

锌敏感受体GPR39在疾病发生与治疗中的作用及其机制

温馨^{1,2} 帖彦清^{2*} 王树松^{3*}

(¹华北理工大学临床医学院, 唐山 063210; ²河北省人民医院检验科, 石家庄 050051; ³河北省生殖健康科学技术研究院, 国家卫健委计划生育与优生重点实验室/河北省生殖医学重点实验室, 石家庄 050071)

摘要 锌是调节人类生理活动和许多代谢过程的必需微量元素, Zn²⁺作为第二信使广泛参与细胞增殖和分化、核酸与蛋白质的合成以及其他许多重要的生理活动。细胞外Zn²⁺可与多种细胞表面蛋白质结合, 其中最引人注目的是锌受体, 即G蛋白偶联受体39(G protein-coupled receptor 39, GPR39), Zn²⁺是目前已知的唯一的GPR39内源性配体。GPR39能在Zn²⁺的影响下激活Ca²⁺信号, 导致ERK1/2、AKT等磷酸化, 最终激活ERK/MAPK、AKT/PI3K等下游信号转导通路。该文将对GPR39的结构、功能、信号转导通路以及其在疾病发生与治疗中的作用进行综述。

关键词 锌受体; GPR39; Ca²⁺信号; cAMP

The Role and Mechanism of Zinc-Sensitive Receptor GPR39 in Disease Occurrence and Treatment

WEN Xin^{1,2}, TIE Yanqing^{2*}, WANG Shusong^{3*}

(¹Clinical Medical College, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China; ²Department of Laboratory, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; ³Hebei Institute of Reproductive Health Science and Technology, NHC Key Laboratory of Family Planning and Healthy, Hebei Key Laboratory of Reproductive Medicine, Hebei Institute of Reproductive Health Science and Technology, Shijiazhuang 050071, China)

Abstract Zinc is an essential trace element for regulating human physiological activities and many metabolic processes. Zn²⁺, as a second messenger, is widely involved in cell proliferation and differentiation, nucleic acid and protein synthesis, and many other important physiological activities. Extracellular Zn²⁺ binds to a variety of cell surface proteins, the most notable of which is the zinc receptor, GPR39 (G protein-coupled receptor 39), for which Zn²⁺ is the only known endogenous ligand. GPR39 can activate Ca²⁺ signaling under the influence of Zn²⁺, leading to phosphorylation of ERK1/2 and AKT, and ultimately activating ERK/MAPK, AKT/PI3K and other downstream signal transduction pathways. This article will review the structure, function, signal transduction pathway of GPR39 and its role in disease development and treatment.

Keywords zinc receptor; GPR39; Ca²⁺ signaling; cAMP

锌是人体内含量居第二位的微量元素, 缺锌时的伴随症状已被证实与体内锌含量低有关系。锌对人体健康具有不可忽视的影响, 主要通过参与酶的

形成、抗氧化、抗炎、调节内分泌及磷脂代谢等生理活动发挥作用^[1]。G蛋白偶联受体39(G protein-coupled receptor 39, GPR39)是近年来被发现的一个

收稿日期: 2021-11-05 接受日期: 2021-12-28

*通讯作者。Tel: 0311-85988509, E-mail: tyq1995@126.com; Tel: 13803119800, E-mail: wshsong@sina.com

Received: November 5, 2021 Accepted: December 28, 2021

*Corresponding authors. Tel: +86-311-85988509, E-mail: tyq1995@126.com; Tel: +86-13803119800, E-mail: wshsong@sina.com

特异性的Zn²⁺作用靶点,对Zn²⁺具有高度选择性^[2]。但Zn²⁺是如何通过GPR39在生理过程中发挥作用的?Zn²⁺能否以GPR39为作用靶点改善体内代谢过程及功能障碍?进一步研究Zn²⁺与ZnR/GPR39的作用机制,以期GPR39能作为药理学靶点被用于预防和治理缺锌相关疾病。基于我们对微量元素锌的了解,围绕锌敏感受体GPR39的作用机制和临床应用的研究具有很好的临床价值。

1 GPR39的结构、功能和分布

1.1 GPR39的结构和功能

Zn²⁺是一种重要的金属离子,在人体多个系统中广泛存在,发挥重要的生物功能和作用^[3-4]。细胞内的锌稳态对细胞存活和功能至关重要,在预防和诊疗胃肠道、神经、内分泌疾病等中具有重要意义。2001年,HERSHFINKEL等^[5]发现细胞膜上可能存在着Zn²⁺感应受体,细胞外Zn²⁺浓度受Zn²⁺感应受体的调控,进而影响了锌依赖的细胞内Ca²⁺的激活。Zn²⁺作为第一或第二信使,可触发特异性锌受体ZnR,而ZnR的活性部分是GPR39,因此我们通常将ZnR和GPR39认为是同一种受体^[6]。

ZnR/GPR39作为一种G蛋白偶联受体,共由435个氨基酸残基构成,分子量大小为51~52 kDa,存在于所有脊椎动物中,人GPR39的基因位于2号染色体的q21~q22位点,全长约230 Kb,包括2个外显子和1个内含子^[7-8]。GPR39位于质膜上,作为Zn²⁺特异性靶点与细胞外Zn²⁺结合触发细胞信号转导通路,调节细胞存活途径以及Na⁺/H⁺转运体和K⁺/Cl⁻转运体活性^[3]。GPR39是7-TM家族A的成员,具有7个跨膜结构域。GPR39隶属于胃饥饿素或生长激素释放肽受体亚家族,可以和该受体家族其他成员(包括肽激素、神经肽ghrelin、胃动素、神经降压素、神经调节素U)通过配体建立功能关系^[9]。

