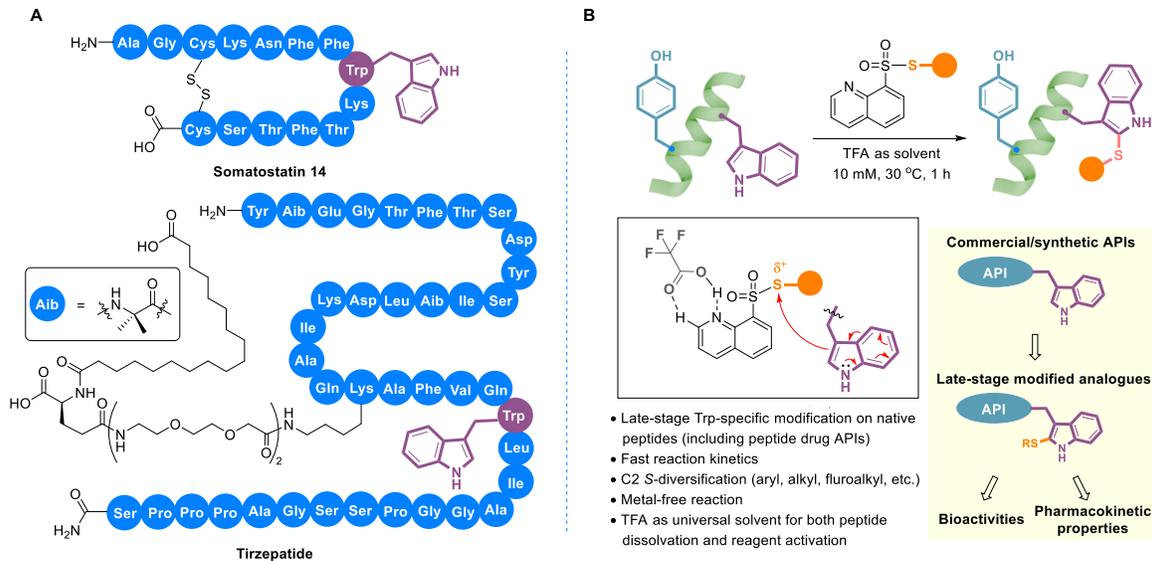


港大研究團隊開發簡單高效化學修飾方法  
為開發新型多肽藥物提供新工具

2024年7月24日



圖一. (a) 含有色氨酸殘基的多肽藥物；(b) 本研究項目開發針對天然色氨酸殘基後期選擇性 S-多樣化修飾策略。圖片來自《科學前沿 (Science Advances)》(2024) 相關論文。

與小分子藥物和大分子生物製劑相比，多肽藥物因其獨特的生化特性，正逐漸成為更切合醫療需求的中分子治療藥物。相比小分子藥物，多肽藥物能更精確地針對複雜的生物過程，亦通常比大分子生物藥物更加簡單且成本效益更高。自 1923 年胰島素問世以來，已有超過 100 種多肽藥物獲得美國食品藥物管理局 (FDA) 批准上市，廣泛應用於治療多種疾病，如癌症、心血管疾病、代謝性疾患及肥胖症。然而，多肽藥物往往容易被體內的酶降解，導致生物利用度降低。對多肽藥物上的氨基酸進行化學修飾而改造結構，不僅可以調節藥物與其靶點的相互作用，還能改善藥物的穩定性、生物利用度和藥物動力學性質，是開發改良多肽新藥的重要方向。然而，多肽是功能密集的分 子，對其進行化學改造需要高度的選擇性，包括化學、區域和立體等不同方面的選擇性。此外，天然多肽含有各種可能干擾化學反應的特性，且對氧化還原反應十分敏感，令化學改造更加複雜。如天然多肽沒有側鏈保護基團，其溶解性會很差，令多肽定點修飾變成一項艱鉅任務。

最近，由香港大學 (港大) 化學系李學臣教授領導的研究團隊，突破性開發了一種操作簡單且高效的色氨酸殘基定點後修飾方法，可用於天然多肽的結構修飾及多樣化改造。這種方法容許藥物在開發的後期階段，較容易地修飾肽分子的特定部位，增加結構多樣性和功能性。這種後期多樣化技術，讓研究者即便在建立了核心結構之後，仍能微調肽分子。研究結果最近於學術期刊《科學前沿 (Science Advances)》中發表。

這個方法利用一種無需催化劑的化學硫化反應，有效地在蛋白質分子中的天然肽結構內的色氨酸殘基上，引入各式各樣的官能基團，包括三氟甲基硫、二氟甲基硫等。研究團隊發現，在這個後期修飾策略中，三氟乙酸（TFA）為最佳溶劑，能提高此方法的效率和適用性，讓其更容易地應用在複雜的肽分子中。目前，這個方法已成功應用於多種已上市的多肽藥物，例如生長抑素(somatostatin)、奧曲肽(octreotide)、蘭瑞肽(lanreotide)和塞美拉肽(setmelanotide)等的後期修飾改造，讓這些藥物更加有效，顯示其對活性多肽藥物分子進行多樣化改造的普遍適用性。

李教授團隊發現，經修飾後的蜂毒肽類似物無論在生物活性還是血清穩定性上均有所提升，說明了這個方法在藥物開發中有應用潛力。研究團隊認為，他們所開發的修飾方法可進一步用於天然產物的後期多樣化改造，以發展分子庫和功能性探針。他們相信，此單步點擊（高效且高選擇性的化學反應）可實現多肽後期色氨酸殘基修飾策略，將為藥物化學家、肽化學家和化學生物學家提供一個強大的多肽藥物研發平台，以經濟高效的方式生成結構類似物，以滿足優化藥物活性和藥物動力學特性的需求。

### 有關研究團隊

本研究工作由港大理學院化學系李學臣教授團隊帶領，團隊中的博士後研究員尚旖颯博士為本論文的第一作者，其他研究人員包括來自港大的劉涵博士、周海燕和施鵬飛博士，以及香港理工大學趙學千博士；他們都為本研究做出了重要貢獻。本研究獲得香港研究資助局、國家自然科學基金及香港創新科技署 Health@InnoHK 計畫下合成化學和化學生物學實驗室的資助。李學臣教授同時亦獲得研究資助局高級研究員計劃的資助。

更多有關李學臣教授團隊的資訊，可瀏覽以下網址：

<https://chemistry.hku.hk/staff/xcli/XCLiGroup/index.html>

有關研究論文：Xiao, Y., Zhou, H., Shi, P., Zhao, X., Liu, H., and Li, X.\* Clickable tryptophan modification for late-stage diversification of native peptides. *Science Advances* 2024. <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adp9958>

本新聞稿以英文版本為準。

傳媒如有查詢，請聯絡理學院助理經理（傳訊）杜之樺（電話：3917 4948 ;電郵：[caseyto@hku.hk](mailto:caseyto@hku.hk) / 助理傳訊總監陳詩迪（電話：3917 5286 ;電郵：[cindycst@hku.hk](mailto:cindycst@hku.hk)）。

相片下載及說明：<https://www.scifac.hku.hk/press>