

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2019.10.002

## • 特约综述 •

调节阿片受体 MOR 胞内信号转导的分子机制  
研究进展\*聂登云<sup>1,2</sup> 吕志刚<sup>1,2,△</sup>( <sup>1</sup>南京中医药大学药学院, 南京 210046; <sup>2</sup>针药结合教育部重点实验室, 江苏省针灸学重点实验室, 南京 210046)

**摘要** 阿片受体 MOR 主要负责阿片类药物的镇痛作用, 其胞内信号转导机制已能够被系统地阐述。本综述通过系统地整理近年来的文献, 较详细地介绍了阿片受体 MOR 产生镇痛作用的完整信号转导过程及调节其信号转导的多种蛋白质。本综述总结了已知影响阿片受体 MOR 功能发挥的 MOR 基因 OPRM1 剪接异构体、离子通道、外周性阿片肽和晶体结构的最新知识, 以探讨阿片类药物在疼痛治疗中的应用和临床价值。

**关键词** 阿片受体 MOR; 信号转导机制; OPRM1 剪接异构体

阿片类药物作为临床上治疗疼痛的主要药物, 其广泛应用受到众多不良反应的限制。如何优化阿片类药物的治疗效果, 完善其治疗方案已成为临床上治疗疼痛的一个亟待解决的问题。阿片受体的胞内信号转导机制已能够被系统地阐述, 其发挥镇痛及不良反应的机制似乎并不完全相同, 因此有望找到一条特异性的镇痛信号转导通路而避免不良反应的产生。通过总结近年来的国内外文献发现  $\mu$  阿片受体基因 OPRM1 剪接异构体和相关性离子通道的研究日益火热, 为改善阿片类药物镇痛效果且减少不良反应提供了新的可能。

G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 是目前发现的最大的一组药效团受体, 也是大多数药物作用的靶点。GPCR 涉及的生理功能包括疼痛、癌症、心血管、胃肠、视觉和呼吸以及中枢神经系统, 其中包括  $\mu$  阿片受体 ( $\mu$ -opioid receptor, MOR)、 $\delta$  阿片受体 ( $\delta$ -opioid receptor, DOR)、 $\kappa$  阿片受体 ( $\kappa$ -opioid receptor, KOR)。这些阿片受体的组织分布和内源性配体选择性的不同, 可以差异性地调节阿片受体激活的生理效应 (见表 1)。MOR 是一类对于脑啡肽和  $\beta$ -内啡肽具有高亲和性, 但对于强啡肽只有低亲和性的阿片受体。DOR 一般以脑啡肽为内源性配体, 其可能负责调节慢性疼痛的伤害感受。KOR 主要以强啡肽为内源性配体, 与

阿片类药物成瘾性的产生密切相关。虽然 DOR 和 KOR 也与阿片类药物的镇痛作用相关, 但阿片类药物的镇痛作用主要通过 MOR 介导<sup>[1]</sup>。

MOR 的镇痛作用主要通过 G 蛋白跨膜运输, G 蛋白通常是指细胞膜上的 G 蛋白异源三聚体, 这种蛋白质由  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  三种亚基构成, 后两种被称为  $\beta$ - $\gamma$  复合物。目前, 已经在哺乳动物中发现了 16 个不同的  $\alpha$  亚基家族成员, 5 个不同的  $\beta$  亚基家族成员和 11 个不同的  $\gamma$  亚基家族成员<sup>[2]</sup>。

当配体结合 MOR 时, 诱导受体跨膜结构域发生构象变化, 激活 G 蛋白<sup>[3]</sup>。这些构象变化改变了 G 蛋白异源三聚体的相互作用, 从而促进了 GDP 与  $G\alpha$  亚基的解离, 之后 GTP (在细胞溶质中, GTP 的浓度远远高于 GDP) 与  $G\alpha$  亚基快速结合, 引起  $G\alpha$  亚基的三个螺旋“转换区”的构象发生重大变化, 由 GTP 结合诱导的这些区域的构象变化引起  $G\beta$ - $\gamma$  二聚体与  $G\alpha$  亚基的解离, 这两者都有生物活性以触发下游信号的转导。G 蛋白异源三聚体的解离会激活细胞内调节神经元活性的效应酶, 内源性  $G\alpha$ GTP 酶可以水解 GTP 上的第三个磷酸基团使其变为 GDP 失活。最后,  $G\alpha$  亚基与  $G\beta$ - $\gamma$  二聚体重新结合, 回到基础状态 (见图 1)。受体可以激活 G 蛋白的特定亚型, 每种 G 蛋白都通过调节第二信使的水平或直接调节离子通道功能来介导神经

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.013038007001); 江苏省特聘教授基金, 江苏省双创团队基金

△ 通讯作者 amen0614@126.com

表 1 不同阿片受体亚型的特点

阿片受体亚型	内源性配体	生理功能
μ	脑啡肽和 β-内啡肽	镇痛、欣快、心率减慢、呼吸抑制、肠蠕动抑制和成瘾性等
δ	脑啡肽	参与镇痛并调节呼吸、心血管与内分泌等
κ	强啡肽	参与镇痛且与神经内分泌及免疫调节相关

