谷氨酸受体分子的多样性及其分子机理*

刘智敏 陈俊杰

(华西医科大学重组 DNA 研究室 , 成都 610041)

杨绍华

(中国科学院上海细胞生物学研究所 , 上海 200031)

摘 要 谷氨酸是中枢神经系统一种重要的兴奋性神经递质 ,它与相应受体分子相互作用 ,通过细胞膜对阳离子通透性的改变或与 G 蛋白和第二信使系统相偶联 ,从而引起一系列复杂的信号转导反应。近年有关谷氨酸受体分子及其基因的研究表明 :由于多基因家族、选择性剪接、RNA 编辑以及异聚体形成等分子机理 ,使谷氨酸受体分子的结构和功能具有多样性 ,这种多样性是生物多样性的分子基础 ,也在微观水平上证明了生物多样性的原理。这方面的深入探索必将为中枢神经系统该受体表达及调控以及相关神经精神疾病发病的分子机理和治疗性药物设计提供新的线索。

关键词 谷氨酸受体 ,基因家族 ,选择性剪接 ,RNA 编辑 ,异聚体形成

Molecular diversity of glutamate receptors and its molecular mechanism/LIU Zhi-Min¹⁾ , CHEN Jun-Jie¹⁾ , YANG Shao-Hua²⁾

Abstract Glutamate is an important neurotransmitter that initiates synaptic excitation by binding to corresponding cell membrane receptors in the central nervous system ,resulting in the change of permeating cations of cell membrane and metabolic change of cell by coupling to G proteins. Over past few years , the research in glutamate receptors and their genes suggested that glutamate receptors are diversified in structure and function due to multiple genes ,alternative splicing , RNA editing and heteromeric formation. It should be expected that investigation in glutamate receptors and their genes will provide instructive suggestion to molecular mechanism of many important brain functions and drug design for the neurodegenerative diseases related to these receptors.

Key words glutamate receptor , gene family , alternative splicing , RNA editing , heteromeric formation

Author 's address 1) Recombinant DNA Laboratory , West China Medical University , Chengdu 610041

2) Shanghai Institute of Cell Biology , Chinese Academy of Sciences , Shanghai 200031

谷氨酸(Glu)是介导中枢神经系统绝大多数突触兴奋的重要神经递质 ,它与相应细胞膜受体即谷氨酸受体(GluR)相互作用而引起系列级联反应 ,涉及脑的很多重要功能如神经元和胶质细胞的增殖、发育、存活与死亡 ,与记忆和学习密切相关的长时程增强效应(LTP)和长时程抑制效应(LTD)以及突触传递效率的可塑性变化等。此外 ,GluR 介导的神经毒性还与多种神经精神疾病诸如脑缺血、缺氧、创伤、中风、低血糖、癫痫、Huntington 舞蹈病、Alzheimer 氏病和肌萎缩侧索硬化等发病机理密切相关。因此 ,该受体研究倍受重视。

根据电生理和药理学研究 ,谷氨酸受体分为离子型和代谢型两大类 :离子型谷氨酸受体分子具有电压门控离子通道活性 ,按其选择性兴奋剂的差异 ,又分为 N-甲基-D-门冬氨酸(NM-DA)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)和红藻氨酸(KA)等三类受体 ,后两类又称非 NMDA 受体 ;代谢型谷氨酸受体(mGluRs)与 GTP-结合蛋白(G 蛋白)偶联 ,经细胞内第二信使系统如磷脂酶 C(PLC)和腺苷酸环化酶(AC)而发挥作用(见表 1 和表 2)。本文着重讨论

