

# 药物发现新靶点——5-HT<sub>2C</sub>受体

栗 强<sup>1</sup>, 侯广才<sup>2</sup>, 王千里<sup>1</sup>, 程卯生<sup>1</sup>

(1 沈阳药科大学制药工程学院 沈阳 110016; 2 北京凯正生物工程发展有限责任公司, 北京 100850)

**[摘要]** 5-羟色胺(5-HT 或 serotonin)是中枢神经系统及外周神经系统的重要神经递质。近年来,越来越多的研究表明,5-HT<sub>2C</sub>受体亚型与多种疾病的病理机制相关,有望成为有潜力的药物靶点。综述了5-HT<sub>2C</sub>受体亚型的结构、体内分布、信号转导以及它与肥胖、成瘾性和癫痫的作用机制之间的关系。

**[关键词]** 5-HT<sub>2C</sub>受体; 肥胖; 成瘾性; 癫痫

**[中图分类号]** R966 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2003)05-0326-04

## A new target point for development of new drug——5-HT<sub>2C</sub> receptor

LI Qiang<sup>1</sup>, HOU Guang-cai<sup>2</sup>, WANG Qian-li<sup>1</sup>, CHENG Mao-sheng<sup>1</sup>

(1 College of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2 Beijing Kaizheng Biotechnology Developing Company Ltd., Beijing 100850, China)

**[Abstract]** 5-hydroxytryptamine(5-HT or serotonin) is an important neurotransmitter of the peripheral and central nervous system. Recent studies show that 5-HT<sub>2C</sub> receptor subtype is related to the pathological mechanism of several diseases and this receptor may be expected to be a potential target point for developing new drugs. The structure, distribution, signal transduction of 5-HT<sub>2C</sub> receptor subtype and its relation with obesity, drug abuse, and epilepsy were reviewed in this paper.

**[Key words]** 5-HT<sub>2C</sub> receptor; obesity; drug abuse; epilepsy

5-羟色胺(5-HT 或 serotonin)是中枢及外周神经系统的重要神经递质。研究发现,它涉及人类的感觉、运动和行为等许多生理过程。这些不同的生理效应与广泛分布在脑组织内的5-HT能神经节以及5-HT的许多不同的受体亚型有关。迄今为止,在人类的中枢神经系统至少发现了14种5-HT受体亚型,分别是5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub>, 5-HT<sub>1F</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5A</sub>, 5-HT<sub>5B</sub>, 5-HT<sub>6</sub>和5-HT<sub>7</sub>,可分为7个亚家族,即5-HT<sub>1</sub>~5-HT<sub>7</sub><sup>[1]</sup>。现对5-HT<sub>2C</sub>受体亚型的结构、分布、信号转导以及药理活性等进行综述。

### 1 5-HT<sub>2C</sub>受体

5-HT<sub>2</sub>亚家族由5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>和5-HT<sub>2C</sub>组成,它们都是G蛋白偶联受体<sup>[1]</sup>。

位点识别实验表明,5-HT<sub>2C</sub>受体是位于脉络丛内的5-HT的一个结合位点,由于这一位点与氚标记的5-HT有很高的亲和力,所以它曾一度被视作5-HT<sub>1</sub>亚家族的一员,被命名为5-HT<sub>1C</sub>受体。随着

研究工作的不断深入,最终将其归于5-HT<sub>2</sub>亚家族,重新命名为5-HT<sub>2C</sub>受体<sup>[2]</sup>。

**1.1 结构** 对大鼠的5-HT<sub>2C</sub>受体进行部分克隆后,又依次对大鼠、小鼠以及人类的受体克隆体进行了全长测序工作。研究人员分离出了5-HT<sub>2C</sub>受体的拼接片段,发现它存在于大鼠、小鼠和人类的脑组织。对大鼠5-HT<sub>2C</sub>的克隆测序工作表明,大鼠5-HT<sub>2C</sub>受体是pSR-1c编码的具有460个氨基酸的蛋白质,相对分子质量51 899 000,含有7个疏水跨膜区域<sup>[3]</sup>。人类与大鼠的该受体序列有高度的同源性(>80%),最大的2个不同点是N-末端细胞外区域(同源性78%)与第三胞外环状区(同源性71%)。尽管N-末端细胞外区域的相对差异比较大,但大鼠、小鼠的5-HT<sub>2C</sub>受体在这一区域所拥有的6个潜在的N-糖基化位点中有4个在人体的该受体内保留。对于G蛋白偶联受体,第三胞外环状区的结构在与G蛋白的相互作用过程中起十分重要的作用,这一处的差异比较大,说明大鼠和人类的5-

