

Mrg 受体家族与疼痛 *

戴飞红 洪炎国 **

(福建师范大学生命科学学院, 福建省发育与神经生物学重点实验室, 福州 350108)

摘要 Mrgs (*Mas*-related G protein-coupled receptors) 是 2001 年发现的一类疼痛相关的新型 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR), 其大部分成员 mRNA 特异性地以非重叠形式表达于背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)和三叉神经节(trigeminal ganglion, TG)的非肽能(nonpeptidergic)神经元, 这种特异性表达模式提示该家族受体在生理学和药理学上有特殊意义. Mrgs 的发现开启了研究伤害性感受器发育和功能的新领域, 有助于对伤害性感受的理解及镇痛药物的研发. 综述了 Mrgs 的分类、分布、表达调控以及在感觉回路和伤害性感受中的作用等方面的研究进展.

关键词 Mrg, 感觉神经元特异性受体, 背根神经节, 非肽能神经元, 神经回路, 疼痛

学科分类号 R338, Q42

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2009.00739

寻找组织特异性表达的镇痛药物靶点, 是解决当前镇痛药物普遍存在复杂不良反应的重要途径. 在该进程中, Mrg 家族受体^[1]的发现是重要突破. 原因有二: a. Mrg 家族大部分成员的 mRNA 特异性地表达于 DRG 和 TG 小直径神经元^[1-2], 这些神经元是疼痛信息传入的第一级神经元^[3]; b. Mrg 家族受体属于 G 蛋白偶联受体(GPCR), 这类受体具有良好的药物开发历史^[4]. Mrg 受体家族自发现起便引起人们的关注, 随后的研究显示该家族受体可能标识了许多神经回路并参与对疼痛的调节, 是开发无中枢副作用的镇痛药物的潜在靶点. Mrgs 的发现对镇痛的理论研究和实际应用都有重要意义.

1 Mrgs 的发现、命名和分类

Mrg 家族已知的大部分成员由两个研究组分别独立发现. 2001 年美国学者 Dong 等^[1]使用“减法策略”: 转录因子 *Ngn1* 缺失的胚胎小鼠, 大多数神经生长因子受体 *TrkA*⁺ 神经元(含伤害性感受神经元)将不能形成^[5], 那么在野生型小鼠中表达而在 *Ngn1*^{-/-}型小鼠中不表达的分子应即为 *TrkA*⁺ 细胞所特有. 由此 Dong 等成功筛选到许多在伤害性感受器(Nociceptor)中参与功能调节的信号分子, 其中之一是一新型 GPCR 序列. 进一步的筛选和数据库同源比对发现, 在小鼠和人中存在一个至少含

50 个成员的新型 GPCR 亚家族, 因其与癌基因 *Mas1*^[6] 有较高的同源性, 该家族被定义为 Mrg (*Mas*-related G protein-coupled receptors) 家族^[1]. 加拿大研究人员则使用简并 PCR 和 DNA 步移相结合的方法, 从大鼠和人 DRG 中成功克隆到 7 个新型 GPCR, 因其 mRNA 特异性表达于 DRG 和 TG 小型神经元, 这些受体被定义为感觉神经元特异性受体^[2](sensory neuron-specific G protein-coupled receptors, SNSRs). SNSRs 隶属于 Mrg 家族^[2].

Mrg 家族成员命名较多, 为避免复杂化, 本文采用 Choi 等^[7]和 Gustafson 等^[8]推荐的“Mrg”命名法为主命名法. 兼顾习惯命名法, 表 1 中附注了不同命名间的对应关系.

现已分别在小鼠^[1, 9-10], 大鼠^[2, 11], 人^[1-2, 12], 沙鼠(*Meriones unguiculatus*)^[11], 恒河猴(rhesus monkey)^[13], 食蟹猕猴(macaque)^[12]中克隆到 Mrg 家族成员. 其中前 3 个物种的 Mrg 受体研究报道较多, 根据同源性^[1, 11]可将它们划分为啮齿动物的 MrgAs

* 国家自然科学基金资助项目(30970985).

** 通讯联系人. Tel: 0591-22868211

E-mail: yhong@fjnu.edu.cn, yanguo_hong@hotmail.com

收稿日期: 2009-12-11, 接受日期: 2010-02-23

[mMrgA(1~22)+1rMrgA]、MrgBs [mMrgB(1~13)+rMrgB(1~10)]、MrgCs [mMrgC(1~14) + 1rMrgC] 和人的 hMrgX(1~13) + 1hMRG, 以及另外 6 个跨小鼠、大鼠和人种的单基因亚家族[MrgD、MrgE、

MrgF/ RTA、MrgG、MrgH/GPR90 (尚未在人体发现)和 Mas1]. 其中很大一部分的 MrgA/B/Cs 和 hMrgXs 成员都是假基因(pseudogenes)^[1, 11], 详见图 1.

