

AKR1B10 抑制剂的研究进展

杨茗惠¹, 周小平¹, 姜东莉^{2*} (1. 吉林大学药学院, 长春 130021; 2. 吉林大学第二医院, 长春 130021)

摘要: Aldo-keto reductase family1, member10(AKR1B10)属醛酮还原酶超家族(AKR)中 AKR1 家族的成员之一。醛酮还原酶在不同的生物体中可能参与了不同的生物学过程, 包括羰基解毒、渗透调节、激素代谢、脂质合成、糖尿病并发症、肿瘤的形成等。目前, AKR1B10 已被证明在肿瘤细胞中特异性表达, 而在正常组织细胞中分布较窄。因此, 以其为靶点的抗肿瘤药物研究近年来被广泛关注。本文从来源于天然和化学合成 2 个方向的 AKR1B10 抑制剂进行分类与总结, 并对其化学结构及结构修饰对于抑制活性和选择性的影响进行综述。

关键词: AKR1B10; 抑制剂; 癌症

中图分类号: R966

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2017)01-0135-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.01.032

Progress in the Studies on AKR1B10 Inhibitors

YANG Minghui¹, ZHOU Xiaoping¹, JIANG Dongli^{2*} (1. School of Pharmacy, Jilin University, Changchun 130021, China; 2. The Second Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT: Aldo-keto reductase family1 member10(AKR1B10) is a member of AKR1 family, which belongs to the aldehyde ketone reductase superfamily(AKRs). Aldo-keto reductase may participate in the different biological processes in different organisms, including carbonyl detoxification, osmotic adjustment, hormone metabolism, lipid synthesis, diabetes complications and formation of tumor. Currently, AKR1B10 has proved to be specific expression in tumor cells and narrowly distributed in normal tissue. Therefore, cancer drugs which are targeted with AKR1B10 have already won widely attention. In this study, the research progress in recent years for AKR1B10 inhibitors was summarized. AKR1B10 inhibitors are classified into natural compound inhibitors and chemical synthesis inhibitors. Furthermore, the chemical structure and the related structural modifications for suppressing influenced the active and selective strength of AKR1B10 inhibitors.

KEY WORDS: AKR1B10; inhibitors; cancer

Aldo-keto reductase family1, member10 (AKR1B10) 也称为醛糖还原酶相似蛋白-1 (ARL-1), 来自 AKR1B 家族, 与 AKR1B1 氨基酸序列同源性>70%; 但与 AKR1B1 不同, AKR1B10 并不在人体各个组织均有表达。在正常人体组织中, AKR1B10 蛋白主要在小肠、结肠中表达, 在肝脏、前列腺、睾丸、胸腺中低水平表达, 而在其他大部分人体正常组织中表达阴性。因此, 近年来众多学者将其作为抗肿瘤药物作用的新靶点, 而其抑制剂的研究也为肿瘤治疗带来新的契机。本文对近年来报道的 AKR1B10 抑制剂进行综述, 希望对今后 AKR1B10 抑制剂的研究提供参考。

1 醛酮还原酶家族(AKRs)

AKRs 是以还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (Reduced Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate, NADPH) 为辅酶的氧化-还原酶, 催化

醛酮类物质转化成相应的醇^[1], 见图 1; 目前发现 AKRs 有 16 个家族(AKR1~AKR16), 包括 190 多个成员^[2]。不同家族之间的氨基酸序列一致性<40%, 而在同一亚家族中, 成员之间的氨基酸序列一致性>60%^[3]。根据 AKRs 的命名系统, 以 AKR 表示醛酮还原酶, 其后的第一个数字代表一个家族(如 AKR1), 数字后的字母代表其亚家族(如 AKR1B), 字母后的数字代表该亚家族中的一个独特的蛋白质(如 AKR1B10)。AKR1 家族是 AKRs 中最大的家族, 其中 AKR1B1 和 AKR1B10 为 AKR1 亚家族 B 的 2 个成员^[4]。

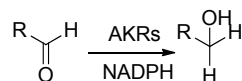


图 1 AKRs 催化醛酮类物质转化成相应的醇

Fig. 1 Catalyzing aldehydes and ketones into the corresponding alcohols by AKRs

作者简介: 杨茗惠, 女, 硕士生 Tel: (0431)85619660
E-mail: zihen1980@126.com

E-mail: 1427748139@qq.com

*通信作者: 姜东莉, 女, 博士, 主管药师

Tel:

2 AKR1B10 的结构与功能

AKR1B10 包括 60 多个成员, 分子量范围为 35~40 kDa, 其二维结构由 8 个 α 螺旋和 8 个 β 折叠构成, 它们都具有相似的三维结构(α/β)8-barrel 基序连接到 NADPH 辅助因子^[2]; AKR1B10 位于染色体 7q33, 编码拥有 316 个氨基酸的蛋白^[2], AKR1B10 的蛋白序列与 AKR1B1 有 71%相近^[1], 与小鼠输精管蛋白(MVDP, AKR1B8)有 80%相近^[5], 与小鼠纤维母细胞生长因子调控蛋白(FR-1, AKR1B7)有 82%相近^[6], 与中国仓鼠卵细胞还原酶(AKR1B9)有 83%相近^[7]。所有与 AKR1B1 酶活性相关的主要氨基酸都保留在 AKR1B10 蛋白中^[8], 其中包括与辅助因子 NADPH 结合的 Ser159, Asn160, Gln183 和 Lys263, 潜在的供氢体 Tyr48 和 His110, 以及活性残基 Lys77, Tyr209 和 Cys298^[9]。

