



靶向蛋白降解技术研究进展与展望

周洛竹, 盛春泉

Advances and prospects in targeted protein degradation

ZHOU Luozhu, SHENG Chunquan

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202303008>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

聚乙二醇衍生物及其蛋白药物修饰研究进展

Advances in the development of PEG derivatives and pegylated protein drugs

药学实践与服务. 2018, 36(4): 301-306,328 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.004)

PP2C蛋白磷酸酶调控的细胞信号通路研究进展

Progress on cell signaling pathways regulated by PP2C protein phosphatases

药学实践与服务. 2018, 36(5): 385-388,456 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2018.05.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2018.05.001)

靶向肿瘤微环境的紫杉醇前药研究进展

Research progress on tumor-targeting paclitaxel prodrugs

药学实践与服务. 2018, 36(1): 1-8 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.001)

药物分子与靶蛋白相互作用的研究进展

Research advance on the interaction of pharmaceutical molecules with target proteins

药学实践与服务. 2019, 37(1): 1-4,31 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2019.01.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2019.01.001)

抗肿瘤多药耐药微管蛋白调节剂的研究进展

Recent research progress on anti-microtubule agents targeting multi-drug resistant cancers

药学实践与服务. 2017, 35(5): 385-393,397 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2017.05.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2017.05.001)

靶向肺癌干细胞的海绵抗肿瘤活性化合物的发现

The discovery of antitumor compounds from marine sponge targeting lung cancer stem cells

药学实践与服务. 2017, 35(4): 304-307 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.005)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

靶向蛋白降解技术研究进展与展望

周洛竹, 盛春泉 (海军军医大学药学系药物化学教研室, 上海 200433)

[摘要] 靶向蛋白降解技术(TPD)通过调动细胞内固有的两大蛋白降解机制——泛素-蛋白酶体系统(UPS)或溶酶体途径下调致病靶蛋白,有望克服传统抑制剂的局限性,挑战“难成药”靶点,为药物开发提供新的靶向治疗手段。重点关注多种有前景的靶向蛋白降解技术,包括蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、分子胶、溶酶体靶向嵌合体(LYTAC)、自噬体绑定化合物(ATTEC)、自噬靶向嵌合体 AUTAC 和 AUTOTAC,分析代表性的案例及其潜在的应用与挑战。

[关键词] 靶向蛋白降解;泛素-蛋白酶体系统;溶酶体途径;药物发现;PROTAC

[文章编号] 2097-2024(2023)06-0341-11 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202303008

Advances and prospects in targeted protein degradation

ZHOU Luozhu, SHENG Chunquan (Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Targeted protein degradation (TPD) techniques eliminate pathogenic proteins by hijacking the intracellular proteolysis machinery which includes the ubiquitin-proteasome system (UPS) and the lysosomal degradation pathway, holding promise to overcome the limitations of traditional inhibitors and further broaden the target space including many “undruggable” targets, and provide new targeted treatments for drug discovery. In this review, recent advances in a variety of promising TPD strategies were summarized, such as proteolysis targeting chimera (PROTAC), molecular glue, lysosome-targeting chimaera (LYTAC), autophagosome-tethering compound (ATTEC), autophagy-targeting chimera AUTAC and AUTOTAC, particularly. The representative case studies, potential applications and challenges were analyzed.

[Key words] targeted protein degradation; ubiquitin-proteasome system; lysosomal degradation pathway; drug discovery; PROTAC

尽管强效且具有高度选择性的小分子抑制剂仍在不断得到开发与应用,但这类传统药物并不能直接调控细胞内目标蛋白的含量,难以靶向缺乏配体结合口袋的“难成药”靶点^[1-3],且起效剂量较大,长期使用耐药性明显^[4-6]。因此,随着研究的不断深入,利用细胞内固有的蛋白降解机制靶向降解特定蛋白的方式,引起了科学界的极大关注,并成为一种颇具前景的治疗手段。

泛素-蛋白酶体系统(UPS)是细胞内降解受损或错误折叠蛋白质的核心机制,参与胞内80%以上蛋白质的降解^[7]。其主要过程为:首先,泛素(Ub)与泛素激活酶(E1)形成硫酯键;活化的泛素通过硫酯交换反应被转移至泛素结合酶(E2);随后,泛素连接酶(E3)同时结合“E2-泛素复合物”与靶蛋白,使两者在空间上充分接近,驱动泛素转移

至靶蛋白。该过程由ATP供能,多次重复可使底物被泛素链标记,最终被蛋白酶体识别并降解^[8-9](图1)。基于UPS的靶向蛋白降解技术中,研究最为成熟的包括PROTAC和分子胶。

除UPS外,在真核生物中还普遍存在另一种降解途径,即溶酶体介导的降解途径。该途径涉及的底物范围十分广泛,包括衰老或受损的细胞器、蛋白质聚集体以及入侵的病原微生物等,与UPS互为补充。溶酶体降解途径主要包括内体-溶酶体途径(ELP)^[10]和自噬-溶酶体途径(ALP)^[11-12],因此,基于ELP的靶向降解技术主要应用于胞外蛋白和膜蛋白的靶向降解,例如LYTAC;ELP是指细胞通过受体介导的内吞作用将胞外物质或膜蛋白与内体融合,并最终转运至溶酶体中降解的过程(图2A);ALP通常是指在自噬关键蛋白LC3的参与下,通过形成自噬小体将底物包裹,最终与溶酶体融合实现降解的过程(图2B)。基于ALP的靶向降解技术进一步拓展了靶向降解胞内蛋白(包括蛋白聚集体)的技术手段,并成功应用于降解受损细胞器和其它非蛋白生物分子,主要降解技术包

[作者简介] 周洛竹,硕士研究生,Email: 532845727@qq.com

[通信作者] 盛春泉,博士,教授,博士生导师,研究方向:抗真菌和抗肿瘤药物研究, Tel: (021)81871238, Email: shengcq@smmu.edu.cn

括 ATTEC、AUTAC 和 AUTOTAC 等。

基于以上两种途径的靶向蛋白降解技术,利用“事件驱动”(event driven)而非“占据驱动”(occupation driven)的作用模式发挥功能,理论上仅需催化量的药物即可发挥较强疗效,在靶向“难成药”靶点、提高选择性、克服耐药、降低毒副作用等方面表现出较大的优势,具有广阔的应用前景。本文综述了近年来兴起的代表性的靶向降解策略,并讨论其优势与局限性。

1 基于 UPS 的靶向蛋白降解技术

1.1 PROTAC

PROTAC 是一类异双功能分子,一端为靶蛋白

配体,另一端为 E3 连接酶配体,中间通过 Linker 相连。在细胞中 PROTAC 通过同时结合底物蛋白和 E3,形成“靶蛋白-PROTAC 分子-E3”三元复合物,诱导靶蛋白的泛素化和蛋白酶体降解。自 2001 年 Crews 等首次提出 PROTAC 的概念以来^[13],该技术不断发展与完善,越来越多的科研人员致力于通过 PROTAC 靶向降解目标蛋白。目前已有多种类型靶蛋白质可通过该策略实现降解,包括核受体(ER^[14]、AR^[15-27]等)、蛋白激酶(CDK4^[28-29]、CDK9^[30-32]、ALK^[33-34]等)、蛋白转录调控蛋白(BRD4^[35-40]、HDAC6^[41-43]、Sirt2^[44-45]等)、调节蛋白(AHR^[46]等)、神经性疾病相关蛋白(Tau^[47-49]等)、细胞代谢酶(MetAP2^[13]等)以及融合蛋白

