

## · 专家论坛 ·

## 药物中的分子胶

郭宗儒\*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

**摘要:** 大多数药物的作用靶标是蛋白质, 研究干预蛋白-蛋白相互作用的药物向来是具有挑战性的课题, 分子胶和分子胶降解剂的发现开辟了新的途径。分子胶在结构上具有双功能的配体特征, 介导两个蛋白的识别与结合, 既可成为发现非可药性靶标的切入点, 是化学生物学的有用工具, 也可经药物化学的优化发展成为药物。本文以现有的分子胶药物或活性化合物为例简要叙述分子胶的特征。

**关键词:** 分子胶; 降解剂; 环孢菌素 A; 来那度胺; 吡地芬兰; 聚酮

中图分类号: R914 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2021)10-2682-07

## Molecular glue in drugs

GUO Zong-ru\*

(*Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College,  
Beijing 100050, China*)

**Abstract:** Most small molecule drugs bind to enzymes, receptors or ion channels, which possess binding pocket for drug occupation. However, the study of drugs that interfere with protein-protein interactions has always been a challenging subject. The discovery of molecular glues and degraders has opened an avenue to tackle this issue. With the structural features of bifunctional ligand molecular glues mediate the recognition and binding of two proteins. As a useful tool for chemical biology molecular glue can not only help to find probes to undruggable targets, but also can be developed into drugs through structure optimization in medicinal chemistry. This minireview concisely describes the features of molecular glue using a few existing drugs or active compounds.

**Key words:** molecular glue; degrader; cyclosporine A; lenalidomide; indisulam; polykitide

大多数小分子药物靶标的作用是通过占据靶标蛋白的活性中心, 抑制靶标功能而产生生物学效应, 这种作用特征被称作占据驱动的药物作用 (occupy-driven drug action), 占据时间的长短决定药效的启动和持续时间, 占据型药物结合大都是可逆的, 可由结合热力学和结合动力学加以表征。共价结合药物也是化学计量地占据靶标活性位点, 因其结构中有亲电基团, 可与靶标的亲核性原子发生共价键结合, 构成不可逆性结合, 使靶标失去功能, 是杀敌一千、自损十百的占据驱动型作用。

另一类小分子药物是近来迅速发展的蛋白降解靶向嵌合体 (PROTACs), 是利用细胞内蛋白酶体降解蛋白的功能, 将靶标蛋白彻底分解而摧毁其功能, 但在裂解之前靶标蛋白需经泛素化。PROTACs 是双功能分子, 作为双配体由连接基相连分别募集靶蛋白和 E3 泛素连接酶, 从而引起靶蛋白的泛素化修饰, 导致目标蛋白被蛋白酶体识别而降解。人体有近 600 种 E3 连接酶, 目前知之和应用的不超过 10 个。PROTACs 通过招募目标蛋白和 E3 连接酶, 引起继发的降解过程, 而本身并不直接参与对靶标的降解, 是通过募集引发后继事件而呈现作用, 所以 PROTAC 称作事件驱动的药物作用 (event-driven drug action), PROTACs 犹如催化剂, 理论上没有消耗。

收稿日期: 2021-07-27; 修回日期: 2021-08-12.

\*通讯作者 Tel: 86-10-83155752, E-mail: zrguo@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-1108

近期还发现一类被称为分子胶降解剂 (molecular glue degrader) 的小分子, 也具有诱导靶蛋白降解的功能。分子胶降解剂是一类可诱导 E3 泛素连接酶底物受体与靶蛋白之间发生相互作用, 经泛素化被蛋白酶体降解的小分子。与 PROTACs 不同的是, 分子胶本身对 E3 泛素连接酶和靶蛋白具有双配体结构特征, 一身兼具同两个蛋白结合的功能, 促进两个蛋白发生泛素化, 这对那些非可药性靶标 (undruggable targets) 以及蛋白-蛋白相互作用也可因之而降解。分子胶扩大了可药性蛋白靶标的范围, 分子胶降解剂是一类能够介导蛋白-蛋白相互作用并导致靶蛋白裂解的小分子化合物。人们认为 PROTACs 是理性设计的产物, 分子胶降解剂是幸运发现的, 其实后者是对那些偶然发现的药物经研究作用机制而揭示出的。确定化合物为分子胶包含了广泛的理性研究, 包括结构生物学、生物化学、生物物理学、谱学和基因变异组学 (genetic variomics) 等。本文试对分子胶和分子胶降解剂作简要的讨论。

