

上海药物所等在白桦脂酸衍生物的降糖活性研究中获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15560.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！

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。近日，中国科学院上海药物研究所研究团队等发现鼠源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C

RISPR-Cas9构建了TGR5^{H88Y}人源化小鼠模型，并利用该模型验证了白桦脂酸类衍生物11d-

Na是一个体内体外药理药效优异的TGR5激动剂。相关成果发表在Journal of Medicinal

Chemistry上。胆汁酸是两亲性的类固醇，由肝脏合成后储存于胆囊，胆汁酸除了参与食物来源脂质消化吸收以外，也作为体内的信号分子，在血糖稳态、脂质调节、能量代谢等方面发挥重要功能。胆汁酸在体内可激活核受体FXR及膜受体TGR5。TGR5也被称为G蛋白胆汁酸偶联受体1（GPBAR1），与G_{αs}

相偶联，广泛表达于多种细胞类型。TGR5的激活不仅可以直接刺激胰岛β细胞分泌胰岛素，也可作用于肠内分泌细胞，通过促进胰高血糖素样肽-1（GLP-1）的分泌，以间接的方式作用于胰岛素的分泌，因而成为备受关注的糖尿病药物靶点。然而，在TGR5激动剂的开发中，许多化合物在鼠源的TGR5受体（mTGR5）上的活性和在人源的TGR5（hTGR5）上相比有显著差异，而在犬受体（cTGR5）上的活性则与人相当。研究团队前期发现白桦脂酸类化合物在各种属TGR5上的活性差异尤为明显，这就意味着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，并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。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mTGR

5^{H88Y}

突变体上的活性显著提升，与hTGR5上的活性差异大大减小。研究人员利用CRISPR/Cas9技术在小鼠中引入了这一突变，构建了TGR5^{H88Y}人源化小鼠，这为后续药效学研究提供了便利。同时，研究人员以白桦脂酸类TGR5激动剂XYT528B为起点，通过对C3位改造，得到了活性更优异代谢更稳定的氨基甲酸酯结构3d，并且用docking解释了活性增强的原因，即氨基甲酸酯中的羰基O和NH分别与hTGR5中Tyr240和Ser247形成氢键相互作用；C17羧基为活性保持所必需，任何改变都会使活性出现明显下降；而对于C20位的结构优化，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。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（hTGR5 EC₅₀ = 6.81 ± 1.8

nM)。在TGR5^{H88Y}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）。综上所述，此研究阐明了小鼠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位组氨酸被替换为酪氨酸，成功构建了TGR5^{H88Y}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。该工作获得国家自然科学基金委、上海市科学技术委员会、中科院战略性先导科技专项以及山东省自然科学基金的支持。[论文链接](#)

