

上海药物所发现点击化学操控新策略

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/10541.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

近日，中国科学院上海药物研究所研究员黄蔚课、杨伟波课题组在Angew. Chem. Int. Ed.上发表了题为Manipulating the click reactivity of dibenzoazacyclooctynes: from an azide clicker to a caged acylation reagent.

的文章，报道了点击化学试剂二苯并氮杂环辛炔（DBCO）的银催化重排和转酰胺反应，通过其“笼缚”酰化反应性，实现蛋白/糖蛋白修饰和抗体定点偶联。

叠氮-炔环加成反应的点击化学，被广泛应用于有机化学、药物化学、化学生物学、分子生物学、细胞生物学等多学科领域。铜催化叠氮-炔点击化学反应是一类高效的生物正交反应，但铜催化体系在生物体系中具有较差的生物相容性。环张力炔基如DBCO、BCN等可以在无铜催化的温和条件下实现叠氮-炔基的环加成，极大地促进了点击化学在活生物体系中的应用。

研究团队发现环张力炔基DBCO结构可以在酸性条件下重排丧失其点击化学反应活性。通过研究进一步发现，银试剂AgNTf₂或AgOAc可以在中性条件下促进DBCO快速重排生成四环产物，并且当反应体系有胺类化合物时，会发生转酰胺反应，形成新的酰胺产物。在此过程中，银试剂催化转酰胺反应具有“笼缚”酰化试剂属性：无催化剂条件下其酰化活性“束缚”在DBCO“笼状”结构中，而在银催化下从“笼”中释放其酰化能力。在与叠氮基团的竞争反应中，银试剂催化转酰胺反应效率远高于叠氮点击化学反应，酰化产物产率高达95%。研究团队选择了不同的含有氨基的小分子化合物、多肽、糖肽、蛋白、糖蛋白等，对该反应进行了底物反应活性和选择性的探索（图2）。研究发现，银催化条件下，DBCO可以快速的酰化氨基官能团；针对三种包含20种天然氨基酸的多肽底物的研究发现，DBCO酰化反应高选择性地发生在Lys的氨基上，而不影响其他氨基酸。同时，银催化DBCO酰化反应可以高效地修饰糖肽、BSA蛋白、糖蛋白RNase B和IgG抗体等，表现出较好的底物适用性。此外，银催化酰化反应可以实现Ph.D.12商业噬菌体库的修饰且不影响噬菌体侵染活力，说明该方法具有应用于活生物体系中的潜力。

该研究团队还设计了一种DBCO标记的抗体Fc靶向肽，实现了抗体上特定Lys的定点酰化修饰（图3）。利用靶向肽与抗体Fc的亲合力，将其DBCO标记基团运输到K249附近，在此过程中，DBCO的酰化活性处于“笼缚”状态而不会与抗体发生随机偶联。而在银催化下，DBCO重排，相应酰基选择性地修饰Fc区域的K249，高效实现了抗体的定点偶联，为定点抗体药物偶联物的设计提供了新的方法与思路。

综上所述，银催化下DBCO重排酰化反应，改变了DBCO的点击化学反应性，从一个叠氮点击反应试剂，转变为高效、温和、可控的“笼缚”酰化试剂，且具有很好的生物相容性，可以应用于

多肽、糖肽、蛋白、糖蛋白、噬菌体等多种生物活性底物。此外，DBCO标记的Fc结合肽可以选择性地酰化抗体上的特定Lys，实现抗体的定点偶联。该方法在化学生物学领域具有广泛的应用前景，可以用于配体导向的靶蛋白定点修饰、配体-受体共价捕获、相互作用蛋白-蛋白交联等。

黄蔚课题组一直从事蛋白糖基化调控与修饰 (Nat. Protoco. 2017, 1702; Org. Biomol. Chem. 2016, 9501; J. Am. Chem. Soc. 2012, 12308)、细胞表面糖链编辑(Nat. Chem. Biol. 2020, doi.org/10.1038/s41589-020-0551-8)、糖结构药物(Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 6678; J. Med. Chem. 2018, 286)等方向研究；杨伟波课题组聚焦天然产物启发的大环库构建新方法学研究，包括过渡金属催化碳氢活化、卡宾偶联以及重排等。黄蔚课题组博士生施伟和博士后唐峰为文章共同第一作者，黄蔚和杨伟波为共同通讯作者。该项目获得了国家自然科学基金、国家“重大新药创制”专项等项目资助。

[论文链接](#)

