

烟碱型乙酰胆碱受体及其亚单位的结构功能

王秋雨*, 金莉莉, LI Ziwei¹

(辽宁大学生命科学系, 沈阳 110036; ¹麦基尔大学生理系)

摘要: 烟碱型乙酰胆碱受体是配体门控的离子通道蛋白, 每个受体由5个亚单位组成, 每个亚单位具有4个跨膜 α 螺旋结构域。通道孔由5个亚单位的M2结构域(α 螺旋)环绕围成, 它们放射状地排列, 使通道孔在膜中部逐渐变细。另外15个 α 螺旋相互盘绕, 构成通道的外环。至今已确认了17种亚单位, 它们由一个共同起源的基因家族编码, 在中枢神经系统、周围神经系统和肌肉组织广泛表达。众多的亚单位, 再加上组织表达的特异性导致受体类型的多样性, 结果使该受体具有广泛的生理、药理特性和功能。进年来, 基因敲除等现代遗传操作技术提供了在体内研究各类型受体的有效手段, 使人类对该受体及亚单位的结构和功能有了长足的认识。

关键词: 烟碱型乙酰胆碱受体; 亚单位; 结构; 功能

中图分类号: Q71, Q42, Q25 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-9977(2004)03-221-06

1 烟碱型乙酰胆碱受体简介

神经肌肉接头处的烟碱型受体物质是第一个被认识和命名的受体, 也是第一个采用电生理手段进行研究及获得生化性质的受体。烟碱型乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptors, nAChRs)与毒蕈碱型(muscarinic)乙酰胆碱受体截然不同, 后者属于G蛋白偶联型的受体家族。nAChRs是配体门控的离子通道蛋白, 它属于一个具有共同起源的基因超家族中的一员, 称为半胱氨酸环受体, 主要成员有5羟色胺受体、 γ 氨基丁酸A型受体和C型受体、甘氨酸受体及一些无脊椎动物的谷氨酸和组氨酸受体^[1,2]。nAChRs是由5个亚单位以不同的组合形式构成的5聚体寡蛋白, 在肌肉、中枢神经系统和周围神经系统广泛表达(在非神经组织中也有表达现象出现)^[3]。在哺乳类, nAChRs可分为肌肉和神经两种类型, 肌肉型nAChRs亚单位种类和组合形式比较固定, 位于神经肌肉接头处, 介导神经与肌肉间的递质转换作用; 而神经型nAChRs虽然也由类似的5个亚单位构成, 但亚单位类型和组合形式变化极大, 这是神经系统nAChRs功能复杂化的分子基础。

除原始的神经肌肉间和运动自律神经元间的快速神经递质转换作用之外, nAChRs还与多种中枢神经系统的功能有关, 包括随意运动、记忆及注意、睡眠及清醒、喜悦及痛苦和忧愁等^[4]。因此, 尼古丁激动剂可以表现出如此众多的生理药理功能。最近, 已经证明几种人类神经系统疾病是由于

nAChRs基因遗传变异的结果, 如先天性肌无力、常染色体显性夜发癫痫及精神分裂症。帕金森症、早老年痴呆及雷特综合症也在某种程度上与nAChRs有关^[5]。然而, 从病理学角度讲, 人类疾病与nAChRs的最基本关系依然是尼古丁成瘾问题^[6]。

2 nAChRs结构及其通道开关运作

nAChRs属于半胱氨酸环受体家族。这个家族的所有成员在细胞膜外的氨基端结构域上, 具有一对相隔13个氨基酸残基的二硫键, 它们的氨基酸顺序和亲水-疏水性图(Hydrophathy Plot)也都非常相似^[7]。至今, 已确认了17种nAChRs亚单位, 5种在肌肉细胞中表达, 12种在神经细胞中表达。

在肌肉细胞, nAChRs的5种亚单位($\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 、 γ 、 δ 、 ϵ)组合形式比较固定, 即($\alpha 1$)₂ $\beta 1\gamma\delta$ (发育阶段)和($\alpha 1$)₂ $\beta 1\gamma\epsilon$ (成年阶段); 但在神经细胞, 即可以由12种亚单位($\alpha 2$ - $\alpha 10$ 、 $\beta 2$ - $\beta 4$)中的 $\alpha 7$ 、 $\alpha 8$ 、 $\alpha 9$ 及 $\alpha 10$ 构成均质的5聚体受体, 也可由各种 $\alpha 2$ -6、 $\beta 2$ -4组合成非均质的5聚体受体^[7,8]。

每个亚单位的氨基端有一个大的细胞外亲水结构域, 接着是4个跨膜结构域(M1至M4), 在M3和M4之间有一个大的细胞膜内环状结构域, 紧接着M4结构域的是较短的延伸至胞外的羧基端(图1a)。

