

生物小分子钒配合物抑制蛋白酪氨酸磷酸酶活性研究

李鹏宇 卢丽萍*

(山西大学分子科学研究所, 化学生物学与分子工程教育部重点实验室, 太原 030006)

摘要: 钒化合物治疗糖尿病机理研究表明其与蛋白酪氨酸磷酸酶的酶活抑制有一定关系。本文分别研究了生物小分子配体与氧钒离子在 20:1 配比条件下形成的生物小分子钒配合物及其对蛋白酪氨酸磷酸酶的抑制作用和选择性。结果表明氨基酸与氧钒离子配合形成 2:1 的配合物, 而抗坏血酸及多羧酸与氧钒离子配合形成 1:1 的配合物。它们对蛋白酪氨酸磷酸酶抑制作用显示, 大部分生物小分子氧钒配合物对 PTP1B 表现强烈的抑制作用, IC_{50} 值在 $0.12 \sim 0.63 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 之间。化合物 $[\text{VO}(\text{Phe})_2]$ 表现最强的抑制作用, IC_{50} 值为 $0.07 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。而 $[\text{VO}(\text{Arg})_2]$ 、 $[\text{VO}(\text{Oxalate})]$ 、 $[\text{VO}(\text{Nitrilotriacetate})]$ 和 $[\text{VO}(\text{Citrate})]$ 则呈现较弱的抑制, IC_{50} 值分别为 1.05、1.41、9.90 和 $21.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。对 PTP1B、TCPTP、HePTP 以及 SHP-1 的抑制作用表明配体的结构不仅影响氧钒配合物对蛋白酪氨酸磷酸酶的抑制效率同时也影响其选择性。

关键词: 生物小分子; 钒配合物; 蛋白酪氨酸磷酸酶; 抑制; 选择性

中图分类号: O611.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-4861(2013)09-1830-05

DOI: 10.3969/j.issn.1001-4861.2013.00.229

PTPs Inhibition by Some Oxovanadium Complexes with Bioligands

LI Peng-Yu LU Li-Ping*

(Institute of Molecular Science, Key Laboratory of Chemical Biology and Molecular Engineering, Ministry of Education, Shanxi University, Taiyuan 030006, China)

Abstract: The inhibition of PTPs which dephosphorylate the insulin receptor, resulting in prolongation of insulin signaling, is involved in the mechanism of vanadiums insulin-sensitizing effects. Here, the species of vanadium complexes in the solution with bioligands to oxovanadium ions of 20:1 molar ratio are investigated by UV-Vis spectra, and their inhibition over protein tyrosine phosphatases are evaluated. The results show that in the solution, amino acids are coordinated to oxovanadium ions to form 2:1 vanadium complexes, but ascorbic acid, citric acid, iminodiacetic acid and malic acid form 1:1 vanadium complexes. The inhibitions against protein tyrosine phosphatases indicate among 19 systems of 20:1 molar ratio of bioligands to VO(II), 14 systems exhibit strong inhibition over PTP1B (protein tyrosine phosphatase 1B) with IC_{50} of $0.12 \sim 0.63 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, and $[\text{VO}(\text{Phe})_2]$ system displays strongest inhibition with IC_{50} of $0.07 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ while $[\text{VO}(\text{Arg})_2]$, $[\text{VO}(\text{Oxalate})]$, $[\text{VO}(\text{Nitrilotriacetate})]$ and $[\text{VO}(\text{Citrate})]$ systems show weaker inhibition with IC_{50} about 1.05, 1.41, 9.90 and $21.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively. The selectivity of $[\text{VO}(\text{Arg})_2]$, $[\text{VO}(\text{Tyr})_2]$, $[\text{VO}(\text{Phe})_2]$, $[\text{VO}(\text{Malate})]$, $[\text{VO}(\text{Lactate})]$ and $[\text{VO}(\text{Citrate})]$ systems over PTP1B, TCPTP (T-cell protein tyrosine phosphatase), HePTP (Hematopoietic protein tyrosine phosphatase) and SHP-1 (Src homology phosphatase 1) show the inhibitions against four PTPs are varied with the change of the bioligands, suggesting the structures of the bioligands influence the potency of the PTPs inhibition and the selectivity.

