

神经病学

DOI:10.13406/j.cnki.cyxh.002617

探讨痕量胺受体 1 在抽动秽语综合征发病机制中的重要性

孙治前, 史正刚, 冯 鹏, 杨 欢, 罗文珍

(甘肃中医药大学中医临床学院中医儿科研室, 兰州 730000)

【摘要】痕量胺受体 1(trace amine receptor 1, TAAR1) 是 2001 年发现的 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR) 家族新成员。相关研究发现, 痕量胺(trace amine, TA) 有高度敏感性, 能够介导 TA 调控多巴胺(dopamine, DA) 能神经元的活动, 其本身也是 DA 能系统的调节剂, 与 DA 能系统功能是否正常联系密切。DA 能系统失常也会引起抽动秽语综合征(Gilles de la Tourette syndrome, TS), 所以 TAAR1 为探究 TS 发病机制提供了新的靶点和方向。

【关键词】多巴胺; 痕量胺受体 1; 多巴胺能系统; 抽动秽语综合征

【中图分类号】R748

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-03-07

Importance of trace amine receptor 1 in pathogenesis of Gilles de la Tourette syndrome

Sun Zhiqian, Shi Zhenggang, Feng Peng, Yang Huan, Luo Wenzhen

(Teaching and Research Section of TCM Pediatrics, College of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine)

【Abstract】Trace amine receptor 1(TAAR1) is a new member of the G protein-coupled receptor(GPCR) family which was discovered in 2001. Related studies have found that trace amine(TA) is highly sensitive and can mediate TA regulation of the activity of dopamine(DA) neurons. TAAR1 itself is also a regulator of the DA system, which is closely related to the normal function of the DA system. The disorder of DA energy system can also lead to Gilles de la Tourette syndrome(TS). Therefore, TAAR1 provides a new target and direction for exploring the pathogenesis of TS.

【Key words】dopamine; trace amine receptor 1; DA energy system; Gilles de la Tourette syndrome

大量证据表明, 痕量胺(trace amine, TA) 可能在基于生物胺突触生理学的协调中起重要作用。不同浓度的 TA 对多巴胺(dopamine, DA) 和 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT) 的活性产生不同影响^[1]。新发现的痕量胺受体 1(trace amine receptor 1, TAAR1) 对 TA 具有高敏感性且会介导 TA 的 GIRK 通道活化产生细胞膜超极化, 从而调节 DA 能神经元的活动机制^[2]。有关抽动秽语综合征(Gilles de la Tourette syndrome, TS) 的研究都支持纹状体——DA 能系统功能的异常可能导致 TS 发病^[3]。因此, 探究 TAAR1 对研究 TS 的病因和治疗靶点有一定意义。

1 TAAR1 的功能和分布

生物胺是一种对神经递质和激素起关键作用的内源性分子集合, 包括 DA、5-HT、肾上腺素等经典生物胺, 还有一些生物胺在中枢神经系统中含量很少, 因此被称为微量胺或 TA。TA 在黑质纹状体和中脑边缘多巴胺能通路表达增强。TAAR1 已被证明是大脑中调节 TA 的重要因子, 并已经开始作为靶点治疗神经精神疾病如帕金森病、注意力缺陷障碍等^[4]。

TAAR1 是一种 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR), 在大脑和周围组织中表达, 对称痕量的一类内源性化合物产生反应胺(包括 β -苯乙胺、酪胺、色氨)。TAAR1 有丰富的药理学, 能够被诸如 DA 能、肾上腺能、血清素能配体等不同种类的化合物激活^[5]。TAAR1 在脑内分布广泛, 特别是在边缘和单胺能区域。因为 TAAR1 分布在细

作者介绍: 孙治前, Email: sunxiaoqian99@163.com,

研究方向: 小儿精神神经疾病防治研究。

通信作者: 史正刚, Email: szg@gszy.edu.cn。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81960886)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200717.1314.012.html>

(2020-07-20)

胞内,所以其亚细胞分布尚不明确。有报道称 TAAR1 与情绪、注意力、记忆、恐惧和成瘾有关;也有证据表明 TAAR1 和其他胺能受体间存在串扰,在中枢神经系统功能调节中具有重要生理作用^[6]。

