

分子胶介导的靶向蛋白降解：从作用机制到在前列腺癌治疗中的应用前景

郑一榕

浙江师范大学化学与材料科学学院, 浙江 金华

收稿日期: 2026年8月6日; 录用日期: 2026年9月2日; 发布日期: 2026年9月11日

摘 要

前列腺癌(Prostate Cancer, PCa)是男性泌尿生殖系统中发病率最高的恶性肿瘤之一, 其发生发展高度依赖雄激素受体(Androgen Receptor, AR)信号通路。尽管雄激素剥夺治疗及第二代AR拮抗剂在临床上取得了一定疗效, 但患者往往在治疗后进展为去势抵抗性前列腺癌(Castration-Resistant Prostate Cancer, CRPC)。AR基因扩增、点突变以及剪接变体(如AR-V7)的产生, 使传统以配体结合结构域(LBD)为靶点的竞争性抑制策略逐渐失效, 耐药问题日益突出。因此, 开发能够直接降低AR蛋白水平的全新治疗策略具有重要意义。靶向蛋白降解(Targeted Protein Degradation, TPD)技术为解决上述问题提供了新的思路。其中, 分子胶(Molecular Glues, MGs)通过重编程E3泛素连接酶与底物蛋白之间的相互作用, 诱导形成新的蛋白-蛋白相互作用界面, 从而实现靶蛋白的选择性泛素化及蛋白酶体降解。相比于双功能PROTAC分子, 分子胶具有结构更简洁、分子量较小、药代动力学性质更优等优势, 在靶向“难成药”蛋白方面展现出重要的研究价值与应用潜力。

关键词

雄激素受体, 分子胶, 靶向蛋白降解, 去势抵抗性前列腺癌

Molecular Glue-Mediated Targeted Protein Degradation: Mechanisms and Therapeutic Potential in Prostate Cancer

Yirong Zheng

College of Chemistry and Materials Science, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang

Received: August 6, 2026; accepted: September 2, 2026; published: September 11, 2026

Abstract

Prostate cancer (PCa) is one of the most prevalent malignancies in the male genitourinary system,

文章引用: 郑一榕. 分子胶介导的靶向蛋白降解: 从作用机制到在前列腺癌治疗中的应用前景[J]. 有机化学研究, 2026, 14(3): 378-391. DOI: 10.12677/jocr.2026.143033

and its progression is primarily driven by the androgen receptor (AR) signaling pathway. Although androgen deprivation therapy (ADT) and second-generation AR antagonists have shown clinical efficacy, most patients eventually develop castration-resistant prostate cancer (CRPC). The emergence of AR gene amplification, point mutations, and splice variants (AR-V7) significantly diminishes the effectiveness of conventional therapies targeting the ligand-binding domain (LBD), leading to drug resistance. Therefore, the development of novel therapeutic strategies capable of directly reducing AR protein levels is of great significance. Targeted protein degradation (TPD) has emerged as a promising approach to overcome these limitations. Among TPD strategies, molecular glues (MGs) function by reprogramming the interaction between E3 ubiquitin ligases and substrate proteins, thereby inducing the formation of neomorphic protein-protein interaction interfaces and promoting ubiquitination and proteasomal degradation of target proteins. Compared with bifunctional PROTACs, molecular glues generally exhibit lower molecular weight, simpler structures, and improved pharmacokinetic properties, making them attractive candidates for targeting “undruggable” proteins.

Keywords

Androgen Receptor, Molecular Glue, Targeted Protein Degradation, Castration-Resistant Prostate Cancer

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. 前列腺癌现状

前列腺癌(Prostate Cancer, PCa)是男性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,也是全球范围内男性癌症相关死亡的主要原因之一[1]。随着人口老龄化进程加速、生活方式改变以及诊断技术的普及,我国前列腺癌的发病率和死亡率呈现显著上升趋势[2],已成为严重威胁我国中老年男性健康的重大公共卫生问题[3][4]。雄激素剥夺疗法(Androgen Deprivation Therapy, ADT)成为晚期前列腺癌的标准治疗方案。ADT 主要通过手术或药物去势降低雄激素水平,或使用 AR 拮抗剂阻断雄激素信号传导[5]。然而,绝大多数患者在接受 ADT 治疗 2~3 年后会进展为去势抵抗性前列腺癌(Castration-Resistant Prostate Cancer, CRPC) [6]。目前针对 CRPC 的治疗策略主要包括新型 AR 拮抗剂(如恩扎鲁胺、阿帕鲁胺)、雄激素合成抑制剂(如阿比特龙)、化疗及放射性核素治疗等[7][8]。然而,这些治疗方法的效果往往有限且持续时间短暂,耐药问题依然突出。因此,深入阐明 CRPC 的耐药机制,开发能够有效靶向 AR 信号通路的新型治疗策略,特别是针对 AR 变异体和蛋白降解途径的研究,已成为前列腺癌研究领域的重点和难点[9][10]。

AR 信号通路

雄激素受体(Androgen Receptor, AR)是一类核受体转录因子,其结构具有典型的模块化特征。AR 包含四个主要功能结构域:氨基末端结构域(N-Terminal Domain, NTD)、中央 DNA 结合结构域(DNA-Binding Domain, DBD)、铰链区(Hinge Region)以及羧基末端配体结合域(Ligand-Binding Domain, LBD) (图 1)。其中,NTD 包含主要的转录激活功能单元激活功能-1 (Activation Function-1, AF-1),而 LBD 则包含配体结合口袋、第二个激活功能位点激活功能-2 (AF2)以及一个变构调节位点结合功能-3 (BF3) [11]。这些结构域,特别是 AF2 和 BF3,是开发新型抗雄激素药物的关键靶点[12]。AR 信号通路在前列腺癌的发生、发展及维持中扮演核心驱动角色。在去势抵抗性前列腺癌中,尽管血清雄激素水平极低,但该通路通过多

种机制被异常再激活,包括 AR 基因扩增/过表达、AR 点突变(如 T877A, W741L)、产生组成性激活的 AR 剪接变体(如 AR-V7)、肿瘤内雄激素合成增强以及共调节因子表达改变等[12][13]。这些机制使得 AR 信号在 CRPC 中持续活跃,驱动疾病进展。因此,深入理解 AR 的结构与功能,并开发能够有效抑制其异常活性的策略对于攻克 CRPC 的治疗难题具有根本性意义[14]。