HT<sub>2C</sub>受体可能与不同的 G 蛋白偶联<sup>[4]</sup>。大鼠的 5-HT<sub>2C</sub>受体有 8 个丝氨酸/苏氨酸残基,表明可能具有磷酸化位点,在人体的 5-HT<sub>2C</sub>受体序列中全部保留。另有研究表明,5-HT<sub>2C</sub>受体的基因有 3 个内含子,不同于 5-HT<sub>2A</sub>和 5-HT<sub>2B</sub>的 2 个内含子,并且能产生一种具有 8 个而不是 7 个跨膜区域的蛋白质产物,这一结果如果能得以证明,将是 G 蛋白偶联受体的一个例外情况<sup>[1]</sup>。

5-HT<sub>2C</sub>受体是迄今为止所发现的惟一由 RNA 修饰来调节的 G 蛋白偶联受体。人类的 RNA 修饰在第二胞内环状区进行。转录后的修饰改变了 RNA 水平的基因密码,在双链 RNA 腺苷酸脱氨酶的作用下将基因组编码的腺苷酸转变为次黄嘌呤核苷,改变了第二胞内环状区的氨基酸序列,因此至少可以产生 14 种不同的 5-HT<sub>2C</sub>受体同型物。以不同模式进行修饰得到的受体同型物在其表达的区域将具有不同的生理功能,从机能上讲,这些同型物如果在脑组织内大量表达,就将具有不同的调节作用和药理性质<sup>[5,6]</sup>。

**1.2 体内分布** 5-HT<sub>2A</sub>受体在中枢和外周神经系统的组织内表达,5-HT<sub>2B</sub>受体主要在外周表达,极少存在于中枢神经系统,而 5-HT<sub>2C</sub>受体主要分布在中枢神经系统。自体放射照片研究表明,用不同的配体例如 [<sup>3</sup>H] 5-HT, [<sup>3</sup>H] 美舒麦角 (mesulergin) 及 [<sup>3</sup>H] 麦角酸二乙酰胺 (LSD) 得到了 5-HT<sub>2C</sub>受体在大鼠以及其他物种体内结合位点分布的详细图谱:除大量分布于脉络丛外(该位置仅有此一种亚型),5-HT<sub>2C</sub>还广泛存在于皮质的嗅结核、梨状核、带状核、后夹肌、边缘系统的伏隔核、海马、杏仁核和基底神经节的尾状核及黑质。大体而言,5-HT<sub>2C</sub>受体与 5-HT<sub>2C</sub>结合位点的体内分布具有一定的一致性。值得一提的是,在外侧松果核有高水平的 5-HT<sub>2C</sub>受体,而 5-HT<sub>2C</sub>结合位点水平却很低<sup>[2]</sup>。

神经毒实验表明,5-HT<sub>2C</sub>受体位于突触后膜,是否也存在于突触前膜还需进一步研究<sup>[1,2]</sup>。

**1.3 信号转导** 5-HT<sub>2C</sub>受体与激动剂的结合物通过 G 蛋白的介导激活磷脂酶 C,它催化 4,5-磷脂酰肌醇二磷酸酯水解成为 1,4,5-三磷酸肌醇和二酯酰甘油。作为第二信使的水溶性 1,4,5-三磷酸肌醇扩散通过细胞浆,刺激内质网内钙离子的释放,再通过钙调蛋白及其同源物质的介导激发大量的细胞内过程。二酯酰甘油与血浆膜结合,激活蛋白激酶 C,蛋白激酶 C 发生磷酸化进而调节大量细胞内蛋

白质的活性,而脉络丛内的 5-HT<sub>2C</sub>受体由于能够介导 cGMP 信息,因此可以调节脑脊液内信息。另外,三磷酸肌醇引起的细胞内钙离子释放可以激活钙离子依赖性的氯离子通道,5-HT<sub>2C</sub>受体的激活还可以关闭 2 种不同的钾离子通道<sup>[7,8]</sup>。

