

综述

GPR171的研究进展

孔雪^{1,2} 谢欣^{1,2} 段彦辉^{1*}(¹国科大杭州高等研究院, 杭州 310000; ²中国科学院上海药物研究所, 上海 201203)

摘要 GPR171是新近脱孤的一种G蛋白偶联受体, 在中枢神经系统及免疫相关组织中表达水平较高。关于GPR171功能的相关研究不多, 已有研究发现其在控制摄食、情绪和疼痛等神经系统功能以及调节肿瘤免疫、病毒感染等方面具有一定的作用, 并且GPR171与GPR83很有可能通过相互作用调节受体功能。该文总结了GPR171的特性、配体, 及其在中枢神经系统和免疫系统中的功能以及GPR171与其他受体的关系, 为GPR171的功能研究及相关靶向药物开发提供了参考。

关键词 GPR171; G蛋白偶联受体; 中枢神经系统; 免疫系统

Research Progress of GPR171

KONG Xue^{1,2}, XIE Xin^{1,2}, DUAN Yanhui^{1*}(¹Hangzhou Institute for Advanced Study, University of Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310000, China;²Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

Abstract GPR171, a recently deorphanized G protein-coupled receptor, is highly expressed in the CNS (central nervous system) and in immune-related tissues. Limited studies have been conducted on the function and activation mechanisms of GPR171, but GPR171 has been found to play regulatory roles in multiple aspects of the central nervous system, including food intake, mood and pain. Additionally, it is also implicated in the immune defense against tumors and viral infections. Furthermore, GPR171 and GPR83 may modulate receptor function through interaction. This review summarizes the receptor's currently known characteristics, ligands, and functions of GPR171, both in the central nervous system and immune system that can be a valuable reference to facilitate further research on the functional study of GPR171 as well as the development of targeted drugs.

Keywords GPR171; G protein-coupled receptors; central nervous system; immune system

GPR171又称血小板活化受体H963, 是G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)视紫红质类家族成员。2001年, WITTENBERGER等^[1]在人类染色体3q24-3q25上发现了GPR171。在人和小鼠中, GPR171长度为319个氨基酸, 编码基因位于3号染色体; 在大鼠中, 为326个氨基酸, 编码基

因位于2号染色体。GPR171属于P2Y样家族, 在小鼠、大鼠和人类中高度保守, 与游离脂肪酸受体和二羧酸受体的氨基酸序列相似性最高, 但并不会被多种羧酸类物质激活^[2], 其配体及信号通路一直未被发现, 直到最近有研究将神经肽BigLEN鉴定为GPR171的内源性配体^[2]。本文就GPR171的配体、

收稿日期: 2023-09-28

接受日期: 2024-01-26

国家自然科学基金(批准号: 82160096、82260720)资助的课题

*通信作者。Tel: 0571-86080393, E-mail: duanyanhui@ucas.ac.cn

Received: September 28, 2023

Accepted: January 26, 2024

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82160096, 82260720)

