

· 综述 ·

View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk

brought to you by CORE

provided by Xiamen University Ins

陈晓丹¹, 张雪², 孙灏³, 陈克平¹

(1. 江苏大学生命科学研究院, 江苏 镇江 212013; 厦门大学 2. 附属翔安医院,

3. 医学院神经科学研究所, 福建 厦门 361102)

摘要: 代谢型谷氨酸受体 5 (mGluR5) 作为重要的 mGluR 之一, 通过第二信使发挥生物学效应。mGluR5 以二聚体形式主要分布于大脑皮质、海马和纹状体等区域, 通过激活磷脂酶 C-肌醇 1,4,5-三磷酸-甘油二酯-Ca²⁺和磷脂酰肌醇 3-激酶-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白等信号通路, 参与神经兴奋性网络调节、神经发生以及与学习记忆相关的突触可塑性形成。近来研究证实, mGluR5 在神经性疾病中发挥着重要作用。研究表明, mGluR5 的过度激活或抑制与多种神经性疾病的病理过程密切相关。多种选择性激活或抑制 mGluR5 活性的药物已被应用于神经性疾病的治疗。

关键词: 代谢型谷氨酸受体 5; 信号转导; 神经系统

中图分类号: R962

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2019)02-0130-08

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2019.02.007

谷氨酸 (glutamate, Glu) 是主要在 Glu 受体 (Glu receptor, GluR) 介导下调节大脑神经元兴奋性和代谢活动的重要的兴奋性神经递质之一, 在哺乳动物中枢神经系统中广泛存在^[1]。GluR 具有不同的分子结构以及作用方式, 主要分为离子型 GluR (ionotropic GluR, iGluR) 和代谢型 GluR (metabotropic GluR, mGluR) 两大类。iGluR 主要通过离子通道偶联形成复合物来介导突触信号快传递。mGluR 是与 G 蛋白偶联激活第二信使发挥信号转导作用。目前, 已经从哺乳动物的大脑内克隆出 8 种编码不同的 mGluR 基因, 根据氨基酸序列同源性、分布范围、药理学特性和转导机制的不同分为 3 型^[2]: I 型包括 mGluR1 和 mGluR5, II 型包括 mGluR2 和 mGluR3, III 型包括 mGluR4, mGluR6, mGluR7 和 GluR8。其中, mGluR5 是目前研究较多的亚型, 与人体许多生理过程和神经发育疾病病理过程密切相关, 以下对其简要综述。

基金项目: 国家自然科学基金 (31572467); 国家自然科学基金 (81471160)

作者简介: 陈晓丹, 硕士, 主要从事神经生物学方面研究; 陈克平, 教授, 主要从事模式生物功能基因组和蛋白质组学研究; 孙灏, 教授, 主要从事神经电生理学研究。

通讯作者: 陈克平, E-mail: kpchen@ujc.edu.cn; 孙灏, E-mail: haosun@xmu.edu.cn

1 mGluR5 结构和分布

mGluR5 的结构分为 3 部分。首先, 在细胞外功能区有 560 个氨基酸残基, 内含有潜在的糖基化位点, 亲水性氨基 (N) 端由跨膜段开始向细胞外延伸, 称为维纳斯捕蝇结构域 (Venus flytrap domain, VFD)。VFD 富含半胱氨酸, 是 1 个包含信号肽以及 Glu 结合位点的高度保守区^[3-4]; 其次, 在细胞膜处有 261 个氨基酸残基的 7 次跨膜蛋白, 7 个跨膜段分别为细胞内外环连接, 由 7 个疏水区形成; 最后, 细胞内功能区为含有 350 个氨基酸残基且长度多变的 C 端, 内有很多磷酸化位点并且富含苏氨酸和丝氨酸残基 (图 1), 推测其在激动剂作用以及多种调节受体的激酶上有重要作用。

mGluR5 在中枢神经系统中广泛表达。研究发现, 在小鼠脑内 mGluR5 主要集中表达在嗅球、苍白球、伏核、尾壳核、隔区、前脑基底部、海马、纹状体和大脑皮质等区域中, 在小脑的浦肯野细胞中无表达^[5-6]。人大脑皮质、海马和纹状体也均是 mGluR5 mRNA 高表达的区域。mGluR5 主要分布于突触后膜, 主要功能是通过调控 iGluR 介导的电流进而调节神经元的兴奋性。

2 mGluR5 的信号通路

很多神经系统相关疾病过程, 了解 mGluR5 信

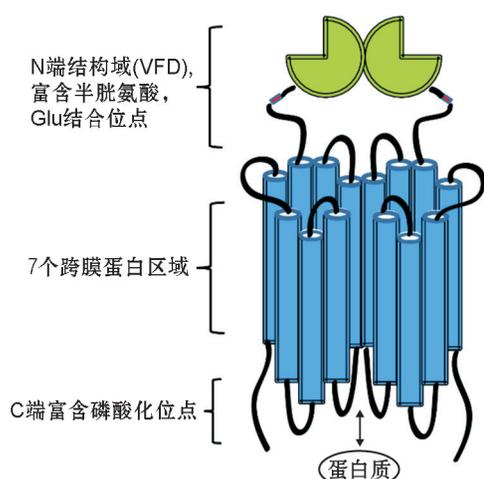


图 1 代谢型谷氨酸受体 5 (mGluR5) 二聚体结构. mGluR 二聚体细胞外为 N 端结构域, 称为维纳斯捕蝇结构域 (VFD), 富含半胱氨酸并结合 Glu 和其他配体. VFD 连接 7 个跨膜结构域; C 端面向细胞内并含有很多磷酸化位点, 调节蛋白质-蛋白质相互作用.