2.1 氨基端结构域: 配体结合区域

收稿日期: 2003-08-26; 修回日期: 2003-12-31

* 通讯作者, E-mail:wqy1961@yahoo.com.cn

nAChRs亚单位的胞外氨基端结构域以 β 片层为主,是与配体和激动剂的结合区域^[9](图1b,图2)。采用光亲和标记技术及定点突变技术,许多文献报道了激动剂的结合点位于 α 亚单位和相邻亚单位的结合面上^[10]。在肌肉细胞,nAChRs的激动剂结合域由 $\alpha 1$ 亚单位上3个不连续的环和 γ 或 δ 亚单位上的至少4个环所决定。 $\alpha 1$ 上的3个环由色氨酸、酪氨酸、半胱氨酸残基构成,这些环在神经型的 α 亚单位上同样保守存在。另外所有 α 亚单位的Y190和C192-193保持不变,这对激动剂的结合至关重要。同样,肌肉型的 γ 或 δ 亚单位上的4个环在神经型的 β 亚单位上(包括能形成均质受体的亚单位)也非常保守^[7]。不同亚单位组合形成受体的结合面对激动剂和拮抗剂具有不同的亲和力,相比之下,由 $\alpha 7$ 、 $\alpha 8$ 、 $\alpha 9$ 形成的均质受体则应具有5个相同的

配体结合位点。肌肉型和含有 $\alpha 7$ 或 $\alpha 8$ 的nAChRs对 α 环蛇毒素(α -bungarotoxin, α -Bgt)敏感,而非均质型的神 经型nAChRs则对此毒素不敏感^[10]。由于不同毒素与受体亚单位结合具有专一性,所以一系列毒素已被用来研究nAChRs的亚单位组合形式。

2.2 跨膜结构域:离子通道的形成和控制

nAChRs的5个亚单位共20个 α 螺旋形成了受体的跨膜结构域,5个M2跨膜结构域在内侧放射样环状排列,围成离子通过的孔道,孔道由外向内逐渐变细,至膜中部最小。另15个 α 螺旋在外侧环绕排列,形成受体的外环,将受体与膜脂分离,保护内环^[9](图1b,c)。

