

TANK 结合酶 1 小分子抑制剂的研究进展

常玉, 丁克*

(暨南大学药学院, 广东 广州 510632)

[摘要] TANK 结合酶 1 (TBK1) 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白, 在肿瘤、免疫、自噬等发生发展过程中发挥关键作用。TBK1 激酶成为肿瘤免疫的潜在治疗靶标, 但其介导的分子作用机制尚未完全明确。选择性 TBK1 小分子抑制剂的发现既能够为 TBK1 蛋白生物学功能探究提供探针工具, 同时也为肿瘤免疫治疗提供药物候选化合物。综述近年来 TBK1 在肿瘤免疫中的作用机制以及 TBK1 小分子抑制剂的研究进展。

[关键词] TBK1; 小分子抑制剂; 肿瘤免疫; 自噬

[中图分类号] R914.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2019) 07-0504-13

Recent Advances in Research on Small-molecule TBK1 Inhibitors

CHANG Yu, DING Ke

(School of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

[Abstract] TANK binding kinase 1 (TBK1), a crucial serine/threonine kinase, plays a key role in the development of tumors, immunity and autophagy. Though it has gradually become a potential target for cancer immunotherapy, its mechanism has not been fully clarified. The discovery of selective small-molecule inhibitors of TBK1 provides not only essential probe tools for exploring the biological functions of TBK1, but also drug candidates for the treatment. This paper reviews the recent advances in the research on the mechanisms of TBK1 in tumor immunity and small-molecule inhibitors against TBK1.

[Key words] TBK1; small-molecule inhibitor; tumor immunity; autophagy

TANK 结合激酶 1 (TANK binding kinase 1, TBK1) 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白, 属于非经典的 I κ B 激酶 (IKK) 家族。TBK1 通过调控干扰素调节因子 (IRF)、核因子 κ B (NF- κ B) 等多条信号通路和转录因子, 在免疫、肿瘤、炎症、代谢等疾病的发生和发展过程中发挥重要作用。作为肿瘤免疫治疗的重要潜在靶标之一, 近年来对 TBK1 的作用机制及小分子抑制剂的研究逐渐成为热点。本文针对 TBK1 在肿瘤免疫中的生物机制以及小分子抑制剂研究进展进行综述。

1 TBK1 的蛋白结构和信号通路

IKK 蛋白家族可分为经典和非经典 2 类亚型蛋白。经典的 IKK 蛋白包括 IKK α 、IKK β 、IKK γ

(又称 NEMO); 非经典的 IKK 蛋白包括 IKK ϵ 和 TBK1。TBK1 与 IKK ϵ 的氨基酸序列具有较高相似性, 其序列比对同一性高达 49%, 相似性 65%, 二者具有多种相似的生物学功能^[1-2]。尽管如此, 二者的体内分布却明显不同, TBK1 与经典的 IKK α 、IKK β 一样, 在体内各个组织和器官中广泛表达, 而 IKK ϵ 主要表达于淋巴组织、外周血淋巴细胞和胰腺^[3]。另外, 小鼠和人类的 TBK1 蛋白具有超过 99% 的同源性, 说明该蛋白在哺乳动物中高度保守^[2]。

TBK1 蛋白由 729 个氨基酸组成, 包含 4 个主要的结构域: 位于 N-端的激酶域 (kinase domain, KD, 9~301)、位于 C-端的亮氨酸拉链域 (leucine zipper, LZ, 499~527)、螺旋-环-螺旋区 (helix-loop-helix motif, HLH, 591~632) 和泛素样结构域 (ubiquitin-like domain, ULD, 305~383) (见图 1)^[1]。LZ 和 HLH 对 TBK1 蛋白的二聚化激活至关重要^[4]; ULD 是 TBK1 蛋白的主要调节区域, 调控蛋白的激活、底物结合以及下游信号通路^[5]。TBK1 通过激

接受日期: 2019-06-03

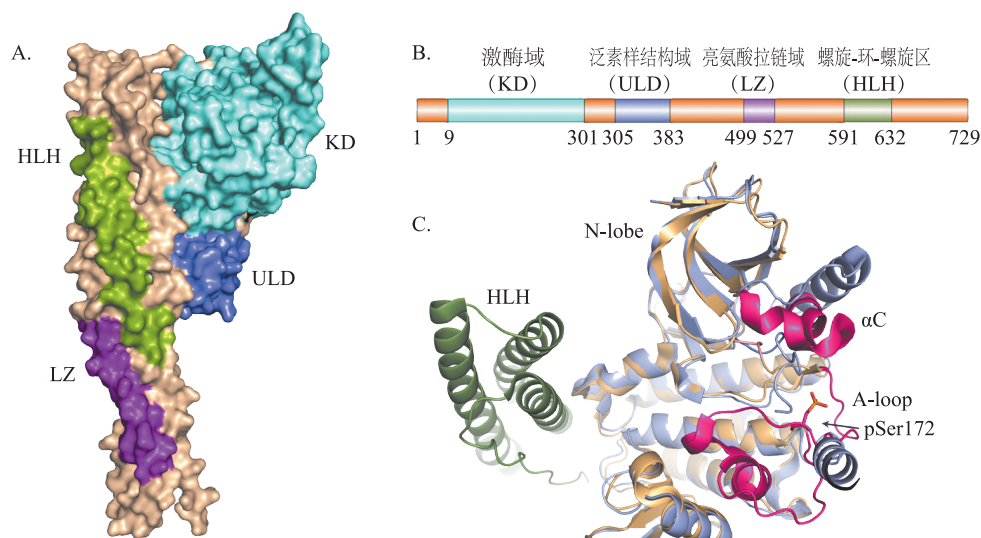
项目资助: 国家自然科学基金 (No. 81820108029; No. 81425021)

***通讯作者:** 丁克, 教授;

研究方向: 创新药物研发;

Tel: 020-85223764; **E-mail:** dingke@jnu.edu.cn

酶域第 172 位丝氨酸磷酸化而被激活^[6], 激活后的 TBK1 蛋白中 Ser172 附近 loop 区发生较大变化, 导致 α C 螺旋向口袋内发生较大扭转 (见图 1), 后口袋闭合, 而蛋白其他部分构象不发生明显改变^[6-7]。



注: A. TBK1 蛋白表面图 (PDB: 4j19); B. TBK1 氨基酸序列简图; C. 活化的 TBK1 蛋白 (黄色, PDB: 4euu) 与未活化的 TBK1 蛋白 (蓝紫色, PDB: 4j19) 叠合图, 紫红色高亮区为 TBK1 蛋白激活后主要变化区域

图 1 TBK1 蛋白结构

Figure 1 Crystal structure of TBK1

研究人员最早在小鼠体内发现, TBK1 蛋白通过与 TANK、TNF 受体相关因子 2 (TRAF2) 形成三元复合物来激活 NF- κ B 信号通路, 同时, 该三元复合物的形成对 TBK1 蛋白活化也至关重要^[2]。另外, 在对下游干扰素诱导的 IRF 家族转录因子的激活过程中, 非经典的 IKK 蛋白 TBK1 和 IKK ϵ , 比经典的 IKK 蛋白 (IKK α 和 IKK β) 具有更为重要的调节作用。TBK1 通过与其类似蛋白 IKK ϵ 形成同源二聚体进而被激活, TBK1/IKK ϵ 复合物是下游干扰素 β (IFN- β)、前列腺素 E2 (PGE2)、一氧化氮 (NO) 等转录因子表达的重要调控因子^[8-9]。TBK1 在多条细胞信号通路, 包括转录因子 NF- κ B、IRF3 通路, 以及 I 型干扰素 (IFN-I)、II 型干扰素 (IFN-II) 靶基因的调控中发挥关键作用, 与多种疾病, 特别是免疫、自噬、代谢、炎症以及肿瘤的发生发展密切相关^[10]。

当病原体侵入后, 模式识别受体 (PRRs), 如 Toll 样受体 4 (TLR4)、视黄酸诱导基因样受体 (RLRs) 和胞浆 DNA 受体等先天免疫传感器与其同源配体, 如脂多糖 (LPS)、双链 RNA 或 DNA 等相互作用, 招募 TRIF (TIR domain-containing adaptor-inducing IFN- β) 和 TRAF3, 促使 TBK1 与

