专论与综述 **Perspective & Review**

基于溶酶体的靶向蛋白降解技术研究进展

董俊君，林快乐，蔡正艳 *
（中国医药工业研究总院，上海 201203）

摘要：靶向蛋白降解技术依托泛素 - 蛋白酶体与溶酶体两大天然降解通路清除致病靶蛋白，是近年快速兴起的药物研发新策略。溶酶体通路可覆盖胞内蛋白、胞外蛋白及蛋白聚集体等多类底物，具备独特的开发优势。该文综述了基于溶酶体的靶向蛋白降解技术的最新研究进展，详细阐述了内体—溶酶体、自噬—溶酶体通路对应的溶酶体靶向嵌合体、自噬靶向嵌合体、自噬体偶联化合物及分子伴侣介导的自噬嵌合体等新兴技术的作用机制、核心优势与面临的挑战，并展望了其在未来药物研发中的应用前景。

关键词：溶酶体途径；靶向蛋白降解；溶酶体靶向嵌合体；自噬靶向嵌合体；自噬体偶联化合物；分子伴侣介导的自噬嵌合体；研究进展

中图分类号：R914　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)07-0743-13

引用：董俊君, 林快乐, 蔡正艳. 基于溶酶体的靶向蛋白降解技术研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(7): 743-755.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.07.001

Research Progress of Lysosome-based Targeted Protein DegradationTechnology

DONG Junjun, LIN Kuaile, CAI Zhengyan*
(*China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Targeted protein degradation technology eliminates pathogenic target proteins via two endogenous degradation pathways, namely the ubiquitin-proteasome system and the lysosomal system, and has rapidly emerged as a promising drug discovery in recent years. The lysosomal degradation pathway exhibits unique developmental advantages owing to its capability to degrade a broad spectrum of substrates including intracellular proteins, extracellular proteins and protein aggregates. This paper systematically reviews the latest research advances of lysosome-based targeted protein degradation technologies. It comprehensively elaborates on the mechanisms, core advantages and existing challenges of novel lysosomal degraders corresponding to the endosome − lysosome and autophagy −



蔡正艳，博士，研究员，博士生导师，现任上海现代制药股份有限公司副总裁、《中国医药工业杂志》编委、上海市药学会药物化学专委会委员、上海市药学会药物临床研究专委会委员。主要从事化学小分子创新药物研发与绿色制药工艺研究，目前聚焦于雄激素受体蛋白降解靶向嵌合体(PROTAC)新药设计与活性研究、基于质量源于设计(QbD)的化药大品种质量控制与产业化研究等领域。先后主持或参与完成国家“973”计划、国家科技重大专项等十余项科研项目。累计发表论文50余篇，申请发明专利30余项，参编专著3部，协助企业获生产批件2件。入选上海市人才发展资金资助计划、青年科技启明星计划，获上海市三八红旗手、静安区优秀杰出人才及国药集团学科带头人等称号。已指导博士、硕士研究生20余名，注重科研创新与工程实践相结合。

lysosome pathways, including lysosome-targeting chimeras, autophagy-targeting chimeras, autophagosome-tethering compounds, and chaperone-mediated autophagy targeting chimeras. Furthermore, the future application prospects of these technologies in innovative drug research and development are highlighted.

Key Words: lysosomal pathway; targeted protein degradation; lysosome-targeting chimera; autophagy-targeting chimera; autophagosome-tethering compound; chaperone-mediated autophagy targeting chimera; research progress

蛋白质是生命活动的主要执行者，其正确折叠是功能实现的前提[1]。蛋白质稳态失衡会导致错误折叠的蛋白质蓄积或功能性蛋白缺失[2-3]，进而造成神经退行性疾病、恶性肿瘤、心脑血管疾病等[4]，因此致病蛋白常被作为药物的靶点。

传统药物（如小分子抑制剂、单克隆抗体）主要通过抑制或阻断靶蛋白的功能而发挥作用，仅能暂时抑制靶蛋白活性，难以彻底清除致病蛋白，且长期使用易引发耐药性问题。靶向蛋白降解（targeted protein degradation，TPD）[5]技术利用天然降解系统，实现了治疗策略从“功能抑制”到“彻底清除”的转变[6]。TPD 药物不仅显著延长了药效持续时间，还为“不可成药”靶点药物的研发提供了全新解决方案[7]。

目前，TPD 技术[8]主要依赖两大天然降解机制：泛素 - 蛋白酶体系统（ubiquitin - proteasome system，UPS）[9]和溶酶体系统（lysosomal system，LS）[10]。由于 UPS 仅能降解胞内蛋白[11]，而 LS 的底物涵盖蛋白质的单体和多聚体、细胞器等，且对胞内、胞外及膜蛋白均有降解能力[12]，因此基于 LS 通路的 TPD 药物蕴含着巨大的应用潜力。

溶酶体是保障细胞内物质代谢与稳态维持的重要细胞器，内部富含 60 余种酶。这些酶在溶酶体内部的酸性微环境中可高效降解生物大分子[13]。溶酶体介导的蛋白质降解主要有 2 个核心途径，处理胞外摄入成分的内体—溶酶体途径[14-15]与清除细胞内冗余成分的自噬—溶酶体途径[16-17]。

本文综述了近年来基于 LS 的 TPD 技术发展情况[18]，重点聚焦溶酶体靶向嵌合体（lysosome-targeting chimera，LYTAC）、细胞外蛋白分子降解剂（molecular degraders of extracellular protein，MoDE）、自噬靶向嵌合体（autophagy-targeting chimera，AUTAC）、自噬体偶联化合物（autophagosome-tethering compound，ATTEC）及分子伴侣介导的自噬嵌合体（chaperone-mediated autophagy targeting chimera，CMATAC）等技术，并展望了其在创新药物研发中的应用前景，旨在为 TPD 药物优化与临床转化提供参考。

1　基于内体—溶酶体途径的 TPD 技术

内体—溶酶体途径是细胞处理外源性底物及膜蛋白的核心通路[15]。该途径以网格蛋白介导的胞吞作用为核心，经早期内体酸化并成熟为晚期内体，与溶酶体融合形成内体 - 溶酶体复合体，为底物降解提供了完整的酶学环境。从底物特征来看，此途径可降解胞外的生长因子、细胞因子，以及膜受体蛋白（如 EGFR）、转运蛋白等[19]。这类底物多为小分子或单体蛋白，须经胞吞途径内化后才能被降解。

