

· 药学前沿 ·

蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 及其抑制剂的研究进展

袁 仲, 陈 卓, 李 乾斌, 胡高云*

(中南大学湘雅药学院, 长沙 410013)

摘要 蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B)作为蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPs)中一员, 在胰岛素和瘦素信号转导中发挥关键的负调控作用。最近研究表明, PTP1B 与内质网(ER)应激、胰岛 β 细胞增殖以及胰岛素分泌有重要的关联; 且与 2 型糖尿病(T2DM)和肥胖症的发生、发展密切相关, 其靶向抑制剂已成为治疗这些代谢性疾病的研究热点。本文以 PTP1B 的结构特点及其与 T2DM 和肥胖症的关系为基础, 根据结合位点将 PTP1B 抑制剂进行分类, 并对其最新研究进展进行综述, 旨在为靶向 PTP1B 的抗 T2DM 和肥胖症药物研发提供参考。

关键词 蛋白酪氨酸磷酸酶 1B; 2 型糖尿病; 肥胖症; 抑制剂; 进展

中图分类号 R914.2; R723.14 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2018)01-0001-09

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20180101

引用本文 袁仲, 陈卓, 李乾斌, 等. 蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 及其抑制剂的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(1):1-9.
Cite this article as: YUAN Zhong, CHEN Zhuo, LI Qianbin, et al. Advances in research of protein tyrosine phosphatase 1B and its inhibitors[J]. *China Pharm Univ*, 2018, 49(1):1-9.

Advances in research of protein tyrosine phosphatase 1B and its inhibitors

YUAN Zhong, CHEN Zhuo, LI Qianbin, HU Gaoyun*

Xiangya School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha 410013, China

Abstract Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B), a member of protein tyrosine phosphatases (PTPs), plays a key role in the negative regulation of insulin and leptin signalings. Recent studies showed that PTP1B had an important connection with endoplasmic reticulum (ER) stress, pancreatic beta cells proliferation and insulin secretion, and is closely related to the pathological process of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity. Therefore, PTP1B targeted inhibitors have become a research hotspot in the treatment of these metabolic diseases. Based on the structural features of PTP1B and its relationship with T2DM and obesity, PTP1B inhibitors were classified according to the sites of binding. Their latest research advances were reviewed in this paper, providing a reference for the development of anti-T2DM and anti-obesity drugs targeting PTP1B.

Key words protein tyrosine phosphatase 1B; type 2 diabetes mellitus; obesity; inhibitors; progress

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81573287)

蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(PTP1B)广泛存在于体内各组织中, 它通过催化磷酸酪氨酸(pTyr)的去磷酸化反应, 与蛋白酪氨酸激酶(PTKs)共同维持蛋白酪氨酸的磷酸化水平。PTP1B 在 T2DM 和肥胖症中扮演重要角色^[1], 它不仅是胰岛素和瘦素信

号转导的关键生理调节因子^[2], 而且其与 ER 应激^[3-4]以及胰岛 β 细胞^[5]之间也有重要关联。因此, 近年来 PTP1B 抑制剂已成为治疗 T2DM 和肥胖症的研究热点。本文将对 PTP1B 及其抑制剂的最新研究进展进行综述。

1 PTP1B 的结构及重要位点

PTP1B 的晶体结构已由 Barford 研究组^[6]报道(图 1),其抑制剂主要靶向 3 个重要位点,即 N 端的两个芳基磷酸酯结合位点——亲和力高的催化位点(A 位点)和亲和力低的非催化位点(B 位点),以及距催化口袋约 20 Å 的 C 端的变构位点。PTP1B 的 A 位点是由 8 个氨基酸残基 His214-Arg221 形成的刚性环状结构,该位点中的 Cys215 在催化过程中至关重要(图 2)。WPD 环的封闭构象、Asp181、Arg221 以及 Lys120 对 PTP1B 的催化过程也有重要影响^[7-9]。值得注意的是,PTP1B 的催化中心高度保守(TCPTP 的催化中心与 PTP1B 的几乎完全相同),且其活性位点口袋带正电,因此,竞争性 PTP1B 抑制剂的选择性和细胞膜通透性问题亟待解决。由 Arg24、Arg254、Met258 和 Gln262 等组成的亲脂性非保守位点 B 对底物特异性识别具有重要的调节作用,其中 Arg24 和

Arg254 脯基与 pTyr 底物间的相互作用最为关键。变构位点由 α 3、 α 6 和 α 7 等一些独一无二的 α 螺旋组成。WPD 环的封闭构象与 α 7- α 3- α 6 之间的相互作用有关,变构抑制剂通过阻断它们之间的相互作用,抑制 WPD 环的封闭,进而使 PTP1B 失活^[10-11]。

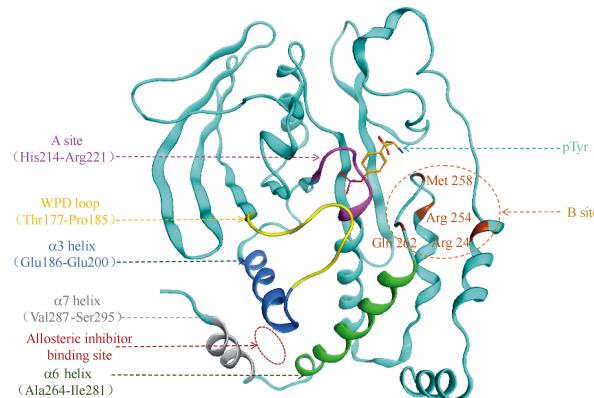
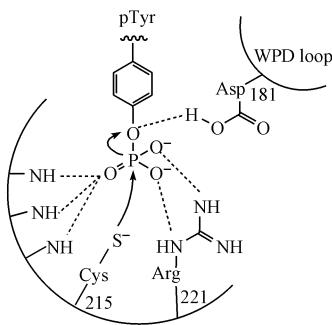


