

# 5-HT<sub>2C</sub>受体: 设计抗肥胖药物和抗癫痫药物的潜在治疗靶标

彭 涛编译 王 林校

(军事医学科学院放射医学研究所, 北京 100850)

**摘要:** 5-羟色胺(5-HT)是一种重要的神经递质, 在哺乳动物的中枢神经系统中至少有 14 种不同的 5-HT 受体亚型。研究发现其中 5-HT<sub>2C</sub>受体对食物摄取和癫痫症的发作有调节作用。5-HT<sub>2C</sub>受体激动剂可能是通过增加饱食感来减少对食物的摄取。许多高选择性的 5-HT<sub>2C</sub>受体激动剂正进行临床前及临床评价。5-HT<sub>2C</sub>受体有可能成为抗肥胖和抗癫痫药物的新靶标。

**关键词:** 5-HT<sub>2C</sub>受体; 抗肥胖药物; 抗癫痫药物

**中图分类号:** R151.1; R971<sup>+</sup>.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-0971(2002)02-0108-04

5-羟色胺(5-HT)是外周神经系统(PNS)和中枢神经系统(CNS)的重要神经递质, 它与各种感觉、运

动和行为过程相关。这种神经递质产生的许多作用, 与遍布于脑部的 5-HT 能神经元以及大量不同的 5-HT 受体亚型的广泛分布有关。至少有 14 种不同的 5-HT 受体亚型在哺乳动物的 CNS 有表达, 它

---

收稿日期: 2001-09-13

们分属于 5-HT<sub>1</sub>~5-HT<sub>7</sub> 的 7 个家族。其中 5-HT<sub>2C</sub>受体亚型作为一种新的分子靶标在设计抗肥胖药物和抗癫痫药物中有着潜在的治疗作用。

## 1 5-HT<sub>2C</sub>受体的结构特点

5-HT<sub>2</sub> 亚家族包括三种亚型, 即 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>和 5-HT<sub>2C</sub>受体。这三种受体均为 G 蛋白偶联受体, 与磷脂酶 C(功能上与磷脂酰肌醇水解有关)的活化以及其后发生的细胞内钙的流动有关。

最初部分克隆了小鼠 5-HT<sub>2C</sub>受体, 不久相继完成了大鼠、小鼠和人的全克隆。曾分离了 5-HT<sub>2C</sub>受体的一个结合变体, 发现其存在于大鼠、小鼠和人的脑组织中。但是该变体功能的重要性尚不清楚, 因为蛋白产物是一个无 5-HT 结合位点的截短了的 5-HT<sub>2C</sub>受体。最近, 据报道 5-HT<sub>2C</sub> mRNA 经转录编辑后产生了在脑部具有不同分布的多种 5-HT<sub>2C</sub>受体异构体。从功能上看, 由 mRNA 的转录预测氨基酸的顺序是非常重要的, 它表明这种异构体可能具有不同的调节和药理学性质。

5-HT<sub>2C</sub>受体与人染色体 Xq24 相关。5-HT<sub>2C</sub>受体基因有 3 个内含子(而不是如 5-HT<sub>2A</sub>和 5-HT<sub>2B</sub>具有 2 个), 并且可能产生一个具有 8 个跨膜区域的蛋白产物。如果这一点确证, 则它将是一个不同寻常的 G 蛋白偶联受体。在小鼠、大鼠和人的 5-HT<sub>2C</sub>受体间具有很高的同源性(跨膜区域同源性超过 80%)。小鼠和大鼠的 5-HT<sub>2C</sub>受体含有 6 个潜在的 N-糖基化位点, 其中 4 个与人序列相同。大鼠 5-HT<sub>2C</sub>受体含有 8 个可能为磷酸化位点的丝氨酸和苏氨酸残基, 它们均与人序列相同。

与 5-HT<sub>2A</sub>受体(在 CNS 和 PNS 组织中有表达)和 5-HT<sub>2B</sub>受体(主要在周围神经组织有表达, CNS 中很少)相比, 5-HT<sub>2C</sub>受体主要存在于 CNS 中。使用不同的配体包括氚标 5-HT、氚标美舒麦角和氚标麦角酰二乙胺进行放射自显影研究, 揭示了 5-HT<sub>2C</sub>结合位点在大鼠和许多其他种属中的详细分布。除了在脉丛含量很高, 5-HT<sub>2C</sub>结合位点还广泛分布和存在于皮质区域、边缘系统和基底神经节。存在于梨形皮质和黑质中的 5-HT<sub>2C</sub>结合位点与在该区域发现的由 5-HT<sub>2C</sub>受体介导的电生理学效应有关。

