



靶向蛋白降解: 构建生物大分子清除平台

丁灏*, 鲁伯垠*

复旦大学生命科学学院, 上海 200433

* 联系人, E-mail: yuding@fudan.edu.cn; luboxun@fudan.edu.cn.

收稿日期: 2025-08-20; 接受日期: 2026-02-09; 网络版发表日期: 2026-04-07

国家重点研发计划(批准号: 2021YFA0805200)和国家自然科学基金(批准号: 82030106)资助项目

摘要 靶向蛋白降解(targeted protein degradation, TPD)技术通过劫持细胞天然降解系统选择性清除疾病相关蛋白, 突破了传统抑制剂对靶蛋白活性位点的依赖, 为“不可成药”靶点提供了革命性解决方案. 本文系统阐述了 TPD 技术的分子机制, 将其分为降解决定子标记与邻近诱导降解两类核心机制, 并从分子设计角度分析了双功能嵌合体与分子胶的特性差异. 文章详细综述了基于泛素-蛋白酶体系统、内体-溶酶体途径和自噬-溶酶体途径的三大生物学通路, 以及分子胶药物的临床转化与溶酶体靶向嵌合体, 自噬小体绑定化合物等前沿技术的创新进展. 随着 ARV-471 等蛋白水解靶向嵌合体分子进入 III 期临床, TPD 技术正从“蛋白降解”迈向“生物大分子精准清除”, 为肿瘤、神经退行性疾病等领域提供突破性治疗策略.

关键词 靶向降解, 蛋白水解靶向嵌合体, 溶酶体靶向嵌合体, 自噬小体绑定化合物, 自噬靶向嵌合体, 靶向自噬嵌合体

靶向蛋白降解(targeted protein degradation, TPD)技术通过劫持细胞天然降解系统选择性清除疾病相关靶蛋白, 突破了传统抑制剂必须依赖靶蛋白活性位点的限制, 是一种突破“不可成药”靶点的技术革命^[1]. 与传统药物相比, TPD 技术具有三大颠覆性优势: 可靶向“不可成药”蛋白(如转录因子、支架蛋白)、实现亚化学计量催化降解(单个降解剂分子可循环利用)和克服抑制剂耐药性(直接清除靶蛋白而非抑制功能). 自 2001 年蛋白水解靶向嵌合体(proteolysis-targeting chimera, PROTAC)概念首次提出以来, 该领域已发展出十余种技术路径, 主要围绕泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)、溶酶体途径和自噬途径三大生物学机制展开创新^[2].

基于对细胞天然降解系统的不同利用策略, 靶向蛋白降解技术可从机制原理上进行系统分类. 这种分类不仅有助于理解各类技术的分子作用基础, 也为合理设计新型降解剂提供了理论指导. 下文将从机制原理角度, 详细阐述靶向蛋白降解技术的两大核心分类.

1 两类靶向降解机制——降解决定子标记与邻近诱导降解

靶向蛋白降解技术通过劫持细胞天然降解系统选择性清除疾病相关蛋白, 突破了传统抑制剂必须依赖靶蛋白活性位点的限制. 从机制原理角度, TPD 技术主要分为两类: 降解决定子标记(degron tagging)与

引用格式: 丁灏, 鲁伯垠. 靶向蛋白降解: 构建生物大分子清除平台. 中国科学: 生命科学, 2026, 56: 924–933

Ding Y, Lu B. Targeted protein degradation: building a platform for biomolecule clearance (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2026, 56: 924–933, doi: [10.1360/SSV-2025-0285](https://doi.org/10.1360/SSV-2025-0285)

邻近诱导降解(proximity induction) (表1).

1.1 降解决定子标记

降解决定子标记策略的核心是通过降解剂精准植入外源降解信号, 将外源性降解决定子(degron)直接递送至靶点(protein of interest, POI), 使其被细胞降解机器识别^[3]. 该策略不依赖靶点与降解机器的天然相互作用, 具有广泛靶标适应性, 其中疏水标签技术(hydrophobic-tagging, HyT)是最为常见的, 该方法通过连接子将疏水结构域(如金刚烷)与靶点偶联. 当结合靶点时, 暴露的疏水区域模拟蛋白质错误折叠状态, 触发分子伴侣介导的蛋白酶体降解.

1.2 邻近诱导降解

邻近诱导降解策略通过诱导靶点与降解机器组分空间接近, 激活内源性降解通路. 该策略依赖于降解剂直接与效应器(通常是降解机器的组分)相互作用, 通过邻近效应增强POI-效应器相互作用. 其技术分支主要包括基于泛素蛋白酶体的蛋白水解靶向嵌合体, 自噬小体绑定化合物(autophagy-tethering compound, AT-TEC)和溶酶体靶向嵌合体(lysosome-targeting chimera, LYTAC)等, 将在后文详述. 这类技术的共同特点是降解剂直接与效应器相互作用, 通过空间邻近增强POI-效应器相互作用, 激活内源性降解通路.

2 降解剂的分子设计策略: 双功能嵌合体与分子胶

从分子设计角度, TPD技术中的降解剂主要分为两类: 双功能嵌合体(bifunctional chimera)和分子胶(molecular glue)^[4]. 这两类降解剂在分子结构、作用机制和药物特性上存在一定差异(图1).

2.1 双功能嵌合体

双功能嵌合体通过连接子将POI配体和效应器配体连接, 形成三元复合物, 直接与POI和效应器相互作用^[5]. 其典型代表包括PROTAC和LYTAC.

