

心力衰竭相关孤儿型G蛋白偶联受体的研究进展

袁鑫¹, 刘俊^{2*}

¹右江民族医学院, 急诊医学, 广西 百色

²梧州市人民医院, 重症医学, 广西 梧州

收稿日期: 2022年2月14日; 录用日期: 2022年3月8日; 发布日期: 2022年3月16日

摘要

G蛋白偶联受体是已知的浆膜受体中最大的家族, 介导并参与多种细胞外信号的转导。这些包括神经递质、气味和光信号。由于它们广泛表达于人体的各种器官和组织中, 可作为治疗各种疾病的药物靶点。其中, 一些G蛋白偶联受体的内源性配体尚未被鉴定出来, 称为孤儿G蛋白偶联受体。它们具有多种生理功能, 具有治疗不同疾病的潜力。心力衰竭是一种由心脏血液循环系统的结构和功能损害引起的全身性疾病。虽然新药物的引进和应用大大降低了心力衰竭的死亡率和再住院率, 但它仍然是发病率和死亡率的一个主要原因。因此, 迫切需要开发新的药物来改善心力衰竭的症状和预后。近年来, 研究发现许多孤儿G蛋白偶联受体可通过不同途径参与心力衰竭的发生发展, 作为心力衰竭新的治疗靶点越来越受到关注。在探索GPR22、GPR35、GPR37L1在心力衰竭中的作用时, 我们发现了更有效的新药物靶点, 并阐明了新的治疗策略。

关键词

心力衰竭, 孤儿型G蛋白偶联受体, GPR22, GPR35, GPR37L1

Advances in Orphan G-Protein-Coupled Receptors Associated with Heart Failure

Xin Yuan¹, Jun Liu^{2*}

¹Emergency Medicine, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Intensive Care Medicine, The People's Hospital of Wuzhou, Wuzhou Guangxi

Received: Feb. 14th, 2022; accepted: Mar. 8th, 2022; published: Mar. 16th, 2022

*通讯作者。

Abstract

G-protein-coupled receptors are the largest family of plasma membrane receptors known to mediate and participate in the transduction of a variety of extracellular signals. These include neurotransmitters, odors, and light signals. As they are widely expressed in various organs and tissues of the body, they can be used as drug targets to treat various diseases. Among them, the endogenous ligands of some G-protein-coupled receptors have not been identified and are known as orphan G-protein-coupled receptors. They have a variety of physiological functions and the potential to be used to treat different diseases. Heart failure is a systemic disease caused by the structural and functional impairment of the cardiac blood circulatory system. While the introduction and application of new drugs have significantly reduced the mortality and re-hospitalization rates of heart failure, it remains a major cause of morbidity and mortality. Subsequently, there is an urgent need to develop new drugs to improve the symptoms and prognosis of heart failure. In recent years, studies have found that many orphan G-protein-coupled receptors can participate in the occurrence and development of heart failure through different pathways and have received increasing attention as new therapeutic targets for heart failure. In exploring the role of GPR22, GPR35, GPR37L1 in heart failure, we found more effective new drug targets and shed light on novel strategies for treatment.

Keywords

Heart Failure, Orphan G-Protein-Coupled Receptors, GPR22, GPR35, GPR37L1

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

心力衰竭(Heart Failure, HF)被定义为各种心脏结构或功能性疾病所致的心室射血或充盈功能受损的一类临床综合征。它是各种心血管疾病共同的终末期阶段。目前来说,在世界范围内,仍然是住院率、死亡率较高的主要原因[1]。据统计,慢性心衰患者的1年死亡率为7.2%,1年住院率为31.9%,而急性心衰患者的1年死亡率和住院率分别为17.4%和43.9% [2]。这些数据告诉我们,心衰的早期诊断和精准治疗,刻不容缓。

2. G 蛋白偶联受体

G 蛋白偶联受体(G Protein-Coupled Receptors, GPCRs)是一个受体家族,是一大类膜蛋白受体的统称。它们的共同点是其结构中均具有七个跨膜 α 螺旋,且其肽链的C端和连接第5和第6个跨膜螺旋的胞内环上都有G蛋白。它们负责细胞外信号的转导和细胞内信号的调节作用[3] [4]。GPCRs广泛表达于机体各种组织中,参与生物体内多种重要的生理功能。GPCRs功能异常是很多疾病潜在的发病机制,如心血管疾病、癌症、神经系统疾病、代谢性疾病等[5]。根据对人的基因组进行序列分析所得的结果,G蛋白偶联受体大致可被分为六种类型。分别为:A类(视紫红质样受体),B类(分泌素受体家族),C类(代谢型谷氨酸受体),D类(真菌交配信息素受体),E类(环腺苷酸受体),F类(Frizzled/Smoothed 家族)。但在脊椎动物中,还未发现D类和E类的存在[4]。目前已在人类体内鉴定出约800种GPCRs,其中约一半

