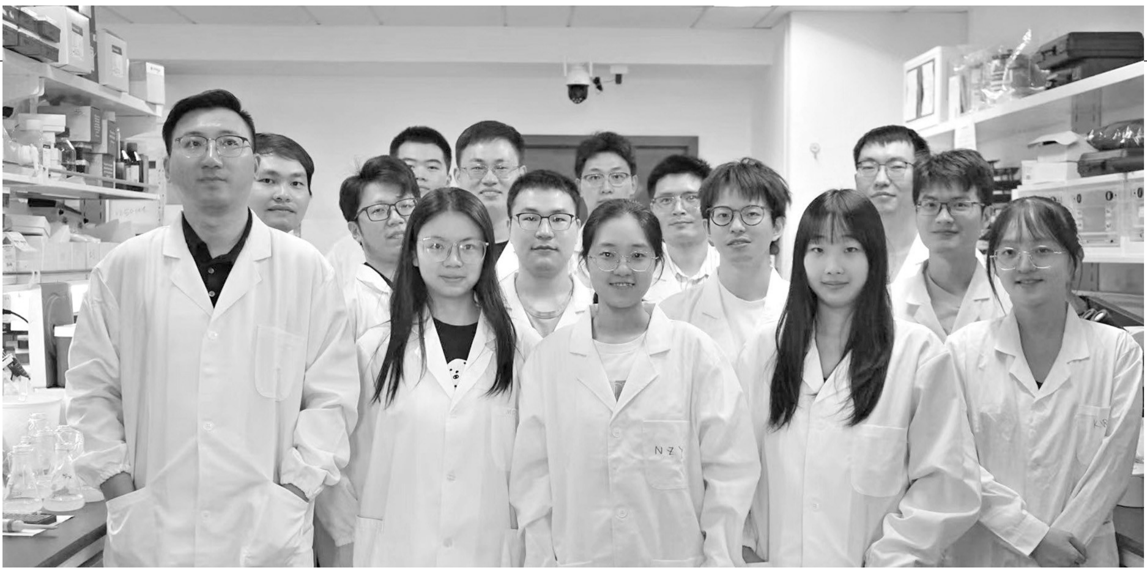
“驯化”大脑“守护星”

上海科学家绘制“神奇图谱”，为多种脑疾病治疗打开新路径

在人类大脑中，除了神经元，还存在着数量庞大的星形胶质细胞。它们像“守护星”一样，支持着神经元的正常运作。然而在阿尔茨海默病等神经退行性疾病中，这些“守护者”也会“黑化”，释放毒素加速神经元的死亡。

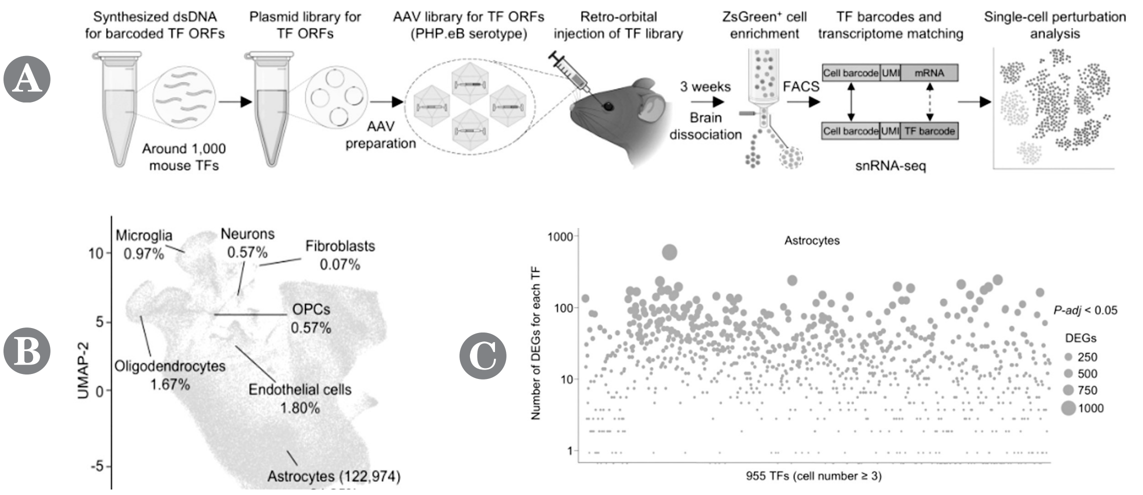
能否将这些“失控的守护星”重新“驯化”，让它们恢复保护功能？关键在于找到控制其命运与行为的核心“开关”——转录因子。这类分子如同细胞内的“总指挥”，能够调控成千上万基因的表达。然而，人类基因组中转录因子超过1000种，究竟哪些才能真正决定星形胶质细胞的状态，长期以来难以系统分析，科学家只能一个个排查，效率极低。如今，这一难题被上海科学家攻克。

