
科学家发现新型ALKBH5共价抑制剂

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/32099.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！

科学家发现新型ALKBH5共价抑制剂。中国科学院上海药物研究所研究员柳红团队联合研究员杨财广团队，发现了一种靶向星形胶质细胞N6-甲基腺嘌呤（m6A）去甲基化酶AlkB同源蛋白5（ALKBH5）Cys200的共价抑制剂，并开展体外、体内抗肿瘤活性研究及化学生物学手段进行靶标验证，阐明了ALKBH5共价抑制剂发挥抗急性髓系白血病作用机制，为RNA表观遗传领域的精准化学调控提供了新的指导思路。3月2日，相关研究发表于《德国应用化学》，并入选Very Important Paper。

研究团队通过靶向ALKBH5的非催化位点Cys200残基进行共价药物设计，从而干扰底物与ALKBH5结合发挥抑制作用。

基于前期筛选及构效关系研究，研究团队发现了以马来酰亚胺作为共价弹头的优选化合物18I，并进一步证实了18I通过共价修饰Cys200抑制ALKBH5活性，且该种修饰可阻止底物结合ALKBH5。该化合物表现出强效的ALKBH5抑制活性和较好的选择性，并在针对急性髓系白血病（AML）的体外和体内药效学研究中显示出优秀的抗肿瘤作用。

同时，研究团队通过多种化学生物学手段进行了深入的作用机制验证，阐明了ALKBH5抑制剂18I发挥抗AML作用的机制，为RNA表观遗传领域的精准化学调控提供了新的指导思路。（来源：中国科学报 江庆龄）

新型ALKBH5共价抑制剂的发现及作用机制研究。图片由研究团队提供

?

相关研究信息：<https://doi.org/10.1002/anie.202424928>

作者：柳红等 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