

## 组蛋白去甲基化酶 5 的结构、功能及其抑制剂研究进展

唐凯, 左佳辉, 余斌\*, 刘宏民\*\*  
(郑州大学药学院, 河南 郑州 450001)

**[摘要]** 组蛋白去甲基化酶 5 (KDM5) 属于 JMJD (jumonji domain containing) 蛋白家族, KDM5 包含 JmjC、PHD、ARID 等特征结构域, 能够特异性去除组蛋白 3 第 4 位赖氨酸 (H3K4) 上甲基化修饰, 被认为是潜在的抗肿瘤药物作用靶标。目前已有较多的 KDM5 抑制剂被报道, 其中多个小分子抑制剂如 CPI-455、EPT103182 等已经进入临床前研究阶段。通过对 KDM5 的结构、生物学功能及代表性抑制剂展开综述, 为新型 KDM5 抑制剂的结构设计以及优化提供参考。

**[关键词]** 表观调控; 组蛋白去甲基化酶 5; 小分子抑制剂; 肿瘤治疗

**[中图分类号]** R914

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2020) 09-0644-12

### Progress of Research on the Structures, Functions of Histone Demethylase 5 and Related Inhibitors

TANG Kai, ZUO Jiahui, YU Bin, LIU Hongmin

(School of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

**[Abstract]** Lysine-specific demethylases 5 (KDM5) belong to the JMJD protein family and consist of JmjC, PHD, ARID and other characteristic domains. KDM5 can specifically remove the methyl groups of histone H3 lysine 4 (H3K4), and thus have been considered as potential therapeutic targets. To date, there have been reports of a large number of KDM5 inhibitors, some of which such as CPI-455 and EPT103182 have advanced into preclinical studies. In this review, we mainly focus on the recent progress on the protein structures and biological functions of KDM5 and their representative inhibitors, aiming to provide guidance for the structural design and optimization of novel KDM5 inhibitors.

**[Key words]** epigenetic regulation; lysine-specific demethylases 5; small-molecule inhibitor; tumor therapy

大多数蛋白在经过转录翻译后往往需要经过合适的折叠及翻译后修饰 (post-translational modification, PTM) 才能够行使正常的生物学功能, 其中组蛋白修饰作为表观遗传学的重要调节机制, 主要包括甲基化、乙酰化、泛素化以及磷酸化等, 这些修饰既可以单独发挥作用, 也能够通过相互协同的方式共同调节基因的表达<sup>[1]</sup>。而组蛋白的甲基化修饰是一个包括催化甲基化和去甲基化的可逆过程, 主要发生在尾部的赖氨酸和精氨酸残基上, 它在染色质形成、X 染色体的失活、基因的转

录调控等方面发挥着重要作用, 与肿瘤、免疫、衰老等多种生理过程都有密切关系<sup>[2]</sup>。1999 年, Agaard 等<sup>[3]</sup>发现了组蛋白甲基转移酶, 2004 年, 哈佛大学 Yang Shi 教授课题组首次发现了赖氨酸特异性去甲基化酶 1 (lysine specific demethylases 1, LSD1), 证实了组蛋白的甲基化是一个可逆过程<sup>[4]</sup>; 截至目前, 已有多个课题组报道了组蛋白去甲基化酶 Jumonji C (JmjC) 家族<sup>[5]</sup>。随着研究的不断深入, 组蛋白的甲基化修饰过程中未知的问题逐渐被人们揭开。

组蛋白去甲基化酶 5 (lysine-specific demethylases 5, KDM5) 是 JMJD (jumonji domain containing) 家族中重要的一员, 通过特异性去除组蛋白 3 第 4 位赖氨酸 (H3K4) 甲基化修饰, 参与表观遗传调控过程, 与肿瘤、免疫、耐药等疾病的发生发展有密切关系<sup>[6-8]</sup>。作为一个潜在的肿瘤治疗靶标, KDM5 的生物学功能及其抑制剂开发已成为肿瘤生物学和抗

**接受日期:** 2020-06-19

**项目资助:** 国家自然科学基金项目 (No. 81703326, No. 81973177)

**\* 通讯作者:** 余斌, 教授;

**研究方向:** 化学驱动的药物发现;

**Tel:** 0371-67781907; **E-mail:** zzyubin@hotmail.com

**\*\* 通讯作者:** 刘宏民, 教授;

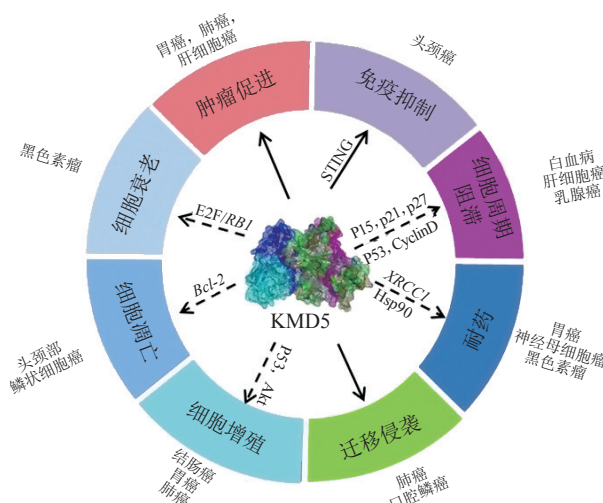
**研究方向:** 新型抗肿瘤靶向药物研发;

**Tel:** 0371-67781907; **E-mail:** liuhm@zzu.edu.cn



文指出 KDM5A 在表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变的非小细胞肺癌耐药细胞中高表达, 且与肺癌耐药形成相关, KDM5A 敲除或小分子抑制剂 CPI-455 处理可增加细胞内 H3K4Me3 水平, 有效清除肺癌耐药细胞。Cell 和 Science Translational Medicine 分别发表题为《Drugging drug resistance》<sup>[16]</sup> 和《Targeting the cancer cells that just won't go away》<sup>[17]</sup> 的评论性论文, 强调 KDM5 在肺癌耐药性产生以及靶向 KDM5 清除耐药细胞方面的重要性。大量的研究表明: KDM5 具有重要且广泛的肿瘤生物学功能(见图 3),

在乳腺癌、前列腺癌、黑色素瘤、胃癌等多种肿瘤组织中亦过表达, 对增殖、周期调控、转移与侵袭、分化等过程发挥关键作用, 且其表达水平与肿瘤的恶化程度相关<sup>[18-19]</sup>, KDM5 表达水平降低或敲除可明显抑制肿瘤的转移与侵袭等<sup>[20]</sup>。Roesch 等<sup>[21]</sup>报道抑制黑色素瘤细胞的氧化呼吸链可阻止 KDM5B 高表达的耐药细胞产生, 增加对化疗药物的敏感性, 进而克服黑色素瘤内源性多重耐药。基于 KDM5 重要的肿瘤生物学功能, 其已成为一个重要的表观遗传调控靶点, 设计靶向 KDM5 的小分子化合物是肿瘤靶向药物研发领域的一个重要方向。



KDM5: 组蛋白赖氨酸特异性去甲基化酶 5; STING: 干扰素基因刺激蛋白; Bcl-2: B 淋巴细胞瘤 -2 基因; XRC1: X 射线交错互补修复基因 1; E2F: E2 转录因子; RB1: 视网膜母细胞瘤基因 1; P53: 肿瘤蛋白 53; Akt: 蛋白激酶 B; p15: p15 蛋白; p21: p21 蛋白; p27: p27 蛋白; Hsp90: 热休克蛋白 90; Cyclin D: 特异性周期蛋白 D

