

DOI: 10.13376/j.cblls/2021008

文章编号: 1004-0374(2021)01-0061-07

## GPR50在肥胖及相关疾病中的作用研究进展

刘 畅<sup>1,2</sup>, 于向芳<sup>1,2</sup>, 滕 斌<sup>1</sup>, 赵沛一<sup>1,2</sup>, 任培根<sup>1\*</sup>

(1 中国科学院深圳先进技术研究院生物医药与技术研究所能量代谢与生殖研究中心, 深圳 518055; 2 中国科学院大学深圳先进技术学院, 深圳 518055)

**摘 要:** G蛋白偶联受体家族(GPCRs)是真核细胞膜表面最大的一类膜蛋白受体, 能够被细胞外的多肽、糖类、脂类、离子、生物胺等激活, 被认为参与了80%以上的细胞信号转导过程, 是细胞信号转导中重要的蛋白质。GPCRs广泛参与生殖、发育、内分泌以及代谢等多种生理过程, 同时与免疫性疾病、中枢神经系统疾病、糖尿病、心脏病、癌症等疾病的发生、发展密切相关。GPR50是GPCR的A家族成员, 其氨基酸序列与褪黑素受体MT1和MT2有45%相同, 目前仍是孤儿受体, 其功能尚不明确, 相关已发表的研究论文也不足百篇。任培根课题组近期的研究发现, 孤儿受体GPR50在肥胖小鼠和正常小鼠的脂肪组织中表达差异显著, 提示GPR50这一被认为主要在大脑中表达的GPCR在肥胖过程中可能具有潜在作用。该文将根据已有文献调研, 从GPR50与褪黑素异二聚化、瘦素信号通路调节、脂质代谢调节等三方面阐述其在肥胖及相关疾病中的作用, 为解析GPR50的生物学作用及其去孤儿化寻找思路。

**关键词:** GPR50; 孤儿受体; 信号通路; 脂质代谢; 肥胖

**中图分类号:** R392; R589.2; Q73 **文献标志码:** A

## Research progress on the role of GPR50 in obesity and related diseases

LIU Chang<sup>1,2</sup>, YU Xiang-Fang<sup>1,2</sup>, TENG Bin<sup>1,2</sup>, ZHAO Pei-Yi<sup>1,2</sup>, REN Pei-Gen<sup>1\*</sup>

(1 Center for Energy Metabolism and Reproduction, Institute of Biomedicine and Biotechnology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China; 2 Shenzhen College of Advanced Technology, University of Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China)

**Abstract:** G protein-coupled receptors (GPCRs) form the largest cell membrane receptor family responding to extracellular peptides, saccharides, lipids, ions and bioamines etc. GPCRs are involved in many physiological processes, including reproduction, evolution, endocrine, and metabolic processes, and are closely related to the development of immune diseases, central nervous system diseases, diabetes, heart diseases, cancers, and other diseases. GPR50 is an orphan receptor, a member of the GPCR A family. Its amino acid sequence is 45% identical to melatonin receptors MT1 and MT2. There are less than a hundred published studies about GPR50. Recently, our research group found that the orphan receptor GPR50 was expressed differentially in the adipose tissue between obese and normal mice, suggesting that GPR50, a GPCR that is thought to be expressed mainly in the brain, may have a potential role in fat metabolism. In this review, we discussed the role of GPR50 in obesity and related diseases from three aspects: heterodimerization of GPR50 with melatonin, regulation of leptin signaling pathway, and regulation of lipid metabolism, to find ideas for analyzing the biological role of GPR50 and its deorphanization.

**Key words:** GPR50; orphan receptors; signaling pathway; lipid metabolism; obesity

收稿日期: 2020-07-22; 修回日期: 2020-10-20

基金项目: 深圳市基础研究重点项目(JCYJ20200109115441918); 深圳市基础研究学科布局项目(JCYJ20170818163724754)

\*通信作者: E-mail: peigen.ren@siat.ac.cn

## 1 G蛋白偶联受体介绍

G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs), 具有特征性的由7个 $\alpha$ 螺旋组成的7次跨膜结构, 因此也被称为7-跨膜受体(7 transmembrane receptor, 7TM), 是真核细胞膜表面最大的一类膜蛋白受体。GPCRs能够被细胞外的多肽、糖类、脂类、离子、生物胺等激活, 被认为参与了80%以上的细胞信号转导过程, 是细胞信号转导中重要的蛋白质。GPCRs广泛参与生殖、发育、内分泌以及代谢等多种生理过程, 同时与免疫性疾病、中枢神经系统疾病、糖尿病、心脏病、癌症等疾病的发生、发展过程密切相关<sup>[1]</sup>。例如, 在脂肪组织中高表达的GPCRs可以调控血浆中的血脂含量及活性。

