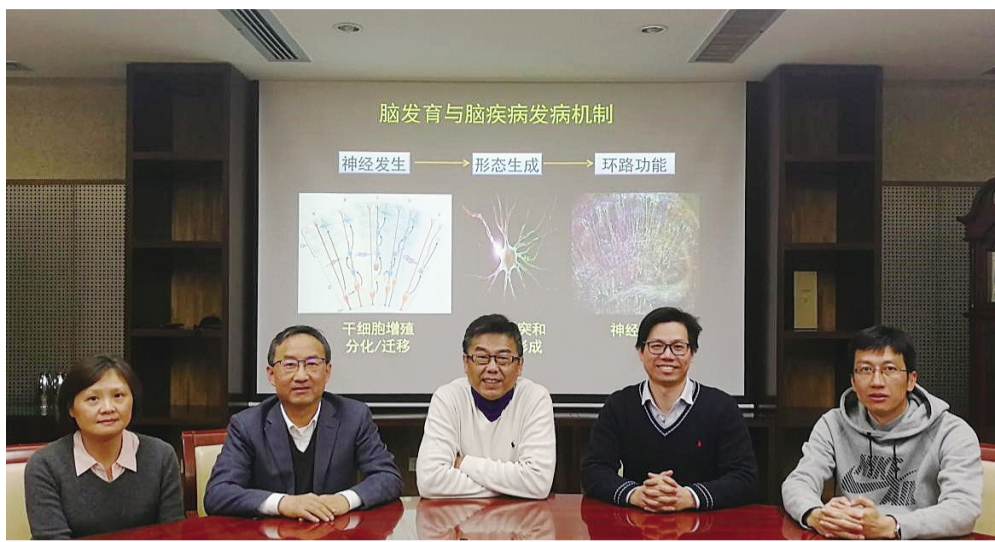
“发育领域的‘国家队’”,这是许执恒对团队的定位。

2019年之前,许执恒、张永清、刘佳佳、丁梅、郭伟翔、吴青峰6名研究员虽然同在遗传发育所分子发育生物学国家重点实验室,但各自的研究方向相对独立。许执恒致力于小头畸形研究,郭伟翔研究成年神经发生,吴青峰则专注于下丘脑发育……他们意识到,大脑发育是一个极其复杂的过程,涉及神经干细胞增殖、分化、神经迁移与神经网络形成等多个环节,任何一个环节出错都可能导致疾病。单打独斗很难取得系统性突破。

“我们6个人长期合作,知根知底。”许执恒说,“大家的专业涵盖了神经生物学、发育生物学(光/化学)遗传学、分子生物学、细胞生物学和生物信息学等多个领域,互补性很强。”事实上,早在申请创新研究群体项目前,这个团队就已经开始“抱团”。他们共同指导研究生,联合开展国家科研项目,已合作发表多篇论文。这种天然的互补性,为他们申请创新研究群体项目奠定了基础。

2019年,许执恒作为学术带头人,带领团队申请创新研究群体项目,并获得资助。

在许执恒看来,团队的竞争力源于长期积累。申请前的5年,他们以通讯作者身份在《细胞》《自然》《科学》及其子刊上发表了20多篇



团队成员合影,从左至右依次为刘佳佳、张永清、许执恒、吴青峰、郭伟翔。受访者供图

论文。“在全世界范围内,我们这个团队在神经发育,尤其是相关疾病研究领域名列前茅。”

创新研究群体项目的支持让这支队伍从“物理聚合”走向了“化学反应”。“创新研究群体项目支持我们相对长期稳定地开展研究,不用频繁申请小额经费,可以沉下心来攻坚克难。”许执恒说,更重要的是,创新研究群体项目鼓励跨学科合作,为团队成员提供了自由探索的空间。

许执恒特别提到了对年轻人才的支持。他在国外参加学术会议时看到郭伟翔的会议海报后,帮助他回国进入遗传发育所工作。吴青峰回国找工作时,博士后期间的研究工作还没有发表过论文。“我和他聊完之后,觉得这个年轻人很有想法,非常肯干,潜力巨大。我们就打破常规把他招进来了。”如今,吴青峰和郭伟翔成为团队产出最高的两位成员。而吴青峰已成长为国内该领域的领军人才,获得了青年科学基金项目(A类)资助,并担任遗传发育所副所长。

