

表面等离子体共振技术在药物筛选中的应用

侯敬丽¹

(1.上海交通大学分析测试中心, 上海 200240)

摘要: 表面等离子体共振技术 (SPR) 广泛应用于药物筛选与表征等研究。新冠病毒已进化出许多比原始菌株具有更强传染性和免疫逃避的变异, 师咏勇等用计算机模拟和 SPR 技术筛选新冠病毒变异体的小分子药物, 获得 5 个潜在抗病毒药物。朱建伟等利用 SPR 技术完成 20 个新冠病毒中和抗体药物筛选, 其中 2G1 抗体针对不同变异体具有广谱抗中和能力且获得临床批件。冯军等制备不同类型脂肪酸修饰的高血糖素样肽 1, 利用 SPR 技术筛选多肽药物用于 2 型糖尿病的治疗, 证明在双脂肪酸侧链中加入十二二酸是提高多肽药物活性的关键。以上结果均说明 SPR 技术在各类药物筛选中发挥重要作用。

关键词: 表面等离子体共振技术; 药物筛选; 小分子药物; 中和抗体药物; 多肽药物

药物筛选是药物研发的关键步骤之一, 其过程是采取合适的筛选方法和技术, 从众多小分子、多肽或蛋白中筛选出对特定疾病有治疗效果的潜在药物, 并进一步进行临床研究和临床应用。筛选技术需要具有强特异性、高灵敏度和高通量等特点, 保证其发现的活性分子在后续的药物研发中具有较高的成功率。通过表征生物分子-靶点相互作用来筛选活性药物是药物发现的主要方法之一。研究者们根据不同的原理开发了不同的检测药物-靶点相互作用的分析技术, 包括亲和选择质谱、细胞膜色谱技术、微量热泳动技术和表面等离子体共振技术 (Surface Plasmon Resonance, SPR) 等。

SPR 是一种物理光学现象, 其基本原理是光在棱镜与金属膜表面发生全反射现象时会形成消逝波进入金属介质, 而在金属介质内存在表面等离子波, 当消逝波与表面等离子波的传播常数相匹配时, 引起金属膜内自由电子产生共振, 即表面等离子体共振。发生 SPR 时, 入射光能量被表面等离子体吸收, 使反射光的能量急剧减少甚至接近为 0。这种最小化发生时的入射光角度称为 SPR 角。分子间的结合/解离造成金膜附近折光率的实时变化, 导致 SPR 角的变化, 这一现象被 SPR 仪器实时记录。由于 SPR 技术具有样品无需标记、实时监测、专属性强和灵敏度高的特点, 可以广泛应用于分子机制研究、药物新靶点发现、药物筛选与表征、作用机理研究、中药活性成分分析、结构生物学等基础科研和药物研发领域。研究人员利用 SPR 技术可以高效快速筛选针对靶标蛋白的有机小分子、多肽和蛋白等药物,

缩短前期药物筛选周期。以下通过三个研究案例阐述表面等离子体共振技术在药物筛选中的应用。

1 靶标蛋白结构分析与模拟计算结合 SPR 技术筛选新冠病毒变异体的小分子药物

新型冠状病毒（SARS-CoV-2）已经进化出许多比原始菌株具有更强传染性和免疫逃避的变异菌株,比如 Alpha、Beta、Gamma、Delta、Kappa、Lambda 和 Gamma 等^[1-3]。变异菌株的氨基酸突变主要位于 SARS-CoV-2 的刺突蛋白（S 蛋白）中。SARS-CoV-2 的 S 蛋白由 1273 个氨基酸组成,其中包含 S1 和 S2 亚基。S1 亚基分为 N 端结构域（NTD）、C 端结构域（CTD）和受体结合结构域（RBD）。RBD 结构域里的 RBM 基序（receptor-binding motif, RBM）负责病毒与宿主细胞血管紧张素转换酶 2（ACE2）的初步结合,起始病毒进入细胞。由此可见,S 蛋白对于细胞感染至关重要。但是 S 蛋白上的突变对蛋白质结构和功能的影响尚不清楚,导致突变病毒的药物研发进程受到阻滞。

上海交大师咏勇教授团队利用 AlphaFold2 结构预测系统获得了 10 个全球主要流行的 SARS-CoV-2 菌株的 S 蛋白结构^[4],详细分析 SARS-CoV-2 菌株及其突变体的 S 蛋白的结构特点,揭示了主要大流行的 SARS-CoV-2 Delta 变异的独特特征。研究者基于预测的 SARS-CoV-2 Delta S 蛋白的高精度结构,利用 ZINC 数据库在 Delta S1 NTD、RBD 和 RBM 上筛选针对 Delta 菌株的潜在药物,确定了多个靶向 NTD、RBD 和 RBM 的化合物（表 1）^[4]。

表 1 基于 ZINC 数据库的针对 Delta NTD、RBD 和 RBM 结构域的潜在药物的虚拟筛选

靶标结构域	ZINC 检索号	药物名称	分子量	值 (kcal/Mol)
	ZINC30726863	Cepharanthine	606.719	-10.6
	ZINC100013130	Midostaurin	570.649	-10
	ZINC1539579	Targretin	348.486	-9.9
	ZINC14880001	ZINC14880001	528.537	-9.9
Delta NTD	ZINC14880002	Dihydroergotoxine	583.689	-9.8
	ZINC169289767	Trypan blue	872.894	-9.8
	ZINC3925861	Vorapaxar	492.591	-9.8
	ZINC52955754	Ergotamine	581.673	-9.7

