



PROTAC诱导c-SRC降解作为新型抗肿瘤疗法

杨杏^{1†}, 纪艳艳^{1†}, 王莉², 杨竞超¹, 李楠¹, 田圣甲¹, 李佳逸¹, 陈海涛¹, 杨凤堂¹, 崔玉忠^{3*}, 李敬瑞^{1*}

1. 山东理工大学生命与医药学院, 淄博 255000

2. 鄄城县第三人民医院, 菏泽 274699

3. 淄博市市立医院, 淄博 255499

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: cuiyuzhong1980@163.com; lijingrui@sdut.edu.cn

收稿日期: 2025-03-03; 接受日期: 2025-06-12; 网络版发表日期: 2025-09-05

淄博市医药卫生科研项目(批准号: 20240203002)和国家级大学生创新创业训练计划项目(批准号: 202410433005)资助

摘要 c-SRC在细胞增殖、血管新生、侵袭与转移以及骨代谢等关键生物过程中扮演着至关重要的角色. c-SRC的异常激活关乎多种肿瘤的发生发展, 包括结直肠癌、肝癌、前列腺癌、乳腺癌等. 因此, 本文重点论述c-SRC的结构与功能, 及其促进肿瘤发生发展的细胞信号通路. 蛋白水解靶向嵌合体(proteolysis-targeting chimeras, PROTAC)技术是一项在药物研发领域新兴起的策略, 本文着重论述PROTAC技术的原理、发展历程、优势及在人类疾病基础研究中的应用. 此外, 基于光控PROTAC技术靶向降解蛋白的可控性, 本文提出利用该技术在时空方式上控制c-SRC表达的设想, 以期实现对肿瘤等人类疾病的精准治疗. 本文有利于深度理解c-SRC的功能调控, 为肿瘤等人类疾病的精准治疗提供理论依据.

关键词 c-SRC蛋白, 信号通路, PROTAC技术, 光激活, 肿瘤

世界卫生组织公布的最新全球十大死亡原因(<https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>)显示, 肿瘤由于其高发病率和死亡率高居前列. 引发肿瘤的原因有遗传、环境、生活习惯及基因突变这几个方面. c-SRC作为一个原癌基因, 其表达的蛋白质是一种非受体酪氨酸激酶, 在蛋白质水平或活性上, 其升高与各种肿瘤的发生、进展和转移密切相关^[1]. c-SRC在细胞信号传导中扮演着至关重要的角色, 若c-SRC基因突变后过度表达, 则会介导各种类型的癌症, 如乳腺癌、卵巢癌、

结肠癌、肺癌等^[2]. 深入研究c-SRC不仅能够阐明其参与肿瘤恶性转化的分子机制, 还为开发新型靶向治疗方案提供理论依据, 同时也有助于推动转化医学研究的发展. 因此, 论述c-SRC蛋白分子的结构与功能, 及其与肿瘤发生相关的细胞信号通路, 对于促进肿瘤基础研究和临床治疗策略的优化都具有重要意义.

目前针对此靶点有多种治疗方式, 如小分子抑制剂、单克隆抗体等. 小分子抑制剂在体内的半衰期较短, 代谢速度相对较快, 需要频繁给药, 治疗成本高. 而单克隆抗体易产生免疫排斥反应且细胞渗透性低,

引用格式: 杨杏, 纪艳艳, 王莉, 等. PROTAC诱导c-SRC降解作为新型抗肿瘤疗法. 中国科学: 生命科学

Yang X, Ji Y Y, Wang L, et al. A novel antitumor therapy: degradation of c-SRC by PROTAC (in Chinese). Sci Sin Vitae, doi: 10.1360/SSV-2025-0055

限制了其药物疗效. 近年来, 众多基于靶向蛋白质降解策略的技术不断发展, 例如, 蛋白水解靶向嵌合体 (PROTAC) 技术、分子胶、溶酶体靶向嵌合体、基于抗体的蛋白降解靶向嵌合体等. 其中, PROTAC 技术通过募集细胞内固有的蛋白降解系统, 在选择性清除致病蛋白方面展现出独特优势. 真核细胞内通过蛋白酶体途径和溶酶体途径维持细胞内蛋白质稳态, 而 PROTAC 技术依赖于前者实现对特定短周期蛋白及错误折叠蛋白的选择性清除^[3], 这一机制克服了传统小分子抑制剂在剂量、选择性、耐药性以及调节“不可成药靶点”等方面的局限性. 为了克服 PROTAC 的潜在脱靶缺陷, Crews^[4]和 Dirk Trauner 研究组^[5]开发了新方法, 即在可见光或 UVA 光照射下来控制 PROTAC 的作用, 通过时空方式精确控制目标靶蛋白的降解. 随着研究的进一步深入, 光控 PROTAC 技术有望为癌症治疗提供可靠的技术支撑.

1 c-SRC 蛋白分子及其促肿瘤的调控机制

Michael Bishop, Harold Varmus, Dominique Stehelin 和 Peter Vogt 四个研究组^[6], 在开发针对 SRC 基因的杂交探针过程中, 发现正常人类细胞的 DNA 中含有 SRC 基因, 将其命名为 c-SRC. c-SRC 自面世以来已近半个世纪, 在此期间, 科研人员持续开展研究, 对其基本结构和功能及肿瘤调控通路有了更为深入的认识.

