

# G蛋白偶联受体在皮肤与免疫系统中的信号偏向性与下游通路网络互作研究进展

马裕添, 岳芸芸\*, 尚靖\*

中国药科大学中药学院, 江苏 南京

收稿日期: 2026年1月24日; 录用日期: 2026年2月24日; 发布日期: 2026年3月2日

## 摘要

G蛋白偶联受体(G Protein-Coupled Receptor, GPCR)是人体内最大的受体家族,参与了广泛的生理过程,并且是许多药物的重要靶点。近年来,研究发现GPCR的配体(ligands)可以通过稳定受体的特定构象,从而选择性地激活下游的某些信号通路,这种现象被称为“信号偏向性”(biased signaling)。这一发现为设计更精准、副作用更小的药物提供了新的思路。本文综述了GPCR激活的经典机制、信号偏向性的分子基础,以及GPCR下游信号通路的核心组成部分,包括cAMP-PKA、PLC-PKC、PI3K-Akt及MAPK级联通路等,聚焦皮肤及免疫系统相关GPCR,并探讨了它们与关键转录因子的调控网络。同时,系统介绍偏向性定量分析方法及不同细胞背景对偏向性评估的影响。文章重点阐述了GPCR偏向性信号产生的机制,包括配体本身带来的偏向、受体自身构象的偏向以及细胞内系统的差异带来的偏向。同时,介绍了近年来结构生物学研究在揭示偏向信号分子机制方面取得的新进展。此外,本文还讨论了GPCR信号通路之间的交叉互作,例如GPCR介导的mTORC2-Akt通路和TGF- $\beta$ 受体通路的整合,以及这些交叉信号在疾病研究和药物开发中的重要意义。最后,对GPCR信号偏向性领域未来的发展方向和面临的挑战进行了展望。

## 关键词

G蛋白偶联受体, 信号转导偏向性, 下游通路, 交互作用

# Research Progress on Biased Signaling of G Protein-Coupled Receptors and Their Downstream Pathway Network Interactions in the Skin and Immune System

Yutian Ma, Yunyun Yue\*, Jing Shang\*

School of Traditional Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

\*通讯作者。

文章引用: 马裕添, 岳芸芸, 尚靖. G 蛋白偶联受体在皮肤与免疫系统中的信号偏向性与下游通路网络互作研究进展[J]. 药物资讯, 2026, 15(2): 74-83. DOI: 10.12677/pi.2026.152010

Received: January 24, 2026; accepted: February 24, 2026; published: March 2, 2026

## Abstract

G Protein-Coupled Receptors (GPCRs) represent the largest receptor family in the human body, participate in a wide range of physiological processes, and serve as important targets for many therapeutic drugs. In recent years, studies have shown that GPCR ligands can selectively activate specific downstream signaling pathways by stabilizing distinct receptor conformations, a phenomenon known as biased signaling. This discovery has provided new strategies for the development of more precise drugs with reduced adverse effects. This review summarizes the classical mechanisms of GPCR activation, the molecular basis of biased signaling, and the core components of GPCR downstream signaling pathways, including the cAMP-PKA, PLC-PKC, PI3K-Akt, and MAPK cascades. Particular attention is given to GPCRs related to the skin and immune systems, and their regulatory networks with key transcription factors are discussed. In addition, quantitative methods for assessing signaling bias are systematically introduced, along with the influence of different cellular contexts on bias evaluation. The mechanisms underlying GPCR biased signaling are highlighted, including ligand-induced bias, receptor conformational bias, and system-dependent bias arising from intracellular signaling differences. Recent advances in structural biology that have contributed to elucidating the molecular mechanisms of biased signaling are also reviewed. Furthermore, cross-talk among GPCR signaling pathways is discussed, such as the integration of GPCR-mediated mTORC2-Akt signaling with TGF- $\beta$  receptor pathways, as well as the significance of these interactions in disease research and drug development. Finally, future directions and challenges in the field of GPCR biased signaling are discussed.

## Keywords

G Protein-Coupled Receptor, Biased Signaling, Downstream Pathways, Cross-Talk

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

G 蛋白偶联受体(G Protein-Coupled Receptor, GPCR)是一类具有七次跨膜螺旋结构的细胞表面受体。它们在调控人体多种生理功能方面起着至关重要的作用, 这些功能涵盖了从视觉、嗅觉到神经内分泌和免疫反应等各个方面[1][2]。传统的观点认为, 当胞外配体与 GPCR 结合后, 受体通过激活胞内异源三聚体 G 蛋白来进行信号传递。这个过程涉及 G 蛋白的  $\alpha$  亚基释放 GDP 并结合 GTP, 从而起到鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)的作用, 启动下游的信号转导[3][4]。被激活的  $G\alpha$ -GTP 以及游离的  $G\beta\gamma$  复合物会分别与不同的效应器蛋白结合, 进而引发细胞内第二信使的生成, 例如 cAMP、IP<sub>3</sub>/DAG 和 Ca<sup>2+</sup>等, 最终调控蛋白激酶和离子通道等下游信号通路。