改写教科书的发现

大脑是人体最复杂的器官。下丘脑虽然只有花生米大小,却掌管着体温调节、进食和内分泌等生命活动。然而,下丘脑的神经元如何发育、如何实现多样化,长期以来一直是科学界的“黑箱”。

吴青峰在这一领域取得了突破。他利用单细胞测序和谱系追踪技术,绘制了神经干细胞的发育图谱,发现神经干细胞并非“一锅粥”式地产生神经元,而是像瀑布一样逐级放大——从神经干细胞到中间前体细胞,再到新生神经元,最后分化成多种神经元。这就是下丘脑发育的“级联放大模型”。

“专门做下丘脑发育研究的新西兰奥塔哥大学教授 Dave Grattan 专程来中国,找吴青峰合作。”许执恒说。

另一个让人意想不到的发现是,神经干细胞之间也存在“生存竞争”。吴青峰团队利用基因嵌合体克隆分析技术发现,小鼠大脑中存在神经干细胞的竞争,竞争力强的细胞会胜出,失败者则会死亡。他们找到了两个关键因子,并开发了评估干细胞竞争力的“失败者特征评分系统”。当消除这种竞争时,小鼠的大脑容量会显著变大。“这是第一次有人提出神经干细胞之间存在竞争,并揭示其生理作用。”许执恒介绍。

郭伟翔则是国内成年神经发生研究的高水平学者。他的一系列有国际影响力的工作颠覆了人们对神经干细胞的认知。例如,他发现海马体中的成体神经干细胞并非千篇一律,而是分为两个亚群,前者增殖活跃,后者相对静止,在应对环境刺激和衰老时表现也截然不同。特别值得一提的是,郭伟翔团队还揭示了

乳酸调控成体海马神经发生的新机制。他们发现,乳酸可以通过组蛋白乳酸化修饰,影响神经干细胞的增殖。“运动之所以能提高学习记忆,可能与此有关。”许执恒解释。

下丘脑发育的“级联放大”、神经干细胞的“生存竞争”、成年神经发生的精细调控……这些基础研究正在改写教科书。

为脑疾病寻找新模型

基础研究的终极目标之一是服务于人类健康。在创新研究群体项目的支持下,团队将目光投向了脑发育相关疾病,并在动物模型构建与机制研究上取得了突破。

2015年至2017年,寨卡病毒在南美洲暴发,新生儿小头畸形病例增加20多倍。许执恒团队与国内外同行合作,迅速建立了小鼠感染模型,揭示了寨卡病毒导致小头畸形的多重机制。他们发现,病毒会扰乱大脑中的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD+)代谢,而补充NAD+或烟酰胺核苷可以显著减少神经元死亡,增加皮层厚度。

“我们不但提供了全面的多组学数据资源,还提出了代谢干预的治疗策略。”许执恒说。

孤独症是团队的另一个研究重点。目前,中国有超过1000万孤独症患者。团队解析了多个孤独症相关基因的致病机制,他们发现SH3BP2基因突变会破坏大脑纹状体的左右偏侧化,导致孤独症行为。这是首次从分子层面揭示大脑偏侧化的维持机制,为理解孤独症的神经基础提供了新视角。

同时,张永清团队利用基因编辑技术CRISPR/Cas9在国际上首次构建了孤独症大鼠模型。

“小鼠的社交行为相对简单,而狗与人类关系密切,社交行为丰富,是研究孤独症更理想的模型。”许执恒解释。

研究发现,Shank3基因突变犬表现出典型的孤独症样症状,例如社交回避、紧张焦虑、尾巴下垂于两腿之间,压力激素皮质醇水平显著升高。同时,这些犬在与人类互动时,大脑电信号的同步性出现缺陷,而致幻剂麦角酸二乙酰胺(LSD)可以显著改善这一异常。