据统计, 已发现的人源GPCRs有800余种<sup>[2]</sup>, 约360种能够被内源性激素、神经递质等激活<sup>[3]</sup>。在FDA已批准药物中有475种为靶向GPCRs药物, 占FDA批准药物总量的34%<sup>[4-5]</sup>。新药研发的靶点中有224种(56%)的药物靶点针对GPCRs<sup>[6]</sup>。在目前销售的药物中, 约36%的药物直接或间接调控GPCRs<sup>[7]</sup>。作为如此重要的药物靶点, 目前已知用于药物开发的GPCR仅108个<sup>[5]</sup>, 这意味着还有大量GPCRs的药物靶点尚未得到开发。大量GPCRs的结构及功能关系尚不明确, 这既是新药创制面对的重大挑战, 也提供了大量新药开发的机会。值得注意的是, 迄今仍有多达200多个未知内源性配体的孤儿GPCRs<sup>[8]</sup>。其中一些孤儿GPCRs在正常和疾病组织中的表达具有明显差异。例如, 胰腺癌中高表达GPCR5A<sup>[9]</sup>,

阿尔茨海默病小鼠体内高表达GPR3<sup>[10]</sup>, 心脏GPR22低水平表达与心肌肥大和心脏功能障碍呈正相关等<sup>[11]</sup>。这些孤儿GPCRs靶点可被用于退行性疾病、代谢性疾病、过敏炎症等新靶点的开发, 为药物研发提供可能。

本课题组的基因芯片研究结果显示, 孤儿受体GPR50在肥胖小鼠脂肪组织中的表达显著高于对照小鼠(图1), 表明这一被认为主要在大脑中表达的GPCR在脂肪代谢方面可能具有潜在作用(未发表数据)。目前关于GPR50的文献研究仅有60余篇, 表1总结了GPR50相关疾病的代表性文献, 主要集中在精神疾病和肿瘤这两个领域。GPR50相关的生理过程的研究文献如表2所示, 其中适应性麻木(torpor)、昼夜节律等与代谢密切相关。

本文将从GPR50与褪黑素异二聚化、瘦素信号通路调节、脂质代谢调节这三个方面阐述其在肥胖及肥胖相关疾病中的作用, 为解析GPR50的生物学作用及其去孤儿化寻找思路。

## 2 GPR50结构域激活机制

### 2.1 GPR50结构及表达

GPR50 (G protein-coupled receptor 50)于1996年首次由马萨诸塞州总医院发育生物学实验室的Reppert等<sup>[12]</sup>使用褪黑素受体的两个亚型MT1和MT2保守区简并PCR引物从人垂体的cDNA文库中克隆发现。目前发现GPR50仅在哺乳动物中表达, 与褪黑素受体MT1、MT2的氨基酸序列有45%的相似性, 跨膜区序列相似性达55%。因此, GPR50又称

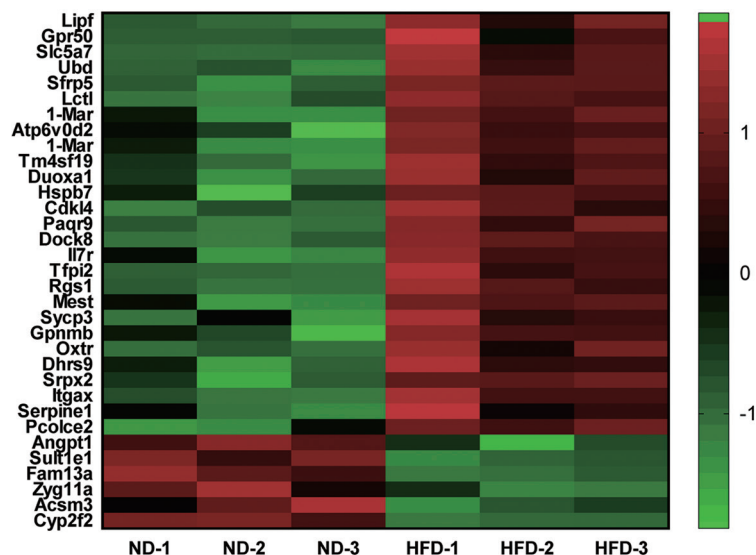


图1 高脂饮食诱导的肥胖小鼠(HFD)与正常小鼠(MD)脂肪组织mRNA表达差异( $n = 3$ )

