

• 药理与临床 •

分子动力学模拟法研究糖类衍生物与钠-葡萄糖协同转运蛋白2的相互作用

陈 娇^{1,2}, 王玉丽², 徐为人^{1,2*}, 李晓博¹, 赵桂龙², 汤立达²

1. 天津医科大学, 天津 300070

2. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

摘要: **目的** 利用分子动力学模拟方法研究糖类衍生物与钠-葡萄糖协同转运蛋白2 (SGLT2) 相互作用过程, 探索 SGLT2 抑制剂的微观作用机制和构效关系。 **方法** 同源模建 SGLT2 的结构, 利用 GROMACS 程序包进行 SGLT2、SGLT2 和葡萄糖复合物、SGLT2 与糖类衍生物的复合物等 8 个结构的模拟计算, 通过轨迹分析配体与 SGLT2 之间及分解结构的相互作用能, 考察关键残基和配体的均方根涨落 (RMSF)。 **结果** 分子动力学模拟得到的配体与受体的相互作用能比对接得分有更高的实验结果相关性和筛选能力。 SGLT2 参与相互作用的关键残基为 H80、K154、D158、Y290, 较重要的残基可能为 N75 和 F453, 辅助性残基可能为 W291、Q295 和 S393。配体之间具有比较一致的构象, 片段 A 和 C 对受体结合具有更重要的作用。 A 片段构象固定, C 片段的体积、刚性和极性增加可以增加结合强度。 **结论** 分子动力学模拟结果能够较好地表现配体与 SGLT2 之间的相互作用, 对于设计 SGLT2 抑制剂类新药具有较明确的指导作用。

关键词: 糖类衍生物; 钠-葡萄糖协同转运蛋白2; 相互作用能; 分子动力学模型; 钠-葡萄糖协同转运蛋白2 抑制剂

中图分类号: R965.1; R977.15 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)11-1440-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.11.016

Interaction of carbohydrate derivatives and sodium-glucose cotransporters 2 by molecular dynamic simulation

CHEN Jiao^{1,2}, WANG Yu-li², XU Wei-ren^{1,2}, LI Xiao-bo¹, ZHAO Gui-long², TANG Li-da²

1. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

2. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To investigate the interactions between carbohydrate derivatives and sodium-glucose cotransporters 2 (SGLT2) using molecular dynamic (MD) method and to explore the mechanisms and structure-activity relationship of SGLT2 inhibitors. **Methods** The homologous structure of SGLT2 was modeled, the GROMACS program was used to model eight structures, such as SGLT2, SGLT2-glucose compound, and SGLT2-carbohydrate compound. And the root mean square fluctuation (RMSF) of the key residues and ligands and the interaction energy between the ligands and SGLT2 was investigated by trajectory analysis. **Results** The interaction energy calculated by MD method had the higher correlation with experimental results than that by molecular docking method. H80, K154, D158, and Y290 were the key residues involved in the interaction, N75 and F453 were the important residues, and W291, Q295, and S393 might be the auxiliary residues. The ligands had a relatively consistent conformation, and fragments A and C played the more important roles in receptor binding. And the size, rigidity, and polarity increasing could elevate the bonding strength. **Conclusion** MD simulation results could display the good performance of the interaction between the ligands and SGLT2, and could give clear guidance for the design of new SGLT2 inhibitors.

Key words: carbohydrate derivatives; sodium-glucose cotransporters 2; interaction energy; molecular dynamic model; sodium-glucose cotransporters 2 inhibitors

收稿日期: 2012-10-11

基金项目: 国家重大新药创制专项 (2011ZX09401-009, 2010ZX09401-307-1-1); 天津科技支撑项目 (10ZCKFSH01300)

作者简介: 陈 娇 (1987—), 女, 硕士, 主要从事降糖类新药药理研究。E-mail: chenjiao58@yahoo.cn

*通信作者 徐为人 Tel: (022)23006862 E-mail: xuwr@tjipr.com

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-glucose cotransporters 2, SGLT2) 主要表达于肾近曲小管前 S1 节段, 是一种高转运力、低亲和力的蛋白, 负责 90% 葡萄糖在肾脏的重吸收, 通过抑制 SGLT2 增加尿葡萄糖排泄已经成为抗糖尿病药研发的新热点^[1-3]。自根皮苷作为第 1 个 SGLT2 抑制剂被发掘后, 一系列具有 SGLT2 抑制作用的糖类衍生物的降血糖作用得到肯定^[4-5]。由于 SGLT2 是一个与传统受体不同的钠-葡萄糖协同转运体, 笔者利用理论手段研究一系列已有文献报道的生物活性较强的糖类衍生物与 SGLT2 相互作用的过程, 以期设计新的 SGLT2 抑制剂提供参考。

