



## 我国学者在光控蛋白降解靶向嵌合体领域取得进展

日期 2024-03-13 来源: 医学科学部 作者: 张泉 韩立伟 【大中小】 【打印】 【关闭】



政务微信

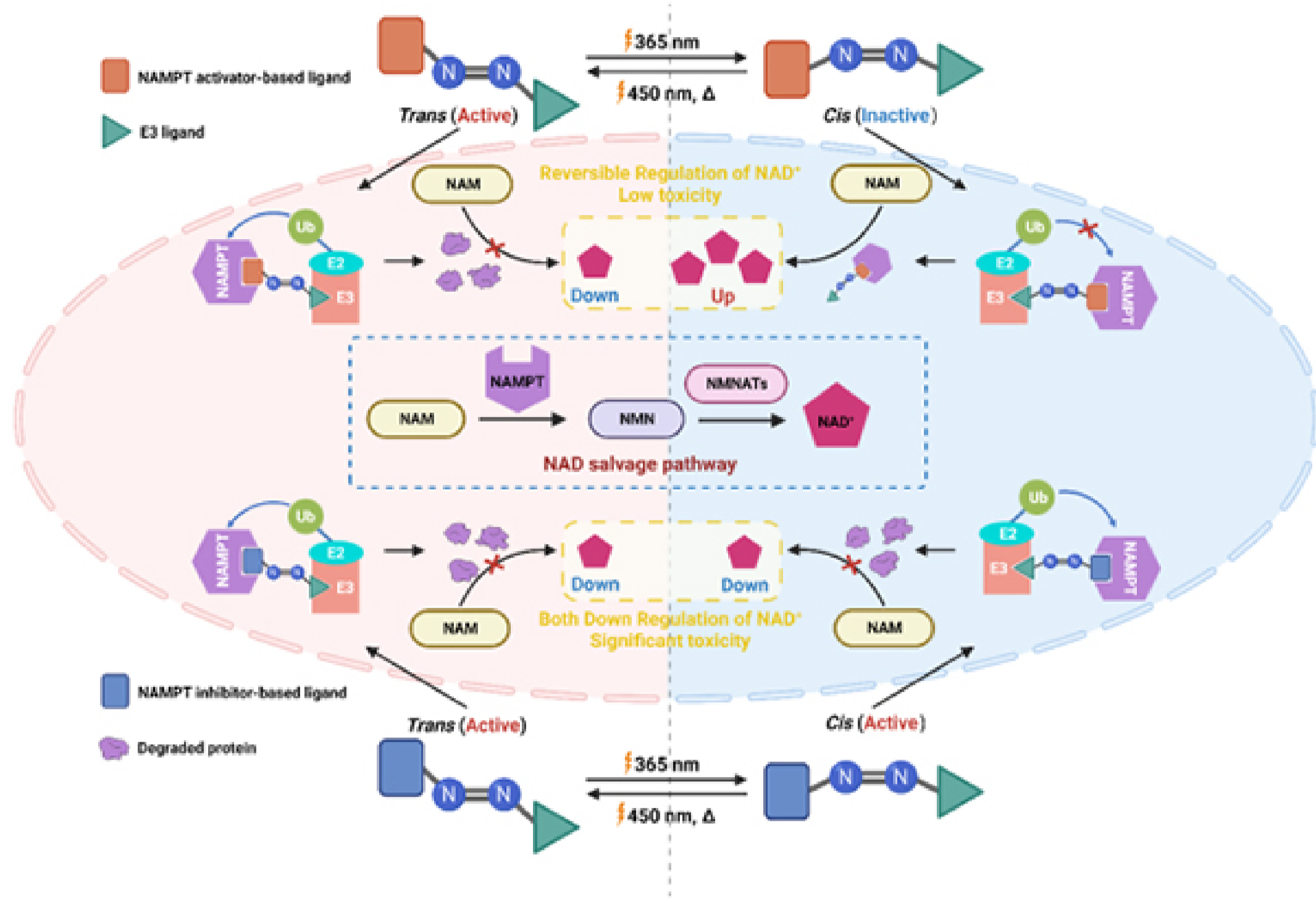


图 基于激动剂的光控NAMPT PROTAC实现NAMPT和NAD<sup>+</sup>的可逆时空调节

在国家自然科学基金项目（批准号：82030105、82273779）等资助下，海军军医大学盛春泉教授课题组在光控蛋白降解靶向嵌合体（PROTAC）领域取得进展。研究成果以“光控PROTACs实现NAMPT和NAD<sup>+</sup>的可逆时空调节（Photoswitchable PROTACs for reversible and spatiotemporal regulation of NAMPT and NAD<sup>+</sup>）”为题，于2024年1月28日在《德国应用化学》（Angewandte Chemie International Edition）上在线发表。论文链接：<https://doi.org/10.1002/anie.202315997>。

