

Obestatin 与 GPR39 受体的最新研究进展*

唐胜球^{1,2)} 江青艳^{1)**} 张永亮¹⁾ 朱晓彤¹⁾ 束刚¹⁾ 高萍¹⁾ 董小英²⁾

(¹⁾华南农业大学动物科学学院, 广州 510642; ²⁾韶关大学英东生物工程学院, 韶关 512005)

摘要 肥胖抑制素(obestatin)是新近发现的一种与食欲刺激素有关的多肽(ghrelin-associated peptide, GAP), 可以结合孤儿 G 蛋白 GPR39 受体, 抑制摄食、胃肠功能和体重的增加, 被认为是食欲刺激素(ghrelin)的生物学拮抗剂或阴阳活性多肽. 但最新研究认为, obestatin 不能与 GPR39 受体特异性结合, 也不能改变 ghrelin 所诱导的生物学效应. 鉴于上述不同的研究报道, 就其相关研究成果作一概述.

关键词 肥胖抑制素(obestatin), 摄食, 胃肠功能, GPR39, 食欲刺激素(ghrelin)

学科分类号 Q7

食欲刺激素(ghrelin)是一种由 28 个氨基酸残基组成, 可以诱发食欲的多肽^[1~3]. Zhang 等^[4]在其研究过程中借助生物信息学预测, 提出可能存在来源于胃生长素前体的另一种多肽激素. 随后从大鼠的胃组织中成功分离出一段 ghrelin 相关肽(ghrelin associated peptide, GAP), 试验证实这种物质能够抑制饥饿感, 并将其命名为肥胖抑制素(obestatin)——其中“obe”是拉丁文来源的词汇“obedere”的缩写, 表示大量摄食, 而“statin”则表示“抑制”. 目前, 研究者已在人、鼠、猴与鲷等多个物种组织中检测到 obestatin 的分布^[4~7], 近期还发现, 在禽类胃生长素前体原(preproghrelin)中也存在类似 obestatin 的序列片段^[8]. 随着研究的深入, 发现 obestatin 的相关报道尚有许多争议. 本文主要就 obestatin 及其 GPR39 受体的结构与分布、生物学功能及其对疾病的影响等研究进展作一综述.

1 Obestatin 与 GPR39 受体

1.1 Obestatin 的结构与分布

人与鼠 obestatin 与 ghrelin 基因与氨基酸残基序列如图 1 所示. 人的 obestatin 产生于胃部, 来源于胃生长素前体原(preproghrelin)的 76~98 区域的多肽段, 位于前体原加工后 C 端片段内, 由 23 个氨基酸残基组成, 其序列为 FNAPFDVGKLSG-VQYQQHGRAL-NH₂^[9]. 这个氨基酸残基序列区域在种属间具有高度保守性, 表明它在不同种属间有着相似的生物学功能^[10]. 大鼠 obestatin 的分子质量

为 2 516, 氨基酸序列为 FNAPFDVGKLSGAQ-YQQHGRAL-NH₂^[9]. 其活化形式与 ghrelin 类似, 翻译形成的前体原在剪切后其 C 端经过酰胺化修饰后形成具有活性的功能肽, 该肽可与孤儿 G 蛋白受体 GPR39 结合, 并从大鼠胃组织中提取到该物质^[4].

Obestatin 在大鼠胃黏膜细胞、肠肌层的神经节细胞、睾丸间质细胞内都有表达, 并且通过中枢神经元发挥其生物学活性^[11]. 采用体内和体外研究方法皆发现, obestatin 以非常快的速率流向大脑, 但产生反射性的快速降解. 由于缺少特异结合和细胞内摄作用, obestatin 不能通过血脑屏障(the blood-brain barrier, BBB)发挥其生物学作用^[12].

1.2 GPR39 的结构与分布

GPR39 与 ghrelin 受体 GHS-R 来源于同一家族(图 2a), 由 462 个氨基酸残基构成, 具有 7 个跨膜域(图 2b)^[13]. GPR39 是与 G 蛋白耦联的受体, 通过 Gq、G12/13、PI3K 和 RhoA 介导产生信号途径; 定位于人 2 号染色体. 在人的空肠、回肠、十二指肠、胃、肝脏、脂肪组织、视网膜色素上皮细胞及垂体中高度表达^[14, 15], 对这些功能器官有着重要的调控作用.