此外, GPCR 在被磷酸化后, 可以招募  $\beta$ -阻遏蛋白( $\beta$ -arrestin)。  $\beta$ -arrestin 不仅能让受体脱敏并介导其内吞, 还能通过自身构建信号复合物, 例如与 ERK1/2、JNK 等 MAPK 相互作用[5]-[8], 激活不依赖 G 蛋白的信号通路。

近年来, 大量研究发现, GPCR 的配体在结合同一受体后, 可能并不总是激活单一下游途径, 而是可

以有选择性地激活某些信号通路。这种现象被称为“功能选择性”(functional selectivity)或“信号偏向性”(biased signaling)[9][10]。这意味着,不同配体结合同一个GPCR后,可能会使稳定受体产生不同的构象,这种差异会优先触发G蛋白通路或 $\beta$ -arrestin通路,导致细胞产生不同的功能反应。

理解GPCR的信号偏向性及其底层的分子机制,对于深入探索各种复杂疾病的发病机制,设计副作用更少、疗效更好的新药物都具有非常重要的意义。本文将对GPCR的激活机制、信号偏向性的基本理论、GPCR下游信号通路的主要组成部分以及它们之间的网络交叉互作进行系统阐述,并对未来的研究方向进行展望。

## 2. GPCR 激活与经典信号转导机制

GPCR结合胞外配体后,其构象会发生变化,并将这种变化传递给胞内的异源三聚体G蛋白。结构生物学研究表明,当GPCR被激活时,其跨膜螺旋V会向内收缩,螺旋VI则会向外移动[10],这在受体的细胞质侧形成了一个有利于G蛋白结合的区域。GPCR-配体复合物激活G蛋白后, $G\alpha$ 亚基会释放GDP并结合GTP。GTP的结合导致 $G\alpha$ -GTP与 $G\beta\gamma$ 复合物分离,然后它们各自去激活不同的效应器,产生第二信使。

根据 $G\alpha$ 亚基的类型不同,GPCR可以引发多种经典的信号通路。

(1)  $G\alpha_s$ 通路:  $G\alpha_s$ 亚基会激活腺苷酸环化酶(AC),提高细胞内cAMP的水平,从而激活cAMP依赖性蛋白激酶(PKA)[11]。PKA能够磷酸化多种靶蛋白,进而调控细胞的代谢、离子通道功能以及基因表达[12][13]。

(2)  $G\alpha_i$ 通路:  $G\alpha_i$ 亚基会抑制腺苷酸环化酶(AC)的活性,降低cAMP的生成[14]。这可以抑制PKA介导的信号。此外, $G\beta\gamma$ 亚基还可以激活某些离子通道(例如 $K^+$ 通道)或PI3K信号通路,这些活动有助于调节细胞的兴奋性和生存[15][16]。

(3)  $G\alpha_q$ 通路:  $G\alpha_q$ 亚基会激活磷脂酰肌醇磷酸酶 $C\beta$ (PLC $\beta$ )[17]。PLC $\beta$ 能够将PIP<sub>2</sub>分解成IP<sub>3</sub>和二酰基甘油(DAG)。IP<sub>3</sub>会促进细胞内Ca<sup>2+</sup>的释放,而DAG则会激活蛋白激酶C(PKC)[18][19]。Ca<sup>2+</sup>和PKC作为重要的第二信使,参与调控基因转录、酶活性和细胞增殖[20][21]。

(4)  $G\alpha_{12/13}$ 通路:  $G\alpha_{12/13}$ 通路主要通过激活Rho家族的小GTP酶(如RhoA),来调节细胞骨架的重构和细胞的迁移能力。

这些由G蛋白介导的通路相互协作,构建了细胞内复杂的第二信使网络。它们通过多种蛋白激酶实现信号的放大和精细调控。

## 3. GPCR 信号偏向性: 类型、机制与结构基础

根据偏向产生的来源,我们可以将其分为几种类型[22]-[25]:

(1) 配体偏向(Ligand bias): 不同的配体结合同一个受体后,会稳定受体的不同构象,导致其优先激活某一条信号通路。

(2) 受体偏向(Receptor bias): 受体本身存在的构象差异或基因突变,可能使其更容易激活某条特定的信号通路。

(3) 系统偏向(System bias): 细胞内信号分子的表达水平或浓度差异,也可能导致最终产生的信号输出具有偏向性。

(4) 空间偏向(Spatial bias): 受体在细胞膜不同微区或细胞器的定位,也可能影响其信号偏向性。

这些偏向性的产生,根本原因在于GPCR在活化后可能存在多种构象状态。配体结合的不同模式,可能会导致受体产生“构象记忆”,从而改变其与G蛋白和 $\beta$ -arrestin的结合效率。结构生物学研究已经

