doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.19.027

磷脂酰肌醇 - 4 - 磷酸酯代谢酶及抑制剂研究进展*

李艳平,李　晨△

(中国人民解放军陆军军医大学大坪医院药剂科,重庆　400042)

摘要:目的　了解磷脂酰肌醇 - 4 - 磷酸酯(PI4P)代谢酶及抑制剂的研究进展,为 PI4P 信号通路相关靶点药物的研发提供参考。**方法**　对作用于 PI4P 的 6 种代谢酶的基本情况、对疾病的影响及典型抑制剂的应用进行总结,并分析现有研究中仍待解决的问题,探讨 PI4P 代谢酶及抑制剂作为相关疾病治疗靶点的可能性。**结果**　PI4P 是一种膜甘油磷脂,由磷脂酰肌醇(PtdIns)4 位羟基磷酸化生成;是高尔基体膜的关键功能成分,在囊泡运输和信号传导中不可或缺。尽管对 PI4P 的生理作用已有深入研究,但对 PI4P 的代谢调控知之甚少。PI4P 代谢酶在肿瘤方面的研究较多,发现磷脂酰肌醇 - 3 - 激酶(PI3K)高表达与多种肿瘤的恶化有关,目前已有 4 种 PI3K 抑制剂作为抗肿瘤药物被批准上市。**结论**　PI4P 代谢酶除了能调控肿瘤的进展外,还参与炎症激活、病毒及疟疾感染、阿尔茨海默病等临床常见疾病的发生与发展,但相关研究多停留在基础实验阶段,相关抑制剂可能是治疗上述疾病的有效方法。

关键词:磷脂酰肌醇 - 4 - 磷酸酯;磷脂酰肌醇 - 4 - 激酶;磷脂酰肌醇磷酸酶 1;磷脂酰肌醇 - 4 - 磷酸 - 5 - 激酶;磷酸肌醇 5 - 磷酸酶;磷脂酰肌醇 - 3 - 激酶;磷酸酶和张力蛋白同源物

中图分类号:R979.1　　**文献标志码:**A　　**文章编号:**1006 - 4931(2022)19 - 0117 - 07

Research Progress of PI4P Metabolic Enzymes and Their Inhibitors

LI Yanping, LI Chen

(Department of Pharmacy, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing, China　400042)

Abstract: Objective　To understand the research progress of phosphatidylinositol - 4 - phosphate (PI4P) metabolic enzymes and their inhibitors, and to provide a reference for the research and development of targeted drugs related to the PI4P signaling pathway. **Methods**　The basic information, the effects on the diseases of six metabolic enzymes regulating PI4P and the application of typical inhibitors were summarized. The problems still to be solved in the current research were analyzed. The possibility of PI4P metabolic enzymes and their inhibitors as therapeutic targets for related diseases were investigated. **Results**　PI4P was a membrane glycerophospholipid, which was formed by the phosphorylation of the 4 - hydroxyl of phosphatidylinositol (PtdIns). PI4P was a key functional component of the Golgi apparatus membrane, which was indispensable in the vesicle transport and signaling transduction. Although the physiological role of PI4P had been deeply studied, little was known about its metabolic regulation. There were many studies on the PI4P metabolic enzymes in the tumors, among which the high expression of phosphatidylinositol - 3 - kinase (PI3K) was found to be associated with the deterioration of various tumours. At present, four PI3K inhibitors had been approved for marketing as the anti - tumor drugs. **Conclusion**　In addition to regulating the progression of tumors, PI4P metabolic enzymes also

*基金项目:重庆市首批临床药学重点专科建设项目[渝卫办发〔2020〕68 号]。

第一作者:李艳平,女,硕士研究生,药师,研究方向为磷酸肌醇在炎症激活中的作用和抗肿瘤药物导致的药源性疾病,(电子信箱)2841904818@qq. com。

△通信作者:李晨,男,大学本科,主管药师,研究方向为抗肿瘤药物筛选和临床合理用药,(电子信箱)leephoenix@163. com。

[2] COLLINS KL, RUSSELL HG, SCHUMACHER PJ, et al. A review of current theories and treatments for phantom limb pain[J]. J Clin Invest, 2018, 128(6): 2168 - 2176.

[3] FLAHAUT M, LAURENT NL, MICHETTI M, et al. Patient care for postamputation pain and the complexity of therapies: living experiences[J]. Pain Manag, 2018, 8(6): 441 - 453.

[4] 杜冬萍. 截肢后幻肢痛的外周机制[J]. 实用疼痛学杂志, 2018, 14(2): 81.

[5] 朱　谦, 樊碧发, 张达颖, 等. 周围神经病理性疼痛诊疗中国专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(5): 321 - 328.

[6] 陈志清, 江　汉. 创伤性痛性神经瘤的防治[J]. 继续医学教育, 2018, 32(8): 68 - 70.

[7] 范后宝, 郭　松, 张广宇, 等. 超声引导下射频热凝治疗残肢断端神经瘤疼痛的疗效[J]. 实用疼痛学杂志, 2016, 12(5): 358 - 360.

[8] 徐晨婕, 高献忠, 管　华, 等. 超声引导下射频消融治疗痛性神经瘤的疗效[J]. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(12): 1180 - 1183.

[9] 浦少锋, 杜冬萍. 截肢残端神经瘤射频治疗幻肢痛及幻肢觉: 一例报道与文献复习[J]. 中华疼痛学杂志, 2021, 17(2): 191 - 195.

[10] 神经病理性疼痛药物治疗委员会. 日本国神经病理性疼痛药物治疗指南: 第 2 版, 2016 年(续)[J]. 实用疼痛学杂志, 2017, 13(4): 281 - 293.

