

AT7519

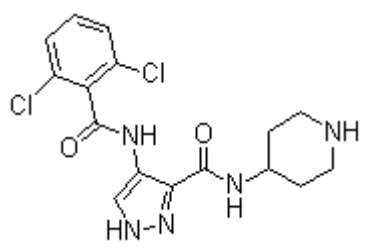
产品编号: MB4044

质量标准: >98%, CDK 抑制剂

包装规格: 5MG;10MG;25MG

产品形式: solid

基本信息

| | | | |
|-----------|---------------------------------|-------------|---|
| 分子式 | C16H17Cl2N5O2 | 结 构 式 |  |
| 分子量 | 382.24 | | |
| CAS No. | 844442-38-2 | | |
| 储存条件 | -20°C, 避光防潮密闭干燥 | | |
| 溶解性(25°C) | DMSO: 10 mg/mL (26.16 mM) | | |
| | Water Insoluble | | |
| | Ethanol 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: AT7519 是一种有效的 CDK 抑制剂, 作用于 CDK1, CDK2, CDK4-CDK6 以及 CDK9 。

别名: 1H-Pyrazole-3-carboxamide, 4-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-N-4-piperidinyl

物理性状及指标:

外观:白色至类白色固体

溶解性:DMSO: 10 mg/mL (26.16 mM); Water Insoluble; Ethanol Insoluble

含量:>98%

储存条件: -20°C, 避光防潮密闭干燥

生物活性

| | | | | | |
|-------------|---|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|
| 产品描述 | AT7519 是多种 CDK 抑制剂, 作用于 CDK1, 2, 4, 6 和 9 时, IC50 为 10-210 nM, 对 CDK3 作用效果稍弱, 对 CDK7 几乎没有抑制活性。 | | | | |
| 靶点 | CDK9/CyclinT (Cell-free assay) | CDK5/p35 (Cell-free assay) | CDK2/CyclinA (Cell-free assay) | GSK-3β (Cell-free assay) | CDK4/CyclinD1 (Cell-free assay) |
| | <10 nM | 13 nM | 47 nM | 89 nM | 100 nM |
| 体外研究 | AT7519 是 ATP 竞争性 CDK 抑制剂, 作用于 CDK1 时 K _i 值为 38 nM。AT7519 作用于所有非 CDK 激酶 (除了 GSK3β, IC50=89 nM) 没有抑制活性。AT7519 作用于多种人类肿瘤细胞系, 显示有效的抗增殖活性, IC50 值从作用于 MCF-7 的 40 nM 到作用于 SW620 的 940 nM, 与抑制 CDK1 和 CDK2 一致。AT7519 作用于多发性骨髓瘤(MM)细胞系 48 小时, 诱导剂量依赖性毒性 IC50 值从 0.5 到 2 μM, 最敏感细胞系为 MM.1S (0.5 μM)和 U266 (0.5 μM), 最低抗细胞为 MM.1R (>2 μM), 但是作用于外周血单个核细胞(PBMNC)不会诱导毒性。AT7519 部分克服由 | | | | |

| | |
|-------------|--|
| | IL6 和 IGF-1 引起的增殖优势, 且保护骨髓基质细胞 (BMSCs)。AT7519 诱导 RNA pol II CTD 在 serine 2 和 serine 5 位点快速去磷酸化, 且作用于 MM 细胞通过产生毒性而抑制部分转录。AT7519 通过下调 GSK-3 β 磷酸化而诱导 GSK-3 β 激活, 也因为 AT7519 诱导凋亡, 但是不抑制转录。 |
| 体内研究 | AT7519 按 9.1 mg/kg 剂量作用于 HCT116 和 HT29 结肠癌移植瘤模型, 每天两次, 引起早期和晚期肿瘤衰退。AT7519 按 15 mg/kg 剂量作用于携带人类 MM 移植瘤的小鼠模型, 抑制肿瘤生长, 这和提高的 caspase 3 激活相关。 |

美仑相关产品推荐(更多相关靶点抑制剂请详询官网或客服)

| | |
|--------|------------|
| MB4044 | AT7519 |
| MB7103 | AT7519.HCl |
| MB4041 | AZD5438 |

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。AT7519 是一种有效的 CDK 抑制剂, 作用于 CDK1, CDK2, CDK4-CDK6 以及 CDK9。本品可用于相关领域的科研实验。

