



潜在性药物靶点 PARP16 的研究进展*

吴见乐^{1,2)**} 卢小路^{2)**} 边水根³⁾ 朱金妹⁴⁾ 张进⁵⁾ 江峰^{2)***} 李健^{2)***}⁽¹⁾ 赣南医学院康复学院, 赣州 341000; ⁽²⁾ 赣南医学院药学院, 赣州 341000; ⁽³⁾ 赣南医学院第一附属医院, 赣州 341000;⁽⁴⁾ 大余县人民医院, 赣州 341500; ⁽⁵⁾ 南昌大学基础医学院, 南昌 330031)

摘要 PARP16 属于聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 家族成员, 是一种单 ADP-核糖基转移酶, 与其他家族成员不同, 它是位于内质网的锚定跨膜蛋白。内质网未折叠蛋白反应期间, 会激活内质网的两个压力传感器 PERK 和 IRE1 α , PARP16 在这个过程中发挥着重要功能。通过对它们单 ADP-核糖基化, 激活其生物活性而对癌症、心血管疾病以及囊性纤维化等疾病进行调节, 使 PARP16 成为癌症、心血管疾病等人类重大疾病极具潜力的重要药物靶点。本文主要综述 PARP16 已解析的结构和功能、相关的疾病以及已有的小分子抑制剂。

关键词 PARP16, 内质网应激, 单 ADP-核糖基化, 小分子抑制剂

中图分类号 R9, R33

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0103

PARP16 (也称为 diphtheria toxin-like ART15, ARTD15) 是单 ADP-核糖基转移酶^[1], 其功能是通过底物 NAD⁺ 催化, 然后将单个 ADP-核糖转移到靶蛋白的特定氨基酸残基上^[2]。PARP16 可以通过对靶蛋白修饰, 改变其生物活性, 参与机体内许多细胞的调节, 从而影响癌症、囊性纤维化、心血管疾病等的发生与发展。近年来针对 PARP16 的小分子抑制剂不断出现, 表明 PARP16 作为一个潜在性的药物靶点已经成为研究热点。本文主要综述 PARP16 目前已解析的结构、相关疾病以及已有的小分子抑制剂, 展望 PARP16 作为潜在药物靶点的未来发展方向。

1 PARP16 的催化结构域

PARP16 与聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly (adenosinediphosphate-ribose) polymerase, PARP) 家族的其他成员相比, 有两个明显不同的特征: a. PARP16 是位于内质网的膜锚定蛋白; b. 它是唯一已知有 C 端跨膜区和 N 端胞质催化结构域家族成员^[1, 3]。作为已发现的 PARP 家族成员中分子质量最小的一员, PARP16 含有 322 个氨基酸。其 N 端区域 (氨基酸 1~280) 位于细胞质, C 端尾部 (氨基酸 300~322) 位于内质网腔跨膜区^[3]。

Karlberg 等^[2] 解析了 PARP16 的晶体结构, 结构表明 PARP16 的 N 端催化结构域是由 6 个 α 螺旋形成的不规则束状结构, 与其他 PARP 家族成员的催化结构域氨基酸序列同源性不高。在结构上 PARP16 由 3 个部分组成, 分别为螺旋结构域 (helical domain, HD; 氨基酸 5~91)、ADP-核糖基转移酶催化结构域 (ADP-ribosyltransferase, ART; 氨基酸 94~279) 以及跨膜区 (transmembrane motif, TM; 氨基酸 288~308)^[2] (图 1a)。大多数 PARP 家族成员的 ART 结构域中有一个与烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺) 的结合位点, 叫做组氨酸-酪氨酸-谷氨酸 (H-Y-E) 基序, 而 PARP16 的 H-Y-E 基序中没有谷氨酸 (E), 与 NAD⁺ 的结合位点是组氨酸 H152, 酪氨酸 Y182 和 Y254^[2, 4]。研究发现, PARP 家族成员中多 ADP-核糖基转移酶的 HD 有参

* 国家自然科学基金 (81402850, 21961003), 江西省自然科学基金 (20192BAB2015114), 江西省“双千计划” (Jxsp2018106059, Jxsp2019101064) 和江西省重点研发计划 (20203BBG73063) 资助项目。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

李健 Tel: 13816999346, E-mail: rmsl_2040@163.com

江峰 Tel: 18606626235, E-mail: jiangfenghz@163.com

收稿日期: 2021-04-19, 接受日期: 2021-06-08

与到与NAD⁺的结合过程中, 比如PARP1/2/3的HD靠近其ART结合位点并且在上方, 从而阻止与NAD⁺的结合^[5-7]。Karlberg等^[2]解析的PARP16晶体结构表明, PARP16的HD不靠近NAD⁺的结合位点, 因此他们提出了两个关于HD可能参与到NAD⁺结合的过程: a. PARP16 ART中 $\alpha 2$ 和 $\beta 3$ 链的

氨基酸(Y193、I208)与PARP16 HD的 $\alpha 2'$ 链氨基酸之间形成的疏水作用, 从而影响其与NAD⁺的结合; b. PARP16 HD中的 $\alpha 2'$ 链氨基酸与ART中的环-螺旋-环基序通过疏水作用堆积在ART的 $\alpha 1$ 链, 从而影响二者的结合。

