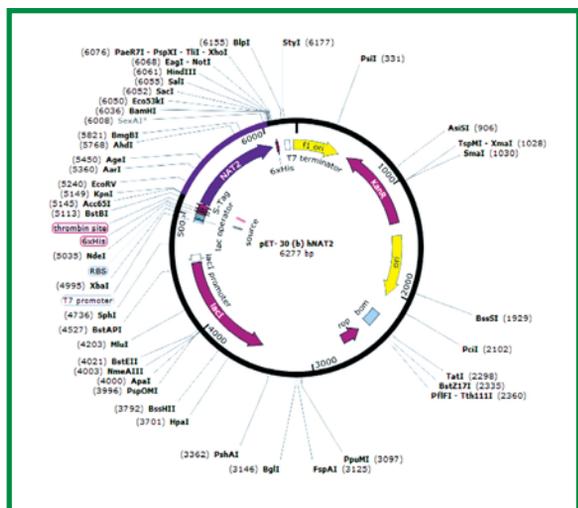


# БИОМЕДИЦИНА

Научный журнал



НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
БИОМЕДИЦИНСКИХ  
ТЕХНОЛОГИЙ  
ФМБА РОССИИ

## Экс-орфанные рецепторы как мишени для потенциальных лекарственных средств

Е.Б. Шустов<sup>1</sup>, С.В. Оковитый<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская область

<sup>2</sup> – ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Контактная информация: д.м.н. Шустов Евгений Борисович, [shustov-msk@mail.ru](mailto:shustov-msk@mail.ru)

Приведен обзор современной литературы по эндогенным лигандам большой группы орфанных рецепторов. Показано, что интермедиаты углеводного, жирового и белкового обменов, цикла трикарбоновых кислот активно участвуют в регуляции обменных процессов, а их синтетические аналоги – лиганды к орфанным рецепторам (как агонисты, так и антагонисты) являются перспективными объектами разработки новых лекарственных средств при широком круге заболеваний (сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, аутоиммунные заболевания, гипертоническая болезнь, ишемия миокарда, гипертрофия миокарда, нейродегенеративные заболевания, иммунодефицитные состояния, болезни печени и т.д.). В отношении ряда экс-орфанных рецепторов представлены потенциально перспективные химические соединения, которые могут выступать в роли лигандов к рецепторам метаболического типа активации.

**Ключевые слова:** орфанные рецепторы, лиганды, интермедиаты обмена, цикл трикарбоновых кислот.

### Введение

Орфанные (или «сиротские») рецепторы – установленные методами молекулярной биологии клеточные рецепторы, эндогенный лиганд которых не определен. Для этой обширной группы во многом загадочных молекулярных объектов установлены влияние на внутриклеточные процессы, передача сигналов межклеточного взаимодействия с помощью серпентинных (пронизывающих цитоплазматическую мембрану несколько раз) белков, регуляция экспрессии отдельных генов. В то же время, из-за отсутствия идентифицированных эндогенных лигандов, их физиологическая роль остается не до конца выяснен-

ной. Идентификация эндогенных лигандов, выполненная в последние годы для многих «бывших» орфанных рецепторов, является важным шагом в теоретическом обосновании и компьютерном дизайне новых, потенциально активных лекарственных средств.

По своей локализации в клетке орфанные рецепторы, также как и другие клеточные рецепторы, могут быть отнесены к суперсемействам мембранных, ядерных и цитозольных рецепторов. Мембранные орфанные рецепторы относятся, в основном, к серпентинным сигнальным рецепторам, сопряженным с ГТФ-связывающими G-белками (GPCR-рецепторы). Их роль связана с

передачей через цитоплазматическую мембрану сигнала о наличии с внешней стороны какого-либо лиганда, и инициализация цепочки внутриклеточных процессов, чаще всего связанных с вторичными мессенджерами (цАМФ, цГМФ, ДАГ, ИФ3, кальцием), активирующими, в свою очередь, зависимые от них протеинкиназы, фосфорилирующие различные белки, вызывающие конечный биологический эффект [3, 4].

Ряд орфанных GPCR-рецепторов способны возбуждаться интермедиатами энергетического метаболизма, такими как жирные кислоты, сахараиды, ацетат, лактат и кетоновые тела. Эти рецепторы могут рассматриваться как сенсоры метаболической активности или уровня энергетических субстратов и использоваться для контроля секреции метаболических гормонов или метаболических процессов в клетках. Особенно важным это становится при развитии патологических процессов, таких как ожирение, сахарный диабет типа 2 или дислипидемии. Играя координирующую роль в различных метаболических процессах, метаболит-чувствительные GPCR-рецепторы могут стать целью направленного синтеза лекарственных средств для борьбы с нарушениями метаболизма. Например, метаболит-чувствительные GPCR-рецепторы на высоком уровне экспрессируются на адипоцитах, что позволяет рассматривать их как целевой объект регулирования липолитических процессов, снижения уровня липидов плазмы при лечении дислипидемий и ожирения. Другие метаболит-чувствительные GPCR-рецепторы экспрессируются на энтероэндокринных клетках (секреция инкретинов, глюкагоноподобного пептида, желудочного

ингибиторного пептида) и  $\beta$ -клетках поджелудочной железы (секреция инсулина) и участвуют в регуляции углеводного обмена, что может быть целью применения действующих на них лекарственных средств при сахарном диабете. Метаболит-чувствительные GPCR-рецепторы на клетках иммунной системы осуществляют связь между метаболической и иммунной системами, что может найти фармакологическое применение для борьбы с воспалительными проявлениями при метаболических нарушениях у пациентов.

### **Экс-орфанные GPCR-рецепторы**

**GPR35-рецепторы** возбуждаются кинуреновой (лизофосфатидиловой) кислотой, метаболитом кинуренинового пути обмена триптофана. В новом обозначении, связанном с идентифицированными эндогенными лигандами, эти рецепторы получили обозначение KINA. Рецепторы локализованы в ЦНС и макрофагах. В ЦНС KINA-рецепторы располагаются пресинаптически на глутаматэргических и холинэргических нейронах, в результате их возбуждения снижается высвобождение из пресинаптической терминали возбуждающих медиаторов (аспартата и глутамата) и ацетилхолина в области никотинчувствительных холинорецепторов, снижается активация NMDA-рецепторов и связанных с их гиперактивностью нейродегенеративных процессов. Кинуреновая кислота является конкурентным антагонистом нейротоксичной хинолиновой кислоты [44]. С учетом того, что активация кинуренинового пути обмена триптофана снижает мощность серотонинового пути, предполагается значимость эндогенного лиганда KINA-ре-

цепторов в формировании психических заболеваний (депрессия, шизофрения).

