

DOI: 10.13376/j.cblls/2025104

文章编号: 1004-0374(2025)09-1065-10

· 评述与综述 ·

## 支链 $\alpha$ -酮酸脱氢酶激酶(BCKDK)的研究进展

王崇羽<sup>1,2</sup>, 陈少茹<sup>2\*</sup>, 李 佳<sup>1,2,3,4,5\*</sup>

(1 遵义医科大学, 遵义 563006; 2 中科中山药物创新研究院, 中山 528400; 3 中国科学院上海药物研究所, 生命过程小分子调控全国重点实验室, 上海 201203; 4 国科大杭州高等研究院, 杭州 310000; 5 中科环渤海(烟台)药物高等研究院, 烟台新药创制山东省实验室, 烟台 264117)

**摘要:** 支链 $\alpha$ -酮酸脱氢酶激酶 (branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase kinase, BCKDK) 是支链氨基酸 (branched-chain amino acid, BCAA) 代谢的负调控激酶, 通过磷酸化支链 $\alpha$ -酮酸脱氢酶复合物 (branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase complex, BCKDH) 的 E1 $\alpha$  亚基, 下调 BCKDH 活性, 抑制 BCAA 代谢。近年来, BCKDK 在疾病中的作用备受关注。在代谢性疾病中, BCKDK 活性升高导致 BCAA 累积, 与肥胖、糖尿病和脂肪肝发病密切相关, 抑制其活性可改善代谢紊乱; 在神经退行性疾病中, BCKDK 通过调控 BCAA 代谢影响神经炎症和神经元功能, 抑制其活性可展现神经保护潜力; 在癌症中, BCKDK 参与肿瘤代谢重编程, 成为潜在治疗靶点; 在其他疾病中, BCKDK 也扮演着重要角色。本文综述了 BCKDK 对代谢的调控和对疾病发病机制的影响, 以及作为潜在治疗靶点的药物研发进程。

**关键词:** 支链 $\alpha$ -酮酸脱氢酶; 支链 $\alpha$ -酮酸脱氢酶激酶; 支链氨基酸; 治疗策略

中图分类号: Q591; R589.3 文献标志码: A

## Research progress on branched-chain $\alpha$ -keto acid dehydrogenase kinase (BCKDK)

WANG Chong-Yu<sup>1,2</sup>, CHEN Shao-Ru<sup>2\*</sup>, LI Jia<sup>1,2,3,4,5\*</sup>

(1 Zunyi Medical University, Zunyi 563006, China; 2 Zhongshan Institute for Drug Discovery, Zhongshan 528400, China; 3 State Key Laboratory of Chemical Biology, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China; 4 Hangzhou Institute for Advanced Study, University of Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310000, China; 5 Shandong Laboratory of Yantai Drug Discovery, Bohai Rim Advanced Research Institute for Drug Discovery, Yantai 264117, China)

**Abstract:** Branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase kinase (BCKDK) is a negative regulatory kinase that modulates the branched-chain amino acid metabolic pathway. It down-regulates the overall activity of the branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase complex (BCKDH) by phosphorylating the E1 $\alpha$  subunit, thereby reducing the catabolism of BCAA. Recently, BCKDK has garnered significant attention in various diseases. In metabolic disorders diseases, hyperactive BCKDK leads to BCAA accumulation, which is closely associated with obesity, diabetes, and non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD); then the inhibition of BCKDK activity could improve metabolic dysregulation. BCKDK could also affect neuron-inflammation and neuronal function by regulating BCAA metabolism in neurodegeneration diseases. It seems that inhibiting BCKDK activity exhibits potential neuroprotective effect. In cancer diseases, BCKDK involved in tumor metabolic reprogramming, promoting tumor growth, which emerged as a potential therapeutic target. BCKDK also plays important roles in other diseases. This

收稿日期: 2025-03-19; 修回日期: 2025-05-24

基金项目: 国家自然科学基金项目(92253306, 82130099, 82342005); 中科中山药物创新研究院高水平创新研究院建设自主部署项目“创新药物基础研究及其关键技术”(ZIDD202301); 广东省博士工作站科研经费

\*通信作者: E-mail: chenshaoru272@zidd.ac.cn (陈少茹); jli@simm.ac.cn (李佳)

review elucidates the regulatory mechanism of BCKDK in metabolism and the role in diseases pathogenesis as well as the research progress targeting BCKDK as a potential therapeutic strategy.

**Key words:** branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase; branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase kinase; branched-chain amino acids; therapeutic strategy

## 1 支链氨基酸(BCAA)概述

### 1.1 BCAA的概念和功能

支链氨基酸 (branched-chain amino acid, BCAA) 是指分子结构中含有支链的氨基酸, 包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸, 是人体必需的氨基酸。人体内无法靠自身合成 BCAA, 必须通过饮食摄入, 因此 BCAA 在蛋白质合成、代谢调控和免疫功能中都起着关键作用<sup>[1]</sup>。

BCAA 在肌肉组织中占有重要地位, 占人体必需氨基酸的 35%, 占肌肉蛋白质合成所需氨基酸的 40%, 在能量代谢过程中, BCAA 是能量的直接来源, 特别是在长时间运动和饥饿状态下, 亮氨酸在调控肌肉蛋白质合成中起关键作用, 能够激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路, 促进蛋白质合成同时抑制其降解<sup>[2-4]</sup>。此外, BCAA 在脂肪组织以及肝脏和肾脏等器官中也具有重要的生物学功能: 在肝脏中, BCAA 参与糖异生和尿素循环, 有助于维持血糖稳定<sup>[5]</sup>; 在脂肪组织中, BCAA 调控脂肪酸的合成与分解, 影响脂质代谢<sup>[6]</sup>; 而在肾脏中, BCAA 的代谢产物通过参与氨基酸再吸收和排泄, 维持氮平衡。BCAA 在免疫系统也同样发挥重要作用, 是淋巴细胞、巨噬细胞和中性粒细胞等免疫细胞的重要能源物质, 支持免疫细胞增殖与分化。研究表明, BCAA 可通过调节细胞因子分泌, 增强机体免疫应答能力, 抵御感染和炎症<sup>[7,8]</sup>。