2 TAAR1 对 DA 能系统的调节作用

2.1 TAAR1 对 DA 能神经元活动的调节

最近,有证据表明 TAAR1 是重要的 DA 能系统调节剂,其在运动、情绪控制和认知等生理过程中发挥重要作用。TAAR1 通过升高细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平来传递信号^[7]。TAAR1 信号也可能作为 DA 及其代谢物的传感器,通过 TAAR1/G13 信号降低多巴胺转运体的水平从而调控游离于胞质内的 DA^[8]。也有报道称 TAAR1 信号的转导主要是通过激活 G/腺苷酸环化酶途径介导的^[9]。

TAAR1 对中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA) DA 神经元终末的刺激减少,增加了 VTA DA 神经元的放电频率,导致中脑边缘 DA 过度活动^[10]。电生理记录显示,TAAR1 基因敲除小鼠(knockout mouse, KO 小鼠)VTA 多巴胺能神经元自发电率升高,内源性 TAAR1 激动剂 p-tyramine 特异性地降低了神经元的峰频率,但在 TAAR1-KO 小鼠中无此作用,这与 TAAR1 在腹侧被盖区的显著表达一致,显示 TAAR1 是多巴胺能神经传递的调节者^[11]。

2.2 TAAR1 通过 DA 相关受体调节 DA

作为 GPCR,TAAR1 通过多种机制对 DA 能系统进行调节。有实验称,在利用 TAAR1-KO 小鼠的纹状体中发现 D2 受体(dopamine D2 receptor, DRD2)在 mRNA 和蛋白水平皆有表达;并且 DRD2 相关的 G 蛋白依赖性 AKT/GSK3 信号通路被选择性激活,AKT 和 GSK3 β 磷酸化水平降低。另有研究发现,在 TAAR1-KO 小鼠中,DRD2 激动剂奎吡罗诱导的运动激活增加,表明 TAAR1-KO 小鼠纹状体突触后 DRD2 具有明显的超敏性,提示 TAAR1 和 DRD2 在突触后结构水平上的密切相互作用具有重要的功能后果^[12]。

通过电生理和神经化学研究评估遗传和药物干预对 TAAR1 的影响表明,TAAR1 通过与 DRD2 的相互作用,负性调节多巴胺能系统和多巴胺相关行为^[13]。有研究通过分析内源性激动剂激活 TAAR1 调节 DA 传递的抗精神病药样行为,针对精神分裂或双向情感障碍患者出现的 GSK3 β 增加显示,激活的 TAAR1 和 DRD2 相互作用导致 GSK3 β 信号减少^[14]。此外,在 TAAR1-KO 小鼠中,成对脉冲后 DA 释放的短期可塑性降低,表明 D2 自身受体的自身抑制较少,也显示出 TAAR1 和 DRD2 调节之间存在密切的相互作用^[15]。也有学者推断 TAAR1 活性抑制单胺转运体的摄取和促进单胺转运体的外排,而单胺自身受体则起相反的作用^[16]。TAAR1 与 DRD2 及 DA 转运体的关系还需要深入的探索和研究。

2.3 TAAR1 通过酪氨酸限速酶调节 DA 活动

酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)是儿茶酚胺类

神经递质生物合成的第一个酶也是限速酶,在多巴胺的合成中发挥重要作用^[17]。在大脑中主要由安能神经吸收酪氨酸进入突触前膜,经 TH 脱羟基最终合成多巴,再由突触前膜多巴脱羧酶脱羧基形成多巴胺^[18]。有研究称,TAAR1 通过 CaMK II 和 PKA、TAM 参与细胞内级联反应,促进背侧纹状体 TH 的磷酸化和功能活性,从而支持对 DA 传递的调节作用^[19]。