* 国家重点基础研究发展规划项目(973)(2004CB117500)和国家自然科学基金资助项目(30471268).

** 通讯联系人.

Tel: 020-85280872, E-mail: qyjiang@scau.edu.cn

收稿日期: 2007-06-24, 接受日期: 2007-09-05

Zhang 等^[4]在中华仓鼠卵巢巢细胞中转染 30 种孤儿 G 蛋白受体的 cDNAs, GPR39 高度表达, 加入 ¹²⁵I-obestatin 进行细胞培养, 16 h 后二者表现出高度的亲和结合. Obestatin 刺激 GPR39 高度表达, 促使 cAMP 大量生成, 荧光素酶活性升高, 因此, obestatin 被推断为 GPR39 的配体. 另一实验也支持 Zhang 的结论, 小鼠 GPR39 基因被敲除后, 小鼠肠胃排空时间缩短一半, 胃排空速度明显加快, 体内 obestatin 通过与 GPR39 相互作用发挥其调节胃肠和代谢功能^[22].

但最新研究结果显示, 上述结论还有待商榷, 报道认为 obestatin 不是 GPR39 的配体. Lauwers 实验小组^[23]采用孤儿蛋白受体与磷脂酶耦联途径进行研究, 利用这些激活途径将导致细胞内 Ca^{2+} 浓度升高. 经 Ca^{2+} 浓度的检测结果发现, Ca^{2+} 浓度未改变, obestatin 不能激活 GPR39. 另一个实验也证实, 在 GPR39 表达的细胞中加入 obestatin, cAMP 的生成及抑制蛋白的动员都没有变化, 将 3 种不同放射方式碘化的 obestatin 加入到 GPR39 高度表达的细胞中, 未发现两者的特异性结合. GPR39 在 HEK293T 细胞内的异位表达说明 GPR39 受体的激活不会受 obestatin 的刺激影响^[24]. Chartrel 等^[25]采用与 Zhang 相同的细胞培养方法, 未发现 ^{125}I -obestatin 与 GPR39 特异性结合. 在中国仓鼠卵巢细胞中转染 GPR39-EGFP、GPR39-Flag 和未标记的 GPR39, 加入 $1\text{ }\mu\text{mol/L}$ obestatin 细胞培养 1 h 或 16 h, cAMP 的含量均未显著升高. 进一步研究证实, GPR39-Flag 和未标记 GPR39 表达的中华仓鼠卵巢细胞中加入 $10^{-9}\sim 10^{-6}\text{ mol/L}$ obestatin, 细胞培养 20~60 min 后, 细胞内的 Ca^{2+} 浓度未改变, 也未促进 GPR39 的细胞内摄作用, 并由此推测 obestatin 可能不是 GPR39 的受体. 由于各研究者采用的实验方法或实验途径无重复性, 因此, 关于 obestatin 是否为 GPR39 配体的研究目前尚存在争议, 还有待于深入研究.

2 Obestatin 的生物学功能

2.1 Obestatin 对摄食与体重的影响

为保证动物正常的体重和健康, 复杂的生理学机制参与了摄食与吸收的调控, 大脑神经中枢、胃肠道衍生的肽和脂肪组织衍生的信号物质通过整合作用共同调控摄食行为^[26]. 研究认为, 肠肽参与调节胃肠运动, 尤其是在摄食和消化功能中起了非常重要的作用^[27]. 为了研究肠肽 obestatin 对动物摄食和体重的影响, 研究者们采用了不同的实验动物、给药方式、药物剂量和实验时间, 得到了不同实验结论(表 1), Zhang 等^[4]首先采用不同剂量和注射方式对成年雄性大鼠进行实验, 结果证实 obestatin 明显抑制摄食, 且有剂量依赖性. 每天 3 次腹腔注射 obestatin (按体重 $1\text{ }\mu\text{mol/kg}$), 抑制大鼠体重增加, 且体重在 8 天内减轻了 20%. 原因是 obestatin 抑制了空肠的排空, 触发了迷走神经信号传入中枢产生饱感反应, 使摄食量减少, 从而体重增加受到抑制. 根据 Zhang 的抑制摄食和体重的作用机理, Nogueiras 等^[18]采用膈下切断迷走神经切断术进行了验证, 结果发现, 切断迷走神经的小鼠腹腔注射 36 nmol/kg 的 obestatin 并不影响摄食和体重, 说明 obestatin 不是通过迷走神经信号发挥作用, 可能通过其他途径对摄食产生影响.