### 1.2 BCAA分解代谢过程

#### 1.2.1 BCAA分解代谢的概述

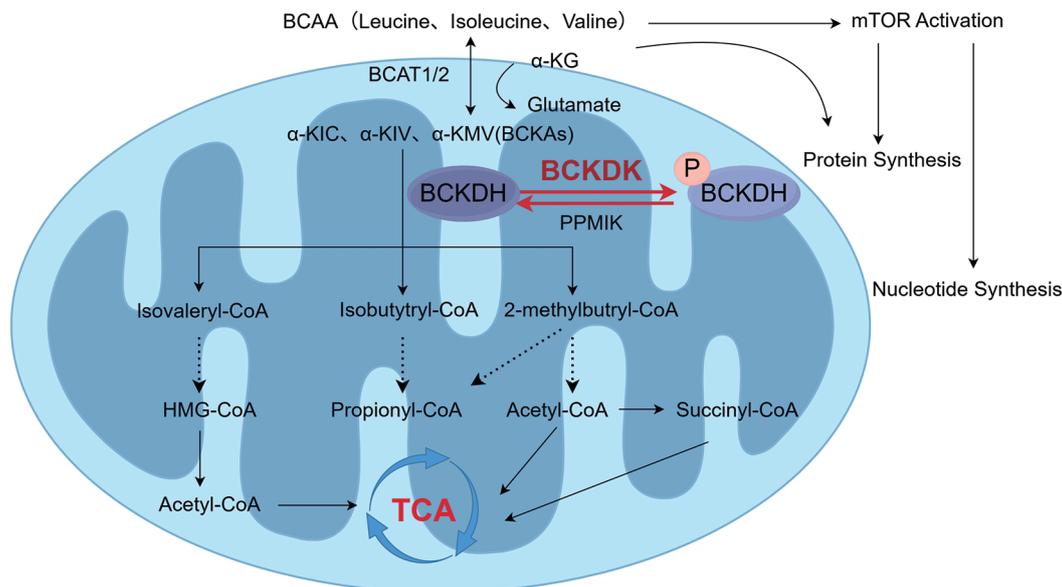
BCAA 分解代谢过程分为两部分。第一部分是 BCAA 分解过程, 该部分由支链氨基酸氨基转移酶 (branched-chain amino acid aminotransferases, BCATs) 负责, 在胞浆和线粒体内进行<sup>[9,10]</sup>。此过程将 BCAA 中的亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸分别转化为  $\alpha$ -酮异己酸 ( $\alpha$ -ketoisocaproic acid,  $\alpha$ -KIC)、 $\alpha$ -酮- $\beta$ -甲基戊酸 ( $\alpha$ -keto- $\beta$ -methylvaleric acid,  $\alpha$ -KMV) 和  $\alpha$ -酮异戊酸 ( $\alpha$ -ketoisovaleric acid,  $\alpha$ -KIV), 统称为支链  $\alpha$ -酮酸 (branched-chain  $\alpha$ -keto acids, BCKAs), 同时将其氨基转移给  $\alpha$ -酮戊二酸 ( $\alpha$ -ketoglutarate,  $\alpha$ -KG)

生成谷氨酸。其中 BCATs 有两种亚型: 胞浆中的氨基转移酶为 BCAT1, 主要局限在胚胎组织、成人 大脑组织、卵巢组织、胎盘组织与外周神经组织中; 而线粒体中的氨基转移酶 BCAT2 则存在于大多数组织中, 包括骨骼肌、肾脏和消化系统组织中<sup>[11]</sup>。第二部分为 BCKAs 代谢过程, 由第一部分分解所得的 BCKAs 在线粒体内进行氧化脱羧反应, 这是 BCAA 代谢的关键步骤, 由支链的  $\alpha$ -酮酸脱氢酶复合体 (branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase complex, BCKDH) 催化, 将 BCKAs 转化为相应的辅酶 A 衍生物, 如异戊酰辅酶 A、甲基丁酰辅酶 A 和异丁酰辅酶 A<sup>[6,10,12]</sup>, 随后这些辅酶 A 衍生物通过一系列酶促反应, 最终进入三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TCA), 为细胞提供能量和代谢中间产物。

在生理条件下, 负责调控 BCKDH 活性的磷酸激酶支链  $\alpha$ -酮酸脱氢酶激酶 (branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase kinase, BCKDK) 与去磷酸化酶蛋白质磷酸酶 M1K (protein phosphatase  $Mg^{2+}/Mn^{2+}$ -dependent 1K, PPM1K) 处于平衡状态, 使得 BCKDH 活性处于生理水平, 调节 BCAA 的代谢平衡。当癌症发生时, 癌组织中 BCKDK 活性异常升高, PPM1K 活性相对而言处于弱势, 导致 BCKDH 被过度磷酸化而活性较低, 造成 BCAA 在组织内过度累积, 从而进一步促进癌症的恶性发展; 借助外界策略抑制 BCKDK 激酶活性或上调 PPM1K 去磷酸酶活性, 则能够增加或恢复 BCKDH 活性, 促进癌组织 BCAA 代谢, 减缓癌症的恶性发展。因此, 在 BCAA 分解代谢过程中, BCKDK 和 PPM1K 是影响 BCKDH 活性的一对关键调控蛋白, 两者通过调控磷酸化与去磷酸化 BCKDH 的动态平衡, 精确控制 BCAA 分解代谢的速率与水平<sup>[6]</sup>。BCAA 分解代谢过程见图 1。

#### 1.2.2 BCKDH复合体的结构和功能

BCKDH 复合体是 BCAA 代谢的中心调控点, 其活性直接决定 BCAA 代谢速率<sup>[13]</sup>。BCKDH 是一个多酶复合体, 由三个催化组分组成: E1 (支链  $\alpha$ -酮酸脱氢酶)、E2 (二氢硫辛酸转乙酰基酶) 和 E3 (二氢硫辛酰胺脱氢酶)<sup>[14]</sup>。首先由 E1 亚基催化



本图通过Figdraw绘制

BCAT1/2: branched-chain amino acid transaminase 1, 支链氨基转移酶; BCKDH: branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase complex, 支链 $\alpha$ -酮酸脱氢酶复合体。关键代谢产物:  $\alpha$ -KIC ( $\alpha$ -keto-isocaproic acid,  $\alpha$ -酮异己酸)、 $\alpha$ -KMV ( $\alpha$ -keto- $\beta$ -methylvaleric acid,  $\alpha$ -酮- $\beta$ -甲基戊酸)、 $\alpha$ -KIV ( $\alpha$ -ketoisovaleric acid,  $\alpha$ -酮异戊酸)、Acetyl-CoA (乙酰辅酶A, 参与三羧酸循环重要产物), 以及Isovaleryl-CoA、Isobutyryl-CoA、2-methylbutyryl-CoA (分别为 $\alpha$ -KIC、 $\alpha$ -KIV、 $\alpha$ -KMV分解代谢生成的辅酶A衍生物)。代谢过程: BCAA由BCAA转运蛋白转运进细胞和线粒体后开始分解代谢的两个连续初始反应。首先经BCATs将氨基转移至2-酮戊二酸, 从而产生相应的支链-2-酮酸和谷氨酸; 所得支链-2-酮酸进一步经过BCKDH介导的不可逆氧化脱羧反应生成相应的辅酶A衍生物和NADH, 进而进入三羧酸循环, 为生物体提供物质和能量。