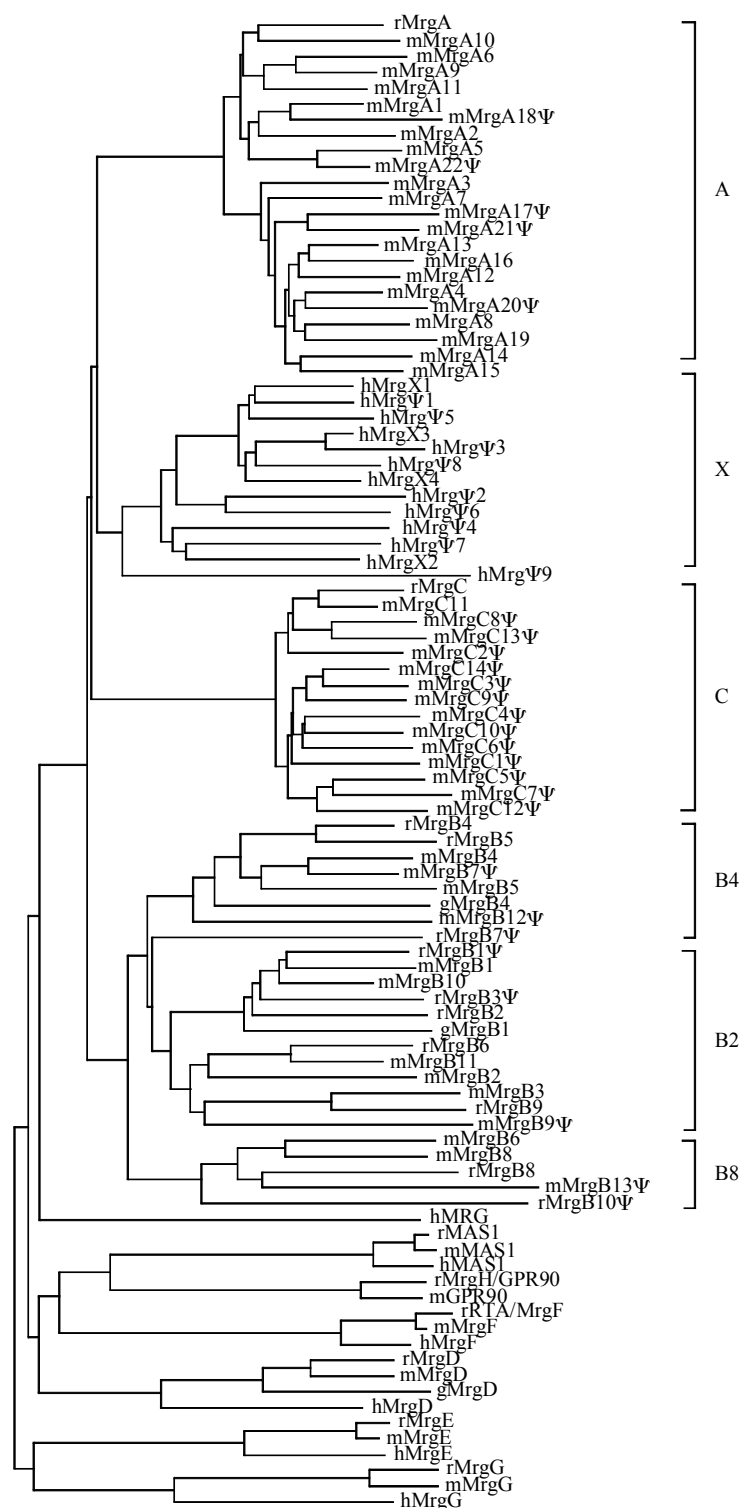


Fig. 1 Phylogenetic tree of the Mrg family^[11]

图 1 Mrg 家族的系统进化树^[11]

由小鼠(m)、大鼠(r)、沙鼠(g)和人(h)的全部已知 Mrgs 蛋白序列通过“neighbor-joining”法构建. 与大鼠、沙鼠和人相比较, 小鼠 Mrgs 的极度多样性是小鼠的非典型特征. MrgBs 根据分化时间被再细分成 3 个小类. Ψ 为预测的假基因.

如此复杂多样的 Mrgs, 研究发现它们在种间关系上存在一定的直系同源关系(orthologous)^[7, 11]. 如小鼠和大鼠的 MrgAs、MrgBs 和 MrgCs 在种间存在直系同源关系^[11]. 除 MrgH 在人体中未检测到外, 6 个单基因 Mrg 亚家族在鼠、大鼠和人种间也存在对应的明确直系同源关系^[11]. 一般认为, 存在该关系的同源体有相近或相同的功能^[14], 这就可以适当简化对 Mrgs 的研究. 特别是对于啮齿动物感觉神经元特异的 Mrg——MrgAs/Bs/Cs 和 MrgD^[1], 可以认为它们代表了 4 个相应的功能组^[11], 这点在多样性上与人 MrgXs 相近(含 hMrgX1~4 的 4 个功能基因)^[1]. 但应当指出的是, 在种间关系上啮齿动物 MrgA/B/Cs 与人 MrgXs 间不存在直系同源关系^[11], 因此啮齿动物模型中 MrgA/B/Cs 的研究结果有可能不能恰当表明人 MrgXs 的功能^[13]. 幸运的是, 研究者后来发现灵长类动物存在 hMrgXs 的直系同源体^[12-13], 这就使 hMrgXs 的在体研究变得容易进行.

