

基础研究

· 综述 ·

乙酰辅酶 A 羧化酶在内分泌代谢性疾病中的作用

周楠 李晓南

【摘要】 乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 是脂肪酸合成的限速酶, ACC 可以催化乙酰辅酶 A 生成丙二酰辅酶 A, 而后者作为长链脂肪酸合成的前体, 既为脂肪酸合成提供供体, 又可变构抑制脂肪酸转运至线粒体氧化, 因此 ACC 在脂肪酸合成和代谢中发挥至关重要的作用。因其特殊的生物学功能, ACC 在肥胖、非酒精性脂肪性肝病、糖尿病、高尿酸血症等内分泌代谢性疾病中的作用日趋重要, 可成为多种代谢性疾病潜在的治疗靶点。

【关键词】 乙酰辅酶 A 羧化酶; 脂肪酸合成; 内分泌代谢性疾病

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81273064)

The role of Acetyl-CoA carboxylase in endocrinal and metabolic disease Zhou Nan, Li Xiaonan. Department of Children Health Care, Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Li Xiaonan, Email: xnli@njmu.edu.cn

【Abstract】 Acetyl-CoA carboxylase (ACC) is a speed limit enzyme of fatty acid synthesis. It catalyzes acetyl-CoA to generate malonyl-CoA, which is the precursor of the long chain fatty acid. Furthermore, malonyl-CoA can not only provide donor for fatty acid synthesis, but also as an allosteric inhibitor of fatty acid transport into mitochondria for oxidation. Therefore, ACC plays an vital role in fatty acid synthesis and metabolism. Because of its special biological functions, ACC plays an increasingly important role in obesity, nonalcoholic fatty liver disease, diabetes, hyperuricemia and can be a potential therapeutic target of metabolic diseases.

【Key words】 Acetyl-CoA carboxylase; Fatty acid synthesis; Endocrinal and metabolic diseases

Fund program: The National Natural Science Foundation of China (81273064)

乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 是脂肪酸合成的限速酶, 主要分布于肝细胞和脂肪细胞。它以生物素为辅酶, 催化乙酰辅酶 A 生成丙二酰辅酶 A, 为脂肪酸的合成提供底物。ACC 的活性受多种因子调节, 其中 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 可通过促进 ACC 磷酸化抑制其作用; 相反, 蛋白磷酸化酶 2 则使 ACC 去磷酸化激活 ACC。此外, 胰岛素、胰高血糖素、甲状腺激素等也对 ACC 有一定的调控作用。起初, 学者对 ACC 的认识主要局限在脂肪酸合成, 近年来研究者进一步发现 ACC 广泛参与肥胖、糖尿病、高尿酸血症等内分泌代谢性疾病, 因此 ACC 有望成为多种代谢性疾病潜在的作用靶点。本文从组织来源、生物

学特征、抑制剂及其与内分泌代谢性疾病的关系等方面介绍 ACC, 并探讨其临床应用前景。

1 ACC 的组织分布

ACC 主要存在于细菌、动物及高等植物的胞质中。ACC 是一个多亚基酶, 分为单体和多聚体, 其中多聚体的催化活性比单体高 10~20 倍。目前有两种形式的 ACC (ACC1 和 ACC2), 分别由 ACACA 基因和 ACACB 基因编码; ACC2 在非催化区域的 N 端比 ACC1 多一段序列, 该区域的作用是负责将 ACC2 定位在线粒体外膜上, 而 ACC1 存在于胞浆中。ACC 在胞浆中催化乙酰辅酶 A 形成丙二酰辅酶 A, 为脂肪酸的合成提供底物。生理条件下, 胞浆中合成的游离脂肪酸通过线粒体膜上的肉碱棕榈酰转移酶 (CPT)1 运送至线粒体内进行氧化供能。而胞浆中的丙二酰辅酶 A 变构抑制 CPT1, 使其活性处于较低水平, 从而限制脂肪酸氧化。ACC1 主要分布于脂