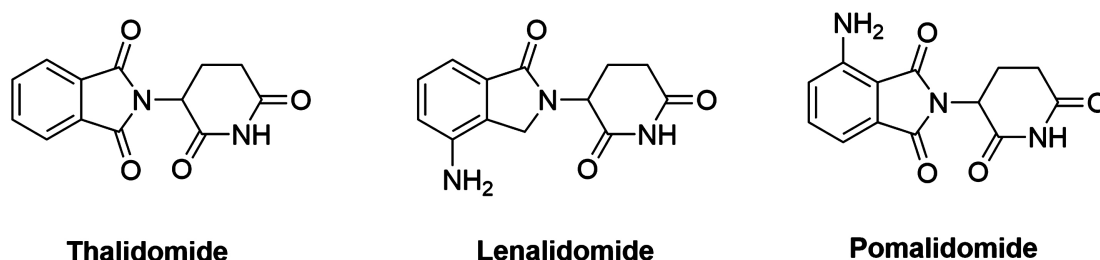


Figure 1. Thalidomide and its derivatives
图 1. 沙利多胺及其衍生物

2. AR 拮抗剂研究进展

2.1. 传统分子胶降解剂

除双功能 PROTAC 等诱导降解策略外,近年来一类被称为分子胶(Molecular Glues, MGs)的靶向蛋白降解分子逐渐成为研究热点[15]。与依赖连接臂同时结合 E3 泛素连接酶与靶蛋白的 PROTAC 不同,分子胶通常为单功能小分子,其通过重塑或稳定 E3 泛素连接酶与靶蛋白之间的蛋白-蛋白相互作用(Protein-Protein Interaction, PPI),诱导形成新的“新生相互作用界面(neo-PPI)”,从而促进靶蛋白的泛素化及蛋白酶体降解[16]。经典分子胶的成功应用可追溯至免疫调节剂(IMiDs)如沙利多胺及其衍生物来那度胺、泊马度胺(图 1),其通过招募 CRBN E3 连接酶复合物实现特定转录因子的降解,验证了该策略在临床中的可行性[17]。相比之下,分子胶为单功能小分子,不含连接臂结构,分子量通常介于 300~600 Da 之间,显著低于双功能 PROTAC 分子(典型分子量范围为 700~1200 Da)[15][18]。据文献统计,已报道分子胶降解剂的中位分子量约为 450 Da,而 PROTAC 分子的平均分子量超过 1000 Da,远高于 Lipinski 类药五规则所建议的 500 Da 阈值[19]。分子胶的结构简洁性不仅降低了分子复杂性与合成优化难度,还有助于改善细胞膜通透性与口服生物利用度等药代动力学性质[15]。此外,由于分子胶的作用机制依赖于协同性界面重构而非简单的三元复合物浓度平衡,因此理论上不易出现 PROTAC 常见的“钩效应(hook effect)”[19]。

在 AR 驱动的前列腺癌治疗领域,开发能够诱导 AR 与特定 E3 连接酶形成稳定复合物的分子胶,有望实现对突变型或剪接变体 AR 的选择性降解,从而克服传统拮抗剂耐药问题[20]。总体而言,分子胶策略代表了靶向蛋白降解(Targeted Protein Degradation, TPD)技术的重要发展方向,为 AR 及其他“难成药”靶点的药物研发提供了新的思路与可能性[21]。

2.2. 沙利度胺及其衍生物

沙利度胺(Thalidomide)于 20 世纪 50 年代中期被开发并用于镇静催眠及止吐治疗,但因其严重致畸性很快被全球撤市[22]。随后研究发现其具有显著的免疫调节和抗肿瘤活性,使其重新进入临床研究视野[23]。研究表明,Thalidomide 可下调肿瘤坏死因子 α (TNF- α)表达,从而抑制炎症反应,并被美国 FDA 批准用于治疗结节性红斑等免疫相关疾病[24]。此外,其还可调控白细胞介素-2 (IL-2)和干扰素- γ (IFN- γ)等细胞因子分泌,增强自然杀伤细胞及 T 淋巴细胞功能,发挥免疫增强与抗肿瘤作用[25]。

在抗血管生成方面, Thalidomide 通过抑制血管内皮生长因子(VEGF)及相关通路, 阻断肿瘤血管生成, 从而抑制肿瘤生长与转移[26]。2006 年, 沙利度胺联合地塞米松被批准用于治疗多发性骨髓瘤, 标志着其在血液系统恶性肿瘤治疗中的重要地位[27]。随后, 其衍生物 Lenalidomide 和 Pomalidomide 相继上市, 在提升疗效的同时降低不良反应, 并通过增强免疫调节及诱导特定转录因子降解, 进一步巩固了沙利度胺类药物在肿瘤免疫治疗中的核心作用[28] [29]。

CRBN (Cereblon)是 Cullin-RING 型 E3 泛素连接酶 CRL4 的重要底物受体蛋白, 在细胞蛋白稳态调控中发挥关键作用[30]。CRBN 蛋白结构上包含三个主要功能区域: N 末端 Lon 蛋白酶样结构域, 中部的螺旋束(Helical Bundle, HB)结构域, 以及 C 末端的沙利度胺结合结构域(Thalidomide Binding Domain, TBD)[17]。其中, TBD 区域形成一个疏水性药物结合口袋, 是沙利度胺及其衍生物发挥作用的关键位点[31]。CRL4 复合物通常由 Cullin4 (CUL4A 或 CUL4B)、DDB1 (DNA damage-binding protein 1)和 RING 蛋白 RBX1 组成, 通过介导底物蛋白的泛素化, 参与调控细胞周期进程、DNA 复制及 DNA 损伤修复等重要生物学过程[32]。

2010 年, Takumi Ito 等研究人员首次证实 CRBN 是 Thalidomide 的直接分子靶点, 为阐明沙利度胺的致畸机制及其免疫调节作用提供了分子基础[33]。进一步研究表明, 沙利度胺及其衍生物通过与 CRBN 结合, 改变 CRL4^{CRBN} 复合物的底物特异性, 使其能够识别并招募新的底物蛋白, 从而诱导其泛素化并经蛋白酶体途径降解[29](图 2)。尽管“分子胶”这一概念直到近年才被系统提出, 但沙利度胺类化合物实际上是最早被发现的分子胶实例之一[19]。通过稳定 CRBN 与特定靶蛋白之间的蛋白-蛋白相互作用(PPI), 实现选择性蛋白降解[16]。这种机制拓展了 CRBN 的底物, 也为靶向蛋白降解策略的发展奠定了重要理论基础[21]。

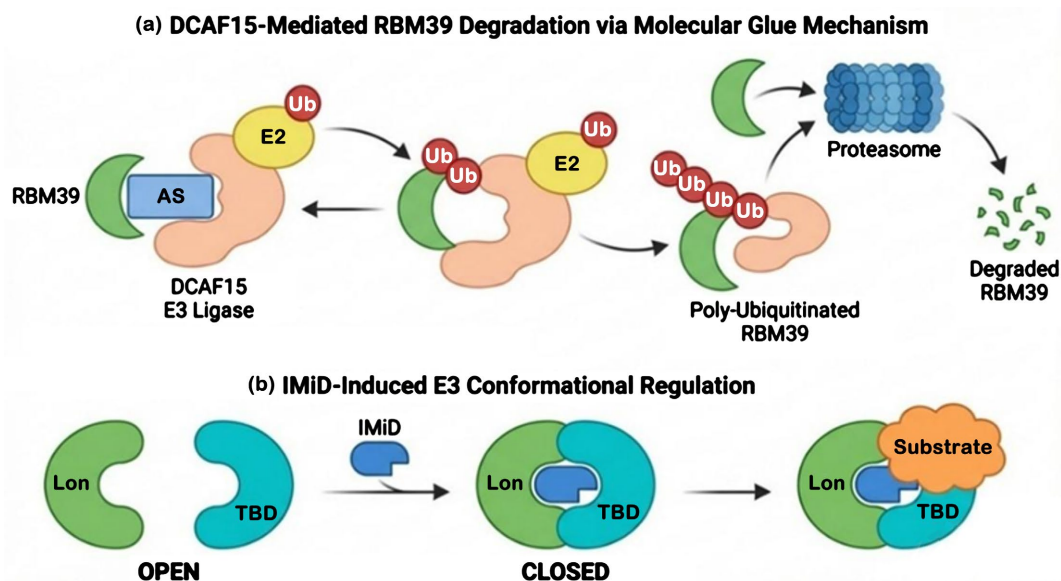


Figure 2. (a) MG degrader induces substrate degradation, (b) Conformational change of CRBN from open to closed
图 2. (a) MG 降解剂诱导底物降解, (b) CRBN 从开放构象转变为封闭构象

研究表明, Lenalidomide 通过结合 CRBN 诱导 IKZF1 和 IKZF3 的选择性泛素化及蛋白酶体降解, 从而下调关键下游信号通路, 抑制骨髓瘤细胞增殖并增强免疫效应功能[25]。此外, 酪蛋白激酶 1 α (Casein kinase 1 alpha, CK1 α)也被鉴定为 IMiDs/CRBN 复合物的重要底物之一[34]。

随着研究的深入, Thalidomide 同样可通过分子胶机制促进 CRBN 与锌指转录因子 SALL4 之间的相

互作用,诱导其泛素化并经蛋白酶体途径降解[35]。上述研究不仅阐明了 IMiDs 类药物的抗肿瘤机制,也揭示了 CRBN 底物谱可塑性与分子胶诱导降解机制之间的密切联系[19]。

