

· 述 评 ·

β -arrestin 在神经精神疾病中的作用及偏向型配基的应用前景

鲁 明

南京医科大学药理学系,江苏省神经退行性疾病重点实验室,江苏 南京 211166

[摘 要] β -arrestin 参与调节大量生理和病理进程,例如心血管和胃肠道系统疾病、肾脏和肺功能异常、炎症和代谢紊乱、骨矿物质稳态维持、生殖和中枢神经系统疾病等。随着对 β -arrestin介导的信号通路不断深入地了解,G蛋白耦联受体(G protein-coupled receptors, GPCR)偏爱性信号转导为研发更加高效、安全的高选择性药物提供了全新的思路。近年来G蛋白偏向型或 β -arrestin偏向型配体不断涌现,尤其 β -arrestin偏向型配体在治疗神经精神疾病中显示出巨大的应用前景。

[关键词] β -arrestin; G蛋白耦联受体;精神分裂症;抑郁症;阿尔茨海默病;帕金森病

[中图分类号] R329.26

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)05-623-04

doi:10.7655/NYDXBNS20200501

β -arrestin and its biased ligands in neuropsychological diseases

LU Ming

Department of Pharmacology, Jiangsu Key Laboratory of Neurodegenerative Diseases, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

[Abstract] β -arrestin is involved in multiple physiological and pathological processes, such as cardiovascular and gastrointestinal diseases, kidney and lung dysfunction, inflammation and metabolic disorders, bone mineral homeostasis maintenance, reproductive and central nervous system diseases. With the in-depth understanding of β -arrestin mediated pathways, G protein-coupled receptors (GPCR) biased signal transduction gives us an insight into the development of selective drugs with higher efficiency and fewer side effects. In recent years, G protein-biased or β -arrestin-biased ligands have continuously emerged. Especially, β -arrestin-biased ligands have shown great application prospects in treating neuropsychiatric diseases.

[Key words] β -arrestin; G protein coupled receptor; schizophrenia; depression; Alzheimer's disease; Parkinson's disease

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(05): 623-626]

抑制蛋白 arrestin 是一类能与 G 蛋白耦联受体激酶(G protein-coupled receptor kinase, GRK)联合作用、触发受体脱敏的可溶性蛋白,并参与细胞信号转导的级联反应^[1]。目前已发现并成功克隆的 arrestin 主要有 4 种,可分为两类:一类是视杆 arrestin 和视锥 arrestin,主要分布于视觉系统,调节光受体的信号转导^[2];另一类是广泛表达于各组织中类似于视觉 arrestin 的 β -arrestin,包括 β -arrestin 1 和 β -arrestin 2,二者 N 端序列同源性达 80%,主要差别在于其 C 端。静息状态下, β -arrestin 是一个长链分子,由 2 个反向平行的 N 端结构域和 C 端结构域结

合处,其羧基末段 C 尾结构接近 2 个结构域的结合区。活化后其极化核心被破坏,释放出 C 尾结构,暴露出与网格蛋白(clathrin)和衔接蛋白 2(adaptin protein 2, AP-2)的结合区^[3]。 β -arrestin 与 G 蛋白耦联受体(G protein-coupled receptors, GPCR)的结合区位于其 N 末端结构域,与其他受体的结合区则主要位于 C 末端结构域。研究表明, β -arrestin 在 GPCR 被 GRK 磷酸化后募集至受体上,作为脚手架蛋白(scaffold protein)触发网格蛋白介导的受体内化;也可通过阻止进一步的受体-G 蛋白耦联从而抑制信号转导,成为 GPCR 的负调控因子。对于某些 GPCR, β -arrestin 还可通过结合不同的信号分子如激酶

和磷脂酶来直接调控细胞信号转导^[4]。β-arrestin 作为接头蛋白与 GPCR 下游信号分子形成复合物,以 G 蛋白非依赖的方式激活 Akt、MAPK 和 Src 蛋白酪氨酸激酶等多种蛋白伴侣分子和蛋白激酶,导致胞内大量靶点磷酸化。目前研究已阐明清楚的β-arrestin 信号机制包括稳定核因子(nuclear factor, NF)-κB 的抑制蛋白(inhibitor of NF-κB, IκB)从而抑制 NF-κB 核转录;募集蛋白磷酸酶 2A(protcin plaosphatase 2A, PP2A),介导 Akt 脱磷酸化,诱导糖原合成酶 3(glycogen synthase kinase-3, GSK3)活化;介导胞外信号调节激酶 ERK 诱导的蛋白翻译和抗凋亡效应,以及磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)介导的磷脂酶 A2(phospholipase A2, PLA2)活化等。因此,β-arrestin 不仅参与 G 蛋白信号的脱敏,也在基因转录和细胞增殖中发挥重要的直接调控作用。

