

GLP-1R | 2型糖尿病治疗的明星靶点

鉴于GLP-1R在2型糖尿病药物开发中的重要作用，上海南方模式生物科技股份有限公司（Shanghai Model Organisms Center, Inc., 简称“南模生物”）自主研发了GLP-1R人源化小鼠模型，为糖尿病药物筛选，相关药效实验等研究提供了强有力的研究工具。

全球高达4亿多人饱受糖尿病困扰，其中我国糖尿病患病人数居全球之首，已超1.3亿，占全国总人口的9.4%[1]。胰高血糖素样肽-1受体（glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R）是治疗2型糖尿病最有效的靶点之一。

Number of adults (20–79 years) with diabetes worldwide

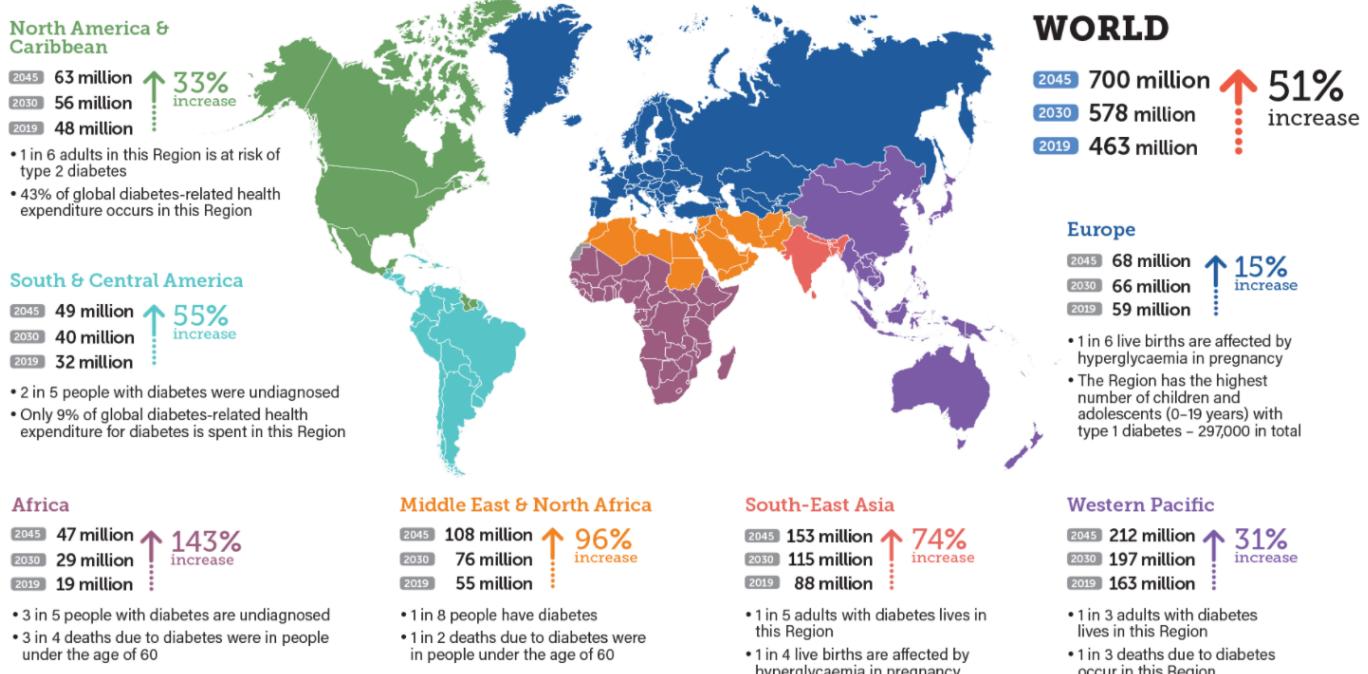


图1 全球糖尿病患者统计

昨日（8月18日）信达生物的新型GLP-1R/GCGR双激动剂IBI362 (LY3305677)一期临床结果在国际知名期刊柳叶刀子刊EClinicalMedicine上发表。今年4月，诺和诺德的GLP-1R激动剂多肽司美格鲁肽注射液在国内上市，每周只需皮下注射1次。目前国内上市的GLP-1R激动剂类药物达到8款，它们不仅降糖效果显著，同时还兼具减重、降压、改善血脂谱等作用。近年来GLP-1R激动剂类药物市场规模不断增长，2020年全球市场规模已达100亿美元。

