



蛋白质二硫键异构酶的结构及抑制剂研究进展*

梁程辉¹⁾ 陈丹²⁾ 廖馨源²⁾ 江龙光²⁾ 袁彩^{1)**} 黄明东^{2)**}⁽¹⁾ 福州大学生物科学与工程学院, 福州 350108; ⁽²⁾ 福州大学化学学院, 福州 350108

摘要 蛋白质二硫键异构酶(PDI)可催化二硫键的形成、断裂和重排,并促进蛋白质折叠,对稳定蛋白质的三维结构至关重要.PDI的表达或酶活性的失调与一系列疾病如癌症、神经退行性疾病、血栓形成等密切相关.本文综述了PDI结构、与疾病的关系及其抑制剂的研究进展,并指出目前PDI抑制剂存在的问题及未来发展方向,以期对PDI抑制剂的进一步研究提供参考.

关键词 蛋白质二硫键异构酶, 结构, 功能, 抑制剂

中图分类号 Q7, R73

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0065

蛋白质二硫键异构酶(protein disulfide isomerase, PDI)是PDI家族中一个典型的蛋白质,主要存在于内质网中,对蛋白质的正确折叠起着至关重要的作用.之前的研究发现,PDI在癌症、神经退行性疾病及一些传染性疾病中发挥着重要作用.近几年的研究表明,PDI在血栓形成的过程中也扮演着重要的角色.以PDI为靶点的靶向治疗也成为近年来研究的热点.本文将概述PDI的结构、功能及其与疾病的关系,并总结PDI抑制剂的研究进展.

1 PDI的结构

PDI广泛存在于真核细胞的内质网中^[1],是一个分子质量为57 ku的多结构域蛋白质,在生物体的生理生化反应中起着不可或缺的作用^[2-3].PDI主要包含4个类硫氧还蛋白结构域(图1a),分别为a、b、b'、a'结构域^[4].a与a'结构域是PDI的催化结构域,其上的“CGHC”基序是PDI的活性位点,负责二硫键的形成、断裂与重排^[5-6].b与b'结构域不具催化能力,但b'结构域上有一个高度保守

的疏水口袋,是底物结合的主要区域^[7].b'与a'结构域之间通过x-linker连接^[8].b结构域和x-linker使得b'结构域更稳定,同时影响着b'结构域对底物的结合^[9].在a'结构域羧基端有一个短的酸性c区域,包含大量带负电荷的氨基酸及内质网驻留信号“KDEL”(酵母为“HDEL”),对PDI的功能起着重要作用^[10].晶体结构研究显示PDI呈U形排列(图1b(PDB: 2B5E)^[11]和1c(PDB: 4EKZ)^[13]),催化结构域a与a'位于U形结构的两端,催化中心面对面分布,位于U形开口处.非催化结构域b与b'分布在U形结构的底部区域,结构域之间相互合作,共同完成PDI的生理功能^[11-13].

* 国家重点研发计划(2017YFE0103200)和福建省自然科学基金面上项目(2018J01897)资助.

** 通讯联系人.

Tel: 8659122867972

袁彩. E-mail: cyuan@fzu.edu.cn

黄明东. E-mail: HMD_lab@fzu.edu.cn

收稿日期: 2020-03-13, 接受日期: 2020-05-08

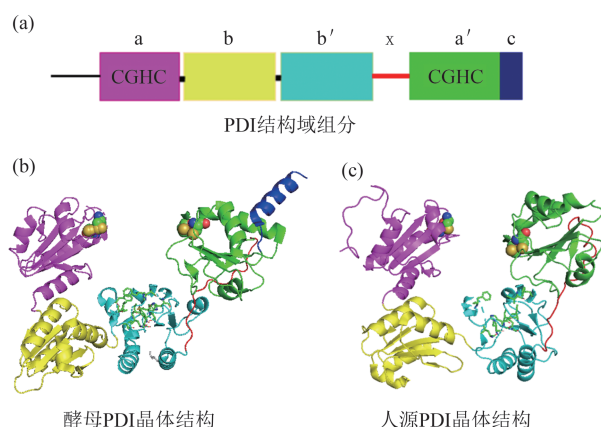


Fig. 1 The structures of PDI

图1 PDI的结构

图a为PDI结构域组分示意图；图b为酵母PDI晶体结构；图c为人源PDI晶体结构。其中a结构域紫色显示，b结构域黄色显示，b'结构域青色显示，x-linker红色显示，a'结构域绿色显示，c区域蓝色显示；催化结构域的活性半胱氨酸以spheres模式显示，b'结构域的疏水口袋氨基酸以sticks模式显示，晶体结构中未观察到的氨基酸以虚线形式显示。

2 PDI的构象变化

虽然晶体结构显示PDI呈U型排列，然而大量的生物化学和生物物理研究都表明，PDI是一个柔性的分子，它的构象受氧化还原环境及底物等因素影响，这些因素引起的构象变化也正是PDI发挥生理功能的基础。

2.1 氧化还原环境调节PDI构象变化

PDI在氧化和还原两种状态下的晶体结构，揭示了氧化还原环境调控PDI构象变化的分子机制^[13]。氧化态和还原态PDI结构的主要区别在于a'结构域相对位置的翻转。还原态PDI的a结构域与b结构域及a'结构域与b'结构域之间存在大量的盐桥及疏水相互作用，两活性位点之间的距离为27.6 Å，a与a'结构域之间的最小距离为15 Å（图2a（PDB: 4EKZ）），整体呈闭合状态；而氧化态PDI中，结构域间的相互作用较少，两活性位点之间的距离增大为40.3 Å，a与a'结构域之间的最小距离为30 Å（图2b（PDB: 4EL1）），整体呈打开状态。引起这个构象变化的主要原因是在还原条件下，a'结构域上的两个半胱氨酸之间不形成二硫键（图2c），其上Trp396旋转，与b'结构域上Arg300相互作用（图2d），呈现闭合状态^[13-14]；在氧化条件下，a'结构域的两个半胱氨酸之间形成二硫键（图2e），限制了Trp396与Arg300的相互作用（图2f），使得a与a'结构域间的距离增大，同时也导致b'结构域的疏水口袋暴露，增加与底物的结合能力^[13, 15]。

后期对真菌 *Humicola insolens* PDI的溶液结构研究也进一步证明了氧化还原环境可调节PDI的构象变化^[16]。该物种PDI的b'xa'结构域与αSN（一种11个氨基酸组成的多肽）复合物晶体结构也表明，此多肽结合在b'结构域的疏水口袋，并且只结合打开构象的氧化态PDI，进一步验证了氧化还原条件调控PDI构象而影响底物结合的机制^[17]。