号通路对研究 mGluR5 相关神经系统疾病有重要意义. mGluR5 通过与 Gq 蛋白和异三聚体 G 蛋白偶联激活磷脂酶 C (phospholipase C, PLC), PLC 会将细胞内 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇水解生成肌醇 1,4,5-三磷酸 (inositol 1,4,5-triphosphate, IP3) 和第二信使甘油二酯 (diacylglycerol, DAG). IP3 可激活细胞内质网上的磷酸肌醇受体从而释放储存的 Ca^{2+} , 使 Ca^{2+} 浓度升高从而激活 Ca^{2+} 信号途径, 而 DAG 则具有活化蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、PLA2、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和调节离子通道的作用 (图 2). 该信号转导途径的激活与多种生理过程包括突触可塑性有关^[7-8]. 驱动 mGluR5 介导的突触可塑性的机制是细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinases, ERK)-MAPK 和磷脂酰肌醇 3-激酶-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (phosphatidylinositol 3-kinase-mammalian target of rapamycin, PI3K-mTOR) 通路之间的相互作用, 导致蛋白质重新合成和长时程抑制 (long-term depression, LTD) 减弱^[9].

3 mGluR5 的药理学作用

参与了很多神经活动过程, 且应用 mGluR5 的选择性药物是多种中枢神经系统疾病公认的治疗方法, 传统的药物研发策略是通过靶向内源性配体结合位点来激活或阻断受体活性. 已经发现了多种 I 型 mGluR 选择性配体 (表 1), 其中 (S)-3,5-二羟苯甘氨酸作为 I 型 mGluR 选择性正向激动剂, 与 mGluR1 和 mGluR5 具有相似的作用, 并且是选择

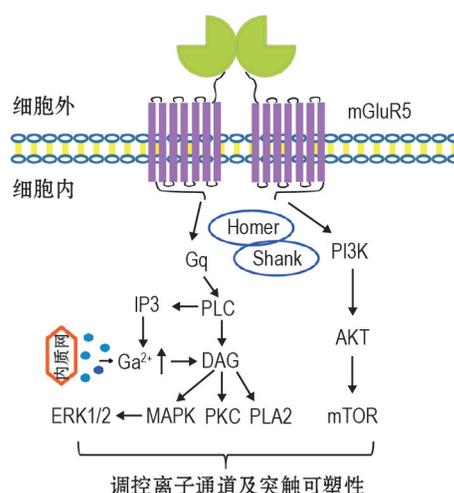


图 2 代谢型谷氨酸受体 5 信号转导通路. mGluR5 的激活触发和汇聚多种不同的信号转导途径, mGluR5 家族优先与 Gq 偶联, 导致经典磷脂酶 C (PLC)-肌醇 1,4,5-三磷酸 (IP3)-甘油二酯 (DAG)- Ca^{2+} 途径的激活. mGluR5 通过可独立于 Ca^{2+} 动员的机制偶联至其他 G 蛋白以及交替的第二信使和激酶. mGluR5 与支架和调节蛋白 (蓝色椭圆形) 之间的蛋白质-蛋白质相互作用进一步增加了多样性: 整合不同的信号转导途径, 直接介导离子通道和突触可塑性的调节. Homer: 支架蛋白; Shank: 骨架蛋白; Gq: G 蛋白; AKT: 蛋白激酶 B; ERK: 细胞外信号调节激酶; MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; PKC: 蛋白激酶 C; PLA2: 磷脂酶 A; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白.

表 1 选择性 mGluR5 正向配体

配体	激动/拮抗剂	靶标
L-谷氨酸	激动剂	mGluR I, II, III ^[2]
(S)-3,5-二羟基苯基甘氨酸	激动剂	mGluR5/1 ^[10]
(S)-2-氯-5-羟苯基甘氨酸	激动剂	mGluR5/1 ^[10]
1-氨基-1,3-二羧基环戊烷	激动剂	mGluR2/5 ^[11]
(S)- α -甲基-4-羧基苯基甘氨酸	拮抗剂	mGluR5/1 ^[2]
(S)-4-羧基苯基甘氨酸	拮抗剂	mGluR1/5 ^[2]

性最强的 I 型 mGluR 激动剂. 然而, 高选择性的 mGluR5 受体正向配体的应用仍存在局限性. 化合物 2-氯-5-羟苯甘氨酸是 mGluR5 的选择性正向激动剂, 但由于其作用相对较弱而实用性有限, 这可能是由于 mGluR5 家族中正向配体结合位点高度保守造成的. 由正向配体引起的受体完全激活或抑制反应会使神经传递失衡, 从而导致不利的影 响. 因此, 许多研究小组已经将焦点转向与正向位点位置不同的变构结合位点^[12-13].