谷氨酸受体分子结构与功能的多样性及其分子机理。

1 多基因家族

迄今至少已有 22 种谷氨酸受体亚基因(表 1 和表 2)的染色体定位和 cDNA 序列业已确定^[1 ~ 8]。

表 1 离子型谷氨酸受体的结构及其性质
Table 1 Structures and properties of ionotropic receptors

受体 家族 Receptor family	亚类 Subtype	亚基	选择性剪接	RNA 编辑 RNA editing	同聚体/异聚 体对兴奋剂的 反应 Response of homomeric/ heteromeric receptors	兴奋剂选择性 及结合顺序 Selective agonists and rank order of agonist binding	基因的染色体定位				
		(氨基酸 残基数)	(氨基酸 残基数)				Chromosomal localization				
		Subunit (Amino acids)	Alternative splicing (Amino acids)				大 鼠	小 鼠	人		
							Rat	Mouse	Human		
NMDA			NR1 ₀₀₀ (938)								
			NR1 ₀₀₁ (959)								
			NR1 ₀₁₀ (901)								
		NR1	NR1 ₀₁₁ (922)		+ / +		3	2	9q34. 3		
			NR1 ₁₀₀ (885)								
			NR1 ₁₀₁ (922)								
			NR1 ₁₁₀ (906)			NMDA					
			NR1 ₁₁₁ (943)								
			NR2A(1464)		- / +		10	16	16p13		
			NR2B(1482)		- / +		4	6	12p12		
			NR2C(1237)		- / +		10	11	17q25		
			NR2D(1356)		- / +		1	7	8q24		
		非 NMDA (AMPA/KA)	I	GluR1(907)	Flip/Flop	-	+ / +			11	5q33
				GluR2(883)	Flip/Flop	+	+ / +	QA > AMPA		3	4q32 ~ 33
GluR3(838)	Flip/Flop			-	+ / +	> Glu > KA		X	Xq25 ~ 26		
GluR4(902)	Flip/Flop			-	+ / +			9	11q22 ~ 23		
II	GluR5(920)			+	+ / +	DA > KA > QA		16	21q21. 1 ~ 22. 1		
	GluR6(908)			+	+ / +	> Glu≫AMPA		10	6		
	GluR7(919)			-	/	DA > KA > Glu > QA≫AMPA		4	1p33 ~ 34		
	KA1(956)			-	- / +	KA > QA > DA	8	9	11p22. 3		
III	KA2(979)		-	- / +	> Glu≫AMPA	1	7	19q13. 2			

注 : DA : 多摩酸 , QA : 使君子酸 , + / + : 同聚体和异聚体对兴奋剂都能反应 , - / + : 同聚体对兴奋剂不反应 , 当与其它亚基形成异聚体时才能对兴奋剂反应 , / : 同聚体和异聚体对兴奋剂都不反应。
DA : domoate , QA : quisqualate , + / + : positively responded in both homomeric and heteromeric assemblies , - / + : positively responded in heteromeric assemblies with other subunits but not in a homomeric configuration , / : no response in either homomeric or heteromeric configuration

表 2 代谢型谷氨酸受体的结构及其性质

Table 2 Structures and properties of metabotropic glutamate receptors

亚类 Subtype	亚 基 (氨基酸残基数) Subunit (Amino acids)	选择性剪接 (氨基酸残基数) Alternative splicing (Amino acids)	第二信使 Second messenger	兴奋剂选择性 及结合顺序 Selective agonists and rank order of agonist binding	基因的染色体定位 Chromosomal localization	
					大鼠 Rat	人 Human
I	mGluR1	mGluR1a(1194)	IP ₃ /Ca ²⁺	QA > Glu > ACPD ≈ L-CCG-1	1	6
		mGluR1b(906)				
		mGluR1c(897)				
	mGluR5	mGluR5a(1171)			1	
		mGluR5b(1203)				
II	mGluR2(872)		cAMP ↓	L-CCG-1 > Glu ≈ ACPD > QA	8	3
	mGluR3(897)			Glu > ACPD > QA	4	7q21. 1 ~ 21. 2
	mGluR4	mGluR4a(912)		AP4 > SOP ≈ Glu	20	
		mGluR4b(985)				
III	mGluR6(871)		cAMP ↓	AP4 > SOP > Glu	10	
	mGluR7(915)					
	mGluR8			AP4 ≈ SOP > Glu		7q31. 3 ~ 32. 1