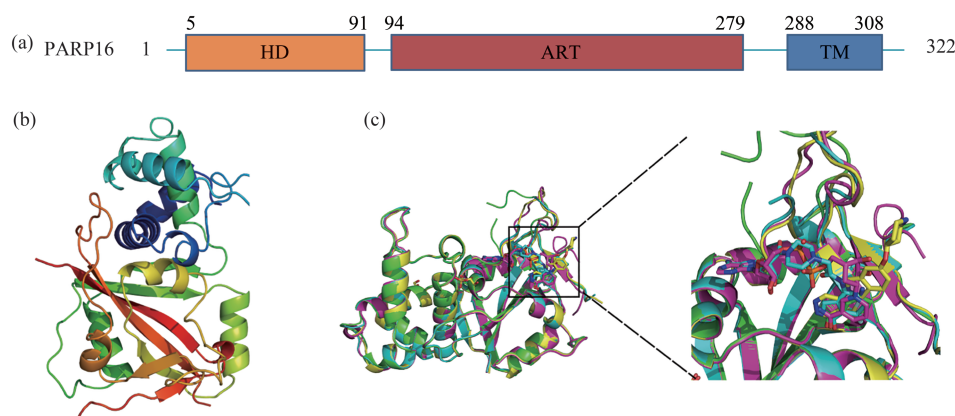


Fig. 1 Structure of PARP16

图1 PARP16的结构

(a) PARP16的结构域排布。(b) PARP16的晶体结构。(c) PARP16的晶体结构D-loop放大示意图。

2 PARP16的功能与其所介导的相关疾病

PARP家族成员的主要功能是将细胞中NAD⁺的ADP-核糖转移到靶蛋白的氨基酸残基上, 其连接方式主要是通过酯键。一般来说, 将转移一个ADP-核糖的PARP家族成员称为单ADP-核糖基转移酶, 转移多个相同的ADP-核糖形成聚腺苷二磷酸核糖(Poly(ADP-ribose)PAR)链称为多ADP-核糖转移基转移酶^[8-10]。而PARP16属于单ADP-核糖基转移酶, 可将内质网应激信号传给NAD⁺, 与NAD⁺的结合位点是由其催化结构域中的H152、Y182和Y254构成^[2]。PARP16的C端是发挥上述功能所必要的, 它可以将信号转移到胞质催化结构域, 然后再传导给下游信号分子^[1]。与其他单ADP-核糖基转移酶不同, PARP16并不是将ADP-核糖转移到靶蛋白的精氨酸或半胱氨酸残基^[3], 其靶蛋白的特定氨基酸主要是天冬氨酸(D)、谷氨酸及酪氨酸^[8]。PARP16可以激活由内质网应激下引起的未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)的两个压力传感器: 蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)和肌醇需求酶1 α (IRE1 α)^[1]。通过对其ADP-核糖基化使葡萄糖调节蛋白78(GPR78/BiP)从内质网腔内分离, 从而

使PERK和IRE1 α 发生磷酸化^[11-12]。同时PARP16还参与对核转运蛋白 $\beta 1$ (Kap $\beta 1$)、血管内皮生长因子(VEGF)、血管紧张素II(AngII)的单ADP-核糖基化^[13-15]。通过对上述靶蛋白的修饰, PARP16参与了肿瘤、高血压等疾病的发生与发展。

2.1 PARP16与癌症等疾病密切相关

越来越多的证据表明, 内质网应激是调节多种癌症的关键因素之一, 其中IER1 α 和PERK分别参与乳腺癌、肝癌和大肠癌等疾病的调节^[16-18]。当内质网腔内未折叠或者折叠错误的蛋白质增多时, 就会引起内质网应激, 当内质网应激时间正常时, 机体中的UPR通过ATF6、PERK和IRE1 α 三个压力传感器来维护内质网腔内的蛋白质稳态^[19]。但如果内质网应激过强或者时间过长就导致UPR无法维护内质网腔内蛋白质稳态, 使UPR通过上述三个压力传感器传导给下游凋亡信号通路, 将保护细胞机制转变为细胞凋亡机制, 这是调节癌细胞进程的关键因素之一^[20]。PARP16可以通过对UPR压力传感器PERK和IRE1 α 的单ADP-核糖基化从而调节内质网应激, 影响癌症的进程^[1, 21]。此外, PARP16还参与对Kap $\beta 1$ 的单ADP-核糖基化, 有相关研究发现, Kap $\beta 1$ 与核转运蛋白 α (Kap α)以及核定位序列(nuclear localization sequence, NLS)

组成复合物将肿瘤抑制因子P53通过核孔复合体运输到细胞核;而Kap β 1作为P53核导入的关键因素,当其活性发生改变可能会导致P53的细胞内定位发生错误,从而影响机体肿瘤细胞的进程。因此PARP16可通过对Kap β 1活性的调节而对肿瘤的发生与发展产生影响^[14]。

