

文章编号: 1004-0374(2009)02-0270-06

## 糖尿病和动脉粥样硬化的潜在靶标——FABP4(aP2)

闫桂蕊, 张小东, 蔡海燕, 朱维良, 王贺瑶\*

(中国科学院上海药物研究所, 上海201203)

**摘要:** 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白(A-FABP/FABP4/aP2/ALBP)作为脂肪酸结合蛋白家族中的一员, 在脂肪细胞和巨噬细胞中高表达。在鼠及人的肥胖个体中FABP4表达均增加。FABP4基因缺陷可改善胰岛素抵抗, 并抑制动脉粥样硬化的发生发展。FABP4抑制剂减小了动物体内动脉硬化斑块的大小且提高了胰岛素敏感性。FABP4已经成为治疗糖尿病和动脉粥样硬化的重要潜在靶标。

**关键词:** 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白; 糖尿病; 动脉粥样硬化; 药物靶标

**中图分类号:** Q513; R587.1; R545.14; R977.15 **文献标识码:** A

### A potential target for diabetes and atherosclerosis: FABP4(aP2)

YAN Gui-rui, ZHANG Xiao-dong, CAI Hai-yan, ZHU Wei-liang, WANG He-yao\*

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Science, Shanghai 201213, China)

**Abstract:** Adipocyte fatty-acid-binding protein (A-FABP/FABP4/aP2/ALBP), a member of the intracellular fatty acid binding proteins (FABPs), is primarily located in adipocytes and macrophages. It has been shown that loss of *Fabp4* improved insulin resistance and ameliorated atherosclerosis in *Fabp4* deficient mice. In addition, inhibitors of FABP4 reduced the size of atherosclerotic lesions and increased insulin sensitivity. Thus, FABP4 has been viewed as a potential therapeutic target in treatment of diabetes and atherosclerosis.

**Key words:** adipocyte fatty-acid-binding protein; diabetes; atherosclerosis; drug target

脂肪酸结合蛋白(fatty acid binding proteins, FABPs)是细胞质内一类低相对分子质量(14—15k)蛋白, 作为游离脂肪酸(FFA)的伴侣蛋白, 可与FFA及其他一些疏水性配体如胆固醇、花生四烯酸及视磺酸等可逆地结合, 将它们转运到各个靶部位, 如内质网、线粒体、过氧化物增殖酶体、细胞核等<sup>[1]</sup>。FABPs在哺乳动物细胞中广泛表达且具有组织特异性, 目前已发现9种FABPs, 以其分离或鉴定的第一种组织命名, 分别为肝脏型(L-FABP)、肠型(I-FABP)、肌肉和心脏型(H-FABP/MDGI)、脂肪细胞型(A-FABP/aP2)、表皮型(E-FABP/PA-FABP/mal1)、回肠型(IL-FABP)、脑型(B-FABP/MRG)、鞘磷脂型(M-FABP/PMP2)和睾丸型(T-FABP), 同一细胞上可表达多种FABPs<sup>[1]</sup>。FABPs在多个物种中表达, 从果蝇到人类, 具有很强的进化保守性。

FABP4是脂肪酸结合蛋白家族中研究最多的一

员, 近年来被证明与糖尿病、心血管动脉粥样硬化症等疾病密切相关<sup>[2]</sup>。本文就FABP4与糖尿病和动脉粥样硬化关系, 以及FABP4抑制剂的研究进展综述如下。

#### 1 FABP4的结构和功能

FABP4最早在脂肪细胞<sup>[3]</sup>及脂肪组织<sup>[4]</sup>中发现。Fabp4定位于人类8q21染色体区域(HGNC ID: HGNC:3559), 由4个外显子和3个内含子组成, 编码132个氨基酸, 相对分子质量为14588。其蛋白结构由N端的2个 $\alpha$ 螺旋和10个 $\beta$ 折叠组成(图1), 并以螺旋-卷曲-螺旋的结构域作为帽子覆盖顶部,