GPR39包括2个剪接变体,即全长形式GPR39-

1a(7TM)和截断形式GPR39-1b(5TM)^[10]。GPR39-1a由2个外显子的表达产物剪接而成,是GPR39的活性形式,可与多种天然配体和合成配体结合激活下游信号通路。GPR39-1b是缺少2个跨膜结构域、胞外环(extracellular loop, ECL)和羧基尾部的五跨膜蛋白,因此研究者们通常认为GPR39-1b无生物活性^[8]。有文献报道,GPR39-1b可以和神经降压素受体1(neurotensin receptor 1, NTSR1)形成二聚体,负调节NTSR1的功能作用^[10]。GPR39-1b的生物活性不是作为Zn²⁺的功能性受体体现的,其上述功能也并不是直接与Zn²⁺结合而产生的^[11]。GPR39-1b以浓度特异性的方式调节GPR39-1a功能,GPR39-1b高表达限制GPR39-1a表达,而GPR39-1b低表达可促进GPR39-1a通过二聚化向质膜运输^[10]。Obestatin曾被认为是GPR39的配体,但后来的研究未能证明两者之间的相互联系^[12-13]。Zn²⁺是迄今为止唯一确定的GPR39内源性配体,Zn²⁺不仅是GPR39的激动剂,而且还是GPR39信号转导的调节剂^[9]。

GPR39作为Zn²⁺的关键受体,其不同剪接体共同维持GPR39在人体中的功能,GPR39参与调控的细胞功能过程与Zn²⁺紧密相关。

1.2 GPR39的分布

GPR39在神经、内分泌、消化、循环、免疫、生殖系统中广泛表达(图1)。到目前为止已经证实,在胃肠道、皮肤、胰腺、唾液腺、心脏、脾脏、睾丸、骨和软骨等组织器官以及神经元、精子等细胞中存在ZnR/GPR39且其能被Zn²⁺激活^[2-3]。GPR39激活依赖的Ca²⁺释放也可以在以上细胞和组织中被发现^[14]。有研究表明,GPR39在输卵管中有明显的表达,且其表达与Zn²⁺浓度有一定的关系,但其活性尚未明确^[2]。此外,GPR39也参与了脂肪细胞和成肌细胞的增殖和分化^[2]。

GPR39-1a在大鼠胃肠道、脾脏、心脏、肺脏、脂肪组织和生殖器官中广泛高表达,但其中枢神

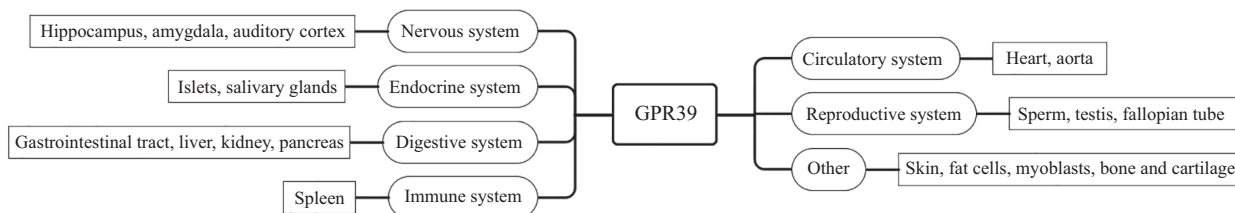


图1 GPR39蛋白质在人体不同系统中的分布

Fig.1 Distribution of GPR39 protein in different systems of the human body

经系统中的表达水平仅略高于最低可检测水平。GPR39-1a在杏仁核、海马体和听觉皮层中的表达水平高于梨状皮质、腹侧苍白球和下橄榄体,而在下丘脑中基本不表达^[15]。GPR39-1b的表达范围较GPR39-1a更为广泛,在大脑(额叶皮质、杏仁核和海马体等)除下丘脑外的区域呈现高表达现象^[10]。

GPR39在人体多个系统中表达,但在不同部位的表达量存在差异,我们猜测该差异可能是由以下2个原因造成的。其一,GPR39对不同器官的影响程度有差异。其二,GPR39发挥作用的方式有差异。

2 Zn²⁺激活GPR39的机制和相关信号转导通路

Zn²⁺激活GPR39后通过G α s、G α q和G12/13三条主要信号转导通路影响人类生理活动(图2)。

Zn²⁺刺激GPR39会激活G α s通路,诱导cAMP反应元件(cAMP-response element, CRE)激活蛋白激酶A(protein kinase A, PKA),最终触发下游信号通路^[1-2,9-10]。G α q和G α s途径都能促进cAMP反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)的磷酸化和CRE介导的转录。cAMP的来源主要有3个途径:(1) Zn²⁺与GPR39结合并启动激活机制,激活跨膜腺苷酸环化酶(trans-membrane adenylyl cyclase, tmAC)以催化cAMP的产生。(2) 钠氢交换器(Na⁺/H⁺ exchanger, NHE)被前一个来源的cAMP激活,调节pH稳态并激活CatSper通道体(CatSpermasome),导致增加的游离Ca²⁺激活可溶性腺苷

酸环化酶(soluble adenylyl-cyclase, sAC),最终促进cAMP水平的进一步升高。(3) 在Na⁺/HCO₃⁻共转运体(Na⁺/HCO₃⁻ cotransporter, NBC)的介导下HCO₃⁻跨膜转运进入细胞激活sAC,再次促进cAMP水平升高,cAMP进而介导PKA信号激活^[1,9-10]。