**GPR40-рецепторы** возбуждаются жирными кислотами с длиной цепи C8-C22, как насыщенными, так и ненасыщенными. В новом обозначении, связанном с идентифицированными эндогенными лигандами, эти рецепторы получили шифр FFA1. Они сопрягаются с  $G_q/G_{11}$  белками. Рецепторы идентифицированы на  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, энтероэндокринных клетках, клетках иммунной системы и ЦНС. При возбуждении FFA1-рецепторов на энтероэндокринных клетках происходит секреция глюкагоноподобного пептида и гастроинтестинального пептида, рецепторы на  $\beta$ -клетках поджелудочной железы сопряжены с секрецией инсулина. Известно, что экспрессия FFA1-рецепторов повышается в условиях гипергликемии. Следовательно, эти рецепторы включены в систему глюкозо-индуцированной регуляции секреции инсулина, а их миметики могут быть применены в лечении метаболического синдрома и сахарного диабета, а также ожирения. В доклинических исследованиях [14, 36, 38] показано, что агонисты FFA1-рецепторов усиливают глюкозоиндуцированную секрецию инсулина и показывают высокую эффективность в различных моделях сахарного диабета типа 1. Свойства агонистов FFA1-рецепторов проявляют представители группы пероральных антидиабетических средств тиазолиндионов (Росиглитазон, Троглитазон, Пиоглитазон). Хроническое возбуждение этих рецепторов является фактором, приводящим к развитию сахарного диабета типа 2. Важно отметить, что линия мышей, дефектная по этому типу рецепторов, проявляет повышенную устойчивость к

пищевой гипергликемии и гипертриглицеридемии, стеатозу печени, печеночным выбросам глюкозы, сниженной толерантности к глюкозе [37]. Предположительно, антагонисты FFA1-рецепторов могут найти применение в профилактике сахарного диабета типа 2, ассоциированного с ожирением.

**GPR41-рецепторы** возбуждаются короткоцепочечными жирными кислотами с длиной цепи C2-C5 (более чувствительны к ацетатам и пропионатам). В новом обозначении, связанном с идентифицированными эндогенными лигандами, эти рецепторы получили шифр FFA3. Они сопрягаются с  $G_i$  белками, локализованы на энтероэндокринных клетках, на клетках островкового аппарата поджелудочной железы и в симпатических ганглиях. При возбуждении рецепторов происходит секреция пептида УУ (кишечный дипептид тирозин-тирозин, сигнализирующий о достаточном поступлении белковой и жирной пищи, вызывает торможение секреции желудочного и панкреатического соков, замедляет время прохождения пищи по кишечнику, абсорбцию короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике, чем снижает их включение в реакции внутривнутрипеченочного липогенеза). Исследования на линиях животных с дефицитом FFA3-рецепторов и антагонистами к ним показали, что они вызывают снижение усвоения энергии и пищи и могут применяться в программах снижения веса [12]. За счет локализации рецепторов в ганглиях симпатической системы, FFA3-агонисты могут снижать эффективность симпатической регуляции, уровень норадреналина в плазме крови, частоту сердечных сокращений и насыщение крови кислородом.

**GPR43-рецепторы** возбуждаются короткоцепочечными жирными кислотами с длиной цепи C2-C5 (более чувствительны к пентаноатам). В новом обозначении, связанном с идентифицированными эндогенными лигандами, эти рецепторы получили шифр FFA2. Они сопрягаются с  $G_q/G_{11}$ ,  $G_i$  белками, локализованы на энтероэндокринных клетках, адипоцитах, нейтрофилах, эозинофилах, а также на клетках островкового аппарата поджелудочной железы. При возбуждении рецепторов на энтероэндокринных клетках происходит секреция глюкагоноподобного пептида (глюкозо-индуцированная регуляция секреции инсулина), на гранулоцитах – хемотаксис клеток. Необходимо отметить, что короткоцепочечные жирные кислоты (ацетаты, пальмитаты, бутираты и петаноаты) являются конечными продуктами ферментативного расщепления пищевой клетчатки бактериальной флорой толстого кишечника и, вероятно, сигнализируют организму об эффективности процесса пищеварения, а также регулируют работу иммунных клеток в кишечнике. Оростерическими агонистами FFA2-рецепторов могут быть производные цис-диметилакрилатов, аллостерическими агонистами – производные фенилацетамида [12].

**GPR55-рецепторы**, ранее известные как канабионидные рецепторы KB1, возбуждаются длинноцепочечным олеилэтаноламидом, сопрягаются с  $G_s$  белками, локализованы на энтероэндокринных клетках, играют роль в секреции глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и регуляции глюкозо-стимулированной секреции инсулина [33]. Агонисты этих рецепторов могут найти применение в терапии сахарного диабета типа 2.

**GPR70-рецепторы** – рецепторы, также обозначавшиеся как T1R1/T1R3, в соответствии с современной номенклатурой, обозначаются как TAS1R1/TAS1R3-рецепторы. Их лигандами являются глутаминовая и некоторые другие неароматические аминокислоты. Рецепторы сопрягаются с G-белками гаструцином и трансдуцином, локализованы во вкусовых сосочках языка и энтероэндокринных клетках [41]. Лиганды к этим рецепторам участвуют в регуляции углеводного обмена и их синтетические аналоги могут найти применение в лечении метаболического синдрома.

**GPR80-рецепторы** возбуждаются альфа-кетоглутаровой кислотой. В новом обозначении, связанном с идентифицированными эндогенными лигандами, эти рецепторы получили шифр OXGR1. Они сопрягаются с  $G_q/G_{11}$  белками, локализованы в почках и плаценте [21]. Функция пока не определена.

**GPR81-рецепторы** возбуждаются лактатом. В новом обозначении, связанном с идентифицированными эндогенными лигандами, эти рецепторы получили шифр HCA1. Они сопрягаются с  $G_i$  белками, локализованы на адипоцитах, дифференцированных как 3T3-L1 клетки, а также других тканях (сердце, поджелудочная железа, мозг). GPR81-рецепторы характеризуются высокой гомологией с GPR109a и GPR109b рецепторами, но различаются с ними локализацией и чувствительностью к лактату. Они сопрягаются с  $G_i/G_0$  белками, снижают уровень активности предварительно активированной (например, форсколином) аденилатциклазы и накопления цАМФ в клетках [23].

