

找到治白癜风的“路”后，他们开发出新药

● 本报记者 王昊昊

白癜风是一种色素脱失疾病，其主要病理特征是皮肤黑色素细胞功能丧失，无法正常分泌黑色素，导致皮肤表层出现白斑。通俗地说，就是白癜风患者体内的黑色素细胞受损了。

多肽药物合成技术已日臻成熟，但人体内的酶容易将多肽降解，多肽在体内停留时间过短是阻碍多肽成药研发的关键。湖南大学生命医学交叉研究院史俊峰教授课题组发现了一种类似“乐高”的可自动组装的多肽分子，其形成的类似果冻的凝胶能极大提高其在人体内的停留时间。该多肽能激活黑色素生成通路并有效治疗白癜风。

近日，这一成果发表在 *ACS Nano* 上，湖南大学生命医学交叉研究院硕士研究生朱辞和博士研究生李婷婷为第一作者，史俊峰为通讯作者。

找到调控黑色素细胞的“路”

白癜风是一类较为普遍的疾病，其全球发病率为 0.5% 至 2.0%。据统计，我国目前约有 3000 万白癜风患者，其中青壮年为首要发病人群。

“那些标榜有各种秘方、偏方的白癜风医院大多缺乏有效药物。”史俊峰说，目前美国食品和药物管理局、欧洲药品管理局均未批准任何用于治疗白癜风的特效药物。临床上对于白癜风的治疗可分为光照治疗、手

术治疗和局部治疗，但其副作用大且易复发。因此，开发新的药物治疗白癜风至关重要。

黑素皮质素受体(MCR)是一种 G 蛋白偶联受体，共有 5 个亚型(MC1R-MC5R)，分别调控不同的生理功能。其中 MC1R 与皮肤和毛发色素沉着密切相关，因此 MC1R 是白癜风治疗的潜在靶点。

MC1R 与促黑素细胞刺激素 MSH 结合可刺激黑色素细胞，通过一系列级联反应合成黑色素。但 MSH 有三个亚型，单个亚型可同时调控几个 MCR 成员，不具备特异性。因此，开发一种能专门调控 MC1R 的药物非常关键。

“MSH 不光可调控色素生成，还可以调控食欲、性欲、免疫等生理活动，其调控机制复杂、不够‘专一’。我们要做的就是找到一条调控 MC1R 的专属通路，让药物精准‘带路’去治疗白癜风。”史俊峰说。

合作研究团队在前期工作中发现 γ -MSH 类似物在 MC1R 上有较好的选择性和效率。可惜的是，该线性多肽容易降解，半衰期短，一般不足 30 分钟便没了药效，难以成药。

发现能自组装的“乐高”多肽

多肽是蛋白质水解的中间产物。人体内的酶可以降解多肽，其稳定性

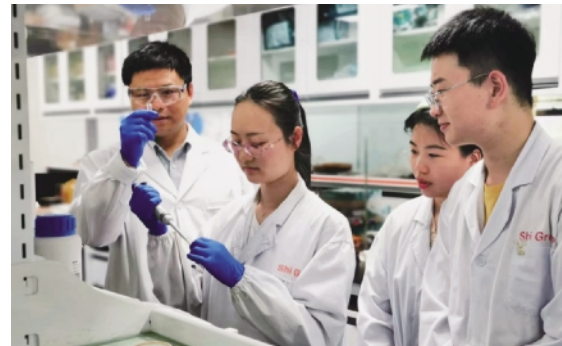
差是限制多肽成药的关键原因。截至 2020 年底，全球市场上约有 80 多种多肽药物，其中很大一部分靶点是针对 G 蛋白偶联受体家族。

“G 蛋白偶联受体家族的成药可能性很大，我们一直在有针对性地关注它。”史俊峰说，在开展

了大量实验的基础上，课题组偶然发现了一种多肽 MC1R 激动剂，它能够在生理条件下自动组装并形成凝胶。激动剂是相对于抑制剂而言的，它是一类能够增强活性的分子。

多肽 MC1R 激动剂的功能，就是激活 MC1R 并使其合成更多的黑色素。“这些激动剂能够像自动组装的乐高(砖头)一样，自发驱动组装形成新的具有特定结构的聚合物(大房子)。”史俊峰说，人体的酶可以降解单个多肽分子，但当多肽自动组装后，它就好比从一根筷子变成一捆筷子，酶也就“折不断”一把筷子。

