

基于 Hypogen 药效团模型发现潜在的 PTP1B 抑制剂

晋文燕, 赵振宇*

天津医科大学朱宪彝纪念医院, 天津市内分泌研究所, 国家卫健委激素与发育重点实验室, 天津市代谢性疾病重点实验室, 天津 300134

摘要: **目的** 采用计算机辅助药物设计的方法发现潜在的 PTP1B 抑制剂。**方法** 应用 3D-QSAR 药效团模型中的 Hypogen 模块构建药效团模型, 成本分析、测试集预测和 Fisher 检验 3 种方法来验证该模型可用于预测化合物的生物活性的能力。运用该药效团模型对 ZINC 数据库进行虚拟筛选, 得到 Fit value 值较高的先导化合物 ZINC35671983。根据药效团的特征对 ZINC35671983 进行结构改造得到相应化合物。将化合物用 ADMET 进行成药预测。**结果** ZINC35671983 进行结构改造筛选获得 92 个化合物, 筛出对接得分高于 ZINC3567198 的 8 个化合物。**结论** 发现 8 个潜在的 PTP1B 抑制剂, 这有助于发现新的 PTP1B 先导化合物。

关键词: PTP1B 抑制剂; 药效团; 分子对接; 成本分析; 测试集预测

中图分类号: R96

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2023)09-2175-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.09.008

Explore potential PTP1B inhibitors based on the Hypogen pharmacophore model

JIN Wen-yan, ZHAO Zhen-yu

Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, NHC Key Laboratory of Hormones and Development, Chu Hsien-I Memorial Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China

Abstract: Objective To identify Potential PTP1B inhibitors by computer-aided drug design. **Methods** The Hypogen module of 3D-QSAR pharmacophore model was used to construct the pharmacophore model, cost analysis, test set prediction and Fisher test to verify the ability of the model to predict the biological activity of the compound. The lead compound ZINC35671983 with high Fit value was obtained by virtual screening of ZINC database with the pharmacophore model. The corresponding compounds were obtained by structural modification of ZINC35671983 according to the characteristics of pharmacophore. The compounds were predicted by ADMET. **Results** ZINC35671983 obtained 92 compounds through structural modification screening, and screened out 8 compounds with higher docking scores than ZINC3567198. **Conclusion** A total of 8 potential PTP1B inhibitors were found which is helpful to find new PTP1B lead compounds.

Key words: PTP1B inhibitors; pharmacophore; molecules docking; cost analysis; test set prediction

蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 是一种非跨膜磷酸酶, 是代谢信号通路的负调节因子。许多研究表明, PTP1B 是糖尿病和肥胖症的药物治疗靶点, 也在癌症的治疗中也起关键的作用^[1]。癌症是一类生长不受机体控制, 具有无限增殖能力的一种恶性增殖性疾病。研究显示, 2016 年我国新发癌症病例约 406.4 万例, 新发癌症死亡病例 241.35 万例^[2]。2020 年, 我国癌症占全球新诊断病例的 24%, 癌症

相关死亡人数的 30%^[3]。而到 2022 年, 中国新增约 482 万癌症病例, 其中死亡病例 321 万例^[4], 发病率和死亡率均在上升。因此, 发现治疗癌症的潜在药物迫在眉睫。PTP1B 水平异常可导致多种癌症, 如乳腺癌、前列腺癌、胃癌等^[5-6]。胃癌细胞中 PTP1B 基因的缺失研究表明, 细胞的增殖, 集落的形成、迁移、侵袭和细胞周期均受到抑制。PTP1B 可以去磷酸化并激活 C-Src, 当 C-Src 被激活时, 多种细胞

收稿日期: 2023-04-26

基金项目: 天津市医学重点学科 (专科) 建设资助项目 (TJYXZDXK-032A)

作者简介: 晋文燕, 女, 药师, 主要从事药学工作。E-mail: jwy1203@163.com

*通信作者: 赵振宇, 男, 主任药师, 主要从事医院药学工作。E-mail: zhaozhenyu0858@163.com

内底物被磷酸化,从而影响细胞分裂、分化和迁移。在多种人类癌症中,特别是在结肠癌和乳腺癌中已经发现 C-Src 激酶活性的升高,其机制之一是 PTP1B 通过其负调控位点的去磷酸化来激活 C-Src。由 PTP1B 活性失衡引起的异常细胞增殖已经涉及人类的许多癌症。因此,PTP1B 成为治疗癌症的潜在靶标。

本研究通过计算机辅助药物设计的方法发现潜在的 PTP1B 抑制剂。首先建立 Hypogen 药效团模型,用药效团模型对 ZINC 数据库进行虚拟筛选得到先导化合物 ZINC35671983,然后对先导化合物进行片段替换,得到潜在的目标化合物,并对这些化合物进行 ADMET 预测。符合成药规则的化合物进行分子对接,最后筛选出 8 个对接得分高于 ZINC35671983 的化合物,即潜在的 PTP1B 抑制剂。

1 材料和方法

1.1 训练集和测试集的准备

3D QSAR 药效团模型的建立需要结构的多样性,因此本研究选用文献中已经报道的 39 个 PTP1B 抑制剂作为训练集和测试集^[16-17]。训练集的化合物满足至少有 16 个不同的抑制剂,生物活性跨度至少是 4 个数量级,其中 21 个化合物为训练集(图 1),18 个化合物为测试集(图 2)用于验证药效团模型。