2.2 PARP16与心血管疾病密切相关

研究表明,导致动脉粥样硬化、高血压和缺血性心脏病等心血管疾病的重要因素之一是血管内皮细胞衰老和内质网应激^[22-23]。AngII作为导致动脉粥样硬化和高血压的主要激素,可以促进血管内皮细胞衰老和内质网应激^[24-25]。Yang等^[13]的研究表明,PARP16作为上游信号分子可以调节AngII活性以及内质网应激,从而影响心血管疾病。他们还发现,Smyd3作为一种赖氨酸甲基转移酶,通过结合到PARP16基因的启动子区,然后增加PARP16的活性从而增强AngII的活性^[13]。除此之外,血管内皮生长因子(VEGF)也是上述心血管疾病的重要影响因素之一,其功能是通过促进血管生成从而调节血管张力以及压力^[26]。VEGF的生物活性在多个水平上受到严格控制,包括涉及翻译后修饰的过程,其中ADP-核糖基化是影响VEGF生物活性的最重要因素之一^[27-28]。由于VEGF是在内质网和高尔基体进行加工和修饰,PARP16在内质网中对VEGF先进行单ADP-核糖基化,这是VEGF进行多ADP-核糖基化的先决条件,之后位于高尔基体的端锚聚合酶(TNKS2多ADP-核糖转移酶)再对VEGF进行多ADP-核糖基化^[29]。因此,VEGF的ADP-核糖基化由PARP16和TNKS2共同介导,PARP16可能通过调节VEGF的活性从而影响心血管疾病^[15]。

2.3 PARP16介导囊性纤维化疾病

囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)是一种致死性的遗传疾病,最常见的原因是由囊性纤维化跨膜调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)中的基因片段F508del突变引起的^[30]。据表明,UPR中压力传感器IRE1 α 的活性与CF存在密切关系^[31],当CFTR发生突变时就会导致氯离子通道发生失常,引起机体内大量未折叠或者折叠错误的蛋白质进入内质网腔内^[32-33]。从而导致IRE1 α 的核糖核酸内切酶活性被激活,并通过XBP1信号通路来维持内质网蛋白质稳态平衡^[34]。但是由于IRE1 α 活性过强而导致机体内的巨噬细胞糖酵解速率、ATP消耗以及代谢

增加造成机体能量消耗过大^[35]。因此,机体较长时间处于能量不足就会引起以慢性疲劳、营养不良和呼吸衰竭为特征的囊性纤维化疾病^[32]。Carlile等^[31]的研究发现,PARP16可以通过对IRE1 α 单ADP-核糖基化增强其活性,参与内质网应激去调节CF的进程,表明其可能通过参与IRE1 α -XBP1信号通路从而介导CF疾病。

3 PARP16的小分子抑制剂及其晶体结构研究

目前发现,PARP家族成员的多个抑制剂,这些抑制剂大多是关于聚腺苷二磷酸核糖基化转移酶小分子抑制剂。比如已经通过临床试验而获批上市的PARP1和PARP2抑制剂(奥拉帕利、鲁卡帕尼、尼拉帕利、他拉唑帕尼和氟唑帕利^[36]),以及靶向PARP16的抑制剂Latondine衍生物和EGCG等^[31, 37-38](图2)。在PDB蛋白质结构数据库中也有PARP16的4个小分子抑制剂,其与PARP16之间形成的结合口袋和表面静电势分布已被解析(图3)。

3.1 PARP16与小分子抑制剂的共结晶结构

Karlberg等^[2]在2012年解析了PARP16与3-氨基苯甲酰胺的晶体结构(PDB: 4F0D,图4a),结构表明:PARP16中G153与该化合物分别形成2.6 Å和3.2 Å的氢键作用力,而其H152、Y193与该化合物则形成范德华力。结构表明,PARP16与NAD⁺结合的H-Y-E基序的第3个氨基酸被Y254取代,其作用是稳定两者的结合中间体,说明PARP16具有ADP-核糖转移酶活性,可被PARP抑制剂烟酰胺类似物抑制。

Karlberg等在2018年解析了PARP16与2-[4-[(2S,3S,4R,5R)-5-(6-氨基嘌呤-9-基)-3,4-双(氧化烷基)氧杂戊-2-基]羰基哌嗪-1-基]-N-(1-氧化亚烷基-2,3-二氢异吲哚-4-基)乙酰的晶体结构(PDB: 6HXR,图4b),结构表明:该化合物与PARP16 H152形成2.7 Å的氢键作用力、与Y153分别形成2.9 Å和3.1 Å的两对氢键、与S154侧链形成2.7 Å的氢键、与S161分别形成2.9 Å和3.3 Å的两对氢键作用力、与G166形成2.8 Å的氢键作用力、与H168侧链形成3.1 Å的氢键作用力。

Karlberg等在2018年还解析了PARP16与碳烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的晶体结构(PDB: 6HXS,图4c),结构表明:该化合物与PARP16 S154的侧链形成2.8 Å的氢键、与S161形成两对分别为

