
科研人员筛选发现赖氨酸靶向共价抑制剂

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/32872.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！

科研人员筛选发现赖氨酸靶向共价抑制剂

中国科学院上海药物研究所陆晓杰课题组联合复旦大学周璐课题组、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。这一方法不仅扩展了共价靶向策略的靶标适用范围，而且为共价抑制剂的理性设计提供了新思路。

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，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开发。但是，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。陆晓杰课题组等将该技术应用于半胱氨酸靶向共价抑制剂的发现，针对BTK、JAK3、PIN1及SARS-CoV-2非结构蛋白等靶标发现了具有全新结构的共价苗头化合物。进而，陆晓杰课题组合作开发了ABPP-CoDEL联用策略，发现了一系列酪氨酸靶向的共价抑制剂。然而，目前仍缺乏专门针对赖氨酸的系统化CoDEL筛选平台。同时，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。

该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。进一步，团队引入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。共价筛选结果发现了针对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新机制。

上述研究通过整合蛋白质组学数据和共价DEL技术，为赖氨酸靶向共价抑制剂的发现提供了高效筛选平台。

4月13日，相关研究成果以Proteome-Wide Data Guides the Discovery of Lysine-Targeting Covalent Inhibitors Using DNA-Encoded Chemical Libraries

为题，发表在《德国应用化学》上。研究工作得到国家自然科学基金、国家重点研发计划以及上海市和浙江省相关项目的支持。

[论文链接](#)

蛋白质组学数据指导的赖氨酸靶向CoDEL筛选策略

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](http://www.iikx.com)转发