

· 综述 ·

代谢型谷氨酸受体5在中枢神经系统疾病中的研究进展

朱恩妮, 吴超然, 廖红*

(中国药科大学新药筛选中心 江苏省药效研究与评价服务中心, 南京 210009)

摘要 代谢型谷氨酸受体5(metabotropic glutamate receptor 5, mGluR5)是中枢谷氨酸能系统的重要受体之一, 其广泛参与调控突触传递、突触可塑性、神经兴奋性/抑制性平衡等生理过程。多项研究发现, mGluR5参与介导不同神经和精神疾病的发生发展, 因此其作为神经和精神疾病的潜在药物靶标日益受到关注。本文对mGluR5的结构、分布、正常生理功能、mGluR5在中枢神经系统疾病中的作用以及mGluR5药物研发现状进行概述, 以期为中枢神经系统疾病的研究提供参考。

关键词 代谢型谷氨酸受体5; 生理功能; 中枢神经系统疾病; 药物研发; 进展

中图分类号 R742.9 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2021)06-0751-08

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20210614

引用本文 朱恩妮, 吴超然, 廖红. 代谢型谷氨酸受体5在中枢神经系统疾病中的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2021, 52(6): 751–758.

Cite this article as: ZHU Enni, WU Chaoran, LIAO Hong. Research progress of metabotropic glutamate receptor 5 in related central nervous system diseases[J]. *J China Pharm Univ*, 2021, 52(6): 751–758.

Research progress of metabotropic glutamate receptor 5 in related central nervous system diseases

ZHU Enni, WU Chaoran, LIAO Hong*

New Drug Screening Center, Jiangsu Center for Pharmacodynamics Research and Evaluation, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract As a key component of glutamatergic system, metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) has been extensively involved in the regulation of physiological processes such as synaptic transmission, synaptic plasticity and synaptic excitation/inhibition balance. Over the past few decades, mGluR5 has been found to be closely related to multiple neurological and psychiatric disorders, thus it is of considerable interest as a drug target in the treatment of such disorders. This review summarizes the structure and distribution of mGluR5, its normal physiological function, its pathological roles in related central nervous system (CNS) diseases, as well as the current status of its drug development, in order to provide reference for further investigation.

Key words metabotropic glutamate receptor 5; physiological function; central nervous system diseases; drug development; advances

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82073831)

谷氨酸是大脑内重要的兴奋性氨基酸类神经递质, 负责中枢神经系统近70%的突触传递^[1], 其主要作用于两种受体: 离子型谷氨酸受体(iono-

tropic GluRs, iGluRs)和代谢型谷氨酸受体(metabotropic GluRs, mGluRs)。iGluRs是配体门控型离子通道, 可快速诱发神经元兴奋; mGluRs属

于C类G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCR)家族,可经由不同信号转导调控细胞生长增殖、突触可塑性、神经兴奋性等生命活动^[2]。目前8种mGluR亚型被分为3型,I型mGluR(mGluR1和mGluR5)与G $\alpha_{q/11}$ 偶联,而II型mGluR(mGluR2和mGluR3)和III型(mGluR4, mGluR6, mGluR7和GluR8)则与G $\alpha_{i/o}$ 偶联^[3]。

mGluR5作为脑内丰富表达的一种mGluRs,对于调控突触活动和维系神经网络稳定至关重要。近年来,越来越多研究者专注于探究mGluR5与中枢神经系统疾病的联系以及针对该受体的药物在临床应用的可行性和有效性。

1 mGluR5结构与分布

mGluR5具有典型的C类GPCR结构特征,以二聚体形式发挥作用,且每个单体含有一个较大的N端胞外结构域。胞外结构域包含有能与L-谷氨酸、离子等结合的配体结合域(ligand-binding domain, LBD),形似捕蝇草叶片;LBD由一段富含半胱氨酸的序列与7次跨膜结构域相连接^[4]。C端胞内结构域可被剪切成不同末端,生成剪切体mGluR5a和mGluR5b^[3]。

mGluR5在人类和啮齿动物的大脑皮层、海马、嗅球、纹状体、丘脑等区域广泛分布^[1],主要分布于突触后膜上,也存在于突触前膜、星形胶质细胞中^[3]。mGluR5与mGluR3是星形胶质细胞主要表达的两种mGluRs,不同于mGluR3在星形胶质细胞上的持续性表达,mGluR5在小鼠大脑发育早期的星形胶质细胞中高表达,而在发育后期至成年阶段表达急剧下降^[5]。研究发现,在癫痫、多发性硬化症等神经疾病中,反应性星形胶质细胞的mGluR5表达会显著增加^[6],这暗示星形胶质细胞mGluR5可能也与神经系统疾病的发生发展密切相关,但其如何参与以及内在机制的相关研究迄今为止较少。