图1 BCAA分解代谢图

BCKAs 脱羧, 释放  $\text{CO}_2$  和相应的支链酰基中间体, 该支链酰基通过 E2 亚基的硫辛酰基结构域转移到复合物的核心, 继而通过 E2 的催化结构域连接到辅酶 A, 产生支链酰基辅酶 A 酯。在此过程中, 硫辛酸被还原为二氢硫辛酸, 然后 E3 通过  $\text{NAD}^+$  再氧化二氢硫辛酸, 产生 NADH 和硫辛酸。E1 $\alpha$  是 BCKDH 复合物中 E1 组分的一个亚基, 负责催化支链酮酸的脱羧反应。E1 $\alpha$  亚基上有一个特定的丝氨酸残基 (通常为 Ser293), 是 BCKDK 磷酸化位点; BCKDK 与 BCKDH 复合物结合, 定位到 E1 $\alpha$  亚基的磷酸化位点附近, 通过结合 ATP, 并将其磷酸基团转移到 E1 $\alpha$  亚基的丝氨酸残基 Ser293 上; 磷酸化导致 E1 $\alpha$  亚基发生构象变化, 使其活性位点被遮蔽或扭曲, 从而抑制其催化活性; 被磷酸化的 E1 $\alpha$  亚基不能有效催化 BCKAs 进行脱羧反应, 导致 BCKDH 复合物整体活性降低。由于 E1 是 BCKDH 复合物的第一个催化组分, 其失活会导致整个复合物的功能受阻, BCAA 的分解代谢被抑制<sup>[15]</sup>, 因此通常借助该组分的磷酸化水平反映 BCKDK 激酶

活性。

### 1.2.3 BCKDK在BCAA代谢中的角色

BCKDK 在 BCAA 分解代谢过程中起关键负调控作用, 其在细胞应对不同代谢状态和营养条件时发挥重要作用: 在营养充足或能量需求较低的情况下, 细胞 BCKDK 激酶活性增加, 磷酸化 BCKDH, 使其活性下降, 从而抑制 BCAA 分解, 保留更多 BCAA 用于细胞内蛋白质合成和其他代谢需求; 在能量需求高或营养缺乏时, BCKDK 激酶活性降低, 降低其对 BCKDH 的磷酸化能力, 使得 BCKDH 代谢酶活性上调, 促进 BCAA 分解, 为细胞提供能量。通过 BCKDK 和 PPM1K 对 BCKDH 复合体的调控, 细胞能够精准控制 BCAA 代谢平衡, 从而适应生理状态的代谢需求<sup>[6]</sup>。BCKDK 与 PPM1K 之间的调控失衡会造成 BCKDH 活性失衡, 最终引起 BCAA 代谢紊乱。BCAA 代谢紊乱常常与多种疾病相关, 尤其与癌症发生发展密切相关, 因此 BCAA 代谢的异常调控被认为是癌细胞代谢重编程的重要特征之一<sup>[16]</sup>。

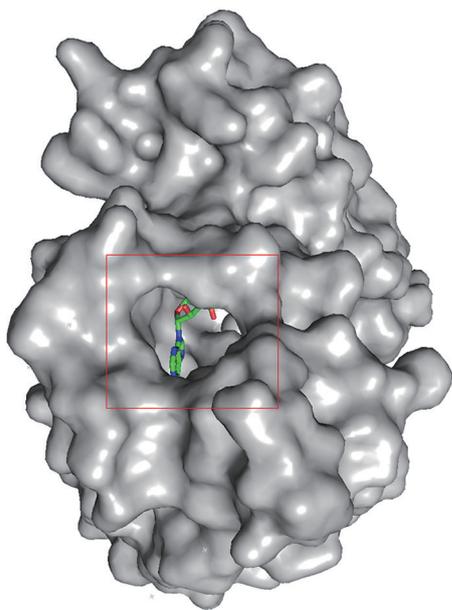
## 2 BCKDK的生物学功能

### 2.1 BCKDK的结构与功能

BCKDK 是一种多结构域蛋白, 主要包括激酶结构域、调控结构域以及 N 端和 C 端结构域<sup>[17]</sup>。BCKDK 激酶结构域包含 ATP 结合位点(图 2, PDB ID 8F5J)和催化活性中心, 负责磷酸化 BCKDH 复合体的 E1 $\alpha$  亚基; BCKDK 调控结构域参与其活性调控, 包括别构位点和磷酸化位点, 能够响应 BCAA 水平和代谢状态的变化。BCKDK 主要位于线粒体基质中, 与 BCKDH 复合体共定位, 便于调控 BCAA 代谢; 其活性受自身磷酸化和变构调控的影响, 别构位点可结合抑制剂改变构象和活性。BCKDK 通过与 BCKDH 复合体的 E1 $\alpha$  亚基结合并磷酸化其丝氨酸残基(如 Ser293)来抑制 BCKDH 活性, 从而调控 BCAA 的分解代谢, 这种结构组成和调控机制使得 BCKDK 在代谢调控中发挥关键作用<sup>[18]</sup>。

### 2.2 BCKDK在代谢调控中的作用

糖酵解是一种重要的能量供应途径, 通过将葡萄糖分解为乳酸产生 ATP。研究报道, 在大鼠胚胎发育过程中, BCKDK 在缺乏 PDK 家族成员的前提下能够代偿性磷酸化 PDC 从而使 PDC 失活, 从而减少进入线粒体三羧酸循环的丙酮酸水平, 影响糖酵解<sup>[19]</sup>。新加坡韩卫平课题组研究发现, 肝癌组织中负责代谢 BCAA 的代谢酶 BCKDH 活性明显下



方框内为ATP结合位点。

图2 BCKDK结构图

调, 而负调控 BCKDH 活性的激酶 BCKDK 表达水平明显上调, 导致 BCAA 在肝癌组织中累积, 进而激活 mTOR 信号通路, 导致肝脏肿瘤进一步恶化<sup>[14]</sup>。对雌性肉鸡的研究发现, 血浆中低水平 BCAA 会上调 AMPK $\alpha$  (Thr172) 的磷酸化水平, 而下调 mTOR (Ser2481) 的磷酸化水平, 从而抑制肝脏脂肪酸合成和增强脂肪酸  $\beta$ -氧化, 最终增强雌性肉鸡肝脏的脂肪代谢<sup>[20]</sup>。还有研究发现, 在培养液中加入 100  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  或 200  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的亮氨酸会促进大鼠趾长伸肌的蛋白质合成和 mTOR 磷酸化, 抑制 AMPK 活性, 从而增强对胰岛素的抵抗, 激活 AMPK 则会逆转此现象<sup>[21]</sup>。而剥夺 BCAA 中的亮氨酸会通过激活一般性调控阻遏蛋白激酶 2 (general control nonderepressible 2, GCN2) 和 AMPK, 抑制 mTOR 信号通路, 改善 *db/db* 小鼠肝脏对胰岛素的敏感性<sup>[22]</sup>。此外, 作为蛋白降解相关基因, BCKDK 还可与其他蛋白降解相关基因谷氨酸脱氢酶 1 (glutamate dehydrogenase 1, GLUD1) 和肌肉特异性环指蛋白 1 (muscle RING-finger protein-1, MuRF1) 协同脂代谢和脂肪酸氧化代谢调控基因以及 AMPK 共同参与调控葡萄糖代谢, 但具体作用机制和相互作用尚不清楚<sup>[23]</sup>。BCAA-AMPK-mTORC1 的相互关系在肿瘤的形成与侵蚀中扮演着十分重要的角色, 研究发现肿瘤微环境缺乏葡萄糖或激活 AMPK 信号通路时, 会下调 PROX1 (prospero-related homeobox 1) 的表达, 进而通过表观遗传修饰和抑制 mTOR 信号通路激活 BCAA 的降解, 最终引起肝癌细胞对二甲双胍的耐药反应<sup>[24]</sup>。综上所述, BCKDK 磷酸化 BCKDH, 使得机体 BCAA 代谢受阻, 累积的 BCAA 会激活 mTOR 信号通路, 抑制 AMPK 活性, 从而调控代谢, 但是其上下游关系目前尚未阐明。

