科研人员研发糖工程化蛋白降解剂前药平台

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/40348.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！

科研人员研发糖工程化蛋白降解剂前药平台
。阿尔茨海默病是神经退行性疾病，其病理特征包括淀粉样蛋白β沉积和Tau病理。异常磷酸化Tau蛋白（p-tau）的积累与传播，与认知功能下降密切相关，是阿尔茨海默病疾病修饰治疗的潜在靶点。尽管
靶向蛋白降解技术为Tau病理调控提供了新途径，但传统给药存在血脑屏障穿透效率低、脑内暴露不足和非病灶区域分布等局限。目前实现脑靶向递送和阿尔茨海默病病灶特异性p-tau调控，是阿尔茨海默病靶向降解治疗领域的挑战。

近日，中国科学院上海药物研究所等研究团队阐明了Tau病理进展中PP2A活性下降—p-tau异常积累—小胶质细胞介导传播的关键病理级联过程，并开发了糖工程化蛋白降解剂前药平台。

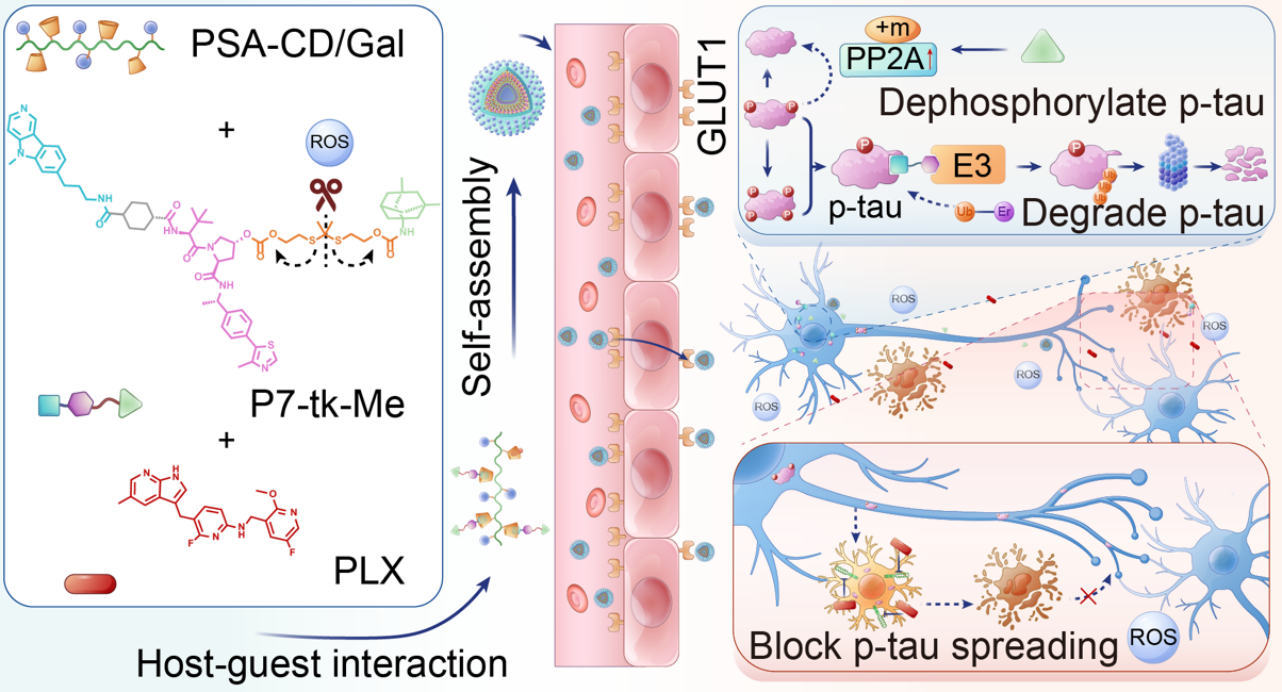
研究团队设计构建系列靶向p-tau的PROTAC分子，筛选获得先导化合物PROTAC-7，并将其与PP2A激活剂美金刚通过ROS响应连接臂，构建出P7-tk-Me异二聚体，可在病灶氧化应激环境中实现p-tau降解与去磷酸化协同调控。

团队进一步将P7-tk-Me与小胶质细胞清除剂PLX共组装入糖工程化、GLUT1介导跨血脑屏障转运的PROTAC前药纳米颗粒。相较于游离药物，该平台改善了治疗组分的药代动力学行为和脑内递送效率，使PROTAC前药的脑内分布提高约24.7倍；同时在ROS富集的阿尔茨海默病病灶区域选择性释放药物，使病灶区域PROTAC浓度较非病灶脑区提高约3.1倍，克服了PROTAC药物脑递送效率低和非病灶区域弥散分布的问题。该平台可将p-tau降解剂、PP2A激活剂、小胶质细胞清除剂同步递送至同一病理区域，实现p-tau降解、去磷酸化、传播阻断三重联合调控。

该平台实现了区域选择性Tau病理精准调控，为阿尔茨海默病疾病修饰治疗提供了新策略。这一联合策略在化学诱导、P301S种子诱导Tau病理加速模型、3×Tg转基因阿尔茨海默病模型中，均可有效降低p-tau负荷及其传播，恢复突触功能并改善认知行为障碍。本研究为阿尔茨海默病病灶特异性Tau病理调控提供新的理论依据和技术平台，也为下一代神经退行性疾病疾病修饰治疗策略提供重要参考。

相关研究成果发表在《美国化学会志》上。研究工作得到国家自然科学基金委员会、中国科学院、上海市等的支持。

论文链接



糖工程化PROTAC纳米药物实现阿尔茨海默病空间限域Tau病理调控示意图

研究团队单位：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转发