

双硫仑;(Disulfiram;(Meilunbio 高纯); Disulfiram; Antabuse

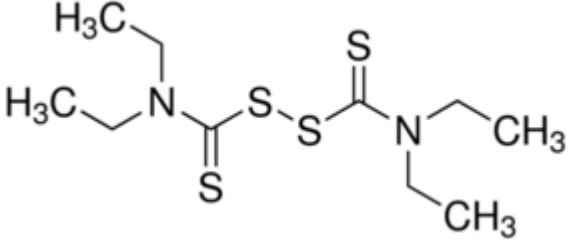
产品编号: MB1892

质量标准: >99%,高纯细胞培养级

包装规格: 5G

产品形式: solid

基本信息

分子式	C10H20N2S4	结 构 式	
分子量	296.54		
CAS No.	97-77-8		
储存条件	常温, 避光防潮密闭干燥		
溶解性 (25°C)	DMSO 30mg/ml Ethanol 30mg/ml (加热)		
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: Disulfiram 是一个特异性的乙醛脱氢酶 (ALDH1) 抑制剂, 用于治疗慢性酒精中毒, 对酒精产生急性敏感性。2017 年自然科学杂志, 发表了其抗肿瘤活性, 研究发现 Disulfiram 在体内能被代谢成为一种小分子, 从而促进天然蛋白 NPL4 凝结并与其配偶体 p97 酶类结合, 这个过程就会抑制促进肿瘤生长的 NPL4-p97 复合体发挥作用, 进而诱发癌细胞死亡。

别名: 双硫仑; 二硫化四乙基秋兰姆; Disulfiram

物理性状及指标:

外观:白色至浅黄色粉末

熔点:69~72°C (USP)

UV: (1 in 100,000) in ethanol refer JP

溶解性:DMSO 30mg/ml; Ethanol 30mg/ml (加热)

纯度:HPLC>99%

IC/EC50(体外)

Cell Lines	Assay Type	Concentration	Incubation Time	Formulation	Activity Description	PMID
MCF7 cells	Proliferation assay		72 h		Antiproliferative activity against human MCF7 cells expressing BCA2 and estrogen receptor after 72 hrs by MTT assay, IC50=0.1 μ M	20222671
human T47D cells	Proliferation assay		72 h		Antiproliferative activity against human T47D cells expressing BCA2 and estrogen receptor after 72 hrs by MTT assay, IC50=0.17 μ M	20222671
human MDA-MB-231 cells	Proliferation assay		72 h		Antiproliferative activity against human MDA-MB-231 cells expressing BCA2 and ERalpha after 72 hrs by MTT assay, IC50=0.32 μ M	20222671
CHO cells	Function assay				Agonist activity at human TRPA1 channel expressed in CHO cells assessed as increase in intracellular calcium levels, EC50=3 μ M	20356305
human MCF10A cells	Proliferation assay		72 h		Antiproliferative activity against human MCF10A cells after 72 hrs by MTT assay, IC50=10 μ M	20222671

IC50: (体内)

.....MCF7: IC50= 0.1 μ M (人); T47D: IC50= 0.17 μ M (人); MDA-MB-231: IC50=0.32 μ M(人);

.....Adenosine A3-R: IC50 = 0.36 μ M (人); D3DR: IC50 = 1.08 μ M (人)

.....半数致死剂量 (LD50) 经口 - 兔子 - 1,800 mg/kg

.....半数致死剂量 (LD50) 经口 - 小鼠 - 1,980 mg/kg

.....半数致死剂量 (LD50) 腹膜内的 - 大鼠 - 248 mg/kg

.....半数致死剂量 (LD50) 腹膜内的 - 小鼠 - 75 mg/kg

.....半数致死剂量 (LD50) 皮下的 - 小鼠 - 2,600 mg/kg

储存条件: 常温, 避光防潮密闭干燥

双硫仑细胞与动物实验选择

双硫仑又名硫化促进剂, 60年代上市后曾被用作临床戒酒药, 化工领域常备用作橡胶硫化促进剂。

由于该产品属于很老的产品, 现在生产厂家多为化工厂家, 产品被用作精细化工用途作为橡胶硫化促进剂。随着去年 nature 的重大发现, 双硫仑用于抗癌药物才有重新纳入人们视线, 但是目前国内市面上的双硫仑多为精细化工级别, 纯度较低, 如 sigma 86720,, 纯度指标仅为>97%滴定测试, 不适合用于细胞或者动物实验。