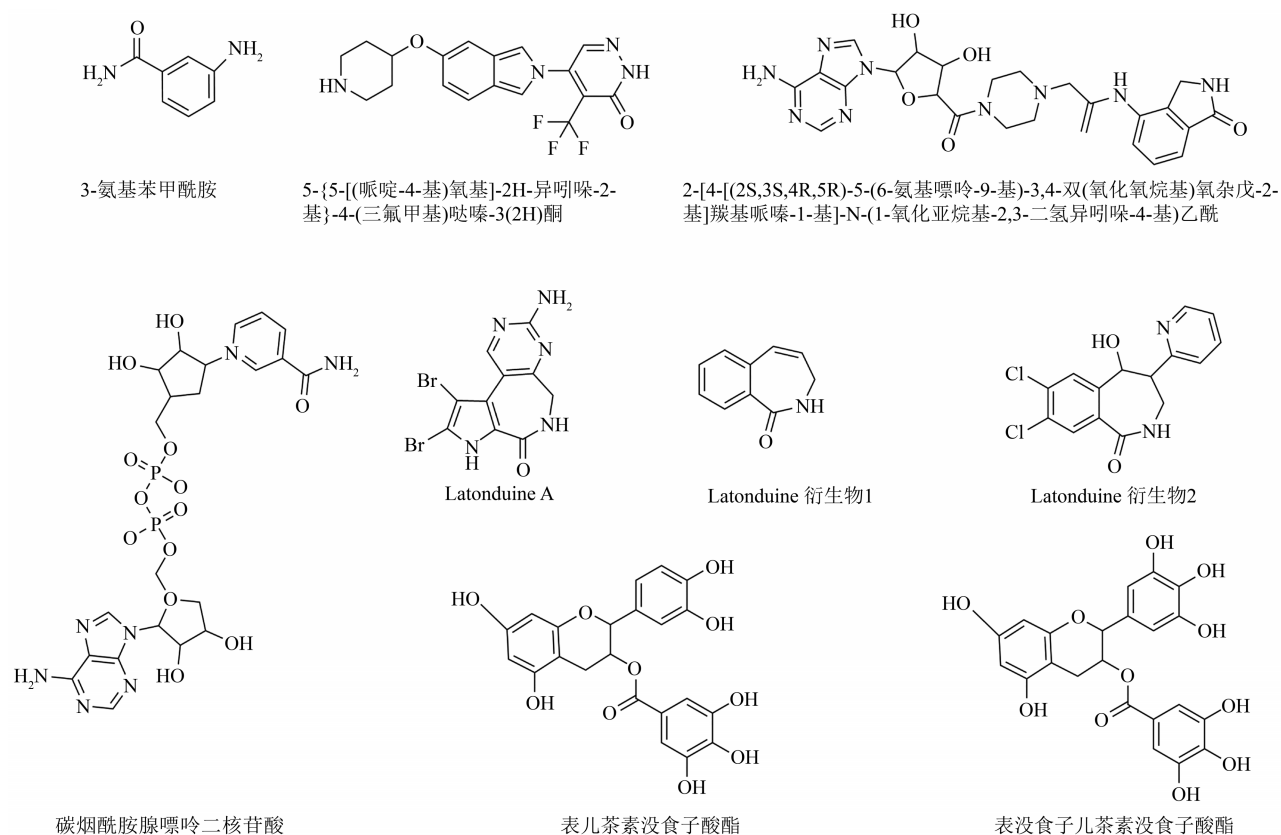


Fig. 2 Small molecule inhibitors of PARP16

图2 PARP16的小分子抑制剂

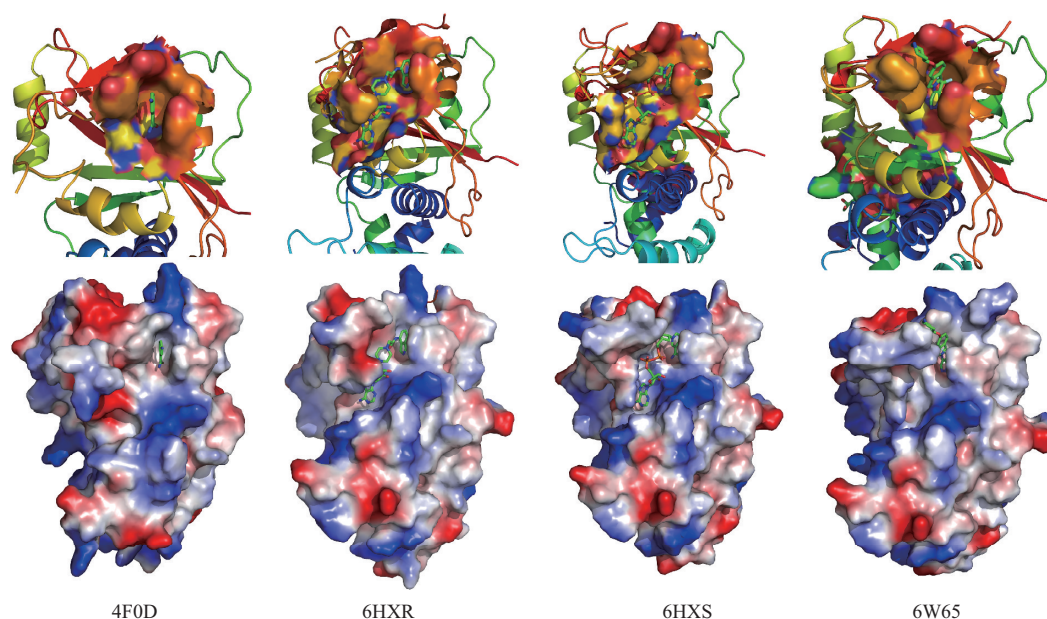


Fig. 3 Binding pockets and electrostatic potential surface distribution of PARP16-inhibitors

