

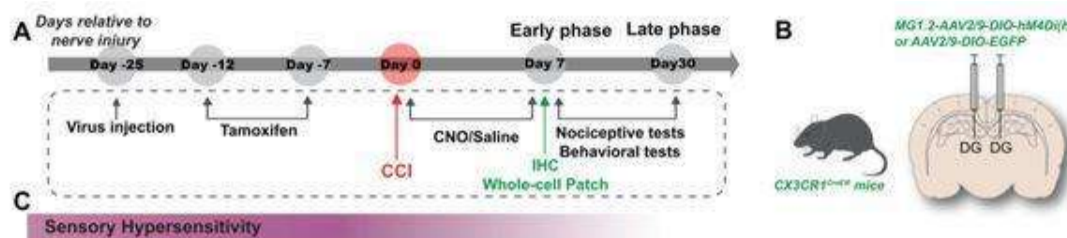
# 类脑团队发现调控情绪的“神经闸门”

临床上长期存在一个困扰医生和患者的现象：为什么有些人能够“痛并快乐着”，而另一些人却陷入情绪障碍？类脑智能科学与技术研究院认知神经科学中心肖晓、Trevor Robbins、冯建峰团队研究发现，人类大脑里海马区域的齿状回就像一道“情绪闸门”，决定疼痛会不会“升级”成负面情绪问题，为下一步药物研发奠定理论基础，降低患者从疼痛转变为抑郁共病的可能性。3月20日晨，相关研究成果发表于《科学》(Science)。

Science的三位审稿人一致评价，该项研究实现了先基于人类研究发现相关现象和规律，再通过动物实验完成了机制的因果性验证。

## 疼痛如何转化为负性情绪

世界卫生组织和多项研究显示，全球约20%~30%的成年人正受慢性疼痛困扰，尤其困扰着中青年劳动人群和老年人群健康，对家庭、医疗系统等造成隐性压力。更值得关注的是，约59%的慢性疼痛患者伴有不同程度的抑郁、焦虑症状。这种疼痛—情绪共病不仅加重患者的主观痛苦，也显著增加了医疗利用率、自杀风险和社会经济负担。



## 干预小胶质细胞改善情绪

聚焦这一问题，团队系统整合大规模人群神经影像数据库大约3万名正常人与疼痛患者持续10年左右的长期跟踪数据，并结合啮齿动物慢性神经病理疼痛模型，从脑结构、功能、神经环路与细胞机制多个层级，探究疼痛转化为负性情绪的条件与规律。

众所周知，大脑中存在一个海马脑区，它长期以来被认为与人的记忆和空间认知功能密切相关。但本研究发现，它在疼痛向情绪恶化的转化过程中发挥着调节作用：疼痛早期，海马脑区体积增大、认知增强；若疼痛持续，海马脑区则会萎缩，调控能力减弱。

## 寻找“情绪闸门”的开关

那这道“情绪闸门”的开关具体在哪里？通过一系列影像和动物模型的因果性验证，团队

锚定了海马脑区中心的一个类似牙齿结构的区域——齿状回(Dentate Gyrus)。这个小小的脑区很特殊，是成年人大脑里极少数还能产生新神经元的“新生力量储备库”。

动物实验表明，疼痛早期，齿状回新生神经元迅速被激活，并伴随海马体积增大和认知功能提升；而在疼痛持续状态下，齿状回过度激活，兴奋—抑制平衡被破坏，神经元凋亡增加，情绪调控逐渐失效。

神奇的是，当研究人员精准损毁小鼠的齿状回后发现，小鼠依然能感受到疼痛，但不会因为长期疼痛变得焦虑、抑郁。这一实验结果证实，齿状回就是调控疼痛向情绪障碍转化的关键。

## 帮助人们与疼痛共存

疼痛对人体而言并非完全是负面影响，它如同“警报信号”，能及时提示人们关注身体

的异常状况。因此，团队并未将研究重点放在如何抑制疼痛，而是聚焦如何帮助人们与疼痛共存。

但是，若单纯损毁齿状回结构，会使其丧失对海马脑区的正常支持功能。那么，是否存在更优的干预方法？团队进一步开展机制性研究发现，干预齿状回结构中的一种免疫细胞——小胶质细胞，是阻断慢性疼痛向情绪障碍转变的更优靶点，既能阻断情绪障碍，又不影响海马脑区正常功能，甚至在一定程度上维持认知功能的提升。

这为临床应用带来新启示，可在疼痛早期通过脑影像评估齿状回体积，预警焦虑、抑郁的风险，尽早介入干预。认知神经科学中心执行主任肖晓介绍，团队发现一款药物对小胶质细胞具有良好的抑制效果，这将能大幅降低慢性疼痛患者产生情绪障碍的可能性，帮助其提高生活

质量。

## 七年潜心钻研

成果背后，是研究团队近七年的潜心钻研。2018年，肖晓从耶鲁大学回到复旦，一手搭建起对标国际顶尖水平的实验平台——认知神经科学中心。近年来，中心在脑机制研究方面取得一系列原创成果，在国际顶尖期刊发表论文60余篇，并形成多项发明专利和软件著作权。

2019年，团队开展本项研究的前期调研与预实验，2020年正式启动。研究的核心亮点在于“交叉”。论文共同第一作者丁铭与项诗童，分别拥有生物学与统计学专业背景，各自牵头动物实验与数据分析环节，实现实验与数据的深度融合。

“我们的研究涉及分子神经元、脑影像、行为学多个维度，跨度很大，核心目标就是把动物实验的发现，真正落地到了临床。”类脑智能科学与技术研究院院长冯建峰表示，目前很多研究属于“找到了金矿却没深挖”，他希望借力人工智能推进药物开发，推动研究成果转化。

