

---

# 生长激素释放激素受体结构及功能研究取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/11425.html>

**本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！**

生长激素释放激素受体（Growth hormone-releasing hormone receptor，GHRHR）属于B类G蛋白偶联受体，在细胞增殖、生长激素合成与分泌等方面发挥重要作用。结合内源性配体生长激素释放激素（GHRH）后，GHRHR主要通过激活cAMP信号通路产生生理效应。

近日，中国科学院上海药物研究所王明伟/杨德华团队、徐华强团队联合浙江大学基础医学院张岩团队等，首次报道人源GHRHR与GHRH和Gs蛋白复合物的高分辨率冷冻电镜结构，揭示GHRHR的配体识别、信号激活及疾病发生的分子机制。

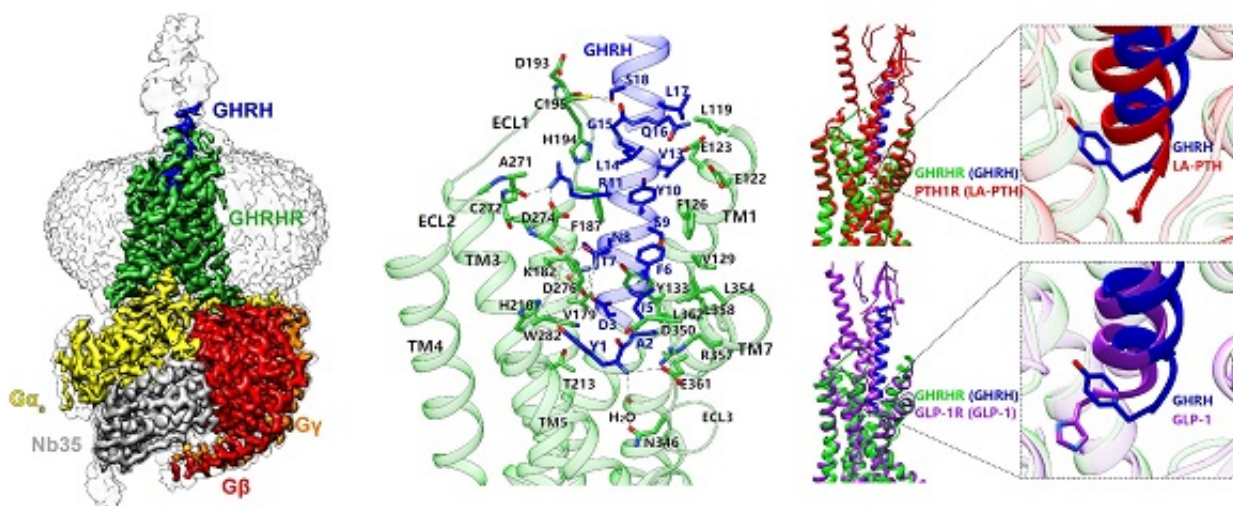
在该研究中，为增强GHRHR与Gs蛋白组装效率，采用NanoBiT系连技术分别在GHRHR和Gs蛋白上引入LgBiT和HiBiT，以增加蛋白之间的相互作用，提高复合物的稳定性，最终获得分辨率高达2.6埃米的三维结构。研究揭示，除第4跨膜螺旋（Transmembrane helix 4，TM4）外，其他跨膜螺旋和所有胞外侧环（Extracellular loop，ECL）与GHRH、GHRHR形成广泛复杂的相互作用，并被受体点突变实验所证实。尽管GHRH与胰高血糖素样肽-1（GLP-1）和长效甲状旁腺激素（LA-PTH）都采用螺旋构型插入受体跨膜域的结合口袋，但GHRH氨基端首个残基的侧链取向尤为特别，提示受体-配体选择性结合的精细调控模式。

在此基础上，研究人员应用信号转导通路实验（cAMP水平和-arrestin2招募）分析25个与IGHD相关的致病错义突变，并对其中4个代表性突变（D60G、R94Q、S140P和R357C）进行分子动力学模拟，发现它们至少通过三种机制影响GHRHR的功能而致病：破坏胞外域以削弱其同GHRH的结合能力、破坏受体跨膜域与配体或Gs蛋白的结合、破坏跨膜信号转导。该研究增进了对B类G蛋白偶联受体相关性疾病发生机制的认识。

相关成果以Structural basis for activation of the growth hormone-releasing hormone receptor为题，发表在Nature

Communications上。研究得到国家自然科学基金委、科技部、上海市科委和中科院的资助。

[论文链接](#)



人源生长激素释放激素受体与内源性配体和Gs蛋白复合物的冷冻电镜结构。左：GHRH-GHRHR-Gs复合物的冷冻电镜密度图，中：GHRHR识别GHRH的细节图，右：多肽配体氨基端插入受体跨膜域结合口袋的构象比较

研究团队单位：上海药物研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发