元对神经递质信号的转导。MOR 通过腺苷酸环化酶抑制 G 蛋白家族 (G i/o) 发出信号, 其通过激活 G 蛋白偶联内流钾通道, 并抑制电压门控钙通道来介导下游信号的转导。

一、调节 MOR 信号转导的蛋白质

与其他 GPCR 一样, MOR 的信号转导主要受 G 蛋白信号转导调节蛋白 (Regulators of G protein signaling, RGS)、G 蛋白偶联受体激酶 (G protein-coupled receptor kinase, GRK)、β-抑制蛋白 (β-arrestin) 等影响。

1. G 蛋白信号转导调节蛋白

RGS 是 MOR 信号转导中最重要的调节蛋白。RGS 中由 120 个氨基酸组成的结构域可以作用于与 GTP 结合的 Gα 亚基, 加快其 GTP 的水解速率。哺乳动物 RGS 家族由大约四十种蛋白质组成, 分为九

个亚科<sup>[4]</sup>。许多体内和体外的研究表明, RGS 蛋白在 MOR 中起调节作用。RGS9-2 蛋白 (属于 RGS 蛋白的 C/R7 家族) 似乎有效地调节 MOR 信号转导。RGS9 基因敲除小鼠模型的研究表明, RGS9-2 蛋白对阿片类药物镇痛作用的敏感性起关键作用。免疫共沉淀实验表明, 吗啡处理可促进 RGS9-2、MOR 和 β-arrestin-2 之间复合物的形成。此外, RGS9-2 可以作为 MOR 受体内吞的负调节剂, 并阻止阿片样物质诱导的 ERK1/2 磷酸化。RGS9-2 复合物可降低吗啡镇痛效应, 促进吗啡耐受性的发展; 相反地, RGS9-2 复合物正向调节其他阿片类药物的镇痛作用, 如芬太尼和美沙酮<sup>[5]</sup>。RGS 蛋白正向调节 MOR 与 GRK 的偶联, 这种偶联对于阿片类药物的脊髓水平的镇痛效应起关键作用<sup>[6]</sup>。这些研究表明 RGS 在调节 MOR 镇痛中起重要作用。

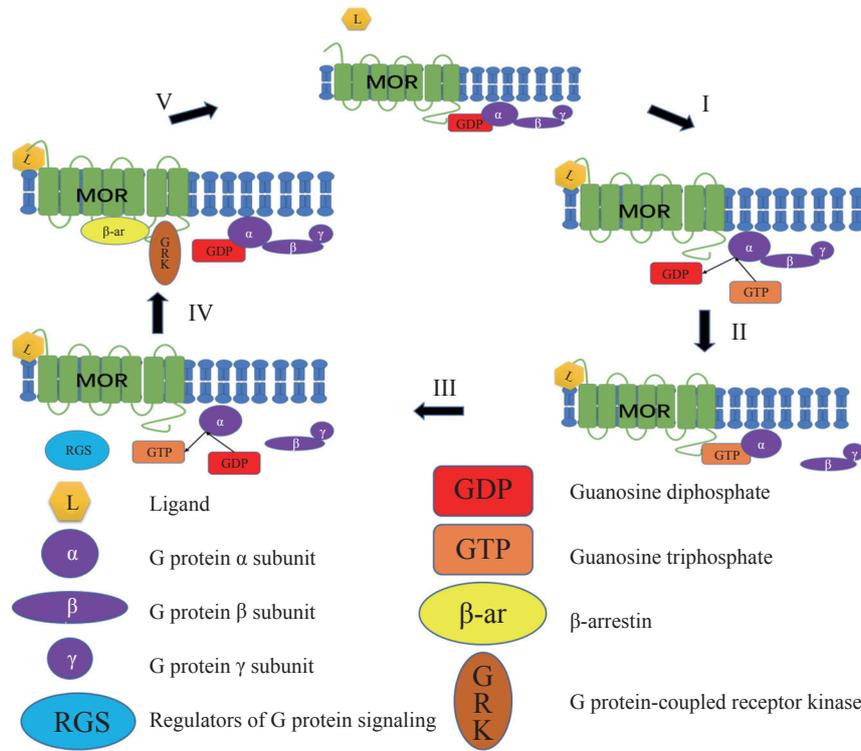


图 1 MOR 信号转导通路图

I. MOR 与配体结合产生构象变化使 GTP 取代 GDP 与 G 蛋白异源三聚体结合; II. GTP 与异源三聚体的结合使 Gβ-γ 二聚体与 Gα 亚基的解离; III. RGS 加快 GTP 的水解; IV. GRK 与 β-arrestin 调节 G 蛋白异源三聚体与 MOR 的重新结合; V. MOR 与 G 蛋白异源三聚体重新结合, 回到其基础状态。

