



## $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体： 从结构机制到药物转化\*

刘雨涵<sup>1,2)</sup> 陈姣凤<sup>1)</sup> 王红娟<sup>2)</sup> 陈欢<sup>1,2)\*\*</sup> 侯宏卫<sup>1)\*\*</sup><sup>(1)</sup> 北京生命科技研究院, 北京 102200; <sup>(2)</sup> 国家烟草质量监督检验中心, 郑州 450001)

**摘要**  $\alpha 7$  烟碱型乙酰胆碱受体 ( $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor,  $\alpha 7$  nAChR) 是一种具有高  $\text{Ca}^{2+}$  通透性、快速激活和快速脱敏特征的配体门控离子通道, 广泛参与神经兴奋性调节、突触传递与可塑性、神经保护及胆碱能抗炎反应, 是多种神经精神疾病和炎症性疾病的潜在治疗靶点。近年来, 冷冻电镜等技术的发展推动了对  $\alpha 7$  nAChR 门控循环、配体识别和变构调节机制的解析, 为靶向该受体的药物设计提供新的结构基础。目前, 靶向  $\alpha 7$  nAChR 的药物研发主要集中于正构激动剂 (orthosteric agonists), 正变构调节剂 (positive allosteric modulators, PAMs) 以及兼具直接变构激活与变构调节作用的变构激动剂 (allosteric agonist-positive allosteric modulators, ago-PAMs)。其中, 正构激动剂是较早开展临床研究的  $\alpha 7$  nAChR 配体类型, 但受体固有的快速脱敏以及药物疗效稳定性不足等因素仍限制其临床转化。PAMs 和 ago-PAMs 通过变构调节或变构激活对受体功能进行精细调控, 为提高亚型选择性、调控受体动力学及拓展药物设计策略提供了新的方向。本文围绕  $\alpha 7$  nAChR 的结构特征、生理功能、疾病关联及药理学研究进展进行综述, 系统梳理其正构激动剂、PAMs 和 ago-PAMs 的作用特点与研发进展, 并讨论靶向  $\alpha 7$  nAChR 药物临床转化面临的挑战与未来药物设计方向。

**关键词** 烟碱型乙酰胆碱受体,  $\alpha 7$  nAChR, 激动剂, 变构调节剂, 神经精神疾病

**中图分类号** R96, Q42

**DOI:** 10.3724/j.pibb.2026.0320

**CSTR:** 32369.14.pibb.20260320

烟碱型乙酰胆碱受体 (nicotinic acetylcholine receptors, nAChRs) 广泛表达于神经系统中的神经元以及胶质细胞等非神经元细胞, 也表达于免疫细胞、上皮细胞、内皮细胞等外周非神经元细胞<sup>[1-4]</sup>。nAChRs 因其广泛的组织分布及在生理和病理过程中的重要调控作用, 被认为是极具潜力的药物治疗靶点<sup>[3, 5-6]</sup>。

在中枢神经系统中,  $\alpha 4\beta 2$  nAChR 表达最为丰富, 可介导中脑腹侧被盖区多巴胺神经元对烟碱的兴奋与奖赏效应, 是烟碱成瘾的关键靶点<sup>[7]</sup>。其部分激动剂 Varenicline 已于 2006 年获美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局批准用于戒烟治疗<sup>[8]</sup>。 $\alpha 7$  nAChR 的体内表达水平仅次于  $\alpha 4\beta 2$  nAChR, 并广泛分布于神经元及多种非神经元细胞。该受体参与神经兴奋性、突触传递与可塑性调控<sup>[9-10]</sup>, 并在胆碱能抗炎通路 (cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP) 中发挥重要作用<sup>[3, 11]</sup>。 $\alpha 7$  nAChR 具有区别于其他 nAChR 亚型的

独特生理和药理特征, 包括对  $\text{Ca}^{2+}$  的高通透性 ( $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$  通透率比约为 15~20<sup>[12-13]</sup>), 以及毫秒级<sup>[14]</sup> 的快速激活和脱敏动力学。除了同源  $\alpha 7$  受体,  $\alpha 7$  亚基也可与  $\beta 2$  亚基组成异源五聚体 ( $\alpha 7\beta 2$ )<sup>[15-16]</sup>。下文如无特别说明,  $\alpha 7$  nAChR 均指同源  $\alpha 7$  受体。

既往综述虽已阐述  $\alpha 7$  nAChR 的生理功能、疾病关联及小分子干预策略, 但对近年来冷冻电镜 (cryo-electron microscopy, cryo-EM) 技术驱动的受体结构解析的新进展、变构调控机制的新认识以及靶向药物临床转化面临的主要挑战, 尚缺乏系统

\* 北京生命科技研究院青年人才项目 (2025100CC0030), 河南省青年基金 (242300420447) 和 PI 项目 (2024501QPIC05, 2024102QPID06) 资助。

\*\* 通讯联系人。

陈欢 Tel: 010-50853067, E-mail: chenhuan@blsa.com.cn

侯宏卫 Tel: 010-50853099, E-mail: qsfctc@163.com

收稿日期: 2026-06-11, 接受日期: 2026-08-28

整合。基于此, 本文从  $\alpha 7$  nAChR 的结构机制出发, 结合其生理功能与疾病关联, 梳理靶向药物的临床转化现状及主要挑战, 最后系统总结正构激动剂、正变构调节剂 (positive allosteric modulators, PAMs) 和变构激动剂 (allosteric agonist-positive allosteric modulators, ago-PAMs) 的药理学进展, 并探讨未来药物设计方向。本文旨在回答:  $\alpha 7$  nAChR 的结构和动力学特征如何影响其功能和药物作用, 现有靶向临床转化受哪些因素限制, 以及未来药物设计应如何改进。

## 1 $\alpha 7$ nAChR 结构

早期 nAChRs 结构研究模型主要依赖电鳗 *Torpedo* 肌肉型受体和乙酰胆碱结合蛋白 (acetylcholine-binding protein, AChBP)。其中, AChBP 是 nAChRs 的可溶性同源蛋白, 具有与 nAChRs 细胞外结构域 (extracellular domain, ECD) 相似的结构, 但缺乏跨膜结构域 (transmembrane domain, TMD) 和细胞内结构域 (intracellular domain, ICD)。2016 年, 人源  $\alpha 4\beta 2$  nAChR 的 X 射线结构解析, 标志着 nAChRs 结构研究开始进入人源神经型受体的高分辨率解析阶段<sup>[17]</sup>。随后, cryo-EM 推动了多种 nAChRs 亚型的结构研究:  $\alpha 4\beta 2$  结构阐明了不同化学计量比对应的功能差异<sup>[18]</sup>;  $\alpha 3\beta 4$  结构揭示了自主神经节型受体的配体识别和辅助正构位点特征<sup>[19-20]</sup>;  $\alpha 6\beta 4$  结构明确了  $2\alpha 6: 3\beta 4$  的化学计量比, 并解释了对应正构位点的结构基础<sup>[6]</sup>; 成人肌肉型 nAChR 结构为理解自身免疫性疾病机制提供新的证据<sup>[21-22]</sup>。

$\alpha 7$  nAChR 的 cryo-EM 结构揭示了其门控循环<sup>[23-24]</sup>, 并阐明了变构调节和变构激活的结构基础<sup>[25-26]</sup>。其中, 静息态和脱敏态在激动剂和调节剂作用下较易被捕获; 激活态寿命短、稳定性低, 目前尚缺乏瞬时激活态构象的高分辨率解析。除 3 种主要构象态外,  $\alpha 7$  nAChR 在构象转换过程中可能存在多个中间构象, 这些构象尤其与快速脱敏和脱敏后恢复密切相关<sup>[25, 27]</sup>。此外, 纳米抗体复合物结构显示, 受体胞外顶部区域可作为远端变构调控位点。这为理解  $\alpha 7$  nAChR 的构象调控机制和开展药物研发提供新的依据<sup>[28-29]</sup>。

### 1.1 $\alpha 7$ nAChR 的结构组成与门控循环

nAChRs 属于 Cys-loop 配体门控离子通道超家族, 由 5 个亚基组成。每个亚基均包含 ECD, TMD 和 ICD (图 1b)。同源  $\alpha 7$  nAChR 在相邻亚基

界面存在 5 个乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 结合位点。早期观点认为同源  $\alpha 7$  受体的 5 个亚基完全等同, 但近年研究提示, 该受体在活化<sup>[24]</sup>及脱敏后恢复过程<sup>[27]</sup>中表现出不对称的构象转变。这一发现为理解  $\alpha 7$  nAChR 的精细调控机制提供新的视角。除形成同源五聚体外,  $\alpha 7$  亚基还可与  $\beta 2$  亚基组装形成异源  $\alpha 7\beta 2$  nAChR<sup>[15-16]</sup>。 $\alpha 7\beta 2$  受体在脑内分布相对局限, 且长期缺乏选择性鉴别配体, 因此在天然组织中较难与同源  $\alpha 7$  受体区分<sup>[30]</sup>。与同源  $\alpha 7$  受体相比,  $\alpha 7\beta 2$  受体在门控动力学和药理学特征上存在差异, 其激活和脱敏过程更为缓慢<sup>[16, 31]</sup>, 在药理学方面,  $\alpha$ -芋螺毒素 PnIC 类似物可通过  $\alpha 7 (+)/(-)\beta 2$  亚基界面选择性抑制  $\alpha 7\beta 2$  受体<sup>[30]</sup>, 为其鉴别和功能研究提供了新的工具。