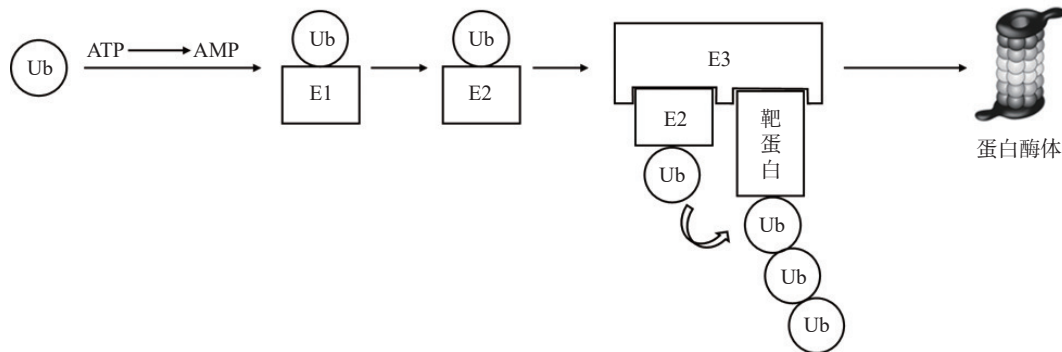


图1 基于 UPS 的靶向蛋白降解机制

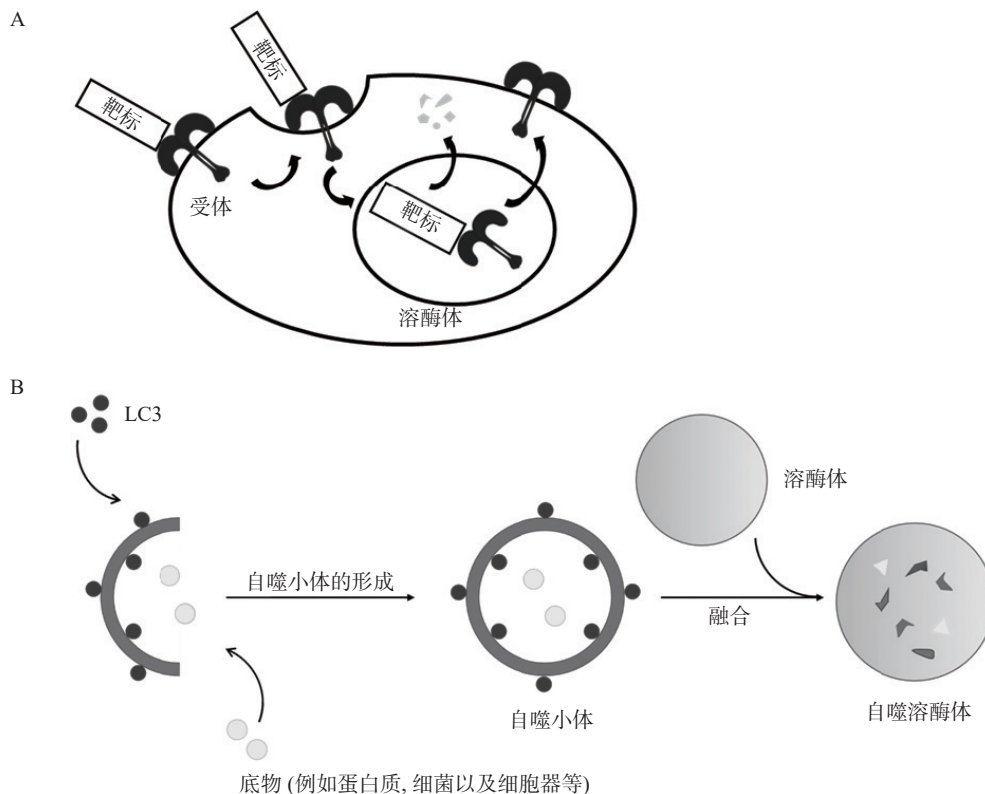


图2 基于 ELP 和 ALP 的靶向降解机制

(HaloTag^[50])等。此外,尽管人类基因组可以编码600多个E3连接酶^[51],但是仅有Cereblon(CRBN)、von Hippel-Lindau (VHL)、mouse double minute 2 homologue (MDM2)和cellular inhibitor of apoptosis protein-1 (cIAP)等有限的几个成功用于PROTAC的构建(图3)。

以经典靶点BRD4蛋白为例,作为BET蛋白家族中最重要的一员,BRD4在人体中广泛分布,对细胞正常生长及细胞周期的调控具有重要意义,亦是肿瘤发生的重要参与者,针对BET的抑制剂已有长期研究基础。2015年,Crews课题组设计了一种新型小分子PROTAC: ARV-825(化合物7,图4A),其一端为泊马度胺(pomalidomide),可被E3泛素连接酶CRBN识别,另一端为已进入临床的BRD4抑制剂OTX015,两者通过聚乙二醇链相连,用于靶向降解BRD4蛋白。Western Blot实验表明,化合物7能在BL细胞中成功诱导BRD4的高效降解(DC₅₀<1 nmol/L)。该研究为BRD4的靶向降解提供了强有力的手段,具有深远的临床价值和意义;且首次实现E3连接酶

CRBN在PROTAC中的应用,为小分子PROTAC的设计奠定了基础^[52]。

PROTAC策略正持续赋能针对多种疾病相关靶点的药物开发,当前已有约20个PROTAC分子进入临床研究阶段^[53]。其中,ARV-110(化合物8,图4B)与ARV-471(化合物9,图4C)是最早进入临床研究的PROTAC药物,分别通过靶向雄激素受体(AR)与雌激素受体(ER)治疗转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)和ER+/HER2-晚期乳腺癌患者^[54-56]。据Arvinas公司公布的I期和II临床试验数据,ARV-110对携带ART878或H875突变患者具有较强治疗作用;ARV-471能够显著降低ER+/HER2-晚期乳腺癌患者肿瘤组织中的ER表达水平,可达到38%的临床获益率(CBR)。

尽管PROTAC技术给药物开发带来了新的机遇,但也面临一些关键挑战,例如:①分子量过大、透膜性差导致的成药性问题,多数降解剂无法通过口服给药,甚至一些基于寡核苷酸或多肽的PROTAC,需要通过特殊的药物递送系统进入细胞;②E3连接酶在不同细胞和组织中的表达不同,可用于构

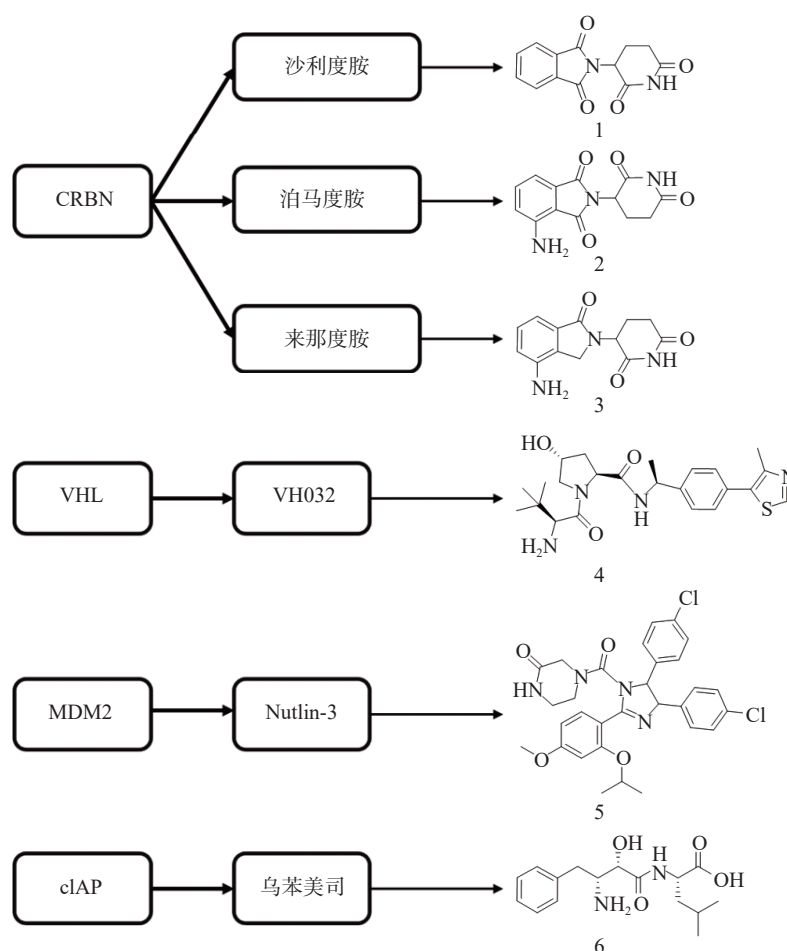


图3 常见的E3连接酶及其配体

建 PROTAC 的 E3 连接酶仅有 CRBN 和 VHL 等少数几个, 针对 E3 连接酶配体的类药性优化难度较大; ③hook effect, 即 PROTAC 在低浓度下药效较弱, 在高浓度下又因无法形成三元复合物抑制泛素化降解的过程。

1.2 分子胶

分子胶是利用 UPS 实现细胞内蛋白靶向降解的另一种技术手段。分子胶通常符合“类药五原则”, 与 PROTAC 相比具有更小的分子量(通常小于 600)、更好的膜通透性和成药性, 但是并不等同于“去掉连接子的 PROTAC”。分子胶通过诱导或稳定 E3 连接酶与靶蛋白之间的“蛋白-蛋白相互作用”, 介导靶蛋白泛素化和随后的蛋白酶体降解。分子胶的发现大多是偶然的, 尚难以实现理性设计^[57]。2014年, Ebert 课题组发现免疫抑制药物 Thalidomide(沙利度胺)、Pomalidomide(泊马度胺)

