

靶向SOS1的抗肿瘤小分子抑制剂研究进展

黄景坤, 王 卉, 朱 雍

中国药科大学理学院, 江苏 南京

收稿日期: 2023年3月27日; 录用日期: 2023年4月17日; 发布日期: 2023年4月28日

摘 要

大鼠肉瘤(rat sarcoma, RAS)是人类癌症中最常发生突变的癌基因, 约占所有人类癌症突变的30%。RAS基因与胞内多条控制增殖、分化等生理过程的通路相关。SOS1 (son of sevenless 1)作为RAS信号通路中的中心节点, 可通过蛋白-蛋白相互作用激活RAS蛋白, 因此SOS1小分子抑制剂为治疗RAS依赖性癌症提供机遇。最近一些文献和专利文件已经证明了其治疗RAS突变驱动型癌症的潜力, 通过对SOS1蛋白及其小分子抑制剂进行总结, 为其进一步研究和应用提供参考。

关键词

SOS1, RAS, 抗肿瘤, 抑制剂

Research Progress of Antitumor Small Molecule Inhibitor Targeting SOS1

Jingkun Huang, Hui Wang, Yong Zhu

School of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: Mar. 27th, 2023; accepted: Apr. 17th, 2023; published: Apr. 28th, 2023

Abstract

Rat sarcoma (RAS) is the most frequently mutated oncogene in human cancer, accounting for approximately 30% of all human cancer mutations. RAS gene is associated with several intracellular pathways which control proliferation, differentiation and other physiological processes. As a central node in RAS signaling pathway, SOS1 (son of sevenless 1) can activate RAS proteins through protein-protein interaction, thus explaining that SOS1 small molecule inhibitors offer an opportunity to treat RAS-dependent cancers. Its potential in the treatment of RAS mutation-driven cancers has been demonstrated in recent literature and patent documents, and the structure and indications of these SOS1 small molecule inhibitors are summarized to provide reference for further research and application.

Keywords

SOS1, RAS, Anti-Cancer, Inhibitor

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

RAS 是人类首个发现的原癌基因, RAS 作为一个分子开关, 在不活跃状态(与 GDP 结合)与活跃状态(与 GTP 结合)间转化, 此过程由 GTP 酶激活蛋白(GTPase Activating Proteins, GAPs)和鸟嘌呤交换因子(Guanine nucleotide Exchange Factors, GEFs)调节[1]。GEFs (如 SOS1)促进 RAS 蛋白释放 GDP, 与富集于胞内的 GTP 结合[2], 激活状态下的 RAS-GTP 能够通过结合下游效应蛋白, 影响下游信号通路, 从而调节多种生物过程, 包括不同组织和细胞类型或不同发育阶段的细胞增殖、分化、迁移和存活[3]。

由于 Ras 蛋白表面光滑以及与三磷酸鸟苷(GTP)有着高度亲和力, 其一度被认为是不可成药的靶点[4], 直接靶向 Ras 的药物受到了限制, 迫切需要新颖的治疗策略来克服此缺点。近年来, SOS1 已成为治疗 RAS 驱动的癌症的可行靶点, 一系列 SOS1 小分子抑制剂已被开发出用于调节 RAS 的激活状态, 其中一些化合物已进一步被证实有在体内模型中抑制 RAS 驱动的肿瘤生长的能力[5], 本文就 SOS1 蛋白的结构、周围信号通路及其抑制剂的研究进展进行综述。

2. SOS1 蛋白概述

2.1. SOS1 蛋白的基本结构与功能

人类 SOS1 蛋白大小为 150 kDa, 包含 1300 个氨基酸残基[4]。SOS1 蛋白结构域整体分为三部分: 氮末端区、催化和变构结构域、碳末端区, 通过这些区域共同协作相互作用来调节 SOS1 的 GEF 活性[6] [7] [8] [9] (图 1)。

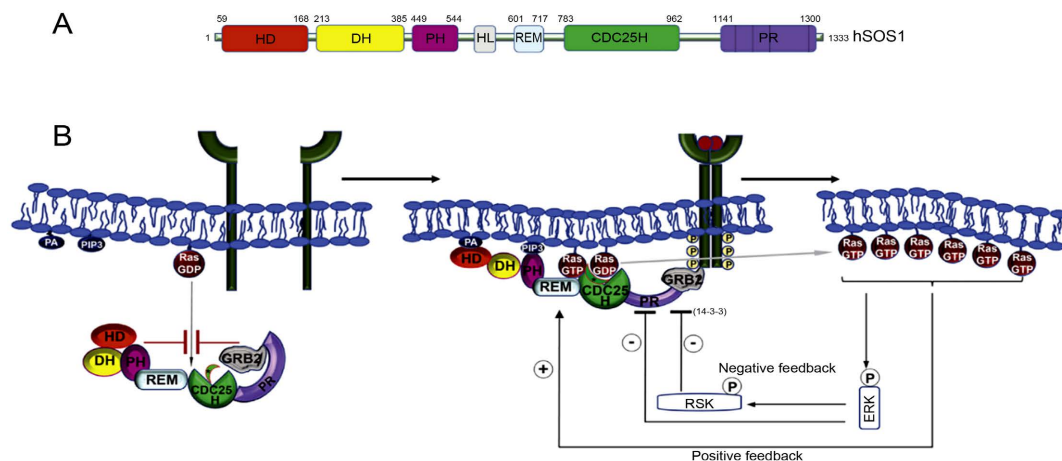


Figure 1. Structure, conformation and regulation of SOS1 proteins [6] [7] [8] [9]. (A) Primary structure of human SOS1 proteins; (B) The interaction process between catalytic and allosteric domains with RAS

