

综述与专论

甘氨酸受体的研究进展*

李萍¹⁾ 徐祥敏¹⁾ 杨雄里²⁾**(¹⁾中国科学院上海生理研究所, 上海 200031; ²⁾复旦大学神经生物学研究所, 上海 200433)

摘要 甘氨酸受体 (GlyR) 是中枢神经系统中一种重要的抑制性受体。GlyR 是氯离子 (Cl^-) 选择性通道蛋白, 属于配体门控离子通道超家族的一员。天然 GlyR 是由 α 和 β 亚基组装而成的五聚体。介绍了近年来有关 GlyR 的结构、功能、药理特性研究的重要进展, 并结合本实验室工作, 论述 GlyR 的调制及其可能机制。

关键词 甘氨酸, 甘氨酸受体, 配体门控离子通道, 抑制性神经递质, 视网膜

学科分类号 Q42

甘氨酸是中枢神经系统中主要的抑制性神经递质, 它与特定的突触后受体结合后, 开启受体内部的氯离子通道, 实施其抑制作用。土的宁 (strychnine) 能特异性阻断甘氨酸与其受体的结合。1982 年, Pfeiffer 及其同事从成年大鼠脊髓突触后膜中分离纯化出甘氨酸受体 (GlyR)。近年来, 通过不同细胞系表达的突变型受体, 对组成 GlyR 亚基的不同功能区进行了细致的定位, 对 GlyR 的功能特性、调制也有大量工作, 本文综述这一研究领域的重要进展。

1 GlyR 的结构

1.1 基本特征

GlyR 是第一个从哺乳类中枢神经系统中分离的神经递质受体蛋白, 包含了 48 ku (α 亚基) 和 58 ku (β 亚基) 两种多肽链。成年型 GlyR 是由 3 个 α 亚基和 2 个 β 亚基组成的五聚体 (图 1a)。GlyR 的结构与 GABA_A 受体和 N 型乙酰胆碱受体 (nAChR) 相似, 它们组成了配体门控离子通道的超家族。每一亚基在胞外有一个高度保守的长 N 端 (含糖基化位点和半胱氨酸残基对), 一个短的 C 端, 两个末端之间是 4 次跨膜的片段 (M1~M4)。在跨膜区 M3 和 M4 之间有个大的胞内环, 这是各亚基间变异度最大的区域, 其中包含有若干个磷酸化位点。与 GlyR 共纯化出来的还有一种胞浆蛋白, 即 93 ku 的 gephyrin。它一方面在突触后膜的胞内面修饰 GlyR, 另一方面能高亲和地力与胞浆中的微管蛋白 (tublin) 相结合, 从而将 GlyR

锚定在突触后的细胞骨架上^[1]。在 GlyR 的 β 亚基上, 在 M3 和 M4 间有一段 18 个氨基酸的序列, 即 gephyrin 与 GlyR 的结合位点^[2]。在这些氨基酸序列上有为蛋白激酶 C (PKC) 和酪氨酸激酶磷酸化的位点, 提示 GlyR 和 gephyrin 的相互作用可以被调节^[3]。虽然 α 和 β 亚基之间约有 35% 的同源序列, 但 gephyrin 并不与 α 亚基结合。GlyR 的 α 和 β 亚基与 nACh 受体、GABA_A 受体的亚基同源性也很高。在人类, 已鉴定出由 3 个不同基因编码的甘氨酸受体的 α 亚基 (α_{1-3}), 在大鼠和小鼠中已鉴定出 4 种。这些 α 亚基之间的同源性高达 80% 以上, 而同一亚基的不同剪接变异体之间的同源性则更高, 如 α_1 和 α_2 亚基各有两个剪接变异体。 α_1 亚基的变异体 α_{1ins} 有 8 个氨基酸插入到 M3 和 M4 之间 (图 1b), 插入的 S326 被认为是蛋白激酶 A (PKA) 的磷酸化位点^[4]。 α_2 亚基由于第 3 外显子的不同, 有 α_{2A} 和 α_{2B} 两种异构体。这种剪接变异的方式进一步丰富了 GlyR α 亚基的多样性。人类 GlyR 各个亚基的编码基因已经定位^[5]。编码人 α_1 、 α_2 亚基的基因分别位于 5 号染色体的 p32 和 X 染色体的 p21.2-22.1, 两者都有 9 个外显子。迄今只发现了一种 β 亚基, 编码它的基因位于 4 号染色体 q32。