	ZINC27990463	Lomitapide	693.732	-9.7
	ZINC3781738	Lestaurtinib	439.471	-9.6
	ZINC169289767	Trypan blue	872.894	-9.9
	ZINC4099104	Sn38 glucuronide	568.535	-9.6
	ZINC14880002	Dihydroergotoxine	583.689	-9.6
	ZINC1612996	Irinotecan	586.689	-9.4
	ZINC3932831	Avodart	528.537	-9.4
Delta RBM	ZINC14880001	ZINC14880001	528.537	-9.4
	ZINC3978005	Dihydroergotamine	583.689	-9.3
	ZINC95618827	ZINC95618827	721.646	-9.1
	ZINC13444037	Tasosartan	411.469	-9.1
	ZINC3978083	Tubocurarin	609.743	-9.1
	ZINC169289767	Trypan blue	872.894	-9.8
	ZINC4099104	Sn38 glucuronide	568.535	-9.5
	ZINC14880002	Dihydroergotoxine	583.689	-9.5
	ZINC14880001	ZINC14880001	528.537	-9.4
	ZINC1612996	Irinotecan	586.689	-9.3
Delta RBD	ZINC3932831	Avodart	528.537	-9.3
	ZINC3978083	Tubocurarin	609.743	-9.2
	ZINC3978005	Dihydroergotamine	583.689	-9.2
	ZINC13444037	Tasosartan	411.469	-9.1
	ZINC100378061	Naldemedine	570.646	-9

为了验证筛选出的化合物与 Delta S1 RBD 的结合亲和力，研究者使用表面等离子体共振技术 (Biacore 8K, Cytiva) 来筛选这些化合物 (表 1)，并测试其亲和力，这是检测蛋白质与小分子化合物之间结合能力的常用工具。首先，通过氨基将 S1 RBD 耦合到 CM5 传感器芯片上，然后将筛选小分子药物和空白液 (运行缓冲液) 以 30 $\mu\text{L}/\text{min}$ 的流速流过样品通道和参比通道。结合时间为 120 s，解离时间为 120s。数据信号由 Biacore 软件实时采集。收集到的数据采用 Biacore 评估软件进行分析，获得结合速率常数 (K_a)、解离速率常数 (K_d)

和平衡常数 (KD)，最终筛选到 8 个与 RBD 有明显相互作用的小分子药物。

Biacore 仪器测试人员进一步检测了 Delta 变异的 S1 RBD 与筛选的 8 种化合物的亲和力，包括 dihydroergotoxine, trypan blue, irinotecan, biosone, cepharanthine, avodart, tasosartan 和 conivaptan，其中 5 种化合物对 Delta 变体 S1 RBD 具有较高的亲和力。dihydroergotoxine, trypan blue, irinotecan, biosone 和 cepharanthine 的结合亲和力值 (KD) 分别为 49.9、10.8、243.5、77.3 和 271.4 μ M，表明这些化合物具有抗病毒活性 (图 1)^[4]。由于 Biacore 8K 测试通量高，以上化合物的筛选和亲和力测试实验可以在 2 天内全部完成。