2 mGluR5功能

mGluR5优先偶联G $\alpha_{q/11}$,通过启动经典信号通路来调控膜受体活性、基因转录、蛋白合成等细胞活动。配体与受体结合后,G $\alpha_{q/11}$ 活化并激活磷脂酶C(phospholipase C, PLC),PLC催化细胞膜上4,5-二磷酸磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol-4, 5-

bisphosphate,PIP2)生成第二信使分子肌醇-1,4,5-三磷酸(inositol-1,4,5-triphosphate, IP₃)和甘油二酯(1, 2-diacylglycerol, DAG)。IP₃诱导内质网(endoplasmic reticulum, ER)Ca²⁺释放,增强胞内Ca²⁺信号,活化钙调蛋白(calmodulin, CaM)及其下游Ca²⁺/钙调蛋白依赖性激酶(calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII);而Ca²⁺与DAG协同激活蛋白激酶C(protein kinase C, PKC),PKC磷酸化下游多种靶蛋白酶^[7],最终实现对细胞生命活动的调控(图1)。有研究报道,除偶联G $\alpha_{q/11}$ 外,mGluR5也可以通过招募 β -arrestin来调控突触可塑性^[8]。

突触后膜上的mGluR5可通过不同的分子机制调控iGluR α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor, AMPAR)内化,从而介导突触长时程抑制(long-term depression, LTD)^[9]。突触后支架蛋白复合物Homer-Shank-GKAP-PSD95介导mGluR5与iGluR N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR)的物理连接和相互作用^[2];其中,Homer蛋白长剪切体Homer1b/c还将mGluR5与ER上的IP₃受体相连,mGluR5借此调控ER的Ca²⁺释放^[10]。当Homer蛋白短剪切体Homer1a竞争性取代Homer1b/c连接mGluR5时,便会阻断mGluR5与IP₃受体的相互作用,转而增强其他信号转导^[11]。由Homer介导,mGluR5还参与调控下游磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide-3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, TOR)信号转导、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERK1/2)激活等^[12](图1)。

3 mGluR5与中枢神经系统疾病

中枢谷氨酸能系统失调是神经和精神疾病的常见病理机制之一。近年来,越来越多实验表明,mGluR5及其调控的信号通路与神经发育障碍^[13]、神经退行性疾病^[12]、精神类疾病^[14]、神经疼痛^[15]、药物成瘾^[1]等疾病的发生发展密切相关,多项研究支持mGluR5可作为下列几种中枢神经系统疾病的潜在治疗靶标。

