

DOI: 10.13376/j.cbls/2019064

文章编号: 1004-0374(2019)06-0544-07

# 法尼基化修饰在生命活动中的重要性阐述

贺新芳, 王青青\*, 刘 杨\*

(浙江大学医学院免疫学研究所, 杭州 310058)

**摘要:** 法尼基是指在甲羟戊酸代谢途径中产生的一种倍半萜物质, 主要以 15 个碳基的法尼基二磷酸形式存在。蛋白法尼基转移酶可以识别法尼基二磷酸, 并将法尼基转移到靶蛋白上, 使其完成法尼基化修饰, 进而发挥正常生理功能。已有研究证明, 法尼基化修饰在肿瘤增殖与转移、早老症形成和神经性疾病中发挥重要作用, 一些针对法尼基转移酶的抑制剂已经应用到临床研究中, 但法尼基化修饰在机体病理中的具体过程还有待研究, 寻找相对现有的法尼基转移酶抑制剂更低毒、更高效的替代物也是应用研究中的重点。

**关键词:** 法尼基化; 肿瘤增殖; 法尼基转移酶; 抑制剂

**中图分类号:** R273; R730.53 **文献标志码:** A

## Summary of the importance of farnesyl modification in life activities

HE Xin-Fang, WANG Qing-Qing\*, LIU Yang\*

(Institute of Immunology, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China)

**Abstract:** Farnesyl refers to a sesquiterpene substance produced in the mevalonate metabolic pathway, mainly in the form of 15 carbon-based farnesyl diphosphate. The protein farnesyltransferase recognizes farnesyl diphosphate and transfers the farnesyl to the target protein to complete the farnesylated modification, thereby exerting normal physiological functions. Studies have shown that farnesylation plays an important role in tumor proliferation and metastasis, premature aging and neurological diseases. Some inhibitors of farnesyl transferase have been applied in clinical research, but the specific process of farnesylation modification in the pathology of the body remains to be studied, and alternatives to the existing farnesyl transferase inhibitors with lower toxicity and higher efficiency are also the focus of applied research.

**Key words:** farnesylation; tumor proliferation; farnesyl transferase; inhibitor

## 1 法尼基化修饰简介

### 1.1 法尼基来源

胆固醇及胆甾醇酯是血浆脂类的主要成分之一, 血脂在机体所有细胞中都发挥作用。胆固醇也是细胞膜脂蛋白结构的主要物质之一。胆固醇在膜流动性和膜亚显微结构中都有显著的作用, 这类分子在甾类化合物的生物合成过程中也是必不可少的<sup>[1]</sup>。HMG-CoA (羟甲基戊二酰辅酶 A) 还原酶是胆固醇生物合成中的限速酶, 可以将 HMG-CoA 还原成 MVA (甲羟戊酸), 一类在各种细胞中广泛存在的分子。甲羟戊酸途径 (图 1) 在胆固醇合成以及各种生命活动中都是必不可少的, MVA 由 HMG-

CoA 还原产生, 并很快被代谢为类异戊二烯二磷酸、法尼基化焦磷酸 (FPP)、牻牛儿基焦磷酸等 (GGpp)<sup>[2]</sup>, 这些物质是很多代谢物质的前体, 如甾醇、多萜醇、辅酶 Q、类异戊二烯与类胡萝卜素等, 这些物质在膜结构形成 (胆固醇)、蛋白质 N 端糖基化 (多萜醇)、线粒体的电子传递链的功能 (辅酶 Q)、蛋白质细胞膜的锚定 (类异戊二烯) 与自由基的清除 (类胡萝卜素) 中起着重要且不可或缺的作用<sup>[3]</sup>。其中 FPP

收稿日期: 2018-11-02; 修回日期: 2019-01-03

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81701568)

\*通信作者: E-mail: liuyang0620@zju.edu.cn (刘杨);  
wqq@zju.edu.cn (王青青)



