

磷酸甘油酸变位酶 1 及其抑制剂的研究进展

梁倩^{1,2}, 陈红专^{2,3}, 沈瑛^{1,2*}

(1. 上海交通大学医学院药理学与化学生物学系, 上海 200025; 2. 上海市转化医学协同创新中心, 上海 200025; 3. 上海中医药大学, 上海 201203)

[摘要] 糖酵解通路关键代谢酶磷酸甘油酸变位酶 1 (PGAM1) 催化 3-磷酸甘油酸 (3-PG) 转化为 2-磷酸甘油酸 (2-PG), 参与生物大分子合成和维持细胞内氧化还原稳态, 同时具有非酶依赖的蛋白-蛋白相互作用功能, 促进肿瘤生长和转移。研究发现, PGAM1 在多种恶性肿瘤中普遍高表达且与患者的不良预后密切相关, 在肿瘤的发生发展中起着至关重要的作用。PGAM1 作为极具潜力的抗肿瘤新靶标, 其抑制剂的研发也受到越来越多的关注。综述 PGAM1 在肿瘤中的作用以及 PGAM1 抑制剂的最新研究进展。

[关键词] 磷酸甘油酸变位酶 1 抑制剂; 肿瘤生长; 肿瘤转移

[中图分类号] R979.12

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2020) 08-0601-08

Progress in Research on Phosphoglycerate Mutase 1 and Its Inhibitors

LIANG Qian^{1,2}, CHEN Hongzuan^{2,3}, SHEN Ying^{1,2}

(1. Department of Pharmacology and Chemical Biology, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China; 2. Shanghai Collaborative Innovation Center for Translational Medicine, Shanghai 200025, China; 3. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] As the key metabolic enzyme in the glycolytic pathway, phosphoglycerate mutase 1 (PGAM1) participated in the synthesis of intracellular biological macromolecules and maintained redox homeostasis by catalyzing the conversion of 3-phosphoglycerate (3-PG) to 2-phosphoglycerate (2-PG). Increasing evidence has suggested that PGAM1 also conveys metabolism-independent function of protein-protein interaction to aggravate tumor growth and metastasis. PGAM1, which is generally over-expressed in a variety of malignancies and is closely related to the patient's poor prognosis, plays a vital role in tumor progression. As a novel potential antitumor target, PGAM1 together with the research and development of its inhibitors has attracted great attention. This article reviews the role of PGAM1 in tumors and recent advances in the research on PGAM1 inhibitors.

[Key words] phosphoglycerate mutase 1 inhibitor; tumor growth; tumor metastasis

肿瘤细胞在有氧环境下提高糖酵解率和乳酸产量以满足快速增殖的能量需求方式被称为 Warburg 效应^[1]。磷酸甘油酸变位酶 1 (phosphoglycerate mutase 1, PGAM1) 是糖酵解通路中的代谢酶之一, 其可催化 3-磷酸甘油酸 (3-phosphoglycerate, 3-PG) 转化为 2-磷酸甘油酸 (2-phosphoglycerate, 2-PG), 调控底物和产物的转化平衡, 进而影响糖酵解通路速率及其他代谢通路, 促进肿瘤生长^[2]。研究发

现, PGAM1 不仅通过其代谢酶活性参与肿瘤的发生发展, 还可以通过非代谢酶功能介导肿瘤转移^[3]。PGAM1 有望作为抗肿瘤治疗的新靶点, 其抑制剂也成为研究热点^[4]。

1 磷酸甘油酸变位酶 1 的结构和催化机制

编码 PGAM1 基因位于染色体 10 q25.3, 其 cDNA 长度为 1 709 bp, 编码 254 个氨基酸长度的蛋白, 相对分子质量为 28 784^[5]。研究发现, His11、Arg62 和 His186 均位于 PGAM1 活性位点^[6]。PGAM2 与 PGAM1 约有 80% 的同源性, 在人类基因组中 PGAM2 仅有一个基因拷贝, PGAM1 则是多拷贝基因, 因此认为 PGAM2 基因可能来源于 PGAM1^[7]。PGAM3 和 PGAM4 最初被认为是假基因^[8-9], 随着研究的深入发现, PGAM3 活动中心的

接受日期: 2020-01-13

项目资助: 国家自然科学基金面上项目 (No. 81773748), 上海市高水平地方高校建设“药理学创新先导项目” (No. XD18011)

*** 通讯作者:** 沈瑛, 研究员;

研究方向: 肿瘤耐药复发机制、肿瘤代谢关键酶抑制剂筛选及其机制研究;

Tel: 021-63846590-776939; **E-mail:** yshen0510@sjtu.edu.cn

必需氨基酸序列与 PGAM1 相同, 表明 PGAM3 可能与 PGAM1 有相似的酶活性^[10], PGAM4 则主要在睾丸中表达, 与男性不育有关^[11]。PGAM5 定位在线粒体外膜, 虽然在结构上属于磷酸甘油酸变位酶家族, 却缺乏酶活性, 可作为一种特殊的丝/苏氨酸磷酸酶参与细胞凋亡^[12-13]。