注： SOP：L-O-磷酸丝氨酸 SOP：L-serine-O-phosphate

1.1 NMDA 受体家族

NMDA 受体家族成员由 NR1、NR2A、NR2B、NR2C 和 NR2D 共 5 种亚基构成 ,大鼠 NR1 与 NR2、NR2A 与 NR2C、NR2A 与 NR2B 残基序列比较 ,分别有 20%、55% 和 70% 一致性。NR1 肽链含 938 个残基 ,有 1 个长 N 端位于胞外和短 C 端位于胞质的结构域 ,4 个疏水性跨膜 (TMI ~ IV)区段(如图 1)^[9] ,推测 TM II 区段及其侧翼的门冬酰胺 (N)环对该受体离子通道孔

图 1 离子型谷氨酸受体亚基模式图

Fig. 1 Structural model of the ionotropic receptor subunits

的形成及离子选择性至关重要 ,NR1 的 N 位点被谷氨酰胺(Q)取代 ,对 Ca²⁺ 通透性显著降低而对 Mg²⁺ 选择性不变 ,但 NR2 相同取代 ,其效果恰好相反。NR1 与 NR2A ~ NR2D 的分布和功能也各有不同 ,含 NR1 的 NMDA 受体表达遍及所有脑区神经元 ,含 NR2A、NR2B、NR2C 和 NR2D 的 NMDA 受体分别位于脑皮质海马、前脑、间脑和脑干区。近年研究证明人的 NR1 基

因跨度约 31 kb ,含 21 个外显子 ,与鼠脑 NR1 基因类似 ,有 8 种序列不同的转录体 ,其 5′侧翼启动子区有两个完整的果蝇 even-skipping 蛋白识别序列 ,这表明该基因发育调节表达是由一种同源异形盒蛋白所控制^[10]。

1.2 非 NMDA 受体家族

非 NMDA 受体家族成员是介导快速兴奋性神经传递的重要受体 ,与 NMDA 受体比较 ,其主要特征是对选择性兴奋剂反应更快(以 ms 计)而对 Ca^{2+} 通透性低。按序列同源性和兴奋剂选择性 ,人和鼠非 NMDA 受体可分为三类 :第 I 亚类包括 GluR1 ~ GluR4 亚基 ,对 AMPA 有高度的选择性 ,称 AMPA 受体 ;GluR5 ~ GluR7 亚基和 KA1、KA2 亚基分别组成第 II 亚类和第 III 亚类 ,对 KA 均具有选择性 ,称 KA 选择性受体 ,但后者对 KA 的亲合力更高。与 NMDA 受体亚基类似 ,非 NMDA 受体亚基也具 TM I ~ TM IV 区段(如图 1) ,TM II 决定受体通道孔形成和离子选择性 ,此外 ,TM III ~ TM IV 序列高度保守。脑内非 NMDA 受体亚基分布也各不相同 ,如 GluR1 ~ GluR4 遍及各脑区神经元 ,但小脑颗粒细胞 ,Bergman 胶质和浦肯野细胞分别缺 GluR1/GluR3、GluR2/GluR3 和 GluR4 表达。新近报道 :大鼠 KA2 基因含 20 个外显子、跨度 56 kb ,其 5′侧翼(2 kb)序列含组织特异表达调节元件 ,第 I 内含子(3.4 kb)3′端 500 bp 中的负调节元件(CTTTCTGTGGCCTCTGACCTTCC)能与神经和非神经细胞核蛋白特异性结合 ,并且具有调节 KA2 转录的静止子(Silencer)特性^[11]。

