

海洋溴酚衍生物 LXQ-5 的 PTP1B 的结合作用和体内降糖活性研究

李超^{1,2,3}, 李妍^{1,2,3}, 李祥乾^{1,2}, 史大永^{1,2,3}

(1. 中国科学院 实验海洋生物学重点实验室 中国科学院 海洋研究所, 山东 青岛 266071; 2. 海洋药物与生物制品功能实验室, 青岛海洋科学与技术国家实验室, 山东 青岛 266235; 3. 中国科学院大学, 北京 100049)

摘要: 二型糖尿病是一种代谢性疾病, 对人类健康造成了极大的威胁。蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(PTP1B) 是胰岛素信号通路中的负调控蛋白酶, 是二型糖尿病治疗的重要研究靶点。本文利用酶动力学实验和分子互作技术检测了溴酚衍生物 LXQ-5 的 PTP1B 抑制作用类型和体外特异性结合作用的特点。测定糖尿病小鼠口服给药后的空腹血糖水平和血清中糖化血红蛋白以及糖化血清蛋白水平等糖尿病相关指标的变化, 研究了化合物 LXQ-5 在小鼠体内的降糖活性。实验结果表明, LXQ-5 是 PTP1B 的一种非竞争性抑制剂, 且在体外能够与 PTP1B 特异性结合。LXQ-5 在糖尿病小鼠体内能显著的降低空腹血糖水平和血清中糖化血红蛋白、糖化血清蛋白含量, 在新型降糖药物的研发方面具有重要的研究价值。

关键词: 二型糖尿病; 蛋白酪氨酸磷酸酶 1B; 溴酚衍生物; LXQ-5; 降糖活性

中图分类号: R96 文献标识码: A 文章编号: 1000-3096(2019)01-0061-06

DOI: 10.11759/hyxx20190313002

二型糖尿病(T2DM)是一种危害性极大的代谢综合征, 其主要是由于胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗所致, 主要特征包括高血糖和高胰岛素血症^[1]。据国际糖尿病联盟所统计, 2017 年全球糖尿病患者已经达到 4.25 亿人, 其中 T2DM 的患者占糖尿病总病例的 90%以上。更严重的是, 预计到 2045 年, 全球的糖尿病患者将达到 6.29 亿^[2]。全球医疗支出的 12%(7270 亿美元)被用于糖尿病治疗的相关领域。面对日益严峻的患病形势, 二型糖尿病治疗领域的突破将刻不容缓。蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(PTP1B)是一种在胰岛素靶向组织中广泛表达的蛋白。已有很多研究表明 PTP1B 是新型的 T2DM 潜在的治疗靶点, 它能够使胰岛素信号通路中关键的磷酸化蛋白如胰岛素受体(IR)、胰岛素受体底物(IRS)去磷酸化, 从而使胰岛素信号转导受阻^[3-5]。此外, 早期细胞培养研究报告, PTP1B 的过表达会抑制 IR 和 IRS 的磷酸化, 导致胰岛素抵抗的发生^[6, 7]; 在 PTP1B 基因敲除小鼠中观察到糖代谢相关的组织如肝脏和肌肉中 IR 的酪氨酸磷酸化水平显著提高, 且 PTP1B 缺陷型小鼠表现出增强的胰岛素敏感性^[8-10]。因此, PTP1B 作为胰岛素信号通路的负调控蛋白, 已经被广泛认为是一种新型的 T2DM 的药物治疗靶点。

因为具有特殊的化学结构和多样的生物活性,

海洋来源的化合物日益受到人们的关注^[11]。溴酚衍生物 LXQ-5 是海洋天然产物 BDDPM 的结构修饰衍生物(结构式如图 1 所示), 体外酶学实验表明 LXQ-5 具有优秀的 PTP1B 抑制活性, 其抑制作用的 IC₅₀ 值为 4.27 mol/L±0.2 μmol/L^[12]。本文利用酶动力学实验和分子互作技术探索了 LXQ-5 的抑制作用类型和与 PTP1B 体外结合的特点, 然后通过动物实验研究了 LXQ-5 在二型糖尿病小鼠体内的降血糖活性, 为海洋溴酚衍生物作为新型降糖药物的开发提供了一定的理论基础。