*Corresponding author. Tel: +86-571-86080393, E-mail: duanyanhui@ucas.ac.cn

在中枢神经系统(central nervous system, CNS)和免疫系统中的功能以及其与其他GPCR的关系进行综述。

1 GPR171与其配体

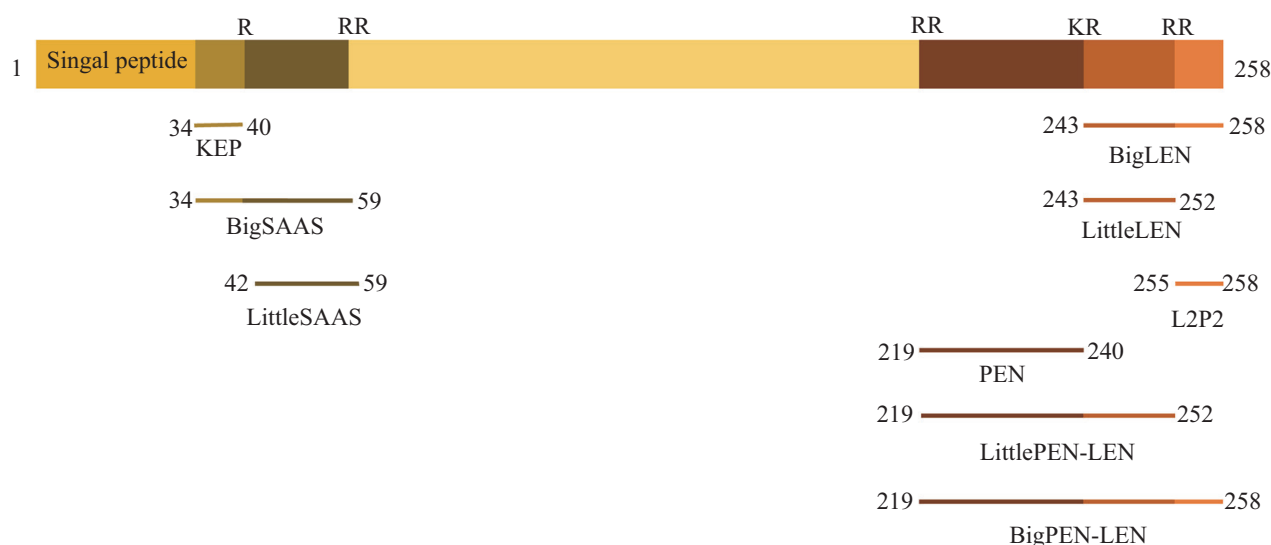
2013年, DEVI课题组^[2]发现, 神经肽BigLEN为GPR171的内源性配体。BigLEN是一种在基底外侧杏仁核(basal lateral amygdala, BLA)中产生的长度为16个氨基酸的神经肽。大鼠和小鼠中的BigLEN氨基酸序列略有不同(大鼠: LENS~~S~~SPQAPARRLLPP; 小鼠: LENS~~P~~SPQAPARRLLPP。下划线标记处为大鼠、小鼠氨基酸序列不同之处)。利用大鼠下丘脑膜进行 [¹²⁵I]Tyr-BigLEN结合测定显示BigLEN特异性地与其结合[解离常数(K_d)约为0.5 nmol/L], G蛋白活性测定结果显示, BigLEN剂量依赖地促进GTP结合(EC_{50} =1.6 nmol/L), 并且BigLEN的这些活性都是GPR171依赖性的^[2]。BigLEN的前体为proSAAS, proSAAS是大脑中最丰富的神经肽之一。proSAAS是一个长度约为250个氨基酸的神经肽, 在含碱性氨基酸[R(精氨酸); K(赖氨酸)]的位点能够被神经肽加工酶裂解成十几种产物, 其中包括BigLEN、LittleLEN、L2P2(LLPP)、PEN等(图1)。BigLEN结合并激活GPR171可引起Neuro2A细胞内环腺苷酸水平降低, 也可引起表达Ga_{15/13}蛋白的CHO胞内Ca²⁺

水平上升, 但LittleLEN或其他肽没有类似效果^[2]。2016年和2017年, DEVI课题组^[3-4]又通过筛选先后发现了GPR171的小分子选择性激动剂MS15203和拮抗剂MS21570(图2)。在Neuro2A细胞中, MS15203能够剂量依赖地降低cAMP水平, 其 EC_{50} 值为90 nmol/L^[3]。在大鼠下丘脑膜中, MS21570剂量依赖性地取代 [¹²⁵I]Tyr-BigLEN结合, 其 IC_{50} 值为220 nmol/L^[4]。

随着GPR171内源性配体、选择性小分子激动剂、拮抗剂的发现, GPR171相关功能研究开始见诸报道, 但数量并不多, 并且主要是基于神经肽proSAAS作用研究的延伸, 早期主要集中在神经系统方面。另外, 研究发现除了中枢神经系统, GPR171在免疫相关组织和细胞中也有较高表达水平, 提示GPR171在免疫调节中具有重要作用。

2 GPR171在中枢神经系统中的作用

proSAAS是一种神经内分泌肽前体, 早期研究发现与正常小鼠相比, proSAAS敲除小鼠体重明显偏低, 并表现出明显的焦虑样行为^[5-7], 而且proSAAS在纤维肌痛患者的脑脊液中表达上调^[8]。这些研究表明, 作为GPR171内源性配体前体蛋白的proSAAS在调节体重、焦虑、疼痛等方面具有



R: 精氨酸; K: 赖氨酸。

R: arginine; K: lysine.

