

G 蛋白偶联受体及其靶向药物研究^Δ

苟佳佳^{1*},李靖柯^{2#},李 硕³(1.重庆第二师范学院医务科,重庆 400067;2.重庆医药高等专科学校药学院/重庆市药物制剂工程研究中心,重庆 401331;3.重庆理工大学化学化工学院,重庆 402260)

中图分类号 R962 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)19-2728-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.19.30

摘要 目的:为进一步研究和开发新型靶向G蛋白偶联受体(GPCR)药物提供参考。方法:以“G蛋白偶联受体”“靶向GPCR药物”“G protein-coupled receptors”“GPCR drugs”等为关键词,组合查询2005年1月—2018年1月在中国知网、维普网、PubMed、Elsevier、Ebsco等数据库中的相关文献,对已上市和进入临床试验期的靶向GPCR药物、靶向GPCR药物治疗疾病领域、靶向GPCR新药发展趋势等方面进行论述。结果与结论:共检索到相关文献8 498篇,其中有效文献40篇。截至2017年7月,美国FDA批准上市的靶向GPCR药物有475种,另有321种靶向GPCR药物进入临床试验期,其中还包含生物制剂、变构调节剂等新制剂。GPCR药物的靶点呈现出已有GPCR靶点日趋饱和、新型GPCR受体备受关注、孤儿受体进入临床试验等特征。GPCR已成为多种疾病的重要药物靶标,涉及中枢神经系统疾病、心血管系统疾病、糖尿病、肿瘤等疾病领域。但是目前仍存在大量GPCR的结构需要解析、新型靶标的生物学功能及疾病关联性需要验证、GPCR新制剂上市较少等问题。新型GPCR靶点和基于GPCR晶体结构的解析、靶向GPCR的生物制剂、靶向GPCR的变构调节剂等靶向GPCR新药还有待深入研究和开发。

关键词 G蛋白偶联受体;G蛋白偶联受体靶点;靶向药物

G蛋白偶联受体(GPCR)是一类具有7个跨膜螺旋的跨膜蛋白受体,且其肽链的C端和连接第5个和第6个跨膜螺旋的胞内环上都有鸟苷酸结合蛋白(G蛋白)的结合位点^[1]。GPCR可识别细胞外的各类信号分子并与其结合后发生结构改变,激活细胞内的一系列信号通路,最终引起细胞状态的改变,已知的与GPCR结合的配体包括糖类、脂质、多肽或蛋白质^[2]。GPCR家族现已发现有800多个成员,其中400多个是嗅觉受体(不包括在本文的分析范围内),另外约400种GPCR被称之为非嗅觉受体,广泛参与机体内众多的生理和病理过程^[3-4]。

近年来,随着受体药理学、结构生物学和生物技术创新的快速发展,靶向GPCR新药的开发与利用也得到迅速发展^[5],如以往的靶向GPCR药物的开发没有高分辨率结构信息,新药开发难度大,但是伴随着受体晶体结构测定的突破,目前已测定出200余种GPCR的晶体结构,为基于结构的药物发现和设计提供了大量的模板^[6]。此外,在非嗅觉性GPCR中的多肽或蛋白质受体可以作为生物制剂的潜在靶标,也为建立新的GPCR靶标带来了机遇。笔者以“G蛋白偶联受体”“靶向GPCR药物”“G protein-coupled receptors”“GPCR drugs”等为关键词,组合查询2005年1月—2018年1月在中国知网、维普网、PubMed、Elsevier、Ebsco等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献8 498篇,其中有效文献40篇。现对已上市和进入临床试验期的靶向GPCR药物、靶向GPCR药物治疗疾病领域、靶向GPCR新药发展趋势等方面进行论述,以期为进一步研究和开发新型GP-

CR药物提供参考。

1 已获美国FDA批准上市的靶向GPCR药物及临床在研的靶向GPCR药物概况

据美国FDA药物数据库的数据显示^[7],截至2017年7月,美国FDA批准上市的靶向GPCR药物总计有475种,占美国FDA批准的所有药物总量的84%左右,其中2012年以来美国FDA批准的靶向GPCR新药有69种,主要的靶向GPCR新药见表1。