PKA能激活磷脂酶D1(phospholipase D1, PLD1),促进F-actin的形成^[1]。PKA还能介导Src-表皮生长因子受体-磷脂酶C(Src-EGFR-PLC)级联,促进1,4,5-三磷酸肌醇(1,4,5-inositol triphosphate, IP3)的释放,导致内质网中游离Ca²⁺的释放和ERK/MAPK、PI3K/AKT/mTOR等下游信号通路的激活^[1,16-18]。以上两种下游通路分别有助于细胞生长和增殖^[10]。

应用G α q、IP3受体和PLC的抑制剂干预后,发现锌依赖的Ca²⁺升高过程是由G α q信号介导的^[2,10]。Zn²⁺刺激GPR39激活下游信号G α q时,PLC被激活,在IP3的介导下进而诱导毒胡萝卜素依赖性细胞内Ca²⁺从内质网释放。细胞内的Ca²⁺水平升高诱导了细胞外信号调节激酶ERK1/2磷酸化,钙-钙调蛋白依赖性蛋白激酶激活,以及二酰甘油(diacylglycerol, DAG)介导的蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)增加和ERK/MAPK信号通路激活^[2,9-10]。此外,PLC诱导4,5-二磷酸酰肌醇(4,5-bisphosphate acyl inositol, PIP2)水解的过程,导致凝溶胶蛋白被释放到细胞质,凝溶胶蛋白被Ca²⁺激活后又介导了F-actin的分解^[1]。PKA和PLC调控了F-actin的平衡,参与了细胞的生存活动。在COS-7和HEK-293细胞中可观察到GPR39诱导G12/13激活后,通过PI3K和Ras同源家

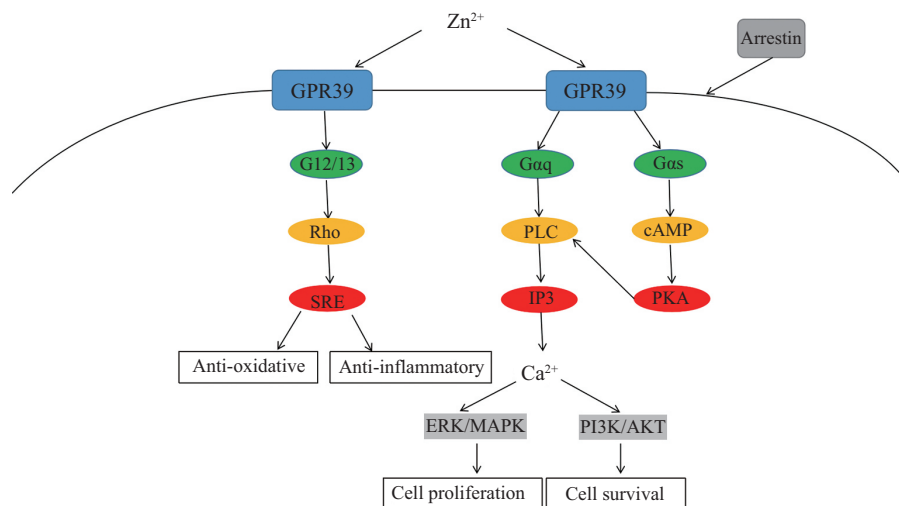


图2 Zn²⁺激活GPR39的机制及相关信号转导通路

Fig.2 Mechanism of activation of GPR39 by Zn²⁺ and related signal transduction pathways

族成员 RhoA影响血清响应元件 (serum response element, SRE)依赖性的转录活性, GPR39通过该途径发挥抗氧化应激作用和抗炎作用^[9-10]。

GPR39还能触发抑制蛋白 (arrestin)转运到细胞膜, 与其他G蛋白形成异聚复合体而发挥功能, 且该异聚复合体能影响GPR39的活性和亲和力。细胞外钙感受器 (extracellular calcium-sensing receptor, CaSR)能促进GPR39表达和信号转导, 用CaSR激动剂进行治疗增强了GPR39依赖的Ca²⁺信号。GPR39还能通过和NF-κB相互作用抑制磷酸盐诱导的血管钙化和慢性肾脏病^[19]。GPR39过表达后能分泌大量细胞保护性色素上皮衍生因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF), 这种因子可以防止氧化应激和内质网应激产生的不良反应, 还可防止Bax过表达激活凋亡信号以改善细胞程序性死亡^[20]。

GPR39作为Zn²⁺的重要受体, 其作用机制与以上三条信号通路和相关级联有关, 现有研究围绕这些位点展开, 发现GPR39参与了细胞增殖、生长的过程, 改善了氧化应激和炎症等多个不良反应。

3 GPR39与疾病

GPR39与许多重要的生理过程和生理功能有关, 在很多组织器官(包括大脑、胰腺、胃肠道、肝脏、肾脏、脂肪、脾、肺、心脏和睾丸等)中显著高表达(表1)。关于GPR39在内分泌、神经、消化、心血管等系统中的作用机制已有大量的研究, 其在皮肤愈合和成骨等过程中的作用也有阐述。

3.1 GPR39与内分泌系统疾病

GPR39对胰岛素分泌和胰岛β细胞功能非常重

要, 参与了葡萄糖稳态的调节, 胰岛β细胞分泌的Zn²⁺还被认为可通过旁分泌调节胰岛功能。MORAN等^[21]研究发现, GPR39表达和Zn²⁺依赖的Ca²⁺释放与Zn²⁺依赖的胰岛素分泌有关。

