研究发现胆酸衍生物可作为新型降糖先导分子

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/40574.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！

研究发现胆酸衍生物可作为新型降糖先导分子。

2型糖尿病是全球性的慢性代谢疾病，患者长期高血糖可引发心血管疾病、肾病、神经病变等多种严重并发症。蛋白酪氨酸磷酸酶1B（PTP1B）是胰岛素和瘦素信号通路的关键负调控因子，是2型糖尿病的重要治疗靶点。然而，现有PTP1B抑制剂普遍面临选择性差、口服生物利用度低、安全性等问题，临床转化进展缓慢。

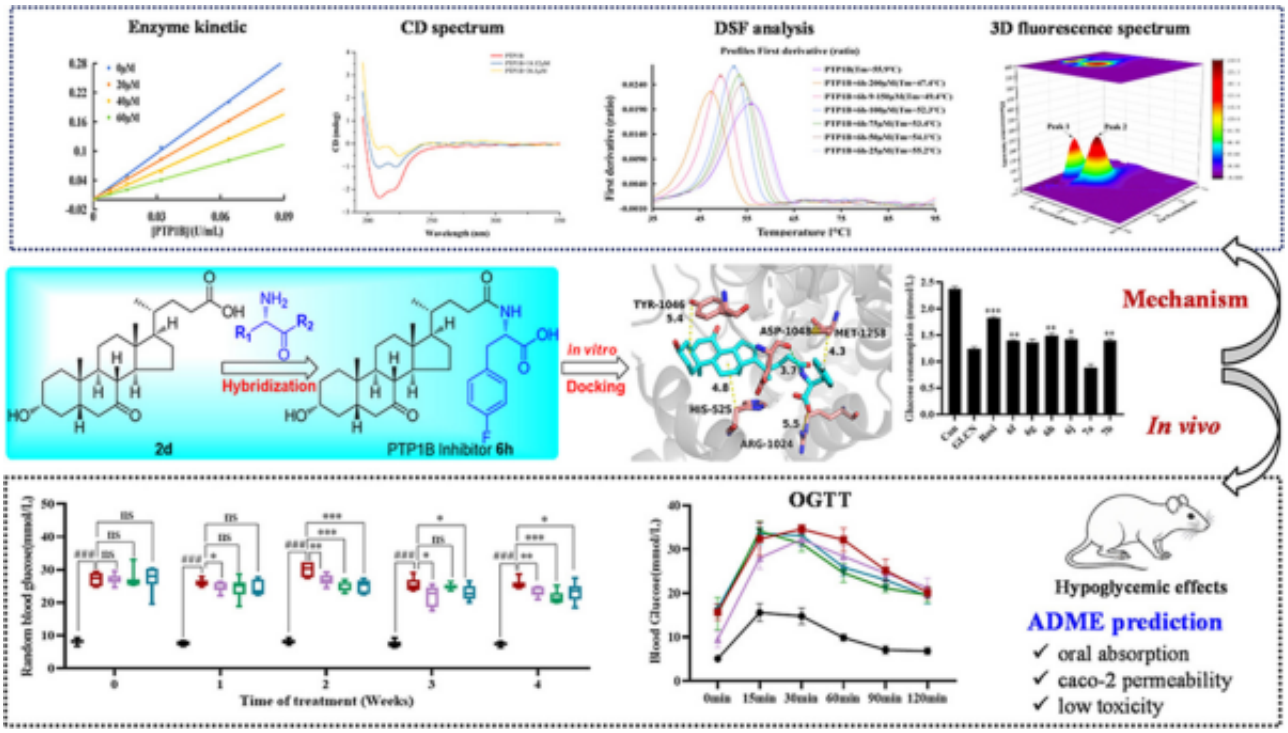
近期，中国科学院昆明植物研究所研究团队基于分子杂交策略，针对PTP1B靶点对胆酸骨架进行系统结构修饰，设计合成了37个胆酸衍生物。活性筛选发现，化合物6h具有显著的PTP1B抑制活性，IC_{50}
达32.70 μM，同时具有PTP1B/TCPTP选择性。构效关系分析表明，3-羟基-7-氧代甾体母核、羧酸基团及吸电子芳烃取代是关键活性基团。机制研究表明，6h为PTP1B的可逆混合型抑制剂，与酶形成1:1复合物。通过光谱学和分子对接证实，6h主要通过氢键和疏水作用与PTP1B活性位点结合，结合位点靠近Tyr残基，降低酶催化区域的表面疏水性，诱导酶蛋白构象改变。

在胰岛素抵抗HepG2细胞中，6h在20 μM浓度下显著促进葡萄糖摄取，效果与阳性药物罗格列酮相当。在正常小鼠模型上，6h可剂量依赖性改善葡萄糖耐量、丙酮酸耐量和胰岛素敏感性。在链脲佐菌素诱导的2型糖尿病小鼠模型上，6h可剂量依赖性地降低小鼠的空腹血糖和随机血糖，改善葡萄糖耐量和增强胰岛素敏感性，具有明确的降糖作用。ADMET预测显示，6h具有良好口服吸收率、Caco-2渗透性，无CYP（1A2、2C9、2C19、2D6、3A4）代谢酶抑制作用，无潜在的AMES诱变作用，心脏及肝毒性风险低，安全窗口良好。

该研究系统阐明了胆酸骨架作为新型PTP1B选择性抑制剂的构效关系、作用机制和动物体内降糖药效，为新型糖尿病治疗药物研发奠定了科学依据。

相关研究成果发表在《欧洲药物化学杂志》（*European Journal of Medicinal Chemistry*）上。研究工作得到国家重点研发计划、
云南省基础研究计划、
中国科学院战略性先导专项和中国科学院“西部之光”人才培养计划“交叉团队”项目等的支持。

论文链接



研究发现胆酸衍生物作为新型降糖先导分子

研究团队单位：昆明植物研究所

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转发