

综述

痕量胺相关受体1信号转导通路的研究进展

孙萌, 张晨琛, 李继涛, 司天梅, 苏允爱*

北京大学第六医院, 北京大学精神卫生研究所, 国家卫生健康委员会精神卫生学重点实验室(北京大学), 国家精神心理疾病临床医学研究中心(北京大学第六医院), 北京 100191

摘要: 痕量胺相关受体1 (trace amine-associated receptor 1, TAAR1) 是一类经典G蛋白耦联受体, 广泛分布于哺乳动物的脑内, 尤其是边缘系统和富集单胺能神经元的区域, 是一种在所有物种中高度保守的TAAR亚型。TAAR1可以特异性应答中枢神经系统和外周组织中的内源性微量胺, 在单胺系统和谷氨酸系统失调引发的精神障碍的病理生理学机制中具有重要意义。另外, TAAR1调节剂可以作用于内向整流钾离子通道, 对突触传递和神经元活动具有调节作用。最新的研究表明, TAAR1通过调节细胞内信号通路和底物磷酸化发挥一系列生理功能, 与情绪、认知、恐惧和成瘾有着密切的联系。本综述对TAAR1信号转导通路的相关研究进行了详细的梳理, 旨在揭示TAAR1作为神经精神疾病药物治疗新靶点的巨大潜力。

关键词: 痕量胺相关受体1; 信号通路; 单胺系统; 谷氨酸系统; 内向整流钾离子通道

Research progress of trace amine-associated receptor 1 signaling pathways

SUN Meng, ZHANG Chen-Chen, LI Ji-Tao, SI Tian-Mei, SU Yun-Ai*

Peking University Sixth Hospital, Peking University Institute of Mental Health, NHC Key Laboratory of Mental Health (Peking University), National Clinical Research Center for Mental Disorders (Peking University Sixth Hospital), Beijing 100191, China

Abstract: Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) is a classical type of G-protein-coupled receptor, which is widely distributed in the brain of mammals, especially in the limbic system and the region rich in monoaminergic neurons, and it is a highly conserved TAAR subtype in all species. TAAR1 can specifically respond to endogenous trace amines in the central nervous system and peripheral tissues, and plays an important role in the pathophysiological mechanisms involving the dysregulation of monoamine system and glutamate system leading to mental disorders. In addition, TAAR1 modulator can act on inwardly rectifying potassium channels and regulate synaptic transmission and neuronal activity. According to the latest research findings, TAAR1 exerts a series of functions by regulating signal pathways and substrate phosphorylation, which is related to emotion, cognition, fear and addiction. Therefore, we conducted a detailed review of relevant studies on the TAAR1 signaling pathways, aiming at revealing the great potential of TAAR1 as a new target for drug treatment of neuropsychiatric disorders.

Key words: trace amine-associated receptor 1; signaling pathway; monoamine system; glutamate system; inwardly rectifying potassium channel

痕量胺相关受体 (trace amine-associated receptors, TAARs) 属于 G 蛋白耦联受体家族, 可特异性响应内源性微量胺^[1, 2]。TAARs 数量众多, 在脊椎动物体内分布广泛, 目前已在人类基因中鉴定出 9 种 TAARs 亚型, 其中 6 种为有功能的亚型, 包括 TAAR1、TAAR2、TAAR5、TAAR6、TAAR8 和 TAAR9。

另外, 在啮齿类动物中鉴定出 16~19 种 TAARs 亚型, 其中 15~17 种为有功能的亚型^[3], 随着对 TAARs 结构的解析, 小鼠 TAAR9 (mTAAR9) 与 G 蛋白耦合的信号状态已被捕捉到, 这有利于理解 TAARs 对于下游信号通路的调节过程^[4]。在中枢神经系统中, TAAR1 主要表达在海马、杏仁核等边缘系

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81771468, 82071528).

*Correspond author. Tel: +86-10-62723767; E-mail: suyunai@bjmu.edu.cn

统相关的脑区中, 另外, TAAR1 也表达在富集单胺能神经元的脑区, 如腹侧被盖区、黑质、中缝核等, TAAR1 激动剂能改变这些脑区单胺能神经元的放电频率^[5]。由于 TAAR1 特殊的表达模式和药理学研究的进展, TAAR1 已被认为是治疗精神疾病和神经退行性疾病极具潜力的药物靶点^[6]。TAAR1 与多个神经递质系统存在相互作用, 通过激活胞内信号通路发挥一系列生理功能, 如环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)

信号通路和 β -抑制蛋白 2 (β -arrestin2) 信号通路^[7]。选择性 TAAR1 激动剂和拮抗剂可以调控不同脑区的突触功能和离子通道的活性, TAAR1 激动剂在临床研究中已证实具有改善精神分裂症症状的作用, 且锥体外系副作用相对较小^[8, 9], 在动物模型中显示出潜在的抗抑郁、治疗药物成瘾和促认知等作用^[10]。因此, TAAR1 和不同分子相互作用机制以及下游信号通路的靶点得到广泛的关注 (图 1)。