2 Mrgs 的分布特点与表达调控

Mrgs 的分布呈现组织选择性、种间差异性和区室化(compartmentalized)特点^[1, 11, 15]. 首先, 除 MrgB-B2/B8 亚类(图 1)、Mas1 和 MrgE/F/G/H 未在 DRG 和 TG 中发现外, 啮齿动物 MrgAs、MrgB-B4 亚类(图 1)、MrgCs、MrgD 和人 MrgXs 的 mRNA 都特异性地表达于 DRG 和 TG 的伤害性感觉神经元, 其中大部分为 IB4⁺ 的非肽能神经元^[1, 11]. 这些受体蛋白在 DRG 和 TG 胞体中合成后, 都可能分别向中枢端和外周端转运^[16-17]. 其次, Mrgs 的表达种类及与 Mrgs 共表达的重要信号分子^[11]有种族差异, 前者图 1 已表明, 后者如图 2 所示, 小鼠 mMrgs⁺ 细胞几乎全都不含 TRPV1, 而大鼠所有 rMrgA/D 和部分 rMrgC 共表达有 TRPV1; 小鼠中只有 mMrgD⁺ 细胞表达 P2X₃, 而大鼠中所有 Mrgs⁺ 细胞都表达 P2X₃. 最后, 大、小鼠 Mrgs 还呈现出区室化特点, 表现为 Mrgs 彼此间经常以互不共存的形式存在^[1, 11](图 2). Mrgs 的多样性和独特分布特征, 提示了非肽能神经元构成和发育的复杂性, 物种间可能存在不同的感觉生理, 以及进化上疼痛感知可能经历的强烈适应性变化^[11].

与组织选择性表达相对应的是, 在基因组中, Mrgs 成簇(cluster)分布^[11]. 除 hMas1 和 hMrg1 外, 所有 hMrgs 都定位于 11 号染色体^[1]. 大多数 rMrgs 定位于大鼠 1 号染色体上, rMrgA、rMrgB、rMrgC

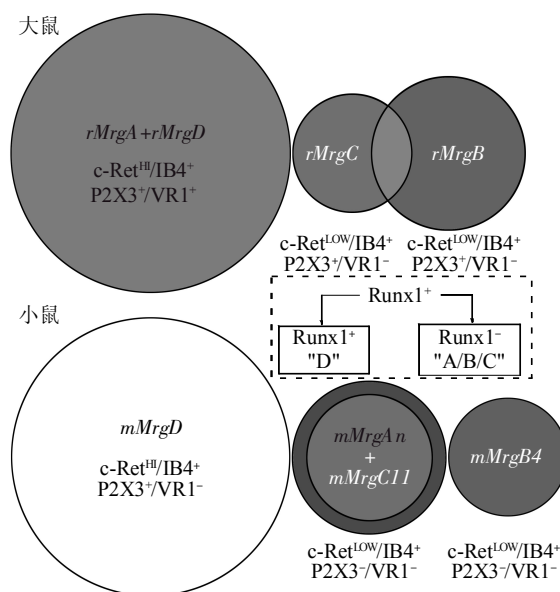


Fig. 2 Expressing profiles of rat and mouse Mrg in adult DRG neurons^[11, 15]

图2 成年大鼠、小鼠 DRG 中 Mrg 的共表达和区室化特征示意图^[11, 15]

圆环大小表示相应 Mrg 的相对含量, 虚线框内嵌图表示小鼠中转录因子 Runx1 对 Mrgs 区室化表达的调节, 依 Runx1 的表达与否, 小鼠 Mrgs 可分为 Runx1⁻ 的 ABC 区室(表达 MrgA/B/Cs)和 Runx1⁺ 的 D 区室(表达 MrgD). 详细描述见正文.

彼此相邻形成 rMrgABC 簇(760 kb), rMrgD-G 形成 rMrgDEFG 簇(1.9Mb)^[11]. 小鼠同样存在类似的两个簇(1.2Mb 的 mMrgABC 簇和 1.6Mb 的 mMrgDEFG 簇), 位于 7 号染色体上, mMrgA 和 mMrgC 一般以 (A-A-C)_n 的重复形式存在^[11]. Mrgs 的成簇存在和相关受体的组织特异性表达, 提示基因座控制区或局部特异性细胞转录调节元件的存在^[11]. 对基因组分析时还发现, L1 反转录转座子(retrotransposon)高频散布于 mMrgABC 基因簇中^[1, 11], 其易化非等价交换可能介导了 mMrgA/B/C 的多样化扩增、(A-A-C)_n 重复和假基因的形成^[11]. 类似非等价交换机制可能是人 MrgXs 与啮齿动物 MrgA/B/Cs 在进化史中趋异化的原因^[11].

目前研究认为转录因子 Runx1 是 Mrgs 表达的重要调节因子. DRG 和 TG 神经元发育后期是神经元特化期^[18], Runx1 受神经生长因子 NGF 的调控^[9], 在 NGF 受体 TrkA 起始表达后不久开始特异性地在 TrkA⁺ 的肽能神经元中表达, 但在个体出生前后仅有约 50% Runx1⁺ 细胞持续表达 Runx1^[20].

这类细胞在 NGF 促进下表达 Ret 及其共受体 GFR α 1 和 GFR α 2(Ret 共受体与 Ret 一起构成 Ret 信号复合体), 随后 Ret/GFRs 信号自我调节 GFR α 1 和 GFR α 2 的表达, 进而促使 TrkA 的表达消失^[19], 最终使这部分肽能神经元向非肽能神经元转化. 在这个转化过程中, Runx1 作为关键调节因子, 以 Ret/GFRs 信号依赖和非依赖通路调节了一些离子通道和受体的表达^[19], 其中包括 Mrg 家族受体, 详见图 3. 另外, Runx1 还参与调控 Mrgs 的区室化分布. 小鼠中, Runx1 一开始是所有 Mrgs 表达所必需的, 但在某一发育阶段, Runx1 的 C 端 VWRPY 结构成为 MrgA/B/C 的抑制因子^[15], 因此相应地, MrgA/B/Cs 表达于 Runx1⁻ 的 ABC 区室, 而在 Runx1⁺ 的 D 区室明显受到抑制(图 2 内嵌图). 在大鼠中, rMrgA 和 rMrgD 高度共存(图 2), 可能原因是 rMrgA 启动子和 Runx1 抑制因子无法结合^[15].