由表 1 的综合结果可以看出, 大多数研究者的

Table 1 Effects of obestatin on animal food intake and body weight
表 1 Obestatin 对动物摄食和体重的影响

动物	剂量	给药方式	摄食影响	体重影响	参考文献
大鼠	$1\text{ }\mu\text{mol/kg}$	急性 ip	抑制	抑制	[4]
大鼠	$1\text{ }\mu\text{mol/kg}$	慢性 ip (8 天)	抑制	抑制	[4]
小鼠(大鼠)	30、100 和 $300\text{ }\mu\text{g/kg}$	急性 ip	无	无	[28]
小鼠(切断迷走神经)	36 nmol/kg	急性 ip	无	无	[18]
小鼠	$1\text{ }\mu\text{mol/kg}$	急性 ip	无	无	[18]
大鼠	$2\text{ }500\text{ }\mu\text{g/kg}$	急性 ip	无	无	[29]
大鼠	$2\text{ }500\text{ }\mu\text{g/kg}$	慢性 ip (1 天)	无	无	[24, 30]
大鼠	150 nmol/kg	慢性 ip (7 天)	无	无	[18]
小鼠(大鼠)	$0.01\sim 3\text{ nmol/kg}$	急性 ip	无	未研究	[7]
小鼠	10、 100 nmol/kg	急性 ip	抑制	未研究	[7]
大鼠	100、 300 nmol/kg	急性 ip	抑制	未研究	[7]
小鼠(大鼠)	$1\sim 3\text{ }\mu\text{mol/kg}$	急性 ip	无	未研究	[7]
大鼠	150 nmol/kg	慢性 sc (7 天)	无	无	[18]
大鼠	8 nmol/kg	慢性 icv (7 天)	无	无	[18]
大鼠	8 nmol/kg	急性 icv	抑制	抑制	[4]
大鼠	$5\text{ }\mu\text{g/只}$	急性 icv	无	未研究	[31]
大鼠	$7.5\text{ }\mu\text{g/只}$	急性 icv	无	无	[32]
小鼠	$20\text{ }\mu\text{g/只}$	急性 icv	无	未研究	[30]

ip 表示腹腔注射, icv 表示脑室内注射, sc 表示皮下注射.

结论认为, 采用不同浓度和投药方式并不影响鼠的摄食或体重变化^[7, 18, 21, 24, 28~32]. Obestatin (300 mg/kg) 与胆囊收缩素(CCK) (1 mg/kg)一起腹腔注射大鼠不会改变 CCK 引起的摄食量降低, 也不会影响摄食、迷走神经活力和 CCK 引起的饱感信号^[28]. 基于 obestatin 对摄食和体重影响的不同实验结果, Lagaud 等^[7]进行了更深入的探讨. 采用宽量程的 obestatin 对小鼠和大鼠进行了研究, 实验结果显示, 10 和 100 nmol/kg 腹腔注射禁食一晚的小鼠, 明显抑制摄食, 5 h 内摄食量下降 25%, 而低剂量 (0.01~3 nmol/kg) 和高剂量 (1~3 μ mol/kg) 无影响. 结论是 obestatin 抑制摄食与剂量有关, 低剂量和高剂量对摄食量都无影响, 这也是其他研究者未发现 obestatin 作用效果的原因之一.

