

咪唑啉 I₂ 受体研究进展

苏瑞斌*, 李 锦

(军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要:咪唑啉 I₂ 受体是新近发现的一种咪唑啉受体, 根据其与阿米洛利的亲和力可进一步将其分为 I_{2A} 和 I_{2B} 两个亚型, 主要分布于肾、脑和肝细胞的线粒体外膜上, 其内源性配体是胍丁胺。许多证据提示咪唑啉 I₂ 受体与单胺氧化酶-B 具有高度同源性, 但其与配体的结合位点不同于该酶的催化位点。激活咪唑啉 I₂ 受体可能产生神经元保护、抗血管平滑肌增生及调节阿片功能等多种药理作用。咪唑啉 I₂ 受体与抑郁症、帕金森病、亨廷顿病、阿片成瘾及阿尔茨海默病等疾病的发生有关。

关键词:受体, 咪唑啉; 单胺氧化酶

中图分类号: R962

文献标识码: A

文章编号: 1000-3002(2004)01-0075-04

1984年, Bousquet 首次提出咪唑啉(imidazoline)受体这一概念。以后根据该受体对配体亲和力的差异、生物学特征的不同及在生物体内分布的差异, 研究者将该受体分为两种亚型: 对[³H]对氨基可乐定(paraaminoclonidine)有高亲和力的命名为咪唑啉 I₁ 受体, 与[³H]咪唑克生(idazoxan)有高亲和力的命名为咪唑啉 I₂ 受体。近年来还有研究发现一类非 I₁ 和 I₂ 型咪唑啉受体并将其命名为咪唑啉 I₃ 受体。本文主要对咪唑啉 I₂ 受体的研究进展作一综述。

1 咪唑啉 I₂ 受体的分布、内源性配体及生物学特征

最初对咪唑啉 I₂ 受体的定义是根据其与[³H]咪唑克生具有高亲和力而确定的, 后续研究中又找到了与该受体亲和力更高的配体 2-(2-苯并咪唑基)-2-咪唑啉[2-(2-benzofuranyl)-2-imidazoline, 2-BFI], K_D 值为 0.27 nmol·L⁻¹[1]。咪唑啉 I₂ 受体与[³H]咪唑克生的结合曲线可拟合为双位点结合模型, 表明此型受体存在高、低亲和力两个结合位点[2]。家兔和大鼠脑组织内均存在[³H]咪唑克生结合位点, 两者对阿米洛利(amiloride)分别显示高和低亲和力, 据此将咪唑啉 I₂

受体进一步分为 I_{2A} 和 I_{2B} 亚型; 家兔脑组织中以 I_{2A} 亚型为主, 而大鼠脑组织中主要是 I_{2B} 亚型。

用 Western 印迹法在大鼠脑皮层突触膜蛋白制备中观察到了几条蛋白条带, 分子量分别约为 29/30 ku 和 45/66 ku; 在家兔脑皮层突触膜制备中, 测到 3 条带分别约为 30, 57 和 66 ku。由于大鼠脑组织中存在的咪唑啉受体以 I_{2B} 亚型为主, 而家兔脑组织中以 I_{2A} 亚型为主, Western 印迹法结果中的 45 和 57 的两个蛋白条带可能反映了其对阿米洛利亲和力的不同, 可能代表了两种受体亚型[3]。以 Western 印迹法和[³H]咪唑克生配体结合实验分析人脑内咪唑啉 I₂ 受体时, 也检测到了 29/30 ku 的咪唑啉受体蛋白, 与配体结合实验分析所得咪唑啉 I₂ 受体一致, 提示 29/30 ku 的蛋白应该是咪唑啉 I₂ 受体蛋白[4]。但目前为止对该蛋白质的结构尚不清楚。

许多研究结果表明咪唑啉 I₂ 受体主要存在于细胞线粒体外膜上, 并与单胺氧化酶-B(monoamine oxidase-B, MAO-B)具有高度同源性; 但是如果咪唑啉 I₂ 受体仅存在于线粒体外膜上, 则许多已知的咪唑啉 I₂ 受体的药理学作用就无法解释, 因此该受体是否存在于细胞质膜上及其可能的作用还需要进一步研究。用[³H]咪唑克生结合实验分析了家兔和人不同组织上咪唑啉 I₂ 受体的分布, 结果发现该受体分布非常广泛, 其中肾、脑及肝内该受体分布密度较高, 横纹肌、平滑肌、脾和心脏等组织受体密度次之, 低 7%~25%[5]。在中枢神经系统中咪唑啉 I₂ 受体同时存在于神经元和神经胶质细胞, 主要参与初级感觉系统包括躯体感觉及内脏传入系统功能, 在中枢网络中主要进行自主功能调节, 神经内分泌控制和情感行为, 因此可能与疼痛和应激相关的综合行为有关[6]。