PGAM1 通过“乒乓机制”来催化 3-PG 到 2-PG 之间的可逆转化^[14] (见图 1)。在反应开始阶段,

PGAM1 的 His11 氨基酸残基被磷酸化, PGAM1 处于激活状态。当 3-PG 进入反应口袋, PGAM1 的 His11 残基上的磷酸根转移到 3-PG 上形成 2, 3-二磷酸甘油酸 (2, 3-diphosphoglycerate, 2, 3-BPG); 而去磷酸化后的 PGAM1 发生构象改变, 促进 2, 3-BPG 上 3 位的磷酸根转移到 PGAM1 的 His11 残基上, PGAM1 恢复其开始的激活状态并生成 2-PG。

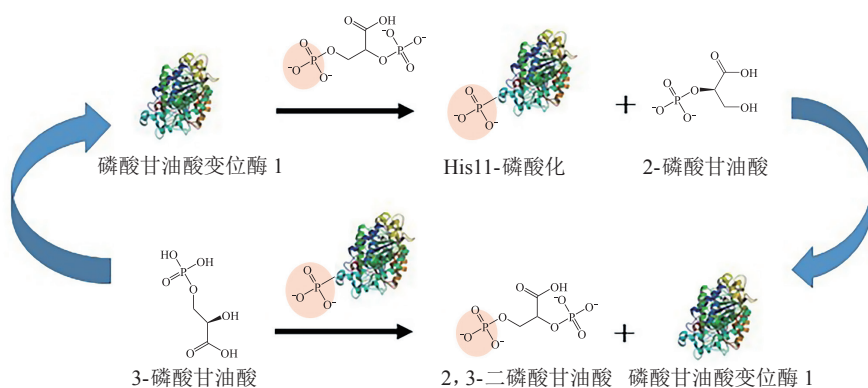
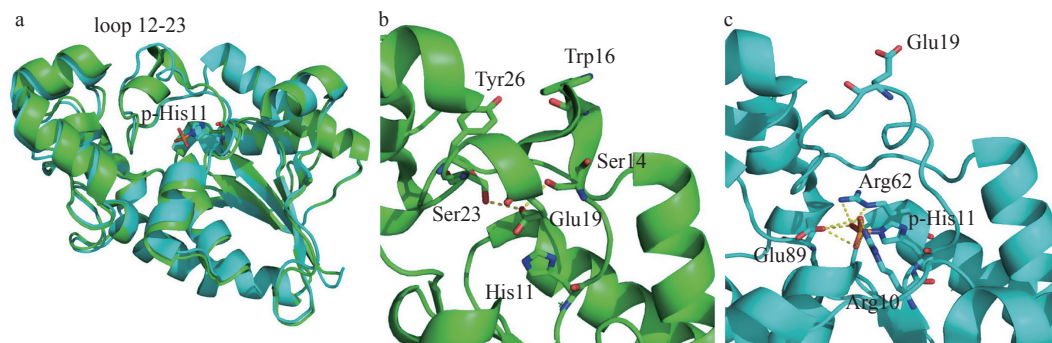


图 1 PGAM1 催化反应的“乒乓机制”^[14]

Figure 1 The "ping-pong mechanism" of PGAM1 catalytic reaction^[14]

Hitosugi 等^[15]解析了更高分辨率的人源 PGAM1 的晶体结构 (PDB: 4GPI, 2.02 Å; 4GPZ, 1.65 Å), 这 2 个 PGAM1 结构分别是 His11 未磷酸化的原始状态 and His11 被磷酸化的激活状态 (见图 2)。对比 2 个结构发现, 在 His11 磷酸化的 PGAM1 中, 靠近 His11 的 loop (12-23) 有较大的构象改变, 控制着活性口袋的开关 (见图 2a)。在 His11 未被磷酸化的原始状态中, Tyr26 与 Trp16 相互堆叠, 带负电的 Glu19 占据着带正电的底物结合口袋, 阻

止了 2, 3-BPG 和 3-PG 进入活性口袋, 且 Glu19 与 Ser14 和 Ser23 形成氢键, 进一步稳定了该原始状态 PGAM1 的构象 (见图 2b)。而在 His11 磷酸化的 PGAM1 中, Glu19 不再占据底物结合口袋, 磷酸化的 His11 的带负电的磷酸根进入活性反应区, 并且, 磷酸化的 His11 通过磷酸根与周围的 Arg10、Arg62 和 Glu89 形成很强的氢键, 这些氢键相互作用也稳定了 His11 磷酸化的激活状态 PGAM1 的结构 (见图 2c)。



a: His11 非磷酸化的 PGAM1 (PDB: 4GPI, 绿色) 与 His11 磷酸化 PGAM1 (PDB: 4GPZ, 蓝色) 的结构叠合; b: His11 非磷酸化的 PGAM1 中底物结合口袋周围的氨基酸; c: His11 磷酸化的 PGAM1 中底物结合口袋周围的氨基酸

图 2 His11 磷酸化和 His11 非磷酸化 PGAM1 的结构对比^[15]

Figure 2 Structural comparison of PGAM1 with His11 phosphorylation and His11 non-phosphorylation^[15]