### 2.3 BCKDK在细胞信号转导过程中的作用

BCKDK 不仅直接通过磷酸化 BCKDH 而在 BCAA 代谢调控中发挥重要作用, 还可作为丝裂原活化的细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK) 的上游激酶发挥生物学功能: BCKDK 通过直接磷酸化 MEK 的 Ser221 位点, 正向调控 MEK/ERK 信号转导<sup>[25]</sup>。还有研究发现氨肽酶 N (aminopeptidase N, APN) 可能介导 BCKDK 上 Ser31 位点的磷酸化, 促进 BCKDK 与细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 相互作用, 磷酸化 ERK, 从而激活癌细胞中 ERK 信号通路及其下游途径, 促进癌细胞的增殖与转移<sup>[26]</sup>。研究还发现, BCKDK 可以通过

MEK/ERK 信号通路直接调控癌细胞增殖和迁移, 而 BCKDK/miR-125a-5p/VE-cadherin 信号轴的发现为晚期肾细胞癌抗血管生成治疗提供了新思路, 此通路与 BCAA 调控功能无关<sup>[27]</sup>。

### 3 BCKDK的病理学功能

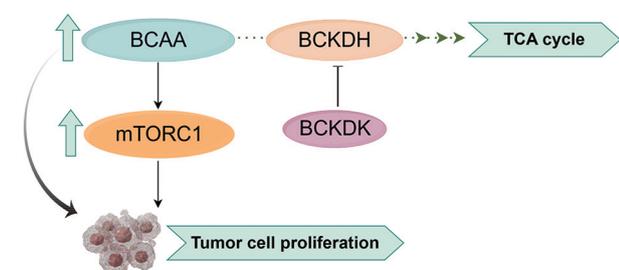
#### 3.1 BCKDK过度活跃影响疾病的发展进程

##### 3.1.1 肿瘤

癌细胞的快速增殖需要大量氨基酸, BCAA 中的氨基酸, 尤其是亮氨酸, 在这一过程起关键作用, 而 BCKDK 作为 BCAA 代谢过程的关键限速激酶, 负责调控 BCAA 代谢酶 BCKDH 活性, 在肿瘤发生发展过程中扮演重要角色<sup>[28, 29]</sup>。TCGA 数据库蛋白质组数据 (ENSG00000103507) 分析显示: BCKDK 在多种癌症患者中高表达, 其中肝癌 ( $n=362$ )、结肠癌 ( $n=254$ )、乳腺癌 ( $n=1\ 022$ )、肺癌 ( $n=497$ ) 组织 BCKDK 的表达水平与患者生存寿命呈负相关。

癌细胞中 BCKDK 过度活跃会促进 BCKDH 磷酸化, 降低其代谢酶活性, 进而抑制 BCAA 分解, 导致 BCAA 在癌细胞内积累, 促进癌细胞生长与存活<sup>[30]</sup>; 癌细胞内大量积累的 BCAA 还将进一步激活 mTORC1 信号通路, 促进癌细胞快速增殖。这些表型常见于肝癌、肺癌、乳腺癌和结直肠癌组织中<sup>[14, 27, 31, 32]</sup>, 其中 BCKDK-BCAA-mTORC1 之间的关系如图 3 所示。

另外, BCKDK 在胶质母细胞瘤中也显著过表达, 且与其不良预后相关, 酪氨酸蛋白激酶 Fyn 可磷酸化 BCKDK 的 Y151 位点, 增强 BCKDK 激酶的催化活性和稳定性, 进一步促进胶质母细胞瘤细胞增殖<sup>[33]</sup>。抑制 BCKDK 的表达可以抑制乳腺癌细胞的转移与侵袭<sup>[34]</sup>。因此, BCKDK 有望成为癌症代谢治疗的潜在靶点与诊断生物标志物。



本图通过Figdraw绘制

箭头表示激活, T型线表示抑制。

图3 BCKDK与mTORC1信号通路促进肿瘤生长的机制示意图

##### 3.1.2 代谢性疾病

BCAA-BCKAs-BCKDK 轴在物质和能量代谢过程中扮演十分重要的角色。通过基因编辑手段上调 BCKDK 激酶活性, 可造成 BCKAs 在骨骼肌中过度累积, 抑制胰岛素诱导的 AKT 磷酸化, 减少葡萄糖的吸收和线粒体的氧气消耗, 同时促进蛋白质翻译并激活 mTOR 信号通路<sup>[35]</sup>。另有研究报道, 给予 BCKDK 抑制剂 BT2 能够明显降低 *ob/ob* 小鼠血浆中 BCAA 和 BCKAs 的丰度, 从而减缓小鼠的胰岛素抵抗<sup>[36]</sup>。

临床研究发现肥胖症患者常伴有血浆 BCAA 水平升高、BCAA 代谢异常和 BCKDK 转录水平升高的表型, 并且发现转录因子固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP1) 是 BCKDK 的转录调控因子, 抑制 SREBP1 表达会降低小鼠肝实质细胞 AML12 (alpha mouse liver 12) 中 BCKDK 的转录水平<sup>[37]</sup>。临床研究报道, 患者血浆 BCAA 浓度与心脏疾病发生风险呈正相关<sup>[38]</sup>。综合以上研究推测, BCKDK 与代谢性疾病发生密切相关, 有望成为肥胖或胰岛素抵抗疾病的潜在治疗靶点。更有研究结果表明, 2 型糖尿病患者血清 BCAA 水平升高会增加未来心血管疾病患病风险<sup>[39]</sup>; 此外, BCKDK 还受泛素蛋白连接酶 E3B (ubiquitin protein ligase E3B, UBE3B) 调控, 与智力障碍和失语症密切相关。这表明 BCKDK 在代谢和神经发育过程中均发挥重要作用<sup>[40]</sup>。

##### 3.1.3 神经系统疾病

BCAA 代谢异常可能导致颅内神经递质失衡, 影响神经元功能。BCKDK 过度活跃会抑制 BCAA 分解, 导致神经系统内 BCAA 水平异常, 进而干扰神经系统的正常功能<sup>[41]</sup>。GWAS 数据分析了 1 136 个线粒体相关基因后发现, BCKDK 高表达与帕金森病患病风险呈正相关<sup>[42]</sup>。研究表明, BCKDK 的异常表达与多种神经退行性疾病相关<sup>[43]</sup>, 主要表现为孤独症、智力低下和头部发育畸形; BCKDK 功能丧失性突变可导致患者血浆 BCAA 水平异常低下, 但患病早期给予高蛋白膳食或者 BCAA 补充膳食干预可以在一定程度上改善病情<sup>[44, 45]</sup>。BCKDK 表达缺失还会加剧  $\alpha$ -突触核蛋白 ( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -syn) 的病变, 从而恶化帕金森病模型小鼠的神经疾病, 而回补多巴胺能神经元 BCKDK 表达则能够重建神经元中部分  $\alpha$ -syn 功能<sup>[46]</sup>。综上, BCKDK-BCKDH-BCAA 代谢轴可能是神经退行性疾病的潜在治疗靶点。

