

·综述·

短链脂肪酸受体 GPR43 的研究进展

刘鸿飞¹, 魏云林¹, 卢磊磊², 季秀玲^{1*}

(1. 昆明理工大学 生命科学与技术学院, 中国云南 昆明 650500; 2. 江苏大学 生命科学研究院, 中国江苏 镇江 212013)

摘要: 短链脂肪酸受体(G protein-coupled receptor 43, GPR43)属于 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCR)家族, 因其与脂肪和糖代谢相关, 在过去的 10 年中其研究日益受到重视。研究表明, GPR43 不仅可以通过参与调节食欲和胃肠肽的分泌来调节脂肪的分解与形成, 最终与代谢性疾病如肥胖、2 型糖尿病和心血管病的密切相关; 而且 GPR43 还参与调节人身体血脂浓度和炎症发生过程, 甚至还与细胞的癌变密切相关。GPR43 作为糖代谢、脂肪代谢的重要调节受体, 已经成为一个重要的药物筛选靶点。针对 GPR43 受体的研究现状进行了总结并对今后的应用研究进行了展望。

关键词: 短链脂肪酸; G 蛋白偶联受体(GPCR); 短链脂肪酸受体(GPR43)

中图分类号: Q955

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2014)06-0557-08

Advances in Short-chain Fatty Acid Receptor GPR43

LIU Hong-fei¹, WEI Yun-lin¹, LU Lei-lei², JI Xiu-ling^{1*}

(1. Faculty of Bioscience and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, Yunnan, China;

2. Institute of Life Science, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, Jiangsu, China)

Abstract: The short-chain fatty acid receptor G protein-coupled receptor 43 (GPR43) belongs to G-protein-coupled receptor (GPCR) family. It has been found to be associated with obesity and glucose/lipid metabolism, for which has drawn a huge attention in the past decade. Recent studies have shown that GPR43 mediate lipolysis and adipogenesis through the regulation of appetite and secretion of gastrointestinal peptide, and it is closely related to the incidence of metabolic diseases such as obesity, type II diabetes mellitus and cardiovascular disease. GPR43 has effects on regulating the concentration of human blood lipid and inflammation processes, even cellular cancerization as well. As an important modulator of glucose and lipid metabolism, GPR43 has become an important target for drug screening. The research status and the trend on applied study of GPR43 are reviewed.

Key words: short-chain fatty acid; G-protein-coupled receptor (GPCR); G protein-coupled receptor 43 (GPR43); research advance

(Life Science Research, 2014, 18(6): 557-564)

G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCR) 是一类具有 7 个螺旋跨膜结构的膜受体, 主要介导大多数的激素和神经传导引起的细胞应答, 此类受体是许多新药研发的重要靶点^[1]。绝大多数的 GPCRs 已去孤儿化, 即找到其相应的内源性配体。游离脂肪酸受体(FFAR)是 GPCRs 中最大

的一个家族, 其配体为游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)。根据游离脂肪酸碳链的长短, 可将其分为短链脂肪酸(1~6 个碳原子)、中链脂肪酸(7~12 个碳原子)和长链脂肪酸(大于 12 个碳原子), 它们在众多生理和病理过程中都是关键的信号分子, 并且除作为机体结构原料以及能量来源维持能量平

收稿日期: 2013-12-05; 修回日期: 2014-09-19

基金项目: 云南省后备人才基金项目(2009CI027)

作者简介: 刘鸿飞 (1986-), 男, 山西太原人, 硕士研究生, 主要从事细胞生物学研究, E-mail: lhf860818@126.com; * 通讯作者: 季秀玲 (1980-), 女, 内蒙古赤峰人, 昆明理工大学讲师, 博士, 主要从事微生物学研究, E-mail: jixiuling1023@126.com, Tel: 0871-65920148。

衡外,还可影响胃肠消化系统的各种功能。其中,短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFA)包括甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸和己酸,它们的作用涉及到影响结肠的血流量、水和电解质的摄取、通过释放 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)促进结肠蠕动和离子运输、影响肠道菌群以及调节机体免疫。此外,短链脂肪酸还可作为信号分子参与调节细胞的生长、分化、分泌和迁移,在机体营养调控和健康维持方面都有着重要作用^[2]。GPCRs 也是现代医学研究最多的治疗靶标之一,据估计约有半数现代药物都是以这些受体为靶标,全球年度交易额达 500 亿美元^[3]。

1 GPR43 与 GPR41 是重要的短链脂肪酸受体

GPR43 (G protein-coupled receptor 43)存在于脂肪组织、免疫细胞、肠胃环境等不同组织和细胞中,它被短链脂肪酸激活,根据其内源性配体也被称为 FFAR2^[4-8]。SCFA 主要是由小肠厌氧细菌在对淀粉和难消化纤维的发酵过程中产生。SCFA 是哺乳动物主要的能量来源,可为反刍动物和非反刍动物提供 70%和 5%~10%的能量^[5,9-12]。而各种短链脂肪酸对 GPR43 活性的强弱顺序依次为:丙酸(C3)≥乙酸(C2)=丁酸(C4)>戊酸(C5)>己酸(C6)=甲酸(C1);此外,这些脂肪酸也作用于同一家族的另一个受体 GPR41,顺序则为:戊酸(C5)=丙酸(C3)=丁酸(C4)>乙酸(C2)>甲酸(C1)^[4-6]。这一规律可用于区分 GPR41 和 GPR43,两受体间的氨基酸同源性仅为 43%。这两个受体都能偶联 Gi/o 诱导或抑制腺苷酸环化酶通路,但只有 GPR43 能偶联 Gq 诱导磷脂酶 C 通路的激活,增加细胞内钙离子水平^[4,5]。

