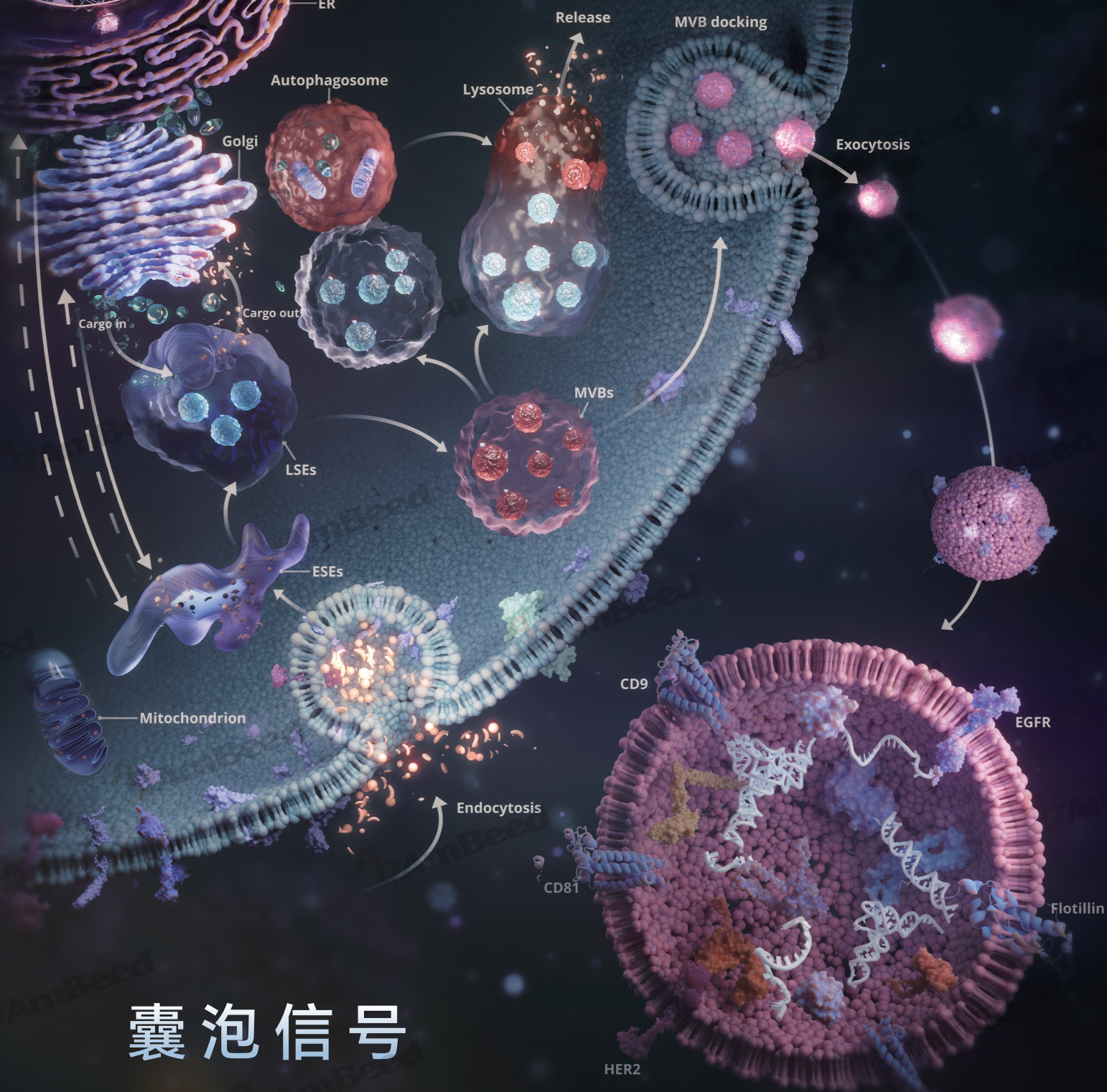
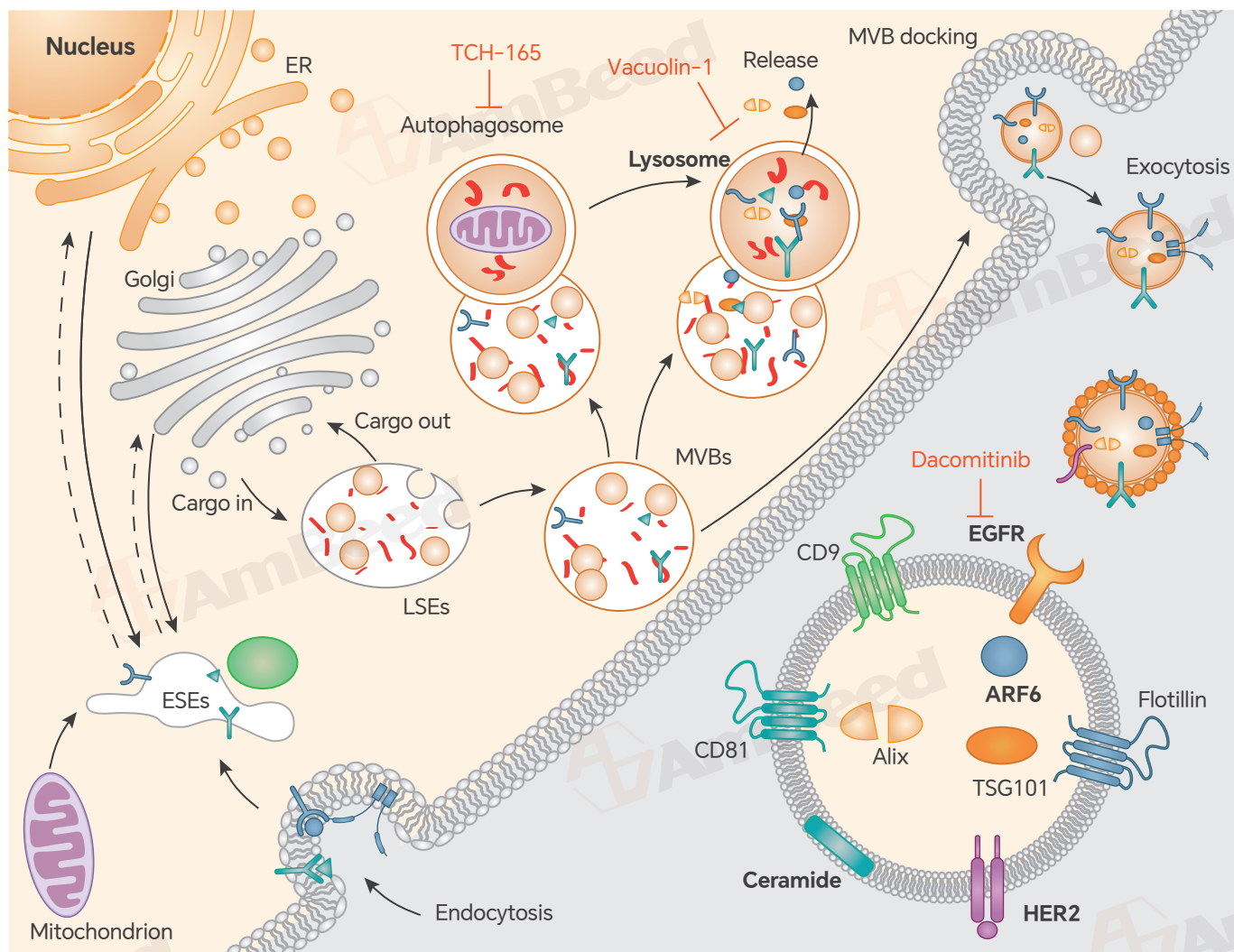




囊泡信号

外泌体、自噬、囊泡运输相关通路

外泌体



外泌体的形成过程

Science. 2020 Feb 7;367(6478):eaau6977.