“这是第一次揭示人与犬跨物种社交互动的神经机制。”许执恒说。

此外,团队还揭示了颅咽管瘤的细胞起源,构建了动物模型,并通过筛选3100多种化

合物发现苯磺酸氯地平具有显著疗效,且安全性良好。该研究还揭示了一个全新机制:肿瘤细胞能够通过劫持下丘脑神经元的信号传递来促进自身生长。

基础研究的使命与未来

在许执恒看来,基础研究的使命有两个层面。

“首先是做出真正得到国际认可、能写进教科书的重要工作。”许执恒说,“我们把基础研究搞上去了,自然会推动后面的转化和应用。”

“第二个层面则是把工作和疾病联系起来。”许执恒说,“搞清楚正常发育的规律,才知道疾病为什么会发生,才能找到治疗的方法。”

团队正是在践行这一理念。吴青峰在解析下丘脑发育机制的过程中,意外发现了颅咽管瘤的细胞起源,进而筛选出潜在的治疗药物。郭伟翔在成年神经发生研究中,发现了乳酸对昼夜节律的调控作用,为理解神经精神疾病提供了新视角。许执恒在寨卡病毒研究中提出的代谢干预策略,在随后的新冠病毒感染治疗、康复中得到了验证和应用。

“基础研究不能急功近利。”许执恒说,“创新研究群体项目给了我们长期稳定的支持,让我们能沉下心来,做真正有影响力的工作。”

在创新研究群体项目支持下,这支团队在国际主流期刊上发表了80多篇论文,申请专利3项,培养了一大批优秀青年人才。团队成员中,1人获得国家青年科学基金项目(A类)资助,多名研究生获得中国科学院优秀博士学位论文、院长奖等荣誉,有多个毕业生建立独立的实验室。

如今,这支团队开启了新的征程。他们正在将研究成果向临床应用转化,先后与天坛医院、宣武医院和浙江大学附属二院等合作,准备开展研究者发起的临床研究。揭示大脑发育的基本规律,探索脑疾病的治疗策略,这支科研团队始终走在通往科学前沿的道路上。

“科研是一场没有终点的长跑。”许执恒说,“创新研究群体项目的支持让我们有机会向全世界证明,中国科学家完全有能力在神经发育这一前沿领域做出先进成果。未来,我们希望能把这些基础研究的突破真正转化为造福患者的手段,为健康中国贡献一份力量。”

让植物在恶劣环境中“站稳脚跟”

■本报记者 甘晓

6月,中原麦收正值关键期,多地遭遇持续阴雨天气。农田渍涝与小麦倒伏风险骤增,给夏粮抢收带来困难。对此,长期从事植物逆境分子生物学研究的中国农业大学生物逆境高效全国重点实验室教授郭岩,和同事们深感责任重大,“极端天气事件频发,已是我国农业生产需要直面的考验”。

当下,粮食作物不仅要应对干旱、盐碱、极端温差等非生物逆境,还要在有限的水土资源下维持高产。如何让植物在恶劣环境中“站稳脚跟”是关乎国计民生的重要科学命题。

2020年起,在国家自然科学基金创新研究群体项目(以下简称创新研究群体项目)的支持下,由郭岩担任学术带头人,实验室教授巩志忠、杨淑华、王毅等三位学术骨干组成的科研团队围绕植物感知和响应盐碱、干旱、低温等非生物逆境的分子机制,展开系统性研究。

近日,接受《中国科学报》采访时,郭岩表示:“我们试图揭示植物逆境过程中从信号感知、传导到调控应答的完整调控网络,破解困扰领域多年的核心科学问题,为培育抗逆高效的作物新品种奠定理论基础。”

直面“真问题”

风雨过后,田间成片倒伏的小麦直地暴露出作物抗逆能力的短板。与动物不同,植物固着生长,无法逃离恶劣环境。遭遇盐碱、低温或干旱时,它们只能在原地“硬扛”,依靠体内精密的分子机制抵御逆境。

来自中国农业大学生物逆境高效全国重点实验室的学者们对危机的预见远比今年麦收季节的降雨来得更早。早在2019年,他们已经意识到,在全球气候变化加剧的宏观背景下,植物面临的生存逆境将急剧增加,耕地土壤问题也不容乐观。如何在15亿亩盐碱地中唤醒1.5亿亩沉睡的后备资源,又如何消除耕地酸化板结、水体污染及重金属富集等日益凸显的生态顽疾,成为我国农业生产中躲不开的必答题。