肪、肝脏及乳腺组织中,为脂肪酸合成提供原料;ACC2则主要存在于心脏、肌肉中,通过调节CPT1发挥生物学功能。

2 ACC 的生物学功能

在正常人体的肝脏中,ACC 的表达自出生到成年,维持在相对稳定的水平,精细地调控体内脂肪酸代谢。但在出生前后,ACC的表达易受多种因素的影响。研究发现,妊娠期肥胖可以导致胎儿体内ACC的含量增加并进一步增加胎儿肥胖的风险^[1]。Ji 等^[2]研究证实,哺乳期过度喂养及断乳后高脂饮食对 ACC 影响是不同的:哺乳期过度喂养可明显增加肝脏ACC mRNA表达和酶活性,并持续至成年;断乳后高脂饮食进一步增强了酶活性。而哺乳期正常喂养的大鼠,可有效抵抗高脂诱导下 ACC 表达的增加。由此可见哺乳期是肝脏ACC程序化发展的关键期。ACC受多种蛋白、细胞因子、内分泌激素及受体调控。其中AMPK是调节ACC活性的主要物质,可促使 ACC 磷酸化抑制其活性;而蛋白磷酸化酶 2 可使 ACC 去磷酸化,从而增强 ACC 的作用^[3]。当机体处于应激或能量消耗增加时,可立即激活AMPK途径,使其下游ACC失活,丙二酰辅酶 A 水平迅速下降,进一步解除对CPT1的抑制作用,促进脂肪酸氧化供能,为机体提供更多的ATP。固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)是脂代谢相关酶的关键性调控因子,其表达增加可以上调ACC的水平,进而促进脂肪酸的合成。另外胰岛素、胰高血糖素、甲状腺激素、瘦素等也参与调控ACC活性^[4]。甲状腺激素可以抑制脂肪酸去饱和,负反馈下调ACC的表达,抑制脂质堆积^[5]。瘦素对ACC表达的抑制作用,与抑制ACC上游调控因子SREBP-1c的表达有关。另有研究证实,ACC可高表达于下丘脑弓状核等区域,并与促进食欲的神经肽 Y 神经元共表达。脑中高水平的丙二酰辅酶 A 可以通过下调神经肽 Y 的表达,导致大鼠摄食量降低。综上可见ACC在维持脂肪酸代谢、摄食以及能量消耗平衡方面均发挥重要作用。

3 ACC 与内分泌代谢性疾病

3.1 ACC 与肥胖 肥胖是能量代谢失衡导致机体脂肪堆积的一种营养性疾病。ACC不仅在肝脏脂肪合成中起重要作用,同时参与骨骼肌、心肌的氧化分解过程,对糖代谢也有一定的调节作用。ACC可促使过多的碳水化合物向脂肪转化,尤其当机体摄入过多的脂肪和碳水化合物时,ACC的作用更为突出。研究表明,抑制ACC活性的大鼠,体重及脂肪重量均

明显低于正常大鼠,并可有效抵抗高脂饮食诱导的肥胖^[6]。另有研究发现,丙二酰辅酶 A 也可以作为一种摄食信号,调节食欲信号肽控制食欲,从而控制体重^[7]。饮食疗法是控制肥胖的一种健康的干预方式。研究发现,绿茶提取物可以通过激活AMPK途径灭活ACC,从而减弱脂肪酸合成促进氧化^[8]。葡萄酒、桑葚中的白藜芦醇可以通过提高细胞内cAMP的浓度,激活AMPK途径使ACC失活,发挥抵抗肥胖的作用^[9]。

3.2 ACC 与非酒精性脂肪性肝病(NAFLD) 肝脏脂代谢包括脂肪酸的摄入、合成、氧化和输出,涉及脂蛋白脂肪酶、肝型脂肪酸结合蛋白、ACC、CPT1 和微粒体甘油三酯转移蛋白等,是维持肝脏脂代谢的基础环节。当脂肪酸的摄入合成超过氧化输出时,过多的甘油三酯在肝脏内沉积,促进NAFLD的发生。临床和动物研究均发现,NAFLD时肝组织ACC表达明显增加,脂质堆积明显。利用基因突变技术使编码ACC的基因突变,使其不能进一步发生磷酸化,可增强脂肪酸合成,降低脂肪酸氧化,进而促使胰岛素抵抗、糖耐量异常和NAFLD的发生^[10]。豇豆属作用于高脂膳食诱导的大鼠,可以抑制其肝脏内ACC的表达及NAFLD的发展^[11]。同时抑制ACC1和ACC2可以减轻肝脏内甘油三酯、甘油二酯的含量,改善大鼠高脂喂养导致的胰岛素抵抗^[12]。