**GPR83-рецепторы** возбуждаются лактатом. Сенсором метаболита высту-

пает один из доменов, локализованных на внутренней поверхности мембраны (цитозольный сигнальный домен). В новом обозначении, связанном с идентифицированными эндогенными лигандами, эти рецепторы значатся как HCA1. Они сопрягаются с  $G_i$  белками, локализованы на адипоцитах. При возбуждении воспроизводится антилиполитическое действие инсулина. Предположительно, схема этого эффекта следующая: в жировой ткани под влиянием инсулина усиливается захват глюкозы, которая в адипоцитах метаболизируется до лактата, действует на внутриклеточные HCA1-рецепторы, которые через  $G_i$  белки сопряжены с аденилатциклазой и тормозят ее активность, в результате снижения уровня цАМФ происходит торможение липаз и снижается интенсивность липолиза в жировой ткани. Соединения, являющиеся антагонистами HCA1-рецепторов, следовательно, будут ограничивать липогенез на фоне применения препаратов инсулина. Специфическим агонистом HCA1-рецепторов могут быть производные дигидробензойной кислоты, производные имидазолпиридинола [12].

**GPR84-рецепторы** возбуждаются среднепечечными жирными кислотами с длиной цепи C9-C14. Они сопрягаются с  $G_i/G_0$  белками, локализованы на лейкоцитах, макрофагах, клетках нейтроглии. Участвуют в цитокиновом взаимодействии, неспецифическом иммунитете, воспалительных реакциях [12].

**GPR91-рецепторы** возбуждаются сукцинатом, по своей структуре могут быть отнесены к семейству пуриnergических P2Y-рецепторов. В новом обозначении, связанном с идентифицированными эндогенными лигандами,

эти рецепторы получили наименование SUCNR1. Они сопрягаются с  $G_i$ ,  $G_q/G_{11}$  белками, локализованы в жировой ткани, печени, сердце, нейронах сетчатки, кишечнике, селезенке, дендритных клетках, почках, тромбоцитах. В обычных условиях уровень циркулирующего в крови сукцината в 8-10 раз ниже порога срабатывания рецепторов. Накопление внеклеточного сукцината, прежде всего, связано с его утечкой из митохондрий, что встречается при глубоких степенях клеточных повреждений, гипоксии, свободнорадикальных процессах, митохондриальной дисфункции и разобщении окисления-фосфорилирования. Сукцинат накапливается внеклеточно при ишемии и гипергликемии, что позволяет при хроническом воздействии этих патологических состояний превысить уровень чувствительности рецепторов. Следовательно, SUCNR1-рецепторы могут рассматриваться как сенсоры клеточных стресс-индуцированных повреждений и гипоксии [5].

В почках рецепторы выявлены на приносящих артериолах почечных клубочков и в юкстагломерулярном аппарате. Они участвуют в регуляции секреции ренина (а, следовательно, запускают каскад ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что может привести к повышению артериального давления) и клубочковой фильтрации [26-28, 30, 41]. Экспериментально показано, что при введении экзогенного сукцината может повышаться уровень артериального давления, который нормализуется блокаторами рецепторов ангиотензина. SUCNR1-рецептор в почках при возбуждении запускает механизм внутриклеточной мобилизации кальция, фосфорилирования внеклеточно регулируемой

киназы (ERK)1/2, активизации каскада арахидоновой кислоты с образованием простаглицлина и простаглицдина E2. Активация почечных рецепторов сукцинатом увеличивает реабсорбцию фосфата и глюкозы, стимулирует глюконеогенез [5].

В сетчатке сукцинатные рецепторы участвуют в гипоксия-индуцированном ангиогенезе, усиливая экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста. В дендритных клетках возбуждение SUCNR1-рецепторов активирует хемотаксис иммунных клеток и продукцию провоспалительных цитокинов [21]. В связи с этим, высказано предположение, что антагонисты SUCNR1 могут быть полезны для профилактики и лечения почечной гипертензии, диабетической нефропатии и диабетической ретинопатии, аутоиммунных заболеваний. В ЦНС сукцинатные рецепторы способствуют повышению нейронального постсинаптического потенциала и растормаживают NMDA-опосредованные механизмы поведения и судорожной активности [30]. В тромбоцитах сукцинатные рецепторы вызывают полноценную активацию и агрегацию независимо по цАМФ- и фосфоинозитол-3-β-киназному пути [22].

В работе [10] показано, что в условиях острой или хронической ишемии миокарда сукцинат посредством GPR91-рецептора запускает фосфорилирование внеклеточного домена сигнал-регулирующей киназы (ERK1/2), повышение внутриклеточного содержания кальция и цАМФ, экспрессию гена кальций-кальмодулин-зависимой протеинкиназы IIδ (CaMKIIδ), транслокации гистондеацетилазы 5 (HDAC5) в цитоплазму, что является внутриклеточным сигналом для запуска процессов гипертрофии ми-

окарда. Этот эффект связан с сигнальной цепью ядерных протеинкиназ PI3K/Akt [42]. Под влиянием сукцината повышается сердечный выброс, при ишемии миокарда рецепторы участвуют в запуске процессов апоптоза [42].

В SUCNR1-позитивных адипоцитах при гипогликемических состояниях сукцинат тормозит индуцированный глюкагоном липолиз, сохраняя пул жирных кислот для энергетического обмена. В печени сукцинатные рецепторы обнаружены на звездчатых клетках, и их активация сопровождается появлением маркеров фибропластических процессов [18]. В гемопоэтических прогениторных клетках сукцинатные рецепторы индуцируют клеточную пролиферацию и защиту от апоптоза. В результате у пациентов с миелодепрессией ускоряется процесс восстановления уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов. Сукцинат стимулирует хемотаксис дендритных клеток и развитие моноцитов, выступая синергистами в отношении провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей). Сукцинатные рецепторы участвуют в регуляции секреции эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) и гипоксия-индуцибельного фактора (HIF1-α), что обеспечивает повышение устойчивости тканей к гипоксии [17, 24]. В некоторых исследованиях [11] сукцинату придается ключевая роль в развитии гипертензивных и фиброзных изменений при диабете, формировании диабетической ретинопатии, различных нарушений при метаболическом синдроме. В связи с этим, авторами делается предположение о целесообразности разработки специфических антагонистов SUCNR1-рецепторов.