GPCR 是中枢神经系统(central nervous system, CNS)中最大的一类药物靶点。由于其在生理过程中广泛发挥调节作用,因此在药物研发中如何去除不良反应显得尤为困难。GPCR 介导及调控生理功能,主要通过两个途径:一是经典的 G 蛋白通路,二是β-arrestin 途径^[5],两者通过精细调节 GPCR 信号转导来维持机体稳态。任何细小的改变,包括蛋白表达水平、蛋白定位、受体功能的变化都能打破这个平衡。临床上治疗神经精神疾病的药物可激活或阻断 GPCR,通过调节这种精细平衡来干预细胞内信号转导。平衡性配体稳定的构象可以诱导所有的下游信号通路,选择性/偏向性配体稳定的构象仅仅能够促进一类特异的、偏向性的信号,而 GPCR 配体特异性的细胞生物学效应则最终取决于配体刺激 G 蛋白信号和/或β-arrestin 信号的差异。配体可以特异性地激动 G 蛋白(G 蛋白偏爱)或β-arrestin (β-arrestin 偏爱)介导的信号,从而更加选择性地靶向有益的信号,阻断或取消有害的或不期望的受体下游生物学效应(如不良反应、毒性作用、药物耐受等)。Fisher 等于 1993 年研究毒蕈碱受体激动剂时首次提出β-arrestin 信号偏爱现象,他们发现激动剂效应与 G 蛋白信号强度不平行。不同的配体引发不同的 M-胆碱受体构象改变,有些构象利于 G 蛋白结合,有些构象则利于β-arrestin 结合,从而诱导配体特异的 M-受体下游信号。对配体偏爱性的关注为药物研发带来了新的方向,目标是更高效、更精密地调节 GPCR 来选择性控制胞内信号。因此,解密 GPCR 配体药理学偏爱性的分子基础显得

尤为重要。

1 减少阿片类药物不良反应

阿片类药物治疗有多种不良反应,包括呼吸抑制、便秘、耐受性和生理性依赖。β-arrestin 2 敲除导致的一系列行为反应中,增强吗啡的镇痛效应是最先被报道的。在接受吗啡治疗后的热板测试中,β-arrestin 2 敲除小鼠与野生型小鼠相比表现出更好的耐受,且μ-阿片受体(MOR)与 G 蛋白偶联程度增强。这表明 MOR 介导热刺激疼痛感知功能障碍,而且β-arrestin 2 对 MOR 有负性调节作用。长期吗啡治疗后,激活β-arrestin 2 可以促进受体脱敏,而β-arrestin 2 敲除小鼠可以对抗药物耐受,且可以减少阿片类药物的使用剂量。此外,β-arrestin 2 敲除小鼠对于一些 MOR 激动剂诱导的胃肠道不良反应敏感性降低。近期另有研究表明 MOR 的一系列 G 蛋白信号选择性配体如 TRV130、oliceridine、herkinorin、PZM21、mitragynine 等与吗啡相比,胃肠道及呼吸系统副作用明显减少^[6]。

2 精神分裂症及多巴胺相关精神疾病

多巴胺(dopamine, DA)学说是精神分裂症发病的主要学说,中脑-皮层和中脑-边缘系统 DA 神经通路共同参与了精神分裂症的发生发展,多巴胺 D2 受体(D2R)因此也成为了抗精神分裂症药物的主要靶点。精神分裂症患者表现出的行为样表现与 D2R/Akt/GSK3β 信号密不可分。研究表明 D2R 介导的 Akt/GSK3β 调节作用与β-arrestin 2、PP2A 和 Akt 组成的信号复合体相关。β-arrestin 2 缺失小鼠表现为 DA 依赖性行为减少,纹状体中 DA 对于 Akt 的调节作用丢失,同时也发现 Akt 与其活性抑制酶 PP2A 的结合消失。更重要的是,在β-arrestin 2 敲除鼠中经典的 cAMP 依赖的 DA 受体信号也缺失,表明β-arrestin 2 可以通过与 Akt/PP2A 形成复合体调节 DA 受体信号通路,从而调节 DA 相关的行为表现。经典的抗躁狂剂 LiCl(一种 GSK3β 抑制剂)即可通过破坏β-arrestin 2、PP2A 和 Akt 信号复合体的形成来发挥抑制 DA 相关行为的作用。有研究报道 UNC9975、UNC0006 和 UNC9994 三种新型化合物是良好的β-arrestin 偏爱型 D2 受体激动剂,同时拮抗 Gi 介导的下游通路,显示出有效的抗精神病样活性并减少运动不良反应。因此,β-arrestin 2 作为 DA 受体信号的一个重要调节物,已成为治疗 DA 相关精神疾病的一个极富前景的靶标。