1.2 3D QSAR 药效团模型的建立

本研究用 Discovery Studio (DS) 中的 Hypogen 算法建立 3D QSAR 药效团模型^[7-8]。Hypogen 的建立选用疏水中心 (HYB),氢键受体 (HBA),苯环中心 (RA) 3 种特征,其最小数量设置为 0,最大数量设置为 2。训练集的 21 个化合物的不确定值设定为 3。通过参数 R²、RMSD、null cost、total cost 值来选择产生的 10 个药效团中的最佳模型。RMSD 值越小,R² 越大,和 Δcost (null cost - total cost) 值越大,则说明药效团模型越好。然后,用测试集验证方法和 Fisher 随机验证方法来验证药效团的可靠性^[18]。

1.3 虚拟筛选、片段替换和 ADMET 预测

用 DS 中“ligand pharmacophore mapping”模块对 ZINC 数据库进行虚拟筛选得到先导化合物 ZINC35671983,其中药效团则选择 1.2 项下的最佳模型。然后,用 DS 中的骨架跃迁 (scaffold hopping) 对先导化合物进行片段替换^[19],得到的化合物用“ADMET descriptors”模块进行化合物在体内吸收、

分布、代谢、排泄和毒性的预测^[20],筛选出符合成药规则的化合物。

1.4 分子对接

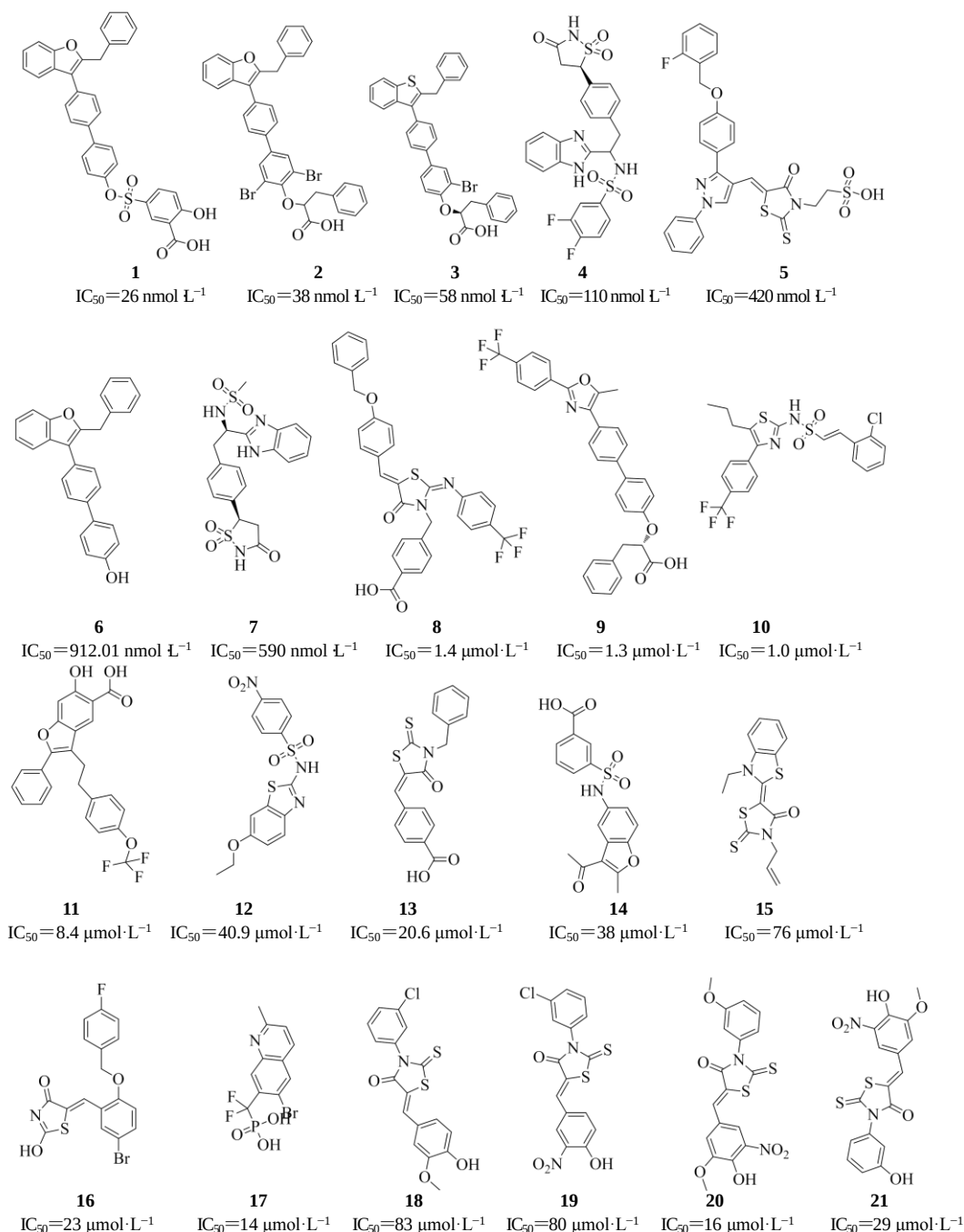
用 DS 中的 Cdoker 来计算受体-配体的相互作用^[21]。第 1 步:蛋白准备。用 DS 中的“clean protein”模块对 PTP1B (PDB ID: 2QBQ) 蛋白分子进行优化、去水、加氢和删除其他构象。第 2 步:定义受体蛋白 PTP1B 的活性位点: Tyr46、Asp48、Phe182、Cys215、Ser216、Ile219、Arg221、Met258、Gln262、Gln266^[22-23]。第 3 步:配体准备,用 DS 中的“ligand preparation”删除二聚体,计算同分异构体,产生 3D 构象,计算离子状态。第 4 步:用“Cdoker”进行蛋白-配体对接^[12]。Cdoker_Energy 值用来评价蛋白-配体的结合亲和力,值越大表示受体与配体有更好的亲和力。

