
科学家研发出新型高选择性RIPK1抑制剂

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/16943.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

科学家研发出新型高选择性RIPK1抑制剂。

近日，中科院上海药物研究所研究员周兵、唐炜、许叶春等，以处于临床 期的受体相互作用激酶1 (RIPK1) 变构抑制剂GSK2982772为起始，并根据该小分子与靶蛋白的结合模式特点，开展基于结构的合理药物设计，得到一类作用于双口袋的高活性、高选择性的RIPK1抑制剂。相关研究成果发表于《德国应用化学》。

细胞程序性坏死是一种受控的细胞坏死方式，RIPK1在死亡受体介导的细胞程序性坏死通路中发挥关键作用。越来越多的研究表明，开发靶向RIPK1的高活性、高选择性抑制剂能够为炎症性疾病、神经系统疾病、肿瘤、脓毒血症等的治疗提供新途径。

研究人员发现，在肿瘤坏死因子 (TNF) 诱导的U937细胞坏死模型中，该类衍生物相较于阳性GSK2982772，抑制活性均提升10倍以上，IC₅₀值达0.5 nM以下。进一步的晶体学研究表明，20/21号化合物同时占据了变构口袋以及腺嘌呤核苷三磷酸 (ATP) 结合口袋。该独特的结合模式，合理解释了抑制活性的提升。

在激酶谱的测试中，研究人员发现，在1 μM的测试浓度下，21号化合物表现出优异的激酶选择性。在小鼠药代动力学研究中，该化合物表现出良好的药代动力学性质，口服生物利用度>99%。在TNF 诱导的全身性炎症反应模型中，该化合物在保护小鼠体温方面显著优于阳性参考GSK2982772。在LPS诱导的脓毒血症模型中，21号化合物在恢复小鼠体温、存活率以及抑制小鼠体内细胞因子风暴等方面展现出明显优于阳性的药效。

该研究揭示了一类具有新颖作用模式的高活性、高选择性RIPK1抑制剂，有望为全身炎症性疾病、神经系统疾病等的治疗提供新策略。

中科院上海药物研究所博士研究生杨向波、路慧敏以及中科院上海药物研究所/南京中医药大学联合培养博士研究生谢航为该论文的共同第一作者。周兵、唐炜和中科院上海药物研究所副研究员苏海霞为该论文共同通讯作者。该工作得到了国家自然科学基金、上海市科委等项目的资助。
(来源：中国科学报田瑞颖)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1002/anie.202114922>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：周兵等 来源：《德国应用化学》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发