

• 综 述 •

# TurboID 技术在疾病蛋白质组学中的发展与应用

张芷源<sup>1</sup>综述, 丁 明<sup>2△</sup>审校

(中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京 210009)

**[摘要]** 蛋白质是生命物质的基础,其通过与其他生物分子形成复合物或蛋白-蛋白相互作用来维持细胞完整结构和功能,控制不同的生命过程。研究蛋白质相互作用的传统方法具有一定的局限性,邻近依赖生物素鉴定技术的出现可以在一定程度上弥补缺陷。而进一步优化后的 TurboID 技术,适用于捕捉微弱/瞬时的蛋白质相互作用的信号,并且实现了对于特殊细胞类型罕见蛋白、不溶性蛋白及空间特殊蛋白的识别。随着 TurboID 技术的不断优化,其逐渐在各个领域成为一种有力的研究工具,尤其是在研究各类疾病的发生机制与药物靶标筛选中发挥重要作用。该文主要总结了 TurboID 技术及其发展过程,并讨论了其在疾病蛋白质组学中的应用。

**[关键词]** 蛋白质-蛋白质相互作用; 邻近标记; TurboID; miniTurboID; Split-TurboID; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2023.18.024 **中图分类号:**Q5;Q7

**文章编号:**1009-5519(2023)18-3173-05 **文献标识码:**A

## Development and application of TurboID-based proximity labeling in study of disease proteomics

ZHANG Zhiyuan<sup>1</sup>, DING Ming<sup>2△</sup>

(School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University,  
Nanjing, Jiangsu 211198, China)

**[Abstract]** Protein is the basis of living substances. They form complexes with other biomolecules or protein-protein interactions to maintain the intact structure and function of cells and control different life processes. The traditional protein interaction research methods have some limitations. The appearance of proximity-dependent biotin identification (BioID) technology can make up for the defects to a certain extent. The further optimized TurboID technology is applied to capture weak/transient protein interaction signals, and realize the recognition of rare proteins, insoluble proteins, and spatially specific proteins. TurboID technology has been continuously optimized, and it has gradually become a powerful research tool in various fields, especially in the study of the pathogenesis of various diseases as well as drug targets screening. In this paper, this TurboID technology and its development process are summarized in detail, and its application in disease proteomics is discussed.

**[Key words]** Protein-Protein Interaction; Proximity labeling; TurboID; MiniTurboID; Split-TurboID; Review

细胞是生命的最小单位,而蛋白质是生命物质的基础。在细胞中蛋白质之间通常会形成复合物及构建对维持细胞结构、功能完整至关重要的相互作用网络来控制不同的生理生命过程。为了解释这些过程,研究蛋白质的相互作用、蛋白质作用的时间及空间分布则尤为重要。蛋白质-蛋白质的相互作用(PPI)与生物功能的执行及疾病的发生发展密切相关。探索隐藏在复杂的细胞信号通路及调控网络下的 PPI 则需要克服诸多传统方法的技术缺陷。常见的研究蛋白互作体的方法有亲和纯化-质谱(AP-MS)和酵母双杂交<sup>[1-2]</sup>。利用基于 AP 技术的方法需要裂解细胞并且受限于纯化方式,即使可以纯化也会容易出现假阳

性的鉴定污染,并且在蛋白互作体纯化过程中由于严格的洗涤,那些短暂而微弱的相互作用可能会消失<sup>[3]</sup>。而酵母双杂交试验只能提示 2 种蛋白质的潜在相互作用,而不是实际发生在体内的相互作用<sup>[3]</sup>。

而基于酶的邻近依赖标记技术是一种新的 PPI 筛选方法,随着这项技术的不断发展可以一定程度上弥补传统手段的不足。邻近标记技术(PL)通过将具有标记功能的工程酶与感兴趣蛋白(诱饵蛋白)融合,工程酶就可以将目的蛋白邻近以及潜在互作的蛋白(猎物蛋白)进行共价标记。目前,工程酶主要有 3 种:辣根过氧化物酶(HRP)、生物素连接酶(BirA)、工程抗坏血酸过氧化物酶(APEX)<sup>[4]</sup>。而利用 BirA 及

△ 通信作者, E-mail: mingding@cpu.edu.cn.

