



神经免疫病不再无法“攻克”

■本报记者 廖洋 李思辉 通讯员 田娟

2024 年冬天,37 岁的比利时人 Alex 被母亲带到华中科技大学同济医学院附属同济医院(以下简称华中科技大学同济医院)。

4 年前,Alex 被诊断为复发－缓解型多发性硬化症——一种神经系统自身免疫性疾病。一年后,他病情恶化,行走如螃蟹,短程拄杖、长程依靠轮椅,连两岁的孩子都不敢抱。几经辗转,Alex 的母亲得知中国正在开展全球首个嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗进展型多发性硬化症的临床研究。

跨越万里,母子带着“也许是最后的希望”来到武汉。经严格评估,Alex 开始接受治疗。几个月后,他重新站起、行走、拥抱孩子、授课,宛如新生。

这项由华中科技大学同济医院教授王伟团队完成的研究,在全球首次证实 CAR-T 能安全穿越血脑屏障,在中枢神经系统中清除致病 B 细胞,有望治愈“不可攻克”的神经免疫病。

近日,相关研究成果发表于《细胞》,被国际同行专家称为“自身免疫性疾病治疗的划时代探索”。

突破“禁区”,叩响中枢免疫之门

神经系统自身免疫性疾病犹如潜藏在神经网络中的“隐形炸弹”,持续攻击着脑与脊髓的免疫平衡,导致患者逐渐丧失行动、感知甚至认知能力。这类疾病病程漫长、反复发作,因血脑屏障的阻隔,传统药物难以奏效,许多患者最终在轮椅与病榻上耗尽希望,堪称医学领域的最大挑战之一。

而在人类免疫治疗的版图上,中枢神经系统曾是一片“禁区”。

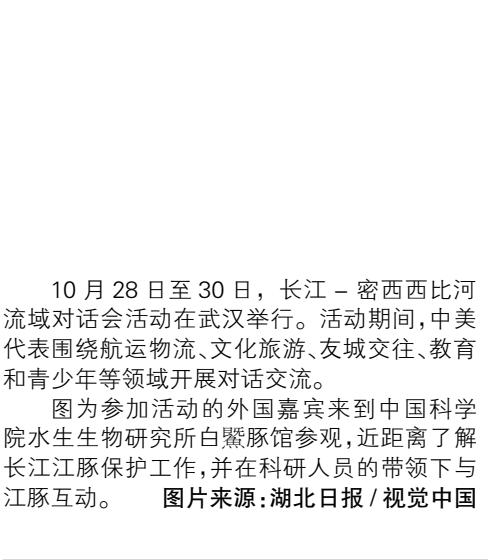
血脑屏障像一道固若金汤的城墙,几乎将所有药物拒之门外;进展型多发性硬化症患者的炎症被困在脑内“孤岛”,神经功能不断衰退,复发难控。半个世纪以来,全球科研界无数次试图攻破这道防线,却始终未能成功。

王伟团队用 CAR-T 第一次打开了这扇门。他们以 B 细胞成熟抗原(BCMA)为靶点,把原本用于治疗血液系统肿瘤的 CAR-T “请进”神经免疫病领域。这是一场高风险的尝试——CAR-T 能否穿越血脑屏障?能否精准找到并清除致病 B 细胞?能否避免引发致命的神经毒性?这些问题,国际上没有答案。

王伟对《中国科学报》表示:“我们要把实验室的创新,真正变成能改变患者命运的疗法。”

经过多轮严苛的伦理审查,团队开展了研究并得到了关键性证据:CAR-T 能够在中枢环境中安全扩增,精准清除致病 B 细胞,重塑免疫生态。

治疗后,患者的神经功能持续改善;磁共振成像影像中,炎症病灶逐步缩小;脑脊液自身抗体长期维持在低水平;神经传导信号恢复,中枢免疫环境趋于平衡,部分患者可以重新站立、行走。