图 1 蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(PTP1B)晶体结构(PDB ID:1PTV)



Thiol phosphate intermediate

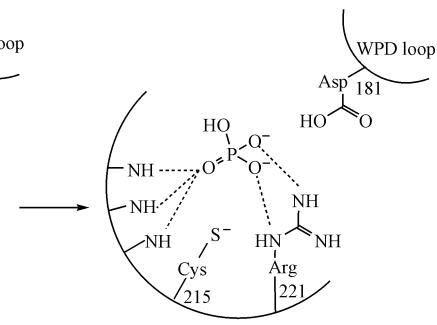


图 2 PTP1B 的催化过程

2 PTP1B 与 T2DM 和肥胖症的关系

糖尿病已成为继心血管疾病及肿瘤之后的第三大威胁人类生命的代谢性疾病,其中以 T2DM 最为常见。肥胖症亦属于代谢性疾病,它是胰岛素抵抗、T2DM 以及心血管疾病的高危因素^[12]。PTP1B 作为 T2DM 和肥胖症治疗的潜在靶点^[1,13-14],不仅能负调控胰岛素和瘦素信号通路,而且也与 ER 应激和胰岛 β 细胞密切相关。

2.1 PTP1B 负调控胰岛素和瘦素信号通路

PTP1B 是胰岛素和瘦素信号通路中的重要负调控因子^[15](图 3)。与胰岛素结合后,胰岛素受体(IR)细胞质部分的受体酪氨酸激酶(RTK)域会

被激活,随后受体的多个 Tyr 残基及下游胰岛素受体底物 1(IRS1)磷酸化,进而激活 PI3K-Akt 通路,导致 4 型葡萄糖转运蛋白(GLUT4)转移至细胞表面,促进葡萄糖的摄取。Akt 也可通过抑制 GSK3 活性刺激糖原合成^[16]。PTP1B 促使磷酸化的 IR 和 IRS1 脱去磷酸,进而终止 IR 信号,抑制细胞对葡萄糖的摄取,产生胰岛素抵抗。瘦素与瘦素受体(ObR)结合后使 JAK2 及下游 STAT3 磷酸化,磷酸化的 STAT3 转移至细胞核,对控制脂质稳态、食物摄取以及能量消耗的相关靶基因转录进行调控^[17]。PTP1B 使瘦素活化的 JAK2 去磷酸化失活,从而抑制瘦素信号转导。有趣的是,瘦素可通过 PI3K-AKT 信号通路诱导 α AMPK 丝氨酸 485/491

磷酸化并减少食物摄入^[18],这表明 PI3K 可能在胰岛素和瘦素信号通路之间有交叉作用,同时也暗示抑制 PTP1B 是改善肥胖症中胰岛素和瘦素抵抗的有效策略。

2.2 PTP1B 与 ER 应激

ER 应激可导致肥胖相关胰岛素抵抗,是肥胖、胰岛素抵抗和 T2DM 之间的一个关键环节^[19-20]。PTP1B 位于 ER 膜上,与 ER 应激密切相关。最近有报道显示,在培养的肌管中,ER 应激

上调 PTP1B 的表达,并使葡萄糖摄取减少,另一方面,PTP1B 基因沉默导致 ER 应激通路受损,使葡萄糖恢复至正常水平^[3];在肥胖情况下,骨骼肌中的 ER 应激可通过激活 ROS-NF- κ B 信号通路诱导 PTP1B 的表达,导致胰岛素抵抗^[4]。此外,肝特异性敲除 PTP1B 基因能改善高脂饮食诱导的 ER 应激^[21]。鉴于 PTP1B 在肥胖症中对 ER 应激相关的胰岛素抵抗的介导作用,有望成为治疗肥胖症和 T2DM 的有效靶点。

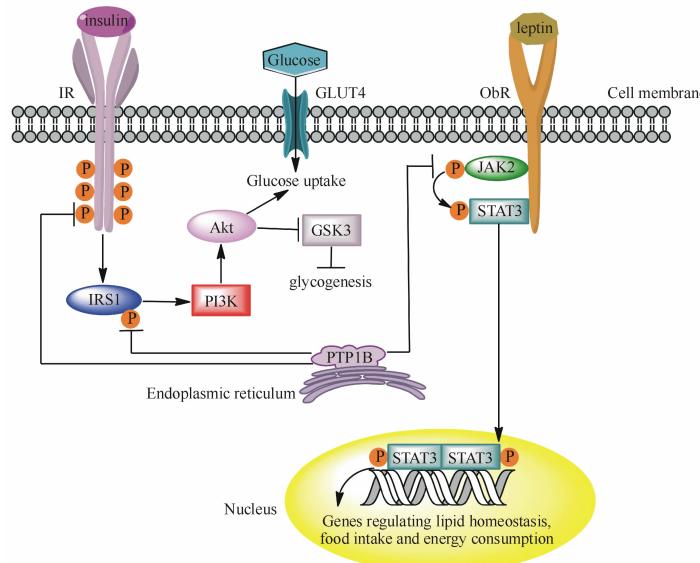


图3 PTP1B 在胰岛素和瘦素信号通路中的负调控作用

2.3 PTP1B 在胰岛 β 细胞中的作用

胰岛 β 细胞是一种能分泌胰岛素的内分泌细胞。PTP1B 基因敲除小鼠的胰岛形态分析结果显示,相比于野生对照组,PTP1B 基因敲除小鼠的胰岛 β 细胞量增加;同时,葡萄糖刺激的胰岛素分泌增强^[5]。Liu 等^[22]通过实验确定了胰岛 β 细胞中的 EphA5 是 PTP1B 底物。以上数据表明,PTP1B 可能与胰岛 β 细胞的增殖、凋亡以及胰岛素的分泌有着密切联系,因而抑制 PTP1B 可能会改善 T2DM 患者中胰岛 β 细胞分泌功能。