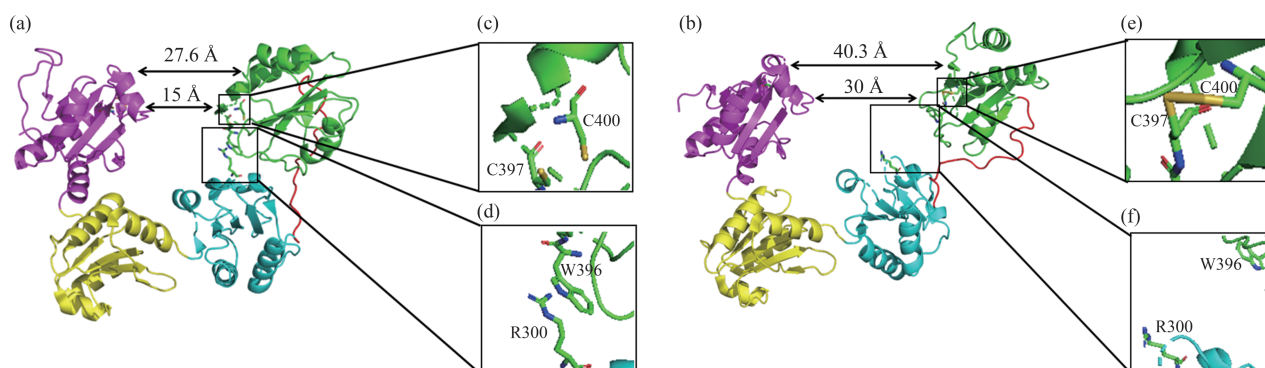


Fig. 2 Redox states regulate the conformation of PDI

图2 氧化还原状态调节PDI构象

a为还原态PDI的晶体结构；b为氧化态PDI的晶体结构；c和e为a'结构域的两个半胱氨酸状态；d和f为a'结构域Trp396与b'结构域Arg300的相对位置。晶体结构中未观察到的氨基酸以虚线形式显示。

2.2 底物驱动的PDI构象变化

蛋白酶敏感性实验及荧光猝灭实验表明, PDI的 x-linker 具有很强的柔性^[18]. 之后, 研究者结合荧光猝灭实验及小角散射 (small angle x-ray scattering, SAXS) 研究, 揭示了低分子质量底物驱动的PDI构象变化机制 (图3). 没有低分子质量底物结合时 (图3a), x-linker 摆动至b'结构域疏水口袋的上方, x-linker的 Trp347 荧光强度增加并产生蓝移, 催化结构域上的“CGHC”倾向于形成二硫键; 而当多肽底物或抑制剂 (如黄蜂毒素、生长激素抑制素、bepiristats) 结合时 (图3b), 底物会竞争 x-linker 与 b'结构域疏水口袋的结合, 使得 x-linker 移动到疏水口袋外面, Trp347 荧光强度下降

并产生红移. SAXS结果表明, 这个竞争使PDI结构更加紧凑. 这类底物的存在还使a和a'结构域“CGHC”基序的半胱氨酸倾向于处于还原状态, 从而增强PDI的还原活性^[19-20]. 一个相反的例子是人微粒体甘油三酯转移蛋白 (microsomal triglyceride transfer protein, MTP) 异源二聚体的晶体结构. 在这个结构中, PDI主要通过b'结构域与MTP的 α 亚单位相互作用, 其催化结构域的“CGHC”基序处于还原状态, 但其整体却处于松弛构象 (图3c), 这可能是大分子底物驱动PDI构象变化的另一种形式, 它揭示了PDI在结合不同大小底物时结构的柔性和不依赖氧化还原环境调控构象变化的另一种机制^[21].

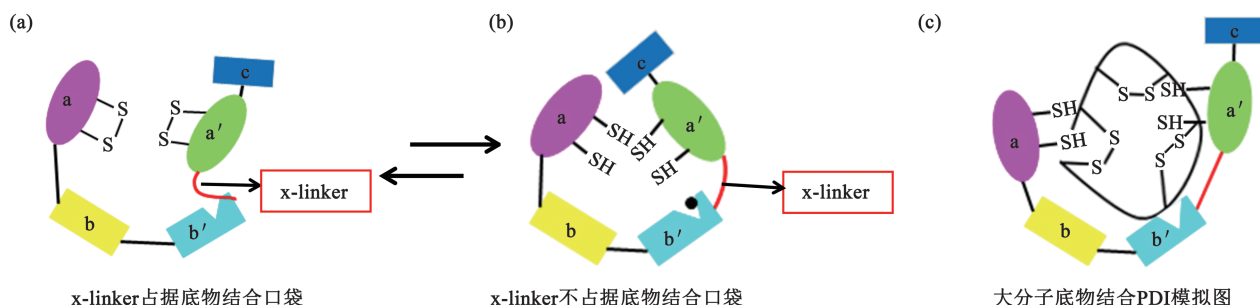


Fig. 3 Substrate-driven allosteric switch model. Modified from ref. [19]

图3 底物驱动的变构模型. 修改自文献 [19]

图a是x-linker占据底物结合口袋模式图, 当没有底物结合时, x-linker摆动至PDI b'结构域上方将疏水口袋封闭, CGHC基序倾向于形成二硫键; 图b是x-linker不占据底物结合口袋模式图, 当多肽底物或抑制剂结合PDI时, 它们与疏水口袋结合导致x-linker位移, 使构象更加紧凑, CGHC基序中半胱氨酸更倾向于处于还原状态; 图c是PDI结合大分子底物的模拟图, CGHC基序中半胱氨酸处于还原状态, 但却是松弛构象. 其中三角缺口表示b'结构域上的疏水口袋, 黑色圆点表示PDI抑制剂或底物.

2.3 底物驱动的PDI二聚体形成

利用超高速视频级原子力显微镜, 研究人员观察到溶液中氧化态PDI同时存在打开与闭合两种构象. 未折叠的蛋白质底物可以诱导氧化型PDI形成面对面的二聚体. 这种二聚体的中央空腔包含多个活性位点和疏水表面以容纳底物. 二聚体PDI通过持续扩张与收缩的转变, 加速底物二硫键的形成, 部分折叠的中间体通过还原型PDI, 对错配二硫键进行校正, 最终完成底物的正确折叠 (图4)^[22-23].

3 PDI的功能及其与疾病关系

PDI的多结构域及其结构柔性决定了其功能的多样性. 在生物体内, PDI有氧化还原酶、异构酶和分子伴侣等活性^[24-27]. 活性中心的氧化-还原状

态对PDI发挥生理学功能至关重要. 当活性位点“CGHC”基序处于还原状态时, PDI可夺取底物蛋白质的二硫键使底物还原; 当其活性中心处于氧化状态时, 可将活性中心的二硫键传递给底物, 使底物蛋白质形成二硫键; 还原态PDI的活性中心也可通过巯基与二硫键之间的转换, 行使异构酶的功能而将底物二硫键进行重排 (图5). 此外, PDI的分子伴侣、硫-亚硝基转移酶活性^[28], 在未成熟蛋白质的正确折叠^[29]、维持血管内NO的稳定等方面起着重要作用^[30].

PDI通过其构象调节行使不同的功能, 参与生物体内的各种生理过程, 而其表达或酶活性的失调也引起了很多病理现象. 越来越多的研究表明, PDI在一些癌症、神经退行性疾病及血栓形成过程中起着重要的作用^[31-34].