收稿日期: 2008-11-11; 修回日期: 2008-12-18

基金项目: “863”项目(2007AA02Z301); 上海药物研究所基础研究项目(07G603L056)

\*通讯作者: Tel: 021-50806600-2526; E-mail: hywang@mail.shnc.ac.cn

形成一个配体结合口袋<sup>[5]</sup>。目前已经解析的人源 FABP4 的晶体结构有四个, 其 PDB 代码分别是 2HNX、2NNQ、1TOU 和 1TOW。从蛋白配体复合物结构分析可以看出, 在与配体的结合中, 氨基酸残基 Tyr128、Arg126 和 Arg106 起了重要作用<sup>[6]</sup>, 其中 Tyr128、Arg126 通常与配体的羧基或者羰基形成牢固的氢键。

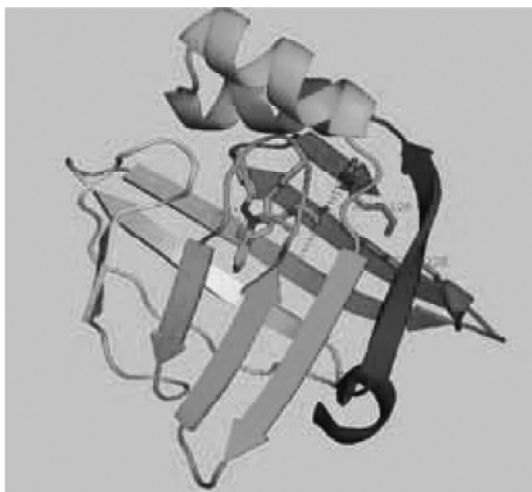


图1 FABP4 的蛋白结构

FABP4 主要在脂肪细胞表达, 在成熟的脂肪细胞中可占到总蛋白的 6%, 是脂肪细胞分化晚期表达上调的重要蛋白之一, 同时也在巨噬细胞<sup>[7]</sup>和单核来源的树突状细胞<sup>[8]</sup>中表达。当 FFA 以自由扩散或被动转运方式进入脂肪细胞或巨噬细胞细胞膜后, FABP4 立即高亲和力地结合 FFA, 保持了 FFA 的可溶性; 在多种蛋白的辅助下, FABP4 还转运 FFA 到各个部位, 调节 FFA 的氧化供能及进一步酯化; FABP4 是调节胰岛素敏感性<sup>[9-11]</sup>以及联系炎症与胰岛素信号的关键因子<sup>[12]</sup>; 在氧化低密度脂蛋白 (oxLDL) 诱导的巨噬细胞形成泡沫细胞的过程中, FABP4 基因表达上调, 加速了泡沫细胞中胆固醇和甘油三酯的积累, 还影响了脂代谢相关基因的表达, 与动脉粥样硬化斑块的形成密切相关<sup>[13]</sup>。

## 2 FABP4 的表达与生理功能的调节

FABP4 主要在脂肪细胞表达, 受脂肪酸、胰岛素和 PPAR $\gamma$  激动剂等调节; FABP4 在巨噬细胞中也有表达, 受 oxLDL 及 PPAR $\gamma$ 、LXR 激动剂等调节<sup>[14]</sup>。

**2.1 FABP4 与 PPAR $\gamma$**  PPAR $\gamma$  是一种可被多不饱和脂肪酸激活的转录因子, 属于核激素受体超家族中的

一员。PPAR $\gamma$  主要表达于脂肪组织, 是脂肪细胞分化的关键转录因子。PPAR $\gamma$  激动剂, 如罗格列酮目前被作为治疗糖尿病药物广为使用。很多研究表明, FABP4 可转运 PPAR $\gamma$  的脂肪酸配体从细胞质到核内; 体外研究证明 FABP4 可以直接与 PPAR $\gamma$  结合<sup>[15,16]</sup>, 影响下游基因转录。FABP4 基因的启动子区域存在 (PPAR 应答元件) PPRE<sup>[13]</sup>, PPAR $\gamma$  激动剂在激活 PPAR $\gamma$  的同时, 还可以促进 FABP4 基因的表达<sup>[17]</sup>, 形成 FABP4 与 PPAR $\gamma$  之间的正反馈环 (图 2)。在群体学上研究 FABP4-376 和 PPAR Pro12Ala 位点, 经 2-way 协方差分析检验, 显示 FABP4 与 PPAR $\gamma$  共同影响着男性胰岛素敏感性和脂肪含量<sup>[18]</sup>。

