

招聘信息



学生园地



办公服务导航



重点实验室



校友会

科研进展

## 张文彬课题组利用机械偶联实现蛋白质药物的改性增效

时间: 2022-10-07 来源: 作者: 编辑: 牛林

过去几十年来,蛋白质药物(如抗体、酶和细胞因子等)迅速发展,已成为现代生物制药领域最重要的品类之一。相比于小分子药物,蛋白质药物具有活性高、特异性强、毒性低和生物功能明确等优点。然而,它也具有内在的不稳定性和较差的药代动力学,通常需要经过修饰来提高其稳定性,增强药效,并减少副作用。目前,将蛋白质药物与各种功能基团(如聚乙二醇或人血清白蛋白)进行生物偶联,已经被证明是一种延长蛋白质药物体内半衰期的有效策略,但诸如生物活性降低、生产工艺复杂、产生免疫原性等缺点大大限制了该方法的普遍应用。发展全新的生物偶联策略,实现蛋白质药物改性增效迫在眉睫。

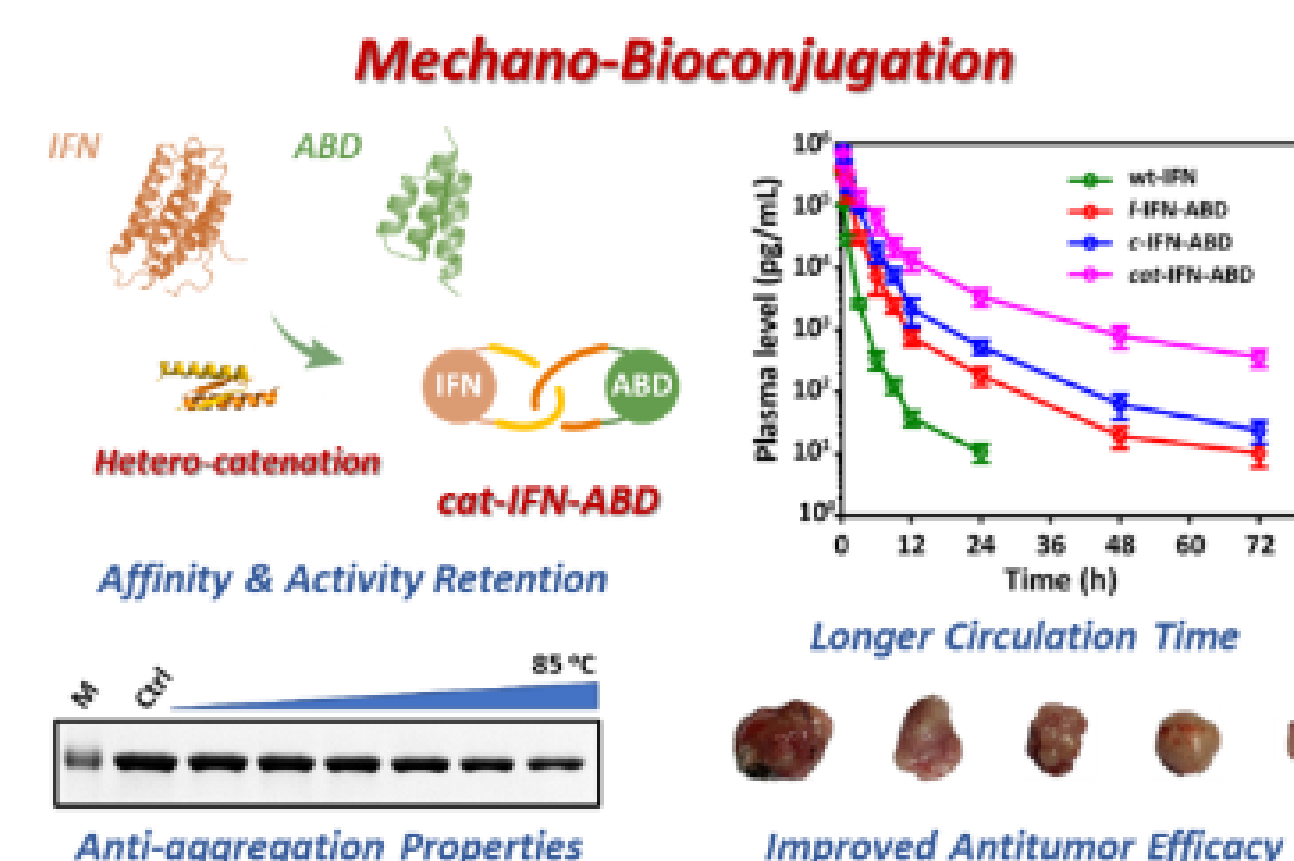


图1. 机械偶联策略有效保持了蛋白质基元对相应受体的亲和力和生物活性,可显著提高蛋白质药物的抗热聚集能力、有效延长其体内半衰期,并明显增强其体内抑瘤活性。

近日,基于其发展的蛋白质异质索烃生物合成策略(*Angew. Chem., Int. Ed.* 2020, 59, 16122),张文彬课题组以干扰素(IFN,一种抗病毒和抗肿瘤药物)为模型蛋白质药物,以白蛋白结合结构域(ABD)为模型功能基元,通过合理运用蛋白质缠结基元p53dim和两种彼此正交的定点偶联策略,实现了IFN和ABD的机械偶联,制备了新型蛋白质异质索烃cat-IFN-ABD。值得注意的是,通过将指导分子链缠结的同质p53dim二聚体替换为理性改造所得的异质二聚突变体(*J. Am. Chem. Soc.* 2021, 143, 18029),异质索烃的合成产率和选择性得以大幅提升,提供了制备蛋白质机械偶联物的简洁方法。

为了进一步探究拓扑的构效关系,他们还构建并合成了线型和环状的IFN-ABD融合蛋白质(lc-IFN-ABD),与野生型干扰素一起作为对照样品。结果表明,cat-IFN-ABD不仅完全保留了蛋白质药物和功能蛋白质基元对相应受体的亲和能力,还具有明显改善的抗热聚集能力。由于ABD可以通过结合人血清白蛋白延长蛋白质药物的体内半衰期,所有的IFN-ABD融合蛋白质都具有比野生型干扰素更长的体内半衰期,其中尤以cat-IFN-ABD为最,长达11.8小时。生物成像进一步显示,cat-IFN-ABD相比于其他样品在肿瘤处具有最为明显的富集。因此,cat-IFN-ABD最终在小鼠肿瘤模型中也表现出最为优异的抗肿瘤活性,突显了机械偶联的功能优势。该工作将蛋白质的线型主链拓展为链环结构,在实现功能集成的同时,还可显著改善融合蛋白质药物的稳定性和药效。由于该方法亦兼容现有的其他生物修饰技术,故在发展新一代蛋白质药物方面具有巨大的应用潜力。

该研究近期在线发表于*J. Am. Chem. Soc.*,并很快得到Faculty Opinions的推荐和评述(<https://facultyopinions.com/article/742344893>)。北京大学化学与分子工程学院博士后刘雅杰为该论文的第一作者。北京大学化学与分子工程学院张文彬教授和中国科学院过程工程研究所魏伟研究员为论文共同通讯作者。该工作得到了国家自然科学基金、科技部国家重点研发计划、北京分子科学国家研究中心、北京大学临床医学+X青年专项、生化工程国家重点实验室开放基金以及中国博士后科学基金的资助。

原文链接: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/jacs.2c06532>



教师FTP  
试剂平台  
在线办公  
信件通知

办公电话  
北京大学分析测试中心  
书记信箱  
院长信箱



北大化学微信