

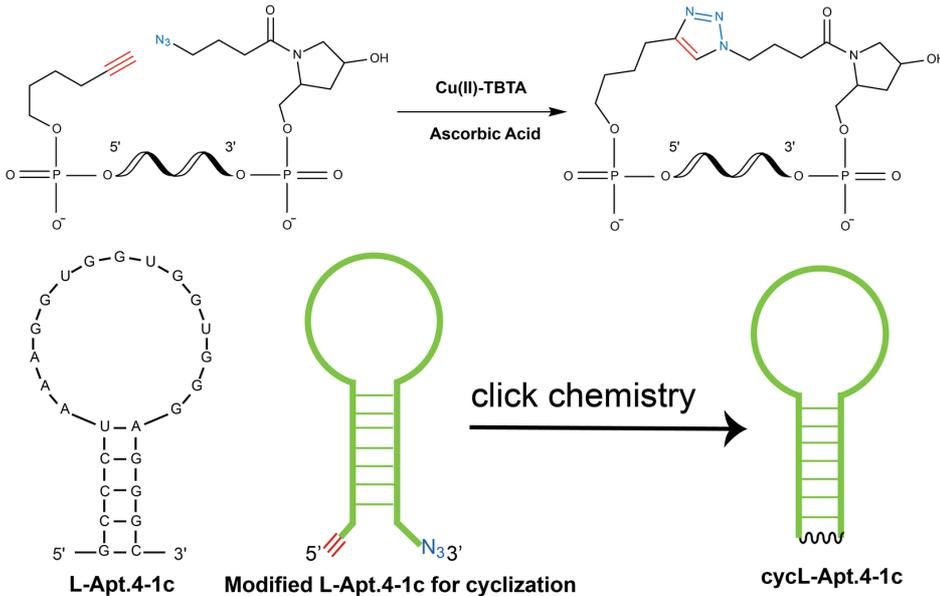
环化L-RNA适配体的开发及其应用



健康与保健

生物医学与基因工程

其他



IP状态

专利已存档



技术成熟度等级 (TRL) ?

5

发明人

郭骏杰教授

姬丹阳

询问: kto@cityu.edu.hk

图1: L-RNA适配体环化的一般策略。

机会

在过去的几十年中，抗体一直是分子识别生物靶标的最流行产品。它们被广泛应用在生命科学和健康科学领域以及临床环境中。2015年，抗体的估计市场约为850亿美元，并预计在2024年增长至1400亿美元。

鉴于抗体的广泛使用，这为开发更高效的替代品创造了条件。适配体作为一种新兴工具，可以在相同领域中作为抗体的更好替代品。与抗体相比，适配体的生成通常仅需数周，而非数月，并且可以在更广泛的条件下储存和应用。L-RNA适配体 (Spiegelmer) 是生成核酸外切酶耐受性适配体的最先进且最具前景的技术之一，预计能够迅速进入现有的抗体和适配体市场。因此，存在提供一种通用、简单和可靠的L-RNA寡核苷酸环化策略的机会。

技术

本发明提供了一种通用、易操作的L-RNA寡核苷酸环化方法，具有温和的反应条件和高效率。该点击化学反应法合成L-RNA寡核苷酸，通过在3'端引入叠氮残基和在5'端引入己炔残基，简单地引入5'端炔基。通过铜(I)催化的叠氮-炔基环加成反应，L-RNA的5'炔基和3'叠氮基通过分子内连接，具有高效性。该方法可应用于功能性L-RNA寡核苷酸，如L-RNA适配体，以进行进一步的应用。

发明者通过环化人端粒酶RNA组分G-四链体 (hTERC rG4) 的L-RNA适配体 L-Apt.4-1c成功展示了这一策略。环化的L-Apt.4-1c (cycl-Apt.4-1c) 保留了用于靶标结合的核心结构，并表现出更强的结合亲和力和更高的构象稳定性。Cycl-Apt.4-1c的改进性能使其能够有效干扰hTERC rG4-蛋白结合相互作用并抑制端粒酶活性。本发明表明，首尾环化可以有效增强L-RNA适配体的功能，使其在缓冲液或复杂生物条件下得到应用。

优势

- 该方法不需要任何酶或模板DNA/RNA寡核苷酸。与传统的连接酶方法相比，它更具成本效益且操作更简单。
- 环化的L-RNA产物 (本发明中的cycl-Apt.4-1c) 对hTERC rG4的结合亲和力比线性形式 (L-Apt.4-1c) 提高了10倍，并具有更高的构象稳定性。cycl-Apt.4-1c还抑制端粒酶活性，并具有更强的抑制hTERC rG4-蛋白结合的能力。
- 通常，生成适配体仅需数周，而生成抗体需数月。
- 适配体相比抗体可以在更广泛的条件下储存和应用。

应用

- 适配体可以在与抗体相同的广泛领域中使用，包括生命科学和健康科学领域以及临床环境中。
- 潜在市场包括适配体和寡核苷酸合成市场；当前使用基于抗体的方案的诊断和治疗市场；以及L-RNA结构分析 (如晶体学研究，NMR光谱学) 市场。
- 本发明不仅适用于适配体研究，还可能适用于其他功能性L-RNA，特别是易于在条件变化时解开的L-RNA发夹。
- 本发明可用于环化L-RNA以优化功能，例如环化的L-RNA适配体。
- Cycl-Apt.4-1c可以用于干扰hTERC rG4-蛋白结合；抑制端粒酶活性；及检测、成像或捕获hTERC rG4。