Key words: bioligands; oxovanadium complexes; protein tyrosine phosphatase (PTP); inhibition; selectivity

收稿日期: 2013-01-14。收修改稿日期: 2013-03-22。

国家自然科学基金(No.211711109); 山西省自然科学基金(2011011009-1); 山西省回国留学人员科研课题(2012-004)资助项目。

*通讯联系人。E-mail: luliping@sxu.edu.cn

0 引言

钒化合物具有胰岛素样活性^[1],其作为潜在的治疗糖尿病药物引起了生物无机化学研究者的广泛兴趣。研究发现钒的无机盐和钒配合物有降糖作用,但钒的无机盐具有较低的口服吸收能力,对身体也有一定的毒副作用。钒配合物(也称有机钒化合物)比简单的无机盐脂溶性好、细胞渗透能力强,其生物利用度较高,达到同样疗效所需剂量小,相对降低了其毒性。研究报道已筛选出一系列新的氧钒配合物如双麦芽酚氧钒(BMOV),乙酰丙酮氧钒[VO(acac)₂],吡啶二羧酸氧钒[VO(pic)₂]等作为潜在的治疗糖尿病药物,试图替代无机钒盐,以提高钒的生物利用度^[2-4]。

钒化合物的治疗糖尿病活性机理研究表明其对蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatases, PTPs)的活性抑制有一定的关系^[5]。近些年的研究指出蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B)通过使胰岛素受体去磷酸化,负向调节胰岛素信号传导。PTP1B 的缺失能使小鼠抵抗高能量食物诱导的高血糖和肥胖症^[6]。因此,PTP1B 抑制剂的研究可望筛选出高效低毒的抗糖尿病和抗肥胖症的新药物。筛选针对 PTP1B 的高效、专一的抑制剂作为治疗糖尿病的药物吸引了众多的研究学者^[7-8]。为了更进一步筛选钒配合物类抗糖尿病药物,本课题组在前人的研究基础上探讨了各种不同结构的钒配合物对 PTP1B 抑制的选择性,以期筛选以 PTP1B 为靶标的高效低毒的潜在钒配合物抗糖尿病药物,研究显示并非所有的钒配合物都对 PTP1B 具有好的抑制作用和选择性,其配体结构能够明显影响其对 PTP1B 的抑制强度和选择性^[9-18]。考虑到钒配合物进入体内后或者保留其原有的结构,或者发生解离后与体内的各种大、小有机分子结合形成新的配合物作用于体内的靶分子,为此,我们曾合成与表征谷氨酸氧钒配合物,检测了它对蛋白酪氨酸磷酸酶的抑制作用^[10]。在此基础上,本文探讨了体内一系列有机小分子配体与氧钒离子结合形成的生物小分子钒配合物对蛋白酪氨酸磷酸酶的抑制作用和选择性。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

对硝基苯磷酸二钠盐(*p*-NPP)购自上海西宝生物有限公司;MOPS [3-(*N*-morpholino)propanesulfonic

acid]购自北京华美生物有限公司;所用其它试剂均为国内市售分析纯。Hewlett-Packard 8453 UV-Vis 光谱仪记录紫外光谱;BIO-RAD550 USA 酶标仪用于酶活性测试;PHS-3TC 型 pH 计测试 pH。