据美国临床试验数据库(<https://clinicaltrials.gov>)数据显示^[8],目前还有321种靶向GPCR药物正处于临床试验阶段,占已批准药物总数的68%,其中约60种的药物靶点是作用于新型的GPCR靶点,2015—2017年部分处于临床试验阶段的靶向GPCR新药及其作用靶点见表2。

由表1和表2数据可知,靶向GPCR药物涉及多种疾病,其发展十分迅速。

为了研究已确定的药物靶点和目前正在研究中的药物靶点的种类和分布,笔者根据文献[6-11]对上市药物的GPCR靶点及针对当前临床试验药物设计新的GPCR靶点进行统计(如图1所示),结果显示,在398个非嗅觉GPCR中,其中上市药物的GPCR靶点有108个(占比27%),另有66个(占比17%)是当前临床试验药物作用的新型GPCR靶点,还有224个(占比56%)的受体因子是尚未开发成为药物的GPCR靶点,这说明还有大量的GPCR靶点可待开发。进一步将已上市GPCR药物的靶标受体(已开发的GPCR靶点分布图)和已进入II期或III期临床试验阶段但尚未批准的GPCR药物的靶标受体(新型GPCR靶点分布图)进行分类统计,发现GPCR药物的靶点呈现出以下特征。

1.1 已有GPCR靶点日趋饱和

已获得FDA批准上市的475种靶向GPCR药物作用于总计108个GPCR靶点(这个数据只占非嗅觉GPCR的27%)^[7],说明在目前已经确认的GPCR药物靶

^Δ 基金项目:重庆市科学技术委员会基础与前沿研究计划项目(No.cstc2016jcyjA0508)

* 主管药师。研究方向:药学。电话:023-62667606。E-mail: goujiajia@163.com

通信作者:讲师,硕士。研究方向:新药设计与研发。电话:023-61969198。E-mail:lijingke19870519@163.com

表1 2014—2017年美国FDA批准上市的主要靶向GPCR药物

英文名称	中文名称	商品名称	适应证	作用靶点	上市年份
Droxidopa	屈昔多巴	Northera	神经源性体位性低血压	肾上腺素能受体(ADRB1-3, ADA2A/B/C, ADA1A/B/D)	2014
Albiglutide	阿必鲁泰	Tanzeum	2型糖尿病	胰高血糖素样肽1受体(GLP-1)	2014
Dulaglutide	度拉糖肽	Trulicity	2型糖尿病	GLP-1	2014
Hydrocodone bitartrate	重酒石酸氢可酮	Hycodan	阿片类镇痛药	阿片受体(OPRD, OPRM)	2014
Naloxegol	纳洛醇醚	Movantik	阿片类药物引起的便秘	OPRM	2014
Netupitant	奈妥吡坦	Akynzeo	恶心、呕吐	神经激肽1受体(NK-1R)	2014
Olopatrolol	奥达特罗	Striverdi respimat	慢性阻塞性肺疾病	β_2 肾上腺素受体	2014
Suvorexant	苏沃雷生	Belsomra	失眠症	食欲肽受体(OX1R, OX2R)	2014
Tasimelteon	他司美琼	Hetioz	非24 h睡眠周期障碍	褪黑素受体(MTR-1A, MTR-1B)	2014
Vorapaxar sulfate	硫酸沃拉帕沙	Zontivity	心肌梗死	蛋白酶激活受体(PAR-1)	2014
Aripiprazole lauroxil	月桂酰阿立哌唑	Aristada	精神分裂症	5-羟色胺受体(5-HT1A, 5-HT2A)和多巴胺受体(DRD2)	2015
Brexipiprazole	依匹哌派	Rexulti	精神分裂症和重度抑郁症	5-HT2A, 5-HT1A, DRD2, 5-HT7R	2015
Cangrelor	坎格瑞洛	Kengreal	进行经皮冠状动脉介入治疗	血小板P2Y12受体	2015
Cariprazine	卡利拉嗪	Vraylar	精神分裂症和双相I型障碍	DRD2, DRD3	2015
Eluxadoline	艾沙度林	Viberzi	腹泻型肠易激综合征	阿片受体(OPRM, OPRD)	2015
Flibanserin	氟班色林	Addyi	性欲减退障碍	5-HT2A, 5-HT1A	2015
Parathyroid hormone	甲状旁腺激素	Natpara	甲状旁腺功能减退症	组胺H1受体和组胺H2受体	2015
Rolapitant	罗拉匹坦	Vrubi	恶心、呕吐	NK-1R	2015
Selexipag	塞乐西帕	Uptрави	肺动脉高压	前列环素受体(PI2R)	2015
Sonidegib	索尼吉布	Odomzo	基底细胞癌	SMO 蛋白质受体	2015
Lixisenatide	利西拉肽	Adlyxin	2型糖尿病	GLP-1	2016
Pimavanserin	匹莫范色林	Nuplazid	帕金森综合征	5-HT2A	2016
Abaloparatide	阿巴帕肽	Tymlos	骨质疏松症	PTHr1	2017
Etelcalcetide	维拉卡肽	Parsabiv	甲状旁腺功能亢进症	钙感受受体(CaSR)	2017
Naldemedine	暂无	Symproic	阿片类药物引起的便秘	OPRM	2017