2.2 Obestatin 对胃肠功能的影响

国外研究者采用体内和体外法研究了 obestatin 对胃肠道功能的作用. 最先的研究证实, obestatin 抑制大鼠胃排空, 使胃的排空速度减慢, 且剂量越高排空速度越慢. 并抑制空肠的肌肉收缩, 使空肠收缩的频率变小, 剂量越高空肠收缩频率越小^[4]. 体外通过电场刺激大鼠和小鼠胃底部和小肠, 加入不同浓度 obestatin 不会影响胃排空, 肠和胃底部平滑肌在有或无电流刺激时也无反应, 证实外周 obestatin 不是一个调节胃排空的饱感信号^[6]. Gourcerol 等^[28]采用体内实验腹腔注射 obestatin, 发现 obestatin 对大鼠胃排空无影响, 与胆囊收缩素 (CCK)一起腹腔注射大鼠不会改变 CCK 引起的胃排空减慢, 脑室内注射 obestatin 不会影响大鼠胃内压. Bassil 等^[33]同时采用体外和体内实验进行研究, 在体外应用电场刺激诱发大鼠胃肠活动, obestatin 不影响空肠和贲门窦的收缩, 体内实验时灌注 obestatin 对胃排空与肠肌电动性的活力无影响.

2.3 Obestatin 对其他激素分泌的影响

Zhang 等^[4]的研究同时也证明, 注射 obestatin 的雄性鼠血浆内瘦素、GH 的水平没有受影响, 揭示 obestatin 可能缺乏分解脂肪的功能, 也不能确定 obestatin 是否有降血脂的功能. 对未麻醉自由活动的大鼠静脉或腹腔注射 obestatin 发现, 320 μ mol/kg 急性腹腔注射大鼠不影响 GH 和皮质脂酮的分泌^[34]. 脑下垂体细胞培养结果显示, obestatin 浓度为 $1.0\sim 1\times 10^5$ pmol/L 不会改变 GH 的分泌, 也不会干扰 GH 释放激素或 ghrelin 刺激的 GH 分泌, 不能改变生长激素抑制素的抑制作

用^[30]. 麻醉雄性鼠静脉、脑室内注射 obestatin 后, 血浆 GH, PRL, ACTH 和 TSH 的含量没有变化. 也不能影响 GHRH 或 GHRP-2 静脉注射所引起的 GH 升高, 说明 obestatin 不会影响脑下垂体激素的分泌. 并且推断 obestatin 不能作用于脑下垂体腺来调节 GH 分泌^[21]. Green 等^[35]对小鼠进行腹腔注射 obestatin (1~23)或截短后的 obestatin (11~23), 血浆葡萄糖和胰岛素下降了 64%~77%和 39%~41%, 摄食下降了 43%和 53%. Obestatin 和胰岛素一同作用会产生低血糖但对胰岛素敏感性无作用. Obestatin 通过改变食欲调节代谢, 对葡萄糖稳态或胰岛素分泌无直接影响.

本研究组发现, 在原代培养肝细胞中添加 10 nmol/L obestatin 能显著抑制 IGF-I 的分泌, 对 Apo-B1 有一定下调作用.

2.4 Obestatin 对睡眠和记忆的影响

脑室内注射 obestatin 可抑制睡眠, 提高记忆力. Szentirmai 等^[36]研究了晚上 obestatin 对睡眠的影响, 对大鼠腹腔内和脑室内注射 obestatin, 发现腹腔注射不影响睡眠, 脑室内注射 obestatin 16 μ g 非快速眼动睡眠(NREMS)时间升高 58%, 在注射后的 1 h, 缩短了睡眠潜伏状态. 脑动电流描记法记录的慢波频率下降, NREMS 和 REM 在第二小时开始下降. 脑室内注射影响睡眠的部分原因是 obestatin 导致大鼠产生饱感. 采用 obestatin 脑室内注射大鼠, 结果证实, obestatin 影响大鼠记忆和学习, 有抗焦虑的作用, 但和 ghrelin 一样可以提高记忆力^[37].

2.5 Obestatin 对饮水的影响

采用体内法和体外法研究证实 obestatin可抑制渴感, 对大鼠饮水的影响高于摄食的影响. 脑室内注射 obestatin 抑制了大鼠 (自由摄食和饮水) 饮水, 对停止供给食物和水的大鼠也是如此. Obestatin 不会改变大鼠行动能力, 但对抑制饮水的影响明显高于摄食. 此外, obestatin 抑制了血管紧张素 II 引起大鼠自由摄食和饮水的增加. 电流钳记录培养的穹窿下器官神经元的结果来看, obestatin 对膜电位有显著影响, 可以间接作用于脑改变渴感机制^[30].

