

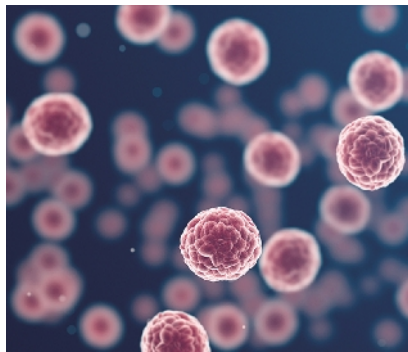
# 科学家设计“智能细胞”获突破

**本报讯** 科学家针对生物磷酸化过程开发出一套新工具，用于在人体细胞中定制感知和响应电路。

这项近日发表于《科学》的研究，代表了合成生物学领域的一项重大突破，有望改变自身免疫性疾病和癌症等复杂疾病的治疗方法。

“想象一下，细胞内由蛋白质组成的微小处理器可以‘决定’如何对炎症、肿瘤生长标志物或血糖水平的特定信号作出反应。”论文第一作者、美国莱斯大学的研究生杨晓宇说，“这项工作使我们更接近于构建能够检测疾病迹象并立即定制治疗方案的‘智能细胞’。”

人工细胞电路的设计依赖于磷酸化——这是一种细胞对环境作出反应的自然过程，特征是向蛋白质中添加



图片来源:视觉中国

磷酸基团。磷酸化涉及广泛的细胞功能，包括将细胞外信号转化为细胞内反应，例如移动、分泌物质、对病原体作出反应或表达基因。

在多细胞生物中，基于磷酸化的信号传导通常涉及多阶段的级联效应，像多米诺骨牌一样。之前在人类细胞中利用这种机制进行治疗的尝试主要集中在重新设计天然的信号通路

上。然而，这些途径的复杂性使其难以使用，因此效果相当有限。

得益于莱斯大学研究人员的新发现，基于磷酸化的“智能细胞”带来的创新在未来几年可能会有一个显著突破。而促成这一突破的是视角的转变。

磷酸化是一个连续的过程，由一系列相互关联的循环展开，即从细胞输入（细胞在环境中遇到或感觉到的东西）到输出（细胞的反应）。研究小组意识到并着手证明了级联中的每个循环都可以被视为一个基本单元，而这些单元可以按新的方式连接在一起，构建连接细胞输入和输出的新途径。

“这打开了信号电路设计的空间。”论文通讯作者、莱斯大学助理教授 Caleb Bashor 说，“我们的策略能够设计出合成磷酸化回路，这些回路不

仅具有高度可调性，而且可与细胞自身的过程并行运作，且不会影响细胞存活率或生长速度。”

这虽然听起来很简单，但要弄清楚如何构建、连接和调整这些单元，包括细胞内和细胞外输出的设计绝非易事。

“我们不奢望我们设计的合成信号通路，能与人类细胞中的天然信号通路以相似的速度和效率运行。这需要大量的努力与合作才能实现。”杨晓宇说。

这种新的细胞电路设计的一个明显优势是，磷酸化在几秒钟或几分钟内就能迅速发生。而以前的许多合成电路设计都是基于不同的分子过程，如转录，可能需要几个小时才能激活。（李木子）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1126/science.adm8485>

（上接第7版）

## 2024年，肠菌移植蕴含无穷潜力

### 2. 自身免疫性疾病

2024年1月发表的一项随机、双盲、对照队列研究显示，FMT在银屑病关节炎（PsA）治疗中取得了显著效果。2024年9月，上海东方医院发表了一项包含45名纤维肌痛患者的开放、随机、非安慰剂对照临床研究，证实FMT能够有效改善纤维肌痛的临床症状，为纤维肌痛的治疗提供了新的思路和方法，具有重要临床意义。