1 材料

1.1 试剂

化合物 LXQ-5 由本实验室合成; 4-硝基苯磷酸

收稿日期: 2018-10-26; 修回日期: 2018-11-25

基金项目: 国家自然科学基金(No.81773586, 81703354); 中国科学院前沿科学重点研究计划(QYZDB-SSW-DQC014)

[Foundation: National Natural Science Foundation of China (No. 81773586, 81703354); Key Research Program of Frontier Sciences, CAS (QYZDB-SSW-DQC014)]

作者简介: 李超(1993-), 男, 安徽桐城人, 硕士研究生, 主要从事海洋药物和生物制品研究, 电话: 0532-82898741, E-mail: lichao161@mails.ucas.edu.cn; 史大永, 通信作者, 研究员, 电话: 0532-82898719, E-mail: shidayong@qdio.ac.cn; 李祥乾, 共同通信作者, 助理研究员, 电话: 0532-82898741, E-mail: xqli@qdio.ac.cn

二钠(pNPP, Solarbio); PTP1B(Protenintech); 二甲基亚砜(DMSO, Solarbio); Tris(Solarbio); 二甲双胍(Sigma); 羧甲基纤维素钠 CMC-Na(青岛秀佰锐生物器材有限公司); N-ethyl-N0(dimethylaminopropyl)-carbodiimide (EDC)、N-hydroxysuccinimide(NHS)和乙醇胺均购自于GE公司; 糖化血红蛋白和糖化血清蛋白检测试剂盒购于南京建成生物公司。

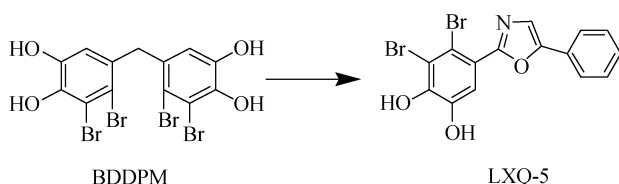


图 1 化合物 BDDPM 和 LXQ-5 分子结构式
Fig. 1 Chemical structure of BDDPM and LXQ-5

1.2 仪器

ELx800 酶标仪(Bio Tek); Biacore T200 SPR 分子互作仪、CM5 分子互作芯片(GE); 快速血糖检测仪及配套血糖检测试纸(美国强生); 低温高速离心机(Eppendorf); 电子天平购于常熟市天量仪器有限责任公司。

1.3 动物

自发性二型糖尿病 BKS.Cg-Dock7m+/+Leprdb/J(简称 BKS *db*)和野生型 C57BLKS/J(简称 BKS)雄性小鼠购于南京大学动物模型研究中心(MARC), 周龄为 6~7 周。

2 方法

2.1 LXQ-5 的 PTP1B 抑制作用类型的研究

分别称量 1.315、2.630、5.260、10.520 以及 21.040 mg 的 pNPP 粉末溶于 1 mL 的 Tris-HCl 缓冲液中, 配制成浓度分别为 5、10、20、40 和 80 mmol/L 的 pNPP 溶液作为 10 倍的储液。然后用 DMSO 溶解化合物 LXQ-5, 并稀释成浓度梯度为 800、400、200 和 100 $\mu\text{mol/L}$ 的溶液备用。反应在以 96 孔板中进行, 每 100 μL 体系含有 88 μL 浓度为 10 mmol/L 的 Tris-HCl 缓冲液、10 μL 各浓度的 pNPP 和 1 μL 各浓度的 LXQ-5 溶液, 然后加入 1 μL PTP1B(60 nmol/L)启动反应, 用酶标仪检测起始的 OD_{405} 作为反应的起点。反应体系于 37 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育 10 min, 再一次检测 OD_{405} 值作为反应终点。最后计算反应速率, 并绘制双倒数图。

