

· 综述 ·

聚合物纳米材料在阿尔茨海默病蛋白稳态调控中的研究进展

王斯雷 徐琳琳* 史林启*

(南开大学化学学院 高分子化学研究所 功能高分子材料教育部重点实验室 天津 300071)

摘 要 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)中 $A\beta$ 和 tau 在错误折叠、异常聚集及清除降解等环节中的蛋白质稳态失衡,是驱动神经退行性病变和认知功能衰退的重要病理基础,且其相关病理并非孤立发生,而是与神经炎症、突触损伤及神经元死亡等过程耦联。在此背景下,传统异常蛋白干预策略仍面临病理物种识别不精准、聚集调控与清除衔接不足、靶点单一及脑递送受限等局限。聚合物纳米材料因具有结构可设计、组装可调控和功能可拓展等特点,已由药物递送载体逐步发展为可主动参与异常蛋白调控和多病理干预的功能体系。本文围绕聚合物胶束、超分子组装体和肽基组装体系三类代表性材料,系统综述其在 $A\beta$ 和 tau 异常蛋白调控中的设计与研究进展,重点分析其在异常蛋白聚集抑制与清除促进、多功能协同干预及脑递送优化等方面的特点,并总结该领域由被动递送向主动调控、由单一靶点向多功能协同干预发展的研究趋势,为 AD 异常蛋白调控材料的设计与转化提供参考。

关键词 阿尔茨海默病; 聚合物纳米材料; 异常蛋白稳态调控; $A\beta$; Tau 蛋白

引用: 王斯雷, 徐琳琳, 史林启. 聚合物纳米材料在阿尔茨海默病蛋白稳态调控中的研究进展. 高分子学报, doi: 10.11777/j.issn1000-3304.2026.26148.

Citation: Wang, S. L.; Xu, L. L.; Shi, L. Q. Advances in polymer nanomaterials for the regulation of protein homeostasis in alzheimer's disease. *Acta Polymerica Sinica* (in Chinese), doi: 10.11777/j.issn1000-3304.2026.26148.

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是以进行性认知功能减退和行为障碍为主要特征的中枢神经退行性疾病,其发病机制复杂,目前仍缺乏能够有效延缓或逆转病程的理想治疗策略。 β -淀粉样蛋白(amyloid- β , $A\beta$)异常沉积和 tau 蛋白异常磷酸化与聚集被认为是 AD 最具代表性的病理标志,也是驱动疾病进展的重要因素^[1,2]。从本质上看, $A\beta$ 和 tau 相关病理并不是单纯某一种有毒蛋白的静态堆积,而是相关蛋白在生成、折叠、异常组装、传播和清除等环节中持续偏离正常调控轨道所形成的动态病理过程^[3-5]。其中, $A\beta$ 异常通常源于 APP 加工失衡及清除不足,并

逐步由单体转化为寡聚体、原纤维,最终形成胞外淀粉样斑块沉积; tau 异常则常伴随过度磷酸化等翻译后修饰失衡,导致其从微管解离、错误折叠并形成寡聚体、配对螺旋丝和神经原纤维缠结。上述病理物种可进一步通过种子化聚集和跨细胞传播扩大病变范围,并与氧化应激、神经炎症、细胞器功能障碍及脑内微环境紊乱相互促进,推动疾病持续进展(图1)^[6]。与此同时,分子伴侣、泛素-蛋白酶体系统及自噬-溶酶体途径等蛋白质质量控制网络功能下降,进一步削弱了细胞对异常蛋白的识别、折叠调控和清除能力,使不同病理物种持续形成、相互转化并不断放大

黄葆同/冯之榴先生诞辰 105 周年纪念专辑; 2026-04-30 收稿, 2026-06-04 录用,

网络出版。

基金项目: 国家重点研发计划(项目号 2022YFA1205702)、国家自然科学基金(基金号 52293383、52303188 和 52403190)、中国博士后科学基金资助项目(证书编号: 2023M731786)。

* 通信联系人, E-mail: llxu@mail.nankai.edu.cn; shilingqi@nankai.edu.cn

doi: 10.11777/j.issn1000-3304.2026.26148; CSTR: 32057.14.GFZXB.2026.7651

毒性效应。因而, $A\beta$ 和 τ 相关异常本质上均反映了蛋白质稳态失衡。值得注意的是, APP 代谢相关过程及 τ 蛋白本身参与正常神经生理功能, 尤其 τ 在维持微管稳定和轴突运输中具有重要作用^[7,8]。因此, 针对异常蛋白的干预目标不应是对相关蛋白的非选择性清除, 而应着眼于对病理性物种及其演变过程的精准调控, 在尽可能保留或恢复生理功能的基础上抑制毒性聚集体形成、阻断异常传播并促进病理聚集体清除。基于此, 围绕异常蛋白稳态重建开展精准干预, 已成为 AD 治疗研究的重要方向。

当前 AD 临床中已应用的疾病修饰治疗主要以抗 $A\beta$ 单克隆抗体为代表, 其中 lecanemab 和 donanemab 已显示出降低脑内 $A\beta$ 负荷并延缓早期患者认知和功能下降的潜力, 提示异常蛋白靶向调控具有明确的临床转化价值。这类治疗在一定程度上通过清除病理性 $A\beta$ 负荷干预异常蛋白稳态, 也从临床层面证明了异常蛋白稳态失衡是可干预的治疗靶点。然而, 当前抗体疗法总体临床获益仍较有限, 主要适用于轻度认知障碍和轻度痴呆阶段患者, 说明单纯降低 $A\beta$ 病理负荷尚不足以实现异常蛋白稳态网络的整体重建^[9,10]。其局限性主要体现在几个方面: 其作用靶点主要集中于 $A\beta$ 斑块清除, 对 τ 异常、神经炎症、细胞器功能障碍及脑内微环境失衡等其他关键过程覆盖不足; $A\beta$ 病理本身涉及生成、转化、聚集、扩散和清除障碍等动态过程, 单一维度的清除难以逆转全局病理; 此外, 淀粉样蛋白相关成像异常 (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA), 等安全性风险, 以及适用人群限制和长期影像监测负担, 也进一步制约了其临床应用。这些结果表明, 异常蛋白稳态是合适且具有临床意义的干预靶点, 但围绕单一异常蛋白的单一病理环节开展治疗, 仍难以充分应对 AD 中复杂而持续发展的病理网络。

因此, 突破单一靶点的局限, 探索能够协同干预 $A\beta$ 与 τ , 并致力于重建蛋白稳态网络的新型策略已成为重要方向。然而, 尽管相关干预理念不断发展, 实现理想的异常蛋白调控仍面临多重瓶颈^[11]。首先, $A\beta$ 和 τ 在病理演变过程中均可形成多种聚集状态, 不同病理物种虽具有共同的序列基础, 但在毒性、传播能力及干预价值上存在显著差异, 因此对致病性物种的选择性识别

和差异化调控是干预策略发展的较大挑战^[5,12-15]。对于 τ 而言, 其在维持微管稳定和轴突运输中的正常生理作用进一步提高了相关干预对选择性的要求。其次, 异常蛋白相关病理与氧化应激、自噬-溶酶体功能受损、神经炎症及脑内微环境改变等过程动态耦联, 单纯阻断聚集或仅促进降解通常难以取得持续而稳定的治疗效果^[16-18]。此外, 小分子抑制剂、游离肽及核酸药物等活性组分普遍存在稳定性不足、易被降解及生物利用度有限等问题, 而血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 又进一步限制其进入脑组织并在病灶区域实现有效富集^[19-23]。尤其在在疾病临床阶段, 脑内往往已形成较为复杂且相对稳定的病理沉积, 传统策略难以同时兼顾病理识别、动态调控和持续清除等多重需求。

在此背景下, 具有良好结构可设计性、组装可控性和功能可拓展性的聚合物纳米材料, 逐渐成为 AD 异常蛋白稳态调控研究中的重要材料平台^[24,25]。与传统活性分子相比, 聚合物纳米材料不仅能够提高功能组分的稳定性、改善体内药代动力学行为并促进脑内递送, 还可通过引入靶向配体、响应单元及功能模块, 对 $A\beta$ 和 τ 相关病理过程进行更精细的干预^[26-30]。更重要的是, 这类材料的价值已不再局限于被动递送, 而是能够依托其可编程结构与动态组装特性, 主动参与异常蛋白的病理识别、聚集调控、聚集体重塑、清除促进及相关病理微环境调控, 从而为异常蛋白稳态重建提供新的策略基础^[31,32]。不同类型的聚合物纳米体系在组成方式、组装行为、作用机制及适用场景上各具特点, 为构建面向 $A\beta$ 和 τ 异常蛋白的多层次干预策略提供了多样化的材料基础^[33-35]。

总体来看, 聚合物纳米材料在 AD 研究中的角色正由传统脑递送载体逐步演变为兼具病理识别、动态调控和功能整合能力的主动干预体系。基于此, 本文将围绕聚合物胶束、超分子组装体和肽基组装体系三类具有代表性的聚合物纳米材料, 系统综述其在 $A\beta$ 和 τ 异常蛋白调控中的设计思路与研究进展, 重点总结其在病理物种识别、异常聚集抑制、聚集体重塑与清除促进、脑递送优化及多功能协同干预等方面的应用特点, 并对该领域在病理选择性识别、多靶点协同调控、递送效率提升及潜在转化应用等方面面临的

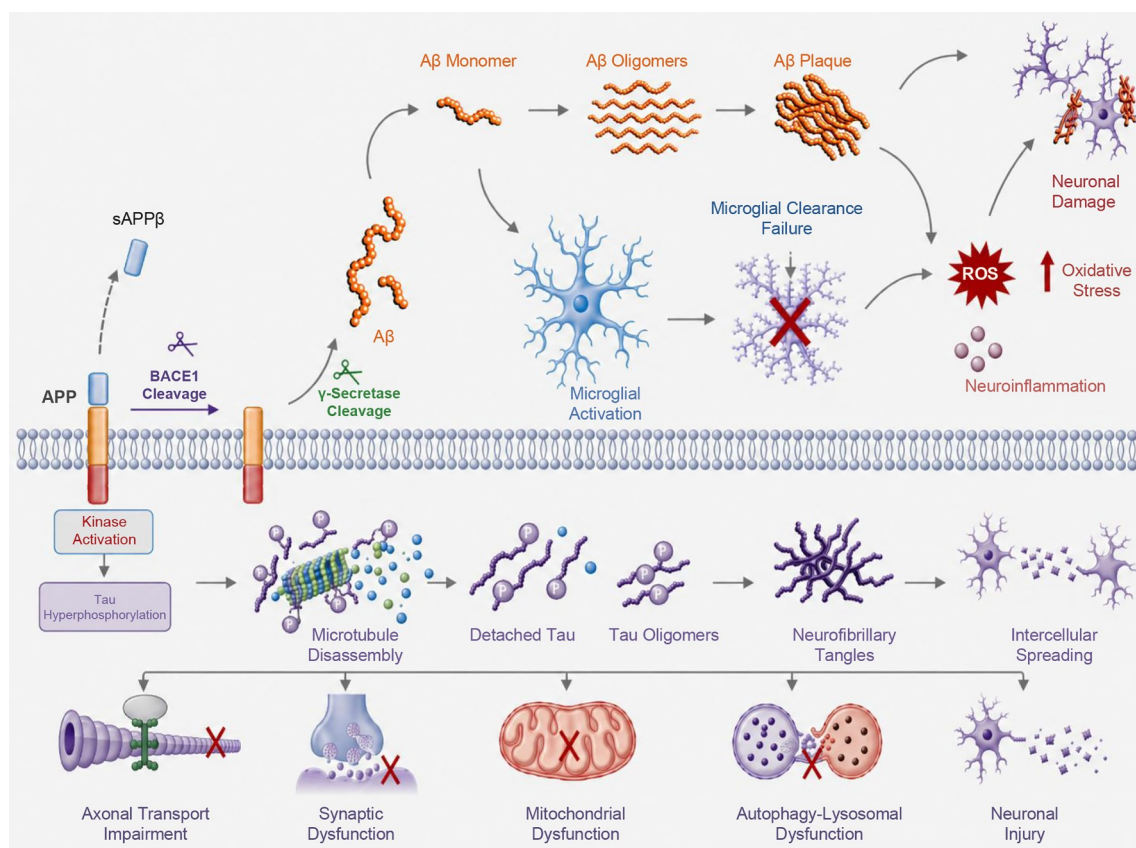


Fig. 1 Mechanistic landscape of the amyloid- β cascade and tau pathology in Alzheimer's disease. This schematic illustrates the interconnected pathological events that drive proteostasis imbalance and neurodegeneration in AD. In the amyloidogenic pathway, APP is sequentially cleaved by BACE1 and γ -secretase to generate sAPP β and A β monomers, which further assemble into A β oligomers and extracellular plaques. These pathological A β species induce microglial activation, ROS production, oxidative stress, and neuroinflammation, while impaired microglial clearance further promotes A β accumulation and neuronal damage. In parallel, kinase activation induces tau hyperphosphorylation, leading to microtubule disassembly, tau detachment, tau oligomerization, and neurofibrillary tangle formation. Pathological tau species further contribute to axonal transport impairment, synaptic dysfunction, autophagy-lysosomal dysfunction, intercellular spreading, and neuronal injury. Together, A β accumulation, tau aggregation, neuroinflammation, oxidative stress, and defective clearance form a self-amplifying pathological cycle, ultimately resulting in progressive loss of protein homeostasis and neuronal degeneration.

挑战与发展方向进行讨论。

1 聚合物胶束模拟分子伴侣在阿尔茨海默病蛋白稳态调控中的应用

在细胞内蛋白质质量控制体系中，天然分子伴侣通过识别错误折叠蛋白暴露的疏水片段，辅助其正确折叠、抑制异常聚集，并在必要时协同降解系统促进不可逆损伤蛋白的选择性降解与清除，从而维持蛋白质稳态^[36]。在AD中，A β 和tau相关病理不仅表现为异常聚集体持续形成，还伴随分子伴侣介导的蛋白质质量控制能力下降以及自噬-溶酶体等清除途径受损，使细胞对异常蛋白的识别、调控和清除能力不足，进一步加剧蛋白质稳态失衡^[37]。由于外源补充天然分子伴侣在

稳定性、脑内递送和胞内可达性等方面存在明显限制，构建能够模拟天然分子伴侣识别、结合和聚集调控功能的人工纳米体系，为异常蛋白稳态干预提供了重要思路。

胶束是由两亲性聚合物自组装形成的经典纳米结构，通常具有疏水内核和亲水外壳^[38,39]。对于AD异常蛋白稳态调控而言，胶束的意义并不只在于作为载药载体，更在于其结构特征与天然分子伴侣的关键功能单元之间具有一定对应关系：胶束界面处形成的疏水微域可模拟天然分子伴侣的底物识别区域，能与A β 和tau在错误折叠及异常聚集过程中暴露的疏水片段发生相互作用；动态组装界面可模拟分子伴侣的可逆结合和构象调节特征，参与异常蛋白聚集路径调控；外

层亲水链段则可提供胶体稳定性和空间位阻,在结合异常蛋白后降低其进一步碰撞和错误组装的概率^[40-45]。在此基础上,通过调控胶束组成、界面性质和表面功能模块,还可进一步增强其病理选择性识别、脑内递送及多功能协同干预能力。因此,纳米分子伴侣并不是传统载药胶束的简单延伸,而是一类通过材料结构和界面性质设计主动参与异常蛋白识别、捕获、聚集调控和清除促进的人工蛋白稳态调控策略。

基于上述特点,复合胶束型人工纳米分子伴侣已成为胶束功能拓展的重要方向。相较于传统载药体系,这类体系更强调材料本体对异常蛋白稳态的主动介入,即通过疏水微域识别异常暴露片段,通过动态界面限制异常聚集,并结合表面功能化实现聚集抑制、毒性削弱和清除促进等作用^[46-48]。下文将首先讨论胶束模拟分子伴侣的设计依据,随后分别介绍其在A β 稳态恢复和tau病理选择性干预中的研究进展。

1.1 基于天然分子伴侣逻辑的纳米分子伴侣胶束设计

天然分子伴侣对异常蛋白的调控并非依赖单一结合事件,而是通过底物识别、动态调节、空间隔离和清除衔接等多个环节协同完成异常蛋白质量控制。其底物识别区域通常能够结合错误折叠蛋白表面异常暴露的疏水残基,实现对非天然构象蛋白的初始捕获;随后,通过可逆结合、构象调节或空间隔离限制异常蛋白之间的进一步接触,防止其进入不可逆聚集路径。同时,还可通过屏蔽毒性蛋白表面,减少其与细胞膜等敏感结构的有害接触,并在必要时协同蛋白酶体或自噬-溶酶体途径促进异常蛋白清除。因此,天然分子伴侣的作用逻辑可概括为“异常构象识别—聚集倾向隔离—毒性界面屏蔽—清除过程衔接”。

