

天然来源的二酰甘油酰基转移酶抑制剂的研究进展

熊大玺, 崔 龙*

北华大学药学院, 吉林 吉林 132000

摘 要: 二酰甘油酰基转移酶 (diacylglycerol acyltransferase, DGAT) 是三酰甘油合成最后一步的催化酶, 也是唯一的限速酶。该酶与脂肪代谢、脂类在组织中沉积有很大关系。天然产物因其存在许多结构新颖, 活性强, 毒副作用小的化合物成为抑制剂的首选。为了寻找有效的天然来源的 DGAT 抑制剂, 对天然产物中含有较好 DGAT 抑制活性的化合物种类进行综述。

关键词: 天然产物; 二酰甘油酰基转移酶; 构效关系; 肥胖; 糖尿病

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)13-4074-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.13.031

Research progress on natural sources of diacylglycerol acyltransferase inhibitors

XIONG Da-xi, CUI Long

College of Pharmacy, Beihua University, Jilin 132000, China

Abstract: Diacylglycerol acyltransferase (DGAT), the only rate-limiting enzyme, is catalytic enzyme in the last step of triglyceride synthesis which closely related to fat metabolism and lipid deposition in tissues. Many compounds have novel structures, strong activity and low side effects, so natural products are the first choice of inhibitors. In order to find effective natural DGAT inhibitors, the types of compounds with better inhibitory activity in natural products are reviewed in this paper.

Key words: natural products; diacylglycerol acyltransferase; structure-activity relationship; obesity; diabetes

随着当今社会经济的发展, 肥胖人群的数量也不断增加^[1]。肥胖能诱发多种疾病, 如血压升高、血脂异常、心血管并发症、2 型糖尿病、脑血管损伤等疾病^[2]。虽然人们主观上已经提高了对肥胖的重视, 但客观上仍缺少有效措施阻止肥胖进一步流行和发展。尽管市场上出现了各种各样的减肥药物, 却因各种不良反应而无法长期服用^[3]。因此, 迫切地需要一种毒副作用小、效果好、选择性高的调脂药物。

三酰甘油 (triglyceride, TG) 的合成方式有 2 种^[4]: (1) 磷脂酸在磷脂酸磷酸酶作用下, 水解释放出无机磷酸转变为二酰甘油 (diacylglycerol, DG), 在二酰甘油酰基转移酶 (diacylglycerol acyltransferase, DGAT) 的作用下酯化生成 TG; (2) 脂酰辅酶 A 在单酰基甘油酯酰基转移酶作用下酯化生成 DG, DG 与脂酰辅酶 A 在 DGAT 作用下酯化生成 TG。无论哪种方式, DGAT 都作为 TG 合成中的唯一限速酶^[5]。所以, 抑制 DGAT 活性进而阻止机体合成脂肪成为

现在治疗肥胖的首要选择。本文主要对天然来源的 DGAT 抑制剂的研究进展进行综述。

1 DGAT 的作用机制及分类

DGAT 是一种微粒体酶, 根据其结构、定位的差异可分为 4 种类型^[6]: DGAT1、DGAT2、双功能酶 (wax ester synthase, WS/DGAT) 和胞质内 DGAT (CytoDGAT)。其中 DGAT1 属于酰基辅酶 A-胆固醇酰基转移酶基因家族, DGAT2 属于单酰基甘油酯酰基转移酶家族。研究发现二者催化相同的酶促反应, 并且在脂肪组织、小肠和肝脏中, 这 2 种酶都普遍表达, 但不具有任何显著的氨基酸序列相似性^[7]。WS/DGAT 和 CytoDGAT 是近几年才发现的亚型, WS/DGAT 是一种双功能酶, 其主要功能是催化蜡酯的合成, 同时也参与少量 TG 的合成^[8]。CytoDGAT 是一种可溶性酶, 目前在花生等作物中被发现^[9]。Conte 等^[10]研究发现敲除小鼠 *DGAT2* 基因后, 小鼠在出生不久后死亡, 并且发现 *DGAT2* 基因表达减少

收稿日期: 2020-11-02

基金项目: 吉林省科技计划项目 (20191102056YY)

作者简介: 熊大玺 (1996—), 男, 硕士研究生, 主要从事天然药物化学研究。Tel: 13894728078 E-mail: 1440521360@qq.com

*通信作者: 崔 龙 (1971—), 男, 教授, 博士, 主要从事天然药物化学研究。Tel: 18604498621 E-mail: cuilong71@163.com

50%并不能有效地抑制 TG 的合成;敲除 *DGAT1* 基因的小鼠仍能正常存活,肠道内还能继续合成 TG,但不在组织中沉积^[11]。综上所述,抑制 TG 的合成需要抑制 DGAT 的活性,而由于 DGAT2 轻微的抑制作用并不能阻止 TG 的合成,过度抑制又会产生不良反应,所以抑制 DGAT1 的活性成为治疗肥胖的一个方向。

2 天然来源的 DGAT1 抑制剂

2.1 黄酮类

黄酮类的天然产物广泛存在于自然界,Oh 等^[12]从豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* Linn. 中分离得到了 2 个黄酮类化合物,分别命名为 bavachin (1) 和 bavachinin (2), 2 个化合物的半数抑制浓度 (median inhibition concentration, IC_{50}) 分别为 (78.5 ± 1.7)、(80.1 ± 1.3) $\mu\text{mol/L}$ 。Yin 等^[13]分离出了 2 个黄酮类化合物,分别命名为 neo-bavaisoflavone (3) 和 corylifol A (4), 2 个化合物的 IC_{50} 值分别为 (94.1 ± 1.4)、(96.2 ± 1.1) $\mu\text{mol/L}$, 化学结构见图 1。上述 4 个化合物均对 DGAT1 有良好的抑制活性,且对 DGAT2 均无抑制活性。通过对比化合物 1、2 发现,化合物 2 中 7'' 位的羟基被甲氧基取代,从而导致其活性减弱。化合物 4 的活性弱于化合物 3, 原因是化合物 4 仅比化合物 3 多了 1 个异戊烯基,从而降低了其对 DGAT1 的抑制活性。