GPR39在胰腺和胰腺细胞系中高表达, 主要定位于胰岛的胰岛素储存细胞和胰腺的导管细胞中。研究表明, GPR39参与胰岛素分泌和葡萄糖稳态调节, 调控GPR39的肝细胞核因子-1(hepatocyte nuclear factor-1, HNF-1)、参与胰岛功能调节血糖的胰岛素受体底物-2(insulin receptor substrate-2, IRS-2)、胰十二指肠同源盒-1(pancreatic duodenal homeobox factor-1, Pdx-1)表达量减少^[22]。HOLST等^[23]研究发现, *GPR39*^{-/-}小鼠对胰岛素敏感但糖耐量受损, 表现为葡萄糖刺激下胰岛素分泌明显减少。TREMBLAY等^[12]的研究显示, 胰岛素分泌减少和胰岛素耐受在衰老的肥胖小鼠(52周龄)中才有所表现。GPR39作为治疗糖尿病的靶标参与胰腺功能调节, 对糖尿病具有保护作用, 特别是在2型糖尿病的治疗中更具有潜力。

PETERSEN等^[24]发现与野生型小鼠相比, 高脂饮食喂养的GPR39缺陷小鼠体重增加比脂肪增加的量更多, 同时伴随了ERK1/2表达量明显降低。细胞外信号调节激酶ERK1/2是脂肪分解过程中重要的信号转导通路, ERK1/2转导通路可能参与了能量消耗和脂肪细胞脂解活性的调节^[24]。GRUNDDAL等^[25]发现, *GPR39* KO小鼠食物摄入量显著增加的同时能量消耗并没有增加, 以及应用GPR39激动剂干预后的高脂饮食喂养小鼠食物摄入量急剧减少也没有伴随能量消耗的变化。但也有研究发现, *GPR39* KO小

表1 GPR39在临床疾病中的功能作用

Table 1 The functional role of GPR39 in clinical diseases

影响的系统 Affected systems	GPR39的作用 The roles of GPR39	疾病 Diseases
Endocrine system	Insulin secretion; glucose homeostasis; lipid metabolism	Diabetes; obesity
Nervous system	Neural excitability; improve memory function; reduce depression	Epilepsy; Alzheimer's disease; depression
Digestive system	Lipid metabolism; gastrointestinal function	Gastroduodenal ulcer; diarrhea
Circulatory system	Regulate inflammation, calcification and lipid metabolism; Endothelial cell formation; smooth muscle cell dedifferentiation	Atherosclerosis; aortic valve calcification
Reproductive system	Sperm capacitation; acrosomal exocytosis	Male infertility
Skin	Cell migration; epithelial repair	Wound healing
Other	Improve malignant tumors; regulate alcohol use disorders; osteoblastic and osteoclast functions	Oral squamous cell carcinoma; breast cancer; gastric cancer; acute alcoholism

鼠的体重和肥胖表现并没有明显变化,认为GPR39不是小鼠食物摄入的主要调节剂^[12-13]。引起不同结果的原因可能是所选小鼠表型存在差异,且造模方式也不同。GRUNDDAL等^[25]研究发现,口服GPR39激动剂Cpd1324能增加小鼠和人肠道的胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)的分泌,提示临床应用GPR39激动剂可以选择性调节胃肠激素轴并针对性治疗肥胖。

糖尿病在人群中的发病率不断攀升,肥胖症与糖尿病的发生也密不可分。上述研究阐述了GPR39在糖尿病和肥胖症中的功能,通过调节几种多肽类物质,影响相关激素的分泌,进而促进GPR39水平上调,这可能是治疗糖脂代谢紊乱相关内分泌疾病的方式。

3.2 GPR39与神经系统疾病

神经系统是人体内最复杂的组织器官,GPR39在杏仁核、海马体(齿状回、CA1、CA3)以及额叶皮层中高表达,而在下丘脑中无表达。 Zn^{2+} 主要定位于海马体的谷氨酸能突触囊泡和各种前脑区域,突触后膜GPR39的表达能调节突触前膜谷氨酸的释放,突触 Zn^{2+} 对神经和大脑的正常发育以及功能至关重要,在改善学习和记忆能力方面发挥作用。

神经系统活动依赖GPR39激活的 $G_{\alpha q}$ 、 $G_{\alpha s}$ 和G12/13途径产生。配体依赖的 $G_{\alpha q}$ 通路激活能裂解PIP2为DAG和IP₃,并促进内质网释放 Ca^{2+} ,最终上调 K^+/Cl^- 协同转运蛋白2(K^+/Cl^- cotransporter 2, KCC2)表达,增加突触前活性^[26]。配体依赖的 $G_{\alpha s}$ 通路提高了cAMP水平并促进了CRE依赖的转录过程,其中脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)和酪氨酸激酶B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)参与了记忆改善和抑郁缓解^[27-28]。GPR39通过激活G12/13和RhoA发挥其活性,引起SRE依赖的转录和细胞保护作用,最终GPR39的抗氧化和抗炎作用得以增强,该途径也能导致受体脱敏和内化,以防细胞过度兴奋^[29]。

对GPR39表达相对较低的大脑区域进行单细胞RNA测序发现,GPR39在谷氨酸能神经元中高表达,而在 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能神经元和胶质细胞中很少表达或没有表达^[10]。CHORIN等^[29]在海马CA3区域中观察到广泛的GPR39表达,突触前释放的 Zn^{2+} 以激活CA3中GPR39的方式诱导 Ca^{2+} 的释放和多种调节激酶的磷酸化,该过程证明