[11] 孙　凤, 曹利川, 肖应权, 等. 幻肢痛的治疗现状及展望[J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(10): 4439 - 4441.

(收稿日期:2021 - 12 - 08;修回日期:2022 - 03 - 27)

involved in the occurrence and development of common clinical diseases such as inflammatory activation, virus and malaria infection, Alzheimer's disease. However, most of the related studies remain in the basic experimental stage, and related inhibitors may be the effective treatment for these diseases.

Key words: PI4P; PI4K; SAC1; PI4P5K; PI5 - phosphatases; PI3K; PTEN

磷酸肌醇(PIs)又称磷脂酰肌醇磷酸酯,是磷脂酰肌醇(PtdIns)的磷酸化产物。PtdIns的肌醇部分包含5个羟基,其中第3,4,5位羟基被激酶磷酸化后,形成7种磷酸肌醇。磷脂酰肌醇-4-磷酸酯(PI4P)由4位羟基磷酸化生成,广泛分布于高尔基体、溶酶体、内质网、晚期内体、质膜[1]。PI4P作为一种膜磷脂,在维持细胞功能稳定中起着重要作用,其代谢是一个复杂、多酶调控的生物过程。PI4P代谢酶在炎症、肿瘤、病毒复制中的作用研究已取得一定进展,相关抑制剂的研发也在推进中。现综述如下。

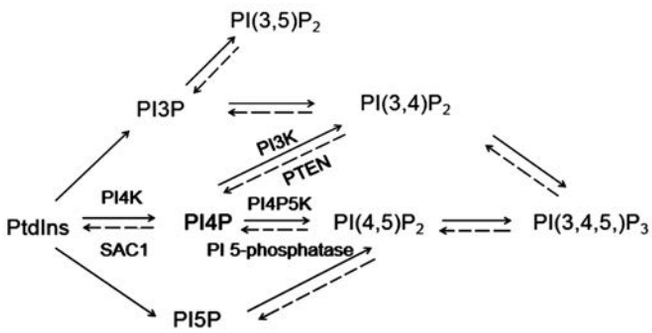
1 PI4P的生理功能

PI4P主要分布在高尔基体,是囊泡运输、信号传导和代谢功能的主要调节剂[2]。囊泡萌发是高尔基体到质膜运输的关键步骤,PI4P影响高尔基体囊泡产生的主要作用机制:1)PI4P与高尔基体磷蛋白3(GOLPH3)结合后,诱导细胞内高尔基体膜弯曲,为高尔基体到质膜的有效囊泡运输创造条件[3]。2)四磷酸适配蛋白与PI4P结合,靶向高尔基体,形成PI4P-四磷酸适配蛋白域而作用于膜运输[4]。3)高尔基体相关蛋白激酶Cε通过与PI4P相互作用而调节高尔基体囊泡的形成[5]。PI4P含量的改变直接或间接作用于高尔基体的囊泡运输、信号传导等功能。研究发现,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)与反式高尔基体上的PI4P结合,促进凋亡相关斑点样蛋白(ASC)聚集,激活NLRP3,且NLRP3与PI4P结合募集在反式高尔基体发生在NLRP3炎性体激活前[6]。该研究首次揭示了反式高尔基体与炎症激活之间的联系。

2 PI4P的代谢酶及抑制剂

2.1 总体研究情况

PI4P是PtdIns的磷酸化产物,也是磷脂酰肌醇(3,4)-双磷酸酯[$PI(3,4)P_2$]和磷脂酰肌醇(4,5)-双磷酸酯[$PI(4,5)P_2$]的前体物质[2]。作为磷酸肌醇的重要中间产物,调控PI4P稳态的代谢酶共有6种,分别为磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)、磷脂酰肌醇-4-激酶(PI4K)、磷脂酰肌醇-4-磷酸-5-激酶(PI4P5K)3种脂质激酶,以及磷脂酰肌醇磷酸酶1(SAC1)、磷酸肌醇5-磷酸酶(PI5-phosphatases)、磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)3种磷酸酶。PI4P代谢转化过程见图1。



注:⟶代表脂质激酶,- - -→代表磷酸酶。

图1 PI4P代谢转化过程

Note: ⟶ refers to the lipid kinases, and - - -→ refers to the phosphatases.