1.2 实验材料

PTP1B、TCPTP、HePTP 和 SHP-1 的表达与纯化见文献^[9,19-20]。4 种酶的重组表达质粒菌株由吉林大学生命科学院 Edmond H. Fischer 信号传导实验室付学奇教授提供^[21-22]。具体表达和纯化步骤基本相似,以 PTP1B 为例说明如下:挑取单个克隆菌接种于 5 mL Luria-Bertani (LB) 液体培养基中(含 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Amp, 34 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Cam,下同),置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 振荡培养过夜,扩大培养于 1 000 mL LB 液体培养基中至 $\text{OD}_{600}=0.6$,加入终浓度为 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ IPTG (isopropyl β -D-thiogalactopyranoside),使其在 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 6 h 后离心收集菌体。取 10 g 菌体用 PBS 洗涤,加 100 mL 提取缓冲液(25 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ Tris-HCl, 10 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ EDTA, 10 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 2-mercaptoethanol (2-ME), 0.002% phenylmethanesulfonyl fluoride (PMSF)), 超声波破碎, 13 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 45 min, 收集上清。将上清上样于用 Buffer Q (25 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ Tris-HCl, pH7.5, 2 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 2-ME, 1 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ EDTA)平衡过的 FFQ 柱上,用含 0.1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaCl 的 Buffer Q 洗涤,除去杂蛋白,然后用含 0.2 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaCl 的 Buffer Q 洗脱,得到活性组分。用 Buffer Q 平衡 S-100 层析柱,将洗脱得到的活性组分除盐、浓缩后,上 S-100 柱,收集活性峰,浓缩;用 MOPS buffer (20 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ MOPS, 500 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaCl, pH7.2)透析,以牛血清白蛋白为标准,Bradford 法测定蛋白浓度。

1.3 钒配合物溶液及紫外光谱

在生物体内,相对金属离子而言,一些小的生物配体分子往往是过量的。为模拟体内状态,本实验选取生物小分子配体与 VO(II)离子的物质的量之比为 20:1,搅拌均匀,配制成水溶液,用 NaOH 调节 pH 至 7.2 左右,反应过夜,备用。

运用紫外可见光谱在 MOPS (pH=7.2)缓冲溶液中测定生物小分子对 VO(II)离子的滴定曲线,确定溶液中主要存在的配合物物种。

1.4 氧钒配合物对蛋白酪氨酸磷酸酶的抑制作用

底物对硝基苯磷酸二钠盐(*p*-NPP)被磷酸酶水解的产物对硝基苯酚(*p*-NP)在 405 nm 处有强吸收峰^[12],其摩尔吸光系数为 $1.78\times 10^4 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ 。配

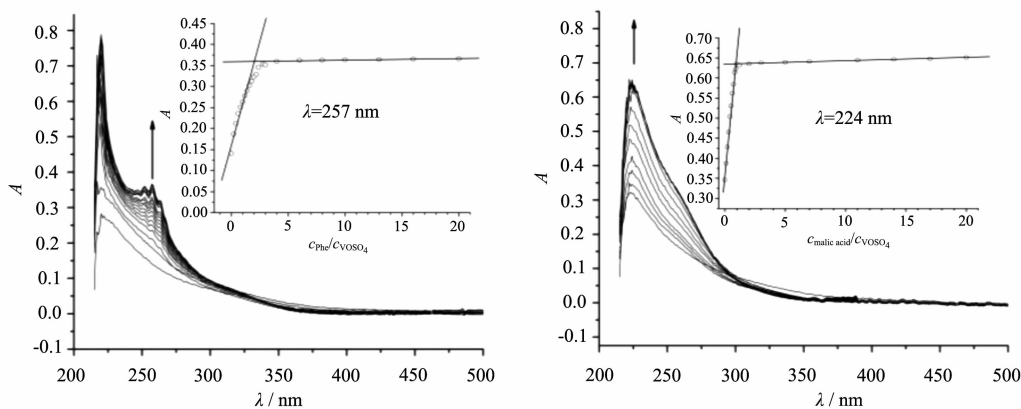
合物对 PTP1B、TCPTP、HePTP 和 SHP-1 的抑制作用在 pH 7.20 缓冲溶液 (20 mmol·L⁻¹ MOPS, 50 mmol·L⁻¹ NaCl) 体系中进行; 即将不同浓度 (1.0×10⁻², 10⁻³, 10⁻⁴, 10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷, 10⁻⁸, 10⁻⁹ mol·L⁻¹) 的钒配合物 10 μL 加入 82 μL 的酶溶液中, 37 °C 反应 30 min, 加入 2 μL 100 mmol·L⁻¹ p-NPP 启动酶反应, 20 min 后用 6 μL 2 mol·L⁻¹ NaOH 终止反应。根据反应体系对 p-NPP 水解产生 p-NP 在 405 nm 处的光吸收变化计算半数抑制浓度 IC₅₀ 值。半数抑制浓度 IC₅₀ 的计算见文献^[9-10]。

