

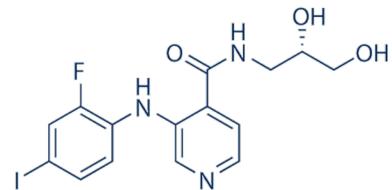
## AS703026 (MEK抑制剂)

| 产品编号        | 产品名称              | 包装         |
|-------------|-------------------|------------|
| SD5982-10mM | AS703026 (MEK抑制剂) | 10mM×0.2ml |
| SD5982-5mg  | AS703026 (MEK抑制剂) | 5mg        |
| SD5982-25mg | AS703026 (MEK抑制剂) | 25mg       |

### 产品简介:

#### ➤ 化学信息:

|        |   |
|--------|---|
| 化学名    | N-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]-3-(2-fluoro-4-iodoanilino)pyridine-4-carboxamide |
| 简称     | AS703026  |
| 别名     | AS 703026, AS-703026, MSC-1236369B, Pimasertib                                |
| 中文名    | N/A   |
| 化学式    | C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> FIN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>               |
| 分子量    | 431.2   |
| CAS号   | 1236699-92-5  |
| 纯度     | 98%   |
| 溶剂/溶解度 | Water <1mg/ml; DMSO 86mg/ml; Ethanol <1mg/ml                                  |
| 溶液配制   | 5mg加入1.16ml DMSO, 或每4.31mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SD5982-10mM用DMSO配制。           |



#### ➤ 生物信息:

|                  |  |   |   |   |   |
|------------------|--|---|---|---|---|
| 产品描述             | Pimasertib (AS-703026)是一种高度选择性的, 有效的, ATP非竞争性的, MEK1/2变构抑制剂, 在MM细胞系中IC <sub>50</sub> 为5nM-2μM。Phase 2。   |   |   |   |   |
| 信号通路             | MAPK   |   |   |   |   |
| 靶点               | MEK1/2 (MM cell line)  | — | — | — | — |
| IC <sub>50</sub> | 5nM-2μM  | — | — | — | — |
| 体外研究             | AS703026是新型选择性, 口服生物有效性的MEK1/2抑制剂, 结合到特定MEK变构位点, 具有强激酶选择性。AS703026抑制人类多发性骨髓瘤细胞(包括U266和INA-6细胞)生长和存活, IC <sub>50</sub> 分别为5和11nM。细胞周期停在G <sub>0</sub> -G <sub>1</sub> 期可调节AS703026的抑制效果, 且伴随着MAF致癌基因表达的降低。AS703026作用于MM细胞, 通过裂解caspase-3和PARP诱导凋亡。AS703026可有效治疗突变的结肠直肠癌。10μM AS703026作用于携带K-Ras(D-MUT)突变等位基因的人类结肠直肠癌细胞, 有效抑制ERK通路, 增殖和转化。 |   |   |   |   |
| 体内研究             | 15和30mg/kg AS703026作用于人类浆细胞H929MM移植瘤, 明显抑制肿瘤生长, 与pERK1/2的下调有关, 包括PARP裂解和微管下降。10mg/kg AS703026作用于人类K-Ras突变(D-MUT)的结肠直肠癌移植瘤, 抑制肿瘤生长, 且明显降低p-ERK level水平。   |   |   |   |   |
| 临床实验             | N/A  |   |   |   |   |
| 特征               | AS703026是新型, 高选择性, 有效的MEK1/2变构抑制剂。   |   |   |   |   |

#### ➤ 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      | AS703026溶于DMSO, 最终DMSO浓度为2.5%。激活的双磷酸化MEK(pp-MEK)实验包含40μM 33P-γATP (AppKm 8.5μM), 0.5nM人类激活的MEK1或MEK2, 1μM激酶无效的ERK2(AppKm 0.73μM)。所有实验Buffer包含20mM HEPES(pH为7.2), 5mM 2-巯基乙醇, 0.15mg/ml BSA和10mM MgCl <sub>2</sub> 。所有实验中33P-ATP的最终浓度为0.02μCi/μl。转移30μl反应混合物到包含12.5% TCA的Durapore 0.45μm滤板上, 40分钟后, 终止pp-MEK激酶反应。烘干滤板, 在TopCount上用液体闪烁计数器读数。分析浓度反应数据, 测定IC <sub>50</sub> 值。测定起始未磷酸化的MEK(u-MEK)的IC <sub>50</sub> 值, 0.2nM重组人类MEK1或MEK2和AS703026在反应buffer中预温育40分钟。加入20nM B-Raf V600E和30μM ATP, 10分钟后, 开始磷酸化/激活反应。加入B-Raf抑制剂SB590885(终浓度为100nM)终止B-Raf活性, 在反应Buffer中加入1μM KD- |

|  |   |
|--|---|
|  | ERK2和0.02 $\mu$ Ci/ $\mu$ l 33P-ATP测定MEK激酶活性。转移30 $\mu$ l反应混合物到Durapore滤板上，90分钟后，激酶反应终止。然后读数。 |
|--|---|

| 细胞实验 |  |
|------|--|
| 细胞系  | U266和INA-6细胞   |
| 浓度   | 2nM-20 $\mu$ M(储存: 10mM溶于DMSO)   |
| 处理时间 | 48小时   |
| 方法   | 测定 $^3$ H胸苷渗透率和MTT染料吸光值而测定AS703026细胞毒性。细胞按每孔 $1 \times 10^4$ 个培养在96孔板上，培养3天。进行 $^3$ H胸苷渗透试验，细胞和每孔18.5kBq $^3$ H胸苷脉冲6小时，收集到玻璃纤维滤板上，使用 $\beta$ -闪烁计数器读数。通过碘化丙啶(PI)染色，使用液式细胞计检查分析细胞周期。通过膜联蛋白-V/PI染色和液式细胞计检查数据分析测定AS703026诱导的凋亡。 |

| 动物实验 |                                      |
|------|--------------------------------------|
| 动物模型 | 携带H929mM移植瘤的CB17 (SCID)鼠             |
| 配制   | 10mg/ml, 溶于0.5%羧甲基纤维素/0.25% Tween-20 |
| 剂量   | 15或30mg/kg                           |
| 给药方式 | 口服饲喂, 每天两次                           |

➤ 参考文献:

- 1.Kim K, et al. Br J Haematol, 2010, 149(4), 537-549.
- 2.Yoon J, et al. Cancer Res, 2011, 71(2), 445-453.
- 3.Gilmartin AG, Clin Cancer Res, 2011, 17(5), 989-1000.

包装清单:

| 产品编号        | 产品名称              | 包装                  |
|-------------|-------------------|---------------------|
| SD5982-10mM | AS703026 (MEK抑制剂) | 10mM $\times$ 0.2ml |
| SD5982-5mg  | AS703026 (MEK抑制剂) | 5mg                 |
| SD5982-25mg | AS703026 (MEK抑制剂) | 25mg                |
| —           | 说明书               | 1份                  |

保存条件:

-20 $^{\circ}$ 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 $^{\circ}$ 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