图1 甲羟戊酸胆固醇合成通路

与 GGpp 是很多蛋白质修饰的底物, 包括在多种生物机制中发挥作用的 Ras (rat sarcoma, 大鼠肉瘤) 与 Rho (rhodopsin, 视紫红质) 家族的 GTPase (GTP 酶); FPP 含有 15 个碳基, 被法尼基转移酶识别才能完成它的使命<sup>[4]</sup>。法尼基二磷酸法尼基转移酶可以将 FPP 合成为鲨烯 (30 个碳基), 进一步合成胆固醇; 蛋白法尼基转移酶也可以将 FPP 加到翻译后的蛋白上, 使其成为法尼基化修饰的蛋白, 修饰后的蛋白质极性发生改变, 更利于其在膜上的锚定, 进而发挥作用。法尼基是一种倍半萜类物质, 在甲羟戊酸途径中生成, 通常以 FPP 的形式出现。法尼基转移酶中的  $\alpha$  亚基负责识别 FPP, 而  $\beta$  亚基可以识别靶蛋白并将法尼基转移到靶蛋白上。法尼基转移酶在法尼基化修饰中发挥极为重要的作用<sup>[5]</sup>。

1.2 法尼基化过程(图2)

FTase (法尼基转移酶) 可将 FPP 中的法尼基转移到 C 末端含有 CAAX 基序的胞内靶蛋白上。因此, FTase 有两个底物: 一个是法尼基二磷酸底物 FPP, 另一个是蛋白底物<sup>[6]</sup>。Zn<sup>2+</sup> 离子与 FTase  $\beta$  亚基的结合对于 FTase 的酶活性是必需的, Zn<sup>2+</sup> 离子通过 3 个保守残基 (FTase 中的 Asp297、Cys299

和 His362) 与 CAAX 底物的半胱氨酸残基相互协调。Mg<sup>2+</sup> 是 FTase 生物学功能的另一个关键因素。来自其供体 FPP 的 15- 碳类异戊二烯法尼基是 FTase 特异的底物。FPP 通过疏水相互作用和静电相互作用结合到结合位点。疏水相互作用主要来自法尼基化底物周围的芳香族残基, 并且极性相互作用是由法尼基化底物和蛋白质之间形成的若干氢键产生的<sup>[7]</sup>。FTase 中残基 Lys164、His248、Arg291 和 Tyr300 可与 FPP 形成氢键。上面提到的这些残基决定了 FTase 抑制剂的特异性。FTase 的底物特异性由 CAAX 位点的氨基酸残基决定, 特别是氨基酸残基 X。X 为甲硫氨酸或丝氨酸的蛋白质对 FTase 表现出更大的亲和力, 例如含有 Cys-Val-Val-Met 的 N-Ras、含有 Cys-Ile-Ile-Met 的 K-Ras4a、含有 Cys-Val-Ile-Met 的 K-Ras4b 和含有 Cys-Val-Leu-Ser 的 H-Ras。含有蛋氨酸的蛋白质对 FTase 的亲和力比含丝氨酸或甘氨酸的蛋白质高 30 倍。而 FTase 含有 CAAX 蛋白和 FPP 的结合位点, 此结合位点位于 FTase 的  $\beta$ -亚基中。在法尼基转移过程中,  $\beta$  亚基是主要的催化亚基, 而  $\alpha$  亚基可以通过稳定  $\beta$  亚基来促进法尼基转移<sup>[8]</sup>。法尼基转移后的  $\alpha$ -亚基被磷酸化, 恢复酶的活性。迄今为止人体中已经鉴定出许多含有 CAAX 片段的蛋白质: Ras、Rho、Rac (蛋白激酶 B)、Rap (RNA III 激活蛋白)。Ras 家族的蛋白是首先被鉴定的 FTase 底物<sup>[9]</sup>。现如今, FTase 的底物已经包括 HRas、KRas、NRas、prelamin (核纤层前体蛋白) A 和 prelamin B, 几个光学信号转导相关蛋白, 以及 3 个以上的蛋白激酶与磷酸酶等。

FTase 是存在于胞质中的酶, 早期动力学分析证明, 法尼基化过程是遵循有序机制的。FTase 先通过氢键口袋与 FPP 结合, 形成二元复合物后, 再与含有 CAAX 基序的蛋白底物结合, 并产生碳硫键。当新的 FPP 结合时, 这时法尼基化蛋白仍保持结合,