1 方法

1.1 小分子配体的处理

选取文献报道的、生物活性较强的糖衍生物类 SGLT2 抑制剂及葡萄糖作为配体, 在 Schrodinger 软件中构建立体结构后适当优化处理, 用于对接计算, ProdrG 2.5 产生力场文件用于分子动力学模拟。糖类衍生物可分为 A、B、C 3 个片段, 其结构见图 1。

1.2 SGLT2 结构的同源模建

由于 SGLT2 的三维结构模型未见报道, 本研究采用同源模建方法构建其结构。人源 SGLT2 序列从 Pubmed 数据库中的蛋白质库搜索到, 以全序列对蛋白质晶体库 (www.pdb.org) 进行同源性检索, 发

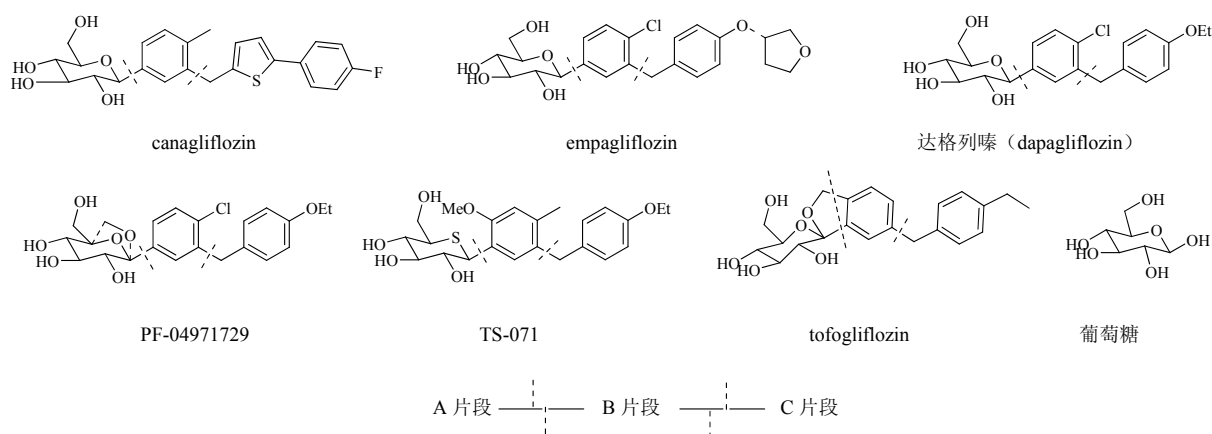


图 1 SGLT2 抑制剂及葡萄糖的结构

Fig. 1 Structures of SGLT2 inhibitors and glucose

现溶血性弧菌钠-半乳糖同向转运体 (vSGLT, PDB 序号: 3DH4)^[6-7]与 SGLT2 有 28% 的序列同源性和 49% 的相似性, 可以作为同源模建的模板, 采用 Schrodinger 2009 软件中 PRIME 模块的默认方法进行模建方法, 初始结构进行优化后, 通过 Ramachandran 图对构建 SGLT2 三维结构模型进行可靠性分析。

1.3 对接计算

采用 Schrodinger 2009 软件中的 Glide 模块进行对接计算, 模建得到的 SGLT2 结构中葡萄糖结合位点与模板 3DH4 中的乳糖结合位点相近, 与文献报道^[8-9]的残基一致, 因此确定为对接位点, 采用默认的参数进行对接计算, 直接采用 Glide 评分考察对接结果。

1.4 分子动力学模拟方法

起始结构的准备: 共进行了 SGLT2、SGLT2 与葡萄糖复合物、SGLT2 与糖类衍生物的复合物等 8

个结构的模拟计算, 复合物结构为对接得到的结构, 每个复合物的质心位于立方体盒子的中心, 选择溶质原子到盒子壁的距离为 0.8 nm, 然后充入 SPC 模型的水分子。