双功能嵌合体的特征如下: 它们通常分子量较大(约700~1000 D), 包含三个关键结构域: 靶蛋白配体、效应器配体和调节空间构象的连接子. 连接子工程是提升降解效率的关键, 优化策略包括: 刚性连接子(如

表 1 降解决定子标记与邻近诱导降解技术特性比较
Table 1 Comparison of the key features of degron tagging and proximity-induced degradation strategies

特性	降解决定子标记	邻近诱导降解
代表技术	HyT, N-degron	PROTAC, 分子胶
分子量	较大(通常>1 kD)	差异大(MGs<500 D; PROTACs~1 kD)
作用机制	外源降解信号植入	空间邻近诱导
催化循环	否	是(可循环利用)
主要降解途径	蛋白酶体	蛋白酶体/溶酶体

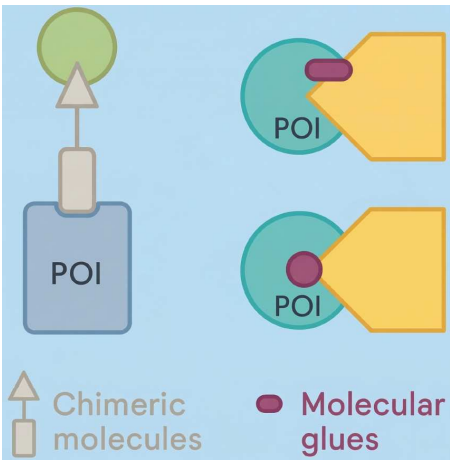


图 1 双功能嵌合体与分子胶示意图
Figure 1 Schematic illustration of bifunctional chimeric molecules and molecular glues.

炔烃/芳环结构)增强三元复合物稳定性; pH响应连接子在肿瘤微环境选择性释放活性分子; 可裂解连接子(如二硫键)实现胞内可控释放^[6].

双功能嵌合体的作用机制是通过连接子将靶蛋白配体和效应器配体连接形成“POI-降解剂-效应器”三元复合物, 从而诱导靶蛋白与降解机器组分的空间邻近. 其核心在于降解剂同时结合靶蛋白和效应器, 形成稳定的三元复合物, 触发靶蛋白的泛素化标记或直接引导至降解途径. 只有当三元复合物形成时, 才能有效激活降解过程, 而单纯的二元复合物无法完成这一功能. 相关降解效率遵循“钩状效应(hook effect)”——当降解剂浓度过高时, 会形成非活性的1:1二元复合物, 而非POI-降解剂-效应器三元复合物. 双功能嵌合体可实现催化循环降解(单个降解剂分子可循环利用), 具有明确的结构-功能关系, 便于理性设计, 但分子量较大可能会限制其细胞渗透性和药代动力学特性.

2.2 分子胶

分子胶是小分子化合物, 作用于相互作用蛋白之间的界面, 不包含连接子^[7]. 它们可以诱导协同的蛋白质-蛋白质相互作用, 即使对单个蛋白质的结合相对较弱. 分子胶的分子量通常较小(<500 D), 具有更优的成药性和组织穿透性. 分子胶可分为两类: 仅与效应器相互作用的分子胶(如来那度胺通过改变CRL4^{CRBN} E3连接酶构象, 使其特异性结合转录因子IKZF1/3并降解), 以及与POI和效应器均相互作用的分子胶.

分子胶的作用机制是通过修饰效应器(通常是E3连接酶)表面结构, 诱导其与POI的非天然相互作用. 分子胶具有更优的成药性(分子量小、口服生物利用度高)和组织穿透性, 更接近传统小分子药物的特性, 但其发现往往具有偶然性, 主要是通过筛选和回顾性发现, 而非理性设计.

双功能嵌合体和分子胶在TPD技术中各有优势. 双功能嵌合体因其明确的结构-功能关系更易于理性

设计和优化, 而分子胶则因其更优的药物特性在临床应用中具有潜在优势.

3 靶向降解技术所利用的三大生物学通路

靶向蛋白降解技术的核心在于巧妙利用细胞内天然存在的蛋白质降解系统, 通过工程化设计将目标蛋白导向特定的降解途径. 这些技术主要依托三种细胞内源性蛋白质降解途径: 泛素-蛋白酶体系统、内体-溶酶体(endosome-lysosome, EL)途径和自噬-溶酶体途径(图2)^[8,9]. 每种途径具有独特的生物学机制、底物特异性和应用范围, 理解这些基础原理对于合理设计降解剂和拓展靶向蛋白降解技术的应用边界至关重要.

