· 药咖论坛 ·

分子伴侣 HSP90 的抑制策略分析及最新进展

朱晨昊[1,2]，张秋月[1,2]，王磊[1,2*]，尤启冬[1,2**]

（1. 中国药科大学江苏省创新药物设计与成药性优化重点实验室，江苏 南京 210009；2. 中国药科大学药学院药物化学系，江苏 南京 210009）

[摘要] 分子伴侣热休克蛋白（heat shock protein，HSP）90 在蛋白质折叠、细胞信号传导及细胞稳态维持中发挥关键作用。其功能异常与肿瘤等多种疾病的发生发展密切相关，使其成为药物开发领域的重要靶标。综述 HSP90 抑制策略的演变历程及最新研究进展，将已报道的 HSP90 小分子抑制剂系统划分为 4 代并进行全面总结。通过详细阐述各代抑制剂代表性分子的设计策略、化学结构特征及作用机制，深入分析当前 HSP90 抑制剂研发中存在的核心问题，同时对未来的研究方向进行展望，旨在为靶向 HSP90 的小分子抑制剂设计提供科学思路与研究启发。

[关键词] 热休克蛋白 90；分子伴侣系统；小分子药物；药物设计

[中图分类号] R914.2；R979.1 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）08-0630-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250068

Analysis and Recent Progress of Inhibition Strategies for the Molecular Chaperone HSP90

ZHU Chenhao[1,2], ZHANG Qiuyue[1,2], WANG Lei[1,2], YOU Qidong[1,2]

(1. Jiangsu Key Laboratory of Innovative Drug Design and Pharmacogenetic Optimization, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] The molecular chaperone heat shock protein (HSP)90 plays a crucial role in protein folding, cell signal transduction, and maintenance of cellular homeostasis. Its dysfunction is closely related to the occurrence and development of various diseases such as tumors, making it an important target in the field of drug development. This article reviews the evolution of HSP90 inhibition strategies and the latest research progress, and systematically classifies the reported small molecule HSP90 inhibitors into 4 generations for a comprehensive summary. By elaborating on the design strategies, chemical structure characteristics, and action mechanisms of representative molecules of each generation of inhibitors, it analyzes in depth the core issues existing in the current research and development of HSP90 inhibitors, with a prospect of the future research directions, aiming to provide scientific ideas and research inspiration for the design of small molecule inhibitors targeting HSP90.

[Key words] heat shock protein 90; molecular chaperone system; small molecule drug; drug design

分子伴侣热休克蛋白（heat shock protein，HSP）90 通过调控蛋白质正确折叠维持细胞稳态，其功能失调与肿瘤等多种疾病的发生发展密切相关。作为关键分子伴侣，HSP90 参与 500 余种客户蛋白（如蛋白激酶、类固醇激素受体等）的成熟与折叠过程，并在细胞信号传导网络中处于核心地位[1]。2022 年，首个 HSP90 抑制剂 TAS-116 在日本获批上市，用于治疗化疗后进展的胃肠道间质瘤，标志着该靶点的临床转化进入新阶段[2]。

真核细胞中，HSP90 家族包括胞质亚型（HSP90α/β）、内质网葡萄糖调节蛋白 94（glucose-regulated protein 94，GRP94）及线粒体肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1（tumor necrosis factor receptor-associated protein-1，TRAP1）。所有亚型均包含 N 端结构域（N terminal domain，NTD）、M 端结构域（middle domain）和 C 端结构域（C terminal domain）：N 端通过腺苷三磷酸（adenosine triphosphate，ATP）结合与水解提供能量，M 端负责结合客户蛋白及共伴侣蛋白并辅助 ATP 水解，C 端则介导二聚化及共伴侣结合；各亚型间氨基酸序列同源性超过 50%，其中 HSP90α 与 HSP90β 同源性高达 86%，提示其功能存在重叠与分化[3]。HSP90 通过 ATP 水解驱动的构象变化，与共伴侣蛋白协同完成客户蛋白折叠，其动态互作网络为抑制剂设计提供了多样靶点[4]。

基于作用机制的演变，HSP90 抑制剂可分为 4 代：第 1 代靶向 N 端 ATP 结合口袋，虽展现出抗肿瘤活性，但因泛抑制作用引发热休克反应等毒性；第 2 代通过亚型选择性抑制降低副作用，但其作用仍依赖于对 ATP 酶活性的阻断；第 3 代聚焦

接受日期：2025-05-17

* 通信作者：王磊，研究员

研究方向：靶向分子伴侣系统的小分子药物设计、首创性药物靶标的发现与分子设计

E-mail：E-leiwang.91@cpu.edu.cn

** 通信作者：尤启冬，教授

研究方向：新药分子设计与合成研究

E-mail：youqd@cpu.edu.cn

HSP90-共伴侣蛋白的蛋白-蛋白相互作用（protein-protein interaction，PPI），实现对客户蛋白的精准调控[5]；第 4 代整合靶向蛋白降解技术（targeted protein degradation，TPD），通过泛素 - 蛋白酶体系统降解目标蛋白（protein of interest，POI），突破了传统抑制策略的局限[6]。本综述系统解析 4 代 HSP90 抑制剂的分子机制与临床进展，并展望其未来发展方向。

1 第 1 代——ATP 酶抑制剂

HSP90 通过 ATP 水解驱动伴侣循环，通过竞争性结合其 ATP 结合口袋阻断客户蛋白折叠，是 HSP90 抑制的关键策略。第 1 代 HSP90 ATP 酶（ATPase）抑制剂靶向 N 端 ATP 结合口袋，通过抑制 ATP 结合与水解中断伴侣循环，导致致病蛋白无法正常折叠并降解。根据分子骨架差异，第 1 代抑制剂可分为 4 类：格尔德霉素（geldanamycin，GDA）类、间苯二酚类、嘌呤类及苯甲酰胺类衍生物[1]。

首个 HSP90 ATP 酶抑制剂 GDA 通过结合 HSP90 N 端 ATP 水解催化口袋而发挥抑制作用（6 μmol · L^{-1} 浓度下抑制率大于 60%），但因肝毒性及体内活性差未能进入临床[7]。其衍生物 17-烯丙胺基-17-去甲氧基格尔德霉素（17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin，17-AAG）于 2003 年成为首个进入Ⅰ期临床试验的 HSP90 抑制剂，生物活性提升且毒性降低，但受限于溶解度低和脱靶毒性问题，后续研究转向联合用药策略[8]。后续开发的阿螺旋霉素（17-二甲氨基乙氨基-17-去甲氧基格尔德霉素，17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin hydrochloride，17-DMAG）通过引入可电离氨基提升水溶性和抗肿瘤活性[9]，IPI-504[10] 与 IPI-493[11] 也进入临床试验，但均因脱靶毒性（17-AAG，17-DMAG）、疗效不足（IPI-504）或药物供应中断（IPI-493）等问题，分别终止于Ⅲ期或Ⅰ期试验[12]。尽管针对 17-AAG 开展了 38 项单药或联用试验，但其水溶性和毒性问题始终未能突破，最终终止开发，其他 GDA 衍生物也因类药性差、疗效低及毒性问题，临床进展受阻[12]。

