夹板RNA介导的单链DNA编码化合物库建库与活细胞筛选系统

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/38626.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！

夹板RNA介导的单链DNA编码化合物库建库与活细胞筛选系统。2026年3月10日，上海科技大学许红涛/上海交通大学医学院附属第九人民医院马培翔/浙江工业大学侯卫团队合作在Chem期刊上发表了题为Splint RNA-mediated single-stranded DNA-encoded library construction and label-free live-cell selection的研究成果。

该成果报道了一种短链RNA介导的高效精准的单链DNA（ssDNA）连接系统。基于该系统，建立了单链DNA编码化合物库（ssDEL）编码平台，并开发了基于SplintR连接酶的临近连接效应（SIMPL）的PCR方法，用于活细胞无标记筛选。论文通讯作者是许红涛、马培翔、侯卫；第一作者是李杰、姚莹、张曙宁。

DNA编码化合物库（DEL）技术作为当代药物发现领域的颠覆性平台，凭借高通量、低成本与大容量的核心优势，系统重构了传统小分子筛选范式，不仅已成为全球领先药企新药研发的关键技术，亦为基础生命科学研究提供了可扩展的分子探针发现新路径。类比生物学中心法则，DEL通过化学中心法则（Chemical Central Dogma，Acta Pharm. Sin. B 2024, 14, 492）偶联基因型（DNA编码序列）和表型（与DNA共价偶联的小分子），实现信息流的闭环传递。项目团队长期聚焦于DEL技术的基础与应用研究，发展了一系列DNA兼容的化学反应，包括Se-N交换点击化学（SeNEx，Angew. Chem. Int. Ed. 2024, 63, e202318534）等；并率先在国际上系统开展DNA编码天然产物库（nDEL, Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 9254）及含硒DNA编码化合物库（SeDEL，Angew. Chem. Int. ed. 2020, 59, 13273; 2022, 61, e202206516; 2025, 64, e202500942）的构建与筛选研究，显著拓展了双链DEL（dsDEL）库的化学空间。

然而，相较于传统dsDEL，单链DEL（ssDEL）在活细胞原位筛选、靶点原位筛选等场景中具备更优的适配性，但其构建长期面临连接效率低、编码体系复杂等技术瓶颈。研究组报道的短夹板RNA介导的单链DNA连接系统，从核心连接技术突破到活细胞活性筛选应用实现全链条创新，为ssDEL的规模化应用与高效筛选奠定了关键基础。

传统单链DNA连接技术存在两大致命缺陷：一是连接反应限制寡核苷酸长度，过长的序列会增加文库合成成本与复杂度，降低化合物筛选的灵活性；二是对连接位点的单碱基错配缺乏精准识别能力，易引发非特异性连接，导致编码信息紊乱，最终造成筛选假阳性结果升高。针对这些行业共性难题，研究团队开发的短夹板RNA介导ssDNA连接系统，实现了精准性与高效性的双重突破。该系统在寡核苷酸连接位点展现出极强的单碱基错配区分能力，能够精准识别并排除错误连

接，从源头保障DNA编码信息的准确性；同时突破了序列长度限制，仅需12-14个核苷酸即可达到最优连接效率，大幅简化了编码序列，完美适配ssDEL简洁、高效的构建需求。

