

新聞稿

即時發放

港大化學學者偕合作夥伴為「不可成藥」的藥物靶標研發嶄新策略 解決傳統研究中以膜蛋白為靶標進行藥物研發的難題

2020 年 12 月 23 日

由香港大學理學院化學研究部及化學系李笑宇博士所率領的研究團隊，與重慶大學藥學院李亦舟教授以及上海第二軍醫大學藥學院的曹岩教授合作，共同就靶向活細胞表面膜蛋白 (membrane proteins) 研發出新的藥物策略。

膜蛋白在生物學中有着重要的生物功能，許多膜蛋白也是藥物研究中重要的靶標。李笑宇博士團隊開發的方法提供了一種針對膜蛋白發現配體分子和抑製劑的有效方法，解決了傳統研究中以膜蛋白為靶標進行藥物研發的難題。研究成果以及其應用實例剛於著名學術期刊權威自然出版集團 (Nature Publishing Group) 旗下的化學期刊《自然·化學》 (*Nature Chemistry*) 上發表。

背景介紹

存在於細胞表面的膜蛋白，具有多種對細胞和生物組織至關重要的生物功能，因此，許多疾病均與膜蛋白功能異常有關。在美國食品藥物管理局 (FDA) 批准的所有小分子藥物中，超過 60% 的靶標為膜蛋白。目前最大的細胞表面受體蛋白為 G 蛋白偶聯受體 (GPCR)，其家族就佔所有臨床藥物中約 34% 的靶標。然而，儘管膜蛋白具有如此重要的生物學和藥物學意義，針對膜蛋白的藥物開發仍然面臨巨大的挑戰；這主要源於細胞膜的特殊結構和性質。此外，膜蛋白難以通過人工表達純化的方式來研究，這是因為在離開細胞的環境後，膜蛋白會失去重要的生物特質，並可能會因此失去生物活性。實際上，在製藥行業中，膜蛋白一直被認為是一種「不可成藥」的藥物靶標。

近年，一種新型藥物篩選技術「DNA 編碼分子庫 (DEL)」成為新藥研發中的一種支柱技術平台。其機理類似圖書館的編碼方法，每本書可以目錄號進行索引，並放置在書架上的特定位置以便查詢參閱；這可以被看作為一種「空間編碼」。類似地，在 DEL 中每種化合物都擁有獨特的 DNA 標籤，是一種載有該化合物結構信息的「目錄索引」。因此，DEL 中所有的化合物即使混合在一起，亦可同時進行對藥物靶標的篩選，從而快速發現可以調控靶標生物學功能的藥物先導化合物，例如對惡性腫瘤中活性異常的蛋白質靶標的抑制劑。DEL 可以在常規化學實驗室中，於數小時內完成篩選驚人數量的化合物（數百億乃至數萬億）。當今在全球幾乎所有主要藥物研發企業中，DEL 都已被廣泛地應用。可是，在篩選活細胞上的膜蛋白方面，DEL 一直存在很大的困難。

主要發現：膜蛋白跟踪器與提高濃度的新策略

在活細胞上進行 DEL 的篩選前，團隊先要克服兩個問題。首先，細胞膜並不像氣球表面那樣光滑而結構簡單；細胞膜表面極其複雜，具有成百上千種結構相異的生物分子，在細胞表面定位擬針對的膜蛋白靶標，就像在茂密的熱帶森林中找到特定的一棵樹一樣困難。團隊於是利用先前開發的一種「DNA 介導的親和性標記 (DPAL)」方法，克服了靶標蛋白特異性的問題，並利用了基於 DNA 的探針體系，實現了活細胞表面膜蛋白靶標的特異性標記，採用 DNA 作為信標，在目標膜蛋白上安裝一個「跟踪器」來實現篩選靶標特異性。

第二個難題是靶標蛋白在細胞膜上的豐度。藥物篩選中往往需要較高的靶標濃度來促進平衡移動，以捕獲高結合力的配體分子；而通常膜蛋白在細胞表面的豐度遠遠低於所需。為了解決這個問題，該團隊採用了一種新的策略，使得靶蛋白的 DNA 標籤與分子庫中 DNA 序列互補，提高了膜蛋白靶標的有效濃度；也就是說，「跟踪器」不僅可以幫助找到靶標，還可以吸引分子庫中的化合物聚集在目標周圍，完成藥物篩選。

