



上海药物研究所赵强/吴蓓丽等揭示生长抑素受体对配体识别和选择性的分子机理

日期: 2022-06-28 浏览次数: 413

来源: iNature

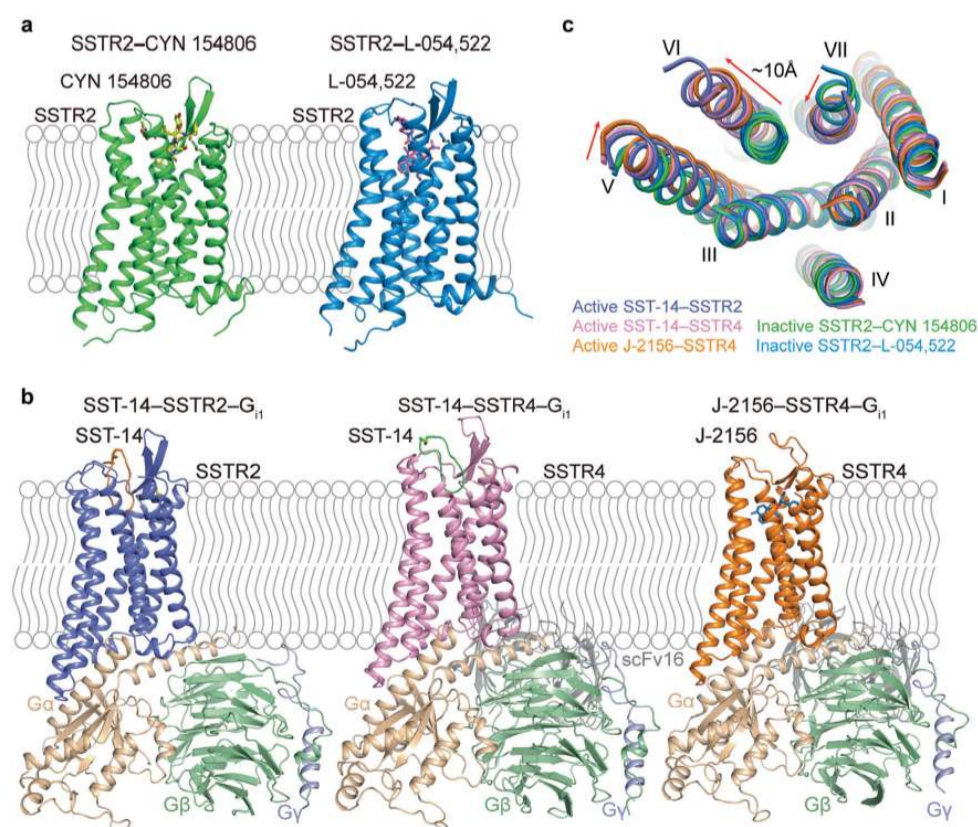
生长抑素受体 (Somatostatin receptors, SSTRs) 在抑制多种激素如生长激素和促甲状腺激素的分泌方面发挥着多种作用, 因此被认为是治疗多种肿瘤的靶点。尽管针对这种不同受体家族的治疗开发取得了很大进展, 但靶向 SSTR 的药物仍然显示出有限的疗效, 具有优先的结合亲和力和明显的副作用。

2022年6月23日, 中国科学院上海药物研究所赵强, 吴蓓丽, 王明伟及杨德华共同通讯在 *Cell Research* 在线发表题为“Structural insights into ligand recognition and selectivity of somatostatin receptors”的研究论文, 该研究报告了不同状态下 SSTR2 和 SSTR4 的五种结构, 包括分别与选择性肽拮抗剂和非肽激动剂复合的两种 SSTR2 晶体结构, 在存在内源性配体 SST-14 的情况下, Gi1 结合的 SSTR2 的冷冻电子显微镜 (cryo-EM) 结构, 与 SST-14 结合的 SSTR4-Gi1 和与非肽激动剂 J-2156 结合的 SSTR4-Gi1 的2个冷冻电镜复合结构。

通过比较不同状态下的SSTR结构, 阐明了激动和拮抗的分子机制。连同计算和功能分析, 确定了负责不同 SSTR 亚型的配体识别和选择性以及肽和非肽配体的多种结合模式的关键决定因素。总之, 该研究获得的见解将有助于揭示各种 SSTR 的配体选择性, 并通过靶向 SSTR 加速开发具有更好功效的新分子。