目前美仑提供的双硫仑;Disulfiram;(Meilunbio 高纯); 系采用进口原料精致而成, 产品属于高纯级别, 纯度 HPLC>99%以上, 符合 JP 等药典要求, 符合细胞或者动物实验标准。

因此如果涉及双硫仑动物或者细胞实验, 需要选择美仑的高纯度双硫仑。同时美仑提供科研用 FAD 批准老药库, 包括二甲双胍, 阿霉素等在内的 1000 多种产品

用途及描述: 科研试剂, 严禁用于人体。广泛应用于分子生物学, 药理学等科研方面。

【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。

《自然》期刊揭示双硫仑新型作用机制发现亮点

原文标题: alcohol-abuse drug disulfiram targets cancer via p97 segregase adaptor NPL4.

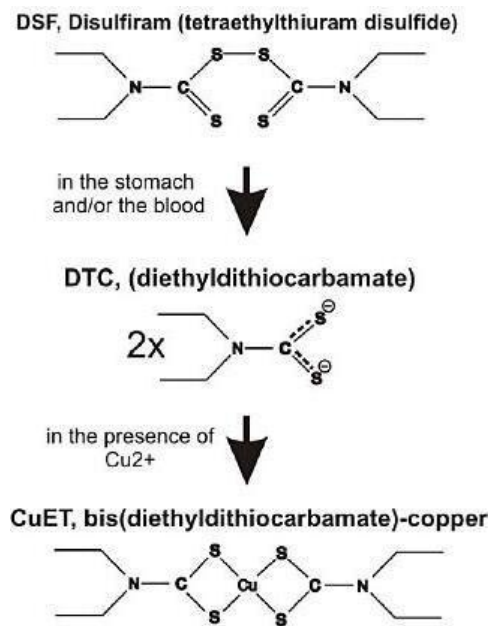
(如遇阅读原文, 请与我司联系, 严禁用于商业用途, 仅供学术交流之用)

中文大意: 治疗酒精滥用药物双硫仑通过分离酶 p97 适配体 NPL4 作用于癌症

亮点一: 作者根据文献猜测双硫仑在体内的代谢产物和铜生成的配合物 (CuET) 能发挥抗癌活性。

这篇 *Nature* 的开始就是关于双硫仑人体的临床研究数据。作者告诉了我们那些之前接受过双硫仑戒酒治疗的病人癌症死亡率低于未服用双硫仑的病人。这也就是“戒酒药物能抗癌”的临床试验依据。

作者在小鼠身上再次验证了双硫仑结合含铜饮食 (葡萄糖酸铜) 的抗肿瘤作用。亮点是。作者根据文献猜测双硫仑在体内的代谢产物和铜生成的配合物 (CuET) 能发挥抗癌活性。