在细胞层面验证药物功能后，团队成员朱辞和王卓乐半夜赶往屠宰场获取刚屠宰的猪皮进行实验。结果发现，该激动剂特异性结合 MC1R 后，通过上调酪氨酸酶活性、酪氨酸相关蛋白和酪氨酸酶的蛋白表达水平促进黑色素



史俊峰(左一)和团队成员开展相关实验。受访者供图

的生成。在猪皮及小鼠皮肤上均能有效促进黑色素生成，且凝胶制剂比游离多肽分子具有更好的药效。

“以前的多肽药物不到半小时就被降解，新开发的凝胶制剂在牛血清蛋白中 48 小时依然有 50% 存留。”史俊峰表示。

目前，该凝胶制剂正在进行透皮给药研究，并申报了 PCT 专利和中国专利，还获得了生物医药公司的资助，正在进行临床转化研究。“患者往往对注射药物的接受度不高，所以我们将其做成了微针以减少注射带来的疼痛，希望后期能进一步将其做成像化妆品一样的涂抹制剂，涂一下即可治疗白癜风。”史俊峰说。

据介绍，该成果首次系统性研究了通过调控 MC1R 的功能治疗白癜风，为白癜风的治疗提供了候选新药。

相关论文信息：<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsnano.3c01960>

新方法解析碳纳米材料在肠道代谢全过程

本报讯 近日，国家纳米科学中心研究员陈春英课题组在肠道微生物发酵人工合成碳纳米材料生成内源有机代谢产物方面取得重要进展。相关研究发表于美国《国家科学院院刊》。

肠道微生物控制的生物代谢过程决定外源碳纳米材料在宿主体内的最终命运。然而，对于碳纳米材料和肠道内的诸多组分，如食物、碳水化合物、蛋白和脂质等分子以及碳元素，传统方法无法实现其在肠道内代谢转化过程的精准分析。

“为解决这一难题，我们建立了稳定同位素 ^{13}C 骨架标记与代谢流同位素示踪的创新分析方法，明确解析了碳纳米材料在肠道内的‘前世今生’。”该论文第一作者、国家纳米科学中心副研究员崔雪晶说。

在该研究中，团队首先发现肠道微生物能够降解两种人工合成碳纳米材料——单壁碳纳米管和氧化石墨烯。通过筛查这两种碳纳米材料口服暴露后宿主肠道的代谢产物，发现乙酸和丁酸等短链脂肪酸含量明显升高。团队进一步建立氧化石墨烯同位

素代谢流示踪新方法，分析鉴定出 ^{13}C -氧化石墨烯降解后通过 ^{13}C -丙酮酸途径生成 ^{13}C -丁酸整个代谢链条的产物，证实了碳纳米材料类似于膳食纤维能够作为碳源被肠道微生物所利用，降解发酵后进入丙酮酸代谢途径，最终生成丁酸的代谢机制。其中，多种关键的微生物代谢酶，包括己糖激酶、丙酮酸激酶、丙酮酸脱氢酶和丁酸激酶等，都参与了碳纳米材料发酵生成丁酸的过程。微生物测序揭示产丁酸菌是利用碳纳米材料生成丁酸的优势菌种。

该研究发表后被《自然》杂志作为亮点进行报道。该研究基于建立的创新分析方法，首次明确了碳纳米材料的源端-中端-终端代谢全流程，突破传统微生物只能利用碳水化合物合成有机丁酸分子的认知，证实肠道微生物能够利用人工合成碳纳米材料作为碳源生成内源有机代谢产物，揭示了体内碳纳米材料新的生物学命运，为拓展碳纳米材料应用场景提供了重要理论支撑。

(张双虎)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1073/pnas.2218739120>