

---

# 清华大学丁胜团队破解神经炎症失控密码

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/32413.html>

**本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！**

清华大学丁胜团队破解神经炎症失控密码。中新网北京3月26日电 如果把大脑比作处于精密运转中的自动驾驶汽车，小胶质细胞就像是车上关键的“智能车载维保系统”。当其中的核心原件——MEF2C基因出现故障时，原本的保护机制就会陷入混乱，如同汽车的控速系统失灵，会在加速时失控、速度飙升。此时小胶质细胞切换到“狂飙”模式，引发神经炎症，这便是自闭症、阿尔茨海默病等脑疾病的重要成因。

北京时间3月25日，清华大学药学院丁胜教授团队在国际顶级学术期刊Immunity发表突破性研究，首次揭示控制小胶质细胞“加速—控速”平衡的关键开关，并成功从2400多种化合物中筛选出能精准修复该系统的药物小分子BMS265246。在动物实验中，这种新型CDK2抑制剂使患病小鼠的脑部炎症消退，社交和记忆功能基本恢复正常。这项发现不仅为学界深入理解细胞周期蛋白调控非分裂细胞功能提供了崭新的实例，更为治疗十多种神经疾病提供了全新路径。

“车速控制系统”失灵引发的灾难

“想象一下，如果自动驾驶中的汽车控速系统失灵，加速时会发生什么？”丁胜用比喻解释团队的发现，“MEF2C基因就是小胶质细胞行驶速度控制的核心元件之一，它通过一套精密的蛋白质控制系统维持免疫平衡。”

研究团队通过基因编辑技术，在实验室培养的人源小胶质细胞中敲除MEF2C基因。失去这个“车速控制系统核心元件”的细胞随之陷入混乱，负责抑制过度反应的p21蛋白产量锐减，而本该被约束的CDK2激酶却异常活跃，这就好比控速系统的关键制动环节失效。更糟的是，CDK2的过度活跃直接摧毁了RB蛋白。这个如同汽车“安全锁”的关键分子一旦缺失，就会在小胶质细胞被激活时彻底释放NF- $\kappa$ B信号通路，继而引发TNF- $\alpha$ 、IL-6等炎症因子的大规模爆发，如同自动驾驶汽车在速控系统失灵时进行加速，会横冲直撞造成严重破坏。

正常小胶质细胞像纪律严明的“卫兵”，保障了大脑中正常的神经活动。MEF2C缺失的细胞则会转变为“暴徒”，对神经系统造成巨大破坏，分泌的炎症物质在正常水平的3倍以上，这复现了自闭症患者脑部的典型病理特征。

从2404把“钥匙”中寻找解药

要阻止这场细胞层面的“暴动”，关键在于修复失灵的“车速控制”系统。研究团队构建了独特

---

的药物筛选平台，用荧光标记细胞状态并结合人工智能分析，对2404种化合物进行地毯式扫描。经过多轮筛选，一个代号为BMS265246的小分子脱颖而出。

丁胜介绍说，这个分子就像一把特制的钥匙，能够精准插入CDK2激酶的活性口袋。这个机制的调控不像传统抗炎药那样全面压制免疫系统，因此不会影响其他正常细胞功能。在细胞实验中，BMS265246使炎症因子水平在12小时内恢复至正常范围，且未出现细胞毒性。

研究团队培育了具有自闭症样症状的MEF2C缺陷小鼠。这些小鼠不仅表现出严重的社交障碍，在水迷宫测试中也频频迷失方向。经过8周使用BMS265246治疗，这群小鼠脑部的炎症因子风暴消退，开始主动嗅探同伴，寻找水迷宫平台的速度显著提升。实验显示，药物对小鼠没有造成体重减轻、脱发、血液学毒性等损伤。

### 重新定义脑疾病治疗范式

在丁胜看来，过去30年，神经疾病药物研发就像在黑暗中用猎枪打靶，“而我们的发现是为这把猎枪提供了红外瞄准镜。CDK2是精确到分子坐标的治疗靶点，药物小分子BMS265246则是为此定制的子弹”。

这个比喻的背后是双重突破：理论上首次证明细胞周期调控蛋白能指挥非分裂细胞的炎症反应，临床上开辟了“一药多治”的可能性。丁胜表示，这一研究不仅深化了人们对小胶质细胞免疫调控机制的理解，也为未来开发神经炎症相关疾病的精准治疗策略提供了科学依据。

该研究由清华大学药学院、新基石科学实验室等机构合作完成，并获得国家重点研发计划和北京市自然科学基金等资助。研究团队计划进一步优化BMS265246的药效，并探索其在其他神经炎症相关疾病中的应用潜力。

来源：中国新闻网

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发