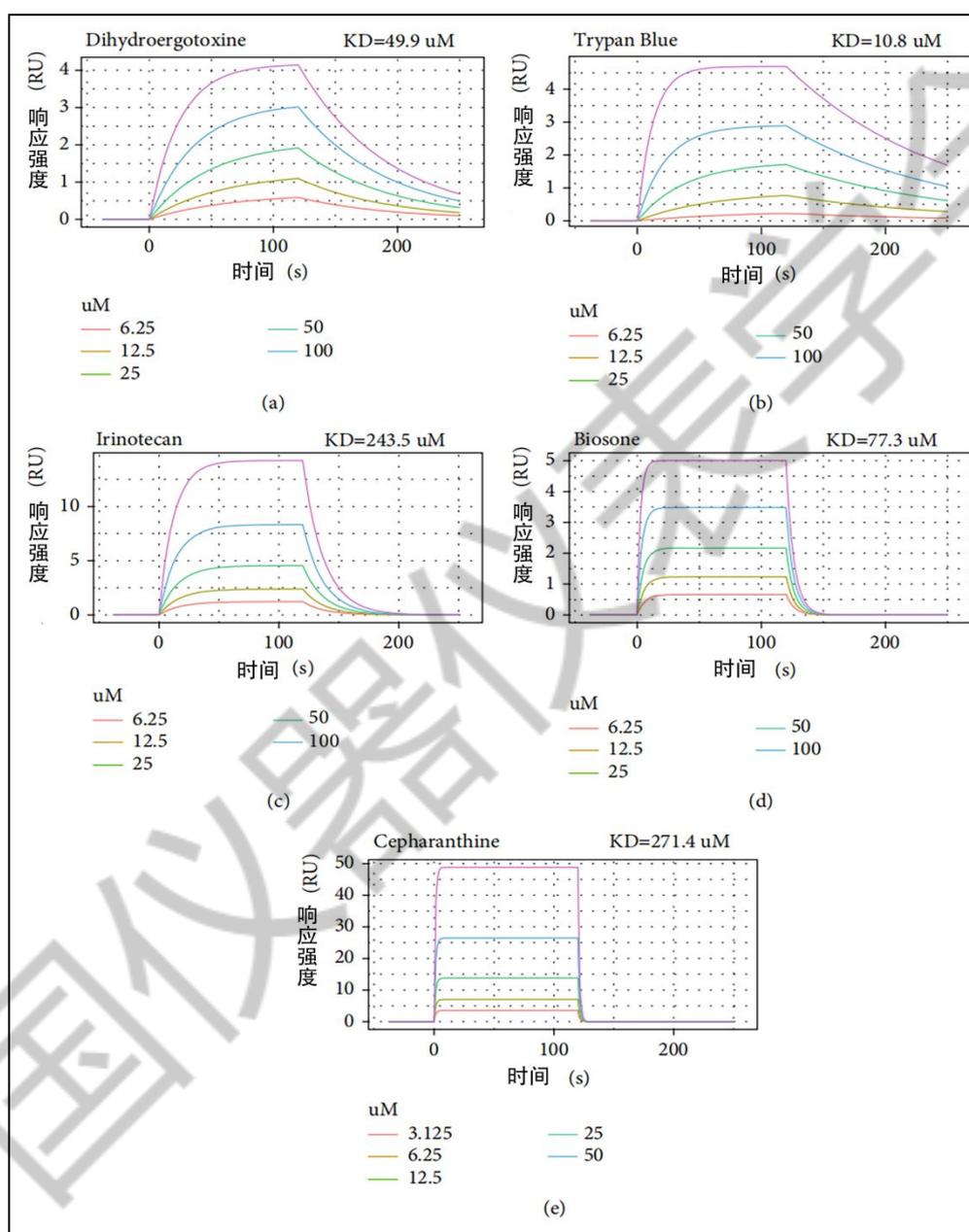


图 1 五种化合物对 Delta 变体的 S1 RBD 具有较高的结合亲和力。dihydroergotoxine, trypan blue, irinotecan, biosone 和 cepharanthine 的 KD 常数分别为 49.9、10.8、243.5、77.3 和 271.4 μ M。

结论: 研究者解析了新冠病毒 Delta 变异体 S 蛋白的高级结构特点, 结合计算机模拟技术, 筛选与 RBD 可能有相互作用的小分子, 获得一系列待选化合物。利用 SPR 技术高通量筛选与 RBD 有相互作用的这些待选化合物, 并且进一步测试筛选到的小分子与 RBD 的亲和力, 鉴定到 5 个抗病毒的小分子药物。以上筛选小分子药物的策略高效快速, 特别有助于临床抗 SARS-CoV-2 药物的开发, 加快 SARS-CoV-2 变异体的潜在治疗方法的发展。

2 SPR 技术在新冠病毒中和抗体药物筛选方面的应用

SARS-CoV-2 变异的出现大大增加了以前开发的疫苗和中和抗体的治疗效果被损害的风险^[5-6]。交大朱建伟教授团队从 20 个新冠病毒恢复期个体中分离出 RBD 阳性的单 B 细胞, 克隆了单克隆抗体, 并对这些中和抗体进行筛选, 用于防治具有全球影响的病毒变异^[7]。在本实验案例中, 从康复患者 B 细胞中克隆并筛选得到了多个对 SARS-CoV-2 病毒具有强效中和作用的抗体。接下来, 使用表面等离子共振仪 Biacore 8K 对这些中和抗体分别与 SARS-CoV-2 RBD 进行亲和力和动力学检测。首先, 通过氨基将 SARS-CoV-2 S 三聚体偶联到 CM5 传感器芯片上, 然后将稀释的中和抗体和空白液 (运行缓冲液) 以 30 $\mu\text{L}/\text{min}$ 的流速流过样品通道和参比通道。结合时间为 250 s, 解离时间为 250s。数据信号由 Biacore 软件实时采集。收集到的数据采用 Biacore 评估软件进行分析, 筛选到 5 个与 SARS-CoV-2 S 三聚体强相互作用的中和抗体, KD 值分别是 1.08、34.6、31.2、3.27 和 0.91nM (图 2)。20 个中和抗体与 RBD 的亲和力测试可以在 1 天内完成。