1.1 c-SRC 蛋白分子的结构与功能

c-SRC 蛋白分子从 N 端到 C 端, 由八部分组成: N 端豆蔻酰化序列、SH4 结构域 (膜锚定信号)、特有结构域、SH3 结构域 (富含脯氨酸)、SH2 结构域、SH2 连接子、SH1 蛋白酪氨酸激酶结构域 (催化结构域) 和 C 末端负调控区 (图 1)^[7-9].

SH1 结构域是 c-SRC 的活性酶激酶片段, 编码 cAMP 依赖性蛋白激酶, 内含 ATP 和抑制剂结合口袋, 以及重要的可磷酸化酪氨酸位点 Tyr419. C 末端负调控区存在另一个非常重要的酪氨酸位点 Tyr530, 它与 Tyr419 在 c-SRC 一级结构中的排列顺序, 决定了共同控制 c-SRC 的底物催化或非催化的功能. c-SRC 活性受 C 端酪氨酸位点 Y530 与 SH2 结构域相互作用的调节. 当 Y530 被磷酸化时, C 端与 SH2 结构域结合, 并通过改变 SH2 和 SH3-SH2 连接子位点的构型来抑制蛋白

激活, 整个结构将被锁定并处于“关闭”状态, 即非活性状态. 跨膜受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 接收信号后, 蛋白酪氨酸磷酸酶对 Y530 进行去磷酸化^[10], 使 c-SRC 的 SH1, SH2 和 SH3 结构域“开放”, 即活性状态, c-SRC 被完全激活 (图 2)^[7-9]. 由此可见, SH2 结构域的改变对 SRC 激酶的致癌性至关重要. SH3 结构域也属于 c-SRC 的调控区段, 由 60 个氨基酸组成的 β -螺旋构象. 它的三个疏水腔识别并结合富含脯氨酸的基序, 进一步稳定闭合构象, 并使 c-SRC 保持折叠非活性状态^[11]. 特有结构域可与磷酸肌醇相互作用, 而磷酸肌醇参与 PI3K-AKT 途径, 控制着重要的细胞功能, 如转移、细胞生长、迁移、分化和代谢^[12], 在致癌中起着至关重要的作用. 另外, 该结构域也是 SRC 同源家族分类的依据. SH4 结构域位于 N 末端, 富含保守的甘氨酸残基. c-SRC 蛋白通过豆蔻酰化发生脂质膜变化, 对于膜修饰至关重要. c-SRC 一旦发生突变, 便会促进肿瘤的发生, 尤其是 SH2 结构域和特有结构域.

1.2 c-SRC 促进肿瘤发生的分子机制

SRC 激酶家族由特定的原癌基因编码, c-SRC 是 SRC 家族中最具特征的亚型, 对细胞增殖的早期阶段如细胞迁移、黏附和侵袭起到调节作用, 进而影响肿瘤的转移过程^[13]. c-SRC 蛋白的作用并非是孤立的, 而是“承上启下”的, 即接受上游的信号, c-SRC 蛋白被激活, 进而激活下游通路行使功能. N 末端会发生脂质修饰, 如豆蔻酰化和棕榈酰化等, 这使得 c-SRC 易于与跨膜受体酪氨酸激酶 (RTK) 发生作用^[14]. c-SRC 可通过 SRC-JAK-STAT3 途径、SRC-Ras MAPK/ERK 途径、SRC-PI3K-AKT-mTOR 途径和 SRC-FAK-Paxillin 途径参与调节细胞的生存、增殖和基因表达过程, 这些通路 (图 3)^[7] 对于肿瘤的发生和发展具有重要意义.

(1) c-SRC-JAK-STAT. 激活的 c-SRC 诱导 STAT 磷酸化, 使得 STAT 二聚化, 进一步定位到细胞核, 介导相关基因的转录. 在不同的 STAT 蛋白中, c-SRC 通常与 STAT3 相互作用, 以促进影响血管生成的 VEGF 和细胞因子 IL-8 的转录和分泌, 使得肿瘤发生. 此外, c-SRC 也可能磷酸化其他 STAT 蛋白. 最近的研究显示, 在 C4HD 乳腺癌细胞中, 观察到孕酮受体诱导的 c-SRC-JAK-STAT 通路的持续激活^[15].

(2) SRC-Ras-MAPK/ERK. 该途径由上游信号启

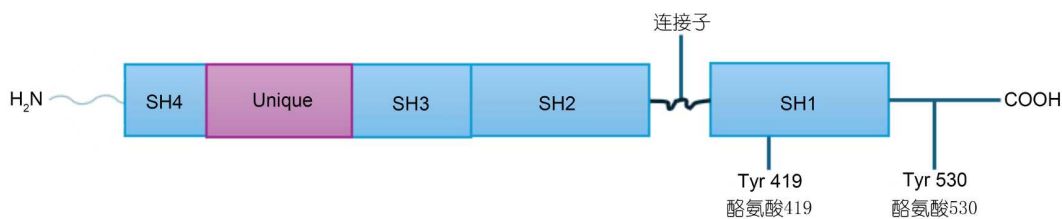


图 1 c-SRC蛋白分子的结构组成^[7-9]
Figure 1 Structural composition of the c-SRC protein molecule^[7-9]

