

肿瘤通过“劫持”感觉神经跨器官抑制免疫应答

本报讯 复旦大学附属中山医院教授季彤、樊嘉、周俭、孙云帆团队联合上海交通大学医学院附属第九人民医院教授张陈平团队，首次揭示免疫压力下的肿瘤细胞可“劫持”感觉神经，远程抑制引流淋巴结(TDLN)中的系统性抗肿瘤免疫应答，从而实现免疫逃逸，为理解神经调控肿瘤演进的作用提供了宏环境尺度新视角，也为开发兼具抑瘤与镇痛作用的治疗新策略提供了理论依据与实验支持。日前，相关研究成果发表于《细胞》。

肿瘤细胞会通过细胞内部、细胞

间、不同组织乃至器官间多个层面的复杂机制，躲避人体免疫系统的攻击，这一过程被称为“免疫逃逸”。目前，科学界已对肿瘤如何利用肿瘤微环境实现免疫逃逸展开了大量研究，但其如何利用远隔组织或器官，在更宏观的全身环境下完成免疫逃逸仍待研究。

研究团队从两个头颈鳞状细胞癌的临床队列出发，发现肿瘤组织中感觉神经富集，且高感觉神经丰度与患者更强的术前疼痛相关。高感觉神经丰度促进患者肿瘤组织及外周血中的抑制性免疫景观，尤为显著的是，肿

瘤相关巨噬细胞(TAM)与感觉神经在肿瘤组织中空间毗邻。

多种小鼠模型与患者肿瘤组织验证的结果显示，肿瘤组织中受到 TAM 压力的肿瘤细胞可以通过激活转录因子 4(ATF4)介导的狭缝引导配体 2(SLIT2)，分泌激活支配肿瘤的感觉神经并产生疼痛。

研究团队进一步发现，激活支配肿瘤的感觉神经可以激活支配 TDLN 的感觉神经，进而通过分泌降钙素基因相关肽(CGRP)，将 TDLN 重塑为免疫抑制状态，最终抑制 TDLN 中

CC 类趋化因子配体 5(CCL5)的产生。而 TDLN 中减少的 CCL5 可促进原发肿瘤中 TAM 的 M2 型极化，使肿瘤细胞逃避免疫杀伤。

研究团队表示，使用国内外均已上市的偏头痛治疗药物 CGRP 抑制剂，可阻断感觉神经介导的“肿瘤-TDLN 通信”，显著增强免疫治疗疗效并抑制癌痛，从而实现抑瘤与镇痛的双重作用。

(江庆龄)

相关论文信息：

<http://doi.org/10.1016/j.cell.2025.09.029>

『瓣膜模型』为开发神经精神疾病药物提供新思路

本报讯 临港实验室研究员蒋轶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。

(江庆龄)

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.10.002>

科学家破解细菌信号“解码”新机制

本报讯 中国科学院深圳先进技术研究院研究员金帆团队联合中国科学院成都文献情报中心副研究员杨帅团队，首次破解了细菌频率调制信号处理的物理密码。在三基因调控系统中，频率调制可比传统振幅调制提升约两个比特的信息熵，从而实现对多基因系统的精确协调控制。

该研究显著提升了人工生命系统的理性设计能力，为合成生物学开辟了全新的设计维度。近日，相关研究成果发表于《自然-物理学》。

研究团队采用合成生物学工程化手段，利用基因编辑技术在铜绿假单胞菌中重构了简化的细菌信号分子环磷酸腺苷(cAMP)信号传递通路，并利用光控合成系统替代内源性 cAMP 合成机制，用组成型启动子替代天然的反馈调节系统，成功构建出可精确控制和定量监测的“频率解码 cAMP 电路”(FDCC)。

通过严格的时间尺度分析，研究团队发现 FDCC 天然呈现 3 个功能明确的模块：“波形转换器”负责将周期性光刺激转化为 cAMP 的锯齿波浓度变化；“阈值滤波器”借助分子间的协同结合，

实现对不同频率信号的选择性过滤；“积分器”则将动态频率信息转化为稳态的蛋白表达水平。该分层架构设计的精妙在于每一模块均在自己的“最佳工作频率”区间运行，三者协同运作实现了从频率到振幅的完美转换。

研究团队构建了从微观分子反应到宏观系统行为的多层次理论框架。数学分析发现，关键的无量纲参数如同“频率开关”，控制着系统优先传递高频或低频信号。该理论预测与实验数据相关性达 99.2%，这一精度在复杂生物系统研究中尤为难得。

研究发现，频率调制可极大提升细菌的信息处理能力。“这意味着通过频率调制，细菌的信息处理能力从‘单车道’变成‘多车道’，能够精确控制更多基因的表达，最终实现更复杂、精细的生物功能。”金帆表示。频率调制以更简洁的遗传结构，为合成生物学带来了更精准、复杂的调控新维度，将显著提升代谢工程中多通路协调优化与细胞治疗中响应性设计的能力。

(刁雯蕙)

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1038/s41567-025-03030-4>