和 Lenalidomide(来那度胺)(化合物 1~3, 图 3) 在与 CRBN 结合后可促使锌指转录因子 IKZF1 和 IKZF3 泛素化并产生降解, 进而发挥免疫调节和抗肿瘤作用^[58]。后续研究发现, 化合物 3 与 CRBN 的结合还可诱导酪蛋白激酶 1 α (CK1 α)的降解^[59]。在上述研究中, 化合物 1~3 均位于 E3 连接酶 CRBN 及靶蛋白之间, 充当了分子胶的作用。

化合物 10(图 5A)是一种具有选择性抗肿瘤活性的芳基磺胺类药物, 但其作用机制一直不明^[60]。2017年, Nijhawan 课题组证实化合物 10 在 E3 连接酶 CUL4-DCAF15 和 RNA 剪切因子 RBM39 间作为分子胶粘合剂诱导 RBM39 的泛素化和降解, 与其结构类似的化合物 11(图 5B)和化合物 12(图 5C)也有相同机制^[61]。2020年, Bussiere 等解析出 DCAF15-DDB1-DDA1-indisulam-RBM39 的晶体结构, 直观地证实了其分子胶的作用^[62]。

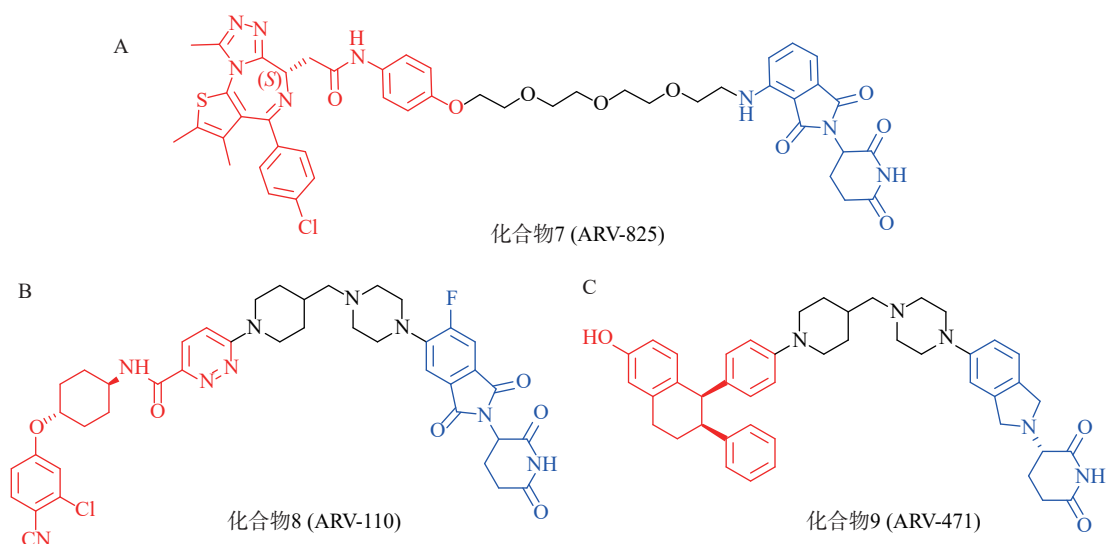


图 4 化合物 7~9(PROTAC) 的化学结构

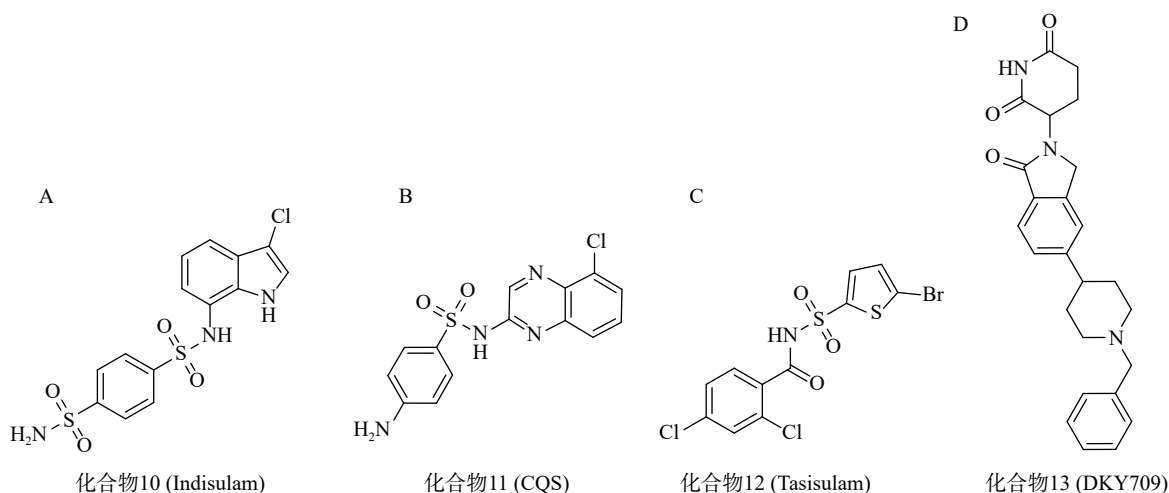


图 5 化合物 10~13(分子胶) 的化学结构

目前已有多个分子胶进入临床研究阶段。例如,诺华公司开发的分子胶 DKY709(化合物 13,图 5D)能够靶向降解转录因子 IKZF2,正在作为单一药物,或与抗 PD-1 单克隆抗体联用进行 I 期临床试验,用于治疗晚期实体瘤患者;BioTheryX 公司研发的分子胶 BTX-1188(结构尚未披露)被 FDA 批准开展 I 期临床试验,通过降解 GSPT1、IKZF1/3 等多种蛋白质,实现对白血病及实体瘤的治疗作用。

尽管基于 UPS 的靶向蛋白降解技术已经在新药研发领域得到了广泛应用,但受限 UPS 的细胞内定位以及蛋白酶体狭窄的内径,UPS 仅能降解具有胞质结构域的单体蛋白,对于胞外蛋白、蛋白聚集体及非蛋白质物质无能为力。因此亟待拓展新的降解途径,为靶向蛋白的降解提供更多技术手段。

2 基于溶酶体途径的靶向蛋白降解技术

基于溶酶体途径有望解决 PROTAC 等技术的瓶颈问题,发挥协同或补偿作用。其中依赖 ELP 的策略包括 LYTAC,依赖 ALP 的策略包括 ATTEC、AUTAC 以及 AUTOTAC。

2.1 LYTAC

针对胞内蛋白的干扰和调控已经有相对成熟的研究和应用,但有约 40% 的基因编码产物为胞外及膜相关蛋白,例如细胞因子、趋化因子等,它们与肿瘤发生,衰老相关疾病以及自身免疫病等息息相关^[63-64]。选择性降解该类蛋白具有改善人类健康的前景,但目前仍缺乏有力手段。2020 年,斯坦福大学 Bertozzi 课题组首次提出 LYTAC 的概念^[65],通过将小分子或抗体与低聚 M6Pn 糖肽配体相连,得到 LYTAC 分子。其作用机制如下:首先,低聚 M6Pn 糖肽配体与细胞表面溶酶体靶向受体 CI-M6PR 结合,另一端的小分子或抗体与靶蛋白特

异性结合,在细胞膜上形成“CI-M6PR-LYTAC-靶蛋白”三元复合物;随后,CI-M6PR 介导细胞膜凹陷,形成囊泡结构并包裹该复合物,转运至溶酶体中使底物降解,而 CI-M6PR 可返回细胞膜循环利用。

根据上述原理,该研究选择临床相关的靶点作为研究对象,验证 LYTAC 技术的可行性。以载脂蛋白 E4(ApoE4)为例,研究人员将糖肽配体与多克隆抗小鼠 IgG 偶联形成 LYTAC 分子(化合物 14,图 6A)。生物实验结果显示,与单独使用小鼠 ApoE4 一抗相比,化合物 14 使 K562 细胞中 ApoE4-647 的摄取增加了 13 倍,且在孵育后 1 h 和 24 h 均可观察到荧光信号与溶酶体的共定位。研究人员还将表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)阻断抗体西妥昔单抗(cetuximab, ctx)与糖肽配体偶联得到靶向 EGFR 的 LYTAC 分子(化合物 15,图 6B)。生物实验表明,10 nmol/L 化合物 15 与 HeLa 细胞孵育 24 h 后可诱导胞内超过 70% 的 EGFR 降解。此外,研究人员将 Jurkat 细胞与小鼠抗铁转蛋白受体-1(CD71)抗体和化合物 14 共孵育 24 h 后观察到高于 80% 的 CD71 降解;将抗程序性死亡配体 1(PD-L1)抗体与糖肽配体相连形成 LYTAC 分子(化合物 16,图 6C),并用其处理 PD-L1 阳性的 MDA-MB-231 细胞,观察到细胞表面 PD-L1 水平降低了 33%。

