人源化小鼠研究白桦脂酸类TGR5激动剂活性获进展

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/15518.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！

人源化小鼠研究白桦脂酸类TGR5激动剂活性获进展。

近日，中国科学院上海药物研究所研究员南发俊和谢欣等通过研究发现，鼠源TGR5中的第88位组氨酸（人源TGR5中的第89位酪氨酸）是造成人鼠受体活性差异的关键，进而利用CRISPR-Cas9构建了TGR5H88Y人源化小鼠模型；同时经过系统结构优化所得的白桦脂酸类衍生物11d-Na在新的模型中表现出优异的体内药效。相关成果发表于J. Med. Chem.。

胆汁酸受体TGR5在血糖稳态、能量消耗和肝脏保护等方面起重要作用，是一个极具潜力的治疗代谢综合征及炎症性疾病的药物靶点。然而，多种已报道的TGR5激动剂在人和小鼠体内存在较大的活性差异，利用现有的啮齿类动物模型开展化合物药效学和毒理学研究会产生偏差。

为了解决这一问题，研究人员从TGR5种属差异入手，通过比对不同种属的TGR5序列，重点关注了在人源和犬源受体上氨基酸相同，但在鼠源受体上不同的位点，发现鼠源受体中的第88位的组氨酸是一个影响其活性的关键位点。

接下来，研究人员将该位置上的组氨酸突变为人源/犬源受体中的酪氨酸之后，多类化合物尤其是白桦脂酸类衍生物在mTGR5H88Y突变体上的活性显著提升，与hTGR5上的活性差异大大减小。随后研究人员利用CRISPR/Cas9技术在小鼠中引入了这一突变，构建了TGR5H88Y人源化小鼠，这为后续药效学研究提供了便利。

与此同时，研究人员以白桦脂酸类TGR5激动剂XYT528B为起点，通过对C3位、C17和C20位的系统结构优化，得到的活性最好的化合物11d，其在hTGR5上活性较INT777提高近20倍。此外，考虑到三萜类化合物固有的理化性质缺陷，研究人员采取成盐的方式得到溶解度和渗透性大幅提升的化合物11d-Na。在TGR5H88Y人源化小鼠模型上进行的药效学实验中，11d-Na表现出良好的改善糖耐量的活性，也显著提升了给予葡萄糖后突变鼠体内的胰岛素和GLP-1的分泌水平（在野生型小鼠模型中难以观察到11d-Na的降糖活性）。

该研究阐明了小鼠TGR5中第88位组氨酸（人源TGR5中第89位酪氨酸）是造成TGR5活性种属差异的关键位点，通过CRISPR/Cas9将mTGR5相应的第88位组氨酸替换为酪氨酸，成功构建了TGR5H88Y人源化小鼠。通过此人源化模型，研究者成功发现了体内体外活性及理化性质显著提升的白桦脂酸衍生物11d-Na，为进一步获得高质量高成药性TGR5激动剂奠定了基础。

上海药物所博士生员盈、博士后张晨露以及南京中医药大学与上海药物所联合培养博士生郭世猛为该论文共同第一作者。该工作获得包括国家自然科学基金委、上海市科委、中科院先导专项以及山东省自然科学基金的支持。（来源：中国科学报田瑞颖）

相关论文信息：https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00851

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：南发俊等 来源：《药物化学期刊》

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