2 结果

2.1 3D-QSAR 药效团模型的建立

用 DS 中的 Hypogen 算法产生了 PTP1B 抑制剂的 10 个药效团模型及分析数据如表 1 所示。cost 分析是评价 3D-QSAR 药效团模型的最基本方法。其中, Δcost 是评价一个药效团模型的重要指标。 Δcost 值在 40~60,表示药效团模型的置信区间为 75%~90%,若 Δcost 值 < 40,则表示模型的置信区间降为 50% 以下。 R^2 用来评价药效团模型和结构-活性关系的相关性,其值越接近 1 越好。RMS 值不应超过 1。由表 1 可知,Hypogen 算法产生的 10 个 PTP1B 抑制剂药效团模型的 Δcost 均 > 40,表明这些药效团模型的可信度较高。其中药效团模型 Hypo-1-PTP1B 的 RMS 值 (0.559) 最低, R^2 (0.971) 值最大, Δcost 值 (50.419) 最大,因此 Hypo-1-PTP1B 是最好的药效团模型。

表 2 为训练集 21 个化合物的实际值和基于 Hypo-1-PTP1B 药效团的预测值。首先将训练集的 21 个化合物划分为 3 个等级,高活性 (0~150 nmol/L, +++) ,中等活性 (150~10 000 nmol/L, ++),无活性 (>10 000 nmol/L, +)。由表 2 可知,4 个高活性化合物能够被准确预测,7 个中等活性化合物中仅有 1 个化合物未准确,10 个无活性化合物也均被准确预测,这说明 Hypo-1-PTP1B 药效团能很好的预测化合物的活性值。训练集中活性最好的化合物 1 (IC_{50} =26 nmol/L) 与活性最差的化合物 18 (IC_{50} =83 $\mu\text{mol/L}$) 与 Hypo-1-PTP1B 的匹配情况如图 3 所示,活性最好的化合物能与 Hypo-1-PTP1B

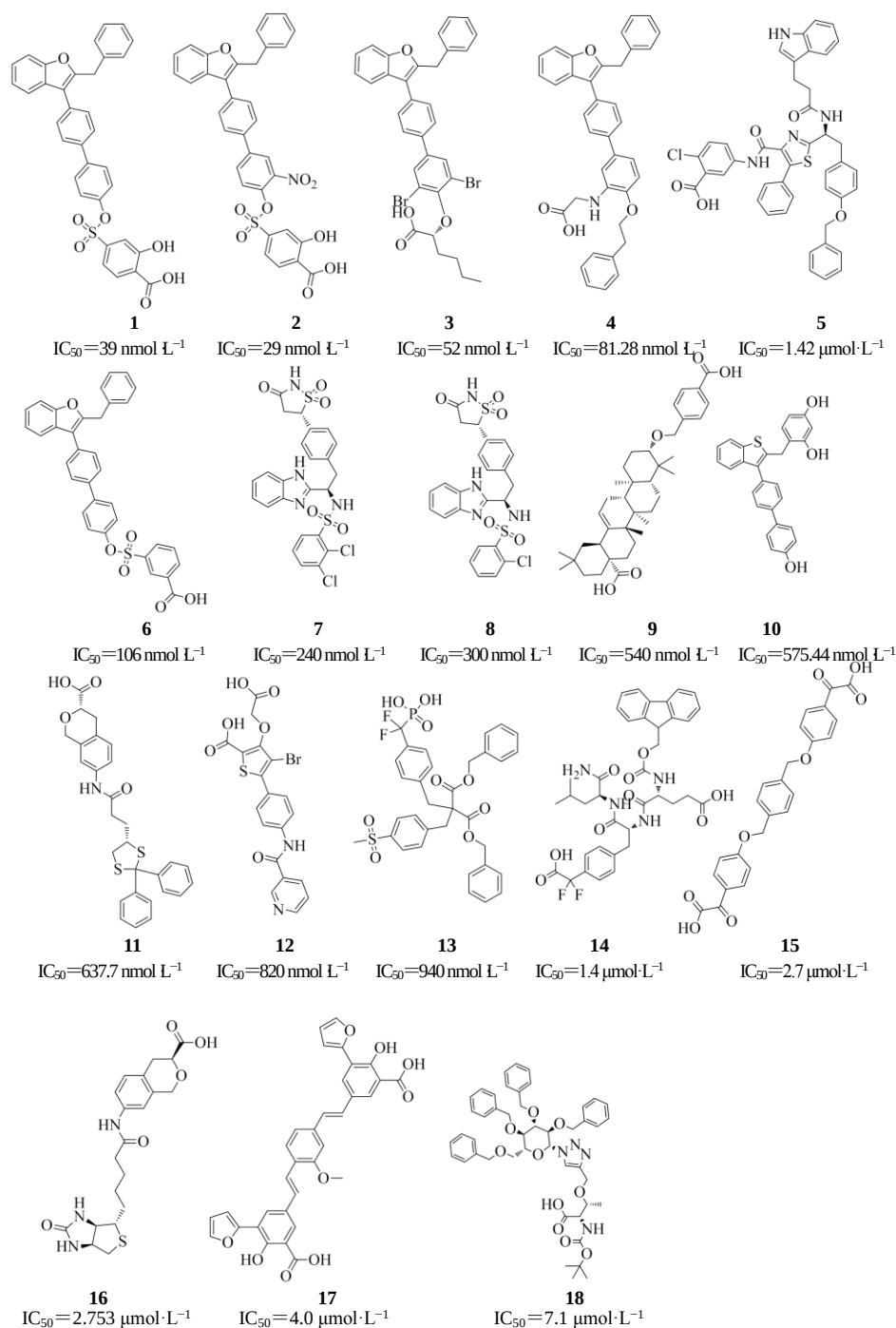
图 1 PTP1B 的 21 个训练集化合物的结构和 IC_{50} Fig. 1 Chemical structures and IC_{50} of 21 training set compounds for PTP1B