## 论文链接：

<https://www.science.org/doi/10.1126/science.aec6177>

本报记者 叶 鹂 邓 晗

# 生科团队获肿瘤免疫治疗思路重大突破

肿瘤免疫治疗药物，未来可能可以口服了？学校的最新研究成果为此提供了潜在的技术基础。3月19日，生命科学学院教授鲁伯坝团队联合外校团队，在《细胞》(Cell)杂志在线发表论文“Hijacking ER-associated degradation (ERAD) for targeted degradation of transmembrane proteins”。

团队巧妙利用跨膜蛋白质大部分需进入内质网折叠的特性，驾驭细胞自身的内质网相关降解机制(ER-associated degradation, ERAD)，开创性地建立了一种全新的靶向蛋白降解策略，并命名为ERAD-engaging chimera (ERADEC)。

该研究突破了现有主流靶向降解技术的部分局限，利用小分子化合物实现了对跨膜蛋白的高效、选择性降解，未来有望推动肿瘤免疫治疗进入“口服时代”，并为其他多种由膜蛋白引起的疾病提供药物研发全新技术路径。

## 精准“劫持”细胞工厂，清理致病蛋白

如果将细胞比作一座精密运行的工厂，那么蛋白质就是这座工厂里最核心的“产品”。

在细胞内部，每天都有海量的蛋白质被合成、折叠、运输与降解，任何一个环节出错都可能产生“次品蛋白”，进而导致疾病。

为保证“生产质量”，细胞进化出了一套精密的“质量控制系统”。内质网相关降解通路(ER-associated degradation, ERAD)负责识别那些由于折叠异常或质量不合格的送往内质网的蛋白，利用内质网上一类特殊的功能性蛋白(E3泛素化连接酶)打上“垃圾”(泛素化)的标签，通过一系列复杂生化反应，最终送入“垃圾处理站”(蛋白酶体)进行清除。

长期以来，这套系统被认为主要承担清理“残次品”的任务。然而，团队提出了一个大胆设想：能否人为地利用小分子化合物将某些致病蛋白引入这一通路，利用细胞自身的质量控制机制，实现对特定蛋白的精准降解？这一设想，带来了靶向蛋白降解领域的重要突破。

蛋白靶向降解技术为生物医药发展提供了革命性进展，也是目前小分子药物领域最具前景的方向之一。然而，现有主流降解技术虽能高效降解许

多胞质或核内蛋白，但对大多数跨膜蛋白的作用十分有限。尽管科学界近年来开发了一系列新技术尝试解决这一问题，但大多依赖于修饰的生物大分子，不具备小分子化合物可口服、免疫原性低、价格低廉等优势。此外，这些技术基本都依赖于内体—溶酶体途径。

能否开发独立于内体—溶酶体途径的跨膜蛋白靶向降解技术呢？面对这一挑战，团队将目光投向了尚未被开发利用的细胞内蛋白降解通路——内质网相关降解途径。核心思路是：设计一种小分子化合物作为“桥梁”，一端钩住内质网上的关键酶，另一端识别并抓住致病的跨膜蛋白，从而“劫持”内质网自身的降解系统，在“质检车间”内就将目标蛋白销毁。

“这个方法之前还没有人尝试。”鲁伯坝说。

## 开辟跨膜蛋白靶向降解新平台

研究的关键，在于能否找到可以“劫持”内质网降解系统的小分子，进而将目标蛋白“送进”内质网膜，通过内质网系统进行降解。

机缘巧合，团队在前期针

对亨廷顿病的致病蛋白降解研究中，的确找到了这样的小分子化合物。

基于此，他们提出了ERADEC (ERAD-engaging chimera)的原创构想。首先以肿瘤免疫治疗的关键靶点PD-L1蛋白为模型进行验证。实验结果显示，在人免疫细胞重构的小鼠肿瘤模型中，ERADEC表现出显著的抗肿瘤效果，甚至优于临床上已广泛应用的PD-L1抗体药物。

更重要的是，ERADEC策略展现出平台技术的潜力，为靶向蛋白降解领域推开了一扇新大门。通过改变目标配体，团队实现了对多种不同跨膜蛋白的降解。这意味着该技术有望被拓展应用于肿瘤、代谢性疾病、神经退行性疾病等多个领域，为针对跨膜蛋白的药物开发打开了全新局面。

## 肿瘤免疫治疗有望迎来“口服时代”

这项突破性研究源于一个意外。团队在筛选亨廷顿病致病蛋白降解分子的过程中，发现了一个有效小分子，但起初无法解释其作用机制。2022年，这项发现发表于PNAS期刊。

“没有找到科学现象背后的机制，总觉得十分遗憾。”鲁伯坝带领团队又深入探索了一年多，最终将机制锁定在内质网E3连接酶上，从而催生了ERADEC这一全新的技术方向。

值得一提的是，AI for Science的理念在这项研究中得到了充分发挥。团队借助大模型来预测蛋白的三维结构，以及小分子和蛋白的结合模式。“AI工具帮助我们理解了小分子具体结合在什么位置，这些信息对后续分子改造至关重要。”鲁伯坝介绍。

从观察现象到大胆构想，再到成果发表，用时近十年打磨，团队成功证明了“利用内质网降解系统靶向膜蛋白”这一全新思路的可行性，这也是国际首个基于ERAD途径开发的靶向降解技术。

对于应用前景，鲁伯坝充满期待：“如果未来能开发出口服药，患者将无需频繁去医院注射，在家即可服药，这将极大地提高治疗可及性和患者生活质量。”

论文链接：[https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(26\)00105-4](https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(26)00105-4)

本报记者 殷梦昊 邓 晗