

DOI: 10.12287/j.issn.2096-8965.20260305

共价分子胶降解剂研究进展

张贇量, 王震*, 丁克*

(中国科学院上海有机化学研究所生命过程小分子调控全国重点实验室, 上海 200032)

【摘要】 共价分子胶是靶向蛋白降解 (TPD) 领域一类具有变革潜力的候选药物。与传统非共价分子胶依赖可逆的蛋白-蛋白界面稳定化不同, 共价分子胶通过亲电弹头与靶蛋白或 E3 泛素连接酶上的亲核残基形成稳定共价键, 将动态的三元复合物锁定为功能不可逆的降解体系。这种“识别-锁定”双阶段机制赋予其更持久的靶标占有率、更高的降解效率以及对内源性竞争配体的抗干扰能力。近年来, 从天然产物甲异靛的机制再发现, 到“模板辅助共价修饰”新范式的建立, 再到针对 DCAF16 等非经典 E3 连接酶的理性设计, 共价分子胶正从偶然发现迈向精准工程。本文系统综述其作用机制、分类逻辑、设计策略、代表性分子及临床转化进展, 并深入探讨共价化学带来的特异性、安全性与耐药性等核心挑战, 旨在为这一新兴方向提供全景式学术梳理。

【关键词】 靶向蛋白降解; 共价药物; 共价分子胶; E3 泛素连接酶

中图分类号: R914.4

文献标识码: A

文章编号: 2096-8965 (2026) 03-0040-10

Advances in covalent molecular glue degraders

Zhang Yunliang, Wang Zhen*, Ding Ke*

(State Key Laboratory of Chemical Biology, Shanghai Institute of Organic Chemistry,
Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Covalent molecular glues represent a class of transformative candidate drugs in the field of targeted protein degradation (TPD). Unlike conventional non-covalent molecular glues that rely on reversible stabilization of protein-protein interfaces, covalent molecular glues employ electrophilic warheads to form stable covalent bonds with nucleophilic residues on target proteins or E3 ubiquitin ligases, thereby locking dynamic ternary complexes into functionally irreversible degradation machineries. This 'recognize-and-lock' two-stage mechanism endows covalent molecular glues with prolonged target occupancy, enhanced degradation efficiency, and resilience against competitive endogenous ligands. In recent years, covalent molecular glues have evolved from serendipitous discoveries into precision-engineered modalities, driven by the mechanistic rediscovery of the natural product meisoindigo, the emergence of template-assisted covalent modification, and the rational targeting of non-canonical E3 ligases such as DCAF16. This review systematically summarizes their mechanisms of action, classification logic, design strategies, representative molecules, and progress in clinical translation, while examining in depth the core challenges posed by covalent chemistry-including specificity, safety, and drug resistance with the aim of providing a panoramic academic overview of this emerging direction.

【Keywords】 Targeted protein degradation; Covalent drugs; Covalent molecular glues; E3 ubiquitin ligases

收稿日期: 2026-07-17; 修回日期: 2026-08-10

基金项目: 国家自然科学基金项目 (22521104)

通信作者: 王 震 (1989-), 男, 安徽安庆人, 研究员, 主要从事创新药物研发工作, E-mail: wangz@sioc.ac.cn

丁 克 (1973-), 男, 河南南阳人, 研究员, 主要从事创新药物研发工作, E-mail: dingk@sioc.ac.cn

0 引言

靶向蛋白降解 (Targeted Protein Degradation, TPD) 技术的兴起, 标志着药物发现范式从传统的“占位驱动”药理学向“事件驱动”药理学的重要转变。传统小分子抑制剂需要通过持续占据靶蛋白的活性位点来发挥作用, 这不仅要求靶蛋白具有可配体的结合口袋, 还往往需要较高的体内药物浓度来维持足够的靶点占有率^[1]。相比之下, 蛋白降解剂能够通过诱导靶蛋白与 E3 泛素连接酶空间上的邻近, 利用细胞自身的泛素-蛋白酶体系统实现靶蛋白的选择性降解^[2]。此外, 蛋白降解剂以催化机制起效, 一个降解剂分子可以催化多个靶蛋白分子的降解, 从而以较低的浓度实现良好的药效^[3]。

在蛋白降解剂的开发与设计中, 以蛋白水解靶向嵌合体 (Proteolysis-Targeting Chimera, PROTAC) 最具代表性。该技术由 Sakamoto 等^[4]于 2001 年首次提出, 其策略是通过一段连接链将靶蛋白配体与 E3 泛素连接酶配体共价连接, 进而介导靶蛋白与 E3 连接酶的空间邻近, 诱导三元复合物的形成, 使靶蛋白被泛素化并经蛋白酶体降解。经过二十余年的发展, PROTAC 降解剂已能够实现针对多种靶蛋白的选择性降解, 且已有多款分子进入临床阶段。2026 年 5 月, 靶向雌激素受体的蛋白降解剂 ARV-471 (Vepdegestrant) 获得美国食品药品监督管理局批准上市, 成为首个获批的 PROTAC 降解剂药物, 标志着靶向蛋白降解从技术验证迈向了临床商业化^[5]。然而, PROTAC 因其固有的结构特征, 在设计和优化上面临诸多挑战。作为一种由靶蛋白配体、E3 连接酶配体及连接链组成的三元结构, PROTAC 通常具有较大的分子量 (通常为 700~1 000 Da), 普遍超出 Lipinski 类药五原则的范畴, 其口服吸收与成药性改造往往存在较大困难^[6]。此外, 人类基因组中有超过 600 种 E3 泛素连接酶, 而目前报道可被靶向用于 PROTAC 设计的仅有不超过 10 种 E3, 并且最为成熟的仅有 VHL 和 CRBN。这种 E3 连接酶种类的局限性, 使得不同疾病状态下 E3 连接酶的表达差异可能显著影响降解剂的疗效, 并可能通过 E3 连接酶的功能缺失性改变而诱发获得性耐药^[7-8]。

分子胶作为另一类蛋白降解剂, 通常并不具有“三聚体”的结构特征, 因而具有更小的分子量和更好的成药性^[6]。但是, 其开发的困境在于这样一类高协同性的分子难以通过理性设计和筛选得到。目前, 对于分子胶的发现多来源于偶然^[9], 并且, 传统分子

