

# 基于疏水标签的靶向蛋白降解剂的最新进展

胡靖宇<sup>1</sup>, 何仟仟<sup>1</sup>, 盛春泉<sup>1\*</sup>, 涂杰<sup>1\*</sup>

海军军医大学药理学系, 上海

收稿日期: 2025年10月30日; 录用日期: 2025年11月11日; 发布日期: 2026年2月11日

## 摘要

蛋白质在细胞内的动态平衡对维持生命活动至关重要, 其错误折叠或清除机制障碍会导致多种疾病。传统小分子靶向药物通过“占位驱动”发挥作用, 难成药靶标和耐药性产生等问题限制了其发展应用。靶向蛋白降解技术通过“事件驱动”策略, 利用内源性蛋白降解途径清除致病蛋白, 在新药开发领域展现出巨大潜力。疏水标签蛋白降解剂作为一种双功能分子, 具有靶蛋白配体、连接链和疏水基团三个功能区域, 不依赖与泛素连接酶等特定的配体结合, 通过物理化学驱动蛋白表面修饰, 劫持细胞内的天然蛋白质质量控制系统实现靶向降解。本文综述了疏水标签蛋白降解剂的作用机制和结构类型, 为开发新型靶向蛋白降解剂提供研究基础。

## 关键词

靶向蛋白降解, 疏水标签, 双功能分子, 作用机制, 新药开发

# Recent Advances in Hydrophobic Tag-Based Targeted Protein Degraders

Jingyu Hu<sup>1</sup>, Qianqian He<sup>1</sup>, Chunquan Sheng<sup>1\*</sup>, Jie Tu<sup>1\*</sup>

School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai

Received: October 30, 2025; accepted: November 11, 2025; published: February 11, 2026

## Abstract

The proteostasis is critical for the maintenance of vital biological processes, disruption resulting from protein misfolding or impaired proteolytic clearance mechanisms underlies the pathogenesis of a spectrum of diseases. Traditional small-molecule targeted drugs exert their effects through “competitive binding”, and issues such as difficult-to-drug targets and drug resistance have restricted their development and application. Targeted protein degradation technology, through an “event-

\*通讯作者。

文章引用: 胡靖宇, 何仟仟, 盛春泉, 涂杰. 基于疏水标签的靶向蛋白降解剂的最新进展[J]. 药物化学, 2026, 14(1): 16-26. DOI: 10.12677/hjmce.2026.141003

driven” strategy, utilizes endogenous protein degradation pathways to eliminate pathogenic proteins, demonstrating great potential in the field of new drug development. Hydrophobic tag protein degraders, as bifunctional molecules, possess three functional regions: target protein ligand, linker chain, and hydrophobic group. They do not rely on specific ligand binding with ubiquitin ligases and achieve targeted degradation by physically and chemically driven protein surface modification, hijacking the natural protein quality control system within cells. This article reviews the mechanism of action and structural types of hydrophobic tag protein degraders, providing a research foundation for the development of novel targeted protein degraders.

## Keywords

Targeted Protein Degradation, HyT, Bifunctional Molecule, Mechanism of Action, New Drug Development

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

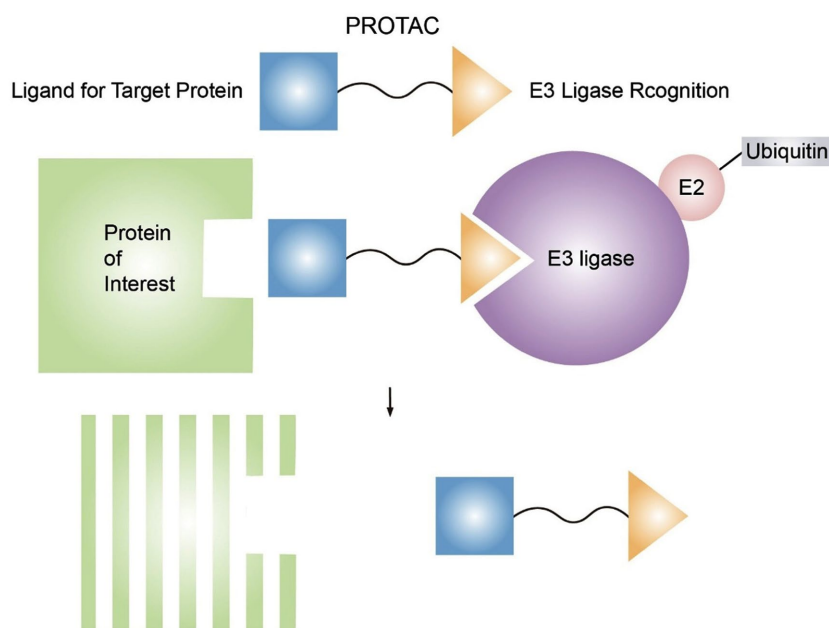
## 1. 引言

蛋白质作为生命活动的主要承担者，其在体内的动态平衡依赖于机体多种机制的精细调节。当蛋白质错误折叠、机体的清除机制发生障碍时，常会导致如阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化症、恶性肿瘤等多种疾病，从而对人类的生命健康造成威胁[1] [2]。传统的小分子抑制剂通过与靶蛋白的活性位点结合，从而发挥抑制作用。然而，其易发耐药性、不能作用于难成药靶标等问题，使人们更加关注到另一种新兴的蛋白降解技术——靶向蛋白降解(Targeted Protein Degradation, TPD)技术。