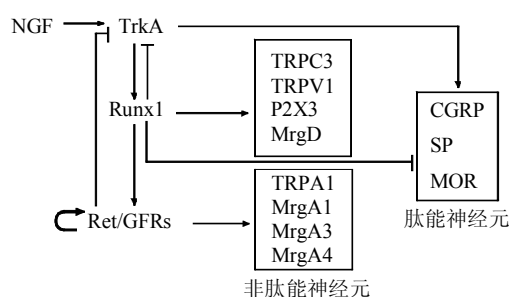


Fig. 3 Hierarchy in the expression of certain Mrgs^[19, 21-22]

图 3 部分 Mrgs 的分级表达调控过程^[19, 21-22]

在神经生长因子(NGF)作用下, Runx1 通过 Ret/GFRs 依赖和非依赖途径调节特定 Mrgs 的表达^[19]. 图中“→”表示正向促进型调节, “⊥”表示负向抑制型调节, GFRs 表示 GDNF 家族配位受体, 其与 Ret 一起构成 Ret 信号复合体发挥作用.

3 感觉神经元特异的 Mrgs 与神经回路

如上所述, 感觉神经元特异的 Mrgs 将非肽能神经元进一步细分, 使其构成更加精细. 这种细分还为 Mrgs 标识这些细胞发出的神经纤维及其对应的感觉回路提供了可能, 下面的研究有助于说明这个问题: a. 外周, MrgD⁺ 纤维终止于无毛和多毛皮肤的颗粒层(stratum granulosum), 终止带有别于大多数 CGRP⁺ 神经元(棘层, stratum spinosum)^[23](图 4a); 脊髓水平, MrgD⁺ 纤维投射于 CGRP⁺ 板层下面、IB4⁺ 板层内面、PKC γ (脊髓板层 II_i)上面, 即大概在板层 II_o 和 II_i 之间^[23-24](图 4b), 说明 CGRP⁺-MrgD⁺ 纤维在两终端都呈分离的投射, 对 TRPV1⁺-MrgD⁺^[25]和 MOR⁺-DOR⁺^[26](μ -和 δ -阿片受体)这两组神经纤维的两端投射也都观察到分离结果, 进一步证实了肽能和非肽能神经纤维在外周和脊髓都分别呈分离的投射. b. 非肽能神经纤维间也观察到分离的投射, 如 MrgB4、MrgD 分别投射到不同的外周皮肤和脊髓板层^[27]. c. 肽能和非肽能神经纤维在脊髓板层中继后, 在脊髓以上水平继续存在分离模式^[28]. d. 与感觉神经纤维分离相对应, 分离的纤维介导了平行的痛感受, 如选择性去除 TRPV1 或 MrgD 的敲除鼠分别对热痛和机械痛选择性脱敏^[25], 而 MOR 和 DOR 则分别抑制热痛和机械痛^[26]. 神经纤维分离的外周分布、脊髓投射、上行回路和感觉模式, 提示了平行感觉回路的存在, 而类似 CGRP⁺ 和 MrgD⁺ 纤维外周投射存在少量缠绕(interwines)的现象^[23](图 4a), 则可能是伤害性感受器多觉性(polymodal)的成因之一. 另外,

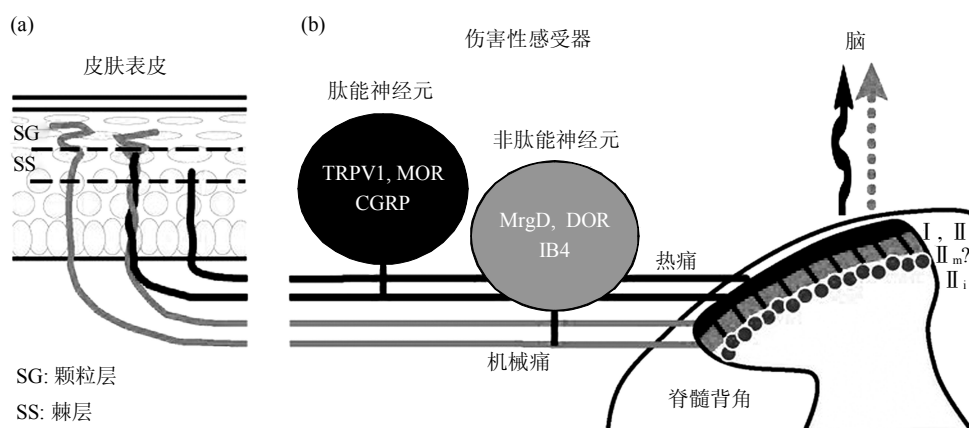


Fig. 4 Schematic diagram of parallel pain pathways^[23, 25-26, 28]

图 4 平行痛觉通路示意图^[23, 25-26, 28]

该简化模型显示分布于平行纤维的受体介导平行的感觉信息. (a) CGRP⁺(黑色)和 MrgD⁺(灰色)纤维在外周皮肤的投射示意图, 不同纤维的缠绕可能是伤害性感受器多觉性的成因之一. (b) 平行纤维与平行痛感受示意图.

MrgB4 很可能是无髓鞘触觉传入 C 纤维的分子标记^[27], 而该类纤维被认为介导爱抚等引起的愉悦反应^[29], 这提示 Mrgs 可能也介导了疼痛之外更复杂的情感体验. 综上, 区室化表达的 Mrgs, 可能提示其代表了多条不尽相同的感受回路.