2.2 LXQ-5 与 PTP1B 的结合动力学实验

使用 Biacore T200 SPR 光谱仪(GE Healthcare Sciences)来进行化合物 LXQ-5 与 PTP1B 的体外结合动力学实验。将 PTP1B(终浓度为 50 $\mu\text{g/mL}$)溶于 10 mmol/L 的乙酸缓冲液(pH 4.56)中。然后用氨基偶联的方法将 PTP1B 固定在 CM5 分子互作芯片上, 使用等体积比的 0.2 mol/L 的 N-ethyl-N0(dimethylaminopropyl)-carbodiimide (EDC)和 0.05 mol/L 的 N-hydroxysuccinimide (NHS)混合液, 以 10 $\mu\text{L/min}$ 的流速流经 CM5 芯片以活化芯片表面的羧基, 然后注入 PTP1B 使其 N 末端氨基与芯片表面的羧基发生酯化反应而偶联到芯片上^[13]。然后用 1 mol/L 的乙醇胺溶液(pH 8.5)将芯片上过量的活性酯封闭。偶联完成后, 开始化合物 LXQ-5 的一系列浓度的进样检测, 得到不同浓度的 LXQ-5 与 PTP1B 结合互作的响应值 RU。

2.3 LXQ-5 小鼠体内降糖研究

动物实验选用雄性的自发性二型糖尿病 BKS.Cg-Dock7m+/+Leprdb/J(BKS *db*)小鼠为模型, 以健康的雄性 C57BLKS/J(BKS)小鼠为对照, 对 LXQ-5 的小鼠体内降糖活性进行研究。经过 1 周时间适应环境后, 使用快速血糖仪和血糖试纸, 采用尾静脉取血的方式测量小鼠的空腹血糖水平, 以确保 BKS *db* 小鼠符合实验要求(空腹血糖值大于 11.0 mmol/L)。符合标准的糖尿病小鼠随机分为 3 组, 分别是模型组(BKS *db*)、阳性对照组(Met)、LXQ-5 化合物给药组(LXQ-5), 每组 8 只。另选 8 只健康的 BKS 小鼠为空白对照, 本实验小鼠一共分成 4 组。正常组(BKS)和 BKS *db* 组服用 0.5% CMC-Na 溶液; Met 组服用二甲双胍(80 mg/kg), LXQ-5 组服用化合物 LXQ-5(80 mg/kg)。实验采用灌胃的口服给药方式, 灌胃体积为 10 mL/kg。给药时间一共为 5 周, 每周需要进行 1 次空腹血糖(FBG)的测定, FBG 测试前一天晚上需对小鼠禁食处理, 12 h 后再进行血糖检测。同样, 采用尾静脉取血的方式, 用血糖仪和试纸测试各组小鼠空腹血糖值。

2.4 血糖相关指标的测定

血清中糖化血红蛋白(GHb)和糖化血清蛋白(GSP)是衡量血糖状况两个重要的参数, 尤其是 GHb, 其含量的测量仍然是评估二型糖尿病患者血糖控制的“黄金标准”^[14]。各组小鼠给药 5 周后, 禁食 8 h 后, 用摘眼球取血方法收集小鼠全血, 血液收集到抗凝管中。取血完成后, 将血液于离心机 1 000 g, 20 min

离心以分离得到血清样品。最后用 GHb 和 GSP 检测试剂盒测定血清中糖化血红蛋白和糖化血清蛋白的含量。

2.5 统计学分析

使用 GraphPad Prism 7.00 软件进行数据的分析处理, 所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示。各组间的差异通过 *t* 检验分析得到且 $P < 0.05$ 表示具有显著性的统计学意义。

3 结果

3.1 LXQ-5 的抑制剂类型的确定

通过酶动力学实验检测了浓度分别为 0, 1, 2, 4, 8 $\mu\text{mol/L}$ 的 LXQ-5 对不同浓度底物 pNPP 的催化能力。通过反应速率和底物浓度双倒数作图法得到 Lineweaver-Burk 方程。如图 2 所示, 双倒数作图法得到的所有直线都相交于 *X* 轴上(交点横坐标为 $-1/K_m$), 随着 LXQ-5 浓度的增大, K_m 的数值保持不变, 而 V_{\max} 逐渐降低。因此, LXQ-5 是 PTP1B 的一种非竞争性抑制剂。

