合二“胃”一，打通缩胆囊素受体靶向药研发堵点

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/15881.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！

合二“胃”一，打通缩胆囊素受体靶向药研发堵点。1968年，作为重要的胃肠激素之一的缩胆囊素（CCK）被提取鉴定。缩胆囊素受体（CCKR）是肥胖症、2型糖尿病和焦虑症等疾病的潜在治疗靶标。但因为低药效和生物利用度等问题，大多数靶向CCKR的候选药物终止于临床研究。

9月23日，《自然—化学生物学》在线发表了两项背靠背研究成果。一篇题为《缩胆囊素受体的多肽配体识别和G偶联蛋白选择性的机制研究》，另一篇题为《缩胆囊素受体与激动剂和抑制剂复合物三维结构》。

研究系统性地揭示了多种多肽和小分子配体特异性识别缩胆囊素受体亚型的结构基础，阐明了配体选择性和受体活化的分子机制，破解了A型人源缩胆囊素受体（CCKAR）选择性偶联不同G蛋白的生命奥秘，为靶向该类受体的药物研发提供了重要信息。

上述两项研究成果由中国科学院上海药物研究所（以下简称中科院上海药物所）研究员蒋轶/徐华强团队、赵强团队、吴蓓丽团队、王明伟/杨德华团队，以及上海科技大学助理教授赵素文团队合作完成。

揭示G蛋白选择性的机制

CCK和胃泌素（Gastrin）在胃肠道和中枢神经系统中含量丰富，通过与缩胆囊素受体结合发挥激素调节和神经递质的作用。两者均是酪氨酰磺酸化多肽家族成员，具有保守的羧基末端八肽序列。

其中，CCK受体包括A和B两个亚型（CCKAR和CCKBR），属于A类G蛋白偶联受体（GPCR）。CCKAR特异性识别磺酸化的CCK，而CCKBR对磺酸化和非磺酸化的CCK和Gastrin均具有较强的亲和力。

这两类CCK受体参与调控饱腹感、胰酶分泌和胆囊收缩等生理功能，同时也与焦虑、记忆和药物成瘾等相关，是治疗肥胖症、2型糖尿病和焦虑症等相关疾病的潜在靶标。

然而，由于低药效和生物利用度等问题，大多数靶向CCKR的候选药物终止于临床研究。高选择性CCKAR非肽类拮抗剂，如Devazepide和Lintitript就是被迫终止的典型，它被开发用来治疗胃肠功能紊乱、神经性疼痛和胰腺癌等疾病，其激动剂NN9056对肥胖症也具有一定疗效。

因此，开展CCKR的结构与功能研究将深化对其配体识别机制的认识，对于相关新药的创制有重要意义。

GPCR被配体激活后主要通过偶联细胞内的G蛋白进行信号转导。根据α亚基的不同，G蛋白可分为Gi/o、Gs、Gq/11和G12/13等四亚家族。虽然目前已经报道了不同GPCR与其下游G蛋白结合的大量复合物结构，但受体如何精确识别这四种G蛋白一直困扰着科研人员。

在第一项研究中，由蒋轶/徐华强团队领衔并联合王明伟/杨德华团队等，解析了磺酸化CCK-8激活的CCKAR与Gq、Gs和Gi蛋白偶联的复合物冷冻电镜结构，分辨率分别为2.9埃、3.1 埃和3.2 埃。结合结构分析和功能验证，研究人员展示了内源多肽激素—磺酸化CCK-8（以下简称CCK-8）的结合模式，即CCK-8的氨基末端由受体的三个胞外环（ECL）紧紧包裹，其羧基末端插入受体的正构口袋。

此外，他们还鉴定了识别CCK-8的关键氨基酸残基和磺酸化基团发挥CCK-8活性的关键位点，并对CCKAR选择性偶联Gq、Gs和Gi的分子机理进行了阐述，提出了ICL3参与CCKAR与Gq偶联的新机制。

蒋轶告诉《中国科学报》，这项研究揭示了多肽的内源修饰—磺酸化在多肽激素识别受体和发挥活性作用中的机制，对理解GPCR发挥活性的机制有重要意义。接下来，我们将继续深入对多肽激素作用的机制探讨。

破解CCKR的多肽配体识别奥秘

CCK1的激动剂和拮抗剂都可以作为药物来治疗不同的人类疾病。因此，了解受体在激动和抑制状态下的结构对于药物研发具有重要意义。赵强告诉《中国科学报》。

他表示，CCKAR属于G蛋白偶联受体，本身具有一定的结构柔性，将受体稳定在激动或者抑制状态是很大的挑战。尤其是抑制状态下的结构，需要通过X射线晶体学方法获得，这对蛋白样品的制备和质量控制有更高的要求。

在第二项研究中，赵强团队和吴蓓丽团队领衔并联合王明伟/杨德华团队和赵素文团队等，在克服重重困难后，解析了CCKAR与小分子拮抗剂Devazepide、Lintitript和激动剂NN9056结合的三个晶体结构，以及结合多肽Gastrin的CCKBR分别与Gi和Gqo偶联的两个复合物冷冻电镜结构。

这项研究揭示了多肽和小分子拮抗剂识别CCKR的分子机制，发现了ECL2是CCKAR和CCKBR选择性识别多肽配体的决定因素。同时，科研人员还发现N3336.55和R3366.58在CCKAR识别Devazepide和Lintitript过程中发挥了关键作用。

通过比对CCKAR结合拮抗剂Devazepide的结构、CCKAR结合激动剂NN9056的结构以及CCKAR同时结合激动剂CCK-8ns和Gq蛋白的结构，并结合分子动力学模拟实验，研究人员阐释了CCKAR逐步激活的过程。

通过分析不同的结构状态，将有助于了解缩胆囊素受体的激活机制，辅助新型药物研发。赵强说，接下来，我们将进一步关注缩胆囊素受体的激活过程，并开展深入研究。

该工作获得了国家科技部重点研发计划、国家卫健委科技重大专项、国家自然科学基金委、中国

科学院先导项目和上海市科技重大专项等经费的资助。（来源：中国科学报田瑞颖）

相关论文信息：

https://doi.org/10.1038/s41589-021-00841-3

https://doi.org/10.1038/s41589-021-00866-8

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：蒋轶等 来源：《自然—化学生物学》

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转发