

蛋白酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂研究进展

刘霞¹, 冯长根²

1. 中国农业大学理学院, 北京 100193
2. 北京理工大学机电学院, 北京 100081

摘要 蛋白酪氨酸磷酸酶-1B(PTP-1B)在胰岛素信号转导中起负调节作用,是治疗2型糖尿病和肥胖症的一个新靶点。PTP-1B抑制剂可有效治疗2型糖尿病和肥胖症。本文综述了近年来PTP-1B抑制剂的研究进展,重点归纳了通过化学合成方法得到了多种PTP-1B抑制剂,如钒酸盐类化合物、磷酸酯类化合物、肽类化合物等。

关键词 蛋白酪氨酸磷酸酶-1B; 抑制剂; 2型糖尿病

中图分类号 R977.15

文献标识码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2012.10.011

Research Progress on Inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatase-1B

LIU Xia¹, FENG Changgen²

1. College of Science, China Agricultural University, Beijing 100193, China
2. School of Mechatronic Engineering, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China

Abstract Protein-tyrosine phosphatase-1B acts as a negative regulator of the insulin signal transduction, serving as a new therapeutic target in type 2 diabetes and obesity. Inhibitors of PTP-1B may be beneficial in the treatment of type 2 diabetes and obesity. This paper reviews recent progresses of researches on inhibitors of PTP-1B, with PTP-1B inhibitors obtained by chemical synthesis being summarized, including vanadate compounds, phosphate compounds, peptide compounds and others.

Keywords PTP-1B; inhibitors; type 2 diabetes

1988年Tonks等^[1]首次在人的胎盘细胞中分离和纯化了第一个37kDa的蛋白酪氨酸磷酸酶1B(Protein Tyrosine Phosphatase-1B, PTP-1B)。PTP-1B是专一水解芳香族磷酸,如磷酸化酪氨酸(phosphotyrosyl, pTyr)残基上磷酸根的酶,它与蛋白酪氨酸激酶(Protein Tyrosine Kinases, PTK)共同维持着酪氨酸蛋白磷酸化的平衡,参与细胞的信号转导,调节细胞的生长、分化、代谢、基因转录和免疫应答等。PTP-1B在胰岛素信号转导过程中起负调节作用,组织细胞中PTP-1B过表达都会降低PTK的活性,使胰岛素受体无法与胰岛素结合,进而引起胰岛素抵抗,最终导致2型糖尿病^[2]。

1 PTP-1B与2型糖尿病

PTP-1B含有一段240个氨基酸残基所组成的催化域,其中71个氨基酸残基是高度保守的,催化活性中心是由11

个氨基酸残基所组成的序列^[3],即(I/V)HCXAGXXR(S/T)G,其中半胱氨酸残基(Cys215)和精氨酸残基(Arg221)对PTP-1B酶的活性起着至关重要的作用,若被取代将使酶丧失催化活性。荧光免疫原位杂交法^[4]表明,PTP-1B主要定位于胞浆内质网组织中,以C末端的35个特异性氨基酸与内质网结合,其N末端含有半胱氨酸和精氨酸残基,精氨酸残基的催化中心朝向胞浆。PTP-1B广泛存在于脂肪细胞、肝组织细胞、肌组织细胞和上皮细胞多个组织中。

1990年Cicirelli等^[5]首次提出PTP-1B与胰岛素信号转导有关,向爪蟾卵母细胞中注射微量的PTP-1B后,阻碍了胰岛素对S₆肽的磷酸化,并延迟了胰岛素促进卵母细胞的成熟作用。这项具有里程碑标志的研究揭示出了PTP-1B在胰岛素信号转导中的负调节作用。Elchebly等^[6]利用基因敲除技术,对PTP-1B敲除的小鼠进行胰岛素耐受性和敏感性的研

收稿日期:2012-02-23;修回日期:2012-03-12

基金项目:中国药学会科技开发中心资助课题

作者简介:刘霞,教授,研究方向为多酸光催化和药物化学,电子信箱:liuxia6680@sohu.com;冯长根(通信作者,中国科协所属全国学会个人会员登记号:E520000945L),教授,研究方向为催化化学,电子信箱:cgfeng@cast.org.cn

究,明确了 PTP-1B 与 2 型糖尿病和肥胖症疾病之间的关系。研究发现,在 PTP-1B 敲除小鼠的骨骼肌和肝脏中,胰岛素受体的自身磷酸化增加,对胰岛素的敏感性提高,并能抵抗体重的增加。该研究明确了 PTP-1B 是治疗 2 型糖尿病和肥胖症的靶点,说明 PTP-1B 抑制剂通过提高胰岛素的敏感性,可有效治疗 2 型糖尿病和肥胖症。

2 PTP-1B 抑制剂的研究进展

PTP-1B 催化功能域中半胱氨酸的巯基对酶的活性至关重要,它需保持还原状态,任何使其氧化的化合物都会导致酶失去活性。Xie 等^[7]认为 PTP-1B 抑制剂可通过削弱 PTP-1B 对胰岛素受体的去磷酸化作用,提高胰岛素受体及其底物-1 的磷酸化水平,起到类胰岛素和胰岛素增敏的作用。

2.1 钒酸盐和过氧钒类化合物

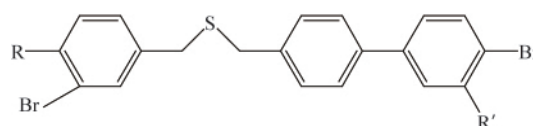
钒酸盐可逆的竞争性抑制 PTP-1B, 而过氧钒则不可逆抑制 PTP-1B。 Na_3VO_4 在细胞内抑制 PTP-1B 是通过可逆氧化作用实现的,当把乙二胺四乙酸加入到酶中,钒酸盐对 PTP-1B 抑制作用将得到逆转^[8]。钒酸根和磷酸根具有相似结构,可以替代 PTPase 作用底物,抑制与胰岛素转导相关的 PTPase 活性、激活参与胰岛素信号转导的酪氨酸激酶。过氧钒对 PTP-1B 的抑制作用是通过不可逆氧化 PTPase 活性中心 Cys 的巯基起作用的,将半胱氨酸氧化成磺酸,对 PTPase 的选择性强于钒酸盐。过氧钒降血糖的作用机制是通过抑制与胰岛素信号转导相关的 PTPase 而激活胰岛素受体激酶^[9]。

