

美迪西多肽药物研发服务平台

利用多肽药物研发服务平台,加速开发、增强特异性并简化筛选流程。美迪西助力研究人员攻克难成药靶点,优化药物稳定性和递送系统,并加速创新疗法临床转化。

美迪西多肽药物研发服务平台:更智能、更高效

依托生物技术和AI工具,肽类药物研发日新月异。美迪西提供一站式多肽药物研发服务平台,从高多样性化合物库构建到先导化合物优化和功能验证,助力加速药物研发进程。



选择美迪西的理由:

- **75+ 肽类药物专家**
精通合成、筛选和分析
- **mRNA展示技术**
覆盖DNA到候选化合物的完整研发流程
- **经验丰富**
大环肽、偶联物、放射性配体
- **创新环化技术**
S-S 桥、内酰胺、硫醚、Click反应、DBX等
- **AI肽类药物设计 + 筛选**
赋能卓越研发

我们的优势

- mRNA展示高多样性文库构建
- 固相肽合成与先进环化化学
- 基于AI的肽建模和结构虚拟筛选

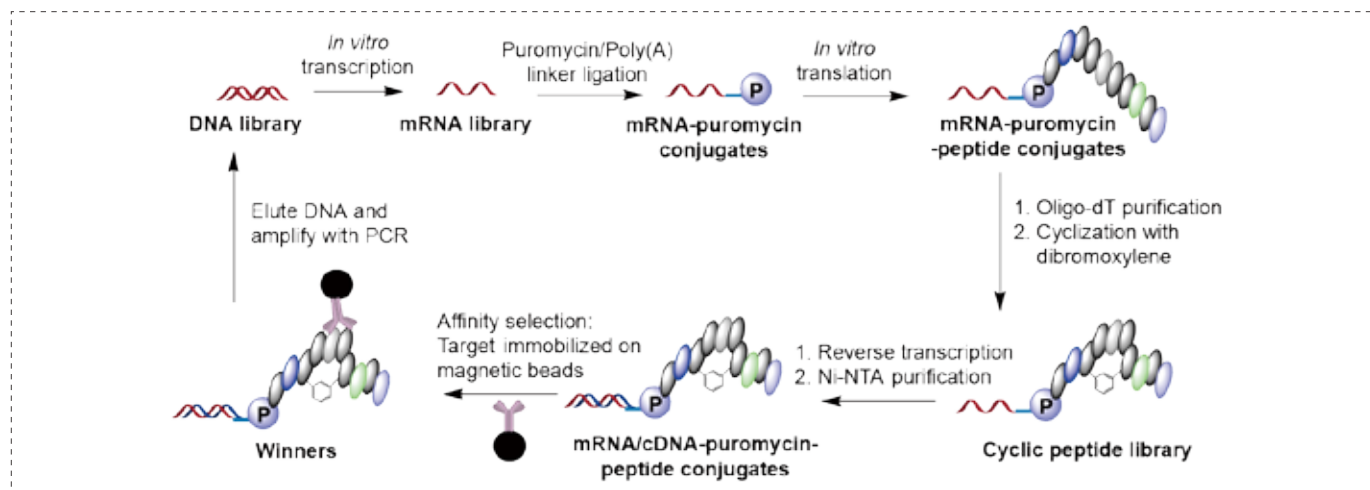
依托美迪西, 加速您的肽发现, 实现更智能、高效的研发流程。

核心服务

mRNA 展示技术

mRNA展示技术又称mRNA-蛋白质融合体展示技术, 是将基因型(mRNA)与表型(多肽/蛋白)融合的体外多肽/蛋白筛选技术, 将肽与其编码mRNA进行共价连接, 使用嘌呤霉素作为连接物。可用于生物分子配体的发现和相互作用分析。