**2.2 FABP4 与激素敏感酯酶 (HSL)** HSL 是脂肪组织中脂肪动员分解过程中的限速酶, 在巨噬细胞中也有表达。在体外利用酵母双杂交技术发现 FABP4 与 HSL 直接作用, 后又通过免疫共沉淀及 pull down 技术得到证实 (图 2)。FABP4 与 HSL 的 N 端约 300 个残基作用, 而 HSL 的催化区域在 C 端<sup>[19]</sup>。利用荧光能量共振转移技术研究活细胞中 FABP4 与 HSL 的相互作用发现, 它们先形成复合物, 然后再一起转移到脂滴表面, 因此脂肪动员时存在至少两种蛋白组成的复合物, FABP4 可能负责转运脂解后的游离脂肪酸产物<sup>[20]</sup>。

## 3 FABP4 缺陷与代谢性疾病

**3.1 Fabp4<sup>-/-</sup>** 虽然 FABP4 在成熟的脂肪细胞中达到总蛋白的 6%, 但在正常饮食状况下, C57BL6/J Fabp4<sup>-/-</sup> 小鼠在哺乳、行为、生长发育、繁殖等方面与野生型 (Fabp4<sup>+/+</sup>) 和杂合型 (Fabp4<sup>+/-</sup>) 没有区别。FABP4 缺陷的小鼠正常饮食状况下, 脂肪组织的形态没有显著的变化, 血清胰岛素和葡萄糖水平也没有显著差异<sup>[9]</sup>, 但  $\beta$  肾上腺素刺激的脂解率显著降低<sup>[21,22]</sup>。高脂饮食下 Fabp4<sup>-/-</sup> 小鼠不能抵抗高脂诱导的肥胖, 但可以明显抵抗肥胖诱导的高胰岛素血症和胰岛素抵抗。高脂饮食诱导下, 肥胖的 Fabp4<sup>-/-</sup> 小鼠比肥胖的 C57BL6/J Fabp4<sup>+/+</sup> 小鼠血清胰岛素水平降低 ( $P < 0.005$ )、葡萄糖水平降低 ( $P < 0.05$ ); 肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 作为一种脂肪细胞分泌因子, 其过度表达和分泌可以诱导胰岛素抵抗。与高脂诱导肥胖的 Fabp4<sup>+/+</sup> 小鼠相比, 高脂诱导肥胖的 Fabp4<sup>-/-</sup> 小鼠脂肪组织 TNF- $\alpha$  mRNA 水平显著减少, 这可能是 Fabp4<sup>-/-</sup> 小鼠胰岛素敏感性增高的原因之一。提示 FABP4 可能是肥胖和肥胖诱导的胰岛素抵抗之间的纽带<sup>[9]</sup>。

