

· 综 述 ·

γ -氨基丁酸 A 型受体变构调节剂研究进展

王 娜, 刘俊宏, 俞 纲, 苏瑞斌

(军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 抗毒药物与毒理学国家重点实验室,
神经精神药理学北京市重点实验室, 北京 100850)

摘要: γ -氨基丁酸 A 型受体(GABA_AR)是一种多组分跨膜蛋白复合物,是哺乳动物脑内分布最广、最重要的抑制性受体,参与调控多种重要的生理和病理过程,是多种疾病的潜在治疗靶标。作用于 GABA_AR 的变构调节剂具有较好的受体特异性和药理学活性,在高度选择性配体研究和潜在治疗性试剂开发领域表现出较好的应用前景。本文围绕苯二氮草类、巴比妥类、神经类固醇类和全身麻醉剂等作用于突触内 GABA_AR 的药物,以及甲喹酮类似物、DS2 及其同源物和其他作用于突触外 GABA_AR 的变构调节剂进行综述。

关键词: γ -氨基丁酸 A 型受体;变构调节剂;镇静催眠效应

中图分类号:R962 文献标志码:A 文章编号:1000-3002-(2022)06-0466-07

DOI:10.3867/j.issn.1000-3002.2022.06.009

γ -氨基丁酸 A 型受体(γ -aminobutyric acid type A receptor, GABA_AR)是一类具有 5 次跨膜结构的配体门控离子通道蛋白,属于半胱氨酸环家族^[1]。该受体不仅存在活性位点,也存在大量变构调节位点。其中,变构调节剂作用于 GABA_AR 可引起受体构象改变,促进氯离子内流,从而发挥中枢抑制性效应^[2]。与作用于活性位点的配体相比,变构调节剂可特异性调控受体活性。近年来,随着对 GABA_AR 的深入了解,人们研发出越来越多的高选择性变构调节剂。本文综述 GABA_AR 变构调节剂的最新研究进展,并对其作用特点和应用前景进行概述。

1 γ -氨基丁酸 A 型受体的结构和功能

GABA_AR 主要位于突触内和突触外,是一类由 α 、 β 和 γ 等 19 种亚基组成的异源五聚体,每个亚基的 N 端和 C 端朝向膜外,不同亚基组成的受体结合位点不同^[3],因而具有不同药理特性(如亲和力、传导性等)。药物通过作用于 GABA_AR 调控 GABA 介导突触后膜超极化,在调节大脑记忆、意识及睡眠中具有重要意义。

1.1 突触内 GABA_AR

突触内 GABA_AR 的数量、分布和动力学性质的

改变是调节突触传递强度和神经环路信息处理的关键机制^[4],主要介导经典的相位性抑制效应,GABA 从抑制性神经元释放到突触间隙中,引起突触间隙内 GABA 浓度的短暂升高并激活突触后 GABA_AR,受体暂时打开以增加突触后膜对氯离子的通透性。突触内受体对 GABA 的亲和力较低,这意味着尽管突触间隙 GABA 浓度很高(1~10 mmol·L⁻¹),GABA 分子在短时间内占据受体^[5],之后受体对 GABA 迅速脱敏失活,从而产生经典的抑制性突触后电流(inhibitory postsynaptic current, IPSC),鉴于突触内 GABA_AR 的上述特性,相位性抑制引发的电流具有开放时程短的显著特点。

1.2 突触外 GABA_AR

突触外 GABA_AR 以一种在时间和空间上更分散的方式被激活,GABA 激活突触外 GABA_AR 产生不依赖 GABA 存在的紧张性抑制效应^[5-8]。与突触内受体相比,突触外 GABA_AR 对 GABA 亲和力高,对纳摩尔水平 GABA 敏感,且脱敏速度较慢^[9]。紧张性抑制可以持续激活突触外 GABA_AR,因此不同于突触内 GABA_AR 介导的相位性抑制效应,紧张性抑制诱发的电流时程较长。同时,由于亚基组成不同,突触外受体表现出不同的生物物理特性,如通道开放时长等,缺乏 γ 亚基的突触外受体大部分对苯二氮草(benzodiazepine, BZD)类药物不敏感,由 δ 亚基组成的 δ -GABA_AR 位于突触外。