受体在膜中间部分具有独特性质:首先,5个M2螺旋在此处具有最小的间隔,同时此处有大量的疏水氨基酸侧链存在,这使受体在此部分最大限

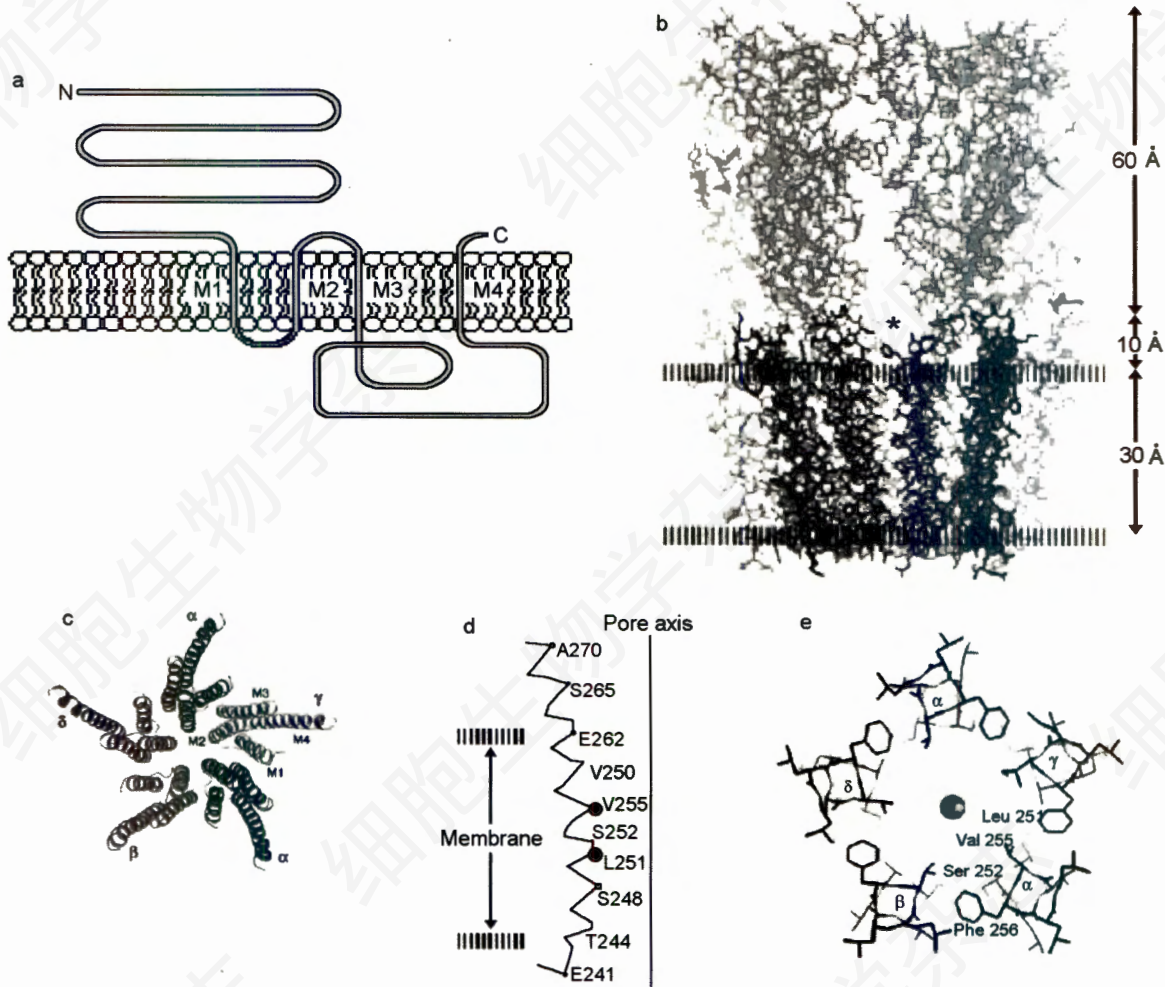


图1 nAChRs结构^[9]

a:受体亚单位在细胞膜上的线性分布;b:肌肉细胞受体结构正面观,示跨膜 α 螺旋围成的通道结构,*为亚单位间的空隙;c:从突触间隙方向所示的肌肉细胞受体通道孔的立体结构及各个跨膜结构域的排列;d:M2螺旋面向通道孔的氨基酸残基;e:受体通道控制处氨基酸侧链的对称排列(中间球为钠离子)。

度地收缩;其次,受体在此区域对称排列,这是由于不同亚单位相同氨基残基对应面间的相同的疏水力作用的结果(图1e)。在这里5个亚单位的251位的亮氨酸、248及252位的丝氨酸、256位的苯丙氨酸和255位的缬氨酸起重要作用(图1d)。对称的链与链间的相互作用把临近的 α -螺旋侧链紧密结合在一起,围绕离子通道孔形成一个紧密的疏水带^[9]。在Leu251和Val255处,从孔道中央轴到最近的泛德华分子表面距离接近3Å^[11],这是通道孔最窄之处。钾及钠离子是无法通过此孔道的,它们的直径(附带一层水壳)超过8Å,而在此疏水环境下,水壳是无法脱离掉的。这个疏水带构成了钾、钠离子通过受体的能障,这也是离子通过此受体的唯一障碍^[12]。

当受体暴露乙酰胆碱5毫秒之后, α 亚单位的胞外 β 片层结构转变为另一种排列,通道打开。在此过程中,需要通过二硫键桥使位于内部的 β 片层环绕通道轴旋转15度,并带动M2螺旋的转动^[13],由此打破疏水带侧链间相互作用力的稳定性,构象改变,使通道变为离子可通过状态。内部的M2螺旋之所以能够容易转动,是因为它与通道的外环结构域呈基本分离状态,内外环之间则是通过流动性较大的甘氨酸残基(图2G)连接起来^[9]。

2.3 细胞膜内的环状结构域

M3与M4之间的细胞膜内的环状结构域无论在氨基酸顺序还是长度上,都是所有nAChRs亚单位中变异最大的部分(图1a)。此结构域影响受体的动力学特点和亚细胞水平分布^[14]。尽管各亚单位在整体上存在着很大的同源性,但由于在此环内存在着潜在磷酸化位点和氨基酸顺序的较大变异,导致不同亚单位构成的受体在功能上出现差异^[15]。例如,

用 $\alpha 3$ 细胞质环取代 $\alpha 7$ 相应部分,将足以引导嵌合的 $\alpha 7$ 亚单位参与其它类型的nAChRs(正常情况下,它只在鸡睫状神经节突触周围表达),相比之下, $\alpha 5$ 、或 $\beta 4$ 的细胞质环则无此功能^[14]。

许多文献报道了肌肉的M3与M4间细胞质环氨基酸的磷酸化(被激酶A、激酶C或酪氨酸激酶催化)可以改变受体的性质、表达、组装和寿命^[16]。尼古丁与神经型nAChRs结合,导致 $\alpha 4$ 细胞质环被激酶A磷酸化,从而实现尼古丁诱导的受体失活过程。激酶A和激酶C催化的受体亚单位磷酸化对于尼古丁慢性刺激导致的上游调节作用也可能是至关重要的,因为在激酶A缺失的PC12细胞系中,看不到尼古丁结合后的上游调节作用。通过激酶C的激活,在爪蟾卵母细胞上可以模仿得到受体暴露尼古丁后的钙离子内流降低现象,如 $\alpha 4$ 亚单位激酶C催化位点(S336)突变,导致受体失活^[17]。另外,受体在暴露尼古丁时,抑制磷酸酶活性,能加速受体从脱敏状态下的恢复,说明细胞质环具有调节脱敏动力学作用。