图1 proSAAS序列和proSAAS衍生肽的示意图

Fig.1 Schematic diagram of the proSAAS and proSAAS-derived peptides

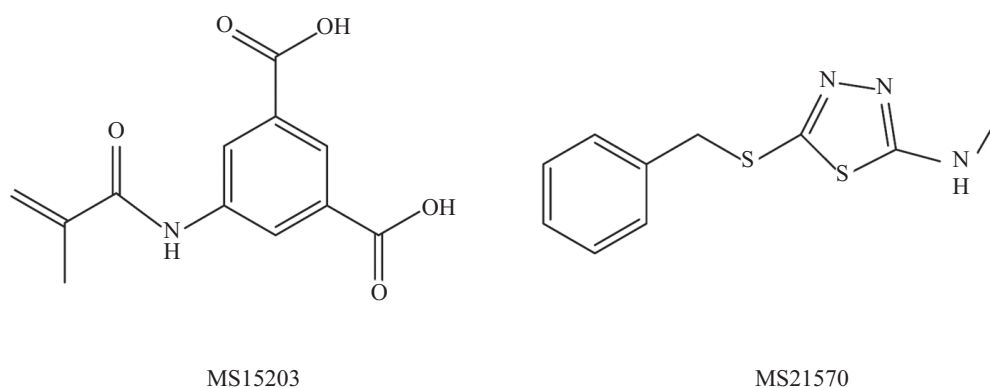


图2 GPR171选择性小分子配体
Fig.2 Selective small molecule ligands of GPR171

一定作用。同时GPR171在多个脑区,如大脑皮层、海马、纹状体、小脑以及脑干中表达水平较高。因此,目前针对BigLEN-GPR171在中枢神经系统中的研究主要围绕调节摄食、焦虑和疼痛等几个方面。

2.1 GPR171调节摄食行为

GOMES和同事^[2]利用小鼠模型发现通过原位注射特异性shRNA降低下丘脑GPR171表达水平可导致BigLEN信号转导作用减弱,进而引起食物摄入和代谢变化,GPR171 shRNA与抗体中和BigLEN几乎消除了禁食过夜小鼠的急性进食现象。后续研究发现GPR171激动剂MS15203给药处理可显著增加小鼠食物摄入量并引起其体重上升,而利用shRNA敲低小鼠腹侧下丘脑中GPR171表达水平后,MS15203处理引起的摄食量增加和体重增加效果显著被削弱^[3]。以上结果表明,BigLEN/MS15203-GPR171通路在调节摄食方面具有重要作用。但仍需注意的是,GPR171拮抗剂MS21570处理并不能减少小鼠摄食量^[9],而proSAAS敲除小鼠体重下降^[7],因此GPR171在调节摄食方面的机理和相关分子机制还有待进一步研究阐释。

2.2 GPR171调节焦虑样行为

BLA中的神经肽受体系统在调节焦虑、恐惧以及记忆等方面发挥重要作用,Allen brain atlas显示,BigLEN和GPR171在小鼠BLA中表达^[10]。BOBECK等^[4]研究发现,在小鼠全身或BLA中给予GPR171选择性拮抗剂MS21570会减少其焦虑样行为,利用shRNA降低BLA中的GPR171表达水平具有类似的效果。但目前其机制还未明确。

2.3 GPR171与疼痛调节

GPR171在导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)内的GABA能神经元中表达,PAG是参与调节疼痛和阿片类药物功能的关键大脑区域。GPR171激动剂和拮抗剂单独给药不改变小鼠对疼痛的感受,但能调节吗啡引起的镇痛作用:激动剂MS15203增强吗啡镇痛作用,拮抗剂MS21570减弱吗啡镇痛作用^[11]。而且GPR171激动剂与吗啡联合使用,在增强镇痛作用的同时并不会加剧长期使用吗啡治疗所引起的耐受的程​​度^[12]。GPR171敲降或GPR171拮抗剂处理会抑制 μ -阿片受体信号转导,但不影响 δ -阿片受体信号转导^[11]。不过需要注意的是,GPR171的作用存在性别差异,其调节作用在雄性小鼠中比在雌性小鼠中更加显著^[12]。与这一研究类似,RAM等^[13]发现GPR171激动剂MS15203可减轻雄性而非雌性小鼠中由紫杉醇诱导的慢性神经性疼痛和完全弗氏佐剂(complete Freund's adjuvant, CFA)诱导的炎症性疼痛。但MS15203在两个模型中表现又略有差异:在炎症疼痛模型PAG中的GPR171和Pcsk1n基因表达水平和蛋白水平均没有明显变化,而在神经性疼痛PAG中的GPR171蛋白水平降低,GPR171激动剂MS15203治疗使其蛋白水平恢复^[13]。

