

## 脂肪酸合成酶抑制剂研究热点及其开发

梁丽英, 张国海, 许瑞安\* (华侨大学分子药理学研究所, 福建 泉州 362021)

**摘要:** 脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS) 是脂肪酸合成过程中的关键酶。近年来发现, FAS 与减肥、抗癌有着密切关系, 因此开发 FAS 的抑制剂有望为相关疾病的治疗开拓新的途径。本文根据最近国内外研发动态, 分别从该酶的减肥、抗癌机制、抑制剂开发等方面进行了综述, 并对该酶及抑制剂的研究前景及发展趋势予以预估, 以期为相关的研究提供有价值的参考。

**关键词:** 脂肪酸合成酶; 抑制剂; 减肥; 癌症; 开发

中图分类号: R962.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2010)04-0300-04

### Trends in the Research and Applications of Fatty Acid Synthase Inhibitors

LIANG Liying, ZHANG Guohai, XU Ruian\* (*Institution of Molecular Medicine, Huaqiao University, Quanzhou 362021, China*)

**ABSTRACT:** Fatty acid synthase (FAS), a key enzyme in the biosynthesis of long-chain fatty acid, has been discovered that it is closely associated with weight loss and anti-cancer recently, it is therefore expected that exploiting FAS inhibitors may provide a new approach for therapy of diseases related. In the light of the data available either at home or abroad, the research and development of both fatty acid synthase and fatty acid synthase inhibitors are systematically summarized, the weight reduction, anti-cancer mechanisms, inhibitors exploitation and so on in particular, the prospects are also evaluated in order to provide a valuable reference for further investigation.

**KEY WORDS:** fatty acid synthase; inhibitor; weight loss; anti-cancer; exploitation

脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)是催化乙酰辅酶 A 和丙二酰辅酶 A 合成内源性长链脂肪酸的关键酶, 在正常情况下主要表达于脑、肺、肝脏、脂肪、泌乳期乳腺等组织中<sup>[1-2]</sup>。

目前, 普遍认为 FAS 在能量代谢中发挥着重要作用。研究表明, 经 FAS 抑制剂浅蓝菌素及 C75 处理的小鼠, 可以减少其进食量, 增加能量消耗, 具有明显的减肥效果; 同时, 该抑制剂可以特异性的抑制 FAS 的活性, 不可逆的抑制内源性脂肪酸的合成, 从而抑制肿瘤细胞的增殖, 并诱导肿瘤细胞的凋亡<sup>[3]</sup>。因此对 FAS 抑制剂的研究有望为肥胖和癌症的治疗提供新的靶点。

目前, 已经报道的 FAS 抑制剂相对较少。虽然有研究发现部分减肥、抗菌药也具有较弱的 FAS 抑制活性, 但是作为药物广泛应用还具有一定的局限性, 因此开发高效、低毒、性能更稳定的 FAS 抑制剂成为当前该领域研究的热点。当前的研究主

要致力于从天然产物中发现 FAS 抑制剂以及在某些减肥、抗菌药或酶结构上进行改进。另外, 利用计算机模拟手段, 寻找和设计有效地 FAS 抑制剂也取得了重要的进展。本文将从该酶的减肥、抗癌机制、抑制剂开发等方面进行综述。

#### 1 FAS 抑制剂

最初从真菌中提取的 FAS 抑制剂为浅蓝菌素, 通过共价结合在 FAS 二聚体的疏水袋 163 位半胱氨酸活性位点, 抑制  $\beta$ -酮脂酰-ACP 合成酶以阻止脂肪酸碳链的延伸。在此基础上, 研究人员以浅蓝菌素为模板, 进行一系列优化, 最终合成了 C75, 后者的稳定性和活性要比前者高得多<sup>[4]</sup>。另一项研究发现, 绿茶提取物中表儿茶素没食子酸酯 (EGCG) 具有很高的 FAS 抑制活性, 其能够作用于酮脂酰还原酶部位, 数据表明  $52 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的 EGCG 便能使 50% 的 FAS 丧失活性; 另一种成份儿茶素类表儿茶素没食子酸酯 (ECG) 也有相

