

microscope. Science, 1989, **243**: 1586~ 1589

20 Kurihara K, Yoshii K, Kashiwayanagi M. Transduction mechanisms in chemoreception. Comp Biochem Physiol, 1986, **85A**: 1~ 22

Scanning Dielectric Imaging Technology and Its Application in Biological System. ZHAO Kong-shuang (*State Key Laboratory for Physical Chemistry of Solid Surface, Department of Chemistry, Xiamen University, Xiamen 361005, China*).

Abstract A new technology developed recently,

termed scanning dielectric microscopy (SDM), to image the dielectric properties of colloidal particles and biological cells in an aqueous environment was introduced through practical examples, and the characteristics of its principle and measurement system were described. The application potentiality of SDM in biological system and medicine was reviewed briefly.

Key words scanning dielectric microscope, dielectric spectroscopy, interfacial polarization, biological cell

NMDA 受体通道的结构与功能

王 文¹⁾ 徐天乐²⁾

(第四军医大学梁 璐脑研究中心, 西安 710032)

摘要 近来用分子克隆方法对 N-甲基-门冬氨酸受体 (NMDA 受体) 通道的分子结构进行了广泛的研究. 这些研究清楚地显示了 NMDA 受体通道的分子多样性, 为 NMDA 受体通道的在体功能多样性提供了基础. 已获得的克隆为研究这些受体通道分布和生理作用提供了有价值的工具.

关键词 NMDA 受体通道, 钙离子, 可塑性, 神经元死亡

谷氨酸受体 (glutamate receptor, GluR) 通道在快速兴奋性突触传递中起重要作用. 根据其药理学特性, GluR 通道可分成三个主要亚型, 即 AMPA、Kainate (KA) 和 N-甲基-门冬氨酸受体 (NMDA 受体) 通道. 由于 NMDA 和 AP5 等高选择性 NMDA 受体配基的发展, 该受体通道成为三者中研究得最清楚的亚型. NMDA 受体通道具有一种独特的门控方式, 既受配基门控, 又受电压门控. 其电压依赖性是由离子通道内部的 Mg^{2+} 阻滞作用决定的. NMDA 受体通道不像大多数非 NMDA 受体通道, 它对 Ca^{2+} 高度通透. 与非 NMDA 受体通道介导的兴奋性突触后电位 (excitatory post synaptic potential, EPSP) 相比, NMDA 受体通道介导的 EPSP 的时程比较慢. 除此之外, NMDA 受体通道的功能受多种细胞内和

细胞外机制的调节. 越来越多的证据表明, 神经系统的一些最重要功能如突触的可塑性与 NMDA 受体通道的活动密切相关. 而且 NMDA 受体通道的过度激活可导致一系列病理状态引起的神经学损伤.

1 分子多样性和命名

1.1 命名

对 NMDA 受体的分子结构研究最重要的发现之一是阐明了 NMDA 受体通道的多样性. 迄今鉴定的哺乳动物 GluR 通道亚单位根据其氨基酸序列的同源性可以分成六个亚家族. Hollmann 等^[1]用表达克隆方法确认了第一种,

¹⁾1993 年级军医系学员.
²⁾通讯联系人.
收稿日期: 1996-07-09, 修回日期: 1996-12-18

即大鼠 GluR1 亚单位. 其余的 cDNA 编码的 GluR 亚单位用交互杂交、PCR 和表达克隆方法等也已一一被分离出. GluR1~ 4 (GluRA~ D) 或 GluRa 亚族的成员对 AMPA 具有高度选择性 (AMPA 亚型). GluR5~ 7 或 GluR β 亚家族与 KA 或 GluR γ 亚家族同 KA 选择性 GluR 通道相对应 (KA 亚型). GluR δ 亚家族的药理学性质尚不清楚. 大鼠 NMDA 受体通

道的两个亚家族分别被命名为 NMDAR1 (NR1) 和 NMDAR2 (NR2). 小鼠的 NMDA 受体通道则被命名为 GluR ϵ 和 GluR ζ , 因为它们是 GluR 通道亚家族的第五和第六个成员 (表 1). NR2 或 GluR ϵ (NR2-GluR ϵ) 亚家族有四个成员, 然而除变异型外, 已知属于 NR1 或 GluR ζ (NR1-GluR ζ) 亚家族的成员只有一个.