2.2 木脂素类

Li 等^[14]从五加科植物刺五加 *Acanthopanax senticosus* (Rupr. Maxim.) Harms. 的甲醇提取物中分

离得到 7 个木脂素类化合物, 分别命名为 (7*R*, 7'*R*, 7''*S*, 8*S*, 8'*S*, 8''*S*)-4', 5''-dihydroxy-3, 5, 3', 4''-tetramethoxy-7, 9': 7', 9'-diepoxy-4, 8''-oxy-8, 8'-sesquiepo-lignan-7'', 9''-diol (5)、(7*R*, 7'*R*, 7''*S*, 8*S*, 8'*S*, 8''*S*)-4', 3''-dihydroxy-3, 5, 3', 5', 4''-pentamethoxy-7, 9': 7', 9'-diepoxy-4, 8''-oxy-8, 8'-sesquiepo-lignan-7'', 9''-diol (6)、(7*R*, 7''*S*, 8*S*, 8'*S*, 8''*S*)-3', 4''-dihydroxy-3, 5, 4', 5''-tetramethoxy-7, 9': 7', 9'-diepoxy-4, 8''-oxy-8, 8'-sesquiepo-lignan-7'', 9''-diol (7)、4', 4''-dihydroxy-3, 5, 3', 5', 5''-pentamethoxy-7, 9': 7', 9'-diepoxy-4, 8''-oxy-8, 8'-sesquiepo-lignan-7'', 9''-diol (8)、7''*R* configuration (9)、7''*S* configuration (10) 和 acanthopanax A (11)。随后测定了这 7 个化合物的 DGAT1 抑制活性, 化合物 5~10 的 IC_{50} 值分别为 (74.1 ± 1.2)、(61.1 ± 1.3)、(79.1 ± 1.1)、(82.4 ± 1.5)、(97.1 ± 1.1)、(91.3 ± 1.3) $\mu\text{mol/L}$, 化合物 11 的 $IC_{50} > 200 \mu\text{mol/L}$ 。化合物 5 比化合物 9、10 有更好的 DGAT1 抑制活性。此外, 化合物 6 表现出比化合物 8 更好的 DGAT1 抑制活性, 表明 R_4 处的甲氧基在抑制 DGAT1 活性中起重要作用。化合物 7 表现出比化合物 9、10 更强的 DGAT1 抑制活性, 这表明 4'- OCH_3 可以增强这种作用。化合物 9、10 对 DGAT1 表现出相似的活性, 表明 7'' 的构型对 DGAT1 的抑制作用较弱。化合物 11 对 DGAT1 无明显抑制活性, 对 DGAT2 的 IC_{50} 值为 (93.2 ± 1.2) $\mu\text{mol/L}$, 这可能与呋喃环有关。上述具有 DGAT1 抑制活性的木脂素类化合物的化学结构见图 2。

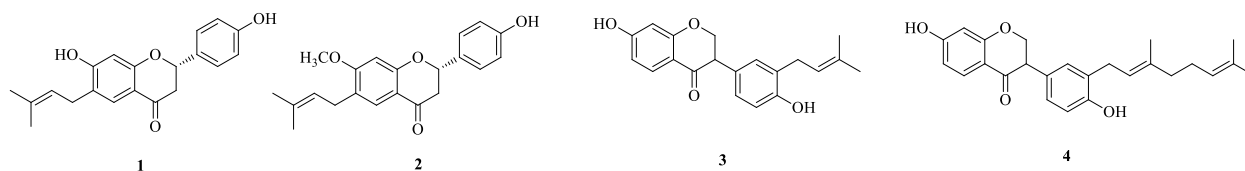


图 1 具有 DGAT1 抑制活性的黄酮类化合物的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of flavonoids with DGAT1 inhibitory activity

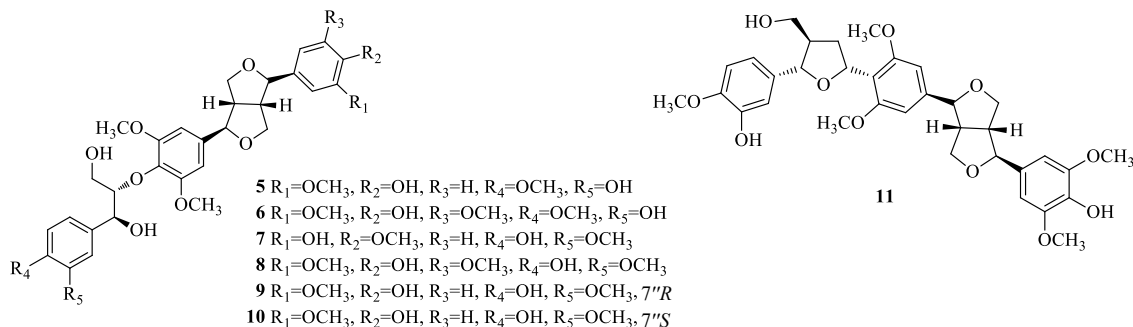


图 2 具有 DGAT1 抑制活性的木脂素类化合物的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of lignans with DGAT1 inhibitory activity