表2 2015—2017年部分处于临床试验阶段的靶向GPCR新药及其作用靶点

受体家族	作用靶点*	药物名称或代号	适应证	临床试验阶段	年份
血管紧张素	AGTR2	LJPC-501	儿茶酚胺抗性低血压	III期	2017
多肽	APJ	Apelin	心血管疾病和胰岛素敏感性	I期	2016
胆汁酸	GPBAR	INT-767	肝纤维症	III期	2016
降钙素	CALCRL	Erenumab, Ubrocepant	偏头痛	III期	2017
				III期	2016
趋化素	CML1	RX-10045	干眼病	II期	2015
趋化因子	CCR2, CCR4, CXCR1	Cenicriviroc, Mogamulizumab, Rispatriptan	获得性免疫缺陷综合征、肿瘤和1型糖尿病	III期	2016
				III期	2017
				I期	2016
孤儿受体A	GPR84, GPR35, MAS, LGR5	GLPG1205, PA101B, TXA127(Angiotensin 1-7), BNC101	溃疡性结肠炎、肠易激综合征、自身免疫性疾病、多发性骨髓瘤、直肠癌	II期	2017
				II期	2017
				I期	2017
补体肽	C5AR1	CCX168	自身免疫性疾病	III期	2016
游离脂肪酸	FFAR2	GLPG0974	中性粒细胞炎症和溃疡性结肠炎	II期	2015
GPR18/55/119	GPR55	VSN16R, Cannabidiol (GWP42003), Cannabidiol (GWP42006)	多发性硬化症和癫痫引发的痉挛	II期	2015
				III期	2017
				II期	2017
生长素	GHSR	Unacylated ghrelin (AZP-531), Anamorelin, Macimorelin, Ulimorelin	食欲不振、糖尿病、恶性肿瘤、胃轻瘫以及消化系统疾病	II期	2015
				III期	2017
溶血磷脂酸	LPAR1	AM-152	肺纤维化	II期	2017
黑皮素素	MC1R, MC3R, MC4R	Bremelanotide, RM-493, Afamelanotide	性功能障碍、肥胖、皮肤病	III期	2017
				III期	2017
胃动素	MTLR	Camicinal	胃轻瘫	III期	2016
前列腺素	PD2R2(GPR44)	Fevipirant, Setipiprant	哮喘与过敏性鼻炎	III期	2016
				III期	2017
速激肽	NK3R	MLE-4901, AZD4901	多囊卵巢综合征	II期	2016
				II期	2016
血管活性肽和垂体腺苷酸环化酶激活肽	VIPR1, VIPR2	Vasomera(PB1046), Vasoactive intestinal peptide	性功能障碍与高血压	II期	2017
				II期	2017