两项研究报告 5-HT<sub>2C</sub>受体 mRNA 存在于中脑缝核。此外, 还发现 5-HT<sub>2C</sub>受体 mRNA 和免疫反应性存在于与背缝神经核(DRN)邻近的中心灰质中。总之 5-HT<sub>2C</sub>受体 mRNA 和 5-HT<sub>2C</sub>受体结合位点的分布

有很好的一致性。

## 2 5-HT<sub>2C</sub>受体的药理学

5-HT<sub>2C</sub>受体药理学的概况与 5-HT 受体家族的其他成员既相似又有所区别。大部分很早发现的 5-HT<sub>2</sub> 配体(拮抗剂如利坦色林、LY-53857、美舒麦角和米安色林; 激动剂如 1-(2, 5-二甲氧基-4-碘苯基)-2-氨基丙烷、间氯苯哌嗪(mCPP)、间三氟甲基苯哌嗪(TMPP)和 MK-212)均不能有效地区分 5-HT<sub>2</sub> 受体的不同亚型。由于缺少选择性药理学活性物质, 难以确定这些亚型对于 5-HT 作用的贡献。

对 5-HT 受体 5-HT<sub>2</sub> 亚家族的研究, 受到选择性药理学工具药的限制, 促使人们使用基因靶技术以选择性地产生受体功能缺失基因小鼠模型。该策略已应用于 5-HT<sub>2C</sub>受体的功能研究。然而最近人们研制并表明了一些新的高选择性和非选择性的 5-HT<sub>2C</sub>受体激动剂和拮抗剂。现在使用拮抗剂很容易区别 5-HT<sub>2</sub> 亚型。高选择性的 5-HT<sub>2C</sub>拮抗剂 SB-242084(在人克隆受体中的  $K_i$  值为  $1 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )和 RS-102221(在人克隆受体中的  $K_i$  值为  $4 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 对 5-HT<sub>2C</sub>的选择性比 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>和其他结合位点至少高两个数量级, 在进一步确定 5-HT<sub>2C</sub>受体亚型功能中这将会很有帮助。最近, 可以根据 5-HT<sub>2B/2C</sub>受体对 SB-200646A 和 SB-206553 有很高的亲和性以及其对拮抗剂 MDL-100907、利坦色林和螺哌隆具有低亲和性以区别 5-HT<sub>2A</sub>受体。

芳烃氢化萘基烷胺类化合物是 5-HT<sub>2C</sub>拮抗剂, 可用来研究与 5-HT<sub>2C</sub>受体相关的疾病。其他高选择性的拮抗剂对于阐明 5-HT<sub>2C</sub>受体功能很有价值。

一些非典型和典型的抗精神病药(包括氯氮平、洛沙平和氯丙嗪)与一些传统的非典型抗抑郁剂(三环类化合物、多塞平、米安色林和曲唑酮)一样, 对于 5-HT<sub>2C</sub>和 5-HT<sub>2A</sub>结合位点相对具有较高的亲和性。

另一个问题是该家族中某些受体的基本活性问题, 这可能对将来治疗药物的发展和 5-HT<sub>2</sub>受体配体的分类产生影响。每一个 5-HT<sub>2</sub>受体有独特的基本活性, 其顺序为 5-HT<sub>2C</sub> > 5-HT<sub>2A</sub> > 5-HT<sub>2B</sub>。5-HT<sub>2C</sub>受体的 RNA 编辑产生了一个不同异构体的基本活性谱。据报道, 配体如美舒麦角和米安色林的作用系逆向激动剂, 可造成 5-HT<sub>2C</sub>受体在 NIH-3T3 细胞中表达的基本活性减少。最近非典型的抗精神病药物如氯氮平、奥氮平(olanzapine)、齐拉西酮(ziprasidone)、利培酮、佐替平在大鼠和人 5-HT<sub>2C</sub>受