* 国家“973”计划资助项目 (G1999054000)。

** 通讯联系人。上海市邯郸路 220 号复旦大学神经生物学研究所, 上海 200433

Tel: 021-55612874, E-mail: xlyang@fudan.edu.cn

收稿日期: 2000-10-10, 接受日期: 2000-11-03

1.2 配体结合位点

GlyR 的配体结合位点在 α 亚基上, 而不在 β 亚基上. 牛磺酸和 β -丙氨酸是通道的激动剂, 但在低浓度时却抑制 GlyR 的反应, 提示它们在 GlyR 上有 2 个功能性氨基酸结合位点.

图 1b 显示了目前已知的 GlyR α_1 亚基上与激动剂和拮抗剂结合的有关残基^[6]. 其中 2 个片段对配体识别尤为重要^[7], 一个在 α_1 亚基 198~209 位点的 2 个半胱氨酸残基之间形成二硫键的区域. 198 和 209 位半胱氨酸的突变会使受体失去配体结

合的能力, 这可能是因为破坏了配体结合环的三级结构. 第二个影响配体高亲和力结合的关键区域是 159~161 残基, 可能形成 β 折叠. 其中 160 位是甘氨酸高亲和力结合的关键, 相邻的残基决定激动剂的特异性. 用酪氨酸置换 F159, 能增强通道对甘氨酸的亲和力, 并对 γ -氨基丁酸 (GABA) 敏感 (野生型 GlyR 对 GABA 不敏感). 值得一提的是, 决定 GlyR 配体结合的有关位点与决定 nAChR 和 GABA_A 受体的位点同源, 提示这三种受体的配体结合位点享有共同的分子构筑.

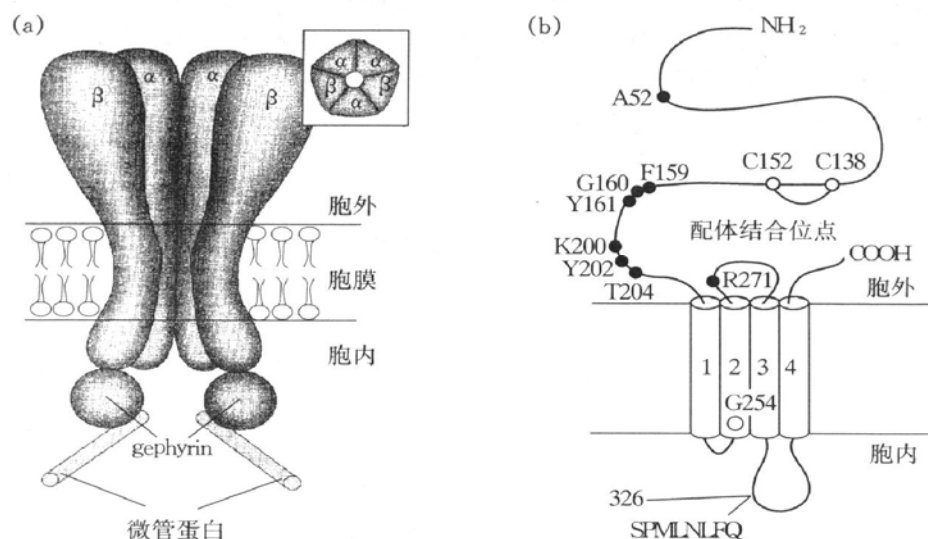


Fig. 1 Model of GlyR and putative topology of α_1 subunit

图 1 GlyR 的结构模式图和 α_1 亚基的拓扑模式图

(a) GlyR 的结构模式图. 3 个 α 亚基和 2 个 β 亚基组成一个离子通道, 周边蛋白 gephyrin 将其锚定在细胞骨架微管蛋白上. 右上插图为本受体横断面模式图. 据文献 [5] 修改. (b) 在此模式图上标识了主要的甘氨酸结合位点、土的宁结合位点及其他相关的调节位点. 在 N 端的 138 位和 152 位氨基酸残基之间有一个二硫键. 实心圆表示与配体结合相关的位点: G160、K200 和 Y202 与土的宁结合亲和力相关; F159、Y161 和 T204 则与激动剂的结合活性相关. α_{1ms} 即在第 3、4 跨膜区之间胞内环上从 326 位起插入 8 个氨基酸. 据文献 [6] 修改.