胶的作用高度依赖于三元复合物的正协同效应, 其降解效能往往受限于较弱的诱导亲和力和较快的解离速率^[10]。

近年来, 基于亲电化学的分子设计衍生出了一批共价降解剂。2019 年, Zhang 等^[11]将含有氯乙酰胺共价弹头结构的配体引入双功能分子设计, 得到了亲电 PROTAC 降解剂 KB02-SLF, 该分子能够成功实现核内 FKBP12 的降解。通过活性蛋白质组分析 (Activity-Based Protein Profiling, ABPP), 作者进一步鉴定了 DCAF16 为介导 FKBP12 降解的关键 E3 泛素连接酶, 并利用质谱技术将共价修饰位点定位至 DCAF16 第 177~179 位的三个连续半胱氨酸 (Cysteine, Cys) 残基, 并且点突变实验证实 Cys177 与 Cys179 对该降解过程不可或缺。在此基础上, Campos 等^[12]对上述共价配体进行了结构优化, 开发出基于 DCAF16 的 FKBP12 降解剂 MC-25B, 该化合物相较于 KB02-SLF 显示出更优的组学选择性。同年, Ward 等^[13]通过共价配体筛选, 开发了靶向 RNF4 的亲电 PROTAC 并成功实现 BRD4 蛋白的降解。与此相似, Zhang 等^[14-15]分别于 2021 年和 2022 年, 借助功能筛选和立体选择性共价探针设计策略, 相继报道了靶向 DCAF11 和 DCAF1 的共价配体, 并基于这些配体构建了相应的亲电 PROTAC 降解剂。此外, Sarott 等^[16]在双功能分子研究中发现, 通过调节共价弹头的反应性, 能够实现对于 DCAF11 和 DCAF16 选择性的调节, 从而通过招募不同的 E3 蛋白介导 BRD4 蛋白的降解。

因此, 通过共价弹头靶向 E3 被证明是一种策略, 但是通过一段连接链引出共价弹头, 仍使分子保持较大的体积, 于是 Toriki 等^[17-19]对该类结构进一步简化, 通过对抑制剂末端朝向溶剂域的共价弹头进行筛选, 开发了富马酰胺、乙烯基磺酰胺等一系列“共价把手”, 成功实现了多种蛋白的降解, 证明了该策略的普适性, 并将该策略作为分子胶的理性设计。在降解机制验证中, 作者通过 ABPP 和 CRISPR-Cas9 敲除筛选技术对介导降解作用的关键 E3 蛋白进行了探索和验证, 证明了富马酰胺结构能够共价靶向 RNF126, 乙烯基磺酰胺结构能够共价靶向 DCAF16。Toriki 等^[17-19]的工作证明了无需完整的 E3 配体, 仅通过亲电弹头即可实现 E3 招募的可行性, 为共价分子胶的理性设计开辟了新路径。

本文围绕以下问题展开系统综述: (1) 与传统分子胶相比, 共价分子胶降解剂在机制上有何独特之处? (2) 不同 E3 连接酶 (DCAF16、FBXO22、

RNF126、RNF213、NEDD4等) 被共价招募的化学策略有何异同? (3) 从亲电 PROTAC 到共价分子胶的设计演进揭示了怎样的理性设计原则? (4) 共价分子胶在临床转化中面临哪些特有的安全性、有效性和耐药性挑战?

1 共价分子胶的作用机制与分类

1.1 共价分子胶的定义及与非共价分子胶的本质区别

共价分子胶可定义为能够同时结合 E3 泛素连接酶和靶蛋白, 并在结合后与其中任一蛋白上的亲核残基 (主要为 Cys) 形成可逆或不可逆共价键的小分子化合物。该共价连接显著增强三元复合物的热力学稳定性和动力学持久性, 从而高效诱导靶蛋白的多聚泛素化与蛋白酶体降解。

与非共价分子胶相比, 共价分子胶具有 3 个本质区别。其一, 动力学的不可逆性——共价键的形成将靶标驻留时间从分钟级延长至小时甚至天级, 而传统非共价分子胶的驻留时间往往受限于快速解离。其二, 对协同系数的重新定义——非共价分子胶的

降解效能高度依赖正协同系数 (α 值), 而共价分子胶可通过化学键直接“补偿”较差的非共价协同性, 使原本微弱或瞬时的蛋白-蛋白相互作用被固化。其三, 选择性决定机制的转变——非共价分子胶的选择性主要由非共价结合口袋决定; 而共价分子胶的选择性则是“非共价识别”与“共价反应性”双重过滤的结果, 大幅提高了区分高度同源蛋白的能力。

1.2 “识别—锁定”双阶段机制的分子基础

如图 1 所示, 共价分子胶的作用过程可分为 2 个有序阶段。第一阶段为非共价识别: 分子胶首先通过非共价相互作用 (氢键、疏水作用、 π - π 堆积等) 与靶蛋白结合, 形成初始的非共价预复合物。这一阶段决定了共价反应发生的“前提条件”, 只有那些能够形成正确非共价预复合物的蛋白才会进入后续的共价反应阶段。第二阶段为共价锁定: 在非共价预复合物形成的基础上, 亲电弹头与目标亲核残基 (主要为 Cys) 发生亲电取代反应, 形成稳定的共价键, 将动态的三元复合物“锁定”为功能不可逆的降解体系。