$\alpha 7$  nAChR 在门控循环中主要经历静息态、激活态和脱敏态 3 种构象态 (图 1a)。静息态下, 离子通道关闭, 配体结合口袋相对松弛。正构激动剂结合后, ECD 发生扭转与倾斜, loop C 向内闭合, ECD-TMD 耦联区的关键相互作用发生重排。例如, K45 与 E172 之间的盐桥断裂, C 端锁扣结构与 Cys-loop 之间的强相互作用消失<sup>[24]</sup>。其中, K45 和 E172 分别是位于耦联区 ECD  $\beta 1$ - $\beta 2$  loop 和  $\beta 8$ - $\beta 9$  loop 上的带电残基, 二者形成的盐桥是维持静息构象的关键作用。C 端锁扣由 M4 螺旋末端的  $90^\circ$  转角及其后的短螺旋组成。

耦联区的构象变化进一步传递至 TMD。K45 与 M2-M3 区域形成盐桥, M2 螺旋发生旋转和位移。M2 螺旋 9' 位点的亮氨酸 (L9') 侧链发生转动, 其所在区域的孔径随之改变。这些构象变化可直接影响孔道水合与离子通透, 被认为是  $\alpha 7$  nAChR 通道开放的重要标志<sup>[23-25]</sup>。

$\alpha 7$  nAChR 激活后于毫秒级内迅速脱敏<sup>[32]</sup>。脱敏态下, K45 仍与 M2-M3 区域形成盐桥, M2 螺旋的外倾程度减小, 但 L9' 所在区域尚未完全缩窄<sup>[24]</sup>。这表明脱敏态在结构上不同于静息态。另有研究表明,  $\alpha 7$  nAChR 的脱敏后恢复过程具有渐进性。随着受体结合烟碱数量由 5 个递减至 0 个, 受体可呈现 8 种不同的脱敏态构象。其中, 无烟碱结合构象仍保留部分脱敏态耦联特征, 被认为是一种新的脱敏中间态<sup>[27]</sup>。

目前,  $\alpha 7$  nAChR 的三态门控结构捕获多依赖药物稳定, 尚缺乏在 ACh 单独作用条件下的构象解析。开放态构象尤其难以捕获。 $\alpha 7$  nAChR 在激活后迅速脱敏, 导致开放态寿命短。研究者通过加

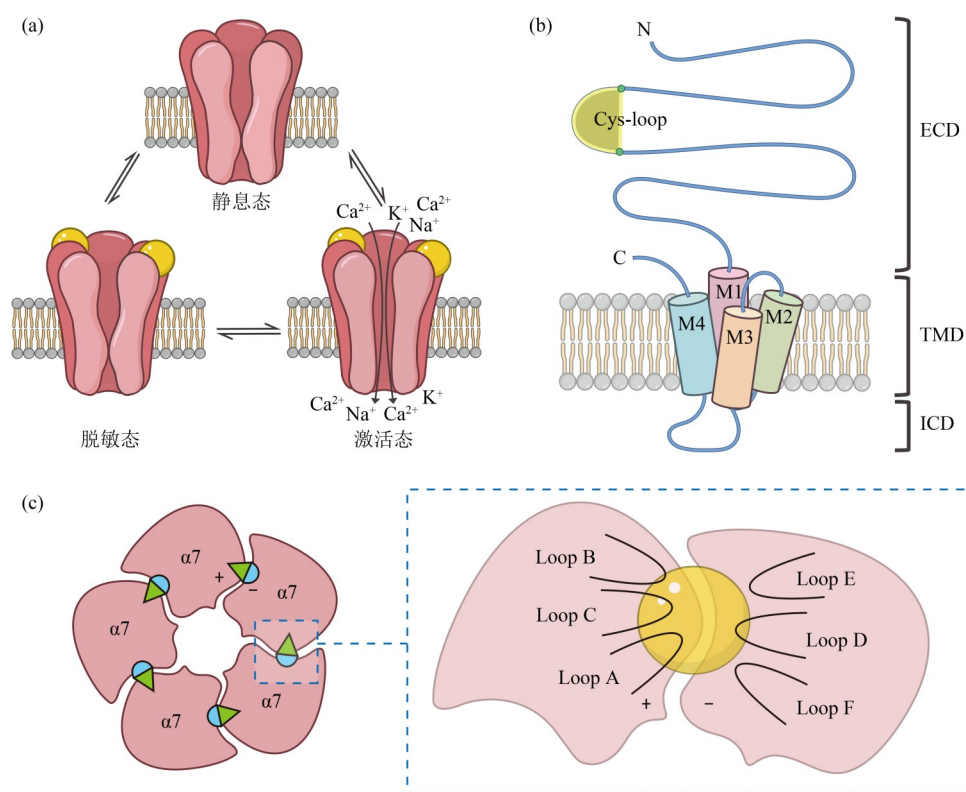


Fig. 1 Schematic of the  $\alpha 7$  nAChR gating cycle, subunit domain organization, and orthosteric binding sites

图1  $\alpha 7$  nAChR的门控循环、亚基结构域组成与正构结合位点示意图

(a)  $\alpha 7$  nAChR在静息态、激活态和脱敏态之间转换的示意图。正构激动剂（黄色球体）结合后诱导通道开放，引发阳离子内流，对 $\text{Ca}^{2+}$ 具有高通透性；持续刺激促进受体进入非导电的脱敏态；随着正构激动剂解离，受体逐渐从脱敏态恢复至静息态，离子通道重新关闭，恢复对后续刺激的响应能力。(b)  $\alpha 7$ 亚基结构域组成示意图。ECD约含200个氨基酸残基，其中Cys-loop参与ECD与TMD之间的门控耦联；TMD由M1~M4跨膜螺旋组成，M2螺旋位于离子通道孔道内衬；ICD主要位于M3与M4之间，约含148个氨基酸残基，参与受体转运、定位及胞内信号调控<sup>[24]</sup>。(c)  $\alpha 7$  nAChR正构结合位点示意图。绿色三角形和蓝色半圆分别表示相邻 $\alpha 7$ 亚基的主面(+)和互补面(-)，黄色球体表示结合于该位点的正构激动剂。5个 $\alpha 7$ 亚基的M2螺旋共同围成中央跨膜离子孔道，ACh结合位点位于相邻亚基界面，由主面(+)的Loops A~C与互补面(-)的Loops D~F共同构成。 $\alpha 7$  nAChR： $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体 ( $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor)；ECD：胞外结构域 (extracellular domain)；TMD：跨膜结构域 (transmembrane domain)；ICD：胞内结构域 (intracellular domain)；ACh：乙酰胆碱 (acetylcholine)。

入PNU-120596或GAT107调节受体脱敏并稳定开放构象，获得了 $\alpha 7$  nAChR的开放态结构<sup>[24, 26]</sup>。然而，这些构象具有脱敏态或激活——脱敏中间态特征<sup>[25]</sup>，目前仍缺乏 $\alpha 7$  nAChR瞬时激活态构象的高分辨率解析。

## 1.2 $\alpha 7$ nAChR的配体结合

### 1.2.1 正构激活

正构激动剂通过结合正构位点直接激活受体。 $\alpha 7$  nAChR正构结合位点位于相邻两个亚基的ECD界面，由主面(+)与互补面(-)共同构成<sup>[25]</sup> (图1c)。该口袋核心由一组高度保守的芳香残基构成，包括(+)面的Y115、W171、Y210和Y217，以及(-)面的W77，形成典型的芳香

笼<sup>[23]</sup>。这个芳香笼在不同nAChRs亚型中保守，能够识别不同正构激动剂的阳离子头基，并通过芳香族残基 $\pi$ 电子云与配体正电荷中心形成的阳离子- $\pi$ 相互作用稳定配体结合。相比之下， $\alpha 7$ 的选择性体现在化合物的尾部基团以及芳香笼外围(-)面口袋的局部微环境差异。以EVP-6124为例，其尾部的苯并噻吩基团可伸出芳香笼并插入一个更亲水的口袋，其中(-)面的S56和Q79在不同nAChRs亚型中不保守<sup>[23]</sup>。类似地，Epibatidine的桥连碱性氮更倾向loop C上的第二个酪氨酸，而非loop B上的色氨酸<sup>[24]</sup>，从而展现出对 $\alpha 7$ 受体的选择性。对于内源性ACh，已有研究获得 $\alpha 7$ /AChBP嵌合体晶体结构<sup>[33]</sup>，但仍缺乏ACh与全长

$\alpha 7$  nAChR复合物的直接结构证据。

### 1.2.2 变构调节与激活

$\alpha 7$  nAChR的快速脱敏限制了正构激动剂的持续药效。相比之下, PAMs可通过增大电流幅度或延缓脱敏, 增强神经递质对受体的激活, 并且通常表现出更高的亚型特异性<sup>[25-26]</sup>。根据电流反应的差异, PAMs主要分为I型和II型<sup>[34]</sup>, 二者都结合在 $\alpha 7$  TMD的亚基间。I型与II型PAMs的结合位点部分重叠, 但对受体功能的影响各异。I型PAMs主要增强电流, 对脱敏影响较小, 可将受体稳定在脱敏态<sup>[35]</sup>; II型PAMs与M2螺旋接触更多, 在增强电流的同时延长开放态持续时间、减缓脱敏, 可将受体稳定于介于激活与脱敏之间的中间态<sup>[25]</sup>。与I型相比, II型PAMs结合后使M2螺旋的L9'及附近区域向外旋转。该旋转是区分I型和II型PAMs的直接证据, 也是PAMs发挥活性、促进通道激活的基础<sup>[25]</sup>。变构调节剂相比传统激动剂的优势在于靶向保守性更低的位点, 从而增强亚型选择性<sup>[25-36]</sup>。与其他亚型相比,  $\alpha 7$ 选择性PAMs结合位点由体积更小、柔性更高的残基组成。结构分析表明, N213、M253、A275是决定 $\alpha 7$  PAMs选择性的3个重要残基, 其中M253和A275在其他亚型中被体积更大的亮氨酸等残基取代<sup>[25]</sup>。

ago-PAMs结合正构位点以外的变构位点, 既能直接激活 $\alpha 7$  nAChR, 也能在ACh存在时进一步增强受体电流。GAT107是目前研究最深入的 $\alpha 7$  ago-PAM。该化合物是II型PAM TQS的衍生物, 同样结合于 $\alpha 7$ 的变构跨膜位点, 但与II型PAMs的结合位点存在差异<sup>[25-26]</sup>。Burke等<sup>[25]</sup>报道 $\alpha 7$ -Epibatidine/GAT107复合物可被捕获到与II型PAMs类似的脱敏中间态。通过对比静息样构象的 $\alpha 7$ -GAT107复合物, 他们认为ago-PAMs的直接激活作用短暂, 但可增强后续对神经递质结合的反应。Liu等<sup>[26]</sup>则认为 $\text{Ca}^{2+}$ 是GAT107发挥变构激活作用的重要调控因子, 尤其在静息态构象转变过程中。他们捕获了 $\alpha 7$ -GAT107/ $\text{Ca}^{2+}$ 复合物的开放态和脱敏态结构, 强调在 $\text{Ca}^{2+}$ 存在下GAT107将受体稳定在脱敏态而非中间态。