其突变体的邻近依赖生物素鉴定 (BioID) 可以鉴定传统方法容易忽略的瞬时、微弱的相互作用。随着 BioID 技术的飞速发展, 应用更具有优势的 BirA 突变体的技术例如 TurboID、miniTurboID 及 Split-TurboID, 能够更加快速、简单、可靠地了解蛋白质相互作用并解释其分子功能。本文主要对 TurboID 邻近依赖生物素鉴定技术的研究进展进行归纳总结, 阐述其技术原理和在疾病蛋白质组学中的重要作用。

## 1 邻近依赖生物素鉴定技术的策略

邻近依赖生物素鉴定技术是一种基于生物素连接酶 (BirA) 的邻近标记技术。BirA 是一种保守的酶, 相对分子质量大约为 35.5 kDa, 来源于大肠杆菌, 介导生物素与目标蛋白结合<sup>[5]</sup>。BirA 在 ATP 存在的情况下, 催化生物素形成活性 biotinoyl-5'-AMP 中间体并将其保持在酶活性中心, 活性 biotinoyl-5'-AMP 从活性位点脱离后转移到靶蛋白的邻近蛋白表面的伯胺赖氨酸上, 实现蛋白质生物素化。由于 BirA 对其靶序列有很高的特异性, 其已被用于研究特定的蛋白质-蛋白质相互作用: BirA 融合到诱饵蛋白上, 生物素受体肽 (BAP) 融合到猎物蛋白上, 如果它们之间能够发生相互作用, 猎物蛋白将因为足够接近诱饵蛋白而被生物素化。为了实现混杂标记, 对 BirA 的活性位点进行了突变, 使其能够在没有 BAP 的情况下能够随机生物素化邻近蛋白<sup>[4]</sup>。而多种相对于 BirA 更具优势突变体的出现, 也使得 BioID 技术不断发展。

## 2 BioID 鉴定技术的发展与分类

### 2.1 BioID & BioID2 野生型 BirA 仅能标记一个蛋白, 这对于研究蛋白质之间的相互作用来说远远不够。2012 年 ROUX 等<sup>[6]</sup>使用了一种高度混杂的突变形式的大肠杆菌生物素连接酶: BirA\*, 其已经成为 PL 最常用的工程酶之一。BirA\* 是对野生型 BirA 进行点突变研究, 筛选得到的一种大小为 35kDa 的突变体 BirA\* (R118G), 依赖 BirA\* 的邻近标记技术称为 BioID。BirA\* 的活性比 BirA 高, 并且相对于 BirA 其与活性 biotinoyl-5'-AMP 的亲和力更低, 能够更快的释放 biotinoyl-5'-AMP, 实现以时间依赖性的混杂蛋白质生物素化。据估计, BirA\* 的有效标记半径为 10~15 nm, 并且 BirA\* 的缓慢催化动力学通常需要 18~24 h 来生成足够的生物素化材料用于蛋白质组学分析<sup>[6-7]</sup>, 这使得其无法捕捉到短暂时间内蛋白质的相互作用。

2016 年 KIM 等<sup>[8]</sup>对 BioID 方法进行了改进提出了 BioID2。来源于嗜嗜热菌 (*A. aeolicus*) 的生物素连接酶与来源于大肠埃希杆菌的 BirA 在整体结构上具有相似之处, 将其催化域内的一个保守残基点突变, 得到 BirA (R40G)。BirA (R40G) 自然缺乏 DNA 结合域, 相对分子质量更小, 只有大约 27 kDa。较小体