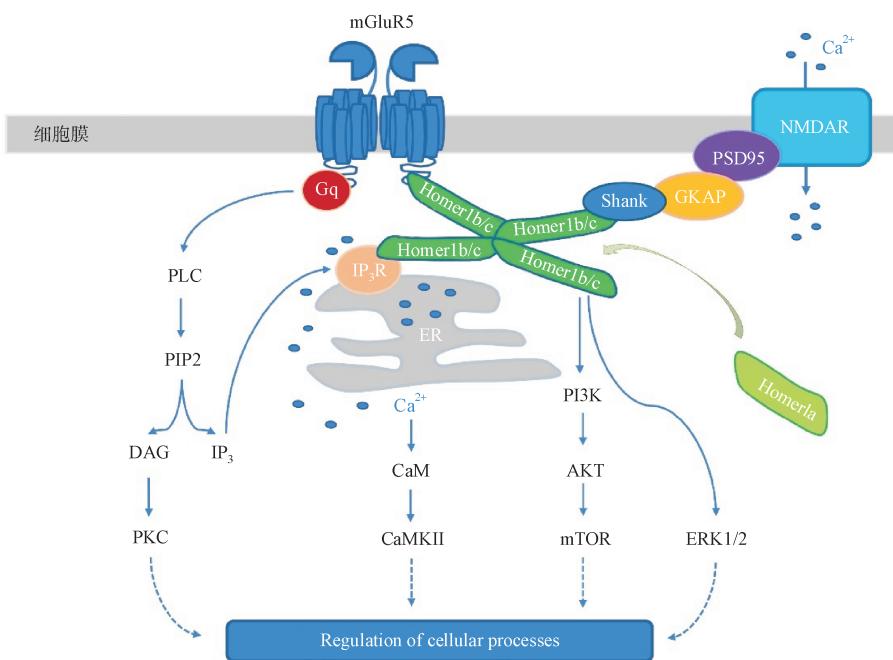


图 1 mGluR5 信号转导通路示意图

mGluR5 偶联 $G_{\alpha_{q/11}}$, 启动下游经典双信号通路 PLC/DAG/PKC 和 PLC/IP₃/Ca²⁺。mGluR5 与 NMDAR 通过突触后支架蛋白复合物 Homer-Shank-GKAP-PSD95 相连接;由 Homer 介导, mGluR5 参与调控 ER 的 Ca²⁺ 释放、PI3K/AKT/mTOR 信号转导和 ERK1/2 激活等。PLC: 磷脂酶 C; PIP2: 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇; DAG: 甘油二酯; IP3: 肌醇 1,4,5-三磷酸; IP3R: IP3 受体; PKC: 蛋白激酶 C; CaM: 钙调蛋白; CaMKII: Ca²⁺/钙调蛋白依赖性激酶; PI3K: 磷脂酰肌醇 3-激酶; AKT: 蛋白激酶 B; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; ERK1/2: 细胞外信号调节激酶; ER: 内质网

3.1 脆性 X 综合征(fragile X syndrome, FXS)

FXS 是一种 X 染色体上脆性 X 智力低下基因 (fragile X mental retardation gene 1, *FMR1*) 启动子区域 CCG 三核苷酸重复扩增引起 *FMR1* 沉默, 导致其编码的脆性 X 智力低下蛋白 (fragile X mental retardation protein, FMRP) 缺失的神经发育障碍疾病^[16]。FMRP 作为一种 RNA 结合蛋白, 密切参与调控与神经元发育和突触功能相关的 mRNA 的运输、稳定和局部翻译, 也包括负调控 mGluR5 介导的下游翻译过程^[17]。FMRP 缺失导致的相关 mRNA 过度翻译被认为是 FXS 中出现树突棘形态异常、突触功能损伤和认知障碍的主要原因^[13]。最初是 Huber 等^[18]在 *Fmr1* 敲除 (*Fmr1* knockout, *Fmr1* KO) 小鼠上证实, mGluR5 介导的蛋白过度合成导致了海马 CA1 区突触 LTD 异常增强。这一开创性发现奠定了 FXS 中 mGluR 信号通路过度活化的理论, 使 mGluR5 成为 FXS 治疗中备受关注的药理靶标。

随着研究深入, PI3K 增强子 (PI3K enhancer, PIKE) 参与调控的 mGluR5 下游 PI3K/AKT/mTOR

信号通路过度激活被确认在介导 *Fmr1* KO 小鼠海马 LTD 异常增强中发挥关键作用^[19]。此外, 有文献报道, 当 *Fmr1* KO 小鼠海马神经元上 mGluR5-Homer 连接被破坏时, mGluR5 易在突触后膜上扩散, 且间接影响 NMDAR 功能, 从而引起 *Fmr1* KO 小鼠认知功能障碍^[20]; 选择性阻断 mGluR5-Homer 连接则会导致正常小鼠出现类似 FXS 的表型^[21]。而在星形胶质细胞中, FMRP 被发现可积极调控 mGluR5 的表达和功能^[22]。Men 等^[23]的实验表明, FMRP 缺失会使人类和小鼠星形胶质细胞中微小 RNA (microRNA, miRNA) miR-128-3p 水平升高, miR-128-3p 以转录后调节机制抑制发育时期星形胶质细胞 mGluR5 的表达和功能, 该研究为 FMRP 对 mGluR5 的调节方式提供了新视角。

尽管临床前实验结果显示, 抑制 mGluR5 功能或 *mGluR5* 基因缺失能改善 *Fmr1* KO 小鼠的部分病理情况和行为障碍, 但是针对 mGluR5 的药物在 FXS 临床转化中尚未成功^[16], 这可能与 FXS 发病机制的复杂性和动物模型与人体间的差异性相关, 未来仍有待进一步探索。

3.2 神经退行性疾病

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以胞外 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)异常沉积形成斑块、胞内 tau 蛋白过度磷酸化导致神经纤维纠缠、神经元进行性萎缩死亡为主要病理特征的神经退行性疾病。A β 是由淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 水解得来, APP 在发育大脑的突触形成中起重要作用^[24], 而可溶性 A β 寡聚体 (A β oligomers, A β o) 是导致 AD 中突触功能障碍和树突棘丢失的主要致病因素^[25]。

一方面, FMRP 可以负调控突触中 APP 的翻译, mGluR5 信号通路激活可以解除 FMRP 对 APP 合成的抑制^[26], 因此 mGluR5 信号过度激活可能导致 APP 大量合成, 为 A β 的产生提供原料。另一方面, 有研究发现 mGluR5 和细胞型朊蛋白 (cellular prion protein, PrPc) 参与 A β 介导的大鼠突触 LTD 增强^[27]; 可溶性 A β o 易与神经细胞表面的 PrPc 结合形成复合物, A β o/PrPc/mGluR5 复合物可激活非受体酪氨酸激酶 Fyn, Fyn 磷酸化突触 NMDAR, 从而影响突触功能和引起树突棘丢失^[25]。由此可见, mGluR5 与 AD 中突触功能障碍的病理机制密切相关。