3 nAChRs亚单位多样性的起源和演化

根据基因结构和DNA序列的相似性,脊椎动物nAChRs的17种亚单位可分为4个亚家族(图3),此结果与生化、生理及药理实验结果完全吻合^[5]。亚家族I和II($\alpha 9$ 、 $\alpha 10$ 和 $\alpha 7$ 、 $\alpha 8$)的4个亚单位性质相似,既能单独组成均质5聚体受体,也能与其它亚单位组合形成异质5聚体受体。亚家族III由 $\alpha 2$ - $\alpha 6$ 和 $\beta 2$ - $\beta 4$ 构成,它们是一系列复杂异质5聚体受体的组成成分,主要分布在各种神经元上。亚家族IV的成员($\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 、 γ 、 δ 、 ϵ)在肌肉细胞上表达,构成肌肉的nAChRs。亚家族内亚单位间的树状图与其在受体内参与受体和激动剂的结合位点吻合,如 $\alpha 2$ 、 $\alpha 4$ 及 $\alpha 3$ 、 $\alpha 6$ 在神经细胞nAChRs内为激动剂提供结合位点, $\beta 2$ 、 $\beta 4$ 有与之配合功能,它们相互形成亚分支, $\beta 1$ 和 $\beta 3$ 与结合位点无关,所以独立分支(图3)。

在5亿多年以前脊椎动物进化的早期阶段,动物基因组发生了几次完整的倍增活动^[18],也正是在此阶段,nAChRs亚单位开始了多样化变异。一些实验结果可以证明脊椎动物间的遥远亲缘关系(如某些鱼的神经细胞含有 $\alpha 1$ 亚单位)。当四足动物出现时,目前的基因组被稳定下来,之后很少有基因倍增事件发生,少数例外发生在特定物种之内($\alpha 1$ 在Lissamphibians, $\beta 3$ 在硬骨鱼)。与此类似,在以后的四足动物进化中也很少有基因丢失现象,只是在鸟类中似乎不存在 ϵ 亚单位,在哺乳类中 $\alpha 8$ 消失

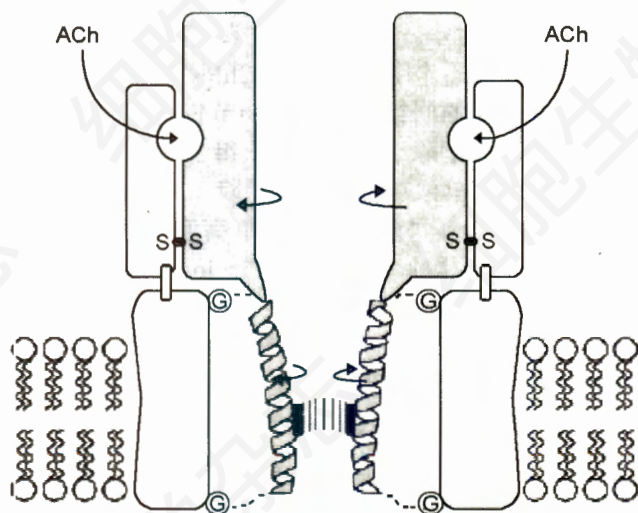


图2 受体通道控制机制模型^[9]

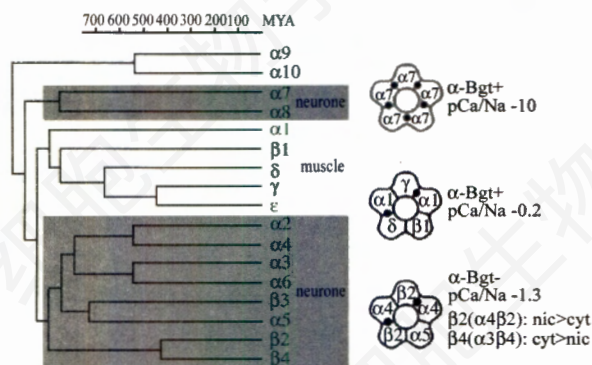


图3 烟碱型乙酰胆碱受体亚单位的系统树及受体特点^[4]
 α -Bgt: α 环蛇毒素; pCa/Na: 受体对钙离子和钠离子的通透性之比。

了。因此, nAChRs 亚单位的多样性在进化过程中是保守的, 每个亚单位在动物个体中的存在是正向选择的^[5]。此状态与嗅觉受体基因家族进化情况相反, 嗅觉受体基因产生和失活的速率较快^[19]。