图3 PARP16与抑制剂的结合口袋和表面静电势分布

红色表示负电荷，蓝色表示正电荷，PARP16的抑制剂以棒状形式显示。

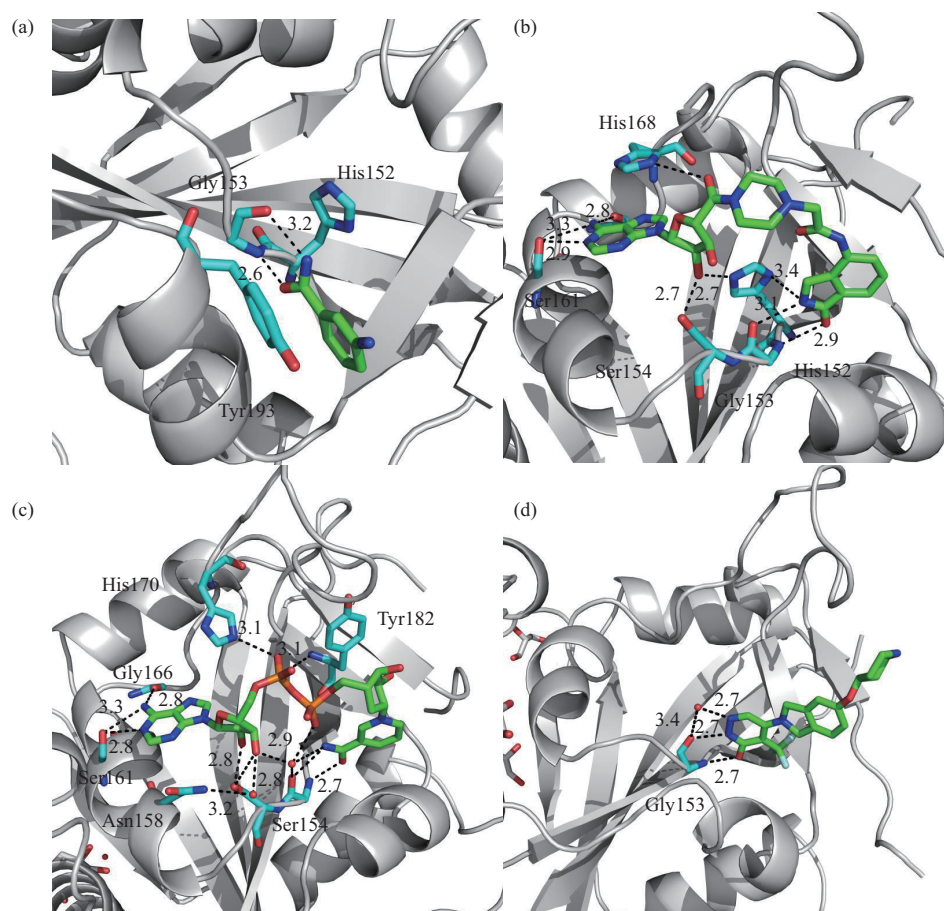


Fig. 4 Structures of PARP16 with small molecule inhibitors

图4 小分子抑制剂与PARP16的结构

(a) PARP16与3-氨基苯甲酰胺 (3AB) 的结构。(b) PARP16与2-[4-[(2S,3S,4R,5R)-5-(6-氨基嘌呤-9-基)-3,4-双(氧化氧烷基)氧杂戊-2-基]苯基]哌嗪-1-基]-N-(1-氧化亚烷基-2,3-二氢异吲哚-4-基)乙酰(UHB)的结结构。(c) PARP16与碳酰胺腺嘌呤二核苷酸 (CNA) 的结构。(d) PARP16与5-[5-[(嘧啶-4-基)氧基]-2H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)吡嗪-3(2H)酮(T9D)的结构。

2.8 Å 和 3.3 Å 的氢键、与 G166 形成 2.8 Å 的氢键作用力、与 H170 的侧链形成 3.1 Å 的氢键作用力、与 PARP16 N158、Y182 形成水介导的氢键相互作用力。

Wigle 等^[39] 在 2020 年解析了 PARP16 与 5-[5-[(嘧啶-4-基)氧基]-2H-异吲哚-2-基]-4-(三氟甲基)吡嗪-3(2H)酮 (RBN01086) 的晶体结构 (PDB: 6W65, 图 4d), 结构表明: 该化合物与 PARP16 主要通过 G153 进行结合, 与 G153 形成两对 2.7 Å 的直接氢键作用力和一对水介导的氢键。

PARP16 与这些小分子抑制剂的结构解析和研究在分子水平阐述了它们的分子机理和构效关系, 为进一步研发出亲和力强、特异性高、副作用小的抑制剂提供了坚实的结构基础。