10 月 28 日至 30 日,长江－密西西比河流域对话活动在武汉举行。活动期间,中美代表团围绕航运物流、文化旅游、友城交往、教育和青少年等领域开展对话交流。

图为参加活动的外国嘉宾来到中国科学院水生生物研究所白鱔豚馆参观,近距离了解长江江豚保护工作,并在科研人员的带领下与江豚互动。

图片来源:湖北日报/视觉中国

美发布开源蛋白质结构 AI 模型

练。该模型能够利用蛋白质的氨基酸序列绘制其三维结构,并模拟它们与其他分子的相互作用。截至目前,该模型的开发已花费了 1700 万美元。

OpenFold 联盟执行委员会主席 Woody Sherman 说,目前该工具的功能仍无法与 AlphaFold3 相媲美,但他们希望基于研究人员使用“预览版”的反馈来改进模型。

此次发布的“预览版”向研究人员分享了代码以进行测试。OpenFold 联盟仍在对 OpenFold3 进行技术改进,并计划在未来几个月内发布完整版。与仅限学术用途的 AlphaFold3 不同,OpenFold3 未来将向所有研究机构、制药公司开放。

“很高兴看到有更多用于模拟生物分子相



王伟(中)和团队研讨病情。受访者供图

这是全球首个证明 CAR-T 不仅能“抵达大脑”,还能“重启免疫”的科学证据。研究为进展型多发性硬化症提供了首个 CAR-T 治疗范式,并通过单细胞多组学揭示了中枢免疫微环境重塑机制,为慢性神经炎症疾病的免疫治疗开辟了新方向。

从此,免疫治疗的方向被重新定义,它不再只是“压制免疫”,而是“重建平衡”;不再局限于“外围调控”,而是迈向“中枢干预”。这是一场从“免疫抑制”到“免疫重置”的治疗理念的转变,有望实现神经免疫疾病长期、深度缓解,让神经元重新奏响生命乐章。

在多个“战场”创下佳绩

这项研究的起点,是一次在“无人区”中摸索的尝试。

“我们认为理论上是可行的。”团队成员、华中科技大学同济医院神经内科教授秦川回忆道,“只是剂量、途径、监测标准都要重建。”

那段日子里,团队反复打磨方案——没有模板、没有参考,一切从零开始。立项、伦理审查、注册,层层推进,那时全球只有 3 项同类研究,中国仅有这一项。终干,团队在临床研究注册系统(ClinicalTrials)顺利立项。

临床阶段,他们又迎来新一轮考验。“CAR-T 治疗可能引发细胞因子风暴和神经毒性反应,其进展极快。”秦川解释道。为此,团队组建了包含神经内科、血液科、ICU、影像科和免疫科等的快速反应体系,用实时监测和生物标志物全程守护患者安全。

接受治疗的首位患者罹患原发进展型多发性硬化症,病情反复发作、几近瘫痪。数月沟通与准备后,他终于接受了治疗。几周后,患者重新站了起来。

这并非孤例,在更多难治性免疫疾病的“战场”上,团队继续创下佳绩——在全球率先将 CAR-T 疗法用于治疗视神经脊髓炎、免疫介导坏死性肌病、重症肌无力和慢性吉兰巴雷综合征等神经免疫病,使 83% 的难治性患者实现两年以上无复发,达到无需药物维持的长期临床缓解状态。



征等神经免疫病,使 83% 的难治性患者实现两年以上无复发,达到无需药物维持的长期临床缓解状态。

研究团队首次将 CAR-T 用于复发难治性免疫介导坏死性肌病治疗,让瘫痪在床的 25 岁小伙子小邓重获了行动能力,如今,他已是怀揣梦想的医学研究生;在首次用靶向 BCMA 的 CAR-T (CT103A)攻克难治性重症肌无力后,患者谢女士不仅摆脱了长期的药物依赖,还奇迹般地诞下一个健康的婴儿。两项成果分别发表于美国《国家科学院院刊》与《欧洲分子生物学学会期刊》。

团队的系列成果被纳入《自然评论－风湿病学》年度细胞治疗进展,被国际视神经脊髓炎研究组评价为“极具潜力的治疗策略之一”,并改写了该疾病最新的国际诊治指南,还被欧洲血液和骨髓移植学会纳入自身免疫疾病创新细胞疗法的临床实践。

2025 年 4 月,由王伟牵头、国内多位神经内科领域专家共同撰写的《嵌合抗原受体 T 细胞治疗难治性神经系统自身免疫性疾病专家共识(2025 年版)》正式发布,为我国神经系统自身免疫性疾病的临床治疗提供了新的规范化指导,标志着我国在这一前沿治疗领域迈出了坚实的一步。