靶向蛋白降解技术通过“事件驱动”策略，区别于传统小分子抑制剂需要持续高浓度占据活性位点的“占位驱动”策略，不需要极高的亲和力或精确的作用位点，在催化剂量即可实现对致病蛋白的降解，最终通过内源性蛋白降解途径清除致病蛋白[3] [4]。通常来说，机体内降解蛋白质主要有两种途径：泛素-蛋白酶体途径(Ubiquitin-Proteasome System, UPS)、自噬-溶酶体途径(Autophagy-Lysosomal Pathway, ALP)。半衰期较短、可溶性的异常蛋白质，以及完成其功能的正常蛋白质主要通过 UPS 途径降解；半衰期长、错误折叠的蛋白质，以及功能缺陷或过量的细胞器主要由 ALP 途径降解[5]-[7]。

目前，基于 TPD 技术已经开发了一系列蛋白降解技术，包括蛋白水解靶向嵌合体(Proteolysis Targeting Chimeras, PROTACs)、分子胶、疏水标签(Hydrophobic Tags, HyTs)、自噬小体绑定化合物、自噬靶向嵌合体、溶酶体靶向嵌合体等[8]-[12]。然而，对于 TPD 技术中发展较快的 PROTACs 技术的研究，在过去二十余年内已迎来了热潮。PROTACs 是一种双功能分子，由靶蛋白配体、连接链(linker)、E3 泛素连接酶配体组成，能够招募目标蛋白(Protein of Interest, POI)与 E3 连接酶，最终通过泛素-溶酶体途径实现对 POI 的降解(图 1)。研究表明，尽管 PROTACs 相较于传统小分子抑制剂在许多方面表现出优势，但由于其相对分子量较大，口服利用度与药代动力学特性往往较差[13]。

另一种 TPD 技术——基于疏水标签的靶向蛋白降解，也逐渐展现出其在降解致病蛋白方面的巨大潜力。HyTs 同样作为一种双功能分子，具有与 PROTACs 相似的三个功能区域，即靶蛋白配体、连接链、疏水基团。当 HyTs 的疏水标签与具有疏水片段的目标蛋白结合，该蛋白被认为是错误折叠或受损蛋白，通过内源性蛋白降解机制清除[14] [15]。HyTs 通过物理化学驱动蛋白表面修饰，不依赖特定的 E3 连接酶，劫持细胞天然蛋白质质量控制系统(protein quality control, PQC)实现靶向降解。本综述将对 HyTs 的分类、功能特点及化学结构进行介绍，帮助人们更好地了解这项极具潜力的蛋白降解技术。



**Figure 1.** The mechanism of PROTACs  
**图 1.** PROTACs 的作用机制

## 2. 疏水标签靶向蛋白降解剂的作用机制

尽管 HyTs 具体的作用机制尚未明确，目前的研究认为，利用 HyT 降解目标蛋白，主要通过泛素 - 蛋白酶体途径、自噬 - 溶酶体途径与未折叠蛋白途径。而这三条通路，作为体内降解蛋白质的重要途径，又相互调控与联系(图 2)。

### 2.1. 泛素 - 蛋白酶体途径

泛素 - 蛋白酶体系统(Ubiquitin-Proteasome System, UPS)是蛋白质降解的主要途径，参与细胞内 80% 蛋白质的降解过程。首先，E1 激活酶激活泛素化分子，接着将其转移到 E2 连接酶的特异性残基上，随后 E3 连接酶将与 E2 结合的泛素连接到目标蛋白质上，并释放 E2，从而形成特定的泛素化蛋白质。最终，这些泛素化的蛋白质会被特定的蛋白酶体识别并结合，进而被分解为短肽或氨基酸[16]。疏水标签通过模拟错误折叠的靶蛋白，诱导其降解。当带有疏水标签的 HyTs 与目标蛋白结合时，疏水标签使靶蛋白构象发生变化，打破了靶蛋白原有的稳态，从而被机体判断为错误折叠的蛋白，进而招募内源性分子伴侣与其结合，最终通过蛋白酶体将目标蛋白进行清除。