3 PTP1B 抑制剂研究进展

迄今为止,只有 3 个 PTP1B 小分子抑制剂 ertiprotarafib (1)、MSI-1436 (2) 和 JTT-551 (3) 进入临床试验(图 4),但它们最终因疗效不佳或不良反应而终止研发^[15]。选择性不佳和细胞膜通透性差是阻碍 PTP1B 小分子抑制剂开发进程的主要原因。

因此,抑制剂需要选择性作用于 PTP1B 以减少不良反应;此外,大多数竞争性 PTP1B 抑制剂含有带负电荷的极性基团,难以透过细胞膜,可在综合考虑相对分子质量大小的同时增强疏水性以改善其药代动力学性质。尽管面临以上难题,但由于 PTP1B 在 T2DM 和肥胖症中具有多方面重要作用,一些经典结构类型的 PTP1B 抑制剂如二氟亚甲基磷酸类 (DFMP)、草酰氨基苯甲酸类 (OBA)、苯氧乙酸类等在过去 10 年仍得到了广泛研究。本文根据作用位点,将近几年 (2013—2016) 发现的新型 PTP1B 抑制剂进行分类,并对其进行归纳总结。

3.1 靶向 A 位点的小分子 PTP1B 抑制剂

大部分靶向 A 位点的 PTP1B 抑制剂为带有电负性基团的 pTyr 模拟物,旨在竞争性地结合于 A 催化位点。本文中,靶向 A 位点的 PTP1B 抑制剂结构主要分为两种,即羧酸类化合物和芳基磺酰胺类化合物,如图 5 所示。