**GPR93-рецепторы** возбуждаются пептонами – продуктами частичного гидролиза, пищеварительными ферментами и соляной кислотой желудочного сока пищевых низкомолекулярных белков и полипептидов, относятся к С классу GPCR-рецепторов и функционируют как гомодимерные или гетеродимерные комплексы с большими внеклеточными доменами. В современной номенклатуре рецепторов обозначаются как LAPR5-рецепторы. Они сопрягаются с  $G_q/G_{11}$ ,  $G_i$ ,  $G_s$ ,  $G_{12}/G_{13}$  белками (в зависимости от органа), локализованы в желудочно-кишечном тракте, легких, сердце, селезенке, тимусе, коже и печени [34]. Частичными агонистами рецептора являются лизофосфатидная кислота, фарнезил-фосфаты. Участвуют в регуляции белкового обмена в тканях.

**GPR99-рецепторы** возбуждаются альфа-кетоглутаровой кислотой. В новом обозначении, связанном с идентифицированными эндогенными лигандами, эти рецепторы получили шифр OXGR2. Они сопрягаются с  $G_q/G_{11}$  белками, локализованы в гладких мышцах и яйцках [12]. Функция пока не идентифицирована.

**GPR104-рецепторы** возбуждаются лактатом. В новом обозначении, связанном с идентифицированными эндогенными лигандами, эти рецепторы получили шифр HCA1. Они сопрягаются с  $G_i$  белками, локализованы в скелетных мышцах, печени и почках, бурой жировой ткани. Этот подтип рецепторов обладает более низкой чувствительностью к лактату. Они участвуют в регуляции углеводного обмена, транспорте углеводов через клеточные мембраны, запуске процессов глюконеогенеза в печени и почках [12]. При интенсивных

физических нагрузках в крови происходит накопление лактата, в результате его концентрация возрастает до уровня, достаточного для возбуждения этих рецепторов.

**GPR109A-рецепторы** (ранее известные как тип 1 рецептора к никотиновой кислоте) возбуждаются кетоновым соединением 3-гидроксibuтиратом. В новом обозначении, связанном с идентифицированными эндогенными лигандами, эти рецепторы получили шифр HCA2. Они сопрягаются с  $G_i$  белками, локализованы в жировой ткани, лимфоцитах, кератинпродуцирующих клетках кожи, кишечном эпителии, эпителии сетчатки. Участвуют в регуляции жирового обмена (при возбуждении воспроизводится антилипидический эффект кетоновых тел), повышении иммунитета, ограничении гиперпродукции кератина, регуляции локальных воспалительных процессов. Одним из соединений, связывающихся с HCA2-рецепторами, является никотиновая кислота и ее производные (аципимокс, ацифран), применяемые для лечения дислипидемий и атеросклероза. Никотиновая кислота через рецепторы HCA2 в адипоцитах индуцирует образование и высвобождение в кровь адипонектина, одного из локальных противовоспалительных регуляторов, который прямо действует на иммунные клетки, экспрессирующие HCA2-рецептор. В результате этого нарушается захват макрофагами липопротеинов, их окисление и пропитывание эндотелия, что тормозит образование атеросклеротической бляшки. В работе [19] показано, что иммунная активация липосахаридами, фактором некроза опухолей и интерлейкином 1 повышает экспрессию HCA2-рецепторов в жи-

ровой ткани, селезенке, на тканевых макрофагах. В механизме нейропротекторного действия НСА2-рецепторов особое значение имеет простагландиновый механизм (стимуляция образования простагландинов группы D) и снижение воспалительной и хемотаксической активности макрофагов [29]. Также агонистом этого типа рецепторов является монометилфумарат. Вероятно, именно связь с рецепторами на кератиноцитах обеспечивает его лечебный эффект при псориазе, а также при рассеянном склерозе. Препарат Фумадерм (Германия), представляющий собой комбинацию диметилфумарата с моноэтилфумаратом, с 1994 г. применяется для лечения псориаза [40].

Диметилфумарат (Текфидера) рекомендован FDA для использования в лечении рассеянного склероза, при этом его доза для длительного курсового (6 мес.) применения составляла 120-240 мг 2 раза в день [16, 43]. В механизме действия диметилфумарата (и монометилфумарата, до которого препарат быстро метаболизируется) важную роль играет его способность активировать транслокацию в ядро рецептора к нуклеарному фактору 2 (Nrf2), регулирующему, в том числе, гены антиоксидантного ответа (гемоксигеназа-1 (HMOX1), НАДФ, хинолиноксидоредуктаза 1 (NQO1) и другие). При воздействии диметилфумарата в цитозоле глиальных клеток, олигодендроцитов и нейронов повышается концентрация Nrf2, за которой следуют иммунные цитопротекторные эффекты, снижение морфологических и клинических проявлений нейродегенеративного процесса у пациентов с рассеянным склерозом. В культуре активированных Т-клеток монометилфумарат (основной

метаболит диметилфумарата) влияет на цитокиновый профиль (интерлейкины ИЛ-4, ИЛ-5) [13, 15]. На мышинных моделях рассеянного склероза показано [17], что применение диметилфумарата сопровождается снижением неврологического дефицита, инфильтрации иммунных клеток, нейтрофильной адгезии к эндотелиальным клеткам, демиелинизации спинальной хорды. В клинической практике подтвержден нейропротекторный эффект диметилфумарата при рассеянном склерозе [32].

**GPR109B-рецепторы** возбуждаются 3-гидроксиоктаноатом (продуктом  $\beta$ -окисления жирных кислот). В новом обозначении, связанном с идентифицированными эндогенными лигандами, эти рецепторы получили шифр НСА3. Аминокислотная последовательность этого рецептора на 95% гомологична НСА2-рецептору, а его гены представлены только у человека и высших приматов. Они сопрягаются с  $G_i$  белками, локализованы в жировой ткани, лимфоцитах, эпителии толстого кишечника. Участвуют в регуляции жирового обмена (при возбуждении воспроизводится антилиполитический эффект), повышении иммунитета [12]. Эндогенный лиганд этого рецептора (гидроксиоктаноат), в концентрациях, достаточных для возбуждения рецептора, появляется в организме человека при кетоацидотических состояниях (кетогенная диета, диабетический кетоацидоз, митохондриальные нарушения), и через НСА3-рецепторы на адипоцитах замыкается отрицательная обратная связь в системе регуляции липолиза.

**GPR119-рецепторы** возбуждаются 2-моноацилглицеролом, лизофосфолипидами и олеилэтаноламидом, близким

по своей структуре к лиганду каннабиноидов – апсидамиду. Они сопрягаются с Gs белками, локализованы в энтероэндокринных клетках (секреция глюкагоноподобного пептида-1, желудочного ингибиторного полипептида) и поджелудочной железе (глюкозо-стимулированное высвобождение инсулина). Агонисты рецептора могут рассматриваться как потенциальные средства лечения сахарного диабета типа 2. GPR119-рецептор, известный также как PRAP $\alpha$  (рецептор активации пролиферации пероксисом-альфа), в жировой ткани в качестве эндогенного лиганда имеет короткоцепочечный олеилэтаноламид [20, 38]. Рецепторы играют роль в секреции глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), подавлении аппетита и регулировании перистальтики кишечника (вне зависимости к активности PPAR $\alpha$ ).

