

PROTAC 靶向蛋白降解技术在精准护肤中的应用前景

朱佑民^{*}, 戴钰, 田云才, 田勇

上海致臻志臣科技有限公司 护肤研究部, 上海 201109

摘要 : PROTAC 精准靶向蛋白降解技术可以精准降解靶蛋白, 这意味着此技术可以用于降解对皮肤不友好的蛋白, 从而实现精准护肤。本文阐述了 PROTAC 分子的基本组成和作用机制, 探讨了 PROTAC 分子在护肤品领域的巨大应用前景, 旨在打破传统护肤技术的瓶颈, 开启真正精准护肤的新纪元。

关键词 : PROTAC; 靶向蛋白降解; 精准护肤

The Application Prospects Of PROTAC Targeted Protein Degradation Technology In Precision Skincare

Zhu Youmin^{*}, Dai Yu, Tian Yuncai, Tian Yong

Department of Skincare Research, Shanghai Zhizhenzhi Chen Technology Co., Ltd., Shanghai 201109

Abstract : PROTAC precise targeted protein degradation technology can accurately degrade target proteins, which means that this technology can be used to degrade proteins that are not friendly to the skin, thereby achieving precise skincare. This article elaborates on the basic composition and mechanism of PROTAC molecules, and explores the enormous application prospects of PROTAC molecules in the field of skincare products, aiming to break the bottleneck of traditional skincare technology and open up a new era of truly precise skincare.

Keywords : PROTAC; targeted protein degradation; precision skincare

前言

目前, 精准护肤已经成为刚需。很多护肤品纷纷打出精准护肤的旗号。可惜的是, 这些护肤品的功效机理非常不明确, 谈不上精准护肤。PROTAC 靶向蛋白降解技术的出现使精准护肤成为可能。PROTAC 靶向蛋白降解技术精准靶向并降解靶蛋白, 可以用来精准去除对皮肤不友好的蛋白, 从而实现精准美白、精准抗衰和精准抗炎等功效。最近, 朱佑民团队首先开发了用于护肤的更为安全的多肽型 PROTAC, 并发表了题为“New peptide PROTAC is triggering a revolution in precise targeted skincare”的文章^[1]。这在精准护肤领域有着里程碑式的意义。

PROTAC 分子具有高度的特异性, 可以准确识别和结合靶蛋白。这种特异性确保 PROTAC 分子能够准确靶向靶蛋白, 而不会影响非目标蛋白质。PROTAC 分子通过降解靶蛋白而不是简单地抑制靶蛋白来发挥作用, 其效果优于单纯的抑制作用。靶蛋白成功被降解后, PROTAC 分子会从复合物中释放出来。释放出的 PROTAC 分子可以继续结合下一个靶蛋白, 进入下一个降解循环, 相当于可以重复被利用。此特征使很低剂量的 PROTAC 分子就可以达到很强的降解作用。PROTAC 技术还具有可靶向“不可成药”靶点的特性, 大大拓宽了靶点的范围。

一、PROTAC 分子的组成

PROTAC 靶向蛋白降解技术是利用 PROTAC 分子实现靶蛋白的降解。PROTAC 分子由三部分组成: 靶蛋白配体、E3 泛素连接酶配体和两者之间的连接体。三者形成稳定的双功能三元复合物。PROTAC 分子的靶蛋白配体端可以与靶蛋白结合, E3 泛素连接酶配体端可以与 E3 泛素连接酶结合, 从而使靶蛋白在空间上接近 E3 泛素连接酶并被 E3 泛素连接酶泛素化。被泛素

化后的靶蛋白可以被细胞内的蛋白酶体识别和降解^[2](图 1)。PROTAC 分子的设计关键在于靶蛋白配体、E3 泛素连接酶配体和连接体的选择。浙江大学的侯廷军教授已经建立了 PROTAC 信息数据库 PROTAC-DB (<http://cadd.zju.edu.cn/protacdb/compound>), 方便我们设计需要的 PROTAC 分子。其中包括至少 3270 个 PROTAC、360 个靶蛋白配体、80 个 E3 泛素连接酶配体和 1500 个连接体, 以及所涉及 PROTAC 分子的化学结构、生物活性、理化性质、降解能力、亲和力和细胞活性^[3]。我们只