## 2. G 蛋白偶联受体激酶

GRK 和  $\beta$ -arrestin 的相互作用在减弱 MOR 受体信号转导中起关键作用，它们可以使受体在激动剂的长时间刺激下处于脱敏状态。GRK 通过 MOR 受体 C-末端尾部的磷酸化促进  $\beta$ -arrestin 与 MOR 的结合，这阻止了后者与 G 蛋白异源三聚体的关联，导致 G 蛋白介导的信号转导的破坏<sup>[7]</sup>。对于这种调节机制，主要涉及两个蛋白质家族：GRK 和第二信使激酶如蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 或蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)<sup>[8]</sup>。迄今为止，已经在人类中鉴定了七种 GRK，在功能上分为三类：GRK1 型、GRK2 型和 GRK4 型<sup>[9]</sup>。GRK1 和 GRK7 属于 GRK1 型，主要存在于视网膜中并调节光受体即视蛋白的功能。GRK2 型包括 GRK2 和 GRK3，它们都广泛表达并受 G 蛋白  $\beta\gamma$  亚基的调控。GRK4 型包括 GRK4、GRK5 和 GRK6，其中 GRK4 具有有限的组织分布，它主要存在于睾丸中，而 GRK5 和 GRK6 也广泛表达但对 G 蛋白  $\beta\gamma$  亚基不敏感。GRK2 在大脑中广泛表达，对神经系统有重要影响。许多实验表明 GRK2 可以调节 MOR 的功能发挥，在长期注射吗啡的大鼠的蓝斑区和皮质中，GRK2 表达水平有所上升。 $\beta$ -arrestin 的募集需要激活 GRK2 和 MOR 磷酸化，而 GRK 募集也依赖于 MOR 受体 C-末端尾部的磷酸化位点<sup>[10]</sup>。尽管这些研究表明 MOR 与 GRK 之间表达水平发生了相关性改变，但尚不清楚这些变化的功能意义。

## 3. $\beta$ -抑制蛋白

$\beta$ -arrestin 不光参与了与 GRK 相关的 MOR 受体磷酸化的脱敏反应，还介导了 MOR 受体内吞以减弱 G 蛋白信号转导。哺乳动物表达出四种 arrestin 亚型，分别为 arrestin-1、arrestin-2 (又被称为  $\beta$ -arrestin-1)、arrestin-3 (又被称为  $\beta$ -arrestin-2) 和 arrestin-4。在 MOR 信号转导的调节中，主要是  $\beta$ -arrestin-1 和  $\beta$ -arrestin-2 发挥作用。不同的阿片受体亚型结合的  $\beta$ -arrestin-1 和  $\beta$ -arrestin-2 不同，其可能产生不同的信号转导机制。在使用 GFP 标记  $\beta$ -arrestin-2 的 HEK-293 细胞或使用显性阴性  $\beta$ -arrestin-2 的纹状体神经元实验中发现，激动剂依赖性激活的 MOR 可以募集  $\beta$ -arrestin-2<sup>[11]</sup>。敲除  $\beta$ -arrestin-2 的小鼠表现出吗啡镇痛效应的增强和镇痛持续时间的延长，这表明  $\beta$ -arrestin-2 在调节 MOR 功能中的重要性。除了参与减弱 G 蛋白介导的信号转导，研究还表明  $\beta$ -arrestin 可以诱导细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) 持续性磷酸化，这与 G 蛋白诱导的 ERK 瞬时磷酸

化不同<sup>[12]</sup>。在加压素 1b 受体 (vasopressin 1b receptor, V1bR) - $\mu$  受体复合物中，V1bR C-末端中富含亮氨酸的片段对于  $\beta$ -arrestin-2 的结合是必需的，缺失这种富含亮氨酸的片段增强了吗啡的镇痛效果及降低了吗啡的耐受性<sup>[13]</sup>。总之，这些研究表明  $\beta$ -arrestin 作为 G 蛋白依赖性信号转导机制与独立性信号转导机制之间的桥梁，在介导 MOR 信号转导中发挥重要作用。

## 4. 其他蛋白质

能影响 MOR 信号转导的一种蛋白质是钙调蛋白 (calmodulin, CaM)，CaM 是一种普遍存在的  $\text{Ca}^{2+}$  敏感性调节蛋白，其参与调节包括腺苷酸环化酶、 $\text{Ca}^{2+}$ /CaM 依赖性激酶和磷酸酶、离子通道等多种细胞质酶。有研究表明，支架蛋白 spinophilin 可与 MOR 发生相互作用，spinophilin 是参与调节 MOR 信号转导和受体内吞作用的信号复合物的一部分，spinophilin 基因敲除小鼠对吗啡镇痛的敏感性降低以及更快地产生耐受性<sup>[14]</sup>。与 MOR 相互作用的另一种支架蛋白是 Tamalin。在伏隔核中，Tamalin 似乎是信号复合物的一部分，通过与 MOR 结合调节吗啡的镇痛作用<sup>[15]</sup>。总之，这些研究表明蛋白质-蛋白质的相互作用在调节 MOR 信号转导中起重要作用。