从拒稿到顶刊

2022 年,团队将早期成果投给医学领域一份顶刊。外审专家一致认为研究“意义重大”,然而,在终审阶段,主编以“暂不适合刊登”为由拒稿。

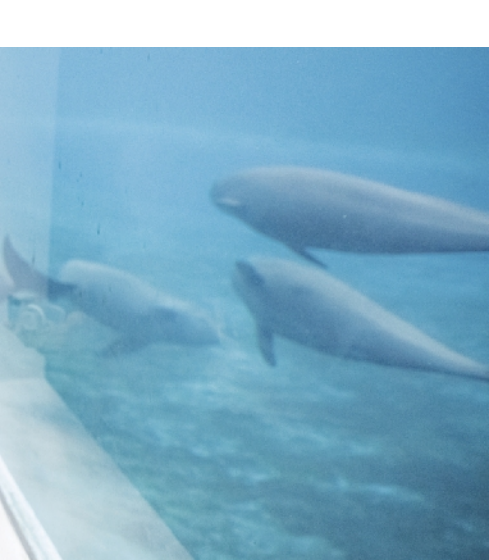
为了让世界看到中国科学家的探索,团队决定先从“家门口”发声。2023 年 1 月,成果刊发于《信号转导和靶向治疗》。这是全球首篇系统报道 CAR-T 用于神经免疫病治疗的论文。文章刊出后,引发国内外广泛关注。德国、芬兰、意大利、西班牙、日本等国同行纷纷发出邀约。那段时间,他们几乎每月都在出差——作报告、参加会议、答疑,一次次与国际同行面对面讨论数据与机制。

与此同时,科研持续推进。2024 年 10 月,团队正式向《细胞》投稿。这一次,他们准备得更加充分。“我们是全球首批开展 CAR-T 治疗免疫病的研究中心之一,有超过两年的回访数据,目前公布的数据中,还没有见到我们这么长时间的疗效观察和如此深度的分子特征分析。”团队成员、华中科技大学同济医院神经内科教授田代实说。

很快,他们收到了编辑来信,论文接收也异常顺利,仅一轮修改便获通过。

“我们很幸运,但 CAR-T 疗法的探索远未到终点。”田代实介绍,目前团队正开展更深入的分层研究,希望找出那些未能完全获益的患者群体,针对不同致病 B 细胞亚群,开发更加精准的靶点与治疗方案。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.09.020>



互作用的开源工具出现。”美国麻省理工学院研究员 Regina Barzilay 说。去年年末,Barzilay 和同事发布了一个类似的开放获取模型 Boltz。今年初,该模型的第二个版本已经能够预测蛋白质结构,并估算它们与小分子配体结合的程度。

美国范德比尔特大学计算生物学家 Stephanie Wankowicz 表示,将 AlphaFold3、OpenFold3 和 Boltz 进行比较,有助于研究人员更好梳理出“让这些算法运行的拼图碎片”,以及“对于算法的不同功能而言,哪块拼图碎片最为重要”。

目前,已有几家制药和生物技术公司表示将使用 OpenFold3 设计治疗自身免疫性疾病的药物和细胞疗法,以及开发用于保护植物和农作物的分子。

(徐锐)

2024 年中国创新指数比上年增长 5.3%

据新华社电 国家统计局 10 月 29 日发布数据显示,2024 年中国创新指数为 174.2,比上年增长 5.3%,保持稳步增长态势。

创新环境持续改善。2024 年,我国创新环境指数为 186.0,比上年增长 4.9%。理工类毕业生占适龄人口比重指数比上年增长 10.8%,连续 3 年保持两位数增长。规模以上工业企业中加计扣除减免政策受惠企业达 13.7 万家,增加 1.4 万家,比上年增长 11.1%。

创新投入继续增加。2024 年,我国创新投入指数为 162.6,比上年增长 5.1%。2024 年我国基础研究经费达 2500.9 亿元,比上年增长 10.7%,延续两位数以上较快增长势头,增速高于全社会研究与试验发展经费增速 1.8 个百分点,占研究与试验发展经费比重达到 6.88%,创历史最好水平。