2.6 Obestatin 与能量稳态

能量稳态的维持需要外周营养传感分子与中枢调节网状系统之间的精确协调^[38]. 之前的研究证实, obestatin 与 ghrelin 作用于不同的受体, 在能量稳态中互相协调^[13](图 4). 但随着研究的深入,

研究者认为 obestatin 和 GPR39 在与能量平衡有关的器官和组织中不表达^[18, 39], 对能量稳态无影响. Sibilia 等^[39]对自由摄食的大鼠持续脑室内注射 obestatin, 28 天给药结果说明 obestatin 没有改变能量代谢. Nogueiras 等^[18]发现, 与能量平衡有关的下丘脑神经肽 NPY、AgRP、POMC 和 CART 的 mRNA 表达水平不变, 对运动能力、呼吸熵、能量消耗、体成分与能量平衡有关的因素检测后发现 obestatin 对能量平衡无影响. 在大鼠下丘脑也未发现 GPR39 mRNA 表达, 不支持 obestatin/GPR39 系统在能量平衡中的作用.

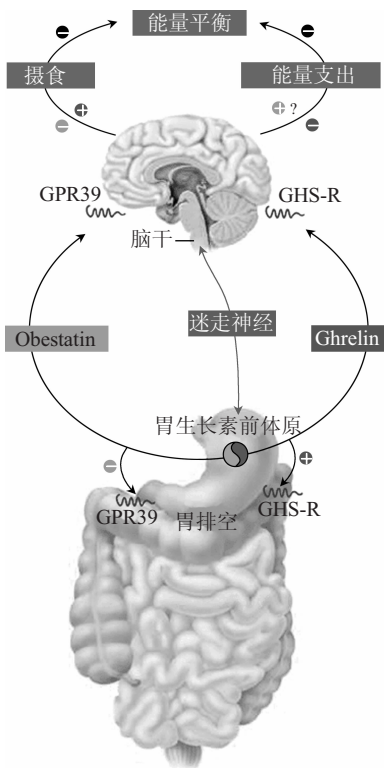


Fig. 4 Obestatin and energy balance^[13]
图 4 Obestatin 与能量平衡^[13]

2.7 Obestatin 与细胞增殖

细胞增殖是一个复杂的过程, 其调控是由一系列信号途径共同完成的. 这些途径产生输入信号集中在一个确定的目标如磷酸化转录因子上, 磷酸化转录因子可以调节细胞分裂周期, 影响细胞增殖^[40]. Camiña 等^[14]在人视网膜上皮细胞中加入 50、100、200 和 500 nmol/L 的 obestatin 进行细胞培养, 结果显示 obestatin 可以促进视网膜上皮细胞增殖, 并且有剂量依赖性. 细胞增殖机制(图 5)是由于 obestatin 通过 G 蛋白偶联激活 PI3K 引发一系列活化作用活化转录因子, 使有丝分裂促进活性升高,

从而引发细胞增殖. 据我们最近研究发现, obestatin 对长白仔猪原代培养肝细胞也有一定的促增殖作用, 且对猪原代培养前体脂肪细胞的增殖作用更为显著(未发表资料).

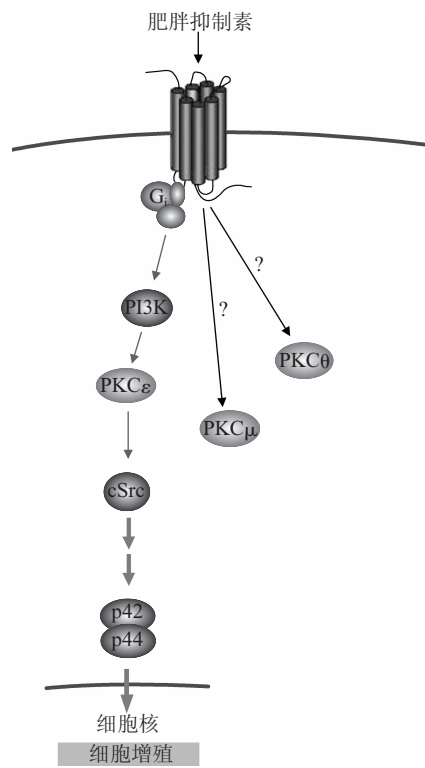


Fig. 5 Mechanism of cell proliferation^[14]
图 5 细胞增殖机制^[14]