3.1 基于泛素-蛋白酶体系统的靶向降解技术

泛素-蛋白酶体系统作为真核细胞中主要的蛋白质降解机制, 其核心在于通过级联反应将泛素分子共

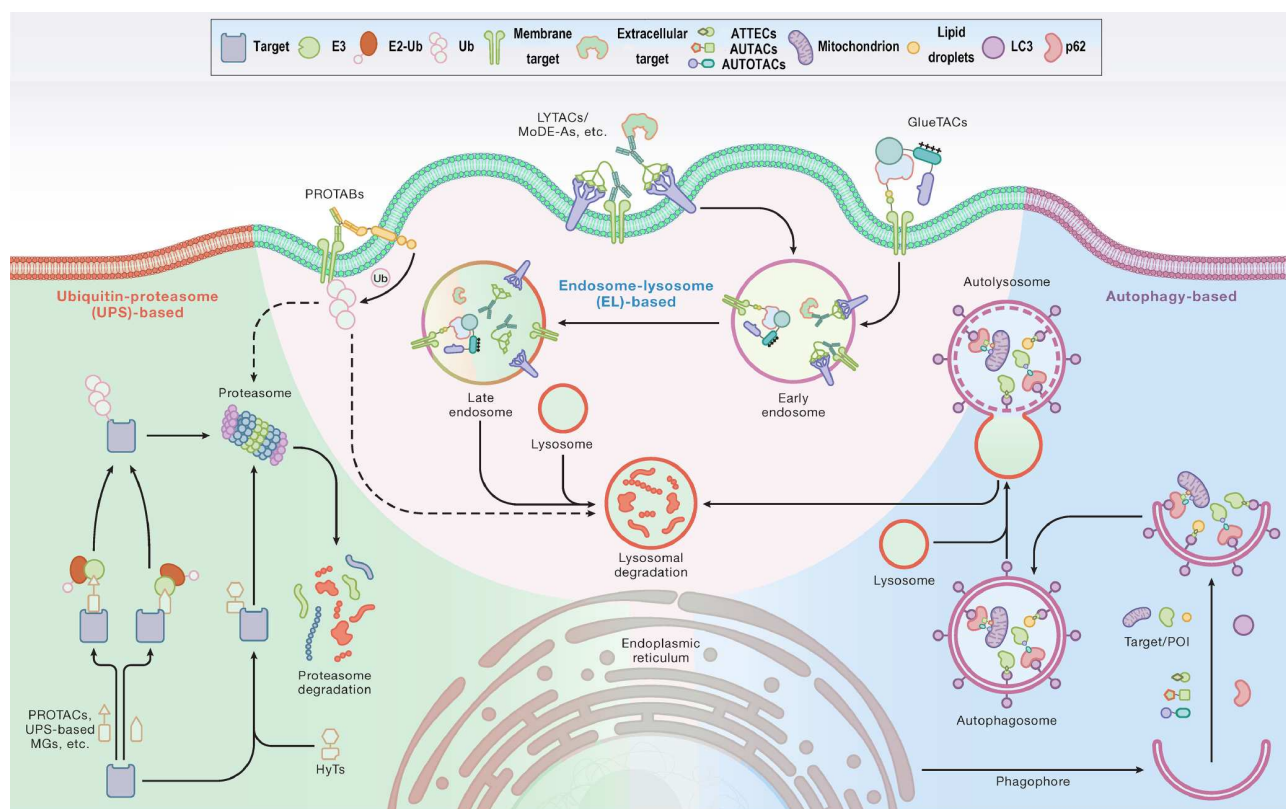


图2 靶向降解技术所利用的三大生物学通路汇总. 从左到右依次为基于泛素-蛋白酶体系统、内体-溶酶体途径及自噬-溶酶体途径的靶向降解技术. 改自文献^[2](开放获取)

Figure 2 Summary of the three major degradation pathways utilized in targeted protein degradation, from left to right, including the ubiquitin-proteasome, endosome-lysosome, and autophagy-lysosome pathways. Adapted from ref. ^[2] (Open access)

价连接到靶蛋白上, 形成多泛素化链, 作为蛋白酶体识别的“降解信号”. 这一过程涉及三个关键酶: E1泛素激活酶、E2泛素结合酶和E3泛素连接酶, 其中E3连接酶负责识别特定底物并催化泛素转移, 是决定底物特异性的关键环节. 在人类基因组中已鉴定出超过600种E3连接酶, 形成Cullin-RING, HECT和RBR三大主要家族, 这些E3连接酶通常通过底物受体模块识别特定降解决定子, 实现对靶蛋白的选择性泛素化^[1,10].

靶向蛋白降解技术中, PROTAC是最为广泛的UPS途径应用, 其作用机制基于诱导邻近原理: 双功能分子一端结合靶蛋白, 另一端结合E3连接酶, 通过空间邻近促进靶蛋白的泛素化和后续蛋白酶体降解. 与传统抑制剂不同, PROTAC作为催化性分子可循环使用, 实现亚化学计量的靶蛋白清除. 在PROTAC技术发展过程中, 连接子工程成为提升降解效率的关键, 刚性连接子(如炔烃/芳环结构)通常可增强三元复合物稳定性, pH响应连接子能在肿瘤微环境选择性激活, 而可裂解连接子(如二硫键)则实现胞内可控释放. 随着研究深入, E3连接酶谱系不断扩展, 除传统CRBN, VHL, MDM2和cIAP外, RNF114, DCAF11等新型E3连接酶被发现可显著拓展靶点范围.

3.2 基于内体-溶酶体的靶向降解技术

内体-溶酶体途径作为细胞处理膜蛋白和胞外蛋白的主要机制, 通过一系列高度协调的内吞过程实现靶蛋白的清除. 当细胞表面受体与配体结合后, 通过网格蛋白介导的内吞作用形成内吞体, 随后经历早期内吞体、晚期内吞体到溶酶体的成熟过程, 最终在酸性环境下被多种水解酶降解^[11]. 溶酶体作为细胞的“消化器官”, 含有60多种水解酶, 包括蛋白酶、核酸酶、糖苷酶和脂酶, 可在低pH的酸性环境中高效降解各类生物大分子.

靶向这一途径的技术核心在于溶酶体靶向受体(lysosome-targeting receptors, LTRs)的选择与应用, 其中LYTAC技术通过双功能分子桥接靶蛋白与膜受体(如CI-M6PR或去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor, ASGPR)), 触发内吞和后续的溶酶体降解^[12]. CI-M6PR(阳离子非依赖甘露糖-6-磷酸受体)作为经典LTR, 可识别含甘露糖-6-磷酸标记的溶酶体酶, 但其在正常组织广泛表达导致潜在肝毒性风险; ASGPR虽具有肝特异性, 但仅适用于肝脏靶向递送.

值得注意的是, 某些技术如蛋白水解靶向抗体(PRO-TABs)能够劫持跨膜E3连接酶ZNFR3, 可能通过UPS和EL途径同时触发靶向降解, 这种多途径协同策略进一步拓展了靶向蛋白降解技术的应用范围^[13]. 尽管EL途径技术相对较新(首篇重要文献发表于2020年), 但其在肿瘤学以外的疾病领域, 如神经退行性疾病、免疫学和心血管疾病中的应用前景日益明朗.

3.3 基于自噬-溶酶体的靶向降解技术

自噬-溶酶体途径作为细胞清除大分子物质和受损细胞器的关键机制, 其过程涉及自噬体的形成、成熟和与溶酶体的融合. 自噬起始于隔离膜(phagophore)的成核, 随后延伸形成双膜自噬体包裹靶物质, 最终与溶酶体融合形成自噬溶酶体进行降解. 选择性自噬通过自噬受体蛋白(如p62/SQSTM1, NBR1, OPTN等)识别特定底物上的降解信号(如泛素化修饰), 实现对特定细胞器或病原体的靶向清除^[14]. 这一途径的独特优势在于其底物范围广泛, 不仅能处理蛋白质靶点, 还可降解蛋白聚集体、脂滴甚至整个细胞器等亚细胞结构.