图 1. SOS1 蛋白的结构、构象及调控活性[6] [7] [8] [9]。(A) 人类 SOS1 蛋白的主要结构; (B) 催化和变构结构域与 RAS 的作用过程

2.1.1. 氮末端区

SOS1 蛋白中氮端延伸约含 550 个氨基酸残基, 包含三个明确的结构域: 组蛋白样结构域(HD)、Dbl 同源结构域(DH)、Pleckstrin 同源结构域(PH)和螺旋连接子(HL) (图 1(A)), 这 3 个结构域协同调节 SOS1 GEF 自抑制状态。

HD 结构域直接参与中心区域变构位点的阻断, 并稳定 DH-PH 串联模块的基础抑制构象, 抑制 SOS1 GEF 激活[10]。最近也有研究表明 HD 可与 COP9 信号体的 CSN3 亚基相互作用[11], 这表明该结构域可作为 SOS1 蛋白稳定和细胞内稳态的调节因子; DH 结构域作为特定的 GEF 具有激活 RAC/RHO/CDC42 家族 GTP 酶的作用[12], 并且通过碳末端连接 PH 结构域与细胞膜上的特定脂质结合, 这是释放 SOS1 GEF 自抑制的重要步骤[13]; 另外, PH 结构域与磷酸肌醇磷酸盐结合, 可终结 SOS1 的自抑制状态并激活 GEF 活性, 以完成信号转导任务[14]。

2.1.2. 催化和变构结构域

SOS1 蛋白的中心区域(约 550 至 1050 个氨基酸残基)位于螺旋连接蛋白(Helical Linker, HL)和 C 端 (PR)区域之间, 构成了 SOS GEF 蛋白的催化核心, 催化模块通常被称为 SOS1cat [15], 包含两个不同的结构域: 包含变构位点的 REM (Ras Exchange Motif)结构域, 以及包含催化位点的 CDC25H 结构域(与细胞分裂周期 25 类似, 酵母中的一个 RASGEF 结构域)。

RAS:SOS1cat 晶体的结构表明, 复合物的 SOS1cat 通过涉及 RAS 的 Switch I 和 Switch II 区域的界面与 RAS-GDP 相互作用并使其稳定[16] [17], 其中 Switch II 提供了 SOS1 的主要锚定点。在此结构中, 从 CDC25H 结构域主体突出的螺旋发夹元件插入 RAS 的 Switch I 和 Switch II 之间, 充当撬开 RAS 活性位点的分子楔, 并迫使释放任何先前结合的核苷酸(GDP) (图 2)。由于胞内 GTP 浓度由 GTP 高于 GDP, 一旦与 RAS 结合的核苷酸被释放, RAS 就被 GTP 结合, 由此合成大量激活状态的 RAS-GTP。另外, CDC25H 域与 RAS-GTP 结合能力弱于 RAS-GDP, 证明 SOS1 单向促进 GDP 到 GTP 的交换[18]。

在临近的 REM 的作用下, RAS:SOS1cat 复合物中 CDC25H 结构域的 GEF 活性也被 RAS-GTP 变构激活[13]。如图 1(B)所示, 晶体结构中 RAS-GDP 与 CDC25H 结构域的活性位点结合后, 第二个 RAS-GTP 分子结合在 REM 和 CDC25H 结构域之间的远端位点上。未与 RAS 结合状态下的 SOS1 蛋白的 CDC25H 的螺旋发夹向 SOS1 的活性位点倾斜, 从而限制 SOS1 与 RAS-GDP 中 SwitchII 的结合位点, 而第二个 RAS-GTP 分子与 SOS1 的变构结合促进了螺旋发夹的旋转和打开, 从而释放了此位点[19]。

REM 和 CDC25H 结构域通过上述机制的顺序协调作用完成 SOS1 激活的正反馈循环[1], 其中 RAS-GTP 与原生未与 RAS 结合的正原 SOS1 分子的变构 REM 位点结合, 产生变构激活的 CDC25H 域, 然后产生活性 RAS-GTP, 又返回至原生 SOS1 的变构 REM 位点, 继而激活 SOS1 的 CDC25H 域。通过这种方式, 一旦一个单一的正原 SOS1 分子在膜上被 RAS-GTP 变构激活, 数百个 RAS 分子就可以被该 SOS1 分子加工激活[1]。因此, RAS 本身就是 SOS1 调控的一个重要决定因素[20]。

2.1.3. 碳末端区

SOS1 蛋白 C 端为约 300 氨基酸残基具有整体组成的具备整体的无序结构, 采用左旋多脯氨酸 II 型螺旋构象[1] [2] [21], 该碳末端 PR 区域序列具有 4 个真正的 Proline-Rich motif (PΨPΨPPR)以及其他不完全匹配的 SH3 最小结合位点(ΨPXΨP) [22]。

在原生未受刺激条件下, PR 与氮末端区相似, 可对原生 SOS1 蛋白的 GEF 活性产生自抑制作用[23], 但 PR 结构域能够与生长因子受体结合蛋 2 (growth factor receptor-bound protein 2, GRB2)中的 SH3 (Src 同源 3)结构域结合[24], 将 SOS1 募集到特定位置并激活其 GEF 功能。