3.2 Latondaine 衍生物

Carlile 等^[31] 发现, Latondaine 衍生物对引起 CF 的基因片段 F508del-CFTR 校正具有较好的效果, 其主要作用是通过抑制 PARP3、PARP16 的活性从而介导 CF^[37, 40]。他们通过比较发现, MCG315 (图 2 Latondaine 衍生物 1) 体外抑制的校正效果最好, 其中 MCG315 对抑制 PARP16 的活性达到 97%。主要原因是 PARP16 与 ADP 结合位点酰胺口袋由亮氨酸 (L) 和酪氨酸组成, 形成的略大口袋能够让 MCG315 更深地嵌入^[31]。之后 Centko 等^[37] 比较了不同的 Latondaine 衍生物在体外分别对 PARP3 以及 PARP16 的抑制, 发现了对 PARP16 更强的抑制剂。在检测中, 发现 Latondaine A 与 Latondaine 衍生物 2 (图 2) 有相似的 IC_{50} 值 (分别为 10.427 $\mu\text{mol/L}$ 、60.362 $\mu\text{mol/L}$), 在体外

LatonduinA 对 PARP16 的活性抑制达到 95%, Latonduline 衍生物 2 对 PARP16 的抑制几乎达到 100%。他们还指出, 虽然 Latonduline 衍生物 2 对 PARP16 的抑制性较好, 但治疗 CF 需要同时抑制 PARP3 与 PARP16 的活性, Latonduline 衍生物如 MCG315 与鲁玛卡托 (VX809) 结合可能是治疗 CF 的一种最佳手段^[37]。

3.3 表没食子儿茶素没食子酸酯 (EGCG)

绿茶中丰富的表儿茶素没食子酸酯 (ECG) 和表没食子儿茶素没食子酸酯 (EGCG) (图2) 具有广泛的药理学作用, 如化学预防、抗癌、抗感染等^[41-42]。吴家雪研究团队^[38]通过筛选多种抑制 PARP16 活性的化合物发现, ECG 的抑制效果较好, 在体外能够完全抑制 PARP16, 表明 ECG 是其潜在抑制剂。后来, 该研究团队使用朗缪尔反应模型拟合结合曲线, 根据其结合动力学常数发现, PARP16 分别与 ECG 和 EGCG 结合时, 其解离常数 (K_d) 分别为 3.41 nmol/L 和 6.16 nmol/L, 表明其与 ECG 和 EGCG 都具有高亲和力。ECG 和 EGCG 在体外对 PARP16 的 IC_{50} 分别为 47.18 μ mol/L 和 14.52 μ mol/L。因此, 他们认为 EGCG 是 PARP16 更好的潜在抑制剂。研究也表明, EGCG 作为一种潜在的抑制剂, 通过对 PARP16 活性抑制介导癌细胞的凋亡。先前的研究发现, 由于在人体肠道容易被吸收, 口服单纯的 EGCG 会导致其生物利用度很低^[43]。Gan 等^[44]发现, EGCG 与一些天然小分子比如姜黄素、人参二醇、紫檀芪、槲皮素结合时会增加其在机体的生物利用度, 从而更有效地抑制癌细胞增殖。因此, 未来将诱导内质网应激的药物或者一些其他天然小分子与 EGCG 相结合可能成为治疗肿瘤的一种有效方法^[38]。

4 展 望

近年来, 研究人员对于 PARP16 通过参与内质网应激和核质运输而调节癌症、CF 和心血管疾病等进行了许多的研究和深入探索。本课题组对于 PARP16 在内质网应激的信号转导通路也进行了初步研究, 但对于怎样将应激信号转导给下游信号分子这一具体通路尚未完全了解, 比如 PARP16 通过 PERK 和 IRE1 α 这两个压力传感器介导癌症等疾病的作用机制。目前, PARP16 抑制剂的研发正在逐渐成为药物研发的热点, PARP16 可以与 ADP-核糖基化酶的典型抑制剂 3-氨基苯甲酰胺结合, 这为接下来研究人员了解其烟酰胺亚位点, 从而开发下一

代关于烟酰胺模拟物抑制剂提供了一个很好的思路。同时, 由于 PARP16 的抑制剂不断地涌现, 研究人员发现其抑制剂与一些小分子化合物相结合治疗相关疾病具有较好的效果。比如 EGCG 与天然小分子相结合对于治疗肿瘤取得较好的疗效, 这为 PARP16 抑制剂在未来治疗癌症以及心血管疾病提供了一个非常好的方向。另外, PARP16 还可以与其他 PARP 家族成员一起参与多种疾病调节, 比如 CF, 表明 PARP 家族成员在机体中协同参与了多种细胞生命进程。