生长抑素 (Somatostatin, SST) 是一种广泛分布于人类中枢神经系统和外周组织的抑制性激素, 通过 SST 受体 (SSTR) 负调节多种激素释放 (生长激素、胰高血糖素、胰岛素、胃泌素和胆囊收缩素) 和细胞增殖。SSTR有五种类型, 即SSTR1-SSTR5, 根据系统发育、序列同源性和配体结合谱分为两个亚家族: SRIF1 (SSTR2、SSTR3、SSTR5) 和SRIF2 (SSTR1、SSTR4)。两种生物活性 SST 肽, SST-14 及其 N 末端延伸形式 SST-28, 已在哺乳动物中鉴定, 并显示出对 SSTR1-5 的高且相等的亲和力。

在所有 SSTR 中, SSTR2 是表征最好的成员, 对激素分泌、细胞周期、细胞凋亡和血管生成具有多重影响。它也是人类神经内分泌肿瘤 (NET) 和相关激素疾病中最常见的亚型, 使其成为诊断和治疗肿瘤以及肢端肥大症的重要靶标。相反, SSTR4 在中枢神经系统中高度表达并介导有效的镇痛和抗炎作用。此外, 近年来的研究表明, SSTR4 激动剂有望用于非阿片类药物疼痛控制, 尤其是慢性神经性、炎症性和混合性疼痛。



SSTR2 分别与 CYN 154806 和 L-054,522 复合的晶体结构 (图源自Cell Research)

随着对这些受体药理作用的了解的增加, SST 及其类似物的医学应用也得到了扩展。已经做出了相当大的努力来开发 SSTR 肿瘤学的新疗法。由于 SST 的半衰期非常短 (小于 3 min), 其几种激动剂类似物, 尤其是奥曲肽和兰瑞肽, 通过靶向 SSTR2 用于治疗肢端肥大症和 NET, 而其拮抗剂类似物 CYN 154806 已被使用研究这种受体的不同功能。

最近发现放射性标记的 SSTR 拮抗剂比激动剂产生更好的图像，这表明在成像和治疗表达 SSTR 的肿瘤中具有潜在的应用。然而，人们担心有效性有限和不良事件，如胃肠道紊乱和高血糖。由于肽的半衰期相对较短且对血脑屏障的渗透性较差，因此已针对显示不同药理特性的每种 SSTR 亚型开发了具有高效力和亚型选择性的非肽配体。L-054522 由默克公司鉴定和优化，它模拟了内源肽 SST-14 β 转角处 W8 和 K9 的侧链，对 SSTR2 的选择性至少提高了 3000 倍。这种完全激动剂对生长激素和胰高血糖素的释放具有抑制作用，而 SSTR4 选择性激动剂 J-2156 则可缓解疼痛。

为了揭示 SSTR 的配体选择性和激活机制，该研究解决了与选择性肽拮抗剂 CYN 154806 和非肽激动剂 L-054,522 结合的 SSTR2 的晶体结构，以及与内源性配体 SST-14 结合的 SSTR2-Gi1、与 SST-14 结合的 SSTR4-Gi1 和与非肽激动剂 J-2156 结合的 SSTR4-Gi1 的冷冻电镜复合结构。结合诱变、分子对接和分子动力学 (MD) 模拟研究，这些结构揭示了它们的配体共有的关键特征，这是受体结合的先决条件。总之，该研究结果还提供了对配体选择性、受体激活和 G 蛋白偶联的分子见解，从而为合理设计更好的抗 SSTR 药物提供了接近原子分辨率的模型。

参考消息: <https://www.nature.com/articles/s41422-022-00679-x>



微信公众号



官方抖音号



哔哩哔哩号

Copyright (c) 2016-2021 中国生物物理学会 版权所有

地址: 北京市朝阳区大屯路15号 (100101)

电话: 010-64889894/64887226

传真: 010-64889892

E-mail: bscoffice@bsc.org.cn (<mailto:bscoffice@bsc.org.cn>)

京ICP备05002793号-2 (<https://beian.miit.gov.cn>)

学术团体

=== 学术团体 ===

相关组织

中华人民共和国科学技术部