2.3 三萜类

Zhang 等^[15]在桦木科植物白桦 *Betula platyphylla* SUK. 皮中分离得到 10 个三萜类化合物, 分别命名为 lupenone (12)、lupeol (13)、betulinic acid (14)、betulin aldehyde (15)、betulin (16)、3-deoxybetulonic acid (17)、glochidonol (18)、lup-20/29-ene-1 β /3 β -diol (19)、3 α -hydroxylup-20(29)-en-23,28-dioic acid (20) 和 3 α , 11 α -dihydroxy-23-oxo-lup-20(29)-en-28-oic acid (21)。用体外 DGAT1 抑制试验测得这 10 个化合物的 IC₅₀ 值分别为: >100、>100、(11.2 $\pm$ 0.3)、

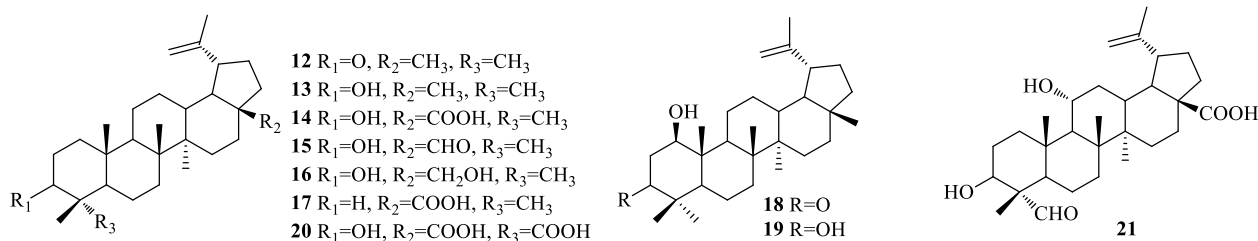


图3 具有 DGAT1 抑制活性的三萜类化合物的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of triterpenoids with DGAT1 inhibitory activity

2.4 补骨脂酚类

Latha 等^[16]研究发现补骨脂的乙醇提取物具有抗高血糖和氧化的作用。Wu 等^[17]和 Lin 等^[18]分别从中分离得到补骨脂酚类化合物, 将其命名为 12,13-dihydro-12,13-dihydroxybakuchiol (22) 和 Δ^{11} -12-hydroxy-12-dimethylbakuchiol (23)。体外活性显示, 这 2 个化合物的 IC₅₀ 值分别为 (135.1 $\pm$ 1.2)、(73.4 $\pm$ 1.3) μ mol/L。化合物 23 相比于化合物 22 有更好的抑制活性, 对比结构发现, 两者支链尾部的羟基异丙基官能团相同, 化合物 23 少了 1 个亚甲基碳信号, 多了 1 个 C-11 处的双键碳信号。说明了羟基异丙基对 DGAT1 的抑制活性并无太大影响。所以推测是结构中 C-11 位置上存在双键, 可以增强此类化合物对 DGAT1 的活性。具有 DGAT1 抑制活性的补骨脂酚类化合物的化学结构见图 4。

2.5 香豆素类

Chai^[19]从补骨脂的醋酸乙酯提取物中分离纯化

(18.6 $\pm$ 0.9)、(38.6 $\pm$ 1.2)、(13.2 $\pm$ 1.1)、>100、>100、(15.2 $\pm$ 0.2)、(20.2 $\pm$ 1.5) μ mol/L。化合物 13 在 C-28 处有甲基取代基, 其抑制活性明显低于相同位置取代的羧基、醛基和甲醇基团的化合物 14~17。化合物 14~17 相比, R₂ 的取代基不同, 但是化合物 14、17、20 都有很高的 DGAT1 抑制活性, 表明羟基取代基无明显增 DGAT1 活性的能力, 且 R₃ 位置的基团变化无法引起 DGAT1 抑制活性的改变。上述具有 DGAT1 抑制活性的三萜类化合物的化学结构见图 3。

得到 3 个香豆素类化合物, 分别命名为 bavacoumestan D (24)、bavacoumestan C (25) 和 bavacoumestan B (26)。测定了这 3 个化合物对 DGAT1 的抑制活性, 其 IC₅₀ 值分别为 (65.2 $\pm$ 1.1)、(52.3 $\pm$ 1.3)、(116.5 $\pm$ 1.2) μ mol/L, 其中化合物 25 对 DGAT2 的 IC₅₀ 值为 (154.1 $\pm$ 1.5) μ mol/L, 化合物 24、26 对 DGAT2 均无抑制活性。化合物 26 的抑制活性明显小于化合物 25, 是由于 C-1' 位置的羟基造成的, 而这个羟基也对抑制 DGAT2 的活性起重要作用。具有 DGAT1 抑制活性的香豆素类化合物的化学结构见图 5。

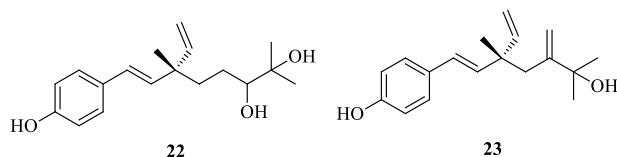


图4 具有 DGAT1 抑制活性的补骨脂酚类化合物的化学结构

Fig. 4 Chemical structures of bakuchiols with DGAT1 inhibitory activity

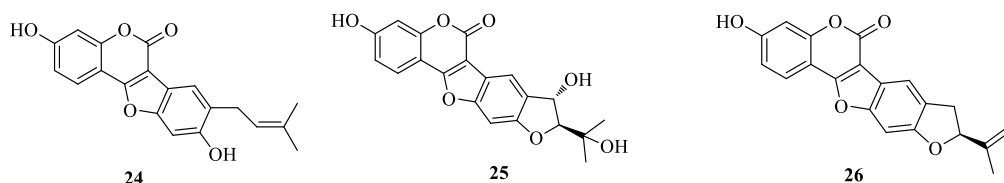


图5 具有 DGAT1 抑制活性的香豆素类化合物的化学结构

Fig. 5 Chemical structures of coumarins with DGAT1 inhibitory activity

2.6 二萜二聚体类

Liu 等^[20]从楝科植物大叶山楝 *Aphanamixis grandifolia* (Wall.) R. N. Parker. 中分离纯化得到了 4 个全新的二萜二聚体类化合物。这是从楝科植物中分离出的新的碳骨架的非对映异构体, 4 个化合物分别命名为 aphadilactone A (27)、aphadilactone B (28)、aphadilactone C (29) 和 aphadilactone D (30)。对这 4 个化合物进行体外 DGAT1 活性测试, 其中化合物 29 [IC₅₀ 为 (0.46±0.09) μmol/L] 是迄今为止发现的天然产物中活性最强的 DGAT1 抑制剂, 且其对 DGAT2

