

靶向蛋白降解技术研究进展



皮川^{1,2}, 郝宣润^{1,2}, 肖海婷^{1,2}, 罗兴¹, 张齐雄^{3,4}

1. 四川省人民医院川东医院/达州市第一人民医院药学科 (四川达州 635000)
2. 达州市妇女儿童医院药学科 (四川达州 635000)
3. 四川省医学科学院/四川省人民医院药学部 (成都 610000)
4. 电子科技大学医学院 (成都 610000)

【摘要】 靶向蛋白降解 (TPD) 技术是利用机体内天然的蛋白质降解系统来定向降解靶蛋白 (POI) 的治疗策略。该技术突破了传统“占位驱动” (即药物直接结合 POI 的活性位点以抑制其功能) 的局限性, 转而通过“事件驱动” (即药物通过触发特定生物事件如 POI 泛素化、溶酶体降解间接清除靶点) 催化 POI 降解而非抑制其功能, TPD 技术具有靶向“不可成药”蛋白、作用快速、选择性高及克服耐药性等显著优势, 已成为近年来药物研发领域的前沿方向。目前, TPD 技术主要路径包括基于泛素-蛋白酶体系统的降解途径、内体-溶酶体降解系统和自噬途径。本文系统综述 TPD 技术的研究进展, 旨在为后续相关研究提供参考。

【关键词】 靶向蛋白降解; 蛋白降解靶向嵌合体; 分子胶; 溶酶体靶向嵌合体; 自噬靶向嵌合体; 自噬体束缚化合物

【中图分类号】 R914 **【文献标识码】** A

Research advances in targeted protein degradation technologies

PI Chuan^{1,2}, HAO Xuanrun^{1,2}, XIAO Haiting^{1,2}, LUO Xing¹, ZHANG Qixiong^{3,4}

1. Department of Pharmacy, Sichuan Provincial People's Hospital East Sichuan Branch, Dazhou First People's Hospital, Dazhou 635000, Sichuan Province, China

2. Department of Pharmacy, Dazhou Women and Children's Hospital, Dazhou 635000, Sichuan Province, China

3. Department of Pharmacy, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610000, China

4. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610000, China

Corresponding author: ZHANG Qixiong, Email: qixiongzhang@outlook.com

【Abstract】 Targeted protein degradation (TPD) technologies leverage the body's innate protein degradation systems to selectively eliminate protein of interest (POI). This technology overcomes the limitations of the traditional “site-occupancy” approach (whereby a drug directly binds to the active site of the protein of POI to inhibit its function), instead adopting an “event-

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202506039

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82204304); 四川省自然科学基金青年基金项目 (2025ZNSFSC1733); 成都市医学科研课题项目 (2024036); 达州市中医药管理局中医药科研专项 (2024LHXMZR010、2025LHZRZD02、2025LHZRPY08); 北京医学奖励基金会课题项目 (YXJL-2025-0106-0475)

通信作者: 张齐雄, 博士, 副研究员, 硕士研究生导师, Email: qixiongzhang@outlook.com

driven” approach (whereby the drug indirectly eliminates the POI by triggering specific biological events such as ubiquitination or lysosomal degradation) to catalyze the degradation of the POI rather than inhibiting its function. TPD technology offers significant advantages, including the ability to target “undruggable” proteins, rapid action, high selectivity and the ability to overcome drug resistance, and has become a leading frontier in the field of drug discovery in recent years. Currently, the main TPD technological pathways include degradation pathways based on the ubiquitin-proteasome system, the endosomes-lysosomal degradation system, and the autophagy pathway. This paper aims to provide a reference for future research by reviewing the latest developments in TPD technology.