图片来源: *Nature*

作者检测了动物肿瘤组织和正常组织中 CuET 的含量差异。发现, 肿瘤组织的 CuET 远高于肝、脑等非肿瘤组织。

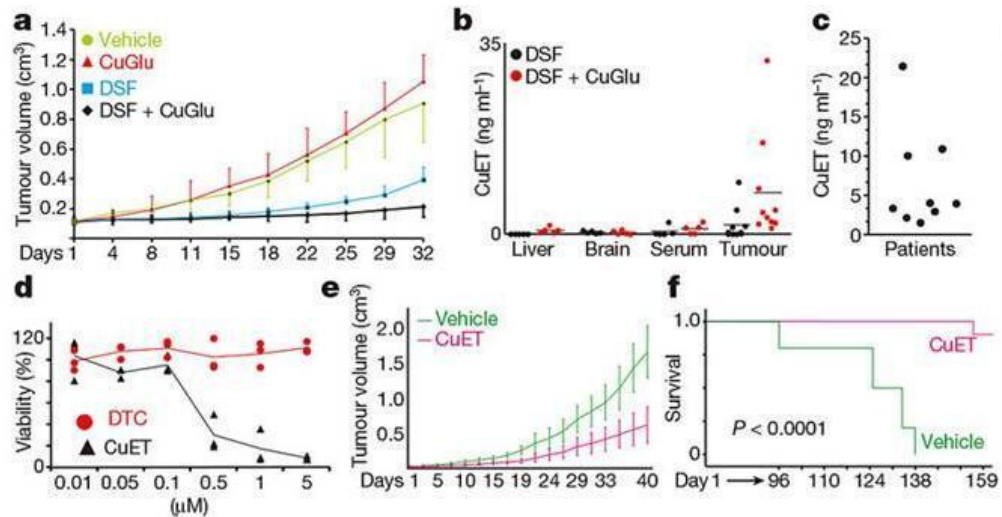


Figure 1 | Tumour-suppressing effects of DSF and CuET. **a**, Effects of orally administered DSF and CuGlu on subcutaneous growth of MDA-MB-231 tumours in mice. $n = 8$ mice per group. **b**, CuET levels in mouse tumours and tissues. $n = 5$ tissues, $n = 10$ tumours. **c**, CuET levels in human plasma after DSF treatment ($n = 9$ patients). **d**, Toxicity of DTC and CuET in MDA-MB-231 cells after 24 h treatment. $n = 3$ experiments. **e**, Effect of CuET on subcutaneous growth of MDA-MB-231 tumours in mice. $n = 20$ tumours. **f**, Survival of CuET- versus vehicle-treated mice with implanted AMO-1 xenografts. $n = 10$ animals per group. P value from a log-rank test. Data are mean \pm s.d. (**a**, **e**) or mean (**b**) linked means with individual values (**d**) or individual values (**c**).

图片来源: *Nature*

亮点二: 评价了 CuET 在这方面的性质。结果表明, CuET 能够抑制 p97 segregase 依赖的蛋白降解。

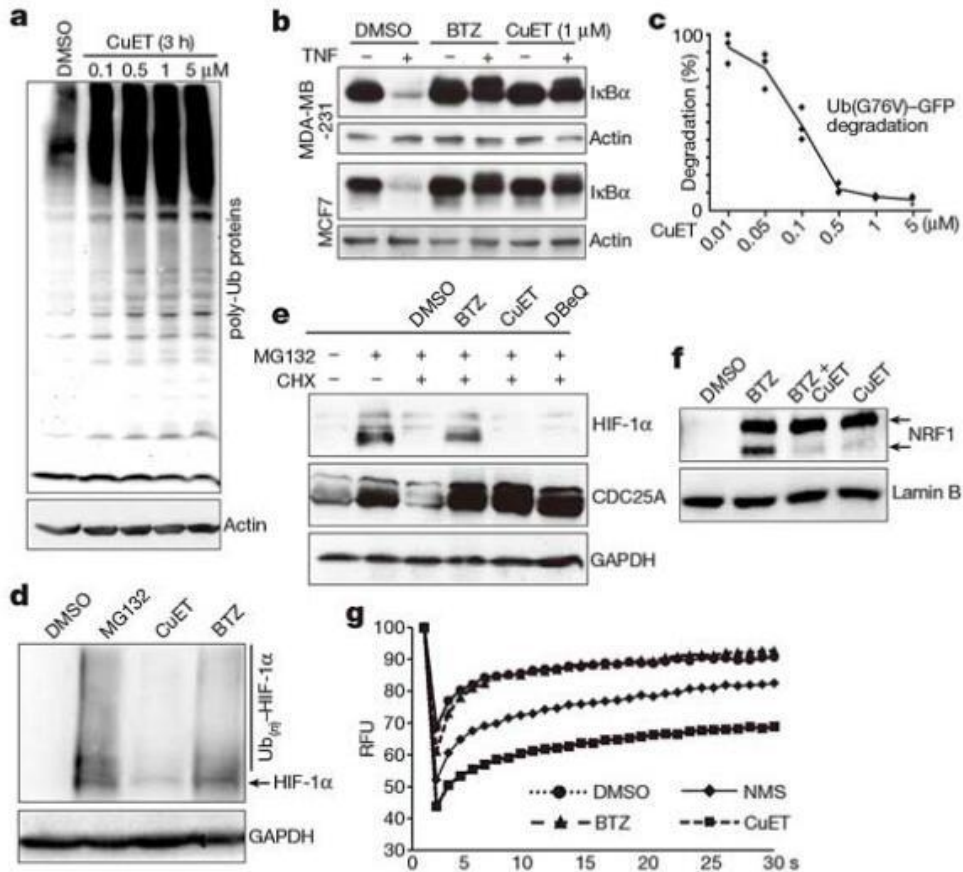


Figure 2 | CuET inhibits p97 segregase-dependent protein degradation.