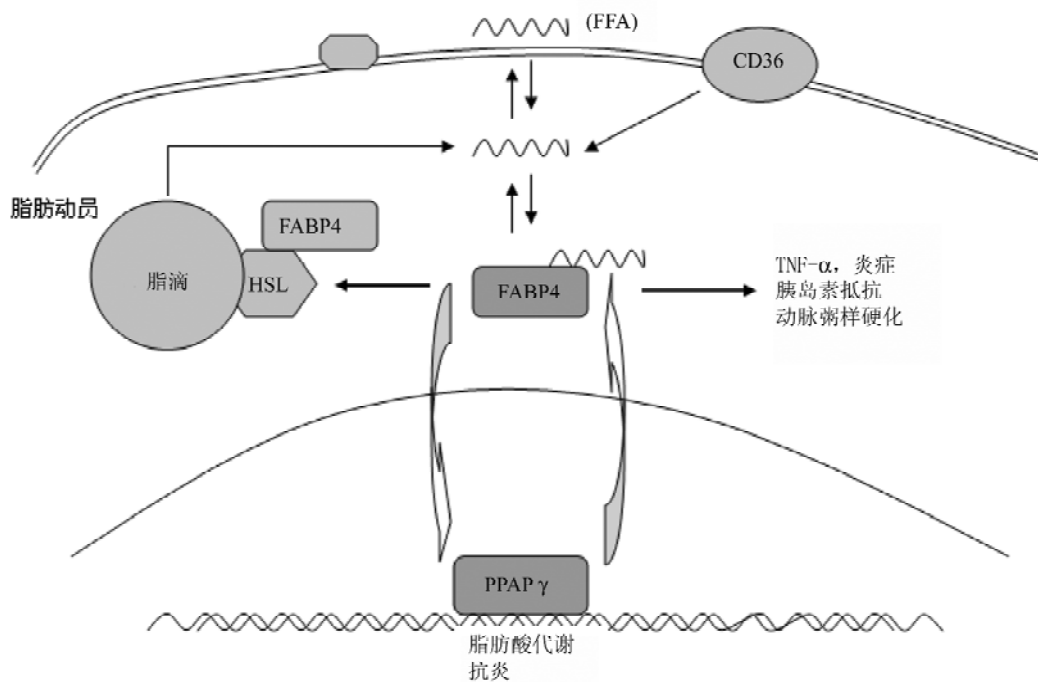


图 2 FABP4 的调节和作用

**3.2 *Fabp4<sup>-/-</sup>ob/ob*** 为了进一步确定FABP4缺陷的保护作用,利用 *Fabp4<sup>-/-</sup>*小鼠与瘦素缺陷的OB/ob小鼠多步杂交得到 *Fabp4<sup>-/-</sup>ob/ob*小鼠和 *Fabp4<sup>+/+</sup>ob/ob*。*Fabp4<sup>-/-</sup>ob/ob*小鼠虽然比同龄 *Fabp4<sup>+/+</sup>ob/ob*体重增加(第16周时重15%),但胰岛素耐量试验(ITT)和葡萄糖耐量试验(GTT)显示, *Fabp4<sup>-/-</sup>ob/ob*小鼠胰岛素敏感性显著增强,血清甘油三酯和胆固醇及胰岛素和葡萄糖水平均低于 *Fabp4<sup>+/+</sup>ob/ob*小鼠。 $\beta$ 3肾上腺素受体激动剂刺激下, *Fabp4<sup>-/-</sup>ob/ob*小鼠脂解率降低<sup>[10]</sup>。*Fabp4<sup>-/-</sup>ob/ob*小鼠与 *Fabp4<sup>+/+</sup>ob/ob*小鼠胰岛的形态和大小均没有明显的差异,但 *Fabp4<sup>-/-</sup>ob/ob*小鼠葡萄糖刺激的胰岛素分泌功能得到明显改善<sup>[10]</sup>。FABP4缺陷改善了ob/ob小鼠的糖脂代谢,提高了胰岛素敏感性。

**3.3 *Fabp4<sup>-/-</sup>apoE<sup>-/-</sup>*** 动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发生与脂代谢密切相关,FABP4在巨噬细胞中有表达,巨噬细胞具有内吞脂质、释放氧化物及免疫介质的能力,与动脉粥样硬化的发生发展密切相关<sup>[23]</sup>。ApoE基因敲除导致的高胆固醇血症小鼠是首个出现自发性动脉粥样硬化的小鼠模型。*Fabp4<sup>-/-</sup>apoE<sup>-/-</sup>*小鼠和其对照组 *Fabp4<sup>+/+</sup>apoE<sup>-/-</sup>*相比, *Fabp4<sup>-/-</sup>apoE<sup>-/-</sup>*小鼠动脉硬化斑块显著减小<sup>[7,24]</sup>。将2周龄 *apoE<sup>-/-</sup>*小鼠骨髓致死性放射后,分别移植入 *Fabp4<sup>+/+</sup>apoE<sup>-/-</sup>*和 *Fabp4<sup>-/-</sup>apoE<sup>-/-</sup>*小鼠的骨髓,正

