

# 用于新型治疗策略的 代谢靶标

药物靶点参考指南





## 细胞代谢 — 药物发现的新途径

药物靶点鉴定是发现和开发安全有效疗法的关键步骤。能量代谢通常被认为仅提供“管家”功能，但是现在正成为影响许多细胞功能的关键因素。代谢功能障碍也与越来越多的不同疾病状态相关。因此，研究调控能量代谢的基因、蛋白质和通路是一种有希望用于开发各种疾病新型治疗策略的新途径。

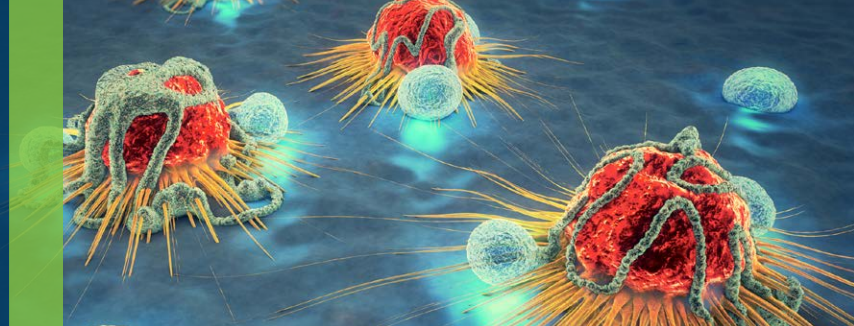
这一简便的参考指南提供了影响以下关键疾病领域的代谢靶标示例：

- 癌症和免疫肿瘤学
- 神经退行性疾病
- 获得性代谢紊乱，包括糖尿病和心血管疾病

我们希望本指南能够激发您通过能量代谢这一全新视角重新审视治疗策略。如需了解如何将用于测量能量代谢的安捷伦解决方案纳入您的靶标鉴定工作流程，请单击此处：

[www.agilent.com/chem/drugdiscovery-cellmetabolism](http://www.agilent.com/chem/drugdiscovery-cellmetabolism)

# 癌症和免疫肿瘤学



能量代谢的改变现已被视为癌症的标志<sup>48</sup>。因此，对影响代谢通路的靶标的鉴定为可能有效的癌症疗法提供了关键见解。

研究人员在确定癌细胞中的药物靶点方面已经取得了重大进展，其中着重强调了代谢中间体是癌症药物发现中的关键靶标。

## 靶标：致癌基因、相关分子靶点和和代谢通路

致癌基因负责将癌细胞能量代谢改编为倾向于生物质积累和糖酵解能量产生，而非非增殖性细胞中发生的线粒体能量产生。致癌基因通路中间体（包括基因、蛋白质和酶）代表了有前景的癌症治疗靶标。

## 靶标：营养物质输送和利用

为支持生物质积累，癌细胞增加了对肿瘤微环境中的底物和营养物的摄取。潜在的代谢靶标主要能够抑制或激活与底物和营养物质输送或利用相关的基因、蛋白质和通路。

## 靶标：免疫肿瘤学

肿瘤微环境中包括一系列不同的细胞类型，包括基质成纤维细胞、神经胶质细胞、巨噬细胞、骨髓衍生的肿瘤抑制细胞以及肿瘤耐受的 T 细胞和 B 细胞，这些细胞可以驱动或抑制肿瘤的形成和维持。代谢在免疫肿瘤学中驱动免疫细胞激活、增殖、归趋和功能，使代谢中间体成为肿瘤微环境中的关键靶标。