作褪黑素相关受体。褪黑素受体目前包括3个亚型, 分别为Mel1a (MT1)、Mel1 (MT2)和Mel1c。MT1和MT2存在于所有脊椎动物中, 而Mel1c只在鱼类、两栖动物和鸟类中表达<sup>[13-15]</sup>。MT1和MT2在人体内分别由350和362个氨基酸组成<sup>[16]</sup>, 其通过与G蛋白结合, 从而抑制腺苷酸环化酶活性<sup>[17]</sup>。人GPR50基因位于X染色体Xq28上<sup>[18]</sup>, 编码617个氨基酸。它与褪黑素受体的区别主要在于其富含脯氨酸的300个氨基酸组成的胞内C端, 而MT1/2的C端仅有50余个氨基酸构成。根据人工神经网络法预测结果显示, GPR50二级结构含44%的 $\alpha$ -螺旋、6%的 $\beta$ -折叠和45%的无规卷曲, 剩余为无特定结构<sup>[19]</sup>。Clement等<sup>[20]</sup>通过GPR50/MT1嵌合体研究发现, MT1的胞外第二个环(the second extracellular loop, E2)对结合褪黑素起决定性作用。MT1的E2向内凹陷通过发夹样折叠形成两个侧链E2a和E2b, 分别偏向第四跨膜螺旋(trans-membrane helices 4, TM4)和第五跨膜螺旋(trans-membrane helices 5, TM5)。E2a和E2b之间形成的口袋结构是褪黑素结合的关键位置<sup>[21]</sup>。而GPR50的E2反向折叠形成 $\beta$ -发夹结构, 因此无法与褪黑素结合。

使用原位杂交技术对啮齿动物小鼠、大鼠、仓鼠大脑切片的研究表明, GPR50 mRNA广泛分布在下丘脑、垂体和垂体结节中<sup>[22-23]</sup>。通过免疫组化技术研究发现, GPR50在啮齿动物和人的下丘脑背内侧核(dorsomedial hypothalamic nucleus, DMH)、第

三脑室室管膜、第三脑室下部区域沿至正中隆起(median eminence, ME)表达。此外, GPR50在小鼠的外周组织也有表达, 包括心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肠、胃、卵巢、睾丸等, 但其表达水平低于大脑<sup>[24]</sup>。

## 2.2 GPR50信号转导模式

转化生长因子 $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF $\beta$ )是调节细胞生长和分化的细胞因子, 通过单次跨膜的丝氨酸苏氨酸激酶受体T $\beta$ RI和T $\beta$ RII组成的受体复合物传递信号<sup>[25]</sup>。TGF $\beta$ 信号抑制剂FKBP12与T $\beta$ RI的GS区域结合, 能够阻碍T $\beta$ RI被T $\beta$ RII磷酸化, 从而抑制TGF $\beta$ 信号传递。Wojciech等<sup>[26]</sup>研究发现, GPR50与TGF $\beta$ 受体复合物中的T $\beta$ RI竞争结合FKBP12, 通过稳定T $\beta$ RI的构象阻碍其与FKBP12结合, 暴露出T $\beta$ RI的GS区域并被T $\beta$ RII磷酸化, 诱导T $\beta$ RI依赖性Smad和非依赖Smad信号转导(图2)。GPR50激活TGF信号通路可抑制乳腺癌细胞的增殖, 降低肿瘤生长速度。

最近, Ahmad等<sup>[27]</sup>的研究表明, GPR50在细胞内经钙依赖的钙蛋白酶的作用, 在408位苯丙氨酸和409位丝氨酸之间发生裂解, 409~617位氨基酸组成的C末端(carboxyl-terminal domain, CTD)发生核易位, 与通用转录因子TFII-1相互作用, 调节*c-fos*基因的转录。RNA-Seq分析表明, CTD在约8 000个差异表达的基因的转录中具有广泛的调节作用。