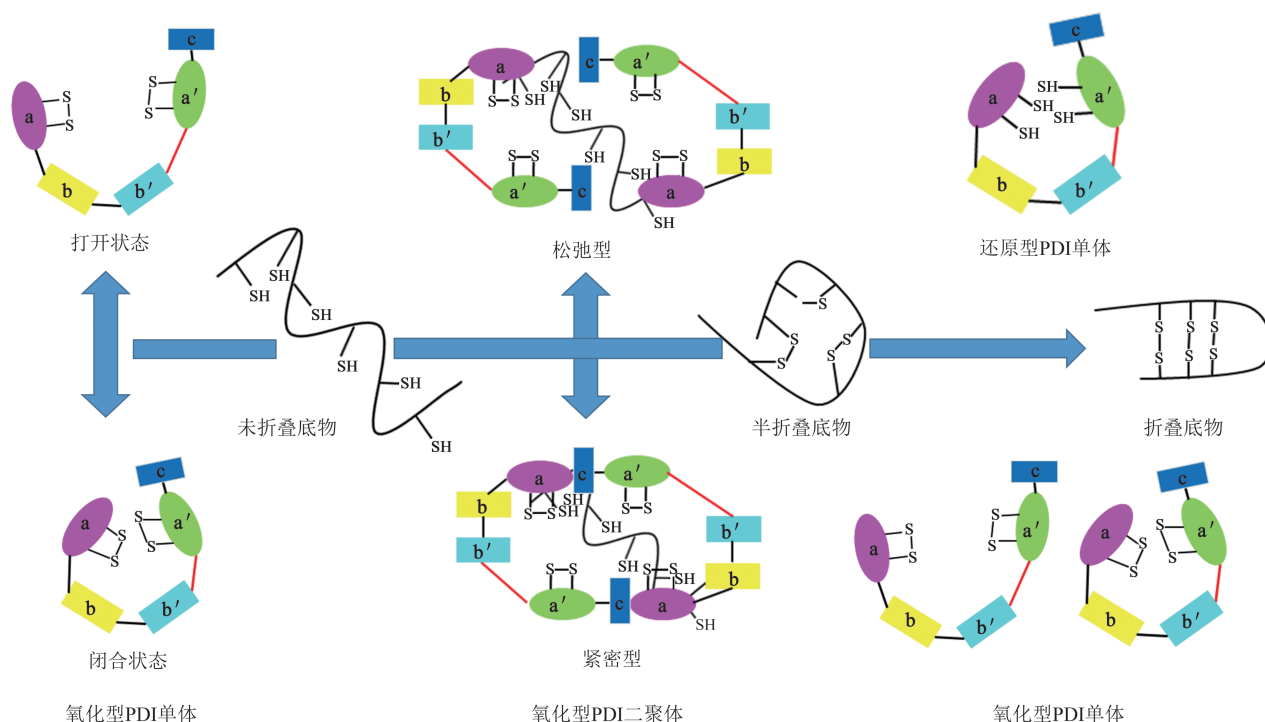


Fig. 4 PDI dimer catalyzed substrate oxidation folding pattern. Modified from ref. [22]

图4 PDI二聚体催化底物氧化折叠模式图. 修改自文献 [22]

氧化型PDI捕获未折叠底物, 并诱导PDI形成面对面的二聚体. 这种二聚体的中央空腔包含多个活性位点和疏水表面以容纳底物, 加速底物二硫键形成. 部分折叠的中间体通过还原型PDI, 对错配二硫键进行校正, 最终完成底物的折叠.

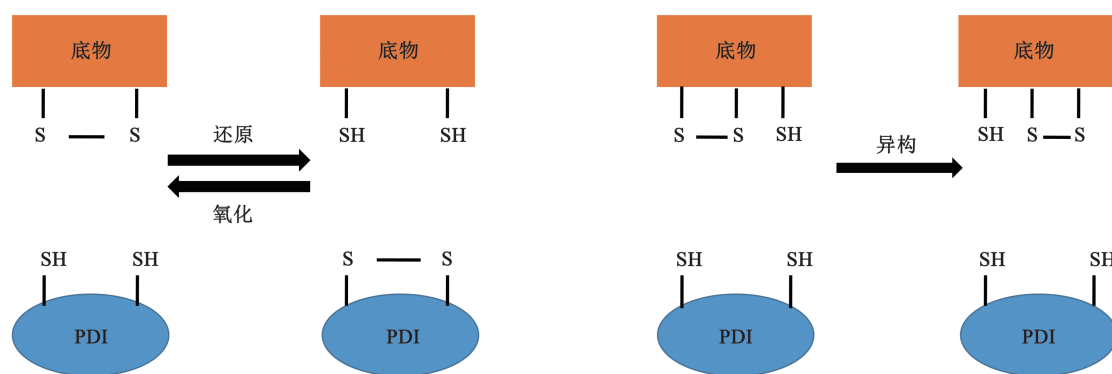


Fig. 5 Schematic diagram of oxidoreductase and isomerase activity of PDI. Modified from ref. [27]

图5 PDI氧化还原酶及异构酶活性示意图. 修改自文献 [27]

还原型PDI可以夺取底物蛋白质的二硫键, 使底物还原, 氧化型PDI可以将二硫键传递给底物, 使底物蛋白质形成二硫键, 还原型PDI还可以将底物的二硫键进行重排, 行使异构酶功能.

3.1 PDI与癌症

肿瘤细胞的快速增殖导致其蛋白质合成速度增加, 当蛋白质合成速度超过内质网去折叠或降解它们的速度时, 会引发内质网胁迫 (endoplasmic reticulum stress, ER stress), 进而触发非折叠蛋白

反应 (unfolded protein response, UPR) [35-36], PERK、IRE1 及 ATF6 三种内质网跨膜受体是 UPR 的核心组分, 在调节内质网胁迫及癌症发展过程中起着重要的作用 [37]. 当内质网处在稳态条件下时, 这三种受体与 ERp78 互作, 处于非活性状态; 当引

发UPR时, 它们与ERp78解离以应对UPR^[37-38], 同时诱导内质网中PDI之类的分子伴侣上调来促进蛋白质的折叠^[39-40]. 当PDI等分子伴侣的上调不足以恢复内质网稳态时, 将引起肿瘤细胞凋亡, 故而PDI在肿瘤细胞的生存和凋亡中起着重要的作用^[41]. PDI表达的上调是一些肿瘤疾病(如多发性骨髓瘤、胶质母细胞瘤、卵巢癌等)的重要特征^[42-43]. 同时, PDI作为分子伴侣可以调节整合蛋白质依赖的细胞黏附, 参与肿瘤的侵袭和转移^[44], 通过异构酶的功能可以调节金属蛋白酶ADAM17的活性, 影响肿瘤微环境的信号途径^[45], 可作为早期肿瘤诊断的一个标志物.

3.2 PDI与神经退行性疾病

神经退行性疾病(亨廷顿舞蹈症(Huntington's disease, HD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)、肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等)的一个重要特征是非正常折叠蛋白质在内质网聚集, 引起UPR, 刺激PDI上调表达来维持内质网稳态^[46]. HD是一种典型的神经退行性疾病, 它是由于编码亨廷顿蛋白的基因发生变异, 而合成含更多谷氨酰胺的亨廷顿蛋白^[47], 这种异常蛋白质的表达导致PDI在内质网与线粒体膜连接处积累, 诱发线粒体外膜透化作用而导致细胞凋亡^[48]. 在PD和AD中, PDI会被NO修饰而亚硝基化, 使得PDI的功能异常而失去神经保护功能, 造成病理状态^[32]. 另有研究表明, PDI b'结构域的Asp292突变为Asn或Arg300突变为His, 都会使斑马鱼运动神经元细胞的突触减少, 且破坏运动神经元间的连接, 表现出与ALS相似的症状^[49]. 这可能是因为这类突变体不能对底物蛋白质构象进行氧化还原依赖性的调节, 在分子伴侣、氧化还原及异构酶功能方面都存在缺陷^[23, 49].