目前基于此机制的 TPD 技术主要包括 LYTAC、基于去唾液酸糖蛋白受体的 MoDE（MoDE through the asialoglycoprotein receptor，MoDE-A）、基于抗体的 PROTAC（antibody-based PROTAC，AbTAC）、基于共价抗体的 PROTAC（covalent nanobody-based PROTAC，GlueTAC）等（图 1）。表 1 汇总了基于内体—溶酶体途径的 TPD 药物的基础信息[18,20-23]。以下分别进行介绍。

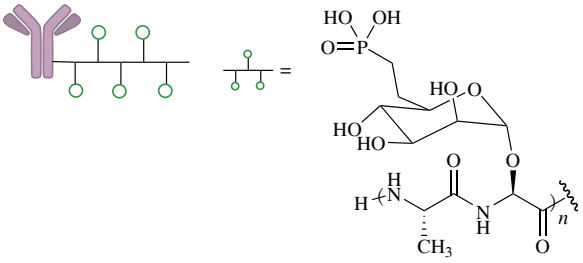
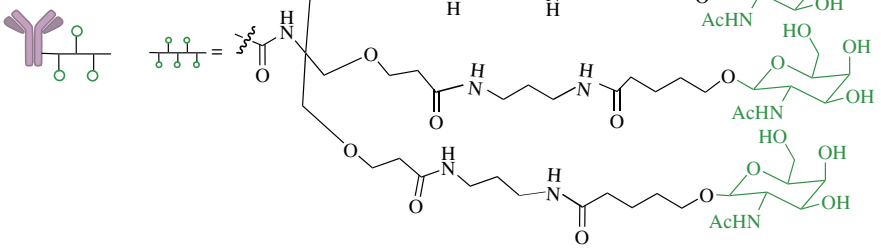
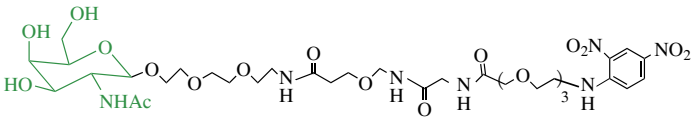
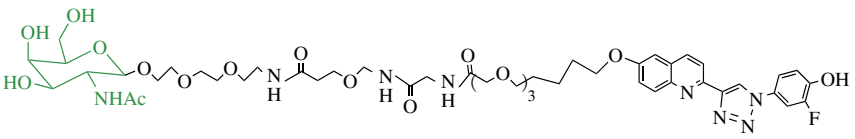
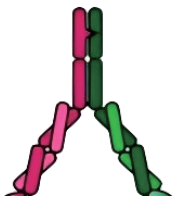
1.1　LYTAC

LYTAC 具有 2 个结构域：靶向靶蛋白的配体（如抗体或小分子）和靶向细胞表面溶酶体的转运受体［如阳离子依赖型甘露糖 -6- 磷酸受体（cation-independent mannose-6-phosphate receptor，CI-M6PR）和去唾液酸糖蛋白受体（asialoglycoprotein receptor）ASGPR］的寡聚糖[24]。LYTAC 通过靶蛋白配体结合膜蛋白或胞外蛋白的胞外域，以寡聚糖结构结合溶酶体转运受体，形成三元复合体后触发胞

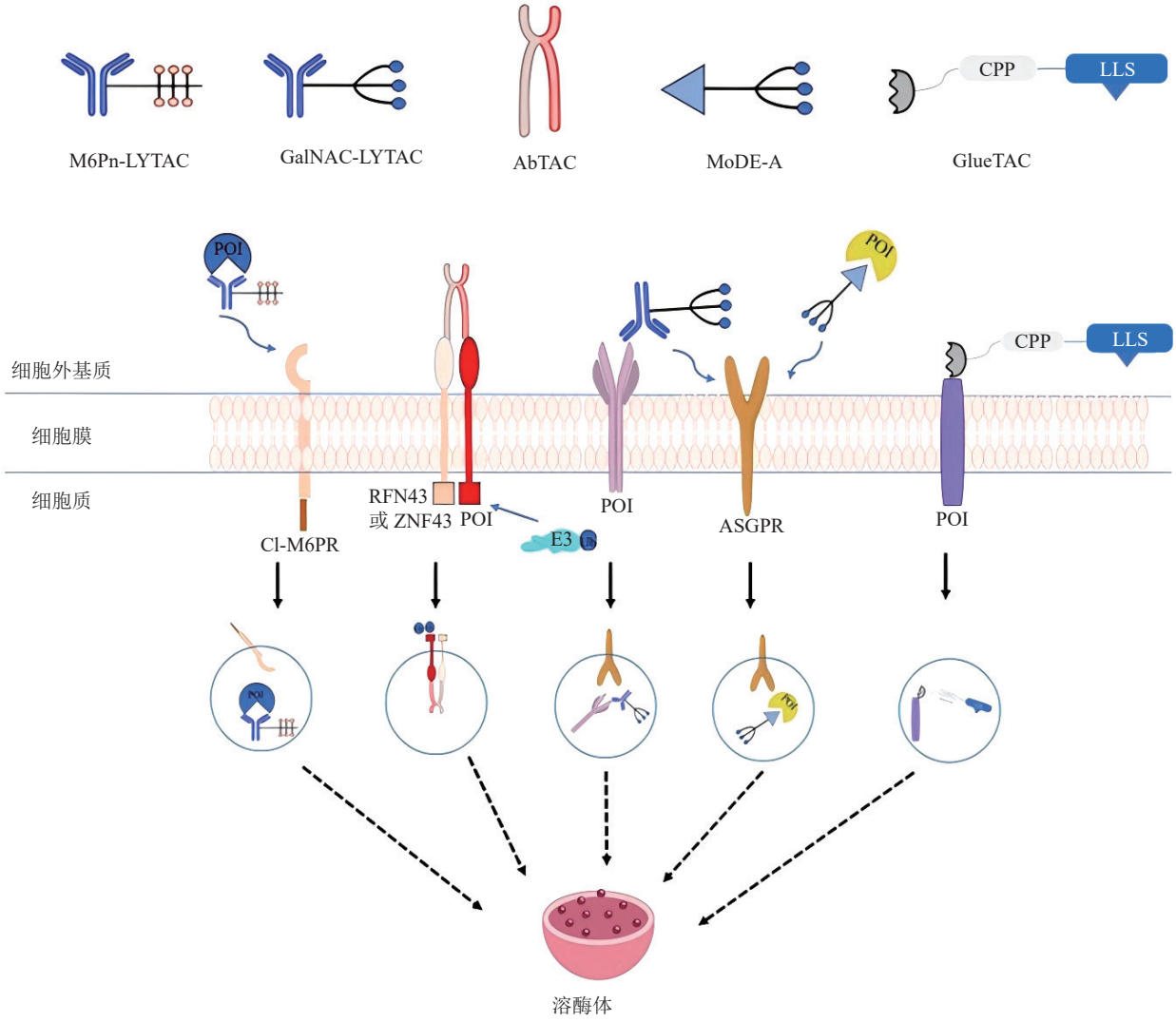
收稿日期：2026-03-15
作者简介：董俊君，硕士研究生，专业方向：药物化学。
通信作者：蔡正艳，研究员，博士生导师，从事药物化学研究。

