



靶向过度积累的病理性 tau 蛋白： 蛋白水解靶向嵌合体分子设计策略与挑战*

李 晗 雷亦乔 方 天 丁 怡 吴中蕙 徐 佳**

(宁波大学医学部基础医学院生理学与病理生理学系, 宁波 315211)

摘要 tau 蛋白病理性过度积累及脑内的播散是阿尔茨海默病及其他 tau 蛋白病进展的核心驱动因素, 且其负荷水平与认知衰退紧密相关。因此, 高效清除毒性 tau 蛋白已成为神经退行性疾病修饰治疗的重要方向。不同于传统的占位性抑制策略, 蛋白水解靶向嵌合体 (proteolysis-targeting chimera, PROTAC) 通过招募 E3 泛素连接酶诱导目标蛋白质降解, 为直接消除缺乏理想酶活性口袋的致病蛋白质提供了全新思路。近年来, PROTAC 在降低细胞与动物模型中病理性 tau 蛋白负荷、逆转突触毒性及改善认知功能方面展现出显著潜力, 但仍处于早期发展阶段。本文系统综述了该类分子的研究进展与设计原则, 重点讨论了 tau 蛋白结合配体的表位特异性、病理性 tau 蛋白选择性识别、E3 连接酶招募、连接子 (linker) 优化及三元复合物的构效关系, 并分析了跨越血脑屏障递送与脑内药代动力学等挑战。未来研究需进一步提升病理性 tau 蛋白的识别精准性、优化 E3 连接酶选择、增强中枢递送与脑内暴露, 同时兼顾长期安全性。总体而言, tau 蛋白靶向 PROTAC 为 tau 蛋白病的治疗提供了新策略, 但其成药性突破仍有赖于化学设计、中枢递送与转化医学的深度交叉与协同优化。

关键词 病理性 tau 蛋白, 蛋白水解靶向嵌合体, 靶向蛋白质降解, E3 连接酶, tau 蛋白病

中图分类号 R914, R741, R971

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0208

CSTR: 32369.14.pibb.20260208

tau 蛋白病 (tauopathies) 是一类以脑内异常过度磷酸化 tau 蛋白聚集形成不溶性纤维状包涵体为共同病理特征的神经退行性疾病, 其典型代表涵盖阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、额颞叶变性 tau 蛋白病 (frontotemporal lobar degeneration-tau, FTLT-tau) 亚型的相关额颞叶痴呆 (frontotemporal dementia, FTD) 临床综合征、进行性核上性麻痹 (progressive supranuclear palsy, PSP) 以及皮质基底节变性 (corticobasal degeneration, CBD) 等^[1]。tau 蛋白的病理性过度积累 (过度磷酸化、聚集与传播) 会损害神经元的基本功能, 破坏微管稳定性与轴突运输, 损害突触功能, 并引发神经炎症, 最终导致神经元死亡^[2-3]。因此, tau 蛋白的病理性改变与过度沉积被认为是 tau 蛋白病发生发展的核心机制与关键治疗靶点。基于此, 减少异常 tau 蛋白的生成、抑制其聚集、阻断其传播或促进其清除, 是延缓此类疾病进程的主要策略^[4-5]。

围绕上述策略, 近年来的靶向药物研发取得了长足进展, 但现有干预手段仍存在其应用转化的局限性。目前的研发方向主要包括: 利用小分子药物调控 tau 蛋白的修饰或抑制其聚集、通过抗体或疫苗介导免疫清除, 以及采用反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotides, ASO) 下调 tau 蛋白表达水平等。这些策略虽在一定程度上验证了靶向 tau 蛋白的可行性, 但应用转化的挑战日益凸显: 小分子药物往往难以有效解聚或清除已形成的病理聚集体^[6]; 大分子抗体类药物受限于血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 极低的通透性, 且主要拮抗细胞外 tau 蛋白, 对细胞内病理性 tau 蛋白的清

* 国家自然科学基金 (52477233), 浙江省自然科学基金 (LMS26C110001), 宁波市自然科学基金 (2023J372), 浙江省大学生科技创新活动计划 (2026R405A074) 和宁波大学大学生科技创新计划 (2025SRIP1942) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0574-87609580, E-mail: xujia@nbu.edu.cn

收稿日期: 2026-04-21, 接受日期: 2026-07-08

除作用甚微^[7]; ASO技术虽能从基因层面降低tau蛋白总体水平, 却难以消除已存在的病理性tau蛋白负荷, 且缺乏对特定病理构象的选择性^[8]。鉴于此, 如何直接、高效且高选择性地靶向清除细胞内的病理性tau蛋白, 已成为当前该领域亟待破解的关键问题。

近年来, 蛋白降解靶向嵌合体 (proteolysis-targeting chimera, PROTAC) 技术的兴起, 为靶向清除病理性tau蛋白提供了新思路。PROTAC技术利用细胞内源性的泛素-蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 来特异性降解目标蛋白质, 最初主要应用于肿瘤靶向治疗, 但因其跨越细胞膜并直接清除胞内致病蛋白质方面的独特机制, 在神经退行性疾病的研究中, 它的应用日益广泛^[9]。在靶向tau蛋白的PROTAC策略探索中, Chu等^[10]于2016年率先利用肽类PROTAC实现了内源性tau蛋白的选择性降解, 完成了初步的概念验证, 随后Lu等^[11]于2018年将该体系成功拓展至Kelch样ECH相关蛋白1 (Kelch like ECH associated protein 1, KEAP1) E3连接酶系统。此后, 研究者们围绕tau蛋白配体筛选、E3连接酶匹配及连接子 (linker) 优化等分子设计层面展开了大量工作, 并将研究焦点逐步向提升分子的BBB通透性及体内药效评价延伸, 以全面推动其临床转化^[12]。

然而, 尽管tau-PROTAC展现出良好的应用前景, 但其面向临床应用的转化进程仍处于早期探索阶段, 且面临多重严峻挑战。首先, tau蛋白具有高度的异质性, 包含多种异构体、复杂的翻译后修饰及多样的聚集状态, 如何在保留生理性tau蛋白功能的同时, 实现对病理性构象的精准选择性识别与降解, 目前仍是研究难点。其次, PROTAC分子普遍存在分子质量偏大、极性较高且药代动力学性质欠佳等问题, 这使得其在跨越BBB并实现脑内有效暴露方面面临挑战。此外, 不同E3连接酶在神经元中的分布差异、潜在的脱靶风险以及长期干预的安全性等问题, 也尚缺乏系统性的评价体系^[13-14]。尽管靶向tau蛋白的PROTAC策略尚处于探索阶段, 但神经系统其他病理蛋白质的靶向降解研究已取得较好的突破, 具有借鉴价值。事实上, 针对 α 突触核蛋白 (α -synuclein, α -Syn)、突变型亨廷顿蛋白 (mutant huntingtin, mHTT) 等致病蛋白质的PROTAC研究已在E3连接酶筛选、连接子工程化改造以及脑部靶向递送方案等方面积累了宝

贵经验^[15]。这些探索不仅为优化tau-PROTAC提供了策略参考, 更提示需要在更宏观的神经系统药物开发框架下重新审视tau蛋白靶向策略。

基于此, 本文将系统梳理靶向过度积累的病理性tau蛋白的PROTAC最新进展, 深度剖析其分子设计准则、降解分子机制以及中枢神经递送的关键挑战。在此基础上, 结合其他神经退行性疾病相关蛋白质的降解研究经验, 对tau-PROTAC未来的优化路径与临床转化前景进行前瞻性展望, 以期为该领域的创新药物研发提供理论参考。

1 tau蛋白病研究背景与现状

1.1 过度积累tau蛋白的病理意义与靶向基础

tau蛋白病是一组以tau蛋白异常翻译后修饰、错误折叠、聚集沉积及跨神经网络传播为共同特征的神经退行性疾病 (图1)。根据核心致病驱动因素的不同, 临床上可将其分为原发性与继发性两类。原发性tau蛋白病以tau蛋白异常本身为主要病理驱动, 典型代表包括进行性核上性麻痹、皮质基底节变性、皮克病 (Pick's disease, PiD)、原发性年龄相关tau蛋白病 (primary age-related tauopathy, PART)、嗜银颗粒病 (argyrophilic grain disease, AGD) 以及由MAPT基因突变所致的额颞叶变性等^[1]。与之相对, AD被视为典型的继发性tau蛋白病, 其tau蛋白病理改变通常与 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 沉积等病理过程协同演进^[16]。Tau蛋白病的临床表现呈现高度异质性, 这主要取决于受累脑区及特定病理构象的差异。AD以进行性情景记忆障碍为核心特征^[17]; FTLT-tau常表现为行为与人格改变、语言障碍或运动功能异常^[18]; PSP以垂直性凝视麻痹、姿势不稳及帕金森综合征为标志; 而CBD则典型表现为非对称性肢体强直、失用症及皮质感觉功能减退^[19] (图1)。尽管临床表象各异, 但Tau蛋白病的共同病理本质均在于tau蛋白发生构象转变, 形成具有神经毒性的病理聚集体, 通过诱导神经元功能障碍及触发突触丢失, 最终导致特定脑区的神经退行性损伤。

在各类tau蛋白病中, AD是最常见且研究最为深入的代表性疾病。其核心病理标志为细胞外A β 斑块沉积和细胞内tau蛋白神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs)^[20]。尽管A β 的异常聚集被广泛认为是AD早期的始动因素, 但大量研究表明, tau蛋白病理负荷及其在脑内的空间播散, 与神经元丢失、脑区萎缩及临床认知衰退程度具有

更高的病理相关性(图1)^[21-23]。这表明tau蛋白虽非AD的唯一触发因素,却是直接介导神经毒性并驱动疾病恶化的关键效应节点。从机制上看,生理状态下的tau蛋白作为微管结合蛋白,负责维持细胞骨架稳态与轴突运输、而在病理级联反应中,过度磷酸化的tau蛋白发生错误折叠,逐步组装为毒性寡聚体、原纤维及NFTs,并通过跨突触传播诱发广泛的突触衰竭与神经退行性病变(图1)^[24]。因此,靶向异常tau蛋白被视为具有实现AD修饰潜力的核心干预策略。

然而,病理性tau蛋白的复杂性为靶向治疗带来巨大挑战。细胞内的致病tau蛋白并非单一的分

子实体,而是由多种剪接亚型、复杂的翻译后修饰、不同聚集层级以及多样化的病理构象所组成的高度异质性集合。此外,致病tau蛋白分子种类在不同的tau蛋白病、不同病程阶段甚至不同的受累脑区中均存在显著差异。这种高度的时间-空间异质性提示,依赖单一位点或单一结构表位识别的传统干预策略,往往难以全面覆盖并有效清除关键的致病tau分子种类。因此,如何在干扰生理性tau蛋白的正常功能前提下,实现对细胞内多态性的病理性tau蛋白的高效、广谱且选择性识别与降解,已成为当前tau蛋白靶向药物研发中的核心问题^[25-26]。