1.3 mGluR 家族

mGluR 家族直接经 G 蛋白——第二信使介导谷氨酸能突触神经传导。该家族由 mGluR1 ~ mGluR8 8 种亚基组成 ,从果蝇至人 mGluRs 序列分析显示 ,在种属进化中高度保守 ,人与鼠同种亚基序列同源性高达 97%。按人或鼠 mGluRs 序列、兴奋剂选择性和信号转导机理的差异可分为三类 :第 I 亚类 ,mGluR1 和 mGluR5 ,其最强兴奋剂为使君子酸(QA) ,能激活 PLC 活性和促磷脂酰肌醇水解 ;第 II 亚类 ,mGluR2 和 mGluR3 ,其最强兴奋剂为反式-1-氨基-环戊烷-1,3-二羧酸(ACPD)和 2-(羧基环丙基)甘氨酸异构物(L-CCG-1) ,能抑制 AC 活性并对 forsko-line 刺激 cAMP 聚集具抑制效应 ;第 III 亚类 ,mGluR4、mGluR6、mGluR7 和 mGluR8 ,最强兴奋剂为 L-2-氨基-4-磷酸基丁酸(L-AP4) ,能抑制 AC 活性和 cAMP 生成。上述同亚类和各亚类间亚基的序列分别有 70% 和 45% 一致性。mGluRs 结构很相近 ,有 1 个长 594 个残基的 N 端胞外结构域 ,其中有 Glu 结合位点和半胱氨酸(21 个保守残基)富集区 ;7 个保守的疏水性跨膜(TM I ~ VII)区段 ;1 个各亚基长短不一的 C 端胞质结构域 ,其中有 G 蛋白偶联位点(如图 2)^[12] ,但与各亚类亚基表现不同转导机理的关系尚待深入研究。分子杂交证明 ,mGluRs 亚基虽分布全脑 ,但各亚基表达仍具脑区域和细胞特异性 ,如 mGluR1 在小脑浦肯野细胞高表达而在纹状体表达量则很低 ,mGluR5 表达恰好相反 ,mGluR2 在小脑和嗅球均高表达 ,可能与嗅觉和学习有关 ,而 mGluR3 在丘脑网状核高表达 ;第 III 亚类中以 mGluR7 分布最广 ,mGluR6 仅限于视网膜 ON 双极细胞所在的内核层并与该细胞和光受体细胞之间突触兴奋传递有关 ,mGluR4 也主要在嗅球、丘脑和外侧间隔区等有限脑区表达。

2 选择性剪接

2.1 AMPA 受体

导致谷氨酸受体分子多样性的第二个机理是转录体的选择性剪接。AMPA 受体亚基的选择性剪接总是发生在 TM IV 5′端的 flip ~ flop 区 ,flip 和 flop 外显子分别编码 38 个残基 ,被约 900 bp 内含子隔开 ,GluR1 ~ GluR4(或 GluRA ~ GluRD)4 种亚基的转录体均可在此区段上选

择性剪接产生 flip 和 flop 两种变体 ,其中约 22 个残基为相对保守的一致性(Consensus)序列 ; 仅 9 ~11 个残基有变化(如图 3)^[13]。

图 2 代谢型谷氨酸受体亚基模式图

Fig.2 Structural model of the mGluR subunits

· · · 信号肽残基 ,●保守半胱氨酸残基 ,○ G 蛋白偶联残基 , Glu 结合袋及其残基 ,Y 糖基化位点 , 磷酸化位点 , 选择性剪接位点

· · · Amino acid residues of the signal peptide ,●conserved cysteine residues ,○ amino acid residues involved in G-protein coupling , the Glu binding pocket and the amino acids involved in Glu binding , Y glycosylation sites ,●phosphorylation sites , alternative splicing position

图 3 AMPA 受体亚基 flip ~ flop 区

Fig.3 Flip ~ flop region of AMPA receptor subunits

上述两种变体 ,不仅在中枢神经系统各脑区和神经细胞的分布各异 ,而且对 L-Glu 和 AM-PA 的反应也不相同 ,如 GluR1 ~ GluR3 mRNA 表达明显而且分布广泛 ;GluR4 mRNA 表达局限 ,其 flip 和 flop 变体分别限于鼠小脑和前脑 ,在海马神经元选择性剪接特异性尤为明显 ,CA3 区仅合成 GluR1 和 GluR3 的 flip 变体 ,CA1 区则能合成 GluR1 和 GluR4 两种变体 ,在齿状回 flop 变体表达较高 ;在嗅前核和嗅球颗粒层分别以 flip 和 flop mRNA 表达突出。在突触 AMPA 受体中插入 flip 变体则可增强 L-Glu 反应。突触可塑性可能与神经元 flip ~ flop 开关的适应性变化有关。

2.2 NMDA 受体

鼠 NMDA 受体 NR1 基因共有 22 个外显子 ,其中外显子 5、21 和 22 分别编码 21、37 和 38 个残基 ,因这 3 个外显子有(1)或无(0)的选择性剪接 ,可产生 8 种变体即 NR1₀₀₀、NR1₀₀₁、