## 2.3 GPR50基因多态性

根据人类孟德尔遗传数据库(Online Mendelian

表1 GPR50相关疾病研究进展

研究领域	相关疾病	作者	发表年份	结论
精神疾病	双向情感障碍症	Thomson等	2005	GPR50基因多态性与女性双向情感障碍症相关
	双向情感障碍症	Macintyre等	2010	苏格兰人口GPR50基因多态性与双向情感障碍症相关
	双向情感障碍症	Delavest等	2011	GPR50基因内含子rs2072621多态性与双向情感障碍症相关
	抑郁症	Ryan等	2015	GPR50基因突变与女性重度抑郁症相关
	阿尔茨海默病	Chen等	2019	GPR50启动子甲基化水平与中国汉族男性AD发病呈负相关
肿瘤	乳腺癌	Wojciech等	2018	GPR50通过TGF $\beta$ 信号通路抑制乳腺癌细胞增殖
	肝癌	Saha等	2020	GPR50通过Notch信号通路促进肝癌发展

表2 GPR50相关生理过程研究进展

研究领域	相关疾病	作者	发表年份	结论
代谢	能量代谢	Ivanova等	2008	GPR50对能量状态敏感, 是能量代谢的调节剂
	适应性麻木	Bechtold等	2011	GPR50通过瘦素信号通路调控哺乳动物适应性麻木阶段的产热
	适应性麻木	Hand等	2013	GPR50缺失小鼠在禁食条件下易进入适应性麻木阶段
发育	神经发育	Grünewald等	2009	GPR50与NOGO-A相互作用影响神经元生长
	神经发育	Ma等	2015	GPR50通过Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路促进神经祖细胞自我更新和分化
节律	昼夜节律	Leheste等	2015	沉默信息调节因子1 (SIRT1)通过调节GPR50转录而调控光周期信号



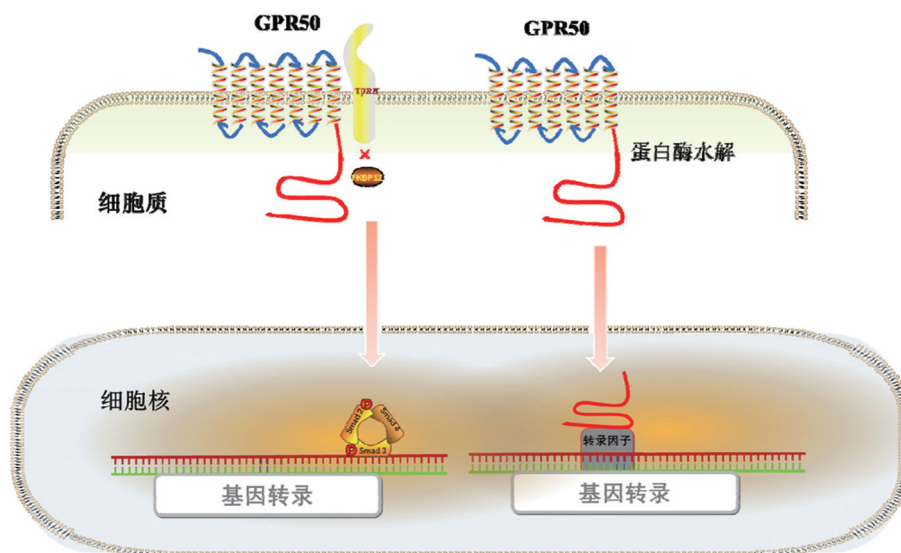


图2 GPR50信号转导模式图

Inheritance in Man, OMIM)分析GPR50基因,发现其与25种疾病相关<sup>[28]</sup>。人GPR50基因第二个外显子有3个基因多态性:(1)  $\Delta 502\sim 505$ ,在502的位置插入或删除4个氨基酸Thr-Thr-Gly-His (TTGH);(2) Thr532Ala,在532的位置Thr(T)替换为Ala(A)532;(3) Val606Ile,在606的位置Val(V)替换为Ile(I)<sup>[29]</sup>。GPR50的C端有两种形式,分别称为TTGH和 $\Delta$ TTGH,对应全长617和613个氨基酸序列。 $\Delta$ TTGH形式等位基因频率大约为30%<sup>[29]</sup>,该GPR50突变与自闭症、抑郁症、双向情感障碍症、精神分裂症、百日咳等疾病有关;同时,GPR50与体重、脂质代谢、甘油三酯水平等相关。

