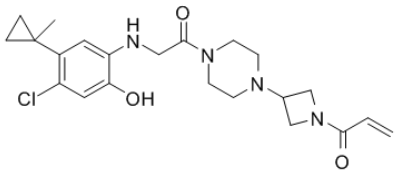
ARS-853；ARS853

产品编号：MB0937
质量标准：>98%,BR
包装规格：1MG;5MG
产品形式：白色至类白色固体

基本信息

分子式	C22H29ClN4O3	结构式	
分子量	432.94		
CAS No.	1629268-00-3		
储存条件	-20℃，避光防潮密闭干燥		
溶解性 (25°C)	DMSO 86 mg/mL warmed (198.64 mM); Ethanol 1 mg/mL warmed (2.3 mM); Water Insoluble		
注意事项	溶解性是在室温下测定的，如果温度过低，可能会影响其溶解性。		
其他说明	为了您的安全和健康，请穿实验服并戴一次性手套操作。		

简介：ARS-853 是一种具有选择性的 KRAS(G12C)共价结合抑制剂，通过结合 GDP-肿瘤蛋白并阻止其激活，抑制突变型 KRAS 所驱动的信号通路。

别名：
2-Propen-1-one,1-[3-[4-[2-[[4-chloro-2-hydroxy-5-(1-methylcyclopropyl)phenyl]amino]acetyl]-1-piperazinyl]-1- azetidinyl]

物理性状及指标：
外观：……白色至类白色固体
溶解性：……DMSO 86 mg/mL warmed (198.64 mM);Ethanol 1 mg/mL warmed (2.3 mM);Water Insoluble
纯度：……>98%,BR
储存条件：-20℃，避光防潮密闭干燥

生物活性及研究进展
有研究认为，KRAS 癌蛋白具有本构活性，因为它们的鸟苷三磷酸酶(GTPase)活性被禁用。因此，靶向非活性的或鸟苷 5'-二磷酸盐结合构象的药物预计不会有效。我们描述一种机制，使这类药物能够抑制 KRAS(G12C)信号和癌细胞生长。抑制需要完整的 GTPase 活性，因为药物结合的 KRAS(G12C)不受核苷酸交换因子的影响，因此处于不活跃状态。事实上，完全缺乏 GTPase 活性的突变体和促进交换的突变体降低了药物的效力。抑制各种酪氨酸激酶下游的核苷酸交换活性可以增强 KRAS(G12C)的抑制作用，而其增强作用则相反。这些发现揭示了 KRAS(G12C)在癌细胞中经历了核苷酸循环，并为开发治疗 KRAS(G12C)介导的癌症的有效疗法提供了基础。

产品描述	ARS-853 是一种具有选择性的 **KRAS(G12C)**共价结合抑制剂，通过结合 GDP-肿瘤蛋白并阻止其激活，抑制突变型 KRAS 所驱动的信号通路。