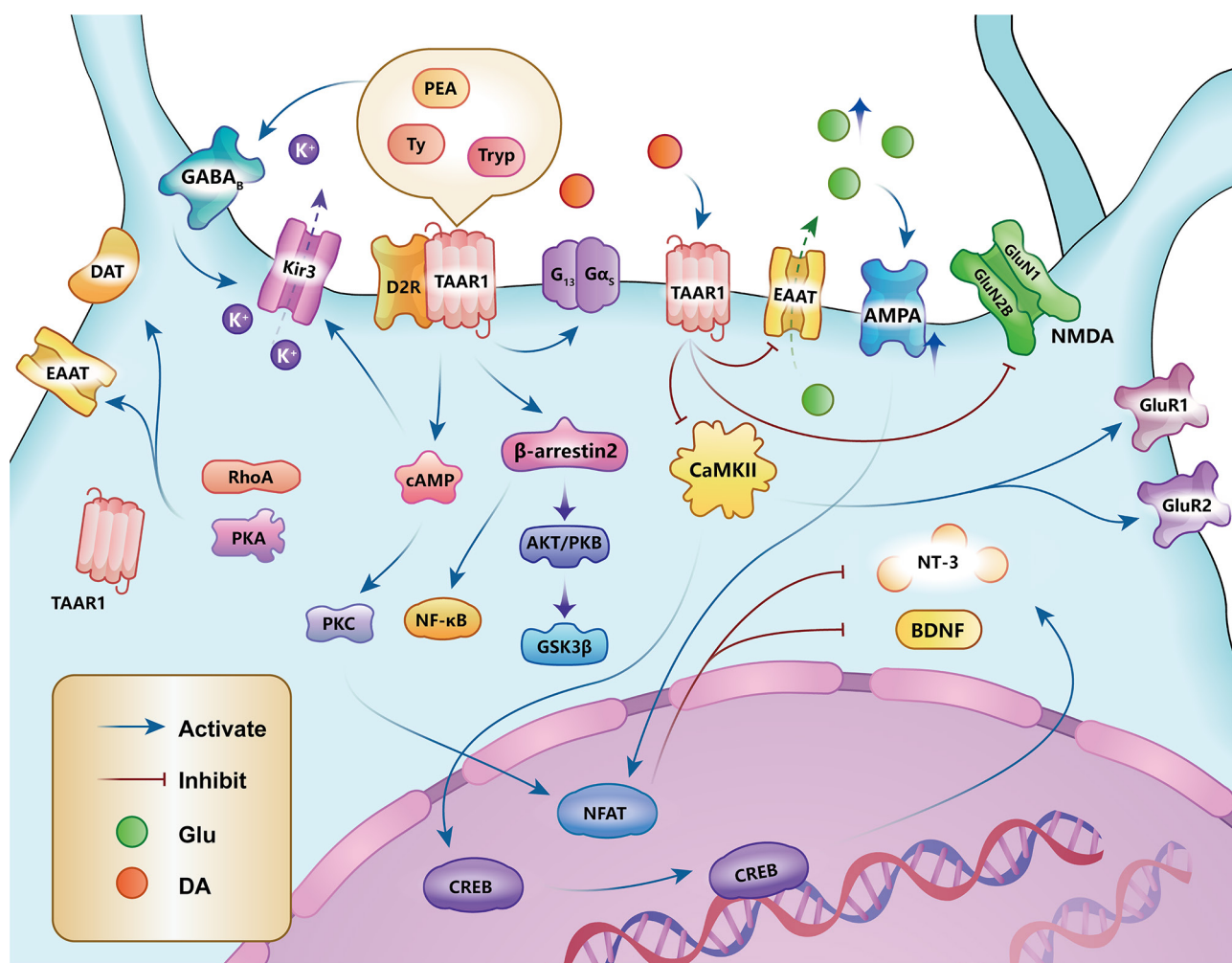


图 1. 痕量胺相关受体1对胞内信号通路的调控

Fig. 1. Regulation of trace amine-related receptor 1 (TAAR1) on intracellular signaling pathway. Glu, glutamate; DA, dopamine; PEA, 2-phenylethylamine; Ty, p-tyramine; Tryp, tryptamine; EAAT, excitatory amino acid transporter; DAT, dopamine transporter; Kir3, G protein-gated inwardly rectifying potassium channel; D2R, dopamine D2 receptor; G_{13} and G_{α_s} , G protein α subunit 13 and s; CaMKII, calcium/calmodulin dependent protein kinase II; AMPA, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid; NMDA, N-methyl-D-aspartic acid; GluR1 and GluR2, AMPA receptor subunit 1 and 2; GluN1 and GluN2B, NMDA receptor subunit 1 and 2B; GABA_B, GABA type B receptor; cAMP, cyclic adenosine monophosphate; NT-3, neurotrophin-3; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; PKA, protein kinase A; PKC, protein kinase C; AKT/PKB, serine-threonine kinase/protein kinase B; GSK3 β , glycogen synthase kinase 3 β ; RhoA, ras homolog gene family member A; NF- κ B, nuclear factor- κ B; NFAT, nuclear factor of activated T cells; CREB, cAMP response element-binding protein.

1 TAAR1的胞内表达现象

2001年, Bunzow等、Borowsky等利用多巴胺(dopamine, DA)或5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体序列的引物, 发现了一种新型G蛋白耦联受体, 命名为TAAR1^[11, 12]。这种受体可以特异性响应内源性微量胺, 如 β -苯乙胺(β -phenylethylamine)、酪胺(p-tyramine)、色胺(tryptamine)等, 为治疗中枢神经系统疾病提供了潜在新靶点^[13]。G蛋白耦联受体是一种七次跨膜传递蛋白, 通过结合胞外刺激物或配体, 使构象发生变化, 将信息转导至胞内, 激活G蛋白异三聚复合体, 使其与效应蛋白发生相互作用, 进一步调节胞内第二信使系统, 发生级联放大的生物学效应^[5]。为了研究TAAR1的分子药理学效应, 通过不同的克隆细胞系表达这种G蛋白耦联受体是一种常规的方法, 但在实际研究过程中, 很难获得稳定表达TAAR1的细胞系。与啮齿类动物相比, 人源TAAR1在表达系统中显示出更低的信号转导能力, 从而阻碍了该受体的生化 and 药理特性的测量^[3, 14], 这使得研究TAAR1对下游信号通路的作用机制存在很大挑战。

