

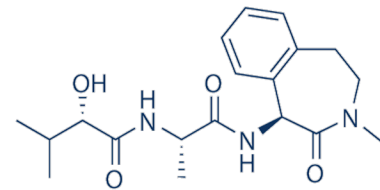
## Semagacestat (Gamma -secretase抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SF4166-10mM	Semagacestat (Gamma -secretase抑制剂)	10mM×0.2ml
SF4166-5mg	Semagacestat (Gamma -secretase抑制剂)	5mg
SF4166-25mg	Semagacestat (Gamma -secretase抑制剂)	25mg

### 产品简介:

#### ➤ 化学信息:

化学名	(2S)-2-hydroxy-3-methyl-N-[(2S)-1-[[[(5S)-3-methyl-4-oxo-2,5-dihydro-1H-3-benzazepin-5-yl]amino]-1-oxopropan-2-yl]butanamide
简称	Semagacestat
别名	LY-450139, LY450139, Semagacestat (LY450139), UNII-3YN0602W4W
中文名	司马西特
化学式	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
分子量	361.44
CAS号	425386-60-3
纯度	98%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 72mg/ml; Ethanol 41mg/ml
溶液配制	5mg加入1.38ml DMSO, 或每3.61mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SF4166-10mM用DMSO配制。



#### ➤ 生物信息:

产品描述	Semagacestat (LY450139)是一种γ-分泌酶抑制剂, 作用于Aβ42、Aβ40和Aβ38, IC50分别为10.9nM、12.1nM和12.0nM, 也抑制Notch信号通路, 人神经胶质瘤细胞中IC50为14.1nM。Phase 3。				
信号通路	Proteases; Stem Cells & Wnt; Neuronal Signaling				
靶点	γ secretase(Aβ42)	γ secretase(Aβ38)	γ secretase(Aβ40)	Notch	—
IC50	10.9nM	12.0nM	12.1nM	14.1nM	—
体外研究	Semagacestat降低稳定过量表达人类野生型的H4人类胶质瘤细胞分泌Aβ42、Aβ40和Aβ38到培养基中, IC50分别为10.9nM、12.1nM和12.0nM, 不会影响细胞活性。Semagacestat也提高细胞溶解物中的β-CTF, ECmax为16.0nM, 且最高浓度时这种上升可被快速降低。Semagacestat抑制Notch信号, IC50为14.1nM。Semagacestat降低表达内源性鼠APP的鼠CTX分泌Aβ40到培养基中, 这种作用存在浓度依赖性, 但是鼠CTX中形成的Aβ42比Aβ40低12倍, 与野生型鼠的神经元数据一致。				
体内研究	Semagacestat按1mg/kg剂量口服给药5.5月大的APP转基因Tg2576小鼠, 明显改善记忆障碍, 8天亚慢性剂量给药后, 则消失。LY450139按10mg/kg和30mg/kg剂量分别作用于降低Aβ42和Aβ40, Aβ42和Aβ40则分别降低22-23%和36-41%, 且按0.3-10mg/kg剂量处理提高β-CTF, 这种作用存在剂量依赖性, 不会抑制其他脑部γ-分泌底物, 如Notch、N-cadherin或EphA4, 但是在Y-maze损害试验中野生型鼠的正常认知, 以及3个月大的Tg2576小鼠不能修复认知缺陷。				
临床实验	N/A				
特征	Semagacestat是有记载的最好的γ-分泌酶抑制剂, 已经进入临床试验。				

#### ➤ 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	用不同浓度Semagacestat处理稳定过量表达人类野生型APP695H4的人类神经胶质瘤细胞24小时。使用分离的ELISA试剂盒测定培养基中Aβ42、Aβ40和Aβ38水平。Notch (NotchΔE)组成型活性形式的表达载体, 编码人类Notch1编码区(NM_017617)的1-60碱基和5193-6657碱基, 用于构建具有从鼠到人修饰序列的pcDNA3.1载体。使用Cignal RBP-Jk受体实验试剂盒测定Notch信号活性。RBP-Jk蛋白[CSL/CBF1/Su(H)/Lag1]是转录因子, 使用Notch细胞内域, 通过γ-分泌酶激活。使用Lipofectamine 2000H4细胞使H4细胞暂时转染人类NotchΔE表达载体和RBP-Jk-敏感的荧光素, 然后用不同浓度

	Semagacestat处理16小时。基于荧光素酶活性，在细胞溶解物中，使用双荧光素酶报告基因系统测定Notch信号。
--	---

细胞实验	
细胞系	小鼠皮层神经元和小脑颗粒细胞
浓度	溶于DMSO，终浓度为10μM左右
处理时间	24小时
方法	用Semagacestat处理细胞24小时。为了测定细胞活力和0.5mg/ml MTT温育60分钟，通过测定降低MTT的能力而测量细胞活力百分数。为了测定sAPP种类，溶解细胞，然后通过Western Blotting进行分析。

动物实验	
动物模型	表达人类Swedish(K670N/M671L)突变的APP695雌性Tg2576鼠
配制	溶于0.5%甲基纤维素
剂量	~30mg/kg
给药方式	口服处理，每天一次

➤ 参考文献:

- 1.Mitani Y, et al. J Neurosci, 2012, 32(6), 2037-2050.
- 2.Elvang AB, et al. J Neurochem, 2009, 110(5), 1377-1387.

包装清单:

产品编号	产品名称	包装
SF4166-10mM	Semagacestat (Gamma -secretase抑制剂)	10mM×0.2ml
SF4166-5mg	Semagacestat (Gamma -secretase抑制剂)	5mg
SF4166-25mg	Semagacestat (Gamma -secretase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的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