尽管已经经过多年的研究, 但目前对咪唑啉 I₂ 受体的内源性配体仍没有一致的看法。多数研究结果表明胍丁胺(arginine)是咪唑啉受体的内源性配体, 但有文献报道表明 harmaline 等 β-咪唑啉类化合物及色胺(tryptamine)也是咪唑啉受体的内源性配体[7]。

2 咪唑啉 I₂ 受体与单胺氧化酶的关系

Tesson 等[8]发现从家兔肾脏线粒体获得的咪唑啉 I₂ 受体与 MAO 有高度同源性, 两者具有相同的生理学特点; 而且表达在细胞上的 MAO 具有与[³H]咪唑克生结合的特性, 据此认为此受体定位于 MAO 蛋白上。Raddatz 等[9]研究发现咪唑啉化合物在 MAO-B 上的结合区为 73 个氨基酸的一段区域, 因此认为咪唑啉受体至少是 MAO-B 蛋白上的一个结合区域。后来的许多研究均为这一说法提供了证据: 许多咪唑

收稿日期: 2002-01-03 接受日期: 2003-04-03

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)资助项目(2003CB515400); 中国高技术研究发展计划(863 计划)资助项目(2002AA2Z3028)

作者简介: 苏瑞斌(1973-), 男, 山西省代县人, 助理研究员, 医学博士, 主要研究领域是神经药理学和阿片分子药理学。

* 联系作者 E-mail: Ruibinsu@Yahoo.com Tel: (010)66931621 Fax: (010)68211656

喹化合物均能抑制MAO活性,用不可逆MAO抑制剂慢性处理动物能下调 I_2 结合位点,MAO抑制剂氯吉兰(clorgyline)等均可抑制 $[^3H]$ 咪唑克生与咪唑啉 I_2 受体结合,MAO-B是肾近曲小管上皮细胞内的主要酶,咪唑啉和胍类化合物均能抑制此酶活性,咪唑啉受体的内源性配体胍丁胺也能抑制MAO活性,而合成胍丁胺的原料精氨酸和胍丁胺的代谢产物腐胺均无此作用,说明这一作用是胍丁胺通过激活咪唑啉受体产生的。

也有一些实验结果不支持这一说法。尽管MAO抑制剂可抑制 $[^3H]$ 咪唑克生与咪唑啉 I_2 受体结合,而且某些咪唑啉 I_2 受体的配体能抑制鼠肝MAO活性,但不是所有与该受体结合的配体均具有抑制MAO活性的作用,这至少提示该受体与MAO抑制剂结合位点不同^[10]。自杀死亡的抑郁症患者前脑皮层内 $[^3H]$ 咪唑克生结合位点显著低于正常个体,而同一患者前脑皮层内的MAO的含量却没有发生变化^[11]。有证据表明多数咪唑啉化合物均是MAO抑制剂,但其抑制作用均较弱,且上述化合物对咪唑啉受体的亲和力与其对酶的抑制程度无直接关系,提示MAO在活性位点外有咪唑啉化合物的单独作用位点。此外,在线粒体及可溶性膜制备上,改变半胱氨酸残基后,对MAO活性有显著影响,却不影响 $[^3H]$ 咪唑克生结合,表明咪唑啉 I_2 受体与黄素腺嘌呤二核苷酸的半胱氨酸残基或MAO的催化位点不相关^[12]。目前对这两种蛋白的序列及结构还不清楚,因此还没有直接证据证明两者是同一种蛋白质。

