

- 13 Chen C H, Sigman D S. Nuclease activity of 1, 10-phenanthroline-copper: Sequence-specific targeting. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986; **83**:7147
- 14 Reed C J, Douglas K T. Chemical cleavage of plasmid DNA by glutathione in the presence of Cu(II) ions. The Cu(II)-thiol system for DNA strand scission. *Biochem J*, 1991; **275**:601
- 15 Kawanishi S, Yamamoto K. Mechanism of site-specific DNA damage induced by methylhydrazines in the presence of copper (II) or manganese (II). *Biochemistry*, 1991; **30**:3069
- 16 Iverson B L, Dervan P B. Nonenzymatic sequence-specific cleavage of single-stranded DNA to nucleotide resolution. DNA methyl thioether probes. *J Am Chem Soc*, 1987; **109**:1241
- 17 Takenaka S, Thara T, Takagi M *et al*. Cleavage of double helical DNA by Cu(II) ion in the presence of bisintercalator containing penta (ethylene glycol) connector chain. *J Mol Recognit*, 1990; **3**:156
- 18 Doan T L, Perrouault L, Chassignol M *et al*. Sequence-targeted chemical modifications of nucleic acids by complementary oligonucleotides covalently linked to porphyrin. *Nucleic Acids Res.*, 1987; **15**:8643

γ-氨基丁酸受体及其基因研究进展*

陈俊杰 程汉华

(华西医科大学生物化学教研室, 成都 610041)

提 要

γ-氨基丁酸 (GABA) 是脊椎动物脑内一种重要的神经递质。它与其特异性受体 (即 GABAR) 分子的相互作用, 可引起该受体偶联的 Cl^- , K^+ 和 Ca^{2+} 通道传导的改变并产生神经元抑制效应。近年 GABA_AR 基因及其表达的研究, 已为不同的种属、不同脑区域和细胞类型中 GABA_AR 的亚基组成、生理功能及其对很多中枢神经系统药物反应的多样性提供了令人信服的依据, 可以预见不久这方面深入的探索也必将为有关该受体的神经精神病发病的分子机理研究及其治疗性药物的设计提出新的线索。

关键词 脑, γ-氨基丁酸受体 (GABAR) 亚基, 基因表达

γ-氨基丁酸 (GABA) 广泛存在于脊椎动物脑的各个区域内, 是一种重要的抑制性神经递质。GABA 与神经突轴后膜的特异性受体结合, 即可改变膜对 Cl^- , K^+ , Ca^{2+} 的传导并改变膜电位, 从而产生神经元抑制效应。脑内 γ-氨基丁酸受体有 A 型和 B 型 (简称 GABA_AR 和 GABA_BR) 之分。GABAR 与临床上一系列重要的中枢神经系统药物如抗癫痫、抗惊厥、抗焦虑和镇静催眠等类药 (多属于巴比妥类和苯二氮杂革类) 的药理学效应密切相关^[1]; 此外, 该受体可能还涉及某些神经精神病如癫痫、震颤麻痹、Huntington 氏病、Angelman 综合征

(AS) 和 Prader-Willi 综合征 (PWS) 等的发病机理^[2-5]。因此, 该受体研究十分引人注目。近年, 由于重组 DNA 技术的迅速发展和应用, 对 GABA_AR 及其基因的结构与功能研究已取得显著进展, 本文仅就此进行重点综述。

1 GABAR

大量配体-受体结合实验已证明, 脊椎动物脑组织内可与 GABA 特异性结合并引起神经

*国家自然科学基金项目。

收稿日期: 1992-05-08 修回日期: 1992-06-23

元抑制效应的复合蛋白质分子至少有两种类型即 GABA_AR 和 GABA_BR. 这两类受体分子其药理学特性、分布、对离子和核苷酸的敏感性以及生理效应等方面都有所不同 (见表 1).