GPR41 和 GPR43 有重叠的配体,又共享部分信号通路,所以存在相互干扰的现象^[13]。GPR41 在病理生理学中的功能已有较多报道^[14-16],在此将不予讨论。我们将主要阐述 GPR43 的研究进展。

2 GPR43 和脂代谢

GPR43 主要在小鼠白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT)中表达,在脂肪细胞中的表达水平要比血管基质细胞中高,在喂食高脂肪 (HF)食物后小鼠的脂肪组织中 GPR43 过表达^[17]。在 3T3-L1 前脂肪细胞分化过程中和过氧化物酶体增殖物受体 γ (peroxisome proliferator-activated recep-

torg, PPAR γ)激活时, GPR43 表达量均会增加。此外,乙酸和丙酸均能使已分化的细胞积累更多的脂肪,丙酸还能诱导 GPR43 和 PPAR γ 在分化过程中过表达。通过 RNA 干扰技术证明,在 3T3-L1 细胞中随着 GPR43 表达的抑制,PPAR- γ 2 和 aP2 的表达也会降低,最终导致细胞中脂肪的积累增加。因此 GPR43 及其配体在脂肪的合成中具有重要的作用^[17]。

在已分化的脂肪细胞中,乙酸和丙酸均能抑制脂肪的分解。但经 GPR43 siRNA 抑制或经基因敲除 GPR43 的小鼠脂肪细胞却不能对丙酸和乙酸的刺激作出应答,该结果表明 GPR43 的激活可直接抑制脂肪的降解^[17,18]。此外,分别对野生型和 GPR43 缺陷型小鼠注射乙酸,结果野生型小鼠血浆中游离脂肪酸含量明显减少,而缺陷型小鼠则没有变化,明确了乙酸是通过激活 GPR43 而在体内发挥抗脂肪降解作用的^[18]。

喂食高脂饲料会导致小鼠皮下脂肪组织 (subcutaneous adipose tissue, SAT) 中 GPR43 过度表达,同时还导致几个 PPAR γ 靶基因的过度表达,从而证明高脂肪饮食可诱导激活 PPAR γ 。有趣的是,通过补充菊粉类果聚糖 (inulintype fructans, ITF)益生菌就能减少脂肪细胞的大小和其中的脂肪量,同时 GPR43 和 PPAR γ 靶基因的表达也会下调。而 ITF 益生菌对 PPAR γ 活性的抑制作用应该是通过肠道菌群来调节的,这一发现可能有助于用来减肥^[19]。为了阐明 PPAR γ 的激活和 GPR43 表达间的关系,研究人员用不同活性 PPAR γ 的调节剂对小鼠皮下脂肪中培育出的外植体进行了实验,研究表明 PPAR γ 激动剂均可导致 GPR43 和 aP2 (结合蛋白)的过表达,而 PPAR γ 拮抗剂的作用则正好相反^[19]。

Bjursell 利用 GPR43 基因敲除小鼠研究了高脂饲料对能量、葡萄糖和脂质代谢的影响^[20]。研究证明在经过 25~30 周的高脂饮食后, GPR43 基因缺失的小鼠表现出体重和脂肪量减少,而食物摄入量反而增加。在这些小鼠的白色脂肪组织中葡萄糖的摄入受到控制,小鼠的血脂、甘油三酯以及巨噬细胞含量均有所减少^[20]。遗憾的是这些现象也许并不会在人类身上发生^[21]。研究表明,人的 PPAR γ 激动剂也不会影响 GPR43 在人类前脂肪细胞中的表达,虽然结合蛋白(aP2)的表达会显著增加。而且鼠 GPR43 的激动剂(乙酸、丙酸、苯基乙酰胺衍生物)也无法诱导人的前体脂肪细胞分

化。在比较了肥胖患者和正常对象后,发现二者的 GPR43 表达量是相似的,并且与 α P2 的表达无关。但在研究中却发现人的 GPR43 表达程度与肿瘤坏死因子 α 的表达呈正相关^[21]。

短链脂肪酸能刺激小鼠白色脂肪细胞分泌瘦素(一种抑制食欲的激素),一些研究表明 GPR41 可以调节这一作用^[22],但另一些研究认为这个作用实际是受 GPR43 的调控^[23]。对于这样一些观点,仍需进一步开发特异性更好的药理学模型来进行验证。

3 GPR43 和肠道功能

短链脂肪酸主要由在肠道中的细菌发酵而来,不仅可以在肠道内(如丁酸)被其他器官作为营养物质吸收和利用,同时它们还能调节胃肠道对脂肪的代谢^[24]。GPR43 在整个肠道的细胞中均有表达,一些研究表明某些短链脂肪酸的作用主要依赖与 GPR43 的结合。酪酪肽(peptide YY, PYY)可由短链脂肪酸诱导后在血液中释放,它在肠道内的分泌能够抑制上胃肠道的蠕动^[25]。因此,短链脂肪酸能通过激活 GPR43 来刺激 L 细胞释放 PYY,从而减弱肠胃运动,在人类结肠分泌 L 细胞中也发现有 GPR43 的表达^[26]。Karakiet 提出短链脂肪酸能激活肥大细胞中的 GPR43 来释放 5-羟色胺(5-HT),从而对结肠的蠕动和分泌发挥作用^[24, 27]。GPR43 在整个大鼠的胃肠道中都有表达,在食道和胃中的表达水平最低,在结肠中最高^[28]。

胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 也是肠内分泌型 L 细胞释放的胃肠激素,能控制肠功能和葡萄糖代谢^[29]。给人和动物注射 SCFA 可导致血浆中 GLP-1 的释放^[30],研究表明人和大鼠的 GPR43 和 GLP-1 存在共定位现象^[31]。在啮齿类动物中,补充发酵的碳水化合物能增加 GLP-1 的分泌和近端结肠 GPR43/GLP-1 阳性细胞的密度^[31, 32]。膳食纤维经细菌发酵后,结肠能产生更多的短链脂肪酸,从而通过激活细胞中的 GPR43 来增加 GLP-1 的分泌。这个结论近期已被 Tolhurst 等利用 GPR43 基因敲除的小鼠实验所证实^[33]。