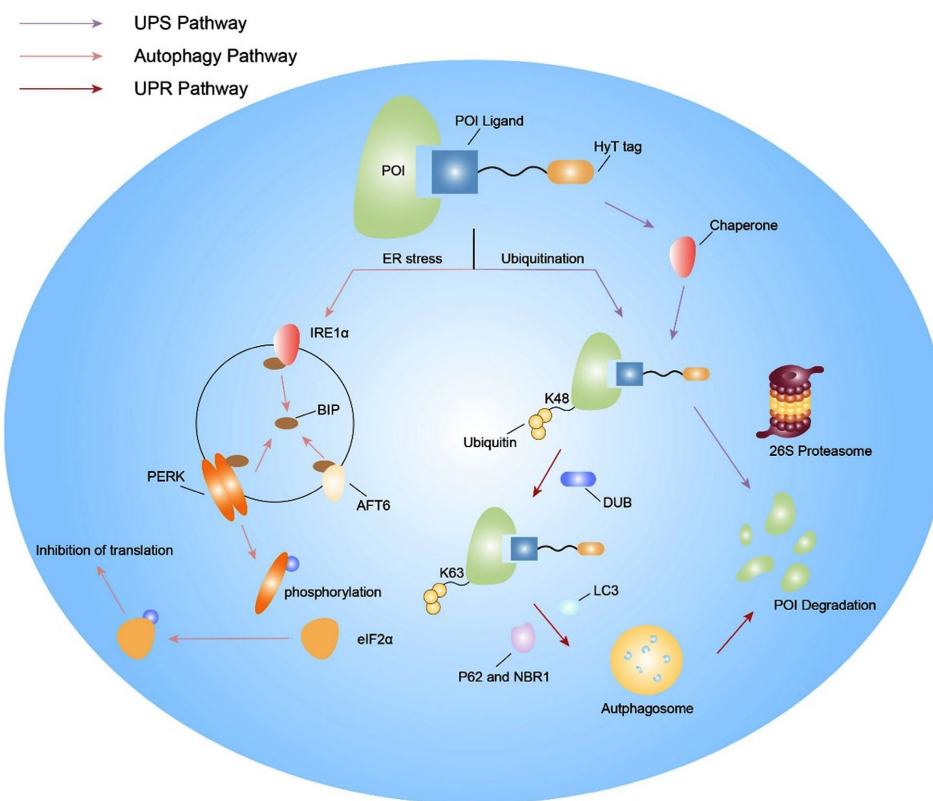
### 2.2. 自噬 - 溶酶体途径

溶酶体是存在于真核细胞中的单层囊泡状细胞器。自噬 - 溶酶体途径(Autophagy-Lysosomal Pathway, ALP)是细胞利用溶酶体对多余、受损、衰老的蛋白质和细胞器进行处理的过程，根据运送方式的不同，分为巨自噬、微自噬和由分子伴侣介导的自噬三种类型[17]。不同连接位点发生泛素化，会触发不同途径的蛋白降解。当靶蛋白形成聚集体或泛素 - 蛋白酶体系统饱和时，HyT 可通过 K63 链的泛素化，来启动自噬 - 溶酶体途径降解目标蛋白。有研究发现，蛋白酶体被抑制后，HyT 诱导的蛋白降解会部分转移至自噬 - 溶酶体途径，而当错误折叠蛋白过多，泛素 - 蛋白酶体途径不足以降解时，细胞中的去泛素化酶被激活，同时自噬体开始形成，进而通过自噬 - 溶酶体途径降解目标蛋白[18] [19]。

### 2.3. 未折叠蛋白质途径

内质网是由封闭的管状或扁平囊状膜系统及其包被的腔形成互相连通的三维网状结构,是细胞中重要的细胞器,在蛋白质的合成、加工与运输中发挥着重要的作用[20]。当内质网摄取、释放  $\text{Ca}^{2+}$  紊乱,或者蛋白质加工运输障碍时会引起内质网应激(Endoplasmic Reticulum Stress, ERS),即未折叠蛋白质反应(Unfolded Protein Response, UPR) [21] [22]。

该过程由蛋白激酶 RNA 样内质网激酶(PERK)、肌醇需求酶  $1\alpha$  (IRE1 $\alpha$ )和活化转录因子 6 (ATF6)介导,受重链结合蛋白(BIP)的调节[23]。在内质网应激下,内质网激酶会从重链结合蛋白上解离,通过条件性寡聚化和自磷酸化而被激活,从而触发对真核起始因子  $2\alpha$  的磷酸化抑制,选择性地抑制大多数蛋白质的合成[24]。



**Figure 2.** Mechanism of action of hydrophobic tag targeting protein degraders  
**图 2.** 疏水标签靶向蛋白降解剂的作用机制

### 3. 疏水标签靶向蛋白降解剂的研究进展

近年来,针对恶性肿瘤和神经退行性疾病等领域的多个药物靶标,研究人员通过引入金刚烷、降冰片烯、苄、Boc 精氨酸等疏水基团进行靶向蛋白降解剂的设计研究(表 1, 化学结构见图 3),取得了较大研究进展。

#### 3.1. 笼状化合物

##### 3.1.1. 金刚烷

金刚烷是一种具有笼状结构的化合物,因其独特的高亲脂性而展现出优异的渗透性、亲和力和生物

相容性。作为最早被发现的疏水基团之一，金刚烷在多种疾病的治疗和研究中发挥了重要作用，尤其在恶性肿瘤、疟疾和神经退行性疾病等领域备受关注[25]。近年来，其在蛋白质降解领域的应用也取得了显著进展。有研究团队将 EZH2 选择性抑制剂 C24 与金刚烷连接，开发出一种新的 EZH2 选择性降解剂化合物 1 (MS1943)。实验结果表明，化合物 1 能够有效降解细胞内过度表达的 EZH2，并选择性地杀死依赖 EZH2 的三阴性乳腺癌(TNBC)细胞，同时对正常细胞无明显毒性。在神经退行性疾病领域，金刚烷的应用同样取得了重要进展[26] [27]。2022 年，研究人员成功合成了用于靶向降解亨廷顿突变蛋白的降解剂化合物 2 (HyT-3)。该分子是在 PROTACs 降解剂 SNIPERs 的基础上，通过将 E3 配体替换为金刚烷基团而得到的。与 SNIPERs 相比，化合物 2 的相对分子质量更小，透膜性更好，能够有效透过血脑屏障，为亨廷顿病的治疗提供了新的思路[28]。此外，有研究指出相较于单金刚烷标记物，双金刚烷标记物在降解效率和透膜性方面表现更为出色，且对细胞的毒性较低。2023 年，研究人员开发了化合物 3 (D4)，其结构中包含双金刚烷基团。在肌萎缩侧索硬化症(ALS)的果蝇模型中，化合物 3 显著促进了致病性核蛋白 TDP-43 的降解，且降解效果呈剂量依赖性。双金刚烷标记后，化合物所具有的这种高透膜性使其能够有效透过血脑屏障，为肌萎缩侧索硬化症的治疗提供了新的策略[29]。