围绕这一工作逻辑,本课题组构建了具有“核-壳-链”三重结构的混合胶束型纳米分子伴侣,以在材料层面模拟天然分子伴侣对异常蛋白的调控机制^[44,48-50]。与仅依赖单一配体识别的传统纳米体系不同,该设计更强调胶束内部疏水微域、动态响应界面和外层亲水链段之间的协同作用,从而实现对异常蛋白识别、结合、隔离和后续清除过程的连续调控。

该体系自内而外实现了空间构型与干预逻辑的严密对应。最内层“疏水核”由聚合物自组装

形成,提供稳固的结构支撑。中间由响应性链段疏水坍塌形成的“疏水壳/响应壳”分布于胶束疏水核表面,其疏水微域是体系模拟分子伴侣功能的关键界面区域:由于A β 和tau在错误折叠或异常聚集过程中常暴露出原本埋藏于蛋白内部的疏水片段,该疏水壳能够通过疏水相互作用优先捕获这些异常暴露的疏水残基,从而模拟天然分子伴侣对非天然构象蛋白的底物识别过程。同时,响应壳的动态界面性质可在特定微环境刺激下发生调节,使其在底物结合、聚集路径干预和后续功能转化之间建立联系。最外层“亲水链”负责维持体系稳定性,并在结合异常蛋白后提供空间位阻,有效隔离聚集倾向、抑制错误组装,从而发挥类似天然分子伴侣“隔离聚集倾向”和“屏蔽毒性界面”的作用^[51,52]。

从仿生设计角度看,“核-壳-链”结构并不是简单的空间分层,而是对天然分子伴侣关键功能单元的材料化重构。其中,疏水核对应胶束稳定组装和界面支撑单元,疏水壳/响应壳对应异常蛋白识别所需的底物结合区域和动态调控界面,亲水链则对应异常蛋白隔离和毒性界面屏蔽作用。在此基础上,进一步引入病理识别、解聚或自噬清除相关功能模块,还可使胶束型纳米分子伴侣从单纯的聚集抑制平台发展为集异常蛋白捕获、聚集路径调控、毒性削弱和清除促进于一体的稳态调控系统。因此,该设计不依赖单一高亲和力结合位点,而是通过多价弱相互作用、动态界面调节和结构单元协同,模拟天然分子伴侣对异常蛋白的可逆识别和连续调控过程,为A β 和tau等AD相关异常蛋白的稳态恢复提供新的材料学思路。

1.2 面向A β 稳态恢复的纳米分子伴侣胶束

基于上述设计思路,本课题组首先将胶束模拟分子伴侣的策略应用于A β 病理调控。A β 异常聚集是一个由单体构象变化、寡聚体形成到纤维化逐步演进的连续过程。因此,面向A β 稳态恢复的纳米分子伴侣不能仅停留在早期聚集抑制,还需要进一步覆盖A β 捕获、毒性隔离、清除促进、纤维解聚及病理微环境调控等环节。围绕这一目标,本课题组构建了一系列复合胶束型纳米分子伴侣,使其功能由早期聚集抑制逐步延伸至异常蛋白清除促进、纤维解聚后稳态控制以及脑内复杂病理微环境的协同调节。

针对早期A β 聚集, 本课题组构建了由PCL-*b*-PEG和PCL-*b*-PNIPAM自组装形成的混合壳胶束型人工分子伴侣^[53]. 该体系以PCL为疏水核心, PEG和PNIPAM构成混合壳层; 在生理温度下PNIPAM塌缩形成表面疏水微域, PEG提供亲水屏障. 基于这种亲/疏水协同界面, 胶束可识别A β 暴露的疏水区域并抑制其进一步聚集, 同时通过空间位阻减少A β 分子间持续接触, 从而模拟天然分子伴侣对异常蛋白的识别与隔离作用. 研究发现, 与单一PEG壳层胶束相比, 该混合壳胶束具有更强的A β 聚集抑制能力, 可显著降低ThT荧光信号, 减少 β -折叠结构形成并抑制纤维化过程. 该工作证明, 混合壳胶束表面的伴侣样微环境能够主动干预A β 早期聚集过程, 为胶束模拟分子伴侣策略提供了概念验证.

在此基础上, 本课题组^[54]进一步提出了“热休克蛋白启发的纳米分子伴侣”策略, 将PCL-*b*-PNIPAM替换为更适于体内应用的pH敏感材料PCL-*b*-PAE, 从而使胶束功能由单纯抑制A β 聚集进一步拓展为促进A β 稳态恢复(图2a). 该体系延续了天然热休克蛋白“识别—隔离—促进清除”的调控逻辑. 一方面, PAE链段在生理pH下形成的疏水微域, 可选择性识别并捕获A β ; 另一方面, PEG亲水链段提供空间屏障, 限制A β 继续聚集并减少其与细胞膜的有害接触, 从而降低寡聚体和聚集中间体的毒性放大. 更重要的是, 形成的MSPM-A β 复合物更易被小胶质细胞吞噬, 并经溶酶体途径清除. 因此, 该体系能够同时干预A β 稳态失衡中的异常聚集、毒性暴露和清除不足等关键环节, 实现由聚集抑制向“捕获—隔离—清除”协同调控的功能拓展. 研究表明, 该体系可在复杂蛋白环境中选择性捕获A β , 并形成更易被小胶质细胞吞噬的复合物(图2(b)和2(c)), 从而增强A β 清除, 减轻A β 相关炎症反应和神经毒性. 进一步的体内实验显示, 该体系能够显著降低APP/PS1小鼠脑内A β 负荷, 缓解炎症反应并改善认知功能缺陷, 提示其在AD早期干预中具有潜在应用价值.

随着A β 纤维沉积形成, 单纯抑制新生聚集已难以处理既有病理沉积; 而单独解聚成熟纤维又可能释放高毒性片段并引发再聚集. 针对这一问题, 本课题组将源自A β 疏水核心区、对A β 具有较强亲和力的KLVFF肽与自组装纳米分子伴

侣相结合, 构建了K-out-MSPM体系, 以实现A β 纤维解聚与毒性控制的协同调节^[55]. 其中, KLVFF肽负责驱动A β 纤维解聚, 纳米分子伴侣表面的疏水微域则可及时捕获解聚产生的A β 片段, 封闭其暴露的毒性位点并阻断再聚集. 相较于游离K肽, K-out-MSPM在A β 纤维解聚方面表现出更优效果, 并可协同蛋白酶促进致密纤维缠结进一步降解. 同时, 该体系通过稳定新生成的A β 片段并减少其与细胞的直接接触, 可显著减轻解聚过程中的继发性毒性. 由此, 该策略实现了A β 纤维解聚、解聚产物封存及毒性削弱的协同调控, 将胶束模拟分子伴侣的功能进一步拓展至成熟A β 纤维解聚后的稳态调控层面.

在上述基础上, 本课题组^[56]进一步将纳米分子伴侣策略拓展至脑内复杂病理微环境的协同干预, 构建了级联靶向多功能纳米分子伴侣KT-nChap@Cur(图2(d)). 该体系由T7修饰的PEG-*b*-PCL和KLVFF修饰的PAE-*b*-PCL共组装形成混合壳胶束, 并在疏水核心中包载姜黄素. 其设计目标是在保留伴侣样A β 调控能力的基础上, 进一步实现脑递送与病理微环境协同干预. 具体而言, T7肽用于促进血脑屏障跨越, KLVFF肽用于增强对A β 的特异性识别与捕获, PAE链段塌缩形成的疏水微域提供伴侣样界面, 而姜黄素则进一步赋予体系纤维解聚和金属离子螯合能力. 到达脑内后, KT-nChap@Cur不仅可通过表面伴侣样微域与KLVFF肽的协同作用捕获A β 聚集体并促进其清除, 还可依赖姜黄素的纤维解聚和金属螯合作用(图2(e)), 协同调节A β 沉积相关的金属离子失衡, 从而干预A β 聚集、金属离子异常和氧化应激之间相互促进的病理网络, 实现对脑内病理微环境的多靶点协同调控. 研究结果表明, KT-nChap@Cur具有更强的BBB穿透和脑内富集能力, 可显著促进小胶质细胞对A β 的吞噬, 减轻氧化应激和炎症反应, 并最终改善APP/PS1小鼠的认知功能缺陷(图2(f)). 该工作表明, 胶束型纳米分子伴侣的功能已由异常蛋白本身的调控进一步拓展至脑内病理微环境的多环节协同干预.

总体来看, 这些研究表明, 聚合物胶束的价值已不再局限于作为载药载体, 而是能够依托其疏水微域、动态界面和表面功能化修饰, 主动参与A β 的识别、隔离、清除及后续病理过程调控.

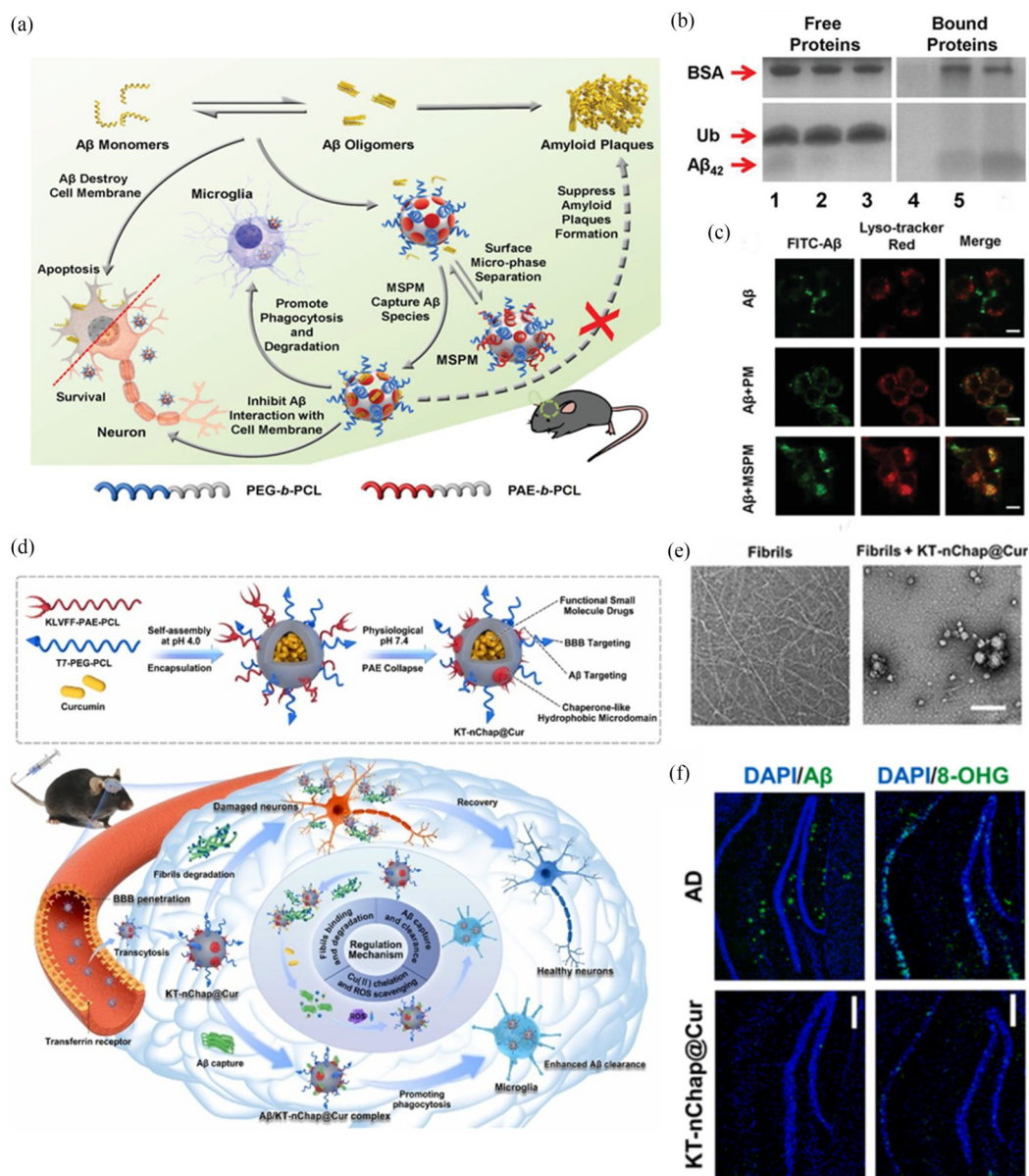


Fig. 2 Micelle-based nanochaperone for A β homeostasis restoration. (a) Schematic illustration of the mechanism by which the nanochaperone MSPM-PAE captures A β species, suppresses A β aggregation, promotes microglial clearance, and protects neurons; (b) SDS-PAGE analysis showing the selective capture of A β by MSPM-PAE from a protein mixture containing A β , BSA, and ubiquitin. After incubation in the presence or absence of micelles, the unbound proteins and micelle-bound proteins were separated and analyzed; (c) Fluorescence images showing enhanced microglial uptake of MSPM-A β complexes. Scale bar, 10 μ m (Adapted with permission from Ref. [54]; Copyright (2019), Wiley); (d) Schematic illustration of the cascade-targeting multifunctional nanochaperone for synergistic AD therapy via microenvironment remodeling; (e) TEM images of the end products after co-incubation of Cu(II)-A β fibrils with KT-nChap@Cur for 7 days. Scale bar, 200 nm; (f) Fluorescence images of A β plaques and 8-OHG in brain tissues of AD mice after KT-nChap@Cur treatment. Scale bar, 200 μ m (Adapted with permission from Ref. [56]; Copyright (2024), Elsevier).

胶束模拟分子伴侣策略不仅为 A β 异常蛋白稳态恢复提供了新的材料学思路, 也为后续面向 tau 病理的选择性纳米分子伴侣设计奠定了基础。

1.3 面向 tau 病理调控的选择性纳米分子伴侣

相较于 A β , tau 病理与神经元损伤和认知功

能障碍的相关性更为密切, 因而已成为 AD 干预的重要靶点^[57]. 不同于主要位于胞外的 A β , 病理 tau 主要分布于胞内, 这对纳米体系的跨膜递送效率提出了更高要求, 且其构象高度柔性、病理演变复杂, 并伴随聚集、种子扩增和跨细胞传播

等过程, 因此其干预不仅要求纳米体系具备胞内可达性, 还需兼顾病理状态的识别能力^[58]. 由此, 理想的 tau 靶向纳米分子伴侣不仅应抑制异常聚集, 还应尽可能区分病理 tau 与正常 tau, 以在保护正常 tau 生理功能的同时提高对病理 tau 的干预选择性, 并进一步实现传播阻断和病理清除. 基于 A β 纳米分子伴侣的研究基础, 本课题组进一步将胶束模拟分子伴侣策略拓展至 tau 病理调控, 并使其功能由初步聚集抑制逐步发展到病理选择性识别和主动清除.

我们首先从 tau 聚集核心片段出发, 对胶束模拟分子伴侣策略在 tau 体系中的可行性进行了前期验证^[59,60]. 其中, PHF6 序列 VQIVYK 和 tau 蛋白微管结合区片段(TauRD K18)分别代表 tau 聚集核心基序及重复区介导的异常组装过程, 虽均非完整 tau 蛋白模型, 但可用于初步评估纳米分子伴侣对 tau 聚集相关过程的干预能力. 基于这些模型构建的仿生自组装纳米分子伴侣和 NanoTLK 表明, 胶束表面的伴侣样疏水微区及 tau 结合肽可协同实现对 tau 聚集相关物种的识别、结合与抑制, 并在一定程度上提高其后续蛋白酶降解敏感性、阻断种子诱导的病理扩增和传播. 因此, 这两项工作主要完成了胶束模拟分子伴侣策略由 A β 体系向 tau 体系的初步拓展, 为后续面向全长 tau 和胞内病理 tau 的进一步设计奠定了基础.

在完成基于 tau 聚集核心片段和重复区模型的前期验证后, 本课题组进一步将胶束型纳米分子伴侣推进至更接近真实病理状态的胞内全长 tau 体系, 发展了作用于胞内病理 tau 的纳米分子伴侣 Tau-nChap, 以实现对胞内致病 tau 的有效可达和选择性识别(图 3(a))^[61]. Tau-nChap 在纳米分子伴侣表面引入来源于 tau 蛋白的聚集驱动基序 VQIINK 肽, 并保留 PAE 形成的疏水微区. 其中, VQIINK 赋予体系对具有聚集倾向病理 tau 的优先识别能力; 表面疏水微区则进一步增强其对异常 tau 的结合与隔离作用, 放大伴侣样调控效应; 同时, PAE 链段还赋予体系对溶酶体微环境的响应特性, 使其在进入细胞后能够实现溶酶体逃逸并进入胞质, 从而到达病理 tau 所在位置. 因此, Tau-nChap 可同时针对 tau 稳态失衡中胞内病理 tau 难以触达、异常构象识别不足及持续聚集放大病理等关键节点进行协同干预. 值得注意的

是, 该工作进一步在肝素诱导的全长 tau 蛋白聚集模型中验证了 Tau-nChap 的聚集抑制作用(图 3(b)). 研究表明, Tau-nChap 对病理 tau 的结合明显强于正常 tau, 且其抑制全长 tau 聚集的效果显著优于单独 VQIINK 肽、普通 MSPM 或仅肽修饰的 Tau-PM, 说明病理识别肽与伴侣样疏水微区之间存在明显协同. 由此, 胶束模拟分子伴侣策略在 tau 体系中进一步由胞外聚集干预推进至胞内病理 tau 的选择性识别与协同抑制(图 3(c)).