突触外 GABA_AR 被认为是麻醉药、促睡眠药物、神经类固醇和酒精等的重要靶点^[6,10-11]。它们对于神经递体的敏感性可能解释了它们在中枢神经

作者简介:王娜,硕士研究生,主要从事神经精神药理学研究,E-mail:18369610393@163.com

通讯作者:俞 纲,E-mail:yglst@163.com;苏瑞斌,E-mail:ruibinsu@126.com

系统疾病、卵巢周期和妊娠相关情绪障碍中的重要作用。其中靶向突触外 GABA_AR 治疗多种神经精神类疾病受到广泛关注^[7]。

2 GABA_AR 变构调节剂

变构调节剂分为正向变构调节剂(positive allosteric modulator, PAM)和负向变构调节剂(negative allosteric modulator, NAM)两大类^[3,12],可引起受体构象变化,调控受体对 GABA 的亲合力。PAM 可增强 GABA 激活受体后所引起的生物学效应^[13],而 NAM 则与之相反。由于针对 NAM 的研究较少,本文重点关注 PAM 的研究进展。PAM 作用于受体后引起的构象改变具有极其重要的生理作用,是抗焦虑、改善失眠和麻醉药物等的作用靶点^[14]。

2.1 突触内 GABA_AR 变构调节剂及其应用

2.1.1 BZD 类药物

以 GABA_AR 为靶标的 PAM 主要为经典的 BZD 类镇静药物^[15-16]。目前已有近 50 种 BZD 类药物进入临床,如氟硝西泮(flunitrazepam)和咪达唑仑(midazolam, MDZ)等^[17-18]。BZD 作用于 α 和 γ 亚基组成的口袋,通过与突触内 GABA_AR $\alpha_{1/2/3/5}/\gamma_2$ -界面上的高亲和力位点结合^[19],从而增强 GABA 介导的突触后膜超极化,产生抗焦虑和镇静作用^[12, 20-22];选择性作用于由 $\alpha_1\beta\gamma$ 亚基组成的 GABA_AR 的药物表现出镇静和抗惊厥的特性,但长期使用可能产生耐药性、成瘾性、依赖性和停药反应等不良效应。目前临床上对 BZD 类镇静催眠药物的使用已加以限制。

BZD 位点特异性拮抗剂氟马西尼(flumazenil, FLU)与其他咪唑并苯二氮草类药物一样,也是 $\alpha_4\beta_3\gamma_2$ R 和 $\alpha_6\beta_3\gamma_2$ R 的 PAM,这些药物分别结合在 GABA_AR 的不同位点,通过变构调节受体增强与受体亲和力^[23]。经典理论认为,位于 GABA_AR 上 α +/ β -界面处的药物结合位点与 α +/ γ_2 -界面上的 BZD 类结合位点同源,因此发挥的药理作用也受到 α 亚基的强烈影响,与该结合位点相互作用的药物不能直接激活 GABA_AR,只能通过变构调节 GABA_AR 发挥作用^[24]。

多项证据表明,部分 BZD 类药物以 FLU 非敏感方式调节某些 GABA_AR,可能是通过作用于经典结合位点以外的第二跨膜结合位点^[22,40]。本实验室前期在斑马鱼上研究发现,高剂量(30 mg·L⁻¹)DZP 引起的镇静效应不能被 FLU 拮抗,但可被荷包牡丹碱消除;氯硝西泮(clonazepam, CLO)也表现出类似的

药理特性^[20],初步表明,GABA_AR 中存在对 FLU 不敏感的结合位点,提示第二跨膜位点的存在。随后,本实验室^[41]在 HEK293 细胞上运用全细胞膜片钳电生理技术验证了 FLU 非敏感的高剂量 BZD 结合位点的存在,并发现非经典 BZD 效应取决于某些特定受体亚型和 BZD 结构。

2.1.2 巴比妥类药物

巴比妥类药物并不影响 GABA 的释放、代谢或重摄入,且与 α 亚基上的特定位点结合形成复合物并使其构象发生改变,从而影响复合物中 GABA 配体门控氯离子通道的传导,延长其开放时间,产生持续的中枢抑制作用^[25]。巴比妥类药物具有成瘾性、耐药性、停药反应以及严重的呼吸抑制等不良反应,且致死剂量和治疗有效剂量过于相近,安全治疗范围很小,剂量稍大即可导致患者昏迷甚至死亡。除短效的司可巴比妥外,临床上现在较少使用该类药物。