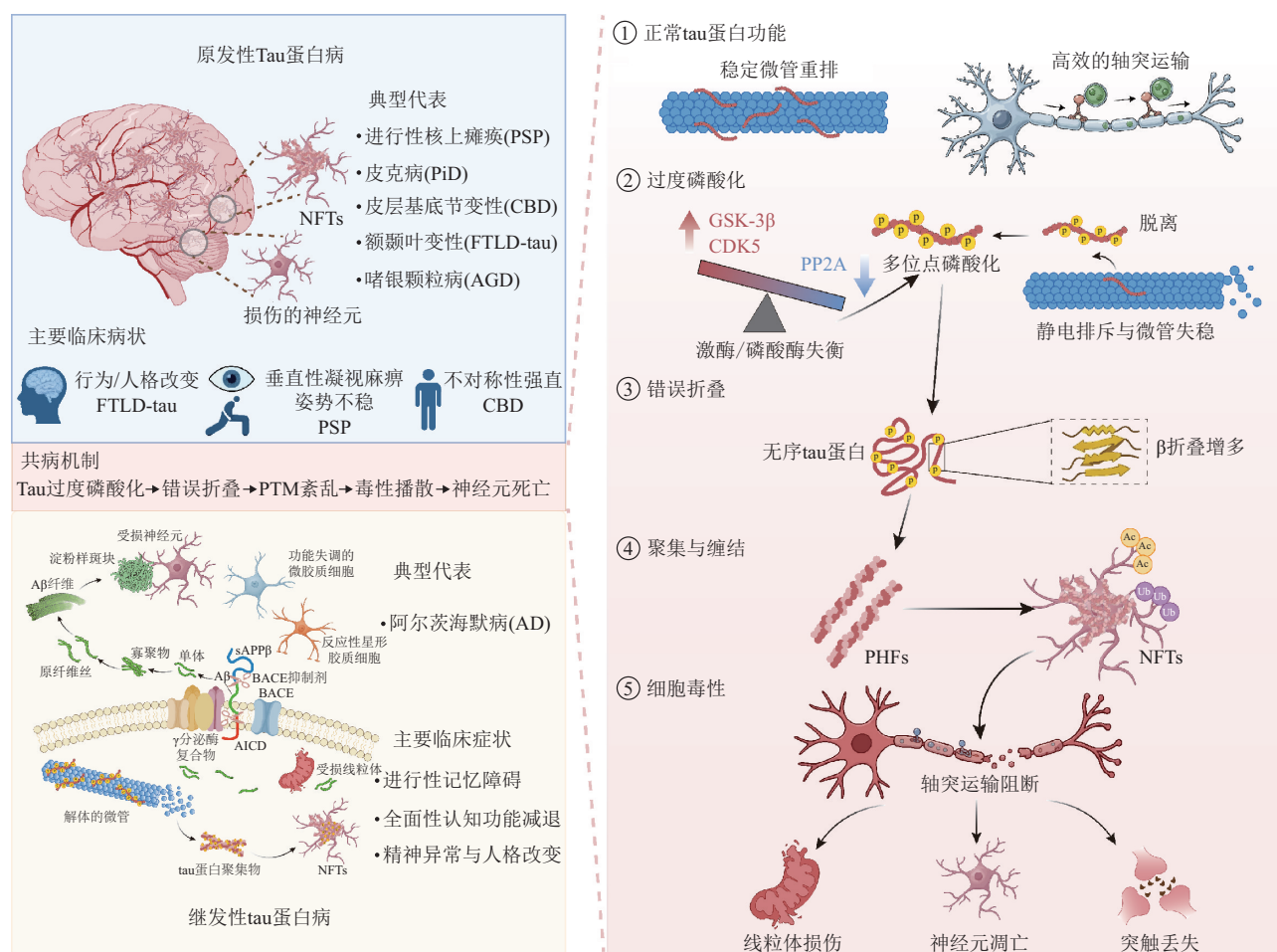


Fig. 1 Clinical classification, main symptoms and molecular pathogenesis of tau proteinopathy

图1 tau蛋白病的主要病理特征及其分子机制

PSP: 进行性核上性麻痹 (progressive supranuclear palsy); PiD: 皮克病 (Pick's disease); CBD: 皮质基底节变性 (corticobasal degeneration); FTLN-tau: 额颞叶变性-tau蛋白病 (frontotemporal lobar degeneration-tau); AGD: 嗜银颗粒病 (argyrophilic grain disease); AD: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease); NFTs: 神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles); GSK-3β: 糖原合成酶激酶3β (glycogen synthase kinase-3 beta); CDK5: 靶向细胞周期蛋白依赖性激酶5 (cyclin-dependent kinase 5); BACE: β淀粉样前体蛋白切割酶 (β-site amyloid precursor protein cleaving enzyme); AICD: 淀粉样蛋白胞内结构域 (amyloid intracellular domain); sAPPβ: 分泌型β淀粉样前体蛋白 (secreted amyloid precursor protein beta); PP2A: 蛋白磷酸酶2A (protein phosphatase 2A); PHFs: 成对螺旋丝 (paired helical filaments); P: 磷酸化 (phosphorylation); Ub: 泛素化 (ubiquitination); Ac: 乙酰化 (acetylation)。

1.2 当前tau蛋白的靶向治疗策略及其局限性

聚焦tau蛋白病理的创新药物研发已形成多条技术路线, 包括抑制tau蛋白异常磷酸化的激酶抑制剂、阻断tau蛋白聚集的小分子、稳定微管功能的代偿性药物、降低tau蛋白总体表达的核酸类药物(图2), 以及旨在清除病理性tau蛋白的免疫疗法等^[20]。然而, 迄今尚无tau蛋白靶向疗法获批用于tau蛋白病的临床治疗。这一临床转化现状提示, 现有策略在靶标覆盖度、致病性tau蛋白分子种类可及性, 以及与病理机制的匹配度等方面仍存在显著局限^[27]。

1.2.1 小分子药物治疗策略

相较于大分子抗体, 小分子策略在口服给药、BBB通透性及细胞内靶标可及性方面具有固有的药代动力学优势^[28]。针对tau蛋白病理的小分子药物开发, 主要聚焦于干预tau蛋白异常磷酸化、阻断其聚集级联反应, 或代偿性恢复微管网络功能。靶向细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK) 5及糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 beta, GSK-3 β)等tau蛋白磷酸化关键激酶抑制剂, 旨在从源头阻断tau蛋白的过度磷酸化^[29]; 而以亚甲基蓝衍生物为代表的聚集抑制剂甲基硫氨(methylthioninium, MT), 则试图抑制tau蛋白由单体向高毒性寡聚体及原纤维聚集的组装^[30]。然而, 小分子tau蛋白靶向药物在临床转化中却屡屡受阻。GSK-3 β 抑制剂Tideglusib在PSP和AD的多项临床试验中均未达到主要疗效终点^[31-32]; tau蛋白聚集抑制剂LMTX (TRx0237)在轻中度AD患者的III期研究中同样未能显示显著临床获益^[33]; 微管稳定肽Davunetide在PSP的III期试验中也未观察到预期疗效^[34]。这些失败的临床转化提示, 小分子策略面临的核心挑战不仅在于靶标选择性不足和脱靶效应风险, 更主要的是其作用模式本质上属于占位性药理学调控, 仅能可逆地抑制tau蛋白病理级联的某一特定上游环节, 而对已经大量蓄积的异常tau蛋白本身, 尤其是具有高度神经毒性的可溶性寡聚体和不溶性致密聚集体, 难以实现持续而高效的清除。此外, tau蛋白作为一种固有无序蛋白质, 缺乏典型的疏水性小分子结合口袋, 加之其病理构象的高度异质性, 也进一步增加了小分子药物的设计难度, 阻碍了高亲和力、高选择性小分子配体的研发(图2)。

1.2.2 抗tau蛋白单克隆抗体治疗策略

靶向tau蛋白的单克隆抗体策略旨在通过中和

细胞外间隙的病理性tau蛋白, 阻断其跨突触或跨神经网络的朊病毒(Prion)样传播。尽管该策略在临床前模型中展现出抑制病理播散的潜力, 但多项进入临床后期的抗tau蛋白单抗却屡遭挫折, 未能表现出稳定且可重复的临床获益。靶向tau蛋白N端表位的Gosuranemab在针对早期AD和PSP的II期临床试验中均未达到预期的疗效终点^[35-36]; Semorinemab在针对早期AD的TAURIEL II期研究中^[37], 虽能与目标tau蛋白结合, 但未能延缓认知衰退, 亦未引起血浆胶质纤维酸性蛋白(gial fibrillary acidic protein, GFAP)等关键神经炎症生物标志物的改善^[38]; 此外, Tilavonemab在PSP的II期临床试验中同样未显示显著疗效^[39]。由此可见, 现有抗tau蛋白抗体面临的转化困境, 不能单一归因于“BBB通透率低”, 而是源于药代动力学与病理时空机制的深层错配。

具体而言, 靶向tau蛋白的抗体疗法目前主要面临3大临床转化壁垒(图2)。其一是靶标部位暴露不足与突触间隙微环境的药代动力学限制。生理状态下, 大分子抗体穿越完整BBB进入中枢神经系统的效率极低(脑脊液/血浆浓度比通常仅为0.1%~0.2%)。定量系统药理学模型分析指出, 尽管部分抗体可在脑脊液中实现较高的单体tau蛋白结合率, 但其在接近病理传播微环境的突触间隙中, 对目标tau蛋白的结合率仅约1%~3%, 而对致病性寡聚tau蛋白细胞摄取的抑制效应更是不足1%^[40]。例如, Semorinemab和早期终止的UCB0107^[37], 其脑内局部浓度均难以达到有效的中和治疗窗。其二是靶标空间定位的错配与胞内致病负荷难以清除。现有抗体大多依赖于细胞外捕获tau蛋白或其N端表位, 然而, 真正直接驱动神经元功能损伤的高毒性tau蛋白负荷, 多以高度磷酸化的寡聚体或NFTs形式深藏于神经元胞内。微量进入脑内的抗体难以穿透细胞膜, 即便能中和部分参与胞外传播的tau蛋白, 也无法从源头清除驱动神经元损伤的主体胞内病理负荷。Gosuranemab的临床影像学数据证实, 治疗12个月后患者脑内的tau蛋白病理聚集负荷与安慰剂组相比并无差异^[35], 提示仅靠细胞外干预不足以逆转已形成的胞内病理进展。其三是构象多态性导致的靶标逃逸。tau蛋白在不同疾病亚型、病程阶段及受累脑区中, 表现出极其复杂的剪接异构(如3R/4R)、多态的翻译后修饰以及高度异质性的空间构象。现有失败的抗体多靶向tau蛋白的N端或线性表位,

极易发生“靶标逃逸”^[20]。以 Tilavonema 为例, 尽管其能显著降低外周血液中的游离 tau 蛋白水平, 但对脑脊液中的致病性 tau 蛋白无显著影响, 且未能改善认知终点^[39], 提示单一固定表位的抗体难以覆盖并中和最具致病性的 tau 蛋白病理。此外, 虽然受体介导的跨细胞转运策略能提升抗体跨 BBB 效率, 但此类药物目前仍处于早期临床试验阶段, 其长期 BBB 通透性效率和安全窗尚未完全明确。综上所述, 现有传统小分子疗法和 tau 蛋白

靶向单克隆抗体在应对病理性 tau 蛋白的高度异质性、清除胞内核心致病种群以及逆转已形成的病理负荷等方面, 仍存在临床转化的局限。这也提示下一代 tau 蛋白干预策略亟需从传统“占位式竞争抑制”转向能够直接靶向清除病理性 tau 蛋白负荷的“事件驱动型”模式转变, 以期实现对胞内高度异质性病理性 tau 蛋白的有效清除。在此背景下, PROTAC 展现出了破局的潜力。

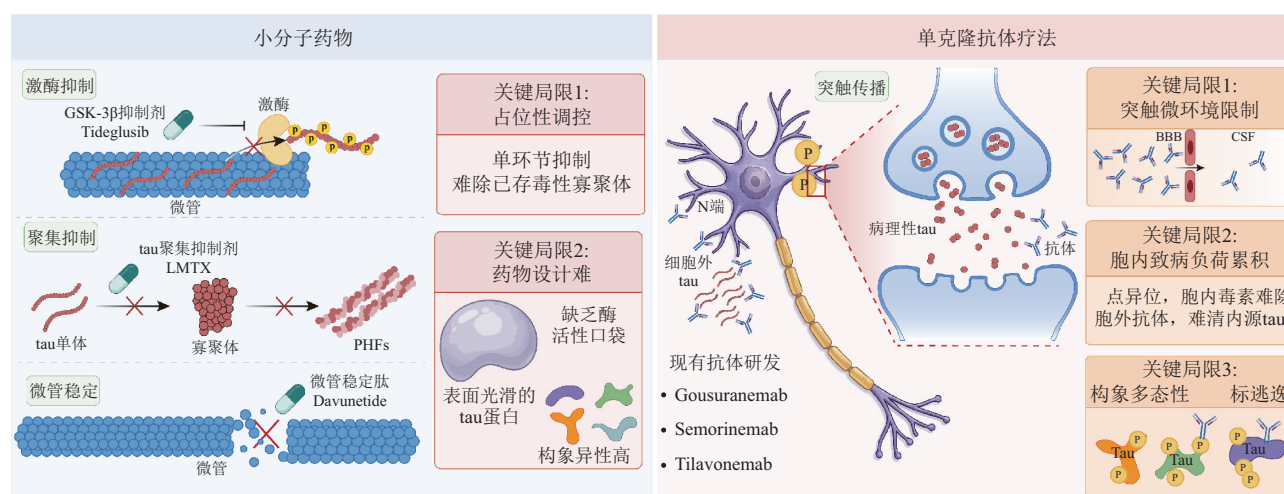


Fig. 2 Existing Tau-targeting therapeutic strategies and their limitations

图2 现有靶向Tau蛋白的治疗策略及其局限性

GSK-3 β : 糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 beta); PHFs: 成对螺旋丝 (paired helical filaments); P: 磷酸化 (phosphorylation); BBB: 血脑屏障 (blood brain barrier); CSF: 脑脊液 (cerebrospinal fluid)。

