

NMDA 受体的结构与药理学特性

韩太真¹ 李延海²

(¹西安交通大学医学院生理与病理生理学系, 西安 710061)

(²西安交通大学生命科学与技术学院生物医学信息工程教育部重点实验室, 西安 710049)

摘要 NMDA 受体是一类离子型谷氨酸受体, 其功能主要参与发育过程中神经回路的细化及触发多种形式的突触可塑性。近年来的证据表明, 组成 NMDA 受体的亚单位有着复杂的生理学和药理学特性; NMDA 受体的数量、分布和亚单位组成并非一成不变, 而是在发育过程中、神经元活动时, 以一种细胞特异性和突触特异性的方式变化着。这种 NMDA 受体的双向变化是突触可塑性重塑的基础, 而其调节的异常又可导致神经-精神疾病的发生, 如可卡因成瘾、精神分裂症等。

关键词 NMDA 受体, 突触可塑性, 受体亚单位。

分类号 B845

1 前言

现代神经科学的研究资料已经证明, 谷氨酸是哺乳动物及人类中枢神经系统内最重要的兴奋性神经递质。CNS内存在着与谷氨酸结合并发挥生理效应的两类受体, 即离子型谷氨酸受体 (ionotropic glutamate receptors, iGluRs) 及代谢型谷氨酸受体。在iGluRs家族内, 根据外源性激动剂的不同, 又分为NMDA受体与非NMDA受体, 其中主要是AMPA受体。NMDA受体有复杂的分子结构和独特的药理学特性, 尤其重要的是, 它对钙离子具有高通透性, 这使得NMDA受体在突触可塑性 (synaptic plasticity) 及兴奋毒性方面具有重要作用^[1]。另外, 由于NMDA受体参与了神经系统的多种重要生理功能, 其异常又可引起中枢神经系统的功能紊乱, 因此NMDA受体本身已成为治疗某些神经精神性疾病的靶点。NMDA受体有多种亚型, 由不同亚单位组成的受体亚型具有不同的生物物理和生物化学特性^[2]。此外, NMDA受体上有多种配体结合的位点, 它们以亚型选择的方式调制着受体的活动。最近关于NMDA受体结构和功能的研究表明, 这些具有亚型选择性的配体结合位点包括谷氨酸结合位点、甘氨酸结合位点、离子通道的孔隙以及N末端的变构结合位点等。越来越多的研究表明, 不同亚型的NMDA受体与不同的脑功能紊乱相关。因此, 作用

于NMDA受体亚型的选择性药物的探索也越来越受到重视。

2 NMDA 受体的分子构型

NMDA受体是由不同亚基构成的异四聚体 (heterotetramers), 其组成亚基有三种, 即NR1、NR2和NR3。NR1又有8种不同的亚单位 (NR1-1a/b-4a/b), 它们来源于同一基因、由于剪切部位的不同而生成^[1]; NR2有4种不同的亚单位, 即NR2A~2D; NR3有两种亚单位, NR3A和NR3B; NR2和NR3分别由六种不同的基因所编码。在哺乳类动物的神经组织内, 功能性NMDA受体至少含有一个NR1亚基和一个NR2亚基。到目前为止, NMDA受体的晶体结构还没有被确定, 但一般认为, NMDA受体是由两个NR1亚单位和两个NR2亚单位构成的异四聚体, 其中的两个NR1亚单位和NR2亚单位可以相同亦可不同。在表达NR3亚基的细胞, 一般认为此亚基与NR1和NR2亚基组装在一起, 形成NR1/NR2/NR3的聚合物^[1]。

2.1 NMDA 受体亚单位的功能区

组成 NMDA 受体的所有亚基均具有类似的跨膜结构 (图 1), N 末端位于细胞外, C 末端位于细胞内, 中间由 3 个跨膜片段 (transmembrane segments, TM), 即 TM1、TM3 和 TM4, 和一个位于 TM3 与 TM4 之间的发卡状环 (TM2) 构成, TM2 是组成离子通道的主要部分。C 末端的大小依赖于不同的亚基构成, 它具有多个可与细胞内蛋白相互作用

收稿日期: 2007-12-31

通讯作者: 韩太真, E-mail: htzhen@mail.xjtu.edu.cn

的结合位点^[1]。

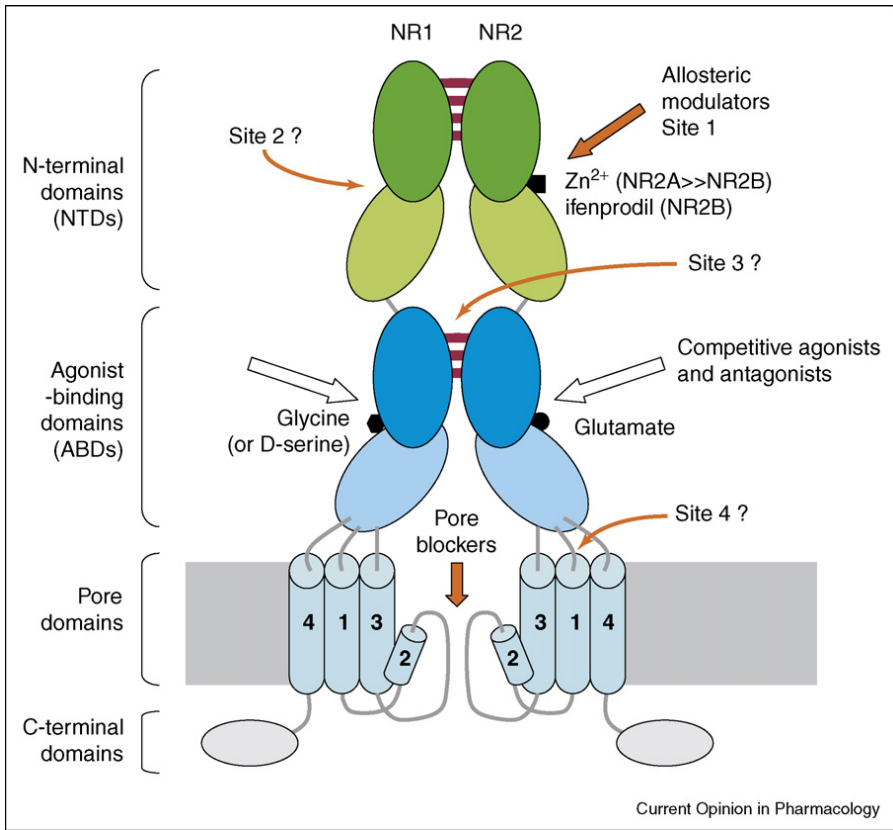


图1 NMDA受体的配体结合位点。多数NMDA受体是一个四聚体，它由两个NR1亚单位和两个NR2亚单位以二聚体的二聚体组合方式构成。图中仅显示一个NR1/NR2组成的异二聚体。每个亚单位的细胞外区域有两个突出部分，即N末端和激动剂结合区，亚单位的聚合既在激动剂结合区也在N末端。NR2亚单位上有与谷氨酸结合的激动剂结合位点，NR1亚单位上有与甘氨酸或丝氨酸结合的激动剂结合位点。空心箭头指示竞争性激动剂或拮抗剂的结合部位，实心箭头指示变构调节剂（如锌离子）的调节位点。离子通道可被不同的通道阻滞剂所阻滞，如内源性镁离子、MK-801、美金刚及氯胺酮，它们均为非竞争性拮抗剂。细箭头指示有争议的调节位点。目前已知的具有亚型选择性的NMDA受体拮抗剂是结合于NR2亚单位N末端的锌离子（它以纳摩尔浓度作用于含有NR2A亚单位的NMDA受体）以及苯哌醇类物质（选择性阻断含有NR2B亚单位的NMDA受体）^[3]