自噬途径中的代表性技术包括ATTEC^[15]、自噬靶向嵌合体(Autophagy-TArgeting chimera, AUTAC)^[16]和靶向自噬嵌合体(AUTOPhagy-TArgeting chimera, AUTOTAC)^[17]等. ATTEC技术采用小分子直接桥接靶蛋白与自噬膜蛋白LC3, 复旦大学团队开发的ATTEC分子通过同时结合突变亨廷顿蛋白(mHTT)的polyQ区域和LC3, 实现了选择性降解, 且干扰野生型HTT功能. AUTOTAC则通过同时结合靶蛋白与自噬受体p62/SQSTM1, 激活其自寡聚化并暴露LC3相互作用区(LC3-interacting region, LIR), 启动自噬体形成. 与PROTAC相比, 基于自噬的TPD技术仍处于早期发展阶段, 对作用机制和化合物-蛋白质相互作用的结构信息理解尚不充分, 但其在处理PROTAC难以靶向的底物(如蛋白聚集体、细胞器)方面展现出独特优势.

溶酶体靶向降解技术(如LYTAC, AUTAC和ATTEC等)为传统UPS途径难以覆盖的胞外蛋白、膜蛋白及大分子聚集体提供了新的清除策略, 具有拓展靶点空间的独特优势. 相比PROTAC主要作用于胞内可泛素化蛋白, 溶酶体途径在神经退行性疾病、免疫相关疾病及抗体药物难以解决的靶点上展现出潜在临床价值. 目前相关技术仍处于早期转化阶段, 面临递送效

率、组织特异性及安全性评估等挑战, 但其作为下一代靶向降解平台的应用前景值得关注。

4 靶向蛋白降解技术的临床转化与前沿拓展

4.1 分子胶上市药物与PROTAC临床管线的突破性进展

靶向蛋白降解技术在临床转化方面已取得显著成果, 特别是在分子胶和PROTAC领域。截至目前, 美国食品药品监督管理局已批准三种基于分子胶机制的药物用于治疗多发性骨髓瘤和其他血液系统恶性肿瘤: 沙利度胺(thalidomide)及其衍生物来那度胺(lenalidomide)和泊马度胺(pomalidomide)^[18]。这些药物最初于2003~2013年间获批用于多发性骨髓瘤治疗, 但其确切作用机制直到2010~2014年间才被阐明——它们通过改变CRL4^{CRBN} E3连接酶的构象, 诱导其与IKZF1(Ikaros)和IKZF3(Aiolos)转录因子形成非天然相互作用, 导致这些关键转录因子的泛素化和蛋白酶体降解^[19~21]。这一发现不仅解释了这些药物的抗癌机制, 也为分子胶药物研发奠定了理论基础。值得注意的是, 以上度胺的分子量小于500 D, 具有优异的成药性和组织穿透性, 小分子特性使其更接近传统小分子药物的药代动力学特征, 便于口服给药和组织分布。随着对分子胶作用机制的深入解析, 研究者通过理性设计和高通量筛选不断拓展新一代分子胶的库和适应症, 从而覆盖更多传统上“不可成药”的靶点; 此外, 许多PROTAC也借助沙利度胺及其衍生物招募CRBN等E3连接酶作为主要配体以实现靶向蛋白降解。

尽管分子胶理论上具有较小分子量、更优的细胞渗透性与口服生物利用度等成药性优势, 相比大型PROTAC分子在药代动力学方面更有潜力, 但其临床进展整体并不十分显著。一方面, 目前已知的经典分子胶药物如沙利度胺、来那度胺和泊马度胺等属于免疫调节药物(IMiDs), 临床用于血液系统肿瘤已有较长时间, 却是早期偶发现象, 并非基于靶向降解机制被设计出来的先例。近年来新型分子胶进入临床的数量仍相对有限, 大多数仍集中在CRBN调制剂及少数靶点的临床试验阶段。另一方面, 分子胶的发现大量依赖于观察性筛选和偶然发现, 缺乏系统的理性设计规则, 使得开发新底物及可推广的发现平台面临挑战, 这在

一定程度上限制了其临床管线的扩展和更广泛的适用性。因此, 尽管药物特性优越, 但分子胶在临床转化速度上尚落后于PROTAC, 需要更有效的设计策略和更丰富的先导化合物库来推动未来进展。

在PROTAC领域, 临床进展则令人瞩目。根据最新统计, 截至2025年中, 已有3种蛋白降解剂进入Ⅲ期临床试验, 超过50种处于早期临床试验阶段, 超过200种处于临床前阶段。其中, Arvinas公司开发的PROTAC药物——ARV-471(vepdegestrant, 雌激素受体降解剂)进展最为突出, 针对雌激素受体阳性(ER⁺)乳腺癌, 临床数据显示其在ER降解率、药代动力学特性和安全性方面均表现出色, 为传统内分泌治疗耐药的患者提供了新的治疗选择^[22]。百时美施贵宝(BMS)旗下Celgene的BMS-986365(CC-94676)靶向雄激素受体AR的PROTAC分子为全球第二个进入Ⅲ期临床试验的PROTAC药物^[23]。2025年4月, 百济神州开发的靶向BTK的PROTAC分子BGB-16673进入Ⅲ期临床试验, 这也是全球第三个进入Ⅲ期临床试验的PROTAC分子^[24]。与此同时, 正处于Ⅱ期临床试验的Kymera Therapeutics公司的IRAK4降解剂KT-474也取得了重要进展, 该药物通过靶向降解白细胞介素-1受体相关激酶4(IRAK4), 在自身免疫性疾病和血液系统恶性肿瘤中展现出治疗潜力^[25]。这些临床进展不仅验证了靶向蛋白降解技术的治疗潜力, 也为未来更多“不可成药”靶点的药物开发铺平了道路。

4.2 膜蛋白与胞外靶向降解技术的快速发展

虽然传统靶向胞内蛋白降解技术(iTPD)在胞内可溶性蛋白靶点上取得了显著成功, 但其应用范围受到限制, 因为近一半已知蛋白质位于细胞外或与细胞膜相关, 这些蛋白质在多种严重人类疾病中扮演关键角色。为解决这一挑战, 新兴的胞外靶向蛋白降解技术(eTPD)应运而生, 该领域自2020年才开始发展, 虽比iTPD领域年轻, 但已展现出巨大潜力。eTPD技术主要利用内体-溶酶体途径, 通过诱导目标蛋白与膜受体的相互作用, 触发内吞和随后的溶酶体降解, 另外eTPD也可利用膜相关E3泛素连接酶作为效应子, 直接将POI泛素化, 而非通过LTR, 或是被直接内化, 无需LTR或E3泛素连接酶^[26]。前文介绍过的LYTAC是最具代表性的技术, 通过将POI靶向特定的溶酶体靶向受体, 如阳离子非依赖甘露糖-6-磷酸受体(CI-M6PR)或去唾液

