

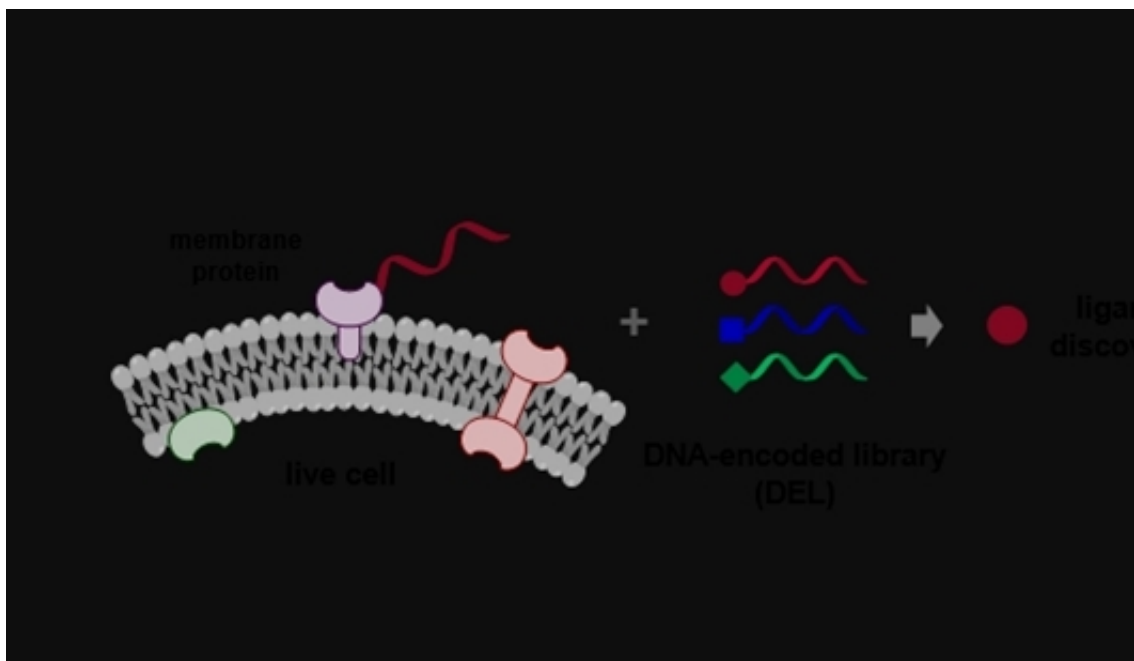
新策略让膜蛋白靶标有望成药

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/12237.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

新策略让膜蛋白靶标有望成药。



DNA介导的亲和性标记帮助实现了活细胞表面膜蛋白靶标的特异性标记。



细胞膜就像一个巨大的、复杂的、不可预知的海洋。膜蛋白是海洋中的岩石和岛屿。用DNA标签标记膜蛋白靶标，就像在靶标蛋白上有一座灯塔，引导特异性筛选DNA编码的化学文库，以发现药物。图片来源：香港大学

近日，香港大学、重庆大学及上海第二军医大学等机构研究人员合作，共同就靶向活细胞表面膜蛋白提出新的药物策略。该研究提供了一种针对膜蛋白发现配体分子和抑制剂的有效方法，解决了传统研究中以膜蛋白为靶标进行药物研发的难题。相关论文刊登于《自然—化学》。

存在于细胞表面的膜蛋白，具有多种对细胞和生物组织至关重要的生物功能，因此，许多疾病均与膜蛋白功能异常有关。但针对膜蛋白的药物开发仍然面临巨大的挑战，这主要源于细胞膜的特殊结构和性质。此外，膜蛋白难以通过人工表达纯化的方式来研究，这是因为在离开细胞的环境

后，膜蛋白会失去重要的生物特质，并可能会因此失去生物活性。实际上，在制药行业中，膜蛋白一直被认为是一种不可成药的药物靶标。

研究人员利用先前开发的一种DNA介导的亲合性标记（DPAL）方法，克服了靶标蛋白特异性的问题，并利用了基于DNA的探针体系，实现了活细胞表面膜蛋白靶标的特异性标记，采用DNA作为信标，在目标膜蛋白上安装一个跟踪器实现筛选靶标特异性。

针对药物筛选中往往需要较高的靶标浓度来促进平衡移动，以捕获高结合力的配体分子，而通常膜蛋白在细胞表面的丰度远远低于所需。为了解决这个问题，该团队采用了一种新的策略，使得靶蛋白的DNA标签与分子库中DNA序列互补，提高了膜蛋白靶标的有效浓度；也就是说，跟踪器不仅可以帮助找到靶标，还可以吸引分子库中的化合物聚集在目标周围，完成药物筛选。

在论文中，团队详述了他们的研究方法，并且用一个含有3042万化合物的DEL，对抗癌药物的三个重要靶蛋白：叶酸受体（FR）、碳酸酐酶12（CA-12）及表皮生长因子受体（EGFR）进行了筛选研究。该方法有望更广泛地应用于多种膜蛋白靶标，例如可以对一些经典药物靶蛋白进行研究，如GPCR和离子通道，在活细胞环境中利用DEL来发现新颖的药物先导化合物。（来源：中国科学报 唐凤）

相关论文信息：<http://dx.doi.org/10.1038/s41557-020-00605-x>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：Yan Cao 来源：《自然—化学》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发