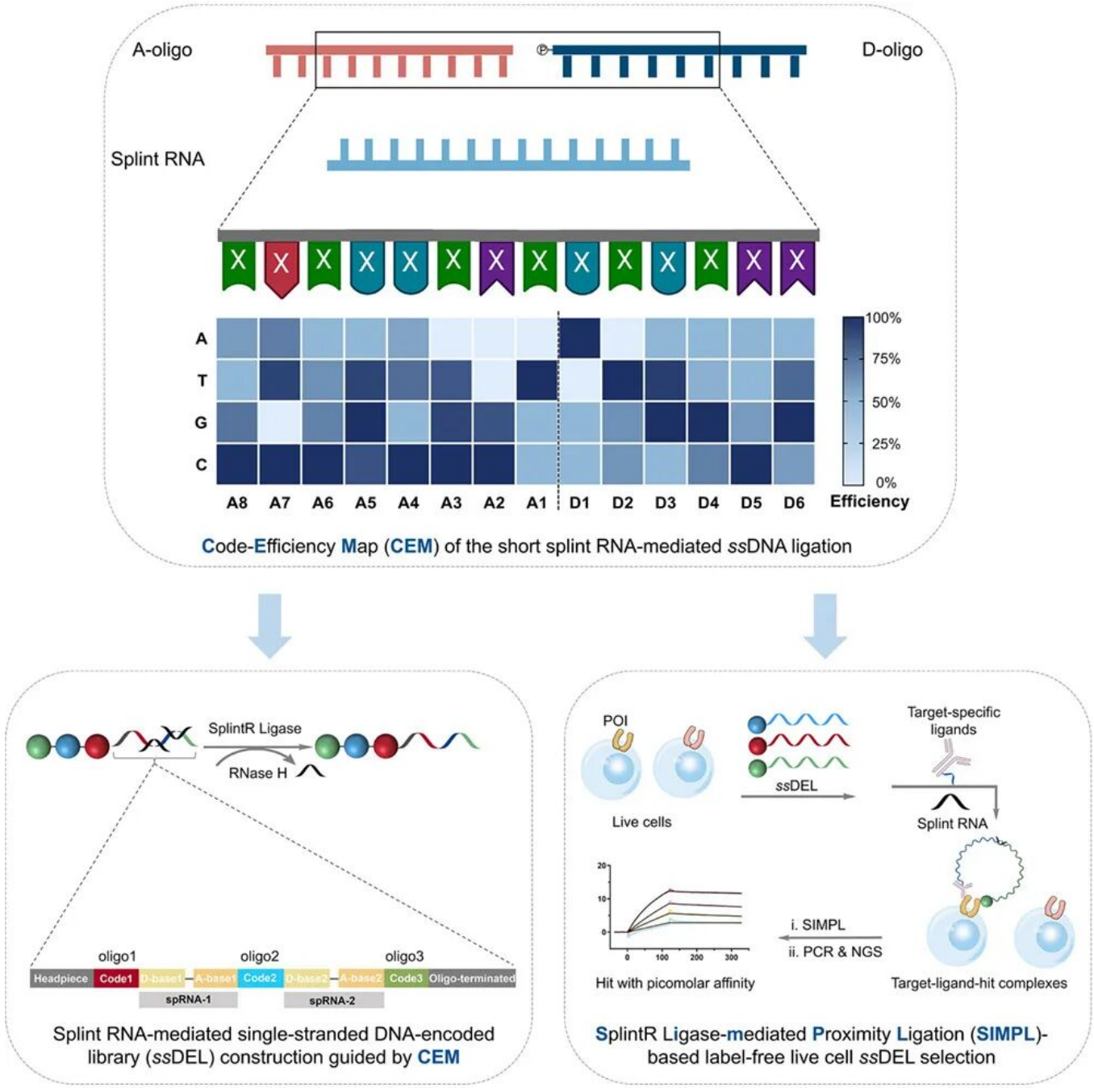


图1：研究内容示意图

依托这一核心技术优势，研究团队成功搭建了简洁高效的ssDEL编码平台，解决了传统ssDEL构建流程繁琐的问题。该平台依托短夹板RNA的精准介导，实现单链DNA的快速、特异连接，为大容量单链编码文库的合成提供了可行方案。更具创新价值的是，团队基于SplintR连接酶介导的邻近连接（SplintR ligase-mediated proximity ligation, SIMPL）技术，开发了高灵敏度PCR检测方法，充分放大了新型连接系统的灵敏度优势，实现了对微量有效结合分子的精准捕获与扩增，解决了ssDEL筛选中信号微弱、难以捕获的技术痛点。

在应用验证环节，研究团队采用无标记、活细胞水平的ssDEL筛选模式，克服了传统筛选需要靶点纯化、标记修饰的弊端，最大程度还原了靶点在生理环境中的天然构象，提升了筛选结果的真实性与临床相关性。通过这一筛选体系，团队成功鉴定出一种全新的碳酸酐酶XII（CAXII）结合分子，该靶点与肿瘤发生发展密切相关，是重要的抗肿瘤药物靶点。实验数据显示，该结合分子具备皮摩尔级的超高亲和力，结合特性媲美单克隆抗体（快结合、慢解离），突破了传统小分子化合物亲和力不足的局限，为靶向CAXII的药物研发提供了全新的先导分子，也为其他难成药靶点的筛选提供了可复制的技术范式。

总体而言，这种高效的ssDEL建库方法解决了ssDEL领域长期存在的核心技术难题，更拓展了DEL技术的应用边界，让单链DNA编码文库在活细胞筛选等场景中发挥更大价值。这一技术体系既能够加速小分子药物先导化合物的发现进程，降低新药研发的时间与经济成本，也能为基础科学研究中蛋白质-小分子相互作用、靶点功能验证等方向提供全新工具，推动药物发现与基础科学研究的协同发展。随着该技术的进一步优化与推广，有望进一步推动下一代DEL技术的革新，为全球创新药物研发注入新的动力。（来源：科学网）

相关论文信息：https://doi.org/10.1016/j.chempr.2026.102945

作者：马培翔等 来源：《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转发