2.2 磷酸酯类似物

双-芳基二氟磷酸盐 (bis-aryldifluorophosphonate) 对 PTP-1B 具有很高的选择性和抑制作用, IC_{50} 为 $40\text{--}50\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,且含两个磷酸酯的抑制力强,这是因为第二个磷酸盐可

与 PTP-1B 的第二个非催化磷酸酪氨酸位点结合。因此,如果将结合 PTP-1B 活性位点和与其相邻非催化域的第二位点组合起来,就可研制出高选择和高亲和力的 PTP-1B 抑制剂^[10]。

含二氟亚甲基磷酸 (difluoromethylenephosphonic acid, DFMP) 化合物 a (图 1) 是已知高亲和性非 PTP-1B 抑制剂。Hussain 等^[11]用二氟亚甲基磺酸 (DFMS) 取代 DFMP 得到化合物 b,合成了非氟化亚甲基磺酸化合物 c,以及末端用二氟亚甲基磺酸基团取代的衍生物 d 和 e。化合物 a,b,c,d,e 抑制 PTP-1B 的 IC_{50} 分别为 $0.006, 13, 19, 0.030, 6.0\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。结果发现,氟对含 DFMS 的抑制剂影响很小,而 DFMP 与 DFMS 对 PTP-1B 抑制活性有很大差别。



- a $\text{R}=\text{CF}_2\text{PO}_3^{2-}, \text{R}'=\text{SO}_2\text{NH}_2$
- b $\text{R}=\text{CF}_2\text{SO}_3^{-}, \text{R}'=\text{SO}_2\text{NH}_2$
- c $\text{R}=\text{CH}_2\text{SO}_3^{-}, \text{R}'=\text{SO}_2\text{NH}_2$
- d $\text{R}=\text{CF}_2\text{PO}_3^{2-}, \text{R}'=\text{CF}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$
- e $\text{R}=\text{CF}_2\text{SO}_3^{-}, \text{R}'=\text{CF}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$

图 1 DFMP 化合物和 DFMS 取代的衍生物

Fig. 1 Structures of DFMP and DFMS-substituted derivatives

含 α, α -二氟-亚甲基磷酸 (DFMP) 化合物 a 和 b (图 2)。这两个化合物均表现出很好的 PTP-1B 抑制活性, IC_{50} 分别为 0.074 和 $0.20\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。Holms 等^[12]用取代的 DFMP 得到新的 PTP-1B 抑制剂三芳磺胺类衍生物 c,d,e, IC_{50} 分别为 $4.1, 7.5$ 和 $1.4\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

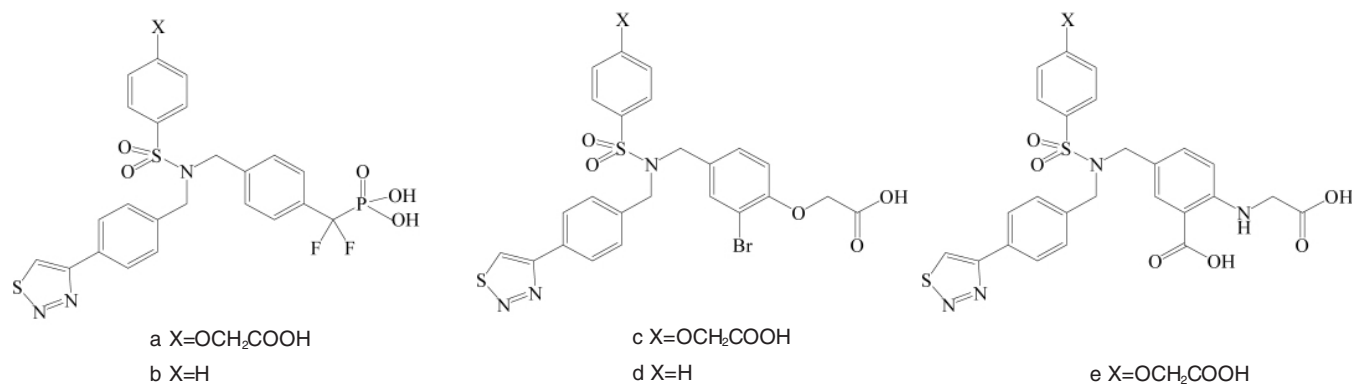


图 2 DFMP 化合物和取代衍生物

Fig. 2 Structures of DFMP sulfonamide leads and derivatives

Han 等^[13]在二氟亚甲基磺酸化合物 a 基础上,合成了新的 PTP-1B 抑制剂喹啉/萘衍生物 (图 3)。其中喹啉衍生物 b,萘衍生物 c 和萘衍生物 d,抑制 PTP-1B 的 IC_{50} 为分别 $250, 90$ 和 $120\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

2.3 肽及肽类似物

Sparks 等^[14]对三肽 (S)-isothiazolidinone ((S)-IZD) PTP-1B 抑制剂进行了研究,其结构见图 4(a)。通过进行拟肽修饰得到了苯并噻唑苯并咪唑 (S)-IZD 衍生物,见图 4(b)。当 R

