

## G 蛋白偶联受体突变及其相关疾病

薛丹<sup>1,2</sup>, 尹京苑<sup>1</sup>, 梁龙<sup>2</sup>

1. 上海大学 通信与信息工程学院, 上海 200072;

2. 军事医学科学院 生物工程研究所, 病原微生物生物安全国家重点实验室, 北京 100071

[摘要] G 蛋白偶联受体(GPCR)是最大的蛋白质受体超家族之一,参与调节各种生理过程,在信号识别和转导中起重要作用。GPCR 的突变及基因多态性将引发各种疾病,目前已经发现有 30 多种单基因疾病与此相关。介绍了 GPCR 功能失调的分子基础,在此基础上对一些 GPCR 突变以及相关疾病做了综述,并指出了其治疗意义。

[关键词] G 蛋白偶联受体;失活性突变;基因多态性;遗传性疾病

[中图分类号] R394; Q25

[文献标识码] A

### Mutant G Protein-Coupled Receptors and Associated Diseases

XUE Dan<sup>1,2</sup>, YIN Jing-yuan<sup>1</sup>, LIANG Long<sup>2</sup>

1. College of Communication and Information, Shanghai University, Shanghai 200072;

2. Beijing Institute of Biotechnology, State Key Laboratory of Medical Microbiology and Biosafety, Beijing 100071; China

[Abstract] G protein-coupled receptors(GPCR) are the largest superfamily of protein receptors. GPCR are involved in a variety of biological pathways and played significant role in intracellular signal recognition and transduction. Mutant GPCR and genetic variation will cause diseases and responsible for more than 30 different human diseases which have been identified to date. Here, a general review of the molecular basis of GPCR disfunction, GPCR mutation and associated diseases were given, and the therapeutic implication was pointed out.

[Key words] G protein-coupled receptors; inactivating mutation; genetic variation; inherited disease

G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCR)是最大的蛋白质受体超家族之一。它由 N 端、7 个跨膜螺旋(TM1-TM7)、C 端、3 个胞外环(ECL1-ECL3)及 3-4 个胞内环(ICL1-ICL4)组成,其中 N 端在胞外,C 端在胞内,7 个跨膜螺旋反复穿越细胞膜的脂双层。人类基因组中约有 1 200 个基因属于 GPCR,它们将各种细胞外信号,如光、生物胺、肽类、糖蛋白、脂类、核苷酸、离子、蛋白酶等,跨膜传递到细胞内的效应分子,引起细胞内的一系列变化,调节各种生理过程。因此,GPCR 信号通路的缺失将会引起功能失调导致各种疾病的产生。

GPCR 致病突变最先在视紫红质中被发现。1990 年, Dryja 等发现视紫红质 P23H 突变可以引起常染色体显性视网膜色素变性<sup>[1]</sup>; 随后, Birnbaumer 等发现精氨酸加压素受体 2(arginine vasopressin receptor 2, AVPR2)突变会引起肾性尿崩症<sup>[2]</sup>, Parma 等发现促甲状腺素受体(thyroid stimulating hormone receptor, TSHR)突变会引起甲亢等<sup>[3]</sup>。目前,已发现 30 多种疾病与 GPCR 突变相关<sup>[4]</sup>。我们主要综述了 GPCR 功能失调的分子机制,在此基础上总结了 GPCR 突变以及相关疾病,并指出了不同 GPCR 突变的不同治疗意义。

### 1 GPCR 功能失调的分子基础

#### 1.1 GPCR 受体的活化模式

被最广泛接受的 GPCR 活化模式是二态模式<sup>[5]</sup>。根据此模

式,受体处于非活性构象(R)与活性构象(R\*)的平衡之中,即  $R \leftrightarrow R^*$ 。激动剂与 R\* 有很高的亲和力,能使平衡发生移动,增加 R\* 的比例。由于 GPCR 存在组成性基础活性,在没有激动剂的作用时,它也可能自发产生 R<sup>\*</sup> 的异构化作用。GPCR 多态模式认为,受体自发地在多个活性和非活性构象之间变化,因而配基引起的生物效应取决于配基高亲和力结合的受体构象。如果与 G 蛋白偶联的受体构象是活性的,那么该配基作为激动剂;如果受体的构象是非活性的,则配基作为拮抗剂与受体结合。顺序模式认为,激动剂不是一步直接与 R\* 结合,而是按一定顺序结合,因此在 R 和 R\* 之间产生了一系列的中间构象(R' 和 R'')。开始,激动剂的一个结构基团与受体相互作用,然后 TM 结构域自发运动,激动剂的其他基团按顺序与受体作用,每一次相互作用稳定了一个或多个跨膜结构域,最终激动剂稳定 R\*。