基金项目: 国家高技术研究发展计划(2008AA02Z135)

作者简介: 梁丽英, 女, 硕士 Tel: 13055673379 E-mail: liyingliang129@163.com

\*通信作者: 许瑞安, 男, 博士, 博导, 教授

Tel: (0595)22690592 E-mail: ruianxu@hqu.edu.cn

对较弱的 FAS 抑制活性<sup>[5]</sup>。此外,最近的研究表明一些减肥、抗菌药物对 FAS 也有一定的抑制作用。如已知的抑制脂肪酸合成药物有抗结核病药物异烟肼和抗菌剂三氯生。例如三氯生,作为一种广谱抗菌剂,其可以抑制大鼠脂肪酸的合成<sup>[6]</sup>,对乳腺癌细胞 FAS 也有抑制作用<sup>[7]</sup>。

已经证实哺乳动物和真菌的 FAS 在分子结构上有明显差异,真菌 FAS 是带有 2 个独立的反应室的桶型结构,每个室内包含整套活性中心,距离相对较远,底物必须来回穿梭<sup>[8-9]</sup>,而动物 FAS 是 X 型构造,每一边是一整套活性位点,因此利用 FAS 在高等动物和微生物之间的差异,寻求选择性强的特异性药物对抗耐药菌,已成为当今研究的热点。Zhang 等<sup>[10]</sup>利用这种差异性针对真菌 KS 区域设计合成抗真菌药物 PHS11A,具有良好的抗真菌活性,转录分析表明,PHS11A 抑制 FAS 途径中的基因 (FAS1, FAS2),同时还抑制蛋白激酶合成的几个基因表达。罗威等<sup>[11]</sup>利用反义 RNA 技术及双平板敏感性差异实验方法筛选到耐药性低的新的天然产物 Platensimycin,作用靶点  $\beta$  酮脂酰 ACP 合成酶 FabF/B,抑制细胞中脂肪酸的合成。但最近研究报道,II 型 FAS 不适合作为革兰氏阳性菌的抗菌药物筛选靶位<sup>[12]</sup>。

此外,减肥药奥利司他 (orlistat), Valilactone 等,也可作用于 FAS 的硫酯酶区域,具有抑制 FAS 活性。这些结果均为寻找新的 FAS 抑制提供了另一思路。

## 2 FAS 抑制剂的减肥作用机制

目前普遍认为 FAS 抑制剂是通过作用于下丘脑而达到减肥的目的,具体包括改变下丘脑促进食欲、减食欲的神经肽的表达,降低食欲,同时通过有偿性代谢消耗体内过多的脂肪。

将 FAS 抑制剂 C75 注射小鼠中枢神经后,发现位于下丘脑的丙二酰辅酶 A 增加,食欲降低,骨骼肌脂肪酸氧化能力加强。下丘脑的丙二酰辅酶 A 的积累会响下丘脑中央和外周基因表达,抑制促进食欲的神经肽 (NPY, ORX, AgRP) 表达和诱导减食欲的神经肽 (POMC, CRH) 表达<sup>[13]</sup>。进一步研究发现, C75 可能是调控下丘脑的 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 影响饮食行为,主要是通过降低 AMPK 活性,引起下丘脑神经元的 ATP 水平提高,改变能量的平衡<sup>[14]</sup>。FAS 抑制剂除了影响下丘脑神经肽的表达,还潜在地改变肝脏、白色脂肪组织、

和骨骼肌中参与脂肪酸代谢中的一些重要基因表达,如肉毒碱棕榈酰转移酶 (CPT-1)<sup>[15]</sup>、解偶联蛋白 2 (UCP2)、骨骼肌解偶联蛋白 3 (UCP3)<sup>[16]</sup>,诱导脂肪酸的氧化,增加能量的消耗<sup>[17]</sup>。然而,研究发现在非哺乳动物中,浅蓝菌素减少摄食量的作用机制并不是通过神经肽调节的,可能通过黑皮质素系统调节<sup>[18]</sup>。