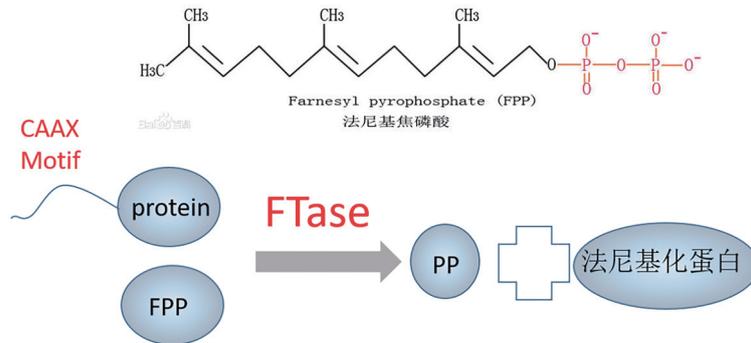


图2 法尼基修饰过程简图

而在结合新的 CAAX 蛋白底物之前或者同时, 复合物解离, FTase 与新的 CAAX 蛋白底物结合。晶体学观察可以清楚地看到催化过程中间体及其发生过程; 有趣的是, 在这些不同的结构中观察到了蛋白质构象的微小差异。单次转换动力学实验和计算表明酶的构象变化发生在 C-S 键形成之前, 但尚无任何证据证明这一点。到目前为止, 晶体结构已被解析。使用 FPP 的氘同位素异构体进行酶促过程的立体化学分析表明, 反应进行时可以观察到离散的碳阳离子物质具有有效的催化作用; 动力学实验表明, 该酶将硫亲核试剂活化为硫代硫酸锌。这种碳阳离子物质与结晶学和 EXAFS 光谱学观察到的一致。

CAAX 基序是位于碳末端的特殊序列, C 指半胱氨酸残基; A 一般指脂肪族氨基酸; X 不限制氨基酸类型, 主要负责底物的特异性。FTase 预异构化的蛋白质通常还需要经历两个额外的处理步骤。首先, 通过内切蛋白酶 (Ras 转换酶 1 (Rce1p) 或 Ste24p) 将 C- 末端 AAX 三肽从新异戊烯化的 CAAX 蛋白上切割下来。然后通过异戊二烯半胱氨酸羧基甲基转移酶 (Icmt) 在新的 C- 末端甲基化异戊二烯半胱氨酸残基。以上处理增加了蛋白质的疏水性, 并经常导致质膜结合的过程。文库筛选发现, 底物识别不仅限于 X 残基的性质, 报道显示 FTase 对 A2 位置残基的大小和疏水性也很敏感, 而 X 位置氨基酸残基的性质也会影响 A2 位置残基的选择性<sup>[10]</sup>。

### 1.3 法尼基化生物功能

Ras 蛋白是最早被鉴定为法尼基修饰底物的蛋白之一。已有研究证明, Ras 蛋白必须经过法尼基化修饰才可以定位到细胞膜, 进而促进肿瘤的发生, 法尼基转移酶抑制剂 (FTI) 能够通过抑制 Ras 蛋白的法尼基化修饰, 使其无法结合到细胞膜上, 从而有效抑制肿瘤生长与转移<sup>[11]</sup>。

每种 CAAX 蛋白质的独特结构和法尼基化修饰的组合赋予每种蛋白质特征性的膜运输和细胞定位模式, 这对其功能至关重要, 包括 Ras 蛋白。由于法尼基化蛋白 Ras 在癌症发生中发挥重要作用, 法尼基化引起广泛关注。抑制 FTase 活性对 Ras 膜结合和信号转导的影响, 让更多研究者聚焦到法尼基化修饰调节 CAAX 蛋白质功能相关领域。抑制 FTase 活性具有复杂的和细胞环境依赖性的抗增殖作用<sup>[12]</sup>。FTase 在小鼠中的遗传失活阻断了成纤维细胞的增殖, 并且在 KRas 诱导的小鼠肺癌中, FTase 的条件性失活显著抑制了肿瘤生长并且改善