**GPR120-рецепторы** возбуждаются насыщенными жирными кислотами с длиной цепи C14-C18 и ненасыщенными жирными кислотами с длиной цепи C16-C22, и в настоящее время известны как тип 1 рецептора к омега-3-жирным кислотам. Аминокислотная последовательность этих рецепторов только на 10% совпадает со структурой FFA1-рецепторов, что выводит их в самостоятельный тип рецепторов. Они сопрягаются с G<sub>q</sub>/G<sub>11</sub> белками, локализованы на эпителиальных клетках кишечника (особенно в энтероэндокринных клетках), адипоцитах, макрофагах. Эффекты их возбуждения проявляются в секреции глюкагоноподобного пептида (GLP1) и желудочного ингибиторного пептида (GIP), т.е. в регуляции глюкозо-индуцированной секреции инсулина, а также в подавлении секреции провоспалительных цитокинов макрофагами.

Линии животных, дефицитных по этому типу рецепторов, демонстрируют сниженную толерантность к глюкозе. Показано, что именно GPR120-рецепторы макрофагов являются исполнительным механизмом противовоспалительного действия омега-кислот [25]. Агонисты рецепторов омега-3-жирных кислот могут найти применение при широком круге метаболических заболеваний, включая метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет. Методами компьютерного моделирования выявлены несколько кандидатов на роль агонистов этих рецепторов, относящихся к химическим классам дигидробензофуранов, тиазоловых производных с ароматическим кольцом, производных изоксазола.

**GPR131-рецепторы** (также обозначались как TGR5, GPCR19, BG37) возбуждаются желчными кислотами. В современной номенклатуре рецепторов обозначаются как GPBAR1-рецепторы. Они сопрягаются с G<sub>s</sub> белками, локализованы в эпителиальных печеночных клетках, гладких мышцах желчного пузыря (расслабление), энтероэндокринных клетках (секреция глюкагоноподобного пептида-1), бурой жировой клетчатке (усиление теплопродукции), скелетной мускулатуре, моноцитах, макрофагах, астроцитах. Игрют роль в регулировании всасывания липидов и желчных кислот в кишечнике, продукции желчных кислот, синтеза холестерина [42]. Действие сопряжено с ядерными гормональными рецепторами (фарнесоид X рецептор, FXR), на высоком уровне экспрессируются в печени и тонком кишечнике, играют важную роль в гомеостазе желчных кислот и их сигнальной функции, синтезе холестерина [34].

**GPC6-рецепторы** возбуждаются аминокислотами основной группы (глицин, аланин, цистеин, серин). В современной номенклатуре рецепторов обозначаются как GPCR6A-рецепторы. Они сопрягаются с  $G_q$ ,  $G_i$ ,  $G_s$  белками (в зависимости от органа), локализованы крайне широко (в легких, сердце, селезенке, скелетной мускулатуре, яичках, мозге, слизистой желудка, поджелудочной железе и печени). Свойства частичного агониста проявляют тестостерон и остеокальцин [42].

**GPCA2-рецепторы** (ранее обозначавшиеся как CaS, CaR, Ca-чувствительные рецепторы) возбуждаются ароматическими аминокислотами (тирозин, фенилаланин). Они сопрягаются с  $G_q/G_{11}$ ,  $G_i/G_o$ ,  $G_{12}/G_{13}$  белками (в зависимости от органа), локализованы крайне широко (в главных клетках паращитовидной железы, почках, хондроцитах, кардиомиоцитах, адипоцитах, панкреатических  $\beta$ -клетках, энтероэндокринных клетках, центральной нервной системе, кератиноцитах). Свойствами агонистов обладают ионы кальция, спермин, неомицин. Рецепторы участвуют в остеокальцин- и аргинин-индуцированной секреции инсулина. Выполняют роль кальциевого сенсора в паращитовидной железе и почках, регулируют высвобождение парат-гормона и резорбцию кальция и фосфатов в почках. Усиливают работу гастринпродуцирующих клеток слизистой желудка. Ингибируют липолиз в адипоцитах. Снижают интенсивность процесса апоптоза в кардиомиоцитах при ишемии, оказывают кардиопротекторное действие [42].

Сахарочувствительные GPCR-рецепторы **TAS1R2/TAS1R3** (ранее имевшие обозначение T1R2, T1R3) в миллимо-

лярных концентрациях активируются различными моносахарами и олигосахаридами, такими как глюкоза, фруктоза, сахароза, мальтоза и лактоза). В низких концентрациях эти рецепторы также возбуждаются различными сахарозаменителями (цикламатами, сахарином, ацесульфамом и аспартамом), которые по своему действию являются активирующими лигандами для этих рецепторов. При этом аспартам выступает ортостерическим агонистом, а цикламат – аллостерическим агонистом. Сахарочувствительные клетки экспрессируют сенсор к сладкому в составе GPCR-рецептора, сопряженного с густацином и  $G_i$  белком, и с участием фосфолипазы  $C\beta 2$  и белка TRPM5 вызывают деполяризацию клеток. Локализованы во вкусовых сосочках типа 2 слизистой языка, кишечнике и поджелудочной железе. В кишечнике сахарочувствительные GPCR-рецепторы экспрессируются на энтероэндокринных клетках и снижают высвобождение глюкагоноподобного пептида (GLP1), обеспечивая регуляторный ответ (усиление секреции инсулина) на пищевые углеводы. Один из проходящих клинические испытания препаратов – Лактизол – является негативным аллостерическим модулятором TAS1R2/TAS1R3-связанного глюкозоиндуцируемого повышения секреции глюкагоноподобного пептида (GLP1) и пептида YY. Под влиянием этих рецепторов находится экспрессия в энтероцитах натрий-зависимого переносчика глюкозы (SLC5A1). Под контролем TAS1R2/TAS1R3-рецепторов в поджелудочной железе находится также фруктозо-опосредованное усиление постпрандиальной (возникающей после приема пищи) глюкозо-стимулированной секреции

инсулина [12]. Позитивные аллостерические и ортостерические модуляторы TAS1R2/TAS1R3-рецепторов могут выступать как новые синтетические сахарозаменители, применяемые в целях снижения калорийности пищи в программах борьбы с ожирением.

