
研究发现强效抗急性髓系白血病的ALKBH5共价抑制剂

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/32185.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！

研究发现强效抗急性髓系白血病的ALKBH5共价抑制剂。

近期，中国科学院上海药物研究所柳红团队和杨财广团队，在ALKBH5小分子抑制剂发现方面取得进展。该团队发现了靶向ALKBH5 Cys200的共价抑制剂，开展了体外和体内抗肿瘤活性研究并通过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。

该研究通过靶向ALKBH5的非催化位点Cys200残基进行共价药物设计，使得干扰底物与ALKBH5结合发挥抑制作用。前期筛选与构效关系研究发现以马来酰亚胺作为共价弹头的优选化合物18I。质谱验证及突变试验证实，18I通过共价修饰Cys200抑制ALKBH5活性，且这一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，在针对急性髓系白血病的体外和体内药效学研究中展现出优异的抗肿瘤作用。

上述研究通过细胞热转移实验、DARTS技术以及基于ABPP方法的化学蛋白质组学等化学生物学手段进行作用机制验证，阐明了ALKBH5抑制剂18I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。

相关研究成果作为VIP论文，发表在《德国应用化学》上。研究工作得到国家自然科学基金委员会、科学技术部、中国科学院的支持。

[论文链接](#)

研究团队单位：上海药物研究所

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](http://www.iikx.com)转发