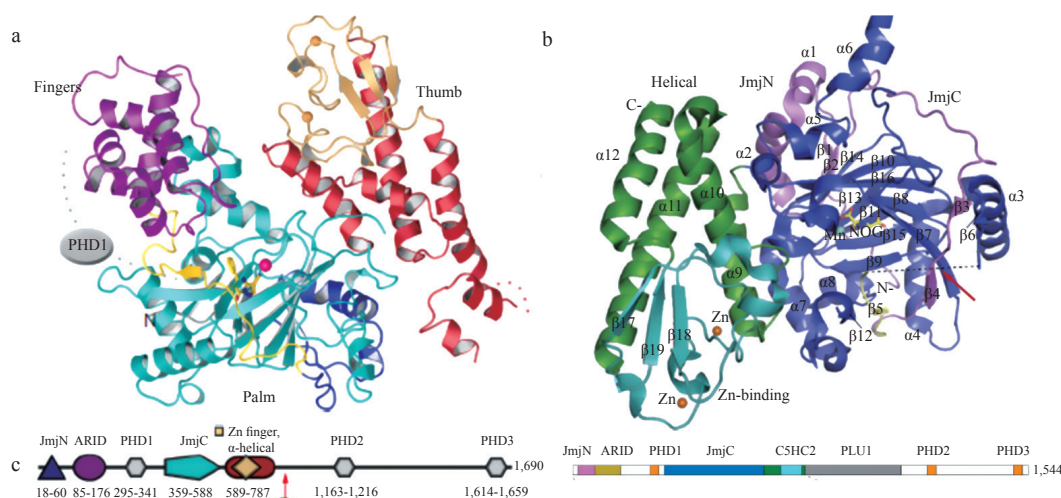
图 3 KDM5 的肿瘤生物学功能

Figure 3 The biological functions of KDM5 in tumors

## 2 去甲基化酶 KDM5 的结构

JMJD 家族蛋白 KDM5A 与 KDM5B 结构从原核生物到高等生物高度保守<sup>[22]</sup>, 分别含有 1 690 个和 1 544 个氨基酸残基, 均包含 JmjC、JmjN、ARID、PHD 和 C5HC2-ZF 5 个结构域(见图 4c), JmjN 结构域与转录调节相关, 在 JmjN 和 JmjC 中间有 ARID 和 PHD1 结构域, ARID 为 DNA 结合结构域, PHD1 特异性识别 H3K4Me, 促进 KDM5 的去甲基化酶活性, 该结构域的缺失可导致细胞内 H3K4Me3 水平增高<sup>[23]</sup>, 干扰 PHD1-H3K4Me0 相互作用能够降低 KDM5B 的去甲基化酶活性<sup>[24]</sup>, 且 PHD1-H3K4 相互作用与 KDM5B 高表达的三阴性

乳腺癌的转移密切相关<sup>[25]</sup>, 是重要的去甲基化酶活性变构调节位点<sup>[26]</sup>; C 端的 PLU, PHD2 和 PHD3 也是酶活性必须结构域<sup>[27]</sup>, 其中 PHD2/3 能够识别 H3K4Me2 和 H3K4Me3, PHD 结构域的突变或小分子抑制剂可干扰其识别 H3K4Me3 底物, 进而抑制白血病转化<sup>[28-29]</sup>; 中科院上海生命科学研究院杜嘉木研究员课题组报道 C5H2 锌指结构域专一性识别 H3R2 和 H3Q5, 进而提高 H3K4Me3 的底物专一性<sup>[30]</sup>; JmjC 结构域是 KDM5 家族酶催化活性中心, 特异性识别 H3K4 位点。目前已有 KDM5A/B-小分子配体复合物的高分辨晶体结构报道(见图 4a 与 4b)<sup>[15,30]</sup>, 其为进一步基于结构的抑制剂设计提供了结构基础。



a: KDM5A 三级晶体结构 (PDB ID: 5CEH); b: KDM5B 三级晶体结构 (PDB ID: 5AIF); c: KDM5A 与 KDM5B 的二级结构组成  
图 4 KDM5A 与 KDM5B 的蛋白结构

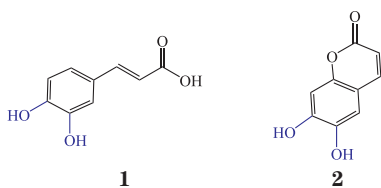
Figure 4 The protein structures of KDM5A and KDM5B

### 3 KDM5 抑制剂的研究进展

近年来, 通过对化合物库的高通量筛选并结合相应的药物设计手段, 已发现多种不同结构骨架的 KDM5 抑制剂, 其中部分抑制剂 (CPI-455、EPT103182) 已经进入临床前研究<sup>[15, 31]</sup>, 但目前仍没有药物上市, 大部分抑制剂还处于早期研究阶段。本部分将根据化合物的结构类型对代表性的 KDM5 抑制剂进行总结。

#### 3.1 邻苯二酚类抑制剂

2013 年, Sayegh 等<sup>[7]</sup>利用 ALPHA 技术通过高通量筛选技术发现了一类具有邻苯二酚结构的化合物具有 KDM5B 抑制活性, 如咖啡酸 (**1**,  $IC_{50} = 2.88 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )、秦皮乙素 (**2**,  $IC_{50} = 4.60 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 该类化合物通过与 KDM5B 的辅酶  $\text{Fe}^{2+}$  的螯合作用形成配合物从而发挥抑制作用。该类型化合物通常稳定性较差, 易被氧化为醌式结构, 且具有典型的假阳性化合物 (pan-assay interference compounds, PAINS) 结构片段, 如邻苯二酚等, 通常会造成一定的假阳性结果。基于此类结构的进一步优化需要全面的酶水平和细胞水平的生物学功能验证。



#### 3.2 $\alpha$ -酮戊二酸类抑制剂

$\alpha$ -KG 是 KDM5 的辅因子, 以  $\alpha$ -KG 作为苗头化合物开发  $\alpha$ -KG 类似物, 如 *N*-草酰甘氨酸<sup>[32]</sup>, 其对 KDM4A、KDM4C、KDM4E 的  $IC_{50}$  分别为  $250$ 、 $500$  及  $78 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , *N*-草酰甘氨酸能够与  $\alpha$ -KG 竞争性结合  $\text{Fe}^{2+}$ , 但由于细胞内源性的  $\alpha$ -KG 浓度较高, 此类抑制剂通常表现出较弱的细胞水平活性<sup>[33]</sup>。牛津大学 Schofield 教授课题组对三羧酸循环中产生代谢物与 KDM5B 的相互作用进行了探究, 研究结果显示其代谢物水平的升高会竞争性抑制  $\alpha$ -KG, 从而抑制 KDM5B 的作用, 促进肿瘤的发生发展<sup>[34]</sup>。如图 5 所示, 三羧酸循环中间体与 KDM5B 的结合区全部集中在  $\alpha$ -KG 结合口袋, 因此结合方式与  $\alpha$ -KG 类似, 羧酸一端的羰基与 Lys517 形成静电相互作用, 同时与 Tyr425 的羟基形成氢键作用, 另一端的酮基在与金属离子螯合的同时, 还可与 Thr581, Ser507, Glu501 上的官能团产生氢键作用。其中柠檬酸 (citrate, **3**)、异柠檬酸 (isocitrate, **4**) 及  $\alpha$ -KG (**5**) 的还原产物 2-羟基戊二酸 (*D/L*-2-HG, **6** 和 **7**) 对 KDM5B 抑制作用较弱; 琥珀酸 (succinate, **8**) 中等程度的抑制 KDM5B ( $IC_{50}$  为  $62 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 酶动力实验显示化合物 **8** 竞争  $\alpha$ -KG ( $K_i$  为  $27 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ); 延胡索酸 (fumarate, **9**) 和苹果酸 (malate, **10**) 对 KDM5B 表现出较弱的抑制活性 ( $IC_{50}$  均大于  $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ); 丁酮二酸