2.4 TA 及 TAAR 与精神障碍性疾病

有研究称,虽然 TA 的功能没有被完全发现,但已注意到 TA 水平可在多种人类疾病中改变,包括精神分裂症、帕金森病、注意缺陷多动障碍和苯丙酮尿症等^[20]。报道显示,利用高浓度 TA 之一的 2-苯基乙胺(phenylethylamine, PE)可成功诱导小鼠癫痫发作,并且可能通过 TAAR 诱导类安非他明样精神分裂症症状^[21]。TA 和 TAAR 对精神障碍性疾病的作用机制还有相当一部分不明确,有待进一步研究。

3 抽动秽语综合征

抽动秽语综合征(Gilles de la Tourette syndrome, TS)是一种慢性、波动性、多发性肌肉不自主的快速抽搐,或伴有不自主发声和语言障碍为主要特征的神经精神障碍性疾病^[22]。TS 的病因、病机尚不明确,单胺类神经递质失衡和 DA 能系统功能失常是众多假说之一^[23]。

DA 能系统在神经调节中起重要作用,例如运动控制、动机、奖赏、认知功能和生殖行为,多巴胺作为单胺类神经递质,在中枢神经系统和周围神经系统中合成,在与 G 蛋白偶联受体结合后发挥作用。DA 受体在体内广泛表达,并在周围和中枢神经系统中起作用,DA 能信号通路对维持生理过程至关重要^[24]。

有研究提出,DRD2 高甲基化影响 DA 神经元的紧张性活动,并连续引起 DA 调节的纹状体信号改变,且在 TS 中发现 DAT 甲基化与抽搐严重程度存在负相关。DAT 结合增加同时表明纹状体中存在 DA 神经支配,过度活跃的 DAT 系统反过来可能会导致较低的超协调 DA 水平,DAT 调节 DA 释放功能的效能随着触发频率的增加而降低,由此提出 DA 能基因甲基化水平的短期改变,导致纹状体和丘脑-皮层输出通路的张力/相位 DA 能信号的动态变化,从而证明导致 TS 病机之一的 DA 能假说^[25]。

4 讨论

DA 能系统的功能失常在 TS 发病机制的众多假说中占主导地位,西医的相关治疗用药多是 DA 受体阻滞剂^[26]。作为 TAAR1 与内源性 TA 结合的唯一人类受体,大多数研究集中在 TAAR1 调节多巴胺传递中的作用。这些研究表明,TAAR1 是多巴胺传递的负调节剂,使 TAAR1 成为由多巴胺功能障碍(如精神分裂症)引起的神经精神疾病的新靶标^[27]。TAAR1