2 磷酸甘油酸变位酶 1 与肿瘤的关系

PGAM1 在多种肿瘤中普遍高表达, 如乳腺癌^[16]、胆管癌^[17]、肾透明细胞癌^[18]、前列腺癌^[19]和胶质瘤^[20]等。临床数据结果统计发现, PGAM1 表达水平与肿瘤患者预后呈负相关, 与肿瘤组织分级和严重程度呈正相关, 如肺癌^[21]、口鳞状细胞癌^[22]、泌尿道上皮膀胱癌^[23]、结直肠癌^[24]、肝癌^[25]、胰腺癌^[26]等, 在肿瘤的发展进程中扮演重要角色。

Cortesi 等^[16]通过双向凝胶电泳和质谱法检测了乳腺癌患者的组织液, 发现 PGAM1 在肿瘤间质液中显著高表达。另有研究发现雌激素受体阴性/黄体酮受体阴性乳腺癌患者中, PGAM1 表达明显高于类固醇受体阳性乳腺癌患者^[27]。Ishikawa 等^[28]发现原代培养的乳腺癌细胞中不仅 PGAM1 增加, 而且表现出与癌症相关的成纤维细胞样特性。Shen 等^[17]通过 western blot 证实 PGAM1 在胆管癌患者的胆汁样本中显著上调。研究表明, PGAM1 可能是胆管癌的一种潜在的生物标志物。免疫组化结果表明, 肾透明细胞癌中 PGAM1 表达高于正常肾组织, 并且与患者年龄、肿瘤大小和 T 分期有显著的相关性^[18]。Wen 等^[19]检测发现 PGAM1 在前列腺癌组织和细胞系中表达上调, PGAM1 表达与 Gleason 评分和 T 分期相关; 下调 PGAM1 能够抑制前列腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 诱导癌细胞发生凋亡, 提示 PGAM1 在前列腺癌的进展和侵袭过程中发挥重要作用, 可能是预后不良的有价值的标志物和潜在的治疗靶点。Gao 等^[20]发现胶质瘤病人样本中 PGAM1 的表达量显著高于正常脑组织, 并且 PGAM1 的表达量与胶质瘤患者的分级及生存相关。当 siRNA 敲除 PGAM1 后, 显著抑制胶质瘤细胞增殖, 促进细胞凋亡, 诱导 S 期细胞周期阻滞, 抑制细胞迁移和侵袭^[29]。Sanzey 等^[30]通过全基因组测序发现, 缺氧条件下胶质瘤中 PGAM1 水平明显升高。

Huang 等^[31]通过逆转录-聚合酶链反应 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 发现非小细胞肺癌病人肿瘤组织中 PGAM1 明显高于癌旁组织, PGAM1 的异常高表达与肺癌病人的不良预后密切相关^[21]。Zhang 等^[22]通过对口腔鳞状

细胞癌患者组织标本进行分析, 发现 PGAM1 的表达与病人年龄、淋巴转移和肿瘤复发相关, 并且高表达 PGAM1 的病人总生存期和无病生存期较短。Turhani 等^[32]发现 PGAM1 可作为口腔鳞癌中潜在的诊断标志物, 具有临床意义。Usuba 等^[24]研究发现 PGAM1 在结肠直肠癌患者中显著高表达, Liu 等^[33]发现 PGAM1 能够与 T 细胞淋巴瘤的侵袭和转移诱导蛋白 1 相互作用, 激活 Rac 介导的结肠直肠癌转移。分子机制探究和病理分析表明 PGAM1 与结肠直肠癌的转移潜能密切相关^[34]。临床病理分析表明, 肝癌中 PGAM1 蛋白过表达, 且与低分化、低生存率密切相关。敲低 PGAM1 导致肝癌细胞的生长受到明显抑制。研究发现, PGAM1 在肝癌发生过程中起着重要的作用, 是一种潜在的诊断性生物标志物^[25]。Liu 等^[26]研究发现, PGAM1 的过表达与胰腺导管腺癌患者的转移、临床晚期、生存率低呈正相关, 敲低 PGAM1 抑制胰腺导管腺癌细胞增殖, 表明 PGAM1 与胰腺癌的临床转移及不良预后密切相关。