## 1 分子胶的发现和范例

### 1.1 天然药物的分子胶作用

最早发现药物具有结合两个蛋白并引发生物效应的研究, 是哈佛大学的 S. Schreiber 等在 1991 年进行的。分析临床应用的免疫抑制剂, 环孢菌素 A (1, cyclosporin A, CsA) 和他克莫司 (2, tacrolimus, FK506) 分别属于环肽和大环内酯的结构类型, 结合的受体蛋白也不同, 分别是亲环素 (cyclophilin) 和 FK 结合蛋白 (FKBP), 但发现后继的分子机制却是相同的, 都结合钙调磷酸酶 (calcineurin), 形成三元复合物, 钙调磷酸酶是依赖钙/钙调素的磷酸酶的催化亚基, 选择性地水解蛋白中丝/苏氨酸上的磷酸基。复合物 CsA-cyclophilin 与 FK506-FKBP 竞争性地与钙调磷酸酶结合, 各自形成的三元复合物抑制了钙调磷酸酶的功能, 从而抑制多种细胞因子如白细胞介素-2 和  $\gamma$  干扰素的产生, 阻断 T 细胞活化, 而且抑制 T 细胞的增殖和白细胞介素-2 受体的表达。在这里环孢菌素 A 和他克莫司犹如分子胶分别将各自的靶蛋白与钙调磷酸酶“粘黏”在一起, 导致靶标的抑制, 这是

最早被称作分子胶的药物。也就是说, 没有头孢菌素 A 或他克莫司的分子胶作用, 亲环素或 FKBP 等蛋白不能与靶蛋白钙调磷酸酶结合而受到抑制<sup>[1,2]</sup>。

另一个具有免疫抑制作用的抗生素雷帕霉素 (3, rapamycin) 也结合于 FKBP, 用亲合色谱证明雷帕霉素-FKBP 结合于称作哺乳动物雷帕霉素靶标蛋白 (mTOR), 后者是细胞生长和增殖的重要因子, mTOR 的变异与肿瘤密切相关。一向认为非可药性靶标 (undruggability) mTOR 由于雷帕霉素介导生成的 FKBP-rapa-mTOR 三元复合物, 是雷帕霉素扮演了分子胶的角色, 抑制了 mTOR 的结果。

这 3 个天然抗生素虽然不是理性设计的, 却是以理性的思维和方法阐明了作为分子胶的功能。图 1 是 1~3 的三元复合物晶体结构, 3 个小分子如同多面胶, 介导了蛋白-蛋白相互作用<sup>[3,4]</sup>。

上述天然药物介导两个蛋白的相互作用, 形成的三元复合物阻断了靶蛋白的功能, 蛋白并没有被降解, 所以它们被称之为分子胶。下面讨论的是在泛素连接酶的背景下, 药物诱导的相互作用而导致蛋白质降解, 这是一种新兴的灭活治疗靶点的策略, 分子胶降解剂与 E3 泛素连接酶的底物受体结合, 招募目标蛋白进行泛素化, 然后被蛋白酶体降解, 所以称作分子胶降解剂 (molecular glue degraders)。

### 1.2 来那度胺

从阐明作用机制到提出分子胶降解剂的概念是 B. Ebert 等在 2014 年报道了第一个发挥蛋白质降解作用的分子胶降解剂来那度胺 (4, lenalidomide)。来那度胺是治疗多发性骨髓瘤和其他 B 细胞肿瘤的有效药物, 但作用机制不清楚, Ebert 的这一研究很大程度得到了阐明。

为了揭示来那度胺的作用机制, 研究者将固定化的来那度胺与有稳定同位素标记氨基酸的细胞培养液 (SILAC) 温孵, 之后应用定量质谱技术, 用普筛的方式, 查验细胞内众多蛋白哪些发生了变化, 发现 4 结合于泛素 E3 连接酶 CUL4-CRBN 蛋白上, 此时 4 呈现多效性反应, 是由于靶蛋白的泛素化而引发的, 作为 E3 连接酶的 CUL4 具有特异性, 是由被称作 CRBN 的

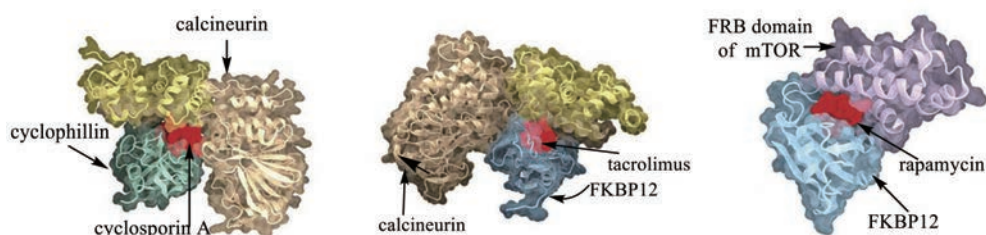


Figure 1 The binding mode of the ternary complexes of cyclosporine A, tacrolimus, and rapamycin with the respective receptor and target protein<sup>[2]</sup>