在学者们看来,攻克这些问题关乎千家万户的“米袋子”和“菜篮子”,有助于守护老百姓舌尖上的健康与安全。

在基础科学层面,植物如何抵御逆境一直是科学界关注的焦点。逆境胁迫是如何被植物感知的,感受器是什么?植物通过怎样的分子机制在逆境胁迫下主动调控生长发育?这些核心问题,至今仍是悬而未决的重大难题。

聚焦国家重大需求和前沿科学问题,科研团队决定把真问题从田间带回实验室,用基础研究回应农业需求的初心。带着这样的信念,郭岩团队申请并获批了创新研究群体项目。

“我们的目标是探寻植物应对非生物胁迫的共性规律,如不同胁迫之间是否存在共性的响应基因,能否从中总结出一套普适性的抗逆规律。”郭岩介绍。

打开植物抗逆的“黑箱”,需要一支多兵种协同的“集团军”。在这支团队中,成员各具研究特色和专业优势,可以互相取长补短。郭岩专攻植物抗盐碱胁迫,巩志忠聚焦植物抗旱的分子机理,杨淑华深耕植物温度感知与调控机制,王毅则致力于植物养分高效利用的解析。

在创新研究群体项目支持下,大家各展所长,将原本分散的研究拼成了一张完整的拼图,共同攻克植物抗逆高效这一复杂的系统性难题。

解码抗逆信号

围绕“植物响应非生物逆境胁迫的分子调控机理”这一核心命题,科研团队重点开展了三方面工作:一是植物非生物逆境信号感受机制,二是逆境信号网络及交叉互作机制,三是植物抗逆与生长发育的平衡调节机制。

通俗地讲,研究就是要弄清植物依靠何种分子感知环境危险,体内的光、温、水、肥等信号如何与逆境信号协同响应,以及如何增强抗逆性的同时保障正常生长,实现抗逆与高产的统一。

围绕上述目标,团队在基础理论层面取得多项前沿进展。

在信号感知方面,团队聚焦关键的钙信号通道,系统解析了逆境诱导的钙信号从感受器到下游解码的全过程。研究证实,钙转运蛋白ANN1和钙通道CNGC20是植物感知低温的关键分子。它们通过介导细胞外钙离子内流,启动下游激酶级联反应,激活冷响应基因表达,帮助植物在遭遇低温时迅速启动防御机制。

“这项研究为理解植物抗逆的信号传导提供了关键证据。”郭岩表示。

在信号互作层面,团队揭示了光信号、激素通路和逆境信号之间的交叉调控网络。杨淑华、郭岩和巩志忠团队合作,阐明了红光受体phyB和蓝光受体CRY在植物响应低温和盐碱胁迫中的功能,解析了光信号如何作为环境



团队成员合影,从左至右依次为郭岩、巩志忠、杨淑华、王毅。受访者供图

输入因子,调整植物逆境应答的强度与节律。研究发现,独脚金内酯、油菜素内酯等激素在胁迫下通过促进根系生长或增强细胞稳定性,协助植物适应环境。此外,郭岩和王毅团队解析了氮、磷、钾养分协同吸收的调控机制,阐明了NIGT1.2等因子在维持养分平衡中的作用。

在生长与抗逆的平衡机制方面,团队协同攻关发现,盐碱胁迫下植物通过新的分子机制调整根系生长方向与构型,以适应高盐碱土壤环境。同时,SOS2-PLT信号模块能够维持根尖分生组织干细胞的活性,确保植物在逆境解除后迅速恢复生长,回答了“植物如何在恶劣环境中既扛过胁迫又不停生长”这一关键问题。

“这些基础理论的突破,为后续作物改良提供了明确的分子靶点。”郭岩说。

基于上述基础理论的突破,团队进一步将研究从模式植物推向主要作物,为农业抗逆稳产提供支撑。团队搭建了从分子设计到田间验证的全链条研究体系,建成玉米抗逆研究平台。目前团队已收集5000余份代表性玉米及野生种质资源,梳理其基因组结构特征与遗传变异规律,为挖掘优异抗逆基因提供核心材料。