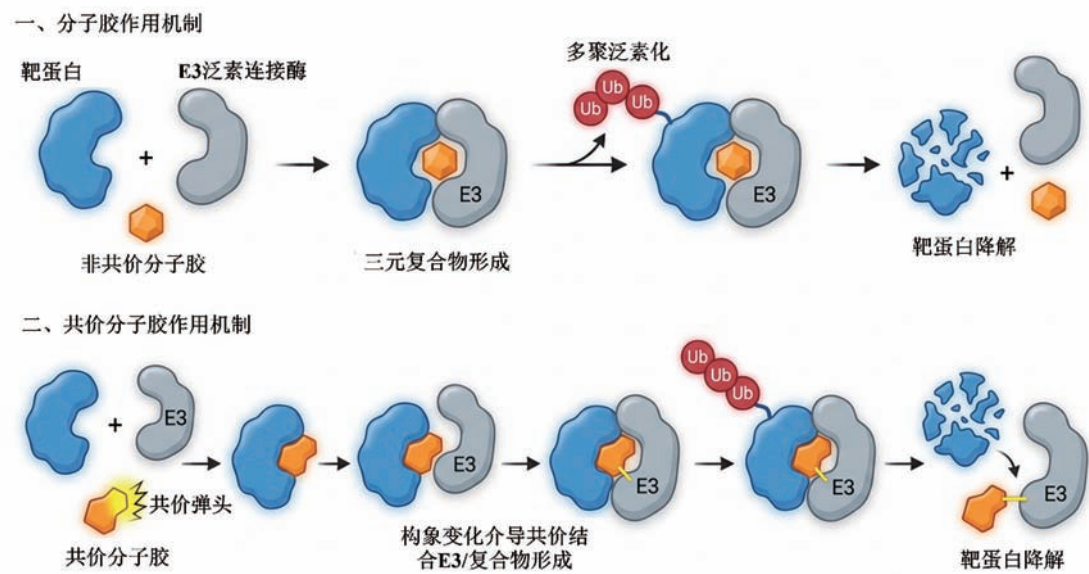


图 1 非共价分子胶和共价分子胶作用机制对比

Figure 1 Comparison of mechanisms of non-covalent and covalent molecular glues

这种双阶段机制的药理学优势体现在 3 个方面: 共价键的形成使靶标驻留时间大幅延长, 药理学效应更持久; 共价键的稳定性使分子胶能够克服内源性竞争配体的干扰, 在复杂的肿瘤微环境中维持降解活性; 共价分子胶通过“非共价识别”与“共价反应”的双重选择性过滤, 实现了对高度同源蛋白的精准区分。

1.3 共价分子胶的分类

根据共价键形成的对象, 共价分子胶可分为靶蛋白共价型和 E3 连接酶共价型两大类。

对于靶蛋白共价型, 共价弹头位于分子胶中与靶蛋白结合的区域, 在非共价识别后与靶蛋白表面的亲核残基成键。此类修饰的直接影响是“化学标记”靶蛋白, 改变其构象或暴露新的疏水表面, 从

而被特定 E3 连接酶识别为新底物。典型代表为甲异靛，其靶向 PKMYT1 的 Cys301 残基。该类别的优势在于共价标签直接赋予了靶蛋白“降解信号”，但必须确保修饰位点不干扰后续的泛素化过程^[20]。

E3 连接酶共价型的分子胶中，共价弹头与 E3 连接酶上的亲核残基成键，通过共价修饰改变 E3 的表面拓扑结构，创造出一个“人工结合界面”来招募原本不相关的底物。目前人为设计的共价分子胶以 E3 连接酶共价型的分子胶为主，其中最具代表性的是靶向 DCAF16-Cys58/Cys173 的系列共价分子胶，以及靶向 FBXO22-Cys326 的烷基胺类降解剂。该类别的优势在于“一石多鸟”。理论上共价修饰 1 种 E3 变构态可招募多种含互补基序的底物，但这也带来了脱靶新底物降解的风险。

从 E3 连接酶类型出发，目前已报道的共价分子胶主要靶向以下 E3 连接酶：DCAF16（代表性分子包括 GNE-0011、MMH-1/MMH-2、AMPTX-1/AMX-883、ZZ-7）、FBXO22（UNC8732、SP3N、G-6599）、RNF126（富马酰胺类）、RNF213（二溴乙酰胺类）、NEDD4（2H-氮杂环丙烯类）。本文将根据所靶向的不同 E3 连接酶来对共价分子胶进行逐一展开介绍。

2 代表性共价分子胶降解剂

在前期研究中，我们证明了通过亲电反应性弹头作为“共价把手”结合 E3 泛素连接酶的可能性，并且这一策略有望开拓更多前期未被靶向的 E3 蛋白，以拓展蛋白降解剂的应用。而近年来，已有共价分子胶的发现、设计以及机制研究的报道。在本节中，将对代表性的共价分子胶降解剂及其降解靶点和所靶向 E3 进行介绍，其中代表性分子的信息见表 1。

表 1 代表性共价分子胶作用靶点及反应基团
Table 1 Representative covalent molecular glues, their target proteins, and reactive warheads

化合物名称	降解靶点	E3 泛素连接酶	亲电反应基团	参考文献
甲异靛	PKMYT1	TRIM25	不饱和酮	[20]
GNE-0011	BRD4	DCAF16	氨基炔	[22]
MMH-1	BRD4	DCAF16	丙烯酰胺	[23]
MMH-2	BRD4	DCAF16	乙烯基磺酰胺	[23]
AMPTX-1	BRD9	DCAF16	氰基丙烯酰胺	[24]
AMX-883	BRD9	DCAF16	氰基丙烯酰胺	[26]
ZZ-7	BRD9	DCAF16	氰基丙烯酰胺	[27]
UNC8732	NSD2	FBXO22	氨基(醛基)	[29]

续表

化合物名称	降解靶点	E3 泛素连接酶	亲电反应基团	参考文献
T9	NSD2	FBXO22	醛基	[30]
SP3N	FKBP12	FBXO22	氨基(醛基)	[31]
G-6599	SMARCA2 /A4	DCAF16/ FBXO22	炔基吡啶	[32]
CYB-5067	FGFR2	RNF213	二溴乙酰胺	[35]

2.1 上市药的机制再发现——甲异靛

甲异靛是共价分子胶领域中一个独特而重要的案例，作为一个在中国上市数十年的抗慢性髓性白血病（Chronic Myeloid Leukemia, CML）药物，其确切的分子靶点和作用机制却长期未被阐明。

2025 年，中国医学科学院药物研究所庾石山团队利用 ABPP 技术首次揭示甲异靛实为一种可逆共价分子胶^[20]。具体而言，甲异靛选择性地与蛋白激酶 PKMYT1 的 Cys301 残基形成可逆共价键，触发其 K48 连接的多聚泛素化并加速蛋白酶体降解，这一过程由 E3 连接酶 TRIM25 介导。甲异靛作为分子胶，将 PKMYT1 与 TRIM25 之间的相互作用增强了约 30 倍。进一步的机制研究^[20]表明，PKMYT1 在细胞生长中发挥关键作用，其中在 K562 细胞中敲低 PKMYT1 可诱导 G2/M 期阻滞、增强早期凋亡并抑制细胞增殖，在异种移植模型中，PKMYT1 敲低可延缓白血病进展并减少淋巴结转移。

甲异靛的意义在于 3 方面：第一，它是首个被确证的天然产物来源的共价分子胶；第二，它证明了共价分子胶可具有良好的口服生物利用度和长期临床安全性（已使用数十年），为该类药物的可成药性提供了最有力的人体验证；第三，它为开发新型分子胶类蛋白降解剂提供了有价值的骨架和启示。