### 3 GPR50调节肥胖途径

#### 3.1 GPR50参与调节褪黑素信号途径

在哺乳动物中,褪黑素受体主要存在于中枢和外周组织中,其分布和表达量在不同物种之间存在较大差异<sup>[30]</sup>。在人的脑、心血管系统、肝和胆囊、肠、皮肤、腮腺、肾、免疫系统、血小板、褐色和白色脂肪细胞、子宫肌层、胎盘等中存在褪黑素受体表达<sup>[31]</sup>。褪黑素与褪黑素受体的结合在能量摄入和消耗的稳态中起重要作用,可通过激活棕色脂肪组织直接调节能量消耗<sup>[32]</sup>;同时也参与血压调节、免疫调节、肿瘤发生、成骨分化、昼夜节律调节等过程中<sup>[33-35]</sup>。研究表明,哺乳动物随着年龄增加,腹腔脂肪组织量也会不断增加,若长期给予大鼠生理剂量的褪黑素,可以使幼年大鼠在步入中年时其腹腔脂肪组织量保持在幼年时期的水平<sup>[36]</sup>。

使用免疫共沉淀技术和生物发光共振能量转移(bioluminescence resonance energy transfer, BRET)技术,研究者在细胞中发现GPR50与MT1可形成异二聚体,调节MT1的信号转导。在胞内,GPR50的C端长链通过空间阻断MT1与G蛋白的结合位点,从而抑制MT1信号转导<sup>[37]</sup>。两者异二聚化的程度取决于GPR50和MT1的相对表达水平。MT1信号通路的抑制效果与GPR50的C端蛋白水解速率呈负相关性,随着C端蛋白的降解,异二聚体对MT1的抑制作用不断减弱<sup>[38]</sup>。GPR50与MT2的异二聚化迄今研究甚少。GPR50与褪黑素受体的异二聚化仍需要更加深入的研究,以了解其对疾病发生与发展的影响。

#### 3.2 GPR50调节瘦素信号通路

瘦素是一种脂肪组织分泌的多肽类激素,进入血液循环后会参与糖、脂及能量代谢调节,通过抑制饥饿感和产生饱腹感促使机体减少食物摄入量,并增加能量消耗,抑制脂肪细胞的合成<sup>[39-40]</sup>。腺垂体中存在大分子的促阿片-黑素细胞皮质素原(pro-opiomelanocortin, POMC),POMC-黑皮素-黑皮素受体信号通路对循环瘦素浓度具有高度敏感性,在低瘦素状态下POMC表达下降<sup>[41]</sup>。POMC在垂体中叶促黑素细胞的作用下,可分裂成 $\alpha$ 促黑素多肽(melanotropin  $\alpha$  polypeptide,  $\alpha$ -MSH)、 $\beta$ -促脂素( $\beta$ -lipotropin,  $\beta$ -LPH)和 $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -endorphin,  $\beta$ -EP)等。 $\alpha$ -MSH是饥饿抑制剂,是饱腹感的重要传递者,在肥胖人群和正常人群中其表达量有较大的差异。 $\alpha$ -MSH可以刺激下丘脑室旁核内神经释放促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone,

TRH)<sup>[41]</sup>, TRH在能量代谢中具有重要作用。

Sidibe等<sup>[22]</sup>通过大鼠、小鼠和仓鼠脑切片原位杂交实验发现, GPR50受体在下丘脑背内侧核(dorsomedial hypothalamic nucleus, DMN)、外侧下丘脑(lateral hypothalamus area, LHA)、下丘脑弓状核(hypothalamic arcuate nucleus, ARH)中的表达与能量代谢相关。各物种的GPR50都在第三脑室的室管膜层有高水平的表达。第三脑室的室管膜细胞(tanycytes)<sup>[42]</sup>通过感知局部葡萄糖浓度控制甲状腺激素分泌, 并调节下丘脑和外周血液之间神经肽的分子交换, 从而调节局部内环境稳态<sup>[43]</sup>。研究表明, 室管膜细胞在大脑中参与甲状腺激素信号和TRH调控<sup>[24]</sup>。

Bechtold等<sup>[44]</sup>揭示GPR50在哺乳动物适应性产热中发挥重要作用。他们在敲除*Gpr50*基因的小鼠中观察到, 低温和禁食条件下的产热减少并非由于棕色脂肪组织减少所致, 而是瘦素应激性和促甲状腺激素释放激素功能被抑制, 因此认为GPR50通过调节瘦素信号通路影响POMC表达量, 进而对能量代谢进行调节。