Грелин, пептид длиной 28 аминокислот с уникальной октаноильной модификацией в положении Ser-3, был идентифицирован как эндогенный лиганд рецептора типа 1a, стимулирующий гормон роста (**GHS-R 1a**) и представляющий собой рецептор, связанный с G-белком. Грелин оказывает свое действие независимо от соматотропин-рилизинг гормона, и его рецепторы ранее считались орфанными (ССГР – стимулирующий секрецию гормона роста). Кроме гормона роста, под влиянием грелина стимулируется секреция АКТГ, пролактина, кортизола, альдостерона и адреналина. В настоящее время создаются грелиномиметики – производные триазолов [2].

**Каннабиноидные рецепторы** – класс клеточных рецепторов, принадлежащих семейству G-протеинсвязанных мембранных рецепторов и связывающихся с эндогенными (анандамидом и 2-арахидонилглицерином) и экзогенными лигандами (собственно каннабиноидами и их синтетическими аналогами). На кардиомиоцитах присутствуют рецепторы КБ1, посредством которых ингибируется активность аденилатциклазы, снижается приток кальция. В результате при активации КБ1-рецепторов наблюдается отрицательный инотропный эффект. В естественном состоянии данные рецепторы активируются анандамидами и способствуют торможению гиперактивности, вызванной избытком дофамина [7].

**АРJ-рецепторы** – G-протеинсвязанные мембранные рецепторы класса А, подобные по своей структуре рецепторам к ангиотензину, но не возбуждаемые им. Рецепторы высокоафинно связываются и возбуждаются пептидными лигандами семейства апелинов (апелин – препробелок, выделенный из слизистой оболочки быков, легко расщепляется на фрагменты в процессе тканевого процессинга различными эндопептидазами и ангиотензин-превращающим ферментом), наиболее активными являются апелин-12 и апелин-13 (индексы показывают длину аминокислотной цепочки), выступают в качестве механизма регуляции миграции клеток мезодермального происхождения в процессе формирования сердца в эмбриогенезе, избыточная возбужденность рецепторов играет роль предрасположенности к инфаркту миокарда, у взрослых людей гипервозбуждение АРJ-рецепторов может приводить к внезапной остановке сердца. Апелины усиливают дифференциацию клеток миокарда, ускоряют протекание постинфарктного периода [1]. АРJ-рецепторы после связывания с лигандом способны к интернализации и оптимизируют гликолитические и энергопродуцирующие механизмы в ишемизированном миокарде [6], в наибольшей степени это присуще апелину-12. Апелин-13 – самый мощный эндогенный агент инотропного действия. При использовании апелина-13 в зрелых кардиомиоцитах было зафиксировано увеличение сократимости саркомера в 1,4 раза, в результате чего повышалась сократимость всего сердца крысы. В то же время, линии животных, дефицитных по АРJ-рецепторам, были менее подвержены гипертрофии миокарда, сердечной

недостаточности, гипертонии. Предполагают, что стабильные структурные аналоги апелина-12 могут найти применение как цитопротекторные средства при ишемической болезни сердца [6], а апелина-13 – как инотропные средства для лечения хронической сердечной недостаточности. Блокаторы APJ-рецепторов могут быть перспективными для изучения как средства профилактического применения у лиц с высоким генетически обусловленным риском развития патологии миокарда.

Иммуно-ингибирующий **рецептор LILRB2** человека обнаружен на поверхности раковых клеток и стволовых клеток костного мозга. Этот рецептор участвует в торможении дифференцировки клеток, стимулируется ангиопоэтически-подобными белками (в семейство входит семь белков, участвующих в процессе воспаления, поддержании активности стволовых клеток, расщеплении жиров в крови и прорастании кровеносных сосудов в развивающейся опухоли), что обеспечивает для стволовых клеток их способность оставаться стволовыми [46].

### **Ядерные орфанные рецепторы**

Ядерные орфанные рецепторы чаще всего относятся к III подтипу суперсемейства стероид/тироидных рецепторов (I подтип – «классические», или «стероидные» – это рецепторы прогестин (PR), эстрогенов (ER), андрогенов (AR), глюкокортикоидов (GR) и минералокортикоидов (MR); II подтип – рецепторы тиреоидного гормона (TR), полностью транс-ретиноевой кислоты (RAR), 9-цис-ретиноевой кислоты (RXR) и витамина D<sub>3</sub> (VDR); III подтип – рецепторы с неустановленными лигандами,

связываются с акцепторным элементом на ДНК в виде мономера и работают лиганд-независимо).

**Рецептор печеночного ядерного фактора 4a (HNF-4a, TCF14)** относится к суперсемейству стероид/тироидных рецепторов. Рецептор локализуется в цитозоле клеток, после взаимодействия с лигандом транслоцируется в ядро и включается в регуляцию процессов экспрессии генов и их транскрипции. Рецепторы возбуждаются желчными кислотами и их метаболитами. Участвуют в регуляции различных функций печени (образование и экскреция желчи, протеинсинтетические процессы в печени) и углеводного обмена (мутации в гене этого ядерного фактора ведут к формированию сахарного диабета типа MODY-1 (подтип 1 сахарного диабета взрослого типа у молодых) [8]. Это же семейство орфанных рецепторов в печени сопряжено с индукцией синтеза цитохрома P-450, влияющего на биотрансформацию как ксенобиотиков (в т.ч. лекарственных средств), так и эндогенных регуляторов (например, метаболизм тиреоидных гормонов). Именно через них оказывают влияние на цитохромы такие лекарственные препараты, как Рифампицин, Фенитоин, Карбамазепин, барбитураты [9]. Предполагают, что синтетические лиганды (аналоги урсохолоевой кислоты) к этому рецептору могут обладать гепатопротекторными свойствами, а также применяться при метаболическом синдроме у молодых людей.

**ROR $\alpha$  и ROR $\gamma$ T** – ядерные рецепторы, сопряженные с ретиноевой кислотой, участвуют в дифференцировке T-клеток в TH17-тип, участвующий в формировании аутоиммунного поражения  $\beta$ -клеток

поджелудочной железы при сахарном диабете. Этот тип рецепторов находится непосредственно на нуклеиновых кислотах в комплексе с супрессорными белками. Взаимодействие с лигандом (аналогами ретиноевой кислоты) ведет к диссоциации комплекса, высвобождению рецептора и инициацию процесса транскрипции. Соединение SR1001, селективный обратный агонист этих рецепторов, который уменьшает их отклик, в модели диабета типа 1 на мышах значительно снижало частоту диабета и инсулинита у животных [35].