3.3 PDI与血栓

PDI不仅存在于细胞内, 在某些情况下还会分泌到胞外, 调节细胞表面多种受体蛋白质活性, 影响凝血、损伤反应、血小板活化和血栓形成等多种生物学过程^[50], 在血栓形成的过程中发挥重要作用. PDI不仅可以调节血小板的活化, 还可以刺激凝血系统的激活, 并在血栓形成模型中得到验证. 血小板和内皮细胞是血栓形成过程中的两类重要细胞^[20]. 血小板表面存在着大量与血小板黏附、活

化、聚集相关的受体蛋白质, 如与黏附相关的VWF受体GPIb、与纤维蛋白结合的受体整合素 α IIb β 3、与胶原蛋白结合的受体整合素 $\alpha_2\beta_1$ 及与凝血酶和纤连蛋白等结合的受体^[51-53]. 这其中相当一部分的受体活性是由PDI调节^[54]. 不仅限于血小板表面受体, 从血小板 α 颗粒分泌的凝血因子V、玻连蛋白(vitronectin)、纤连蛋白(fibronectin)等在PDI的调控下, 也会参与血栓的形成^[54-55]. 血管受伤时, PDI会从活化的血小板和内皮细胞释放出来, 结合到整合素 α IIb β 3和 α V β 3受体胞外区, 并参与它们的活化^[56-58], 诱发血小板的聚集和纤维蛋白的沉积, 促进血栓的形成^[20, 56], 其中a'结构域在PDI调节受体活化和血栓形成过程中尤为重要^[59]. 同时, PDI可以还原血浆中玻连蛋白的特定二硫键, 使其可以与 α IIb β 3和 α V β 3受体结合, 参与血栓的形成^[60]. 在组织因子(tissue factor, TF)依赖的血栓形成过程中, PDI还通过调节组织因子的活性而影响凝血过程^[61-62].

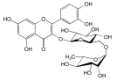
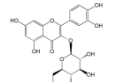
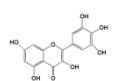
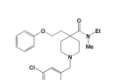
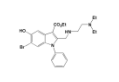
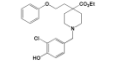
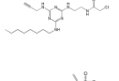
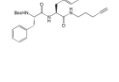
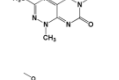
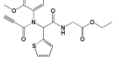
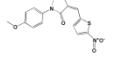
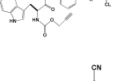
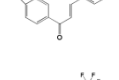
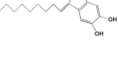
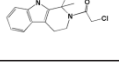
4 PDI抑制剂

随着PDI与疾病关系研究的不断深入, 以PDI为靶点的抑制剂开发也成为研究的热点. 传统的PDI抑制剂主要有3类, 包括巯基阻断剂、多肽及抗体. 巯基阻断剂是一种不可逆且非特异性的PDI抑制剂, 它们的 IC_{50} 在100~500 μ mol/L范围内, 由于选择性差及低抑制效率限制了它们的应用^[63]. 杆菌肽是最早发现的一种PDI抑制剂, 用于证实PDI在体内血小板积聚和纤维蛋白沉积过程中的作用. 但杆菌肽不具有特异性, 在抑制PDI的同时也阻断其他PDI家族成员及蛋白质的活性, 此外它还会引起肾毒性^[64-65]. 抗PDI单克隆抗体RL90用于测定PDI在血栓和止血中的作用^[63, 66], 然而, RL90抗体也可抑制ERp57的还原活性^[67]. 这3类抑制剂的低选择性及抑制效率, 使其不可能作为专一性的PDI抑制剂.

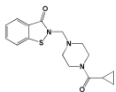
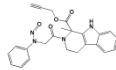
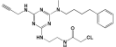
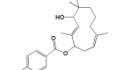
近年来, 高通量筛选的应用促进了PDI小分子抑制剂的发展. 相比传统PDI抑制剂, 这些高通量筛选获得的小分子抑制剂具有更好的选择性和抑制效率. 同时, 研究者也采用基于结构的分子对接及定点突变等方式, 对这些小分子抑制剂的作用机制进行分析, 为PDI抑制剂的改造提供了依据. 这些小分子抑制剂的结构、抑制能力和作用方式等比较见表1.

Table 1 Small molecule inhibitors of PDI

表1 PDI小分子抑制剂

抑制剂	化学式	IC ₅₀ /μmol/L	结合位点	细胞或动物水平抑制实验	可逆性	文献
Rutin		10	b'结构域和x-linker	抑制血小板的聚集和纤维蛋白的形成, 在体内可抑制血栓形成, 不引起出血时间延长	可逆	[69]
Isoquercetin		2.5	b'结构域	用于癌症病人的抗血栓临床试验, 可有效减少血栓的形成(凝血酶形成下降51%)	可逆	[71]
Myricetin		---	a结构域	抑制血小板活化, 削减血小板与胶原蛋白的相互作用, 抑制血栓形成, 不影响止血过程	可逆	[73]
Bepristat 1a		0.7	b'结构域	在激光诱导的小鼠血栓形成模型中可抑制血小板的聚集和血栓的形成	可逆	[19]
Bepristat 2a		1.2	b'结构域	在激光诱导的小鼠血栓形成模型中可抑制血小板的聚集和血栓的形成	可逆	[19]
ML359		0.25	b'结构域	可抑制血小板的聚集和血栓形成, 对HEK293、HepG2、HeLa细胞系均无细胞毒性	可逆	[74]
RB-11-ca		30~50	a结构域Cys53	抑制Hela细胞的增殖	不可逆	[76]
P1		1.7	a'结构域Cys397	具有细胞膜通透性, 抑制多种肿瘤细胞的生长	不可逆	[77]
35G8		0.17	a'结构域Cys397	可诱导活性氧形成, 对U87MG、U118MG、A172、NU04四种胶质母细胞瘤细胞系表现出很强的细胞毒性	不可逆	[78]
PACMA-31		10	a'结构域Cys397或Cys400	对OVCAR-8、NCI/ADR-RES、HEY、OVCAR-3等卵巢癌细胞系有细胞毒性, 抑制异种移植的小鼠卵巢癌细胞生长, 对正常组织细胞没有实质毒性	不可逆	[79]
CCF642		0.25	a'结构域Lys401和Glu402	引起骨髓瘤细胞内质网胁迫, 对多发性骨髓瘤细胞系具有细胞毒性	不可逆	[81]
S-CW3554		574	a或a'结构域	对MM1.S和KMS11等多发性骨髓瘤细胞系有细胞毒性, 对MM1.S细胞系的抑制效果尤其显著	不可逆	[82]
BAP2		0.93	b'结构域His256	可抑制胶质母细胞瘤细胞的迁移和生长, 有较好的抗肿瘤活性	---	[42]
E64FC26		1.9	---	多发性骨髓瘤小鼠模型中, 提高了小鼠存活率, 并增强了硼替佐米的活性, 没有任何不良影响; 对易恶化的多发性骨髓瘤细胞系有更强的细胞毒性	不可逆	[43]
16F16		70	a结构域	抑制PC12神经细胞的凋亡	不可逆	[84]