## 2 $\alpha 7$ nAChR的生理功能与疾病

### 2.1 $\alpha 7$ nAChR的生理功能

$\alpha 7$  nAChR在神经系统的海马和皮层等区域高度表达, 在胆碱能神经信号调控中发挥重要作用<sup>[9, 37-38]</sup>。在海马CA1区, 中间神经元上的 $\alpha 7$

nAChR介导胆碱能信号对局部抑制性环路和theta振荡的调控<sup>[39]</sup>。后续研究发现, 物体位置记忆编码过程中,  $\alpha 7$  nAChR通过中间神经元调节探索初期短暂增强的theta节律活动<sup>[40]</sup>。 $\alpha 7$  nAChR也参与海马突触传递和可塑性调节。 $\alpha 7$  nAChR功能缺失使海马神经元 $\text{Ca}^{2+}$ 信号反应减弱、谷氨酸释放减少, 并影响CA1区兴奋性突触传递<sup>[9]</sup>; 相反, 激活 $\alpha 7$  nAChR可在背侧海马诱导长时程突触增强, 提示其对海马突触可塑性调控具有区域特异性<sup>[10]</sup>。此外,  $\alpha 7$  nAChR缺失会减少海马颗粒细胞和锥体细胞数量, 损害雄性小鼠的空间模式分离能力, 提示该受体可能参与海马体发育和性别依赖性认知功能维持<sup>[41]</sup>。综上,  $\alpha 7$  nAChR通过调控海马及相关脑区的局部环路活动、神经节律和突触可塑性, 在学习记忆、注意及其他认知功能中发挥重要作用。

$\alpha 7$  nAChR也在胶质细胞和免疫细胞等非神经元细胞中表达, 既可介导离子型信号, 也可通过胞内信号转导发挥抗炎、抗氧化和神经保护功能<sup>[42-44]</sup>。 $\alpha 7$  nAChR是ACh抑制巨噬细胞肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)释放的重要受体<sup>[42]</sup>。高剂量烟碱条件下,  $\alpha 7$  nAChR参与对巨噬细胞NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3, NLRP3)炎症小体的抗炎调控<sup>[45]</sup>; 烟碱还可通过 $\alpha 7$  nAChR介导的信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路抑制核因子 $\kappa\text{B}$ (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa\text{B}$ )活化, 限制NLRP3介导的白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )产生<sup>[46]</sup>。除抑制炎症因子释放外,  $\alpha 7$  nAChR调控巨噬细胞向炎症组织的募集和定位<sup>[3]</sup>, 并通过降低TNF- $\alpha$ 、C-C基序趋化因子配体2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)水平, 增强脾脏巨噬细胞间的相互作用, 参与肾脏保护<sup>[5, 47]</sup>。 $\alpha 7$  nAChR还参与巨噬细胞和小胶质细胞的炎症表型重塑。在巨噬细胞中, 激活 $\alpha 7$  nAChR可促进炎症部位巨噬细胞的M2极化(向抗炎表型转化)<sup>[11]</sup>。在小胶质细胞中, S-腺苷甲硫氨酸上调 $\alpha 7$  nAChR, 核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)和血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)的表达, 促进M2极化, 并降低诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等促炎因子水平<sup>[48]</sup>。值得注意的是, 小胶质细胞 $\alpha 7$  nAChR可

能主要位于线粒体，而非细胞膜，提示其可能参与线粒体能量代谢调控<sup>[2]</sup>。这些作用提示， $\alpha 7$  nAChR在非神经元细胞中可能是连接胆碱能信号、炎症调控和免疫稳态的重要分子节点，参与神经炎症及外周炎症相关疾病的进程。

## 2.2 $\alpha 7$ nAChR与疾病

表1总结了与 $\alpha 7$  nAChR相关的疾病。这些疾

病总体可分为神经精神疾病和炎症性疾病两类。神经精神疾病是目前临床转化研究最集中的方向：阿尔茨海默病、精神分裂症、创伤后应激障碍和社交焦虑症已开展多项II期或III期临床研究；慢性疼痛等炎症性疾病仍处于临床前阶段，尚缺乏人体疗效证据。

Table 1  $\alpha 7$  nAChR and related diseases

表1  $\alpha 7$  nAChR与相关疾病

| 疾病/状态                                       | $\alpha 7$ 可能的作用                              | 靶向 $\alpha 7$ 的药物研发 | 研究阶段及状态                                                  |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------|
| 阿尔茨海默病<br>(Alzheimer's disease)             | 参与A $\beta$ 病理；认知调节；<br>抗炎 <sup>[49-50]</sup> | MK-1167 (PAM)       | II期（研究终止；NCT06721156）                                    |
|                                             |                                               | EVP-6124 (PA)       | III期（因不良事件终止；NCT01969123/NCT01969136）                    |
|                                             |                                               | ABT-126 (PA)        | II期（认知无显著改善 <sup>[51-52]</sup> ；NCT01527916/NCT01549834） |
|                                             |                                               | RG3487 (PA)         | II期（认知无显著改善 <sup>[53]</sup> ；NCT00884507）                |
| 精神分裂症<br>(schizophrenia)                    | 参与感觉门控和认知功能调<br>控 <sup>[54-55]</sup>          | GTS-21 (PA)         | II期（认知无显著改善 <sup>[56-57]</sup> ；NCT00100165/NCT01400477） |
|                                             |                                               | TC-5619 (FA)        | II期（无显著疗效 <sup>[58]</sup> ；NCT01488929）                  |
|                                             |                                               | EVP-6124 (PA)       | III期（未达主要终点 <sup>[59]</sup> ；NCT01714661/NCT01716975）    |
|                                             |                                               | ABT-126 (PA)        | II期（认知无显著改善 <sup>[60-61]</sup> ；NCT01655680/NCT01678755） |
| 创伤后应激障碍<br>(post-traumatic stress disorder) | 参与恐惧消退和杏仁核-海<br>马-内侧前额叶回路调节 <sup>[62]</sup>   | BNC-210 (NAM)       | IIb期（症状改善 <sup>[63]</sup> ；NCT04951076）                  |
| 社交焦虑症 (social anxiety disorder)             | 抗焦虑作用 <sup>[64]</sup>                         | BNC-210 (NAM)       | III期（未达主要终点；NCT06510504）                                 |
|                                             |                                               | VQW-765 (PA)        | III期（进行中；NCT07221578）                                    |
| 慢性疼痛<br>(chronic pain)                      | 抑制炎症因子释放 <sup>[65]</sup>                      | NSS-9 (SA)          | 临床前（炎症性疼痛减轻 <sup>[66]</sup> ）                            |
|                                             |                                               | QND8 (AG)           | 临床前（炎症性疼痛减轻 <sup>[67]</sup> ）                            |

FA: 全激动剂 (full agonist); PA: 部分激动剂 (partial agonist); AG: 激动剂 (agonist); SA: 沉默激动剂 (silent agonist); PAM: 正变构调节剂 (positive allosteric modulator); NAM: 负变构调节剂 (negative allosteric modulator)。