1.3 PROTAC: 新型tau蛋白靶向降解策略

PROTAC是一种杂合双功能小分子化合物, 结构包含与细胞中靶蛋白结合的配体 (warhead) 和 E3 泛素连接酶配体 (E3 ligase ligand), 两个配体之间通过连接子形成三元复合物 (靶蛋白配体-连接子-E3 配体)。PROTACs 通过将感兴趣蛋白 (protein of interest, POI) 和细胞内的 E3 泛素连接酶的距离拉近, 利用 UPS 特异性地识别并降解靶蛋白 (图3)。不同于传统小分子药物的“占位式竞争抑制”或抗体药物的“阻断式清除”, PROTAC的作用机制属于“事件驱动型”的靶向蛋白质降解。更为关键的是, PROTAC在此过程中发挥着“催化剂”样的作用, 即单个分子在促成一次降解事件后即可解离, 并反复进入下一个降解循环, 从而能够以低浓度持续清除目标蛋白质^[41-42]。

PROTAC技术为克服传统AD靶点药物的局限性提供了新思路。针对上游 tau 蛋白磷酸化修饰的关键激酶, Jiang 等^[43]首次合成了一系列靶向 GSK-3 β 的 PROTAC 分子。其中, 携带正辛烷连接链的优选分子 PG21 展现出良好的 GSK-3 β 降解活性, 在 PC12 细胞中仅 10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度即可使 GSK-3 β 水平降低 65.8%, 在 HT22 细胞的蛋白质印迹法结果显示, 在 2.8 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下 PG21 呈剂量依赖性地诱导 44.2% 的蛋白质降解并发挥神经保护活性。这一研究不仅证实了 PROTAC 干预 AD 病理网络的潜力, 也为其在复杂的神经退行性疾病靶点中的应用奠定了基础。此外, 聚焦于 tau 蛋白这类以“胞内病理蓄积”为核心特征的靶标, PROTAC 策略具有两大极为契合的理论优势。其一是实现“源头清除”。PROTAC 能够穿透细胞膜, 直接靶向结

合神经元内部的病理性 tau 蛋白实体, 而不局限于抑制上游修饰事件或中和胞外传播环节, 从源头清除导致神经毒性和跨突触传播的物质基础。其二是以低暴露驱动高效降解。PROTAC 独特的催化降解特性使其无需占据全部靶点即可发挥强效作用, 以低浓度脑内暴露量降低持续累积的病理性 tau 蛋白负荷并减轻潜在剂量效应导致的系统性毒性^[44]。需要承认的是, tau 蛋白属于典型的固有无序蛋白质, 其本身缺乏稳定的经典小分子结合口袋, 加之

其复杂的异质性, 为靶向 tau 蛋白的配体设计带来诸多挑战^[45]。另外, PROTAC 分子的异配体双功能设计在跨细胞膜及 BBB 通透效率方面仍具有优化空间^[42, 46]。因此, tau-PROTAC 研发的核心痛点已不再是单纯的“能否诱导降解”, 而是在于“如何在维持脑内暴露量的前提下, 实现对高异质性病理性 tau 蛋白的精准识别与选择性降解”。这也是本综述深入讨论 tau-PROTAC 分子设计、优化策略及递送体系的核心基础。

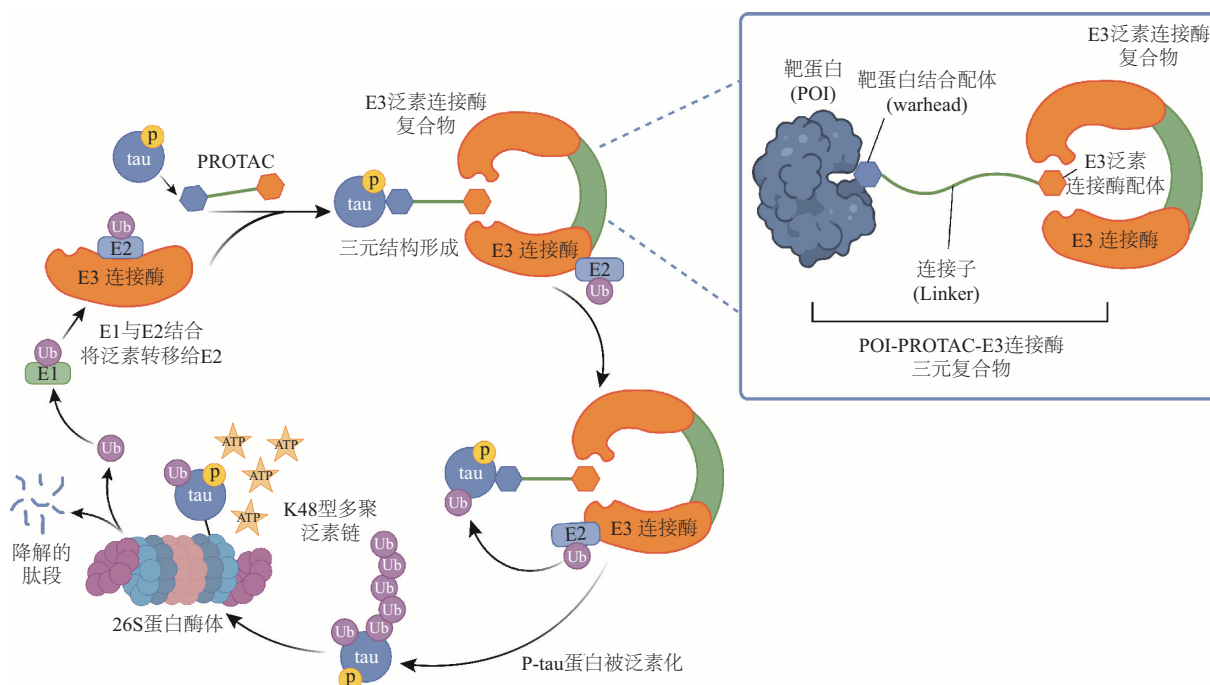


Fig. 3 The ubiquitination degradation mechanism of tau-PROTAC and the structure of ternary complexes

图3 tau-PROTAC的泛素化降解机制及三元复合物结构

PROTAC: 蛋白水解靶向嵌合体 (proteolysis-targeting chimera); POI: 感兴趣蛋白 (protein of interest); Linker: 连接子; E1: 泛素激活酶 (ubiquitin-activating enzyme); E2: 泛素结合酶 (ubiquitin-conjugating enzyme); E3: 泛素连接酶 (ubiquitin ligase); P: 磷酸化 (phosphorylation); Ub: 泛素化 (ubiquitination); ATP: 三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate)。

2 tau蛋白靶向降解的PROTAC策略

2.1 靶向磷酸化tau蛋白的PROTAC策略

tau 蛋白的翻译后修饰 (尤其是过度磷酸化) 是驱动其病理演进的核心机制。过度磷酸化不仅削弱了 tau 蛋白与微管的亲和力, 促进其发生自组装聚集, 还会导致 tau 蛋白错位分布于树突棘, 进而破坏突触功能。大量临床证据表明, 脑脊液和血液中的特定磷酸化 tau 蛋白 (如 p-tau181、p-tau217, 以及与 NFTs 密切相关的 p-Ser202/Thr205 AT8 表位)

不仅是 AD 早期诊断与布拉克 (Braak) 分期的核心生物标志物, 更是靶向干预的理想靶标^[47-55]。

当前, 针对 p-tau 或总 tau 蛋白的 PROTAC 研发已取得初步进展。Chu 等^[10] 率先完成了概念验证, 证实多肽类降解剂 TH006 可降低 AD 小鼠模型脑内的 tau 蛋白水平并缓解 A β 诱导的细胞毒性。随后, Wang 等^[56] 开发的抑癌蛋白招募型分子 C004019 及 Yao 等^[57] 设计的 C8 分子, 均能通过 UPS 有效下调过表达或转基因小鼠脑内的总 tau 蛋白及特定位点 (如 Ser396/Ser404) 的 p-tau 负荷, 并伴随突触可塑

性与认知功能的改善。此外,双靶点 PROTAC T3 不仅实现了对总 tau 蛋白和 α -Syn 聚集体的双重降解,还在 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP) 诱导的帕金森病小鼠模型中展现出治疗潜力^[58]。

这些研究提示,PROTAC 策略可通过靶向病理性磷酸化 tau 蛋白及其聚集体改善认知功能。但在其临床转化过程中仍不可忽视的问题是:当前药效证据是否能有效外推至人类散发性 tau 蛋白病仍需要大量临床探索^[10, 59-60];长期非选择性地降低总 tau 蛋白水平而忽视了生理性 tau 蛋白的作用,可能引发微管失稳等潜在的神经毒性风险;分子在脑内暴露量、长期给药安全性以及跨 tau 蛋白病种的适用性,仍需要严谨实验设计和临床前验证^[5]。尽管当前研究仍处于概念验证和早期临床前优化阶段,但其临床转化潜力仍值得关注。

2.2 靶向tau蛋白病理构象的选择性降解策略

为克服非选择性降解带来的潜在生理功能损害,研究者开始转向不依赖特定修饰位点、直接靶向“病理聚集构象”的 PROTAC 设计。由于生理与病理性 tau 蛋白在氨基酸序列上完全一致,且缺乏典型的结合口袋,如何在分子层面精准识别微妙的病理构象差异极具挑战^[61-62]。针对这一难题,引入已有的 tau 蛋白病理构象特异性正电子发射断层显像 (positron emission tomography, PET) 示踪剂作为 PROTAC 配体,成为一种极具前景的探索

策略。Silva 等^[59]以 PET 示踪剂为结合骨架,设计了招募脑蛋白 (cereblon, CRBN) E3 连接酶的 PROTAC 分子 QC-01-175。在来源于 FTD 患者的人源神经元模型中,该分子不仅有效降低了总 tau 蛋白及 p-tau 水平,还表现出对突变型 (如 P301L、A152T) 及病理状态神经元的优先作用机制,对可溶性与不溶性 tau 蛋白分子种类均具降解活性。在此基础上,研究者进一步优化出第二代分子 FMF-06-038 和 FMF-06-049。其中,FMF-06-049 不仅在极低浓度 (10~100 nmol/L) 内显著降低 tau 蛋白水平,更对高分子质量寡聚体及难溶性 tau 蛋白聚集体表现出优先降解能力,在特定实验条件下,单次给药 4 h 后即可观察到显著降解,且药效可持续长达 8 d^[63]。这些结果充分表明,引入构象特异性配体并匹配合适的 E3 连接酶,能够极大提升 PROTAC 对病理性 tau 蛋白的选择性与清除效率。

当然,必须要客观指出的是,小分子 PET 示踪剂在连接子和 E3 配体转化为 PROTAC 分子后,是否仍能完美保留其原有的病理构象识别特异性,目前尚缺乏确切的结构生物学证据。此外,不同 tau 蛋白突变、不同聚集阶段乃至不同 tau 蛋白病之间,是否存在可被广泛利用的共同病理构象表位,迄今仍缺乏系统研究^[63]。因此,病理构象识别配体与 PROTAC 技术的结合虽代表了该领域的优化方向 (表 1),但距离实现“精准靶向致病 tau 蛋白,保留生理 tau 蛋白”的目标,仍需更深入的机制探索与体内验证。