在无菌小鼠上的实验表明肠道微生物菌群的组成与肠道自由脂肪酸受体的表达量有关,无菌小鼠肥胖增加与 GPR41 和 GPR43 在远端小肠的表达降低相对应^[34]。与常规小鼠相比,肥胖的无菌小鼠肠道中 GPR43、GPR41 的表达量,以及 PYY 和 GLP-1 的含量都明显降低,其中 GPR43 和 GPR41 的表达量分别减少了 10%和 70%^[35]。

Kimura 等证明 GPR43 缺失的小鼠在正常饮食条件下会肥胖,而对于 GPR43 过表达的小鼠,即使喂食高脂肪的食物也不会发生肥胖^[36]。在脂肪细胞中短链脂肪酸可诱导激活 GPR43,从而抑制脂肪的积累,而对于其他组织,则可抑制能促进脂质和葡萄糖代谢的胰岛素的分泌^[36]。所有这些研究都证明 GPR43 是一个膳食过剩的能量传感器,可以控制身体能量的利用率,使代谢环境保持稳定。

总之,这些小鼠肠道的实验已经表明肠道微生物菌群可通过影响肠道内短链脂肪酸受体的表达和肠肽的分泌来调节脂肪的代谢,但因人的肠道微生物差异很大,其机制的阐明尚需进一步的研究。

4 GPR43 和炎症

短链脂肪酸也能参与调节促炎和抗炎介质的产生^[37, 38]。例如,短链脂肪酸能诱导前列腺素 E2 的产生,而且这个过程可以被百日咳毒素抑制,表明该过程有 G 蛋白介导的信号系统的参与^[18, 37, 39]。

Maslowski 等证明了由乙酸激活 GPR43 后引起结肠炎的相关炎症应答。在急性和慢性肠炎、关节炎和哮喘病例中, GPR43 基因敲除小鼠无法消除炎症,甚至还会不断加重。这可能与免疫细胞的聚积有关^[8]。Sina 等报道,在 GPR43 基因敲除的小鼠急性结肠炎模型中,虽然免疫应答较弱,炎症反应较轻,但是其死亡率更高。而在慢性结肠炎模型中, GPR43 的缺失导致结肠炎症减轻,却没有任何败血症和致死征兆。因此肠道免疫细胞具有双向调节作用,对急性细菌入侵有很好的保护作用,但对慢性炎症的消除却不利^[39]。

研究还发现 GPR43 在中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和单核细胞中高表达,这些免疫细胞在各种炎症性疾病的病理生理机制中均非常重要^[40]。在小鼠中已证明短链脂肪酸诱导激活的 GPR43 参与了中性粒细胞的趋化作用^[8, 41],但其机制仍不清楚。而比利时 Galapagos 公司的 GLPG0974 口服小分子 GPR43 抑制剂被发现可以抑制中性粒细胞的迁移,这一结果也间接证明了 GPR43 能参与中性粒细胞的趋化作用。当抵抗炎症时,短链脂肪酸通过激活 GPR43 来补充中性粒细胞,这种作用特别有助于阐明 GPR43 和 SCFA 调节炎症的机制。多项研究的结果显示,不同类型的免疫细胞对同一短链脂肪酸能产生不同的分子免疫应答^[37, 41]。这可能与这些细

胞在炎症反应中所担负的作用一致^[37]。因此, GPR43 不同的下游分子通路仍值得进一步研究。

在结肠炎、肥胖、糖尿病、白血病等小鼠模型中, 喂食 ITF 益生元后均能够控制炎症的发生^[42-45]。人们推测这种益生元应该是通过对 GPR43 的抑制来发挥抗炎作用的, 但这样的结论还有待更多的实验来证实。

5 GPR43 和肌肉代谢

GPR43 可以通过调节机体的炎症反应、胃肠肽的释放和脂肪的合成与分解来调节骨骼肌和心

肌的代谢功能。有证据支持 PYY、GLP-1、5-HT 的增加, 可增强对胰岛素的敏感性、肌肉对葡萄糖的摄取和脂肪酸的氧化。已知细胞脂肪代谢调节因子, 如瘦素、脂联素能促进胰岛细胞对胰岛素的敏感性, 也能促进这些组织中脂肪酸的氧化分解^[46-52]。在肥胖的糖尿病小鼠模型中, 脂联素的使用可以减缓心肌肥大倾向, 还能提高其肌细胞的收缩能力^[53, 54]。但在这些过程中 GPR43 是如何起作用的, 尚有待进一步的研究。图 1 总结了 GPR43 可能直接或间接地调节这些组织营养代谢的机制^[55]。

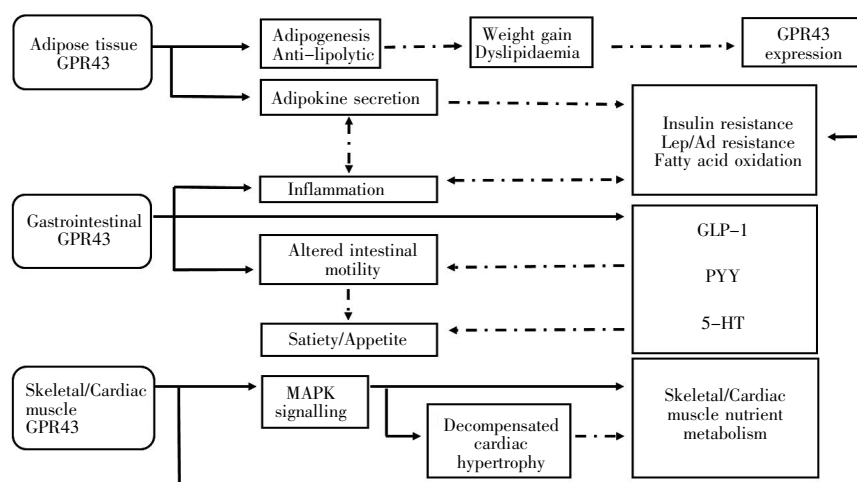


图 1 GPR43 调节体内代谢平衡的相互作用^[55]