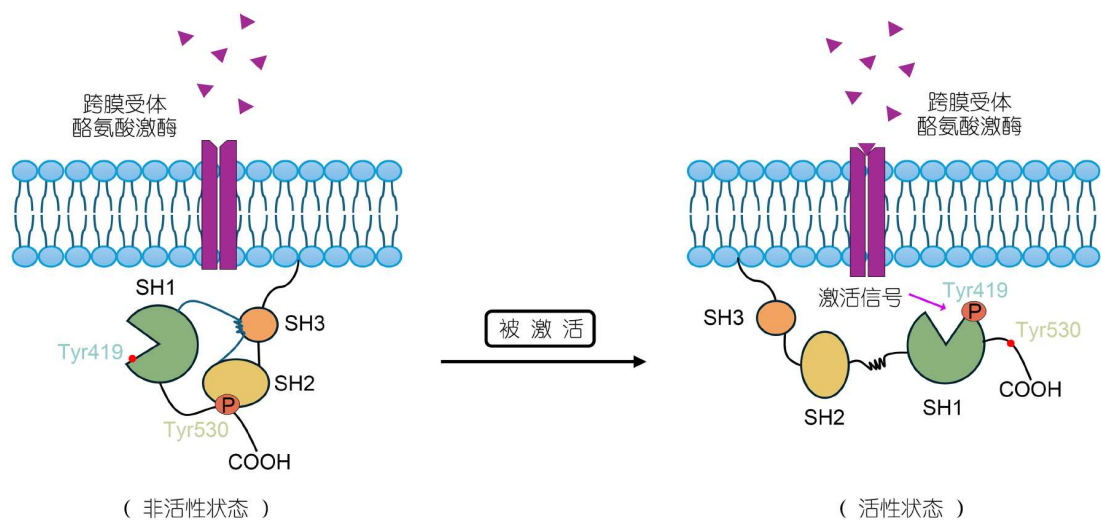


图 2 c-SRC蛋白的激活过程^[7-9]
Figure 2 Activation process of the c-SRC protein^[7-9]

动, 导致RTK(如EGFR)与衔接蛋白Shc和Grb2相互作用, 后两者与鸟苷交换因子SOS复合进一步激活Ras. 该通路由Ras家族的G蛋白驱动, G蛋白是细胞稳态和激活致癌突变的几种分子的开关^[16], 是一种分子量较小的GTP酶. SRC和Ras之间的关系是双向的, 相互激活以促进肿瘤发生. 研究发现, 在HEK293细胞系中^[17], 突变的Ras蛋白可迅速促进内质网和高尔基体中c-SRC的激活. 多项研究表明, 在骨转移性乳腺癌休眠细胞中, 通过c-SRC基因及MAPK信号通路激活, 导致肿瘤细胞转移^[18]. 细胞外调节蛋白激酶(ERK)在静息状态下主要位于细胞质. 当ERK被激活后, 它会转移到细胞核并磷酸化修饰核内转录调控因子, 从而调控下游分子^[19]. 在MAPK家族中, 不同亚家族表现出显著的功能特异性. 其中, JNK和p38通路主要参与调控细胞对环境胁迫的响应及程序性死亡过程; ERK通路则在调控有丝分裂和细胞命运决定等生物学过程中发挥核心作用, 是细胞内信号传递网络的关键枢纽. 新血

管的生成是肿瘤发展的重要标志. Zhang等人^[20]的研究表明, ERK/MAPK信号通路的激活可诱导结直肠癌中的血管内皮生长因子VEGF表达.

(3) SRC-PI3K-AKT-mTOR. PI3K作为细胞周期过程的主要调节因子, 是一类细胞膜相关酶, 分为三大类: I, II和III. 该酶含有三个亚基: 两个调节亚基(p85和p55)和一个催化亚基(p110)^[21]. 在正常细胞条件下, 这三个亚基形成无活性的二聚体; 当受到激素、细胞因子和生长因子的刺激时, 催化亚基会变得活跃, 导致下游蛋白和激酶的激活和募集, 如蛋白激酶B, 也称为AKT(A丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶). AKT与细胞膜磷脂结合, 通过激活mTOR促进肿瘤细胞快速生长.

(4) SRC/FAK/Paxillin. FAK是一种非受体酪氨酸激酶, 通过与肌动蛋白相互作用维持细胞膜的形状^[22]. FAK通过定位到富含整合素的区域, 靠近纤维连接蛋白, 调节细胞黏附和细胞运动. 酪氨酸Tyr397的自磷酸化促进SRC激酶与FN结合, 随后SRC诱导激活环上