# 癌症和免疫肿瘤学

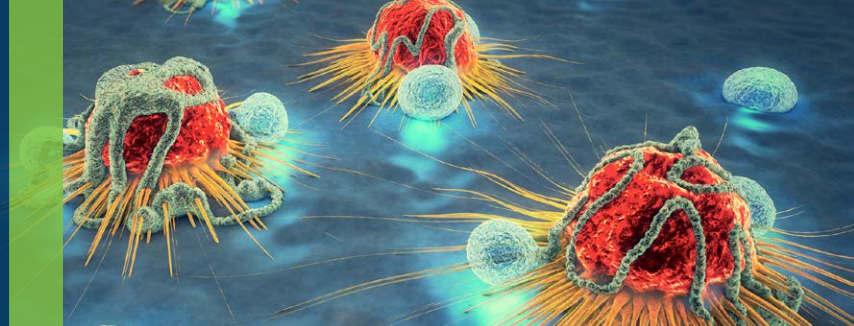
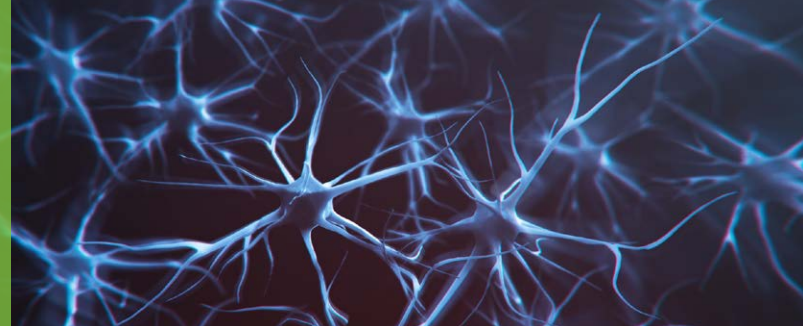


表 1 列出了几种有癌症治疗前景的代谢靶标。这些代谢靶标的开发阶段和有效性范围从临床前延伸到临床以及临床后，并代表了药物靶点鉴定和验证的机会区域。

靶标 ID	通路/功能	描述	参考文献
GLUT1	糖酵解, 葡萄糖转运	葡萄糖转运蛋白	1
xCT	谷氨酰胺, 谷氨酸代谢 — 胱氨酸获得, 用于 GSH 合成	由 SLC7A11 基因编码的胱氨酸-谷氨酸逆向转运蛋白	2
MCT1	乳酸代谢	由 SLC16A1 基因编码的单羧酸转运蛋白	3-5
GAPDH	糖酵解	糖酵解酶	6
LDHA	糖酵解, NAD/NADH 平衡	糖酵解酶, 催化丙酮酸-乳酸转化	7-12
GLS	谷氨酰胺代谢	酰胺水解酶, 催化谷氨酰胺-谷氨酸转化	13-17
CPT1	长链脂肪酸转运/氧化	线粒体酶, 催化长链脂肪酰辅酶 A 的酰基从辅酶 A 转移到左旋肉碱	18
PDK1	丙酮酸代谢/氧化	激酶, 调节 PDH	19
MGLL	脂肪酸合成	催化脂肪酸合成	20
HIF1	调节中枢低氧反应	低氧诱导转录因子	21
mTOR	调节细胞增殖、转录、翻译和自噬	由 MTOR 基因编码的激酶	22-23

有癌症治疗前景的代谢靶标

# 神经退行性疾病



线粒体功能障碍已被认为是导致神经退行性疾病的最常见原因，其主要与呼吸功能障碍 (OXPHOS) 和通路中间体相关<sup>49</sup>。鉴定影响线粒体代谢功能的特定蛋白质，有助于了解神经退行性疾病的潜在药物靶点。

线粒体是负责产生能量 (ATP) 和调节对细胞稳态至关重要的其他几个过程的细胞“发电厂”。神经细胞的能量需求高，且具有有限的再生能力；因此，这些细胞的存活高度依赖线粒体功能。事实上，越来越多的证据表明，线粒体蛋白和线粒体功能障碍是神经退行性疾病发病的原因，包括阿尔兹海默病、帕金森病、亨廷顿氏病和肌萎缩侧索硬化症 (ALS)。

## 靶标：线粒体功能障碍中的线粒体蛋白和中间体

测量代谢通路活性和中间体的研究表明，线粒体功能障碍是引起神经退行性疾病的主要原因。代谢靶标和关键驱动因素归因于：遗传突变 (mtDNA 突变)、线粒体膜通透性和膜电位破坏、线粒体融合或裂变破坏、蛋白质和离子稳态受损、活性氧或者有毒聚集体的积累以及线粒体自噬功能失调。