G 蛋白偶联受体 (G protein coupled receptor, GPCR) 由于自身的动态受体构象和潜在变构结合位点的多样性, 易于参与变构调节^[14]. 配体与变构位点的结合可通过改变正向激动剂亲和力和功能来调控受体, 被称为协同性作用^[12]. 增强正向激动剂药理学的变构配体被称为正向变构调节剂 (posi-

tive allosteric modifier, PAM); 具有抑制作用的变构配体是负向变构调节剂 (negative allosteric modifier, NAM)。中性变构配体 (neutral allosteric ligand, NAL) 代表结合变构位点的第 3 类, 它们对正向配体的药理学无明显作用。已有许多 GPCR 包括 mGluR5 受体的变构配体被发现^[15-16], 并且已验证如 PAM-激动剂对受体具有明显的功能。目前已发现变构调节剂对 mGluR5 受体作用效果显著, 有涵盖变构药理学全范围的各种化学型, 包括 PAM、PAM-激动剂、NAL 和 NAM^[17] (表 2)。值得注意的是, mGluR5 的 PAM 在精神疾病和认知模型中有增强突触可塑性的作用, mGluR5 的 NAM 已经在焦虑、抑郁症、自闭症、成瘾和运动障碍的临床前模型中显示出兴奋性调节的有效性。

表 2 选择性 mGluR5 变构配体

配体	变构剂类型	靶标
N-环丁基-6-[2-(3-氟苯基)乙炔基]-3-吡啶甲酰胺盐酸盐	正向	mGluR5 ^[18]
苯甲酰胺	正向	mGluR5 ^[18-19]
厄贝沙坦	正向	mGluR5 ^[20]
(E)-甲基--(-苯乙炔)吡啶	正向/负向	mGluR5/4 ^[21]
2-甲基-6-(苯基乙炔基)吡啶	正向/负向	mGluR5/4 ^[21]
6-甲基-2-(苯偶氮)-3-吡啶醇	负向	mGluR5 ^[21-22]
3-[2-(2-甲基-4-噻唑基)乙炔基]吡啶盐酸盐	负向	mGluR5 ^[22]
2-氯-4-[(2,5-二甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-4-基)乙炔基]吡啶	负向	mGluR5 ^[2]
苯脲咪唑酮	负向	mGluR5 ^[2]
2-(苯乙炔基)-5-甲基吡啶	中性	mGluR5 ^[21]

4 mGluR5 与神经性疾病的关系

Glu 作为神经系统中重要的兴奋性神经递质之一, 通过激活相关受体来维持正常的神经系统功能。Glu 的释放与堆积异常会使神经功能紊乱并且参与许多神经系统疾病的发生。近年来研究表明, mGluR5 与许多神经性疾病关系密切, 在神经性疾病的发病机制中发挥着重要的作用。更重要的是越来越多 mGluR5 的药理学研究有助于使 GluR 成为上述疾病的重要研究靶点, 为神经性疾病的检测和治疗提供新的研究思路。

4.1 脆性 X 综合征

脆性 X 综合征 (fragile X syndrome, FXS) 是一种 X 染色体携带的遗传性疾病, 是仅次于唐氏综合

征的智力低下疾病的最常见的遗传形式之一。FXS 的主要特点是智力障碍、社交焦虑、注视逃避、感官防御、刻板动作和语言迟缓^[23]。其致病原因是 X 染色体上脆性 X 智力低下 1 基因 (fragile X mental retardation 1 gene, *FMR1*) 5' 非翻译区三核苷酸 CGG 重复数目异常增加引起的^[24]。近年有研究发现, X 染色体上脆性 X 智力低下蛋白 (FMR protein, FMRP) 是一种 RNA 结合蛋白, 参与蛋白质翻译的抑制作用。研究认为, 在 FXS 中, mGluR5 与 RNA 结合时活化 mRNA 的翻译, 与 *FMR1* 的抑制作用相反^[25]。因此, 在正常情况下, 大脑细胞中 mGluR5 激活的信号转导途径会被 FMRP 控制或阻断。FMRP 缺失时, mGluR5 信号过度激活, 促发过量突触蛋白合成, 从而导致大脑神经元联系异常以及与 FXS 相关的行为及认知障碍。mGluR5 与神经递质结合会引起新突触蛋白的合成, 是一种对神经元信号传输起重要作用的受体。通过调节 mGluR5 激活和 FMRP 抑制之间的平衡, 细胞合成正常水平的突触蛋白。大量研究表明, 阻断 mGluR5 的活性即可逆转 FXS 常见表型^[26-27]。mGluR5 参与学习记忆相关的突触可塑性的形成, 包括长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 和 LTD。在海马、外侧杏仁核和新皮质区域, mGluR5 是诱导 LTP 的关键, 同时在 LTD 过程中扮演重要角色。研究表明, *FMR1* 敲除小鼠在皮质和杏仁核中显示 LTP 的抑制, 在海马和小脑中 LTD 则表现为增强^[28-29]。因此, mGluR5 作为重要的疾病相关受体, 其拮抗剂可作为 FXS 的治疗研究靶点。