2 GlyR 的分布

GlyR 位于甘氨酸能神经末梢的突触后特化部位. 电生理的结果提示, 在许多种属的动物 (两栖类、硬骨鱼、哺乳类) 的脊髓、海马、小脑等几乎整个脑区的神经元上, 甘氨酸都能诱导经其受体介导的氯电流.

应用 RNA 印迹法、多链酶扩增和原位杂交等研究表明, GlyR 的 α_1 亚基富集在脊髓和脑干, 在间脑和中脑也有发现; α_2 亚基分布在海马、大脑皮层和丘脑, 在脊髓有微量 α_2 亚基 mRNA 表达; 少量的 α_3 亚基分布在小脑、嗅球和海马. β 亚基的分布范围则远大于 α 亚基, 在整个脑区和脊髓都有

分布. 应用针对 GlyR 胞外片段制作的单克隆抗体 mAb2b (α_1 亚基) 和 mAb4a (全部亚基) 的染色显示, GlyR 在大鼠的脊髓和脑干呈免疫阳性, 与 ³[H] 土的宁的标记结果一致. α_1 亚基的分布与 ³[H] 土的宁的标记结果一致, 因此, 可以说, α_1 亚基是成年型 GlyR 的主要组件. 在其他脑区, 如嗅球、小脑和大脑皮层, GlyR 免疫呈阳性而 ³[H] 土的宁标记却是阴性. 这可能与 GlyR β 亚基在整个脑区有广泛分布相关^[8].

在视网膜中, GlyR α 亚基免疫反应广泛存在于视网膜内网层. α_1 亚基集中在神经节细胞的树突和双极细胞的轴突, 即内核层的外部, 无长突细胞层少见; α_2 亚基主要在内核层的内部, 无长突

细胞和神经节细胞上, α_3 亚基、 β 亚基和 gephyrin 在整个内核层和神经节细胞层均有分布^[9].

α_1 和 α_2 亚基的分布还受不同发育阶段的调节^[8]. 出生后 α_1 亚基激增, α_2 亚基骤减, 出生后 α_3 亚基也呈增长趋势. 新生型 GlyR 是同聚 α_2 亚基组成的五聚体, 而成年型中, 占主导的是 $\alpha_1\beta$, 少部分是 $\alpha_3\beta$. 对于 α 亚基在发育过程中的这种变化的机制还知之甚少.

3 GlyR 的药理特性

甘氨酸是 GlyR 的完全激动剂, 它激活 GlyR 达到 50% 最大反应的浓度 (EC_{50}) 一般为几十个微摩尔, 在视网膜第三级神经元 (无长突细胞和神经节细胞) 上其 EC_{50} 为 $42.6 \mu\text{mol/L}$ ^[10]. 在这些神经元上, $100 \mu\text{mol/L}$ 甘氨酸诱导的全细胞反应在达到峰值后随时程而衰减, 呈现显著的失敏 (图 2a). 牛磺酸和 β -丙氨酸则是部分激动剂, 也是部分拮抗剂. 它们的角色转换与本身的浓度、受体的结构等多种因素有关, 最近有报道 GlyR α_1 亚基上

