

## 烟碱型乙酰胆碱受体亚型的表达调控及其生理意义

张盈帆, 江 华\*, 林子豪

(第二军医大学长征医院整形外科, 上海 200003)

**[摘要]** 位于哺乳动物神经肌肉接头突触后膜上的烟碱型乙酰胆碱受体(nAChR)直接参与神经肌肉之间兴奋传递,对肌肉完成正常收缩功能具有十分重要的意义。nAChR是一种杂合五聚体蛋白,按亚单位组成的不同分为成熟型受体  $\epsilon$ -AChR ( $\alpha_2\beta\epsilon\delta$ )和胚胎型受体  $\gamma$ -AChR ( $\alpha_2\beta\gamma\delta$ )。本文主要对两者在表达时期、分布范围、调控机制和生理意义方面的差异进行综述。

**[关键词]** 烟碱型乙酰胆碱受体;亚型;基因表达和调控

**[中图分类号]** R 338.13 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2005)01-0044-04

### Expression regulation of nicotinic acetylcholine receptor subtype and its physiological significance

ZHANG Ying-fan, JIANG Hua\*, LIN Zi-hao (Department of Plastic Surgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

**[ABSTRACT]** Nicotinic acetylcholine receptors concentrate on the postsynaptic membrane in the neuromuscular junction and participate in the neuromuscular transmission, which is of great importance to normal muscle function. The nicotinic acetylcholine receptor is a kind of pentamer. There are 2 types of nicotinic acetylcholine receptor due to the different subunit; fetal type  $\gamma$ -AChR ( $\alpha_2\beta\gamma\delta$ ) and adult type  $\epsilon$ -AChR ( $\alpha_2\beta\epsilon\delta$ ). This article reviews the difference of 2 types of nAChR in expression period, distribution, regulation mechanism and physiological significance.

**[KEY WORDS]** nicotinic acetylcholine receptor; subtype; gene expression and regulation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2005, 26(1):44-47]

哺乳动物神经肌肉接头突触后膜上最多的分子成分是烟碱型乙酰胆碱受体(nAChR)。从功能上讲 nAChR 是一种配体门控型离子通道,当与其配体-神经递质乙酰胆碱结合时通道便打开,选择性地对钠、钾、钙等阳离子通透,随后的离子流引起突触后膜的去极化,最终引起肌肉收缩。阻断 nAChR 与乙酰胆碱的结合,将中断神经肌肉之间兴奋传递,造成肌肉收缩的障碍。因此, nAChR 对肌肉完成正常收缩功能具有十分重要的意义。nAChR 是一种杂合五聚体蛋白,按亚单位组成的不同分为成熟型受体  $\epsilon$ -AChR ( $\alpha_2\beta\epsilon\delta$ )和胚胎型受体  $\gamma$ -AChR ( $\alpha_2\beta\gamma\delta$ )。本文主要对两者在表达时期、分布范围、调控机制和生理意义方面的差异进行综述。

#### 1 两型 nAChR 的表达时期和分布范围

在胚胎期,最早于怀孕大鼠 13 d 的胚胎内即可检测到弥散分布于肌纤维表面的  $\gamma$ -AChR,此时检测不到  $\epsilon$ -AChR 的表达。

从神经末梢接触肌纤维表面开始(大约在胚胎期的第 15 天),nAChR 即向神经末梢区簇集,该处伴随肌膜结构的特化,形成神经肌肉接头突触后膜,即运动终板。终板外区的  $\gamma$ -AChR 逐渐减少至消失,同时终板区开始表达成熟型的  $\epsilon$ -AChR,替换原来的  $\gamma$ -AChR,该过程称为亚基转换。Misias 等<sup>[1]</sup>应用原位杂交的方法观察到,大部分哺乳动物的快收缩型肌纤维亚基转换从最初神经末梢接触肌纤维表面开始到出生后 2 周左右完成,而慢收缩型肌纤维(如比目鱼肌)亚基转换的时程较长,大约到出生后 3 周或更长时间内完成。