表 1 GABA_AR 和 GABA_BR 的区别

配体	GABA _A R	GABA _B R
苯二氮杂革类	增加结合	—
巴比妥类	增加结合	—
THIP ¹⁾	激动剂	—
3-异丙胺磺酸 (isoguvaine) ¹⁾	激动剂	—
蝇蕈醇 (muscimol)	激动剂	弱激动剂
荷包牡丹素 (Bicuculline)	拮抗剂	—
木防己毒素	Cl ⁻ 通道阻滞剂	—
β-对-氯苯 GABA	—	激动剂
离子和核苷酸		
Ca ²⁺ /Mg ²⁺	—	依赖性
GTP	—	减少结合
离子通道		
Cl ⁻	增加 Cl ⁻ 传导	—
Ca ²⁺	—	减少 Ca ²⁺ 传导
K ⁺	—	增加 K ⁺ 传导
生理效应		
痛觉缺失		+
镇痉活性	+	
焦虑	+	
摄食	+	
心血管活性	+	+
抑郁		+

注:—无关, +有关, 1) GABA 类似物

THIP 为 4,5,6,7-四氢异噻唑(5,4-C)吡啶-3-醇

GABA_AR 是典型的 γ-氨基丁酸受体. 从亲合层析纯化的牛脑 GABA_AR 电泳可分离出两条主带, α 带 (48—53kD) 和 β 带 (55—57kD)^[6]. 目前已确定该复合蛋白质分子至少有两个结合位点: 可被 [³H] 蝇蕈醇标记的 β 亚基高亲合位点, 它是 GABA 识别位点并与 Cl⁻ 通道相偶联; 被 [³H] 荷包牡丹素 + 硫氰酸标记的 α 亚基低亲合位点, 是苯二氮杂革识别位点. 此外, 受体分子上还有巴比妥类和致惊厥剂结合位点. GABA 或其他激动剂如蝇蕈醇和

THIP 与 GABA_AR 结合则引起 Cl⁻ 通道开放, Cl⁻ 流入细胞则引起膜超极化从而抑制神经元. 苯二氮杂革使 Cl⁻ 通道开放频率增加, 苯巴比妥则使该通道开放状态延长; 故两者具有增强 GABA 能神经的抑制效应, 它们与 GABA 属于非竞争性相互作用. 相反, GABA 拮抗剂如荷包牡丹素与 GABA 相互竞争同受体结合, 木防己苦毒素直接作用于 Cl⁻ 通道使之关闭; 两者都使膜对 Cl⁻ 的通透性降低.

GABA_BR 似只有一个 GABA 识别位点. 它的特征是: 对苯二氮杂革、巴比妥、多数 GABA 激动剂和拮抗剂等不敏感; 与 Cl⁻ 通道无关, 但它与 K⁺ 和 Ca²⁺ 通道相偶联; β-对-氯苯 GABA 激活该受体分子并具立体特异性, 使 Ca²⁺ 流幅度降低和 K⁺ 传导增加; GTP 或 GDP 存在时, 抑制 GABA 与该受体结合.

此外, 上述两类受体分子在脑内的分布也有所不同. [³H] 蝇蕈醇所标记的 GABA_AR 高亲合性位点主要分布于大脑皮质浅层 (I—III 层)、丘脑内外膝状体和小脑粒状层. [³H] 荷包牡丹素 + 硫氰酸标记的 GABA_AR 低亲合性位点主要分布于大脑皮质 IV 层、带状皮质、海马区、杏仁核、下丘脑前内侧、四叠体上丘、黑质、导水管周灰质和小脑分子层. [³H] β-对-氯苯 GABA 标记的 GABA_BR 主要在大脑皮质 I—III 层、脚间核、四叠体上丘和小脑分子层. 在脊髓中, GABA_AR 均匀分布于背腹角, GABA_BR 多集中于背角. 在脑胶质细胞和周围神经中也发现这两类受体分子. 它们不同的分布可能与这些脑区域的特殊生理功能有关^[1].

2 GABA_AR 基因

近年脊椎动物脑 GABA_AR 基因克隆、结构及其表达的研究结果表明, 该受体分子是相当复杂的异质性寡聚体, 它不仅含有不同的亚基, 同一种亚基还存在不同的亚型 (α₁₋₆, β₁₋₄ 和 β₄, γ₁₋₂ 和 γ_{2L}, δ 等)^[4].