**Table 1.** Classification and functions of hydrophobic label-targeted protein degraders  
**表 1.** 疏水标签靶向蛋白降解剂的分类及功能

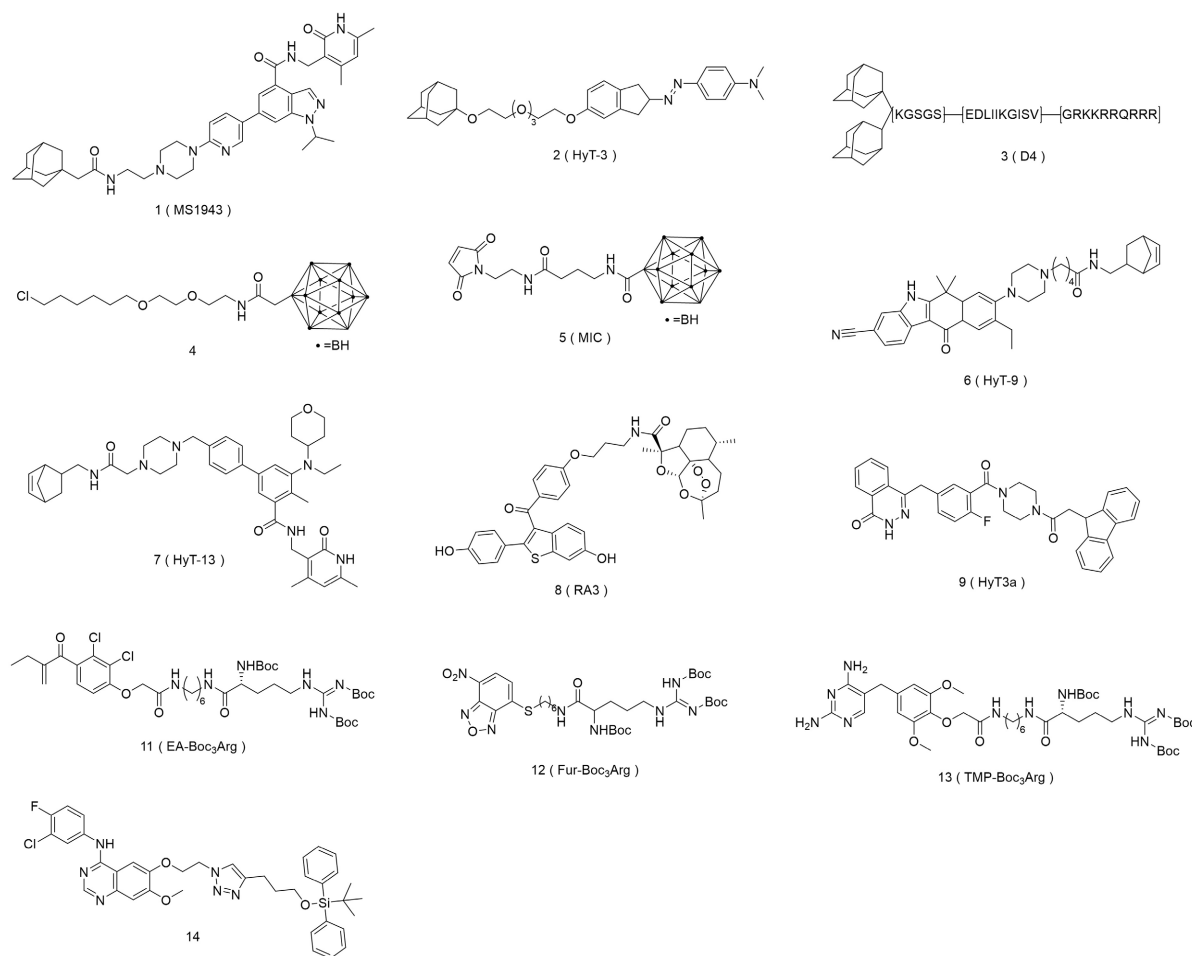
| 疏水基团     | 化合物                       | 作用位点          | 作用机制 |
|----------|---------------------------|---------------|------|
| 金刚烷      | 1 (MS1943)                | EZH2          | UPR  |
|          | 2 (HyT-3)                 | mHTT          | UPS  |
| 双金刚烷     | 3 (D4)                    | TDP-43        | UPS  |
| 碳硼烷      | 4                         | Halotag2      | UPS  |
|          | 5 (MIC)                   | BSA           | UPS  |
| 降冰片烯     | 6 (HyT-9)                 | ALK           | UPS  |
|          | 7 (HyT-13)                | EZH2          | UPS  |
| D 环收缩青蒿素 | 8 (RA3)                   | ER $\alpha$   | UPS  |
| 芴        | 9 (HyT3a)                 | PARP          | UPR  |
| 芪        | 10 (M9-MTX-pDHFR:18c 复合物) | UGGT          | UPR  |
| Boc3Arg  | 11 (EA-Boc3Arg)           | GST- $\alpha$ | UPS  |
|          | 12 (Fur-Boc3Arg)          | GST- $\alpha$ | UPR  |
|          | 13 (TMP-Boc3Arg)          | eDHFR         | UPS  |
| 硅基类化合物   | 14                        | EGFR          | UPS  |

3.1.2. 碳硼烷

与此同时，碳硼烷作为一种疏水性更强的化合物，也在蛋白质降解领域展现出巨大潜力。根据 Hansch-Fujita 疏水参数，碳硼烷的疏水性( $\pi > 4.20$ )优于金刚烷( $\pi = 3.64$ ) [30]。研究者通过将金刚烷标签替换为间位碳硼烷，合成了化合物 4，并证明其对 Halo Tag 融合蛋白的降解效率高于传统金刚烷标记物。在此基础上，他们还合成了化合物 5 (MIC)，在细胞实验中，化合物 5 诱导的 BSA 降解同样呈现出剂量依赖性，进一步证实了碳硼烷在蛋白质降解中的有效性[31]。