2.2 DCAF16 共价分子胶

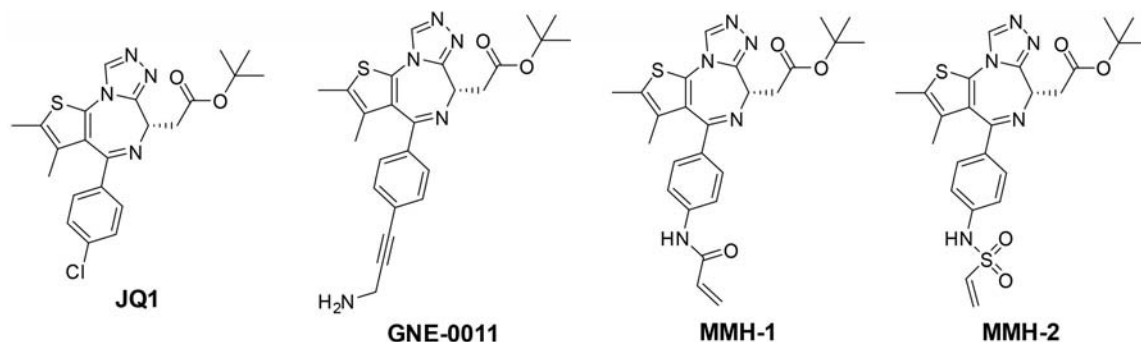
DCAF16 是 CUL4-DDB1 E3 泛素连接酶复合物的一个底物受体，因其表面暴露的半胱氨酸热点而成为高度易处理的共价分子胶靶点。目前已报道的 DCAF16 共价分子胶主要包括 BRD4、BRD9 两个主要靶点。

2.2.1 BRD4-DCAF16 共价分子胶：模板辅助修饰的范式确立

2019 年，Genentech 公司公开了首个靶向 BRD4 的单价降解剂 GNE-0011，该分子在 BRD4 选择性抑制剂 JQ1^[21] 朝向溶剂域的末端引入了氨基炔的结构，

能够实现BRD4蛋白的选择性降解, 但是其降解活性有限 (16 h最大降解率仅约50%), 同时作用机制有待研究^[22]。2024年, Li等^[23]基于GNE-0011, 对其末端的亲电性反应基团进行了更深入的构效探索, 并发现末端带有丙烯酰胺 (MMH-1) 和乙烯基磺酰胺 (MMH-2) 的化合物均表现出了显著优于GNE-0011的降解活性 (16 h处理下DC₅₀约为1 nmol/L) (见图

2)。在进一步的作用机制研究中, 作者通过CRISPR-Cas9敲除筛选证明了DCAF16是该类共价分子胶介导降解的关键E3蛋白, 并且通过冷冻电镜以2.2 Å分辨率解析了DDB1-DCAF16-BRD4^{BD2}-MMH-2三元复合物的结构, 揭示了BRD4^{BD2}如何将MMH-2定向以促进DCAF16^{Cys58}的共价修饰, 为类似分子胶的设计提供了理性依据^[23]。



注: JQ1为BRD4抑制剂; GNE-0011、MMH-1、MMH-2为BRD4-DCAF16共价分子胶降解剂。

图2 BRD4-DCAF16共价分子胶降解剂代表性结构

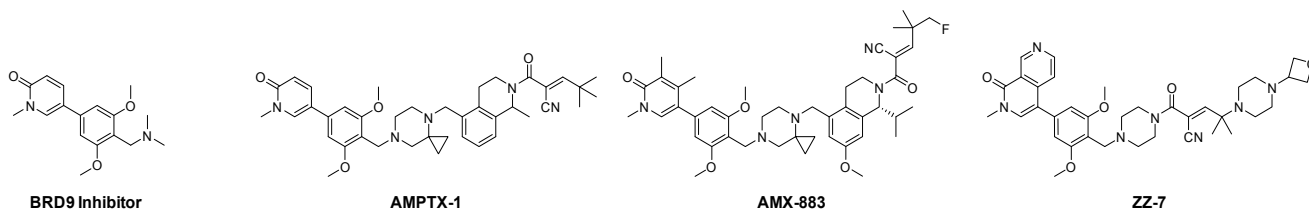
Figure 2 Representative structures of BRD4-DCAF16 covalent molecular glue degraders

在蛋白质谱标记效率实验中, 作者发现该类分子呈现出“模板辅助”的共价标记特征: 单独的化合物本身难以对DCAF16进行有效的共价标记, 而需要首先结合靶蛋白BRD4, 通过靶蛋白结合所诱导的构象变化, 促进与DCAF16的结合并最终完成共价修饰。这一机制也为该类分子优异的选择性来源提供了解释。此外, 值得注意的是, 在TR-FRET复合物形成实验中, 该类共价分子胶表现出典型的Hook效应, 即当分子浓度过高时, 三元复合物的形成受到明显抑制, 提示其降解活性依赖于特定化学计量比下的有序组装。

该研究证明了通过合理设计共价弹头的反应性和连接位置, 可以实现对特定E3连接酶的选择性招募, 为共价分子胶从偶然发现走向理性设计奠定了方法论基础。

2.2.2 BRD9-DCAF16共价分子胶: 从AMPTX-1到临床分子AMX-883

2025年, Amphista Therapeutics公司^[24]报道了基于DCAF16的BRD9共价分子胶降解剂AMPTX-1的发现和机制研究。该分子的发现源于BRD9抑制剂末端进行亲电共价弹头的系统性筛选, 最优化合物AMPTX-1带有氰基丙烯酰胺的可逆共价弹头 (见图3), 并且在多种细胞中均表现出了优异的降解活性, 其在HiBiT模型中降解的DC₅₀数值达到了0.05 nmol/L。在进一步的机制验证中, 作者通过免疫共沉淀实验证明了DCAF16能够有效被AMPTX-1处理后富集, 提示其可能是介导降解的关键E3蛋白。在质谱实验中, 作者证明了AMPTX-1同样表现出了“模板辅助”的共价标记机制, 即在BRD9存在时, 化合物对DCAF16的标记效率出现提升。此外, 同样值得注意



注: BRD9 inhibitor为BRD9抑制剂; AMPTX-1, AMX-883, ZZ-7为BRD9-DCAF16共价分子胶降解剂。

图3 BRD9共价分子胶降解剂代表性结构

Figure 3 Representative structures of covalent molecular glue degraders targeting BRD9

的是, 尽管化合物的降解活性十分优异, 但是作者发现在药物浓度超过 100 nmol/L 时, AMPTX-1 的降解活性会出现一定丧失, 表明其存在 Hook 效应。为此作者也给出了一个可能的解释: 这一类模板辅助的共价分子胶在与靶蛋白结合后促进与 DCAF16 共价结合形成三元复合物, 从而通过泛素蛋白酶体途径降解靶蛋白, 留下被共价标记的 E3 能够继续招募并降解靶蛋白, 此时 E3 已被分子共价占据, 而当分子浓度进一步升高时, 多余的分子会将靶蛋白完全占据, 从而在细胞内形成二元复合物而非三元复合物^[24]。AMPTX-1 表现出了良好的药代动力学性质和体内药效学活性, 表明了该类共价分子胶的治疗价值。

