
溴结构域蛋白9选择性抑制剂研究获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/35347.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！

溴结构域蛋白9选择性抑制剂研究获进展

。近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院许永团队针对溴结构域家族蛋白抑制剂选择性难题，报道了一种在急性髓系白血病治疗中具有显著疗效的溴结构域蛋白9（BRD9）选择性抑制剂Y22073，为急性髓系白血病精准治疗提供了新的解决方案。

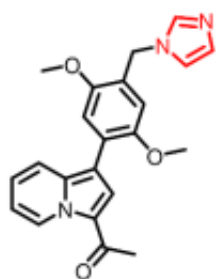
溴结构域蛋白9（BRD9）是哺乳动物SWI/SNF染色质重塑复合物家族中ncBAF的核心组分。BRD9是目前癌症中频发突变的表观遗传调控复合物。BRD9通过特异性识别组蛋白上的乙酰化赖氨酸，招募转录复合物并介导下游转录调控与靶基因的表达。BRD9在急性髓系白血病等癌症中发挥表观遗传调控功能，成为抗肿瘤药物研发的新靶点。但是，现有BRD9抑制剂在急性髓系白血病治疗中未展现显著的体内外疗效，制约了其临床转化潜力。

针对溴结构域家族蛋白结构高度相似导致的抑制剂选择性难题，科研团队通过优势骨架化合物库筛选、晶体结构解析以及基于结构的药物设计，开发出可用于急性髓系白血病治疗的新型BRD9选择性溴结构域抑制剂Y22073。该团队在基于结构活性关系的优化策略中发现，咪唑类化合物具有优异的体外抗增殖活性。通过X射线晶体结构解析，团队捕捉到BRD9的ZA通道的独特“可调控开关”——Phe163翻转开关。抑制剂中关键的咪唑药效基团能够诱导BRD9蛋白的Phe163残基翻转，并与其形成稳定的 π - π 相互作用。其他溴结构域中对应位置的残基无法与咪唑基形成有效相互作用，证明该机制的特异性。这一分子层面的发现提升了化合物的体外活性，使得Y22073成为首个在急性髓系白血病模型中展现出明确疾病表型干预能力的BRD9抑制剂。同时，团队采用这一修饰策略对现有BRD9抑制剂进行结构改造。结果表明，经此策略修饰后，化合物的体外活性得到提升，证实咪唑基团可通过调控Phe163开关，在活性提升方面发挥作用。Y22073表现出良好的溴结构域选择性、代谢稳定性、溶解性，兼具理想的药代动力学特性，在MV4-11异种移植小鼠模型中表现出口服抗肿瘤效果，且无明显毒性。

Y22073具有优异的体外活性、体内疗效和成药性特征，可作为具有First-in-Class潜力的BRD9溴结构域选择性抑制剂，为急性髓系白血病的靶向治疗提供具有临床转化价值的新型候选药物。

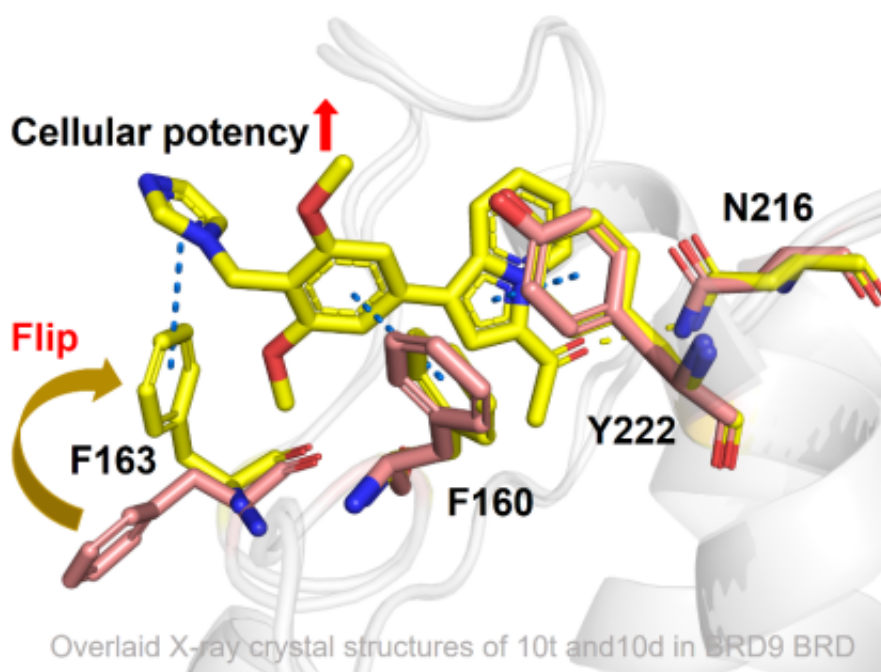
相关研究成果发表在《药物学报》（Acta Pharmaceutica Sinica B）上。研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金、中国科学院相关项目等的支持。

[论文链接](#)



Y22073 (10m)

$IC_{50} = 5.3 \text{ nmol/L}$ (HTRF)
 $K_d = 19 \text{ nmol/L}$ (ITC)
 $IC_{50} = 70 \text{ nmol/L}$ (MV4-11)
 $t_{1/2} > 120 \text{ min}$ (HLM)
 $Solubility_{H_2O} = 23.6 \text{ } \mu\text{g/mL}$
 $F = 50.3\%$ $TGI = 51.8\%$



BRD9抑制剂Y22073可作为候选化合物，用于急性髓系白血病治疗

研究团队单位：广州生物医药与健康研究院

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