GLP-1R为何能在2型糖尿病治疗上大放异彩，今天小编带大家一探究竟。

GLP-1R简介

GLP-1R属于G蛋白偶联受体B簇中胰高血糖素受体亚家族，它的典型特征是具有一个七次跨膜的核心域和一个相对比较大的胞外域[2]。人的GLP-1R基因位于第6号染色体上，编码463个氨基酸。胰腺内的GLP-1R主要表达在胰岛β细胞中，除胰岛外，GLP-1R还广泛表达于胃、小肠、心脏、肾脏、肺及大脑等组织器官

中[3]。顾名思义，GLP-1R的主要作用是和胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1) 结合，调节血糖。

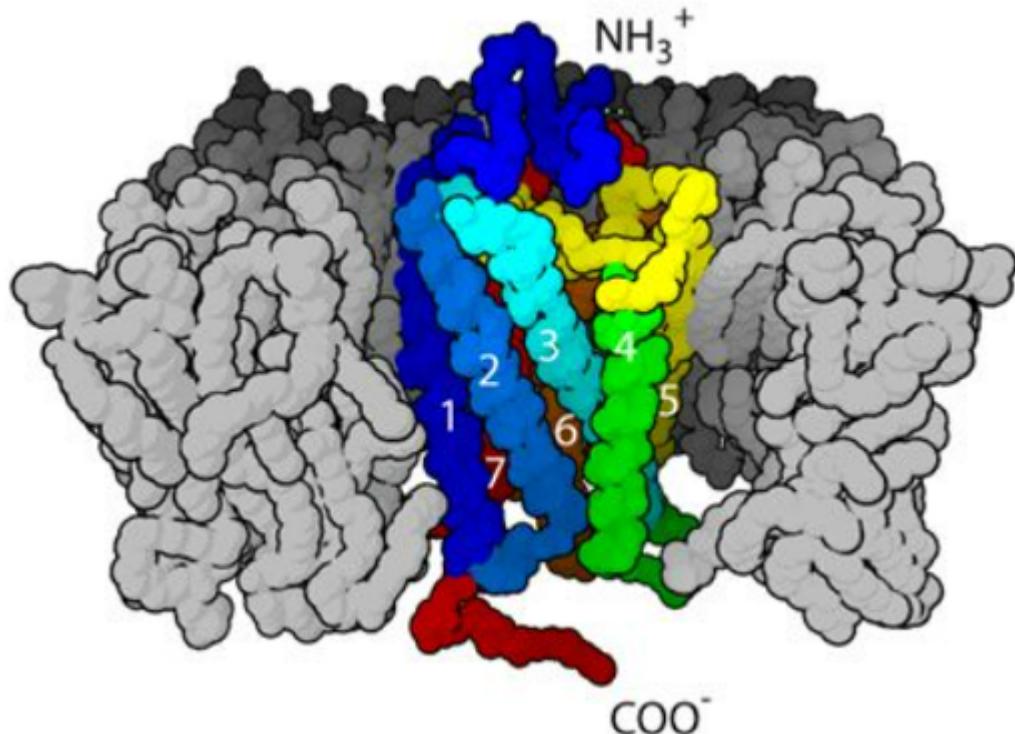


图2 GLP-1R跨膜区三维结构

GLP-1

GLP-1是一种主要由肠道L细胞所产生的激素，属于肠促胰素。GLP-1的半衰期非常短，仅1-2min，其发挥生理功能主要是通过结合并激活GLP-1R。人体内肠促胰素除GLP-1外还有葡萄糖依赖性胰岛素释放肽 (GIP)，但是只有GLP-1可以抑制胰高血糖素的释放，引起饱足感[4]。截止到2021年，临幊上肠促胰素类药物均基于GLP-1。