Table 1 Representative PROTAC strategies for targeted degradation of tau protein

表1 Tau蛋白靶向降解的PROTAC策略典型代表

分类	分子名称	目标靶蛋白	E3招募模块	核心优势
广谱病理性tau蛋白	C004019	病理性tau蛋白	VHL	具有良好的BBB穿透能力 ^[56]
磷酸化/修饰选择性tau蛋白	C8	p-tau	VHL	对高磷酸化tau蛋白表现出选择性降解倾向,同时可降低总tau蛋白水平 ^[57]
	QC-01-175	p-tau及其聚集态	CRBN	在FTD患者来源神经元中优先清除病理相关tau蛋白,对健康神经元影响较小 ^[59]
	FMF-06-038	p-tau及其聚集态	CRBN	对不溶性tau蛋白聚集体的清除效率更高,并在更低浓度下实现有效降解 ^[63]
多病理性tau蛋白/广谱聚集体	FMF-06-049	p-tau及其聚集态	CRBN	优先降解难溶性及高分子质量tau蛋白寡聚体 ^[63]
	T3	总tau蛋白与 α -Syn	CRBN	可协同清除多种神经退行性疾病相关聚集蛋白 ^[58]

POI: 感兴趣蛋白 (protein of interest); E3: 泛素连接酶 (ubiquitin ligase); p-tau: 磷酸化tau蛋白 (phosphorylated tau protein); CRBN: 脑蛋白 (cereblon); VHL: 冯希佩尔-林道蛋白 (Von Hippel-Lindau); BBB: 血脑屏障 (blood brain barrier); FTD: 额颞叶痴呆 (fronto-temporal dementia); α -Syn: α 突触核蛋白 (α -synuclein)。

3 PROTAC分子设计策略

3.1 tau-PROTAC从广谱降解到精准选择性设计

正如前述, 早期广谱 tau PET 配体 (如 AV-1451、THK 系列)-PROTAC 分子构象选择性不强, 无法区分生理性单体与病理性聚集体^[64-65], 易导致生理态 tau 蛋白的非特异性耗竭, 可能导致微管网络崩解、轴突物质运输受阻, 产生功能缺失效应。此外, 与胞内高丰度的单体 tau 蛋白竞争性结合, 可导致 E3 泛素连接酶及泛素化系统耗竭, 进而扰乱细胞内蛋白质稳态平衡^[66-67]。为解决广谱 PROTAC 的脱靶问题, 下一代降解剂设计侧重精准选择性识别。一是靶向磷酸化 tau 蛋白的 PROTAC 策略。基于异常翻译后修饰 (如 p-tau-Ser396/Ser404/Thr181) 实现表位特异性识别, 通过高亲和力配体靶向病理磷酸化 tau 蛋白并招募 E3 泛素连接酶, 使其通过 26S 蛋白酶体被降解, 而生理性 tau 蛋白由于缺乏高密度磷酸化修饰无法形成热力学稳定的三元复合物, 从而免遭降解^[68-69]。二是靶向 tau 蛋白病理构象的选择性降解策略。基于聚集态或异常折叠构象进行选择识别, 例如 TRIM21-RING-nanobody degrader 仅在病理性 tau 蛋白聚集体表面簇集激活, 从而选择性清除病理聚集 tau 蛋白, 而对游离单体影响较小^[67]。此外, 利用病灶相关微环境信号, 如氧化应激、异常蛋白酶活性或局部 pH 改变, 设计可在病理环境中被激活的前体降解剂 (pro-PROTAC), 也被视为降低系统性脱靶风险的潜在方向, 但在 tau 蛋白领域仍处于前瞻性探索阶段^[70]。

在此基础上, 高分辨构象引导的亚型特异性与多价策略为 tau-PROTAC 的精准靶向提供可借鉴参考。不同 tau 蛋白病具有不同的亚型组成和纤维折叠模式, 例如 AD 多表现为 3R/4R 混合型, PSP 和 CBD 以 4R tau 蛋白为主, 而 PiD 则以 3R tau 蛋白占主导^[71]。聚焦 tau 蛋白病的微管结合重复区 (microtubule-binding repeat region, MTBR) 结构异质性, 可开发跨越特定剪接连接处的多肽配体或线性/环状靶蛋白配体, 实现对特定亚型聚集体的优先清除^[72]。同时, 多价配体设计通过空间几何排列增强对高表位密度寡聚体的亲和力, 在热力学上抑制对低密度单体的脱靶结合^[73-74]。结合冷冻电子显微镜 (cryogenic electron microscopy, Cryo-EM) 解析的聚集核心三维折叠信息, 通过调控连接子长度、刚性与空间取向等方式形成“构象

门控”, 可确保 PROTAC 仅在特定致病构象下形成活性三元复合物, 从而实现空间和结构选择性降解^[75-76]。

近年来, tau 蛋白靶向 PROTAC 正在从早期“广谱降解异常 tau 蛋白”面向“特定亚型、特定磷酸化表位和聚集态构象”的精准降解发展。无论是表位特异性、多价亲和力放大, 还是构象门控组装, 这些策略都旨在提高病理性 tau 蛋白的选择性清除, 同时尽量保留生理性 tau 蛋白功能, 为 AD、PSP、CBD 等 tau 蛋白病的差异化干预提供新的药理学依据, 并推动 tau 蛋白降解策略向精确医学方向迈进。

3.2 E3泛素连接酶的选择与PROTAC设计策略

在 PROTAC 分子的设计中, 除了选择合适的 POI 结合配体外, E3 泛素连接酶的招募模块是决定降解效率、选择性及细胞/组织特异性的核心要素之一^[77]。目前, 尽管人类基因组中编码了 600 余种 E3 泛素连接酶, 但真正具备可用于 PROTAC 设计的小分子招募配体的 E3 仍相对有限。根据 E3 泛素连接酶的结构与机制特征可大致分为 E6AP 羧基端同源结构域型 (HECT)、U-box 型、环指结构型 (RING-finger) 以及 RING-IBR-RING 型 (RBR) 四大类。其中, RING-finger 家族的 Cullin-RING E3 泛素连接酶复合物是当前 PROTAC 领域应用最广泛的 E3 连接酶类型^[78-79], 尤其是该复合物主要通过招募其底物受体 CRBN 或冯希佩尔-林道蛋白 (Von Hippel-Lindau, VHL) 实现底物识别与降解 (图 4)。CRBN 配体通常来源于来那度胺 (Lenalidomide)、泊马度胺 (Pomalidomide) 等免疫调节药物衍生物, 分子尺寸相对较小、可修饰位点明确, 更易兼顾降解活性与理化性质^[80]; 相比之下, VHL 配体结构通常更复杂、分子量更高, 可能对分子渗透性和成药性带来额外挑战, 但其在部分靶标体系中往往能够诱导形成更稳定、协同性更强的三元复合物^[42]。以 BET 家族蛋白为例, VHL 招募型 PROTAC MZ1 可高效降解含溴结构域蛋白 4 (bromodomain-containing protein 4, BRD4), 并表现出显著的三元复合物正协同性; 而 CRBN 招募型降解剂如 dBET1、dBET6 和 ARV-825 同样能够有效诱导 BRD4 降解, 但其降解谱和细胞效应并不完全一致^[81-84]。除 VHL 和 CRBN 外, 凋亡抑制蛋白 (inhibitor of apoptosis proteins, IAP) 和鼠双微体 2 蛋白 (mouse double minute 2, MDM2) 也曾被用于 PROTAC 设计探索, 但整体

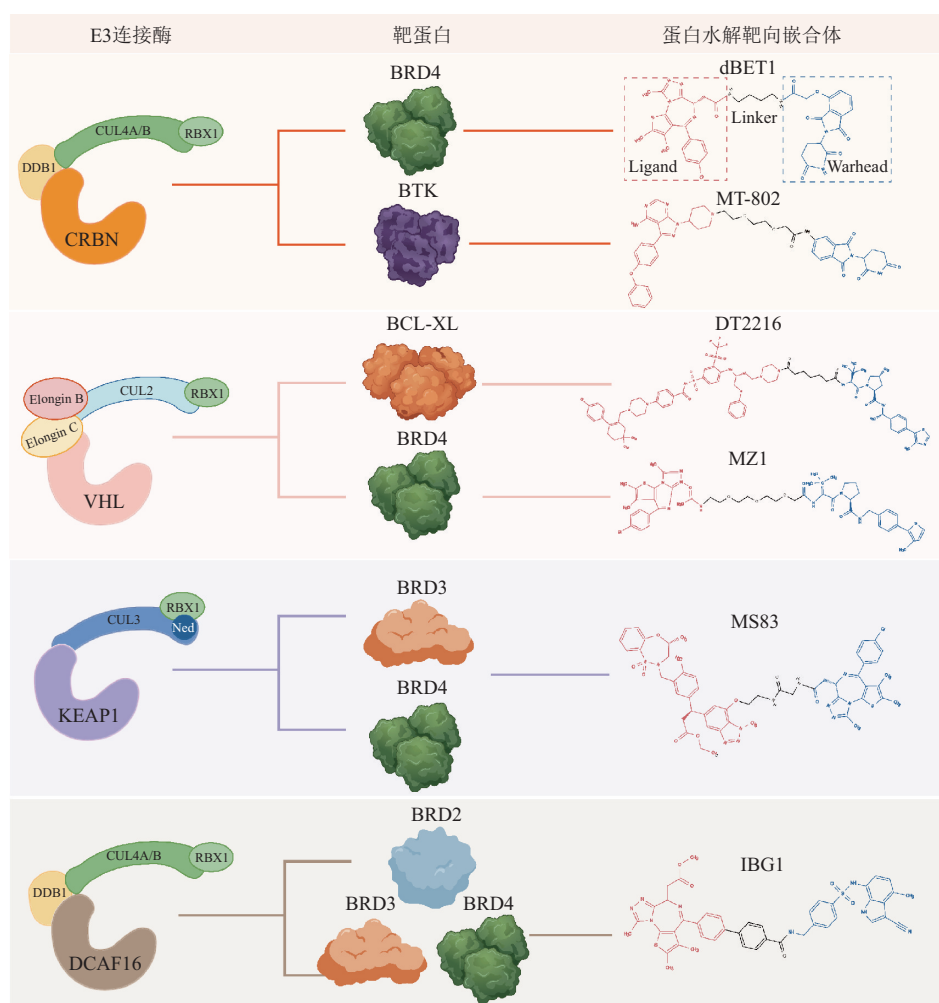


Fig. 4 Representative PROTAC molecules of typical E3 ligases and their ternary complex structures

图4 典型E3连接酶的代表性PROTAC分子及其三元复合物结构

CRBN: 脑蛋白 (cereblon); VHL: 冯希佩尔-林道蛋白 (Von Hippel-Lindau); KEAP1: Kelch样ECH相关蛋白1 (Kelch like ECH associated protein 1); DCAF16: DDB1与CUL4相关因子16 (DDB1 and CUL4 associated factor 16); Ligand: E3连接酶配体; Linker: 连接器; RBX1: 环指蛋白1 (RING-box protein 1); CUL: Cullin 支架蛋白 (Cullin scaffold protein); Ned: 蛋白经前体细胞表达发育下调蛋白8 (neural precursor cell expressed developmentally down-regulated protein 8, NEDD8); DDB1: 损伤特异性DNA结合蛋白1 (damage-specific DNA binding protein 1); Elongin: 延伸蛋白; BRD: 溴结构域蛋白 (bromodomain-containing protein); BTK: 布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase); BCL-XL: B细胞淋巴瘤-特大蛋白 (B-cell lymphoma-extra large); dBET1: CRBN招募型BRD4靶向PROTAC分子; MZ1: VHL招募型BRD4靶向PROTAC分子; MT-802: CRBN招募型BTK靶向PROTAC分子; DT2216: BCL-XL选择性PROTAC分子; MS83: KEAP1招募型BET靶向PROTAC分子; IBG1: DCAF16招募型BRD2/3/4靶向PROTAC分子。

应用广度和成熟度仍相对有限^[79]。

近年来,为突破tau蛋白等靶标降解对VHL/CRBN体系的依赖,研究者开始拓展新的E3招募策略。其中,Cullin家族支架蛋白(Cullin 4, CUL4)-RING复合物及其底物受体(如损伤特异性DNA结合蛋白1 (damage-specific DNA binding protein 1)与CUL4相关因子(DDB1 and CUL4 associated factor, DCAF) 15、DCAF16)作为Cullin-RING E3超家族成员,已成为PROTAC中除CRBN/VHL外的新兴招募靶点。DCAF15因芳基磺