表明, 信号偏向性的实质与配体结合后诱导的受体特定构象密切相关[26]-[30]。例如, 一些偏向性激动剂 (biased agonists) 通过与受体不同的结合方式, 稳定了一个有利于 G 蛋白结合而不利于  $\beta$ -arrestin 结合的构象。Kim 等人通过诱变实验表明, Tyr35 (1.39)、Trp84 (2.60)、Arg167 (ECL2) 和 Lys199 (5.42) 残基对于肽类 ([Sar1, Ile8]-AngII) 和非肽类 (坎地沙坦) 的结合均至关重要, 进而认为配体结合模式中微小的差异, 就足以导致 GPCR 激活不同的下游通路[31]。在阿片受体 (opioid receptor) 的研究中, 一个平衡的配体 (balanced ligand) 会同时激活 G 蛋白和  $\beta$ -arrestin 通路, 这可能导致严重的副作用。而 G 蛋白偏向的阿片受体激动剂, 例如 Oliceridine, 虽然能够起到镇痛作用, 但显著减少了呼吸抑制和便秘等不良反应[32]。这充分说明了信号偏向性在药物疗效和安全性方面的重要价值。

另一方面, 受体自身结构的差异也会导致偏向性。例如, 同一受体的不同突变体, 可能偏向于激活不同的效应子通路。此外, 细胞内 GRKs (GPCR 激酶)、 $\beta$ -arrestin 以及下游效应分子的表达丰度差异, 也可能形成系统偏向。这解释了为什么在体外实验观察到的偏向效应, 在不同的组织或细胞中表现可能不同。

总而言之, GPCR 偏向性信号的分子基础在于受体-配体复合物的构象多样性。理解这种多样性, 为开发具有选择性的激动剂提供了重要的结构指导。

#### 4. $\beta$ -阻遏蛋白( $\beta$ -arrestin)介导信号转导及其与 G 蛋白通路的协同及差异

$\beta$ -arrestin 蛋白 (包括  $\beta$ -arrestin1 和  $\beta$ -arrestin2) 最初被认为是终止 GPCR-G 蛋白信号的调节因子。然而,  $\beta$ -arrestin 本身也可以作为一种适配子 (scaffold protein), 介导不依赖 G 蛋白的信号通路[24]。当 GPCR 被 GRKs 磷酸化后,  $\beta$ -arrestin 会结合到受体上。这种结合不仅会阻断 G 蛋白介导的经典信号, 还会将受体募集到囊泡中, 通过内吞途径进入细胞。同时,  $\beta$ -arrestin 作为一个支架蛋白, 可以招募和激活多种下游的激酶, 比如 Src 家族激酶、MAPK (包括 ERK、JNK、p38) 以及 Rho 相关激酶 (ROCK) 等。这些激酶的激活, 能够调控细胞的迁移、存活、凋亡以及基因转录等功能[23]。

研究发现,  $\beta$ -arrestin 介导的信号通路与 G 蛋白介导的信号通路之间, 既有相互独立的反应, 也存在相互影响。在某些情况下, 两条通路会协同工作, 共同促进某个靶酶的激活。而在其他情况下, 它们可能会相互竞争, 或者产生完全不同的细胞反应。

Violin 等人指出, 配体的结构、作用剂量、受体磷酸化的模式以及下游效应分子的可用性等多种因素, 都可能决定信号从 G 蛋白依赖性向  $\beta$ -arrestin 依赖性转换[33]。因此,  $\beta$ -arrestin 信号通路是 GPCR 信号网络中一个重要的补充部分。理解它与 G 蛋白路径的相同点和不同点, 对于全面阐明 GPCR 信号的整体调控至关重要。

#### 5. GPCR 信号网络的交叉整合

GPCR 信号不仅局限于自身激活的通路, 还可以通过多种方式与其他信号网络相互作用和整合。

##### 5.1. GPCR 与 TGF- $\beta$ 通路的交叉互作

一些 GPCR 配体 (如血管紧张素 II、溶血磷脂酸 LPA、内皮素 ET-1 等) 能够通过激活  $G\alpha_q$ , 进而激活 Rho/ROCK 通路。Rho/ROCK 通路可以促进细胞骨架的收缩, 从而破坏潜在的 TGF- $\beta$  包涵复合物 (LAP)。一旦 LAP 被破坏, 就可以释放出活化的 TGF- $\beta$ , 进而激活 TGF- $\beta$  受体和 Smad 信号通路。例如, 内皮素 ET-1 可以通过其 GPCR, 促进细胞磷酸化 Smad2 末端, 从而传递 TGF- $\beta$  信号。这表明 GPCR 可以间接地“跨膜”激活 TGF- $\beta$  途径, 将 GPCR 信号与 TGF- $\beta$ /Smad 信号有机地结合起来[33]。

##### 5.2. GPCR 与 mTOR 通路的交叉互作

GPCR 可以通过 cAMP-PKA 信号来调节 mTORC1 信号。例如, 激活  $G\alpha_s$  通路的 GPCR (如肾上腺素

受体、胰高血糖素受体等)可以提高 cAMP 水平。cAMP 激活 PKA 后, PKA 可以直接磷酸化 mTORC1 的调控蛋白 Raptor (位于 S791 位点), 从而抑制 mTORC1 的活性[34]。多项研究指出, GPCR 的 cAMP 信号与 mTORC1 之间存在着密切的相互作用。在许多细胞类型中, 激活  $G\alpha_s$  通路可以抑制 mTORC1。相反, 抑制 cAMP 降解酶(PDE)或敲除 Raptor 等, 都可以显著影响 mTORC1 的输出。虽然在不同的细胞系中可能存在差异, 但总体而言, GPCR 的 cAMP 信号是 mTORC1 的一种重要负调控机制。