【Keywords】 Targeted protein degradation; Proteolysis targeting chimera; Molecular glue; Lysosome-targeting chimera; Autophagy-targeting chimera; Autophagosome-tethering compound

蛋白质的结构、表达、功能或相互作用等方面的异常，是多种疾病（肿瘤、代谢性疾病、神经退行性疾病）发生发展的分子层面核心机制^[1-4]。基因突变或环境因素导致关键蛋白的结构或功能异常，引发细胞代谢紊乱、信号传导失调或毒性聚集，最终驱动疾病进程，如 β -淀粉样蛋白异常与阿尔茨海默病密切相关、PI3K/AKT 通路蛋白功能失调则驱动癌症进展^[5-6]。传统靶向药物主要依赖于各类酶、离子通道、受体等“可成药”靶点结合发挥疗效，然而这类靶点仅占全部细胞蛋白的 10%~15%^[7]，导致大量异常蛋白缺乏“可成药”靶点，制约现有治疗策略的发展。此外，当靶点蛋白因基因突变导致结构改变或直接破坏药物与靶点的相互作用时，药物无法有效结合，从而产生耐药性^[8-9]。而部分致病蛋白表达水平不足，使得传统靶向药物进展缓慢。靶向蛋白降解（targeted protein degradation, TPD）技术在结合靶蛋白（protein of interest, POI）的同时利用细胞自身的降解系统，清除异常蛋白^[10-12]。该技术凭借其独特的机制可降解多数细胞蛋白，甚至可以靶向转录因子和支架分子等以往被视为“不可成药”的靶点，显著强化了靶向治疗的潜力^[13-14]。在克服耐药性方面，TPD 优势显著，其不依赖传统靶向药物的特异性结合位点，只需结合 POI 表面任意可及区域即可启动降解过程^[15]。TPD 通过对 POI 直接进行降解而非抑制活性，避免在治疗过程中因基因突变导致产生耐药性的风险。TPD 还可通过完全消除 POI 功能，以及多靶点协同降解来应对信号通路代偿激活产生的耐药性^[16]。TPD 的概念可追溯至 1999 年 Proteinix 公司提交的首个 TPD 专利申请，该技术的核心机制源于细胞内天然存在的泛素-蛋白酶体系统（ubiquitin-

proteasome system, UPS）。TPD 蛋白质降解机制研究发现泛素能标记需降解的蛋白质，使其被蛋白酶体识别并分解^[17]。根据所利用的降解途径不同，TPD 技术主要分为三类，包括 UPS 途径、内体-溶酶体（endosomes-lysosomes, EL）途径和自噬途径^[16]。在药物研发领域，较传统靶向药物，TPD 更具广度与深度优势。本文综述 TPD 技术研究进展，旨在为后续相关研究提供参考。

1 泛素-蛋白酶体系统途径

基于 UPS 途径的 TPD 通过特异性招募 E3 泛素连接酶介导 POI 的多聚泛素化修饰，进而促使其被蛋白酶体识别并降解，其主要适用于细胞内可溶性蛋白靶点^[18]。该路径下的代表性技术主要包括蛋白降解靶向嵌合体（proteolysis targeting chimera, PROTAC）和分子胶。

1.1 蛋白降解靶向嵌合体

PROTAC 是一种利用 UPS 选择性降解致病蛋白的技术^[19]。其核心机制在于三元结构：一端为靶点蛋白配体，与 POI 特异性结合；另一端为 E3 泛素连接酶配体，用于招募 E3 泛素连接酶，触发泛素化标记过程；中间为连接体，用于连接两端，兼顾调节 PROTAC 分子的空间结构作用^[20-21]。PROTAC 通过形成“POI 配体-PROTAC-E3 泛素连接酶”三元复合物，促使 POI 进入泛素化降解流程，随后 PROTAC 开始新一轮 POI 与 E3 泛素连接酶招募。PROTAC 分子在此过程中不会遭到破坏，可循环参与催化多个 POI 的降解。PROTAC 作用机制见附件图 1。

Alabi 团队合成了首个 PROTAC 分子，该分子以多肽为骨架，靶向降解 METAP2 蛋白，但较大的分子量限制了其细胞膜通透性，生物利用度

较低^[22]。为克服上述不足,基于MDM2小分子的第二代PROTAC相继被开发,其显著改善了细胞膜穿透性与生物利用度,极低的浓度也可发挥降解作用^[23]。后续开发的PROTAC药物ARV-110与ARV-471加速了PROTAC药物的临床进程^[24]。2025年ARV-471的III期试验数据显示与氟维司群相比,ARV-471在中位无进展生存期、客观缓解率、临床获益率等关键指标上都具有显著优势,而治疗后不良事件发生率与氟维司群差异无统计学意义。此外,我国开发的PROTAC药物BGB-16673于2022年获国家药品监督管理局药品审评中心批准进行临床研究,随后获批美国食品药品监督管理局快速通道资格,用于治疗复发/难治性白血病。目前,BGB-16673的III期试验已于2025年启动患者招募,关键性数据预计将于2027年公布。

