



J. Am. Chem. Soc. | 基于双功能化合物的新型整合素促进的蛋白质靶向降解策略

时间: 2022-12-01 来源: 医药所

文本大小: 【大|中|小】 【打印】

近日,中国科学院深圳先进技术研究院医药所房丽晶研究员、陈亮副研究员以及李红昌研究员团队合作,在新型蛋白质靶向降解策略研发中取得进展,相关成果以“Bifunctional Compounds as Molecular Degraders for Integrin-Facilitated Targeted Protein Degradation”为题发表在Journal of the American Chemical Society期刊上(J. Am. Chem. Soc., 2022, DOI:10.1021/jacs.2c08367),该论文第一作者为深圳先进技术研究院研究生郑纪维、何婉怡和李晶。

J | A | C | S
JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY

pubs.acs.org/JACS

Communication

Bifunctional Compounds as Molecular Degraders for Integrin-Facilitated Targeted Protein Degradation

Jiwei Zheng,[#] Wanyi He,[#] Jing Li,[#] Xuejia Feng, Yanyan Li, Binghua Cheng, Yimin Zhou, Meiqing Li, Ke Liu, Ximing Shao, Jianchao Zhang, Hongchang Li,^{*} Liang Chen,^{*} and Lijing Fang^{*}Cite This: <https://doi.org/10.1021/jacs.2c08367>