药效团的 HBA、HYD、RA、RA 的 4 个特征相匹配, 活性最差的化合物也可以与 HBA 和 HYD 特征匹配。训练集的 R^2 如图 4 所示, 实际值与预测值的 R^2 为 0.9367, 这也进一步表明 Hypo-1-PTP1B 具有预测训练集分子活性的能力。

2.2 3D-QSAR 药效团模型的验证

2.2.1 测试集方法验证 用测试集方法验证 Hypo-

1-PTP1B 药效团模型的可靠性^[24]。首先把测试集中的 18 个化合物划分为 3 个等级, 高活性 (0~150 nmol/L, +++) , 中等活性 (150~10000 nmol/L, ++), 无活性 (>10000 nmol/L, +)。测试集的实际值和预测数据如表 3 所示: 5 个高活性化合物被准确预测, 活性值均为同一等级, 13 个中等活性化合物中有 1 个化合物未被准确预测, 这也在误差范围之内,

图 2 PTP1B 的 18 个测试集化合物的结构和 IC_{50} Fig. 2 Chemical structures and IC_{50} of 18 test set compounds for PTP1B

这说明 Hypo-1-PTP1B 药效团模型较为可靠。另外, 由图 4 可知: 测试集化合物的预测值与实际值的 R^2 为 0.622, 这也进一步表明 Hypo-1-PTP1B 具有较好的活性预测能力。

2.2.2 Fisher 随机验证 用 Fisher 随机验证方法进一步验证药效团的可靠性^[18, 24]。在 95% 的置信水平下, 与 Fisher 验证产生的 19 个随机药效团相比,

最初建立的 Hypo-1-PTP1B 药效团模型具有更低的 total cost 值, 见图 5。

2.3 虚拟筛选与片段替换

用 2.1 项下的 Hypo-1-PTP1B 药效团对 ZINC 数据库进行虚拟筛选, 得到 Fit 值高的化合物 ZINC35671983, 结构如图 6 所示。以 ZINC35671983 为先导化合物进行分子改造, 得到 Fit 值较好的 92

表 1 Hypogen 算法产生 PTP1B 的 10 个药效团模型

Table 1 10 Pharmacophore models of PTP1B generated by Hypogen algorithm

Hypothesis	total cost	Δ cost	RMS	R^2	特征
Hypo-1-PTP1B	111.721	50.419	0.559	0.971	HBA、HYD、RA、RA
Hypo-2-PTP1B	113.061	49.079	0.654	0.962	HBA、HYD、RA、RA
Hypo-3-PTP1B	113.465	48.675	0.672	0.960	HBA、HYD、RA、RA
Hypo-4-PTP1B	113.503	48.637	0.679	0.959	HBA、HYD、HYD、RA
Hypo-5-PTP1B	113.596	48.544	0.683	0.959	HBA、HYD、RA、RA
Hypo-6-PTP1B	113.755	48.385	0.690	0.958	HBA、HYD、RA、RA
Hypo-7-PTP1B	113.778	48.362	0.695	0.957	HBA、HYD、RA、RA
Hypo-8-PTP1B	113.795	48.345	0.693	0.957	HBA、HYD、RA、RA
Hypo-9-PTP1B	113.909	48.231	0.578	0.972	HBA、RA、RA
Hypo-10-PTP1B	114.040	48.100	0.710	0.955	HBA、HYD、RA、RA

HBA 为氢键受体, HYB 为疏水中心, RA 为苯环中心

HBA is the hydrogen bond receptor, HYB is the hydrophobic center, RA is the benzene ring center

表 2 基于药效团 Hypo-1 的训练集化合物的预测活性和 Fit 值

Table 2 Predicted activity and Fit values of training set compounds based on drug Hypo1

编号	Fit	$IC_{50}/(nmol\ L^{-1})$		活性	
		实际值	预测值	实际值	预测值
1	7.20	26	34	+++	+++
2	6.82	38	81	+++	+++
3	7.36	58	23	+++	+++
4	6.73	110	99	+++	+++
5	5.83	420	780	++	++
6	5.85	910	760	++	++
7	5.54	590	1 500	++	++
8	5.37	420	786.9	++	++
9	5.60	1 400	1 603.3	++	++
10	5.29	10 000	2 700	+	++
11	5.14	8 400	3 900	++	++
12	4.12	41 000	41 000	+	+
13	4.08	21 000	44 000	+	+
14	4.12	38 000	41 000	+	+
15	4.12	76 000	41 000	+	+
16	4.12	23 000	41 000	+	+
17	4.12	14 000	41 000	+	+
18	4.08	83 000	45 000	+	+
19	4.01	80 000	52 000	+	+
20	4.12	16 000	41 000	+	+
21	4.09	29 000	43 000	+	+