其类似蛋白 IKK ϵ 或 NF- κ B 活化激酶相关蛋白 1 (NAP1) 形成复合物, 最终被激活^[11]。活化的 TBK1 进而使 IRF3 磷酸化, 导致其同源二聚化并转移至细胞核, 在细胞核内诱导抗病毒 IFN-I 和 IFN-II 表达^[12-14], 从而警告邻近细胞 (包括免疫细胞) 危险和外来入侵, 形成早期的防御反应 (见图 2)。同时, 活化的 TLR3 也能够招募其配体 TRIF、TRAF3 激活 TBK1, 从而诱导干扰素产生。除细胞膜上的 TLRs 蛋白外, 由病毒 RNA 活化的胞浆 RLRs、双链 DNA 活化的胞浆 DNA 受体环状 GMP-AMP 合成酶 (cGAS) 以及干扰素基因刺激蛋白 (STING) 启动子信号^[15-18], 都能够激活下游 TBK1 蛋白继而诱导 IRF3 活化, 在某些情况下也能够诱导 IRF7 的活化, 诱导干扰素产生^[19-20] (见图 2)。另外, TBK1 能够与同源蛋白 IKK β 二聚化, 激活下游 NF- κ B 转录因子 p50、p65, 从而导致 TNF- α 、IP-10 等多种炎症因子产生。此外, 天冬氨酸-谷氨酸-丙氨酸-天冬氨酸 (DEAD) 解螺旋酶 3 (DDX3X) 也被证实在 DNA 和病毒 RNA 识别后能够直接与小鼠巨噬细胞中的 TBK1 相互作用, 诱导 IFN- β 表达^[21]。

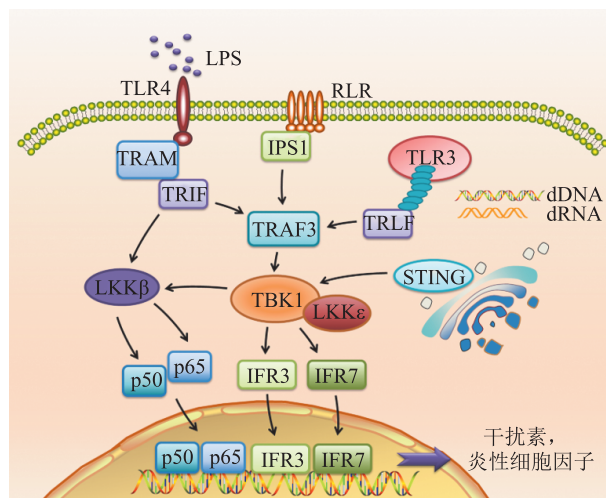


图2 TBK1介导的信号通路

Figure 2 TBK1-mediated signaling pathways

2 TBK1与肿瘤发生发展

研究表明, TBK1蛋白在多种肿瘤的发生发展中发挥重要作用^[22-24]。Barbie等^[25]发现TBK1和其诱导的NF- κ B信号传导在KRAS突变肿瘤生长中是必需的。在人肺癌细胞中,对TBK1诱导凋亡的抑制作用依赖于*Kras*致癌基因的表达, TBK1是KRAS致癌的重要合成致死因子。此外, TBK1在黑色素瘤和非小细胞肺癌(NSCLC)中也具有致癌作用^[26-27]。Eskiocak等^[26]在对耐药突变的黑色素瘤研究中发现,含有BRAF突变的对威罗非尼和曲美替尼耐药的黑色素瘤细胞对TBK1/IKK ϵ 蛋白较敏感, TBK1/IKK ϵ 抑制剂能够选择性地抑制含有BRAF耐药突变的黑色素瘤细胞活性。在黑色素瘤中, NRAS过表达会促进TBK1磷酸化激活。利用siRNA将5种不同的NRAS突变黑色素瘤细胞中TBK1敲除,能够有效地抑制黑色素瘤细胞的迁移和侵袭,相反地,持续高表达TBK1导致侵袭增加,然而在NRAS野生型黑色素瘤细胞中没有这种现象。此外, NSCLC的部分癌细胞也表现出对TBK1抑制的敏感性,这与Akt和mTORC1信号通路的激活相关^[27]。在人T细胞白血病1型病毒(HTLV-1)诱导的成人T细胞白血病(ATL)的研究中发现, TBK1/IKK ϵ 对STAT3蛋白在HTLV-1转化的T细胞中的激活至关重要,将TBK1或IKK ϵ 沉默均可导致STAT3失活,抑制白血病细胞生长^[28]。因此, TBK1/IKK ϵ

在HTLV-1转化的T细胞的生长、增殖中具有关键作用。在乳腺癌中, TBK1能够通过对其ER α 第305位丝氨酸进行磷酸化修饰,增加ER α 的转录活性,最终导致雌激素耐药产生^[29]。

功能复杂的蛋白激酶TBK1能够通过介导多条途径来驱动肿瘤生长,主要包括: TBK1与有丝分裂底物PLK1、CEP170和NUMA相互作用,促进癌细胞的细胞分裂,进而促进微管稳定性和有丝分裂; TBK1诱导癌细胞自噬,抑制引发免疫反应的多种促炎信号; TBK1还能够参与Akt/mTOR信号通路的激活,促进癌细胞存活。

2.1 TBK1与有丝分裂

据报道, TBK1能够通过直接磷酸化Akt来激活polo样激酶1(PLK1)^[27,30]。然而在人肺癌A549细胞中,敲除TBK1蛋白能抑制A549细胞生长,但不影响Akt蛋白活性^[31]。进一步对磷酸化蛋白的质谱分析表明, TBK1的敲除的确能够抑制PLK1磷酸化激活。研究还发现TBK1在体外能够诱导PLK1磷酸化, TBK1磷酸化在有丝分裂期间增加并位于中心体、有丝分裂纺锤体和中间体,对TBK1的选择性抑制或敲除能够阻断PLK1有丝分裂相关蛋白的磷酸化激活,引起纺锤体组装缺陷,抑制有丝分裂的进行^[31]。TBK1能够与中心体蛋白CEP170和有丝分裂器蛋白NuMA结合,二者均为TBK1的底物。在CEP170中心体定位、CEP170与微管解聚酶Kif2b结合以及NuMA与动力蛋白结合过程中, TBK1发挥着关键作用^[32]。此外,选择性破坏TBK1-CEP170复合物能够增加微管稳定性,引起有丝分裂缺陷,这表明TBK1是微管动力学和有丝分裂所必需的有丝分裂激酶。

2.2 TBK1与自噬

自噬是由饥饿反应诱导的在溶酶体中捕获并降解细胞内蛋白质和细胞器,回收细胞内组分以维持细胞代谢和存活的过程。自噬在控制细胞内蛋白质、细胞器的质量和数量方面起着重要的稳态作用,当自噬功能失调时,会诱发多种疾病,包括癌症^[33-34]。自噬在癌症中的作用机制很复杂,在不同的情况下分别发挥中性、促进或抑制肿瘤生长的不同生理功能,具体取决于微环境中的营养物质、微环境胁迫以

及免疫系统等^[29]。研究表明:自噬能够通过抑制p53通路,防止能量危机、细胞死亡和衰老,抗肿瘤免疫等途径促进癌症的发生发展;相反地,在肿瘤发生初期,自噬能够抑制肿瘤形成,例如在胰腺癌中,自噬能够阻止炎症反应和细胞损伤,从而抑制胰腺癌的发生发展^[35]。

TBK1能够通过多种方式参与自噬。研究表明:TBK1能够诱导自噬受体视神经蛋白第177位丝氨酸磷酸化激活,促进细胞内细菌的清除^[36-37]。另外, TBK1通过对p62/SQSTM1第403位丝氨酸磷酸化来调控自噬以及线粒体的自噬体吞噬^[38-39],而p62/SQSTM1被证实与癌症的发展相关^[40]。Wild等^[36]发现被TBK1激活的p62/SQSTM1能够通过降解STING,抑制天然免疫反应。有研究表明:在巨噬细胞中, TBK1调控p62磷酸化水平, p62是自噬清除中所必需的调控因子,在自噬成熟过程中发挥关键作用^[41]。同时,促炎细胞因子白细胞介素1 β (IL-1 β)能够诱导巨噬细胞中分枝杆菌的自噬清除,而该细胞因子IL-1 β 活性也依赖于TBK1。Yang等^[42]发现,在自噬缺失的胰腺炎小鼠模型中, TBK1蛋白磷酸化水平增加,中性粒细胞、T细胞渗透性以及PK-L1蛋白也随之上调和增加。在体外胰腺导管腺癌细胞中,由自噬抑制引起的TBK1蛋白的过度激活也能够诱导CCL5、IL-6蛋白表达上调(促进肿瘤发生)以及多种T细胞和中性粒细胞趋化因子的增加。相应地,自噬对pTBK1的降解也限制了TBK1信号传导,防止TBK1过度激活自噬并限制促炎细胞因子的产生以及中性粒细胞、T细胞的募集。自噬与TBK1之间存在负反馈调节,活化的TBK1促进PDA细胞中的基础自噬,然后在自噬过程中被降解,以限制自噬和TBK1诱导的细胞因子产生的过度激活,二者都促进肿瘤形成。研究还发现, TBK1/IKK ϵ /JAK抑制剂CYT387(momelotinib)不仅抑制自噬,还能够抑制这种反馈炎症并降低PD-L1表达,限制KRAS驱动的胰腺异常生长^[42]。