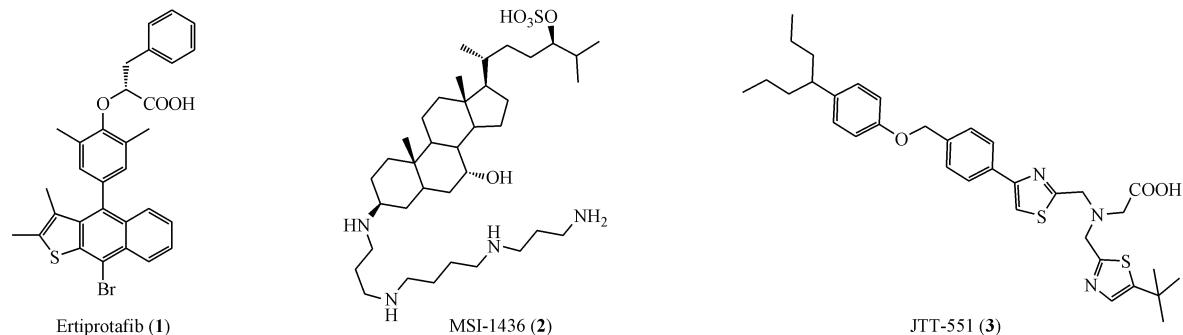


图4 进入临床试验的小分子PTP1B抑制剂

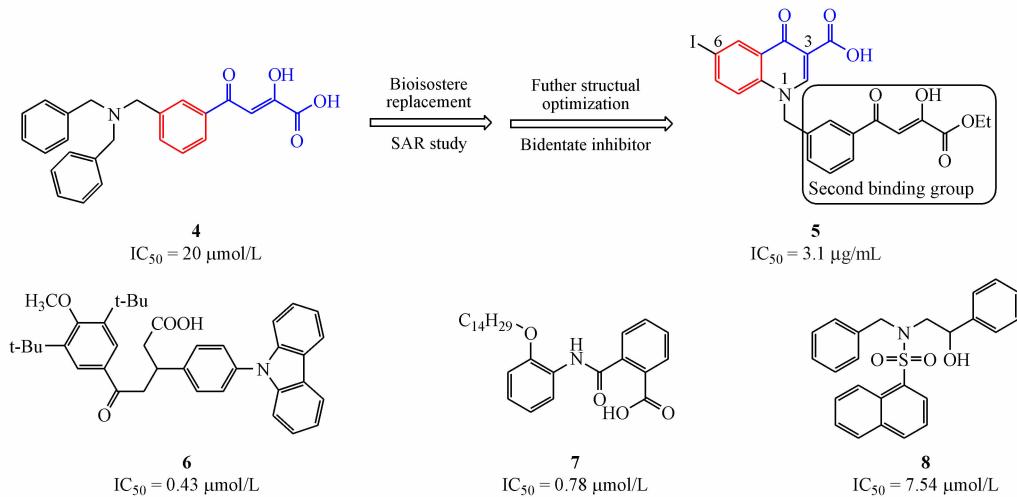


图5 靶向A位点的PTP1B抑制剂结构和PTP1B抑制活性

近几年羧酸化合物作为 pTyr 模拟物被频繁应用到 PTP1B 抑制剂中。Zhi 等^[23]已报道芳基二酮酸是一类靶向酶失活构象并具有较好选择性和活性的新型非竞争性 PTP1B 抑制剂,然而一些二酮酸不稳定,因此最近该研究组以芳基二酮酸化合物 4 ($IC_{50} = 20 \mu\text{mol/L}$) 为起点,采用生物电子等排策略首次引入新型 pTyr 替代物 4-喹诺酮-3-羧酸骨架。此外,基于前期研究基础在喹诺酮 C-6、N-1 或 C-3 位引入一些疏水性基团和芳基二酮酸结构可增强化合物的活性并改善其药物代谢动力学性质。活性最好的竞争性 PTP1B 抑制剂 5^[23]既有合适的细胞渗透性,又能显著增强 CHO/hIR 细胞中的胰岛素信号,同时药理学性质也得以改善,该化合物的结构以及设计方法对 PTP1B 抑制剂的开发具有一定参考价值。Tang 等^[24]最近报道了一个 3-苯丙酸类化合物 6,其钠盐在高脂饮食诱导的胰岛素抵抗小鼠模型中既能显著增强胰岛素敏感性,又能降低血清中三酰甘油和总胆固醇的水平。另外,由

Zhang 课题组^[25]报道的苯甲酸类竞争性 PTP1B 抑制剂 7 可与催化位点残基 Cys215-Gly218 及 Gly220-Arg221 形成氢键作用,改善饮食诱导肥胖 (DIO) 小鼠的胰岛素抵抗,增强胰岛素诱导的 $\text{IR}\beta/\text{IRS}1$ 磷酸化。

Balaranmavar 等^[26]基于药效团模型、分子对接以及骨架跳跃方法发现了萘基取代的磺酰胺化合物 8,并对其进行了多种生物实验。该化合物显著改善多种小鼠模型的空腹和随机血糖水平,改善胰岛素抵抗,它还可通过调控与胰岛素信号相关的基因的表达,如 IRS1-2、PI3K、Akt2 等,从而增强胰岛素的作用。此外,以 30 mg/kg 的剂量对大鼠进行灌胃给药后发现,该化合物具有较好的口服生物利用度(约 10.29%)。综上表明,化合物 8 具有理想的理化性质和生物利用度,为新型 PTP1B 抑制剂的研发提供结构基础。

3.2 靶向 B 位点的小分子 PTP1B 抑制剂

因 PTP1B A 位点氨基酸序列高度保守,故大

多数靶向该位点的抑制剂存在较差的选择性,同时作用于A、B双位点的靶向策略能明显的改善这一状况。

芳基磺酰胺类化合物是研究较为广泛的一类双结合位点PTP1B抑制剂。其中,由Li课题组报道的一类芳基甲磺酰胺类化合物⁹^[27]、¹⁰^[28]、¹¹^[29](如图6)对TCPTP均具有较好的选择性,而

且化合物⁹的选择性更是高达120倍以上;另外,该3个化合物均显示有细胞活性,且能明显增强胰岛素介导的IR β 磷酸化和胰岛素刺激的葡萄糖摄取。化合物¹¹表现出优异的活性,原因可能与其能完全占据A、B位点并可延伸至一个大的平面位点等结合特点有关。这些新化合物可为有效的选择性PTP1B抑制剂的设计和开发提供新的见解。

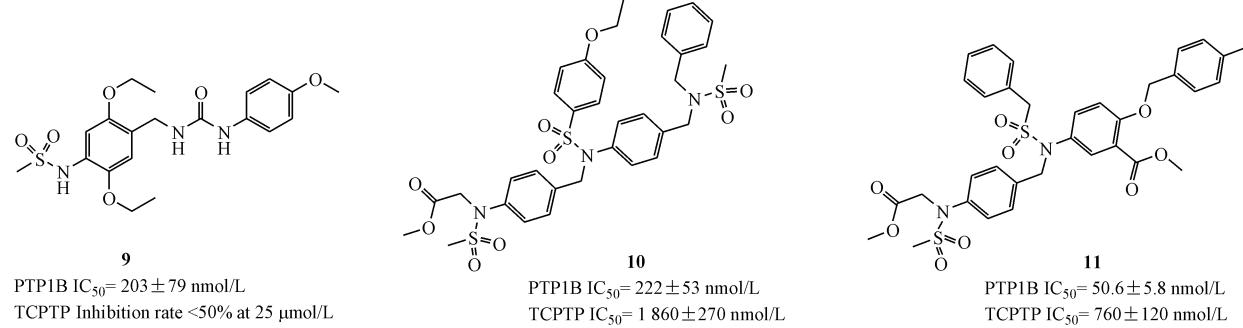


图6 化合物9~11的化学结构及PTP1B、TCPTP抑制活性

1,3-噻唑烷-4-酮类双位点PTP1B抑制剂¹²^[30]表现出明显的PTP1B抑制活性和选择性(如图7),该化合物通过显著增强IR β 磷酸化和促进2-脱氧葡萄糖摄入进而调控小鼠C2C12骨骼肌细胞中的胰岛素信号通路。分子对接显示:化合物¹²与催化中心中关键残基发生静电及氢键作用;与羧基相连的芳基与Phe182、Tyr46和Ala217发生 π - π 堆叠和疏水作用;Lys120与C-2位苯亚氨基中N原子形成氢键,而与芳环发生 π -阴离子作用;5-亚芳基部分的末端苯环位于非催化口袋内,且与Arg24的胍基形成 π -阴离子作用。除此之外,5-亚芳基显著影响PTP1B抑制活性,在此处延伸连接两个芳环的链长能得到更为有效的PTP1B抑制剂,而在该位置引入2-苯乙氧基后既影响抑