GLP-1R的功能

GLP-1R广泛分布在胰岛、胃、小肠、心脏、肾脏、肺、大脑等组织器官中，当它被GLP-1或人工合成的GLP-1R激动剂激活后，便能发挥多种不同的生理功能。在胰岛细胞中，GLP-1R的主要作用是促进胰岛 β 细胞的增殖，刺激胰岛素的合成与释放，并抑制胰高血糖素的合成与释放。在胃肠道等组织中，GLP-1R可以抑制胃液分泌和胃肠道的蠕动，延迟胃的排空，增加饱食感，减少食物摄取[4]。在神经组织中，GLP-1R可以保护神经细胞，抵抗食欲不振，增强记忆力。在心血管方面，GLP-1R可以提升心血管的功能，减少炎症[5]。

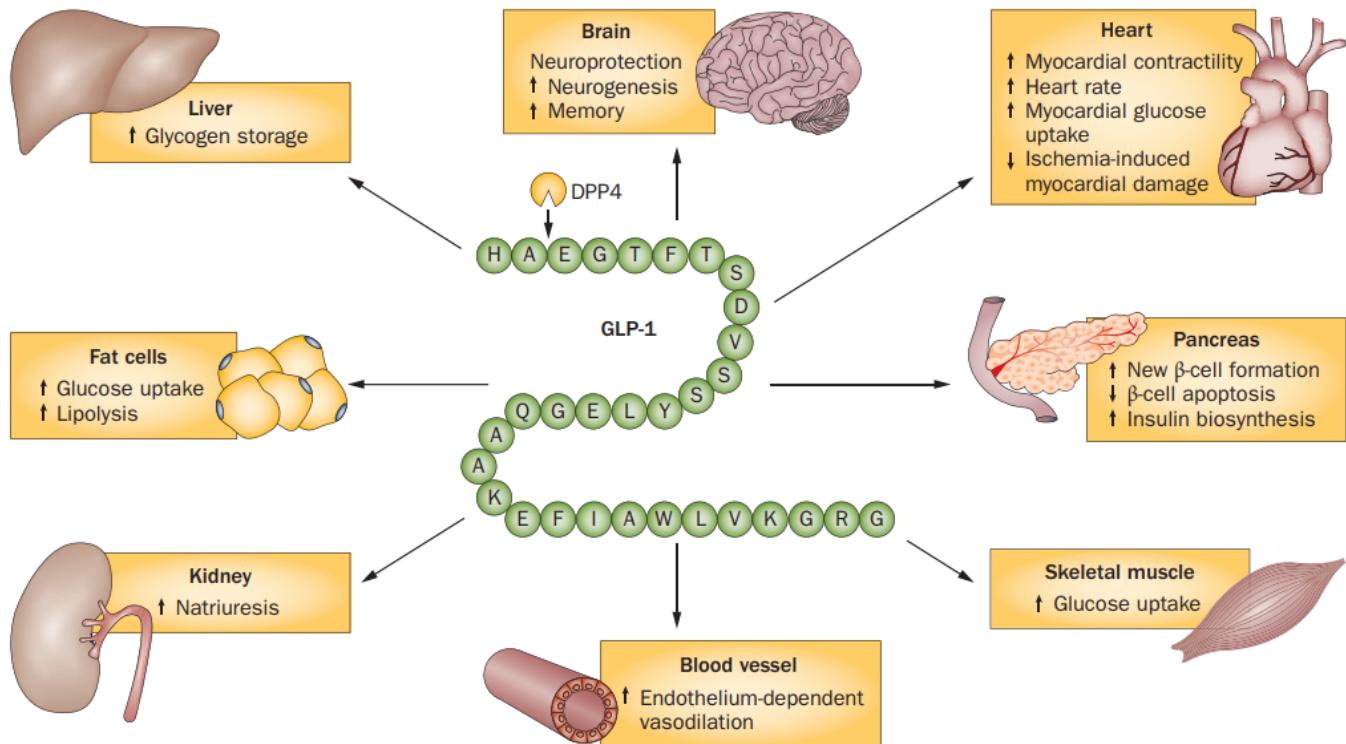


图3 GLP-1R的生理功能

GLP-1R的激活

GLP-1R与配体的结合方式主要是大家熟知的“two-domain model”。配体的C端先同GLP-1R的胞外域结合，使GLP-1R的空间构象发生改变，暴露出核心域的结合位点，然后配体的N端同GLP-1R的核心域结合，激活GLP-1R。