酸糖蛋白受体, 实现膜蛋白和胞外蛋白的降解。

除LYTAC外, 多种创新性eTPD技术正在快速发展。MoDE-A(通过ASGPR的胞外蛋白分子降解剂)利用小分子作为POI配体和tri-GalNAc作为受体配体, 成功降解了模型抗体和巨噬迁移抑制因子(MIF)^[27]; Apt-LYTAC则将适配体(aptamer)作为POI配体, 实现了对PDGF, PTK7等靶点的特异性降解^[28]。此外, KineTAC(细胞因子受体靶向嵌合体)通过双特异性抗体将POI与CXCL12趋化因子连接, 利用CXCR7受体介导内吞, 已成功应用于PD-L1, HER2, EGFR等多种靶点的降解^[29]。IFLD(整合素介导的溶酶体降解)则利用含RGD序列的环状五肽靶向整合素 $\alpha\beta$ 3受体, 实现了对中性粒细胞抗原和PD-L1的降解^[30]。

这些技术的共同特点是具有模块化设计优势, 例如利用通用抗体适配体作为降解剂的一部分, 使其能够与任何针对胞外蛋白的现有抗体结合, 大大扩展了技术的应用范围。更有研究实现了基于模块化适配体组装的同时降解两种膜蛋白, 展示了eTPD技术在多靶点治疗中的潜力。

4.3 蛋白聚集体靶向降解: TRIM21介导的创新策略

三结构域蛋白21(tripartite motif-containing protein 21, TRIM21)作为先天免疫系统的重要组成部分, 其独特的生物学功能为靶向蛋白降解提供了创新思路。作为一种E3泛素连接酶, TRIM21能够识别细胞质中被抗体包被的病原体, 通过其C端PRYSPRY结构域与抗体Fc区域结合, 触发泛素-蛋白酶体系统对病原体的降解。基于这一天然机制, Clift等人^[31]开发了Trim-Away技术, 通过将特异性抗体递送至细胞内, 引导TRIM21选择性降解目标蛋白。他们利用电穿孔、显微注射或脂质体转染等方法将抗体导入细胞, 实现对内源性蛋白的急性快速降解。Trim-Away技术的优势在于无需对靶蛋白进行基因修饰, 可应用于多种细胞类型和组织, 且降解过程快速(通常在数小时内完成)。然而, 该技术也存在明显局限: 抗体递送效率低、细胞毒性高、难以实现组织特异性递送, 且无法用于体内治疗。尽管如此, Trim-Away为后续开发基于TRIM21的小分子靶向降解技术奠定了重要基础, 特别是其对多聚体结构的特异性识别能力, 为解决蛋白聚集体降解难题提供了关键启示。

2024年, 韩霆团队^[32]揭示了乙酰丙嗪代谢产物(S)-ACE-OH作为TRIM21靶向分子胶的作用机制, 并据此开发了能选择性降解多聚蛋白的新型技术Trim-TAC。该研究团队通过表型筛选发现乙酰丙嗪(ACE)能与干扰素协同杀伤非小细胞肺癌细胞, 进一步证实(S)-ACE-OH是发挥细胞毒性的关键代谢产物。全基因组CRISPR筛选确定TRIM21是介导(S)-ACE-OH活性的核心因子。通过结构生物学研究, 该团队在TRIM21的PRYSPRY结构域中鉴定出(S)-ACE-OH的结合口袋, 并证实该分子胶通过诱导TRIM21与核孔蛋白NUP98的相互作用, 导致多个核孔蛋白的泛素化降解和核质运输功能障碍。他们随后设计了TRIM21靶向的PROTAC分子(TrimTAC), 该技术展现出对多聚蛋白的特异性降解能力: TrimTAC能高效降解聚集形式的靶蛋白(如核内condensates中的融合蛋白), 而对相同蛋白的单体形式几乎没有影响。这种选择性源于TRIM21的激活机制——当TRIM21被招募到多聚体蛋白组装体上时, 其RING结构域发生了分子间二聚化, 从而激活E3泛素连接酶活性; 而在稀相中的单体蛋白无法触发这一激活过程。该研究团队成功利用TrimTAC实现了对cGAS聚集体的选择性降解, 为治疗由异常蛋白聚集引起的自身免疫疾病提供了新策略。

在分子胶开发方面, 研究者发现多种结构迥异的小分子化合物可作为TRIM21靶向分子胶, 其中PRLX-93936和BMS-214662展现出卓越的降解效率^[33]。这些分子胶虽与(S)-ACE-OH结构不同, 但均通过结合TRIM21的PRYSPRY结构域, 诱导其与特定靶蛋白(如核孔复合体成分)形成三元复合物, 导致靶蛋白的泛素化和降解。PRLX-93936经结构优化后可进一步开发为TRIMTAC, 该双功能分子一端结合TRIM21, 另一端结合靶蛋白, 实现了对工程化蛋白聚集体的选择性降解。与早期基于羟基乙酰丙嗪的TrimTAC相比, 基于PRLX-93936的新型TRIMTAC无需表达TRIM21突变体即可发挥高效降解作用, 大大提高了临床应用潜力。此外, TRIM21不仅能够降解蛋白质聚集体, 还可靶向其他多聚体结构, 如生物分子凝聚体(biomolecular condensates), 这为治疗由异常相分离导致的疾病提供了新思路。随着对TRIM21-靶蛋白相互作用结构信息的深入理解, 研究人员正在开发更多高亲和力、高选择性的TRIM21靶向分子胶和PROTAC。