了小鼠存活率<sup>[11]</sup>。FTI 在不同类型肿瘤细胞中可诱导 G<sub>1</sub> 期和 G<sub>2</sub>-M 期细胞周期阻滞, 这种作用与 Ras 活化程度无相关性<sup>[13]</sup>。而在 KRas 和 NRas 突变的癌细胞中, FTI 对细胞周期和增殖的影响与 Ras 蛋白法尼基化状态的变化相关性很差, 这表明其他 CAAX 蛋白在调节细胞增殖中可能发挥作用<sup>[14]</sup>。事实上, 在有丝分裂期, 参与细胞周期进程的着丝粒相关蛋白 E (CENP-E) 和 CENP-F 已经被鉴定为法尼基化蛋白<sup>[15]</sup>。核纤层蛋白中也包括一组法尼基化蛋白, 这些蛋白已被证实与癌症和衰老有关; 有证据表明, FTI 可破坏核纤层蛋白 A/C 和核纤层蛋白 B 的加工和定位, 并影响其功能<sup>[16]</sup>。两种法尼基化的底物 RHEB (Ras 蛋白脑组织同源类似物) GTP 酶和肝激酶 B1 (LKB1, 也被称为 STK11) 参与了对 mTOR (the mammalian target of rapamycin) 与 AMPK (AMP-activated protein kinase) 的调控, 这两种蛋白属于细胞能量代谢中的中心感受器与关键调控蛋白。尽管相关机制的细节还未研究清楚, 但很有可能与它们的 CAAX 基序紧密相关<sup>[17-18]</sup>。

## 2 法尼基化与疾病

### 2.1 实质性肿瘤

2006 年, Sparano 等<sup>[19]</sup>在临床试验中发现, FTI、tipifarnib 与高剂量多柔比星和环磷酰胺联合治疗显著抑制人乳腺癌中的法尼基转移酶活性。2010 年, Liu 等<sup>[11]</sup>还通过小鼠敲除研究揭示了 FTase 在肿瘤发生发展中的重要性。

Ras 是肿瘤发生和发展中研究最多的驱动癌基因。Ras 蛋白是一类小 G 蛋白, Ras 突变最常见的是激活型突变。Ras 蛋白要释放 GDP, 与 GTP 结合才能被激活, 而 GDP 的释放需要鸟苷酸交换因子 (GEF, 如 Sos) 参与。Sos 有 SH3 结构域, 但没有 SH2 结构域, 因此不能直接和受体结合, 需要接头蛋白 (如 Grb2) 的连接; 接头蛋白通过 SH2 与受体的磷酸酪氨酸残基结合, 再通过 SH3 与 Sos 结合; 然后 Sos 与膜上的 Ras 接触, 从而活化 Ras。在肿瘤中最常发生的 Ras 突变是 12 位甘氨酸、13 位甘氨酸或 61 位谷氨酰胺为其他氨基酸残基所取代, 导致 Ras 自身的 GTP 酶活性下降, 使得 RasGTP 不能变成 RasGDP 而始终处于 GTP 结合的状态, 造成 Ras-Raf-MEK-ERK 通路过度激活, 从而导致细胞的过度增殖与肿瘤的发生。由于 Ras 对 GTP 的高亲和力和其核心功能域与其他 GTP 酶的相似性, Ras 一直难以直接靶向<sup>[20]</sup>。因此, 发现法尼基

化在调节 Ras 功能中的重要作用对 FTI 的开发产生了巨大的动力。一批基于 FTI 研发的抗肿瘤药物已经应用于临床,除此之外,法尼基转移酶在早老症及神经元形成等过程中也发挥作用。