3.3 ACC 与糖尿病 肥胖和胰岛素抵抗是糖尿病发生的高危因素,而脂代谢紊乱是导致肥胖和胰岛素抵抗的重要原因,因此脂代谢与糖尿病的发生、发展关系密切。当机体内胰岛素抵抗时,血清胰岛素水平升高,脂肪酸合成增加,体内脂质堆积加剧。胰岛素能介导蛋白磷酸酶的作用使ACC去磷酸化而使ACC恢复活性;而胰高血糖素能激活AMPK使ACC磷酸化进而降低其活性。当血糖升高时,多余的乙酰辅酶 A 合成为丙二酰辅酶 A,而丙二酰辅酶 A 与激发胰岛素分泌的过程协同,增加胰岛素分泌;血糖较低时,胰高血糖素水平升高,促进脂肪水解。当机体进食后或处于高胰岛素水平,肝脏中ACC1呈激活状态,促进葡萄糖向脂肪转化,协助机体以脂肪形式储存能量或减少摄食;而空腹状态下,ACC2作用被抑制,有利于脂肪的水解氧化。罗格列酮可以通过降低ACC1表达,减少脂质堆积和胰岛素抵抗,从而发挥抗糖尿病作用^[13]。

3.4 ACC 与甲状腺疾病 甲状腺功能的正常维持依赖于甲状腺激素(THs)、促甲状腺激素(TSH)等

的共同调节。研究显示,在哺乳动物以及鱼类中,THs 对肝脏脂代谢调节作用比较复杂,部分研究者认为THs可以促进脂质合成,另有研究者则认为THs促进脂解,减轻脂肪堆积。大鼠腹腔注射T₃可激活AMPK信号途径,进一步影响下游信号,使ACC失去活性,导致脂肪酸合成减弱,氧化和生酮反应增强^[14]。THs和甲状腺激素反应蛋白spot14可分别下调ACC1和ACC2,减少脂肪合成,促进脂质分解^[5,15]。最近一项对鱼类的研究表明,在其饲料里添加2 g/kg甲硫咪唑持续8周,可致其甲状腺功能减退。同时发现其肝脏内ACC及其核受体SREBP-1c表达水平较正常组下降,脂氧化水平增加,机体代谢增强^[16]。亚临床甲状腺功能减退时TSH水平升高引起血脂异常。TSH可以结合肝脏表面的受体,经AMPK途径磷酸化SREBP-1c,阻止其入核,从而下调ACC的表达,减少脂质合成^[17]。

3.5 ACC与高尿酸血症 随着我国居民膳食结构的改变,每日蛋白质和核酸的摄入量明显增加。尿酸是人类嘌呤化合物的终末代谢产物,嘌呤代谢紊乱可导致高尿酸血症。高嘌呤饮食可以直接激活体内尿酸代谢,磷酸戊糖途径活跃,体内尿酸过度堆积形成高尿酸血症。同时,磷酸戊糖途径产生大量的NADPH,肝脏中ACC表达活性增加,其参与的催化反应因消耗NADPH而变得异常活跃,脂肪酸合成增加,导致脂肪大量堆积形成肥胖。中药菊苣提取物可以通过降低肝脏ACC等脂合成相关酶的作用综合调节尿酸和脂肪堆积,达到治疗高尿酸血症和腹型肥胖的效果^[18]。

4 以ACC为靶点的治疗作用

近年来,对ACC调控的研究已成为热点。许多学者通过膳食脂肪酸、生化合成或基因敲除等方法选择性或特异性抑制ACC的功能,为临床应用提供了重要依据。

4.1 长链脂肪酸作为天然的ACC抑制剂 长链脂肪酸(包括饱和与不饱和脂肪酸)是生理性ACC抑制剂,其中长链脂肪酸衍生物5-四癸羟基之一糠酸可以在细胞内与乙酰辅酶A竞争性结合ACC的CT结构域,抑制ACC2活性,减少肝细胞的脂肪酸合成^[19]。 ω 3多不饱和脂肪酸(PUFA)尤其是二十碳五烯酸可以调控肝脏脂代谢。在动物实验中,给予患有脂肪肝的大鼠 ω 3PUFA膳食,可以显著逆转肝脏内脂质堆积,同时肝脏脂质合成相关基因表达下降^[20]。临床观察也发现,在肥胖或代谢综合征患者