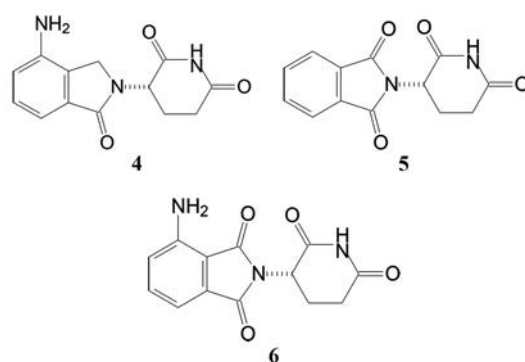
蛋白所调控, CRBN 是多变性蛋白, 本身没有靶标, 所以认为是底物受体。

为了确定 **4** 是如何诱导 CUL4-CRBN 的泛素作用的, 作者用基于 SILAC 的定量质谱方法研究了来那度胺对多发性骨髓瘤细胞的泛素酶组学和蛋白质组学的结构变化, 可谓是大海捞针式的普筛, 发现由于来那度胺的存在, 有两个蛋白 IKZF1 和 IKZF3 在蛋白水平和泛素位点的水平变化最大, 来那度胺降低了游离的 IKZF1 和 IKZF3 蛋白的质谱丰度, 丰度的降低是 IKZF1 和 IKZF3 发生了泛素化作用。还发现来那度胺的存在也提高了 IKZF1 和 IKZF3 蛋白与底物受体 CRBN 的结合。

IKZF1 和 IKZF3 蛋白是 B 细胞和 T 细胞生物学的重要转录因子, 所以来那度胺引发 IKZF1 和 IKZF3 的降解而缺失, 揭示那度胺抑制这些淋巴细胞的分子机制。尤其 IKZF3 是浆细胞发育的关键因子, 而多发性骨髓瘤就是浆细胞的恶性变。来那度胺还对套细胞淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病等 B 细胞恶性变有治疗效果, 也是由于引发了 IKZF3 的降解所致<sup>[5]</sup>。

该泛素 E3 连接酶 CUL4-CRBN 实际由 CUL4-RBX1-DDB1-CRBN 等蛋白组成, 来那度胺以及类似物沙利度胺 (**5**, thalidomide) 和泊马度胺 (**6**, pomalidomide) 等还可以同该连接酶的其他蛋白结合, 例如介导对酪蛋白激酶 1 $\alpha$  (CK1 $\alpha$ ) 的降解反应, 从而揭示了来那度胺治疗与染色体 5q 缺失相关骨髓增生异常综合征 [del (5q) MDS] 的作用机制<sup>[6]</sup>。

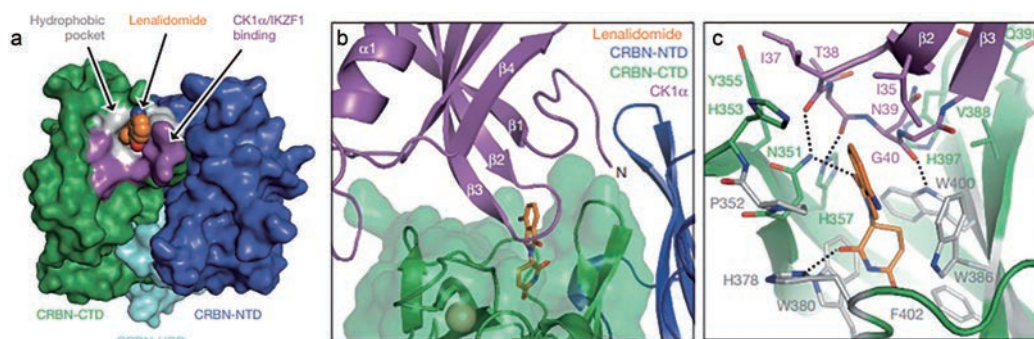
用时间分辨荧光共振能量转移 (TR-FRET) 方法测定了在来那度胺饱和浓度下 CUL4-CRBN 与 CK1 $\alpha$  复合物的离解常数  $K_{Dapp} = 242 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 而没有来那度胺时 CUL4-CRBN 与 CK1 $\alpha$  不发生结合, 表明来那度胺介导了该 E3 连接酶与靶标 CK1 $\alpha$  的结合作用。来那度胺的类似物沙利度胺和泊马度胺诱导也存在 CUL4-CRBN 与 CK1 $\alpha$  的三结合, 但活性减弱了 2~5 倍。提