2021 年, Bertozzi 课题组再次基于 LYTAC 策略开发出多种具有肝组织特异性的 LYTAC 分子,并成功靶向降解肝癌细胞中的 EGFR、HER2 以及多种整合素蛋白^[66]。去唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)是一种在肝细胞膜特异性表达的溶酶体靶向受体,而三元 *N*-乙酰半乳糖胺(tri-GalNAc)被证明是一种高效 ASGPR 配体。研究人员首先将 ctx 连接至

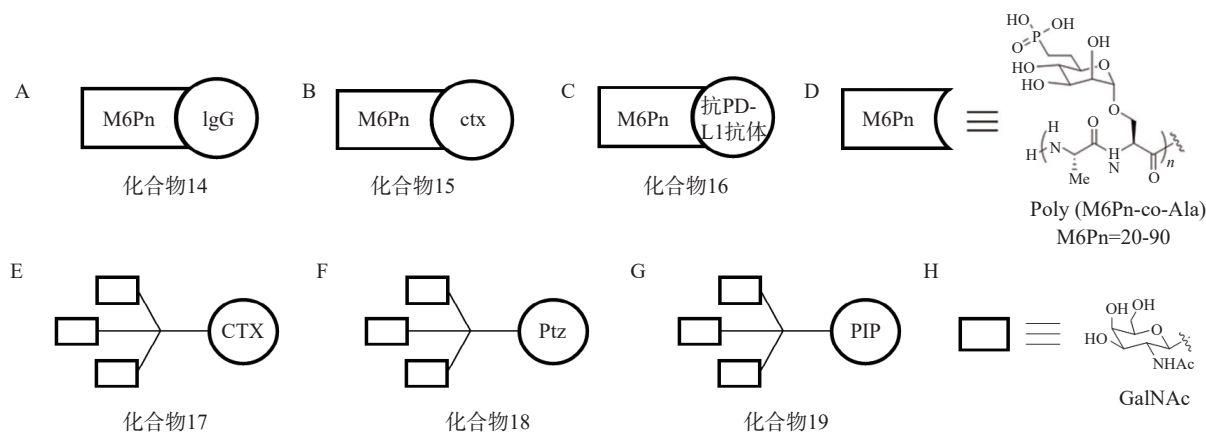


图 6 化合物 14 ~ 19(LYTAC) 的结构示意

tri-GalNAc 基团, 得到靶向 EGFR 的 LYTAC 分子(化合物 17, 图 6E), Western Blot 实验表明, 化合物 17 在 10 nmol/L 下成功降解 HEP3B 细胞 70% 以上的表面 EGFR 蛋白, 且在 HeLa-GFP(ASGPR⁻, EGFR⁺, M6PR⁺) 细胞中并未观察到 EGFR 的下调, 证实了化合物 17 的肝组织靶向特异性; 接着将 HER2 抗体 pertuzumab (Ptz) 连接至 tri-GalNAc 基团, 得到靶向 HER2 的 LYTAC 分子(化合物 18, 图 6F), 实验表明, 该化合物在 100 nmol/L 浓度下成功降解 HEPG2 细胞中 75% 的 HER2 蛋白, 而单独的 Ptz 作用仅能下调 30% HER2 含量。

此外, 该课题组还将多聚特异性整合素结合肽(PIP)连接至 tri-GalNAc 基团, 得到靶向整合素家族蛋白的 LYTAC 分子(化合物 19, 图 6G), 生物实验表明, 化合物 19 在 100 nmol/L 下成功降解 HEPG2 细胞中 60% 的整合素蛋白。

总之, LYTAC 策略首次通过溶酶体途径选择性降解胞外及膜蛋白, 为该类蛋白的调控提供了有价值的工具^[67]。

2.2 ATTEC

亨廷顿舞蹈症(Huntington's disease, HD)是一种目前无法治愈的神经退行性疾病, 其主要发病机理为致病突变亨廷顿蛋白(mHTT)在细胞内聚集。mHTT 相比野生型亨廷顿蛋白(wtHTT)在结构上拥有一段多余的谷氨酰胺重复序列^[68](PolyQ)。2019年, 复旦大学鲁伯坝课题组在 *Nature* 发表研究成果, 并首次提出 ATTEC 技术^[69]。其作用机理类似于分子胶, 能够同时结合 LC3 蛋白与 mHTT, 驱动 mHTT 进入自噬小体进行随后的降解。研究人员首先通过基于小分子微阵列(SMM)的高通量筛选, 得到两个 ATTEC 小分子, 即化合物 20(KSP 小分子抑制剂 ispinesib, 图 7A)和化合物 21(图 7B)。结构分析发现, 它们均含有一个芳环, 并连接到卤素取代的芳基内酰胺双环。接着基于类似物筛选又得到另外两个 ATTEC 小分子, 即化合物 22(图 7C)和化合物 23(图 7D)。这四种分子能够特异性识

别 mHTT 中的 PolyQ, 而不与 wtHTT 相互作用。体外实验表明, 这些 ATTEC 分子均能在 50~100 nmol/L 的浓度范围下有效降解 HD 小鼠原代皮层神经元中的 mHTT, 且不影响 wtHTT。研究人员进一步考察了这些化合物在 HD 转基因果蝇和小鼠体内模型中的影响, 证明了这些 ATTEC 分子能明显下调果蝇体内以及小鼠大脑皮层中 mHTT 的含量, 并改善疾病相关的表型。该研究开创性地提出了一种新的靶向蛋白降解策略, 首次使用小分子化合物参与自噬途径实现选择性降解, 为 polyQ 相关疾病提供了有前景的治疗手段。

2021年, 四川大学欧阳亮课题组基于 ATTEC 设计思路, 以化合物 21 为 LC3 蛋白配体, BET 经典抑制剂 JQ1 为 BRD4 配体, 两者通过不同类型和长度的 Linker 相连, 合成了一系列靶向 BRD4 的自噬降解剂。其中活性最优的化合物 24(图 8A)在多种癌细胞中均能诱导 BRD4 的有效降解, 并发挥抗增殖作用。该研究成功利用 ATTEC 策略拓展了经典靶点 BRD4 的降解途径^[70]。

基于相似的策略, 笔者所在的课题组以 ispinesib(化合物 20, 图 7A)为 LC3 配体, NAMPT 抑制剂 MS2 为靶蛋白配体, 设计了一系列靶向烟酰胺磷酸核糖转移酶(NAMPT)的自噬降解剂。其中, 活性最优的化合物 25(图 8B)在 100 nmol/L 浓度下可降解 A2780 细胞中 90% 的 NAMPT, 且化合物 25 对于 A2780 细胞的抑制活性(IC₅₀=46 nmol/L)显著高于 NAMPT 抑制剂 MS2(IC₅₀=490 nmol/L), 具有进一步研究的价值^[71]。

脂肪液滴(LD)是普遍存在于细胞中的储脂结构, 通过磷脂单分子膜将其中的脂类物质(如三酰甘油等)包裹。LD 的异常积聚与多种疾病有关, 如脂肪肝、神经退行性病变以及心血管疾病等。2021年, 鲁伯坝课题组基于 ATTEC 策略设计了 4 种靶向 LD 的小分子化合物(化合物 26~29, 图 9), 它们以化合物 21 或化合物 23 作为 LC3 配体, 通过 Linker 与 LD 配体苏丹 III 或苏丹 IV 相连。生物

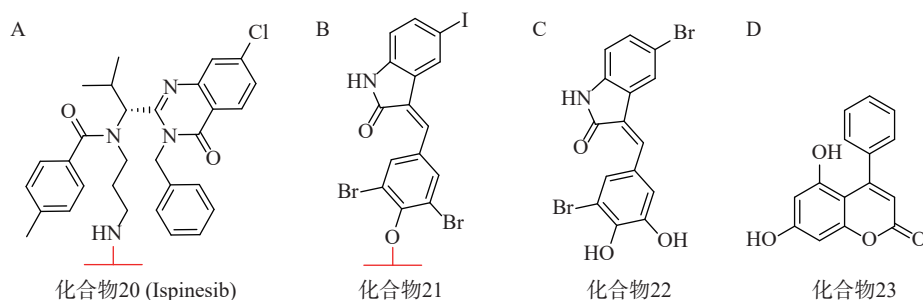


图 7 ATTEC 20~23 的化学结构

实验表明,所有化合物在 5 $\mu\text{mol/L}$ 下均能显著降低脂肪细胞内的 LD 含量。此外,通过腹腔注射化合物 28 和化合物 29(30 mg/kg, 每天 1 次),肥胖症小鼠模型(*db/db* 小鼠, C57BL/6J - *Lepr^{db}/Lepr^{db}*)的体重在 2 周内显著降低约 15%;给药结束后处死小鼠并取出肝脏,观察到小鼠血清和肝脏中的三酰甘油和总胆固醇含量显著降低。在 CDAHFD 诱导的非酒精性脂肪肝(NASH)小鼠模型的体内实验中也观察到与上述一致的结论。细胞内非蛋白致病底物一直以来都是极具挑战性的课题,该研究首次利用 ATTEC 策略靶向清除非蛋白物质并改善相关表型,丰富了靶向降解的应用范围^[72]。

