

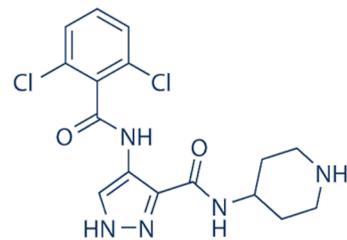
## AT7519 (CDK抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SC6655-10mM	AT7519 (CDK抑制剂)	10mM×0.2ml
SC6655-5mg	AT7519 (CDK抑制剂)	5mg
SC6655-25mg	AT7519 (CDK抑制剂)	25mg

### 产品简介:

#### ➤ 化学信息:

化学名	4-[(2,6-dichlorobenzoyl)amino]-N-piperidin-4-yl-1H-pyrazole-5-carboxamide
简称	AT7519
别名	AT 7519, AT-7519
中文名	N/A
化学式	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
分子量	382.24
CAS号	844442-38-2
纯度	98%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 10mg/ml; Ethanol <1mg/ml
溶液配制	5mg加入1.31ml DMSO, 或每3.82mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SC6655-10mM用DMSO配制。



#### ➤ 生物信息:

产品描述	AT7519是多种CDK抑制剂, 作用于CDK1、2、4、6和9时, IC <sub>50</sub> 为10-210nM, 对CDK3作用效果稍弱, 对CDK7几乎没有抑制活性。Phase 2。				
信号通路	Cell Cycle				
靶点	CDK9/CyclinT	CDK5/p35	CDK2/CyclinA	GSK-3β	CDK4/CyclinD1
IC <sub>50</sub>	<10nM	13nM	47nM	89nM	100nM
体外研究	AT7519是ATP竞争性CDK抑制剂, 作用于CDK1时K <sub>i</sub> 值为38nM。AT7519作用于所有非CDK激酶(除了GSK3β, IC <sub>50</sub> =89nM)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, IC <sub>50</sub> 值从作用于MCF-7的40nM到作用于SW620的940nM, 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IC <sub>50</sub> 值从0.5到2μM, 最敏感细胞系为MM.1S(0.5μM)和U266(0.5μM), 最抵抗细胞为MM.1R(>2μM), 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-3β磷酸化而诱导GSK-3β激活, 也因为AT7519诱导凋亡, 但是不抑制转录。				
体内研究	AT7519按9.1mg/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15mg/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。				
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	辐射滤波器结合合格板上进行CDK1、CDK2和GSK3-β激酶实验。在DELFI A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0.12μg/ml组蛋白H1在20mM MOPS, pH 7.2, 25mM β-甘油磷酸盐, 5mM EDTA, 15mM MgCl <sub>2</sub> , 1mM原钒酸钠, 1mM DTT, 0.1mg/ml BSA, 45μM ATP(0.78Ci/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5μM糖原合酶肽2在10mM MOPS pH7.0, 0.1mg/ml BSA, 0.001% Brij-35, 0.5% 甘油, 0.2mM EDTA, 10mM MgCl <sub>2</sub> , 0.01% β-巯基乙醇, 15μM ATP(2.31Ci/mmol)和不同浓度AT7519的混合物

	<p>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<math>\mu</math>M生物素化的组蛋白H1肽段(生物素-PKTPKKAKKL)在25mM Tris-HCl, pH 7.5, 2.5mM MgCl<sub>2</sub>, 0.025% Brij-35, 0.1mg/ml BSA, 1mM DTT, 15<math>\mu</math>M 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DELTA Eu-标记的二抗抗兔IgG，使用时间分辨荧光测定<math>\lambda_{ex}</math>=335nm, <math>\lambda_{em}</math>=620nm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15mM MgCl<sub>2</sub>, 50mM HEPES, pH 7.4, 1mM DTT, 1mM 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0.5M 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IC50值。</p>
--	---

细胞实验	
细胞系	MM.1S, MM.1R, RPMI8226, U266, RPMI8266, RPMI-Dox40, OPM1 细胞, 原代mM 细胞和PBMNCs
浓度	溶于DMSO, 浓度为10mM, 终浓度为0.25-4 $\mu$ M
处理时间	24或48小时
方法	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 <sup>3</sup> H胸腺嘧啶( <sup>3</sup> H-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	
动物模型	皮下注射MM.1S细胞的雄性SCID小鼠
配制	溶于0.9%盐水
剂量	15mg/kg/day
给药方式	腹腔注射

➤ 参考文献:

- 1.Squires MS, et al. Mol Cancer Ther, 2009, 8(2), 324-332.
- 2.Santo L, et al. Oncogene, 2010, 29(16), 2325-2336.

包装清单:

产品编号	产品名称	包装
SC6655-10mM	AT7519 (CDK抑制剂)	10mM×0.2ml
SC6655-5mg	AT7519 (CDK抑制剂)	5mg
SC6655-25mg	AT7519 (CDK抑制剂)	25mg
—	说明书	1份

保存条件:

-20°C保存，至少一年有效。5mg和25mg包装也可以室温保存，至少6个月有效。如果溶于非DMSO溶剂，建议分装后-80°C保存，预计6个月有效。

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淀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、体内研究结果或其他相关文献，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 2017.11.01