(oxaloacetate, **11**) 与  $\alpha$ -KG 竞争性的抑制 KDM5B ( $IC_{50}$  为  $15 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $K_i$  为  $54 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )。基于此结果, 推测可能与肿瘤细胞中的线粒体代谢物柠檬酸脱氢酶 (IDH) 突变有关, 正常细胞中 IDH 催

化异柠檬酸产生  $\alpha$ -KG, 参与三羧酸循环, 但肿瘤细胞中发生突变的 IDH 则会催化生成 2-羟基戊二酸 (2-Hydroxyglutaric acid, 2-HG), 在一定程度上抑制  $\alpha$ -KG 的结合<sup>[35]</sup>。

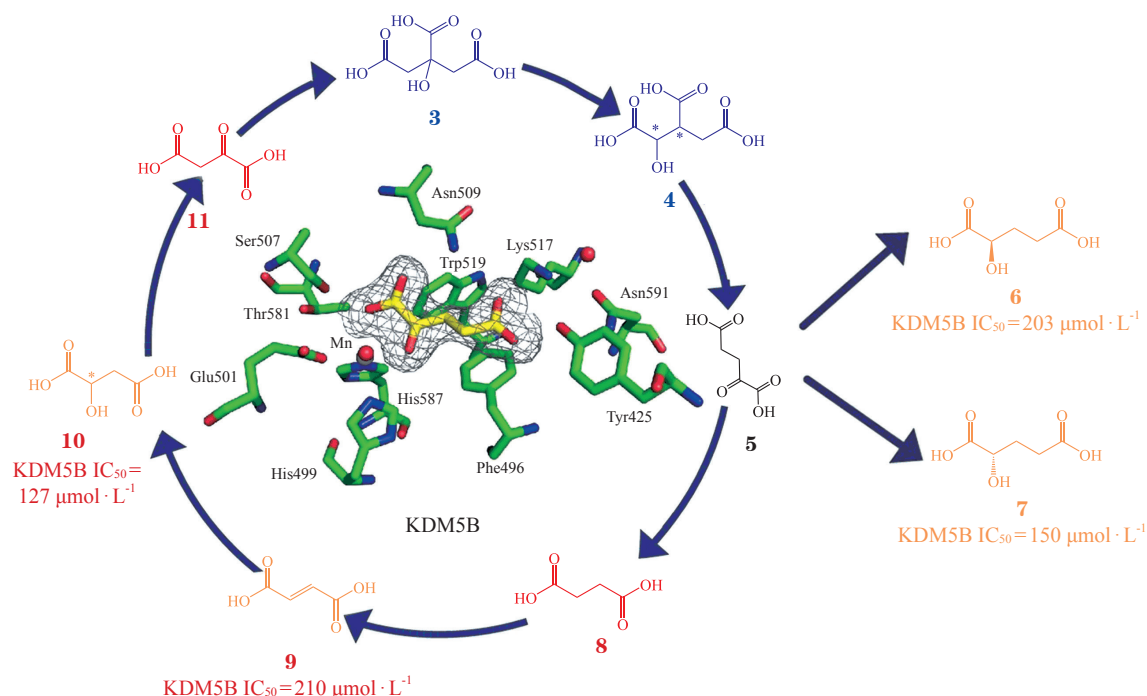


图 5 三羧酸循环及其中间体对 KDM5B 的抑制作用

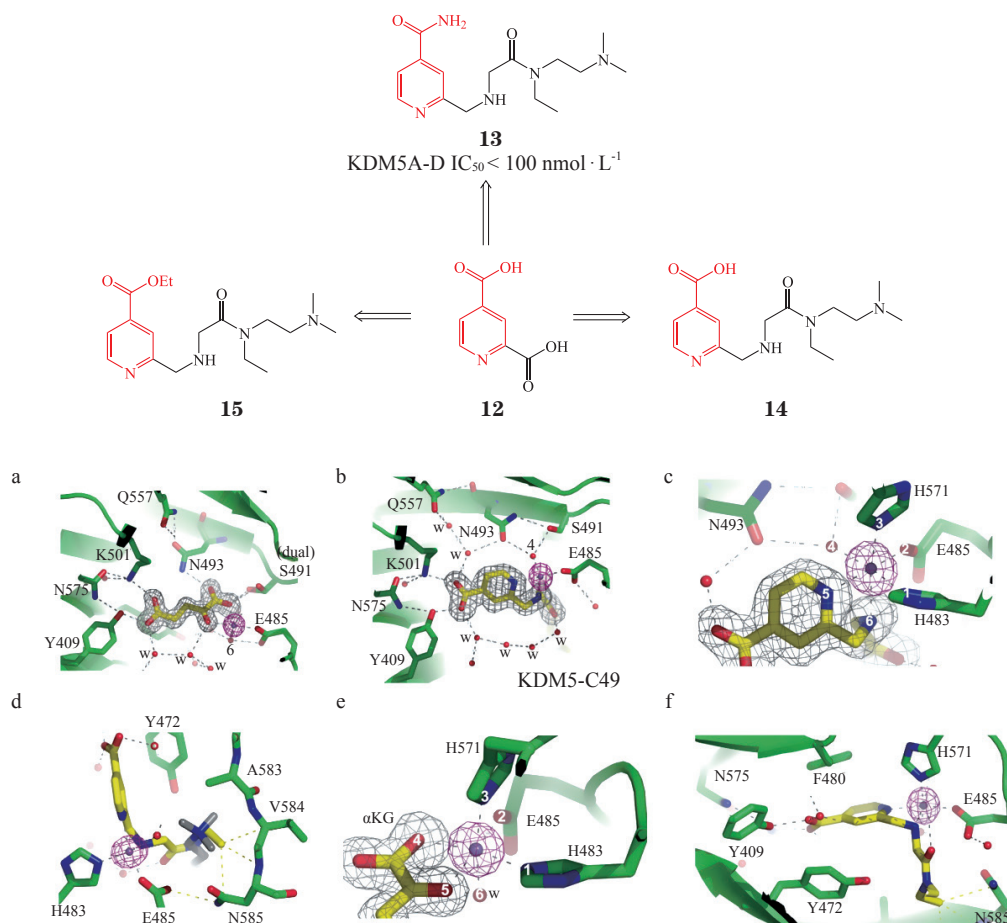
Figure 5 Tricarboxylic acid cycle and KDM5B inhibition of the intermediates

### 3.3 吡啶二羧酸类似物抑制剂

2,4-吡啶二羧酸 (2,4-pyridinedicarboxylic acid, 2,4-PDCA, **12**) 是首个被证实能够在酶水平和细胞水平抑制 KDM5B 的吡啶二羧酸类化合物 ( $IC_{50}$  =  $3.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )<sup>[36]</sup>, 其作为苗头化合物被广泛用于设计新型 KDM5 抑制剂 (见图 6)。KDOAM-25 (**13**) 有效抑制 KDM5A、KDM5B、KDM5C 和 KDM5D ( $IC_{50}$  均小于  $100 \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 并对其他  $\alpha$ -KG/ $\text{Fe}^{2+}$  依赖的加氧酶亚家族、激酶与受体表现出很好的选择性, 抑制黑色素瘤细胞 MM1S 的 H3K4Me3 去甲基化过程与增殖<sup>[37]</sup>; KDM5-C49 (**14**) 有效抑制 KDM5A 和 KDM5B ( $IC_{50}$  分别为 40 和  $160 \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 并具有较好的选择性, 其与 KDM5A 的结合模式如图 6 所示 (PDB ID: 5A3T)<sup>[38]</sup>, 异烟酸基团竞争占据了  $\alpha$ -KG 的结合位点 (图 6a 为  $\alpha$ -KG 与 KDM5A 的结合模式, 图 6b 为化合物 **14** 与 KDM5A 的结合模式), 与  $\alpha$ -KG 类似, 化合物 **14** 的末端羧基与