的血清中, ω 3PUFA的含量下降^[21]。因此, ω 3PUFA可能作为ACC的抑制剂,抑制肝脏内脂质合成,改善脂肪肝,为将来临床防治脂肪肝带来了希望。

4.2 Soraphen A在肥胖及肿瘤中的治疗作用

Soraphen A最早是在1986年被Hofle等从土壤中纤维素堆囊菌中分离出来的一种广谱抗真菌剂。Soraphen A可以特异性地结合于ACC的BC功能域,阻断BC活化中心ATP结合位点的聚合反应,抑制其活性,阻断脂肪酸合成。给予高脂喂养的大鼠soraphen A,可以抑制脂肪酸合成并促进其氧化,还可以抑制脂肪酸链的延长,改善外周胰岛素敏感性^[22-23]。用浓度75 μ mol/L的soraphen A体外刺激脂肪瘤细胞72 h发现,soraphen A可以有效抑制细胞的生长及其脂肪酸合成^[24]。

4.3 选择性基因敲除 敲除ACC1基因会导致胚胎死亡,但选择性敲除肝脏中的ACC1基因,ACC活性和丙二酰辅酶A的水平可以下降70%~75%,有效改善腹股沟周围脂肪堆积以及甘油三酯的生成,但并不影响正常生存^[25]。而ACC2基因缺陷的大鼠摄食较正常大鼠多,但因体内脂肪酸氧化增加,体重反而下降;选择性敲除骨骼肌ACC2基因,对体重、脂质堆积以及摄食没有明显影响^[26]。

5 展望

ACC在机体脂肪酸合成中发挥着重要作用,可通过调节脂代谢,广泛参与肥胖、糖尿病、非酒精性脂肪性肝病等内分泌代谢性疾病的发生、发展。多种ACC抑制剂,如soraphenA、 ω 3PUFA、5-四癸羟基之一糠酸,在动物实验中可以有效阻碍代谢性疾病的发生、进展,为临床指出了新的治疗方向,但具体的机制和剂量效应以及能否成功应用于人体尚需探讨。深入了解ACC及其抑制剂在相关疾病中的作用机制,将有利于更好地指导临床,为疾病的预防和早期治疗提供科学依据。

参 考 文 献

- [1] Long NM, Rule DC, Zhu MJ, et al. Maternal obesity upregulates fatty acid and glucose transporters and increases expression of enzymes mediating fatty acid biosynthesis in fetal adipose tissue depots[J]. J Anim Sci, 2012, 90(7): 2201-2210. DOI: 10.2527/jas.2011.4343.
- [2] Ji C, Dai Y, Jiang W, et al. Postnatal overfeeding promotes early onset and exaggeration of high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease through disordered hepatic lipid metabolism in rats[J]. J Nutr Biochem, 2014, 25(11): 1108-1116. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.06.010.