3 与激活咪唑啉 I_2 受体相关的药理学作用

3.1 神经元保护作用

许多研究提示咪唑啉 I_2 受体的配体具有神经元保护作用。在大鼠脑内咪唑啉 I_2 受体主要存在于胶质细胞中,而胶质原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)是星形胶质细胞内的标志性蛋白。用免疫沉淀法研究发现,用 I_2 选择性配体LSL60101处理大鼠3 d或7 d能显著增加新生大鼠和成年大鼠脑组织星形胶质细胞覆盖区域,到处可见被阳性星形胶质细胞包围的面神经核神经元^[13]。用免疫荧光法在新生大鼠面神经核可以观察到碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor)的免疫荧光从运动神经元的核周区向胞浆迁移,提示这一促分裂和神经营养物质趋于向胞外分泌。在大鼠出生3 d后,做面神经切除,会导致面神经核运动神经元死亡;LSL60101能使面神经核运动神经元死亡率较对照组减少38%,这一结果提示该药对神经元具有保护作用^[13]。LSL60101慢性处理初生大鼠能显著增加星形胶质细胞内GFAP含量;同时还能引起咪唑啉 I_2 受体上调;提示咪唑啉 I_2 受体对GFAP表达具有直接影响,且此效应可能与其神经元保护作用有关。

但另有研究结果表明部分咪唑啉化合物的神经元保护作用与咪唑啉 I_2 受体无关。用免疫组化方法发现前脑广泛性缺血后,在海马CA1区出现选择性神经元丢失、反应性星形胶质细胞炎症、GFAP增多及小胶质细胞激活。在前脑短时缺血后,海马CA1区GFAP的mRNA含量显著增加,缺血4 d后达

峰值,以后仍持续增长;尽管GFAP的mRNA含量显著增加,但未发现咪唑啉 I_2 受体有相应的变化^[14]。此外,缺血8 d后海马CA1区细胞减少46%~96%;而咪唑克生处理能使神经元丢失和神经胶质增多程度降低,但咪唑克生此作用可能与其降低体温的作用相关,而与咪唑啉 I_2 受体关系不大。因此目前还不能确定GFAP与咪唑啉 I_2 受体间有直接功能联系。

3.2 咪唑啉 I_2 受体与阿片类药物作用的影响

用高岭土或角叉菜造成急性关节炎后, I_2 化合物RS45041能减少缩足反应,提示咪唑啉化合物可能用于治疗痛觉过敏。另有研究证实咪唑啉 I_2 受体激动剂在体外实验中有镇痛作用。BU-224脊髓给药能降低背角神经元的反应,对C纤维产生抑制作用;此作用可为咪唑克生完全阻断,育亨宾(yohimbine)能部分阻断之,就此实验结果而言虽然不能完全排除 α_2 受体的作用;但咪唑啉 I_2 受体在脊髓水平痛觉调节过程中的作用是肯定的^[15]。

2-BFI和LSL60101等咪唑啉 I_2 受体激动剂均能增强吗啡(morphine)镇痛^[16]。咪唑克生能阻断上述化合物的作用,提示此类化合物增强吗啡镇痛与激活咪唑啉 I_2 受体有关。此外百日咳毒素(pertussis toxin)能阻断 I_2 受体激动剂增强吗啡镇痛的作用;提示咪唑啉 I_2 受体的作用与激活G蛋白有关。2-BFI, LSL60101及LSL61122等均能抑制吗啡耐受形成,此作用与阻断 α_2 受体或N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体均无直接关系。吗啡慢性处理大鼠使前脑内免疫标记的神经丝蛋白减少约49%,提示吗啡处理能诱导神经损伤,但伴随吗啡给予上述药物则彻底逆转了吗啡诱导的神经丝蛋白下调,提示此类药物的抗吗啡耐受及神经保护功能均与咪唑啉 I_2 受体有关^[17]。

在海洛因(heroin)成瘾患者脑内, $[^3H]$ 咪唑克生结合量及免疫检测29/30 ku咪唑啉受体蛋白均发生下调;在海洛因成瘾大鼠上得到相同结果,这一结果表明海洛因成瘾与咪唑啉 I_2 受体有关^[18]。本实验室以往的研究已证实咪唑啉受体的内源性配体胍丁胺具有弱的镇痛作用^[19,20],它能增强吗啡镇痛、对抗吗啡耐受及依赖。结合这些研究,作者认为咪唑啉 I_2 受体和阿片受体间存在相互联系,而且激活咪唑啉 I_2 受体可能产生镇痛、增强吗啡镇痛、对抗吗啡耐受及依赖等作用。