2.3 TBK1与肿瘤免疫

天然免疫感应是促进肿瘤中T细胞产生和渗透性的关键步骤。TBK1被广泛认为是天然免疫激酶,作为IFN-I反应通路中STING的跨膜蛋白刺激物的下

游蛋白。细胞内病原体感染的核酸引起STING活化,进而逐级启动下游信号,包括TBK1介导的IRF3和Stat6等,最终导致IFN-I和细胞因子产生^[19,43]。在小鼠模型中,STING的激活能够通过诱导肿瘤微环境中IFN- β 的产生,发挥抗肿瘤免疫作用。在B16黑色素瘤、4T1乳腺癌以及CT26结肠癌的小鼠模型中,瘤内注射STING激动剂环状二核苷酸衍生物均能够诱导IFN- β 、细胞因子和CD8⁺T细胞产生,抑制原发性肿瘤生长并使其消退,同时也抑制远端病变的发生,促进免疫记忆的系统性免疫应答^[44]。Woo等^[44]在该工作中强调了天然免疫调节策略的抗肿瘤功效,并暗示TBK1能够作为潜在的抗肿瘤蛋白。

与上述研究结果相反地, Xiao等^[45]发现在树突状细胞中, TBK1能够促进肿瘤生长,是抗肿瘤免疫的潜在靶标。他们通过构建选择性敲除树突状细胞中TBK1的小鼠模型(TBK1-DKO)与野生型小鼠(WT)对比发现, TBK1为树突状细胞的非必需蛋白, TBK1的特异性缺失会破坏T细胞稳态,使T细胞活化并引发自发性自身免疫;同时,皮下注射肿瘤细胞的TBK1-DKO小鼠的寿命更长,肿瘤更小,提示TBK1的特异性缺失还增强了小鼠模型中的抗肿瘤免疫力。对TBK1-DKO和WT小鼠的骨髓和脾脏对比表明,二者具有相似的外周免疫谱,说明TBK1对骨髓细胞发育不是至关重要的。然而,含有B16黑色素瘤的抗肿瘤免疫研究中,与WT小鼠相比, TBK1-DKO小鼠对肿瘤和淋巴结表现出更强的T细胞效应以及抗PD-1治疗的协同作用,并且在另外2种肿瘤细胞(EG7-OVA和EL4淋巴瘤细胞)也证实了这些结果。进一步研究表明, TBK1能够反向调节I型干扰素受体(IFNAr)诱导的下游基因,敲除IFNAr1能够抑制TBK1-DKO小鼠中异常的T细胞活化和自身免疫反应。这些研究结果证实了TBK1在树突状细胞中的促肿瘤功能, TBK1通过抑制IFNAr1信号传导以介导免疫耐受,促进肿瘤生长。

尽管上述2篇文献对TBK1在肿瘤免疫中的作用解释相互矛盾,但可以发现TBK1的生物功能在不同的癌症类型以及含有肿瘤的不同基质细胞类型中都可能不同的,目前对TBK1在肿瘤免疫研究中的具体作用机制尚未完全明确,针对评价TBK1

在某一种细胞类型和特定肿瘤中对肿瘤细胞生长的作用机制研究可能为该领域的研究方向之一。

3 TBK1 小分子抑制剂

TBK1 在肿瘤、免疫、自噬等疾病中发挥重要作用, 是多种疾病治疗的重要潜在靶标, 因此, 寻找 TBK1 小分子抑制剂具有重大意义: 一方面可以为探究 TBK1 的复杂生物学功能提供小分子探针工具; 另一方面也为相关疾病的治疗提供药物候选化合物。近年来对 TBK1 小分子抑制剂的报道逐渐增多, 但仍非常有限。已报道的 TBK1 小分子抑制剂大多具有类似骨架, 即 2-氨基嘧啶类衍生物。尽管一些化合物对 TBK1 表现出较好的体外、体内活性以及选择性, 但进一步寻找高效的选择性 TBK1 小分子抑制剂仍十分必要。

3.1 2-氨基嘧啶类 TBK1 小分子抑制剂

BX795 (**1**) 是最早被发现并申请专利保护的代
表性 TBK1 小分子抑制剂^[46], 最初作为 PDK1 抑制
剂设计而被报道^[47], 在进一步激酶活性筛选时发现,
BX795 对多种蛋白激酶均表现出高抑制活性, 其中
对 TBK1 的激酶活性 ($IC_{50}=2.3 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 比对原
靶标 PDK1 的活性 ($IC_{50}=7 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 还要强; 此
外, 对 TBK1 同源蛋白 IKK ϵ ($IC_{50}=9.5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
和 Aurora B ($IC_{50}=11 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 等表现出高抑制活
性, 类似化合物 BX320 (**2**) 对 TBK1 的抑制活性与
BX795 相当^[48]。进一步在口腔鳞状细胞癌 (OSCC)
细胞中的作用机制研究发现, BX795 能够抑制 Akt
和 NF- κ B 信号转导, 阻止细胞进入有丝分裂期, 并
增加自噬癌细胞的产生, 从而剂量依赖性地抑制癌
细胞增殖^[49]。Tu 等^[50] 成功解析了 BX795 与 TBK1
蛋白的晶体结合模式 (见图 3), BX795 结合于
TBK1 蛋白的 ATP 结合口袋并形成多组相互作用。在
铰链区, BX795 的 1-N 和 4-NH 能够与 Cys89 形成 2
个氢键, 8'-NH 与 β 1 折叠上 Leu15 的 C=O 形成氢键,
BX795 中 9'位 C=O 分别与 Ser93 和 Thr96 形成 3 组
氢键作用, 在后口袋部分, BX795 第 6''位 C=O 能
够与 Lys38 形成一对氢键。BX795 既可以结合于未
活化的 TBK1 蛋白, 也能够与活化的 TBK1 蛋白结合。
随后以 BX795 结构为基础, 研究人员又陆续优化、

报道了多种 2-氨基嘧啶类 TBK1 小分子抑制剂。

英国邓迪大学的 Clark 等^[51] 对 BX795 进行结
构优化得到化合物 MRT67307 (**3**), 其具有良好的
激酶抑制活性, 对 TBK1 和 IKK ϵ 的 IC_{50} 分别为 19
和 $160 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 而对同源蛋白 IKK α 和 IKK β 未表
现出明显的抑制活性; 与 BX795 不同, MRT67307
对 JNK 和 p38 MAPK 等蛋白也不具有抑制活性, 展
现了较好的选择性。在解析的 MRT67307 与 TBK1
蛋白晶体结构中, 2-氨基嘧啶的结构保持了化合物
在铰链区与 Cys89 形成的 2 个氢键作用, 第 6''位
C=O 与 Thr156 形成氢键, 尾部的环丁基被 DFG
区域包裹 (见图 4)^[50]。与 BX795 结构头部不同,
MRT67307 头部甲基吗啉的结构伸向溶剂域, 未与
蛋白形成多个氢键作用, 这可能是导致 MRT67307
较 BX795 活性低的原因。