## 2.2 早老症(progeria)

早老症 (progeria) 也被称为 Hutchinson-Gilford 早衰综合征 (HGPS), 这是一种由 *LMNA* 基因突变引起的致命的罕见遗传疾病。*LMNA* 基因可编码核纤层前体 A (prelamin A), 一种 CAAX 蛋白, 可被 FTase 法尼基化。其可转换为成熟的核纤层 A (lamin A), 而 lamin A 是核纤层的关键结构蛋白。当正常 *LMNA* 基因中的胞嘧啶被胸腺嘧啶取代时, 突变基因可被转录并翻译成异常蛋白 progerin (早老蛋白)。法尼基化后的 progerin 在核膜内部聚集并导致 HGPS 表型<sup>[21]</sup>, 加上多系统障碍, 最终导致早死。2005 年, Glynn 和 Glover<sup>[22]</sup> 发现早衰会导致核异常, 这种现象可以通过抑制 FTase 的活性来缓解。2012 年, 一种名为 lonafarnib 的 FTI 在临床试验中被报道可以用于治疗儿童早衰, 治疗后患者的血管僵硬、骨结构和听力状况都有所改善<sup>[23]</sup>。总结近年来的研究发现, 早老症患者多数是由于法尼基化的核纤层前体 A 不能向成熟的核纤层 A 转换而发病。lamin A 在形成之前, 首先被翻译成 A 型核纤层蛋白前体, 即 prelamin A, 其 C 末端含有 CAAX 基序, 可被 FTase 法尼基化; 然后, AAX 在 ZMPSTE24 和 RCE1 的共同作用下被切除; 紧接着, 半胱氨酸被内质网中的异戊烯半胱氨酸羧基端甲基转移酶 (isoprenylcysteine carboxyl methyltransferase, ICMT) 甲基酯化; 最后, 通过 ZMPSTE24 进行第二次酶切, prelamin A 末端的 15 个氨基酸残基 (包括法尼半胱氨酸甲酯) 被切除, 从而产生成熟的 lamin A。早老症患者多数会出现 *ZMPSTE24* 基因功能缺陷或者 prelamin A 中 *ZMPSTE24* 蛋白酶切位点的缺失, 导致其 C 末端区域不能被释放, 从而保留了法尼半胱氨酸甲酯。因为法尼基化的功能是将 prelamin A 插入核膜, 永久法尼基化的 prelamin A 无法从核膜上脱离下来, 其他核纤层蛋白与 prelamin A 结合形成的复合体也无法脱离核膜, 最终使细胞核结构和功能受损。抑制 FTase 能够有效地将 prelamin A 维持在未法尼基化形式, 减少核内法尼基化 prelamin A 的数量, 最终相对减弱早老蛋白的毒性<sup>[24]</sup>, 提高早老症患者的生存率。

## 2.3 寄生虫病与病毒感染

由于寄生虫病导致的死亡率和发病率很高, 原

生动物病原体化疗药物的开发受到了越来越多的关注。疟疾, 特别是由恶性疟原虫引起的疟疾, 是非常严重的寄生虫病。早期的研究显示, 恶性疟原虫含有 FTase 活性<sup>[25]</sup>, 而在人体中具有良好耐受性的 FTI 对恶性疟原虫具有高度毒性。几种 FTI 已被开发为新型抗疟药物, 包括四肽 CAAX 模拟物<sup>[26]</sup> 和二苯甲酮类抑制剂<sup>[27]</sup>。蛋白质法尼基化发生在各种各样的寄生虫中, 包括锥虫属、利什曼虫属、恶性疟原虫和蓝氏贾第鞭毛虫, 法尼基化似乎是这些生物中蛋白质修饰的主要形式。许多寄生虫对蛋白质法尼基化的损伤非常敏感。这些研究结果导致最初用作抗癌剂的 FTI 在原生动物寄生虫病中有广泛性应用。寄生虫与哺乳动物中 FTase 的高度异质性使研究人员能够获得对寄生虫具有选择性作用, 但不影响哺乳动物生理功能的 FTI 药物<sup>[28]</sup>。

蛋白质法尼基化也可被病毒利用。一项研究发现, 丁型肝炎病毒 (HDV) 大抗原 CAAX 蛋白, 可由宿主 FTase 法尼基化, 该法尼基化过程对病毒复制非常重要<sup>[29]</sup>。基因或者药理性抑制 HDV 大抗原的法尼基化过程可消除其与乙型肝炎病毒 (HBV) 表面抗原形成病毒样颗粒的能力<sup>[30]</sup>。对 HBV 共同感染的需求导致 HDV 感染是人类最严重的病毒性肝炎形式, 因此利用 FTI 控制疾病被认为是临床上非常重要的研究领域<sup>[31]</sup>。最终, 2014 年, 美国食品和药物监督管理局和欧洲委员会批准可以使用 FTI Lonafarnib 治疗 HDV 感染, 而且后续的临床试验也报告了其疗效<sup>[32]</sup>。

## 2.4 血液性恶性肿瘤

血液恶性肿瘤是由血液、骨髓和淋巴结异常引起的。据报道, 几种血液恶性肿瘤与 Ras 突变高度相关, 包括骨髓增生性疾病、急性髓细胞性白血病 (AML) 和骨髓增生异常综合征 (MDS)。已有研究证明 FTI 在临床上对治疗血液恶性肿瘤是有效的, 这解释了 Ras 突变与血液恶性肿瘤之间的关系<sup>[33]</sup>。2005 年, FTI BMS-214662 进入急性白血病和高危 MDS 的 I 期临床试验<sup>[34]</sup>。2013 年, 另一项 FTIR115777 也进入治疗 MDS 的临床试验中。因此, FTase 可作为新靶标用于血液恶性肿瘤治疗<sup>[35]</sup>。

