

AG14361 ; AG-14361

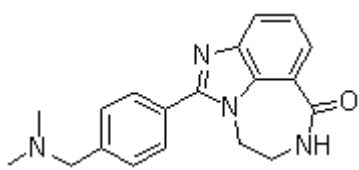
产品编号 : MB4094

质量标准 : >98%,BR

包装规格 : 10MG;50MG

产品形式 : solid

基本信息

分子式	C19H20N4O	结 构 式	
分子量	320.39		
CAS No.	328543-09-5		
储存条件	-20°C, 避光防潮密闭干燥		
溶解性(25°C)	DMSO : 12 mg/mL (37.45 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 : AG14361 是一种有效的 PARP-1 抑制剂。

别名 : Imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-one, 2-[4-[(dimethylamino)methyl]phenyl]-5,6-dihydro

物理性状及指标 :

外观 :白色至类白色固体

溶解性 :DMSO : 12 mg/mL (37.45 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	AG14361 是一种有效的 PARP1 抑制剂, 无细胞试验中 K_i 为 <5 nM。它比 benzamides 至少有效 1000 倍。
特性	AG14361 是第一个高效的 PARP-1 抑制剂, 具有选择性和体内活性, 增强化疗和放射治疗人类癌症。
靶点	PARP1 (Cell-free assay) <5 nM(K_i)

<p>体外研究</p>	<p>AG14361 比 Benzamides 至少有效 1×10^3 倍。AG14361 作用于透性化 SW620 细胞和完整 SW620 细胞时, IC50 分别为 29 nM 和 14 nM。AG14361 结合到鸡 PARP-1 的催化结构域的晶体分析显示 AG14361 三环环系统位于氨基酸残基 Trp861, His862, Gly863, Tyr896, Phe897, Ala898, Lys903, Ser904, Tyr907 和 Glu988 组成的“口袋”中。AG14361 与 Ser904 和 Gly863 形成重要氢键, 与 Glu988 形成水介导的氢键。AG14361 诱导的生长受抑制不是因为与 PARP-1 相关的效果, 因为在比 GI50 浓度低很多时($\leq 1 \mu\text{M}$), 也可观察到 PARP-1 最大抑制效果。0.4 μM AG14361 不影响癌细胞基因表达或生长, 但是提高 Temozolomide 和 Topotecan 抗增殖活性, 且作用于 LoVo 细胞, 抑制从潜在的致命 γ 辐射损伤中恢复, 抑制达 73%。此外, 0.4 μM AG14361 不会大幅改变基因表达。0.4 μM AG14361 处理 A549 细胞 17 小时后, 不会改变 6800 种基因表达。因此, 虽然 0.4 μM AG14361 抑制 85% 以上细胞 PARP-1 活性, 但是 AG14361 不改变基因表达和细胞增殖, 说明低浓度 AG14361 的细胞作用效果是特异性抑制 PARP-1。处于更高的抑制生长的浓度时, AG14361 影响基因表达, 但是这种影响与 PARP-1 受抑制无关, 因为在 PARP-^{-/-} 和 PARP-1^{+/-} 细胞中, 细胞增殖一样受影响。AG14361 快速吸收进血流中, 分布到肿瘤和肝脏中, 在大脑中检测到低浓度。组织-血药浓度比显示, AG14361 保留在肿瘤组织中, 随着时间的推移, 在两种移植瘤模型中, 在体外抑制 PARP-1 活性所需的肿瘤浓度过剩 (2 小时 $\geq 15 \mu\text{M}$)。AG14361 增强 Temozolomide 活性, 作用于全部 MMR 熟练细胞(1.5-3.3 倍)的活性, 但是更有效作用于 MMR 缺陷细胞(增强 3.7-5.2 倍), 克服 Temozolomide 阻力。相反, Benzylguanine 只提高 Temozolomide 作用于 MMR 熟练细胞的效果, 而作用于 MMR 缺陷细胞则无效果。AG14361 增强拓扑异构酶 I 毒药的抑制生长作用和毒性效果。AG14361 提高 Camptothecin 诱导 DNA 单链断裂的持久性。</p>
<p>体内研究</p>	<p>AG14361 处理携带 LoVo 移植瘤的小鼠, 然后进行统计学辐射, 显著提高对放射疗法的敏感性。AG14361 作用于移植瘤, 统计学上显著提高血流, 因此, 可能促进药物输送到移植瘤。在体内, AG14361 按无毒剂量处理, 提高 Irinotecan, x 射线照射, Temozolomide 诱导的 LoVo 移植瘤生长延迟, 提高 2 到 3 倍。药理学实验检测, AG14361 按 10 mg/kg 剂量腹腔注射处理 SW620 移植瘤至少 4 小时, 75% 以上 PARP-1 活性受抑制。</p>

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)

MB3749	A-966492
MB3747	Iniparib (BSI-201)
MB1700	Olaparib, AZD2281, KU0059436

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。AG14361 是一种有效的 PARP1 抑制剂, 本品可用于相关领域的科研实验。

储液配置

<p>体 质 浓度 积</p>	1 mg	5 mg	10 mg
	3.1212 mL	15.6060 mL	31.2120 mL

5 mM	0.6242 mL	3.1212 mL	6.2424 mL
10 mM	0.3121 mL	1.5606 mL	3.1212 mL
50 mM	-	-	-

经典实验操作 (仅供参考)

激酶实验	<p>PARP-1 活性检测实验: 在含 20 nM PARP-1, 500 μM NAD⁺ 及 [32P]NAD⁺ (每组反应混合物中含 0.1–0.3 μCi), 和激活的小牛胸腺 DNA (10 μg/mL) 的反应混合物中在 25°C 下测量全长重组人 PARP-1 的活性; 加入冰冻 10% (wt/vol) 三氯乙酸, 4 分钟后, 反应终止。使用 Bio-Dot 微量过滤装置, 使渗透进酸不溶性物质的反应产物 [32P]ADP-核糖沉淀到 Whatman GF/C 玻璃纤维过滤器上, 然后使用感光成像仪量化。测定 0–600 nM AG14361 抑制 PARP-1 活性的效果, 通过非线性回归分析计算 AG14361 作用的 K_i 值。</p>
细胞实验	<p>Cell lines: LoVo 和 SW620 结肠直肠癌细胞和 A549 非小细胞肺癌细胞 Concentrations: 0–20 μM Incubation Time: 5 天 Method: LoVo 和 SW620 结肠直肠细胞和 A549 非小细胞肺癌细胞培养在含 10% 胎牛血清 (FCS) 的 RPMI-1640 培养基上。测定在 96 孔板中呈指数生长的 LoVo, A549, 和 SW620 细胞生长受抑制情况。使用 AG14361 (0–20 μM) 单独处理细胞, 或者和 400 μM Temozolomide 联用处理细胞。培养 5 天后, 使用 10% 三氯乙酸混合细胞, 然后使用 sulforhodamine B 对细胞进行染色。通过计算机生成曲线计算 Temozolomide, Topotecan, 和 AG14361 单独给药或联合给药, 抑制 50% 生长 (GI50) 时的浓度</p>
动物实验	<p>Animal Models: 携带明显的, 皮下 SW620 或 LoVo 移植瘤的 CD-1 裸鼠 Formulation: 溶于 DMSO, 终浓度为 1% Dosages: 5 或 15 mg/kg Administration: 腹腔注射, 每天一次, 持续 5 天</p>

【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。