2 结果与讨论

2.1 生物小分子与氧钒离子比为 20:1 的溶液中氧钒配合物的配合比分析

任何金属配合物进入人体, 都可能有一部分金属配合物与体内的有机小分子发生配体交换, 在体液环境形成新的配合物, 而这些有机小分子相对于金属离子而言是极度过量的。为了了解生物体内的这种配体与金属离子浓度相差甚大的环境体系中金属离子与配体作用形成配合物的情况, 20 世纪 80、90 年代 Costa 等曾探讨过高物质的量之比的各种氨基酸、氧钒离子溶液中形成的氧钒配合物的物种。在中性 pH 值条件下, 氨基酸氧钒配合物主要以配体:氧钒为 2:1 的形式存在^[23-29]。Lodyga-Chruscinska 等对柠檬酸、酒石酸等在配体与氧钒离子物质的量之比为 100 的溶液条件下形成的氧钒配合物物种进行了分析, 结果表明在中性 pH 条件下, 柠檬酸与氧钒离子配合形成 1:1 的配合物, 而酒石酸与氧钒离子配合

形成 2:1 的配合物^[30]。为了模拟体内环境, 本实验在分析生物小分子钒配合物抑制蛋白酪氨酸磷酸酶活性时采用了生物小分子配体与氧钒离子的物质的量之比为 20:1 混合溶液, 并应用紫外光谱滴定法检测了生物小分子配体与氧钒离子的物质的量之比为 20:1 的在 pH=7.2 的 MOPS 缓冲溶液体系中形成氧钒配合物的物种, 以苯丙氨酸和苹果酸为代表说明如图 1。图 1(左)表明硫酸氧钒在 244 nm 处有吸收峰, 苯丙氨酸的加入使此处的吸收峰不断加强, 但当苯丙氨酸与硫酸氧钒的物质的量之比接近 2:1 时, 244 nm 处的吸收峰增加明显减速出现拐点, 而且随着苯丙氨酸与硫酸氧钒的物质的量之比增加即使增加到 20:1, 244 nm 处的吸收峰的强度几乎不变, 表明苯丙氨酸与氧钒离子在苯丙氨酸与硫酸氧钒的物质的量之比为 2:1 到 20:1 溶液中配合形成了 2:1 的配合物。257 nm 处吸收峰的变化同样说明苯丙氨酸与氧钒离子配合形成了 2:1 的配合物。图 1(右)显示苹果酸与氧钒离子配合则形成 1:1 的配合物。本实验测定的 10 种小分子配体与氧钒离子形成配合物的情况中, 氨基酸如苯丙氨酸、色氨酸、半胱氨酸、组氨酸、谷氨酰胺、脯氨酸与氧钒离子配合都形成 2:1 的配合物, 与 Costa 等研究的结果一致, 也与我们合成的谷氨酸钒配合物的结构一致^[10], 而抗坏血酸及多羧酸如柠檬酸、苹果酸、氨基乙酸与氧钒离子配合形成 1:1 的配合物, 柠檬酸与氧钒的结合比与 Lodyga-Chruscinska 等的研究结果一致。这些结果说明氨基酸、多羧酸以及抗坏血酸在生物体内能与氧钒离子配合形成配合物。



The molar ratios of Phe to VOSO₄ are 0.0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, 2.2, 2.4, 2.8, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 13.0, 16.0, 20.0; The molar ratios of malic acid to VOSO₄ are 0.0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.2, 2.0, 3.0, 5.0, 7.0, 9.0, 11.0, 14.0, 17.0, 20.0

图 1 苯丙氨酸(左)与苹果酸(右)滴定硫酸氧钒的紫外图谱,插图显示苯丙氨酸(苹果酸)与氧钒分别形成 2:1 与 1:1 配合物

Fig.1 UV-Vis spectra of the titration of Phe (left) and malic acid (right) to VOSO₄