体呈现强逆向激动剂活性。德伦环烷 (deramciclane) 是一种公认的抗焦虑药,它是 5-HT<sub>2C</sub>受体的逆向激动剂。

### 3 5-HT<sub>2C</sub>受体行为学和其他生理学效应

某些行为学的应答与中枢 5-HT<sub>2A</sub>受体激活作用相关。包括运动迟缓、摄食减少、焦虑、阴茎勃起和体温升高。在很大程度上这些关联性是非选择性 5-HT<sub>2</sub>受体激动剂和拮抗剂对于大鼠行为的影响。非选择性 5-HT<sub>2</sub>受体激动剂包括 mCPP, TFMP 和 MK-212。非选择性 5-HT<sub>2</sub>受体拮抗剂包括利坦色林和米安色林。但人们尚关注着这些行为应答效应中涉及到 5-HT<sub>2C</sub>受体的证据。

5-HT<sub>2C/2B</sub>受体的拮抗剂 SB-200646A 或 SB-206553 可对抗 mCPP 诱导的摄食减少、运动迟缓和焦虑。选择性的 5-HT<sub>2C</sub>受体拮抗剂 SB-242084 也能有效拮抗 mCPP 诱导的运动迟缓和摄食减少。奇怪的是 SB-102221 并不拮抗运动迟缓应答效应,可能是由于其穿透脑受到限制。

在不同的动物模型中仅给予 5-HT<sub>2C</sub>受体拮抗剂能产生抗焦虑作用。目前实验证据还提示,即使贪吃和癫痫惊厥的倾向是 5-HT<sub>2C</sub>敲除的小鼠特有的,但这些拮抗剂对动物不会产生这两种现象。因此,5-HT<sub>2C</sub>敲除的小鼠产生的异常现象可能是自然的过程,而成熟小鼠则不会失去 5-HT<sub>2C</sub>受体功能。

### 4 5-HT<sub>2C</sub>受体与肥胖症

肥胖症即储藏了过量的脂肪,是因摄入食物大于身体的能量需要所致。多数肥胖症没有明确的病因。超重或肥胖是男性 2 型糖尿病的一个重要危险因素,对女性更是如此。肥胖症也会增加背痛和骨关节炎的危险性。

抗肥胖症治疗目前最有希望的新靶标是 5-HT<sub>2C</sub>受体亚型。通过使用选择性 5-HT<sub>2C</sub>受体激动剂、拮抗剂和转基因小鼠模型,该受体在控制动物摄食中的作用已经被确立。此外详细的行为学分析提示,5-HT<sub>2C</sub>受体激动剂对摄食具有特殊的影响,这可能是通过增加饱食感而减少对食物的摄取。临床前和临床数据均提示,5-HT<sub>2C</sub>受体与抗肥胖症药右苯丙胺的临床疗效有很大关系。但是,右苯丙胺最终由于其毒副作用而不能成为肥胖治疗药物。5-HT<sub>2C</sub>受体显然不存在于末梢组织中,5-HT<sub>2C</sub>受体的激活不会产生右苯丙胺样的心脏瓣膜毒性和原发性肺高血

压。因此,通过给予选择性 5-HT<sub>2C</sub>受体激动剂以直接激活 5-HT<sub>2C</sub>受体,可研制出安全有效的抗肥胖症药物。西布曲明和氟西汀增加了细胞外 5-HT 水平,从而非选择性地刺激所有后突触 5-HT 受体亚型,由此可激活 5-HT<sub>2C</sub>受体,产生抗肥胖作用。

曾制备了一系列新的 2-氨基丙基侧链与杂环的氮原子相连的吲哚类和 1,4-二氢茛苳并[1,2-*b*]吡咯类化合物。其中在苯基烷胺类似物设计中,采用抑制侧链脱氨基化代谢和增加化合物的亲脂性策略,使其更好地进入 CNS。两个关键化合物 Ro-60-0175 和 Ro-60-0332 对 5-HT<sub>2C</sub>受体比对 5-HT<sub>2A</sub>受体有更好的选择性。Ro-60-0175 是一种高效的激动剂(人克隆的 5-HT<sub>2C</sub>受体,  $K_i$  值为  $1.3 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $EC_{50}$  值为  $200 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ),据称对 5-HT<sub>2C</sub>受体的选择性比其他 5-HT 受体高 100 倍,但不包括 5-HT<sub>2B</sub>受体,它对 5-HT<sub>2B</sub>受体也具有高的亲和性及效价。据报道 Ro-60-0175 ( $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )可显著减少大鼠的食物摄取(即延迟了吃第一餐的时间并减少了食物量),其对摄食行为的影响与右苯丙胺相似。Ro-60-0175 ( $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )诱导摄食减少效能受到了 SB-242084 ( $1.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )的挑战,后者能显著减少进食率和增加进食间隔。Ro-60-0332 也是一种高效激动剂(人克隆的 5-HT<sub>2C</sub>受体,  $K_i$  值为  $3.2 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $EC_{50}$  值为  $200 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ),口服  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  Ro-60-0332 时即可明显减少食物摄取。这些结果证明 Ro-60-0175 和 Ro-60-0332 在控制食物摄取中,是测试 5-HT<sub>2C</sub>受体活性强弱的有用工具,而且这种类型的化合物可能是治疗肥胖症的有效药物。其他正在研究中的选择性 5-HT<sub>2C</sub>激动剂作为治疗肥胖症的化合物包括吡咯并[3,2-*1-j*]喹啉类衍生物 ALX-2218 和 ALX-2226,哌嗪类衍生物 Org-12962 和吡咯烷基羟基 1,2-二氢茛苳类衍生物 Org-37684。