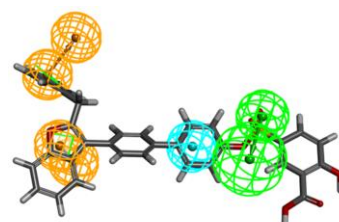
+++代表高活性, ++代表中等活性, +代表无活性

+++ represents high activity, ++ represents moderate activity, + represents no activity

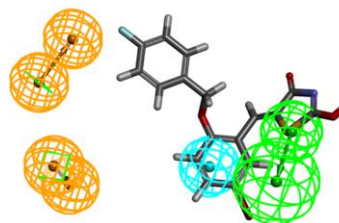
个化合物(表 4)。然后这些化合物用 ADMET 进行化合物吸收、分布、代谢、排泄和毒性的预测,最后对成药规则较好的 55 个化合物进行分子对接。

2.4 分子对接

把 55 个化合物对接进 PTP1B 的活性中心。以 ZINC35671983 的对接得分(24.34)为对照,得到



化合物 1 - Hypo-1-PTP1B 药效团



化合物 18 - Hypo-1-PTP1B 药效团

图 3 训练集中化合物与 Hypo-1-PTP1B 药效团的特征匹配图

Fig. 3 Alignment of Hypo-1-PTP1B to training set compounds

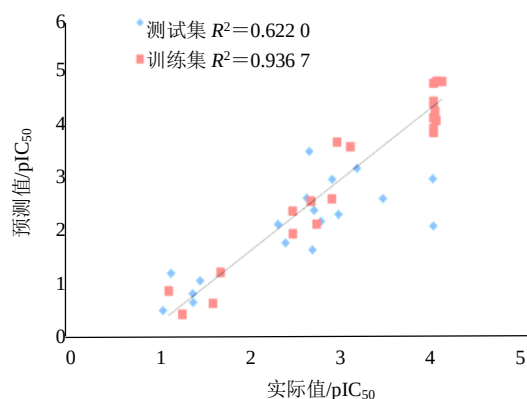
图 4 基于 Hypo-1-PTP1B 药效团的测试集和训练集化合物实际值和预测值的 R^2 Fig. 4 R^2 of the actual and predicted values of compounds based on the test set and training set of Hypo-1-PTP1B pharmacophore

表 3 基于药效团 Hypo-1-PTP1B 的测试集化合物的预测活性和 Fit 值

Table 3 Predicted activity and Fit values of test set compounds

based on pharmacophore Hypo-1-PTP1B					
编号	Fit	IC ₅₀ /(nmol L ⁻¹)		活性	
		实际值	预测值	实际值	预测值
1	7.07	39	16	+++	+++
2	7.43	29	17	+++	+++
3	7.07	51	43	+++	+++
4	6.98	52	25	+++	+++
5	5.67	1 420	2 344	++	++
6	7.34	106	18	+++	+++
7	5.60	240	1 189	++	++
8	5.93	300	599	++	++
9	4.11	540	23 763	++	+
10	6.02	575.44	165	++	++
11	5.49	637.70	2 375	++	++
12	5.27	820	1 599	++	++
13	5.58	940	4 975	++	++
14	4.74	1 400	4 532	++	++
15	5.35	2 700	3 266	++	++
16	4.12	2 753	40 567	++	+
17	5.06	4 000	4 717	++	++
18	5.64	7 100	1 226	++	++

+++代表高活性, ++代表中等活性, +代表无活性
+++ represents high activity, ++ represents moderate activity, + represents no activity

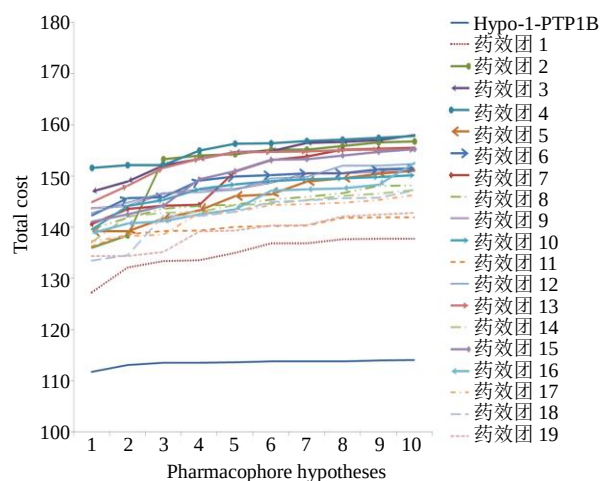


图 5 19 个随机产生的药效团与 Hypo-1-PTP1B 药效团模型的 total cost

Fig. 5 Total cost of 19 randomly generated pharmacophore and Hypo-1-PTP1B pharmacophore model