靶点	K-Ras(G12C) (in H358 cells) 2.5 μM
体外研究	对携有 KRAS 突变($KRAS^{G12C}$)的细胞处理以 ARS-853 ,通过对细胞溶解产物的检验发现 ,ARS-853 浓度依赖性地抑制 CRAF-RBD(RBD)所介导的 KRAS 的 pull down，IC50 约为 1 μM。对 H358 细胞处理以 ARS-853 将导致 KRAS-CRAF 的相互作用显著减少(丢失)。ARS-853 一旦与 KRASG12C 的非活化状态结合 ,在 H358 细胞或其他 KRASG12 细胞系中 ,将抑制经由 MAPK(包括 pMEK, pERK 和 pRSK)和 PI3K 信号通路(pAKT)的下游通路。对 RAF-RBD pulldown 以及 KRAS 下游通路的抑制可持续 72 小时，伴随着 G1 期细胞周期阻止、cyclin D1 和 Rb 表达的缺失、细胞周期抑制剂 p27 KIP1 的增多。除此之外，在处理过 ARS-853 后，在 H358 细胞中可观测到细胞凋亡的标记，包括剪切断裂的 PARP 和亚二倍体 DNA。而在 A549(KRASG12S)细胞中则无此作用。通过在 A358 细胞中异位表达 KRASG12V，可挽救 ARS-853 对其造成的抑制作用。在 2700 多个细胞蛋白中，KRASG12C 是 ARS-853 最有效的共价结合靶标，ARS-853 对 non-KARSG12C 细胞的细胞信号通路及生长没有影响，即使其处理浓度高达对 KRASG12C 有效浓度的 10 倍。ARS-853 只与处于非活性状态的 KRAS (GDP-bound) 反应，而不与活性状态 KRAS(GTP-bound)反应。ARS853 在表达 $KRAS^{G12C}$ 的人胚胎肾细胞 HEK293 或 H358 细胞种，减少 KRAS-GTP 水平和 ERK 磷酸化。但在那些表达 $KRAS^{G12C/A59G}$ 的细胞中无此作用。ARS853 通过降低其对核苷酸交换因子的亲和力，来捕捉处于 GDP-bound 构象的 KRASG12C。

美仑相关产品推荐

MB4660	ARQ621
MB0936	Derazantinib(ARQ087)
MB9673	Tivantinib (ARQ 197)
MB5756	AZD4547
MB5516	BGJ398(NVP-BGJ398)
MB7546	BLU9931
MB4535	CH5183284
MB4541	FIIN-2
MB4643	JNJ-42756493 (Erdafitinib)
MB4645	LY2874455
MB4637	NSC-12
MB4540	SSR128129E

用途及描述：科研试剂，广泛应用于分子生物学，药理学等科研方面，严禁用于人体。ARS-853 是一种具有选择性的 **KRAS(G12C)**共价结合抑制剂，通过结合 GDP-肿瘤蛋白并阻止其激活，抑制突变型 KRAS 所驱动的信号通路。常被用于诱导肿瘤细胞凋亡，降低肿瘤质量、抑制肿瘤转移等相关科研领域的研究。

储液配置

体积 \ 质量 / 浓度	1 mg	5 mg	10 mg
1 mM	2.3098 mL	11.5489 mL	23.0979 mL

5 mM	0.4620 mL	2.3098 mL	4.6196 mL
10 mM	0.2310 mL	1.1549 mL	2.3098 mL
50 mM	0.0462 mL	0.2310 mL	0.4620 mL

经典实验操作（仅供参考）

激酶实验	纯化的 Kras（1μm）在室温下孵育 EDTA（10 mm）和 GDP（1 mm）或 GTPγS（1 mm）1 小时，然后加入 MgCl 2（1 毫米）终止反应。然后加入 ARS853（1μm），将混合物在室温下再孵育一小时。用 ARS853 处理表达 Kras 突变体的 HEK293 细胞。用含有 9M 尿素、10 毫米 DTT 和 50 毫米碳酸氢盐、pH 8、65℃加热 15 分钟的缓冲液和 37℃下 50 烷基碘乙酰胺烷基化处理 30 分钟的蛋白质。样品在 Zeba 旋转脱盐板中加入凝胶过滤，然后加入序列。NG 级胰蛋白酶浓度为 10μg/ml，在 37°C 孵育 1 小时，加入 KrASG12C 靶肽和 KRAS 标准化肽重同位素标准（25 FMOL），然后在 StRAG-X 聚合物反相板中脱盐。LC-MS/MS 分析在标准条件下的 Q 激发四极 OrrrRAP 质谱仪中进行。药物结合的 KrASG12C 的量是由修饰的 G12C 肽与重同位素标准的比值决定的。
细胞实验	**Cell lines:** H358 (G12C) 细胞 **Concentrations:** 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50 μM **Incubation Time:** 5 h **Method:** 用 ARS853 处理携有突变型 $KRAS^{G12C}$H359 细胞 5 小时。通过 RAS-binding domain pull-down (RBD:PD)试验、免疫印迹法检测细胞中活性的或者 GTP 结合的 RAS 蛋白水平。

