

新方法可帮助发现分子胶降解剂及其可调控靶标

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/32738.html>

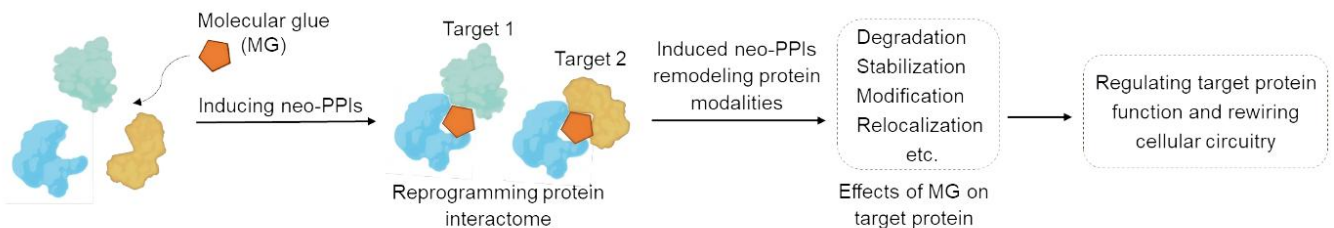
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

新方法可帮助发现分子胶降解剂及其可调控靶标。中国科学院上海药物研究所研究员陈小华课题组、谭敏佳课题组、李佳课题组合作，发展了一种在活细胞内直接捕捉分子胶诱导的E3连接酶-底物相互作用的新方法，为分子胶降解剂及其可调控的靶标发现提供了新的化学生物学工具，为探索难成药靶标的降解和扩展靶标空间提供新视角。相关研究近日发表于《德国应用化学》，并被选为Very Important Paper。

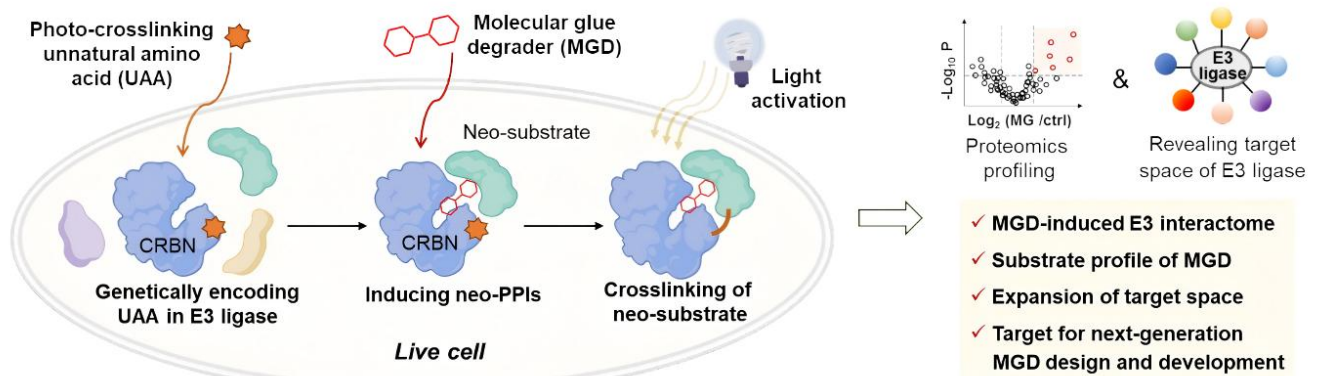
分子胶是一类通过诱导形成新的蛋白质-蛋白质相互作用来调控靶标蛋白功能的小分子化合物，已成为新药发现和疾病治疗的新范式。分子胶诱导的泛素蛋白酶体系统的靶向蛋白降解涉及多个生物学过程，但现有方法难以有效捕获分子胶诱导形成的E3连接酶与底物的动态相互作用，制约了其可调控底物的系统性发现及作用机制的深入研究。

研究团队提出了光交联非天然氨基酸捕捉分子胶诱导的底物的策略，开发了一种活细胞中分子胶诱导的底物发现新方法，能够发现分子胶诱导的E3连接酶底物及分子胶降解剂。

a) Molecular glue remodeling protein interactome – mechanisms and outcomes



b) This work:



活细胞内光交联非天然氨基酸捕捉分子胶动态诱导的底物新方法。图片由研究团队提供

?

基于基因密码子扩展技术，研究人员将具有光交联活性的非天然氨基酸定点引入到E3连接酶CRBN的底物结合界面，光激活条件下，可在活细胞内对分子胶诱导的CRBN-底物进行共价捕获。

利用此方法，研究团队成功鉴定出分子胶CC-885诱导的内源性降解底物，揭示了临床分子DKY709降解的新靶标FIZ1，并设计了两种新型分子胶降解剂CM-2和CM-3。同时，研究团队发现了底物与CRBN结合的新模式，为E3连接酶-分子胶-诱导底物的识别机制提供了新见解。

研究团队表示，该方法能够全面分析分子胶诱导的蛋白-蛋白相互作用，并用于更多分子胶诱导底物的发现，为新分子胶及其可调控靶标的发现提供了新策略。此外，该方法还可拓展至更广泛的靶向蛋白降解和化学分子诱导的蛋白质互作领域的研究，有助于发现针对难成药靶标的分子胶降解剂或蛋白质稳定剂。（来源：中国科学报 江庆龄）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1002/anie.202505053>

作者：陈小华等 来源：《德国应用化学》

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