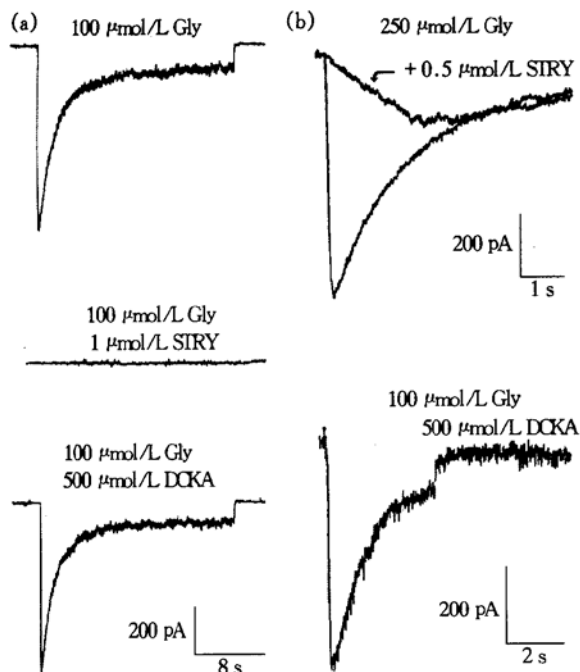


Fig. 2 Pharmacological properties of GlyR

图 2 GlyR 的药理学特性

(a) 在鲫鱼视网膜第三级神经元上 $100 \mu\text{mol/L}$ 甘氨酸 (Gly) 诱导的电流可被 $1 \mu\text{mol/L}$ 士的宁 (STRY) 完全抑制, 而 $500 \mu\text{mol/L}$ 二氯犬尿酸 (DCKA) 对电流没有影响. 据文献 [12] 修改. (b) 虎蝾螈视网膜神经节细胞甘氨酸诱导的电流有两种成分, 其中, 快成分对士的宁敏感, 慢成分对 DCKA 敏感. 根据文献 [13] 改编.

用丙氨酸置换 K104、F108 和 T112 后, 牛磺酸和 β -丙氨酸则由部分激动剂变为完全激动剂^[11]. GlyR 的特异性拮抗剂是士的宁, 其半抑制反应浓度 (IC_{50}) 约为 10 nmol/L .

不同种属的同类神经元 GlyR 亚基组成存在其异质性. 例如, $1 \mu\text{mol/L}$ 士的宁可以完全抑制鲫鱼视网膜第三级神经元上甘氨酸诱导的电流, 浓度高达 $500 \mu\text{mol/L}$ 的二氯犬尿酸 (5, 7-dichlorokynurenic acid, DCKA) 对该电流没有显著影响 (图 2a)^[12]. 但在虎蝾螈神经节细胞上诱导的电流却不能被士的宁完全压抑, 其快成分对士的宁敏感, 慢成分则不敏感, 而为 DCKA 所阻断 (图 2b)^[13].

印防己毒素 (picrotoxin) 是氯通道阻断剂, 它对同聚 α_1 亚基组成的 GlyR 诱导反应的阻断能力 ($IC_{50} = 25 \mu\text{mol/L}$) 大大 ($17 \sim 200$ 倍) 强于异聚 α/β 亚基组成的 GlyR^[5].

4 GlyR 的调制

4.1 Zn^{2+} 的调节作用

大量工作表明, Zn^{2+} 可能是一种重要的内源性神经递质. Zn^{2+} 和神经递质共存于突触囊泡内, 与递质共释放, 这使 Zn^{2+} 的调节作用有显著生理意义. 低浓度的 Zn^{2+} ($1 \sim 10 \mu\text{mol/L}$) 上调 GlyR 的功能, 增大甘氨酸诱导的电流约 3 倍, 高浓度的 Zn^{2+} 则抑制 GlyR, 甚至可以完全阻断受体^[10, 14] (图 3a). 这可能是因为 GlyR 胞外有 Zn^{2+} 高亲和力和低亲和力的位点, 结合后能对受体产生不同的异构效应. 点突变实验发现, 在 α_1 亚基 N 端有 2 个片段 (95~105, 148~151) 的突变会使 Zn^{2+} 的增强作用消失, 而其抑制作用却不受影响, 为以上的解释提供了证据.

4.2 磷酸化调节

大量的文献提示受体的磷酸化过程与受体的功能息息相关, GlyR 胞内有不少磷酸化位点, 生化和电生理的工作都表明 GlyR 可受磷酸化调制^[5, 15].