在病理选择性纳米分子伴侣的基础上, 本课题组进一步提出了纳米分子伴侣介导自噬(nanochaperone-mediated autophagy, NCMA)策略, 构建了 Beclin1-VQIINK-nChap(BVNC), 将纳米分子伴侣的功能进一步拓展至选择性招募并主动清除致病性 tau (图 3(d)). 不同于传统自噬诱导剂底物选择性不足, 且往往只能促进自噬体形成而难以恢复整体自噬通量, BVNC 试图将病理 tau 识别、自噬招募和清除过程衔接为连续调控链条, 从而同时干预病理 tau 识别不足、清除障碍及自噬通量受损等关键节点^[62]. 其中, VQIINK 肽与表面疏水微域协同介导对病理 tau 及其聚集体的特异性识别与结合, 从而促进病理 tau 隔离并有助于维持 tau 稳态和微管稳定; Beclin 1 肽则在原位激活自噬, 促进已结合病理 tau 被自噬体包裹; 随后, 依赖恢复稳定的微管系统, 自噬体可沿微管运输并与溶酶体有效融合, 从而恢复自噬通量并实现病理 tau 降解. 研究表明, BVNC 不仅能够显著抑制 tau 聚集, 还可同时提高 LC3B 水平、降低 p62 积累, 稳定微管结构, 促进病理 tau 清除并减轻 tau 相关细胞毒性(图 3(e)和 3(f)); 在 PS19 小鼠中, BVNC 进一步降低脑内 tau 负荷, 减轻神经炎症和神经元损伤, 并改善认知功能缺陷(图 3(g)). 由此, BVNC 使 tau 靶向纳米分子伴侣的设计由单纯的病理识别与聚集抑制, 进一步发展为兼顾选择性清除、自噬通量恢复及微管功能维持的蛋白稳态调控策略.

总体来看, 围绕 tau 病理构建的胶束型纳米分子伴侣体系, 已由早期基于聚集核心片段的可行性验证, 逐步发展为兼具 tau 聚集抑制、种子传播阻断、胞内病理选择性识别和主动清除能力的多功能干预平台. 这一演进过程表明, 胶束模拟分子伴侣在 tau 体系中的应用, 已由“可否抑

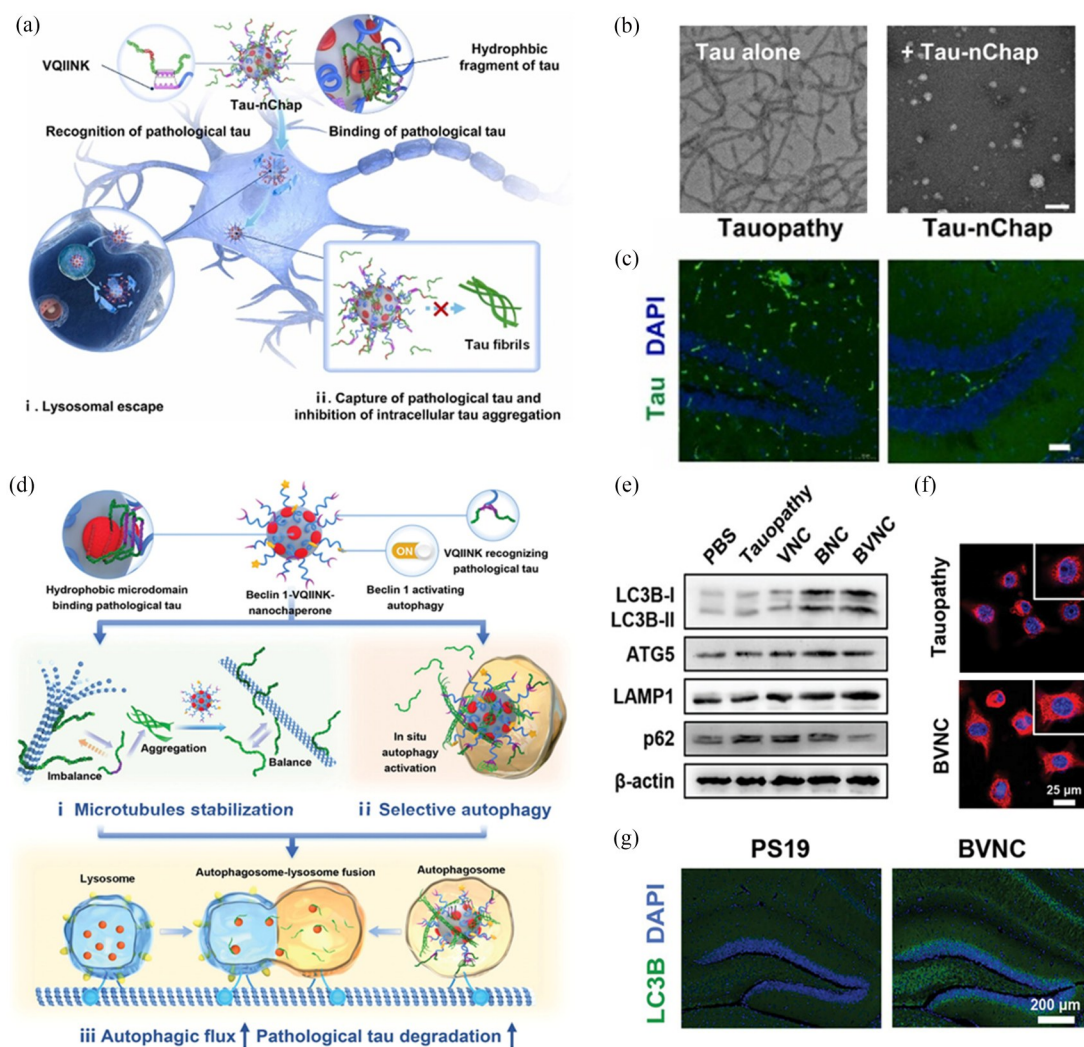


Fig. 3 Selective nanochaperones for tau pathology modulation. (a) Schematic illustration of Tau-nChap for selectively capturing intracellular pathological tau and inhibiting its aggregation in neurons; (b) TEM images of pathological tau after incubation with Tau-nChap at 37 °C for 7 days. Scale bar, 200 nm; (c) Immunofluorescence images of tau in the hippocampus of AD mice after Tau-nChap treatment. Scale bar, 50 μm (Adapted with permission from Ref. [61]; Copyright (2022), Elsevier); (d) Schematic illustration of nanochaperone-mediated selective autophagy for pathogenic tau clearance in AD. BVNC binds pathological tau, stabilizes microtubules, activates *in situ* autophagy, and promotes autophagic flux and tau degradation; (e) Western blot analysis of autophagy-related proteins in tau-SH-SY5Y biosensor cells after different nanochaperone treatments; (f) CLSM images of acetylated α -tubulin in tau-SH-SY5Y biosensor cells treated with PBS or BVNC. Scale bar, 25 μm ; (g) Immunofluorescence images of LC3B in the hippocampus of PS19 mice after BVNC treatment (scale bar, 200 μm) (Adapted with permission from Ref. [62]; Copyright (2024), Wiley).

制聚集”的初步探索推进至“如何实现胞内可达、病理选择性识别和清除链路重建”的更高层次。与近期发展的RING-Nb或RING-Bait等遗传编码降解策略相比^[63,64], 纳米分子伴侣更多依赖材料结构中的疏水微区、识别配体和组装界面实现对异常蛋白构象的捕获、隔离与清除促进, 其优势在于材料组成和功能模块具有较高可调性, 可进一步整合递送、细胞摄取和微环境调控等功能。表1进一步归纳了代表性分子伴侣系统及相

关聚集体选择性降解策略在AD异常蛋白干预中的材料类型、核心功能和机制演进趋势, 以比较不同体系在A β 和tau稳态恢复中的设计特点与发展方向。

2 超分子组装体在阿尔茨海默病蛋白稳态调控中的应用

超分子组装体是依托分子识别与非共价相互作用构建的功能体系, 其形成通常涉及主客体作

Table 1 Molecular chaperone systems for aberrant protein intervention in Alzheimer's disease.

Type	Material	Key function	Mechanism/trend	Refs.
Polymeric micelles	MSPM-PNIPAM	Recognize exposed hydrophobic A β segments and inhibit aggregation	From carriers to chaperone-mimetic regulators	[53]
Polymeric micelles	MSPM-PAE	Capture A β , suppress aggregation, and promote clearance	From aggregation inhibition to proteostasis restoration	[54]
Polymeric micelles	K-out-MSPM	Disassemble fibrils, capture released species, and reduce secondary toxicity	From fibril inhibition to post-disassembly detoxification	[55]
Polymeric micelles	KT-nChap@Cur	Enhance BBB penetration and coordinate A β clearance, metal regulation, and oxidative stress relief	From protein regulation to brain delivery-enabled multitarget microenvironment intervention	[56]
Polymeric micelles	MSPM-PHF6	Inhibit PHF6 aggregation, block neuronal entry, and facilitate proteolytic degradation	From A β nanochaperones to tau feasibility validation	[59]
Polymeric micelles	NanoTLK	Inhibit tau aggregation and seed-induced propagation	From A β targeting to tau targeting	[60]
Polymeric micelles	Tau-nChap	Enable intracellular and pathology-selective tau recognition	From extracellular targeting to intracellular selectivity	[61]
Polymeric micelles	BVNC	Selectively recruit and clear pathological tau while restoring autophagic flux and microtubule homeostasis	From pathological recognition and inhibition to selective clearance with autophagic flux restoration	[62]
Genetic degraders	R-NbF8-2 mRNA system	Selectively clear aggregated tau while sparing monomeric tau	From aggregate recognition to activated degradation	[63]
Genetic degraders	RING-tau-RING mRNA	Clear tau assemblies and reduce tau pathology <i>in vivo</i>	From aggregation regulation to selective clearance	[64]
Polymeric	PFBZ	Selectively binds to A β 16-21, inhibits A β aggregation	From amyloid inhibition to neuroprotective effects	[65]
Peptidomimetic	β -Hsp90	Inhibits Tau aggregation and restores Tau-microtubule interaction	From aggregation inhibition to functional recovery	[66]
Nanogels	CHPNH2	Captures A β , inhibits aggregation, and reduce A β toxicity	From aggregation inhibition to neuroprotection	[67]

用、静电作用、疏水作用和氢键等多种驱动力。相较于传统共价构筑材料，超分子体系不仅具有组装条件温和、模块化程度高和动态响应性强等优势，更重要的是其组装与解组装过程受非共价相互作用与热力学平衡共同调控，因而具备良好的自适应性、组分可替换性和比例可调性^[68,69]。这些特征使超分子组装体尤其适合于AD这类病理网络高度耦合且个体异质性显著的复杂疾病，可为异常蛋白调控、功能整合和多靶点干预提供灵活的平台基础。

对于AD而言，其发生发展不仅涉及A β 异常聚集，还伴随氧化应激、神经炎症、代谢紊乱及脑递送障碍等多重病理环节，单一靶点策略往

往难以实现持续而全面的干预效果^[70]。在此背景下，超分子组装体凭借分子识别、自组装协同和功能模块化整合等优势，已由早期围绕A β 的高亲和识别、聚集抑制和纤维解聚，逐步发展到多功能共组装、病理响应型药物协同递送以及脑递送路径优化等方向。本节主要讨论以大环受体为基础、通过分子识别与共组装耦合构建的超分子体系。相应地，这类体系在AD中的角色也已不再局限于传统被动载体，而是逐步发展为能够耦合病理蛋白调控、药物释放和病理网络干预的主动治疗平台。基于此，以下将首先讨论基于分子识别与共组装的A β 调控超分子体系，继而分析其在多靶点协同治疗与递送优化中的拓展应用。

2.1 基于分子识别与共组装的A β 调控超分子体系

对于A β 这一具有复杂表面化学特征和显著构象异质性的病理靶标而言,建立兼顾结合强度、识别选择性和构象适配能力的识别模式,是相关体系实现有效调控的关键.由于A β 表面同时包含疏水位点、带电残基及可参与氢键作用的结构单元,单一识别模式往往难以满足这一要求.针对这一问题,Guo课题组^[71]提出了基于大环共组装的异多价识别策略,即将具有互补识别特征的2类大环两亲分子,环糊精(CD)和杯[5]芳烃(CA),共组装于同一纳米界面,在表面同时呈现两类正交识别位点,从而实现对A β 的协同识别.其中,CD倾向识别酪氨酸位点,CA更易结合赖氨酸等带正电残基,尤其对赖氨酸表现出更高亲和力,因此该共组装体系能够在动态界面上形成更强的异多价结合,并表现出一定的自适应匹配能力.研究表明,CD-CA共组装体不仅较单一组装体或非共组装的简单混合体系表现出更高的结合效率和识别优势,而且能够显著抑制A β 42纤维化、促进预形成纤维解聚,并降低A β 诱导的细胞毒性.进一步研究将这一异多价共组装体系拓展至体内AD治疗(图4(a))^[72].结果显示,该体系在体外可解聚预形成的A β 纤维(图4(b)),在5 $\times$ FAD小鼠体内更展现出全面的清除能力,不仅能够减少脑内淀粉样斑块沉积(图4(c)),还可同时降低不溶性、可溶性及寡聚态A β 水平,并促进A β 单体降解;与此同时,该体系还能改善学习记忆障碍,增强突触可塑性,并减轻氧化应激、神经炎症和神经元凋亡等下游病理改变.该工作表明,基于大环共组装构建的异多价识别界面不仅能够直接参与A β 识别与聚集调控,还可进一步发展为在体内耦合A β 多形态清除与相关病理改善的治疗体系,也为后续多功能共组装和协同干预平台的设计奠定了基础.

2.2 基于功能整合与递送优化的多靶点超分子体系

尽管基于分子识别与共组装构建的超分子体系已能够有效调控A β 聚集与沉积,但AD同时伴随氧化应激、神经炎症、代谢紊乱及脑递送障碍等多重病理环节,因此单纯围绕A β 识别和纤维调控的策略仍存在局限.基于此,以大环受体为基础的超分子组装体进一步发展为兼具功能整合、协同治疗和递送优化能力的平台体系,其核心在于利用大环分子的识别特性和共组装的模块

化优势,将异常蛋白调控、药物递送和病理响应释放耦合于同一体系,从而实现对多个病理环节的联动干预.以下将分别从多功能整合、脑递送增强及病理响应释放等方向,讨论这类体系在AD中的拓展应用.

在前述A β 识别与聚集调控体系基础上,相关研究进一步将超分子策略拓展至面向复杂病理网络的多靶点联合治疗.其设计出发点在于,AD中的A β 代谢失衡并非孤立事件,而是与氧化应激等过程相互促进并形成恶性循环,因此单纯围绕A β 纤维化进行干预仍存在局限.

基于此,有研究以胍基修饰杯芳烃(GCA)为核心构筑单元,通过与抗坏血酸棕榈酸酯(AP)共组装,并进一步将植酸二钾(IP6)装载于GCA空腔中,构建了IP6@GCA/AP多功能共组装体系(图4(d))^[73].其中,GCA负责与A β ₄₂形成强结合并提供组装基础,AP在赋予体系抗氧化能力的同时,还通过提供额外氢键位点与GCA共同形成异多价识别,从而增强对A β ₄₂的结合,而IP6则作为 β -secretase抑制剂,在A β 竞争作用下通过生物标志物置换激活机制实现病理响应释放,从而减少A β 生成.因此,该体系能够协同覆盖A β 稳态失衡的全路径:从源头抑制(生成)到过程干预(聚集与沉积),直至末端清除(纤维降解与代谢),同时阻断氧化应激引发的病理级联反应,进而整合了抑制A β 生成与聚集、促进成熟纤维解聚、增强小胶质细胞介导的A β 代谢清除及缓解氧化应激等多重功能,打破A β 纤维化与氧化应激之间的恶性循环.研究结果表明,IP6@GCA/AP可显著改善5 $\times$ FAD小鼠的认知障碍,降低A β 斑块负荷,并减轻神经炎症和神经元凋亡(图4(e)).该研究进一步表明,基于大环共组装构建的超分子体系已由病理蛋白调控平台发展为可灵活整合多种功能模块、面向复杂病理网络进行联动干预的治疗平台.