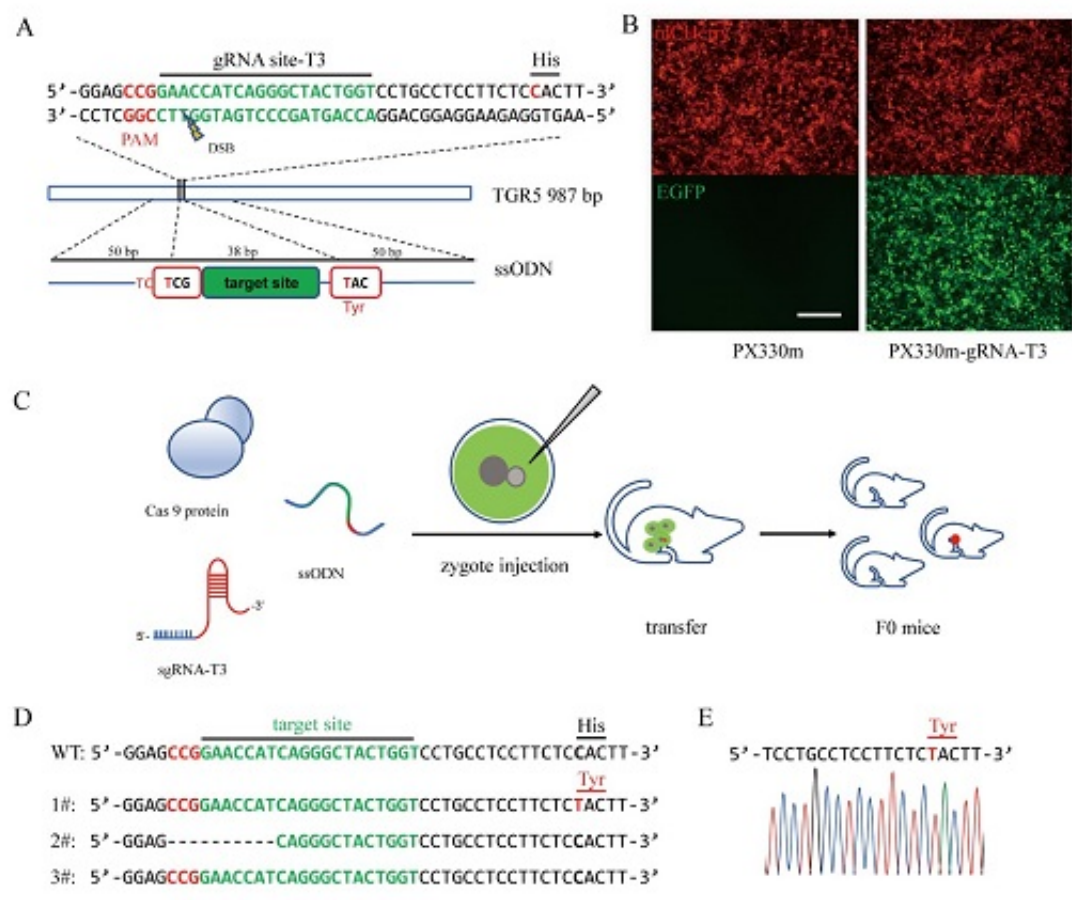


图1 通过CRISPR-Cas9构建TGR5^{H88Y}人源化小鼠

图2 化合物3d与hTGR5的结合模式

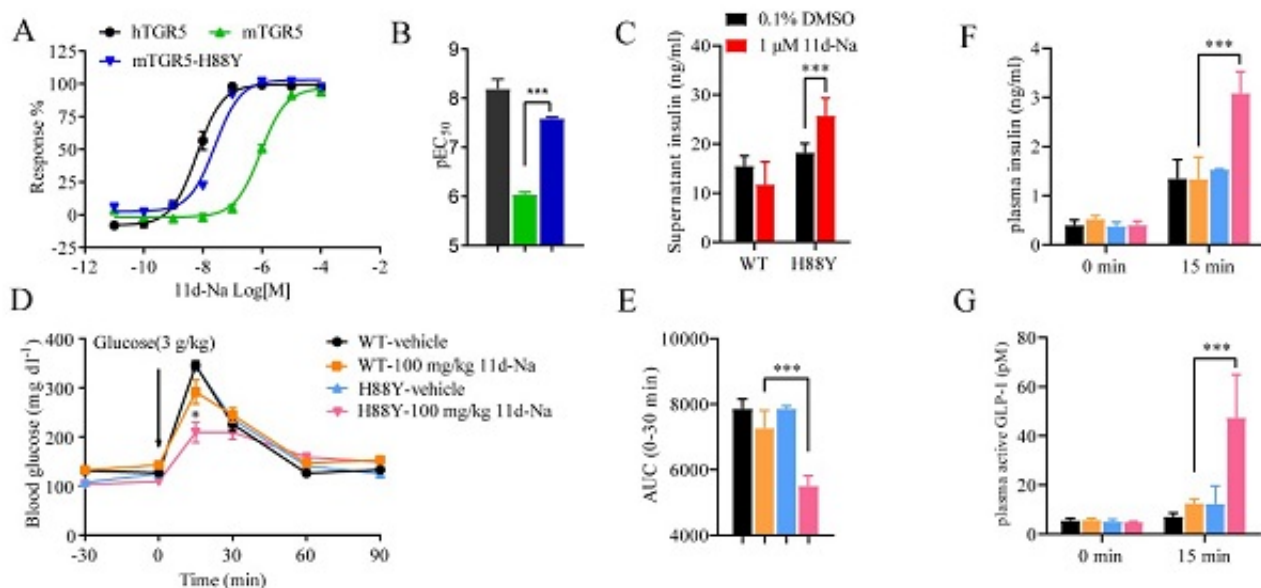


图3 化合物11d-Na在体外和体内TGR5^{H88Y}上表现出更好的活性
研究团队单位：上海药物研究所

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