K501、Y409 等周围氨基酸存在着广泛的极性作用和疏水相互作用, 形成广泛的氢键网络。其吡啶环的氮原子和 2 位氨基甲基上的氮原子均与金属离子发生配位作用, 从而形成双齿配体 (见图 6c), 同时二甲氨基末端的 6 个原子限制在同一个平面构象中, 尤其是 N11 的乙基基团与三甲基化的赖氨酸其中一个甲基有非常好的重叠效应, 并被 V584、N585 包围, 呈开放的“三明治”构象 (见图 6d)。但比较两者结合模式,  $\alpha$ -KG 的结合模式引起了 N493 侧链构象的改变, 使得 N493 与 Q557 通过氢键作用作为“桥梁”连接在一起 (见图 6a), 而 **14** 没有像图 6e 中  $\alpha$ -KG 那样占据配位点 4 和 5, 而是转移到 5 和 6 (见图 6c), N493 与占据 4 位金属配位点的水分子形成氢键, 第 2 个水分子被带到异烟酸末端羧基上, 使得抑制剂、N493 与 Q557 三者之间通过至少 3 个水分子连接起来。以上构象表明化合物 **14** 通过竞争性地占据甲基赖氨酸结合位点 (见图 6f), 从

而对 KDM5 表现有强效抑制作用<sup>[38]</sup>。其酯化产物 细胞内 H3K4Me3 水平<sup>[27]</sup>。  
KDM5-C70 (15) 可抑制黑色素瘤细胞增殖, 增加



a: 2-OG 与 KDM5A 结合模式; b: 化合物 14 与 KDM5A 作用氢键网络; c: 化合物 14 与金属配位中心形成的双齿配体结合模式; d: 化合物 14 的“三明治”构象; e: 2-OG 的配位模式; f: 化合物 14 与 KDM5A 结合模式 (PDB ID: 5A3T)<sup>[38]</sup>。其中绿色表示周边氨基酸残基; 图 a, e 中黄色分子表示 2-酮戊二酸; 图 b, c, d, f 中黄色分子表示化合物 14

图 6 2-OG 及化合物 14 与 KDM5A 的结合模式图

Figure 6 The binding mode of KDM5A with 2-OG and compound 14, respectively

此外, Stafford 课题组在 2,4-PDCA 类似物的基础上, 设计并合成了其衍生物 N19-0881 (16), 其对 KDM5A 和 KDM5B 均表现出强有效的抑制活性 ( $IC_{50}$  分别为 13 和 2  $nmol \cdot L^{-1}$ )<sup>[38]</sup>, 如图 7 所示, 研究其晶体结构 (PDB ID: 5IWO)<sup>[38]</sup> 可以发现该化合物换用碱性较弱的吡啶环来代替吡啶环, 并且降低了由于化合物与金属螯合作用过强可能带来的毒性, 需要特别指出的是, 结构中的吡啶联吡啶上的 2 个氮原子与金属离子络合, 是活性显著提高的关键因素 (见图 7a); 另外, 苄基基团部分仍保持与结合口袋的疏水相互作用, 其中苯环 4 位氯原

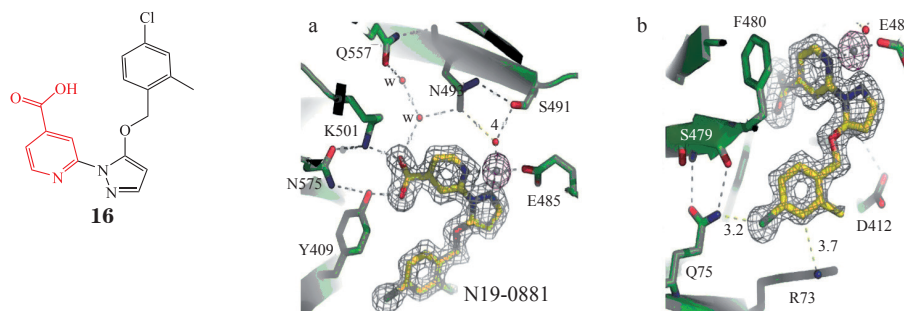
子与 Q75 的侧链氨基距离为  $3.2 \times 10^{-10} m$ , 诱导形成 Q75 侧链氨基与 S479 的羰基氧和主链酰胺氮原子之间的 2 个氢键作用 (见图 7b)。同时, 该化合物的细胞水平实验结果表明在乳腺癌细胞系 ZR-5-1 中亦具有较好的 KDM5 抑制活性 ( $EC_{50}=90 nmol \cdot L^{-1}$ ), 并使细胞内 H3K4Me3 水平提高了 10 倍<sup>[39]</sup>。

### 3.4 嘧啶酮类抑制剂

Vinogradova 等<sup>[15]</sup> 通过高通量筛选发现嘧啶酮类化合物 CPI-455 (17) 能够有效抑制 KDM5A、KDM5B 与 KDM5C ( $IC_{50}$  分别为 10、3 和 14  $nmol \cdot L^{-1}$ ), 并对其他 JMJD 亚家族表现出

良好的选择性。CPI-455 与 KDM5A 的共晶结构 (PDB ID: 5CEH) (见图 8), 可以发现 CPI-455 的氰基与金属离子形成络合, 同时 7 位羰基氧与 N575 侧链形成氢键作用 (见图 8a), 中央嘧啶酮芳香环与 Y472、F480、W503 发生  $\pi$ - $\pi$  相互作用, 6 位的异丙基则刚好占据 Y409、S478 形成的结合口袋, 几乎没有多余的空间可以容纳更大的基团 (见图 8b); 同时细胞实验表明 CPI-455 能够增加多种细胞如 PC-9 细胞内 H3K4Me3 水平, 在体内外模型上有效抑制厄洛替尼诱导的非小细胞肺癌耐药细胞的产生与存活<sup>[15]</sup>, 同时能够有效抑制对替莫唑胺产生耐药性的恶性胶质瘤细胞的增殖<sup>[40]</sup>, 在化疗时考虑与 CPI-455 联合用药可能会有更好效果。为进一步改善 CPI-455 的细胞水平活性和口服生物利用度, 该课题组通过进一步的结构优化得到化合物 **18**, 其能够有效抑制 KDM5A 和 KDM5B ( $IC_{50}$  分别为 15 和 4.7  $nmol \cdot L^{-1}$ ), 对其他 JMJD 亚家族表现出良好的选择性, 且细胞活性有所改善 (H3K4Me3  $EC_{50}=0.34$