受体内吞是激动剂激活的阿片受体复原和再敏化所必需的。许多研究表明，MOR 的受体内吞需要  $\beta$ -arrestin 募集。涉及 MOR 内吞作用的另一种蛋白质是 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)，即使在没有激动剂的情况下，p38MAPK 的磷酸化足以引起 MOR 的自源性受体内吞。

如今多项研究表明不同的阿片类药物诱导产生不同的蛋白质复合物，蛋白质复合物的形成差异将导致阿片受体之间药物靶向的差异<sup>[16]</sup>。MOR 是组成型活性的，可在不存在配体的情况下激活 G 蛋白。在 DRG 神经元中，实验证实了组成型活性的 MOR 可以被有效地从细胞表面去除，该过程似乎依赖于  $\beta$ -arrestin-2<sup>[17]</sup>。

蛋白质与蛋白质的相互作用和受体与蛋白质的相互作用是所有细胞功能的核心，其对细胞内外刺激反应的动态变化调节着细胞的信号转导。MOR 的信号转导可以通过与细胞骨架蛋白、信号分子、酶、激酶等多种蛋白质的相互作用来调节，这也是 MOR 发挥镇痛作用的关键因素。研究表明阿片类药物产生的镇痛作用是通过 MOR 中 G 蛋白的信号转导而实现的，而包括呼吸抑制、便秘和耐受<sup>[18]</sup>

等的许多不良反应,可能是通过活化 MOR 下游的  $\beta$ -arrestin 途径信号转导的。

## 二、MOR 剪接异构体

$\mu$  阿片受体基因 ( $\mu$ -opioid receptor gene, OPRM1) 的选择性剪接是广泛存在的<sup>[19]</sup>,啮齿动物和人类都可以产生具有不同结构类型的剪接异构体,根据跨膜结构类型分为 3 类:全长 7 次跨膜 (7 transmembrane, 7TM) 剪接异构体、缺少外显子 1 的截短型 6TM 剪接异构体和仅包含外显子 1 的截短型 1TM 剪接异构体<sup>[20]</sup>。OPRM1 的选择性 3' 剪接可产生独特的 C-末端氨基酸序列,导致 C-末端中存在广泛的潜在性磷酸化位点,其可以通过调节  $\beta$ -arrestin 的功能来发挥 MOR 的不同作用。除了 C-末端氨基酸序列,这些 7TM 剪接异构体的其余部分是相同的,因此它们具有相同的结合位点。迄今为止的研究表明,小鼠、大鼠和人类的 OPRM1 基因分别可产生 29, 16 和 19 种剪接异构体<sup>[21]</sup>,其中大多数是具有 7TM 全长结构域的剪接异构体(见图 2)。截短型 6TM 剪接异构体在药理学上是十分重要的,尤其是在几种常用的阿片类镇痛药中起主要作用,为研发新的阿片类镇痛药物提供了靶标<sup>[22]</sup>。截短型 1TM 剪接异构体不直接结合阿片类药物,它们主要通过伴侣蛋白的作用增强全长 7TM 剪接异构体的表达,从而有助于发挥阿片类药物的镇痛作用<sup>[23]</sup>。

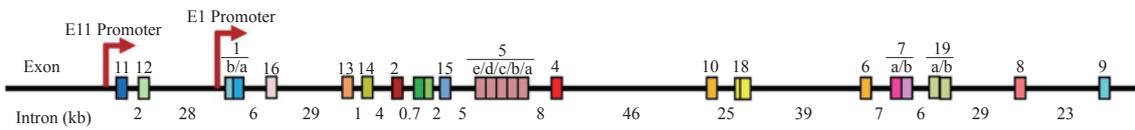
MOR 剪接异构体的选择性激动可以诱导产生不同的行为效应:在 129S7/SvEv 和 C57BL/6J 背景下 mE3M 和 mE4M 纯合子小鼠中的 DAMGO 和吗啡诱导的刺激水平显著降低,但在 mE7M-129 和 mE7M-B6 纯合子中没有显著降低。在热辐射甩尾实验中,吗啡镇痛对 C-末端截短的 6TM 剪接异构体小鼠没有太大影响。在 mE3M-B6 和 mE4M-B6 纯合子小鼠中,吗啡耐受性会更快且更大程度地发展,这种耐受性的增强在 mE3M-129 和 mE4M-129 纯合子小鼠中更为明显。与 WT-B6 对照小鼠相比, mE3M-B6 和 mE4M-B6 纯合子小鼠的纳洛酮诱导的沉降跳跃显著减少。mE3M-B6 和 mE4M-B6 纯合子小鼠中吗啡诱导的条件性位置偏好 (conditioned place preference, CPP) 与它们各自 WT 对照小鼠所见的相似;相反地, mE7M-B6 纯合子小鼠的 CPP 显著低于 mE7M-WT 对照小鼠,表明外显子 7 关联的剪接异构体参与 C57BL/6J 小鼠的吗啡奖赏行为。与 WT-B6 对照小鼠相似, mE7M-B6 纯合子小鼠在吗啡处理后显示出丘脑中 ERK 活化增加而其他区域没有变化,表明与外显子 7 关联的剪接异构体 C-末端序列可能不参与 ERK1/2 的激活<sup>[20]</sup>。[35S]