- [3] Chang CC, Yang MH, Tung HC, et al. Resveratrol exhibits differential protective effects on fast- and slow-twitch muscles in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *J Diabetes*, 2014, 6(1): 60-67. DOI: 10.1111/1753-0407.12072.
- [4] Kelly DM, Nettleship JE, Akhtar S, et al. Testosterone suppresses the expression of regulatory enzymes of fatty acid synthesis and protects against hepatic steatosis in cholesterol-fed androgen deficient mice[J]. *Life Sci*, 2014, 109(2): 95-103. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.06.007.
- [5] Yao X, Hou S, Zhang D, et al. Regulation of fatty acid composition and lipid storage by thyroid hormone in mouse liver[J]. *Cell Bio Sci*, 2014, 4:38. DOI: 10.1186/2045-3701-4-38.
- [6] Lai CS, Liao SN, Tsai ML, et al. Catechin-A inhibits adipogenesis and hepatic steatosis in high-fat diet-induced obesity via activation of AMPK signaling[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(10): 1883-1895. DOI: 10.1002/mnfr.201400809.
- [7] Dieguez C, Fruhbeck G, Lopez M. Hypothalamic lipids and the regulation of energy homeostasis[J]. *Obes Facts*, 2009, 2(2): 126-135. DOI: 10.1159/000209251.
- [8] Chan CY, Wei L, Castro-Munozledo F, et al. (-)-Epigallocatechin-3-gallate blocks 3T3-L1 adipose conversion by inhibition of cell proliferation and suppression of adipose phenotype expression[J]. *Life Sci*, 2011, 89(21-22): 779-785. DOI: 10.1016/j.lfs.2011.09.006.
- [9] Zhang XH, Huang B, Choi SK, et al. Anti-obesity effect of resveratrol-amplified grape skin extracts on 3T3-L1 adipocytes differentiation[J]. *Nutr Res Pract*, 2012, 6(4): 286-293. DOI: 10.4162/nrp.2012.6.4.286.
- [10] Gomez-Zorita S, Fernandez-Quintela A, Macarulla MT, et al. Resveratrol attenuates steatosis in obese Zucker rats by decreasing fatty acid availability and reducing oxidative stress[J]. *Br J Nutr*, 2012, 107(2): 202-210. DOI: 10.1017/S0007114511002753.
- [11] Jeon BT, Heo RW, Shin HJ, et al. Attenuation by a Vigna nashimae extract of nonalcoholic fatty liver disease in high-fat diet-fed mice[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2014, 78(3): 482-489. DOI: 10.1080/09168451.2014.882753.
- [12] Fullerton MD, Galic S, Marcinko K, et al. Single phosphorylation sites in Acc1 and Acc2 regulate lipid homeostasis and the insulin-sensitizing effects of metformin[J]. *Nat Med*, 2013, 19(12): 1649-1654. DOI: 10.1038/nm.3372.
- [13] Sundaresan A, Radhiga T, Pugalendi KV. Effect of ursolic acid and rosiglitazone combination on hepatic lipid accumulation in high fat diet-fed C57BL/6J mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 741: 297-303. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.07.032.
- [14] Videla LA, Fernandez V, Cornejo P, et al. T(3)-induced liver AMP-activated protein kinase signaling: redox dependency and upregulation of downstream targets[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(46): 17416-17425. DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17416.
- [15] Park S, Hwang IW, Makishima Y, et al. Spot14/Mig12 hetero-complex sequesters polymerization and restrains catalytic function of human acetyl-CoA carboxylase 2[J]. *J Mol Recognit*, 2013, 26(12): 679-688. DOI: 10.1002/jmr.2313.
- [16] Chen QL, Luo Z, Shi X, et al. Dietary methimazole-induced hypothyroidism reduces hepatic lipid deposition by down-regulating lipogenesis and up-regulating lipolysis in *Pelteobagrus fulvidraco* [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2015, 217-218: 28-36. DOI: 10.1016/j.ygcen.2015.05.006.
- [17] Zhang X, Song Y, Feng M, et al. Thyroid-stimulating hormone decreases HMG-CoA reductase phosphorylation via AMP-activated protein kinase in the liver[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(5): 963-971. DOI: 10.1194/jlr.M047654.
- [18] Lin Z, Zhang B, Liu X, et al. Effects of chicory inulin on serum metabolites of uric acid, lipids, glucose, and abdominal fat deposition in quails induced by purine-rich diets[J]. *J Med Food*, 2014, 17(11): 1214-1221. DOI: 10.1089/jmf.2013.2991.
- [19] Gaunt ER, Cheung W, Richards JE, et al. Inhibition of rotavirus replication by downregulation of fatty acid synthesis[J]. *J Gen Virol*, 2013, 94(Pt 6): 1310-1317. DOI: 10.1099/vir.0.050146-0.
- [20] Dossi CG, Tapia GS, Espinosa A, et al. Reversal of high-fat diet-induced hepatic steatosis by n-3 LCPUFA: role of PPAR-alpha and SREBP-1c[J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(9): 977-984. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.04.011.
- [21] Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2010, 5: 145-171. DOI: 10.1146/annurev-pathol-121808-102132.
- [22] Jump DB, Torres-Gonzalez M, Olson LK. Sorafenib, an inhibitor of acetyl CoA carboxylase activity, interferes with fatty acid elongation[J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 81(5): 649-660. DOI: 10.1016/j.bcp.2010.12.014.
- [23] Schreurs M, van Dijk TH, Gerding A, et al. Sorafenib, an inhibitor of the acetyl-CoA carboxylase system, improves peripheral insulin sensitivity in mice fed a high-fat diet[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(10): 987-991. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2009.01078.x.
- [24] Olsen AM, Eisenberg BL, Kuemmerle NB, et al. Fatty acid synthesis is a therapeutic target in human liposarcoma[J]. *Int J Oncol*, 2010, 36(5): 1309-1314.
- [25] Mao J, DeMayo FJ, Li H, et al. Liver-specific deletion of acetyl-CoA carboxylase 1 reduces hepatic triglyceride accumulation without affecting glucose homeostasis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(22): 8552-8557. DOI: 10.1073/pnas.0603115103.
- [26] Olson DP, Pulinkunnil T, Cline GW, et al. Gene knockout of Acc2 has little effect on body weight, fat mass, or food intake[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(16): 7598-7603. DOI: 10.1073/pnas.0913492107.

(收稿日期: 2015-05-28)