亚基类型 Schofield 等^[6]于 1987 年首次报道 GABA_AR cDNA 分子结构并提出该受体是由各 2 条 α 链和 β 链 (即 α₂β₂) 所构成的分子

模型(图1). 他们采用苯二氮杂革亲合层析, 从牛脑皮质分离纯化出 GABA_AR 4 个肽段 (CN_{8,9}, CN_{10,8}, CN_{10,9} 和 T₃₃), 根据这些肽段的氨基酸序列设计合成寡核苷酸探针, 再从牛脑 cDNA 文库中钓出特异性克隆并测其序列, 发现一类克隆存在 3 个肽段 (CN_{8,9}, CN_{10,8} 和 T₃₃) 编码的则命名为 α 亚基; 另一类克隆仅有一个肽段 (CN_{10,9}) 编码的则命名为 β 亚基.

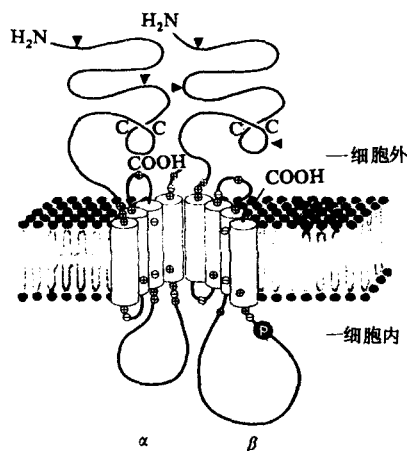


图1 细胞膜 GABA_AR 分子 ($\alpha_2\beta_2$) 模型

▼: 细胞膜外 N-糖基化作用位点

C—C: 二硫键 β 结构环

⊙: cAMP-依赖性丝氨酸磷酸化作用位点

从上述克隆 cDNA 序列推导, α 链含 456 个氨基酸残基 (简称 AA); β 链含 474AA. 两者 N-端均带有典型的信号肽 (α 为 27AA, β 为 25AA). 估计成熟的 α 亚基含 429AA (48.8kD), β 亚基含 449AA (51.4kD); 推导的分子量与去糖基的亚基 SDS-PAGE 测定值 (α_1 为 44kD 和 β 为 55kD) 相吻合. 两种亚基序列同一性为 35%, 按保守性取代计算同源性达 57%.

同组研究者从牛脑 GABA_AR α 亚基 cDNA 的 12 个克隆中又发现另一类似于上述 α 链 (称 α_1) 的序列, 含 451AA 并具有 28AA 的信号肽; 其同一序列与 α_1 为 79%, 与 β 为 34%; 估计成熟亚基分子量为 48kD, 命名为 α_2 亚基. 随后, 对亲合层析纯化的 GABA_AR 肽段进行序列分

析, 确证有 α_2 亚基的存在. 从牛脑 cDNA 文库中还钓出另一种 α 克隆, 其特征是在两个不同位置 (λ_6 GRI 克隆位于 610 核苷酸后, λ_6 GR₇ 和 λ_6 GR_{9,3} 克隆位于 1.205 核苷酸后) 上均含有未剪接的内含子, 信号肽为 28AA, 估计剪接后含 492AA (52kD), 与 α_1 和 α_2 同一序列为 72%, 定名为 α_3 亚基^[7-8].