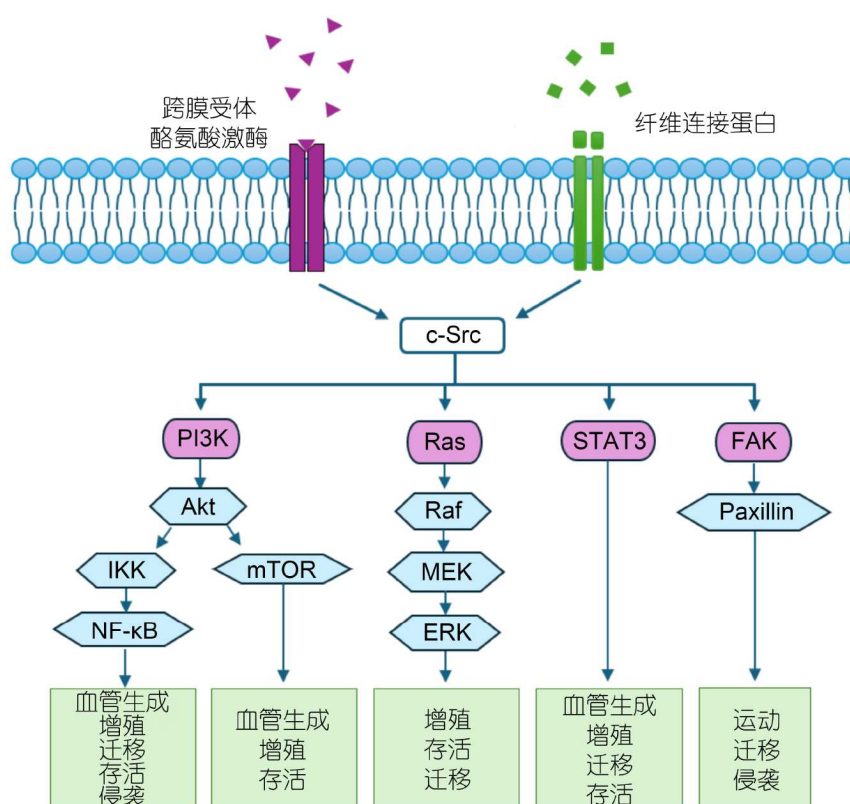


图 3 c-SRC在细胞信号传导中发挥重要作用. 图片修改(引用)自文献[7](开放获取)

Figure 3 c-SRC plays a pivotal role in cellular signal transduction. Adapted (reproduced) from ref. [7] (Open Access)

酪氨酸磷酸化受体位点Tyr576和Tyr577的磷酸化, 这一系列的事件产生了一个完全活性的SRC-FAK复合物, 该途径可被肺(H69, H82, H157和H1299细胞)、卵巢(OVCA429)、结肠直肠癌(CMT93和DLD1细胞)和乳腺癌(MCF7和MDA-MB-231)中的亚硝胺4-(甲基亚硝氨基)-1-(3-吡啶基)-1-丁酮(NNK)^[23]激活. 激活的c-SRC还会磷酸化FAK和p120连环蛋白, 从而中断钙黏蛋白, 促进肿瘤细胞迁移和侵袭. 因此, c-SRC的异常活性会对上皮-间质转化和肿瘤转移产生重大影响. 最近的证据表明, SRC激酶家族对肿瘤微环境中上皮间质转化以及内皮和基质细胞的特异性作用可能对肿瘤侵袭和转移产生深远影响, EMT是癌症转移过程中的早期步骤之一^[24]. 当SRC处于活化状态时, 其与p120连环蛋白发生特异性结合, 这种分子相互作用可削弱细胞间的黏附连接, 最终增强细胞的运动能力并发生迁移^[25]. 另外的研究表明, 在肿瘤细胞侵袭和迁移中, 至关重要的钙黏蛋白和EMT的表达变化也是由SRC激酶家族调控^[26].

2 PROTAC技术

2.1 PROTAC技术的定义、工作原理与发展历程

PROTAC是一类具有双功能特性的嵌合体, 其分子结构包含三个关键元件: 靶蛋白配体、连接子和E3连接酶配体. PROTAC技术最早由Crews研究组^[27]提出, 该技术通过劫持细胞内固有的泛素-蛋白酶体系统, 实现靶向蛋白的降解而非传统意义上的功能抑制, 从而为疾病治疗提供新策略. PROTAC分子的靶蛋白配体特异性识别目标蛋白, 而E3连接酶配体选择性募集E3泛素连接酶, 连接子将两者组合并共同构成稳定的三元复合体^[28]. 优化连接子长度、增强配体亲和力以及拓展E3泛素连接酶的种类^[29], 共同加速了PROTAC技术的发展进程.

PROTAC技术通过细胞内的泛素蛋白酶体系统特异性降解目的蛋白(protein of interest, POI). 该系统降解蛋白的过程依赖于泛素激活酶E1、泛素结合酶E2和泛素连接酶E3三个关键酶的级联催化反应. E1酶通

过利用ATP激活泛素分子,产生活化的泛素腺苷酸,再与E1酶中的催化半胱氨酸结合,将其转化为硫酯中间体.接下来,泛素通过转硫酯化反应转移到E2酶的催化半胱氨酸上.最后,泛素的羧基末端与靶蛋白表面赖氨酸残基之间形成异肽键,使得泛素最终被转移到底物蛋白上^[30].PROTAC分子与E3连接酶和POI一起形成三元复合物,然后介导泛素链转移到POI上,26S蛋白酶体^[31]随之降解POI(图4)^[28,32].

2001年,Sakamoto等人^[27]首次报道了全合成的PROTAC分子PROTAC-1,这是PROTAC技术发展历程中的一个重要里程碑.第一代肽类PROTACs依赖靶蛋白特异性进行设计,但该分子代谢稳定性及细胞膜穿透能力较差^[33].第二代小分子PROTACs采用低分子量的E3连接酶配体^[34].2008年,Crews团队^[35]报道了首个小分子PROTAC,它通过E3酶MDM2降解雄激素受体,这一发现为PROTAC技术向小分子方向发展开辟了新道路.第三代着力解决毒性和准确性的缺陷.2013年,Crew团队^[36]开发了一种磷酸化依赖性PROTACs,磷酸化PROTACs以特异性降解具有活化激酶信号线索的靶标.针对于肿瘤细胞的特异性,光动力疗法已广泛用于治疗癌症^[15],长波紫外线(ultraviolet A, UVA)是光动力疗法的光源之一^[37].通过使用笼状泊马度胺作为母体化合物,Liu等人^[38]进一步合成了两种光控PROTAC,即光控-dBET1和光控-dALK.这两种化合物在开始时都是惰性的,只有在暴露于UVA后才能露出作用位点以降解POI.Crews和Carrera团队合作^[4]为PROTAC开发了一种类似的偶氮苯光开关方法,并将其称为光开关PROTAC.