注：“*”列表使用UniProt(<http://uniprot.org/>)中的蛋白质名称,关于受体命名的细节请参考IUPHAR/BPS药理学指南的信息

点中,每个靶点平均被约10.3个不同的药物靶向,这代表着已有GPCR靶点空间已经接近饱和。但是尚有

56%非嗅觉GPCR未开发,因此开发新药还需要发现新的具有成药特性的受体,特别是对于一些尚具有很大医

疗需求空间而且靶点缺乏的疾病(如阿尔茨海默病)来说,发现新靶点尤为重要。

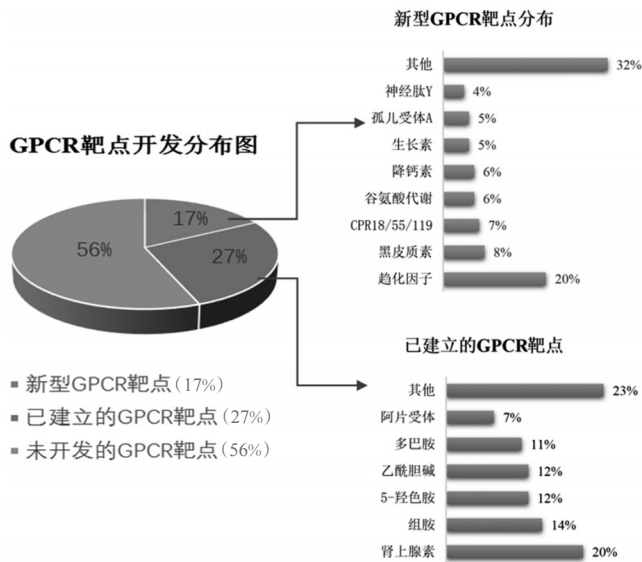


图1 GPCR靶点开发分类统计图

1.2 新型GPCR备受关注

目前在处于II期或III期临床试验阶段的GPCR药物的靶点中,有66个为新型GPCR靶点(即尚未有相关靶向药物上市的靶点)^[9]。在这66个新型靶点中,有37种GPCR为多肽或蛋白质,其中包括与2型糖尿病有关的GLP-1受体、与偏头痛有关的降钙素基因相关肽(CGRP)受体等;另有22种GPCR为趋化因子,与癌症、哮喘、类风湿性关节炎和艾滋病等疾病相关,这些新的靶点广泛分布在不同类别的GPCR家族中。因此,多肽、蛋白质和趋化因子GPCR等新靶点的开发具有巨大潜力。

1.3 孤儿受体进入临床试验阶段

值得关注的是,有几项临床试验的GPCR靶点是孤儿受体(Orphan receptor)。孤儿受体是指一些与其他已确认的受体结构上明显相似,但其内源配体还未发现的受体。这些GPCR可作为糖尿病、胃肠道疾病和炎症等一系列疾病药物开发的新靶点,如与糖尿病相关的GPR119^[12]、胃肠疾病相关的GPR35、可作为抗痉挛药物靶标的GPR55^[13]以及溃疡性结肠炎相关的GPR84^[14]等。这表明即便对受体的内源性配体或信号通路了解有限,药物研发仍然可以进行并且进入临床试验阶段,能进入临床试验是一个重要的分水岭,因为这标志着临床前研究结果和与疾病的相关性达到了需要在人体中进一步检验的要求,孤儿受体的开发也为新药研发提供了思路。

