

---

# 研究报告科学岛开发出光遗传学新型光控元件蛋白cpLOV2

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/13778.html>

**本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！**

近日，中国科学院合肥物质科学研究院强磁场科学中心研究员王俊峰课题组与三家国外团队（教授黄韵、教授韩纲和教授周育斌课题组）合作，基于燕麦蓝光受体蛋白LOV2，进行了优化循环排列（Circular permutation）设计，获得了能够提供不同锁定界面的光控开关元件蛋白cpLOV2，进一步拓展了LOV2系列蛋白在光遗传学工程中的应用。研究人员利用cpLOV2，实现了钙离子通道的远程开启、CRISPR – Cas9介导的基因编辑控制、基因转录的光控重编程、癌细胞自杀的激活以及光控细胞免疫疗法来诱导肿瘤细胞体内杀伤。相关研究成果以Circularly permuted LOV2 as a modular photoswitch for optogenetic engineering为题，在线发表在Nature Chemical Biology上。

LOV2是一种光控开关蛋白，受到蓝光激发后，蛋白质C端J 螺旋会发生解旋并与感光核心PAS结构域分离。研究人员将具有生命活动调控功能的不同蛋白质效应子（Effector）连接到LOV2的C端，利用其在黑暗下被锁定失活、光照下被释放激活的特点，来实现光遗传学对生命活动的控制。然而，效应子通常只能连接到LOV2蛋白的C端，其与光控元件相互作用锁定界面相对有限，使得整个开发过程成功率不高。因此，拓展光控开关元件的选择性有助于更快、更有效的构建新型光遗传学工具。

该研究中，研究人员对LOV2进行了优化循环排列（Circular permutation），设计构建了cpLOV2，在保持PAS结构域不变前提下，将蛋白质的N、C两个末端转移到J 螺旋的另一端，使光照释放J 螺旋的过程发生在蛋白的N端，从而拓展了效应子的可用连接方式。在体外实验中，研究人员利用液体核磁共振等技术，证明了cpLOV2具有与LOV2相似的整体结构和光激发后J 螺旋解旋并释放的能力，并在LOVTRAP和iLID两种光控蛋白二聚体系中实现了无缝转化。

cpLOV2为光遗传学应用的开发提供了更多可能性。例如，在STIM1介导的光控ORAI钙离子通道开放的应用中，研究人员尝试了多种不同的基于LOV2和cpLOV2构建方式，结合STIM1效应子SOAR、自抑制区域CC1等不同序列，新发现了几种仅在cpLOV2构建方式下可实现较强的光控通道激活效应的组合，从而证明了cpLOV2与效应子的作用界面、方式和LOV2存在显著区别。cpLOV2对于需要自由N端的效应子，如细胞程序性坏死（Necroptosis）的关键因子MLKL，cpLOV2-MLKL有效实现了光控的细胞死亡（LOV2-MLKL无法实现）。

嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）免疫疗法是一种治疗癌症的新方法，但由于CAR-T细胞治疗时活性不可调控，部分癌症患者会产生细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome）等副作用。研究人员设计出基于cpLOV2的光控二聚体系（cpLID），以此为基础，构建了光敏嵌合抗原受体optoCAR。光响应的optoCAR-

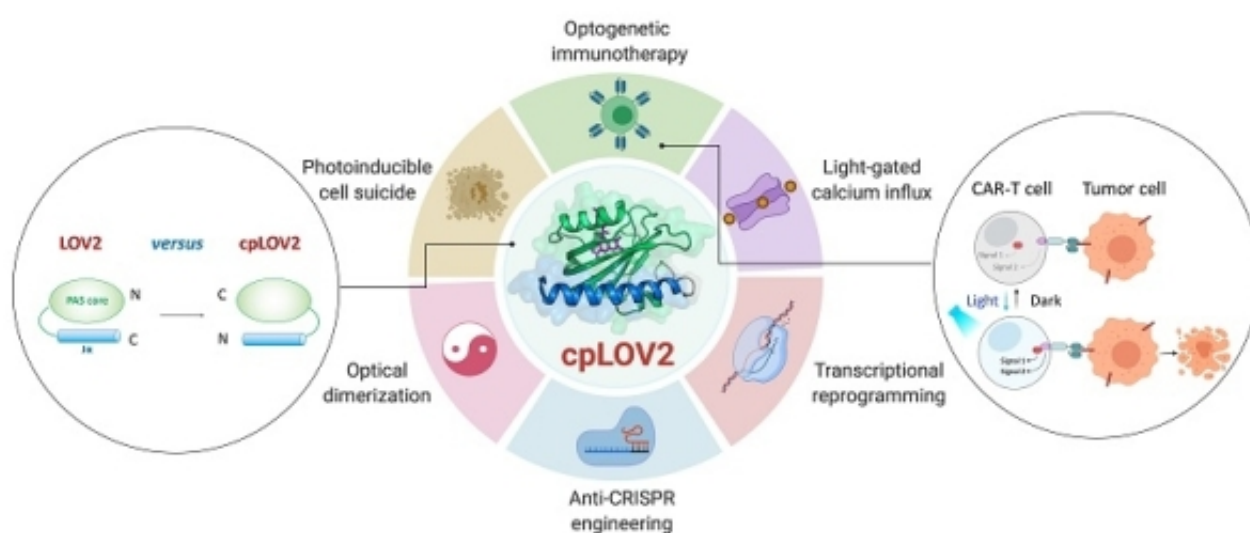
T细胞可特异性识别CD19肿瘤抗原，导致T细胞活化、增殖且行使对Raji淋巴瘤细胞的杀伤。

在小鼠实验中，研究人员利用上转换纳米颗粒（UCNPs），将机体高穿透性的红外光转换成蓝光来激活注入小鼠体内的optoCAR-T细胞，从而在动物模型上实现了针对淋巴瘤的高效光控治疗。optoCAR-T疗法较好的时间空间控制和可逆激活的能力，使得治疗的脱靶效应毒性减小，在不损失肿瘤杀伤效果的同时，有望减少副作用的产生。

研究人员计划将进一步尝试开发针对多种癌症的光控optoCAR-T免疫疗法。

合肥研究院强磁场中心博士朱磊，以及合作团队的博士何涟、博士谭鹏和黄凯是论文的共同第一作者；王俊峰为论文的共同通讯作者。

[论文链接](#)



cpLOV2改造设计及其光遗传学应用拓展

研究团队单位：合肥物质科学研究院

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](#)转发