以 GROMACS 4.0 程序包在 SUNWAY 计算机集群并行计算, 进行分子动力学模拟, 采用 Gromos 96 力场, 用 Particle Mesh Ewald (PME) 方法处理静电作用, 经过初步能量优化, 使用 Berensen 温度耦合法使系统温度保持在 300 K, 在 1 fs 的步长下用 Maxwell 分布产生, 每 2 ps 输出 1 次, 记录了 2 ns 的轨迹。

1.5 数据处理

对应原子残基的均方根偏差 (RMSD)、均方根涨落 (root mean square fluctuation, RMSF)、二面角等参数采用 Gromacs S 4.0 程序包的相关程序进行计算, 另外以 Gromos 96 力场参数的静电作用项和 Lennard-Jones 计算得到原子间的相互作用能^[10],

根据平衡相的轨迹计算受体片段结构、残基以及配体分子（或片段）之间的相互作用能。

2 结果与分析

2.1 SGLT2 结构的同源模建

SGLT2 的三维结构如图 2 所示，由 13 个跨膜区段组成，1~40 位氨基酸未能确定结构，但根据其超家族成员 vSGLT 的拓扑结构^[11]推测此 N 段序

列处于胞外区，离活性中心较远，对于对接计算和配体与靶标短时间的相互作用影响较小。

Ramachandran 图是蛋白主链扭转角的分布图，是评价模建结构合理性的基本指标。由图 3 可知，根据 vSGLT 所构建的 SGLT2 蛋白的三维结构中 97% 的氨基酸残基均处于 Ramachandran 图的合理范围内，说明所构建的蛋白结构可靠合理。

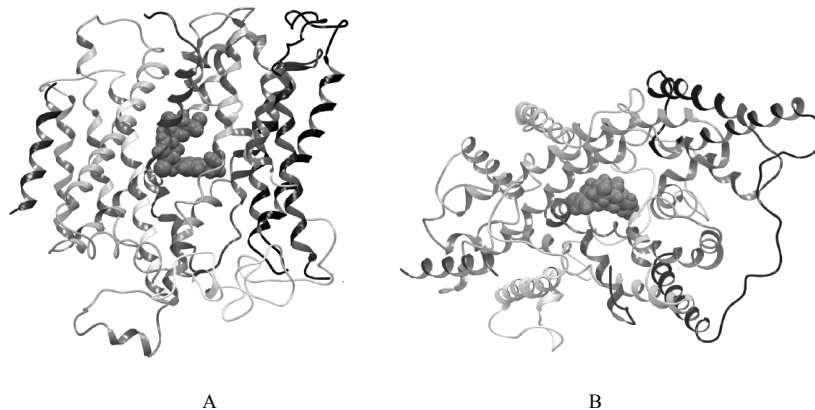


图 2 SGLT2 同源模建三维模型侧面视图 (A) 和俯视图 (B)