示来那度胺的介导是结构特异性的。

结构生物学研究了来那度胺-CUL4-CRBN-CK1 $\alpha$  复合物的晶体结构, 表明 CUL4-CRBN 成 U 形构象, 衔接蛋白 DDB1 调节 CRBN 与连接酶 CUL4-RBX1 之间的相互作用。CRBN 和来那度胺共同位于激酶 N 叶 (N lobe) 中的 CK1 $\alpha$  $\beta$ -发卡环提供的结合界面, 并证明 CK1 $\alpha$  与 CUL4-CRBN 的结合严格依赖于来那度胺的存在。图 2a 是 DDB1<sup>ΔBPB</sup>-CRBN-来那度胺-CK1 $\alpha$  复合物的表面图, 可以看出 **4** 处于“黏合”了 CRBN 与 CK1 $\alpha$  结合的分子胶状态。图 2b 和 2c 是来那度胺 (橙色) 在 CRBN (青色) 和 CK1 $\alpha$  (紫色) 的位置。来那度胺的戊二酰亚胺环结合于 CRBN 的疏水腔内, 苯并内酰胺环暴露于表面, CK1 $\alpha$  的  $\beta$ -发卡环套在 **4** 的结合腔顶部与 CRBN 结合, CK1 $\alpha$  也与 **4** 发生范德华作用<sup>[7]</sup>。

**1.3 吲地苏兰** 吲地苏兰 (**7**, indisulam, E7070) 是碳酸酐酶抑制剂, 具有抗肿瘤活性, 是作用于细胞周期 G1 期的靶向化合物, 对移植人肿瘤细胞的小鼠有显著抑制作用, 且具有安全性。**7** 进行临床试用治疗进展期的实体瘤患者, 但效果差 (低于 10%), 因而未能成药。Han 等<sup>[8]</sup>研究 **7** 的作用机制以揭示临床治疗效果差的原因。细胞内有一类核蛋白称作 RNA 结合基源蛋白 39 (RBM39), 其功能是参与前体 mRNA (pre-mRNA) 的剪



**Figure 2** a: CRBN surface contacted by CK1 $\alpha$  and IKZF1. b: CRBN binds the glutarimide moiety in a hydrophobic pocket. The phthalimide ring of lenalidomide is surface exposed. A  $\beta$ -hairpin loop of CK1 $\alpha$  binds CRBN on top of its lenalidomide-binding pocket. c: Side-chain interactions between CK1 $\alpha$ , CRBN and lenalidomide. Lenalidomide provides van der Waals interactions with CK1 $\alpha$ . CRBN residues that form the hydrophobic pocket are shown in grey. Dashed lines indicate hydrogen bonds<sup>[7]</sup>

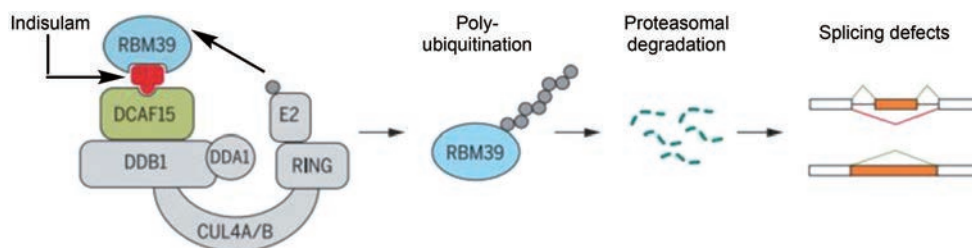
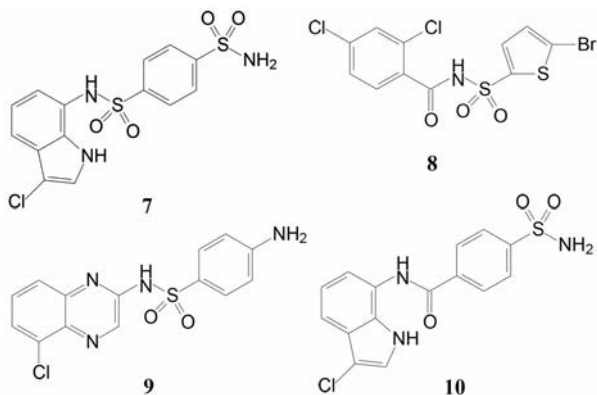


Figure 3 Indisulam targets the splicing factor RBM39 for proteasomal degradation<sup>[8]</sup>

切。RBM39 与许多剪切因子和 pre-RNA 结合蛋白相结合执行对 pre-mRNA 的剪切功能。当吡地苏兰诱导降解了 RBM39 蛋白, 则会发生 pre-mRNA 的剪切异常, 例如发生了数百个内显子的保留和外显子的跳跃等。研究者采取正向基因策略, 发现了 **7** 对癌细胞中的野生型 RBM39 的作用, 在 **7** 的存在下与 E3 泛素连接酶 CUL4-DCAF15 (其组成蛋白为 CUL4-DDB1-DDA1-DCAF15) 发生结合, 导致 RBM39 的多聚泛素化, 继而被蛋白酶体降解。然而 RBM39 若发生数个氨基酸变异, 蛋白构象的改变不能与 **7** 和 CUL4-DCAF15 结合, 因而阻止了泛素化和降解反应, 这是发生耐药的分子基础, 也是临床效果差的原因。图 3 是这一过程的示意图。