4.2 亨廷顿病

亨廷顿病 (Huntington disease, HD) 是位于染色体 4p16 上的亨廷顿蛋白外显子 1 中 CAG 重复元件的延伸造成基因的突变而引起的常染色体显性神经变性病症。HD 患者在临床发作时主要表现为运动功能障碍以及情绪和认知改变, 伴随不自主运动直到疾病的晚期^[30]。研究证明, mGluR5 的相关信号在 HD 模型小鼠中发生改变, 由此推断 mGluR5 在 HD 疾病发生过程中扮演着重要的角色。研究发现, 在 HD 模型小鼠中, 敲除或抑制 mGluR5, HD 的神经病理学特征都能得到改善, 并且 HD 模型小鼠自发性活动能力明显提高。已有研究表明, 在 HD 模型小鼠激活 mGluR5 会使 Ca²⁺ 通道信号紊乱, 细胞内 Ca²⁺ 释放更加明显, 这可导致兴奋性毒性^[31-32]。mGluR5 激活会激活细胞存活或增殖相关信号转导途径。如 HD 中 ERK 和蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 活化水平明显高于正常神经元^[32-33]。

研究发现, mGluR5 PAM 能激活 AKT 而不引起细胞内 Ca^{2+} 浓度增加, 可以保护纹状体神经元免受由浓度升高的谷氨酸 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 导致的兴奋性神经元细胞死亡; 阻断 AKT 导致 PAM 介导的神经保护作用丧失^[34]。重要的是, 由于 mGluR5 PAM 对来自 HD 模型小鼠的纹状体神经元的神经保护及改善记忆缺陷的作用显示了 PAM 作为可用于治疗神经退行性疾病的药物的潜力。因此, mGluR5 可作为 HD 治疗的一个新的靶点, 但其作用机制尚待进一步研究。

4.3 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 是进行性记忆丧失的痴呆类型疾病。在发病早期阶段会出现语言恶化, 到后期阶段表达性语言障碍并且表现出认知功能下降。AD 的病理学特征主要表现为由淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 水解而来的 β 淀粉样 (β -amyloid, A β) 斑块沉积、tau 蛋白过度磷酸化和神经纤维缠结, 并伴随脑萎缩^[35]。mGluR5 参与 AD 的过程比较复杂, 与 FXS 有一定的联系。FMRP 对 APP mRNA 的翻译过程有抑制作用, 而激活 mGluR5 会抑制 FMRP 的作用。从而使 APP 的表达量增加, 导致 A β 沉积^[36-37]。研究证明, A β 与学习记忆相关, 它能够抑制 LTP 的早期和晚期, 而 mGluR5 阻断剂 MTEP 可以阻断这种抑制作用。相反, 提取 AD 中可溶性 A β 检测小鼠海马中 mGluR5 依赖性 LTD, 发现有增强作用。此外, 由于 mGluR5 本身与学习记忆联系密切, 在 AD 模型小鼠中使 mGluR5 缺失, 可改善小鼠的空间学习能力, 且 A β 明显减少^[38]。同时, 用 MTEP 抑制 mGluR5 可以增强 AD 模型小鼠的行为能力^[39]。研究者发现, 在 AD 模型小鼠中出现 mTOR 磷酸化以及 FMRP 蛋白表达增加。因此提出假设, A β 的增加是 mGluR5 被激活后引起与 mTOR 磷酸化以及 FMRP 表达相关的正反馈, 这也证明了 mGluR5 是通过 FMRP 来参与调控 AD 的病理过程^[38]。因此, mGluR5 的抑制剂可作为 AD 治疗的突破点进行进一步研究。

4.4 帕金森病

帕金森病 (Parkinson disease, PD) 是一种神经退行性疾病, 在黑质致密部中多巴胺能神经元早期突然死亡导致运动障碍。这些运动障碍包括运动徐缓、肌强直、静止性震颤以及姿势和步态障碍^[40]。非运动功能障碍包括嗅觉功能障碍、认知障碍、精神症状、睡眠障碍、自主神经功能障碍以及疼痛和疲劳。研究发现, mGluR5 可以通过基底神经

节间的突触传递来影响 PD 的疾病发生过程^[41]。PD 模型中黑质纹状体的受损是由于激活纹状体 mGluR5 促进黑质纹状体多巴胺的释放引起的。已有实验表明, 利用 mGluR5 的拮抗剂如 MPEP 可改善 PD 模型的疾病表现, 使多巴胺能神经元的异常放电减少, 减缓空间记忆障碍^[42-43], 利用 mGluR5 阻断剂还可明显改善线粒体与细胞核的损伤, 从而提高 PD 模型的运动能力。mGluR5 有降低乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 水平的能力, 因此通过调节 ACh 和多巴胺之间的平衡对 PD 患者症状的改善有重要作用。mGluR5 的表达量在 PD 模型大鼠海马区中显著下降。研究发现, 添加 NMDA 受体 (NMDA receptor, NMDAR) 的非竞争性拮抗剂后, mGluR5 的表达上调, 表明 mGluR5 参与 PD 记忆障碍的生理过程。因此, mGluR5 作为治疗 PD 的一个新靶点, 可以通过其激动剂与拮抗剂调节神经元间突触传递, 从而达到缓解与治疗疾病的最终目的^[44]。

