·药咖论坛·
INSIDERS FORUM



·评述·

攻克难成药靶标——新药研发的新进展与新策略

张翱

（上海交通大学药学院，上海 200240）

[中图分类号] R914；R96；Q78 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）08-0585-04
DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250065

1 基于难成药靶标的新药研究：当前药物研究的热点与难点

在当前药物研发领域，靶标驱动的药物发现已成为主流模式。尤其是近年来，大量激酶靶标与免疫检查点的发现，直接推动疾病治疗迈入个性化精准靶向与免疫治疗的新时代——许多曾被视为绝症的难治性疾病，如今已转变为可治疗甚至是可治愈的状态，在一定程度上显著延长了患者生存期并改善了其生活质量[1]。

然而，在恶性肿瘤、神经性疾病、自身免疫疾病等复杂疾病的治疗中，仍面临两大挑战：一是病因机制复杂，缺乏有效的药物作用靶标；二是现有靶标在治疗过程中易发生突变，导致药物逐渐失效。这些尚未满足的临床需求，成为当前药物发现领域亟待突破的瓶颈。尽管多机制药物联用或多靶标组合药物已在临床实践中展现出一定价值，但新机制与新靶标的发现，仍是推动创新药物研发的主要驱动力。

人体基因组学研究已发现约 20 000 个编码基因（其编码的实际蛋白变体超过 100 万种）。其中，已证实与疾病发生发展密切相关的蛋白约 3 700 余种，但被成功确证具有成药性的蛋白仅约 700 个（占比 3.5%），而经美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准上市的药物靶点仅 532 个（占比 2.6%）；剩余约 3 000 余个与疾病相关的蛋白，均被归为难成药靶标（undruggable targets）[2]。

因此，研发新技术、探索新策略，突破难成药靶标的成药性壁垒并发现原创新药，不仅是当前药物研究的热点与难点，更是全球制药领域及制药企业竞争的前沿制高点。

2 难成药靶标的类别概述

难成药靶标主要分为以下两类[3]：

一类是与疾病发生发展关联明确，但因自身结构缺陷导致药物分子难以有效结合的靶标，这类靶标也被称为无配体类靶标（unligandable targets）。具体包括：缺乏经典药物作用口袋的靶标，如骨髓细胞瘤病毒癌基因同源物（myelocytomatosis viral oncogene homolog，*MYC*）编码的 MYC 蛋白和大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（rat sarcoma viral oncogene homolog，*RAS*）编码的 RAS 蛋白；蛋白-蛋白相互



[本期栏目主编] 张翱：上海交通大学特聘教授，药学院院长。上海市“药物靶标发现及递送”前沿科学中心主任，创新免疫治疗全国重点实验室常务副主任。2006 年入选中国科学院“百人计划”，随后回国加盟中国科学院上海药物研究所，重点进行分子靶向抗肿瘤和抗神经退行性 / 精神性疾病药物研究。先后获上海市浦江人才计划（2009）、上海市优秀学科带头人计划（2016）、国家自然科学基金青年科学基金项目（A 类）（2011）等支持，领衔的研究团队获 2018 年度科技部创新人才推进计划“重点领域创新团队”称号，2019 年入选中组部国家“万人计划”领军人才。

张翱研究组长期致力于以药物化学技术创新驱动新药发现研究，在与化学生物学、结构生物学、药理学和医学等学科合作的基础上，组建了多学科联合攻关的创新药物研究团队。团队聚焦原创药物靶标发现、难靶蛋白药物设计、分子靶向个性化药物研发及小分子免疫治疗药物探索等方向，取得了一系列显著成果。已在 *Cancer Cell*, *Signal Transduct Target Ther*, *J Am Chem Soc*, *Angew Chem Int Ed*, *Chem Sci*, *J Med Chem*, *ACS Catalysis* 等 SCI 期刊发表论文 190 余篇，申请国内、国际专利 80 余项，领衔研发的 3 个 1 类新药获得临床试验批件并进入临床研究。

作用界面宽大且平坦的靶标，如鼠双微粒体 2-p53（murine double minute 2-p53，MDM2-p53）；非酶功能靶标，如支架蛋白 vav 鸟嘌呤核苷酸交换因子 1（vav guanine nucleotide exchange factor 1，VAV1）；定位于细胞核内的靶标（如转录因子、核受体）；内在无序蛋白/区域（intrinsically disordered proteins/regions，IDPs/IDRs）等。

另一类是生物学机制复杂、与疾病发生发展的因果关系尚未明确的靶标。由于对其作用机制认知不足，靶向这类靶标的药物常因疗效不佳或毒性过强，在动物实验或临床研究中失败。例如表观修饰酶、磷酸酯酶、β-淀粉样蛋白等，其中部分蛋白已被证实并非疾病发生的驱动基因，仅是疾病进程中的效应分子，这也使其成为成药难度较高或不可能成药的靶标。