AKRs 广泛的底物特异性和种属分布, 在不同的生物体可能参与不同的生物学过程, 包括羧基解毒、渗透调节、激素代谢、脂质合成、糖尿病并发症、肿瘤的形成等^[10-11]; 其中 AKR1B10 在人体的过度表达最早发现于肝癌, 一些对 AKR1B10 在肝癌中的 mRNA 和蛋白表达水平的研究也说明了其在肝癌中的高表达。这些结果暗示 AKR1B10 可能与肝癌的发生有关^[12-13]。

Fukumoto 等^[14]发现在 84.4%的肺鳞状细胞癌和 29.2%肺腺癌组织中 AKR1B10 有高表达, 而未见其存在于正常肺组织; Yoshitake 等^[15]研究发现 AKR1B10 在 20%的子宫颈癌组织和 15.8%子宫内膜癌组织中高表达, 进一步研究提示, 子宫颈癌术后复发和其鳞癌细胞角化与 AKR1B10 高表达有密切关系; Chung 等^[16]研究发现 AKR1B10 在 70%的胰腺癌和胰腺上皮内瘤样病变组织内高表达, 一些癌前病变中: 如食管的糜烂上皮和 Barrett's 上皮也发现了 AKR1B10 的高表达, 进一步恶化可导致食管癌的发生^[17-18]。

目前对 AKR1B10 在肿瘤的特异性表达以及对化疗药的耐药性的研究比较多, 但是其具体机制尚未明确, 继续研究仍然很有必要, 而且 AKR1B10 抑制剂可影响肿瘤细胞对化疗药的敏感性, 这可为提高肿瘤化疗的效果找到新的途径。因此, 随着对 AKR1B10 及其抑制剂研究的深入, 找到高效且具有良好选择性的 AKR1B10 抑制剂必将会为肿瘤的诊断和治疗带来新的希望。

3 AKR1B10 抑制剂

3.1 天然来源的抑制剂

3.1.1 植物多酚类 由于 AKR1B10 与 AKR1B1 有超过 71%的氨基酸序列相同, 因此在抑制剂的活性和选择性方面具有相似性, 许多 AKR1B1 的抑制剂也表现出对 AKR1B10 的抑制作用。Matsunaga 等^[19]研究发现姜黄素类化合物、厚朴酚和白藜芦醇等植物多酚类化合物(图 2)对 AKR1B10 和 AKR1B1 均有抑制作用, 但对 AKR1B1 的抑制作用弱于对 AKR1B10 的抑制作用; 其中化合物 **1**($IC_{50}=0.060 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)的抑制活性最优, 且具有较好的选择性($AKR1B1/AKR1B10=85$); 而化合物 **2**($IC_{50}=0.18 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)和 **3**($IC_{50}=0.38 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)的抑制作用和选择性均有所减弱, 这可能由于 2 个化合物均在其苯酚环上有甲氧基取代; 而白藜芦醇(化合物 **6**, $IC_{50}=5.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)和厚朴酚(化合物 **5**, $IC_{50}=3.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 化合物 **4**, $IC_{50}=3.6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)的抑制作用均弱于化合物 **1**。

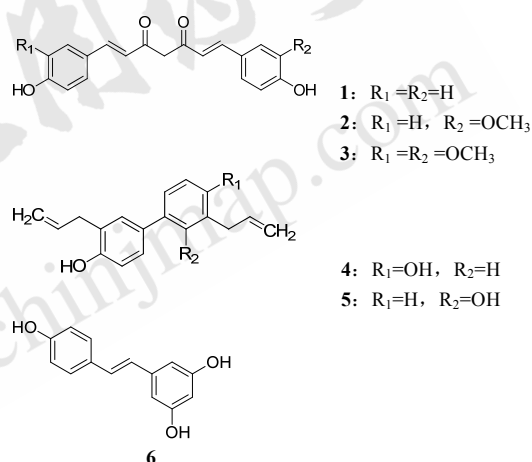
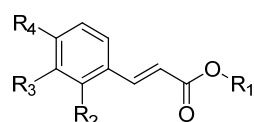


图 2 植物多酚类化学结构

Fig. 2 Structures of plant polyphenols

3.1.2 咖啡酸类 Soda 等^[20]研究发现在天然蜂蜜蜂胶中, 咖啡酸苯乙基酯(CAPE)对 AKR1B10 ($IC_{50}=80 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)和 AKR1B1($IC_{50}=570 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)均具有抑制活性, 并且对 AKR1B10 具有选择性($AKR1B1/AKR1B10=7$)。除此之外, CAPE 对基质金属蛋白酶-2 和-9、环氧酶-1 和 2, 5-脂肪氧合酶、黄嘌呤氧化酶、5 α 还原酶、儿茶酚-O-甲基转移酶和整合酶等均有抑制作用; 为了寻找到具有高活性和选择性的 AKR1B10 抑制剂, Soda 等合成一系列 CAPE 的衍生物, 见图 3, 并对其抑制 AKR1B10 和 AKR1B1 的作用进行研究, 发现与 CAPE 相比, 仅在苯环 4(R_4)位引入羟基的 **9**有较

高的抑制活性($IC_{50}=69 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$), 其选择性也比 CAPE 高 4 倍以上($AKR1B1/AKR1B10=31$); 在苯环 2(R_2)位引入甲氧基后, 所得的 **15~22** 对 AKR1B10 的抑制作用增强($IC_{50}=6.2\sim 23 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$), 其选择性也得到显著提高($AKR1B1/AKR1B10=229\sim 790$); 其中活性最强的 **21**($IC_{50}=6.2 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 的分子对接和 AKR1B10 诱变定点表明, 苯环上 2 位(R_2)-甲氧基和 4 位(R_4)-羟基和酶的 Val301 和 Gln114 对抑制作用的选择性很重要, 化合物 **7~22** 结构见图 4。