与 PROTAC 形成的三元复合物不同,IMiDs 介导的复合物稳定性不仅来源于配体与两端蛋白的结合,还依赖于 CRBN 与底物之间原有的蛋白-蛋白相互作用。这种“界面强化”机制为理解分子胶诱导降解的协同性提供了重要结构基础[16]。

近年来,为获得亲和力更强、选择性更优的 CRBN 配体,研究者围绕戊二酰亚胺核心骨架开展了系统的结构优化研究[19]。结构-活性关系(SAR)分析表明,环状酰亚胺片段是结合 CRBN 沙利度胺结合结构域(TBD)的关键药效团[17]。通过比较不同环尺寸及杂原子取代形式的衍生物发现,五元环酰亚胺在空间匹配和电子分布方面最有利于嵌入 CRBN 表面的“三色氨酸口袋”,而四元或六元环因构象不匹配导致亲和力下降,七元环则因空间位阻过大难以稳定结合[31]。此外,蛋白质 C 末端谷氨酰胺或天冬酰胺残基发生分子内环化可形成丁二酰或戊二酰亚胺结构,这类天然环状酰亚胺同样能够被 CRBN 识别并作为降解信号触发泛素化过程[36]。这一发现不仅揭示了 CRBN 识别底物的分子基础,也为新型 E3 连接酶配体的理性设计提供了重要启示。

在此基础上,多种选择性更强的新一代 CRBN 调节剂(CELMoDs)相继被开发[21]。例如,BMS 公司开发的 CC-122 和 CC-220 可在多发性骨髓瘤和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤细胞中高效诱导 IKZF1/3 的多泛素化降解,其中 CC-220 对 CRBN 的结合更为紧密,在来那度胺耐药细胞中仍保持显著抗增殖活性[37]。随后报道的 CC-885 则突破了传统 IKZF 底物谱,能够通过 CRBN 依赖性机制选择性降解翻译终止因子 GSPT1 [38]。以 CC-885 为模板的结构修饰产生了多种衍生物,如 CC-90009 等,实现了对 IKZF1/3 或 GSPT1 的选择性调控[19]。

此外,化学筛选还鉴定出新的 CRBN 调节剂,如 CC-3060 和 CC-647,可通过与锌指转录因子 ZBTB16 不同 ZnF 结构域形成三元复合物,诱导其选择性降解[39]。C4 Therapeutics 公司开发的 CFT7455 则表现出较泊马度胺显著增强的 CRBN 结合亲和力,可快速诱导 IKZF1/3 泛素化并在体外模型中显著抑制骨髓瘤细胞增殖。另一种口服 IMiD 候选物 BTX-1188 同样展现出对 GSPT1、IKZF1/3 及 CK1 α 等多种底物的高效降解能力[15] (图 3)。

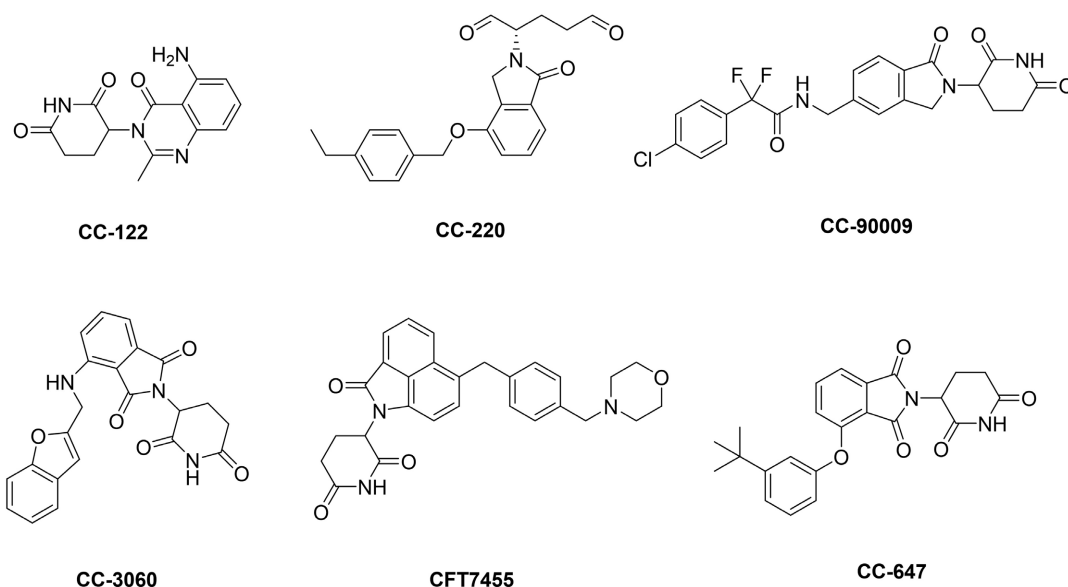


Figure 3. Next-generation CRBN modulators
图 3. 新一代 CRBN 调节剂

2.3. 芳基磺酰胺类药物

Indisulam (E7070)是一种具有抗肿瘤活性的芳基磺酰胺类小分子,早期被认为可通过干扰细胞周期进程抑制肿瘤细胞增殖,并诱导细胞凋亡[40]。尽管其在多种实体瘤和血液系统恶性肿瘤中开展了临床研究,但疗效存在明显的患者差异[41]。为阐明其分子机制,研究发现 E7070 能够充当分子胶,促进 RNA 结合基序蛋白 39 (RNA Binding Motif protein 39, RBM39)与 CUL4-DDB1-DDA1-DCAF15 组成的 E3 泛素连接酶复合物(CUL4-DCAF15)之间的相互作用,从而诱导 RBM39 发生泛素化修饰并经蛋白酶体途径降解[42]。进一步研究表明,RBM39 第二个 RNA 识别基序(RRM2)中的关键残基突变会削弱三元复合物形成,导致对 E7070 产生耐药性,提示 RBM39 结构完整性对药物敏感性至关重要[43]。因此,在 DCAF15 高表达的白血病或淋巴瘤患者中,该类物质可能展现出更显著的治疗潜力[44]。

值得注意的是,E7070 本身并不能稳定地分别与 RBM39 或 DCAF15 形成高亲和力的二元复合物,其诱导的三元复合物稳定性依赖于底物蛋白与 E3 连接酶之间原有的蛋白-蛋白相互作用[45]。类似机制也在其他芳基磺酰胺类分子中得到验证,例如 E7820 等化合物同样通过 DCAF15 介导的泛素-蛋白酶体系统选择性降解 RBM39 及相关剪接因子[46]。上述研究表明,芳基磺酰胺类分子通过“界面稳定”机制实现底物重编程,为开发靶向 RNA 加工通路的新颖分子胶降解剂提供了重要范式[19]。

2020 年,Dirksen E. Bussiere 等人解析了 E7820 介导的 RBM39-DCAF15 三元复合物晶体结构,首次从结构层面阐明了芳基磺酰胺类分子作为分子胶发挥作用的分子基础[46]。结构研究显示,E7820 嵌入于 DCAF15 表面形成的浅表结合口袋中,并位于 DCAF15 与 RBM39 第二 RNA 识别基序(RRM2)之间的界面区域,通过直接和水介导的氢键网络稳定三元复合物构象[47]。E7820 的磺酰基氧原子与 DCAF15 主链酰胺形成关键氢键,而其吡啶环则朝向 RBM39 的疏水残基区域,增强界面疏水相互作用;同时,吡啶氮和磺酰胺氮通过水分子桥接,与 RBM39 侧链残基形成稳定的氢键网络,从而加固底物-E3 连接酶之间的相互作用界面[46]。

