

科学家揭示蛋白药物稳定性的普适机制

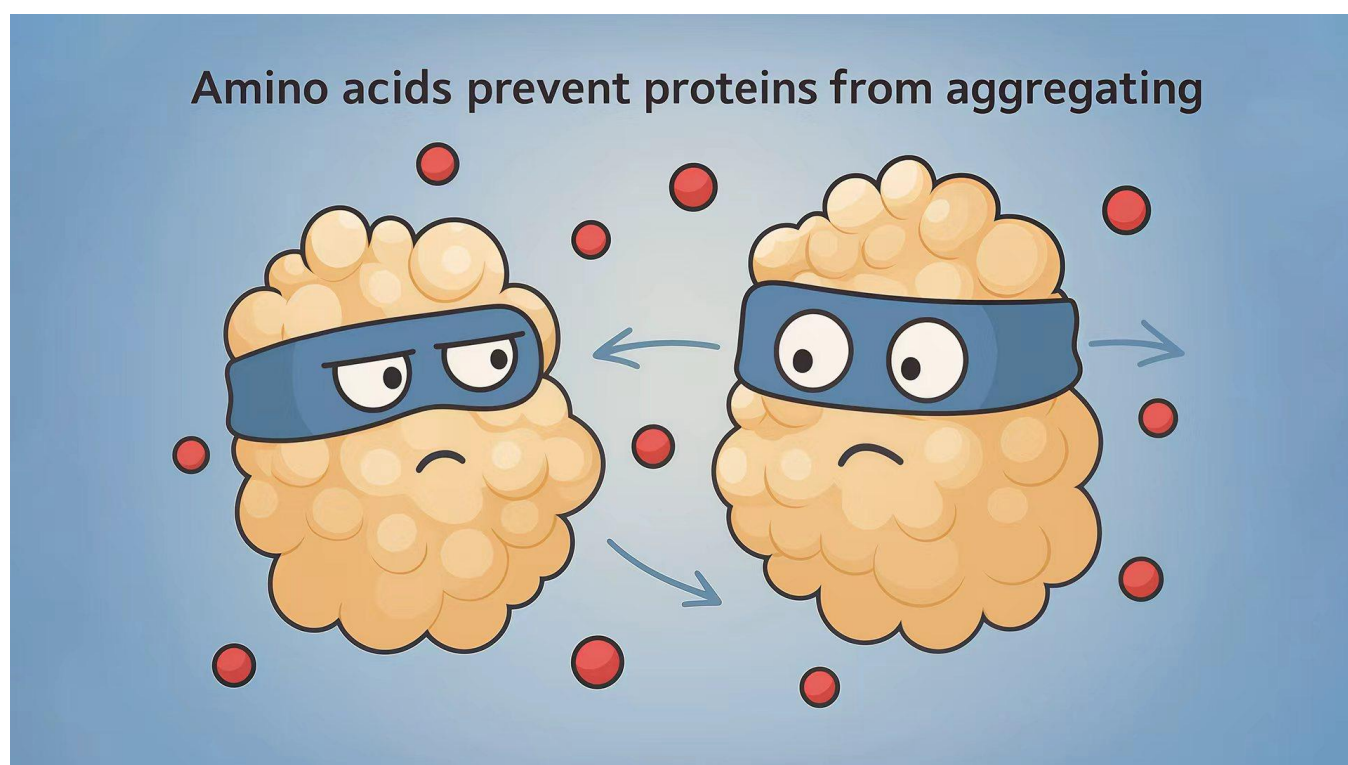
作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/35688.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！

科学家揭示蛋白药物稳定性的普适机制。近日，南方科技大学生物医学工程系副教授罗智团队与合作者在阐明氨基酸对胶体稳定性的作用方面取得重要进展，相关研究成果发表于《自然》。研究团队首次提出了一种全新的生物大分子稳定机制，建立了可定量预测的理论模型。

该成果为蛋白质、核酸等生物制剂优化提供了物理学依据，有望推动高端药物制剂从经验添加迈向可预测设计。



研究示意图。南科大供图

?

数十年来，氨基酸作为赋形剂被广泛用于蛋白药物制剂，以延长有效期并降低聚集风险。然而，既往对其有效性的认知多停留在经验层面，关于其稳定作用究竟源于蛋白特异性的生物学效应，还是更普遍的胶体物理规律，缺乏定量且统一的解释。

为此，研究团队通过测量第二渗透压维里系数（B22）和平均力势（PMF），系统评估了氨基酸对蛋白质、DNA和纳米颗粒等不同类型胶体的影响。结果显示，加入氨基酸可显著提高B22值，增强颗粒之间的排斥作用，从而抑制聚集。这一效应与盐的作用方向相反——盐通过屏蔽排斥力降低B22值，使颗粒更易聚集，而氨基酸则通过吸引屏蔽机制削弱胶体间的吸引力，提升稳定性。

为了理解小分子如何稳定大分子，研究团队提出了一个新模型：将胶体颗粒视为表面带有斑块的粒子，氨基酸以可逆Langmuir等温吸附方式结合在这些位点上，部分遮蔽颗粒间的结合能力。随着氨基酸浓度升高，未被遮挡的吸引斑块减少，B22值随之上升，反映出体系更加稳定。

为验证模型的处方学价值，研究人员进一步以胰岛素为示例开展应用研究。沉降速度超离心实验结果显示，脯氨酸可降低胰岛素六聚体比例并提高二聚体与单体占比。动物药代研究表明，在给药等量条件下，加入1摩尔每升脯氨酸的处方使胰岛素的血浆浓度，在时间曲线下的面积与峰浓度显著提升，表明体内暴露与生物利用度改善。对创新药物制剂而言，这一结果揭示，该理论不仅能解释体外稳定性指标，还能外推至体内暴露的改善路径，有助于在早期阶段构建体外—体内一致性设计闭环，降低从处方到临床转化的不确定性。（来源：中国科学报 刁雯蕙）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-025-09506-w>

作者：罗智等 来源：《自然》

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](https://www.iikx.com)转发