外泌体是常见的膜结合纳米囊泡，含有多生物分子，如脂质、蛋白质和核酸。外泌体通过胞吐作用从细胞中衍生出来，被靶细胞摄入，并可以在局部或远处细胞之间传递生物信号。外泌体分泌参与生理和病理过程，决定外泌体表面分子和内容物。因此，可以利用外泌体作为生物标志物、疫苗和药物载体，对其进行合理修饰，用于治疗干预。然而，准确、高效和选择性地鉴定、分离和定量外泌体仍然是一个挑战。

外泌体形成过程大致如下：质膜内陷将部分细胞外成分包裹，并与内质网、跨高尔基网络及线粒体等融合形成早期分选核内体（ESEs），ESEs可以和细胞器发生物质交换或相互融合，形成晚期分选核内体（LSEs），进一步形成多泡体（MVBs）。MVBs中包括多个LSEs第二次内陷形成的腔内囊泡（ILVs）。之后，部分MVBs通过与自噬体或溶酶体融合被降解，其他MVBs与质膜融合通过胞吐作用释放其中的ILVs，这些ILVs就是最终形成的外泌体。其中有几种蛋白密切参与，包括Rab GTPases、ESCRT蛋白，以及被用作外泌体标记的CD9、CD81、CD63、flotillin、TSG101、神经酰胺和Alix等，不同细胞生成外泌体的速率、大小、组分均有异质性。

1. Theranostics. 2021;11(9):4436-4451.

2. Science. 2020 Feb 7;367(6478):eaau6977.

外泌体

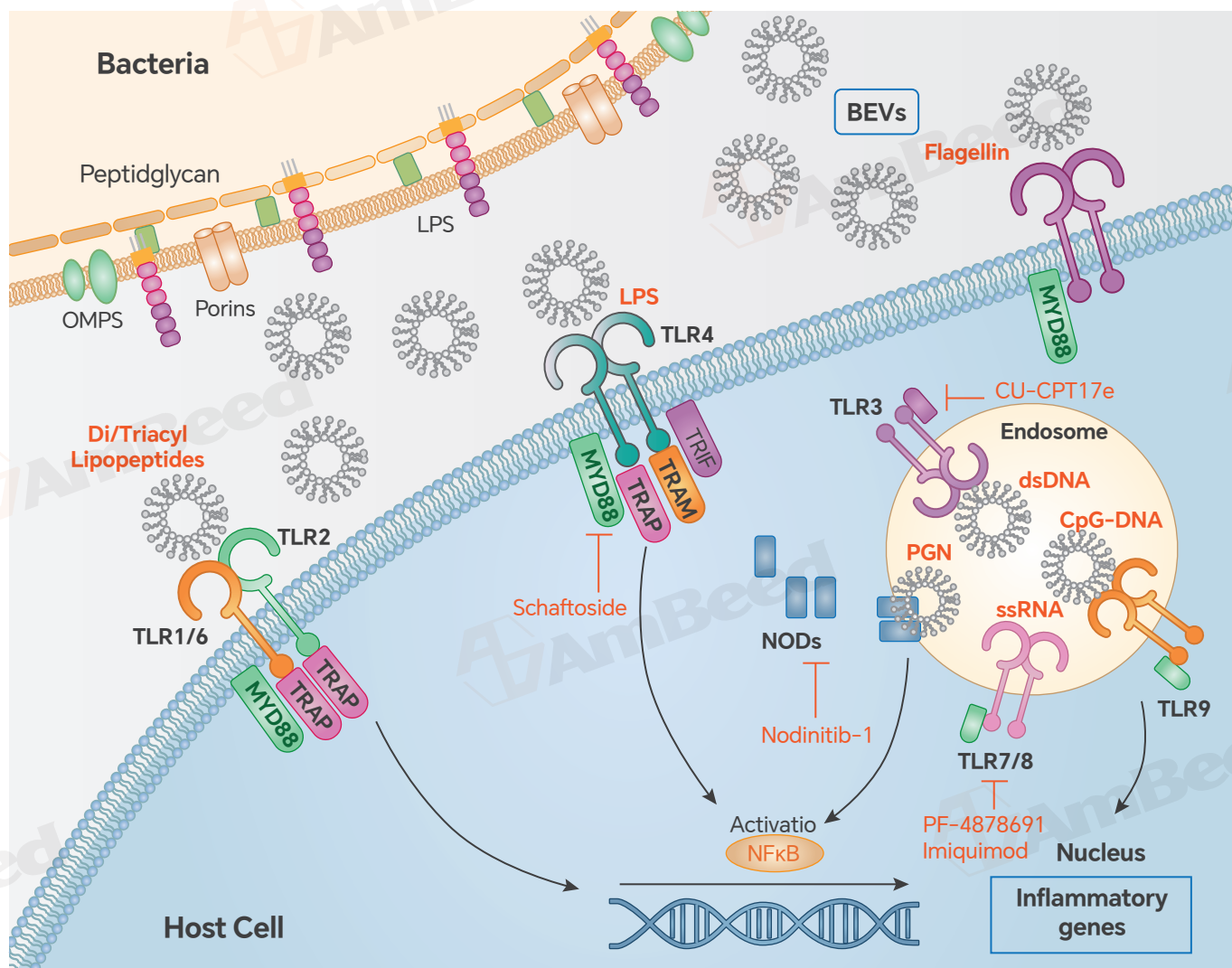
产品名	货号	靶点	描述
Acid Ceramidase-IN-1	A1515552	Ceramidase	Acid Ceramidase-IN-1 是一种有效的口服生物利用度酸性神经酰胺酶 (AC, ASAH-1) 抑制剂 (hAC IC50=0.166 μ M)。
Acyclovir	A118981	HSV	Acyclovir 是一种对单纯疱疹病毒 (HSV) 1 型和 2 型以及水痘带状疱疹病毒具有高效抑制作用的嘌呤核苷类似物。
AM095 free acid	A697231	LPL Receptor	AM095 游离酸是一种有效的 LPA1 受体拮抗剂, 对重组人或小鼠 LPA1 的 IC50 值分别为 0.98 和 0.73 μ M。
Atezolizumab	A1154812	PD-1/PD-L1	Atezolizumab是一种人源化IgG1单克隆抗体, 通过与PD-L1结合来阻止其与PD-1受体结合。Atezolizumab具有用于多种癌症 (如非小细胞肺癌、膀胱癌) 研究的潜力。
Bersanlimab	A1810669	ICAM-1	Bersanlimab (BI-505) 是一种全人源单克隆抗体, 靶向细胞间粘附分子-1 (ICAM-1 或 CD54)。
BP-1-102	A772321	STAT3	BP-1-102是一种口服可用的小分子转录因子STAT3抑制剂。
Cambinol	A723697	Phospholipase	Cambinol 是一种 SIRT1 和 SIRT2 抑制剂, 其 IC50 值分别为 56 和 59 μ M。
Entecavir	A948237	HBV	Entecavir 是一种鸟苷类似物, 在病毒复制过程中抑制逆转录、DNA 复制和转录, 是一种强效、口服活性和选择性的 HBV 抑制剂, 在 HepG2 细胞中的 EC50 为 3.75 nM。
Everolimus	A116645	mTOR	Everolimus (RAD001)是雷帕霉素的衍生物, 是一种强效、选择性、口服活性的 mTOR1 抑制剂。它与 FKBP-12 结合形成免疫抑制复合物, 抑制肿瘤细胞增殖, 诱导细胞凋亡和自噬, 表现出强效的免疫抑制和抗癌活性。
Fingolimod	A484670	LPL Receptor	Fingolimod (FTY720 free base)是一种鞘氨醇1-磷酸 (S1P) 拮抗剂, 在 K562和NK细胞中的IC50为0.033 nM。Fingolimod还是Pak1激活剂和免疫抑制剂。
Inarigivir	A167476	HBV	Inarigivir (ORI-9020;SB-9000) 是一种双核苷酸, 可显著降低表达乙型肝炎病毒的转基因小鼠的肝脏 HBV DNA。
Lacidipine	A761993	Calcium Channel	Lacidipine是一种 L 型钙通道阻滞剂, 用于治疗高血压。
Lin28-let-7a antagonist 1	A462770	MicroRNA	Lin28-let-7a 拮抗剂 1 对 Lin28-let-7a 相互作用显示出明显的拮抗作用, 对 Lin28A-let-7a-1 相互作用的 IC50 为 4.03 μ M。
Maraviroc	A330828	HIV	Maraviroc是一种选择性的 CCR5 拮抗剂 (IC50 = 6.4 nM), 并表现出强效的抗 HIV-1 活性。