## 2.5 神经性疾病

已有研究表明, FTase 在神经系统疾病如神经炎症疾病和帕金森病 (PD) 的发生发展过程中也非常重要。2002 年, Walters 等<sup>[36]</sup> 发现 FTI 不仅可以抑制通过中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 内皮细胞 (endothelial cell, EC) 单层的淋巴细胞迁

移, 还可能在小鼠自身免疫性脑脊髓炎的治疗中具有潜在的活性。通过 CNS EC 单层的淋巴细胞迁移由 CD54 和 T 细胞整合素之间的相互作用介导, 并且 CD54 的介导取决于 Rho 蛋白的功能, 而 Rho 蛋白需要被 FTase 法尼基化才能维持正常功能, 因此 FTI 可有效抑制淋巴细胞迁移。至于帕金森病, 包括鸟嘌呤核苷酸交换因子 (GEF)、RhoB、Rac1 和 PAK1 在内的 4 个成员都参与了诱导 PD 病理的途径, 并且通过 FTI 抑制其相应的信号转导途径可阻止神经元氧化应激引起的神经毒性。法尼基化对神经退行性疾病的影响越来越受到研究人员的关注<sup>[36]</sup>。2013 年, Cheng 等<sup>[37]</sup>研究表明, 法尼基化蛋白可能在阿尔茨海默病的发病机制中起重要作用。在阿尔茨海默病小鼠模型中, FTase 的杂合缺失可以减轻其神经病理特征, 同时挽救小鼠的空间学习与记忆等获得认知功能。总的来说, FTase 参与了神经疾病的发生过程, 神经疾病的相关研究应该考虑到这一方面。

## 2.6 哮喘

2018 年, Bratt 等<sup>[38]</sup>研究表明, 法尼基转移酶与哮喘等呼吸性疾病的发生也有联系。在 OVA 哮喘模型中, 使用 FTI-277 的 FTase 药理学拮抗作用抑制 Ras 法尼基化, 可进一步加重过敏性气道炎症和杯状细胞增生, 并使 AHR (airway hyper reactivity, 气道高反应性) 病征加重, 且这种加剧依赖 IL-13/STAT6/eotaxin 信号通路。因此, 抑制体内 Ras 法尼基化可促进 Th2 炎症和哮喘发病过程。

## 3 法尼基转移酶抑制剂的应用

代表性的 FTI 大致分为两类, 第一类 FTI 具有 FPP 的基本框架。例如, 2010 年报道了一系列具有丙二酸基 (Ta) 的新型 FPP 类似物, 这些 FPP 类似物与 FPP 竞争性结合 FTase, 被认为是新一类的 FTI。此外, 通过酸性取代基和肽基链连接的新的含咪唑衍生物也被合成为双底物 FTI, 这些双底物 FTI 比 FPP 具有更好的亲和力。第二类 FTI 是拟肽分子, 可以分成两组, 即巯基和非巯基 FTI。关于巯基 FTI, 如 L-739749, 一种选择性拟肽 FTI (对 FTase 的  $IC_{50} = 240 \text{ nmol/L}$  和对 GGTase-I 的  $100\,000 \text{ nmol/L}$ ), 在裸鼠中显示出有效的抗肿瘤活性<sup>[39]</sup>。除了传统的四肽类似物外, 研究人员还开发了多种巯基抑制剂, 如三肽 FTI。然而, 巯基可能会引起药物不良反应, 因此非巯基 FTI 设计时需要避免毒性<sup>[40]</sup>, 如今杂环已被广泛用于取代巯基以与结合位

点中的锌离子接触。根据药效团的结构, 非巯基 FTI 可分为 3 类。第一类具有不同的单环, 如用于实体瘤和淋巴瘤的 I 期临床试验中的 L-778123。L-778123 结合到 FTase 的 CAAX 肽位点并与其 CAAX 底物竞争。第二类以在 II 期试验中的 Tipifarnib 与在 III 期试验中的 BMS-214662 为代表, BMS-214662 由多种单环和双环组成。第三类最有代表性的抑制剂是洛尼非尼 (Lonafarnib)。Lonafarnib 是一种三环核心的新型 FTI, 在 Ras 依赖性和非依赖性恶性肿瘤中都有很好的抗肿瘤活性, 并已进入包括癌症、白血病和骨髓增生异常综合征等疾病的 III 期临床试验。