PROTAC因其POI配体可以招募“不可成药”蛋白,显著拓宽了成药选择^[25]。其作用机制依赖于体内天然的泛素化过程,在较低的浓度下即可发挥效用,并表现出较好的耐药性和安全性。但其特殊的三元结构导致分子量大于一般的小分子药物,在一定程度上与“Lipinski类药五原则”相悖。POI配体与E3泛素连接酶配体的合理选择,以及如何设计并开发出具有稳定与高效降解能力的PROTAC分子,仍是当前亟待解决的关键问题^[16]。

1.2 分子胶

分子胶这一概念最早由Schreiber于1991年提出,指一种通过诱导蛋白质间相互作用或稳定复合物结构,从而调控信号通路的小分子化合物^[26]。其独特之处能够促进两个原本无天然亲和力的蛋白间相互作用,发挥类似“胶水”的作用。后续研究显示分子胶的核心机制是利用UPS或溶酶体途径选择性降解致病蛋白,其作用机制在一定程度上与PROTAC类似^[27-28],见附件图2。

环孢菌素A、他克莫司等免疫抑制剂最早被Schreiber定义为“分子胶”,但首个获批上市的分子胶药物是沙利度胺^[26]。该药物曾因严重的致畸作用被退市,后续研究发现其对多发性骨髓瘤疗效显著,遂重新获批用于该适应症。Ito等^[29]研究表明,沙利度胺通过靶向E3泛素连接酶CRBN并作为分子胶促进CRBN与新型底物之间的结合,从而诱导底物的泛素-蛋白酶体降解,这一发现

极大地推动了分子胶领域的研究进展。后续研究揭示了沙利度胺的致畸原因:其戊二酰亚胺结构与CRBN结合,诱导CRBN构象变化,在胎儿发育期招募并错误降解SALL4蛋白^[29-30]。基于上述机制,后续优化药物结构研发的来那度胺与泊马度胺也相继获批用于多发性骨髓瘤和骨髓增生异常综合征的口服治疗^[31]。目前获批的分子胶类药物仅限于沙利度胺、来那度胺、泊马度胺临床价值显著^[32]。此外,多个新型分子胶药正处于临床开发阶段,如CC-99282^[33]和DKY709^[34]等。

与PROTAC相比,分子胶结构更为简单,具有更小的分子量,更符合“Lipinski类药五原则”,因此口服生物利用度更好,血脑屏障透过率更高,成药性更佳。天然的分子结构特性为分子胶带来了药物设计方面的优势。然而,多数分子胶类药物源于偶然发现,缺乏系统性设计开发策略,是制约其进一步发展的关键问题之一^[26]。

2 内体-溶酶体途径

基于EL途径的TPD技术通过将招募到的POI或其余生物大分子利用胞吞转运至溶酶体,最终在溶酶体内进行降解^[35]。与UPS途径不同,基于EL的TPD靶标仅限于胞外或膜蛋白。溶酶体靶向嵌合体(lysosome-targeting chimera, LYTAC)是EL途径的代表性蛋白降解技术,可靶向降解细胞外蛋白和膜蛋白^[36]。与PROTAC类似,LYTAC同样具有双功能三元复合结构:一端为靶点蛋白配体,负责招募POI;另一端为溶酶体靶向受体(lysosome-targeting receptor, LTR),负责将招募到POI的LYTAC靶向至内体与溶酶体;中间连接体同样用于连接两端,兼顾调节LYTAC分子的空间结构作用。LYTAC的作用机制见附件图3。

LYTAC的核心机制在于LTR先靶向细胞膜表面受体,使LYTAC招募细胞外POI,并在与膜受体结合形成三元复合物后,通过网格蛋白介导的胞吞作用将POI转运至内体与溶酶体进行降解^[36-37]。这条独特的EL途径让LYTAC可以实现胞外蛋白的降解。胞外蛋白约占蛋白质组的40%,包括生长因子、细胞因子等重要的蛋白种类,其在疾病进展中发挥着关键作用^[38]。PROTAC和分子胶在靶向细胞内和细胞膜上的蛋白方面表现出色。然而,由于UPS位于细胞内,胞外蛋白