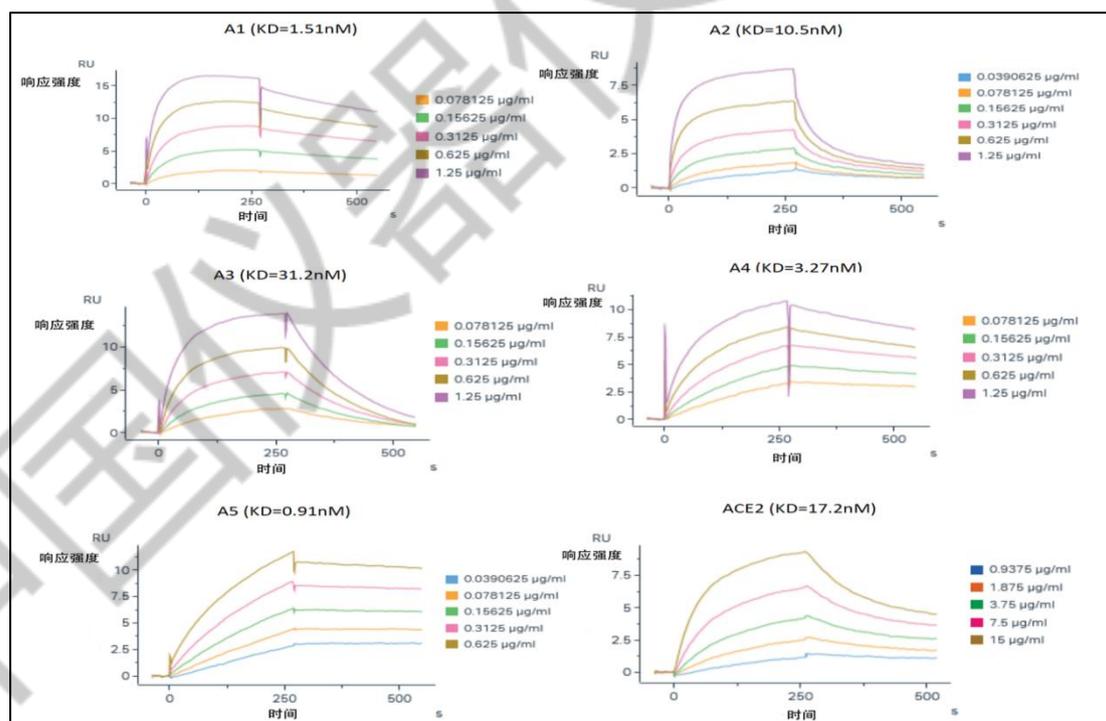


图 2 Biacore 8k 检测中和抗体或 hACE2 与 SARS-CoV-2 S 三聚体动力学传感图

另外，研究者利用 SPR 技术参考以上方法设置较短的结合和解离时间，测定单价 2G1 (Fab) 对野生型 SARS-CoV-2 RBD 的亲合力。2G1 与 WA1/2020 RBD 解离常数 (K_d) 为 $1.05 \times 10^{-3}/s$ ，结合常数 (K_a) 为 $2.55 \times 10^6 /Ms$ ，因此它们的结合解离平衡常数达到亚纳摩尔 ($0.41nM$) (图 3)。研究者使用 SPR 测定了 2G1 与不同的 SARS-CoV-2 S 三聚体的亲合力。2G1 Fab 与 SARS-CoV-2 不同突变体的 S 三聚体结合，其与 WA1/2020、Alpha、Beta、Gamma、Kappa、和 Delta 结合的 KD 分别为 1.02、0.86、2.77、2.30、1.04 和 15.30 nM (表 2)。与 WA1/2020 ($K_d = 1.05 \times 10^{-3}/s$) 相比，2G1/Delta ($K_d = 4.27 \times 10^{-2}/s$) 的解离率提高，导致亲合力降低。最终，研究者筛选到一种中和抗体 2G1，它可以中和当前所有突变体，包括广为流传的 Alpha、Beta、Gamma、Delta variants 和 Cluster 5 (一种 Y453F 变异体)。

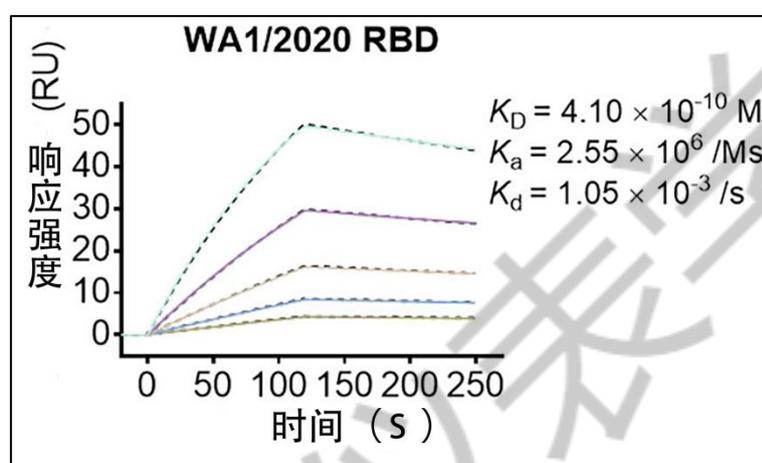


图 3 2G1 与 RBD 或不同的 SARS-CoV-2 S 三聚体亲合力测定。

SPR 中 2G1 与 SARS-CoV-2 RBD 的结合动力学。连续稀释的 2G1 Fab 流经用 RBD 重组蛋白固定的芯片。动力学数据与不同浓度的结果相拟合。

表 2 利用 SPR 技术测试 2G1 中和抗体与新冠病毒突变体的 S 三聚体的亲合力

动力学测试 ^a	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	KD (nM)
WA1/2020	1.03×10^6	1.05×10^{-3}	1.02
Alpha	8.72×10^5	7.55×10^{-4}	0.86
Beta	7.96×10^5	2.20×10^{-3}	2.77
Gamma	8.73×10^5	2.01×10^{-3}	2.30
Kappa	8.22×10^5	8.53×10^{-4}	1.04
Delta	2.80×10^6	4.27×10^{-2}	15.30

a: 用 SARS-CoV-2 S 三聚体固定的芯片被加载在 Biacore 8 K 系统上。在芯片上注射 2G1 Fab,

从 1.250 $\mu\text{g/mL}$ 到 0.039 $\mu\text{g/mL}$ ，以测量实时结合和解离参数。

低温电子显微镜结构显示，2G1 与 RBD 尖端结合，接触界面小，但疏水效应强，导致与 S 蛋白具有纳摩尔到亚纳摩尔的亲合力。RBD 上的 2G1 的表位与 ACE2 界面部分重叠，使 2G1 能够阻断 RBD 和 ACE2 之间的相互作用。为了评估 2G1 对 SARS-CoV-2 患者体内抗病毒效果，研究者使用 ACE2 转基因小鼠和恒河猴模型进行了病毒清除实验，结果显示 2G1 中和抗体能够保护动物免于临床疾病，消除病毒负担，且对动物安全没有严重影响。更进一步的诱变实验结果表明 2G1 具有未来处理新出现的 SARS-CoV-2 变异的潜能，显示其潜在的临床应用。