外泌体



产品名	货号	靶点	描述
MRTX1133	A1501270	KRAS	MRTX1133是一种非共价结合的、强效且选择性的抑制剂，靶向KRAS G12D。
Natalizumab	A1365015	Integrin	Natalizumab是一种人源化IgG4单克隆抗体，通过与 ITGA4 结合来阻止其与配体结合。Natalizumab具有用于多发性硬化症和克罗恩病研究的潜力。
NAV-2729	A691659	ARF	NAV-2729 是一种别构、非核苷酸竞争性和可逆的 ARF6 选择性抑制剂，IC50 值为 1.5 μ M。
Nintedanib esylate	A160216	FGF	Nintedanib esylate (BIBF 1120 esylate) (BIBF 1120 esylate) 是一种有效的三重血管激酶抑制剂，对VEGFR1/2/3、FGFR1/2/3和PDGFR α / β 的IC50值分别为34 nM/13 nM/13 nM、69 nM/37 nM/108 nM和59 nM/65 nM。
PH-002	A1176916	APO	PH-002 是一种在神经元细胞中抑制载脂蛋白 (apo) E4 分子内结构域相互作用的抑制剂，可以恢复线粒体运动性和神经突生长的障碍。
Pifithrin- α HBr	A201732	P53	Pifithrin- α HBr是一种 p53 抑制剂，能阻断其转录活性并防止细胞凋亡。此外，它还是一种芳香烃受体 (AhR) 激动剂。
QS11	A820510	ARF	QS11 是 ADP-核糖基化因子 1 (ARFGAP1) 的 GTPase 激活蛋白抑制剂，在 NIH3T3 细胞中以 1 μ M 的浓度增加 ARF 的活性，并调节 Wnt/ β -连环蛋白信号通路。
RITA	A440096	P53	RITA 诱导了 DNA-蛋白和 DNA-DNA 交联，没有检测到 DNA 单链断裂。它是 MDM2-p53 相互作用抑制剂，并激活 p53 的表达。
Ritonavir	A547820	HIV	Ritonavir 是一种 HIV 蛋白酶抑制剂和细胞色素 P450 3A 抑制剂。
Sertraline HCl	A217943	Neurotransmitter	Sertraline HCl是一种选择性5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI)，其对5-HT的 Ki为13 nM。它是一种抗抑郁药物。
Sorafenib	A316727	VEGF	Sorafenib是一种多激酶抑制剂，抑制Raf-1和B-RAF (IC50分别为6和22 μ M)，以及受体酪氨酸激酶VEGFR2、VEGFR3、PDGFR β 、FLT3和c-Kit (IC50分别为90、15、20、57和58 nM)。
SRI-011381	A636073	TGF-beta	SRI-011381是TGF-beta信号通路的激动剂，可用于治疗阿尔茨海默病。
U-73122	A877124	Phospholipase	U-73122 是磷脂酶 C、磷脂酶 A2 和 5-LO (5-脂氧合酶) 的抑制剂。
VER-155008	A556276	HSP70	VER-155008是一种Hsp70抑制剂，对Hsp70、Hsc70和Grp78的IC50值分别为0.5 μ M、2.6 μ M和2.6 μ M，对Hsp70的Kd为0.3 μ M。
Verapamil	A149080	Calcium Channel	Verapamil ($\pm$ -Verapamil)是一种钙通道阻滞剂和一种有效的口服活性一代 P-糖蛋白 (P-gp) 抑制剂，也抑制CYP3A4。维拉帕米在高血压、心律失常和心绞痛研究中有潜力。

囊泡运输



宿主免疫受体对BEV相关分子模式的识别，细菌来源的囊泡（BEVs）

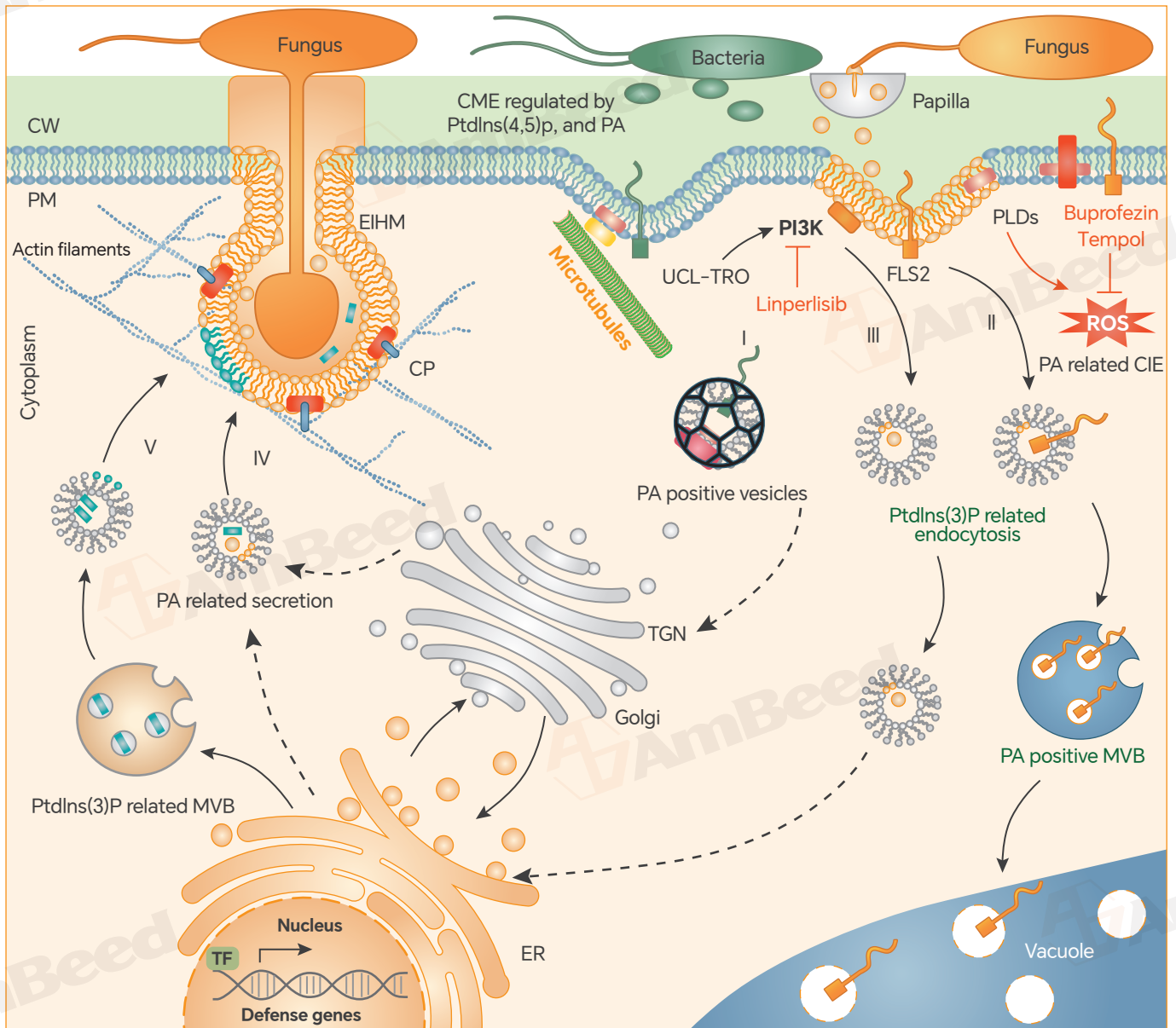
J Extracell Vesicles. 2021;10(13):e12161.