在研究論文中，團隊詳述他們的研究方法，並且用一個含有 3,042 萬化合物的 DEL，對抗癌藥物的三個重要靶蛋白：葉酸受體 (FR)、碳酸酐酶 12 (CA-12) 及表皮生長因子受體

(EGFR) 進行了篩選研究。該方法有望更廣泛地應用於多種膜蛋白靶標，例如可以對一些經典藥物靶蛋白進行研究，如 GPCR 和離子通道，在活細胞環境中利用 DEL 來發現新穎的藥物先導化合物。

李笑宇博士表示：「我們不僅希望能夠在工業上利用這種方法進行新藥發現，還希望能夠在基礎學術研究中去探索一些挑戰性的科學問題，例如研究寡聚膜蛋白複合物和細胞間通訊等」。重慶大學的李亦舟教授認為，利用 DNA 編碼分子庫龐大的化學多樣性，這種方法具有促進膜蛋白藥物發現的潛力。另一共同作者，上海第二軍醫大學的曹岩教授補充說：「這項技術是表徵配體-靶標相互作用的有效工具，它將為高通量篩選方法的發展開闢新的方向。」

關於研究團隊

該研究由港大理學院化學研究部及化學系的李笑宇博士領導的團隊進行，博士後研究員黃已然博士為第一作者，重慶大學藥學院的李亦舟教授和上海第二軍醫大學藥學院的曹岩教授是共同通訊作者。港大化學研究部及化學系的其他研究人員為該研究做出了貢獻，其中包括博士研究生孟玲、博士後周瑜博士、研究員馮依文博士、博士後李曉萌博士及博士研究生黃岑。

研究獲得香港研究資助局、香港創新科技署 InnoHK 創新香港研發平台合成化學和化學生物學實驗室、中國國家自然科學基金委員會，以及香港大學合成化學國家重點實驗室的支持。同時感謝香港大學的全景科學中心 (CPOS) 基因組學核心平台的支持。

關於李笑宇博士

李笑宇博士現為港大化學研究部副教授，其研究集中在化學生物學領域，並致力於新技術開發，為基礎研究和藥物發現發展新的探索途徑。其研究主要集中在三個領域：DNA 編

碼分子庫 (DEL)、蛋白質標記和分析及生物活性化合物的靶標識別和機理研究。有關李博士及其研究團隊的更多資料請見：<https://lixigroup.wixsite.com/lixy>

關於研究論文：<https://www.nature.com/articles/s41557-020-00605-x>

有關這項研究的更多資料,請見發表在「自然研究化學社區」中的文章：

<https://chemistrycommunity.nature.com/posts/screening-dna-encoded-chemical-library-del-on-the-surface-of-live-cells>

傳媒如有查詢，請聯絡香港大學理學院院外務主任杜之樺女士 (電話：3917 4948；電郵：caseyto@hku.hk)及助理傳訊總監陳詩迪女士 (電話：3917 5286；電郵：cindycst@hku.hk)。

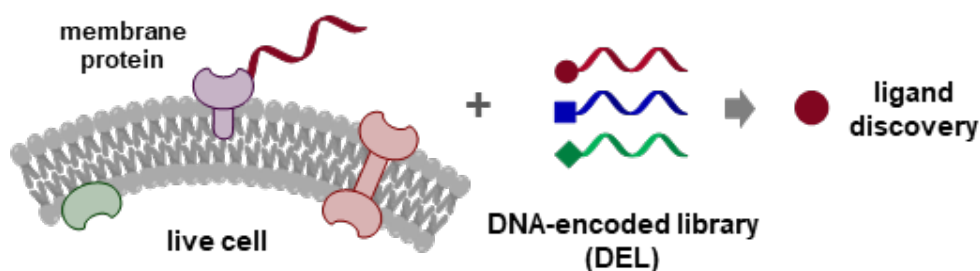


圖 1：DNA 介導的親和性標記 (DPAL) 對活細胞表面的膜蛋白進行標記，實現基於 DEL 的藥物篩選。



圖 2：細胞表面就像廣闊、複雜，且不可預測的海洋，而膜蛋白是海洋中的岩石和島嶼。用 DNA 標籤標記膜蛋白靶標就像在岩石上建造一個燈塔，以指導對目標膜蛋白靶標的藥物篩選。