实线表示直接作用, 虚线表示间接或次级作用。5-HT: 5-羟色胺; Ad: 脂联素; GLP-1: 胰高血糖素样肽 1; Lep: 瘦素; MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; PYY: 酪酪肽。

Fig.1 Proposed interplay of GPR43-mediated effects on metabolic homeostasis

The solid line represents a direct effect and the dashed line represents a secondary or indirect effect. 5-HT: 5-hydroxytryptamine; Ad: adiponectin; GLP-1: glucagon-like peptide 1; Lep: leptin; MAPK: mitogen activated protein kinase; PYY: peptide YY.

6 GPR43 和癌症

已有研究表明肠道菌群对结肠癌的发生和发展过程均有影响^[56]。肠道菌群发酵产生的如丁酸和其他短链脂肪酸能够影响细胞周期, 抑制细胞的增殖, 诱导分化和细胞死亡^[57]。Hatanaka 等发现在致瘤裸鼠 NIH3T3 细胞中 GPR43 过表达, 因此他们提出 GPR43 可能是一个致癌基因, 在胃癌和结肠癌中也发现类似的结果^[58]。相反, Tang 等则认为 GPR43 是一种肿瘤抑制基因, 因为在人的结肠癌样本细胞系中 GPR43 的表达没有增加反而是减少了, 并且在结肠癌细胞系中重新导入 GPR43 后会使癌细胞凋亡或使细胞周期停滞, 在他们所建立的人类结肠癌细胞系中, 只有九分之一的细胞系检测到 GPR43 的转录^[59]。在经 GPR43 转染

的结肠癌细胞系 HCT8 中, 由丙酸和丁酸引起的抗肿瘤细胞增殖作用则更显著^[59]。

Bindels 最近的证据表明, 短链脂肪酸通过激活 GPR43 来抗癌细胞增殖的作用并不仅仅限于胃肠道细胞。经 ITF 益生元处理的白血病小鼠, 在乙酸和丁酸水平不变的情况下, 伴随着门静脉中丙酸水平的增加, 白血病细胞的增殖会受到抑制^[44]。此外, 由苯乙酰胺衍生物激活 GPR43 后也能抑制人和小鼠白血病细胞的增殖^[44]。在体外实验中, 丙酸可以通过调节 cAMP 水平来抑制白血病细胞的增殖, 该过程显然涉及到 G 蛋白偶联受体途径。但是 GPR43 在其他癌症中的表达水平尚有待研究。

7 GPR43 作为药物筛选新靶点的挑战

短链脂肪酸能通过不同的信号通路发挥各项

功能。无论是开发和研究 GPR43 的激动剂还是拮抗剂都需要阐明短链脂肪酸结合 GPR43 后的激活和调节机理。但目前 GPR43 作为一个重要的受体其药理学研究尚存在以下缺陷: 第一, 短链脂肪酸效能低下, 反应浓度甚至需达到毫摩尔数量级; 第二, 因为小鼠 GPR41 的表达也会干扰 GPR43 的效应, 因此即使采用 GPR43 基因敲除小鼠也可能无法建立理想的动物模型^[20, 33, 41, 57], 这种现状给以 GPR43 作为靶点的新药筛选带来了挑战。

从内源性和人工合成配体中筛选 GPR43 高特异性调节剂, 需要同时比较这些配体与 GPR43 和 GPR41 结合的特异性。通过对 hGPR43 和 hGPR41 的比较表明, 两个受体中的两个精氨酸和一个组氨酸为重要的配体识别位点^[16, 60, 61]。hGPR41 和 hGPR43 与内源性配体结合位点的选择主要由 3 个氨基酸(E166, L183 和 C184)所决定, 这一发现已经被用于开发小羧酸与受体结合的构效关系分析^[62]。

Schmidt 等研究了包含额外支链、不饱和和环状尾的小羧酸作为配体的可能, 研究证明 SP 或 SP2 杂化的 α 碳化合物优先激活 hGPR43, 而 SP3 杂化的 α 碳化合物则选择性地优先结合 hGPR41。这些小分子化合物比丙酸和乙酸具有更好的选择性(表 1), 但活力并不高, 还有待进一步改进^[62]。


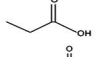
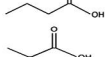
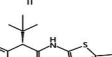
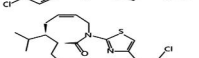
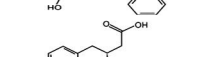
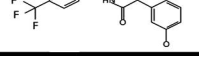
Lee 等通过高通量筛选技术鉴定出苯乙酰胺 1 和 2 是 GPR43 的有效合成配体, 二者都对

GPR43 具有选择特异性, 可通过 $G_{\alpha i}$ 途径抑制脂肪在脂肪细胞中的降解。GPR43 还可以通过监控肠道膳食纤维代谢, 调节食欲, 以及 SCFA 对瘦素分泌的调节作用来参与机体能量与体重的调节, 同时还是肠道炎症状态下招募嗜中性粒细胞所必需的, 因此可作为筛选和开发调节机体代谢紊乱新药的靶点。这些人工合成的内源性配体都具有不重叠的结合位点^[63]。两年后, 该团队报告了一系列基于这两个重要分子的 GPR43 激动剂及最优化的药代动力学特性^[64](表 1)。重要的是, 这些人工合成的内源性配体也许采用了不同的途径来激活细胞内的信号通路^[44, 62, 63]。这些苯乙酰胺衍生物同样作用于 $G_{\alpha i}$ -cAMP 和 $G_{\alpha q}$ -PLC 途径, 而丙酸和乙酸则主要对 $G_{\alpha i}$ -cAMP 起作用, 其强度比 $G_{\alpha q}$ -PLC 途径有效^[63]。最近, 比利时 Euroscreen 公司已经申报了一系列有关 GPR43 激动剂化合物的专利^[65], 引起了人们的关注(表 1)。