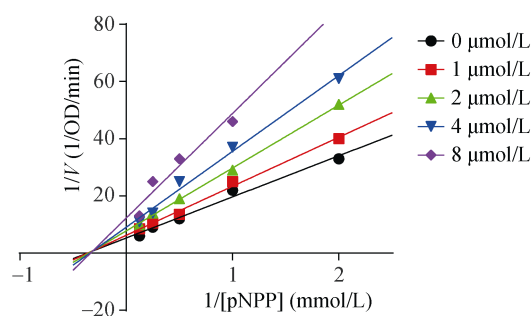


图 2 LXQ-5 抑制剂类型的确定

Fig. 2 Determination of inhibitory mode of LXQ-5

3.2 LXQ-5 与 PTP1B 的结合动力学特点

采用 Biacore 分子互作技术检测了 LXQ-5 与

PTP1B 在体外特异性结合作用的强弱和结合特点。通过 Biacore T200 分析软件, 模拟得到 LXQ-5 与 PTP1B 的 1 : 1 结合模型, 如图 3 所示, 它们之间特异性结合的具体参数如表 1 所示。图 3 显示 LXQ-5 与 PTP1B 的结合和解离过程符合稳定结合、缓慢解离的特点, LXQ-5 具有较长的滞靶时间。表 1 显示, LXQ-5 与 PTP1B 结合作用的亲和力常数(K_D)为 $4.28 \times 10^{-6} / (\text{mol/L})$ 。表 1 显示 LXQ-5 与 PTP1B 在体外结合的结合常数 k_a 值为 $3.50 \times 10^6 / [\text{mol}/(\text{L} \cdot \text{s})]$, 解离常数 k_d 值为 0.01 s^{-1} 。分子互作结果进一步确证了 LXQ-5 在体外特异性结合 PTP1B 的作用, 且它们的结合呈“稳定结合, 缓慢解离”的动力学特点。

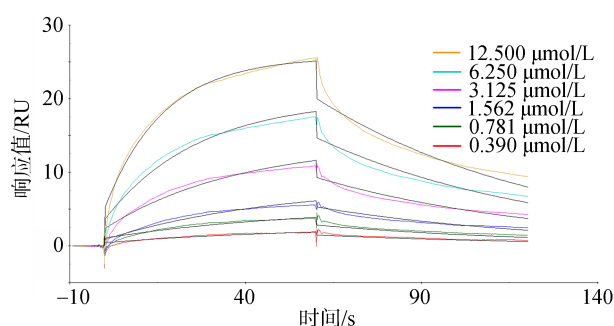


图 3 LXQ-5 与 PTP1B 分子互作拟合曲线

Fig. 3 Fitted curve of interaction between LXQ-5 and PTP1B

3.3 LXQ-5 小鼠体内降糖效果

通过每周测定各组小鼠的 FBG 水平, 所得到的血糖数据如表 2 所示, 各组小鼠每周的血糖变化趋势如图 4 所示。给药期间, 与健康的 BKS 小鼠相比, BKS *db* 组小鼠的 FBG 明显高于 BKS 小鼠, 差异极显著; 与空白组 BKS *db* 小鼠比较, 给药 1 周后, Met 给药组和 LXQ-5 给药组小鼠的 FBG 显著性降低 ($P < 0.01$)。但在给药第 2 周和第 3 周期间, Met 组和 LXQ-5 组小鼠血糖并不稳定, 有所波动。给药 3 周后, 这两组小鼠的 FBG 水平保持稳定的下降趋势, 且较

表 1 LXQ-5 与 PTP1B 分子互作具体参数

Tab. 1 Parameters of interaction between LXQ-5 and PTP1B

Curve	$k_a / [\text{mol}/(\text{L} \cdot \text{s})]$	$k_d / (1/\text{s})$	$K_D / (\mu\text{mol/L})$	R_{\max}	Conc/ $(\mu\text{mol/L})$	t_c	Chi ² (RU ²)	U-value
	3.50×10^6	0.01	4.28×10^{-6}	40.06		6.74×10^{14}	0.203	1
Cycle: 9					3.900×10^{-7}			
Cycle: 10					7.800×10^{-7}			
Cycle: 11					1.562×10^{-6}			
Cycle: 12					3.125×10^{-6}			
Cycle: 13					6.250×10^{-6}			
Cycle: 14					1.250×10^{-5}			