结论：研究人员利用 SPR 技术高效快速筛选与 SARS-CoV-2 S 蛋白有相互作用的中和抗体，获得中和抗体与 RBD 或 SARS-CoV-2 S 三聚体的亲和力常数，开展多方面研究验证 2G1 抗体的有效性，确定 2G1 中和抗体是抗新冠病毒及其变异体的有效抗体，并从结构上对中和抗体的有效性进行原理分析。以上筛选中和抗体药物的策略高效快速，2G1 抗体已经获得临床药物批件，有潜力用于临床疾病治疗。

3 SPR 技术筛选高血糖素样肽 1 的多肽药物

糖尿病是一种毁灭性的代谢性疾病，90-95% 的糖尿病患者患有 2 型糖尿病^[8]。2 型糖尿病是一种慢性糖代谢紊乱，其特征是持续高血糖， β 细胞功能随着时间的推移逐渐恶化。促胰岛素激素胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 是最有效的 2 型糖尿病治疗药物之一。GLP-1 是一种胃肠道激素，主要以 30 个氨基酸的 C 末端酰胺化肽[GLP-1 (7-36)-NH₂]或其同样活性的甘氨酸延伸形式 GLP-1 (7-37) 存在。

3.1 筛选脂肪链修饰的 GLP-1 类似物药物

通过修饰 GLP-1 的脂肪链，利拉鲁肽和半鲁肽被开发为两种成功的长效 GLP-1 药物，特别是半鲁肽，是迄今为止最成功的 GLP-1 药物^[9-11]。顾峰教授团队通过微波辅助固相合成技术，设计并获得了 12 条双脂肪链和 Aib8-Arg34-GLP-1 (7-37) 以期获得与半鲁肽效果相当或更有效的治疗 2 型糖尿病的药物。最后，在 1% 的三乙胺水溶液中合成了 12 个 Aib8-Arg34-GLP-1 (7-37) 的偶联物 (图 4, 表 3)^[12]。

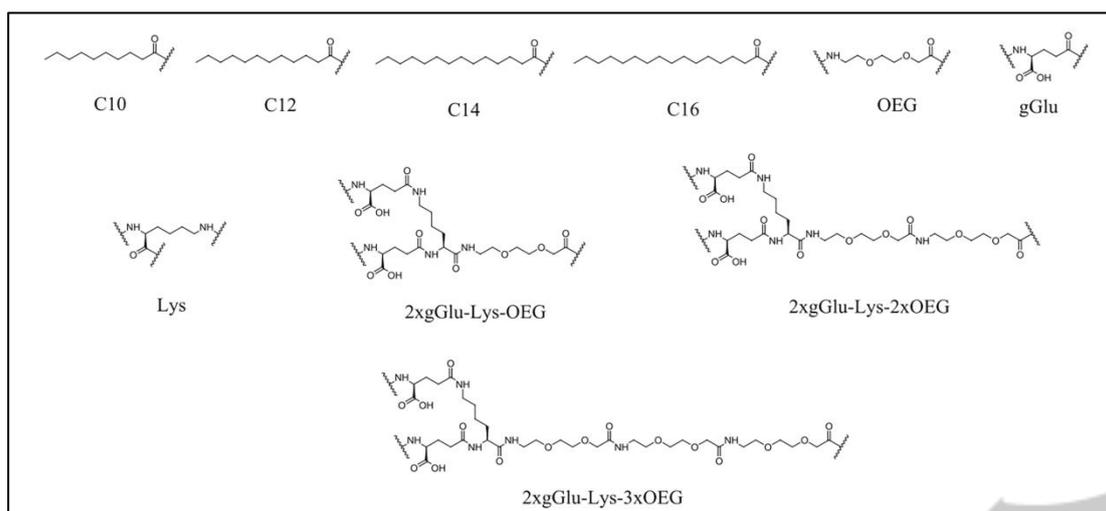


图 4 用于衍生 GLP-1 类似物的连接体和侧链

表 3 合成的 GLP-1 类似物列表

偶联物	侧链	连接体	纯度	分子量	
				理论值	实验值
1	2xC10	2xGlu- Lys-OEG	97.7	4237.95	1060.8357
					$[M + 4H]^{4+}$ 1413.4260
					$[M + 3H]^{3+}$
2	2xC12	2xGlu- Lys-OEG	96.3	4294.05	1074.5945
					$[M + 4H]^{4+}$ 1432.1294
					$[M + 3H]^{3+}$
3	2xC14	2xGlu- Lys-OEG	98.8	4350.15	1089.1162
					$[M + 4H]^{4+}$ 1450.8064
					$[M + 3H]^{3+}$
4	2xC16	2xGlu- Lys-OEG	96.1	4406.25	1102.8796
					$[M + 4H]^{4+}$ 1469.8208
					$[M + 3H]^{3+}$
5	2xC10	2xGlu- Lys- 2xOEG	98.2	4383.11	1096.5833
					$[M + 4H]^{4+}$ 1461.7683
					$[M + 3H]^{3+}$
6	2xC12	2xGlu- Lys-	98.1	4439.21	1110.6013
					$[M + 4H]^{4+}$ 1480.4529