## 3 FAS 抑制剂与肿瘤治疗的关联

内源性脂肪酸是肿瘤细胞生长的能量和物质来源,而 FAS 是脂肪酸合成的关键酶,研究表明肿瘤的发生常常与 FAS 的不正常表达密切相关。最初发现于乳腺癌组织中,其后相继报道在乳腺、前列腺、子宫内膜、卵巢、甲状腺、非小细胞肺癌、消化道肿瘤等多种肿瘤组织中, FAS 呈高表达,而正常组织中不表达或低表达,因此,通过抑制 FAS 的功能,切断肿瘤细胞生长所需的能量和物质来源,可进一步抑制肿瘤生长。

Huang 等<sup>[19]</sup>报道浅蓝菌素通过在 S 期抑制 DNA 的复制进而抑制结肠癌细胞 LoVo 细胞的增殖,并诱导其凋亡。正常细胞包括来源于骨髓、胃肠道、皮肤、淋巴组织等因主要获取饮食中的脂肪酸,所受影响较小,导致正常个体的体重减轻是唯一的不良反应<sup>[20]</sup>。最近几年,国内也开始了 FAS 抑制剂的抗癌研究。王伟琴等<sup>[21]</sup>采用浅蓝菌素抑制人多发性骨髓瘤 (MM) 细胞增殖及诱导凋亡,研究发现浅蓝菌素对 MM 细胞系 U266 细胞增殖有显著地抑制作用,且这种抑制效应呈剂量效相关, DNA 合成被阻止在 S 期, 24 h 后细胞凋亡率为 69.3%,故 FAS 抑制剂可促进 U266 细胞早期凋亡。与此同时,浅蓝菌素也能显著阻遏 K562 白血病细胞地增殖且不影响正常人皮肤成纤维细胞的增殖,研究中发现,经浅蓝菌素处理后,细胞核内 DNA 降解产生 180~200 bp 整数倍的 DNA 片段,琼脂糖凝胶电泳呈现“梯状 DNA”条带,这很有可能是诱导细胞凋亡的结果<sup>[22]</sup>。

此外, FAS 抑制剂还能明显改善机体免疫功能,提高免疫效应因子含量。唐宝定等<sup>[23]</sup>研究发现,腹腔注射浅蓝菌素能增加 IL-2 的合成和分泌。

## 4 FAS 抑制剂的研发

### 4.1 FAS 抑制剂的研究现状

FAS 抑制剂有望成为治疗肿瘤和肥胖等顽固疾病的新型治疗剂,但是由于浅蓝菌素分子中存在环氧结构,在体内不稳定,并且有很大的毒性,因此限制了其作为药物被广泛应用;另一个抑制剂

C75 给药需要浓度很高,也限制了它的适用范围<sup>[24]</sup>,功能的重要性以及可用种类的限制性使得开发 FAS 抑制剂有着巨大的市场前景,特别是从天然产物中开发 FAS 抑制剂一度成为国内外专家学者研究的热点。2002 年,美国国家天然产物研究中心开始从植物中提取 FAS 抑制剂,从 5 种植物中提取到十几种具有活性的成分,可能由于单宁或其他因素非选择性的抑制作用,导致单体的活性均较粗提物活性差<sup>[25]</sup>。2006 年,韩国生物科学与生物技术研究所从绵马属贯众的根茎中提取出一系列酰基间苯三酚衍生物,具有强 FAS 抑制活性<sup>[26]</sup>。