此外,PROTAC也是一把双刃剑.除目标配体外,PROTAC还引入了E3配体^[39].当与E3泛素连接酶结合时,它可能会抑制其他蛋白质,从而产生不利影响.例如,最近的研究表明,基于E3连接酶(cereblon, CRBN)的PROTAC会降解靶蛋白和其他蛋白,同时产生脱靶效应^[40].而同源PROTAC(图5A)^[41~43]可以招募同一E3连接酶(如MDM2)的两个相同分子,通过泛素-蛋白酶体系统触发其自我降解.已有研究报道,基于E3连接酶的同源PROTAC可有效自我降解E3泛素连接酶^[44],这一方法将进一步提高体内治疗效力.

2019年,Arvinas公司研发出ARV-110,通过特异性引导AR至CRL4-CRBN E3泛素连接酶复合体,从而介导AR的泛素化降解,在前列腺癌的治疗中展现出初步

疗效,这一重要进展标志着PROTAC技术正式迈入了临床转化新阶段.

2.2 PROTAC技术的优势及在疾病治疗上的应用

小分子抑制剂的给药会导致靶蛋白突变,降低抑制效率.与小分子抑制剂或遗传工具(如CRISPR-Cas9和RNA干扰)相比,PROTAC具有天然和固有的优势,包括治疗效率和减少剂量.第一,在催化性质上,PROTAC分子可以循环利用,一个分子可以重复降解目标蛋白,实现了对目标蛋白的“催化性降解”,有别于传统小分子的“一对一”结构抑制模式,这种机制提高了药物效率,减少了给药剂量和频率.第二,PROTAC分子具有高选择性,它需要同时结合POI和E3连接酶才能诱导降解靶蛋白,这样就增加了选择性的要求,可以避免一些不必要的脱靶效应和毒副作用,降低了潜在毒性,增加了治疗的安全性和有效性.第三,PROTAC分子具有靶向“不可成药蛋白”的潜力.传统小分子往往难以作用于那些具有平坦、浅口袋活性位点或表面光滑、缺乏结合位点的蛋白.而PROTAC分子通过诱导蛋白降解而非功能抑制的策略,成功突破了结构限制,显著扩展了潜在治疗靶点的范围.第四,PROTAC技术可诱导目标蛋白完全降解,从而绕过耐药机制.第五,PROTAC技术利用细胞自身的UPS实现靶蛋白降解,无需外源递送系统或细胞改造,大幅简化了生产工艺并降低了临床转化难度.

自PROTAC技术逐渐成功以后,利用该治疗c-SRC位点系列疾病的研究成果日益增多.例如,Mao等人^[45]使用与E3连接的达沙替尼,鉴定出了一种有效和选择性的双SK/c-SRC PROTAC降解剂,随后利用 α C-氦外配体,鉴定出一种对c-SRC有选择性的PROTAC.Liu等人^[38]和Reynders等人^[5],在《科学进展》杂志上发表的两项研究报道了一种新技术,即光化学靶向嵌合体(photo-controlled proteolysis-targeting chimeras, PHOTACs)或光控PROTAC(图5B)^[41~43].该技术利用光诱导控制蛋白质降解,为癌症患者精准治疗疾病提供可能性.Reynders等人^[5]证实,PHOTAC在黑暗中几乎没有活性,而在蓝紫光(380~440 nm)下被激活.此外,PHOTACs-I可以以光依赖的方式降解BRD2~4,这为精准治疗c-SRC过表达所引起的多种肿瘤疾病提供了参考.

近年来,大量实验数据证实光控PROTAC在靶向

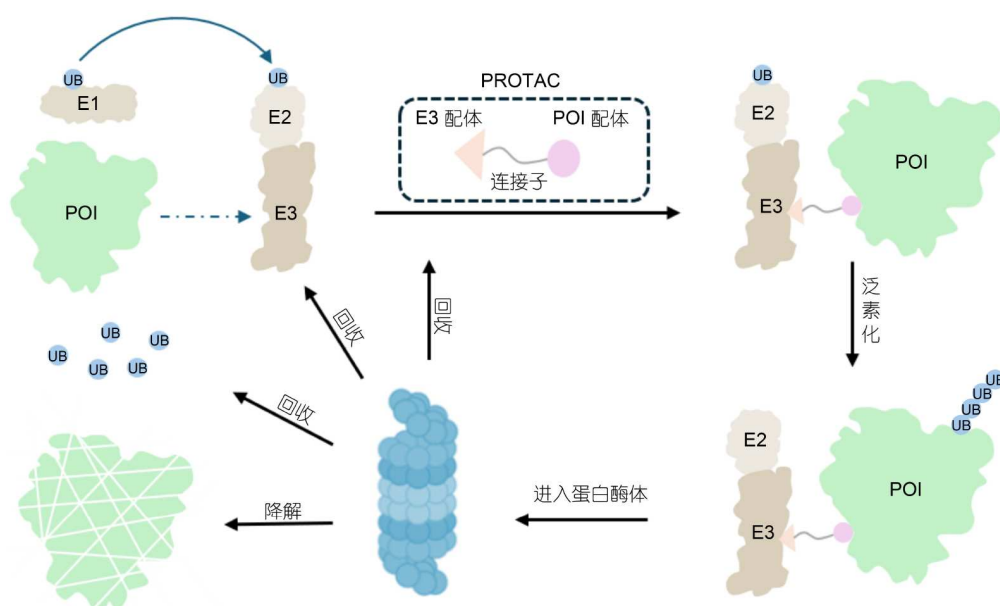


图 4 PROTAC发挥作用的示意图^[28,32]