GTP $\gamma$ S 受体结合实验作为评价受体与 G 蛋白脱偶联的关键检测方法,其测定剪接异构体 C-末端在结合效能标记中的不同显示,揭示了 C-末端远端序列的差异可以影响 MOR 激动剂诱导的受体-G 蛋白偶联和信号转导。这些 MOR 剪接异构体具有不同的分布、转导和脱敏特性。有实验表明,大鼠的 MOR 剪接异构体 C-末端可调节激动剂诱导的受体内吞和再敏化。吕志刚教授等使用 QPCR 技术测定了 C56BL/6J、129P3/J、SJL/J、SWR/J 近交系小鼠中前额皮质、纹状体、丘脑、下丘脑、海马、脑干、中脑导水管周围灰质、小脑和从 L<sub>1</sub> 到 L<sub>5</sub> 脊髓中 OPRM1 不同剪接异构体 mRNA 的表达水平,发现长期吗啡处理可选择性地使大脑不同区域中 C-末端剪接异构体 mRNA 表达水平增加多达 300 倍<sup>[24]</sup>。几种吗啡诱导行为和受体脱敏的相似性表明与外显子 7 关联的剪接异构体 C-末端的功能可能与  $\beta$ -arrestin-2 相关<sup>[20]</sup>。6TM 剪接异构体与  $\beta$ -arrestin-2 的共表达和二聚化可以使 6TM 剪接异构体从细胞内区室转移至质膜,其形成的异源二聚体成为阿片类药物产生兴奋性和痛觉过敏的六次跨膜信号转导机制的基础<sup>[25]</sup>。最新的研究证明了 6TM 剪接异构体在一种新型 MOR 激动剂 (3-iodobenzoyl-6 $\beta$ -naltrexamide, IBNtxA) 镇痛中的药理学重要性:6TM 剪接异构体对于阿片类药物发挥镇痛作用是必需的<sup>[26]</sup>,并证实了与 MOR 跨膜结构域对应的外显子 2 和 3 编码的共同功能核心足以激活其活性<sup>[27]</sup>。在不同的 MOR 激动剂中观察到的体内效应的差异被归因于与不同的 MOR 剪接异构体相互作用的变化;然而在体内,激动剂对于剪接异构体是否具有足够的选择性,或者选择性剪接异构体的表达是否适用于鉴别奖赏、镇痛和耐受等的过程还没有被明确证明<sup>[16]</sup>。

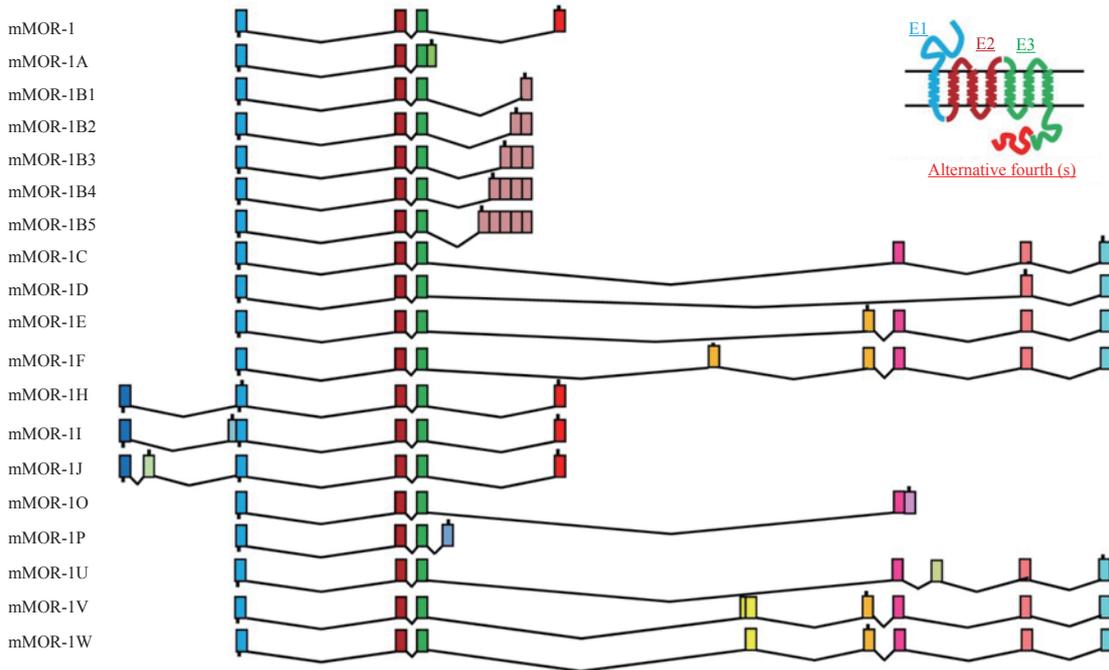
## 三、调节 MOR 的离子通道

MOR 和离子通道可将外周伤害感受器的有害刺激转换成电信号。有害刺激的检测器中最常见的一组是瞬时受体电位通道 (transient receptor potential cation channel, TRP) 家族,主要包括 TRPV1 和 TRPA1。这些疼痛性离子通道表现出伤害感受器的功能特性,其在神经元中选择性表达从而可能减少特定药物对它们的不良反应。外周炎症产生的多种炎症介质可以作用于由伤害感受器表达的同源受体以激活胞内信号转导通路,这些通路可以磷酸化 TRP 通道,从而改变它们向细胞膜运输离子的动力学阈值。痛觉神经元中 TRPA1 和 TRPV1 的钙激活可作为信号放大器以增加细胞内钙的浓度。TRPV1 是一种非选择性阳离子渗透通道,对钙的选择性更