综上，金刚烷和碳硼烷作为疏水基团，在蛋白质降解和疾病治疗中均展现出巨大的应用潜力。具体

来说, 金刚烷凭借其良好的疏水性和生物相容性, 在多种疾病模型中表现出优异的降解效率和透膜性; 而碳硼烷则以其更强的疏水性, 为蛋白质降解提供了更高效的选择。



**Figure 3.** The chemical structure of hydrophobic label-targeted protein degraders

**图 3.** 疏水标签靶向蛋白降解剂的化学结构

## 3.2. 桥环化合物

### 3.2.1. 降冰片烯

降冰片烯是一种由环己烯环和亚甲基桥构成的环烯烃, 是目前已知最小分子量的疏水标签, 因其显著的环张力和高疏水性而具有出色的膜通透性, 这使其成为药物靶向递送系统中常用的基团[32][33]。近年来, 降冰片烯在靶向蛋白质降解领域展现出了独特的优势。研究发现, 降冰片烯与其他疏水基团相比, 在降解效率、选择性和药代动力学特性方面有出色的表现, 尤其在肿瘤治疗中展现出巨大潜力。间变性淋巴瘤激酶(ALK)是多种恶性肿瘤的理想治疗靶点[34]。研究人员将间变性淋巴瘤激酶抑制剂艾乐替尼与不同的疏水标签连接, 筛选出连接降冰片烯疏水片段的化合物 6 (HyT-9), 发现其对间变性淋巴瘤激酶蛋白具有良好的降解效果[35]。此外, 基于降冰片烯设计的 EZH2 降解剂化合物 7 (HyT-13), 展现出了对 EZH2 蛋白高效的靶向降解能力。深入的机制研究揭示, 降冰片烯所介导的这一降解过程是经由泛素-蛋白酶体系统来完成的, 并且在这个过程中有热休克蛋白 70 (Hsp70)的参与。进一步的分析表明, 降冰片烯能够促使靶向蛋白质变得不稳定, 进而吸引 Hsp70 前来聚集, 最终借助蛋白酶体途径将目标蛋白质降解。

这种降解机制为蛋白质降解技术开辟了新的道路，同时也为新型靶向降解药物的研发奠定了坚实的理论基础。

### 3.2.2. D 环收缩青蒿素

青蒿素(Artemisinin)是从黄花蒿中提取的一种药用成分,是治疗疟疾耐药性效果最好的药物之一[36]。它是一种新型倍半萜内酯,具有独特的过氧桥键,以及相连的三个环状结构。已有数据表明,具有桥环的疏水标签,表现出比其他疏水标签更卓越的降解能力。研究人员通过将 D 环收缩青蒿素与雷洛昔芬连接合成了一系列化合物,筛选得到了能够降解雌激素受体  $\alpha$  的候选化合物 8 (RA3),该化合物能够有效下调雌激素受体  $\alpha$  水平,且具有比金刚烷更好的降解效能。此外,体外和体内结果也验证了化合物 8 是降解雌激素受体  $\alpha$  的有效疏水标签。同时,它还可以有效降低 CDK6 和 HDAC 水平,这表明其在癌症治疗中也具有极大的潜力[37]。

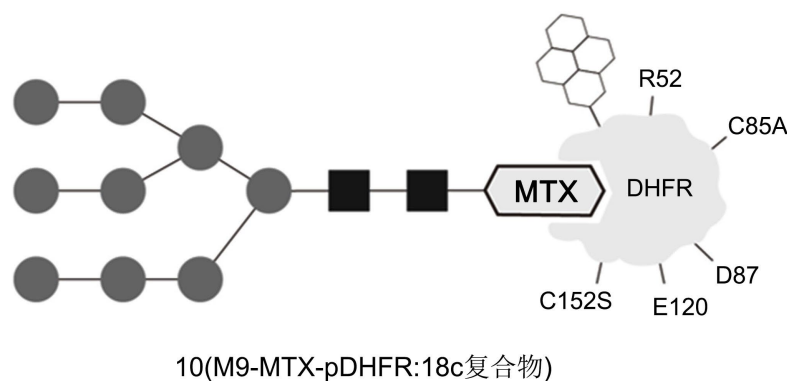
## 3.3. 稠合苯环化合物

### 3.3.1. 芴

芴是一种刚性平面联苯化合物,因其独特的结构稳定性,常被用作药物开发中的骨架结构[38] [39]。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 (PARP1)是人体内一种重要的酶,能够修复损伤的单链 DNA。研究表明,抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 的表达可以促进癌细胞凋亡[40]。2020 年,研究人员将基于疏水标签的靶向蛋白降解技术应用于聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 的降解,从而治疗三阴性乳腺癌。通过将不同的疏水标签与奥拉帕尼相连,最终发现了连接芴基团的化合物 9 (HyT3a)能够有效诱导聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 的降解[41]。并且,相比于用金刚烷做标签,使用芴作为疏水标签在靶向蛋白质降解方面表现出了更高的效率,这表明芴作为一种疏水标签在蛋白质降解中具有显著优势。其作用机制可能是通过模拟错误折叠的蛋白质,使聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 成为不稳定蛋白,进而募集分子伴侣并通过泛素-蛋白酶体系统对其进行降解。这项结果进一步证实了芴基团作为疏水标签在蛋白质降解中的高效性。

### 3.3.2. 芘

芘是由四个苯环稠合而成的多环芳烃,其共轭结构使其具有高灵敏度的荧光探针特性[42] [43]。此外,芘的高疏水性使其成为理想的疏水标签候选物。有团队将芘基团作为 cDHFR 突变体的疏水标签,开发了 pDHFR:18c。所得的化合物 10 (M9-MTX-pDHFR:18c 复合物,图 4)对甘露糖-1-磷酸鸟苷酰转移酶的亲和力显著提高[44]。该研究表明,芘作为疏水标签可以增强蛋白质暴露区域的疏水性,从而模拟错误折叠的蛋白质,这为疏水标签技术在蛋白质降解中的应用提供了新的思路。