与 GDA 类不同，间苯二酚类天然产物根赤壳菌素（radicicol，RD）作为 HSP90 ATP 酶抑制剂的母核结构，其间苯二酚基团通过氢键网络与 HSP90 N 端 ATP 结合口袋高亲和力结合 [解离常数（K_d）为 19 nmol · L^{-1} ）][13]。但 RD 因含亲电子环氧环和迈克尔受体结构，易在体内被亲核基团攻击而失活，导致其抗肿瘤（MCF7 细胞系）活性弱于 17-AAG（IC_{50}：400 *vs* 10 nmol · L^{-1} ）[14]。基于 RD 开发的衍生物中，诺华公司研发的 NVP-AUY922 通过结构优化增强稳定性，Ⅰ期临床试验确定 70 mg · m^{-2} 为最大耐受剂量，Ⅱ期临床试验显示其对表皮生长因子受体基因（epidermal growth factor receptor gene，*EGFR*）突变/间变性淋巴瘤激酶基因（anaplastic lymphoma kinase gene，*ALK*）重排的晚期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）具有临床活性，但对 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（Kirsten rats arcomaviral oncogene homolog，*KRAS*）突变患者无获益[15]。其他衍生物如 AT-13387[16] 和 STA-9090[17] 虽进入临床，但仅 STA-9090 针对晚期 NSCLC 进入Ⅲ期临床试验。KW-2478 针对慢性淋巴细胞白血病的临床试验也已终止于Ⅱ期[18]。总体而言，间苯二酚类衍生物较 GDA 类毒性更低、耐受性更佳，但因疗效不足或安全性问题，目前所有试验均已终止[2]。

基于 ATP 结构特征，Chiosis 等[19] 开发了嘌呤类 HSP90 抑制剂 PU-3[对人肺腺癌细胞 NCI-H1975 的半数生长抑制浓度（GI_{50}）为 50 μmol · L^{-1}]，其通过氢键和疏水作用结合 HSP90 N 端，但苯环结构限制了结合效率。后续开发的嘌呤类抑制剂（如 CUDC-305[20]，PU-H71[21]，BIIB021 等）均保留嘌呤核心氨基及芳香环结构。其中，CUDC-305 止步于Ⅱ期临床招募阶段。BIIB021 为首个口服 HSP90 抑制剂，在低纳摩尔浓度下即可抑制 N87 和 MCF-7 等癌细胞生长，且对血液肿瘤显示出治疗潜力[22]。但该药物需高剂量才能在体内生效，其前药 BIIB028 在晚期实体瘤Ⅰ期临床试验中耐受性更佳，最终两者因疗效不足分别完成Ⅱ期和Ⅰ期临床后再无进展[23]。MPC-3100 完成Ⅰ期临床后再无进展[24]。

苯甲酰胺类 HSP90 抑制剂通过模拟腺嘌呤结合 HSP90 N 端 ATP 口袋，已进入临床的包括 SNX-2112[25]，SNX-5422[26]，XL-888[27] 及匹米替司匹布（pimitespib，TAS-116）。其中，TAS-116 作为口服 HSP90α/β 选择性抑制剂，已在日本获批用于治疗化疗后进展的胃肠道间质瘤[28]。SNX-2112 通过计算化学及晶体结构解析设计开发，其前药 SNX-5422（口服制剂）在晚期实体瘤Ⅰ期临床试验中确定最大耐受剂量为 100 mg · m^{-2}，48% 的受试者出现 3 级及以上的恶心/腹泻，但显示出一定疗效；因眼毒性等不良反应，其单药研究已终止于Ⅱ期临床[26]。

除 TAS-116 外，第 1 代 HSP90 抑制剂均未成功上市（见表 1）。其核心局限在于：通过 N 端 ATP 酶抑制阻断所有客户蛋白折叠，不仅导致严重毒性（如眼毒性、肝毒性），还会激活热休克因子 1（heat

shock factor 1，HSF1），引发 HSP70 和 HSP27 等 HSP 代偿性上调的热休克反应，构成临床推进的双重障碍 [29]。针对热休克反应问题，笔者所在团队提出联用蛋白质磷酸酶 5（protein phosphatase 5，PP5）激活剂的策略，通过 PP5 负调控 HSF1 以抑制 HSP 表达，为解决该问题提供了潜在方案 [30]。目前该类抑制剂的临床研究已趋缓，未来或需通过联合用药策略寻求突破。

表 1 第 1 代 HSP90 抑制剂

Table 1 The first-generation HSP90 inhibitors

类别	化合物名称	开发年份	临床进展	适应证	活性相关参数			参考文献
					亲和力 (K_d)	抗增殖活性 (IC_{50})	ATP 酶抑制活性 (K_i)	
格尔德霉素类	geldanamycin	1994	临床前		1.2 μmol·L^{-1}	40 nmol·L^{-1}（A-431 细胞系）		[7]
	17-AAG	2003	Ⅲ期终止	慢性淋巴细胞白血病		10 nmol·L^{-1}（MCF7 细胞系）		[8]
	17-DMAG	2005	Ⅲ期终止	实体肿瘤	62 nmol·L^{-1}	62 nmol·L^{-1}（A549 细胞系）		[9]
	IPI-504	2006	Ⅲ期终止	实体肿瘤		(196±56) nmol·L^{-1}（U266 细胞系）		[10]
	IPI-493	2008	Ⅰ期终止	恶性肿瘤		24 nmol·L^{-1}（H1650 细胞系）	21 nmol·L^{-1}	[11]
间苯二酚类	radicicol	2001	临床前			400 nmol·L^{-1}（MCF7 细胞系）		[14]
	NVP-AUY922	2008	Ⅱ期终止	非小细胞肺癌	1.7 nmol·L^{-1}	10 nmol·L^{-1}（A549 细胞系）	9/8.2 nmol·L^{-1} (HSP90α/β)	[15]
	AT-13387	2010	Ⅱ期无进展	非小细胞肺癌	0.71 nmol·L^{-1}	0.018 μmol·L^{-1}（A375 细胞系）		[16]
	STA-9090	2008	Ⅲ期终止	肺腺癌	110 nmol·L^{-1} (HSP90α)	4 nmol·L^{-1}（OSA 细胞系）		[17]
	KW-2478	2010	Ⅱ期终止	慢性淋巴细胞白血病		5.19 μmol·L^{-1}（K562 细胞系）		[18]
嘌呤类	PU-3	2001	临床前		15 μmol·L^{-1}			[19]
	CUDC-305	2009	Ⅱ期未招募	实体肿瘤		61.2 nmol·L^{-1}（H1975 细胞系）		[20]
	PU-H71	2006	Ⅱ期撤销	血液和淋巴系统疾病		51 nmol·L^{-1}（MDA-MB-468 细胞系）		[21]
	BIIB021	2007	Ⅱ期完成	晚期恶性实体瘤		0.59 μmol·L^{-1}（HL-60 细胞系）	1.7 nmol·L^{-1}	[22]
	BIIB028	2009	Ⅰ期完成	实体肿瘤				[23]
	MPC-3100	2012	Ⅰ期完成	胃癌		0.54 μmol·L^{-1}（HCT-116 细胞系）		[24]
苯甲酰胺类	SNX-2112	2008	Ⅱ期终止	乳腺癌		2 nmol·L^{-1}（A375 细胞系）		[25]
	SNX-5422	2008	Ⅱ期终止	实体肿瘤	41 nmol·L^{-1}	0.92 μmol·L^{-1}（K562 细胞系）		[26]
	XL-888	2012	Ⅰ期完成	不可切除的黑色素瘤		4.3 nmol·L^{-1}（A549 细胞系）		[27]
	TAS-116	2013	上市	胃肠道间质瘤			37.4/21.3 nmol·L^{-1} (HSP90 α/β)	[28]