常饮食喂养13周后,移植入 *Fabp4<sup>-/-</sup>apoE<sup>-/-</sup>*骨髓的小鼠明显的减少主动脉脂肪沉积和粥样硬化斑块的面积<sup>[7]</sup>。*Fabp4<sup>-/-</sup>*小鼠来源的巨噬细胞胆固醇含量明显减少,PPAR $\gamma$ 活性增强,I $\kappa$ BI和NF- $\kappa$ B的炎症因子活性减弱<sup>[25]</sup>。相反,在人单核细胞THP-1中腺病毒转染过表达FABP4,诱导形成泡沫细胞后,胆固醇酯的含量比对照的泡沫细胞高25%<sup>[26]</sup>。提示巨噬细胞中FABP4在泡沫细胞的形成,胆固醇酯的积累,动脉硬化的发展过程以及前炎症应答中起了关键作用。

**3.4 *Fabp4<sup>-/-</sup>mal1<sup>-/-</sup>*** C57BL/6/J FABP4缺陷小鼠脂肪细胞mal1(表皮型脂肪酸结合蛋白/E-FABP4)mRNA代偿性上调了20—40倍,蛋白代偿性上调了13倍<sup>[21]</sup>,但在巨噬细胞mal1表达未上调<sup>[7]</sup>。为了研究 *Fabp4<sup>-/-</sup>*小鼠的表型与mal1的关系,研究人员建立了 *mal1<sup>-/-</sup>*和 *Fabp4<sup>-/-</sup>mal1<sup>-/-</sup>*两种模型。*mal1<sup>-/-</sup>*肥胖小鼠(高脂诱导或ob/ob背景)系统胰岛素敏感性提高,胰岛素刺激的脂肪细胞糖转运增加<sup>[27]</sup>。*Fabp4<sup>-/-</sup>mal1<sup>-/-</sup>*小鼠胰岛素受体信号增强、肌肉AMPK活性增强,对饮食诱导的肥胖和胰岛素抵抗有强烈的保护作用,同时肝脏SCD-1活性降低,预防了脂肪肝的发生<sup>[11]</sup>。双基因敲除的 *Fabp4<sup>-/-</sup>mal1<sup>-/-</sup>*小鼠胰岛素敏感性均高于单基因敲除的 *mal1<sup>-/-</sup>*小鼠和 *Fabp4<sup>-/-</sup>*小鼠。提示FABP4缺陷引起的糖尿病保护作用并不是由于Mal1

上调引起的, FABP4 和 Mal1 抑制剂都有潜力成为治疗代谢性疾病的新药。Fabp4 敲除的各种模型及其表型见表 1。

#### 4 Fabp4 的基因多态性及与代谢性疾病的关系

Fabp4 基因启动子或增强子的突变可影响 Fabp4 基因的表达及蛋白质的功能, 与代谢性疾病

表 1 Fabp4 敲除模型及其表型

基因型	表型	参考文献
Fabp4 <sup>-/-</sup>	预防肥胖诱导的胰岛素抵抗(高脂饮食), 脂解率降低(正常饮食)	[9, 21, 22]
Fabp4 <sup>-/-</sup> ob/ob	改善糖脂代谢, 提高胰岛素敏感性(正常饮食)	[10]
Fabp4 <sup>-/-</sup> apoE <sup>-/-</sup>	减小动脉粥样硬化斑块的大小(正常和高脂饮食)	[7, 24]
Fabp4 <sup>-/-</sup> mal1 <sup>-/-</sup>	抵抗肥胖, 显著提高胰岛素敏感性(高脂饮食)	[11]