为了进一步确定 5-HT<sub>2C</sub>受体在脉络丛上皮细胞内源性表达的细胞内作用机制,研究人员靶向性地破坏蛋白质与蛋白质的相互作用。研究发现,Gα<sub>q</sub>蛋白能破坏 5-HT<sub>2C</sub>介导的磷脂酰肌醇的水解反应,Gα<sub>q</sub>异三聚蛋白释放的 Gβγ 亚单位则不能阻断 5-HT<sub>2C</sub>受体介导的磷脂酰肌醇的转化过程。以上直接证明了活性 Gα<sub>q</sub>亚单位介导 5-HT<sub>2C</sub>受体激活磷脂酶 Cβ,而 Gβγ 亚单位不涉及这一反应。

## 2 5-HT<sub>2C</sub>与疾病

**2.1 5-HT<sub>2C</sub>受体与肥胖** 肥胖可导致背痛、骨关节炎、高血压、高血脂以及糖尿病等一系列疾病,因此伴有较高的发病率和死亡率。据统计,在美国每年有 280 000 人死于营养过剩,死亡率仅次于吸烟的因素<sup>[9]</sup>,而我国体重超标的人口也已超过总人口的 30%,新型减肥药的开发及新作用靶点的发现成为研究热点。

目前,5-HT<sub>2C</sub>受体成为开发新型减肥药物最有前景的作用靶点。越来越多的事实证明它在控制摄食行为中所起的重要作用。用 5-HT<sub>2C</sub>受体的激动剂、拮抗剂以及转基因动物模型所进行的研究表明,该受体可控制动物的进食。激动剂通过提高食欲饱满感而减少食物的摄入。临床前和临床数据表明,5-HT<sub>2C</sub>受体与减肥药右芬氟拉明的临床功效有很大关系(由于药物不良反应,右芬氟拉明现已不作减肥治疗用)。由于 5-HT<sub>2C</sub>受体不存在于外周组织中,故没有心脏瓣膜毒性和原发性肺动脉高压的不良反应。已上市的西布曲明(sibutramine,5-HT 与肾上腺素再摄取抑制剂)和氟西汀(选择性 5-HT 再摄取抑制剂)在体内可以提高细胞外 5-HT 水平,非选择性地刺激所有突触后 5-HT 亚型,然后刺激 5-HT<sub>2C</sub>受体而发挥其临床作用<sup>[1]</sup>。

另外,一些选择性作用于 5-HT<sub>2C</sub>受体的吡咯并喹啉类、吲哚类、吲唑类、二氢吲哚类、哌嗪类以及吡咯烷羟基吲哚类衍生物均有被开发成为新型减肥药的潜力<sup>[1]</sup>。据报道,一些吲哚类和 1,4-二氢茛并 [1,2-b]-吡咯类物质已经合成,这些化合物对 5-HT<sub>2C</sub>有较高的亲和力和选择性,并在体外试验中表现出 5-HT<sub>2C</sub>受体的激动作用<sup>[10]</sup>。因此,选择性 5-HT<sub>2C</sub>受体激动剂可能成为开发安全有效的减肥药

的新途径<sup>[11]</sup>。

**2.2 5-HT<sub>2C</sub>受体与成瘾性** 刘闯等<sup>[12]</sup>发现,5-HT释放和再摄取抑制剂芬氟拉明在减少摄食行为的同时,相同剂量即可减少大鼠对海洛因、乙醇以及可卡因等的渴求。研究表明,5-HT<sub>2C</sub>受体参与了这一效应,并对此进行了进一步研究<sup>[13]</sup>。

大量的研究表明,对阿片类、精神兴奋剂类(如可卡因)、乙醇、尼古丁及大麻等依赖性药物产生渴求的主要中枢神经基础是中脑-边缘多巴胺系统,该系统由腹侧被盖区(VTA)及其投射区如伏隔核(NAc)的多巴胺神经元组成。刘闯等<sup>[12]</sup>发现大鼠能够将苯丙胺和多巴胺自身给药至NAc,但NAc双侧注射多巴胺受体拮抗剂或者损毁VTA-NAc多巴胺神经元,可消除对可卡因的渴求,说明NAc的多巴胺神经元介导了对精神兴奋剂的渴求作用。对实验动物直接将阿片类药物自身给药至VTA,并激活该处的多巴胺神经元,增加多巴胺量,故产生对阿片类药物的渴求。Di Matteo等<sup>[13]</sup>研究表明,乙醇能直接激动中脑-边缘多巴胺系统和边缘-额叶多巴胺系统,并引起多巴胺的释放,从而产生对乙醇的渴求,其中NAc起关键作用。可卡因全身用药时,抑制突触前去甲肾上腺素和多巴胺的再摄取,引起突触前受体部位神经递质的大量积聚<sup>[14]</sup>。因此可以认为,多巴胺是依赖性药物产生渴求效应的最终共同神经递质。