K_d：dissociation constant（解离常数）；IC_{50}：half maximal inhibitory concentration（半数抑制浓度）；K_i：inhibition constant（抑制常数）；17-AAG：17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin（17-烯丙胺基-17-去甲氧基格尔德霉素）；17-DMAG：17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin hydrochloride（17-二甲氨基乙氨基-17-去甲氧基格尔德霉素，阿螺旋霉素）

2 第 2 代——HSP90 亚型选择性抑制剂

第 1 代 HSP90 泛抑制剂因毒性、耐药性及疗效不足等问题，其临床应用受到限制。HSP90 的 4 种亚型在疾病进程中具有不同的生物学功能：HSP90α 为应激诱导型，在肿瘤细胞中高表达，而在正常细胞中低表达；HSP90β 为组成型，主要维持细胞正常生理功能；TRAP1 具有抗凋亡、抗氧化作用，可调控活性氧应激及线粒体保护；GRP94 则参与促进细胞迁移及胞内物质转运 [3]。基于各亚型的特异性功能，研究者采用基于结构的药物设计（structure-

based drug design，SBDD）或高通量筛选（high throughput screening，HTS）技术开发亚型选择性抑制剂，以降低泛抑制导致的毒性，但绝大部分候选分子尚未明确适应证，处于临床前研究阶段。

天然活性化合物 gambogic acid 是首个 HSP90 亚型选择性抑制剂，开启了亚型特异性研究先河[31]。KU675 可结合 HSP90 的 C 端，能诱导 HSP90α 依赖性客户蛋白降解，在前列腺癌细胞中显示出细胞毒性及抗增殖活性[32]，但因活性不足未进入临床试验。采用 SBDD 得到的首个 HSP90β 选择性抑制剂 KUNB31 对 HSP90β 的选择性是对 HSP90α 的 50 倍，其选择性源于 HSP90β 中 Ala47（对应 HSP90α 的 Ser52）具有更小的侧链空间[33]。此外，后续结构优化衍生出的 EC144[34] 与化合物 **31**（指文献中化合物序号，下同）[35] 也可分别实现 HSP90α 与 HSP90α/β 选择性抑制。然而，由于尚未锁定明确适应证，这些化合物仍停留在临床前阶段。

2000 年，Rosser 等[36] 采用 HTS 技术获得首个 GRP94 选择性抑制剂 NECA，该分子结合于 GRP94 NTD 的 Site3 位点：其 5 位乙基甲酰胺的氮原子与 Asn162 形成氢键，苯环与 Val197 和 Tyr200 发生疏水相互作用；而 5 位酰胺羰基与 HSP90α 的 Gly135 存在空间位阻，从而阻断与 HSP90α 的结合。基于 Site3 位点开发的 radamide 衍生物如 BnIm[37] 和 KUNG29[38] 通过酰环/苯环修饰增强疏水相互作用，进一步提升选择性。PU-H54 则靶向 Site2 位点，其 8 位苯基可诱导 GRP94 的 Phe199 发生构象变化，暴露疏水的 Site2 位点，而 HSP90α 的 Phe138 会阻碍分子与 Site2 的结合，由此实现选择性[39]。PU-H71 也可选择性抑制 HSP90α/β，但其浓度依赖性强，且需持续给药以维持抑制效果[40]。笔者课题组于 2018 年针对 Site2 位点开发的 DDO-5813，通过氨基甲酰基与 Asp149 和 Thr245 形成氢键、反式氨基环己醇羟基与 Lys114 形成氢键，触发 N 端构象重排（Phe199 从平面构象转为斜向构象），其异丙基苯环结合于 Site2 位点，实现纳摩尔级选择性（IC_{50} = 2 nmol · L^{-1}）[41]。目前，所有 GRP94 选择性抑制剂均通过靶向 ATP 结合口袋附近的 Site2 或 Site3 位点实现亚型特异性，且仍处于临床前研究阶段。

2017 年，Park 等[42] 通过对比 PU-H71 与 HSP90α/TRAP1 的共晶结构，发现 TRAP1 的 Leu172 至 Phe201 区段结构无序，且 Asn171 和 Gly202 构型与 HSP90α 存在差异，这为 TRAP1 选择性抑制提供了结构基础。Sanchez-Martin 等[43] 发现 TRAP1 存在一个含正电荷、双负电荷及疏水区域的变构口袋，并通过筛选美国国家癌症研究所数据库和 ZINC 数据库获得变构抑制剂 NSC56914，AMB9798487 和 Z363507628。基于 TRAP1 的线粒体定位特征，研究者将正电荷靶向基团三苯基磷与 PU-H71 连接，设计得到 SMTIN-C10：其 PU-H71 部分结合 TRAP1 的 N 端 ATP 口袋，三苯基磷与变构位点的 Glu115 结合，双重作用使其抗癌活性增强[44]，目前已完成 I 期临床试验（安全性、耐受性良好）；同时，该分子在抗动脉粥样硬化的临床前研究中亦显现潜力，成为兼具抗肿瘤与心血管疾病治疗前景的候选分子[45]。

目前在 HSP90 亚型选择性抑制剂中，仅 TRAP1 抑制剂 SMTIN-C10 在抗肿瘤方向进入临床阶段，其抗动脉粥样硬化研究仍处于临床前阶段，其余分子尚未明确临床适应证[45]（见表 2）。未来需深化 HSP90 各亚型的生物学功能研究，以明确其作为治疗靶点的潜在适应证。尽管亚型选择性策略有效规避了泛抑制导致的毒性问题，但其作用机制仍依赖于对 ATP 酶活性的抑制，因此需同步探索变构抑制、靶向其他结构域等新型作用模式。

3 第 3 代——HSP90-共伴侣蛋白 PPI 抑制剂

在伴侣循环中，HSP90 对蛋白折叠成熟的调控功能依赖于多种共伴侣蛋白的协同作用。因此，靶向 HSP90 与共伴侣蛋白的 PPI，设计 PPI 抑制剂是调控 HSP90 功能的重要手段[46]。目前，已有多种靶向 HSP90 与不同共伴侣蛋白的 PPI 抑制剂被报道。

