

DOI: 10.13376/j.cblls/2022072

文章编号: 1004-0374(2022)06-0624-07

孤儿受体GPR139的研究进展

张如敏, 官小瑞, 王春梅, 陈 京*

(济宁医学院神经生物学研究所, 济宁 272000)

摘要: G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)是药物研发中最受关注的靶点。目前, 临床上市药物中约34%是以GPCR为作用靶点。但是, 至今仍有121个GPCR为孤儿受体。GPR139是主要存在于中枢神经系统的孤儿GPCR, 在控制运动、动机和奖励的特定脑回路中高表达, 与神经精神行为的调节相关。本文对GPR139的发现、组织表达、已报道的激动剂和拮抗剂、信号转导通路、与其他GPCR的相互作用及其生理功能等进行综述, 为GPR139的深入研究寻找思路。

关键词: GPCR; 孤儿受体; GPR139; 激动剂; 信号转导通路

中图分类号: Q71 **文献标志码:** A

Research progress of orphan receptor GPR139

ZHANG Ru-Min, GONG Xiao-Rui, WANG Chun-Mei, CHEN Jing*

(Institute of Neurobiology, Jining Medical College, Jining 272000, China)

Abstract: G protein coupled receptor (GPCR) is one of the most concerned drug targets in drug research and development. At present, 34% of currently marketed drugs target GPCR. However, there are presently 121 GPCRs which are still orphan receptors. GPR139 is an orphan GPCR that mainly exists in the central nervous system, and is highly expressed in selected brain circuits related to controlling movement, motivation and reward. GPR139 is associated with the regulation of neuropsychiatric behavior. This paper outlines the GPR139's discovery, tissue expression, reported agonists and antagonists, signal transduction pathway, interaction with other GPCRs and its physiological functions, so as to find ideas for the further study of GPR139.

Key words: GPCR; orphan receptor; GPR139; agonists; signal transduction pathway

孤儿G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)是一种尚未发现其内源性配体的受体。国际基础与临床药理学联合会受体命名和药物分类委员会维护所有非感觉性人类GPCR的数据库(www.guidetopharmacology.org), 将与内源性配体配对后的孤儿GPCR进行命名和分类。受体“去孤儿化”必须满足以下标准:(1)在同行评审的论文中至少由2个独立研究小组报道过;(2)在特定的组织中有足够的表达水平。此外,在满足以上标准的同时,还需进行以下检测:(1)选择性拮抗剂和激动剂能够与内源性配体竞争性地作用于受体;(2)应在体外和天然组织中进行放射性配体结合和功能检测。目前有121个非嗅觉相关的孤儿GPCR,其中包括GPR139^[1]。在哺乳动物中,GPR139主要表达于中

枢神经系统,在纹状体、垂体、缰核、丘脑和下丘脑中表达最高^[2]。鉴于其表达谱,研究者建议GPR139可作为代谢综合征和神经精神行为疾病治疗的潜在药物靶点。本文就GPR139的发现与组织表达、已发现的激动剂与拮抗剂、细胞内的信号转导通路、与其他GPCR的相互作用及其在神经精神行为疾病中的作用和治疗潜力进行综述。

收稿日期: 2021-11-09; 修回日期: 2022-02-22

基金项目: 山东省自然科学基金项目(ZR2020QC-080); 济宁医学院贺林院士新医学临床转化工作站科研基金项目(JYHL2021MS16); 济宁医学院大学生训练创新项目(cx2020032)

*通信作者: E-mail: jingchen@mail.jnmc.edu.cn

1 GPR139的发现与表达

GPR139 基因位于人类 16 号染色体上, 2002 年, Liu 等^[3]首次发现了其部分外显子。2005 年, Gloriam 等^[4]鉴定和整理了完整的 GPR139 DNA 序列。GPR139 有许多别名, 包括 GPCR12^[3]、PGR3^[5]和 GPRg1^[6]等, 现在仅命名为 GPR139^[1]。GPR139 属于视紫红质类(也称为 A 类) GPCR, 与孤儿受体 GPR142 具有高度同源性(约 50%), 而与其他多肽和趋化因子受体的同源性较低(20%~25%), 因此推测 GPR139 与 GPR142 有可能形成 A 类 GPCR 的一个独特的分支^[7]。GPR139 有两个外显子, 跨物种高度保守, 人类 GPR139 蛋白与小鼠、鸡、斑马鱼和秀丽隐杆线虫的同源性分别为 96%、92%、70% 和 89%^[8-9]。

有关 GPR139 表达的研究主要是基于 mRNA 水平。中枢神经系统和外周组织 mRNA 的表达谱显示, 在人、大鼠、小鼠和斑马鱼中, GPR139 的表达仅限于中枢神经系统^[2-3, 6-7, 10-12], 表明该受体不具有外周神经功能。此外, Liu 等^[3]研究了 GPR139 蛋白在小鼠中的表达, 发现在野生型小鼠的缰核中有 GPR139 的抗体免疫反应; 此外, 该研究还证实了 β -半乳糖苷酶在 GPR139 敲除小鼠(源自于一个 LacZ 基因, 用于取代敲除小鼠的 GPR139 基因)的相同大脑区域表达。这些发现与缰核中 GPR139 mRNA 的表达密切相关, 也为 GPR139 生理功能的解析提供了理论支持。