### 3.3 GPR50调节脂质代谢

研究表明, 日照时间减少可引起西伯利亚鼠室管膜中GPR50表达量大大减少, 同时体重低于正常水平40%; 通过基因敲除高脂饮食小鼠体内GPR50, 其表现出体重增加率降低, 能量代谢率提高<sup>[45]</sup>。

*GPR50*基因多态性与代谢相关的研究报告有2篇, 报道了*GPR50*基因突变与肥胖症表型的关系。Bhattacharyya等<sup>[29]</sup>证明*GPR50*突变与体内循环甘油三酯水平和高密度脂蛋白水平相关。通过对肥胖症患者的基因测序分析发现, 肥胖者的*GPR50*基因多数发生突变, 突变主要为C端501位置的4个氨基酸残基(TTGH)插入和多个单核苷酸多态性; 检测还发现2个长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)突变率很高, 统计显示, 98%的肥胖症患者lncRNA C-16X2*GPR50*T发生突变, 96%的患者为Ins501Del、T528A、V602I突变。通过研究Ins501Del与体内甘油三酯的关系发现, Ins501Del的突变在男性和女性肥胖症患者中均引起循环甘油三酯浓度显著升高。正常人体内甘油三酯平均浓度为1.20 mmol/L, 而Ins501Del突变者体内甘油三酯平均浓度为1.31 mmol/L。同时对Ins501Del突变者体内高密度脂蛋白进行分析发现, 其浓度为1.39 mmol/L, 低于正常水平1.47 mmol/L。低密度脂蛋白和空腹胰岛素水平则没有明显差别。

目前对脂肪细胞中GPR50的功能研究为其调节脂质代谢提供了证据。本课题组的研究显示, 在3T3-L1细胞成脂分化过程中, GPR50表达量逐渐升高; 特异性敲减3T3-L1中的*GPR50*基因, 3T3-L1在成脂分化过程中脂质累积明显减少, 与动物模型中敲除*GPR50*基因后高脂饮食而脂肪增加率降低一致(未发表数据)。

## 4 结语

GPCRs是药物研究的重要靶点, 孤儿GPCRs“去孤儿化”是开发药物靶点的重要内容。GPR50作为孤儿受体, 寻找其配体是研究其生物学功能的基础。本课题组已构建GPR50稳定表达的细胞系, 并证明GPR50能够抑制第二信使cAMP表达(未发表数据)。已知GPR50在下丘脑内Tanycytes中有高水平表达, 而Tanycytes能够感知游离脂肪酸调节脂质稳态<sup>[46]</sup>。

关于GPR50参与脂质代谢调节已有研究予以证实, 但仍有许多问题尚待解决, 其在脂质代谢及能量代谢中的作用机理还不得而知, 甚至, GPR50是否有内源性配体都要打一个问号。GPR50能与MT1形成异源二聚体, 而MT1与配体结合后能够调节糖尿病及肝损伤<sup>[47]</sup>, 因此, 可以探究GPR50是否能够通过MT1调控CTD易位到核内, 并调节*c-fos*基因的转录。*c-fos*基因参与许多细胞生理过程, 如细胞增殖、分化、血管生成等。*c-fos*表达失调是癌症发生的重要因素, 可引起细胞极性丧失、乳腺上皮细胞的侵袭性和转移性生长。这或许可以为GPR50调控乳腺癌的发生和预后提供新的思路, 同时使得GPR50不需要内源性受体而发挥调控功能成为可能。在以上很多生物学机制仍不清晰的情况下, 在现有数据及文献的支持下, 利用蛋白质组学、原位杂交技术以及生物信息学分析, 确定GPR50在组织中的时空表达模式, 可为之后开展功能研究提供依据。通过在细胞和动物模型中基因敲除或过表达GPR50, 系统研究其在脂肪蓄积过程中的信号转导通路, 揭示GPR50在肥胖及相关疾病发生过程中的作用机制, 将为相关药物研发提供新靶点。

## [参 考 文 献]

- [1] Thomsen W, Frazer J, Unett D. Functional assays for screening GPCR targets. *Curr Opin Biotechnol*, 2005, 16: 655-65
- [2] Pandey-Szekeres G, Munk C, Tsonkov TM, et al. GPCRdb in 2018: adding GPCR structure models and ligands.