NMDA 受体的激活条件比较特殊，即它的激活需要同时结合两种激动剂，谷氨酸和甘氨酸（或 D-丝氨酸）。甘氨酸的结合位点位于 NR1 或 NR3 亚单位，而谷氨酸的结合位点位于 NR2 亚单位^[4]。离子型谷氨酸受体的跨膜区 TM2 和其四聚体结构的存在提示了离子型谷氨酸受体可能与钾通道具有同源性。由于在孔道区的 NR2 亚单位的氨基酸序列在进化上高度保守，因此不同 NR2 亚单位的 NMDA 受体具有相似的通透特性（单通道电导、离子选择性等）和对通道阻断剂 Mg²⁺的亲合力。相比之下，含有 NR3 亚单位的 NMDA 受体具有更低的单通道电导以及钙离子通透性和镁离子阻断特性，并且其

孔道与其他亚单位有明显的不同，最突出的不同是在 Q/R/N 位点，这些位点的氨基酸序列在 NR1 亚单位是天冬氨酸—丝氨酸；在 NR2 亚单位是天冬氨酸—天冬氨酸；而在 NR3 亚单位为甘氨酸—精氨酸。由于 NR3 亚单位上存在大量的带有正电荷的氨基酸残基，这使得含有 NR3 亚单位的 NMDA 受体具有与含有其他亚单位受体不同的通透特性^[5]。

2.2 NMDA 受体亚型的药理学研究进展

自 Watkins 及其同事发现外源性 NMDA 可以激活谷氨酸受体的一个亚类，即 NMDA 受体以来，人们一直在寻找强效并具选择性的 NMDA 受体拮抗剂。在 20 世纪 80 年代，发现了 NMDA 受体离子通

道的广谱并具高亲和力的竞争性阻断剂。在 20 世纪 90 年代初期, NMDA 受体亚单位被克隆出来, 随后人们发现, NMDA 受体存在多种亚单位, 这加快了受体亚单位选择性阻断剂的发现。例如, 苯哌醇酮 (ifenprodil) 可以选择性阻断含有 NR2B 亚单位的 NMDA 受体^[6], 而纳摩尔级浓度的锌离子可以选择性阻断含有 NR2A 亚单位的 NMDA 受体^[7]。但是, 到目前为止, 用于区分 NMDA 受体亚型的药物仍然非常少, 且没有发现高选择性的能分别阻断含有 NR2A、NR2C、NR2D 和 NR3 亚单位的 NMDA 受体亚型拮抗剂。

2.2.1 NMDA 受体亚型拮抗剂

最初发现的 NMDA 受体拮抗剂是一种竞争性拮抗剂, 作用于 NR2 亚单位上的谷氨酸结合位点, 此类拮抗剂是具有一定构象并包含一个 ω-磷酸基的氨基酸衍生物, 其中之一是 (R)-AP5。(R)-AP5 与 NMDA 受体的亲和力远远高于其它离子型谷氨酸受体, 因此到目前为止, 此药物仍然是应用最广的 NMDA 受体拮抗剂。这类化合物也具有一定的亚型选择性, 对不同亚型的亲和力排序为 NR2A > NR2B > NR2C > NR2D, 但它们与不同亚型亲和力的差异相对较小 (小于 10 倍, 表 1), 因此不能用来区分 NMDA 受体的亚型。亚型选择性药物的缺失可能是由于谷氨酸受体的 NR2 亚单位的氨基酸序列高度保守, 尤其是各亚单位上与谷氨酸分子结合的 10 个氨基酸残基高度保守。然而, 有研究应用三维模型的方法 (three-dimensional models), 揭示了不

同 NR2 亚单位的激动剂结合位点边缘存在着几个不同的氨基酸残基。这就提示仅仅作用于谷氨酸结合位点的小分子化合物不可能具有对不同 NR2 亚单位的强效选择性, 如分子量较小的化合物 PMPA 和 (R)-AP5; 而大分子化合物拮抗剂就可以通过空间效应展示较强的 NR2 亚单位选择性, 如(R)-CPP 和 (R)-AP7, 它们对 NR2A 的阻断作用远大于对 NR2D (表 1)^[8]。Novartis 公司研制的化合物 NVP-AAM077 是具有较强选择性的另一种竞争性拮抗剂, 它选择性阻滞 NR2A 亚单位。最初的研究报道, 该物质对 NR2A 亚单位的选择性较对 NR2B 亚单位强 100 倍^[9]; 但之后的研究表明, 其对两种亚单位选择性的差异仅为 10 倍左右^[10]。另外, 此物质也是含有 NR2C 和 NR2D 亚单位的 NMDA 受体的强效拮抗剂^[11]。总之, 近年来对于 NMDA 受体亚型竞争性拮抗剂的研究与开发已取得一定进展(见表 1)。除以上所述开发和研制出作用于谷氨酸结合位点的拮抗剂外, 也已发现多种作用于甘氨酸结合位点的竞争性拮抗剂, 但它们很少表现出明显的亚型选择性。这主要因为此类药物均作用于 NR1 亚单位的甘氨酸结合位点, 而 NR1 亚单位组成 NMDA 受体所必需的。最近, 含有 GluR5 亚单位的海人藻酸受体的高选择性拮抗剂的发现^[12], 将大大加快开发与研制出更具选择性的 NMDA 受体及其亚型拮抗剂的步伐, 因为该受体具有与其他离子型谷氨酸受体相似的高保守性序列。

表 1 NMDA 受体竞争性拮抗剂的亚型选择性^[3]

Agents	Binding site	K _i (μM) ^a				Selectivity	Limitations
		NR1/NR2A	NR1/NR2B	NR1/NR2C	NR1/NR2D		
(R)-AP5	NR2 ABD	0.3	0.5	1.6	3.7	2A≈2B>2C≈2D	} Poor selectivity (≤10-fold)
(R)-AP7	NR2 ABD	0.5	4.0	6.0	17	2A>2B≈2C>2D	
PMPA	NR2 ABD	0.8	2.7	3.5	4.2	2A>2B≈2C≈2D	
(R)-CPP	NR2 ABD	0.04	0.3	0.6	2.0	2A>2B≈2C>2D	
NVP-AAM077	NR2 ABD	0.006	0.06	0.01	0.04	2A≈2C>2B≈2D	
PPDA	NR2 ABD	0.6	0.3	0.1	0.1	2D≈2C>2B≈2A	
7-CKA	NR1 ABD	0.6	0.2	0.1	0.6	2C≈2B>2A≈2D	
5,7-DCKA	NR1 ABD	0.03	0.05	0.2	0.09	2A≈2B≈2D>2C	
CGP61594	NR1 ABD	0.4	0.04	0.2	0.3	2B>2A≈2C≈2D	

^a K values determined from the inhibition of NMDAR currents recorded in *Xenopus* oocytes.