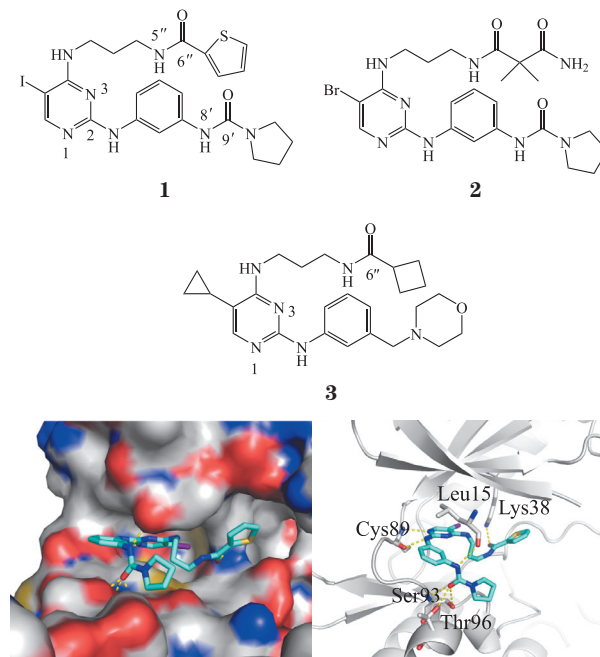


图 3 BX795 与 TBK1 共晶结构 (PDB: 4j19)

Figure 3 Co-crystal structure of BX795 with TBK1 (PD: 4j19)

Richters 等^[52] 利用活性筛选的方法获得了多个
含有嘧啶结构的 TBK1 抑制剂, 经过一系列结构优
化发现, 在嘧啶结构第 2、4、6 位带有取代基的骨
架结构有助于提高 TBK1 抑制活性, 并优选出化合
物 **4** ~ **7**, 其对 TBK1 的 IC_{50} 为 $0.06 \sim 0.38 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,
其中以含有强吸电子基团硝基的化合物 **4** 活性最优;

同时这类化合物也展现出较好的体外抗炎活性。

McIver 等^[53]报道了一系列 BX795 衍生物 (**8**~**15**) 作为 TBK1 选择性抑制剂。通过改变 5 位取代基团, 如溴、碘、脲、芳基酰胺、*N*-甲基哌啶等, 开发了 40 多种不同的 5-取代-2, 4-二氢嘧啶中间体。其中, 化合物 **11** 对 TBK1 抑制活性最强, IC_{50} 达 $2\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。化合物 **15** 也具有高抑制活性 ($IC_{50}=8\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 和选择性, 并且在人和小鼠肝微粒体中表现出较好的稳定性。此外, 化合物 **15** 还能够抑制小鼠体内 LPS 诱导的促炎细胞因子释放。

Scripps 研究所报道了以 2-氨基-4-(3-氰基-4H-吡咯烷) 苯基-嘧啶的刚性结构为骨架的一类 2-氨基嘧啶类 TBK1 小分子抑制剂^[54]。他们以 JNK 抑制剂 SR8185 (**16**) 为先导化合物, 通过系统的构效关系研究和结构优化成功获得对 TBK1 具有高抑制活性和高选择性的化合物 **17** 和 **18**, 其 IC_{50} 均小

于 $1\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。化合物 **17** 和 **18** 在人乳腺癌、前列腺癌和口腔癌细胞中都表现出良好的细胞抑制活性, 并且在异种移植和同种异体移植小鼠模型中能够显著抑制肿瘤的生长, 显示出较好的体内抗肿瘤活性。此外, 化合物 **17** 和 **18** 具有低相对分子质量、低细胞色素 P450 抑制和高代谢稳定性等成药特性, 有望成为 TBK1 抑制剂进入临床试验的潜在候选化合物。

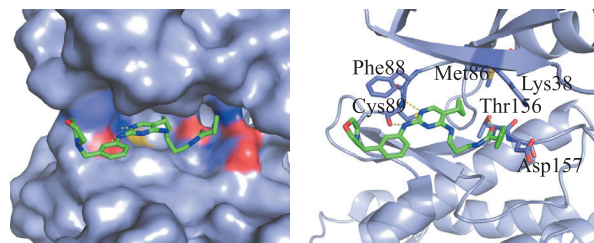
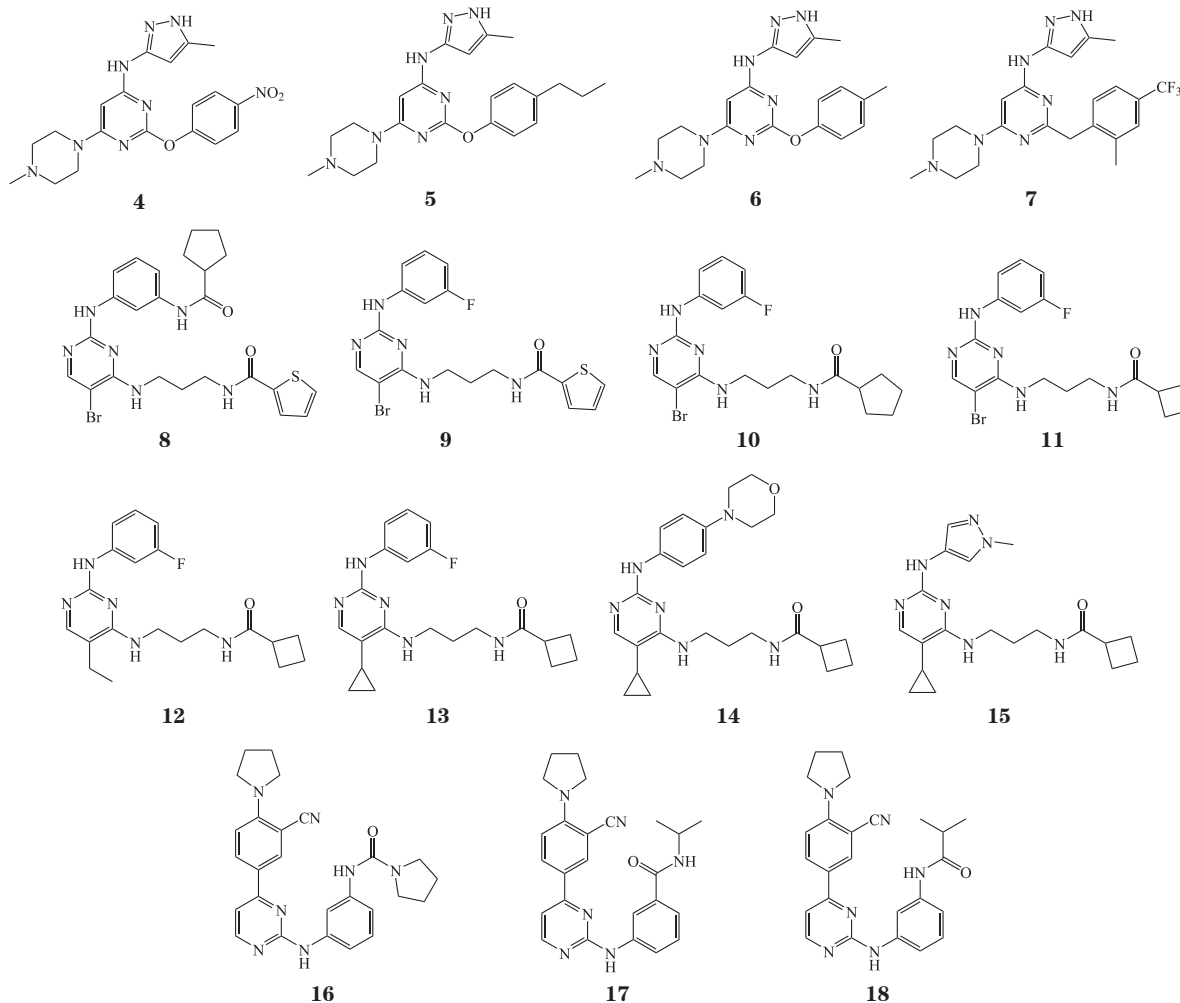
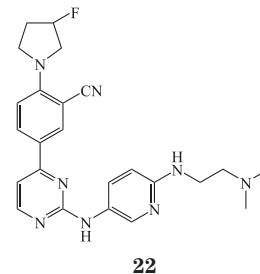
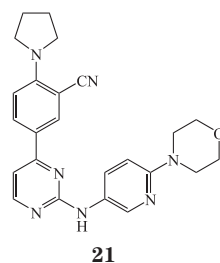
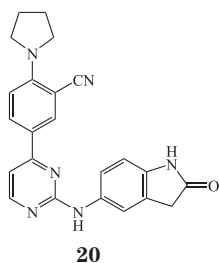
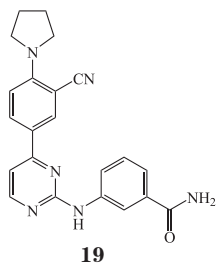


图4 MRT67307 与 TBK1 共晶结构 (PDB: 4iwq)
Figure 4 Co-crystal structure of MRT67307 with TBK1 (PDB: 4iwq)

