

---

# 科学家开发出配体靶蛋白质鉴定新方法

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/30864.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！*

## 科学家开发出配体靶蛋白质鉴定新方法

。近日，中国科学院大连化学物理研究所研究员叶明亮团队和中国科学院上海药物研究所研究员罗成团队合作，利用蛋白质在结合配体后局部稳定性的变化，开发了一种在复杂体系中可以同时鉴定配体结合蛋白和结合位点的蛋白质组学分析新方法。该方法无需对配体进行化学修饰，广谱适用于包括药物、代谢物、污染物等不同结构配体的靶蛋白质鉴定，将为药学、基础生物学、环境毒理学等领域提供新的研究工具。相关成果于12月10日发表在《自然-方法》。

配体靶蛋白质的鉴定新方法。大连化物所供图

---

生物体仿佛拥有一套精密的“钥匙与锁”系统，其中的“钥匙”便是各式各样的配体分子，而“锁”则是蛋白质上那些特定的结合位点。这些配体与蛋白质的结合，就像是一场场精准无误的“对接仪式”，触发了生物体内的化学反应和生物功能。例如，当代谢物与蛋白质结合能使细胞感知到营养状态，而药物与蛋白质结合能够调控机体生理状态等。所以，充分了解和“捕捉”生物分子的“配对”蛋白质及“配对”位点，有助于揭示配体在生命活动中的作用机制，对认识复杂生命体系、解析疾病机制、推动药物研发等具有重要意义。

然而，生物体内约有超过2万多个基因，通过可变剪切、翻译后修饰等又可以组成更为复杂的蛋白质，一一排查如同“大海捞针”。重组表达的蛋白质与细胞中的蛋白质天然状态不同，测定的结果与生理状态有较大差异。并且，传统的鉴定方法缺乏谱适性，很难鉴定相互作用较弱的靶蛋白，这给研究带来了很大的困难。

本工作中，团队创新性地开发了一种PELSA方法，该方法能在复杂的蛋白质混合体系中高灵敏度地“锁定”发生能量变化的蛋白及其区域，并能够测出配体与蛋白的局部结合亲和力。该方法无需对配体进行化学修饰、不依赖亲和力大小，直接能在细胞裂解液等复杂样品中发现与配体结合发生局部稳定性变化的蛋白质，从而实现配体结合蛋白质、结合位点以及局部亲和力的系统解析。

并且，PELSA方法具有较高的鉴定灵敏度，与目前广泛使用但缺乏结合位点信息的热蛋白质组技术（TPP）相比，该方法的靶蛋白鉴定灵敏度提高了2.4倍。研究人员将PELSA方法用于药物、金属离子、抗体等多种配体的结合蛋白鉴定，均展现出高灵敏的靶蛋白鉴定性能和精准的结合区域定位能力，证明了PELSA方法可以作为一个通用的分析平台。进一步地，团队将PELSA方法应用于叶酸、亮氨酸、富马酸及琥珀酸等代谢物的作用蛋白鉴定，展示了该方法的广谱适用性。

本工作开发的PELSA方法能够直接在复杂体系中高灵敏度地识别配体结合蛋白，高分辨率地精确“定位”结合位点，在代谢物、药物及污染物的识别及作用机制解析等领域具有广阔的应用前景，可以解决传统方法配体修饰或活性蛋白纯化的问题，加速新药研发，造福千万患者。未来，团队希望与国内外公司、高校、医院等展开深入合作，推动PELSA在不同场景中的应用，使其成为医药、环境等生命科学领域研究的利器。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41592-024-02553-7>

作者：孙丹宁 来源：中国科学报

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