
研究在开发脓毒症治疗药物方面取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/35621.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！

炎症性疾病的发病机制与过度活跃的免疫反应密切相关，其中，由Gasdermin D (GSDMD) 介导的细胞焦亡扮演了关键角色。GSDMD被激活后，其N端片段 (GSDMD-NT) 会在线粒体和细胞膜上形成孔道，引发细胞焦亡和不受控的细胞因子释放。此前研究表明，细胞外囊泡可将成熟的GSDMD-NT孔道转移至邻近细胞，从而扩散焦亡反应，这一现象在脓毒症患者中尤为显著。然而，目前大多数GSDMD抑制剂仅针对其上膜成孔阶段，对已形成的孔道无效，而脓毒症患者通常在此阶段才接受治疗。因此，亟需开发能够阻断已形成孔道的抑制剂。由于孔道体积大、表面光滑且结构动态变化大，设计此类抑制剂极具挑战性。此外，完全抑制GSDMD功能会影响其生理功能，因此需要精准调控而非完全阻断。

为解决上述难题，中国科学院成都生物所研究员王淦研究团队及其合作者，开发了基于深度学习的原子生成模型 (TransForPep)，虚拟筛选能够抑制成熟GSDMD-NT孔道功能的肽类分子，并通过实验进一步检验了候选分子的效果，鉴定出能够选择性靶向GSDMD-NT孔道，而不影响白细胞介素-1 的加工或GSDMD激活的肽类分子SK56。

实验结果显示，SK56可有效抑制巨噬细胞焦亡和细胞因子释放，并在孔道形成后进入细胞以减少线粒体损伤，同时依赖细胞ESCRT膜修复系统发挥细胞修复作用。SK56可阻止树突状细胞过度激活，避免其摄取来自焦亡细胞含GSDMD-NT孔的膜碎片。在人肺泡类器官模型中，SK56还阻止了焦亡反应向邻近细胞的扩散。

在脓毒症延迟治疗模型中，即使是在建模开始后的4-16小时才给药治疗，SK56还是显著提高了小鼠存活率。这一发现表明，SK56对GSDMD-NT孔的选择性抑制，能够在保留免疫功能的同时阻断破坏性炎症反应，为SK56在脓毒症的临床治疗应用中，提供了更清晰可行的时间节点和干预途径。

SK56为
精准
治疗炎症
驱动性疾病，如脓
毒症、慢性炎症和自身免疫性疾病，
提供了新的候选药物。

SK56能够在焦亡反应开始后阻断孔道并保护免疫功能，有望重新定义相关疾病的治疗策略。该研究还展示了人工智能引导的肽类设计，在靶向“不可成药”生物结构中的潜力，为生物药物开发开辟了新途径。尽管研究数据提供了有力的机制解析，但实验模型尚未完全模拟自然感染的复杂性，尤其是系统性免疫调控环境。未来，研究团队将进一步探索SK56在自然感染或创伤模型

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发