值得注意的是,E7820 并不需要对 DCAF15 具有极高亲和力即可实现底物招募,而是通过对其非保守浅表口袋进行“功能化”,诱导形成新的蛋白-蛋白相互作用界面[45](图 4)。这种机制与 IMiDs/CRBN 体系存在一定差异:在 RBM39-DCAF15 复合物中,RRM2 结构域与 DCAF15 之间形成了额外的侧链-侧链接触和氢键相互作用,使三元复合物的稳定性不仅依赖小分子本身,还显著依赖两蛋白之间增强的 PPI 网络[47]。因此,E7820 通过界面重塑而非单纯桥接作用实现选择性降解,体现了芳基磺酰胺类分子胶在结构协同性与特异性调控方面的独特优势。这一结构基础为后续设计更高效、更具选择性的 DCAF15 依赖性降解剂提供了重要理论依据[46]。

2.4. BCL6 蛋白降解剂

致癌转录因子 B-cell lymphoma 6 (BCL6)是在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中高频异常表达的关键原癌基因,在维持生发中心 B 细胞表型及淋巴瘤细胞存活中发挥核心作用[48]。BCL6 通过其 BTB 结构域招募共抑制因子复合物,转录抑制多种参与细胞周期检查点调控、DNA 损伤应答及细胞分化的基因,从而促进肿瘤细胞增殖并逃避凋亡[49]。因此,靶向 BCL6 被认为是治疗 DLBCL 的重要策略之一[50]。

2020 年,Mikołaj Słabicki 等人报道了一种不同于传统 E3 连接酶重编程机制的分子胶降解模式。小分子 BI-3802 能够结合 BCL6 的 BTB 结构域,并通过与相邻 BCL6 二聚体界面关键残基(如 Cys84)形成疏水相互作用,诱导 BCL6 发生高阶聚集。该异常聚集状态进一步被 Seven in absentia homolog 1 (SIAH1)识别并介导其泛素化修饰,最终通过蛋白酶体途径实现降解。与 CRBN 或 DCAF15 依赖的分子胶不同,BI-3802 并非通过桥接 E3 连接酶与底物形成新界面,而是通过诱导靶蛋白异常聚合来触发内源性质量控制系统的清除机制。这一研究揭示了分子胶诱导降解的另一种重要机制,即通过重塑靶蛋白的寡聚状态

或构象平衡, 促进其被特定 E3 泛素连接酶识别和降解[51]。该机制拓展了分子胶策略的作用范式, 为开发针对“难成药”转录因子的降解剂提供了新的设计思路。

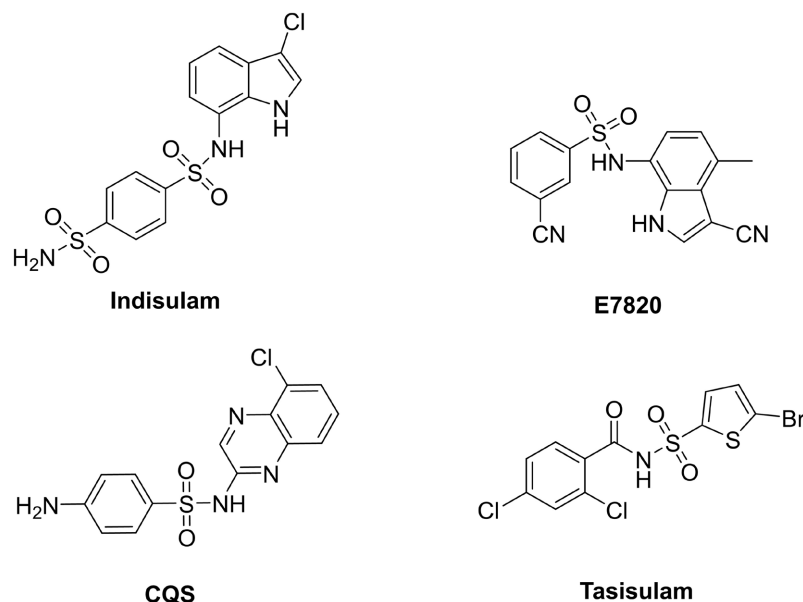


Figure 4. Aryl sulfonamide-based drugs
图 4. 芳基磺酰胺类药物

综上, 不同 E3 连接酶介导的分子胶降解体系在作用机制、底物谱特征及成药性方面各具特色。CRBN 体系因配体成熟度高、结构信息丰富, 目前仍是开发 AR 分子胶的首选平台, 但其底物偏好性(锌指蛋白 β 发夹结构)对 AR 这类核受体构成一定挑战(见表 1)。DCAF15 体系展现出界面重塑的灵活性, 但其天然底物谱与 AR 的结构差异较大, 可能需要更多的筛选与结构优化投入。SIAH1 介导的聚集诱导降解模式虽然独特, 但其机制的普适性仍有待验证。未来 AR 分子胶的开发需综合考量 E3 连接酶的组织表达特异性、底物识别模式以及小分子配体的成药性, 通过结构生物学指导与高通量筛选相结合的策略, 寻找能够有效桥接 AR 与 E3 连接酶的新型分子胶。

Table 1. Comparison of different E3 ligase-mediated molecular glue systems
表 1. 不同 E3 连接酶介导分子胶体系的特征比较

E3 连接酶体系	生物学功能	亚细胞定位	代表性分子胶	底物谱特征
CRBN/CRL4 ^{CRBN}	蛋白稳态调控、胚胎发育、免疫调节	细胞核、细胞质	沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、CC-885	IKZF1/3、SALL4、CK1 α 、GSPT1 等含 β 发夹基序的 C2H2 型锌指蛋白
DCAF15/CRL4 ^{DCAF15}	mRNA 剪接调控、RNA 加工	细胞核	Indisulam (E7070)、E7820 等芳基磺酰胺类	RBM39、RBM23 等含 RRM 结构域的 RNA 结合蛋白
SIAH1	蛋白质质量控制、肿瘤抑制	细胞核、细胞质	BI-3802 (通过诱导靶蛋白聚合间接发挥作用)	BCL6 等具有固有聚合倾向的蛋白
DDB1-CDK12/CRL4	转录调控、DNA 损伤应答	细胞核	CR8、HQ461 等	CDK12-Cyclin K 激酶复合物

3. 分子胶降解剂开发策略

3.1. 化学基因组筛选

2020 年, George E. Winter 团队提出了一种创新且可扩展的分子胶发现策略, 该策略的核心在于通过低烷基化细胞的化学筛选与多组学靶点去卷积分析相结合, 从而系统性地鉴定潜在的分子胶化合物[52]。该方法为分子胶降解剂的规模化发现提供了重要的技术支撑。具体而言, 该策略利用 UBE2M 突变诱导的泛素化不足(hypo-ubiquitylation)状态, 这一状态通过使 CRBN 和 VHL 等 Cullin-RING 连接酶(CRL)底物受体失活, 从而导致细胞对传统蛋白降解剂产生耐药性。这种独特的细胞模型为筛选与 CRL 功能相关的小分子化合物提供了契机。通过比较处于低泛素化状态和正常(高泛素化)状态细胞的化学图谱, Winter 团队能够有效地识别出那些能够恢复或诱导蛋白质降解的小分子[52]。

在实际应用中, Winter 团队以野生型和 UBE2M 突变型 KBM7 细胞为模型, 筛选了约 2000 种细胞毒性小分子。这一大规模筛选成功鉴定出四种新型分子胶化合物, 命名为 dCeMM1-dCeMM4。值得注意的是, 这些化合物的活性均依赖于持续的内切酶表达, 这一关键特征进一步证实了它们作为分子胶降解剂的作用机制

细胞周期蛋白依赖性激酶(Cyclin-Dependent Kinases, CDKs)同样被证实可通过分子胶策略实现选择性降解。此前研究发现, Indisulam 的细胞毒性与 DCAF15 的表达水平显著相关, 提示特定 E3 连接酶的丰度可能决定分子胶类化合物的敏感性谱[42]。受此思路启发, Mikołaj Słabicki 团队对 4518 种临床及临床前小分子化合物的细胞毒性数据进行系统整合分析, 并将其与数百种人类癌细胞系中 E3 泛素连接酶表达谱进行相关性匹配。通过这一策略, 他们鉴定出 CDK 抑制剂 CR8 具有潜在的分子胶活性[16]。