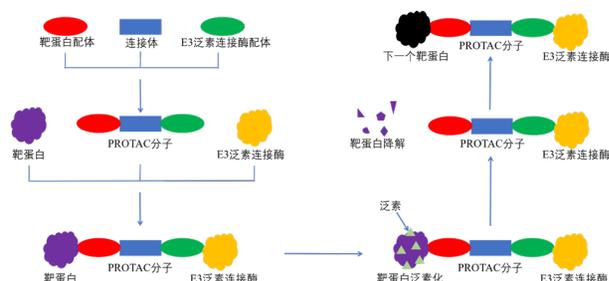
作者简介: 朱佑民 (1984.05 .08—), 男, 汉, 籍贯: 山东省泰安市岱岳区, 学历: 博士, 研究方向或工作领域: PROTAC 靶向蛋白降解。

需要在数据库中搜索相关的配体，并进行简单组装，即可合成所需的 PROTAC 分子。

二、PROTAC 靶向蛋白降解技术的基本原理

在细胞内，新的蛋白质不断产生，但总蛋白质的水平却保持稳定。这禁不住让我们感到疑惑：旧的蛋白质去哪里了？研究者猜测细胞内存在蛋白质降解系统。此系统是维持蛋白质动态平衡的关键。在真核细胞中，蛋白质降解主要通过泛素-蛋白酶体系统（UPS）进行。UPS 系统能够识别和降解错误折叠、受损或老化的蛋白质^[4]。

UPS 系统主要通过几个关键酶实现靶蛋白降解，包括 E1 泛素激活酶、E2 泛素结合酶、E3 泛素连接酶和 26S 蛋白酶体。E1 泛素激活酶可以激活泛素，此过程需要 ATP 参与；E2 泛素结合酶可以与活化的泛素和 E3 泛素连接酶结合；E3 泛素连接酶可以与靶蛋白结合，并将泛素连接到靶蛋白上，从而使靶蛋白被多聚泛素化标记；26S 蛋白酶体可以识别被多聚泛素化标记的靶蛋白，并将靶蛋白降解掉^[5]（图 1）。



> 图1 PROTAC 的分子结构和机理

PROTAC 分子包括靶蛋白配体、E3 泛素连接酶配体和连接体三部分。靶蛋白配体结合靶蛋白。E3 泛素连接酶配体结合 E3 泛素连接酶。靶蛋白被 E3 泛素连接酶多聚泛素化。多聚泛素化的靶蛋白被细胞内的蛋白酶体识别并降解。被释放出的 PROTAC 分子进入下一轮降解循环^[1]。

三、PROTAC 技术在精准护肤领域的应用潜力

将 PROTAC 技术应用于护肤领域，有望实现对护肤靶点的精准调控，从而提升护肤品的性能和效果。可以针对不同类型的皮肤问题设计针对不同靶点的 PROTAC 分子，从而实现精准解决皮肤问题，为护肤品的个性化定制提供了可能。

（一）PROTAC 技术在皮肤精准抗衰中的应用前景

皮肤老化是众多护肤问题中的一大难题，主要表现为皮肤松弛、皱纹增多、色斑形成等。皮肤老化主要是由于皮肤中的胶原蛋白等的流失造成的。而胶原蛋白的流失主要是因为细胞内的酶过度降解胶原蛋白导致的。针对皮肤老化，PROTAC 技术可以设计针对胶原蛋白降解酶的 PROTAC 分子，通过诱导这些酶的降解，减缓胶原蛋白的流失，从而改善皮肤松弛和皱纹问题。这为皮肤老化问题提供了新的解决方案。