只能由内源性配体激活的重组受体(receptor activated solely by synthetic ligands, RASSL) 为这类受体功能的研究提供了一个非常好的工具。而 RASSL 的转基因动物则更有利于对 GPR43 在活体内作用机制进行研究^[66]。但作为潜在的新药化合物, 这些 GPR43 调节剂或激动剂在效率、亲和力和药代动力学特性方面都还远远达不到新药的要求, 仍需要进一步的改善, 它们的安全性也还需要进

表 1 各种 GPR43 生理的与合成的配体结构^[13]

Table 1 Structure of physiological and synthetic ligands of G-protein-coupled receptor 43 (GPR43)^[13]

Name of ligand	Category	Structure	pEC ₅₀ /pIC ₅₀
Acetate	Physiologic agonist		pEC ₅₀ =3.36
Propionate	Physiologic agonist		pEC ₅₀ =3.54
Butyrate	Physiologic agonist		pEC ₅₀ =3.43
2-methylacrylic acid	Orthosteric agonist		pEC ₅₀ =3.79
Compound 58	Allosteric agonist		pIC ₅₀ =6.15
Compound 34	Agonist		pEC ₅₀ =7.68
Compound 4 /CATPB	Inverse agonist		pIC ₅₀ =7.10

注: CATPB: 4-chloro- α -(1-methyl ethyl)-N-2-thiazolyl-benzeneacetamide; pEC₅₀: 半数有效浓度; pIC₅₀: 半数抑制浓度。

Notes: CATPB (4-chloro- α -(1-methyl ethyl)-N-2-thiazolyl-benzeneacetamide); pEC₅₀: The negative logarithm of the half-maximal effective concentration; pIC₅₀: The negative logarithm of the half-maximal inhibitory concentration.

一步的检测^[67]。

8 结论

已有越来越多的研究表明 GPR43 参与了调节肥胖、肠胃活动、肌肉代谢、炎症甚至癌症的发生和发展过程,具有成为上述疾病药物开发的重要靶点的极大潜力。但遗憾的是,对 GPR43 的研究远远还不够,尤其人体内数据较为匮乏,而且一些已有的结果又与其他的动物实验结果有所矛盾。因此对 GPR43 功能的研究仍然任重而道远。

目前我们绝大部分关于 GPR43 的认识是通过基因敲除小鼠的实验来获得的。但在这样的动物模型也会受到其他一些短链脂肪酸受体如 GPR41 的影响,因此在采用这种模型作结论时必须谨慎。此外,调节剂的选择特异性也必须进一步提高,防止作用于其他受体,影响结果,甚至可能对人体有害。因此,进一步开发新的药理学研究工具,对于确定 GPR43 的性质和功能至关重要。

肠道菌群会对宿主的代谢和免疫产生很大影响,GPR43 作为肠源性代谢产物受体,这一发现对解释这些相互作用提供了可能。事实上一些制药公司已经开始了 GPR43 靶向药物的研发,包括美国 Amgen 公司的变构激动剂,比利时 Euroscreen 公司的内源性激动剂和抑制剂,比利时 Galapagos 公司的小分子抑制剂。其中比利时 Galapagos 公司未公开结构的专利 GLPG0974 已进入临床 I 期研究。但是,对于采用何种调节方式最有益于治疗这一问题目前仍有争议。此外,GPR43 的激动剂或调节剂的生物安全性也没能完全确认,所以短时间内投入大量的资金和人员可能存在着较高的风险。

参考文献(References):