CRISPR-Cas9 是一种源自细菌获得性免疫系统的基因编辑技术, 通过 sgRNA 引导 Cas9 核酸内切酶在特定位点产生双链断裂, 从而实现基因敲除、插入或定点突变修饰[53]。该技术已广泛应用于药物作用机制解析及功能基因组学研究。Lu Lv 等人通过高通量药物筛选发现, 小分子 HQ461 可显著抑制核因子红细胞相关因子 2 (NRF2)的转录活性[54]。进一步结合全基因组 CRISPR-Cas9 敲除筛选, 研究人员证实 HQ461 的抗肿瘤活性依赖于 CRL4 E3 泛素连接酶复合物。功能获得性筛选进一步鉴定 CDK12 为关键底物受体, 参与 HQ461-DDB1-CUL4-RBX1 三元复合物的组装。机制研究表明, HQ461 作为分子胶可诱导 CDK12 与 DDB1 之间形成新的蛋白-蛋白相互作用界面, 进而触发 CDK12 的泛素化及蛋白酶体降解。

3.2. 结构修饰

以吡唑并[4,3-d]嘧啶为母核的化合物长期以来被认为是高效的 CDK 小分子抑制剂, 在多种肿瘤模型中表现出显著的抗增殖活性[55]。在既往研究基础上, Vladimír Kryštof 研究团队对该骨架进行系统结构优化, 获得了一种具有纳摩尔级抑制活性的衍生物——5-(2-氨基-1-乙基)硫-3-环丁基-7-[4-(吡唑-1-基)苄基]氨基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶[56]。该化合物能够显著抑制肿瘤细胞增殖, 并通过诱导视网膜母细胞瘤蛋白(Rb)及 RNA 聚合酶 II 去磷酸化而触发细胞凋亡。鉴于其整体构型与 CR8 高度相似, 研究人员推测该类分子除激酶抑制活性外, 可能还具备分子胶样作用机制[56]。

为验证这一假设, 研究团队开展了分子对接与结构模拟分析。结果显示, 吡唑并[4,3-d]嘧啶核心结构及其连接的仲胺基团可通过氢键与 CDK 蛋白铰链区关键残基 Met816 形成稳定相互作用, 从而锚定于激酶活性位点。同时, 延伸出的吡唑基苯基侧链向蛋白-蛋白界面方向展开, 为形成额外相互作用提供空间。值得注意的是, 末端吡唑环能够嵌入由 DDB1 多个侧链残基(如 Asn907、Ile909、Arg928、Arg947 和 Phe949)围成的浅表口袋中, 提示其可能参与 E3 连接酶复合物界面的构建[56]。

王少萌课题组在对已报道的 PROTAC 分子 MD-222 进行构效关系优化时, 意外获得了一种靶向

GSPT1 的分子胶降解剂 MG-277 [57]。与 MD-222 相比, MG-277 在靶蛋白配体部分进行了关键的微小修饰, 即将原有的苯甲酸片段替换为甲基取代基。该分子整体仍由 MDM2 抑制剂 MI-2103、连接臂以及 CRBN 配体来那度胺构成, 但这一细微结构变化显著改变了其作用机制[57]。

研究初衷在于通过优化 MD-222 以提升其作为 PROTAC 的降解效率, 然而结构改造后所得化合物却不再依赖经典的双功能桥接模式, 而是通过分子胶机制选择性诱导 GSPT1 的泛素化与降解。这一结果表明, 连接子长度或靶配体结构的微小改变可能重塑三元复合物的构象稳定性与能量分布, 从而使分子由“桥接型” PROTAC 转变为“界面重编程型”分子胶[57]。从结构生物学角度来看, 这一转变的分子基础可通过已解析的 CRBN 三元复合物晶体结构加以理解。在 CRBN-来那度胺-CK1 α 三元复合物(PDB: 5FQD)中, 来那度胺的戊二酰亚胺环嵌入 CRBN 的三色氨酸疏水口袋, 而其苯二甲酰亚胺部分则伸向底物结合界面, 与 CK1 α 的 β 发夹结构形成多重氢键与疏水相互作用, 同时 CRBN 与 CK1 α 之间还产生额外的蛋白-蛋白界面接触, 三者协同贡献了复合物的整体稳定性[36]。类似地, 在 CRBN-CC-885-GSPT1 复合物(PDB: 5HXB)中, CC-885 通过扩展的芳香环系统与 GSPT1 的 β 发夹形成更广泛的 π - π 堆积与氢键网络, 使 GSPT1 得以被高效招募[38]。这些结构数据揭示, 分子胶诱导的三元复合物并非简单的“1 + 1 + 1”线性叠加, 而是通过界面重塑产生协同效应, 即两蛋白间的蛋白-蛋白相互作用贡献了显著的结合自由能。对于 MG-277 而言, 将 MD-222 的苯甲酸片段替换为甲基这一微小修饰, 可能削弱了原 MDM2 配体的结合能力, 却使 CRBN-来那度胺模块与 GSPT1 之间的协同作用成为主导, 从而将降解机制从双功能 PROTAC 模式切换为分子胶模式。这一发现揭示了靶向蛋白降解分子作用机制的连续性与可转换性, 也提示在 PROTAC 优化过程中需警惕机制漂移, 同时为从既有降解剂骨架中挖掘分子胶活性提供了可行策略。

3.3. CADD 计算机辅助药物设计

潜在分子胶的理性设计同样可以从靶蛋白与 E3 泛素连接酶之间的界面特征出发, 通过调控蛋白-蛋白相互作用(PPI)实现三元复合物的稳定化。Martin Zacharias 研究团队提出了一种基于“双重结合模式(dual-binding mode)”的计算设计策略, 用于识别和优化 PPI 稳定剂[58]。该团队系统解析了 18 种受体-稳定剂-配体(Receptor-Ligand-Stabilizer, RLS)三元复合物的晶体结构, 涵盖稳定剂诱导型与增强型 PPI 两类模型体系。结合包埋表面积(buried surface area)分析、分子动力学(MD)模拟以及 MM/GBSA 自由能计算等方法, 对三元复合物的界面能量贡献和构象稳定性进行了定量评估。

研究表明, 当稳定剂与两侧蛋白之间的相互作用能量分布较为均衡时, 更有利于形成稳定的三元复合物; 高效稳定剂往往在其相对弱结合的一侧形成额外有利接触, 但其整体活性并不单纯依赖于总结合能大小。机制上, PPI 诱导型分子通常通过掩蔽受体与配体之间原本不利的相互作用, 从而保留关键有利接触; 而 PPI 增强型分子则倾向于强化已有的有利界面作用。相反, 若界面中存在未被稳定剂覆盖的暴露不利残基, 则可能削弱受体-配体结合亲和力, 影响三元复合物形成效率。上述规律为分子胶类 PPI 稳定剂的筛选与结构优化提供了理论依据, 同时也凸显了计算机辅助药物设计(CADD)在分子胶开发过程中的重要作用, 为后续基于结构与能量分析的精准设计奠定了方法学基础。

3.4. 选择性 AR 降解分子

相较于单纯抑制 AR 活性, 直接诱导 AR 蛋白降解的策略近年来受到广泛关注。AR 降解分子不仅能够降低全长 AR 蛋白水平, 还有望抑制部分耐药相关 AR 变体, 从而在机制上突破传统 AR 拮抗剂的局限, 展现出治疗晚期和耐药性前列腺癌的潜力。需要指出的是, 目前已报道的 AR 降解剂根据作用机制可分为不同类型, 其中选择性雄激素受体降解剂(Selective Androgen Receptor Degraders, SARDs)与分子胶