2.3 AUTAC

K63 泛素化修饰是一种靶向自噬-溶酶体途径的特异信号,即底物蛋白与泛素 K63 位连接后,可被细胞内固有的自噬受体(p62/SQSTM1, 简称 p62)通过泛素相关结合域(UBA)选择性识别,p62 再通过特定活性位点与 LC3 蛋白结合,进而诱导底物进入自噬小体,最后与溶酶体融合完成降解^[73]。2019 年, Arimoto 课题组在关于抗菌自噬的研究中得到启发,证明了 *S*-鸟苷化(*S*-guanylation)可以介导底物的 K63 泛素化和选择性自噬清除,并基于此提出 AUTAC 技术^[74]。AUTAC 由 3 部分构成:靶蛋白配体,作为降解标签的 *S*-鸟嘌呤衍生物,以及将两者相连的 Linker。该类分子通过靶蛋白配体与底物结合,降解标签进一步诱导靶蛋白发生 K63 泛素化,再被 p62 识别并基于 ALP 降解。

该研究共设计了 4 种 AUTAC 分子(化合物 30~33, 图 10),其中化合物 30~32 分别靶向 MetAP2、FKBP12 和 BRD4 蛋白。Western blot 结

果显示,化合物 30 在 1~100 $\mu\text{mol/L}$ 的浓度梯度下均可显著下调 HeLa 细胞内 MetAP2 的水平;化合物 31 在 10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下能有效降解 HeLa 细胞内 FKBP12 蛋白;值得注意的是,化合物 32 以相同方式处理 HeLa 细胞后,在不同浓度下仅表现出微弱的降解作用,这可能与 BRD4 蛋白的核定位有关。

此外, AUTAC 技术还可以用于靶向降解线粒体碎片等细胞器。唐氏综合征(DS)是一种遗传疾病,线粒体功能障碍是其核心致病因素。DS 患者成纤维细胞(Detroit 532 细胞)中线粒体形态比野生型成纤维细胞更加碎片化,且部分膜电位丢失。利用化合物 33(10 $\mu\text{mol/L}$)处理 Detroit 532 细胞,可在 24~72 h 内诱导细胞内线粒体自噬,并观察到细胞线粒体形态和膜电位显著改善。

该研究为靶向蛋白降解领域增添了新的化学工具,给线粒体功能损伤相关疾病的治疗提供了新的思路。但该手段依赖泛素化过程,目前已报道的相关应用较少,普适性仍有待验证,且 *S*-鸟嘌呤衍生物诱导 K63 泛素化的机制仍有待阐明,降解标签的类药性优化也颇具挑战性。

2.4 AUTOTAC

2022 年, Yong 课题组首次提出 AUTOTAC 技术^[75]。AUTOTAC 是一种异双功能分子,一端为 p62 配体,另一端为靶蛋白配体,两者通过 Linker 相连。具体作用机制如下: AUTOTAC 与 p62 和靶蛋白同时结合,形成三元复合物,导致 p62 构象发生变化,产生自身寡聚并暴露出 LC3(light-chain 3)结合域,进而与 LC3 的结合,介导底物隔离至自噬小体并通过溶酶体途径降解。