到成年后在正常神经支配的肌肉上, $\epsilon$ -AChR 只在运动终板区大量表达,密度达  $10\ 000\sim 20\ 000/\mu\text{m}^2$ 。应用免疫组化、原位杂交和斑点杂交的方法均检测不到肌肉内(包括快动型肌纤维和慢动型肌纤维) $\gamma$ 亚单位或  $\gamma$ 亚单位 mRNA 的表达。但眼外肌较特殊,约 20% 的眼外肌肌纤维上仍表达部分  $\gamma$ 亚单位,这可能与其特殊结构有关。与正常肌纤维只受到单一神经末梢支配形成惟一运动终板不同,这类眼外肌纤维受到多个神经末梢支配而形成多个运动终板,每个终板面积较小、形态简单,可分布于肌纤维的全长<sup>[2]</sup>。有学者认为眼外肌表达  $\gamma$ -AChR 的特殊性可能与一些重症肌无力患者表现出首发的和突出的眼部症状有关系。

除了在胚胎及出生后早期动物的肌肉内能测到  $\gamma$ 亚单位的表达外,在衰老及病理情况下亦能检测到  $\gamma$ 亚单位的表达。Gomes 等<sup>[3]</sup>报道,在老年大鼠萎缩的腓肠肌中能检测到  $\gamma$ 亚单位的表达。在病理条件下,当支配肌肉的神经损伤、毒素阻断神经肌肉突触传递、肌肉长期制动或者肌肉废用时, $\gamma$ -AChR 均会再次表达。Martinou 等<sup>[4]</sup>观察发现,当肌肉失神经后,终板区会重新表达  $\gamma$ -AChR,剩下的  $\epsilon$ -AChR 约占总受体数量的 10%。同时终板外区也出现大量的  $\gamma$ -AChR,表现为肌纤维全长都对乙酰胆碱敏感,称为超敏感现象。电刺激肌肉,可以不同程度地抑制  $\gamma$ -AChR 的表达。而肌肉如能获得神经再支配, $\gamma$ -AChR 又会被  $\epsilon$ -AChR 重新

**[作者简介]** 张盈帆(1977-),男(汉族),博士生。  
E-mail:zhangyingfan@133sh.com

\* Corresponding author. E-mail:dosjh@sh163c.sta.net.cn

替换,恢复运动终板的正常结构。

总之,正常情况下  $\gamma$ -AChR 只在哺乳动物胚胎期和出生后早期表达,在病理情况下才出现于成年动物的肌肉中。另外,在眼外肌和老年大鼠萎缩的后肢肌肉中也可检测到它的表达。从表达的范围看, $\gamma$ 亚单位可以在肌纤维表面的各处表达,包括终板区;而  $\epsilon$ -AChR 只局限地表达于神经肌肉接头的运动终板区,显然  $\gamma$ -AChR 和  $\epsilon$ -AChR 的表达受到不同的机制调控。

## 2 nAChR 表达的调控机制

nAChR 的表达受到体内多种因素调控,大量实验证明转录水平的调控是其中最重要的环节。由于  $\gamma$ -AChR 和  $\epsilon$ -AChR 之间的关键差别在于  $\epsilon$  和  $\gamma$  亚单位的不同,故通过研究各亚单位基因表达(主要是  $\gamma$  和  $\epsilon$  亚单位)在时间和空间上的变化规律可进一步阐明其调控机制。

**2.1  $\gamma$ -AChR 基因的调控** 在胚胎肌纤维分化早期, $\gamma$ -AChR 亚单位基因的激活是不依赖于神经的,而是受到肌肉本身固有的分化调控程序控制,与肌源性的特异转录因子(muscle-specific transcription factors)家族(主要包括肌转录因子 MyoD1、生肌素 myogenin、Myf5 和肌调控因子 MRF4)密切相关。通过分子结合实验和转染实验证实,MyoD1 和 myogenin 能激活培养肌组织中或体内  $\alpha$  和  $\gamma$  亚单位基因的表达。到成年后正常神经支配的肌肉内 myogenin 很少分泌或不分泌。当肌肉去神经后或对失神经的肌肉直接电刺激,MyoD1 和 myogenin 的 mRNA 会在  $\alpha$  和  $\gamma$  亚单位 mRNA 变化之前就提前改变。另外,在老年大鼠萎缩的后肢肌肉中也能检测到 myogenin 的表达增高。进一步研究其信号途径发现,MyoD 家族因子是通过其特殊的螺旋-环-螺旋结构(bHLH, basic helix-loop-helix)与 E 蛋白结合,再共同作用于  $\gamma$  亚单位基因启动子内的 E-BOX 序列,进而激活肌核内  $\gamma$  亚单位基因的表达<sup>[5]</sup>。