热休克蛋白 90 ATP 酶激活因子 1（activator of heat shock protein 90 ATPase 1，Aha1）通过结合 HSP90 的 M 端增强其 ATP 酶水解活性，促进 ATP 水解及封闭构象形成，从而辅助底物蛋白折叠[47]。抑制 Aha1 与 HSP90 的 PPI 可阻断伴侣循环及客户蛋白成熟。首个 PPI 抑制剂 HAM-1 通过占据 HSP90 N 端近 ATP 结合区，在空间上阻碍 Aha1 C 端与 HSP90 结合，从而抑制 ATP 酶激活[48]。槲皮素衍生物 TL-2-8 通过干扰 HSP90-Aha1 PPI，下调周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinase，CDK）1/4 和肿瘤抑制蛋白 p53 等客户蛋白，并可降低乳腺癌细胞中 Aha1 的表达水平[49]。现有研究已证实，干扰 HSP90-Aha1 PPI 具有可行性。

激酶特异性共伴侣蛋白细胞分裂周期蛋白 37（cell division cycle 37，CDC37）通过 N 端结合激酶、M/C 端结合 HSP90，形成 HSP90-CDC37-激酶三元复合物，介导激酶类客户蛋白的折叠[50]。早期 HSP90-CDC37 PPI 抑制剂多源自天然产物（如 celastrol A[51]，withaferin A[52] 等）。笔者课题组基于结构解析开发了系列抑制剂：2019 年通过虚拟筛选获得 DDO-5936，其结合 HSP90 的 Glu47 和 Gln133

位点以破坏 PPI，下调激酶类客户蛋白并抑制肿瘤细胞增殖[53]；2021 年优化得到 DDO-5994，该分子靶向 HSP90 的 Phe213 疏水口袋，通过阻断 CDK4/6 的折叠导致细胞周期停滞[54]；2024 年报道的首个 CDC37 变构分子 DDO-6079，可协同抑制 CDC37-HSP90 及 CDC37-激酶的 PPI，逆转结直肠癌对 CDK4/6 抑制剂 palbociclib 的耐药性[55]。此外，多肽类化合物 Pep-1 也可抑制 CDC37-HSP90 PPI[56]。上述抑制剂均未引发 HSP 上调，验证了 PPI 抑制策略的可行性，为癌症治疗提供了新靶点。

表 2 第 2 代 HSP90 抑制剂

Table 2 The second-generation HSP90 inhibitors

化合物名称	研究阶段	开发年份	靶标	活性相关参数	参考文献
gambogic acid	临床前	2010	HSP90α/β	HSP90α: K_d=195 nmol·L^{-1} HSP90β: K_d=33 nmol·L^{-1}	[31]
KU675	临床前	2015	HSP90α	K_d=191 nmol·L^{-1}	[32]
KUNB31	临床前	2018	HSP90 β	K_d=0.18 μmol·L^{-1}	[33]
EC144	临床前	2011	HSP90α	K_i=0.20 nmol·L^{-1}	[34]
化合物 **31**	临床前	2020	HSP90α/β	HSP90α: K_i=5 nmol·L^{-1} HSP90β: K_i=5 nmol·L^{-1}	[35]
NECA	临床前	2000	GRP94	K_d=200 nmol·L^{-1}	[36]
BnIm	临床前	2016	GRP94	K_d=1.1 μmol·L^{-1}	[37]
KUNG29	临床前	2016	GRP94	K_d=0.2 μmol·L^{-1}	[38]
PU-H54	临床前	2013	GRP94	EC_{50}=0.2 μmol·L^{-1}	[39]
PU-H71	临床前	2017	GRP94		[40]
DDO-5813	临床前	2021	GRP94	IC_{50}=2.0 nmol·L^{-1}	[41]
NSC56914	临床前	2020	TRAP1	IC_{50}=9.1 μmol·L^{-1}	[43]
AMB9798487	临床前	2020	TRAP1	IC_{50}=9.9 μmol·L^{-1}	[43]
Z363507628	临床前	2020	TRAP1	IC_{50}=8.8 μmol·L^{-1}	[43]
SMTIN-C10	Ⅰ期完成	2015	TRAP1		[45]

K_d：dissociation constant（解离常数）；IC_{50}：half maximal inhibitory concentration（半数抑制浓度）；K_i：inhibition constant（抑制常数）；EC_{50}：half maximal effective concentration（半数有效浓度）；HSP90：heat shock protein 90（热休克蛋白 90）；GRP94：glucose-regulated protein 94（葡萄糖调节蛋白 94）；TRAP1：tumor necrosis factor receptor-associated protein-1（肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1）

2016 年，Wang 等[57]发现嘧啶衍生物 Y-632 可抑制 HSP90-热休克蛋白组织蛋白（heat shock protein organizing protein，HOP）-HSP70 复合物的 PPI。Y-632 含有的 α,β-不饱和酮基团可氧化细胞内硫醇化合物（如谷胱甘肽）。HSP90 自身含有多个半胱氨酸残基，在维持其结构与功能中起重要作用。Y-632 诱导的硫醇氧化会导致 HSP90 半胱氨酸残基的硫醇基团氧化，改变 HSP90 的构象与活性，干扰 HSP90-HSP70-HOP 复合物的形成，导致客户蛋白无法传递至 HSP90，进而通过蛋白酶体途径降解。

p23 蛋白通过稳定 HSP90 与 ATP 的结合并阻止 ATP 水解，延长 HSP90 与客户蛋白的相互作用时间；靶向 HSP90-p23 PPI 可阻碍客户蛋白的正常折叠[58–59]。现有抑制剂以天然产物为主，例如 celastrol A 除抑制 CDC37-HSP90 PPI 外，还可结合 p23 的 HSP90 识别口袋，抑制 p23-HSP90 互作[60]；另一种天然产物 gedunin 则通过与 p23 的 Thr90 和 Lys95 形成氢键，与 Ala94 产生疏水作用，诱导 p23 构象变化[61]。基于 celastrol A 对 CDC37 和 p23 的双重抑制特性，后续可通过对比其结合模式，设计选择性靶向单一共伴侣蛋白的衍生物。

HSP90 的功能依赖其与共伴侣蛋白的相互作用，靶向这些蛋白相互作用的抑制策略已得到广泛验证（见表 3）。然而，HSP90 与共伴侣蛋白互作界面的精细结构信息仍较为缺乏，需通过深入研究阐明 PPI 界面的结构特征，以推动高效抑制剂的开发。

表 3 第 3 代 HSP90 抑制剂

Table 3 The third-generation HSP90 inhibitors

化合物	开发年份	靶标	参考文献
HAM-1	2017	HSP90-Aha1 PPI	[48]
TL-2-8	2017	HSP90-Aha1 PPI	[49]
celastrol A	2009	HSP90-CDC37 PPI	[51]
withaferin A	2011	HSP90-CDC37 PPI	[52]
DDO-5936	2019	HSP90-CDC37 PPI	[53]
DDO-5994	2021	HSP90-CDC37 PPI	[54]
DDO-6079	2024	HSP90-CDC37 PPI	[55]
Pep-1	2017	HSP90-CDC37 PPI	[56]
Y-632	2016	HSP90-HOP-HSP70 PPI	[57]
celastrol A	2010	HSP90-p23 PPI	[60]
gedunin	2010	HSP90-p23 PPI	[61]