Fig. 2 Side view (A) and top view (B) of homologous 3D model of SGLT2

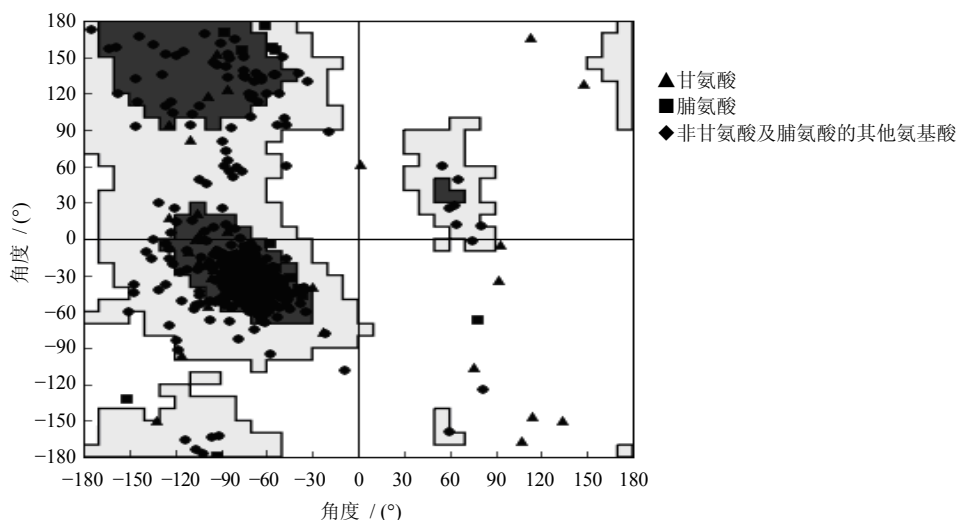


图 3 SGLT2 蛋白结构 Ramachandran 图

Fig. 3 Ramachandran photogram of SGLT2 protein structure

Wright 和 Diez-Sampedro 等^[8-9]根据 vSGLT 的晶体结构建立了 hSGLT 的同源模型，推测 SGLT1 与糖结合的关键位点包括 N78、H83、E102、T287、T290、W291、Q457，而 SGLT1 与 SGLT2 具有较高的同源性（60%）和相似性（79%）。如图 4 所示，本次模建的 SGLT2 蛋白中葡萄糖结合位点也在类似位置，从另一个侧面佐证了模建结构的合

理性。

2.2 计算结果与实验结果的相关性

以同源模建的结构与文献报道的 SGLT2 抑制剂的对接得分见表 1，为了便于比较，还列出这些分子对 SGLT2 的 IC_{50} 值^[12-17]，以及通过分子模拟轨迹计算得到的配体与 SGLT2 的结合能，并进行了排序。结果表明，7 个糖类衍生物对 SGLT2 的 IC_{50} 在

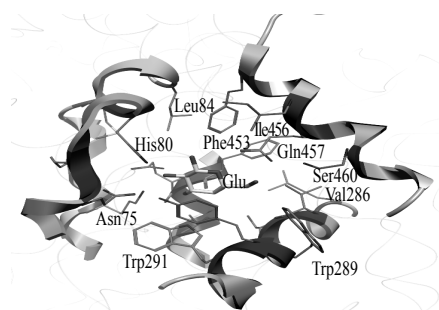


图 4 内源性葡萄糖与 SGLT2 结合关键位点

Fig. 4 Key binding sites of endogenous glucose and SGLT2

同一个数量级, 均具有较强活性。从对接结果看, 最大得分与最小得分差值较小 (1.9), 高于葡萄糖得分 1 以上的有 3 个分子, 差值最大的 canagliflozin 为 1.9。与对接结果相比, 分子模拟得到的结合能显示较强的区分能力, 6 个糖类衍生物的结合能均强于葡萄糖, 根据结合能分布进一步分为 3 级: -80 kJ/mol 左右的有 PF-04971729、canagliflozin, -70 kJ/mol 左右的有达格列酮、empagliflozin (BI 10773)、tofogliflozin, -65 kJ/mol 左右的有 TS-071, 这与 ^{14}C - α -甲基-吡喃葡萄糖苷 (AMG) 细胞实验结果有较高相关性, 表明该方法的筛选能力与实验方法有可比性。

表 1 配体活性、对接得分及分子模拟相互作用能

Table 1 Activity, docking score, and MD interaction energy of ligands

配 体	IC ₅₀ / (nmol·L ⁻¹)	对接得分	分子模拟结合能 / (kJ·mol ⁻¹)
葡萄糖	—	-6.9	-23.0
PF-04971729	0.877	-7.8	-81.7
达格列酮	1.2	-7.3	-70.0
TS-071	2.26	-8	-65.1
canagliflozin	2.7	-8.8	-77.8
empagliflozin	3.1	-7.9	-70.9
tofogliflozin	6.4	-6.9	-71.4

2.3 配体与 SGLT2 相互作用的分子模拟

2.3.1 模拟体系的平衡情况 在分子模拟计算过程中, 以 RMSD 值考察体系平衡情况, 空载 SGLT2、葡萄糖及 6 个衍生物与 SGLT2 的复合物在 2 ns 模拟时间内, 都在 500 ps 后达到平衡状态, 所有原子统计的 RMSD 随时间的轨迹接近水平线, 波动范围不超过 0.2 nm, 表明体系处于平衡状态, 其轨迹能够反应平衡状态的动态相互作用。