2.2. 与 SOS1 蛋白相关的信号通路

生长因子或细胞因子等信号分子可以激活细胞膜上的受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK), 多为表皮生长因子受体激酶(epidermal growth factor receptor, EGFR), RTKs 的磷酸酪氨酸残基被激活后, 通过解离磷酸基团并传递给 GRB2 与 GRB2 的 SH2 结构域相互作用, 激活后的 GRB2 通过 SH3 结构域介导将 SOS1-GRB2 复合物从细胞质中募集到质膜的内表面从而活化 SOS1: 此位置有助于 SOS1 的 CDC25H 结构域触发膜上 RAS 分子的 GDP-GTP 交换[3] [25] [26]。SOS1 GEF 在膜上激活的总体水平与 SOS1: GRB2 相互作用的可逆结合动力学平衡[27], 活性状态的 RAS-GTP 激活下游信号通路, 其中比较重要的是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路和磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)通路[28] (图 2)。

RAS-RAF-MEK-ERK 信号的程度和动力学的动态控制由正反馈和负反馈回路控制[1]。前文已经提到, SOS1 中 REM 结构域中变构位点结合 RAS-GTP, 增强催化位点的 GEF 功能, 构成一种正反馈调控机制[2]。另一方面, MAPK 途径中 ERK 激酶可将 SOS1 碳末端区特定丝氨酸/苏氨酸残基的磷酸化, 以改变其与 GRB2 的关联并抑制 SOS1 的功能, 构成了负反馈调控机制[29] [30]。

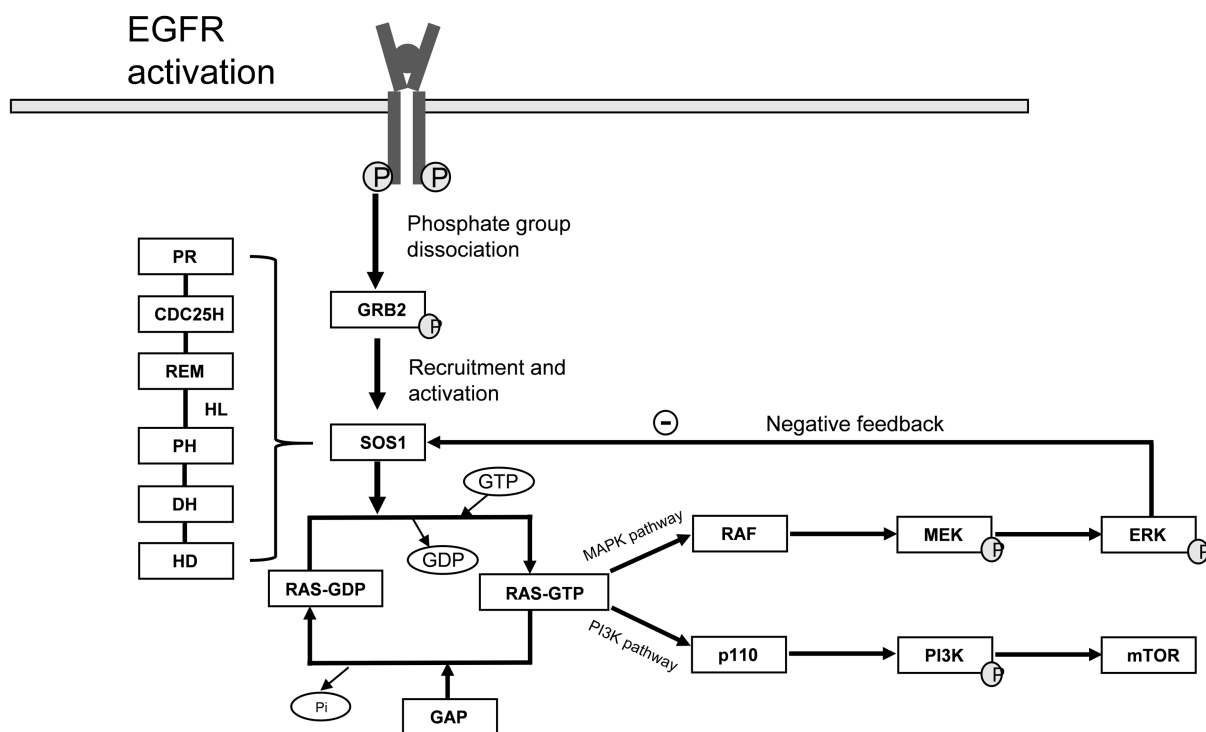


Figure 2. Signaling pathways associated with SOS1 proteins [29]

图 2. 与 SOS1 蛋白相关的信号通路[29]

3. SOS1 小分子抑制剂

3.1. 喹唑啉类

3.1.1. BAY-293

BAY-293 是由拜耳公司通过高通量片段筛选得到的喹唑啉类 SOS1 抑制剂, 其结构是由喹唑啉母核改造得到, R3 取代基都是取代的芳香环, 以取代苯和噻吩环最为典型。SOS1:KRAS 配合物中化合物 3 的共晶结构数据揭示了立体中心的(R)构型是首选的对映异构体。喹唑啉核心与 SOS1 催化结构域中的

His905 和 Tyr884 形成 π - π 堆积, 侧链胺与 Asp887 和 Tyr884 的相互作用, 苯胺 NH 与 Asn879 的氢键作用, 以及(R)甲基取代基结合于疏水性口袋(图 3(A))。6-甲氧基可能对破坏 KRAS 和 SOS1 之间的相互作用有作用[31]。

BAY-293 可抑制 KRAS G12C 与 SOS1 结合(IC_{50} 为 $= 21$ nM), 也可抑制野生型的 KRAS 细胞的 MAPK 通路; 在体外实验中, BAY-293 与 KRAS G12C 抑制剂 ARS-853 联用可协同抑制肿瘤细胞的增殖[32]。目前 BAY-293 仍处在临床前研究阶段[33]。

