

“生物雷达”科技安全护肤: 创新型肽 PROTAC

朱佑民* 戴钰 徐玉华 田云才 田勇
上海致臻志臣科技有限公司 护肤研究部

DOI:10.12238/bmtr.v7i1.11785

[摘要] 肽PROTAC就像是一个“雷达”,可以精准“扫描”识别靶蛋白,并促进靶蛋白被标记,从而间接促进靶蛋白对细胞自身泛素-蛋白酶体系统的利用,进而促进靶蛋白代谢。本文详细介绍了肽PROTAC的关键组成成分和“雷达”式护肤机制,消除了人们对肽PROTAC的误解和担忧,并阐述了肽PROTAC相比传统护肤成分的优势及其在精准护肤方面的潜在应用价值,展望了其未来的发展前景,有望掀起安全精准护肤的新浪潮。

[关键词] 肽PROTAC; 雷达; 精准护肤

中图分类号: Q74 文献标识码: A

Biological Radar Technology for Safe Skincare: Innovative Peptide PROTAC

Youmin Zhu* Yu Dai Yuhua Xu Yuncai Tian Yong Tian

Department of Skincare Research, Shanghai Zhizhenzhichen Technology Co., Ltd.

[Abstract] Peptide PROTAC is like a "radar" that can accurately identify target proteins and promote their labeling, thereby indirectly promoting the metabolism of target proteins by the cell's own ubiquitin proteasome system. This review provides a detailed introduction to the key components and "radar" skincare mechanism of peptide PROTAC, eliminating people's misunderstandings about peptide PROTAC. It also elaborates on the advantages of peptide PROTAC over traditional skincare ingredients and its potential application value in precision skincare, and looks forward to its future development prospects. Peptide PROTAC are expected to trigger a new wave of safe and precise skincare.

[Key words] Peptide PROTAC; Radar; Precision Skincare

细胞内总有新的蛋白在不断合成,错误的、损伤的或过多的蛋白在不断代谢。这种蛋白质的合成和代谢使细胞内的蛋白处在一个相对的稳态。而维持蛋白质稳态的关键系统就是细胞本身的泛素-蛋白酶体系统(UPS)。UPS主要由几个关键组件构成:泛素(Ubiquitin, Ub)、泛素活化酶(Ubiquitin-Activating Enzyme, E1)、泛素结合酶(Ubiquitin-Conjugating Enzyme, E2)、泛素连接酶(Ubiquitin Ligase, E3)、26S蛋白酶体(Proteasome, PS)以及去泛素化酶(Deubiquitylating Enzymes, DUBs)。Ub就像个“标签”,主要功能是结合并标记靶蛋白。E1可以将Ub活化。E2负责将Ub传递给E3。E3能够催化Ub转移到靶蛋白上,在靶蛋白上形成多聚泛素链。PS是一种酶,它就像“垃圾处理站”,具有蛋白质代谢能力^[1]。如果可以有效利用细胞自身的UPS,将会给护肤行业的发展注入新的力量。肽PROTAC就是问题的答案。

1 肽PROTAC的组成

肽PROTAC分子由靶蛋白结合肽(Target protein binding peptide, TPBP)、E3泛素连接酶结合肽(E3 ubiquitin ligase

binding peptide, E3BP)、连接肽(linker peptide, LP)和透皮肽(Skin penetrating peptide, SPP)组成。TPBP的核心功能在于能够特异性识别并结合靶蛋白。E3BP可以特异性与E3结合,靶蛋白有机会在空间上与E3靠近,促进了靶蛋白被泛素化标记。LP负责将SPP、TPBP和E3BP连接在一起。SPP是肽PROTAC分子特有的,可以帮助护肤成分穿透皮肤屏障^[2]。

2 肽PROTAC“雷达”式作用机制解析

肽PROTAC的作用机制可以形象地比喻为一个“雷达”,旨在通过精准“雷达”式地“扫描”靶蛋白,从而实现促进靶蛋白被细胞自身的Ub所标记,进而促进靶蛋白进入细胞自身的UPS系统而被代谢。

2.1 SPP: 运送“雷达”的“船”

SPP作为肽PROTAC的辅助工具,犹如运送“雷达”的“船”,它可以使不容易透皮的大分子克服皮肤屏障的阻碍顺利进入真皮层。透皮肽能够与皮肤屏障中的特定受体或通道结合,从而改变皮肤屏障的通透性,为大分子物质打开一条“绿色通道”。这一过程不仅提高了大分子物质的经皮传递效率,还显著减少了