抑制活性的 IC₅₀>100 μmol/L, 无明显抑制活性。Liu 等^[20]检测了这 4 个化合物在 10 μmol/L 下的 DGAT1 抑制活性, 发现化合物 27、29 分别对 DGAT1 活性的抑制率为 25.5%、85.9%, 而其他类似物无明显抑制活性。实验结果也表明, 11'S 构型, 对该活性至关重要, 且化合物 29 中的 11S 构型, 使 DGAT1 的抑制活性增加。结构-活性关系分析表明, DGAT1 抑制剂的活性结合位点对底物的立体化学具有很高的选择性。具有 DGAT1 抑制活性的二萜二聚体类化合物的化学结构见图 6。

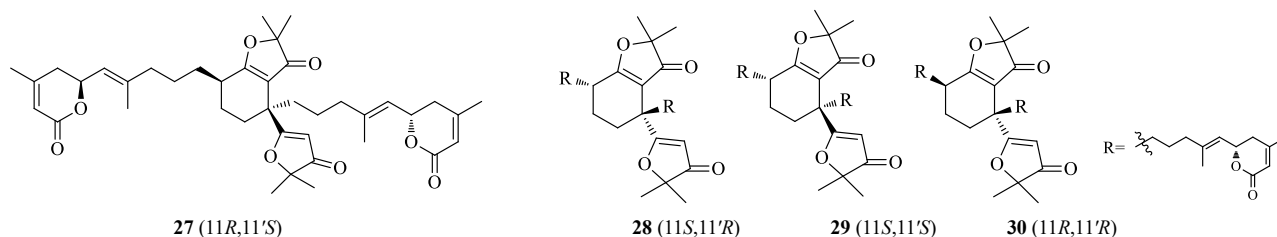


图 6 具有 DGAT1 抑制活性的二萜二聚体类化合物的化学结构

Fig. 6 Chemical structures of diterpene dimers with DGAT1 inhibitory activity

2.7 醌类

Jung 等^[21]在玉米 *Zea mays* L. 籽粒中分离出了玉米圆斑病菌 *Bipolaris zeicola*, 在马铃薯蔗糖琼脂平板上培养 2 周后, 用 C₁₈ 固相萃取柱进一步纯化后得到 2 个醌类化合物, 将其命名为 cochlioquinone A (31) 和 cochlioquinone A1 (32)。Lee 等^[22]对这 2 个化合物进行体外 DGAT1 活性检测, 其 IC₅₀ 值分别为 5.6、6.3 μg/mL。观察化合物 32 的化学位移后, 发现它是化合物 31 的衍生物类似物, C-7 上的羧基被取代, 这 2 个化合物都有较好的 DGAT1 抑制活性, 可为治疗肥胖药物的研发提供依据。具有 DGAT1 抑制活性的醌类化合物的化学结构见图 7。

2.8 杂萜类

Lee 等^[23]从青霉属 *Penicillium griseofulvum*

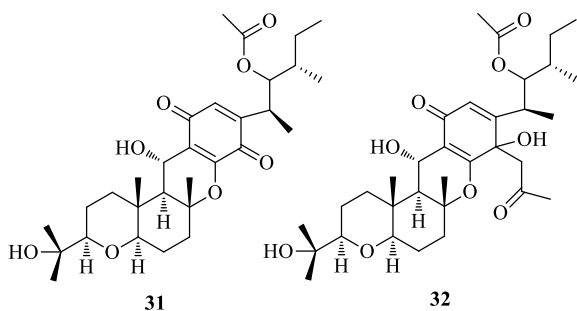


图 7 具有 DGAT1 抑制活性的醌类化合物的化学结构

Fig. 7 Chemical structures of quinones with DGAT1 inhibitory activity

F1959 中分离得到 3 个杂萜类化合物, 分别命名为 phenylpyropenes A (33)、phenylpyropenes B (34) 和 phenylpyropenes C (35)。测得这 3 个化合物的 IC₅₀ 值分别为 (78.7±1.6)、(21.7±0.2)、(11.04±0.2) μmol/L。随后用乙酰辅酶 A 为底物进行了测定 DGAT 酶动力学参数的实验, 结果表明, 与对照组相比, 化合物 35 使最大反应速率分别降低了 48% (30 μmol/L)、66% (10 μmol/L)。化合物 35 的米氏常数 (K_m) 为 8 μmol/L, 抑制常数 (K_i) 为 10.4 μmol/L, 表明化合物 35 有很强非竞争抑制性。为了进一步确定化合物 35 对细胞中 TG 形成的影响, 在完整的细胞分析中使用肝癌 HepG2 细胞测量了乙酸对细胞脂质的影响。实验结果表明化合物 35 以剂量相关性方式抑制乙酸在 TG 中的掺入, IC₅₀ 值为 (27.8±7.4) μmol/L, 且化合物 35 在 10、30 μmol/L 时没有显示出细胞毒性。上述具有 DGAT1 抑制活性的杂萜类化合物的化学结构见图 8。