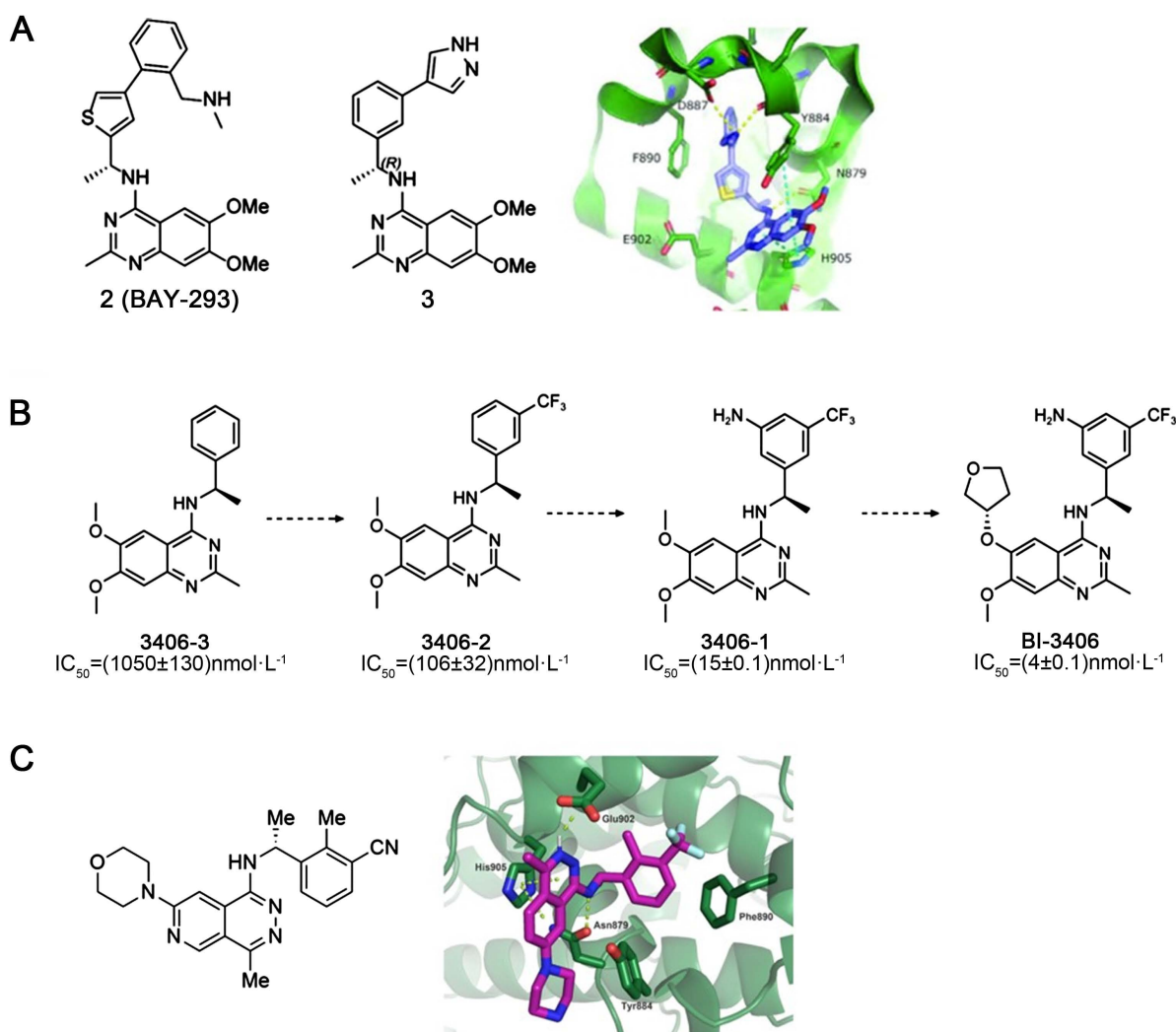


Figure 3. (A) Chemical structures of compounds 2 and 3; X-ray co-crystal structure of BAY-293 bound to SOS1 (PDB 5OVI) [31]; (B) Structural modification process of BI-3406 [33]; (C) Chemical structures of MRTX0902; X-ray co-crystal structure of MRTX bound to SOS1 (PDB 7UKR) [38]

图 3. (A) 化合物 2 与 3 的结构; BAY-293 与 SOS1 的共晶结构(PDB 编码 5OVI) [31]; (B) BI-3406 结构改造过程[33]; (C) MRTX0902 的化学结构; MRTX 与 SOS1 的共晶结构(PDB 编码 7UKR) [38]

3.1.2. BI-3406

BI-3406 是由勃林格英格翰公司研发的喹唑啉类 SOS1 抑制剂, 图 3(B)显示其改造过程[33]: 喹唑啉母核与 SOS1 的 His 905 位点产生 π - π 堆积作用, 喹唑啉 2-位甲基取代提高激酶选择性(如 EGFR), 三氟甲基和氨基取代基更有效地填充 SOS1 的疏水性口袋, 并与 M878 形成氢键, 四氢呋喃取代基平衡溶解