### 5.3. GPCR 与 RTK 通路的交叉互作

GPCR 与受体酪氨酸激酶(RTK, 如 EGFR、PDGFR 等)之间的交叉整合非常普遍。GPCR 可以通过两种主要的机制来“转激活”(transactivate) RTK。

#### 5.3.1. “三级跨膜信号”途径(TMPS)

GPCR 激活细胞膜上的金属蛋白酶(如 ADAMs), 这些酶会剪切并释放出 EGF 样配体(如 HB-EGF、TGF- $\alpha$ )。这些释放出的配体随后结合并激活 EGFR/ERBB 等 RTK, 启动其下游的 Ras-ERK 和 PI3K-Akt 等通路。

#### 5.3.2. 非配体依赖途径

GPCR 可以激活 Src 家族激酶或其他蛋白酪氨酸激酶。这些激酶可以通过产生 ROS (活性氧)来抑制 PTP (蛋白酪氨酸磷酸酶)的活性, 同时激活 Src 等激酶。Src 激酶进而可以直接磷酸化 EGFR 的细胞内结构域, 从而激活 EGFR。例如, LPA、血栓素、内皮素等 GPCR 配体, 可以在体外短时间内诱导 EGFR 和 ErbB2 的磷酸化[35]。而抑制 EGFR 激酶的活性, 则可以阻断这一转激活过程。GPCR 对 RTK 的转激活作用, 使得 GPCR 信号网络可以并行启动生长因子通路, 如 MAPK 和 PI3K/Akt, 从而增强信号的集成和效应。

## 6. 典型案例: GPCR 信号偏向在皮肤免疫中的作用

### 6.1. MRGPRX2 在免疫炎症中的信号偏向

MRGPRX2 (Mas-Related G Protein-Coupled Receptor X2)主要在肥大细胞(mast cells)和部分嗜碱性粒细胞等免疫细胞上表达。它在皮肤的瘙痒、过敏反应和炎症过程中扮演着重要角色。研究表明, 不同的配体作用于 MRGPRX2 会诱导不同的信号偏向。例如, 神经肽 P (Substance P)是一种平衡激动剂, 它既能激活 G 蛋白通路, 也能招募  $\beta$ -arrestin [35]。而抗菌肽 LL-37 则只激活 G 蛋白通路, 而不招募  $\beta$ -arrestin [36]。

这种信号偏向性的结果决定了下游反应的性质。激活  $\beta$ -arrestin 通路的配体, 可导致受体失活和内化, 并调节化学趋化(chemotaxis)和炎症反应的强度。而单独激活 G 蛋白通路的配体, 则会持续地驱动肥大细胞的去颗粒化(degranulation)和炎症介质的释放。

此外, 有研究提示 MRGPRX2 拥有一个独特且宽敞的配体结合口袋, 这使得不同的配体能够以不同的构象结合, 从而诱发不同强度和类型的信号。例如, 在慢性特应性皮炎或慢性自发性荨麻疹中, 不同的内源性和外源性配体(如 SP、LL-37 等)作用于 MRGPRX2, 可能会导致不同的临床表型。

因此, MRGPRX2 的信号偏向性决定了它在免疫和炎症中的双重作用, 它既能在平衡状态下促进适当的免疫防御, 也可能因为过度激活而导致慢性炎症。这提示, 针对 MRGPRX2 偏向性的药物干预(例如选择性阻断 G 蛋白或  $\beta$ -arrestin 通路), 可能为皮肤瘙痒和过敏反应的治疗提供新的策略。

### 6.2. GPR15 配体 GPR15L (C10orf99-GPR15L)在皮肤屏障与炎症中的信号偏向

C10orf99 (也称为 GPR15 配体 GPR15L)是一种近期发现的内源性肽, 它主要在皮肤炎症环境(如过敏

性皮炎、银屑病)中表达水平升高。Dainichi 等人的研究表明, C10orf99/GPR15L 的表达升高, 能够显著诱导角质形成细胞产生多种促炎介质, 同时抑制控制表皮屏障的蛋白质(如 filaggrin、loricrin)的表达。基因本体论分析显示, GPR15L 相关的信号通路与蛋白质翻译、MAPK 信号、线粒体功能和脂质代谢密切相关。在体外的 3D 皮肤模型中, 加入 GPR15L 后, 角质形成细胞对某些标记物的表达明显减少。在动物模型中, 通过皮下注射重组 GPR15L, 也可以引发与剂量相关的皮肤炎症。这些结果表明, C10orf99/GPR15L 作为 GPCR 信号网络中的一个关键节点, 能够偏向性地激活促炎通路(如 MAPK、NF- $\kappa$ B 等), 并抑制屏障基因的转录[37]。此外, 研究还发现 GPR15L 与 IGF1-Akt 信号通路相关(IGFL-Akt pathway)。这提示它可能通过 PI3K/Akt 通路参与调节角质形成细胞的增殖和存活。