2.9 聚炔类

Lee 等^[24]使用大鼠肝脏微粒体作为酶源, 通过体外实验筛选, 发现五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Meyer. 根的石油醚提取物对 DGAT 活性具有相对较强的抑制作用。采用硅胶、中低压制备色谱仪、扫描电镜和反相高效液相色谱法对人参根的石油醚提取物进行了分馏, 分离得到了 2 个聚炔类化合物, 根据其 ¹H-NMR、¹³C-NMR 和 HMBC 数

据, 结构确定为 (9*R*,10*S*)-epoxyheptadecan-4,6-diyn-3-one (36) 和 1-methoxy-(9*R*,10*S*)-epoxyheptadecan-4,6-diyn-3-one (37)。测得这 2 个化合物的 IC₅₀ 值分别为 9、32 μg/mL。具有 DGAT1 活性的聚乙炔类化合物见图 9。

2.10 酚酸类

Inokoshi 等^[25]从腐质霉属 *Humicola* sp. FO-2942 的培养液中分离鉴定了 5 个三缩酚酸类化合物, 分别命名为 amidepsines A~E (38~42), 其 IC₅₀ 值分别为 10.2、19.2、51.6、17.5、124 μmol/L。对比推测, 由于 R₂ 位置的羟基起作用, 当羟基被取代时,

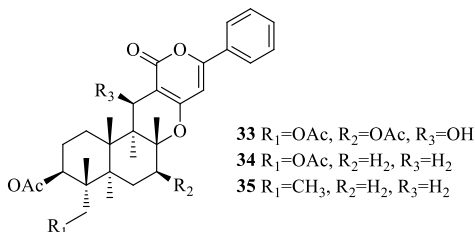


图 8 具有 DGAT1 抑制活性的杂萜类化合物的化学结构
Fig. 8 Chemical structures of heteroterpenoids with DGAT1 inhibitory activity

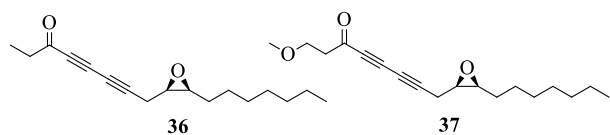


图 9 具有 DGAT1 抑制活性的聚乙炔类化合物的化学结构
Fig. 9 Chemical structures of polyacetylenes with DGAT1 inhibitory activity

该类化合物的抑制活性减弱。上述具有 DGAT1 活性的酚酸类化合物的化学结构见图 10。

2.11 酰胺类

Lee 等^[26]从双子叶植物胡椒 *Piper nigrum* L. 中分离出 5 个酰胺类化合物, 分别命名为 retrofractamide C (43)、(2*E*,4*Z*,8*E*)-*N*-[9-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2,4,8-nonatrienoyl]piperidine (44)、pipermonaline (45)、piperrolein B (46) 和 dehydropipermonaline (47), 其 IC₅₀ 值分别为 900、(29.8±2.4)、(37.2±3.8)、(20.1±1.5)、(21.2±2.1) μmol/L。这 5 个化合物都是含有不饱和链的结构, 但是化合物 43 几乎没有 DGAT1 抑制活性, 而化合物 44~47 具有较好的 DGAT1 抑制活性。对比发现, 它们在支链末端的结构不同, 具有异丙基结构的支链活性明显小于具有哌啶结构的化合物。由此可知, 对于此类化合物, 哌啶结构取代异丙基结构会显著提高其对 DGAT1 的抑制活性。上述具有 DGAT1 活性的酰胺类化合物的化学结构见图 11。

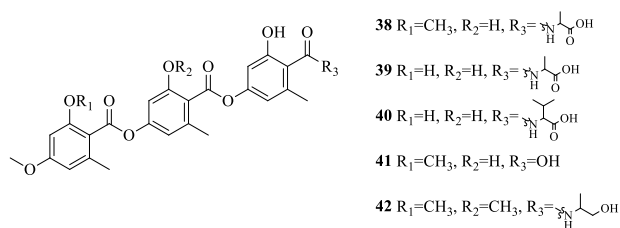


图 10 具有 DGAT1 抑制活性的酚酸类化合物的化学结构
Fig. 10 Chemical structures of phenolic acids with DGAT1 inhibitory activity

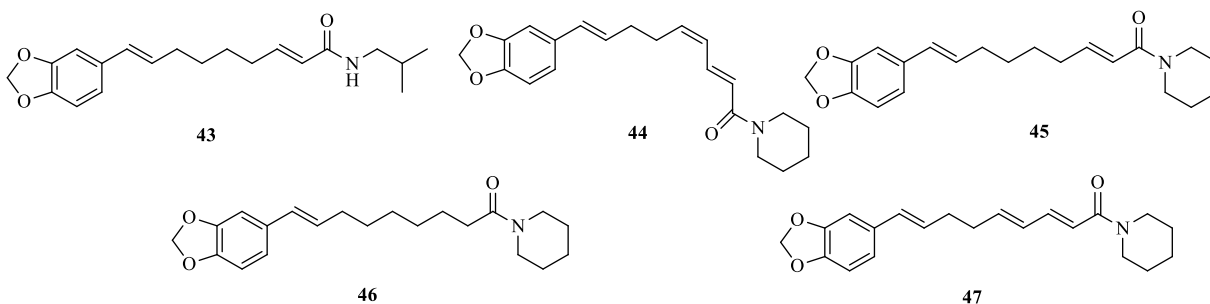


图 11 具有 DGAT1 抑制活性的酰胺类化合物的化学结构
Fig. 11 Chemical structures of amides with DGAT1 inhibitory activity