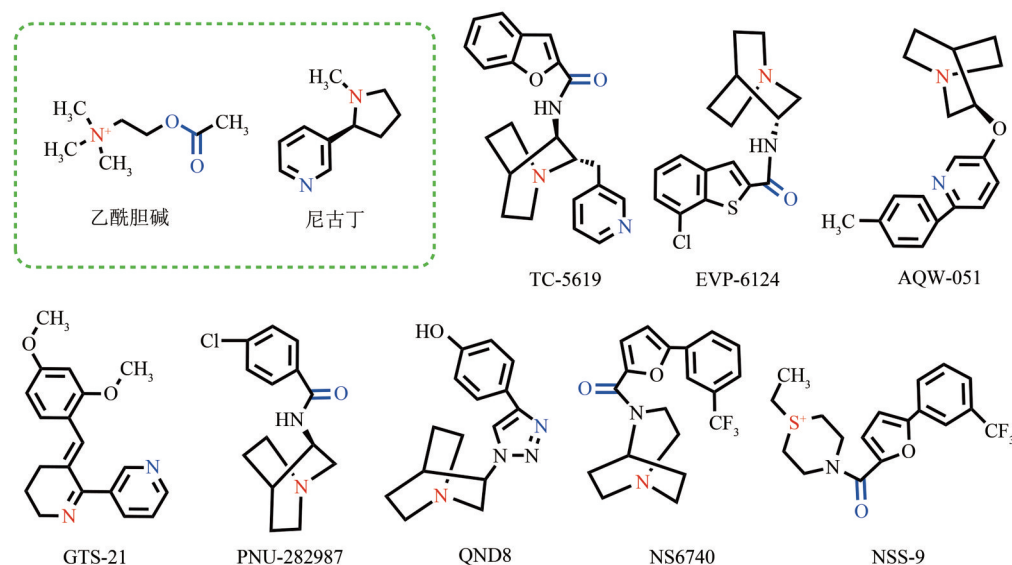
基于不同疾病的病理特征及 $\alpha 7$  nAChR在神经调控和抗炎反应中的潜在作用，直接靶向 $\alpha 7$  nAChR的治疗策略已被广泛探索，并推动多种小分子化合物进入临床研究。然而，迄今尚无靶向 $\alpha 7$  nAChR的药物成功获批上市，这与受体自身特性、疗效稳定性、患者异质性及临床终点选择等因素有关。首先， $\alpha 7$  nAChR激动后快速脱敏，导致激动剂难以产生持续、稳定的功能效应<sup>[32]</sup>。其次，候选药物的早期疗效信号在后续临床研究中缺乏稳定性。TC-5619早期研究提示可改善精神分裂症认知功能障碍和阴性症状<sup>[68]</sup>，但随后一项纳入477例患者的II期研究未显示显著获益<sup>[58]</sup>；EVP-6124在精神分裂症II期研究中曾显示认知改善信号，但其两项全球III期试验均未达到认知与功能共同主要终点<sup>[59]</sup>。再次，患者临床特征与受体可用性<sup>[54]</sup>存在个体差异，可能导致药物应答不一致。ABT-126早期研究仅在非吸烟患者亚组中观察到促认知

信号<sup>[69]</sup>，而后续IIb期研究未能在该亚组中重复此结果<sup>[60]</sup>，提示仅依据吸烟状态分层不足以识别获益人群。最后，临床终点选择影响疗效的评价。GTS-21早期研究显示P50感觉门控和认知功能改善<sup>[55]</sup>，而后续II期研究未改善MATRICS认知主要终点，却在阴性症状评分中显示一定疗效<sup>[56]</sup>，提示不同终点设置影响药物疗效信号的检出。

## 3 $\alpha 7$ nAChR的药理学

### 3.1 选择性正构激动剂

我们汇总了近10年研究中常见的正构激动剂（图2）。这些小分子保留了经典激动剂乙酰胆碱或烟碱中关键的阳离子中心，以刚性双环胺、笼状胺或奎宁类骨架替代ACh的柔性季铵结构和烟碱的吡咯烷胺。同时，它们普遍引入芳香或杂芳香疏水片段，并通过酰胺、醚键或酯键等连接方式增强与 $\alpha 7$ 结合口袋的相互作用，从而提高亚型选择性。

Fig. 2 Orthosteric agonists and silent agonists of  $\alpha 7$  nAChR图2  $\alpha 7$  nAChR的正构激动剂和沉默激动剂

绿色虚线框中为经典正构激动剂乙酰胆碱和烟碱, 绿色虚线框外为已报道的 $\alpha 7$  nAChR正构激动剂或沉默激动剂。图中红色标注表示带正电或在生理条件下易质子化的氮原子, 蓝色标注表示氢键受体。

TC-5619 是  $\alpha 7$  nAChR 选择性全激动剂 ( $K_i = 1 \text{ nmol/L}$ ), 比其他 nAChRs 亚型及 5-羟色胺 3 型 (5-hydroxytryptamine type 3, 5-HT3) 受体、阿片受体的作用效力强 1 000~10 000 倍<sup>[70]</sup>。在动物实验中, TC-5619 可有效进入脑内, 产生约 40% 的  $\alpha 7$  靶点占有率<sup>[71]</sup>。临床上, TC-5619 曾进入精神分裂症方向的 II 期临床研究<sup>[68]</sup>, 但后续未能推进。

EVP-6124 (Encenicline) 是  $\alpha 7$  nAChR 部分激动剂 (最大激活效应低于全激动剂)。在体外, 0.3~1 nmol/L EVP-6124 可显著增强 ACh 诱导的  $\alpha 7$  电流反应<sup>[72]</sup>。EVP-6124 是  $\alpha 7$  nAChR 药物中临床推进最远的代表之一, 曾进入认知障碍的 III 期临床试验, 但最终因安全性 (阿尔茨海默病) 和疗效 (精神分裂症) 问题受限。

AQW051 (VQW-765) 诱发的  $\alpha 7$  峰电流约为 ACh 的 75%, 是  $\alpha 7$  nAChR 部分激动剂, 对其他 nAChRs 亚型和 5-HT3 受体的选择性  $\geq 100$  倍<sup>[73]</sup>。AQW051 最初用于精神分裂症和阿尔茨海默病相关认知障碍, 但未能形成明确疗效<sup>[73]</sup>, 后更名为 VQW-765, 重新推进至焦虑相关适应证<sup>[64]</sup>, 目前正在开展社交焦虑症 III 期临床研究 (NCT07221578)。

GTS-21 (DMXB-A) 是假木贼碱的衍生物, 属于  $\alpha 7$  nAChR 偏向性部分激动剂<sup>[74]</sup>。研究表明,

GTS-21 可通过抗炎、抗氧化、抗凋亡作用减轻肾损伤<sup>[75]</sup>。临床上, GTS-21 较早进入人体研究, 曾在精神分裂症方向显示出促认知和感觉门控改善信号<sup>[55]</sup>, 但未能推进临床转化。

PNU-282987 是高选择性  $\alpha 7$  nAChR 激动剂 ( $K_i = 26 \text{ nmol/L}$ ), 对肌肉型和神经节型 nAChRs 作用很弱 ( $IC_{50} \geq 60 \text{ } \mu\text{mol/L}$ )<sup>[76]</sup>。该化合物尚无明确临床进展, 目前主要作为工具小分子用于  $\alpha 7$  nAChR 机制研究。

QND8 是近年报道的选择性  $\alpha 7$  nAChR 激动剂。在小鼠炎症性疼痛模型中, QND8 可缓解热痛觉过敏和机械痛觉过敏, 减轻足肿胀, 且对运动协调和一般行为无明显影响。该化合物作为  $\alpha 7$  nAChR 靶向镇痛的候选药物具有进一步研究价值<sup>[67]</sup>。

除典型正构激动剂外,  $\alpha 7$  nAChR 还存在一类沉默激动剂, 如 NS6740。该类化合物本身仅弱激活受体, 但仍可诱导受体显著脱敏, 加入 II 型 PAM PNU-120596 后, 可重新诱导电流反应, 提示其可能通过改变  $\alpha 7$  nAChR 信号模式调节突触功能<sup>[77]</sup>。此外, 基于 NS6740 结构设计的衍生物 NSS-9 也被鉴定为新型沉默激动剂, 并在炎症性疼痛模型中显示出一定药效<sup>[66]</sup>。这些结果提示, 沉默激动剂具有进一步开发潜力。

总体而言,  $\alpha 7$  nAChR 正构激动剂的研发仍面

临一些挑战。其一，多数小分子激动剂的具体结合位点和作用方式缺乏直接结构证据。其二， $\alpha 7$  nAChR 具有短暂激活和快速脱敏特征，单纯增强正构激动作用难以获得稳定疗效，这促使研究策略逐渐向变构调节和变构激活拓展。其三，现有候选药物的临床疗效缺乏稳定和可重复的证据，尤其缺

少稳定的 III 期临床研究的阳性结果，临床转化仍面临挑战。

### 3.2 正变构调节剂与变构激动剂

图 3 总结了近年来研究中常见的  $\alpha 7$  nAChR 正变构调节剂和变构激动剂。

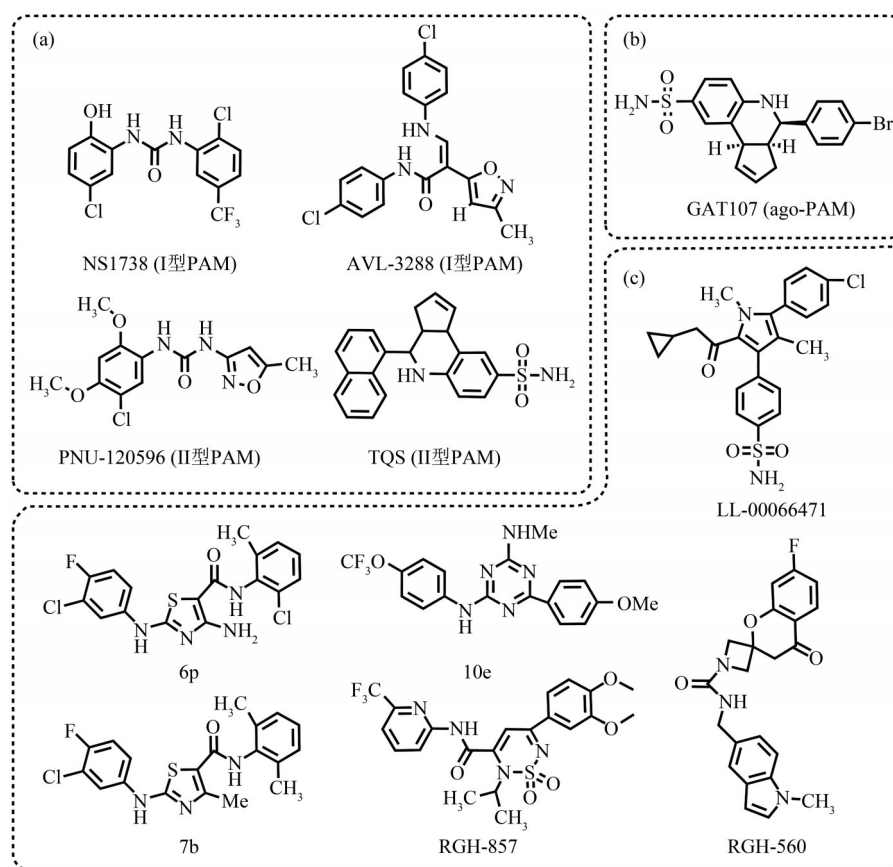


Fig. 3 PAMs and ago-PAM of  $\alpha 7$  nAChR

图3  $\alpha 7$  nAChR的正变构调节剂和变构激动剂

(a) 经典PAMs。包括I型PAM (NS1738、AVL-3288) 和II型PAM (PNU-120596、TQS)。(b) 代表性ago-PAM GAT107。(c) 新型正变构调节剂，包括LL-00066471、6p、7b、10e、RGH-857和RGH-560。6p、7b和10e分别为文献中的化合物编号；6p和7b属于2-芳氨基噻唑-5-甲酰胺类衍生物，10e属于1,3,5-三嗪类衍生物。