图1：DBCO的点击化学反应性操控：（1）与叠氮的无铜催化环加成反应；（2）酸催化重排反应；（3）银催化转酰胺反应。

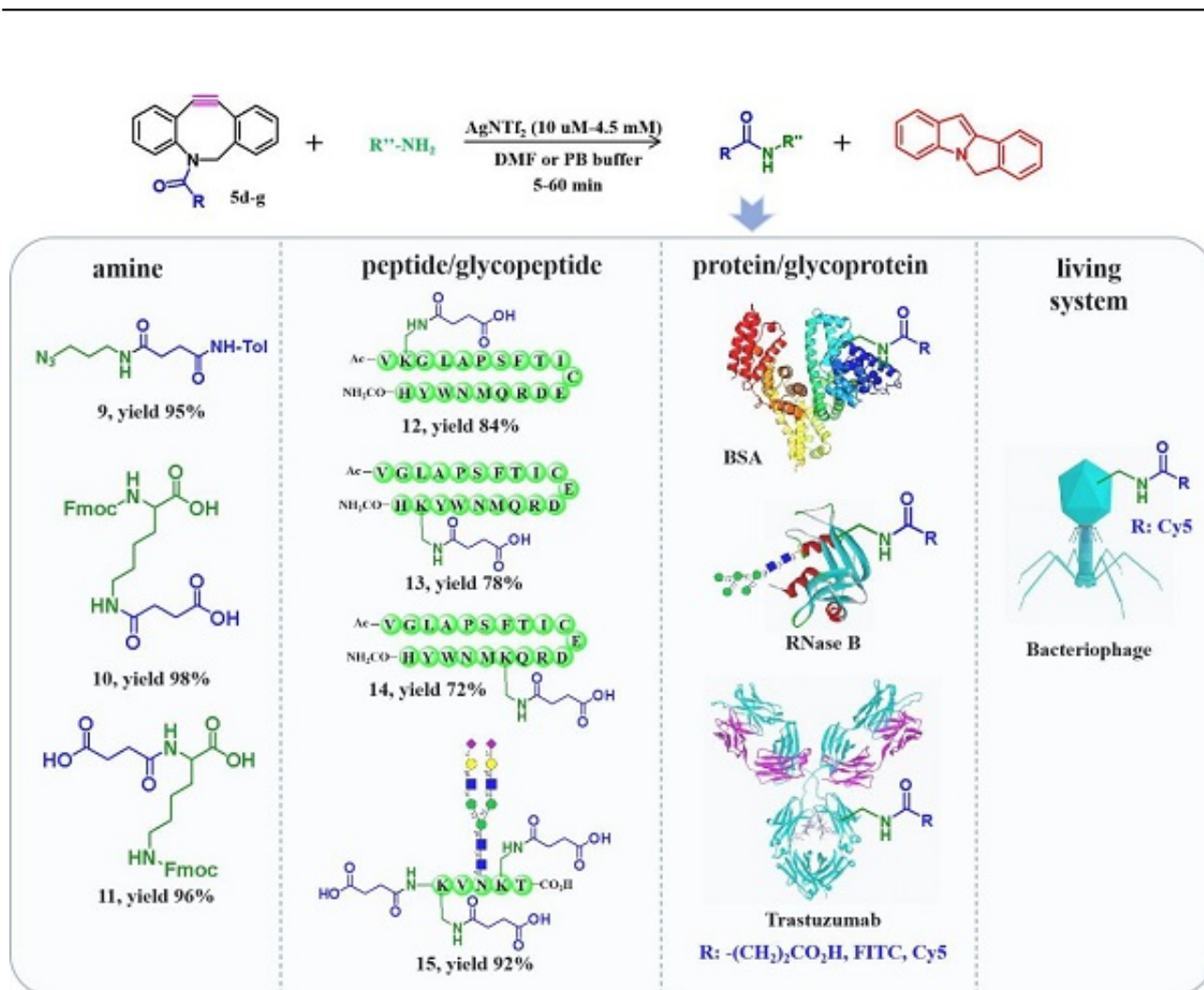


图2：银催化DBCO转酰胺反应的底物适应性。DBCO结构包含Succinyl-DBCO、FITC-DBCO、Cy5-DBCO等；氨基底物包含氨基酸、多肽、糖肽、蛋白、糖蛋白和噬菌体。

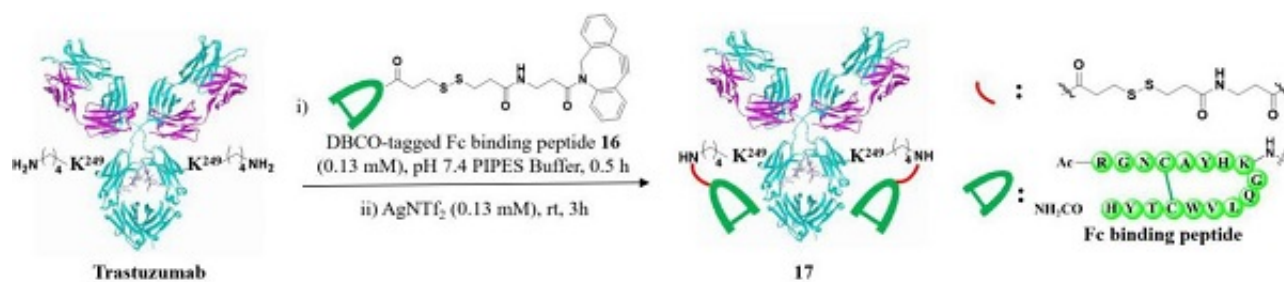


图3：DBCO标记的Fc靶向肽应用于曲妥珠单抗上K249的定点偶联

研究团队单位：上海药物研究所

更多科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发