4.5 精神分裂症

精神分裂症是一种复杂的中枢神经系统疾病。其症状包括隐形的刺激如视觉和听觉幻觉以及偏执的感觉。正常情绪减少或缺乏是消极症状的特征, 包括抑郁和社交障碍。在精神分裂症中观察到的认知缺陷包括思想混乱和处理信息的能力下降。Glu 能途径和信号传导参与精神分裂症的过程^[45]。其中 NMDAR 的信号传导过程除了相关神经兴奋性以外还涉及突触可塑性, 与精神分裂症的认知缺陷有关。但 NMDAR 有时会发生过度激活而导致不良反应的产生, 这样很难起到靶向的治疗作用。mGluR5 通过结合支架蛋白与 NMDAR 进行物理相互作用, 表明这些受体可能共同参与突触后的组织和信号转导^[46]。利用 mGluR5 激动剂可增强前脑区域的 NMDAR 反应。此外, mGluR5 的选择性正向变构调节剂可以使 mGluR5 介导的海马锥体细胞 NMDAR 电流的增强^[47]。mGluR5 与学习记忆相关的突触可塑性的形成有着密切联系, 因此对精神分裂症的认知功能也有着重要的作用。可见, 激活 mGluR5 不仅增强 NMDAR 的作用, 也可以独立改善认知障碍。近期研究表明, mGluR5 已成为治疗精神分裂症的潜在靶点, 为今后的研究提供了新的思路。

4.6 药物成瘾

药物成瘾是药物反复作用于机体诱导大脑神经细胞引起适应性改变的慢性复发性脑疾病^[48]。诊断标准包括失去对药物摄入量的控制, 尽管有不良后果仍继续用药; 以药物作用来替代对社会、职

业和娱乐活动的参与,并出现耐受性增加或戒断症状。目前主要在中脑边缘多巴胺系统研究药物滥用的神经生物学机制。其中腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)中的多巴胺能神经元可直接向前脑和边缘区域投射,如伏核(nucleus accumbens, NAc)、杏仁核和前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)^[49-50]。由于谷氨酸能传递占中枢神经系统突触传递的>70%,因此,在脑的许多环路中存在表达GluR的谷氨酸能突起和神经元,包括中脑边缘多巴胺奖赏通路。已有研究表明,VTA除多巴胺合成神经元,也有大量谷氨酸神经元,其中mGluR5大量分布于VTA, NAc和PFC神经元的突触后膜,具有重要的生理功能^[51]。在Glu输入过程中,mGluR5可以通过影响Glu的释放与突触后的效应来直接或间接参与中脑边缘多巴胺系统的奖赏途径,从而改变对成瘾性药物的渴求与复吸行为^[52]。研究表明,使用拮抗剂阻断mGluR5作用可以改善药物成瘾以及相关行为包括认知障碍。证明了mGluR5在药物成瘾中的作用,并且可作为一个新的研究治疗靶点。

5 结语

mGluR5是重要的mGluR,在大脑中广泛表达,通过第二信使激活下游因子参与通道调节以及突触可塑性等生理功能。近年来,mGluR5与一些神经性疾病,如PD^[41]、AD、FXS^[53-54]、精神分裂和药物成瘾等病理过程都有着密切的联系。研究发现,mGluR5参与神经性疾病的病理发生过程,与许多信号转导通路异常密切相关^[55]。如FXS中FMRP抑制mGluR5信号通路对突触蛋白功能的影响,HD mGluR5过度激活会使PLC-IP3-DAG-Ca²⁺途径紊乱从而导致兴奋性毒性。目前对于mGluR5信号通路的研究已经取得了一些进展,但对mGluR5在神经性疾病发生过程中相关信号通路的调控改变仍然存在很多未知,而这类疾病多与学习记忆相关。很多神经性疾病都会出现学习记忆受损及认知障碍的现象。研究表明,mGluR5在啮齿类动物模型中是空间和学习等记忆形成的关键,对认知障碍起调节作用^[56]。mGluR5参与和学习记忆相关的突触可塑性的形成,包括LTP和LTD^[57]。已有研究证明,在PD以及精神分裂症中mGluR5可独自改善认知障碍。这些证据显示,在海马区域mGluR5是诱导LTP的关键^[58-59],同时在调节不依赖NMDA受体的LTD过程中扮演重要角色。因此,对mGluR5的作用机制以及和突触可塑性相关方面

进行深入研究,对神经性疾病的治疗具有重要意义。

综上所述,在一些神经系统疾病发展过程中,由于mGluR5的过度激活或被抑制导致兴奋性传递以及突触可塑性的异常,从而出现相应的病理症状。已有很多实验表明,mGluR5激动剂或抑制剂对一些疾病的兴奋性异常以及认知障碍症状有一定的改善作用。由此可见,mGluR5的药理学作用对于相关神经性疾病的治疗有着至关重要的作用。因此,研究mGluR5在中枢神经系统的功能及其药理学作用,开发和应用一些高选择性激动剂和拮抗剂,可以推动mGluR5与中枢神经系统疾病的研究进展,为神经系统疾病的治疗提供思路,从而最终达到治疗疾病的目的。

参考文献:

- [1] Christopher JA, Orgován Z, Congreve M, Doré AS, Errey JC, Marshall FH, *et al*. Structure-based optimization strategies for G protein-coupled receptor (GPCR) allosteric modulators: a case study from analyses of new metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) X-ray structures [J]. *J Med Chem*, 2019, **62**(1):207-222.
- [2] Niswender CM, Conn PJ. Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2010, **50**:295-322.
- [3] Vafabakhsh R, Levitz J, Isacoff EY. Conformational dynamics of a class C G-protein-coupled receptor [J]. *Nature*, 2015, **524**(7566):497-501.
- [4] Doumazane E, Scholler P, Fabre L, Zwier JM, Trinquet E, Pin JP, *et al*. Illuminating the activation mechanisms and allosteric properties of metabotropic glutamate receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(15):E1416-E1425.
- [5] Testa CM, Standaert DG, Young AB, Penney JB Jr. Metabotropic glutamate receptor mRNA expression in the basal ganglia of the rat [J]. *J Neurosci*, 1994, **14**(5 Pt 2):3005-3018.
- [6] Tanabe Y, Nomura A, Masu M, Shigemoto R, Mizuno N, Nakanishi S. Signal transduction, pharmacological properties, and expression patterns of two rat metabotropic glutamate receptors, mGluR3 and mGluR4 [J]. *J Neurosci*, 1993, **13**(4):1372-1378.
- [7] Gerrow K, Triller A. Synaptic stability and plasticity in a floating world [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2010, **20**(5):631-639.

- [8] Kang SJ, Kaang BK. Metabotropic glutamate receptor dependent long-term depression in the cortex [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2016, **20**(6):557-564.
- [9] Waung MW, Huber KM. Protein translation in synaptic plasticity: mGluR-LTD, fragile X [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2009, **19**(3):319-326.
- [10] Mutel V, Ellis GJ, Adam G, Chaboz S, Nilly A, Messer J, *et al*. Characterization of [³H] quisqualate binding to recombinant rat metabotropic glutamate 1a and 5a receptors and to rat and human brain sections [J]. *J Neurochem*, 2000, **75**(6):2590-2601.
- [11] Hathaway HA, Pshenichkin S, Grajkowska E, Gelb T, Emery AC, Wolfe BB, *et al*. Pharmacological characterization of mGlu1 receptors in cerebellar granule cells reveals biased agonism [J]. *Neuropharmacology*, 2015, **93**:199-208.
- [12] Christopoulos A, Kenakin T. G protein-coupled receptor allostery and complexing [J]. *Pharmacol Rev*, 2002, **54**(2):323-374.
- [13] Leach K, Sexton PM, Christopoulos A. Allosteric GPCR modulators: taking advantage of permissive receptor pharmacology [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2007, **28**(8):382-389.
- [14] Bian Y, Feng Z, Yang P, Xie XQ. Integrated *in silico* fragment-based drug design: case study with allosteric modulators on metabotropic glutamate receptor 5 [J]. *AAPS J*, 2017, **19**(4):1235-1248.
- [15] Gregory KJ, Herman EJ, Ramsey AJ, Hammond AS, Byun NE, Stauffer SR, *et al*. N-aryl piperazine metabotropic glutamate receptor 5 positive allosteric modulators possess efficacy in preclinical models of NMDA hypofunction and cognitive enhancement [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, **347**(2):438-457.
- [16] Rook JM, Noetzel MJ, Pouliot WA, Bridges TM, Vinson PN, Cho HP, *et al*. Unique signaling profiles of positive allosteric modulators of metabotropic glutamate receptor subtype 5 determine differences in *in vivo* activity [J]. *Biol Psychiatry*, 2013, **73**(6):501-509.
- [17] Fu T, Zheng G, Tu G, Yang, Chen Y, Yao X, *et al*. Exploring the binding mechanism of metabotropic glutamate receptor 5 negative allosteric modulators in clinical trials by molecular dynamics simulations [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2018, **9**(6):1492-1502.
- [18] Bridges TM, Rook JM, Noetzel MJ, Morrison RD, Zhou Y, Gogliotti RD, *et al*. Biotransformation of a novel positive allosteric modulator of metabotropic glutamate receptor subtype 5 contributes to seizure-like adverse events in rats involving a receptor agonism - dependent mechanism [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, **41**(9):1703-1714.
- [19] Gregory KJ, Nguyen ED, Reiff SD, Squire EF, Stauffer SR, Lindsley CW, *et al*. Probing the metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) positive allosteric modulator (PAM) binding pocket: discovery of point mutations that engender a "molecular switch" in PAM pharmacology [J]. *Mol Pharmacol*, 2013, **83**(5):991-1006.
- [20] Parmentier-Batteur S, Hutson PH, Menzel K, Uslaner JM, Mattson BA, O'Brien JA, *et al*. Mechanism based neurotoxicity of mGlu5 positive allosteric modulators-psychotic target [J]. *Neuropharmacology*, 2014, **82**:161-173.
- [21] Gregory KJ, Conn PJ. Molecular insights into metabotropic glutamate receptor allosteric modulation [J]. *Mol Pharmacol*, 2015, **88**(1):188-202.
- [22] Watterson LR, Kufahl PR, Nemirovsky NE, Sewalia K, Hood LE, Olive MF. Attenuation of reinstatement of methamphetamine -, sucrose -, and food-seeking behavior in rats by fenobam, a metabotropic glutamate receptor 5 negative allosteric modulator [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013, **225**(1):151-159.
- [23] Hagerman RJ, Leehey M, Heinrichs W, Tassone F, Wilson R, Hills J, *et al*. Intention tremor, parkinsonism, and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X [J]. *Neurology*, 2001, **57**(1):127-130.
- [24] Berry-Kravis EM, Lindemann L, Jønch AE, Apostol G, Bear MF, Carpenter RL, *et al*. Drug development for neurodevelopmental disorders: lessons learned from fragile X syndrome [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, **17**(4):280-299.
- [25] Pop AS, Gomez-Mancilla B, Neri G, Willemsen R, Gasparini F. Fragile X syndrome: a preclinical review on metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) antagonists and drug development [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2014, **231**(6):1217-1226.
- [26] Guo W, Molinaro G, Collins KA, Hays SA, Paylor R, Worley PF, *et al*. Selective disruption of metabotropic glutamate receptor 5-Homer interactions mimics phenotypes of fragile X syndrome in mice [J]. *J Neurosci*, 2016, **36**(7):2131-2147.
- [27] Davenport MH, Schaefer TL, Friedmann KJ, Fitzpatrick SE, Erickson CA. Pharmacotherapy for Fragile X syndrome: progress to date [J]. *Drugs*, 2016, **76**(4):431-445.
- [28] Mattson MP, Furukawa K. Signaling events regulating the neurodevelopmental triad. Glutamate and