无法被 PROTAC 和分子胶所靶向, 而 LYTAC 能降解 PROTAC 与分子胶难以靶向的蛋白, 扩展了 TPD 技术的应用范围。

首个 LYTAC 分子的 LTR 是细胞膜上的阳离子非依赖性甘露糖-6-磷酸受体 (cation-independent mannose-6-phosphate receptor, CI-M6PR), 靶向其可以激活内吞途径, 将细胞外的 POI 转运至胞内并将 POI 靶向到内体和溶酶体, 通过溶酶体对 POI 进行降解。随后, CI-M6PR 被重新运输回细胞膜, 以重复这一循环过程^[36]。2021 年, Caianiello 等开发的 MoDE-As 系统同样可实现细胞外的蛋白质降解^[39]。MoDE-As 与 LYTAC 结构和机制类似, 主要区别为在 MoDE-As 中, LTR 功能由去唾液酸糖蛋白受体 (asialoglycoprotein receptor, ASGPR) 承担。ASGPR 是一种在肝脏中高度表达的特异性受体, 参与多种细胞外蛋白的内化转运, 与 CI-M6PR 相比细胞内化效率更高^[39-40]。Ahn 等^[41]基于 ASGPR 开发出 GalNAc-LYTAC (GalNAc 为 ASGPR 的配体), 进一步推动了 LYTAC 技术的临床转化。类似用于细胞外蛋白质降解的双功能小分子单体的专利也被获批, 其由“一个细胞表面受体配体”连接“一个能结合细胞外靶分子的配体”组成。其中细胞表面受体 (包括 ASGPR 和 M6PR) 与内吞作用相关, 与 LYTAC 类似。

3 自噬途径

细胞自噬是细胞依托溶酶体或液泡, 降解胞内蛋白质、受损细胞器及其他胞内组分, 同时回收、循环利用降解产物的生理性代谢过程^[42-44]。基于自噬途径的 TPD, 包括自噬靶向嵌合体 (autophagy-targeting chimeras, AUTACs) 或自噬体束缚化合物 (autophagosome-tethering compound, ATTEC), 其可通过增强自噬体与 POI 的识别实现降解, 自噬主要发生在细胞质中, 不仅能降解可溶性蛋白, 还能降解核酸、脂质、蛋白聚集体、细胞器, 甚至病原体^[45-46]。

3.1 自噬靶向嵌合体

研究发现, 经 S-鸟苷酸化修饰的鸟嘌呤衍生物可以作为一种信号标志物, 将底物导向自噬途径^[47]。基于这一机制, 研究者设计构建了第一代 AUTAC, 该分子主要由鸟嘌呤标签、中间连接体, 以及可特异性识别并招募胞内目标靶点的结

合剂三部分组成^[48]。2024 年, 研究人员基于此前研究背景对 AUTACs 进行了结构-活性关系研究, 分别对第一代 AUTAC 鸟嘌呤部位及半胱氨酸部位用不同结构进行替换, 发现鸟嘌呤在 AUTAC 中发挥重要作用, 而用吡啶环替代半胱氨酸可以明显提高 AUTAC 活性^[49]。

与大多数 TPD 类似, AUTAC 同为具备蛋白降解作用的双功能小分子, 但实现降解作用依赖宏自噬。宏自噬属于自噬途径中最常见的一种, 与细胞内主要降解途径 UPS 不同, 作为替代性降解途径, 宏自噬不仅可以降解蛋白质, 还可以清除规模更大的结构, 例如功能失调的细胞器和细胞内病原体^[50-51]。宏自噬的核心机制为通过模拟内源性自噬信号 (如 S-鸟苷酸化), 诱导靶标发生泛素化。随后细胞质中的目标底物被包裹在细胞质内的双层膜囊泡中, 这些囊泡被称为自噬体。最终自噬体与溶酶体融合成为一体, 利用溶酶体内的水解酶对目标底物进行降解^[52]。在这个过程中, AUTAC 也将会随目标底物一起被降解, 无法参与多轮降解循环。由于自噬发生在细胞质中, AUTAC 对核蛋白的降解效果较为有限。在降解速率方面, PROTAC 诱导的蛋白质降解在 1 h 内即可完成, 而 AUTAC 诱导的降解则至少需要数小时^[53]。AUTAC 的作用机制见附件图 4。