		2xOEG			[M + 3H] ³⁺
7	2xC14	2xGlu-	96.5	4495.31	1124.6235
		Lys-			[M + 4H] ⁴⁺ 1499.1538
		2xOEG			[M + 3H] ³⁺
8	2xC16	2xGlu-	97.2	4551.41	1138.6185
		Lys-			[M + 4H] ⁴⁺ 1517.8186
		2xOEG			[M + 3H] ³⁺
9	2xC10	2xGlu-	95.1	4528.27	1133.3640
		Lys-			[M + 4H] ⁴⁺ 1510.1444
		3xOEG			[M + 3H] ³⁺
10	2xC12	2xGlu-	96.8	4584.37	1146.8627
		Lys-			[M + 4H] ⁴⁺ 1528.8064
		3xOEG			[M + 3H] ³⁺
11	2xC14	2xGlu-	98.8	4640.47	1160.8735
		Lys-			[M + 4H] ⁴⁺ 1547.4863
		3xOEG			[M + 3H] ³⁺
12	2xC16	2xGlu-	98.0	4696.57	1174.9086
		Lys-			[M + 4H] ⁴⁺ 1566.2048
		3xOEG			[M + 3H] ³⁺

通过 SPR 技术测定偶联物 2、6 和 10 与 GLP1R 靶蛋白的亲和力。首先，通过氨基将 GLP1R 蛋白耦合到 CM5 传感器芯片上。然后将偶联物 2、6、10 利用运行缓冲液从 5 $\mu\text{mol/L}$ 稀释至 39.1nmol/L。最后，偶联物和空白液（运行缓冲液）以 50 $\mu\text{L}/\text{min}$ 的流速流过样品通道和参比通道。结合时间为 200 s，解离时间为 300 s。数据信号由 Biacore 软件实时采集。收集到的数据采用 Biacore 评估软件进行分析。采用朗缪尔 1: 1 模型分析数据，获得结合速率常数（ K_a ）、解离速率常数（ K_d ）和平衡常数（ K_D ）（表 4）^[12]。

SPR 结果表明，偶联物 2 比偶联物 6 和 10 具有更高的受体亲和力。此外，白蛋白结合分析表明，双脂肪酸链与单脂肪酸链相比具有明显的协同效应。综上所述，研究人员总结了不同侧链的构效关系，筛选了一个候选偶联物 2，有希望具有与半鲁肽类似的治疗效果。12 个多肽药物的筛选可以在 1 天内完成测试。

表 4 偶联物的 SPR 数据

多肽类型	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
半鲁肽	9.24×10^4	1.23×10^{-1}	1.33×10^{-6}
偶联物 2	1.11×10^3	6.50×10^{-3}	5.85×10^{-6}
偶联物 6	5.97×10^2	8.57×10^{-3}	1.44×10^{-5}
偶联物 10	3.26×10^3	2.37×10^{-2}	7.25×10^{-6}

3.2 筛选双脂肪酸侧链的 GLP-1 多肽药物

为了进一步优化 GLP-1 多肽类似物药物的筛选，顾峰教授团队使用不同类型和长度的脂肪酸设计 GLP-1 受体激动剂的双脂肪酸侧链，包括十烷、十二烷、十四烷、十六烷、十二烷、十二烷、十六二酸和十八二酸^[13]。通过液相合成，获得了 16 种具有双脂肪酸侧链的 GLP-1 受体激动剂（偶联物 13-28，图 5，表 5）^[13]。研究人员按照 3.1 类似的测试方法检测 16 个多肽药物的亲和力。从图 6 和表 6 可以看出，偶联物 18 与 GLP1R 的亲和力高于偶联物 19、21 和半鲁肽，偶联物 19 的 GLP1R 亲和力与半鲁肽接近。体内实验证明偶联物 19 和 21 的体内效果优于偶联物 18，偶联物 18、19、21 的 GLP1R 亲和力与相应的体内疗效呈负相关。这些研究为开发新型最佳 GLP1R 药物奠定坚实的基础。16 个化合物的筛选和亲和力测试可以在 1 天内完成测试。