3.3 咪唑啉 I_2 受体的其他药理作用

2-BFI能减少大鼠纹状体内多巴胺(DA)合成。2-BFI与DA受体亲和力极低,表明它对 D_2 -DA受体没有直接作用;但在正常或可卡因处理动物脑内,2-BFI均能抑制DA合成,表明此作用可能不是通过对自身 D_2 -DA受体的直接刺激作用产生的,而可能是抑制酪氨酸羟化酶或阻断神经元重吸收DA的结果。在耗竭DA的大鼠脑内,2-BFI不再具有此作用,提示此作用是通过内源性DA激活 D_2 -DA受体介导的,而与咪唑啉 I_2 受体无明显相关性^[21]。在药物鉴别模型中,经训练后大鼠能鉴别2-BFI和生理盐水,胍丁胺及一些咪唑啉 I_2 化合物能替代2-BFI,提示咪唑啉 I_2 化合物具有药物鉴别刺激性,这一作用可能与其抑制MAO活性并进而增加了单胺递质含量有关^[22]。

用咪唑啉受体抗体及胍丁胺抗体证实血管平滑肌细胞

及血管内皮细胞均表达咪唑啉 I₂ 受体并能合成胍丁胺^[23]。在这些细胞上,多种咪唑啉化合物及胍丁胺均能完全抑制 [³H]咪唑啉克生结合,并能显著抑制血管平滑肌细胞增殖,且上述化合物的这一作用与其对咪唑啉 I₂ 受体的亲和力平行^[23];提示激活该受体与血管平滑肌增殖有关,胍丁胺是一种内源性血管平滑肌细胞增生的抑制剂。

4 与 I₂ 受体相关的疾病

在自杀死亡的抑郁症患者前脑皮层中,[³H]咪唑啉克生结合位点比正常人低 40%^[11];29/30 ku 的咪唑啉 I₂ 受体蛋白也下调约 19%。抗抑郁药能诱导抑郁症病人血小板内 45 ku 的咪唑啉受体下调,并能使鼠脑咪唑啉 I₂ 结合位点上调;此外在动物实验中发现咪唑啉克生对抑郁症具有治疗作用,这些结果均提示咪唑啉 I₂ 受体与抑郁症发生有关。

阿尔茨海默病患者前脑皮质突触膜制备中咪唑啉 I₂ 受体密度要比正常人高 63%,但对配体亲和力不变;用 Western 印迹法分析发现分子量为 29/30 及 45 ku 的咪唑啉受体蛋白在阿尔茨海默病患者前脑皮质显著增加^[24],提示此受体可能与阿尔茨海默病的病理生理学过程有关。有趣的是用 [³H]咪唑啉克生结合实验中发现阿尔茨海默病患者血小板线粒体膜上咪唑啉 I₂ 受体和正常人相比无差别,而病人血小板 MAO-B 活性比正常人高 22%。有人认为有关前脑皮质内咪唑啉 I₂ 受体密度增高的另一种可能是,阿尔茨海默病患者神经元发生了退行性病变,神经胶质细胞含量相对增加,由于 I₂ 咪唑啉受体主要存在于胶质细胞,故皮质突触膜制备中咪唑啉 I₂ 受体的上调可能是由于胶质细胞含量升高造成的,而与阿尔茨海默病的发生无关。有证据表明星形胶质细胞的标志蛋白 GFAP 在阿尔茨海默病患者脑组织内含量显著增加(约 88%),提示咪唑啉 I₂ 受体含量的增加可能仅是胶质细胞增生的结果,支持了上述观点。

在对锥体外系疾病的研究过程中发现,亨廷顿病患者壳核内 I₂ 受体下调 56%,说明此受体在退行性变的神经元内含量是显著降低的,提示 I₂ 受体与亨廷顿病的发生过程有关^[25]。有研究认为咪唑啉 I₂ 受体与帕金森病的发病过程也有关,但在帕金森病患者壳核内未检测到 2-BFI 结合位点的变化,且在正常人和帕金森病患者壳核和前脑皮质线粒体膜上 I₂ 位点表达量及亲和力相同,因此目前还没有证据表明该受体与此疾病的发生过程直接相关。