2.3.2 与配体发生相互作用的 SGLT2 区段分析 为了更加深入了解 SGLT2 及其抑制剂的相互作用模式, 计算了配体与蛋白复合物的相互作用能, 区段统计的结果见表 2。表 2 列举的 I~VIII 8 个区段的结合能各配体所列举区段结合能占到总结合能的 90% 以上, 为方便分析, 将结合能简单分成 $0 \sim -10$ 、 $-10.1 \sim -20$ 、 < -20 kJ/mol 3 级, 分别代表较弱、中、较强相互作用。由表 2 可知, 葡萄糖与 SGLT2 的各段相互作用较弱; canagliflozin 则主要与区段 I 和 V 发生较强的相互作用; 达格列酮主要分别与区段 I 和 V 有较强或中等的相互作用; PF-04971729 及 TS-071 分别与 I、II、V 发生中等或中等和强的相互作用; tofogliflozin 与 I、V、VII 发生中强相互作用; empagliflozin 与 I、V、VII 发生中等的相互作用。由此可见残基区段 70~100 及 280~300 在所有糖类衍生物与受体蛋白的结合中都扮演了关键角色。这与文献报道相符^[9], 同时也提示 canagliflozin 和达格列酮的作用模式比较接近, PF-04971729 和 TS-071 的作用模式比较接近, empagliflozin 和 tofogliflozin 的作用模式则比较特殊。

2.3.3 与配体发生相互作用的 SGLT2 关键残基分析 在 2 ns 模拟时间中能够看到平衡状态下配体与受体的相互作用引起的局部变化, 从受体角度考察残基的 α 碳空间位置 RMSF 和残基与配体的结合能变化, RMSF 是反映对应残基在平衡状态下的活动程度, 结合能是反应残基参与相互作用的重要程度。

与 SGLT2 空载蛋白相比, 葡萄糖与 SGLT2 结合后, 虽然 III 区段 RMSF 稍有上升, 但整体下降, 尤其 IV 区段下降明显, 表明结合葡萄糖后复合物的刚性整体上是增加的。糖类衍生物与 SGLT2 结合后, 同样能够引起上述残基 RMSF 的一系列变化, 表明结合各个抑制剂配体后, SGLT2 蛋白的柔性均下降; 只有达格列酮和 tofogliflozin 在 VI 区段引起 RMSF 值上升 (表 3), 但二者与 VI 区段的相互作用都很弱 (表 2), 因此推测此处的 RMSF 波动无显著意义。此外, 由表 3 可见, 各个配体-蛋白复合物在 IV 区段 RMSF 均较大幅度地下降, 但此处的结合能却基本为零, 该区段位于胞外 loop 区, 且其邻段 V 恰好是相互作用的关键区段之一, 因此推测此处柔性大幅度改变是由于配体与受体结合的相互作用带来的间接变化。

表 4 列出与配体有明显相互作用的残基的序号。由于相关糖类衍生物在实验上多是活性较强的

表2 关键残基区段与配体的分解结合能

Table 2 Decomposition and combination energy of key residue sections and ligands

区段编号	残基号范围	结合能 / (kJ·mol ⁻¹)						
		葡萄糖	canagliflozin	empagliflozin	达格列净	PF-04971729	TS-071	tofogliflozin
I	70~100	-1.0	-17.3	-14.3	-35.9	-19.8	-24.1	-13.7
II	145~160	0.2	-8.5	-10.0	-7.9	-19.0	-12.3	-8.8
III	180~200	-6.5	0.5	-3.5	-2.3	0.8	0.1	-7.5
IV	230~239	0	-0.1	0	0	0	0	0
V	280~300	-7.3	-22.2	-19.6	-12.5	-22.9	-15.2	-27.7
VI	321~329	-0.9	-8.3	0.2	-2.1	-3.5	-0.7	0.7
VII	383~404	-4.4	-7.6	-15.1	-6.2	-6.1	-9.2	-11.5
VIII	451~462	0	-5.7	-4.6	-3.0	-5.2	-2.7	0.8
总结合能		-23.0	-77.8	-70.9	-70.0	-81.7	-65.1	-70.5

表3 配体-受体复合物与空载 SGLT2 在关键区段 RMSF 差值的分级统计

Table 3 Statistical classification of RMSF difference in key residue section of ligand-receptor complex and no-loading SGLT2