CAPE:

- $R_1=(CH_2)_2Ph$, $R_2=H$, R_3 , $R_4=OH$;
7: $R_1=(CH_2)_2Ph$, R_2 , R_3 , $R_4=H$;
8: $R_1=(CH_2)_2Ph$, R_2 , $R_4=H$, $R_3=OH$;
9: $R_1=(CH_2)_2Ph$, R_2 , $R_3=H$, $R_4=OH$;
10: $R_1=CH_2Ph$, $R_2=H$, R_3 , $R_4=OH$;
11: $R_1=CH_2Ph$, R_2 , $R_3=H$, $R_4=OH$;
12: $R_1=CH(CH_3)_2$, $R_2=H$, R_3 , $R_4=OH$;
13: $R_1=(CH_2)_3Ph$, R_2 , R_3 , $R_4=H$;
14: $R_1=(CH_2)_3Ph$, R_2 , $R_3=H$, $R_4=OH$;
15: $R_1=(CH_2)_3Ph$, $R_2=OMe$, $R_3=H$, $R_4=OH$;
16: $R_1=(CH_2)_2Ph(2eOH)$, $R_2=OMe$, $R_3=H$, $R_4=OH$;
17: $R_1=(CH_2)_2Ph(3eOH)$, $R_2=OMe$, $R_3=H$, $R_4=OH$;
18: $R_1=(CH_2)_2Ph(4eOH)$, $R_2=OMe$, $R_3=H$, $R_4=OH$;
19: $R_1=(CH_2)_3Ph$, $R_2=OMe$, $R_3=H$, $R_4=OH$;
20: $R_1=(CH_2)_3Ph(2eOH)$, $R_2=OMe$, $R_3=H$, $R_4=OH$;
21: $R_1=(CH_2)_3Ph(3eOH)$, $R_2=OMe$, $R_3=H$, $R_4=OH$;
22: $R_1=(CH_2)_3Ph(4eOH)$, $R_2=OMe$, $R_3=H$, $R_4=OH$;

图 3 CAPE 衍生物的结构及对 AKR1B10 的抑制活性
Fig. 3 Structure and inhibition of AKR1B10 by the CAPE-based derivatives

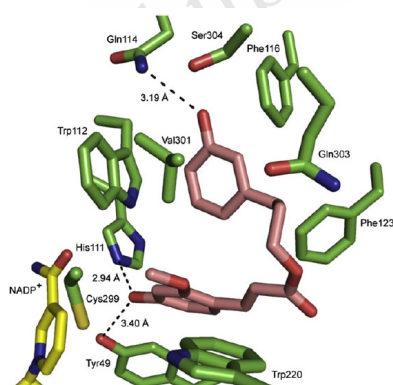


图 4 复合物 21 在 AKR1B10-NADP⁺ 口袋模型
Fig. 4 Model of docked compound 21 in the AKR1B10-NADP⁺ complex

Lee 等^[21]利用人重组 AKR1B10 系统 (rhAKR1B10) 对 23 种韩国本地植物中抑制 rhAKR1B10 的有效成分进行研究, 确定 *Gymnaster koraiensis* 中的 3, 5-*O*-咖啡酰奎宁酸 (**23**, 图 5) 抑制 rhAKR1B10 的 IC_{50} 为 $1.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

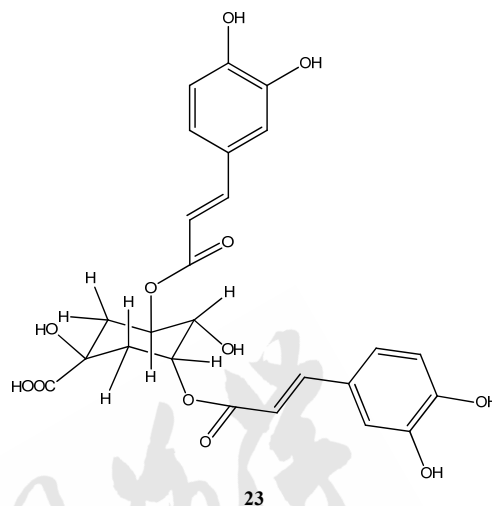


图 5 3,5-DCQA 的结构
Fig. 5 Structure of 3,5-DCQA

3.1.3 三萜类 Takemura 等^[22]研究确定齐墩果三萜 **24**, **25**, **27** 和 **29**, 乌苏烷三萜 **26** 和 **28**, 羽扇烷三萜 **30** 对 AKR1B10 具有抑制作用, 且均强于对 AKR1B1 的作用, 结构式见图 6; 其中, **24** 抑制活性和选择性最强 ($IC_{50}=0.09 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $AKR1B10/AKR1B1=1370$); 分析 **25~30** 的结构与活性发现 A 环上的 2 α -OH、C-28 位的羧基和 E 环上 C-29, 30 上的二甲基取代对抑制活性强弱有所影响。经 **24** 分子对接 AKR1B10 和 AKR1B1 定点诱变研究发现, Val301 和 Gln303 在 AKR1B10 中对于其抑制活性和选择性很重要, 见图 7; 同时研究发现化合物 **24** 也能抑制 AKR1B10 细胞代谢且减弱肠癌细胞 HT29 对丝裂霉素 C 的耐受。

