
新型筛选平台可高效发现赖氨酸靶向共价抑制剂

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/32855.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！

新型筛选平台可高效发现赖氨酸靶向共价抑制剂。中国科学院上海药物研究所研究员陆晓杰课题组，联合复旦大学教授周璐课题组、浙江大学医学院附属第二医院肿瘤研究所/浙江大学转化医学研究院教授孙毅课题组，将基于活性的蛋白质组分析（ABPP）数据与共价DNA编码化合物库（CoDEL）技术相结合，利用赖氨酸反应性蛋白质组学数据指导CoDEL筛选，发现了结构新颖、反应机制多样的赖氨酸靶向共价抑制剂，扩展了共价靶向策略的靶标适用范围，也为共价抑制剂的理性设计提供了新的思路。4月13日，相关研究发表于《德国应用化学》。

共价药物通过与特定氨基酸残基形成共价键，实现对靶标蛋白的持久调控，是现代药物研发中的重要方向。相较于半胱氨酸靶向策略，将赖氨酸作为共价结合位点能够克服半胱氨酸的丰度限制，拓宽潜在靶标的选择范围。近年来，基于结构的药物设计推动了赖氨酸靶向共价抑制剂的开发，但该方法对已知配体结构的依赖限制了其在新靶点或难成药靶点中的应用。

CoDEL技术正逐步发展为共价药物开发的关键工具，但目前仍缺乏专门针对赖氨酸的系统化CoDEL筛选平台。此外，由于赖氨酸在人类蛋白质组中分布广泛，随机靶标筛选效率较低。

研究团队通过整合基于化合物和基于弹头的ABPP数据，构建了包含高反应性且可配体化赖氨酸位点的蛋白质数据集，为筛选靶标的合理选择提供了支持。随后，引入8个具有不同反应机制的赖氨酸靶向共价弹头，合成了包含1070万个化合物的CoDELs。

研究人员进一步发现了针对PGAM1、BRD家族蛋白和UBE2N的赖氨酸靶向共价抑制剂。其中，化合物1是PGAM1的活性光共价配体，化合物4与BRD家族蛋白溴结构域中未被探索的位点形成可逆共价键。值得注意的是，化合物9能够不可逆地与UBE2N结合，诱导UBE2N/UBE2V2复合物的构象变化，破坏泛素链的形成并干扰其下游功能活性，为调节UBE2N介导的泛素化途径提供了一种新机制。（来源：中国科学报 江庆龄）

?

相关论文信息：<https://doi.org/10.1002/anie.202505581>

作者：陆晓杰等 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