2.1.3 抗癫痫药物

新型抗癫痫药物苯甲酸酯(cenobamate)是作用于 GABA_AR 的高亲和力 PAM,可变构调节由不同 α 亚基组成的 GABA_AR,用于治疗局灶性(部分发作)癫痫发作^[26]。在海马 CA1 神经元中,氟马西尼未能拮抗苯甲酸酯增强的抑制性和相位性电流。苯甲酸酯作用于非经典 BZD 结合位点,可有效增强海马神经元内的紧张性电流,这可能是其稳定癫痫患者海马神经回路的分子机制。此外,苯甲酸酯有作为中枢神经系统创伤后神经保护剂的潜力,通过非 BZD 结合位点发挥作用,可能会减少 BZD 导致的耐受现象,因此苯甲酸酯的安全性和耐受性较好^[27];但临床研究结果表明,苯甲酸酯仍有多种不良反应,如嗜睡、头晕、头痛、复视和眼球震颤等中枢不良反应,少数出现嗜酸性粒细胞增多和全身药疹等症状^[28-29]。

2.1.4 神经活性类固醇类药物

神经活性类固醇类药物是作用于 GABA_AR 的广谱 PAM,大量研究证实其具有特殊类固醇类化合物结合位点,且通过与 α_1 亚基多个位点结合,促进 GABA 门控氯离子通道开放,某些天然存在的孕烷类固醇可特异性增强 GABA_AR 以非基因组(直接)方式发挥作用,如镇静、麻醉、抗癫痫、抗焦虑和抗抑郁(包括产后抑郁)等^[30]。神经活性类固醇中的麻醉性类固醇包括天然或合成的含有 5 α 或 5 β 位 A 环的化合物,3 α 位羟基和 C17 或 C20 位电负性原子的类固醇是 GABA_AR 的 PAM。研究表明,孕烷醇酮(5 β -pregnan-3 α -ol-20-one, 3 α 5 β P)可变构增强

GABA 对 GABA_AR 的激活。神经类固醇与依托咪酯联用可显著降低麻醉所需剂量,可能具有减少不良反应的作用^[31]。

Zuranolone (SAGE-217) 是一种作用于 GABA_AR 的新型神经活性类固醇 PAM^[32]。体外结果表明, SAGE-217 可增强不同亚基组成的 9 种人类重组受体(包括突触内、外构型的代表性受体)的内向电流。在 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ R 中,该药与地西洋(diazepam, DZP)可协同增强 GABA 诱发的电流。研究认为,神经活性类固醇 PAM 具有治疗情绪障碍潜能^[33]。目前,该药已进入多个 II 期临床研究,用于治疗重度抑郁、产后抑郁和双相抑郁等^[32,34]。最新研究结果表明,与接受安慰剂的健康成年人相比,单用该药的健康成年人失眠表现得到了明显改善^[35]。

2.1.5 全身麻醉药物

丙泊酚(propofol)和依托咪酯(etomidate)都能通过 GABA_AR 的变构调节位点增强 GABA 诱发电流并发挥相应的药理效应。丙泊酚是一种短效静脉麻醉药,在各类手术中应用广泛,具有副作用少、起效迅速、苏醒快等优势,可直接激活 GABA_AR, α , β 和 γ 亚基都对其敏感^[36]。依托咪酯主要用于全身麻醉诱导,可激活 GABA_AR 中的 β_2 和 β_3 亚基,而对 β_1 和 α 亚基的亲和力较低,但依托咪酯对含 γ 亚基的受体亲和力较强^[37]。由于依托咪酯对肾上腺皮质功能具有一定抑制作用,可引起恶心呕吐和肌颤等不良反应,在使用时可考虑与 BZD 和肌松药联用,以减轻其不良反应^[38]。有研究报道, GABA_AR 的 PAM (4-丁氧基-2-[4-(2-氰基苯甲酰基)-1-哌嗪基]啉啉盐酸盐, E-6375) 是一种新型静脉全身麻醉剂,对小鼠麻醉效力较强,与丙泊酚或依托咪酯相当^[39]。

2.1.6 其他

瑞替加滨类似物(2-氨基-4-[(2,4,6-三甲基苄基氨基)-苯基]-氨基甲酸乙酯, AA29504) 是 GABA_AR 的 PAM^[42]。计算机分析结果表明, AA29504 通过作用于 GABA_AR 跨膜 β +/ α -界面中的变构位点发挥作用,该位点也是其他 PAM[如依托咪酯和 2-苯基-(对甲苯基)-喹唑林-4(3H)-酮(2-phenyl-3-(p-tolyl)quinazolin-4(3H)-one, PPTQ)^[43]的作用靶点。然而,与以往靶向该位点的配体表现出亚型选择性不同, AA29504 并未表现出明显的 β 亚基选择性。小鼠实验表明, AA29504 具有潜在的抗焦虑作用^[44]。