NR1₀₁₀、NR1₀₁₁、NR1₁₀₀、NR1₁₀₁、NR1₁₁₀ 和 NR1₁₁₁^[14]。NR1 转录体在 3'端 239 个碱基非编码序列中有两个终止信号,第 1 终止信号随外显子 22 同时剪除致使阅读框改变,因此缺外显子 22 区的变体如 NR1₁₀₀ 和 NR1₀₁₀(前者缺外显子 21 和 22,后者缺外显子 5 和 22,其余类推)在 C 末端均有额外 22 个残基的肽段。

NR1 变体无论是 N 端外显子 5 或 C 端外显子 21 和 22 编码序列的有或无均对 NR1 离子通道特性具有影响,例如在爪蟾卵中表达缺外显子 5 的变体同聚体,对 NMDA、Glu 和甘氨酸亲和力较大,受体配体相互作用因低浓度 Zn²⁺ 激活和因多胺而增强,含外显子 5 的变体对低浓度 Zn²⁺ 和多胺均无反应。

2.3 mGluR

mGluRs 家族 mGluR1、mGluR4 和 mGluR5 3 种基因的转录体可选择性剪接产生不同的变体^[12]。mGluR1 有 4 种变体即 mGluR1a、mGluR1b、mGluR1c 和 mGluR1e。mGluR1a mRNA TM VII 区 3'端有 1 个 318 个残基的胞质结构域编码区,mGluR1b mRNA TM VII 区 3'端插入 1 个 85 碱基(含终止密码)的外显子,使其 C 末端仅有 20 个残基;mGluR1c mRNA TM VII 区 3'端插入 1 个 11 残基编码(含终止密码)的外显子;与上述变体不同,mGluR1e mRNA 在 TM I 区 5'端插入 1 个(含终止密码)的外显子,使该变体仅有 578 个残基的细胞外结构域,该表达产物可分泌至细胞外,或翻译后加工修饰,与其它受体分子一样,嵌合在细胞膜上。mGluR1a、mGluR1b 和 mGluR1c 具有相同的兴奋剂选择性,都与 IP₃/Ca²⁺ 第二信使偶联,但其表达区域不同,mGluR1a 主要在小脑浦肯野细胞而 mGluR1b/c 主要在海马锥体细胞中表达^[5]。

mGluR4 有 mGluR4a 和 mGluR4b 2 种变体。mGluR4a mRNA TM VII 区 3'端有 612 碱基(含终止密码)的外显子,编码 C 末端 62 个残基,mGluR4b mRNA TM VII 区 3'端缺失该外显子,插入另一个 136 个残基编码的外显子。mGluR5 也有 mGluR5a 和 mGluR5b 2 种变体,mGluR5b 比 mGluR5a 的 mRNA TM VII 区 3'端多 1 个 32 残基编码的外显子 2 种变体的药理学性质相同,均在海马 CA1 和 CA3 区、齿状回、纹状体以及侧中间核表达,但 mGluR5b 表达水平更高,mGluR5a 沿细胞膜和核周成簇分布,而 mGluR5b 在细胞中散在分布^[15]。有关谷氨酸受体成员选择性剪接机理仍待阐明。

3 RNA 编辑

导致谷氨酸受体分子多样性的第三个机理是 RNA 编辑(editing)。Sommer 等人在研究重组非 NMDA 受体时,发现其 TM II 区段谷氨酰胺(Q)或精氨酸(R)残基(Q/R 位点)对离子通道的 Ca²⁺ 通透性具有决定性影响;比较各亚基 TM II 的编码序列,发现所有非 NMDA 受体亚基基因组以及 GluR1、GluR3 和 GluR4 cDNA 序列中该位点均为 Q 密码子(CAG),但 GluR2、GluR5 和 GluR6 cDNA 序列中 Q 位点分别有 100%、40% 和 80% 被 R 密码子(CGG)所取代^[16]。这些转录体加工修饰总是发生在双链 RNA 区域^[17],此双链是在 Q/R 密码子 3'端内含子序列参与下形成的,细胞内普遍存在双链 RNA 腺苷酸脱氨酶(dsRAD),该酶先催化腺苷(A)氧化脱氨生成肌苷(I),在翻译时 I 总被读作 G,使 CAG 变为 CGG。凡由上述 RNA 编辑(Q 变 R)亚基所构成的同聚体或异聚体,对 Ca²⁺ 的通透性明显降低。