**Figure 4.** Structural schematic diagram of the M9-MTX-pDHFR:18c complex  
**图 4.** M9-MTX-pDHFR:18c 复合物的结构示意图

### 3.4. 氨基酸类化合物

蛋白质的稳定性及其降解速率可受其氨基末端特定氨基酸残基的调控,即 N 端规则[45] [46]。研究表明,当蛋白质 N 端区域存在甘氨酸、赖氨酸、精氨酸或半胱氨酸等特征性残基时,会显著影响其代谢稳定性,甚至触发特异性降解过程[47]。基于这一理论原理,科研人员尝试通过引入精氨酸残基来诱导谷胱甘肽 S 转移酶(GST- $\pi$ )的特异性降解。他们设计合成了带有叔丁氧羰基保护基团化合物 11 (EA-Boc<sub>3</sub>Arg),尽管保护基团没有去除,但意外发现了该化合物在 HeLa 细胞培养体系中仍能显著降低谷胱甘肽 S 转移酶蛋白水平,这一现象提示精氨酸可能通过不去除保护基的独特机制参与降解过程[48]。此外,该研究团队还将 Boc<sub>3</sub>Arg 与谷胱甘肽 S 转移酶的共价抑制剂硫代苯并呋喃衍生物(Fur)、eDHFR 的共价抑制剂甲氧苄啶(TMP)连接,成功构建了化合物 12 (Fur-Boc<sub>3</sub>Arg)、化合物 13 (TMP-Boc<sub>3</sub>Arg)。机制研究表明,Boc<sub>3</sub>Arg 可通过直接与 20S 蛋白酶体结合,将靶蛋白引导至蛋白水解核心区进行降解,该过程独立于泛素依赖途径,且分子中的三个 Boc 保护基团也被证实对于维持降解活性具有关键作用[49] [50]。这一重要发现突破了传统蛋白降解途径的局限,为开发新型靶向蛋白降解疗法提供了创新性思路。

### 3.5. 硅基类化合物

硅是有机生物中的一种稀有元素,表现出其特有的代谢稳定性,含硅的基团可被认为是一类疏水结构。研究表明,通过将甲硅烷基醚与吉非替尼连接起来,能够在小细胞肺癌细胞中高效降解突变的 EGFR,并且表现出优异的口服利用度与代谢稳定性。其中,化合物 14 相较于传统的羰基疏水标签表现出了优异的降解效果,较低的细胞毒性,以及较好地抑制癌细胞迁移和侵袭的能力[51]。使用甲硅烷基醚作为疏水标签,打破了传统观念,是硅基疏水标签在靶向蛋白降解中的首次应用,拓宽了疏水标签结构设计范围。

## 4. 挑战与展望

过去的几十年中,PROTAC 技术已经取得了显著的成功,但随着对其研究的不断深入,其局限性也逐渐显现,因此,寻找一种新兴的蛋白降解策略显得十分必要。在这种背景下,与 PROTAC 技术相似的 HyTs 技术逐渐引起了人们的关注,其在蛋白质降解领域的重要性日益凸显。与 PROTAC 相比,HyTs 具有更低的分子量、更高的降解效率以及更好的药代动力学特性等优点。然而,目前对 HyTs 的研究仍处于初级阶段,存在诸多不足之处:第一,当前疏水标签降解剂多通过物理化学方式修饰靶蛋白表面,缺乏对于靶蛋白的高选择性,当大量 HyT 同时发挥作用,可能导致蛋白质质量控制系统过载,引发潜在的副作用。第二,目前疏水标签的发现多依赖于经验设计,缺乏高效科学的筛选体系,未来研究人员应建立高效的筛选平台,进一步探索性质更优的疏水标签。第三,当前 HyT 尚未进入临床,如何推进其临床转化,以及如何构建 HyT 的药代动力学标准评价体系,也是亟待解决的关键问题。

## 参考文献

- [1] Vaquer-Alicea, J. and Diamond, M.I. (2019) Propagation of Protein Aggregation in Neurodegenerative Diseases. *Annual Review of Biochemistry*, **88**, 785-810. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045049>
- [2] Chiti, F. and Dobson, C.M. (2017) Protein Misfolding, Amyloid Formation, and Human Disease: A Summary of Progress over the Last Decade. *Annual Review of Biochemistry*, **86**, 27-68. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045115>
- [3] Kannan, M.P., Sreeraman, S., Somala, C.S., Kushwah, R.B., Mani, S.K., Sundaram, V., et al. (2023) Advancement of Targeted Protein Degradation Strategies as Therapeutics for Undruggable Disease Targets. *Future Medicinal Chemistry*, **15**, 867-883. <https://doi.org/10.4155/fmc-2023-0072>
- [4] Neklesa, T.K., Tae, H.S., Schneekloth, A.R., Stulberg, M.J., Corson, T.W., Sundberg, T.B., et al. (2011) Small-Molecule