3 难成药靶标药物发现的新策略

针对难成药靶标，传统表型筛选难以得到理想结果，目前广泛应用的基于靶标结构的理性药物设计也收效甚微，因此亟需开发新技术与新方法。值得关注的是，近年来新的生物学技术、药物作用范式及靶标扰动技术不断涌现，逐步揭示了难成药靶标的可靶向特征，为其药物发现提供了突破口。其中，针对无配体类靶标的新技术探索尤为活跃，包括：针对突变残基设计变构不可逆抑制剂；利用邻近效应设计双功能杂合体以诱导其泛素化降解；基于蛋白表面特性设计分子胶，使其与另一蛋白形成三元复合物，进而降解靶标或阻断其下游信号传递；设计靶基因 RNA 的小分子以干扰靶基因剪切；构建生物大分子、环肽或短肽以破坏靶蛋白与邻近蛋白的相互作用等[4]。

近年来，计算生物学的快速发展及其与多种靶标发现技术的深度融合，极大推动了 IDPs/IDRs 这类难成药靶标的药物研发。MYC，Tau 和 α-突触核蛋白等关键靶点均具有高度动态、异质性的构象特征，因此缺乏稳定、明确的小分子结合口袋。诺贝尔化学奖得主 David Baker 教授团队近期在 *Science* 发表了靶向 IDPs/IDRs 领域的里程碑式研究[5]：他们开发了通用计算设计流程“logos”，构建了扩展构象口袋模板库及高效的穿线-扩散优化策略，成功设计出对 IDPs/IDRs 具有皮摩尔至纳摩尔级亲和力的特异性结合蛋白，并完成了体内外功能验证。与此同时，Virginia Burger 和 Peter Tompa 等学者近期在 *Nature Reviews Drug Discovery* 中总结了靶向 IDPs 或 IDRs 的药物研究进展[6]，通过阐述先进实验与计算方法的协同（“实验-计算协同”），揭示了攻克这类难成药靶标的核心路径，为靶向 IDPs 的有效调节剂的理性设计与开发奠定了基础。此外，Monte Rosa 等团队近期在 *Science* 发表了分子胶研究的突破性成果[7]：他们利用计算生物学手段系统绘制了 E3 泛素连接酶 Cereblon 蛋白（CRBN）的潜在靶点图谱，成功预测出 1 600 余种可被分子胶降解的蛋白质，突破了传统“G 环”作用模式，为分子胶药物设计提供了全新思路。以难成药支架蛋白 VAV1 为例，研究不再局限于寻找结构相似的 G 环，而是开发基于分子表面相似性（molecular surface similarity）的算法，在 VAV1 的 C 端 SH3（SH3c）结构域识别出候选表面区域，再通过时间分辨荧光共振能量转移筛选，发现特定分子胶 MRT-23227 可诱导 VAV1-SH3c 与 CRBN 形成三元复合物。

对于疾病生物学机制复杂、靶标介导疾病的机制尚不明确的难成药靶标，需在临床层面深入探究靶标相关信号通路的改变与疾病发生、发展的紧密关联，以验证其成药性。同时，这类靶标的靶向药物研究除可借鉴上述针对“unligandable”靶标的策略（如降解剂、分子胶）外，组合靶标/机制的药物研究是当前常用路径。与单靶点药物相比，组合靶标治疗策略通过多维度协同、多机制调节及多节点调控实现对疾病更有效、更全面的干预，同时减少单靶点药物存在的疗效不足、耐药性高等问题[8]。以 RAS 通路为例[9]，通过与补救通路调控的髓系白血病 1 蛋白、垂直通路调控的细胞外信号调节激酶、关键下游节点的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白联合，或同时干预多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（poly ADP-ribose polymerase，PARP）、程序性死亡受体 1/程序性死亡受体配体 1、组蛋白去乙酰化酶等多个敏感蛋白，有效突破了 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog，*KRAS*）编码的 KRAS 蛋白抑制剂单药响应有限的瓶颈，提升了疗效并拓展了适应证。

此外，基于合成致死的策略也是解决这类难成药靶标的有效手段。目前较为成功的案例是靶向 PARP1/乳腺癌易感基因（breast cancer susceptibility gene，*BRCA*）编码的 BRCA 蛋白的药物，通过阻滞单链与双链 DNA 修复的合成致死效应发挥作用，已有多个抑制剂（奥拉帕利、卢卡帕利、尼拉帕利、他拉唑帕利、氟唑帕利等）获批上市，且与免疫药物的联用前景广阔，多项临床试验正在进行中[10]。同时，靶向蛋白质精氨酸甲基转移酶 5/甲硫氨酸腺苷转移酶 2A 合成致死的抑制剂已进入临床阶段，而泛素特异性肽酶 1/BRCA、聚（ADP-核糖）糖水解酶/PARP、WEE1 G_2 期检查点激酶/肿瘤蛋白

p53、DNA 聚合酶 θ/同源重组缺陷、沃纳综合征 RecQ 样解旋酶/微卫星不稳定性、胞苷二磷酸二酰基甘油合酶 1/2 等多个合成致死的组合靶标的药物尚在验证中 [11]。