### 3.2 与BCKDK基因突变相关的其他疾病

BCKDK 基因突变可以导致多种代谢性疾病发生：其功能丧失性突变会导致 BCAA 过度分解，引发 BCAA 代谢紊乱性疾病，如枫糖尿症 (maple syrup urine disease, MSUD)。MSUD 患者的全外显子组测序分析发现，p.His162Gln 位点突变会导致 BCKDK 功能获得性突变，导致 BCKDH 活性下降，血浆 BCAA 水平升高<sup>[47]</sup>。

## 4 BCKDK抑制剂的的发展历程

BCKDK 抑制剂研发始于 20 世纪末，科学家们通过化学合成和天然产物筛选，发现了一些能有效抑制 BCKDK 活性的小分子化合物<sup>[48]</sup>。研究最初主要集中于抑制剂基本化学结构鉴定和药效表型探讨，随着对 BCKDK 结构与功能的深入理解，研究人员开始专注抑制剂的选择性、结构新颖性和有效性。

目前，关于 BCKDK 抑制剂的研究主要集中于结构生物学和分子对接两方面。设计和合成能够特异性靶向 BCKDK 的高效抑制剂，同时深入研究其作用机制，了解其相互作用的动态变化，并评估 BCKDK 抑制剂在各疾病动物模型和临床患者中的安全性和有效性，进而探索其在疾病治疗中的潜力，是未来的研究热点<sup>[26,31]</sup>。

针对 BCKDK 所开发的抑制剂按化学结构和作用模式主要分为噻吩类、噻唑类和其他结构类。

### 4.1 噻吩类化合物

BCKDK 噻吩类抑制剂是一类变构抑制剂。这类抑制剂与 BCKDK 结合，触发 N-末端结构域螺旋内的运动，导致 BCKDK 与 BCKDH 分离。最常用的变构抑制剂是通过高通量筛选得到的 3,6-二氯-2-苯并噻吩羧酸 (3,6-dichloro-benzo[B]thiophene-2-carboxylic acid, BT2)。BT2 是较早被发现的噻吩类 BCKDK 抑制剂，其抑制 BCKDK 激酶活性的 IC<sub>50</sub> 值为 3.2 μmol·L<sup>-1</sup>；在表面等离子共振 (surface plasmon resonance, SPR) 实验中，测定 K<sub>d</sub> 值为 (490±59) nmol·L<sup>-1</sup>，表现出良好药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 特性 (末端半衰期 T<sub>1/2</sub> = 730 min) 和代谢稳定性 (240 min 内无降解)<sup>[49]</sup>。BT2 及其前药 BT3 都能提高细胞和枫糖尿症小鼠模型多种组织的 BCKDH 活性，它们通过竞争性抑制 BCKDK 的 ATP 结合位点，从而抑制其激酶活性。BT2 能有效地解除 BCKDK 对 BCKDH 的活性抑制，促进 BCAA 分解代谢<sup>[50]</sup>。最近研究发现，BT2 在临床前研究中能够缓解心衰，

抑制代谢性疾病发病，这与线粒体解偶联机制密切相关<sup>[51]</sup>。BT2 在肥胖和糖尿病动物模型中疗效良好，通过加强机体内 BCAA 代谢而与二甲双胍在肥胖小鼠模型中起协同作用，表明 BT2 具有代谢性疾病治疗前景<sup>[52]</sup>；同时，BCAA 分解代谢功能障碍是心衰的表型之一，给予心衰模型小鼠 BT2 处理，能够改善小鼠心脏的功能和结构<sup>[53]</sup>。尽管关于 BT2 的临床前研究报道较多，但至今仍然没有任何相关临床研究报道，这可能与 BT2 的靶点太多、安全性低和体内有效性差相关。

另一个噻吩类化合物 PF-07208254 (表 1) 和 BT2 具有相似的功能，SPR 测定 K<sub>d</sub> 值为 (84±8.7) nmol·L<sup>-1</sup>，可通过分子胶效应抑制 BCKDK 激酶活性，促进 BCAA 分解代谢；该化合物在动物体内经过长期给药后能降低 BCKDK 的蛋白水平，促进 BCKAs 累积，但是其 PK 效果不理想<sup>[54]</sup>，其作用机制见图 4。

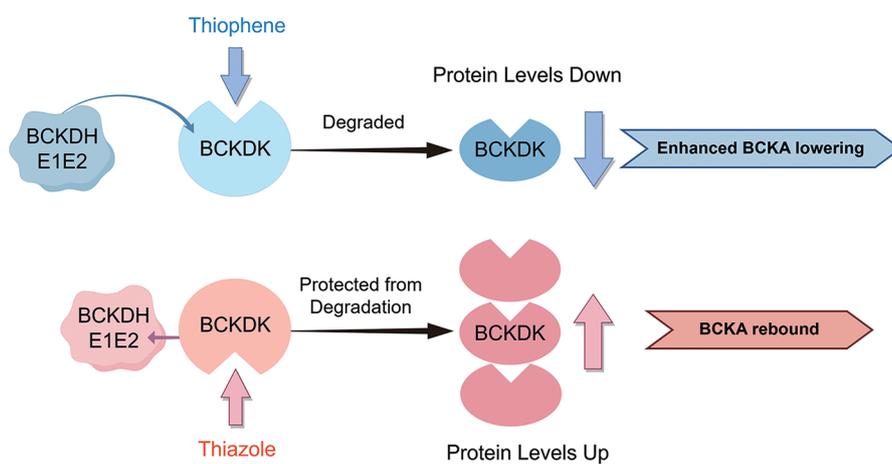
苯并噻吩结构类化合物 PF-07328948 可改善啮齿动物心衰模型的代谢和心力衰竭的终点，是目前辉瑞公司进入临床 I 期研究的第一个 BCKDK 抑制剂，其临床 I 期的适应证为心衰<sup>[55]</sup>。临床前安全性数据显示：(1) PF-07328948 的蛋白共价结合风险低：在人肝细胞实验中显示 4 h 后蛋白共价结合量为 6.86 pmol，接近基线水平，表明 PF-07328948 肝毒性风险较低；(2) PF-07328948 长期毒性耐受性良好，在饮食诱导肥胖小鼠和 ZSF1 大鼠中，8 周慢性给药后未观察到模型动物的体重变化或其他显著毒性反应，尽管模型动物心脏和骨骼肌 BCKDK 蛋白水平降低，但未伴随组织损伤；(3) 跨物种药代动力学评价实验显示，PF-07328948 的血浆清除率在大鼠 (1.36 mL·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>) 和狗 (1.19 mL·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>) 中较低，而在猴子中表现中等 (9.88 mL·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>)；(4) PF-07328948 稳态分布容积在大鼠 (0.24 L·kg<sup>-1</sup>) 和猴子 (0.17 L·kg<sup>-1</sup>) 中较低，而在狗中表现中等 (3.81 L·kg<sup>-1</sup>)；(5) PF-07328948 在大鼠、狗和猴子中的口服生物利用度分别为 100%、45% 和 27%<sup>[56]</sup>。PF-07328948 通过分子胶作用诱导 BCKDK 蛋白降解而发挥功能，至于其具体作用机理和不良反应，还有待 I 期临床试验结果 (NCT05654181、NCT05807490、NCT06837259)。