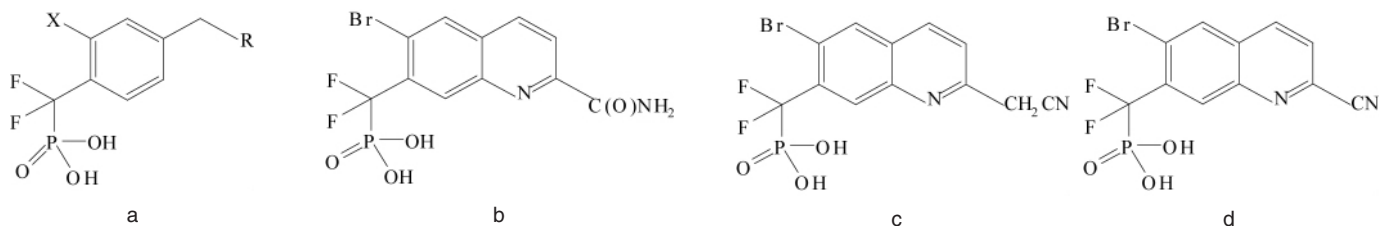


图3 喹啉/萘的衍生物

Fig. 3 Structures of quinolone/naphthalene derivatives

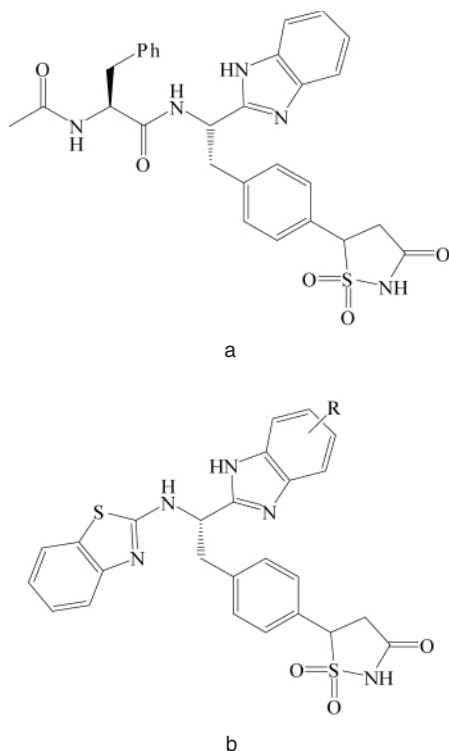


图4 三肽 (S)-IZD 和苯并噻唑苯并咪唑 (S)-IZD 的衍生物
Fig. 4 Structures of tripeptide (S)-IZD and benzothiazole benzimidazole (S)-isothiazolidinone ((S)-IZD) derivatives

取代基为 H, 5-CF₃, 5-Cl, 5-CN, X 用 H 取代时, 抑制 PTP-1B 的 IC₅₀ 分别为 0.48, 0.15, 0.41, 0.47 μmol·L⁻¹; 当 R 取代基为 H, X 取代基为 F, Cl, Br, CN, Me 时, 抑制 PTP-1B 的 IC₅₀ 分别为 0.23, 0.28, 1.60, 0.40, 0.46 μmol·L⁻¹。晶体结构分析表明, 苯并噻唑苯并咪唑与 PTP-1B 上 Asp48 形成双齿状氢键, 在溶液中苯并噻唑与蛋白质表面 C 区相互作用。

磷酸甲基苯丙氨酸 (phosphonomethyl phenylalanine, Pmp) 为非水溶解的磷酸酪氨酸模拟物, 将它引入含肽的 11-merPmp 内, 可竞争性抑制 PTP-1B 和 PTP-1。研究表明, 在 SH₂ 功能结合区域内, 作为一种磷酸酪氨酸模拟物, 磷酸二氟甲基苯丙氨酸 (phosphonodifluoromethyl phenylalanine, F₂Pmp) 的作用优于 Pmp。研究发现, 使用六聚肽序列 Ac-D-A-D-E-X-L-amide, X=(D/L)-Pmp 或 L-F₂Pmp, 这两种肽均可抑制 PTP-1B 对胰岛素受体的脱磷酸化作用, IC₅₀ 分别为 200, 100 μmol·L⁻¹, F₂Pmp 的亲合力是 Pmp 的 3 倍, F₂Pmp 强的

抑制作用是由于分子中的氟和 PTP-1B 的活性部位形成氢键。因此, F₂Pmp 是一种以肽为基础高选择性、高亲和力的 PTPase 抑制剂^[15]。

2.4 非肽类化合物

Wrobel 等^[16]首次报道了具有选择性的小分子非肽非磷酸脂 hPTP-1B 抑制剂, 结构见图 5。化合物 a 和化合物 b 抑制 hPTP-1B 的 IC₅₀ 分别为 61, 83 nmol·L⁻¹, 且具有显著降低 ob/ob (肥胖自发突变的纯合子小鼠) 小鼠血糖水平的作用。目前小分子的非肽抑制剂一般以多个芳环的化合物为母体, 如萘、萘酚、醌等, 再用类似磷酸以及羟基、羧基、卤素、烷基等基团的修饰, 从而得到能够结合包括 PTP-1B 活性域等多个部位的抑制剂。

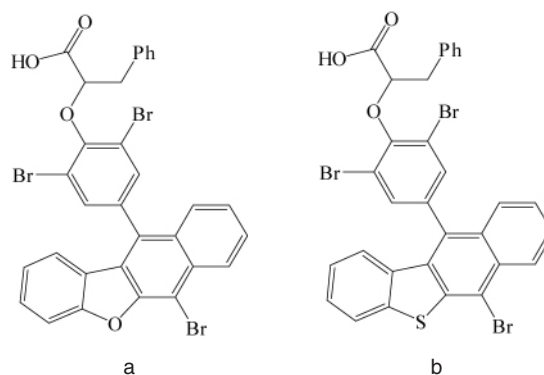


图5 非磷非肽的 PTP-1B 抑制剂

Fig. 5 Structures of nonpeptide, nonphosphorus inhibitors of PTP1B

David 等^[17]设计了一类新的非肽单酸蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制剂, 结构见图 6。它以 2-(吡啶-3-基)-和 2-苯基-3,3,3-三氟-2-羟基丙酸为骨架, 靶点为酪氨酸磷酸酶初始位点。含噻唑和苯基衍生物 a, b, c 抑制 PTP1B 的 IC₅₀ 分别为 59, 23 和 27 μmol·L⁻¹; 而三取代苯基衍生物 d~o 的 IC₅₀ 分别为 37, 3.2, 12, 23, 36, 10 和 12 μmol·L⁻¹。

2.5 胆囊收缩素类

Bleasdale 等^[18]发现一些八肽胆囊收缩素 (cholecystokinin 8, CCK-8) 类似物抑制 PTP-1B 十分有效。CCK-8 类似物在 N 末端有相同的序列三肽, 即 N-乙酰-天冬氨酸-酪氨酸 (SO₃H)-正亮氨酸, 这是抑制 PTP-1B 所必需的结构。将三肽