为了研究TAAR1在细胞上的分布, Miller等人克隆了恒河猴全长TAAR1, 与人类TAAR1同源性达到了96%, 他们构建了N端携带荧光基团的TAAR1嵌合体, 将该克隆转染进HEK293细胞, 结果显示, TAAR1嵌合体极少在细胞膜上表达, 主要在细胞质中表达, 细胞膜上的DA转运体促进TAAR1特异性激动剂进入细胞内, 作用于位于胞内的TAAR1^[15]。Bunzow等人报道了类似的发现, 他们将Flag标记的大鼠TAAR1嵌合体转染进HEK293细胞, 共聚焦免疫荧光显示, TAAR1嵌合体在细胞内呈现点状分布, 与人源DA受体1在细胞膜上的表达形成鲜明的对比^[11]。Xie等人通过对恒河猴和小鼠的脑组织进行免疫组化染色, 证实了TAAR1在黑质、丘脑和小脑的神经元细胞质中呈现出弥漫性的点状表达, 主要聚集于细胞核周围, 延伸至轴突, 但在细胞膜上较少检测到TAAR1的表达^[16]。Borowsky等人通过原位杂交组织化学的方法在小鼠中枢神经系统中发现了广泛而独特的TAAR1 mRNA分布, 一些脑区呈现出很强的TAAR1信号, 特别是嗅球、弓状核、运动核和中脑三叉神经核、外侧网状核和舌下核、小脑、脊髓腹角等, TAAR1 mRNA信号主要定位于神经元的细胞质中^[12], 这些结果都说明TAAR1在生理状态下胞内表达的现

象, 而较少在细胞膜上表达。因此, 细胞内的TAAR1可能需要借助一种辅助蛋白转移到细胞膜上, 从而发挥生理功能。

TAAR1缺乏N端糖基化位点, 可能是它停留在胞浆、内质网或囊泡膜中的主要原因。Barak等人发现, 将人源 β 2-肾上腺素能受体的9个氨基酸残基近端插入TAAR1的N端可以使其稳定地在细胞膜上表达, 采用生物发光共振能量转移(bioluminescence resonance energy transfer)交换蛋白激活cAMP生物传感器, 构建了一种新的识别和研究TAAR1配体的方法^[17]。此外, Navarro等人利用仓鼠卵巢细胞亚株(hamster ovarian cell substrain)实现了未经修饰的人源TAAR1和G蛋白 α 亚基(G protein α subunit)——Gq蛋白和G16蛋白在细胞内稳定的共表达, 并且将TAAR1激活与细胞内部钙动员耦合起来, 这种方法保留了TAAR1在生理状态下的药理学特性, 对于发现新的TAAR1配体和筛选与TAAR1具有亲和力的化合物具有重要意义^[18]。

通过对肾上腺素能配体的结构修饰, 制药公司合成了TAAR1完全激动剂RO5166017和RO525-6390^[19, 20], 以及TAAR1部分激动剂RO5203648和RO5263397^[21], 随后这些激动剂被广泛应用于功能性实验。研究显示, RO5263397能够提高大鼠的注意力, 改变冲动性选择^[22]; RO5263397还能有效逆转慢性社会挫败造成的认知损伤, 并对内侧前额叶兴奋-抑制平衡具有调节作用^[23]。在精神分裂症的动物模型中, TAAR1完全激动剂RO5256390和部分激动剂RO5263397阻断了精神兴奋剂诱导的高自发活动, 产生一种与抗精神病药奥氮平相似的大脑激活模式, 不会引起运动障碍或体重增加等不良反应^[21]。此外, 精神分裂症患者可能存在糖原合酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)信号通路的过度激活, TAAR1-多巴胺D2受体(dopamine D2 receptor, D2R)复合物的激活可负向调节GSK3 β 信号通路^[24]。SEP-363856是一种口服化合物, 这种药物对TAAR1和5-HT1A受体具有激动剂活性, 可能成为治疗精神分裂症的一类新型抗精神病药^[8]。成瘾性药物滥用的相关研究提示可卡因诱导的复吸行为引起CaMKII α /GluR1信号通路的显著激活, 动物实验研究显示, RO5166017可以逆转复吸行为, 降低CaMKII α 的磷酸化水平^[25], 以上研究表明, TAAR1激动剂可为精神疾病的治疗提供一种新的思路。为了推进TAAR1拮抗剂的研究,

罗氏 (Roche) 公司根据抑制 2- 苯乙胺 (2-phenylethylamine, PEA) 诱发大鼠 TAAR1 嵌合体产生 cAMP 的能力, 筛选出一种苯胺衍生物——EPPTB, 作为选择性 TAAR1 拮抗剂, EPPTB 对小鼠 TAAR1 嵌合体的亲和力最好, 能有效抑制 cAMP 的积累, 由于 EPPTB 在体内的清除率较高, 一定程度上限制了该化合物在体内研究的应用^[26]。

