

神经退行性疾病：

抑制 β 分泌酶的活性

β

分泌酶能够催化产生阿尔茨海默病的诱因—— β 淀粉样肽。在细胞膜的脂筏

区对 β 分泌酶进行特异的抑制可以提高阿尔茨海默氏症果蝇模型的生存率，也可以减少该病症小鼠模型中 β 淀粉样肽的产生。

β 淀粉样肽是阿尔茨海默氏症病变过程中的关键蛋白。无论成块或以可溶性形式存在，它都会引起阿尔茨海默氏症特征性的神经毒性和神经退化。 β 分泌酶能够切割 β 淀粉样肽前体蛋白（ β -amyloid precursor protein, APP），它是产生 β 淀粉样肽的主要催化酶之一。发表在《科学》（*Science*）上的一份研究表明，锚定在细胞膜上的 β 分泌酶抑制剂与游离存在的形式相比，分别在体内和体外实验中都能够更有效地降低 β 分泌酶的活性

开发阿尔茨海默氏症的治疗方案的努力都主要集中在如何通过阻遏APP加工过程来减少 β 分泌酶的产物，或是加快 β 淀粉样肽的降解。目前，许多已经开发出来的、阻碍APP与 β 分泌酶激活位点结合的抑制剂都忽略了重要的一点，即 β 分泌酶主要在体内发挥作用，这也许能够解释为什么一些抑制剂在细胞实验检测中收效甚微。

本研究的作者使用固相合成将半甾醇偶联到 β 分泌酶抑制剂的羧基端，把该化合物锚定到细胞膜上，使其能够内陷成为内体。在培养细胞中，这种膜定位的抑制剂与游离的相比，对APP的 β 切割的抑制作用要强5倍以上。有趣的是，当甾醇基团连在抑制剂的氨基端时，其抑制效应并不会提高，说明这种效应具有方向特异性。

荧光标记实验证明，连接了甾醇的抑制剂被细胞内吞，并累积在内体中。抑制剂的浓度仅为 $0.01\mu\text{M}$ 时就能够阻止APP的 β 切割，但可以观察到 α 切割的发生增多，可以阻碍毒性 β 淀粉样肽产生。这些结果表明，膜定位的 β 分泌酶抑制剂能够特异地作用于 β 分泌酶，且APP的 α 切割并不受抑制。

已有的研究表明，对于遗传性淀粉样APP的切割，细胞膜胆固醇和鞘脂丰富的区域即脂筏区十分重要。因此，将 β 分泌酶抑制剂与锚定物甾醇进行偶联有利于把抑制剂药物特异地锚定到脂筏区。实验也确切地证明，当 β 分泌酶抑制剂和其它的胞膜锚定物，如油烯基或肉豆蔻基等与脂筏微结构亲和力和力较弱的锚定物进行偶联时，抑制剂的活性会大大下降。总地说来，膜定位抑制剂的有效抑制效应主要归功于抑制剂化合物和活性 β 分泌酶之间相互作用的加强。

这项研究的成果还表明，甾醇偶联的 β 分泌酶抑制剂能够在阿尔茨海默果蝇模型中降低 β 淀粉样肽的毒性，在小鼠该病模型中可以减少 β 淀粉样肽的产生，强调了将抑制剂药物锚定到合适的细胞亚区对于提高治疗效率的重要性。作者预言，这将会成为一种很实用的药物开发策略：开发可以定点作用于某一特定的膜结构域或细胞内隔间里的致病蛋白的药物来治疗阿尔茨海默氏症。

原文检索：<http://www.signaling-gateway.org/>



Sirius/编译