在多功能整合之外,脑内可达性的提升同样是决定AD超分子治疗体系能否发挥作用的关键因素.围绕这一问题,有研究进一步发展了兼具A β 识别与近红外响应特征的光热型超分子纳米颗粒.该体系由GC5A、PEG衍生物和光热共轭聚合物PDPP构成,分别承担A β 识别、稳定增溶和光热响应功能^[74].其中GC5A依靠对A β ₄₂中谷氨酸和天冬氨酸残基的多价主客体识别与其形

成强结合. 基于这一设计, 该体系可同时改善脑递送不足和 $A\beta$ 持续纤维化2类关键问题: 近红外照射产生的局部热效应可增强血脑屏障通透

性, 提高脑内递送效率, 并与 GC5A 对 $A\beta_{42}$ 的捕获作用协同, 增强对 $A\beta_{42}$ 纤维化的抑制及对成熟纤维的解聚效果. 研究表明, 该体系可在体外抑

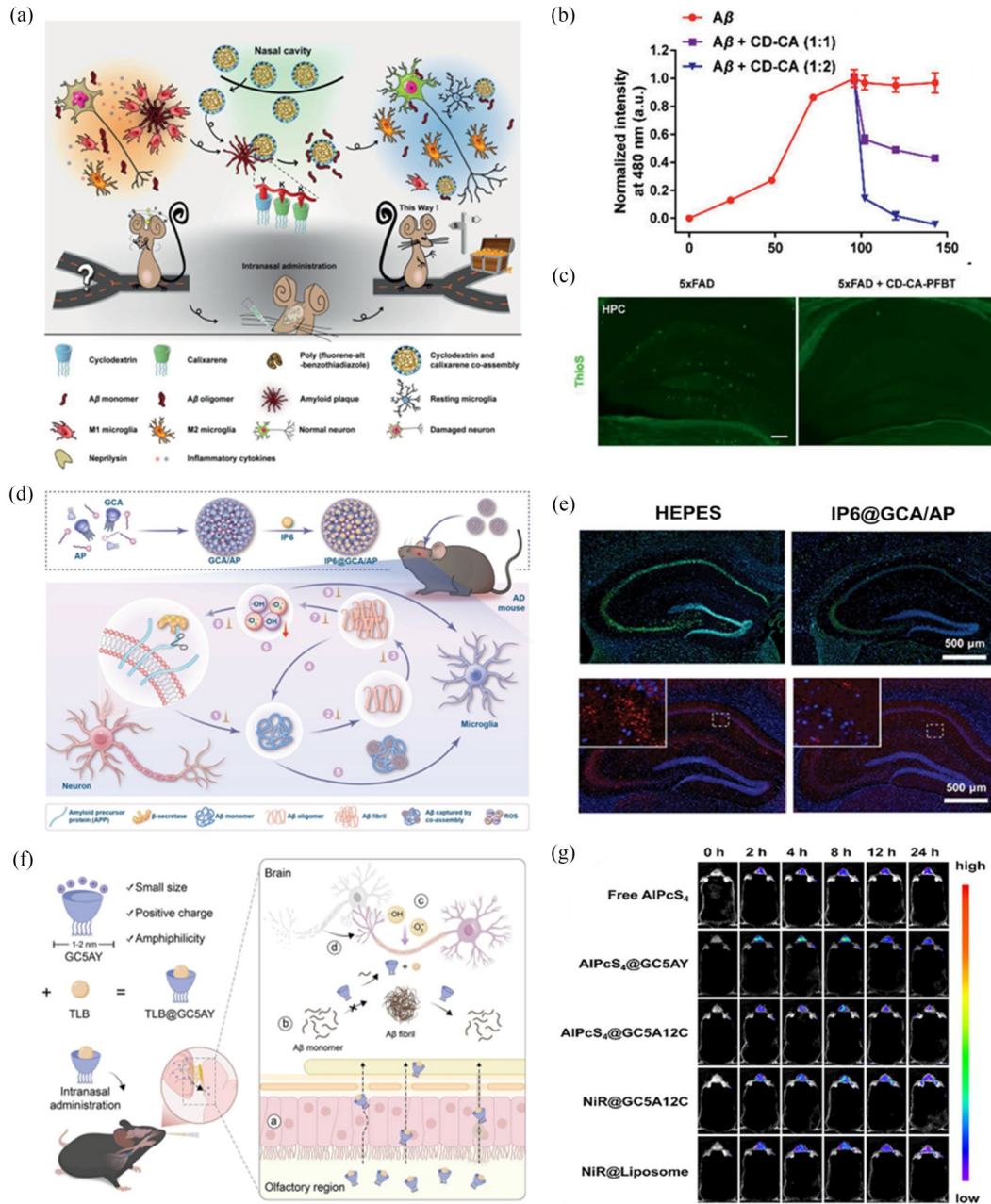


Fig. 4 Supramolecular assemblies for aberrant protein regulation in Alzheimer's disease. (a) Schematic illustration of the possible mechanism by which the cyclodextrin-calixarene co-assembly ameliorates AD-like pathology; (b) Disassembly of pre-formed $A\beta_{1-42}$ fibrils in the absence or presence of disassemblers (CD-CA (20.0/20.0 $\mu\text{mol/L}$) and CD-CA (13.33/26.67 $\mu\text{mol/L}$)) monitored by ThT fluorescence, with each disassembler added to the 20.0 $\mu\text{mol/L}$ $A\beta_{1-42}$ aggregation solution at 96 h post-initiation; (c) ThioS staining of the hippocampus in 5x FAD mice after treatment with the CD-CA co-assembly (scale bar, 200 μm) (Adapted with permission from Ref. [72]; Copyright (2021), Wiley); (d) Schematic illustration of the IP6@GCA/AP co-assembly for coordinated regulation of $A\beta$ fibrillation and oxidative stress; (e) Therapeutic effects of the IP6@GCA/AP co-assembly on $A\beta$ plaques, neuroinflammation, and neuronal apoptosis in 5x FAD mice, as shown by 8-OH and $\text{TNF-}\alpha$ immunofluorescence (Adapted with permission from Ref. [73]; Copyright (2024), Wiley); (f) Schematic illustration of GC5AY as a single-molecule multifunctional scaffold for intranasal AD therapy; (g) Representative *in vivo* fluorescence images of different formulations (Adapted with permission from Ref. [75]; Copyright (2025), Wiley).

制 $A\beta_{42}$ 纤维化、促进成熟纤维解聚, 并减轻 $A\beta$ 相关细胞毒性和 ROS 积累; 在 AD 模型小鼠中, 近红外照射后其脑内递送增强, 海马区 $A\beta$ 斑块及可溶性、不溶性 $A\beta_{42}$ 水平均明显降低. 该工作表明, 超分子组装体不仅能够通过分子识别实现病理蛋白调控, 还可借助外源光热刺激将脑递送增强与纤维解聚过程耦合起来, 从而拓展其在脑疾病治疗中的应用边界.

相较于依赖外源刺激增强脑递送的策略, 经鼻给药为绕过血脑屏障提供了另一条更具转化潜力的途径. 基于这一思路, 最新研究进一步将大环主体本身发展为兼具递送与治疗功能的单分子多能支架, 用于 AD 的鼻内联合治疗. 具体而言, 胍基修饰杯[5]芳烃 GC5AY 因同时具有小尺寸、正电荷和适宜两亲性, 可更有效穿越鼻黏膜屏障并促进脑内递送(图 4(f) 和 4(g))^[75]. 与此同时, GC5AY 本身还具有对 $A\beta$ 的结合与聚集调控能力, 可抑制 $A\beta$ 纤维化、促进成熟纤维解聚, 并清除 ROS, 从而构成兼具递送和治疗功能的基础支架. 在此基础上, 研究者进一步将神经保护剂 Trilobatin (TLB) 装载于 GC5AY 空腔中, 构建了 TLB@GC5AY 体系. 研究表明, TLB@GC5AY 经鼻给药后能够显著改善 3×Tg AD 小鼠的认知缺陷, 并进一步降低 $A\beta$ 斑块负荷、氧化应激和神经炎症水平, 减轻线粒体损伤与神经元凋亡, 整体效果优于 GC5AY 单独处理. 该研究表明, 超分子策略不仅可以通过共组装实现功能整合, 也可通过单分子支架设计将脑递送优化与多靶点联合治疗进一步耦合, 从而为 AD 的非侵入式脑递送提供新的实现路径.

在递送优化的基础上, 超分子共组装体还进一步发展成病理响应型协同治疗系统, 通过将病理识别过程与药物释放行为动态耦合, 实现更精准的多靶点干预. 对于 AD 而言, 仅调控 $A\beta$ 沉积往往难以充分改善伴随的代谢异常, 尤其脑内胰岛素抵抗已被认为是重要致病因素之一. 基于此, 相关研究在前期已验证可高亲和识别 $A\beta$ 、抑制纤维化并解聚成熟纤维的 GCD 共组装体系基础上, 进一步构建了胰岛素负载的 GCD-INS 体系^[76]. 该体系不仅能够通过异多价识别与 $A\beta$ 结合并发挥异常蛋白调控作用, 还可在 $A\beta$ 存在条件下通过竞争作用诱导胰岛素释放, 从而针对 $A\beta$ 沉积与代谢失衡 2 个关键环节进行协同干预.

研究表明, 经鼻给药后, GCD-INS 可同时降低 5×FAD 小鼠脑内 $A\beta_{42}$ 负荷和淀粉样斑块沉积, 并改善胰岛素抵抗, 并进一步改善学习记忆功能, 减轻神经元凋亡和突触损伤. 该研究表明, 超分子共组装体已由 $A\beta$ 识别平台进一步发展为兼具病理响应释放与协同治疗能力的动态系统, 可实现对异常蛋白沉积与代谢紊乱等不同病理环节的联动干预.

总体来看, 围绕 AD 构建的超分子组装体已由早期以 $A\beta$ 识别、聚集抑制和纤维解聚为核心的分子识别平台, 逐步发展为兼具病理蛋白调控、脑部递送增强、氧化应激缓解、代谢干预及响应性释放等功能的多靶点干预系统. 其演进过程表明, 以大环受体为基础的超分子策略不仅能够通过异多价识别直接参与异常蛋白调控, 还可依托模块化共组装、单分子支架设计以及病理触发释放等方式, 将脑递送、代谢调节和多重病理网络干预整合于同一体系. 表 2 进一步归纳了代表性超分子组装体在 AD 治疗中的材料类型、核心功能及发展趋势, 以比较不同体系在 $A\beta$ 和 tau 稳态恢复中的设计特点与发展方向.

3 肽基组装体在阿尔茨海默病蛋白稳态调控中的应用

肽基组装体是以功能肽为核心识别或构筑单元, 通过氢键、疏水作用、 π - π 堆积及静电相互作用等非共价作用形成的纳米结构体系, 也可进一步与聚合物骨架偶联构建的复合纳米材料^[82]. 相较于传统小分子抑制剂, 多肽具有序列可设计性高、靶标识别能力强和生物相容性较好等优势, 因此在 AD 异常蛋白调控中展现出重要潜力. 已有研究表明, 针对 $A\beta$ 或 tau 关键聚集片段设计的功能肽, 可通过特异性结合干预异常蛋白的聚集、纤维化及毒性形成过程, 但游离肽通常仍面临易降解、体内半衰期较短及脑递送受限等问题^[83-85].

在此背景下, 肽的组装化逐渐成为提升其治疗潜力的重要策略. 与游离功能肽相比, 肽基组装体不仅能够改善稳定性和递送行为, 更重要的是可通过纳米尺度结构实现识别肽的多价展示, 增强与 $A\beta$ 等异常蛋白的结合能力及聚集调控效果; 进一步地, 这类体系还可通过与病理蛋白发生共组装, 重塑其聚集路径、构象演变及细胞相

Table 2 Applications of supramolecular assemblies in Alzheimer's disease therapy.

Type	Material	Key function	Trend	Ref.
Supramolecular assemblies	CD-CA	Recognize A β , inhibit fibrillization, and dissociate fibrils	From single recognition to heteromultivalent recognition	[71,72]
Supramolecular assemblies	IP6@GCA/AP	Co-regulate A β pathology, fibril disassembly, and oxidative stress	From single-target modulation to multi-pathology intervention	[73]
Supramolecular assemblies	GC5A/PEG/PDPP	Enhance BBB delivery and promote A β fibril disruption under photothermal assistance	From supramolecular recognition to BBB-penetrating responsive intervention	[74]
Supramolecular assemblies	TLB@GC5AY	Enable noninvasive intranasal brain delivery with concurrent A β modulation and neuroprotection	From supramolecular regulation to noninvasive brain delivery	[75]
Supramolecular assemblies	GCD-INS	Couple A β recognition with insulin release to ameliorate brain metabolic dysfunction	From A β regulation to metabolic co-intervention	[76]
Supramolecular assemblies	CB[7]	Recognize A β , inhibit fibrillation, and modulate hydrophobic interactions	From single recognition to multivalent interaction	[77]
Supramolecular assemblies	Calix[4]arene-GPGKLVFF	Inhibit fibrillation/ β -sheet transition, reduce oligomer cytotoxicity	From molecular inhibition to A β -targeting inhibition	[78]
Supramolecular assemblies	MPD	A β -responsive, regulate A β clearance, cross BBB, dual-drug synergy	From single delivery to A β -targeted supramolecular therapy	[79]
Supramolecular assemblies	Nanorods	Reduce A β deposition, inhibit aggregation, and enhance clearance	From protein assembly to brain-targeted multi-modal therapy	[80]
Supramolecular assemblies	CLR01	Inhibit tau and A β aggregation, improve behavior, and reduce tau pathology	From single-target inhibition to dual-target modulation	[81]

互作用，并在此基础上进一步整合自噬清除、脑递送和神经保护等功能模块，从而逐步发展为主动干预平台^[86]。现有肽基组装化研究主要仍围绕A β 病理展开，并大致呈现出由多价展示增强聚集抑制、到共组装调控异常蛋白组装过程、再到通过多功能整合实现主动清除与递送协同的演进趋势。

3.1 面向A β 聚集调控与共组装重塑的肽基组装体

在现有肽基组装体研究中，围绕A β 异常组装过程的调控构成了最早也是最主要的发展方向。来源于A β 中央疏水核心区的短肽序列，如LVFF、KLVFF及其衍生片段，因与A β 聚集和纤维化过程密切相关，已成为设计抗A β 功能肽的常用识别基元^[87]。此类序列既可通过同源识别直接结合A β ，也可在组装化后借助纳米尺度表面的多价展示增强与A β 之间的相互作用，从而提高对异常聚集过程的干预效率。进一步地，在识

别和结合基础上，这类组装体还可通过与A β 发生共组装，调控其聚集形貌、细胞界面行为及后续演变路径。因此，肽基组装体围绕A β 的研究可概括为一条连续演进路径，即由识别肽的组装化展示增强聚集抑制，进一步发展为通过共组装调控A β 异常组装过程。

较早的相关工作尝试将来源于A β 核心识别区的短肽序列整合进聚合物主链，以增强识别肽对A β 聚集过程的干预能力。代表性研究中，GGLVFF被引入poly(LVFF-co- β -amino ester)共聚物体系，构建了一类肽基聚合物抑制剂^[88]。研究表明，该体系利用多肽模块的多价协同作用，能够有效抑制A β_{42} 聚集和纤维化，降低 β -sheet结构形成，并减轻A β_{42} 对SH-SY5Y细胞的毒性。这一策略表明，识别肽聚合物化不仅有助于提高局部呈现水平，也可通过多价相互作用增强对A β 聚集过程的调控能力，为后续肽基组装体用于AD异常蛋白调控提供了较早的方法学启发。

进一步的研究则将识别肽固定于纳米颗粒表面, 以增强作用效率并克服游离肽自身不利自组装的局限. 代表性工作中, 研究者以 $A\beta$ 中央疏水核心区衍生序列 LVFFA 为基础, 通过引入带正电残基设计了功能肽 LVFFARK(LK7), 并进一步将其偶联于 PLGA 纳米颗粒表面, 构建了 LK7@PLGA-NPs 体系(图 5(a))^[89]. 研究表明, 与游离 LK7 相比, LK7@PLGA-NPs 在有效屏蔽抑制肽自身不利自聚集的同时, 显著增强了其与 $A\beta_{42}$ 的相互作用, 更有效地抑制 $A\beta_{42}$ 聚集并减轻细胞毒性, 还可部分限制 $A\beta_{42}$ 由 random

coil 向 β -sheet 构象转变, 并将其重定向为无定形、偏离经典纤维化路径的聚集体(图 5(b)). 上述工作表明, 肽基组装体的早期发展主要体现为识别肽由游离分子向组装化展示体系的转变, 其价值不仅在于放大识别效应, 也在于通过纳米界面对功能肽自身组装行为及其与 $A\beta$ 相互作用方式进行调控.