Read Online

ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

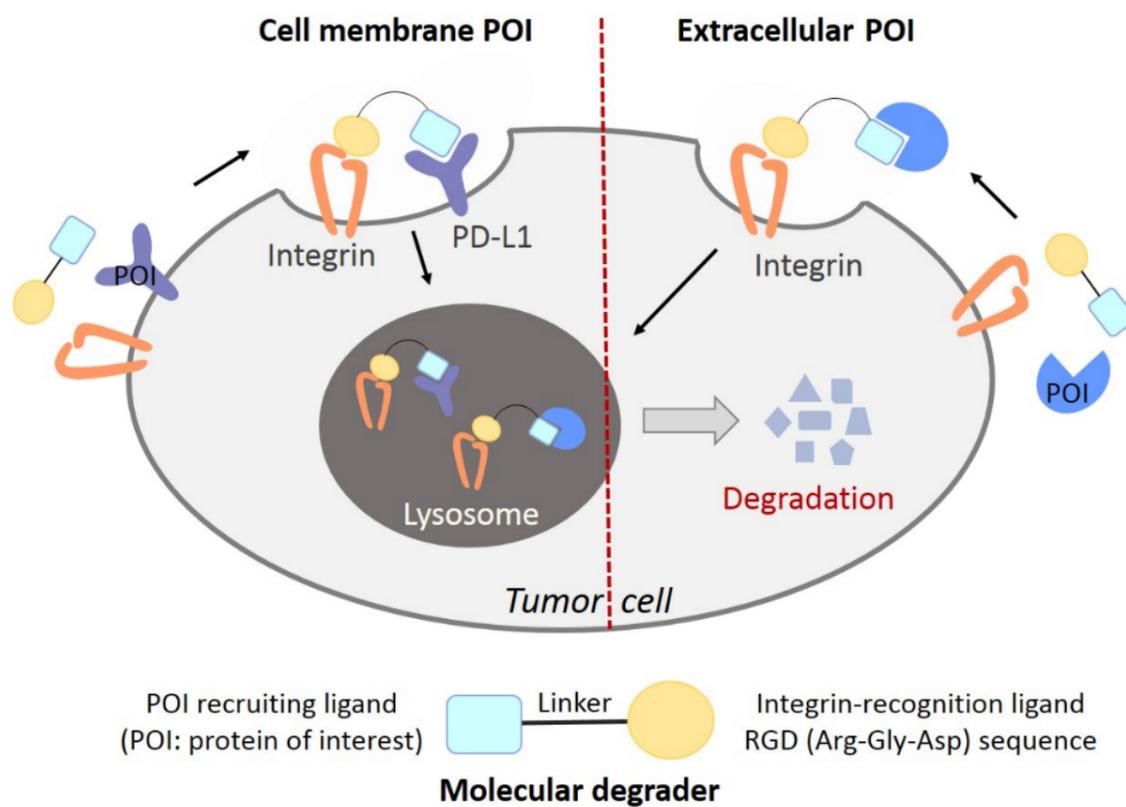
Supporting Information

文章上线截图

原文链接: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/jacs.2c08367>

大多数疾病的产生和发展都与特定蛋白的表达或活性异常有关。靶向蛋白质降解技术(TPD)能够特异性地识别靶蛋白,并利用细胞内固有的蛋白质降解途径降解靶蛋白,是调控蛋白水平最直接和有效的方式之一,在克服药物耐药性、降解不可成药靶点等方面具有巨大的优势。近年来,基于泛素-蛋白酶体途径和溶酶体途径的TPD技术发展迅速,目前已经成为继蛋白激酶抑制剂和单克隆抗体之后药物研发领域的新热点。

细胞外和细胞膜相关蛋白占据了所有基因编码蛋白质的40%左右,其中部分蛋白是导致癌症、衰老、代谢、免疫等多种疾病的关键因素,是一类重要的药物作用靶点。为了实现此类蛋白的靶向降解,该论文研究团队发展了一种新型整合素促进的溶酶体降解(IFLD)策略。将靶蛋白结合配体与整合素识别配体相偶联,所得到的双功能化合物能够以整合素和溶酶体依赖的方式诱导细胞外或细胞膜蛋白的内吞和降解。整合素是细胞表面表达的细胞粘附受体,在细胞-基质相互作用中发挥重要作用。由于整合素 $\alpha_v\beta_3$ 通常在肿瘤中过表达,因此该IFLD策略在降解肿瘤相关蛋白方面极具价值。应用这一策略,该团队设计、合成了靶向免疫检查点PD-L1的双功能化合物BMS-L1-RGD,并证实该化合物在细胞和整体动物水平均能够有效的降解靶标蛋白PD-L1,且具有显著的体内抗肿瘤效果。



基于IFLD策略的细胞外或细胞膜蛋白靶向降解技术示意图

与基于抗体、纳米抗体和核酸适配体的胞外蛋白降解技术相比，双功能分子作为蛋白质降解剂具有体积小、无免疫原性以及可控的药理学和药代动力学特性等优点。同时，众多蛋白质小分子抑制剂的存在也为IFLD分子降解剂的设计提供了便利。因此，作为一种新型的TPD平台技术，IFLD策略为调节分泌蛋白和膜相关蛋白提供了新思路和新方法，在化学生物学和药物研发领域具有广阔的应用前景。

该工作获得国家重点研发计划、国家自然科学基金、广东省基础与应用基础研究基金以及深圳市科创委基金项目的支持。

课题组长期招聘具有有机化学、药物化学、化学生物学、肿瘤学、分子生物学和细胞生物学等相关研究背景的博士后和科研助理。有意申请者请将个人简历以邮件方式发送至lj.fang@siat.ac.cn或liang.chen@siat.ac.cn。

机构设置	研究队伍	学院	科学研究	合作交流	研究生/博士后	科研支撑	产业化	科学传播
机构简介	人才概况	计算机科学与技术工程学院	IBT介绍	国际合作	教育概况	实验动物管理	运行结构	工作动态
院长致辞	人才招聘	生物医学工程学院	论文	院地合作	招生信息	分析测试中心	转移转化	科普园地
理事会	人才动态	生命健康学院	专利		教学培养	实验室建设...	投资基金	科学教育
现任领导		药学院	项目		联合培养	日常环保工作	案例分享	
历任领导		合成生物学院	科研道德与伦理		学生活动		专利运营	
机构导航		材料科学与能源工程学院	集成技术期刊		博士后			



中国科学院
CHINESE ACADEMY OF SCIENCES

版权所有 中国科学院深圳先进技术研究院 粤ICP备09184136号-3

地址：深圳市南山区西丽深圳大学城学苑大道1068号 邮编：518055 电子邮箱：info@siat.ac.cn