根据上述讨论不难发现, 药效团在抑制剂与 FTase 的结合中起重要作用。这些药效团通常通过丙烯酸酰胺、醛、乙二胺等连接。因此, 在设计有效的 FTI 时需要考虑到这些药效团。

## 4 总结

法尼基转移酶的研究及其抑制剂的应用对于了解蛋白质翻译后修饰的多样化具有重大意义, 但法尼基化修饰研究较少, 且其抑制剂多作用在肿瘤防治中, 对于法尼基化修饰在其他重大疾病中的研究仍很缺乏; 在蛋白质与胞膜锚定相关的生理活动中, 法尼基转移酶的作用还未被完全开发; 另外, 仍需寻找法尼基转移酶靶向蛋白并确定其功能。

### [参 考 文 献]

- [1] Simons K, Vaz WL. Model systems, lipid rafts, and cell membranes. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 2004, 33: 269-95
- [2] Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*, 1990, 343: 425-30
- [3] Yeganeh B, Wiechec E, Ande SR, et al. Targeting the mevalonate cascade as a new therapeutic approach in heart disease, cancer and pulmonary disease. *Pharmacol Ther*, 2014, 143: 87-110
- [4] Swanson KM, Hohl RJ. Anti-cancer therapy: targeting the mevalonate pathway. *Curr Cancer Drug Targets*, 2006, 6: 15-37
- [5] Shen M, Pan P, Li Y, et al. Farnesyltransferase and geranylgeranyltransferase I: structures, mechanism, inhibitors and molecular modeling. *Drug Discov Today*, 2015, 20: 267-76
- [6] Gao J, Liao J, Yang GY. CAAX-box protein, prenylation process and carcinogenesis. *Am J Transl Res*, 2009, 1: 312-25
- [7] Park HW, Boduluri SR, Moomaw JF, et al. Crystal structure of protein farnesyltransferase at 2.25 angstrom resolution. *Science*, 1997, 275: 1800-4