表 1 啮齿动物谷氨酸受体通道亚家族

亚家族	亚单位		激动剂
	大鼠	小鼠	
GluR1~ 4-GluRa	GluR1, GluR2, GluR3, GluR4 (GluRA, GluRB, GluRC, GluRD)	α 1, α 2, α 3, α 4	AMPA
GluR5~ 7-GluR β	GluR5, GluR6, GluR7	β 1, β 2, β 3	KA
KA-GluR γ	KA-1, KA-2	γ 1, γ 2	KA
GluR δ	δ 1, δ 2	δ 1, δ 2	不清
NR2-GluR ϵ	NR2A, NR2B, NR2C, NR2D	ϵ 1, ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4	NMDA
NR1-GluR ζ	NMDAR1	ζ 1	NMDA

1.2 异聚体通道

在非洲爪蟾卵母细胞中表达的 NR1 或 ζ 1 (NR1- ζ 1) 亚单位形成的同聚体通道, 在甘氨酸存在下, 对 L-谷氨酸和NMDA产生反应. NR1- ζ 1 亚单位的药理学特性与NMDA受体通道的药理学特性十分一致. 然而, 只有当 NR1- ζ 1 亚单位同 NR2 或 ϵ (NR2- ϵ) 四个亚单位之一共同表达时, 才能产生高活性NMDA受体通道. NMDA 受体通道选择性抑制剂如 AP5、7-chlorokynurenate (7CK)、Mg²⁺、Zn²⁺ 和 (+)-MK-801, 能抑制 NR2- ϵ /NR1- ζ 1 异聚体通道对 L-谷氨酸加甘氨酸的反应. 在含 20 mmol/L Ca²⁺ 的无 Na⁺、无 K⁺ Ringer 氏液中, 此异聚体通道可以产生明显的内向电流, 表明它们对 Ca²⁺ 有高度通透性. 这些结果揭示了 NMDA 受体通道的异聚体本质. 与此相一致, 大部分脑区都既表达 NR2- ϵ 又表达 NR1- ζ 1 亚单位 mRNA (参见下文). 在只表达 NR1- ζ 1 亚单位而不表达 NR2- ϵ 亚单位的成年小脑浦肯野细胞上未观察到 NMDA 受体

通道的活动.

生化及免疫学研究也表明 NMDA 受体通道是异聚体. 用抗 NR1 亚单位抗体在大鼠大脑皮层不仅检测到一种约 120 ku 的蛋白质, 而且还有大量的 NR2A 和 NR2B 亚单位^[2]. 此外, 抗 NR2A 亚单位抗体可以有效地标记 NR2B 亚单位. 反之, 抗 NR2B 亚单位抗体也能识别 NR2A 亚单位. 这些结果揭示, 在体情况下, 至少有一部份 NR2A 和 NR2B 亚单位存在于同一复合体中.

1.3 剪接变异体 (splice variants)

cDNA 克隆分析表明 NR1- ζ 1 亚单位有 8 种互不相同的剪接变异体. 几个研究组对它们的命名各不相同. 用克隆的 cDNA 数量估计各变异体的相对量, NR1-1a、在 N 端有插入片段的变异体 (1b、2b、3b 和 4b) 和在 C 端有删除片段的变异体 (2a、3a 和 4a) 各占 67%、15% 和 18%. NR2A- ϵ 1, NR2B- ϵ 2 和 NR2C- ϵ 3 亚单位尚未发现有变异型. 然而 NR2D- ϵ 4 有两种形式, 即 NR2D1 和 NR2D2.