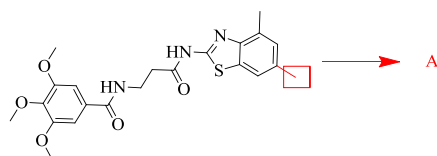


图 6 A 部分通过筛选数据库进行片段替换

Fig. 6 A was replaced by searching the fragment libraries

表 4 ADMET 预测的结果

Table 4 Results of ADMET prediction

化合物	25 °C 下水溶解度 ^a	血脑屏障通透性 ^b	细胞色素 P450 2D6 抑制性	肝毒性	人类肠道吸收性 ^c	化合物	25 °C 下水溶解度 ^a	血脑屏障通透性 ^b	细胞色素 P450 2D6 抑制性	肝毒性	人类肠道吸收性 ^c
化合物 1	2	4	非抑制	无	1	化合物 23	1	4	非抑制	无	2
化合物 2	2	4	非抑制	无	1	化合物 24	2	4	非抑制	无	1
化合物 3	2	4	非抑制	无	1	化合物 25	2	4	非抑制	无	1
化合物 4	2	4	非抑制	无	1	化合物 26	2	4	非抑制	无	1
化合物 5	2	4	非抑制	无	1	化合物 27	2	4	非抑制	无	1
化合物 6	2	4	非抑制	无	1	化合物 28	2	4	非抑制	无	2
化合物 7	2	4	非抑制	无	1	化合物 29	2	4	非抑制	无	1
化合物 8	2	4	非抑制	无	1	化合物 30	2	4	非抑制	无	2
化合物 9	1	4	非抑制	无	2	化合物 31	2	4	非抑制	无	1
化合物 10	2	4	非抑制	无	2	化合物 32	2	4	非抑制	无	1
化合物 11	2	4	非抑制	无	2	化合物 33	2	4	非抑制	无	1
化合物 12	2	4	非抑制	无	1	化合物 34	2	4	非抑制	无	1
化合物 13	2	4	非抑制	无	2	化合物 35	2	4	非抑制	无	2
化合物 14	2	4	非抑制	无	2	化合物 36	2	4	非抑制	无	2
化合物 15	2	4	非抑制	无	1	化合物 37	2	4	非抑制	无	1
化合物 16	2	4	非抑制	无	0	化合物 38	2	4	非抑制	无	1
化合物 17	2	4	非抑制	无	2	化合物 39	2	4	非抑制	无	2
化合物 18	2	4	非抑制	无	1	化合物 40	2	4	非抑制	无	2
化合物 19	1	4	非抑制	无	2	化合物 41	2	4	非抑制	无	2
化合物 20	1	4	非抑制	无	2	化合物 42	2	4	非抑制	无	2
化合物 21	1	4	非抑制	无	2	化合物 43	2	4	非抑制	无	1
化合物 22	2	4	非抑制	无	2	化合物 44	2	4	非抑制	无	1

续表 4

化合物	25 °C 下水 溶解度 ^a	血脑屏障 通透性 ^b	细胞色素 P450 抑制性	肝毒 性	人类肠道 吸收性 ^c	化合物	25 °C 下水 溶解度 ^a	血脑屏障 通透性 ^b	细胞色素 P450 抑制性	肝毒 性	人类肠道 吸收性 ^c
化合物 45	2	4	非抑制	无	0	化合物 69	2	4	非抑制	无	1
化合物 46	2	4	非抑制	无	1	化合物 70	2	4	非抑制	无	1
化合物 47	2	4	非抑制	无	2	化合物 71	2	4	非抑制	无	1
化合物 48	2	4	非抑制	无	2	化合物 72	2	4	非抑制	无	1
化合物 49	2	4	非抑制	无	1	化合物 73	2	4	非抑制	无	1
化合物 50	2	4	非抑制	无	0	化合物 74	2	4	非抑制	无	1
化合物 51	2	4	非抑制	无	2	化合物 75	2	4	非抑制	无	2
化合物 52	2	4	非抑制	无	1	化合物 76	2	4	非抑制	无	1
化合物 53	2	4	非抑制	无	1	化合物 77	2	4	非抑制	无	0
化合物 54	3	4	非抑制	无	0	化合物 78	3	4	非抑制	无	0
化合物 55	2	4	非抑制	无	1	化合物 79	2	4	非抑制	无	1
化合物 56	2	4	非抑制	无	2	化合物 80	2	4	非抑制	无	2
化合物 57	2	4	非抑制	无	2	化合物 81	2	4	非抑制	无	2
化合物 58	2	4	非抑制	无	2	化合物 82	2	4	非抑制	无	2
化合物 59	2	4	非抑制	无	0	化合物 83	3	4	非抑制	无	1
化合物 60	1	4	非抑制	无	0	化合物 84	3	4	非抑制	无	1
化合物 61	2	3	非抑制	无	0	化合物 85	2	4	非抑制	无	2
化合物 62	2	4	非抑制	无	0	化合物 86	2	4	非抑制	无	2
化合物 63	2	4	非抑制	无	0	化合物 87	2	4	非抑制	无	2
化合物 64	2	4	非抑制	无	1	化合物 88	2	4	非抑制	无	2
化合物 65	2	4	非抑制	无	1	化合物 89	2	4	非抑制	无	1
化合物 66	2	4	非抑制	无	1	化合物 90	2	4	非抑制	无	1
化合物 67	2	4	非抑制	无	1	化合物 91	2	4	非抑制	无	1
化合物 68	2	4	非抑制	无	1	化合物 92	2	4	非抑制	无	1

a: 0~5 分别表示极不可能溶、微溶、少溶、溶解性较好、溶解度适中、极易溶; b: 0~4 分别表示极易透过、易透过、中等、不易透过、不能被定义; c: 0~3 分别表示易吸收、中等程度吸收、不易吸收、极难吸收

a: 0 — 5 means highly unlikely to dissolve, slightly soluble, less soluble, better solubility, moderate solubility, very soluble; b: 0 — 4 means easy to pass through, easy to pass through, medium, not easy to pass through, and can not be defined; c: 0 — 3 indicates easy absorption, medium absorption, difficult absorption, and extremely difficult absorption, respectively

