

AT7519.HCl

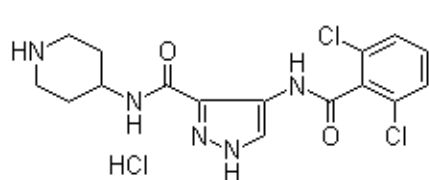
产品编号: MB7103

质量标准: >98%,多种 CDK 抑制剂

包装规格: 20MG;100MG;1G

产品形式: solid

基本信息

分子式	C16H17Cl2N5O2.HCl	结构式	
分子量	418.71		
CAS No.	902135-91-5		
储存条件	-20°C, 避光防潮密闭干燥		
溶解性(25°C)	DMSO 52 mg/mL warmed (124.19 mM) Water 43 mg/mL warmed (102.69 mM) Ethanol 28 mg/mL warmed (66.87 mM)		
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 Hydrochloride 是一种有效的 CDK 抑制剂。

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

物理性状及指标:

外观:白色至类白色固体

溶解性:DMSO 52 mg/mL warmed (124.19 mM); Water 43 mg/mL warmed (102.69 mM);

Ethanol 28 mg/mL warmed (66.87 mM)

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 HCl 是一种多重 CDK 抑制剂, 作用于 CDK1, 2, 4, 6 和 9, 无细胞试验中 IC50 为 10-210 nM。它对 CDK3 作用较弱, 而对 CDK7 几乎没有活性。				
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 是一种 ATP 竞争性 CDK 抑制剂, 对 CDK1 的 K _i 值为 38 nM。AT7519 对所有非 CDK 激酶没有活性, 除了 GSK3β (IC50 = 89 nM)。AT7519 在各种人肿瘤细胞系中表现出有效的抗增殖活性, IC50 值范围为 40 nM(对 MCF-7)到 940 nM(对 SW620), 与对 CDK1 和 CDK2 的抑				

	<p>制一致。AT7519 在多发性骨髓瘤(MM)细胞系中诱导剂量依赖性细胞毒性，在 48 小时，IC50 值范围为 0.5 到 2 μM，最敏感的细胞系为 MM.1S (0.5 μM)和 U266 (0.5 μM)，最耐药的是 MM.1R (>2 μM)。它在外周血单核细胞(PBMNC)中不会诱导细胞毒性。AT7519 部分抑制 IL6 和 IGF-1 诱导的增殖优势，以及骨髓基质细胞(BMSCs)的保护作用。AT7519 在丝氨酸 2 和丝氨酸 5 位点诱导快速的 RNA pol II CTD 去磷酸化，并导致转录的抑制，部分有助于 AT7519 诱导的 MM 细胞的细胞毒性。AT7519 通过下调 GSK-3β 磷酸化诱导 GSK-3β 的活化，这也有助于 AT7519 诱导的独立于转录抑制的细胞凋亡。</p>
体内研究	<p>在 HCT116 和 HT29 结肠癌异种移植模型中，AT7519 (9.1 mg/kg)每天两次给药引起早期和晚期皮下注射的肿瘤退化。在人 MM 异种移植小鼠模型中，AT7519 治疗(15 mg/kg)抑制肿瘤生长，并延长小鼠平均整体存活期，这与增加的 caspase 3 活化相关。</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)

MB4001	Dinaciclib (SCH727965)
MB4043	JNJ-7706621
MB4039	Roscovitine (Seliciclib,CYC202)

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 HCl 是一种多重 CDK 抑制剂，作用于 CDK1, 2, 4, 6 和 9，本品可用于相关领域的科研实验。

储液配置

体 浓度	质 量 积		
	1 mg	5 mg	10 mg
1 mM	2.3883 mL	11.9414 mL	23.8829 mL
5 mM	0.4777 mL	2.3883 mL	4.7766 mL
10 mM	0.2388 mL	1.1941 mL	2.3883 mL

经典实验操作 (仅供参考)

激酶实验	<p>体外激酶试验: CDK1, CDK2 和 GSK3-β 的激酶反应都以放射性过滤器结合的形式进行。对 CDK5 的测定以 DELFIA 方式进行，CDKs 4 和 6 的测定以 ELISA 方式进行。对于 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, 5 mM EDTA, 15 mM MgCl₂, 1 mM 原硫酸钠, 1 mM DTT, 0.1 mg/mL BSA, 45 μM ATP (0.78 Ci/mmol)和不同浓度的 AT7519 中分别培育 2 小时和 4 小时。对于 GSK3-β，相关的酶和 5 μM 糖原合成酶多肽 2，以及 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 培育 3 小时。试验反应通过加入过量正磷酸停止，并使用 Millipore MAPH 滤板过滤。然后将板清洗，加入闪烁剂，放射性通过在 Packard TopCount 上闪烁计数测定。对于 CDK5, CDK5/p35 和 1μM 生物素化的组蛋白 H1 多肽(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 和不同浓度的 AT7519 下培育 30 分钟。测定反应使用 EDTA 停止，转移到 Neutravidin 涂覆的板，磷酸化的多肽通过兔子磷酸-cdk1 底物多克隆抗体和 DELFIA 标记的抗-兔子 IgG 第二抗体，使用时间分辨荧光</p>
-------------	--

	<p>(λ_{ex}=335nm, λ_{em}=620nm)定量。对于 CDK 4 和 6 的测定, 板用 GST- pRb769-921 涂覆, 并用 Superblock 阻隔。CDK4 或 6 与 15 mM MgCl₂, 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 培育, 加入 ATP 起始反应。30 分钟后, 通过加入 0.5 M EDTA pH 8.0 停止反应。然后清洗板, 并与 Superblock 中稀释的第一抗体(抗-p-Rb 丝氨酸 780)培育 1 小时, 随后与第二抗体(碱性磷酸酶相联的抗兔子抗体)再培育 1 小时板使用 Attophos 系统发展 荧光性在 Spectramax Gemini 酶标仪上以 450 nm 的激发波长和 580 nm 的发射波长读取。在所有情况下, IC₅₀ 值使用 GraphPad Prism 软件根据重复的曲线计算。</p>
细胞实验	<p>Cell lines: MM.1S, MM.1R, RPMI8226, U266, RPMI8266, RPMI-Dox40, OPM1 细胞, 原代 MM 细胞和 PBMNCs</p> <p>Concentrations: 以 10 mM 的浓度溶解于 DMSO, 终浓度为 0.25-4 μM</p> <p>Incubation Time: 24 或 48 小时</p> <p>Method: 细胞与不同浓度的 AT7519 在 37°C 下培育 24 或 48 小时。细胞活性通过测量 3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐(MTT)染料吸光度评估。DNA 合成通过氘化胸腺嘧啶摄取 (3H-TdR)测量。细胞凋亡使用 Annexin V/PI 着色评估。发生细胞凋亡的细胞百分比以早期凋亡(膜联蛋白 V 阳性细胞)和晚期凋亡(膜联蛋白 V 阳性和 PI-阳性细胞)的总和定义。</p>
动物实验	<p>Animal Models: 皮下接种 MM.1S 细胞的雄性 SCID 小鼠</p> <p>Formulation: 溶解于 0.9% 盐水</p> <p>Dosages: 15 mg/kg/day</p> <p>Administration: i.p. 给药</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。