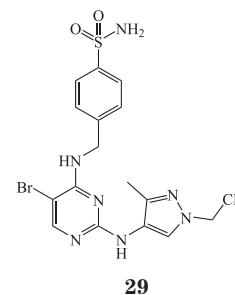
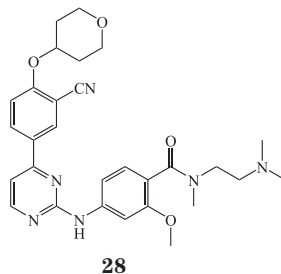
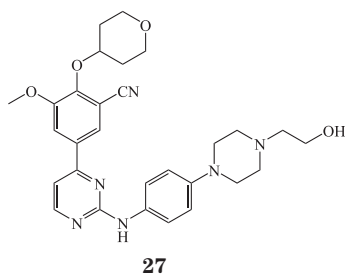
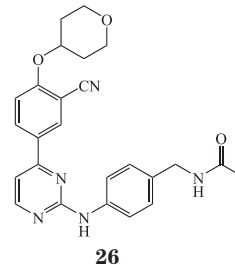
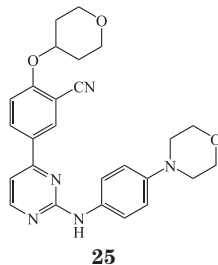
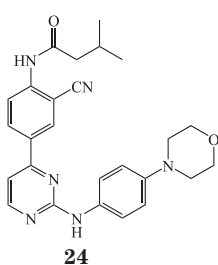
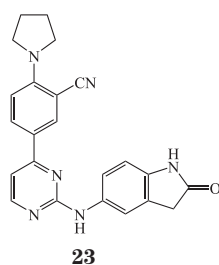


Domainex 是研发 TBK1/IKK ϵ 激酶抑制剂较早的药物研发公司之一, 他们设计开发了 80 余个含有 2-氨基嘧啶的 TBK1/IKK ϵ 激酶抑制剂 (如 **19**~**22**), 其中多个化合物具有较好的口服生物利用度、强效的体外激酶抑制活性, 并且在动物疾病模型中也表现出较好的体内活性, 可用于治疗 TBK1 相关疾病^[55]。特别地, 化合物 **20** 和 **21** 对 TBK1 具有高激酶抑制



Myrexix 公司是研发 TBK1 抑制剂领先的药物公司之一, 设计合成了超过 670 个 2-氨基嘧啶类化合物 (如 **23**~**28**)^[56], 其中大量化合物具有良好的 TBK1 抑制活性, IC₅₀ 小于 10 nmol·L⁻¹。代表性化合物 MPI-0485520 (**23**) 对 TBK1 具有强效的抑制活性和选择性, IC₅₀ 达到 500 pmol·L⁻¹。多个化合物在炎症小鼠模型中表现出良好的体内外抑制活性, 能够显著抑制 RANTES、IP-10 和 IFN β 蛋白表达。例如, 化合物 **26**~**28** 对 RANTES 的 IC₅₀ 均小于 10 nmol·L⁻¹, 化合物 **26** 对 IP-10 和 IFN β 的 IC₅₀ 分别为 60 和 40 nmol·L⁻¹, 表明该类化合物对类风湿性关节

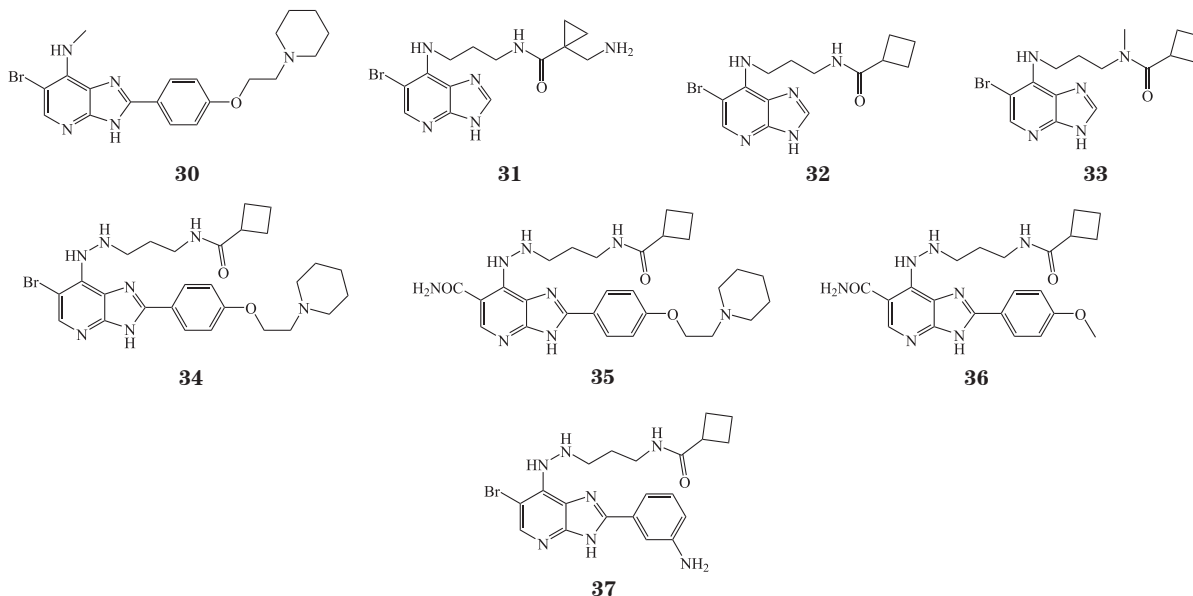
炎和其他相关疾病的患者具有潜在的治疗效果。最近, Thomson 等^[57] 报道了一个新型的 2-氨基嘧啶类选择性 TBK1 小分子抑制剂 GSK8612 (**29**), 该化合物具有良好的细胞活性, 能够抑制淋巴瘤细胞 Ramos 中 TLR3 诱导的 IRF3 磷酸化、人原代单核细胞中 IFN-I 的分泌, 以及人淋巴瘤细胞 THP1 中 IFN- β 的产生。同时, GSK8612 在多种细胞中未发现显著的脱靶靶点, 表现出较好的 TBK1 选择性, 能够作为探针分子进一步探究 TBK1 在免疫、神经炎症、肥胖及肿瘤中的生物学功能。



3.2 3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶类 TBK1 小分子抑制剂

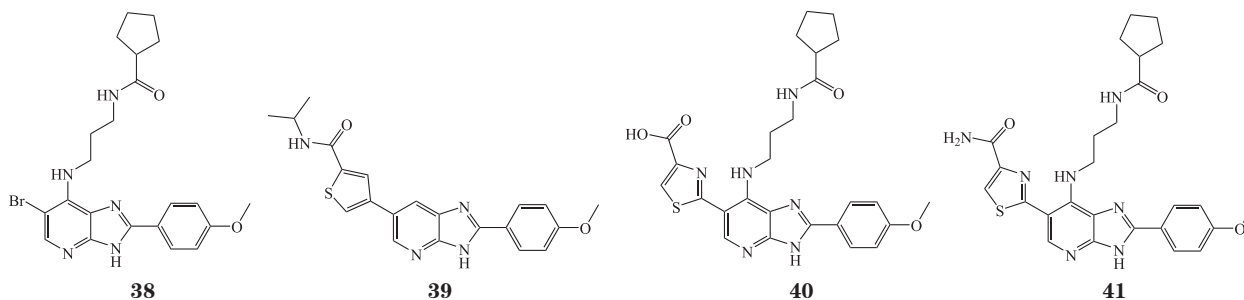
2012年阿斯利康公司报道了44个3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶类 TBK1 小分子抑制剂^[58], 几乎所有这些化合物在 $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度下均显示出对 TBK1 的激酶抑制活性, 多个化合物 (30~37) IC_{50} 均小于 $10 \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。代表性化合物 33、35、36 对 TBK1 激酶

表现出强抑制活性, 其 IC_{50} 分别为 4 、 3 和 $4 \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 但这 3 个化合物缺乏对其他激酶如 $\text{IKK}\epsilon$ 、Aurora B 和 CDK2 的选择性。化合物 37 对 TBK1 显示出较好选择性, 对 TBK1、 $\text{IKK}\epsilon$ 的 IC_{50} 分别为 9 和 $46 \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 而对 Aurora B 和 CDK2 没有明显的抑制活性。