- Nucleic Acids Res, 2018, 46: D440-6
- [3] Sriram K, Insel PA. G protein-coupled receptors as targets for approved drugs: how many targets and how many drugs? *Mol Pharmacol*, 2018, 93: 251-8
- [4] Hauser AS, Attwood MM, Rask-Andersen M, et al. Trends in GPCR drug discovery: new agents, targets and indications. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16: 829-42
- [5] Hauser AS, Chavali S, Masuho I, et al. Pharmacogenomics of GPCR drug targets. *Cell*, 2018, 172: 41-54, e19
- [6] Grunewald E, Kinnell HL, Porteous DJ, et al. GPR50 interacts with neuronal NOGO-A and affects neurite outgrowth. *Mol Cell Neurosci*, 2009, 42: 363-71
- [7] Tang XL, Wang Y, Li DL, et al. Orphan G protein-coupled receptors (GPCRs): biological functions and potential drug targets. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33: 363-71
- [8] Civelli O. GPCR deorphanizations: the novel, the known and the unexpected transmitters. *Trends Pharmacol Sci*, 2005, 26: 15-9
- [9] Jahny E, Yang H, Liu B, et al. The G protein-coupled receptor RAI3 is an independent prognostic factor for pancreatic cancer survival and regulates proliferation via STAT3 phosphorylation. *PLoS One*, 2017, 12: e0170390
- [10] Huang Y, Skwarek-Maruszewska A, Horre K, et al. Loss of GPR3 reduces the amyloid plaque burden and improves memory in Alzheimer's disease mouse models. *Sci Transl Med*, 2015, 7: 309ra164
- [11] Patel HH, Ostrom RS. An orphan GPCR finds a home in the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295: H479-81
- [12] Reppert SM, Weaver DR, Ebisawa T, et al. Cloning of a melatonin-related receptor from human pituitary. *FEBS Lett*, 1996, 386: 219-24
- [13] Ebisawa T, Karne S, Lerner MR, et al. Expression cloning of a high-affinity melatonin receptor from *Xenopus* dermal melanophores. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 6133-7
- [14] Roca AL, Godson C, Weaver DR, et al. Structure, characterization, and expression of the gene encoding the mouse Mel1a melatonin receptor. *Endocrinology*, 1996, 137: 3469-77
- [15] Reppert SM, Weaver DR, Cassone VM, et al. Melatonin receptors are for the birds: molecular analysis of two receptor subtypes differentially expressed in chick brain. *Neuron*, 1995, 15: 1003-15
- [16] Reppert SM, Weaver DR, Godson C. Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes. *Trends Pharmacol Sci*, 1996, 17: 100-2
- [17] Comai S, Gobbi G. Unveiling the role of melatonin MT2 receptors in sleep, anxiety and other neuropsychiatric diseases: a novel target in psychopharmacology. *J Psychiatry Neurosci*, 2014, 39: 6-21
- [18] Li DY, Smith DG, Hardeland R, et al. Melatonin receptor genes in vertebrates. *Int J Mol Sci*, 2013, 14: 11208-23
- [19] Saxena VK, Kumar D, Naqvi SM. Molecular characterization of GPR50 gene and study of its comparative genetic variability in sheep breeds adapted to different thermo-contrasting climatic regimens. *Int J Biometeorol*, 2017, 61: 701-7
- [20] Clement N, Renault N, Guillaume JL, et al. Importance of the second extracellular loop for melatonin MT1 receptor function and absence of melatonin binding in GPR50. *Br J Pharmacol*, 2018, 175: 3281-97
- [21] Conway S, Drew JE, Mowat ES, et al. Chimeric melatonin mt1 and melatonin-related receptors. Identification of domains and residues participating in ligand binding and receptor activation of the melatonin mt1 receptor. *J Biol Chem*, 2000, 275: 20602-9
- [22] Sidibe A, Mullier A, Chen P, et al. Expression of the orphan GPR50 protein in rodent and human dorsomedial hypothalamus, tanycytes and median eminence. *J Pineal Res*, 2010, 48: 263-9
- [23] Batailler M, Mullier A, Sidibe A, et al. Neuroanatomical distribution of the orphan GPR50 receptor in adult sheep and rodent brains. *J Neuroendocrinol*, 2012, 24: 798-808
- [24] Drew JE, Barrett P, Mercer JG, et al. Localization of the melatonin-related receptor in the rodent brain and peripheral tissues. *J Neuroendocrinol*, 2001, 13: 453-8
- [25] Wrana JL, Attisano L, Wieser R, et al. Mechanism of activation of the TGF- $\beta$  receptor. *Nature*, 1994, 370: 341-7
- [26] Wojciech S, Ahmad R, Belaid-Choucair Z, et al. The orphan GPR50 receptor promotes constitutive TGF $\beta$  receptor signaling and protects against cancer development. *Nat Commun*, 2018, 9: 1216
- [27] Ahmad R, Lahuna O, Sidibe A, et al. GPR50-C tail cleavage and nuclear translocation: a new signal transduction mode for G protein-coupled receptors. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77: 5189-205
- [28] Nagata K, Katayama Y, Sato T, et al. Toward the next step in G protein-coupled receptor research: a knowledge-driven analysis for the next potential targets in drug discovery. *J Struct Funct Genomics*, 2016, 17: 111-33
- [29] Bhattacharyya S, Luan J, Challis B, et al. Sequence variants in the melatonin-related receptor gene (GPR50) associate with circulating triglyceride and HDL levels. *J Lipid Res*, 2006, 47: 761-6
- [30] Morgan PJ, Barrett P, Howell HE, et al. Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochem Int*, 1994, 24: 101-46
- [31] Emet M, Ozcan H, Ozel L, et al. A review of melatonin, its receptors and drugs. *Eurasian J Med*, 2016, 48: 135-41
- [32] Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res*, 2014, 56: 371-81
- [33] Claustrat B, Leston J. Melatonin: physiological effects in humans. *Neurochirurgie*, 2015, 61: 77-84
- [34] Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Tan DX, et al. Melatonin, a full service anti-cancer agent: inhibition of initiation, progression and metastasis. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 843
- [35] Stein RM, Kang HJ, McCorvy JD, et al. Virtual discovery of melatonin receptor ligands to modulate circadian rhythms. *Nature*, 2020, 579: 609-14
- [36] 杨凌辉, 刘志民. 褪黑素与能量代谢. *药学服务与研究*, 2004, 4: 362-5
- [37] Jockers R, Maurice P, Boutin JA, et al. Melatonin