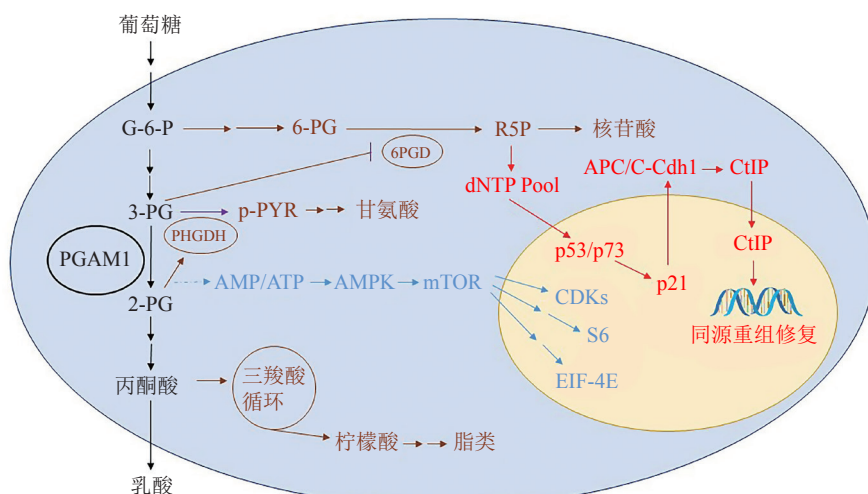
3 磷酸甘油酸变位酶 1 在肿瘤发生发展中的作用

PGAM1 在糖酵解通路中催化 3-PG 转化为 2-PG, 不仅能调控糖酵解速率, 而且还通过调控底物和产物的浓度来影响其他代谢酶活性, 进而影响整个代谢网络, 在肿瘤生长中发挥着重要作用。Hitosugi 等^[2]研究发现, 3-PG 在细胞内的积累会竞争性抑制 6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶活性, 影响磷酸戊糖途径, 降低核苷酸等物质的生成; 2-PG 的积累则增强糖酵解通路向丝氨酸合成通路转变的起始关键酶磷酸甘油酸脱氢酶的活性, 促进丝氨酸的生成, 因此, PGAM1 能同时调控有氧糖酵解、磷酸戊糖途径和丝氨酸合成通路, 实现对能量代谢和氨基酸、核苷等生物大分子合成的诸多调控 (见图 3)。其中, Tyr26 残基对于 PGAM1 至关重要, PGAM1 Tyr26 磷酸化促使 Glu19 从活性中心释放, His11 进而与 2, 3-BPG 结合稳定 PGAM1 结构, 增强酶活性^[15]。

Ren 等^[25]对 PGAM1 调控肿瘤细胞增殖的机制提出一种新的可能性: PGAM1 活性的改变影响

了 ATP 的合成, AMP 依赖的蛋白激酶 [adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK] 在感受到 AMP/ATP 的变化后信号通路随之激活, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 下游的信号分子主要调控细胞的增殖、凋亡和自噬, 进而影响肝癌生长。并且, AMPK 还会影响乙酰辅酶 A 羧化酶, 进一步调控细胞内脂肪酸的合成 (见图 3)。Qu 等^[35] 报道了 PGAM1 对肿瘤细胞 DNA 损伤应答的调控机制。研

究揭示, PGAM1 通过酶活功能调控磷酸戊糖旁路, 维持细胞内 DNA 合成元件——脱氧核糖核苷三磷酸池 (deoxyribonucleoside triphosphates pool, dNTP pool) 的水平。细胞内 dNTP 失衡, 能激活 p53/p73 依赖的 APC/C-Cdh1 E3 泛素连接酶活性, 下调 DNA 同源重组修复 (homologous recombination, HR) 核心蛋白羧基末端结合蛋白反应蛋白 (C-terminal binding protein interacting protein, CtIP) 的稳定性, 进而影响 HR 修复通路功能 (见图 3)。



G-6-P: 6-磷酸葡萄糖; 3-PG: 3-磷酸甘油酸; 2-PG: 2-磷酸甘油酸; 6-PG: 6-磷酸甘油酸; R5P: 核酮糖-5-磷酸; 6PGD: 6-磷酸葡萄糖脱氢酶; PGAM1: 磷酸甘油酸变位酶 1; PHGDH: 3-磷酸甘油酸脱氢酶; p-PYR: 3-磷酸羧基丙酮酸; AMP: 一磷酸腺苷; ATP: 三磷酸腺苷; AMPK: AMP 依赖的蛋白激酶; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; dNTP pool: 脱氧核糖核苷三磷酸池; CtIP: 羧基末端结合蛋白反应蛋白; CDKs: 细胞周期依赖性蛋白激酶; S6: 核糖体蛋白 S6; EIF-4E: 真核细胞起始因子 4E

图 3 肿瘤细胞中 PGAM1 的代谢功能调控示意图^[2,25,35]

Figure 3 Schematic diagram of the metabolic regulation mechanism of PGAM1 in cancer cells^[2,25,35]

Liu 等^[26] 发现敲低胰腺癌细胞中 PGAM1 后 β -catenin 磷酸化水平增加, 表明 PGAM1 可能通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路进而促进细胞发生上皮细胞-间充质转化。进一步的研究发现, 使用磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 或 mTOR 抑制剂后, PGAM1 总蛋白水平降低, 表明 PGAM1 可能处于 mTOR 下游并且受到 PI3K/Akt 信号通路调控。Shen 等^[36] 研究发现, S1P/S1PR3 信号通路通过调控 Yes 相关蛋白 1-骨髓细胞瘤病毒癌基因 (Yes-associated protein 1-cellular-myelocytomatosis viral oncogene, YAP-c-MYC) 复合物进而促进 PGAM1 转录, 增强有氧糖酵解, 有利于肿瘤增殖。

PGAM1 不仅通过其代谢酶功能参与肿瘤的发生发展, 还存在非酶活功能介导肿瘤运动。已有文

献报道通过小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 敲低胰腺癌细胞中的 PGAM1, 缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α) 蛋白总量明显下调, 反向敲低 HIF-1 α 后 PGAM1 蛋白水平也随之降低, 表明两者之间可能存在直接的相互作用^[26]。Zhang 等^[3] 发现乳腺癌细胞中 PGAM1 通过其 201-210 位氨基酸, 直接与 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, ACTA2) 相互作用, 进而调控肌动蛋白丝组装和肿瘤细胞运动。Huang 等^[37] 报道了一种新型的 PGAM1 变构抑制剂, 当其结合在变构位点后能够拉近氨基酸残基 Arg191 与 Leu208 之间的距离, 使 201-210 段氨基酸的构象发生改变, 从而减弱 PGAM1 与 ACTA2 之间相互作用, 抑制肿瘤细胞的转移。抑制 PGAM1 能够显著提高细胞内