在 GlyR α 亚基胞内片段的 S391 是 PKC 磷酸化位点^[4], 然而关于 PKC 对 GlyR 的调节作用却有完全不一致的报道. PKC 可减小甘氨酸在卵母细胞上表达的 GlyR 所诱发的电流^[4]. 而在大鼠海马神经元和虎蝾螈的视网膜神经节细胞上则是增大甘氨酸诱导的电流^[16, 17]. 这种差异的可能原因之一

是, PKC 既可能直接作用在 GlyR α_1 亚基上, 也可间接地通过使 gepherin 磷酸化而起作用。

GlyR 上 PKA 的磷酸化位点尚未被证实, 有实验提示, α_{1ins} 亚基可能有 PKA 磷酸化位点^[4]。事实上, 对体外表达纯化的 α 亚基组成的 GlyR 和在体的脊髓神经元的生化分析都证实了 PKA 可以直接磷酸化 GlyR。在脊髓三叉神经核分离的神经元上, PKA 通过增加 GlyR 氯离子通道的开放频率而显著增大甘氨酸诱导的氯电流; 但在海马神经元上, PKA 通过降低通道开放几率, 选择性减小 GlyR 介导的快失敏电流^[5, 15]。在虎蝾螈的视网膜神经节细胞上, PKA 抑制 DCKA 敏感的慢成分, 而对土的宁敏感的快成分没有作用^[17]。此外, 还有不少报道认为 PKA 并未介入到土的宁敏感的 GlyR 的功能调制中。例如在家兔视网膜双极细胞上和鲫鱼第三级神经元上, PKA 并不影响甘氨酸的反应。脂溶性环腺苷酸 (8-Br-cAMP) 和磷酸二酯酶抑制剂 (IBMX) 等激活 PKA 途径的药物对甘氨酸诱导的电流没有影响, PKA 的抑制剂 (H-8, H-89) 也对该电流没有作用 (本实验室待发表工作)。这些不同实验室在不同动物种属的 GlyR 上的报道提示, 受体调制的多样性可能与受体结构的多样性有关, 例如受体亚基组成是否含有 α_{1ins} , 可能导致 PKA 对受体调节的差异。

4.3 其他配体门控离子受体对 GlyR 的调制

受体和受体之间的相互作用是受体变构调节的一种, GlyR 与其他受体间的相互作用也有报道。在大鼠黑质神经元, 两种肾上腺素受体的激活, 可以通过不同的磷酸化过程 (α_1 -肾上腺素受体激活 PKC, 而 α_2 -肾上腺素受体抑制 PKA) 上调 GlyR 的作用。在大鼠骶椎背侧神经元, PKC 通过激活 5-羟色胺 (5-HT₂) 受体增大甘氨酸反应, 而 μ 型吗啡受体激活后通过抑制 PKA 增强 GlyR 的反应^[15]。在视网膜第三级神经元上, 我们首次报道 GABA_A 受体和 GlyR 之间有强协同作用 (图 3b)^[12]。当 10 $\mu\text{mol/L}$ 的 GABA 和甘氨酸分别施加于这些神经元时, 所诱导的电流很小, 甚至阙如; 但两者同时施加时, 细胞反应增至 GABA 和甘氨酸单独诱导电流之和的 9 倍以上。运用工具药对 GABA 和甘氨酸同时施加时所诱导的电流进行分析, 证明 GABA_A 受体和 GlyR 均介导了电流。这种受体之间的相互作用提供了抑制性突触传递多样性的另一种可能。