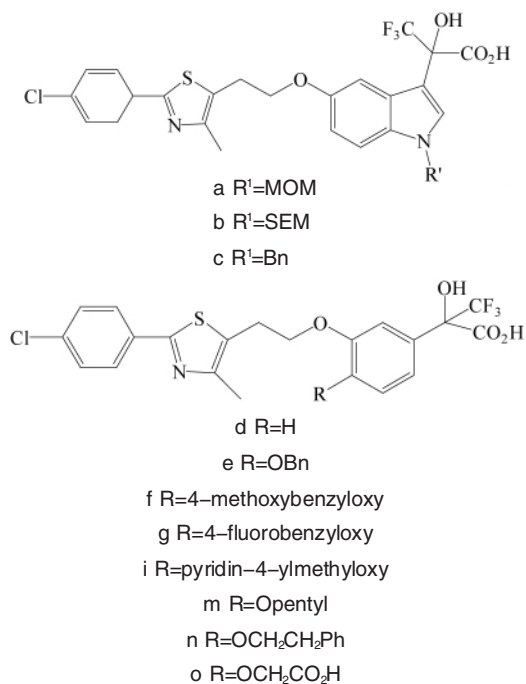


图6 2-(吲哚-3-基)-和 2-苯基-3,3,3-三氟-2-羟基丙酸的衍生物

Fig. 6 Derivatives of 2-(indole-3-yl)- and 2-phenyl-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy acid

进行修饰,得到一系列磷酸酪氨酸生物电子等排物 2-羧基对甲氧基苯甲酸类似物,它对 PTP-1B 的抑制作用比 CCK-8 类似物大 100 倍,对 PTP-1B 的选择性比其他 PTPase (LAR 和 SHP-2) 的 10 倍。

2.6 萘醌类化合物

Ahn 等^[19]利用高通量筛选法,从化学数据库中得到母体为 1,2-萘醌的 PTP-1B 抑制剂(图 7(a)),用不同的取代基取代 R₄ 的化合物在微摩尔浓度下就可以抑制 PTP-1B 活性。当 R₄ 为环己基取代得到 4-环己基-1,2-萘醌(图 7(b)),抑制作用最强,IC₅₀ 为 0.32 μmol·L⁻¹。母体为 4-苯基-1,2-萘醌,在 R₃、R₆、R₇、R₈ 位置取代的化合物,也能在微摩尔浓度下抑制 PTP-1B 活性,其中抑制 PTP-1B 最强的是化合物 c (图 7(c)),IC₅₀ 为 0.27 μmol·L⁻¹; 化合物 d (图 7(d))IC₅₀ 为 0.65 μmol·L⁻¹,具有降低 ob/ob 糖尿病鼠血糖的作用。

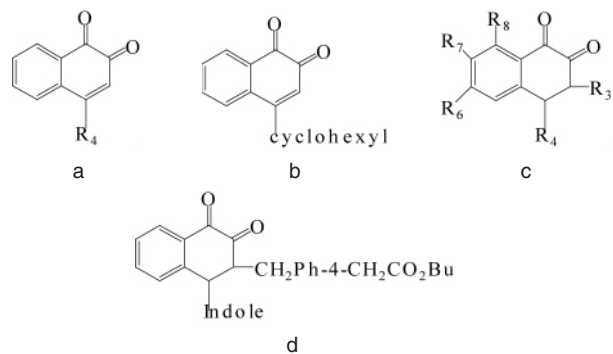


图7 萘醌类化合物

Fig. 7 Naphthoquinone derivatives

2.7 甲酰基色酮衍生物

Shim 等^[20]研究发现了新的 PTP-1B 选择性抑制剂甲酰基色酮衍生物。其 IC₅₀ 为 73 μmol·L⁻¹,它的衍生物对 PTP-1B 活性的抑制和选择性可由苯环 C-6 位置上取代基的不同而调控,当取代基为 2 个苯基时,IC₅₀ 为 4.3 μmol·L⁻¹,因此,甲酰基色酮衍生物有望发展为治疗 2 型糖尿病和肥胖症的药物。

2.8 2-草酰胺苯甲酸类

Iversen 等^[21]用高通量筛选法得到了母体为 2-草酰胺苯甲酸的一系列 PTP-1B 抑制剂 (2-(oxalyl-amino)-benzoic acid, OBA),见图 8。这类抑制剂分子量小,有较好的细胞膜渗透性,与酶的作用主要通过 2-草酰胺苯甲酸中的草酰胺基与活性中心处的精氨酸形成盐桥相互作用,同时与精氨酸 (Arg221) 到丝氨酸 (Ser216) 的肽链形成氢键,柔性分子对接方法进一步证实了 2-草酰胺苯甲酸类化合物与 PTP-1B 之间的主要结合方式是疏水相互作用和氢键作用,且在适当位置引入大体积的疏水基团,可以提高这类化合物的抑制活性^[22]。

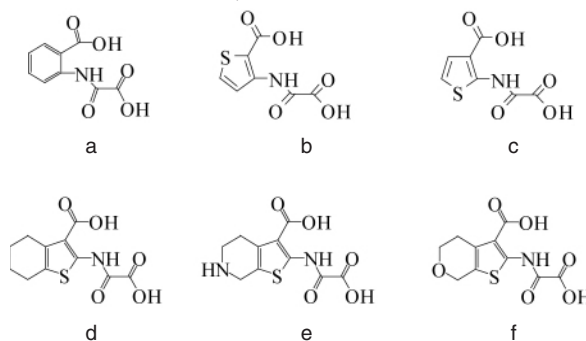


图8 2-草酰胺苯甲酸类化合物

Fig. 8 Derivatives of 2-oxamide benzoic acid

2.9 噻唑烷二酮类

Malamas 等^[23]发现 Azolidinediones 类化合物具有抑制 PTP-1B 活性作用,结构又与噻唑烷二酮相似。故合成了一系列 Azolidinediones 类化合物,其中化合物 a、b(图 9)在 100 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 剂量下使 ob/ob 糖尿病鼠血糖下降 21%, 43%, 抑制 PTP-1B 的 IC₅₀ 分别为 0.16, 0.4 mol·L⁻¹。