### 3. 抗生素耐药、免疫缺陷性疾病与病毒感染

2024年，《Gut Microbes》发表的一项研究提示，FMT可降低长期化疗肿瘤患者多重耐药菌定植的发生率。2024年10月在《Microbiome》发表的一项研究发现，ART治疗的艾滋病患者口服FMT胶囊后，患者血浆中45种炎症蛋白水平显著降低，包括与疾病死亡率密切相关的IL6和TNF- $\alpha$ 。

同种异体造血细胞移植是血液学疾病患者的潜在治疗方法，但严重的急性移植物抗宿主病（GVHD）导致早期非预期死亡率升高。2024年一项研究表明，早期使用FMT干预措施在急性下消化道GVHD治疗模式中具有积极意义。

### 4. FMT临床供体选择及配型进展

2024年，《hLife》发表了同济大学医学院秦

环龙教授团队综述文章，阐明在当前的FMT临床应用中，可以将各种精确的计算工具和生物信息学方法积极地用于预测和评估FMT供体和受体之间的匹配度，从而提高FMT临床应用的精准性和有效性。

### 5. FMT定植拮抗机制研究

2024年11月，《Nature》杂志发表了一篇重磅科学研究，详述了肠道微生物菌株丰度（SR）如何影响FMT定植效果。结果表明，肠道生态系统的特性控制了每个物种在肠道中定植的菌株数量，从而影响FMT的治疗效果。

展望未来，微生物组测序新技术、功能性菌株移植、人工粪菌移植、噬菌体移植、原籍菌和移植菌定植拮抗等，都是当前以及未来一段时间FMT治疗领域的重点问题。未来FMT研究需要聚焦理论革新、技术稳定和标准化操作，增强FMT治疗的个性化、标准化和精准化。此外，必须制定更严格的FMT管理方案，增强其安全性和可控性，最终让FMT在更多领域取得突破，成为重大慢病治疗的重要手段之一，助力重大慢病肠道菌群研究和临床治疗瓶颈的突破。

（作者蒯筱漪、王新军、秦环龙工作单位为南京医科大学附属苏州医院，作者秦蕴豪工作单位为上海交通大学附属第六人民医院）

## 阿片类药物替代品来了

**本报讯** 疼痛虽可治疗，但全球数百万人仍在为之受苦。据《自然》报道，饱受疼痛之苦的人很快就能使用一种名为Suzetrigine的止痛药了。它的工作原理是选择性阻断痛觉神经细胞上的钠离子通道，提供阿片类药物水平的疼痛抑制，而不会有成瘾或过量服用的风险。

近日，美国食品药品监督管理局批准美国福泰制药公司新药Suzetrigine上市，用于治疗成人中度至重度急性疼痛。该药物的获批使之成为20多年来首个用于治疗急性疼痛的新机制药物。Suzetrigine现以Journavx的商品名销售。

参与该止痛药研发的美国雪松-西奈医学中心麻醉师Paul White表示：“能够减少对阿片类药物的依赖，这是一个重大的积极成果。”

此前研究发现，NaV1.7、1.8、1.9离子通道主要在感知痛觉的神经细胞中表达。制药行业最初阻断NaV1.7的临床

结果并不佳，而在实验室中研究和定位NaV1.9太难，因此人们将注意力转移到NaV1.8上。

福泰制药公司在经过多种尝试后，最终选择研究Suzetrigine，发现它选择性阻断NaV1.8离子通道的能力比阻断NaV1.7、1.9离子通道的能力强3万多倍。

参与撰写报告的美国加州大学圣地亚哥分校止痛药专家Jessica Oswald表示，虽然这种药物偶尔会引起恶心、头晕和便秘，但“它的耐受性非常好”，使其成为许多依赖阿片类药物的可行选择，甚至是首选。

不过，Suzetrigine能否大规模取代阿片类药物不仅取决于临床结果，还有成本。

此外，到目前为止，Suzetrigine只被证明对急性疼痛有效，而最需要更安全的非阿片类药物替代品的是慢性疼痛领域。许多公司希望在该药的基础上再接再厉，推进新一代NaV1.8抑制剂研发。（王方）