#### 1.2 GPCR 功能失调的病理机制

在 GPCR 生命周期的各个阶段,都可能由于突变而使 GPCR 发生功能失调。GPCR 的生命周期开始于它们的 mRNA 在细胞核中形成,然后在核糖体中合成多肽。这些多肽边合成边进入内质网腔中。由于大多数 GPCR 是糖蛋白,它们在内质网腔中被位于网腔膜结构上的加工酶修剪加工至高甘露糖型。经初步折叠,在分子伴侣如 calnexin 和 calreticulin 的作用下,受体被运输到高

[收稿日期] 2007-02-01

[作者简介] 薛丹(1979-),女,博士研究生

[通讯作者] 梁龙,(E-mail)LL@biainflab.org

尔基体中,并经过一系列的加工和修饰,最终到达细胞表面。配基在细胞表面与受体结合,可以使受体的构象发生改变。活化后的受体与 G 蛋白结合,催化 G 蛋白 亚基上的 GDP 和 GTP 的置换,以及 G 和 G 的解离。大多数 GPCR 被激活后在磷酸化的作用下迅速发生失敏。内吞的 GPCR 可以通过再循环回到细胞表面或者在溶酶体中发生降解。

根据 GPCR 的生命周期,GPCR 突变可分为 4 种类型<sup>[6]</sup>。第 1 类突变是引起生物合成异常的突变。GPCR 失活性突变中约有 35%属于无义突变、插入或缺失及大片的缺失和重组,这些突变大多使受体过早停止编码。而 RNA 的剪接、编辑,mRNA 的降解也会过早地终止受体的翻译。第 2 类突变将引起受体转运异常。由于小片段码内插入、删除和错义突变,使得蛋白质发生错误折叠,受体滞留在细胞内不能到达细胞表面。这种类型的突变是 GPCR 突变中最为常见的一种,视紫红质、AVPR2 中大多数突变都属于这一类。第 3 类突变会导致配基结合异常。这类突变受体能够正常合成并且通过内质网到达细胞表面,但由于受体缺乏适应配基结合构象的能力,或者突变残基直接参与了配基的结合,而使得配基结合发生了异常。第 4 类突变是引起受体活化作用异常的突变。受体活化作用发生异常的原因有多种,如受体不能发生构象改变而产生活性受体,不能与 G 蛋白相偶联或者与 G 蛋白偶联后不能激活 G 蛋白等。此外,激活性突变也可以影响受体和 G 蛋白的信号通路。

## 2 GPCR 突变及其相关疾病

### 2.1 GPCR 激活性突变及其相关疾病

根据 GPCR 的活化模式,受体发生突变可以引起生理功能的获得或丧失。在 GPCR 所有致病性突变中,约有 13%的突变是激活性突变。受体发生激活性突变后,维持受体处于不活性状态的分子间作用力遭到了破坏,平衡向着受体活化状态方向移动,因此可以提高受体和 G 蛋白的偶联,引起一些生理功能的获得。GPCR 激活性突变可以引起一些遗传性疾病(表 1),这些疾病通常以常染色体显性方式进行遗传<sup>[7]</sup>。体细胞中的 GPCR 发生激活性突变也可以引起某些生理功能的获得。如甲状腺细胞中 TSHR 发生激活性突变后,TSHR 连续不断地刺激 G 蛋白,不仅导致了甲状腺素过量分泌,而且还导致了甲状腺细胞的过量增殖,从而引起肿瘤。这种体细胞激活性突变是非遗传的,但它会使身体组织中的某些细胞增殖从而引发一些恶性肿瘤<sup>[8,9]</sup>。

### 2.2 GPCR 失活性突变及其相关疾病

由 GPCR 突变引起的疾病大多是因为 GPCR 发生了失活性突变,使某些生理功能丧失而产生的。各种无义突变、插入、缺

失、移码等都可以使受体结构发生改变,从而削弱受体的功能。失活性突变可能发生在受体的任何区域,但以跨膜区较常见<sup>[10]</sup>。GPCR 失活性突变引起的疾病大都是常染色体隐性遗传(表 2)。下面主要对视紫红质受体、AVPR2 及钙离子感受受体 (Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor, CaSR) 突变及其相关疾病做一下分析。