2014年, 阿斯利康公司继续报道了另外35个作为 TBK1 小分子抑制剂的3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶类衍生物 (如化合物 38~41)^[59]。通过引入噻唑基团所得的化合物 41 对 TBK1 具有强抑制活性, IC_{50} 为 $9 \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 而对 $\text{IKK}\epsilon$ 、Aurora B 和 CDK2 的 IC_{50} 分

别为 $42 \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $1.45 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $0.284 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 表现出对 TBK1 较强的抑制活性和选择性。化合物 39 也具有较好的选择性, 对 TBK1、 $\text{IKK}\epsilon$ 和 Aurora B 的 IC_{50} 分别为 $77 \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $0.273 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $5.92 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 对 CDK2 则没有明显抑制作用。



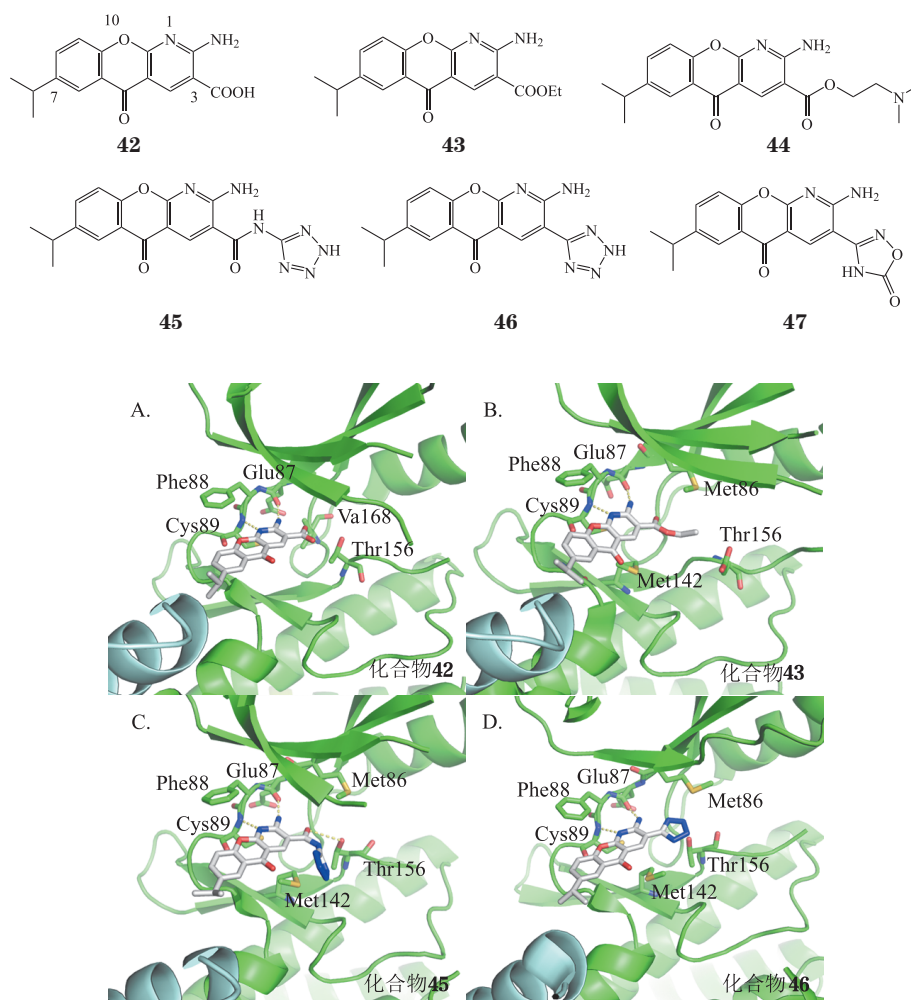
3.3 Amlexanox 类 TBK1 小分子抑制剂

Amlexanox (42) 是美国 FDA 批准上市的治疗哮喘和口腔溃疡的药物, 2013 年被确定为 TBK1 和 $\text{IKK}\epsilon$ 抑制剂, 其对 2 种激酶的 IC_{50} 为 $1 \sim 2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[60-61]。在肥胖小鼠模型中, amlexanox 能够显著影响小鼠体内代谢功能, 恢复 cAMP 对儿茶酚胺的敏感性, 激活

p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK), 诱导脂肪组织中解偶联蛋白 1 (Ucp1) 的表达, 通过增加能量消耗导致体质量减轻, 同时, amlexanox 还能够通过 IL-6 激活肝 JAK/STAT 通路, 改善胰岛素敏感性, 调节葡萄糖水平^[62]。鉴于 amlexanox 在临床使用中具有良好的安全性, Oral 等^[63] 在 2 型糖尿病和非酒精性脂肪

肝患者中进行了临床试验, 结果证实 amlexanox 能够改善糖尿病患者的血糖水平, 部分患者表现出肝脏脂肪减少的治疗效果, 这可能与能量消耗增加有关。最近, Beyett 等^[64]设计合成了一系列 amlexanox 衍生物 (43~47) 作为 TBK1/IKK ϵ 选择性抑制剂, 多数衍生物对 TBK1 表现出微摩尔级的激酶抑制活性。他们重点探讨了 3 位取代基对活性的影响, 并成功解析了 amlexanox 以及化合物 43、45、46 与 TBK1 蛋白的

晶体复合物结构 (见图 5)。与 2-氨基嘧啶类抑制剂类似, 在 TBK1 蛋白铰链区, amlexanox 中 1-N、2-NH₂ 也分别与 Cys89、Glu87 形成 2 个氢键, 3 位羧基对活性保持很重要, 当成酯或变成酰胺后活性下降, 如化合物 43 对 TBK1 的活性下降为 amlexanox 的 1/70, 其 IC₅₀ 为 55 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。当 3 位羧基替换成四氮唑 (化合物 46) 时, 能够与 Met86 形成氢键作用, IC₅₀ 为 0.4 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 比 amlexanox (IC₅₀=0.8 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 活性提高 1 倍。



注: A. 化合物 42 与 TBK1 共晶结构 (PDB: 5w5v); B. 化合物 43 与 TBK1 共晶结构 (PDB: 6bod); C. 化合物 45 与 TBK1 共晶结构 (PDB: 6boe); D. 化合物 46 与 TBK1 共晶结构 (PDB: 6bny)

图 5 化合物 42、43、45 和 46 与 TBK1 共晶结构

Figure 5 Co-crystal structures of compounds 42, 43, 45 and 46 with TBK1

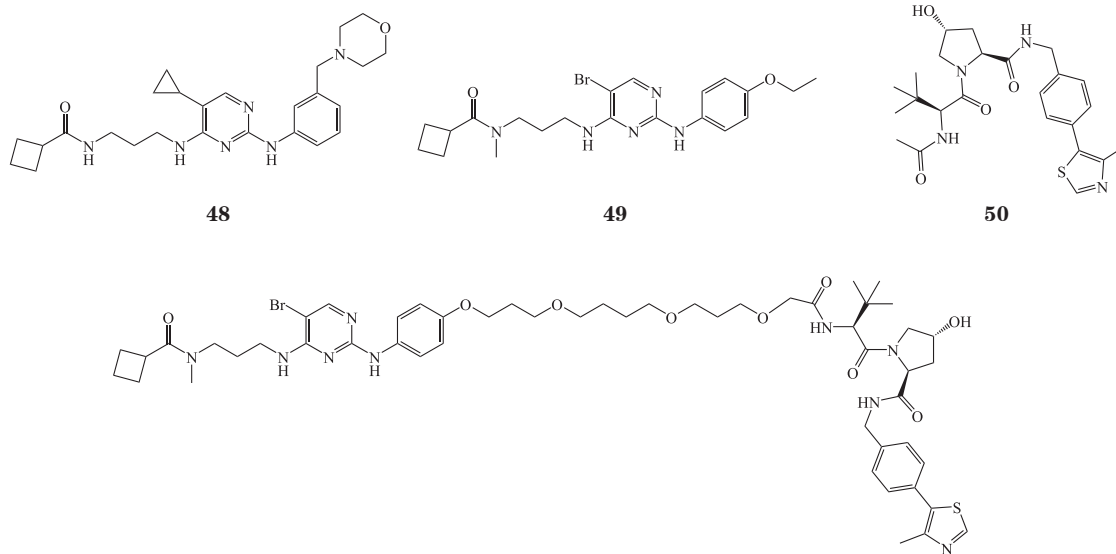
3.4 TBK1 小分子蛋白降解剂

蛋白降解靶向嵌合体 (proteolysis-targeting chimaera, PROTAC) 技术是将靶蛋白配体与 E3 连接酶配体连接形成双功能分子, 募集 E3 连接酶