### 4.2 噻唑类化合物

研究表明，噻唑类与噻吩类两类化合物的化学结构骨架和作用模式完全不同 (见图 4 和表 1)，噻唑类化合物 PF-07238025 (SPR 测定 K<sub>d</sub> 值为 (4.4±1.1) nmol·L<sup>-1</sup>) 和 PF-07247685 (SPR 测定 K<sub>d</sub> 值为 (0.68±

表1 BCKDK抑制剂研究进展

分类	抑制剂名称	BCKDK <i>in vitro</i> IC <sub>50</sub> (nmol·L <sup>-1</sup> )	BCKDK SPR K <sub>d</sub> (nmol·L <sup>-1</sup> )	临床阶段
噻吩类	BT2	1 100 ± 27	490 ± 59	临床前 <sup>[54]</sup>
	PF-07208254	110 ± 6.9	84 ± 8.7	临床前 <sup>[54]</sup>
	PF-07328948	15 ± 3.4	/	临床I期 <sup>[55, 56]</sup>
噻唑类	PF-07238025	4.5 ± 0.58	4.4 ± 1.1	临床前 <sup>[54]</sup>
	PF-07247685	0.86 ± 0.15	0.68 ± 0.38	临床前 <sup>[54]</sup>
其他类	PPHN	/	3 900	临床前 <sup>[57]</sup>
	POAB	/	1 860	临床前 <sup>[57]</sup>
	Radicicol	2 500 ± 380	/	临床前 <sup>[58]</sup>



本图通过Figdraw绘制

蓝色标注(上方)为“分子胶效应”的化合物, 粉红色标注(下方)所示为“催化抑制效应”的化合物。

图4 两类化合物分子作用机制示意图

0.38) nmol·L<sup>-1</sup>) 通过与 BCKDK 的催化结构域结合, 使得 BCKDK 蛋白结构更稳定, 从而阻断其激酶活性, 其作用模式为非分子胶类模式。给予小鼠口服 PF-07238025 或 PF-07247685 处理, 能够抑制小鼠心肌细胞 BCKDK 活性, 降低 BCKDH 磷酸化水平, 同时降低 BCKAs 水平; 但长期给药会使小鼠血浆内 BCKAs 反弹, 高于基本水平, 这称为药物浓度依赖的“反弹效应”。在短期效应中, 药物浓度较高时, 噻唑类化合物有效抑制 BCKDK 活性, 降低 BCKDH 磷酸化水平, 促进 BCKAs 分解。但在长期效应中, BCKDK 蛋白处于稳定状态, 大量积累, 当体内药物持续被代谢, 浓度下降时, 积累的 BCKDK 因未被及时清除而依然展现活性, 继续磷酸化 BCKDH 复合物, 抑制其功能, 导致 BCKAs 分解受阻并反弹超过基本水平。这类抑制剂仅通过抑制 BCKDK 的激酶活性发挥作用, 不影响 BCKDK 蛋白水平或构象变化, 因此其有效时间较短, 需要

增加给药频率, 容易产生耐受性和毒性, 引发其他代谢紊乱; 另外, 该类化合物是针对 BCKDK 的激酶活性进行开发的, 无法遏制 BCKDK 非酶功能参与的疾病<sup>[54]</sup>。

#### 4.3 其他结构类化合物

科研人员通过虚拟筛选和分子对接得到了 PPHN 和 POAB 两种非分子胶的新型变构抑制剂, 该类化合物的分子结构与 BCKDK 别构位点具有较高结合潜力, 在 SPR 实验中对 BCKDK 表现出良好的结合亲和力, 两者 K<sub>d</sub> 值分别为 3.9 μmol·L<sup>-1</sup> 和 1.86 μmol·L<sup>-1</sup>。在细胞实验中, PPHN 和 POAB 对部分癌细胞表现出较好的激酶抑制活性, 以及抗增殖、促凋亡活性, 但其细胞水平 IC<sub>50</sub> 达到 40 μmol·L<sup>-1</sup>, 细胞活性数据较差, 且缺乏构效关系分析数据以及药代动力学和毒理学评估数据<sup>[57]</sup>。另外有研究通过 X 射线晶体学和分子对接技术, 揭示了化合物 Radicicol 与 BCKDK 的结合模式: 通过与 BCKDK

的 ATP 口袋中的关键残基结合而阻断其激酶功能<sup>[58]</sup>，但 Radicol 细胞水平毒性较大，可能是其靶点专一性差导致的毒副作用，目前尚无对其进行深入分析的相关研究报道<sup>[59]</sup>。基于以上所报道的 BCKDK 抑制剂，SPR 显示的数据可以反应抑制剂对 BCKDK 的靶点选择性，其中  $K_d$  值越小，表示抑制剂对于此靶点的选择性越高、亲和力越大，其中以 PF-07247685 的效果最好。

## 5 总结与展望

近年来，BCKDK 在多种疾病中所扮演的角色逐渐被揭示，成为代谢性疾病、神经退行性疾病和癌症等领域的研究热点，尤其是在肥胖、糖尿病和非酒精性脂肪肝等代谢性疾病中。但目前关于 BCKDK 抑制剂的研究证据较为缺乏，已报道的 BCKDK 抑制剂种类和数量均有限且各有弊端。关于此靶点抑制剂的临床研究目前仅限于噻吩类化合物 PF-07328948 在心衰疾病中的研究，尚无抗肿瘤活性的研究报道，其他已报道的 BCKDK 抑制剂活性均较差，缺乏构效关系分析，更缺乏动物体内实验数据，包括药代动力学和毒理学评估数据。因此，关于 BCKDK 靶点的药物开发和疾病研究任重而道远，目前针对此靶点尚无蛋白降解靶向嵌合体 (proteolysis-targeting chimeras, PROTAC) 相关研究报道。针对此现状，本综述总结概要，为后期研究提供方法借鉴，以提高 BCKDK 作为临床治疗靶点的应用价值。

(1) 增加抑制剂开发的种类和数目：除去对已报道的 BCKDK 抑制剂做构效关系论证以外，同时靶向 BCKDK 开发新型骨架结构抑制剂是未来研究的重点。结合分子模拟筛选、结构生物学和高通量筛选技术，设计和合成具有高效特异性的 BCKDK 抑制剂，为后期药物开发提供数据支撑和化合物骨架参考。