具有相关性。启动子序列 T-87C 使 C/EBP 结合位点突变, 降低了 aP2 启动子的转录活性, 从而降低了 aP2 的表达。在对 7 899 个个体的群体研究显示, 携带 T-87C 的个体较野生型的个体, 血清甘油三酯水平降低, 患冠心病及 2 型糖尿病的机率降低<sup>[28]</sup>。

肥胖患者和代谢综合征(MS)患者血清 FABP4 升高<sup>[29-31]</sup>。在对 229 人(110 个非肥胖, 119 个肥胖)的群体研究显示, 肥胖者血中 FABP4 水平显著高于非肥胖者<sup>[29]</sup>。对 274 人(169 人为 2 型糖尿病, 105 人正常)的研究显示, 2 型糖尿病伴随 MS 的 FABP4 水平比 2 型糖尿病不伴随 MS 的 FABP4 水平高 53%, 比正常高 76%。2 型糖尿病患者 FABP4 水平与判断 MS 指征(肥胖程度、脂联素水平、血压等)呈正相关<sup>[30]</sup>。

#### 5 FABP4 抑制剂的研究状况和前景

肌肉和心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP/mFABP)主要分布在心脏和肌肉等组织中, 对这些组织中利用脂肪酸氧化供能十分重要, 因此筛选 FABP4 的选择性抑制剂十分必要。研究中多针对肌肉和心脏型、肠型、表皮型等亚型开展特异性的抑制剂筛选。目前已经报道的抑制剂主要分咪唑类、吡啶类、benzylamino-6-(trifluoromethyl) pyrimidin-4(1H) 类以及联苯唑类<sup>[32-34]</sup>, 其中活性最好的选择性抑制剂为 BMS309403<sup>[14, 32]</sup>(图 3), 利用荧光探针 ANS 测得 BMS309403 对 FABP4 *K<sub>i</sub>* 小于 2nmol/L(棕榈酸对 FABP4 为 336nmol/L、油酸为 185nmol/L), 对 H-FABP *K<sub>i</sub>* 为 250nmol/L, 对 E-FABP *K<sub>i</sub>* 为 350nmol/L。BMS309403 能减缓巨噬细胞形成泡沫细胞的过程, 增加胆固醇的流出并减少了与胰岛素敏感性密切相关的炎症因子(MCP-1、IL1 $\beta$ 、IL6、TNF- $\alpha$ )的产生。ApoE<sup>-/-</sup>小鼠口服 BMS309403 后动脉硬化斑块的大小显著减小<sup>[33]</sup>。ob/ob 肥胖小鼠口服 BMS309403 后, 小鼠血胰岛素水平降低( $P < 0.05$ ), 脂联素水平升高

( $P < 0.01$ ), 脂肪细胞分泌的炎症因子(MCP-1、IL1 $\beta$ 、IL6、TNF- $\alpha$ )显著降低, 改善了脂肪肝, 提高了胰岛素耐量和葡萄糖耐量。可见 FABP4 抑制剂在治疗动脉粥样硬化和肥胖诱导的糖尿病方面有很好的作用。

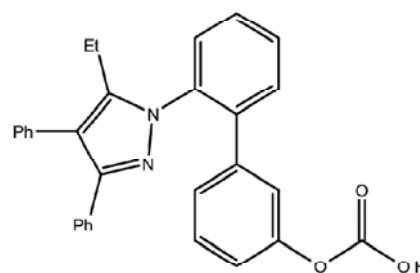


图 3 BMS309403 化学结构

随着计算生物学、结构生物学以及高通量筛选技术的发展, 研究蛋白与配体的结构以及结合关系也变得更加容易。第一个人源 FABP4 与小分子抑制剂的复合物结构的解析(PDB 代码为 1TOW), 使得高通量虚拟筛选技术的应用有了一个很好的开始; 利用已有的小分子抑制剂可以进行 SAR(构效关系)的研究, 从而改造出活性更高、选择性更好的化合物<sup>[33]</sup>; Gillilan 等<sup>[5]</sup>在对 FABP4 的构象与激活机制的研究中阐明了 FABP4 在结合活性抑制剂以及进入核内的过程中, 残基 P38、F57 等起了关键作用, 而作为帽子结构域的螺旋-卷曲-螺旋则是小分子进入蛋白的门户, 同时还阐明了在正常细胞中, FABP4 蛋白处于活性构象与非活性构象的平衡中, 配体的结合能够稳定 FABP4 蛋白的活性构象, 从而利于蛋白进一步发挥功能。这些研究都为今后找到活性更好、选择性更强的化合物打下了良好的基础。