续表1

抑制剂	化学式	IC ₅₀ /μmol/L	结合位点	细胞或动物水平抑制实验	可逆性	文献
LOC14		0.062	a结构域	保护中棘神经元免受由Huntington疾病引起的神经毒性	可逆	[85]
16F16A-NO		50	a'结构域	抑制人神经母细胞瘤细胞系SH-SY5Y和人类宫颈癌细胞系HeLa细胞的增殖	可逆	[87]
KSC-34		3.5	a结构域Cys53	显著减少疾病相关抗体轻链在HEK293T ^{res} 细胞中的分泌表达, 而对细胞UPR影响极小	不可逆	[88]
Juniferdin		0.156	---	抑制PDI对HIV-1病毒包膜糖蛋白gp120的还原, 从而阻止HIV-1病毒侵入细胞	可逆	[89]

在抑制血栓形成过程中, 黄酮类抑制剂表现得尤为突出. 其中, 槲皮素-3-芸香糖苷 (quercetin-3-rutinoside, 又名芦丁, rutin) 因其良好的抗血栓效果及低出血副作用, 引起人们极大的关注. 在多种小鼠血栓形成模型中, 静脉注射 0.5 mg/kg 剂量的 rutin 即可抑制血栓形成过程中血小板的聚集和纤维蛋白的形成, 不引起出血时间延长^[68-69]. SAXS 结果显示, rutin 直接结合在 PDI 中, 并使 PDI 趋于闭合的构象^[69], 同时 rutin 的结合抑制了 PDI 对胰岛素和小分子底物 di-eosin-GSSG 的还原^[70]. 由此推测, rutin 存在一种变构效应, 除了竞争性抑制 PDI 和底物的相互作用外, 还可以通过诱导 PDI 构象改变而影响其氧化还原活性. 分子动力学模拟及定点突变实验进一步表明, rutin 并不仅仅只与 PDI b'结构域上的疏水口袋结合, 还结合在疏水口袋的附近以及 x-linker 区域^[69]. Rutin 与 PDI x-linker 这种相互作用限制了 x-linker 的柔性, 进而影响了 PDI 的催化活性. 目前, 具有更强体内稳定性的 rutin 类似物异槲皮素 (isoquercetin), 已通过口服的方式应用于癌症病人的抗血栓临床试验^[71-72]. 病人每天口服 1 000 mg 异槲皮素, 可有效减少血栓的形成 (凝血酶形成下降 51%)^[55]. 另有报道杨梅素 (myricetin) 也有较好的抗血小板效应, 可通过抑制血小板活化, 削减血小板与胶原蛋白的相互作用而抑制血栓形成, 但在体内不影响止血过程. 分子对接结果表明, 杨梅素可以通过非共价的氢键结合在 PDI a 结构域, 抑制其还原活性, 但它对同家族的 ERp5 也有抑制作用^[73].

通过高通量筛选发现的 bepristat 类小分子抑制剂 (bepristat 1a、bepristat 2a 和 ML359), 对 PDI 有

更强的抑制能力. 其中 bepristat 1a 和 bepristat 2a 在体内可抑制血小板的聚集和血栓的形成, 输注 15 mg/kg bepristat 1a 可使小鼠血管损伤部位血小板聚集减少 79.7%, bepristat 2a 可减少 85.1%, 表现出较好的抗血栓效果. 实验表明, 它们取代 x-linker 可逆地结合在 PDI 的 b'结构域, 并促使 a'结构域活性位点半胱氨酸处于还原状态, 使其还原活性升高^[19-20]. ML359 可以选择性的抑制 PDI 的氧化还原酶活性, 而不影响它的硫-亚硝基转移酶活性, 在激光诱导的小鼠血栓形成模型中可抑制血栓的形成^[74-75].

PDI 抑制剂在抗肿瘤方面也有十分广泛的运用. 如 RB-11-ca 对 PDI 有高度的选择性且可以透过细胞膜, 它特异地与 a 结构域 Cys53 共价结合而抑制 PDI 活性, 从而抑制 Hela 细胞的增殖^[76]. P1 (phenyl vinyl sulfonate)^[77] 和 35G8^[78] 则可能与 PDI a'结构域 Cys397 结合而抑制 PDI 活性, 从而抑制肿瘤细胞的生长. PACMA-31 则与 PDI a'结构域的 Cys397 或 Cys400 共价结合, 对 PDI 产生较特异的抑制作用, 同时它具有细胞膜透性, 可以在肿瘤细胞中积累, 抑制卵巢癌细胞的生长, 而对正常组织细胞没有明显的毒性^[79-80]. CCF642 在小鼠多发性骨髓瘤模型中表现出强大的疗效, 计算机对接实验结果表明, 它可能与 PDI a'结构域的 Lys401 及 Glu402 形成相互作用, 从而抑制 PDI 的还原活性, 但由于其低水溶性而限制了其在体内的使用^[81]. S-CW3554 是一种比丙烯酰胺反应活性低的亲电子抑制剂, 它与 PDI 的 a 或 a'结构域的催化半胱氨酸结合而抑制其活性, 并且对多发性骨髓瘤细胞系有一定的细胞毒性^[82]. BAP2 可能结合 PDI b'结构域的

His256而抑制其还原活性. 在人脑肿瘤模型实验中加入BAP2, 可抑制恶性胶质瘤细胞的迁移和生长, 表现出较好的抗肿瘤活性^[42]. E61也可以抑制PDI的还原活性, 然而其类似物E64FC26的抑制效率是E61的50多倍, 且在靶向性及抗多发性骨髓瘤方面均优于E61, 但其选择性较差, 对PDI家族的其他成员也有抑制作用^[43, 83].

PDI抑制剂也有望用于一些神经退行性疾病的治疗. 在HD模型中, 16F16可抑制神经细胞凋亡, 具有神经保护作用^[84]. 而LOC14比16F16有更高的抑制性(纳摩尔级), 等温滴定热量法及荧光实验表明, LOC14上的硫原子可与PDI相互作用, 可逆结合PDI的a结构域, 促使PDI形成氧化型构象而抑制其还原活性, 保护中神经元免受由HD引起的神经毒性^[85-86]. 16F16A-NO是一种新合成的PDI可逆抑制剂, 它是在16F16的基础上加入了NO供体基团, 分子对接研究表明它可以嵌入PDI a和a'结构域, 将PDI亚硝基化而抑制其还原活性, 同时可以抑制神经母细胞瘤和HeLa细胞的增殖^[87]. KSC-34可特异地与PDI a结构域的Cys53结合而抑制其还原活性, 可以显著减少不稳定的、淀粉样变的抗体轻链的分泌^[88], 减轻神经系统、心脏及肾脏的受累. 在抗病毒感染方面, PDI抑制剂juniferdin可抑制PDI对HIV-1病毒包膜糖蛋白gp120的还原, 从而阻止HIV-1病毒侵入细胞^[89].

除了小分子抑制剂, 多肽也应用于抑制PDI活性. CxxC是12个氨基酸组成的多肽类抑制剂(VEFYAPWCGHCK), 源于PDI羧基端的部分序列, 是一种不可逆抑制剂, 可以特异地与PDI a'结构域Cys400共价结合而抑制PDI活性, 从而抑制血小板上受体 α IIB β 3的活性^[90-92].