研究发现, 抑制 mGluR5 可以逆转 AD 模型 APPswe/PS1 Δ E9 小鼠和 3xTg-AD 雄性小鼠的认知障碍, 减少脑内 A β 斑块沉积^[28]; Abd-Elrahman 等^[29]的实验表明, 抑制 mGluR5 后下游糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)/ZBTB16/ATG14L 和 Akt /mTOR/p70S6K1 信号通路激活所介导的自噬是 AD 小鼠脑内 A β 沉积减少的潜在分子机制。

除 AD 外, mGluR5 也被报道具有作为治疗其他神经退行性疾病的药理靶标的潜能。临床前研究发现, 激活或抑制 mGluR5 可能通过不同分子机制改善亨廷顿病 (Huntington disease, HD) 小鼠模型的病理学特征^[30-31]。在啮齿类和非人灵长类的帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 相关动物模型中, 抑制 mGluR5 能减轻多巴胺神经元变性情况或改善左旋多巴 (levodopa, L-DOPA) 诱导的运动障碍 (L-DOPA-induced-dyskinesia, LID)^[32]。而在肌萎缩性侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) SOD1^{G93A} 转基因小鼠模型中, 敲除 mGluR5 基因能使 SOD1^{G93A} 小鼠疾病延迟发作、生存期延长和

运动功能改善^[33]。综上, 多项研究发现 mGluR5 在各类神经退行性疾病中扮演重要角色, 针对 mGluR5 的调控可为神经退行性疾病的临床治疗提供新思路。

3.3 重度抑郁障碍 (major depressive disorder, MDD)

MDD 是一种以显著而持续的情绪低落为主要特征的精神障碍, 其高致残率、高自杀率的特点给患者家属和社会带来痛苦与负担。基于抑郁障碍中谷氨酸能系统亢进的假说, 抑制 mGluRs 可能是治疗 MDD 的潜在方法^[34]。临床前研究证实, 抑制 mGluR5 能改善慢性应激诱导的小鼠抑郁样行为^[35], 但针对 mGluR5 的药物在 MDD 临床试验中的疗效并不理想^[36]。

临床尸检报告表明, MDD 患者前额叶皮层的 mGluR5 蛋白表达量比正常人低^[37]; 而一项正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET) 人体成像结果却显示, MDD 患者和正常人脑内的 mGluR5 与放射性示踪剂的结合率相比没有显著差异^[38]; 另有动物实验表明, 敲除 *mGluR5* 基因会诱导小鼠出现抑郁样行为^[39]。不一致的研究结果提示了 mGluR5 参与介导 MDD 病理机制的复杂性。

临幊上, 睡眠剥夺是一种能快速缓解抑郁症状的物理方法。相关研究报道, 抑郁患者进行 33 h 睡眠剥夺治疗后, 通过 PET 成像发现患者脑内结合放射性示踪剂的 mGluR5 增加^[40], 提示睡眠剥夺的抗抑郁机制与 mGluR5 功能增强有关。Holz 等^[11]在小鼠抑郁模型中发现, 神经元 mGluR5/Homer1a/mTOR 信号通路激活所介导的 AMPAR 表达增加和功能增强是睡眠剥夺治疗起快速抗抑郁作用的关键分子机制; 而在 *mGluR5* 基因敲除小鼠中, 睡眠剥夺治疗未能起到抗抑郁作用。氯胺酮是一种能快速、持久有效发挥抗抑郁作用的药物; 基于临床前实验数据, Esterlis 等^[36]认为氯胺酮的抗抑郁机制与 mGluR5 调控的下游信号通路有潜在关联; 但一项 PET 结果显示, MDD 患者在给予氯胺酮治疗后, 脑内 mGluR5 表达降低^[41], 作者认为这可能是抑郁障碍中谷氨酸增加导致的代偿性 mGluR5 表达下调, 因此氯胺酮如何借由 mGluR5 发挥抗抑郁作用仍未可知。综上, 确认 mGluR5 在抗抑郁中扮演的角色, 以及其能否成为抗抑郁的有效靶标还有待更深入的研究。

3.4 精神分裂症

精神分裂症是一种严重的精神疾病,其发生发展由遗传因素和大脑发育成熟过程中的环境因素共同决定。其临床症状主要分为 3 类:以幻觉和妄想为主要特征的阳性症状、以社交互动缺乏和抑郁情绪为主要表现的阴性症状和以学习记忆功能受损的认知功能障碍^[42]。