传统注射方式所带来的不便。典型的SPP主要有TD-1, SPACE和Magainin等^[2]。例如, Zhu等利用透皮肤TD-1将药物的透皮能力提高了4.48倍,从而提高了药物的生物利用度,并显著提高了药物对黑色素瘤的治疗作用^[3]。在美容和化妆品领域,透皮肤被用于提高活性成分的透皮能力,促进吸收,强化产品功效。

2.2 TPBP: “雷达”的“扫描器”

TPBP就像“雷达”的“扫描器”,也是“雷达”行使功能的关键所在。TPBP可以迅速“扫描”并识别靶蛋白,在人体细胞几万种蛋白质中将靶蛋白挑选出来。为了确保这一“扫描”特性的精准性和与靶蛋白作用的稳定性,TPBP通常经过精心设计,确保其对靶蛋白有较强的亲和力。它能够识别靶蛋白的序列结构,与其形成牢固的结合^[2]。

2.3 E3BP: “雷达”的“信号器”

E3BP是一段能够与E3特异性结合的多肽。E3BP与E3的相互作用类似于TPBP与靶蛋白之间的相互作用。当E3BP与E3结合时,它们可以作为一种分子桥梁,将E3招募到特定的靶蛋白附近,从而促进E3将Ub分子传递给靶蛋白,给靶蛋白做上标记。这一过程类似于“雷达”将“扫描”到的信息以信号形式发送给“标签机”,指挥“标签机”去贴“标签”。“标签机”和“标签”就是细胞内原有的E3和Ub。

可见,肽PROTAC的作用机理只是行使“雷达”的功能,即对“目标”的“扫描”(图1)。而对靶蛋白的标记过程以及对靶蛋白的代谢都是细胞自身的机制。肽PROTAC本身并不直接行使靶蛋白的标记和代谢功能,这消除了人们对肽PROTAC的误解和担忧。另外,肽PROTAC的精准靶向“扫描”使其只针对靶蛋白,而不会影响其他蛋白。肽PROTAC的生物肽本质使其在细胞内最终会被降解成氨基酸,进一步提高了其安全性(表1)^[2]。

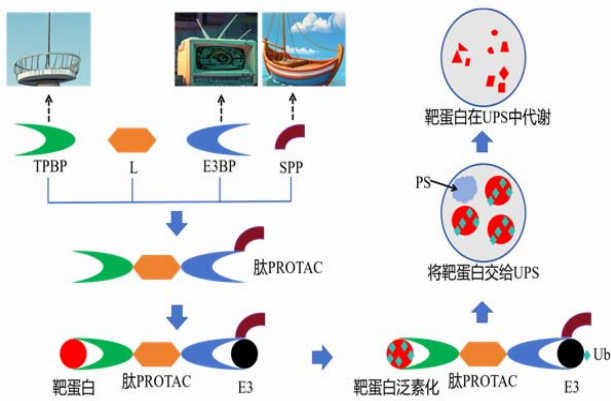


图1 肽PROTAC的分子结构和“雷达”机理

SPP就像“船”,作为运送肽PROTAC穿透皮肤的工具。TPBP就像“雷达”的“扫描器”,可以识别靶蛋白。E3BP就像“雷达”的“信号器”,可以指挥E3将Ub传递给靶蛋白,给靶蛋白加“标签”。肽PROTAC行使完功能后,被标记的靶蛋白进入细胞自身的UPS系统并被PS代谢。TPBP: 靶蛋白结合肽; L: 连接肽; E3BP: E3泛素连接酶结合肽; SPP: 透皮肤; E3: E3泛素连接酶; Ub: 泛素; UPS: 泛素-蛋白酶体系统; PS: 蛋白酶体。

表1 肽PROTAC的安全性

	安全性表现
本质	生物肽
功能	只起“雷达”式“扫描”功能,不直接代谢靶蛋白
靶向性	高度靶向性和特异性
生物降解性	最终会被降解成氨基酸

3 肽PROTAC相比传统护肤成分的优势

表2 肽PROTAC与传统护肤成分的比较

	传统护肤成分	肽PROTAC
靶向性	不高	极高,靶点确定
选择性	不高	极高
功效	不显著	显著
功效的预见性	难	提前预见
设计性	无	可设计并具有灵活性
成靶	难成靶	非常容易成靶
创新性	不高	高
科技含量	不高	高
更新迭代	不快	快
可进化性	不高	可快速定向进化