在肠道生态系统中，微生物群与宿主之间的双向通讯不涉及直接的细胞接触。微生物和宿主来源的胞外囊泡(EVs)是这种跨界相互作用的关键参与者。越来越多的证据表明，细菌分泌的囊泡（BEVs）通过向宿主细胞运输和传递调节宿主信号通路和细胞过程的效应分子来介导菌群功能。

BEVs含有亲本菌株产生的生物成分。在这种情况下，介导与宿主细胞外蛋白或特定细胞受体粘附的表面载体分子是与靶细胞主要相互作用的决定因素，因此也会产生衍生效应。BEVs还携带一组被称为微生物相关分子模式(MAMPs)的分子，这些分子被宿主上皮细胞和免疫细胞表达的特异性受体识别。这些模式识别受体(PRRs)是先天免疫的关键组成部分，因为它们感知肠道微生物并介导适当的反应。哺乳动物细胞根据其位置和与细胞膜的关联表达不同类型的PRRs。TLRs是可位于质膜(TLR2、TLR4、TLR5)或细胞内体膜(TLR3、TLR7、TLR9)的跨膜蛋白，存在于BEVs表面的MAMPs(胞外多糖、脂多糖和脂蛋白)可以结合胞外TLRs激活参与免疫和防御反应调节的细胞信号通路。

J Extracell Vesicles. 2021;10(13):e12161.

囊泡运输



磷脂信号传导与植物免疫膜运输之间的协调

Trends Plant Sci. 2021;26(4):407-420.

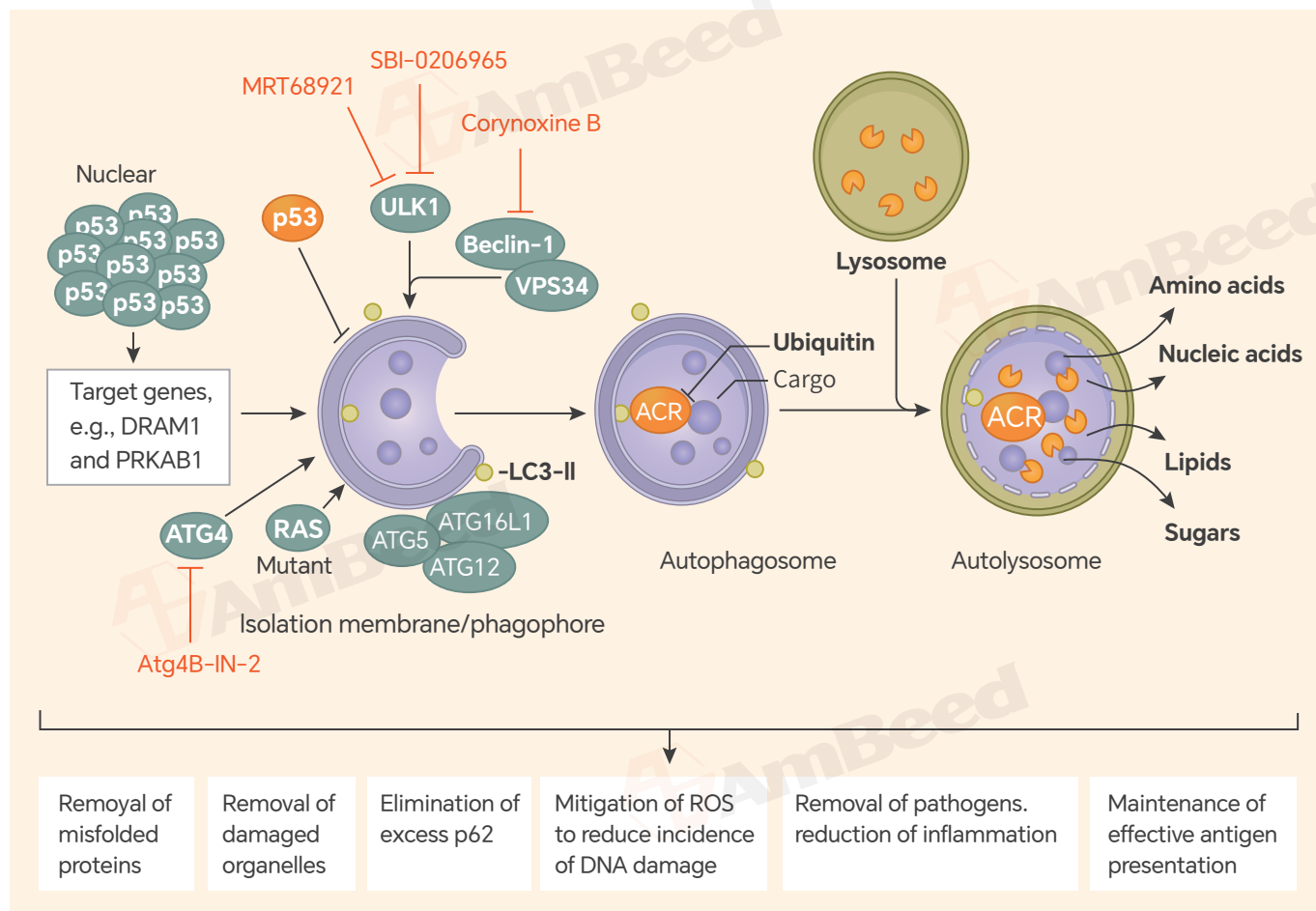
植物自身的免疫防御机制能够保护植物在生长发育过程中免受病原微生物的侵害。磷脂信号途径 (Phospholipid-based signaling) 和囊泡转运 (Membrane trafficking) 发生在质膜 (PM) 和管腔/细胞外膜的脂质双层中，其中磷脂、脂质-蛋白质相互作用能够协同调控植物免疫应答过程，是连接膜上病原菌识别、传递信号以及免疫应答的重要桥梁，在植物抵御病原微生物的入侵过程中起关键作用。

膜运输通过将防御相关蛋白质输送到质膜 (PM) 或其他内膜区室，在感知和对抗病原微生物中发挥着重要作用。在膜运输过程中，PM 和内膜系统中脂质组成的重排不断发生，这可能作为蛋白质分选和运输机制的平台，决定细胞内囊泡或蛋白质的命运。

Trends Plant Sci. 2021;26(4):407-420.

囊泡运输

产品名	货号	靶点	描述
A1120	A1176615	RBP	A1120是RBP4的高亲和力非视黄酸类配体，Ki值为8.3 nM。
ABC294640	A110039	SphK	ABC294640显著改变了MDA-MB-231细胞中鞘氨醇/S1P比例，与抑制SK活性一致。
Bortezomib	A385479	Proteasome	Bortezomib是一种20S蛋白酶体抑制剂，Ki值为0.6 nM。
Docetaxel	A180270	Cytoskeleton	Docetaxel是紫杉醇的类似物，通过结合稳定的微管来抑制微管的去聚合作用。
Dynasore	A209594	Cytoskeleton	Dynasore是一种细胞可渗透的动力蛋白抑制剂，IC50为15 μM，可阻止细胞迁移。
MG-101	A158847	Proteasome	MG-101 是一种有效的半胱氨酸蛋白酶抑制剂，包括钙蛋白酶 I (Ki = 190 nM)、钙蛋白酶 II (Ki = 220 nM)、组织蛋白酶 B (Ki = 150 nM) 和组织蛋白酶 L (Ki = 500 pM)。
PF-543 HCl	A451925	SphK	PF-543 HCl 是一种细胞可渗透的 SphK1 抑制剂，Ki 值为 3.6 nM。PF-543 是鞘氨醇竞争性的，并且相对于 SphK2 亚型对 SphK1 的选择性高出 100 倍以上。
RBP4 inhibitor 1	A1602948	RBP	RBP4 inhibitor 1是一种视黄醇结合蛋白 4 (RBP4) 抑制剂，具有口服活性，对人和小鼠 RBP4 的 IC50 分别为 28 nM 和 110 nM。
Vacuolin-1	A1359469	Lysosome	Vacuolin-1是一种能穿透细胞膜的溶酶体外排抑制剂，可以阻断Ca ²⁺ 依赖性的溶酶体外排，防止溶酶体内容物的释放，而不影响再封闭过程。Vacuolin-1也是PIKfyve抑制剂，通过影响溶酶体成熟来抑制晚期自噬。



自噬受癌症相关因子的调节，在肿瘤抑制中具有多种作用

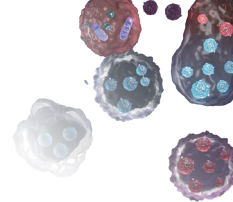
Nat Rev Mol Cell Biol. 2023;24(8):560-575.