目前普遍认为 NMDAR 功能减退与精神分裂症的病理机制密切相关。NMDAR 被外源性或内源性配体拮抗时均可能诱导精神分裂症的发生^[43];而增强 NMDAR 功能则可以改善精神分裂症状^[44]。研究表明,精神分裂的病理机制涉及 NMDAR 亚基 NR2A 和 NR2B 的失衡^[45];体外实验发现,mGluR5 在小鼠发育期的海马和视觉皮层中介导 NR2A 和 NR2B 的转换^[46],提示了 mGluR5 与 NMDAR 相互作用参与精神分裂病理机制的可能性。另外,精神分裂症与前额叶皮层和海马区的小清蛋白阳性神经元异常有关;而有研究报道,发育期小清蛋白阳性神经元的 mGluR5 敲除是导致小鼠精神分裂表型出现的病理机制之一^[47]。

Wang 等^[48]通过尸检发现,相比正常对照人群,精神分裂患者的前额叶皮层中的 mGluR5 信号转导显著降低,具体表现为 G $\alpha_{q/11}$ 与 PI3K 和 Homer 的结合减少,mGluR5 与 NMDAR 亚基 NR1 和 NR2A 的连接同样减少。由此,作者认为 mGluR5 和 NMDAR 功能异常减退影响着精神分裂症的发生发展。与之一致,临床前实验表明敲除 mGluR5 基因会诱导小鼠出现类似精神分裂症表型^[49]。

由于临幊上应用 NMDAR 激动剂易诱发兴奋性神经毒性、癫痫发作等不良反应,靶向 mGluR5 从而间接调节 NMDAR 功能可能是一种有希望的治疗策略。有相关研究报道,在 NMDAR 抑制剂苯环己哌啶诱导和丝氨酸消旋酶基因敲除的精神分裂小鼠模型中,激动 mGluR5 可改善小鼠认知记忆缺陷^[50-51]。因此,临幊前实验数据积极支持了 mGluR5 作为治疗精神分裂症的潜在靶标。

4 mGluR5 药物研发

传统药物研发策略是基于已知的内源性配体结合位点来寻找正构激活或抑制受体的药物分子。*(R,S)-3,5-二羟基苯基甘氨酸*^[52] [*(R,S)-3,5-di-*

hydroxyphenylglycine, DHPG] 是最早发现的 I 型 mGluR 选择性正构位点激动剂。DHPG 与 mGluR5 的亲和力比 mGluR5 选择性正构位点激动剂 2-氯-5-羟基苯基甘氨酸^[53] [*(R,S)-2-chloro-5-hydroxyphenylglycine, CHPG*] 与 mGluR5 的亲和力高,所以 DHPG 是体外药理实验中更为常用的 mGluR5 激动剂^[7]。

通过正构位点完全激活或抑制受体容易影响细胞的正常生理活动,为避免副作用产生,研究者倾向寻找能结合受体其他位点的高选择性药物分子。作为 GPCR,mGluR5 的 7 次跨膜结构存在多个潜在变构结合位点^[52],为变构调节剂的研发提供可能。近年来,在存在或不存在激动剂的条件下激活 mGluR5 的正向变构调节剂(positive allosteric modulator, PAM)和抑制 mGluR5 活化的负向变构调节剂(negative allosteric modulator, NAM)已经成为药物研发的热点之一^[53]。目前报道的进入相关中枢神经系统疾病临床研究的 mGluR5 NAM 有 Mavoglurant、Basimglurant、Dipraglurant、AZD2066、Fenobam 和 STX107(表 1),这些药物的临床实验结果大多未达预期;其中,Dipraglurant 在治疗帕金森患者 LID 的 II a 期临床实验中展现出初步疗效^[32],所以 Dipraglurant 用于治疗 LID 的 II b/III 期临床研究(NCT04857359)计划于 2021 年启动。而 mGluR5 PAM 目前仍处于临床前动物实验阶段^[54]。

在 mGluR5 药物研发中,PET 技术发挥了积极作用。PET 作为一种先进的体内成像技术,借助放射性示踪剂来定量活体组织中的受体、转运蛋白或酶的表达水平,从而反应分子水平的生理、病理、代谢等变化^[55]。PET 现在已经广泛应用于可视化人类和动物体内的 mGluR5 表达分布。这项技术不仅有助于观察不同神经精神疾病患者脑内的 mGluR5 表达变化^[38,56-57],还可用于评估 mGluR5 变构调节剂的药理效用、洞察药物剂量与药物受体占有率之间的关系^[58]等。目前应用于临床的 mGluR5 放射性示踪剂有^{[18]F} FPEB,^{[11]C} ABP688 和^{[18]F} SP203;大多数放射性示踪剂是 mGluR5 NAM 2-甲基-6-(苯乙炔)吡啶^[2-methyl-6-(2-phenylethynyl)-pyridine, MPEP]的结构类似物^[55],后续它们也可能发展成为临幊上抑制 mGluR5 的治疗药物。