研究人员首先筛选并优化得到了 4 个拥有

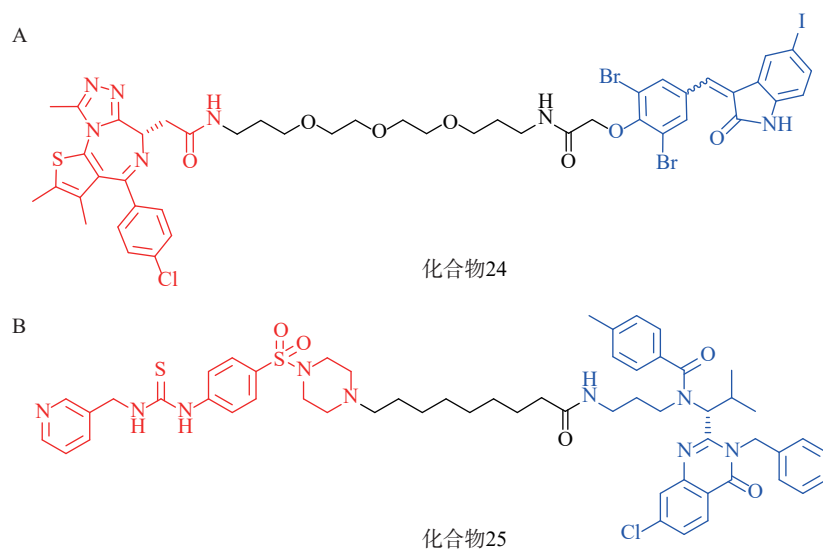


图 8 化合物 24~25 的化学结构

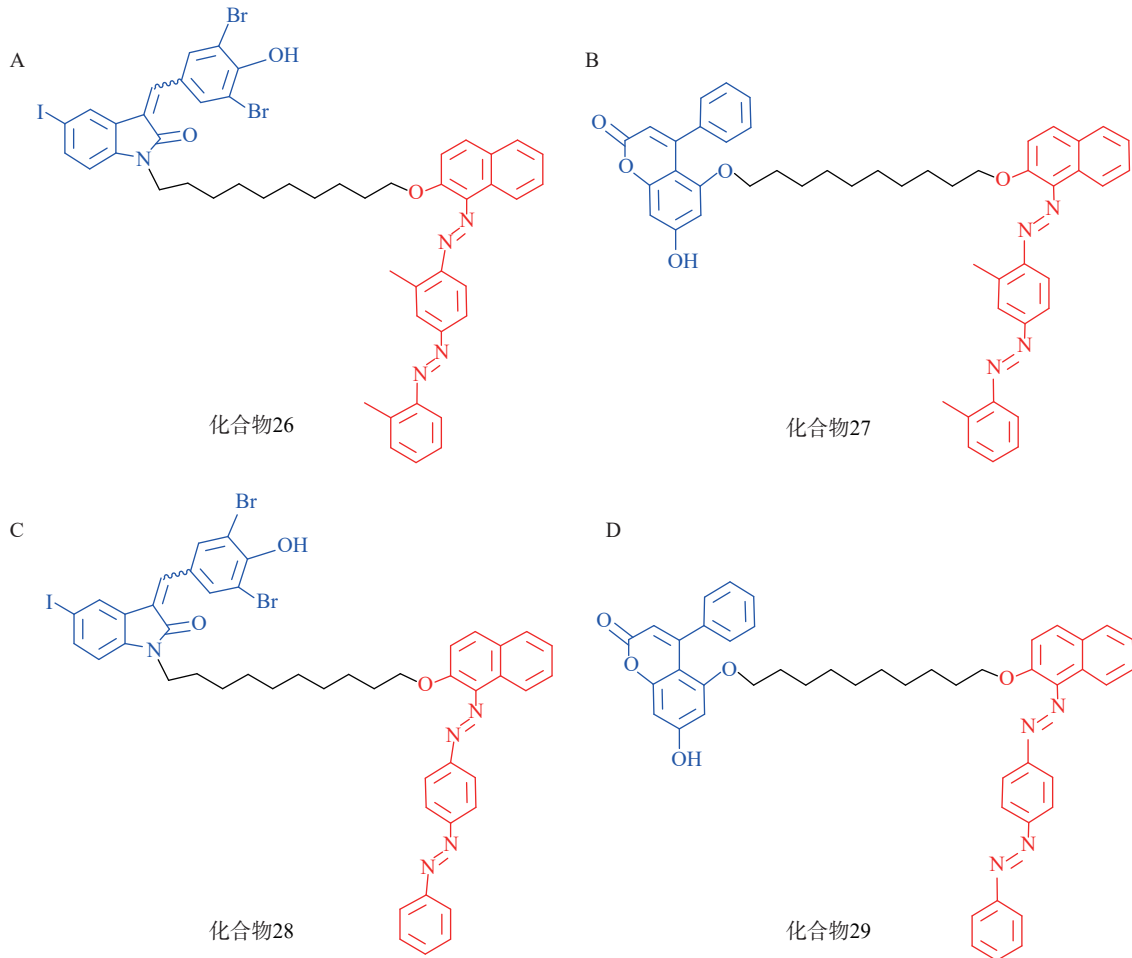


图9 化合物26~29的化学结构

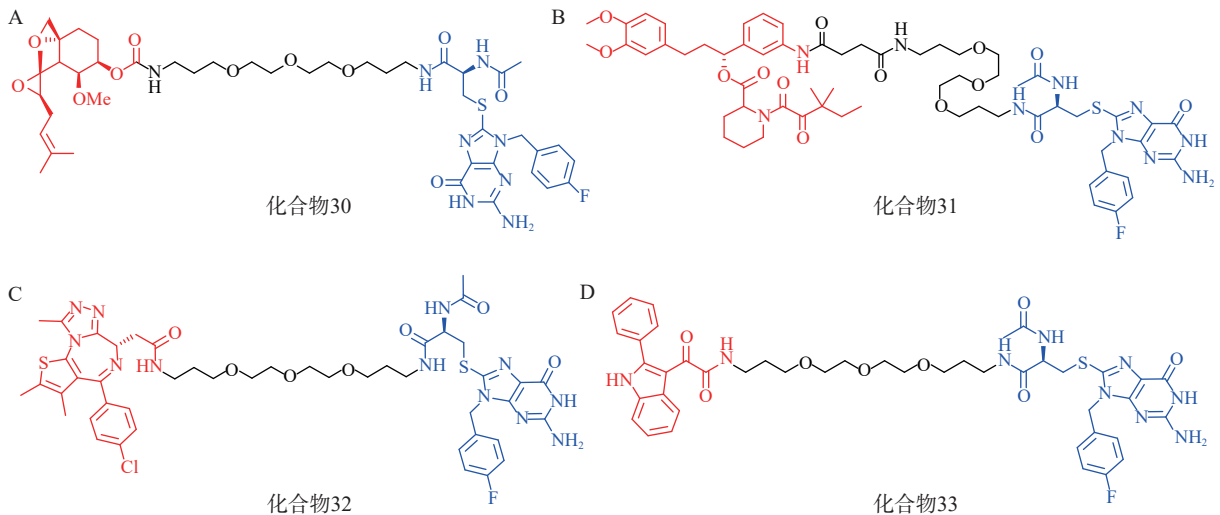


图10 化合物30~33的化学结构

p62 高亲和力的分子: 化合物 34~37(图 11A、11B、11C、11D)。接着, 以这些分子的片段为 p62 配体, 设计合成了多个 AUTOTAC 分子, 即化合物 38~40(图 11E、11F、11G), 分别用于靶向降解 ER β 、AR 和 MetAP2。生物实验表明, 化合物 38 能在 HEK293T 细胞中基于自噬溶酶体途径高

效降解 ER β (DC₅₀=1.48 nmol/L); 靶向 AR 的化合物 39 和靶向 MetAP2 的 AUTOTAC 40 分别能有效降解 LNCaP 前列腺癌细胞中的 AR(DC₅₀=211.08 nmol/L) 或 HEK293T 细胞中的 MetAP2 (DC₅₀ \approx 0.70 μ mol/L)。

此外, 在神经退行性病变等蛋白质病中, 错误

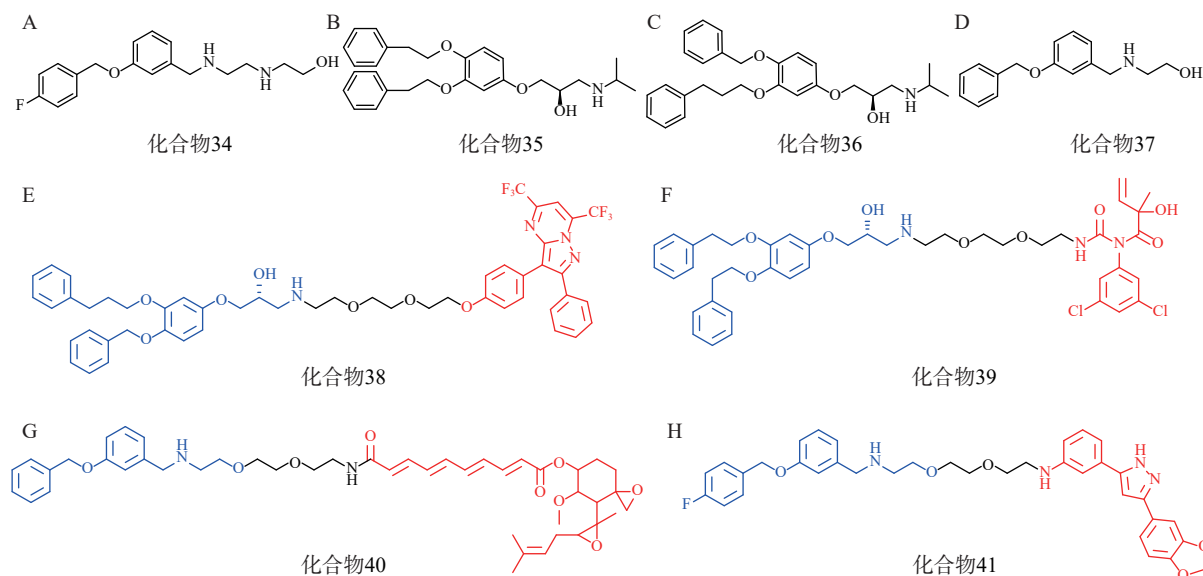


图 11 化合物 34~41 的化学结构

折叠的蛋白质容易形成聚集体。Anle138b 是一种处于临床研究阶段的可选择性结合蛋白聚集体的小分子药物, 研究人员将 p62 配体与 Anle138b 通过聚乙二醇链相连得到了靶向蛋白聚集体的 AUTOTAC 分子(化合物 41, 图 11H), 其在 10 nmol/L 下能高效降解 SHSY5Y 细胞中的 P301L tau 突变体(DC₅₀=3 nmol/L)。

该研究首次通过靶向自噬受体实现了对多种单体蛋白及致病蛋白聚集体的清除, 不依赖泛素化过程, 为基础研究和药物开发提供了一项选择性自噬降解蛋白的技术。

3 小结

靶向蛋白降解技术利用真核细胞内固有的两大蛋白降解系统——泛素-蛋白酶体系统(UPS)和溶酶体途径, 实现了多种疾病相关蛋白的靶向降解, 正引领着下一代小分子药物的发展方向。目前已经有多个 PROTAC 分子或分子胶在临床试验中取得了积极的结果, 但大部分的靶向蛋白降解技术尚处于研究的早期阶段, 并面临着诸多挑战。例如: ①大部分异双功能降解剂分子量较大, 相比传统药物透膜性和口服生物利用度较差, 难以实现临床转化; ②某些基于多肽和寡核苷酸的降解剂面临着储存、递送和体内代谢稳定性的难题; ③多数蛋白降解技术的机制研究尚不完善, 例如 LC3 配体与蛋白如何作用、S-鸟苷化如何诱导底物 K63 泛素化等问题仍有待研究; ④基于溶酶体途径的降解策略普遍活性有限, 活性提升难度较大, 已报道的体内研究较少, 普适性有待验证。

近年来, 研究人员围绕上述问题积极探索, 开发了多维度的靶向蛋白降解技术, 例如: ①基于点击化学提出的 CLIPTAC 以小分子形式被细胞摄取, 进入细胞后通过点击反应形成活性 PROTAC 分子发挥作用, 有望提高药物的水溶性及细胞渗透性^[76]; ②靶向递送策略, 包括抗体偶联蛋白降解剂^[77]、光控 PROTAC(如 pc-PROTAC^[78]和 photo PROTAC^[79])等对降低毒副作用, 提高药物靶向性具有深远意义。下一阶段, 科研人员一方面需要不断开发新的降解技术, 挑战更多“难成药”靶点, 另一方面, 应持续优化现有降解技术, 包括扩展 E3 连接酶的选择并进行合理的 PROTAC 设计, 完善选择性自噬降解机制的研究, 提高蛋白降解剂的成药性并实现临床转化。

