



上海药物所合作发现糖尿病新靶点CREB/CRTC2蛋白-蛋白相互作用抑制剂先导化合物

文章来源：上海药物研究所 | 发布时间：2022-01-14 | [【打印】](#) [【关闭】](#)

目前，我国有约1.2亿糖尿病患者，传统糖尿病药物对于空腹血糖降低效果不佳。肝糖异生作用的异常活跃是导致糖尿病患者血糖水平持续较高的主要原因之一，更是患者出现空腹高血糖的主要元凶。肝脏中关键的CREB/CRTC2转录复合物介导的肝糖异生作用是机体血糖升高的主要途径之一。CREB/CRTC2蛋白-蛋白相互作用抑制剂可调控下游糖异生相关基因的表达，通过抑制糖异生降低空腹血糖。

近日，中国科学院上海药物研究所与复旦大学、南京中医药大学合作在糖尿病新靶点CREB/CRTC2蛋白-蛋白相互作用抑制剂研究方面取得重要进展。该项成果于2022年1月11日以“A propolis-derived small molecule ameliorates metabolic syndrome in obese mice by targeting the CREB/CRTC2 transcriptional complex”为题发表在国际知名期刊Nature Communications上。

在该研究中，研究人员首次验证了巴西蜂胶中的主要成分阿匹地灵C (artepillin C) 能够抑制CREB/CRTC2蛋白-蛋白相互作用，并且同时降低db/db小鼠的空腹血糖，增加胰岛素敏感性，降低体内的血脂水平。通过体内外实验，验证天然产物阿匹地灵C通过与CREB结合，阻断CREB/CRTC2蛋白-蛋白相互作用，调控糖异生相关基因的表达，进而发挥降低空腹血糖的治疗效果。

为了提高天然产物阿匹地灵C对CREB/CRTC2蛋白-蛋白相互作用的抑制作用和成药性，研究人员综合运用药物化学多种结构优化设计策略，进行CREB/CRTC2蛋白-蛋白相互作用抑制剂的构效关系研究和药理活性评价。通过多轮结构优化，发现靶向CREB/CRTC2蛋白-蛋白相互作用抑制剂的先导化合物A57对CREB/CRTC2蛋白-蛋白相互作用的抑制作用较强，IC₅₀达到0.74 μM，是天然产物阿匹地灵C抑制活性的30倍；化合物A57显著抑制糖异生限速酶基因Pck1和G6pc的转录水



平；口服给药显著降低db/db小鼠空腹血糖和血脂水平，在CRTC2的KO小鼠上无降糖活性，进一步验证了先导化合物A57的降糖作用机制。该研究作为空腹血糖治疗效果不佳的糖尿病患者提供了新靶标和新治疗策略，先导化合物A57的发现为开发具有我国自主知识产权的I类糖尿病药物研究奠定了研究基础。

复旦大学陈亚琼和中国科学院上海药物研究所的王江研究员为该文章共同第一作者；复旦大学刘涓教授、中国科学院上海药物研究所柳红研究员及南京中医药大学胡立宏教授为该文章的共同通讯作者。该研究获得了国家自然科学基金、中国科学院先导专项和上海市科委基金等项目的资助。



示意图

全文链接：<https://www.nature.com/articles/s41467-021-27533-9>

(<https://www.nature.com/articles/s41467-021-27533-9>)