度和代谢稳定性,增加与 Tyr884 的相互作用,甲氧基阻断 SOS1 Tyr884 位点与 KRAS Arg73 位点的结合,因此 BI-3406 可抑制 SOS1 与 KRAS 结合(其中对 G12C 的 IC_{50} 为 5nM)。BI-3406 可抑制 KRAS G12/G13/Q61 突变细胞或野生型细胞内的 p-ERK1/2 (IC_{50} 为 17~57 nM),但其并不能抑制野生型 KRAS 细胞的增殖,有报道 BI-3406 与 MEK 抑制剂联用,可增强肿瘤细胞对 MEK 抑制剂的敏感程度[34],并能在体外显著抑制人胰腺癌 MIA PaCa-2 细胞(KRAS G12C)和人结肠癌 DLD-1 细胞(KRAS G13D)的增殖,目前 BI-3406 的临床研究暂未公布。

3.2. 多环类

3.2.1. 三元环(取代喹啉类化合物) [35]

此类化合物(图 4)是基于 BAY-293 设计得到的,其将喹啉环上两个甲氧基成六元环,对 SOS1 蛋白具有优良的抑制活性和药理学性能,其对 SOS1 蛋白 $IC_{50} = 14.9$ nM,对人慢性髓原白血病细胞(K562 细胞)的 $IC_{50} = 1.79$ μ M,与 BAY-293 基本相当。对 EGFR 及高表达 EGFR 细胞系均不具有显著的抑制作用,所以此化合物在应用时具有良好的治疗窗口。

3.2.2. 四元环[36]

四元环 13c (图 4(A))是基于 BI-3406 设计得到的,其母核也含有喹啉环。首先基于 BI-3406 设计四环先导化合物 40a, BI-3406 和 40a 与 SOS1 的结合如图 4(B)所示, BI-3406 和 40a 的叠合图表明,40a 在与 SOS1 催化结构域的结合模式上与 BI-3406 相似。BI-3406 和 40a 的喹啉环被 Y884 和 H905 的侧链堆叠夹在中间,苯乙胺部分深埋在内袋中。环丙烷和 40a 的四环与 Y884 的主链和侧链形成了紧密结合,其功能与 BI-3406 的四氢呋喃相当。因 BI-3406 的甲氧基增强与 SOS1 蛋白 H905 的作用,将 40a 的第三环扩展为七元环得到 13c,13c 的七元环可以作为 BI-3406 甲氧基的等价药效团占据 H905 附近的溶剂可及区。

13c 活性测试中表现出对 SOS1 有效的抑制作用, IC_{50} 低至 3.9 nM。并且在体外(生化 SOS1 抑制 $IC_{50} = 3.9$ nM,细胞 SOS1 抑制 $IC_{50} = 21$ nM)和体内(肿瘤抑制 = 83.0%)均具有很强的抑制作用。由于其具有高代谢稳定性,13c 在比格犬中表现出突出的 PK 特征,其生物利用度为 86.8%。毒理学调查显示,13c 的心源性猝死风险明显低于 BI-3406。这些发现证实了 13c 对晚期 kras 突变癌症患者的显著临床益处。目前 3c 正在临床前试验中进行评估。

3.3. 其他类

3.3.1. BI-1701963

BI-1701963 是由德国勃林格殷格翰公司开发,在 BI-3406 的基础上改造得到,是首款进入临床 I 期的 SOS1 抑制剂,但目前具体结构尚未公布。BI-1701963 通过与 SOS1 催化区域(CDC25H 结构域)结合,抑制 SOS1 与 KRAS-GDP 的结合,使 KRAS-GTP 的形成减少,从而抑制 MAPK 信号通路的激活[34] [37]。在结肠癌和胰腺癌小鼠 PDX 模型中,BI-1701963 联合曲美替尼可抑制 KRAS G12V 肿瘤的生长。在 EGFR 突变肿瘤中,BI-1701963 与奥希替尼联用与单独使用后相比,能显著抑制 MAPK 通路和 PI3K/AKT 信号通路的激活。在小鼠 CDX 模型中,BI-1701963 和伊立替康连用对 KRAS G12C、G12V 和 G13D 肿瘤细胞均有显著的抑制作用。在结肠癌 PDX 模型中,BI-1701963 与 AMG510 联用可显著抑制 KRAS G12C 肿瘤的生长[38]。目前也开展了一系列上述药物连用的临床试验,但试验结果尚未报道。

3.3.2. MRTX0902

MRTX0902 是由 MRTX 公司研发的酞嗪类 SOS1 抑制剂,现已进入临床 I/II 期,是一种有效的、选择性的、脑穿透性的、口服生物可利用的 SOS1 结合剂,其与 SOS1 的共晶结构显示(图 3(C)),MRTX0902

可通过酰胺核心与 Glu902 之间形成盐桥以破坏 SOS1:KRASG12C 间相互作用, 3-氰基取代基的吸电子特性而增强了与 Phe890 的 π - π 堆积作用, 取代的苯环也提供了与 SOS1 后口袋互补的形状。MRTX0902 与 KRASG12C 抑制剂 MRTX849 联合使用, 可增强 MAPK 通路的抑制作用, 并在 MIA PaCa-2 肿瘤异种移植模型中几乎完全消除肿瘤[10]。MRTX0902 已完成研究性新药(IND)使能研究, 并将作出进一步的分析。

