
上海药物所等开发出ABPP-CoDEL技术用于发现靶向酪氨酸的苗头化合物

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/24705.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！

10月20日，中国科学院上海药物研究所陆晓杰团队和谭敏佳团队，联合复旦大学药学院周璐团队，在《美国化学会志》(JACS)上，发表了题为*ABPP-CoDEL: Activity-Based Proteome Profiling-Guided Discovery of Tyrosine-Targeting Covalent Inhibitors from DNA-Encoded Libraries*的研究文章。该研究开发了结合基于活性的蛋白质组分析 (Activity-based Protein Profiling, ABPP) 技术和DNA编码化合物库 (DNA Encoded Library, DEL) 技术的“ABPP-CoDEL”技术，用于发现共价苗头化合物，并应用这一方法为一系列蛋白找到靶向酪氨酸的共价苗头化合物。

共价小分子药物已成为小分子药物研发的重要模式，如何快速、高效的发现共价苗头化合物，是加快共价小分子药物研发的关键步骤之一。目前，共价小分子药物的研发集中在靶向半胱氨酸，开发靶向不同氨基酸的共价小分子药物具有重要意义。

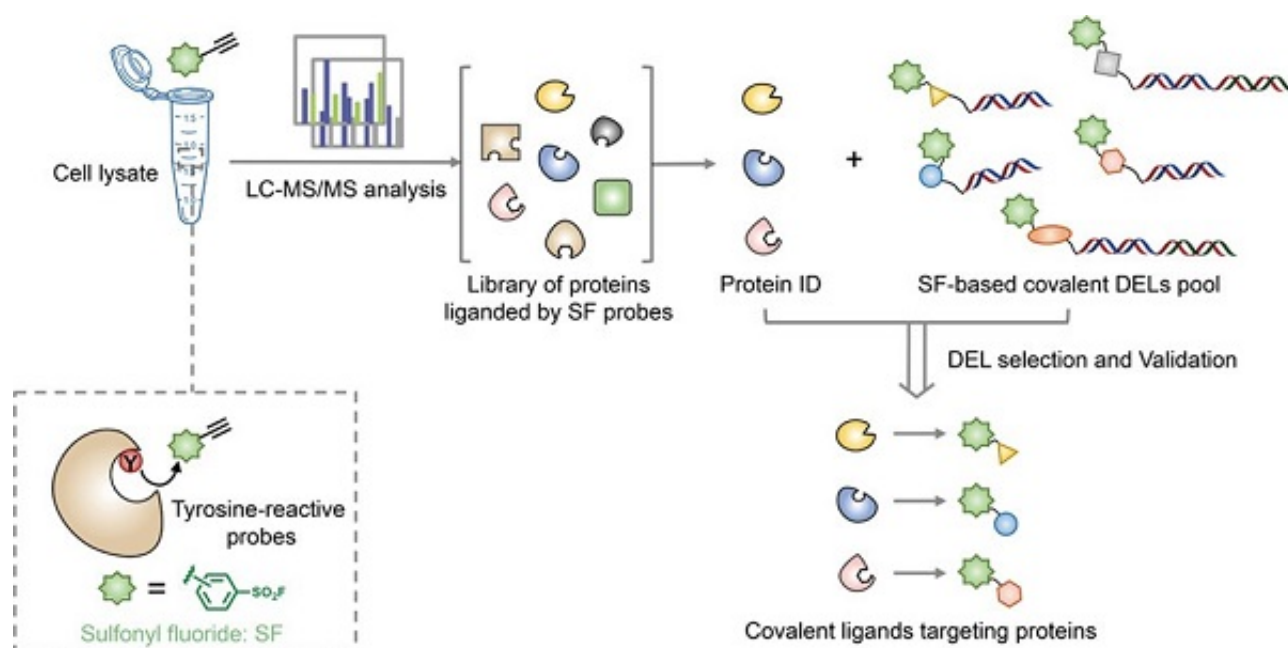
DEL技术自90年代初提出以来，已逐渐发展成为新兴的药物筛选领域的常用筛选技术。DEL应用于共价筛选的例子相继出现。例如，陆晓杰团队、李佳团队联合上海大学廖新化团队，采用靶向Cys的共价DEL筛选，获得BTK、JAK3和PIN1等蛋白的具有全新结构的共价苗头化合物。近年来，随着质谱技术的发展，基于质谱的苗头化合物发现得到快速发展。特别是ABPP技术的出现，加快了新药靶点的识别和共价苗头化合物的发现速度。ABPP技术可以通过活性探针快速确定目标靶点，将ABPP中的活性探针结构引入到DEL的构建中，合成针对鉴定靶点的共价DEL，可有效提高DEL筛选新靶点的成功率。陆晓杰团队（主要从事DEL技术开发）与谭敏佳团队（主要从事基于蛋白组学的靶点发现），联合周璐团队（主要利用化学生物学技术来发现创新药物），提出了结合ABPP技术和DEL技术的“ABPP-CoDEL”技术以用于发现共价苗头化合物。

该团队采用ABPP技术鉴定了磺酰氟亲电体探针的反应性蛋白谱，筛选出能够与磺酰氟弹头反应的蛋白库；将磺酰氟弹头引入到了DEL的构建中，设计合成了具有结构多样性的理论化合物数量为67 million的共价DEL；挑选三个具有不同催化功能的靶蛋白作为模型蛋白进行DEL共价筛选普适性验证，均获得了高活性的苗头化合物（对靶蛋白抑制活性最高可达70 nM）；通过蛋白质谱学和晶体学手段验证了所得苗头化合物与靶蛋白的酪氨酸反应位点和共价结合模式，并通过荧光标记和Pull-down实验考察了靶点选择性；设计了针对PGAM1靶点的Focused DEL，证明了该DEL筛选方法具有优异的稳定性和重复性，并对所得苗头化合物进行构效关系的研究。

ABPP-CoDEL技术的应用，拓展了共价DEL的应用范围，通过引入更多不同种类的亲电体弹头，有望进一步靶向更多种类的亲核氨基酸，从而拓展这一方法的应用范围。研究工作得到国家自然

科学基金委员会和上海市科学技术委员会的支持。

[论文链接](#)



通过ABBP-CoDEL技术发现靶向络氨酸的苗头化合物

研究团队单位：上海药物研究所

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