配体	RMSF 差值							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
葡萄糖	-1	-1	1	-2	-1	-1	-1	-1
canagliflozin	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-1	-1
empagliflozin	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-1	-1
达格列净	-1	-1	-1	-2	-1	1	-1	-1
PF-04971729	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-1	-1
TS-071	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-1	-1
tofogliflozin	-1	-1	-1	-2	-1	1	-1	-1

“1”表示差值在 0~0.25; “-1”表示差值在 0~-0.25; “-2”表示差值在 -0.25~-0.5

“1” for difference in 0—0.25; “-1” for difference in 0— -0.25; “-2” for difference in -0.25— -0.5

配体, 与其相互作用的残基都可以看做比较重要的作用位点, 总体上可以概括为: 碱性残基 R60、H80、K154、K321, 酸性残基 D158、D294, 极性残基 S74、N75、S78、Y290、D294、S393、Q295。从出现的频率来看, H80、D158 和 Y290 参与了 4/6 配体的相互作用, N75、K154 参与了 3/6 配体的相互作用, W291、Q295 和 S393 参与了 2/6 配体的相互作用, 推测这些残基具有关键作用。

2.3.4 配体结构的差异对相互作用的影响 将 6 个糖类衍生物按图 1 的方式分为 A、B、C 3 个部分, 计算其分解相互作用能, 并单独列出其中静电能部分, 结果见表 5。

葡萄糖结构相当于只有 A 片段, 与 SGLT2 的结合能为 23 kJ/mol, 以此为参比, 可见 canagliflozin、empagliflozin 和达格列净没有对糖结构进行修饰, 基本保持了 A 片段的相互作用度, PF 04971729、tofogliflozin 都增加了一个糖结构内的氧桥, 固定了

表4 与配体存在不同程度相互作用的残基

Table 4 Residues interacted with ligands at different degrees

配体	相互作用能 / (kJ·mol ⁻¹)		
	-3.0~-6.0 的残基	-6.1~-9.0 的残基	<-9.0 的残基
葡萄糖	—	—	—
canagliflozin	S74、S78、E288、D294、K321	H80、D158、Y290	—
empagliflozin	N75、K154、D158、S393、I397	Q295	—
达格列净	H80、K154、D158、W291、F453	N75、Y290	—
PF-04971729	F98、D158、D294	H80、K154、Y290、Q295	—
TS-071	N75、T153、W291、I297、S393	H80、Y290	—
tofogliflozin	R60、I76、M198、Q299	V296	R300

表 5 配体各结构片段的结合能
Table 5 Combination energy of each ligand fragment

配 体	结合能 / (kJ·mol ⁻¹)			静电能 / (kJ·mol ⁻¹)		
	A 片段	B 片段	C 片段	A 片段	B 片段	C 片段
葡萄糖	-23.0	—	—	1.3	—	—
canagliflozin	-23.0	-16.4	-38.4	-2.8	-0.2	-1.9
empagliflozin	-23.5	-18.6	-28.9	1.4	0.2	-0.3
达格列净	-21.1	-18.9	-29.9	-0.3	0.2	-1.9
PF-04971729	-35.2	-18.1	-28.4	-13.8	-1.3	0.6
TS-071	-18.2	-17.5	-29.4	1.7	2.0	-1.1
tofogliflozin	-30.4	-14.4	-25.7	3.3	-5.6	1.0

糖的构型后显著增大与 SGLT2 的作用强度约 7 kJ/mol 以上, TS-071 的 A 环为硫糖环与 SGLT2 的相互作用能强度减少了约 5 kJ/mol。

对 B 片段而言, canagliflozin、empagliflozin、PF-04971729 和达格列净具有类似结构, 苯环上除 A 和 B 的连接外取代只发生在糖的对位, 后三者 B 片段与 SGLT2 的相互作用强度基本类似, 只是 canagliflozin 将氯原子替换为甲基后强度略有降低。与达格列净相比, 尽管 TS-071 的 B 片段上糖环邻位为甲氧基, 对位为甲基, 然而 B 片段的相互作用能变化不太。Tofogliflozin 的 B 片段和其他小分子相比由于没有取代, 因此作用强度也略减小。初步推测取代基的极性是影响该片段结合能的关键。