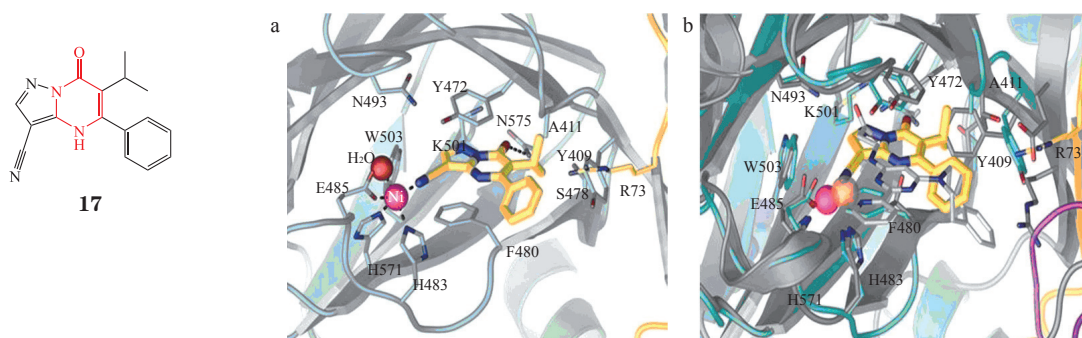
$\mu mol \cdot L^{-1}$ )<sup>[41-42]</sup>; C497 被鉴定为仅在 KDM5 成员中存在的非催化残基, 为进一步提高对 JmjC 亚家族选择性, Saleta 等<sup>[43]</sup> 基于 KDM5 非催化区域特有的半胱氨酸 C497 设计了 KDM5 共价抑制剂 PZ-7 (**19**), 对 KDM5A 和 KDM5B 的  $IC_{50}$  均为 10  $nmol \cdot L^{-1}$ 。共晶结构显示 (见图 9), 化合物 **19** 保持了氰基与金属离子的配位作用和羰基氧的氢键相互作用, 尽管未观察到共价键的形成, 但氯乙酰基基团与 C497 距离仅为  $5.8 \times 10^{-10} m$ , C497 的巯基完全具备进攻氯乙酰基的  $\alpha$  碳发生取代反应形成共价结合的能力。体外酶活数据表明相较于对 KDM4A 及 KDM4B, 化合物 **19** 对 KDM5 其他亚型表现出强有力的选择性 (大于 500 倍), 同时由于化合物 **19** 与 KDM5 的不可逆结合能够有效减少与  $\alpha$ -KG 的竞争力 (1  $\mu mol \cdot L^{-1}$   $\alpha$ -KG 条件下,  $IC_{50}=7 nmol \cdot L^{-1}$ ), 但细胞通透性较差 (计算脂水分配系数  $clogP=-0.74$ ), 因此细胞水平活性并未有较大的改善 ( $EC_{50}=2.5 \mu mol \cdot L^{-1}$ )。



a: 化合物 **16** 与 KDM5A 的配位结合模式; b: 化合物 **16** 与 KDM5A 的氢键作用; 其中黄色分子表示化合物 **16**, 绿色部分表示周围氨基酸

图 7 化合物 **16** 与 KDM5A 的共晶结合模式 (PDB ID: 5IWO)<sup>[38]</sup>

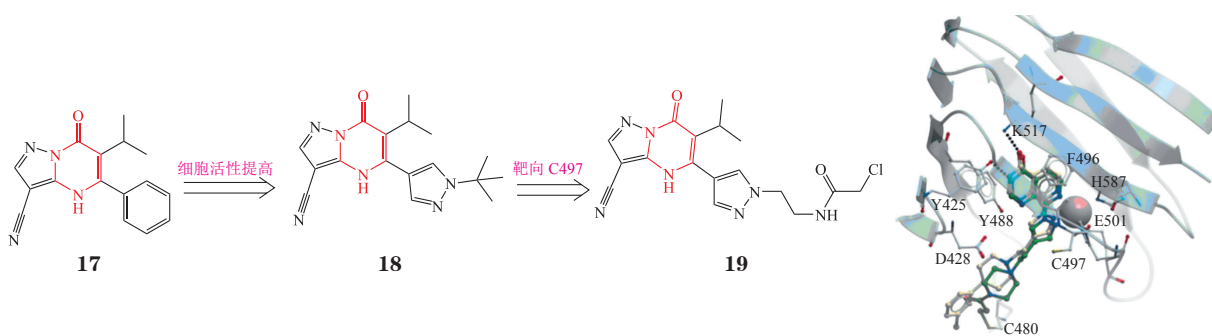
Figure 7 Co-crystal structure of compound **16** in complexed with KDM5A (PDB ID: 5IWO)



a: 化合物 **17** 与 KDM5A 配位作用; b: 化合物 **17** 与 KDM5A 的氢键作用; 其中黄色分子表示化合物 **17**, 绿色部分表示周围氨基酸

图 8 化合物 **17** 与 KDM5A 的共晶结合模式 (PDB ID: 5CEH)<sup>[15]</sup>

Figure 8 Co-crystal structure of compound **17** in complex with KDM5A (PDB ID: 5CEH)



注: 深绿色为化合物 **19**, 浅绿色为周边氨基酸残基

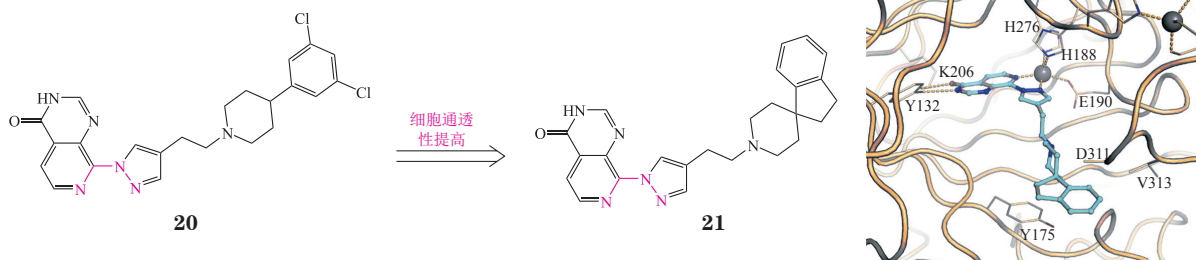
图 9 化合物 **19** 与 KDM5B 的共晶结构 (PDB ID: 6E1Y) [43]

Figure 9 Co-crystal structure of compound **19** in complex with KDM5B (PDB: 6E1Y)

### 3.5 联氮杂芳基类化合物

如图 10 所示, 2016 年, Bavetsias 等 [44] 报道的嘧啶酮稠合的联氮杂芳基类化合物 **20** 选择性抑制 KDM4B 和 KDM5B ( $IC_{50}$  分别为 17 和  $14 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), Caco-2 细胞肠转运实验也表明其具有较好的细胞通透性 (表观渗透系数  $P_{app} = 6.34 \times 10^{-6} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ ); 2019 年, Bavetsias 课题组在该化合物的基础上进行结构优化, 得到化合物 **21**, 其对 KDM4B 和 KDM5B 抑制活性仍有效保持的前提下, 显著提高其细胞通透性 ( $P_{app} =$

$11.64 \times 10^{-6} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ ), 在水溶性、血浆蛋白结合率以及其他药代动力学参数方面也有比较好的表现 [45]。化合物 **21** 与 KDM5B 的共晶结构 (PDB ID: 6H4T) [45] 显示 (见图 10), 吡啶环和与其相连的吡唑环上的 2 个氮原子与金属离子的络合作用是保持活性的关键作用, 稠和的嘧啶酮羰基氧和内酰胺的氮原子分别与 K206、Y132 形成分子间氢键作用, 和化合物 **20** 中的苯环相比, **21** 中的螺环体系稍微靠近 V313, 距离由  $4 \times 10^{-10} \text{ m}$  变为  $3.7 \times 10^{-10} \text{ m}$ , 更有利于疏水作用的形成。



注: 绿色分子为化合物 **21**, 黄色部分为周边氨基酸残基

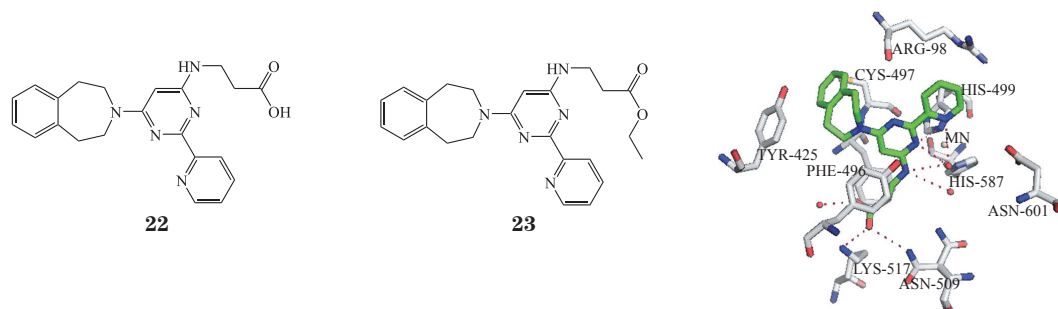
图 10 化合物 **21** 与 KDM5B 的共晶结构 (PDB ID: 6H4T) [45]