积的生物素连接酶对融合蛋白的破坏较小并且更有利于空间定位靶蛋白。BioID2 生物素标记时所需要提供的外源生物素更少、活性更高、时间更短<sup>[8-9]</sup>。

### 2.2 TurboID & miniTurboID BioID2 相比 BioID 技术提高了标记效率, 但将猎物蛋白生物素化仍需要至少 16 h, 这对于捕捉瞬时动态变化仍然是不够的。2018 年 BRANON 等<sup>[9]</sup>以起始模板 BirA (R118S) 基于易出错的多聚酶链式反应和第五代酵母展示的定向进化技术, 工程化筛选出 2 种更快的混杂连接酶: TurboID (35 kDa) 和 miniTurboID (28 kDa)。它们催化混杂蛋白质赖氨酸残基生物素化, 而生物素化在生物体内属于较罕见的翻译后修饰, 并且有着具有超高亲和力的结合伙伴—链霉亲和素。在活细胞内进行生物素标记后, 裂解细胞并将细胞裂解物与链霉亲和素偶联珠结合, 经过严格的洗涤分离得到标记的内源性蛋白质组。富集后的标记蛋白用胰蛋白酶消化得到小肽段, 然后用液相色谱串联质谱技术 (LC-MS/MS) 进行分析, 数据可与已建立数据库进行比较分析, 鉴定候选蛋白。

TurboID 相对于野生型 BirA 有 15 个突变, 具有更好的催化效率和快得多的催化动力学。在 ATP 与外源生物素存在的条件下, TurboID 在 10 min 就可以获得 BioID/BioID2 在 18 h 内相同数量的生物素化蛋白<sup>[7]</sup>。miniTurboID 则相对于野生型 BirA 有 13 个突变, 并缺少 N-末端结构, 相对分子质量更小, 所以可以减少对于融合蛋白追踪与功能干扰。mini-TurboID 的催化活性比 TurboID 低 2 倍, 在缺乏外源生物素的情况下表现出较低的催化能力, 但这可使其背景干扰更小, 更适合紧密的控制窗口和对时间需要精准控制的邻近标记<sup>[4,7,9]</sup>。

不同的细胞器会有不同的 pH、氧化还原环境等, 这些都可能影响 PL 活性。BRANON 等<sup>[9]</sup>比较了 TurboID、miniTurboID 和 BioID 在 HEK 293T 细胞的细胞核、线粒体基质、内质网腔和内质网膜中的作用, 评估得出 TurboID 在 4 种细胞器中信号强度、标记效率均优于 miniTurboID 和 BioID。另外, TurboID 在蠕虫<sup>[9]</sup>、秀丽隐杆线虫和黑果蝇<sup>[10]</sup>及植物 (包括拟南芥、烟草植物等)<sup>[11]</sup>中能够明显增加生物素标记。综上可得出结论, TurboID 具有高空间分辨率, 在标记识别不溶性蛋白、膜相关蛋白、特殊细胞类型的罕见蛋白及微弱/短暂的蛋白质-蛋白质相互作用中具有显著优势。

### 2.3 Split-TurboID 为了提高生物素鉴定在 PL 体系中的空间特异性以及多功能性, 拆分 PL (Split-PL) 体系开始被大众提及, 包括 Split-APEX<sup>[12]</sup>、Split-BioID<sup>[13-14]</sup> 和 Split-TurboID<sup>[15]</sup> 等。将混杂连接酶拆分成 2 个本身不具有催化活性的小片段, 这 2 个片段可因在活细胞中的蛋白质-蛋白质或膜-膜的关联而结