了GPR39参与突触后神经元兴奋性的调节。该团队发现GPR39还诱导了KCC2活性和表达,并触发了 γ -氨基丁酸A型受体(type A GABA receptor, GABAA)逆电位的超极化,但之后在GPR39敲除小鼠的海马切片中没有发现ZnR的信号转导和KCC2的表达上调,这证实了KCC2在 Zn^{2+} 激活的信号通路中发挥了作用^[26]。神经元兴奋和抑制的稳态失衡是癫痫发作的基础原因。GPR39依赖的KCC2活性上调能抑制神经兴奋性和毒性刺激以维持神经元稳态,因此GPR39可能是抑制癫痫发作的靶点^[30-31]。

突触 Zn^{2+} 被认为是神经兴奋性的调节器, Zn^{2+} 对谷氨酸能系统的拮抗作用可改善情绪障碍,大多数抑郁症患者的血清锌水平和GPR39表达水平较低^[28,32]。 Zn^{2+} 和GPR39是合成内源性大麻素2-花生四烯酸甘油(2-arachidonoylglycerol, 2-AG)所必需的,缺乏囊泡 Zn^{2+} 和ZnR突变的小鼠无法显著抑制突触递质释放,因此突触 Zn^{2+} 能激活GPR39介导的2-AG合成并抑制谷氨酸盐的释放^[33]。细胞外 Zn^{2+} 可能通过激活金属蛋白酶促进BDNF前体的成熟,从而激活TrkB受体^[34]。MLYNIIEC等^[27-28]的研究证实,抑郁症的发病机制与下调CREB-BDNF/TrkB信号通路有关,而且在缺锌小鼠、大鼠以及自杀人群的海马体中GPR39表达水平平均下降。最近的研究报道,GPR39激动剂具有持久的抗抑郁作用,该作用可能是由于GPR39发生寡聚化,因此我们认为GPR39可能是开发新型抗抑郁药的靶标^[35]。G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)引入的变构受体和受体的相互作用增加了GPCR的信号转导多样性,可以利用该靶点改善神经系统功能障碍^[36]。TENA-CAMPOS等^[32]研究发现,锌可以调节GPR39与甘丙肽受体1(galanin receptor 1, GalR1)、5-羟色胺1A(5-hydroxytryptamine 1A, 5-HT1A)异源复合物的寡聚化,此外,低锌水平时促抑郁的异源复合物显著增多。

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的主要临床特征是神经退行性改变,表现为认知功能和近事记忆障碍。阿尔茨海默病的标志是锌依赖的 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)沉积, Zn^{2+} 参与淀粉样蛋白低聚引发的神经毒性,是阿尔茨海默病的病理学基础^[37]。GPR39阳性小胶质细胞密度在认知障碍患者的大脑中增加^[10]。ABRAMOVITCH等^[38]研究表明, Zn^{2+} 激活GPR39的信号能被A β 破坏,这时

Zn²⁺依赖的ERK1/2磷酸化和簇集蛋白的上调被减弱。有研究表明,膳食锌补充可改善AD小鼠的线粒体功能和认知功能,并提高BDNF水平^[39]。

GPR39在海马体上调可以防止氧化应激和内质网应激,以及防止Bax过表达激活凋亡信号级联反应,GPR39过表达后通过Gα12/13/Rho途径分泌大量PEDF,这可能是GPR39在具有细胞凋亡、氧化应激以及内质网应激表现的疾病中发挥作用的途径^[20]。

在啮齿类动物和人类的研究中发现,Zn²⁺和GPR39在调节神经兴奋性和改善认知障碍方面的作用可作为抑郁症和AD等神经系统疾病治疗的研究方向。

3.3 GPR39与消化系统疾病

GPR39在消化系统中主要影响壁细胞、结肠细胞等,在GPR39基因敲除小鼠的研究中发现小鼠胃排空加速、胃液分泌增多^[40]。

锌参与肠上皮屏障完整性的调控,影响了溃疡的形成和腹泻。缺锌或下调GPR39表达,不但抑制了增殖相关通路的激活,而且使得分化标志物碱性磷酸酶和连接蛋白occludin、zonula-1和E-cadherin等出现低表达现象^[18]。有文献报道,在GPR39敲除小鼠的结肠细胞中,GPR39通过Zn²⁺触发Gαq信号然后激活Ca²⁺细胞信号^[14]。因此,GPR39不但在调控细胞增殖和分化方面发挥作用,最终还参与了肠上皮屏障的形成。

在结肠细胞中,ZENG等^[41]研究发现,Zn²⁺诱导的电流和膜去极化可以被应用跨膜蛋白16A(transmembrane protein 16 A, TMEM16A)拮抗剂CaCC(inh)-A01或敲低TMEM16A表达所抑制,但在GPR39^{-/-}小鼠细胞中没有改变。这表明GPR39可能通过影响肠成纤维样细胞中TMEM16A的功能而参与调节胃肠道运动。

在Zn²⁺的参与下,GPR39具有明显的改善消化系统疾病的作用。GPR39通过激活Ca²⁺信号,调控多种细胞的增殖分化和功能作用。

3.4 GPR39与心血管系统疾病

GPR39在心脏组织中显著高表达,在调节炎症、脂质、钙化等方面发挥重要作用。

CHEN等^[42]应用Raw264.7细胞建立了动脉粥样硬化模型,发现GPR39以肿瘤坏死因子α诱导蛋白3(tumor necrosis factor alpha inducible protein 3, TNFAIP3)依赖的方式减轻了氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoproteins, ox-LDL)诱导的巨