降解剂在作用模式上存在本质区别,二者不可混为一谈。SARDs 通常为单功能小分子,通过结合 AR 的配体结合结构域(LBD)诱导 AR 蛋白构象发生改变,进而促进其通过泛素-蛋白酶体途径或分子伴侣介导的自噬途径降解;该类化合物的降解机制主要依赖于配体诱导的 AR 构象不稳定,而非通过招募特定 E3 泛素连接酶形成新生蛋白-蛋白相互作用界面[59] [60]。因此,严格意义上的 SARDs 并不属于分子胶范畴。在这一研究方向上, Duane D. Miller 课题组开展了系统而具有代表性的研究,提出并发展了选择性雄激素受体降解剂(Selective Androgen Receptor Degraders, SARDs)这一概念。早期报道的 UT-69 和 UT-155 被证明能够选择性降解全长 AR 及 AR 剪接变体,属于具有开创意义的选择性雄激素受体降解剂[59];随后开发的 UT-34 则在保留广谱 AR 拮抗和降解活性的基础上,进一步改善了口服生物利用度和体内药效,对恩杂鲁胺耐药模型表现出显著抑制作用[60] (图 5)。其研究表明,这类化合物兼具 AR 拮抗与 AR 降解双重作用,并在恩杂鲁胺耐药及 AR 剪接变体依赖的前列腺癌模型中表现出较好的抗肿瘤活性,为 AR 靶向治疗提供了新的研究思路。Luo 和 Xiang 课题组以恩杂鲁胺的骨架为基础,设计并合成了 55 个单价 AR/AR-V7 双降解剂,筛选得到代表性化合物 27c,其能够在 AR 阳性的 LNCaP 和 22RV1 细胞中表现出较强的抗增殖活性,并显著诱导 AR 及 AR-V7 的降解。然而,上述化合物的降解机制是否涉及 E3 连接酶的特异性招募以及三元复合物的形成,目前尚缺乏直接的结构生物学证据,因此暂不宜将其归入分子胶类降解剂。

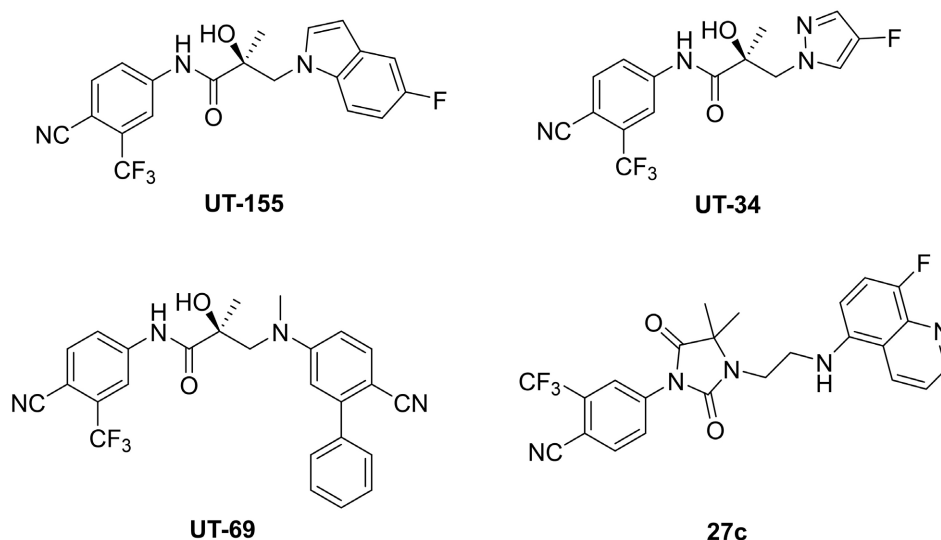


Figure 5. Targeted androgen receptor degraders

图 5. 靶向 AR 降解分子

AR 在前列腺癌,尤其是去势抵抗性前列腺癌的发生与进展过程中发挥核心驱动作用。尽管多种 AR 拮抗剂已被广泛应用于临床治疗,但 AR 基因突变以及剪接变体(如 AR-V7)的产生显著削弱了传统竞争性抑制策略的疗效。因此,通过诱导 AR 蛋白降解以实现信号通路的彻底阻断,被认为是更具前景的干预策略。

相较于双功能 PROTAC 分子,分子胶因不含连接臂结构而具有更低的分子质量与更优的类药性,在拓展“难成药”靶点的降解剂研发方面具有显著优势。近年来, Daniel K. Nomura 课题组提出的“分子手柄(molecular handle)”策略为分子胶的理性设计提供了重要启示。该策略并非完全重新构建 E3-底物体系,而是通过对 E3-配体复合物界面的再工程化,在 E3 连接酶表面引入可共价修饰的功能模块,从而扩展其底物识别谱[61]。相关研究表明,引入能够与 RNF4 蛋白半胱氨酸(Cys)残基发生共价结合的“共价手柄”

后, 修饰分子仍保持良好的生物活性, 证明在不破坏原有结合模式的前提下, 于溶剂暴露区域引入功能化修饰位点是一种可行策略。这一理念提示, 在靶标配体的非关键结合区域预留可扩展结构位点, 可为后续构建 E3 招募模块提供结构基础。

4. 总结与展望

近年来, 靶向蛋白降解(TPD)技术的发展为解决传统小分子药物难以干预的靶点提供了新的策略。其中, 分子胶通过重塑 E3 泛素连接酶与靶蛋白之间的蛋白-蛋白相互作用界面, 实现对目标蛋白的选择性降解, 凭借结构简单、分子量较低以及潜在更优的药代动力学性质, 已成为药物研发领域的重要方向。本文系统总结了分子胶的作用机制、经典降解体系及其设计策略, 并重点介绍了 CRBN、DCAF15 等 E3 连接酶介导的分子胶降解模式, 以及 AR 靶向降解分子在克服前列腺癌耐药中的研究进展。

尽管分子胶技术展现出巨大的应用潜力, 但其发现仍依赖于偶然筛选, 理性设计方法和作用机制预测体系尚不完善。未来, 随着结构生物学、人工智能辅助药物设计、多组学筛选以及计算模拟技术的发展, 有望进一步揭示三元复合物形成规律, 实现分子胶的精准设计与优化。此外, 针对 AR 突变体及剪接变体的选择性降解策略, 将为去势抵抗性前列腺癌等耐药性疾病提供更加有效的治疗方案。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S. and Jemal, A. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [2] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., Zhang, S., Zeng, H., Bray, F., *et al.* (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [3] Attard, G., Parker, C., Eeles, R.A., Schröder, F., Tomlins, S.A., Tannock, I., *et al.* (2016) Prostate Cancer. *The Lancet*, **387**, 70-82. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61947-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61947-4)
- [4] Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J. and Jemal, A. (2015) Global Cancer Statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **65**, 87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
- [5] Chen, Y., Clegg, N.J. and Scher, H.I. (2009) Anti-Androgens and Androgen-Depleting Therapies in Prostate Cancer: New Agents for an Established Target. *The Lancet Oncology*, **10**, 981-991. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70229-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70229-3)
- [6] Tran, C., Ouk, S., Clegg, N.J., Chen, Y., Watson, P.A., Arora, V., *et al.* (2009) Development of a Second-Generation Antiandrogen for Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Science*, **324**, 787-790. <https://doi.org/10.1126/science.1168175>
- [7] Scher, H.I., Fizazi, K., Saad, F., Taplin, M., Sternberg, C.N., Miller, K., *et al.* (2012) Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, **367**, 1187-1197. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1207506>
- [8] de Bono, J.S., Logothetis, C.J., Molina, A., Fizazi, K., North, S., Chu, L., *et al.* (2011) Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, **364**, 1995-2005. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1014618>
- [9] Estébanez-Perpiñá, E., Bevan, C.L. and McEwan, I.J. (2021) Eighty Years of Targeting Androgen Receptor Activity in Prostate Cancer: The Fight Goes On. *Cancers*, **13**, Article No. 509. <https://doi.org/10.3390/cancers13030509>
- [10] Xiao, M., Ha, S., Zhu, J., Tao, W., Fu, Z., Wei, H., *et al.* (2024) Structure-Activity Relationship (SAR) Studies of Novel Monovalent AR/AR-V7 Dual Degraders with Potent Efficacy against Advanced Prostate Cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*, **67**, 5567-5590. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c02177>
- [11] Zhang, R., Huang, C., Xiao, X. and Zhou, J. (2021) Improving Strategies in the Development of Protein-Downregulation-Based Antiandrogens. *ChemMedChem*, **16**, 2021-2033. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202100033>
- [12] Lallous, N., Leblanc, E., Munuganti, R.S.N., Hassona, M.D.H., Nakouzi, N.A., Awrey, S., *et al.* (2016) Targeting Binding Function-3 of the Androgen Receptor Blocks Its Co-Chaperone Interactions, Nuclear Translocation, and Activation. *Molecular Cancer Therapeutics*, **15**, 2936-2945. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-16-0354>
- [13] Culig, Z. and Santer, F.R. (2014) Androgen Receptor Signaling in Prostate Cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, **33**, 413-427. <https://doi.org/10.1007/s10555-013-9474-0>