2.2.2 NMDA 受体通道阻断剂

多种有机化合物通过阻滞受体的离子通道发挥了拮抗 NMDA 受体功能的作用, 这些化合物属于

NMDA 受体的非竞争性拮抗剂, 其效应的产生往往需要 NMDA 受体提前被激活^[13]。另外, 这些化合物尽管结构不同, 但它们均带有正电荷, 因而其通

道阻滞效应具有电压依赖性的特点，且不能区分 NMDA 受体的不同亚型，例如麻醉剂苯环己哌啶（PCP）和氯胺酮以及临床上应用的美金刚和金刚烷胺（表 2）。而高选择性 NMDA 受体阻断剂 dizolcypine（MK-801），对含有 NR1/NR2A 和 NR1/NR2B 亚单位的 NMDA 受体的阻滞作用强于含有 NR1/NR2C 和 NR1/NR2D 亚单位的 NMDA 受体，但其亲和力的差异也相对较小，约为 10 倍（表 2）。此外，多胺类衍生物也具有类似的受体通道阻滞作

用，如蜘蛛毒 argiotoxin-636 和 N¹-丹酰（基）-精胺。这些通道阻断剂对含有 NR1/NR2A 或 NR1/NR2B 亚单位的 NMDA 受体有更强的阻滞作用，较对含有 NR1/NR2C 或 NR1/NR2D 亚单位的 NMDA 受体的阻滞作用强 50 倍之多^[14,15]。由于目前发现的通道阻断剂对含有 NR2A 或 NR2B 亚单位的 NMDA 受体具有选择性阻断作用，因此也是一类非常重要的 NMDA 受体阻断剂。然而到目前为止，这些选择性通道阻断剂的结构决定簇尚未被确定^[14,16]。

表 2 NMDA 受体通道阻断剂的亚型选择性^[3]。

Agents	IC ₅₀ (μM)at -60 or -70 mV ^a				Selectivity	Limitations
	NR1/NR2A	NR1/NR2B	NR1/NR2C	NR1/NR2D		
Mg ²⁺	20	20	80	80	2A≈2B>2C≈2D	} Poor selectivity (≤10-fold)
PCP	0.1	0.1	0.2	0.2	2A≈2B≈2C≈2D	
Ketamine	0.7	0.5	0.5	0.7	2A≈2B≈2C≈2D	
Memantine	0.9	0.8	ND	0.5	2A≈2B≈2D	
(+)MK-801	0.01	0.01	0.1	0.1	2A≈2B>2C≈2D	
Argiotoxin-636	0.009	0.005	0.46	ND	2A≈2B>>2C≈2D	} -50-fold
N ¹ -dansyl-spermine	0.3	0.3	16	13		

^a IC₅₀ values determined from the inhibition of NMDAR currents recorded in *Xenopus* oocytes or HEK cells.

表 3 亚型选择性的 NMDA 受体变构抑制剂^[17]。

Agents	Binding site	IC ₅₀ (μM) ^a				Selectivity	Limitations
		NR1/NR2A	NR1/NR2B	NR1/NR2C	NR1/NR2D		
Zn ²⁺	NR2A NTD	0.02	2.0	20	10	2A>>2B>2C≈2D >100-fold	Partial antagonist (maximal inhibition ~70%) ↑ glutamate affinity Low 'efficacy' on NR1/2A/2B and NR1/2A/2C triheteromeric receptors
Ifenprodil	NR2B NTD	>30	0.15	>30	>30	2B>>2A>2C≈2D >200-fold	} Partial antagonist (maximal inhibition ~90%) ↑ glutamate affinity Low 'efficacy' on NR1/2A/2B triheteromeric receptors
Ro 25-6981	NR2B NTD	>30	0.009	ND	ND	>3000-fold	
CP 101,606	ND	>30	0.04	>30	>30	>700-fold	

^a IC₅₀ values determined from the inhibition of NMDAR currents recorded in *Xenopus* oocytes.

2.2.3 NMDA 受体的 N 末端拮抗剂

到目前为止，已知的具有与 NMDA 受体亚型高度选择性结合的有机化合物是苯哌酚醇（ifenprodil）及其衍生物。此类物质对含有 NR2B 亚单位的 NMDA 受体具有很强的阻断作用。由于此类物质具有重要的临床应用前景，因此在过去的 10 年内，相继发现了一些比苯哌酚醇更具亲和力及选择性的药物（表 3）^[17]。然而，由于这类分子的结合部位既

不在激动剂结合区也不在离子通道内部，而是在 NMDA 受体 NR2B 亚单位的 N 末端区域，因此这些药物的阻滞作用是非电压依赖性及非竞争性的^[18]。另外，由于所有 NMDA 受体均有一个 N 末端 LIVBP（亮氨酸，异亮氨酸，氨酸结合蛋白）样区域，因此认为亚型选择性拮抗剂作用于 LIVBP 样区域以外的区域，从而成为亚单位的变构抑制剂，如锌离子。由于锌离子聚集于谷氨酸能突触的囊泡内，因此它

可能是一个内源性 NMDA 受体的变构调质。锌离子可以以纳摩尔的浓度结合于含有 NR2A 亚单位的 NMDA 受体的 N 末端^[19]，也可以结合于含有 NR2B 亚单位的 NMDA 受体 N 末端，但与后者的亲和力低于与前者约 100 倍，并且不能结合于含有 NR2C 和 NR2D 亚单位的 NMDA 受体的 N 末端^[20]。但是，这种变构抑制剂通过作用于 NMDA 受体的 N 末端来选择性消除某一亚型的作用是非常局限的；它们不能完全阻断受体的效应（即使在饱和浓度下也不能完全阻断），仅是一种部分抑制剂。此现象在锌离子作用于含有 NR1/NR2A 亚单位的 NMDA 受体时尤其明显，它的最大抑制率约为 70%。苯哌酚醇及其衍生物，对含有 NR1/NR2B 亚单位的 NMDA 受体的抑制作用最大为 90%^[7]。由于少量或部分的 NMDA 受体被激活对某些脑功能是必须的，因此这种不完全性阻断剂的药理学特性在临床药物选择中也具有一定的优势。