酰胺类分子可介导RBM39降解而受到广泛关注,表明其具备被小分子配体利用的药理基础^[85];随后,DCAF16被用于开发IBG1等偏向降解核内蛋白质的电亲性PROTAC^[86-87]。此外,KEAP1、环指蛋白114 (ring finger protein 114, RNF114)、雌性化同源蛋白B (feminization 1 homolog B, FEM1B)、DCAF11和含Kelch结构域蛋白2 (Kelch domain containing 2, KLHDC2)等非经典E3连接酶也逐渐被纳入靶向蛋白降解研究范畴^[88-91](表2)。目前,上述新型E3体系大多仍处

于早期开发阶段, 在配体成熟度、结构认知和适用范围方面尚难以超越 VHL 或 CRBN, 但为实现更高的组织特异性、更低的脱靶风险以及更广泛的靶标覆盖提供了新的可能。

Table 2 Target selection, E3 recruitment types and design strategies of representative PROTAC molecules
表2 代表性PROTAC分子的靶标选择、E3招募类型及设计策略

靶标	E3连接酶	代表分子	设计特点	参考文献
BRD4	VHL	MZ1	JQ1-VHL偶联; VHL配体较大	[81]
	CRBN	dBET1	BET配体-来那度胺偶联	[82]
	CRBN	dBET6	dBET骨架进一步优化	[83]
	CRBN	ARV-825	BET配体-泊马度胺偶联	[84]
BCL-XL	VHL	DT2216	利用VHL组织表达差异	[83]
BTK	CRBN	MT-802	基于伊布替尼骨架偶联泊马度胺	[93]
RBM39	DCAF15	芳基磺酰类	小分子诱导DCAF15招募	[85]
核内蛋白	DCAF16	IBG1	电亲性共价招募	[87]
多类靶标	KEAP1、RNF114、FEM1B等	早期探索性分子	共价招募/新型配体策略	[88-91]

PROTAC: 蛋白水解靶向嵌合体 (proteolysis-targeting chimera); BRD4: 溴结构域蛋白4 (bromodomain-containing protein 4); BTK: 布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton’s tyrosine kinase); BCL-XL: B细胞淋巴瘤-特大蛋白 (B-cell lymphoma-extra large); RBM39: RNA结合基序蛋白39 (RNA binding motif protein 39); CRBN: 脑蛋白 (cereblon); VHL: 冯希佩尔-林道蛋白 (Von Hippel-Lindau); DCAF15: DDB1与CUL4相关因子15 (DDB1 and CUL4 associated factor 15); DCAF16: DDB1与CUL4相关因子16 (DDB1 and CUL4 associated factor 16); KEAP1: Kelch样ECH相关蛋白1 (Kelch like ECH associated protein 1); RNF114: 环指蛋白114 (ring finger protein 114); FEM1B: 线虫性别决定蛋白FEM-1同源蛋白B, 属于CRL2型E3泛素连接酶的底物识别亚基 (fem-1 homolog B); MZ1: VHL招募型BRD4靶向PROTAC分子; dBET1: CRBN招募型BRD4靶向PROTAC分子; dBET6: CRBN招募型BRD4靶向PROTAC分子; ARV-825: CRBN招募型BRD4靶向PROTAC分子; DT2216: VHL招募型BCL-XL靶向PROTAC分子; MT-802: CRBN招募型BTK靶向PROTAC分子; IBG1: 核内蛋白招募型DCAF16靶向PROTAC分子。

需要强调的是, E3 连接酶与连接子的设计密不可分。除 E3 连接酶招募配体本身外, 其连接位点以及连接子的长度、柔性/刚性和空间取向等因素, 均会显著影响三元复合物形成时的几何构型、构象自由度、协同性和驻留时间^[77, 79]。在保持靶蛋白结合配体 warhead 和 E3 配体不变的情况下, 仅对连接子结构进行预组织化设计、刚性调控乃至大环化策略, 均可通过优化空间匹配改善 PROTAC 的降解活性和选择性, 这一现象已在 BRD4、布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton’s tyrosine kinase, BTK4)、CDK 等多个体系中得到验证^[92-94]。因此, E3 连接酶招募配体、连接位点与连接子更应被视为共同决定三元复合物装配质量的一体化参数, 在中枢神经系统场景下对于 tau-PROTAC 的设计中需要整体考量。一方面, 不同 E3 连接酶在神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞中的表达水平及亚细胞定位可能并不相同, 这将直接影响 tau 蛋白在不同细胞类型中的降解效率和选择性^[80, 95]; 另一方面, E3 连接酶招募配体与连接子的结构特征还会共同影响分子的分子质量、极性和脂溶性, 从而影响 BBB 通透性和脑内暴露^[42]。已有研究表明, E3 连接酶的组织表达谱差异本身即可影响 PROTAC 的安全性

窗口, 例如 B 细胞淋巴瘤-特大蛋白 (B-cell lymphoma-extra large, BCL-XL) 降解剂 DT2216 利用 VHL 在不同组织中的表达差异, 在一定程度上减少了血小板中的 BCL-XL 降解, 从而改善了传统 BCL-XL 抑制剂相关的小血小板毒性问题^[96]。这对 tau-PROTAC 的 E3 连接酶选择性设计及临床转化潜在风险提供了重要启示: 未来 tau-PROTAC 的优化不应仅停留于“选择哪一种 E3”, 而应综合考虑 E3 表达谱、三元复合物协同性、连接子几何参数以及神经系统特异的药代与安全性要求, 以提高其临床转化潜力。

3.3 中枢神经递送与跨越血脑屏障的药代动力学局限

尽管 PROTAC 在药效学层面展现出高效的“事件驱动型”降解优势, 但其向中枢神经系统的临床转化仍受制于严峻的药代动力学局限。作为异双功能分子, PROTAC 需要同时容纳靶蛋白配体、E3 连接酶配体及连接子, 这导致其理化性质普遍突破了传统的“Lipinski 类药五原则”。此类分子普遍具有大分子质量 (>800 u)、高拓扑极性表面积以及高度的构象柔性, 不利于分子通过被动扩散跨越 BBB^[97-98]。此外, 高脂溶性与大分子质量往往增加分子对 BBB 处外排转运体 P-糖蛋白的亲合力,

从而限制了其在脑内的有效蓄积^[13]。因此, 如何在不损害三元复合物稳定性与降解活性的前提下, 实现分子的“微型化”与透过BBB优化, 成为其脑部递送的关键。评估tau-PROTAC成药潜力的核心指标, 不仅在于其体外的靶向降解效率, 更取决于其外周给药后能否在脑内维持足够的游离药物浓度, 以驱动靶蛋白降解, 同时规避外周组织的脱靶毒性风险, 以及具备直接进行神经中枢系统给药的可行性。

当前, 计算机辅助药物设计与人工智能技术的快速发展, 为PROTAC分子的“微型化”与构效平衡提供了研发新思路。一方面, 借助靶向蛋白降解计算平台(如PROTAC-Model^[99]), 研究人员可在合成前对tau-PROTAC-E3三元复合物进行柔性对接与连接子构象搜索, 精准预判连接子缩短是否会引发空间冲突导致失效^[4]。另一方面, 依托基于深度学习图神经网络构建的综合数据库与预测模型(如PROTAC-DB 2.0^[100]、PROTAC-DB 3.0^[101]、PROTAC-STAN^[102]及DeepPROTACs^[103]等), 能够对海量化合物的降解倾向性及脑渗透性相关参数进行高通量虚拟筛选与理性预测^[104-105]。这些计算工具极大地加速了低分子质量、高透脑性PROTAC分子的理性设计进程, 显著降低了研发的试错成本。

在PROTAC分子设计之外, 优化中枢神经系统递送策略是克服BBB、实现其体内疗效的另一关键路径。一方面, 直接绕行BBB的局部给药展现出显著优势。例如, 靶向tau蛋白的小分子降解剂C004019经皮下注射后, 可在hTau转基因小鼠脑内诱导tau蛋白降解并改善认知功能, 但其脑内暴露比例偏低; 相比之下, 脑室注射(intracerebroventricular injection)给药能够直接绕BBB, 提高中枢暴露并有效促进tau蛋白清除^[56]。同样, 通过鞘内注射(intrathecal, IT)递送靶向tau蛋白去磷酸化的PHOTAC分子D16和D20, 亦展现出较好的中枢神经系统(central nervous system, CNS)渗透和tau蛋白清除效果^[106-107]。另一方面, 载体辅助的定向递送为改善脑内分布提供了新思路。多种纳米递送系统负载的PROTAC(如DNA纳米花型oligo-PROTAC及脂质纳米颗粒包裹的tau-PROTAC), 并探索经胞内转运(intracellular trafficking, IT)途径给药, 旨在增强药物在脑实质内的分布, 同时最大限度地降低全身暴露风险^[108]。从临床转化视角审视, 鞘内/脊髓腔

等直接CNS给药虽能规避BBB限制, 但其侵入性操作、需反复穿刺、局部安全性监测复杂以及患者长期依从性差等局限, 使其难以成为tau-PROTAC大规模临床应用的优选路径。

事实上, BBB通透性不足并非tau蛋白靶向分子独有的困境, 而是所有中枢靶向PROTAC共同面临的核心设计瓶颈。近年来, 神经科学领域其他靶点的降解研究为该瓶颈的突破提供了重要的方法学借鉴。例如, 针对帕金森病靶点开发的LRRK2降解剂XL01126, 在保留较大分子质量的前提下, 通过精细调控整体构象、掩蔽极性基团, 成功实现了优异的口服生物利用度与高脑内暴露量^[109]。近期关于具有中枢活性的GSK-3降解剂的研究也进一步证实, 实现PROTAC的高效透脑, 并非机械地削减分子质量, 而是依赖于对分子构象的“压缩”、降低外排转运体底物倾向以及平衡暴露-降解关系的综合平衡^[110]。而首个进入临床开发的神经退行性疾病靶向PROTAC分子ARV-102的出现, 更是提供了极为有力的概念验证, 标志着“口服脑渗透性PROTAC”已从理论构想迈入实质性的临床转化阶段^[111]。这些研究进展共同表明, tau蛋白靶向嵌合分子的研发正经历从单纯依赖小分子理化性质优化、侵入性递送, 逐步拓展至兼顾递送策略、病理选择性、降解效率多维度协同的系统性工程阶段。

未来, tau-PROTAC的中枢递送优化不仅需要药物发现早期引入中枢神经系统多参数优化评分(central nervous system-multi-parameter optimization, CNS-MPO)评分、平行人工膜血脑屏障渗透实验(parallel artificial membrane permeability assay for blood-brain barrier, PAMPA-BBB)/稳定转染人多药耐药蛋白1的犬肾上皮细胞模型(madin-darby canine kidney cells transfected with human multidrug resistance 1 gene, MDCK-MDR1)等体外渗透模型及脑血比预测工具, 还要对兼具降解活性与脑渗透潜力的先导化合物进行高通量筛选^[112-113]; 也需要积极利用内源性跨胞转运机制, 如通过载体介导转运(carrier-mediated transport, CMT)、受体介导跨胞转运(receptor-mediated transcytosis, RMT), 或开发降解剂-抗体偶联物(degrader-antibody conjugates, DACs), 以突破大分子入脑瓶颈^[13]。这意味着, 下一代tau-PROTAC的设计不应再局限于warhead与E3配体的简单匹配, 而需构建一个融合脑递送模块、组织靶向性与可控释放机制于一体的综合框架, 从而在保

障患者依从性与用药便利性的前提下, 真正突破中枢递送壁垒, 加速其向临床转化^[114]。

4 tau-PROTAC的未来发展方向

鉴于tau蛋白病理的高度复杂性与中枢递送的挑战, 未来tau蛋白靶向嵌合分子的发展, 必将从片面追求“体外降解效率”, 转向病理构象选择性、脑内可达性与病程阶段适配性并重的多维度精准调控时代。