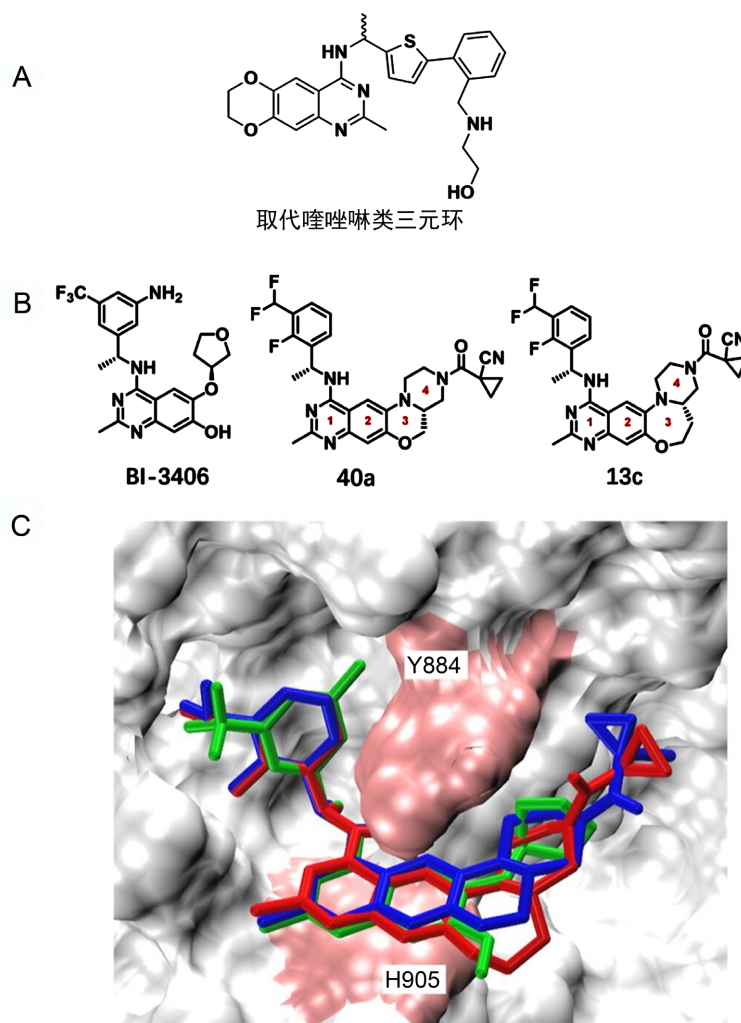


Figure 4. (A) Chemical structures of substituted quinazoline cyclic compounds [34]; (B) Chemical structures of BI-3406, 40a, and 13c [35]; (C) Binding mode of BI-3406 (green), 40a (blue), and 13c (red) on the SOS1 catalytic pocket [35]

图 4. (A) 取代喹啉环类三元环的化学结构[34]; (B) BI-3406, 40a, 13c 的化学结构[35]; (C) BI-3406 (绿色)、40a (蓝色)和 13c (红色)在 SOS1 催化口袋上的结合模式[35]

4. 总结与展望

从早期鉴定出在 SOS1:RAS 界面结合的片段开始, 对具有治疗 RAS 驱动癌症潜力的 SOS1 抑制剂的研发已经持续了近十年, 但目前还没有一款上市的小分子 SOS1 抑制剂, 仅有两例处于临床研究中, 缺少公开披露的临床研究数据, 因此寻找高选择性和低毒性的 SOS1 抑制剂是此类药物研发的重点。此外, SOS1 抑制剂与 MEK 抑制剂联用等联合用药途径是克服单一用药局限性的重要思路。总之, 虽然 SOS1 抑制剂的开发还不够成熟, 但是该类小分子对于“不可成药”靶点 Ras 而言, 是一种可行的替代策略, SOS1 作为一个新靶点, 迫切需要开发其抑制剂为肿瘤患者提供有效的治疗方案。