2 TAAR1信号通路与单胺系统

TAAR1 的神经解剖学分布与单胺系统有着极大的重合, 对异源蛋白表达系统和突触体的研究显示, TAAR1、单胺转运体和单胺自受体之间存在复杂的相互作用关系^[27]。此外, TAAR1 通过与单胺转运蛋白和突触前受体直接相互作用, 或与单胺能神经元建立细胞间通信来调节单胺传递^[7]。Xie 等人研究发现, 将 TAAR1 和单胺转运体共转染入细胞时, 痕量胺、经典生物胺和苯丙胺等对 TAAR1 的激活程度显著增加^[16], DA、去甲肾上腺素和 5-HT 等常见的生物胺会影响纹状体、丘脑等脑区的突触体对单胺的摄取, TAAR1 全敲小鼠突触体对单胺的摄取效率显著高于野生型小鼠。当 TAAR1 与肾上腺素能转运体共转染入细胞时, TAAR1 主要起到抑制单胺转运体、减少摄取并促进单胺释放的作用, TAAR1 和单胺神经元自受体双向调控单胺神经元的活动性^[27]。通过使用 TAAR1 激动剂和拮抗剂, Leo 等人验证了 TAAR1 对单胺神经传递的调控作用, 他们发现, TAAR1 完全激动剂 RO5166017 能减少背侧纹状体和伏隔核 DA 的释放, 选择性 TAAR1 拮抗剂 EPPTB 能逆转该过程, 他们还在 TAAR1 全敲小鼠的伏隔核中检测到 DA 和其代谢物的异常累积^[2]。Bradaia 等人也发现, 选择性 TAAR1 完全激动剂 RO5166017 和 RO5256390 能显著降低腹侧被盖区 DA 能神经元和中缝背核 5-HT 能神经元的自发放电, EPPTB 能提高腹侧被盖区 DA 能神经元的自发放电^[28]。总之, 这些证据都证实了 TAAR1 对单胺系统的调控作用。

为了确定 TAAR1 发挥作用的生理机制, 一些研究集中在它与第二信使系统的耦合方面^[5]。第二信使系统在调节神经递质的功能中起着重要作用, 研究最深入的第二信使系统涉及受体介导的 cAMP 产生, cAMP 可以激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC), 发挥一系列生理功能^[29]。研究显示, 除了内源性痕量胺,

儿茶酚胺代谢物也会激活 TAAR1, 引起细胞内 cAMP 的升高^[11], 由于苯丙胺和 β - 苯乙胺在结构上的类似性, 苯丙胺和其衍生物, 包括甲基苯丙胺和二亚甲基双氧苯丙胺, 也可以直接作用于 TAAR1, 使 cAMP 在不同物种体内和细胞系统中积累^[13, 30]。TAAR1 介导的细胞内 cAMP 积累和底物磷酸化会激活相应的转运蛋白, 促使单胺重新摄取, 将 TAAR1 与多巴胺 2 型受体短异构体 (dopamine D2 receptor short isoform, D2s)、肾上腺素能 α 受体 2A 亚型 (subtype A of alpha adrenal receptor 2, $\alpha 2A$)、肾上腺素能 α 受体 2B 亚型 (subtype B of alpha adrenal receptor 2, $\alpha 2B$)、5-HT1A 或 5-HT1B 共转染时, 可减弱 TAAR1 激活诱导的 cAMP 水平升高^[28]。Underhill 等人研究显示, 苯丙胺通过增加小 G 蛋白 RhoA 和 PKA 的激活来调节 DA 转运体和谷氨酸转运体的传递^[31, 32], 进一步研究显示, TAAR1 可介导苯丙胺对 RhoA 和 cAMP 信号通路的影响, 使用小细胞可渗透肽抑制不同的 $G\alpha$ 信号通路证实, 内源性 TAAR1 与 G_{13} 、 G_s α - 亚基耦联, 可增加 RhoA 和 PKA 的活性^[33]。

除了 cAMP, TAAR1 信号通路还与 β -arrestin2 存在密切关联, 涉及了蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 和 GSK3 β 相关的级联放大反应, 在 DA 系统介导的功能活动中发挥重要作用^[24]。 β -arrestin2 是一种广泛表达的支架蛋白, 不仅可以抑制 G 蛋白耦联受体的信号转导, 还可以介导受体内化、激活蛋白激酶和多种信号通路, 如 Toll 样受体 4/ 核因子 κB (Toll-like receptor 4/nuclear factor-kappa B)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β)、腺苷酸活化蛋白激酶 / 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin) 等信号通路, 发挥调控细胞侵袭、迁移、自噬、血管生成和抗炎的作用^[34]。研究显示, 左旋 DA 可以减轻 TAAR1 全敲小鼠出现的类似帕金森病运动障碍的症状^[35], 及 β -arrestin2 信号通路的异常激活^[36]。据报道, TAAR1 全敲小鼠不仅表现出纹状体突触前 D2R 介导的自抑制功能受损, 突触后 D2R 的 mRNA 和蛋白水平也异常上调, 导致 D2R 介导的 β -arrestin2 信号通路过度激活, 使得 AKT 和 GSK3 β 的磷酸化水平显著降低^[13, 18], TAAR1 与 D2R 形成异源二聚体后, TAAR1 相关的 β -arrestin2 信号增强, 导致 GSK3 β

激活减弱。因此, β -arrestin2 信号通路可能是 TAAR1 发挥生理功能的重要途径^[24]。

3 TAAR1信号通路与谷氨酸系统

谷氨酸是中枢神经系统中最丰富的兴奋性神经递质^[37], 通过作用于谷氨酸受体发挥作用。谷氨酸受体包括两类, 一类为离子型谷氨酸受体 (ionotropic glutamate receptors, iGluRs), 包括 *N*-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR)、海人藻酸受体 (KAR) 和 α -氨基-3 羟基-5 甲基-4 异恶唑受体 (AMPA)^[38], 另一类为代谢型谷氨酸受体 (metabotropic glutamate receptors, mGluRs)^[39], 这些受体在神经元兴奋性、突触传递和可塑性的调节中发挥重要作用^[40]。尽管谷氨酸是中枢神经系统中最常见的兴奋性神经递质, 但过量的谷氨酸会导致神经元过度兴奋和死亡, 伴有中枢神经系统的炎症和神经退行性疾病^[41]。已有报道证明, TAAR1 可以作为谷氨酸传递的调节剂, 推测 TAAR1 可以与其他 G 蛋白耦联受体相互作用, 形成异二聚体调节下游信号通路, 其中包括 DA、5-HT、肾上腺素能受体和谷氨酸受体^[5]。