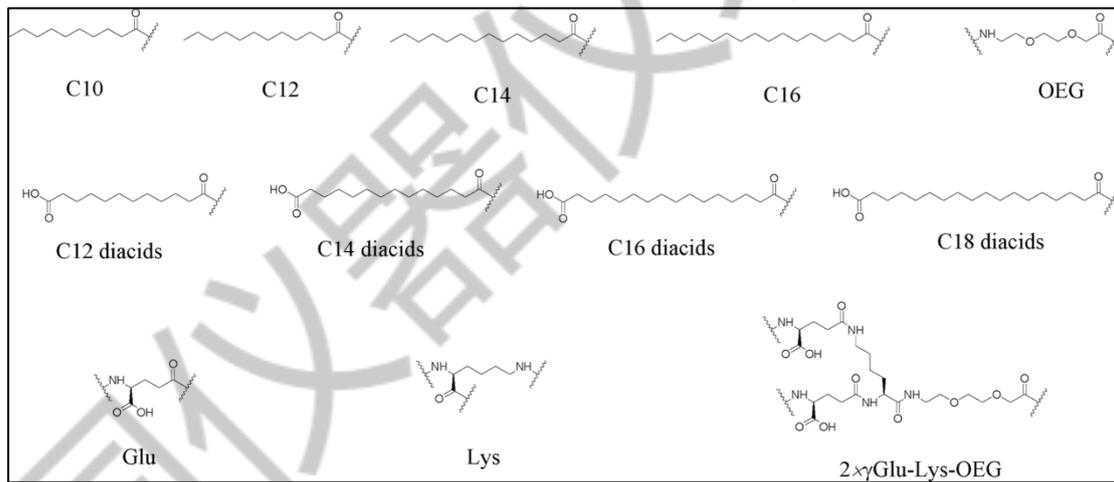


图 5 用于形成 GLP-1 类似物的连接体和脂肪酸

表 5 合成的双脂肪酸侧链的 GLP-1 类似物列表

偶联物	脂肪酸 ^a		分子量	
	(Lys-αNH ₂)	(Lys-εNH ₂)	理论值	实验值
13	C12 diacid	C12 diacid	4354.01	1089.8196 [M + 4H] ⁴⁺

				1452.0789 [M + 3H] ³	+
14	C14 diacid	C14 diacid	4410.11	1104.0081 [M + 4H] ⁴	+
				1471.4429 [M + 3H] ³	+
15	C16 diacid	C16 diacid	4466.23	1117.8536 [M + 4H] ⁴	+
				1489.4607 [M + 3H] ³	+
16	C12 diacid	C10	4295.99	1074.8268 [M + 4H] ⁴	+
				1433.0848 [M + 3H] ³	+
17	C12 diacid	C12	4324.04	1082.0835 [M + 4H] ⁴	+
				1442.0994 [M + 3H] ³	+
18	C12 diacid	C14	4352.08	1088.595 [M + 4H] ⁴	+
				1451.7813 [M + 3H] ³	+
19	C12 diacid	C16	4380.13	1095.8438 [M + 4H] ⁴	+
				1460.7917 [M + 3H] ³	+
20	C14 diacid	C10	4324.02	1082.3513 [M + 4H] ⁴	+
				1442.1105 [M + 3H] ³	+
21	C14 diacid	C14	4380.13	1096.3585 [M + 4H] ⁴	+
				1460.7917 [M + 3H] ³	+
22	C14 diacid	C16	4408.18	1103.3716 [M + 4H] ⁴	+
				1470.4821 [M + 3H] ³	+
23	C16 diacid	C10	4352.08	1089.6057 [M + 4H] ⁴	+
				1451.4642 [M + 3H] ³	+
24	C16 diacid	C16	4436.24	1110.3823 [M + 4H] ⁴	+
				1479.4866 [M + 3H] ³	+
25	C18 diacid	C10	4380.13	1096.3583 [M + 4H] ⁴	+
				1460.7927 [M + 3H] ³	+
26	C18 diacid	C12	4408.19	1102.8594 [M + 4H] ⁴	+
				1470.1311 [M + 3H] ³	+
27	C18 diacid	C14	4436.24	1109.8706 [M + 4H] ⁴	+