曾一度认为 β 亚基是单一的. Ymer 等 (1989 年) 采用高度简并 (96 倍) 寡核苷酸探针从牛脑和大鼠前脑 cDNA 文库中检出两种新的 β 亚基 (即 β_2 和 β_3) 克隆. 电生理学和药理学研究曾证实嗜铬细胞膜含 GABA_AR, 故该作者又构建牛肾上腺髓质 cDNA 文库并钓出全长 β_1 , β_2 和 β_3 亚基编码的克隆, 它们均含有 25AA 的信号肽和 450AA (52kD), 三者有 72% 同一序列, 这与几种 α 亚基所见的近似. 不同种属的 β 亚基同源性极高, 大鼠与牛之间仅 10AA 被取代; 人与牛的 α_1 或 β_1 亚基之间也存在高度保守序列. 新近从鸡胚全脑 cDNA 和基因组文库中又分离出 β_4 和 β_5 克隆. 成熟的 β_4 多肽链含 459AA (Mr52 974), β_5 为 463AA (Mr53 486), 两者与上述 3 种 β 亚基有 72—77% 同一性; β_4 和 β_5 之间差异就在于后者从第 335 位起多含 Val-Arg-Glu-Gln4 个残基, 从其 cDNA 和基因组 DNA 序列分析发现, 两者是由同一个基因编码的, 因它们 5' 供体剪接位点不同, β_5 多保留一个短的外显子 (16bp) 序列^[9-12]. 人 GABA_AR β_1 基因定位于染色体 4p12—p13, 含 9 个外显子, 其跨度超过 65kb. 人 GABA_AR α_2 基因定位于相同区域 (染色体 4p)^[13].

从人、牛和鼠脑 cDNA 文库均分离出 γ_1 克隆, 都含有 35AA 信号肽和 465AA 多肽链编码, 种属间序列同一性为 93%. 从人胚脑筛选出 γ_2 克隆, 预测其成熟的亚基含 468AA (~48 kD), 与 γ_1 序列同一性为 74%. 最近从小鼠发现两种 γ_2 cDNA, 其唯一差别是两种成熟的 γ_2 亚基第 337—338AA 之间具有或缺乏一段 8 肽序列 (Leu-Leu-Arg-Met-Phe-Ser-Phe-Lys). 基因组序列分析表明, γ_2 基因跨度至少为 40—

50kb, 因其剪接位点不同, 致使其中一种 γ_2 转录物缺少一个外显子 (24bp)^[14-16].

上述资料说明 GABA_AR 组织结构远比原设想的 $\alpha_2\beta_2$ 分子模型复杂. 该受体分子的异质性, 不仅因有多种 GABA_AR 亚基编码的基因, 也与同一基因原始转录物具有不同的剪接机理有关. 这正是该复合蛋白质分子在不同的种属、不同的脑区域和不同的细胞类型中表现出多种多样的生理效应和药理学特性的分子结构基础.

亚基结构 根据对上述各种亚基 cDNA 序列和氨基酸序列疏水侧基分布的研究结果显示: GABA_AR 各亚基之间具有相似的结构特征. 各亚基肽链 N-端都有一大段亲水性结构域 (如 α_1 225AA 和 β_1 220AA), 推断此段均露于膜外, 并含有 2—4 个 N-连接糖基化作用位点和一个二硫键 β 结构环 (15AA), 此环内及其邻近都含多个很保守的残基 (以 α_1 为例, Cys139, Pro147, Asp149, Cys153 和 Tyr162). 这一结构域显然与配体 GABA 和苯二氮杂革等结合位点有关, 对启开或关闭离子通道具有关键性作用. 第二个结构特征是各亚基肽链都具有 4 个长度相近 (~ 22 AA) 并呈 α 螺旋结构的疏水性跨膜区即 M_1 , M_2 , M_3 和 M_4 , 其 AA 组成极度保守, 该结构域可能构成和稳定离子通道壁; M_1 和 M_2 都在一个恒定位置上有 Pro, 该亚氨基酸可改变 α 螺旋构象从而促使通道开放或关闭; M_2 均富含 Ser 和 Thr, 这些亲水性残基衬于疏水性通道腔内, 有利于离子流传导; 4 个跨膜区两端均富集极性基团, 仅 $\alpha_2\beta_2$ 聚体的细胞膜外区就有 26 个阳电荷和 4 个阴电荷 (烟碱型乙酰胆碱受体相应区域也有类似情况但电荷相反). 这些阳电荷集中在离子通道口可促使 Cl^- 进入膜内. 上述结构特征不只见于 GABA_AR 各亚基相应区段内, 在下列其他受体分子中也发现类似结构域, 如甘氨酸、门冬氨酸和谷氨酸等激活的受体分子和 20 种已知的烟碱性乙酰胆碱受体 (nAChR) 分子等. 这说明有一个配体门控离子通道超家族 (ligand-gated ion channel superfamily) 的存在, 它们具有共同的进化

起源和某些结构特征^[6].