在神经系统, 通过转录水平上的调节, 使 nAChRs 亚单位产生分布上的多样性, 亚单位的不同组合形式又产生的受体寡聚体结构上的多样性。结果使 nAChRs 在电生理特性(如通透性、离子选择性、整流性)、药理特点(与激动剂的亲合性等)和激活及脱敏曲线等方面出现极大的变化。

4 nAChRs 亚单位的组合形式及生理、药理功能

根据对尼古丁或 α -Bgt 的亲合力, 脑组织中的 nAChRs 可分为两大类。一类为含有 $\alpha 4$ 和 $\beta 2$ 的 nAChRs(命名为 $\alpha 4\beta 2^*$ -nAChRs), 对尼古丁有强的亲合力; 另一类含有 $\alpha 7$ 的 nAChRs(命名为 $\alpha 7^*$ -nAChRs), 对 α -Bgt 有强的亲合力^[20]。Albuquerque 等报道, $\alpha 7^*$ -nAChRs 对乙酰胆碱和尼古丁亲合力低, 脱敏迅速, 参与有关相位功能的突触反应; 而 $\alpha 4\beta 2^*$ -nAChRs 恰恰相反, 对乙酰胆碱和尼古丁亲合力高, 脱敏缓慢, 参与旁分泌式的神经传递^[21]。使用野生型或 $\alpha 7$ 、 $\alpha 4$ 、 $\beta 2$ 基因剔除小鼠得到的亲合力和电生理实验结果可以进一步把上述受体类型继续分类。 $\alpha 7$ 基因剔除小鼠体内所有受体均对 α -Bgt 无强亲合力现象, 说明 $\alpha 7$ 是这类受体的必要组分, 因此一组受体应为 $\alpha 7^*$ -nAChRs; 对尼古丁的强亲合现象在 $\alpha 7$ 基因剔除小鼠仍然存在, 但在 $\beta 2$ 基因剔除小鼠全部消失, 在 $\alpha 4$ 基因剔除小鼠的少数核团仍存在, 因此大脑的主要区域分布着一组对尼古丁具有强亲合力的 $\alpha 4\beta 2^*$ -nAChRs, 另一组的 $\beta 2^*$ -nAChRs 在大脑中也有分布; 对于 $\beta 2^*$ -nAChRs, 尼古丁亲合力强于野青碱(cytisine), 但

在 $\alpha 4$ 和 $\beta 2$ 均被剔除的小鼠, 在 $\beta 4$ 高表达组织内, 还存在着两种对 Epibatidine 具有强亲合力的 nAChRs, 尼古丁和野青碱与它们的亲合力相同, 这两种受体可以通过脱敏动力学曲线被区分: 较慢衰退者被认为是 $\alpha 3\beta 4^*$ -nAChRs 的标志, 较快者可能由 $\alpha 2\alpha 4\beta 4^*$ -nAChRs 或 $\alpha 3\alpha 5\beta 4^*$ -AChRs 组成^[22]。

$\alpha 3$ 基因剔除小鼠为人们提供了 nAChRs 在周围神经系统的一些信息^[23]。使用培养的野生型颈上神经节细胞, 通过单通道电导记录, 显示此细胞 nAChRs 具有 5 个分离的电导状态, 动力学特点各不相同。在基因剔除小鼠的对应细胞, 所有野生型记录到的电流全部消失, 说明 $\alpha 3$ 亚单位是此神经节细胞所有 nAChRs 的必要成分。 $\alpha 3$ 亚单位是自主神经系统内实施递质快速传导作用的 nAChRs 的基本组分, 因此 $\alpha 3$ 基因剔除小鼠在出生后的一周之内死亡。另外, 该小鼠的表型还被提议作为人类膀胱扩张、小结肠及肠蠕动迟缓综合症的动物模型。

因为 $\beta 3$ 亚单位不含有与激动剂结合的必须序列, 一直被认为是 nAChRs 的结构性亚单位。Booker 及其同事报道 $\beta 3^*$ -nAChRs 有助于尼古丁引起的大脑脚间核乙酰胆碱的释放和纹状体多巴胺的释放^[24], 在 $\beta 3$ 基因剔除小鼠的这些区域, α -锥型蜗牛毒素和 epibatidine 与受体的结合现象消失, 暗示 $\beta 3$ 至少是与这类配体结合的 nAChRs 的必须组分。根据 $\beta 3$ 基因剔除实验结果, 加上以前的解剖学和神经化学方面的数据, 可知 $\alpha 6\beta 2\beta 3^*$ -nAChRs 是含有多巴胺的横纹肌神经末梢表达的受体之一。