青年报记者 刘晶晶



研发团队合影。

本版均为受访者供图


A
Synthesized dsDNA for barcoded TF ORFs
Around 1,000 mouse TFs
Plasmid library for TF ORFs
AAV preparation
AAV library for TF ORFs (PHP.eB serotype)
Retro-orbital injection of TF library
3 weeks
Brain dissociation
ZsGreen⁺ cell enrichment
FACS
TF barcodes and transcriptome matching
Cell barcode
UMI
mRNA
Cell barcode
UMI
TF barcode
snRNA-seq
Single-cell perturbation analysis
B
UMAP-2
10
5
0
-5
Microglia 0.97%
Neurons 0.57%
Fibroblasts 0.07%
OPCs 0.57%
Oligodendrocytes 1.67%
Endothelial cells 1.80%
Astrocytes (122,974)
C
Astrocytes
Number of DEGs for each TF
1000
100
10
1
955 TFs (cell number ≥ 3)
P-adj < 0.05
DEGs
250
500
750
1000

研究示意图。

从上千个目标中锁定关键因子

4月24日凌晨，中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心周海波研究团队，联合上海市第六人民医院郑元义教授团队与上海鲸奇生物胡新德研究团队，在国际顶级期刊《科学》（*Science*）发表最新研究成果。

团队开发出一种名为iGOF-Perturb-seq的体内高通量功能获得性扰动测序平台，首次系统性绘制了小鼠大脑星形胶质细胞的转录因子功能图谱，并从中筛选出可有效改善阿尔茨海默病认知损伤的“刹车”基因——转录因子Ferd3l。

研究团队通过携带星形胶质细胞特异性启动子的腺相关病毒（AAV）载体，让其像“智能快递员”一样，将近1000个转录因子的“指令包”分别精确送入小鼠的星形胶质细胞中，每个“指令包”都自带一个独特的“条形码”身份证。

随后，科学家用单细胞测序技术，读取了近40万个星形胶质细胞的转录组“工作日志”，并通过条形码将每个细胞的状态与它收到的指令一一对应。

“我们建立了一套在体内高通量研究基因功能获得性效应的新技术。”论文通讯作者周海波研究员介绍，“通过这套技术，我们研究了大约1000种转录因子在星形胶质细胞中的功能，从而绘制出了星形胶质细胞转录因子的系统性功能图谱。”

这张图谱不仅呈现了转录因子与靶基因的调控关系，更识别出多个具有协同调控作用的功能模块，并为此前功能未知的转录因子进行了功能注释。这相当于一张巨大的“藏宝图”，帮助科学家快速筛选出能抑制星形胶质细胞“黑化”的候选因子。

“实战筛选”关键靶点

与以往研究不同，该团队首次在模拟疾病的病理条件下进行了第二轮筛选。

“利用数据库与多种神经退行性疾病、正常衰老及精神疾病患者的数据进行关联分析后，我们预测了一批疾病相关的候选转录因子。”周海波解释，“但这些因子在疾病状态下能否真正阻止星形胶质细胞恶化，在正常条件下筛选是做不到的。”

研究团队利用一个模拟神经炎症的小鼠模型，对预测的疾病相关转录因子进行“实战测试”。结果，他们发现了一个最出色的“保护师”——转录因子Ferd3l。

在模拟人类阿尔茨海默病的小鼠模型中，通过静脉注射让Ferd3l“指令包”在全脑星形胶质细胞中起效后，这些小鼠的认知能力显著改善，在新物体识别和Y迷宫测试中接近健康小鼠。