自噬是一种进化保守的过程，通过溶酶体（lysosome）降解内容物（包括蛋白质等生物大分子或受损细胞器等）实现物质再循环利用，从而维持细胞内稳态。

在哺乳动物细胞中，根据内容物的性质及其被运送到溶酶体的方式，自噬可主要分为巨自噬（Macroautophagy；通常与自噬Autophagy通用）、微自噬（Microautophagy）和分子伴侣介导的自噬（Chaperone-Mediated Autophagy, CMA）。巨自噬的典型特征是形成一种双膜囊泡，即自噬小体（autophagosome），通过和晚期内体（late endosome）及溶酶体融合，形成自噬溶酶体（autolysosome）从而降解内含物；CMA则能够将细胞质中带有KFERQ样序列的蛋白质靶向运送到溶酶体，进行选择性的降解，而微自噬指的是通过溶酶体或晚期内体[内吞溶酶体（endolysosome）]直接吞噬降解内含物的过程。

AmBeed自噬相关的抑制剂激动剂能够参与多种肿瘤相关因子的调节，充分满足不同领域的研究。

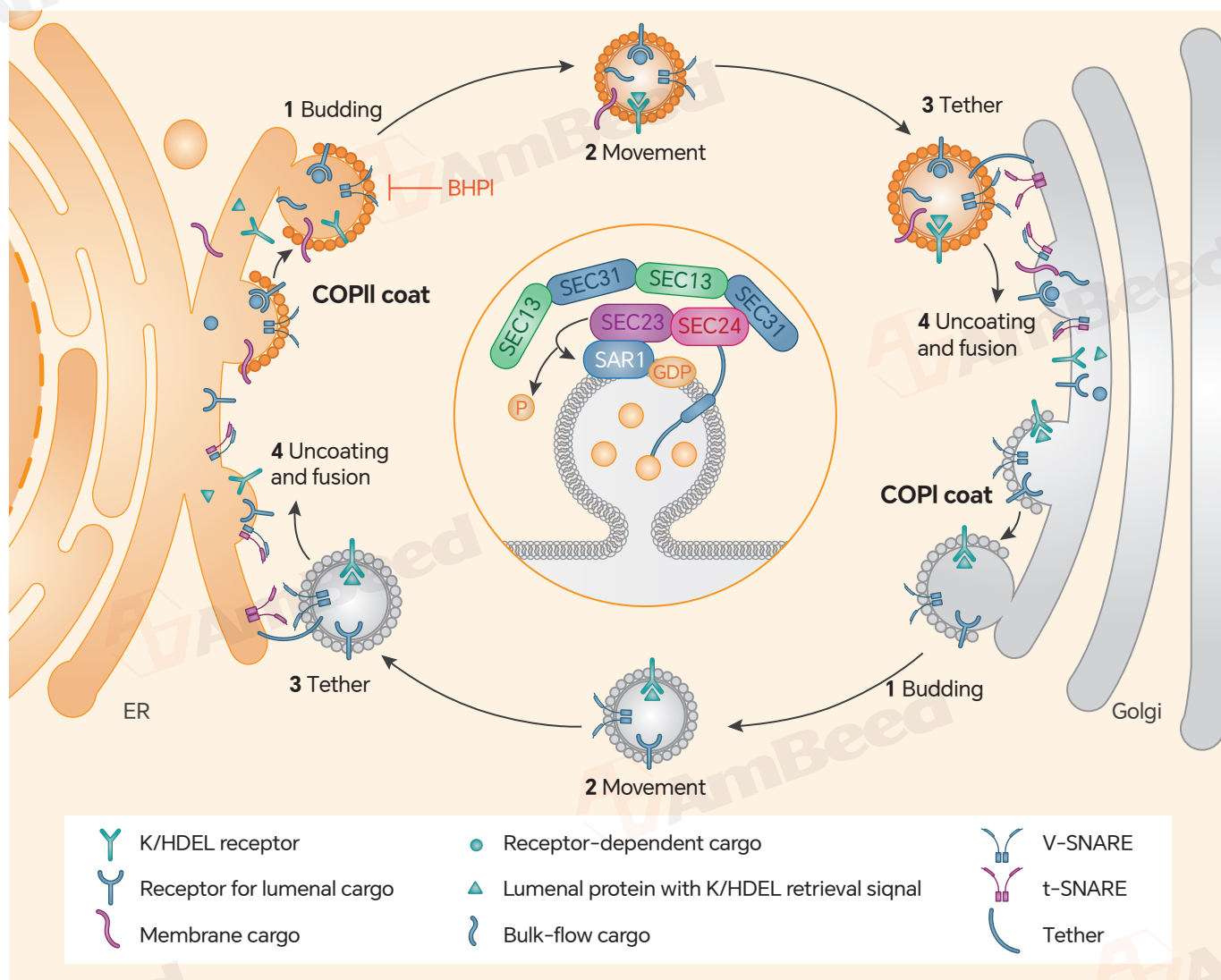
Nat Rev Mol Cell Biol. 2023;24(3):186-203.



自噬

产品名	货号	靶点	描述
740 Y-P	A192145	PI3K	740 Y-P是一种关于PI3K的细胞通透性肽激活剂。
ABC294640	A110039	SphK	ABC294640显著改变了MDA-MB-231乳腺癌细胞中神经酰胺酯酶/S1P比例，与抑制SK活性一致。
AN1	A1193421	LC3	LC3-mHTT-IN-1是一种mHTT-LC3连接物，与突变的亨廷顿蛋白（mHTT）和LC3B相互作用，但不与野生型亨廷顿蛋白（wtHTT）或无关的对照蛋白相互作用。
AP1867	A530140	FKBP	AP1867 是一种合成的 FKBP12 ^{F36V} 定向配体，用于合成 FKBP12 ^{F36V} 的 PROTAC。
Atg4B-IN-2	A1601313	ATG4B	Atg4B-IN-2是一种有效的Atg4B竞争性抑制剂，其 K_i 为3.1 μ M。它还对PLA2表现出抑制活性，对Atg4B的 IC_{50} 为11 μ M，对PLA2为3.5 μ M。Atg4B-IN-2通过自噬增强了抗雄激素耐药前列腺癌分子的抗癌活性。
Bafilomycin A1	A614767	Autophagy	Bafilomycin A1是一种大环内酯类抗生素，是V型H ⁺ -ATPase的有效且选择性的抑制剂，能够干扰pH调节。
Corynoxine B	A519713	Beclin1	Corynoxine B是从钩藤中分离得到的一种牛蒡碱类化合物，是一种依赖Beclin-1的自噬诱导剂。
CZC-54252	A408166	LRRK2	CZC-54252 是一种有效的 LRRK2 抑制剂，对野生型和 G2019S 突变 LRRK2 的 IC_{50} 值分别为 1.28 nM 和 1.85 nM，具有神经保护作用。
GNE0877	A206371	LRRK2	GNE0877是一种高效、选择性且易穿透血脑屏障的氨基吡唑富含重复激酶2（LRRK2）小分子抑制剂，其 IC_{50} 为3 nM。
LY294002	A133122	PI3K	LY294002 是已知的第一个能够抑制 PI3K $\alpha/\delta/\beta$ 的合成分子，在无细胞试验中的 IC_{50} 值分别为 0.5 μ M/0.57 μ M/0.97 μ M。它是一种早期自噬抑制剂，并且也抑制 CK2。
MRT68921	A693101	ULK	MRT68921 是一种有效的 ULK1 和 ULK2 抑制剂， IC_{50} 值分别为 2.9 nM 和 1.1 nM。
Resveratrol	A419526	Autophagy	Resveratrol是几种植物来源中发现的多酚类化合物之一，具有广泛的靶点，其 IC_{50} 分别为0.8、1、3.3和5 μ M，用于腺苷酸环化酶、IKK β 、DNA聚合酶 α 和 δ 的抑制。
SBI-0206965	A391178	ULK	SBI-0206965是一种高效、选择性、细胞渗透性 ULK1 激酶抑制剂，对 ULK1 激酶的 IC_{50} 为 108 nM，对密切相关的激酶 ULK2 的 IC_{50} 为 711 nM。
Shield-1	A1216729	FKBP	Shield-1是一种特异性的、细胞可渗透、高亲和力 FK506 结合蛋白-12（FKBP）配体。

内质网应激与蛋白运输



内质网和高尔基体之间的双向转运

J Clin Invest. 2023 Jan 3;133(1):e163838. Nat Rev Mol Cell Biol. 2013 Jun;14(6):382-92.

