



## 我国学者在遗传编码脂化修饰系统的开发及其生物医药应用研究方面取得新进展

日期 2023-08-18 来源: 化学科学部 作者: 余志义 黄艳 【大 中 小】 【打印】 【关闭】

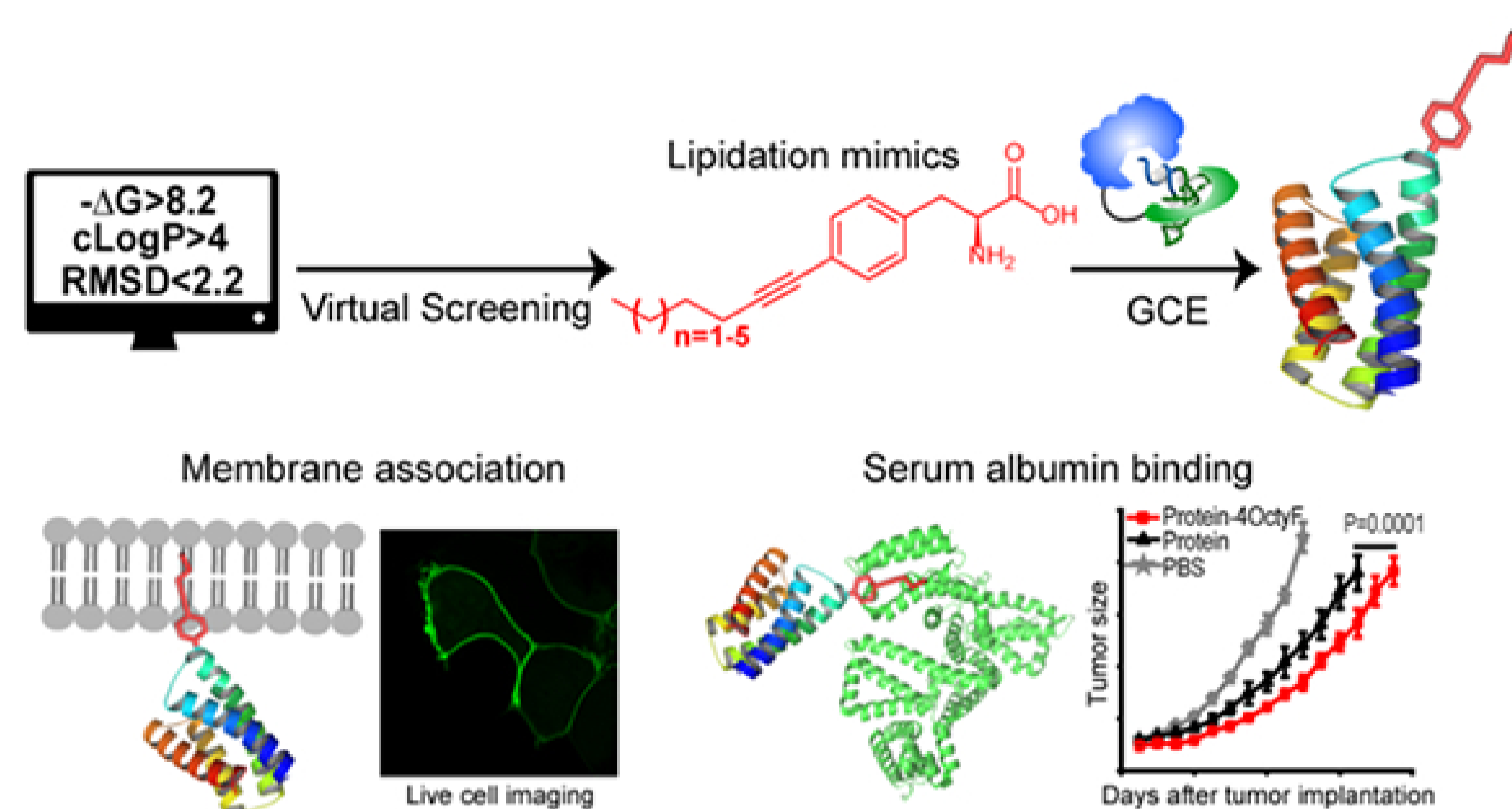


图 遗传编码脂化修饰系统的计算机辅助开发及其生物医药应用

在国家自然科学基金项目（批准号：22222705、92253302、91953113、21877096、22207095）资助下，浙江大学林世贤研究员团队在遗传编码脂化修饰系统的开发及其生物医药应用研究方面取得新进展，相关成果以“在活细胞中遗传编码计算设计的脂化修饰类似物（Computational design and genetic incorporation of lipidation mimics in living cells）”为题，于2023年8月10日在《自然化学生物学》（Nature Chemical Biology）杂志上发表。论文链接 <https://www.nature.com/articles/s41589-023-01400-8>。

在所有与膜相关的生物学过程中，蛋白质脂化修饰几乎都发挥着重要作用。传统生物学方法难以在活细胞水平对蛋白质进行精准的脂化修饰，而化学生物学技术特别是遗传密码拓展策略为解决该问题提供了新方案。林世贤团队整合计算辅助设计技术和遗传密码拓展策略搭建了遗传编码脂化修饰平台，虚拟评估了数百种脂化修饰非天然氨基酸的疏水性、白蛋白结合力及其被正交翻译系统识别的可能性。研究发现了一类含有芳香环和线性脂肪族侧链的非天然氨基酸，其能够完全模拟天然脂化修饰的膜定位和白蛋白结合的生化特性。同时，该团队利用自主开发和优化的嵌合体翻译系统，实现了长度可调脂化修饰的遗传编码，并在多种功能蛋白质上高效特异地引入脂化修饰。生化实验表明，多种遗传编码的脂化修饰蛋白质与天然脂化修饰蛋白质具有相同的细胞膜结合能力和生物学功能。此外，团队还发现脂化修饰的疏水性是影响其稳定膜结合能力的重要因素，不同碳链长度的脂肪链（如：含有13个碳和15个碳的脂肪链）具有不一致的细胞质膜锚定特性，合理解释了哺乳动物细胞中多数蛋白质的脂化修饰碳链长度至少为14的事实。最后，团队通过对蛋白质类药物进行精准的脂化修饰，将其与血清白蛋白的结合亲和力提升至nM水平，并显著延长药物的体内半衰期，在小鼠肿瘤模型中展示了更好的抗肿瘤能力（图）。该研究为在体解码蛋白质脂化修饰的功能和开发长效蛋白质类药物提供了新策略。

机构概况: 概况 职能 领导介绍 机构设置 规章制度 专家咨询 评审程序 资助格局 监督工作

政策法规: 国家科学技术相关法律 国家自然科学基金条例 国家自然科学基金规章制度 国家自然科学基金发展规划

项目指南: 项目指南

申请资助: 申请受理 项目检索与查询 下载中心 代码查询 常见问题解答 科学基金资助体系

共享传播: 年度报告 中国科学基金 大数据知识管理服务 优秀成果选编

国际合作: 通知公告 管理办法 协议介绍 进程简表

信息公开: 信息公开制度 信息公开管理办法 信息公开指南 信息公开工作年度报告 信息公开目录 依申请公开