
科学家利用PROTACs技术实现从小鼠到恒河猴蛋白水平的快速降解

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/3988.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！

科学家利用PROTACs技术实现从小鼠到恒河猴蛋白水平的快速降解。2月5日，中国科学院生物物理研究所姬广聚课题组与清华大学药学院饶燊课题组及北京大学张秀琴课题组合作在Cell discovery 期刊在线发表了题为A Chemical Approach for Global Protein Knockdown from Mice to Non-human Primates 的研究成果。该论文通过化学设计蛋白降解分子(PROTACs)，快速、可逆敲低动物体内FKBP12蛋白，并首次成功实现恒河猴体内蛋白快速敲降。

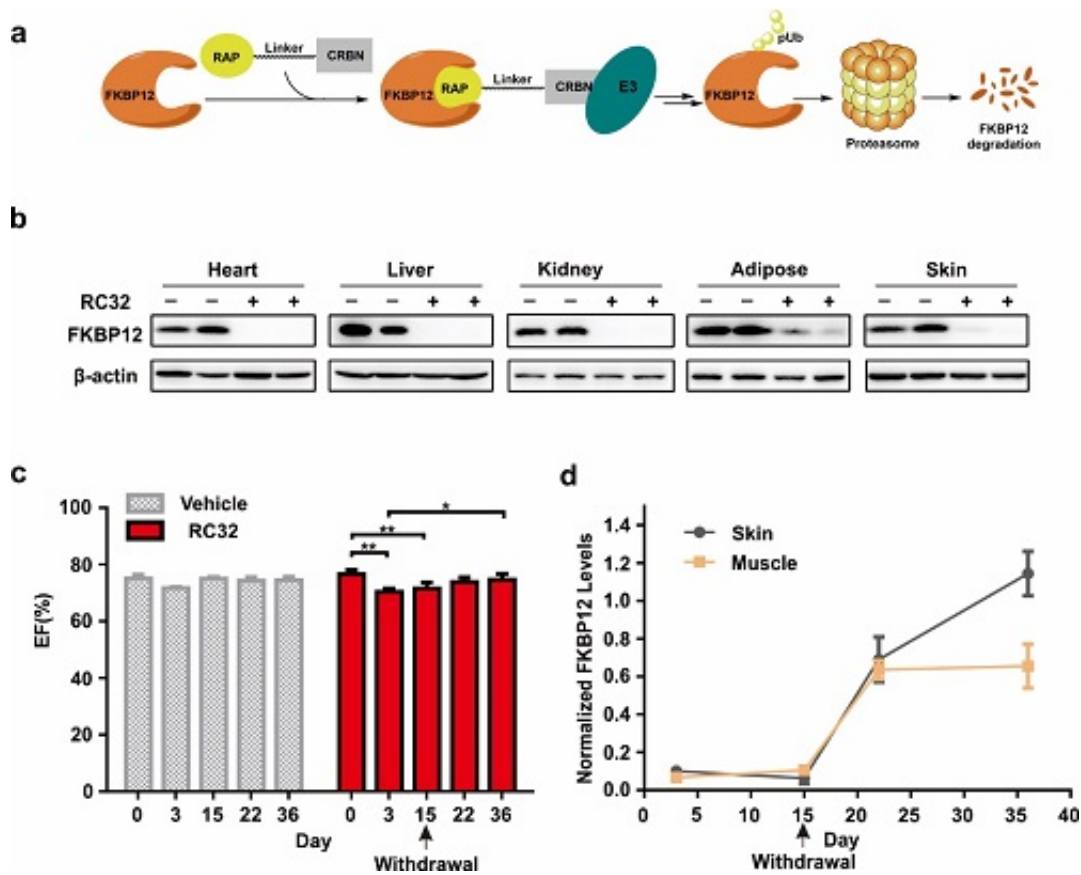
动物的基因敲除是常见的研究手段之一，常见的敲除手段如TALEN，Cre-LoxP，CRISPR-Cas9等是从基因水平进行敲除，RNA干扰的方式则是从转录水平进行敲降。而这些方法通常在构建大动物基因敲除模型，尤其是非人灵长类模型中不但难度大、需要耗时长、基因敲除引起的功能丧失不可逆，而且还会因基因敲除模型中潜在的基因补偿和/或自发突变导致功能误读。

PROTAC(Proteolysis-Targeting Chimera)技术通过招募E3泛素连接酶，利用自身的泛素-蛋白酶体系统实现对靶向特定蛋白降解。FKBP12(FK506 binding protein 12)是在哺乳动物中广泛表达，在很多组织器官中发挥重要的生理功能或调节作用。例如，胚胎期心脏缺失FKBP12时会引起严重的发育性心室缺损，导致胚胎死亡。

该文作者首次利用PROTACs构建了小鼠、大鼠、猪和恒河猴FKBP12蛋白水平的全身敲低技术，并在小鼠及恒河猴对FKBP12蛋白功能进行了研究和验证。其中小鼠及大鼠体内FKBP12蛋白仅用一天，恒河猴体内蛋白仅用三天即可高效率全身敲低(甚或敲除)。此外，该文首次验证PROTACs可在口服给药途径中保持高效蛋白降解功能。脑室给予PROTACs时可实现对脑内FKBP12的条件性敲除。若停止给予PROTAC，则动物体内FKBP12蛋白可逐渐恢复，这有利于动物模型自身对照，对于蛋白功能研究更为准确。该文研究人员还将此方法应用于其他靶蛋白的全身敲低，如BTK蛋白，并获得良好效果。因此，该PROTAC技术是当前基因敲除方法的有效补充，因其快速、可逆、可控实现体内蛋白全身敲低，具有应用前景。

哈佛大学医学院教授魏文毅在Cell Research上评论该工作时指出，由于PROTAC技术可以克服传统方法如CRISPR、RNAi和小分子抑制剂的不足，是引领新一代医药开发的新技术。目前FDA已经批准第一例口服PROTAC(ARV-110)进入临床一期研究，但目前缺乏对PROTAC的系统研究及动物层面的临床前研究，尤其是大动物上的评价。因此该工作实现了PROTAC技术从小鼠、猪到恒河猴的系统探索，填补了PROTAC技术临床前研究的空白，为其应用于临床治疗人类疾病提供了指导，奠定了坚实基础。同时，为体内蛋白功能研究提供了一种新颖、高效、快速、可逆且低成本的强有力工具。

饶燊、姬广聚、张秀琴为该论文的共同通讯作者;清华大学博士后孙秀云、生物物理所博士生王珺以及清华大学博士生姚霞为该论文的共同第一作者。该研究得到国家自然科学基金、国家重大新药创制项目、国家科技攻关计划、北京自然科学基金的大力支持。



图：PROTACs作用于恒河猴后的蛋白降解和恢复，以及心功能的改变。

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