### Заключение

Интермедиаты углеводного, жирового и белкового обменов, цикла трикарбоновых кислот, в качестве эндогенных лигандов к большой группе экс-орфанных рецепторов, активно участвуют в регуляции обменных процессов, а их синтетические аналоги – как агонисты, так и антагонисты – могут являться перспективными объектами разработки новых лекарственных средств при широком круге заболеваний (сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, аутоиммунные заболевания, гипертоническая болезнь, ишемия миокарда, гипертрофия миокарда, нервнодегенеративные заболевания, иммунодефицитные состояния, болезни печени и т.д.).

### Список литературы

1. Аелин и дифференцировка эмбриональных стволовых клеток [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://surgeryzone.net/news/apelin-i-differencirovka-embriionalnyx-stvolovyx-kletok.html>, свободный. - Загл. с экрана. - Яз. рус.
2. *Беглен Д., Деманж Л., Мартине Ж., Мулен А., Перриссод Д., Ференц Ж-А.* Способ лечения или профилактики физиологических и/или патофизиологических состояний, опо-

средуемых рецепторами, стимулирующими секрецию гормона роста, триазолы и фармацевтическая композиция на их основе. – Патент РФ 2415134.

3. *Каркищенко Н.Н.* Инновационные лекарства и нелетальные технологии XXI века // Биомедицина. 2006. № 3. С. 5-21.
4. *Каркищенко Н.Н.* Альтернативы биомедицины. Т. 2. Классика и альтернативы фармако-токсикологии. - М.: Изд-во ВПК. 2007. 448 с.
5. *Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н.* Применение антигипоксантов в клинической практике [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.critical.ru/actual/IT/antihypo.htm>, свободный. – Загл. с экрана. – Яз. рус.
6. *Пелогейкина Ю.А.* Регуляция метаболизма ишемизированного сердца структурными аналогами пептида апелина-12: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. - М. 2015. 28 с.
7. *Раевнева Т.Г., Артюшевская Н.И., Савченко А.А.* Цирротическая кардиомиопатия // Вестник Белорусского государственного медицинского университета. 2014. Вып. 6 «В помощь практикующему врачу». С. 119-124.
8. Сахарный диабет MODY-типа [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://medkarta.com/?cat=article&id=26225>, свободный. – Загл. с экрана. – Яз. рус.
9. *Стокист Д.Р.* Влияние лекарственных препаратов на функцию житовидной железы [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://bono-esse.ru/blizzard/A/Posobie/AFG/GVS/glandula\\_thyroidea\\_f\\_sostojanie\\_lab\\_ls.html](http://bono-esse.ru/blizzard/A/Posobie/AFG/GVS/glandula_thyroidea_f_sostojanie_lab_ls.html), свободный. – Загл. с экрана. Яз. рус.
10. *Aguilar C.J.* Succinate causes pathological cardiomyocyte hypertrophy through GPR91 activation // Cell Communication and Signaling. 2014. №12:78 - DOI 10.1186/s12964-014-0078-2.
11. *Ariza A.C., Meinardus P., Robben D., Robben J.H.* The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions // Frontiers in endocrinology. 2012. V. 3. Art. 22.
12. *Blad C.C., Tang C., Offermanns S.* G protein-coupled receptors for energy metabolites as new therapeutic targets // Nature reviews - Drug discovery. 2012. V. 11. P. 603-619.
13. *Bomprezzi R.* Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: an overview // Ther. Adv. Neurol. Disord. 2015. V. 8. № 1. DOI: 10.1177/1756285614564152. P. 20-30.

14. **Briscoe C.P.** Pharmacological regulation of insulin secretion in MIN6 cells through the fatty acid receptor GPR40: identification of agonist and antagonist small molecules // *Br. J. Pharmacol.* 2006. V. 148. P. 619-628.
15. **Burness C.B., Deeks E.D.** Dimethyl Fumarate: A review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis // *CNS Drugs.* 2014. V. 28:373–387 DOI 10.1007/s40263-014-0155-5.
16. Center for drug evaluation and research: medical review(s), application number:204063orig1s000. 2013.
17. **Chen H., Assmann J.C., Krenz A., Rahman M., Grimm M., Karsten C.M, Köhl J., Offermanns S., Wettschureck N., Schwaninger M.** Hydroxycarboxylic acid receptor 2 mediates dimethyl fumarate's protective effect in EAE // *The J. of Clinical investigation.* 2014. V. 124. N 5. P. 2188-2192.
18. **Deen P.M.T., Robben J.H.** Succinate Receptors in the Kidney // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. V. 22. P. 1416-1422.
19. **Feingold K.R., Moser A., Shigenaga J.K., Grunfeld C.** Inflammation stimulates niacin receptor (GPR109A/HCA2) expression in adipose tissue and macrophages // *J. of Lipid research.* 2014. V. 55. P. 2501-2508.
20. **Fu J.** Oleylethanolamide regulates feeding and body weight through activation of the nuclear receptor PPAR-alpha // *Nature.* 2003. V. 411. P. 284-293.
21. **He W., Miao F.J.-P., Lin D.C.-H., Schwandner R.T., Wang Z., Gao J., Chen J.-L., Tian H., Ling L.** Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors // *Nature.* 2004. V. 429. P. 188-193.
22. **Högberg C., Gidlöf O., Tan C., Svensson S., Nilsson-Öhman J., Erlinge D., Olde B.** Succinate independently stimulates full platelet activation via cAMP and phosphoinositide 3-kinase-β signaling // *J. Thromb. Haemost.* 2011. V. 9. № 2. P. 361-372. DOI 10.1111/j.1538-7836.2010.04158.x.
23. **Liu C., Wu J., Zhu J., Kuei C., Yu J., Shelton J., Sutton S.W., Li X., Yun S.J., Mirzadegan T., Mazur C., Kamme F., Lovenberg T.W.** Lactate Inhibits Lipolysis in Fat Cells through Activation of an Orphan G-protein-coupled Receptor, GPR81 // *The J. of biological chemistry.* 2009. V. 284. N. 5. P. 2811-2822.
24. **Lukianova L.D.** Current issues of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation // *Pathol. phiziol. exp. ter.* 2011. V. 1. P. 3-19.
25. **Oh D.Y.** GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects // *Cell.* 2010. V. 142. P. 687-698.
26. **Peti-Peterdi J.** High glucose and renin release: the role of succinate and GPR91 // *Kidney Int.* 2010. V. 78. № 12:1214-1217. DOI: 10.1038/ki.2010.333.
27. **Peti-Peterdi J.** Mitochondrial TCA cycle intermediates regulate body fluid and acid-base balance // *J. Clin. invest.* 2013; 123(7):2788-2790. DOI:10.1172/JCI68095.
28. **Peti-Peterdi J., Gevorgyan H., Lam L., Riquier-Brison A.** Metabolic control of renin secretion // *Pflugers. Arch.* 2013. V. 465. № 1:53-8. DOI: 10.1007/s00424-012-1130-y.
29. **Rahman M., Muhammad S., Khan M., Chen H., Ridder D.A., Müller-Fielitz H., Pokornar B., Vollbrandt T., Stoëlting I., Nadrowitz R., Okun J.G., Offermanns S., Schwaninger M.** The b-hydroxybutyrate receptor HCA2 activates a neuroprotective subset of macrophages // *Nature communications.* 2014. V. 5. P. 3944. DOI: 10.1038/ncomms4944.
30. **Robben J.H., Fenton R.A., Vargas S.L., Schweer H., Peti-Peterdi J., Deen P.M.T., Milligan G.** Localization of the succinate receptor in the distal nephron and its signaling in polarized MDCK cells // *Kidney International.* 2009. V. 76. P. 1258-1267.
31. **Roehrs C., Garrido-Sanabria E.R., Da Silva A.C., Faria L.C., Sinhoro V.D., Marques R.H., Priel M.R., Rubin M.A., Cavalheiro E.A., Mello C.F.** Succinate increases neuronal post-synaptic excitatory potentials in vitro and induces convulsive behavior through N-methyl-d-aspartate-mediated mechanisms // *Neuroscience.* 2004. V. 125. № 4. P. 965-971.
32. **Ruggieri S., Tortorella C., Gasperini C.** Pharmacology and clinical efficacy of dimethyl fumarate (BG-12) for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis // *Therapeutics and clinical risk management.* 2014. V.10. P. 229-239.
33. **Ryberg E.** The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor // *Br. J. Pharmacol.* 2007. N 24. P. 116-127.
34. **Smith N.J.** Low affinity GPCRs for metabolic intermediates: challenges for pharmacologists // *Frontiers in Endocrinology.* 2012. V.3. № 1. Art.1. DOI: 10.3389/fendo.2012/00001.