创新产出较快增长。2024 年,我国创新产出指数为 215.8,比上年增长 8.1%。2024 年,我国发明专利授权数为 104.5 万件,比上年增长 13.5%。截至 2024 年底,规模以上工业企业中共有 9.2 万家企业拥有注册商标,比上年增长 13.7%;共拥有注册商标 174.2 万件,比上年增长 16.6%。

创新成效稳步提升。2024 年,我国创新成效指数为 132.4,比上年增长 1.9%。2024 年,我国“三新”经济增加值为 24.3 万亿元,比上年增长 6.7%,高于同期 GDP 现价增速 2.5 个百分点;占 GDP 的比重为 18.01%,比上年提高 0.43 个百分点。

(王雨萧)

强流重离子加速器装置调试成功

本报讯(记者叶满山)10 月 28 日,位于广东省惠州市的国家重大科技基础设施——强流重离子加速器装置(HIAF)调试成功,实现束流全线贯通。

HIAF 于 2018 年 12 月开工建设,作为目前国际上规模最大、指标领先的全离子加速器,其工程建设经历了前所未有的挑战。历经十年攻坚,团队在核心关键技术方面取得突破性进展,成功研制了国际首台第四代电子回旋共振离子源,建成了毫安级连续波强流超导直线加速器,攻克了非谐振超快束流加速真空、电源、高频核心技术,达到了国际上最快的非谐振加速速率,为实现 HIAF 国际领先的束流指标奠定了技术基础。

HIAF 束线总长约 2 公里,包括大型工艺设备 6000 余台(套)、零部件约 500 万个,工艺管线总长超过 100 万米。团队率先开展了基于

“数字孪生驱动”的大科学工程建设新模式,将 HIAF 的安装周期从国际上通常所需的两到三年缩短至 8 个月。

经过 7 年的工程建设,HIAF 于 10 月 27 日启动全面调试。此次调试基于自主研发的高性能操控软件 LACCS 系统,实现束流的精准操控和一键贯通,创造了复杂大科学装置快速调试出束新纪录,为 HIAF 高可靠运行和实验供束打下了坚实基础。近期,HIAF 将全面开展束流指标测试工作,预计今年年底开展首批科学实验并完成装置工艺验收。

建成后,HIAF 将提供国际上脉冲流强最高的重离子束流和国际上精度最高的多功能原子核质量测量谱仪,为探索原子核存在极限、揭示核天体物理过程、推动核能开发和多学科应用提供国际领先的研究平台,打造国际上具有重大影响的重离子科学研究中心。

“瓣膜模型”为开发神经精神疾病药物提供新思路

本报讯(见习记者江庆龄)临港实验室研究员蒋铁联合中国科学院上海药物研究所研究员徐华强、杨德华等,鉴定了去甲肾上腺素转运体(NET)内向开放构象特异性的变构位点,提出了靶向该构象的阻断剂识别新机制“瓣膜模型”,发现了具有体内外抗抑郁活性的小分子,为理解 NET 及其他单胺转运体的配体调控机制奠定了重要的结构基础,也为开发靶向单胺转运体的抗抑郁等神经精神疾病药物提供了新思路。近日,相关研究成果发表于《细胞》。

NET 是单胺转运体家族的重要成员,负责再摄取大脑突触间隙的去甲肾上腺素和多巴胺,与血清素转运体及多巴胺转运体共同维持突触单胺类神经递质的稳态。NET 在调节情绪、注意力及应激反应中发挥了关键作用,是治疗重度抑郁症和注意缺陷多动障碍等神经精神疾病的重要药物靶点。然而,NET 如何被不同药物精准调控,尤其是其构象选择性与变构调控机制,仍有待深入研究。

研究团队解析了人源 NET 与抗抑郁药物左米那普仑、维拉佐酮,以及 NET 与多巴胺转运体双重再摄取抑制剂伐诺司林结合的 3 个冷冻电镜结构。NET 在 3 种复合物中均呈现内向开放构象。其中,左米那普仑结合于一个

NET 内向开放构象特异的新型变构位点。该位点被命名为 S3,区别于中央正构位点 S1 和靠近胞外区的外向开放构象变构位点 S2。不同的是,维拉佐酮和伐诺司林同时占据 S1 与 S3 位点。