内质网（ER）是一种复杂且动态的细胞器，可调节许多细胞通路，包括蛋白质合成、蛋白质质量控制和脂质合成。当内质网功能失调或饱和时，内质网进入应激状态，进而激活高度保守的未折叠蛋白反应（UPR）。通过感知内质网中未折叠蛋白或脂质双层应激（LBS）的积累，UPR 触发恢复内质网稳态的途径，如果应激仍未解决，则最终诱导细胞凋亡。

内质网和高尔基体之间的双向蛋白运输由 COPI 和 COPII 载体介导，COPII 小泡介导细胞内货物从 ER 到高尔基体的顺向运输，而 COPI 小泡介导逆向运输，负责从高尔基体将可循环货物和错误运输货物回收至 ER。COPII 的核心成分由 SAR1、SEC23、SEC24、SEC13 和 SEC31 组成。COPI 由七聚体（ α 、 β 、 β' 、 γ 、 δ 、 ϵ 、 ζ ）复合物组成， γ -COP- δ -COP- ζ -COP- β -COP 四聚体复合物构成 COPI 小泡内层核心， α -COP- β' -COP- ϵ -COP 三聚体复合物形成衣被外层。

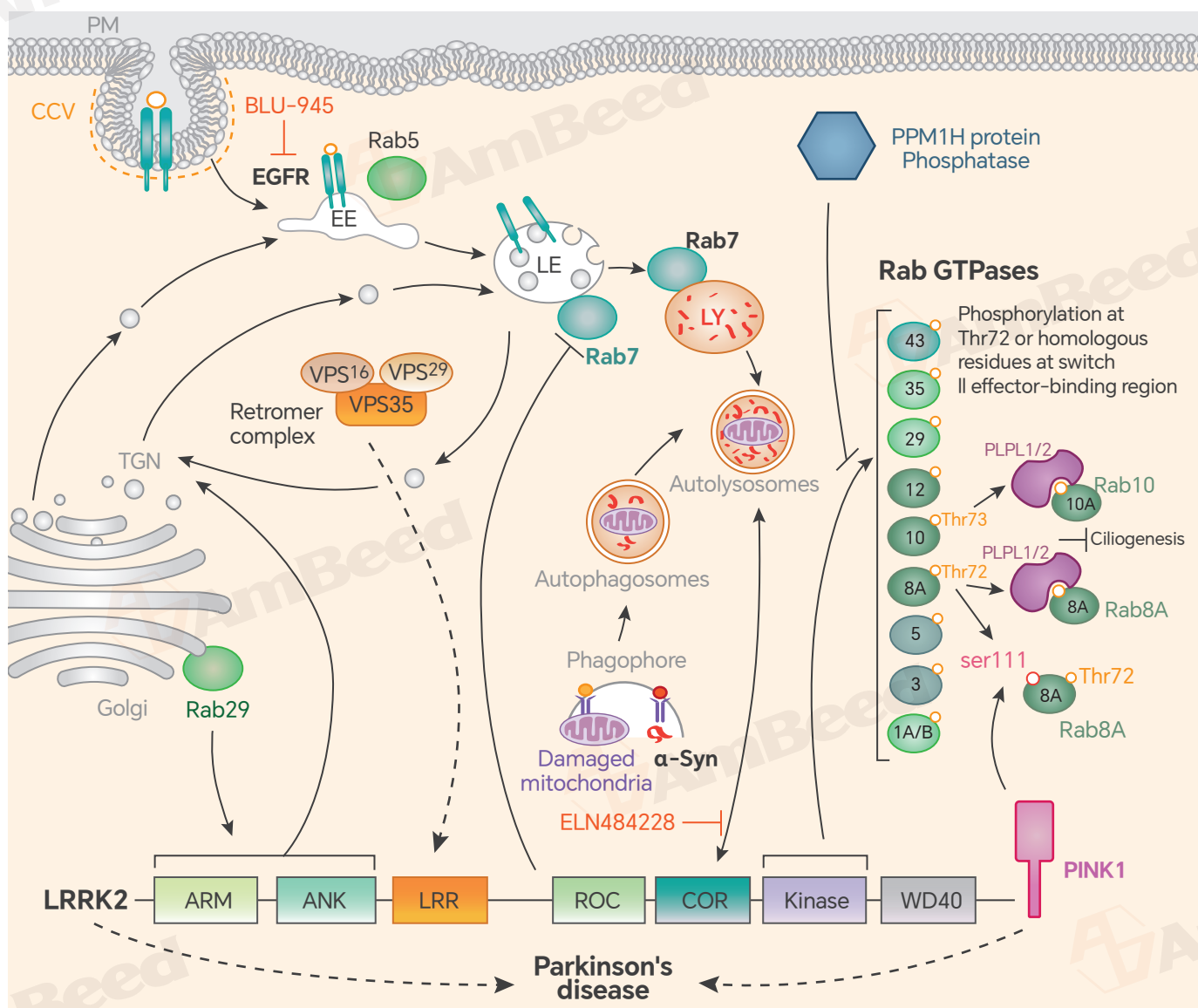
1. Prog Lipid Res. 2023;89: 101198.

2. J Clin Invest. 2023 Jan 3;133(1):e163838.

内质网应激与蛋白运输

产品名	货号	靶点	描述
Anisomycin	A646979	JNK	Anisomycin是一种天然存在的抗生素，可以作为强效的应激蛋白激酶（JNK/SAPK）和 p38 MAPK 激活剂，并且通过阻止翻译来抑制蛋白质合成。
BAY 11-7085	A252603	IKK	BAY 11-7085 (BAY 11-7083) 是一种 NF- κ B 活化和 I κ B α 磷酸化抑制剂，稳定 I κ B α 的 IC ₅₀ 为 10 μ M。
Caffeic acid phenethyl ester	A158279	NF- κ B	Caffeic acid phenethyl ester，即从肉桂树皮中分离纯化得到的天然产物，是一种强效且特异性的NF- κ B活化抑制剂，同时显示抗氧化、免疫调节和抗炎活性。
Ceapin-A7	A1360823	ATF/CREB proteins	Ceapin-A7是一种选择性的ATF6 α 信号转导抑制剂，用于应对内质网应激，IC ₅₀ 为0.59 μ M。
DMNQ	A1177106	ROS	DMNQ是一种具有氧化还原循环特性的1,4-萘醌。它增加细胞中超氧化物和过氧化氢的形成。
Everolimus	A116645	mTOR	Everolimus (RAD001)是雷帕霉素的衍生物，是一种强效、选择性、口服活性的 mTOR1 抑制剂。它与 FKBP-12 结合形成免疫抑制复合物，抑制肿瘤细胞增殖，诱导细胞凋亡和自噬，表现出强效的免疫抑制和抗癌活性。
GSK2606414	A154425	PERK	GSK2606414是一种口服可用的、强效且选择性的PERK抑制剂，IC ₅₀ 为0.4 nM。
ISRIB (trans-isomer)	A145330	PERK	ISRIB (trans-isomer)是一种高效的PERK抑制剂，IC ₅₀ 为5 nM，通过抑制 eIF2 α 磷酸化逆转其效应，IC ₅₀ 为5 nM。
Kaempferol-7,4'-dimethyl ether	A371831	Antioxidant	3,5-Dihydroxy-4',7-dimethoxyflavone是从印度穿心莲提取和纯化的天然产物，显示抗氧化活性，对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的最小抑制浓度（MIC）分别为200 μ g/mL和225 μ g/mL。
MKC8866	A1003533	IRE1	MKC8866 是一种IRE-1 α 抑制剂，IC ₅₀ 小于 0.1 μ M。
ML385	A722849	NRF2	ML-385是一种选择性的NRF2抑制剂，通过结合到Neh1 DNA结合结构域抑制作用，其IC ₅₀ 为1.9 μ M。
Nepitrin	A658409	Antioxidant	Nepitrin是从Scrophularia striata 中分离获取的，具有显著的抗炎、抗关节炎的药理活性。
SP600125	A155219	JNK	SP-600125 是一种竞争性和可逆的 JNK 抑制剂，对 JNK1、JNK2 和 JNK3 的 IC ₅₀ 值分别为 40 nM、40 nM 和 90 nM。
STF-083010	A276858	IRE1	STF-083010是一种特异性的IRE1 α 抑制剂，在不影响其激酶活性的情况下，抑制Ire1的核酸酶活性，追踪内质网应激。