表1 处于中枢神经系统疾病临床研究阶段的mGluR5负向变构调节剂

药物(编号)	研发公司	适应证	研究阶段	参考文献或临床编号
Mavoglurant (code: AFQ056)	Novartis	FXS	II期	[16]
		LID	II期	[54]
		HD	II期	NCT01019473
		强迫症	II期	NCT01813019
		可卡因使用障碍	II期	NCT03242928
Basimglurant (code: RO4917523)	Roche	FXS	II期	[16]
		MDD	II期	NCT01437657
Dipraglurant (code: ADX48621)	Addex Pharma SA	LID	II期	NCT01336088
AZD2066	AstraZeneca	MDD	II期	NCT01145755
Fenobam	McNeil	焦虑症	II期	[54]
STX107	Seaside Therapeutics	FXS	Open label	[59]
		FXS	I期	[16][54]

FXS: 脆性X综合征; LID: 左旋多巴诱导的运动障碍; HD: 亨廷顿病; MDD: 重度抑郁障碍

5 结语

作为谷氨酸能系统的重要组成部分, mGluR5在维系大脑神经网络稳定中发挥不可或缺的作用。mGluR5介导突触可塑性的功能使其与FXS、AD、精神分裂症等疾病中的突触功能损伤和认知障碍发生密切联系。借助先进的临床影像技术,许多研究发现mGluR5在不同疾病动物模型和患者脑内的表达变化,提示mGluR5在多种中枢神经系统疾病中的潜在作用;探究mGluR5在不同中枢神经疾病中所扮演的角色,可以为中枢神经系统疾病的临床治疗提供新策略。

虽然目前mGluR5与不同神经和精神疾病的研究已经取得了一些进展,但是其在特定疾病中介导的具体机制仍未清楚,还有待后续更深入地研究。此外,如何将临床前实验中疗效良好的mGluR5 NAM和PAM成功应用至临床依旧是一大难题。未来需要更好地将基础研究和临床实际结合,研发针对mGluR5的高选择性药物,并提高药物从动物模型到临床应用转化的成功率。

References

- [1] Pomierny-Chamiolo L, Rup K, Pomierny B, et al. Metabotropic glutamatergic receptors and their ligands in drug addiction [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 142(3): 281-305.
- [2] Reiner A, Levitz J. Glutamatergic signaling in the central nervous system: ionotropic and metabotropic receptors in concert [J]. *Neuron*, 2018, 98(6): 1080-1098.
- [3] Niswender CM, Conn PJ. Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2010, 50: 295-322.
- [4] Ellaithy A, Gonzalez-Maeso J, Logothetis DA, et al. Structural and biophysical mechanisms of class C G protein-coupled receptor function [J]. *Trends Biochem Sci*, 2020, 45(12): 1049-1064.
- [5] Sun W, McConnell E, Pare JF, et al. Glutamate-dependent neuroglial calcium signaling differs between young and adult brain [J]. *Science*, 2013, 339(6116): 197-200.
- [6] Planas-Fontanez TM, Dreyfus CF, Saitta KS. Reactive astrocytes as therapeutic targets for brain degenerative diseases: roles played by metabotropic glutamate receptors [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(3): 541-550.
- [7] Sengmany K, Gregory KJ. Metabotropic glutamate receptor subtype 5: molecular pharmacology, allosteric modulation and stimulus bias [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(20): 3001-3017.
- [8] Eng AG, Kelver DA, Hedrick TP, et al. Transduction of group I mGluR-mediated synaptic plasticity by beta-arrestin2 signalling [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13571.
- [9] Luscher C, Huber KM. Group 1 mGluR-dependent synaptic long-term depression: mechanisms and implications for circuitry and disease [J]. *Neuron*, 2010, 65(4): 445-459.
- [10] Shiraishi-Yamaguchi Y, Furuichi T. The Homer family proteins [J]. *Genome Biol*, 2007, 8(2): 206.
- [11] Holz A, Mulsch F, Schwarz MK, et al. Enhanced mGlu5 signaling in excitatory neurons promotes rapid antidepressant effects via AMPA receptor activation [J]. *Neuron*, 2019, 104 (2): 338-352.
- [12] Ribeiro FM, Vieira LB, Pires RG, et al. Metabotropic glutamate receptors and neurodegenerative diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 115: 179-191.
- [13] Bagni C, Zukin RS. A synaptic perspective of fragile X syndrome and autism spectrum disorders [J]. *Neuron*, 2019, 101