(2) 开展 PROTAC 研发：除抑制剂开发，PROTAC 技术的应用也应引起关注。开发靶向 BCKDK 的 PROTAC 分子，利用细胞内降解机制有效清除 BCKDK，从而达到治疗目的也是一个值得尝试的途径。但是，由于目前 PROTAC 技术能降解的蛋白种类有限，多数被降解的主要为定位于细胞核的蛋白，而 BCKDK 主要定位于线粒体，由于目前可用工具缺乏，存在较多无法突破的瓶颈，因此该技术尚无法推广：首要问题是确定线粒体蛋白降解途径；其次找到能够招募线粒体蛋白的合适配体；再

次确定最合适的与 BCKDK 蛋白相关口袋结合的小分子抑制剂。

(3) 增加适应证的同时深入探究作用机理：除开展以上研究，还需开展更多基础研究用于探究并确定已报道 BCKDK 抑制剂的活性评价体系 and 疾病模型，为后期调节剂开发提供药效评价模型；同时增加开展靶点论证的基础研究，进一步阐明 BCKDK 在不同疾病中的角色与作用机制，特别是其在代谢重编程、炎症反应和细胞凋亡中的作用，论证 BCKDK 是否为这些疾病治疗的潜在靶点，为后期调节剂临床适应证的增加提供证据支持。

综上所述，BCKDK 作为代谢调控的关键靶点，同时是代谢性疾病治疗的潜在靶点，在多种疾病中扮演重要角色，未来应进一步探索 BCKDK 在生理和病理条件下的生物学功能，开发多样性靶向调节剂，以推动靶向 BCKDK 的基因或化学治疗策略的临床应用，为人类健康带来新的希望。

## [参 考 文 献]

- [1] Xue M, Xiao J, Jiang W, et al. Loss of BCAA catabolism enhances Rab1A-mTORC1 signaling activity and promotes tumor proliferation in NSCLC. *Transl Oncol*, 2023, 34: 101696
- [2] Wang XJ, Yang X, Wang RX, et al. Leucine alleviates dexamethasone-induced suppression of muscle protein synthesis via synergy involvement of mTOR and AMPK pathways. *Biosci Rep*, 2016, 36: e00346
- [3] Lv X, Jiang A, Hua J, et al. Long-term leucine supplementation increases body weight in goats by controlling appetite and muscle protein synthesis under protein-restricted conditions. *Anim Nutr*, 2025, 20: 404-18
- [4] Osmond AD, Directo DJ, Elam ML, et al. The effects of leucine-enriched branched-chain amino acid supplementation on recovery after high-intensity resistance exercise. *Int J Sports Physiol*, 2019, 14: 1081-8
- [5] Zhou F, Sheng C, Ma X, et al. BCKDH kinase promotes hepatic gluconeogenesis independent of BCKDHA. *Cell Death Dis*, 2024, 15: 736
- [6] White PJ, McGarrah RW, Grimsrud PA, et al. The BCKDH kinase and phosphatase integrate BCAA and lipid metabolism via regulation of ATP-citrate lyase. *Cell Metab*, 2018, 27: 1281-93
- [7] Yang Q, Zhu X, Huang P, et al. BCKDK modification enhances the anticancer efficacy of CAR-T cells by reprogramming branched chain amino acid metabolism. *Mol Ther*, 2024, 32: 3128-44
- [8] Yahsi B, Gunaydin G. Immunometabolism - the role of branched-chain amino acids. *Front Immunol*, 2022, 13: 886822
- [9] Blair MC, Neinast MD, Jang C, et al. Branched-chain amino acid catabolism in muscle affects systemic BCAA levels but not insulin resistance. *Nat Metab*, 2023, 5: 589-

- 606
- [10] Ma QX, Zhu WY, Lu XC, et al. BCAA-BCKA axis regulates WAT browning through acetylation of PRDM16. *Nat Metab*, 2022, 4: 106-22
- [11] Papanthanasou AE, Ko JH, Imprialou M, et al. BCAT1 controls metabolic reprogramming in activated human macrophages and is associated with inflammatory diseases. *Nat Commun*, 2017, 8: 16040
- [12] Sciacovelli M, Dugourd A, Jimenez LV, et al. Dynamic partitioning of branched-chain amino acids-derived nitrogen supports renal cancer progression. *Nat Commun*, 2022, 13: 7830
- [13] Dimou A, Tsimihodimos V, Bairaktari E. The critical role of the branched chain amino acids (BCAAs) catabolism-regulating enzymes, branched-chain aminotransferase (BCAT) and branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase (BCKD), in human pathophysiology. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 4022
- [14] Erickson RE, Lim SL, McDonnell E, et al. Loss of BCAA catabolism during carcinogenesis enhances mTORC1 activity and promotes tumor development and progression. *Cell Metab*, 2019, 29: 1151-65
- [15] Yin M, Lei QY. BCAT2-BCKDH metabolon maintains BCAA homeostasis. *Nat Metab*, 2022, 4: 1618-9
- [16] Yang D, Liu H, Cai Y, et al. Branched-chain amino acid catabolism breaks glutamine addiction to sustain hepatocellular carcinoma progression. *Cell Rep*, 2022, 41: 111691
- [17] Machius M, Chuang JL, Wynn RM, et al. Structure of rat BCKD kinase: nucleotide-induced domain communication in a mitochondrial protein kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98: 11218-23
- [18] Mann G, Mora S, Madu G, et al. Branched-chain amino acids: catabolism in skeletal muscle and implications for muscle and whole-body metabolism. *Front Physiol*, 2021, 12: 702826
- [19] Heinemann-Yerushalmi L, Bentovim L, Felsenthal N, et al. BCKDK regulates the TCA cycle through PDC in the absence of PDK family during embryonic development. *Dev Cell*, 2021, 56: 1182-94
- [20] Bai J, Greene E, Li W, et al. Branched-chain amino acids modulate the expression of hepatic fatty acid metabolism-related genes in female broiler chickens. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59: 1171-81
- [21] Saha AK, Xu XJ, Lawson E, et al. Downregulation of AMPK accompanies leucine- and glucose-induced increases in protein synthesis and insulin resistance in rat skeletal muscle. *Diabetes*, 2010, 59: 2426-34
- [22] Xiao F, Huang Z, Li H, et al. Leucine deprivation increases hepatic insulin sensitivity via GCN2/mTOR/S6K1 and AMPK pathways. *Diabetes*, 2011, 60: 746-56
- [23] Xi L, Zhai G, Liu Y, et al. Attenuated glucose uptake promotes catabolic metabolism through activated AMPK signaling and impaired insulin signaling in zebrafish. *Front Nutr*, 2023, 10: 1187283
- [24] Wang Y, Luo M, Wang F, et al. AMPK induces degradation of the transcriptional repressor PROX1 impairing branched amino acid metabolism and tumorigenesis. *Nat Commun*, 2022, 13: 7215
- [25] Xue P, Zeng F, Duan Q, et al. BCKDK of BCAA catabolism cross-talking with the MAPK pathway promotes tumorigenesis of colorectal cancer. *eBioMedicine*, 2017, 20: 50-60
- [26] Zhai M, Yang Z, Zhang C, et al. APN-mediated phosphorylation of BCKDK promotes hepatocellular carcinoma metastasis and proliferation via the ERK signaling pathway. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 396
- [27] Yang K, Xu C, Sun H, et al. Branched-chain keto-acid dehydrogenase kinase regulates vascular permeability and angiogenesis to facilitate tumor metastasis in renal cell carcinoma. *Cancer Sci*, 2023, 114: 4270-85
- [28] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2019, 394: 1145-58
- [29] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66: 115-32
- [30] Ibrahim SL, Abed MN, Mohamed G, et al. Inhibition of branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase kinase augments the sensitivity of ovarian and breast cancer cells to paclitaxel. *Br J Cancer*, 2023, 128: 896-906
- [31] Biswas D, Slade L, Duffley L, et al. Inhibiting BCKDK in triple negative breast cancer suppresses protein translation, impairs mitochondrial function, and potentiates doxorubicin cytotoxicity. *Cell Death Discov*, 2021, 7: 241
- [32] Wang Y, Xiao J, Jiang W, et al. BCKDK alters the metabolism of non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10: 4459-76
- [33] Zou L, Wang W, Huang W, et al. FYN-mediated phosphorylation of BCKDK at Y151 promotes GBM proliferation by increasing the oncogenic metabolite N-acetyl-L-alanine. *Heliyon*, 2024, 10: e33663
- [34] Xu C, Yang K, Xuan Z, et al. BCKDK regulates breast cancer cell adhesion and tumor metastasis by inhibiting TRIM21 ubiquitination of talin1. *Cell Death Dis*, 2023, 14: 445
- [35] Biswas D, Dao KT, Mercer A, et al. Branched-chain ketoacid overload inhibits insulin action in the muscle. *J Biol Chem*, 2020, 295: 15597-621
- [36] Zhou M, Shao J, Wu CY, et al. Targeting BCAA catabolism to treat obesity-associated insulin resistance. *Diabetes*, 2019, 68: 1730-46
- [37] Grenier-Larouche T, Coulter Kwee L, Deleze Y, et al. Altered branched-chain  $\alpha$ -keto acid metabolism is a feature of NAFLD in individuals with severe obesity. *JCI Insight*, 2022, 7: e159204
- [38] Ruiz-Canela M, Toledo E, Clish CB, et al. Plasma branched-chain amino acids and incident cardiovascular disease in the PREDIMED trial. *Clin Chem*, 2016, 62: 582-92
- [39] Tobias DK, Lawler PR, Harada PH, et al. Circulating branched-chain amino acids and incident cardiovascular disease in a prospective cohort of US women. *Circ Genom Precis Med*, 2018, 11: e002157
- [40] Cheon S, Kaur K, Nijem N, et al. The ubiquitin ligase

