人源胰高血糖素样肽-1受体小分子完全激动剂结构与功能研究获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/10665.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！

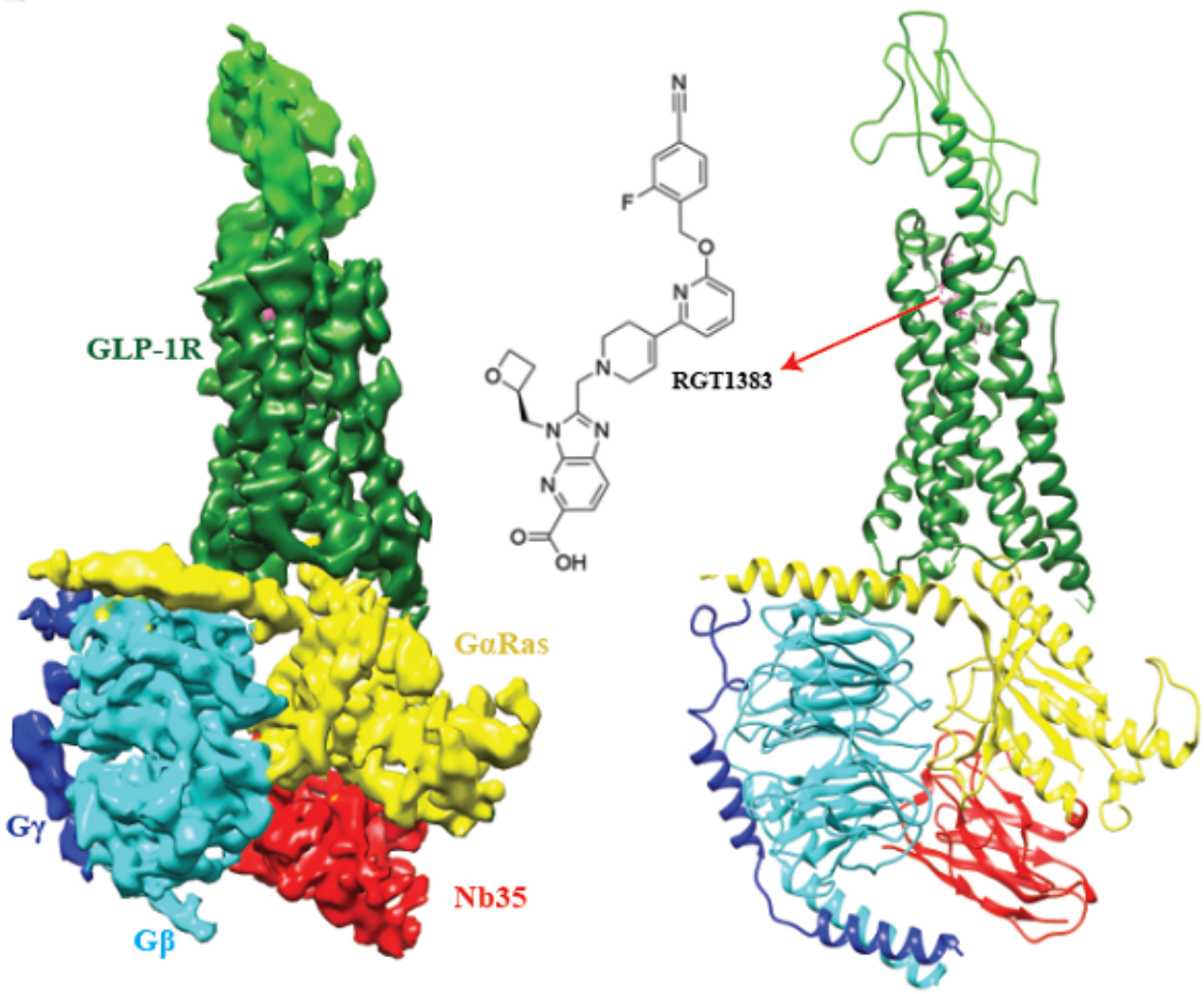
近日，中国科学院上海药物研究所研究员徐华强课题组联合上海齐鲁锐格医药研发有限公司在B类GPCR小分子激活研究领域取得进展，首次解析了完全激动剂小分子化合物与胰高血糖素样肽-1受体（GLP-1R）复合物的冷冻电镜结构，阐述了小分子完全激动剂激活GLP-1R的分子机制。

GLP-1R属于B类GPCR，是治疗II型糖尿病和肥胖的靶标。目前，获批用于治疗II型糖尿病的几个多肽类药物，除口服索马鲁肽外，均是注射剂型，且会带来如恶心和呕吐等副作用。口服非多肽类药物一直是研究机构和工业界尝试用于治疗II型糖尿病及减肥的药物，但由于小分子难以模拟受体与多肽的相互作用，限制了GLP-1R小分子药物的发现。

研究人员解析了首个GLP-1R与小分子完全激动剂复合物近原子分辨率冷冻电镜结构。该结构首次展示了GLP-1R与小分子完全激动剂相互作用的细节，完善了对小分子激动剂完全激活B类GPCR分子机制的理解，为设计高效治疗II型糖尿病药物提供了结构生物学基础。在该项研究中，研究团队经过前期大量筛选工作，最终获得了高活性且能完全激活GLP-1R的小分子RGT1383，且RGT1383化合物具有种属特异性。人源GLP-1R的氨基酸W33与鼠源GLP-1R同源残基S33的差异决定了小分子配体物种特异性，RGT1383只激活人和猴GLP-1R，而GLP-1可以激活人，猴和大鼠GLP-1R。

研究成果在线发表在国际学术期刊《细胞研究》（*Cell Research*）上。上海药物所副研究员马洪磊为该论文第一作者，上海药物所徐华强、博士袁道鹏为论文通讯作者。

论文链接



RGT1383-GLP-1R-Gs复合物冷冻电镜结构

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转发