参考文献

- [1] Cherfils, J. and Zeghouf, M. (2013) Regulation of Small GTPases by GEFs, GAPs and GDIs. *Physiological Reviews*, **93**, 269-309. <https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2012>
- [2] Bos, J.L., Rehmann, H. and Wittinghofer, A. (2007) GEFs and GAPs: Critical Elements in the Control of Small G Proteins. *Cell*, **129**, 865-877. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.05.018>
- [3] Buday, L. and Downward, J. (2008) Many Faces of Ras Activation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, **1786**, 178-187. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2008.05.001>
- [4] Zhang, Z., Gao, R., Hu, Q., Peacock, H., Peacock, D.M., Dai, S., Shokat, K.M. and Suga, H. (2020) GTP-State-Selective Cyclic Peptide Ligands of K-Ras (G12D) Block Its Interaction with Raf. *ACS Central Science*, **6**, 1753-1761. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00514>
- [5] Hillig, R.C. and Bader, N. (2022) Chapter Six: Targeting RAS on Cogenesis with SOS1 Inhibitors. In: O'Bryan, J.P. and Piazza, G.A., Eds., *Advances in Cancer Research*, Vol. 153, Academic Press, Cambridge, 169-203. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2021.07.001>
- [6] Hoang, H.M., Umutesi, H.G. and Heo, J. (2021) Allosteric Autoactivation of SOS and Its Kinetic Mechanism. *Small GTPases*, **12**, 44-59. <https://doi.org/10.1080/21541248.2019.1601954>
- [7] Bandaru, P., Kondo, Y. and Kuriyan, J. (2019) The Interdependent Activation of Son-of-Sevenless and Ras. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **9**, 1-14. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031534>
- [8] Lee, Y.K., Low-Nam, S.T., Chung, J.K., Hansen, S.D., Lam, H.Y.M., Alvarez, S. and Groves, J.T. (2017) Mechanism of SOS PR-Domain Autoinhibition Revealed by Single-Molecule Assays on Native Protein from Lysate. *Nature Communications*, **8**, Article No. 15061. <https://doi.org/10.1038/ncomms15061>
- [9] Toma-Fukai, S. and Shimizu, T. (2019) Structural Insights into the Regulation Mechanism of Small GTPases by GEFs. *Molecules*, **24**, Article 3308. <https://doi.org/10.3390/molecules24183308>
- [10] Gureasko, J., Kuchment, O., Makino, D.L., Sondermann, H., Bar-Sagi, D. and Kuriyan, J. (2010) Role of the Histone Domain in the Autoinhibition and Activation of the Ras Activator Son of Sevenless. *PNAS*, **107**, 3430-3405. <https://doi.org/10.1073/pnas.0913915107>
- [11] Zarich, N., Anta, B., Fernandez-Medarde, A., Ballester, A., de Lucas, M.P., Camara, A.B., Anta, B., Oliva, J.L., Rojas-Cabaneros, J.M. and Santos, E. (2019) The CSN3 Subunit of the COP9 Signalo Some Interacts with the HD Region of SOS1 Regulating Stability of this GEF Protein. *Oncogenesis*, **8**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1038/s41389-018-0111-1>
- [12] Soisson, S.M., Nimnual A.S., Uy, M., Bar-Sagi, D. and Kuriyan, J. (1998) Crystal Structure of the Dbl and Pleckstrin Homology Domains from the Human Son of Sevenless Protein. *Cell*, **95**, 259-268. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81756-0](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81756-0)
- [13] Gureasko, J., Galush, Boykevisch, W.J., Sondermann, S.H., Bar-Sagi, D., Groves, J.T. and Kuriyan, J. (2008) Membrane-Dependent Signal Integration by the Ras Activator Son of Sevenless. *Nature Structural & Molecular Biology*, **15**, 452-461. <https://doi.org/10.1038/nsmb.1418>
- [14] Yadav, K.K. and Bar-Sagi, D. (2010) Allosteric Gating of Son of Sevenless Activity by the Histone Domain. *PNAS*, **107**, 3436-3440. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914315107>
- [15] Margarit, S.M., Sondermann, H., Hall, B.E., Nagar, B., Hoelz, A., Pirruccello, M., Bar-Sagi, D. and Kuriyan, J. (2003) Structural Evidence for Feedback Activation by Ras-GTP of the Ras-Specific Nucleotide Exchange Factor SOS. *Cell*, **112**, 685-695. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00149-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00149-1)
- [16] Boriack-Sjodin, P.A., Margarit, S.M., Bar-Sagi, D. and Kuriyan, J. (1998) The Structural Basis of the Activation of Ras by SOS. *Nature*, **394**, 337-343. <https://doi.org/10.1038/28548>
- [17] Hall, B.E., Yang, S.S., Boriack-Sjodin, P.A., Kuriyan, J. and Bar-Sagi, D. (2001) Structure-Based Mutagenesis Reveals Distinct Functions for Ras Switch 1 and Switch 2 in SOS-Catalyzed Guanine Nucleotide Exchange. *Journal of Biological Chemistry*, **276**, 27629-27637. <https://doi.org/10.1074/jbc.M101727200>
- [18] Vo, U., Vajpai, N., Flavell, L., Bobby, R., Breeze, A.L., Embrey, K.J. and Golovanov, A.P. (2016) Monitoring Ras Interactions with the Nucleotide Exchange Factor Son of Sevenless (SOS) Using Site-Specific NMR Reporter Signals and Intrinsic Fluorescence. *Journal of Biological Chemistry*, **291**, 1703-1718. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.691238>
- [19] Freedman, T.S., Sondermann, H., Kuchment, O., Friedland, G.D., Kortemme, T. and Kuriyan, J. (2009) Differences in Flexibility Underlie Functional Differences in the Ras Activators Son of Sevenless and Ras Guanine Nucleotide Releasing Factor 1. *Structure*, **17**, 41-53. <https://doi.org/10.1016/j.str.2008.11.004>
- [20] Sondermann, H., Soisson, S.M., Boykevisch, S., Yang, S.S., Bar-Sagi, D. and Kuriyan, J. (2004) Structural Analysis of Autoinhibition in the Ras Activator Son of Sevenless. *Cell*, **119**, 393-405. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.10.005>
- [21] Alessi, D.R., Cuenda, A., Cohen, P., Dudley, D.T. and Saltiel, A.R. (1995) PD 098059 Is a Specific Inhibitor of the

