

# 上海药物所解析生长抑素受体5与天然肽和药物分子的激活机理

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/27703.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！**

生长抑素受体（SSTRs）是一类G蛋白偶联受体，共有五种亚型（SSTR1-SSTR5）。其中，SSTR5是内分泌疾病和肿瘤治疗的潜在靶点。

生长抑素（SST）是SSTRs的天然配体。皮质抑素（CST）是一种与所有SSTRs亚型亲和力很高的神经肽，与SST具有高度的结构同源性。然而，CST识别和调控SSTRs的作用机制尚不明确。

CST17与SST14均能够激活SSTR5，但激活机制未知。美国食品药品监督管理局批准的生长抑素激动剂合成药物奥曲肽（octreotide）对SSTR2具有较高亲和力，并可以有效激活SSTR5，已用于治疗肢端肥大症和神经内分泌肿瘤等疾病。

尽管多种靶向SSTRs的SST类似物已被开发并用于临床，但由于SSTR亚型之间序列高度同源，开发出

能够高选

择性调控特定亚型

并最大限度减少非靶向效应的药物具

有挑战性。因此，阐明

SSTR5与配体识别和激活的分子机制，对设计新型高选择性SSTR5激动剂具有积极意义。

6月18日

，中国科学院上

海药物研究所徐华强与赵丽华团

队在《美国国家科学院院刊》（PNAS）上在线发表了题为Structural basis for activation of somatostatin receptor 5 by cyclic neuropeptide

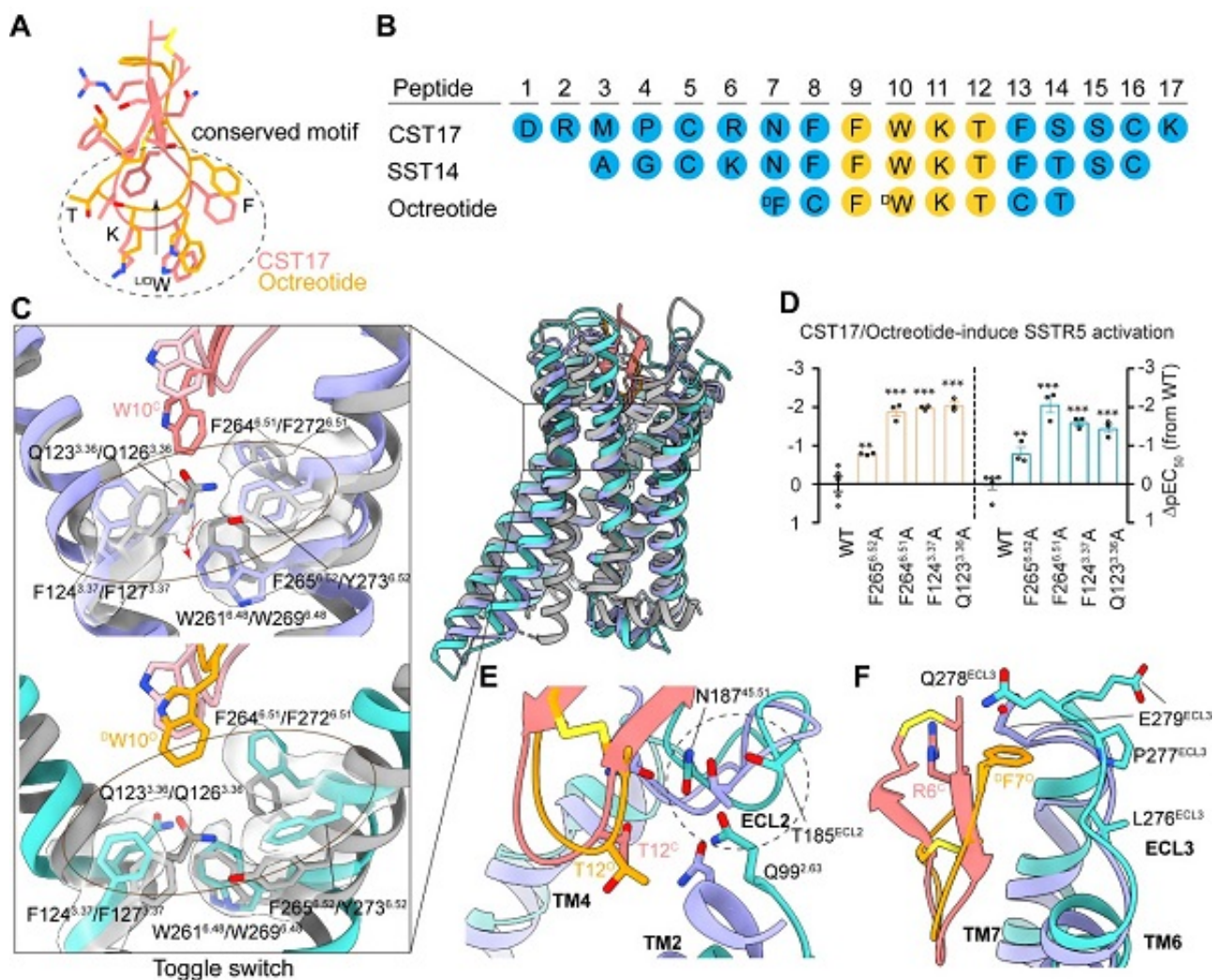
agonists

的研究论文。该研究利用冷冻电子显微镜技术，解析了天然多肽激动剂CST17和临床抗肿瘤药物octreotide分别激活SSTR5并结合下游Gi蛋白的三维复合物结构，分辨率分别为2.7和2.9埃。

该研究发现，CST17和octreotide的结合会引起SSTR5中由TM3和TM6组成的“疏水锁”重排，并导致TM6向外运动，从而使Gi蛋白与受体结合并启动下游信号传导。结构和功能分析显示，SSTR5细胞外环区ECL2和ECL3对CST17与octreotide具有不同的识别模式，解释了它们作为激动剂的选择性差异，阐明了SSTR5的激活机制和与肽激动剂识别的分子基础，为针对SSTR5开发新型高选择性、低副作用的药物来治疗肢端肥大症、神经内分泌肿瘤等疾病奠定了结构基础。

研究工作得到国家自然科学基金、国家重点研发计划、中国科学院战略性先导科技专项（B类）以及上海市等的支持。该研究的冷冻电镜数据由上海药物所高峰电镜中心收集。

## 论文链接



上海药物所解析生长抑素受体5与天然肽和药物分子的激活机理

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