一般来说，GLP-1R胞外域的主要作用是识别特异性的配体，而核心域则在信号特异性传导中发挥重要作用[6]。

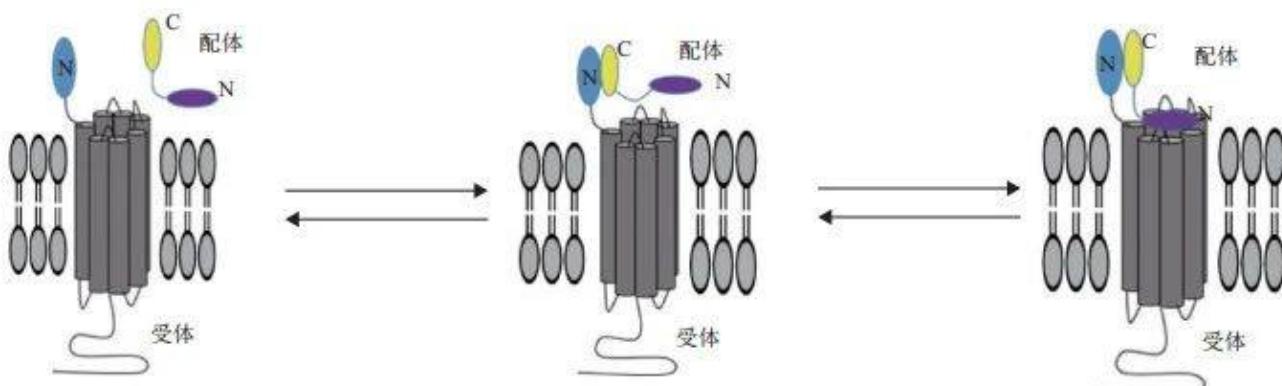


图4 GLP-1R与配体结合的模式图

GLP-1R信号转导调控机制

GLP-1R是一种多效性偶联受体，主要通过与多种G蛋白（G α s、G α i、G α o和G α q/11）偶联来调控细胞通

路。当与GLP-1结合后，GLP-1R在胰岛β细胞中偶联G_{αs}蛋白，激活腺苷环化酶，促使cAMP在细胞内含量升高，引起钙离子内流，胰岛素原基因转录增加，刺激血糖依赖性胰岛素的分泌[7]。除此之外，GLP-1R还可以通过激活PI3K、MAPK和Ras/MAPK信号通路来促进胰岛β细胞的增殖和分化。不仅如此，GLP-1R还能够通过调控cAMP反应元件结合蛋白（CREB）和蛋白复活因子Bcl-2、Bcl-XL等来抑制细胞凋亡[8]。