降解胶原蛋白的最重要的酶是金属基质蛋白酶（MMPs）。

MMPs 中比较重要的是 MMP-1、MMP-2、MMP-3 和 MMP-9。典型的 MMPs 蛋白家族有着相似的结构域，包括大约 80 个氨基酸的前肽，170 个氨基酸的金属蛋白酶催化结构域，不固定长度的连接肽和约 200 个氨基酸的血红素蛋白结构域。MMP-1 的主要作用是降解 I 型和 III 型胶原蛋白。MMP2 和 MMP9 的主要作用是降解基底膜上的 IV 型胶原和明胶。MMP-3 可以降解多种细胞外基质成分，如蛋白多糖、胶原蛋白、弹性蛋白、纤维连接蛋白和层粘连蛋白等。当细胞内 MMPs 过度表达时，胶原纤维和弹性纤维的正常结构会遭到破坏，导致皮肤出现皱纹等衰老表现^[6]。利用 PROTAC 技术降解 MMPs，可以减少胶原蛋白的流失，从而达到抗衰的功效。

另外，PROTAC 抗衰还有一些其他靶点。例如，mTOR 可通过调控细胞自噬、影响线粒体功能、调控端粒缩短和慢性炎症加速心肌细胞的衰老。mTOR 还是细胞生长和代谢的关键调节器。皮肤衰老与过度激活 mTOR 信号通路有关。PROTAC 技术能特异性地降解 mTOR，从而抑制异常的细胞增殖和代谢，延缓皮肤衰老过程^[7]。P16 在衰老细胞中高表达。抑制 P16 的表达可以减慢端粒缩短进程，增强损伤修复能力，从而实现延缓衰老^[8]。过量表达 p53 会激活 p21，促进凋亡因子 Puma 和 Bax 等的表达，进而促进衰老和诱导细胞凋亡^[9]。利用 PROTAC 技术降解这些促衰老因子，也可以达到抗衰的功效。

（二）PROTAC 技术在皮肤精准美白中的应用前景

美白是护肤领域中的重要方向，对于保护皮肤健康、提升肌肤美感具有重要意义。皮肤色素沉着是因为皮肤在受到紫外线辐射、环境污染物或化学物质影响时，皮肤中的黑色素异常沉积导致的，如：雀斑、黄褐斑等。现有的美白成分往往效果有限，且可能伴随着副作用，如皮肤干燥、过敏等。寻找更安全、更有效的美白策略成为行业关注的焦点。PROTAC 技术可以作用于黑色素生成相关的蛋白，通过诱导这些蛋白的降解，减少黑色素的生成和沉积，从而达到美白的效果。

在皮肤美白领域，一些关键的美白靶点已经得到确认，如酪氨酸酶（TYR）和微小眼相关转录因子（MITF）。TYR 是黑色素合成的关键酶，它催化酪氨酸转化为多巴，多巴又氧化为多巴醌，多巴醌进而形成黑色素。黑色素被转移到基底细胞，然后随着表皮细胞的迁移而携带到整个表皮。抑制 TYR 的活性可以减少黑色素的生成，从而实现美白效果^[10]。MITF 也是黑色素形成的关键因素，相当于黑色素的总开关。MITF 通过调节 TYR 的表达和活性，调节黑素小体数量和大小，影响黑色素的生成^[11]。PROTAC 技术可以设计出特异性地针对这些靶点的分子，通过诱导它们的降解，从源头上减少黑色素的产生。唐卓等开发了靶向 TYR 的 PROTAC 分子。此 PROTAC 分子通过不同种类和链长的连接体将 TYR 抑制剂与 E3 泛素连接酶配体偶联在一起，可以有效靶向斑马鱼细胞中的 TYR，降低 TYR 的含量，减少黑色素生成。通过动物模型验证，此 PROTAC 分子的效果好于市场及临床上常用的皮肤美白化妆品新原料及皮肤疾病治疗药物^[12]。