表 2. GPCR 失活性疾病

受体	疾病	遗传方式
GPCR A 族		
精氨酸加压素受体 2	肾性尿崩症	X- 连锁
视锥蛋白	色盲	X- 连锁; 常染色体隐性
内皮素受体 B	Hirschsprung 症	复杂
促黄体素受体	男性假两性畸形	常染色体隐性
黑皮素 4 受体	肥胖症	等显性
视紫红质	视网膜色素变性	常染色体显性; 隐性
促甲状腺激素释放激素受体	中枢性甲状腺功能低下症	常染色体隐性
促甲状腺素受体	先天性甲状腺功能低下症	常染色体隐性
GPCR B 族		
生长激素释放激素受体	生长激素缺乏症	常染色体隐性
促性腺激素释放激素受体	中枢性机能减退	常染色体隐性
副甲状腺素受体	Blomstrand 型软骨异常增生症	常染色体隐性
GPCR C 族		
钙离子感受受体	家族性低钙尿高血钙症 新生儿严重性副甲状腺功能亢进	常染色体显性 常染色体隐性

2.2.1 视紫红质突变和常染色体显性视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 视紫红质是 GPCR 中研究最多的一种受体,也是目前 GPCR 中惟一已知三维结构的受体,由 348 个氨基酸残基组成。其基因定位于染色体 3q21-24,含 5 个外显子。视紫红质存在于视杆光感受器细胞中,在吸收光以后,视紫红质的构象发生改变,转化成它的活性形式变视紫红质,变视紫红质 激活 G 蛋白,并发出一连串的光传导信号。

视蛋白和视黄醛结合形成视紫红质,视紫红质的突变将引起 RP。Dryja 等<sup>[1]</sup>对 148 例常染色体显性 RP 患者进行基因筛查,首先报道了 17 例存在 P23H 位点突变,突变率为 11.5%。其他的一些突变热点有 P347R、P347L、P347S、G106R、G106W 等<sup>[11]</sup>。迄今已报道的视紫红质基因突变已有 150 多种,其中 90%以上是错义突变,也有一小部分属于小片段码内缺失。它们主要位于受体的 3 个区域: ECL1 和 ECL2 之间保守二硫键的周围、发色团结合口袋的周围,以及胞质尾区<sup>[12]</sup>。突变的视蛋白不能正常折叠或不能与视黄醛结合转运至外节盘膜上,使视紫红质堆积在胞浆内质网中,影响了外节的功能,最后导致细胞死亡<sup>[13]</sup>。视紫红质突变引起 RP 的一个重要机制是破坏了连接 EL1 和 EL2 的高度保守的二硫键,或改变了 C185- C187 二硫键形成,引起视紫红部分或完全折叠异常,最终导致 11- 顺- 视黄醛的结合减少<sup>[12]</sup>。但视紫红质基因突变存在明显的临床异质性,会引起不同的表型,其确切的发病机制目前还不清楚。

2.2.2 AVPR2 突变和肾性尿崩症 (nephrogenic diabetes insipidus, NDI) AVPR2 由 371 个氨基酸残基组成,是一种肽类受体,它的 N 末端相对较长,包含了 6 个保守的 Cys 残基。其基因定位于染色体 Xq28。它主要分布于肾脏的肾集合小管,调控游离水的重吸收。AVPR2 基因突变会引起 NDI,其中约 90%为 X- 连锁隐性遗传。目前已报道的与 NDI 有关的 AVPR2 突变有 190

表 1. GPCR 激活性疾病

受体	疾病	遗传方式
GPCR A 族		
促黄体素受体	家族性男性早熟 散发性间质细胞瘤	常染色体显性遗传 不遗传
视紫红质	先天性夜盲症	常染色体显性遗传
促甲状腺素受体	非自身免疫性甲亢 散发性功能亢进性甲状腺瘤	常染色体显性遗传 不遗传
GPCR B 族		
副甲状腺素受体	Jansen 干骺端软骨异常增生	常染色体显性遗传
GPCR C 族		
钙离子感受受体	家族性低钙血症	常染色体显性遗传