1.4 其他亚单位

用抗谷氨酸结合蛋白抗体筛选大鼠脑 cDNA 文库, 已分离出两种分别称为 GBP 和 GR33 的蛋白质. 在 *E. coli* 中表达的 GBP 以 260 nmol/L 的亲和力与谷氨酸结合. Mattson 等^[3]报道, 用 GBP 反义寡核苷酸处理培养的海马神经细胞, 可减低 NMDA 诱导的 Ca^{2+} 升高. 然而, 在表达 GBP 的细胞中没有观察到 NMDA 诱发的电流, 而且尚没有 GBP 与 NMDA 有特异结合的直接证据. Smirnova 等^[4]报道, 在表达 GR33 的非洲爪蟾卵母细胞中观察到 NMDA 诱导的电流. 然而, GR33 与 syntaxin1B 一样, 是一种潜在的突触囊泡停靠蛋白, 因此不会暴露在细胞表面.

2 结 构

2.1 初级结构

在 NMDA 受体通道亚单位 N 端有一段潜在的信号肽. 在其分子中间存在四个疏水区 (M1 至 M4). 假定的成熟 NR1- ζ 1, NR2A- ϵ 1, NR2B- ϵ 2, NR2C- ϵ 3 和 NR2D- ϵ 4 亚单位分别由 920、1 445、1 446、1 220 (或 1 218) 和 1 296 个氨基酸残基组成, 分子质量为 103、163、163、134 (或 133) 和 141 ku. 抗 NR1, NR2A- ϵ 1, NR2B- ϵ 2 和 NR2C- ϵ 3 亚单位抗体分别识别约 120、170、180 和 145 ku 的蛋白质. 观察值和预测值之间的误差可能系受体 N 端的糖基化所致. NR2-GluR ϵ 亚家族 NMDA 受体通道全部氨基酸序列的同源性高达 40% 到 50%, 而在 NR2-GluR ϵ 和 NR1-GluR ζ 之间却只有 18%. NMDA 受体通道亚单位同其 GluR 通道亚单位之间有 12% ~ 18% 的同源性.

2.2 跨膜区

磷肽图谱分析表明, 在体 NR1- ζ 1 亚单位的 C 端区是被磷酸化的^[5]. 而且, 用 PKC 激动剂 TPA 处理时, ϵ 2 亚单位的 C 端区负责 ϵ 2/ ζ 1 通道的激活. 因此, NR1- ζ 1 和 NR2- ϵ 亚单位的 C 端区很可能位于胞浆面. 然而按照传统的四个跨膜区模型^[6], C 端位于胞外.

另外, 对 NR1 亚单位的甘氨酸结合位点和氧化还原调节节点点突变分析研究揭示, M3 和 M4 之间的某个区可能位于胞外^[7,8]. 采用象 KA 结合蛋白和 GluR1 亚单位那样的三个跨膜区模型, 或许可以解释这一观察结果. 该模型是基于对 N 端糖基化位点的分析而提出的^[9,10]. 在三个跨膜区模型中, 构成通道的衬里部分的 M2 片段盘曲进入细胞膜内, 而不是贯穿胞膜.

2.3 通道孔区

所有 NMDA 受体通道亚单位在 M2 区与决定 α -氨基-3-羟基-5 甲基异噁唑-4-丙酸 (AMPA) 选择性 GluR 通道 Ca^{2+} 通透性相应的谷氨酰胺或精氨酸位置上都拥有天门冬酰胺. 用谷氨酰胺代替 NR2B- ϵ 2 和 NR1- ζ 1 M2 区的天门冬酰胺大大减弱异聚体 NMDA 受体通道对 Mg^{2+} 阻滞的敏感度. 由于有充分的证据表明, Mg^{2+} 的结合部位位于 NMDA 受体通道的内部, 上述结果支持 M2 区构成 NMDA 受体的离子通道孔区的看法. 正如上文所讨论的, M2 区可能从胞内盘曲进入质膜内但并不穿过质膜, 这种模式与电压依赖性离子通道的孔区形成方式相似^[10]. NR1 亚单位的变异降低异聚体通道对 Ca^{2+} 的通透性, 而 NR2A 或 NR2C 亚单位突变对其影响甚微.