活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平, 激活 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK/c-Jun) 信号通路, 并抑制 Akt 和细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 活性, 表明 PGAM1 能通过代谢酶活性和非代谢酶依赖的蛋白-蛋白相互作用, 调控肿瘤生长和转移。

4 现已报道的磷酸甘油酸变位酶 1 抑制剂

PGAM1 是一个前景良好的抗肿瘤新靶标, 研究与开发新的 PGAM1 抑制剂已引起越来越多研究者的关注。2005 年, Evans 等^[38-39]报道了 PGAM1 抑制剂 MJE3 (**1**), 课题组首先构建了包含能与 PGAM1 反应的活性基团的天然产物化合物库, 通过细胞增殖实验筛选发现化合物 MJE3 可以抑制乳腺癌细胞生长, 原位蛋白反应谱显示 MJE3 共价连接到 PGAM1 上, 并降低 PGAM1 的活性。进一步通过质谱、构建突变蛋白和进行蛋白-小分子复合物结构模拟等方法确定 MJE3 上的环氧基团共价连接到 PGAM1 的 Lys100 位点。Li 等^[40]报道了天然产物来源的 PGAM1 抑制剂 EGCG[(-)-epigallocatechin-3-gallate, **2**]。EGCG 是绿茶提取物中儿茶酚的主要成分, 在分子水平表现出对 PGAM1 较强的抑制活性, IC_{50} 约为 $0.49 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。但 EGCG 为多酚结构, 其通过细胞膜效率较低, 对肿瘤细胞的抑制活性较弱, 并且呈现多靶标作用, 选择性有待进一步提高^[41-43]。

2012 年, Hitosugi 等^[2]报道了蒽醌类 PGAM1 抑制剂, 通过高通量的酶联测活方法, 对一个包含 2 000 个美国 FDA 批准的小分子化合物库进行筛选, 鉴定出茜素红 (Red S, **3**)。但茜素红结构含有磺酸基团, 导致该化合物很难通过细胞膜, 将其磺酸基团替换成磺酰胺并进行一系列化学修饰, 最终发现化合物 PGMI-004A (**4**), 细胞水平检测的 IC_{50} 为 $25.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 具有抗肿瘤效果, 但是 PGMI-004A 如何与 PGAM1 结合以及 PGMI-004A 的靶向性的验证等问题仍有待进一步探究。

同样以 PGMI-004A 为先导化合物, Wang 等^[44]通过骨架跃迁发现了咕吨酮类 PGAM1 抑制剂, 其中活性最好的化合物 12r (**5**) 对 PGAM1 和肿瘤细胞 H1299 的 IC_{50} 分别为 $2.7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$