2.2.4 NMDA 受体潜在递质结合位点

除以上所述的结合位点外，神经递质等活性物质还可能作用于另外一些位点来调节 NMDA 受体的活动，这些位点包括 NR1 的 N 末端（图 1，位点 2）以及激动剂结合区二聚体的表面（图 1，位点 3）。在 AMPA 受体，此部位可以结合带正电的变构调质，如环噻嗪和茴拉西坦^[21]。这些物质分别通过稳定激动剂结合区的界面和阻断激动剂结合区的变构来减少 AMPA 受体的脱敏及通道的失活。由于 NMDA 受体和 AMPA 受体激动剂结合区的结构具有很强的保守性，因此 NMDA 受体二聚体的激动剂结合区界面也可能存在一个变构调节位点。另外，由于 NMDA 受体很少显示脱敏特性，因此在失活动力学过程中，筛选方式的改变可用于鉴定 NMDA 受体激动剂结合区的二聚体界面的变构调质（allosteric modulators）。另外一个可能调节 NMDA 受体功能的位点可能存在于激动剂结合区及跨膜片段之间（图 1，位点 4）。在 AMPA 受体，这个区域存在着 GYKI 类（非竞争性的 AMPA 受体拮抗剂）拮抗剂，此类拮抗剂为 AMPA 受体选择性的非竞争性拮抗剂，因此有必要探索是否有作用于 NMDA 受体该同源区域的类似拮抗剂^[22]。

2.3 三异聚体 NMDA 受体的药理学特性

前面讲述的 NMDA 受体是指由 NR1/NR2 两种亚单位组成的异四聚体，它在哺乳 CNS 内分布最广。这种 NMDA 受体的组成除 NR1 外，NR2 亚单

位既可以仅有一种，也可以有两种。由两种 NR2 亚单位与 NR1 亚单位组成的 NMDA 受体，分布于脑内的多个区域，如存在于前脑的 NR1/NR2A/NR2B 组合方式及存在于小脑的 NR1/NR2A/NR2C 组合方式。然而，直到最近，Hatton 和 Paoletti 联合应用基因突变和药理学方法的研究表明^[23]，含有 NR1/NR2A/NR2B 的 NMDA 受体仍然保持其对纳摩尔锌离子浓度以及苯哌酚醇敏感的特性，但是其最大抑制效率仅为 20%；而含有 NR1/NR2A/NR2C 亚单位的 NMDA 受体依然可以被锌离子部分阻断^[23]。此三亚基聚合体对具有亚型选择性的调质中等敏感，因此，以目前所知的药理学工具是不可能完全阻断含有 NR2A 或 NR2B 亚单位的 NMDA 受体，如锌离子和苯哌酚醇。此限制使得人们很难区分 NMDA 受体功能与单个亚型之间功能的关系，目前仍然不清楚是否能够发现区分二亚基和三亚基受体的拮抗剂。在体实验表明，NR3 亚单位可以与 NR1 和 NR2 亚单位结合形成 NR1/NR2/NR3 的三（种）亚基复合体，对此类三亚基复合体的功能特性的研究更为困难。

2.4 NMDA 受体是某些神经系统疾病的治疗靶点

由于 NMDA 受体与许多脑功能紊乱性疾病有关，因此 NMDA 受体已经成为许多疾病的治疗靶点^[24]。首先，NMDA 受体在兴奋毒过程中具有重要作用，此过程是由于谷氨酸过量释放引起 NMDA 受体被过度激活，细胞内钙离子聚集，最终导致神经元死亡。脑缺血（如中风或脑外伤）、神经退行性疾病（如帕金森病和亨廷顿病）以及癫痫等，均可以使得突触前谷氨酸大量释放，引起兴奋毒的产生。上世纪 80 年代和 90 年代发现的 NMDA 受体拮抗剂，理论上均可以用来治疗这些疾病，但由于其无法接受的副作用（如幻觉、记忆和运动缺失）而不能应用于临床。通过提高拮抗剂对不同亚单位的选择性可以大大降低其副作用，因此，以 NMDA 受体不同亚单位作为靶点的拮抗剂是目前研究与开发的重要目标。

2.4.1 NR2B 亚单位为靶点

如前所述，第一代 NMDA 受体拮抗剂由于其严重的副作用不能应用于临床，人们致力于发现选择性作用于 NMDA 受体亚型的拮抗剂。目前已发现的低副作用的 NMDA 受体拮抗剂是苯哌酚醇的衍生物，它们作用于含有 NR2B 亚单位的 NMDA 受体 N 末端。在实验动物模型上已证实，NR2B 选择性拮

抗剂具有高效的神经保护及镇痛作用^[6]。在啮齿类和灵长类动物帕金森病模型上, NR2B 选择性拮抗剂单独使用或与 L-多巴联合应用也具有明显的效果。令人鼓舞的是, 在人类, 即使使用最大剂量 NR2B 选择性拮抗剂, 也没有产生非选择性 NMDA 受体拮抗剂的副作用^[25]。然而, 第一代的 NR2B 拮抗剂具有一些非靶点的效应, 它可以影响肾上腺素 α_1 受体产生严重副作用。第二代 NR2B 选择性拮抗剂安全性有很大提高, 但到目前为止仍未被许可应用于临床, 这主要是由于此类药物可作用于 hERG—钾通道并产生心脏毒性作用, 此外其很低的口服吸收率也限制了它的推广应用^[13]。最近, 又有一类与苄哌酚醇结构不同的 NR2B 选择性拮抗剂被发现, 但这类物质是否较苄哌酚醇具有明显的优越性尚无定论^[26]。

2.4.2 NR3A 亚单位为靶点

一般认为, NMDA 受体主要表达在中枢神经系统的神经元上, 胶质细胞则没有或很少表达。然而, 最近研究表明, NMDA 受体不仅存在于星形胶质细胞, 而且还存在于白质的少突胶质细胞。少突胶质细胞的主要功能是在 CNS 内形成髓鞘。研究发现, 过多的谷氨酸释放(产生的兴奋毒性作用)可引发少突胶质细胞的死亡及髓鞘的脱失, 此病变多见于损伤性神经系统疾病, 如脑性麻痹、脊髓损伤、中风和多发性硬化症。以往的观点认为, 这种兴奋毒是由于 AMPA 受体/或海人藻酸受体的激活。最近研究表明, 少突胶质细胞形成的髓鞘上存在 NMDA 受体, 但细胞外的镁离子不能完全阻滞髓鞘上的 NMDA 受体离子通道^[27]。在组织缺血过程中, 髓鞘上的 NMDA 受体被激活引起钙离子积聚最终导致髓鞘损伤。NMDA 受体拮抗剂可以阻止钙离子的积聚并对缺血诱发的髓鞘损伤有保护作用。有趣的是, 这些研究表明, 髓鞘 NMDA 受体具有与神经元 NMDA 受体不同的通道特征, 提示它们由不同的亚单位构成。研究资料已揭示, 髓鞘 NMDA 受体含有丰富的 NR2C 和 NR3A 亚单位, 由它们形成的受体通道不能被细胞外液的镁离子所阻断。因此, 含有 NR3A 和 NR2C 亚单位的 NMDA 受体的选择性拮抗剂将是阻止髓鞘损伤的主要治疗靶点。目前虽然对于 NR3A 亚单位的药理学特性知之甚少, 但已知此亚单位与其配体结合的方式不同于 NR1 亚单位(尽管二者均具有甘氨酸结合位点), 这些资料表明, 人们可以研发出针对 NR3A 的选择性拮抗剂。然而,