背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)中的痛觉感受器神经元负责体内疼痛相关信号的启动。而GPR171在DRG神经元亚群中表达,并且免疫荧光染色结果表明,四分之一GPR171阳性的DRG神经元群也表达TRPV1(transient receptor potential V1)、TRPA1和TRPV4三个瞬时受体电位(transient recep-

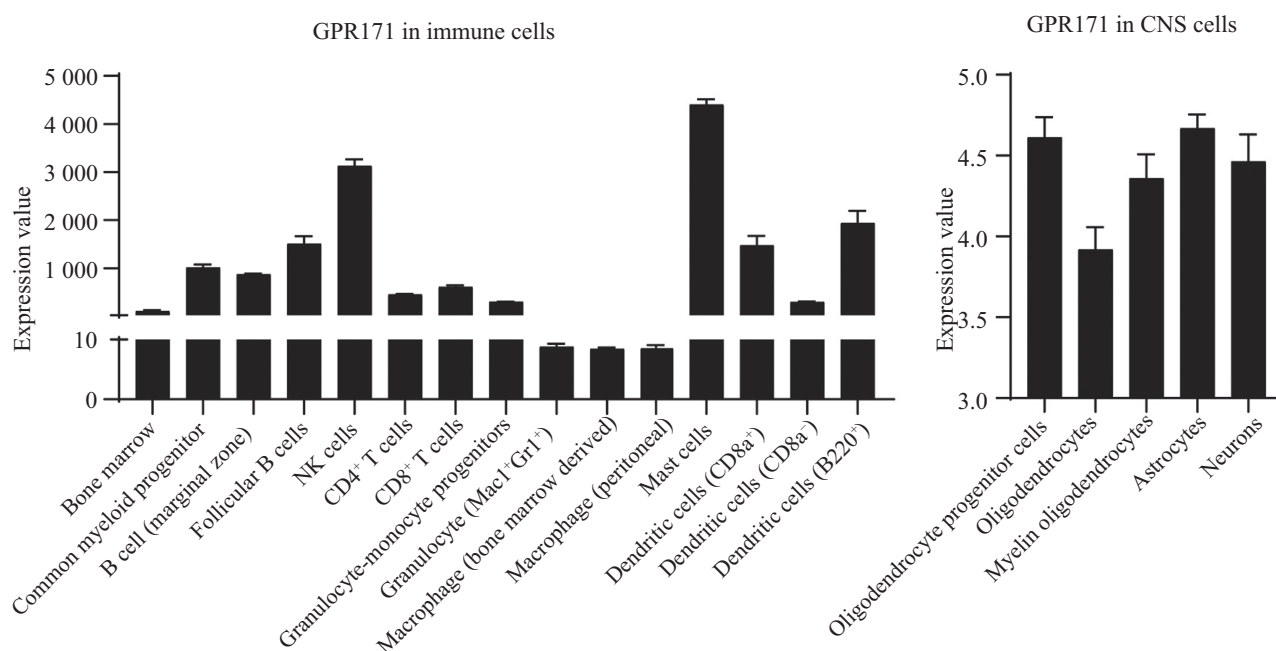


图3 GPR171在小鼠免疫细胞与中枢神经系统相关细胞中的表达情况与分布

[数据来源于GEO数据库(GSE10246与GSE9566)]

Fig.3 Expression and distribution of GPR171 in mouse immune cells and CNS-related cells (GSE10246 and GSE9566)

tor potential, TRP)离子通道中的一个,同时一半以上的TRP阳性神经元表达GPR171^[14]。GPR171的内源性配体BigLEN或选择性激动剂MS15203均能显著减轻在鼠中由0.5%福尔马林诱导的TRPA1激活引起的疼痛反应,表明GPR171激活可减弱TRP介导的急性疼痛^[14]。但GPR171的镇痛作用可能不只限于TRP介导的疼痛,未来还需进一步探究其可能的作用。

