

大脑世界的“内卷”从胚胎发育开始

● 本报记者 刘如楠

当人们感叹社会陷入“内卷”时，殊不知，“内卷”之战从胚胎发育阶段就打响了。

中国科学院遗传与发育生物学研究所研究员吴青峰团队首次证实了脑发育过程中神经干细胞之间的细胞竞争现象，并揭示了影响其作用的正负调控因子、时空属性和分子特征。

近日，相关论文在线发表于《发育细胞》期刊，并被选为封面文章。

“内卷”从胚胎阶段开始

科学家通过实验发现，在胚胎阶段大脑中的神经干细胞之间，上演着“本是同根生，相煎何太急”的戏码。

利用新开发的嵌合体标记和追踪系统，吴青峰团队发现，在胚胎鼠大脑中，不同基因型的神经干细胞有着不同的发育结果：有的发生明显的克隆性扩增，有的走向凋亡，有的甚至被邻近细胞吞噬。

它们为何会有如此迥异的命运呢？

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。也就是说，哪个干细胞没有Axin2，哪个就会在嵌合体环境中成为失败者，面临被清除的命运。而那些p53发生突变的干细胞，会显著扩增，成为优胜者。

进一步的机制分析表明，大脑中的干细胞竞争具有一定的空间分布规律，

且Axin2可通过调控p53蛋白的稳定性介导细胞竞争。

10%“卷王”产出 30%脑神经元

“基因嵌合体诱导技术由研究者操作，不可避免地存在一定的人为因素。我们希望通过内源性研究进一步探究干细胞之间的竞争。”吴青峰对记者说。

自此，吴青峰团队便开启了神经干细胞的克隆分析工作，通过对单个神经干细胞的荧光标记，可以直接追踪和观测到干细胞的命运与竞争结果。

在4年多时间里，他们对1000多只小鼠大脑的神经干细胞展开了短期和长期的克隆分析。“短期克隆分析可以观察到干细胞之间你死我活的竞争状态，长期克隆分析可以反映竞争对其子孙后代细胞的影响。”吴青峰说。

研究发现，神经干细胞也遵循“八二法则”。位于金字塔顶端10%的神经干细胞作为“卷王”，最终产生了30%~40%的大脑神经元，而位于金字塔底端10%的神经干细胞，却只贡献了1%~2%的大脑神经元。此外，那些在早期就被清除掉的干细胞，则没有任何机会产生子代神经元，无法留在大脑中。

吴青峰解释说：“那些强势神经细胞谱系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。如果这些强势干细胞

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。”

为了使上述实验结果更加可靠，研究人员利

用基因转录组测序技术，收集了与细胞表型、细胞基因型和细胞转录组型相关的数据集，并鉴定出细胞竞争的分子特征。基于此，他们开发了一套失败者特征评分系统，干细胞的竞争力越弱，分数就越高。

“分析发现，Axin2和p53的表达水平直接影响干细胞分数。”吴青峰表示，这显然是内源性神经干细胞存在竞争，且依赖于竞争调控子基因表达水平的证据。

不“内卷”的脑世界会更好吗？

1975年，西班牙科学家Genis Morata在果蝇中最早发现了细胞竞争现象。此后的50年里，科学家逐步揭示了果蝇中细胞竞争的特性、机制和潜在作用。直到近几年，细胞竞争在高等动物中存在的现象才得以证实。

而最新研究首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，这无疑又使人们对细胞竞争的认知加深了一步。



图片来源：摄图网

众所周知，过度“内卷”会给社会带来一系列负面影响。那么在胚胎阶段的脑发育过程中，如果控制Axin2和p53，能不能削弱神经干细胞的竞争，让它们少些“内卷”呢？

当研究人员把这两个竞争调控子的表达水平调整至相同时，惊喜的一幕发生了——大脑皮层产生一定程度的扩张，神经元数目也显著增多。

“这个现象背后的逻辑引人深思。干细胞的‘内卷’之战是为了选择最健康的细胞存活下来。然而，过度‘内卷’无疑消灭了一群可以生存、值得生存的细胞群体。”吴青峰告诉记者，“虽然我们不清楚不‘内卷’的脑世界是否会更美好，这需要未来进一步研究，但从行为学上看，那些被强制减少‘内卷’的、脑器官更大的小鼠，与对照组小鼠相比，同样健康、快乐，并没有认知障碍。”

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2023.03.016>

新技术解析口腔鳞癌肿瘤的“生存土壤”

本报讯 近日，中科院大连化学物理研究所研究员陆瑶团队与复旦大学教授刘婷姣团队合作，通过发展单细胞分泌因子多维检测技术，实现了对口腔鳞癌肿瘤微环境中肿瘤-免疫、肿瘤-基质等细胞互作的解析。相关成果近日发表于《先进科学》。

肿瘤微环境是肿瘤细胞赖以生存并完成生物学功能的“土壤”，其主要含有免疫细胞、成纤维细胞及各种信号分子和细胞外基质等。肿瘤细胞通

过物理接触、运动、信号分子分泌/接收等手段，实现了与周围基质细胞的互作、通信。由于肿瘤细胞及其微环境具有高度的复杂性与异质性，目前仍缺乏针对肿瘤微环境细胞互作手段的高灵敏度、高通量、单细胞直接检测技术与系统研究。

研究团队通过前期发展的单细胞分泌因子多维检测技术，结合高通量单细胞成像，构建了配对单细胞水平多种分泌蛋白、多种外囊泡及细胞位

置、运动行为的多维检测平台。利用该平台，团队实现了对口腔鳞癌肿瘤微环境中多种细胞互作的单细胞解析。

研究人员发现，细胞间的初始距离决定了细胞间的运动距离与方向，而细胞间存在一个相对稳定的间隔距离。当细胞间距离小于稳定距离时，细胞会相背运动；大于稳定距离时，细胞会相对运动。细胞间趋近接触时会促进分泌蛋白的分泌，同时抑制外囊泡的分泌。并且，细胞运动距离与经典分泌蛋

白呈现良好的正相关性，但其相关性与运动方向无关。

研究结果表明，单细胞分泌因子多维检测技术为解析肿瘤微环境、细胞-细胞相互作用等研究提供了一种新技术支持，为深入认识细胞空间分布与运动、信号分子表达等的相互关系提供新数据参考，为后续发展控制肿瘤细胞迁移、转移的干预策略奠定基础。（孙丹宁）

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1002/advs.202301018>