表 2 各组小鼠空腹血糖(FBG)统计($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab. 2 FBG levels of all groups of mice during administration

组别	剂量/(mg/kg)	给药前	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周	第 5 周
BKS		4.2±1.2	3.4±1.4	3.9±1.5	3.0±0.8	3.7±0.8	3.8±0.8
BKS db		27.5±5.2###	30.5±4.6###	30.7±3.8###	31.7±2.8###	29.4±4.4###	31.5±2.7###
Met	80	26.6±4.5	21.2±6.9**	22.4±6.5**	25.1±6.3*	24.3±6.8	21.8±8.3*
LXQ-5	80	27.6±5.5	21.4±7.2**	20.8±4.6**	22.6±4.6**	20.9±7.2**	20.2±6.8**

注: 与 BKS 组小鼠 FBG 相比, ###差异极显著($P<0.001$); 与 BKS db 组小鼠 FBG 相比, *差异显著($P<0.05$), **差异极显著($P<0.01$), 下同。

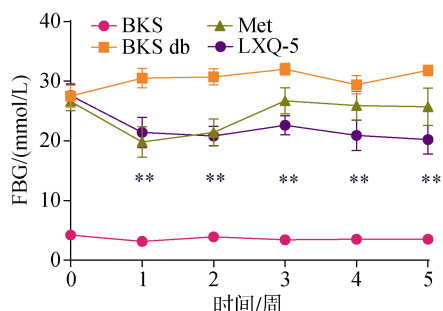


图 4 各组小鼠给药期间空腹血糖变化曲线

Fig. 4 FBG levels changes of all mice during administration

BKS db 组小鼠有显著性降低。与 Met 组小鼠相比, LXQ-5 给药组小鼠的 FBG 降低更为明显。因此, 化

合物 LXQ-5 在二型糖尿病小鼠体内有着良好的降糖效果。

3.4 GHb 和 GSP 的测定结果

血清中的 GHb 和 GSP 含量检测的结果如图 5 所示。BKS db 小鼠的 GHb 和 GSP 含量较 BKS 小鼠有极显著性地升高, 反映了 BKS db 小鼠长期的高血糖水平。而与 BKS db 小鼠相比, Met 给药组和 LXQ-5 给药组的 GHb 和 GSP 水平均有着显著性地降低。尤其是 GHb 含量, LXQ-5 组小鼠的 GHb 含量得到了极显著性降低。以上结果表明, LXQ-5 能够显著性地改善二型糖尿病小鼠的高血糖水平。

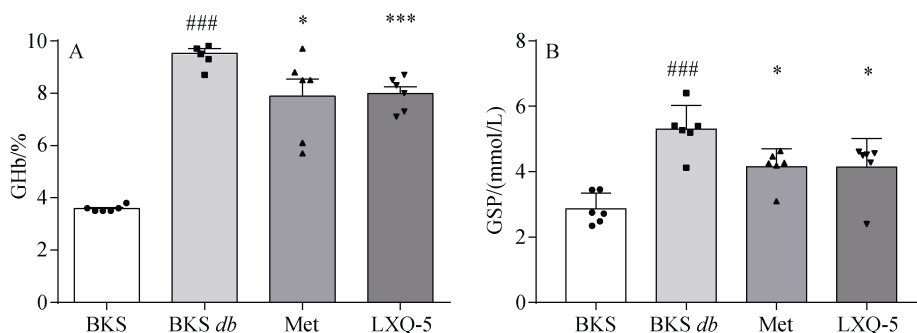


图 5 小鼠血清中 GHb(A)和 GSP(B)含量

Fig. 5 Content of GHb (A) and GSP (B) in serum of mice

4 讨论

面对肥胖和二型糖尿病发病率在全球疯狂地增长, 我们迫切需要制定有效地治疗和预防策略^[15, 16]。针对 T2DM 治疗靶点的降糖药物的开发一直是药物研发领域的热点之一, 受到全球制药行业的广泛关注和重大资金投入。PTP1B 作为胰岛素信号通路的负调控蛋白, 已经被大量的实验研究证明它是一种新型的 T2DM 治疗的潜在靶点, 具有很大的研究价值^[17, 18]。本实验室之前的研究表明海洋溴酚衍生物 LXQ-5 是一种活性优秀的 PTP1B 抑制剂, 其 IC₅₀ 值