3.1.4 氧杂蒽酮类 Soda 等^[23]研究发现山竹果皮中得到的 α 和 γ -倒捻子素等氧杂蒽酮衍生物 (**31~34**) 对 AKR1B10 具有抑制活性, 其中 R 为 H (即羟基) 取代的 **31** 对 AKR1B10 的抑制作用强于 R 为 CH₃ (即甲氧基) 取代的 **32** (**31**: $IC_{50}=0.018 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; **32**: $IC_{50}=0.16 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。 **33** 和 **34** 抑制 AKR1B10 活性较弱 (**33**: $IC_{50}=0.29 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; **34**: $IC_{50}=0.85 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 结构式见图 8。分子对接和定点诱变研究表明 Phe123、Trp220、Val301 和 Gln303 对化合物 **31** 的紧密结合至关重要, 见图 9。

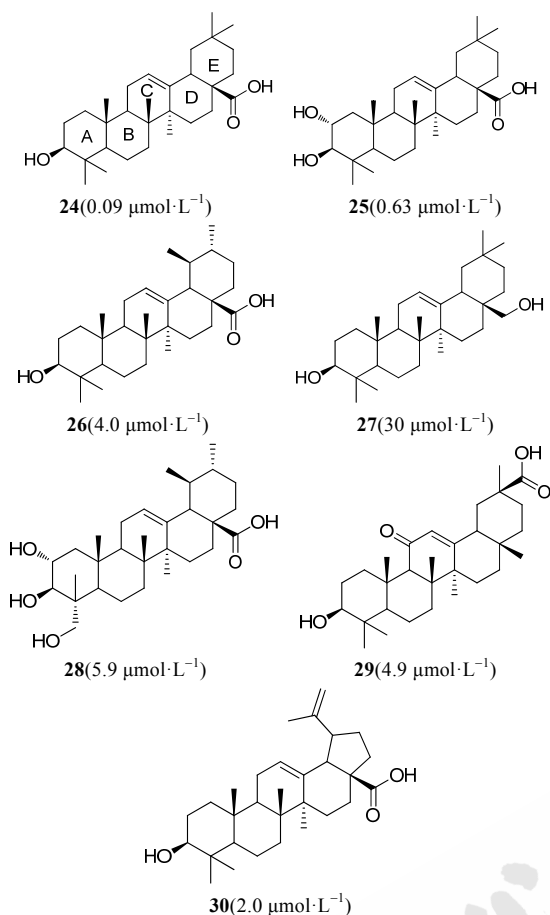


图6 三萜类 24~30 的结构及抑制活性

Fig. 6 Structure and inhibition of AKR1B10 by the triterpenoids

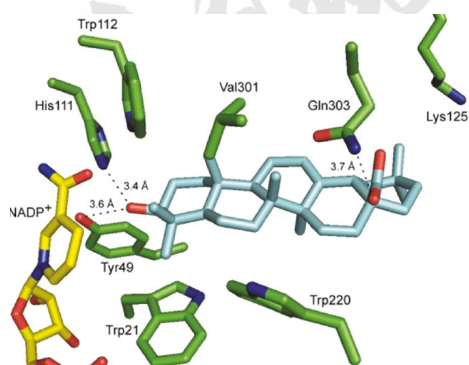


图7 齐墩果酸 24 在 AKR1B10-NADP⁺ 结合模型

Fig. 7 Binding models of oleanolic acid (24) in the NADP⁺ complexes of AKR1B10

3.1.5 黄酮类 Zemanova 等^[24]研究检测了 40 种不同的酚醛树脂和生物碱类化合物对于 AKR1B10 的抑制活性。其中芹黄素 35($\text{IC}_{50}=6.6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、木樨草素类化合物 36($\text{IC}_{50}=9.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)和 7-羟基黄酮化合物 37($\text{IC}_{50}=8.3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)具有较优的抑制活性, 结构式见图 10。

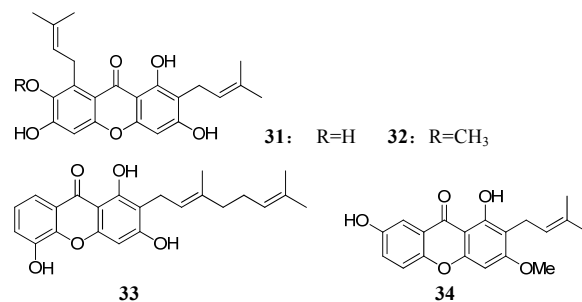


图8 化合物 31~34 的结构

Fig. 8 Structure of compound 31~34

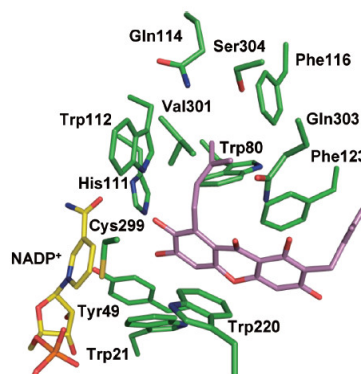


图9 31 在 AKR1B10-NADP⁺ 结合模型

Fig. 9 Binding models of 31 in the NADP⁺Complex of AKR1B10

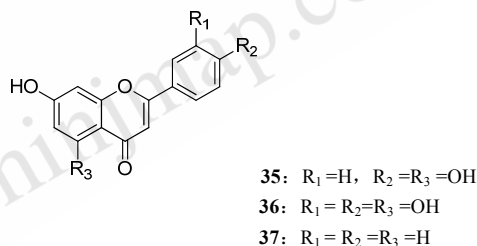
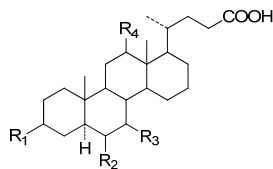