3 GPR171在免疫系统中的作用

GPR171在人和鼠的脾脏、淋巴结、骨髓等免疫组织中均表达水平较高。同时人GPR171在CD4⁺和CD8⁺ T细胞中表达水平较高,而鼠GPR171除在CD4⁺和CD8⁺ T细胞中表达水平较高外,其在B细胞、NK细胞、肥大细胞等多种免疫细胞中同样呈高表达水平(图3)。在不同的T细胞亚群中,GPR171表达水平不同,效应T细胞和具有耗竭表型的T细胞表现出更高水平的GPR171表达^[9]。这些表达特点提示GPR171可能在机体免疫过程中发挥重要作用,并且已有研究发现GPR171在肿瘤免疫、病毒感染以及髓系细胞分化方面具有一定的调节

作用。

3.1 GPR171调节肿瘤免疫

利用癌症基因组图谱(the Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库(https://portal.gdc.cancer.gov/genes/ENSG00000174946?canDistTable_offset=10)中的数据集合进行相关性分析,发现GPR171表达与癌症类型中的T细胞受体复合物CD3E亚基(CD3 Epsilon subunit of T-cell receptor complex, CD3E)和淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶(lymphocyte-specific protein tyrosine kinase, LCK)密切相关。在人类黑色素瘤免疫细胞浸润的单细胞RNAseq分析中,GPR171主要在T细胞和NK细胞中表达。在人类肝癌患者中,肿瘤浸润T细胞中的GPR171转录本比外周血中的转录本更为丰富^[9]。

在后续的功能相关研究中,FUJIWARA等^[9]研究发现BigLEN抑制T细胞受体介导的信号通路并抑制T细胞增殖,并且GPR171的缺失导致T细胞对抗原刺激过度活跃,GPR171敲除小鼠表现出增强的抗肿瘤免疫作用,使用GPR171拮抗剂MS21570阻断GPR171信号转导可促进抗肿瘤T细胞免疫并增强免疫检查点阻断疗法作用,其在结肠癌、黑色

素瘤等转移模型中均显示出明显的治疗效果。另有研究利用 TCGA 数据库中的数据, 通过生物信息学分析指出 *GPR171* 是治疗转移性乳腺癌、神经母细胞瘤以及肺癌的关键基因, 并且其作用与 T 细胞、B 细胞和巨噬细胞存在明显的相关性^[15-18]。DHO 等^[18]在研究中发现: 在所检测的样本中, *GPR171* 在 46.8% 的肺癌样本中过表达; 在小鼠异种瘤移植模型中, 用抗 *GPR171* 抗体中和 *GPR171* 可抑制肺癌细胞的增殖并减缓肿瘤进展, *GPR171* 的敲除也抑制了肺癌的转移; 并且抑制 *GPR171* 可以协同增强表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 抑制剂 AG1478 的抗肿瘤活性^[18], 这些研究表明 *GPR171* 在调节多种肿瘤进程中发挥作用, 是一个重要的肿瘤免疫治疗靶点。

3.2 *GPR171* 调节病毒感染

高通量 RNA-seq 和分析发现, 干扰素刺激使人外周血单核细胞和小鼠骨髓来源巨噬细胞中 *GPR171* 表达均显著上调, 并且 *GPR171* 表达在病毒感染时也明显升高。干扰素和病毒均能够通过干扰素下游核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路诱导巨噬细胞中的 *GPR171* 的表达上调, 同时 *GPR171* 能够通过抑制干扰素下游 JAK/STAT1 信号通路的信号转导, 继而抑制干扰素诱导基因的产生, 促进病毒的复制^[19]。

3.3 *GPR171* 调节髓系分化

ROSSI 等^[20]使用生物信息学分析发现 *GPR171* 在髓系来源的细胞, 如单核细胞、粒细胞和红细胞中表达水平相对于造血干细胞显著降低^[20]。为了验证这一现象, 他们在两种造血干细胞, 即髓细胞系 (32D 细胞) 和原代 Sca-1⁺造血祖细胞中过表达 *GPR171*, 发现髓系标记物 (Mac1、Gr1、F40/80、CD14 等) 表达被显著抑制; 相反, 利用 siRNA 敲低 *GPR171* 表达可显著上调髓系标记物的表达。同时体内研究发现, 移植过表达 *GPR171* 造血干细胞的小鼠中单核细胞群 (Mac1⁺Gr1⁻) 百分比显著降低。以上结果说明, *GPR171* 可负调控小鼠造血干细胞的髓系分化过程^[20]。