深入分析发现，Ferd3l不仅让星形胶质细胞本身变得“温和”，还重建了它们与神经元、小胶质细胞等其他脑细胞之间的健康对话，让原本混乱、充满攻击性的脑内环境恢复成有序协作网络。

多学科交叉联合技术攻关

这一成果背后，是长达数年的技术积累与跨团队协作。

“体外实验相对简单，我们可以让每个细胞均匀感染一个因子。但到了体内就特别难了。”周海波坦言。如何将扰动基因通过病毒载体注射到血液中，并以合适的感染条件进入大脑细胞？如何精准地分离出被感染的细胞？如何读取每个细胞携带的条形码信息？每一项都是极为复杂的技术挑战。

然而，体外体系往往不能模拟真实的生理和病理状态，这正是必须攻克体内技术的根本原因。“我们为什么一定要做体内？因为体内有各种各样的接近真实环境的模型，呈现更接近真实的情况。”周海波说。

这项工作的数据规模庞大，仅附图就超过30张。论文第一作者张连升博士在项目统筹与技术整合中发挥了关键作用。

这是一个高度交叉的系统工程，需要不同专长的成员密切协作，周海波表示，团队成员分别在实验操作、数据分析、体内操作等方面各有所长，不同背景的科研人员紧密协作，加上合作单位在AAV病毒载体上的支持，才得以高效协同推进这项庞大工程。

“靶点库”拓展未来研究范围

与现有主要针对β淀粉样蛋白沉积的药物不同，该研究聚焦于星形胶质细胞这一层次。“阿尔茨海默病有多层次问题，未来联合使用不同层次的药物有可能实现更强的治疗效果。”周海波说。

这项研究，不仅为阿尔茨海默病找到了一颗“希望之星”，更重要的是，它开创了一条从体内高通量筛选到疾病模型验证的完整路径，为攻克多种难治性脑疾病提供了全新的武器库。

需要注意的是，目前该疗法仅在小鼠疾病模型中获得初步验证，距离临床应用仍有很大距离。其能否进一步发展为安全有效的治疗手段，尚需系统评估。例如，能否在大动物模型中得到验证、其长期安全性如何，以及相关靶点能否实现对人脑的有效递送等关键问题，仍有待进一步研究。

不过，这项研究的意义并不局限于单一疾病。

目前，大部分神经系统疾病都没有非常好的治疗药物。“创新药研发最大的‘卡脖子’点就是没有好的靶点。”周海波表示，“我们这项研究恰恰提供了一个靶点库，有1000个潜在靶点可以供大家选择。利用这套技术，未来还可以扩展库的范围，为更多疾病预测干预靶点。”

此外，研究团队计划将数据公开，全世界从事神经系统疾病研究的科学家或药企，都可以利用这个数据库寻找自己关注的靶点。

未来，该项技术还有望应用至帕金森病、渐冻症甚至抑郁症等疾病的研究与治疗。“我们实验室对帕金森病也非常感兴趣。”周海波说，“我们会尝试扩展库的应用，研究重度抑郁症等与星形胶质细胞极为相关的疾病治疗。”

公告专栏

徐惠娟丢失南昌航空大学民航商务专科毕业证,证书号104065201506000724,声明作废。

上海盛兆荟房地产开发有限公司不慎遗失企业资质证书正/副本2本,证书编号:沪房管开第03234号。现声明作废。

公司名称:上海锦超钢结构有限公司,注册号:3102262056597因决议解散拟向公司登记机构申请注销登记,请债权人自公告之日起45日内向清算组申报债权。债权申报人联系人:周伯锦,债权申报人联系电话:13958126996债权申报地址:上海市奉贤区庄行镇邬桥庄胡公路618号-406 上海锦超钢结构有限公司,营业执照正副本遗失。

上海谦言信息科技有限公司于2026年06月16号在上海市闵行区上坤路77弄1楼17号开会,商议注销上海谦言信息科技有限公司,通过清算报告等事宜;上海谦言信息科技有限公司联系人:徐峰,联系方式:13901681670