3 Obestatin 与疾病

由于 obestatin 是一种新发现的多肽, 其生理功能广泛, 因此倍受研究者的关注, 众多研究者对 obestatin 与疾病的联系进行了研究和探讨. Qi 等^[41]采用放射免疫法测定了 30 名葡萄糖调节受损(IGR)和 47 名 2 型糖尿病(T2DM)患者血浆中 obestatin 水平, 结果证实, 胰岛素抵抗力与血浆中 obestatin 水平有关, obestatin 参与了 IGR 和 T2DM 患者食欲的调节作用. 对 15 名瘦的和肥胖的但血糖正常和肥胖的女性 T2DM 患者采用 RT-PCR 检测脂肪组织后发现, obestatin 信号系统参与了葡萄糖的稳态和 T2DM 的发生^[15].

Guo 等^[42]对 8 名男性和 8 名女性肥胖者早餐前 1 h 和饭后 2 h 血浆 ghrelin 和 obestatin 水平进行了检测. 结果证实, 肥胖患者食前循环 ghrelin 和 obestatin 比例升高, 饭前高 ghrelin 和 obestatin 比例可能是引起肥胖的病因.

帕 - 魏二氏综合征(PWS)是一种过量摄食和体重迅速增加的肥胖症, 摄食受下丘脑调节但直接受胃肠肽的影响. 患有 PWS 患者禁食后血浆 obestatin 水平与对照组相比, 明显升高, 尤其是幼年患者, obestatin 与 PWS 疾病的发生有一定联系^[43]. 但 Butler 等^[44]对 PWS 儿童患者进行的研究结果则显示, PWS 肥胖儿童患者血浆与普通肥胖儿童结果比较发现, 血浆中 obestatin 无显著差异, obestatin 不受胰岛素调节.

4 小 结

Obestatin 是 2005 年由 Zhang 研究小组新发现的一种多肽, 国内外众多研究者随后进行了广泛的研究, 并取得了一定的进展, 但仍存在下列问题尚未阐明: a. 如果 obestatin 在一定剂量范围影响摄食和胃肠活动, 其具体调控机制是怎样的? b. 如果 GPR39 不是 obestatin 的受体, 对 obestatin 受体的研究仍需继续. c. Obestatin 与某些疾病有关, 是通过什么途径产生影响的? d. Obestatin 是否具有其他尚未发现的生物学功能, 对生命活动的调节产生何种影响, 其意义怎样? e. 如果 obestatin 不是 ghrelin 的“对立面”, 是否应该重新命名? 综上所述, 目前就 obestatin 的研究还存在许多争议, 学术界的意见也很不统一. 由于各自的试验方法与技术途径不尽相同, 其结果也尚未重复验证, 并不能直接否定对方结论, 故其研究仍有待于进一步深入.