当 ϵ 2 和 ζ 1 两个亚单位在 M2 区相同部位发生置换突变后, 构成的异聚体 ϵ 2/ ζ 1 对 NMDA 受体阻断剂 (+)-MK-801、PCP、ketamine 和 SKF-10 047 不敏感. 然而, ζ 1 亚单位突变减低异聚体通道对 ketamine 和 PCP 敏感性的程度较之 ϵ 2 亚单位突变大得多. 只有当二者同时发生突变时才能表现抗 (+)-MK-801 性. 这些结果表明上述非竞争性抑制剂的结合位点与 Mg^{2+} 位点有部分重叠. 此外, 当 Mg^{2+} 位点发生置换后, 通道对 Zn^{2+} 的敏感度只有轻微的影响, 揭示 Mg^{2+} 和 Zn^{2+} 作用于 NMDA 受体通道上的不同部位.

2.4 配基结合区

NMDA 受体通道完全激活需要同时结合

L-谷氨酸和甘氨酸. NR1 亚单位定点突变分析已辨别出三个影响甘氨酸的 EC_{50} 值而对谷氨酸的影响甚微的区域. 它们分别是位于第 370 位氨基酸残基附近的一种甘氨酸结合区(苯丙氨酸-X-酪氨酸), 位于 N 端第 448 位的苯丙氨酸(可能在细胞外)以及 M3 与 M4 之间的一段区域. 人们已注意到 NMDA 受体通道这些区域的氨基酸序列与细菌蛋白氨基酸结合区有同源性^[7, 10]. 基于已知的细菌氨基酸结合蛋白结构和假定的 GluR 通道亚单位三次跨膜模型, 有人已推测出 NMDA 受体通道亚单位可能的激动剂结合区^[10].

2.5 磷酸化区

大量实验表明, NMDA 受体通道的活动受蛋白激酶和蛋白磷酸化酶的调控^[11~14]. 用 TPA 处理卵母细胞增强 $\epsilon 1/\zeta 1$ 和 $\epsilon 2/\zeta 1$ 异聚体通道的反应, 但不影响对 $\epsilon 3/\zeta 1$ 和 $\epsilon 4/\zeta 1$ 通道的反应. Chen 等^[11]报道, PKC 通过增加通道开放机会和减少电压依赖性 Mg^{2+} 阻滞而增强 NMDA 反应. 因此, NMDA 受体通道的活动可能受一系列导致蛋白激酶激活的刺激因素的调节.

原代培养的皮层神经元和转染的 HEK293 细胞 NR1 亚单位 C 端可以被磷酸化, 并且在 HEK293 细胞中表达的 NR1 亚单位蛋白的亚细胞分布受 C 端磷酸化的调节^[5]. 在非洲爪蟾卵母细胞表达的 NR1- $\zeta 1$ 同聚体通道的功能因受 TPA 作用而增强. 然而有人报道, TPA 的作用并非由 NR1- $\zeta 1$ 亚单位 C 端的磷酸化介导. TPA 增强 $\epsilon 1/\zeta 1$ 和 $\epsilon 2/\zeta 1$ 异聚体通道的反应, 但不影响 $\epsilon 3/\zeta 1$ 和 $\epsilon 4/\zeta 1$ 的反应. 对包括 ϵ 亚单位在内的异聚体通道的功能分析研究表明, $\epsilon 2$ 亚单位 C 端负责介导 TPA 对 $\epsilon 2/\zeta 1$ 通道的调控. $\epsilon 2$ 亚单位 C 端可能位于胞浆面, 被蛋白激酶直接磷酸化, 从而介导通道的激活. 此外, 抗 NR1 亚单位抗体检测出一种磷酸化的 180 ku 蛋白质, 可能是 NR2 亚单位^[5]. 有人还发现在突触后密度有一种含磷酸化的酪氨酸的 180 ku 蛋白质, 可能是 NR2B 亚单位^[15].