由含有乙酰胆碱神经元构成的中枢神经系统的核团(如 ped-unculopontine 核、内侧基底核和内侧中隔核)发出许多突起到达大脑的主要部分。另外, 乙酰胆碱神经递质传递系统的障碍常导致认知能力的丧失。这一切均支持乙酰胆碱受体参与学习和记忆过程^[25]。此外, 在自主神经节, 存在乙酰胆碱介导的突触传递作用, 表明 nAChRs 对平滑肌、心肌和外分泌腺的间接且重要的调节作用^[23]。

通过基因剔除小鼠, 人们获得了在体内研究乙酰胆碱受体亚单位功能的最佳手段。被动躲避实验是测试动物在遭到惩罚后, 从事高度可能行为(躲进暗室)潜力变化的一种实验, Picciotto 等使用此手段测试了 $\beta 2$ 基因剔除小鼠的学习和记忆能力, 结果显示, 该小鼠躲避潜力比对照组小鼠增强(即获得较多的针对惩罚的记忆), 这暗示 $\beta 2^*$ -nAChRs 对小鼠的被动躲避反应行使着直接或间接的负向调节作用。令人吃惊的是, 在小鼠服用低剂量尼古丁 24 小时后, 躲避反应的持续时间增加, 而在 $\beta 2$ 基因剔除小鼠则无此现象, 说明 $\beta 2^*$ -nAChRs 还有对尼

古丁此项功能的正向影响作用, 这种双向作用机制有待进一步研究解释^[26]。

虽然 $\beta 2$ 或 $\beta 4$ 基因剔除小鼠可存活且发育正常, 但两个基因同时敲除后, 发育明显迟缓, 并在 3 周内死亡, 主要原因是自主神经系统功能障碍。这表明 $\beta 2^*$ - 和 $\beta 4^*$ -nAChRs 的协同作用对小鼠的生存是必需的^[27]。基因剔除小鼠还证明 $\beta 2$ 和 $\beta 4$ 亚单位在抵御伤害过程中起作用。吗啡的止痛作用是显著的, 但副作用问题(呼吸抑制及成瘾)影响其成为首选的抵御伤害药物。尼古丁及其他 nAChRs 激动剂(如 Epibatidine 和 ABT594)展示出了良好的抵御伤害作用, 有的甚至高出吗啡 100 倍^[5]。在 $\beta 2$ 或 $\beta 4$ 基因敲除小鼠, 该作用被减弱^[27]。在尼古丁抵御伤害通路中, 丘脑、raphe-magnus 和脊髓背角深层神经元起着重要作用。亲合标记实验表明, 在 $\beta 2$ 或 $\beta 4$ 基因敲除小鼠, 尼古丁和 epibatidine 与这些部位的高度亲合现象消失。此外, 膜片钳记录的尼古丁引发的电流也消失。但在基因剔除动物脊髓背角神经的浅层神经元(1~3 层), 尼古丁引发的、剂量依赖性的突触后电流仍然存在, 说明其它类型受体亚单位同样参与介导尼古丁的生理反应^[28]。以上实验结果说明, $\beta 2^*$ - 和 $\beta 4^*$ -nAChRs 是尼古丁等抵御伤害过程中的重要神经通路成员, 是止痛药物作用的候选目标之一。可卡因、乙醇、苯丙胺和尼古丁等成瘾药物与多巴胺介导的中部端脑系统相互作用, 获得成瘾特性。系统服用尼古丁将引起大脑背部、尤其是腹部纹状体细胞内多巴胺水平的升高^[29]。有关的 nAChRs 理应分布在含有多巴胺的大脑腹部区域(VTA)、黑质(SN)以及纹状体等处的神经元。微量透析实验显示, 野生型小鼠出现的尼古丁引发的剂量依赖性的纹状体多巴胺释放现象在基因剔除小鼠不存在, 说明 $\beta 2^*$ -nAChRs 与此作用有关。在体外, 低浓度尼古丁(与吸烟者动脉血中浓度相似)可以引发野生型小鼠 VTA 和 SN 的多巴胺神经元释放多巴胺频率增加, 在基因剔除小鼠也不存在^[30]。

低浓度的尼古丁还能调控海马神经元 γ 氨基丁酸的释放^[31], 而海马正是大脑中参与介导成瘾和毒瘾复发的区域^[32]。所以, 尼古丁成瘾原理是其作用于突触前膜的 nAChRs, 受体活化后, 对海马神经网络功能进行调控, 改变 CREB(cAMP 反应元素结合蛋白)依赖性的基因表达, 导致神经元发生长期可塑性变化。在发育阶段, CREB 依赖性的基因表达活动对各种活动依赖性的突触连接精化过程起重要作用^[33], 尼古丁通过影响 CREB 依赖性的基因表达而影响发育。因此已有人提出把尼古丁列为致畸剂之一^[34]。