TAAR1 可以预防单胺氧化酶抑制剂作为抗抑郁药使用时导致的酪胺异常积累等副作用, 逆转黑质纹状体中谷氨酸的异常释放^[42], 谷氨酸转运蛋白存在于胶质细胞和神经元的细胞膜中, 是清除谷氨酸的生理基础。谷氨酸转运蛋白在调节神经传递中具有更复杂的功能, 包括可以改变突触间通信的时间进程、邻近突触受体激活的程度和模式, 协助机体合成 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA)、谷胱甘肽和蛋白质等^[43]。DA 通过 TAAR1-EAAT2 信号通路降低星形胶质细胞对谷氨酸的清除能力, 引起细胞外谷氨酸积累, 最终破坏星形胶质细胞功能^[44]。胞外谷氨酸的积累增加了 AMPAR 的表达, 诱导钙调神经磷酸酶 (calcineurin, CaN)/活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T cells, NFAT) 信号通路的激活, 减少了原代皮质神经元脑源性神经生长因子 (brain-derived nerve growth factor, BDNF) 和神经营养因子-3 (neurotrophic factor-3, NT3) 的产生^[45]。Cisneros 等人发现, 通过干扰 RNA 下调星形胶质细胞中 TAAR1 的蛋白表达水平, 可以使胞外谷氨酸的清除效率显著升高, 通过甲基苯丙胺激活 TAAR1, 可使星形胶质细胞内 cAMP 水平显著升高, 胞外谷氨酸的清除效率显著降低, 表明 TAAR1 与谷氨酸传递之间存在直接联系^[46]。

多方面证据表明, 谷氨酸 NMDAR 功能低下在精神分裂症的病理生理学机制中发挥着重要作用^[47], L-687,414 是一种选择性 NMDAR 拮抗剂, 用于模拟谷氨酸受体功能低下导致的精神分裂症状, TAAR1 选择性激动剂可以逆转 L-687,414 的作用^[19, 21]。Espinoza 等人发现, TAAR1 全敲小鼠前额叶皮层表现出谷氨酸传递失调和 NMDAR 依赖的突触功能障碍。其中, NMDAR 亚基 GluN1、GluN2B 表达水平显著降低^[48]。Sukhanov 等人发现, TAAR1 全敲小鼠对苯丙胺诱发的条件位置偏好更加敏感, 且纹状体中 NMDAR 亚基 GluN1 表达水平和磷酸化水平均显著升高^[49]。另外, TAAR1 激动剂能有效逆转 β -淀粉样蛋白导致的认知损伤, 以及皮质 NMDAR 在细胞膜上的表达减少^[50]。钙调素依赖蛋白激酶 II (calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII) 是各种细胞类型内钙离子依赖的信号通路的主要媒介, 其神经元亚型直接整合了谷氨酸信号通路中的相关受体^[51], TAAR1 可负向调节 CaMKII α 的活性来调控药物诱导的可卡因复吸行为^[25]。CaMKII α 具有许多下游信号级联, 其中 GluR1、GluR2 和 CREB 对可卡因复吸至关重要, 激活 TAAR1 能够抑制伏隔核中 CaMKII α /GluR1 信号通路, 减少 AMPAR 介导的兴奋性突触后电流^[25]。另外, 通过谷氨酸通路的 AMPAR, β -苯乙胺能调节纹状体神经递质的传递^[52]。因此, TAAR1 在谷氨酸受体介导的信号通路中发挥重要作用。

4 TAAR1信号通路对钾离子通道的调控

1949 年, 内向整流钾通道 (inwardly rectifying potassium channel, Kir) 首次在骨骼肌中发现, 随着细胞膜去极化的发生, Kir 呈现关闭的趋势, 这是由于细胞内镁离子和多胺对通道孔隙的阻塞, 防止钾离子持续外流。目前已经鉴定出 15 个 Kir 亚基基因, 可分为四个功能组, 分别是经典 Kir 通道 (Kir2.x)、G 蛋白门控 Kir 通道 (Kir3.x)、ATP 敏感性 Kir 通道 (Kir6.x) 和钾离子转运通道 (Kir1.x, Kir4.x, Kir5.x, Kir7.x)^[53]。由 G 蛋白激活的 Kir3 由四个不同的通道亚基组成, 其中, Kir3.1、Kir3.2 和 Kir3.3 在全脑均有表达, Kir3.4 只在少数脑区表达, 前额叶脑区同时表达以上四种亚基。Kir3.1 和 Kir3.3 mRNA 在背内侧丘脑中表达, Kir3.2 在丘脑外侧核和膝状核中表达。Kir3 不仅可以调控抑制性突触后电位, 还可以通过突触前机制调控神经元活动性^[54]。研究

显示, TAAR1 与 $G\alpha_s$ 耦联可激活 cAMP, 引起胞内 cAMP 积累, 也可通过 Kir 发挥生理功能^[7]。

β -苯乙胺和酪胺能抑制中脑 DA 能神经元的抑制性突触后电位, 其机制并非 PKA 或 PKC 磷酸化, 而是 GABA_B 型受体 (GABA_B) 介导的 Kir 激活, 该研究首次证明了 β -苯乙胺和酪胺作为神经调节剂对抑制性突触传递的作用^[55]。研究显示, EPPTB 阻断了 TAAR1 介导的 Kir 激活, 该电流可被钡离子和 tertiapin 阻断。因此, TAAR1 主要是通过激活 Kir3 通道降低 DA 能神经元的放电频率^[26]。甲基苯丙胺可以激活 TAAR1 和 cAMP/PKA 级联信号通路^[5], 进一步研究显示, 甲基苯丙胺可引起星形胶质细胞去极化, 并抑制电压门控钾通道和 Kir, EPPTB 可以逆转该效应, 并抑制 PKA 的活性和星形胶质细胞膜去极化。同时, 星形胶质细胞双孔钾离子通道的兴奋性也显著降低, 但涉及的信号通路尚不清楚^[56], TAAR1 信号通路介导钾通道的机制有待进一步研究。