谢成琴身份证遗失,证号:341226198306233828,自2026年04月23日丢失,见报之日起不承担被人冒用而引发的一切法律责任,特此声明。

本人陈佩玉持有的人民警察证(证号为004906,有效期为2028年6月30日),于2026年4月23日不慎遗失,特此声明作废。

上海洱寨普洱茶茶艺有限公司遗失营业执照正副本,注册号3101052013018,声明作废。

遗失声明:上海佰福供应链管理有限公司遗失公章,声明作废。

上海澳捷国际货运代理有限公司遗失财务专用章一枚,声明作废。

上海雅辛医疗科技有限公司遗失公章,财务章,法人章,发票章,声明作废。

苏泊马莉(上海)贸易有限责任公司遗失公章,财务章,法人章,声明作废。

上海展诺工贸有限公司,注册号:3101132020394,经股东会决议拟向公司登记机关申请注销登记,公司已成立清算组,清算组成员由张梅、万怀进组成,张梅为负责人,请债权人自本公告刊登之日起45日内向本公司清算组申报债权,特此公告。

上海莘亚商贸有限公司遗失营业执照正副本,注册号:3101142018648,公章,法人章,财务章,声明作废。

上海莘亚商贸有限公司分公司遗失营业执照正副本,注册号:31011420186480001,公章,法人章,财务章,声明作废。

上海夯胜制冷设备有限公司310120001826637,遗失营业执照正副本,特此证明。

上海鲜达食品有限公司遗失财务章,法人章,声明作废。

上海屋脊与根文化传播工作室遗失财务章,公章,法人章,声明作废。

声明:本人胡意婷于2026年4月23日不慎遗失身份证,身份证号:36031319990126****,本人已申领新证,此证作废。自遗失之日起,任何以此身份证作为身份证明或抵押或签署具有法律效力的文件均非本人授意或签署。由此张身份证引起的一切法律责任,如果出现任何贷款,开卡,诈骗等行为均与本人无关,本人一概不予承担相关法律责任。

上海铠普科技有限公司遗失公章,财务章,法人章,声明作废。

上海君钱投资有限公司310116002501817,经股东会决议即日起注销,特此公告。

上海柏竞体育文化有限公司遗失财务章、法人章,声明作废。

上海聚龙广告有限公司公章,财务章,法人章(柳蔚)遗失,声明作废。

上海惠圣生物科技有限公司遗失法人章,财务章,声明作废!

上海善桓文化传媒有限公司财务章,法人章丢失,特此声明。

上海孝德电子商务有限公司91310120312140184C营业执照正副本遗失,声明作废。

上海羚路旅游信息咨询有限公司于2026年5月4号,在上海市嘉定区德富路1198号304室下午2点全体股东召开公司注销股东会,请全体股东参加,特此公示。联系人:段密,联系方式:18202168277。如不能参加可委托代理人参加,若不参加视为弃权。

公 告

刘建明:公司决定于2026年5月12日上午9点,在上海市奉贤区岚丰路1150号3幢1209G室召开临时股东会,会议内容为:法定代表人、执行董事由贾云国变更为江之舟,撤销刘影的监事职务,届时由参加的股东通过决议表决,未参加的股东视为弃权。联系人杨锦康,电话13585928233。

上海合都实业集团有限公司
2026年4月24日

上海玺羽吉企业管理合伙企业(有限合伙)91310000MAC95Y2A1Q,遗失公章,声明作废。

上海仑远医疗科技有限公司91310120MA1J0AN18N,遗失财务章一枚,声明作废。

上海茂融投资管理咨询有限公司,注册号:310114001957772,拟申请注销,请债权人自公告之日起45日内向清算组申报债权.遗失营业执照正副本,声明作废。

上海雷霆万钧贸易有限公司遗失营业执照正副本:91310120MA1JK0T263,声明作废。

上海港桥劳务服务有限公司财务章,法人章遗失,声明作废。

上海米果餐饮管理有限公司遗失营业执照正副本,注册号:3102272070470,声明作废。

上海恩震商贸有限公司遗失营业执照正副本,注册号:310112000960773,声明作废。

上海诚尊船务有限公司遗失营业执照正副本,财务章,法人章,声明作废。

上海泽谷贸易有限公司遗失财务章、遗失(熊毅)法人章,各一枚,声明作废。

广告