2.12 倍半萜类

Park 等^[27]在寻找天然的 DGAT1 抑制剂时发现菊科植物款冬花 *Tussilago farfara* L. 花蕾的乙醇提取物抑制了大鼠肝脏微粒体蛋白酶 DGAT1 的活性, IC₅₀ 值为 86.2 μg/mL。将其乙醇提取物进行分离纯

化, 得到 4 个倍半萜类化合物, 分别命名为 tussilagonone (48)、tussilagone (49)、7β-(3-ethyl-cis-crotonoyloxy)-1α-(2-methylbutyryloxy)-3,14-dehydro-Z-notonipetranone (50) 和 bisabolane-typesesquiterpenoid-8-angeloyloxy-3,4-epoxy-bisabola-7(14),10-dien-2-one

(51)。测定了它们对 DGAT1 的抑制活性, 其 IC_{50} 值分别为 99.2、18.8、47.0、211 $\mu\text{mol/L}$ 。对比后发现, 化合物 49 有良好的 DGAT1 抑制活性。进一步研究化合物 49 对 TG 合成的影响, 实验发现, 化合物 49 20、30 $\mu\text{mol/L}$ 对细胞 TG 的合成的抑制率分别为 49%、59%。且 HepG2 细胞在研究浓度下细胞活力没有下降, 证明抑制作用并不是细胞毒性导致的。上述具有 DGAT1 抑制活性的倍半萜类化合物的化学结构见图 12。

2.13 苷类

Tabata 等^[28]从粉红粘帚霉 *Glilocladium roseum* KF-1040 的代谢产物中分离出了 4 个具有 DGAT1 抑制活性的苷类化合物, 分别命名为 roselinpin 1A (52)、roselinpin 1B (53)、roselinpin 2A (54) 和 roselinpin 2B (55)。对其进行体外 DGAT1 活性检测后发现, 它们的 IC_{50} 值分别为 17、15、22、18 $\mu\text{mol/L}$ 。实验表明, 该类化合物在生物体内模拟 DG 分子与

DGAT1 相结合从而达到抑制作用。推测此类化合物的 DGAT1 抑制活性可能跟脂肪酸链和阿拉伯糖醇有关。

Meng 等^[29]从菊科植物墨旱莲 *Eclipta prostrata* L. 中分离得到了 6 个苷类化合物, 根据其 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 和 HMBC 数据, 分别确定为 eprostrata I (56)、(5E)-trideca-1,5-dien-7,9,11-triyn-3,4-diol-4-O- β -D-glucopyranoside (57)、3-O- β -D-glucopyranosyl-1-hydroxy-4E,6E-tetradecene,8,10,12-triyn (58)、2-O- β -D-glucosyltrideca-3E,11E-dien-5,7,9-triyn-1,2,13-triol (59)、2-O- β -D-glucosyltrideca-3E,11E-dien-5,7,9-triyn-1,2-diol (60) 和 2-O- β -D-glucosyltrideca-3E,11Z-dien-5,7,9-triyn-3-1,2-diol (61)。测得其 IC_{50} 值分别为 (93.1 $\pm$ 1.2)、(92.4 $\pm$ 1.3)、(87.1 $\pm$ 1.1)、(81.3 $\pm$ 1.3)、(74.4 $\pm$ 1.3)、(101.1 $\pm$ 1.1) $\mu\text{mol/L}$, 对 DGAT2 均无抑制活性。上述具有 DGAT1 活性的苷类化合物的化学结构见图 13。