- Activation of Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase *in Vitro* and *in Vivo*. *Journal of Biological Chemistry*, **270**, 27489-27494. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.46.27489>
- [22] Zarich, N., Oliva, J.L., Martinez, N., Jorge, R., Ballester, A., Gutierrez-Eisman, S., Garcia-Vargas, S. and Rojas, J.M. (2006) Grb2 Is a Negative Modulator of the Intrinsic Ras-GEF Activity of HSOS1. *Molecular Biology of the Cell*, **17**, 3591-3597. <https://doi.org/10.1091/mbc.e05-12-1104>
- [23] Corbalán-García, S., Margarit, S.M., Galron, D., Yang, S.S. and Bar-Sagi, D. (1998) Regulation of SOS Activity by Intramolecular Interactions. *Molecular and Cellular Biology*, **18**, 880-886. <https://doi.org/10.1128/MCB.18.2.880>
- [24] Nimnual, A. and Bar-Sagi, D. (2002) The Two Hats of SOS. *Science Signaling*, **2002**, epe36. <https://doi.org/10.1126/stke.2002.145.pe36>
- [25] Rojas, J.M., Oliva, J.L. and Santos, E. (2011) Mammalian Son of Sevenless Guanine Nucleotide Exchange Factors: Old Concepts and New Perspectives. *Genes & Cancer*, **2**, 298-305. <https://doi.org/10.1177/1947601911408078>
- [26] Pierre, S., Bats, A.S. and Coumoul, X. (2011) Understanding SOS (Son of Sevenless). *Biochemical Pharmacology*, **82**, 1049-1056. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.07.072>
- [27] Christensen, S.M., Tu, H.-L., Jun, J.E., Alvarez, S., Triplet, M.G., Iwig, J.S., Yadav, K.K., Bar-Sagi, D., Roose, J.P. and Groves, J.T. (2016) One-Way Membrane Trafficking of SOS in Receptor-Triggered Ras Activation. *Nature Structural & Molecular Biology*, **23**, 838-846. <https://doi.org/10.1038/nsmb.3275>
- [28] Ambrogio, C. (2021) ES28.03 Mechanisms of Resistance to KRAS G12C Inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, S96. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.062>
- [29] Corbalan-Garcia, S., Yang, S.S., Degenhardt K.R. and Bar-Sagi D. (1996) Identification of the Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphorylation Sites on Human SOS1 that Regulate Interaction with Grb2. *Molecular and Cellular Biology*, **16**, 5674-5682. <https://doi.org/10.1128/MCB.16.10.5674>
- [30] Rozakis-Adcock, M., van der Geer, P., Mbamalu, G. and Pawson, T. (1995) MAP Kinase Phosphorylation of mSos1 Promotes Dissociation of mSos1-Shc and mSos1-EGF Receptor Complexes. *Oncogene*, **11**, 1417-1426.
- [31] Thompson, S.K., Buckl, A., Dossetter, A.G., Griffen, E. and Gill, A. (2021) Small Molecule Son of Sevenless 1 (SOS1) Inhibitors: A Review of the Patent Literature. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, **31**, 1189-1204. <https://doi.org/10.1080/13543776.2021.1952984>
- [32] Hillig, R.C., Sautier, B., Schroeder, J., Moosmayer, D., Hilpmann, A., Stegmann, C.M., Werbeck, N.D., Briem, H., Boemer, U., Weiske, J., Badock, V., Mastouri, J., Petersen, K., Siemeister, G., Kahmann, J.D., Wegener, D., Bohnke, N., Eis, K., Graham, K., Wortmann, L., von Nussbaum, F. and Bader, B. (2019) Discovery of Potent SOS1 Inhibitors that Block RAS Activation via Disruption of the RAS-SOS1 Interaction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **116**, 2551-2560. <https://doi.org/10.1073/pnas.1812963116>
- [33] Licerias-Boillos, P., Jimeno, D., Garcia-Navas, R., Lorenzo-Martin, L.F., Menacho-Marquez, M., Segrelles, C., Gomez, C., Calzada, N., Fuentes-Mateos, R., Paramio, J.M., Bustelo, X.R., Baltanas, F.C. and Santos, E. (2018) Differential Role of the RasGEFs SOS1 and SOS2 in Mouse Skin Homeostasis and Carcinogenesis. *Molecular and Cellular Biology*, **38**, 4538-4551. <https://doi.org/10.1128/MCB.00049-18>
- [34] Hofmann, M.H., Gmachl, M., Ramharter, J., Savarese, F., Gerlach, D., Marszalek, J.R., Sanderson, M.P., Kessler, D., Trapani, F., Arnhof, H., Rumpel, K., Botesteanu, D.A., Ettmayer, P., Gerstberger, T., Kofink, C., Wunberg, T., Zoephel, A., Fu, S.C., Teh, J.L., Bottcher, J., Pototschnig, N., Schachinger, F., Schipany, K., Lieb, S., Vellano, C.P., O'Connell, J.C., Mendes, R.L., Moll, J., Petronczki, M., Heffernan, T.P., Pearson, M., McConnell, D.B. and Kraut, N. (2021) BI-3406, a Potent and Selective SOS1-KRAS Interaction Inhibitor, Is Effective in KRAS-Driven Cancers through Combined MEK Inhibition. *Cancer Discovery*, **11**, 142-157. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0142>
- [35] 唐春雷, 范懿庆, 范为正, 姜虹羽, 等. 一种取代喹唑啉类化合物、药物组合物及其用途[P]. 中国专利, 115141188. 2022-10-04.
- [36] He, H., Zhang, Y., Xu, J., Li, Y., Fang, H., Liu, Y. and Zhang, S. (2022) Discovery of Orally Bioavailable SOS1 Inhibitors for Suppressing KRAS-Driven Carcinoma. *Journal of Medicinal Chemistry*, **65**, 13158-13171. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00986>
- [37] Hofmann, M.H., Lu, H., Duenzinger, U., Gerlach, D., Trapani, F., Machado, A.A., Daniele, J.R., Waizenegger, I., Gmachl, M., Rudolph, D., Vellano, C.P., Marotti, M., Vucenovic, V., Heffernan, T.P., Marszalek, J.R., Petronczki, M.P. and Kraut, N. (2021) Abstract CT210: Trial in Progress: Phase 1 Studies of BI 1701963, a SOS1: KRAS Inhibitor, in Combination with MEK Inhibitors, Irreversible KRASG12C Inhibitors or Irinotecan. *Cancer Research*, **81**, CT210. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-CT210>
- [38] Theard, P.L., Sheffels, E., Sealover, N.E., Linke, A.J., Pratico, D.J. and Kortum, R.L. (2020) Marked Synergy by Vertical inhibition of EGFR Signaling in NSCLC Spheroids Shows SOS1 Is a Therapeutic Target in EGFR-Mutated Cancer. *eLife*, **9**, e58204. <https://doi.org/10.7554/eLife.58204>