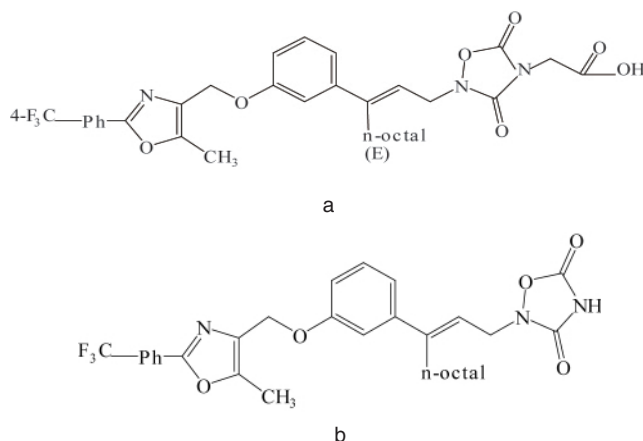


图9 噻唑烷二酮类化合物

Fig. 9 Structure of thiazolidinedione compounds

2.10 过氧单磷酸类

Jason 等^[24]由亚磷酸钾电解为过氧二磷酸过程中得到过氧单磷酸,检测发现过氧单磷酸对 PTP-1B 有很强的抑制作用。在 $1\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 谷胱甘肽存在下, $100\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的过氧单磷酸与 PTP-1B 作用 5min 后抑制率达 79%, 而 $1\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ H_2O_2 作用 20h 后对 PTP-1B 抑制率为 50%。

2.11 香草酸类衍生物

Feng 等^[25]从刚毛藻中分离出新的香草酸衍生物 a 和其硫酸盐 b, 化学结构见图 10。实验结果表明, 香草酸衍生物及其硫酸盐是有效的 PTP-1B 抑制剂, IC_{50} 分别为 $3.7, 1.7\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

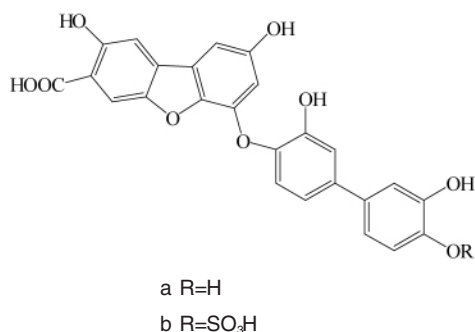


图 10 香草酸衍生物及其硫酸盐

Fig. 10 Structure of vanillic acid derivatives and sulfate

2.12 苯并呋喃类衍生物

Dixit 等^[26]合成了仿天然苯并呋喃、二聚苯并呋喃、呋喃类黄酮等一系列苯并呋喃衍生物, 从中筛选出多种对 PTP-1B 具有良好抑制活性的化合物。其中苯并呋喃二聚物 a, b 抑制 PTP-1B 的 IC_{50} 分别为 58.8 和 $56.3\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 硝基呋喃黄酮类化合物 c, d 对 PTP-1B 抑制率分别为 67.5%, 75.6%。

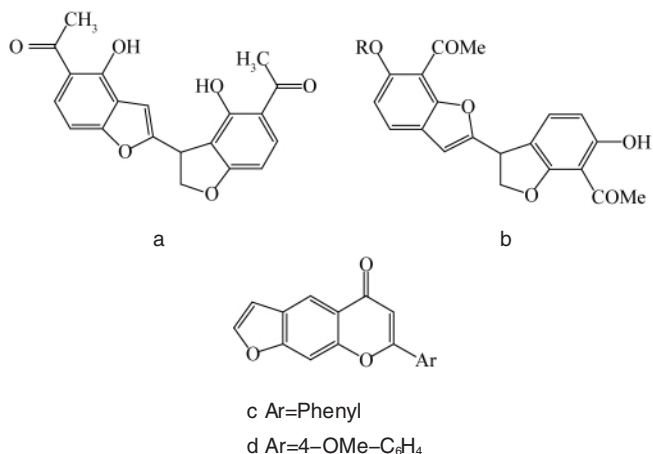


图 11 苯并呋喃二聚化合物和硝基呋喃黄酮类化合物

Fig. 11 Dimerization of benzofuran derivatives and nitrofurans flavonoids

Na 等^[27]根据生物活性导向分馏刺桐茎皮的乙氧基醋酸提取液, 得到三种新的含异戊二烯基 2-芳基苯并呋喃衍生物 a, b, c (图 12)。抑制 PTP-1B 的 IC_{50} 分别为 $13.6\pm 1.1, 17.5\pm 1.2$

和 $15.7\pm 1.6\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 其活性高于已知的 PTP-1B 抑制剂 PK-682 和熊果酸。

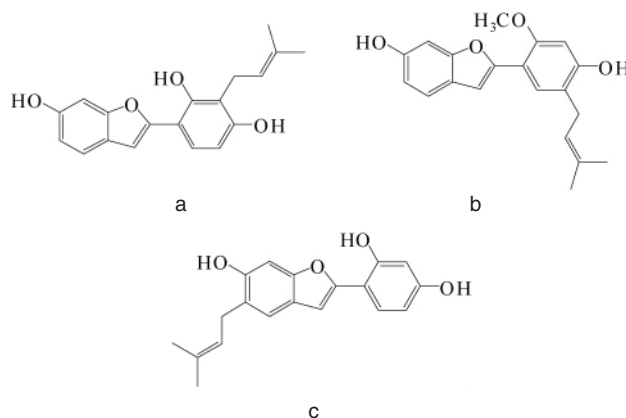


图 12 含异戊二烯基 2-芳基苯并呋喃的衍生物

Fig. 12 2-Arylbenzofurans

2.13 磺胺类药物

Holmes 等^[28]对磺胺类药物抑制 PTP-1B 作用进行了研究。通过改变磺胺骨架, 发现含单个二氟亚甲基磷酸 (DFMP) 基团的磺胺衍生物, 其中抑制活性最高的为化合物 a, 化合物 b, 化合物 c (图 13), 其 IC_{50} 分别为 $0.035, 0.028$ 和 $0.031\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 抑制常数 K_i 分别为 $0.053, 0.013$ 和 $0.014\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