4 *GPR171* 与 *GPR83* 的关系

GPR171 内源性配体 BigLEN 来源于 proSAAS 加工裂解形成的一种神经肽。2016 年, 另一种由 proSAAS 经弗林蛋白酶 (furin) 和羧肽酶 (carboxypep-

tidase) 水解得到的短肽 PEN, 由于其可以激活 *GPR83* 而被认为是其内源性配体^[21], 但这一结论还存在一定争议^[22-23]。*GPR83* 与 *GPR171* 在分布及功能上具有很大的相似性。*GPR83* 在脑、脾脏和胸腺中高表达, 并且其表达水平由作为调节性 T 细胞分子标记的转录因子 Foxp3 调节^[24], 表明该受体和 *GPR171* 一样, 对神经系统疾病和自身免疫性疾病都可能具有一定的调控作用。研究发现 PEN 激活 *GPR83* 能够增加摄食, 调节能量代谢, 减少焦虑样行为和疼痛等^[21,25-27]。高度的定位与功能重叠使得人们开始猜想 *GPR171* 与 *GPR83* 是否存在相互作用。

直接的受体与受体之间的相互作用会导致信号串扰, 这是由于两个不同受体之间的关联导致二聚体的产生, 一个受体充当另一个受体的变构调节剂, 进而使得二聚体能够激活, 并与单个受体激活产生的不同信号^[28-30]。而要想通过受体与受体之间的二聚化来调节受体功能, 一般需要具备三个基本条件: 首先, 两种相互作用的受体应表现出细胞和亚细胞的共定位; 其次, 二聚体的激活应导致与单个受体激活介导的信号转导不同的信号转导; 第三, 二聚体的破坏会导致二聚体独特的信号转导特性的丧失^[31-32]。*GPR83* 和 *GPR171* 同时存在某些大脑区域, 例如在室旁核中共定位; PEN 与 *GPR83* 结合导致表达 *GPR171* 和 *GPR83* 的细胞和组织中的磷酸肌醇特异性磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) 信号转导的启动, 但在仅表达 *GPR83* 的细胞中未观察到这一现象; 并且在缺乏 *GPR83* 的情况下, *GPR171* 的信号转导也会被抑制^[21]。这些结果表明 *GPR171* 与 *GPR83* 很有可能存在相互作用, 但这还需要进一步的实验研究加以证明。

5 总结与展望

GPR171 在中枢神经系统及免疫相关组织中有较高的表达水平, 已有研究也主要集中在这两个方面: 在中枢系统中 *GPR171* 参与调节摄食、代谢以及焦虑等; 在免疫系统中, *GPR171* 在调节肿瘤 T 细胞免疫和病毒相关固有免疫等方面具有重要作用。这表明, *GPR171* 是一个具有相当应用前景的治疗中枢系统与免疫相关疾病的药物作用靶点 (图 4)。但是, *GPR171* 对相关系统的调节作用机制并不清楚, 而且 *GPR171* 新近脱孤, 除了 *GPR171* 的内源性配体 BigLEN, 其选择性小分子激动剂也仅有 MS15203