CGS 9895 不仅是作用于 BZD 结合位点的 GABA_AR 拮抗剂,同时也是 α_1 +/ β_3 -界面的低效 PAM。和其他吡唑并喹啉酮类化合物一样, CGS 9895 作用在 α_1 +/ β_3 -界面的低亲和力结合位点,而非

高亲和力 BZD 结合位点^[21], 此类药物不仅具有 BZD 药物具有的治疗睡眠障碍作用,还具有比 BZD 类药物更广泛的作用,并可能成为临床治疗癫痫的重要药物。脊髓 GABA_AR 在疼痛发生过程中发挥了关键作用^[45], 含 α_2 或 α_3 亚基的 GABA_AR 在疼痛的调控中具有重要作用,作用于该受体的 PAM 可能具有镇痛潜力。有研究报道, KRM-II-81, 一种新的选择性 α_2 或 α_3 亚基 GABA_AR 的 PAM, 可减轻急慢性疼痛模型动物的疼痛行为^[46]。此外,在啮齿动物癫痫和创伤性脑损伤模型中具有治疗创伤后癫痫的作用^[47]。

6-甲基黄酮在 GABA_AR 上产生的效应并不能被氟马西尼拮抗,表明它并非作用于高亲和力 BZD 结合位点。6-甲基黄酮可能结合到 GABA_AR 的多个位点,可改善卒中后神经损伤,具有神经保护作用^[23]。

2.2 突触外 GABA_AR 的 PAM 及其应用

2.2.1 喹唑啉酮类化合物

突触外 GABA_AR 具有独特的药理、生物物理和电生理特性^[48], 是重要的药物作用靶标。通过对 PAM 甲喹酮(methaqualone, MTQ)进行结构修饰,研发出一种新的高效 PAM—PPTQ, PPTQ 是 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ R 和 $\alpha_4\beta_2\delta$ R 的激动剂和 PAM, 在微摩尔浓度水平表现出内在活性,并在低至纳摩尔浓度下增强 GABA 诱发的信号传导。PPTQ 作用在跨膜位点 β +/ α -界面,同麻醉剂依托咪酯作用位点相同或重叠,而不作用于 GABA_AR 的其他 3 个跨膜界面。此外, PPTQ 位点可与神经类固醇和巴比妥类药物靶向的 GABA_AR 结合位点相似,但与 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ 中的高亲和力 BZD 位点不同。这表明,对经典 BZD 的作用模式进行分析可得到具有不同功能特征且副作用少的 PAM^[49]。

2.2.2 DS2 及其同源物

DS2 是 δ -GABA_AR 功能选择性 PAM, 可延长抑制性突触后电流的持续时间,而对快速相位性抑制无影响^[50]。DS2 可通过调节外周免疫细胞,为辅助治疗炎症反应提供保护作用,进而促进机体功能恢复,主要用于改善卒中恢复和降低炎症反应。对于 DS2 改善卒中恢复和调节炎症反应的研究指出,需要进一步开发亚型选择性化合物,以便更好地了解中枢和外周 GABA_AR 信号通路的变化^[51]。有研究合成了一系列具有更好效能且对 δ -GABA_AR 选择性更高的 DS2 同源化合物,通过构效关系研究,辅导设计合成效能和选择性更高的化合物,成为研究该特定受体的重要工具^[52]。

2.2.3 其他

突触外 $\alpha_4\beta_3\delta$ R 介导的强直性抑制在促进中枢

敏化和病理性疼痛的发展过程中发挥了重要作用。2-261 是一种 $\beta_{2/3}$ 亚基偏好的非甾体小分子 PAM, 2-261 及其类似物在 BZD 不敏感的 $\alpha_4\beta_3\delta$ R 上发挥较强的正性调节作用, 减轻由于局部 GABA 能减弱导致的慢性疼痛状态的维持, 并缓解焦虑样行为。因此, 2-261 可通过选择性调节含有 $\beta_{2/3}$ 亚基的突触外 GABA_AR 发挥缓解疼痛的作用^[18]。