帕金森症



PD中LRRK2的调控及Rab 生物学和囊泡运输机制

Annu Rev Cell Dev Biol. 2020;36:237-264.

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是第二大最常见的神经退行性疾病，标志性运动症状包括静止性震颤、姿势不稳、运动迟缓和僵硬。非运动症状，包括嗅觉缺失、认知功能障碍、睡眠-觉醒失调、自主神经功能障碍、抑郁和便秘等。

PD的病理特征是多巴胺能神经元的选择性损失和蛋白质聚集体(LB)的积累。在PD中， α -突触核蛋白(α -syn)、富含亮氨酸重复激酶2(LRRK2)、PTEN 诱导激酶1(PINK1)和Parkin等几种PD基因的机制分析揭示了蛋白质聚集、线粒体损伤和溶酶体运输缺陷在PD神经退行性疾病中的核心作用。

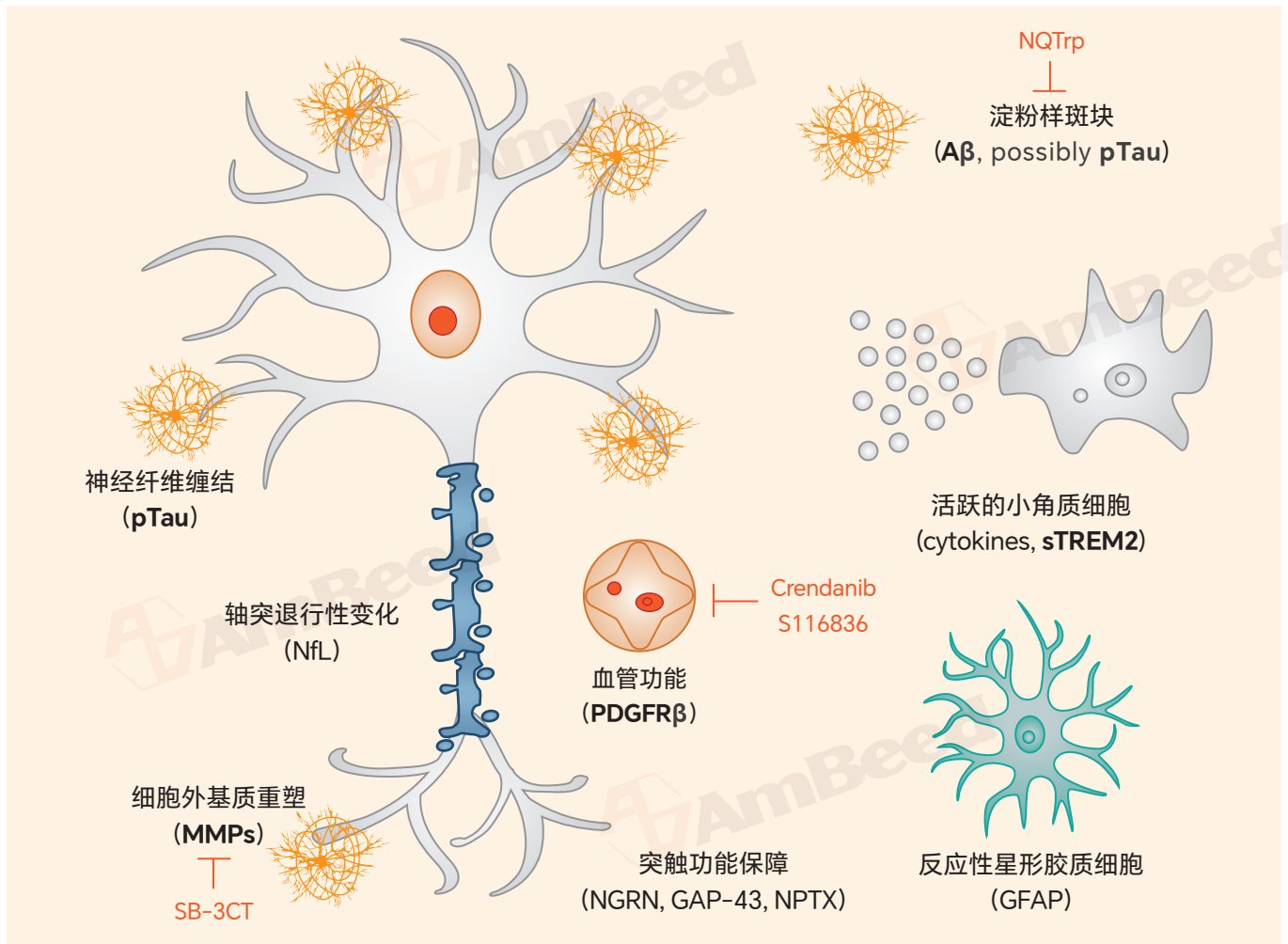
目前罗氏公司正在进行的PASDENA II期试验，评估优先结合寡聚 α -syn并阻止细胞间传播和进展的人单克隆抗体。Denali Therapeutics 在内的多家公司进行LRRK2抑制剂的试验，其LRRK2抑制剂 **GENE-0877 (DNL201)** 在I期研究中被发现对人类安全。这些策略是否真正对患者有利，还需后续的一步验证。

Annu Rev Cell Dev Biol. 2020;36:237-264.

帕金森与阿尔茨海默症相关产品

产品名	货号	靶点	描述
Azeliragon	A124655	RAGE	Azeliragon是一种口服生物利用度高的高级糖基化终末产物受体 (RAGE) 抑制剂, 对人重组sRAGE的Kd为12.7 nM。虽然RAGE将淀粉样蛋白- β (A β) 从血浆转运到中枢神经系统 (CNS), 但Azeliragon被评估为治疗轻至中度阿尔茨海默病 (AD) 患者的潜在药物。
AA147	A1206252	CREB	AA147是一种ATF6模拟器, 作为触发ATF6信号的前药。
Anisomycin	A646979	JNK	Anisomycin是一种天然存在的抗生素, 可以作为强效的应激蛋白激酶 (JNK/SAPK) 和 p38 MAPK 激活剂, 并且通过阻止翻译来抑制蛋白质合成。
Avagacestat	A329302	Secretase	Avagacestat是 γ -分泌酶A β 40和A β 42的抑制剂, 分别的IC50值为0.3 nM 和0.27 nM。
Clozapine	A592547	Dopamine Receptor	Clozapine, 一种抗精神病药物, 是多巴胺和其他受体的拮抗剂, 用于治疗精神分裂症, 其对M1受体的Ki值为9.5 nM。
CNQX	A787126	AMPA	CNQX是一种强效且选择性的非NMDA iGluR拮抗剂。
Compound E	A1145654	Secretase	Compound E是 γ -分泌酶的抑制剂。
Dacomitinib	A119719	Tyrosine / EGF Receptor Protein Kinase Inhibitor	Dacomitinib是一种强效、口服可用的不可逆酪氨酸激酶抑制剂, 对 EGFR、ERBB2和ERBB4的IC50分别为6 nM、45.7 nM和73.7 nM。
Dinaciclib	A196584	CDK	Dinaciclib是一种强效的CDK抑制剂, 作用于CDK2、CDK5、CDK1和CDK9, 各自的IC50值为1 nM、1 nM、3 nM和4 nM。
Diphenyleneiodonium chloride	A246246	GPCR	Diphenyleneiodonium chloride是一种 NADPH 氧化酶 (NOX) 抑制剂, 同时作为 TRPA1 激活剂, EC50 为 1 至 3 μ M, 选择性抑制细胞内活性氧。
ELN484228	A148341	α -synuclein	ELN484228是 α -突触核蛋白的拮抗剂。
Emricasan	A622861	Caspase	Emricasan (PF 03491390) 是一种口服活性且不可逆的泛胱天蛋白酶抑制剂, 可抑制寨卡病毒 (ZIKV) 引起的胱天蛋白酶-3活性增加并保护人类皮质神经祖细胞。
Flavopiridol HCl	A180731	CDK	Flavopiridol HCl (Alvocidib Hydrochloride) 是一种广谱CDK抑制剂, 与ATP竞争抑制包括CDK1、CDK2和CDK4在内的CDKs, IC50值分别为30 nM、170 nM和100 nM。