多个,其中错义突变占 51%,多分布于 AVPR2 进化保守区域<sup>[4]</sup>。

约 70% 的 AVPR2 突变使得受体滞留在内质网中,而不能到达细胞膜上,如 L44P、R113W、I130F、S167T、G201D、T204N 等突变<sup>[4]</sup>。而 Y128S、R181C、R202、R202C、P286R 突变受体虽然可以到达细胞表面,但是在配基结合上发生异常<sup>[15-17]</sup>。有些突变可以影响受体多个方面的功能。R113W 突变可以减少到达细胞膜的受体数量,降低配基结合亲和力及信号传递<sup>[18]</sup>。D85N 突变受体虽然不影响细胞膜上受体的数量,但是和精氨酸血管加压素的结合功效降低至 1/6,偶联效率降低至 1/20<sup>[19]</sup>。G12E、A61V 和 R247- G250 受体有正常的配基结合和信号传递能力,表明它们可能不引起 NDI<sup>[20]</sup>。

2.2.3 CaSR 突变和家族性低钙尿高血钙症 (familial hypocalcemic hypercalcemia, FHH) 或新生儿严重性副甲状腺功能亢进 (neonatal severe hyperparathyroidism, NSHPT) 人体的 CaSR 基因定位于第 3 号染色体长臂上。CaSR 是由 1 079 个氨基酸残基组成的多肽,主要分布在人体的副甲状腺细胞、甲状腺 C 细胞,以及肾脏、骨、胃肠系统等细胞中。在 CaSR 基因被克隆后,人们很快发现遗传性钙代谢紊乱与 CaSR 基因失活或激活突变有关<sup>[21]</sup>。FHH 和 NSHPT 是由于 CaSR 突变导致功能缺失,对细胞外钙的敏感性降低,而常染色体显性低钙血症则是由于 CaSR 基因突变对细胞外钙敏感性增高所致。

1993 年,Polak 首次发现 CaSR 失活突变可以引起 FHH、NSHPT<sup>[22]</sup>,目前已发现了 50 多个失活性突变,其中 80% 以上是错义突变,这些失活性突变大多位于 N 端的第 13 个和第 297 个残基之间<sup>[23]</sup>。功能研究发现,R62M、R66C、T138M、R185Q 等能够改变 Ca<sup>2+</sup> 的结合亲和力,而对细胞内信号传递没有很大的影响<sup>[24]</sup>。G94X、G549R 突变受体不能到达细胞表面,从而导致了信号的损失<sup>[25]</sup>。R220W、R227L、R227Q 突变受体虽然可以到达细胞表面,但可以引起结合异常<sup>[25,26]</sup>。R648X 突变受体可以到达细胞表面,却不能产生信号<sup>[27]</sup>。

2.3 GPCR 中的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP)

人类基因组数据表明,GPCR 基因序列假定的启动子区域、5' 和 3' 非翻译区 (untranslated regions, UTR) 及内含子中存在大量的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP)<sup>[4]</sup>。这些 SNP 与人类遗传性疾病有着密切的关系,并且能够改变药物作用。因此,对 SNP 广泛深入的研究,将对人类遗传性疾病的病因诊断、治疗和防治产生重大影响。

肾上腺素 (-adrenergic receptors, -AR) 是 GPCR 的一个亚家族,它又可以分为 1、2、3 等 3 个亚型,存在着多个 SNP。1987 年,Kobilka 等<sup>[28]</sup>发表了 2-AR cDNA 全序列,并将其定位于染色体的 5q31-32,该基因结构中没有内含子,其蛋白由 413 个氨基酸残基组成。1993 年,Reislaus 等<sup>[29]</sup>应用多重 PCR 技术加直接测序的方法,发现 2-AR 基因在英、美、高加索人群中存在 9 个 SNP,分别位于第 46 位 (R16G)、79 位 (Q27E)、100 位 (V34M) 和 491 位 (T64I),而第 252 位、523 位、1053 位、1098 位和 1239 位等 5 个 SNP 为无义突变。人群中较为常见的是 R16G 和 Q27E,其次是 V34M 和 T64I。随后,Scott 等<sup>[30]</sup>在 2-AR 的 5' 调控区又检测出了 8 个 SNP,即 T20C、T47C、T367C、C468G、G654A、G1023A、A1343G 和 T1429A。