在此基础上, 相关研究进一步发展出更强调共组装调控的策略. 代表性工作中, 研究者设计了一系列 KLVFF 功能化纳米颗粒 BP-KLVFFG-PEG (BKP), 其中 BP 作为疏水单元参与颗粒自

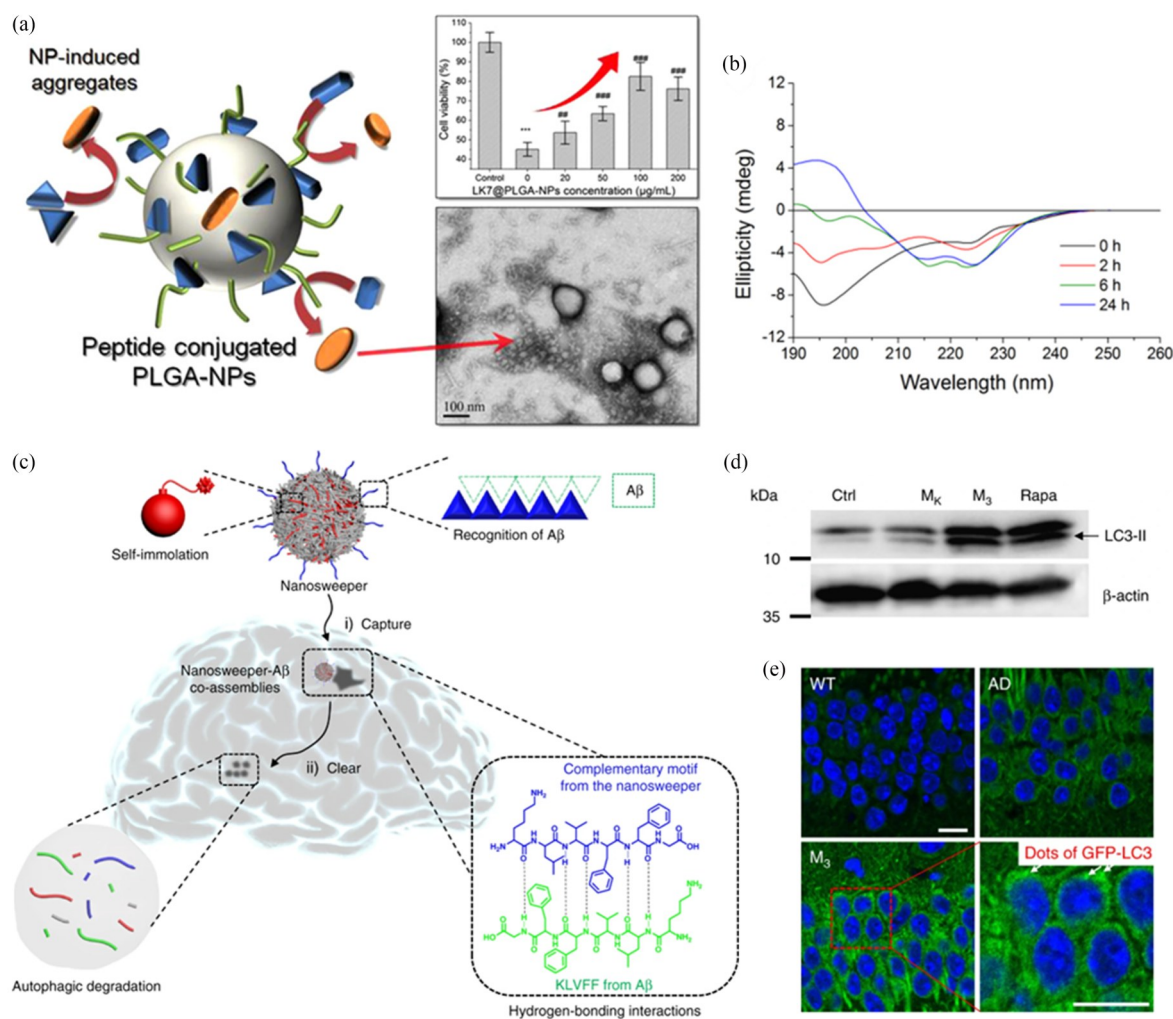


Fig. 5 Peptide-based assemblies for aberrant protein regulation in AD. (a) Mechanistic illustration and biological evaluation of LK7@PLGA-NPs. LK7@PLGA-NPs redirect pathological $A\beta_{42}$ into off-pathway aggregates, alleviate cytotoxicity at 20 μ g/mL, and induce aggregate formation, as confirmed by TEM (scale bar, 100 nm); (b) CD spectra of $A\beta_{42}$ treated with 100 μ g/mL LK7@PLGA-NPs (Adapted with permission from Ref. [89]; Copyright (2015), American Chemical Society); (c) Schematic illustration of the nanosweeper mechanism for $A\beta$ capture *via* hydrogen-bonded co-assembly and subsequent autophagic degradation; (d) Western blot analysis of LC3-II after M3 treatment *in vitro*; (e) CLSM images of brain sections from AD mice treated with PBS or M3, with WT mice as the control, where GFP-LC3 puncta indicate autophagy activation (scale bar, 20 μ m) (Adapted with permission from Ref. [93]; Copyright (2015), Springer Nature).

组装, KLVFFG作为识别单元介导与 $A\beta_{42}$ 的结合, 而PEG链则构成外层亲水界面并调节后续共组装行为^[90]. 研究表明, 该体系可通过KLVFF与 $A\beta_{42}$ 之间的氢键和疏水相互作用实现识别与共组装, 并进一步重塑其组装路径和超结构形貌. PEG链长度的变化进一步决定了其共组装后的超结构形貌及捕获效率. 其中PEG1000对应的BKP2体系表现最佳, 对 $A\beta_{42}$ 的捕获效率最高, 可达68%, 并显示出最显著的细胞减毒效果. 进一步结果表明, BKP体系不仅能够抑制 $A\beta_{42}$ 自组装及纤维化过程, 还可显著减少 $A\beta_{42}$ 在细胞膜表面的沉积和滞留, 并促进其随共组装颗粒进入细胞, 从而降低膜相关毒性. 该工作说明, 肽基组装体在识别 $A\beta$ 之后, 可进一步通过共组装同时调控其聚集过程和细胞界面行为, 从而实现由单纯聚集抑制向 $A\beta$ 捕获与聚集重塑的拓展.

在共组装调控的基础上, 进一步整合多种相互作用和外源刺激, 是增强 $A\beta$ 聚集干预效果的另一重要方向. 基于这一思路, 肽-多酚包覆的近红外光热聚吡咯纳米颗粒(PEP NPs)被用于协同调控 $A\beta$ 纤维化及其相关细胞毒性^[91]. 该体系以聚吡咯纳米颗粒作为光热核心, 表面通过共组装修饰 $A\beta$ 靶向肽LVFFA-mPEG和多酚分子EGCG, 从而同时赋予其 $A\beta$ 识别、聚集抑制和纤维解聚能力. 研究表明, PEP NPs可通过肽基识别和多酚相互作用有效抑制 $A\beta$ 单体向成熟纤维的转变, 促进成熟纤维的解聚, 且在近红外光热效应的辅助下, 成熟纤维解聚效率进一步提高. 细胞实验进一步显示, 该体系能够减轻 $A\beta$ 纤维诱导的细胞毒性并维持细胞膜结构完整性. 该研究说明, 将肽基识别、多酚相互作用与外源光热调控整合于同一纳米平台中, 可实现对 $A\beta$ 聚集过程和成熟纤维结构的协同干预, 为 $A\beta$ 相关蛋白质聚集疾病的纳米治疗提供了新的设计思路.

总体来看, 肽基组装体围绕 $A\beta$ 的研究已由早期依赖识别肽组装化实现的聚集抑制, 逐步发展为通过聚合物化或纳米界面展示增强 $A\beta$ 识别、聚集调控及细胞减毒能力的干预策略, 并进一步推进到通过共组装实现 $A\beta$ 捕获与异常组装重塑的阶段. 无论是将识别肽聚合物化, 还是固定于纳米颗粒表面, 其共同目标均在于提高识别肽的稳定性、放大多价作用并增强对 $A\beta$ 异常组装过程的干预能力, 从而推动肽基材料由单纯的聚集

抑制剂逐步发展为具有更高调控效率的异常蛋白干预平台. 这也为后续进一步发展主动清除与递送协同体系奠定了基础.

3.2 基于多功能整合的主动清除与递送协同体系

在 $A\beta$ 识别、聚集抑制和共组装调控的基础上, 肽基组装体进一步发展为兼具主动清除与递送协同能力的多功能平台. 与前述主要围绕异常蛋白聚集过程进行调控的策略不同, 这一阶段的设计更强调将病理蛋白识别、胞内转运、自噬清除、脑靶向递送及神经保护等功能模块整合于同一体系之中, 从而打通由病理蛋白捕获到后续清除、从脑内递送到多通路干预的连续治疗链条^[92]. 由此, 肽基组装体的功能已不再局限于延缓 $A\beta$ 聚集, 而是逐步发展为能够主动调控病理蛋白清除效率并协同改善神经病理环境的综合治疗平台.

在这一思路下, 相关研究构建了一种“自毁型纳米清扫器”(nanosweeper)(图5(c))^[93]. 该体系以壳聚糖为聚合物骨架, 表面同时修饰PEG化GKLVFF和Beclin-1功能肽, 其中GKLVFF负责识别并通过共组装捕获胞外 $A\beta$, Beclin-1则用于激活细胞自噬, 促进内吞后 $A\beta$ 的胞内降解. 与前述主要停留在 $A\beta$ 聚集抑制和共组装重塑层面的策略相比, 该体系的关键推进在于打通了胞外病理蛋白捕获与胞内自噬清除之间原本相对分离的过程, 即先捕获胞外 $A\beta$ 并将其携带入细胞, 再通过自噬途径实现降解. 因此, 该体系能够同时作用于胞外聚集体持续积累、细胞清除不足及毒性物种难以及时降解等关键环节. 研究结果表明, 该体系不仅可以显著抑制 $A\beta$ 的聚集, 将 $A\beta$ 处理细胞的存活率由约60%提高至92.5%, 还可在N2a细胞和APP/PS1小鼠脑部激活自噬, 显著提高LC3B蛋白表达, 从而显著降低脑内可溶性和不溶性 $A\beta$ 水平, 改善记忆缺陷(图5(d)和5(e)). 这表明, 多功能整合后的肽基组装体已由单纯的 $A\beta$ 抑制剂进一步发展为主动清除型治疗平台.

除“识别+清除”型体系外, 另一类重要策略是将多肽骨架、脑靶向模块和神经保护活性组分整合于同一平台, 以实现递送优化与多通路治疗协同. 代表性研究中, 研究者以交联星形聚谷氨酸为多价多肽骨架, 通过进一步引入propargylamine残基、Angiopep-2和不同活性分子, 构建了多模态多肽纳米偶联物^[94]. 该体系

中, 聚谷氨酸提供多价可修饰的纳米骨架和较高的载药能力, propargylamine 赋予额外的神经保护潜力, Angiopep-2 用于增强血脑屏障穿越和脑内分布, 其他功能组分则进一步扩展了对不同病理环节的干预能力. 因此, 该体系不再局限于单一 A β 聚集过程调控, 而是将脑递送优化、神经保护和多病理通路干预整合于同一纳米偶联平台. 研究表明, 该体系不仅能够提高脑内递送效率, 还可降低神经毒性 A β 聚集体水平, 并改善 APP/PS1 模型小鼠的认知功能. 与单一 A β 抑制策略相比, 这类体系更强调通过脑递送优化、神经保护及多病理通路协同干预, 实现对 AD 复杂病理过程的联合调控. 该工作说明, 以多肽骨架为基础的纳米偶联平台不仅能够参与异常蛋白调控, 还可进一步发展为兼具脑递送和多通路干预能力的综合治疗系统.

在多功能整合的基础上, 肽基组装体系还可进一步面向 A β 异常聚集及其伴随性病理过程进行协同调控, 使其功能由单一蛋白聚集干预拓展至蛋白稳态失衡相关病理网络的综合调节. 基于这一思路, 双金属-肽框架纳米酶(CuZn-PEP

NZs)被用于协同调控 A β 异常聚集及其相关细胞损伤^[95]. 该体系通过 Cu/Zn 离子与 L-carnosine 之间的配位作用形成金属-肽框架结构, 其中 L-carnosine 不仅作为肽基配体参与框架构建, 还可通过其氨基、羧基及咪唑基团与金属离子配位, 形成具有多酶模拟活性的双金属活性位点. 研究表明, CuZn-PEP NZs 可通过与 A β 之间的氢键和静电相互作用, 有效抑制 A β 单体向 β -sheet 富集的纤维结构转变, 并促进已形成 A β 纤维的解聚. 与此同时, Cu/Zn 双金属活性位点赋予该体系 SOD, CAT 和 GPx 样多酶活性, 使其能够清除 A β 诱导产生的 ROS, 缓解氧化应激及线粒体损伤. 细胞实验进一步表明, CuZn-PEP NZs 具有良好的生物相容性和体外血脑屏障穿越能力, 可减轻 A β 纤维诱导的神经细胞毒性并维持细胞膜结构完整性. 该研究说明, 金属-肽框架不仅可作为 A β 聚集过程的调控平台, 还能够通过纳米酶活性同步干预氧化应激过程, 从而为 AD 中 “A β 聚集—ROS 产生—线粒体损伤” 相互促进的病理环路提供了协同干预思路.

基于上述研究进展, 表 3 进一步归纳了代表

Table 3 Applications of peptide-based assemblies in Alzheimer's disease therapy.

Type	Material	Key function	Trend	Ref.
Peptide-based assemblies	Poly(LVFF-co- β -amino ester)	Inhibit A β_{42} aggregation, fibrillization, and β -sheet formation	From free peptides to polymerized display	[88]
Peptide-based assemblies	LK7@PLGA-NPs	Enhance A β_{42} inhibition while reducing peptide self-toxicity	From peptide inhibitor to nano-enabled presentation	[89]
Peptide-based assemblies	BKP	Capture A β_{42} and reduce membrane-associated toxicity	From inhibition to co-assembly-based sequestration	[90]
Peptide-based assemblies	PEP NPs	Inhibit A β fibrillization and disaggregate A β fibrils	From inhibition to chemo-photothermal disaggregation	[91]
Peptide-based assemblies	nanosweeper	Capture extracellular A β and promote intracellular degradation	From aggregation control to active clearance	[93]
Peptide-based assemblies	St-Cl-Pr-ANG	Enhance brain delivery and provide multimodal neuroprotection	From active clearance to delivery-therapy integration	[94]
Peptide-based assemblies	CuZn-PEP NZs	Attenuate A β aggregation and ROS	From A β modulation to A β /ROS co-treatment	[95]
Peptide-based assemblies	PKNPs	Enhance BBB permeability, selective A β photooxygenation	From non-specific phototherapy to target-driven A β -responsive phototherapy	[96]
Peptide-based assemblies	MPGLT	Simultaneously clear A β and ROS, reduce cytotoxicity	From single-target modulation to multifunctional co-treatment	[97]
Peptide-based assemblies	APNDs	Promote A β clearance and enhance BBB penetration	From aggregation inhibition to multi-target brain delivery	[98]
Peptide-based assemblies	mP-iA β 5	Disassemble A β fibrils	From free peptides to polymerized display	[99]

性肽基组装体在AD异常蛋白调控中的材料特征、核心功能及发展趋势. 总体来看, 这一阶段的肽基组装体研究已由前期以A β 聚集抑制和共组装调控为主的单一干预策略, 逐步发展为兼具异常蛋白识别、主动清除、脑部递送优化、神经保护及多病理协同调控能力的综合治疗平台. 无论是通过识别、内吞与自噬清除打通A β 的胞外捕获和胞内降解过程, 还是通过血脑屏障穿越优化和多通路病理干预实现治疗功能整合, 其共同特征均在于将原本分散的治疗环节耦合于统一材料体系之中. 由此, 肽基组装体开始体现出作为综合治疗系统而非单一聚集抑制剂的应用潜力, 为AD蛋白稳态调控材料的进一步设计提供了重要参考.

4 纳米分子伴侣与抗体介导清除策略的比较

作为聚合物纳米材料中具有代表性的异常蛋白调控体系, 纳米分子伴侣在作用逻辑上不同于传统抗体介导清除策略(图6). 抗体技术主要依赖Fab区域对A β 或tau特定表位的高亲和力识别, 并可通过Fc介导的小胶质细胞吞噬或免疫清除降低异常蛋白沉积负荷. 这类策略具有靶点明确, 识别特异性高, 作用机制相对清晰和临床开发路径较为成熟等优势, 尤其是抗A β 抗体, 已成为AD异常蛋白干预中临床转化基础较为明确的方向之一^[100,101]. 然而, 抗体介导清除策略本质上仍属于外源性免疫清除模式, 其治疗效果高度依赖抗体对特定构象表位的识别, 脑内递送效率, 以及Fc介导的免疫效应过程. 因此, 其作用范围通常集中于细胞外A β 斑块, 可溶性聚集体或病理性种子, 并可能受到表位可及性, 血脑屏障渗透效率, 病理蛋白构象异质性以及Fc相关炎症反应等因素限制^[9,10]. 病理性tau负荷主要位于细胞内, 而现有tau抗体更多依赖对胞外tau种子或传播过程的干预, 因此对胞内神经原纤维缠结的直接清除能力仍受限制^[102]. 此外, 抗体通常针对特定蛋白物种或构象表位, 难以同时覆盖异常蛋白从初级成核, 纤维生长, 二级成核, 病理传播到细胞内降解障碍等多个连续过程. 因此, 在复杂AD病理背景下, 单纯依赖特定表位识别和免疫清除的策略, 可能难以充分纠正异常蛋白稳态失衡所引发的多层次病理网络紊乱.