HSP90：heat shock protein 90（热休克蛋白 90）；Aha1：activator of heat shock protein 90 ATPase 1（热休克蛋白 90ATP 酶激活因子 1）；CDC37：cell division cycle 37（细胞分裂周期蛋白 37）；HOP：heat shock protein organizing protein（热休克蛋白组织蛋白）；HSP70：heat shock protein 70（热休克蛋白 70）；PPI：protein-protein interaction（蛋白-蛋白相互作用）

4 第 4 代——多特异性抑制剂

随着药物设计技术的进步，合理药物设计已突破单一靶点限制，转向开发多特异性分子以实现协同调控。基于 HSP90 的多特异性策略包括双靶点抑制剂、蛋白降解靶向嵌合体（proteolysis-targeting chimeras，PROTAC）及分子伴侣介导的蛋白降解（chaperone-mediated protein degradation，CHAMP）。

PROTAC 由 POI 配体、E3 泛素连接酶（E3 ubiquitin ligase，E3）配体及连接子（linker）组成，通过诱导 POI-PROTAC-E3 三元复合物形成，激活 E2 泛素化酶对 POI 进行泛素标记并降解。该策略具有催化驱动特性及靶向不可成药靶点的优势 [62]。BP3 是基于此策略开发的首个 HSP90 降解剂，由 BIIB021（HSP90 配体）与泊马度胺（E3 配体）连接而成，可通过泛素-蛋白酶体途径降解 HSP90，显著降低 HSP90 及其客户蛋白（如 p53）的表达，在 4T1 乳腺癌小鼠模型中肿瘤抑制率达 76.41%，展现出良好的临床转化潜力 [63]。化合物 **3a** 基于 GDA 设计，能高效降解 HSP90α/β 且避免传统抑制剂引发的热休克反应 [64]。此外，X10g[65] 和 lw13[66] 等分子也被开发用于 HSP90 的靶向降解。

基于 HSP90 可招募 E3 介导客户蛋白泛素化降解的机制，珅诺生物提出 CHAMP 策略，其分子由 HSP90 配体、POI 配体及连接子组成，通过形成 HSP90-CHAMP-POI 三元复合物，利用 HSP90 与 E3 的天然互作招募 E3 降解 POI。首个 CHAMP 分子 RNK05028（STA-9090-linker-JQ1）在 MV-4-11 白血病细胞中，通过诱导 BRD4-CHAMP-HSP90 复合物选择性降解溴结构域蛋白 4（bromodomain-containing protein 4，BRD4），从而抑制细胞增殖；且在小鼠体内显示出肿瘤富集性、长半衰期及高安全性 [67]。2022 年，其优化产物 RNK05047（靶向 BRD4）启动 Ⅰ/Ⅱ 期临床试验，目前仍在进行中 [68]。同年，李敏勇团队开发的 HEMTAC 26（BIIB021-linker-palbociclib）在 B16F10 细胞中高效降解 CDK4/6[半数降解浓度（DC_{50}）为 19～26 nmol·L^{-1}]，其体外抗增殖活性 [IC_{50}=（0.112±0.017）μmol·L^{-1}] 及体内肿瘤选择性显著优于母体分子 BIIB021[69]。其他分子如 CMPD-MET 降解剂 [70]，HIM-PROTAC[71] 也被开发，通过招募 HSP90 靶向降解 POI。

基于 HSP90 的双靶点抑制剂开发策略已取得进展。例如，在组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase，HDAC）与 HSP90 协同调控肿瘤进程的研究中，Zismanov 等 [72] 验证了 HSP90 与 HDAC 联合抑制的协同效应。Mehndiratta 等 [73] 据此设计出 HSP90-HDAC 双靶点抑制剂：通过药效团建模与杂交策略，将 HDAC 抑制剂伏立诺他的结构片段与 HSP90 抑制剂的间苯二酚母核结合，合成系列叔丁氧基氨基甲酸酯苯胺类化合物；其中，化合物 **20**（HDAC IC_{50}=194 nmol·L^{-1}；HSP90 IC_{50}=360 nmol·L^{-1}）和化合物 **26**（HDAC IC_{50}=153 nmol·L^{-1}；HSP90 IC_{50}=77 nmol·L^{-1}）在亚微摩尔级 GI_{50} 值下可显著抑制多种癌细胞增殖。此外，针对微管蛋白、拓扑异构酶Ⅱ、磷脂酰肌醇 3-激酶和 ALK 等靶点与 HSP90 的双靶点抑制剂研究也在推进中 [74]。

第 4 代 HSP90 抑制剂整合了靶向蛋白降解技术及双靶点抑制策略，通过降解 HSP90、利用 HSP90 功能降解靶蛋白或协同抑制多特异性靶点，显著提升了抗肿瘤效果及安全性，现已开发出多个分子（见表 4）。其中，双功能分子通过直接降解靶蛋白，较传统抑制剂更具优势，但受限于 E3 配体匮乏、分子量过大（≥ 700）导致的类药性差及脱靶效应等问题，未来可结合纳米技术等策略优化开发。此外，基于 HSP90 的双靶点抑制剂虽展现潜力，但当前研究深度不足，需进一步探索以实现其临床应用价值。

5 总结与展望

HSP90 抑制剂历经 4 代发展：初代抑制剂针对 N 端 ATP 结合口袋，30 余个分子进入临床研究，但因毒性强、疗效有限及热休克反应等问题，目前研究方向转向联合用药。第 2 代抑制剂通过选择性靶向 HSP90 亚型，降低泛抑制导致的毒性，部分已进入临床阶段，但其应用需以明确亚型的生物学功能为前提，以优化临床适应证。第 3 代抑制剂靶向 HSP90 与共伴侣蛋白的相互作用，可精准调控客户蛋白折叠，安全性与疗效均有所提升，但需深入解析互作界面的精细结构以推动抑制剂开发。第 4 代抑制剂整合多特异性策略，虽展现出更高的抗肿瘤潜力，但受限于 E3 配体匮乏、双功能分子量大导致的类药性差问题，可结合纳米技术等手段进行优化 [75]，目前研究深度不足，亟待突破（见表 5）。

HSP90 作为重要的药物靶点，其抑制策略的创新为肿瘤治疗带来了新希望。未来需进一步深化 HSP90 生物学功能研究，并探索新型技术如 Halo 标签蛋白（HaloTag）——一种基于细菌卤代烷脱卤酶的标签蛋白，借助其与 HaloLink 配体的共价结合特性，可促进 POI 的空间邻近，为 HSP90 配体的发现及药物设计提供工具 [76]。此类前沿技术有望突破现有抑制剂在选择性、类药性等方面的局限，推动 HSP90 抑制剂研发进入更广阔的发展阶段。