5 总结

综上所述, 目前的研究提示 TAAR1 可能通过调节单胺系统、谷氨酸系统和钾通道相关的下游信号通路, 发挥治疗精神疾病和神经退行性疾病的作用。此外, 作为一类经典的 G 蛋白耦联受体, TAAR1 结合 G 蛋白引发的构象改变和下游信号通路的级联放大反应也是未来研究的重点, 对于揭示 TAAR1 配体的作用机制具有重要的指导意义。然而由于目前 TAAR1 机制研究存在多重困难, 如缺乏特异性强的抗体、整体表达量很低、只在胞内表达等, 尚需要神经科学、细胞生物学、结构生物学等多个学科科学家的深入合作来进一步揭示 TAAR1 与多种受体亚基和离子通道相互作用的机制, 从而帮助设计和开发基于 TAAR1 靶点的有效药物以及解析 TAAR1 在精神疾病病理机制中的参与作用。

参考文献

- Zucchi R, Chiellini G, Scanlan TS, Grandy DK. Trace amine-associated receptors and their ligands. *Br J Pharmacol* 2006; 149(8): 967–978.
- Leo D, Mus L, Espinoza S, Hoener MC, Sotnikova TD, Gainetdinov RR. Taar1-mediated modulation of presynaptic dopaminergic neurotransmission: role of D2 dopamine autoreceptors. *Neuropharmacology* 2014; 81: 283–291.
- Lindemann L, Hoener MC. A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26(5): 274–281.
- Guo L, Cheng J, Lian S, Liu Q, Lu Y, Zheng Y, Zhu K, Zhang M, Kong Y, Zhang C, Rong N, Zhuang Y, Fang G, Jiang J, Zhang T, Han X, Liu Z, Xia M, Liu S, Zhang L, Liberles SD, Yu X, Xu Y, Yang F, Li Q, Sun JP. Structural basis of amine odorant perception by a mammal olfactory receptor. *Nature* 2023; 618(7963): 193–200.
- Rutigliano G, Accorroni A, Zucchi R. The case for TAAR1 as a modulator of central nervous system function. *Front Pharmacol* 2018; 8: 987.
- Espinoza S, Sukhanov I, Efimova EV, Kozlova A, Antonova KA, Illiano P, Leo D, Merkul'yeva N, Kalinina D, Musienko P, Rocchi A, Mus L, Sotnikova TD, Gainetdinov RR. Trace amine-associated receptor 5 provides olfactory input into limbic brain areas and modulates emotional behaviors and serotonin transmission. *Front Mol Neurosci* 2020; 13: 18.
- Pei Y, Asif-Malik A, Canales JJ. Trace amines and the trace amine-associated receptor 1: Pharmacology, neurochemistry, and clinical implications. *Front Neurosci* 2016; 10: 148.
- Koblan KS, Kent J, Hopkins SC, Krystal JH, Cheng H, Goldman R, Loebel A. A non-D2-receptor-binding drug for the treatment of Schizophrenia. *N Engl J Med* 2020; 382(16): 1497–1506.
- Zhang Y (张月), Su Y, Si T. Research progress of new target antipsychotic drug-SEP-363856. *Chin J Psychiatry (中华精神科杂志)* 2021; 54(3): 224–228 (in Chinese).
- Rutigliano G, Zucchi R. Molecular variants in human trace amine-associated receptors and their implications in mental and metabolic disorders. *Cell Mol Neurobiol* 2020; 40(2): 239–255.
- Bunzow JR, Sonders MS, Arttamangkul S, Harrison LM, Zhang G, Quigley DI, Darland T, Suchland KL, Pasumamula S, Kennedy JL, Olson SB, Magenis RE, Amara SG, Grandy DK. Amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid diethylamide, and metabolites of the catecholamine neurotransmitters are agonists of a rat trace amine receptor. *Mol Pharmacol* 2001; 60(6): 1181–1188.
- Borowsky B, Adham N, Jones KA, Raddatz R, Artymyshyn R, Ogozalek KL, Durkin MM, Lakhani PP, Bonini JA, Pathirana S, Boyle N, Pu X, Kouranova E, Lichtblau H, Ochoa FY, Branchek TA, Gerald C. Trace amines: identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(16): 8966–8971.
- Wainscott DB, Little SP, Yin TG, Tu Y, Rocco VP, He JX, Nelson DL. Pharmacologic characterization of the cloned human trace amine-associated receptor1 (TAAR1) and evidence for species differences with the rat TAAR1. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 320(1): 475–485.

