
研究发展出自噬驱动的细胞膜蛋白靶向降解技术

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/31330.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！

研究发展出自噬驱动的细胞膜蛋白靶向降解技术。

靶向蛋白降解是新的药物研发策略。这一策略利用细胞自身的降解机制，实现对特定蛋白质的选择性清除，在解决传统药物难以触及的“不可成药靶点”方面展现了潜力。

位于细胞表面的细胞膜蛋白，广泛参与细胞识别、物质运输、信号转导等生命活动，是重要的药物研发靶点。近年来，针对细胞膜蛋白，涌现出以LYTAC和AbTAC为代表的靶向降解技术。这些技术的基本原理是构建双功能分子，实现靶蛋白与细胞膜表面溶酶体穿梭受体或E3连接酶之间的物理绑定，并借助这些受体或酶的生物学活性，促进靶蛋白内吞至溶酶体降解。但是，它们的降解效率和适用范围受限于第三方溶酶体穿梭受体或E3连接酶的活性和表达，而强行“绑架”这些功能受体有可能导致潜在副作用。因此，开发不依赖第三方受体的细胞膜蛋白靶向降解技术至关重要。

1月9日，中国科学院深圳先进技术研究院研究员李红昌、房丽晶、蔡林涛与副研究员邵喜明组成的学科交叉团队，在《自然-化学生物学》（Nature Chemical Biology）上发表了题为Chemically Engineered Antibodies for Autophagy-based Receptor Degradation

的研究成果。该研究开发出全新的基于自噬机制的细胞膜蛋白靶向降解技术AUTAB。AUTAB通过将细胞自噬诱导分子与细胞膜蛋白靶点抗体进行共价偶联，实现了在不依赖额外细胞表面蛋白的情况下，精确触发靶点蛋白通过自噬-溶酶体路径降解。这为以细胞膜蛋白为靶点的药物研发提供了新的广谱适用策略。

这一技术的灵感源于自然界中病原体感染和细胞膜损伤后细胞自主启动自噬进行清除的现象。该研究在筛选自噬诱导分子过程中发现，广泛应用于基因及药物递送的材料聚乙烯亚胺（PEI）能够高效诱导类似的细胞自噬。基于此，研究利用点击化学方法将聚乙烯亚胺与能够特异性识别目标膜蛋白的抗体共价连接，构建出既能精准定位又能有效激活自噬机制的AUTAB分子，实现了对细胞膜蛋白的靶向降解。

进一步，为提升AUTAB技术的使用可及性和便利性，该研究开发了模块化Nano-AUTAB系统。Nano-AUTAB系统中的PEI被共价连接在能够识别抗体IgG的纳米二抗上，在使用时通过搭配不同的细胞膜蛋白抗体即可实现对各种细胞膜蛋白的靶向降解，获得了通用AUTAB分子，展现出更广泛的应用潜力。

研究工作得到国家重点研发计划和国家自然科学基金等的支持。

AUTAB分子的构建原理和作用模式图

研究团队单位：深圳先进技术研究院

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](http://www.iikx.com)转发