首先, 理想的tau蛋白干预不应将其全部蛋白质抹除, 而应精准逆转致病性修饰。针对异常磷酸化驱动的早期病理, 新兴的磷酸化靶向嵌合体(phosphorylation targeting chimera, PhosTAC)与去磷酸化靶向嵌合体(dephosphorylation targeting chimera, DEPTAC)可特异性募集内源性磷酸酶(如蛋白磷酸酶(protein phosphatase, PP) 1、PP2A等), 实现对p-tau181/217等关键磷酸化位点的选择性去磷酸化^[115-116]。这种“靶向去修饰”策略能最大程度地保留tau蛋白生理功能的同时, 为针对特定致病修饰或病程阶段的“表型精准修正”提供了新途径, 与经典PROTAC形成重要互补。

其次, 由于tau蛋白病理具有显著的时空异质性, 这意味着单一的蛋白质降解通路难以应对全周期的病理负荷。经典PROTAC依赖的26S蛋白酶体由于其桶状结构的物理空间限制, 通常要求底物必

须能够解折叠进入核心腔; 而晚期高度交联、结构致密的不溶性tau蛋白聚集体可能并非UPS最适合处理的对象^[117]。因此, 引入自噬-溶酶体途径(autophagy-lysosome pathway, ALP)或将成为关键补充^[118]。例如, 可探索由PROTAC清除高毒性的可溶性寡聚体, 而由自噬-溶酶体途径清除晚期不溶性聚集物的“分层清除”范式, 从而实现对tau病理演进全程的覆盖^[119]。

除催化降解策略外, 直接靶向病理蛋白物理结构的新方法也在兴起。例如, 光氧合技术(photo-oxygenation)利用可特异性识别Aβ、tau、α-syn等致病蛋白β片层结构的光催化, 在光照下对tau蛋白聚集体进行选择氧化修饰, 破坏其组装稳定性^[120], 为清除异常聚集体提供了不依赖泛素化系统的新思路。

实现上述精细化调控, 有赖于多学科技术的深度融合。将人工智能、冷冻电镜技术、蛋白质组学及化学蛋白质组学等技术融合, 在原子级分辨率解析并在活细胞内原位捕获不同病程中tau蛋白的特异性病理构象, 为精准靶向设计提供源头依据, 是实现tau-PROTAC精细化调控的关键途径。而在递送转化阶段, 基于纳米技术的先进递送系统或将成为克服嵌合大分子膜渗透性极性缺陷的关键方法, 有望从根本上解决穿透血脑屏障及提高脑内游离浓度的转化难题^[121](图5)。

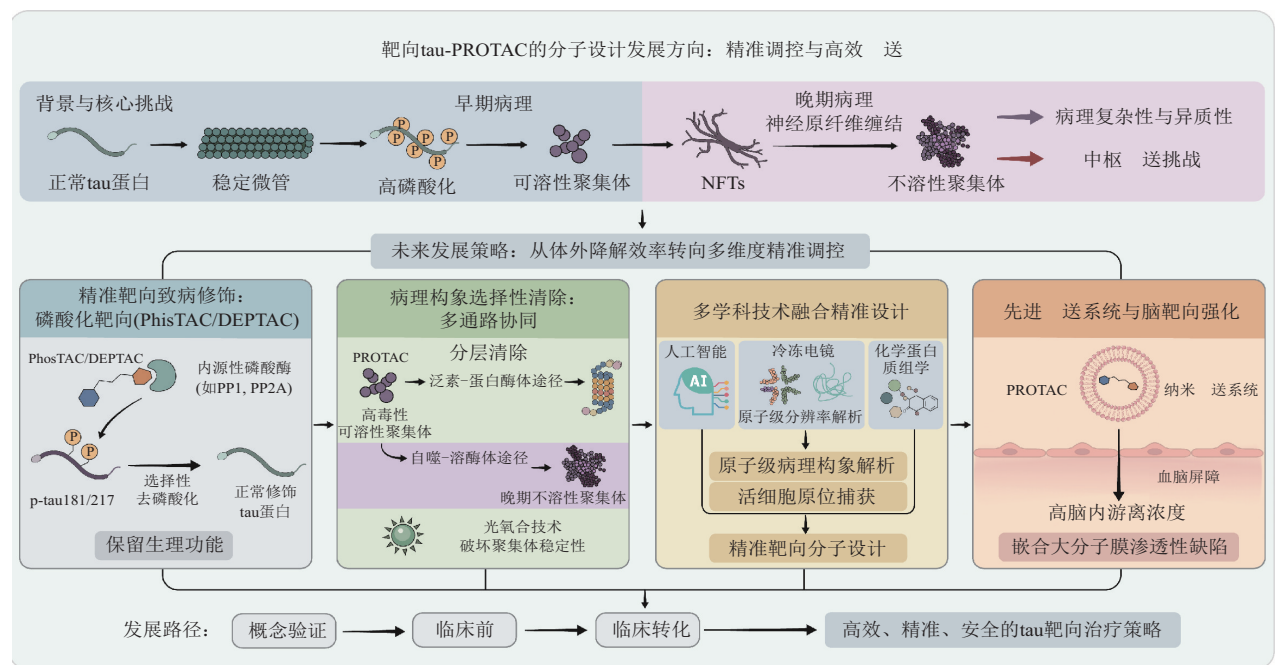


Fig. 5 Future perspectives and development directions of Tau-PROTAC

图5 Tau-PROTAC的未来发展方向

NFTs: 神经原纤维缠结; PhosTAC: 磷酸化靶向嵌合体; DEPTAC: 去磷酸化靶向嵌合体; PP1, PP2A: 内源性磷酸酶。

综上所述, tau 蛋白靶向 PROTAC 及相关技术的发展, 正从概念验证迈向精准识别、多通路协同与高效递送一体化设计的临床前新阶段。未来, 进一步聚焦病理构象精准识别、多降解通路协同设计, 以及脑靶向高效递送这 3 个主要方向, 是助推 tau 蛋白靶向降解策略从基础科研探索到临床转化应用的关键环节。而诸多瓶颈问题的突破, 有赖于计算化学、结构生物学、纳米递送与疾病模型的深度交叉融合, 通过人工智能辅助设计、先进递送工程及人源化在体模型验证, 逐步推动兼具高效、精准与安全的降解策略向临床转化。

参 考 文 献

- [1] Richardson T E, Walker J M, Farrell K, *et al.* Primary age-related tauopathy. *Acta Neuropathol*, **150**(1): 40
- [2] Iqbal K, Liu F, Gong C X. Tau and neurodegenerative disease: the story so far. *Nat Rev Neurol*, 2016, **12**(1): 15-27
- [3] Spires-Jones T L, Hyman B T. The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease. *Neuron*, 2014, **82**(4): 756-771
- [4] Mandelkow E M, Mandelkow E. Biochemistry and cell biology of tau protein in neurofibrillary degeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, **2**(7): a006247
- [5] Congdon Erin E, Sigurdsson Einar M. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, **14**(7): 399-415
- [6] Martín-Acosta P, Xiao X. PROTACs to address the challenges facing small molecule inhibitors. *Eur J Med Chem*, 2021, **210**: 112993
- [7] Yanamandra K, Kfoury N, Jiang H, *et al.* Anti-tau antibodies that block tau aggregate seeding *in vitro* markedly decrease pathology and improve cognition *in vivo*. *Neuron*, 2013, **80**(2): 402-414
- [8] De Vos S L, Miller R L, Schoch K M, *et al.* Tau reduction prevents neuronal loss and reverses pathological tau deposition and seeding in mice with tauopathy. *Sci Transl Med*, 2017, **9**(374): eaag0481
- [9] Kong D, Meng L, Lin P, *et al.* Advancements in PROTAC-based therapies for neurodegenerative diseases. *Future Med Chem*, 2025, **17**(5): 591-605
- [10] Chu T T, Gao N, Li Q Q, *et al.* Specific knockdown of endogenous tau protein by peptide-directed ubiquitin-proteasome degradation. *Cell Chem Biol*, 2016, **23**(4): 453-461
- [11] Lu M, Liu T, Jiao Q, *et al.* Discovery of a Keap1-dependent peptide PROTAC to knockdown Tau by ubiquitination-proteasome degradation pathway. *Eur J Med Chem*, 2018, **146**: 251-259
- [12] Kargbo R B. Treatment of Alzheimer's by PROTAC-tau protein degradation. *ACS Med Chem Lett*, 2019, **10**(5): 699-700
- [13] Tashima T. Proteolysis-targeting chimera (PROTAC) delivery into the brain across the blood-brain barrier. *Antibodies (Basel)*, 2023, **12**(3): 43
- [14] He Y, Liao T, Wang X E, *et al.* Application of proteolysis targeting chimeric (PROTAC) technology in protein regulation and drug development. *Bioorg Chem*, 2025, **164**: 108846
- [15] Pravin N, Jóźwiak K. PROTAC unleashed: unveiling the synthetic approaches and potential therapeutic applications. *Eur J Med Chem*, 2024, **279**: 116837
- [16] Harris G A, Hirschfeld L R, Gonzalez M I, *et al.* Revisiting the therapeutic landscape of tauopathies: assessing the current pipeline and clinical trials. *Alzheimers Res Ther*, 2025, **17**(1): 129
- [17] Tahami Monfared A A, Byrnes M J, White L A, *et al.* Alzheimer's disease: epidemiology and clinical progression. *Neurol Ther*, 2022, **11**(2): 553-569
- [18] Neumann M, Lee E B, MacKenzie I R. Frontotemporal lobar degeneration TDP-43-immunoreactive pathological subtypes: clinical and mechanistic significance. *Adv Exp Med Biol*, 2021, **1281**: 201-217
- [19] Olfati N, Shoeibi A, Litvan I. Corrigendum: clinical spectrum of tauopathies. *Front Neurol*, 2022, **13**: 1015572
- [20] Congdon E E, Ji C, Tetlow A M, *et al.* Tau-targeting therapies for Alzheimer disease: current status and future directions. *Nat Rev Neurol*, 2023, **19**(12): 715-736
- [21] Kepp K P, Robakis N K, Høiland-Carlson P F, *et al.* The amyloid cascade hypothesis: an updated critical review. *Brain*, 2023, **146**(10): 3969-3990
- [22] Firmani G, Salducci M, Testa F, *et al.* Ocular biomarkers in Alzheimer's disease: insights into early detection through eye-based diagnostics - a literature review. *Clin Ter*, 2024, **175**(5): 352-361
- [23] Chen G F, Xu T H, Yan Y, *et al.* Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, **38**(9): 1205-1235
- [24] Rawat P, Sehar U, Bisht J, *et al.* Phosphorylated tau in Alzheimer's disease and other tauopathies. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(21): 12841
- [25] Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nat Rev Neurosci*, 2016, **17**(1): 22-35
- [26] Wesseling H, Mair W, Kumar M, *et al.* Tau PTM profiles identify patient heterogeneity and stages of Alzheimer's disease. *Cell*, 2020, **183**(6): 1699-1713.e13
- [27] Wu C K, Fuh J L. A 2025 update on treatment strategies for the Alzheimer's disease spectrum. *J Chin Med Assoc*, 2025, **88**(7): 495-502
- [28] Medina M. An overview on the clinical development of tau-based therapeutics. *Int J Mol Sci*, 2018, **19**(4): 1160
- [29] Shukla V, Skuntz S, Pant H C. Deregulated Cdk5 activity is involved in inducing Alzheimer's disease. *Arch Med Res*, 2012, **43**(8): 655-662
- [30] Wischik C M, Staff R T, Wischik D J, *et al.* Tau aggregation inhibitor therapy: an exploratory phase 2 study in mild or moderate Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2015, **44**(2): 705-720
- [31] Lovestone S, Boada M, Dubois B, *et al.* A phase II trial of tideglusib in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2015, **45**(1): 75-88
- [32] Tolosa E, Litvan I, Höglinger G U, *et al.* A phase 2 trial of the GSK-3 inhibitor tideglusib in progressive supranuclear palsy. *Mov*