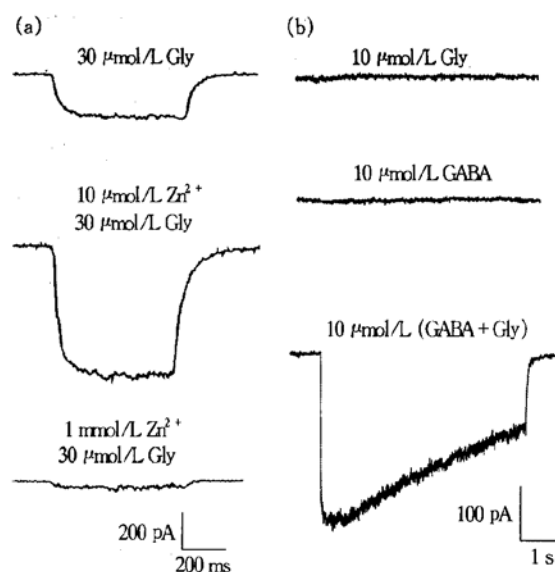


Fig. 3 Modulation of GlyR

图 3 GlyR 的调制

(a) Zn^{2+} 对视网膜第三级神经元 GlyR 的双重作用, 10 $\mu\text{mol/L}$ Zn^{2+} 能增大 30 $\mu\text{mol/L}$ 甘氨酸 (Gly) 诱导的电流, 而 1 mmol/L Zn^{2+} 对该电流有抑制作用。据文献 [10] 修改。(b) GABA_A 受体和 GlyR 之间有强协同作用。低浓度的 GABA 和甘氨酸 (Gly) 单独不能诱导明显的电流, 而同时施加在细胞上能诱导出非常显著的电流反应。据文献 [12] 修改。

4.4 神经活性类固醇的调节

神经活性类固醇 (neurosteroids) 是调节机体内分泌的重要物质, Wu 等 (1991 年) 和我们的工作都表明它们能抑制 GlyR 的功能。在鲫鱼视网膜第三级神经元上, 神经活性类固醇对 GlyR 有类似二萜类化合物毛喉素 (forskolin) 的加速失敏的作用, 而它们的结构部分相似。进一步实验还发现两者间有相互作用。在 GABA_A 受体膜外有类固醇的结合位点, 而 GlyR 与 GABA_A 受体同属配体门控离子受体超家族, 因此神经活性类固醇和毛喉素对 GlyR 失敏的调节有可能直接作用在受体的膜外结合位点上。

5 GlyR 的功能

5.1 亚基和受体功能

GlyR 是选择性阴离子的通道蛋白, 受体 α 亚基与受体的配体鉴别、激动剂效能和拮抗剂结合等密切相关。在爪蟾卵母细胞表达系统上, 重组的同聚 α_1 亚基形成的通道可以被甘氨酸、牛磺酸和 β -丙氨酸激活, 被土的宁阻断, 表明 α 亚基是 GlyR 的功能性亚基。 β 亚基组成的通道则不能诱导出甘

氨酸电流, 也没有³ [H] 标记的土的宁结合位点. 但当 α_1 和 β 共表达时, 甘氨酸诱导的全细胞电流则大为增加, 提示 β 亚基也有重要作用. β 亚基与 gephyrin 结合后能易化突触后膜对 GlyR 的定位或减缓受体的降解过程. 重组的或野生型的 GlyR 的 Hill 系数均为 2.5~4, 表明至少要有 3 个甘氨酸分子结合在受体上才能让通道开放.

5.2 门控特性

GlyR 的跨膜区 M2 与阳离子选择性配体门控通道有显著的序列同源性, 因而被认为组成了离子通道壁. 利用印防己毒素作为通道阻断剂, 已经表明 M2 区特定残基的突变会影响它对受体的阻遏. 对位于 M2 区域胞内的 G221 进行点突变, 置换成丙氨酸, 会改变 GlyR 的单通道电导^[18]. GlyR 的特征之一是, 其单通道不是处于单一的电导状态, 而是表现为多态性, 即有一个主电导及若干个次要电导. 主电导由 M2 区残基 G254 决定. 由 α_1 亚基同聚而成的 GlyR 的单通道主电导值是 86 pS, 若与 β 亚基共表达, 则是 44 pS.

GlyR 门控的全细胞电流表现出显著的外向整流特性, 这是由于负电压时通道激活的几率变小所致, 而单通道的电流-电压曲线则呈线性.