储液配置

| 体 积 浓度 | 质 量 | | |
|--------------|-----------|------------|------------|
| | 1 mg | 5 mg | 10 mg |
| 1 mM | 2.6162 mL | 13.0808 mL | 26.1616 mL |
| 5 mM | 0.5232 mL | 2.6162 mL | 5.2323 mL |
| 10 mM | 0.2616 mL | 1.3081 mL | 2.6162 mL |
| 50 mM | - | - | - |

经典实验操作 (仅供参考)

| | |
|-------------|--|
| 激酶实验 | <p>体外激酶实验: 辐射滤波器结合格板上进行 CDK1, CDK2 和 GSK3-β 激酶实验。在 DELFIA 格式板上测定 CDK5, 在 ELISA 格式板上测定 CDKs 4 和 6。为了测定 CDKs 1 和 2, 相关的 CDK 和 0.12 μg/mL 组蛋白 H1 在 20 mM MOPS, pH 7.2, 25 mM β-甘油磷酸盐, 5 mM EDTA, 15 mM MgCl₂, 1 mM 原钒酸钠, 1 mM DTT, 0.1 mg/mL BSA, 45 μM ATP (0.78 Ci/mmol) 和不同浓度 AT7519 的混合物中分别温育 2 或 4 小时。测定 GSK3-β, 相关的酶和 5 μM 糖原合酶 2 在 10 mM MOPS pH 7.0, 0.1 mg/mL BSA, 0.001% Brij-35, 0.5% 甘油, 0.2 mM EDTA, 10 mM MgCl₂, 0.01% β-巯基乙醇, 15 μM ATP (2.31 Ci/mmol) 和不同浓度 AT7519 的混合物温育 3 小时。加入过量正磷酸终止反应, 使用 Millipore MAPH 滤板过滤。然后冲洗板, 加入闪烁剂, 在 Packard TopCount 上通过测定闪烁数而测量放射性。为了测定 CDK5, CDK5/p35 和 1 μM 生物素化的组蛋白 H1 肽段 (生物素-PKTPKKAKKL) 在 25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2.5 mM MgCl₂, 0.025% Brij-35, 0.1 mg/mL BSA, 1 mM DTT, 15 μM ATP 和不同浓度 AT7519 的混合物温育 30 分钟。使用 EDTA 终止反应, 转移到 Neutravidin 包被的板上, 通过兔磷酸-cdk1 底物单抗和 DELFIA Eu-标记的二抗抗兔 IgG, 使用时间分辨荧光测定 $\lambda_{ex}=335\text{nm}$, $\lambda_{em}=620\text{nm}$ 处荧光值, 而量化磷酸化底物。为了测定 CDK 4 和 6, 用 GST-pRb769-921 包被板, 然后用 Superblock 阻断。CDK4 或 6 在 15</p> |
|-------------|--|

| | |
|-------------|--|
| | mM MgCl ₂ , 50 mM HEPES, pH 7.4, 1 mM DTT, 1 mM EGTA, pH 8.0, 0.02% Triton X-100, 2.5% DMSO 和不同浓度 AT7519 混合物中温育, 加入 ATP 开始反应。30 分钟后, 加入 0.5 M EDTA pH 8.0 终止反应。冲洗板, 和一抗温育 1 小时, 然后在 Superblock 上稀释, 随后用碱性磷酸酶链接抗兔二抗再处理 1 小时。使用 Attophos 系统进行板显影, 然后在 Spectramax Gemini 计数板上读取荧光值。使用 GraphPad Prism 软件从复制曲线中计算 IC ₅₀ 值。 |
| 细胞实验 | Cell lines: MM.1S, MM.1R, RPMI8226, U266, RPMI8266, RPMI-Dox40, OPM1 细胞, 原代 MM 细胞和 PBMNCs Concentrations: 溶于 DMSO, 浓度为 10 mM, 终浓度为 0.25-4 μM Incubation Time: 24 或 48 小时 Method: 37°C 下不同浓度 AT7519 处理细胞 24 或 48 小时。通过测量 MTT 染料吸光度而测定细胞活性。通过测定摄入的 3H 胸腺嘧啶(3H-TdR)而测定 DNA 合成。使用 Annexin V/PI 染色测评凋亡。细胞是凋亡百分数是早期凋亡数(Annexin V-阳性细胞)和晚期凋亡数 (Annexin V-阳性和 PI-阳性细胞)总和。 |
| 动物实验 | Animal Models: 皮下注射 MM.1S 细胞的雄性 SCID 小鼠 Formulation: 溶于 0.9% 盐水 Dosages: 15 mg/kg/day Administration: 腹腔注射 |

【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。如需制备储备液, 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。