

基于分子对接的天然黄酮类 PTP1B 抑制剂药物发现

摘要: 近年来, 亚健康人群比例飞速增长, 糖尿病已成为第三大慢性疾病, 现对人类已造成了严重威胁。现有的糖尿病治疗药物为化学药或生物制药, 副作用较大, 不适合长期使用, 而天然植物来源的黄酮类化合物作用更温和, 且从前人研究中得知 PTP1B 为肥胖、糖代谢等的重要靶点, 故而寻找天然黄酮类的 PTP1B 抑制剂, 为开发新型糖尿病治疗药物提供可用的潜在化合物成为本文主要的研究目的。本文的主要研究手段是分子对接技术, 利用计算机辅助, 将数据库中所收集到的上千种黄酮类化合物与 PTP1B 蛋白质进行分子对接, 分析黄酮类化合物小分子与 PTP1B 蛋白质大分子的结合情况并对 4341 种黄酮类化合物进行筛选。首先根据得分先筛选出得分最优的 48 个黄酮类化合物, 然后在此基础上分析结合模式图, 得到 14 个对接结果最好的化合物小分子作为 PTP1B 抑制剂的候选化合物。最后, 在 14 个 PTP1B 抑制剂候选化合物的基础上再次进行筛选, 得到与已知有治疗糖尿病作用的 PTP1B 抑制剂 Trodusquemine 结合模式更为相近的 3 个黄酮类化合物作为治疗糖尿病的潜在化合物。从最终结果上来看, 筛选出来的黄酮类化合物与 PTP1B 有较好的结合, 筛选结果为开发相应的 PTP1B 抑制剂以及糖尿病治疗药物提供了一定的参考价值。

关键词: II 型糖尿病; 黄酮类化合物; PTP1B 抑制剂; 分子对接

Drug discovery of natural flavonoids PTP1B inhibitors based on molecular docking

Abstract: In recent years, the proportion of sub-healthy people has increased rapidly, diabetes has become the third largest chronic disease, and has now posed a serious threat to human beings. The existing diabetes treatment drugs are chemical drugs or biopharmaceuticals, the side effects are large, not suitable for long-term use, while the natural plant-derived flavonoids have a more mild effect, and it is known from previous studies that PTP1B is an important target for obesity, glucose metabolism, etc. Therefore, the search for PTP1B inhibitors of natural flavonoids to provide available potential compounds for the development of new diabetes treatment drugs has become the main research purpose of this paper. the main research means in this paper is molecular docking technology, using computer-aided, the thousands of flavonoids collected in the database were docked with PTP1B proteins for molecular docking and the binding of small molecules of flavonoids to macromolecules of PTP1B proteins is analyzed and 4341 flavonoids are screened. First ,48 flavonoids with the best score were screened according to the score, and then the binding pattern map was analyzed, and 14 small molecules with the best docking results were obtained as candidates for PTP1B inhibitors. Finally, based on 14 PTP1B inhibitor candidate compounds were screened again to obtain 3 flavonoids more similar to the PTP1B inhibitors Trodusquemine binding patterns known to have therapeutic effects on diabetes as potential compounds for the treatment of diabetes. From the final results, the selected flavonoids have a good combination with PTP1B, and the screening results provide a certain reference value for the development of corresponding PTP1B inhibitors as well as diabetes treatment drugs.

Keyword: type II diabetes; flavonoids; PTP1B inhibitors; molecular docking

第一章 前言

1.1 糖尿病

现如今，亚健康人群比例飞速增长，作为对人类生命健康有严重威胁，仅次于肿瘤和心脑血管病的慢性疾病——糖尿病(Diabetes Mellitus)，也在全球范围内呈现增长趋势。糖尿病是因为胰岛素绝对或相对不足而导致的，以长期血糖水平增高为特征的终身性的代谢疾病^[1]，且一般常伴有如糖尿病酮症酸中毒、糖尿病肾病等多种急、慢性并发症，严重者可造成致残甚至是致死的后果。

该病根据发病机理的不同，又分为胰岛素依赖型的 I 型糖尿病(type I diabetes)和非胰岛素依赖性的 II 型糖尿病(type II diabetes)。其中，II 型糖尿病的发病机理比 I 型糖尿病更为复杂多样，治疗也更为困难，故而，如何攻克 II 型糖尿病的治疗问题，如何开发新的糖尿病治疗药物已成为持续获得高度关注的研究课题。

在前人的研究中，可以发现 PTP1B 是肥胖、糖尿病等的重要作用靶标，其对血糖调节过程具有重要影响作用，是 II 型糖尿病发作的重要因素之一^[2-3]，故而，可以从寻找可以用来开发 PTP1B 抑制剂的化合物入手，去筛选可以治疗糖尿病的潜在化合物。

目前治疗 II 型糖尿病的主要方式为口服降糖药或注射降糖药。现有的常用口服降糖药物包括双胍类、氯茴苯酸类、磺酰脲类、胰岛素增敏剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂等^[4]，这些药物基本是化学药，存在见效慢、副作用大的缺点，长期使用或会造成胰岛素依赖现象。相比起副作用较大的化学药，天然药物副作用小，且获取途径较化学合成等更为方便，更适用于长期治疗用药。而天然植物中含有数量极其丰富的黄酮类化合物，已有一些文献可以证明部分黄酮类化合物对血糖调节等过程有一定的作用及影响，且目前已发现的小分子天然 PTP1B 抑制剂中也包含了部分的黄酮类化合物，所以，选择数量众多的黄酮类化合物来进行筛选，从而寻找到对糖尿病有治疗作用的 PTP1B 抑制剂是一个可行的方案。

1.2 PTP1B 蛋白酶及其抑制剂

1.2.1 PTP1B

蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(Protein-Tyrosine Phosphatase 1B, 简称 PTP1B)是一种细胞内非受体型的蛋白酪氨酸磷酸化酶，能负向调节胰岛素信号通路和瘦素通路^[5]，在体内血糖调节等过程中具有比较重要的作用，是糖尿病、肥胖、肿瘤等的潜在有效的药物靶点，其蛋白结构见图 1-1。PTP1B 通过阻断胰岛素刺激的胰岛素受体(IR)的酪氨酸磷酸化，进而影响胰岛素受体(IRS-1)的磷酸化和其下游通路，从而影响体内糖代谢^[6]，诱发糖尿病。所以，PTP1B 抑制剂可以抑制 PTP1B 对于血糖代谢的负向调节，从而达到治疗糖尿病的目的。

1.2.2 PTP1B 抑制剂

对于 PTP1B 抑制剂的研究，高全雄、王梅燕^[7-8]等人在化学合成药方面对其进行了设计和实验，为新药开发提供了新的化学药，但两者的实验步骤均有筛选先导化合物、

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要
下载或阅读全文，请访问：

<https://d.book118.com/755011114143011340>