- [8] McTaggart SJ. Isoprenylated proteins. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63: 255-67
- [9] Kontani K, Tada M, Ogawa T, et al. Di-Ras, a distinct subgroup of ras family GTPases with unique biochemical properties. *J Biol Chem*, 2002, 277: 41070-8
- [10] Palsuledesai CC, Distefano MD. Protein prenylation: enzymes, therapeutics, and biotechnology applications. *ACS Chem Biol*, 2015, 10: 51-62
- [11] Liu M, Sjogren AK, Karlsson C, et al. Targeting the protein prenyltransferases efficiently reduces tumor development in mice with K-RAS-induced lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 6471-6
- [12] Berndt N, Hamilton AD, Sebt SM. Targeting protein prenylation for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11: 775-91
- [13] Ashar HR, James L, Gray K, et al. The farnesyl transferase inhibitor SCH 66336 induces a  $G_2 \rightarrow M$  or  $G_1$  pause in sensitive human tumor cell lines. *Exp Cell Res*, 2001, 262: 17-27
- [14] Crespo NC, Ohkanda J, Yen TJ, et al. The farnesyltransferase inhibitor, FTI-2153, blocks bipolar spindle formation and chromosome alignment and causes prometaphase accumulation during mitosis of human lung cancer cells. *J Biol Chem*, 2001, 276: 16161-7
- [15] Hussein D, Taylor SS. Farnesylation of Cenp-F is required for G2/M progression and degradation after mitosis. *J Cell Sci*, 2002, 115: 3403-14
- [16] Adam SA, Butin-Israeli V, Cleland MM, et al. Disruption of lamin B1 and lamin B2 processing and localization by farnesyltransferase inhibitors. *Nucleus*, 2013, 4: 142-50
- [17] Basso AD, Mirza A, Liu G, et al. The farnesyl transferase inhibitor (FTI) SCH66336 (lonafarnib) inhibits Rheb farnesylation and mTOR signaling. Role in FTI enhancement of taxane and tamoxifen anti-tumor activity. *J Biol Chem*, 2005, 280: 31101-8
- [18] Houde VP, Ritorto MS, Gourlay R, et al. Investigation of LKB1 Ser431 phosphorylation and Cys433 farnesylation using mouse knockin analysis reveals an unexpected role of prenylation in regulating AMPK activity. *Biochem J*, 2014, 458: 41-56
- [19] Sparano JA, Moulder S, Kazi A, et al. Targeted inhibition of farnesyltransferase in locally advanced breast cancer: a phase I and II trial of tipifarnib plus dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 3013-8
- [20] Johnson CW, Reid D, Parker JA, et al. The small GTPases K-Ras, N-Ras, and H-Ras have distinct biochemical properties determined by allosteric effects. *J Biol Chem*, 2017, 292: 12981-93
- [21] Goldman RD, Shumaker DK, Erdos MR, et al. Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 8963-8
- [22] Glynn MW, Glover TW. Incomplete processing of mutant lamin A in Hutchinson-Gilford progeria leads to nuclear abnormalities, which are reversed by farnesyltransferase inhibition. *Hum Mol Genet*, 2005, 14: 2959-69
- [23] Gordon LB, Kleinman ME, Miller DT, et al. Clinical trial of a farnesyltransferase inhibitor in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 16666-71
- [24] Leung GK, Schmidt WK, Bergo MO, et al. Biochemical studies of Zmpste24-deficient mice. *J Biol Chem*, 2001, 276: 29051-8
- [25] Chakrabarti D, Da Silva T, Barger J, et al. Protein farnesyltransferase and protein prenylation in *Plasmodium falciparum*. *J Biol Chem*, 2002, 277: 42066-73
- [26] Kohring K, Wiesner J, Altenkamper M, et al. Development of benzophenone-based farnesyltransferase inhibitors as novel antimalarials. *ChemMedChem*, 2008, 3: 1217-31
- [27] Nallan L, Bauer KD, Bendale P, et al. Protein farnesyltransferase inhibitors exhibit potent antimalarial activity. *J Med Chem*, 2005, 48: 3704-13
- [28] Hast MA, Fletcher S, Cummings CG, et al. Structural basis for binding and selectivity of antimalarial and anticancer ethylenediamine inhibitors to protein farnesyltransferase. *Chem Biol*, 2009, 16: 181-92
- [29] Otto JC, Casey PJ. The hepatitis delta virus large antigen is farnesylated both *in vitro* and in animal cells. *J Biol Chem*, 1996, 271: 4569-72
- [30] Bordier BB, Ohkanda J, Liu P, et al. *In vivo* antiviral efficacy of prenylation inhibitors against hepatitis delta virus. *J Clin Invest*, 2003, 112: 407-14
- [31] Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7: 31-40
- [32] Koh C, Canini L, Dahari H, et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15: 1167-74
- [33] Lancet JE, Karp JE. Farnesyltransferase inhibitors in hematologic malignancies: new horizons in therapy. *Blood*, 2003, 102: 3880-9
- [34] Papadimitrakopoulou V, Agelaki S, Tran HT, et al. Phase I study of the farnesyltransferase inhibitor BMS-214662 given weekly in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 4151-9
- [35] Kurzrock R, Kantarjian HM, Cortes JE, et al. Farnesyltransferase inhibitor R115777 in myelodysplastic syndrome: clinical and biologic activities in the phase 1 setting. *Blood*, 2003, 102: 4527-34
- [36] Walters CE, Pryce G, Hankey DJR, et al. Inhibition of Rho GTPases with protein prenyltransferase inhibitors prevents leukocyte recruitment to the central nervous system and attenuates clinical signs of disease in an animal model of multiple sclerosis. *J Immunol*, 2002, 168: 4087-94
- [37] Cheng S, Cao D, Hottman DA, et al. Farnesyltransferase haploinsufficiency reduces neuropathology and rescues cognitive function in a mouse model of Alzheimer disease. *J Biol Chem*, 2013, 288: 35952-60
- [38] Bratt JM, Chang KY, Rabowsky M, et al. Farnesyltransferase inhibition exacerbates eosinophilic inflammation and

- airway hyperreactivity in mice with experimental asthma: the complex roles of Ras GTPase and farnesylpyrophosphate in type 2 allergic inflammation. *J Immunol*, 2018, 200: 3840-56
- [39] Kohl NE, Wilson FR, Mosser SD, et al. Protein farnesyltransferase inhibitors block the growth of ras-dependent tumors in nude mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 9141-5
- [40] Lee HY, Sohn JH, Kwon BM. Development of tripeptidyl farnesyltransferase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12: 1599-602