制活性又能改变抑制机制。最近Meng等^[31]合成了含1,3-噻唑烷-4-酮骨架的PTP1B抑制剂¹³,结构中吡咯环3位取代的羧酸酯被设计为pTyr的生物电子等排阴离子基团,是获得低极性PTP1B抑制剂的有效方法。Ma等^[32]基于“母核跳跃”方法合成了一系列咪唑烷-2,4-二酮类选择性PTP1B抑制剂,其中PTP1B抑制活性较好的化合物¹⁴对TCPTP的选择性达30倍以上,对接研究表明其结构中的咪唑烷-2,4-二酮与A位点残基Csy215-Ala217形成氢键作用,而芳环尾部则很好地嵌合在由几个B位点中的关键残基如Met 258、Arg 24和Arg 254等形成的口袋中;该化合物具有较高的研究价值。

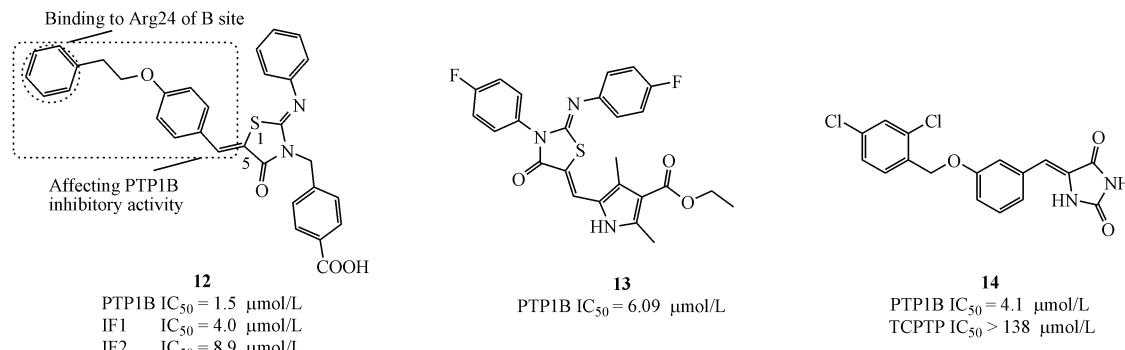


图7 化合物12~14的化学结构和PTPs抑制活性

3.3 新型 PTP1B 变构抑制剂

靶向亲水性和保守性均较低的变构位点可成为克服有限的细胞膜通透性以及实现选择性的有

效方法,这为 PTP1B 抑制剂的开发提供了新思路。迄今为止靶向 PTP1B 变构位点的抑制剂尚不多,本文就图 8 中所示的变构抑制剂做详细介绍。

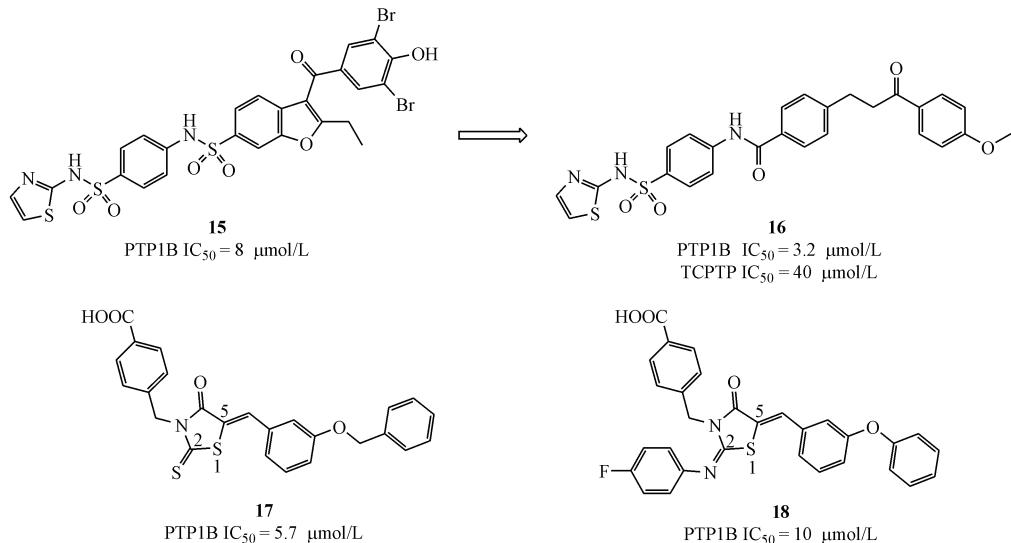


图 8 新型 PTP1B 变构抑制剂结构和 PTPs 抑制活性

2004 年, Wiesmann 等^[10]首次发现了 PTP1B 的变构位点,并得到了 PTP1B 抑制活性很好的化合物 15(即图 9-A 中 Compound 2),此化合物结合于由 $\alpha 3$ 和 $\alpha 6$ 螺旋形成的凹槽内,结构中苯并呋喃部分位于 Leu192、Phe196 和 Phe280 所形成的疏水口袋中,酮羰基和 Asn193 侧链形成氢键,磺酰胺中 N 原子也与 Glu276 的羧基形成氢键作用,苯酚基团通过水分子介导与 Phe196 主链羰基形成氢键(如图 9-B)。此外,化合物 15 与沿着螺旋 $\alpha 3$ 和 $\alpha 6$ 的侧链形成广泛的疏水作用。Tang 等^[33]基于变构抑制剂 15,在保留药物特征的同时通过分子