- Hydrophobic Tagging-Induced Degradation of HaloTag Fusion Proteins. *Nature Chemical Biology*, **7**, 538-543. <https://doi.org/10.1038/nchembio.597>
- [5] Nalepa, G., Rolfe, M. and Harper, J.W. (2006) Drug Discovery in the Ubiquitin-Proteasome System. *Nature Reviews Drug Discovery*, **5**, 596-613. <https://doi.org/10.1038/nrd2056>
- [6] Ravid, T. and Hochstrasser, M. (2008) Diversity of Degradation Signals in the Ubiquitin-Proteasome System. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **9**, 679-689. <https://doi.org/10.1038/nrm2468>
- [7] Balchin, D., Hayer-Hartl, M. and Hartl, F.U. (2016) *In Vivo* Aspects of Protein Folding and Quality Control. *Science*, **353**, aac4354. <https://doi.org/10.1126/science.aac4354>
- [8] Schapira, M., Calabrese, M.F., Bullock, A.N. and Crews, C.M. (2019) Targeted Protein Degradation: Expanding the Toolbox. *Nature Reviews Drug Discovery*, **18**, 949-963. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0047-y>
- [9] Dong, G., Ding, Y., He, S. and Sheng, C. (2021) Molecular Glues for Targeted Protein Degradation: From Serendipity to Rational Discovery. *Journal of Medicinal Chemistry*, **64**, 10606-10620. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00895>
- [10] Li, Z., Wang, C., Wang, Z., Zhu, C., Li, J., Sha, T., *et al.* (2019) Allele-selective Lowering of Mutant HTT Protein by HTT-LC3 Linker Compounds. *Nature*, **575**, 203-209. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1722-1>
- [11] Takahashi, D., Moriyama, J., Nakamura, T., Miki, E., Takahashi, E., Sato, A., *et al.* (2019) AUTACs: Cargo-Specific Degradors Using Selective Autophagy. *Molecular Cell*, **76**, 797-810.e10. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.09.009>
- [12] Banik, S.M., Pedram, K., Wisnovsky, S., Ahn, G., Riley, N.M. and Bertozzi, C.R. (2020) Lysosome-Targeting Chimeras for Degradation of Extracellular Proteins. *Nature*, **584**, 291-297. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2545-9>
- [13] Zeng, S., Huang, W., Zheng, X., Liyan cheng, Zhang, Z., Wang, J., *et al.* (2021) Proteolysis Targeting Chimera (PROTAC) in Drug Discovery Paradigm: Recent Progress and Future Challenges. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **210**, Article ID: 112981. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112981>
- [14] Neklesa, T.K. and Crews, C.M. (2012) Greasy Tags for Protein Removal. *Nature*, **487**, 308-309. <https://doi.org/10.1038/487308a>
- [15] Wang, Y., Jiang, X., Feng, F., Liu, W. and Sun, H. (2020) Degradation of Proteins by Protacs and Other Strategies. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **10**, 207-238. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.08.001>
- [16] Bustamante, H.A., González, A.E., Cerda-Troncoso, C., Shaughnessy, R., Otth, C., Soza, A., *et al.* (2018) Interplay between the Autophagy-Lysosomal Pathway and the Ubiquitin-Proteasome System: A Target for Therapeutic Development in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **12**, Article 126. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00126>
- [17] Mizushima, N. (2018) A Brief History of Autophagy from Cell Biology to Physiology and Disease. *Nature Cell Biology*, **20**, 521-527. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0092-5>
- [18] Li, Y., Li, S. and Wu, H. (2022) Ubiquitination-Proteasome System (UPS) and Autophagy Two Main Protein Degradation Machineries in Response to Cell Stress. *Cells*, **11**, Article 851. <https://doi.org/10.3390/cells11050851>
- [19] Mizushima, N. (2007) Autophagy: Process and Function. *Genes & Development*, **21**, 2861-2873. <https://doi.org/10.1101/gad.1599207>
- [20] Hetz, C. and Papa, F.R. (2018) The Unfolded Protein Response and Cell Fate Control. *Molecular Cell*, **69**, 169-181. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.06.017>
- [21] Walter, P. and Ron, D. (2011) The Unfolded Protein Response: From Stress Pathway to Homeostatic Regulation. *Science*, **334**, 1081-1086. <https://doi.org/10.1126/science.1209038>
- [22] Schulz, A.M. and Haynes, C.M. (2015) UPR<sup>mt</sup>-Mediated Cytoprotection and Organismal Aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Bioenergetics*, **1847**, 1448-1456. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2015.03.008>
- [23] Hetz, C. (2012) The Unfolded Protein Response: Controlling Cell Fate Decisions under ER Stress and Beyond. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **13**, 89-102. <https://doi.org/10.1038/nrm3270>
- [24] B'chir, W., Maurin, A., Carraro, V., Averous, J., Jousse, C., Muranishi, Y., *et al.* (2013) The eIF2 $\alpha$ /ATF4 Pathway Is Essential for Stress-Induced Autophagy Gene Expression. *Nucleic Acids Research*, **41**, 7683-7699. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt563>
- [25] Wanka, L., Iqbal, K. and Schreiner, P.R. (2013) The Lipophilic Bullet Hits the Targets: Medicinal Chemistry of Adamantane Derivatives. *Chemical Reviews*, **113**, 3516-3604. <https://doi.org/10.1021/cr100264t>
- [26] Xie, T., Lim, S.M., Westover, K.D., Dodge, M.E., Ercan, D., Ficarro, S.B., *et al.* (2014) Pharmacological Targeting of the Pseudokinase HER3. *Nature Chemical Biology*, **10**, 1006-1012. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1658>
- [27] Ma, A., Stratikopoulos, E., Park, K., Wei, J., Martin, T.C., Yang, X., *et al.* (2019) Discovery of a First-In-Class EZH2 Selective Degradator. *Nature Chemical Biology*, **16**, 214-222. <https://doi.org/10.1038/s41589-019-0421-4>