参 考 文 献

- [1] Jwa M, Chang P. PARP16 is a tail-anchored endoplasmic reticulum protein required for the PERK- and IRE1 α -mediated unfolded protein response. *Nat Cell Biol*, 2012, **14**(11): 1223-1230
- [2] Karlberg T, Thorsell A G, Kallas A, *et al*. Crystal structure of human ADP-ribose transferase ARTD15/PARP16 reveals a novel putative regulatory domain. *J Biol Chem*, 2012, **287**(29): 24077-24081
- [3] Di Paola S, Micaroni M, Di Tullio G, *et al*. PARP16/ARTD15 is a novel endoplasmic-reticulum-associated mono-ADP-ribosyltransferase that interacts with, and modifies karyopherin- β 1. *PLoS One*, 2012, **7**(6): e37352
- [4] Barkauskaite E, Jankevicius G, Ahel I. Structures and mechanisms of enzymes employed in the synthesis and degradation of PARP-dependent protein ADP-ribosylation. *Mol Cell*, 2015, **58**(6): 935-946
- [5] Oliver A W, Ame J C, Roe S M, *et al*. Crystal structure of the catalytic fragment of murine poly(ADP-ribose) polymerase-2. *Nucleic Acids Res*, 2004, **32**(2): 456-464
- [6] Lehtio L, Jemth A S, Collins R, *et al*. Structural basis for inhibitor specificity in human poly(ADP-ribose) polymerase-3. *J Med Chem*, 2009, **52**(9): 3108-3111
- [7] Ruf A, Mennissier De Murcia J, De Murcia G, *et al*. Structure of the catalytic fragment of poly(AD-ribose) polymerase from chicken. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**(15): 7481-7485
- [8] Vyas S, Matic I, Uchima L, *et al*. Family-wide analysis of poly (ADP-ribose) polymerase activity. *Nat Commun*, 2014, **5**: 4426
- [9] Hou W H, Chen S H, Yu X. Poly-ADPribosylation in DNA damage response and cancer therapy. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2019, **780**: 82-91
- [10] Gupte R, Liu Z, Kraus W L. PARPs and ADP-ribosylation: recent advances linking molecular functions to biological outcomes. *Genes Dev*, 2017, **31**(2): 101-126
- [11] Oikawa D, Kimata Y, Kohno K, *et al*. Activation of mammalian IRE1 α upon ER stress depends on dissociation of BiP rather than on direct interaction with unfolded proteins. *Exp Cell Res*, 2009, **315**(15): 2496-2504
- [12] Bertolotti A, Zhang Y, Hendershot L M, *et al*. Dynamic interaction of BiP and ER stress transducers in the unfolded-protein response.

- Nat Cell Biol, 2000, **2**(6): 326-332
- [13] Yang D, Wang Q, Wei G, *et al.* Smyd3-PARP16 axis accelerates unfolded protein response and vascular aging. *Aging*, 2020, **12**(21): 21423-21445
- [14] Di Girolamo M. Regulation of nucleocytoplasmic transport by ADP-ribosylation: the emerging role of karyopherin- β 1 mono-ADP-ribosylation by ARTD15. *Curr Topics Microbiol Immunol*, 2015, **384**: 189-209
- [15] Kunhiraman H, Ramachandran V, Edatt L, *et al.* Regulation of poly ADP-ribosylation of VEGF by an interplay between PARP-16 and TNKS-2. *Mol Cell Biochem*, 2020, **471**(1-2): 15-27
- [16] Koong A C, Chauhan V, Romero-Ramirez L. Targeting XBP-1 as a novel anti-cancer strategy. *Cancer Biol Ther*, 2006, **5**(7): 756-759
- [17] Bi M, Naczki C, Koritzinsky M, *et al.* ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth. *EMBO J*, 2005, **24**(19): 3470-3481
- [18] Kim C, Kim B. Anti-cancer natural products and their bioactive compounds inducing ER stress-mediated apoptosis: a review. *Nutrients*, 2018, **10**(8): 1021
- [19] Frakes A E, Dillin A. The UPR(ER): sensor and coordinator of organismal homeostasis. *Mol Cell*, 2017, **66**(6): 761-771
- [20] Urrea H, Dufey E, Lisbona F, *et al.* When ER stress reaches a dead end. *Biochim Biophys Acta*, 2013, **1833**(12): 3507-3517
- [21] Scarpa E S, Fabrizio G, Di Girolamo M. A role of intracellular mono-ADP-ribosylation in cancer biology. *FEBS J*, 2013, **280**(15): 3551-3562
- [22] Pluquet O, Pourtier A, Abbadie C. The unfolded protein response and cellular senescence. A review in the theme: cellular mechanisms of endoplasmic reticulum stress signaling in health and disease. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, **308**(6): C415-C425
- [23] Choy K W, Murugan D, Mustafa M R. Natural products targeting ER stress pathway for the treatment cardiovascular diseases. *Pharmacol Res*, 2018, **132**: 119-129
- [24] Abbas M, Jesel L, Auger C, *et al.* Endothelial microparticles from acute coronary syndrome patients induce premature coronary artery endothelial cell aging and thrombogenicity: role of the ang II/AT1 receptor/NADPH oxidase-mediated activation of MAPKs and PI3-kinase pathways. *Circulation*, 2017, **135**(3): 280-296
- [25] Zhou T, Zhang M, Zhao L, *et al.* Activation of Nrf2 contributes to the protective effect of Exendin-4 against angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell senescence. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, **311**(4): C572-C582
- [26] Zarbin M A. Anti-VEGF agents and the risk of arteriothrombotic events. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2018, **7**(1): 63-67
- [27] Neufeld G, Tessler S, Gitay-Goren H, *et al.* Vascular endothelial growth factor and its receptors. *Prog Growth Factor Res*, 1994, **5**(1): 89-97
- [28] Kumar V B, Viji R I, Kiran M S, *et al.* Endothelial cell response to lactate: implication of PAR modification of VEGF. *J Cell Physiol*, 2007, **211**(2): 477-485
- [29] Lyons R J, Deane R, Lynch D K, *et al.* Identification of a novel human tankyrase through its interaction with the adaptor protein Grb14. *J Biol Chem*, 2001, **276**(20): 17172-17180
- [30] Birault V, Solari R, Hanrahan J, *et al.* Correctors of the basic trafficking defect of the mutant F508del-CFTR that causes cystic fibrosis. *Curr Opin Chem Biol*, 2013, **17**(3): 353-360
- [31] Carlile G W, Robert R, Matthes E, *et al.* Latonduine analogs restore F508del-cystic fibrosis transmembrane conductance regulator trafficking through the modulation of poly-ADP ribose polymerase 3 and poly-ADP ribose polymerase 16 Activity. *Mol Pharmacol*, 2016, **90**(2): 65-79
- [32] Radlović N. Cystic fibrosis. *Srp Arh Celok Lek*, 2012, **140**(3-4): 244-249
- [33] Gentzsch M, Mall M A. Ion channel modulators in cystic fibrosis. *Chest*, 2018, **154**(2): 383-393
- [34] Ribeiro C M, Lubamba B A. Role of IRE1 α /XBP-1 in cystic fibrosis airway inflammation. *Int J Mol Sci*, 2017, **18**(1): 118
- [35] Lara-Reyna S, Scambler T, Holbrook J, *et al.* Metabolic reprogramming of cystic fibrosis macrophages *via* the IRE1 α arm of the unfolded protein response results in exacerbated inflammation. *Front Immunol*, 2019, **10**: 1789
- [36] Kumar C, Rani N, Velan Lakshmi P T, *et al.* A comprehensive look of poly(ADP-ribose) polymerase inhibition strategies and future directions for cancer therapy. *Future Med Chem*, 2017, **9**(1): 37-60
- [37] Centko R M, Carlile G W, Barne I, *et al.* Combination of selective PARP3 and PARP16 inhibitory analogues of latonduine acorrects F508del-CFTR trafficking. *ACS Omega*, 2020, **5**(40): 25593-25604
- [38] Wang J, Zhu C, Song D, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate enhances ER stress-induced cancer cell apoptosis by directly targeting PARP16 activity. *Cell Death Dis*, 2017, **3**: 17034
- [39] Wigle T J, Blackwell D J, Schenkel L B, *et al.* *In Vitro* and cellular probes to study PARP enzyme target engagement. *Cell Chem Biol*, 2020, **27**(7): 877-887
- [40] Carlile G W, Keyzers R A, Teske K A, *et al.* Correction of F508del-CFTR trafficking by the sponge alkaloid latonduine is modulated by interaction with PARP. *Chem Biol*, 2012, **19**(10): 1288-1299
- [41] Steinmann J, Buer J, Pietschmann T, *et al.* Anti-infective properties of epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a component of green tea. *Br J Pharmacol*, 2013, **168**(5): 1059-1073
- [42] Kim H S, Quon M J, Kim J A. New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties; lessons from the green tea polyphenol, epigallocatechin 3-gallate. *Redox Biol*, 2014, **2**: 187-195
- [43] Kale A, Gawande S, Kotwal S, *et al.* Studies on the effects of oral administration of nutrient mixture, quercetin and red onions on the bioavailability of epigallocatechin gallate from green tea extract. *Phytother Res*, 2010, **24**(S1): S48-S55
- [44] Gan R Y, Li H B, Sui Z Q, *et al.* Absorption, metabolism, anti-cancer effect and molecular targets of epigallocatechin gallate (EGCG): an updated review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, **58**(6): 924-941