参 考 文 献

- Kojima M, Hosoda H, Date Y, *et al.* Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 1999, **402**(6762): 656~660
- St Pierre D H, Wang L, Tache' Y. Ghrelin: a novel player in the gut-brain regulation of growth hormone and energy balance. *News Physiol Sci*, 2003, **18**: 242~246
- Peeters T L. Ghrelin: a new player in the control of gastrointestinal functions. *Gut*, 2005, **54**(11): 1638~1649
- Zhang J V, Ren P G, Avsian-Kretchmer O, *et al.* Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science*, 2005, **310**(5750): 996~999
- Yeung C M, Chan C B, Woo N Y, *et al.* Seabream ghrelin: cDNA cloning, genomic organization and promoter studies. *J Endocrinology*, 2006, **189**(2):365~379
- De Smet B, Thijs T, Peeters T L, *et al.* Effect of peripheral obestatin on gastric emptying and intestinal contractility in rodents. *Neurogastroenterol Motil*, 2007, **19** (3): 211~217
- Lagaud G J, Young A, Acena A, *et al.* Obestatin reduces food intake and suppresses body weight gain in rodents. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, **357**(1): 264~269
- Kaiya H, Darras V M, Kangawa K J. Ghrelin in birds: its structure, distribution and function. *J Poult Sci*, 2007b, **44**: 1~18
- Chartrel N, Alvear-Perez R, Leprince J, *et al.* Comment on "Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake". *Science*, 2007, **315**(5813): 766~769
- Chanoine J P, Wong A C, Barrios V. Obestatin, acylated and total ghrelin concentrations in the perinatal rat pancreas. *Horm Res*, 2006, **66**(2): 81~88
- Dun S L, Brailoiu G C B E, Yang J, *et al.* Distribution and biological action of obestatin in the rat. *J Endocrinol*, 2006, **191**(2): 481~489
- Pan W, Tu H, Kastin A J. Differential BBB interactions of three ingestive peptides: obestatin, ghrelin, and adiponectin. *Peptides*, 2006, **27**(4): 911~916
- Nogueiras R, Tschöp M. Separation of conjoined hormones yields appetite rivals. *Science*, 2005, **310**(5750): 985~986
- Camina J P, Campos J F, Caminos J E, *et al.* Obestatin-mediated proliferation of human retinal pigment epithelial cells: regulatory mechanisms. *J Cell Physiol*, 2007, **211**(1):1~9
- Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rotellar F, *et al.* The obestatin receptor (GPR39) is expressed in human adipose tissue and is down-regulated in obesity-associated type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, **66**(4): 598~601
- Gourcerol G, Tache Y. Obestatin — a ghrelin-associated peptide that does not hold its promise to suppress food intake and motility. *Neurogastroenterol Motil*, 2007, **19**(3): 161~165
- Egerod K L, Holst B, Petersen P S, *et al.* GPR39 splice variants versus antisense gene LYPD1-expression and regulation in gastrointestinal tract, endocrine pancreas, liver and white adipose tissue. *Mol Endocrinol*, 2007, **21**(77): 1685~1698
- Nogueiras R, Pfluger P, Tovar S, *et al.* Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology*, 2007, **148**(1): 21~26
- Guan X M, Yu H, Palyha O C, *et al.* Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Molecular Brain Research*, 1997, **48**(1): 23~29
- Jackson V R, Nothacker H P, Civelli O. GPR39 receptor expression in the mouse brain. *Neuroreport*, 2006, **17**(8): 813~816
- Yamamoto I, Numao M, Sakaguchi Y, *et al.* Molecular characterization of sequence and expression of chicken GPR39. *Gen Comp Endocrinol*, 2007, **151**(1): 128~134
- Moechars D, Depoortere I, Moreaux B, *et al.* Altered gastrointestinal and metabolic function in the GPR39-obestatin receptor-knockout mouse. *Gastroenterology*, 2006, **131**(4): 1131~1141
- Lauwers E, Landuyt B, Arckens L, *et al.* Obestatin does not activate orphan G protein-coupled receptor GPR39. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, **351**: 21~25
- Holst B, Egerod KL, Schild E, *et al.* GPR39 signaling is stimulated by zinc ions but not by obestatin. *Endocrinology*. 2007, **148**: 13~20
- Chartrel N, Alvear-Perez R, Leprince J, *et al.* Comment on "Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake". *Science*, 2007, **315**(5813): 766~769
- Baynes K C, Dhillon W S, Bloom S R. Regulation of food intake by gastrointestinal hormones. *Curr Opin Gastroenterol*, 2006, **22** (6): 626~631