图10 黄酮类抑制剂 35~37

Fig. 10 Structure of compound 35~37

3.2 化学合成的 AKR1B10 抑制剂

3.2.1 类固醇类 Endo 等^[25]研究发现 AKR1B10 能够被类固醇激素、胆汁酸和它们的衍生物 38~42($\text{IC}_{50}=0.027\sim 2.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)所抑制; 其中异石胆酸抑制作用最强(38, $\text{IC}_{50}=0.027 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$); 39 选择性最强(AKR1B10/AKR1B1=308), 结构式见图 11; 并经动力学分析类固醇类和托瑞司他的醇氧化和抑制作用, 同时结合 AKR1B10 抑制剂复合体的对接模型, 叠绑定; 并指出 AKR1B10 在通过补给类异戊二烯醇进行胆固醇合成、细胞增殖以及通过内源性类固醇代谢调节中发挥重要作用; 而对于酶的紧密捆绑而言, 胆烷酸上的 3-羟基具有重要意义。



- 38: $R_1=CH_2OH$, R_2 , R_3 , $R_4=H$;
 39: R_1 , R_2 , R_3 , $R_4=H$;
 40: R_1 , $R_2=OH$, R_3 , $R_4=H$;
 41: R_1 , $R_3=OH$, R_2 , $R_4=H$;
 42: R_1 , R_3 , $R_4=OH$, $R_2=H$;

图 11 类固醇激素、胆汁酸及其衍生物的结构

Fig. 11 Structure of the steroid hormones, bile acids and their metabolites

Wei 等^[26]研究发现一些类固醇类化合物(43~46)对 AKR1B10 具有抑制活性, 其中化合物 44a 抑制作用最强($IC_{50}=0.50 \mu mol \cdot L^{-1}$); 而化合物 43a 则选择性最强(AKR1B1/AKR1B10=195), 结构式见图 12; 构效关系分析发现类固醇环上 17 位为 H 时, 化合物表现出了最强的抑制活性; 为羰基时对 AKR1B10 的抑制活性强于乙酰基时的抑制活性; 同时还确定类固醇环上 4 位的双键对抑制活性有重要意义; 除此之外, 并没有直接观察到 3 位的羟基和 6 位的羰基对活性有明显影响。

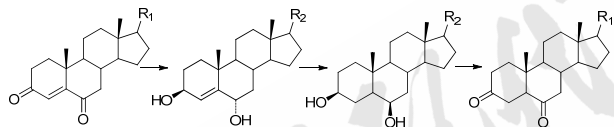


图 12 类固醇类化合物抑制 AKR1B10

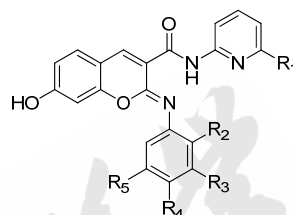
43a~43d 和 46a~46d: $R_1 = H, O, Ac, CH(CH_3)CH_2CH_2CH(CH_3)_2$
 44a~44d 和 45a~45d: $R_2=H, OH, CH(OH)CH_3, CH(CH_3)CH_2CH_2CH(CH_3)_2$
 Fig. 12 Steroidal derivative inhibitions on the reductase activities of AKR1B10

43a~43d and 46a~46d: $R_1=H, O, Ac, CH(CH_3)CH_2CH_2CH(CH_3)_2$
 44a~44d and 45a~45d: $R_2=H, OH, CH(OH)CH_3, CH(CH_3)CH_2CH_2CH(CH_3)_2$

3.2.2 苯并吡喃类 Endo 等^[27]采用虚拟筛选的方法得到一系列苯并吡喃-3-甲酰胺类 47~50。这些化合物的区别主要是在苯并吡喃环 2-N-苯基上甲氧基取代的位置和数量不同; R_2-R_5 上只有 1 个甲氧基取代时活性最强(47, $IC_{50}=6 \mu mol \cdot L^{-1}$); 而有 2 个甲氧基取代时, 对 AKR1B10 抑制活性是间位最大(48, $IC_{50}=15 \mu mol \cdot L^{-1}$), 其次是对位(49, $IC_{50}=22 \mu mol \cdot L^{-1}$), Endo 发现具有抑制作用的类固醇类和托瑞司他在酶-辅酶复合物的活性位点中重邻位最弱(50, $IC_{50}=36 \mu mol \cdot L^{-1}$)。47~50 结构式见图 13。

Endo 等^[28]以 47 为先导化合物合成一系列苯并吡喃-3-甲酰胺类化合物, 其中最有效的是 64($IC_{50}=4.7 \mu mol \cdot L^{-1}$), 优于 47; 47 的 R 位甲氧基

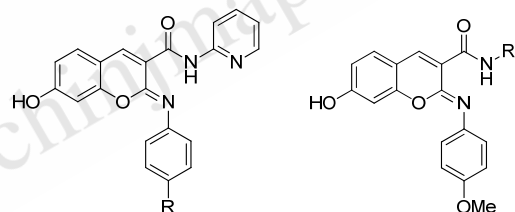
被卤素(54, 55)或 CH_2CO_2H 基团(56)取代抑制活性减弱, 当 R 位取代基为 OH(51)、 CO_2H (52)或 Me 基团(53)时则并没有显著影响, 这表明 R 位的甲氧基并非活性必需基团; 而苯并吡喃环上 R4 位没有羟基取代的 65~68 失去抑制活性, 可见 R4 位的羟基取代对抑制活性有决定性影响, 化合物 51~68 结构式见图 14; 对 64 的分子对接和酶底物的定点诱变表明: 64 的 R4 位羟基基团与酶 Tyr49 和 His111 之间的 H 键模式对抑制活性很重要, 见图 15; 综合分析可以看出, 苯并吡喃环上的羟基结构而非甲氧基结构是活性必需基团。