3.2 自噬体束缚化合物

ATTEC 由 Li 等^[54]于 2019 年首次提出。作为一种双功能三元结构分子, ATTEC 同样依赖自噬-溶酶体途径降解靶点蛋白或其他生物大分子。与 AUTAC 不同, ATTEC 的核心机制无需模拟信号诱导靶标发生泛素化, 可直接连接靶标与自噬关键蛋白 LC3, 无需泛素化修饰, 直接将靶标诱导包裹进自噬体并最终通过溶酶体降解^[47, 54]。该技术在降解亨廷顿病相关蛋白 mHTT^[55]、癌症相关蛋白 NAMPT^[56]及 EGFR 蛋白^[57]方面展现了巨大治疗潜力, ATTEC 作用机制见附件图 5。现将 TPD 各类技术总结如表 1 所示。

4 靶向蛋白降解技术发展方向

未来, TPD 技术应聚焦于三大方向。一是效能优化, 结构设计上以高效化与多功能化为导向, 提升内化与降解效率, 双特异性嵌合体的开发则实现多致病蛋白的同步清除, 破解复杂疾病的病理机制^[58]; 同时应拓展 E3 连接酶库

表1 不同TPD技术的对比情况
Table 1. Comparison of different TPD technologies

技术类别	核心机制	主要优势	局限性	降解速度	主要分布的器官	临床试验最高阶段
PROTAC	双功能分子连接POI与E3泛素连接酶，通过UPS降解POI	可靶向无结合口袋蛋白；在催化完成后可循环利用	分子量导致成药性差；依赖特定E3泛素连接酶	较快，2~12 h	全身分布，依赖配体可在特定部位表达	III期
分子胶	直接诱导E3泛素连接酶与POI结合并泛素化降解	分子量小，分子膜与血脑屏障穿透性优，成药性好，可靶向无结合口袋蛋白	设计难度高；依赖特点E3泛素连接酶	中等，8~10 h	全身分布，血液系统为主	已上市
LYTAC	双功能分子结合细胞膜受体，通过内吞-溶酶体途径降解	可降解细胞外蛋白	合成复杂；实体瘤渗透性差	较慢，12~24h	依赖靶向受体，ASGPR肝脏表达较多，M6PR肾脏肺部表达较多	I期
AUTAC	模拟自噬信号诱导POI泛素化，通过自噬-溶酶体途径降解	可降解胞内大分子及细胞器	降解效率较低	较慢，12~24h	暂无数据	临床前研究
ATTEC	结合POI与自噬体蛋白LC3，直接引导至自噬体降解	不依赖泛素化；可降解非蛋白生物分子；透膜性优异	靶点适用性窄（需与LC3空间适配）	暂无数据	在中枢神经系统中有所研究	临床前研究

（如 DCAF16、DCAF11 等），突破当前仅依赖 CRBN、VHL 的困局，结合共价修饰与分子胶技术，进一步提升降解特异性与组织适配性^[59-61]。二是靶点与应用拓展，从胞内蛋白向膜蛋白延伸，从肿瘤到非肿瘤延伸。其中阿尔茨海默病、帕金森病等领域的突破有望开启 TPD 技术在非肿瘤领域的应用^[62]。亦可通过先进算力或 AI 驱动的仿真模拟高效优化 PROTAC 结构与药代性质，提升口服生物利用度与血脑屏障穿透效率，有利于提升成药性^[63]；纳米载体、聚焦超声等药物递送技术的加持，避免 TPD 在特定器官组织集中，为治疗中枢神经系统疾病提供支持^[64]。三是临床转化深入，针对当前面临的脱靶效应、钩状效应等风险挑战，未来应建立适配 TPD 技术的专属评价标准，降低长期用药风险。且 PROTAC 可以与免疫治疗、基因治疗协同配合，进一步提升复杂疾病的治疗手段。随着大量药物的临床推进，TPD 技术正逐步验证其临床可行性，未来通过多学科协作攻克分子设计、递送效率与监管标准三大核心问题，有望成为继小分子药物、抗体药物之后的第三大药物研发范式，在肿瘤、神经退行性疾病、自身免疫病等领域实现治疗模式的革新。

