

张志伟-未来三年研究计划

1. 研究目标

本项目拟计划针对现阶段光控药物激发波长短、生物毒性大、多性能协同设计策略匮乏等难题，开发新型生物窗口光致变色染料新母体，并进一步构建高性能光控药物，满足光药理学的活体临床应用需求，推动光药理学疗法从概念走向临床应用。

2. 研究背景

光药理学是基于光致变色功能染料的一种新兴光疗理念，通过光照改变药物活性中心与靶标蛋白间亲和作用力，实现药物活性的远程动态调控，有望提升药物治疗选择性，在疾病精准治疗方面展现出巨大应用前景。然而，现阶段光控药物主要基于传统光致变色染料（偶氮苯、二芳基乙烯等），不可避免地需要紫外光激发。紫外光组织穿透力差且具有致癌性，容易诱发基因突变。可见光（400 nm-600 nm）虽然满足浅表组织的应用研究，但组织穿透力有限（ < 0.4 cm），无法满足深层组织及活体相关光控应用。生物窗口波长（650 nm-1100 nm）在组织内不易散射，具有生物毒性低、组织穿透力强（ ~ 2 cm）等优点，是满足深层组织、活体内的高时空分辨精准光调控的理想光源。此外，现阶段光控药物缺乏多性能协同的高效设计策略，无法兼顾光控药物生物活性及染料的光反应效率，难以实现治疗与调控“双赢”。因此，构建生物窗口光致变色染料新母体，开发光控药物设计新策略，协同提升光反应性能与药物活性，创制满足活体应用需求的高性能光控药物是光药理学研究领域亟待解决的关键科学问题。

3. 研究内容

1) 生物窗口光致变色染料新母体构建

在前期可见光光致变色染料分子的基础上，引入大 π 共轭单元，采用“烯桥-侧链”融合策略，开发生物窗口光致变色染料新母体；染料分子工程研究揭示光致变色染料结构-光反应性能之间的构效关系，为光控药物设计提供分子基础。

2) 光控药物设计及性能优化

以上述生物窗口光致变色染料为基础，构建新型生物相容光控药物分子，探究不同异构体对神经离子通道蛋白活性的光调控效率；通过分子对接/动力学模拟，归纳光控药物分子不同异构体与靶标蛋白作用机制，归纳光控药物分子结构对蛋白活性影响规律。

3) 光控药物活体应用探究

探究光控药物在组织/活体层面的光调控效率，筛选高性能光控药物分子尝试临床研究。

4. 预期成果

本项目将力争开发 1-2 类生物窗口光致变色新母体，揭示母体分子光反应机理，建立光致变色分子结构-性能的构效关系，并进一步构建具有良好生物相容性的新型光控药物，在细胞及活体层面实现对目标离子通道的高效光药理学调控，推动光药理学从概念走向临床应用。未来三年力争在领域权威期刊发表高水平论文 3-5 篇，申请发明专利 2-3 项，培养研究生 4-6 名。