2 靶向GPCR药物在疾病治疗领域的研究进展

目前,靶向GPCR药物在疾病治疗研究方面除了高血压、过敏性疾病、精神分裂症等传统的领域,还涉及到如阿尔茨海默病、肥胖症、2型糖尿病、肿瘤等多个新领域。

2.1 中枢神经系统疾病领域的GPCR药物

在已获批的靶向GPCR药物中,治疗中枢神经系统疾病的药物占26%^[15],而且还有约80种在研的靶向GP-

CR药物用于治疗中枢神经系统疾病^[16]。GPCR中50%以上的非嗅觉GPCR在大脑皮层中表达,GPCR功能障碍可导致多种神经和精神疾病,如多发性硬化症、阿尔茨海默病、亨廷顿症以及脆性X综合征等^[17]。因此,神经系统疾病是靶向GPCR药物的重要治疗领域。如在治疗多发性硬化症方面,已经有一种靶向GPCR的药物获得批准,即调节1型1-磷酸鞘氨醇(S1P1)受体功能的芬戈莫德^[18];另外,还有多种S1P1调节剂处于II期或III期临床试验阶段,如奥扎莫德^[19]、辛波莫德等^[20];此外,还有作用于大麻素受体和GPR55等其他GPCR靶点的药物进入II期或III期临床试验阶段^[21],这些进展预示着治疗多发性硬化症的GPCR药物在不久的将来可能问世。阿尔茨海默病是一种神经退行性疾病,现有药物较少,且疗效非常有限,对新型药物的需求巨大,特别是那些能够改变疾病进展的药物。Thathiah A等^[22]研究发现,GPCR参与了多种与阿尔茨海默病有关的神经递质系统,如谷氨酸、5-羟色胺、肾上腺素及肽类相关的在神经退行性疾病中功能衰退的信号通路,靶向这些GPCR有望阻断阿尔茨海默病的病情发展。目前在阿尔茨海默病的治疗领域中,有几个靶向GPCR药物正处于临床研究阶段,但尚未上市药物。GPCR同样是亨廷顿症的潜在靶点,该病的发病机制尚未得到完全阐释,但研究人员发现在亨廷顿症患者中有多条GPCR信号通路发生了下调,目前多巴胺D₂受体拮抗药Pridopidine已处于临床III期试验阶段^[23]。脆性X综合征是最常见的遗传性智力残疾和自闭症诱因,GPCR是针对该病最有潜力的靶点之一。Nickols HH等^[24]进行的动物模型研究发现,抑制代谢型谷氨酸5受体(mGlu5Rs)活性可以改善实验动物的神经突触功能,表明mGlu5Rs是脆性X综合征的一个重要药物靶点,相关药物正在研发中。

2.2 2型糖尿病治疗领域的GPCR药物

全世界估计有4.15亿人患有糖尿病,其中90%为2型糖尿病。GPCR家族中的GLP-1是治疗2型糖尿病的新型靶标之一,GLP-1受体激动药近年来在糖尿病治疗市场的份额越来越大。第一个用于2型糖尿病治疗的靶向GPCR的药物为GLP-1受体激动药艾塞那肽,于2005年获得FDA批准上市。目前已经获得批准上市的GLP-1受体激动药还包括利拉鲁肽、利西拉肽、阿比鲁肽和杜拉鲁肽^[25]。此外,还有约27种GLP-1受体激动药正在临床试验中,如目前正在开展III期临床试验的索马鲁肽,处于II期临床试验阶段的口服药物TTP273等^[26]。另外,在治疗2型糖尿病并发症方面(如糖尿病性周围神经病变、足溃疡等)也有多个GPCR新靶点,其中值得关注的新靶点有GPR119、FFA1受体和多巴胺D₂受体等^[27],同时还有很多靶向GPCR的多肽药物处于临床开发阶段。

2.3 肿瘤治疗领域的靶向GPCR药物

在治疗肿瘤方面,现有21种靶向GPCR的抗癌药物已经获得批准上市^[7],包括用于晚期前列腺癌的促性腺激素释放激素(GnRH)受体拮抗药地加瑞克和用于基底细胞癌的SMO受体抑制剂索尼吉布、维莫地尼等^[28]。还

