

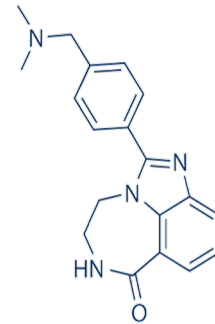
## AG14361 (PARP1抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SC0029-10mM	AG14361 (PARP1抑制剂)	10mM×0.2ml
SC0029-5mg	AG14361 (PARP1抑制剂)	5mg
SC0029-25mg	AG14361 (PARP1抑制剂)	25mg

### 产品简介:

#### ➤ 化学信息:

化学名	Imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-one,2-[4-[(dimethylamino)methyl]phenyl]-5,6-dihydro-
简称	AG-14361
别名	AG14361, AG 14361, AG-014361
中文名	N/A
化学式	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O
分子量	320.39
CAS号	328543-09-5
纯度	100.0%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 12mg/ml; Ethanol <1mg/ml
溶液配制	5mg加入1.56ml DMSO, 或者每3.20mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SC0029-10mM用DMSO配制。



#### ➤ 生物信息:

产品描述	AG14361是一种有效的PARP1抑制剂, 无细胞试验中Ki为<5nM。它比benzamides至少有效1000倍。				
信号通路	DNA Damage				
靶点	PARP1	—	—	—	—
IC50	<5nM(Ki)	—	—	—	—
体外研究	<p>AG14361比Benzamides至少有效<math>1 \times 10^3</math>倍。AG14361作用于透性化SW620细胞和完整SW620细胞时, IC50分别为29nM和14nM。AG14361结合到鸡PARP-1的催化结构域的晶体分析显示AG14361三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(<math>\leq 1 \mu\text{M}</math>), 也可观察到PARP-1最大抑制效果。0.4<math>\mu\text{M}</math> 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<math>\gamma</math>辐射损伤中恢复, 抑制达73%。此外, 0.4<math>\mu\text{M}</math> AG14361不会大幅改变基因表达。0.4<math>\mu\text{M}</math> 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<math>\mu\text{M}</math> 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<sup>-/-</sup>和PARP-1<sup>+/-</sup>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<math>\geq 15 \mu\text{M}</math>)。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>				
体内研究	<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。药效学实验检测, AG14361按10mg/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>				
临床实验	N/A				
特征	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。				

➤ 相关实验数据(此数据来自于公开文献, 碧云天并不保证其有效性):

酶活性检测实验	
方法	在含20nM PARP-1、500μM NAD <sup>+</sup> 及[ <sup>32</sup> P]NAD <sup>+</sup> (每组反应混合物中含0.1–0.3μCi)和激活的小牛胸腺DNA(10μg/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[ <sup>32</sup> P]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0–600nM 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 <sub>i</sub> 值。

细胞实验	
细胞系	LoVo和SW620结肠直肠癌细胞和A549非小细胞肺癌细胞
浓度	0–20μM
处理时间	5天
方法	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(0–20μM)单独处理细胞, 或者和400μM 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。

动物实验	
动物模型	携带明显的, 皮下SW620或LoVo移植瘤的CD-1裸鼠
配制	溶于DMSO, 终浓度为1%
剂量	5或15mg/kg
给药方式	腹腔注射, 每天一次, 持续5天

➤ 参考文献:

1. Calabrese CR, et al. J Natl Cancer Inst. 2004; 96(1):56-67.
2. Curtin NJ, et al. Clin Cancer Res. 2004; 10(3):881-9.
3. Smith LM, et al. Clin Cancer Res. 2005; 11(23):8449-57.

包装清单:

产品编号	产品名称	包装
SC0029-10mM	AG14361 (PARP1抑制剂)	10mM×0.2ml
SC0029-5mg	AG14361 (PARP1抑制剂)	5mg
SC0029-25mg	AG14361 (PARP1抑制剂)	25mg
—	说明书	1份

保存条件:

-20°C保存, 至少一年有效。如果溶于非DMSO溶剂, 建议分装后-80°C保存, 预计6个月内有效。

注意事项:

- 本产品仅限于专业人员的科学研究用, 不得用于临床诊断或治疗, 不得用于食品或药品, 不得存放于普通住宅内。
- 为了您的安全和健康, 请穿实验服并戴一次性手套操作。

使用说明:

1. 收到产品后请立即按照说明书推荐的条件保存。使用前可以在2,000-10,000g离心数秒, 以使液体或粉末充分沉降于管底后再开盖使用。
2. 对于10mM溶液, 可直接稀释使用。对于固体, 请根据本产品的溶解性及实验目的选择相应溶剂配制成高浓度的储备液(母液)后使用。
3. 具体的最佳工作浓度请参考本说明书中的体外、体内研究结果或其它相关文献, 或者根据实验目的, 以及所培养的特定细胞和组织, 通过实验进行摸索和优化。
4. 不同实验动物依据体表面积等效剂量转换表请参考如下网页: <http://www.beyotime.com/support/animal-dose.htm>

Version 2016.12.12