I 型 PAMs (图 3a)。早期研究发现，5-羟基吡啶可增强 ACh 诱导的  $\alpha 7$  nAChR 激活<sup>[78]</sup>。随后，Timmermann 等<sup>[79]</sup>报道，NS1738 主要增大 ACh 诱发的峰值电流，对脱敏动力学影响较小，这是首次系统体现 I 型 PAMs 药理特征的研究。AVL-3288 对人源  $\alpha 7$  nAChR 具有选择性 ( $EC_{50} \approx 0.7 \mu\text{mol/L}$ )，对其他 nAChRs 亚型及  $\gamma$ -氨基丁酸 A 型 ( $\gamma$ -aminobutyric acid type A, GABA<sub>A</sub>) 受体、5-HT<sub>3</sub> 受体作用较弱<sup>[80]</sup>。AVL-3288 可改善学习记忆缺陷，增强  $\alpha 7$  nAChR 介导的胆碱能信号<sup>[81]</sup>，但

临床研究有限，在精神分裂症方向尚未证实明确疗效<sup>[82-83]</sup>。

II 型 PAMs (图 3a)。PNU-120596 是经典工具化合物，与 NS1738 整体骨架相似，但取代基差异导致二者药理特征不同。其对  $\alpha 7$  nAChR 的亲和力 ( $EC_{50} \approx 0.16 \mu\text{mol/L}$ ) 远高于 NS1738 ( $EC_{50} \approx 3.4 \mu\text{mol/L}$ )<sup>[84]</sup>。TQS 是另一类经典 II 型 PAM ( $EC_{50} = 6.2 \mu\text{mol/L}$ )，可显著增强 ACh 诱导的  $\alpha 7$  电流<sup>[85]</sup>，并在动物模型中缓解异常性疼痛和痛觉过敏，抑制小胶质细胞活化<sup>[86]</sup>。

Ago-PAMs (图 3b)。Ago-PAMs 可通过变构激活及 II 型 PAM 样调节  $\alpha 7$  nAChR, 突破传统正构激动剂快速脱敏的局限, 但其临床转化仍有待验证。代表性化合物 GAT107 可直接变构激活  $\alpha 7$ , 电流峰值和总电荷转移量分别约为 ACh 对照组的 38 倍和 514 倍, 同时可延缓受体脱敏<sup>[87]</sup>。GAT107 可在小鼠炎症性疼痛和神经病理性疼痛模型中产生镇痛作用<sup>[88]</sup>, 在肺部感染模型中减轻炎症损伤、降低死亡率<sup>[89]</sup>, 并可调节认知控制、动机和感觉感知等脑区活动<sup>[90]</sup>。

近年来,  $\alpha 7$  nAChR PAMs 的药物研发持续推进。一方面, 新型候选化合物不断涌现 (图 3c)。例如 RGH-857、LL-00066471、2-芳氨基噻唑-5-甲酰胺类衍生物 6p/7b 等。与 PNU-120596 等经典 PAMs 相比, 这些化合物的化学骨架更多样化, 并在动物模型中表现出一定的促认知及改善感觉门控作用<sup>[35, 91-94]</sup>。另一方面, 部分候选药物已进入临床研究阶段, 并展现初步疗效。例如, PAM MK-1167 已进入阿尔茨海默病相关认知障碍方向的 II 期临床阶段 (NCT06721156), 负变构调节剂 BNC-210 在创伤后应激障碍中显示出一定临床信号<sup>[63]</sup>。然而, 部分面向认知障碍的候选物虽进入临床登记, 却存在研究中止或撤回情况, 表明该方向在有效性验证和持续开发策略上仍面临挑战。基于  $\alpha 7$  nAChR 变构调节剂在亚型选择性、受体动力学调控和构象选择性药物设计方面的优势, 变构调节策略有望成为  $\alpha 7$  nAChR 靶向药物研发的重要方向。

## 4 总结与展望

$\alpha 7$  nAChR 兼具高  $\text{Ca}^{2+}$  通透性、快速激活与快速脱敏等特征, 在海马突触可塑性、认知调控、神经保护以及胆碱能抗炎通路中发挥重要作用。 $\alpha 7$  nAChR 已被广泛探索用于阿尔茨海默病、精神分裂症、创伤后应激障碍、社交焦虑障碍和慢性疼痛等疾病的治疗。传统正构激动剂受快速脱敏、疗效不稳定等因素限制, 临床转化不足。未来,  $\alpha 7$  nAChR 药物研发应从单纯增强受体激活, 转向基于受体结构和疾病机制的精细调控策略。

首先, 在药物发现层面,  $\alpha 7$  nAChR 多种功能状态、正构结合口袋及变构位点等重要结构信息的逐步解析, 为以结构为基础的药物设计奠定了重要基础。后续应持续推进已有小分子与  $\alpha 7$  nAChR 复合物结构的解析, 以丰富不同构象状态的结构信息。同时, 整合 AlphaFold 3<sup>[95]</sup> 等结构预测模型、

AI 辅助虚拟筛选<sup>[96]</sup>、分子对接和分子动力学模拟, 有望加速从大规模化合物库中高效识别新型骨架, 并指导先导化合物的理性优化。在此基础上, 借助膜片钳技术系统鉴定具有独特作用模式的小分子调节剂, 有望发现新的结合位点和变构调控机制, 从而拓宽  $\alpha 7$  nAChR 的药理学调控空间。其次, 在分子机制层面, 需要深入阐明候选药物调控受体的分子机制, 重点解析其对受体门控及动力学的影响, 明确不同配体如何影响  $\alpha 7$  nAChR 的构象转换、脱敏恢复和下游信号输出。同时, 还需区分神经元与非神经元细胞  $\alpha 7$  受体、同源  $\alpha 7$  与异源  $\alpha 7\beta 2$  受体及其他 nAChR 亚型的药理学差异, 为精准靶向特定受体状态及组织分布提供依据。最后, 在临床转化层面,  $\alpha 7$  nAChR 药物研发应从单纯适应证探索, 转向结合体内靶点占有、疾病相关机制终点和患者分层的精准验证, 以优化剂量选择、疗效评价和适用人群, 提高临床转化的可预测性。

随着结构机制解析、AI 辅助药物发现和药理学研究的深入,  $\alpha 7$  nAChR 有望突破既往临床失败的局限, 成为神经精神疾病和炎症性疾病中极具潜力的治疗靶点。

## 参 考 文 献

- [1] Gao R, Schneider A M, Mulloy S M, *et al.* Expression pattern of nicotinic acetylcholine receptor subunit transcripts in neurons and astrocytes in the ventral tegmental area and locus coeruleus. *Eur J Neurosci*, 2024, **59**(9): 2225-2239
- [2] Nakamura Y, Matsuda R, Kuribayashi S, *et al.* Microglial  $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors are expressed in mitochondria rather than on the plasma membrane: roles in mitochondrial function. *J Neurochem*, 2025, **169**(6): e70139
- [3] Keever K R, Cui K, Casteel J L, *et al.* Cholinergic signaling via the  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor regulates the migration of monocyte-derived macrophages during acute inflammation. *J Neuroinflammation*, 2024, **21**(1): 3
- [4] Iriki J, Fukahori S, Obase Y, *et al.* Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor activation attenuates allergic airway inflammation and is associated with heme oxygenase-1 induction. *Front Immunol*, 2026, **17**: 1808271
- [5] Nakamura Y, Matsumoto H, Wu C H, *et al.* Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors signaling boosts cell-cell interactions in macrophages effecting anti-inflammatory and organ protection. *Commun Biol*, 2023, **6**(1): 666
- [6] Su J, Yu Z, Yin Z, *et al.* Molecular insights into the  $\alpha 6\beta 4$  nicotinic acetylcholine receptor function and ligand recognition. *Nat Commun*, 2025, **16**(1): 3153
- [7] McGranahan T M, Patzlaff N E, Grady S R, *et al.*  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptors on dopaminergic neurons mediate nicotine