Fig. 1 Metabolism and transformation process of PI4P

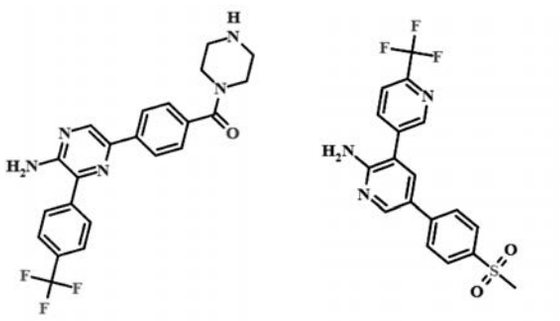
2.2 单项研究情况

2.2.1 PI4K

PI4K可促进PtdIns肌醇环*D*-4羟基磷酸化,是生成PI4P的主要激酶,抑制其活性能下调PI4P表达,即使后续通路中PI3K及PI4P5K代偿性增加,由于前体物质PI4P的缺少,$PI(3,4)P_2$和$PI(4,5)P_2$仍会减少。不同物种的PI4K存在一定差异,如酵母和果蝇可编码Lsb6,Pik1,Stt4 3种不同的PI4K;哺乳动物细胞中有4种不同的PI4K亚型,分别为PI4KⅡα(PI4K2A,Lsb6),PI4KⅡβ(PI4K2B),PI4KⅢα(PI4KA,Stt4),PI4KⅢβ(PIK1,PI4KB)。细胞不同部位的PI4P由不同的PI4K催化生成,如:1)高尔基体上的PI4P主要由PI4KⅢβ催化产生,PI4KⅡα和PI4KⅡβ也有催化作用[2,7];2)在内质网、溶酶体运输中起调节作用的是PI4KⅡα与其同系物PI4KⅡβ[8];3)PI4KⅢα负责质膜上PI4P的合成[9]。PI4K除与乳腺癌[10]、肺腺癌[7]、前列腺癌[11]等肿瘤细胞迁移和增殖有关外,还是治疗病毒感染及疟疾的重要新靶点。其中,PI4K的抑制剂UCT943(1)[12]、MMV390048(2)又名MMV048[13]作为抗疟药均已进入临床研究阶段,已发现PI4KⅢβ和PI4KⅢα的相关抑制剂T-00127-HEV1(3)、PIK93(4)等有抗病毒作用[14],表明均具备新型抗病毒复制药物的潜力。化学结构式见图2。

2.2.2 SAC1

SAC1包含1个由500个氨基酸组成的保守结构域,称为SAC结构域,体外具有磷酸酶活性[15],与PI4K相互拮抗,可使PI4P肌醇环*D*-4位去磷酸化为PtdIns,从而减少PI4P的生成。SAC1可顺式作用于PI4P,后者通过氧固醇结合蛋白1从反式高尔基体转移至内质网,与胆固醇反向交换,调控特定位置的PI4P库[16];SAC1能反式作用于PI4P,主要通过四磷酸适配器蛋白1介导,



UCT943(1)
疟原虫 PI4K IC_{50} = 23 nmol / L

MMV390048(2)
疟原虫 PI4K IC_{50} = 28 nmol / L

T－00127－HEV1(3)
PI4KⅢβ IC_{50} = 60 nmol / L

PIK93(4)
PI4KⅢα IC_{50} = 1 100 nmol / L
PI4KⅢβ IC_{50} = 19 nmol / L

图 2　PI4K 抑制剂化学结构式

Fig. 2　Chemical structures of PI4K inhibitors

但作用强度远小于顺式[17]。SAC1 失活会导致内质网及高尔基体膜上的 PI4P 浓度显著提升。目前，4 种 PI4K 亚型生成的 PI4P 是否均受 SAC1 调控尚存争议。SHCORR 等[18]的研究发现，酵母中 SAC1 充当 PI4KⅢβ 的拮抗剂。TAHIROVIC 等[19]的研究发现，SAC1 的失效会导致 PI4KⅢα 特异生成的 PI4P 增加。在 SAC1 突变的果蝇中，敲低 PI4KⅢα 可抑制 PI4P 的增加，而敲低 PI4KⅢβ 则不能[20]。在哺乳动物中，SAC1 作用于何种 PI4K 产生的 PI4P 库目前尚无定论。在酵母中，SAC1 基因的表达与肌醇水平无关，但对 PI4P 水平高度敏感。细胞内 PI4P 的增加会上调 SAC1 启动子的活性[21]，有利于确保 PI4P 的稳定性，但目前尚不清楚上述反馈的控制机制。

SAC1 在内质网和高尔基体间的穿梭能有效响应外界条件，控制膜特异性 PI4P 的富集，从而帮助细胞更好地适应外界环境的变化。营养缺乏或饥饿状态下，SAC1 通过外被体蛋白(COP)Ⅱ囊泡募集到高尔基体，使高尔基体上 PI4P 减少，从而阻止其分泌、运输，延缓细胞生长[22]。营养充足时，SAC1 依赖 COPⅠ囊泡从高尔基体转运到内质网，高尔基体上 PI4P 富集，增加分泌运输，使细胞快速生长[23]。

SAC1 在早期非转移性乳腺癌中表达增加，在晚期转移性乳腺癌中表达降低[24]。敲低 SACI 导致参与聚糖加工的甘露糖苷酶Ⅱ和 *N*－乙酰氨基葡萄糖转移酶－Ⅰ分布到异常的细胞内结构[25]，提示 SAC1 的丧失可能与肿瘤进展有关。此外，人体细胞中 SAC1 功能丧失会诱导染色体不稳定和非整倍性[26]。

2.2.3　PI4P5K

PI4P5K 可磷酸化 PI4P，使其转化为 $PI(4,5)P_2$，且 PI4P5K 作为 T 淋巴细胞受体激活的分子传感器，能控制突触中肌动蛋白的募集，确保 T 淋巴细胞受体信号传导和细胞毒性 T 淋巴细胞分泌，构成机体抗病毒、抗肿瘤免疫的重要防线[27]。人体中 PI4P5K 有 α，β，γ 3 个亚型，分别由 PIP5K1A，PIP5K1B，PIP5K1C 编码。在癌症中，肿瘤抑制因子 p53 及人类 RAS 小 GTP 酶家族中的 KRAS，NRAS，HRAS 常发生突变，PIP5K1A 可增加突变 p53 的稳定性，进而增强其致癌活性[28]，还能介导致癌性 KRAS 信号传导和肿瘤细胞增殖[29]。另外，PIP5K1A 作用于 PI3K / AKT / PTEN 途径可调节细胞的增殖、凋亡、迁移等功能，其与雄激素受体相互作用与前列腺癌的发生相关[30]。由此推测，PIP5K1A 可作为抗肿瘤治疗靶点。氧化应激时腺苷酸活化蛋白激酶和蛋白激酶 C 协同作用可诱导 PIP5K1B 磷酸化而降低其活性，促使细胞凋亡[31]。PIP5K1B 基因突变被发现可能与霍奇金淋巴瘤多药耐药性有关[32]。PIP5K1C 参与囊泡运输、钙信号传导、细胞黏附等多种生物学过程，与小泛素样修饰剂结合可驱动角质细胞迁移和生长，对于伤口修复具有重要意义[33]。此外，PIP5K1C 在大肠癌高表达，通过激活 AKT－STAT3 信号通路，从而促进肿瘤相关巨噬细胞浸润[34]。