- 14 Grandy DK. Trace amine-associated receptor 1-Family archetype or iconoclast? *Pharmacol Ther* 2007; 116(3): 355–390.
- 15 Miller GM, Verrico CD, Jassen A, Konar M, Yang H, Panas H, Bahn M, Johnson R, Madras BK. Primate trace amine receptor 1 modulation by the dopamine transporter. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 313(3): 983–994.
- 16 Xie Z, Westmoreland SV, Bahn ME, Chen GL, Yang H, Vallender EJ, Yao WD, Madras BK, Miller GM. Rhesus monkey trace amine-associated receptor 1 signaling: enhancement by monoamine transporters and attenuation by the D2 autoreceptor *in vitro*. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 321(1): 116–127.
- 17 Barak LS, Salahpour A, Zhang X, Masri B, Sotnikova TD, Ramsey AJ, Violin JD, Lefkowitz RJ, Caron MG, Gainetdinov RR. Pharmacological characterization of membrane-expressed human trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) by a bioluminescence resonance energy transfer cAMP biosensor. *Mol Pharmacol* 2008; 74(3): 585–594.
- 18 Navarro HA, Gilmour BP, Lewin AH. A rapid functional assay for the human trace amine-associated receptor 1 based on the mobilization of internal calcium. *J Biomol Screen* 2006; 11(6): 688–693.
- 19 Revel FG, Moreau JL, Gainetdinov RR, Bradaia A, Sotnikova TD, Mory R, Durkin S, Zbinden KG, Norcross R, Meyer CA, Metzler V, Chaboz S, Ozmen L, Trube G, Pouzet B, Bettler B, Caron MG, Wettstein JG, Hoener MC. TAAR1 activation modulates monoaminergic neurotransmission, preventing hyperdopaminergic and hypoglutamatergic activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(20): 8485–8490.
- 20 Revel FG, Moreau JL, Gainetdinov RR, Ferragud A, Velazquez-Sanchez C, Sotnikova TD, Morairty SR, Harmeier A, Groebke Zbinden K, Norcross RD, Bradaia A, Kilduff TS, Biemans B, Pouzet B, Caron MG, Canales JJ, Wallace TL, Wettstein JG, Hoener MC. Trace amine-associated receptor 1 partial agonism reveals novel paradigm for neuropsychiatric therapeutics. *Biol Psychiatry* 2012; 72(11): 934–942.
- 21 Revel FG, Moreau JL, Pouzet B, Mory R, Bradaia A, Buchy D, Metzler V, Chaboz S, Groebke Zbinden K, Galley G, Norcross RD, Tuerck D, Bruns A, Morairty SR, Kilduff TS, Wallace TL, Risterucci C, Wettstein JG, Hoener MC. A new perspective for schizophrenia: TAAR1 agonists reveal anti-psychotic- and antidepressant-like activity, improve cognition and control body weight. *Mol Psychiatry* 2013; 18(5): 543–556.
- 22 Dorotenko A, Tur M, Dolgorukova A, Bortnikov N, Belozertseva IV, Zvartau EE, Gainetdinov RR, Sukhanov I. The action of TAAR1 agonist RO5263397 on executive functions in rats. *Cell Mol Neurobiol* 2020; 40(2): 215–228.
- 23 Zhang Y, Li JT, Wang H, Niu WP, Zhang CC, Zhang Y, Wang XD, Si TM, Su YA. Role of trace amine-associated receptor 1 in the medial prefrontal cortex in chronic social stress-induced cognitive deficits in mice. *Pharmacol Res* 2021; 167: 105571.
- 24 Harmeier A, Obermueller S, Meyer CA, Revel FG, Buchy D, Chaboz S, Dernick G, Wettstein JG, Iglesias A, Rolink A, Bettler B, Hoener MC. Trace amine-associated receptor 1 activation silences GSK3beta signaling of TAAR1 and D2R heteromers. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25(11): 2049–2061.
- 25 Liu JF, Wu RY, Seaman R, Manz KM, Johnson B, Vu J, Huang YF, Zhang YA, Robison AJ, Neve R, Grueter BA, Dietz D, Li JX. TAAR1 regulates drug-induced reinstatement of cocaine-seeking via negatively modulating CaMKII alpha activity in the NAc. *Mol Psychiatry* 2022; 27(4): 2136–2145.
- 26 Stalder H, Hoener MC, Norcross RD. Selective antagonists of mouse trace amine-associated receptor 1 (mTAAR1): discovery of EPPTB (RO5212773). *Bioorg Med Chem Lett* 2011; 21(4): 1227–1231.
- 27 Xie Z, Westmoreland SV, Miller GM. Modulation of monoamine transporters by common biogenic amines via trace amine-associated receptor 1 and monoamine autoreceptors in human embryonic kidney 293 cells and brain synaptosomes. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 325(2): 629–640.
- 28 Bradaia A, Trube G, Stalder H, Norcross RD, Ozmen L, Wettstein JG, Pinard A, Buchy D, Gassmann M, Hoener MC, Bettler B. The selective antagonist EPPTB reveals TAAR1-mediated regulatory mechanisms in dopaminergic neurons of the mesolimbic system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(47): 20081–20086.
- 29 Worley PF, Baraban JM, Snyder SH. Beyond receptors: multiple second-messenger systems in brain. *Ann Neurol* 1987; 21(3): 217–229.
- 30 Reese EA, Bunzow JR, Arttamangkul S, Sonders MS, Grandy DK. Trace amine-associated receptor 1 displays species-dependent stereoselectivity for isomers of methamphetamine, amphetamine, and para-hydroxyamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 321(1): 178–186.
- 31 Wheeler DS, Underhill SM, Stolz DB, Murdoch GH, Thiels E, Romero G, Amara SG. Amphetamine activates Rho GTPase signaling to mediate dopamine transporter internalization and acute behavioral effects of amphetamine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(51): E7138–E7147.
- 32 Underhill SM, Wheeler DS, Li MH, Watts SD, Ingram SL, Amara SG. Amphetamine modulates excitatory neurotransmission through endocytosis of the glutamate transporter