应当指出的是, 平行感觉回路并不否认伤害性感受器的多觉性, 而是强调感觉信息可以相互平行地, 相互独立地传导和处理.

4 Mrgs 的功能研究

Mrg 为疼痛相关的受体家族^[1], 对配体的构效

关系研究发现, 成员多样的 Mrg 家族在配体种类、配体修饰或手性等偏好上也有多样化特点, 这提示 Mrg 受体家族可能参与对疼痛的精细调节^[30-31]. Mrgs 的功能研究首先在配体已知的成员中展开 (表 1). 研究内容主要包括其介导的下游信号通路, 以及在痛觉调制中的作用. 偶联的 Gα 蛋白亚型可以标识 Mrgs 介导的主要下游通路, 经典通路请参阅其他文献. Mrgs 的功能以 MrgC、MrgD、hMrgX1 和 hMrgX2 报道较多.

Table 1 Characteristics and functions of the Mrg receptors with known ligands

表 1 配体已知的 Mrg 的功能及特征参数

Mrg 受体	曾用名	分布	典型配体或激动剂	Gα 亚基	功能
mMrgA1		DRG&TG	FLRF, Salusin β, RFamide	G _{q11} ^[31]	未知
mMrgA3	MrgprA3	DRG&TG	Chloroquine	未知	组胺非依赖型瘙痒 ^[32]
mMrgA4		DRG&TG	NPAF, RFamide	G _i or G _{i0} ^[1]	未知
mMrgC11		DRG&TG	γ2-MSH, NPFF, RFamide	G _{q11} ^[31]	促痛 ^[33] 和痒 ^[32]
rMrgA	Adenine receptor	DRG&TG, 肺, 下丘脑等	Adenine	G _{αq} , G _{αo} ^[10]	促痛 ^[34]
rMrgC	rSNSR1	DRG&TG	(Tyr ⁶)-γ2-MSH-(6-12), BAM8-22, BAM22	G _q ^[16]	见正文
hMrgX1	hSNSR4	DRG&TG	BAM22, γ2-MSH	G _{q11} &G _{i0} ^[17]	见正文
hMrgX2		DRG&TG, 下丘脑, 肾上腺嗜铬细胞, 睾丸等	Cortistain-14, PAMP9-12, PAMP20, AngIII, 吗啡	G _q ^[30] & G _i ^[35]	见正文
MrgD	TGR7, Mrgprd	DRG&TG	β-Alanine	G _i & G _{i0} ^[36]	见正文
Mas1			Ang1-7, RFamide		

其他常用名的对应关系为: hMrgX7 = hSNSR3, hMrgX3 = hSNSR1, hMrgX6 = hSNSR2, hMrgX4 = hSNSR6, hMrgX5 = hSNSR5. 近年有报道特异性表达于 DRG 和 TG 的个别 Mrg 受体, 在其他组织中有少量存在, 如表所示.

4.1 MrgC

MrgC 可能不参与正常生理痛觉信息的传递, 因为 siRNA 法下调 rMrgC 的 mRNA 水平并不影响正常痛反应^[37]. 在外周, 皮内注射 MrgC 的特异性激动剂会减小热和机械疼痛阈值^[16]或引发瘙痒^[32], TRPV1 被证实作为 rMrgC 的下游参与上述热致痛过程^[37].

关于 MrgC 在中枢端的功能, 有报道指出, 鞘内给予 rMrgC 激动剂会引起短期热痛阈值下降^[16], 而给予 rMrgC 的 siRNA 将抑制完全弗氏佐剂诱发的热痛觉过敏^[37], 对 rMrgC 的小鼠直系同源体 mMrgC11 的研究也发现, 中枢激活 MrgC 可引发痛反应^[33], 这些似乎说明中枢端激活 MrgC 有致痛作用. 但是, 我们实验室的数据显示, 鞘内给予

rMrgC 的特异性激动剂 BAM8-22 不影响正常大鼠的热痛觉反应^[38], 但抑制福尔马林诱发的痛行为和脊髓背角 c-fos 增加^[39], 鞘内注射 BAM8-22 后, 激活脊髓背角 NMDA 受体不再能引起自发性疼痛, NMDA 诱发的 c-fos 和一氧化氮合成酶增加也受到抑制^[40]. 最近《细胞》杂志(Cell)报道称, 对小鼠的一个 Mrg 基因簇(包含 mMrgC11 基因)进行敲除, 不影响其正常痛阈值, 但增强完全弗氏佐剂和角叉菜胶所诱发的机械和热痛觉过敏^[32]. 这一结果与我们的观察更接近, 也提示 MrgC 不参与正常生理痛, 并说明在病理(如炎症)条件下 MrgC 参与疼痛调制. 炎症下激活 MrgC 产生镇痛在我们关于 BAM22(一种对 MrgC 有很高活性的内源性阿片肽^[2])的许多研究中也得到支持^[41-42]. 此外有趣的是, 我

们进而还发现隔天鞘内激活 rMrgC 可抑制吗啡耐受的形成和翻转其维持^[38], 该发现提供了调制吗啡耐受的新方法.

总的看来, 关于 MrgC 的功能, 不同实验室的研究结果不大一致, 其原因可能与实验方法以及受试动物种类等不同有关. 相信随着研究的深入, MrgC 的功能到底是镇痛还是镇痛、还是两种作用兼而有之, 会被揭示出来.