4 本期专题文章点评

本期专题精选 5 篇聚焦难成药靶蛋白药物研究的综述，呈现该领域的新进展与新思路。其中，中国科学院上海药物研究所周虎团队及其合作者系统总结了当前突破难成药靶蛋白发现的前沿策略，通过成功案例详细阐述了蛋白降解剂、共价抑制剂、变构调节剂、化学诱导邻近技术、基因治疗、人工智能技术等关键路径。同时，文章还剖析了难成药靶蛋白的发现及其与药物作用的识别技术，重点从基于化学探针的靶标发现方法和非标记的靶标发现方法 2 个维度，介绍了化学蛋白质组学驱动的靶标发现技术前沿进展。

基于化学探针的靶标发现方法是化学蛋白质组学的经典策略，主要通过特定化学探针捕获靶标蛋白；非标记的靶标发现方法则通过检测蛋白质稳定性或构象变化识别靶标。随着高分辨率质谱与定量蛋白质组学的发展，尤其是将定量蛋白质组学技术与化学生物学或生物物理学技术相结合，显著提升了药物在细胞或组织体系中的全局靶点识别能力，为难成药靶蛋白的发现及药物筛选带来重大突破。

KRAS 是近年来难成药靶蛋白研发中最具影响力的靶标。*KRAS* 突变与肿瘤发生发展密切相关，*KRAS* 于 1982 年首次被确认为与人类癌症相关的原癌基因，但 KRAS 蛋白长期被视为“不可成药靶点”。近年来，针对 $KRAS^{G12C}$ 突变体的抑制剂取得重大突破，多款药物相继获批上市：2021 年和 2022 年 FDA 分别批准 2 款共价结合的 $KRAS^{G12C}$ 抑制剂，我国药监机构也批准了 3 款同类抑制剂。上海交通大学张翱、肖宣政团队等深入剖析了 KRAS 突破“不可成药”属性的关键科学发现，总结了近年来靶向 $KRAS^{G12D}$ 选择性抑制剂、$KRAS^{G122}$/$KRAS^{G12D}$ 降解剂、泛 KRAS 分子胶、泛 RAS 抑制剂等最新进展。同时提出：未来需借助多种技术（尤其是人工智能技术），寻找高选择性作用于非半胱氨酸突变残基（如 G13D，G12V，G12D 等）的适配化学基团，这将是下一代 KRAS 靶向药物研究的核心方向。

本期专题还收录了 3 项难成药靶标药物研究的最新成果。其中，中国科学院上海药物研究所赵玉军团队系统梳理了抑癌因子 p53 的最新研究进展，重点阐释了 MDM2-p53 相互作用阻断策略的双重机制——既能稳定 p53 蛋白，又可激活其抗癌功能。团队全面汇总了该靶点处于临床阶段的 13 款药物，归纳了新技术带来的药物开发范式变革，并对领域面临的挑战与机遇进行了深度分析。中山大学黄志纾、陈硕斌团队聚焦癌基因调控区富集的 G-四链体特殊结构，指出这一难成药靶标的研究正迎来关键转折：随着结构解析与互作网络研究的突破，基于核酸高级结构的小分子调节剂展现出巨大潜力。文章系统梳理了 G4 配体的结构类型与作用机制，同时提出：尽管临床转化仍需时日，但通过整合人工智能辅助设计、分子动力学模拟等新技术，结合共价抑制、分子胶等创新策略，有望突破传统设计局限，实现多靶点协同调控。中国药科大学尤启冬、王磊团队深入解析了分子伴侣热休克蛋白 90（heat shock protein 90，HSP90）的生物学机制。HSP90 在蛋白质稳态维持中的核心作用，使其成为肿瘤治疗的重要靶标，但进入临床研究的药物大多因疗效低或毒性大等缺点而相继失败。作者系统介绍了 HSP90 抑制策略的演变及最新进展，将现有 HSP90 小分子抑制剂分为 4 代，通过代表性分子的结构-机制分析，揭示了抑制剂设计策略的迭代规律，为攻克这一难成药靶标的药物研发提供了重要理论支撑。

5 结语与展望

随着化学、生物学、医学等领域的技术革新与研究范式转型，越来越多传统意义上的“难成药”靶标正被重新审视和定义，为重大疾病的治疗带来新的曙光。但与此同时，靶向难成药靶标的领域仍充满机遇与挑战。