用重组的纯化蛋白 RBM39、E3 连接酶的 DCAF15 等蛋白与 **7** 温孵, 只能得到三元复合物 RBM39-indisulam-DCAF15, 没有生成任何的二元复合物, 说明 **7** 是连接靶标与 E3 连接酶的“两面胶”型的关键分子。而变异的 RBM39 不能被 **7** 识别与结合, 分子胶失去了“黏合”能力, 因而表现为临床的耐药性。另外两个苯磺酰胺化合物塔西苏兰 (**8**, tasisulam) 和 CQS (**9**) 与吡地苏兰的作用机制是相同的。



吡地苏兰的存在促进了 RBM39 与 DCAF15 之间的结合。BM39-吡地苏兰-RDCAF15 三元复合物的晶体结构表明, 吡地苏兰定位于 RBM39 的中央螺旋和 DCAF15 的  $\beta_9$ 、 $\beta_{16}$  和  $\alpha_6$  之间; 吡啶环与 DCAF15 的 Gln232 发生阳离子- $\pi$  结合。3-氯代吡啶环结合于由

DCAF15 的 Thr230、Phe235 和 Val559 及 RBM39 的 Met265 和 Gly268 组成的疏水腔中。苯磺酰胺定位于 DCAF15 的 Ala234 和 Thr262 以及 RBM39 的 Met265 疏水性侧链之中。吡地苏兰分子中间的磺酰胺与 DCAF15 的 Ala234 和 Phe235 主链形成氢键结合。分子结构中央的磺酰胺的 N-H 有可离解性, 带负电荷的氮原子与水分子氢键结合, 后者又与 RBM39 的 Thr262 和 Asp264 形成氢键, 增强了结合力。化合物 **7** 是用酰胺替换磺酰胺, 此处的 N-H 没有离解性, 无法形成上述的氢键网络, 活性很低。总之, DCAF15 与 RBM39 直接的相互作用不能维持足够的结合力 ( $K_i > 50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 二者广泛的非极性面, 需要吡地苏兰分别作结合招募实现三元性结合。图 4 是 BM39-indisulam-RDCAF15 晶体结构的部分截图, 橙色结构是吡地苏兰, 绿色为 DCAF15 结构域, 紫色为 RBM39 结构域<sup>[9]</sup>。

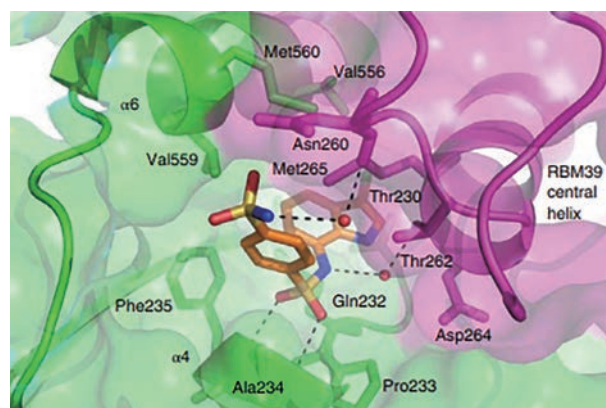


Figure 4 Indisulam-mediated interactions between DCAF15 and RBM39. Indisulam (orange) bridges the structure of DCAF15 (green) and RBM39 (magenta) by forming several direct or water-mediated interactions with both DCAF15 and RBM39 and serves to increase the complementarity between the two surfaces. Hydrogen bonds are shown as dotted lines and the surfaces of both DCAF15 and RBM39 are shown. Key residues are labeled<sup>[9]</sup>