作用于突触外 GABA_AR 的 PAM 3 α -孕烷醇酮能选择性增强成年小鼠小脑和海马齿状回颗粒细胞介导的紧张性电流, 从而发挥抗焦虑作用^[53]。有研究利用实验为导向的虚拟筛选技术筛出了 2 种化合物, 其并不作用于经典 BZD 结合位点, 而是通过跨膜结构域正性变构调控突触内外 GABA_AR, 发挥镇静麻醉作用^[3]。

3 展望

GABA_AR 是中枢神经系统多种疾病的重要治疗靶标, 针对 GABA_AR 进行的配体研发大部分集中于作用于该受体的激动剂或拮抗剂, 而激动剂诱导产生的受体失敏等生理学过程也导致此类药物易出现药效短、耐受性差等问题。作用于 GABA_AR 的 PAM 在药物成瘾、慢性疼痛、焦虑、癫痫和失眠等疾病的治疗中同样表现出巨大的潜力, 同激动剂相比具有更好的受体选择性, 通过对药物结构进行特定修饰, 还可使药物有效通过血脑屏障。目前, 越来越多选择性作用于 GABA_AR 特定亚基的 PAM 被研发出来^[21, 32, 54-55], 如选择性作用于 $\beta_{2/3}$ 亚基的抗焦虑化合物 2-261, 临床苯二氮草样副作用较轻^[56]。

今后, 有效减少 GABA_AR 靶向药物的不良反应 (如宿醉后遗效应、成瘾、耐受和依赖等) 将是研发工作的重点和难点。通过选择作用于不同亚型受体的化合物可降低躯体依赖等不良反应, 不同亚型的 PAM 可降低受体的完全激动作用所引起的反跳现象, 今后镇静催眠药物的开发将向选择性修饰 PAM 的药物方向发展, 力求功能性调节睡眠而不影响其他机体状态。关注镇静催眠药物作用于 GABA_AR 的锚定蛋白 (如 Shisa7 等) 也对于理解药物和受体结合后动力学性质的改变具有重要意义^[4, 57]。

参考文献:

[1] Zhu S, Noviello CM, Teng J, *et al.* Structure of a human synaptic GABA_A receptor [J]. *Nature*, 2018, 559 (7712): 67-72.

- [2] Baur R, Minier F, Sigel E. A GABA_A receptor of defined subunit composition and positioning: concatenation of five subunits [J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(6): 1616-1620.
- [3] Maldifassi MC, Baur R, Pierce D, *et al.* Novel positive allosteric modulators of GABA_A receptors with anesthetic activity [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25943 (2016-05-20) [2021-09-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27198062/PMC4873749/>. DOI:10.1038/srep25943.
- [4] Han W, Li J, Pelkey KA, *et al.* Shisa7 is a GABA_A receptor auxiliary subunit controlling benzodiazepine actions [J]. *Science (New York, NY)*, 2019, 366 (6462): 246-250.
- [5] Belelli D, Harrison NL, Maguire J, *et al.* Extrasynaptic GABA_A receptors: form, pharmacology, and function [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(41): 12757-12763.
- [6] Orser BA. Extrasynaptic GABA_A receptors are critical targets for sedative-hypnotic drugs [J]. *J Clin Sleep Med*, 2006, 2(2): S12-18.
- [7] Brickley SG, Mody I. Extrasynaptic GABA_A receptors: their function in the CNS and implications for disease [J]. *Neuron*, 2012, 73(1): 23-34.
- [8] Mortensen M, Smart TG. Extrasynaptic alphabeta subunit GABA_A receptors on rat hippocampal pyramidal neurons [J]. *J Physiol*, 2006, 577(Pt 3): 841-856.
- [9] Sieghart W, Savić MM. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CVI: GABA_A receptor subtype-and function-selective ligands: key issues in translation to humans [J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(4): 836-878.
- [10] Brohan J, Goudra BG. The role of GABA receptor agonists in anesthesia and sedation [J]. *CNS Drugs*, 2017, 31(10): 845-856.
- [11] Hanchar HJ, Chutsrinopkun P, Meera P, *et al.* Ethanol potently and competitively inhibits binding of the alcohol antagonist Ro15-4513 to $\alpha_{4/6}\beta_3\delta$ GABA_A receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(22): 8546-8551.
- [12] Olsen RW. GABA_A receptor: positive and negative allosteric modulators [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 136(Pt A): 10-22.
- [13] Tan KR, Rudolph U, Lüscher C. Hooked on benzodiazepines: GABA_A receptor subtypes and addiction [J]. *Trends Neurosci*, 2011, 34(4): 188-197.
- [14] Akk G, Steinbach JH. Structural studies of the actions of anesthetic drugs on the γ -aminobutyric acid type A receptor [J]. *Anesthesiology*, 2011, 115(6): 1338-1348.
- [15] Ahboucha S, Coyne L, Hirakawa R, *et al.* An interac-