研究团队进一步提出了 NET 抑制剂识别的“瓣膜模型”,即 NET 内向开放空腔中的两个关键苯丙氨酸残基如同“心脏瓣膜”,其侧链相对排列,且侧链构象随不同抑制剂的结合而发生改变。这两个残基将内向开放空腔分隔为内室与外室两个非对称区域,不同化学结构的抑制剂被“瓣膜”引导结合至不同区域。

基于“瓣膜模型”,研究团队对包含超过 52 万种小分子的化合物库进行了针对 NET 内向开放构象的虚拟筛选和验证,最终获得活性化合物 F3288-0031。该化合物在体外表现出强效的 NET 抑制活性,并在小鼠强迫游泳实验中显示出明确的抗抑郁样效果,且未影响自发活动。药代动力学与脱靶效应研究表明,F3288-0031 能够有效入脑,主要通过抑制 NET 和血清素转运体发挥治疗作用,且与其他关键神经靶点的交叉反应性较低,显示出良好的成药性与安全性。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.10.002>

新策略实现单一取向钙钛矿薄膜制备

本报讯(记者孙丹宁)中国科学院大连化学物理研究所李灿院士、刘勃珩副研究员等提出“溶剂－添加剂级联调控”(SACR)策略,通过协同调节溶剂诱导的中间相形成与添加剂主导的晶面生长动力学,实现了钙钛矿薄膜的单一取向可控生长,并揭示了晶面取向对器件性能与稳定性的决定性作用。近日,相关成果发表于《能源与环境科学》。

钙钛矿太阳能电池因其高效率、低成本及工艺兼容性等优势,被认为是新一代光伏技术的重要候选材料。研究团队在前期研究中先后发展了在两步法中诱导高(111)取向钙钛矿薄膜的制备方法,制备了高有序堆叠的晶面钙钛矿薄膜,并揭示了晶面取向分布对器件性能的关键影响。

在此基础上,研究人员进一步提出了可在溶液结晶阶段实现取向调控的新策略,有效解决了随机晶面取向导致的载流子传输损失与性能不稳定问题。研究表明,溶剂体系在结晶前期通过形成特定的中间相结构,

为晶体生长提供了初始取向模板。团队随后引入环己胺和环己胺碘化物等添加剂,通过其在晶面的选择性吸附或化学反应,调控了晶面生长速率,从而实现了晶面取向从混合到单一的精准调控。

系统表征结果表明,SACR 策略下获得的(100)晶面与(111)晶面取向薄膜在载流子动力学、缺陷分布及界面能级等方面存在显著差异:(100)取向薄膜具有更长的光生载流子寿命和更优的电荷传输能力,对应器件的光电转换效率达到 25.33%;而(111)取向薄膜因晶格致密、离子迁移受限,表现出更优的环境稳定性。

该研究实现了对钙钛矿晶面取向的可控调节,并揭示了晶面取向与器件性能之间的内在耦合关系,为通过晶面工程制备高效与高稳定性兼顾的钙钛矿光伏器件提供了新思路。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1039/D5EE04415D>

“数字孪生驱动”的大科学工程建设新模式,将 HIAF 的安装周期从国际上通常所需的两到三年缩短至 8 个月。

经过 7 年的工程建设,HIAF 于 10 月 27 日启动全面调试。此次调试基于自主研发的高性能操控软件 LACCS 系统,实现束流的精准操控和一键贯通,创造了复杂大科学装置快速调试出束新纪录,为 HIAF 高可靠运行和实验供束打下了坚实基础。近期,HIAF 将全面开展束流指标测试工作,预计今年年底开展首批科学实验并完成装置工艺验收。

建成后,HIAF 将提供国际上脉冲流强最高的重离子束流和国际上精度最高的多功能原子核质量测量谱仪,为探索原子核存在极限、揭示核天体物理过程、推动核能开发和多学科应用提供国际领先的研究平台,打造国际上具有重大影响的重离子科学研究中心。

NET 内向开放构象特异的新型变构位点。该位点被命名为 S3,区别于中央正构位点 S1 和靠近胞外区的外向开放构象变构位点 S2。不同的是,维拉佐酮和伐诺司林同时占据 S1 与 S3 位点。