伴随神经末梢与肌纤维表面的接触,分布于肌纤维全长的  $\gamma$ -AChR 向神经末梢区聚集,发生聚集是由于此时  $\gamma$ -AChR 亚单位的基因只在终板区的细胞核内被特异激活,而终板外区的表达则被抑制。实验证实肌电活动介导了这种终板外区的抑制机制。肌细胞膜去极化引发  $Ca^{2+}$  内流,细胞内  $Ca^{2+}$  浓度的增高,引起包括早反应基因 c-jun N 末端激酶(JNK)、 $Ca^{2+}$  依赖的蛋白激酶  $C\zeta$ (PKC $\zeta$ )以及磷脂酶 D(PLD, phospholipase D)的部分激活,并促使锌指转录因子 SP-1 的去磷酸化<sup>[6]</sup>,进而抑制了  $\gamma$ -AChR 亚单位基因的表达。此外,肌电活动还可能通过抑制机体内 MyoD1 和 myogenin 基因的表达而间接作用于  $\gamma$ -AChR 基因的抑制。

在终板区,nAChR 各亚单位基因( $\epsilon$ 、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$ ,包括早期的  $\gamma$  亚单位基因)均被特异激活。体外组织培养实验证实,神经源性乙酰胆碱受体活化因子(ARIA, acetylcholine receptor inducing activity)能促进  $\gamma$  和  $\epsilon$  亚单位基因的表达,但在肌电活动活跃的条件下, $\gamma$  基因表达会明显减弱,而  $\epsilon$  基因激活则基本不受影响。另一方面,毒素阻断神经肌肉接头的实验结果表明, $\gamma$  亚单位基因在终板区同时受到某种非肌电活

动依赖的神经源性信号因子的抑制作用。应用不同毒素后,通过观察  $\gamma$  亚单位基因表达的变化推断,终板区的神经源性抑制信号可能是乙酰胆碱本身或是突触小泡内的其他物质(如 ATP 或蛋白聚糖 proteoglycan),它们在释放后与突触后膜上相应的受体结合,通过影响  $Ca^{2+}$  的通透性,进而改变突触后膜的  $Ca^{2+}$  内流,后者被认为与  $\gamma$  亚单位基因的抑制密切相关<sup>[7]</sup>。这也解释了在发育早期,终板区的  $\gamma$  亚单位基因虽被特异激活,但随着神经肌肉接头突触传递功能的成熟,在肌电活动和神经源性抑制信号的共同作用下,终板区  $\gamma$  亚单位基因的表达最终被完全抑制。

对于  $\gamma$  亚单位基因在老年大鼠腓肠肌中再次表达,可能是由于腓肠肌内部分肌纤维发生了非损伤性的退行性失神经改变,从而导致  $\gamma$  亚单位 mRNA 的表达<sup>[3]</sup>。

**2.2  $\epsilon$ -AChR 基因的调控** 在  $\gamma$ -AChR 表达被抑制的同时, $\epsilon$ -AChR 在终板区被特异激活。神经调节素家族因子参与了这一调控过程。神经调节素(NRG, neuregulin)是一类由运动神经元合成的能够调节神经组织合成、分化和成熟的一类因子,包括胶质细胞生长因子(GGF)、神经分化因子(NDF)、乙酰胆碱受体活化因子(ARIA)等<sup>[8]</sup>。其中与 nAChR 关系最为密切的因子是 ARIA,一般终板区的 NRG 指的就是 ARIA,通常记为 NRG/ARIA。研究显示 NRG/ARIA 能促进  $\epsilon$ -AChR 的合成<sup>[9]</sup>。其可能的作用途径为:首先通过与受体 ErbB3 和 ErbB4 特异结合形成复合体,磷酸化受体自身的酪氨酸激酶,然后再与特异的调节蛋白 Grb2 和 Shc 相结合<sup>[10]</sup>,进一步激活 Ras/Raf/Erk 和 Jnk-MAP 激酶信号通路,促使信号通路下游的底物 Ets 相关的 GABP $\alpha$  蛋白因子作用于  $\epsilon$  亚单位基因启动子内 N-Box 序列,从而诱导  $\epsilon$  亚单位基因的表达<sup>[11]</sup>。应用转基因技术同时证实, $\epsilon$  亚单位基因启动子内 N-Box 序列决定了其终板特异性的表达。