最近又发现 GluR6 亚基 TMI 区段有异亮氨酸(I)/缬氨酸(V)和酪氨酸(Y)/半胱氨酸(C)定位修饰^[5]。但与 GluR2 亚基相反,如果 GluR6 亚基 TMI 区段 2 个残基定位修饰为 V 和 C,加之 TM II 区段定位修饰为 Q,则该亚基表现低 Ca²⁺ 通透性,若为 R,则表现高 Ca²⁺ 通透性。上述编辑与未编辑的亚基不同组合,将产生更多种类的谷氨酸受体分子。因此,RNA 编辑使

非 NMDA 受体分子结构与功能更具多样性。

4 异聚体形成

与中枢神经系统烟碱型乙酰胆碱受体相似,离子型谷氨酸受体都以异聚体形式存在。抗体免疫亲和纯化和免疫斑点分析证实,鼠脑细胞膜 AMPA 受体含 GluR1 ~ GluR4 亚基,寡聚体受体蛋白分子为单个亚基的 5 倍,表明该受体是五聚体结构^[18];电生理研究进一步证实该受体为 GluR1 ~ GluR4 亚基装配的异聚体,各亚基构成的同聚体虽对 Glu 反应,但其异聚体的反应更强。发现不同神经元中有两种电生理特征显著不同的 AMPA 受体类型,含 GluR2 亚基的异聚体受体分布于各脑区多种神经元,不含 GluR2 亚基的异聚体仅在海马神经元、视网膜双极细胞和小脑 Bergmann 胶质细胞中少量分布。

前已提及,非 NMDA 受体 GluR5 和 GluR6 亚基有编辑(R)和未编辑(Q)两种形式。GluR5(R)或 KA2 亚基构成的同聚体对任何兴奋剂均无反应,但两者形成异聚体时,对 KA 反应明显;GluR5(Q)与 KA2 形成的异聚体比 GluR5(Q)同聚体对 KA 脱敏动力学反应更快;GluR6(Q)或 GluR6(R)同聚体对 AMPA 不敏感,一旦与 KA2 形成异聚体则对 AMPA 反应^[19]。

在 NMDA 受体亚基(NR1、NR2A、NR2B、NR2C 和 NR2D)中,体外实验证实 NR1 同聚体具有离子通道功能,而 NR2A ~ NR2D 同聚体或异聚体都不具离子通道活性,一旦与 NR1 形成异聚体则可显著增强 NR1 对兴奋剂、拮抗剂和通道阻滞剂的反应,对 Glu 和甘氨酸的亲合力依次为 NR2D/NR1 > NR2C/NR1 > NR2B/NR1 > NR2A/NR1,但对拮抗剂 D(-)-2-氨基-5-膦酰戊酸(AP5)和 Mg^{2+} 阻滞的顺序则相反^[20]。NR1/NR2A 或 NR1/NR2B 和 NR1/NR2C 受体通道的单电流传导性和频率分别与海马和小脑神经元细胞受体通道一致。这表明脑内天然 NMDA 受体是 NR1 和 NR2 形成的异二聚体或异三聚体,同时显示谷氨酸受体不同亚基异聚体形成使其结构和功能更加复杂多样。

综上所述,中枢神经系统谷氨酸受体分子至少有 20 余种不同基因编码的亚基组成,各亚基转录体又产生不同的选择性剪接和编辑形式,这些成熟 mRNA 翻译后各亚基又可装配成种类繁多的异聚体。这就是导致不同的脑区域和神经细胞谷氨酸受体分子结构与功能极为复杂多样的分子机理,也是生物多样性在微观水平上的表现。有关各种谷氨酸受体基因表达的组织细胞特异性及其调控机理尚待深入细致研究,这无疑对于阐明脑的正常功能,探讨某些神经精神病的发病机理及其治疗新药的开发都具有十分重要的意义。