- tion between benzodiazepines and neuroactive steroids at GABA_A receptors in cultured hippocampal neurons [J]. *Neurochem Int*, 2006, 48(8): 703-707.
- [16] Wallner M, Hancher HJ, Olsen RW. Alcohol selectivity of β_3 -containing GABA_A receptors: evidence for a unique extracellular alcohol/imidazobenzodiazepine Ro15-4513 binding site at the $\alpha + \beta$ - subunit interface in $\alpha\beta_3\delta$ GABA_A receptors [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(6): 1118-1126.
- [17] Dhawan K, Dhawan S, Chhabra S. Attenuation of benzodiazepine dependence in mice by a tri-substituted benzoflavone moiety of *Passiflora incarnata* Linneaus: a non-habit forming anxiolytic [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2003, 6(2): 215-222.
- [18] Johnstone TBC, Xie JY, Qu C, et al. Positive allosteric modulators of nonbenzodiazepine γ -aminobutyric acid A receptor subtypes for the treatment of chronic pain [J]. *Pain*, 2019, 160(1): 198-209.
- [19] Pericic D, Jazvinscak Jembrek M, Svob Strac D, et al. Enhancement of benzodiazepine binding sites following chronic treatment with flumazenil [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 507(1-3): 7-13.
- [20] Cao Y, Yan H, Yu G, et al. Flumazenil-insensitive benzodiazepine binding sites in GABA_A receptors contribute to benzodiazepine-induced immobility in zebrafish larvae [J/OL]. *Life Sci*, 2019, 239: 117033 (2019-12-15) [2021-09-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31697950/>. DOI:10.1016/j.lfs.2019.117033.
- [21] Sieghart W. Allosteric modulation of GABA_A receptors via multiple drug-binding sites [J]. *Adv Pharmacol* (San Diego, Calif), 2015, 72: 53-96.
- [22] Rudolph U, Knoflach F. Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABA_A receptor subtypes [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(9): 685-697.
- [23] Hall BJ, Chebib M, Hanrahan JR, et al. Flumazenil-independent positive modulation of γ -aminobutyric acid action by 6-methylflavone at human recombinant $\alpha_1\beta_2\gamma_{2L}$ and $\alpha_1\beta_2$ GABA_A receptors [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 491(1): 1-8.
- [24] Sieghart W, Ramerstorfer J, Sarto-Jackson I, et al. A novel GABA_A receptor pharmacology: drugs interacting with the $\alpha + \beta$ - interface [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 166(2): 476-485.
- [25] Harris RA, Allan AM, Daniell LC, et al. Antagonism of ethanol and pentobarbital actions by benzodiazepine inverse agonists: neurochemical studies [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1988, 247(3): 1012-1017.
- [26] Sharma R, Nakamura M, Neupane C, et al. Positive allosteric modulation of GABA_A receptors by a novel antiepileptic drug cenobamate [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 879: 173-117.
- [27] Wheless JW. Adjunctive cenobamate for the treatment of focal onset seizures in adults with epilepsy: a critical review [J]. *Expert Rev Neurother*, 2020, 20(11): 1085-1098.
- [28] Strzelczyk A, Mann C, Willems LM, et al. Cenobamate for the treatment of focal epilepsies [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(18): 2215-2223.
- [29] Krauss GL, Klein P, Brandt C, et al. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(1): 38-48.
- [30] Belelli D, Lambert JJ. Neurosteroids: endogenous regulators of the GABA_A receptor [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6(7): 565-575.
- [31] Li P, Bracamontes JR, Manion BD, et al. The neurosteroid 5 β -pregnan-3 α -ol-20-one enhances actions of etomidate as a positive allosteric modulator of $\alpha_1\beta_2\gamma_{2L}$ GABA_A receptors [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(23): 5446-5457.
- [32] Althaus AL, Ackley MA, Belfort GM, et al. Preclinical characterization of zuranolone (SAGE-217), a selective neuroactive steroid GABA_A receptor positive allosteric modulator [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 181: 108-333.
- [33] Hoffmann E, Nomikos GG, Kaul I, et al. SAGE-217, a novel GABA_A receptor positive allosteric modulator: clinical pharmacology and tolerability in randomized phase I dose-finding studies [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2020, 59(1): 111-120.
- [34] Nothdurfter C, Rammes G, Baghai TC, et al. Translocator protein (18 kDa) as a target for novel anxiolytics with a favourable side-effect profile [J]. *J Neuroendocrinol*, 2012, 24(1): 82-92.
- [35] Bullock A, Gunduz-Bruce H, Zammit GK, et al. A phase 1 double-blind, placebo-controlled study of zuranolone (SAGE-217) in a phase advance model of insomnia in healthy adults [J/OL]. *Human Psychopharmacol*, 2022, 37(1): e2806 (2021-08-05) [2021-09-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34352138/>. DOI:10.1002/hup.2806.
- [36] Hausburg MA, Banton KL, Roman PE, et al. Effects of propofol on ischemia-reperfusion and traumatic brain injury [J]. *J Crit Care*, 2020, 56: 281-287.
- [37] 于代华, 柴伟, 姚立农, 等. 国产依托咪酯在全麻诱导和维持中的应用[J]. 临床麻醉学杂志(*Journal of Clinical*