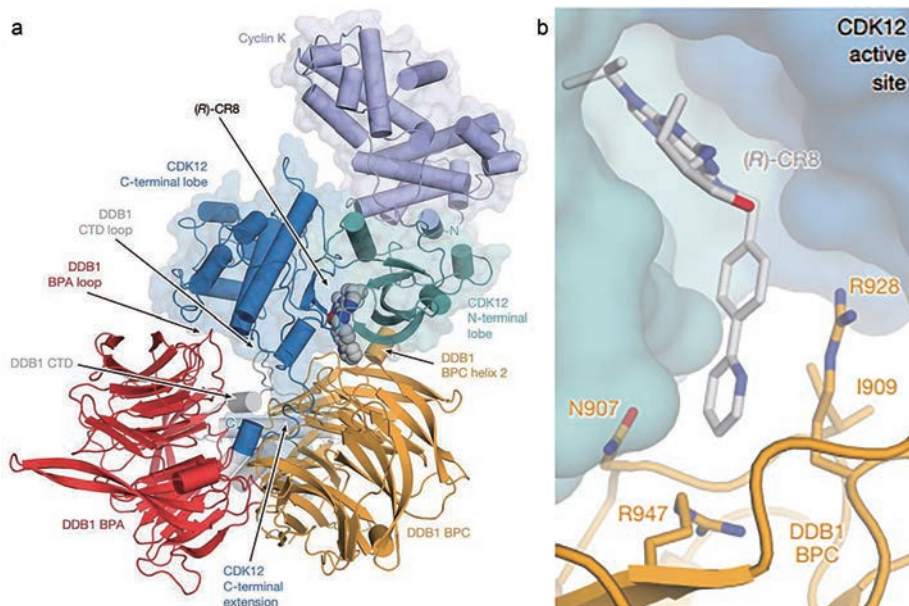
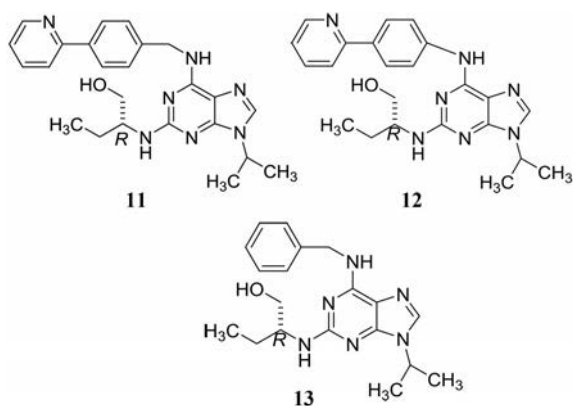
**1.4 化合物 CR8 的发现** 前面的范例是在已知抗肿瘤活性的基础上研究机制而揭示出分子胶的特征, 可谓由偶然发现的药理效应研究得来的。化合物 CR8 (**11**) 则是有目的筛选而发现的。Słabicki 等<sup>[10]</sup>将 4 518 个药

物或临床前小分子与578株肿瘤细胞温孵,测定了499株细胞中E3泛素连接酶的mRNA水平,发现由于CR8的作用肿瘤细胞中DCAF15蛋白的表达水平降低,这与CUL4衔接蛋白DDB1的mRNA水平相关联。

用定量蛋白质组质谱分析评价细胞中蛋白质的丰度,发现在加入CR8后,只有cyclin K蛋白的丰度持续下降。但不改变cyclin K mRNA的水平,这是通过诱导含有DDB1的cullin-RING泛素连接酶的活性,将cyclin K泛素化,被蛋白酶体快速降解的结果。

依赖于周期蛋白激酶12(CDK12)在某些肿瘤高表达,周期蛋白K(cyclin K)是CDK12的分子伴侣,CR8作为分子胶,结合于CDK12-cyclin K,并与E3连接酶CUL4的衔接蛋白DDB1之间形成复合物,从而使cyclin K发生泛素化,继而将其降解而杀伤肿瘤。在此,CR8参与的蛋白-蛋白相互作用绕过了对底物受体的互补性要求。

结构生物学提示,CR8占据了CDK12激酶的ATP



**Figure 5** a: Cartoon representation of the crystal structure of DDB1 ( $\Delta$ BPB)-(R)-CR8-CDK12-cyclin K; b: Close-up view of the DDB1-CR8-CDK12 interface. The phenylpyridine moiety of CR8 contacts DDB1 residues<sup>[10]</sup>

结合腔,并通过疏水性片段苯基吡啶与DDB1的 $\beta$ 螺旋域C(BPC)的Ile909、Arg928和Arg947残基发生离散性结合,面积大约 $150 \text{ \AA}^2$ ,当这些残基发生变异,则降低了募集激酶的能力。CR8形成三元复合物是特异性结合,化合物DRF053(**12**)是**11**少一个 $\text{CH}_2$ 的同系物,由于改变了分子的走向,结合力降低了3倍;Roscovitine(**13**)没有2-吡啶基的化合物,缺少了与Ile909和Arg947发生疏水-疏水相互作用,结合力降低了两倍。由于**12**和**13**诱导泛素化能力降低,不能使细胞中cyclin K发生降解,所以抗肿瘤活性差。图5a是DDB1( $\Delta$ BPB)-CR8-CDK12-cyclin K复合物晶体结构的卡通图,**11**同时结合了DDB1和CDK12-cyclin K两个蛋白,起到“粘黏”的分子胶作用;图5b是DDB1-CR8-CDK12结合的局部CR8的苯基吡啶片段与DDB1的氨基酸残基结合的表面图<sup>[10]</sup>。