# 神经退行性疾病

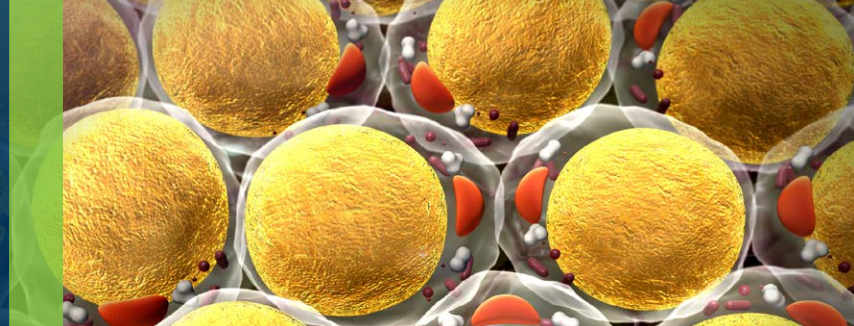


表 2 列出了一些已作为神经退行性疾病的潜在靶点得到研究的线粒体蛋白质。与神经退行性疾病中的其他药物靶点相比，线粒体蛋白代表了相对较新的药物开发靶点。尽管以线粒体蛋白为靶点的疗法进入临床试验阶段的很少，但它们代表了一个有前景的新靶点领域。

靶标 ID	通路/功能	描述	疾病	参考文献
CypD	线粒体功能/健康	肽基脯氨酰异构酶 F，在线粒体膜通透性转换过程（mPTP 形成）中与线粒体内膜结合	阿尔兹海默病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化症 (ALS)	24–26
PINK1	Pink1/Parkin 通路，线粒体自噬	线粒体特异性激酶 PTEN 诱导激酶 1	帕金森病	27
LRRK2	细胞质 GTP 酶和激酶活性	富亮氨酸重复受体激酶家族的成员	帕金森病	28–30
Drp-1	线粒体自噬	调节线粒体分裂的 GTP 酶	帕金森病	31–32
DJ-1	细胞氧化应激反应	氧化还原敏感分子伴侣/氧化应激传感器，由 PARK7 基因编码	帕金森病	33
ABAD	异亮氨酸、支链脂肪酸、外源性物质、性激素和神经活性类固醇的氧化	由 HSD17B10 基因编码的线粒体酶	阿尔茨海默病	34–37
MPC	丙酮酸氧化	线粒体丙酮酸载体	由兴奋性损伤引起的神经退化	38
SOD1	细胞中 ROS 的破坏	可溶性细胞质和线粒体膜间隙酶，由 SOD1 编码	肌萎缩侧索硬化症 (ALS)	39–40

有前景的神经退行性疾病代谢靶标的示例

# 糖尿病、心血管病及其他获得性代谢紊乱



营养物质过剩和压力过大的相关环境因素是肥胖的主要驱动因素，进一步导致并发症的出现，包括 2 型糖尿病和心血管疾病。调控代谢靶标以恢复能量稳态平衡至“正常”，代表了用于逆转或预防这些破坏性综合征有前景的治疗策略。

不同组织使用不同的营养物质来满足它们的能量需求。过量营养物质和底物可用性或长期暴露于错误的底物平衡会产生一系列影响，包括脂肪组织增加、炎症和胰岛素抵抗。鉴定具有能量底物摄取和利用活性的蛋白质（包括代谢通路和中间体）是潜在的药物靶点来源。