5 结语

综上所述，TPD 技术作为一种新兴的药物发

现策略，近年来在生物医学研究中备受关注。其通过“事件驱动”模式，成功突破了传统“占位驱动”药物在靶点范围和耐药性方面的瓶颈，尤其在靶向“不可成药”蛋白方面展现出巨大潜力。

附件见《医学新知》官网附录（<https://yxxz.whuzhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202506039.pdf>）

伦理声明：不适用

作者贡献：文献搜集与论文撰写：皮川；内容补充、图表编辑、参考文献整理：郝宣润、肖海婷、罗兴；选题与论文指导：张齐雄

数据获取：不适用

利益冲突声明：无

致谢：不适用

参考文献

- Pietzner M, Wheeler E, Carrasco-Zanini J, et al. Mapping the proteo-genomic convergence of human diseases[J]. *Science*, 2021, 374(6569): eabj1541.
- Sun J, Luo J, Jiang F, et al. Exploring the cross-cancer effect of circulating proteins and discovering potential intervention targets for 13 site-specific cancers[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2024, 116(4): 565-573.
- Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies[J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(1): 15-37.
- Zhang H, Wei W, Zhao M, et al. Interaction between A β and Tau in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(9): 2181-2192.
- Jin Y, Du Q, Song M, et al. Amyloid- β -targeting immunotherapies for Alzheimer's disease[J]. *J Control Release*, 2024, 375: 346-365.
- Peng Y, Wang Y, Zhou C, et al. PI3K/Akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics: are we making headway?[J]. *Front Oncol*, 2022,