参 考 文 献

- 1 Nagasawa M, Sakimura K, Mori K J et al. Gene structure and chromosomal localization of the mouse NMDA receptor channel subunits. *Mol. Brain. Res.*, 1996, **36**(1): 1 ~ 11
- 2 Lweis T B, Wood S, Michaelis E K et al. Localization of a gene for a glutamate binding subunit of a NMDA receptor (GRINA) to 8q24. *Genomics*, 1996, **32**(1): 131 ~ 133
- 3 Mandich P, Schito A M, Bellone E et al. Mapping human NMDA 2B receptor subunit gene (GRIN2B) to chromosome 12q12. *Genomics*, 1994, **22**(1): 216 ~ 218
- 4 Takano H, Onodera O, Tanaka H et al. Chromosomal localization of the epsilon-1, epsilon-3 and zeta-1 subunit genes of human NMDA receptor channel. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, **197**(2): 922 ~ 926
- 5 Nakanishi, Masu M. Molecular diversity and functions of glutamate receptors. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, 1994, **23**: 319 ~ 348
- 6 Stephan D, Bon C, Holzwarth J A et al. Human metabotropic glutamate receptor 1 mRNA distribution, chromosome localization and functional expression of two splice variants. *Neuropharmacology*, 1996, **35**(12): 1649 ~ 1660
- 7 Scherer S W, Duvoisin R M, Kuhn R et al. Localization of two metabotropic glutamate receptor genes, GRM3

- and GRM8 , to human chromosome 7q. *Genomics* , 1996 , **31**(2) 230 ~ 233
- 8 Flor P L , Lindauer K , Puttner I et al. Molecular cloning , functional expression and pharmacological characterization of the human metabotropic glutamate receptor type 2. *Eur. J. Neurosci* , 1995 , **7**(4) 622 ~ 629
- 9 Seeburg P H. The molecular biology of mammalian glutamate receptor channels. *Trend. Neurosci* , 1993 , **16**(9) : 359 ~ 364
- 10 Zimmer M , Fink T M , Franke Y et al. Cloning and structure of the gene encoding the human N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR1). *Gene* , 1995 , **159**(2) 219 ~ 213
- 11 Huang F , Gallo V. Gene structure of the rat kainate receptor subunit KA2 and characterization of an intronic negative regulatory region. *J. Biol. Chem.* , 1997 , **272**(13) 8618 ~ 8627
- 12 Pin J P , Duvoisin R. The Metabotropic glutamate receptor : structure and function. *Neuropharmacology* , 1995 , **34**(1) : 1 ~ 26
- 13 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 ~ 1585
- 14 Durand G M. Bennett M V L , Zukin R S. Splice variants of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 identify domains involved in regulation by polyamines and protein kinase C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* , 1993 , **90** : 6731 ~ 6735
- 15 Joly C , Gomeza J , Brabet I et al . Molecular , functional and pharmacological characterization of the metabotropic glutamate receptor type 5 splice variants : comparison with mGluR1. *J. Neurosci* , 1995 , **15**(5) : 3970 ~ 3981
- 16 Sommer B , Kohler M , Sprengel R et al. RNA editing in brain controls a determinant of ion flow in glutamate-gated channel. *Cell* , 1991 , **67** : 11 ~ 19
- 17 Benne R. RNA editing : the long and the short of it. *Nature* , 1996 , **380** : 391 ~ 392
- 18 Wenthold R J , Yokotani N , Doik et al. Immunochemical characterization of the non-NMDA glutamate receptor using subunit-specific antibodies. *J. Biol. Chem.* , 1992 , **267** : 501 ~ 507
- 19 Herb A. Burnashev N , Werner P et al. The KA-2 subunit of excitatory amino acid receptors shows widespread expression in brain and forms ion channels with distantly related subunits. *Neuron* , 1992 , **8** : 775 ~ 785
- 20 Ikeda K. Nagasawa M. Mori H. Cloning and expression of ϵ 4 subunit of the NMDA receptor channel. *FEBS. Lett.* , 1992 , **313** : 34 ~ 38