合,发挥催化活性。Split-PL 是绘制细胞器接触位点和大分子复合物蛋白质组的一种有价值的方法。相比 Split-APEX 而言,Split-TurboID 不需要添加氧化剂或辅助因子,而这些往往具有生物毒害。KELVIN CHO 等<sup>[15]</sup>通过 SPELL 预测将酶分成 2 个不活跃的部分,分别克隆为 FK506 结合蛋白(FKBP)和 FKBP12-雷帕霉素复合物的结合位点(FRB)融合体片段,在雷帕霉素诱导下结合。这些片段再结合在不同的亚细胞室蛋白,则建立了一个雷帕霉素、生物素双依赖的 PL。例如,KELVIN CHO 等<sup>[15]</sup>研究了内质网-线粒体体系,在这个体系中,内质网与线粒体的紧密结合使得拆分片段的重建,并在雷帕霉素存在的情况下增强了这种重建,发挥标记作用,探测接触位点和特定细胞类型界面的蛋白质组学绘图。

重组 Split-TurboID 活性低于 TurboID,但在生物素孵育 30 min 后就能检测到生物素化,并且具有更大的空间特异性。Split-TurboID 可以通过设计特定的输入信号而适用于更多领域的研究,例如免疫学、神经学及肿瘤等。TAKANO 等<sup>[16]</sup>将 TurboID 拆分为 2 个 Split-TurboID 片段,并在星形胶质细胞与神经元相互作用的突触间隙中重构为功能性 TurboID,提供了一个新的分子框架,以理解突触之间的连接界面及这些接触如何控制突触的形成和在大脑中的功能<sup>[16-17]</sup>。细胞表面的蛋白通常丰度低并具有高疏水性与异质性,亚细胞室蛋白又存在很大的空间特异性,这对于研究其蛋白质组存在很大的挑战。而 Split-TurboID 就是一个新的、有力的工具,相比 Split-APEX 或 Split-BioID 具有更强的生物相容性和更小的偏差。同时,Split-TurboID 还可以提高有挑战性的靶向应用的信噪比,例如特定基因组位点的 dCas9 定向 PL<sup>[18]</sup>或特定细胞 RNA 的 dCas13 定向 PL<sup>[19]</sup>。

### 3 TurboID 技术在疾病蛋白质组学中的应用

p53 是一种调节细胞的生长周期、凋亡、衰老的肿瘤抑制基因,而 p53 的突变则成为 27 种癌症发生发展的驱动因子。而研究最热的 p53(R175H)突变型与细胞基因组稳定性、肿瘤的生长、转移及耐药性密切相关<sup>[20-21]</sup>。比对 p53(R175H)与野生型 p53 相互作用的蛋白质的差异,有助于理解突变型 p53 作用分子机制。HU 等<sup>[21]</sup>利用邻近标记技术构建了 miniTurboID 与 p53(R175H)、野生型 p53 的融合体,利用 LC-MS/MS 分析相互作用蛋白,通过 GO 富集与 KEGG 分析发现大部分的互作蛋白都集中在代谢和遗传信号处理的通路中,而剪接体为最显著富集的途径。

胃癌是世界上发病率、死亡率最高的恶性肿瘤之一,探索肿瘤增殖、侵袭、转移与凋亡的分子机制对发现靶向药物至关重要。吡地磺胺对多种肿瘤都具有

抑制作用,并已有研究证明吡地磺胺能与 DCAF15 (DDB1 与 CUL4 相关因子 15)相互作用,诱导下游底物降解,从而抑制结肠癌细胞的生长<sup>[22]</sup>。LU 等<sup>[23]</sup>将 TurboID 与 DCAF15 融合,诱导生物素化标记邻近蛋白,通过邻近标记技术及后续实验证明了吡地磺胺抑制胃癌细胞的增殖的作用机制。利用 PL 技术分析肿瘤相关蛋白或药物在体内的相互作用网络,分析其作用机制,有利于发现新的药物靶标与肿瘤治疗靶点。