- 12: 819128.
- 7 Sharma KR, Colvis CM, Rodgers GP, et al. Illuminating the druggable genome: pathways to progress[J]. *Drug Discov Today*, 2024, 29(3): 103805.
- 8 Leonetti A, Sharma S, Minari R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(9): 725-737.
- 9 Elshatlawy M, Sampson J, Clarke K, et al. EML4-ALK biology and drug resistance in non-small cell lung cancer: a new phase of discoveries[J]. *Mol Oncol*, 2023, 17(6): 950-963.
- 10 Zhong G, Chang X, Xie W, et al. Targeted protein degradation: advances in drug discovery and clinical practice[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 308.
- 11 Sun Y, Ding N, Song Y, et al. Degradation of Bruton's tyrosine kinase mutants by PROTACs for potential treatment of ibrutinib-resistant non-Hodgkin lymphomas[J]. *Leukemia*, 2019, 33(8): 2105-2110.
- 12 Shorer Arbel Y, Katz BZ, Gabizon R, et al. Proteolysis targeting chimeras for BTK efficiently inhibit B-cell receptor signaling and can overcome ibrutinib resistance in CLL cells[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 646971.
- 13 Lai AC, Crews CM. Induced protein degradation: an emerging drug discovery paradigm[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(2): 101-114.
- 14 Wu S, Jiang Y, Hong Y, et al. BRD4 PROTAC degrader ARV-825 inhibits T-cell acute lymphoblastic leukemia by targeting 'Undruggable' Myc-pathway genes[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 230.
- 15 Dale B, Cheng M, Park KS, et al. Advancing targeted protein degradation for cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(10): 638-654.
- 16 Zhao L, Zhao J, Zhong K, et al. Targeted protein degradation: mechanisms, strategies and application[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 113.
- 17 Ao N, Chen Q, Liu G. The small molecules targeting ubiquitin-proteasome system for cancer therapy[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2017, 20(5): 403-413.
- 18 Gu S, Cui D, Chen X, et al. PROTACs: an emerging targeting technique for protein degradation in drug discovery[J]. *Bioessays*, 2018, 40(4): e1700247.
- 19 Li K, Crews CM. PROTACs: past, present and future[J]. *Chem Soc Rev*, 2022, 51(12): 5214-36.
- 20 Wang Y, Jiang XY, Feng F, et al. Degradation of proteins by PROTACs and other strategies[J]. *Acta Pharmacol Sin B*, 2020, 10(2): 207-238.
- 21 Yang Q, Zhao J, Chen D, et al. E3 ubiquitin ligases: styles, structures and functions[J]. *Mol Biomed*, 2021, 2(1): 23.
- 22 Alabi SB, Crews CM. Major advances in targeted protein degradation: PROTACs, LYTACs, and MADTACs[J]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100647.
- 23 Schneekloth AR, Pucheault M, Tae HS, et al. Targeted intracellular protein degradation induced by a small molecule: en route to chemical proteomics[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(22): 5904-5908.
- 24 Schapira M, Calabrese MF, Bullock AN, et al. Targeted protein degradation: expanding the toolbox[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2019, 18(12): 949-963.
- 25 Zeng S, Huang W, Zheng X, et al. Proteolysis targeting chimera (PROTAC) in drug discovery paradigm: recent progress and future challenges[J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 210: 112981.
- 26 Schreiber SL. The rise of molecular glues[J]. *Cell*, 2021, 184(1): 3-9.
- 27 Lemaitre T, Cornu M, Schwalen F, et al. Molecular glue degraders: exciting opportunities for novel drug discovery[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2024, 19(4): 433-449.
- 28 Tan X, Huang Z, Pei H, et al. Molecular glue-mediated targeted protein degradation: a novel strategy in small-molecule drug development[J]. *iScience*, 2024, 27(9): 110712.
- 29 Ito T, Ando H, Suzuki T, et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity[J]. *Science*, 2010, 327(5971): 1345-1350.
- 30 Ito T, Handa H. Molecular mechanisms of thalidomide and its derivatives[J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2020, 96(6): 189-203.
- 31 Asatsuma-Okumura T, Ito T, Handa H. Molecular mechanisms of cereblon-based drugs[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 202: 132-139.
- 32 Beechinor RJ, Mohyuddin GR, Mitchell DE, et al. The story of the development of generic lenalidomide: how one company thwarted the Hatch-Waxman Act to generate billions of dollars in revenue[J]. *J Cancer Policy*, 2023, 38: 100446.
- 33 Fuchs O. Targeting cereblon in hematologic malignancies[J]. *Blood Rev*, 2023, 57: 100994.
- 34 Verano AL, You I, Donovan KA, et al. Redirecting the neo-substrate specificity of cereblon-targeting PROTACs to helios[J]. *ACS Chem Biol*, 2022, 17(9): 2404-2410.
- 35 Jeger JL. Endosomes, lysosomes, and the role of endosomal and lysosomal biogenesis in cancer development[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(12): 9801-9810.
- 36 Banik SM, Pedram K, Wisnovsky S, et al. Lysosome-targeting chimaeras for degradation of extracellular proteins[J]. *Nature*, 2020, 584(7820): 291-297.
- 37 Wu Y, Lin B, Lu Y, et al. Aptamer-LYTACs for targeted degradation of extracellular and membrane proteins[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2023, 62(15): e202218106.
- 38 Uhlen M, Fagerberg L, Hallstrom BM, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome[J]. *Science*, 2015, 347(6220): 1260419.
- 39 Caianiello DF, Zhang M, Ray JD, et al. Bifunctional small molecules that mediate the degradation of extracellular proteins[J]. *Nat Chem Biol*, 2021, 17(9): 947-953.
- 40 Howell RA, Wang S, Khambete M, et al. Bifunctional molecules that induce both targeted degradation and transcytosis of extracellular proteins in brain cells[J]. *J Am Chem Soc*, 2024, 146(24): 16404-16411.
- 41 Ahn G, Banik SM, Miller CL, et al. LYTACs that engage the asialoglycoprotein receptor for targeted protein degradation[J]. *Nat Chem Biol*, 2021, 17(9): 937-946.
- 42 Liu S, Yao S, Yang H, et al. Autophagy: regulator of cell death[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10): 648.
- 43 Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms[J]. *J Pathol*, 2010, 221(1): 3-12.
- 44 Tsukada M, Ohsumi Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *FEBS Lett*, 1993, 333(1-2): 169-174.
- 45 Shao J, Xie S, Hong S, et al. Autophagy-mediated targeted protein degradation[J]. *ChemMedChem*, 2025, 20(6): e202400866.
- 46 Zhang J, Pan X, Ji W, et al. Autophagy mediated targeting degradation, a promising strategy in drug development[J]. *Bioorg Chem*, 2024, 149: 107466.
- 47 Takahashi D, Moriyama J, Nakamura T, et al. AUTACs: cargo-specific degraders using selective autophagy[J]. *Mol Cell*, 2019, 76(5): 797-810. e10.
- 48 Takahashi D, Arimoto H. Targeting selective autophagy by AUTAC