在哺乳动物中, 缰核由两个亚核组成, 即内侧缰核(medial habenula, MHb)和外侧缰核(lateral habenula, LHb)。在鱼类和两栖动物中, 缰核则由背侧(dorsal habenula, dHb)和腹侧(ventral habenula, vHb)组成, 分别对应于哺乳动物的 MHb 和 LHb。在斑马鱼中, GPR139 基因在 vHb 中离散表达, 在腹侧端脑区域和 dHb 中均不表达^[12-13]。在啮齿类动物中, GPR139 主要在 MHb 中表达, 在 LHb 中表达较少^[14]。

综上, GPR139 受体在脊椎动物中具有保守的基因结构, 虽然其表达集中在中枢神经系统, 但是不同物种间的表达脑区存在一定的差异。

2 GPR139受体的激动剂与拮抗剂

2.1 GPR139受体的激动剂

2014 年, Isberg 等^[15]开发了一个新的药效团模型, 并发现了能够激活人类 GPR139 受体的 4 种

芳香族氨基酸; 通过药理学评估, 他们发现 L-色氨酸(L-Trp, $EC_{50} = 220 \mu\text{mol/L}$)和 L-苯丙氨酸(L-Phe, $EC_{50} = 320 \mu\text{mol/L}$)的效力最高, 因此认为 L-Trp 和 L-Phe 是 GPR139 的内源性配体。随后, Nohr 等^[16]的研究再次明确了 L-Trp 和 L-Phe 对 GPR139 的活性, 并且还报道了一系列能够激活 GPR139 的氨基酸衍生物, 包括色胺、 β -苯乙胺和苯丙胺。有意思的是, Liu 等^[3]发现 GPR139 被激活的脑组织和血清组分中含有 L-Trp 或 L-Phe, 并且大鼠血浆中 L-Trp 和 L-Phe 的表达量(30~300 nmol/L)足以激活 GPR139 受体。尽管目前多数研究者倾向于将芳香族氨基酸作为 GPR139 的内源性配体, L-Trp 和 L-Phe 也是研究 GPR139 受体最常用的激动剂^[17-19], 但是 L-Trp 和 L-Phe 在大脑中作为 GPR139 内源性配体的作用还需更加深入的研究和全面的解析。

2017 年, Nohr 等^[20]发现了 GPR139 的配体结合残基与黑素皮质素受体 4 (melanocortin receptors, MCR4) 之间的相似性; 随后他们证明了三种已知的 MCR4 内源性配体, 即促肾上腺皮质激素 (ACTH)、 α -黑素细胞刺激素 (α -MSH) 和 β -黑素细胞刺激素 (β -MSH) 的 GPR139 活性。这三种 MCR4 内源性配体都能在纳摩尔水平激活 GPR139。另一个值得注意的发现是, 黑素皮质素前体蛋白原的裂解产物 (α -MSH1-10) 能够在微摩尔水平 ($EC_{50} = 318 \text{ nmol/L}$) 激活受体, 是目前 GPR139 最有效的内源性激动剂。鉴于肽的效力高于氨基酸, 作者认为 GPR139 是一种结合肽的 GPCR。但是 Nepomuceno 等^[21]却发现 ACTH、 α -MSH 和 β -MSH 对 GPR139 受体的效力较低, 而人类脑脊液中 α -MSH 和 β -MSH 的浓度都在皮摩尔范围, 因此认为在体内(生理浓度下), α -MSH 和 β -MSH 并不能激活 GPR139。

2021 年 10 月, Reichard 等^[22]研发了 GPR139 激动剂 TAK-041, 也称为 NBI-1065846。TAK-041 具有良好的理化性质, 能够高效通过血脑屏障。大量前期临床试验也证明了 TAK-041 的安全性和代谢稳定性^[22-24]。TAK-041 的研发有效推进了 GPR139 脱孤儿化的进程和临床应用价值。

值得关注的是, 最近上海科技大学刘志杰教授的团队研究发现了 GPR139 与不同配体 (JNJ-63533054、TAK-041、Cmp1a 以及 L-Trp 和 L-Phe) 结合和活化的关键氨基酸位点, 同时还报道了能够选择性活化 GPR139 的化合物所具有的形态特征^[25]。该研究为特异性靶向 GPR139 药物的设计和研发提供了理论支持和指导。