- UBE3B, disrupted in intellectual disability and absent speech, regulates metabolic pathways by targeting BCKDK. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116: 3662-7
- [41] Ohl L, Kuhs A, Pluck R, et al. Partial suppression of BCAA catabolism as a potential therapy for BCKDK deficiency. *Mol Genet Metab Rep*, 2024, 39: 101091
- [42] Elble R, Bain P, Forjaz MJ, et al. Task force report: scales for screening and evaluating tremor: critique and recommendations. *Mov Disord*, 2013, 28: 1793-800
- [43] Wang Z, Sun Y, Bai Z, et al. Mitochondria-related genome-wide mendelian randomization identifies putatively causal genes for neurodegenerative diseases. *Mov Disord*, 2025, 40: 693-703
- [44] Tangeraas T, Constante JR, Backe PH, et al. BCKDK deficiency: a treatable neurodevelopmental disease amenable to newborn screening. *Brain*, 2023, 146: 3003-13
- [45] García-Cazorla A, Oyarzabal A, Fort J, et al. Two novel mutations in the BCKDK (branched-chain keto-acid dehydrogenase kinase) gene are responsible for a neurobehavioral deficit in two pediatric unrelated patients. *Hum Mutat*, 2014, 35: 470-7
- [46] Jishi A, Hu D, Shang Y, et al. BCKDK loss impairs mitochondrial complex I activity and drives  $\alpha$ -synuclein aggregation in models of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun*, 2024, 12: 198
- [47] Maguolo A, Rodella G, Giorgetti A, et al. A gain-of-function mutation on *BCKDK* gene and its possible pathogenic role in branched-chain amino acid metabolism. *Genes Basel*, 2022, 13: 233
- [48] Hassanipour S, Vali M, Gaffari-Fam S, et al. The survival rate of hepatocellular carcinoma in Asian countries: a systematic review and meta-analysis. *EXCLI J*, 2020, 19: 108-30
- [49] East MP, Laitinen T and Asquith CRM. BCKDK: an emerging kinase target for metabolic diseases and cancer. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20: 498
- [50] Tso SC, Gui WJ, Wu CY, et al. Benzothiophene carboxylate derivatives as novel allosteric inhibitors of branched-chain  $\alpha$ -ketoacid dehydrogenase kinase. *J Biol Chem*, 2014, 289: 20583-93
- [51] Acevedo A, Jones AE, Danna BT, et al. The BCKDK inhibitor BT2 is a chemical uncoupler that lowers mitochondrial ROS production and *de novo* lipogenesis. *J Biol Chem*, 2024, 300: 105702
- [52] Zhao X, Zhang X, Pei J, et al. Targeting BCAA metabolism to potentiate metformin's therapeutic efficacy in the treatment of diabetes in mice. *Diabetologia*, 2023, 66: 2139-53
- [53] Uddin GM, Zhang L, Shah S, et al. Impaired branched chain amino acid oxidation contributes to cardiac insulin resistance in heart failure. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18: 86
- [54] Roth Flach RJ, Bollinger E, Reyes AR, et al. Small molecule branched-chain ketoacid dehydrogenase kinase (BDK) inhibitors with opposing effects on BDK protein levels. *Nat Commun*, 2023, 14: 4812
- [55] Sreenivas K, Nageswara RC. Clinically advancing BDK inhibitors. *J Med Chem*, 2025, 68: 2441-3
- [56] Filipski KJ, Martinez-Alsina LA, Reese MR, et al. Discovery of first branched-chain ketoacid dehydrogenase kinase (BDK) inhibitor clinical candidate PF-07328948. *J Med Chem*, 2025, 68: 2466-82
- [57] Li C, Yang Q, Zhang L. Identification of putative allosteric inhibitors of BCKDK via virtual screening and biological evaluation. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2024, 39: 2290458
- [58] Liu S, Kormos BL, Knafels JD, et al. Structural studies identify angiotensin II receptor blocker-like compounds as branched-chain ketoacid dehydrogenase kinase inhibitors. *J Biol Chem*, 2023, 299: 102959
- [59] Guarnieri MT, Zhang L, Shen J, et al. The Hsp90 inhibitor radicicol interacts with the ATP-binding pocket of bacterial sensor kinase PhoQ. *J Mol Biol*, 2008, 379: 82-93