- [14] Ban, F., Leblanc, E., Li, H., Munuganti, R.S.N., Frewin, K., Rennie, P.S., *et al.* (2014) Discovery of 1H-Indole-2-Carboxamides as Novel Inhibitors of the Androgen Receptor Binding Function 3 (BF3). *Journal of Medicinal Chemistry*, **57**, 6867-6872. <https://doi.org/10.1021/jm500684r>
- [15] Sasso, J.M., Tenchov, R., Wang, D., Johnson, L.S., Wang, X. and Zhou, Q.A. (2023) Molecular Glues: The Adhesive Connecting Targeted Protein Degradation to the Clinic. *Biochemistry*, **62**, 601-623. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.2c00245>
- [16] Slabicki, M., Kozicka, Z., Petzold, G., Li, Y., Manojkumar, M., Bunker, R.D., *et al.* (2020) The CDK Inhibitor CR8 Acts as a Molecular Glue Degradator That Depletes Cyclin K. *Nature*, **585**, 293-297. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2374-x>
- [17] Fischer, E.S., Böhm, K., Lydeard, J.R., Yang, H., Stadler, M.B., Cavadini, S., *et al.* (2014) Structure of the DDB1-CRBN E3 Ubiquitin Ligase in Complex with Thalidomide. *Nature*, **512**, 49-53. <https://doi.org/10.1038/nature13527>
- [18] Mayor-Ruiz, C., Bauer, S., Brand, M., Kozicka, Z., Siklos, M., Imrichova, H., *et al.* (2020) Rational Discovery of Molecular Glue Degradators via Scalable Chemical Profiling. *Nature Chemical Biology*, **16**, 1199-1207. <https://doi.org/10.1038/s41589-020-0594-x>
- [19] 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/jmedchem.1c00895>
- [20] Lim, M., Cong, T.D., Orr, L.M., Toriki, E.S., Kile, A.C., Papatzimas, J.W., *et al.* (2024) DCAF16-Based Covalent Handle for the Rational Design of Monovalent Degradators. *ACS Central Science*, **10**, 1318-1331. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.4c00286>
- [21] Belcher, B.P., Ward, C.C. and Nomura, D.K. (2023) Ligandability of E3 Ligases for Targeted Protein Degradation Applications. *Biochemistry*, **62**, 588-600. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.1c00464>
- [22] Vargesson, N. (2015) Thalidomide-Induced Teratogenesis: History and Mechanisms. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, **105**, 140-156. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21096>
- [23] Bartlett, J.B., Dredge, K. and Dalglish, A.G. (2004) The Evolution of Thalidomide and Its Imid Derivatives as Anti-cancer Agents. *Nature Reviews Cancer*, **4**, 314-322. <https://doi.org/10.1038/nrc1323>
- [24] Sampaio, E.P., Sarno, E.N., Galilly, R., Cohn, Z.A. and Kaplan, G. (1991) Thalidomide Selectively Inhibits Tumor Necrosis Factor Alpha Production by Stimulated Human Monocytes. *The Journal of Experimental Medicine*, **173**, 699-703. <https://doi.org/10.1084/jem.173.3.699>
- [25] Gandhi, A.K., Kang, J., Havens, C.G., *et al.* (2014) Immunomodulatory Agents Lenalidomide and Pomalidomide Co-Stimulate T Cells by Inducing Degradation of T Cell Repressors Ikaros and Aiolos via Modulation of the E3 Ubiquitin Ligase Complex CRL4(CRBN). *British Journal of Haematology*, **164**, 811-821.
- [26] D'Amato, R.J., Loughnan, M.S., Flynn, E. and Folkman, J. (1994) Thalidomide Is an Inhibitor of Angiogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **91**, 4082-4085. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.9.4082>
- [27] Singhal, S., Mehta, J., Desikan, R., Ayers, D., Roberson, P., Eddlemon, P., *et al.* (1999) Antitumor Activity of Thalidomide in Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, **341**, 1565-1571. <https://doi.org/10.1056/nejm199911183412102>
- [28] Quach, H., Ritchie, D., Stewart, A.K., Neeson, P., Harrison, S., Smyth, M.J., *et al.* (2010) Mechanism of Action of Immunomodulatory Drugs (IMiDS) in Multiple Myeloma. *Leukemia*, **24**, 22-32. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.236>
- [29] Krönke, J., Udeshi, N.D., Narla, A., Grauman, P., Hurst, S.N., McConkey, M., *et al.* (2014) Lenalidomide Causes Selective Degradation of IKZF1 and IKZF3 in Multiple Myeloma Cells. *Science*, **343**, 301-305. <https://doi.org/10.1126/science.1244851>
- [30] Angers, S., Li, T., Yi, X., MacCoss, M.J., Moon, R.T. and Zheng, N. (2006) Molecular Architecture and Assembly of the DDB1-CUL4A Ubiquitin Ligase Machinery. *Nature*, **443**, 590-593. <https://doi.org/10.1038/nature05175>
- [31] Chamberlain, P.P., Lopez-Girona, A., Miller, K., Carmel, G., Pagarigan, B., Chie-Leon, B., *et al.* (2014) Structure of the Human Cereblon-DDB1-Lenalidomide Complex Reveals Basis for Responsiveness to Thalidomide Analogs. *Nature Structural & Molecular Biology*, **21**, 803-809. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2874>
- [32] Lee, J. and Zhou, P. (2007) DCAFs, the Missing Link of the CUL4-DDB1 Ubiquitin Ligase. *Molecular Cell*, **26**, 775-780. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2007.06.001>
- [33] Ito, T., Ando, H., Suzuki, T., Ogura, T., Hotta, K., Imamura, Y., *et al.* (2010) Identification of a Primary Target of Thalidomide Teratogenicity. *Science*, **327**, 1345-1350. <https://doi.org/10.1126/science.1177319>
- [34] Krönke, J., Fink, E.C., Hollenbach, P.W., MacBeth, K.J., Hurst, S.N., Udeshi, N.D., *et al.* (2015) Lenalidomide Induces Ubiquitination and Degradation of CK1 α in del(5q) MDS. *Nature*, **523**, 183-188. <https://doi.org/10.1038/nature14610>
- [35] Matyskiela, M.E., Couto, S., Zheng, X., Lu, G., Hui, J., Stamp, K., *et al.* (2018) SALL4 Mediates Teratogenicity as a