- Anesthesiology*, 2010, 26(5): 418-420.
- [38] Dumps C, Bolkenius D, Halbeck E. Etomidate for intravenous induction of anaesthesia [J]. *Der Anaesthetist*, 2017, 66(12): 969-980.
- [39] Pau D, Belelli D, Callachan H, *et al.* GABA_A receptor modulation by the novel intravenous general anaesthetic E-6375 [J]. *Neuropharmacology*, 2003, 45(8): 1029-1040.
- [40] Walters RJ, Hadley SH, Morris KD, *et al.* Benzodiazepines act on GABA_A receptors via two distinct and separable mechanisms [J]. *Nat Neurosci*, 2000, 3(12): 1274-1281.
- [41] Lian JJ, Cao YQ, Li YL, *et al.* Flumazenil-insensitive benzodiazepine effects in recombinant $\alpha\beta$ and neuronal GABA_A receptors [J/OL]. *Brain Sci*, 2020, 10(3): 150 (2020-05-05) [2021-09-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150806/PMC:7139822/>. DOI: 10.3390/brainsci10030150.
- [42] Olander ER, Madjroh N, Bunch L, *et al.* Delineation of the functional properties and the mechanism of action of AA29504, an allosteric agonist and positive allosteric modulator of GABA_A receptors [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 150: 305-319.
- [43] Wang PF, Jensen AA, Bunch L. From methaqualone and beyond: structure-activity relationship of 6-, 7-, and 8-substituted 2,3-diphenyl-quinazolin-4(3H)-ones and *in silico* prediction of putative binding modes of quinazolin-4(3H)-ones as positive allosteric modulators of GABA_A receptors [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(24): 4362-4375.
- [44] Vardya I, Hoestgaard-Jensen K, Nieto-Gonzalez JL, *et al.* Positive modulation of δ -subunit containing GABA_A receptors in mouse neurons [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 63(3): 469-479.
- [45] Lewter LA, Fisher JL, Siemian JN, *et al.* Antinociceptive effects of a novel α_2/α_3 -subtype selective GABA_A receptor positive allosteric modulator [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8(6): 1305-1312.
- [46] Biggerstaff A, Kivell B, Smith JL, *et al.* The $\alpha_{2,3}$ -selective potentiators of GABA_A receptors, KRM- II -81 and MP- III -80, produce anxiolytic-like effects and block chemotherapy-induced hyperalgesia in mice without tolerance development [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2020, 196: 172-996.
- [47] Witkin JM, Li G, Golani LK, *et al.* The positive allosteric modulator of $\alpha_{2,3}$ -containing GABA_A receptors, KRM- II -81, is active in pharmaco-resistant models of epilepsy and reduces hyperexcitability after traumatic brain injury [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2020, 372(1): 83-94.
- [48] Wafford KA, Ebert B. Gaboxadol: a new awakening in sleep [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2006, 6(1): 30-36.
- [49] Madjroh N, Olander ER, Bundgaard C, *et al.* Functional properties and mechanism of action of PPTQ, an allosteric agonist and low nanomolar positive allosteric modulator at GABA_A receptors [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 147: 153-169.
- [50] Weir CJ, Mitchell SJ, Lambert JJ. Role of GABA_A receptor subtypes in the behavioural effects of intravenous general anaesthetics [J]. *Br J Anaesth*, 2017, 119(suppl_1): i167-i175.
- [51] Neumann S, Boothman-Burrell L, Gowing EK, *et al.* The delta-subunit selective GABA_A receptor modulator, DS2, improves stroke recovery via an anti-inflammatory mechanism [J/OL]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1133 (2019-10-29) [2021-09-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31736685/PMC:6828610/>. DOI: 10.3389/fnins.2019.01133.
- [52] Rostrup F, Falk-Petersen CB, Harpso EK, *et al.* Structural determinants for the mode of action of imidazopyridine DS2 at delta-containing gamma-aminobutyric acid type A receptors [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(8): 4730-4743.
- [53] Karabulut S, Bayramov R, Korkmaz Bayramov K, *et al.* Effect of the allopregnanolone and allotetrahydrodeoxycorticosteron on spike-wave discharges in the EEG of absence epilepsy rat models [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2018, 37(2): 205-211.
- [54] Martinez Botella G, Salituro FG, Harrison BL, *et al.* Neuroactive steroids. 2. 3α -Hydroxy- 3β -methyl-21-(4-cyano-1H-pyrazol-1'-yl)-19-nor-5 β -pregnan-20-one (SAGE-217): a clinical next generation neuroactive steroid positive allosteric modulator of the GABA_A receptor [J]. *J Med Chem*, 2017, 60(18): 7810-7819.
- [55] Gurrell R, Dua P, Feng G, *et al.* A randomised, placebo-controlled clinical trial with the $\alpha_{2/3/5}$ subunit selective GABA_A positive allosteric modulator PF-06372865 in patients with chronic low back pain [J]. *Pain*, 2018, 159(9): 1742-1751.
- [56] Yoshimura RF, Tran MB, Hogenkamp DJ, *et al.* Limited central side effects of a β -subunit subtype-selective GABA_A receptor allosteric modulator [J]. *J Psychopharmacol* (Oxford, England), 2014, 28(5): 472-478.
- [57] Wu K, Han W, Tian Q, *et al.* Activity- and sleep-dependent regulation of tonic inhibition by Shisa7 [J/OL]. *Cell Rep*, 2021, 34(12): 108899 (2021-03-23) [2021-09-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33761345/PMC:8025742/>. DOI:10.1016/j.celrep.2021.108899.