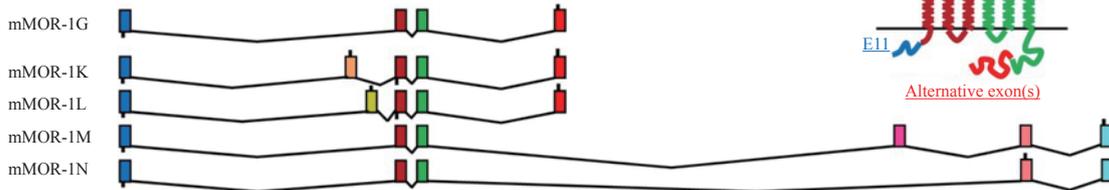
**A. Genomic structure**



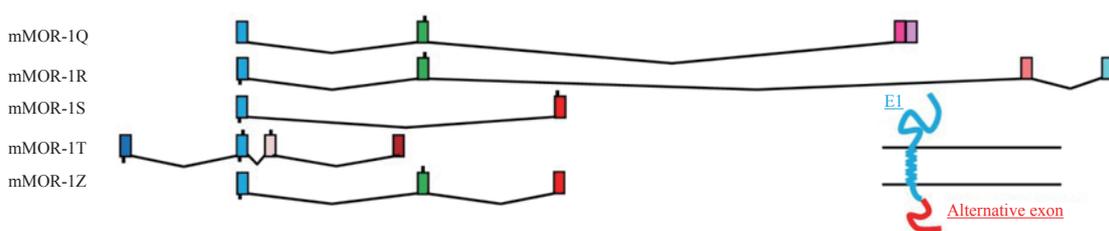
**B. Alternative splicing: C-terminal full-length variants with 7-TM domains**



**C. Alternative splicing: Truncated variants with 6-TM domains**



**D. Alternative splicing: Truncated variants with single-TM domains**



**图 2** 小鼠 OPRM1 基因结构、可变剪接和预测的蛋白质结构的示意图<sup>[21]</sup>

(A) 小鼠 OPRM1 的基因组结构。外显子和内含子分别用方框和水平线表示。在内含子下方以千碱基 (kb) 表示大小。箭头显示了启动子，外显子根据 PubMed 上公布的数据进行编号；(B) 具有 7 次跨膜结构域的剪接异构体 C 末端的可变剪接。翻译起始和终止位点分别由外显子框上的向下和向上线表示；(C) 具有 6TM 结构域的截短异构体的可变剪接；(D) 具有 1TM 结构域的截短异构体的可变剪接。

高，具有 4 倍对称性的均四聚体形式，每个单体由六个跨膜螺旋和一个孔环片段组成。阿片类药物与 TRPV1 不是直接的相互作用，主要通过蛋白激酶如 PKA 和 PKC 等激活 TRPV1<sup>[28]</sup>。实验表明 TRPV1

的激活通过钙流入导致 CaM 依赖性的 GRK5 远离细胞膜，从而阻断磷酸化 MOR1 并阻止 MOR1 内吞。TRPV1 结合 MOR1 可以阻断 MOR1 的阿片类药物依赖的磷酸化，同时保持 G 蛋白信号转导过程

的完整<sup>[29]</sup>。TRPV1可能通过伏隔核中的p38MAPK信号通路来调节吗啡诱导的条件性奖赏效应<sup>[30]</sup>。还有研究表明,TRPV1的拮抗剂可减少小鼠切口手术后阿片类药物需求量<sup>[31]</sup>,外周性MOR的激活能减弱TRPM3依赖性疼痛<sup>[32]</sup>。这些研究都展示了操纵特定离子通道来治疗疼痛,也许是镇痛领域一个新颖且很有前景的方向。

#### 四、MOR与外周免疫细胞来源的阿片肽

阿片类药物发挥的镇痛作用也可能受到炎症期间来自特定免疫细胞的阿片肽、 $\beta$ -内啡肽、甲硫氨酸脑啡肽和强啡肽等外周释放的影响,这些是粒细胞、淋巴细胞和单核细胞等在炎症过程中不同阶段释放的阿片类药物<sup>[16]</sup>。这些阿片类药物与初级感觉神经末梢上的MOR相结合,启动阿片类药物信号级联以增加超极化,抑制神经递质的释放,从而减轻疼痛的感觉<sup>[33]</sup>。从外周免疫细胞中释放的阿片类药物似乎不会引起耐受性,并且与阿片类物质的中枢性不良反应无关<sup>[34]</sup>。这表明局限于外周的阿片类药物可能比中枢性阿片类药物更适用于治疗外周疼痛。