## 靶标：脂质与葡萄糖代谢和胰岛素抵抗

作为能量来源的脂质代谢和葡萄糖代谢之间存在负反馈。脂肪酸氧化与葡萄糖氧化（包括线粒体解偶联减少）之间的能量平衡受能量底物摄取和利用中的活跃蛋白质的影响。

# 糖尿病、心血管病及其他获得性代谢紊乱

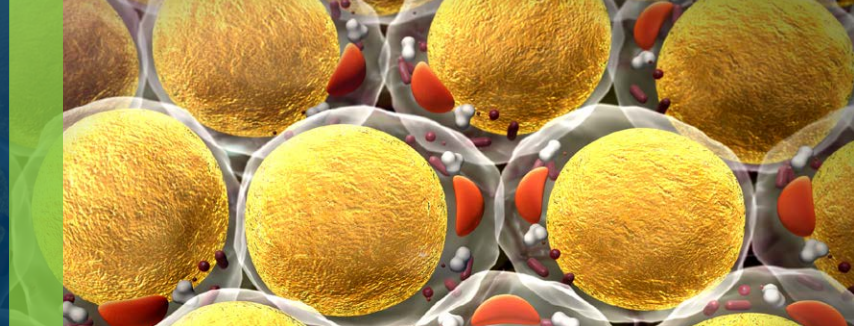


表 3 列出了先前已作为与肥胖、糖尿病和心血管疾病相关代谢紊乱的潜在靶标得到研究的蛋白质。

靶标 ID	通路/功能	描述	参考文献
PPAR $\alpha$	控制参与脂肪酸摄取和细胞内转运、脂肪酸氧化、脂肪生成、生酮作用和脂蛋白/胆固醇代谢（在脂肪细胞中）的（肝）基因的表达	配体活化的核受体/转录因子	41
PPAR $\gamma$	调节 ADD、功能、胰岛素敏感性、脂肪生成、脂质储存和葡萄糖代谢	配体活化的核受体/转录因子	42
AMPK	AMPK 活化刺激肝/骨骼脂肪酸氧化、酮生成和葡萄糖摄取，抑制 FA 合成、脂肪生成，并调控胰岛素分泌	ADP 活化的蛋白激酶，是细胞能量稳态中的关键酶	43
GLUT4	糖酵解/葡萄糖氧化	胰岛素调节的葡萄糖转运蛋白	44、45
CPT1	长链脂肪酸转运/氧化	线粒体酶，催化长链脂肪酰辅酶 A 的酰基从辅酶 A 转移到左旋肉碱	43
MPC	丙酮酸氧化	线粒体丙酮酸载体，调节能量平衡和代谢特征的治疗靶标	46
UCP	ETC/OXPHOS	棕色脂肪组织中的线粒体蛋白，从 OXPHOS 中解偶联 ETC	47