（三）PROTAC 技术在皮肤精准抗炎中的应用前景

皮肤炎症是皮肤对各种刺激或感染的生理反应，其病因多种

多样,包括微生物感染(如细菌、病毒、真菌和寄生虫)、过敏反应(如接触性皮炎)、自身免疫疾病(如银屑病)、物理或化学刺激(如烧伤、创伤或化学物质暴露)。皮肤炎症常常伴随着红肿、瘙痒、刺痛、红斑和皮疹等不适症状。针对炎症问题,可以设计针对炎症介质的 PROTAC 分子,通过诱导这些介质的降解,减轻炎症反应。PROTAC 技术还可以作用于敏感肌肤相关的蛋白,降低皮肤敏感性,增强皮肤屏障功能。

细胞中,皮肤炎症是由炎症因子引起的。这些炎症因子包括 IL4、IL6、IL8、TNF- α 、TRPV1、TRPV4、NF- κ B 和 COX-2 等。例如,IL-6 是一种功能广泛的多效性细胞炎症因子,属于白细胞介素家族。它由多种细胞产生,包括纤维母细胞、单核/巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等。IL-6 与皮肤炎症的多种病因有关,如皮肤损伤、细菌感染等。皮肤损伤或感染后,IL-6 水平会迅速升高,参与炎症反应。IL-6 可以刺激骨髓细胞产生更多的多形核白细胞,进而加剧炎症反应^[13]。TNF- α 是肿瘤坏死因子,主要由活化的巨噬细胞、T 淋巴细胞和自然杀伤细胞等免疫细胞产生,在皮肤炎症中起着至关重要的作用。TNF- α 能够引发血管内皮细胞的活化,促进血管扩张和渗透性增加,从而导致炎性细胞的浸润和炎症细胞介导的病变形。这种炎症反应在银屑病的皮损中表现为局部红斑、肿胀和疼痛等症状。TNF- α 通过与其受体结合,激活多种炎症信号通路,如 NF- κ B、MAPK 等。这些信号通路的激活进一步促进了炎症介质的产生和炎症反应的发生,形成了一个恶性循环,加剧了皮肤炎症的进程。TNF- α 还能够诱导其他炎症介质的产生和释放,如 IL-1 β 、IL-6 等。这些炎症介质与 TNF- α 相互作用,共同参与了皮肤炎症的炎症反应和病理生理过程^[14]。TRPV1 与敏感性皮肤的发生机制密切相关,它参与了皮肤感觉神经功能失调、血管反应性增高、免疫及炎症反应等多个方面。TRPV1 可以感受温度、化学物质(如辣椒素)等多种外界刺激,从而触发神经源性炎症反应。当 TRPV1 被激活时,它可以促进神经肽的释放,这些神经肽在皮肤炎症中发挥重要作用,能够引发血管扩张、炎症细胞浸润等炎症反应。TRPV1 可以激活下游的炎症信号通路,如 NF- κ B、MAPK 等,进一步促进炎症介质的产生和释放,加剧皮肤炎症的进程^[15]。利用 PROTAC 技术可以降解这些炎症因子,达到抗炎的功效。

四、问题与思考

PROTAC 技术用于护肤品时,最重要的挑战就是如何保证精准性和安全性。提高精准性的同时也提高了安全性。提高 PROTAC 分子的精准性主要包括优化靶蛋白配体、优化 E3 泛素连接酶配体和优化连接体。优化靶蛋白配体和 E3 泛素连接酶配体可以确保 PROTAC 分子对靶蛋白和 E3 泛素连接酶有高度特异性和亲和力,降低对非目标蛋白的误识别。优化连接体的结构可以提高 PROTAC 分子的稳定性、渗透性和代谢稳定性^[16]。另外,用纯生物多肽型的 PROTAC 分子代替化合物型的 PROTAC 分子可以大大增加 PROTAC 分子的安全性。

五、PROTAC 技术在护肤行业的应用前景展望

PROTAC 分子的精准靶向降解蛋白的作用机制,使我们看到了它在精准护肤领域的巨大潜力。PROTAC 技术能够实现精准降解皮肤中的不友好蛋白,实现精准抗衰、美白和抗炎等功效。这种精准调控不仅有助于提高护肤品的功效,还能减少不必要的副作用和刺激,使产品更加温和、安全。这有望打破传统护肤技术的瓶颈。PROTAC 技术的创新应用将催生出一系列新型的护肤产品,这些产品将具有更高的功效和更好的个性化使用体验,从而吸引更多的消费者关注和购买。随着 PROTAC 技术的进步,我们有理由相信,PROTAC 技术将在未来的护肤领域发挥越来越重要的作用。它将为我们的带来更加安全、高效、精准的护肤产品,让每一位消费者都能享受到定制化的精准护肤体验。精准护肤的新纪元已经开启。