4.2 MrgD

MrgD 倍受关注, 它是 Mrg 家族中表达于 DRG 和 TG, 且在啮齿动物和灵长类中具有直系同源关系的唯一成员^[11], 该特点使 MrgD 成为人 Mrg 受体研究的突破口^[43].

MrgD⁺ 神经元在其外周特异终止区(表皮颗粒层)对胞外 ATP 含量变化敏感^[44], 该属性可能源于其大量与 P2X3 受体共表达. 在重组细胞系中发现 MrgD 可被 β -alanine 特异性激活, 并可与 Gq 和 Gi 偶联^[36]. 在 DRG 中进一步发现 MrgD 活化后以 PTX(百日咳毒素)敏感型通路(Gi)抑制 M 通道电流(主要通过 KCNQ2/3 亚基), 增加相位型神经元(phasic neuron)冲动电位的发放频率^[45]. 对基因敲除鼠的研究也发现, 相较 MrgD^{-/-}神经元, MrgD^{-/-}神经元显示了更强的基电流(rheobase), 而给予 MrgD 的特异性激动剂 β -alanine 将显著地降低 MrgD^{-/-}神经元的基电流并增加其放电频率^[45]. 这些说明 MrgD 活化可增加 DRG 神经元的兴奋性. 在应答冷热和机械刺激方面, 胚胎干细胞法构建的 MrgD 敲除小鼠, 其 MrgD 敲除的神经元对冷热和机械刺激的敏感性降低^[45], 但当对成年小鼠条件性敲除 MrgD, 小鼠仅对机械刺激选择性脱敏^[25], 这些说明 MrgD 可调节痛感受, 但 MrgD 的过早敲除, 相应神经元应答伤害性刺激的缺陷会增加.

4.3 hMrgX1

为阐明人 MrgX1 的功能, 研究者将该受体异源表达于大鼠离体培养的不同神经元细胞中^[17]. 结果发现, hMrgX1 可与 G_{q11} 或 G_{i6} 偶联, 激活后将显著抑制 HVA (high voltage-activated) 型 Ca²⁺ 通道, M-型 K⁺ 通道以及突触传递^[17], 这些提示类似过程如果存在于人体, MrgX1 将可调节疼痛过程.

4.4 hMrgX2

hMrgX2 受体可被 PAMP (proadrenomedullin N-terminal peptides)^[35]和 cortistatin^[30] nmol/L 级高亲和激活, 构效关系研究显示两类多肽存在一共同基序 -W-xx-W(F)-xxx-R(K)-^[46]. hMrgX2 除在 DRG 中

大量表达外, 在其他地方也发现有中等或少量表达. hMrgX2 在肾上腺中作为 PAMP 的受体, 调节儿茶酚胺的分泌^[35]; 在肥大细胞中介导肥大细胞脱颗粒作用, 促进炎症反应^[47]. 有趣的是, 肥大细胞还可分泌 Mrg 家族受体的激动剂并介导了肥大细胞和神经纤维的新型相互作用^[48], 这种相互作用可能诱发多种过敏反应. 另外, 相对高浓度(约 4.5 μ mol/L)的吗啡可激活 hMrgX2 引起 hMrgX2 的脱敏和内陷, 提示研究吗啡作用时, hMrgX2 可能是除经典阿片受体外需另考虑的因素^[49].

5 结语与展望

本文综述显示了 Mrg 家族的潜在生理意义: Mrgs 细分非肽能神经元和相应神经回路, 可能参与痛觉的精细调节. Mrgs 的发现打开了研究伤害性感受器功能的新领域.

目前对 Mrgs 的研究尚处于初级阶段, 部分研究存在分歧(如 MrgC 功能及部分 Mrg 成员的分布), 而大多数受体特别是 hMrgXs 功能尚未阐明. Mrgs 的许多重要特征与嗅觉相关的 GPCRs (2004 年诺贝尔奖)非常相似^[50], 提示嗅觉相关 GPCRs 的研究可能很有借鉴意义. 目前, 对 Mrgs 研究将主要是弄清其在痛觉调制、感觉回路和介导其他生理过程中的作用. 反向药理学和生物信息学相结合将有助于受体三维结构, 特异性结合位点的预测及激动剂和拮抗剂的药物开发. 期待 Mrg 家族发现促进人们对伤害性感受机理的认识, 促进新型高效低副作用镇痛药物的开发.

参 考 文 献

- [1] Dong X, Han S K, Zylka M J, *et al.* A diverse family of GPCRs expressed in specific subsets of nociceptive sensory neurons. *Cell*, 2001, **106**(5): 619-632
- [2] Lembo P M, Grazzini E, Groblewski T, *et al.* Proenkephalin a gene products activate a new family of sensory neuron—specific GPCRs. *Nat Neurosci*, 2002, **5**(3): 201-209
- [3] Basbaum A I, Bautista D M, Scherrer G, *et al.* Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 2009, **139**(2): 267-284
- [4] Drews J. Drug discovery: a historical perspective. *Science*, 2000, **287**(5460): 1960-1964
- [5] Ma Q, Fode C, Guillemot F, *et al.* Neurogenin1 and neurogenin2 control two distinct waves of neurogenesis in developing dorsal root ganglia. *Genes Dev*, 1999, **13**(13): 1717-1728
- [6] Young D, Waitches G, Birchmeier C, *et al.* Isolation and characterization of a new cellular oncogene encoding a protein with multiple potential transmembrane domains. *Cell*, 1986, **45**(5): 711-719