- receptors, heterodimerization, signal transduction and binding sites: what's new? *Br J Pharmacol*, 2008, 154: 1182-95
- [38] Levoye A, Dam J, Ayoub MA, et al. The orphan GPR50 receptor specifically inhibits MT1 melatonin receptor function through heterodimerization. *EMBO J*, 2006, 25: 3012-23
- [39] Caron A, Lee S, Elmquist JK, et al. Leptin and brain-adipose crosstalks. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19: 153-65
- [40] Karydis I, Tolis G. Orexis, anorexia, and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid*, 1998, 8: 947-50
- [41] Taylor T, Wondisford FE, Blaine T, et al. The paraventricular nucleus of the hypothalamus has a major role in thyroid-hormone feedback-regulation of thyrotropin synthesis and secretion. *Endocrinology*, 1990, 126: 317-24
- [42] García-Cáceres C, Balland E, Prevot V, et al. Role of astrocytes, microglia, and tanycytes in brain control of systemic metabolism. *Nat Neurosci*, 2019, 22: 7-24
- [43] Prevot V, Dehouck B, Sharif A, et al. The versatile tanycyte: a hypothalamic integrator of reproduction and energy metabolism. *Endocr Rev*, 2018, 39: 333-68
- [44] Bechtold DA, Sidibe A, Saer BR, et al. A role for the melatonin-related receptor GPR50 in leptin signaling, adaptive thermogenesis, and torpor. *Curr Biol*, 2012, 22: 70-7
- [45] Ivanova EA, Bechtold DA, Dupre SM, et al. Altered metabolism in the melatonin-related receptor (GPR50) knockout mouse. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294: E176-82
- [46] Geller S, Arribat Y, Netzahualcoyotzi C, et al. Tanycytes regulate lipid homeostasis by sensing free fatty acids and signaling to key hypothalamic neuronal populations via FGF21 secretion. *Cell Metab*, 2019, 30: 833-44, e7
- [47] Hajam YA, Rai S. Melatonin and insulin modulates the cellular biochemistry, histoarchitecture and receptor expression during hepatic injury in diabetic rats. *Life Sci*, 2019, 239: 117046