Figure 4 Schematic diagram illustrating the mechanism of PROTAC-mediated protein degradation^[28,32]

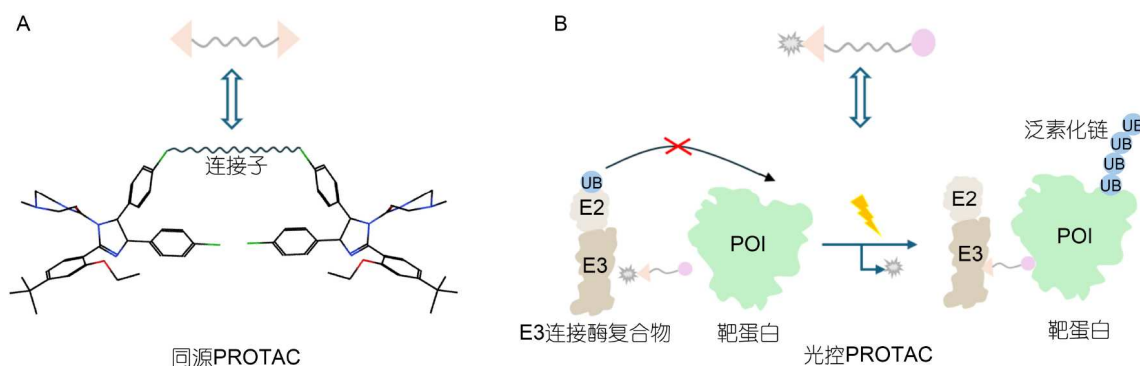


图 5 同源PROTAC和光控PROTAC结构及作用方式^[41-43]

Figure 5 Structures and modes of action of homologous PROTACs and light-controllable PROTACs^[41-43]

降解蛋白中的效果显著。Li等人^[46]设计了多种光控PROTACs, 旨在利用365 nm的光按需诱导含溴结构域蛋白的降解。实验证明, 代表性化合物N2在光照条件下可诱导BRD4的降解。此外, 化合物N2还成功应用于体内研究, 以光控方式在斑马鱼舌鳞状细胞癌(tongue squamous cell carcinoma, TSCC)皮肤癌异种移植模型中抑制了肿瘤的生长。Zhan等人^[47]利用近红外光设计的PROTAC递送装置, 有效降解含溴结构域蛋白, 增强体外和体内的抗肿瘤效果。另外, Ko等人^[48]设计了靶向钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II α (Ca^{2+} /calmodulin-de-

pendent protein kinase II α , CaMK II α)的PHOTAC, 经光照激活后, CaMK II α -PHOTAC在小鼠海马体中被光照脑表面25 μm 以内的区域移除CaMK II α , 实验数据显示, 场兴奋性突触后电位反应衰减, 反映出突触功能减弱, 由此验证了PHOTAC策略的有效性。Wurnig等人^[49]设计了PHOTAC 12, 并通过体外实验证实, 在390 nm光照下该光控分子被激活为顺式结构后, 显著降解组蛋白去乙酰化酶6, 抑制肿瘤生长与心血管疾病的发生。因此, 将光控PROTAC技术应用于c-SRC过表达所引发的疾病中, 具有巨大的可行性与成药性。

3 总结与展望

c-SRC过表达是肿瘤等多种人类疾病核心转导信号,也是干预的有效靶点,但其在体内的作用机制有待进一步揭示. 新兴PROTAC技术可针对靶蛋白定制特异性分子,定向定点清除目标蛋白,同时侧面反应靶蛋白在细胞信号传导中的机制,对c-SRC蛋白诱发的疾病具有可治性. 针对PROTAC技术在临床应用中的挑战,亟需开发新型分子以期实现靶向c-SRC蛋白的精调控. 展望未来,针对众多疾病相关的关键靶点过表达现象,PROTAC技术具有极大的可行性,有望为多

种疑难杂症提供全新的治疗方案,推动靶向蛋白降解技术的变革.

近期,靶向蛋白降解先驱——耶鲁大学Craig M. Crews教授发表了一篇综述^[50]. 文章中, Crews教授强调了改良靶向蛋白降解对于发现和表征下一代降解剂的重要意义,并提出应优先发展的三个主要方向: (i) 扩展具有更大时空精度的靶向蛋白降解平台; (ii) 提高降解剂合成的通量; (iii) 优化化学诱导蛋白复合物的协同性. PROTAC技术作为一种创新的靶向蛋白降解策略,尚需不断探索和优化,以实现更广泛的临床应用.