具有感觉功能, 调节嗅觉、味觉、光觉等[6]。剩余的约 350 个非感觉功能的 GPCRs 可能作为临床使用的大多数药物的靶点而存在, 它们通过与配体结合介导细胞外信号的跨膜转导和细胞内信号的调节发挥作用[7]。据估计, 目前市场上 35% 以上的药物针对不同类型的 GPCRs 起作用。目前只有 134 种 GPCRs 被成功开发为药物靶标。这表明在 GPCRs 介导的药物开发领域仍有很大的潜力[6] [8]。

GPCRs 在与激动剂结合后, 可引起受体的 7 个跨膜和胞内区域的构象变化。这些结构变化又致 GTP 结合蛋白(GTP binding protein, G 蛋白)异质三聚体的另一种构象变化。G 蛋白位于细胞膜的细胞质侧, 是鸟嘌呤核苷酸结合蛋白的缩写。它由 α , β , 和 γ 三个亚基组成, 由各种基因编码。这些亚基的不同组合产生不同的异源三聚体复合物, 参与不同的信号转导途径, 造成不同的生物学效应。这就显示出了 GPCRs 的特异性[9]。在人类细胞中, 存在多个异源三聚体 $G\alpha$ 亚型, 它们具有相似的序列。根据 α 亚基基因序列及其功能的同源性, 可分为 $G_{\alpha s}$ 、 $G_{\alpha i/o}$ 、 $G_{\alpha q/11}$ 和 $G_{\alpha 12/13}$ 四类[10]。 $G\alpha$ 亚基可结合鸟嘌呤核苷酸(不活跃状态的 GDP 和活化期间的 GTP)和 $G\beta\gamma$ 二聚体配对 GPCRs, 并产生稳定的受体 $G\alpha$ 界面。

在 GPCRs 中, A 类(视紫红质样受体)是最大的一类, 包含了绝大多数的 GPCRs, 被认为是治疗靶点的主要来源。其中一类与其它已确认的受体结构非常相似, 但其内源性配体目前尚不清楚的受体被称为孤儿受体。它们在人体中发挥各自的作用, 并可能成为治疗不同疾病的靶点[11]。虽然已经有一些研究致力于研究这些受体在心血管系统中的功能, 但它们在调节心力衰竭中的作用最近还没有被综述。因此, 在本文中, 我们对一些孤儿 GPCRs 参与心力衰竭的启动、转导和处理的作用进行了总结和分类。

3. 孤儿受体与心力衰竭

3.1. GPR22 与心力衰竭

GPR22 也是一种孤儿 G 蛋白偶联受体, 它定位于 7 号染色体, q22-q31.1 区[12]。通过与其它 GPCRs 进行比较发现, GPR22 与人的胆囊收缩素 B 受体的同源性最高, 跨膜结构域的同源性为 34% [13]。RNA 表达分析显示, GPR22 主要表达于人类大脑的额叶皮层、尾状核、壳核和丘脑这四个大脑区域[12]。

GPR22 与心血管系统之间有着一定联系。GPR22mRNA 和蛋白质被发现可表达于心脏的各个部位。如各个心腔、冠状血管细胞等。在动物实验中, 研究学者发现与对照组小鼠相比, 敲除了 GPR22 的小鼠更易出现心力衰竭。其机制可能是 GPR22 可与 Gi/Go 偶联, 而 Gi/Go 信号可调节心脏收缩功能、以及通过抑制 β_1 肾上腺素的促凋亡作用来促进心肌细胞的存活[13]。同时, 最新研究发现, GPR22 在应激条件下, 具有心脏保护的作用[14]。GPR22 还可能在心肌细胞从肥厚到心力衰竭的过渡过程中发挥了作用[13]。综上, 虽然目前仍未发现 GPR22 的天然配体, 且其与心力衰竭之间的具体发生机制仍未知。但很明显, 其与心力衰竭的发生发展有着紧密关系。GPR22 可能成为一种新的治疗心力衰竭的药物靶点。