抑制 PI4P5K 活性会减少 PI4P 向 $PI(4,5)P_2$ 的转化及后续 $PI(3,4,5)P_3$ 的生成。目前，PIP5K1A 抑制剂仅有 ISA－2011B(5)，是一种二酮哌嗪稠合的 C－1 吲哚－3－基取代的 1，2，3，4－四氢异喹啉衍生物。研究发现，其在转移性乳腺癌[35]及转移性前列腺癌[36]的靶向治疗中具有重要作用。STRÄTKER 等[37]通过体外筛选程序发现，具有 2－氨基－3－氰基－4 氢－吡喃苯醌骨架的化合物能有效抑制 PIP5K1A。目前，尚无 PIP5K1B 的有效抑制剂。WRIGHT 等[38]通过高通量筛选发现了几种有效的 PIP5K1C 抑制剂，其中最有效的是 UNC3230(6)，但其溶解度有限，需要进一步优化结构。PI4P5K 抑制剂的研究还有很大空间。PI4P5K 抑制剂的化学结构式见图 3。

ISA－2011B(5)
PIP5K1A

UNC3230(6)
PIP5K1A IC_{50} = 120 nmol / L

图 3　PI4P5K 抑制剂化学结构式

Fig. 3　Chemical structures of PI4P5K inhibitors

2.2.4 PI5－phosphatases

PI5－phosphatases与PI4P5K相互拮抗调控PI4P的表达水平，抑制PI5－phosphatases可减少由PI(4,5)P_2去磷酸化产生的PI4P。PI5－phosphatases主要分为4类，Ⅰ型有INPP5A，Ⅱ型有SYNJ1，SYNJ2，OCRL，INPP5B，INPP5J，SKIP 6种，Ⅲ型有SHIP1和SHIP2，Ⅳ型有INPP5E，其中仅Ⅰ型不具有脂质磷酸酶活性。OCRL，INPP5B，SYNJ1/2，SKIP，INPP5J，INPP5E去磷酸化PI(4,5)P_2生成PI4P，可调控细胞的迁移、黏附、侵袭等功能[39]。PI5－phosphatases与多种人类遗传疾病密切相关，其中SHIP2与视神经发育不良有关[40]；OCRL突变与Lowe综合征有关。FESTA等[41]研究发现，导致疾病的机制是突变的OCRL破坏了溶酶体途径的磷酸肌醇稳态，导致位于肾近端小管内的细胞功能异常。OSBORN等[42]研究发现，SKIP突变会导致先天性肌营养不良综合征。SOMASUNDARAM等[43]统计发现，部分克罗恩病患者中SHIP1蛋白水平显著降低，表明SHIP1与克罗恩病有关。此外，SHIP2，INPP5J等还在鳞状细胞癌、胃癌、黑素瘤中作为肿瘤抑制因子[44]。

PI5－phosphatases中，SHIP1和SHIP2抑制剂研究较多，目前未发现针对PI5－phosphatases其他亚型的有效抑制剂。SHIP1抑制剂3α－Aminocholestane（7）能诱导酪氨酸激酶激活，从而克服人急性淋巴细胞白血病耐药性的问题[45]。SHIP2抑制剂SHIP2－IN－1（8）可降低β－淀粉样蛋白诱导的tau蛋白过度磷酸化而改善阿尔茨海默病模型小鼠的记忆障碍。除神经系统疾病方面的作用外，SHIP2抑制剂AS 1949490（9）被发现可增加胰岛素诱导的Akt磷酸化，增强葡萄糖代谢。ICHIHARA等[46]在AS 1949490（9）结构基础上设计出一种新型的有效SHIP2抑制剂CPDA（10），发现其在增强胰岛素诱导的Akt磷酸化方面表现出较AS1949490（9）更高的效价，可有效改善3T3－L1脂肪细胞中的胰岛素抵抗。但其药代动力学参数不理想，生物利用度差，多种SHIP2抑制剂未被选用。研究发现，二甲双胍可直接结合并降低SHIP2磷酸酶活性而增强葡萄糖的摄取，并起到肾脏保护作用[47]。上述PI5－phosphatases的化学结构式见图4。研究表明，现有临床药物进行研究或许能发现有效的PI5－phosphatases抑制剂。

2.2.5 PI3K

PI3K是关键的脂质激酶，可磷酸化肌醇环的3－OH，是控制细胞增殖、运动、代谢信号通路的重要物质。哺乳动物有8种PI3K同工酶（4个Ⅰ类同工型，3个Ⅱ类同工型和1个Ⅲ类同工型）[48]。其中，Ⅰ类主要将PI(4,5)P_2转化为PI(3,4,5)P_3，有PI3Kα，PI3Kβ，PI3Kδ，PI3Kγ 4个亚型；Ⅱ类生成PI3P及将PI4P转化为PI(3,4)P_2，有PI3K－C2α，PI3K－C2β，PI3K－C2γ 3个亚型；Ⅲ类产生PI3P，只有PIK3C3（Vps34）1个亚型。抑制Ⅱ类PI3K可减少PI4P向PI(3,4))P_2的转化，使PI4P表达增加。