在 AMPTX-1 的基础上, Amphista Therapeutics 公司经过系统的药物化学优化, 于 2025 年 10 月提名 AMX-883 为首个临床开发候选分子^[25]。从 AMPTX-1 到 AMX-883 的优化主要集中在 3 个方面: 第一, 药代动力学性质的优化, 即调整分子的脂溶性和极性表面积以改善口服吸收; 第二, 共价弹头的精细化, 即保持氰基丙烯酰胺可逆共价弹头的同时微调其电子云分布, 以优化反应动力学; 第三, 选择性的进一步提升, 即通过对 BRD9 结合区域的结构微调, 降低对 BRD4、BRD7 等家族蛋白的残余活性。2026 年 4 月, Amphista Therapeutics 公司在美国癌症研究协会年会上首次公开披露了 AMX-883 的化学结构 (见图 3)^[26]。AMX-883 是一种口服生物可利用、高效且选择性的 DCAF16 依赖性 BRD9 降解剂, 具有皮摩尔级效力和对 BRD4、BRD7 等相关溴结构域蛋白的优异选择性。

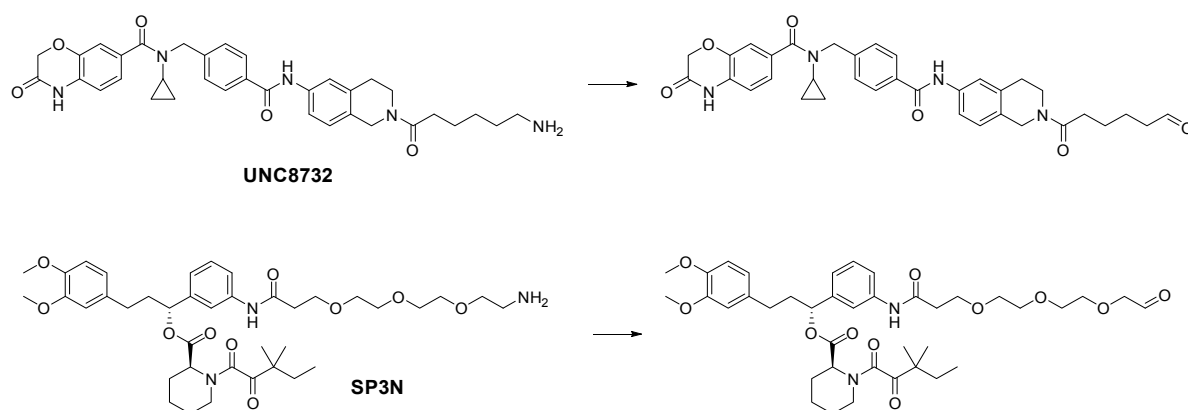
Byun 等^[27]报道了另一款靶向 BRD9 的共价分子胶降解剂 ZZ-7 (见图 2), 代表了共价分子胶在组织

选择性方面的另一重要突破, 其独特之处在于 ZZ-7 特异性靶向滑膜肉瘤细胞中的 BRD9, 同时不损伤心肌细胞。该机制研究表明, ZZ-7 通过可逆共价键特异性结合 E3 连接酶 DCAF16 上的 Cys178, 诱导形成功能性 BRD9-ZZ-7-DCAF16 三元复合物。组织选择性的来源在于 DCAF16 的表达差异, 其中心肌细胞中 DCAF16 的表达水平远低于肿瘤细胞。这种表达差异使得 ZZ-7 在肿瘤细胞中高效降解 BRD9, 而在心肌细胞中几乎无降解活性, 从而有效避免了 QT 间期延长等心脏毒性。这一发现为开发具有组织选择性的共价分子胶提供了新的思路。

2.3 基于烷基胺结构的 FBXO22 共价分子胶

在 DCAF16 之外, FBXO22 近年来也作为一个可靶向的 E3 泛素连接酶被用于共价分子胶研究。其中最具代表性的结构为烷基胺。

2023—2024 年, Hanley 等^[28]发现在 NSD2 抑制剂末端引入烷基胺结构能够有效诱导 NSD2 蛋白的降解, 从而有效抑制组蛋白 H3 的第 36 位赖氨酸的双甲基化水平, 最优分子 UNC8732 的 DC_{50} 数值为 0.06 $\mu\text{mol/L}$ 。在降解机制研究中, 他们发现细胞中的单胺氧化酶会将 UNC8732 末端氨基氧化为醛基, 这一具有亲电反应活性的原位生成醛基能够实现对潜在 E3 的招募 (见图 4)。进一步通过 MiniTurbo-ID 邻近生物素化标记实验, 作者证明了化合物 UNC8732 处理后能够有效富集 FBXO22, 表明 FBXO22 是介导 NSD2 降解的关键 E3 泛素连接酶^[29]。同时, 作者将该结构用于其他抑制剂体系, 成功实现了 XIAP 蛋白的靶向降解, 表明该结构和体系对不同的靶点具有一定的普适性。此外, 在 2026 年, Tang 等^[30]基于该招募机制, 对于末端基团结构进行了系统的构效关系研究, 报道了芳基醛结构的 NSD2



注: UNC8732 为 NSD2 降解剂; SP3N 为 FKBP12 降解剂。

图 4 基于烷基胺的共价降解剂及其转化反应

Figure 4 Alkylamine-based covalent degraders and their bioconversion reactions

降解剂, 该系列分子亦通过共价招募 FBXO22 以发挥其降解功能。

在 UNC8732 降解机制报道的同一年, Kagiou 等^[31]报道了具有相似烷基胺结构的 FKBP12 降解剂 SP3N 及其机制研究。SP3N 以相同的机制在细胞内被氧化为末端醛基以发挥招募功能 (见图 4)。作者通过 CRISPR-Cas9 筛选确定了 FBXO22 在降解过程中的关键作用, 并通过 NanoBiT 验证了化合物介导 FKBP12 与 FBXO22 形成三元复合物的能力, 同时, 蛋白质谱和点突变实验也表明 Cys 326 是 FBXO22 上关键的共价位点。