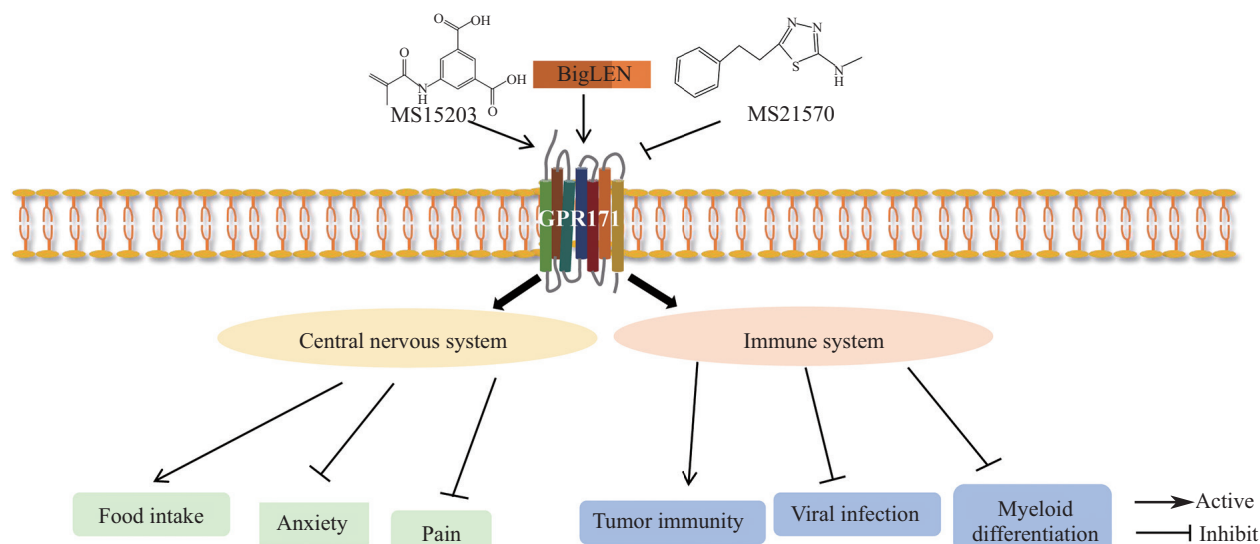


图4 GPR171在中枢神经系统和免疫系统中的作用

Fig.4 The roles of GPR171 in the central nervous system and immune system

和拮抗剂MS21570, 这又进一步限制了对GPR171的研究和相关靶向药物的应用和开发。因此, 对GPR171在中枢及免疫系统中作用机理研究以及对其新的选择性小分子配体的发现, 具有重要意义。

参考文献 (References)

- [1] WITTENBERGER T, SCHALLER H C, HELLEBRAND S. An expressed sequence tag (EST) data mining strategy succeeding in the discovery of new G-protein coupled receptors [J]. *J Mol Biol*, 2001, 307(3): 799-813.
- [2] GOMES I, ARYAL D K, WARDMAN J H, et al. GPR171 is a hypothalamic G protein-coupled receptor for BigLEN, a neuropeptide involved in feeding [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(40): 16211-6.
- [3] WARDMAN J H, GOMES I, BOBECK E N, et al. Identification of a small-molecule ligand that activates the neuropeptide receptor GPR171 and increases food intake [J]. *Sci Signal*, 2016, 9(430): ra55.
- [4] BOBECK E N, GOMES I, PENA D, et al. The BigLEN-GPR171 peptide receptor system within the basolateral amygdala regulates anxiety-like behavior and contextual fear conditioning [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(13): 2527-36.
- [5] WEI S, FENG Y, CHE F Y, et al. Obesity and diabetes in transgenic mice expressing proSAAS [J]. *J Endocrinol*, 2004, 180(3): 357-68.
- [6] WARDMAN J H, BEREZNIUK I, DI S, et al. ProSAAS-derived peptides are colocalized with neuropeptide Y and function as neuropeptides in the regulation of food intake [J]. *PLoS One*, 2011, 6(12): e28152.
- [7] ARYAL D K, RODRIGUIZ R M, NGUYEN N L, et al. Mice lacking proSAAS display alterations in emotion, consummatory behavior and circadian entrainment [J]. *Genes Brain Behav*, 2022, 21(7): e12827.
- [8] KHOONSARI P E, MUSUNRI S, HERMAN S, et al. Systematic analysis of the cerebrospinal fluid proteome of fibromyalgia patients [J]. *J Proteomics*, 2019, 190: 35-43.
- [9] FUJIWARA Y, TORPHY R J, SUN Y, et al. The GPR171 pathway suppresses T cell activation and limits antitumor immunity [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5857.
- [10] LEIN E S, HAWRYLYCZ M J, AO N, et al. Genome-wide atlas of gene expression in the adult mouse brain [J]. *Nature*, 2007, 445(7124): 168-76.
- [11] MCDERMOTT M V, AFROSE L, GOMES I, et al. Opioid-induced signaling and antinociception are modulated by the recently orphanized receptor, GPR171 [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 371(1): 56-62.
- [12] AFROSE L, MCDERMOTT M V, BHUIYAN A I, et al. GPR171 activation regulates morphine tolerance but not withdrawal in a test-dependent manner in mice [J]. *Behav Pharmacol*, 2022, 33(7): 442-51.
- [13] RAM A, EDWARDS T, MCCARTY A, et al. GPR171 agonist reduces chronic neuropathic and inflammatory pain in male, but not female mice [J]. *Front Pain Res*, 2021, 2: 695396.
- [14] CHO P S, LEE H K, CHOI Y I, et al. GPR171 activation modulates nociceptor functions, alleviating pathologic pain [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(3): 256.
- [15] DAI J, CHEN Q, LI G, et al. DIRAS3, GPR171 and RAC2 were identified as the key molecular patterns associated with brain metastasis of breast cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 965136.
- [16] WANG Y, LUO H, CAO J, et al. Bioinformatic identification of neuroblastoma microenvironment-associated biomarkers with prognostic value [J]. *J Oncol*, 2020, 2020: 5943014.
- [17] WU Z, WAN J, WANG J, et al. Identification of prognostic biomarkers for breast cancer brain metastases based on the bioinformatics analysis [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2022, 29: 101203.