Figure 10 Co-crystal structure of compound **21** in complex with KDM5B (PDB ID: 6H4T)

此外, 葛兰素史克公司开发的 GSK-J1 (**22**) 及其前药 GSK-J4 (**23**) 均对 KDM5B 表现出一定的抑制活性 ( $IC_{50}$  分别为 0.17 和  $9.7 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 不过进一步对 JMJD 家族其他蛋白评价后发现 **22** 对 KDM6A 与 KDM6B 的选择性更高 ( $IC_{50}$  分别为 0.053 和  $0.028 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 但由于该化合物带有极性官能团, 难以透过细胞膜, 因此在细胞水平方面表现不佳 ( $IC_{50} > 50 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。随后研究

团队开发了相应的酯 **23** 作为前药, 细胞活性也随之提高 ( $IC_{50} = 3.1 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) [46]。共晶结构 (PDB ID: 5FPU) 显示 (见图 11), **22** 结合在 KDM5B 的  $\alpha$ -KG 位点, 其中芳基杂环部分与金属离子形成双齿配体, 在 ARG98 侧链的作用下通过“water-bridge”间接将金属离子与 HIS587 连接起来, 末端的羧基团羰基氧分别与 LYS517、ASN509 形成氢键作用 [47]。





注: 绿色分子为化合物 **22**, 灰色部分为周边氨基酸残基

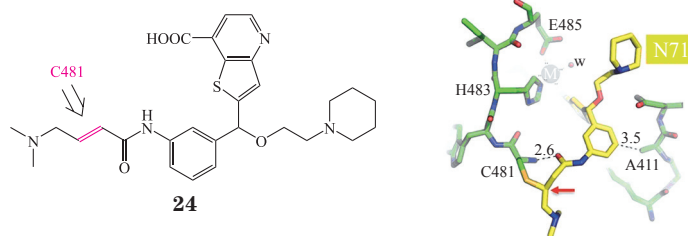
图 11 化合物 **22** 与 KDM5B 的共晶结合模式 (PDB ID: 5FPU)<sup>[47]</sup>

Figure 11 Co-crystal structure of compound **22** in complex with KDM5B (PDB ID: 5FPU)

### 3.6 其他类

除上述 KDM5 抑制剂外, 亦有一些其他具有代表性结构特征的 KDM5 抑制剂报道。德克萨斯大学安德森癌症中心 Cheng 教授课题组基于 KDM5 非催化位点处的 Cys481 设计了首个共价抑制剂 N71 (**24**), 通过引入迈克尔受体, 使小分子能够与 Cys481 巯基发生不可逆结合, 形成共价相互作用, 从而实现了对 KDM5 的抑制作用<sup>[48]</sup> (见图 12)。对 **24** 进行评价后发现对 KDM5 的选择性大大提高 (KDM4A 的  $IC_{50}=5.35 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , KDM5A 的  $IC_{50}=0.32 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , KDM5B 的  $IC_{50}=0.22 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , KDM6A 的  $IC_{50}>60 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 并对 KDM5 亚家

族表现出酶浓度依赖性抑制模式, 在细胞毒测试中尽管该化合物对乳腺癌细胞有一定的抑制作用, 但细胞内 H3K4Me3 表达量并未有明显变化, **24** 是否脱靶或者细胞内存在 H3K4Me 代偿机制仍有待确定; 其共晶结构 (PDB ID: 6DQB)<sup>[48]</sup> (见图 12) 显示 **24** 与其他抑制剂占据 KDM5 的  $\alpha$ -KG 活性位点作用模式不同, 它通过结构中的烯丙基酰胺与 C481 的巯基基团发生迈克尔加成反应形成共价键结合。另外, 酰胺键的羰基与 C481 主链的酰胺氮原子产生氢键作用, 二甲氨基基团的 2 个甲基各自与 R76 和 S479 的主链羰基氧存在较弱的氢键作用。



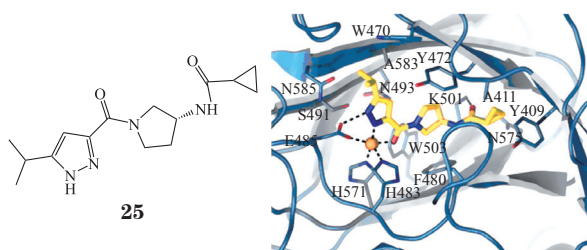
注: 黄色分子为化合物 **24**, 绿色部分为周边氨基酸残基

图 12 KDM5A 共价抑制剂 **24** 及其结合模式<sup>[48]</sup> (PDB ID: 6DQB)

Figure 12 Co-crystal structure of covalent inhibitor **24** in complex with KDM5A (PDB ID: 6DQB)

Classon 教授课题组通过筛选 Genentech/Roche 小分子化合物库发现了广谱 KDM5 抑制剂 KDM5A-IN-1 (**25**, KDM5A  $IC_{50}=45 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; KDM5B  $IC_{50}=56 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; KDM5C  $IC_{50}=55 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )<sup>[49]</sup>, 对其他亚家族包括 KDM1A、KDM2B、KDM3B、KDM4C、KDM6A、KDM7B 均表现出良好的选择性 (其中 KDM4C 的  $IC_{50}=4.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 而其他亚型蛋白在  $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  浓度下的抑制率均小于

50%), 同时能够增加 PC9 细胞内 H3K4Me3 水平 ( $EC_{50}=960 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。研究者报道了其晶体结构 (PDB ID: 5V9T)<sup>[49]</sup> (见图 13)<sup>[49]</sup>, 结构中吡啶环上的异丙基基团竞争性占据  $\alpha$ -KG 与 H3K4Me3 的结合口袋, 吡啶环的 2 个氮原子及相邻的羰基氧共同与金属离子发生络合作用, 形成双齿配体, 同时吡咯烷与环丙基之间的酰胺羰基氧与 K501 的氨基产生氢键作用。

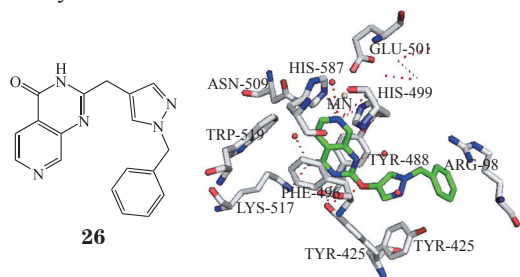


注: 黄色分子为化合物 **25**, 蓝色部分为周边氨基酸残基

图 13 广谱 KDM5A 抑制剂 **25** 及其作用模式 (PDB ID: 5V9T)<sup>[49]</sup>

Figure 13 Pan-KDM5 inhibitor **25** and its co-crystal structure in complex with KDM5A (PDB ID: 5V9T)

葛兰素史克公司公开的 GSK467 (**26**) 对 KDM5 的选择性抑制作用 (KDM5A-D 的  $IC_{50}$  均小于  $0.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 远高于对 KDM4C ( $IC_{50} = 5.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 和 KDM3A 的抑制活性 ( $IC_{50} = 33.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 但在多发性骨髓瘤细胞 (MM1S) 中的作用效果并不理想 ( $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  浓度下, Western-blotting 结果显示 H3K4Me3 表达量没有明显增加), 对该肿瘤细胞株的抗增殖活性也比较弱 ( $IC_{50} > 50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 推测可能与 GSK467 的细胞膜通透性有关<sup>[27]</sup>; 在其共晶结构 (PDB ID: 5FUN)<sup>[27]</sup> 中可见 (见图 14), 化合物小分子结合在  $\alpha$ -KG 活性口袋, 吡啶环上的氮原子与金属离子形成单齿配体, 吡啶并嘧啶酮母核与周围的 Trp486、Phe496、Tyr488 发生疏水相互作用, 并且嘧啶酮的羰基氧与 Lys517 产生极性相互作用。