有23种在研的靶向GPCR药物用于治疗癌症,其中7种靶向新靶点,这些新靶点包括WNT信号通路中的趋化因子受体和蛋白质等^[29],例如趋化因子CC族受体中的CCR2是治疗黑色素瘤的I期临床试验中的单克隆抗体Plozalizumab的作用靶点,用于治疗乳腺癌和胰腺癌的靶向WNT信号通路中的FZD7蛋白的单克隆抗体也在临床试验中。

3 新型GPCR靶点及靶向GPCR新药的发展趋势

3.1 新型GPCR靶点不断出现

根据Hauser AS等^[7]统计的2014—2016年专利申请的数据显示,新型GPCR靶点不断出现,其中趋向因子受体有100多项专利申请与之相关,其后是降钙素受体、糖蛋白激素受体等;另外,有35项专利申请是关于孤儿受体,包括GPR84、GPR1、GPR17和LGR5等。新靶点的发现为GPCR新药的研发带来了新的机遇。

3.2 GPCR晶体结构解析促进了GPCR药物研发

基于结构的药物设计一直在药物研发过程中起着重要作用,特别是靶向酶类靶点的药物。GPCR晶体结构解析困难一直限制了针对靶点结构的药物设计,不过,近年来GPCR晶体结构学研究取得重大的进展,44种不同的GPCR和205种配体-受体复合物的结构得到解析^[30-33],为基于结构的药物发现和设计提供了大量的模板,数据表明在I期或II期临床试验中很多在研GPCR药物作用靶点正是这些靶点。

3.3 靶向GPCR的生物制剂发展迅速

目前,生物制剂如单克隆抗体等也发展迅速,2014—2016年FDA批准的新药生物制剂占比达27%~33%^[34]。生物制剂主要靶向蛋白质,如细胞因子及其受体,尽管目前还没有1个靶向GPCR的单克隆抗体获得FDA批准,不过已有16种靶向GPCR的单克隆抗体进入临床试验^[35],在治疗癌症、炎症疾病和代谢类疾病等多种疾病发挥巨大潜力。如2017年7月诺华制药有限公司宣布靶向CGRP受体的单克隆抗体Erenumab^[36]在治疗偏头痛的III期临床试验中显示出很好的疗效,已经向FDA递交了新药申请。同时,还有很多靶向GPCR的多肽药物处于临床开发阶段,如布美诺肽^[37]是一种黑皮质素受体激动药,在用于改善女性功能障碍的III期临床试验中结果良好,预计该药的新药申请将在2018年递交给美国FDA。总体而言,进入临床试验研究的多肽、单克隆抗体和其他重组蛋白的数量越来越多,这种迹象表明靶向GPCR的生物制剂越来越受到欢迎。

3.4 靶向GPCR的变构调节剂

变构调节剂(Allosteric modulators)是一种创新调控机制,可以远程调控生理配体与受体结合引发的受体活性,近年来备受关注。如西那卡塞^[21]就是一种钙离子感受体的正向变构调节剂,可以用于治疗甲状旁腺功能亢进,抗人类免疫缺陷病毒的马拉维若也是变构调节剂。2017年,在Allosteric数据库(ASD,网址为<http://mdl.shsmu.edu.cn/ASD>)中列出了27700多种靶向GPCR的变构调节剂,其中很多正向或负向变构调节剂已进入I期或II期临床试验阶段^[38-40]。

4 结语

伴随着结构生物学、药理学及模型研究领域的飞速发展,GPCR药物研发力量在不断壮大,其研究愈发深入。GPCR家族的成药性和在糖尿病、肥胖症、阿尔茨海默病及精神障碍等疾病方面的治疗作用仍将成为促进GPCR药物研发的主要推动力,同时靶向GPCR药物还可能在治疗癌症、炎症和代谢性疾病领域中发挥作用。然而,GPCR靶点和靶向GPCR药物的开发仍有不少亟待解决的难题。尚有56%的非嗅觉GPCR未开发,大量重要的GPCR的结构需要解析。同时,对于新型靶标需要有合适的工具化合物用来确证靶点的生物学功能及疾病关联性。此外,对目前尚未阐明的靶点信息,需要优化疾病模型及转基因体系推动该过程的进展。另外,有关GPCR受体及配体数量众多,两者之间的有效结合还需广泛开展有关GPCR的基础与应用研究间的合作以及需要资金的持续保障。综上,GPCR新靶点和靶向GPCR药物开发还将进一步加速,靶向GPCR药物还有广泛的研究价值。