随着 2-AR 基因变异的不断发现,2-AR 的多态性和疾病

的相关性研究也备受关注。最初,Liggett 等发现 2-AR 的 T164I 多态性能明显影响心衰患者的预后<sup>[31]</sup>。后来,Forleo 等又发现,携带 2-AR Cys19、Arg16 和 Gln27 的等位基因的特发性扩张型心肌病患者并发心衰的危险度较低<sup>[32]</sup>。在老年人群中,Glu27 等位基因携带者与 Gln27 纯合子相比,前者心血管疾病发作的风险较低,Gly16 等位基因携带者较 Arg16 纯合子风险低<sup>[33]</sup>。作为高血压发病的候选基因之一,许多文献报道了 2-AR 的多态性和高血压的关系,但结果不一致。Bengtsson 等研究表明,2 型糖尿病患者中 Arg16 纯合子患高血压的相对危险显著增加<sup>[34]</sup>;Bray 等发现,与 Arg16 纯合子相比,Gly16 纯合子具有更高的舒张压<sup>[35]</sup>;而 Herrmann 等则认为 16 位的多态性与高血压发病无相关性<sup>[36]</sup>。此外,人们还发现 2-AR 第 16 位多态性与重症支气管哮喘的发生有关<sup>[37]</sup>。最近,还发现 2-AR 的第 19 位、16 位和 27 位多态性与肥胖有相关性,其中以第 27 位多态性尤为显著。

### 3 治疗意义及展望

目前,与 GPCR 突变相关的单基因疾病已有 30 多种。GPCR 的无义突变将会产生截短的无功能受体蛋白质,而氨基糖苷类抗生素能够抑制终止密码子的过早出现,使得蛋白质能够正常翻译到编码序列的终点。目前,氨基糖苷类抗生素已经用于治疗肌肉萎缩症、血友病、脊椎肌肉萎缩等疾病,并在囊性纤维化疾病的研究中取得了令人瞩目的临床结果。但是,氨基糖苷类抗生素的过多使用会对人体产生极大的副作用。65% 的 GPCR 致病突变是错义突变,这类突变会导致受体滞留在内质网中,不能到达细胞表面,对于这种类型的疾病可以使用分子伴侣的方法进行治疗。突变 GPCR 可以和一些分子伴侣如 calnexin 和 calreticulin 结合<sup>[37,38]</sup>,这些分子伴侣能够稳定蛋白质,使它们处于天然构象状态,恢复突变的受体蛋白质,并将它们传递到细胞质膜上,因此恢复了 GPCR 的功能。类维生素 A 已经作为药物伴侣用于提高突变视紫红质受体的折叠。1998 年,Li 等通过口服维生素 A 治疗视紫红质 T17M 突变的转基因小鼠,发现可以减轻视网膜的退化<sup>[39]</sup>。大量的 GPCR 失活性突变将会改变激动剂结合位点,降低配基的亲和力,但不改变最大偶联效率。对这类突变引起的疾病,可以使用高剂量激动剂或者比原有激动剂具有更高亲和力的激动剂。

对于 GPCR 激活性突变引起的疾病,反相激动剂是首选的治疗方法。组织激活性突变是在没有激动剂的情况下,由于发生突变受体自发向活性构象转变;而反相激动剂可以稳定 GPCR 于失活状态,促使平衡向失活状态移动。目前,反相激动剂已经开始在临床使用,例如 1AR 的反相激动剂 metoprolol 可以用来治疗因 S49G 突变引起的心力衰竭<sup>[40]</sup>。

GPCR 的变异与多种疾病密切相关,然而仍然有许多研究表明,这些突变与疾病或者相关的代谢综合征之间只有比较微弱的联系,甚至没有联系。这种矛盾可能由两方面的原因造成:一方面,许多疾病都是多基因的遗传性疾病,基因和基因之间存在累加或协同效应,单一的基因变异对疾病的影响可能比较微小;另一方面,环境也是影响疾病发生的一个重要因素。不同种族不同地域的个体,在饮食习惯和生活方式上也存在不同,基因突变的作用可能被上述因素所减弱。因此,在研究 SNP 与疾病易感性时,应该综合各种重要的影响因素,对单位体型进行研究。在治