GABA_AR 各亚基肽链差异主要见于下列区域: N-端亲水性结构域包括信号肽的残基组成变化较大; M_3 — M_4 间序列, 推断此区段位于细胞内, 它比其他跨膜区 (M_1 — M_2 , M_2 — M_3) 间序列长, 而且各亚基此区长度也不相同 (如 α_1 , β_1 和 γ_1 分别为 87, 124 和 99AA), 彼此很少同源性. 重要的是: 所有 β 链 M_3 — M_4 间序列均含有独特的 cAMP-依赖性丝氨酸磷酸化作用位点 (即 Arg-Arg-Arg-Ala-Ser), 此一致序列涉及 GABA_AR 活性的细胞内调控并同蛋白激酶 A 活性有关; 同一基因编码的 β_4 和 β_5 , 因剪接位点不同, β_4 多 4 个残基也位于 M_3 — M_4 间序列内; 比较 γ_1 和 γ_2 的 M_3 — M_4 间序列, 发现该区 N-端 $1/2$ 序列变异较大, 但 C-端 $1/2$ 序列的保守性强, 其中酸性残基和 Tyr 所构成的序列 (γ_1 为 Asp-Glu-Glu-Tyr 和 γ_2 为 Glu-Asp-Asp-Tyr) 可能是细胞内酪氨酸激酶控制离子通道的作用位点; 两种成熟的 γ_2 亚基肽链中 8 肽序列的有无也发生在该结构域内, 8 肽有一个潜在性的蛋白激酶 C 磷酸化作用位点, 这一区别造成两种 γ_2 亚基功能的某些差异. 同一基因转录产物因剪接方式不同而导致一个小的外显子编码区的有无, 可引起其功能活性的差异, 这种现象也见于酪氨酸羟化酶和谷氨酸受体基因家族中^[15-17].

上述离子通道超家族与另一类同 G-蛋白相偶联的受体超家族成员如蕈毒碱, 视蛋白和各种 β -肾上腺能等类型的受体比较, 无论其序列或结构域都有所不同, 这与两个超家族完全不同的转导机理相一致^[6, 18].

GABA_AR 基因表达 采用各种特异性亚基 cDNA 克隆片段或寡核苷酸作探针, 经 Northern 杂交检测动物脑 GABA_AR 各亚基 mRNA 表达, 其结果比上述更复杂, 有些报道也不尽一致. 从牛脑皮质、海马和小脑发现 α 亚基均为单一转录物 (α_1 为 4.5kb, α_2 为 8.5kb, α_3 为 4.0kb). 上述脑区域 mRNA 含量以 α_1 最多, α_3 最少; α_1 , α_2 和 α_3 最高水平分别见于小脑、海马和大脑皮质; 仅 α_3 随发育而改变, 出

生12天的鼠脑其含量突出,随后则降低.成年鼠脑 GABA_AR 亚基 mRNA 长度明显不同, α_1 为 3.8 和 4.3kb, α_2 为 6.6 和 3.6kb, α_4 为 2.8kb; α_2 见于海马、纹状体、皮质、下丘脑和中脑,相反,小脑含量甚微,该转录物与苯二氮杂草 II 型(即 BZII)受体在纹状体和海马的分布一致^[6-8].

β 亚基 mRNAs 在牛和鼠脑的长度及其分布各不相同.鼠脑依次为 β_1 (~12kb) > β_2 (~8kb) > β_3 (~6kb 和 ~2.5kb), 2.5kb 是小脑的主要形式;小牛脑 β_1 (13kb 和 4kb) 两种形式的含量在皮质内相等而小脑则以 4kb 为主, β_2 为单一转录体 (~8kb), β_3 (8kb 和 7kb) 见于皮质和小脑.无论牛和鼠脑 β_2 或 β_3 均比 β_1 的 mRNA 含量丰富.有实验证实鼠在出生时脑 β_1 mRNA 含量最高,随后迅速降低;第 5—7 天至成年水平; α_1 mRNA 则相反,第 14—25 天才增至成年水平.这表明 α 和 β 亚基具有不同的发育表达调控机理^[8,9,10].