至靶蛋白以促进其泛素化, 进而被蛋白酶体系统识别并降解。PROTAC 在药物研发中具有其独特优势, 近年来已成为热点研究领域。最近, Crews 等^[65]已成功将 PROTAC 技术应用于 TBK1 靶向降解。

他们将 2-氨基嘧啶类 TBK1 小分子配体 **48/49** 与 E3 连接酶 VHL 配体 (**50**) 连接起来, 并对 TBK1 配体和连接链进行了系统的构效研究, 优化得到的化合物 **51** 能够显著地剂量依赖性地降解 TBK1 蛋白 ($DC_{50}=12 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $D_{\max}=96\%$), 而不影响同源蛋白 IKK ϵ 表达, 具有高选择性。特别

地, 在多种含有 KRAS 突变型和野生型细胞, 包括 H23 细胞、A549 细胞、H1792 细胞、H2110 细胞和 HCC827 细胞中, 化合物 **51** 均能够显著抑制 TBK1 蛋白表达。该化合物为进一步研究 TBK1 相关生物学功能提供了重要的小分子探针工具。



51

4 总结与展望

TBK1 蛋白参与肿瘤发生发展、免疫反应、自噬、炎症、代谢等多种生理学过程。尽管有研究表明 TBK1 在黑色素瘤、NSCLC、乳腺癌等肿瘤生长中起关键作用, 但其过程涉及对细胞周期、自噬、免疫等诸多方面影响, 分子作用机制尚未完全明确, 还需进一步细化研究 TBK1 在不同的疾病、不同细胞类型中的潜在生物学功能及作用机制。目前针对 TBK1 抑制

剂研究, 除 amlexanox 获批用于临床治疗哮喘及口腔溃疡外, 尚无选择性 TBK1 抑制剂进入临床研究, 多数 TBK1 抑制剂研究集中于对 2-氨基嘧啶类结构骨架的结构优化。发现新型高选择性 TBK1 抑制剂仍十分必要, 一方面, 能够为进一步探究 TBK1 介导的生物机制研究提供重要的小分子探针, 验证其作为肿瘤免疫治疗靶标的作用机制和可靠性; 另一方面, 也为针对 TBK1 的肿瘤免疫治疗提供药物候选化合物。

[参考文献]

- [1] Yu T, Yi Y S, Yang Y, *et al.* The pivotal role of TBK1 in inflammatory responses mediated by macrophages[J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 979105-979113. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/979105>.
- [2] Pomerantz J L, Baltimore D. NF- κ B activation by a signaling complex containing TRAF2, TANK and TBK1, a novel IKK-related kinase[J]. *EMBO J*, 1999, 18(23): 6694-6704.
- [3] Hammaker D, Boyle D L, Firestein G S. Synovioyte innate immune responses: TANK-binding kinase-1 as a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology*, 2011, 51(4): 610-618.
- [4] Xu G, Lo Y C, Li Q, *et al.* Crystal structure of inhibitor of κ B kinase β [J]. *Nature*, 2011, 472(7343): 325-332.
- [5] May M J, Larsen S E, Shim J H, *et al.* A novel ubiquitin-like domain in I κ B kinase β is required for functional activity of the kinase[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(44): 45528-45539.

- [6] Ma X, Helgason E, Phung Q T, *et al.* Molecular basis of tank-binding kinase 1 activation by transautophosphorylation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(24): 9378-9383.
- [7] Shu C, Sankaran B, Chaton C T, *et al.* Structural insights into the functions of TBK1 in innate antimicrobial immunity[J]. *Structure*, 2013, 21(7): 1137-1148.
- [8] Ahmad L, Zhang S Y, Casanova J L, *et al.* Human TBK1: a gatekeeper of neuroinflammation[J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22(6): 511-527.
- [9] Chau T L, Gioia R, Gatot J S, *et al.* Are the IKKs and IKK-related kinases TBK1 and IKK- ϵ similarly activated?[J] *Cell*, 2008, 33(4): 171-180.
- [10] Zhao C, Zhao W. TANK-binding kinase 1 as a novel therapeutic target for viral diseases[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(5): 437-446.
- [11] Roy A, Srivastava M, Saqib U, *et al.* Potential therapeutic targets for inflammation in toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated signaling pathways[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 40: 79-89[2019-06-03]. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.08.026>.
- [12] Fitzgerald K A, McWhirter S M, Faia K L, *et al.* IKK ϵ and TBK1 are essential components of the IRF3 signaling pathway[J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(5): 491-496.
- [13] Sharma S, Grandvaux N, Zhou G P, *et al.* Triggering the interferon antiviral response through an IKK-related pathway[J]. *Science*, 2003, 300(5622): 1148-1151.
- [14] Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, *et al.* Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway[J]. *Science*, 2003, 301(5633): 640-643.
- [15] Loo Y M, Gale M. Immune signaling by RIG-I-like receptors[J]. *Cell*, 2011, 34(5): 680-692.
- [16] Ishii K J, Coban C, Kato H, *et al.* Toll-like receptor-independent antiviral response induced by double-stranded B-form DNA[J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(1): 40-48.
- [17] Paz S, Sun Q, Nakhaei P, *et al.* Induction of IRF-3 and IRF-7 phosphorylation following activation of the RIG-I pathway[J]. *Cell Mol Biol*, 2006, 52(1): 17-28.
- [18] Sun L, Wu J, Du F, *et al.* Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway[J]. *Science*, 2013, 339(6121): 786-791.
- [19] Ishikawa H, Barber G N. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling[J]. *Nature*, 2008, 455(7213): 674-689.
- [20] Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition in the innate immune response[J]. *Biochem J*, 2009, 420(1): 1-16.
- [21] Soulat D, Bürckstümmer T, Westermayer S, *et al.* The DEAD-box helicase DDX3X is a critical component of the TANK-binding kinase 1-dependent innate immune response[J]. *EMBO J*, 2008, 27(15): 2135-2146.
- [22] Durand J K, Zhang Q, Baldwin A S. Roles for the IKK-related kinases TBK1 and IKK ϵ in cancer[J/OL]. *Cells*, 2018, 7(9): 139[2019-06-03]. <http://doi.org/10.3390/cells7090139>.
- [23] Shin C H, Choi D S. Essential roles for the non-canonical I κ B kinases in linking inflammation to cancer, obesity, and diabetes[J]. *Cells*, 2019, 8(2): 178-198.
- [24] Cruz V H, Brekken R A. Assessment of TANK-binding kinase 1 as a therapeutic target in cancer[J]. *J Cell Commun Signal*, 2018, 12(1): 83-90.
- [25] Barbie D A, Tamayo P, Boehm J S, *et al.* Systematic RNA interference reveals that oncogenic KRAS-driven cancers require TBK1[J]. *Nature*, 2009, 462(7269): 108-114.
- [26] Eskiocak B, McMillan E A, Mendiratta S, *et al.* Biomarker accessible and chemically addressable mechanistic subtypes of BRAF melanoma[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(8): 832-851.
- [27] Cooper J M, Ou Y H, McMillan E A, *et al.* TBK1 provides context-selective support of the activated AKT/mTOR pathway in lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(18): 5077-5094.
- [28] Zhang H, Chen L, Cai S H, *et al.* Identification of TBK1 and IKK ϵ , the non-canonical I κ B kinases, as crucial pro-survival factors in HTLV-1-transformed T lymphocytes[J/OL]. *Leuk Res*, 2016, 46: 37-44[2019-06-03]. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2016.04.012>.
- [29] Wei C, Cao Y, Yang X, *et al.* Elevated expression of TANK-binding kinase 1 enhances tamoxifen resistance in breast cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(5): E601-E610.
- [30] Ou Y H, Torres M, Ram R, *et al.* TBK1 directly engages Akt/PKB survival signaling to support oncogenic transformation[J]. *Cell*, 2011, 41(4): 458-470.
- [31] Kim J Y, Welsh E A, Oguz U, *et al.* Dissection of TBK1 signaling via phosphoproteomics in lung cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci*