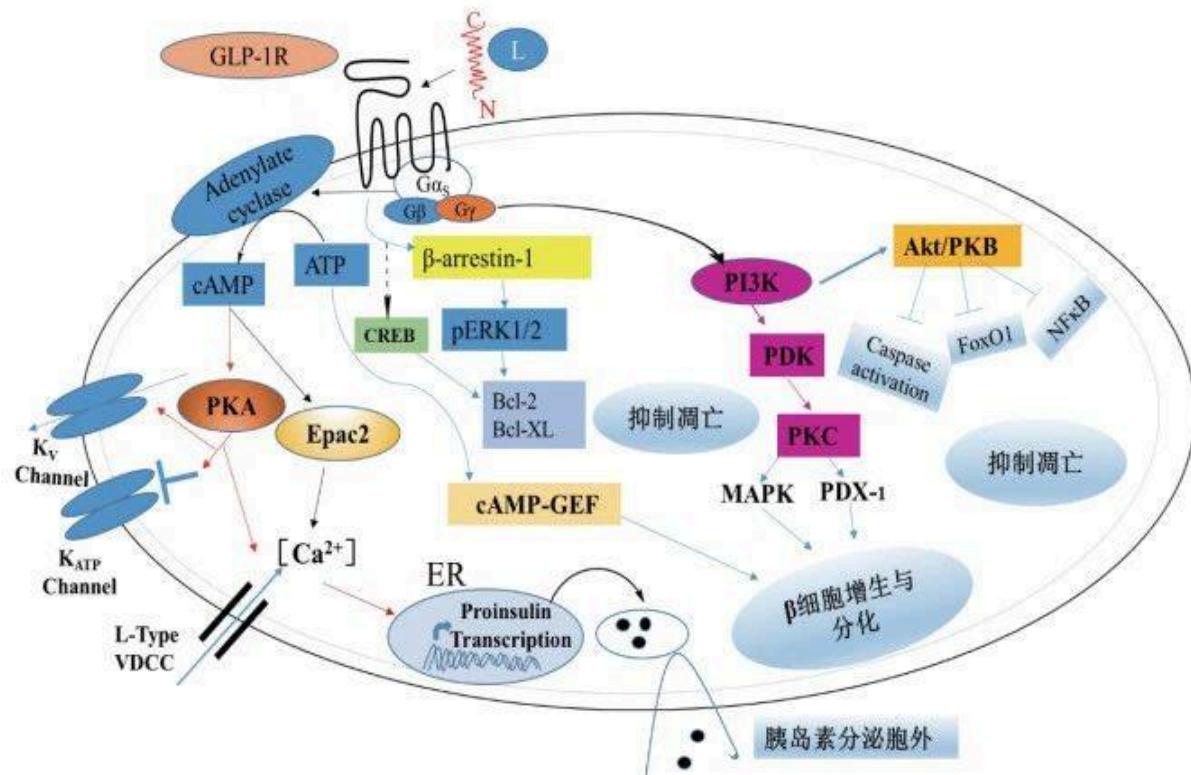


图5 胰岛β细胞中GLP-1R调控的信号通路

小分子非肽类GLP-1R激动剂

2019年诺和诺德宣布FDA批准其口服索马鲁肽（商品名Rybelsus）上市，成为全球首款口服GLP-1R激动剂。口服索马鲁肽的出现打破了糖尿病患者需要每天或每周注射药物的现状，备受市场关注，掀起了小分子非肽类GLP-1R激动剂药物的研发狂潮！

药物	公司	研发阶段
TTP-273	杭州中美华东制药	美国已完成II期 国内计划II期 (T2DM)
Danuglipron (PF-06882961)	辉瑞	II期 (肥胖、T2DM)
LY-3502970 (OWL833)	中外制药/ 礼来	I期
TTP-054	Vtv Therapeutics	曾进入临床II期
TT-OAD2	Monash	临床前报道
BOC5	上海药物所	临床前报道
RGT-1383	上海齐鲁锐格医药/ 上海药物所	临床前报道
WO2021081207A1	吉利德	近期专利公开

表1 在研小分子GLP-1R激动剂

GLP-1R人源化小鼠

鉴于GLP-1R在2型糖尿病药物开发中的重要作用，上海南方模式生物科技股份有限公司（Shanghai Model Organisms Center, Inc., 简称“南模生物”）自主研发了GLP-1R人源化小鼠模型，为糖尿病药物筛选，相关药效实验等研究提供了强有力的工具。