用于糖尿病、心血管和其他获得性代谢紊乱的有前景代谢靶标的示例



## 实用资料

**DrugBank** 数据库是一个公共数据库，提供独特的生物信息学和化学信息学资源，将详细的药物数据与完善的药物靶点信息相结合。

**治疗靶标数据库 (TTD)** 是一个公共数据库，提供有关已知和已探索的治疗蛋白质和核酸靶标、靶向疾病、通路信息以及针对这些靶标的相应药物的信息。

**CenterWatch** 是一个临床试验数据库，基于当前的临床试验确定药物开发的趋势。

**KEGG 疾病数据库**包括一系列疾病条目，仅关注干扰因素，提供对大多数疾病来说未知的分子网络的详细信息。



# 引用参考文献

1. Chan, D.A. et al. (2011) Targeting GLUT1 and the Warburg effect in renal cell carcinoma by chemical synthetic lethality. *Sci. Transl. Med.* 3, 94ra70
2. Timmerman, L.A. et al. (2013) Glutamine sensitivity analysis identifies the xCT antiporter as a common triple-negative breast tumor therapeutic target. *Cancer Cell.* 24, 450–465
3. Polanski, R. et al. (2014) Activity of the monocarboxylate transporter 1 inhibitor AZD3965 in small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 20, 926–937
4. Birsoy, K. et al. (2013) MCT1-mediated transport of a toxic molecule is an effective strategy for targeting glycolytic tumors. *Nature Genet.* 45, 104–108
5. Sonveaux, P. et al. (2008) Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. *J. Clin. Invest.* 118, 3930–3942
6. Ganapathy-Kanniappan, S. et al. (2013) Anticancer efficacy of the metabolic blocker 3-bromopyruvate: specific molecular targeting. *Anticancer Res.* 33, 13–20
7. Boudreau, A. et al. (2016) Metabolic plasticity underpins innate and acquired resistance to LDHA inhibition. *Nat. Chem. Biol.* 12, 779–786
8. Cui, W. et al. (2016) Discovery of 2-((3-cyanopyridin-2-yl)thio) acetamides as human lactate dehydrogenase A inhibitors to reduce the growth of MG-63 osteosarcoma cells: virtual screening and biological validation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 26, 3984–3987
9. Billiard, J. et al. (2013) Quinoline 3-sulfonamides inhibit lactate dehydrogenase A and reverse aerobic glycolysis in cancer cells. *Cancer Metab.* 1, 1-19
10. Rai, G. et al. (2017) Discovery and optimization of potent, cell active pyrazole-based inhibitors of lactate dehydrogenase (LDH). *J. Med. Chem.* 60(22):9184-9204
11. Ward, R.A. et al. (2012) Design and synthesis of novel lactate dehydrogenase A inhibitors by fragment-based lead generation. *J. Med. Chem.* 55, 3285–3306
12. Le, A. et al. (2010) Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107, 2037–2042
13. Xiang, Y. et al. (2015) Targeted inhibition of tumor-specific glutaminase diminishes cell-autonomous tumorigenesis. *J. Clin. Invest.* 125, 2293–2306
14. Shroff, E.H. et al. (2015) MYC oncogene overexpression drives renal cell carcinoma in a mouse model through glutamine metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 112, 6539–6544
15. Gross, M.I. et al. (2014) Antitumor activity of the glutaminase inhibitor CB-839 in triple-negative breast cancer. *Mol. Cancer Ther.* 13, 890–901
16. Wang, J. B. et al. (2010) Targeting mitochondrial glutaminase activity inhibits oncogenic transformation. *Cancer Cell* 18, 207–219
17. Seltzer, M. J. et al. (2010) Inhibition of glutaminase preferentially slows growth of glioma cells with mutant IDH1. *Cancer Res.* 70, 8981–8987
18. Pike, L. S. et al. (2011) Inhibition of fatty acid oxidation by etomoxir impairs NADPH production and increases reactive oxygen species resulting in ATP depletion and cell death in human glioblastoma cells. *Biochim. Biophys. Acta* 1807, 726–734
19. Michelakis, E. D., Webster, L. & Mackey, J. R. (2008) Dichloroacetate (DCA) as a potential metabolic-targeting therapy for cancer. *Br. J. Cancer* 99, 989–994
20. Nomura, D. K. et al. (2010) Monoacylglycerol lipase regulates a fatty acid network that promotes cancer pathogenesis. *Cell* 140, 49–61
21. Wilson, W. R. & Hay, M. P. (2011) Targeting hypoxia in cancer therapy. *Nature Rev. Cancer* 11, 393–410
22. Sabatini, D. M. (2006) mTOR and cancer: insights into a complex relationship. *Nature Rev. Cancer* 6, 729–734
23. Benjamin, D. et al. (2011) Rapamycin passes the torch: a new generation of mTOR inhibitors. *Nature Rev. Drug Discov.* 10, 868–880
24. Guo, H. X. et al. (2005) Novel cyclophilin D inhibitors derived from quinoxaline exhibit highly inhibitory activity against rat mitochondrial swelling and Ca<sup>2+</sup> uptake/release. *Acta Pharmacol. Sin.* 26, 1201-1211
25. Valasani, K. R. et al. (2014) Design, synthesis, in silico and in vitro studies of novel 4-methylthiazole-5-carboxylic acid derivatives as potent anti-cancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 24(18), 4580-4585
26. Elkamhawy, A. et al. (2014) Novel quinazoline-urea analogues as modulators for Aβ-induced mitochondrial dysfunction: design, synthesis, and molecular docking study. *Med. Chem.* 84, 466-475
27. Hertz, N. T. et al. (2013) A neo-substrate that amplifies catalytic activity of parkinson's-disease-related kinase PINK1. *Cell.* 154, 737-747
28. Li, T. et al. (2015) A Novel GTP-Binding Inhibitor, FX2149, Attenuates LRRK2 Toxicity in Parkinson's Disease Models. *PLoS One.* 10, e0122461
29. Li, T. & Yang, D. et al. (2014) Novel LRRK2 GTP-binding inhibitors reduced degeneration in Parkinson's disease cell and mouse models. *Hum. Mol. Genet.* 23, 6212-6222
30. Estrada, A. A. et al. (2014) Discovery of highly potent, selective, and brain-penetrant aminopyrazole leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) small molecule inhibitors. *Med. Chem.* 57, 921-936
31. Qi, X. et al. (2013) A novel Drp1 inhibitor diminishes aberrant mitochondrial fission and neurotoxicity. *Cell Sci.* 126, 789-802
32. Lackner, L. L. & Nunnari, J. (2010) Small molecule inhibitors of mitochondrial division: tools that translate basic biological research into medicine. *Chem. Biol.* 17, 578-583
33. Kitamura, Y. et al. (2011) Neuroprotective effect of a new DJ-1-binding compound against neurodegeneration in Parkinson's disease and stroke model rats. *Mol. Neurodegener.* 6(48), 1-19
34. Kissinger, C. R. et al. (2004) Molecular dynamics simulations of the amyloid-beta binding alcohol dehydrogenase (ABAD) enzyme. *Mol. Biol.* 16(21), 9511-9518