噬细胞炎症、脂质积累和凋亡。CHEN等^[16]研究发现,钙化性主动脉瓣疾病患者的血清锌水平显著降低,20 μmol/L锌即可通过GPR39依赖的ERK1/2信号通路抑制细胞凋亡和成骨分化,减轻人瓣膜间质细胞的钙化。ZHU等^[17]研究发现,细胞外Zn²⁺激活GPR39可上调血小板衍生生长因子受体和血管内皮生长因子A表达,促进血管内皮细胞的生长,还可增强细胞的黏附和流动性,促进内皮小管的形成和细胞骨架的重组;敲低GPR39明显抑制了Zn²⁺触发的细胞活性变化。ROMANOSKI等^[43]应用系统遗传学方法进行研究,结果发现GPR39能通过调控炎症因子血红素加氧酶1的启动子活性,改善氧化的1-棕榈酰-2-花生四烯酰-3-甘油-磷脂酰胆碱(oxidized 1-palmitoyl-2-arachidonoyl-sn-glycero-3-phosphorylcholine, ox-PAPC)累积导致的动脉粥样硬化。

GPR39的上调与血管平滑肌细胞去分化有关,在动脉粥样硬化中主要表现为促钙化。在慢性肾脏病中,ZnSO₄通过GPR39依赖性诱导TNFAIP3以减弱血管平滑肌细胞的骨/软骨转分化,增强抗钙化作用^[19,44]。

GPR39在动脉粥样硬化中的作用机制与抗炎、调脂和抗成骨有关,这样的研究结果也为其他系统疾病的防治提供新的思路。

3.5 GPR39与男性不育

锌是精液中含有量最高的微量元素,在精子发育、获能和受精等阶段均起到不可或缺的作用,影响生殖内分泌水平,与性腺的发育和成熟相关^[45]。FALLAH等^[46]认为锌缺乏不但会阻碍精子发生,而且会降低血清睾酮浓度。缺锌可导致活性氧诱导的氧化应激,使得精子DNA碎片化、精子膜完整性下降、精子细胞凋亡,从而造成精子质量差和男性不育^[4]。营养锌补充可以起到改善男性生殖功能的作用^[1]。

作为Zn²⁺的关键受体,GPR39主要定位于精子尾部和顶体部^[7,47]。有研究显示,GPR39作为Gαq偶联受体调节了细胞外低浓度Zn²⁺和细胞内主要信号通路的变化,例如Ca²⁺信号转导^[2,9]。在弱精子症中,GPR39抑制了精子获能、超激活运动(hyper-activated motility, HAM)和顶体反应等过程。MICHAILOV等^[47]证实,低浓度Zn²⁺触发IP3依赖性的细胞内Ca²⁺释放,该过程是通过激活ZnR起作用的。在精子获能时,Zn²⁺激活PKA-Src-EGFR-PI3K或者PKA-Src-PP1-CaMKII-Pyk2-PI3K的级联,而在精子获能后,

Zn²⁺可进一步增强EGFR和PI3K的酪氨酸磷酸化,诱导精子顶体反应的发生。该反应可以被抑制剂AG-1478、渥曼青霉素、雌二醇和ddAdo抑制,进一步证实了EGFR、PI3K、sAC和tmAC均参与了顶体反应。

有研究发现, Zn²⁺还参与了超激活运动和顶体胞吐作用^[7]。与不同浓度补锌结果一致,在精子获能的前提下,低浓度Zn²⁺(5 μmol/L)加强了超激活运动和GPR39的表达,但在高浓度Zn²⁺(30 μmol/L)干预下, HAM并未受到影响^[1]。

3.6 GPR39与其他疾病

SHARIR等^[48]研究发现,人角质形成细胞参与细胞迁移和上皮修复,皮肤在损伤后应用Zn²⁺或促进细胞外Zn²⁺释放均可激活GPR39促进上皮修复。ZHAO等^[49]研究发现, GPR39可能是干细胞的一种新的表面标记物,参与了皮肤创面的修复,但仅局限于表皮的形成。GPR39对于皮肤发育没有明显的影响,但在伤口愈合方面有积极的作用。JOVANOVIC等^[50]研究表明,成骨细胞的正常骨基质沉积需要锌受体的参与, ZnR/GPR39影响成骨细胞中锌依赖性酶的表达水平并调节胶原加工和沉积。

GPR39在多种恶性肿瘤中发挥作用。JIANG等^[51]认为, GPR39是口腔鳞状细胞癌的潜在治疗靶点, GPR39过表达与口腔鳞癌的恶性进展和较差生存相关。MERO等^[52]认为, Zn²⁺促进 ZnR/GPR39或KCC3过表达加速了乳腺癌细胞的迁移和增殖。

GPR39作为甲基化区域相关基因,被认为可能与饮酒存在负相关, GPR39可能成为预防和治疗酒精使用障碍的良好靶点,在急性酒精中毒的救治中发挥作用^[53-54]。

GPR39的机制在多种疾病和功能障碍中有过报道,主要集中在GPR39能影响细胞增殖和细胞功能等方面。因此, GPR39可以成为相关疾病防治的可行靶点。

4 小结

锌参与人体内多种生理过程,锌稳态的调节是维持内环境稳态的重要方式。Zn²⁺是迄今为止已被证实的唯一的GPR39内源性配体,但其他的内源性配体也有可能存在。Zn²⁺感应受体GPR39参与了ERK/MAPK以及PI3K/AKT等不同的信号转导通路,在不同疾病中发挥作用,这使GPR39成为多种疾病可能的治疗靶点。GPR39是药物研发的潜在靶标,

本文以GPR39参与的细胞生长和增殖等生理过程以及抗炎、抗氧化等功能作用为核心,把信号通路的上下游重要位点作为切入点,进一步了解以上疾病的发生、发展过程。GPR39激动剂在治疗相关疾病中具有潜在的应用前景。

参考文献 (References)