5 PDI抑制剂的选择和发展方向

PDI与多种疾病相关, 在筛选或设计PDI抑制剂时, 应根据具体要求进行合理地选择, 主要需要注意抑制剂与PDI结合的可逆性、抑制剂的细胞膜通透性以及其特异性. 对于靶向血小板和内皮细胞表面PDI的抗血栓抑制剂, 需要抑制剂是可逆的, 这对于预防出血十分重要. PACMA-31、RB-11-ca及P1等都是作用于CGHC基序的半胱氨酸, 起不可逆抑制作用, 虽然这些抑制剂在抗肿瘤上具有良好的效果, 它们的作用机制不利于其应用于抗血栓治疗. 而对于靶向胞内PDI的抗肿瘤抑制剂, 则需具细胞膜通透性, 才可进入细胞, 抑制表达上调的

PDI, 从而促进肿瘤细胞凋亡. 芦丁和异槲皮素虽然可以抑制PDI的活性, 但由于细胞膜通透性的限制不适合用于靶向PDI的抗肿瘤治疗. 此外, 抑制剂需有较强的选择性及特异性, 以减少抑制其他蛋白质引起的副作用.

PDI家族成员的a和a'结构域同源性高^[93], 针对这两个结构域, 不容易获得专一靶向PDI的抑制剂. 针对同源性低的b和b'结构域或影响构象灵活的x-linker区域来发展其抑制剂, 是发展专一性PDI抑制剂的主要策略. 目前, 应用于抗血栓的抑制剂都是针对这些区域, 但这些抑制剂的抑制能力普遍较低(如目前进入临床II/III期的异槲皮素与PDI的结合能力仅为2.5 μ mol/L). 这些抑制剂如何与靶标结合而发挥作用的具体分子机制尚不清楚, 也限制了这类抑制剂的发展. 研究这些抑制剂与PDI的具体作用方式, 并基于这些信息进行抑制剂改造, 将为靶向PDI的药物研究开辟新的方向.

参 考 文 献

- [1] Chiu J, Passam F, Butera D, *et al.* Protein disulfide isomerase in thrombosis. *Semin Thromb Hemost*, 2015, **41**(7): 765-773
- [2] Campos J L O, Doratioto T R, Videira N B, *et al.* Protein disulfide isomerase modulates the activation of thyroid hormone receptors. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, **9**: 784
- [3] Li J, Kim K, Jeong S Y, *et al.* Platelet protein disulfide isomerase promotes glycoprotein Iba α -mediated platelet-neutrophil interactions under thromboinflammatory conditions. *Circulation*, 2019, **139**(10): 1300-1319
- [4] Schulman S, Bendapudi P, Sharda A, *et al.* Extracellular thiol isomerases and their role in thrombus formation. *Antioxid Redox Sign*, 2016, **24**(1): 1-15
- [5] Wilkinson B, Gilbert H F. Protein disulfide isomerase. *Biochim Biophys Acta*, 2004, **1699**(1-2): 35-44
- [6] Stopa J D, Baker K M, Grover S P, *et al.* Kinetic-based trapping by intervening sequence variants of the active sites of protein-disulfide isomerase identifies platelet protein substrates. *J Biol Chem*, 2017, **292**(22): 9063-9074
- [7] Hatahet F, Ruddock L W. Substrate recognition by the protein disulfide isomerases. *FEBS J*, 2007, **274**(20): 5223-5234
- [8] Nguyen V D, Wallis K, Howard M J, *et al.* Alternative conformations of the x region of human protein disulphide-isomerase modulate exposure of the substrate binding b' domain. *J Mol Biol*, 2008, **383**(5): 1144-1155
- [9] Byrne L J, Sidhu A, Wallis A K, *et al.* Mapping of the ligand-binding site on the b' domain of human PDI: interaction with peptide ligands and the x-linker region. *Biochem J*, 2009, **423**(2): 209-217
- [10] Tian R, Li S J, Wang D L, *et al.* The acidic C-terminal domain

- stabilizes the chaperone function of protein disulfide isomerase. *J Biol Chem*, 2004, **279**(47): 48830-48835
- [11] Tian G, Xiang S, Noiva R, *et al.* The crystal structure of yeast protein disulfide isomerase suggests cooperativity between its active sites. *Cell*, 2006, **124**(1): 61-73
- [12] Tian G, Kober F X, Lewandrowski U, *et al.* The catalytic activity of protein-disulfide isomerase requires a conformationally flexible molecule. *J Biol Chem*, 2008, **283**(48): 33630-33640
- [13] Wang C, Li W, Ren J Q, *et al.* Structural insights into the redox-regulated dynamic conformations of human protein disulfide isomerase. *Antioxid Redox Sign*, 2013, **19**(1): 44-53
- [14] Matsusaki M, Kanemura S, Kinoshita M, *et al.* The protein disulfide isomerase family: from proteostasis to pathogenesis. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2020, **1864**(2): 129338
- [15] Inagaki K, Satoh T, Yagi-Utsumi M, *et al.* Redox-coupled structural changes of the catalytic a' domain of protein disulfide isomerase. *FEBS Lett*, 2015, **589**(19): 2690-2694
- [16] Serve O, Kamiya Y, Maeno A, *et al.* Redox-dependent domain rearrangement of protein disulfide isomerase coupled with exposure of its substrate-binding hydrophobic surface. *J Mol Biol*, 2010, **396**(2): 361-374
- [17] Yagi-Utsumi M, Satoh T, Kato K. Structural basis of redox-dependent substrate binding of protein disulfide isomerase. *Sci Rep*, 2015, **5**: 13909
- [18] Wang C, Chen S H, Wang X, *et al.* Plasticity of human protein disulfide isomerase evidence for mobility around the x-linker region and its functional significance. *J Biol Chem*, 2010, **285**(35): 26788-26797
- [19] Bekendam R H, Bendapudi P K, Lin L, *et al.* A substrate-driven allosteric switch that enhances PDI catalytic activity. *Nat Commun*, 2016, **7**: 12579
- [20] Flaumenhaft R. Advances in vascular thiol isomerase function. *Curr Opin Hematol*, 2017, **24**(5): 439-445
- [21] Biterova E I, Isupov M N, Keegan R M, *et al.* The crystal structure of human microsomal triglyceride transfer protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, **116**(35): 17251-17260
- [22] Okumura M, Noi K, Kanemura S, *et al.* Dynamic assembly of protein disulfide isomerase in catalysis of oxidative folding. *Nat Chem Biol*, 2019, **15**(5): 499-509
- [23] Matsusaki M, Kanemura S, Kinoshita M, *et al.* The protein disulfide isomerase family: from proteostasis to pathogenesis. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2020, **1864**(2): 129338
- [24] Hatahet F, Ruddock L W. Protein disulfide isomerase: a critical evaluation of its function in disulfide bond formation. *Antioxid Redox Sign*, 2009, **11**(11): 2807-2850
- [25] Tsai B, Rodighiero C, Lencer W I, *et al.* Protein disulfide isomerase acts as a redox-dependent chaperone to unfold cholera toxin. *Cell*, 2001, **104**(6): 937-948
- [26] Wang L, Wang X, Wang C C. Protein disulfide-isomerase, a folding catalyst and a redox-regulated chaperone. *Free Radical Bio Med*, 2015, **83**: 305-313
- [27] Flaumenhaft R, Furie B. Vascular thiol isomerases. *Blood*, 2016, **128**(7): 893-901
- [28] Bell S E, Shah C M, Gordge M P. Protein disulfide-isomerase mediates delivery of nitric oxide redox derivatives into platelets. *Biochem J*, 2007, **403**(2): 283-288
- [29] Freedman R B. Protein disulfide isomerase - multiple roles in the modification of nascent secretory proteins. *Cell*, 1989, **57**(7): 1069-1072
- [30] Bekendam R H, Iyu D, Passam F, *et al.* Protein disulfide isomerase regulation by nitric oxide maintains vascular quiescence and controls thrombus formation. *J Thromb Haemost*, 2018, **16**(11): 2322-2335
- [31] Flaumenhaft R. Protein disulfide isomerase as an antithrombotic target. *Trends Cardiovasc Med*, 2013, **23**(7): 264-268
- [32] Uehara T, Nakamura T, Yao D D, *et al.* S-Nitrosylated protein-disulphide isomerase links protein misfolding to neurodegeneration. *Nature*, 2006, **441**(7092): 513-517
- [33] Laurindo F R, Pescatore L A, Fernandes D C. Protein disulfide isomerase in redox cell signaling and homeostasis. *Free Radic Biol Med*, 2012, **52**(9): 1954-1969
- [34] Parakh S, Atkin J D. Novel roles for protein disulphide isomerase in disease states: a double edged sword? *Front Cell Dev Biol*, 2015, **3**: 30
- [35] Rutkowski D T, Kaufman R J. A trip to the ER: coping with stress. *Trends Cell Biol*, 2004, **14**(1): 20-28
- [36] Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, **8**(7): 519-529
- [37] Samanta S, Tamura S, Dubeau L, *et al.* Clinicopathological significance of endoplasmic reticulum stress proteins in ovarian carcinoma. 2020, **10**(1): 1-12
- [38] Bartkowiak K, Effenberger K E, Harder S, *et al.* Discovery of a novel unfolded protein response phenotype of cancer stem/progenitor cells from the bone marrow of breast cancer patients. *J Proteome Res*, 2010, **9**(6): 3158-3168
- [39] Luo B, Lee A S. The critical roles of endoplasmic reticulum chaperones and unfolded protein response in tumorigenesis and anticancer therapies. *Oncogene*, 2013, **32**(7): 805-818
- [40] Lee E J B R. Emerging roles of protein disulfide isomerase in cancer. 2017, **50**(8): 401-410
- [41] Grek C, Townsend D. Protein disulfide isomerase superfamily in disease and the regulation of apoptosis. 2014, **1**(1): 4-17
- [42] Yang S, Shergalis A, Lu D, *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of novel allosteric protein disulfide isomerase inhibitors. *J Med Chem*, 2019, **62**(7): 3447-3474
- [43] Robinson R M, Reyes L, Duncan R M, *et al.* Inhibitors of the protein disulfide isomerase family for the treatment of multiple myeloma. *Leukemia*, 2019, **33**(4): 1011-1022
- [44] Goplen D, Wang J, Enger P O, *et al.* Protein disulfide isomerase expression is related to the invasive properties of malignant glioma. *Cancer Res*, 2006, **66**(20): 9895-9902
- [45] Willems S H, Tape C J, Stanley P L, *et al.* Thiol isomerases negatively regulate the cellular shedding activity of ADAM17.