- [1] SHOICHET B K, KOBILKA B K. Structure-based drug screening for G-protein-coupled receptors[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2012, 33(5): 268-272.
- [2] 冯泽猛,伍力,张珍珍,等. 脂肪酸为结合配体的 GPCRs 的研究进展[J]. *世界华人消化杂志(FENG Ze-meng, WU Li, ZHANG Zhen-zhen, et al. Progress in the understanding of GPCRs for free fatty acids[J]. World Chinese Journal of Digestology)*, 2011, 19(8): 820-826.
- [3] LUNDSTROM K. Latest development in drug discovery on G protein-coupled receptors[J]. *Current Protein & Peptide Science*, 2006, 7(5): 465-470.
- [4] BROWN A J, GOLDSWORTHY S M, BARNES A A, et al. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(13): 11312-11319.
- [5] LE POUL E, LOISON C, STRUYF S, et al. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(28): 25481-25489.
- [6] NILSSON N E, KOTARSKY K, OWMAN C, et al. Identification of a free fatty acid receptor, FFA2R, expressed on leukocytes and activated by short-chain fatty acids[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2003, 303(4): 1047-1052.
- [7] STODDART L A, SMITH N J, MILLIGAN G. International Union of Pharmacology. LXXI. Free fatty acid receptors FFA1, -2, and -3: pharmacology and pathophysiological functions[J]. *Pharmacological Reviews*, 2008, 60(4): 405-417.
- [8] MASLOWSKI K M, VIEIRA A T, NG A, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43[J]. *Nature*, 2009, 461(7268): 1282-1286.
- [9] BARTOOV-SHIFMAN R, RIDNER G, BAHAR K, et al. Regulation of the gene encoding GPR40, a fatty acid receptor expressed selectively in pancreatic beta cells[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(32): 23561-23571.
- [10] GLICK E, LESHKOWITZ D, WALKER M D. Transcription factor BETA2 acts cooperatively with E2A and PDX1 to activate the insulin gene promoter[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275(3): 2199-2204.
- [11] NAYA F J, HUANG H P, QIU Y, et al. Diabetes, defective pancreatic morphogenesis, and abnormal enteroendocrine differentiation in BETA2/neuroD-deficient mice[J]. *Genes & Development*, 1997, 11(18): 2323-2334.
- [12] STEWART G, HIRA T, HIGGINS A, et al. Mouse GPR40 heterologously expressed in *Xenopus* oocytes is activated by short-, medium-, and long-chain fatty acids[J]. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 2006, 290(3): 785-792.
- [13] BINDELS L B, DEWULF E M, DELZENNE N M. GPR43/FFA2: physiopathological relevance and therapeutic prospects[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2013, 34(4): 226-232.
- [14] TALUKDAR S, OLEFSKY J M, OSBORN O. Targeting GPR120 and other fatty acid-sensing GPCRs ameliorates insulin resistance and inflammatory diseases[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2011, 32(9): 543-550.
- [15] BLAD C C, TANG C, OFFERMANN S. G protein-coupled receptors for energy metabolites as new therapeutic targets[J]. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 2012, 11(8): 603-619.
- [16] ULVEN T. Short-chain free fatty acid receptors FFA2/GPR43 and FFA3/GPR41 as new potential therapeutic targets[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2012, 3(10): 111-120.
- [17] HONG Y H, NISHIMURA Y, HISHIKAWA D, et al. Acetate and propionate short chain fatty acids stimulate adipogenesis via GPCR43[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(12): 5092-5099.
- [18] GE H, LI X, WEISZMANN J, et al. Activation of G protein-coupled receptor 43 in adipocytes leads to inhibition of lipolysis and suppression of plasma free fatty acids[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(9): 4519-4526.
- [19] DEWULF E M, CANI P D, NEYRINCK A M, et al. Inulin-type fructans with prebiotic properties counteract GPR43 overexpression and PPARgamma-related adipogenesis in the white adipose tissue of high-fat diet-fed mice[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2011, 22(8): 712-722.
- [20] BJURSELL M, ADMYRE T, GORANSSON M, et al. Improved glucose control and reduced body fat mass in free fatty acid receptor 2-deficient mice fed a high-fat diet[J]. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 2011, 300(1): 211-220.
- [21] DEWULF E M, GE Q, BINDELS L B, et al. Evaluation of the relationship between GPR43 and adiposity in human[J]. *Nutrition & Metabolism*, 2013, 10(1): 11.
- [22] XIONG Y, MIYAMOTO N, SHIBATA K, et al. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2004, 101(4): 1045-1050.