- [1] ALLOUCHE-FITOUSSI D, BREITBART H. The role of zinc in male fertility [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7796.
- [2] HERSHFINKEL M. The zinc sensing receptor, ZnR/GPR39, in health and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 439.
- [3] LEVAOT N, HERSHFINKEL M. How cellular Zn²⁺ signaling drives physiological functions [J]. *Cell Calcium*, 2018, 75: 53-63.
- [4] BEIGI H A, DAHAN H, TAHMASBOUR E, et al. Effects of zinc deficiency on impaired spermatogenesis and male infertility: the role of oxidative stress, inflammation and apoptosis [J]. *Hum Fertil*, 2020, 23(1): 5-16.
- [5] HERSHFINKEL M, MORAN A, GROSSMAN N, et al. A zinc-sensing receptor triggers the release of intracellular Ca²⁺ and regulates ion transport [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(20): 11749-54.
- [6] YASUDA S, MIYAZAKI T, MUNECHIKA K, et al. Isolation of Zn²⁺ as an endogenous agonist of GPR39 from fetal bovine serum [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2007, 27(4): 235-46.
- [7] ALLOUCHE-FITOUSSI D, BAKHSHI D, BREITBART H. Signaling pathways involved in human sperm hyperactivated motility stimulated by Zn²⁺ [J]. *Mol Reprod Dev*, 2018, 85(6): 543-56.
- [8] DEPOORTERE I. GI functions of GPR39: novel biology [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2012, 12(6): 647-52.
- [9] LAITAKARI A, LIU L, FRIMURER T M, et al. The zinc-sensing receptor GPR39 in physiology and as a pharmacological target [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 3872.
- [10] XU Y, BARNES A P, ALKAYED N J. Role of GPR39 in neurovascular homeostasis and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8200.
- [11] YASUDA S, ISHIDA J. GPR39-1b, the 5-transmembrane isoform of GPR39 interacts with neurotensin receptor NTSR1 and modifies its function [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2014, 34(4): 307-12.
- [12] TREMBLAY F, PERREAULT M, KLAMAN L D, et al. Normal food intake and body weight in mice lacking the G protein-coupled receptor GPR39 [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(2): 501-6.
- [13] NOGURIRAS R, PFLUGER P, TOVAR S, et al. Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(1): 21-6.
- [14] SUNUWAR L, GILAD D, HERSHFINKEL M. The zinc sensing receptor, ZnR/GPR39, in health and disease [J]. *Front Biosci*, 2017, 22: 1469-92.
- [15] JACKSON V R, NOTHACKER H P, CIVELLI O. GPR39 receptor expression in the mouse brain [J]. *Neuroreport*, 2006, 17(8): 813-6.
- [16] CHEN Z, GORDILLO-MARTINEZ F, JIANG L, et al. Zinc ameliorates human aortic valve calcification through GPR39 mediated ERK1/2 signalling pathway [J]. *Cardiovasc Res*, 2021,