相比之下, 纳米分子伴侣并不以单一表位识别和免疫清除作为核心作用方式, 而是更强调对异常蛋白折叠, 聚集, 毒性转化和清除过程的连续调控. 如图6(a)所示, 抗体的功能主要由Fab介导的抗原识别和Fc介导的免疫效应决定; 而纳米分子伴侣则依赖可功能化表面, 疏水微区和纳米尺度结构实现多机制干预. 其中, 疏水微区可模拟天然分子伴侣对异常暴露疏水片段的捕获作用, 功能化表面则可引入病理蛋白识别, 自噬调控或响应性结构, 从而增强对A β 或tau异常构象中间体的结合, 缓冲和降解衔接能力^[46].

从作用位点和核心功能来看, 抗体策略主要作用于细胞外病理蛋白, 通过中和和异常蛋白种子, 阻断聚集体传播以及Fc依赖性小胶质细胞吞噬实现免疫清除(图6(b)和6(c))^[103]. 纳米分子伴侣的作用范围则可根据设计拓展至细胞外和细胞内异常蛋白过程, 其核心功能不仅包括病理蛋白识别和捕获, 还包括聚集抑制, 纤维解组装, 毒性中间体缓冲以及降解过程耦联. 因此, 纳米分子伴侣更接近一种类分子伴侣的蛋白稳态调控体系, 其目标不是单纯降低某一类蛋白沉积, 而是通过异常蛋白识别, 捕获, 重塑和清除衔接, 促进异常蛋白稳态恢复^[104].

这种差异也体现在二者对复杂AD病理网络的适应能力上. 抗体通常针对特定蛋白物种或构象表位, 较难同时覆盖A β 或tau从初级成核, 寡聚体形成, 纤维生长, 二级成核, 病理传播到细胞内降解障碍等多个连续环节^[105]. 纳米分子伴侣的识别作用通常来源于多种非共价弱相互作用的协同, 包括疏水作用, 静电相互作用, 氢键作用, π - π 作用和配位作用等. 这种多价, 动态和可调控的识别模式有助于适应A β 和tau在不同聚集阶段呈现出的构象异质性, 从而为多状态病理蛋白识别和聚集路径重塑提供材料学基础.

进一步从性能特点来看, 纳米分子伴侣在靶标覆盖范围, 脑内递送潜力和安全风险控制方面具有一定优势(图6(d)). 由于其不依赖Fc介导的免疫清除过程, 有望降低抗A β 抗体治疗中与免疫激活和血管淀粉样蛋白动员相关的ARIA风险; 同时, 其多价动态识别模式也有助于覆盖构象异质性更强的异常蛋白物种^[106]. 因此, 纳米分子伴侣并不是抗体清除策略的简单替代形式, 而是为AD异常蛋白稳态重建提供了区别于外源性

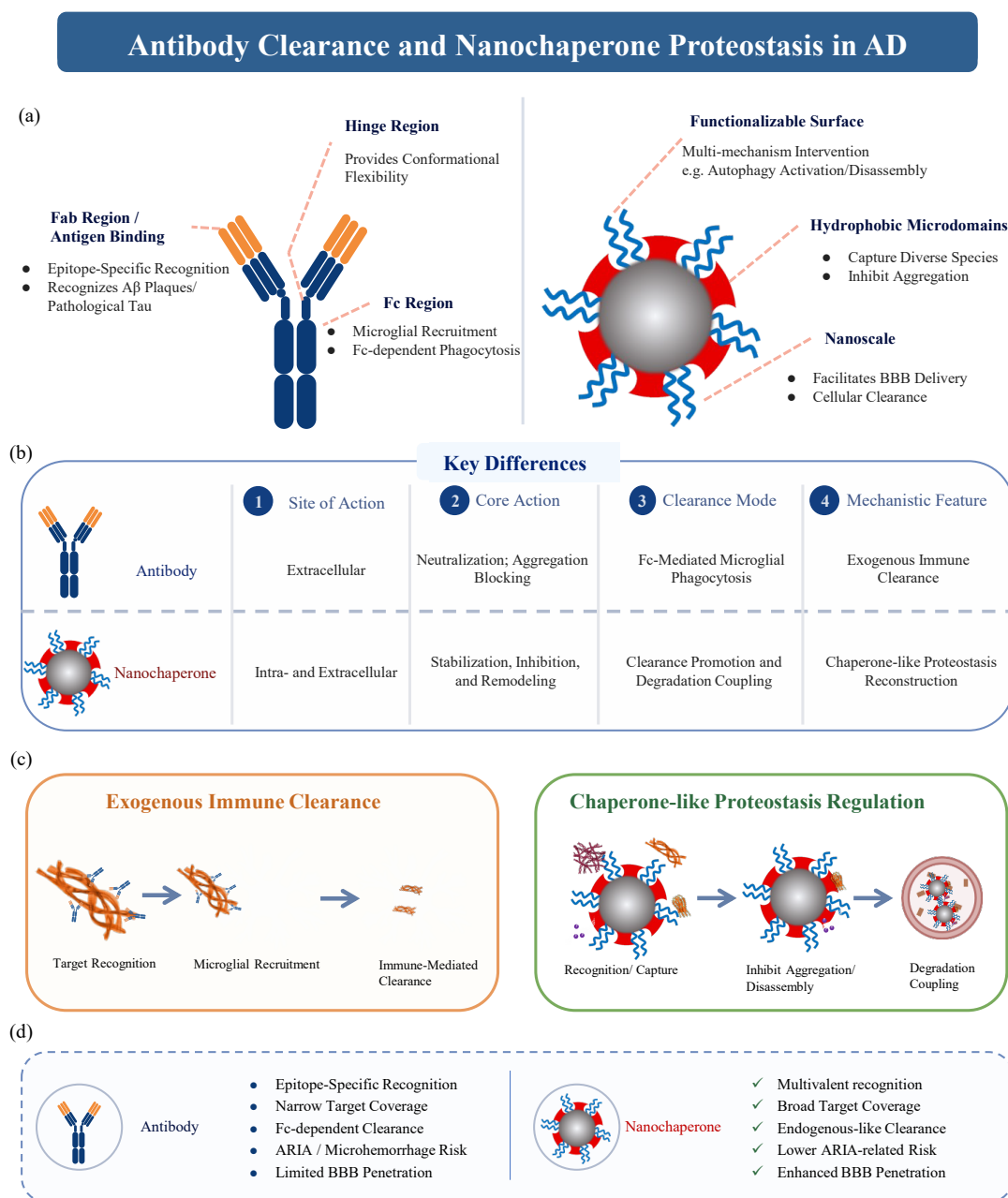


Fig. 6 Antibody-based clearance versus nanochaperone-mediated proteostasis regulation in AD. (a) Structural features of conventional antibodies, relying on Fab regions for epitope-specific recognition and Fc regions for microglial recruitment, compared to nanochaperones driven by functionalizable surfaces and hydrophobic microdomains; (b) Summary of key differences in action sites, core functions, and clearance modes; (c) Mechanistic pathways contrasting exogenous immune-mediated clearance *via* microglial phagocytosis (left) with chaperone-like proteostasis regulation involving pathological protein capture, aggregation remodeling, and degradation coupling (right); (d) Performance evaluation highlighting the advantages of nanochaperones in target coverage, BBB penetration, and ARIA risk mitigation. This comparison underscores the therapeutic transition from exogenous immune clearance toward endogenous-like proteostasis reconstruction.

免疫清除的干预思路。

需要指出的是, 纳米分子伴侣目前仍处于相对早期的发展阶段, 其病理蛋白选择性, 体内作用过程, 长期安全性和可重复制备标准仍需进一步明确. 与抗体技术相比, 纳米分子伴侣依赖多

种弱相互作用实现动态识别, 虽然有利于覆盖构象异质性较强的异常蛋白物种, 但也可能带来非特异性吸附, 体内分布不确定和机制解析复杂等问题. 因此, 未来纳米分子伴侣的发展不应简单追求功能叠加, 而应围绕天然分子伴侣的关键作

用环节, 在提高病理蛋白选择性, 优化脑内递送效率, 明确细胞内清除路径和降低潜在安全风险之间取得平衡. 在这一基础上, 纳米分子伴侣可与抗体, 核酸药物或神经炎症调控策略形成互补, 为AD异常蛋白稳态重建提供更系统的综合干预方案.

5 总结与展望

总体来看, AD异常蛋白调控相关的聚合物纳米材料研究, 已由早期以递送功能为主的载体设计, 逐步扩展到异常蛋白识别、聚集调控、清除促进和病理微环境干预等多个层面. 不同类型材料在构筑方式和作用机制上各不相同, 但现有研究表明, 这些体系的目标已不再局限于提高活性分子的脑内递送效率, 而是尝试围绕A β 和tau异常蛋白的形成、聚集、传播和清除过程进行连续干预. 相应地, 异常蛋白调控的重点也已由单纯降低沉积负荷, 转向对病理性蛋白稳态失衡过程的调控.

未来, AD异常蛋白调控相关聚合物纳米材料仍需进一步提高对关键致病蛋白物种的选择性识别能力. A β 和tau在病程中存在多种聚集状态, 其中可溶性寡聚体, 异常构象tau及具有传播能力的病理种子往往与神经毒性和疾病进展密切相关. 因此, 后续材料设计应从单纯降低总蛋白沉积, 转向针对高毒性, 高传播性蛋白物种的精准识别和优先干预.

在实现有效识别的基础上, 材料体系还需进一步构建更加完整的“识别—减毒—清除”作用链条. 现有部分体系能够抑制异常蛋白聚集或促进纤维解聚, 但解聚后的中间产物是否仍具有毒性, 以及被捕获的异常蛋白能否进一步被细胞降解, 仍需系统验证. 因此, 未来材料设计应将异常蛋白识别, 聚集路径重塑, 毒性屏蔽和自噬-

溶酶体清除过程有效衔接, 推动异常蛋白调控由“聚集抑制”向“蛋白稳态重建”发展.

同时, 异常蛋白调控不应局限于A β 或tau本身, 还应与病理微环境干预相结合. AD病理进展与氧化应激, 神经炎症, 金属离子失衡, 线粒体损伤和自噬障碍等过程相互促进, 单一靶点干预往往难以获得稳定疗效. 后续聚合物纳米材料可进一步整合ROS清除, 抗炎, 金属离子调节, 线粒体保护或自噬激活等功能模块, 实现对A β /tau聚集及其相关病理网络的联合调控.

此外, 脑内有效递送, 临床前模型适配性和转化可行性仍是限制该领域发展的关键问题. 未来可结合受体介导跨BBB转运, 鼻内递送, 仿生递送和病灶响应释放等策略, 提高材料在脑内病灶区域的有效暴露和富集能力. 与此同时, 现有体内评价仍高度依赖APP/PS1小鼠等临床前模型, 而这类模型大多仅针对AD表型中的单一致病因素, 难以充分反映人类散发性AD的复杂病理特征. 尽管目前AD动物模型数量众多, 但仍迫切需要建立更接近人类散发性AD表型的模型体系, 以更准确地评价纳米材料在复杂病理背景下的干预效果和转化潜力. 在此基础上, 还需系统评估材料的长期代谢, 生物安全性, 免疫相容性, 批次稳定性和规模化制备可行性.

总体而言, 聚合物纳米材料为AD异常蛋白调控提供了丰富且不断演进的实现路径, 也推动了相关研究由单一病理对抗逐步转向以异常蛋白稳态重建和病理网络调控为核心的综合干预. 后续发展的重点不应只是增加材料功能, 而应同步提高病理选择性, 作用链条完整性, 脑内有效递送能力, 模型评价可靠性和临床转化潜力, 从而推动聚合物纳米材料向可转化的AD综合干预平台发展.



作者简介:徐琳琳, 女, 1992年生, 2015年于山东科技大学获学士学位, 2022年于南开大学获博士学位, 2022年至今在南开大学从事博士后研究. 主要研究方向为纳米分子伴侣调控阿尔茨海默病蛋白质稳态, 主持国家自然科学基金青年项目和中国博士后科学基金面上项目.



作者简介:史林启, 男, 1963年生, 1984年本科毕业于河北大学. 1993年在中国科学院长春应用化学研究所获博士学位. 1998年起任南开大学教授, 主要从事纳米分子伴侣设计制备及调控蛋白质折叠和稳态平衡、抗肿瘤和抗细菌耐药高分子纳米药物的研究. 2006年获国家杰出青年科学基金资助, 2012年教育部“创新团队发展计划”负责人, 发表研究论文300余篇, 他引15000余次, 出版专著3部, 授权专利14项. 2018年获 *Wiley Biosciences Award*, 2019年获得中国生物材料学会“生物医用高分子材料突出贡献奖”, 2022年获天津市自然科学一等奖.

REFERENCES

- Long, J. M.; Holtzman, D. M. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. *Cell*, **2019**, 179(2), 312–339.
- Self, W. K.; Holtzman, D. M. Emerging diagnostics and therapeutics for Alzheimer disease. *Nat. Med.*, **2023**, 29(9), 2187–2199.
- Nixon, R. A.; Rubinshtein, D. C. Mechanisms of autophagy-lysosome dysfunction in neurodegenerative diseases. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **2024**, 25(11), 926–946.
- Chou, C. C.; Vest, R.; Prado, M. A.; Wilson-Grady, J.; Paulo, J. A.; Shibuya, Y.; Moran-Losada, P.; Lee, T. T.; Luo, J.; Gygi, S. P.; Kelly, J. W.; Finley, D.; Wernig, M.; Wyss-Coray, T.; Frydman, J. Proteostasis and lysosomal repair deficits in transdifferentiated neurons of Alzheimer's disease. *Nat. Cell Biol.*, **2025**, 27(4), 619–632.
- Colom-Cadena, M.; Davies, C.; Sirisi, S.; Lee, J. E.; Simzer, E. M.; Tzioras, M.; Querol-Vilaseca, M.; Sánchez-Aced, É.; Chang, Y. Y.; Holt, K.; McGeachan, R. I.; Rose, J.; Tulloch, J.; Wilkins, L.; Smith, C.; Andrian, T.; Belbin, O.; Pujals, S.; Horrocks, M. H.; Lleó, A.; Spires-Jones, T. L. Synaptic oligomeric tau in Alzheimer's disease: a potential culprit in the spread of tau pathology through the brain. *Neuron*, **2023**, 111(14), 2170–2183.e6.
- 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.
- Müller, U. C.; Deller, T.; Korte, M. Not just amyloid: physiological functions of the amyloid precursor protein family. *Nat. Rev. Neurosci.*, **2017**, 18(5), 281–298.
- Morris, M.; Maeda, S.; Vossel, K.; Mucke, L. The many faces of tau. *Neuron*, **2011**, 70(3), 410–426.
- Fox, N. C.; Belder, C.; Ballard, C.; Kales, H. C.; Mummery, C.; Caramelli, P.; Ciccarelli, O.; Frederiksen, K. S.; Gomez-Isla, T.; Ismail, Z.; Paquet, C.; Petersen, R. C.; Perneczky, R.; Robinson, L.; Sayin, O.; Frisoni, G. B. Treatment for Alzheimer's disease. *Lancet*, **2025**, 406(10510), 1408–1423.
- Kepp, K. P.; Robakis, N. K.; Høilund-Carlsen, P. F.; Sensi, S. L.; Vissel, B. The amyloid cascade hypothesis: an updated critical review. *Brain*, **2023**, 146(10), 3969–3990.
- Zhang, J. F.; Zhang, Y. L.; Wang, J. X.; Xia, Y. L.; Zhang, J. X.; Chen, L. Recent advances in Alzheimer's disease: mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. *Signal Transduct. Target. Ther.*, **2024**, 9, 211.
- Lau, H. H. C.; Ingelsson, M.; Watts, J. C. The existence of A β strains and their potential for driving phenotypic heterogeneity in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.*, **2021**, 142(1), 17–39.
- Islam, T.; Hill, E.; Abrahamson, E. E.; Servaes, S.; Smirnov, D. S.; Zeng, X. M.; Sehwat, A.; Chen, Y. J.; Kac, P. R.; Kvartsberg, H.; Olsson, M.; Sjoms, E.; Gonzalez-Ortiz, F.; Therriault, J.; Tissot, C.; Del Popolo, I.; Rahmouni, N.; Richardson, A.; Mitchell, V.; Zetterberg, H.; Pascoal, T. A.; Lashley, T.; Wall, M. J.; Galasko, D.; Rosa-Neto, P.; Ikonomovic, M. D.; Blennow, K.; Karikari, T. K. 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.