4.4 自噬溶酶体途径降解非蛋白类生物大分子

自噬溶酶体途径的独特生物学特性使其成为降解非蛋白类生物大分子的理想平台. 与泛素-蛋白酶体系统仅限于降解可溶性蛋白质不同, 自噬途径通过形成双膜自噬体包裹细胞内容物, 最终与溶酶体融合实现降解, 这一过程使其能够处理多种类型的生物大分子和亚细胞结构. 自噬机制在进化上高度保守, 是细胞清除受损细胞器、蛋白质聚集体和入侵病原体的关键防御机制. 自噬溶酶体系统不仅能够降解可溶性蛋白质, 还可有效处理脂质、核酸、蛋白质聚集体、完整细胞器(如线粒体、内质网片段)甚至整个细菌等大型结构(图3)^[9]. 这种广泛的底物特异性源于自噬机制的物理包裹特性——自噬体可以包裹直径达数百纳米的结构, 而不依赖于特定的蛋白质序列或结构特征. 选择性自噬(subselective autophagy)通过自噬受体蛋白(如p62/SQSTM1, NBR1, OPTN等)识别特定底物上的降解信号(如泛素化修饰), 实现了对特定细胞器或病原体的靶向清除^[34]. 例如, 线粒体自噬(mitophagy)通过PINK1/Parkin通路或受体介导途径选择性清除受损线粒体; 脂噬(lipophagy)则通过特定机制降解脂滴(lipid droplets). 这些天然存在的选择性自噬机制为人工设计靶向非蛋白类底物的降解技术提供了理论基础和分

子工具.

靶向降解非蛋白类生物大分子的技术实现主要依赖于将目标结构与自噬机制关键组分(如LC3或自噬受体)特异性连接. 在脂滴降解方面, 付玉华等人^[35]在2021年开发了LD-ATTECs, 该技术通过小分子同时结合脂滴的疏水基团和自噬膜蛋白LC3, 实现了对脂滴的选择性靶向和降解. 这项技术在非酒精性脂肪肝病模型中显示出显著疗效, 为代谢性疾病治疗提供了新思路. 在眼科疾病领域, 自噬溶酶体途径的非蛋白靶向降解技术展现出独特优势——针对年龄相关性黄斑变性(AMD), 眼内局部给予LD-ATTECs药物通过减少氧化应激和炎症反应, 有效减少了小鼠眼内脂质沉积、改善了视网膜色素上皮细胞的退行性改变和视网膜感光细胞损伤^[36]. 随着对自噬识别机制的深入理解和技术的不不断优化, 自噬溶酶体途径在非蛋白类生物大分子靶向降解领域的应用前景将更加广阔, 有望为目前缺乏有效治疗手段的多种疾病提供创新解决方案.

4.5 原核生物靶向降解及其与合成生物学的融合

靶向蛋白降解技术正不断突破传统边界, 向合成生物学和原核生物靶向降解等新兴领域拓展. 在合成

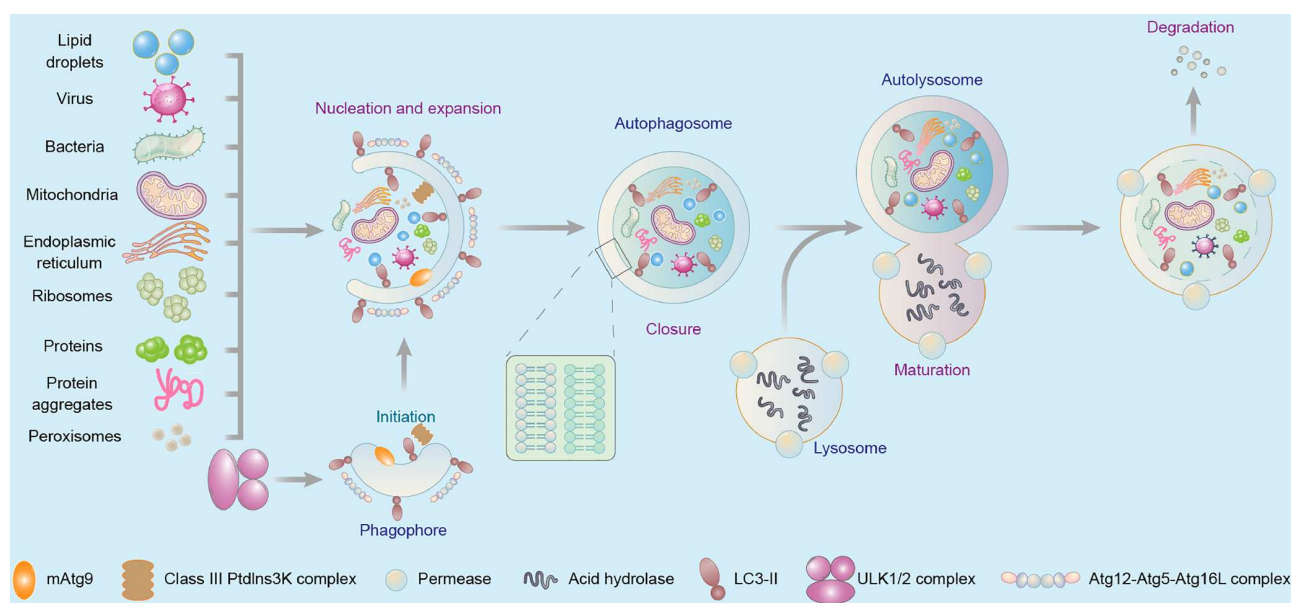


图3 自噬可靶向降解多种类型生物大分子, 拓展靶向降解技术的边界

Figure 3 Autophagy enables the targeted degradation of diverse types of biomacromolecules, thereby expanding the scope and boundaries of targeted degradation technologies.