- 27 Cummings D E, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*, 2007, **117**(1): 13~23
- 28 Gourcerol G, Million M, Adelson D W, *et al.* Lack of interaction between peripheral injection of CCK and obestatin in the regulation of gastric satiety signaling in rodents. *Peptides*, 2006, **27** (11): 2811~2819
- 29 Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, *et al.* Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and GH secretion in rodents. *Endocrinology*, 2007, **148**(4): 1648~1653
- 30 Tremblay F, Perreault M, Klamann L D, *et al.* Normal food intake and body weight in mice lacking the G protein-coupled receptor GPR39. *Endocrinology*, 2007, **148**(2): 501~506
- 31 Seoane L M, Al Massadi O, Pazos Y, *et al.* Central obestatin administration does not modify either spontaneous or ghrelin-induced food intake in rats. *J Endocrinol Invest*, 2006, **29**: RC13~RC15
- 32 Samson W K, White M M, Price C, *et al.* Obestatin acts in brain to inhibit thirst. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, **292** (1):R637~R643
- 33 Bassil A K, Haglund Y, Brown J, *et al.* Little or no ability of obestatin to interact with ghrelin or modify motility in the rat gastrointestinal tract. *Br J Pharmacol*, 2007, **150**(1): 58~64
- 34 Bresciani E, Rapetti D, Dona F, *et al.* Obestatin inhibits feeding but does not modulate GH and corticosterone secretion in the rat. *J Endocrinol Invest*, 2006, **29**(8): RC16~RC18
- 35 Green B D, Irwin N, Flatt P R. Direct and indirect effects of obestatin peptides on food intake and the regulation of glucose homeostasis and insulin secretion in mice. *Peptides*, 2007, **28**(5): 981~987
- 36 Szentirmai E, Krueger J M. Obestatin alters sleep in rats. *Neurosci Lett*, 2006, **404**(1~2): 222~226
- 37 Carlini V P, Schioth H B, Debarioglio S R. Obestatin improves memory performance and causes anxiolytic effects in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, **352**(4): 907~912
- 38 Gil-Campos M, Aguilera C M, Canete R, *et al.* Ghrelin: a hormone regulating food intake and energy homeostasis. *Br J Nutr*, 2006, **96** (2):201~226
- 39 Sibilia V, Bresciani E, Lattuada N, *et al.* Intracerebroventricular acute and chronic administration of obestatin minimally affect food intake but not weight gain in the rat. *J Endocrinol Invest*, 2006, **29** (11): RC31~RC34
- 40 Gutkind J S. Regulation of mitogen-activated protein kinase signaling networks by Gprotein-coupled receptors. *Sci STKE*, 2000: RE1
- 41 Qi X, Li L, Yang G, *et al.* Circulating obestatin levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, **66**(4):593~597
- 42 Guo Z F, Zheng X, Qin Y W, *et al.* Circulating preprandial ghrelin to obestatin ratio is increased in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, **92**(5): 1875~1880
- 43 Park W H, Oh Y J, Kim G Y, *et al.* Obestatin is not elevated or correlated with insulin in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, **92**(1): 229~234
- 44 Butler M G, Bittel D C. Plasma obestatin and ghrelin levels in subjects with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*, 2007, **143** (5): 415~421

New Studies and Researches on Obestatin and GPR39*

TANG Sheng-Qiu^{1,2)}, JIANG Qing-Yan^{1)**}, ZHANG Yong-Liang¹⁾, ZHU Xiao-Tong¹⁾,
SHU Gang¹⁾, GAO Ping¹⁾, DONG Xiao-Ying²⁾

⁽¹⁾ College of Animal Science, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China;

⁽²⁾ College of Yingdong Bioengineering, Shaoguan University, Shaoguan 512005, China)

Abstract Obestatin was a newly found ghrelin-associated peptide(GAP), which could be bound to the orphan G protein-coupled receptor GPR39. Obestatin suppressed food intake, inhibited gastrointestinal function, and decreased body-weight gain which was regarded as the biological equally matched material or Yin and Yang activated polypeptide. However, recent reports indicated that obestatin could not specifically bind to GRP39 receptor, and could not alter ghrelin-induced biological functions. According to the reports above, researches related to obestatin and GPR39 were reviewed in the article.

Key words obestatin, food intake, gastrointestinal function, GPR39, ghrelin

*This work was supported by grants from National Basic Research Program of China (2004CB117500) and The National Natural Science Foundation of China (30471268).

**Corresponding author.

Tel: 86-20-85280872, E-mail: qyjiang@scau.edu.cn

Received: June 24, 2007 Accepted: September 5, 2007