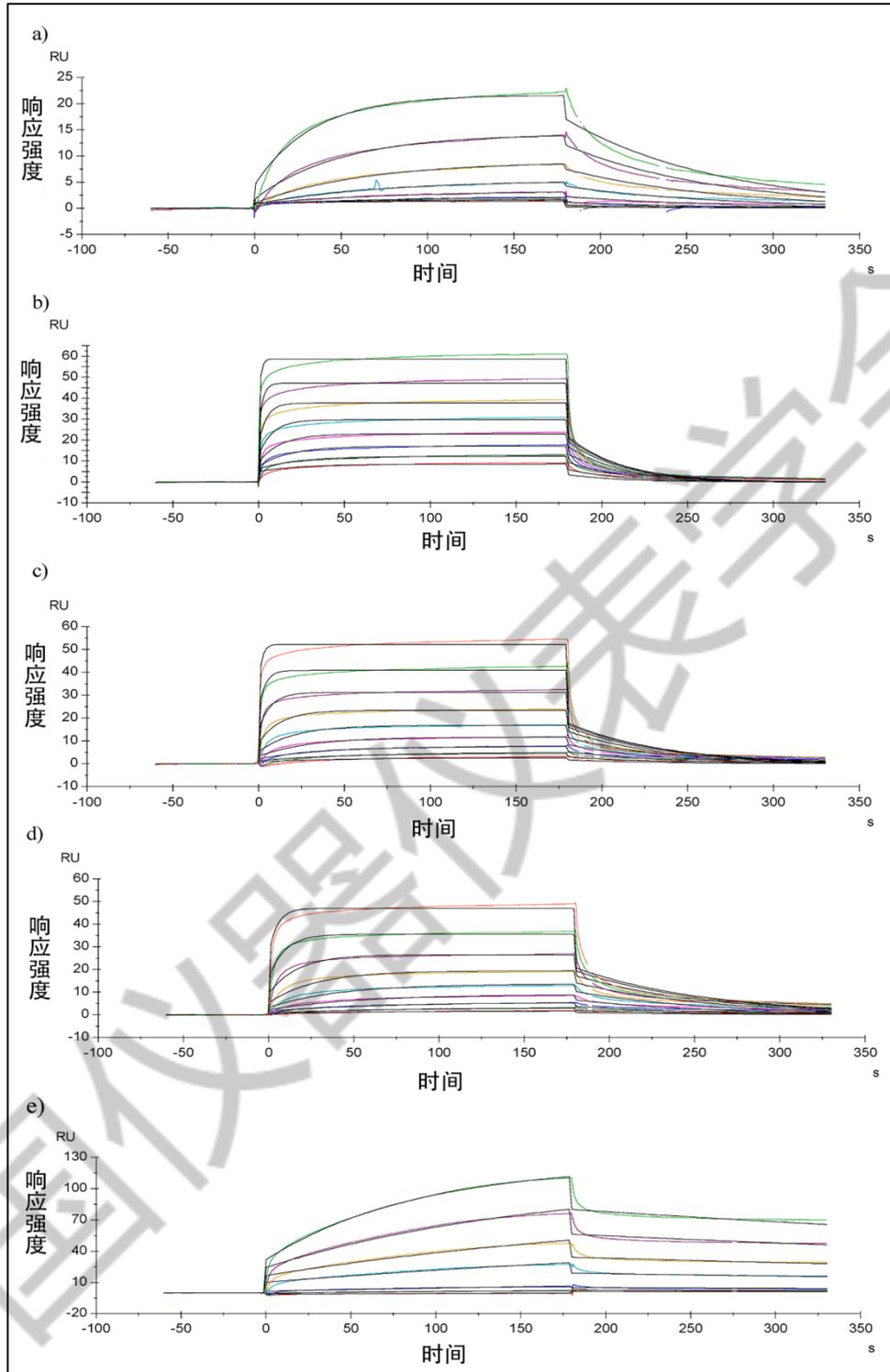


图 6 a) 利拉鲁肽、b) 半鲁肽、c) 偶联物 18、d) 偶联物 19 和 e) 偶联物 21 与 GLP1R 靶蛋白互作的亲和力测试。

试。

不同 GLP-1 类似物浓度（10 $\mu\text{mol/L}$ 至 39 nmol/L ，稀释两倍）的信号用彩色线表示。使用朗缪尔 1: 1 模型进行的曲线拟合显示为灰色。

表 6 偶联物的亲和力测试

化合物	k_a (1/(M.s))	k_d (1/s)	KD (M)
利拉鲁肽	1.82×10^3	1.14×10^{-2}	6.27×10^{-6}
半鲁肽	7.26×10^4	3.20×10^{-2}	4.41×10^{-7}
偶联物 18	4.83×10^4	1.83×10^{-2}	3.79×10^{-7}
偶联物 19	1.84×10^4	1.30×10^{-2}	7.08×10^{-7}
偶联物 21	1.02×10^3	1.33×10^{-3}	1.31×10^{-6}

结论: 药物发现过程中，往往在母核化合物骨架上进行不同取代基的修饰或者对骨架进行微小的改变，以期实现化合物靶标生物活性、选择性等的优化。不同骨架系列的化合物数量具有很大的差异性，通常 20-1000 个不等。如何高效快速的从系列化合物中筛选有效的药物是面临的巨大挑战。利用 SPR 技术能够有效建立高灵敏和高通量的靶标蛋白筛选方法，在短时间内完成几百至几千个化合物的筛选，获得与靶标蛋白具有强相互作用的多肽或小分子药物。

综上所述，研究者通过固定靶标蛋白，可以在短时间内实现小分子药物、抗体药物和多肽药物的高通量筛选，获得靶标蛋白与各类药物的亲和力数据，为后期药物的开发、药效学的研究以及临床应用打下坚实的基础。

参考文献:

- [1] Tang JW, Tambyah PA, Hui DSC. Emergence of a new SARS-CoV-2 variant in the UK[J]. *J Infect*, 2021, 82: e27–e28.
- [2] Boehm E, Kronig I, Neher RA, *et al.* Novel SARS-CoV-2 variants: the pandemics within the pandemic[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27:1109–1117.
- [3] Tang JW, Toovey OTR, Harvey KN, *et al.* Introduction of the South African SARS-CoV-2 variant 501Y.V2 into the UK[J]. *J Infect*, 2021, 82: e8–e10.
- [4] Yang Q, Jian X, Syed AAS, *et al.* Structural Comparison and Drug Screening of Spike Proteins of Ten SARS-CoV-2 Variants[J]. *Research (Wash D C)*, 2022, 9781758.

-
- [5] Gómez CE, Perdiguero B, Esteban M. Emerging SARS-CoV-2 variants and impact in global vaccination programs against SARS-CoV-2/COVID-19[J]. *Vaccines*, 2021, 9(3):243.
- [6] Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, *et al.* SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021,19: 409–424.
- [7] Ma H, Guo Y, Tang H, *et al.* Broad ultra-potent neutralization of SARS-CoV-2 variants by monoclonal antibodies specific to the tip of RBD[J]. *Cell Discov*, 2022, 8(1):16.
- [8] Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, *et al.* IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128:40–50.
- [9] Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, *et al.* Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration[J]. *J Med Chem*, 2000, 43:1664–1669.
- [10] Madsen K, Knudsen LB, Johansen NL, *et al.* Structure activity and protraction relationship of long-acting glucagon-like peptide-1 derivatives: importance of fatty acid length, polarity, and bulkiness[J]. *J Med Chem*, 2007, 50:6126–6132.
- [11] Lau J, Bloch P, Schaffer L, *et al.* Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide[J]. *J Med Chem*, 2015, 58:7370.
- [12] Zhang J, Dong Y, Ju D, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of double fatty chain-modified glucagon-like peptide-1 conjugates[J]. *Bioorg Med Chem*, 2021, 44:116291.
- [13] Zhang J, Xu H, Lu J, *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of a potential long-acting glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog[J]. *Bioorg Med Chem*, 2023, 85:117291.