

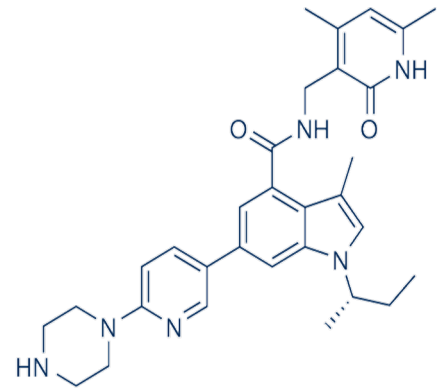
GSK126 (EZH2抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SC0060-10mM	GSK126 (EZH2抑制剂)	10mM×0.2ml
SC0060-5mg	GSK126 (EZH2抑制剂)	5mg
SC0060-25mg	GSK126 (EZH2抑制剂)	25mg

产品简介:

➤ 化学信息:

化学名	1-[(2S)-butan-2-yl]-N-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1H-pyridin-3-yl)methyl]-3-methyl-6-(6-piperazin-1-ylpyridin-3-yl)indole-4-carboxamide
简称	GSK126
别名	EZH2 inhibitor, GSK 126, GSK-126
中文名	N/A
化学式	C ₃₁ H ₃₈ N ₆ O ₂
分子量	526.67
CAS号	1346574-57-9
纯度	97.5%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 15mg/ml; Ethanol 2mg/ml
溶液配制	5mg加入0.95ml DMSO, 或者每5.27mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SC0060-10mM用DMSO配制。



➤ 生物信息:

产品描述	GSK126是一种有效的, 高选择性EZH2 methyltransferase抑制剂, IC50为9.9nM, 对EZH2的选择性比其他20种人甲基转移酶高1000多倍。				
信号通路	Epigenetics				
靶点	EZH2	—	—	—	—
IC50	9.9nM	—	—	—	—
体外研究	在体外, EZH2野生型和突变型DLBCL细胞系中, GSK126最有效地抑制H3K27me3, 其次是H3K27me2。GSK126也能有效抑制EZH2突变型DLBCL细胞系的增殖, 并诱导敏感细胞系中EZH2靶基因的转录激活。在A687V EZH2突变细胞中, GSK126处理导致总体H3K27me3减少、强基因活化、胱天蛋白酶活化以及增殖减少。在亲代H2087细胞中, GSK126抑制VEGF-A和磷酸化Ser(473)-AK的表达, 因此引起对细胞增殖, 迁移和代谢的抑制。				
体内研究	在负荷KARPAS-422和Pfeiffer异种移植物的老鼠体内, GSK126(150mg/kg/d, i.p.)降低总体H3K27me3, 增加基因表达, 从而引起显著的肿瘤消退。				
临床实验	N/A				
特征	N/A				

➤ 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	制备包含野生型或突变型EZH2的5个组分的PRC2复合物(Flag-EZH2、EED、SUZ12、AEBP2、RbAp48)。GSK126在DMSO中溶解, 以0.6nM到300nM的浓度测试, 终DMSO浓度为2.5%。体外实验中, 相对于更倾向H3K27me0作为底物的野生型EZH2, EZH2 Y641倾向于H3K27me2作为底物, 而对H3K27me0或H3K27me1的活性很低。A677G不同于EZH2的野生型和Y641突变型, 它有效地使H3K27me0, H3K27me1和H3K27me2甲基化; 因此, 组蛋白H3多肽(残基21-44; 终浓度10μM)与K27me0(野生型, A677G EZH2), K27me1(A677G EZH2)或K27me2(A677G、Y641N、Y641C、Y641H、Y641S和Y641F EZH2)用作甲基转移酶底物。GSK126加入到板中, 然后加入6nM EZH2复合物和多肽。GSK126的效能处于或接近[SAM]=Km下进行的试验的紧密结合界限, IC50值在竞争性底物SMA相对其Km(7.5μM SAM, 而SAM Km为0.3μM)较高浓度下测量。在这些条件下, 酶浓度的作用相对非常小, 可以计算出Ki的精确估计值。反应通过[³ H]-SAM起始, 培养30分钟, 加入500倍过量未标记的SAM淬灭反应, 甲基化产物肽在磷酸纤维素过滤器上根据供应商提供的MSPH多屏平板进行捕获。表观Ki值使用竞争性抑制剂的Cheng-Prusoff关

	系计算。IC50=Ki(1+[S]/Km)+[E]/2, 其中E是酶, S为底物。
--	---

细胞实验	
细胞系	46淋巴瘤细胞系
浓度	~100μM
处理时间	6天
方法	所有细胞系的最优细胞接种根据经验确定, 通过检测在384孔板式中宽范围的接种密度以确定可以增殖6天的试验条件。然后细胞以最佳接种密度接种24小时, 再用20点两倍连续稀释的GSK126或0.15% DMSO处理(一式两份)。板在37°C下在5% CO ₂ 中培养6天。然后将细胞用CellTiter-Glo(CTG)裂解, 化学发光信号用TECAN Safire2酶标仪检测。此外, 未处理板中的细胞在化合物加入(T ₀)时进行采集以定量初始细胞数。处理6天后得到的CTG值表示为T ₀ 值的百分比, 并以化合物浓度为横坐标绘图。数据拟合为4参数方程以产生浓度反应曲线, 并测定抑制50%生长(生长IC50)的GSK126浓度。

动物实验	
动物模型	负荷Pfeiffer或KARPAS-422肿瘤的雌性米黄色SCID小鼠
配制	20% captisol
剂量	150mg/kg/day
给药方式	i.p.

➤ 参考文献:

1. McCabe MT, et al. Nature. 2012; 492(7427):108-112.
2. Ott HM, et al. Mol Cancer Ther. 2014; 13(12):3062-3073.
3. Takeshima H, et al. Carcinogenesis. 2015; 36(2):192-201.

包装清单:

产品编号	产品名称	包装
SC0060-10mM	GSK126 (EZH2抑制剂)	10mM×0.2ml
SC0060-5mg	GSK126 (EZH2抑制剂)	5mg
SC0060-25mg	GSK126 (EZH2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:

- 本产品对人体有刺激性, 操作时请小心, 并注意适当防护以避免直接接触人体或吸入体内。
- 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至管底后再开盖使用。
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为高浓度的储备液(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