- secreted forms of beta-amyloid precursor protein as examples [J]. *Perspect Dev Neurobiol*, 1998, **5**(4):337-352.
- [29] Auerbach BD, Bear MF. Loss of the fragile X mental retardation protein decouples metabotropic glutamate receptor dependent priming of long-term potentiation from protein synthesis [J]. *J Neurophysiol*, 2010, **104**(2):1047-1051.
- [30] Li SH, Li XJ. Huntingtin-protein interactions and the pathogenesis of Huntington's disease [J]. *Trends Genet*, 2004, **20**(3):146-154.
- [31] Tang TS, Slow E, Lupu V, Stavrovskaya IG, Sugimori M, Llinás R, et al. Disturbed Ca²⁺ signaling and apoptosis of medium spiny neurons in Huntington's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(7):2602-2607.
- [32] Ribeiro FM, Paquet M, Ferreira LT, Cregan T, Swan P, Cregan SP, et al. Metabotropic glutamate receptor-mediated cell signaling pathways are altered in a mouse model of Huntington's disease [J]. *J Neurosci*, 2010, **30**(1):316-324.
- [33] Rong R, Ahn JY, Huang H, Nagata E, Kalman D, Kapp JA, et al. PI3 kinase enhancer-Homer complex couples mGluRI to PI3 kinase, preventing neuronal apoptosis [J]. *Nat Neurosci*, 2003, **6**(11):1153-1161.
- [34] Doria JG, Silva FR, de Souza JM, Vieira LB, Carvalho TG, Reis HJ, et al. Metabotropic glutamate receptor 5 positive allosteric modulators are neuroprotective in a mouse model of Huntington's disease [J]. *Br J Pharmacol*, 2013, **169**(4):909-921.
- [35] Lee M, Lee HJ, Park IS, Park JA, Kwon YJ, Ryu YH, et al. Aβ pathology downregulates brain mGluR5 density in a mouse model of Alzheimer [J]. *Neuropharmacology*, 2018, **133**:512-517.
- [36] Ribeiro FM, Paquet M, Cregan SP, Ferguson SS. Group I metabotropic glutamate receptor signalling and its implication in neurological disease [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2010, **9**(5):574-595.
- [37] Kumar A, Dhull DK, Mishra PS. Therapeutic potential of mGluR5 targeting in Alzheimer's disease [J/OL]. *Front Neurosci*, 2015, **9**: 215 (2015-06-09). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4460345/>
- [38] Hamilton A, Esseltine JL, DeVries RA, Cregan SP, Ferguson SS. Metabotropic glutamate receptor 5 knockout reduces cognitive impairment and pathogenesis in a mouse model of Alzheimer's disease [J/OL]. *Mol Brain*, 2014, **7**: 40 (2014-05-29). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4050478/>
- [39] Um JW, Kaufman AC, Kostylev M, Heiss JK, Stagi M, Takahashi H, et al. Metabotropic glutamate receptor 5 is a coreceptor for Alzheimer Aβ oligomer bound to cellular prion protein [J]. *Neuron*, 2013, **79**(5):887-902.
- [40] Goetz CG. The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies [J/OL]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2011, **1**(1): a008862 (2011-09). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3234454/>
- [41] Rascol O, Fox S, Gasparini F, Kenney C, Di Paolo T, Gomez-Mancilla B. Use of metabotropic glutamate 5-receptor antagonists for treatment of levodopa-induced dyskinesias [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, **20**(9):947-956.
- [42] Morin N, Morissette M, Grégoire L, Di Paolo T. mGlu5, Dopamine D2 and adenosine A2A receptors in L-DOPA-induced dyskinesias [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, **14**(5):481-493.
- [43] Bezard E, Pioli EY, Li Q, Girard F, Mutel V, Keyword C, et al. The mGluR5 negative allosteric modulator dipraglurant reduces dyskinesia in the MPTP macaque model [J]. *Mov Disord*, 2014, **29**(8):1074-1079.
- [44] Melancon BJ, Tarr JC, Panarese JD, Wood MR, Lindsley CW. Allosteric modulation of the M1 muscarinic acetylcholine receptor: improving cognition and a potential treatment for schizophrenia and Alzheimer's disease [J]. *Drug Discov Today*, 2013, **18**(23-24):1185-1199.
- [45] Yang YS, Marder SR, Green MF. Repurposing drugs for cognition in schizophrenia [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, **101**(2):191-193.
- [46] Attucci S, Carlà V, Mannaioni G, Moroni F. Activation of type 5 metabotropic glutamate receptors enhances NMDA responses in mice cortical wedges [J]. *Br J Pharmacol*, 2001, **132**(4):799-806.
- [47] O'Brien JA, Lemaire W, Wittmann M, Jacobson MA, Ha SN, Wisnoski DD, et al. A novel selective allosteric modulator potentiates the activity of native metabotropic glutamate receptor subtype 5 in rat forebrain [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, **309**(2):568-577.
- [48] Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, **35**(1): 217-238.
- [49] Björklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update [J]. *Trends Neurosci*, 2007, **30**(5):194-202.
- [50] Kalivas PW. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, **10**(8):