表 1　基于内体—溶酶体途径的降解剂信息 [1)]

Tab.1　Information on Degraders Utilized the Endosome－Lysosome Pathway

降解剂类型	化合物名称	结构式或结构示意图	靶蛋白	参考文献
LYTAC	Ab-1		IgG	[18]
	Ab-2		EGFR	
	Ab-3		PD-L1	
	CTX-GalNAc		EGFR	[20]
	PTZ-GalNAc		HER2	
MoDE-A	D-MoDE-A		a-DNP	[21]
	M-MoDE-A		MIF	
AbTAC	AC-1		PD-L1	[22]
GlueTAC	GlueTAC		PD-L1	[23]

注：[1)]IgG 为免疫球蛋白 G（immunoglobulin G）；CTX 为西妥昔单抗（cetuximab）；GalNAc 为 *N*- 乙酰半乳糖胺（*N*-acetylgalactosamine）；PTZ 为帕妥珠单抗（pertuzumab）；HER2 为人表皮生长因子受体 -2（human epidermal growth factor receptor 2）；a-DNP 为抗二硝基苯酚抗体（anti-dinitrophenol）；MIF 为巨噬细胞移动抑制因子（macrophage migratory inhibitory factor）；CPP 为细胞穿透肽（cell-penetrating peptide）；LSS 为溶酶体分选序列（lysosome-sorting sequence）；GlueBody 是一种共价纳米体。



POI 为目标蛋白（protein in interest）；RNF43 为环指蛋白 43（ring finger protein 43）；ZNF43 为锌指蛋白 43（Zinc finger protein 43）。

图 1　内体—溶酶体途径降解剂的降解途径

Fig.1　Degradation Pathways of Degraders Utilized the Endosome－Lysosome Pathway

吞，使靶蛋白内化后在溶酶体中降解（图 1）。

2020 年，Banik 等[18]首次报道了 LYTAC。通过化学合成方法合成了 3 种 LYTAC，分别命名为 Ab-1、Ab-2 和 Ab-3，用于胞外蛋白 IgG、EGFR 和 PD-L1 的靶向降解（表 1）。但 CI-M6PR 广泛表达，可能会引起一定的脱靶效应。因此，研究者进一步探索了具有组织特异性的溶酶体递送策略。Ahn 等[20]将 CTX 和 PTZ 分别与靶向肝细胞表面高表达的 ASGPR 的寡聚糖结构 tri-GalNAc 连接，合成了 CTX-GalNAc 和 PTZ-GalNAc，分别实现了人肝癌细胞（Hep3B 细胞）表面 EGFR 和 HER2 的降解。

Zhou 等[25]将 tri-GalNAc 与 5- 羟色胺$_{2A}$受体（5-hydroxytryptamine receptor 2A，5-HT$_{2A}$R）拮抗药 analog18 连接，合成了一系列肝细胞靶向 LYTAC。其中，LY-res-3 降解人肝癌细胞（HepG2 细胞）表面 5-HT$_{2A}$R 的效果较佳。体外试验证明其可减少人肝星状细胞（LX-2 细胞）产生的纤维化标志物，有效缓解肝纤维化。

尽管 LYTAC[26] 可降解胞外蛋白和膜蛋白，拓宽了蛋白降解靶标谱，弥补了 PROTAC 难以穿透细胞膜的技术缺陷，但作为大分子生物制剂，组织渗透性、免疫原性及受体表达异质性仍是其应用于临床的主要挑战 [27]。未来，通过优化分子设计、开发新型受体配体及递送策略，有望提升 LYTAC 的临床转化潜力。

1.2 MoDE-A

MoDE-A 由胞外靶蛋白（如细胞因子、抗体等）的特异性配体和 ASGPR 配体（通常为 tri-GalNAc）组成 [28]。MoDE-A 可与靶蛋白及 ASGPR 受体结合，形成稳定的三元复合物结构，再通过网格蛋白介导的胞吞作用被细胞摄取，随后经内体—溶酶体途径转运至溶酶体中，实现胞外靶蛋白的降解（图 1）。

2021 年，Caianiello 等 [21] 通过化学方法合成了双功能小分子与 tri-GalNAc 的复合物（表 1），D-MoDE-A 和 M-MoDE-A。研究结果显示，在 HepG2 细胞中和小鼠体内，D-MoDE-A 和 M-MoDE-A 能分别高效诱导 a-DNP 和 MIF 的靶向降解。

Awsare 等 [29] 基于 MoDE 平台开发的胞外 IgG 降解剂 BHV-1300 已进入临床Ⅰ期试验。它可选择性地降解致病性 IgG1、IgG2 和 IgG4，同时保留 IgG3 介导的免疫保护功能，显示出治疗自身免疫疾病的潜力。

相比于 LYTAC，MoDE-A 具有相对分子质量小、组织渗透性好、免疫原性风险低及制备简便等优势，有望在自身免疫、肿瘤及神经退行性等疾病的治疗中实现进一步应用。

1.3 AbTAC

AbTAC 本质上是一种 IgG 类全重组双特异性抗体，由 2 个抗原结合臂通过抗体工程融合构建。其中，一臂靶向细胞表面蛋白，另一臂靶向跨膜型 E3 连接酶（如 RNF43）。AbTAC 通过双抗原结合臂分别识别并结合膜蛋白靶点和 E3 连接酶，形成三元复合物后诱导细胞表面受体构象发生变化，触发泛素化介导的胞吞和溶酶体降解（图 1）[30]。

2021 年，Cotton 等 [22] 将 Fab- 噬菌体序列和阿替利珠单抗 (atezolizumab) 组合，构建了 AC-1（表 1）。研究表明，AC-1 在三阴性乳腺癌细胞 (MDA-MB-231 细胞）中可有效诱导 PD-L1 降解，IC_{50} 为 3.4 nmol/L，作用 24 h 时可达最大降解率 (D_{max}=63%），且其活性严格依赖双靶点的结合作用。