除了 NRG 外,神经源性因子聚集蛋白(agrin)也被认为能促进  $\epsilon$ -AChR 基因的表达。它由神经元合成,通过轴突转运至突触前膜分泌释放,后结合于终板区基底膜上,发挥其生物学效应。近来的研究发现,agrin 不仅参与 nAChR 在终板区的聚集,而且能在培养的肌组织中或动物肌肉内诱导  $\epsilon$ -AChR 基因的表达,并参与介导  $\gamma$ - $\epsilon$  的亚基转换过程<sup>[12]</sup>。在失神经支配或者正常神经支配肌肉的终板外区注射携带 agrin 基因的质粒,均可以诱导终板外区表达  $\epsilon$ -AChR、胆碱酯酶等分子,形成类突触后膜样结构<sup>[13]</sup>,说明即使在神经末梢缺失的情况下,agrin 也能激活  $\epsilon$ -AChR 基因的表达。而且,在神经源性 NRG 缺乏的情况下,agrin 仍能促进  $\epsilon$ -AChR 基因的表达,但是应用突变型的 ErbB2(HERK<sub>2</sub> KM)会明显干扰 agrin 诱导的  $\epsilon$ -AChR 的表达,说明 NRG/ErbB 通路仍然参与了这一调控过程。其可能的作用机制是:结合于终板基底膜上的 agrin,首先诱导肌细胞外基质的硫酸软骨素样成分(HSPGs)向终板区积聚,随后肌源性的 NRG/ARIA 由于自身类免疫蛋白区与局部的 HSPGs 相结合也在该处发生聚集,并进一步与肌膜上的 ErbB 受体相互作用而启动经典的 MAP 激酶信号通路,进而促进  $\epsilon$ -AChR 亚单位基因的表达<sup>[14]</sup>。

### 3 nAChR 表达调控的生理意义

由于受各自不同的机制调控, $\gamma$ 和 $\epsilon$ 亚单位基因在肌肉内不同的时间和空间得以表达,这对于肌肉的正常发育及完成正常功能有着重要的意义。

3.1 对肌肉正常发育的意义 首先, $\gamma$ 亚单位对于胚胎期肌纤维上 nAChR 的合成具有重要意义。 $\gamma$ 亚单位的 N 末端区介导  $\gamma$ -AChR 各亚单位的最初聚合,而 C 末端区又是各亚单位聚合后相互作用所必需的<sup>[15]</sup>。合成的  $\gamma$ -AChR,即慢反应型离子通道,电导较小、通道开放时间较长,由此导致微终板电位的时程较长且幅度较大,偶尔会超过兴奋阈值诱发肌细胞动作电位,引起肌肉的收缩。这种自发的收缩活动对于早期肌肉的分化成熟具有重要意义,并且突触发育中许多信号通路的形成均依赖于肌肉的收缩活动<sup>[16]</sup>。此外,慢反应型通道还增加了早期神经肌肉传递的安全性,促进成肌纤维的融合<sup>[17]</sup>。那么为何在动物出生后会发生亚基转换的过程呢(即由快反应型离子通道替代慢通道)? $\epsilon$ 型受体通道具有的电导大、关闭快速的特点,可以限制  $\text{Ca}^{2+}$  内流,使其维持在一个非毒性的水平,否则持续表达的  $\gamma$ 型慢通道会导致细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的超载,由此激活胞内  $\text{Ca}^{2+}$  依赖的蛋白激酶,破坏正常的细胞代谢过程,最终将引起肌肉的萎缩,即临床上称的“慢通道综合征”。当清除细胞内过多的  $\text{Ca}^{2+}$ ,或者应用适量的  $\alpha$ -银环蛇毒素( $\alpha$ -BGT)阻断慢通道,则可消除这种病理损害。此外随着肌纤维的逐渐成熟,表达快通道的运动终板的 mEPP 由于通道的快速关闭而逐渐减小,从而避免自发的收缩活动。而且,随着  $\epsilon$ -AChR 半衰期的延长,也确保了神经肌肉间兴奋传递安全、稳定和准确地进行<sup>[18]</sup>。Witzman 等<sup>[19]</sup>在  $\epsilon$  基因敲除小鼠模型进行的研究结果显示,虽然在胚胎期的肌纤维上也可形成突触后膜结构,但突变型鼠在出生后不发生  $\gamma$ - $\epsilon$  亚基转换过程,而持续表达一定数量的  $\gamma$ -AChR,肌肉则出现进行性无力和萎缩,以至小鼠在出生后 2~3 个月内死亡。这表明终板区表达  $\epsilon$ -AChR 对肌肉的正常发育成熟及完成正常功能是必不可少的。