- [7] Choi S S, Lahn B T. Adaptive evolution of MRG, a neuron-specific gene family implicated in nociception. *Genome Res*, 2003, **13**(10): 2252–2259
- [8] Gustafson E L, Maguire M, Campanella M, *et al.* Regulation of two rat mas-related genes in a model of neuropathic pain. *Mol Brain Res*, 2005, **142**(1): 58–64
- [9] von Kugelgen I, Schiedel A C, Hoffmann K, *et al.* Cloning and functional expression of a novel Gi protein-coupled receptor for adenine from mouse brain. *Mol Pharmacol*, 2008, **73**(2): 469–477
- [10] Bender E, Buist A, Jurzak M, *et al.* Characterization of an orphan G protein-coupled receptor localized in the dorsal root ganglia reveals adenine as a signaling molecule. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**(13): 8573–8578
- [11] Zylka M J, Dong X, Southwell A L, *et al.* Atypical expansion in mice of the sensory neuron-specific Mrg G protein-coupled receptor family. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**(17): 10043–10048
- [12] Zhang L, Taylor N, Xie Y, *et al.* Cloning and expression of MRG receptors in macaque, mouse, and human. *Mol Brain Res*, 2005, **133**(2): 187–197
- [13] Burstein E S, Ott T R, Feddock M, *et al.* Characterization of the Mas-related gene family: structural and functional conservation of human and rhesus MrgX receptors. *Br J Pharmacol*, 2006, **147**(1): 73–82
- [14] Galperin M Y, Koonin E V. Who's your neighbor? New computational approaches for functional genomics. *Nat Biotechnol*, 2000, **18**(6): 609–613
- [15] Liu Y, Yang F C, Okuda T, *et al.* Mechanisms of compartmentalized expression of Mrg class G-protein-coupled sensory receptors. *J Neurosci*, 2008, **28**(1): 125–132
- [16] Grazzini E, Puma C, Roy M O, *et al.* Sensory neuron-specific receptor activation elicits central and peripheral nociceptive effects in rats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(18): 7175–7180
- [17] Chen H, Ikeda S R. Modulation of ion channels and synaptic transmission by a human sensory neuron-specific G-protein-coupled receptor, SNSR4/mrgX1, heterologously expressed in cultured rat neurons. *J Neurosci*, 2004, **24**(21): 5044–5053
- [18] Marmigere F, Ernfor P. Specification and connectivity of neuronal subtypes in the sensory lineage. *Nat Rev Neurosci*, 2007, **8**(2): 114–127
- [19] Luo W, Wickramasinghe S R, Savitt J M, *et al.* A hierarchical NGF signaling cascade controls Ret-dependent and Ret-independent events during development of nonpeptidergic DRG neurons. *Neuron*, 2007, **54**(5): 739–754
- [20] Chen C L, Broom D C, Liu Y, *et al.* Runx1 determines nociceptive sensory neuron phenotype and is required for thermal and neuropathic pain. *Neuron*, 2006, **49**(3): 365–377
- [21] Woolf C J, Ma Q. Nociceptors–noxious stimulus detectors. *Neuron*, 2007, **55**(3): 353–364
- [22] Ibanez C F, Ernfor P. Hierarchical control of sensory neuron development by neurotrophic factors. *Neuron*, 2007, **54**(5): 673–675
- [23] Zylka M J, Rice F L, Anderson D J. Topographically distinct epidermal nociceptive circuits revealed by axonal tracers targeted to Mrgpr. *Neuron*, 2005, **45**(1): 17–25
- [24] Wang H, Zylka M J. Mrgprd-expressing polymodal nociceptive neurons innervate most known classes of substantia gelatinosa neurons. *J Neurosci*, 2009, **29**(42): 13202–13209
- [25] Cavanaugh D J, Lee H, Lo L, *et al.* Distinct subsets of unmyelinated primary sensory fibers mediate behavioral responses to noxious thermal and mechanical stimuli. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(22): 9075–9080
- [26] Scherrer G, Imamachi N, Cao Y Q, *et al.* Dissociation of the opioid receptor mechanisms that control mechanical and heat pain. *Cell*, 2009, **137**(6): 1148–1159
- [27] Liu Q, Vrontou S, Rice F, *et al.* Molecular genetic visualization of a rare subset of unmyelinated sensory neurons that may detect gentle touch. *Nat Neurosci*, 2007, **10**(8): 946–948
- [28] Braz J M, Nassar M A, Wood J N, *et al.* Parallel "Pain" pathways arise from subpopulations of primary afferent nociceptor. *Neuron*, 2005, **47**(6): 787–793
- [29] Olsson H, Lamarre Y, Backlund H, *et al.* Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex. *Nat Neurosci*, 2002, **5**(9): 900–904
- [30] Robas N, Mead E, Fidock M. MrgX2 is a high potency cortistatin receptor expressed in dorsal root ganglion. *J Biol Chem*, 2003, **278**(45): 44400–44404
- [31] Han S K, Dong X, Hwang J I, *et al.* Orphan G protein-coupled receptors MrgA1 and MrgC11 are distinctively activated by RF-amide-related peptides through the Galphq/11 pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**(23): 14740–14745
- [32] Liu Q, Tang Z, Surdenikova L, *et al.* Sensory neuron-specific GPCR Mrgpr8 are itch receptors mediating chloroquine-induced pruritus. *Cell*, 2009, **139**(7): 1353–1365
- [33] Chang M, Li W, Peng Y L, *et al.* Involvement of NMDA receptor in nociceptive effects elicited by intrathecal [Tyr6] gamma2-MSH (6-12), and the interaction with nociceptin/orphanin FQ in pain modulation in mice. *Brain Res*, 2009, **1271**: 36–48
- [34] Matthews E A, Dickenson A H. Effects of spinally administered adenine on dorsal horn neuronal responses in a rat model of inflammation. *Neurosci Lett*, 2004, **356**(3): 211–214
- [35] Kamohara M, Matsuo A, Takasaki J, *et al.* Identification of MrgX2 as a human G-protein-coupled receptor for proadrenomedullin N-terminal peptides. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, **330**(4): 1146–1152
- [36] Shinohara T, Harada M, Ogi K, *et al.* Identification of a G protein-coupled receptor specifically responsive to beta-alanine. *J Biol Chem*, 2004, **279**(22): 23559–23564
- [37] Ndong C, Pradhan A, Puma C, *et al.* Role of rat sensory neuron-specific receptor (rSNSR1) in inflammatory pain: contribution of TRPV1 to SNSR signaling in the pain pathway. *Pain*, 2009, **143**(1–2): 130–137
- [38] Cai Q, Jiang J, Chen T, *et al.* Sensory neuron-specific receptor agonist BAM8-22 inhibits the development and expression of