降血糖药效验证

GLP-1R人源化小鼠，在给药和不给药的条件下进行口服糖耐量（OGTT）实验（n=5）。

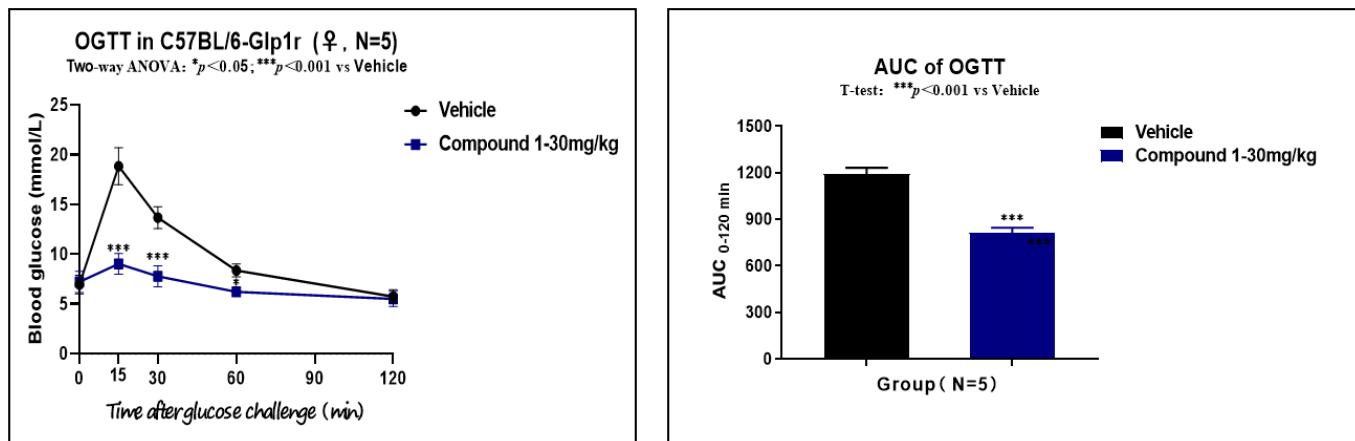


图6 OGTT实验（验证数据由客户提供）

结果显示：针对人源GLP-1R，待测化合物表现出很好的降血糖效果（p<0.001）。上述数据证明，GLP-1R人源化小鼠模型，是进行糖尿病药物筛选的有效工具。

南模生物深耕基因编辑领域，提供全方位模式生物服务，包括基因修饰成品模型供应、个性化模型定制、饲养繁育、表型分析、药效评价等，满足不同实验室需求。

Reference:

- [1]国际糖尿病联盟 IDF 2019全球糖尿病地图(第9版)
- [2]Blad CC, Tang C, Offermanns S. G protein-coupled receptors for energy metabolites as new therapeutic targets. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2012, 11 : 603-619.
- [3]Pabreja K, Mohd MA, Koole C, et al. Molecular mechanisms underlying physiological and receptor pleiotropic effects mediated by GLP-1R activation. *British Journal of Pharmacology*, 2014, 171 : 1114-1128. DOI:10.1111/bph.12313
- [4]Brubaker PL, Drucker DJ. Structure-function of the glucagon receptor family of G protein-coupled receptors: the glucagon, GIP, GLP-1, and GLP-2 receptors. *Receptors & Channels*, 2011, 8 : 179-188.
- [5]Laviola L, Leonardini A, Melchiorre M, et al. Glucagon-like peptide-1 counteracts oxidative stress-dependent apoptosis of human cardiac progenitor cells by inhibiting the activation of the c-Jun N-terminal protein kinase signaling pathway. *Endocrinology*, 2012, 153 : 5770-5781. DOI:10.1210/en.2012-1461
- [6]胡中平, 程念, 杨帆, 苏正定. GLP-1R结构和功能及小分子药物筛选研究进展[J]. 生物技术通报, 2017, 33(2): 30-40
- [7]Dalle S, Ravier MA, Bertrand G. Emerging roles for β -arrestin-1 in the control of the pancreatic β -cell function and mass: New therapeutic strategies and consequences for drug screening. *Cellular Signalling*, 2011, 23 : 522-528. DOI:10.1016/j.cellsig.2010.09.014

[8] Robert G, Xiaomang Y, Baggio LL, et al. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology*, 2003, 144 : 2242-2252. DOI:10.1210/en.2003-0007