2.6 变构调控区

NMDA 受体通道受多种内源性物质调控, 如巯基(氧化还原)试剂、乙醇、精胺、一氧化氮和 H^+ . NR1 亚单位 M3、M4 之间一段序列上两个半胱氨酸残基(726 位和 780 位半胱氨酸)的突变, 消除 DTT(一种氧化还原剂)和精胺的增强作用以及 H^+ 的抑制作用, 并使 NR1/NR2B 通道对 NMDA 反应的 EC_{50} 值发生改变. 在氨基端带有由外显子 5 编码的插入片段的 NR1 亚单位剪接变异体, 对 H^+ 抑制相对不敏感. 在含该 NR1 亚单位的异聚体通道 NR1/NR2B、NR1/NR2A 和 NR1/NR2D 上, H^+ 的抑制作用消失, 但 H^+ 对 NR1/NR2C 通道的抑制作用不受影响. 现已阐明外显子 5 的效应是由第 193 位赖氨酸介导的.

3 分 布

3.1 在成年大脑中的分布

许多作者采用原位杂交方法研究了 NMDA 受体通道亚单位 mRNAs 在成年啮齿类动物大脑中的分布. NR1- $\zeta 1$ 亚单位分布广泛; 相反, 四种 NR2- ϵ 亚单位 mRNAs 在大脑的分布表现有特异性. NR2A- $\epsilon 1$ 亚单位 mRNA 在大脑内呈广泛分布, 但以大脑皮质、海马结构和小脑颗粒细胞表达最丰富. NR2B- $\epsilon 2$ 亚单位 mRNA 选择性地在前脑表达, 如在大脑皮质、海马结构、隔区、尾-壳核、嗅球和丘脑均观察到高水平的表达. NR2C- $\epsilon 3$ 亚单位 mRNA 主要在小脑表达. 在小脑颗粒细胞层观察到强表达, 而在嗅球和丘脑则表达很弱. 此外, 在丘脑、脑干和嗅球, NR2D- $\epsilon 4$ 亚单位 mRNA 有低水平的表达. 在大鼠基底神经节还发现有 NR1 亚单位的剪接变异体的分布.

3.2 在发育大脑中的分布

NR2- ϵ 各亚单位 mRNAs 的表达受发育调节. 胚胎脑只表达 NR2B- $\epsilon 2$ 和 NR2D- $\epsilon 4$ 亚单位 mRNAs. 与呈广泛分布的 NR2B- $\epsilon 2$ 相比, NR2D- $\epsilon 4$ 亚单位 mRNA 仅发现在间脑和脑干高表达. 在出生后两周内, NR2- ϵ 各亚单位

mRNAs 的表达发生显著变化。此间, NR2A- $\epsilon 1$ 亚单位的 mRNA 在全脑呈广泛分布, NR2C- $\epsilon 3$ 亚单位 mRNA 分布在小脑。相反, NR2B- $\epsilon 2$ 亚单位 mRNA 局限分布于前脑, 而 NR2D- $\epsilon 4$ 亚单位 mRNA 急剧减少。NR1- $\zeta 1$ 亚单位在脑的广泛表达则一直贯穿于各个发育阶段。

3.3 在脊髓的分布

在胚胎期, NR2B- $\epsilon 2$ 、NR2D- $\epsilon 4$ 和 NR1- $\zeta 1$ 亚单位 mRNAs 在脊髓呈广泛表达。此外, $\epsilon 1$ 亚单位 mRNA 在发育中的前角有局限性分布。然而, 有关在成年脊髓内 mRNAs 表达方式的报道尚存在分歧。在颈髓检测到的主要是 NR2A- $\epsilon 1$ 、NR2B- $\epsilon 2$ 和 NR1- $\zeta 1$ 亚单位的 mRNAs; 而在大鼠腰髓发现的则主要为 NR2C、NR2D 和 NR1 亚单位 mRNAs。