研究团队进一步提出了 NET 抑制剂识别的“瓣膜模型”,即 NET 内向开放空腔中的两个关键苯丙氨酸残基如同“心脏瓣膜”,其侧链相对排列,且侧链构象随不同抑制剂的结合而发生改变。这两个残基将内向开放空腔分隔为内室与外室两个非对称区域,不同化学结构的抑制剂被“瓣膜”引导结合至不同区域。

基于“瓣膜模型”,研究团队对包含超过 52 万种小分子的化合物库进行了针对 NET 内向开放构象的虚拟筛选和验证,最终获得活性化合物 F3288-0031。该化合物在体外表现出强效的 NET 抑制活性,并在小鼠强迫游泳实验中显示出明确的抗抑郁样效果,且未影响自发活动。药代动力学与脱靶效应研究表明,F3288-0031 能够有效入脑,主要通过抑制 NET 和血清素转运体发挥治疗作用,且与其他关键神经靶点的交叉反应性较低,显示出良好的成药性与安全性。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.10.002>

NET 内向开放构象特异的新型变构位点。该位点被命名为 S3,区别于中央正构位点 S1 和靠近胞外区的外向开放构象变构位点 S2。不同的是,维拉佐酮和伐诺司林同时占据 S1 与 S3 位点。

研究团队进一步提出了 NET 抑制剂识别的“瓣膜模型”,即 NET 内向开放空腔中的两个关键苯丙氨酸残基如同“心脏瓣膜”,其侧链相对排列,且侧链构象随不同抑制剂的结合而发生改变。这两个残基将内向开放空腔分隔为内室与外室两个非对称区域,不同化学结构的抑制剂被“瓣膜”引导结合至不同区域。

基于“瓣膜模型”,研究团队对包含超过 52 万种小分子的化合物库进行了针对 NET 内向开放构象的虚拟筛选和验证,最终获得活性化合物 F3288-0031。该化合物在体外表现出强效的 NET 抑制活性,并在小鼠强迫游泳实验中显示出明确的抗抑郁样效果,且未影响自发活动。药代动力学与脱靶效应研究表明,F3288-0031 能够有效入脑,主要通过抑制 NET 和血清素转运体发挥治疗作用,且与其他关键神经靶点的交叉反应性较低,显示出良好的成药性与安全性。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.10.002>

NET 内向开放构象特异的新型变构位点。该位点被命名为 S3,区别于中央正构位点 S1 和靠近胞外区的外向开放构象变构位点 S2。不同的是,维拉佐酮和伐诺司林同时占据 S1 与 S3 位点。

研究团队进一步提出了 NET 抑制剂识别的“瓣膜模型”,即 NET 内向开放空腔中的两个关键苯丙氨酸残基如同“心脏瓣膜”,其侧链相对排列,且侧链构象随不同抑制剂的结合而发生改变。这两个残基将内向开放空腔分隔为内室与外室两个非对称区域,不同化学结构的抑制剂被“瓣膜”引导结合至不同区域。

基于“瓣膜模型”,研究团队对包含超过 52 万种小分子的化合物库进行了针对 NET 内向开放构象的虚拟筛选和验证,最终获得活性化合物 F3288-0031。该化合物在体外表现出强效的 NET 抑制活性,并在小鼠强迫游泳实验中显示出明确的抗抑郁样效果,且未影响自发活动。药代动力学与脱靶效应研究表明,F3288-0031 能够有效入脑,主要通过抑制 NET 和血清素转运体发挥治疗作用,且与其他关键神经靶点的交叉反应性较低,显示出良好的成药性与安全性。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.10.002>

NET 内向开放构象特异的新型变构位点。该位点被命名为 S3,区别于中央正构位点 S1 和靠近胞外区的外向开放构象变构位点 S2。不同的是,维拉佐酮和伐诺司林同时占据 S1 与 S3 位点。

研究团队进一步提出了 NET 抑制剂识别的“瓣膜模型”,即 NET 内向开放空腔中的两个关键苯丙氨酸残基如同“心脏瓣膜”,其侧链相对排列,且侧链构象随不同抑制剂的结合而发生改变。这两个残基将内向开放空腔分隔为内室与外室两个非对称区域,不同化学结构的抑制剂被“瓣膜”引导结合至不同区域。