- Disord, 2014, **29**(4): 470-478
- [33] Gauthier S, Feldman H H, Schneider L S, *et al.* Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: a randomised, controlled, double-blind, parallel-arm, phase 3 trial. *Lancet*, 2016, **388**(10062): 2873-2884
- [34] Boxer A L, Lang A E, Grossman M, *et al.* Davunetide in patients with progressive supranuclear palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet Neurol*, 2014, **13**(7): 676-685
- [35] Shulman M, Kong J, O'Gorman J, *et al.* TANGO: a placebo-controlled randomized phase 2 study of efficacy and safety of the anti-tau monoclonal antibody gosuranemab in early Alzheimer's disease. *Nat Aging*, 2023, **3**(12): 1591-1601
- [36] Dam T, Boxer A L, Golbe L I, *et al.* Safety and efficacy of anti-tau monoclonal antibody gosuranemab in progressive supranuclear palsy: a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. *Nat Med*, 2021, **27**(8): 1451-1457
- [37] Schauer S P, Toth B, Lee J, *et al.* Pharmacodynamic effects of semorinamab on plasma and CSF biomarkers of Alzheimer's disease pathophysiology. *Alzheimers Dement*, 2024, **20**(12): 8855-8866
- [38] Teng E, Manser P T, Pickthorn K, *et al.* Safety and efficacy of semorinamab in individuals with prodromal to mild Alzheimer disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2022, **79**(8): 758-767
- [39] Höglinger G U, Litvan I, Mendonca N, *et al.* Safety and efficacy of tilavonemab in progressive supranuclear palsy: a phase 2, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2021, **20**(3): 182-192
- [40] Geerts H, Bergeler S, Walker M, *et al.* Analysis of clinical failure of anti-tau and anti-synuclein antibodies in neurodegeneration using a quantitative systems pharmacology model. *Sci Rep*, 2023, **13**: 14342
- [41] Guedeney N, Cornu M, Schwalen F, *et al.* PROTAC technology: a new drug design for chemical biology with many challenges in drug discovery. *Drug Discov Today*, 2023, **28**(1): 103395
- [42] Békés M, Langley D R, Crews C M. PROTAC targeted protein degraders: the past is prologue. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, **21**(3): 181-200
- [43] Jiang X, Zhou J, Wang Y, *et al.* PROTACs suppression of GSK-3 β , a crucial kinase in neurodegenerative diseases. *Eur J Med Chem*, 2021, **210**: 112949
- [44] Zhong G, Chang X, Xie W, *et al.* Targeted protein degradation: advances in drug discovery and clinical practice. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, **9**(1): 308
- [45] Tapia-Rojas C, Cabezas-Opazo F, Deaton C A, *et al.* It's all about tau. *Prog Neurobiol*, 2019, **175**: 54-76
- [46] Edmondson S D, Yang B, Fallan C. Proteolysis targeting chimeras (PROTACs) in 'beyond rule-of-five' chemical space: recent progress and future challenges. *Bioorg Med Chem Lett*, 2019, **29**(13): 1555-1564
- [47] Thijssen E H, La Joie R, Strom A, *et al.* Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study. *Lancet Neurol*, 2021, **20**(9): 739-752
- [48] Thijssen E H, La Joie R, Wolf A, *et al.* Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Nat Med*, 2020, **26**(3): 387-397
- [49] Pichet Binette A, Franzmeier N, Spotorno N, *et al.* Amyloid-associated increases in soluble tau relate to tau aggregation rates and cognitive decline in early Alzheimer's disease. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 6635
- [50] Islam T, Hill E, Abrahamson E E, *et al.* Phospho-tau serine-262 and serine-356 as biomarkers of pre-tangle soluble tau assemblies in Alzheimer's disease. *Nat Med*, 2025, **31**(2): 574-588
- [51] Ando K, Maruko-Otake A, Ohtake Y, *et al.* Stabilization of microtubule-unbound tau *via* tau phosphorylation at Ser262/356 by par-1/MARK contributes to augmentation of AD-related phosphorylation and A β 42-induced tau toxicity. *PLoS Genet*, 2016, **12**(3): e1005917
- [52] Hirota Y, Sakakibara Y, Takei K, *et al.* Alzheimer's disease-related phospho-Tau181 signals are localized to demyelinated axons of parvalbumin-positive GABAergic interneurons in an app knock-In mouse model of amyloid- β pathology. *J Alzheimers Dis*, 2023, **93**(3): 1065-1081
- [53] Mattsson-Carlgen N, Janelidze S, Bateman R J, *et al.* Soluble P-tau217 reflects amyloid and tau pathology and mediates the association of amyloid with tau. *EMBO Mol Med*, 2021, **13**(6): EMMM202114022
- [54] Hirota Y, Sakakibara Y, Ibaraki K, *et al.* Distinct brain pathologies associated with Alzheimer's disease biomarker-related phospho-tau 181 and phospho-tau 217 in App knock-in mouse models of amyloid- β amyloidosis. *Brain Commun*, 2022, **4**(6): fcac286
- [55] Lai R, Li B, Bishnoi R. P-tau217 as a reliable blood-based marker of Alzheimer's disease. *Biomedicines*, 2024, **12**(8): 1836
- [56] Wang W, Zhou Q, Jiang T, *et al.* A novel small-molecule PROTAC selectively promotes tau clearance to improve cognitive functions in Alzheimer-like models. *Theranostics*, 2021, **11**(11): 5279-5295
- [57] Yao D, Li T, Yu L, *et al.* Selective degradation of hyperphosphorylated tau by proteolysis-targeting chimeras ameliorates cognitive function in Alzheimer's disease model mice. *Front Pharmacol*, 2024, **15**: 1351792
- [58] Zhu W, Zhang W, Chen J, *et al.* Discovery of effective dual PROTAC degraders for neurodegenerative disease-associated aggregates. *J Med Chem*, 2024, **67**(5): 3448-3466
- [59] Silva M C, Ferguson F M, Cai Q, *et al.* Targeted degradation of aberrant tau in frontotemporal dementia patient-derived neuronal cell models. *eLife*, 2019, **8**: e45457
- [60] Götz J, Halliday G, Nisbet R M. Molecular pathogenesis of the tauopathies. *Annu Rev Pathol*, 2019, **14**: 239-261
- [61] Avila J, Lucas J J, Perez M, *et al.* Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. *Physiol Rev*, 2004,

- 84(2): 361-384
- [62] Lee V M, Brunden K R, Hutton M, *et al.* Developing therapeutic approaches to tau, selected kinases, and related neuronal protein targets. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2011, **1**(1): a006437
- [63] Silva M C, Nandi G, Donovan K A, *et al.* Discovery and optimization of tau targeted protein degraders enabled by patient induced pluripotent stem cells-derived neuronal models of tauopathy. *Front Cell Neurosci*, 2022, **16**: 801179
- [64] Murugan N A, Nordberg A, Ågren H. Cryptic sites in tau fibrils explain the preferential binding of the AV-1451 PET tracer toward Alzheimer's tauopathy. *ACS Chem Neurosci*, 2021, **12**(13): 2437-2447
- [65] Mohammadi Z, Alizadeh H, Marton J, *et al.* The sensitivity of tau tracers for the discrimination of Alzheimer's disease patients and healthy controls by PET. *Biomolecules*, 2023, **13**(2): 290
- [66] Uliassi E, Bolognesi M L, Milelli A. Targeting tau protein with proximity inducing modulators: a new frontier to combat tauopathies. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2025, **8**(3): 654-672
- [67] Benn J, Cheng S, Keeling S, *et al.* Aggregate-selective removal of pathological tau by clustering-activated degraders. *Science*, 2024, **385**(6712): 1009-1016
- [68] Alonso A D, Cohen L S, Corbo C, *et al.* Hyperphosphorylation of tau associates with changes in its function beyond microtubule stability. *Front Cell Neurosci*, 2018, **12**: 338
- [69] Kubryń N, Fijałkowski Ł, Nowaczyk J, *et al.* PROTAC technology as a new tool for modern pharmacotherapy. *Molecules*, 2025, **30**(10): 2123
- [70] Chen C, Yang Y, Wang Z, *et al.* Recent advances in pro-PROTAC development to address on-target off-tumor toxicity. *J Med Chem*, 2023, **66**(13): 8428-8440
- [71] Lauretti E, Praticò D. Alzheimer's disease: phenotypic approaches using disease models and the targeting of tau protein. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, **24**(4): 319-330
- [72] Longhini A P, DuBose A, Lobo S, *et al.* Precision proteoform design for 4R tau isoform selective templated aggregation. *bioRxiv*, 2023: 2023.08.31.555649
- [73] Imaide S, Riching K M, Makukhin N, *et al.* Trivalent PROTACs enhance protein degradation *via* combined avidity and cooperativity. *Nat Chem Biol*, 2021, **17**(11): 1157-1167
- [74] Li S, Zeng T, Wu Z, *et al.* DNA tetrahedron-driven multivalent proteolysis-targeting chimeras: enhancing protein degradation efficiency and tumor targeting. *J Am Chem Soc*, 2025, **147**(2): 2168-2181
- [75] Fitzpatrick A W P, Falcon B, He S, *et al.* Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease. *Nature*, 2017, **547**(7662): 185-190
- [76] Shi Y, Zhang W, Yang Y, *et al.* Structure-based classification of tauopathies. *Nature*, 2021, **598**(7880): 359-363
- [77] Troup R I, Fallan C, Baud M G J. Current strategies for the design of PROTAC linkers: a critical review. *Explor Target Antitumor Ther*, 2020, **1**(5): 273-312
- [78] Yang Q, Zhao J, Chen D, *et al.* E3 ubiquitin ligases: styles, structures and functions. *Mol Biomed*, 2021, **2**(1): 23
- [79] Bricelj A, Steinebach C, Kuchta R, *et al.* E3 ligase ligands in successful PROTACs: an overview of syntheses and linker attachment points. *Front Chem*, 2021, **9**: 707317
- [80] Paiva S L, Crews C M. Targeted protein degradation: elements of PROTAC design. *Curr Opin Chem Biol*, 2019, **50**: 111-119
- [81] Raina K, Lu J, Qian Y, *et al.* PROTAC-induced BET protein degradation as a therapy for castration-resistant prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, **113**(26): 7124-7129
- [82] Zengerle M, Chan K H, Ciulli A. Selective small molecule induced degradation of the BET bromodomain protein BRD4. *ACS Chem Biol*, 2015, **10**(8): 1770-1777
- [83] Qin C, Hu Y, Zhou B, *et al.* Discovery of QCA570 as an exceptionally potent and efficacious proteolysis targeting chimera (PROTAC) degrader of the bromodomain and extra-terminal (BET) proteins capable of inducing complete and durable tumor regression. *J Med Chem*, 2018, **61**(15): 6685-6704
- [84] Gadd M S, Testa A, Lucas X, *et al.* Structural basis of PROTAC cooperative recognition for selective protein degradation. *Nat Chem Biol*, 2017, **13**(5): 514-521
- [85] Li T F, Rothhaar P, Lang A, *et al.* RBM39 shapes innate immunity by controlling the expression of key factors of the interferon response. *Front Immunol*, 2025, **16**: 1568056
- [86] Liu Y, Yang J, Wang T, *et al.* Expanding PROTACtable genome universe of E3 ligases. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 6509
- [87] Hsia O, Hinterdorfer M, Cowan A D, *et al.* Targeted protein degradation *via* intramolecular bivalent glues. *Nature*, 2024, **627**(8002): 204-211
- [88] Chen J, Feng D, Zhu R, *et al.* Advances in KEAP1-based PROTACs as emerging therapeutic modalities: Structural basis and progress. *Redox Biol*, 2025, **85**: 103781
- [89] Lacoursiere R E, Upadhyaya K, Kaur Sidhu J, *et al.* RNF114 and RNF166 exemplify reader-writer E3 ligases that extend K11 polyubiquitin onto sites of MARUbilation. *EMBO J*, 2025, **44**(21): 5993-6018
- [90] Henning N J, Manford A G, Spradlin J N, *et al.* Discovery of a covalent FEM1B recruiter for targeted protein degradation applications. *J Am Chem Soc*, 2022, **144**(2): 701-708
- [91] Scott D C, Dharuman S, Griffith E, *et al.* Principles of paralog-specific targeted protein degradation engaging the C-degron E3 KLHDC2. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 8829
- [92] Roy M J, Winkler S, Hughes S J, *et al.* SPR-measured dissociation kinetics of PROTAC ternary complexes influence target degradation rate. *ACS Chem Biol*, 2019, **14**(3): 361-368
- [93] Buhimschi A D, Armstrong H A, Toure M, *et al.* Targeting the C481S ibrutinib-resistance mutation in bruton's tyrosine kinase using PROTAC-mediated degradation. *Biochemistry*, 2018, **57**(26): 3564-3575
- [94] Lee J, Lee Y, Jung Y M, *et al.* Discovery of E3 ligase ligands for target protein degradation. *Molecules*, 2022, **27**(19): 6515
- [95] Zhang Y, Chen K, Sloan S A, *et al.* An RNA-sequencing transcriptome and splicing database of glia, neurons, and vascular