#### 6 小结

综上所述, FABP4 主要表达于脂肪细胞和巨噬

细胞, 它作为脂肪酸的转运蛋白, 影响着脂肪酸的代谢及脂肪酸信号, 与糖尿病和动脉粥样硬化密切相关。它可以和 HSL 直接相互作用, 也可以进入核内影响 PPAR $\gamma$  的基因转录活性。FABP4 缺陷或给予 FABP4 抑制剂的小鼠胰岛素敏感性提高, 且可以抵抗动脉粥样硬化的发展。随着对 FABP4 研究的逐渐深入, FABP4 已成为治疗糖尿病等代谢性疾病的潜在靶标, 开发 FABP4 的抑制剂具有重要的意义和应用前景。

### [参 考 文 献]

- [1] Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7: 489-503
- [2] Roden M. Blocking fatty acids' mystery tour: a therapy for metabolic syndrome? *Cell Metab*, 2007, 6(2): 89-91
- [3] Spiegelman BM, Frank M, Green H. Molecular cloning of mRNA from 3T3 adipocytes. *J Biol Chem*, 1983, 258(16): 10083-9
- [4] Hunt CR, Ro JH, Dobson DE, et al. Adipocyte P2 gene: developmental expression and homology of 5' -flanking sequences among fat cell-specific genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83(11): 3786-90
- [5] Gillilan RE, Ayers SD, Noy N. Structural basis for activation of fatty acid-binding protein 4. *J Mol Biol*, 2007, 372(5): 1246-60
- [6] Hertzel AV, Bernlohr DA. The mammalian fatty acid-binding protein multigene family: molecular and genetic insights into function. *Trends Endocr Metab*, 2000, 11(5): 175-80
- [7] Makowski L, Boord JB, Maeda K, et al. Lack of macrophage fatty acid-binding protein aP2 protects mice deficient in apolipoprotein E against atherosclerosis. *Nat Med*, 2001, 7(6): 699-705
- [8] Rolph MS, Young TR, Shum BO, et al. Regulation of dendritic cell function and T cell priming by the fatty acid-binding protein AP2. *J Immunol*, 2006, 177(11): 7794-801
- [9] Hotamisligil GS, Johnson RS, Distel RJ, et al. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science*, 1996, 274(5291): 1377-9
- [10] Uysal KT, Scheja L, Wiesbrock SM, et al. Improved glucose and lipid metabolism in genetically obese mice lacking aP2. *Endocrinology*, 2000, 141(9): 3388-96
- [11] Maeda K, Cao H, Kono K, et al. Adipocyte/macrophage fatty acid binding proteins control integrated metabolic responses in obesity and diabetes. *Cell Metab*, 2005, 1(2): 107-19
- [12] Furuhashi M, Fucho R, Görgün CZ, et al. Adipocyte/macrophage fatty acid-binding proteins contribute to metabolic deterioration through actions in both macrophages and adipocytes in mice. *J Clin Invest*, 2008, 118(7): 2640-50
- [13] Fu YC, Luo LH, Luo NL, et al. Lipid metabolism mediated by adipocyte lipid binding protein (ALBP/aP2) gene expression in human THP-1 macrophages. *Atherosclerosis*, 2006, 188(1): 102-11
- [14] Furuhashi M, Tuncman G, Görgün CZ, et al. Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty acid-binding protein aP2. *Nature*, 2007, 447(7147): 959-65
- [15] Adida A, Spener F. Adipocyte-type fatty acid-binding protein as inter-compartmental shuttle for peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonists in cultured cell. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1761(2): 172-81
- [16] Ayers SD, Nedrow KL, Gillilan RE, et al. Continuous nucleocytoplasmic shuttling underlies transcriptional activation of PPAR $\gamma$  by FABP4. *Biochemistry*, 2007, 46(23): 6744-52
- [17] Pearson SL, Cawthorne MA, Clapham JC, et al. The thiazolidinedione insulin sensitiser, BRL 49653, increases the expression of PPAR- $\alpha$  and aP2 in adipose tissue of high-fat-fed rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 229(3): 752-7
- [18] Dancott CM, Moffett SP, Feingold E, et al. Genetic variation in fatty acid-binding protein-4 and peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  interactively influence insulin sensitivity and body composition in males. *Metabolism*, 2004, 53(3): 303-9
- [19] Shen WJ, Sridhar K, Ternlohr DA, et al. Interaction of rat hormone-sensitive lipase with adipocyte lipid-binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(10): 5528-32
- [20] Smith AJ, Sanders MA, Thompson BR, et al. Physical Association between the adipocyte fatty acid-binding protein and hormone-sensitive lipase. *J Biol Chem*, 2004, 279(50): 52399-405
- [21] Scheja L, Makowski L, Uysal KT, et al. Altered insulin secretion associated with reduced lipolytic efficiency in aP2 $^{-/-}$  mice. *Diabetes*, 1999, 48(10): 1987-94
- [22] Coe NR, Simpson MA, Bernlohr DA. Targeted disruption of the adipocyte lipid-binding protein (aP2 protein) gene impairs fat cell lipolysis and increases cellular fatty acid levels. *J Lipid Res*, 1999, 40(5): 967-72
- [23] Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell*, 2001, 104(4): 503-16
- [24] Boord JB, Maeda K, Makowski L, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein, aP2, alters late atherosclerotic lesion formation in severe hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(10): 1686-91
- [25] Makowski L, Brittingham KC, Reynolds JM, et al. The fatty acid-binding protein, aP2, coordinates macrophage cholesterol trafficking and inflammatory activity. Macrophage expression of aP2 impacts peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  and I $\kappa$ B kinase activities. *J Biol Chem*, 2005, 280(13): 12888-95
- [26] Fu Y, Luo N, Lopes-Virella MF, et al. The adipocyte lipid binding protein ALBP/aP2 gene facilitate foam cell formation in human THP1 macrophages. *Atherosclerosis*, 2002, 165(2): 259-69
- [27] Maeda K, Uysal KT, Makowski L, et al. Role of the fatty acid binding protein mal1 in obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 2003, 52(2): 300-7