受体亚单位组成的差异不仅影响通道的动力学过程,还会影响到神经肌肉接头的兴奋传递过程。分别对新生和成年大鼠的膈神经和膈肌进行频率为 20、40 和 100 Hz 的电刺激。结果发现,新生大鼠的膈肌只在接受 20 Hz 和 40 Hz 的电刺激时可以达到最大强直收缩力,增加电刺激的频率或改成对膈神经进行刺激,肌肉的最大收缩力均会明显减小。而成年鼠在不同频率和不同部位的刺激下,肌肉产生的最大强直收缩力相同。说明由于新生大鼠的终板区内含有两种类型的 nAChR,其神经肌肉接头突触传递功能还不成熟,易出现信息传递障碍,进而影响到肌肉收缩功能<sup>[20]</sup>。

3.2 对肌肉功能的意义 关于 nAChR 与肌肉功能之间的关系,比较明确的结论是终板区 nAChR 受体的数量会直接影响到肌肉的功能。在重症肌无力的患者中,大部分患者血液中由于存在抗 nAChR 抗体,导致终板区 nAChR(主要是  $\epsilon$ -AChR)的数量大量减少,使神经肌肉接头突触传递功能发生障碍,进而影响肌肉的收缩功能,表现为肌肉进行性无力

和萎缩。Hua 等<sup>[21]</sup>在大鼠肌肉游离移植的模型上观察到,移植后肌肉功能的降低可能与终板形态改变以及与再生的 nAChR 数量减少有关。另外,郑宏良等<sup>[22]</sup>测定家犬喉返神经再生时肌功能及肌电位后,同样发现在周围神经再生时,nAChR 数量的恢复程度决定着肌功能的恢复。

另外的研究发现,动物出生后肌肉功能的初步成熟与亚基转换的完成大致对应。据 Yamane 等<sup>[23]</sup>的观察,小鼠舌肌内 nAChR 的亚基转换在刚出生时就基本完成,这与舌肌在此时即具有较成熟的功能相适应,可使小鼠完成吮吸等动作,以利进食母乳。而随着口内其他肌肉内(主要是咬肌)受体亚基转换的完成、神经肌肉接头功能的逐渐成熟,在出生后 3 周左右时小鼠的进食方式改为以咀嚼食物为主<sup>[24]</sup>。由此可见终板区 nAChR 亚单位组成的变化对于肌肉功能的成熟具有重要意义。虽然 Ibebunjo 等<sup>[25]</sup>在大鼠胫骨前肌废用性萎缩的模型上,同时观察  $\gamma$  和  $\epsilon$  亚单位基因的表达和测定肌肉的功能,认为肌肉功能的减退主要归因于肌肉的萎缩,而与  $\gamma$  和  $\epsilon$  亚单位基因表达无关。但实际上肌肉功能是受到多种不同因素的影响,对于它们之间的关系还有待于进一步的研究。但比较明确的是,当肌肉表达  $\gamma$ -AChR 时,不论是在胚胎期或出生后早期,还是在病理条件下如神经损伤、毒素阻断神经肌肉突触传递、肌肉废用或者是在老年大鼠萎缩的腓肠肌中,无不对应于肌肉功能不成熟或是功能减退,即出现  $\gamma$ -AChR 就可看作是肌肉发生某种功能障碍的一种标志。