- tolerance to morphine in rats. *Behav Brain Res*, 2007, **178**(1): 154–159
- [39] Chen T, Cai Q, Hong Y. Intrathecal sensory neuron-specific receptor agonists bovine adrenal medulla 8-22 and (Tyr6)- [gamma] 2-msh-6-12 inhibit formalin-evoked nociception and neuronal Fos-like immunoreactivity in the spinal cord of the rat. *Neuroscience*, 2006, **141**(2): 965–975
- [40] Chen T, Hu Z, Quirion R, *et al.* Modulation of NMDA receptors by intrathecal administration of the sensory neuron-specific receptor agonist BAM8-22. *Neuropharmacology*, 2008, **54**(5): 796–803
- [41] Hong Y, Dai P, Jiang J, *et al.* Dual effects of intrathecal BAM22 on nociceptive responses in acute and persistent pain—potential function of a novel receptor. *Br J Pharmacol*, 2004, **141**(3): 423–430
- [42] Zeng X, Huang H, Hong Y. Effects of intrathecal BAM22 on noxious stimulus-evoked c-fos expression in the rat spinal dorsal horn. *Brain Res*, 2004, **1028**(2): 170–179
- [43] Crozier R A, Ajit S K, Kaftan E J, *et al.* MrgD activation inhibits KCNQ/M-currents and contributes to enhanced neuronal excitability. *J Neurosci*, 2007, **27**(16): 4492–4496
- [44] Dussor G, Zylka M J, Anderson D J, *et al.* Cutaneous sensory neurons expressing the mrgprd receptor sense extracellular ATP and are putative nociceptors. *J Neurophysiol*, 2008, **99**(4): 1581–1589
- [45] Rau K K, McIlwrath S L, Wang H, *et al.* Mrgprd enhances excitability in specific populations of cutaneous murine polymodal nociceptors. *J Neurosci*, 2009, **29**(26): 8612–8619
- [46] Nothacker H P, Wang Z, Zeng H, *et al.* Proadrenomedullin N-terminal peptide and cortistatin activation of MrgX2 receptor is based on a common structural motif. *Eur J Pharmacol*, 2005, **519**(1–2): 191–193
- [47] Tatemoto K, Nozaki Y, Tsuda R, *et al.* Immunoglobulin E-independent activation of mast cell is mediated by Mrg receptors. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, **349**(4): 1322–1328
- [48] Lee M G, Dong X, Liu Q, *et al.* Agonists of the mas-related gene (Mrgs) orphan receptors as novel mediators of mast cell-sensory nerve interactions. *J Immunol*, 2008, **180**(4): 2251–2255
- [49] Akuzawa N, Obinata H, Izumi T, *et al.* Morphine is an exogenous ligand for MrgX2, a G protein-coupled receptor for cortistatin. *J Cell Animal Biol*, 2007, **2**(1): 004–009
- [50] Buck L B. Unraveling the sense of smell (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl*, 2005, **44**(38): 6128–6140

The Mrg Family and Pain*

DAI Fei-Hong, HONG Yanguo**

(Key Laboratory of Developmental Biology and Neuroscience in Fujian Province, College of Life Sciences, Fujian Normal University, Fuzhou 350108, China)

Abstract A novel receptor family, the *Mas*-related G protein-coupled receptors (Mrgs, also called Sensory neuron-specific G protein-coupled receptors or SNSRs), was found in 2001. Interestingly, the mRNAs of Mrgs are expressed predominantly, if not exclusively, in non-overlapping subsets of nonpeptidergic neurons in dorsal root (DRG) and trigeminal ganglia (TG). This specific expression pattern implies significance in physiological and pharmaceutical sciences of pain processing. Study of Mrgs is a new field and will help us to understand the mechanism of pain and nociceptor development. It would also contribute to develop a new analgesic with less central side-effects. The present article summarizes the research progress about Mrgs and provides useful information, such as classification, distribution, expressing regulation and the possible functions in neural circuit and nociception.

Key words *Mas*-related G protein-coupled receptors (Mrgs), sensory neuron-specific G protein-coupled receptors (SNSRs), dorsal root ganglion, nonpeptidergic neurons, neural circuit, pain

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2009.00739

*This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (30970985).

**Corresponding author.

Tel: 86-591-22868211, E-mail: yhong@fjnu.edu.cn, yanguo_hong@hotmail.com

Received: December 11, 2009 Accepted: February 23, 2010