5 结束语

近年来, 以基因剔除小鼠为实验对象, 已显著的增加了人类对体内 nAChRs 亚单位组成和生理特性的认识。nAChRs 现在已经被视为变构蛋白的一种模型: 即配体与受体蛋白的结合效应, 能导致分子的其它结构域变构^[32]。目前, 定点的、可诱导的和可逆的遗传修饰手段已用于 nAChRs 研究, 例如, 本文作者正在利用 $\alpha 3$ 基因剔除小鼠研究电活动对神经细胞生长和发育的影响, 这将进一步细化人类对该受体的理解, 并揭示它在中枢神经系统的详细功能。

参 考 文 献

- [1] KARLIN K, AKBAS H M, *et al.* Toward a structural basis for the function of nicotinic acetylcholine receptors and their cousins[J]. *Neuron*, 1995, **15**: 1231 - 1244.
- [2] HOGG R C, RAGGENBASS M, BERTRAND D. Nicotinic acetylcholine receptors: from structure to brain function[J]. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 2003, **147**: 1 - 46.
- [3] WANG N, ORR-URTREGER A, KORCZYN A. The role of neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunits in autonomic ganglia: lessons from knockout mice[J]. *Progress in Neurobiology*, 2002, **68**: 341 - 360.
- [4] NOVERE N L, CORRINGER P J, CHANGEUX J P. The diversity of subunit composition in nAChRs: pharmacologic consequences[J]. *J Neurobiol*, 2002, **53**: 447 - 456.
- [5] CORDERO-ERAUSQUIN M, ARUBIO L, KLINK R, *et al.* New perspective from knockout mice[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2000, **21**: 211 - 217.
- [6] DANI J, JI D, ZHOU F M. Synaptic plasticity and nicotine addiction[J]. *Neuron*, 2001, **31**: 349 - 352.
- [7] KARLIN A. Emerging structure of the nicotinic acetylcholine receptors[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2002, **3**(2): 102 - 114.
- [8] COOPER E, COUTURIER S, BALLIVER M. Pentameric structure and subunit stoichiometry of a neuronal nicotinic acetylcholine receptor[J]. *Nature*, 1991, **350**: 235 - 238.
- [9] MIYAZAWA A, FUJIYOSHI Y, UNWIN N. Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore[J]. *Nature*, 2003, **423**: 949 - 955.
- [10] BREJE K, DIJK V, KLAASSEN W J, *et al.* Crystal structure of an Ach-binding protein reveals the ligand-binding domain of nicotinic receptors[J]. *Nature*, 2001, **411**: 269 - 272.
- [11] SMART R S, GOODFELLOW J W, WALLACE B A. The pore dimensions of gramicidin A[J]. *Biophys J*, 1993, **65**: 2455 - 2460.
- [12] BECKSTEIN O, BIGGIN P C, SANSOM M S P. A hydrophobic gating mechanism for nanopores[J]. *J Phys Chem B*, 2001, **105**: 12902 - 12905.
- [13] UNWIN N, MIYAZAWA A, LI J, *et al.* Activation of the nicotinic acetylcholine receptor involves a switch in conformation of the subunits[J]. *J Mol Biol*, 2002, **319**: 1165 - 1176.
- [14] PICCIOTTO M R, CALDARONE B J, BRUNZELL D H, *et al.* Neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit knockout mice: physiological and behavioral phenotypes and possible clinical implications[J]. *Pharm Therap*, 2001, **92**: 89 - 108.
- [15] HIROSE S, IWATA H, AKIYOSHI H, *et al.* A novel mutation of *CHRNA4* responsible for autosomal dominant noctur-