疗时,也应该根据病人的不同基因型组合来选择最佳治疗方案。

总之,GPCR 是人体内一类重要的药物靶标,起着基础的生理和病理作用,它的基因突变与许多疾病的发生密切相关。随着人们对 GPCR 研究的不断深入,由 GPCR 基因突变引起的疾病将不断地被发现。对不同类型的突变所产生的疾病,我们应该在明确 GPCR 致病机理的基础上,采用不同的方法进行治疗。同时,对 GPCR 基因突变及其相关疾病的研究,可以用来指导合理的药物设计,对医疗和制药领域有着重要意义。

## 参考文献

- [1] Dryja TP, McGee TL, Reichel E, et al. A point mutation of the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa[J]. *Nature*, 1990, 343:364
- [2] Birnbaumer M, Seibold A, Gilbert S, et al. Molecular cloning of the receptor for human antidiuretic hormone[J]. *Nature*, 1992,357:333
- [3] Parma J, Duprez L, van Sande J, et al. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas [J]. *Nature*, 1993,365:649
- [4] Schoneberg T, Schulz A, Biebermann H, et al. Mutant G-protein-coupled receptors as a cause of human disease[J]. *Pharmacol Ther*, 2004,104:173
- [5] Gether U. Uncovering molecular mechanisms involved in activation of G-protein-coupled receptors[J]. *Endocrine Rev*, 2000,21(1):90
- [6] Tao YX. Inactivating mutations of G protein-coupled receptors and disease: structure-function insights and therapeutic implications[J]. *Pharmacol Ther*, 2006,111:949
- [7] Spiegel AM, Weinstein LS. Inherited diseases involving G proteins and G protein-coupled receptors[J]. *Annu Rev Med*, 2004,55:27
- [8] Russo D, Arturi F, Schlumberger M, et al. Activating mutations of the TSH receptor in differentiated thyroid carcinomas[J]. *Oncogene*, 1995,11:1907
- [9] Liu G, Duranteau L, Carel JC, et al. Leydig-cell tumors caused by an activating mutation of the gene encoding the luteinizing hormone receptor[J]. *N Engl J Med*, 1999,341:173
- [10] Lee A, Rana BK, Schiffer HH, et al. Distribution analysis of non-synonymous polymorphisms within the G-protein-coupled receptor gene family[J]. *Genomics*, 2003,81:245
- [11] Dryja TP, McEvoy JA, McGee TL, et al. Novel rhodopsin mutations Gly114Val and Gln184Pro in dominant retinitis pigmentosa[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000,41:3124
- [12] Stojanovic A, Hwa J. Rhodopsin and retinitis pigmentosa: shedding light on structure and function[J]. *Receptors Channels*, 2002,8:33
- [13] Reeves PJ, Hwa J, Khorana HG, et al. Structure and function in rhodopsin: kinetic studies of retinal binding to purified opsin mutants in defined phospholipid-detergent mixtures serves as probes of the retinal binding pocket[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999,96:1927
- [14] Robben JH, Koners NV, Deen PM. Characterization of vasopressin V2 receptor mutants in nephrogenic diabetes insipidus in a polarized cell model[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005,289:F265
- [15] Pan Y, Wilson P, Gitschier J. The effect of eight V2 vasopressin receptor mutations on stimulation of adenylyl cyclase and binding to vasopressin[J]. *J Biol Chem*, 1994,269:31933
- [16] Tsukaguchi H, Matsubara H, Taketani S, et al. Binding-, intracellular transport-, and biosynthesis-defective mutants of vasopressin type 2 receptor in patients with X-linked nephrogenic diabetes insipidus[J]. *J Clin Invest*, 1995,96:2043
- [17] Ala Y, Morin D, Mouillac B, et al. Functional studies of twelve mutant V2 vasopressin receptors related to nephrogenic diabetes insipidus: molecular basis of a mild clinical phenotype [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1998,9:1861
- [18] Birnbaumer M, Gilbert S, Rosenthal W. An extracellular congenital nephrogenic diabetes insipidus mutation of the vasopressin receptor reduces cell surface expression, affinity for ligand, and coupling to the Gs/adenylyl cyclase system[J]. *Mol Endocrinol*, 1994,8:886
- [19] Sadeghi H, Robertson GL, Bichet DG, et al. Biochemical basis of partial nephrogenic diabetes insipidus phenotypes[J]. *Mol Endocrinol*, 1997,11:1806
- [20] Wenkert D, Schoneberg T, Merendino JJ Jr, et al. Functional characterization of five V2 vasopressin receptor gene mutations[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 1996,124:43
- [21] Pidasheva S, D'Souza-Li L, Canaff L, et al. CARSdb: calcium-sensing receptor locus-specific database for mutations causing familial (benign) hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia[J]. *Hum Mutat*, 2004,24(2):107