## 引用参考文献 (续)

35. Lim, Y. A. et al. (2011) Inhibition of the mitochondrial enzyme ABAD restores the amyloid- $\beta$ -mediated deregulation of estradiol. *PLoS One*. 6, e28887
36. Valaasani, K. R. et al. (2014) Identification of human ABAD inhibitors for rescuing A $\beta$ -mediated mitochondrial dysfunction. *Curr. Alzheimer Res.* 11, 128-136
37. Ayan, D., Maltais, R., & Poirier, D. (2012) Identification of a 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 10 steroidal inhibitor: a tool to investigate the role of type 10 in Alzheimer's disease and prostate cancer. *ChemMedChem*. 7, 1181-1184
38. Divakaruni, A. S. et al. (2017) Inhibition of the mitochondrial pyruvate carrier protects from excitotoxic neuronal death. *J Cell Biol.* 4, 1091-1105
39. Kalmar, B. et al. (2008) Cellular toxicity of mutant SOD1 protein is linked to an easily soluble, non-aggregated form in vitro. *Neurobiol Dis.* 49, 49-56
40. Lange, D. J. et al. (2013) Pyrimethamine decreases levels of SOD1 in leukocytes and cerebrospinal fluid of ALS patients: a phase I pilot study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 14(3), 199-204
41. Han et al. (2017) PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part I: PPAR- $\alpha$ . *Future Cardiol.* 13(3), 259–278
42. Han, L. et al. (2017) PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- $\beta/\delta$  and PPAR- $\gamma$ . *Future Cardiol.* 13(3), 279–296
43. Fukushima, A. et al. (2015) Myocardial Energy Substrate Metabolism in Heart Failure : from Pathways to Therapeutic Targets. *Current Pharmaceutical Design.* 21, 3654-3664
44. Schreiber, I. et al. (2017) BMPs as new insulin sensitizers: enhanced glucose uptake in mature 3T3-L1 adipocytes via PPAR $\gamma$  and GLUT4 upregulation. *Sci Rep.* 7 (1), 17192
45. Bhowmik, A. & Banu, S. (2017) Therapeutic targets of type 2 diabetes: an overview. *MOJ Drug Des Develop Ther.* 1(3), 00011
46. Divakaruni, A. S. et al. (2013) Thiazolidinediones are acute, specific inhibitors of the mitochondrial pyruvate carrier. *PNAS.* 110 (14), 5422–5427
47. Samudio, I. et al. (2009) Mitochondrial Uncoupling and the Warburg Effect: Molecular Basis for the Reprogramming of Cancer Cell Metabolism. *Cancer Res.* 69(6), 2163-2166
48. Hanahan, D., & Weinberg, RA. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell.* 144(5), 646-674
49. Lee, J. (2016) Mitochondrial drug targets in neurodegenerative diseases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 26, 714–720

了解更多信息

[www.agilent.com/chem/drugdiscovery-cellmetabolism](http://www.agilent.com/chem/drugdiscovery-cellmetabolism)

实时交流

[www.agilent.com/chem/discoverXF](http://www.agilent.com/chem/discoverXF)

安捷伦客户服务中心：

免费专线：800-820-3278

400-820-3278（手机用户）

欧洲

英国 0800 096

丹麦 45 8830 5083

德国 0800 180 66 78

荷兰 0800 022 7243

其他欧盟国家 45 3136 9878

[info\\_agilent@agilent.com](mailto:info_agilent@agilent.com)

亚太地区

中国 800 820 3278

新加坡 65 6571 0888

[inquiry\\_lsca@agilent.com](mailto:inquiry_lsca@agilent.com)

仅限研究使用。不可用于诊断目的。

本文中的信息、说明和指标如有变更，恕不另行通知。

© 安捷伦科技（中国）有限公司，2018

2018年7月1日，中国出版

5994-0045ZH-CN