细胞质中存在病原性或自身 DNA 会触发天然免疫系统,产生的危险信号会刺激 cGAS-STING 信号通路,诱导产生干扰素而发挥非特异性免疫作用。MOTANI 等<sup>[24]</sup>融合 STING 与 TurboID,寻找 STING 可能的互作蛋白。利用邻近标记研究发现 STING 的激活会导致高尔基体和核内体中许多蛋白的生物素化,干扰素诱导跨膜蛋白(IFITM3)就是其中一个,更具进一步研究证明 IFITM3 的确是 STING 的新互作体<sup>[24]</sup>。IFITM3 是一种病毒限制性因子,尤其是针对 RNA 病毒,例如 A 型流感病毒、西尼罗病毒、登革病毒等<sup>[25]</sup>。有趣的是,也有研究表明 STING 也对这类病毒具有抑制作用,所以 STING 可能是参与对 IFITM3 的调控而起到抗病毒活性。STING 在天然免疫包括抗病毒免疫中发挥重要作用,维持生命体的健康,但是 STING 的过度活化也会导致很多自身免疫疾病的产生,所以利用 TurboID 研究 STING 的相互作用蛋白尤为重要。

2019 年新型冠状病毒(COVID-19)首次出现并迅速席卷全球,这场全球流行病的病原体冠状病毒被称为 SARS-CoV-2,其肆虐已导致超 5 亿人感染。而研究 SARS-CoV-2 的病毒蛋白在宿主细胞内的行为可以揭示潜在的发病机制,并帮助治疗药物、疫苗的开发。通过邻近标记技术探索病毒-宿主互作体为了解病毒蛋白对宿主细胞的直接影响提供了新途径。MAY 等<sup>[26]</sup>利用 PL 技术,将单个的 SARS-CoV-2 蛋白与 TurboID 融合并构建稳转细胞系,然后进行全细胞蛋白质组的组学分析和生物素化蛋白的亲纯化,再通过质谱鉴定 PPIs。识别由于病毒蛋白表达而受影响的全细胞蛋白质组学变化,并识别单独的病毒蛋白-宿主细胞蛋白之间的特异的相互作用。将最后得到的 BioID 数据集与 CLUE 临床药物库和 FDA 批准的药物进行交叉引用,以确定对 COVID-19 相关治疗可能有益的药物,也为揭示 SARS-CoV-2 的生物学特性和研发抗病毒药物提供了宝贵的资源<sup>[26-27]</sup>。

邻近标记技术被广泛应用于癌症、免疫、神经等领域,为疾病产生的生理病理过程机制、药物发现、靶向性治疗提供了不可磨灭的贡献。在人体内大脑犹如一个精密的仪器控制着人体的生命活动,而神经元、突触就相当于这个精密仪器中至关重要的作用元件。有研究证明,星形胶质细胞-突触相互作用的功能

障碍可能会导致精神和神经发育障碍<sup>[28]</sup>。TAKANO 等<sup>[16]</sup>将 TurboID 拆分为 2 个低活性片段(split-turboID),分别融合表达在星形胶质细胞、神经元突触表面,而通过突触间隙重构为有活性的 TurboID 酶。而利用的 Split-TurboID 技术的确高度标记出了大脑皮层神经兴奋性、抑制性神经元与星形胶质细胞之间间隙中的蛋白质,而识别的蛋白质多数上都是独一无二。星形胶质细胞中信号通路的异常与多种综合征、疾病的发病机制相关,例如慢性神经性疼痛、自闭症和癫痫等<sup>[16-17,29]</sup>。TurboID 技术在其他多种疾病中也可运用,为发现多种疾病的发病机制、治疗方案与治疗靶标提供了新的有力手段,极具经济价值。