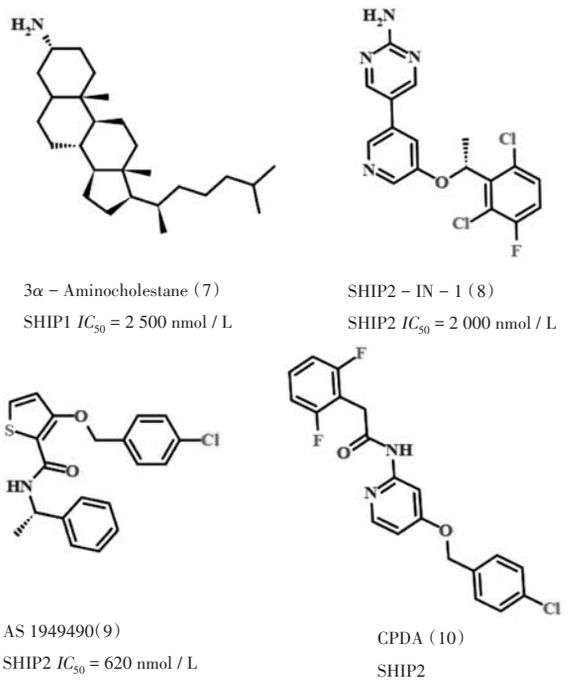


图4 PI5－phosphatases抑制剂化学结构式

Fig. 4 Chemical structures of PI5－phosphatases inhibitors

在实体瘤中，编码PI3K的基因常发生突变，PI3K及其同工酶很可能成为相关肿瘤的有效治疗靶标。乳腺癌及其他肿瘤中，PIK3CA常发生双突变，双突变肿瘤对PI3Kα抑制剂作用更敏感[49]。此外，抑制PI3Kδ可在减少血液系统肿瘤细胞增殖的同时保持正常免疫细胞的生物功能[50]。PI3Kγ抑制后可降低肿瘤微环境巨噬细胞的炎性反应，延缓肿瘤进展[51]。除了抗肿瘤作用，PI3K抑制剂对生长障碍、免疫缺陷也有治疗作用。PI3Kα特异性抑制剂对PIK3CA突变导致的过度生长综合征有显著疗效[52]。编码PI3Kδ的PIK3CD基因突变是原发性免疫缺陷的病因，选择性PI3Kδ抑制剂CDZ173（11）可能成为治疗该病的有效药物[53]。肌管性肌病是一种严重的小儿磷酸肌醇（PIP）代谢性神经肌肉疾病，目前尚无治疗方法。在小鼠模型中发现，PI3K－C2β抑制剂可改善小鼠的运动功能，并延长其寿命[54]。

Wortmannin（12），LY294002（13），LY3023414（14），PI－103（15）等均为广谱PI3K抑制剂。在肿瘤方面有4种临床批准的PI3K抑制剂，分别为PI3Kα特异性抑制剂BYL719（16）[55]、PI3Kα和PI3Kδ双重抑制剂BAY 80－6946（17）[56]、PI3Kδ抑制剂Idelallsib（18）[57]、PI3Kδ和PI3Kγ双重抑制剂IPI－145（19）[58]，均对PIK3CA突变乳腺癌、白血病、惰性非霍奇金淋巴瘤、难治性顽固性淋巴瘤显示良好的治疗作用。研究发现，胰岛素信号传导增加可降低PI3Kα抑制剂的功效，改善胰岛素反馈有望提高PI3K抑制剂作为肿瘤治疗药物的功效[59]。可见，对