- reward and anxiety relief. *J Neurosci*, 2011, **31**(30): 10891-10902
- [8] Rollema H, Hurst R S. The contribution of agonist and antagonist activities of  $\alpha 4\beta 2^*$  nAChR ligands to smoking cessation efficacy: a quantitative analysis of literature data. *Psychopharmacology*, 2018, **235**(9): 2479-2505
- [9] Cannata B, Sposito L, Albin M, *et al.* Functional deletion of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor impairs  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent glutamatergic synaptic transmission by affecting both presynaptic and postsynaptic protein expression and function. *Front Physiol*, 2025, **16**: 1662171
- [10] Tsotsokou G, Kouri V, Papatheodoropoulos C.  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors induce long-term synaptic enhancement in the dorsal but not ventral hippocampus. *Synapse*, 2024, **78**(1): e22285
- [11] Mihara T, Tanabe H, Nonoshita Y, *et al.* The role of the  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor in promoting M2 macrophage polarization at inflammatory sites. *Sci Rep*, 2026, **16**(1): 5267
- [12] Séguéla P, Wadiche J, Dineley-Miller K, *et al.* Molecular cloning, functional properties, and distribution of rat brain alpha 7: a nicotinic cation channel highly permeable to calcium. *J Neurosci*, 1993, **13**(2): 596-604
- [13] Bertrand D, Galzi J L, Devillers-Thiéry A, *et al.* Mutations at two distinct sites within the channel domain M2 alter calcium permeability of neuronal alpha 7 nicotinic receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, **90**(15): 6971-6975
- [14] Pesti K, Szabo A K, Mike A, *et al.* Kinetic properties and open probability of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology*, 2014, **81**: 101-115
- [15] Moretti M, Zoli M, George A A, *et al.* The novel  $\alpha 7\beta 2$ -nicotinic acetylcholine receptor subtype is expressed in mouse and human basal forebrain: biochemical and pharmacological characterization. *Mol Pharmacol*, 2014, **86**(3): 306-317
- [16] Thomsen M S, Zwart R, Ursu D, *et al.*  $\alpha 7$  and  $\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor subunits form heteromeric receptor complexes that are expressed in the human cortex and display distinct pharmacological properties. *PLoS One*, 2015, **10**(6): e0130572
- [17] Morales-Perez C L, Noviello C M, Hibbs R E. X-ray structure of the human  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic receptor. *Nature*, 2016, **538**(7625): 411-415
- [18] Walsh R M, Roh S H, Gharpure A, *et al.* Structural principles of distinct assemblies of the human  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic receptor. *Nature*, 2018, **557**(7704): 261-265
- [19] Gharpure A, Teng J, Zhuang Y, *et al.* Agonist selectivity and ion permeation in the  $\alpha 3\beta 4$  ganglionic nicotinic receptor. *Neuron*, 2019, **104**(3): 501-511.e6
- [20] Kulkarni G C, Jurek M J, Riley A P, *et al.* An accessory orthosteric ligand binding site in the  $(\alpha 3)_3(\beta 4)_2$  nicotinic acetylcholine receptor regulates channel activation. *Cell Rep*, 2026, **45**(4): 117077
- [21] Li A, Pike A C W, Webster R, *et al.* Structures of the human adult muscle-type nicotinic receptor in resting and desensitized states. *Cell Rep*, 2025, **44**(5): 115581
- [22] Li H, Pham M C, Teng J, *et al.* Autoimmune mechanisms elucidated through muscle acetylcholine receptor structures. *Cell*, 2025, **188**(9): 2390-2406.e20
- [23] Zhao Y, Liu S, Zhou Y, *et al.* Structural basis of human  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor activation. *Cell Res*, 2021, **31**(6): 713-716
- [24] Noviello C M, Gharpure A, Mukhtasimova N, *et al.* Structure and gating mechanism of the  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor. *Cell*, 2021, **184**(8): 2121-2134.e13
- [25] Burke S M, Avstrikova M, Noviello C M, *et al.* Structural mechanisms of  $\alpha 7$  nicotinic receptor allosteric modulation and activation. *Cell*, 2024, **187**(5): 1160-1176.e21
- [26] Liu S, Zheng Y, Chen H, *et al.* Structural basis for allosteric agonism of human  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors. *Cell Discov*, 2025, **11**: 35
- [27] Liu S, Chen H, Zhu X, *et al.* Structural insights into the progressive recovery of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor from nicotine-induced desensitization. *Sci Adv*, 2025, **11**(41): eadx4432
- [28] Prevost M S, Barilone N, Dejean de la Bâte G, *et al.* An original potentiating mechanism revealed by the cryo-EM structures of the human  $\alpha 7$  nicotinic receptor in complex with nanobodies. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 5964
- [29] Barilone N, Vangelatou M, Marouf F Z, *et al.* Discovery and mechanism of negative allosteric modulation of the  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor by nanobodies. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2026, **123**(4): e2514734123
- [30] George A A, John S J, Lucero L M, *et al.* Analogs of  $\alpha$ -conotoxin PnIC selectively inhibit  $\alpha 7\beta 2$ - over  $\alpha 7$ -only subtype nicotinic acetylcholine receptors *via* a novel allosteric mechanism. *FASEB J*, 2024, **38**(1): e23374
- [31] Nielsen B E, Mínguez T, Bermudez I, *et al.* Molecular function of the novel  $\alpha 7\beta 2$  nicotinic receptor. *Cell Mol Life Sci*, 2018, **75**(13): 2457-2471
- [32] Bouzat C, Bartos M, Corradi J, *et al.* The interface between extracellular and transmembrane domains of homomeric Cys-loop receptors governs open-channel lifetime and rate of desensitization. *J Neurosci*, 2008, **28**(31): 7808-7819
- [33] Li S X, Huang S, Bren N, *et al.* Ligand-binding domain of an  $\alpha 7$ -nicotinic receptor chimera and its complex with agonist. *Nat Neurosci*, 2011, **14**(10): 1253-1259
- [34] Andersen N D, Nielsen B E, Corradi J, *et al.* Exploring the positive allosteric modulation of human  $\alpha 7$  nicotinic receptors from a single-channel perspective. *Neuropharmacology*, 2016, **107**: 189-200
- [35] Yang C, Meng Y, Wang X, *et al.* Allosteric activation of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors by novel 2-aryl amino-thiazole-5-carboxylic acid amide derivatives for the improvement of cognitive deficits in mice. *J Med Chem*, 2024, **67**(8): 6344-6364
- [36] Young G T, Zwart R, Walker A S, *et al.* Potentiation of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors *via* an allosteric transmembrane site. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(38): 14686-14691
- [37] Karim F, Ngo A, Tucker T E, *et al.* Assessment of [ $^{125}\text{I}$ ] a-

- bungarotoxin binding to  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholinergic receptors in hippocampus-subiculum of postmortem human Parkinson's disease brain. *Biomolecules*, 2025, **15**(12): 1686
- [38] Koukoulis F, Zhang C L, Lazarevich I, *et al.* The  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor mediates network dysfunction in a mouse model of local amyloid pathology. *Mol Psychiatry*, 2026, **31**(3): 1293-1310
- [39] Gu Z, Smith K G, Alexander G M, *et al.* Hippocampal interneuronal  $\alpha 7$  nAChRs modulate theta oscillations in freely moving mice. *Cell Rep*, 2020, **31**(10): 107740
- [40] Gu Z, Stevanovic K D, Cushman J D, *et al.* Cholinergic-sensitive theta oscillations in memory encoding in mice. *J Neurosci*, 2024, **44**(12): e1313232024
- [41] Letsinger A C, Nacer S A, Stevanovic K D, *et al.* Genetic deletion of  $\alpha 7$  nAChRs reduces hippocampal granule and pyramidal cell number in both sexes but impairs pattern separation in males only. *Front Neurosci*, 2023, **17**: 1244118
- [42] Wang H, Yu M, Ochani M, *et al.* Nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 7$  subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*, 2003, **421**(6921): 384-388
- [43] Sueyoshi M, Harada K, Okawa M, *et al.* Stimulation of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors by PNU282987 demonstrates efferocytosis-like activation and neuroprotection in human models of microglia and cholinergic neurons under the pathophysiological conditions of Alzheimer's disease. *Biol Pharm Bull*, 2025, **48**(7): 972-985
- [44] Ni H, Xiong Y, Liu M, *et al.* Sinomenine inhibits oxidative stress to attenuate Alzheimer's disease pathology via  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor. *Phytomedicine*, 2026, **152**: 157779
- [45] Wu X, Tian Y, Wang H, *et al.* Dual regulation of nicotine on NLRP3 inflammasome in macrophages with the involvement of lysosomal destabilization, ROS and  $\alpha 7$ nAChR. *Inflammation*, 2025, **48**(1): 61-74
- [46] Zhan L, Luo S, Wang H, *et al.* Nicotine-induced transient activation of monocytes facilitates immunosuppressive macrophage polarization that restrains T helper 17 cell expansion. *Inflammation*, 2025, **48**(4): 2313-2322
- [47] Matsuo S, Uni R, Wu C H, *et al.*  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor agonist attenuates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in mice by reducing CCL2 expression in macrophages. *Sci Rep*, 2025, **15**(1): 40005
- [48] Ma K, Niu J, Zeng L, *et al.* SAM alleviates neuroinflammation by regulating M1/M2 polarization of microglia through  $\alpha 7$ nAChR/Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Neurochem Res*, 2025, **50**(2): 131
- [49] Cantone A F, Burgaleto C, di Benedetto G, *et al.* Taming microglia in Alzheimer's disease: exploring potential implications of choline alphoscerate via  $\alpha 7$  nAChR modulation. *Cells*, 2024, **13**(4): 309
- [50] Lykhmus O, Tzeng W Y, Koval L, *et al.* Impairment of brain function in a mouse model of Alzheimer's disease during the pre-depositing phase: the role of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors. *Biomed Pharmacother*, 2024, **178**: 117255
- [51] Gault L M, Lenz R A, Ritchie C W, *et al.* ABT-126 monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's dementia: randomized double-blind, placebo and active controlled adaptive trial and open-label extension. *Alzheimers Res Ther*, 2016, **8**(1): 44
- [52] Florian H, Meier A, Gauthier S, *et al.* Efficacy and safety of ABT-126 in subjects with mild-to-moderate Alzheimer's disease on stable doses of acetylcholinesterase inhibitors: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Alzheimers Dis*, 2016, **51**(4): 1237-1247
- [53] Masterman D, Awipi T, Ashford E, *et al.* A nicotinic- $\alpha 7$  partial agonist as adjunctive therapy to stable donepezil. *J Nutr Health Aging*, 2012, **16**(9): 838
- [54] Wong N R, Rubin L H, Harrington C K, *et al.* Hippocampal availability of the  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor in recent-onset psychosis. *JAMA Netw Open*, 2024, **7**(8): e2427163
- [55] Olincy A, Harris J G, Johnson L L, *et al.* Proof-of-concept trial of an  $\alpha 7$  nicotinic agonist in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, **63**(6): 630-638
- [56] Freedman R, Olincy A, Buchanan R W, *et al.* Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2008, **165**(8): 1040-1047
- [57] Kem W R, Olincy A, Johnson L, *et al.* Pharmacokinetic limitations on effects of an  $\alpha 7$ -nicotinic receptor agonist in schizophrenia: randomized trial with an extended-release formulation. *Neuropsychopharmacology*, 2018, **43**(3): 583-589
- [58] Walling D, Marder S R, Kane J, *et al.* Phase 2 trial of an  $\alpha 7$  nicotinic receptor agonist (TC-5619) in negative and cognitive symptoms of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2016, **42**(2): 335-343
- [59] Brannan S. 32.2 two global phase III trials of encenicline for cognitive impairment in chronic schizophrenia patients: red flags and lessons learned. *Schizophr Bull*, 2019, **45**(Suppl 2): S141-S142
- [60] Haig G, Wang D, Othman A A, *et al.* The  $\alpha 7$  nicotinic agonist ABT-126 in the treatment of cognitive impairment associated with schizophrenia in nonsmokers: results from a randomized controlled phase 2b study. *Neuropsychopharmacology*, 2016, **41**(12): 2893-2902
- [61] Haig G M, Wang D, Zhao J, *et al.* Efficacy and safety of the  $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor agonist ABT-126 in the treatment of cognitive impairment associated with schizophrenia: results from a phase 2b randomized controlled study in smokers. *J Clin Psychiatry*, 2018, **79**(3): 16m11162
- [62] Zhang K, Förster R, He W, *et al.* Fear learning induces  $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor-mediated astrocytic responsiveness that is required for memory persistence. *Nat Neurosci*, 2021, **24**(12): 1686-1698
- [63] Papapetropoulos S, Doolin E, O'Connor S, *et al.* BNC210, an  $\alpha 7$  nicotinic receptor modulator, in post-traumatic stress disorder. *NEJM Evid*, 2025, **4**(1): EVIDoA2400380
- [64] He Y, Polymeropoulos C M, Mohrman M A, *et al.* Efficacy and safety of an  $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor agonist, VQW-765, in subjects with performance anxiety: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry*, 2025,