参考文献

- 1 Yeatman T J. A renaissance for SRC. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4: 470–480
- 2 Wu D P, Zhou Y, Hou L X, et al. Cx43 deficiency confers EMT-mediated tamoxifen resistance to breast cancer via c-Src/PI3K/Akt pathway. *Int J Biol Sci*, 2022, 18: 5309–5311
- 3 Kawahata I, Fukunaga K. Degradation of tyrosine hydroxylase by the ubiquitin-proteasome system in the pathogenesis of Parkinson's disease and Dopa-responsive dystonia. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 3779
- 4 Pfaff P, Samarasinghe K T G, Crews C M, et al. Reversible spatiotemporal control of induced protein degradation by bistable photoPROTACs. *ACS Cent Sci*, 2019, 5: 1682–1690
- 5 Reynders M, Matsuura B S, Bérouti M, et al. PHOTACs enable optical control of protein degradation. *Sci Adv*, 2020, 6: eaay5064
- 6 Stehelin D, Varmus H E, Bishop J M, et al. DNA related to the transforming gene(s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. *Nature*, 1976, 260: 170–173
- 7 Raji L, Tetteh A, Amin A R M R. Role of c-Src in carcinogenesis and drug resistance. *Cancers*, 2023, 16: 32
- 8 Indovina P, Forte I M, Pentimalli F, et al. Targeting SRC family kinases in mesothelioma: time to upgrade. *Cancers*, 2020, 12: 1866
- 9 Liu W, Kovacevic Z, Peng Z, et al. The molecular effect of metastasis suppressors on Src signaling and tumorigenesis: new therapeutic targets. *Oncotarget*, 2015, 6: 35522–35541
- 10 Somani A K, Bignon J S, Mills G B, et al. Src kinase activity is regulated by the SHP-1 protein-tyrosine phosphatase. *J Biol Chem*, 1997, 272: 21113–21119
- 11 Salinas-Garcia M C, Plaza-Garrido M, Camara-Artigas A. The impact of oncogenic mutations of the viral Src kinase on the structure and stability of the SH3 domain. *Acta Crystlogr D Struct Biol*, 2021, 77: 854–866
- 12 Martelli A M, Faenza I, Billi A M, et al. Intracellular 3'-phosphoinositide metabolism and Akt signaling: new mechanisms for tumorigenesis and protection against apoptosis? *Cell Signal*, 2006, 18: 1101–1107
- 13 Zhang S, Yu D. Targeting Src family kinases in anti-cancer therapies: turning promise into triumph. *Trends Pharmacol Sci*, 2012, 33: 122–128
- 14 Schlessinger J. New roles for Src kinases in control of cell survival and angiogenesis. *Cell*, 2000, 100: 293–296
- 15 Bello-Alvarez C, Zamora-Sánchez C J, Camacho-Arroyo I. Rapid actions of the nuclear progesterone receptor through cSrc in cancer. *Cells*, 2022, 11: 1964
- 16 Muñoz-Maldonado C, Zimmer Y, Medová M. A comparative analysis of individual RAS mutations in cancer biology. *Front Oncol*, 2019, 9: 1088
- 17 Chan P C, Chen H C. p120RasGAP-mediated activation of c-Src is critical for oncogenic Ras to induce tumor invasion. *Cancer Res*, 2012, 72: 2405–2415
- 18 Xia L J, Yu Y H, Mo Q G. Research progress of c-Src in the mechanism of dormant bone metastasis in HR+breast (in Chinese). *J Guangxi Med Univ*, 2020, 37: 967–971 [夏龙杰, 于滢华, 莫钦国. c-Src在HR+乳腺癌休眠骨转移中作用机制的研究进展. 广西医科大学学报, 2020, 37: 967–971]