对于传统药物难以攻克的膜蛋白靶点，AbTAC 技术提供了可行的靶向降解新策略。但现阶段，可用于 AbTAC 的膜结合型 E3 连接酶种类有限，且双特异性抗体存在引发宿主免疫反应的风险，一定程度上制约了其治疗效果和安全性。

1.4 GlueTAC

GlueTAC 是一种基于共价单域抗体的通用型膜蛋白靶向降解技术，由靶向共价修饰的纳米抗体 (GlueBody)、CPP 和 LSS 3 个核心组件构成 [31]。其中，GlueBody 可识别并结合靶蛋白，形成“GlueTAC-靶蛋白”复合物；CPP 可触发细胞膜内陷形成内体，协助复合物进入细胞；LSS 则促进溶酶体转运，实现膜蛋白降解（图 1）[32]。

2021 年，Zhang 等 [23] 以 PD-L1 为验证靶点构建了 GlueTAC（表 1）。研究表明，将 100 nmol/L GlueTAC 与人非小细胞肺癌细胞 (H460 细胞）孵育 8 h 后，PD-L1 残留量仅 11%，显著优于基于纳米抗体的 PROTAC（PD-L1 残留量为 68%）。在 PD-L1-EGFP/A375 黑色素瘤异种移植模型小鼠中，瘤内注射 GlueTAC（2 mg/kg）可显著抑制肿瘤生长，展现了其肿瘤免疫治疗潜力。

GlueTAC 靶点识别精准，且不依赖细胞表面特定受体，因而能有效规避受体表达异质性的影响。该技术通过在纳米抗体中引入非天然氨基酸，实现与膜抗原的共价结合以增强相互作用。但值得注意的是，共价结合也可能存在潜在毒性，临床应用安全性仍需系统评估。

2 基于自噬—溶酶体途径的 TPD 技术

自噬—溶酶体途径是生物体内高度保守的降解机制 [33]，主要针对细胞内源性成分，如长寿命蛋白质、错误折叠或聚集的蛋白复合物［如神经退行性疾病中的α突触核蛋白 (α-synuclein，α-syn) 聚集体］、受损细胞器（如线粒体、内质网），以及入侵胞内的病原体（如细菌、病毒）等 [34-37]。目前基于自噬—

溶酶体途径的主要 TPD 技术包括 AUTAC、ATTEC、泛素非依赖型自噬靶向嵌合体（autophagy-targeting chimera，ubiquitin-independent，AUTOTAC）及 CMATAC 等（图 2）。表 2 汇总了基于自噬—溶酶体途径的 TPD 技术基础信息[38-43]。以下分别进行介绍。

2.1 AUTAC

AUTAC 由 8- 硝基环鸟苷单磷酸衍生降解标签、连接臂（linker）与靶蛋白特异性配体构成[34]，通过降解标签模拟 S- 鸟苷酸化修饰效应，介导靶蛋白发生 K63 多聚泛素化修饰，进而招募自噬体包裹靶蛋白并转运至溶酶体降解。

Takahashi 等[38]经结构优化得到自噬体募集配体 4- 氟苄基鸟嘌呤（FBnG），并采用 PEG 将其与靶蛋白配体（target binder ligand，TBL）连接，设计了一系列的 AUTAC。其中，AUTAC1 以靶向 MetAP2 的烟曲霉醇为 TBL，在人宫颈癌细胞（HeLa 细胞）中可有效降低 MetAP2 水平；AUTAC2 以靶向 FKBP12 的小分子配体 SLF 为 TBL，10 μmol/L 剂量下即可使 FKBP12 大量降解；AUTAC3 以靶向 BRD4 蛋白的 JQ1 酸为 TBL，其降解活性具有细胞周期依赖性，须在 BRD4 进入细胞质后才能被降解。除蛋白外，AUTAC 还可介导细胞器清除，如采用 TSPO 配体 2- 苯基 -3- 乙酮酰胺为 TBL 构建的线粒体靶向降解剂 AUTAC4，可选择性诱导受损线粒体降解，并修复唐氏综合征成纤维细胞的线粒体功能[44]，为线粒体功能障碍相关疾病的治疗提供了新策略。

Gong 等[45]设计了靶向谷胱甘肽过氧化酶 4（glutathione peroxidase 4，GPX4）的 AUTAC，由 GPX4 结合配体 ML162、自噬标签 FBnG 和 PEG 组成。研究表明，该 AUTAC 在 MDA-MB-231 细胞中可剂量和时间依赖性地降解 GPX4，并诱导铁死亡。在人三阴性乳腺癌裸鼠皮下异种移植模型中，腹腔注射该 AUTAC 10 ～ 20 mg/kg 即可显著抑制肿瘤生长，且未观察到明显器官毒性。

AUTAC 技术在蛋白质聚集物降解方面具有巨大的应用前景，在细胞器质量稳态调控、代谢性疾病靶向治疗等领域也展现出巨大的临床转化潜力。但现阶段，该技术仍受限于自噬特异性调控难度大、体内稳定性不足等瓶颈，亟待进一步完善。

2.2 ATTEC

ATTEC 由 TBL、连接子和自噬标志蛋白 1A/1B 轻链 3（LC3）配体组成。与 AUTAC 不同，ATTEC 不参与诱导靶蛋白的泛素化，而是直接将靶蛋白和 LC3 蛋白结合，促进靶蛋白被自噬体吞噬。在自噬过程中，LC3 蛋白被脂化，并聚合扩增形成膜结构，