【参考文献】

- [1] FERGUSON F M, GRAY N S. Kinase inhibitors: the road ahead[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(5): 353-377.
- [2] HARMSSEN S, KOK R J. Kinase inhibitor conjugates[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(20): 2891-2900.
- [3] FISCHER P M. Approved and experimental small-molecule oncology kinase inhibitor drugs: a mid-2016 overview[J]. *Med Res Rev*, 2017, 37(2): 314-367.
- [4] OZVEGY-LACZKA C, CSEREPES J, ELKIND N B, et al. Tyrosine kinase inhibitor resistance in cancer: role of ABC multidrug transporters[J]. *Drug Resist Updat*, 2005, 8(1-2): 15-26.
- [5] BABINA I S, TURNER N C. Advances and challenges in targeting FGFR signalling in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(5): 318-332.
- [6] DONG L J, LEI D, ZHANG H J. Clinical strategies for acquired epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibit-

- or resistance in non-small-cell lung cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38): 64600-64606.
- [7] CROMM P M, CREWS C M. The proteasome in modern drug discovery: second life of a highly valuable drug target[J]. *ACS Cent Sci*, 2017, 3(8): 830-838.
- [8] HERSHKO A, CIECHANOVER A. The ubiquitin system[J]. *Annu Rev Biochem*, 1998, 67: 425-479.
- [9] PICKART C M. Mechanisms underlying ubiquitination[J]. *Annu Rev Biochem*, 2001, 70: 503-533.
- [10] WATTS C. The endosome-lysosome pathway and information generation in the immune system[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1824(1): 14-21.
- [11] MIZUSHIMA N, KOMATSU M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. *Cell*, 2011, 147(4): 728-741.
- [12] MIZUSHIMA N, LEVINE B, CUERVO A M, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion[J]. *Nature*, 2008, 451(7182): 1069-1075.
- [13] SAKAMOTO K M, KIM K B, KUMAGAI A, et al. Protacs: Chimeric molecules that target proteins to the Skp1-Cullin-F box complex for ubiquitination and degradation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(15): 8554-8559.
- [14] HU J T, HU B, WANG M L, et al. Discovery of ERD-308 as a highly potent proteolysis targeting *Chimera* (PROTAC) degrader of estrogen receptor (ER)[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(3): 1420-1442.
- [15] SALAMI J, ALABI S, WILLARD R R, et al. Androgen receptor degradation by the proteolysis-targeting chimera ARCC-4 outperforms enzalutamide in cellular models of prostate cancer drug resistance[J]. *Commun Biol*, 2018, 1: 100.
- [16] HAN X, WANG C, QIN C, et al. Discovery of ARD-69 as a highly potent proteolysis targeting *Chimera* (PROTAC) degrader of androgen receptor (AR) for the treatment of prostate cancer[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(2): 941-964.
- [17] ZHAO L J, HAN X, LU J F, et al. A highly potent PROTAC androgen receptor (AR) degrader ARD-61 effectively inhibits AR-positive breast cancer cell growth in vitro and tumor growth in vivo[J]. *Neoplasia*, 2020, 22(10): 522-532.
- [18] HAN X, ZHAO L J, XIANG W G, et al. Discovery of highly potent and efficient PROTAC degraders of androgen receptor (AR) by employing weak binding affinity VHL E3 ligase ligands[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(24): 11218-11231.
- [19] HAN X, ZHAO L J, XIANG W G, et al. Strategies toward discovery of potent and orally bioavailable proteolysis targeting *Chimera* degraders of androgen receptor for the treatment of prostate cancer[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(17): 12831-12854.
- [20] MATSUMOTO A. Faculty opinions recommendation of discovery of ARD-2585 as an exceptionally potent and orally active PROTAC degrader of androgen receptor for the treatment of advanced prostate cancer[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(18): 13487-13509.
- [21] TAKWALE A D, JO S H, JEON Y U, et al. Design and characterization of cereblon-mediated androgen receptor proteolysis-targeting chimeras[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 208: 112769.
- [22] CHEN L R, HAN L Q, MAO S J, et al. Discovery of A031 as effective proteolysis targeting chimera (PROTAC) androgen receptor (AR) degrader for the treatment of prostate cancer[J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 216: 113307.
- [23] KIM G Y, SONG C W, YANG Y S, et al. Chemical degradation of androgen receptor (AR) using bicalutamide analog-thalidomide PROTACs[J]. *Molecules*, 2021, 26(9): 2525.
- [24] SCOTT D E, ROONEY T P C, BAYLE E D, et al. Systematic investigation of the permeability of androgen receptor PROTACs[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2020, 11(8): 1539-1547.
- [25] LEE G T, NAGAYA N, DESANTIS J, et al. Effects of MTX-23, a novel PROTAC of androgen receptor splice variant-7 and androgen receptor, on CRPC resistant to second-line antiandrogen therapy[J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(3): 490-499.
- [26] LIANG J J, XIE H, YANG R H, et al. Designed, synthesized and biological evaluation of proteolysis targeting chimeras (PROTACs) as AR degraders for prostate cancer treatment[J]. *Bioorg Med Chem*, 2021, 45: 116331.
- [27] BHUMIREDDY A, BANDARU N V M R, RAGHURAMI REDDY B, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of phenyl thiazole-based AR-V7 degraders[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2022, 55: 128448.
- [28] ZHAO B S, BURGESS K. PROTACs suppression of CDK4/6, crucial kinases for cell cycle regulation in cancer[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2019, 55(18): 2704-2707.
- [29] JIANG B S, WANG E S, DONOVAN K A, et al. Development of dual and selective degraders of cyclin-dependent kinases 4 and 6[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2019, 58(19): 6321-6326.
- [30] ROBB C M, CONTRERAS J I, KOUR S, et al. Chemically induced degradation of CDK9 by a proteolysis targeting chimera (PROTAC)[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2017, 53(54): 7577-7580.
- [31] OLSON C M, JIANG B S, ERB M A, et al. Pharmacological perturbation of CDK9 using selective CDK9 inhibition or degradation[J]. *Nat Chem Biol*, 2018, 14(2): 163-170.
- [32] BIAN J L, REN J, LI Y R, et al. Discovery of Wogonin-based PROTACs against CDK9 and capable of achieving antitumor activity[J]. *Bioorg Chem*, 2018, 81: 373-381.
- [33] POWELL C E, GAO Y, TAN L, et al. Chemically induced degradation of anaplastic lymphoma kinase (ALK)[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(9): 4249-4255.
- [34] ZHANG C W, HAN X R, YANG X B, et al. Proteolysis targeting chimeras (PROTACs) of anaplastic lymphoma kinase (ALK)[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 151: 304-314.
- [35] WINTER GEORG E, BUCKLEY DENNIS L, JOSHIAWA P, et al. DRUG DEVELOPMENT. Phthalimide conjugation as a strategy for in vivo target protein degradation[J]. *Science*, 2015, 348(6241): 1376-1381.
- [36] RAINA K, LU J, QIAN Y M, et al. PROTAC-induced BET protein degradation as a therapy for castration-resistant prostate cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(26): 7124-7129.