- [23] ZAIBI M S, STOCKER C J, O' DOWD J, *et al.* Roles of GPR41 and GPR43 in leptin secretory responses of murine adipocytes to short chain fatty acids[J]. *FEBS Letters*, 2010, 584 (11): 2381–2386.
- [24] TAZOE H, OTOMO Y, KAJI I, *et al.* Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions[J]. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2008, 59 (Suppl 2): 251–262.
- [25] DARZI J, FROST G S, ROBERTSON M D. Do SCFA have a role in appetite regulation?[J]. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 2011, 70(1): 119–128.
- [26] KARAKI S, TAZOE H, HAYASHI H, *et al.* Expression of the short-chain fatty acid receptor, GPR43, in the human colon[J]. *Journal of Molecular Histology*, 2008, 39(2): 135–142.
- [27] KARAKI S, MITSUI R, HAYASHI H, *et al.* Short-chain fatty acid receptor, GPR43, is expressed by enteroendocrine cells and mucosal mast cells in rat intestine[J]. *Cell and Tissue Research*, 2006, 324(3): 353–360.
- [28] DASS N B, JOHN A K, BASSIL A K, *et al.* The relationship between the effects of short-chain fatty acids on intestinal motility *in vitro* and GPR43 receptor activation[J]. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 2007, 19(1): 66–74.
- [29] DONNELLY D. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2012, 166(1): 27–41.
- [30] FREELAND K R, WOLEVER T M. Acute effects of intravenous and rectal acetate on glucagon-like peptide-1, peptide YY, ghrelin, adiponectin and tumour necrosis factor- α [J]. *The British Journal of Nutrition*, 2010, 103(3): 460–466.
- [31] KAJI I, KARAKI S, TANAKA R, *et al.* Density distribution of free fatty acid receptor 2 (FFA2)-expressing and GLP-1-producing enteroendocrine L cells in human and rat lower intestine, and increased cell numbers after ingestion of fructo-oligosaccharide[J]. *Journal of Molecular Histology*, 2011, 42(1): 27–38.
- [32] DELZENNE N M, CANI P D. Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition[J]. *Annual Review of Nutrition*, 2011, 31(8): 15–31.
- [33] TOLHURST G, HEFFRON H, LAM Y S, *et al.* Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2[J]. *Diabetes*, 2012, 61(2): 364–371.
- [34] SAMUEL B S, SHAITO A, MOTOIKE T, *et al.* Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2008, 105(43): 16767–16772.
- [35] DUCA F A, SWARTZ T D, SAKAR Y, *et al.* Increased oral detection, but decreased intestinal signaling for fats in mice lacking gut microbiota[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39748.
- [36] KIMURA I, OZAWA K, INOUE D, *et al.* The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43[J]. *Nature Communications*, 2013, 4(5): 1829.
- [37] COX M A, JACKSON J, STANTON M, *et al.* Short-chain fatty acids act as antiinflammatory mediators by regulating prostaglandin E (2) and cytokines [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2009, 15(44): 5549–5557.
- [38] VINOLO M A, RODRIGUES H G, NACHBAR R T, *et al.* Regulation of inflammation by short chain fatty acids[J]. *Nutrients*, 2011, 3(10): 858–876.
- [39] SINA C, GAVRILOVA O, FORSTER M, *et al.* G protein-coupled receptor 43 is essential for neutrophil recruitment during intestinal inflammation[J]. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 2009, 183(11): 7514–7522.
- [40] KIM S, KIM Y M, KWAK Y S. A novel therapeutic target, GPR43; where it stands in drug discovery[J]. *Archives of Pharmacological Research*, 2012, 35(9): 1505–1509.
- [41] VINOLO M A, FERGUSON G J, KULKARNI S, *et al.* SCFAs induce mouse neutrophil chemotaxis through the GPR43 receptor[J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e21205.
- [42] CANI P D, NEYRINCK A M, FAVA F, *et al.* Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(11): 2374–2383.
- [43] CANI P D, POSSEMIERS S, van de WIELE T, *et al.* Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability[J]. *Gut*, 2009, 58(8): 1091–1103.
- [44] BINDELS L B, PORPORATO P, DEWULF E M, *et al.* Gut microbiota-derived propionate reduces cancer cell proliferation in the liver[J]. *British Journal of Cancer*, 2012, 107(8): 1337–1344.
- [45] KOLEVA P T, VALCHEVA R S, SUN X, *et al.* Inulin and fructo-oligosaccharides have divergent effects on colitis and commensal microbiota in HLA-B27 transgenic rats[J]. *The British Journal of Nutrition*, 2012, 108(9): 1633–1643.
- [46] DYCK D J, HEIGENHAUSER G J, BRUCE C R. The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity[J]. *Acta Physiologica (Oxford, England)*, 2006, 186(1): 5–16.
- [47] YOON M J, LEE G Y, CHUNG J J, *et al.* Adiponectin increases fatty acid oxidation in skeletal muscle cells by sequential activation of AMP-activated protein kinase, p38 mitogen-activated protein kinase, and peroxisome proliferator-activated receptor α [J]. *Diabetes*, 2006, 55(9): 2562–2570.
- [48] PALANIVEL R, FANG X, PARK M, *et al.* Globular and full-length forms of adiponectin mediate specific changes in glucose and fatty acid uptake and metabolism in cardiomyocytes[J]. *Cardiovascular Research*, 2007, 75(1): 148–157.
- [49] AKASAKA Y, TSUNODA M, IDE T, *et al.* Chronic leptin treatment stimulates lipid oxidation in immortalized and primary mouse skeletal muscle cells[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2009, 1791(2): 103–109.
- [50] ROMAN E A, REIS D, ROMANATTO T, *et al.* Central leptin action improves skeletal muscle AKT, AMPK, and PGC1 α activation by hypothalamic PI3K-dependent mechanism[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2010, 314(1): 62–69.
- [51] DONAHOO W T, STOB N R, AMMON S, *et al.* Leptin increases skeletal muscle lipoprotein lipase and postprandial lipid metabolism in mice[J]. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2011, 60(3): 438–443.
- [52] MCAINCH A J, STEINBERG G R, MOLLICA J, *et al.* Leptin stimulation of COXIV is impaired in obese skeletal muscle myotubes[J]. *Obesity Research & Clinical Practice*, 2007, 1(1): 53–60.
- [53] FUJIOKA D, KAWABATA K, SAITO Y, *et al.* Role of adiponectin receptors in endothelin-induced cellular hypertrophy in cultured cardiomyocytes and their expression in farmed heart. *American journal of physiology [J]. Heart and Circulatory Physiology*, 2006, 290(6): H2409–2416.
- [54] DONG F, REN J. Adiponectin improves cardiomyocyte contractile function in db/db diabetic obese mice[J]. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 2009, 17(2): 262–268.
- [55] CORNALL L M, MATHAI M L, HRYCIW D H, *et al.* The therapeutic potential of GPR43: a novel role in modulating metabolic health[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2013, 70(6): 4759–4770.
- [56] ROWLAND I R. The role of the gastrointestinal microbiota in colorectal cancer[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2009, 15 (13): 1524–1527.
- [57] SIAVOSHIAN S, SEGAIN J P, KORNPORST M, *et al.* Butyrate and trichostatin A effects on the proliferation/differentiation of human intestinal epithelial cells: induction of cyclin D3 and p21 expression[J]. *Gut*, 2000, 46(4): 507–514.
- [58] HATANAKA H, TSUKUI M, TAKADA S, *et al.* Identification

- of transforming activity of free fatty acid receptor 2 by retroviral expression screening[J]. *Cancer Science*, 2010, 101(1): 54–59.
- [59] TANG Y, CHEN Y, JIANG H, *et al.* G-protein-coupled receptor for short-chain fatty acids suppresses colon cancer[J]. *International Journal of Cancer*, 2011, 128(4): 847–856.
- [60] STODDART L A, SMITH N J, JENKINS L, *et al.* Conserved polar residues in transmembrane domains V, VI, and VII of free fatty acid receptor 2 and free fatty acid receptor 3 are required for the binding and function of short chain fatty acids[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283 (47): 32913–32924.
- [61] SWAMINATH G, JAECKEL P, GUO Q, *et al.* Allosteric rescuing of loss-of-function FFAR2 mutations[J]. *FEBS Letters*, 2010, 584(19): 4208–4214.
- [62] SCHMIDT J, SMITH N J, CHRISTIANSEN E, *et al.* Selective orthosteric free fatty acid receptor 2 (FFA2) agonists: identification of the structural and chemical requirements for selective activation of FFA2 versus FFA3 [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(12): 10628–10640.
- [63] LEE T, SCHWANDNER R, SWAMINATH G, *et al.* Identification and functional characterization of allosteric agonists for the G protein-coupled receptor FFA2[J]. *Molecular Pharmacology*, 2008, 74(6): 1599–1609.
- [64] WANG Y, JIAO X, KAYSER F, *et al.* The first synthetic agonists of FFA2: Discovery and SAR of phenylacetamides as allosteric modulators[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2010, 20(2): 493–498.
- [65] HOVEYDA H. Novel compounds, method for use them and pharmaceutical composition containing them[P]. WO2011151436, 2011–06–03.
- [66] HUDSON B D, CHRISTIANSEN E, TIKHONOVA I G, *et al.* Chemically engineering ligand selectivity at the free fatty acid receptor 2 based on pharmacological variation between species orthologs[J]. *Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2012, 26(12): 4951–4965.
- [67] HUDSON B D, SMITH N J, MILLIGAN G. Experimental challenges to targeting poorly characterized GPCRs: uncovering the therapeutic potential for free fatty acid receptors[J]. *Advances in Pharmacology*, 2011, 62(10): 175–218.