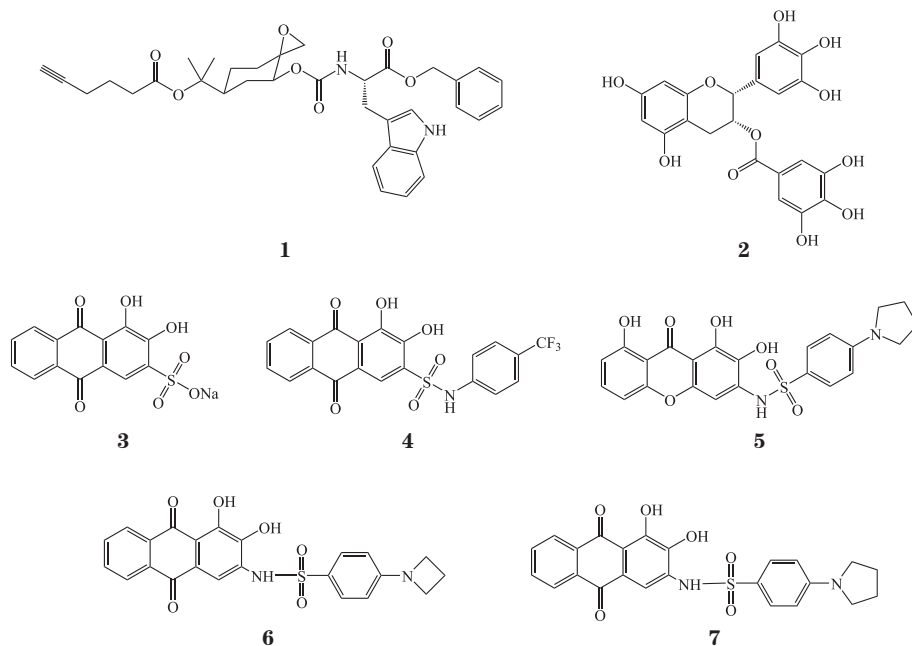
左右。但其溶解性较差并且药物代谢性质不理想, 应用受到限制。

Huang 等^[37]通过解析 PGMI-004A 与 PGAM1 的共晶复合物结构, 发现 PGMI-004A 位于邻近底物结合口袋的变构位点, 通过叠合该共晶复合物结构与底物 3-PG 发现, PGMI-004A 与 3-PG 有部分碰撞。基于结构进一步优化, 将 PGMI-004A 中的磺酰胺反转、引入含氮饱和脂肪环, 发现了新型 PGAM1 变构抑制剂 HKB99 (**6**)。对接研究发现, 新化合物 HKB99 与先导化合物 PGMI-004A 位于同一变构位点, 但磺酰胺翻转后, HKB99 巧妙地避开了与底物 3-PG 的碰撞, 成为非底物竞争型的变构抑制剂, 大大提高了抗肿瘤活性。药理学研究表明, HKB99 通过变构结合 PGAM1 后, 降低了 PGAM1 的酶活, 抑制 3-PG 向 2-PG 的转化, 进而抑制细胞增殖。同时, HKB99 结合在 PGAM1 变构位点后, 拉近了 PGAM1 的 Arg191 与 Leu208 之间的距离, 稳定了 201-210 位氨基酸的构象, 进而阻断 PGAM1 与 ACTA2 的结合, 抑制细胞的运动和肿瘤转移。进一步分子机制表明, HKB99 可以提高细胞内 ROS 水平、激活 JNK/c-Jun 通路诱导细胞凋亡并降低磷酸化蛋白激酶 B (phosphorylated protein kinase B, p-AKT) 和磷酸化细胞外调节蛋白激酶 (phosphorylated extracellular regulated protein kinase, p-ERK) 的水平, 从而抑制细胞增殖。简言之, 通过变构调节 PGAM1, HKB99 突破了其先导化合物 PGMI-004A 的局限, 实现了对 PGAM1 的代谢酶功能和基于蛋白-蛋白相互作用的非代谢酶功能的双重抑制作用, 从而全方位阻断 PGAM1 促进肿瘤生长和肿瘤转移的作用, 并能克服靶向药物耐药。

与此同时, Wen 等^[45]报道了 PGMI-004A 的另一个衍生物 KH3 (**7**), 通过晶体学、体外酶学研究发现, KH3 也是 PGAM1 变构抑制剂。他们分析了 50 例临床胰腺癌患者的病理标本, 发现肿瘤组织中 PGAM1 的活性明显高于癌旁组织, 并且 PGAM1 的表达量与患者的预后相关, 提示 PGAM1 可以作为胰腺癌治疗的潜在靶标。KH3 在多种胰腺癌模型中, 例如临床病人原代肿瘤细胞、原代植入模型以及病人肿瘤异种移植瘤中均表现出较好的抑制肿瘤

生长的效果。进一步的转录组学研究发现, KH3 还可以抑制脂质代谢通路和 Hedgehog 等重要通路, 并且其抑制程度与药效相关。该研究说明了胰腺癌

中代谢重编程的重要性, 并提供了以调控代谢为策略的治疗胰腺癌的新思路。



5 结语

PGAM1 作为经典的糖酵解通路代谢酶, 在催化 3-PG 生成 2-PG 的同时也发挥着非代谢酶功能, 它可以与 ACTA2 蛋白相互作用, 调控肌动蛋白的组装从而影响肿瘤运动。并且, 临床公共数据库显示 PGAM1 在多种肿瘤中普遍高表达, 与病人的不良预后相关, 在肿瘤的发生发展中起着重要的作用。因此 PGAM1 是抗肿瘤治疗中极具潜力的靶标, 其抑制剂的研发也成为热点。

目前, 针对 PGAM1 抑制剂的研发已经做了大

量的工作, 但是仍然有一些问题未被解决。例如, 天然化合物 EGCG 在细胞水平具有良好的抗肿瘤活性, 但因其具有多靶点性质, 需要进一步提高其特异性和选择性; 新型的变构抑制剂 HKB99, 具有高活性和低毒性等优点, 在抑制非小细胞肺癌增殖和转移的同时能否作用于更多类型的肿瘤; KH3 和 HKB99 能否进一步优化, 制备成合适的剂型并应用于临床等。总之, PGAM1 作为抗肿瘤治疗的新靶标, 其抑制剂的研发值得进一步探究。

【参考文献】

- [1] Kobiakov V A. The mechanisms of regulation of aerobic glycolysis (Warburg Effect) by oncoproteins in carcinogenesis[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2019, 84(10): 1117-1128.
- [2] Hitosugi T, Zhou L, ELF S, et al. Phosphoglycerate mutase 1 coordinates glycolysis and biosynthesis to promote tumor growth[J]. *Cancer cell*, 2012, 22(5): 585-600.
- [3] Zhang D, Jin N, Sun W, et al. Phosphoglycerate mutase 1 promotes cancer cell migration independent of its metabolic activity[J]. *Oncogene*, 2017, 36(20): 2900-2909.
- [4] Sharif F, Rasula A, Ashraf A, et al. Phosphoglycerate mutase 1 in cancer: a promising target for diagnosis and therapy[J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(10): 1418-1427.
- [5] Blouquit Y, Calvin M C, Rosa R, et al. Sequence of the human erythrocyte phosphoglycerate mutase by microsequencer and mass spectrometry[J]. *J Biol Chem*, 1988, 263(32): 16906-16910.
- [6] Rose Z B, Hamasaki N, Dube S. The sequence of a peptide containing the active site phosphohistidine residue of phosphoglycerate mutase from chicken breast muscle[J]. *J Biol Chem*, 1975, 250(19): 7939-7942.