3 抑郁症

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体与抑郁症等精神疾病密切相关。在抑郁症、自杀行为中5-HT_{2A}受体表达下调。 β -arrestin 和5HT_{2A}受体都表达于皮层椎体神经元,尤其在胞内囊泡中 β -arrestin 1和5HT_{2A}受体共定位。整体和离体研究都表明小鼠5-HT_{2A}受体与 β -arrestins 1和 β -arrestin 2之间均有相互作用。动物前额皮层中 β -arrestin 1在5-HT_{2A}受体调节过程中发挥着重要作用。抑郁症患者淋巴细胞中 β -arrestin 1水平降低,其降低程度与病情加剧密切相关。在大鼠实验中使用慢性抗抑郁药如丙咪嗪、去甲丙咪嗪和氟伏沙明可以增加大鼠皮层和海马中 β -arrestin 1表达。给予5-HTP或5-HT_{2A}受体激动剂可以通过提高大鼠脑中的5-HT水平来抵抗致幻药所引起的特殊的头部抽搐行为。鉴于此,5-HT_{2A}受体及其下游 β -arrestin可作为治疗抑郁症等精神疾病的靶点,目前已开发出针对该受体的药物如氯氮平、利培酮和奥氮平。此外,CB1大麻素受体的 β -arrestin 偏爱型变构调节剂ORG27569诱导受体内化并启动Gi蛋白非依赖性ERK1/2激酶活化,显示出在抗抑郁、抗焦虑领域的潜在应用价值。

4 阿尔茨海默病

研究表明,GPCR同样参与了阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的发生发展,但GPCR是否参与调节 γ -分泌酶复合物尚不明确。近期,首次报道 β -arrestin可以通过与2种GPCR相互作用以及调节 γ -分泌酶复合物活性参与AD的发病机制。研究发现,AD患者中 β -arrestin 2表达升高。过表达 β -arrestin 2可以明显增加 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)生成,而 β -arrestin 2敲除可以减少A β 40和A β 42的积聚^[7]。 β -arrestin 2可以与 γ -分泌酶复合体的Aph-1a亚基相互作用从而增加复合体的催化活性,增加A β 的生成。近期研究发现偏向cAMP通路抑制 β -arrestin的 β 1肾上腺素受体的部分激动剂如Xamoterol、STD-101-D1等减轻A β 和Tau蛋白病理,改善AD小鼠模型的认知行为缺陷。因此,抑制 β -arrestin 2可以用来预防目前靶向 γ -分泌酶复合物治疗药物的毒性作用,为AD早期阶段的药物研发提供了一个全新的思路。

5 帕金森病

DA受体是一类典型的GPCR,其信号失调与 β -

arrestin以及GRK这类GPCR调节蛋白表达或功能障碍密切相关。研究者检测了帕金森病(Parkinson's disease, PD)伴有或不伴有痴呆的患者纹状体中 β -arrestin和GRK的表达。结果发现患者纹状体 β -arrestin蛋白显著上调,同时GRK5和GRK3的mRNA和蛋白水平均显著上调,而GRK2、GRK6水平没有明显改变。此外,伴有痴呆的PD患者纹状体中 β -arrestin和GRK上调水平显著高于不伴有痴呆的PD患者。在猴的MPTP PD模型中,同样发现几乎所有基底神经节区域 β -arrestin 2和GRK2、GRK6表达显著上调。Urs等指出上调 β -arrestin 2依赖的DA受体功能的新药可用于缓解PD运动症状而不会引起运动障碍。近期,又有研究进一步发现多巴胺D₂受体和 β -arrestin 2间相互作用的区域并证实有化合物可以对这种相互作用进行调节。研究通过筛选从40种化合物中发现了3种可以显著抑制 β -arrestin 2/D₂R间相互作用的化合物。此外, β -arrestin 偏爱型激动剂A-77636介导了D₁受体内化,显示出在PD治疗中的潜力。另有研究表明使用Gs蛋白偏爱的D₁受体非儿茶酚激动剂来减少 β -arrestin-2募集及其介导的受体脱敏作用,会导致持续的异常活动,支持 β -arrestin在调节PD运动障碍中的经典作用^[8]。因此, β -arrestin和GRK很有可能成为PD治疗的新靶点,而上述这些化合物有望为PD治疗带来新的光明前景。