- 19 Boulton T G, Nye S H, Robbins D J, et al. ERKs: a family of protein-serine/threonine kinases that are activated and tyrosine phosphorylated in response to insulin and NGF. *Cell*, 1991, 65: 663–675
- 20 Zhang Y, Wei W, Xu H, et al. Inducing effects of hepatocyte growth factor on the expression of vascular endothelial growth factor in human colorectal carcinoma cells through MEK and PI3K signaling pathways. *Chin Med J*, 2007, 120: 743–748
- 21 Yang J, Nie J, Ma X, et al. Targeting PI3K in cancer: mechanisms and advances in clinical trials. *Mol Cancer*, 2019, 18: 26
- 22 Serrels B, Serrels A, Brunton V G, et al. Focal adhesion kinase controls actin assembly via a FERM-mediated interaction with the Arp2/3 complex. *Nat Cell Biol*, 2007, 9: 1046–1056
- 23 Shen J, Xu L, Owonikoko T K, et al. NNK promotes migration and invasion of lung cancer cells through activation of c-Src/PKC α /FAK loop. *Cancer Lett*, 2012, 318: 106–113
- 24 Kong D, Banerjee S, Ahmad A, et al. Epithelial to mesenchymal transition is mechanistically linked with stem cell signatures in prostate cancer cells. *PLoS One*, 2010, 5: e12445
- 25 Reynolds A B, Rocznik-Ferguson A. Emerging roles for p120-catenin in cell adhesion and cancer. *Oncogene*, 2004, 23: 7947–7956
- 26 Yuan H, Meng X, Guo W, et al. Transmembrane-bound IL-15-promoted epithelial-mesenchymal transition in renal cancer cells requires the Src-dependent Akt/GSK-3 β / β -catenin pathway. *Neoplasia*, 2015, 17: 410–420
- 27 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. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 8554–8559
- 28 Li K, Crews C M. PROTACs: past, present and future. *Chem Soc Rev*, 2022, 51: 5214–5236
- 29 Liu J, Ma J, Liu Y, et al. PROTACs: a novel strategy for cancer therapy. *Semin Cancer Biol*, 2020, 67: 171–179
- 30 Vijay-kumar S, Bugg C E, Cook W J. Structure of ubiquitin refined at 1.8 Å resolution. *J Mol Biol*, 1987, 194: 531–544
- 31 Livneh I, Cohen-Kaplan V, Cohen-Rosenzweig C, et al. The life cycle of the 26S proteasome: from birth, through regulation and function, and onto its death. *Cell Res*, 2016, 26: 869–885
- 32 Zou Y, Ma D, Wang Y. The PROTAC technology in drug development. *Cell Biochem Funct*, 2019, 37: 21–30
- 33 Schneckloth Jr J S, Fonseca F N, Koldobskiy M, et al. Chemical genetic control of protein levels: selective *in vivo* targeted degradation. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 3748–3754
- 34 Testa A, Lucas X, Castro G V, et al. Correction to “3-Fluoro-4-hydroxyprolines: synthesis, conformational analysis, and stereoselective recognition by the VHL E3 ubiquitin ligase for targeted protein degradation”. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 7644
- 35 Schneckloth A R, Pucheault M, Tae H S, et al. Targeted intracellular protein degradation induced by a small molecule: en route to chemical proteomics. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18: 5904–5908
- 36 Hines J, Gough J D, Corson T W, et al. Posttranslational protein knockdown coupled to receptor tyrosine kinase activation with phosphoPROTACs. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 8942–8947
- 37 Bethea D, Fullmer B, Syed S, et al. Psoralen photobiology and photochemotherapy: 50 years of science and medicine. *J Dermatol Sci*, 1999, 19: 78–88
- 38 Liu J, Chen H, Ma L, et al. Light-induced control of protein destruction by opto-PROTAC. *Sci Adv*, 2020, 6: eaay5154
- 39 Senft D, Qi J, Ronai Z A. Ubiquitin ligases in oncogenic transformation and cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18: 69–88
- 40 Savitski M M, Zinn N, Faeltsh-Savitski M, et al. Multiplexed proteome dynamics profiling reveals mechanisms controlling protein homeostasis. *Cell*, 2018, 173: 260–274.e25
- 41 Steinebach C, Kehm H, Lindner S, et al. PROTAC-mediated crosstalk between E3 ligases. *Chem Commun*, 2019, 55: 1821–1824
- 42 He S, Ma J, Fang Y, et al. Homo-PROTAC mediated suicide of MDM2 to treat non-small cell lung cancer. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11: 1617–1628
- 43 Nalawansa D A, Crews C M. PROTACs: an emerging therapeutic modality in precision medicine. *Cell Chem Biol*, 2020, 27: 998–1014
- 44 Wang Z, Liu Y, Zhu X. PhotoPROTACs: a novel biotechnology for cancer treatment. *Trends Cell Biol*, 2020, 30: 749–751
- 45 Mao W, Vandecan N M, Bingham C R, et al. Selective and potent PROTAC degraders of c-Src kinase. *ACS Chem Biol*, 2024, 19: 110–116
- 46 Li Z, Ma S, Yang X, et al. Development of photocontrolled BRD4 PROTACs for tongue squamous cell carcinoma (TSCC). *Eur J Med Chem*, 2021, 222: 113608
- 47 Zhan J, Li X, Mu Y, et al. A photoactivatable upconverting nanodevice boosts the lysosomal escape of PROTAC degraders for enhanced combination therapy. *Biomater Sci*, 2024, 12: 3686–3699

- 48 Ko T, Jou C, Grau-Perales A B, et al. Photoactivated protein degrader for optical control of synaptic function. *ACS Chem Neurosci*, 2023, 14: 3704–3713
- 49 Wurnig S L, Hanl M, Geiger T M, et al. Light-activatable photochemically targeting chimeras (PHOTACs) enable the optical control of targeted protein degradation of HDAC6. *RSC Med Chem*, 2025, 16: 2452–2459
- 50 Krone M W, Crews C M. Next steps for targeted protein degradation. *Cell Chem Biol*, 2025, 32: 219–226

A novel antitumor therapy: degradation of c-SRC by PROTAC

YANG Xing^{1†}, JI YanYan^{1†}, WANG Li², YANG JingChao¹, LI Nan¹, TIAN ShengJia¹, LI JiaYi¹, CHEN HaiTao¹, YANG FengTang¹, CUI YuZhong^{3*} & LI JingRui^{1*}

¹ School of Life Sciences and Medicine, Shandong University of Technology, Zibo 255000, China

² The Third People's Hospital of Juancheng County, Heze 274699, China

³ Zibo Municipal Hospital, Zibo 255499, China

† Contributed equally to this work

* Corresponding authors, E-mail: cuiyuzhong1980@163.com; lijingrui@sdu.edu.cn

c-SRC plays a crucial role in key biological processes such as cell proliferation, angiogenesis, invasion and metastasis, as well as bone metabolism. Abnormal activation of c-SRC is closely related to the occurrence and development of multiple types of tumors, including colorectal cancer, liver cancer, prostate cancer, and breast cancer. Therefore, this review focuses on the structure and function of c-SRC, as well as the cellular signaling pathways that promote tumor occurrence and development. PROTAC technology is an emerging strategy in the field of drug discovery. This review emphasizes the principles, development history, advantages of PROTAC technology, and its application in basic research of human diseases. Furthermore, based on controllable protein degradation using photo-PROTAC technology, this article proposes the use of photo-PROTAC technology to regulate the expression of c-SRC in both temporal and spatial manners, aiming to achieve precise treatment of human diseases such as tumors. This review facilitates a deep understanding about the functional regulation of c-SRC and also provides a theoretical basis for the precise treatment of tumors and other diseases.

c-SRC protein, signaling pathway, PROTAC technology, light-activation, tumor

doi: [10.1360/SSV-2025-0055](https://doi.org/10.1360/SSV-2025-0055)