2.2 GPR139受体的拮抗剂

相比激动剂, GPR139 拮抗剂的研发更具挑战性。Hu 等^[5]报道了两种 GPR139 受体拮抗剂 LP-471756 和 LP-114958。Wang 等^[26]确定了代表 4 种不同支架的 5 种小分子拮抗剂 (NCRW0001-C02、NCRW0005-F05、NCRW0008-C04、NCRW0095-F03 和 NCRW0105-E06)。Bayer-Andersen 等^[27]也报道了一种 GPR139 拮抗剂化合物。但是, 上述拮抗剂的效力相对较低, 对受体的选择性未知或非特异, 因此严重限制了它们的可用性。Janssen 实验室最近研发的 JNJ-3792165 与 50 种神经递质和神经肽受体相比, 有效且具有选择性^[28]。

3 GPR139在细胞内的信号转导通路

了解受体的信号通路对孤儿受体的脱孤儿化和生理功能的解析至关重要。Matsuo 等^[2]使用 Gq/11 和 G12/13 抑制剂 (YM-254890、Y-27632) 分析血清反应元件 (serum response element, SRE)、cAMP 反应元件 (cAMP response element, CRE) 的转录后, 认为 GPR139 通过偶联 Gq/11 引起下游 SRE 和 CRE 转录的增加。Gq/11 的另一种抑制剂 FR900359 能够抑制 Cmp1a 诱导的钙离子反应^[15, 17, 26]。另外, Nohr 等^[29]和 Liu 等^[3]证明瞬时转染 GPR139 的 HEK293 细胞在 L-Trp 和 L-Phe 刺激下也能产生钙离子反应。但是, 这两项研究并没有阐述 L-Trp 和 L-Phe 激活 GPR139 后是如何调节钙离子升高的^[29]。为了解析 GPR139 完整的 G 蛋白偶联谱, Stoveken 等^[30]使用生物发光共振能量转移 GPCR “指纹法”研究了 GPR139 与 G α 蛋白各亚型之间的偶联, 结果表明 GPR139 主要是通过偶联 Gq/11 蛋白参与下游分子的信号转导, 包括钙离子的释放、cAMP 的产生和内向整合钾离子通道 (G protein inwardly rectifying potassium channels, GIRK) 的开放。

除了对 Gq/11 蛋白的偶联外, GPR139 还能诱导细胞内其他信号分子的活化。Hu 等^[5]发现 GPR139 能够引起 forskolin 所诱导的 cAMP 显著增加, 认为 GPR139 能够与 Gs 蛋白偶联进行下游分子的信号转导。Stoveken 等^[30]的研究表明 GPR139 偶联 Gq/11 的同时, 还能激活 Gi/o 蛋白。此外, Nohr 等^[29]证明 L-Trp、Cmp1a、JNJ-63533054 或 AC4 激活 GPR139 后还能介导强烈的 ERK 磷酸化反应。但是, 目前有关 GPR139 受体信号转导的研究都聚焦在 G 蛋白依赖的信号通路, 关于 G 蛋白非依赖的信号通路, 例如 β -arrestin 信号通路的相关研究