(上接第 542 页)

- [14] CHIGITA S, SUGIURA T, ABE M, *et al.* CD82 inhibits canonical Wnt signalling by controlling the cellular distribution of β -catenin in carcinoma cells[J]. *International Journal of Oncology*, 2012, 41(6): 2021–2018.
- [15] HE Z, LI H, ZUO S, *et al.* Transduction of Wnt11 promotes mesenchymal stem cell transdifferentiation into cardiac phenotypes[J]. *Stem Cells and Development*, 2011, 20(10): 1771–1778.
- [16] ANGERS S, MOON R T. Proximal events in Wnt signal transduction[J]. *Nature Review Molecular Cell Biology*, 2009, 10(7): 468–477.
- [17] MACDONALD B T, TAMAI K, HE X. Wnt/ β -catenin signaling components, mechanisms, and diseases[J]. *Developmental Cell*, 2009, 17(1): 9–26.
- [18] FANG M, LI J, BLAUWKAPM T, *et al.* C-terminal-binding protein directly activates and represses Wnt transcriptional targets in *Drosophila*[J]. *The EMBO Journal*, 2006, 25(12): 2735–2745.
- [19] SEMENOV M V, HABAS R, MACDONALD B T, *et al.* Snap shot: noncanonical Wnt signaling pathways[J]. *Cell*, 2007, 131(7): 1378.
- [20] DE A. Wnt/ Ca^{2+} signaling pathway: a brief overview[J]. *Acta Biochimica Et Biophysica Sinica*, 2011, 43(10): 745–756.
- [21] KUHL M, SHELDHAHL L C, PARK M, *et al.* The Wnt/ Ca^{2+} pathway: a new vertebrate Wnt signaling pathway takes shape[J]. *Trends in Genetics*, 2000, 16(7): 279–283.
- [22] KATO M. WNT/PCP signaling pathway and human cancer (review)[J]. *Oncology Reports*, 2005, 14(6): 1583–1588.
- [23] WANG Y. Wnt/Planar cellpolarity signaling: A new paradigm for cancer therapy[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2009, 8(8): 2103–2109.
- [24] 王震凯. Wnt 信号转导通路在肿瘤中的研究进展[J]. *医学研究学报(WANG Zhen-kai. Update of the Wnt signaling pathway in tumor[J]. Journal of Medical Postgraduate)*, 2007, 20(12): 1294–1297, 1301.
- [25] SAMUEL L J, LATINKIC B V. Early activation of FGF and nodal pathways mediates cardiac specification independently of Wnt/ β -catenin signaling[J]. *PLoS One*, 2009, 4(10): e7650.
- [26] NAITO A T, SHIOJIMA I, AKAZAWA H, *et al.* Developmental stage-specific biphasic roles of Wnt/ β -catenin signaling in cardiomyogenesis and hematopoiesis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103(52): 19812–198127.
- [27] ZELLARAYAN L, GEHRKE C, BERGMANN M W. Role of β -catenin in adult cardiac remodeling[J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(17): 2120–2126.
- [28] COHEN E D, MILLER M F, WANG Z, *et al.* *Wnt5a* and *Wnt11* are essential for second heart field progenitor development[J]. *Development*, 2012, 139(11): 1931–1940.
- [29] ONIZUKA T, YUASA S, KUSUMOTO D, *et al.* *Wnt2* accelerates cardiac myocyte differentiation from ES-cell derived mesodermal cells via non-canonical pathway[J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2012, 52(3): 650–659.
- [30] KAROW M, POPP T, EGEE V, *et al.* Wnt signaling in mouse mesenchymal stem cells: impact on proliferation, invasion and MMP expression[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2009, 13(8B): 2506–2520.
- [31] NETH P, CICCARELLA M, EGEE V, *et al.* Wnt signaling regulates the invasion capacity of human mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells*, 2006, 24(8): 1892–1903.
- [32] HE Z, LI H, ZUO S, *et al.* Transduction of *Wnt11* promotes mesenchymal stem cell transdifferentiation into cardiac phenotypes[J]. *Stem Cells and Development*, 2011, 20(10): 1771–1778.
- [33] ZUO S, JONES W K, LI H, *et al.* Paracrine effect of *Wnt11*-Overexpressing mesenchymal stem cells on ischemic injury[J]. *Stem Cells and Development*, 2012, 21(4): 598–608.
- [34] ABDUL-GHANI M, DUFORT D, STILES R, *et al.* *Wnt11* promotes cardiomyocyte development by caspase-mediated suppression of canonical Wnt signals[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2011, 31(1): 163–178.
- [35] PANDUR P, LASCHE M, EISENBERG L M, *et al.* *Wnt-11* activation of a non-canonical Wnt signaling pathway is required for cardiogenesis[J]. *Nature*, 2002, 418(6898): 636–641.