35. *Solt L.A., Banerjee S., Campbell S., Kamenecka T.M., Burris T.P.* ROR inverse agonist suppresses insulinitis and prevents hyperglycemia in a mouse model of type 1 diabetes // *Endocrinology*. 2015. V. 156. №3. P. 869-81. DOI: 10.1210/en.2014-1677.
36. *Song F.* Synthesis and biological evaluation of 3-aryl-3-(4-phenoxy)-propionic acid as a novel series of G protein-coupled receptor 40 agonists // *J. Med. chem.* 2007. V. 50. P. 2807-2817.
37. *Steneberg P., Rubins N., Bartoov-Shifman R., Walker M.D., Edlund H.* The FFA receptor GPR40 links hyperinsulinemia, hepatic steatosis, and impaired glucose homeostasis in mouse // *Cell. Metab.* 2005. V. 1. P. 245-258.
38. *Stone V.M.* The cytoprotective effects of oleoylethanolamide in insulin-secreting cells do not require activation of GPR119 // *Br. J. Pharmacol.* 2012. V. 110. P. 346-350.
39. *Tan C.P.* Selective small-molecule agonists of G protein-coupled receptor 40 promote glucose-dependent insulin secretion and reduce blood glucose in mice // *Diabetes*. 2008. V. 57. P. 2211-2219.
40. *Tang H., Lu J.Y.-L., Zheng X., Yang Y., Reagan J.D.* The psoriasis drug monomethylfumarate is a potent nicotinic acid receptor agonist // *Biochemical and biophysical research communications*. 2008. V. 375. P. 562-565.
41. *Toma I., Kang J.J., Sipos A., Vargas S., Bansal E., Hanner F., Meer E., Peti-Peterdi J.* Succinate receptor GPR91 provides a direct link between high glucose levels and renin release in murine and rabbit kidney // *The J. of Clinical investigation*. 2008. V. 118. № 7. P. 2526-2534.
42. *Tonack S., Tang C., Offermanns S.* Endogenous metabolites as ligands for G protein-coupled receptors modulating risk factors for metabolic and cardiovascular disease // *Am. J. Physiol. heart circ. physiol.* 2013. V. 304. P. H501-H513.
43. *Venci J.V., Gandhi M.A.* Dimethyl fumarate (tecfidera): A new oral agent for multiple sclerosis // *Annals of Pharmacotherapy*. 2013. V. 47. № 12. P. 1697-1702.
44. *Wang J., Simonavicius N., Wu X., Swaminath G., Reagan J., Tian H., Ling L.* Kynurenic acid as a ligand for orphan G protein-coupled receptor GPR35 // *J. Biol. chem.* 2006. V. 281. № 31. P. 22021-22028. DOI: 10.1074/jbc.M603503200.
45. *Yang L., Yu D., Fan H.-H., Feng Y., Hu L., Zhang W.-Y., Zhou K., Mo X.-M.* Triggering the succinate receptor GPR91 enhances pressure overload-induced right ventricular hypertrophy // *Int. J. Clin. exp. pathol.* 2014. V. 7. № 9. P. 5415-5428.
46. *Zheng J., Umikawa M., Cui C., Li J., Chen X., Zhang C., Hyunh H.D., Kang X., Silvany R., Wan X., Ye J., Cantó A.P., Chen S.-H., Wang H.-Y., Ward E.S., Zhang C.C.* Inhibitory receptors bind ANGPTLs and support blood stem cells and leukaemia development // *Nature*. 2012. V. 485(7400). P. 656. DOI: 10.1038/nature11095.

## Ex-orphan receptors as targets for potential medicines

E.B. Shustov, S.V. Okovityi

The orphan receptors are brought the review of modern literature on endogenous ligands of large group. It is shown that intermediates of carbohydrate, fatty and protein metabolism, a cycle the three-carbonic acids actively participate in regulation of exchange processes, and their synthetic analogs – ligands to orphan receptors (both agonist, and antagonists) are perspective objects of development new drugs at a wide range of diseases (diabetes, obesity, a metabolic syndrome, autoimmune diseases, a hypertensive illness, myocardium ischemia, a myocardium hypertrophy, neurodegenerative diseases, immunodeficiency, liver diseases, etc.). Concerning several ex-orphan receptors potentially perspective chemical compounds which can act as ligands to receptors of metabolic type of activation are presented.

**Key words:** orphan receptors, ligands, exchange intermediate, cycle three-carbon acids.