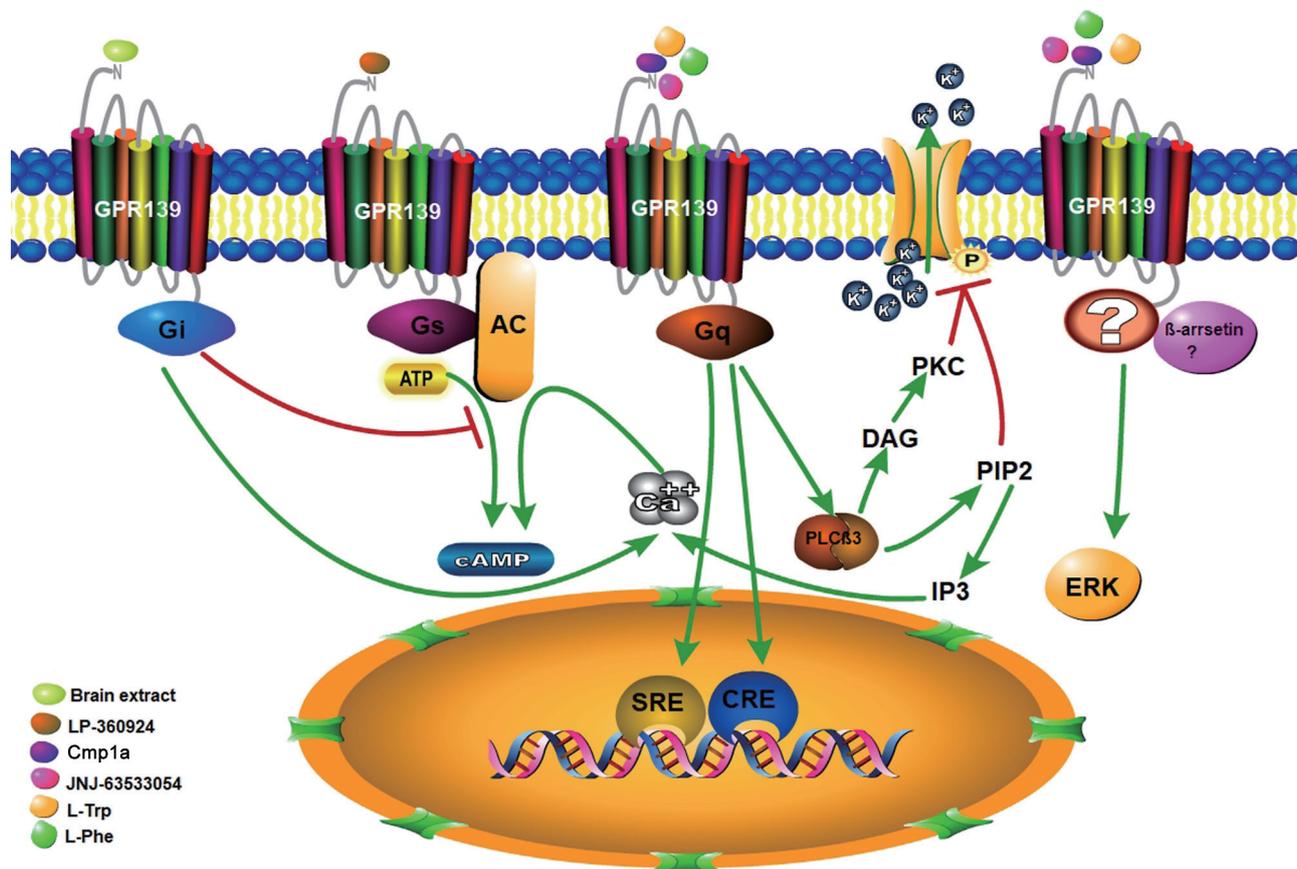
还未见报道。目前有关 GPR139 受体信号转导通路的报道都是基于在细胞过表达系统中进行的, 由于细胞背景的不同和配体偏向性的差异, 研究结果有可能也会产生差异。例如, Stoveken 等^[30]认为 GPR139 激活后不能偶联 Gs 亚型的 G 蛋白, 这就与上述 Hu 等^[5]的研究结果相悖。而 Shehata 等^[18]却又认为 Cmp1a、JNJ-63533054、DL43、L-Trp 或 L-Phe 均不能激活 GPR139 与 Gs 或 Gi/o 蛋白偶联。因此, 特异性内源性配体的发现和内源性表达细胞系的相关研究是 GPR139 脱孤儿化过程中的关键。图 1 总结了有关 GPR139 的信号转导。

4 GPR139的异源二聚化

4.1 GPR139与 μ -opioid受体的异源二聚化

Wang 等^[14]利用秀丽隐杆线虫进行全基因组遗传筛选, 发现 *fpr-13* 基因失活影响秀丽隐杆线虫对吗啡和芬太尼的敏感性。FRPR-13 对应于哺乳动物的 GPR139 和 GPR142 受体。由于 GPR139 在中枢神经系统表达而 GPR142 主要在外周系统表达, 因此作者后续主要研究了 GPR139 与 μ -opioid 受体 (M-type opioid receptor, MOR) 的关系, 发现 GPR139 与 MOR 在 HEK293T 细胞中过表达时能够发生二聚化。GPR139-MOR 异源二聚体通过以下 2 个方面调节 MOR 的信号转导: (1) 抑制 MOR 与 G 蛋白的结合; (2) 增加 MOR 对 β -arrestin 的招募。GPCR 结合 β -arrestin 后促进受体的脱敏、内化与转运^[31]。 β -arrestins 特别是 β -arrestin 2 参与阿片类药物的多种副作用, 例如促进呼吸抑制、减少奖励而不影响戒断等^[32-34]。与 MOR 等量表达的 GPR139 能够抑制吗啡激活 MOR 所诱导的细胞膜超极化和 GIRK 的开放, 而 GPR139 的过表达几乎完全阻断 GIRK 的开放。综上, GPR139 通过与 MOR 发生异源二聚化影响受体的运输和信号转导, 对 MOR 发挥抑制作用。另外, 通过体内实验, 该研究组还证明 GPR139 负性调节短期使用阿片类药物处理引发的一些反应 (镇痛), 并增强长期使用阿片类药物的戒断反应。当给小鼠注射吗啡和 JNJ-63533054 时, 观察到吗啡的镇痛作用被逆转。但令人兴奋的是, JNJ-63533054 的应用降低了吗啡的奖赏作用, 表明 GPR139 具有靶向治疗阿片类药物成瘾的潜力。

Stoveken 等^[30]随后发现, GPR139 主要通过偶联 Gq/11 蛋白拮抗 MOR 所调节的 GIRK 通道开放和对 mHb 区神经元放电的抑制。这进一步揭示了 GPR139 与 MOR 之间相互作用的信号转导机制。