总而言之, C10orf99/GPR15L 在皮肤炎症和屏障功能中起着双向调节作用。其偏向性信号有助于我们理解自身免疫和屏障功能缺陷相关的皮肤疾病的发病机制, 并为靶向 GPR15L 的治疗提供了理论依据。

### 6.3. 视网膜 G 蛋白偶联受体(RGR)在皮肤细胞中的表达与功能

视网膜 G 蛋白偶联受体(RGR)最初被认为仅在视网膜色素上皮细胞中作为视紫红质的光异构化酶发挥作用。然而, Gu 等人的研究首次报道了 RGR 在人的皮肤以及皮肤细胞中的表达[38]。在正常的皮肤组织中, RGR 主要定位在表皮基层和棘层细胞的细胞膜、细胞核和线粒体中。在病理条件下, 例如银屑病或其他增生性皮肤病变中, RGR 的表达水平显著上调。

功能实验表明, 在角质形成细胞中敲低 RGR 的表达, 会抑制细胞的增殖和迁移能力, 并且显著增加细胞的凋亡。这些发现表明, RGR 在皮肤角质形成细胞的增殖和存活过程中扮演着重要的角色。其信号偏向性可能通过调控细胞周期和凋亡相关的通路来实现。例如, RGR 可能通过与 ERK、AKT 等信号通路的相互作用来影响细胞的命运。

Gu 等人总结指出, RGR 在皮肤中的发现, 扩展了我们对视网膜蛋白在皮肤生理功能中作用的认识。这提示, 与光感受相关的 GPCR 也可能参与皮肤对光线和其他外界刺激响应。进一步研究 RGR 的信号通路及其偏向性, 有望揭示皮肤感光特性以及在病理状态下的新机制[38]。

## 7. GPCR 偏向性信号的药理学量化评估

信号偏向性并不仅是一个定性描述概念, 其科学比较和合理解读依赖于药理学层面的定量评估方法, 仅依据单一信号终点或效应强弱来判断偏向性, 易产生主观偏差。因此, 在 GPCR 偏向性研究中, 引入系统的定量分析方法具有重要意义。

目前, 偏向性定量评估主要基于经典受体药理学模型。其中, Black-Leff 提出的操作模型为偏向性分析提供了理论基础。该模型能够同时考虑配体的效能和亲和力, 从而用于描述配体在不同信号通路上的综合信号输出[39]。在该模型框架下, 配体在特定信号通路上的效应通常由效能参数  $\tau$  和亲和力参数  $K_A$  共同表征。通过计算  $\log(\tau/K_A)$ , 可以得到配体在某一信号通路上的综合响应指标。在实际分析中, 通常选取一个参考配体, 该配体多为内源性配体或被认为不具有明显信号偏向的激动剂。随后, 分别计算测试配体和参考配体在两条信号通路上的  $\log(\tau/K_A)$  差值, 并进一步比较两条通路之间的差异[40]。该差异值被称为偏向因子(Bias Factor), 其用于定量反映测试配体相对于参考配体对某一信号通路的偏向程度。一般认为, 偏向因子为正值表示对通路 A 的相对偏向, 为负值则表示对通路 B 的相对偏向。需要注意的是, 偏向性评估结果高度依赖具体的实验体系, 尤其受细胞背景因素的影响。首先, 受体表达密度会对偏向性判断产生显著影响。在受体高表达条件下, 信号通路容易出现放大效应, 进而导致信号输出趋于饱和, 从而掩盖不同配体之间的真实差异。相比之下, 在接近生理水平的受体表达条件下, 配体之间的偏向性差异更具有参考价值。其次, 不同信号通路本身具有不同的信号放大效率。G 蛋白介导的第二信

使通路通常具有较强的放大能力，而  $\beta$ -arrestin 相关信号更依赖于蛋白复合物的形成。这种通路特性的差异会直接影响效能参数  $\tau$  的估算结果，使不同通路之间的信号强度难以进行简单比较[41]。此外，不同细胞类型中信号分子的表达水平存在差异。细胞内 G 蛋白、 $\beta$ -arrestin、GRKs 及相关调控蛋白的比例不同，会进一步影响信号输出模式。基于上述因素，偏向因子并非配体或受体本身的固有属性，而是特定实验条件下的系统输出结果[42]。

因此，偏向性定量结果更适合用于同一实验体系内的相对比较，而不宜在不同研究或不同细胞模型之间进行直接横向对照。

## 8. GPCR 偏向性在药物开发中的应用价值与挑战

信号偏向性为 GPCR 药物的开发提供了全新的视角。通过设计偏向性激动剂，我们可以选择性地强化药物的治疗效果通路，同时减弱会引起副作用的通路。如前所述，G 蛋白偏向的阿片受体激动剂，能够在带来镇痛效果的同时，降低呼吸抑制等不良反应。同样，靶向特定  $\beta$ -arrestin 通路的激动剂，也在多种疾病的治疗中得到探索。

结构生物学领域的进展，为偏向性药物的设计提供了有力支持。通过解析 GPCR-配体-效应子三方复合物的结构，能够揭示出造成信号偏向的关键氨基酸残基和受体构象变化。这些信息可以指导基于结构的配体优化，从而设计出更具选择性的药物。