- USA, 2013, 110(30): 12414-12419.
- [32] Galluzzi L, Baehrecke E H, Ballabio A, *et al.* Molecular definitions of autophagy and related processes[J]. *EMBO J*, 2017, 36(13): 1811-1836.
- [33] Rybstein M D, Bravo-San Pedro J M, Kroemer G, *et al.* The autophagic network and cancer[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(3): 243-251.
- [34] Amaravadi R, Kimmelman A C, White E. Recent insights into the function of autophagy in cancer[J]. *Genes Dev*, 2016, 30(17): 1913-1930.
- [35] Gukovsky I, Li N, Todoric J, *et al.* Inflammation, autophagy, and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(6): 1194-1209.
- [36] Wild P, Farhan H, McEwan D G, *et al.* Phosphorylation of the autophagy receptor optineurin restricts *Salmonella* growth[J]. *Science*, 2011, 333(6039): 228-233.
- [37] Richter B, Sliter D A, Herhaus L, *et al.* Phosphorylation of OPTN by TBK1 enhances its binding to Ub chains and promotes selective autophagy of damaged mitochondria[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(15): 4039-4044.
- [38] Pilli M, Arko-Mensah J, Ponpuak M, *et al.* TBK-1 promotes autophagy-mediated antimicrobial defense by controlling autophagosome maturation[J]. *Immunity*, 2012, 37(2): 223-234.
- [39] Matsumoto G, Shimogori T, Hattori N, *et al.* TBK1 controls autophagosomal engulfment of polyubiquitinated mitochondria through p62/SQSTM1 phosphorylation[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(15): 4429-4442.
- [40] Taniguchi K, Yamachika S, He F, *et al.* p62/SQSTM1-Dr. Jekyll and Mr. Hyde that prevents oxidative stress but promotes liver cancer[J]. *FEBS Lett*, 2016, 590(15): 2375-2397.
- [41] Prabakaran T, Bodda C, Krapp C, *et al.* Attenuation of cGAS-STING signaling is mediated by a p62/SQSTM1-dependent autophagy pathway activated by TBK1[J]. *EMBO J*, 2018, 37(8): e97858-e97875.
- [42] Yang S, Imamura Y, Jenkins R W, *et al.* Autophagy inhibition dysregulates TBK1 signaling and promotes pancreatic inflammation[J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(6): 520-530.
- [43] Chen H, Sun H, You F, *et al.* Activation of STAT6 by STING is critical for antiviral innate immunity[J]. *Cell*, 2011, 147(2): 436-446.
- [44] Woo S R, Fuertes M B, Corrales L, *et al.* STING-dependent cytosolic DNA sensing mediates innate immune recognition of immunogenic tumors[J]. *Immunity*, 2014, 41(5): 830-842.
- [45] Xiao Y, Zou Q, Xie X, *et al.* The kinase TBK1 functions in dendritic cells to regulate T cell homeostasis, autoimmunity, and antitumor immunity[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(5): 1493-1507.
- [46] Yu T, Yang Y, Yin D Q, *et al.* TBK1 inhibitors: a review of patent literature (2011-2014)[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2015, 25(12): 1385-1396.
- [47] Feldman R I, Wu J M, Polokoff M A, *et al.* Novel small molecule inhibitors of 3-phosphoinositide-dependent kinase-1[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(20): 19867-19874.
- [48] Bain J, Plater L, Elliott M, *et al.* The selectivity of protein kinase inhibitors: a further update[J]. *Biochem J*, 2007, 408(3): 297-315.
- [49] Bai L Y, Chiu C F, Kapuriya N P, *et al.* BX795, a TBK1 inhibitor, exhibits antitumor activity in human oral squamous cell carcinoma through apoptosis induction and mitotic phase arrest[J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 769: 287-296[2019-06-03]. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.11.032>.
- [50] Tu D, Zhu Z, Zhou A Y, *et al.* Structure and ubiquitination-dependent activation of TANK-binding kinase 1[J]. *Cell Rep*, 2013, 3(3): 747-758.
- [51] Clark K, Peggie M, Plater L, *et al.* Novel cross-talk within the IKK family controls innate immunity[J]. *Biochem J*, 2011, 434(1): 93-104.
- [52] Richters A, Basu D, Engel J, *et al.* Identification and further development of potent TBK1 inhibitors[J]. *ACS Chem Biol*, 2014, 10(1): 289-298.
- [53] McIver E G, Bryans J, Birchall K, *et al.* Synthesis and structure-activity relationships of a novel series of pyrimidines as potent inhibitors of TBK1/IKKε kinases[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(23): 7169-7173.
- [54] Li J, Huang J, Jeong J H, *et al.* Selective TBK1/IKKi dual inhibitors with anticancer potency[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(8): 1972-1980.
- [55] Perrior T R, Newton G K, Stewart M R, *et al.* Pyrimidine compounds as inhibitors of protein kinases IKK epsilon and/or TBK-1, processes for their preparation, and pharmaceutical compositions containing them: US, 8962609[P]. 2015-02-24.
- [56] Holcomb R C, Suzuki K, Halter R J, *et al.* Amino-pyrimidine

- compounds as inhibitors of ikk epsilon and/or TBK1: US, 2012/0238540A1[P]. 2012-09-20.
- [57] Thomson D W, Poeckel D, Zinn N, *et al.* Discovery of GSK8612, a highly selective and potent TBK1 inhibitor[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2019, 10(5): 780-785.
- [58] Wang T, Block M A, Cowen S, *et al.* Discovery of azabenzimidazole derivatives as potent, selective inhibitors of TBK1/IKK ϵ kinases[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(5): 2063-2069.
- [59] Johannes J W, Chuaqui C, Cowen S, *et al.* Discovery of 6-aryl-azabenzimidazoles that inhibit the TBK1/IKK- ϵ kinases[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(4): 1138-1143.
- [60] Bell J. Amlexanox for the treatment of recurrent aphthous ulcers[J]. *Clin Drug Investig*, 2005, 25(9): 555-566.
- [61] Reilly S M, Chiang S H, Decker S J, *et al.* An inhibitor of the protein kinases TBK1 and IKK- ϵ improves obesity-related metabolic dysfunctions in mice[J]. *Nat Med*, 2013, 19(3): 313-321.
- [62] Reilly S M, Ahmadian M, Zamarron B F, *et al.* A subcutaneous adipose tissue-liver signalling axis controls hepatic gluconeogenesis[J/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6047-6059[2019-06-03]. <https://www.nature.com/articles/ncomms7047>. Doi: 10.1038/ncomms7047.
- [63] Oral E A, Reilly S M, Gomez A V, *et al.* Inhibition of IKK ϵ and TBK1 improves glucose control in a subset of patients with type 2 diabetes[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(1): 157-170.
- [64] Beyett T S, Gan X, Reilly S M, *et al.* Carboxylic acid derivatives of amlexanox display enhanced potency toward TBK1 and IKK ϵ and reveal mechanisms for selective inhibition[J]. *Mol Pharmacol*, 2018, 94(4): 1210-1219.
- [65] Crew A P, Raina K, Dong H, *et al.* Identification and characterization of Von Hippel-Lindau-recruiting proteolysis targeting chimeras (PROTACs) of TANK-binding kinase 1[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(2): 583-598.



【专家介绍】丁克: 现任暨南大学药学院院长、药物化学生物学研究所所长、教授。1995年本科毕业于中国药科大学化学制药专业; 1998年获中国药科大学药物化学硕士学位; 2001年获复旦大学博士学位。2001—2005年在美国密西根大学从事博士后研究; 2005—2006年任密西根大学医学院 Research Investigator; 2006—2016年任中科院广州生物医药与健康研究院化学生物学研究所副所长。先后获中科院百人计划、“广东省丁颖科技奖”、“药明康德生命化学奖”、“国务院政府特殊津贴”、“国家杰出青年基金”; 入选“教育部长江学者特聘教授”、广东省“南粤百杰”、国家卫计委“突出贡献中青年专家”、科技部“中青年科技创新领军人才”、中组部“国家万人计划领军人才”和英国皇家化学会 Fellow 等。现任中国药学会药物化学专业委员会副主任委员; 美国化学会 *J Med Chem* 副主编和 *ACS Med Chem Lett* 国际顾问编委; *J Chin Pharm Sci* 编委等。

丁克教授的研究工作重点瞄准肿瘤和代谢性疾病等重大临床需求, 设计和合成同时具有生物活性和成药性的“成(类)药性先导化合物”, 为创新药物研究奠定基础。迄今在医药领域权威期刊发表 SCI 论文 160 余篇, 论文被他引近 5 000 次。申请国家、国际发明专利 60 余项, 40 多项已授权, 多项专利已实现转移转化。目前已有 2 个资助研发的抗肿瘤候选药物进入我国 II 期临床研究, 1 个获得美国 FDA 临床批件。