小分子“胶水”或能黏阻“舞步”

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/7247.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！

小分子“胶水”或能黏阻“舞步”。近日，复旦大学多学科团队通力合作，开创性地提出基于自噬小体绑定化合物的药物研发原创概念，并巧妙地通过基于化合物芯片和前沿光学方法的筛选，发现了特异性降低亨廷顿病致病蛋白的小分子化合物，有望为亨廷顿病的临床治疗带来新曙光。日前，相关研究成果发表于《自然》。

亨廷顿病又称亨廷顿舞蹈症，是四大神经退行性疾病之一，临床表现为不自觉的肌肉抽搐、认知障碍、精神异常等症状。由于引起该病的变异亨廷顿蛋白（mHTT）的生化活性未知、无法靶向，传统依靠阻断剂阻断致病蛋白活性的方法并不适用。

研究人员决定另辟蹊径，着眼于驾驭细胞自噬这一细胞内蛋白降解途径以有效降低mHTT水平。

许多疾病由特定的致病蛋白积累引起，而特异性降解这些致病蛋白可以从根本上干预或治疗疾病，具有重要的科学及临床价值，能给生物医药领域带来革命性进展。论文通讯作者之一、复旦大学生命科学学院教授鲁伯埙告诉《中国科学报》。

小分子胶水添助力

在自噬过程中，关键蛋白LC3在被脂化后聚合扩增形成膜结构，并将蛋白、脂类、细胞器等降解目标包裹于其中，形成完整的自噬小体。与溶酶体融合后，其中包裹的物质得以降解。

由于自噬的降解功能强大，若自噬功能整体增强而缺乏特异性，会降解所有被包裹的蛋白，这样一来，承担着神经保护功能的正常野生型亨廷顿蛋白和其他发挥重要功能的蛋白也易被误吞。

如何在排除野生型亨廷顿蛋白的情况下，特异性地绑定致病蛋白进入自噬小体？复旦大学生命科学学院鲁伯埙、丁澦课题组和信息科学与工程学院光科学与工程系费义艳课题组等团队发明了一种小分子胶水——小分子绑定化合物（ATTEC）。

这种小分子胶水能够直瞄靶心，牢牢地将LC3及致病蛋白（或其他致病物质）黏在一起，进而将致病蛋白包裹进自噬小体中进行降解。同时，小分子胶水并不黏附野生型亨廷顿蛋白。经过筛选、纯化及系列细胞实验，研究人员共获4个符合要求的理想化合物。

为了验证这种胶水是否适用于动物细胞和人体细胞，并通过给药达到预期功效，研究人员进行了实验验证。

结果显示，这4个化合物在小鼠神经元、亨廷顿病病人细胞以及亨廷顿病果蝇模型中，均可显著降低mHTT水平，而对野生型亨廷顿蛋白水平几乎没有影响，且起效浓度在纳摩尔级别。

其中至少有两种化合物可以跨过血脑屏障，并通过低剂量腹腔给药，直接降低亨廷顿病小鼠大脑皮层及纹状体的mHTT水平，并且改善疾病相关的表型，为亨廷顿病口服或注射药物的研发提供了切入点。鲁伯埙说。

学科交叉实现高通量筛选

事实上，这样的小分子胶水并不好找。若逐一对数千种化合物进行细胞分析检验，以从中甄别出符合理想性状的几种目标分子，无疑是大海捞针。鲁伯埙说，这一度成为项目研究道路上的一大障碍。

费义艳课题组的加盟，为小分子胶水的发现带来了新的可能。该团队发展了基于小分子芯片和免标记斜入射光反射差技术的新型高通量药物筛选平台，快速、灵敏、无标记地从成千上万种小分子化合物中找到与靶标蛋白结合的小分子。

研究人员将近4000种小分子化合物点样于芯片上，当靶标蛋白流过时，若两者相结合，则该位置的分子层厚度增加，这一微小变化即可被光学方法（斜入射光反射差技术）灵敏检测。

正是采用这种新型的药物筛选方法，4种小分子胶水最终崭露头角。

打造药物研发新概念

为何这些小分子胶水能够区分mHTT与野生型亨廷顿蛋白？团队决定打破砂锅问到底。

研究人员表示，mHTT和正常蛋白结构基本无异，唯一的差别就在于变异蛋白含有过长的谷氨酰胺（polyQ）重复。而这些化合物之所以能够明辨忠奸，正是因为其可选择性地结合mHTT所特有的过长polyQ区域，根据这一特性对两者予以区分。

这些小分子化合物的用武之地也许远不止亨廷顿病这一种疾病。

目前已知有9种polyQ疾病，都是由特定的含有过长polyQ的突变蛋白所导致。脊髓小脑性共济失调III型疾病就是其中一种，它是在中国人群中发病率最高的polyQ疾病，临床表现为患者的运动协调障碍，无法维持躯体姿势和平衡等。丁澦说。

研究人员对复旦大学附属华山医院教授王坚课题组提供的共济失调III型病人的细胞进行了检测，发现这些化合物均可以有效降低引起该病的变异蛋白（polyQ长度为74）水平，而不影响其野生型蛋白水平（polyQ长度为27）。

这些化合物不仅可能对亨廷顿病的治疗有效，也可能应用于其他polyQ疾病。同样，自噬小体绑定化合物这一药物研发新概念，也有望应用于其他无法靶向的致病蛋白甚至非蛋白的致病物质。鲁伯埙说。

美国科学院院士、神经退行性疾病领域著名科学家Huda Zoghbi认为，该研究找到了科学家长期以来寻找的策略。她在评论文章中表示，该研究获得了化合物在跨物种模型中拯救疾病表型的令

人鼓舞的证据，可能不仅对亨廷顿病有效，对其他polyQ疾病也有作用。（来源：中国科学报 唐凤 黄辛）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41586-019-1722-1

===作者来源===
作者：鲁伯埙等 来源：《自然》

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