体外电生理研究表明,5-HT<sub>2C</sub>通过对5-HT<sub>2C</sub>受体起作用而使VTA内的含多巴胺的神经元去极化,还可以通过刺激GABA能中间神经元而间接影响多巴胺神经元的活性<sup>[15]</sup>。分布谱图也表明,5-HT<sub>2C</sub>受体及蛋白分布于单胺能细胞体区域如蓝斑、黑质和VTA,5-HT<sub>2C</sub>受体mRNA位于多巴胺能、去甲肾上腺素能及胆碱能神经核<sup>[16]</sup>,该mRNA的存在能抑制GABA中间神经元与黑质和VTA的多巴胺细胞体进行直接的突触连接<sup>[13]</sup>,从而抑制多巴胺的释放。用美舒麦角和米安色林(mianserin)阻断5-HT<sub>2C</sub>受体,可增强VTA内中间神经元的兴奋,因此认为,5-HT<sub>2C</sub>受体亚型的激活可以对VTA内的多巴胺系统发挥很强的抑制作用<sup>[16]</sup>,使多巴胺的量大大减少而减少对依赖性药物的渴求。电生理学和生物化学研究表明,5-HT<sub>2C</sub>受体激动剂可以降低而其拮抗剂可以增强中脑-皮质和中脑-边缘系统的多巴胺功能<sup>[17]</sup>。系统注射5-HT<sub>2C</sub>受体激动剂Ro 60-0175可降低NAc和额叶内的细胞外多巴胺水平。

选择性5-HT<sub>2C</sub>受体拮抗剂SB 242084则产生与Ro 60-0175相反的作用,它可以增强VTA细胞的兴奋和NAc及额叶多巴胺的释放。研究表明,Ro 60-0175对于减少可卡因自身给药行为有明显效果,也可减少对乙醇、尼古丁和海洛因引起的自身给药行为。芬氟拉明和氟西汀也被发现有此效果,但能选择性地激动5-HT<sub>2C</sub>受体以治疗药物依赖的特异性药物尚未见报道。

**2.3 5-HT<sub>2C</sub>受体与癫痫** 现有的抗癫痫药按作用机制通常分为3类:最常见的是电压门控性Na<sup>+</sup>通道阻滞剂,通过抑制Na<sup>+</sup>内流,稳定膜电位,阻止病灶的异常放电而发挥作用;另一种是Ca<sup>2+</sup>通道阻滞剂,机制同前;还有一种是通过调节GABA影响由GABA激活的受到抑制的突触<sup>[1]</sup>。

研究发现,5-HT<sub>2C</sub>受体基因被破坏了的小鼠表现出癫痫的症状,伴有偶发和自动的急发作而导致死亡,较正常小鼠有较低的癫痫阈值<sup>[17]</sup>。对大鼠用mCPP(5-HT<sub>2C</sub>受体激动剂)可以抑制肌阵挛,表明5-HT<sub>2C</sub>受体可提高癫痫急性发作的阈值。激动5-HT<sub>2C</sub>受体还可起到抗惊厥作用。另外,由于5-HT<sub>2C</sub>受体在黑质和VTA内的含GABA的神经元上表达,因此5-HT<sub>2C</sub>的激活可以刺激该神经元而间接地起到抗癫痫作用。近来,克隆的受体研究也表明,5-HT<sub>2C</sub>受体可作为抗癫痫药物新的作用靶点。目前大量的高选择性的5-HT<sub>2C</sub>受体激动剂已进入临床前及临床评价阶段<sup>[1]</sup>。

### 3 小结

随着生命科学和生物技术的迅猛发展,5-HT<sub>2C</sub>受体亚型的结构特征、生理和生化活性以及与疾病的作用机制之间的关联正在逐步地被揭示。5-HT<sub>2C</sub>受体亚型与肥胖、癫痫以及成瘾性的作用机制之间有密切的联系。因此以5-HT<sub>2C</sub>受体为靶来开发新的治疗相应疾病的药物已引起人们越来越多的关注。

