

---

# 研究揭示经典降脂药物烟酸及多种小分子候选药物 激活HCAR2的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/24925.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！*

11月10日，中国科学院上海药物研究所研究员段佳、徐华强，联合澳门科技大学教授段小群，在《细胞报告》（Cell Reports）上，发表了题为Molecular recognition of niacin and lipid-lowering drugs by the human hydroxycarboxylic acid receptor

2  
的研究文章，解析了烟酸（Niacin）以及临床在研的两种小分子激动剂（MK-6892和GSK256073）分别结合羟基羧酸受体（HCAR2）的高分辨率冷冻电镜结构，揭示了三种分子对HCAR2不同的结合模式及独特的激活机制，为开发靶向HCAR2副作用更小的降脂药物提供了重要的指导依据。

1957年，烟酸被美国批准为降血脂药物。1993年，孤儿受体GPR109A（即后来的HCAR2）被发现。2003年，研究发现GPR109A是烟酸发挥降血脂作用的受体。至今，烟酸在临床上作为降血脂药物应用，已有60年的历史。在长期使用过程中，烟酸被发现可带来皮肤潮红的不良反应，降低了病人的依从性。2010年，葛兰素史克公司研发了HCAR2的高效激动剂GSK256073（其能够有效降低甘油三酯而不引起皮肤潮红，I期临床试验展示了良好的安全性，II期临床试验表现出降脂效果）。2012年，默克公司研发了另一种HCAR2的选择性高亲和力激动剂MK-6892（动物模型展示了其可以有效降低甘油三酯而不引起显著的潮红反应）。MK-6892和GSK256073代表了HCAR2激动剂药物研发的重要探索。它们与烟酸相比，显示出对受体更高的亲和力和选择性，并减轻了皮肤潮红等不良反应。

作为A类GPCR家族羟基羧酸受体的一员，HCAR2主要分布在人体的消化道、脾脏、脂肪组织等，与多种代谢疾病和炎症疾病相关，是活跃的药物研究靶点。激活HCAR2可引起下游偶联G蛋白和招募 arrestin，从而引起不同的信号传导。目前，研究表明烟酸发挥降脂功能主要是通过激活HCAR2的G蛋白通路，而动物实验表明造成不良反应潮红现象则可能是激活 arrestin通路所致。

烟酸、MK-6892、GSK256073这三种小分子均能够有效激活HCAR2，却能够引发不同的药理作用。目前，三种小分子与受体发生相互作用的模式有何异同，以及小分子激活受体后引起的信号传导有何差异仍未可知。基于此，科研人员通过单颗粒冷冻电镜技术，解析了Niacin、MK-6892、GSK256073分别结合HCAR2-Gi复合物的冷冻电镜结构（分辨率分别是3.05埃、2.92埃、2.80埃）。基于高质量的结构模型，该研究揭示了三种不同分子与受体的相互作用的分子机制，并发现了三种配体虽然占用一个共同的受体正构结合口袋（Orthosteric binding pocket），但MK-6892和GSK256073的侧链各自占据了一个长长的受体扩展口袋（Extend binding p

---

ocket ) , 且配体口袋的大小与各自的相互作用网络决定配体与受体亲和力的强弱 , 导致三种配体在激活受体下游G蛋白通路和 arrestin通路上的差异性 , 这可能是MK-6892和GSK256073在发挥治疗作用时能够有效避免引发皮肤潮红的原因。

研究发现 , 在激活机制上 , 三种小分子配体与控制受体激活的经典 “ toggle switch ” 残基相距甚远。进一步 , 结构分析与序列比对发现 , HCAR2以及同家族的羟基羧酸受体均包含两个保守的氨基酸残基R111<sup>3.36</sup>和Y284<sup>7.43</sup> , 且三种配体均与之产生明显的相互作用 , 同时 , 突变这两个氨基酸其中的任何一个为丙氨酸 , 均能够导致受体失活 , 这说明上述两个保守的氨基酸残基在羟基羧酸受体的激活过程中发挥了重要作用。在人体800多个GPCR成员当中 , 有且仅有11个GPCR在3.36位的氨基酸为精氨酸 ( R ) , 这暗示了羟基羧酸受体具有独特的一种配体诱导受体激活的机制。

该成果阐明了三种小分子对HCAR2的作用机制。HCAR2的激活机制为探讨HCAR2的配体识别提供了结构案例 , 并为设计针对HCAR2受体高亲和力、低副作用的药物小分子提供了结构线索。

研究

工作得到

国家重点研发计划

、上海市市级科技重大专项和国家自

然科学基金等的支持。上海市高峰电镜中心负责该研究的冷冻电镜数据的收集。

[论文链接](#)

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](http://www.iikx.com)转发