然而，将体外实验观察到的信号偏向性效应，转化为临床上的疗效，仍然面临诸多挑战。在体内复杂的环境中，受体和信号分子的表达水平、不同细胞类型的差异以及配体的药代动力学特点等，都会影响偏向效应的最终实现。已有评论指出，许多在体外表现出显著偏向性的激动剂，在动物模型或临床实验中并未显示出明显的疗效优势[43]。

此外，精确的定量和比较不同信号偏向性的方法仍在发展中，需要更可靠的体外和体内模型。尽管如此，结合结构和功能研究，设计出预测性更强的偏向性配体，仍然被认为是开发“下一代”GPCR 药物的重要方向。

## 9. 结论与展望

近年来，GPCR 信号偏向性的研究取得了迅速进展。随着 GPCR 结构和动态模拟技术的不断进步，我们对信号偏向性分子机制的理解日益深入。本文回顾了 GPCR 激活的经典机制和主要信号通路，分析了信号偏向性的不同类型(配体偏向、受体偏向、系统偏向、空间偏向)及其产生的分子基础。我们还重点讨论了  $\beta$ -arrestin 介导的非 G 蛋白通路，以及它与 G 蛋白通路之间的关系。

本文也阐明了 GPCR 信号如何与 TGF- $\beta$ 、mTOR、RTK 等通路进行交叉整合，这体现了 GPCR 信号网络的复杂性。通过介绍 MRGPRX2、C10orf99/GPR15L 和 RGR 等案例，我们强调了信号偏向性在免疫炎症、皮肤屏障调控以及光敏应答等生理和病理过程中的重要作用。

同时，未来的研究应着重于以下几个方面：

- 1) 深入探索 GPCR 配体结合后的动态构象变化：特别是研究多态性结构如何影响下游效应，以更精细地理解信号偏向的机制。
- 2) 建立更精准的体内偏向效应评价体系：弥补体外实验结果与临床应用之间的鸿沟，为药物开发提供更可靠的依据。
- 3) 结合多组学和计算模拟：揭示 GPCR 网络中不同通路的确切系统偏向特征，全面理解信号调控。
- 4) 深化案例研究：基于特定 GPCR 的偏向机制，开发新的治疗策略，为相关疾病的治疗提供新的可能。