鼠脑原位杂交显示,两种 γ 亚基 mRNA 分布遍及全脑; γ_1 含量尤高,主要见于皮质、海马、下丘、尾壳核、杏仁核(内侧为主)、下丘脑核(背内和腹内侧为主),推断 γ_1 亚基是杏仁核/下丘脑环路的神经元 GABA_AR 主要参与者; γ_2 表达主要分布于嗅球、前嗅核、视前区、新皮质、苍白球、海马、齿状回、丘脑、下丘、黑质、桥核、小脑核和皮质等区域的神经元,所有这些区域都是苯二氮杂草高亲合位点分布区,这说明 γ_2 亚基是 GABA/苯二氮杂草受体的组成之一^[14-16].

GABA_AR 亚基组成的异质性也从上述不同的种属、不同脑区域和不同细胞类型中各种转录产物反映出来^[20].这些长度和序列不同的转录物,可能来自不同的基因或同一基因有不同的剪接、启动子或聚腺苷酰作用位点所致.

爪蟾卵母细胞能将微型注入的动物脑 poly A⁺-RNA 有效翻译成蛋白质,还能将生成的功能性 GABA_AR 分子组装至细胞膜中. Schofield 等(1987年)首次将 GABA_AR α 和 β 亚基克隆 cDNA 插入含噬菌体 λ Sp6 启动子的

质粒,体外转录成 α 和 β RNAs 并再加 m⁷G (5')ppp(5')G 帽子,随后将单一或两种 RNAs 注入卵母细胞,采用双微电极电压钳技术记录对 GABA 应答电流.其结果是:卵母细胞对照或单独注入 α 或 β mRNA 均无膜传导的改变;只有两者同时注入细胞才诱发对 GABA 应答,显示出规律性的逆电位相当于卵母细胞 Cl⁻ 的平衡电位.这一事实表明,注入 α 和 β mRNAs 后确实被翻译并在细胞膜上形成了 Cl⁻ 通道,如脑神经元 GABA_AR 一样, GABA 使卵母细胞该通道开放,苯二氮杂草、巴比妥、上述其他的激动剂和拮抗剂等药理学效应均能在膜电位记录中反映出来^[6].这一实验技术相继被很多研究者所采用.有人将 $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$ RNAs 组合并分别注入卵母细胞,其表达结果与上述类似,但未观察到苯二氮杂草的效应^[7];另一研究组将 β_2 和 β_3 亚基克隆 cDNA 与含人巨细胞病毒启动子的载体进行重组并在体外转录,再分别与 α_1 mRNA 组合(即 $\alpha_1\beta_2$ 和 $\alpha_1\beta_3$),表达结果与 $\alpha_1\beta_1$ 无实质性差异^[9];将牛 $\alpha_1\beta_1$ 和 $\alpha_1\beta_1\gamma_1$ 组合的表达相比较,发现含 γ 亚基的受体分子无论 Cl⁻ 通道传导或苯二氮杂草所引起的对 GABA 应答的变化,都比仅由 α 和 β 亚基组成的受体分子显著^[16].这提示: γ 亚基与苯二氮杂草高亲合位点有关,它可能诱导 GABA_AR α 亚基形成苯二氮杂草识别所需要的构象或者作为识别位点的组成部分.人们特别感兴趣的是,控制交感和副交感神经系统活动的皮质下高级中枢即下丘脑的神经核 GABA_AR 含 γ 亚基尤为丰富.

综上所述,研究 GABA_AR 亚基的基因结构及其表达,不仅有助于阐明该受体分子在不同的种类、不同脑区域和细胞类型中多种多样的组织结构,生理效应和药理学特性;同时也必将为其他离子通道的作用机理和某些涉及 GABA_AR 的神经精神病发病机理及其防治提供新的线索.