参考文献:

- [1] Zhu, Y.M., Dai, Y., Tian, Y.C., Tian, Y. New peptide PROTAC is triggering a revolution in precise targeted skincare. 2023, Preprint.
- [2] Chen, S., Zheng, Y., Liang, B., Yin, Y., Yao, J., Wang, Q., Liu, Y. and Neamati N. The application of PROTAC in HDAC. *Eur J Med Chem.* 2023, 260:115746.
- [3] Weng G, Cai X, Cao D, Du H, Shen C, Deng Y, He Q, Yang B, Li D, Hou T. PROTAC-DB 2.0: an updated database of PROTACs. *Nucleic Acids Res.* 2023, 51(D1):D1367-D1372.
- [4] Han, D., Wang, L., Jiang, S. and Yang, Q. The ubiquitin-proteasome system in breast cancer. *Trends Mol Med.* 2023, 29(8), 599-621.
- [5] PROTAC technology: A new drug design for chemical biology with many challenges in drug discovery. *Drug Discov Today.* 2023, 28(1):103395.
- [6] Bou Ghanem GO, Koktysh D, Baratta RO, Del Buono BJ, Schlumpf E, Wareham LK, Calkins DJ. Collagen Mimetic Peptides Promote Repair of MMP-1-Damaged Collagen in the Rodent Sclera and Optic Nerve Head. *Int J Mol Sci.* 2023, 24(23):17031.
- [7] 庞树朝, 陈美玲, 张军平. 基于 AMPK α /mTOR/p70S6K 通路探讨补肾抗衰片类脂联素受体激动剂样作用干预人主动脉平滑肌细胞增殖的机制 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(10):4711-4716.
- [8] 郑文婕, 董坦君, 张宗玉. 细胞衰老的重要通路: p16-(INK4a)/Rb 和 p19-(ARF)/p53/p21-(Cip1) 信号途径 [J]. 生命的化学, 2002, (04):314-316.
- [9] 闫海龙, 龚勇珍. 氧化应激及 p16 和 p53/p21 与细胞衰老关系的研究进展 [J]. 医学综述, 2011, 17(05):682-685.
- [10] 栗瑞斌, 王倩, 张雷杰, 等. 负载酪氨酸酶抑制剂的牛奶外泌体抑制酪氨酸酶活性及黑色素生成研究 [J]. 天津医科大学学报, 2022, 28(04):348-352+371.
- [11] 朱翠翠. 调节黑色素生成的主要信号通路 [J]. 日用化学品科学, 2023, 46(07):61-70.
- [12] 唐卓, 付丁强, 袁奕, 等. 靶向降解酪氨酸酶的 PROTAC 及其应用 [P]. 四川省, 2023, CN202111043833.2.
- [13] 蒋卓育, 王宇嘉, 张悦, 等. IL-6/IL-6R 抑制剂在免疫炎症性皮肤病的应用 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2024, 40(02):145-149.
- [14] Yixi Y, Yujin Z, Xun C, et al. Khasianine ameliorates psoriasis-like skin inflammation and represses TNF- α /NF- κ B axis mediated transactivation of IL-17A and IL-33 in keratinocytes. [J]. *Journal of ethnopharmacology*, 2022, 292115124-115124.
- [15] Tengfei X, Mingzhong S, Chuanxiang Z, et al. TRPV1: A promising therapeutic target for skin aging and inflammatory skin diseases [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, 141037925-1037925.
- [16] 高晶, 杨镭, 雷书敏, 等. 用于精准蛋白降解和癌症治疗的刺激响应型 PROTAC 进展 (英文) [J]. *Science Bulletin*, 2023, 68(10):1069-1085.