从整体平均看, C 片段对相互作用的贡献最大, 达格列净、PF-04971729、TS-071 和 tofogliflozin 有非常类似的结构, 除 tofogliflozin 受 B 片段的影响略减弱外, C 片段的作用强度基本一致; canagliflozin 与达格列净相比, C 片段体积和刚性增加, 相互作用强度明显增加; empagliflozin 与达格列净相比, C 片段的体积增加, 而结合能几乎无变化。

以配体中各原子的 RMSF 均值为指标, 考察各配体的 A、B、C 片段在与 SGLT2 相互作用过程中的活动程度, 同时在 A-B、B-C 片段上分别取相应位置上的 4 个相对刚性原子做两两片段间的二面角, 以其角度分布频率考察配体的总体活动情况(表 6)。由表 6 可见, 片段 A、B 和 C 的 RMSF 分布范围分别为 0.62~0.84、0.56~0.69、0.56~0.81 nm, PF-04971729 分子整体活动范围较大, empagliflozin 整体活动范围较小, canagliflozin 片段 A 活动范围较大, tofogliflozin 片段 C 活动范围较大。各配体的 A-B 环、B-C 环间二面角都有一个主要的分布区间, 表明配体在与 SGLT2 相互作用过程中构象保持基本稳定。A-B 二面角主要在 20°~70°, B-C 二面角主要在 90°~130°。配体与 SGLT2 相互作用活性构象模型见图 5。

A、B 和 C 片段变化与结合能的对应关系分析提示, A 片段构象固定, C 片段的体积、刚性和极性的增加可提高结合强度。

3 讨论

本研究通过对活性较强的糖类衍生物与 SGLT2

表 6 配体 A、B、C 片段的 RMSF 及二面角分布
Table 6 RMSF and dihedral angle distribution of ligands A, B, and C fragments

配 体	RMSF 均值 / nm			二面角分布范围	
	A 片段	B 片段	C 片段	A-B (峰值)	B-C (峰值)
canagliflozin	0.84	0.59	0.70	30°~90° (60°)	30°~130° (90°)
empagliflozin	0.72	0.56	0.56	30°~70° (40°)	100°~140° (130°)
达格列净	0.67	0.64	0.63	40°~70° (50°)	10°~140° (120°)
PF-04971729	0.81	0.69	0.68	10°~40° (30°)	10°~70° (30°)
TS-071	0.66	0.63	0.69	90°~130° (120°)	10°~140° (130°)
tofogliflozin	0.62	0.63	0.81	100°~160° (150°)	60°~150° (110°)

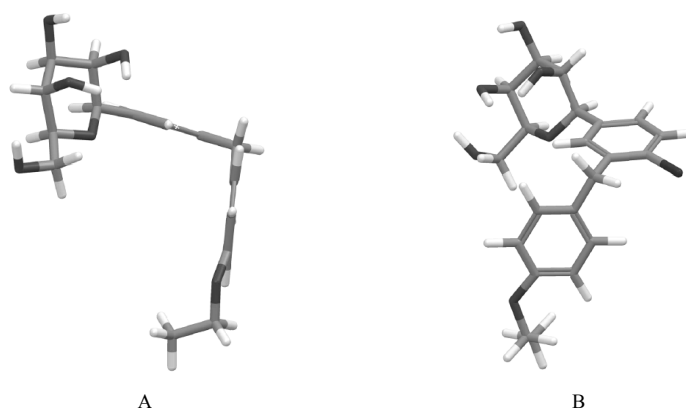


图5 配体活性构象侧面视图 (A) 和正面视图 (B)

Fig. 5 Side view (A) and top view (B) of ligand active conformation

进行对接计算和分子动力学模拟, 分析了 SGLT2 参与相互作用的关键残基以及配体片段结构对相互作用的影响。结果表明, 配体与受体的相互作用能比对接得分具有更高的实验结果相关性和筛选分辨能力。但是由于现有条件还只能用同源建模的方式得到 SGLT2 的分子模型, 因此对深入研究有一定影响。在计算各个残基与小分子糖类衍生物的相互作用中发现, 对抑制剂分子结合起关键作用的残基为 H80、K154、D158、Y290, 较重要的残基可能为 N75 和 F453, 辅助性残基可能为 W291、Q295 和 S393。深入研究这些残基与 SGLT2 抑制剂的结合模式可能对设计更合理的 SGLT2 抑制剂提供线索。几个糖类衍生物的 A、B、C 片段之间具有比较一致的活性构象, 由于 B 片段的结构比较一致, 初步推测 A 和 C 片段对受体结合具有更重要的作用。在 A 片段构象固定的情况下, C 片段的体积、刚性和极性的增加可以提高结合强度。但是在所有影响 C 片段的因素中, 体积、氢键、电荷等中哪些因素更为重要, 尚待进一步考察。