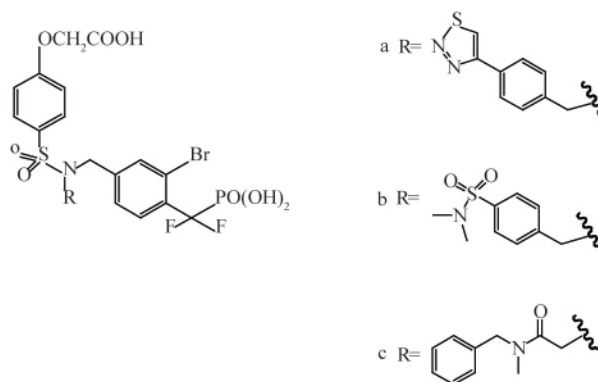


图 13 二氟亚甲基磷酸磺胺类化合物

Fig. 13 Structures of difluoromethylene phosphate sulfonamide compounds

2.14 单环噻吩类衍生物

单环噻吩类化合物对 PTP-1B 具有可逆竞争性抑制作用。Wan 等^[29]发现单环噻吩化合物苯环对位基团可与 PTP-1B 的 Asp48 残基形成氢键, 能提高抑制 PTP-1B 活性。噻吩的苯取代酰胺、磺胺衍生物、氨基甲酸酯、尿素类化合物对 PTP-1B 抑制活性很高, 其中磺胺衍生物 a、酰胺类衍生物 b, c, 见图 14, 抑制常数 K_i 分别为 $0.20, 0.25$ 和 $0.14\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

2.15 环戊二烯[d[1,2]-噁嗪抑制剂

Cho 等^[30]通过高通量筛选合成了一系列环戊二烯[d[1,2]-噁嗪衍生物, 部分衍生物对 PTP-1B 的 IC_{50} 在 $0.14\text{—}1.64\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 其中化合物 a (图 15) 抑制 PTP-1B 的 IC_{50} 为

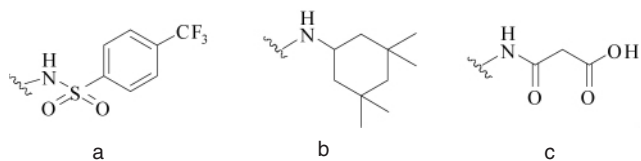


图 14 单环噻吩磺胺和酰胺类的衍生物

Fig. 14 Structure of single-ring thiophene sulfonamides and amides derivatives

0.81 μmol · L⁻¹, 同时对其他重组体磷酸酶有很强的选择性。

2.16 天然的 PTP-1B 抑制剂

肉桂提取物能够刺激胰岛素受体末端的自身磷酸化, 抑制 PTP-1, 并在脂肪细胞中影响蛋白磷酸化和脱磷酸化反应。

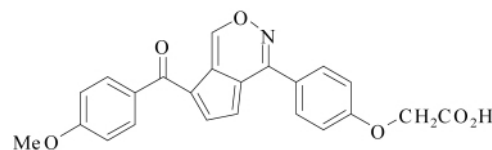


图 15 环戊二烯[d][1,2]-恶嗪化合物

Fig. 15 Structure of cyclopentadiene [d][1, 2]-oxazine compounds

通过对大鼠附睾脂肪细胞中血糖的测定分析, 发现肉桂提取物具有类似胰岛素的生物活性, 影响 PI-3K 上游信号转导^[31]。

从桑科植物构树的根部中发现了化合物 a、b、c、d、e, 结构见图 16。抑制 PTP-1B 的 IC₅₀ 分别为 41.5, 4.3, 23.3, 21.5 和 36.8 μmol · L⁻¹[32]。

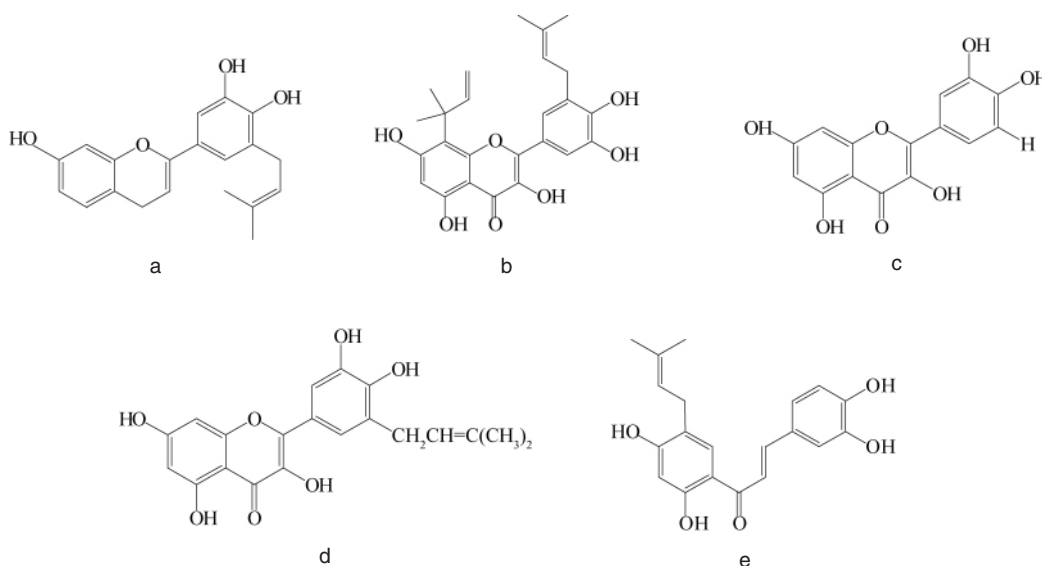


图 16 构树中活性成分结构式

Fig. 16 Structures of active ingredients in broussonetia

从羊齿天门冬、野蔷薇、平地木 3 种植物的 7 个活性部位得到 38 个化合物, 在 PTP-1B 高通量筛选模型上发现了化合物 a、b、c、d、e、f 和 g 活性成分, 结构见图 17。抑制 PTP-1B 的 IC₅₀ 分别为 3.01, 15.55, 4.56, 19.15, 23.90, 28.12 和 25.71 μmol · L⁻¹, 其中化合物 a 是目前抑制 PTP-1B 活性最好的天然产物。由此推测苯醌环、长的脂肪边链、边链上的双键和醌环上裸露的羟基是化合物具有活性所必需的, 醌环上的芳氢则

可能是活性所不必具有的, 这些假设还有待于进一步的构效关系研究证明^[33]。

其他植物的活性成分如野生金线莲中的丁酸苷类化合物^[34], 芒果苷衍生物^[35], 车前子中的环烯醚萜苷类化合物^[36]均可抑制 PTP1B 的活性, 有望成为明确靶标的治疗 2 型糖尿病和肥胖症的新药物。