3.2. GPR35 与心力衰竭

GPR35 是一种特异性较差的孤儿受体, 广泛表达于多种器官和组织。如: 心脏、肺、胃、小肠、结肠、脾脏、骨骼肌、背根神经节、子宫、脊髓、肝脏、膀胱、大脑、肥大细胞和嗜碱性细胞等[15]。它主要通过 $G_{\alpha i/o}$ 和 $G_{\alpha 13}$ 亚基结合以及招募 β -arrestin 发挥作用[3]。目前为止, 研究已经发现大量可以激活 GPR35 的激动剂。如: humanmilk oligosaccharides、kynurenic acid (KYNA)、Zaprinast、Pamoicacid、Lodoxamide、Amlexanox、Bufrolin、Compound 1、Cromolyn disodium [15] [16], 但因这些配体在物种之间的显著差异性以及与 GPR35 之间的低选择性, 使 GPR35 仍处于孤儿受体状态。

Min 等通过人类衰竭心肌整体基因表达谱鉴定出十二个与心力衰竭相关的基因, GPR35 属于其中之一。这是关于 GPR35 在心血管系统中作用的首次报道, 研究结果表明 GPR35 高表达于心衰细胞。炎症与扩张性心肌病和病毒性心肌炎的发病有密切关系。在炎症状态下, 干扰素 γ 诱导的 idolemine

2,3-dioxygenase 可以引起 KYNA 的增加。因此 KYNA-GPR35 信号通路被首次提出与心血管疾病的发病有关[17]。而且在此项研究中, 他们发现与野生型小鼠相比, 敲除 GPR35 小鼠的血压显著升高了 37.5 mmHg, 这强烈提示了 GPR35 在血压调节方面的作用。但最近的一项关于 GPR35 与高血压和心功能研究结果表明: 在基础条件下, 敲除 GPR35 基因的小鼠的血压表型正常。两实验结果相反可能与测量血压的方法、小鼠的年龄以及性别有关[18]。

此外, Ronkainen 等也对心力衰竭小鼠模型中 GPR35 蛋白的表达情况做了进一步观察。他们发现, 在心肌细胞中, GPR35 基因表达与缺氧有紧密联系, 并可被缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 所诱导。心肌细胞在缺氧的状态下, 细胞膜上的 GPR35 受体数量会增多, 且在小鼠模型的心力衰竭期、心肌梗死的急性期, 或者心肌肥厚的代偿期和失代偿期。GPR35 的表达均是增加的[19]。近期, 一项研究同样发现 GPR35 高表达于心肌梗死的小鼠心肌细胞中, 且抑制 GPR35 表达可以下调钙蛋白酶 1 和 2 (calpain 1/2) 进而降低活性氧活性和线粒体依赖性凋亡, 最终保护小鼠心脏免受心肌损伤, 降低心力衰竭发生的可能[20]。

GPR35 与血管平滑肌细胞的迁移和增殖也存在一定的联系。在体外, 对人血管平滑肌细胞使用 GPR35 的激动剂帕莫酸, 可以促进血管平滑肌细胞的迁移。而加入特异性拮抗剂 CID-2745687 或 ML-145 后, 迁移现象消失。这个研究提示了刺激或阻断 GPR35 活性的小分子可以调节血管平滑肌细胞增殖和迁移的可能性[21] [22]。综上, 虽然近些年, 研究学者关于 GPR35 与心力衰竭的关系进行了一些探索。但二者之间的明确关系尚未可知。

3.3. GPR37L1 与心力衰竭

GPR37L1 主要表达于中枢神经系统胶质细胞中, 尤其在小脑的伯格曼胶质细胞和星形胶质细胞中高表达[22] [23]。GPR37L1 曾被认为是内皮素受体的类似物, 但随后的研究陆续表明 GPR37L1 与内皮素之间没有亲和力。此观点逐渐被淡化[24]。

GPR37L1 属于 Min 发现的十二个与心力衰竭相关基因中的另一个孤儿受体。在 Min 的实验中, 他发现敲除了 GPR37L1 的小鼠血压值明显高于对照小鼠。这是首次对于 GPR37L1 在心血管疾病领域方面的报道[16]。Coleman 也证明了这个结果, 只不过, Coleman 发现, 仅在雌性小鼠中, 敲除 GPR37L1 基因可以升高血压。而在雄性小鼠中, 无明显差异[23]。但随后的一项研究得出了与二者相反的结论。Zheng 等人发现, 在小鼠肾近端小管细胞模型中, 敲除 GPR37L1 可增加尿量和钠排泄量, 并降低收缩压和舒张压[24]。出现这种差异的原因可能与 Min 等人的实验方法是敲除了 GPR37L1 的种系基因, 其结果导致小鼠所有器官中 GPR37L1 的表达均缺失。而 Zheng 则仅仅敲除了肾脏中 GPR37L1 的表达有关。这说明, GPR37L1 对于血压的调控可能不仅通过单一调节心脏、大脑、肾脏来实现, 其可能通过同时调控多脏器对血压产生综合性影响。进而延缓心衰的进展。