在拓展可成药靶标范围方面，现代药物研发正经历从传统单一靶标驱动向复杂信号网络调控的范式转变。当前，人们对免疫调节、细胞代谢及表观遗传等系统性生物学过程的理解不断深化，“一个基因、一个靶标、一种药物”的线性思维已逐渐淡化，转而更多关注信号网络的动态平衡及代偿机制的作用——这一转变将大幅拓展可成药靶标的理论边界和实践空间。

此外，调控靶标的模式已突破传统框架：不再局限于通过最大限度占据（occupy）靶标发挥作用的简单抑制剂或激动剂，基于邻近效应的蛋白降解靶向嵌合体、分子胶，以及药物-抗体偶联物等技术，正推动疾病治疗的范式创新。

可以预见，随着多技术的持续发展与多学科的深度融合，尤其是人工智能技术、多组学技术及数字化器官/组织/病人模型的进步，更多难成药靶标将被攻克。这不仅将为自身免疫疾病、恶性肿瘤、

神经退行性疾病等难治性复杂疾病提供全新治疗方案，更将推动精准医疗迈向新的阶段。

[参考文献]

[1] Trajanoska K, Bhérer C, Taliun D, *et al*. From target discovery to clinical drug development with human genetics[J]. *Nature*, 2023, 620(7975): 737-745.

[2] Sun Q, Wang H, Xie J, *et al*. Computer-aided drug discovery for undruggable targets[J]. *Chem Rev*, 2025, 125(13): 6309-6365.

[3] Zhang G, Zhang J, Gao Y, *et al*. Strategies for targeting undruggable targets[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2022, 17(1): 55-69.

[4] Xie X, Yu T, Li X, *et al*. Recent advances in targeting the "undruggable" proteins: from drug discovery to clinical trials[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 335.

[5] Wu K, Jiang H, Hicks D R, *et al*. Design of intrinsically disordered region binding proteins[J]. *Science*, 2025, 389(6757): eadr8063.

[6] Lazar T, Connor A, DeLisle C F, *et al*. Targeting protein disorder: the next hurdle in drug discovery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2025.

[7] Petzold G, Gainza P, Annunziato S, *et al*. Mining the CRBN target space redefines rules for molecular glue-induced neosubstrate recognition[J]. *Science*, 2025, 389(6755): eadt6736.

[8] Jin H, Wang L, Bernards R. Rational combinations of targeted cancer therapies: background, advances and challenges[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(3): 213-234.

[9] Perurena N, Situ L, Cichowski K. Combinatorial strategies to target RAS-driven cancers[J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(5): 316-337.

[10] Keung M Y T, Wu Y, Vadgama J V. PARP inhibitors as a therapeutic agent for homologous recombination deficiency in breast cancers[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(4): 435.

[11] Previtali V, Bagnolini G, Ciamarone A, *et al*. New horizons of synthetic lethality in cancer: current development and future perspectives[J]. *J Med Chem*, 2024, 67(14): 11488-11521.

《药学进展》征稿启事

《药学进展》由中国药科大学和中国药学会共同主办、中华人民共和国教育部主管，月刊，全彩印刷。刊物以反映药学科研领域的新方法、新成果、新进展、新趋势为宗旨，以综述、评述为特色，以药学学科进展、技术进展、新药研发各环节前沿科技信息为重点，主要报道医药科研创新链、学科链、技术链、产业链的国内外研究前沿与进展，是一本专注于医药科技前沿、创新药物研发、医药产业前沿的专业媒体。

《药学进展》编委会由国家重大专项化学药总师陈凯先院士担任主编，编委由新药研发技术链政府监管部门、高校科研院所、制药企业、医院、CRO、金融资本及知识产权相关机构 200 余位极具影响力的专家组成。

《药学进展》注重内容策划，加强组稿约稿，以各类专题突出栏目特色。为拓宽报道广度，增加报道深度，"药咖论坛" 栏目细分领域和药学学科，已连续组稿策划 "肿瘤药理学研究进展""聚焦心脑血管疾病药物""糖尿病药物研发策略""靶向纳米递药系统的创新药物制剂设计""化学探针在药学领域中的应用" 等 110 余个重点专题，并邀请知名专家对每一专题进行评述。同时，本刊还不定期刊登 "生物制药论坛""新技术新方法""医药知识产权" 等专栏，逐步形成系统、全面、前瞻的期刊特色。现以国家自然科学基金、国家重点研发计划的部分选题为报道重点，就以下专题广泛征稿：

- AI 驱动的新药研发范式重构技术突破
- 单细胞组学驱动的精准药物开发
- 孤儿药研发政策创新与价值评估
- 改良型新药价值创造与产业化路径
- 肿瘤干细胞靶向治疗技术突破
- 肝癌分子分型与精准治疗药物开发

欢迎来稿！

投稿系统：http://pps.cpu.edu.cn 联系电话：025-83271227