

# 糖基化肽类药物的研究进展

李佳一 刘芯悦 罗丹 罗丹妮 刘静<sup>(通讯作者)</sup>\*

济宁医学院药学院 山东日照 276826

**摘要:** 肽药是一种由氨基酸残基有序连接而成的独特药物形式,因其高亲和力、高特异性、低免疫原性和经济的生产成本而备受重视。但是肽药的临床应用往往受到稳定性差、半衰期短等因素的限制,而糖基化修饰在改善多肽理化性质和生物活性方面具有显著优势。本综述聚焦于多肽的糖基化修饰类型及糖肽类药物在降糖、抗菌、抗病毒方面的应用,旨在为治疗性肽的设计和 optimization 提供指导,并深入挖掘糖肽类药物在疾病治疗中的潜力。

**关键词:** 糖基化; 糖肽; 肽类药物; 临床应用

多肽是由氨基酸残基通过酰胺键共价连接形成的生物活性分子,通常少于 50 个氨基酸,分子量一般小于 10 kDa。相较于小分子药物,肽类药物靶向性更强、特异性更高,能够精准干预疾病的发展;与大分子量的抗体药物相比,肽类药物的尺寸缩小了一个数量级,这种微型化特性不仅降低了其生产成本,还极大简化了其生产流程,已被广泛应用于糖尿病、肥胖症、癌症、感染等多种疾病的治疗<sup>[1]</sup>。2023 年肽类药物的市场规模高达 430 亿美元,预计到 2032 年将增至 870 亿美元<sup>[2]</sup>。目前全球大约有 80 多种肽类药物已获批上市,另有 200 余种肽类药物正处于临床试验阶段,主要针对传染病、自身免疫性疾病、代谢紊乱及癌症等疾病领域<sup>[3]</sup>。

肽药在体内易被蛋白酶所降解,还易受到肾脏清除或受体介导的快速清除作用的影响,导致肽药存在口服生物利用度低、稳定性差、半衰期短等局限性,这极大限制了其在临床治疗中的应用<sup>[4]</sup>。作为肽类和蛋白质的天然修饰方法之一,糖基化修饰在改善多肽和蛋白质溶解度、稳定性及循环半衰期方面具有显著优势。糖基化修饰不仅可以有效阻止蛋白酶对肽链的水解作用,还可以显著改善肽药的药效学和药代动力

学特性,并且不易引发免疫原性的发生<sup>[5]</sup>。

## 一、糖基化的类型

根据糖链连接的氨基酸侧链原子类型的不同,糖基化可分为 N/O/C/S- 连接糖基化和 GPI 锚定糖基化<sup>[6]</sup>。N- 连接糖基化主要通过酰胺键与 Asn-Xaa-Ser/Thr 或 Asn-Xaa-Cys 中的天冬酰胺残基酰胺侧链相连,Xaa 可为除脯氨酸以外的任意氨基酸;N- 连接糖基化在自然界中广泛存在,主要参与多肽、蛋白稳定性及功能的调控。O- 连接糖基化是指糖链与丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸残基的羟基相连,其在细胞黏附、细胞分化、侵袭和转移过程中发挥着重要作用。C- 连接糖基化是一类通过 C-C 键连接而成的糖类化合物修饰,具有抗代谢降解特性,广泛存在于多种天然产物及潜在生物活性药物。S- 连接糖基化是指糖链与半胱氨酸残基的巯基结合,主要参与细胞间相互作用的调控、基因表达等。此外,GPI 锚定糖基化是由糖基磷脂酰肌醇与蛋白质羧基末端共价连接而成,参与人体多种生理病理过程。除了天然糖基化修饰方式,糖链还能通过化学方法选择性地与肽链偶联。例如,Gomes 及其团队还尝试通过铜催化的点击化学反应实现抗菌肽 Dhvar-5 与壳聚糖的共价连接,所制备的

复合物可有效抑制细菌附着并导致细菌死亡<sup>[7]</sup>。

## 二、糖肽药物的临床应用

### 1. 降糖肽药

胰岛淀粉样多肽 (IAPP) 具有抑制食物摄入、延缓胃排空并抑制餐后胰高血糖素分泌等功效, 是治疗 2 型糖尿病的潜在候选药物。然而, IAPP 极易发生聚集, 导致淀粉样沉积物形成, 易引起  $\beta$  细胞功能障碍和细胞死亡, 从而加速 2 型糖尿病的进展。谭忠平课题组采用化学合成的方法制备了 O- 连接糖基化修饰的 IAPP, 并系统地评估糖基化修饰对 IAPP 聚集、细胞毒性和溶解度的影响, 发现 Thr 30 位点的唾液酸化糖链修饰可阻碍 IAPP 的聚集, 消除对胰腺  $\beta$  细胞的毒性, 并使 IAPP 溶解度提升高达 280 倍<sup>[8]</sup>。艾塞那肽作为首个获批上市的 GLP-1 受体激动剂, 在 2 型糖尿病的治疗方面具有显著疗效。Hossain 课题组采用化学酶促连接方法成功在艾塞那肽的 Asn 28 位点引入了人源复杂型唾液酸寡糖, 显著增强了艾塞那肽的稳定性, 将其体外半衰期从 24 小时延长至 46 小时<sup>[9]</sup>。此外, Yamamoto 课题组采用化学酶法合成了 N- 糖基化修饰的胰高血糖素衍生物, 发现其相较于天然胰高血糖素展现出更高的稳定性和生物活性, 具有作为糖尿病患者候选治疗药物的潜力<sup>[10]</sup>。

