研究揭示天然产物vinigrol靶向蛋白质二硫键异构酶的抗炎机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/25071.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

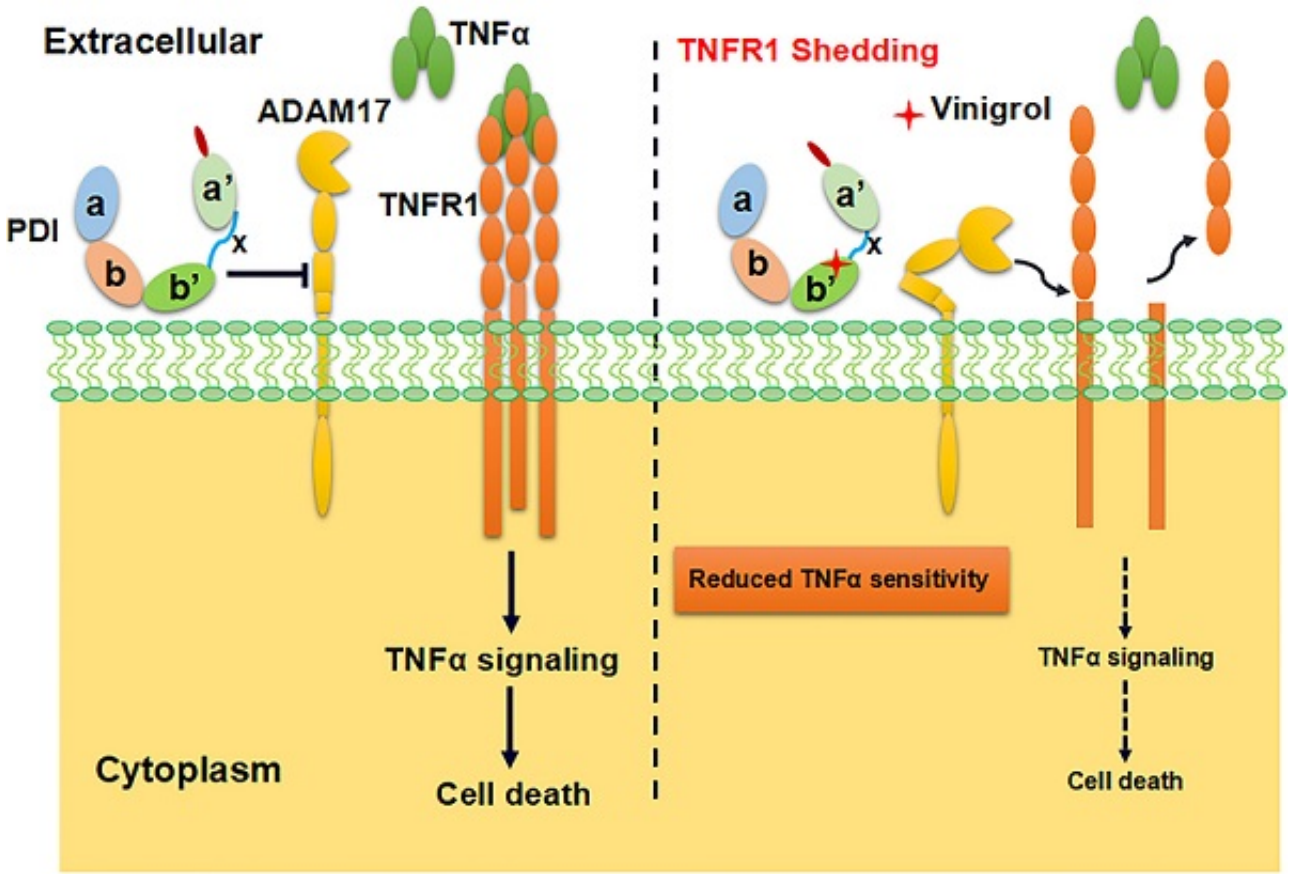
天然产物(－)-vinigrol具有广泛的生物活性，如抗高血压、抑制血小板凝集等。vinigrol可很好地拮抗肿瘤坏死因子α（Tumor Necrosis Factor α，TNF-α）信号。鉴于TNF-α及其受体TNFR1介导的信号转导途径在自身免疫性疾病发病机制中的核心作用，开发新型有效和选择性的TNF-α信号小分子抑制剂对治疗包括类风湿性关节炎在内的一系列疾病具有重要意义。

近日，中国科学院生物物理研究所王磊课题组，联合北京大学化学与分子工程学院罗佗平课题组、北京大学人民医院栗占国课题组，在*Cell Chemical Biology*上，在线发表了题为*Photoaffinity Labeling Coupled with Proteomics Identify PDI-ADAM17 Module is Targeted by (－)-Vinigrol to Induce TNFR1 Shedding and Ameliorate Rheumatoid Arthritis in Mice*
的研究论文。这一工作鉴定到vinigrol的直接作用靶点为细胞膜上的蛋白质二硫键异构酶（protein disulfide isomerase，PDI），并揭示了vinigrol通过抑制PDI激活ADAM17蛋白酶而导致细胞膜上免疫受体TNFR1剪切，从而拮抗TNF-α信号作用机制。该研究表明靶向PDI-ADAM17信号模块以调节细胞因子受体的剪切，有潜力成为治疗包括类风湿性关节炎在内的自身免疫性疾病的新策略。

该研究基于vinigrol的构效关系研究，设计并合成了具有生物活性的光交联小分子探针，并结合基于活性的蛋白质分析技术发现PDI可能是vinigrol的蛋白靶点。PDI所参与调控的生理过程（如HIV入侵、血小板聚集）与vinigrol的生物活性高度相关。进一步，科研人员开展了充分的靶点验证和机制研究，证明了vinigrol结合于PDI的b’结构域并抑制了它包括的还原、氧化、异构及分子伴侣等多种活性；在细胞水平上，证明了vinigrol同已报道的PDI抑制剂以及PDI抗体类似，可抑制TNF-α诱导的细胞死亡，增强ADAM17的蛋白酶活性并诱导TNFR1的剪切；在胶原蛋白诱导的类风湿性关节炎小鼠模型中，发现了vinigrol可以通过诱导关键免疫受体TNFR1的剪切，有效改善关节的病理状况（如图）。

研究工作得到国家自然科学基金和国家重点研发计划等的支持。

论文链接



Vinigrol的作用机制模式图。正常情况下，细胞膜表面PDI蛋白通过异构ADAM17蛋白酶使其失活，导致TNFR1受体无法被有效剪切，TNF-α信号正常转导；vinigrol通过作用于PDI，解除了其对于ADAM17的抑制，导致膜上TNFR1被持续剪切、受体密度下降无法响应TNF-α刺激。

研究团队单位：生物物理研究所

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发