8 个对接得分高于 ZINC35671983 的化合物, 图 7 为 8 个化合物的结构, 对接得分值如表 5 所示。图 8 是化合物与 PTP1B 活性位点对接得到的受体 - 配

体结合相互作用图。化合物 1 不仅产生了相同的氢键作用力和范德华力, 还比 ZINC35671983 多 1 个氢键作用和 1 个 Pi 作用力。这是由于分子改造后的化合物 1 比 ZINC35671983 多 1 个共轭杂环, 能更好地与 PTP1B 活性中心相结合, 与药效团中的特征匹配相对应。

表 5 8 个潜在 PTP1B 抑制剂的对接得分值

Table 5 Docking scores for eight potential PTP1B inhibitors

化合物	结合能/(kcal mol ⁻¹)
ZINC35671983	24.34
化合物 1	27.80
化合物 2	27.77
化合物 3	27.62
化合物 4	27.60
化合物 5	27.50
化合物 6	27.36
化合物 7	27.02
化合物 8	26.92

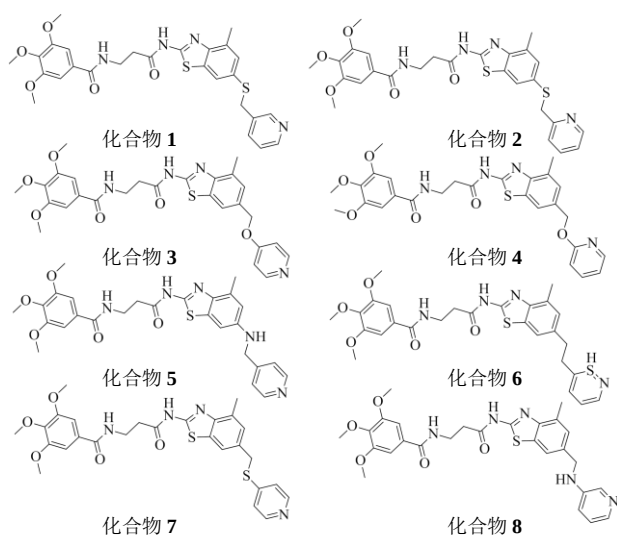


图 7 8 个潜在 PTP1B 抑制剂的结构

Fig. 7 Structure of 8 potential PTP1B inhibitors

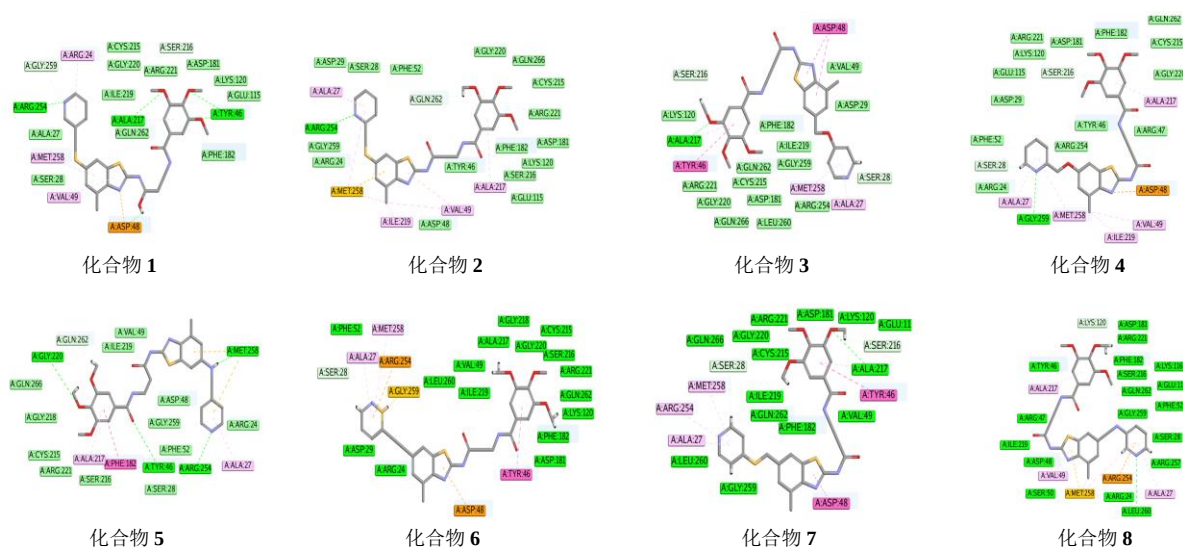


图 8 化合物和 ZINC35671983 (B) 与 PTP1B (PDB ID: 2QBQ) 的配体 - 受体相互作用图
Fig. 8 Ligand-receptor interaction diagram of compound 1 (A) and ZINC35671983 (B) with PTP1B (PDB ID: 2QBQ)