传统护肤成分主要包括小分子化合物、植物提取物、多肽、维生素及其衍生物等。它们的作用方式的靶向性不高,且效果有限。相比之下,肽PROTAC对靶蛋白有极高的靶向性,能够特异性地“扫描”特定的靶蛋白,而不影响其他无关的蛋白质,减少了潜在的副作用风险^[2]。传统护肤成分只能在对其做一系列的功测试后,发现并宣称其某方面的功效。而肽PROTAC所针对的靶点是提前确定的,在开发产品之前就可以提前预知其功效^[2]。肽PROTAC是针对功效被设计的。因为靶点和针对靶点的结合肽有多种选择,所以肽PROTAC的设计非常灵活^[2]。传统护肤成分对很多靶点“难成靶”。而肽PROTAC可以针对靶蛋白的不同位点设计相应的结合肽,使得原本不是靶点的蛋白变为靶点^[2]。传统护肤成分的研发往往依赖于已知的生物活性物质,创新性有限。而肽PROTAC可以利用AI等技术根据不同的皮肤问题设计出针对性更强的分子,加速了肽PROTAC的更新迭代^[2]。研究者可以大规模设

针对同一个靶点的肽PROTAC分子,然后筛选功效最强的那一个。这意味着肽PROTAC可以被快速进化,与酶的定向进化技术(2018年诺贝尔奖技术)如出一辙^[2]。

4 肽PROTAC在精准护肤中的应用前景

4.1 精准美白

酪氨酸酶(Tyrosinase, TYR)是黑色素合成的关键酶,它催化酪氨酸转化为多巴醌,进而形成黑色素。小眼畸形相关转录因子(MITF)可以调控黑色素细胞中多个基因的表达,包括酪氨酸酶和其他与黑色素合成相关的酶^[4]。肽PROTAC可以“扫描”这些靶蛋白并促进其加“加标签”,然后交给细胞自身的UPS去处理这些蛋白,从而实现美白功效。

4.2 精准抗衰

胶原蛋白是皮肤中最重要的结构蛋白之一,它赋予皮肤弹性和支撑力。随着年龄的增长,胶原蛋白的合成速度逐渐减慢,而代谢速度却加快,导致皮肤失去弹性和紧致度,出现皱纹和松弛。基质金属蛋白酶(MMP)是代谢胶原蛋白导致皮肤衰老的关键酶^[5]。肽PROTAC通过特异性地“扫描”并促进与老化相关靶蛋白“加标签”,从而间接促进其代谢,能够有效改善皮肤的弹性和紧致度,减缓皮肤老化。

4.3 精准抗炎

核因子 κ B(NF- κ B)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是重要的促炎因子,能够激活一系列促炎基因的表达,导致炎症介质的释放,进而引发皮肤的炎症反应。肽PROTAC通过特异性地“扫描”并间接调控这些靶蛋白的“标签”化和代谢,能够有效抑制炎症的发生和发展^[6]。

5 结语

肽PROTAC通过“雷达”式“扫描”靶蛋白,诱导靶蛋白“加

标签”,从而利用细胞自身的UPS精准对皮肤不友好的蛋白进行代谢,具有良好的生物安全性。这迎合了消费者对精准解决皮肤问题的期望。然而,目前市场上普遍缺乏精准护肤的产品。展望未来,精准护肤必定是未来护肤品的必经之路。肽PROTAC技术是解决此问题的答案。相信肽PROTAC必将成为未来安全精准护肤之星。

[参考文献]

[1] Müller L, Hoppe T. UPS-dependent strategies of protein quality control degradation[J]. Trends Biochem Sci, 2024, 49(10): 859-874.

[2] 朱佑民, 戴钰, 田云才, 等. PROTAC靶向蛋白降解技术在精准护肤中的应用前景[J]. Medical Research and Practice, 2024, 2(6): 5.

[3] Zhu Y, Xiao W, Zhong W, et al. Study of the skin-penetrating promoting effect and mechanism of combined system of curcumin liposomes prepared by microfluidic chip and skin penetrating peptides TD-1 for topical treatment of primary melanoma[J]. Int J Pharm, 2023, 643: 123256.

[4] 晏翠, 陈志雄, 洪妮, 等. 化妆品抑制黑色素生成的机理研究进展[J]. 广东化工, 2024, 51(21): 91-92+62.

[5] 赵锦燕, 王雪皎, 李斐, 等. 前列腺宁调控基质金属蛋白酶降解胶原蛋白对前列腺增生治疗的影响[J]. 世界中医药, 2024, 1-9.

[6] 杨玲. 慢性皮炎中GR α 、NF- κ B、TNF- α 和IL-1 β 的表达[D]. 第三军医大学, 2006.

作者简介:

朱佑民(1984--), 男, 汉族, 山东省泰安市岱岳区人, 从事的研究方向或工作领域: 肽PROTAC精准护肤。