- 227(1):473-480
- [65] Liu Q, Liu C, Jiang L, *et al.*  $\alpha 7$  Nicotinic acetylcholine receptor-mediated anti-inflammatory effect in a chronic migraine rat model via the attenuation of glial cell activation. *J Pain Res*, 2018, **11**: 1129-1140
- [66] Papotto C, Stokes C, Matera C, *et al.* Sulfonium moieties as ammonium bioisosteres: novel ligands for the Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor. *J Med Chem*, 2025, **68**(3): 3157-3179
- [67] Weerakul T, Hasriadi, Chatdamrongsakool K, *et al.* 3-(4-hydroxyphenyl-1, 2, 3-triazol-1-yl)quinuclidine, a selective  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor agonist, attenuates inflammatory pain with a favorable central nervous system safety profile in mice. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2026, **9**(1): 45-58
- [68] Lieberman J A, Dunbar G, Segreti A C, *et al.* A randomized exploratory trial of an  $\alpha$ -7 nicotinic receptor agonist (TC-5619) for cognitive enhancement in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 2013, **38**(6): 968-975
- [69] Haig G M, Bain E E, Robieson W Z, *et al.* A randomized trial to assess the efficacy and safety of ABT-126, a selective  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor agonist, in the treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2016, **173**(8): 827-835
- [70] Hauser T A, Kucinski A, Jordan K G, *et al.* TC-5619: an alpha7 neuronal nicotinic receptor-selective agonist that demonstrates efficacy in animal models of the positive and negative symptoms and cognitive dysfunction of schizophrenia. *Biochem Pharmacol*, 2009, **78**(7): 803-812
- [71] Magnussen J H, Ettrup A, Lehel S, *et al.* Characterizing the binding of TC-5619 and encenicline on the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor using PET imaging in the pig. *Front Neuroimaging*, 2024, **3**: 1358221
- [72] Prickaerts J, van Goethem N P, Chesworth R, *et al.* EVP-6124, a novel and selective  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, improves memory performance by potentiating the acetylcholine response of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology*, 2012, **62**(2): 1099-1110
- [73] Feuerbach D, Pezous N, Weiss M, *et al.* AQW051, a novel, potent and selective  $\alpha 7$  nicotinic ACh receptor partial agonist: pharmacological characterization and phase I evaluation. *Br J Pharmacol*, 2015, **172**(5): 1292-1304
- [74] Meyer E M, Tay E T, Papke R L, *et al.* 3-[2, 4-Dimethoxybenzylidene] anabaseine (DMXB) selectively activates rat alpha7 receptors and improves memory-related behaviors in a mecamylamine-sensitive manner. *Brain Res*, 1997, **768**(1/2): 49-56
- [75] Akcay S, Ozdemir Kumral Z N, Cilingir-Kaya O T, *et al.* Activation of the alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor by GTS-21 mitigates contrast nephropathy in a rat model. *Kidney Blood Press Res*, 2024, **49**(1): 646-656
- [76] Bodnar A L, Cortes-Burgos L A, Cook K K, *et al.* Discovery and structure-activity relationship of quinuclidine benzamides as agonists of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors. *J Med Chem*, 2005, **48**(4): 905-908
- [77] Papke R L, Peng C, Kumar A, *et al.* NS6740, an  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor silent agonist, disrupts hippocampal synaptic plasticity. *Neurosci Lett*, 2018, **677**: 6-13
- [78] Zwart R, de Filippi G, Broad L M, *et al.* 5-Hydroxyindole potentiates human alpha 7 nicotinic receptor-mediated responses and enhances acetylcholine-induced glutamate release in cerebellar slices. *Neuropharmacology*, 2002, **43**(3): 374-384
- [79] Timmermann D B, Grønlien J H, Kohlhaas K L, *et al.* An allosteric modulator of the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor possessing cognition-enhancing properties *in vivo*. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, **323**(1): 294-307
- [80] Titus D J, Johnstone T, Johnson N H, *et al.* Positive allosteric modulation of the  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor as a treatment for cognitive deficits after traumatic brain injury. *PLoS One*, 2019, **14**(10): e0223180
- [81] Sangadi D K, Sangadi A, Placeres-Uray F, *et al.* Enhancing cognitive function in chronic TBI: the role of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor modulation. *Exp Neurol*, 2024, **372**: 114647
- [82] Kantrowitz J T, Javitt D C, Freedman R, *et al.* Double blind, two dose, randomized, placebo-controlled, cross-over clinical trial of the positive allosteric modulator at the alpha7 nicotinic cholinergic receptor AVL-3288 in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology*, 2020, **45**(8): 1339-1345
- [83] Gee K W, Olincy A, Kanner R, *et al.* First in human trial of a type I positive allosteric modulator of alpha7-nicotinic acetylcholine receptors: pharmacokinetics, safety, and evidence for neurocognitive effect of AVL-3288. *J Psychopharmacol*, 2017, **31**(4): 434-441
- [84] Manetti D, Dei S, Arias H R, *et al.* Recent advances in the discovery of nicotinic acetylcholine receptor allosteric modulators. *Molecules*, 2023, **28**(3): 1270
- [85] Gill J K, Savolainen M, Young G T, *et al.* Agonist activation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors via an allosteric transmembrane site. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(14): 5867-5872
- [86] Abbas M, Rahman S. Effects of alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor positive allosteric modulator on lipopolysaccharide-induced neuroinflammatory pain in mice. *Eur J Pharmacol*, 2016, **783**: 85-91
- [87] Papke R L, Horenstein N A, Kulkarni A R, *et al.* The activity of GAT107, an allosteric activator and positive modulator of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors (nAChR), is regulated by aromatic amino acids that span the subunit interface. *J Biol Chem*, 2014, **289**(7): 4515-4531
- [88] Bagdas D, Wilkerson J L, Kulkarni A, *et al.* The  $\alpha 7$  nicotinic receptor dual allosteric agonist and positive allosteric modulator GAT107 reverses nociception in mouse models of inflammatory and neuropathic pain. *Br J Pharmacol*, 2016, **173**(16): 2506-2520
- [89] Gauthier A G, Lin M, Zefi S, *et al.* GAT107-mediated  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor signaling attenuates inflammatory lung injury and mortality in a mouse model of ventilator-associated