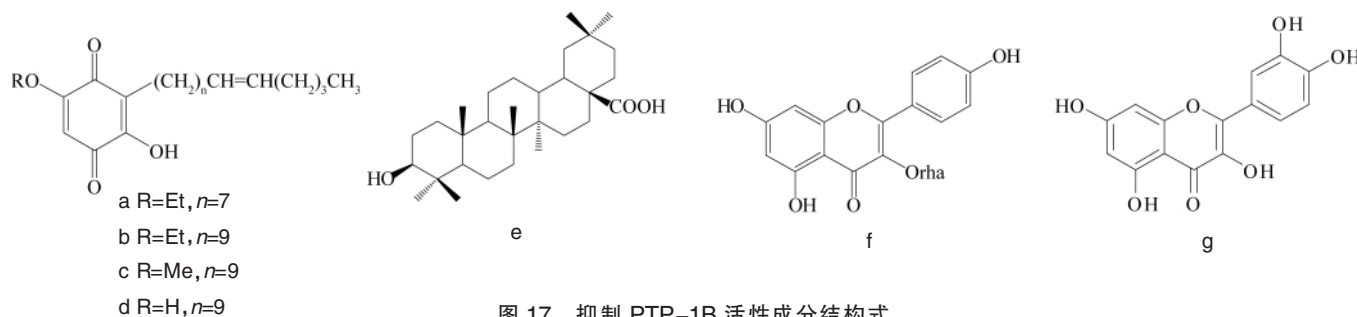


图 17 抑制 PTP-1B 活性成分结构式

Fig. 17 Structures of active ingredients with PTP-1B inhibition effect

3 展望

近年来,以 PTP-1B 为抗 2 型糖尿病新靶点,先后开展了大量的以 PTP-1B 抑制剂结构为基础的 药物设计和合成研究,从中发现了不少选择性高的特异性抑制剂,为寻找抗糖尿病药物和先导化合物奠定了重要的基础^[37-38]。到目前为止,已发现的 PTP-1B 抑制剂多数是由化学方法合成的,该类抑制剂在治疗糖尿病的同时,存在着不同程度的毒副作用。中药治疗糖尿病在中国有着悠久的历史,且取材方便,疗效稳定,不良反应少。目前国内已经开展了用 PTP-1B 高通量筛选模型对植物提取物进行系统筛选的研究^[39],并取得了一定的成绩。中国植物资源丰富,开发植物药具有极大的潜力。因此加强抑制 PTP-1B 天然植物活性成分的研究,可以为治疗 2 型糖尿病提供一个的新途径。

参考文献 (References)

- [1] Tonks N K, Diltz C D, Fischer E H. Purification of the major protein-tyrosine-phosphatases of human placenta [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1988, 263(14): 6722-6730.
- [2] Walchli S, Curchod M L, Gobert R P, et al. Identification of tyrosine phosphatases that dephosphorylate insulin receptor. A brute force approach based on "substrate trapping" mutants [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275(13): 9792-9796.
- [3] Charbonneau H, Tonks N K, Kumar S, et al. Human placenta protein-tyrosine phosphatase: Amino-acid sequence and relationship to a family of receptor-like proteins [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1990, 86(14): 5152-5256.
- [4] Frangioni J V, Beahm P H, Shifrin V, et al. The nontransmembrane tyrosine phosphatase PTP-1B localizes to the endoplasmic reticulum via its 35 amino acid C-terminal sequence [J]. *Cell*, 1992, 68(3): 545-560.
- [5] Cicirelli M F, Tonks N K, Diltz C D, et al. Microinjection of a protein-tyrosine phosphatase inhibits insulin action in *Xenopus* oocytes [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1990, 87(14): 5514-5517.
- [6] Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E, et al. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in Mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B [J]. *Science*, 1999, 283(5407): 1544-1548.
- [7] Xie I, Lee S Y, Andersen J N, et al. Cellular effects of small molecule PTP-1B inhibitors on insulin signaling [J]. *Biochemistry*, 2003, 42(44): 12792-12804.
- [8] Huyer G, Liu S, Kelly J, et al. Mechanism of inhibition of protein tyrosine phosphatases by vanadate and pervanadate [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272(2): 843-851.
- [9] Posner B I, Yang C R, Shaver A. Mechanism of insulin mimetic action of peroxovanadium compounds [C]//Trancy A S, Crans D C. Vanadium compounds: Chemistry, biochemistry and therapeutic applications [M]. Washington: American Chemical Society, 1998: 316-328.
- [10] Puius Y A, Zhao Y, Sullivan M, et al. Identification of a second aryl phosphate-binding site in protein-tyrosine phosphatase 1B: A paradigm for inhibitor design [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1997, 94(25): 13420-13425.
- [11] Hussain M, Ahmed V, Hill B, et al. A re-examination of the difluoromethanesulfonic acid group as a phosphotyrosine mimic for PTP1B inhibition [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2008, 16(14): 6764-6777.
- [12] Holmes C P, Li X, Pan Y, et al. PTP1B inhibitors: Synthesis and evaluation of difluoro-methylenephosphonate bioisosteres on a sulfonamide scaffold [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2008, 18(8): 2719-2724.
- [13] Han Y, Belley M, Bayly C I, et al. Discovery of [(3-bromo-7-cyano-2-naphthyl)(difluoro)-methyl]phosphonic acid, a potent and orally active small molecule PTP1B inhibitor [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2008, 18(11): 3200-3205.
- [14] Sparks R B, Polam P, Zhu W, et al. Benzothiazole benzimidazole (S)-isothiazolidinone derivatives as protein tyrosine phosphatase-1B inhibitors [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007, 17(3): 736-740.
- [15] Burke T R Jr, Kole H K, Roller P P. Potent inhibition of insulin receptor dephosphorylation by a hexamer peptide containing the phosphotyrosyl mimetic F₂Pmp [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1994, 204(1): 129-134.
- [16] Wrobel J, Li Z, Sredy J, et al. Synthesis and PTP1B inhibition of novel 4-ary-1-oxa-9-thiacyclopenta[b] fluorenes [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2000, 10(14): 1535-1538.
- [17] Adams D R, Abraham A, Asano Jun, et al. 2-Aryl-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropionic acids: A new class of protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007, 17(23): 6579-6583.
- [18] Bleasdale J E, Ogg D, Palazuk B J, et al. Small molecule peptidomimetics containing a novel phosphotyrosine bioisostere inhibit protein tyrosine phosphatase 1B and augment insulin action [J]. *Biochemistry*, 2001, 40(19): 5642-5654.
- [19] Ahn J H, Cho S Y, Ha J D, et al. Synthesis and PTP1B inhibition of 1,2-naphthoquinone derivatives as potent anti-diabetic agents [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2002, 12(15): 1941-1946.
- [20] Shim Y S, Kim K C, Chi D Y, et al. Fomylchromone derivatives as a novel class of protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors [J]. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2003, 13(15): 2561-2563.
- [21] Iversen L F, Andersen H S, Branner S, et al. Structure-based design of a low molecular weight, nonphosphorus, nonpeptide, and highly selective inhibitor of protein-tyrosine phosphatase 1B [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275(14): 10300-10307.
- [22] 周梅, 章威, 成元华, 等. 酪氨酸蛋白磷酸酯酶 1B 抑制剂的分子对接和三维定量构效关系研究 [J]. *化学学报*, 2005, 63(23): 2131-2136. Zhou Mei, Zhang Wei, Cheng Yuanhua, et al. *Acta Chimica Sinica*, 2005, 63(23): 2131-2136.
- [23] Malamas M S, Sredy J, Gunawan I, et al. New azolidinediones as inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B with antihyperglycemic properties [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, 43(5): 995-1010.
- [24] LaButti J N, Chowdhury G, Reilly T J, et al. Redox Regulation of Protein Tyrosine Phosphatase 1B by Peroxymonophosphate (=O₂POOH) [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2007, 129(17): 5320-5321.
- [25] Feng Y, Carroll A R, Addepalli R, et al. Vanillic Acid Derivatives from the Green Algae *Cladophora socialis* As Potent Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitors [J]. *Journal of Natural Products*, 2007, 70(11): 1790-1792.
- [26] Dixit M, Tripathi B K, Tamrakar A K, et al. Synthesis of benzofuran scaffold-based potential PTP-1B inhibitors [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2007, 15(2): 727-734.
- [27] Na M, Hoang D M, Njamen D, et al. Inhibitory effect of 2-arylbzofurans from *Erythrina addisoniae* on protein tyrosine