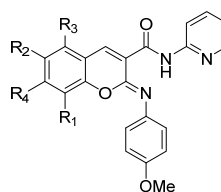
- 47: $R_1, R_2, R_3, R_5=H, R_4=OCH_3$;
 48: $R_1, R_3, R_5=H, R_2, R_4=OCH_3$;
 49: $R_1, R_3, R_4=H, R_2, R_5=OCH_3$;
 50: $R_1=CH_3, R_2=H, R_3, R_4=OCH_3, R_5=H$;

图 13 化合物 47~50

Fig. 13 Structure of compound 47~50



- 51: $R=OH$
 52: $R=CO_2H$
 53: $R=Me$
 54: $R=Br$
 55: $R=I$
 56: $R=CH_2CO_2H$
 57: $R=H$
 58: $R_1=i-Pr$
 59: $R_1=n-Bu$
 60: $R_1=i-Bu$
 61: $R_1=c-Hex$
 62: $R_1=(CH_2)_2OH$
 63: $R_1=(CH_2)_3OH$
 64: $R_1=Bn$



- 65: $R_1, OH, R_2, R_3, R_4=H$
 66: $R_1, R_3, R_4=H, R_2=OH$
 67: $R_1, R_2, R_4=H, R_3=OH$
 68: $R_1, R_2, R_3, R_4=H$

图 14 化合物 51~68 的结构

Fig. 14 Structure of compound 51~68

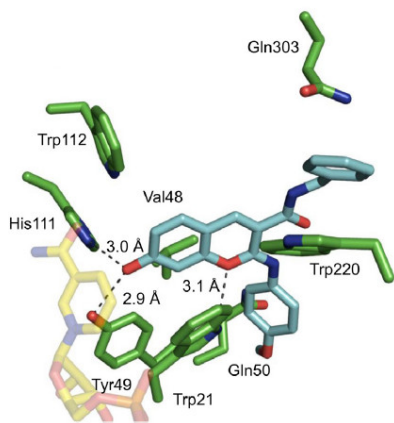


图 15 复合物 64 在 AKR1B10-NADP⁺ 口袋模型

Fig. 15 Model of docked compound 64 in the AKR1B10-NADP⁺ complex

3.2.3 舒林酸类 Cousido-Siah 等^[29]发现舒林酸是有效的 NSAID 舒林酸硫化物的代谢前体, 可通过抑制环氧酶(COX)来抑制前列腺素; 也可通过包括 AR 和 AKR1B10 的参与 COX-独立机制介导, 使其具有高抗肿瘤活性。Cousido-Siah 等还进行了舒林酸及其衍生物 SAR 研究, 发现舒林酸亚磺酰基的取代对提高 AKR1B1 和 AKR1B10 的抑制作用是有利的, 其 IC₅₀ 值的不同可能由于 Phe122/Phe123 定位和堆积相互作用的不同所引起的, 而且在此位置引入较长的烷基取代基对提高 AKR1B1 及 AKR1B10 抑制剂活性和选择性有帮助, 考虑活性优化可以对亚磺酰基进行结构修饰改造。化合物 69~71 结构式见图 16。

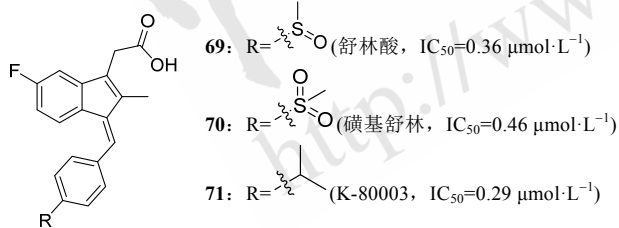


图 16 化合物 69~71

Fig. 16 Structure of compound 69~71

3.2.4 其他类 Zhao 等^[30]在 NCI 数据库中从 250 000 个化合物筛选得到对 AKR1B10 具有抑制作用的化合物; 其中 9-甲基-2, 3, 7 三羟基-6-荧光酮(MTF, 72)对 AKR1B10 抑制作用较强 (IC₅₀=0.4 μmol·L⁻¹), 且对 AKR1B10 和 AKR1B1 有一定选择性。化合物 72 结构式见图 17。

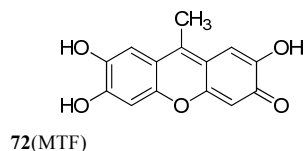
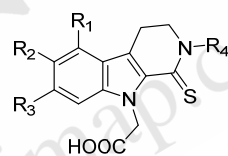


图 17 化合物 72 的结构

Fig. 17 Structure of compound 72

Minehira 等^[31]基于植物吴茱萸的生物碱瑞特西宁的结构设计并合成一系列取代乙酸类化合物, 并测定了其对 AKR1B10 和 AKR1B1 的抑制活性, 其 IC₅₀ 值为 0.28~40 μmol·L⁻¹; 分析发现, 母核上 R₁ 和 R₃ 位被卤素、烷基、烷氧基、OH 或 COOH 取代时, 对 AKR1B10 和 AKR1B1 的抑制活性影响不大; 而当 R₂ 位引入卤素时, 增强了对 AKR1B10 的抑制活性; 仅当 R₁, R₃ 位均为 F 取代时, 对 AKR1B10 的抑制活性大大增强(120: IC₅₀=0.48 μmol·L⁻¹, 123: IC₅₀=0.40 μmol·L⁻¹); 当母核仅 R₂ 位有羧基取代, 且 R₄ 为苄基时, 化合物的选择性最高(125: AKR1B10/AKR1B1=253)。化合物 107~125 结构式见图 18。