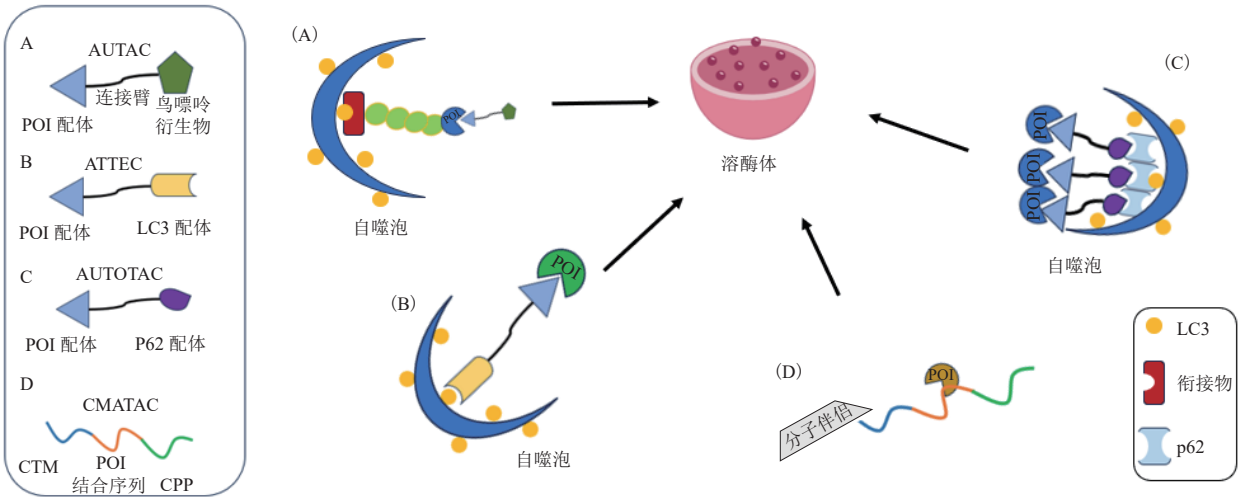
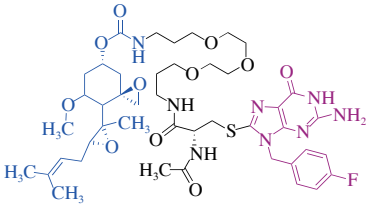
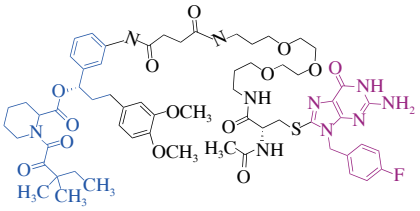
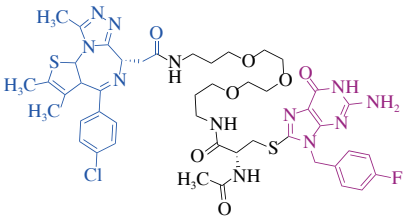
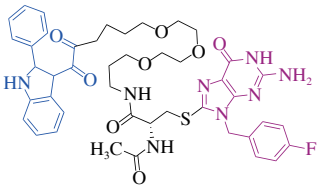
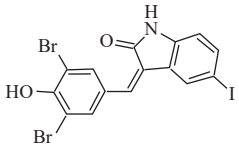
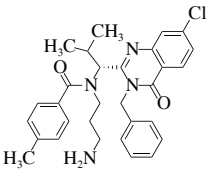
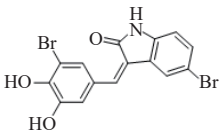
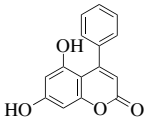


图 2　基于自噬—溶酶体途径降解剂的降解途径

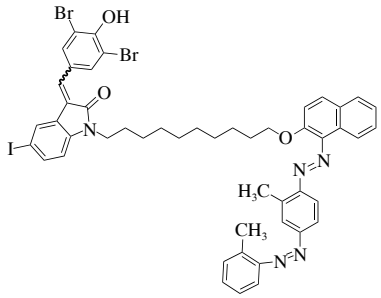
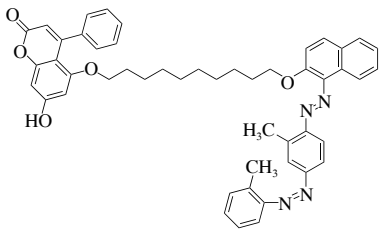
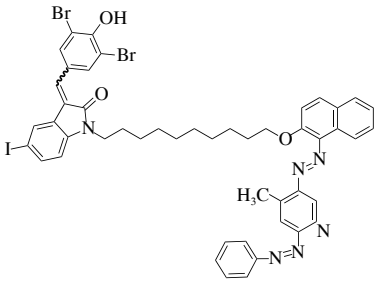
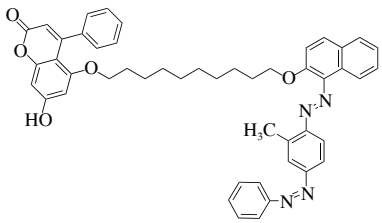
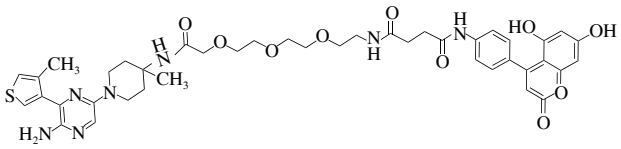
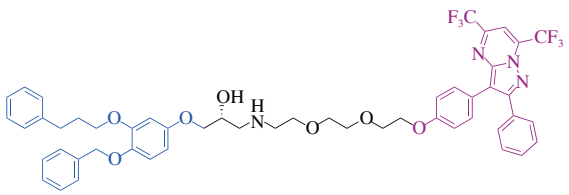
Fig.2　Degradation Pathways of Degraders Utilized the Autophagy－Lysosome Pathway

表 2 基于自噬—溶酶体途径的降解剂信息 [1)]

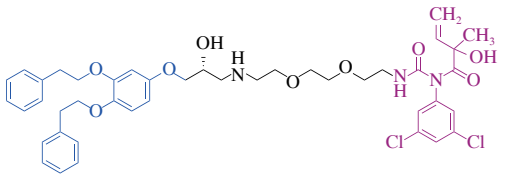
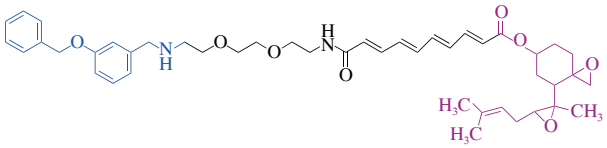
Tab.2 Information on Degraders Utilized the Autophagy－Lysosome Pathway

降解剂类型	化合物名称	结构式或氨基酸序列	靶蛋白	参考文献
AUTAC	AUTAC1		MetAP2	[38]
	AUTAC2		FKBP12	
	AUTAC3		BRD4	
	AUTAC4		TSPO	
ATTEC	10O5		mHTT	[39]
	8F20		mHTT	
	AN1		mHTT	
	AN2		mHTT	

（续表 2）

降解剂类型	化合物名称	结构式或氨基酸序列	靶蛋白	参考文献
	C1		LD	[40]
	C2		LD	
	C3		LD	
	C4		LD	
	11n		KRAS(G12D)	[41]
AUTOTAC	PHTPP-1304		ERβ	[42]