巩志忠团队成功研发出植物免疫信号蛋白——维大力和不敏素,并将该成果转让给两家国内公司。经多年田间试验验证,这两种蛋

白可显著提高植物的抗逆性,进而显著提升小麦、玉米、水稻、大豆等农作物的产量,改善瓜果蔬菜的品质。目前,该成果已实现规模化推广应用,将在国家新一轮千亿斤粮食增产计划中发挥重要作用。

依托玉米抗逆研究平台,杨淑华与巩志忠团队解开了玉米如何逐步适应高纬度低温环境的谜题。研究发现,COOL1基因的优异等位变异是驱动玉米适应高纬度低温气候的关键遗传因子。该研究2025年发表于《细胞》,为玉米抗寒分子育种提供了关键靶点,有力支撑了高纬度产区玉米产量的遗传改良。此外,围绕玉米耐非生物胁迫与养分高效利用,团队还系统完成了关键基因的挖掘与机制解析。“我们聚焦低温、干旱、盐碱三类频发胁迫及养分高效利用目标,成功克隆了一批具备应用潜力的关键基因,为玉米抗逆与养分高效分子育种奠定了基础。”郭岩表示。

在科学家们看来,玉米抗逆研究平台突破了我国玉米抗逆基因挖掘效率低、验证周期长的瓶颈,显著提升了整体研究水平与国际竞争力。

甘坐“冷板凳”

回顾5年来的研究历程,郭岩指出,在创新研究群体项目支持下开展的工作最鲜明的特色是从定性到定量的跨越。

此前,科学界对基因抗逆性的认知多停留在相关性的定性描述层面。如今,团队致力于精确解析关键基因在不同组织、不同亚细胞结构中的具体贡献率及其与环境互作的数量关系。

郭岩表示,这种转变意味着团队不再满足于知道植物能不能抗逆,还要研究清楚它为什么抗逆,以及为此付出了多少生长代价。

在团队成员看来,这项研究好比一场坐“冷板凳”的寂寞修行。郭岩坦言,基础研究中发现的许多基因,虽然对探索生命科学的边界至关重要,却很难直接转化为生产力。例如,一些发挥关键作用的基因一旦突变,植物便无法在自然界中生存,因此很难被直接应用于育种。

然而,这些看似“无用”的工作却发挥着类似“磨刀”的作用。这些工作虽然没有直接产出抗逆品种,却是未来突破的基础。

为了把“刀”磨得更锋利,团队探索出了以任务牵引基础研究的组织方式。对此,郭岩深有体会地说:“我们在瞄准国家需求、解决现实问题的过程中,往往会意外发现一些新现象。只有做到知其然也知其所以然,才有可能在未来更加高效地进行分子设计育种。”

在他看来,国家自然科学基金作为资助基础研究的主渠道,为他们深入解释新现象背后的新机制发挥了不可替代的作用。“在国家资源有限的现实条件下,以任务牵引基础研究,无疑是一种开展有组织科研的良好模式。”郭岩说。

团队中,大家也常常互相勉励:做基础研究就要老老实实,把基础打得牢一点、实一点。在这样的思想导向下,团队在人才培养方面成果丰硕。巩志忠、杨淑华、郭岩等学者的研究成果得到国际学术界的高度关注与广泛引用。王毅则凭借出色的科研能力和创新成果,获得青年科学基金项目(A类)的资助。团队还培养了大批优秀研究生,其中12人荣获国家奖学金。他们在基因克隆、信号通路解析等方面取得诸多创新性成果,成为推动农业科技进步的生力军。

面向未来,团队将目光投向了AI for Science(人工智能驱动的科学)。团队计划通过精确测定每一个基因在特定细胞、特定环境下的贡献值,积累海量的精准数据。

郭岩相信,当所获得的底数数据足够丰富时,AI有望通过算法自动拼凑出植物应对逆境的调控网络,从而为未来AI辅助的分子设计育种打下坚实的数据基石。