- [28] Hirai, K., Yamashita, H., Tomoshige, S., Mishima, Y., Niwa, T., Ohgane, K., *et al.* (2022) Conversion of a PROTAC Mutant Huntingtin Degradator into Small-Molecule Hydrophobic Tags Focusing on Drug-Like Properties. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **13**, 396-402. <https://doi.org/10.1021/acsmmedchemlett.1c00500>
- [29] Gao, N., Huang, Y., Chu, T., Li, Q., Zhou, B., Chen, Y., *et al.* (2019) TDP-43 Specific Reduction Induced by Di-Hydrophobic Tags Conjugated Peptides. *Bioorganic Chemistry*, **84**, 254-259. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.11.042>
- [30] Scholz, M. and Hey-Hawkins, E. (2011) Carbaboranes as Pharmacophores: Properties, Synthesis, and Application Strategies. *Chemical Reviews*, **111**, 7035-7062. <https://doi.org/10.1021/cr200038x>
- [31] Asawa, Y., Nishida, K., Kawai, K., Domae, K., Ban, H.S., Kitazaki, A., *et al.* (2021) Carborane as an Alternative Efficient Hydrophobic Tag for Protein Degradation. *Bioconjugate Chemistry*, **32**, 2377-2385. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.1c00431>
- [32] Rao N, V., Ganivada, M.N., Sarkar, S., Dinda, H., Chatterjee, K., Dalui, T., *et al.* (2014) Magnetic Norbornene Polymer as Multiresponsive Nanocarrier for Site Specific Cancer Therapy. *Bioconjugate Chemistry*, **25**, 276-285. <https://doi.org/10.1021/bc400409n>
- [33] Huang, J., Li, C., Liu, L. and Fu, X. (2018) Norbornene in Organic Synthesis. *Synthesis*, **50**, 2799-2823. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1610143>
- [34] Lemmon, M.A. and Schlessinger, J. (2010) Cell Signaling by Receptor Tyrosine Kinases. *Cell*, **141**, 1117-1134. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.011>
- [35] Xie, S., Zhan, F., Zhu, J., Sun, Y., Zhu, H., Liu, J., *et al.* (2023) Discovery of Norbornene as a Novel Hydrophobic Tag Applied in Protein Degradation. *Angewandte Chemie International Edition*, **62**, e202217246. <https://doi.org/10.1002/anie.202217246>
- [36] Mihreteab, S., Platon, L., Berhane, A., Stokes, B.H., Warsame, M., Campagne, P., *et al.* (2023) Increasing Prevalence of Artemisinin-Resistant HRP2-Negative Malaria in Eritrea. *New England Journal of Medicine*, **389**, 1191-1202. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2210956>
- [37] Qing, L., Yu, Q., Wang, C., Lu, X., Yang, Y., Chen, X., *et al.* (2025) Discovery of D-Ring-Contracted Artemisinin as a Potent Hydrophobic Tag for Targeted Protein Degradation. *Journal of Medicinal Chemistry*, **68**, 1619-1631. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c02269>
- [38] Abbel, R., Schenning, A.P.H.J. and Meijer, E.W. (2009) Fluorene-Based Materials and Their Supramolecular Properties. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **47**, 4215-4233. <https://doi.org/10.1002/pola.23499>
- [39] Rajesh, Y., Biswas, A., Kumar, U., Banerjee, I., Das, S., Maji, S., *et al.* (2020) Lumefantrine, an Antimalarial Drug, Reverses Radiation and Temozolomide Resistance in Glioblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **117**, 12324-12331. <https://doi.org/10.1073/pnas.1921531117>
- [40] Slade, D. (2020) PARP and PARG Inhibitors in Cancer Treatment. *Genes & Development*, **34**, 360-394. <https://doi.org/10.1101/gad.334516.119>
- [41] Go, A., Jang, J.W., Lee, W., Ha, J.D., Kim, H.J. and Nam, H.J. (2020) Augmentation of the Antitumor Effects of PARP Inhibitors in Triple-Negative Breast Cancer via Degradation by Hydrophobic Tagging Modulation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **204**, Article ID: 112635. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112635>
- [42] Bains, G., Patel, A.B. and Narayanaswami, V. (2011) Pyrene: A Probe to Study Protein Conformation and Conformational Changes. *Molecules*, **16**, 7909-7935. <https://doi.org/10.3390/molecules16097909>
- [43] Galla, H. and Sackmann, E. (1974) Lateral Diffusion in the Hydrophobic Region of Membranes: Use of Pyrene Excimers as Optical Probes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Biomembranes*, **339**, 103-115. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(74\)90336-8](https://doi.org/10.1016/0005-2736(74)90336-8)
- [44] Hachisu, M., Seko, A., Daikoku, S., Takeda, Y., Sakono, M. and Ito, Y. (2016) Hydrophobic Tagged Dihydrofolate Reductase for Creating Misfolded Glycoprotein Mimetics. *ChemBioChem*, **17**, 300-303. <https://doi.org/10.1002/cbic.201500595>
- [45] Varshavsky, A. (1992) The N-End Rule. *Cell*, **69**, 725-735. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90285-k](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90285-k)
- [46] Varshavsky, A. (1991) Naming a Targeting Signal. *Cell*, **64**, 13-15. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90202-a](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90202-a)
- [47] Timms, R.T., Zhang, Z., Rhee, D.Y., Harper, J.W., Koren, I. and Elledge, S.J. (2019) A Glycine-Specific N-Degron Pathway Mediates the Quality Control of Protein N-myristoylation. *Science*, **365**, eaaw4912. <https://doi.org/10.1126/science.aaw4912>
- [48] Long, M.J.C., Gollapalli, D.R. and Hedstrom, L. (2012) Inhibitor Mediated Protein Degradation. *Chemistry & Biology*, **19**, 629-637. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2012.04.008>
- [49] Shi, Y., Long, M.J.C., Rosenberg, M.M., Li, S., Kobjack, A., Lessans, P., *et al.* (2016) Boc<sub>3</sub>Arg-Linked Ligands Induce Degradation by Localizing Target Proteins to the 20S Proteasome. *ACS Chemical Biology*, **11**, 3328-3337. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.6b00656>

- [50] Coffey, R.T., Shi, Y., Long, M.J.C., Marr, M.T. and Hedstrom, L. (2016) Ubiquilin-Mediated Small Molecule Inhibition of Mammalian Target of Rapamycin Complex 1 (mTORC1) Signaling. *Journal of Biological Chemistry*, **291**, 5221-5233. <https://doi.org/10.1074/jbc.m115.691584>
- [51] Ma, L., Zhang, K., Huang, Z., Guo, Y., Liu, N., Chen, J., *et al.* (2024) Development of Novel Silicon-Based Hydrophobic Tags (SiHyT) for Targeted Proteins Degradation. *Journal of Medicinal Chemistry*, **67**, 21344-21363. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c02273>