烷基胺类 FBXO22 共价分子胶揭示了一种独特的“前药型”共价招募机制——分子本身并非亲电试剂, 需经细胞内单胺氧化酶氧化为醛基后方能发挥共价招募功能。这一机制既拓展了共价弹头的化学空间 (从亲电弹头扩展到可代谢活化的前体), 也带来了个体间酶活性差异可能导致药效不可预测的风险。UNC8732 和 SP3N 的研究还表明, 同一化学策略 (烷基胺→醛的氧化活化) 可适用于不同靶蛋白 (NSD2 和 FKBP12) 和不同抑制剂体系, 证明了该策略具有一定的普适性。然而, 这种依赖代谢活化的机制也提示, 在临床转化中需考虑个体间单胺氧化酶表达和活性的差异对药效的影响。

2.4 选择性可调节的 DCAF16/FBXO22 共价分子胶

随着技术体系的完善和研究的深入, 近年来发现共价分子胶对于 E3 的选择性能够通过化学结构或基因层面的细微改变来实现。2025 年, Genentech 公司基于末端基团建库、筛选及构效探索, 实现了一款靶向 SMARCA2/A4 的分子胶降解剂 G-6599 的半理性设计^[32]。在初步的机制研究中, 作者通过 CRISPR-Cas9 敲除筛选证实 FBXO22 是 G-6599 介导降解的关键 E3 蛋白, 并通过 TurboID 邻近生物素化标记实验验证了 G-6599 能够有效促进 SMARCA2 与 FBXO22 之间的三元复合物形成。此外, 蛋白质谱和点突变实验确证了 FBXO22 Cys326 是关键的共价修饰位点。与前述 FBXO22 招募型降解剂依赖单胺

氧化酶将伯胺氧化为醛基的代谢活化机制不同, G-6599 通过其缺电子的 2-炔基吡啶结构直接共价结合 FBXO22 的 326 位半胱氨酸。G-6599 对 SMARCA2 和 SMARCA4 的 DC_{50} 数值分别达到 17 pmol/L 和 57 pmol/L, 表现出了极为优异的降解活性。

然而, 尽管 G-6599 及其类似物在结构上高度相似, 却展现出截然不同的降解机制。2026 年, Spiteri 等^[33]对该系列分子的降解机制进行了更为细致的探索。该研究发现, G-6599 及其类似物化合物 1 和化合物 2, 尽管仅在环系大小和连接子长度上存在差异 (见图 5), 但其对共价招募 E3 连接酶的选择性却显著不同。其中, 化合物 1 以招募 DCAF16 为主、FBXO22 为辅的双重机制降解 SMARCA2/A4, 而化合物 2 则仅依赖 FBXO22。与前期认识不同的是, 该工作证实 G-6599 同样通过同时招募 DCAF16 与 FBXO22 的双 E3 机制介导 SMARCA2/A4 降解, 且 FBXO22 在招募过程中起主导作用。作者通过解析复合物结构, 揭示了这种细微差异的结构基础: 环系的碱性会影响共价弹头的亲电反应性, 从而影响对 E3 的亲电招募偏好, 而连接子的长短则调控三元复合物形成时的空间距离, 二者的协同作用共同决定了 E3 连接酶的选择性。基于此, 作者提出了通过调节 E3 结合状态来规避或延缓耐药机制发生的可能性。这一发现为拓展共价分子胶的 E3 连接酶配体库以及克服潜在耐药性提供了重要的理论依据。

G-6599 系列的研究具有两个层面的重要意义。首先, 它证明了通过微调分子的环系碱性和连接子长度, 可以在化学层面上“编程”共价分子胶对 E3 连接酶的选择性偏好。这一发现为按需设计特定 E3 选择性的共价分子胶提供了结构指导原则。其次, G-6599 被证实同时招募 DCAF16 和 FBXO22 两种 E3 连接酶, 这是首次报道单价分子胶可平行招募两种不同 E3 来降解同一靶蛋白。

2.5 拓展共价反应结构以招募新型 E3

通过开发新型共价弹头, 也有可能实现对更多种 E3 的招募。2025 年, He 等^[34]报道了 2H-氮杂环丙

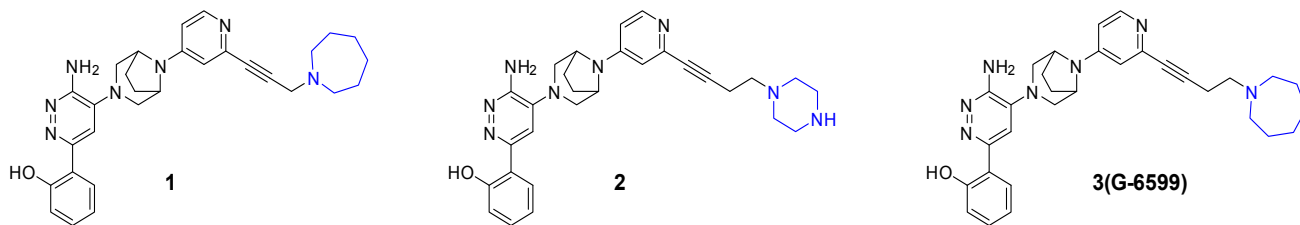


图 5 选择性可调节的 DCAF16/FBXO22 共价分子胶

Figure 5 Covalent molecular glues with tunable DCAF16/FBXO22 selectivity

烯结构。经过深入的蛋白质组学分析和功能验证表明, 该“共价把手”与E3泛素连接酶NEDD4蛋白表面Cys1286共价结合, 从而实现复合物形成和蛋白降解。在该工作中, 通过将该“共价把手”引入抑制剂末端, 从而将抑制剂转变为共价分子胶降解剂, 有效介导EGFR、CDK4、PDE5、BTK、BRD4等蛋白的降解。并且相较于先前已报道的RNF126和DCAF16“共价把手”, 2H-氮杂环丙烯的降解活性更强, 表明了其良好的应用前景。

2026年, Jiang等^[35]开发了能够共价招募RNF213的最小结构单元——二溴乙酰胺, 并且成功实现由泛FGFR抑制剂到具有10倍以上同家族选择性的FGFR2降解剂的转变 (FGFR1 DC_{50} = 430 nmol/L, FGFR2 DC_{50} = 27 nmol/L, FGFR3 DC_{50} = 314 nmol/L, FGFR4 DC_{50} = 596 nmol/L), 并且优选分子CYB-5067表现出了优异的体外降解效率和体内抗肿瘤药效 (TGI=94.6%)。此外, 在其他激酶抑制剂末端引入二溴乙酰基结构能够实现WEE1和CDK12蛋白的降解, 表明了该结构具有较广泛的适用性。