5.3 受体相关的疾病

GlyR 的突变可导致一些严重的运动障碍性疾病. 例如人类的一种显性遗传疾病, 惊吓综合症 (hyperekplexia), 其病因就是编码 GlyR α_1 亚基的基因发生了点突变, 即位于 M2 和 M3 区之间的胞外环上的 R271 被亮氨酸/甘氨酸所替换^[5]. 甘氨酸与这种突变型受体的亲和力降低, 而土的宁的亲和力未受影响. 牛磺酸和 β -丙氨酸与受体的结合正常, 只是结合后通道不开放. 所以, R271 在耦联激动剂结合和通道开放中起着关键的作用. 甘氨酸能中间神经元调控着正常脊椎反射、肌肉紧张度和运动过程中运动神经元的放电, 所以一旦甘氨酸诱导的电流幅值减小, 直接导致肌肉运动过度或不受控制, 表现为作怪相、耸肩、紧握双拳、四肢猛烈抽动等. 对小鼠的研究表明, 惊吓综合症主要有痉挛 (spasmodic)、强直表型 (spastic) 和颤抖型 (oscillator) 三种表型 (phenotype). 痉挛表型是编码 GlyR α_1 亚基的基因在 A52 发生了点突变导致激动剂的亲和力降低; 强直表型是由于 β 亚基基因的 5 号内显子插入一可变换成分, 使脑和脊髓中 GlyR 的密度降低; 颤抖型则是在 α_1 亚基的 M3 区的末端有一微缺损, 导致土的宁结合能力下降等受

体功能不全.

6 展 望

近年来, 随着点突变、受体建模等多种生物学技术的应用, 对 GlyR 结构和功能的研究日益深入, 甘氨酸能抑制性神经传递在正常和病理状态下的调制机制也渐露端倪. 甘氨酸的结合位点并不紧邻离子通道, 因此有长距离的变构调节参与配体结合和通道门控之间的耦联. 在 GlyR 功能性亚基 α_1 的 N 端, 不断有新的配体结合位点被鉴定^[19]. 通过研究在不同的表达系统 α 、 β 亚基的突变体与不同的运动障碍的关系, 陆续发现了人类惊吓综合症等疾病的生物学病因, 而这方面的研究还有助于揭开配体门控离子通道的门控机制. GlyR 是通过 β 亚基在胞内与 gephyrin 结合而锚定在突触后膜的细胞骨架上. 近来的研究表明 gephyrin 不仅与 GlyR 共表达, 还与 GABA_A 等受体共表达, 提示 gephyrin 与整个配体门控离子通道超家族受体在突触后膜的簇集和定位紧密相关^[20]. 已有实验观察到失去 gephyrin 与细胞骨架耦联的共聚 α 亚基组成的受体, 它的功能跟天然的受体相比大为削弱, 提示 gephyrin 能影响受体功能的发挥程度. Gephyrin 是否与受体功能直接相关还有待证实. 进而, GlyR β 亚基 413 位的酪氨酸被认为是酪氨酸磷酸化的位点^[5], 但尚未在功能上得到证实.

参 考 文 献

- 1 Prior P, Schmitt B, Grenningloh G, *et al.* Primary structure and alternative splice variants of gephyrin, a putative glycine receptor tubulin linker protein. *Neuron*, 1992, **8** (6): 1161~1170
- 2 Meyer G, Kirsch J, Betz H, *et al.* Identification of a gephyrin binding motif on the glycine receptor β subunit. *Neuron*, 1995, **15** (3): 563~572
- 3 Langosch D, Hoch W, Betz H. The 93 kDa protein gephyrin and tubulin associated with the inhibitory glycine receptor are phosphorylated by an endogenous protein kinase. *FEBS Lett*, 1992, **298** (2~3): 113~117
- 4 Vaello M L, Ruiz-Gómez A, Lerma J, *et al.* Modulation of inhibitory glycine receptors by phosphorylation by protein kinase C and cAMP-dependent protein kinase. *J Biol Chem*, 1994, **269** (3): 2002~2008
- 5 Rajendra S, Lynch J W, Schofield P R. The glycine receptor. *Pharmacol Ther*, 1997, **73** (2): 121~146
- 6 Kuhse J, Betz H, Kirsch J. The inhibitory glycine receptor: architecture, synaptic localization and molecular pathology of a postsynaptic ion-channel complex. *Curr Opin Neurobiol*, 1995, **5** (3): 318~323
- 7 Vandenberg R J, French C R, Barry P H, *et al.* Antagonism of ligand-gated ion channel receptors: two domains of the glycine receptor α subunit form the strychnine-binding site. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, **89** (5): 1765~1769