3 讨论

本研究的目的是发现新的 PTP1B 抑制剂能有效治疗癌症, 建立 3D-QSAR 药效团模型 Hypo-1-PTP1B。随后, 对 ZINC 数据库进行虚拟筛选得到先导化合物 ZINC35671983。用一种新的方法“Scaffold Hopping”对先导化合物进行结构改造, 然后用“Cdoker”的对接方法进行分子对接研究, 选出对接得分最高的 8 个化合物。与 ZINC35671983 相比, 化合物 1 在药效团中能与所有特征匹配, 并且在分子对接中有更高的对接得分。8 个化合物成为潜在的 PTP1B 抑制剂, 这为癌症新药的发现提供了一种新的方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kostrzewa T, Przychodzen P, Gorska-Ponikowska M, *et al.* Curcumin and cinnamaldehyde as PTP1B inhibitors with antidiabetic and anticancer potential [J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(2): 745-749.
- [2] 元玫雯, 王宏昊, 段如菲, 等. 2016 年中国归因于人乳头瘤病毒感染的肿瘤发病与死亡分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2022, 43(5): 702-708.
- [3] Cao W, Chen H D, Yu Y W, *et al.* Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: A secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. *Chin Med J (Engl)*. 2021, 134(7): 783-791.
- [4] Xia C, Dong X, Li H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590.

- [5] Liu H, Wu Y, Zhu S, *et al.* PTP1B promotes cell proliferation and metastasis through activating src and ERK1/2 in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer letters*, 2015, 359(2): 218-225.
- [6] Zakharova O D, Ovchinnikova L P, Goryunov L I, *et al.* Cytotoxicity of new polyfluorinated 1,4-naphthoquinones with diverse substituents in the quinone moiety [J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19(1): 256-260.
- [7] Chen J, Jiang C S, Ma W Q, *et al.* The first synthesis of natural disulfide bruguiesulfurol and biological evaluation of its derivatives as a novel scaffold for PTP1B inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(18): 5061-5065.
- [8] Chen Y T, Tang C L, Ma W P, *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of novel 2-ethyl-5-phenylthiazole-4-carboxamide derivatives as protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors with improved cellular efficacy [J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 69: 399-412.
- [9] He Y, Xu J, Yu Z H, *et al.* Discovery and evaluation of novel inhibitors of mycobacterium protein tyrosine phosphatase B from the 6-hydroxy-benzofuran-5-carboxylic acid scaffold [J]. *J Med Chem*, 2013, 56(3): 832-842.
- [10] Ottanà R, Maccari R, Amuso S, *et al.* New 4-[(5-arylidene-2-arylimino-4-oxo-3-thiazolidinyl) methyl]benzoic acids active as protein tyrosine phosphatase inhibitors endowed with insulinomimetic effect on mouse C2C12 skeletal muscle cells [J]. *Eur J Med Chem*, 2012, 50: 332-343.
- [11] Shrestha S, Bhattarai B R, Kafle B, *et al.* Derivatives of 1,4-bis(3-hydroxycarbonyl-4-hydroxyl)styrylbenzene as PTP1B inhibitors with hypoglycemic activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(18): 8643-8652.

- [12] Malamas M S, Sredy J, Moxham C, *et al.* Novel benzofuran and benzothiophene biphenyls as inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B with antihyperglycemic properties [J]. *J Med Chem*, 2000, 43(7): 1293-1310.
- [13] Wipf P, Aslan D C, Southwick E C, *et al.* Sulfonylated aminothiazoles as new small molecule inhibitors of protein phosphatases [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2001, 11(3): 313-317.
- [14] Hatfield M J, Tsurkan L G, Hyatt J L, *et al.* Modulation of esterified drug metabolism by tanshinones from *Salvia miltiorrhiza* ("Danshen") [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(1): 36-44.
- [15] Yoon G, Lee W, Kim S N, *et al.* Inhibitory effect of chalcones and their derivatives from *Glycyrrhiza inflata* on protein tyrosine phosphatase 1B [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(17): 5155-5157.
- [16] Xiao Z, Varma S, Xiao Y D, *et al.* Modeling of p38 mitogen-activated protein kinase inhibitors using the Catalyst HypoGen and k-nearest neighbor QSAR methods [J]. *J Mol Graph Model*, 2004, 23(2): 129-138.
- [17] Kumar R, Son M, Bavi R, *et al.* Novel chemical scaffolds of the tumor marker AKR1B10 inhibitors discovered by 3D QSAR pharmacophore modeling [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(8): 998-1012.
- [18] Zhang C, Xiang J, Xie Q, *et al.* Identification of influenza PAN endonuclease inhibitors via 3D-QSAR modeling and docking-based virtual screening [J]. *Molecules*, 2021, 26(23): 7129.
- [19] Sheng C, Zhang W. Fragment informatics and computational fragment-based drug design: An overview and update [J]. *Med Res Rev*, 2013, 33(3): 554-598.
- [20] Norinder U, Bergström C A S. Prediction of ADMET properties [J]. *ChemMedChem*, 2006, 9: 920-937.
- [21] Wu G, Robertson D H, Brooks C L, *et al.* Detailed analysis of grid-based molecular docking: A case study of CDOCKER-A CHARMM-based MD docking algorithm [J]. *J Comput Chem*, 2003, 24(13): 1549-1562.
- [22] Guo X L, Shen K, Wang F, *et al.* Probing the molecular basis for potent and selective protein-tyrosine phosphatase 1B inhibition [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(43): 41014-41022.
- [23] Montalibet J, Skorey K, McKay D, *et al.* Residues distant from the active site influence protein-tyrosine phosphatase 1B inhibitor binding [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(8): 5258-5266.
- [24] 邵鑫, 衣倩颖, 杨春蕾. 基于药效团模型及虚拟筛选方法发现 EphB4 全新抑制剂 [J]. *中国药科大学学报*, 2016, 47(1): 38-47.

[责任编辑 高源]