参考文献

- [1] 路伟振,吴蓓丽,赵强. G蛋白偶联受体:七次跨膜结构的超级分子:2012年诺贝尔化学奖简介[J]. 自然杂志, 2012,34(6):337-343.
- [2] GACASAN SB, BAKER DL, PARRILL AL. G protein-coupled receptors: the evolution of structural insight[J]. *AIMS Biophys*, 2017, 4(3):491-527.
- [3] 朱亚,吴蓓丽. G蛋白偶联受体的结构生物学研究[J]. 生命的化学, 2014,38(5):596-603.
- [4] OPREA TI, BOLOGA CG, BRUNAK S, et al. Unexplored therapeutic opportunities in the human genome[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(5):317-332.
- [5] CHRISTOPOULOS A, CHANGEUX JP, CATTERALL WA, et al. International union of basic and clinical pharmacology. XC. multisite pharmacology: recommendations for the nomenclature of receptor allosterism and allosteric ligands[J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(4):918-947.
- [6] MILLER PD, HATTERSLEY G, RIIS BJ, et al. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 316(7):722-733.
- [7] HAUSER AS, ATTWOOD MM, RASK-ANDERSEN M, et al. Trends in GPCR drug discovery: new agents, targets and indications[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(12):829-842.
- [8] SANTOS R, URSU O, GAULTON A, et al. A comprehensive map of molecular drug targets[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(1):19-34.
- [9] RASK-ANDERSEN M, MASURAM S, SCHIÖTH HB. The druggable genome: evaluation of drug targets in clinical trials suggests major shifts in molecular class and indication[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2014, 54(1):9-26.
- [10] OVERINGTON JP, AL-LAZIKANI B, HOPKINS AL. How many drug targets are there?[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(12):993-996.