GPR139被激活后可与Gq/Gi/Gs亚型的G蛋白偶联, 引起细胞内的Ca²⁺、cAMP、K⁺通道、SRE和CRE的变化。GPR139是否能够招募β-arrestin还未见报道。GPR139被激活后能够引起细胞内的ERK发生磷酸化, 但是其具体机制未见报道。

图1 GPR139信号转导通路

但是, GPR139-MOR 异源二聚体之间是否也是通过这种信号转导机制进行工作, 还需要进一步的研究确定。

4.2 GPR139对其他GPCR的调节

如上所述, 不同浓度的 ACTH、α-MSH 及其突变体能够激活 GPR139 受体^[20]。但是, 这些肽对 GPR139 受体的活性较低^[21]。有趣的是, 当 MCR3 或 MCR5 与 GPR139 共表达时, 能够显著提高 ACTH、α-MSH 和 β-MSH 对 GPR139 受体的活性, 诱导细胞内强大的钙动员^[21]。MCR3 和 MCR5 是 Gs 偶联受体, 单独表达时通常不参与细胞内的钙动员, 因此推测 GPR139 可能是与 MCR 发生二聚化, 形成的二聚体改变了原单体的信号转导通路。此外, Wang 等^[11]观察到 GPR139 和多巴胺 D2 受体的 mRNA 在中枢神经系统广泛共表达。众所周知, 区域共表达是两种蛋白质发生相互作用的空间基础。在 HEK293 细胞中, 两个受体的共同表达也可增加细胞内的钙动员, 而多巴胺 D2 受体在单独表达时

也不会发生这种反应。并且, 多巴胺 D2 受体或 GPR139 受体的拮抗剂均可拮抗细胞内同时表达两种受体时的钙反应, 表明 GPR139 和多巴胺 D2 受体之间也存在着相互作用。

5 GPR139在神经精神行为中的病理作用和治疗潜力

5.1 精神分裂症

认知功能、意志、行为和感知觉障碍是精神分裂症的典型临床表现。人 GPR139 基因的遗传变异与精神分裂症、注意力缺陷、多动障碍患者的注意力不集中症状有关^[35-36]。GPR139 基因敲除小鼠会表现出多种典型的精神分裂症样症状^[37]。例如, 与野生型 Gpr139^{+/+} 同窝幼崽相比, 年老的 Gpr139^{-/-} 小鼠表现出明显的过度活跃。在整个研究期间, Gpr139^{-/-} 小鼠行走的总距离显著增加^[37]。有趣的是, 尽管 Gpr139^{-/-} 小鼠的活动水平增加了, 但其保持不动的时间反而更长了, 即缺乏 GPR139 的小鼠长

时间处于不活动状态,其间又穿插着短时间内显著活跃的行走时间^[37]。这表明 GPR139 缺失的小鼠其活动结构模式发生了异常。进一步观察发现, Gpr139^{-/-} 小鼠会表现出更多的刻板性旋转,并出现类似焦虑的行为,包括趋同性减少和在中心停留时间增加^[37]。该研究还注意到, Gpr139^{-/-} 小鼠表现出另一种非常明显的症状——自发性的头部抽搐。另外,在研究对外部刺激的反应和参与复杂行为能力的实验中发现,缺乏 GPR139 的小鼠存在脉冲前抑制的缺陷和操作性反应的延迟获得,表明 GPR139 的缺失损害了小鼠整合感觉信息和运动反应的能力。在恐惧条件反射实验中评估小鼠整合感觉线索的能力与对厌恶刺激(足部电击)的反应发现, GPR139 缺失小鼠缺乏联想倾向的能力^[37]。综上所述, GPR139 受体调节精神分裂症的多种临床症状,参与精神分裂症的病理过程。

如上所述, GPR139 调节 MOR 和多巴胺 D2 受体的信号转导。有趣的是,给予 μ -阿片类药物和 D2 多巴胺受体的拮抗剂纳曲酮与氟哌啶醇后, GPR139 缺失时的行为缺陷得到了逆转^[37],表明 GPR139 缺失后的行为异常可能是由 MOR 和多巴胺 D2 受体的信号过度转导引发的。MOR 和多巴胺 D2 受体的信号转导是相关的。众所周知, MOR 激活后可以通过“去抑制”效应增强回路中的多巴胺能信号。GPR139 的缺失能同时增强多巴胺 D2 受体和 MOR 系统,协同产生行为效应。MOR 的激活还能通过负调控与精神分裂症密切相关的靶点 NMDA 型谷氨酸受体,产生幻觉等精神分裂症的多种临床症状^[38-40]。另外,对阿片类信号的抑制也一直是临床试验的研究焦点^[41]。这些证据进一步表明 GPR139 参与了精神分裂症的病理过程。