国内研究人员主要是从茶叶、中草药中提取植物来源的 FAS 抑制剂,并取得了突破性的进展<sup>[5]</sup>。从中草药中提取 FAS 抑制剂,具有很大潜力,研究发现,与浅蓝菌素、C75 仅抑制酮酰合成酶不同,从中草药中提取的抑制剂具有新的作用位点,抑制活性有的甚至高于已知抑制剂,属于新型抑制剂,具有潜在研究价值<sup>[27-28]</sup>。例如首乌藤提取液中,具有 FAS 抑制剂活性的可能是一种新型的化合物<sup>[29]</sup>。另外,开发天然 FAS 抑制剂还有传统 FAS 抑制剂所无法比拟的优势。在绿茶提取物对 FAS 抑制作用相关实验中,新型的抑制剂可采用口服的方法<sup>[30]</sup>,而浅蓝菌素、C75 的小鼠实验采用的是注射方法,给药方式的改进大大促进其在临床实践中的应用。

最近,研究人员从中草药柔毛水杨梅生物活性导向分离的甲醇提取物得到一个新的二聚鞣花单宁和 6 个已知的化合物,具有很强的 FAS 抑制剂活性,大大地拓展了新型抑制剂的来源<sup>[31]</sup>。

#### 4.2 FAS 抑制剂的创新研究

与单一靶点的抑制剂相似,传统的 FAS 抑制剂也常常因不稳定、用量大等因素而限制其在临床上的广泛使用,因此开发设计多靶点结合的新型抑制剂将有很大潜力。此外,FAS 活性位点的多样性以及功能区域的广泛性,使得开发多靶点结合的新型抑制剂成为可能。Richardson 等<sup>[32]</sup>在减肥药奥利司他的基础上合成了一种新型、高活性的  $\beta$ -内酯抑制剂,作用于 FAS 的硫酯酶区域,中央的  $\beta$ -内酯作为药效团,抗癌活性和诱导细胞凋亡能力均优于奥利司他。Ma 等<sup>[33]</sup>合成奥利司他的衍生物,研究发现其不但可以作用 FAS 硫酯酶区域,而且选择活性、溶解度均得到大大的提高。这不仅说明开发新型 FAS 抑制剂的可行性,同时也预示对奥利司他类似物优化在临床药物设计和开发中有很大的应用

前景。

目前新药研发进入了以生物靶标为核心的新药研发时代,尤其以计算机模拟结构设计药物的出现,更加丰富和完善了药物设计理念<sup>[34]</sup>。军事医学科学院毒物药物研究所曾经在这方面展开过细致研究,通过同源建模方法构建人 FAS 的酮脂酰合成功能域(KS)的三维结构,并与 C75 进行分子对接,设计出活性优于 C75 的新化合物 S8,具有潜在开发前景<sup>[35]</sup>。相信随着对 FAS 结构研究的不断深入,通过计算机模拟方法设计新的高活性复合酶抑制剂成为可能。

#### 5 总结和展望

FAS 抑制剂在减肥、抗癌方面的神奇功效引起了人们的广泛关注,特别是开发多靶点相结合的新型 FAS 抑制剂已成为研究热点。随着 FAS 晶体结构的不断揭示以及计算机模拟结构设计药物的出现,使得在 FAS 活化机制和新型 FAS 抑制剂开发等领域取得了部分突破性的进展。

尽管人们在 FAS 抑制剂研究取得长足的进展,但作为一种新型治疗方法,FAS 抑制剂在临床上的成功应用还有一段相当漫长的道路。首先,必须详尽地阐明 FAS 的空间结构以及其在生命周期中的生理功能,进而揭示更多潜在的治疗靶点以及其用药的安全性、可靠性、准确性。其次,FAS 抑制剂在减肥、抗癌方面的具体作用机制尚未搞清楚,阐明 FAS 抑制剂在诱发细胞凋亡和阻止 DNA 复制过程中具体机制是 FAS 抑制剂成功用于临床的关键。此外,对于 FAS 抑制剂的开发,不要局限于中草药、天然植物提取 FAS 抑制剂,伴随着海洋天然活性成分发现,可以考虑从海洋生物中寻找高效 FAS 抑制剂。