2.2 生物小分子氧钒配合物对 PTP1B 的抑制作用

本实验检测了各种生物小分子及其氧钒配合物对 PTP1B 的抑制作用。结果表明这些生物小分子大部分对 PTP1B 基本没有抑制作用,只有少数几种有微弱的抑制作用;如柠檬酸、苹果酸等对 PTP1B 抑制的 IC_{50} 约为 $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。而与 VOSO_4 配合形成稳定的氧钒配合物后对 PTP1B 的抑制作用明显提高,结果见表 1。从表 1 中可以看出检测 19 种生物小分子氧钒配合物中有 14 种的 IC_{50} 值在 0.12~0.63

$\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 之间,表现强烈的抑制作用,与此前报道的氧钒配合物相比其抑制作用属于较强的类型^[9-14]。再者,化合物 $[\text{VO}(\text{Phe})_2]$ 表现最强的抑制作用, IC_{50} 值为 $0.07 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。而 $[\text{VO}(\text{Arg})_2]$ 、 $[\text{VO}(\text{Oxalate})]$ 、 $[\text{VO}(\text{Nitrilotriacetate})]$ 和 $[\text{VO}(\text{Citrate})]$ 则呈现较弱的抑制, IC_{50} 值分别为 1.05、1.41、9.90 和 $21.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。说明氧钒配合物中配体的结构同样影响氧钒配合物抑制 PTP1B 的效果,与其它配体报道的氧钒配合物研究的结论一致^[9-15]。

表 1 生物小分子配体氧钒配合物对 PTP1B 的抑制作用
Table 1 PTP1B inhibition of vanadium-bioligand compounds

Compound	$IC_{50}(\text{SD}) / (\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	Compound	$IC_{50}(\text{SD}) / (\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$
$[\text{VO}(\text{Ala})_2]$	0.12(1)	$[\text{VO}(\text{Glu})_2]$	0.28(8)
$[\text{VO}(\text{His})_2]$	0.12(1)	$[\text{VO}(\text{Cys})_2]$	0.35(5)
$[\text{VO}(\text{Pro})_2]$	0.53(6)	$[\text{VO}(\text{Phe})_2]$	0.07(1)
$[\text{VO}(\text{Gln})_2]$	0.54(7)	$[\text{VO}(\text{Thr})_2]$	0.29(2)
$[\text{VO}(\text{Gly})_2]$	0.23(3)	$[\text{VO}(\text{Asp})_2]$	0.23(2)
$[\text{VO}(\text{Trp})_2]$	0.36(7)	$[\text{VO}(\text{Tyr})_2]$	0.18(6)
$[\text{VO}(\text{Arg})_2]$	1.05(6)	$[\text{VO}(\text{Malate})]$	0.44(2)
$[\text{VO}(\text{Citrate})]$	21.5(10)	$[\text{VO}(\text{Lactate})]$	0.48(2)
$[\text{VO}(\text{Oxalate})]$	1.41(15)	$[\text{VO}(\text{Nitrilotriacetate})]$	9.90(80)
$[\text{VO}(\text{Ascorbate})]$	0.32(6)		

2.3 生物小分子氧钒配合物对 PTP 酶抑制作用的选择性

在对 PTP1B 抑制作用研究的基础上,选取了 6 种配合物 $[\text{VO}(\text{Arg})_2]$ 、 $[\text{VO}(\text{Tyr})_2]$ 、 $[\text{VO}(\text{Phe})_2]$ 、 $[\text{VO}(\text{Malate})]$ 、 $[\text{VO}(\text{Lactate})]$ 和 $[\text{VO}(\text{Citrate})]$ 氧钒配合物进行 PTPs 的选择性抑制研究,结果列于表 2。总的来说,对 PTP1B 抑制作用较强的配合物对其它酶的抑制作用也较强,而对 PTP1B 抑制作用较弱的配合物对其它酶的抑制作用相对也较弱,但它们的选择性却明显不同。 $[\text{VO}(\text{Citrate})]$ 虽然抑制能力较弱,但对 SHP-1 的抑制能力明显强于对 PTP1B、TCPTP 和