[作者简介] 栗强(1978—),女,硕士研究生。主要从事药物合成研究。联系电话:(024)23995043。E-mail: xiaoliqiangzi@yahoo.com.cn。

### [参 考 文 献]

- [1] Isaac M. The 5-HT<sub>2C</sub> receptor as a potential therapeutic target for the design of antiobesity and antiepileptic drugs[J]. *Drugs Future*, 2001, 26(4):389-393.
- [2] Bames NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function[J]. *Neuropharmacology*, 1999, 38:1038-1152.
- [3] Julius D, MacDmott AB, Axel R, et al. Molecular characteris-

- tion of a functional cDNA encoding the serotonin<sub>1C</sub> receptor[ J ] . *Science*, 1998, 241 :558—564.
- [ 4 ] Saltzman AG, Morse B, Whiteman MM, *et al.* Cloning of the serotonin 5-HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>1C</sub> receptor subtypes[ J ] . *Biochem Biophys Res Comm.* 1991, 181 :1469—1478.
- [ 5 ] Price RD, Sanders-Bush E. RNA editing of the human serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor delays agonist-stimulate calcium release[ J ] . *Mol Pharmacol.* 2000, 58(4) :859—862.
- [ 6 ] Bums CM, Chu H, Rueter SM, *et al.* Regulation of serotonin<sub>2C</sub> receptor G-protein coupling by RNA editing[ J ] . *Nature*, 1997, 387 :303—308.
- [ 7 ] Panicker MM, Parker I, Miledi R. Receptors of the serotonin<sub>1C</sub> subtype expressed from cloned DNA mediate the closing of K<sup>+</sup> membrane channels encoded by brain mRNA[ J ] . *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88 :2560—2562.
- [ 8 ] Ni YG, Camacho N, Miledi R. Irreversible antagonism of 5HT<sub>2C</sub> receptors by N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1, 2-dihydroquinoline (EEDQ)[ J ] . *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94 :2715—2718.
- [ 9 ] McGinnis JM, Forge WH. Actual causes of death in the United States[ J ] . *JAMA*, 1993, 270 :2207—2212.
- [ 10 ] Bis M, Jenck F, Martin JR, *et al.* Novel agonist of 5-HT<sub>2C</sub> receptors; synthesis and biological evaluation of substituted 2-(indo[1-yl]-1-methylethylamines Improved therapeutics for obsessive compulsive disorders[ J ] . *J Med Chem*, 1997, 40 :2762—2769.
- [ 11 ] Grottick AJ, Fletcher PJ, Higgins GA. Studies to investigate the role of 5-HT<sub>2C</sub> receptors on cocaine- and food- maintained behavior[ J ] . *J Pharm Exp Ther*, 2000, 295 :1183—1191.
- [ 12 ] 刘闯, 郑继旺. 药物渴求[ J ] . 中国药物依赖性杂志, 1999, 8 (1) :19—22.
- [ 13 ] Di Matteo V, de Blasi A, Di Giulio C, *et al.* Role of 5-HT<sub>2C</sub> receptor in the control of central dopamine function[ J ] . *Trends Pharm Sci*, 2001, 22(5) :229—232.
- [ 14 ] 韦丰, 周儒伦, 杨征, 等. 酒依赖的中枢神经递质基础[ J ] . 中国药物依赖性杂志, 1998, 7(3) :136—140.
- [ 15 ] Upton N, Stean T, Middlemiss D, *et al.* Studies on the role of 5-HT<sub>2C</sub> and 5-HT<sub>2B</sub> receptors in regulating generalized seizure threshold in rodents[ J ] . *Eur J Pharm*, 1998, 359 :33—40.
- [ 16 ] Martin JR, Bis M, Jenck F, *et al.* 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists; pharmacological characteristics and therapeutic potential[ J ] . *J Pharm Exp Ther*, 1998, 286 :913—924.
- [ 17 ] Prisco S, Pagannone S, Esposito E. Serotonin-dopamine interaction in the rat ventral tegmental area; an electrophysiological study *in vivo*[ J ] . *J Pharm Exp Ther*, 1994, 271(1) :83—90.