- EAAT3 in dopamine neurons. *Neuron* 2014; 83(2): 404–416.
- 33 Underhill SM, Hullihen PD, Chen JS, Fenollar-Ferrer C, Rizzo MA, Ingram SL, Amara SG. Amphetamines signal through intracellular TAAR1 receptors coupled to $G\alpha_{i3}$ and $G\alpha_s$ in discrete subcellular domains. *Mol Psychiatry* 2021; 26(4): 1208–1223.
 - 34 Ma TL, Zhou Y, Zhang CY, Gao ZA, Duan JX. The role and mechanism of β -arrestin2 in signal transduction. *Life Sci* 2021; 275: 119364.
 - 35 Alvarsson A, Zhang X, Stan TL, Schintu N, Kadkhodaei B, Millan MJ, Perlmann T, Svenningsson P. Modulation by trace amine-associated receptor 1 of experimental parkinsonism, L-DOPA responsiveness, and glutamatergic neurotransmission. *J Neurosci* 2015; 35(41): 14057–14069.
 - 36 Urs NM, Bido S, Peterson SM, Daigle TL, Bass CE, Gainetdinov RR, Bezard E, Caron MG. Targeting beta-arrestin2 in the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(19): E2517–E2526.
 - 37 Gorska AM, Eugenin EA. The glutamate system as a crucial regulator of CNS toxicity and survival of HIV reservoirs. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 261.
 - 38 Suh YH, Chang K, Roche KW. Metabotropic glutamate receptor trafficking. *Mol Cell Neurosci* 2018; 91: 10–24.
 - 39 Besancon E, Guo SZ, Lok J, Tymianski M, Lo EH. Beyond NMDA and AMPA glutamate receptors: emerging mechanisms for ionic imbalance and cell death in stroke. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29(5): 268–275.
 - 40 Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, Hansen KB, Yuan H, Myers SJ, Dingledine R. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev* 2010; 62(3): 405–496.
 - 41 Mahmoud S, Gharagozloo M, Simard C, Gris D. Astrocytes maintain glutamate homeostasis in the CNS by controlling the balance between glutamate uptake and release. *Cells* 2019; 8(2): 184.
 - 42 Mantas I, Vallianatou T, Yang YT, Shariatgorji M, Kalomoiri M, Fridjonsdottir E, Millan MJ, Zhang XQ, Andren PE, Svenningsson P. TAAR1-dependent and-independent actions of tyramine in interaction with glutamate underlie central effects of monoamine oxidase inhibition. *Biol Psychiatry* 2021; 90(1): 16–27.
 - 43 Danbolt NC. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol* 2001; 65(1): 1–105.
 - 44 Wen FF (温芳芳), Liu LP, Xu Z, Yang JJ, Ding SD. Dopamine inhibits glutamate-uptake ability of astrocytes via TAAR1-EAAT2 pathway. *Chin J Cell Mol Immunol (细胞与分子免疫学杂志)* 2017; 33(7): 930–935 (in Chinese).
 - 45 Ding S, Wang X, Zhuge W, Yang J, Zhuge Q. Dopamine induces glutamate accumulation in astrocytes to disrupt neuronal function leading to pathogenesis of minimal hepatic encephalopathy. *Neuroscience* 2017; 365: 94–113.
 - 46 Cisneros IE, Ghorpade A. Methamphetamine and HIV-1-induced neurotoxicity: role of trace amine associated receptor 1 cAMP signaling in astrocytes. *Neuropharmacology* 2014; 85: 499–507.
 - 47 Javitt DC. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, *N*-methyl-*D*-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int Rev Neurobiol* 2007; 78: 69–108.
 - 48 Espinoza S, Lignani G, Caffino L, Maggi S, Sukhanov I, Leo D, Mus L, Emanuele M, Ronzitti G, Harmeier A, Medrihan L, Sotnikova TD, Chieregatti E, Hoener MC, Benfenati F, Tucci V, Fumagalli F, Gainetdinov RR. TAAR1 modulates cortical glutamate NMDA receptor function. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40(9): 2217–2227.
 - 49 Sukhanov I, Caffino L, Efimova EV, Espinoza S, Sotnikova TD, Cervo L, Fumagalli F, Gainetdinov RR. Increased context-dependent conditioning to amphetamine in mice lacking TAAR1. *Pharmacol Res* 2016; 103: 206–214.
 - 50 Leo D, Targa G, Espinoza S, Villers A, Gainetdinov RR, Ris L. Trace amine associate receptor 1 (TAAR1) as a new target for the treatment of cognitive dysfunction in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci* 2022; 23(14): 7811.
 - 51 Griem-Krey N, Clarkson AN, Wellendorph P. CaMKII alpha as a promising drug target for ischemic grey matter. *Brain Sci* 2022; 12(12): 1639.
 - 52 Ishida K, Murata M, Kato M, Utsunomiya I, Hoshi K, Taguchi K. β -phenylethylamine stimulates striatal acetylcholine release through activation of the AMPA glutamatergic pathway. *Biol Pharm Bull* 2005; 28(9): 1626–1629.
 - 53 Hibino H, Inanobe A, Furutani K, Murakami S, Findlay I, Kurachi Y. Inwardly rectifying potassium channels: Their structure, function, and physiological roles. *Physiol Rev* 2010; 90(1): 291–366.
 - 54 Karschin C, Dissmann E, Stuhmer W, Karschin A. IRK(1–3) and GIRK(1–4) inwardly rectifying K^+ channel mRNAs are differentially expressed in the adult rat brain. *J Neurosci* 1996; 16(11): 3559–3570.
 - 55 Federici M, Geracitano R, Tozzi A, Longone P, Di Angelantonio S, Bengtson CP, Bernardi G, Mercuri NB. Trace amines depress GABA B response in dopaminergic neurons by inhibiting G-betagamma-gated inwardly rectifying potassium channels. *Mol Pharmacol* 2005; 67(4): 1283–1290.
 - 56 Dave S, Chen L, Yu C, Seaton M, Khodr CE, Al-Harthi L, Hu XT. Methamphetamine decreases K^+ channel function in human fetal astrocytes by activating the trace amine-associated receptor type-1. *J Neurochem* 2019; 148(1): 29–45.