- 8 Malosio M L, Marquezè-Pouey B, Kuhse J, *et al.* Widespread expression of glycine receptor subunit mRNAs in the adult rat and developing rat brain. *EMBO J*, 1991, **10** (9): 2401~ 2409
- 9 Wässle H, Koulen P, Brandstätter J H, *et al.* Glycine and GABA receptors in the mammalian retina. *Vision Res*, 1998, **38** (10): 1411~ 1430
- 10 Li P, Yang X L. Zn²⁺ differentially modulates glycine receptors versus GABA receptors in isolated carp retinal third-order neurons. *Neurosci Lett*, 1999, **269** (2): 75~ 78
- 11 Schmieden V, Kuhse J, Betz H. A novel domain of the inhibitory glycine receptor determining antagonist efficacies: further evidence for partial agonism resulting from self-inhibition. *Mol Pharmacol*, 1999, **56** (3): 464~ 472
- 12 Li P, Yang X L. Strong synergism between GABA_A and glycine receptors on isolated carp third-order neurons. *NeuroReport*, 1998, **9** (12): 2875~ 2879
- 13 Han Y, Zhang J, Slaughter M M. Partition of transient and sustained inhibitory glycinergic input to retinal ganglion cells. *J Neurosci*, 1997, **17** (10): 3392~ 3400
- 14 Laube B, Kuhse J, Rundström N, *et al.* Modulation of zinc ions of native rat and recombinant human inhibitory glycine receptors. *J Physiol*, 1995, **483** (3): 613~ 619
- 15 Smart T G. Regulation of excitatory and inhibitory neurotransmitter gated ion channel by protein phosphorylation. *Curr Opin Neurobiol*, 1997, **7** (3): 358~ 367
- 16 Schonrock B, Bormann J. Modulation of hippocampal glycine receptor channels by protein kinase C. *NeuroReport*, 1995, **6** (2): 301~ 304
- 17 Han Y, Slaughter M M. Protein kinases modulate two glycine currents in salamander retinal ganglion cells. *J Physiol*, 1998, **508** (3): 681~ 690
- 18 Bormann J, Rundström N, Betz H, *et al.* Residues within the M2 determine chloride conductance of glycine receptor homo- and hetero-oligomers. *EMBO J*, 1993, **12** (10): 3729~ 3737
- 19 Vafa B, Lewis T M, Cunningham A M, *et al.* Identification of a new ligand binding domain in the α_1 subunit of the inhibitory glycine receptor. *J Neurochem*, 1999, **73** (5): 2158~ 2166
- 20 Sassòè-Pognetto M, Fritschy J M. Gephyrin, a major postsynaptic protein of GABAergic synapses. *Eur J Neurosci*, 2000, **12** (8): 2205~ 2210

Inhibitory Glycine Receptor^{*}

LI Ping¹⁾, XU Xiang-Min¹⁾, YANG Xiong-Li^{2)**}

¹⁾ Shanghai Institute of Physiology, The Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China;

²⁾ Institute of Neurobiology, Fudan University, Shanghai 200433, China)

Abstract Inhibition at central synapses is majorly mediated by glycine and γ -aminobutyric acid (GABA). Glycine acts by binding to a specific receptor and opening an intrinsic chloride channel. The inhibitory glycine receptor (GlyR) widely expressed in many regions of the central nervous system is a member of the ligand-gated ion channel receptor superfamily. GlyR consists of five similar subunits (3α , 2β) arranged to form a ring around a central pore. Since the glycine-binding site is distant from the pore, long-range allosteric interactions are needed to couple agonist binding to channel gating. Recent advances in understanding the structure, physiological and pharmacological characteristics of GlyR are reviewed and modulation of GlyR and possible underlying mechanisms are discussed, in special reference to the recent work in our laboratory.

Key words glycine, glycine receptor, ligand-gated ion channel, inhibitory neurotransmitter, retina

^{*} This work was supported by a grant from National Programme of Basic Research Sponsored by the Ministry of Science and Technology of China (G1999054000).

^{**} Corresponding author. Tel: 86-21-55612874, E-mail: xlyang@fudan.edu.cn

Received: October 10, 2000 Accepted: November 3, 2000