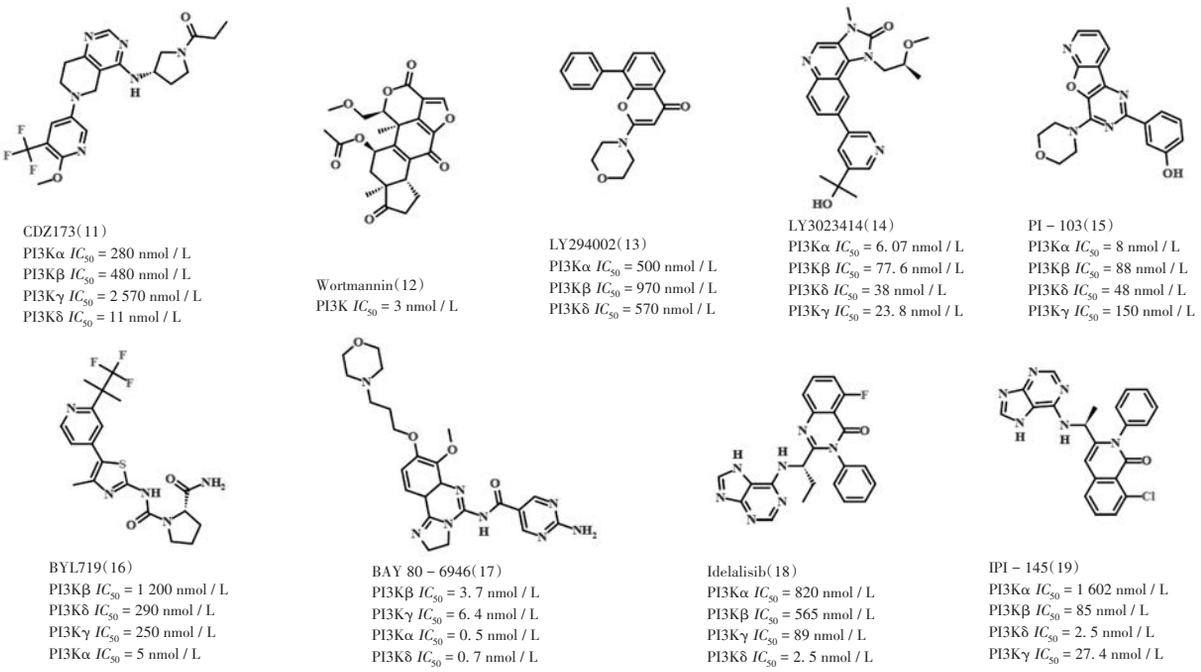


图5 PI3K抑制剂化学结构式

Fig. 5 Chemical structures of PI3K inhibitors

PI3K抑制剂的进一步研究有望给某些难治性疾病带来新的治疗方案。PI3K抑制剂的化学结构式见图5。

2.2.6 PTEN

PTEN是一种3-磷酸酶，具有脂质和蛋白双重磷酸酶活性，与PI3K磷酸化PI4P生成PI(3,4)P_2相反，PTEN可使PI(3,4)P_2去磷酸化生成PI4P，广泛分布于细胞质、细胞核、线粒体、内质网中，参与细胞生长、蛋白质合成及DNA修复。研究发现，PTEN不仅在胞内定位，也存在于细胞外基质中，其胞外分泌是对肿瘤细胞异常增殖的一种应答[60]。PTEN是编码PI3K基因突变癌症常见的抑癌基因。在前列腺癌模型小鼠中，PTEN的缺失导致PI(3,4)P_2的高表达，并使其在增生上皮细胞中累积，揭示PTEN充当了肿瘤抑制因子的另一种作用机制[61]。

3 展望

PI4P在治疗相关疾病的研究中已取得一定进展，但其代谢酶调控疾病的具体分子机制仍不明确，这方面的深入研究对于药物研发及疾病治疗有显著意义。相关研究发现，癌症的恶化往往伴随PI3K，PI4K，PI4K5P等激酶的高表达，或SAC1，PI5-phosphatases，PTEN等磷酸酶的缺失，是否意味着降低激酶活性和增加磷酸酶活性可有效控制癌症进展。PI4P作为磷酸肌醇代谢网络的中间产物，以其为相关疾病的治疗靶点或许效果更好，但当调节PI4P的某个代谢酶被抑制后，其他5个代谢酶如何进行代偿调控，相应通路是否均会发生改变，相关研究甚少，有待进一步探究。虽已有4种PI3K抑制剂作为抗肿瘤药物被批准上市，但单用的抗肿瘤效果并未到达预期，亟须探究适宜的提高疗效、降低副作用的联合用药方案。另外，PI4K代谢酶相关抑制剂对疟原虫、病毒的特异性是其发展为临床药物的关键。其他代谢酶抑制剂对于相关疾病的治疗作用仍处于初级研究阶段，有待更多的基础实验、临床实验对其安全性及有效性进行研究。

参考文献

[1] TAN J, BRILL JA. Cinderella story: PI4P goes from precursor to key signaling molecule[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2014, 49(1): 33-58.

[2] WAUGH MG. The Great Escape: how phosphatidylinositol 4-kinases and PI4P promote vesicle exit from the Golgi (and drive cancer)[J]. Biochem J, 2019, 476(16): 2321-2346.

[3] RAHAJENG J, KUNA RS, MAKOWSKI SL, et al. Efficient Golgi Forward Trafficking Requires GOLPH3-Driven, PI4P-Dependent Membrane Curvature[J]. Dev Cell, 2019, 50(5): 573-585.

[4] LENOIR M, GRZYBEK M, MAJKOWSKI M, et al. Structural Basis of Dynamic Membrane Recognition by *trans*-Golgi Network Specific FAPP Proteins[J]. J Mol Biol, 2015, 427(4): 966-981.

[5] D'AMICO AE, LENNARTZ MR. Protein Kinase C-epsilon in Membrane Delivery during Phagocytosis[J]. J Immunol Sci, 2018, 2(2): 26-32.

[6] CHEN J, CHEN ZJ. PtdIns4P on dispersed trans-Golgi network mediates NLRP3 inflammasome activation[J]. Nature, 2018, 564(7734): 71-76.

[7] TAN XC, BANERJEE P, PHAM EA, et al. PI4KⅢβ is a therapeutic target in chromosome 1q-amplified lung adenocarcinoma[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(527): eaax3772.

[8] BURGESS J, DEL BEL LM, MA CIJ, et al. Type Ⅱ phosphati-

dylinositol 4 - kinase regulates trafficking of secretory granule proteins in Drosophila [J]. Development, 2012, 139 (16): 3040 - 3050.

[9] CHUNG J, NAKATSU F, BASKIN JM, et al. Plasticity of PI4K Ⅲ alpha interactions at the plasma membrane [J]. EMBO Rep, 2015, 16(3): 312 - 320.

[10] SILVA GO, HE X, PARKER JS, et al. Cross - species DNA copy number analyses identifies multiple 1q21 - q23 subtype - specific driver genes for breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 152(2): 347 - 356.

[11] DIEGO S, LOUIE S, BARANI G, et al. A novel cross - talk between CXCR4 and PI4K Ⅲ α in prostate cancer cells [J]. Oncogene, 2019, 38(3): 332 - 344.

[12] BRUNSCHWIG C, LAWRENCE N, TAYLOR D, et al. Uct943, a Next - Generation Plasmodium falciparum pi4k inhibitor preclinical candidate for the treatment of malaria [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(9): e00012 - e00018.

[13] PAQUET T, MANACH CL, CABRERA DG, et al. Antimalarial efficacy of MMV390048, an inhibitor of *Plasmodium* phosphatidylinositol 4 - kinase [J]. Sci Transl Med, 2017, 9(387): eaad9735.

[14] MELLO C, AGUAYO E, RODRIGUEZ M, et al. Multiple classes of antiviral agents exhibit in vitro activity against human rhinovirus type C [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(3): 1546 - 1555.