#### 4 小 结

随着对蛋白质-蛋白质之间相互作用网络的研究愈发深入,邻近标记技术也被越来越多的研究者应用在各种领域,比如蠕虫、秀丽隐杆线虫和黑果蝇及植物中。同时也给研究肿瘤等各种疾病的生理病理机制与治疗提供了新思路。PL 技术主要为 3 种,依赖辣根过氧化物酶(HRP)的生物素标记、依赖生物素连接酶(BirA)的生物素标记及依赖工程抗坏血酸过氧化物酶(APEX)的生物素标记,但 HRP 由于在哺乳动物细胞质的还原环境中催化活性低且结构不稳定,逐渐在研究 PPI 的洪流中退出。而 BioID 技术相对于 APEX2 而言,其不需要额外的催化因子或助氧化剂,这些往往具有生物毒害性并且可能使细胞为响应氧化应激而改变全细胞蛋白质组的相互作用,从而改变细胞的生理机能,出现假阳性结果。BioID 也存在很多不足,例如慢催化动力学、BirA \* 酶本身具有一定大小、催化半径小于 APEX2 等。因此,这也促使研究者们不断地探索,使得 BioID 技术不断的优化。

2018 年 BRANON 等<sup>[9]</sup>提出了 TurboID 和 mini-TurboID 的概念,有效解决了 BioID 的慢催化动力学问题,将生物素标记时间缩短到 10 min,并且证明了 TurboID 的高空间分辨率特性,在标记识别不溶性蛋白、膜相关蛋白、特殊细胞类型的罕见蛋白及微弱/短暂蛋白质-蛋白质相互作用中具有显著优势。对于酶催化 PL 中存在的空间限制,TAKANO 等<sup>[16]</sup>将 TurboID 进行了拆分,得到了 Split-TurboID。若将 Split-TurboID 片段融合在不同细胞或亚细胞室表面蛋白上,蛋白质之间的相互作用能够重构有催化活性的 TurboID,然后分析生物素化蛋白,则可以探测接触位点和特定细胞类型界面的蛋白质组学。随着 TurboID 技术的不断发展与创新,逐渐成为一种有效的 PL 技术,在不同领域发挥作用,并广泛应用于 PPI 的鉴定、疾病发生机制研究与药物靶点的筛选,为广大科研工作者提供了新的思路和研究手段,推动生命科学的不断进步。

#### 参考文献

- [1] TREPTE P, BUNTRU A, KLOCKMEIER K, et al. DULIP: A dual luminescence-based co-immunoprecipitation assay for interactome mapping in mammalian cells[J]. *J Mol Biol*, 2015, 427(21): 3375-3388.
- [2] YANG F, LEI Y, ZHOU M, et al. Development and application of a recombination-based library versus library high-throughput yeast two-hybrid(RLL-Y2H) screening system[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(3): e17.
- [3] SNIDER J, KOTLYAR M, SARAON P, et al. Fundamentals of protein interaction network mapping[J]. *Mol Syst Biol*, 2015, 11(12): 848.
- [4] BOSCH J A, CHEN C L, PERRIMON N. Proximity-dependent labeling methods for proteomic profiling in living cells: An update[J]. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2021, 10(1): e392.
- [5] CHAKRAVARTTY V, CRONAN J E. Altered regulation of escherichia coli biotin biosynthesis in BirA superrepressor mutant strains[J]. *J Bacteriol*, 2012, 194(5): 1113-1126.
- [6] ROUX K J, KIM D I, RAIDA M, et al. A promiscuous biotin ligase fusion protein identifies proximal and interacting proteins in mammalian cells[J]. *J Cell Biol*, 2012, 196(6): 801-810.
- [7] XU Y, FAN X, HU Y. In vivo interactome profiling by enzyme-catalyzed proximity labeling[J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 27.
- [8] KIM D I, JENSEN S C, NOBLE K A, et al. An improved smaller biotin ligase for BioID proximity labeling[J]. *Mol Biol Cell*, 2016, 27(8): 1188-1196.
- [9] BRANON T C, BOSCH J A, SANCHEZ A D, et al. Efficient proximity labeling in living cells and organisms with TurboID[J]. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(9): 880-887.
- [10] KUSHNER J, PAPA A, MARX S O. Use of proximity labeling in cardiovascular research[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2021, 6(7): 598-609.
- [11] MAIR A, XU S L, BRANON T C, et al. Proximity labeling of protein complexes and cell-type-specific organellar proteomes in Arabidopsis enabled by TurboID[J]. *Elife*, 2019, 8: e47864.
- [12] HAN Y, BRANON T C, MARTELL J D, et al.