（续表 2）

降解剂类型	化合物名称	结构式或氨基酸序列	靶蛋白	参考文献
	vinclozolin M2-2204		AR	
	fumagillin-105		MetAP2	
CMATAC	TAT-GluN2Bct-CTM	$TAT_{47\text{-}57}$ PBD CTM HisYGRKKRRQRRR $GLuN2B_{1242\text{-}1342}$ KFERQKILDQRFFE	DAPK1	[43]
	TAT-βsyn-CTM	$TAT_{47\text{-}57}$ PBD CTM YGRKKRRQRRR GVLYVGSKTR KFERQKILDQRFFE	α-syn	
	TAT-GluN2B9c-CTM	$TAT_{47\text{-}57}$ PBD CTM YGRKKRRQRRR GVLYVGSKTR KFERQKILDQRFFE	PSD-95	

注：[1)]MetAP2 为甲硫氨酸氨肽酶（methionine aminopeptidase）；FKBP12 为 FK506 结合蛋白 12；BRD4 为溴结构域蛋白 4（bromodomain-containing protein 4）；TSPO 为转位蛋白（translocator protein）；mHTT 为突变型亨廷顿蛋白（the mutant HTT）；LD 为脂滴（lipid droplet）；ERβ 为雌激素受体 β（estrogen receptor β）；AR 为雄激素（androgen receptor）；DAPK1 为死亡相关蛋白激酶 1（death-associated protein kinase 1）；PSD-95 为突触后致密蛋白 95（postsynaptic density protein 95）。

包裹住靶标（蛋白质、脂质、细胞器等），最终形成自噬体与溶酶体融合后降解。

Li 等[46]以 mHTT 为模型靶点构建了 4 种 ATTEC，10O5、8F20、AN1、AN2。细胞试验结果表明，这些 ATTEC 能通过自噬途径有效降解 mHTT，而对野生型 HTT 的水平没有影响[39]。2021 年，该团队进一步拓展了 ATTEC 技术应用范围[40]，将 LC3 配体 GW5074、5,7- 二羟基 -4- 苯基香豆素分别与 LD 探针苏丹Ⅳ、苏丹Ⅲ通过连接子偶联，构建了一系列 LD 靶向自噬连接化合物 C1 ～ C4。体外试验表明，用浓度为 5 ～ 15 μmol/L 的 C1 ～ C4 处理，可几乎完全清除野生型小鼠胚胎成纤维细胞内的 LD，且呈剂量依赖性。在肝脏脂质沉积及代谢功能障碍相关脂肪性肝炎模型小鼠中，该类化合物可显著降低小鼠的体质量与脂质积累，改善肝纤维化程度。

Zhong 等[41]构建了靶向 SHP2 磷酸酶的 ATTEC 11n，结果显示，其对 KRAS（G12D）突变胰腺导管腺癌细胞的体外抑瘤活性显著优于 SHP2 蛋白变构抑制剂 SHP-099。

ATTEC 技术通过直接桥接靶标与 LC3 发挥作用，不依赖泛素化，可精准区分突变型与野生型蛋白，还能选择性降解脂类等非蛋白质大分子，拓宽了靶向降解技术的应用范围。但其是否会因过度激活自噬造成正常蛋白损伤，以及是否存在脱靶效应、诱发继发性神经损伤等问题，仍需进一步研究验证。

2.3 AUTOTAC

AUTOTAC 由 TBL、自噬受体配体（autophagy-targeting ligand，ATL）及连接子构成，可特异性结合自噬受体 p62 的 ZZ 结构域，诱导 p62 构象转变，促进靶蛋白与 TBL 结合形成的复合物发生自聚集，同时利用 LC3 相互作用区（LC3-interacting region，LIR）促进复合物与自噬膜上的 LC3 蛋白结合，最终通过自噬—溶酶体途径实现靶蛋白的降解。

Ji 等[42]针对 p62 的 ZZ 结构域筛选出了 YOK-

2204、YOK-1304 和 YTK-105 3 种优选 ATL，并通过 PEG 将其与 TBL 连接，构建了系列 AUTOTC。该研究分别设计了针对 ERβ、AR 和 MetAP2 的 AUTOTAC（PHTPP-1304、vinclozolin M2-2204 及 fumagillin-105）。结果表明，上述 AUTOTAC 在 HEK293T、LNCaP 等多种系细胞中都能高效降解靶蛋白（DC_{50} 值可达纳摩尔级），且去除药物后降解效应还可持续至少 8 h。

Lee 等[47]合成了 AUTOTAC 系列化合物 ATC161 ～ 164，其中 ATC161 首次实现了对帕金森病相关 α-syn 聚集体的选择性降解，其 DC_{50} 约为 100 nmol/L。小鼠体内试验结果显示，该制品口服生物利用度良好，半衰期为 3.7 h，并具备血脑屏障穿透能力；以 10 mg/kg 的剂量每周给药 5 次、连续 16 周后，可显著减少小鼠脑内的磷酸化 α-syn 聚集体，抑制其跨脑区传播，并减少星形胶质细胞的激活及多巴胺能神经的损伤。

AUTOTAC 可降解单体、寡聚体、聚集体及核定位蛋白，降解效应长效、稳定；同时，降解特异性强，仅靶向 p62 的 ZZ 结构域。然而，该技术仍存在以下关键转化瓶颈：① ALT 的开发壁垒较高，高亲和力小分子配体的筛选与优化难度大；② p62 在细胞与组织间的表达具有明显异质性，因此 AUTOTAC 在 p62 低表达的肿瘤细胞中降解效率会显著降低。

2.4　CMATAC

CMATAC 具有 3 个功能域：CPP、靶蛋白结合序列及分子伴侣介导的自噬（chaperone-mediated autophagy，CMA）靶向基序（KFERQ 基序，CTM）[48]。CMATAC 可通过 KFERQ 基序结合分子伴侣热休克蛋白 70（heat shock protein 70，HSC70），同时结合靶蛋白，形成 HSC70- 降解剂 - 靶蛋白复合物；该复合物再与溶酶体相关膜蛋白 -2A 特异性结合，经溶酶体膜易位将靶蛋白转运至腔室内，被酸性水解酶选择性降解。

Fan 等[43]以活性形式的 DAPK1 为靶点，设计了 TAT-GluN2Bct-CTM。研究显示，TAT-GluN2Bct-CTM 可剂量依赖性地降解活性 DAPK1，而对非活性形式 DAPK1 无明显影响。中风模型小鼠静脉注射 TAT-GluN2Bct-CTM（10 mg/kg）后，仅在缺血损伤区域（同侧纹状体 / 皮层）观察到 DAPK1 水平被特异性降低，而非损伤脑区则未见明显影响。该研究同时合成了可靶向病理性 A53T α-syn 的 TAT-βsyn-CTM，以及可降解 PSD-95 的 TAT-GluN2B9c-CTM。这 2 类靶向肽均不干扰非靶向蛋白，进一步证实了 CMATAC 技术无脱靶效应的优势。