- (6):1070-1088.
- [14] Bruno V, Caraci F, Copani A, et al. The impact of metabotropic glutamate receptors into active neurodegenerative processes: a "dark side" in the development of new symptomatic treatments for neurologic and psychiatric disorders [J]. *Neuropharmacology*, 2017, **115**:180-192.
- [15] Pereira V, Goudet C. Emerging trends in pain modulation by metabotropic glutamate receptors [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, **11**:464.
- [16] Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Hazlett HC, et al. Fragile X syndrome [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, **3**:17065.
- [17] Prieto M, Folci A, Martin S. Post-translational modifications of the fragile X mental retardation protein in neuronal function and dysfunction [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, **25**(8):1688-1703.
- [18] Huber KM, Gallagher SM, Warren ST, et al. Altered synaptic plasticity in a mouse model of fragile X mental retardation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, **99**(11):7746-7750.
- [19] Gross C, Chang CW, Kelly SM, et al. Increased expression of the PI3K enhancer PIKE mediates deficits in synaptic plasticity and behavior in fragile X syndrome [J]. *Cell Rep*, 2015, **11**(5):727-736.
- [20] Aloisi E, Le Corf K, Dupuis J, et al. Altered surface mGluR5 dynamics provoke synaptic NMDAR dysfunction and cognitive defects in *Fmr1* knockout mice [J]. *Nat Commun*, 2017, **8**(1):1103.
- [21] Guo W, Molinaro G, Collins KA, et al. Selective disruption of metabotropic glutamate receptor 5-Homer interactions mimics phenotypes of fragile X syndrome in mice [J]. *J Neurosci*, 2016, **36**(7):2131-2147.
- [22] Higashimori H, Morel L, Huth J, et al. Astroglial FMRP-dependent translational down-regulation of mGluR5 underlies glutamate transporter GLT1 dysregulation in the fragile X mouse [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, **22**(10):2041-2054.
- [23] Men YQ, Ye L, Risgaard RD, et al. Astroglial FMRP deficiency cell-autonomously up-regulates miR-128 and disrupts developmental astroglial mGluR5 signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, **117**(40):25092-25103.
- [24] Muller UC, Deller T, Korte M. Not just amyloid: physiological functions of the amyloid precursor protein family [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, **18**(5):281-298.
- [25] Benarroch EE. Glutamatergic synaptic plasticity and dysfunction in Alzheimer disease: emerging mechanisms [J]. *Neurology*, 2018, **91**(3):125-132.
- [26] Westmark CJ. Fragile X and APP: a decade in review, a vision for the future [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, **56**(6):3904-3921.
- [27] Hu NW, Nicoll AJ, Zhang DN, et al. mGlu5 receptors and cellular prion protein mediate amyloid-beta-facilitated synaptic long-term depression *in vivo* [J]. *Nat Commun*, 2014, **5**:3374.
- [28] Hamilton A, Vasefi M, Vander Tuin C, et al. Chronic pharmacological mGluR5 inhibition prevents cognitive impairment and reduces pathogenesis in an Alzheimer disease mouse model [J]. *Cell Rep*, 2016, **15**(9):1859-1865.
- [29] Abd-Elrahman KS, Hamilton A, Albaker A, et al. mGluR5 contribution to neuropathology in Alzheimer mice is disease stage-dependent [J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2020, **3**(2):334-344.
- [30] Doria JG, de Souza JM, Silva FR, et al. The mGluR5 positive allosteric modulator VU0409551 improves synaptic plasticity and memory of a mouse model of Huntington's disease [J]. *J Neurochem*, 2018, **147**(2):222-239.
- [31] Abd-Elrahman KS, Ferguson SSG. Modulation of mTOR and CREB pathways following mGluR5 blockade contribute to improved Huntington's pathology in zQ175 mice [J]. *Mol Brain*, 2019, **12**(1):35.
- [32] Zhang Z, Zhang S, Fu P, et al. Roles of glutamate receptors in Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(18):4391.
- [33] Bonifacino T, Provenzano F, Gallia E, et al. *In-vivo* genetic ablation of metabotropic glutamate receptor type 5 slows down disease progression in the SOD1 (G93A) mouse model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neurobiol Dis*, 2019, **129**:79-92.
- [34] Murrough JW, Abdallah CG, Mathew SJ. Targeting glutamate signalling in depression: progress and prospects [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, **16**(7):472-486.
- [35] Wagner KV, Hartmann J, Labermaier C, et al. Homer1/mGluR5 activity moderates vulnerability to chronic social stress [J]. *Neuropsychopharmacol*, 2015, **40**(5):1222-1233.
- [36] Esterlis I, Holmes SE, Sharma P, et al. Metabotropic glutamatergic receptor 5 and stress disorders: knowledge gained from receptor imaging studies [J]. *Biol Psychiatry*, 2018, **84**(2):95-105.
- [37] Deschwanden A, Karolewicz B, Feyissa AM, et al. Reduced metabotropic glutamate receptor 5 density in major depression determined by [(11)C]ABP688 PET and postmortem study [J]. *Am J Psychiatry*, 2011, **168**(7):727-734.
- [38] Davis MT, Hillmer A, Holmes SE, et al. *In vivo* evidence for dysregulation of mGluR5 as a biomarker of suicidal ideation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, **116**(23):11490-11495.
- [39] Shin S, Kwon O, Kang JI, et al. mGluR5 in the nucleus accumbens is critical for promoting resilience to chronic stress [J]. *Nat Neurosci*, 2015, **18**(7):1017-1024.
- [40] Hefti K, Holst SC, Sovago J, et al. Increased metabotropic glutamate receptor subtype 5 availability in human brain after one night without sleep [J]. *Biol Psychiatry*, 2013, **73**(2):161-168.
- [41] Esterlis I, DellaGioia N, Pietrzak RH, et al. Ketamine-induced reduction in mGluR5 availability is associated with an antidepressant response: an [(11)C]ABP688 and PET imaging study in depression [J]. *Mol Psychiatry*, 2018, **23**(4):824-832.
- [42] Birnbaum R, Weinberger DR. Genetic insights into the neurodevelopmental origins of schizophrenia [J]. *Nat Rev Neurosci*,