3 共价分子胶的转化和临床应用前景

2026年6月8日, 美国食品药品监督管理局正式批准了AMX-883的临床试验申请^[36]。AMX-883预计将于2026年下半年进入临床, 开展一项I期单药剂量递增与优化临床试验, 针对复发/难治性急性髓系白血病 (Acute Myeloid Leukemia, AML) 及高风险骨髓增生异常综合征 (Myelodysplastic Syndromes, MDS) 患者。临床前数据显示, AMX-883给药后2 h内即可诱导BRD9近乎完全降解。全局蛋白质组学分析表明, 该分子对所有其他含溴结构域的蛋白乃至更广泛的蛋白质组均保持高度选择性。作为一种广谱促分化剂, AMX-883的作用独立于核型状态, 具有惠及更广泛AML患者人群的潜力。临床前数据还显示, AMX-883在体内与维奈克拉联用表现出协同效应, 且在体外能够预防维奈克拉耐药性的产生^[37]。完成单药剂量探索后, 公司计划进一步探索AMX-883与维奈克拉及阿扎胞苷在早期治疗线中的联合应用。

AMX-883的IND批准标志着共价分子胶领域的三大突破: (1) DCAF16作为E3连接酶的临床概念验证, 首次将DCAF16这一非经典E3连接酶成功推向临床; (2) 共价分子胶从临床前向临床的跨越证明了基于共价机制的分子胶降解剂具备进入人体试验的可行性与成药性; (3) BRD9降解作为一种核型

非依赖性的促分化治疗策略, 有望突破现有AML疗法的基因突变依赖性局限。

4 总结与展望

为系统梳理共价分子胶、非共价分子胶与共价PROTAC三类降解剂的差异, 本文从分子结构、作用模式、成药性、选择性、耐药风险及临床转化潜力等维度进行了横向对比 (见表2)。

表2 共价分子胶、非共价分子胶与共价PROTAC的比较

Table 2 Comparison of covalent molecular glues, non-covalent molecular glues and covalent PROTACs			
维度	共价分子胶	非共价分子胶	PROTAC
分子结构	单价, 无连接链	单价, 无连接链	双功能
分子量	<600 Da	<500 Da	>800 Da
作用模式	共价结合+ 催化降解	可逆结合+ 催化降解	可逆结合+ 催化降解
成药性	良好	优异	较差
理性设计	逐渐可行	困难 (多靠偶然)	相对成熟
选择性	高(模板辅助)	中等	中等
Hook效应	存在(高浓度)	较弱或无	存在
耐药风险	E3(Cys)/靶蛋白 突变	E3/靶蛋白突变	E3/靶蛋白突变
临床转化	首个IND (AMX-883)	多个上市药	ARV-471 已获批

从发现路径来看, 目前已报道的共价分子胶可归纳为五大类研发途径: (1) 天然产物老药机制回溯 (如甲异靛), 优势在于已有人体安全性数据, 局限在于机制阐明滞后; (2) 亲电PROTAC简化衍生共价把手 (Nomura团队富马酰胺、乙烯基磺酰胺), 优势在于可系统筛选, 局限在于E3选择性需后续验证; (3) 抑制剂末端共价弹头定向筛选 (AMPTX-1/AMX-883、MMH1/MMH2), 优势在于直接基于已知配体, 局限在于依赖靶蛋白可配体; (4) 新型亲电结构单元开发 (2H-氮杂环丙烯-NEDD4、二溴乙酰胺-RNF213), 优势在于拓展E3工具箱, 局限在于新弹头的安全性未知; (5) 基于晶体结构的半理性改造 (G-6599系列、DCAF16/FBXO22选择性调节), 优势在于结构指导、可预测, 局限在于需要高质量的共晶结构。

然而, 临床转化仍面临若干具体挑战。第一, 靶组织降解效率的组织差异, 例如DCAF16在不同组织中的表达差异显著 (如表1中ZZ-7所示, 心肌

细胞中DCAF16表达远低于滑膜肉瘤细胞), 这可能影响共价分子胶在靶组织中的降解效率。第二, 共价弹头的非特异性氧化活化风险, 烷基胺类共价分子胶(如UNC8732、SP3N)依赖单胺氧化酶将伯胺氧化为醛基后才能发挥招募功能, 个体间单胺氧化酶活性的差异可能导致药效的不可预测性。第三, 共价修饰的长期免疫原性风险, 共价修饰的蛋白降解片段可能被主要组织相容性复合体呈递为新生抗原, 触发T细胞免疫应答, 这在临床前模型中难以完全预测。第四, E3连接酶适应性下调导致的耐药, 长期暴露于共价分子胶后, DCAF16或FBXO22蛋白水平可能出现反馈性下降, 从而限制降解效率。

共价分子胶的未来将聚焦四大方向: (1) 弹头精准化, 拓展可靶向亲核残基种类, 发展可逆共价弹头; (2) E3多元化, 系统性开发组织特异性E3连接酶及其通用型共价手柄; (3) 设计智能化, 利用人工智能攻克三元复合物预测难题, 实现理性设计; (4) 递送组织化, 借助E3表达差异或偶联技术实现精准递送。最终实现从“偶然发现”到“按需设计”的范式跨越。