- phosphatase-1B[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007, 17(14): 3868-3871.
- [28] Holmes C P, Li X, Pan Y, *et al.* Discovery and structure-activity relationships of novel sulfonamides as potent PTP1B inhibitors [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2005, 15(19): 4336-4341.
- [29] Wan Z K, Lee J, Xu W, *et al.* Monocyclic thiophenes as protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors: Capturing interactions with Asp48 [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006, 16(18): 4941-4945.
- [30] Cho S Y, Baek J Y, Han S S, *et al.* PTP-1B inhibitors: Cyclopenta[d][1,2]-oxazine derivatives [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006, 16(3): 499-502.
- [31] Impar-Radosevich J, Deas S, Polansky M M, *et al.* Regulation of PTP-1 and insulin receptor kinase by fractions from cinnamon: implications for cinnamon regulation of insulin signalling [J]. *Hormone Research*, 1998, 50(3): 177-182.
- [32] Min C R, Hong H L, Ying A T, *et al.* Natural PTP-1B inhibitors from *Broussonetia papyrifera* [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2002, 12(23): 3387-1390.
- [33] 李延芳. 黄花败酱的活性成分研究 从传统中草药中寻找 PTP1B 的抑制剂[D]. 南京: 中国药科大学, 2002.
Li Yanfang. Studies on the active constituents of *Patrinia scabiosaefolia* searching Chinese medicinal plants for PTP1B inhibitors [D]. Nanjing: China Pharmaceutical University, 2002.
- [34] 蔡金艳, 张锦文, 唐菲, 等. 野生金钱莲中两个丁酸苷类化合物的 PTP1B 抑制活性[J]. *中药药理与临床*, 2010, 26(4): 16-18.
Cai Jinyan, Zhang Jinwen, Tang Fei, *et al.* *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica*, 2010, 26(4): 16-18.
- [35] 周宇, 胡丽娜, 罗剑飞, 等. 芒果苷衍生物的合成及其 PTP1B 酶抑制活性研究[J]. *药学实践杂志*, 2011, 29(3): 193-196.
Zhou Yu, Hu Lina, Luo Jianfei, *et al.* *Journal of Pharmaceutical Practice*, 2011, 29(3): 193-196.
- [36] 崔龙, 李志, 孙亚楠, 等. 车前子环烯醚萜苷类化合物与其抑制 PTP1B 的活性研究[J]. *延边大学学报: 自然科学版*, 2011, 37(2): 180-183.
Cui Long, Li Zhi, Sun Yanan, *et al.* *Journal of Yanbian University: Natural Science*, 2011, 37(2): 180-183.
- [37] Pei Z, Liu G, Lubben T H, *et al.* Inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B as a potential treatment of diabetes and obesity [J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2004, 10(28): 3481-3504.
- [38] 柴茜, 沈强, 马兰萍, 等. 基于四氢喹啉酸骈环戊烯骨架的蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制剂的设计、合成及构效关系[J]. *高等学校化学学报*, 2011, 32(2): 306-315.
Chai Qian, Shen Qiang, Ma Lanping, *et al.* *Chemical Journal of Chinese Universities*, 2011, 32(2): 306-315.
- [39] 罗弟祥, 何耀, 高小平, 等. 蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 抑制剂高通量筛选模型建立和应用[J]. *天然产物研究与开发*, 2005, 17(5): 606-609.
Luo Dixiang, He Yao, Gao Xiaoping, *et al.* *Nature Product Research and Development*, 2005, 17(5): 606-609. (责任编辑 吴晓丽)

·学术动态·



“第八届全国地质与地球化学分析学术报告会”征文

由中国地质学会岩矿测试技术专业委员会主办的“第八届全国地质与地球化学分析学术报告会”拟于 2012 年 8 月 1 日在北京召开。

征文范围: 岩石与矿物分析技术与方法; 生态与环境地球化学分析技术与方法; 生物地球化学分析技术与方法; 有机地球化学分析技术与方法; 微区、形态、物相分析技术与方法; 标准物质研制及相关技术与方法; 分析仪器研制及软件研发应用; 材料、建材、核工业、煤等相关应用分析技术。

全文截稿日期: 2012 年 6 月 30 日。

联系电话: 010-68999770。

通信地址: 北京百万庄大街 26 号, 国家地质实验测试中心 (100037)。

电子信箱: xrs_chn2007@sina.com。