基于“瓣膜模型”,研究团队对包含超过 52 万种小分子的化合物库进行了针对 NET 内向开放构象的虚拟筛选和验证,最终获得活性化合物 F3288-0031。该化合物在体外表现出强效的 NET 抑制活性,并在小鼠强迫游泳实验中显示出明确的抗抑郁样效果,且未影响自发活动。药代动力学与脱靶效应研究表明,F3288-0031 能够有效入脑,主要通过抑制 NET 和血清素转运体发挥治疗作用,且与其他关键神经靶点的交叉反应性较低,显示出良好的成药性与安全性。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.10.002>

NET 内向开放构象特异的新型变构位点。该位点被命名为 S3,区别于中央正构位点 S1 和靠近胞外区的外向开放构象变构位点 S2。不同的是,维拉佐酮和伐诺司林同时占据 S1 与 S3 位点。

研究团队进一步提出了 NET 抑制剂识别的“瓣膜模型”,即 NET 内向开放空腔中的两个关键苯丙氨酸残基如同“心脏瓣膜”,其侧链相对排列,且侧链构象随不同抑制剂的结合而发生改变。这两个残基将内向开放空腔分隔为内室与外室两个非对称区域,不同化学结构的抑制剂被“瓣膜”引导结合至不同区域。

基于“瓣膜模型”,研究团队对包含超过 52 万种小分子的化合物库进行了针对 NET 内向开放构象的虚拟筛选和验证,最终获得活性化合物 F3288-0031。该化合物在体外表现出强效的 NET 抑制活性,并在小鼠强迫游泳实验中显示出明确的抗抑郁样效果,且未影响自发活动。药代动力学与脱靶效应研究表明,F3288-0031 能够有效入脑,主要通过抑制 NET 和血清素转运体发挥治疗作用,且与其他关键神经靶点的交叉反应性较低,显示出良好的成药性与安全性。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.10.002>

NET 内向开放构象特异的新型变构位点。该位点被命名为 S3,区别于中央正构位点 S1 和靠近胞外区的外向开放构象变构位点 S2。不同的是,维拉佐酮和伐诺司林同时占据 S1 与 S3 位点。

研究团队进一步提出了 NET 抑制剂识别的“瓣膜模型”,即 NET 内向开放空腔中的两个关键苯丙氨酸残基如同“心脏瓣膜”,其侧链相对排列,且侧链构象随不同抑制剂的结合而发生改变。这两个残基将内向开放空腔分隔为内室与外室两个非对称区域,不同化学结构的抑制剂被“瓣膜”引导结合至不同区域。

基于“瓣膜模型”,研究团队对包含超过 52 万种小分子的化合物库进行了针对 NET 内向开放构象的虚拟筛选和验证,最终获得活性化合物 F3288-0031。该化合物在体外表现出强效的 NET 抑制活性,并在小鼠强迫游泳实验中显示出明确的抗抑郁样效果,且未影响自发活动。药代动力学与脱靶效应研究表明,F3288-0031 能够有效入脑,主要通过抑制 NET 和血清素转运体发挥治疗作用,且与其他关键神经靶点的交叉反应性较低,显示出良好的成药性与安全性。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.10.002>

NET 内向开放构象特异的新型变构位点。该位点被命名为 S3,区别于中央正构位点 S1 和靠近胞外区的外向开放构象变构位点 S2。不同的是,维拉佐酮和伐诺司林同时占据 S1 与 S3 位点。

研究团队进一步提出了 NET 抑制剂识别的“瓣膜模型”,即 NET 内向开放空腔中的两个关键苯丙氨酸残基如同“心脏瓣膜”,其侧链相对排列,且侧链构象随不同抑制剂的结合而发生改变。这两个残基将内向开放空腔分隔为内室与外室两个非对称区域,不同化学结构的抑制剂被“瓣膜”引导结合至不同区域。

基于“瓣膜模型”,研究团队对包含超过 52 万种小分子的化合物库进行了针对 NET 内向开放构象的虚拟筛选和验证,最终获得活性化合物 F3288-0031。该化合物在体外表现出强效的 NET 抑制活性,并在小鼠强迫游泳实验中显示出明确的抗抑郁样效果,且未影响自发活动。药代动力学与脱靶效应研究表明,F3288-0031 能够有效入脑,主要通过抑制 NET 和血清素转运体发挥治疗作用,且与其他关键神经靶点的交叉反应性较低,显示出良好的成药性与安全性。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.10.002>