
研究揭示DNA编码环肽库中不同环化方法对筛选结果的影响

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/34170.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！

研究揭示DNA编码环肽库中不同环化方法对筛选结果的影响。

环肽因独特的空间结构和生物活性，在口服药物、多肽偶联药物、诊断试剂等领域展现出应用潜力。然而，如何高效筛选并发现具有优异性质的新型环肽分子一直是药物研发领域的重要挑战。

DNA编码化合物库技术（DELTA）

通过将

特定的核酸标

签与多肽分子连接，实现大

规模化合物库的快速构建和筛选。因此，

DELTA在引入各类非天然氨基酸和成环方法上具有先天优势，为环肽分子高通量筛选提供了高效、便捷且经济的平台。但是，DELTA研究大多采用单一环化策略来构建化合物库和对靶点蛋白进行筛选、验证，这种单一策略通常存在假阳性风险且可能遗漏部分高活性分子，限制了筛选结果的全面性和准确性。

针对上述问题，中国科学院上海药物研究所研究员陆晓杰和赵玉军团队联合

中国药科大学教授褚钱、苏州阿尔脉生物科技有限公司

博士王璇，在DNA编码环肽库筛选与分析领域取得进展。该团队系统揭示了包含多种成环方法的环肽库和其筛选结果，并提出了不同的化合物挑选和验证方法。

研究人员利用DELTA的合成灵活性，设计并合成了八个环肽子库。其中，每个子库均采用相同的合成砌块组合，但通过不同的环

化方法完成环肽骨架构建，最终

八个子库共同组成了一个包含约1亿种不同环肽分子的超大规模环肽库。同时，研究人员以肿瘤相关蛋白MDM2和蛋白-蛋白相互作用调控因子GIT1为代表靶点，开展了系统筛选与验证实验。

研究发现，在MDM2筛选中，多个子库展现出高度一致的富集模式，且特定氨基酸序列的环肽在不同环化策略下均被富集。off-DNA合成及体外活性检测显示，这些序列相同，但环化方式不同的环肽均表现出优异的靶点结合能力，其中最高结合活性（ K_i

）达11nM，这表明跨子库的结构富集模式可显著提升筛选苗头分子的可靠性。研究显示，部分

在单一子库中富集度较低的环肽组合，经off-DNA合成后同样展现出良好活性。这一现象提示，单一子库筛选或低估了部分高活性分子潜力，并强调了多子库交叉分析的重要性。

进一步，针对GIT1筛选呈现出另一种典型情形，即不同子库间未观察到一致的富集模式，研究人员通过标准化流程筛选出两个环肽化合物。经体内外验证发现，其中一个环肽能够特异性结合GIT1并有效阻断其与

-PIX的相互作用，而另一个分子未显示出阻断活性。同时，研究通过热转移、等温滴定量热等多种生物物理方法并结合突变体分析，明确了关键结合位点，这表明面对单一富集结果，可以结合竞争性筛选、体外实验等多种手段，以综合验证筛选命中分子的真实性和特异性。

这一研究展示了由多种成环方法构建的环肽库的两种筛选结果，强调了系统研究多组富集数据在挑选化合物中的关键作用。

近期，相关研究成果以Influence of Macrocyclization Strategies on DNA-Encoded Cyclic Peptide Libraries为题，发表在JACS Au上。研究工作得到国家自然科学基金委员会的支持。

[论文链接](#)

DNA编码环肽库的构建及其亲和筛选流程

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