NR3A 对甘氨酸具有非常高的亲和力, 比它对谷氨酸的亲和力高约 650 倍^[4]。这一特点提示, 在体的 NR3A 亚单位可能被内源性甘氨酸紧张性结合, 阻滞了它与其它物质的结合; 可能只有那些比甘氨酸亲和力更强的 NR3A 选择性拮抗剂才具有临床治疗意义。

2.5 NMDA 受体存在的部位

2.5.1 NMDA 受体的广泛分布

一般认为, NMDA 受体主要分布在神经细胞的突触后膜。在兴奋性神经元, NMDA 受体主要分布在树突棘头的突触后膜, 且主要分布在突触后致密区(postsynaptic density, PSD)。但近年来的研究显示, NMDA 受体不仅存在于突触后膜, 还存在于突触前膜。不仅分布于突触后致密区, 还分布于 PSD 的周围或非突触胞膜上。位于突触后致密区以内的 NMDA 受体被称为突触后 NMDA 受体, 树突棘上突触后致密区周围的 NMDA 受体被称为突触周 NMDA 受体(perisynaptic NMDAR), 经常也被称为突触外 NMDA 受体(extrasynaptic NMDAR)。研究发现, 突触外 NMDA 受体的激活取决于多个条件, 如神经元的位置与活性, 胶质细胞上的转运体以及突触部位谷氨酸的溢出等^[28,29]。突触外存在 NMDA 受体的典型例子是小脑星形细胞以及视网膜神经节细胞^[30,31]。在这些神经元上, NMDA 受体仅存在于突触周膜。当较弱的突触前刺激引起少量谷氨酸释放时, 这些受体不能被激活; 而给予高强度刺激或高频率刺激时, 大量释放的谷氨酸从突触间隙溢出可激活这些受体。研究发现, 在皮层的 GABA 能抑制性中间神经元, NMDA 受体主要分布于树突干^[32]。而分布在树突干或胞体膜上的 NMDA 受体与突触周的 NMDA 受体也不同, 它们基本上不能被内源性谷氨酸所激活, 研究人员通过膜片钳及谷氨酸解笼锁(uncaged glutamate)的方法研究这些 NMDA 受体的激活规律与特征。NMDA 受体除了广泛分布于神经细胞外, 还存在于胶质细胞上, 如星形胶质细胞^[33]以及少突胶质细胞^[34], 这些部位的 NMDA 受体在亚单位组成及药理学特性等方面均有不同于神经元之处。

2.5.2 突触后和突触外的 NMDA 受体

近年来的研究表明, 存在于突触外的 NMDA 受体更多的含有 NR2B 和 NR2D 亚单位。在海马脑片的齿状回区, 使用 NR2B-NMDA 受体拮抗剂所引起的诱发 NMDA 受体电流的减小要比自发的 NMDA

受体电流减小更加明显^[35]。这表明 NR2B-NMDA 受体更多地存在于突触外。在小脑的高尔基细胞和海马 CA1 区的锥体细胞上,已经证实含有 NR2B 和 NR2D 亚单位的 NMDA 受体存在于突触外部位,来自海马 CA1 神经元或星形胶质细胞的谷氨酸从突触部位溢出可以激活这些受体,这些受体可以被 NR2B 亚单位的选择型阻断剂所阻断^[36]。Tovar 和 Westbrook 证实^[37],在培养的神经元上,含有 NR2B 亚单位的 NMDA 受体存在于突触外部位。但 NR2B 亚单位并不是仅存在于突触外部位,它也与 NR2A 亚单位共同存在于突触后膜上。研究显示,突触部位的 NR2B 亚单位在 NMDA 受体激活后的信号转导以及受体内化方面均具有重要的作用。它可以通过调节因子 1 (rasGRF1)^[38]或衔接蛋白 AP-2 (adaptor protein AP-2)^[39]等与细胞内钙调蛋白激酶 II (CaMKII)^[40]连接。另外, NR2A 亚单位也并不仅存在于突触部位,它也存在突触外部位^[41]。因此,通过记录突触后和突触外 NMDA 受体电流的方法还不能分离 NR2A 和 NR2B 亚单位电流。另外,突触后和突触外 NMDA 受体的激活可以引起不同的下游级联反应,即它们分别激活不同的信号转导途径。这也解释了为何突触外 NMDA 受体比突触后 NMDA 受体的激活更不容易引起钙依赖性的功能下降或脱敏^[42]。在嗅球颗粒细胞上,通过突触外 NMDA 受体的钙离子的内流可以激活大电导型的钙激活的钾电流,并调节其抑制作用^[43];而在海马 CA1 区或杏仁核的神经元上,突触后 NMDA 受体激活引发的钙离子的内流却激活小电导型的钙激活的钾电流。在海马脑片 CA1 神经元上,星形胶质细胞释放的谷氨酸可以激活突触外 NMDA 受体并促进神经元的同步性活动^[44]。另外,在培养的神经元上,突触外 NMDA 受体的激活可以导致神经毒性作用;而在大鼠脑片上,突触外 NMDA 受体的激活却产生长时程压抑 (LTD)。重要的是,以上提及的 NMDA 受体功能并非由于其位于突触外所致,可能主要与受体亚型有关,因为视网膜神经节细胞仅表达突触外 NMDA 受体,但对 NMDA 受体的神经毒性并不敏感;而突触部位的 NMDA 受体也可以导致神经毒或产生长时程压抑 (LTD)^[45]。因此,单从 NMDA 受体分布部位(如突触后或突触外)的不同来判断或确定其功能的异同是十分唐突的,只有区分了 NMDA 受体的亚型、了解与其相连的信号分子,如钙离子、脑源性神经营养因子 (BDNF, brain-

derived neurotropic factor) 及细胞外信号调节激酶 (ERK)^[46],确定其信号转导途径后,才能对 NMDA 受体的具体功能有全面认识。

3 NMDA 受体的 trafficking 及其意义

研究证实,AMPA受体在突触部位的快速插入与移除 (trafficking) 是某些形式长时程突触可塑性的重要机制^[47],而 NMDA 受体在突触可塑性的形成中主要起触发作用。但近年来越来越多的证据表明, NMDA 受体的数量和亚单位组成并非一成不变,而是在发育过程中、在神经元活动时,以一种细胞特异性和突触特异性的方式变化着。神经元的活动会驱动 NMDA 受体组装好并定位在突触部位;也可以使受体做侧向移动或内化进入胞浆^[48]。目前认为, NMDA 受体的这种活动依赖性、双向可调性的 trafficking 是突触可塑性重塑 (metaplasticity) 的基础,而双向调节的异常又可导致神经-精神疾病的发生,如可卡因成瘾、阿尔采默病、精神分裂症等。