在海洛因成瘾患者前脑皮质内,[³H]咪唑啉克生结合蛋白及 Western 印迹法检测到 29/30 ku 分子量的咪唑啉受体蛋白分别下调 39%和 28%;在海洛因成瘾大鼠脑组织,咪唑啉 I₂ 受体也下调 27%,提示海洛因成瘾与此受体表达有关^[18]。

综上所述,激活咪唑啉 I₂ 受体可能产生神经元保护、抗血管平滑肌增生及调节阿片功能等多种药理学作用;咪唑啉 I₂ 受体可能与抑郁症、帕金森病、亨廷顿病、海洛因成瘾及阿尔茨海默病等多种疾病的发生过程有关;但目前有关该受体的蛋白结构、基因序列、生理功能及激活该受体可能产生的药理学作用等许多问题尚未阐明,值得进一步深入探

讨。

5 参考文献:

- [1] Lione LA, Nutt DJ, Hudson AL. [³H]2-(2-benzofuranyl)-2-imidazoline: a new selective high affinity radioligand for the study of rabbit brain imidazoline I₂ receptors[J]. *Eur J Pharmacol*, 1996, **304**(1-3):221-229.
- [2] Renouard A, Widdowson PS, Cordi A. [³H]-idazoxan binding to rabbit cerebral cortex recognises multiple imidazoline I₂-type receptors: pharmacological characterization and relationship to monoamine oxidase[J]. *Br J Pharmacol*, 1993, **109**(3):625-631.
- [3] Olmos G, Alemany R, Garcia-Sevilla JA. Pharmacological and molecular discrimination of brain I₂-imidazoline receptor subtypes[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1996, **354**(6):709-716.
- [4] Garcia-Sevilla JA, Sastre M, Escriba PV. Age-dependent increases of immunoreactive imidazoline receptors in the human brain: possible association of a 29/30 kDa protein with the I₂-imidazoline receptor identified by [³H]idazoxan[J]. *Neurosci Lett*, 1995, **184**(2):133-136.
- [5] Tesson F, Limon I, Parini A. Tissue-specific localization of mitochondrial imidazoline-guanidinium receptive sites[J]. *Eur J Pharmacol*, 1992, **219**(2):335-338.
- [6] Ruggiero DA, Regunathan S, Wang H, Milner TA, Reis DJ. Distribution of imidazoline receptor binding protein in the central nervous system[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1995, **763**:208-221.
- [7] Ruiz-Durantez E, Ruiz-Ortega JA, Pineda J, Ugedo L. Stimulatory effect of harmaline and other beta-carbolines on locus coeruleus neurons in anaesthetized rats[J]. *Neurosci Lett*, 2001, **308**(3):197-200.
- [8] Tesson F, Limon-Boulez I, Urban P, Puype M, Vandekerckhove J, Coupry I, et al. Localization of I₂-imidazoline binding sites on monoamine oxidases[J]. *J Biol Chem*, 1995, **270**(17):9856-9861.
- [9] Raddatz R, Parini A, Lanier SM. Localization of the imidazoline binding domain on monoamine oxidase B[J]. *Mol Pharmacol*, 1997, **52**(4):549-553.
- [10] Carpenne C, Collon P, Remaury A, Cordi A, Hudson A, Nutt D, et al. Inhibition of amine oxidase activity by derivatives that recognize imidazoline I₂ sites[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, **272**(2):681-688.
- [11] Sastre M, Garcia-Sevilla JA. Densities of I₂-imidazoline receptors, α₂-adrenoceptors and monoamine oxidase B in brains of suicide victims[J]. *Neurochem Int*, 1997, **30**(1):63-72.
- [12] Limon-Boulez I, Tesson F, Gargalidis-Moudanos C, Parini A. I₂-imidazoline binding sites: relationship with different monoamine oxidase domains and identification of histidine residues mediating ligand binding regulation by H⁺[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, **276**(2):359-364.
- [13] Casanovas A, Olmos G, Ribera J, Boronat MA, Esquerda JE, Garcia-Sevilla JA. Induction of reactive astrocytosis and prevention of motoneuron cell death by the I₂-imidazoline receptor ligand LSL 60101[J]. *Br J Pharmacol*, 2000, **130**(8):1767-1776.
- [14] Conway EL, Gundlach AL, Craven JA. Temporal changes in glial fibrillary acidic protein messenger RNA and [³H]PK11195 binding in