Wang 等[49]将亨廷顿相互作用蛋白 1 相关蛋白的 PD-L1 结合序列与溶酶体分选信号融合，构建的 PD-LYSO 可高效结合 PD-L1 并将其转运至溶酶体内进行降解。研究显示，PD-LYSO 可显著降低肿瘤细胞的 PD-L1 表达，增强 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤活性。

Zhou 等[50]设计了包含 TAT 穿膜序列、CDK5 结合序列及 CTM 的 TAT-CDK5-CTM，用于治疗缺血性脑卒中。缺血性中风模型小鼠的体内试验结果显示，大脑中动脉阻塞术后 6 h，静脉注射 1 mg/kg 的 TAT-CDK5-CTM 后，小鼠全脑中的脑梗死面积显著缩小，同时神经元丢失状况受到抑制。

目前，2 款靶向 BRD4 的 CMATAC 分子，珅诺生物的 RNK05047 和田边三菱的 MT-4561，已分别于 2022 年和 2025 年进入Ⅰ / Ⅱ期临床研究[51]，为 BRD4 驱动型肿瘤提供了新的治疗策略。

CMATAC 代表了一种以内源性蛋白质为靶点的创新型肽基降解方法。该技术特异性高，作用迅速、可逆且可控。但 CMATAC 属于肽类依赖性小分子，体内稳定性不足、递送效率低下仍是限制其临床转化的瓶颈。未来需优化肽类分子结构，改进递送系统，提升其体内成药性。

3　总结与展望

基于 LS 的 TPD 技术弥补了 PROTAC 不能用于降解不溶性和复杂的蛋白质聚集体、不适用于有缺陷的细胞器的局限[52]，将药物靶标的范围从胞内蛋白质扩展至胞外蛋白、膜蛋白、蛋白聚集体乃至细胞器等多个维度。基于内体—溶酶体途径和自噬—溶酶体途径的 TPD 技术平台共同构建了一个功能丰富的分子工具箱，为不同疾病类型和靶点特征提供

了定制化的解决方案，尤其在神经退行性疾病等非肿瘤疾病治疗中，应用潜力巨大。

尽管基于 LS 的 TPD 技术研究仍处于起步阶段，但 MoDE-A 与 CMATAC 等已进入临床阶段，验证了其临床可行性与转化价值。未来研究仍需解决以下 4 大问题：①优化药物递送与成药性，提升大分子药物稳定性、递送效率与生物利用度，降低免疫原性，克服受体表达异质性带来的药效差异。②加强分子机制研究，解析溶酶体相关降解通路调控网络，阐明关键调节因子与信号转导机制，为精准设计降解剂提供理论支撑。③拓展靶标类型，目前基于 LS 的 TPD 技术主要集中于部分经典靶标，未来可进一步拓展至膜受体、异常蛋白聚集体及受损细胞器等。④发展可控化与智能化降解策略，未来还可结合疾病微环境响应、光控或小分子诱导等策略，实现降解过程的时空精准调控，从而减少对正常蛋白稳态的干扰，提高治疗安全窗。

总体而言，随着关键技术瓶颈的逐步突破，基于 LS 的 TPD 技术有望发展为继小分子抑制剂与抗体药物之后的重要治疗策略，为多种重大疾病提供更加精准、高效的干预手段，并在精准医学领域展现重要应用价值。

参考文献：

[1] Vecchi G, Sormanni P, Mannini B, *et al*. Proteome-wide observation of the phenomenon of life on the edge of solubility [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, **117**(2): 1015-1020.

[2] Li Y J, Xue Y H, Xu X J, *et al*. A mitochondrial FUNDC1/HSC70 interaction organizes the proteostatic stress response at the risk of cell morbidity [J]. *EMBO J*, 2019, **38**(3): e98786.

[3] Li Q X, Kang C B. Mechanisms of action for small molecules revealed by structural biology in drug discovery [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(15): 5262.

[4] Chiti F, Dobson C M. Protein misfolding, amyloid formation, and human disease: a summary of progress over the last decade [J]. *Annu Rev Biochem*, 2017, **86**(1): 27-68.

[5] 刘京虹, 陈怡敏, 蔡晓青. 靶向蛋白质降解的新兴技术及其研究进展[J]. 药学学报, 2022, **57**(2): 313-320.

[6] Zhu R F, Tang X Y, Zhang H. Targeted protein degradation: from basic science to therapeutic applications [J]. *ACS Chem Biol*, 2025, **20**(5): 979-982.

[7] Kamaraj R, Ghosh S, Das S, *et al*. Targeted protein degradation (TPD) for immunotherapy: understanding proteolysis targeting chimera-driven ubiquitin-proteasome interactions [J]. *Bioconjug Chem*, 2024, **35**(8): 1089-1115.

[8] 周洛竹, 盛春泉. 靶向蛋白降解技术研究进展与展望[J]. 药学实践与服务, 2023, **41**(6): 341-351.

[9] Amm I, Sommer T, Wolf D H. Protein quality control and elimination of protein waste: the role of the ubiquitin-proteasome system [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2014, **1843**(1): 182-196.

[10] Saftig P, Klumperman J. Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: trafficking meets function [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, **10**(9): 623-635.

[11] 马恒元, 柯志强, 苏正定. 蛋白降解靶向嵌合体的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(11): 1467-1476.

[12] Luzio J P, Pryor P R, Bright N A. Lysosomes: fusion and function [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, **8**(8): 622-632.

[13] Isidoro C. Pathophysiology of lysosomes in a nutshell [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(13): 10688.

[14] Nguyen J A, Yates R M. Better together: current insights into phagosome-lysosome fusion [J]. *Front Immunol*, 2021, **12**: 636078.

[15] Hu Y B, Dammer E B, Ren R J, *et al*. The endosomal-lysosomal system: from acidification and cargo sorting to neurodegeneration [J]. *Transl Neurodegener*, 2015, **4**(1): 18.

[16] Edinger A L, Thompson C B. Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2004, **16**(6): 663-669.

[17] Reggiori F, Klionsky D J. Autophagy in the eukaryotic cell [J]. *Eukaryot Cell*, 2002, **1**(1): 11-21.

[18] Banik S M, Pedram K, Wisnovsky S, *et al*. Lysosome-targeting chimeras for degradation of extracellular proteins [J]. *Nature*, 2020, **584**: 291-297.

[19] Kim Y, Lee D H, Park S H, *et al*. The interplay of microRNAs and transcription factors in autophagy regulation in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Exp Mol Med*, 2021, **53**: 548-559.