- Thalidomide-Dependent Cereblon Substrate. *Nature Chemical Biology*, **14**, 981-987. <https://doi.org/10.1038/s41589-018-0129-x>
- [36] Petzold, G., Fischer, E.S. and Thomä, N.H. (2016) Structural Basis of Lenalidomide-Induced CK1 α Degradation by the CRL4^{CRBN} Ubiquitin Ligase. *Nature*, **532**, 127-130. <https://doi.org/10.1038/nature16979>
- [37] Hagner, P.R., Man, H., Fontanillo, C., Wang, M., Couto, S., Breider, M., *et al.* (2015) CC-122, a Pleiotropic Pathway Modifier, Mimics an Interferon Response and Has Antitumor Activity in DLBCL. *Blood*, **126**, 779-789. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-628669>
- [38] Matyskiela, M.E., Lu, G., Ito, T., Pagarigan, B., Lu, C., Miller, K., *et al.* (2016) A Novel Cereblon Modulator Recruits GSPT1 to the CRL4^{CRBN} Ubiquitin Ligase. *Nature*, **535**, 252-257. <https://doi.org/10.1038/nature18611>
- [39] Sievers, Q.L., Petzold, G., Bunker, R.D., Renneville, A., Słabicki, M., Liddicoat, B.J., *et al.* (2018) Defining the Human C2H2 Zinc Finger Degrome Targeted by Thalidomide Analogs through CRBN. *Science*, **362**, eaat0572. <https://doi.org/10.1126/science.aat0572>
- [40] Owa, T., Yoshino, H., Okauchi, T., Yoshimatsu, K., Ozawa, Y., Sugi, N.H., *et al.* (1999) Discovery of Novel Antitumor Sulfonamides Targeting G1 Phase of the Cell Cycle. *Journal of Medicinal Chemistry*, **42**, 3789-3799. <https://doi.org/10.1021/jm9902638>
- [41] Talbot, D.C., von Pawel, J., Cattell, E., Yule, S.M., Johnston, C., Zandvliet, A.S., *et al.* (2007) A Randomized Phase II Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Indisulam as Second-Line Therapy in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*, **13**, 1816-1822. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-0249>
- [42] Han, T., Goralski, M., Gaskill, N., Capota, E., Kim, J., Ting, T.C., *et al.* (2017) Anticancer Sulfonamides Target Splicing by Inducing RBM39 Degradation via Recruitment to DCAF15. *Science*, **356**, eaal3755. <https://doi.org/10.1126/science.aal3755>
- [43] Ting, T.C., Goralski, M., Klein, K., Wang, B., Kim, J., Xie, Y., *et al.* (2019) Aryl Sulfonamides Degrade RBM39 and RBM23 by Recruitment to CRL4-DCAF15. *Cell Reports*, **29**, 1499-1510.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.09.079>
- [44] Uehara, T., Minoshima, Y., Sagane, K., Sugi, N.H., Mitsuhashi, K.O., Yamamoto, N., *et al.* (2017) Selective Degradation of Splicing Factor CAPER α by Anticancer Sulfonamides. *Nature Chemical Biology*, **13**, 675-680. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2363>
- [45] Faust, T.B., Yoon, H., Nowak, R.P., Donovan, K.A., Li, Z., Cai, Q., *et al.* (2020) Structural Complementarity Facilitates E7820-Mediated Degradation of RBM39 by DCAF15. *Nature Chemical Biology*, **16**, 7-14. <https://doi.org/10.1038/s41589-019-0378-3>
- [46] Bussiere, D.E., Xie, L., Srinivas, H., Shu, W., Burke, A., Be, C., *et al.* (2020) Structural Basis of Indisulam-Mediated RBM39 Recruitment to DCAF15 E3 Ligase Complex. *Nature Chemical Biology*, **16**, 15-23. <https://doi.org/10.1038/s41589-019-0411-6>
- [47] Du, X., Volkov, O.A., Czerwinski, R.M., Tan, H., Huerta, C., Morton, E.R., *et al.* (2019) Structural Basis and Kinetic Pathway of RBM39 Recruitment to DCAF15 by a Sulfonamide Molecular Glue E7820. *Structure*, **27**, 1625-1633.e3. <https://doi.org/10.1016/j.str.2019.10.005>
- [48] Basso, K. and Dalla-Favera, R. (2012) Roles of BCL6 in Normal and Transformed Germinal Center B Cells. *Immunological Reviews*, **247**, 172-183. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2012.01112.x>
- [49] Crotty, S., Johnston, R.J. and Schoenberger, S.P. (2010) Effectors and Memories: Bcl-6 and Blimp-1 in T and B Lymphocyte Differentiation. *Nature Immunology*, **11**, 114-120. <https://doi.org/10.1038/ni.1837>
- [50] Chen, W., Iida, S., Louie, D.C., Dalla-Favera, R. and Chaganti, R.S.K. (1998) Heterologous Promoters Fused to BCL6 by Chromosomal Translocations Affecting Band 3q27 Cause Its Deregulated Expression during B-Cell Differentiation. *Blood*, **91**, 603-607. <https://doi.org/10.1182/blood.v91.2.603>
- [51] Słabicki, M., Yoon, H., Koeppl, J., Nitsch, L., Roy Burman, S.S., Di Genua, C., *et al.* (2020) Small-Molecule-Induced Polymerization Triggers Degradation of BCL6. *Nature*, **588**, 164-168. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2925-1>
- [52] Hanzl, A. and Winter, G.E. (2020) Targeted Protein Degradation: Current and Future Challenges. *Current Opinion in Chemical Biology*, **56**, 35-41. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2019.11.012>
- [53] Shalem, O., Sanjana, N.E. and Zhang, F. (2015) High-Throughput Functional Genomics Using CRISPR-Cas9. *Nature Reviews Genetics*, **16**, 299-311. <https://doi.org/10.1038/nrg3899>
- [54] Lv, L., Chen, P., Cao, L., Li, Y., Zeng, Z., Cui, Y., *et al.* (2020) Discovery of a Molecular Glue Promoting CDK12-DDB1 Interaction to Trigger Cyclin K Degradation. *eLife*, **9**, e59994. <https://doi.org/10.7554/eLife.59994>
- [55] Jorda, R., Havlíček, L., Štunc, A., Tušková, D., Daumová, L., Alam, M., *et al.* (2019) 3,5,7-Substituted Pyrazolo[4,3-d]pyrimidine Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases and Their Evaluation in Lymphoma Models. *Journal of Medicinal Chemistry*, **62**, 4606-4623. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00189>

-
- [56] Jorda, R., Havlíček, L., Peřina, M., Vojáčková, V., Pospíšil, T., Djukic, S., *et al.* (2022) 3,5,7-Substituted Pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases and Cyclin K Degraders. *Journal of Medicinal Chemistry*, **65**, 8881-8896. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c02184>
- [57] Yang, J., Li, Y., Aguilar, A., Liu, Z., Yang, C. and Wang, S. (2019) Simple Structural Modifications Converting a Bona Fide MDM2 PROTAC Degradator into a Molecular Glue Molecule: A Cautionary Tale in the Design of PROTAC Degraders. *Journal of Medicinal Chemistry*, **62**, 9471-9487. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00846>
- [58] Chen, S. and Zacharias, M. (2023) What Makes a Good Protein-Protein Interaction Stabilizer: Analysis and Application of the Dual-Binding Mechanism. *ACS Central Science*, **9**, 969-979. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.3c00003>
- [59] Ponnusamy, S., Coss, C.C., Thiyagarajan, T., Watts, K., Hwang, D., He, Y., *et al.* (2017) Novel Selective Agents for the Degradation of Androgen Receptor Variants to Treat Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancer Research*, **77**, 6282-6298. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-0976>
- [60] Ponnusamy, S., He, Y., Hwang, D., Thiyagarajan, T., Houtman, R., Bocharova, V., *et al.* (2019) Orally Bioavailable Androgen Receptor Degradator, Potential Next-Generation Therapeutic for Enzalutamide-Resistant Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*, **25**, 6764-6780. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-1458>
- [61] Toriki, E.S., Papatzimas, J.W., Nishikawa, K., Dovala, D., Frank, A.O., Hesse, M.J., *et al.* (2023) Rational Chemical Design of Molecular Glue Degraders. *ACS Central Science*, **9**, 915-926. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.2c01317>