Coleman 发现 GPR37L1 丰富表达于大脑的胶质细胞中, 但在肾脏、心脏中仅检测到少量的 GPR37L1 mRNA, 未检测到蛋白的表达。但 GPR37L1 可以调控高血压与心力衰竭。并且具有明显的性别差异性。如上文所述, 在雌性小鼠中, 敲除了 GPR37L1 可显著升高血压。而在敲除 GPR37L1 雄性小鼠中, 虽然血压无明显变化。但血管紧张素 II 诱导的左室肥厚、左室收缩力下降以及心力衰竭均出现加重[22]。因此, 我们猜测 GPR37L1 可能通过中枢神经系统来调节心力衰竭的进程。

4. 结论

孤儿型 GPCRs 可参与多种信号通路来发挥生理学效应。因此, 我们认为对这些受体进行调控是寻找新的治疗药物的新途径, 具有巨大的潜力。在这篇文章中, 我们总结了关于孤儿型 GPCRs 在调节心力衰竭的作用的最新发现。这篇文章表明, 这些受体可以通过参与多种通路来减轻或者加重心力衰竭的进展。

目前能够改善心力衰竭预后的药物屈指可数。因此, 开发安全有效、改善预后、降低死亡率的新型心力衰竭药物一直是众多研究者的追求。孤儿型 GPCRs 是治疗心衰的新候选靶点。另外, 一些 GPCRs 也被逐渐发现在其余心血管疾病中发挥作用, 如: 高血压、动脉粥样硬化、冠心病等。考虑到这些, 它们也有可能对这些疾病最终引起的心功能不全产生效应。这需要大量的研究去进一步核实。但很明显, 目前孤儿 GPCRs 的去孤儿化将是寻找更好地控制心力衰竭的新型药物的有力途径。

参考文献

- [1] Tomasoni, D., Adamo, M., Lombardi, C.M. and Metra, M. (2019) Highlights in Heart Failure. *ESC Heart Fail*, **6**, 1105-1127. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12555>
- [2] Murphy, S.P., Ibrahim, N.E. and Januzzi, J.J. (2020) Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA*, **324**, 488-504. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10262>
- [3] Divorty, N., Mackenzie, A.E., Nicklin, S.A. and Milligan, G. (2015) G Protein-Coupled Receptor 35: An Emerging Target in Inflammatory and Cardiovascular Disease. *Frontiers in Pharmacology*, **6**, Article No. 41. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00041>
- [4] Alexander, S.P., Christopoulos, A., Davenport, A.P., Kelly, E., Marrion, N.V., Peters, J.A., *et al.* (2017) The Concise Guide to Pharmacology 2017/18: G Protein-Coupled Receptors. *British Journal of Pharmacology*, **174**, S17-S129. <https://doi.org/10.1111/bph.13878>
- [5] Zhao, M., Wang, Z., Yang, M., Ding, Y., Zhao, M., Wu, H., *et al.* (2021) The Roles of Orphan G Protein-Coupled Receptors in Autoimmune Diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **60**, 220-243. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08829-y>
- [6] Slosky, L.M., Caron, M.G. and Barak, L.S. (2021) Biased Allosteric Modulators: New Frontiers in GPCR Drug Discovery. *Trends in Pharmacological Sciences*, **42**, 283-299. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.12.005>
- [7] Rask-Andersen, M., Masuram, S. and Schioth, H.B. (2014) The Druggable Genome: Evaluation of Drug Targets in Clinical Trials Suggests Major Shifts in Molecular Class and Indication. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **54**, 9-26. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011613-135943>
- [8] Sriram, K. and Insel, P.A. (2018) G Protein-Coupled Receptors as Targets for Approved Drugs: How Many Targets and How Many Drugs? *Molecular Pharmacology*, **93**, 251-258. <https://doi.org/10.1124/mol.117.111062>
- [9] Wang, X., Kim, S.H., Ablonczy, Z., Crouch, R.K. and Knapp, D.R. (2004) Probing Rhodopsin-Transducin Interactions by Surface Modification and Mass Spectrometry. *Biochemistry*, **43**, 11153-11162. <https://doi.org/10.1021/bi049642f>
- [10] Woo, A.Y. and Xiao, R.P. (2012) Beta-Adrenergic Receptor Subtype Signaling in Heart: From Bench to Bedside. *Acta Pharmacologica Sinica*, **33**, 335-341. <https://doi.org/10.1038/aps.2011.201>
- [11] Lagerstrom, M.C. and Schioth, H.B. (2008) Structural Diversity of G Protein-Coupled Receptors and Significance for Drug Discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, **7**, 339-357. <https://doi.org/10.1038/nrd2518>
- [12] O'Dowd, B.F., Nguyen, T., Jung, B.P., Marchese, A., Cheng, R., Heng, H.H., *et al.* (1997) Cloning and Chromosomal Mapping of Four Putative Novel Human G-Protein-Coupled Receptor Genes. *Gene*, **187**, 75-81. [https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(96\)00722-6](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(96)00722-6)
- [13] Adams, J.W., Wang, J., Davis, J.R., Liaw, C., Gaidarov, I., Gatlin, J., *et al.* (2008) Myocardial Expression, Signaling, and Function of GPR22: A Protective Role for an Orphan G Protein-Coupled Receptor. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*, **295**, H509-H521. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00368.2008>
- [14] Rathjens, F.S., Blenkle, A., Iyer, L.M., Renger, A., Syeda, F., Noack, C., *et al.* (2021) Preclinical Evidence for the Therapeutic Value of TBX5 Normalization in Arrhythmia Control. *Cardiovascular Research*, **117**, 1908-1922. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa239>
- [15] Foata, F., Sprenger, N., Rochat, F. and Damak, S. (2020) Activation of the G-Protein Coupled Receptor GPR35 by Human Milk Oligosaccharides through Different Pathways. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 16117. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73008-0>
- [16] Quon, T., Lin, L.C., Ganguly, A., Tobin, A.B. and Milligan, G. (2020) Therapeutic Opportunities and Challenges in Targeting the Orphan G Protein-Coupled Receptor GPR35. *ACS Pharmacology & Translational Science*, **3**, 801-812. <https://doi.org/10.1021/acspsci.0c00079>
- [17] Min, K.D., Asakura, M., Liao, Y., Nakamaru, K., Okazaki, H., Takahashi, T., *et al.* (2010) Identification of Genes Related to Heart Failure Using Global Gene Expression Profiling of Human Failing Myocardium. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **393**, 55-60. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.01.076>