- [18] DHO S H, LEE K P, JEONG D, et al. GPR171 expression enhances proliferation and metastasis of lung cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(7): 7856-65.
- [19] 何红望. 干扰素诱导基因GPR171在病毒感染中的功能研究[D]. 上海: 华东师范大学(HE H W. The role of Interferon-stimulated gene GPR171 in viral infection [D]. Shanghai: East China Normal University), 2018.
- [20] ROSSI L, LEMOLI R M, GOODELL M A. Gpr171, a putative P2Y-like receptor, negatively regulates myeloid differentiation in murine hematopoietic progenitors [J]. *Exp Hematol*, 2013, 41(1): 102-12.
- [21] GOMES I, BOBECK E N, MARGOLIS E B, et al. Identification of GPR83 as the receptor for the neuroendocrine peptide PEN [J]. *Sci Signal*, 2016, 9(425): ra43.
- [22] SALLEE N A, LEE E, LEFFERT A, et al. A pilot screen of a novel peptide hormone library identified candidate GPR83 ligands [J]. *SLAS Discov*, 2020, 25(9): 1047-63.
- [23] LI H Z, WANG Y F, SHAO X X, et al. FAM237A, rather than peptide PEN and proCCK56-63, binds to and activates the orphan receptor GPR83 [J]. *FEBS J*, 2023, 290(13): 3461-79.
- [24] HANSEN W, LOSER K, WESTENDORF A M, et al. G protein-coupled receptor 83 overexpression in naive CD4⁺CD25⁻ T cells leads to the induction of Foxp3⁺ regulatory T cells *in vivo* [J]. *J Immunol*, 2006, 177(1): 209-15.
- [25] KIM Y, KIM C, LEE H, et al. Gpr83 tunes nociceptor function, controlling pain [J]. *Neurotherapeutics*, 2023, 20(1): 325-37.
- [26] FAKIRA A K, LUEPTOW L M, TRIMBAKE N A, et al. PEN receptor GPR83 in anxiety-like behaviors: differential regulation in global vs amygdalar knockdown [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 675769.
- [27] MÜLLER T D, MÜLLER A, YI C X, et al. The orphan receptor Gpr83 regulates systemic energy metabolism via ghrelin-dependent and ghrelin-independent mechanisms [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1968.
- [28] GOMES I, IJZERMAN A P, YE K, et al. G protein-coupled receptor heteromerization: a role in allosteric modulation of ligand binding [J]. *Mol Pharmacol*, 2011, 79(6): 1044-52.
- [29] ALBEE LJ, GAO X, MAJETSCHAK M. Plasticity of seven-transmembrane-helix receptor heteromers in human vascular smooth muscle cells [J]. *PLoS One*, 2021, 16(6): e0253821.
- [30] HINZ S, NAVARRO G, BORROTO-ESCUELA D, et al. Adenosine A2A receptor ligand recognition and signaling is blocked by A2B receptors [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(17): 13593-611.
- [31] GOMES I, GUPTA A, FILIPOVSKA J, et al. A role for heterodimerization of mu and delta opiate receptors in enhancing morphine analgesia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(14): 5135-9.
- [32] FERRÉ S, BALER R, BOUVIER M, et al. Building a new conceptual framework for receptor heteromers [J]. *Nat Chem Biol*, 2009, 5(3): 131-4.