- Biochem J, 2010, **428**(3): 439-450
- [46] Bargsted L, Hetz C, Matus S. ERp57 in neurodegeneration and regeneration. *Neural Regen Res*, 2016, **11**(2): 232-233
- [47] Ross C A, Tabrizi S J. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol*, 2011, **10**(1): 83-98
- [48] Hoffstrom B G, Kaplan A, Letso R, *et al.* Inhibitors of protein disulfide isomerase suppress apoptosis induced by misfolded proteins. *Nat Chem Biol*, 2010, **6**(12): 900-906
- [49] Woehlbier U, Colombo A, Saaranen M J, *et al.* ALS-linked protein disulfide isomerase variants cause motor dysfunction. *EMBO J*, 2016, **35**(8): 845-865
- [50] Cho J, Furie B C, Coughlin S R, *et al.* A critical role for extracellular protein disulfide isomerase during thrombus formation in mice. *J Clin Invest*, 2008, **118**(3): 1123-1131
- [51] Asch E, Podack E. Vitronectin binds to activated human platelets and plays a role in platelet-aggregation. *J Clin Invest*, 1990, **85**(5): 1372-1378
- [52] Choi H, Aboufatova K, Pownall H J, *et al.* Shear-induced disulfide bond formation regulates adhesion activity of von Willebrand factor. *J Biol Chem*, 2007, **282**(49): 35604-35611
- [53] Langenbach K J, Sottile J. Identification of protein-disulfide isomerase activity in fibronectin. *J Biol Chem*, 1999, **274**(11): 7032-7038
- [54] Essex D W. Redox control of platelet function. *Antioxid Redox Sign*, 2009, **11**(5): 1191-1225
- [55] Stopa J D, Neuberg D, Puligandla M, *et al.* Protein disulfide isomerase inhibition blocks thrombin generation in humans by interfering with platelet factor V activation. *Jci Insight*, 2017, **2**(1): e89373
- [56] Chen K, Lin Y, Detwiler T C. Protein disulfide isomerase activity is released by activated platelets. *Blood*, 1992, **79**(9): 2226-2228
- [57] Chen K, Detwiler T C, Essex D W. Characterization of protein disulfide-isomerase released from activated platelets. *Br J Haematol*, 1995, **90**(2): 425-431
- [58] Furie B, Furie B C. Formation of the Clot. *Thromb Res*, 2012, **130**: S44-S46.
- [59] Zhou J S, Wu Y, Wang L, *et al.* The C-terminal CGHC motif of protein disulfide isomerase supports thrombosis. *J Clin Invest*, 2015, **125**(12): 4391-4406
- [60] Bowley S R, Fang C, Merrill-Skoloff G, *et al.* Protein disulfide isomerase secretion following vascular injury initiates a regulatory pathway for thrombus formation. *Nat Commun*, 2017, **8**: 14151
- [61] Langer F, Ruf W. Synergies of phosphatidylserine and protein disulfide isomerase in tissue factor activation. *Thromb Haemost*, 2014, **111**(4): 590-597
- [62] Yamashita K M, Alves A F, Barbaro K C, *et al.* Bothrops jararaca venom metalloproteinases are essential for coagulopathy and increase plasma tissue factor levels during envenomation. *Plos Neglect Trop D*, 2014, **8**(5): e2814
- [63] Mandel R, Ryser H J P, Ghani F, *et al.* Inhibition of a reductive function of the plasma-membrane by bacitracin and antibodies against protein disulfide-isomerase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, **90**(9): 4112-4116
- [64] Karala A R, Ruddock L W. Bacitracin is not a specific inhibitor of protein disulfide isomerase. *FEBS J*, 2010, **277**(11): 2454-2462
- [65] Roth R A. Bacitracin: an inhibitor of the insulin degrading activity of glutathione-insulin transhydrogenase. *Biochem Biophys Res Commun*, 1981, **98**(2): 431-438
- [66] Kaetzel C S, Rao C K, Lamm M E. Protein disulfide-isomerase from human-placenta and rat-liver - purification and immunological characterization with monoclonal-antibodies. *Biochem J*, 1987, **241**(1): 39-47
- [67] Wu Y, Ahmad S S, Zhou J, *et al.* The disulfide isomerase ERp57 mediates platelet aggregation, hemostasis, and thrombosis. *Blood*, 2012, **119**(7): 1737-1746
- [68] Jasuja R, Passam F H, Kennedy D R, *et al.* Protein disulfide isomerase inhibitors constitute a new class of antithrombotic agents. *J Clin Invest*, 2012, **122**(6): 2104-2113
- [69] Lin L, Gopal S, Sharda A, *et al.* Quercetin-3-rutinoside inhibits protein disulfide isomerase by binding to its b' x domain. *J Biol Chem*, 2015, **290**(39): 23543-23552
- [70] Raturi A, Mutus B. Characterization of redox state and reductase activity of protein disulfide isomerase under different redox environments using a sensitive fluorescent assay. *Free Radical Biol Med*, 2007, **43**(1): 62-70
- [71] Zwicker J I, Schlechter B L, Stopa J D, *et al.* Targeting protein disulfide isomerase with the flavonoid isoquercetin to improve hypercoagulability in advanced cancer. *Jci Insight*, 2019, **4**(4): e125851
- [72] Stopa J D, Zwicker J I. The intersection of protein disulfide isomerase and cancer associated thrombosis. *Thromb Res*, 2018, **164 Suppl 1**: S130-S135
- [73] Gaspar R S, Da Silva S A, Stapleton J, *et al.* Myricetin, the main flavonoid in syzygium cumini leaf, is a novel inhibitor of platelet thiol isomerases PDI and ERp5. *Front Pharmacol*, 2019, **10**: 1678
- [74] Khodier C, Verplank L, Nag P P, *et al.* Identification of ML359 as a small molecule inhibitor of protein disulfide isomerase [M]. Probe reports from the NIH molecular libraries program. Bethesda (MD). 2010
- [75] Bendapudi P K, Bekendam R H, Lin L, *et al.* ML359, a small molecule inhibitor of protein disulfide isomerase that prevents thrombus formation and inhibits oxidoreductase but not transnitrosylase activity. *Blood*, 2014, **124**(21): 2880
- [76] Banerjee R, Pace N J, Brown D R, *et al.* 1,3,5-triazine as a modular scaffold for covalent inhibitors with streamlined target identification. *J Am Chem Soc*, 2013, **135**(7): 2497-2500
- [77] Ge J Y, Zhang C J, Li L, *et al.* Small molecule probe suitable for in situ profiling and inhibition of protein disulfide isomerase. *ACS Chem Biol*, 2013, **8**(11): 2577-2585
- [78] Kyani A, Tamura S, Yang S, *et al.* Discovery and mechanistic elucidation of a class of protein disulfide isomerase inhibitors for the treatment of glioblastoma. *ChemMedChem*, 2018, **13**(2): 164-177