#### 五、MOR的晶体结构

MOR的晶体结构展现了标准的7个跨膜结构域,记录了不同激动剂结合位点的构象,例如DAMGO, BU72<sup>[35]</sup>和PZM21<sup>[36]</sup>。所有共享外显子1、2、3的全长7TM剪接异构体都具有相同的结合位点,以相似的亲和性与不同的阿片类药物结合,但发挥的镇痛效应却不尽相同,这可能与MOR的偏向信号转导有关。有研究证明了TRV130作为一种新型的G蛋白偏向阿片类药物具有更好的镇痛效果而减少了不良反应<sup>[37]</sup>。相信随着MOR晶体结构的进一步阐释,我们可以发现更多的G蛋白偏向型阿片类药物来优化其镇痛效果。

#### 六、结语

目前临床上使用阿片类药物,其不良反应仍然无法避免,但必须认识到阿片类药物在治疗疼痛方面具有重要的价值。不同的MOR激动剂可以通过不同的机制诱导MOR脱敏,G蛋白信号转导的是镇痛作用,而GRK和 $\beta$ -arrestin的信号转导会产生阿片类药物的不良反应等,这些表明可以通过找到特异性的G蛋白信号转导通路而避免 $\beta$ -arrestin引起的受体磷酸化来优化阿片类药物的治疗效果,可是至今以来的研究并未发现有如此特异性的G蛋白信号转导通路,而更多的研究关注于如何减少GRK和 $\beta$ -arrestin的信号转导但进展缓慢。希望通过对MOR剪接异构体、离子通道和晶体结构的进一步

研究,能够发现一种新的阿片类药物镇痛机制来指导治疗疼痛相关性疾病,同时有效地降低甚至完全消除阿片类药物的不良反应。

#### 参 考 文 献

- [1] Konstantinos Alfaras-Melainis IG, Raphael Rozenfeld, Venetia Zachariou, *et al.* Modulation of opioid receptor function by protein-protein interactions[J]. *Front Biosci*, 2009, 14(9):3594-3607.
- [2] Raehal KM, Schmid CL, Groer CE, *et al.* Functional selectivity at the  $\mu$ -opioid receptor: implications for understanding opioid analgesia and tolerance[J]. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(4):1001.
- [3] Hepler JR, Gilman AG. G proteins[J]. *Trends Biochem Sci*, 1992, 17(17):383-387.
- [4] Xie G, Palmer P. How Regulators of G Protein Signaling Achieve Selective Regulation[J]. *J Mol Biol*, 2007, 366(2):349-365.
- [5] Gaspari S, Cogliani V, Manouras L, *et al.* RGS9-2 Modulates Responses to Oxycodone in Pain-Free and Chronic Pain States[J]. *Neuropsychopharmacol*, 2017, 42(7):1548-1556.
- [6] McPherson KB, Leff ER, Li MH, *et al.* Regulators of G protein Signaling (RGS) proteins promote receptor coupling to G protein-coupled inwardly-rectifying potassium (GIRK) channels[J]. *J Neuroscience*, 2018, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0516-18.
- [7] Miess E, Gondin AB, Yousuf A, *et al.* Multisite phosphorylation is required for sustained interaction with GRKs and arrestins during rapid  $\mu$ -opioid receptor desensitization[J]. *Sci Signal*, 2018, 11(539).
- [8] Mann A, Illing S, Miess E, *et al.* Different mechanisms of homologous and heterologous  $\mu$ -opioid receptor phosphorylation[J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(2):311-316.
- [9] Premont RT, Gainetdinov RR. Physiological Roles of G Protein-Coupled Receptor Kinases and Arrestins[J]. *Annu Rev Physiol*, 2007, 69(1):511-534.
- [10] Miess E, Gondin AB, Yousuf A, *et al.* Multisite phosphorylation is required for sustained interaction with GRKs and arrestins during rapid  $\mu$ -opioid receptor desensitization[J]. *Science Signaling*, 2018, 11(539):9609.
- [11] Groer CE, Tidgewllk K, Moyer RA, *et al.* An Opioid Agonist that Does Not Induce  $\mu$ -Opioid Receptor-Arrestin Interactions or Receptor Internalization[J]. *Mol Pharmacol*, 2007, 71(2):549-557.
- [12] Ahn S, Shenoy SK, Wei H, *et al.* Differential kinetic and spatial patterns of beta-arrestin and G protein-mediated ERK activation by the angiotensin II receptor[J].