6 大脑条件恐惧

有研究发现 β -arrestin 2在形成大脑恐惧记忆,以及杏仁核突触可塑性中扮演了重要的角色。这对于进一步了解 β -arrestin的功能,以及大脑恐惧记忆研究具有重要的意义。研究表明,大脑在处理恐惧信息的时候, β -arrestin 2能够转移至杏仁核细胞膜,与PDE-4(一种cAMP降解酶)相互作用,抑制PKA活性^[9]。进一步研究还发现 β -arrestin 2^{-/-}小鼠不能结合PDE-4,失去对PKA活性的抑制,导致杏仁核突触条件性恐惧记忆和长时程记忆均受损。这些数据表明 β -arrestin 2和PDE-4复合物的形成对于条件型恐惧记忆调控具有重要意义,也为干预药物的研发提供了潜在靶点。

7 酒精成瘾

在其他与情绪状态和精神疾病有关的行为表现中, β -arrestin还可调节酒精摄入。研究证明 β -arrestin 2缺失的啮齿类动物对酒精的反应性降低,并

且大鼠的微阵列实验证实, *Arb2* 基因突变可以影响酒精偏爱。尽管 β -arrestin 2 敲除鼠与野生型小鼠蔗糖味觉偏爱和奎宁味觉厌恶并没有差异, 但是 β -arrestin 2 敲除鼠和其杂合子都表现出了酒精偏爱和自主进食增加。 β -arrestin 2 敲除鼠表现出的乙醇诱导运动减少与多巴胺诱导的经典运动反应缺陷相一致, 说明 β -arrestins 调节乙醇急性反应的方式与调节其他精神类化合物的方式相同, 例如苯丙胺、吗啡等。目前研究表明, 强烈募集 β -arrestin 2 的 δ 阿片受体激动剂(SNC80)增加酒精摄入量, 而Gi/o蛋白偏向型 δ 阿片激动剂(TAN-67)则减少酒精摄入量^[10], 提示阿片受体偏爱型配基在合并有抑郁或焦虑的酒精成瘾患者的治疗方面可能具有独特的优势。

综上所述, 与传统的G蛋白信号相比, β -arrestin 介导的信号转导是GPCRs 研究中一个全新的领域。 β -arrestin 既能负性调节经典的G蛋白信号, 又能激动 β -arrestin 特异性信号, 影响多种生理和病理生理进程。故其偏向性配体可产生特异性生物学效应, 选择性地调节G蛋白或 β -arrestin 依赖的信号通路为靶向药物设计提供了新的思路。靶向阿片受体、多巴胺能和5-羟色胺能受体系统的G蛋白或 β -arrestin 偏向性配基, 将有助于研发出有效治疗神经精神疾病且不良发应较低的新型CNS药物。

[参考文献]

- [1] LATORRACA N R, WANG J K, BAUER B, et al. Molecular mechanism of GPCR-mediated arrestin activation[J]. *Nature*, 2018, 557(7705):452-456
- [2] PETERSON Y K, LUTTRELL L M. The diverse roles of arrestin scaffolds in G protein-coupled receptor signaling[J]. *Pharmacol Rev*, 2017, 69(3):256-297
- [3] ZHOU X E, HE Y, DE WAAL P W, et al. Identification of phosphorylation codes for arrestin recruitment by G protein-coupled receptors[J]. *Cell*, 2017, 170(3):457-469
- [4] EICHEL K, JULLIÉ D, BARSÍ-RHYNE B, et al. Catalytic activation of β -arrestin by GPCRs[J]. *Nature*, 2018, 557(7705):381-386
- [5] WANG W, QIAO Y, LI Z. New insights into modes of GPCR activation[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39(4):367-386
- [6] MADARIAGA-MAZÓN A, MARMOLEJO-VALENCIA A F, LI Y, et al. Mu-opioid receptor biased ligands: A safer and painless discovery of analgesics?[J]. *Drug Discov Today*, 2017, 22(11):1719-1729
- [7] THATHIAH A, HORRÉ K, SNELLINX A, et al. β -arrestin 2 regulates A β generation and γ -secretase activity in Alzheimer's disease[J]. *Nat Med*, 2013, 19(1):43-49
- [8] GRAY DL, ALLEN J A, MENTE S, et al. Impaired β -arrestin recruitment and reduced desensitization by non-catechol agonists of the D1 dopamine receptor[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):674
- [9] LI Y, LI H, LIU X, et al. Regulation of amygdalar PKA by-arrestin-2/phosphodiesterase-4 complex is critical for fear conditioning [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(51):21918-21923
- [10] CHIANG T, SANSUK K, VAN RIJN R M. β -Arrestin 2 dependence of δ opioid receptor agonists is correlated with alcohol intake[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(2):332-343

[收稿日期] 2020-01-13