Advances in gamma-aminobutyric acid type A receptor allosteric modulators

WANG Na, LIU Jun-hong, YU Gang, SU Rui-bin

(Beijing Key Laboratory of Neuropsychopharmacology, State Key Laboratory of Toxicology and Medical Countermeasures, Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract: Gamma-aminobutyric acid type A receptor (GABA_AR) is a multi-component transmembrane protein complex, which is the most widely distributed and most important inhibitory receptor in the mammalian brain. GABA_AR is a potential therapeutic target for a variety of diseases because of its regulation effects on a wide range of important physiological and pathological processes. Allosteric modulators acting on GABA_AR have a good receptor specificity and pharmacological activity, which have shown good applicability in highly selective ligand research and the development of potential therapeutic agents in recent years. Advances and applications of GABA_AR-related modulators are outlined. Those acting on intra-synaptic GABA_AR, such as benzodiazepines, barbiturates, neurosteroids, and general anesthetics, are reviewed, so are those acting on extra-synaptic GABA_AR, such as methaqualone analogs, DS2 and its homologues and other allosteric modulators.

Key words: gamma-aminobutyric acid type A receptor; allosteric modulators; the sedative and hypnotic effects

Corresponding author: YU Gang, E-mail: yglst@163.com; SU Rui-bin, E-mail: ruibinsu@126.com

(收稿日期: 2021-09-06 接受日期: 2022-04-08)

(本文编辑: 赵楠)

文献类型标志符号含义及统计表的书写原则

1. 文献类型标志如下:普通图书 M, 会议录 C, 汇编 G, 报纸 N, 期刊 J, 学位论文 D, 报告 R, 标准 S, 专利 P, 数据库 DB, 计算机程序 CP, 电子公告 EB。会议录包括座谈会、研讨会、学术年会等会议的文集;汇编包括多著者或个人著者的论文集,也可标注为 M。电子文献载体类型标志如下:磁带 MT, 磁盘 DK, 光盘 CD, 联机网络 OL。

2. 统计表内不应空格,若使用符号表示“未测”或“未做”,可用“…”或“ND”表示;如果表示“未测到”或数值小于有效数字,可用“-”或“0.0”“0.00”(据有效数字位数而定)。