Research Progress of Potential Drug Target PARP16*

WU Jian-Le^{1,2)**}, LU Xiao-Lu^{2)**}, BIAN Shui-Gen³⁾, ZHU Jin-Mei⁴⁾, ZHANG Jin⁵⁾,
JIANG Feng^{2)***}, LI Jian^{2)***}

⁽¹⁾College of Rehabilitation, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China;

⁽²⁾College of Pharmaceutical Sciences, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China;

⁽³⁾First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China;

⁽⁴⁾Dayu County People Hospital, Ganzhou 341500, China;

⁽⁵⁾School of Basic Medical Sciences, Nanchang University, Nanchang 330031, China)

Abstract PARP16 is a mono-ADP ribotransferase belonging to the members of the poly(ADP-ribose) polymerases (PARPs) family, unlike other family members, it is an anchored transmembrane protein located in the endoplasmic reticulum. During the unfolding protein reaction of the endoplasmic reticulum, the two pressure sensors PERK and IRE1 α of the endoplasmic reticulum will be activated, and PARP16 plays an important role in this process. Through their single ADP-ribosylation and activating biological activity, PARP16 can regulate cancer, cardiovascular diseases and cystic fibrosis, which make it become a great potential drug target for major human diseases such as cancer and cardiovascular disease. This article mainly describes the structures and function of PARP16, related diseases mediated, and small molecule inhibitors.

Key words PARP16, endoplasmic reticulum stress, mono-ADP ribosyltransferase, small molecule inhibitor

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0103

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81402850, 21961003), Natural Science Foundation of Jiangxi Province (20192BAB205114), "Double Thousand Plan" in JiangXi Province (Jxsq2018106059, Jxsq2019101064), Jiangxi Key Research and Development Plan Program (20203BBG73063).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

LI Jian. Tel: 86-13816999346, E-mail: rmsl_2040@163.com

JIANG Feng. Tel: 86-18606626235, E-mail: jiangfenghz@163.com

Received: April 19, 2021 Accepted: June 8, 2021