[15] DEL BEL LM, BRILL JA. Correction to: Sac1, a lipid phosphatase at the interface of vesicular and non - vesicular transport [J]. Traffic, 2019, 20(2): 181.

[16] VENDITTI R, MASONE MC, REGA LR, et al. The activity of Sac1 across ER - TGN contact sites requires the four - phosphate - adaptor - protein - 1 [J]. J Cell Biol, 2019, 218(3): 783 - 797.

[17] MASONE MC, MORRA V, VENDITTI R. Illuminating the membrane contact sites between the endoplasmic reticulum and the *trans* - Golgi network [J]. FEBS Lett, 2019, 593(22): 3135 - 3148.

[18] SCHORR M, THEN A, TAHIROVIC S, et al. The phosphoinositide phosphatase Sac1p controls trafficking of the yeast Chs3p chitin synthase [J]. Curr Biol, 2001, 11(18): 1421 - 1426.

[19] TAHIROVIC S, SCHORR M, MAYINGER P. Regulation of intracellular phosphatidylinositol - 4 - phosphate by the Sac1 lipid phosphatase [J]. Traffic, 2005, 6(2): 116 - 130.

[20] YAVARI A, NAGARAJ R, OWUSU - ANSAH E, et al. Role of Lipid Metabolism in Smoothened Derepression in Hedgehog Signaling [J]. Dev Cell, 2010, 19(1): 54 - 65.

[21] KNODLER A, KONRAD G, MAYINGER P. Expression of yeast lipid phosphatase Sac1p is regulated by phosphatidylinositol - 4 - phosphate [J]. BMC Mol Biol, 2008, 9: 16.

[22] MIAO GY, ZHANG YJ, CHEN D, et al. The ER - Localized Transmembrane Protein TMEM39A / SUSR2 Regulates Autophagy by Controlling the Trafficking of the PtdIns (4) P Phosphatase SAC1 [J]. Mol Cell, 2019, 77(3): 618 - 632.

[23] PARK S, LIM JM, PARK SH, et al. Inactivation of the PtdIns (4) P phosphatase Sac1 at the Golgi by H_2O_2 produced via Ca^{2+} - dependent Duox in EGF - stimulated cells [J]. Free Radic Biol Med, 2019, 131: 40 - 49.

[24] IJUIN T, TAKEUCHI Y, SHIMONO Y, et al. Regulation of CD44 expression and focal adhesion by Golgi phosphatidylinositol 4 - phosphate in breast cancer [J]. Cancer Sci, 2016, 107(7): 981 - 990.

[25] CHEONG FY, SHARMA V, BLAGOVESHCHENSKAYA A, et al. Spatial regulation of Golgi phosphatidylinositol - 4 - Phosphate is required for enzyme localization and glycosylation fidelity [J]. Traffic, 2010, 11(9): 1180 - 1190.

[26] TANAKA K, HIROTA T. Chromosomal instability: A common feature and a therapeutic target of cancer [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1866(1): 64 - 75.

[27] GAWDENBONE CM, FRAZER GL, RICHARD AC, et al. PIP5 Kinases Regulate Membrane Phosphoinositide and Actin Composition for Targeted Granule Secretion by Cytotoxic Lymphocytes [J]. Immunity, 2018, 49(3): 427 - 437.

[28] CHOI S, CHEN M, CRYNS VL, et al. A nuclear phosphoinositide kinase complex regulates p53 [J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(4): 462 - 475.

[29] HEMA A, COUNTER CM. Interrogating the protein interactomes of RAS isoforms identifies PIP5K1A as a KRAS - specific vulnerability [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 3646 - 3646.

[30] SARWAR M, SEMENAS J, MIFTAKHOVA R, et al. Targeted suppression of AR - V7 using PIP5K1α inhibitor overcomes enzalutamide resistance in prostate cancer cells [J]. Oncotarget, 2016, 7(39): 63065 - 63081.

[31] VAN DEN BOUT I, JONES DR, SHAH ZH, et al. Collaboration of AMPK and PKC to induce phosphorylation of Ser413 on PIP5K1B resulting in decreased kinase activity and reduced PtdIns (4, 5) P_2 synthesis in response to oxidative stress and energy restriction [J]. Biochem J, 2013, 455(3): 347 - 358.

[32] HUANG Y, HUANG Y, ZHANG LL, et al. Identification of crucial genes and prediction of small molecules for multidrug resistance of Hodgkin's lymphomas [J]. Cancer Biomark, 2018, 23(4): 495 - 503.

[33] NI W, LI Y, CAI LL, et al. SUMOylation is required for PIPK1γ - driven keratinocyte migration and growth [J]. FEBS J, 2019, 286(23): 4709 - 4720.

[34] XUE JL, GE XX, ZHAO W, et al. PIPKIγ Regulates CCL2 Expression in Colorectal Cancer by Activating AKT - STAT3 Signaling [J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 3690561.

[35] MARTUZA S, SAJID SKA, MOHAMMED A, et al. The role of PIP5K1α / pAKT and targeted inhibition of growth of subtypes of breast cancer using PIP5K1α inhibitor [J]. Oncogene, 2019, 38(3): 375 - 389.

[36] LARSSON P, SYED KHAJA AS, SEMENAS J, et al. The functional interlink between AR and MMP9 / VEGF signaling axis is mediated through PIP5K1α / pAKT in prostate cancer [J]. Int J Cancer, 2020, 146(6): 1686 - 1699.

[37] STRTÄKER K, HAIDAR S, AMESTY N, et al. Development of an *in vitro* screening assay for PIP5K1α lipid kinase and identification of potent inhibitors [J]. FEBS J, 2020, 287(14): 3042 - 3064.