3.1 NMDA 受体的 trafficking

功能性 NMDA 受体通常位于突触后膜,在这里它们连接在由突触脚手架蛋白 (scaffolding) 和连接蛋白 (adaptor) 等大分子信号分子组成的复合体上,这些蛋白将受体与激酶、磷酸酶、其他下游信号蛋白以及代谢性谷氨酸受体 (mGluR) 等连在一起。mGluRs 是 G 蛋白耦联受体,它们参与突触可塑性及递质释放的调节。95kDa (PSD-95; 也称为突触相关蛋白 90) 的突触蛋白和突触相关蛋白 102 (SAP-102) 都是突触脚手架 (scaffolding) 蛋白和 PDZ-蛋白的 PSD-95 家族的成员,PDZ 将 NMDAR 连接在 PSD 上。除了连接突触的作用外,PDZ 蛋白在 NMDAR 的细胞内移和突触转送方面也具有重要作用。

3.1.1 NMDA 受体在细胞表面的插入

在发育过程中及突触活动时, NMDARs 在细胞表面的插入是受到严格调控的。磷酸化是一种被广泛认识的调节受体 trafficking 的机制^[49],PKA 和 PKC 均参与了 NMDA 受体的磷酸化。阻滞神经元的活动会促使 NMDARs 在突触集中,除去这种阻滞,就出现 PKC 介导的 NMDARs 从突触部位散开。除了 PKC,激活 mGluR1 组受体、胰岛素受体、DA1 和 DA2 受体都会促使 NMDA 受体在不同细胞的插入。

3.1.2 NMDA 受体的内化

受体的内化也是受到严格调控并具有亚单位特

异性。受体内化也是神经元调控细胞内的信号转导、突触成熟、突触强化的基本机制，它的发生主要是通过一般的出胞过程（包括包被小体等）完成的^[50]。在 NR2A 和 NR2B 的 C-端含有不同的内化模体（motifs），它们以不同的速率调节内化过程。NR2B 受体的内化较快，而 NR2A 受体的内化较慢。

3.1.3 NMDA 受体的侧向移动

NMDA 受体不仅在突触部位进进出出循环着，而且也在突触与突触外的浆膜上做活动依赖性磷酸化依赖性的侧向移动^[51]。最近，有研究（single-particle and molecule tracking）显示，NMDARs 在突触与突触外以基础（basal）扩散速率（与 AMPARs 相比）在浆膜内做侧向移动。该研究还显示，NR2A-NMDARs 在突触内侧向扩散的速度（ $\sim 2 \times 10^{-4} \mu\text{m} \cdot \text{sec}^{-1}$ ）要较 NR2B-NMDARs（ $\sim 500 \times 10^{-4} \mu\text{m} \cdot \text{sec}^{-1}$ ）慢。因此，NMDARs 的侧向移动随着神经元的成熟和 NR2A 亚单位的增多会减慢。突触部位的 AMPARs 也可以作侧向移动，当神经元的活动时，AMPA 受体的侧向移动会明显加强，而 NMDARs 的扩散基本不变。假定内化区与突触垂直，NMDARs 的侧向扩散似乎就是受体内化的关键一步。

3.2 NMDA 受体 trafficking 的意义

一般认为，兴奋性突触部位 NMDA 受体的功能主要是触发突触可塑性，而突触可塑性的主要表达机制是突触 AMPARs 的数量、磷酸化状态以及/或亚单位组成的变化。活动依赖性的 NMDA 受体变化的意义在于，NMDA 受体的功能与神经元的活动有关，受神经元活动的调节，这就使突触可塑性的本身也发生着活动依赖性的改变，这也就是突触可塑性再塑的本质。因此，NMDA 受体的 trafficking 是突触可塑性再塑、经验依赖性可塑性以及突触修饰的基础^[52]。此外，NMDAR 的 trafficking 也是可卡因等药物滥用及成瘾相关的可塑性所必须的^[53]。药物成瘾等行为可引起脑内奖赏环路的改变，急性可卡因注射通过调节 NMDARs 的 trafficking 修饰了神经元环路，出现以 NR2A-NMDARs 为主的快速插入。酒精成瘾可改变中脑多巴胺神经元的上 AMPA 受体与 NMDA 受体的比值，引起作为药物成瘾共同通路的兴奋性传递的可塑性改变。

3.3 NMDA 受体组成的变化及其意义

NMDA 受体亚单位的组成随脑发育的不同阶段而变化。啮齿类动物（如大鼠）大脑皮层的 NMDA 受体主要由 NR1 与 NR2A 或/和 NR2B 亚单位组成，

而 NR2C 主要表达于小脑。另外，NR2 亚单位在动物不同发育阶段其表达不同，NR2B 在出生后已经表达并在出生后第二周左右达到平台期；而 NR2A 于生后第二周左右才开始表达并随着动物的发育逐渐增加。因此，NR2A 与 NR2B 两个亚单位的比率伴随着年龄的增长逐渐增加。由于含有 NR2A 亚单位的 NMDA 受体亚型的电流时程比含有 NR2B 亚单位的 NMDA 受体的电流时程短，因此，伴随着年龄的增长，NMDA 受体的电流时程会逐渐缩短。

NMDA 受体亚单位的变化除具有发育依赖性的特征外，还具有活动（或经验）依赖性的特点。有研究显示，在黑暗中饲养的动物，视皮层 NR2A 亚单位开始表达的时间被推迟。这说明 NR2A 亚单位的发育是视觉经验依赖性的。最新的研究表明，经验依赖性的 NMDA 受体亚单位 NR2A/NR2B 比值的改变不仅存在于发育期动物，而且也出现在成年动物，这种经验依赖性的 NMDA 受体组成的变化可能调节了成年动物的突触可塑性并改变着成年动物的认知功能^[54]。