总而言之, GPCR 信号偏向性的研究, 不仅能够拓宽对细胞信号网络的理解, 还能推动更精准高效的药物设计, 为治疗 GPCR 异常导致的疾病开辟新的途径。

## 基金项目

NK1R/5-HT1AR 蛋白相互作用在白癜风发病机制中的角色及干预研究(国家自然科学基金, H3513, 接收编号 no.82274035)。

## 参考文献

- [1] Mahoney, J.P. and Sunahara, R.K. (2016) Mechanistic Insights into GPCR-G Protein Interactions. *Current Opinion in Structural Biology*, **41**, 247-254. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2016.11.005>
- [2] Inoue, A., Raimondi, F., Kadji, F.M.N., Singh, G., Kishi, T., Uwamizu, A., *et al.* (2019) Illuminating G-Protein-Coupling Selectivity of GPCRs. *Cell*, **177**, 1933-1947.e25. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.04.044>
- [3] Farrens, D.L., Altenbach, C., Yang, K., Hubbell, W.L. and Khorana, H.G. (1996) Requirement of Rigid-Body Motion of Transmembrane Helices for Light Activation of Rhodopsin. *Science*, **274**, 768-770. <https://doi.org/10.1126/science.274.5288.768>
- [4] Rasmussen, S.G.F., DeVree, B.T., Zou, Y., Kruse, A.C., Chung, K.Y., Kobilka, T.S., *et al.* (2011) Crystal Structure of the B2 Adrenergic Receptor-Gs Protein Complex. *Nature*, **477**, 549-555. <https://doi.org/10.1038/nature10361>
- [5] Szczepek, M., Beyrière, F., Hofmann, K.P., Elgeti, M., Kazmin, R., Rose, A., *et al.* (2014) Crystal Structure of a Common GPCR-Binding Interface for G Protein and Arrestin. *Nature Communications*, **5**, Article No. 4801. <https://doi.org/10.1038/ncomms5801>
- [6] Carpenter, B., Nehmé, R., Warne, T., Leslie, A.G.W. and Tate, C.G. (2016) Structure of the Adenosine A2A Receptor Bound to an Engineered G Protein. *Nature*, **536**, 104-107. <https://doi.org/10.1038/nature18966>
- [7] Liang, Y., Khoshouei, M., Radjainia, M., Zhang, Y., Glukhova, A., Tarrasch, J., *et al.* (2017) Phase-plate Cryo-EM Structure of a Class B GPCR-g-Protein Complex. *Nature*, **546**, 118-123. <https://doi.org/10.1038/nature22327>
- [8] Zhang, Y., Sun, B., Feng, D., Hu, H., Chu, M., Qu, Q., *et al.* (2017) Cryo-EM Structure of the Activated GLP-1 Receptor in Complex with a G Protein. *Nature*, **546**, 248-253. <https://doi.org/10.1038/nature22394>
- [9] Che, T., Majumdar, S., Zaidi, S.A., Ondachi, P., McCorvy, J.D., Wang, S., *et al.* (2018) Structure of the Nanobody-Stabilized Active State of the Kappa Opioid Receptor. *Cell*, **172**, 55-67.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.011>
- [10] Scheerer, P., Park, J.H., Hildebrand, P.W., Kim, Y.J., Krauß, N., Choe, H., *et al.* (2008) Crystal Structure of Opsin in Its G-Protein-Interacting Conformation. *Nature*, **455**, 497-502. <https://doi.org/10.1038/nature07330>
- [11] Vedel, L., Bräuner-Osborne, H. and Mathiesen, J.M. (2015) A cAMP Biosensor-Based High-Throughput Screening Assay for Identification of GS-Coupled GPCR Ligands and Phosphodiesterase Inhibitors. *SLAS Discovery*, **20**, 849-857. <https://doi.org/10.1177/1087057115580019>
- [12] Katoh, (2009) Integrative Genomic Analyses on GLII: Positive Regulation of GLII by Hedgehog-GLI, TGF $\beta$ -SMADs, and RTK-PI3K-AKT Signals, and Negative Regulation of GLII by Notch-CSL-HES/Hey, and GPCR-GS-PKA Signals. *International Journal of Oncology*, **35**, 187-192. <https://doi.org/10.3892/ijco.00000328>
- [13] Nakajima, K., Cui, Z., Li, C., Meister, J., Cui, Y., Fu, O., *et al.* (2016) GS-Coupled GPCR Signalling in AGRP Neurons Triggers Sustained Increase in Food Intake. *Nature Communications*, **7**, Article 10268. <https://doi.org/10.1038/ncomms10268>
- [14] Kalogriopoulos, N.A., Rees, S.D., Ngo, T., Kopcho, N.J., Ilatovskiy, A.V., Sun, N., *et al.* (2019) Structural Basis for GPCR-Independent Activation of Heterotrimeric Gi Proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **116**, 16394-16403. <https://doi.org/10.1073/pnas.1906658116>
- [15] 楼晓波, 金洪传. G 蛋白偶联受体转激活受体酪氨酸激酶的研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2008, 37(1): 92-96.
- [16] Vo, A.P., Kim, S., Yang, M.Y., Ondrus, A.E. and Goddard, W.A. (2023) Fully Activated Structure of the Sterol-Bound Smoothed GPCR-Gi Protein Complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **120**, e2309240120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2300919120>
- [17] Cvetkovic, C., Patel, R., Shetty, A., Hogan, M.K., Anderson, M., Basu, N., *et al.* (2022) Assessing Gq-GPCR-Induced Human Astrocyte Reactivity. *Journal of Cell Biology*, **221**, e202107135. <https://doi.org/10.1083/jcb.202107135>
- [18] Vail, G. and Roepke, T.A. (2019) Membrane-initiated Estrogen Signaling via Gq-Coupled GPCR in the Central Nervous System. *Steroids*, **142**, 77-83. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2018.01.010>