- [79] Xu S L, Butkevich A N, Yamada R, *et al.* Discovery of an orally active small-molecule irreversible inhibitor of protein disulfide isomerase for ovarian cancer treatment. *P Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(40): 16348-16353
- [80] Yamada R, Cao X F, Butkevich A N, *et al.* Discovery and preclinical evaluation of a novel class of cytotoxic propynoic acid carbamoyl methyl amides (PACMAs). *J Med Chem*, 2011, **54**(8): 2902-2914
- [81] Vatolin S, Phillips J G, Jha B K, *et al.* Novel protein disulfide isomerase inhibitor with anticancer activity in multiple myeloma. *Cancer Res*, 2016, **76**(11): 3340-3350
- [82] Allimuthu D, Adams D J. 2-chloropropionamide as a low-reactivity electrophile for irreversible small-molecule probe identification. *Acs Chem Biol*, 2017, **12**(8): 2124-2131
- [83] Robinson R M, Reyes L, Duncan R M, *et al.* Tuning isoform selectivity and bortezomib sensitivity with a new class of alkenyl indene PDI inhibitor. *Eur J Med Chem*, 2020, **186**: 111906
- [84] Hoffstrom B G, Kaplan A, Letso R, *et al.* Inhibitors of protein disulfide isomerase suppress apoptosis induced by misfolded proteins. *Nat Chem Biol*, 2010, **6**(12): 900-906
- [85] Kaplan A, Gaschler M M, Dunn D E, *et al.* Small molecule-induced oxidation of protein disulfide isomerase is neuroprotective. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, **112**(17): E2245-E2252
- [86] Zhou X, Li G, Kaplan A, *et al.* Small molecule modulator of protein disulfide isomerase attenuates mutant huntingtin toxicity and inhibits endoplasmic reticulum stress in a mouse model of Huntington's disease. *Hum Mol Genet*, 2018, **27**(9): 1545-1555
- [87] Li L, Liu J, Ding Y Q, *et al.* Design, synthesis and evaluation of protein disulfide isomerase inhibitors with nitric oxide releasing activity. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, **30**(3): 126898
- [88] Cole K S, Grandjean J M D, Chen K, *et al.* Characterization of an a-site selective protein disulfide isomerase A1 inhibitor. *Biochemistry-Us*, 2018, **57**(13): 2035-2043
- [89] Khan M M G, Simizu S, Lai N S, *et al.* Discovery of a small molecule PDI inhibitor that inhibits reduction of HIV-1 envelope glycoprotein gp120. *ACS Chem Biol*, 2011, **6**(3): 245-251
- [90] Sousa H R, Gaspar R S, Sena E M L, *et al.* Novel antiplatelet role for a protein disulfide isomerase-targeted peptide: evidence of covalent binding to the C-terminal CGHC redox motif. *J Thromb Haemost*, 2017, **15**(4): 774-784
- [91] Wang L, Essex D W. A new antithrombotic strategy: inhibition of the C-terminal active site of protein disulfide isomerase. *J Thromb Haemost*, 2017, **15**(4): 770-773
- [92] De A P a M, Verissimo-Filho S, Guimaraes L L, *et al.* Protein disulfide isomerase redox-dependent association with p47(phox): evidence for an organizer role in leukocyte NADPH oxidase activation. *J Leukoc Biol*, 2011, **90**(4): 799-810
- [93] Edman J C, Ellis L, Blacher R W, *et al.* Sequence of protein disulfide isomerase and implications of its relationship to thioredoxin. *Nature*, 1985, **317**(6034): 267-270

Progress in the Structural Studies and Inhibitor Development of Protein Disulfide Isomerase^{*}

LIANG Cheng-Hui¹⁾, CHEN Dan²⁾, LIAO Xin-Yuan²⁾, JIANG Long-Guang²⁾,
YUAN Cai^{1)**}, HUANG Ming-Dong^{2)**}

¹⁾College of Biological Science and Engineering, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China;

²⁾College of Chemistry, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China)

Abstract Protein disulfide isomerase (PDI) can catalyze the formation, breakage and rearrangement of disulfide bonds, and promote protein folding, which is essential to stabilize the three-dimensional structure of proteins. The dysregulation of PDI expression or enzyme activity is closely related to a series of diseases, such as cancer, neurodegenerative diseases, and thrombosis. In this review, we summarized the structure of PDI, its relationship with diseases and the research progress of its inhibitors. We also pointed out the current problems and the development direction of PDI inhibitors, which will provide references for its further research.

Key words protein disulfide isomerase, structure, function, inhibitor

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0065

* This work was supported by grants from the National Key R&D Program (2017YFE0103200) and Fujian Provincial Natural Science Foundation Project (2018J01897).

** Corresponding author.

Tel: 8659122867972

YUAN Cai. E-mail: cyuan@fzu.edu.cn

HUANG Ming-Dong. E-mail: HMD_lab@fzu.edu.cn

Received: March 13, 2020 Accepted: May 8, 2020