- 117(3): 820-35.
- [17] ZHU D, SU Y, ZHENG Y, et al. Zinc regulates vascular endothelial cell activity through zinc-sensing receptor ZnR/GPR39 [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 314(4): C404-14.
- [18] COHEN L, SEKLER I, HERSHFINKEL M. The zinc sensing receptor, ZnR/GPR39, controls proliferation and differentiation of colonocytes and thereby tight junction formation in the colon [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1307.
- [19] VOELKL J, TUFFAHA R, LUONG T, et al. Zinc inhibits phosphate-induced vascular calcification through TNFAIP3-mediated suppression of NF- κ B [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(6): 1636-48.
- [20] DITTMER S, SAHIN M, PANTLEN A, et al. The constitutively active orphan G-protein-coupled receptor GPR39 protects from cell death by increasing secretion of pigment epithelium-derived growth factor [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(11): 7074-81.
- [21] MORAN B M, ABDEL-WAHAB Y H, VASU S, et al. GPR39 receptors and actions of trace metals on pancreatic beta cell function and glucose homeostasis [J]. *Acta Diabetol*, 2016, 53(2): 279-93.
- [22] TREMBLAY F, RICHARD A M, WILL S, et al. Disruption of G protein-coupled receptor 39 impairs insulin secretion *in vivo* [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(6): 2586-95.
- [23] HOLST B, EGEROD K L, JIN C, et al. G protein-coupled receptor 39 deficiency is associated with pancreatic islet dysfunction [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(6): 2577-85.
- [24] PETERSEN P S, JIN C, MADSEN A N, et al. Deficiency of the GPR39 receptor is associated with obesity and altered adipocyte metabolism [J]. *FASEB J*, 2011, 25(11): 3803-14.
- [25] GRUNDDAL K V, DIEP T A, PETERSEN N, et al. Selective release of gastrointestinal hormones induced by an orally active GPR39 agonist [J]. *Mol Metab*, 2021, 49: 101207.
- [26] CHORIN E, VINOGRAD O, FLEIDERVISHI I, et al. Upregulation of KCC2 activity by zinc-mediated neurotransmission via the mZnR/GPR39 receptor [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(36): 12916-26.
- [27] MLYNIEC K, DOBOSZEWSKA U, SZEWCZYK B, et al. The involvement of the GPR39-Zn²⁺-sensing receptor in the pathophysiology of depression. Studies in rodent models and suicide victims [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 79: 290-7.
- [28] MLYNIEC K. Interaction between zinc, GPR39, BDNF and neuropeptides in depression [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19(11): 2012-9.
- [29] BESSER L, CHORIN E, SEKLER I, et al. Synaptically released zinc triggers metabotropic signaling via a zinc-sensing receptor in the hippocampus [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(9): 2890-901.
- [30] DOBOSZEWSKA U, MLYNIEC K, WLAZ A, et al. Zinc signaling and epilepsy [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 193: 156-77.
- [31] GILAD D, SHORER S, KETZEF M, et al. Homeostatic regulation of KCC2 activity by the zinc receptor mZnR/GPR39 during seizures [J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 81: 4-13.
- [32] TENA-CAMPOS M, RAMON E, BORROTO-ESCUELA D O, et al. The zinc binding receptor GPR39 interacts with 5-HT1A and GaIR1 to form dynamic heteroreceptor complexes with signaling diversity [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(12): 2585-92.
- [33] PEREZ-ROSELLO T, ANDERSON C T, SCHOPFER F J, et al. Synaptic Zn²⁺ inhibits ne-urotransmitter release by promoting endocannabinoid synthesis [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(22): 9259-72.
- [34] HWANG J J, PARK M H, CHOI S Y, et al. Activation of the Trk signaling pathway by extracellular zinc. Role of metalloproteinases [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(12): 11995-2001.
- [35] MLYNIEC K, SIODLAK D, DOBOSZEWSKA U, et al. GPCR oligomerization as a target for antidepressants: Focus on GPR39 [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 225: 107842.
- [36] BORROTO-ESCUELA D O, CARLSSON J, AMBROGINI P, et al. Understanding the role of GPCR heteroreceptor complexes in modulating the brain networks in health and disease [J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 37.
- [37] RYCHLIK M, MLYNIEC K. Zinc-mediated neurotransmission in alzheimer's disease: a potential role of the GPR39 in dementia [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(1): 2-13.
- [38] ABRAMOVITCH-DAHAN C, ASRAF H, BOGDANOVIC M, et al. Amyloid beta attenuates metabotropic zinc sensing receptor, mZnR/GPR39, dependent Ca²⁺, ERK1/2 and Clusterin signaling in neurons [J]. *J Neurochem*, 2016, 139(2): 221-33.
- [39] CORONA C, MASCIOPIANTO F, SILVESTRI E, et al. Dietary zinc supplementation of 3x-Tg-AD mice increases BDNF levels and prevents cognitive deficits as well as mitochondrial dysfunction [J]. *Cell Death Dis*, 2010, 1: e91.
- [40] MOECHARS D, DEPOORTERE I, MOREAUX B, et al. Altered gastrointestinal and metabolic function in the GPR39-obestatin receptor-knockout mouse [J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(4): 1131-41.
- [41] ZENG F, WIND N, MCCLENAGHAN C, et al. GPR39 is coupled to TMEM16A in intestinal fibroblast-like cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47686.
- [42] CHEN L, FANG Z, WANG X, et al. G protein-coupled receptor 39 activation alleviates oxidized low-density lipoprotein-induced macrophage inflammatory response, lipid accumulation and apoptosis by inducing A20 expression [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 4070-80.
- [43] ROMANOSKI C E, CHE N, YIN F, et al. Network for activation of human endothelial cells by oxidized phospholipids: a critical role of heme oxygenase 1 [J]. *Circ Res*, 2011, 109(5): e27-41.
- [44] KAUR H, CARVALHO J, LOOSO M, et al. Single-cell profiling reveals heterogeneity and functional patterning of GPCR expression in the vascular system [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15700.
- [45] VICKRAM S, ROHINI K, SRINIVASAN S, et al. Role of zinc (Zn) in human reproduction: a journey from initial spermatogenesis to childbirth [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 2188.
- [46] FALLAH A, MOHAMMAD-HASANI A, COLAGAR A H. Zinc is an essential element for male fertility: a review of Zn roles in men's health, germination, sperm quality, and fertilization [J]. *J Reprod Infertil*, 2018, 19(2): 69-81.
- [47] MICHAILOV Y, ICKOWICZ D, BREITBART H. Zn²⁺-stimulation of sperm capacitation and of the acrosome reaction is mediated by EGFR activation [J]. *Dev Biol*, 2014, 396(2): 246-55.
- [48] SHARIR H, ZINGER A, NEVO A, et al. Zinc released from injured cells is acting via the Zn²⁺-sensing receptor, ZnR, to trigger signaling leading to epithelial repair [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(34): 26097-106.
- [49] ZHAO H, QIAO J, ZHANG S, et al. GPR39 marks specific cells

- within the sebaceous gland and contributes to skin wound healing [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 7913.
- [50] JOVANOVIĆ M, SCHMIDT F N, GUTERMAN-RAM G, et al. Perturbed bone composition and integrity with disorganized osteoblast function in zinc receptor/Gpr39-deficient mice [J]. *FASEB J*, 2018, 32(5): 2507-18.
- [51] JIANG Y, LI T, WU Y, et al. GPR39 Overexpression in OSCC promotes YAP-sustained malignant progression [J]. *J Dent Res*, 2020, 99(8): 949-58.
- [52] MERO M, ASRAF H, SEKLER I, et al. ZnR/GPR39 upregulation of K^+/Cl^- -cotransporter 3 in tamoxifen resistant breast cancer cells [J]. *Cell Calcium*, 2019, 81: 12-20.
- [53] CUZON C V, FORD M M, CARLSON T L, et al. Modulation of Gpr39, a G-protein coupled receptor associated with alcohol use in non-human primates, curbs ethanol intake in mice [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44(6): 1103-13.
- [54] CERVERA-JUANES R, WILHELM L J, PARK B, et al. Alcohol-dose-dependent DNA methylation and expression in the nucleus accumbens identifies coordinated regulation of synaptic genes [J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(1): e994.