4 NMDA 受体与精神性疾病治疗的新策略

一系列的研究表明，NMDA 受体功能的低下是人类认知功能障碍的重要原因之一，并与精神分裂症的发病密切相关。使用非选择性的 NMDA 受体拮抗剂（PCP 或氯胺酮）可以干预记忆的形成，并产生类似精神分裂症的某些症状^[55]。在转基因小鼠上，减少 NMDA 受体的表达或损害 NMDA 受体功能将产生类似于精神分裂症的某些症状。最近对连锁基因的遗传学分析及尸体解剖分析结果表明，人类精神病的发病机制与 NMDA 受体的表达与功能紊乱有关^[56]。以上资料提示，增强 NMDA 受体的功能将有益于改善认知障碍。但是，直接激活 NMDA 受体的谷氨酸结合位点会引发其兴奋毒性，而激活 NMDA 受体的甘氨酸结合位点是一个可行的方法，在临床使用过程中发现，该策略的确可以缓解某些临床症状^[57]。另一个被看好的策略，是研发 NMDA 受体的功能增强剂或正性变构调质（positive allosteric modulators），它们通过作用于 NMDA 受体的调节位点来增强 NMDA 受体的功能。目前认为有两个潜在的有效途径可以增强 NMDA 受体活动：第一，阻止 NR2 亚单位 N 末端的关闭，可以通过替代锌离子来维持 N 末端间隙处于开放状态（图 1，位点 1）；第二，稳定通道的开放状态，减慢通道的失活，或通过作用于激动剂结合区的二聚体界面

(图 1, 位点 3) 阻断脱敏状态的产生。

总之, 由于 NMDA 受体具有复杂的分子结构、存在多个配体结合位点、其组成的多种亚单位形成了多种亚型受体等特点, 致使 NMDA 受体具有调制突触传递、触发突触可塑性以及参与学习与记忆等重要的生理功能, 并在精神分裂症、情绪障碍、药物成瘾等疾病的发生中发挥着重要作用。深入探讨不同亚单位的特性以及各配体结合位点的功能特征, 寻找到既能增强 NMDA 受体的功能, 又不产生兴奋性神经毒性的物质, 是研制与开发新型抗精神病药物的新途径。

参考文献

- Dingledine R, Borges K, Bowie D, et al. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacological Reviews*, 1999, 51(1): 7~61
- Yamakura T, Shimoji K. Subunit- and site-specific pharmacology of the NMDA receptor channel. *Progress in Neurobiology*, 1999, 59(3): 279~298
- Paoletti P, Neyton J. NMDA receptor subunits: function and pharmacology. *Current Opinion in Pharmacology*, 2007, 7(1): 39~47
- Yao Y, Mayer M L. Characterization of a soluble ligand binding domain of the NMDA receptor regulatory subunit NR3A. *The Journal of Neuroscience*, 2006, 26(17): 4559~4566
- Matsuda K, Kamiya Y, Matsuda S, et al. Cloning and characterization of a novel NMDA receptor subunit NR3B: a dominant subunit that reduces calcium permeability. *Brain research. Molecular Brain Research*, 2002, 100(1-2): 43~52
- Williams K. Ifenprodil discriminates subtypes of the N-methyl-D-aspartate receptor: selectivity and mechanisms at recombinant heteromeric receptors. *Molecular Pharmacology*, 1993, 44(4): 851~859
- Paoletti P, Ascher P, Neyton J. High-affinity zinc inhibition of NMDA NR1-NR2A receptors. *The Journal of Neuroscience*, 1997, 17(15): 5711~5725
- Feng B, Morley R M, Jane D E, et al. The effect of competitive antagonist chain length on NMDA receptor subunit selectivity. *Neuropharmacology*, 2005, 48(3): 354~359
- Liu L, Wong T P, Pozza M F, et al. Role of NMDA receptor subtypes in governing the direction of hippocampal synaptic plasticity. *Science*, 2004, 304(5673): 1021~1024
- Neyton J, Paoletti P. Relating NMDA receptor function to receptor subunit composition: limitations of the pharmacological approach. *The Journal of Neuroscience*, 2006, 26(5): 1331~1333
- Feng B, Tse H W, Skifter D A, et al. Structure-activity analysis of a novel NR2C/NR2D-preferring NMDA receptor antagonist: 1- (phenanthrene-2-carbonyl) piperazine-2, 3-dicarboxylic acid. *British Journal of Pharmacology*, 2004, 141(3): 508~516
- Mayer M L, Ghosal A, Dolman N P, et al. Crystal structures of the kainate receptor GluR5 ligand binding core dimer with novel GluR5-selective antagonists. *The Journal of Neuroscience*, 2006, 26(11): 2852~2861
- Kew J N, Kemp J A. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology (Berl)*, 2005, 179(1): 4~29
- Raditsch M, Ruppertsberg J P, Kuner T, et al. Subunit-specific block of cloned NMDA receptors by argiotoxin636. *FEBS Letters*, 1993, 324(1): 63~66
- Chao J, Seiler N, Renault J, et al. N1-dansyl-spermine and N1-(n-octanesulfonyl)-spermine, novel glutamate receptor antagonists: block and permeation of N-methyl-D-aspartate receptors. *Molecular Pharmacology*, 1997, 51(5): 861~871
- Kashiwagi K, Masuko T, Nguyen C D, et al. Channel blockers acting at N-methyl-D-aspartate receptors: differential effects of mutations in the vestibule and ion channel pore. *Molecular Pharmacology*, 2002, 61(3): 533~545
- Chenard B L, Menniti F S. Antagonists selective for NMDA receptors containing the NR2B subunit. *Current Pharmaceutical Design*, 1999, 5(5): 381~404
- Malherbe P, Mutel V, Broger C, et al. Identification of critical residues in the amino terminal domain of the human NR2B subunit involved in the RO 25-6981 binding pocket. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2003, 307(3): 897~905
- Paoletti P, Perin-Dureau F, Fayyazuddin A, et al. Molecular organization of a zinc binding n-terminal modulatory domain in a NMDA receptor subunit. *Neuron*, 2000, 28(3): 911~925
- Rachline J, Perin-Dureau F, Le Goff A, et al. The micromolar zinc-binding domain on the NMDA receptor subunit NR2B. *The Journal of Neuroscience*, 2005, 25(2): 308~317
- Jin R, Clark S, Weeks A M, et al. Mechanism of positive allosteric modulators acting on AMPA receptors. *The Journal of Neuroscience*, 2005, 25(39): 9027~9036
- Balannik V, Menniti F S, Paternain A V, et al. Molecular mechanism of AMPA receptor noncompetitive antagonism. *Neuron*, 2005, 48(2): 279~288
- Hatton C J, Paoletti P. Modulation of triheteromeric NMDA receptors by N-terminal domain ligands. *Neuron*, 2005, 46(2): 261~274
- Kemp J A, McKernan R M. NMDA receptor pathways as drug targets. *Nature Neuroscience*, 2002, 5 Suppl 1039~1042
- Mott D D, Doherty J J, Zhang S, et al. Phenylethanolamines inhibit NMDA receptors by enhancing proton inhibition. *Nat Neurosci*, 1998, 1(8): 659~667