- [7] Nukui M, Mello L V, Littlejohn I J E, *et al.* Structure and molecular mechanism of *Bacillus anthracis* cofactor-independent phosphoglycerate mutase: a crucial enzyme for spores and growing cells of *Bacillus* species[J]. *Biophys J*, 2007, 92(3): 977-988.
- [8] Grana X, De Lecea L, Elmaghrabi M R, *et al.* Cloning and sequencing of a cDNA encoding 2,3-bisphosphoglycerate-independent phosphoglycerate mutase from maize. Possible relationship to the alkaline phosphatase family[J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(18): 12797-12803.
- [9] Jin Q, Pan H, Wang B, *et al.* The PGAM4 gene in non-obstructive azoospermia[J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2013, 59(4): 179-183.
- [10] Betran E, Wang W, Jin L, *et al.* Evolution of the phosphoglycerate mutase processed gene in human and chimpanzee revealing the origin of a new primate gene[J]. *Mol Biol Evol*, 2002, 19(5): 654-663.
- [11] Okuda H, Tsujimura A, Irie S, *et al.* A single nucleotide polymorphism within the novel sex-linked testis-specific retrotransposed *PGAM4* gene influences human male fertility[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e35195[2020-01-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22590500>. DOI: 10.1371/journal.pone.0035195.
- [12] Hong J M, Lee S M. Heme oxygenase-1 protects liver against ischemia/reperfusion injury via phosphoglycerate mutase family member 5-mediated mitochondrial quality control[J/OL]. *Life Sci*, 2018, 200: 94-104[2020-01-13]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002432051830122X>. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.03.017.
- [13] Takeda K, Komuro Y, Hayakawa T, *et al.* Mitochondrial phosphoglycerate mutase 5 uses alternate catalytic activity as a protein serine/threonine phosphatase to activate ASK1[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(30): 12301-12305.
- [14] Britton H G, Clarke J B. The mechanism of the phosphoglycerate mutase reaction[J/OL]. *Biochem J*, 1969, 112(1): 10P-11P[2020-01-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5774486>. DOI: 10.1042/bj1120010p.
- [15] Hitosugi T, Zhou L, Fan J, *et al.* Tyr26 phosphorylation of PGAM1 provides a metabolic advantage to tumours by stabilizing the active conformation[J/OL]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1790[2020-01-13]. <https://www.nature.com/articles/ncomms2759>. DOI: 10.1038/ncomms2759.
- [16] Cortesi L, Barchetti A, De Matteis E, *et al.* Identification of protein clusters predictive of response to chemotherapy in breast cancer patients[J]. *J Proteome Res*, 2009, 8(11): 4916-4933.
- [17] Shen J, Wang W, Wu J, *et al.* Comparative proteomic profiling of human bile reveals SSP411 as a novel biomarker of cholangiocarcinoma[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47476[2020-01-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23118872>. DOI: 10.1371/journal.pone.0047476.
- [18] Li C, Shu F, Lei B, *et al.* Expression of PGAM1 in renal clear cell carcinoma and its clinical significance[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(8): 9410-9415.
- [19] Wen Y A, Zhou B W, LV D J, *et al.* Phosphoglycerate mutase 1 knockdown inhibits prostate cancer cell growth, migration, and invasion[J]. *Asian J Androl*, 2018, 20(2): 178-183.
- [20] Gao H, Yu B, Yan Y, *et al.* Correlation of expression levels of ANXA2, PGAM1, and CALR with glioma grade and prognosis[J]. *J Neurosurg*, 2013, 118(4): 846-853.
- [21] Chen G, Gharib T G, Wang H, *et al.* Protein profiles associated with survival in lung adenocarcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(23): 13537-13542.
- [22] Zhang D, Wu H, Zhang X, *et al.* Phosphoglycerate mutase 1 predicts the poor prognosis of oral squamous cell carcinoma and is associated with cell migration[J]. *J Cancer*, 2017, 8(11): 1943-1951.
- [23] Peng X C, Gong F M, Chen Y, *et al.* Proteomics identification of PGAM1 as a potential therapeutic target for urothelial bladder cancer[J/OL]. *J Proteomics*, 2016, 132: 85-92[2020-01-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26655504>. DOI: 10.1016/j.jprot.2015.11.027.
- [24] Usuba T, Ishibashi Y, Okawa Y, *et al.* Purification and identification of monoubiquitin-phosphoglycerate mutase B complex from human colorectal cancer tissues[J]. *Int J Cancer*, 2001, 94(5): 662-668.
- [25] Ren F, Wu H, Lei Y, *et al.* Quantitative proteomics identification of phosphoglycerate mutase 1 as a novel therapeutic target in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 81[2020-01-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20403181>. DOI: 10.1186/1476-4598-9-81.
- [26] Liu X, Tan X, Liu P, *et al.* Phosphoglycerate mutase 1 (PGAM1) promotes pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) metastasis by acting as a novel downstream target of the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(7): 1123-1131.
- [27] Durany N, Joseph J, Jimenez O M, *et al.* Phosphoglycerate mutase, 2,3-bisphosphoglycerate phosphatase, creatine kinase and enolase activity and isoenzymes in breast carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2000, 82(1): 20-27.
- [28] Ishikawa M, Inoue T, Shirai T, *et al.* Simultaneous expression of cancer stem cell-like properties and cancer-associated fibroblast-like properties in a primary culture of breast cancer cells[J]. *Cancers*,