骨架设计合成了新结构化合物 16,其中磺胺噻唑部分保持不变,苯并呋喃由取代苯基代替以改善配体效率。对接结果表明该化合物与变构位点的相互作用与化合物 15 相似,苯环 B 位于由 Ala189、Leu192 和 Phe280 侧链形成的疏水口袋中,在噻唑环和 Phe280 之间观察到 $\pi-\pi$ 堆积作用,酮羰基氧与 Asn193 以及酰胺氮与 Glu276 之间均有氢键作用。化合物 16 对 PTP1B 的抑制活性是 TCPTP 抑制活性的 13 倍,且其在胰岛素抵抗小鼠体内能显著增强胰岛素敏感性,故该变构抑制剂值得深入研究。

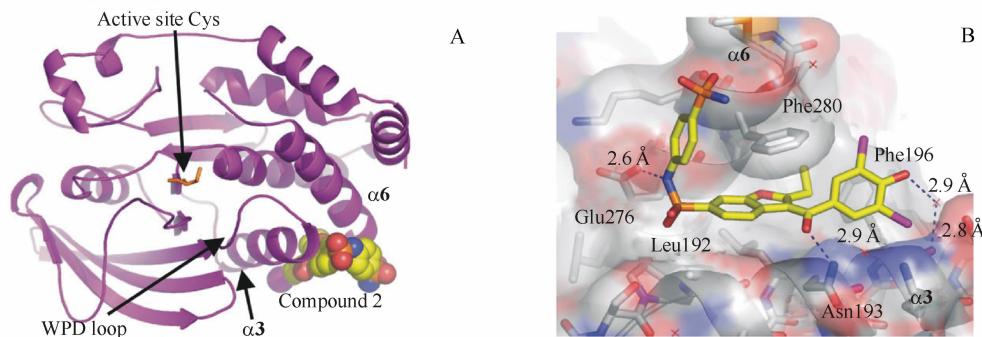


图 9 化合物 15 与 PTP1B 的晶体结构图^[10]

根据 Ottana 等^[34]的最新报道,该研究组在对 1,3-噻唑烷-4-酮衍生物的后续研究中发现了一个

新的变构位点,并合成了两个 PTP1B 抑制活性较好的化合物 17 和 18。与前面提及的变构位点不

同,此位点位于一个 β -片段(包含Leu71和Lys73)与一个亲脂性的封闭口袋(其封闭状态由Pro210-Leu204组成的环所致)之间。化合物17似乎与两个不相互排斥的位点结合,即催化区和新确定的变构位点。该化合物与新变构位点的结合模式如图10所示,它不仅与Lys237形成离子相互作用,而且与Gln78和Ser80的侧链形成氢键,其苄氨基部分被掩埋于亲脂性腔中。虽然化合物17是有效的PTP1B抑制剂,但它们在HepG2细胞中无任何的

拟胰岛素作用,不能排除其可能是负面干扰胰岛素信号通路的下游因子。另一方面,化合物18主要结合于活性位点。在HepG2和C2C12细胞中,化合物18通过增强IR β 酪氨酸磷酸化水平进而活化IR,除此之外,它也能激活下游Akt并增加C2C12骨骼肌细胞中2-脱氧葡萄糖的摄入。化合物18作为新型PTP1B抑制剂不仅具有拟胰岛素作用,而且还表现出抗炎性质,可将其视为先导化合物用于PTP1B抑制剂的进一步研究。

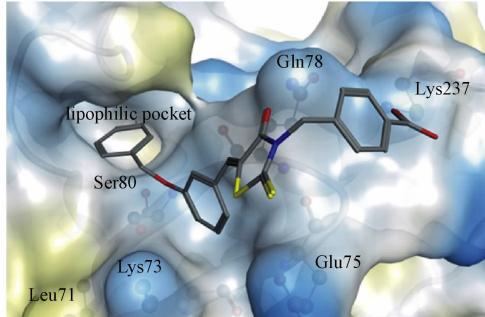
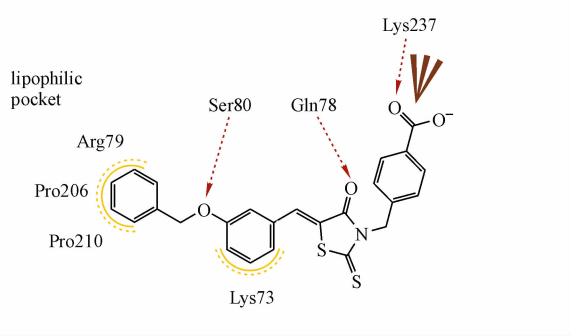


图10 化合物17与新变构位点的结合模式^[34]

3.4 新型天然PTP1B抑制剂

近几年来,大量天然产物及其衍生物表现出显



著的PTP1B抑制活性,部分新型天然PTP1B抑制剂的结构和活性如图11所示。

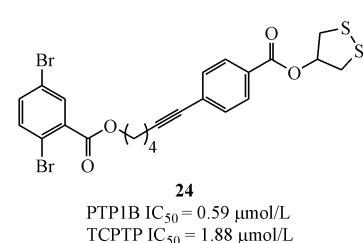
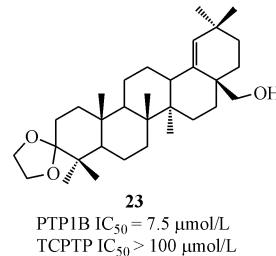
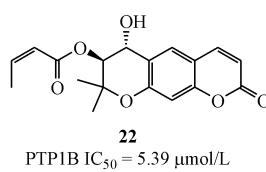
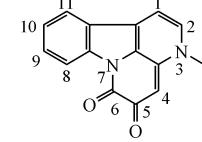
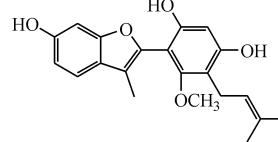
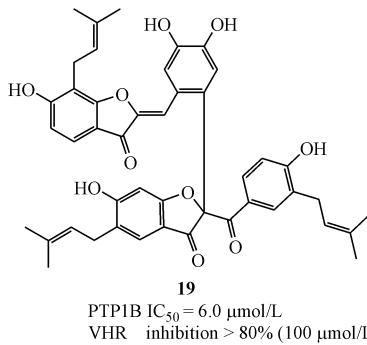