- [22] Pollak MR, Brown EM, Chou YH, et al. Mutations in the human  $Ca^{2+}$ -sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism[J]. *Cell*, 1993,75:1297
- [23] Hu J, Spiegel AM. Naturally occurring mutations of the extracellular  $Ca^{2+}$ -sensing receptor: implications for its structure and function [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2003,14:282
- [24] Bai M, Quinn S, Trivedi S, et al. Expression and characterization of inactivating and activating mutations in human  $Ca^{2+}$ -sensing receptor[J]. *J Biol Chem*, 1996,271:19537
- [25] D'Souza-Li L, Yang B, Canaff L, et al. Identification and functional characterization of novel calcium-sensing receptor mutations in familial hypocalciuric hypercalcemia and autosomal dominant hypocalcemia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002,87:1309
- [26] Wystrychowski A, Pidasheva S, Canaff L, et al. Functional characterization of calcium-sensing receptor codon 227 mutations presenting as either familial(benign) hypocalciuric hypercalcemia or neonatal hyperparathyroidism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005,90:864
- [27] Ward BK, Magno AL, Davis EA, et al. Functional deletion of the calcium-sensing receptor in case of neonatal severe hyperparathyroidism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004,89:3721
- [28] Kobilka BK, Dixon RAF, Frielle T, et al. cDNA for the human  $\beta_2$ -adrenergic receptor: a protein with multiple membrane-spanning domains and encoded by a gene whose chromosomal location is shared with that of the receptor for platelet-derived growth factor [J]. *Biochemistry*, 1987,84:46
- [29] Reihnsaus E, Innis M, Macintyre N, et al. Mutation in the gene encoding for the  $\beta_2$ -adrenergic receptors in normal and asthmatic subjects[J]. *Am J Respir Cell Mol*, 1993,8:334
- [30] Scott MG, Swan C, Wheatley AP, et al. Identification of novel polymorphisms within the promoter region of the human  $\beta_2$  adrenergic receptor gene[J]. *Br J Pharmacol*, 1999,126:84
- [31] Liggett SB, Waggoner LE, Craft LL, et al. The Ile64  $\beta_2$ -adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure[J]. *J Clin Invest*, 1998,102:1534
- [32] Forleo C, Resta N, Sorrentino S, et al. Association of beta-adrenergic receptor polymorphisms and progression to heart failure in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Am J Med*, 2004, 117:451
- [33] Heckbert SR, Hindorff LA, Edwards KL, et al. Beta2-adrenergic receptor polymorphisms and risk of incident cardiovascular events in the elderly[J]. *Circulation*, 2003,107:2021
- [34] Bengtsson K, Melander MO, Melander O, et al.  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene variation and hypertension in subjects with type 2 diabetes[J]. *Hypertension*, 2001,37:1303
- [35] Bray MS, Krushkal J, Li L, et al. Positional genomic analysis identifies the  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene as a susceptibility locus for human hypertension[J]. *Circulation*, 2000,101:2877
- [36] Herrmann SM, Nicaud V, Tiret L, et al. Polymorphisms of the beta2-adrenergic receptors(ADRB2) gene and essential hypertension: the EC-TIM and PEGASE studies[J]. *J Hypertens*, 2002,20:229
- [37] Rozell TG, Davis DP, Chai Y, et al. Association of gonadotropin receptor precursors with the protein folding chaperone calnexin [J]. *Endocrinology*, 1998,139:1588
- [38] Mizrahi D, Segaloff DL. Intracellularly located misfolded glycoprotein hormone receptors associated with different chaperone proteins than their cognate wild-type receptors[J]. *Mol Endocrinol*, 2004,18:1768
- [39] Li T, Sandberg MA, Pawlyk BS, et al. Effect of vitamin A supplementation on rhodopsin mutants threonine-17 methionine and proline-347 serine in transgenic mice and in cell cultures [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998,95:11933
- [40] Bond RA, Ijzerman AP. Recent developments in constitutive receptor activity and inverse agonism, and their potential for GPCR drug discovery[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2006,27(2):92