参考文献

- [1] LAI A C, CREWS C M. Induced protein degradation: An emerging drug discovery paradigm[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2017, 16(2): 101-114.
- [2] HINTERDORFER M, SPITERI V A, CIULLI A, et al. Targeted protein degradation for cancer therapy[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2025, 25(7): 493-516.
- [3] WU N, XU Z, DAI S, et al. Research progress and future perspectives in proteolysis-targeting chimeras[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2026, 17: 1815569.
- [4] 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]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, 98(15): 8554-8559.
- [5] BEGE M, LOVAS M, BORBÁS A. From Concept to Clinic: Vepdegestrant (ARV-471) becomes the first approved PROTAC drug[J]. *Pharmaceutics*, 2026, 18(7): 827.
- [6] WANG B, CAO S, ZHENG N. Emerging strategies for prospective discovery of molecular glue degraders[J]. *Current Opinion in Structural Biology*, 2024, 86: 102811.
- [7] CHIRNOMAS D, HORNBERGER K R, CREWS C M. Protein degraders enter the clinic-a new approach to cancer therapy[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2023, 20(4): 265-278.
- [8] KRAMER L T, ZHANG X. Expanding the landscape of E3 ligases for targeted protein degradation[J]. *Current Research in Chemical Biology*, 2022, 2: 100020.
- [9] SHRIVASTAV P, SINGH R, WIEMER A J. Molecular glues evolve from serendipity to rational design[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2026, 47(1): 85-99.
- [10] RODRIGUEZ-RIVERA F P, LEVI S M. Unifying catalysis framework to dissect proteasomal degradation paradigms [J]. *ACS Central Science*, 2021, 7(7): 1117-1125.
- [11] ZHANG X, CROWLEY V M, WUCHERPFENNIG T G, et al. Electrophilic PROTACs that degrade nuclear proteins by engaging DCAF16[J]. *Nature Chemical Biology*, 2019, 15(7): 737-746.
- [12] CAMPOS M A, RIHA I A, ZHANG C, et al. Discovery of DCAF16 binders for targeted protein degradation[J]. *ACS Chemical Biology*, 2025, 20(2): 479-488.
- [13] WARD C C, KLEINMAN J I, BRITTAI S M, et al. Covalent ligand screening uncovers a RNF4 E3 ligase recruiter for targeted protein degradation applications[J]. *ACS Chemical Biology*, 2019, 14(11): 2430-2440.
- [14] ZHANG X, LUUKKONEN L M, EISSLER C L, et al. DCAF11 supports targeted protein degradation by electrophilic proteolysis-targeting chimeras[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2021, 143(13): 5141-5149.
- [15] TAO Y, REMILLARD D, VINOGRADOVA E V, et al. Targeted protein degradation by electrophilic PROTACs that stereoselectively and site-specifically engage DCAF1[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2022, 144(40): 18688-18699.
- [16] SAROTT R C, YOU I, LI Y D, et al. Chemical specification of E3 ubiquitin ligase engagement by cysteine-reactive chemistry[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2023, 145(40): 21937-21944.
- [17] TORIKI E S, PAPATZIMAS J W, NISHIKAWA K, et al. Rational chemical design of molecular glue degraders[J]. *ACS Central Science*, 2023, 9(5): 915-926.
- [18] ORR L M, TOMLINSON S J, GRUPE H R, et al. DCAF16-based covalent degradative handles for the modular design of degraders[J]. *ACS Central Science*, 2025, 11(7): 1207-1217.
- [19] LIM M, CONG T D, ORR L M, et al. DCAF16-based covalent handle for the rational design of monovalent degraders [J]. *ACS Central Science*, 2024, 10(7): 1318-1331.
- [20] ZHANG Z X, LI S Y, LI F F, et al. Meisindigo acts as a molecular glue to target PKMYT1 for degradation in chronic myeloid leukemia therapy[J]. *Advanced Science*, 2025, 12(21): e2413676.

- [21] FILIPPAKOPOULOS P, QI J, PICAUD S, et al. Selective inhibition of BET bromodomains[J]. *Nature*, 2010, 468 (7327): 1067-1073.
- [22] BLAKE R A. GNE-0011, a novel monovalent BRD4 degrader[J]. *Cancer Research*, 2019, 79(13): 1.
- [23] LI Y D, MA M W, HASSAN M M, et al. Template-assisted covalent modification underlies activity of covalent molecular glues[J]. *Nature Chemical Biology*, 2024, 20(12): 1640-1649.
- [24] HUGHES S J, STEC W J, DAVIES C T R, et al. Mode of action of a DCAF16-recruiting targeted glue that can selectively degrade BRD9[J]. *Nature Communications*, 2025, 16 (1): 8516.
- [25] Amphista Therapeutics nominates AMX-883, an orally available Targeted Glue™ degrader of BRD9, as its first clinical development candidate for the treatment of acute myeloid leukaemia[EB/OL]. (2025-10-15) [2026-08-27]. <https://amphista.com/amphista-therapeutics-nominates-amx-883-an-orally-available-targeted-glue-degrader-of-brd9-as-its-first-clinical-development-candidate-for-the-treatment-of-acute-myeloid-leukaemia/>.
- [26] PASS M. Discovery of AMX-883: An orally bioavailable, novel degrader of BRD9 as a karyotype-independent pro-differentiation agent for the potential treatment of AML[J]. *Cancer Research*, 2026, 86(8): 1.
- [27] BYUN W S, ZHUANG Z, HNATIUK A P, et al. Discovery of BRD9 molecular glue degraders that spare cardiomyocytes[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2025, 147(39): 35481-35492.
- [28] HANLEY R P, NIE D Y, TABOR J R, et al. Discovery of a potent and selective targeted NSD2 degrader for the reduction of H3K36me2[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2023, 145(14): 8176-8188.
- [29] NIE D Y, TABOR J R, LI J, et al. Recruitment of FBXO22 for targeted degradation of NSD2[J]. *Nature Chemical Biology*, 2024, 20(12): 1597-1607.
- [30] TANG H, LIAO Y, YEH T Y, et al. Aryl aldehyde-anchored small molecules recruit fbxo22 for targeted degradation of NSD2[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2026, 69(13): 15317-15338.
- [31] KAGIOU C, CISNEROS J A, FARNUNG J, et al. Alkylamine-tethered molecules recruit FBXO22 for targeted protein degradation[J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 5409.
- [32] VILLEMURE E, JANUARIO T, ZENG M, et al. Rational design of potent small-molecule SMARCA2/A4 degraders acting via the recruitment of FBXO22[J]. *Nature Communications*, 2025, 16(1): 9679.
- [33] SPITERI V A, SEGAL D, CORREA-SAEZ A, et al. Dual E3 ligase recruitment by monovalent degraders for tunable SMARCA 2/4 degradation[J]. *Nature Chemical Biology*, 2026: 42120501.
- [34] HE X, ZENG S, WEN Y, et al. Covalent recruitment of NEDD4 for targeted protein degradation: rational design of small molecular degraders[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2025, 147(25): 21512-21525.
- [35] JIANG J, CHEN Y, WAN R, et al. Molecular glues recruiting RNF213 as an E3 ligase for targeted protein degradation: A minimal dibromoacetamide warhead as a recruitment ligand[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2026, 148(26): 27203-27218.
- [36] Amphista's AMX-883 BRD9 degrader wins FDA IND clearance for AML[EB/OL]. (2026-06-08)[2026-08-27]. <https://www.clinicaltrialvanguard.com/news/amphistas-amx-883-brd9-degrader-wins-fda-ind-clearance-for-aml/>.
- [37] O'ROURKE M, MODIS L, HARRIS R, et al. Amx-883, a potent and selective degrader of BRD9 drives differentiation in acute myeloid leukaemia and shows synergistic efficacy in combination with venetoclax *in vivo* and prevents the emergence of resistance to venetoclax *in vitro*[J]. *Blood*, 2025, 146: 1489-1490.