对 DA 产生的影响作用还需要进一步挖掘,这为 TS 的发病机制和治疗提供新的方向和药物作用靶点。

参 考 文 献

- [1] Burchett SA, Hicks TP. The mysterious trace amines; protean neuromodulators of synaptic transmission in mammalian brain[J]. *Prog Neurobiol*, 2006, 79(5/6): 223–246.
- [2] Ledonne A, Berretta N, Davoli A, et al. Electrophysiological effects of trace amines on mesencephalic dopaminergic neurons[J]. *Front Syst Neurosci*, 2011, 5: 56.
- [3] Jankovic J. Tourette's syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(16): 1184–1192.
- [4] Pei Y, Asif-Malik A, Canales JJ. Trace amines and the trace amine-associated receptor 1: pharmacology, neurochemistry, and clinical implications[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 148.
- [5] Cichero E, Espinoza S, Franchini S, et al. Further insights into the pharmacology of the human trace amine-associated receptors; discovery of novel ligands for TAAR1 by a virtual screening approach[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2014, 84(6): 712–720.
- [6] Rutigliano G, Accorroni A, Zucchi R. The case for TAAR1 as a modulator of central nervous system function[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 987.
- [7] Espinoza S, Leo D, Sotnikova TD. Biochemical and functional characterization of the trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) agonist RO5263397[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 645.
- [8] Underhill SM, Hullihen PD, Chen JS, et al. Amphetamines signal through intracellular TAAR1 receptors coupled to $G\alpha_{13}$ and $G\alpha_s$ in discrete subcellular domains[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(4): 1028–1223.
- [9] Bräunig J, Dinter J, Höfig CS. The trace amine-associated receptor 1 agonist 3-iodothyronamine induces biased signaling at the serotonin 1b receptor[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 12(9): 222.
- [10] Ikemoto K. Localization and functions of the D-neuron; significance in pathogenesis of schizophrenia[J]. *Jpn J Psychopharmacol*, 2013, 33(4): 141–147.
- [11] Lindemann L, Meyer CA, Jeanneau K, et al. Trace amine-associated receptor 1 modulates dopaminergic activity[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 324(3): 948–956.
- [12] Espinoza S, Ghisi V, Emanuele M, et al. Postsynaptic D2 dopamine receptor supersensitivity in the striatum of mice lacking TAAR1[J]. *Neuropharmacology*, 2015, 93: 308–313.
- [13] Liu JF, Li JX. TAAR1 in addiction; looking beyond the tip of the iceberg[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 279.
- [14] Harmeier A, Obermueller S, Meyer CA, et al. Trace amine-associated receptor 1 activation silences GSK3 β signaling of TAAR1 and D2R heteromers[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(11): 2049–2061.
- [15] Leo D, Mus L, Espinoza S, et al. Taar1-mediated modulation of presynaptic dopaminergic neurotransmission; role of D2 dopamine autoreceptors[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 81: 283–291.
- [16] Xie ZH, 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]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 325(2): 629–640.
- [17] 贾艺舒, 金文杰, 宋巧娟, 等. 酪氨酸羟化酶与神经性疾病[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2016, 25(1): 84–90, 95.
- [18] Jia YS, Jin WJ, Song QJ, et al. Tyrosine hydroxylase and neurological diseases[J]. *Chin J Histochem Cytochem*, 2016, 25(1): 84–90, 95.
- [19] 周荣易, 孙继超, 尤月, 等. 安神定志灵对大鼠脑内突触体多巴胺合成、转运相关因子表达的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(1): 169–173, 226.
- [20] Zhou RY, Sun JC, You Y, et al. Research on influence of Anshen Dingzhi Ling on rats synaptosome dopamine syntheses and transport related factor expression[J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2018, 45(1): 169–173, 226.
- [21] Zhang XQ, Mantas I, Alvarsson A, et al. Striatal tyrosine hydroxylase is stimulated via TAAR1 by 3-iodothyronamine, but not by tyramine or β -phenylethylamine[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 166.
- [22] Sotnikova TD, Caron MG, Gainetdinov RR. Trace amine-associated receptors as emerging therapeutic targets[J]. *Mol Pharmacol*, 2009, 76(2): 229–235.
- [23] Berry MD. The potential of trace amines and their receptors for treating neurological and psychiatric diseases[J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2007, 2(1): 3–19.
- [24] 汪受传, 虞坚尔. 中医儿科学[M]. 3版. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- [25] Wang SC, Yu JR. Pediatrics of Chinese medicine[M]. 3rd Ed. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine Co., Ltd., 2012.
- [26] 高汉媛, 史正刚. 多发性抽动症发病机制探讨[J]. *卫生职业教育*, 2016, 34(9): 157–159.
- [27] Gao HY, Shi ZG. The pathogenesis of Tourette syndrome[J]. *Heal Vocat Educ*, 2016, 34(9): 157–159.
- [28] Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, et al. Dopamine; functions, signaling, and association with neurological diseases[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39(1): 31–59.
- [29] Müller-Vahl KR, Loeber G, Kotsiari A, et al. Gilles de la Tourette syndrome is associated with hypermethylation of the dopamine D2 receptor gene[J]. *J Psychiatr Res*, 2017, 86: 1–8.
- [30] 方锦颖, 陈琪, 国文文, 等. 龟板对多发性抽动症模型大鼠的干预作用与对 DA 及 D2 受体的影响[J]. *环球中医药*, 2016, 9(7): 781–784.
- [31] Fang JY, Chen Q, Guo WW, et al. Intervention effect of Plastrum Testudinis on rat model of TS and DA and D2 receptor[J]. *Glob Tradit Chin Med*, 2016, 9(7): 781–784.
- [32] Lam VM, Espinoza S, Gerasimov AS, et al. *In-vivo* pharmacology of trace-amine associated receptor 1[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 763(Pt B): 136–142.

(责任编辑: 唐秋姗)