- Directed evolution of split APEX2 peroxidase [J]. ACS Chem Biol, 2019, 14(4):619-635.
- [13] KWAK C, SHIN S, PARK J S, et al. Contact-ID, a tool for profiling organelle contact sites, reveals regulatory proteins of mitochondrial-associated membrane formation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(22):12109-12120.
- [14] SCHOPP I M, AMAYA RAMIREZ C C, DEBELJAK J, et al. Split-BioID a conditional proteomics approach to monitor the composition of spatiotemporally defined protein complexes [J]. Nat Commun, 2017, 8:15690.
- [15] CHO K F, BRANON T C, RAJEEV S, et al. Split-TurboID enables contact-dependent proximity labeling in cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(22):12143-12154.
- [16] TAKANO T, WALLACE J T, BALDWIN K T, et al. Chemico-genetic discovery of astrocytic control of inhibition in vivo [J]. Nature, 2020, 588(7837):296-302.
- [17] TAKANO T, SODERLING S H. Tripartite synaptomics: Cell-surface proximity labeling in vivo [J]. Neurosci Res, 2021, 173:14-21.
- [18] MYERS S A, WRIGHT J, PECKNER R, et al. Discovery of proteins associated with a predefined genomic locus via dCas9-APEX-mediated proximity labeling [J]. Nat Methods, 2018, 15(6):437-439.
- [19] HAN S, ZHAO B S, MYERS S A, et al. RNA-protein interaction mapping via MS2-or Cas13-based APEX targeting [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(36):22068-22079.
- [20] FREED-PASTOR W A, PRIVES C. Mutant p53: one name, many proteins [J]. Genes Dev, 2012, 26(12):1268-1286.
- [21] HU S, OUYANG J, ZHENG G, et al. Identification of mutant p53-specific proteins interaction network using TurboID-based proximity labeling [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 615:163-171.
- [22] HAN T, GORALSKI M, GASKILL N, et al. Anticancer sulfonamides target splicing by inducing RBM39 degradation via recruitment to DCAF15 [J]. Science, 2017, 356(6336): eaal3755.
- [23] LU J, JIANG H, LI D, et al. Proximity labeling, quantitative proteomics, and biochemical studies revealed the molecular mechanism for the inhibitory effect of indisulam on the proliferation of gastric cancer cells [J]. J Proteome Res, 2021, 20(9):4462-4474.
- [24] MOTANI K, KOSAKO H. BioID screening of biotinylation sites using the avidin-like protein Tamavidin 2-REV identifies global interactors of stimulator of interferon genes (STING) [J]. J Biol Chem, 2020, 295(32):11174-11183.
- [25] SAVIDIS G, PERREIRA J M, PORTMANN J M, et al. The IFITMs inhibit zika virus replication [J]. Cell Rep, 2016, 15(11):2323-2330.
- [26] MAY DG, MARTIN-SANCHO L, ANSCHAU V, et al. A BioID-derived proximity interactome for SARS-CoV-2 proteins [J]. Viruses, 2022, 14(3):611.
- [27] ZHANG Y, SHANG L, ZHANG J, et al. An antibody-based proximity labeling map reveals mechanisms of SARS-CoV-2 inhibition of antiviral immunity [J]. Cell Chem Biol, 2022, 29(1):5-18.
- [28] BALDWIN K T, EROGLU C. Molecular mechanisms of astrocyte-induced/synaptogenesis [J]. Curr Opin Neurobiol, 2017, 45:113-120.
- [29] GEISLER S, SCHÖPF C L, OBERMAIR G J. Emerging evidence for specific neuronal functions of auxiliary calcium channel  $\alpha_2\delta$  subunits [J]. Gene Physiol Biophys, 2015, 34(2):105-118.

(收稿日期:2022-11-29 修回日期:2023-04-09)