- [11] RASK-ANDERSEN M, AIMÉN MS, SCHIÖTH HB. Trends in the exploitation of novel drug targets[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(8):579-590.
- [12] RITTER K, BUNING C, HALLAND N, et al. G protein-coupled receptor 119 (GPR119) agonists for the treatment of diabetes: recent progress and prevailing challenges [J]. *J Med Chem*, 2016, 59(8):3579-3592.
- [13] SHORE DM, REGGIO PH. The therapeutic potential of orphan GPCRs, GPR35 and GPR55[J]. *Front Pharmacol*, 2015.DOI:10.3388/fphar.2015.00069.
- [14] MAHMUD ZA, JENKINS L, ULVEN T, et al. Three classes of ligands each bind to distinct sites on the orphan G protein-coupled receptor GPR84[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):17953.
- [15] KOSCIELNY G, AN P, CARVALHO-SILVA D, et al. Open targets: a platform for therapeutic target identification and validation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(1):985-994.
- [16] KOMATSU H. Novel therapeutic GPCRs for psychiatric disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(6):14109-14121.
- [17] VEENSTRA-VANDERWEELE J, COOK EH, KING BH, et al. Arbaclofen in children and adolescents with autism spectrum disorder: a randomized, controlled, phase 2 trial [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(7):1390-1398.
- [18] BRINKMANN V, BILLICH A, BAUMRUKER T, et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(11):883-897.
- [19] TRAN JQ, HARTUNG JP, PEACH RJ, et al. Results from the first-in-human study with ozanimod, a novel, selective sphingosine-1-phosphate receptor modulator[J]. *J Clin Pharmacol*, 2017, 57(8):988-996.
- [20] GENTILE A, MUSELLA A, BULLITTA S, et al. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1):207.
- [21] ZENTL UK, ROMMER P, HIPPEL P, et al. Evidence for the efficacy and effectiveness of THC-CBD oromucosal spray in symptom management of patients with spasticity due to multiple sclerosis[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016, 9(1):9-30.
- [22] THATHIAH A, DE STROOPER B. The role of G protein-coupled receptors in the pathology of Alzheimer's disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(2):73-87.
- [23] SHANNON KM. Pridopidine for the treatment of Huntington's disease[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2016, 25(4):485-492.
- [24] NICKOLS HH, CONN PJ. Development of allosteric modulators of GPCRs for treatment of CNS disorders[J]. *Neurobiol Dis*, 2014.DOI:10.1016/j.nbd.2013.09.013.
- [25] 骆海燕, 谭婉珑, 张亚楠, 等. 胰高血糖素样肽 1 及其类似物治疗 2 型糖尿病的研究进展[J]. *中国药房*, 2017, 28(23):3290-3294.
- [26] OH DY, OLEFSKY JM. G protein-coupled receptors as targets for anti-diabetic therapeutics[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(3):161-172.
- [27] LOPEZ VICCHI F, LUQUE GM, BRIE B, et al. Dopaminergic drugs in type 2 diabetes and glucose homeostasis [J]. *Pharmacol Res*, 2016.DOI:10.1016/j.phrs.2015.12.029.
- [28] BAR-SHAVIT R, MAOZ M, KANCHARLA A, et al. G protein-coupled receptors in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8):1320-1325.
- [29] LYNCH JR, Wang JY. G protein-coupled receptor signaling in stem cells and cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5):707-715.
- [30] JAZAYERI A, DIAS JM, MARSHALL FH. From G protein-coupled receptor structure resolution to rational drug design[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(32):19489-19495.
- [31] COOKE RM, BROWN AJ, MARSHALL FH, et al. Structures of G protein-coupled receptors reveal new opportunities for drug discovery[J]. *Drug Discov Today*, 2015, 20(11):1355-1364.
- [32] TAN Q, ZHU Y, Li J, et al. Structure of the CCR5 chemokine receptor-HIV entry inhibitor maraviroc complex[J]. *Science*, 2013, 341(6152):1387-1390.
- [33] HUA T, VEMURI K, PU M, et al. Crystal structure of the human cannabinoid receptor CB1[J]. *Cell*, 2016, 167(3):750-762.
- [34] HUTCHINGS CJ, KOGLIN M, OLSON WC, et al. Opportunities for therapeutic antibodies directed at G-protein-coupled receptors[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(9):787-810.
- [35] INSEL PA, WILDERMAN A, ZAMBON AC, et al. G protein-coupled receptor (GPCR) expression in native cells: "novel" endoGPCRs as physiologic regulators and therapeutic targets[J]. *Mol Pharmacol*, 2015, 88(1):181-187.
- [36] Novartis Pharmaceuticals Corporation. *FDA accepts biologics license application for AMG 334 (Erenumab), an important regulatory milestone for novartis*[EB/OL]. [2017-07-20].<https://www.pharma.us.novartis.com/news/media-releases/fda-accepts-biologics-license-application-amg-334-erenumab-important-regulatory>.
- [37] CLAYTON AH, ALTHOF SE, KINGSBERG S, et al. Bremelanotide for female sexual dysfunctions in premenopausal women: a randomized, placebo-controlled dose-finding trial[J]. *Womens Health (Lond)*, 2016, 12(3):325-337.
- [38] FOSTER DJ, CONN PJ. Allosteric modulation of GPCRs: new insights and potential utility for treatment of schizophrenia and other CNS disorders[J]. *Neuron*, 2017, 94(3):431-446.
- [39] WOOTTEN D, MILLER LJ, KOOLE C, et al. Allosteric and biased agonism at class B G protein-coupled receptors [J]. *Chem Rev*, 2017, 117(1):111-138.
- [40] SHEN Q, WANG G, Li S, et al. ASD v3.0: unraveling allosteric regulation with structural mechanisms and biological networks[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(1):527-535.
(收稿日期:2018-04-24 修回日期:2018-08-04)
(编辑:余庆华)