- degraders[J]. *Autophagy*, 2020, 16(4): 765–766.
- 49 Takahashi D, Ora T, Sasaki S, et al. Second-generation autacs for targeted autophagic degradation[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(17): 12342–12372.
- 50 Yamamoto H, Matsui T. Molecular mechanisms of macroautophagy, microautophagy, and chaperone-mediated autophagy[J]. *J Nippon Med Sch*, 2024, 91(1): 2–9.
- 51 Magalhaes JD, Fao L, Vilaca R, et al. Macroautophagy and mitophagy in neurodegenerative disorders: focus on therapeutic interventions[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(11): 1625.
- 52 Murley A, Popovici AC, Hu XS, et al. Quiescent cell re-entry is limited by macroautophagy-induced lysosomal damage[J]. *Cell*, 2025, 188(10): 2670–2686. e14.
- 53 Winter GE, Buckley DL, Paulk J, et al. DRUG DEVELOPMENT. Phthalimide conjugation as a strategy for in vivo target protein degradation[J]. *Science*, 2015, 348(6241): 1376–1381.
- 54 Li Z, Zhu C, Ding Y, et al. ATTEC: a potential new approach to target proteinopathies[J]. *Autophagy*, 2020, 16(1): 185–187.
- 55 Zhang K, Zhu S, Li J, et al. Targeting autophagy using small-molecule compounds to improve potential therapy of Parkinson's disease[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(10): 3015–3034.
- 56 Dong G, Wu Y, Cheng J, et al. Ispinesib as an effective warhead for the design of autophagosome-tethering chimeras: discovery of potent degraders of nicotinamide phosphoribosyl transferase (NAMPT)[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(11): 7619–7628.
- 57 Zhu Z, Li J, Shen S, et al. Targeting EGFR degradation by autophagosome degraders[J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 270: 116345.
- 58 Li S, Zeng T, Wu Z, et al. DNA tetrahedron-driven multivalent proteolysis-targeting chimeras: enhancing protein degradation efficiency and tumor targeting[J]. *J Am Chem Soc*, 2025, 147(2): 2168–2181.
- 59 Zhang X, Simon GM, Cravatt BF. Implications of frequent hitter E3 ligases in targeted protein degradation screens[J]. *Nat Chem Biol*, 2025, 21(4): 474–481.
- 60 Zhang X, Luukkonen LM, Eissler CL, et al. DCAF11 supports targeted protein degradation by electrophilic proteolysis-targeting chimeras[J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(13): 5141–5149.
- 61 Campos MA, Riha IA, Zhang C, et al. Discovery of DCAF16 binders for targeted protein degradation[J]. *ACS Chem Biol*, 2025, 20(2): 479–488.
- 62 Son SH, Lee NR, Gee MS, et al. Chemical knockdown of phosphorylated p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) as a novel approach for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *ACS Cent Sci*, 2023, 9(3): 417–426.
- 63 Yan K, He W, Pang M, et al. E3Docker: a docking server for potential E3 binder discovery[J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(W1): W266–W272.
- 64 Ge R, Chen M, Wu S, et al. DNA nanoflower Oligo-PROTAC for targeted degradation of FUS to treat neurodegenerative diseases[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 4683.

收稿日期: 2025 年 06 月 09 日 修回日期: 2025 年 12 月 02 日

本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 皮川, 郝宣润, 肖海婷, 等. 靶向蛋白降解技术研究进展[J]. 医学新知, 2026, 36(4): 464–470. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202506039.

Pi C, Hao XR, Xiao HT, et al. Research advances in targeted protein degradation technologies[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2026, 36(4): 464–470. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202506039.