- [37] BAI L C, ZHOU B, YANG C Y, et al. Targeted degradation of BET proteins in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(9): 2476-2487.
- [38] ZENGERLE M, CHAN K H, CIULLI A. Selective small molecule induced degradation of the BET bromodomain protein BRD4[J]. *ACS Chem Biol*, 2015, 10(8): 1770-1777.
- [39] ZHOU B, HU J T, XU F M, et al. Discovery of a small-molecule degrader of bromodomain and extra-terminal (BET) proteins with picomolar cellular potencies and capable of achieving tumor regression[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(2): 462-481.
- [40] QIN C, HU Y, ZHOU B, et al. Discovery of QCA570 as an exceptionally potent and efficacious proteolysis targeting *Chimera* (PROTAC) degrader of the bromodomain and extra-terminal (BET) proteins capable of inducing complete and durable tumor regression[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(15): 6685-6704.
- [41] YANG K, SONG Y L, XIE H B, et al. Development of the first small molecule histone deacetylase 6 (HDAC6) degraders[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(14): 2493-2497.
- [42] WU H, YANG K, ZHANG Z R, et al. Development of multi-functional histone deacetylase 6 degraders with potent antimyeloma activity[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(15): 7042-7057.
- [43] AN Z X, LV W X, SU S, et al. Correction to: developing potent PROTACs tools for selective degradation of HDAC6 protein[J]. *Protein Cell*, 2019, 10(11): 854-855.
- [44] SCHIEDEL M, HERP D, HAMMELMANN S, et al. Chemically induced degradation of sirtuin 2 (Sirt2) by a proteolysis targeting *Chimera* (PROTAC) based on sirtuin rearranging ligands (SirReals)[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(2): 482-491.
- [45] HONG J Y, JING H, PRICE I R, et al. Simultaneous inhibition of SIRT2 deacetylase and defatty-acylase activities via a PROTAC strategy[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2020, 11(11): 2305-2311.
- [46] LEE H, PUPPALA D, CHOI E Y, et al. Targeted degradation of the aryl hydrocarbon receptor by the PROTAC approach: a useful chemical genetic tool[J]. *ChemBioChem*, 2007, 8(17): 2058-2062.
- [47] CHU T T, GAO N, LI Q Q, et al. Specific knockdown of endogenous tau protein by peptide-directed ubiquitin-proteasome degradation[J]. *Cell Chem Biol*, 2016, 23(4): 453-461.
- [48] LU M C, LIU T, JIAO Q, et al. Discovery of a Keap1-dependent peptide PROTAC to knockdown Tau by ubiquitination-proteasome degradation pathway[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 146: 251-259.
- [49] WANG W J, ZHOU Q Z, JIANG T, et al. A novel small-molecule PROTAC selectively promotes tau clearance to improve cognitive functions in Alzheimer-like models[J]. *Theranostics*, 2021, 11(11): 5279-5295.
- [50] BUCKLEY D L, RAINA K, DARRICARRERE N, et al. Halo-PROTACS: use of small molecule PROTACs to induce degradation of HaloTag fusion proteins[J]. *ACS Chem Biol*, 2015, 10(8): 1831-1837.
- [51] SCHAPIRA M, CALABRESE M F, BULLOCK A N, et al. Targeted protein degradation: expanding the toolbox[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(12): 949-963.
- [52] LU J, QIAN Y M, ALTIERI M, et al. Hijacking the E3 ubiquitin ligase cereblon to efficiently target BRD4[J]. *Chem Biol*, 2015, 22(6): 755-763.
- [53] HE M, CAO C G, NI Z H, et al. PROTACs: great opportunities for academia and industry (an update from 2020 to 2021)[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 181.
- [54] SUN X Y, GAO H Y, YANG Y Q, et al. PROTACs: great opportunities for academia and industry[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2019, 4: 64.
- [55] PETRYLAK D P, GAO X, VOGELZANG N J, et al. First-in-human phase I study of ARV-110, an androgen receptor (AR) PROTAC degrader in patients (pts) with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) following enzalutamide (ENZ) and/or abiraterone (ABI). [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 3500.
- [56] FLANAGAN J J, QIAN Y, GOUGH S M, et al. ARV-471, an oral estrogen receptor PROTAC degrader for breast cancer[J]. *Cancer Research*, 2019, 79(4): P5-04-18.
- [57] DONG G Q, DING Y, HE S P, et al. Molecular glues for targeted protein degradation: from serendipity to rational discovery[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(15): 10606-10620.
- [58] KRÖNKE J, UDESHI N D, NARLA A, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells[J]. *Science*, 2014, 343(6168): 301-305.
- [59] KRÖNKE J, FINK E C, HOLLENBACH P W, et al. Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1 α in del(5q) MDS[J]. *Nature*, 2015, 523(7559): 183-188.
- [60] OZAWA Y, KUSANO K, OWA T, et al. Therapeutic potential and molecular mechanism of a novel sulfonamide anticancer drug, indisulam (E7070) in combination with CPT-11 for cancer treatment[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(5): 1353-1362.
- [61] HAN T, GORALSKI M, GASKILL N, et al. Anticancer sulfonamides target splicing by inducing RBM39 degradation via recruitment to DCAF15[J]. *Science*, 2017, 356(6336): 7977.
- [62] BUSSIERE D E, XIE L L, SRINIVAS H, et al. Structural basis of indisulam-mediated RBM39 recruitment to DCAF15 E3 ligase complex[J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(1): 15-23.
- [63] UHLEN M, FAGERBERG L, HALLSTROM B M, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome[J]. *Science*, 2015, 347(6220): 1260419.
- [64] BROWN K J, SEOL H, PILLAI D K, et al. The human secretome atlas initiative: implications in health and disease conditions[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Proteins Proteom*, 2013, 1834(11): 2454-2461.
- [65] BANIK S M, PEDRAM K, WISNOVSKY S, et al. Lysosome-targeting chimaeras for degradation of extracellular proteins[J]. *Nature*, 2020, 584(7820): 291-297.
- [66] AHN G, BANIK S M, MILLER C L, et al. LYTACs that engage the asialoglycoprotein receptor for targeted protein degradation[J]. *Nat Chem Biol*, 2021, 17(9): 937-946.

- atractylenolide III in the mast cell proliferation induced by TSLP[J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 106(pt a): 78-85.
- [21] KONISHI Y, HITOMI Y, YOSHIDA M, et al. Pharmacokinetic study of caffeic and rosmarinic acids in rats after oral administration[J]. *J Agric Food Chem*, 2005, 53(12): 4740-4746.
- [22] 郭少波, 徐露露, 蒋丽娟, 等. 迷迭香酸的大鼠体内代谢产物及代谢途径分析[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(21): 4704-4712.
- [23] WANG R, WANG G, HAO H, et al. Quantitative determination of atractylenolide III in rat plasma by liquid chromatography electrospray ionization mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2006, 831(1-2): 36-41.
- [24] WAXMAN D J. Rat hepatic cytochrome P-450 isoenzyme 2c. Identification as a male-specific, developmentally induced steroid 16 alpha-hydroxylase and comparison to a female-specific cytochrome P-450 isoenzyme[J]. *J Biol Chem*, 1984, 259(24): 15481-15490.
- [25] WAXMAN D J, DANNAN G A, GUENGERICH F P. Regulation of rat hepatic cytochrome P-450: age-dependent expression, hormonal imprinting, and xenobiotic inducibility of sex-specific isoenzymes[J]. *Biochemistry*, 1985, 24(16): 4409-4417.
- [26] 赵阳, 柳晓泉, 钱之玉, 等. 药物代谢的性别差异[J]. *药学进展*, 2001, 25(5): 289-293.
- [收稿日期] 2021-11-02 [修回日期] 2022-03-27
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 351 页)

- [67] RAMADAS B, KUMAR PAIN P, MANNA D. LYTACs: an emerging tool for the degradation of non-cytosolic proteins[J]. *ChemMedChem*, 2021, 16(19): 2951-2953.
- [68] SCHERZINGER E, LURZ R, TURMAINE M, et al. Huntingtin-encoded polyglutamine expansions form amyloid-like protein aggregates in vitro and in vivo[J]. *Cell*, 1997, 90(3): 549-558.
- [69] LI Z Y, WANG C, WANG Z Y, et al. Allele-selective lowering of mutant HTT protein by HTT-LC3 linker compounds[J]. *Nature*, 2019, 575(7781): 203-209.
- [70] PEI J P, PAN X L, WANG A X, et al. Developing potent LC3-targeting AUTAC tools for protein degradation with selective autophagy[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2021, 57(97): 13194-13197.
- [71] DONG G Q, WU Y, CHENG J F, et al. Ispinesib as an effective warhead for the design of autophagosome-tethering chimeras: discovery of potent degraders of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(11): 7619-7628.
- [72] FU Y H, CHEN N X, WANG Z Y, et al. Degradation of lipid droplets by chimeric autophagy-tethering compounds[J]. *Cell Res*, 2021, 31(9): 965-979.
- [73] ANDING A L, BAEHRECKE E H. Cleaning House: Selective Autophagy of Organelles[J]. *Dev Cell*, 2017, 41(1): 10-22.
- [74] TAKAHASHI D, MORIYAMA J, NAKAMURA T, et al. AUTACs: cargo-specific degraders using selective autophagy[J]. *Mol Cell*, 2019, 76(5): 797-810.
- [75] JI C H, KIM H Y, LEE M J, et al. Author Correction: the AUTOTAC chemical biology platform for targeted protein degradation via the autophagy-lysosome system[J]. *Nat Commun*, 2022, 13: 2108.
- [76] LEBRAUD H, WRIGHT D J, JOHNSON C N, et al. Protein degradation by In-cell self-assembly of proteolysis targeting chimeras[J]. *ACS Cent Sci*, 2016, 2(12): 927-934.
- [77] COTTON A D, NGUYEN D P, GRAMESPACHER J A, et al. Development of antibody-based PROTACs for the degradation of the cell-surface immune checkpoint protein PD-L1[J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(2): 593-598.
- [78] XUE G, WANG K, ZHOU D L, et al. Light-induced protein degradation with photocaged PROTACs[J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(46): 18370-18374.
- [79] PFAFF P, SAMARASINGHE K T G, CREWS C M, et al. Reversible spatiotemporal control of induced protein degradation by bistable PhotoPROTACs[J]. *ACS Cent Sci*, 2019, 5(10): 1682-1690.
- [收稿日期] 2023-03-06 [修回日期] 2023-05-11
[本文编辑] 李睿旻