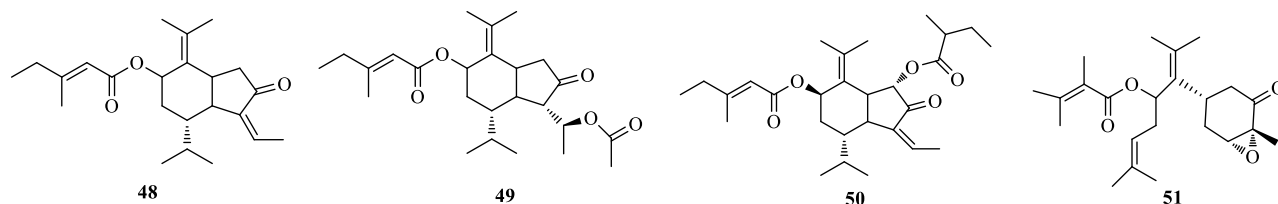


图 12 具有 DGAT1 抑制活性的倍半萜类化合物的化学结构

Fig. 12 Chemical structures of sesquiterpenes with DGAT1 inhibitory activity

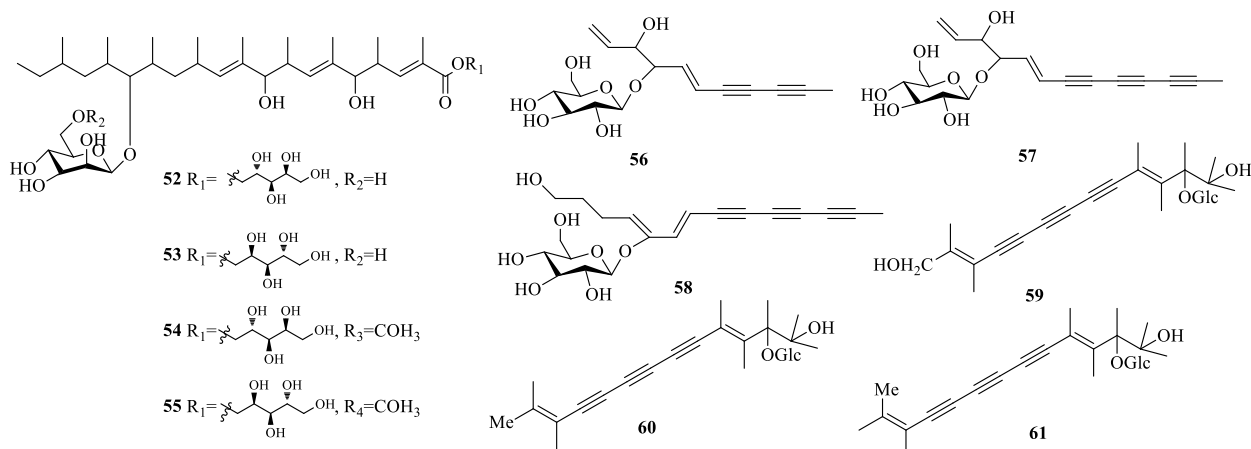


图 13 具有 DGAT1 抑制活性的苷类化合物的化学结构

Fig. 13 Chemical structures of glycosides with DGAT1 inhibitory activity

2.14 噻吩类

Meng 等^[29]从墨旱莲的甲醇提取物中分离得到了 2 个噻吩类化合物, 通过核磁数据与相关文献对比后, 鉴定 2 个化合物分别为 α -terthienylmethanol (62) 和

α -formylterthienyl (63)。对其进行 DGAT1 的活性检测, IC_{50} 值分别为 (89.8 $\pm$ 1.4)、(78.4 $\pm$ 1.5) $\mu\text{mol/L}$, 且这 2 个化合物对 DGAT2 均无抑制活性。具有 DGAT1 活性的噻吩类化合物的化学结构见图 14。

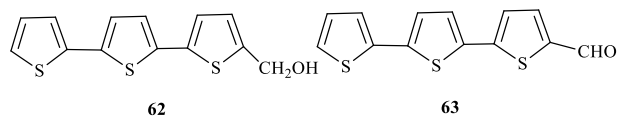


图 14 具有 DGAT1 抑制活性的噻吩类化合物的化学结构
Fig. 14 Chemical structures of thiophenes with DGAT1 inhibitory activity

2.15 喹诺酮生物碱类

Ko 等^[30]在寻找天然的 DGAT1 抑制剂过程中发现芸香科植物吴茱萸 *Euodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. 果实的乙醇提取物能显著地抑制从大鼠肝脏制备的 DGAT，对其果实进行分离纯化得到了 4 种喹诺酮生物碱类化合物，分别命名为 1-methyl-2-tetradecyl-4(1H)-quinolone (64)、evocarpine (65)，1-methyl-2-[(4Z,7Z)-4,7-decadienyl]-4(1H)-quinolone (66) 和 1-methyl-2-[(4Z,9Z)-6,9-pentadecadienyl]-4(1H)-quinolone (67)。研究了这 4 个化合物对大鼠肝脏 DGAT1 的抑制作用，发现它们以剂量相关的方式抑制 DGAT1 活性，其 IC_{50} 值分别为 69.5、23.8、20.1、13.5 $\mu\text{mol/L}$ ，对比发现，结构中含有双键比不含双键的化合物抑制活性高，提示该类化合物的 DGAT1 活性与结构中是否含有双键有关，与双键的位置及数量没有明显的关系。上述具有 DGAT1 活性的喹诺酮生物碱类化合物的化学结构见图 15。

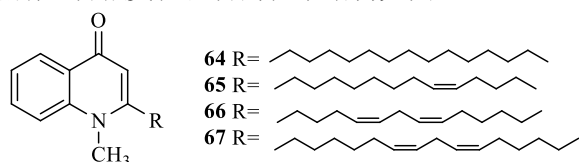


图 15 具有 DGAT1 抑制活性的喹诺酮生物碱类化合物的化学结构
Fig. 15 Chemical structures of quinolone alkaloids with DGAT1 inhibitory activity

Fig. 15 Chemical structures of quinolone alkaloids with DGAT1 inhibitory activity

3 结语

天然产物以其生物来源多样、代谢产物复杂多变、毒副作用小和活性强等特点，越来越被学者们关注。植物来源的天然产物中具有 DGAT1 活性的化合物主要包括黄酮类、萜类、香豆素类和酰胺类等。随着研究的深入，越来越多天然的 DGAT1 抑制剂不断被开发。DGAT1 抑制剂在解决肥胖、治疗高脂血症等方面的功能逐渐被人们完善，为药物的研发提供依据。在研发过程中，还有很多问题需要注意。如 DGAT1 抑制剂的机制是阻止 TG 的合成，那么对于非脂肪性摄入导致的肥胖可能会没有药

效。其次，如何处理药物的毒性以及药物所带来的不良反应等问题，都值得去思考和解决。尽管面对诸多的挑战，以 DGAT1 抑制剂为基础研发治疗肥胖药物的前景仍值得期待。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Grube B, Chong P W, Lau K Z, *et al.* A natural fiber complex reduces body weight in the overweight and obese: A double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. *Obesity*, 2013, 21(1): 58-64.
- [2] Poirier P, Giles T D, Bray G A, *et al.* Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(5): 968-976.
- [3] Khara R, Murad M H, Chandar A K, *et al.* Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: A systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2016, 315(22): 2424-2434.
- [4] Cases S, Stone S J, Zhou P, *et al.* Cloning of DGAT2, a second mammalian diacylglycerol acyltransferase, and related family members [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(42): 38870-38876.
- [5] 牛永志, 王国平, 郑昀晔, 等. 烟草 DGAT 基因家族全基因组鉴定与分析 [J]. *中国烟草科学*, 2020, 41(1): 1-8.
- [6] Orland M D, Anwar K, Cromley D, *et al.* Acyl coenzyme A dependent retinol esterification by acyl coenzyme A: Diacylglycerol acyltransferase 1 [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1737(1): 76-82.
- [7] Turchetto-Zolet A C, Maraschin F S, de Moraes G L, *et al.* Evolutionary view of acyl-CoA diacylglycerol acyltransferase (DGAT), a key enzyme in neutral lipid biosynthesis [J]. *BMC Evol Biol*, 2011, 11: 263.
- [8] Li F L, Wu X M, Lam P, *et al.* Identification of the wax ester synthase/acyl-coenzyme A: Diacylglycerol acyltransferase WSD1 required for stem wax ester biosynthesis in *Arabidopsis* [J]. *Plant Physiol*, 2008, 148(1): 97-107.
- [9] Saha S, Enugutti B, Rajakumari S, *et al.* Cytosolic triacylglycerol biosynthetic pathway in oilseeds. Molecular cloning and expression of peanut cytosolic diacylglycerol acyltransferase [J]. *Plant Physiol*, 2006, 141(4): 1533-1543.
- [10] Conte G, Serra A, Cremonesi P, *et al.* Investigating mutual relationship among milk fatty acids by multivariate factor analysis in dairy cows [J]. *Livest Sci*, 2016, 188: 124-132.
- [11] Lacasse P, Ollier S, Lollivier V, *et al.* New insights into the importance of prolactin in dairy ruminants [J]. *J Dairy Sci*,

