
科研人员构建可扩展的分子胶降解剂发现平台

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/39867.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！

科研人员构建可扩展的分子胶降解剂发现平台

。分子胶降解剂是一类可诱导E3泛素连接酶与靶标蛋白发生特异性相互作用的小分子化合物，通过动态诱导E3泛素连接酶与靶标蛋白，形成非天然的新形态蛋白质—蛋白质相互作用，凭借E3泛素连接酶重编程机制，实现靶向传统“难成药”靶标蛋白，突破传统药物局限。然而，分子胶降解剂的研究仍面临多重挑战。

近日，中国科学院上海药物研究所科研团队构建了可扩展的分子胶降解剂发现平台。该平台整合模块化、免纯化的原位分子组装建库方法与直接生物学表型筛选策略，推动分子胶降解剂从偶然性发现向系统化、高通量筛选转变。这加速了新型分子胶降解剂的鉴定，并发现了多类高活性、高选择性的分子胶降解剂，为“难成药”靶标干预及新型分子胶降解剂的发现提供了通用框架。

研究团队提出以E3泛素连接酶为核心的规模化分子文库构建策略。该策略基于伯胺的生物相容P ANAC光点击化学，将邻硝基苄基醇修饰的E3连接酶配体与伯胺小分子进行模块化组装，可在多孔板中快速构建超1000种结构多样的化合物

分子库。通过提升

E3结

合潜能，该

策略大幅提升筛选效率

，实现了从分子组装到生物活性评价的无缝衔

接，

将传统“分子设计合成—纯化分离—活性评价”循环简化为“高通量建库—直接表型筛选”，缩短了分子胶降解剂的发现周期。

依托该技术策略，团队筛选发现了一系列新型结构的分子胶降解剂，实现了对GSPT1和CK1 的高效选择性降解，揭示了靶向CK1 的分子胶降解在前列腺癌治疗中具备转化应用潜力。

研究进一步发现可同时降解GSPT1/2及硬脂酰辅酶A去饱和酶的新型多靶点分子胶降解剂。基于P ANAC光点击化学反应高效简便的特性，该技术平台将伯胺小分子的结构多样性转化为规模化建库优势，拓展分子胶降解剂的可达化学空间，为传统“难成药”靶标蛋白的靶向干预开辟了新途径。

研究搭建的分子胶降解剂发现平台将分子胶候选分子发现周期缩短至数日。该平台的模块化、可扩展特性，不仅能拓展分子胶降解剂的可干预靶标空间、助力疾病治疗应用，也为新一代分子胶降解剂研发提供通用技术范式。

相关研究成果发表在《德国应用化学》上。研究工作得到国家自然科学基金委员会、中国科学院、上海市等的支持。

[论文链接](#)

本工作发展可扩展的直接生物学表型筛选的分子胶降解剂发现平台，发现多类分子胶降解剂

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](#)转发