SGLT2 是当前颇受关注的寻找新型降血糖药物的靶点, 虽然尚无成熟的上市新药, 但开展新型 SGLT2 抑制剂研制不仅有理论意义, 而且有巨大的市场价值^[18]。本研究用同源建模和动力学模拟的方法研究几种糖类衍生物 SGLT2 抑制剂与 SGLT2 的分子动力学过程, 找出该类化合物比较一致的活性构象、SGLT2 蛋白在与配体结合时的关键性残基信息, 提示对 C 片段的改造研究是 SGLT2 抑制剂类药物设计合成的重点方向, 这对开展新型 SGLT2 抑制剂的合理化药物结构设计和小分子数据库虚拟

筛选提供了参考。

志谢: 国家超级计算天津中心提供计算条件!

参考文献

- [1] Isaji M. Sodium-glucose cotransporter inhibitors for diabetes [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2007, 8(4): 285-292.
- [2] Washburn W N. Development of the renal glucose reabsorption inhibitors: A new mechanism for the pharmacotherapy of diabetes mellitus type 2 [J]. *Med Chem*, 2009, 52(7): 1785-1794.
- [3] 王小彦, 王玉丽, 徐为人. 近几年治疗糖尿病热点靶点的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2012, 35(1): 42-45.
- [4] Ghosh R K, Ghosh S M, Chawla S, et al. SGLT2 inhibitors: A new emerging therapeutic class in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(4): 457-463.
- [5] Washburn W N. Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: Novel antidiabetic agents [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2012, 22(5): 483-494.
- [6] Faham S, Watanabe A, Besserer G M, et al. The crystal structure of a sodium galactose transporter reveals mechanistic insights into Na^+ /sugar symport [J]. *Science*, 2008, 321(5890): 810-814.
- [7] Abramson J, Wright E M. Structure and function of Na^+ (+)-symporters with inverted repeats [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2009, 19(4): 425-432.
- [8] Wright E M, Loo D D F, Hirayama B A. Biology of human sodium glucose transporter [J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(2): 733-794.
- [9] Díez-Sampedro A, Wright E M, Hirayama B A. Residue

- 457 controls sugar binding and transport in the Na (+)/EcoSe cotransporter [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(52): 49188-49194.
- [10] Napari I, Vehkamäki H, Laasonen K. Molecular dynamic simulations of atom-cluster collision processes [J]. *J Chem Phys*, 2004, 120(1): 165-169.
- [11] 张富东, 李 玲. 新型抗 2 型糖尿病药物钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2011, 38(5): 375-380.
- [12] Nomura S, Sakamaki S, Hongu M, *et al.* Discovery of canagliflozin, a novel C-glucoside with thiophene ring as sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(17): 6355-6360.
- [13] Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, *et al.* Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(1): 83-90.
- [14] Yamamoto K, Uchida S, Kitano K, *et al.* TS-071 is a novel, potent and selective renal sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor with anti-hyperglycaemic activity [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 164(1): 181-191.
- [15] Suzuki M, Honda K, Fukazawa M, *et al.* Tofogliflozin, a potent and highly specific sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor, improves glycemic control in diabetic rats and mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 341(3): 692-701.
- [16] Kalgutkar A S, Tugnait M, Zhu T, *et al.* Preclinical species and human disposition of PF-04971729, a selective inhibitor of the sodium-dependent glucose cotransporter 2 and clinical candidate for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, 39(9): 1609-1619.
- [17] Kalgutkar A S, Tugnait M, Zhu T, *et al.* Preclinical species and human disposition of PF-04971729, a selective inhibitor of the sodium-dependent glucose cotransporter 2 and clinical candidate for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, 39(9): 1609-1619.
- [18] 王玉丽, 王小彦, 赵桂龙, 等. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂类抗糖尿病新药的研发概况 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(2): 138-142.