[38] WRIGHT BD, SIMPSON C, STASHKO M, et al. Development of a High - Throughput Screening Assay to Identify Inhibitors of the Lipid Kinase PIP5K1C [J]. J Biomol Screen, 2015, 20(5): 655 - 662.

[39] NAKADA - TSUKUI K, WATANABE N, MAEHAMA T, et al. Phosphatidylinositol Kinases and Phosphatases in Entamoeba histolytica [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 150.

[40] THOMAS MP, ERNEUX C, POTTER BVL. SHIP2: Structure, Function and Inhibition [J]. ChemBioChem, 2017, 18(3): 233 - 247.

[41] FESTA BP, BERQUEZ M, GASSAMA A, et al. OCRL deficiency impairs endolysosomal function in a humanized mouse model for Lowe syndrome and Dent disease [J]. Hum Mol Genet, 2019, 28(12): 1931 - 1946.

[42] OSBORN DP, POND HL, MAZAHERI N, et al. Mutations in INPP5K Cause a Form of Congenital Muscular Dystrophy Overlapping Marinesco - Sjögren Syndrome and Dystroglycanopathy [J]. Am J Hum Genet, 2017, 100(3): 537 - 545.

[43] SOMASUNDARAM R, FERNANDES S, DEURING JJ, et al. Analysis of SHIP1 expression and activity in Crohn's disease patients [J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0182308.

[44] ERNEUX C, GHOSH S, RAMOS AR, et al. New Functions of the Inositol Polyphosphate 5 - Phosphatases in Cancer [J]. Curr Pharm Des, 2016, 22(16): 2309 - 2314.

[45] CHEN ZS, SHOJAEE S, BUCHNER M, et al. Signalling thresholds and negative B - cell selection in acute lymphoblastic leukaemia [J]. Nature, 2015, 521(7552): 357 - 361.

[46] ICHIHARA Y, FUJIMURA R, TSUNEKI H, et al. Rational design and synthesis of 4 - substituted 2 - pyridin - 2 - ylamides with inhibitory effects on SH2 domain - containing inositol 5′ - phosphatase 2 (SHIP2) [J]. Eur J Med Chem, 2013, 62: 649 - 660.

[47] POLIANSKYTE - PRAUSE Z, TOLVANEN TA, LINDFORS S, et al. Metformin increases glucose uptake and acts renoprotectively by reducing SHIP2 activity [J]. FASEB J, 2019, 33(2): 2858 - 2869.

[48] VANHAESEBROECK B, STEPHENS L, HAWKINS P. PI3K signalling: the path to discovery and understanding [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(3): 195 - 203.

[49] VASAN N, RAZAVI P, JOHNSON JL, et al. Double PIK3CA mutations in cis increase oncogenicity and sensitivity to PI3Kα inhibitors [J]. Science, 2019, 366(6466): 714 - 723.

[50] BALAKRISHNAN K, PELUSO M, FU M, et al. The phosphoinositide - 3 - kinase (PI3K) - delta and gamma inhibitor, IPI - 145 (Duvelisib), overcomes signals from the PI3K / AKT / S6 pathway and promotes apoptosis in CLL [J]. Leukemia, 2015, 29(9): 1811 - 1822.

[51] KANEDA MM, MESSER KS, RALAINIRINA N, et al. PI3Kγ is a molecular switch that controls immune suppression [J]. Nature, 2016, 539(7629): 437 - 442.

[52] VENOT Q, BLANC T, RABIA SH, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA - related overgrowth syndrome [J]. Nature, 2018, 558(7711): 540 - 546.

[53] RAO VK, WEBSTER S, DALM VASH, et al. Effective "activated PI3Kδ syndrome" - targeted therapy with the PI3Kδ inhibitor leniolisib [J]. Blood, 2017, 130(21): 2307 - 2316.

[54] SABHA N, VOLPATTI JR, GONORAZKY H, et al. PIK3C2B inhibition improves function and prolongs survival in myotubular myopathy animal models [J]. J Clin Invest, 2016, 126(9): 3613 - 3625.

[55] ANDRÉ F, CIRUELOS E, RUBOVSZKY G, et al. Alpelisib for PIK3CA - Mutated, Hormone Receptor - Positive Advanced Breast Cancer [J]. N Engl J Med, 2019, 380(20): 1929 - 1940.

[56] DREYLING M, SANTORO A, MOLLICA L, et al. Phosphatidylinositol 3 - kinase inhibition by Copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2017, 35: 3898 - 3905.

[57] GOPAL AK, KAHL BS, VOS SD, et al. PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma [J]. N Engl J Med, 2014, 370(11): 1008 - 1018.

[58] FLINN IW, O'BRIEN S, KAHL B, et al. Duvelisib, a novel oral dual inhibitor of PI3K - δ, γ, is clinically active in advanced hematologic malignancies [J]. Blood, 2018, 131(8): 877 - 887.

[59] HOPKINS BD, PAULI C, DU X, et al. Suppression of insulin feedback enhances the efficacy of PI3K inhibitors [J]. Nature, 2018, 560(7719): 499 - 503.

[60] NADERALI E, KHAKI AA, RAD JS, et al. Regulation and modulation of PTEN activity [J]. Mol Biol Rep, 2018, 45(6): 2869 - 2881.

[61] MALEK M, KIELKOWSKA A, CHESSA T, et al. PTEN Regulates PI (3, 4) P_2 Signaling Downstream of Class I PI3K [J]. Mol Cell, 2017, 68(3): 566 - 580.

（收稿日期：2021 - 10 - 11；修回日期：2022 - 02 - 07）