a, CuET causes accumulation of poly-ubiquitylated proteins in MCF7 cells. **b**, TNF-induced I κ B α degradation is compromised after 1-h treatment with CuET or BTZ. **c**, Dose-dependent inhibition of Ub(G76V)-GFP degradation by CuET. HeLa cells were treated for 3 h. $n = 3$ experiments. **d**, HIF-1 α levels after 2-h treatments with MG132 (5 μ M), CuET (1 μ M), BTZ (1 μ M) in HeLa cells. **e**, Differential effect of BTZ (1 μ M), CuET (1 μ M) and DBeQ (10 μ M) on CDC25A versus HIF-1 α in MG132-pretreated (4 h, 5 μ M), cycloheximide (CHX, 1 h, 50 μ g ml $^{-1}$)-exposed HeLa cells. **f**, BTZ (8 h, 1 μ M) induces NRF1 120-kDa (top arrow) and 110-kDa (bottom arrow) forms; whereas CuET (8 h, 0.5 μ M) only induced the non-cleaved 120-kDa form in NIH3T3 cells. **g**, FRAP quantification in U2OS Ub-GFP cells: slower mobility of accumulated cytoplasmic GFP-Ub after a 2-h pre-treatment with NMS873 (10 μ M), CuET (1 μ M) or BTZ (1 μ M). **a**, **b**, **d**-**g**. Data are representative of two independent biological experiments. Data are linked means and individual values (c) and relative mean signal of the bleached region from 12 cells per treatment (g).

图片来源: *Nature*

亮点三: 通过 ITC 和 DARTS 两种手段, 作者证明了 NPL4 是 CuET 的直接结合靶点。

之前有研究表明, p97-UFD1-NPL4 复合物在泛素-蛋白酶体系统以及细胞有丝分裂纺锤体去组装过程中都可能起到一定作用 (*PNAS*, 2006, 104, 467-472), 前者是细胞内蛋白质降解的主要途径, 而后者是细胞增殖的关键步骤。CuET 结合 NPL4 而抗癌, 很可能与这些过程有关。

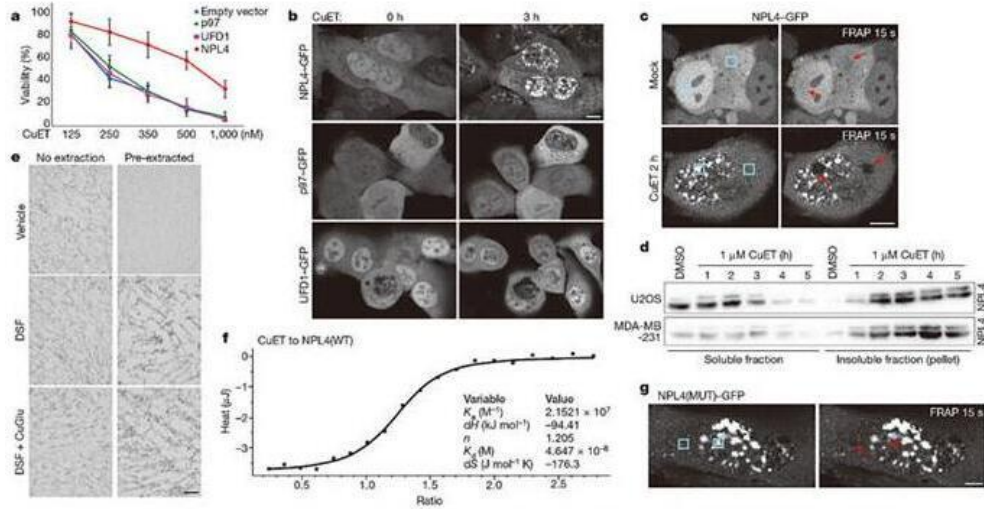


Figure 3 | CuET binds to and immobilizes NPL4. a, Ectopic NPL4-GFP, but not p97-GFP or UFD1-GFP rescues CuET toxicity in U2OS cells treated for 24 h. $n = 3$ experiments. Data are mean \pm s.d. b, CuET (1 μ M) induces intranuclear clustering of NPL4-GFP, but not p97-GFP or UFD1-GFP. c, CuET-induced (1 μ M) immobilization of NPL4-GFP (FRAP) in U2OS cells treated for 2 h. Blue boxes, areas before bleaching; arrows, after bleaching. Scale bars, 10 μ m (b, c, g) or 50 μ m (e). d, NPL4 enrichment in Triton X-100-insoluble fractions

after CuET (1 μ M) treatment. e, Immunohistochemistry demonstrates the non-extractable NPL4 in MDA-MB-231 tumours from mice treated with DSF or DSF and CuGlu. f, ICT shows that CuET binds to purified NPL4(WT). g, Spontaneous intranuclear clustering and immobilization of NPL4(MUT)-GFP using FRAP in U2OS cells. Blue boxes, areas before bleaching; arrows, after bleaching. Scale bars, 10 μ m (b, c, g) or 50 μ m (e). b-g. Data are representative of two independent experiments.