- 26 Layton M E, Kelly M J, 3rd, Rodzinak K J. Recent advances in the development of NR2B subtype-selective NMDA receptor antagonists. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2006, 6(7): 697~709
- 27 Micu I, Jiang Q, Coderre E, et al. NMDA receptors mediate calcium accumulation in myelin during chemical ischaemia. *Nature*, 2006, 439(7079): 988~992
- 28 Huang Y H, Bergles D E. Glutamate transporters bring competition to the synapse. *Current Opinion in Neurobiology*, 2004, 14(3): 346~352
- 29 Kullmann D M, Asztely F. Extrasynaptic glutamate spillover in the hippocampus: evidence and implications. *Trends in Neurosciences*, 1998, 21(1): 8~14
- 30 Carter A G, Regehr W G. Prolonged synaptic currents and glutamate spillover at the parallel fiber to stellate cell synapse. *The Journal of Neuroscience*, 2000, 20(12): 4423~4434
- 31 Chen S, Diamond J S. Synaptically released glutamate activates extrasynaptic NMDA receptors on cells in the ganglion cell layer of rat retina. *The Journal of Neuroscience*, 2002, 22(6): 2165~2173
- 32 Goldberg J H, Yuste R, Tamas G. Ca²⁺ imaging of mouse neocortical interneurone dendrites: contribution of Ca²⁺-permeable AMPA and NMDA receptors to subthreshold Ca²⁺ dynamics. *The Journal of Physiology*, 2003, 551(Pt 1): 67~78
- 33 Lalo U, Pankratov Y, Kirchhoff F, et al. NMDA receptors mediate neuron-to-glia signaling in mouse cortical astrocytes. *The Journal of Neuroscience*, 2006, 26(10): 2673~2683
- 34 Salter M G, Fern R. NMDA receptors are expressed in developing oligodendrocyte processes and mediate injury. *Nature*, 2005, 438(7071): 1167~1171
- 35 Dalby N O, Mody I. Activation of NMDA receptors in rat dentate gyrus granule cells by spontaneous and evoked transmitter release. *Journal of Neurophysiology*, 2003, 90(2): 786~797
- 36 Scimemi A, Fine A, Kullmann D M, et al. NR2B-containing receptors mediate cross talk among hippocampal synapses. *The Journal of Neuroscience*, 2004, 24(20): 4767~4777
- 37 Tovar K R, Westbrook G L. The incorporation of NMDA receptors with a distinct subunit composition at nascent hippocampal synapses in vitro. *The Journal of Neuroscience*, 1999, 19(10): 4180~4188
- 38 Li S, Tian X, Hartley D M, et al. Distinct roles for Ras-guanine nucleotide-releasing factor 1 (Ras-GRF1) and Ras-GRF2 in the induction of long-term potentiation and long-term depression. *The Journal of Neuroscience*, 2006, 26(6): 1721~1729
- 39 Roche K W, Standley S, McCallum J, et al. Molecular determinants of NMDA receptor internalization. *Nature Neuroscience*, 2001, 4(8): 794~802
- 40 Bayer K U, Schulman H. Regulation of signal transduction by protein targeting: the case for CaMKII. *Biochemical and biophysical research communications*, 2001, 289(5): 917~923
- 41 Thomas C G, Miller A J, Westbrook G L. Synaptic and extrasynaptic NMDA receptor NR2 subunits in cultured hippocampal neurons. *Journal of Neurophysiology*, 2006, 95(3): 1727~1734
- 42 Li B, Otsu Y, Murphy T H, et al. Developmental decrease in NMDA receptor desensitization associated with shift to synapse and interaction with postsynaptic density-95. *The Journal of Neuroscience*, 2003, 23(35): 11244~11254
- 43 Isaacson J S, Murphy G J. Glutamate-mediated extrasynaptic inhibition: direct coupling of NMDA receptors to Ca²⁺-activated K⁺ channels. *Neuron*, 2001, 31(6): 1027~1034
- 44 Faber E S, Delaney A J, Sah P. SK channels regulate excitatory synaptic transmission and plasticity in the lateral amygdala. *Nature Neuroscience*, 2005, 8(5): 635~641
- 45 Malenka R C, Bear M F. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*, 2004, 44(1): 5~21
- 46 Ivanov A, Pellegrino C, Rama S, et al. Opposing role of synaptic and extrasynaptic NMDA receptors in regulation of the extracellular signal-regulated kinases (ERK) activity in cultured rat hippocampal neurons. *The Journal of Physiology*, 2006, 572(Pt 3): 789~798
- 47 Cull-Candy S, Kelly L, Farrant M. Regulation of Ca²⁺-permeable AMPA receptors: synaptic plasticity and beyond. *Current Opinion in Neurobiology*, 2006, 16(3): 288~297
- 48 Lau C G, Zukin R S. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nature reviews. Neuroscience*, 2007, 8(6): 413~426
- 49 Lan J Y, Skeberdis V A, Jover T, et al. Protein kinase C modulates NMDA receptor trafficking and gating. *Nature Neuroscience*, 2001, 4(4): 382~390
- 50 Lavezzari G, McCallum J, Dewey C M, et al. Subunit-specific regulation of NMDA receptor endocytosis. *The Journal of Neuroscience*, 2004, 24(28): 6383~6391
- 51 Groc L, Heine M, Cognet L, et al. Differential activity-dependent regulation of the lateral mobilities of AMPA and NMDA receptors. *Nature Neuroscience*, 2004, 7(7): 695~696
- 52 Perez-Otano I, Ehlers M D. Homeostatic plasticity and NMDA receptor trafficking. *Trends in Neurosciences*, 2005, 28(5): 229~238
- 53 Liu Q S, Pu L, Poo M M. Repeated cocaine exposure in vivo facilitates LTP induction in midbrain dopamine neurons. *Nature*, 2005, 437(7061): 1027~1031
- 54 Kopp C, Longordo F, Luthi A. Experience-dependent changes in NMDA receptor composition at mature central synapses. *Neuropharmacology*, 2007, 53(1): 1~9
- 55 Tsai G, Coyle J T. Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2002, 42

- 165~179
- 56 Hahn C G, Wang H Y, Cho D S, et al. Altered neuregulin 1-erbB4 signaling contributes to NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Nature Medicine*, 2006, 12(7): 824~828
- 57 Lechner S M. Glutamate-based therapeutic approaches: inhibitors of glycine transport. *Current Opinion in Pharmacology*, 2006, 6(1): 75~81

Structure and Pharmacology Properties of NMDA Receptor

HAN Tai-Zhen¹ LI Yan-Hai²

(¹ Department of Physiology, School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

(² Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Education Ministry, School of Life Science & Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

Abstract: Within the large family of excitatory ionotropic glutamate receptors (iGluRs), N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) constitute a subfamily which involved in refinement of the neural circuits during development and various forms of synaptic plasticity. In recent years, increasing evidence indicates that different NMDA receptor subunits confer complex physiological and pharmacological properties. The number, distribution and subunit composition of NMDA receptors are not static but dynamic in a cell-specific and synaptic specific change during development and neuronal activities. The bi-directional changes in NMDA receptors are the basis of synaptic plasticity remodeling, and the abnormal regulation can lead to the occurrence of nerve - mental illness, such as cocaine addiction and schizophrenia.

Key words: NMDA receptors, synaptic plasticity, receptor subunits.