5.2 恐惧

缰核在处理情绪、厌恶反应和决策等活动中发挥至关重要的作用,与神经精神行为疾病的病理生理学相关^[42]。研究表明,缰核区域表达的 GPR139 参与恐惧反应的调节,大鼠 LHb 的病变增强了其逃避学习的能力^[43]。LHb 的选择性失活会降低大鼠恐惧记忆的时间稳定性^[44]。Roy 等^[13]使用 JNJ-63533054 处理斑马鱼,发现低剂量 JNJ-63533054 处理的鱼表现出对恐惧条件隔间的明显回避,进入未受惩罚隔间的数量明显增加。而用高剂量 JNJ-63533054 处理的鱼不但没有表现出对厌恶条件隔间的明显回避,在体验恐惧后对不受惩罚的隔间也没有偏好变化。由此可见,高剂量的 GPR139 激动剂

虽然不会阻止斑马鱼对恐惧情景记忆的获得,却会阻止其对恐惧记忆的巩固。尽管 GPR139 激动剂对恐惧记忆的巩固和恢复过程表现出剂量依赖性的影响,但这种现象的可能机制仍然未知。

包括斑马鱼在内的一些硬骨鱼类天生喜欢特定的颜色。有趣的是,使用较低剂量 GPR139 激动剂治疗的鱼表现出对中性(无警报物质、灰色)隔室的偏好,并避免了首选和非首选(黄色或白色)恐惧条件隔室;然而,高剂量的 GPR139 激动剂处理的斑马鱼不再表现出对颜色的偏好或对条件性位置的回避^[13]。切除 MHb 会导致小鼠的认知障碍,包括决策延迟、空间记忆障碍以及焦虑水平的增加^[45]。此外, GPR139 基因变异与精神分裂症和注意缺陷多动障碍的注意力不集中症状有关,而与认知障碍相关的神经性疾病也会伴有决策障碍的症状^[46]。因此,可以推测高剂量的 GPR139 激动剂可能损伤了斑马鱼对风险决策的过程。

5.3 酒精成瘾和痛觉过敏

缰核也是与成瘾有关的大脑区域。JNJ-6533054 的全身或缰核特异性注射能减少大鼠强迫性的自我给予酒精的行为。此外, JNJ-6533054 的使用还减轻了酒精依赖大鼠戒断性的痛觉过敏^[19]。重要的是,这些作用并没有在非依赖性大鼠中观察到, JNJ-6533054 也不能影响水或糖精的摄入量。因此推测, GPR139 可能具有靶向治疗酒精滥用障碍和其他药物滥用的潜力。

5.4 GPR139 的其他潜在病理生理作用

除了上述的一些作用外, GPR139 还与抑郁症和胎儿发育有关^[11]。另外, GPR139 还可能参与运动和(或)食物摄入和能量代谢的调节^[2-3, 5, 15, 11]。因此, GPR139 也可能是治疗帕金森病、肥胖症、饮食失调和(或)糖尿病的潜在靶点。

6 展望

GPCR 是药物作用的重要靶点,孤儿 GPCR 的脱孤儿化是药物研发的重要内容。孤儿受体 GPR139 的研究获得了一系列有效的选择性激动剂,包括一些能够穿透血脑屏障的化合物。氨基酸 L-Trp 和 L-Phe 以及肽类激素 ACTH 和 α -MSH 及其衍生物被认为是潜在的内源性 GPR139 受体激动剂。以 GPR139 受体为作用靶点治疗精神分裂症的新药 TAK-041 也已进入了前期临床研究^[22]。

随着对 GPR139 受体研究的进展,人们对其生理病理功能的认识也不断加深,但仍然存在很多问

题尚待解决。首先,需要研发一种疗效高、特异性强、血脑屏障通透性和代谢稳定的 GPR139 的拮抗剂。其次是 GPR139 信号通路的研究。目前 GPR139 的信号通路都是在过表达细胞系中研究的,且仅研究了 Gq 蛋白偶联的信号通路,对其他亚型的 G 蛋白进行的信号转导,如 Gs、Gi 和 G12/13 还存在争议,而对 G 蛋白非依赖的信号转导通路的研究还未见报道。对 GPR139 信号通路,特别是天然表达 GPR139 受体的细胞中全部信号通路的正确解析是研究其生物学功能的基础。

GPR139 通常通过与其他 GPCR 相关联来发挥相应的生理功能,如 MOR、MCR 等受体,那么 GPR139 是不是必须通过与其他受体形成异源二聚体才能发挥相应的生理功能呢?本实验室前期对 GPR139 同源和异源二聚化的研究结果支持这种观点,并进一步对二聚体的药理变化和动态调节以及受体之间相互作用时交界面的变化等进行了深入研究(还未发表)。通过合成特异性阻断二聚体形成的穿膜肽阻断 GPR139 与 MOR 形成异源二聚体,继而深入探讨 GPR139-MOR 异源二聚体在成瘾的形成和戒断过程中的作用,从而为特异性靶向治疗方案的研发和设计提供理论基础。另外,除了要全面解析天然表达 GPR139 的细胞中包括异源二聚化在内的全部信号通路,还要探讨激动剂的信号偏向性,这可能转化为不同的生理/治疗作用,也将是非常有意义的。