- 14 Kasen, A.; Lövestam, S.; Breton, L.; Meyerdirk, L.; McPhail, J. A.; Piche, K.; Louwrier, A.; Capan, C. D.; Lee, H.; Scheres, S. H. W.; Henderson, M. X. Seed structure and phosphorylation in the fuzzy coat impact tau seeding competency. *Nat. Commun.*, **2025**, 16(1), 9240.
- 15 Su, J. F.; Xiao, Y.; Wang, X. C.; Zheng, J.; Wang, J. Z. Development of tau phosphorylation-targeting therapies for the treatment of neurodegenerative diseases. *Med. Plus*, **2024**, 1(4), 100060.
- 16 Lior, N.; Chen, D. H.; Dan, F.; Ronit, P. K. The connection between autophagy and Alzheimer's disease. *Inflamm. Res.*, **2025**, 74(1), 148.
- 17 Mirfakhkar, F. S.; Marsh, J. A.; Sato, C.; Schache, K. J.; Minaya, M. A.; Dolle, R. E.; Pak, S. C.; Silverman, G. A.; Perlmutter, D. H.; MacAuley, S. L.; Karch, C. M. A pathogenic Tau mutation drives autophagy-lysosome dysfunction that limits Tau degradation in a model of frontotemporal dementia. *Nat. Commun.*, **2026**, 17, 2699.
- 18 Chen, X. Y.; Holtzman, D. M.; Colonna, M. Immunity in Alzheimer's disease: from mechanisms to therapies. *Immunity*, **2026**, 59(3), 524–541.
- 19 Liu, M. Y.; Svirskis, D.; Proft, T.; Loh, J.; Yin, N. B.; Li, H.; Li, D. H.; Zhou, Y. Z.; Chen, S.; Song, L. Z.; Chen, G. Y.; Lu, W. Y.; Zhang, Z. W.; Zhou, Z.; Li, L.; Huang, Y.; Bunt, C.; Sun, G. J.; Harris, P. W. R.; Brimble, M. A.; Wen, J. Y. Progress in peptide and protein therapeutics: challenges and strategies. *Acta Pharm. Sin. B*, **2025**, 15(12), 6342–6381.
- 20 Öngören, B.; Kara, A.; Serrano, D. R.; Lalatsa, A. Novel enabling strategies for oral peptide delivery. *Int. J. Pharm.*, **2025**, 681, 125888.
- 21 Preethy, H. A.; Rajendran, K.; Sukumar, A. J.; Krishnan, U. M. Emerging paradigms in Alzheimer's therapy. *Eur. J. Pharmacol.*, **2024**, 981, 176872.
- 22 Banks, W. A.; Rhea, E. M.; Reed, M. J.; Erickson, M. A. The penetration of therapeutics across the blood-brain barrier: classic case studies and clinical implications. *Cell Rep. Med.*, **2024**, 5(11), 101760.
- 23 Beshir, S. A.; Hussain, N.; Menon, V. B.; Al Haddad, A. H. I.; Al Zeer, R. A. K.; Elnour, A. A. Advancements and challenges in anti-amyloid therapy for Alzheimer's disease: a comprehensive review. *Int. J. Alzheimer's Dis.*, **2024**, 2024, 2052142.
- 24 Rajkumar, M.; Kirubakaran, D.; Govindaraj, P.; Shanmugarathinam, A.; Deepak, P.; Rajkumar, P.; Uvarajan, D.; Sathibabu Uddandao, V. V.; Manikandan, R.; Balamurugan, P. Recent advances in polymeric nanoparticle-mediated drug delivery system across the blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **2026**, 263, 115612.
- 25 Elmahboub, Y. S. M.; Elkordy, A. A. Polymeric nanoparticles: a promising strategy for treatment of Alzheimer's disease. *J. Taibah Univ. Med. Sci.*, **2024**, 19(3), 549–565.
- 26 Mitchell, M. J.; Billingsley, M. M.; Haley, R. M.; Wechsler, M. E.; Peppas, N. A.; Langer, R. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2021**, 20(2), 101–124.
- 27 Pei, J. J.; Palanisamy, C. P.; Natarajan, P. M.; Umapathy, V. R.; Roy, J. R.; Srinivasan, G. P.; Panagal, M.; Jayaraman, S. Curcumin-loaded polymeric nanomaterials as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease: a comprehensive review. *Ageing Res. Rev.*, **2024**, 99, 102393.
- 28 Song, Y. H.; De, R.; Lee, K. T. Emerging strategies to fabricate polymeric nanocarriers for enhanced drug delivery across blood-brain barrier: an overview. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **2023**, 320, 103008.
- 29 Hou, X. C.; Zaks, T.; Langer, R.; Dong, Y. Z. Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nat. Rev. Mater.*, **2021**, 6(12), 1078–1094.
- 30 Zelikin, A. N.; Ehrhardt, C.; Healy, A. M. Materials and methods for delivery of biological drugs. *Nat. Chem.*, **2016**, 8(11), 997–1007.
- 31 Jiang, X.; Halmes, A. J.; Licari, G.; Smith, J. W.; Song, Y.; Moore, E. G.; Chen, Q.; Tajkhorshid, E.; Rienstra, C. M.; Moore, J. S. Multivalent polymer-peptide conjugates: a general platform for inhibiting amyloid beta peptide aggregation. *ACS Macro Lett.*, **2019**, 8(10), 1365–1371.
- 32 Mandal, S.; Jana, D.; Dolai, J.; Sarkar, A. K.; Ghorai, B. K.; Jana, N. R. Biodegradable poly(trehalose) nanoparticle for preventing amyloid beta aggregation and related neurotoxicity. *ACS Appl. Bio Mater.*, **2023**, 6(6), 2102–2110.
- 33 Liu, L. Q.; He, H. N.; Du, B.; He, Y. Nanoscale drug formulations for the treatment of Alzheimer's disease progression. *RSC Adv.*, **2025**, 15(6), 4031–4078.

- 34 Shao, X.; Yan, C. R.; Wang, C.; Wang, C. L.; Cao, Y.; Zhou, Y.; Guan, P.; Hu, X. L.; Zhu, W. L.; Ding, S. C. Advanced nanomaterials for modulating Alzheimer's related amyloid aggregation. *Nanoscale Adv.*, **2023**, 5(1), 46–80.
- 35 Xu, L. L.; Huang, F.; Shi, L. Q. Polymeric nanotherapeutics for Alzheimer's disease: summary and outlook. *Chin. J. Polym. Sci.*, **2023**, 41(6), 839–841.
- 36 Balchin, D.; Hayer-Hartl, M.; Hartl, F. U. *In vivo* aspects of protein folding and quality control. *Science*, **2016**, 353(6294), aac4354.
- 37 Hipp, M. S.; Park, S. H.; Hartl, F. U. Proteostasis impairment in protein-misfolding and-aggregation diseases. *Trends Cell Biol.*, **2014**, 24(9), 506–514.
- 38 Letchford, K.; Burt, H. A review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures: micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **2007**, 65(3), 259–269.
- 39 Torchilin, V. P. Micellar nanocarriers: pharmaceutical perspectives. *Pharm. Res.*, **2007**, 24(1), 1–16.
- 40 Chen, G. F.; Xu, T. H.; Yan, Y.; Zhou, Y. R.; Jiang, Y.; Melcher, K.; Xu, H. E. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol. Sin.*, **2017**, 38(9), 1205–1235.
- 41 Wu, C.; Murray, M. M.; Bernstein, S. L.; Condrón, M. M.; Bitan, G.; Shea, J. E.; Bowers, M. T. The structure of A β 42 C-terminal fragments probed by a combined experimental and theoretical study. *J. Mol. Biol.*, **2009**, 387(2), 492–501.
- 42 von Bergen, M.; Friedhoff, P.; Biernat, J.; Heberle, J.; Mandelkow, E. M.; Mandelkow, E. Assembly of tau protein into Alzheimer paired helical filaments depends on a local sequence motif ((306)VQIVYK(311)) forming beta structure. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2000**, 97(10), 5129–5134.
- 43 von Bergen, M.; Barghorn, S.; Li, L.; Marx, A.; Biernat, J.; Mandelkow, E. M.; Mandelkow, E. Mutations of tau protein in frontotemporal dementia promote aggregation of paired helical filaments by enhancing local β -structure. *J. Biol. Chem.*, **2001**, 276(51), 48165–48174.
- 44 Priya, S.; Sharma, S. K.; Goloubinoff, P. Molecular chaperones as enzymes that catalytically unfold misfolded polypeptides. *FEBS Lett.*, **2013**, 587(13), 1981–1987.
- 45 Kuzu, O. F.; Granerud, L. J. T.; Saatcioglu, F. Navigating the landscape of protein folding and proteostasis: from molecular chaperones to therapeutic innovations. *Signal Transduct. Target. Ther.*, **2025**, 10, 358.
- 46 Ma, F. H.; Li, C.; Liu, Y.; Shi, L. Q. Mimicking molecular chaperones to regulate protein folding. *Adv. Mater.*, **2020**, 32(3), 1805945.
- 47 Debnath, K.; Jana, N. R.; Jana, N. R. Designed polymer micelle for clearing amyloid protein aggregates *via* up-regulated autophagy. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **2019**, 5(1), 390–401.
- 48 Hanpanich, O.; Maruyama, A. Artificial chaperones: from materials designs to applications. *Biomaterials*, **2020**, 254, 120150.
- 49 Amm, I.; Sommer, T.; Wolf, D. H. Protein quality control and elimination of protein waste: the role of the ubiquitin-proteasome system. *Biochim. Biophys. Acta BBA Mol. Cell Res.*, **2014**, 1843(1), 182–196.
- 50 张海霞, 宋伊晴, 安英丽, 王影, 史林启. 复合胶束辅助蛋白酶复性的研究. 高分子学报, **2014**, (12), 1561–1567.
- 51 Xiong, X. B.; Falamarzian, A.; Garg, S. M.; Lavasanifar, A. Engineering of amphiphilic block copolymers for polymeric micellar drug and gene delivery. *J. Control. Release*, **2011**, 155(2), 248–261.
- 52 Zheng, Y. T.; Oz, Y.; Gu, Y. M.; Ahamad, N.; Shariati, K.; Chevalier, J.; Kapur, D.; Annabi, N. Rational design of polymeric micelles for targeted therapeutic delivery. *Nano Today*, **2024**, 55, 102147.
- 53 Huang, F.; Wang, J. Z.; Qu, A. T.; Shen, L. L.; Liu, J. J.; Liu, J. F.; Zhang, Z. K.; An, Y. L.; Shi, L. Q. Maintenance of amyloid β peptide homeostasis by artificial chaperones based on mixed-shell polymeric micelles. *Angew. Chim. Int. Ed.*, **2014**, 53(34), 8985–8990.
- 54 Yang, H. R.; Li, X. Y.; Zhu, L.; Wu, X. H.; Zhang, S. Z.; Huang, F.; Feng, X. Z.; Shi, L. Q. Heat shock protein inspired nanochaperones restore amyloid- β homeostasis for preventative therapy of Alzheimer's disease. *Adv. Sci.*, **2019**, 6(22), 1901844.
- 55 Qu, A. T.; Huang, F.; Li, A.; Yang, H. R.; Zhou, H.; Long, J. F.; Shi, L. Q. The synergistic effect between KLVFF and self-assembly chaperones on both disaggregation of beta-amyloid fibrils and reducing consequent toxicity. *Chem. Commun.*, **2017**, 53(7), 1289–1292.
- 56 Zhang, X. C.; Hu, H. D.; Li, Q. S.; Zhao, Y.; Zhang, Z. Z.; Zhao, S. Y.; Xu, L. L.; Ma, R. J.; Huang, F.; Shi, L. Q. Cascade-targeting multifunctional nanochaperone remodels brain microenvironment for synergistic therapy of Alzheimer's disease. *Nano Today*, **2024**, 55, 102168.

- 57 Congdon, E. E.; Ji, C. Y.; Tetlow, A. M.; Jiang, Y. X.; Sigurdsson, E. M. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease: current status and future directions. *Nat. Rev. Neurol.*, **2023**, 19(12), 715–736.
- 58 Ma, R. R.; Mu, Q. W.; Xi, Y.; Liu, G.; Liu, C. Nanotechnology for tau pathology in Alzheimer's disease. *Mater. Today Bio*, **2024**, 27, 101145.
- 59 Zhu, L.; Zhang, M. Q.; Jing, H. R.; Zhang, X. P.; Xu, L. L.; Ma, R. J.; Huang, F.; Shi, L. Q. Bioinspired self-assembly nanochaperone inhibits tau-derived PHF6 peptide aggregation in Alzheimer's disease. *Chin. J. Polym. Sci.*, **2022**, 40(9), 1062–1070.
- 60 Zhu, L.; Xu, L. L.; Wu, X. H.; Deng, F.; Ma, R. J.; Liu, Y.; Huang, F.; Shi, L. Q. Tau-targeted multifunctional nanoinhibitor for Alzheimer's disease. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2021**, 13(20), 23328–23338.
- 61 Xu, L. L.; Ding, Y. X.; Ma, F. H.; Chen, Y.; Chen, G. D.; Zhu, L.; Long, J. F.; Ma, R. J.; Liu, Y.; Liu, J. F.; Huang, F.; Shi, L. Q. Engineering a pathological tau-targeted nanochaperone for selective and synergetic inhibition of tau pathology in Alzheimer's Disease. *Nano Today*, **2022**, 43, 101388.
- 62 Xu, L. L.; Wu, X. H.; Zhao, S. Y.; Hu, H. D.; Wang, S. L.; Zhang, Y. X.; Chen, J. J.; Zhang, X. C.; Zhao, Y.; Ma, R. J.; Huang, F.; Shi, L. Q. Harnessing nanochaperone-mediated autophagy for selective clearance of pathogenic tau protein in Alzheimer's disease. *Adv. Mater.*, **2024**, 36(39), 2313869.
- 63 Benn, J.; Cheng, S.; Keeling, S.; Smith, A. E.; Vaysburd, M. J.; Böken, D.; Miller, L. V. C.; Katsinelos, T.; Franco, C.; Dupré, E.; Danis, C.; Landrieu, I.; Buée, L.; Klenerman, D.; James, L. C.; McEwan, W. A. Aggregate-selective removal of pathological tau by clustering-activated degraders. *Science*, **2024**, 385(6712), 1009–1016.
- 64 Miller, L. V. C.; Papa, G.; Vaysburd, M.; Cheng, S.; Sweeney, P. W.; Smith, A.; Franco, C.; Katsinelos, T.; Huang, M.; Sanford, S. A. I.; Benn, J.; Farnsworth, J.; Higginson, K.; Joyner, H.; McEwan, W. A.; James, L. C. Co-opting templated aggregation to degrade pathogenic tau assemblies and improve motor function. *Cell*, **2024**, 187(21), 5967–5980.e17.
- 65 Mondal, S.; Vashi, Y.; Ghosh, P.; Roy, D.; Barthakur, M.; Kumar, S.; Iyer, P. K. Amyloid targeting “artificial chaperone” impairs oligomer mediated neuronal damage and mitochondrial dysfunction associated with Alzheimer's disease. *ACS Chem. Neurosci.*, **2020**, 11(20), 3277–3287.
- 66 Di Lorenzo, D.; Bisi, N.; Kaffy, J.; Ramirez, L. M.; Zweckstetter, M.; Lequin, O.; Garfagnini, I.; Luo, J. H.; Hannappel, Y.; Ennen, I.; Doderio, V.; Sewald, N.; Gelmi, M. L.; Tonali, N.; Brandt, R.; Onger, S. Synthetic chaperone based on Hsp90-Tau interaction inhibits Tau aggregation and rescues physiological Tau-Microtubule interaction. *Nat. Commun.*, **2025**, 16, 8756.
- 67 Ikeda, K.; Okada, T.; Sawada, S. I.; Akiyoshi, K.; Matsuzaki, K. Inhibition of the formation of amyloid β -protein fibrils using biocompatible nanogels as artificial chaperones. *FEBS Lett.*, **2006**, 580(28–29), 6587–6595.
- 68 Haino, T. Molecular-recognition-directed formation of supramolecular polymers. *Polym. J.*, **2013**, 45(4), 363–383.
- 69 Liu, K.; Kang, Y. T.; Wang, Z. Q.; Zhang, X. 25th anniversary article: reversible and adaptive functional supramolecular materials: “noncovalent interaction” matters. *Adv. Mater.*, **2013**, 25(39), 5530–5548.
- 70 Cheng, G. W.; Xie, A. H.; Yan, Z.; Zhu, X. Z.; Song, Y. F.; Chen, T. K. Nanomedicines for Alzheimer's disease: therapies based on pathological mechanisms. *Brain-X*, **2023**, 1(3), e27.
- 71 Xu, Z.; Jia, S. R.; Wang, W.; Yuan, Z.; Jan Ravoo, B.; Guo, D. S. Heteromultivalent peptide recognition by co-assembly of cyclodextrin and calixarene amphiphiles enables inhibition of amyloid fibrillation. *Nat. Chem.*, **2019**, 11(1), 86–93.
- 72 Wang, H.; Xu, X. X.; Pan, Y. C.; Yan, Y. X.; Hu, X. Y.; Chen, R. W.; Ravoo, B. J.; Guo, D. S.; Zhang, T. Recognition and removal of amyloid- β by a heteromultivalent macrocyclic coassembly: a potential strategy for the treatment of Alzheimer's disease. *Adv. Mater.*, **2021**, 33(4), 2006483.
- 73 Li, W. B.; Xu, L. L.; Wang, S. L.; Wang, Y. Y.; Pan, Y. C.; Shi, L. Q.; Guo, D. S. Co-assembled nanoparticles toward multi-target combinational therapy of Alzheimer's disease by making full use of molecular recognition and self-assembly. *Adv. Mater.*, **2024**, 36(28), 2401918.
- 74 Geng, H.; Pan, Y. C.; Zhang, R.; Gao, D.; Wang, Z. J.; Li, B. Y.; Li, N.; Guo, D. S.; Xing, C. F. Binding to amyloid- β protein by photothermal blood-brain barrier-penetrating nanoparticles for inhibition and disaggregation of fibrillation. *Adv. Funct. Mater.*, **2021**, 31(41), 2102953.
- 75 Gao, J. M.; Li, W. B.; Chen, N. N.; Yi, Y.; Wang, Z. H.; Chen, X.; Zhao, Y. Y.; Yuan, Z. L.; Gao, J.; Pan, Y. C.; Guo, D. S.; Gong, Q. H. A single-molecule pleuripotent scaffold for combinational therapy of Alzheimer's disease via intranasal administration. *Adv. Sci.*, **2025**, 12(43), e11611.