### 5 5-HT<sub>2C</sub>受体与癫痫症

癫痫是一种复发性脑病,有超过 40 种不同的疾病并发此症,癫痫症可发生于任何年龄的人群。各种致病影响因素所占确切的百分比尚不得而知。临床医生认为癫痫病主要因素是由基因决定的。另一个关键的病因是脑部受伤的结果,这些脑外伤通常包括中风或机动车事故所致头部受伤。研究人员在小鼠或人体内发现了 40 多种可致癫痫的基因,这 40 多种基因存在很大差别。据认为大部分有人类癫痫

症个体含有两个或三个易感基因的遗传,这对癫痫症的发生是必需的。

目前临床上已有一些抑制癫痫症发作的药物,根据其作用靶标可分为三类,包括影响钠离子通道的药物、影响钙离子通道的药物以及影响神经递质 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)激活的药物。但是,多数药物具有不良反应。因此,需要寻找作用于新分子靶标的药物。最近,5-HT<sub>2C</sub>受体的克隆显示其可为抗癫痫药物的新型分子靶标。

研究显示,5-HT<sub>2C</sub>受体基因缺失的小鼠呈现出偶发性癫痫综合征,这有时会导致死亡。在所有的癫痫病例中,缺失5-HT<sub>2C</sub>受体的小鼠比对照组野生型小鼠对发作更为敏感。研究结果表明,该突变体小鼠具有低的病灶发作阈值,增大的病灶发作兴奋性和加速引发前脑癫痫发作系统的扩大。重要的现象是野生小鼠电击之前服5-HT受体拮抗剂美舒麦角(2或4 mg·kg<sup>-1</sup>)能重现变异体小鼠的现象。总之,在调节神经网络易感性及癫痫发作的增加方面,这些数据有力揭示了CNS的5-HT和5-HT<sub>2C</sub>受体的作用。氟西汀是一种选择性5-HT重摄取抑制剂,当

全身或局部给药时,能对模型动物的惊厥发作起保护作用。选择性5-HT<sub>2C</sub>受体拮抗剂SB-242084不能诱导大鼠惊厥前的效应,而这是5-HT<sub>2C</sub>受体缺失的突变小鼠的特征。该现象可能系种属差异所致。为了进一步认识可作为抗癫痫症药物的5-HT<sub>2C</sub>激动剂的发展潜力,最近许多更具有选择性的5-HT<sub>2C</sub>激动剂配体已被发现并将进行临床前及临床评价。

## 6 结语

5-HT<sub>2C</sub>受体亚型可望成为发展抗肥胖症和抗癫痫症新药的合理靶标。5-HT<sub>2C</sub>激动剂的效应与5-HT<sub>2C</sub>受体缺失变异体动物所得的数据相同,表明5-HT<sub>2C</sub>受体可调节厌食行为和对神经网络兴奋性增加具有抑制作用。曾提出5-HT<sub>2C</sub>受体基因的多型性与许多CNS的疾病相关。然而肥胖症和癫痫症的遗传素质或病理生理学因素对5-HT<sub>2C</sub>受体体细胞突变产生的可能作用不能被排除。最近,随着对5-HT<sub>2C</sub>受体的生物学和功能上的了解,以及随着设计和发展有效的选择性激动剂配体的进展,未来很可能研制出全新的抗肥胖症和抗癫痫症药物。