- relation to imidazoline- I_2 -receptor and α_2 -adrenoceptor binding in the hippocampus following transient global forebrain ischaemia in the rat [J]. *Neuroscience*, 1998, **82**(3):805 – 817.
- [15] Diaz A, Mayet S, Dickenson AH. BU-224 produces spinal antinociception as an agonist at imidazoline I_2 receptors[J]. *Eur J Pharmacol*, 1997, **333**(1):9 – 15.
- [16] Sanchez-Blazquez P, Boronat MA, Olmos G, Garcia-Sevilla JA, Garzon J. Activation of I_2 -imidazoline receptors enhances supraspinal morphine analgesia in mice: a model to detect agonist and antagonist activities at these receptors[J]. *Br J Pharmacol*, 2000, **130**(1):146 – 152.
- [17] Boronat MA, Olmos G, Garcia-Sevilla JA. Attenuation of tolerance to opioid-induced antinociception and protection against morphine-induced decrease of neurofilament proteins by idazoxan and other I_2 -imidazoline ligands[J]. *Br J Pharmacol*, 1998, **125**(1):175 – 185.
- [18] Sastre M, Ventayol P, Garcia-Sevilla JA. Decreased density of I_2 -imidazoline receptors in the postmortem brain of heroin addicts[J]. *Neuroreport*, 1996, **7**(2):509 – 512.
- [19] Li J, Li X, Pei G, Qin BY. Analgesic effect of agmatine and its enhancement on morphine analgesia in mice and rats[J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 1999, **20**(1):81 – 85.
- [20] Li J, Li X, Pei G, Qin BY. Effects of agmatine on tolerance to and substance dependence on morphine in mice[J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 1999, **20**(3):232 – 238.
- [21] Sastre-Coll A, Esteban S, Miralles A, Zanetti R, Garcia-Sevilla JA. The imidazoline receptor ligand 2-(2-benzofuranyl)-2-imidazoline is a dopamine-releasing agent in the rat striatum *in vivo* [J]. *Neurosci Lett*, 2001, **301**(1):29 – 32.
- [22] MacInnes N, Handley SL. Characterization of the discriminable stimulus produced by 2-BFI: effects of imidazoline I_2 -site ligands, MAOIs, beta-carbolines, agmatine and ibogaine[J]. *Br J Pharmacol*, 2002, **135**(5):1227 – 1234.
- [23] Regunathan S, Youngson C, Raasch W, Wang H, Reis DJ. Imidazoline receptors and agmatine in blood vessels: a novel system inhibiting vascular smooth muscle proliferation [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, **276**(3):1272 – 1282.
- [24] Garcia-Sevilla JA, Escriba PV, Walzer C, Bouras C, Guimon J. Imidazoline receptor proteins in brains of patients with Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 1998, **247**(2 – 3):95 – 98.
- [25] Reynolds GP, Boulton RM, Pearson SJ, Hudson AL, Nutt DJ. Imidazoline binding sites in Huntington's and Parkinson's disease putamen[J]. *Eur J Pharmacol*, 1996, **301**(1 – 3):R19 – R21.

Progress in study of imidazoline I_2 receptors

SU Rui-Bin*, LI Jin

(*Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China*)

Abstract: Imidazoline I_2 receptor is one of newly found imidazoline receptors. Based on its binding characteristics with amiloride, I_2 receptor is further divided into I_{2A} and I_{2B} subtypes. I_2 receptor is located mainly on the outer membrane of mitochondria in kidney, brain and liver. The endogenous ligand of I_2 receptor is agmatine. Many studies indicate that I_2 receptor is structurally related to monoamine oxidase-B (MAO-B), but the binding site of I_2 receptor with its ligand is different from the catalyzed site of MAO-B. Many pharmacological effects include neuro-protective effect, inhibition of vascular smooth mus-

cle proliferation and modulation of opioids functions are produced under activation of I_2 receptor. I_2 receptor is related to some diseases, such as depression, Parkinson's disease, Huntington's disease, opioid addiction and Alzheimer's disease.

Key words: receptors, imidazoline; monoamine oxidase

Foundation item: The project supported by National Basic Research Program of China(2003CB515400); and by Hi-Tech Research and Development Program of China(2002AA2Z3028)

* Corresponding author.

(本文编辑 石 涛)