HePTP 的抑制作用。它对 SHP-1 的抑制作用 ($IC_{50}=1.15 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 分别是对 PTP1B、TCPTP 和 HePTP 的约 20、24 和 500 倍。 $[\text{VO}(\text{Arg})_2]$ 对 4 种酶的抑制作用相差不大, IC_{50} 值在 $1.05 \sim 3.67 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 仅 2~3 倍。 $[\text{VO}(\text{Tyr})_2]$ 对 PTP1B、HePTP 和 SHP-1 的抑制作用很强, IC_{50} 分别为 0.18、0.63 和 $0.31 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 而对 TCPTP 的抑制作用较弱, IC_{50} 为 $1.37 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。 $[\text{VO}(\text{Phe})_2]$ 表现出对 PTP1B 和 TCPTP 的强烈抑制 (IC_{50} , 0.07 和 $0.06 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 而对 HePTP 和 SHP-1 的抑制作用稍弱 ($IC_{50}=0.19$ 和 $0.17 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)。 $[\text{VO}(\text{Malate})]$ 对 HePTP 和 SHP-1 的抑制作用非常强

表 2 生物小分子配体氧钒配合物对 PTP 酶抑制的选择性
Table 2 PTPs inhibition (IC_{50}) of selected oxovanadium compounds ($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)

Comp.	PTP1B	TCPTP	HePTP	SHP-1
$[\text{VO}(\text{Arg})_2]$	1.05(6)	2.55(11)	3.67(57)	1.44(12)
$[\text{VO}(\text{Tyr})_2]$	0.18(6)	1.37(25)	0.63(6)	0.31(4)
$[\text{VO}(\text{Phe})_2]$	0.07(1)	0.06(1)	0.19(2)	0.17(1)
$[\text{VO}(\text{Malate})]$	0.44(2)	0.50(6)	0.07(1)	0.07(1)
$[\text{VO}(\text{Lactate})]$	0.48(2)	0.11(2)	4.73(30)	1.08(10)
$[\text{VO}(\text{Citrate})]$	21.5(10)	500(52)	25.4(23)	1.15(18)

($IC_{50}=0.07$ 和 $0.07 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 是对 PTP1B 和 TCPTP 抑制作用的 6~7 倍。 $[\text{VO}(\text{Lactate})]$ 对 TCPTP 有较好的选择性($IC_{50}=0.11 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),其抑制作用分别是对 PTP1B、HePTP 和 SHP-1 的 4、40 和 10 倍。本课题组曾检测过不同结构的氧钒配合物对蛋白酪氨酸磷酸酶的抑制的选择性,如谷氨酸氧钒配合物对 PTP1B、TCPTP、HePTP 和 SHP-1 的抑制几乎没有选择型^[10],而席夫碱以及双胍类氧钒配合物对 PTP1B 的抑制表现一定的选择性^[9,11,13-14]。这些生物小分子氧钒配合物蛋白酪氨酸磷酸酶抑制作用进一步说明配体的结构不仅影响氧钒配合物对蛋白酪氨酸磷酸酶的抑制效率同时也影响其选择性。

3 结 论

本实验研究显示生物有机小分子配体与氧钒离子比为 20:1 的条件下能形成 2:1 或 1:1 的氧钒配合物,其中大部分生物小分子氧钒配合物对 PTP1B 表现强烈的抑制作用,化合物 $[\text{VO}(\text{Phe})_2]$ 表现最强的抑制作用,而 $[\text{VO}(\text{Arg})_2]$ 、 $[\text{VO}(\text{Oxalate})]$ 、 $[\text{VO}(\text{Nitrilotriacetate})]$ 和 $[\text{VO}(\text{Citrate})]$ 则呈现较弱的抑制。对不同 PTP 的选择性抑制作用表明对 PTP1B 抑制作用较强的配合物对其它酶的抑制作用也较强,而对 PTP1B 抑制作用较弱的配合物对其它酶的抑制作用相对也较弱,但选择性却有不同。