- nal frontal lobe epilepsy[J]. *Neurology*, 1999, **53**: 1749 — 1753.
- [16] ARIAS H R. Localization of agonist and competitive antagonist binding sites on nicotinic acetylcholine receptors[J]. *Neurochem Int*, 2000, **36**: 595 — 645.
- [17] WILLIAMS M B, TEMBURNI M K, LEVEY M S, *et al.* The long internal loop of the $\alpha 3$ subunit targets nAChRs to subdomains within individual synapses on neurons in vivo[J]. *Nat Neurosci*, 1998, **1**: 557 — 562.
- [18] LUNDIN G L. Evolution of the vertebrate genome as reflected in paralogous chromosomal regions in man and the house mouse[J]. *Genomics*, 1993, **16**: 1 — 19.
- [19] YOUNG J M, TRASK B J. The sense of smell: genomics of vertebrate odorant receptors[J]. *Hum Mol Genet*, 2002, **11**: 1153 — 1160.
- [20] LUKAS R J, CHANGEUX J P, NOVERE N L, *et al.* Current status of the nomenclature for nicotinic acetylcholine receptors and their subunits[J]. *Pharmacol Rev*, 1999, **51**: 397 — 401.
- [21] ALKONDON M, ALBUQUERQUE E. Diversity of nicotinic acetylcholine receptors in rat hippocampal neurons. I. Pharmacological and functional evidence for distinct structural subtypes[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993, **265**: 1455 — 1473.
- [22] ZOLI M, LENA C, PICCIOTTO M R, *et al.* Identification of four classes of brain nicotinic receptors using $\beta 2$ mutant mice[J]. *J Neurosci*, 1998, **18**: 4461 — 4472.
- [23] XU W, GELBER S, ORR-URTREGER A, *et al.* Megacystis, mydriasis, and ion channel defect in mice lacking the 3 neuronal nicotinic acetylcholine receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**: 5746 — 5751.
- [24] BOOKER T K. Analysis of the β_1 nicotinic acetylcholine receptor subunit in mouse brain using β_1 null mutant mice [M]. In neuronal nicotinic receptors: from structure to therapeutics, Venice, 1999, P22-40.
- [25] PERRY E, WALKER M, GRACE J, *et al.* Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness[J]. *Trends Neurosci*, 1999, **22**: 273 — 280.
- [26] POCCIOTTO M R, ZOLI M, LENA C, *et al.* Abnormal avoidance learning in mice lacking functional high-affinity nicotine receptor in the brain[J]. *Nature*, 1995, **374**: 65 — 67.
- [27] XU W, ORR-URTREGER A, NIGRO F, *et al.* Multiorgan autonomic dysfunction in mice lacking the $\beta 2$ and the $\beta 4$ subunits of neuronal nicotinic acetylcholine Receptors[J]. *J Neurosci*, 1999, **19**: 9298 — 9305.
- [28] MARUBIO L M, ARROYO-JIMENEZ M D M, CORDERO-ERAUSQUIN M, *et al.* Reduced antinociception in mice lacking neuronal nicotinic receptor subunits[J]. *Nature*, 1999, **398**: 805 — 810.
- [29] PONTIERI F E, TANDA G, ORZI F, *et al.* Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs[J]. *Nature*, 1996, **382**: 255 — 257.
- [30] PICCIOTTO M R, ZOLI M, RIMONDINI R, *et al.* Acetylcholine receptors containing the $\beta 2$ subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine[J]. *Nature*, 1998, **391**: 173 — 177.
- [31] MAGGI L, SHER E, BARKER P A. Regulation of GABA release by nicotinic acetylcholine receptors in the neonatal rat hippocampus[J]. *J Physiol*, 2001, **536**: 89 — 100.
- [32] VOREL S R, LIU X, HAYES R J, SPECTOR J A, *et al.* Relapse to cocaine-seeking after hippocampal theta burst stimulation[J]. *Science*, 2001, **291**: 1175 — 1178.
- [33] LEIN E S, SHATZ C J. Rapid regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA within eye-specific circuits during ocular dominance column formation[J]. *J Neurosci*, 2000, **20**: 1470 — 1483.
- [34] ROY T S, SEIDLER F J, SLOTKIN T A. Prenatal nicotine exposure evokes alterations of cell structure in hippocampus and somatosensory cortex[J]. *J Pharm Exp Ther*, 2002, **300**: 124 — 133.

The Nicotinic Acetylcholine Receptors and Its Subunits: From Structure to Function

WANG Qiu Yu*, JIN Li Li

(Biological Science Department of Liaoning University, Shenyang 110036, China)

LI Ziwei

(Physiology Department of McGill University, Canada)

Abstract: The nicotinic acetylcholine receptors are legend-gated ion channels. Each receptor is composed of 5 subunits, and each subunit has 4 α -helix transmembrane domains. The channel pore is shaped by an inner ring of 5 α -helices of M2, which curve radially to create a tapering path in the middle of membrane, and an outer ring of 15 α -helices which coil around each other and shield the inner ring from the lipid. So far 17 subunits of the receptors have been determined, which belong to a big gene family with a same origin and are expressed in the central nervous system, peripheral nervous system and muscle tissue. There are so many subunits and specific expression in different tissues, which result in their many physiological and pharmacological features and functions. Recently genetically manipulated mice, such as gene knock-out mice, have greatly increased our understanding of the subunit composition and physiological properties of the receptors *in vivo*. In this article, we review the related researching progress.

Key words: nicotinic acetylcholine receptors(nAChRs); subunits; structure; function

*Corresponding author, E-mail: wqy1961@yahoo.com.cn