[参 考 文 献]

- [1] Alexander SP, Christopoulos A, Davenport AP, et al. THE CONCISE GUIDE TO PHARMACOLOGY 2017/18: G protein-coupled receptors. *Br J Pharmacol*, 2017, 174: S17-129
- [2] Matsuo A, Matsumoto S, Nagano M, et al. Molecular cloning and characterization of a novel Gq-coupled orphan receptor GPRg1 exclusively expressed in the central nervous system. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 331: 363-9
- [3] Liu C, Bonaventure P, Lee G, et al. GPR139, an orphan receptor highly enriched in the habenula and septum, is activated by the essential amino acids L-tryptophan and L-phenylalanine. *Mol Pharmacol*, 2015, 88: 911-25
- [4] Gloriam DE, Schioth HB, Fredriksson R. Nine new human Rhodopsin family G-protein coupled receptors: identification, sequence characterisation and evolutionary relationship. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1722: 235-46
- [5] Hu LA, Tang PM, Eslahi NK, et al. Identification of surrogate agonists and antagonists for orphan G-protein-coupled receptor GPR139. *J Biomol Screen*, 2009, 14: 789-97
- [6] Dvorak CA, Coate H, Nepomuceno D, et al. Identification and SAR of glycine benzamides as potent agonists for the GPR139 receptor. *ACS Med Chem Lett*, 2015, 6: 1015-8
- [7] Wagner F, Bernard R, Derst C, et al. Microarray analysis of transcripts with elevated expressions in the rat medial or lateral habenula suggest fast GABAergic excitation in the medial habenula and habenular involvement in the regulation of feeding and energy balance. *Brain Struct Funct*, 2016, 221: 4663-89
- [8] Takeda S, Kadowaki S, Haga T, et al. Identification of G protein-coupled receptor genes from the human genome sequence. *FEBS Lett*, 2002, 520: 97-101
- [9] Turek M, Bringmann H. Gene expression changes of *Caenorhabditis elegans* larvae during molting and sleep-like lethargus. *PLoS One*, 2014, 9: e113269
- [10] Vassilatis DK, Hohmann JG, Zeng H, et al. The G protein-coupled receptor repertoires of human and mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100: 4903-8
- [11] Susens U, Hermans-Borgmeyer I, Urny J, et al. Characterisation and differential expression of two very closely related G-protein-coupled receptors, GPR139 and GPR142, in mouse tissue and during mouse development. *Neuropharmacology*, 2006, 50: 512-20
- [12] Wang L, Lee G, Kuei C, et al. GPR139 and dopamine D2 receptor co-express in the same cells of the brain and may functionally interact. *Front Neurosci*, 2019, 13: 281
- [13] Roy N, Ogawa S, Maniam R, et al. Habenula GPR139 is associated with fear learning in the zebrafish. *Sci Rep*, 2021, 11: 5549
- [14] Wang D, Stoveken HM, Zucca S, et al. Genetic behavioral screen identifies an orphan anti-opioid system. *Science*, 2019, 365: 1267-73
- [15] Isberg V, Andersen KB, Bisig C, et al. Computer-aided discovery of aromatic l- α -amino acids as agonists of the orphan G protein-coupled receptor GPR139. *J Chem Inf Model*, 2014, 54: 1553-7
- [16] Nohr AC, Shehata MA, Palmer D, et al. Identification of a novel scaffold for a small molecule GPR139 receptor agonist. *Sci Rep*, 2019, 9: 3802
- [17] Shi F, Shen JK, Chen D, et al. Discovery and SAR of a series of agonists at orphan G protein-coupled receptor 139. *ACS Med Chem Lett*, 2011, 2: 303-6
- [18] Shehata MA, Nohr AC, Lissa D, et al. Novel agonist bioisosteres and common structure-activity relationships for the orphan G protein-coupled receptor GPR139. *Sci Rep*, 2016, 6: 36681
- [19] Kononoff J, Kallupi M, Kimbrough A, et al. Systemic and intra-habenular activation of the orphan G protein-coupled receptor GPR139 decreases compulsive-like alcohol drinking and hyperalgesia in alcohol-dependent rats. *eNeuro*, 2018, 5: ENEURO.0153-18.2018
- [20] Nohr AC, Shehata MA, Hauser AS, et al. The orphan G protein-coupled receptor GPR139 is activated by the peptides: adrenocorticotrophic hormone (ACTH), α -, and β -melanocyte stimulating hormone (α -MSH, and β -MSH), and the conserved core motif HFRW. *Neurochem Int*,