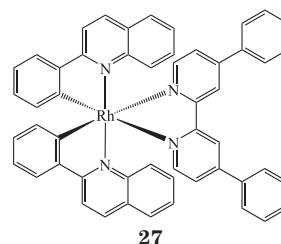


注: 绿色部分为化合物 **26**, 灰色部分为周边氨基酸残基

图 14 化合物 **26** 与 KDM5B 的作用模式 (PDB ID: 5FUN)<sup>[27]</sup>

Figure 14 The binding model of compound **26** in complex with KDM5B (PDB ID: 5FUN)

澳门大学 Chung-Hang Leung 教授课题组报道了首个基于金属铑的高活性高选择性 KDM5A 抑制剂 KDM5A-Rh-1 (**27**,  $IC_{50} = 23.2 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 对 KDM1A、KDM4B 及 KDM6B 抑制活性较弱 ( $3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  时抑制率分别为 61.1%、10.2%、58.4%), 并且能够激活 p27 的转录表达以及增加三阴性乳腺癌细胞中 H3K4Me2/3 的积累, 从而诱导细胞凋亡, 实现抑制肿瘤细胞恶性增殖的目的, 如能够显著抑制 MDA-MB-231 肿瘤细胞生长,  $IC_{50}$  达到  $90.1 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 实现了很好的抗增殖作用。体内动物实验结果显示, 化合物 **27** 显著抑制三阴性乳腺癌小鼠模型的肿瘤生长, 每天口服给药  $4 \text{ mg/kg}$  肿瘤抑制率达到 48%, 而对正常小鼠无明显毒副作用。



**27**

#### 4 结语与展望

组蛋白去甲基化酶 KDM5 通过调控组蛋白赖氨酸去甲基化过程及参与形成靶基因启动子抑制性复合物, 影响细胞增殖与凋亡, 进而促进肿瘤的发生发展。因此, KDM5 是新型抗肿瘤药物研发中的潜在药物靶标。已报道的 KDM5 小分子抑制剂复合物共晶结构也为进一步的药物设计提供了结构基础, 有利于高活性高选择的 KDM5 小分子抑制剂的设计。迄今为止, 已有较多结构类型的 KDM5 抑制剂报道, 但因其本身的一些性质原因, 如选择性差、作用机制不明确、与细胞内高浓度的  $\alpha$ -KG 竞争性结合等, 目前尚未进入临床试验阶段, 这也提示我们关于 KDM5 抑制剂的开发与作用机制的研究仍需进一步努力。

#### 【参考文献】

- [1] Yang W Y, Gu J L, Zhen T M. Recent advances of histone modification in gastric cancer[J]. *J Cancer Res Ther*, 2014, 10(8): 240-245.
- [2] Holbert M A, Marmorstein R. Structure and activity of enzymes that remove histone modifications[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2005, 15(6): 673-680.
- [3] Aagaard L, Laible G, Selenko P, et al. Functional mammalian homologues of the drosophila PEV-modifier Su(var)3-9 encode centromere-associated proteins which complex with the heterochromatin

- component M31[J]. *EMBO J*, 1999, 18(7): 1923-1938.
- [4] Shi Y J, Lan F, Matson C, *et al*. Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1[J]. *Cell*, 2004, 119(7): 941-953.
- [5] Klose R J, Kallin E M, Zhang Y. JmjC-domain-containing proteins and histone demethylation[J]. *Nat Rev Genet*, 2006, 7(9): 715-727.
- [6] Klose R J, Yan Q, Tothova Z, *et al*. The retinoblastoma binding protein RBP2 is an H3K4 demethylase[J]. *Cell*, 2007, 128(5): 889-900.
- [7] Sayegh J, Cao J, Zou M R, *et al*. Identification of small molecule inhibitors of Jumonji AT-rich interactive domain 1B (JARID1B) histone demethylase by a sensitive high throughput screen[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(13): 9408-9417.
- [8] Yamane K, Tateishi K, Klose R J, *et al*. PLU-1 is an H3K4 demethylase involved in transcriptional repression and breast cancer cell proliferation[J]. *Mol Cell*, 2007, 25(6): 801-812.
- [9] Crunkhorn S. Targeting LSD1 in small cell lung cancer[J/OL]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(9): 602[2020-06-19]. <https://doi.org/10.1038/nrd4722>.
- [10] Greer E L, Shi Y. Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance[J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(5): 343-357.
- [11] Markolovic S, Leissing T M, Chowdhury R, *et al*. Structure-function relationships of human JmjC oxygenases-demethylases versus hydroxylases[J/OL]. *Curr Opin Struct Biol*, 2016, 41: 62-72[2020-06-19]. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2016.05.013>.
- [12] Zoeller E L, Konen J, Bell J, *et al*. Abstract 1962: regulation of invasion by lysine demethylase 5B in non-small cell lung cancer cells[J/OL]. *Cancer Res*, 2017, 77(Suppl 13): 1962[2020-06-19]. [https://cancerres.aacrjournals.org/content/77/13\\_Supplement/1962](https://cancerres.aacrjournals.org/content/77/13_Supplement/1962). Doi: 10.1158/1538-7445.AM2017-1962.
- [13] Hayami S, Yoshimatsu M, Veerakumarasivam A, *et al*. Overexpression of the JmjC histone demethylase KDM5B in human carcinogenesis: involvement in the proliferation of cancer cells through the E2F/RB pathway[J/OL]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 59[2020-06-19]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-4598-9-59>.
- [14] Sharma S V, Lee D Y, Li B H, *et al*. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations[J]. *Cell*, 2010, 141(1): 69-80.
- [15] Vinogradova M, Gehling V S, Gustafson A, *et al*. An inhibitor of KDM5 demethylases reduces survival of drug-tolerant cancer cells[J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(7): 531-538.
- [16] Dannenberg J H, Berns A. Drugging drug resistance[J]. *Cell*, 2010, 141(1): 18-20.
- [17] Wood K C. Targeting the cancer cells that just won't go away[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(344): 101[2020-06-19]. <https://stm.sciencemag.org/content/8/344/344ec101.full>. Doi: 10.1126/scitranslmed.aag2112.
- [18] Taylor-Papadimitriou J, Burchell J. JARID1/KDM5 demethylases as cancer targets[J]. *Expert Opin Ther Tar*, 2017, 21(1): 5-7.
- [19] Rasmussen P B, Staller P. The KDM5 family of histone demethylases as targets in oncology drug discovery[J]. *Epigenomics*, 2014, 6(3): 277-286.
- [20] Hudlebusch H R, Heinemann B, Nielsen J M, *et al*. The development of therapeutic inhibitors of the KDM5 histone demethylases[J/OL]. *Cancer Res*, 2014, 74(Suppl 19): 5161[2020-06-19]. [https://cancerres.aacrjournals.org/content/74/19\\_Supplement/5161](https://cancerres.aacrjournals.org/content/74/19_Supplement/5161). Doi: 10.1158/1538-7445.
- [21] Roesch A, Vultur A, Bogeski I, *et al*. Overcoming intrinsic multidrug resistance in melanoma by blocking the mitochondrial respiratory chain of slow-cycling JARID1Bhigh cells[J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(6): 811-825.
- [22] Chowdhury R, Sekimik R, Brissett N C, *et al*. Ribosomal oxygenases are structurally conserved from prokaryotes to humans[J]. *Nature*, 2014, 510(7505): 422-426.
- [23] Li L, Greer C, Eisenman R N, *et al*. Essential functions of the histone demethylase lid[J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(11): e1001221[2020-06-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2991268/>. Doi: 10.1371/journal.pgen.1001221.
- [24] Zhang Y, Yang H R, Guo X, *et al*. The PHD1 finger of KDM5B recognizes unmodified H3K4 during the demethylation of histone H3K4me2/3 by KDM5B[J]. *Protein Cell*, 2014, 5(11): 837-850.
- [25] Klein B J, Piao L H, Xi Y X, *et al*. The histone-H3K4-specific demethylase KDM5B binds to its substrate and product through distinct PHD fingers[J]. *Cell Rep*, 2014, 6(2): 325-335.
- [26] Zucconi B E, Cole P A. Allosteric regulation of epigenetic modifying enzymes[J/OL]. *Curr Opin Chem Biol*, 2017, 39: 109-115[2020-06-19]. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2017.05.015>.
- [27] Johansson C, Velupillai S, Tumber A, *et al*. Structural analysis of human KDM5B guides histone demethylase inhibitor development[J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(7): 539-545.
- [28] Wang G G, Song J k, Wang Z X, *et al*. Haematopoietic malignancies caused by dysregulation of a chromatin-binding PHD finger[J]. *Nature*, 2009, 459(7248): 847-851.
- [29] Wagner E K, Nath N, Flemming R, *et al*. Identification and characterization of small molecule inhibitors of a plant homeodomain finger[J]. *Biochemistry*, 2012, 51(41): 8293-8306.
- [30] Yang Z L, Qiu Q, Chen W, *et al*. Structure of the arabidopsis JM14-H3K4me3 complex provides insight into the substrate specificity of KDM5 subfamily histone demethylases[J]. *Plant Cell*, 2018, 30(1): 167-177.
- [31] McGrath J, Trojer P. Targeting histone lysine methylation in cancer[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2015, 150: 1-22[2020-06-19]. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.01.002>.
- [32] Sekimik R, Rose N R, Thalhammer A, *et al*. Inhibition of the histone lysine demethylase JMJD2A by ejection of structural Zn(II) [J/OL]. *Chem Commun (Camb)*, 2009, (42): 6376-6378[2020-06-19]. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2009/CC/b916357c#!divAbstract>. Doi: 10.1039/b916357c.