【注意】

●我司产品为非无菌包装，若用于细胞培养，请提前做预处理，除去热原细菌，否则会导致染菌。

●部分产品我司仅能提供部分信息，我司不保证所提供信息的权威性，以上数据仅供参考交流研究之用。

活性化合物操作注意事项

1 **产品分装：**您收到货物后最好不要自己进行分包，因为分包环境、包装材料等因素可能导致分包后的产品变质；如您有特殊包装要求，请在订购时候与我们客服代表阐明，当然价格会做适当调整。对于开盖后，长期未使用的，请务必重新密封好，建议 Parafilm 封口膜，并按照相应储存条件使用。如果放置时间过长，超过产品有效期，建议您重新购买，以免影响实验质量。

2 储备液制备：大部分试剂的溶液形式稳定性较差，请优先采用现用现配的方式。 如需制备储存液，请选用合适溶剂，细胞培养类多选择 DMSO，储备液制备完成后请于零下 80 摄氏度储存，一般可以稳定存在 3-6 个月以上。在使用前，再对储备液进行稀释。避免储备液反复冻融。

3 细胞培养工作液制备：请根据个人需要正确计算浓度，稀释储备液或者直接用粉末配置工作液。由于大部分化合物是脂溶性的，所以使用水性溶剂（如 PBS）稀释时，可能会析出沉淀，可通过超声使固体重新溶解，不会对实验产生影响。如用 DMSO 作为溶剂，请确保 DMSO 最终使用浓度<0.3%,以避免细胞毒性。

灭菌方式，我们建议通过 0.22UM 微膜过滤方式除菌，请勿采用紫外，射线或者高温灭菌方式，否则会影响化合物活性，甚至破坏其结构导致彻底失活。

4 体内动物实验应用：由于很多化合物是脂溶性的，动物实验工作液配制失活，可能会需要加入一些药用辅料作为助溶剂，如吐温，CMC-NA，甘油等，具体需要客户查阅相关文献决定。如使用 DMSO，请确保 DMSO 的终浓度<5%,以避免毒性作用。给药剂量设计时候，可以参考下表

动物体表面积等效剂量换算表

物种	体重(KG)	体表面积(M2)	Km 系数
狒狒	12	0.6	20
狗	10	0.5	20
猴	3	0.24	12
兔	1.8	0.15	12
豚鼠	0.4	0.05	8
大鼠	0.15	0.025	6
仓鼠	0.08	0.02	5
小鼠	0.02	0.007	3

动物 A(mg/kg)=动物 B(mg/kg) X 动物 B 的 Km 系数/动物 A 的 Km 系数

5 关于产品到货处理及验收

您收到产品后，请及时查验产品的包装完整性，并对数量进行确认。对于很多微量的产品，数量低于 500MG 的，我们出厂前都是保证正确数量包装的。由于产品包装可能在运输过程中倒置，从而导致产品附着在管壁或者盖子上，这时候请不要先打开盖子，需正位放置轻轻拍打，使产品沉降到官底。对于液体产品，可以在 200 转左右稍作离心，官底收集液体，从而避免损失。

产品标签标示重量会有一定成了误差，在下面范围内均属于我司正常范围，望周知

标示重量范围	误差范围
1-20MG	0.1MG
50-500MG	1MG
>1G	3-5MG

为什么会看起来包装瓶是空的，如果您购买的产品的量非常小，同时有些产品在冻干的过程中粘附在管壁上形成薄薄的一层，可能观察不到产品的存在。您可以加入指定溶剂（参照操作手册）并涡旋或超声震荡使之完全溶解。

对于蜡状或油状的的产品很难取出称量它们的质量，我们建议您用合适的溶剂直接溶解该化合物；对于具有吸湿性的化合物，暴露在空气中会吸收水分，呈现液滴状，这种产品需要放置在干燥器中保存。