[20] 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.

[21] Caianiello D F, Zhang M W, Ray J D, *et al*. Bifunctional

small molecules that mediate the degradation of extracellular proteins [J]. *Nat Chem Biol*, 2021, **17**(9): 947-953.

[22] 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.

[23] Zhang H, Han Y, Yang Y F, *et al*. Covalently engineered nanobody chimeras for targeted membrane protein degradation [J]. *J Am Chem Soc*, 2021, **143**(40): 16377-16382.

[24] Banik S, Pedram K, Wisnovsky S, *et al*. Lysosome targeting chimeras (LYTACs) for the degradation of secreted and membrane proteins [J]. *ChemRxiv*, 2019, **57**: 8-16.

[25] Zhou X Y, Xu Z Y, Liu X W, *et al*. Bifunctional LYTAC mediates hepatocytes-hepatic stellate cells crosstalk by regulating 5-HT2A receptor degradation and antagonism to synergistically ameliorate hepatic fibrosis [J]. *J Am Chem Soc*, 2025, **147**(48): 44162-44174.

[26] Li B Z, Li Y Y, Zhang J, *et al*. Lysosome-targeting chimeras enable targeted protein degradation [J]. *Cell Chem Biol*, 2026, **33**(4): 433-460.

[27] 殷涵, 李钰, 樊渝川, 等. 核酸驱动蛋白质降解：溶酶体靶向降解技术前沿[J]. 生物化学与生物物理进展, 2025, **52**(1): 5-19.

[28] Onizuka T, Shimizu H, Moriwaki Y, *et al*. NMR study of ligand release from asialoglycoprotein receptor under solution conditions in early endosomes [J]. *FEBS J*, 2012, **279**(15): 2645-2656.

[29] Awsare B, Gardin T, Bertz R, *et al*. Targeting the autoimmune etiology of Graves' disease: BHV-1300, a small molecule degrader, demonstrates deep and rapid reductions of IgG in human [C]//American Thyroid Association Annual Meeting, 2025.

[30] Cui J B, Zheng Q Y, Weng Y C, *et al*. Structure-guided development of chemically tailored peptide binders of RNF43/ZNRF3 to enable versatile design of membrane protein-targeting PROTACs [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2025, **64**(19): e202501488.

[31] Li Q K, Chen Q, Klauser P C, *et al*. Developing covalent protein drugs via proximity-enabled reactive therapeutics [J]. *Cell*, 2020, **182**(1): 85-97.e16.

[32] Liu J, Cao L, Klauser P C, *et al*. A genetically encoded fluorosulfonyloxybenzoyl-L-lysine for expansive covalent bonding of proteins via SuFEx chemistry [J]. *J Am Chem Soc*, 2021, **143**(27): 10341-10351.

[33] Mizushima N. Autophagy: process and function [J]. *Genes Dev*, 2007, **21**(22): 2861-2873.

[34] Mizushima N, Yoshimori T, Ohsumi Y. The role of Atg proteins in autophagosome formation [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2011, **27**: 107-132.

[35] Simonsen A, Wollert T. Don't forget to be picky: selective autophagy of protein aggregates in neurodegenerative diseases [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2022, **75**: 102064.

[36] Wang L M, Klionsky D J, Shen H M. The emerging mechanisms and functions of microautophagy [J]. N*at Rev Mol Cell Biol*, 2023, **24**(3): 186-203.

[37] Tekirdag K, Cuervo A M. Chaperone-mediated autophagy and endosomal microautophagy: jointed by a chaperone [J]. *J Biol Chem*, 2018, **293**(15): 5414-5424.

[38] Takahashi D, Moriyama J, Nakamura T, *et al*. AUTACs: cargo-specific degraders using selective autophagy [J]. *Mol Cell*, 2019, **76**(5): 797-810.e10.

[39] Soto C, Pritzkow S. Protein misfolding, aggregation, and conformational strains in neurodegenerative diseases [J]. *Nat Neurosci*, 2018, **21**: 1332-1340.

[40] 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**: 965-979.

[41] Zhong Y, Lu Y, Li J H, *et al*. Discovery of Novel SHP2 ATTEC degraders against pancreatic ductal adenocarcinoma harboring KRAS(G12D) mutations [J]. *J Med Chem*, 2025, **68**(8): 8143-8162.

[42] 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 [J]. *Nat Commun*, 2022, **13**: 904.

[43] Fan X L, Jin W Y, Lu J, *et al*. Rapid and reversible knockdown of endogenous proteins by peptide-directed lysosomal degradation [J]. *Nat Neurosci*, 2014, **17**: 471-480.

[44] Yamada W, Tomoshige S, Nakamura S, *et al*. Targeted protein degradation in the mitochondrial matrix and its application to chemical control of mitochondrial morphology [J]. *Chem Sci*, 2024, **15**(36): 14625-14634.

[45] Gong R, Wan X Y, Jiang S L, *et al*. GPX4-AUTAC induces ferroptosis in breast cancer by promoting the selective autophagic degradation of GPX4 mediated by TRAF6-P62 [J]. *Cell Death Differ*, 2025, **32**: 2022-2037.

[46] Li Z Y, Zhu C G, Ding Y, *et al*. ATTEC: a potential new

approach to target proteinopathies [J]. *Autophagy*, 2020, **16**(1): 185-187.

[47] Lee J, Sung K W, Bae E J, *et al*. Targeted degradation of α-synuclein aggregates in parkinson's disease using the AUTOTAC technology [J]. *Mol Neurodegener*, 2023, **18**: 41.

[48] Albakova Z. HSP90 multi-functionality in cancer [J]. *Front Immunol*, 2024, **15**: 1436973.

[49] Wang H B, Yao H, Li C S, *et al*. HIP1R targets PD-L1 to lysosomal degradation to alter T cell-mediated cytotoxicity [J]. *Nat Chem Biol*, 2019, **15**: 42-50.

[50] Zhou Y F, Wang J, Deng M F, *et al*. The peptide-directed lysosomal degradation of CDK5 exerts therapeutic effects against stroke [J]. *Aging Dis*, 2019, **10**(5): 1140-1145.

[51] Mitsubishi Tanabe Pharma. Initiation of phase 1/2 clinical trial of MT-4561 for advanced solid tumors [EB/OL]. (2025-06-13) [2026-02-06]. https://www.tanabe-pharma.com/en/news/news20250613103055/main/0/link/e_MTPC250613.pdf.

[52] 钱浩, 周伟澄, 蔡正艳. 蛋白降解靶向嵌合体药物的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(6): 750-760.