- 2016, 99(1): 864-874.
- [12] Oh K Y, Lee J H, Curtis-Long M J, *et al.* Glycosidase inhibitory phenolic compounds from the seed of *Psoralea corylifolia* [J]. *Food Chem*, 2010, 121(4): 940-945.
- [13] Yin S, Fan C Q, Wang Y, *et al.* Antibacterial prenylflavone derivatives from *Psoralea corylifolia*, and their structure-activity relationship study [J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12(16): 4387-4392.
- [14] Li J L, Li N, Lee H S, *et al.* Four new sesqui-lignans isolated from *Acanthopanax senticosus* and their diacylglycerol acyltransferase (DGAT) inhibitory activity [J]. *Fitoterapia*, 2016, 109: 185-189.
- [15] Zhang N, Li N, Sun Y N, *et al.* Diacylglycerol compounds from barks of *Betula platyphylla* with inhibitory activity against acyltransferase [J]. *Chin Herb Med*, 2014, 6(2): 164-167.
- [16] Latha P G, Evans D A, Panikkar K R, *et al.* Immunomodulatory and antitumour properties of *Psoralea corylifolia* seeds [J]. *Fitoterapia*, 2000, 71(3): 223-231.
- [17] Wu C Z, Hong S S, Cai X F, *et al.* Hypoxia-inducible factor-1 and nuclear factor- κ B inhibitory meroterpene analogues of bakuchiol, a constituent of the seeds of *Psoralea corylifolia* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(8): 2619-2623.
- [18] Lin X, Li B B, Zhang L, *et al.* Four new compounds isolated from *Psoralea corylifolia* and their diacylglycerol acyltransferase (DGAT) inhibitory activity [J]. *Fitoterapia*, 2018, 128: 130-134.
- [19] Chai M Y. A new bioactive coumestan from the seeds of *Psoralea corylifolia* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2020, 22(3): 295-301.
- [20] Liu J, He X F, Wang G H, *et al.* Aphadilactones A-D, four diterpenoid dimers with DGAT inhibitory and antimalarial activities from a Meliaceae plant [J]. *J Org Chem*, 2014, 79(2): 599-607.
- [21] Jung H J, Burm Lee H, Lim C H, *et al.* Cochlioquinone A1, a new anti-angiogenic agent from *Bipolaris zeicola* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2003, 11(22): 4743-4747.
- [22] Lee H B, Lim C H, Kwon H J, *et al.* Inhibitory activity of diacylglycerol acyltransferase by cochlioquinones A and A1 [J]. *J Antibiot*, 2003, 56(11): 967-969.
- [23] Lee S W, Rho M C, Choi J H, *et al.* Inhibition of diacylglycerol acyltransferase by phenylpropenes produced by *Penicillium griseofulvum* F1959 [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2008, 18(11): 1785-1788.
- [24] Lee S W, Kim K, Rho M C, *et al.* New Polyacetylenes, DGAT inhibitors from the roots of *Panax ginseng* [J]. *Planta Med*, 2004, 70(3): 197-200.
- [25] Inokoshi J, Takagi Y, Uchida R, *et al.* Production of a new type of amidepsine with a sugar moiety by static fermentation of *Humicola* sp. FO-2942 [J]. *J Antibiot*, 2010, 63(1): 9-16.
- [26] Lee S W, Rho M C, Park H R, *et al.* Inhibition of diacylglycerol acyltransferase by alkamides isolated from the fruits of *Piper longum* and *Piper nigrum* [J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(26): 9759-9763.
- [27] Park H R, Yoo M Y, Seo J H, *et al.* Sesquiterpenoids isolated from the flower buds of *Tussilago farfara* L. inhibit diacylglycerol acyltransferase [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(22): 10493-10497.
- [28] Tabata N, Ohyama Y, Tomoda H, *et al.* Structure elucidation of roselipins, inhibitors of diacylglycerol acyltransferase produced by *Gliocladium roseum* KF-1040 [J]. *J Antibiot*, 1999, 52(9): 815-826.
- [29] Meng X, Li B B, Lin X, *et al.* New polyacetylenes glycoside from *Eclipta prostrata* with DGAT inhibitory activity [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2019, 21(6): 501-506.
- [30] Ko J S, Rho M C, Chung M Y, *et al.* Quinolone alkaloids, diacylglycerol acyltransferase inhibitors from the fruits of *Evodia rutaecarpa* [J]. *Planta Med*, 2002, 68(12): 1131-1133.

[责任编辑 崔艳丽]