这些结果提示,如果氧钒配合物用作抗糖尿病药物或者糖尿病患者食用富钒食品用于辅助治疗糖尿病时,可以考虑在食物中多摄取苯丙氨酸以及减少食用富含柠檬酸、精氨酸、草酸之类的食品,或许能提高氧钒的利用率,增加其药效。

参考文献:

- [1] Shechter Y, Karlsh S J D. *Nature*, **1980**,**284**:556-558
- [2] Thompson K H, McNeill J H, Orvig C. *Chem. Rev.*, **1999**, **99**:2561-2571
- [3] Thompson K H, Lichter J, LeBel C, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2009**,**103**:554-558
- [4] Thompson K H, Orvig C. *J. Inorg. Biochem.*, **2006**,**100**:1925-1935
- [5] Crans D C, Smee J J, Gaidamauskas E, et al. *Chem. Rev.*, **2004**,**104**:849-902
- [6] Elchebly M. *Science*, **1999**,**283**:1544-1548
- [7] Zhang S, Zhang Z Y. *Drug Discovery Today*, **2007**,**12**:373-381
- [8] Thareja S, Aggarwal S, Bhardwaj T R, et al. *Med. Res. Rev.*, **2012**,**32**:459-517
- [9] Yuan C, Lu L, Gao X, et al. *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2009**,**14**: 841-851
- [10] Lu L, Wang S, Zhu M, et al. *Biometals*, **2010**,**23**:1139-1147
- [11] Yuan C, Lu L, Wu Y, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2010**,**104**: 978-986
- [12] Lu L, Yue J, Yuan C, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2011**,**105**: 1323-1328
- [13] Han H, Lu L, Wang Q, et al. *Dalton Trans.*, **2012**,**41**:11116-11124
- [14] Lu L, Gao X, Zhu M, et al. *Biometals*, **2012**,**25**:599-610
- [15] GAO Xiao-Li(高晓丽), LU Li-Ping(卢丽萍), ZHU Miao-Li(朱苗力), et al. *Acta Chim. Sin.(Huaxue Xuebao)*, **2009**,**67**: 929-936
- [16] Lu L, Zhu M. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, **2011**,**11**:164-171
- [17] ZHANG Heng-Qiang(张恒强), ZHANG Qi-Ying(张其颖), LI Jia(李佳), et al. *Chem. J. Chinese Universities (Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao)*, **2012**,**33**:243-250
- [18] McLauchlan C C, Hooker J D, Jones M A, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2010**,**104**:274-281
- [19] Ma L, Lu L, Zhu M, et al. *Dalton Trans.*, **2011**,**40**:6532-6540
- [20] Qi Y, Zhao R, Cao H, et al. *J. Cell. Biochem.*, **2002**,**86**:79-89
- [21] Li W, Zhuang Y, Li H, et al. *Chem. Res. Chin. Univ.*, **2008**, **24**:592-596
- [22] Zhu Z, Sun M, Zhang X, et al. *Chem. Res. Chin. Univ.*, **2007**, **23**:289-296
- [23] Pessoa J C, Boas L F V, Gillard R D. *Polyhedron*, **1989**,**8**: 1173-1199
- [24] Pessoa J C, Boas L F V, Gillard R D, et al. *Polyhedron*, **1988**, **7**:1245-1262
- [25] Pessoa J C, Boas L F V, Gillard R D. *Polyhedron*, **1989**,**8**: 1745-1747
- [26] Costa Pessoa J, Luz S M, Cavaco I, et al. *Polyhedron*, **1994**, **13**:3177-3198
- [27] Pessoa J C, Marques R L, Boas L F V, et al. *Polyhedron*, **1990**,**9**:81-98
- [28] Pessoa J C, Antunest J L, Boas L F V et al. *Polyhedron*, **1990**,**9**:2101-2125
- [29] Pessoa J C, Antunest J L, Boas L F V, et al. *Polyhedron*, **1992**,**11**:1449-1461
- [30] Lodyga-Chruscinska E, Sanna D, Garribba E, et al. *Dalton Trans.*, **2008**,4903-4916