参 考 文 献

- 1 Matsumoto R R. GABA receptors: are cellular differ-

- ences reflected in function? *Brain Res Rev*, 1989; **14**:203
- 2 Delgado-Escueta A V, White R, Greenberg D A *et al.* *Advances in Neurology*, New York: Raven Press, 1986; **44**:203
 - 3 Albin R L, Young A B, Penny J B. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*, 1989; **12**:366
 - 4 Leidenheimer N J, Browning M, Harris R A. GABA_A receptor phosphorylation multiple sites action and artifacts. *TIPS*, 1991; **12**:84
 - 5 Wagstaff J, Knoll J H M, Fleming J *et al.* Localization of the gene encoding the GABA_A receptor β_3 subunit to the Angelman/Prader-Willi region of human chromosome 15. *Am J Hum Genet*, 1991; **49**:330
 - 6 Schofield P R, Darlison M G, Fujita N *et al.* Sequence and functional expression of the GABA_A receptor show a ligand-gated receptor super-family. *Nature*, 1987; **328** (16):221
 - 7 Levitan E S, Schofield P R, Burt D R *et al.* Structural and functional basis for GABA_A receptor heterogeneity. *Nature*, 1988; **335**(1):76
 - 8 Khrestchatisky M, MacLennan A J, Tillakaratne N J K *et al.* Sequence and regional distribution of the mRNA encoding the α_2 polypeptide of rat γ -aminobutyric acid_A receptors. *J Neurochem*, 1991; **56**(5):1717
 - 9 Ymer S, Schofield P R, Draguhn A *et al.* GABA_A receptor β subunit heterogeneity: functional expression of cloned cDNA differential expression of γ -aminobutyric acid_A receptor subunits. *The EMBO J*, 1989; **8**(6):1665
 - 10 Garrett K M, Saito N, Duman R S *et al.* Differential expression of γ -aminobutyric acid_A receptor subunits. *Mol Pharmacol*, 1990; **37**:652
 - 11 Bateson A N, Lasham A, Darlison M G. Gamma-aminobutyric acid_A receptor heterogeneity is increased by alternative splicing of a novel β_3 -subunit gene transcript. *J Neurochem*, 1991; **56**(4):1437
 - 12 Park D, de Blas A L. Peptide subunits of γ -aminobutyric acid_A/benzodiazepine pharmacology. *Nature*, 1989; **338**:582
 - 13 Dean M, Lucas-Derse S, Bolos A *et al.* Genetic mapping of the GABA receptor gene to human chromosome 4, using a tetranucleotide repeat polymorphism. *Am J Hum Genet*, 1991; **49**:621
 - 14 Pritchett D B, Sontheimer H, Shivers B D *et al.* Importance of a novel GABA_A receptor subunit for benzodiazepine pharmacology. *Nature*, 1989; **338**:582
 - 15 Ymer S, Draguhn A, Wisden W *et al.* Structural and functional characterization of the γ_1 subunit of GABA_A/benzodiazepine receptor. *EMBO J*, 1990; **9**(10):3261
 - 16 Kofuji P, Wang J B, Moss S J *et al.* Generation of two forms of the γ -aminobutyric acid_A receptor γ_2 -subunit in mice by alternative splicing. *J Neurochem*, 1991; **56**(2):713
 - 17 Sommer B, Keinänen K, Verdoorn T A *et al.* Flip and flop: a cell specific functional switch in glutamate-operated channels of the CNS. *Science*, 1990; **249**:1580
 - 18 Goyal R K. Muscarinic receptor subtypes. *New Eng J Med*, 1989; **321**(15):1022
 - 19 Valerio A, Tinti C, Spano P F *et al.* Rat pituitary cells selectively express mRNA encoding the short isoform of the γ_2 GABA_A receptor subunit. *Mol Brain Res*, 1992; **13**:145

肿瘤坏死因子结构研究进展

万晓余 吴淑华

(中国预防医科院病毒学研究所病毒基因工程国家重点实验室, 100052)

提 要

肿瘤坏死因子是 α -肿瘤坏死因子和淋巴毒素的统称, 它们具有相同的细胞受体。国内外学者在阐明人肿瘤坏死因子三级结构的基础上, 结合使用化学修饰, 抗