### 4 结 语

综上所述,哺乳动物神经肌肉接头处可以表达两种类型的 nAChR:成熟型受体  $\epsilon$ -AChR 和胚胎型受体  $\gamma$ -AChR,了解它们表达时期、分布范围、调控机制和生理意义各个方面的特点和差异,可以帮助我们了解神经肌肉接头突触后膜上重要分子的成熟和分化机制,加深我们对神经肌肉接头突触传递功能影响因素的认识,为进一步研究肌肉的功能提供新的思路和线索。

### [参 考 文 献]

- [1] Missias AC, Chu GC. Maturation of the acetylcholine receptor in skeletal muscle: regulation of the AChR gamma-to-epsilon switch[J]. *Dev Biol*, 1996, 179(1): 223-238.
- [2] Oda K. Differences in acetylcholine receptor-antibody interactions between extraocular and extremity muscle fibers[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1993, 681(1): 238-255.
- [3] Gomes RR Jr, Booth FW. Expression of acetylcholine receptor mRNAs in atrophying and nonatrophying skeletal muscles of old rats[J]. *J Appl Physiol*, 1998, 85(5): 1903-1908.
- [4] Martinou JC, Merlie JP. Nerve-dependent modulation of acetylcholine receptor epsilon-subunit gene expression[J]. *J Neurosci*, 1991, 11(5): 1291-1299.
- [5] Durr I, Numberger M, Berberich C, et al. Characterization of the functional role of E-box elements for the transcriptional activity of rat acetylcholine receptor epsilon-subunit and gamma-subunit gene promoters in primary muscle cell cultures[J]. *Eur*