- 107: R₁, R₂, R₃=H, R₄=Bn
- 108: R₁, R₃=H, R₂=F, R₄=Bn
- 109: R₁, R₃=H, R₂=F, R₄=4-CF₃Bn
- 110: R₁, R₃=H, R₂=F, R₄=4-Br, 2-FBn
- 111: R₁, R₂, R₃=H, R₄=4-CF₃Bn
- 112: R₁, R₂, R₃=H, R₄=4-BrBn
- 113: R₁, R₃=H, R₂=Br, R₄=Bn
- 114: R₁, R₂=H, R₃=Cl, R₄=Bn
- 115: R₁, R₃=H, R₂=F, R₄=4-Br, 2-FBn
- 116: R₁, R₃=H, R₂=Cl, R₄=Bn
- 117: R₁, R₃=H, R₂=I, R₄=Bn
- 118: R₁, R₃=H, R₂=MeO, R₄=Bn
- 119: R₁, R₃=H, R₂=i-Pr, R₄=Bn
- 120: R₁, R₃=F, R₂=H, R₄=Bn
- 121: R₁, R₃=Cl, R₂=H, R₄=Bn
- 122: R₁, R₂, R₃=H, R₄=Ph
- 123: R₁, R₃=F, R₂=H, R₄=Phenylethyl
- 124: R₁, R₃=H, R₂=OH, R₄=Bn
- 125: R₁, R₃=H, R₂=COOH, R₄=Bn

图 18 化合物 107~125 的结构

Fig. 18 Structure of compound 107~125

近年来, 醛糖还原酶抑制剂对 AKR1B1 和 AKR1B10 的抑制作用陆续被发现, 其中唑泊司他

抑制 AKR1B10 的 IC_{50} 为 $8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ [32]; 而非达司他不仅对 AKR1B10($IC_{50}=33 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)有抑制作用, 而且对 AKR1B1($IC_{50}=0.026 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)和 V301LAKR1B10($IC_{50}=1.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)也有抑制作用 [33]。唑泊司他和非达司他结构式见图 19。

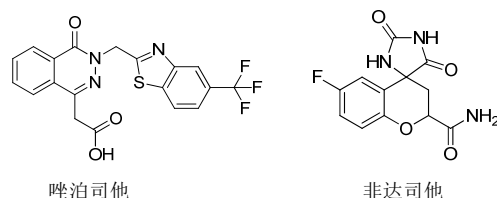


图 19 醛糖还原酶抑制剂的结构

Fig. 19 Structure of aldose reductase inhibitors

4 结语

本文从植物多酚类、咖啡酸类、三萜类、氧杂蒽酮类、黄酮类、类固醇类、苯并吡喃类和舒林酸类等近年来文献报道的 AKR1B10 抑制剂进行了详尽归纳与阐述。基于 AKR1B10 抑制剂母核的适当结构修饰改造可影响其抑制活性和选择性, 发现其对 AKR1B1 和 AR 也具有一定抑制作用, 缺乏酶抑制专一性, 因此, 提高抑制剂的选择性迫在眉睫; 除此之外, AKR1B10 及其抑制剂的作用机理也尚不明确, 需要进一步的深入的研究探索。相信随着结构生物学和计算机辅助药物分子设计技术的飞速发展, 基于药物合理设计的新型 AKR1B10 抑制剂不断涌现, 并可预见各类 AKR1B10 抑制剂的研究将会更加丰富; 在未来临床癌症的治疗中, AKR1B10 抑制剂将会有着更大的发展和应用。