生物学方面, 研究人员正在设计高度模块化的降解剂构建平台, 这些平台允许快速组装和优化不同功能组件。此外, 研究人员正在探索将合成生物学工具与靶向蛋白降解技术相结合, 例如设计可调控的降解开关, 通过外部刺激(如光、小分子诱导剂)精确控制降解过程的时间和空间特异性。这些“智能”降解系统有望减少脱靶效应, 提高治疗窗口。

在原核生物靶向降解领域, 虽然相关研究相对较少, 但已显示出独特潜力。与真核生物不同, 原核生物缺乏泛素-蛋白酶体系统, 主要依赖ATP依赖的蛋白酶(如ClpP, Lon, FtsH)进行蛋白质降解。研究人员正在探索利用这些原核特异性蛋白酶开发细菌靶向降解技术, 为新型抗菌药物的研发提供思路。相较于传统基因调控手段, 蛋白质水平的直接降解具备快速响应、高度可调等独特优势, 且无需改造基因组。虽然真核系统中的PROTAC、分子胶等化学诱导策略已在疾病治疗中取得突破, 但细菌系统的蛋白质降解技术长期面临双重瓶颈: 降解剂添加法(degrader addition)依赖化学分子, 存在膜通透性差、成本高昂等问题; 降解子融合技术(degron fusion)需预先对靶蛋白进行基因修饰, 不仅操作繁琐, 还可能破坏蛋白质天然功能。

GPLad(引导蛋白标记与降解)的新型降解系统, 为原核生物靶向蛋白降解提供了全新解决方案^[37]。GPLad系统的核心创新在于将降解过程拆解为三级级联反应: 首先, 基于计算设计的引导蛋白(guide protein, GP)精准锚定靶蛋白表面特定疏水区域; 其次, 融合于GP末端的枯草芽孢杆菌源精氨酸激酶(McsB)对靶蛋白进行磷酸化标记; 最后, 宿主内源蛋白酶ClpCP识别磷酸化信号并启动降解。GPLad系统通过从头设计的引导蛋白实现对靶蛋白的特异性识别, 无需预融合降解决定子, 解决了传统细菌蛋白降解技术的关键局限。GPLad系统可被进一步拓展为多功能工具集, anti-GPLad通过表达靶向McsB活性位点的结合蛋白(antiMcsB), 实现了降解过程的可逆调控; OptoGPLad基于蓝光诱导的Magnet系统, 实现了对蛋白降解的时空精准控制; 而GPTAC则仿照PROTAC分子作用逻辑, 由两个引导蛋白组成, 可同时将McsB递送至多个靶蛋

白, 成功实现了对mKate2和eGFP的同时降解。在产业化验证中, GPTAC技术展现出显著优势, 通过动态降解芳香族氨基酸合成酶AroE, 可将细胞生长切换到产物合成的代谢模式且无需添加昂贵氨基酸补剂。

以上案例表明, 靶向蛋白降解技术在代谢工程和合成生物学领域具有巨大应用潜力。未来, 随着计算蛋白设计技术(如AlphaFold, RFdiffusion)的快速发展, 以及对原核降解机制的深入理解, 基于合成生物学的靶向蛋白降解技术有望在抗感染治疗、微生物药物生产和智能细胞工厂构建中催生突破性应用, 为合成生物学领域带来“万物可靶向”的新纪元。

5 总结和展望

靶向降解技术作为药物研发范式的革命性突破, 已从基础机制探索迈向临床转化新阶段。其核心价值在于超越传统抑制剂对活性位点的依赖, 通过泛素-蛋白酶体、内体-溶酶体及自噬-溶酶体三大通路的精准调控, 实现对“不可成药”靶点(如转录因子、蛋白聚集体及膜蛋白)的催化式清除, 兼具亚化学计量效率与克服耐药性的独特优势。分子胶类药物的成功上市及PROTAC管线的快速推进, 已验证该技术在肿瘤与免疫疾病领域的临床可行性; 而LYTAC, ATTEC等创新平台的涌现, 正将降解范围拓展至胞外蛋白和非蛋白的脂滴等, 显著拓宽治疗边界。

展望未来, 靶向降解技术领域需重点突破三大方向: 一是深化降解剂理性设计, 结合AlphaFold等AI工具优化三元复合物稳定性, 解决组织特异性递送与脱靶效应; 二是加速非蛋白靶标(如病原体、异常细胞器)的降解技术转化, 尤其在神经退行性疾病与代谢病中建立选择性清除新策略; 三是推动合成生物学与靶向降解技术的交叉融合, 发展光控、代谢开关等动态调控系统, 实现时空精准干预。随着临床数据的积累与多学科协同创新, 靶向降解技术有望从仅蛋白的靶向降解升级为生物大分子精准清除平台, 重塑药物研发逻辑, 为全球未满足临床需求提供突破性解决方案。

参考文献

- 1 Tsai J M, Nowak R P, Ebert B L, et al. Targeted protein degradation: from mechanisms to clinic. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25: 740–757