- 76 Zhang, Q. Y.; Wang, Q.; Fu, J. X.; Xu, X. X.; Guo, D. S.; Pan, Y. C.; Zhang, T.; Wang, H. Multi targeted therapy for Alzheimer's disease by guanidinium-modified calixarene and cyclodextrin co-assembly loaded with insulin. *ACS Nano*, **2024**, 18(48), 33032–33041.
- 77 Lee, H. H.; Choi, T. S.; Lee, S. J. C.; Lee, J. W.; Park, J.; Ko, Y. H.; Kim, W. J.; Kim, K.; Kim, H. I. Supramolecular inhibition of amyloid fibrillation by cucurbit [7] uril. *Angew. Chim. Int. Ed.*, **2014**, 53(29), 7461–7465.
- 78 Consoli, G. M. L.; Tosto, R.; Baglieri, A.; Petralia, S.; Campagna, T.; Di Natale, G.; Zimbone, S.; Giuffrida, M. L.; Pappalardo, G. Novel peptide-calix [4] arene conjugate inhibits $\alpha\beta$ aggregation and rescues neurons from $A\beta$'s oligomers cytotoxicity in vitro. *ACS Chem. Neurosci.*, **2021**, 12(8), 1449–1462.
- 79 Fan, Z. X.; Ren, T.; Wang, Y. J.; Jin, H.; Shi, D.; Tan, X. F.; Ge, D. T.; Hou, Z. Q.; Jin, X.; Yang, L. C. $A\beta$ -responsive metformin-based supramolecular synergistic nanodrugs for Alzheimer's disease via enhancing microglial $A\beta$ clearance. *Biomaterials*, **2022**, 283, 121452.
- 80 Hao, Y. C.; Shen, X.; Liu, J. T.; Cai, Z. Q.; Wang, X. Q.; Yang, Z. R.; Chen, F. Q.; Dong, B. R.; Wang, R. B.; Du, X. B.; Qi, Z. H.; Ge, Y. A supramolecular protein assembly intrinsically rescues memory deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Nano Lett.*, **2024**, 24(49), 15565–15574.
- 81 Di, J.; Siddique, I.; Li, Z. Z.; Malki, G.; Hornung, S.; Dutta, S.; Hurst, I.; Ishaaya, E.; Wang, A.; Tu, S.; Boghos, A.; Ericsson, I.; Klärner, F. G.; Schrader, T.; Bitan, G. The molecular tweezer CLR01 improves behavioral deficits and reduces tau pathology in P301S-tau transgenic mice. *Alzheimers. Res. Ther.*, **2021**, 13(1), 6.
- 82 Sinha, N. J.; Langenstein, M. G.; Pochan, D. J.; Kloxin, C. J.; Saven, J. G. Peptide design and self-assembly into targeted nanostructure and functional materials. *Chem. Rev.*, **2021**, 121(22), 13915–13935.
- 83 Liang, C. Q.; Li, Y. M. Peptides for disrupting and degrading amyloids. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2021**, 64, 124–130.
- 84 Muttenthaler, M.; King, G. F.; Adams, D. J.; Alewood, P. F. Trends in peptide drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2021**, 20(4), 309–325.
- 85 何苏宁, 刘赛男, 张婷婷, 史林启, 马如江. 基于动态共价键的纳米载体用于蛋白质药物递送的研究进展. 高分子学报, **2025**, 56, 1293–1312.
- 86 Smith, J. W.; Jiang, X.; An, H.; Barclay, A. M.; Licari, G.; Tajkhorshid, E.; Moore, E. G.; Rienstra, C. M.; Moore, J. S.; Chen, Q. Polymer–Peptide conjugates convert amyloid into protein nanobundles through fragmentation and lateral association. *ACS Appl. Nano Mater.*, **2020**, 3(2), 937–945.
- 87 Tjernberg, L. O.; Näslund, J.; Lindqvist, F.; Johansson, J.; Karlström, A. R.; Thyberg, J.; Terenius, L.; Nordstedt, C. Arrest of amyloid fibril formation by a pentapeptide ligand (). *J. Biol. Chem.*, **1996**, 271(15), 8545–8548.
- 88 Xie, H. Y.; Qiao, Z. Y.; Wang, H.; Duan, H. Y.; Yang, Y. L.; Wang, C. Inhibition of β -amyloid peptide self-assembly and cytotoxicity by poly(LVFF-co- β -amino ester). *J. Pept. Sci.*, **2015**, 21(7), 608–614.
- 89 Xiong, N.; Dong, X. Y.; Zheng, J.; Liu, F. F.; Sun, Y. Design of LVFFARK and LVFFARK-functionalized nanoparticles for inhibiting amyloid β -protein fibrillation and cytotoxicity. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2015**, 7(10), 5650–5662.
- 90 Yang, P. P.; Yang, C.; Zhang, K.; Wang, L.; Wang, H. KLVFF peptide functionalized nanoparticles capture $A\beta$ 42 by co-assembly for decreasing cytotoxicity. *Chin. Chem. Lett.*, **2018**, 29(12), 1811–1814.
- 91 Zhang, Z.; Lv, M. C.; Liu, Y. P.; Qin, J. L.; Fan, Z.; Du, J. Z. A peptide-polyphenol coated polypyrrole nanoparticle for synergetic attenuation of aggregation and cytotoxicity of amyloid- β fibrils. *Adv. Funct. Mater.*, **2024**, 34(36), 2401208.
- 92 Wang, Z. Y.; Luo, H. J.; Wang, H. P.; Xiao, M.; Jia, H. X.; Ren, C. H.; Liu, J. F. Peptide-based supramolecular therapeutics for fighting major diseases. *Adv. Funct. Mater.*, **2024**, 34(25), 2314492.
- 93 Luo, Q.; Lin, Y. X.; Yang, P. P.; Wang, Y.; Qi, G. B.; Qiao, Z. Y.; Li, B. N.; Zhang, K.; Zhang, J. P.; Wang, L.; Wang, H. A self-destructive nanosweeper that captures and clears amyloid β -peptides. *Nat. Commun.*, **2018**, 9, 1802.
- 94 Duro-Castano, A.; Borrás, C.; Herranz-Pérez, V.; Blanco-Gandía, M. C.; Conejos-Sánchez, I.; Armiñán, A.; Mas-Bargues, C.; Inglés, M.; Miñarro, J.; Rodríguez-Arias, M.; García-Verdugo, J. M.; Viña, J.; Vicent, M. J. Targeting Alzheimer's disease with multimodal polypeptide-based nanoconjugates. *Sci. Adv.*, **2021**, 7(13), eabf9180.
- 95 Zhang, Z.; Lv, M. C.; Xu, J. X.; Liu, Y. P.; Qin, J. L.; University, T.; Fan, Z.; University, T.; Du, J. Z.; University, T. A metal-peptide framework as a nanozyme for the attenuation of amyloid- β aggregation and reactive oxygen species. *JACS Au*, **2025**, 5(9), 4346–4360.
- 96 Liu, Z. Q.; Ma, M. M.; Yu, D. Q.; Ren, J. S.; Qu, X. G. Target-driven supramolecular self-assembly for selective amyloid- β photooxygenation against Alzheimer's disease. *Chem. Sci.*, **2020**, 11(40), 11003–11008.

- 97 Lei, L.; Zou, Z. F.; Liu, J.; Xu, Z. A.; Fu, Y.; Tian, Y.; Zhang, W. Multifunctional peptide-assembled micelles for simultaneously reducing amyloid- β and reactive oxygen species. *Chem. Sci.*, **2021**, 12(18), 6449–6457.
- 98 Zhang, S. S.; Asghar, S.; Zhu, C. Q.; Ye, J. X.; Lin, L.; Xu, L.; Hu, Z. Y.; Chen, Z. P.; Shao, F.; Xiao, Y. Y. Multifunctional nanorods based on self-assembly of biomimetic apolipoprotein E peptide for the treatment of Alzheimer's disease. *J. Control. Release*, **2021**, 335, 637–649.
- 99 Song, Y.; Moore, E. G.; Guo, Y. S.; Moore, J. S. Polymer-peptide conjugates disassemble amyloid β fibrils in a molecular-weight dependent manner. *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139(12), 4298–4301.
- 100 Loeffler, D. A. Antibody-mediated clearance of brain amyloid- β : mechanisms of action, effects of natural and monoclonal anti- $\alpha\beta$ antibodies, and downstream effects. *J. Alzheimers. Dis. Rep.*, **2023**, 7(1), 873–899.
- 101 Sevigny, J.; Ping, C. A.; Bussière, T.; Weinreb, P. H.; Williams, L.; Maier, M.; Dunstan, R.; Salloway, S.; Chen, T. L.; Ling, Y.; O'Gorman, J.; Qian, F.; Arastu, M.; Li, M. W.; Chollate, S.; Brennan, M. S.; Quintero-Monzon, O.; Scannevin, R. H.; Arnold, H. M.; Engber, T.; Rhodes, K.; Ferrero, J.; Hang, Y. M.; Mikulskis, A.; Grimm, J.; Hock, C.; Nitsch, R. M.; Sandrock, A. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, **2016**, 537(7618), 50–56.
- 102 Yanamandra, K.; Kfoury, N.; Jiang, H.; Mahan, T. E.; Ma, S. M.; Maloney, S. E.; Wozniak, D. F.; Diamond, M. I.; Holtzman, D. M. Anti-tau antibodies that block tau aggregate seeding *in vitro* markedly decrease pathology and improve cognition *in vivo*. *Neuron*, **2013**, 80(2), 402–414.
- 103 Barrera-Ocampo, A. Monoclonal antibodies and aptamers: the future therapeutics for Alzheimer's disease. *Acta Pharm. Sin. B*, **2024**, 14(7), 2795–2814.
- 104 Doyle, S. M.; Genest, O.; Wickner, S. Protein rescue from aggregates by powerful molecular chaperone machines. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **2013**, 14(10), 617–629.
- 105 Cohen, S. I. A.; Linse, S.; Luheshi, L. M.; Hellstrand, E.; White, D. A.; Rajah, L.; Otzen, D. E.; Vendruscolo, M.; Dobson, C. M.; Knowles, T. P. J. Proliferation of amyloid- β 42 aggregates occurs through a secondary nucleation mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2013**, 110(24), 9758–9763.
- 106 Hampel, H.; Elhage, A.; Cho, M.; Apostolova, L. G.; Nicoll, J. A. R.; Atri, A. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. *Brain*, **2023**, 146(11), 4414–4424.

Review

Advances in Polymer Nanomaterials for the Regulation of Protein Homeostasis in Alzheimer's Disease

Si-lei Wang, Lin-lin Xu*, Lin-qi Shi*

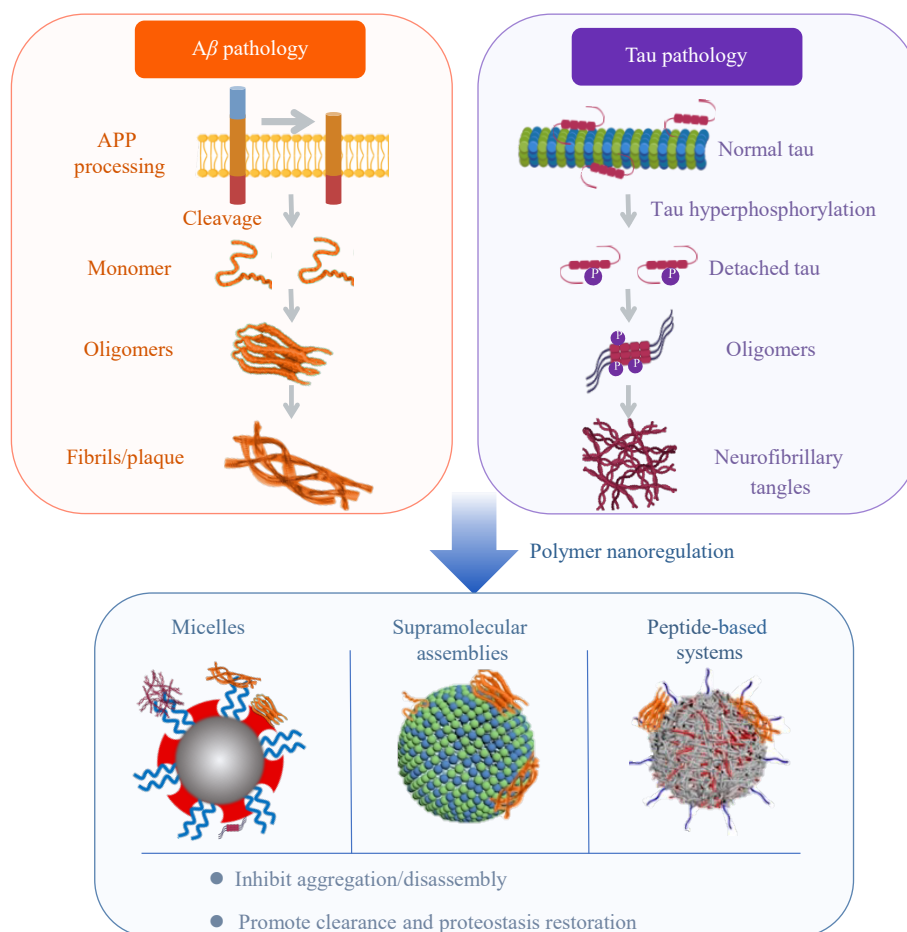
(Key Laboratory of Functional Polymer Materials of Ministry of Education, Institute of Polymer Chemistry, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract In Alzheimer's disease (AD), the disruption of A β and tau proteostasis during misfolding, aberrant aggregation, clearance, and degradation represents an important pathological basis driving neurodegeneration and cognitive decline. The related pathologies do not occur in isolation, but are closely coupled with neuroinflammation, synaptic damage, and neuronal death. In this context, conventional strategies targeting pathological proteins still face several limitations, including imprecise recognition of pathological species, insufficient coordination between aggregation regulation and clearance, single-target intervention, and restricted brain delivery. Owing to their designable structures, tunable assembly behaviors, and extensible functionalities, polymeric nanomaterials have gradually expanded beyond drug delivery carriers to become functional systems capable of actively participating in abnormal protein regulation and multi-pathological intervention. Focusing on three representative material

* Corresponding authors: Lin-lin Xu, E-mail: llxu@mail.nankai.edu.cn

Lin-qi Shi, E-mail: shilinqi@nankai.edu.cn

systems, including polymeric micelles, supramolecular assemblies, and peptide-based assemblies, this review systematically summarizes their design principles and research progress in the regulation of A β and tau pathology. Particular attention is given to their characteristics in inhibiting abnormal protein aggregation and promoting clearance, enabling multifunctional synergistic intervention, and optimizing brain delivery. Finally, this review summarizes the research trends in this field from passive delivery to active regulation and from single-target intervention to multifunctional synergy, providing a reference for the design and translational development of materials for abnormal protein regulation in AD.



Keywords Alzheimer's disease; Polymeric nanomaterials; Proteostasis regulation; A β ; Tau