**1.5 聚酮类共价结合的分子胶** 阿斯卡霉素(**14**, asukamycin)是链霉菌属代谢产物,属于聚酮类(polyketides)抗生素,具有抑制肿瘤细胞增殖活性。分子结构中含有 $\alpha,\beta$ -不饱和酮、 $\alpha,\beta$ -不饱和酰胺和环氧乙烷片段等亲电性基团。Roberts等<sup>[11]</sup>研究**14**的作用机制,应用被称作基于活性的蛋白质评析(activity-based protein profiling, ABPP)的技术平台,经由有反应性能的化学探针可确定细胞中蛋白质的活性、功能和可结合配体的热域(hotspot)等。

三阴乳腺癌(TNBC)目前还没有治疗药物,研究发现,**14**可抑制来自TNBC癌细胞231MFP的增殖, $\text{EC}_{50} = 4.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。用**14**和空白处理蛋白质组样本,

并用 *N*-5-己炔基碘乙酰胺 (可与半胱氨酸的巯基发生迈克尔加成反应) 作标记, 然后用同位素串联蛋白降解-ABPP 方法加以确证, 发现在 231MFP 细胞中 UBR7 的 C374 蛋白是阿斯卡霉素的主要靶标, 这个蛋白的对照组试验与给药 **14** 组的比值最高。进而为了证明 **14** 的抗肿瘤作用是与 UBR7 的 C374 蛋白相互作用有因果关系, 将 231MFP 细胞的 UBR7 敲低, 发现并没有影响细胞的增殖, 但 **14** 对介导的抗增殖作用产生了完全的耐受性。

为了揭示 **14** 究竟结合了什么蛋白而抑制了细胞增殖, 研究者对表达 FLAG-GFP 或 FLAG-UBR7 的 231MFP 细胞的抗 FLAG 下拉洗脱液进行了蛋白质组学分析, 用空白和 **14** 分别处理, 以确定依赖于 UBR7 和阿斯卡霉素结合后发生了怎样的蛋白-蛋白相互作用。从中确定了 8 个蛋白依赖于 UBR7 的存在, 其中两个与肿瘤生长密切相关: 即 DNA 蛋白激酶 (PRKDC) 和抑癌蛋白 TP53, 尤其是用基于凝胶的 ABPP 方法鉴定出 UBR7-asukamycin-TP53 三元复合物有高丰度的存在。

TP53 是个抑癌因子, 实验表明 UBR7-asukamycin-TP53 复合物可提高 TP53 的热稳定性和折叠, 从而提高了抑制 TNBC 癌细胞 231MFP 的增殖作用, 也可能提高其与 DNA 结合而激活 TP53 转录活性的能力。所以, UBR7-asukamycin 犹如分子伴侣提高 TP53 热稳定性和折叠。

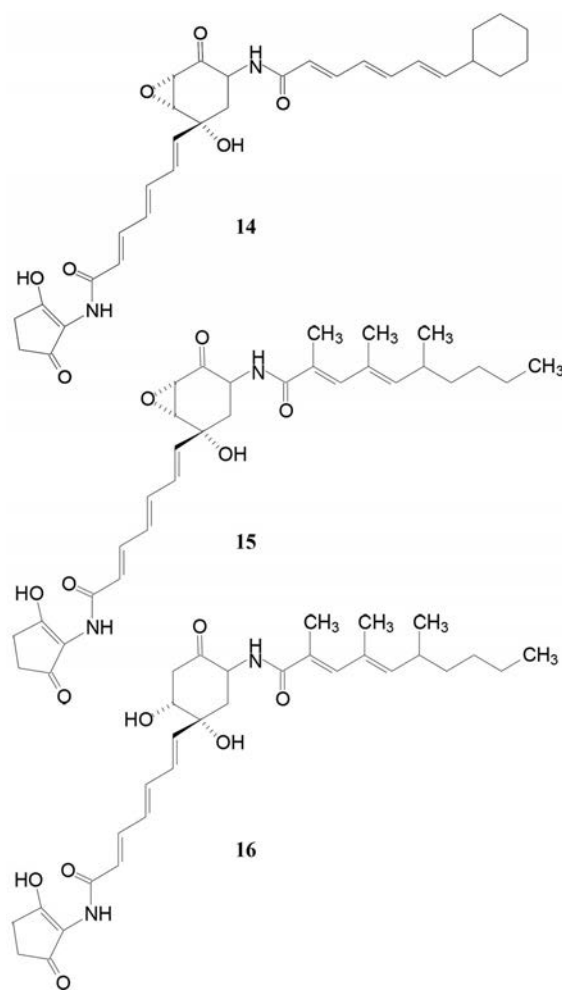
UBR7-asukamycin-TP53 复合物的三维结构尚未解析, LC-MS/MS 也未能确定 **14** 与哪个 (些) 半胱氨酸残基发生加合反应 (或许是在质谱条件下可逆性加合又恢复成单体状态)。但无论如何, 化合物 **14** 可通过结合 UBR7 和 TP53 的分子间胶合, 介导了 TP53 的抑癌作用而起的作用, 所以是另一类分子胶。