美迪西应用此技术构建规模超过 10^{13} 的mRNA展示库, 期间可以通过无细胞PURE体外翻译系统将非天然氨基酸整合到多肽中, 经过靶标蛋白的亲和力筛选和洗脱, 对与多肽连接的cDNA进行测序, 可精准筛选到与靶标蛋白相互作用的多肽。



- DNA库制备: 使用分子生物学技术制备DNA库(通常为编码约4~14个氨基酸的环肽);
- DNA库的体外转录: 通过RNA聚合酶的作用, DNA库被转录成mRNA;
- 嘌呤霉素连接: 嘌呤霉素分子通过DNA连接子序列连接到每个mRNA上, 嘌呤霉素是一种抗生素, 作为氨基酰化的tRNA类似物(tRNA在翻译过程中向核糖体传递氨基酸), 并作为mRNA和肽之间的连接子;
- mRNA库的体外翻译: mRNA-嘌呤霉素偶联物进行体外翻译, 由核糖体翻译生成相应的肽;
- 线性肽的环化修饰: 通过化学合成技术进行环化修饰;
- 逆转录: mRNA逆转录形成mRNA-cDNA双链, 产生mRNA/cDNA-嘌呤霉素-肽偶联物库;
- 孵育与洗涤: 将mRNA-cDNA-肽融合库与固定在固体载体上的靶蛋白一起孵育, 然后进行洗涤以去除未结合的肽;
- 扩增、富集与测序: 结合肽的cDNA通过PCR扩增, 然后用作DNA库模板, 在进一步的重复几轮mRNA展示库筛选中, 富集与靶蛋白高亲和力的结合肽, 最后通过cDNA的测序来确定多肽的结构。

整个过程均在体外进行, 无需依靠细胞!

mRNA展示技术的优势

mRNA展示技术属于体外展示技术,与包括噬菌体展示技术在内的体内展示技术相比,具有多种优势,主要体现在更大的化合物库容量、化合物多样性、筛选过程和实验周期等。

Feature	mRNA Display	Phage Display	Ribosome Display
Library Size	Up to 10^{13}	$\sim 10^8$	$\sim 10^{12}$
Linker	Small puromycin-DNA	Large viral particle	Ribosome complex
Environment	Fully <i>in vitro</i>	Cell-dependent	<i>In vitro</i> , ribosome-bound
Control	High	Limited	Limited by ribosome stability

- 更大的化合物库容量:与噬菌体展示技术相比, mRNA展示技术使用体外转录和翻译(IVTT),避免了对大肠杆菌转染的需要(而这限制了噬菌体展示库的大小在 $\sim 10^8$ 个序列), mRNA展示技术可以制备更大的化合物库($10^{12}\sim 10^{13}$ 个序列)
- 化合物多样性:可构建引入多种非天然氨基酸的肽库
- 筛选过程中的反应条件:整个过程在无细胞条件下进行;可完全控制筛选的条件
- 实验周期:筛选测序周期更短, mRNA展示技术筛选+多肽测序周期2~3周,而噬菌体展示需要6~8周。

总之, mRNA展示技术由于其突出的优势拥有广泛的应用场景。

mRNA展示肽库的环化修饰 (环化可增强肽稳定性与功能)

- 硫醚环化:基于半胱氨酸与功能基团(如mCNP)的自发或试剂驱动的大环化,适用于单/双环结构。



- DBX环化:间/对-二溴二甲苯 (DBX) 介导的半胱氨酸硫醚键合,形成刚性双环肽,提升血浆稳定性和靶标亲和力。



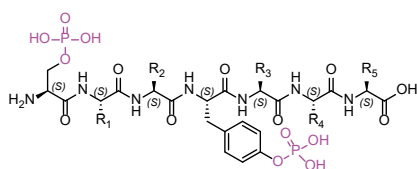
基于计算的虚拟筛选 (*In Silico* Virtual Screening)

整合多种计算方法,加速目标化合物识别与优化:

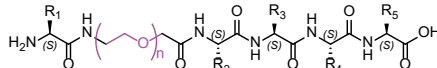
- 基于结构的对接
利用 Rosetta、AutoDock、CrankPep (ADCP)、HADDOCK等工具模拟肽-靶标结合。
- AlphaFold 集成
AF-Multimer根据序列预测肽-蛋白复合物,并结合MD模拟进行优化。

固相和液相合成

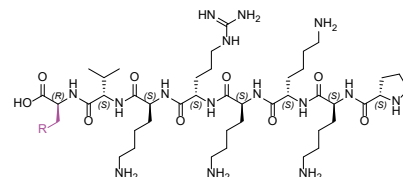
线性肽



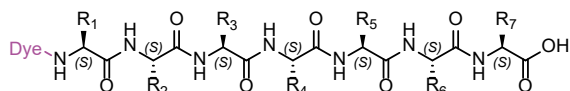
Phospho-peptide



PEGylated peptide



R = SH or aliphatic amine, or other groups used for modification



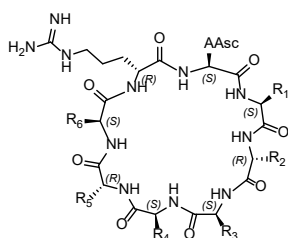
Dye modified peptide

H-{Aib}-EGTFTSDVSSYLEGQAA-{C18 diacid-γ-Glu-(AEEA)2-Lys}-EFI A W L V R G R G

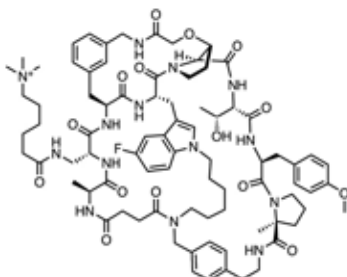
Modified long chain-peptide (Semaglutide Analogs)

环肽

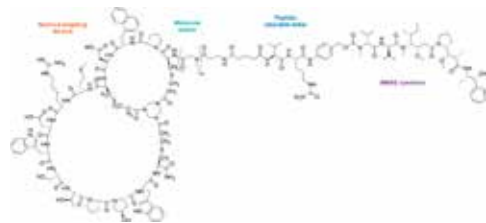
- S-S 桥
- 硫醚
- 内酰胺
- 烯烃复分解反应
- Click反应



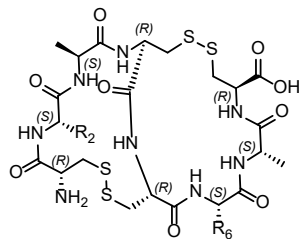
CPPs



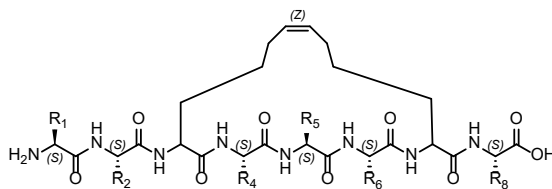
MK0616, PCSK9 inhibitor



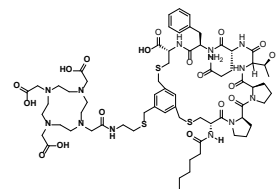
BT 8009 (PDC)



Bicyclic disulfide bridge



Staple peptide



FAP-2286 (RDC ligand)

修饰肽

- 聚乙二醇化
- 同位素标记
- 荧光修饰
- 肽蛋白偶联

放大

- 从mg到 100 g
- 自动化 HPLC 纯化
- 冻干

参考文献:

[1]. Hayden Peacock, et al. Discovery of De Novo Macrocyclic Peptides by Messenger RNA Display. Trends Pharmacol Sci.2021 May;42(5):385-397. doi: 10.1016/j.tips.2021.02.004.



联系我们

电话: 400-780-8018 (仅限服务咨询)

网址: www.medicilon.com.cn

邮箱: marketing@medicilon.com

总部: 上海市浦东新区川大路585号