图片来源: *Nature*

亮点四: NPL4 的聚集触发了热休克应答, 而 CuET 对这一过程有着很好的调控作用。

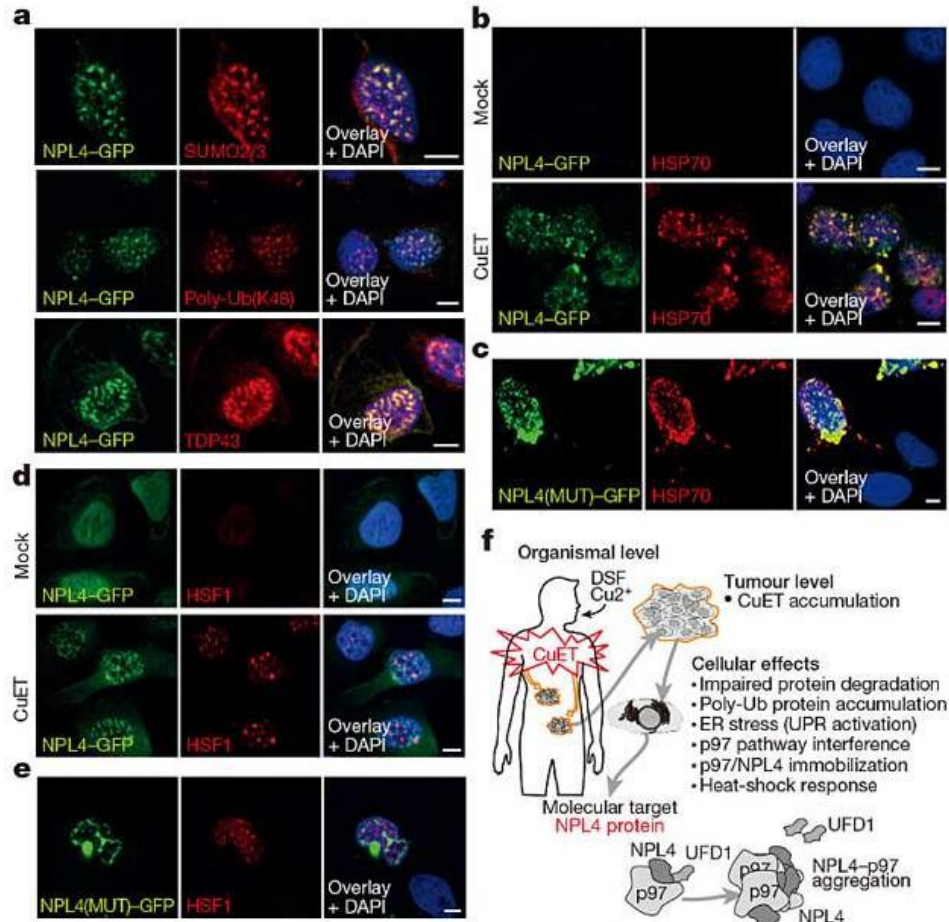


Figure 4 | NPL4 protein aggregation triggers HSR. a, NPL4-GFP co-localizes with SUMO2/3, poly-Ub(K48) and TDP43 in U2OS cells. Cells were treated with 1 μ M CuET for 3 h and pre-extracted. **b**, NPL4-GFP co-localizes with HSP70 in mock- and CuET-treated U2OS cells. Cells were treated with 1 μ M CuET for 3 h and pre-extracted. **c**, NPL4(MUT)-GFP co-localizes with HSP70 in U2OS cells after pre-extraction. **d**, CuET-induced HSF1 stress bodies. NPL4-GFP U2OS cells were treated with 1 μ M CuET for 3 h. **e**, HSF1 stress bodies in U2OS cells expressing NPL4(MUT)-GFP. **f**, Model of DSF anti-cancer activity in patients. Scale bars, 10 μ m. **a-e**, Data are representative of two independent experiments.

图片来源: *Nature*

【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(M ²)	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，使产品沉降到管底。对于液体产品，可以在 200 转左右稍作离心，管底收集液体，从而避免损失。

产品标签标示重量会有一定误差，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。