-
- [18] Divorty, N., Milligan, G., Graham, D. and Nicklin, S.A. (2018) The Orphan Receptor GPR35 Contributes to Angiotensin II-Induced Hypertension and Cardiac Dysfunction in Mice. *American Journal of Hypertension*, **31**, 1049-1058. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpy073>
- [19] Ronkainen, V.P., Tuomainen, T., Huusko, J., Laidinen, S., Malinen, M., Palvimo, J.J., *et al.* (2014) Hypoxia-Inducible Factor 1-Induced G Protein-Coupled Receptor 35 Expression Is an Early Marker of Progressive Cardiac Remodelling. *Cardiovascular Research*, **101**, 69-77. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt226>
- [20] Chen, K., He, L., Li, Y., Li, X., Qiu, C., Pei, H., *et al.* (2020) Inhibition of GPR35 Preserves Mitochondrial Function After Myocardial Infarction by Targeting Calpain 1/2. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **75**, 556-563. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000819>
- [21] McCallum, J.E., Mackenzie, A.E., Divorty, N., Clarke, C., Delles, C., Milligan, G., *et al.* (2015) G-Protein-Coupled Receptor 35 Mediates Human Saphenous Vein Vascular Smooth Muscle Cell Migration and Endothelial Cell Proliferation. *Journal of Vascular Research*, **52**, 383-395. <https://doi.org/10.1159/000444754>
- [22] Coleman, J., Ngo, T., Smythe, R.E., Cleave, A.J., Jones, N.M., Graham, R.M., *et al.* (2020) The N-Terminus of GPR37L1 IS Proteolytically Processed by Matrix Metalloproteases. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 19995. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76384-9>
- [23] Coleman, J.L.J., Mouat, M.A., Wu, J., Jancovski, N., Bassi, J.K., Chan, A.Y., *et al.* (2018) Orphan Receptor GPR37L1 Contributes to the Sexual Dimorphism of Central Cardiovascular Control. *Biology of Sex Differences*, **9**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1186/s13293-018-0173-y>
- [24] Zheng, X., Asico, L.D., Ma, X. and Konkalmatt, P.R. (2019) G Protein-Coupled Receptor 37L1 Regulates Renal Sodium Transport and Blood Pressure. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **316**, F506-F516. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00289.2018>