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD<sup>+</sup>）是一种重要的辅酶，广泛参与细胞代谢和信号转导。烟酰胺磷酸核糖转移酶（NAMPT）是哺乳动物体内NAD<sup>+</sup>生物合成途径中的关键限速酶，调控细胞内NAD<sup>+</sup>稳态。研究发现，NAD<sup>+</sup>上调与肿瘤发生发展密切相关，抑制肿瘤细胞NAD<sup>+</sup>合成具有显著抗肿瘤效果；同时，NAD<sup>+</sup>对于维持正常细胞功能必不可少，NAD<sup>+</sup>缺乏会导致多种疾病，包括代谢疾病、衰老和神经退行性疾病等。尽管NAD<sup>+</sup>在生理和病理条件下发挥着重要作用，但目前尚缺乏有效的化学工具来实现对NAD<sup>+</sup>的精准时空调节，限制了对NAD<sup>+</sup>功能的深入理解。

蛋白降解靶向嵌合体（PROTAC）是一种双功能小分子化合物，它利用细胞内的泛素-蛋白酶体途径降解靶蛋白。PROTAC通过“事件驱动”的模式，以低剂量、高选择性、靶向不可成药靶点等优势成为药物研发的热门领域。然而，PROTAC的组织选择性差，对正常细胞的蛋白降解易导致毒副作用。光控-PROTAC可以实现靶蛋白降解的时空激活，但还存在诸多瓶颈问题。现有技术只能通过紫外光在细胞水平调控降解活性，无法实现在动物体内的光控调节。此外，PROTAC通常以高活性抑制剂作为靶蛋白配体，当通过光去活化时，光控-PROTAC仍对靶蛋白具有显著的抑制作用，无法实现对靶蛋白功能的正反调节。

为解决上述问题，该研究以NAMPT激动剂作为靶蛋白配体，将具有高转化率和双稳态的光控元件二甲基吡唑偶氮苯作为连接子，设计合成了一类新型光控NAMPT PROTAC（PS-PROTAC）分子。PS-PROTAC实现了靶蛋白上调和下调之间的光学调控，该分子经450 nm光照后处于反式构型，降解NAMPT，下调细胞内NAD<sup>+</sup>；经365 nm光照后处于顺式构型，对NAMPT无降解作用，发挥激动效应，上调细胞内NAD<sup>+</sup>。此外，通过增加光源功率和照射时间，620 nm长波同样能够促使PS-PROTAC从顺式变为反式，从而实现了在小鼠移植瘤模型抗肿瘤活性、NAMPT和NAD<sup>+</sup>稳态调节的光学操控（图）。

该研究设计了新型光控可逆调节NAMPT和NAD<sup>+</sup>的PROTAC分子，为体内精准调控蛋白降解提供了新的思路，也为NAD<sup>+</sup>的生物学功能研究及光药理学的应用提供了新的工具分子，有望为肿瘤等重大疾病的精准治疗提供新的策略。

机构概况: 概况 职能 领导介绍 机构设置 规章制度 专家咨询 评审程序 资助格局 监督工作

政策法规: 国家科学技术相关法律 国家自然科学基金条例 国家自然科学基金规章制度 国家自然科学基金发展规划

项目指南: 项目指南

申请资助: 申请受理 项目检索与查询 下载中心 代码查询 常见问题解答 科学基金资助体系

共享传播: 年度报告 中国科学基金 大数据知识管理服务 优秀成果选编

国际合作: 通知公告 管理办法 协议介绍 进程简表

信息公开: 信息公开制度 信息公开管理办法 信息公开指南 信息公开工作年度报告 信息公开目录 依申请公开