4 生理作用

4.1 突触可塑性和学习

作为突触效能的活动依赖性变化模型, 持续刺激诱导海马突触传递的 LTP 被认为提供了大脑信息贮存(记忆)的生理基础^[16], 因而受到了广泛的研究。向海马 CA1 区注射 APV, 可逆地阻断了 CA1 区 LTP 的形成。在持续刺激过程中, 出现了更强和持续时间更长的去极化, 从而减弱了 NMDA 通道的 Mg^{2+} 阻滞。激活的 NMDA 受体通道对 Ca^{2+} 具有高通透性, 通过 NMDA 受体通道进入细胞的 Ca^{2+} 触发一系列过程和事件, 最终导致突触效能增强。因此, 正是 NMDA 受体通道触发了 LTP 形成。当谷氨酸在突触一过性释放后, 伴随有突触后的去极化, 此时 NMDA 受体通道被打开。最近的研究表明, NMDA 受体通道对多种形式的突触可塑性包括 LTP 起关键作用。

人们通过多种途径研究了 NMDA 受体通道依赖性突触可塑性和学习之间的关系。Morris 和他的同事们^[17]证明, 缓慢地向心室内灌注 APV 抑制大鼠海马 LTP 和空间学习能力。用基因敲除法产生的缺少 NMDA 受体通

道 $\epsilon 1$ 亚单位的变异小鼠, 海马 CA1 突触处 NMDA 受体通道电流以及长时程增强 (LTP) 明显减弱。这种小鼠的空间学习能力也有中等程度的丧失。上述结果表明, NMDA 受体通道依赖性的突触可塑性是某些形式学习的细胞基础。

4.2 发育可塑性和再生

有证据表明 NMDA 受体通道介导了发育时期经验依赖性突触的可塑性。例如, NMDA 受体与生后动物早期视觉和嗅觉识别有关。另有报道 NMDA 受体拮抗剂延缓颗粒细胞的迁移^[18]。此外, 在体条件下, AP5 阻断浦肯野细胞上过剩的攀缘纤维突触的退化。在上丘, 用 NMDA 受体拮抗剂处理, 可以干扰动物生后的神经谱 (neural map)。

在 NMDA 受体通道的五个亚单位中, NR2B- $\epsilon 2$ 、NR2D- $\epsilon 4$ 和 NR1- $\zeta 1$ 亚单位在胚胎期大脑表达。NR1- $\zeta 1$ 亚单位有缺陷的小鼠于出生后很快死亡。突变小鼠在脑干三叉神经感觉核簇内不能形成与鼠须有关的神经方式; 而脑干内三叉神经轴突通路、初级靶和局部投射均不受影响。这些结果表明在哺乳动物脑内 NMDA 受体通道 $\zeta 1$ 亚单位调节与外周神经行为方式有关的突触形成。

最近, Lewin 等^[19]以大鼠脊髓背角神经元单细胞放电为指标, 观察了去神经后, 再生神经感受野的变化过程以及 NMDA 受体在其中的作用。结果发现, 再生神经感受野由再生早期的相对弥散, 扩大到再生完毕时的相对局限至正常, 是由突触后 NMDA 受体调节实现的。

4.3 神经细胞死亡

业已证明, 谷氨酸与急性神经细胞死亡有关。神经元死亡是对一系列神经系统的损伤的反应, 它们包括缺氧、低血糖、癫痫发作和机械性创伤。这些急性损伤具有相似的细胞病理学。NMDA 受体拮抗剂对这些脑损伤有保护作用。谷氨酸神经毒性可能还是 Huntington 氏病之类慢性神经变性疾病的一个要素。用反义寡脱氧核苷酸处理小鼠, 抑制其 NR1- $\zeta 1$ 亚单位的合成, 可以阻止由 NMDA 引起的神

经毒, 并减少由于大脑中动脉阻塞引起的局部缺血性坏死的面积.

综上所述, 分子克隆为广泛研究 NMDA 受体通道的结构和功能提供了可靠的手段. 通道的功能结构域和跨膜区已逐渐被阐明. NMDA 受体通道各亚单位在分子结构和功能上都表现有多样性. 在不同脑区以及不同发育时期, NMDA 受体通道的分子构造和功能有明显差异. 人们正在用包括基因打靶法在内的各种技术, 对 NMDA 受体通道多样性的生理意义做进一步的探索.