- 561-572.
- [51] Kalivas PW, Lalumiere RT, Knackstedt L, Shen H. Glutamate transmission in addiction[J]. *Neuropharmacology*, 2009, **56** (Suppl 1): 169-173.
- [52] Simonyi A, Schachtman TR, Christoffersen GR. Metabotropic glutamate receptor subtype 5 antagonism in learning and memory[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, **639**(1-3):17-25.
- [53] Bailey DB Jr, Berry-Kravis E, Wheeler A, Raspa M, Merrien F, Ricart J, *et al*. Mavoglurant in adolescents with fragile X syndrome: analysis of clinical global impression-improvement source data from a double-blind therapeutic study followed by an open-label, long-term extension study[J/OL]. *J Neurodev Disord*, 2016, **8**: 1 (2016-12-15). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4743124/>
- [54] Li B, Tang J, Yang Q, Li S, Cui X, Li Y, *et al*. NOREVA: normalization and evaluation of MS-based metabolomics data[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, **45**(W1):W162-W170.
- [55] Ribeiro FM, Vieira LB, Pires RG, Olmo RP, Ferguson SS. Metabotropic glutamate receptors and neurodegenerative diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2017, **115**:179-191.
- [56] Duncan JR, Lawrence AJ. The role of metabotropic glutamate receptors in addiction: evidence from preclinical models [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, **100**(4):811-824.
- [57] Di Menna L, Joffe ME, Iacovelli L, Orlando R, Lindsley CW, Mairesse J, *et al*. Functional partnership between mGlu3 and mGlu5 metabotropic glutamate receptors in the central nervous system [J]. *Neuropharmacology*, 2018, **128**:301-313.
- [58] Mukherjee S, Manahan-Vaughan D. Role of metabotropic glutamate receptors in persistent forms of hippocampal plasticity and learning [J]. *Neuropharmacology*, 2013, **66**:65-81.
- [59] Bikbaev A, Manahan-Vaughan D. Metabotropic glutamate receptor, mGluR5, regulates hippocampal synaptic plasticity and is required for tetanisation-triggered changes in theta and gamma oscillations [J]. *Neuropharmacology*, 2017, **115**:20-29.

Research progress in metabotropic glutamate receptor 5 and related nervous system diseases

CHEN Xiao-dan¹, ZHANG Xue², SUN Hao³, CHEN Ke-ping¹

(1. Institute of Life Sciences, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China; 2. Xiang'an Hospital, 3. Institute of Neuroscience of Medical College, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

Abstract: The metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5), one of the most important mGluRs, exerts a biological effect through the second messenger. mGluR5 is mainly distributed in the cerebral cortex, hippocampus, and striatum in the form of dimers. It participates in neuronal excitability network regulation, neurogenesis, and synaptic plasticity associated with learning and memory by activating signaling pathways such as protein kinase C-inositol 1, 4, 5-triphosphate-diacylglycerol-Ca²⁺ and phosphatidylinositol 3-kinase-mammalian target of Rapamycin. Recently, mGluR5 has been confirmed to play an important role in diseases of the nervous system. Studies have shown that over-activation or inhibition of mGluR5 is closely related to the pathological processes of a variety of neurological diseases. A variety of drugs that selectively activate or inhibit mGluR5 activity have been used in the treatment of neurological diseases.

Key words: metabotropic glutamate receptor 5; signal transduction; nervous system

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (31572467); and National Natural Science Foundation of China (81471160)

Corresponding author: CHEN Ke-ping, E-mail: kpchen@ujs.edu.cn; SUN Hao, E-mail: haosun@xmu.edu.cn

(收稿日期: 2018-12-12 接受日期: 2019-01-27)

(本文编辑: 齐春会)