另一个天然聚酮甘露霉素 (**15**, manumycin A) 是阿斯卡霉素的类似物, 结构中也具有多个亲电性位点, 对 UBR7 和 TP53 两个蛋白也起着分子胶的作用, 强度也与 **14** 相近。

为了证明 **14** 和 **15** 中的环氧片段对 UBR7 的结合和活化 TP53 的作用, 合成了没有该片段的甘露霉素 D (**16**), 基于凝胶-ABPP 分析表明, **16** 也结合了 UBR7, 但比较弱, 也不能诱导 UBR7 和 TP53 之间的相互作用, **16** 对三阴乳腺癌 231MFP 细胞没有抑制作用, 显然环氧乙烷片段是这类分子胶的重要药效团<sup>[21]</sup>。

## 2 结语

分子胶的作用本质是介导蛋白-蛋白相互作用, 像分子质量只有 259 Da 的来那度胺的小分子, 同时与两个蛋白实现结合, 要求对两个蛋白在结构上有互补性,



实属可遇而不可求, 也只能以生物物理、生化和谱学等多种方法在解析已知活性分子的作用机制中发现, 目前还达不到基于蛋白结构设计分子胶。用质谱技术与各种分离技术普筛化合物干预细胞内蛋白质组的相互作用, 如同本文讨论的化合物 CR8 的发现, 是化学生物学同时发现探针分子和双靶标蛋白的范例。分子胶干预蛋白-蛋白相互作用可产生不同的效应, 既可以诱导 E3 泛素连接酶启动蛋白酶体降解掉靶标蛋白, 也能像环孢菌素 A 和他克莫司那样的两面胶, 介导并促进了蛋白-蛋白的结合, 还可像可共价结合的聚酮介导蛋白之间的结合, 激活蛋白的功能。

直至今日, 发现的分子胶都是从解析药物或化合物的分子机制而确定的, 或随机筛选的方法发现, 归根结底都是幸运地发现, 还达不到理性设计。不过确证为化合物分子胶则需要有关蛋白质组学的各种技术, 最终以结构生物学的可视性加以确证。此外, 既往许多药物的作用机制尚不清楚, 用现代的蛋白质组学的各种平台技术作结构解析, 可能发现是分子胶的作用, 以老药作为探针, 发掘那些非可药性靶标蛋白的新功能。

利益冲突: 作者声明不存在利益冲突。

## References

- [1] Liu J, Farmer JD, Lane WS, et al. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes [J]. *Cell*, 1991, 66: 807-815.
- [2] Schreiber S. The rise of molecular glue [J]. *Cell*, 2021, 184: 3-8.
- [3] Fretz H, Albers MW, Galat A, et al. Rapamycin and FK506 binding proteins (immunophilins) [J]. *J Am Chem Soc*, 1991, 113: 1409-1411.
- [4] Heitman J, Movva NR, Hall MN. Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast [J]. *Science*, 1991, 253: 905-909.
- [5] Krönke J, Udeshi ND, Narla A, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells [J]. *Science*, 2014, 343: 301-305.
- [6] Krönke J, Fink EC, Hollenbach PW, et al. Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1 $\alpha$  in del(5q) MDS [J]. *Nature*, 2015, 523: 183-188.
- [7] Petzold G, Fischer ES, Thomä NH, et al. Structural basis of lenalidomide-induced CK1 $\alpha$  degradation by the CRL4<sup>C<sup>RB</sup>N</sup> ubiquitin ligase [J]. *Nature*, 2016, 532: 127-130.
- [8] Han T, Goralski M, Gaskil N. Anticancer sulfonamides target splicing by inducing RBM39 degradation *via* recruitment to DCAF15 [J]. *Science*, 2017, 356: eaal3755.
- [9] Bussiere DE, Xie LL, Srinivas H, et al. Structural basis of indisulam-mediated RBM39 recruitment to DCAF15 E3 ligase complex [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16: 15-23.
- [10] Ślabicki M, Kozicka Z, Petzold G, et al. The CDK inhibitor CR8 acts as a molecular glue degrader that depletes cyclin K [J]. *Nature*, 2020, 585: 293-297.
- [11] Roberts AM, Ward CC, Nomura DK. Activity-based protein profiling for mapping and pharmacologically interrogating proteome-wide ligandable hotspots [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2017, 43: 25-33.
- [12] Isobe Y, Okumura M, McGregor LN, et al. Manumycin polyketides act as molecular glues between UBR7 and P53 [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16: 1189-1198.