

王冠博——未来三年研究计划

总体目标

基于生物质谱技术研究与健康相关的蛋白质及蛋白质机器的结构及功能，并综合经典表征手段打造生物大分子多层次分析平台。

研究背景

蛋白变性与蛋白构象病及蛋白质药物的稳定性和安全性均密切相关，体系中成分复杂且持续改变，对相关机制的研究有赖于在分子层面上精确表征蛋白的构象变化。生命体中多种功能由起机器作用的蛋白质复合物实现，如免疫系统中补体系统（complement system）可通过细胞裂解等多种功能抵御病原体和肿瘤细胞，涉及几十种蛋白质复合物；又如对疾病诊疗、物种进化及生物圈物质循环均有重要作用的病毒-宿主基因相互作用由基因整合复合物实现；研究这些生命过程的运行机制有赖于对相关复合物的组成结构和调控因素进行分析。在对多种疾病的治疗中，以抗体药物为代表的蛋白质药物具有专一性高、药效强、副作用小等优点，我国相关产业近年来高速发展，随着社会认知加深和 CFDA 监管力度加大，业界的表征需求也更加迫切。面对上述体系，X 射线晶体衍射、冷冻电镜、核磁共振等表征手段各有其优缺点，新兴的质谱技术可提供独到的表征信息。常规质谱方法难以分析由非共价作用维系的蛋白质高级结构和相互作用。未来研究中，我们将以非变性质谱（native MS）、氢/氘交换（HDX）质谱为核心技术，在分析中保持非共价作用，或通过同位素（氘）标记反映非共价作用，再现蛋白质的高级结构和作用界面。

研究内容

1. 蛋白质变性机制研究

针对蛋白质变性体系成分复杂、动态性强的特点，将开发构象分离方法及构象变化动态监测方法，对不同蛋白型或构象进行针对性/差异性的实时高级结构分析；并基于新型气相解离反应，以 top-down 模式进行深度结构解析。

2. 蛋白质机器运行机制研究

以非变性质谱表征复合物的结合能力及亚基间结合关系，以氘/氙交换表征复合物的作用界面，通过化学交联质谱策略表征复合物各亚基的空间排布，并结合冷冻电镜等技术所得数据及理论计算表征关键蛋白质复合物的结构及功能。具体包括：(1) 研究人类补体系统蛋白质机器的免疫机制，揭示免疫反应涉及的关键复合物结构、反应规律及免疫活性影响因素；(2) 研究病毒-宿主基因重组蛋白质机器的基因整合机制，表征相关复合物的结构、反应位点和反应动力学，深入揭示其运行机理。

3. 抗体药物药效及安全性高通量表征

着重针对单克隆抗体 (mAb) 药物和抗体-药物偶联物 (ADC) 的研发需求开发高通量表征平台：(1) 药物稳定性：抗体药在生产、保存、运输、给药等过程中如发生构象变化、降解、凝集等行为，不但严重影响药效，更会产生免疫原性，危及患者生命。在热应力 (heat-stress) 条件下研究药物稳定性可加速药物结构变化，提高效率、降低成本。我们拟开发结合构象表征的控温质谱技术，在线完成升温控制、构象分离和单一构象解析，深度描绘抗体药的结构演变，提供可视化稳定性指标。(2) 抗体药物多重修饰：mAb 自身的翻译后修饰及 ADC 的药抗偶联比与药效及安全性密切相关，是质控和监管重点。我们拟整合非变性质谱与多维蛋白型分离技术，全面解析抗体药物的多重修饰。

预期成果

拥有自主知识产权的新型技术，及高水平期刊论文。