表 4 第 4 代 HSP90 抑制剂

Table 4 The fourth-generation HSP90 inhibitors

类别	化合物名称	开发年份	靶标	效力	参考文献
PROTAC	BP3	2022	HSP90，E3	HSP90 降解	[63]
	化合物 **3a**	2023	HSP90，CRBN	HSP90 降解	[64]
	X10g	2023	HSP90α，CRBN	HSP90 降解	[65]
	lw13	2024	HSP90，CRBN	HSP90 降解	[66]
CHAMP	RNK05028	2021	HSP90，BRD4	BRD4 降解	[67]
	RNK05047	2022	HSP90，BRD4	BRD4 降解	[68]
	HEMTAC 26	2022	HSP90，CDK4/6	CDK4/6 降解	[69]
	CMPD-MET 降解剂	2024	HSP90，c-MET	c-MET 降解	[70]
	HIM-PROTAC	2024	HSP90，GPX4	GPX4 降解	[71]
双靶点抑制剂	化合物 **20**	2019	HSP90，HDAC	HSP90 & HDAC 抑制	[73]
	化合物 **26**	2019	HSP90，HDAC	HSP90 & HDAC 抑制	[73]

PROTAC：proteolysis-targeting chimeras（蛋白降解靶向嵌合体）；CHAMP：chaperone-mediated protein degradation（分子伴侣介导的蛋白降解）；HSP90：heat shock protein 90（热休克蛋白 90）；E3：E3 ubiquitin ligase（E3 泛素连接酶）；CRBN：Cereblon 蛋白；BRD4：bromodomain-containing protein 4（溴结构域蛋白 4）；CDK4/6：cyclin-dependent kinases4/6（周期蛋白依赖性激酶 4/6）；GPX4：glutathione peroxidase 4（谷胱甘肽过氧化物酶 4）；c-MET：cellular-mesenchymal epithelial transition factor（细胞间质上皮转换因子）；HDAC：histone deacetylase（组蛋白去乙酰化酶）

表 5 HSP90 抑制剂代际特征对比

Table 5 Comparison of generational characteristics for HSP90 inhibitor

代别	作用机制	优势	局限性	临床进展
第 1 代	靶向 N 端 ATP 结合口袋	抗肿瘤活性明确	诱导热休克反应；泛亚型抑制；高毒性	仅 TAS-116 上市，其余终止
第 2 代	靶向亚型特异性结构域	降低泛抑制毒性；提升亚型选择性	活性依赖 ATP 酶抑制；亚型功能未完全明确；临床转化困难	仅 SMTIN-C10 进入 I 期；其余多处于临床前研究
第 3 代	阻断 HSP90-共伴侣 PPI	精准调控客户蛋白；避免热休克反应；潜在克服耐药性	PPI 界面结构解析不足；分子设计复杂度高；体内效力待验证	均处于临床前研究
第 4 代	多特异性策略	催化降解靶蛋白；克服传统耐药性；协同增效	E3 配体匮乏；类药性差；脱靶风险	RNK05047 进入 I/II 期；其余多处于临床前研究

HSP90：heat shock protein 90（热休克蛋白 90）；PPI：protein-protein interaction（蛋白-蛋白相互作用）；ATP：adenosine triphosphate（腺苷三磷酸）；E3：E3 ubiquitin ligase（E3 泛素连接酶）

[参考文献]

[1] Gu J, He Y, He C, *et al*. Advances in the structures, mechanisms and targeting of molecular chaperones[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 84.

[2] Rastogi S, Joshi A, Sato N, *et al*. An update on the status of HSP90 inhibitors in cancer clinical trials[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2024, 29(4): 519−539.

[3] Dernovšek J, Tomašič T. Following the design path of isoform-selective Hsp90 inhibitors: small differences, great opportunities[J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 245: 108396.

[4] Silbermann L M, Vermeer B, Schmid S, *et al*. The known unknowns of the Hsp90 chaperone[J]. *eLife*, 2024, 13: e102666.

[5] Serwetnyk M A, Blagg B S J. The disruption of protein-protein interactions with co-chaperones and client substrates as a strategy towards Hsp90 inhibition[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(6): 1446−1468.

[6] Hinterndorfer M, Spiteri V A, Ciulli A, *et al*. Targeted protein degradation for cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2025, 25(7): 493−516.

[7] Roe S M, Prodromou C, O'Brien R, *et al*. Structural basis for inhibition of the Hsp90 molecular chaperone by the antitumor antibiotics radicicol and geldanamycin[J]. *J Med Chem*, 1999, 42(2): 260−266.

[8] Kamal A, Thao L, Sensintaffar J, *et al*. A high-affinity conformation of Hsp90 confers tumour selectivity on Hsp90 inhibitors[J]. *Nature*, 2003, 425(6956): 407−410.

[9] Ge J, Normant E, Porter J R, *et al*. Design, synthesis, and biological evaluation of hydroquinone derivatives of 17-amino-17-demethoxygeldanamycin as potent, water-soluble inhibitors of Hsp90[J]. *J Med Chem*, 2006, 49(15): 4606−4615.

[10] Sydor J R, Normant E, Pien C S, *et al*. Development of 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin hydroquinone hydrochloride (IPI-504), an anti-cancer agent directed against Hsp90[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(46): 17408−17413.

[11] Floris G, Sciot R, Wozniak A, *et al*. The novel HSP90 inhibitor, IPI-

493, is highly effective in human gastrostrointestinal stromal tumor xenografts carrying heterogeneous *KIT* mutations[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(17): 5604−5614.

[12] Li Y, Dong J, Qin J J. Small molecule inhibitors targeting heat shock protein 90: an updated review[J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 275: 116562.

[13] Schulte T W, Akinaga S, Soga S, *et al*. Antibiotic radicicol binds to the N-terminal domain of Hsp90 and shares important biologic activities with geldanamycin[J]. *Cell Stress Chaperones*, 1998, 3(2): 100−108.

[14] Khandelwal A, Crowley V M, Blagg B S J. Natural product inspired N-terminal Hsp90 inhibitors: from bench to bedside?[J]. *Med Res Rev*, 2016, 36(1): 92−118.

[15] Felip E, Barlesi F, Besse B, *et al*. Phase 2 study of the HSP-90 inhibitor AUY922 in previously treated and molecularly defined patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(4): 576−584.

[16] Woodhead A J, Angove H, Carr M G, *et al*. Discovery of (2, 4-dihydroxy-5-isopropylphenyl)-[5-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-1, 3-dihydroisoindol-2-yl] methanone (AT13387), a novel inhibitor of the molecular chaperone Hsp90 by fragment based drug design[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(16): 5956−5969.

[17] Youssef M E, Cavalu S, Hasan A M, *et al*. Role of ganetespib, an HSP90 inhibitor, in cancer therapy: from molecular mechanisms to clinical practice[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 5014.

[18] Nakashima T, Ishii T, Tagaya H, *et al*. New molecular and biological mechanism of antitumor activities of KW-2478, a novel nonansamycin heat shock protein 90 inhibitor, in multiple myeloma cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(10): 2792−2802.

[19] Chiosis G, Timaul M N, Lucas B, *et al*. A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of Hsp90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells[J]. *Chem Biol*, 2001, 8(3): 289−299.