阿尔茨海默症



阿尔茨海默症的病理机制

Lancet Neurol. 2022;21(1):66-77.

阿尔茨海默症 (AD) 的神经病理特征是A β 蛋白沉积形成的淀粉样蛋白斑，神经原纤维缠结（过度磷酸化Tau蛋白组成的胞内聚集），突触的丧失、萎缩、神经递质系统（例如乙酰胆碱）的选择性耗竭以及路易体（少数情况），以上这些情况导致了神经元之间的信息交流障碍甚至神经元的死亡，最终导致AD。因此目前的药物开发思路主要是围绕清除A β 样淀粉蛋白（A β 蛋白），调节Tau蛋白，以及ACHE（乙酰胆碱酯酶抑制剂）等这些热门的领域。2023年1月，FDA批准了一种名为 **Lecanemab** 的针对A β 的新型单克隆抗体，用于治疗早期AD，18个月后显著降低了早期AD的脑淀粉样蛋白负荷，认知能力中度下降，但这种药物的疗效或长期安全性需要进一步验证。

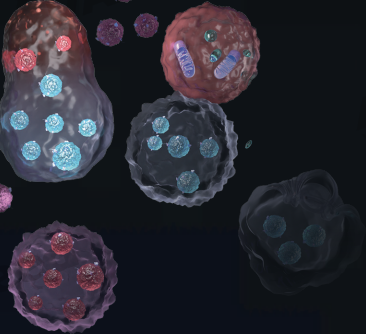
现研究发现，仅针对单个治疗靶点可能无法逆转AD的病理过程。目前正在进行临床试验的针对Tau病理和神经炎症的多靶点治疗(包括p38 α 抑制剂等多靶点单药和达沙替尼与槲皮素联合等单靶点或多靶点多药联合)，或同时针对A β 病理的治疗，这些可能带来逆转AD病程甚至治愈AD的希望。

1. N Engl J Med. 2023;388:9-21

2. J Neuroinflammation. 2023 Jul 14;20(1):165.

帕金森与阿尔茨海默症相关产品

产品名	货号	靶点	描述
Forskolin	A226193	cAMP	Forskolin是一种普遍存在的激活真核细胞腺苷酸环化酶（AC）的物质，在广泛的细胞类型中具有结合（IC ₅₀ =41 nM）和激活（EC ₅₀ =0.5 μM）I型腺苷酸环化酶的作用。它常用于提高细胞cAMP水平的细胞生理研究中。
H-89 2HCl	A171227	PKA	H-89 2HCl是一种高效且选择性的蛋白激酶A（PKA）抑制剂，IC ₅₀ 为48 nM，对PKG、PKC和酪蛋白激酶的抑制作用较弱。
Haloperidol	A171381	Dopamine Receptor	Haloperidol是一种多巴胺 D2 类受体（D1-D5）的拮抗剂，用作典型的抗精神病药。
Hypericin	A703737	Dopamine β-hydroxylase	Hypericin，是从贯叶金丝桃属植物中分离纯化的天然产物，是一种从贯叶金丝桃中提取的光敏性抗病毒剂，具有抗癌和抗抑郁的功效。
Laduviglusib 3HCl	A962469	GSK-3	Laduviglusib 3HCl（CHIR-99021）是一种高效且选择性的GSK-3α/β抑制剂，IC ₅₀ 值分别为10 nM和6.7 nM。它对GSK-3的选择性超过CDC2、ERK2及其他蛋白激酶500倍。此外，Laduviglusib 3HCl还作为Wnt/β-catenin信号通路的强效激活剂，增强小鼠和人类胚胎干细胞的自我更新，并诱导自噬。
NQTrp	A1189448	Tau Protein	NQTrp是一种有效的Aβ寡聚体和纤维形成抑制剂，对Aβ1-42形成纤维的IC ₅₀ 为50 nM。
RETRA	A1399144	Apoptosis	RETRA是一种依赖突变p53的p73激活剂，抑制含有突变p53的癌细胞。
RITA	A440096	P53	RITA诱导DNA-蛋白和DNA-DNA交联，没有检测到DNA单链断裂。它是MDM2-p53相互作用抑制剂，并激活p53表达。
Ulixertinib	A162263	ERK	Ulixertinib（BVD-523；VRT752271）是一种强效、口服活性、高度选择性、ATP竞争性和可逆的共价 ERK1/2 激酶抑制剂，对 ERK2 的 IC ₅₀ 小于 0.3 nM。在 A375 黑色素瘤细胞系中，它抑制磷酸化的 ERK2（pERK）和下游激酶 RSK（pRSK）。
Uprosertib	A202830	AKT	Uprosertib（GSK2141795）是一种强效和选择性的泛 Akt 抑制剂，对 Akt1、Akt2 和 Akt3 的 IC ₅₀ 值分别为 180 nM、328 nM 和 38 nM。
Z-VAD(OMe)-FMK	A354225	Caspase	Z-VAD(OMe)-FMK 是一种细胞可渗透、不可逆的广谱 caspase 抑制剂，能阻断所有特征的细胞凋亡。
β-Tocopherol	A823203	Tyrosinase	β-Tocopherol，即维生素E类似物，具有抗氧化性质。它可以抑制酪氨酸酶活性和黑色素合成。



囊泡是由磷脂双层膜包裹形成的细胞内小泡，起到运输和储存细胞内外物质的重要作用。囊泡的种类繁多，主要包括转运囊泡、分泌囊泡、内吞囊泡、外泌囊泡、溶酶体、过氧化物酶体和自噬体等。

囊泡在细胞内和细胞间的转运涉及一系列复杂的过程。首先，囊泡通过出芽从供体膜上形成。这个过程通常需要一组被称为被覆蛋白（如COPI、COPII和网格蛋白）的参与，这些蛋白在囊泡形成过程中包裹在囊泡外表面，帮助其从供体膜上出芽。囊泡形成后，通过细胞骨架系统（如微管和微丝）的作用被运输到目标膜区域。最终，囊泡通过一系列膜融合蛋白（如SNARE蛋白）的介导，与目标膜融合，将囊泡内的货物释放到目标区域。

囊泡在细胞内和细胞间发挥着多种重要功能。首先，它们是细胞内物质运输的主要载体，能够高效、定向地运输蛋白质、脂质和其他大分子。其次，囊泡在细胞间通信中扮演关键角色，特别是外泌囊泡，它们携带的信号分子可以影响受体细胞的功能和行为。此外，囊泡还参与细胞代谢调节和废物降解，如溶酶体和自噬体在细胞内降解废物和回收资源中发挥重要作用。最后，囊泡在免疫反应中也起到重要作用，如抗原提呈细胞通过内吞和分泌囊泡处理和展示抗原，从而激活免疫细胞。

参考文献：

1. J Clin Invest. 2023 Jan3;133(1):e163838.
2. Mol Biomed. 2022 Sep 21;3(1):29.



2024.06



微信公众号



中文官网