- J Biochem*, 1994, 224(2): 353-364.
- [6] Altiock N, Changeux JP. Electrical activity regulates AChR gene expression via JNK, PKCzeta and Sp1 in skeletal chick muscle [J]. *FEBS Lett*, 2001, 487(3): 333-338.
- [7] Witzemann V, Brenner HR, Sakmann B. Neural factors regulate AChR subunit mRNAs at rat neuromuscular synapses[J]. *J Cell Biol*, 1991, 114(1): 125-141.
- [8] Fischbach GD, Rosen KM. ARIA: a neuromuscular junction neuregulin[J]. *Ann Rev Neurosci*, 1997, 20(2): 429-458.
- [9] Sandrock AW. Maintenance of acetylcholine receptor number by neuregulins at the neuromuscular junction in vivo[J]. *Science*, 1997, 276(5312): 599-603.
- [10] Won S, Si S, Colledge M, et al. Neuregulin-increased expression of acetylcholine receptor-subunit gene requires ErbB interaction with Shc[J]. *J Neurochem*, 1999, 73(6): 2358-2368.
- [11] Si J, Mei L. ERK MAP kinase activation is required for acetylcholine receptor inducing activity-induced increase in all five acetylcholine receptor subunit mRNAs as well as synapse-specific expression of acetylcholine receptor varepsilon-transgene [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1999, 67(1): 18-27.
- [12] Rimer M, Mathiesen L.  $\gamma/\epsilon$ -AChR switch at agrin-induced postsynaptic-like apparatus in skeletal muscle [J]. *Mol Cell Neurosci*, 1997, 9(4): 254-263.
- [13] Jones G, Meier T. Induction by agrin of ectopic and functional postsynaptic-like membrane in innervated muscle [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(6): 2654-2659.
- [14] Meier T, Masciulli F, Moore C, et al. Agrin can mediate acetylcholine receptor gene expression in muscle by aggregation of muscle-derived neuregulins[J]. *J Cell Biol*, 1998, 141(3): 715-726.
- [15] Eertmoed AL, Green WN. Nicotinic receptor assembly requires multiple regions throughout the gamma subunit[J]. *J Neurosci*, 1999, 19(15): 6298-6308.
- [16] Dennis MJ. Development of the neuromuscular junction; inductive interactions between cells[J]. *Ann Rev Neurosci*, 1981, 4(1): 43-68.
- [17] Entwistle A, Zalin RJ, Warner AE, et al. A role for acetylcholine receptors in the fusion of chick myoblasts[J]. *J Cell Biol*, 1988, 106(5): 1703-1712.
- [18] Schwarz H, Giese G, Muller H, et al. Different functions of fetal and adult AChR subtypes for the formation and maintenance of neuromuscular synapses revealed in epsilon-subunit-deficient mice[J]. *Eur J Neurosci*, 2000, 12(9): 3107-3116.
- [19] Witzmann V, Koenen M. AChR  $\epsilon$ -subunit deletion causes muscle weakness and atrophy in juvenile and adult mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 12(9): 13286-13291.
- [20] Jonathan D, Feldman JD, Alia R, et al. Development changes in neuromuscular transmission in the rat diaphragm[J]. *J Appl Physiol*, 1991, 71(1): 280-286.
- [21] Hua J, Samuel TS, Kumar VP. Qualitative and quantitative changes in acetylcholine receptor distribution at the neuromuscular junction following free muscle transfer [J]. *Muscle Nerve*, 2002, 25(3): 427-432.
- [22] 郑宏良, 周水森, 颜永碧. 周围神经再生时乙酰胆碱受体免疫电镜与肌功能观察[J]. *中华显微外科杂志*, 2000, 23(1): 42-45.
- [23] Yamane A, Ohnuki Y, Saeki Y. Developmental changes in the nicotinic acetylcholine receptor in mouse tongue striated muscle [J]. *J Dent Res*, 2001, 80(9): 1840-1844.
- [24] Saito T, Ohnuki Y, Saeki Y, et al. Postnatal changes in the nicotinic acetylcholine receptor subunits in rat masseter muscle [J]. *Arch Oral Biol*, 2002, 47(5): 417-421.
- [25] Ibeunjo C, Martyn JA. Fiber atrophy, but not changes in acetylcholine receptor expression, contributes to the muscle dysfunction after immobilization[J]. *Crit Care Med*, 1999, 27(2): 275-285.
- [收稿日期] 2004-07-14 [修回日期] 2004-10-24  
[本文编辑] 贾泽军

### Interaction between clonidine and N-methyl-D-aspartate receptors in the caudal ventrolateral medulla of rats

Wang WZ, Yuan WJ, Pan YX, Tang CS, Su DF (Department of Physiology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] It is known that the caudal ventrolateral medulla (CVLM) plays an important role in controlling blood pressure and mediating the cardiovascular effects of centrally acting antihypertensive drugs such as clonidine. Recently, the effect of clonidine was believed to be related to the functional states of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. The present work was designed to observe the interactions between clonidine and NMDA receptor in the CVLM. Unilaterally injected clonidine (6 nmol) into the CVLM not only produced a pressor action, but also effectively ( $P < 0.01$ ,  $n = 8$ ) antagonized the decreases in both mean arterial pressure (MAP) ( $-22.3 \pm 5.0$  to  $-7.9 \pm 2.3$  mmHg) and heart rate (HR) ( $-31.9 \pm 5.9$  to  $-10.3 \pm 2.7$  beats/min) evoked by L-glutamate in the CVLM. Unilaterally injected NMDA receptor antagonist MK801 (200 pmol) into the CVLM significantly increased MAP by  $26.5 \pm 3.7$  mmHg and HR by  $37.1 \pm 7.6$  beats/min, and completely ( $P < 0.01$ ,  $n = 10$ ) abolished the pressor effect ( $16.1 \pm 6.6$  to  $1.5 \pm 2.8$  mmHg) of clonidine in the CVLM. In conclusion, these findings show that NMDA receptors within the CVLM contribute to clonidine-induced action, and suggest that the CVLM plays an important role in the interaction between clonidine and NMDA receptors.

[*Exp Brain Res*, 2004, 158(2): 259-264]