- 2017, 102: 105-13
- [21] Nepomuceno D, Kuei C, Dvorak C, et al. Re-evaluation of adrenocorticotrophic hormone and melanocyte stimulating hormone activation of GPR139 *in vitro*. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 157
- [22] Reichard HA, Schiffer HH, Monenschein H, et al. Discovery of TAK-041: a potent and selective GPR139 agonist explored for the treatment of negative symptoms associated with schizophrenia. *J Med Chem*, 2021, 64: 11527-42
- [23] Yin W, Han D, Khudyakov P, et al. A phase 1 study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of TAK-041 in healthy participants and patients with stable schizophrenia. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 10: 1111
- [24] Kamel A, Bowlin S, Hosea N, et al. *In vitro* metabolism of slowly cleared G protein-coupled receptor 139 agonist TAK-041 using rat, dog, monkey, and human hepatocyte models (HepatoPac): correlation with *in vivo* metabolism. *Drug Metab Dispos*, 2021, 49: 121-32
- [25] Zhou YL, Daver H, Trapkov B, et al. Molecular insights into ligand recognition and G protein coupling of the neuromodulatory orphan receptor GPR139. *Cell Res*, 2022, 32: 210-3
- [26] Wang J, Zhu LY, Liu Q, et al. High-throughput screening of antagonists for the orphan G-protein coupled receptor GPR139. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36: 874-8
- [27] Bayer-Andersen K, Leander-Johansen J, Hentzer M, et al. Protection of primary dopaminergic midbrain neurons by GPR139 agonists supports different mechanisms of MPP⁺ and rotenone toxicity. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10: 164
- [28] Nepomuceno D, Kuei C, Dvorak C, et al. Reevaluation of adrenocorticotrophic hormone and melanocyte stimulating hormone activation of GPR139 *in vitro*. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 157
- [29] Nohr AC, Jespers W, Shehata MA, et al. The GPR139 reference agonists 1a and 7c, and tryptophan and phenylalanine share a common binding site. *Sci Rep*, 2017, 7: 1128
- [30] Stoveken HM, Zucca S, Masuho I, et al. The orphan receptor GPR139 signals via Gq/11 to oppose opioid effects. *J Biol Chem*, 2020, 295: 10822-30
- [31] Peterson YK, Luttrell LM. The diverse roles of arrestin scaffolds in G protein-coupled receptor signaling. *Pharmacol Rev*, 2017, 69: 256-97
- [32] Whistler JL, von Zastrow M. Morphine-activated opioid receptors elude desensitization by β -arrestin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95: 9914-9
- [33] Raehal KM, Walker JK, Bohn LM. Morphine side effects in β -arrestin 2 knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 314: 1195-201
- [34] Bohn LM, Gainetdinov RR, Lin FT, et al. μ -opioid receptor desensitization by β -arrestin-2 determines morphine tolerance but not dependence. *Nature*, 2000, 408: 720-3
- [35] Castellani CA, Awamleh Z, Melka MG, et al. Copy number variation distribution in six monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. *Twin Res Hum Genet*, 2014, 17: 108-20
- [36] Ebejer JL, Duffy DL, van der Werf J, et al. Genome-wide association study of inattention and hyperactivity-impulsivity measured as quantitative traits. *Twin Res Hum Genet*, 2013, 16: 560-74
- [37] Dao M, Stoveken HM, Cao Y, et al. The role of orphan receptor GPR139 in neuropsychiatric behavior. *Neuropsychopharmacology*, 2022, 47: 902-13
- [38] Rusin KI, Randic M. Modulation of NMDA-induced currents by μ -opioid receptor agonist DAGO in acutely isolated rat spinal dorsal horn neurons. *Neurosci Lett*, 1991, 124: 208-12
- [39] Martin G, Nie Z, Siggins GR. μ -Opioid receptors modulate NMDA receptor-mediated responses in nucleus accumbens neurons. *J Neurosci*, 1997, 17: 11-22
- [40] Xie CW, Lewis DV. Involvement of cAMP-dependent protein kinase in μ -opioid modulation of NMDA-mediated synaptic currents. *J Neurophysiol*, 1997, 78: 759-66
- [41] Clark SD, van Snellenberg JX, Lawson JM, et al. Opioid antagonists are associated with a reduction in the symptoms of schizophrenia: a meta-analysis of controlled trials. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45: 1860-9
- [42] Wang D, Li Y, Feng Q, et al. Learning shapes the aversion and reward responses of lateral habenula neurons. *Elife*, 2017, 6: e23045
- [43] Song M, Jo YS, Lee YK, et al. Lesions of the lateral habenula facilitate active avoidance learning and threat extinction. *Behav Brain Res*, 2017, 318: 12-7
- [44] Tomaiuolo M, Gonzalez C, Medina JH, et al. Lateral habenula determines long-term storage of aversive memories. *Front Behav Neurosci*, 2014, 8: 170
- [45] Kobayashi Y, Sano Y, Vannoni E, et al. Genetic dissection of medial habenula-interpeduncular nucleus pathway function in mice. *Front Behav Neurosci*, 2013, 7: 17
- [46] Frank MJ, Scheres A, Sherman SJ. Understanding decision-making deficits in neurological conditions: insights from models of natural action selection. *Philos T R Soc B*, 2007, 362: 1641-54