

---

# 从2404把钥匙中寻找解药

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/32436.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！**

从2404把钥匙中寻找解药。近日，清华大学药学院教授丁胜团队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抑制剂如同为速度失控的汽车加装了"智能限速器"，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。相关研究发表于《免疫》。

据悉，该研究成果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使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。

更糟糕的是，CDK2的过度活跃直接摧毁了RB蛋白。丁胜说，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，一定会横冲直撞，造成严重破坏。

如果正常小胶质细胞像纪律严明的卫兵，保障了我们大脑中正常的神经活动；而MEF2C缺失的细胞则会转变成为暴徒，对神经系统造成巨大破坏，它们分泌的炎症物质是正常水平的3倍以上，这复现了自闭症患者脑部的典型病理特征。丁胜表示。

BMS265246的小分子脱颖而出

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BMS265246的小分子脱颖而出。

"这个分子就像一把特制的钥匙。"丁胜解释道，"它能精准插入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，从而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，这群自闭症小鼠脑部的炎症因子风暴消退，它们开始主动嗅探同伴，寻找水迷宫平台的速度显著提升。

更令人振奋的是，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

"过去30年，神经疾病药物研发就像在黑暗中用猎枪打靶。"丁胜这样对比研究的意义，"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。"

据悉，该研究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，临床上则开辟了"一药多治"的可能性。丁胜表示：这一研究不仅深化了我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。

未来，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：中国科学报 张思玮）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2025.02.026>

作者：丁胜等 来源：《免疫》

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