### 2. 抗菌肽药

抗菌肽广泛存在于原核生物和真核生物中, 其在抗菌防御的初始阶段发挥着关键作用。相较于传统抗生素, 抗菌肽具有广谱抗菌活性, 对多种细菌均具有抗菌活性; 此外, 对真菌、病毒也具有广泛的抑制作用, 并且其还不容易产生耐药性。但是作为多肽类物质, 抗菌肽易被蛋白酶降解, 缩短了其体内半衰期和生物利用度。Byrne 和 Pozsgay 等人尝试对腺苷酸肌肽 (AMP) 进行糖基化修饰, 发现能够显著提升 AMP

的血清半衰期和生物利用度<sup>[11]</sup>。Dwivedi 等人设计合成了糖基化咪唑西丁类似物, 该衍生物不仅水溶性显著改善, 对红细胞和巨噬细胞的毒性也明显降低, 表现出了更高的治疗选择性<sup>[12]</sup>。

### 3. 抗病毒肽药

抗病毒肽通过破坏病毒衣壳、直接抑制病毒活性以及靶向病毒生命周期多个阶段, 展现出显著的抗病毒潜力, 已被证实对人类免疫缺陷病毒 (HIV)、流感病毒及肝炎病毒具有明显疗效。但受限于半衰期短、免疫原性等因素, 极大制约了抗病毒肽在临床治疗中的应用。例如, 恩夫韦肽 (ENF) 是一种对 HIV-1 感染有强效抑制作用的药物, 其能够阻断 gp41 介导的病毒与宿主细胞之间的膜融合过程; 然而 ENF 在体内容易被肝脏和肾脏代谢清除, 因此需要频繁进行皮下注射以维持其抗 HIV 效果。李学兵课题组分别采用乳糖、唾液酸化乳糖对 ENF 进行修饰, 发现唾液酸化乳糖修饰能够显著延长 ENF 在体内的半衰期, 改善其治疗效果<sup>[13]</sup>。

## 三、总结及展望

近年来, 肽药凭借其独特的生化特性和广泛的治疗潜力, 在多种疾病的治疗应用中持续攀升, 已成为极具潜力的治疗候选药物。但较短的生物半衰期限制了绝大多数肽药的临床应用。糖基化修饰在提升肽药的稳定性和生物活性方面具有显著优势。然而, 糖肽药物的研发通常是一项耗时、成本高且资源密集型的工作, 随着人工智能技术的迅猛发展, 基于 AI 的糖肽药物设计与优化方法有望大幅简化研发流程, 实现精准、高效、经济糖肽药物的开发。

### 参考文献

[1] Li Q, Chao W, Qiu L. Therapeutic peptides: chemical strategies fortify peptides

- for enhanced disease treatment efficacy[J]. *Amino Acids*. 2025, 57(1): 25.
- [2] Paravizzini S J, Haugaard-Kedström L M, Hutton C A, Karas J A. Backbone protecting groups for enhanced peptide and protein synthesis[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2025, 64(33): e202509939.
- [3] Zheng B, Wang X, Guo M, Tzeng C M. Therapeutic peptides: recent advances in discovery, synthesis, and clinical translation[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, 26(11): 5131.
- [4] Chandrashekar C, Hossain MA, Wade JD. Chemical Glycosylation and Its Application to Glucose Homeostasis-Regulating Peptides. *Front Chem*. 2021, 9:650025.
- [5] Chandrashekar C, Hossain M A, Wade J D. Chemical glycosylation and Its application to glucose homeostasis-regulating peptides[J]. *Frontiers in Chemistry*, 2021, 9: 650025.
- [6] Xue J, Dou C, Shi Y, et al. Glyco-based building blocks for the chemical synthesis of glycoproteins. *Int J Biol Macromol*. 2025, 313:144141.
- [7] Barbosa M, Vale N, Costa FM, Martins MC, Gomes P. Tethering antimicrobial peptides onto chitosan: Optimization of azide-alkyne “click” reaction conditions. *Carbohydr Polym*. 2017, 165:384-393.
- [8] Li Y, Liu W, Wang R, et al. Chemical synthesis uncovers the significant impact of natural glycosylation on islet amyloid polypeptide aggregation[J]. *Science Advances*, 2025, 11(25): eadx8201.
- [9] Chandrashekar C, Nishiuchi Y, White B F, et al. Glycosylation improves the proteolytic stability of exenatide[J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2023, 34(6): 1014-1018.
- [10] Higashiyama T, Umekawa M, Nagao M, Katoh T, Ashida H, Yamamoto K. Chemo-enzymatic synthesis of the glucagon containing N-linked oligosaccharide and its characterization[J]. *Carbohydrate Research*, 2018, 455: 92-96.
- [11] Bednarska N G, Wren B W, Willcocks S J. The importance of the glycosylation of antimicrobial peptides: natural and synthetic approaches[J]. *Drug Discovery Today*, 2017, 22(6): 919-926.
- [12] Dwivedi R, Aggarwal P, Bhavesh NS, Kaur KJ. Design of therapeutically improved analogue of the antimicrobial peptide, indolicidin, using a glycosylation strategy. *Amino Acids*. 2019, 51(10-12):1443-1460.
- [13] Cheng S, Chang X, Wang Y, et al. Glycosylated enfuvirtide: a long-lasting glycopeptide with potent anti-HIV activity[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 58(3): 1372-1379.
- 基金项目：固定化酶介导的化学酶法标记策略及其在O-GlcNAc 修饰检测中的应用 (ZR2023QC186)、艾塞那肽的可视化生物合成及其活性研究 (cx2024161z)