- [28] Tuncman G, Erbay E, Hom X, et al. A genetic variant at the fatty acid-binding protein aP2 locus reduces the risk for hypertriglyceridemia, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(18): 6970-5
- [29] Xu A, Wang Y, Xu JY, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem*, 2006, 52(3): 405-13
- [30] Cabré A, Lázaro I, Girona J, et al. Fatty acid binding protein 4 is increased in metabolic syndrome and with thiazolidinedione treatment in diabetic patients. *Atherosclerosis*, 2007, 195(1): e150-8
- [31] Xu A, Tso AW, Cheung BM, et al. Circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict the development of the metabolic syndrome: a 5-year prospective study. *Circulation*, 2007, 115(12): 1537-43
- [32] Sulsky R, Magnin DR, Huang Y, et al. Potent and selective biphenyl azole inhibitors of adipocyte fatty acid binding protein (aFABP). *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(12): 3511-5
- [33] Lehmann F, Haile S, Axen E, et al. Discovery of inhibitors of human adipocyte fatty acid-binding protein, a potential type 2 diabetes target. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14(17): 4445-8
- [34] Ringom R, Axen E, Uppenberg J, et al. Substituted benzylamino-6-(trifluoromethyl)pyrimidin-4(1H)-ones: a novel class of selective human A-FABP inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14(17): 4449-52