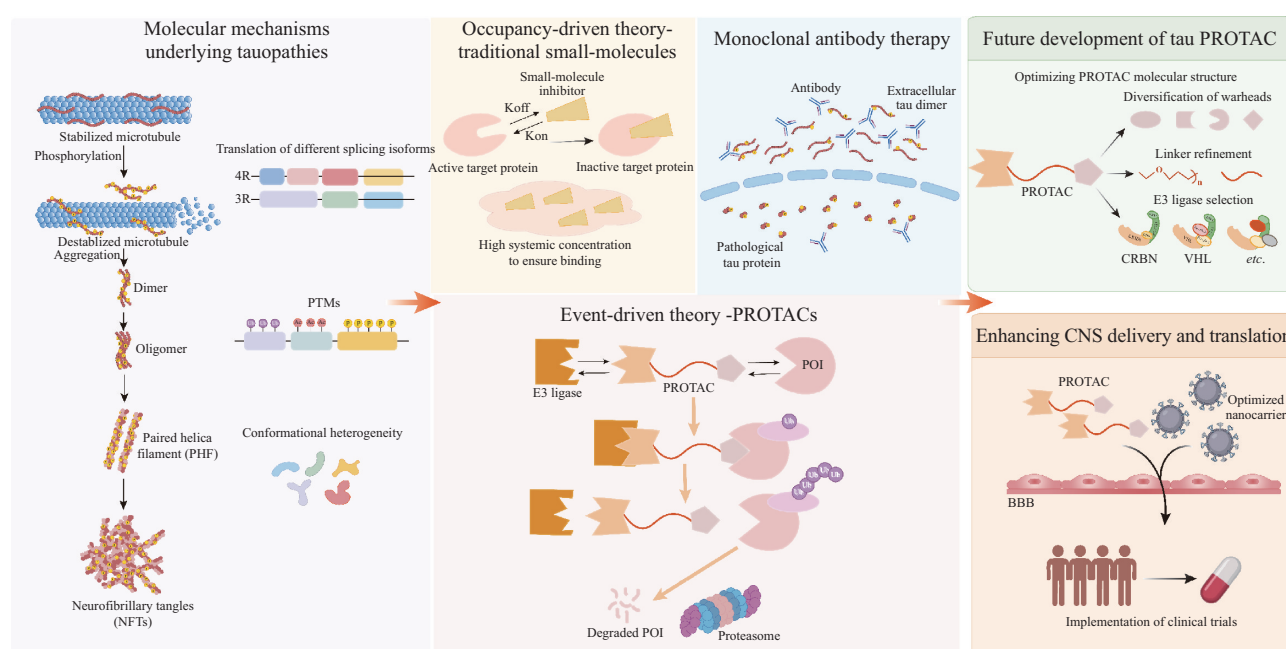
- cells of the cerebral cortex. *J Neurosci*, 2014, **34**(36): 11929-11947
- [96] He Y, Koch R, Budamagunta V, *et al*. DT2216-a Bcl-xL-specific degrader is highly active against Bcl-xL-dependent T cell lymphomas. *J Hematol Oncol*, 2020, **13**(1): 95
- [97] Wang Y W, Lan L, Wang M, *et al*. PROTACS: a technology with a gold rush-like atmosphere. *Eur J Med Chem*, 2023, **247**: 115037
- [98] Koroleva O A, Dutikova Y V, Trubnikov A V, *et al*. PROTAC: targeted drug strategy. Principles and limitations. *Russ Chem Bull*, 2022, **71**(11): 2310-2334
- [99] Weng G, Li D, Kang Y, *et al*. Integrative modeling of PROTAC-mediated ternary complexes. *J Med Chem*, 2021, **64**(21): 16271-16281
- [100] Weng G, Cai X, Cao D, *et al*. PROTAC-DB 2.0: an updated database of PROTACs. *Nucleic Acids Res*, 2023, **51**(D1): D1367-D1372
- [101] Ge J, Li S, Weng G, *et al*. PROTAC-DB 3.0: an updated database of PROTACs with extended pharmacokinetic parameters. *Nucleic Acids Res*, 2025, **53**(D1): D1510-D1515
- [102] Chen Z, Gu C, Tan S, *et al*. Interpretable PROTAC degradation prediction with structure-informed deep ternary attention framework. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, **12**(47): e08138
- [103] Li F, Hu Q, Zhang X, *et al*. DeepPROTACs is a deep learning-based targeted degradation predictor for PROTACs. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 7133
- [104] Lin C T, Shiau Y P, Lin C C. Machine learning in targeted protein degradation drug design: a technical review of PROTACs and molecular glues. *Drug Discov Today*, 2026, **31**(1): 104563
- [105] Ge J, Hsieh C Y, Fang M, *et al*. Development of PROTACs using computational approaches. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, **45**(12): 1162-1174
- [106] Su J, Xiao Y, Wei L, *et al*. Generation of tau dephosphorylation-targeting chimeras for the treatment of Alzheimer's disease and related tauopathies. *Sci Bull*, 2024, **69**(8): 1137-1152
- [107] Xiao Y, Wei L, Su J, *et al*. A tau dephosphorylation-targeting chimera selectively recruits protein phosphatase-1 to ameliorate Alzheimer's disease and tauopathies. *Cell Chem Biol*, 2024, **31**(10): 1787-1799.e6
- [108] Ge R, Chen M, Wu S, *et al*. DNA nanoflower Oligo-PROTAC for targeted degradation of FUS to treat neurodegenerative diseases. *Nat Commun*, 2025, **16**(1): 4683
- [109] Liu X, Kalogeropoulou A F, Domingos S, *et al*. Discovery of XL01126: a potent, fast, cooperative, selective, orally bioavailable, and blood-brain barrier penetrant PROTAC degrader of leucine-rich repeat kinase 2. *J Am Chem Soc*, 2022, **144**(37): 16930-16952
- [110] Holmqvist A, Kocaturk N M, Duncan C, *et al*. Discovery of a CNS active GSK3 degrader using orthogonally reactive linker screening. *Nat Commun*, 2025, **16**(1): 8857
- [111] Gregory J A, Hickey C M, Chavez J, *et al*. New therapies on the horizon: targeted protein degradation in neuroscience. *Cell Chem Biol*, 2024, **31**(9): 1688-1698
- [112] Wager T T, Hou X, Verhoest P R, *et al*. Moving beyond rules: the development of a central nervous system multiparameter optimization (CNS MPO) approach to enable alignment of druglike properties. *ACS Chem Neurosci*, 2010, **1**(6): 435-449
- [113] Rankovic Z. CNS drug design: balancing physicochemical properties for optimal brain exposure. *J Med Chem*, 2015, **58**(6): 2584-2608
- [114] Sun X, Gao H, Yang Y, *et al*. PROTACs: great opportunities for academia and industry. *Sig Transduct Target Ther*, 2019, **4**: 64
- [115] Hu Z, Chen P H, Li W, *et al*. Targeted dephosphorylation of tau by phosphorylation targeting chimeras (PhosTACs) as a therapeutic modality. *J Am Chem Soc*, 2023, **145**(7): 4045-4055
- [116] Su J F, Xiao Y, Wei L Y, *et al*. A new tau dephosphorylation-targeting chimera for the treatment of tauopathies. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, **45**(11): 2267-2276
- [117] Zhao L, Zhao J, Zhong K, *et al*. Targeted protein degradation: mechanisms, strategies and application. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, **7**(1): 113
- [118] Takahashi D, Moriyama J, Nakamura T, *et al*. AUTACs: cargo-specific degraders using selective autophagy. *Mol Cell*, 2019, **76**(5): 797-810.e10
- [119] Li Z, Wang C, Wang Z, *et al*. Allele-selective lowering of mutant HTT protein by HTT-LC3 linker compounds. *Nature*, 2019, **575**(7781): 203-209
- [120] Kuriyama M, Wang C F, Nagase T, *et al*. Proteolytic therapeutic modalities for amyloidosis: insights into immunotherapy, PROTAC, and photo-oxygenation. *Neurotherapeutics*, 2025, **22**(3): e00548
- [121] Cornu M, Lemaitre T, Kieffer C, *et al*. PROTAC 2.0: expanding the frontiers of targeted protein degradation. *Drug Discov Today*, 2025, **30**(6): 104376

Targeting Excessively Accumulated Pathological Tau: PROTAC Molecular Design Strategies and Challenges*

LI Han, LEI Yi-Qiao, FANG Tian, DING Yi, WU Zhong-Hui, XU Jia**

(Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Science, Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Graphical abstract



Abstract The abnormal accumulation, structural change, and spread of tau protein in the brain are now considered important factors in the progression of Alzheimer's disease (AD) and many other tau-related neurodegenerative diseases. Clinical and pathological studies have shown that the amount and distribution of abnormal tau protein are closely related to synaptic damage, neuronal loss, and cognitive decline. Therefore, tau protein has become an important target for disease-modifying therapy. However, tau is difficult to target because it has no fixed structure, lacks a clear active site, undergoes many post-translational modifications, and forms different abnormal structures in different diseases and disease stages. Therefore, the effective and selective removal of harmful tau species is both a major opportunity and a major challenge in drug discovery for

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (52477233), the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LMS26C110001), the Natural Science Foundation of Ningbo City (2023J372), the Zhejiang Provincial College Students' Science and Technology Innovation Program (2026R405A074), and the Ningbo University Undergraduate Science and Technology Innovation Program (2025SRIP1942).

** Corresponding author.

Tel: 86-574-87609580, E-mail: xujia@nbu.edu.cn

Received: April 21, 2026 Accepted: July 8, 2026

neurodegenerative diseases. Proteolysis-targeting chimeras (PROTACs) offer a new strategy to deal with this problem. Unlike traditional inhibitors, PROTACs do not simply block protein function. Instead, they bring the target protein close to an E3 ubiquitin ligase, which leads to ubiquitination and degradation of the target protein by the proteasome. This event-driven mechanism may be especially useful for disease-related proteins such as tau protein, which are hard to inhibit with traditional small molecules. In recent years, tau protein-targeting PROTACs and related degradation strategies have shown promising effects in cell and animal models. These effects include reducing abnormal tau protein levels, lowering synaptic toxicity, regulating disease-related signaling pathways, and improving behavioral or cognitive outcomes. These studies support targeted tau protein degradation as a promising therapeutic approach, although many problems still need to be solved before clinical use. In this review, we summarize recent progress in the development of tau protein-targeting PROTACs and discuss the main factors that affect their design and activity. We focus on the choice of tau protein-binding ligands, their binding sites, and their ability to recognize abnormal tau protein rather than normal tau protein. We also discuss the selection of E3 ligase recruiters, linker length and structure, ternary complex formation, and structure-activity relationships that influence degradation potency and selectivity. In addition, we introduce new strategies beyond traditional proteasomal degradation, including the regulation of tau protein phosphorylation and autophagy-based clearance. These approaches may be more suitable for different tau species or different stages of disease. A major challenge for tau protein-targeting PROTACs is delivery to the central nervous system. Many PROTACs have high molecular mass, large polar surface area, flexible structures, and may be removed by efflux transporters. As a result, they often have poor ability to cross the blood-brain barrier and may not reach enough free drug levels in the brain. Therefore, the therapeutic potential of tau protein-targeting PROTACs depends not only on their ability to degrade tau protein *in vitro*, but also on whether they can achieve long-lasting, selective, and safe target engagement in important brain regions after practical administration. Future studies should focus on improving selectivity for abnormal tau protein, understanding E3 ligase function in neural cells, designing brain-penetrant molecules, developing better delivery methods, and testing these drugs in models that better reflect human disease. Overall, tau protein-targeting PROTACs are a promising and fast-developing strategy for treating tau-related diseases. However, their successful clinical translation will require progress in chemical biology, medicinal chemistry, neuroscience, drug delivery, and translational medicine.

Key words pathological tau protein, PROTAC, targeted protein degradation, E3 ligase, tauopathies

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0208

CSTR: 32369.14.pibb.20260208