图11 新型天然PTP1B抑制剂结构和PTPs抑制活性

Li等^[35]通过甘草黄酮化合物库的筛选发现了新非竞争性PTP1B抑制剂19,与之前分离得到的竞争性PTP1B抑制剂20相比,活性有所增强,然而对同源酶VHR显示出较差的选择性(图11)。

在75 $\mu\text{mol/L}$ 浓度时,生物碱类竞争性PTP1B抑制剂21^[36]对PTP1B抑制率为TCPTP的3.2倍,该化合物与Cys215、Tyr46、Phe182、Lys120等关键残基作用,C-3脂肪侧链的延伸可导致抑制活性降

低,而C-4由甲基、乙基取代或C-9由甲氧基取代的化合物转变为非竞争性PTP1B抑制剂。最近分离得到的香豆素²²^[37]也有显著的PTP1B抑制活性。经半合成得到的模绕酮酸衍生物²³^[38]对TCPTP显示有非常好的选择性,该化合物作用于B位点。Chen等^[39]基于环状二硫化合物库筛选和结构修饰合成了结构罕见的1,2-二硫戊环4-取代苯甲酸酯化合物²⁴,它不仅显著抑制PTP1B活性,而且对TCPTP显示出约3倍选择性。

4 结语

目前进入临床试验的PTP1B抑制剂较少,大多数抑制剂还停留在初步研究阶段,选择性和细胞膜通透性是该类药物研发的两大壁垒。PTP1B抑制剂同时靶向A、B位点或靶向亲脂性低保守变构位点可改善其选择性和细胞膜通透性;因此,开发不同结构类型的双位点PTP1B抑制剂和变构抑制剂可作为高效、高选择性以及较好药代动力学性质的PTP1B抑制剂的主要发展方向。另外,芳基二酮酸、芳基磺酰胺、1,3-噻唑烷-4-酮类化合物有较好的药理学性质,对其进行进一步研究有望推动PTP1B抑制剂的开发进程。

参考文献

- [1] Owen C, Lees EK, Grant L, et al. Inducible liverspecific knockdown of protein tyrosine phosphatase 1B improves glucose and lipid homeostasis in adult mice[J]. *Diabetologia*, 2013, **56**(10): 2286-2296.
- [2] Bakke J, Haj FG. Protein-tyrosine phosphatase 1B substrates and metabolic regulation[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, **37**: 58-65.
- [3] Panzhinskiy E, Hua Y, Culver B, et al. Endoplasmic reticulum stress upregulates protein tyrosine phosphatase 1B and impairs glucose uptake in cultured myotubes[J]. *Diabetologia*, 2013, **56**(3): 598-607.
- [4] Panzhinskiy E, Ren J, Nair S. Protein tyrosine phosphatase 1B and insulin resistance: role of endoplasmic reticulum stress/reactive oxygen species/nuclear factor kappa B axis[J]. *PLoS One*, 2013, **8**(10): e77228.
- [5] Fernandez-Ruiz R, Vieira E, Garcia-Roves PM, et al. Protein tyrosine phosphatase-1B modulates pancreatic β -cell mass[J]. *PLoS One*, 2014, **9**(2): e90344.
- [6] Barford D, Flint AJ, Tonks NK. Crystal structure of human protein tyrosine phosphatase 1B[J]. *Science*, 1994, **263**(5152): 1397-1404.
- [7] Ozcan A, Olmez EO, Alakent B. Effects of protonation state of Asp181 and position of active site water molecules on the conformation of PTP1B[J]. *Proteins*, 2013, **81**(5): 788-804.
- [8] Liu M, Wang L, Sun X, et al. Investigating the impact of Asp181 point mutations on interactions between PTP1B and phosphotyrosine substrate[J]. *Sci Rep*, 2014, **4**: 5095.
- [9] Brandão TA, Hengge AC, Johnson SJ. Insights into the reaction of protein-tyrosine phosphatase 1B: crystal structures for transition state analogs of both catalytic steps[J]. *J Biol Chem*, 2010, **285**(21): 15874-15883.
- [10] Wiesmann C, Barr KJ, Kung J, et al. Allosteric inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2004, **11**(8): 730-737.
- [11] Li S, Zhang J, Lu S, et al. The mechanism of allosteric inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B[J]. *PLoS One*, 2014, **9**(5): e97668.
- [12] Briancon N, McNay DE, Maratos-Flier E, et al. Combined neural inactivation of suppressor of cytokine signaling-3 and protein-tyrosine phosphatase-1B reveals additive, synergistic, and factor-specific roles in the regulation of body energy balance[J]. *Diabetes*, 2010, **59**(12): 3074-3084.
- [13] Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E, et al. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene[J]. *Science*, 1999, **283**(5407): 1544-1548.
- [14] Waring JF, Ciurli R, Clampit JE, et al. PTP1B antisense-treated mice show regulation of genes involved in lipogenesis in liver and fat[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2003, **203**(1/2): 155-168.
- [15] Qian S, Zhang M, He Y, et al. Recent advances in the development of protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors for type 2 diabetes[J]. *Future Med Chem*, 2016, **8**(11): 1239-1258.
- [16] Frame S, Cohen P. GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery[J]. *Biochem J*, 2001, **359**(1): 1-16.
- [17] Panzhinskiy E, Ren J, Nair S. Pharmacological inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B: a promising strategy for the treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. *Curr Med Chem*, 2013, **20**(21): 2609-2625.
- [18] Dagon Y, Hur E, Zheng B, et al. p70S6 kinase phosphorylates AMPK on serine 491 to mediate leptin's effect on food intake[J]. *Cell Metab*, 2012, **16**(1): 104-112.
- [19] Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes[J]. *Science*, 2006, **313**(5790): 1137-1140.
- [20] Fu S, Watkins SM, Hotamisligil GS. The role of endoplasmic reticulum in hepatic lipid homeostasis and stress signaling[J]. *Cell Metab*, 2012, **15**(5): 623-634.
- [21] Agouni A, Mody N, Owen C, et al. Liver-specific deletion of protein tyrosine phosphatase (PTP) 1B improves obesity- and pharmacologically induced endoplasmic reticulum stress[J]. *Biochem J*, 2011, **438**(2): 369-378.