- 2017, **18**(12):727-740.
- [43] Jorratt P, Hoschl C, Ovsepian SV. Endogenous antagonists of *N*-methyl-d-aspartate receptor in schizophrenia [J]. *Alzheimers Dement*, 2021, **17**(5):888-905.
- [44] Goff DC. D-cycloserine in schizophrenia: new strategies for improving clinical outcomes by enhancing plasticity [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2017, **15**(1):21-34.
- [45] Geddes AE, Huang XF, Newell KA. Reciprocal signalling between NR2 subunits of the NMDA receptor and neuregulin1 and their role in schizophrenia [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, **35**(4):896-904.
- [46] Matta JA, Ashby MC, Sanz-Clemente A, et al. mGluR5 and NMDA receptors drive the experience- and activity-dependent NMDA receptor NR2B to NR2A subunit switch [J]. *Neuron*, 2011, **70**(2):339-351.
- [47] Barnes SA, Pinto-Duarte A, Kappe A, et al. Disruption of mGluR5 in parvalbumin-positive interneurons induces core features of neurodevelopmental disorders [J]. *Mol Psychiatry*, 2015, **20**(10):1161-1172.
- [48] Wang HY, MacDonald ML, Borgmann-Winter KE, et al. mGluR5 hypofunction is integral to glutamatergic dysregulation in schizophrenia [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, **25**(4):750-760.
- [49] Matosin N, Newell KA. Metabotropic glutamate receptor 5 in the pathology and treatment of schizophrenia [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, **37**(3):256-268.
- [50] Ghoshal A, Moran SP, Dickerson JW, et al. Role of mGlu₅ receptors and inhibitory neurotransmission in M₁ dependent muscarinic LTD in the prefrontal cortex: implications in schizophrenia [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, **8**(10):2254-2265.
- [51] Balu DT, Li Y, Takagi S, et al. An mGlu5-positive allosteric modulator rescues the neuroplasticity deficits in a genetic model of NMDA receptor hypofunction in schizophrenia [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, **41**(8):2052-2061.
- [52] Dore AS, Okrasa K, Patel JC, et al. Structure of class C GPCR metabotropic glutamate receptor 5 transmembrane domain [J]. *Nature*, 2014, **511**(7511):557-562.
- [53] Hellyer S, Leach K, Gregory KJ. Neurobiological insights and novel therapeutic opportunities for CNS disorders from mGlu receptor allosteric and biased modulation [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, **32**:49-55.
- [54] Pillai RL, Tipre DN. Metabotropic glutamate receptor 5-a promising target in drug development and neuroimaging [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, **43**(6):1151-1170.
- [55] Xu Y, Li Z. Imaging metabotropic glutamate receptor system: application of positron emission tomography technology in drug development [J]. *Med Res Rev*, 2019, **39**(5):1892-1922.
- [56] Mecca AP, McDonald JW, Michalak HR, et al. PET imaging of mGluR5 in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, **12**(1):15.
- [57] Brasic JR, Nandi A, Russell DS, et al. Cerebral expression of metabotropic glutamate receptor subtype 5 in idiopathic autism spectrum disorder and fragile X syndrome: a pilot study [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(6):2863.
- [58] Stroffer J, Treyer V, Buck A, et al. Regional brain mGlu5 receptor occupancy following single oral doses of mavoglurant as measured by [(11)C]-ABP688 PET imaging in healthy volunteers [J]. *Neuroimage*, 2021, **230**:117785.
- [59] Berry-Kravis E, Hessl D, Coffey S, et al. A pilot open label, single dose trial of fenobam in adults with fragile X syndrome [J]. *J Med Genet*, 2009, **46**(4):266-271.