- [33] Hamada S, Kim T-D, Suzuki T, *et al.* Synthesis and activity of *N*-oxalylglycine and its derivatives as Jumonji c-domain-containing histone lysine demethylase inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(10): 2852-2855.
- [34] Tarhonskaya H, Nowak R P, Johansson C, *et al.* Studies on the interaction of the histone demethylase KDM5B with tricarboxylic acid cycle intermediates[J]. *J Mol Biol*, 2017, 429(19): 2895-2906.
- [35] Yan H, Parsons D W, Jin G L, *et al.* IDH1 and IDH2 mutations in gliomas[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(8): 765-773.
- [36] Kristensen L H, Nielsen A L, Helgstrand C, *et al.* Studies of H3K4me3 demethylation by KDM5B/Jarid1B/PLU1 reveals strong substrate recognition *in vitro* and identifies 2,4-pyridine-dicarboxylic acid as an *in vitro* and in cell inhibitor[J]. *FEBS J*, 2012, 279(11):1905-1914.
- [37] Tumber A, Nuzzi A, Hookway E S, *et al.* Potent and selective KDM5 inhibitor stops cellular demethylation of H3K4me3 at transcription start sites and proliferation of MM1S myeloma cells[J]. *Cell Chem Biol*, 2017, 24(3): 371-380.
- [38] Horton J R, Liu X, Gale M, *et al.* Structural basis for KDM5A histone lysine demethylase inhibition by diverse compounds[J]. *Cell Chem Biol*, 2016, 23(7): 769-781.
- [39] Nie Z, Shi L H, Lai C, *et al.* Structure-based design and discovery of potent and selective KDM5 inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(9): 1490-1494.
- [40] Zaware N, Zhou M M. Chemical modulators for epigenome reader domains as emerging epigenetic therapies for cancer and inflammation[J/OL]. *Curr Opin Chem Biol*, 2017, 39: 116-125[2020-06-19]. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2017.06.012>.
- [41] Liang J, Zhang B, Labadie S, *et al.* Lead optimization of a pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7(4*H*)-one scaffold to identify potent, selective and orally bioavailable KDM5 inhibitors suitable for *in vivo* biological studies[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(16): 4036-4041.
- [42] Gehling V S, Bellon S F, Harmange J C, *et al.* Identification of potent, selective KDM5 inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(17): 4350-4354.
- [43] Saleta V R, Miranda W, Catherine M R, *et al.* Design, synthesis and characterization of covalent KDM5 inhibitors[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2019, 58(2): 515-519.
- [44] Bavetsias V, Lanigan R M, Ruda G F, *et al.* 8-Substituted pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one derivatives as potent, cell permeable, KDM4 (JMJD2) and KDM5 (JARID1) histone lysine demethylase inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(4): 1388-1409.
- [45] Le Bihan Y V, Lanigan R M, Atrash B, *et al.* C8-substituted pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones: studies towards the identification of potent, cell penetrant Jumonji C domain containing histone lysine demethylase 4 subfamily (KDM4) inhibitors, compound profiling in cell-based target engagement assays[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2019, 177: 316-337[2020-06-19]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.05.041>.
- [46] Heinemann B, Nielsen J M, Hudlebusch H R, *et al.* Inhibition of demethylases by GSK-J1/J4[J]. *Nature*, 2014, 514(7520): E1-E2.
- [47] Johansson C, Velupillai S, Tumber A, *et al.* Structural analysis of human KDM5B guides histone demethylase inhibitor development[J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(7):539-545.
- [48] Horton J R, Woodcock C B, Chen Q, *et al.* Structure-based engineering of irreversible inhibitors against histone lysine demethylase KDM5A[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(23): 10588-10601.
- [49] Liang J, Labadie S, Zhang B, *et al.* From a novel HTS hit to potent, selective, and orally bioavailable KDM5 inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(13): 2974-2981.
- [50] Yang G J, Wang W H, MOK S W F, *et al.* Selective inhibition of lysine-specific demethylase 5A (KDM5A) using a rhodium(III) complex for triple-negative breast cancer therapy[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(40): 13091-13095.



**【专家介绍】余斌**：郑州大学直聘教授，博士生导师，郑州大学青年拔尖人才。以第一 / 通讯作者发表论文共计约 70 余篇，中科院 1 区期刊论文约 40 篇，ESI 高被引论文 3 篇，论文被引用 2000 余次，参编英文学术专著 2 部，获 10 项国家发明专利。主持国家自然科学基金面上项目 / 青年科学基金项目、河南省高校科技创新人才支持计划、中国博士后科学基金特别资助及面上项目一等资助等项目。河南省药学会药物化学专业委员会常务委员，SCI 收录期刊 *Frontiers in Chemistry Review* 编辑、*Acta Pharmaceutica Sinica B*、*Chinese Chemical Letters*、*Chinese Journal of Natural Medicines* 及 *Pharmaceutical Fronts* 青年编委，药物化学权威期刊 *European Journal of Medicinal Chemistry* 及 *Current Topics in Medicinal Chemistry* 执行客座编辑。



**【专家介绍】刘宏民**：二级教授，博士生导师，中原学者，国家有突出贡献中青年专家、国家科技进步奖会评专家、教育部“长江学者”特聘教授评审专家、国家自然科学基金会评专家。现任教育部药物关键制备技术重点实验室主任，省部共建食管癌防治国家重点实验室副主任，“河南省药物及其关键制备技术创新团队”学术带头人，全国优秀教师，享受国务院特殊津贴，2016 年获宝钢教育奖优秀教师奖，2017 年获河南省创新争先奖章。主持国家自然科学基金重点项目、科技部政府间国际科技创新合作重点专项、国家重点研发计划子课题、河南省重大科技专项等国家级课题。