约为 4.27 μmol/L。本研究通过酶动力学实验确定了 LXQ-5 的 PTP1B 抑制剂类型, 利用 Biacore 分子互作检测技术分析了 LXQ-5 与 PTP1B 在体外特异性结合作用的强弱和特点。结果表明 LXQ-5 是 PTP1B 的一种非竞争性抑制剂, 且它们在体外能够特异性结合, 有着较强的亲和力($K_D=4.28 \times 10^{-6}$ mol/L)。鉴于 LXQ-5 在体表现出的优秀 PTP1B 结合作用和抑制活性, 我们以自发性糖尿病小鼠为模型, 研究了 LXQ-5 在小鼠体内的降糖活性。实验结果表明口服 LXQ-5 不仅能够显著地降低糖尿病小鼠的空腹血糖水平, 而且还对小鼠血清中的 GHb 和 GSP 有显著性的降低作用。

给药期间内,口服二甲双胍和 LXQ-5 均能显著地降低糖尿病小鼠的空腹血糖水平。通过比较我们发现, LXQ-5 的降糖效果较二甲双胍更稳定,且在这 5 周的给药期间所表现出的降糖效果要优于二甲双胍。但是,它们在给药 2~3 周均表现出对血糖控制的波动性。这可能是由于小鼠的周龄差异性、生活环境不稳定所导致,具体的原因还需要我们进一步研究。

海洋溴酚衍生物 LXQ-5 表现出优秀的 PTP1B 抑制活性和小鼠体内降糖活性,表明其已初步具有二型糖尿病候选药物的开发潜力。本研究将为海洋溴酚衍生物作为新型降糖药物的开发提供了一定的科学依据和理论支持。

参考文献:

- [1] Wallace T M, Levy J C, Matthews D R. An increase in insulin sensitivity and basal beta-cell function in diabetic subjects treated with pioglitazone in a placebo-controlled randomized study[J]. *Diabetic Medicine*, 2010, 21(6): 568-576.
- [2] IDF diabetes atlas - 8th edition. Available online: <http://www.diabetesatlas.org/key-messages.html> (accessed on 18th August 2018).
- [3] Smyth S, Heron A. Diabetes and obesity: the twin epidemics[J]. *Nature Medicine*, 2006, 12(1): 75-80.
- [4] Lei L, Liu Q, Liu S, et al. Antidiabetic potential of a novel dual-target activator of glucokinase and peroxisome proliferator activated receptor- γ [J]. *Metabolism*, 2015, 64(10): 1250-1261.
- [5] Frkic R L, He Y, Rodriguez B B, et al. Structure-Activity Relationship of 2, 4-Dichloro-N-(3, 5-dichloro-4-(quinolin-3-yloxy)phenyl)benzenesulfonamide (INT131) Analogs for PPAR γ -Targeted Antidiabetics[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, 60(11): 4584-4593.
- [6] Byon J C H, Kusari A B, Kusari J. Protein-tyrosine phosphatase-1B acts as a negative regulator of insulin signal transduction[J]. *Molecular & Cellular Biochemistry*, 1998, 182(1-2): 101-108.
- [7] Takada M, Sumi M, Maeda A, et al. Pyrroloquinoline quinone, a novel protein tyrosine phosphatase 1B inhibitor, activates insulin signaling in C2C12 myotubes and improves impaired glucose tolerance in diabetic KK-A(y) mice[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2012, 428(2): 315-320.
- [8] Klamann L D, Boss O, Peroni O D, et al. Increased Energy Expenditure, Decreased Adiposity, and Tissue-Specific Insulin Sensitivity in Protein-Tyrosine Phosphatase 1B-Deficient Mice[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2000, 20(15): 5479-5489.
- [9] Delibegovic M, Zimmer D, Kauffman C, et al. Liver-specific deletion of protein-tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) improves metabolic syndrome and attenuates diet-induced endoplasmic reticulum stress[J]. *Diabetes*, 2009, 58(3): 590-599.
- [10] Delibegovic M, Bence K K, Mody N, et al. Improved glucose homeostasis in mice with muscle-specific deletion of protein-tyrosine phosphatase 1B[J]. *Molecular and Cellular Biology*. 2007, 27(21): 7727-7734.
- [11] Woo S Y, Win N N, Wong C P, et al. Two new pyrrolo-2-aminoimidazoles from a Myanmar marine sponge, *Clathria prolifera*[J]. *Journal of Natural Medicines*, 2018, 72: 803-807.
- [12] Li X, Xu Q, Li C, et al. Toward a treatment of diabetes: *In vitro* and *in vivo* evaluation of uncharged bromophenol derivatives as a new series of PTP1B inhibitors[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019, 166: 178-185.
- [13] Johnsson B, Löfås S, Lindquist G. Immobilization of proteins to a carboxymethyl-dextran-modified gold surface for biospecific interaction analysis in surface plasmon resonance sensors[J]. *Analytical Biochemistry*, 1991, 198(2): 268-277.
- [14] Koenig R J, Peterson C M, Jones R L, et al. Correlation of glucose regulation and hemoglobin-A-1C in diabetes-mellitus[J]. *New England Journal of Medicine*, 1976, 295(8): 417-425.
- [15] Weidner C, Wowro S J, Freiwald A, et al. Amorfrutin B is an efficient natural peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) agonist with potent glucose-lowering properties[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(8): 1802-1812.
- [16] Fukuda S, Ohta T, Sakata S, et al. Pharmacological profiles of a novel protein tyrosine phosphatase 1B inhibitor, JTT-551[J]. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2010, 12(4): 299-306.
- [17] Luo J, Xu Q, Jiang B, et al. Selectivity, cell permeability and oral availability studies of novel bromophenol derivative HPN as protein tyrosine phosphatase 1B inhibitor[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2018, 175(1): 140-153.
- [18] Ding H, Zhang Y, Xu C, et al. Norathyriol reverses obesity- and high-fat-diet-induced insulin resistance in mice through inhibition of PTP1B[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(10): 2145-2154.

Study of PTP1B-binding activity and *in vivo* hypoglycemic effect of marine bromophenol derivative LXQ-5

LI Chao^{1, 2, 3}, LI Yan^{1, 2, 3}, LI Xiang-qian^{1, 2}, SHI Da-yong^{1, 2, 3}

(1. Key Laboratory of Experimental Marine Biology, Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences, Qingdao 266071, China; 2. Laboratory for Marine Drugs and Bioproducts of Qingdao National Laboratory for Marine Science and Technology, Qingdao 266235, China; 3. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Received: Oct. 26, 2018

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Protein tyrosine phosphatase 1B; Bromophenol derivative; LXQ-5; Hypoglycemic effect

Abstract: Type 2 diabetes mellitus is a metabolic disease that poses a great threat to human health. Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) is a negative regulatory protease in the insulin signaling pathway and an important research target in the treatment of type 2 diabetes. In this study, enzyme kinetics experiments and molecular interaction techniques were used to determine the inhibition type and the binding characteristics of the bromophenol derivative LXQ-5 and PTP1B. The hypoglycemic activity of LXQ-5 was also evaluated in diabetic mice, including the levels of fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, and glycosylated serum albumin. Results showed that LXQ-5 is a noncompetitive inhibitor of PTP1B and capable of specifically binding to PTP1B *in vitro*. LXQ-5 also significantly reduced the levels of fasting blood glucose and serum glycosylated hemoglobin in diabetic mice. Thus, bromophenol derivatives have great research value in the development of novel hypoglycemic drugs.

(本文编辑: 康亦兼)