[20] Bao R, Lai C J, Qu H, *et al*. CUDC-305, a novel synthetic HSP90 inhibitor with unique pharmacologic properties for cancer therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(12): 4046−4057.

[21] Caldas-Lopes E, Cerchietti L, Ahn J H, *et al*. Hsp90 inhibitor PU-H71, a multimodal inhibitor of malignancy, induces complete responses in triple-negative breast cancer models[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(20): 8368−8373.

[22] Zhang H, Neely L, Lundgren K, *et al*. BIIB021, a synthetic Hsp90 inhibitor, has broad application against tumors with acquired multidrug resistance[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(5): 1226−1234.

[23] Hong D, Said R, Falchook G, *et al*. Phase I study of BIIB028, a selective heat shock protein 90 inhibitor, in patients with refractory metastatic or locally advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(17): 4824−4831.

[24] Kim S H, Tangallapally R, Kim I C, *et al*. Discovery of an L-alanine ester prodrug of the Hsp90 inhibitor, MPC-3100[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(22): 5254−5257.

[25] Chandarlapaty S, Sawai A, Ye Q, *et al*. SNX2112, a synthetic heat shock protein 90 inhibitor, has potent antitumor activity against HER kinase-dependent cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(1): 240−248.

[26] Huang K H, Veal J M, Fadden R P, *et al*. Discovery of novel 2-aminobenzamide inhibitors of heat shock protein 90 as potent, selective and orally active antitumor agents[J]. *J Med Chem*, 2009, 52(14): 4288−4305.

[27] Paraiso K H T, Haarberg H E, Wood E, *et al*. The HSP90 inhibitor XL888 overcomes BRAF inhibitor resistance mediated through diverse mechanisms[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(9): 2502−2514.

[28] Uno T, Kawai Y, Yamashita S, *et al*. Discovery of 3-ethyl-4-(3-isopropyl-4-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-imidazol-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-1-yl)benzamide (TAS-116) as a potent, selective, and orally available HSP90 inhibitor[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(2): 531−551.

[29] Li L, Wang L, You Q D, *et al*. Heat shock protein 90 inhibitors: an update on achievements, challenges, and future directions[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(5): 1798−1822.

[30] Zhang Q, Yan L, Zhang L, *et al*. Allosteric activation of protein phosphatase 5 with small molecules[J]. *J Med Chem*, 2024, 67(17): 15080−15097.

[31] Zhang L, Yi Y, Chen J, *et al*. Gambogic acid inhibits Hsp90 and deregulates TNF-α/NF-κB in HeLa cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 403(3/4): 282−287.

[32] Liu W, Vielhauer G A, Holzbeierlein J M, *et al*. KU675, a concomitant heat-shock protein inhibitor of Hsp90 and Hsc70 that manifests isoform selectivity for Hsp90α in prostate cancer cells[J]. *Mol Pharmacol*, 2015, 88(1): 121−130.

[33] Khandelwal A, Kent C N, Balch M, *et al*. Structure-guided design of an Hsp90β N-terminal isoform-selective inhibitor[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 425.

[34] Shi J, Van de Water R, Hong K, *et al*. EC144 is a potent inhibitor of the heat shock protein 90[J]. *J Med Chem*, 2012, 55(17): 7786−7795.

[35] Mishra S J, Liu W, Beebe K, *et al*. The development of Hsp90β-selective inhibitors to overcome detriments associated with pan-Hsp90 inhibition[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(3): 1545−1557.

[36] Rosser M F, Nicchitta C V. Ligand interactions in the adenosine nucleotide-binding domain of the Hsp90 chaperone, GRP94. I. Evidence for allosteric regulation of ligand binding[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(30): 22798−22805.

[37] Stothert A R, Suntharalingam A, Tang X, *et al*. Isoform-selective

Hsp90 inhibition rescues model of hereditary open-angle glaucoma[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17951.

[38] Crowley V M, Khandelwal A, Mishra S, *et al*. Development of glucose regulated protein 94-selective inhibitors based on the BnIm and radamide scaffold[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(7): 3471−3488.

[39] Patel P D, Yan P, Seidler P M, *et al*. Paralog-selective Hsp90 inhibitors define tumor-specific regulation of HER2[J]. *Nat Chem Biol*, 2013, 9(11): 677−684.

[40] Guo A, Lu P, Lee J, *et al*. HSP90 stabilizes B-cell receptor kinases in a multi-client interactome: PU-H71 induces CLL apoptosis in a cytoprotective microenvironment[J]. *Oncogene*, 2017, 36(24): 3441−3449.

[41] Xu S, Guo A, Chen N N, *et al*. Design and synthesis of Grp94 selective inhibitors based on Phe199 induced fit mechanism and their anti-inflammatory effects[J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 223: 113604.

[42] Park H K, Jeong H, Ko E, *et al*. Paralog specificity determines subcellular distribution, action mechanism, and anticancer activity of TRAP1 inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(17): 7569−7578.

[43] Sanchez-Martin C, Moroni E, Ferraro M, *et al*. Rational design of allosteric and selective inhibitors of the molecular chaperone TRAP1[J]. *Cell Rep*, 2020, 31(3): 107531.

[44] Hu S, Ferraro M, Thomas A P, *et al*. Dual binding to orthosteric and allosteric sites enhances the anticancer activity of a TRAP1-targeting drug[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(6): 2930−2940.

[45] Serapian S A, Sanchez-Martín C, Moroni E, *et al*. Targeting the mitochondrial chaperone TRAP1: strategies and therapeutic perspectives[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2021, 42(7): 566−576.

[46] Camps-Fajol C, Cavero D, Minguillón J, *et al*. Targeting protein-protein interactions in drug discovery: modulators approved or in clinical trials for cancer treatment[J]. *Pharmacol Res*, 2025, 211: 107544.

[47] Kong Q, Ke M, Weng Y, *et al*. Dynamic phosphotyrosine-dependent signaling profiling in living cells by two-dimensional proximity proteomics[J]. *J Proteome Res*, 2022, 21(11): 2727−2735.

[48] Stiegler S C, Rübbelke M, Korotkov V S, *et al*. A chemical compound inhibiting the Aha1-Hsp90 chaperone complex[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(41): 17073−17083.

[49] Liu H J, Jiang X X, Guo Y Z, *et al*. The flavonoid TL-2-8 induces cell death and immature mitophagy in breast cancer cells *via* abrogating the function of the AHA1/Hsp90 complex[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(10): 1381−1393.

[50] Dutta Gupta S, Bommaka M K, Banerjee A. Inhibiting protein-protein interactions of Hsp90 as a novel approach for targeting cancer[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 178: 48−63.

[51] Zhang T, Li Y, Yu Y, *et al*. Characterization of celastrol to inhibit hsp90 and cdc37 interaction[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(51): 35381−35389.

[52] Grover A, Shandilya A, Agrawal V, *et al*. Hsp90/Cdc37 chaperone/co-chaperone complex, a novel junction anticancer target elucidated by the mode of action of herbal drug Withaferin A[J]. *BMC Bioinformatics*, 2011, 12(Suppl 1): S30.