- [19] Nagai, J., Bellafard, A., Qu, Z., Yu, X., Ollivier, M., Gangwani, M.R., *et al.* (2021) Specific and Behaviorally Consequential Astrocyte Gq GPCR Signaling Attenuation in Vivo with Iβark. *Neuron*, **109**, 2256-2274.e9. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.05.023>
- [20] Thomsen, W., Frazer, J. and Unett, D. (2005) Functional Assays for Screening GPCR Targets. *Current Opinion in Biotechnology*, **16**, 655-665. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2005.10.008>
- [21] Roth, B.L. and Chuang, D. (1987) Multiple Mechanisms of Serotonergic Signal Transduction. *Life Sciences*, **41**, 1051-1064. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(87\)90621-7](https://doi.org/10.1016/0024-3205(87)90621-7)
- [22] Jarpe, M.B., Knall, C., Mitchell, F.M., Buhl, A.M., Duzic, E. and Johnson, G.L. (1998) [D-Arg1,D-Phe5,D-Trp7,9,Leu11]Substance P Acts as a Biased Agonist. *Journal of Biological Chemistry*, **273**, 3097-3104. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.5.3097>
- [23] Reiter, E., Ahn, S., Shukla, A.K. and Lefkowitz, R.J. (2012) Molecular Mechanism of Beta-Arrestin-Biased Agonism. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **52**, 179-197. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.010909.105800>
- [24] Violin, J.D. and Lefkowitz, R.J. (2007) β-Arrestin-Biased Ligands at Seven-Transmembrane Receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, **28**, 416-422. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2007.06.006>
- [25] Li, A., Liu, S., Huang, R., Ahn, S. and Lefkowitz, R.J. (2023) Loss of Biased Signaling at a G Protein-Coupled Receptor in Overexpressed Systems. *PLOS ONE*, **18**, e0283477. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283477>
- [26] Liu, J., Tang, H., Xu, C., Zhou, S., Zhu, X., Li, Y., *et al.* (2022) Biased Signaling Due to Oligomerization of the Platelet-Activating Factor Receptor. *Nature Communications*, **13**, Article No. 6365. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34056-4>
- [27] Kenakin, T. (2003) Ligand-Selective Receptor Conformations Revisited. *Trends in Pharmacological Sciences*, **24**, 346-354. [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(03\)00167-6](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(03)00167-6)
- [28] Perez, D.M. and Karnik, S.S. (2005) Multiple Signaling States of G-Protein-Coupled Receptors. *Pharmacological Reviews*, **57**, 147-161. <https://doi.org/10.1124/pr.57.2.2>
- [29] Mukhopadhyay, S. and Howlett, A.C. (2005) Chemically Distinct Ligands Promote Differential CB1 Cannabinoid Receptor-Gi Protein Interactions. *Molecular Pharmacology*, **67**, 2016-2024. <https://doi.org/10.1124/mol.104.003558>
- [30] Avet, C., Mancini, A., Breton, B., Le Gouill, C., Hauser, A.S., Normand, C., *et al.* (2022) Effector Membrane Translocation Biosensors Reveal Coupling Profiles of 100 GPCRs. *eLife*, **11**, e74102. <https://doi.org/10.7554/elife.74101>
- [31] Kim, J., *et al.* (2020) Structure of the Angiotensin Receptor Revealed the Molecular Mechanism of β-Arrestin-Biased Signaling. *Cell*, **182**, 1-13.
- [32] Viscusi, E.R., Skobieranda, F., Soergel, D.G., Cook, E., Burt, D.A. and Singla, N. (2019) Apollo-1: A Randomized Placebo and Active-Controlled Phase III Study Investigating Oliceridine (TRV130), a G Protein-Biased Ligand at the μ-Opioid Receptor, for Management of Moderate-To-Severe Acute Pain Following Bunionectomy. *Journal of Pain Research*, **12**, 927-943. <https://doi.org/10.2147/jpr.s171013>
- [33] Mohamed, R., Shajmoon, A., Afroz, R., Gabr, M., Thomas, W.G., Little, P.J., *et al.* (2021) Akt Acts as a Switch for GPCR Transactivation of the TGF-β Receptor Type 1. *The FEBS Journal*, **289**, 2642-2656. <https://doi.org/10.1111/febs.16297>
- [34] Senoo, H., Wai, M., Matsubayashi, H.T., Sesaki, H. and Iijima, M. (2020) Hetero-Oligomerization of Rho and Ras Gtpases Connects GPCR Activation to mTORC2-Akt Signaling. *Cell Reports*, **33**, Article 108427. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108427>
- [35] Chompunud Na Ayudhya, C., Amponnawarat, A. and Ali, H. (2021) Substance P Serves as a Balanced Agonist for MRGPRX2 and a Single Tyrosine Residue Is Required for β-Arrestin Recruitment and Receptor Internalization. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 5318. <https://doi.org/10.3390/ijms22105318>
- [36] McNeil, B.D., Pundir, P., Meeker, S., Han, L., Undem, B.J., Kulka, M., *et al.* (2014) Identification of a Mast-Cell-Specific Receptor Crucial for Pseudo-Allergic Drug Reactions. *Nature*, **519**, 237-241. <https://doi.org/10.1038/nature14022>
- [37] Dainichi, T., Nakano, Y., Doi, H., Nakamizo, S., Nakajima, S., Matsumoto, R., *et al.* (2022) C10orf99/GPR15L Regulates Proinflammatory Response of Keratinocytes and Barrier Formation of the Skin. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 825032. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.825032>
- [38] Gu, Y., Wang, Y., Lan, Y., Feng, J., Zeng, W., Zhang, W., *et al.* (2022) Expression of Retinal G Protein-Coupled Receptor, a Member of the Opsin Family, in Human Skin Cells and Its Mediation of the Cellular Functions of Keratinocytes. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article ID: 836798. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.787730>
- [39] Black, J.W. and Leff, P. (1983) Operational Models of Pharmacological Agonism. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, **220**, 141-162. <https://doi.org/10.1098/rspb.1983.0093>

- 
- [40] Kenakin, T. and Christopoulos, A. (2012) Signalling Bias in New Drug Discovery: Detection, Quantification and Therapeutic Impact. *Nature Reviews Drug Discovery*, **12**, 205-216. <https://doi.org/10.1038/nrd3954>
- [41] Kenakin, T. (2024) Agonism and Biased Signaling in Pharmacology. *Pharmacological Reviews*, **76**, Article ID e00331.
- [42] Kolb, P., Kenakin, T., Alexander, S.P.H., Bermudez, M., Bohn, L.M., Breinholt, C.S., *et al.* (2022) Community Guidelines for GPCR Ligand Bias: IUPHAR Review 32. *British Journal of Pharmacology*, **179**, 3651-3674. <https://doi.org/10.1111/bph.15811>
- [43] Staus, D.P., Hu, H., Robertson, M.J., Kleinhenz, A.L.W., Wingler, L.M., Capel, W.D., *et al.* (2020) Structure of the M2 Muscarinic Receptor- $\beta$ -Arrestin Complex in a Lipid Nanodisc. *Nature*, **579**, 297-302. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1954-0>