REFERENCES

- CAO D, FAN S T, CHUNG S S. Identification and characterization of a novel human aldose reductase-like gene [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(19): 11429-11435.
- PENNING T M. The aldose reductases (AKRs): Overview [J]. *Chem Biol Interact*, 2015(234): 236-246.
- HYNDMAN D, BAUMAN D R, Heredia V V, et al. The aldose reductase superfamily homepage [J]. *Chem Biol Interact*, 2003(143/144): 621-631.
- SANJAY S, MATTHEW S, TRENT J O, et al. Aldose reductase-catalyzed reduction of aldehyde phospholipids [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(51): 53395-53406.
- MARTINEZ A, PAILHOX E, BERGER M, et al. Androgen regulation of the mRNA encoding a major protein of the mouse vas deferens [J]. *Mole Cell Endocrinol*, 1990, 72(3): 201-211.
- DONOHUE P J, ALBERTS G F, HAMPTON B S, et al. A delayed-early gene activated by fibroblast growth factor-1 encodes a protein related to aldose reductase [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(11): 8604-8609.
- FLYNN T G, HYNDMAN D J, TAKENOSHITA R, et al. Cloning, sequencing, and enzymatic activity of an inducible aldo-keto reductase from Chinese hamster ovary cells [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(20): 13286-13291.
- YOSHITAKE H, TAKAHASHI M, ISHIKAWA H, et al. Aldo-keto reductase family 1, member B10 in uterine carcinomas: a potential risk factor of recurrence after surgical therapy in cervical cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer Official J Int Gynecol Cancer Society*, 2007, 17(6): 1300-1306.
- ZU X, YAN R, ROBBINS S, et al. Reduced 293T cell susceptibility to acrolein due to aldose reductase-like-1 protein expression [J]. *Toxicological Sciences*, 2007, 97(2): 562-568.
- BARSKI O, TIPPARAJU S A. The aldose reductase superfamily and its role in drug metabolism and detoxification [J]. *Drug Metabolism Rev*, 2008, 40(4): 553-624.
- RUIZ F X, PORTÉ S, PARÉS X, et al. Biological role of aldose reductases in retinoic Acid biosynthesis and signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2012(3): 58.
- ZEINDL-EBERHART E, JUNGBLUT P R, OTTO A, et al. Identification of tumor-associated protein variants during rat hepatocarcinogenesis. Aldose reductase [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(20): 14589-14594.
- ZEINDL-EBERHART E, KLUGBAUER S, DIMITRIJEVIC N, et al. Proteome analysis of rat hepatomas: Carcinogen-dependent tumor-associated protein variants [J]. *Electrophoresis*, 2001, 22(14): 3009-3018.
- SHIN-ICHI F, NAOKO Y, HISASHI M, et al. Overexpression of the aldose reductase family protein AKR1B10 is highly correlated with smokers' non-small cell lung carcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(5): 1776.
- YOSHITAKE H, TAKAHASHI M, ISHIKAWA H, et al. Aldo-keto reductase family 1, member B10 in uterine carcinomas: a potential risk factor of recurrence after surgical therapy in cervical cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer Official J Int Gynecol Cancer Society*, 2007, 17(6): 1300-1306.
- CHUNG Y T, MATKOWSKYJ K A, LI H, et al. Overexpression and oncogenic function of aldose reductase family 1B10 (AKR1B10) in pancreatic carcinoma [J]. *Mod Pathol Off J United States Canadian Acad Pathol Inc*, 2012, 25(5): 758-766.
- BRETON J, GAGE M C, HAY A W, et al. Proteomic screening of a cell line model of esophageal carcinogenesis identifies cathepsin D and aldose reductase 1C2 and 1B10 dysregulation in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma [J]. *J Proteome Res*, 2008, 7(5): 1953-1962.
- LI C P, GOTO A, WATANABE A, et al. AKR1B10 in usual interstitial pneumonia: Expression in squamous metaplasia in association with smoking and lung cancer [J]. *Pathology Res Pract*, 2008, 204(5): 295-304.
- MATSUNAGA T, ENDO S, SODA M, et al. Potent and selective inhibition of the tumor marker AKR1B10 by bisdemethoxycurcumin: probing the active site of the enzyme with molecular modeling and site-directed mutagenesis [J]. *Biochem Biophys Res Communicat*, 2009, 389(1): 128-132.
- SODA M, HU D, ENDO S, et al. Design, synthesis and evaluation of caffeic acid phenethyl ester-based inhibitors targeting a selectivity pocket in the active site of human

- aldo-keto reductase 1B10 [J]. *Eur J Med Chem*, 2012, 48(3): 321-329.
- [21] LEE J Y, SONG D G, LEE E H, et al. Inhibitory effects of 3,5-O-Dicaffeoyl-epi-quinic acid from *Gymnaster koraiensis* on AKR1B10 [J]. *J Korean Society Appl Biol Chem*, 2009, 52(6): 731-734.
- [22] TAKEMURA M, ENDO S, MATSUNAGA T, et al. Selective inhibition of the tumor marker aldo-keto reductase family member 1B10 by oleanolic acid [J]. *J Nat Product*, 2011, 74(5): 1201-1206.
- [23] SODA M, ENDO S, MATSUNAGA T, et al. Inhibition of human aldose reductase-like protein (AKR1B10) by α - and γ -mangostins, major components of pericarps of mangosteen [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(11): 2075-2080.
- [24] ZEMANOVA L, HOFMAN J, NOVOTNA E, et al. Flavones inhibit the activity of AKR1B10, a promising therapeutic target for cancer treatment [J]. *J Nat Prod*, 2015(78): 2666-2674.
- [25] ENDO S, MATSUNAGA T, MAMIYA H, et al. Kinetic studies of AKR1B10, human aldose reductase-like protein: endogenous substrates and inhibition by steroids [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2009, 487(1): 1-9.
- [26] WEI Z, LING W, ZHANG L, et al. Synthesis and biological evaluation of steroidal derivatives as selective inhibitors of AKR1B10 [J]. *Steroids*, 2014, 86(4): 39-44.
- [27] ENDO S, MATSUNAGA T, KUWATA K, et al. Chromene-3-carboxamide derivatives discovered from virtual screening as potent inhibitors of the tumour maker, AKR1B10 [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(7): 2485-2490.
- [28] ENDO S, HU D W, MIHO S, et al. Synthesis and structure-activity relationship of 2-phenyliminochromene derivatives as inhibitors for aldo-keto reductase (AKR) 1B10 [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21(21): 6378-6384.
- [29] COUSIDO-SIAH A, RUIZ F X, CRESPO I, et al. Structural analysis of sulindac as an inhibitor of aldose reductase and AKR1B10 [J]. *Chemico-Biol Int*, 2015(234): 290-296.
- [30] ZHAO H T, SODA M, ENDO S, et al. Selectivity determinants of inhibitor binding to the tumour marker human aldose reductase-like protein (AKR1B10) discovered from molecular docking and database screening [J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(9): 4354-4357.
- [31] MINEHIRA D, TAKEDA D, URATA H, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel (1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin-9-yl)acetic acids as selective inhibitors for AKR1B1 [J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20(1): 356-367.
- [32] SHAH A, SHINDE R, KARE P, et al. Induced fit binding of aldose reductase inhibitors to AKR1B10 [J]. *Med Chem Res*, 2012, 21(7): 1245-1252.
- [33] RUIZ F X, COUSIDO-SIAH A, MITSCHLER A, et al. X-ray structure of the V301L aldo-keto reductase 1B10 complexed with NADP(+) and the potent aldose reductase inhibitor fidarestat: implications for inhibitor binding and selectivity.[J]. *Chemico-biological Int*, 2013, 202(1-3): 178-185.

收稿日期: 2016-05-26