
挑战传统观念，低生物利用度的PROTAC药物具有高成药性

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/28852.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

挑战传统观念，低生物利用度的PROTAC药物具有高成药性

。中国科学院上海药物研究所研究员刁星星课题组、陈浩课题组，运用放射性标记技术，成功合成[14C]ARV-110作为PROTACs（蛋白水解靶向嵌合体）的代表性模型化合物，并揭示了PROTACs在口服生物利用度较低的情况下，依然能够展现出良好的特异性和生物活性。相关研究发表于《药物化学杂志》，并获选封面文章。

Xxxxx XX, XXXX

Volume XX • Number XX

pubs.acs.org/jmc

Journal of Medicinal Chemistry



图片由科研团队提供

PROTAC是一种创新的药物设计策略，利用细胞内的泛素-蛋白酶体系统来特异性地降解目标蛋白质。但PROTAC在实际应用中仍面临挑战，例如PROTAC分子的高分子量、低溶解性和低渗透性可能会影响其口服生物利用度，进而导致药代动力学特性的变异。

研究团队对ARV-110这一PROTAC药物在大鼠体内的药代动力学进行了系统性研究。

生物利用度研究表明，高脂饮食可能通过刺激胰腺和胆汁的分泌，增加胆汁酸离子的表面活性作用，从而提高脂溶性药物的溶解度和吸收率。

在治疗实验中，证实了ARV-110的高特异性催化药效，并进一步验证了PROTAC药物的药效与其药代动力学特性不直接相关的独特机制。

组织靶向性分析则证明了ARV-110在皮下前列腺肿瘤中的特异性分布，且药物在肿瘤中的清除速度慢于全身循环，表明延长药物暴露时间有利于持续抑制肿瘤生长。

代谢途径解析结果显示，ARV-110的主要代谢途径是酰胺水解，且此过程不需要代谢酶的催化。这一发现对于理解具有戊二酰亚胺官能团药物的稳定性和手性翻转能力，具有重要意义。

该研究挑战了传统观念，揭示了PROTAC药物独特的事件驱动和催化作用模式，其结果为开发新型口服PROTAC药物、提高口服吸收率方面提供了宝贵见解；对于蛋白质合成周期较长的靶点，单次给药有望实现长期疗效，从而延长给药间隔。同时，研究为药物设计和开发开辟了新的视野，表明即使生物利用度不是最优，药物依然可以发挥出色的治疗效果。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c01104>

作者：江庆龄 来源：中国科学院上海药物研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发