#### REFERENCES

- [1] CHEN F M, YI C Q. Fatty acid synthase and digestive tract cancer [J]. International Journal of Digestive Disease(国际消化病杂志), 2004, 24(5): 308-311.
- [2] JAYAKUMAR A, TAI M H, HUANG W Y, et al. Human fatty acid synthase: properties and molecular cloning [J]. Proc Natl Acad Sci, 1995, 92(19): 8695-8899.
- [3] KUHAJDA F P, JENNER K, WOOD F D, et al. Fatty acid synthesis: a potential selective target for antineoplastic therapy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91(14): 6379-6383.
- [4] MOCHE M, SCHNEIDER G, EDWARDS P, et al. Structure of the complex between the antibiotic cerulenin and its target, beta-ketoacyl-acyl carrier protein synthase [J]. J Biol Chem, 1999, 274(10): 6031-6034.
- [5] WANG X, TIAN W. Green tea epigallocatechin gallate: a

- natural inhibitor of fatty-acid synthase[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 288(5): 1200-1206.
- [6] TANG L, SUN X F, ZHANG J. Triclosan to fat metabolism in rats [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol (中国药理学与毒理学杂志)*, 2002, 16(1): 70-74.
- [7] WANG Y Q, LAI B S, VERNON E A. Inhibition of triclosan to fatty acid synthase from goose uropygial glands and human breast cancer cells *in vitro* [J]. *Chin J Cancer(癌症)*, 2003, 22(3): 270-273.
- [8] JENNI S, LEIBUNDGUT M, MAIER T, et al. Architecture of a fungal fatty acid synthase at 5 Å resolution [J]. *Science*, 2006, 311(5765): 1263-1267.
- [9] JENNI S, LEIBUNDGUT M, BOEHRINGER D, et al. Structure of fungal fatty acid synthase and implications for iterative substrate shuttling [J]. *Science*, 2007, 316(5822): 254-261.
- [10] ZHANG W, YU L, LENG W, et al. cDNA microarray analysis of the expression profiles of *Trichophyton rubrum* in response to novel synthetic fatty acid synthase inhibitor PHS11A.[J]. *Fungal Genet Biol*, 2007, 44(12): 1252-1261.
- [11] LUO W, GU J F. Novel-type antibiotics using Fab as target and Platensimycin [J]. *Chin J Antibiot (中国抗生素杂志)*, 2008(6): 321-324.
- [12] BRINSTER S, LAMBERET G, STAELS B, et al. Type II fatty acid synthesis is not a suitable antibiotic target for Gram-positive pathogens [J]. *Nature*, 2009, 458(7234): 83-86.
- [13] HU Z Y, DAI Y, PRENTKI M, et al. A role for hypothalamic malonyl-CoA in the control of food intake [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(48): 39681-39683.
- [14] KIM E K, MILLER I, AJA S, et al. C75, a fatty acid synthase inhibitor, reduces food intake via hypothalamic AMP-activated protein kinase [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(19): 19970-19976.
- [15] THUPARI J N, LANDREE L E, RONNETT G V, et al. C75 increases peripheral energy utilization and fatty acid oxidation in diet-induced obesity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(14): 9498-9502.
- [16] CHA S H, HU Z, CHOHNAN S, et al. Inhibition of hypothalamic fatty acid synthase triggers rapid activation of fatty acid oxidation in skeletal muscle [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(41): 14557-14562.
- [17] TU Y J, THUPARI J N, KIM E K, et al. C75 alters central and peripheral gene expression to reduce food intake and increase energy expenditure [J]. *Endocrinology*, 2005, 146(1): 486-493.
- [18] DRIDI S, VERVERKEN C, HILLGARTNER F B, et al. FAS inhibitor cerulenin reduces food intake and melanocortin receptor gene expression without modulating the other (an)orexigenic neuropeptides in chickens [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 291(1): R137- R147.