[53] Wang L, Zhang L, Li L, *et al*. Small-molecule inhibitor targeting the Hsp90-Cdc37 protein-protein interaction in colorectal cancer[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(9): eaax2277.

[54] Zhang Q, Wu X, Zhou J, *et al*. Design, synthesis and bioevaluation of inhibitors targeting HSP90-CDC37 protein-protein interaction based on a hydrophobic core[J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 210: 112959.

[55] Zhang L, Liu W, Zheng Z, *et al*. Allosteric CDC37 inhibitor disrupts chaperone complex to block CDK4/6 maturation[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2025, 64(2): e202413618.

[56] Wang L, Bao Q C, Xu X L, *et al*. Discovery and identification of Cdc37-derived peptides targeting the Hsp90-Cdc37 protein-protein interaction[J]. *RSC Adv*, 2015, 5(116): 96138−96145.

[57] Wang W, Liu Y, Zhao Z, *et al*. Y-632 inhibits heat shock protein 90 (Hsp90) function by disrupting the interaction between Hsp90 and Hsp70/Hsp90 organizing protein, and exerts antitumor activity *in vitro* and *in vivo*[J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(6): 782−790.

[58] Ali M M U, Roe S M, Vaughan C K, *et al*. Crystal structure of an Hsp90-nucleotide-p23/Sba1 closed chaperone complex[J]. *Nature*, 2006, 440(7087): 1013−1017.

[59] Forafonov F, Toogun O A, Grad I, *et al*. p23/Sba1p protects against Hsp90 inhibitors independently of its intrinsic chaperone activity[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(10): 3446−3456.

[60] Chadli A, Felts S J, Wang Q, *et al*. Celastrol inhibits Hsp90 chaperoning of steroid receptors by inducing fibrillization of the Co-chaperone p23[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(6): 4224−4231.

[61] Salminen A, Lehtonen M, Paimela T, *et al*. Celastrol: molecular targets of Thunder God Vine[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 394(3): 439−442.

[62] Békés M, Langley D R, Crews C M. PROTAC targeted protein degraders: the past is prologue[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(3): 181−200.

[63] Liu Q, Tu G, Hu Y, *et al*. Discovery of BP3 as an efficacious proteolysis targeting chimera (PROTAC) degrader of HSP90 for treating breast cancer[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 228: 114013.

[64] Wurnig S, Vogt M, Hogenkamp J, *et al*. Development of the first geldanamycin-based HSP90 degraders[J]. *Front Chem*, 2023, 11: 1219883.

[65] Jiang Q, Fu M, Tang Y, *et al*. Discovery of X10g as a selective PROTAC degrader of Hsp90α protein for treating breast cancer[J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 260: 115690.

[66] Liang J, Wang D, Zhao Y, *et al*. Novel Hsp90-targeting PROTACs:

enhanced synergy with cisplatin in combination therapy of cervical cancer[J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 275: 116572.

[67] Xie X, Zhang N, Li X, *et al*. Small-molecule dual inhibitors targeting heat shock protein 90 for cancer targeted therapy [J]. *Bioorg Chem*, 2023,139: 106721.

[68] Ma Z, Zhang C, Bolinger A A, *et al*. An updated patent review of BRD4 degraders[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2024, 34(10): 929–951.

[69] Li Z, Ma S, Zhang L, *et al*. Targeted protein degradation induced by HEMTACs based on HSP90[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(1): 733–751.

[70] Chae H J, Kim J, Lee S, *et al*. Abstract 3307: c-Met targeting chaperone-mediated protein degrader for therapeutic intervention in NSCLC[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(6_Supplement): 3307.

[71] Dong J, Ma F, Cai M, *et al*. Heat shock protein 90 interactome-mediated proteolysis targeting chimera (HIM-PROTAC) degrading glutathione peroxidase 4 to trigger ferroptosis[J]. *J Med Chem*, 2024, 67(18): 16712–16736.

[72] Zismanov V, Drucker L, Gottfried M. ER homeostasis and motility of NSCLC cell lines can be therapeutically targeted with combined Hsp90 and HDAC inhibitors[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013, 26(3): 388–394.

[73] Mehndiratta S, Lin M H, Wu Y W, *et al*. *N*-alkyl-hydroxybenzoyl anilide hydroxamates as dual inhibitors of HDAC and HSP90, downregulating IFN-γ induced PD-L1 expression[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 185: 111725.

[74] 朱红萍, 谢欣, 覃蕊, 等. 靶向热休克蛋白 90 的双功能小分子抑制剂的抗肿瘤研究进展 [J]. 药学学报, 2024, 59(1): 1–16.

[75] Baker A G, Ho A P T, Itzhaki L S, *et al*. Nanoparticle-mediated targeted protein degradation: an emerging therapeutics technology[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2025, 64(28): e202503958.

[76] Los G V, Encell L P, McDougall M G, *et al*. HaloTag: a novel protein labeling technology for cell imaging and protein analysis[J]. *ACS Chem Biol*, 2008, 3(6): 373–382.



[专家介绍] 尤启冬：中国药科大学药学院教授、博士生导师，博士。国家“万人计划”教学名师，国家教学名师。担任国家药典委员会执行委员，中国药学会理事、药物化学专业委员会委员，江苏省药学会副秘书长、常务理事、药物化学专业委员会主任委员。发表 SCI 论文 400 余篇，H 指数 56，入选全球顶尖科学家。著有《药物化学》《手性药物》《手性药物研究与评价》和 *Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action* 等著作，编著教材 20 余本。尤启冬教授先后获教育部霍英东优秀青年教师奖、江苏省“五一劳动奖章”“礼来亚洲杰出研究生论文导师奖”、第十一届吴阶平-保罗·杨森医学药学奖；享受国家政府特殊津贴，被评为教育部高等学校优秀骨干教师、江苏省有突出贡献的中青年专家、“高等学校教学名师”等；获省部级科技进步一等奖、二等奖等 8 项，国家教学成果二等奖 3 项、江苏省教学成果特等奖 2 项，获得江苏省优秀课程、教学成果奖等多个奖项。



[专家介绍] 王磊：中国药科大学药学院研究员、博士生导师，博士。主持国家自然科学基金青年科学基金项目（B 类），中国科协青年人才托举工程，江苏省优秀青年基金等。入选江苏省“333 高层次人才培养工程”第三层次，担任《药学学报》中英双刊青年编委。主要研究方向为药物化学与药物设计。近年来聚焦难成药靶标，瞄准分子伴侣系统蛋白识别位点，结合药物化学与化学生物学手段，设计并发现了多个原创先导分子。主持国家/省部级课题 10 余项，近年来以第一/通信作者在 *J Am Chem Soc*, *Angew Chem Int Ed*, *Sci Adv*, *J Med Chem*, *Acta Pharm Sin B*, *Signal Transduct Target Ther*, *The Innovation*, *Drug Discov Today*, *ACS Chem Biol* 等学术期刊发表论文 50 余篇，获授权专利 10 项。连续 7 年受邀在《药学学报》“专家论坛”栏目评述当年全球新药研发进展。