
研究提出分而后合的脂质体PROTAC策略

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/24323.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！

研究提出分而后合的脂质体PROTAC策略。近日，深圳湾实验室坪山生物医药研发转化中心的李子刚、尹丰课题组，在《美国化学会志》发表最新研究成果，提出了一种脂质体组装形成的Liposome Split-and-Mix PROTAC (LipoSM-PROTAC) 体系，该体系具有叶酸选择性降解靶标蛋白的功能。研究人员以雌激素受体蛋白 (ER α) 为模型，通过体外实验验证发现该体系具有显著降解雌激素受体蛋白的效果。

蛋白水解靶向嵌合体技术 (PROTAC) 已成为新药研发的新战略，为疾病的治疗提供了新方法。PROTAC技术具有靶向不可成药靶点、高催化活性、克服耐药性等优势。同时，在结构上，PROTAC通常由合适的Linker连接结合靶蛋白、E3连接酶配体形成线性结构，但这种线性结构与对应蛋白的结合效率较低。

基于传统PROTAC仅能一一结合对应蛋白的缺陷，研究人员另辟新径，提出了分合 (Split-and-Mix, SM) 纳米自调节平台，可用于筛选投入组装分子以及组装分子的比例，验证结果表明SM-PROTAC可显著降解雌激素受体蛋白等多个靶点蛋白，但是起效降解浓度较高。因此，迫切需要开发一种具有高效降解功能的其他载体的SM体系。

对此，研究人员进一步提出了一种基于脂质体的分合 (Split-and-Mix) 纳米自调节平台，命名为LipoSM-PROTAC，并且在生物学领域对其应用进行了验证。

此外，为深入评估LipoSM-PROTAC平台的生物学性能，研究人员以雌激素受体蛋白作为模型靶点，验证了其降解活性、降解机制以及可调比例的能力。通过流式细胞仪穿膜实验，作者验证了LipoSM-PROTAC平台具备细胞选择性摄取的特性，这为解决药物在正常组织或细胞中引起的不良反应提供了新的解决方案。

此外，实验还证明，作者成功开发了一种新型的高效药物研发平台，其起效浓度比多肽SM-PROTAC低50-100倍，同时具备叶酸选择性递送的特性，能够精准靶向特定细胞系，生物安全性能优越，同时具备巨大的临床转化潜力，广泛适用于多个生物应用领域。（来源：中国科学报 刁雯蕙）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1021/jacs.3c05948>

作者：李子刚等 来源：《美国化学会志》

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](https://www.iikx.com)转发