参 考 文 献

- Hollmann M, O'Shea-Greenfield A, Rogers S W *et al.* Cloning by functional expression of a member of the glutamate receptor family. *Nature*, 1989, **342**: 643~ 648
- Sheng M, Cummings J, Roldan L A *et al.* Changing subunit composition of heteromeric NMDA receptors during development of rat cortex. *Nature*, 1994, **368**: 144~ 147
- Mattson M P, Kumar K N, Wang H *et al.* Basic FGF regulates the expression of a functional 71 kDa NMDA receptor protein that mediates calcium influx and neurotoxicity in hippocampal neurons. *J Neurosci*, 1993, **13**: 4575~ 4588
- Smirnova T, Stinnakre J, Mallet J. Characterization of a presynaptic glutamate receptor. *Science*, 1993, **262**: 430~ 433
- Tingley W G, Roche K W, Thompson A K *et al.* Regulation of NMDA receptor phosphorylation by alternative splicing of the C-terminal domain. *Nature*, 1993, **364**: 70~ 73
- Moriyoshi K, Masu M, Ishii T *et al.* Molecular cloning and characterization of the rat NMDA receptor. *Nature*, 1991, **354**: 31~ 37
- Kuryatov A, Laube B, Betz H *et al.* Mutational analysis of the glycine-binding site of the NMDA receptor: structural similarity with bacterial amino acid-binding proteins. *Neuron*, 1994, **12**: 1291~ 1300
- Sullivan J M, Traynelis S F, Chen H S V *et al.* Identification of two cysteine residues that are required for redox modulation of the NMDA subtype of glutamate receptor. *Neuron*, 1994, **13**: 929~ 936
- Wo Z G, Oswald R E. A topological analysis of goldfish kainate receptors predicts three transmembrane segments. *J Biol Chem*, 1995, **270**: 2000~ 2009
- Wo Z G, Oswald R E. Unraveling the modular design of glutamate-gated ion channels. *TINS*, 1995, **18**: 161~ 168

- Chen L, Huang L Y M. Protein kinase C reduces Mg^{2+} block of NMDA receptor channels as a mechanism of modulation. *Nature*, 1992, **356**: 521~ 523
- Lieberman D N, Mody I. Regulation of NMDA channel function by endogenous Ca^{2+} -dependent phosphatase. *Nature*, 1994, **369**: 235~ 239
- Wang L Y, Orser B A, Brautigan D L *et al.* Regulation of NMDA receptors in cultured hippocampal neurons by protein phosphatases 1 and 2A. *Nature*, 1994, **369**: 230~ 232
- Wang Y T, Salter M W. Regulation of NMDA receptors by tyrosine kinases and phosphatases. *Nature*, 1994, **369**: 233~ 235
- Moon I S, Apperson M L, Kennedy M B. The major tyrosine-phosphorylated protein in the postsynaptic density fraction is N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2B. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**: 3954~ 3958
- Bliss T V P, Collingridge G L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 1993, **361**: 31~ 39
- Sakimura K, Kutsuwada T, Ito I *et al.* Reduced hippocampal LTP and spatial learning in mice lacking NMDA receptor $\epsilon 1$ subunit. *Nature*, 1995, **373**: 151~ 155
- Komuro H, Rakic P. Modulation of neuronal migration by NMDA receptors. *Science*, 1993, **260**: 95~ 97
- Lewin G R, McIntosh E, McMahon S B. NMDA receptors and activity-dependent tuning of the receptive fields of spinal cord neurons. *Nature*, 1994, **369**: 482~ 485

Structure and Function of the NMDA Receptor Channels. WANG Wen, XU Tianle (K. K. Leung Brain Research Centre, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China).

Abstract The molecular entities of the NMDA receptor channels have been identified by molecular cloning. These studies clearly showed the molecular diversity of the NMDA receptors, underlying the functional heterogeneity of NMDA receptor channels *in vivo*. The obtained clones provide valuable tools for investigation on the distribution and physiological roles of these receptor channels.

Key words NMDA receptor channels, Ca^{2+} , plasticity, neuronal death