
靶向蛋白降解技术：“借刀”清除致病蛋白

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/30827.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！

靶向蛋白降解技术：“借刀”清除致病蛋白。 人体就像是一台精密的仪器，任何一个零件出现问题，都有可能带来意想不到的麻烦。蛋白质就是其中一类最为重要的零件。很多疾病是由细胞内某种蛋白质表达失衡，特别是某种蛋白质过多表达引起的。科学家想到：如果消灭掉这些不该出现的坏蛋白质，疾病不就迎刃而解了吗？于是，靶向蛋白降解技术应运而生，作为一颗冉冉升起的新星广受关注。

近日，复旦大学生命科学学院教授鲁伯垠、丁灏受国际学术期刊《细胞》邀请撰写文章，系统介绍了靶向蛋白降解技术的发展现状。靶向蛋白降解技术是如何清除坏蛋白质的？可用于治疗哪些疾病？该技术具有哪些优势和局限？科技日报记者就此采访了两位教授。

将致病蛋白运往垃圾站清除

虫鱼鸟兽、稻粱菽稷，万类竞自由。大自然强大的自净功能可有效分解垃圾，保持生态稳定。

人体其实也具备自清洁功能，细胞里存在能够降解垃圾的垃圾站，可及时清除老旧的或受损的细胞器、蛋白质和入侵病原微生物等，让身体得以健康运转。然而，当垃圾站不能高效工作时，自清洁链条被打断，人们就会生病。

鲁伯垠介绍，靶向蛋白降解技术利用人体细胞内天然存在的两大蛋白质降解系统，对导致疾病的关键蛋白质（以下简称致病蛋白）进行降解和回收，从而达到治病目的。这项技术采用借刀清除致病蛋白的方式，将致病蛋白精准运到细胞内的垃圾站，由人体自身的蛋白质降解系统消灭。

人体两大蛋白质降解系统分别是泛素-蛋白酶体系统和溶酶体降解系统。基于这两个降解系统，靶向蛋白降解技术衍生了两类技术路径。

基于泛素-蛋白酶体系统，靶向蛋白降解药物化身为垃圾分拣员，主要工作是给致病蛋白贴标签。泛素是人体内的一种小蛋白质，其主要作用是标记将要分解的蛋白质。在药物帮助下，一连串的泛素连接到致病蛋白上，该蛋白质就被贴上了泛素化标签，随后会被运到负责降解蛋白质的细胞器——蛋白酶体内进行分解。

与泛素-蛋白酶体系统主要降解可溶性、短寿命的单体蛋白质不同，溶酶体降解系统主要降解长寿命蛋白质、蛋白质聚集体、入侵的细菌和病毒以及受损的细胞器等，是相对较大的垃圾站。基于溶酶体降解系统，靶向蛋白降解药物像是一辆垃圾车，将致病蛋白打包装好，运送到溶酶体垃圾站进行分解。

这两种路径还各有不同的技术分支，近年来相关研究都开展得如火如荼。鲁伯坝告诉记者，基于泛素-蛋白酶体系统的靶向蛋白降解技术，主要包括蛋白水解靶向嵌合体（PROTACs）技术和分子胶技术等；基于溶酶体降解系统的靶向蛋白降解技术，主要包括溶酶体靶向嵌合体（LYTACs）技术、自噬靶向嵌合体（AUTACs）技术、自噬绑定化合物（ATTECs）技术等。

相较于其他疗法独具五大优势

理论上，任何因细胞内致病蛋白过多导致的疾病，包括且不限于肿瘤、神经退行性疾病和自身免疫性疾病等，都可以利用靶向蛋白降解技术开发针对性药物。丁灏介绍。

当前，靶向蛋白降解技术在肿瘤治疗领域的应用最为广泛，研究人员开发了雄激素受体、雌激素受体、布鲁顿酪氨酸激酶等热点靶点，可针对淋巴瘤、前列腺癌、乳腺癌、肺癌等进行治疗。此外，针对阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病，以及特应性皮炎等炎症性疾病，研究人员也已开发出相对成熟的靶点。

相较于其他药物和疗法，靶向蛋白降解技术主要有五大独特优势。丁灏告诉记者。

一是作用靶点丰富。与传统小分子药物相比，靶向蛋白降解技术的独特原理使其靶点蛋白限制更少，可用于传统靶向药物难以作用的不可成药靶点蛋白，如转录因子、支架蛋白等。

二是作用速度更快。靶向蛋白降解技术通常可以在几分钟到几小时内快速耗尽致病蛋白，而基因编辑等基于操纵RNA或DNA的方法往往需要几天或几周。

三是特异性和选择性更好。基于致病蛋白与正常蛋白质在空间结构上的差异，靶向蛋白降解技术可以有选择性地降解致病蛋白，而不影响正常蛋白质的功能。

四是突破耐药性。很多致病蛋白是酶，传统抑制剂药物只能结合酶的活性中心，以达到降低酶活性、限制酶功能的作用。而靶向蛋白降解药物理论上可结合酶的任何位置，或对传统抑制剂药物耐药的患者仍然有效。

五是患者用药方便，具有更好的依从性。抗体等大分子药物通常为注射制剂，只能低温保存和运输。而靶向蛋白降解药物多为小分子化合物，更易开发为口服药片，且能够常温存储运输。

全球范围内，基于分子胶技术的靶向蛋白降解药物已取得商业和社会效益双丰收，例如来那度胺给多发性骨髓瘤患者带来福音的同时，其年销售额已超100亿美元。虽然迄今尚未有基于PROTACs技术的药物正式获批上市，但已有不少候选药物进入临床试验阶段，特别是有多项确证治疗作用的临床三期试验开展，期待近期会有第一个PROTACs药物获批上市。丁灏说。

临床与基础研究需同步发力

虽然优势众多、前景广阔，但作为新兴技术，靶向蛋白降解技术现阶段仍面临几个‘坎’。鲁伯坝表示，不同技术所面临的挑战也不尽相同。总体来讲，在临床方面，口服药物的成药性还有待提高，可能带来新的耐药性和副作用等问题，需进一步研究解决；在基础研究方面，理性设计方法需逐步建立，具体的降解机制也需进一步解构。

丁灏指出，相对于生物大分子药物，靶向蛋白降解药物与蛋白质的接触表面积非常小，因此，如

何提高降解效率和特异性、降低脱靶效应，是当前研究中需要解决的关键问题。此外，相关技术的临床转化也面临诸多挑战，包括药物的稳定性、药代动力学性质以及长期使用的潜在毒性等，都需进一步验证。

未来靶向蛋白降解技术应如何迈过这些坎，又有哪些发展方向？在鲁伯坝看来，应深耕基础研究，进一步摸清降解机制，发展更多原创技术，同时，研究人员还要学会驾驭人工智能工具。今年诺贝尔奖获得者大卫·贝克与前年诺贝尔奖获得者卡罗琳·贝尔托齐合作发表的最新论文中，进一步利用人工智能设计出非天然蛋白质以实现膜蛋白等的靶向降解。人工智能等新兴技术或将颠覆传统药物研发模式，而这一天越来越近了。丁灏说。

面向未来，丁灏更关注多学科技术的融合及基础研究与临床研究的互动。此外，单打独斗的单一治疗模式已渐行渐远，今后药物和疗法联用的组合拳将愈发受到重视。丁灏认为，未来应重视探索靶向蛋白降解技术与免疫疗法、基因疗法等治疗手段的联合应用，从而进一步提高疗效。

作者：于紫月 来源：科技日报

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