

首页 新闻纵横 专题热点 领导活动 教学科研 北大人物 媒体北大 德赛论坛 文艺园地 光影燕园 信息预告 联系我们

请输入您要查询的关键词

高级搜索

## 雷晓光课题组发展新型糖脂类探针并揭示该类分子的抗炎机制

日期：2016-11-07 信息来源：化学与分子工程学院

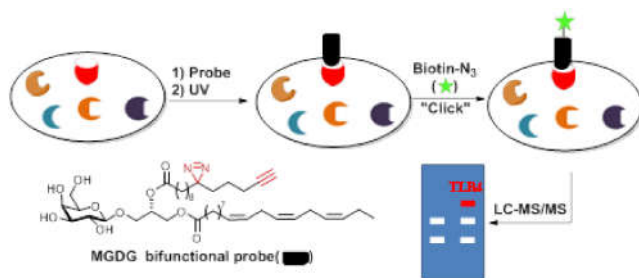
北京大学化学与分子工程学院雷晓光课题组在Angew. Chem. Int. Ed. 杂志上发表了题为“[Exploring the binding proteins of glycolipids with bifunctional chemical probes](#)”的文章，通过发展和利用新型双功能分子探针揭示了糖脂单半乳糖甘油二酯（MGDG）的抗炎作用机制。

非遗传编译的生物分子，如糖类、脂质等，在生命活动中起着重要的作用，除了作为细胞结构的重要组成成分外，还发挥着重要的信号调控作用，但对其调控机制的研究一直是该领域的难点。雷晓光实验室一直致力于内源性脂类、糖脂类分子的生物功能研究。为了更好地揭示脂类分子的生物功能及其作用机制，他们近期发展了一类新颖的探针设计策略。该方法的主要特点是在需要研究的脂类分子中引入含有光亲和基团和端炔基团的双功能非天然脂肪酸，其中光亲和基团diazirine经紫外光照射可以使脂类分子和相互作用的蛋白发生共价相互作用，而端炔基团可以通过点击化学反应对靶蛋白进行荧光定位和纯化鉴定。他们以糖脂MGDG为例对该方法的可行性进行了探索。

MGDG是一种重要的糖脂，研究发现MGDG具有很好的抗炎活性。此前有报道称，MGDG可以通过抑制P38的磷酸化而产生抗炎活性，但是对于MGDG的直接作用靶点并没有明确的报道。为了研究MGDG的抗炎作用机制，揭示其靶蛋白，雷晓光实验室将上述双功能脂肪酸引入到了MGDG的不同位置。活性测试显示在MGDG的sn-2脂肪链上的修饰对其活性影响很小。研究人员进一步用此活性光亲和探针结合化学生物学的研究手段，发现了MGDG是通过拮抗TLR4产生抗炎活性。计算机模拟显示MGDG通过与已知的TLR4/MD-2拮抗剂Eritoran以类似的结合模式产生抗炎活性。通过与Eritoran的竞争结合实验，他们证明了MGDG确实是通过相同的结合模式产生拮抗作用。而与Eritoran不同的是，基于计算机模拟，MGDG可以与TLR4的F440、F463、L444、K388和Q436产生疏水相互作用。进一步的生化研究显示TLR4的F440和F463对于MGDG和TLR4的结合起着至关重要的作用。此前也有报道称TLR4的F440和F463在LPS诱导炎症过程中起着非常重要的作用。由此他们推断，除了与Eritoran有着相同的结合模式以外，MGDG在治疗脓毒症等炎症性疾病方面可能有着很好的治疗前景。

该工作证明此类新型双功能探针设计策略具有一定的普适性，通过在不同的糖脂及其他含有脂肪酸的脂类分子中引入这种双功能脂肪酸，可以广泛地应用于其靶点发现及生物作用机制研究。

雷晓光实验室博士研究生刘晓辉和董婷为该论文的共同第一作者，北京生命科学研究所以黄牛实验室为该工作的计算模拟实验提供了帮助。该工作得到了国家自然科学基金委、科技部以及北大-清华生命科学联合中心的资助。



MGDG的新型双功能分子探针示意图

编辑：安宁

北京大学官方微博



北京大学新闻网



北京大学官方微信



[打印页面] [关闭页面]

转载本网文章请注明出处

友情链接

合作伙伴



投稿邮箱 E-mail: xinwenzx@pku.edu.cn 新闻热线: 010-62756381