- [22] Liu S, Xi Y, Bettaieb A, et al. Disruption of protein tyrosine phosphatase 1B expression in the pancreas affects β -cell function [J]. *Endocrinology*, 2014, **155**(9):3329–3338.
- [23] Zhi Y, Gao LX, Jin Y, et al. 4-Quinolone-3-carboxylic acids as cell-permeable inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B [J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, **22**(14):3670–3683.
- [24] Tang YB, Liu JZ, Zhang SE, et al. 3-Phenylpropanoic acid-based phosphotyrosine (pTyr) mimetics: hit evolution to a novel orally active protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitor [J]. *ChemMedChem*, 2014, **9**(5):918–921.
- [25] Zhang X, Tian J, Li J, et al. A novel protein tyrosine phosphatase 1B inhibitor with therapeutic potential for insulin resistance [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, **173**(12):1939–1949.
- [26] Balaramnavar VM, Srivastava R, Rahuja N, et al. Identification of novel PTP1B inhibitors by pharmacophore based virtual screening, scaffold hopping and docking [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, **87**:578–594.
- [27] Du Y, Ling H, Zhang M, et al. Discovery of novel, potent, selective and cellular active ADC type PTP1B inhibitors via fragment-docking-oriented de novel design [J]. *Bioorg Med Chem*, 2015, **23**(15):4891–4898.
- [28] Liu P, Du Y, Song L, et al. Novel, potent, selective and cellular active ABC type PTP1B inhibitors containing (methanesulfonyl-phenyl-amino)-acetic acid methyl ester phosphotyrosine mimetic [J]. *Bioorg Med Chem*, 2015, **23**(21):7079–7088.
- [29] Liu P, Du Y, Song L, et al. Discovery of novel, high potent, ABC type PTP1B inhibitors with TCPTP selectivity and cellular activity [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, **118**:27–33.
- [30] Ottanà R, Maccari R, Mortier J, et al. Synthesis, biological activity and structure-activity relationships of new benzoic acid-based protein tyrosine phosphatase inhibitors endowed with insulinomimetic effects in mouse C2C12 skeletal muscle cells [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, **71**:112–127.
- [31] Meng G, Zheng M, Wang M, et al. Design and synthesis of new potent PTP1B inhibitors with the skeleton of 2-substituted imino-3-substituted-5-heteroarylidene-1, 3-thiazolidine-4-one: part I [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, **122**:756–769.
- [32] Ma Y, Sun SX, Cheng XC, et al. Design and synthesis of imidazolidine-2,4-dione derivatives as selective inhibitors by targeting protein tyrosine phosphatase-1B over T-cell protein tyrosine phosphatase [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2013, **82**(5):595–602.
- [33] Tang YB, Lu D, Chen Z, et al. Design, synthesis and insulin-sensitising effects of novel PTP1B inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, **23**(8):2313–2318.
- [34] Ottanà R, Paoli P, Naß A, et al. Discovery of 4-[(5-arylidene-4-oxothiazolidin-3-yl) methyl] benzoic acid derivatives active as novel potent allosteric inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B; *in silico* studies and *in vitro* evaluation as insulinomimetic and anti-inflammatory agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, **127**:840–858.
- [35] Li W, Li S, Higai K, et al. Evaluation of licorice flavonoids as protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, **23**(21):5836–5839.
- [36] Sasaki T, Li W, Higai K, et al. Canthinone alkaloids are novel protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, **25**(9):1979–1981.
- [37] Ali MY, Jannat S, Jung HA, et al. Coumarins from Angelica decursiva inhibit α -glucosidase activity and protein tyrosine phosphatase 1B [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, **252**:93–101.
- [38] Cerón-Romero L, Paoli P, Camici G, et al. *In vitro* and *in silico* PTP-1B inhibition and *in vivo* antidiabetic activity of semisynthetic moronic acid derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, **26**(8):2018–2022.
- [39] Chen J, Gao LX, Gong JX, et al. Design and synthesis of novel 1, 2-dithiolan-4-yl benzoate derivatives as PTP1B inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, **25**(10):2211–2216.