- pneumonia by alleviating macrophage mitochondrial oxidative stress *via* reducing MnSOD-S-glutathionylation. Redox Biol, 2023, **60**: 102614
- [90] Brems B M, Sullivan E E, Connolly J G, *et al.* Dose-dependent effects of GAT107, a novel allosteric agonist-positive allosteric modulator (ago-PAM) for the  $\alpha 7$  nicotinic cholinergic receptor: a BOLD phMRI and connectivity study on awake rats. Front Neurosci, 2023, **17**: 1196786
- [91] Ledneczki I, Tapolcsányi P, Gábor E, *et al.* Discovery of an *in vitro* and *in vivo* potent nicotinic  $\alpha 7$  positive allosteric modulator clinical candidate molecule (RGH-857). J Med Chem, 2026, **69**(1): 305-329
- [92] Verma M K, Goel R N, Bokare A M, *et al.* LL-00066471, a novel positive allosteric modulator of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor ameliorates cognitive and sensorimotor gating deficits in animal models: Discovery and preclinical characterization. Eur J Pharmacol, 2021, **891**: 173685
- [93] Wang X, Xiao H, Wang J, *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel triazine derivatives as positive allosteric modulators of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors. J Med Chem, 2021, **64**(16): 12379-12396
- [94] Ledneczki I, Némethy Z, Molnár K D, *et al.* Optimization of novel  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor positive allosteric modulators and the discovery of a preclinical development candidate molecule (RGH-560). J Med Chem, 2023, **66**(23): 16276-16302
- [95] Abramson J, Adler J, Dunger J, *et al.* Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3. Nature, 2024, **630**(8016): 493-500
- [96] Zhou G, Rusnac D V, Park H, *et al.* An artificial intelligence accelerated virtual screening platform for drug discovery. Nat Commun, 2024, **15**(1): 7761

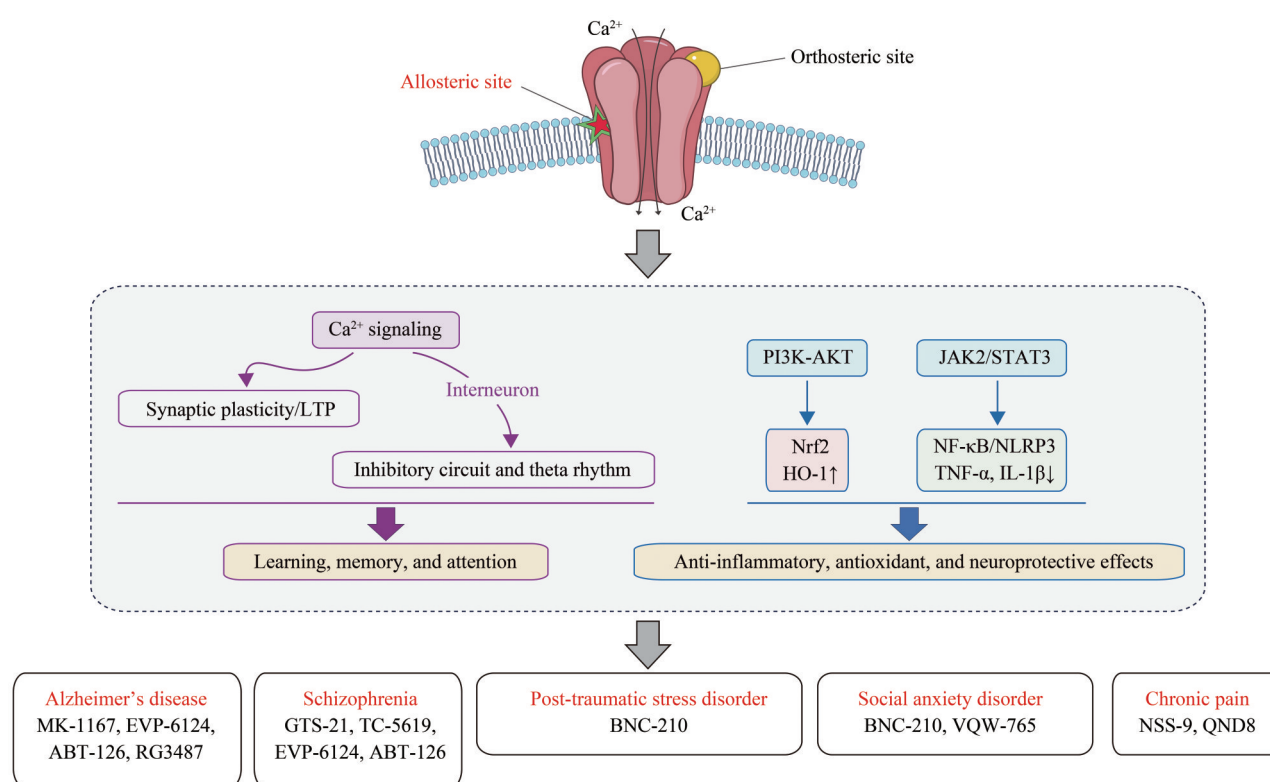
## $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor: From Structural Mechanisms to Therapeutic Translation\*

LIU Yu-Han<sup>1,2)</sup>, CHEN Jiao-Feng<sup>1)</sup>, WANG Hong-Juan<sup>2)</sup>, CHEN Huan<sup>1,2)\*\*</sup>, HOU Hong-Wei<sup>1)\*\*</sup>

<sup>(1)</sup>Beijing Life Science Academy, Beijing 102200, China;

<sup>(2)</sup>China National Tobacco Quality Supervision & Test Center, Zhengzhou 450001, China)

### Graphical abstract



**Abstract** The  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor ( $\alpha 7$  nAChR) is a ligand-gated ion channel characterized by high  $\text{Ca}^{2+}$  permeability, rapid activation, and rapid desensitization. It is widely expressed in the nervous system and various non-neuronal cell types.  $\alpha 7$  nAChR is involved in regulating neuronal excitability, synaptic transmission and plasticity, cognitive function, and inflammatory responses. These properties have made  $\alpha 7$  nAChR a potential therapeutic target for neuropsychiatric and inflammatory diseases. In recent years, advances in

\* This work was supported by grants from the Young Talent Program of Beijing Life Science Academy (2025100CC0030), the Youth Foundation of Henan Province (242300420447), and PI Projects (2024501QPIC05, 2024102QPID06).

\*\* Corresponding author.

CHEN Huan. Tel: 86-10-50853067, E-mail: chenhuan@blsa.com.cn

HOU Hong-Wei. Tel: 86-10-50853099, E-mail: qsfctc@163.com

Received: June 11, 2026 Accepted: August 28, 2026

cryo-electron microscopy have provided structural insights into  $\alpha 7$  nAChR gating, ligand recognition, allosteric modulation, and allosteric activation. The receptor mainly undergoes transitions among resting, open, and desensitized states. Recent structural studies have further revealed asymmetric conformational changes and multiple intermediate states during receptor activation and recovery from desensitization. Conformational rearrangements in the extracellular domain-transmembrane domain coupling region and the pore-forming M2 helices are closely associated with channel opening and desensitization. However, structural characterization of the  $\alpha 7$  nAChR gating cycle still largely depends on pharmacological stabilization. Open-state structures have been resolved in the presence of PNU-120596 or GAT107, whereas a high-resolution structure of the open state induced by acetylcholine alone remains to be determined. These physiological roles underpin the involvement of  $\alpha 7$  nAChR in multiple disease processes. In the hippocampus,  $\alpha 7$  nAChR regulates local neuronal circuits, theta oscillations, synaptic transmission, and synaptic plasticity, thereby contributing to learning, memory, attention, and other cognitive processes. In macrophages, microglia, and other immune-related cells,  $\alpha 7$  nAChR activation regulates inflammatory responses and oxidative stress. These effects involve several signaling pathways, including Janus kinase 2 (JAK2)/STAT3, phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/AKT, and NF- $\kappa$ B signaling, as well as regulation of the NLRP3 inflammasome and IL-1 $\beta$  production. Such anti-inflammatory effects may also contribute to  $\alpha 7$  nAChR-mediated neuroprotection. Although several compounds targeting  $\alpha 7$  nAChR have entered clinical studies, no  $\alpha 7$  nAChR-selective drug has been approved for clinical use. Limited clinical translation may be related to rapid receptor desensitization, inconsistent efficacy across clinical studies, insufficient or variable target engagement, patient heterogeneity, and clinical endpoint selection. TC-5619 showed promising effects on cognitive impairment and negative symptoms in an early exploratory study of schizophrenia, but these effects were not confirmed in a subsequent, larger phase II trial. Encenicline (EVP-6124) also showed cognitive improvement in early studies, whereas two global phase III trials in schizophrenia failed to meet their co-primary cognitive and functional endpoints. Pharmacological strategies targeting  $\alpha 7$  nAChR have expanded from orthosteric agonists to positive allosteric modulators (PAMs) and allosteric agonist-positive allosteric modulators (ago-PAMs). Orthosteric agonists directly activate the receptor by binding to the orthosteric site, but their effects are limited by rapid receptor desensitization. Type I PAMs mainly enhance agonist-evoked responses with relatively small effects on desensitization, whereas type II PAMs markedly potentiate receptor responses and reduce or delay desensitization. Ago-PAMs such as GAT107 can directly activate  $\alpha 7$  nAChR through an allosteric mechanism while also potentiating responses to orthosteric agonists. Together, these findings have broadened the pharmacological approaches to  $\alpha 7$  nAChR regulation. In summary, future drug development should focus on precise regulation of  $\alpha 7$  nAChR according to receptor structure and disease mechanisms, rather than simply enhancing receptor activation. Further studies are needed to clarify how candidate ligands affect receptor gating, conformational transitions, recovery from desensitization, and downstream signaling. Pharmacological differences between neuronal and non-neuronal  $\alpha 7$  nAChRs, between homomeric  $\alpha 7$  and heteromeric  $\alpha 7\beta 2$  receptors, and between  $\alpha 7$  nAChR and other nAChR subtypes also require further investigation. Integrating structure prediction, artificial intelligence-assisted virtual screening, molecular docking, molecular dynamics simulations, and electrophysiological validation may facilitate the discovery and optimization of new  $\alpha 7$  nAChR modulators.

**Key words** nicotinic acetylcholine receptor,  $\alpha 7$  nAChR, agonist, allosteric modulator, neuropsychiatric diseases

**DOI:** 10.3724/j.pibb.2026.0320

**CSTR:** 32369.14.pibb.20260320