- J Biol Chem, 2004, 279(34):35518-35525.
- [13] Koshimizu TA, Honda K, Nagaoka-Uozumi S, *et al.* Complex formation between the vasopressin 1b receptor,  $\beta$ -arrestin-2, and the  $\mu$ -opioid receptor underlies morphine tolerance[J]. Nat Neurosci, 2018, 21(6):820-833.
- [14] Charlton JJ, Allen PB, Psifogeorgou K, *et al.* Multiple actions of spinophilin regulate  $\mu$  opioid receptor function[J]. Neuron, 2008, 58(2):238-247.
- [15] Ogawa M, Miyakawa T, Nakamura K, *et al.* Altered sensitivities to morphine and cocaine in scaffold protein tamalin knockout mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(37):14789-14794.
- [16] Wendy M, Walwyn KAM, Christopher JE. Opioid pharmaceuticals and addiction: the issues, and research directions seeking solutions[J]. Drug Alcohol Depend, 2010, 108(3):156-165.
- [17] Walwyn W, Evans CJ, Hales TG. Beta-arrestin2 and c-Src regulate the constitutive activity and recycling of  $\mu$  opioid receptors in dorsal root ganglion neurons[J]. J Neurosci, 2007, 27(19):5092.
- [18] 赵诗雯, 田学復. 吗啡耐受的形成机制及治疗进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 24(3):210-214.
- [19] 赵美, 姜斌. OPRM1 多态性与阿片类药物镇痛治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2011, 20(1):45-48.
- [20] Jin X, Lu Z, Narayan A, *et al.* Alternatively spliced  $\mu$  opioid receptor C termini impact the diverse actions of morphine[J]. J Clin Invest, 2017, 127(4):1561.
- [21] Xu J, Lu Z, Xu M, *et al.* Differential Expressions of the Alternatively Spliced Variant mRNAs of the  $\mu$  Opioid Receptor Gene, OPRM1, in Brain Regions of Four Inbred Mouse Strains[J]. PLoS One, 2014, 9(10):e111267.
- [22] Pasternak GW. Opiate Pharmacology and Relief of Pain[J]. Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2014, 32(16):1655.
- [23] Xu J, Xu M, Brown T, *et al.* Stabilization of the  $\mu$ -opioid receptor by truncated single transmembrane splice variants through a chaperone-like action[J]. J Biol Chem, 2013, 288(29):21211-21227.
- [24] Pan L, Xu J, Yu R, *et al.* Identification and characterization of six new alternatively spliced variants of the human  $\mu$  opioid receptor gene, Oprm1[J]. Neuroscience, 2005, 133(1):209-220.
- [25] Samoshkin A, Convertino M, Chi TV, *et al.* Structural and functional interactions between six-transmembrane  $\mu$ -opioid receptors and  $\beta$ 2-adrenoreceptors modulate opioid signaling[J]. Sci Rep, 2015, 5(18):198.
- [26] Zhi GL, Jin X, Rossi GC, *et al.* Mediation of opioid analgesia by a truncated 6-transmembrane GPCR[J]. J Clin Invest, 2015, 125(7):2626-2630.
- [27] Lu Z, Xu J, Xu M, *et al.* Truncated  $\mu$ -Opioid Receptors With 6 Transmembrane Domains Are Essential for Opioid Analgesia[J]. Anesth Analg, 2017, 126(3):1.
- [28] Zádor F, Wollemann M. Receptome: Interactions between three pain-related receptors or the "Triumvirate" of cannabinoid, opioid and TRPV1 receptors[J]. Pharmacol Res, 2015, 102(254-263).
- [29] Scherer P, Zaccor N, Neumann N, *et al.* TRPV1 is a physiological regulator of  $\mu$ -opioid receptors[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(51):201717005.
- [30] Hong SI, Nguyen TL, Ma SX, *et al.* TRPV1 modulates morphine-induced conditioned place preference via p38 MAPK in the nucleus accumbens[J]. Behav Brain Res, 2017, 334(26-33).
- [31] Garami A, Ibrahim M, Gilbraith K, *et al.* Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Antagonists Prevent Anesthesia-induced Hypothermia and Decrease Postincisional Opioid Dose Requirements in Rodents[J]. Anesthesiology, 2017, 127(5):813-823.
- [32] Dembla S, Behrendt M, Mohr F, *et al.* Anti-nociceptive action of peripheral  $\mu$ -opioid receptors by G-beta-gamma protein-mediated inhibition of TRPM3 channels[J]. eLife, 6, (2017-08-07).
- [33] 詹玲, 陈涛, 王晶, 等. 外周阿片受体研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(5):289-292.
- [34] Rittner HL, Brack A, Stein C. Pain and the immune system[J]. Br J Anaesth, 2008, 101(1):40.
- [35] Koehl A, Hu H, Maeda S, *et al.* Structure of the  $\mu$ -opioid receptor-Gi-protein complex[J]. Nature, 2018, doi: 10.1038/s41586-018-0219-7.
- [36] Manglik A, Lin H, Aryal DK, *et al.* Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects[J]. Nature, 2016, 537(7619):185.
- [37] Dewire SM, Yamashita DS, Rominger DH, *et al.* A G protein-biased ligand at the  $\mu$ -opioid receptor is potently analgesic with reduced gastrointestinal and respiratory dysfunction compared with morphine[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2013, 344(3):708-717.