- [19] HUANG P L, ZHU S N, LU S L, et al. Study on fatty acid synthase inhibition triggers apoptosis in human colon cancer cells [J]. *Chin J Pathol(中华病理学杂志)*, 2000, 29(2): 115-118.
- [20] KUHAJDA F P, PIZER E S, LI J N, et al. Synthesis and antitumor activity of an inhibitor of fatty acid synthase [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(7): 3450-3454.
- [21] WANG W Q, ZHAO X Y, XU G B, et al. Study on proliferation inhibiting and apoptosis inducing effects of cerulenin on multiple myeloma cells [J]. *Chin J Hematol(中华血液学杂志)*, 2006, 27(10): 675-677.
- [22] CHEN B A, HUANG P L, DAI Z S, et al. Proliferation inhibition and apoptosis induction of K562 cells by fatty acid synthase inhibitor-cerulenin [J]. *Chin J Hematol(中华血液学杂志)*, 2000, 21(5): 244-246.
- [23] TANG B D, WU S W, WU T, et al. Effects of fatty acid synthase inhibition on immunology index of wistar rat [J]. *Mod Prev Med (现代预防医学)*, 2007, 34(3): 460-461.
- [24] YU Q G, WU W Y. The chemical composition and activity determination of fatty acid synthase inhibitors in grape seed extract [J]. *Life Science Instruments(生命科学仪器)*, 2008, 6(12): 20-26.
- [25] LI X C, JOSHI A S, ELISOHLY H N, et al. Fatty acid synthase inhibitors from plants: isolation, structure elucidation, and SAR studies [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(12): 1909-1914.
- [26] NA M K, JANG J P, MIN B S, et al. Fatty acid synthase inhibitory activity of acylphloroglucinols isolated from *Dryopteris crassirhizoma* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(18): 4738-4742.
- [27] LI L C, WU X D, TIAN W X. Inhibition to fatty acid synthase with extract of tuber fleecflower root [J]. *Chin J Biochem Mol Biol(中国生物化学与分子生物学报)*, 2003, 19(3): 297-304.
- [28] CHENG Q, HUANG H, FAN F, et al. Inhibitory activity of acetonic extraction of Ginkgo leaf on animal fatty acid synthase [J]. *Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发)*, 2007, 19(2): 181-187.
- [29] SUN Y H, ZHANG R, ZHANG S Y, et al. Inhibition on fatty acid synthase and reducing food intake and body weight of rats and mice via oral administration by extract of *caulis polygoni multiflori* [J]. *Journal of the Graduate School of the Chinese Academy of Sciences(中国科学院研究生院学报)*, 2007, 24(4): 453-459.
- [30] ZHANG R, XIAO W P, TIAN W X. Inhibition to fatty acid synthase with extract of green tea [J]. *J Yunnan Univ: Nat Sci(云南大学学报: 自然科学版)*, 2004, 26(S2): 42-47.
- [31] LIU H, LI J, ZHAO W, et al. Fatty acid synthase inhibitors from *Geum japonicum* Thunb. var. *chinense*[J]. *Chem Biodivers*, 2009, 6(3): 402-410.
- [32] RICHARDSON R D, MA G, OYOLA Y, et al. Synthesis of novel  $\beta$ -lactone inhibitors of fatty acid synthase [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(17): 5285-5296.
- [33] MA G, ZANCANELLA M, OYOLA Y, et al. Total synthesis and comparative analysis of orlistat, valilactone, and a transposed orlistat derivative: inhibitors of fatty acid synthase [J]. *Org Lett*, 2006, 8(20): 4497-4500.
- [34] LÜ Y J, GAO Y Q, OHLSON S. Short-term combination drug design: a new model for drug discovery [J]. *J Int Pharm Res (国际药学研究杂志)*, 2009, 36(1): 61-63.
- [35] WANG X Q. Design, synthesis, and screening of the anti-obesity compounds based on the three-dimensional structure of fatty acid synthase [D]. Beijing: The Academy of Military Medical Sciences, 2005.

收稿日期: 2009-10-09