- 2014, 6(3): 1570-1578.
- [29] Xu Z, Gong J, Wang C, *et al.* The diagnostic value and functional roles of phosphoglycerate mutase 1 in glioma[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(4): 2236-2244.
- [30] Sanzey M, Abdul Rahim S A, Oudin A, *et al.* Comprehensive analysis of glycolytic enzymes as therapeutic targets in the treatment of glioblastoma[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0123544[2020-01-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25932951>. DOI: 10.1371/journal.pone.0123544.
- [31] Huang L J, Chen S X, Luo W J, *et al.* Proteomic analysis of secreted proteins of non-small cell lung cancer[J]. *Chin J Cancer*, 2006, 25(11): 1361-1367.
- [32] Turhani D, Krapfenbauer K, Thurnher D, *et al.* Identification of differentially expressed, tumor-associated proteins in oral squamous cell carcinoma by proteomic analysis[J]. *Electrophoresis*, 2006, 27(7): 1417-1423.
- [33] Liu L, Wang S, Zhang Q, *et al.* Identification of potential genes/proteins regulated by Tiam1 in colorectal cancer by microarray analysis and proteome analysis[J]. *Cell Biol Int*, 2008, 32(10): 1215-1222.
- [34] Lei Y, Huang K, Gao C, *et al.* Proteomics identification of ITGB3 as a key regulator in reactive oxygen species-induced migration and invasion of colorectal cancer cells[J/OL]. *Mol Cell Proteomics*, 2011, 10(10): M110.005397[2020-01-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21622897>. DOI: 10.1074/mcp.M110.005397.
- [35] Qu J, Sun W, Zhong J, *et al.* Phosphoglycerate mutase 1 regulates dNTP pool and promotes homologous recombination repair in cancer cells[J]. *J Cell Biol*, 2017, 216(2): 409-424.
- [36] Shen Y, Zhao S, Wang S, *et al.* S1P/S1PR3 axis promotes aerobic glycolysis by YAP/c-MYC/PGAM1 axis in osteosarcoma[J/OL]. *EBioMedicine*, 2019, 40: 210-223[2020-01-13]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396418306157>. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.12.038.
- [37] Huang K, Liang Q, Zhou Y, *et al.* A novel allosteric inhibitor of phosphoglycerate mutase 1 suppresses growth and metastasis of non-small-cell lung cancer[J/OL]. *Cell Metab*, 2019, 30(6): 1107-1119. e8[2020-01-13]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1550413119305170>. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.09.014.
- [38] Evans M J, Saghatelian A, Sorensen E J, *et al.* Target discovery in small-molecule cell-based screens by in situ proteome reactivity profiling[J]. *Nat Biotechnol*, 2005, 23(10): 1303-1307.
- [39] Evans M J, Morris G M, WU J, *et al.* Mechanistic and structural requirements for active site labeling of phosphoglycerate mutase by spiroepoxides[J]. *Mol Biosyst*, 2007, 3(7): 495-506.
- [40] Li X, Tang S, Wang Q Q, *et al.* Identification of epigallocatechin-3-gallate as an inhibitor of phosphoglycerate mutase 1[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 325[2020-01-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28611670>. DOI: 10.3389/fphar.2017.00325.
- [41] Berletch J B, Liu C, LOVE W K, *et al.* Epigenetic and genetic mechanisms contribute to telomerase inhibition by EGCG[J]. *J Cell Biochem*, 2008, 103(2): 509-519.
- [42] Gao Y, Li W, Jia L, *et al.* Enhancement of (-)-epigallocatechin-3-gallate and theaflavin-3-3'-digallate induced apoptosis by ascorbic acid in human lung adenocarcinoma SPC-A-1 cells and esophageal carcinoma Eca-109 cells via MAPK pathways[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 438(2): 370-374.
- [43] Ma Y C, Li C, Gao F, *et al.* Epigallocatechin gallate inhibits the growth of human lung cancer by directly targeting the EGFR signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(3): 1343-1349.
- [44] Wang P, Jiang L, Cao Y, *et al.* Xanthone derivatives as phosphoglycerate mutase 1 inhibitors: design, synthesis, and biological evaluation[J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26(8): 1961-1970.
- [45] Wen C L, Huang K, Jiang L L, *et al.* An allosteric PGAM1 inhibitor effectively suppresses pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(46): 23264-23273.



【专家介绍】沈瑛：上海交通大学医学院药理学与化学生物学系研究员。2001年本科毕业于南京大学生物工程制药专业，2006年在中科院上海药物研究所获得药理学博士学位，2009年至今任职于上海交通大学医学院，2012年至2013年5月在美国加利福尼亚大学圣地亚哥分校（UCSD）作访问学者和博士后。主要从事肿瘤分子分型和靶向药物精准治疗研究，聚焦肺癌代谢调控，基于靶向药物耐药机制筛选新的抗肿瘤靶点、创新型抗肿瘤药物及相关机制研究。已作为通讯作者在 *Cell Metabolism*、*Theranostics* 等国际杂志发表重要成果。