- 2 Ding Y, Lu B. SnapShot: targeted protein degradation. *Cell*, 2024, 187: 6784–6784.e1
- 3 Verma R, Mohl D, Deshaies R J. Harnessing the power of proteolysis for targeted protein inactivation. *Mol Cell*, 2020, 77: 446–460
- 4 Dong G, Ding Y, He S, et al. Molecular glues for targeted protein degradation: from serendipity to rational discovery. *J Med Chem*, 2021, 64: 10606–10620
- 5 Winter G E, Buckley D L, Paulk J, et al. Phthalimide conjugation as a strategy for *in vivo* target protein degradation. *Science*, 2015, 348: 1376–1381
- 6 Hinterdorfer M, Spiteri V A, Ciulli A, et al. Targeted protein degradation for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2025, 25: 493–516
- 7 Weigel E G, Foulks J M, Siddiqui A, et al. Molecular glues: enhanced protein-protein interactions and cell proteome editing. *Med Chem Res*, 2022, 31: 1068–1087
- 8 Ding Y, Fei Y, Lu B. Emerging new concepts of degrader technologies. *Trends Pharmacol Sci*, 2020, 41: 464–474
- 9 Ding Y, Xing D, Fei Y, et al. Emerging degrader technologies engaging lysosomal pathways. *Chem Soc Rev*, 2022, 51: 8832–8876
- 10 Burslem G M, Crews C M. Proteolysis-targeting chimeras as therapeutics and tools for biological discovery. *Cell*, 2020, 181: 102–114
- 11 Tooze S A, Abada A, Elazar Z. Endocytosis and autophagy: exploitation or cooperation? *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014, 6: a018358
- 12 Banik S M, Pedram K, Wisnovsky S, et al. Lysosome-targeting chimaeras for degradation of extracellular proteins. *Nature*, 2020, 584: 291–297
- 13 Marei H, Tsai W T K, Kee Y S, et al. Antibody targeting of E3 ubiquitin ligases for receptor degradation. *Nature*, 2022, 610: 182–189
- 14 Nixon R A. The role of autophagy in neurodegenerative disease. *Nat Med*, 2013, 19: 983–997
- 15 Li Z, Wang C, Wang Z, et al. Allele-selective lowering of mutant HTT protein by HTT-LC3 linker compounds. *Nature*, 2019, 575: 203–209
- 16 Takahashi D, Moriyama J, Nakamura T, et al. AUTACs: cargo-specific degraders using selective autophagy. *Mol Cell*, 2019, 76: 797–810.e10
- 17 Ji C H, Kim H Y, Lee M J, et al. The AUTOTAC chemical biology platform for targeted protein degradation via the autophagy-lysosome system. *Nat Commun*, 2022, 13: 904
- 18 Ito T, Handa H. Molecular mechanisms of thalidomide and its derivatives. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2020, 96: 189–203
- 19 Ito T, Ando H, Suzuki T, et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science*, 2010, 327: 1345–1350
- 20 Lu G, Middleton R E, Sun H, et al. The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of ikaros proteins. *Science*, 2014, 343: 305–309
- 21 Krönke J, Udeshi N D, Narla A, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science*, 2014, 343: 301–305
- 22 Ma Z, Zhou J. NDA submission of vepdegestrant (ARV-471) to U.S. FDA: the beginning of a new era of PROTAC degraders. *J Med Chem*, 2025, 68: 14129–14136
- 23 Rathkopf D E, Patel M R, Choudhury A D, et al. Safety and clinical activity of BMS-986365 (CC-94676), a dual androgen receptor ligand-directed degrader and antagonist, in heavily pretreated patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol*, 2025, 36: 76–88
- 24 Sabakhtarishvili G, Alshebli M, Bajwa O, et al. Bruton tyrosine kinase degraders. *Am J Clin Oncol*, 2025, 48: 257–261
- 25 Zheng X, Ji N, Campbell V, et al. Discovery of KT-474—a potent, selective, and orally bioavailable IRAK4 degrader for the treatment of autoimmune diseases. *J Med Chem*, 2024, 67: 18022–18037
- 26 Mamun M A A, Bakunts A G, Chernorudskiy A L. Targeted degradation of extracellular proteins: state of the art and diversity of degrader designs. *J Hematol Oncol*, 2025, 18: 52
- 27 Caianiello D F, Zhang M, Ray J D, et al. Bifunctional small molecules that mediate the degradation of extracellular proteins. *Nat Chem Biol*, 2021, 17: 947–953
- 28 Wu Y, Lin B, Lu Y, et al. Aptamer-LYTACs for targeted degradation of extracellular and membrane proteins. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62: e202218106
- 29 Pance K, Gramespacher J A, Byrnes J R, et al. Modular cytokine receptor-targeting chimeras for targeted degradation of cell surface and extracellular proteins. *Nat Biotechnol*, 2023, 41: 273–281
- 30 Zheng J, He W, Li J, et al. Bifunctional compounds as molecular degraders for integrin-facilitated targeted protein degradation. *J Am Chem Soc*, 2022, 144: 21831–21836
- 31 Clift D, McEwan W A, Labzin L I, et al. A method for the acute and rapid degradation of endogenous proteins. *Cell*, 2017, 171: 1692–1706.e18
- 32 Lu P, Cheng Y, Xue L, et al. Selective degradation of multimeric proteins by TRIM21-based molecular glue and PROTAC degraders. *Cell*, 2024, 187: 7126–7142.e20

- 33 Scemama de Gialluly M A, Allen A R, Hayes E H, et al. Elaboration of molecular glues that target TRIM21 into TRIMTACs that degrade protein aggregates. *Nat Commun*, 2025, 16: 6548
- 34 Klionsky D J, Abdel-Aziz A K, Abdelfatah S, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition). *Autophagy*, 2021, 17: 1–382
- 35 Fu Y H, Chen N, Wang Z, et al. Degradation of lipid droplets by chimeric autophagy-tethering compounds. *Cell Res*, 2021, 31: 965–979
- 36 Zhang Y, Huang J, Liang Y, et al. Clearance of lipid droplets by chimeric autophagy-tethering compound ameliorates the age-related macular degeneration phenotype in mice lacking APOE. *Autophagy*, 2023, 19: 2668–2681
- 37 Li Z, Qiao G, Wang X, et al. *De novo* designed protein guiding targeted protein degradation. *Nat Commun*, 2025, 16: 6598

Targeted protein degradation: building a platform for biomolecule clearance

DING Yu^{*} & LU BoXun^{*}

School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200433, China

** Corresponding authors, E-mail: yuding@fudan.edu.cn; luboxun@fudan.edu.cn.*

Targeted protein degradation (TPD) technology represents a revolutionary approach that hijacks cellular degradation systems to selectively eliminate disease-related proteins, overcoming the limitations of traditional inhibitors that require active sites on target proteins. This review systematically elucidates the molecular mechanisms of TPD, categorizing them into two core mechanisms: degron tagging and proximity-induced degradation, and analyzes the characteristics of bifunctional chimeras versus molecular glues from a molecular design perspective. The article comprehensively reviews the three major biological pathways based on the ubiquitin-proteasome system, endosome-lysosome pathway, and autophagy-lysosome pathway, as well as the clinical translation of molecular glue drugs and innovative advancements of frontier technologies such as LYTAC and ATTEC. With PROTAC molecules like ARV-471 entering phase III clinical trials, TPD technology is evolving from “protein degradation” to “precise clearance of biomolecules”, offering breakthrough therapeutic strategies for cancer, neurodegenerative diseases, and other fields.

targeted protein degradation, proteolysis targeting chimera, lysosome-targeting chimera, autophagy-tethering compound, AUtophagy-Targeting chimera, AUtophagy-Targeting chimera

doi: [10.1360/SSV-2025-0285](https://doi.org/10.1360/SSV-2025-0285)