

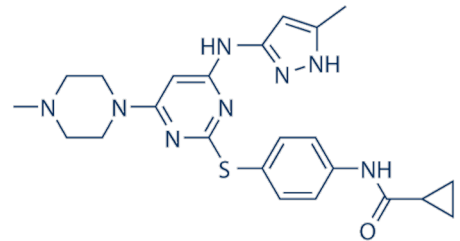
VX-680 (Aurora Kinase抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SC6551-10mM	VX-680 (Aurora Kinase抑制剂)	10mM×0.2ml
SC6551-5mg	VX-680 (Aurora Kinase抑制剂)	5mg
SC6551-25mg	VX-680 (Aurora Kinase抑制剂)	25mg

产品简介:

➤ 化学信息:

化学名	N-[4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)-6-[(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-2-yl]sulfanylphenyl]cyclopropanecarboxamide
简称	VX-680
别名	Tozasertib, MK-0457, VE 465, VE-465, VX-680, VX680
中文名	陶扎色替
化学式	C ₂₃ H ₂₈ N ₈ OS
分子量	464.59
CAS号	639089-54-6
纯度	98%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 93mg/ml; Ethanol <1mg/ml
溶液配制	5mg加入1.08ml DMSO, 或每4.65mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SC6551-10mM用DMSO配制。



➤ 生物信息:

产品描述	VX-680 (Tozasertib, MK-0457)是一种pan-Aurora抑制剂, 对Aurora A作用最强, 无细胞试验中Kiapp为0.6nM, 而对Aurora B/Aurora C的作用较弱, 对Aurora A选择性比其他55种激酶高100倍。Phase 2。				
信号通路	Cell Cycle; Epigenetics				
靶点	Aurora A	Aurora C	Aurora B	FLT3	Bcr-Abl
IC50	0.6nM(Ki app)	4.6nM(Ki app)	18nM(Ki app)	30nM(Ki)	30nM(Ki)
体外研究	虽然VX-680具有多激酶特性, VX-680却诱导相似的细胞毒性, IC50约为300nM, 在G2/M期、核内复制期及转染ABL或FLT-3激酶的BaF3细胞凋亡时, 显示一个Aurora B类似的抑制表现型。VX-680抑制CAL-62细胞增殖, 这种作用存在时间依赖性。用VX-680处理14天, 明显降低群体的数量和大小, 处理8305C下降达到70%, 处理CAL-62、8505C和BHT-101下降达到90%。用VX-680处理不同ATC细胞, 抑制细胞增殖, IC50为25到150nM, 这种作用存在时间和剂量依赖性。在软琼脂中, VX-680明显削弱不同细胞系形成群落的能力。caspase-3的活性分析显示VX-680诱导不同细胞凋亡。VX-680处理CAL-62细胞12小时, 形成DNA含量≥4N细胞累积物。微速摄影分析显示VX-680处理的CAL-62细胞离开细胞中期。VX-680可以抑制组蛋白H3的磷酸化作用。VX-680作用于携带T315I突变的BCR-Abl的病人样本, 具有明显抑制活性。				
体内研究	VX-680作用于人类Aml(HL-60)移植瘤模型明显降低肿瘤尺寸。VX-680按75mg/kg剂量给药实验鼠, 每天腹腔注射两次, 持续13天, 与对照组相比, 平均肿瘤体积下降达98%。肿瘤体积比实验之前初始体积小很多。按12.5mg/kg剂量每天给药两次, 肿瘤生长也明显降低, 这种作用存在剂量依赖性。VX-680耐受性很好, 只有在使用高剂量时可以观察到实验动物体重稍微降低。通过比较cisplatin, 按5.4mg/kg剂量给药, 每四天腹腔注射一次, 一共进行三次, 抑制肿瘤生长只达9%。VX-680作用于胰脏和结肠移植瘤, 也引起肿瘤衰退。VX-680静脉注射给药携带HCT116肿瘤的实验鼠, 显示很强的抗癌活性。使用高剂量VX-680(每小时2mg/kg)处理, 明显提高效果, 比实验钱的初始肿瘤平均尺寸下降56%。				
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	丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶催化NADH的氧化, 伴随着ATP的消耗, 观察340nm处吸光值的降低。反应包括

	100mM Tris(pH为8), 10mM MgCl ₂ , 2.2mM ATP, 1mM磷酸烯醇丙酮酸, 0.6mg/ml NADH, 75ml丙酮酸激酶, 105ml乳酸脱氢酶和0.5mM基底肽(序列为EAIYAAPFAKKK)。加入足够的激酶开始反应, 反应的激酶浓度达到30nM, 用微量滴定板分光光度计在30°C进行30分钟, 观察吸收率的降低。通过加入3.75μl溶于100% DMSO的VX-680或单独DMSO, 获得抑制常数。按如下公式计算Ki值, $K_i = IC_{50} / (1 + [S] / K_d)$, $[S] = [ATP] = 2.2mM$, $K_d = 70\mu M$ 。假定作用于野生型和H396P Abl激酶域的K _d (ATP)为70μM, 计算以上各值。
--	---

细胞实验	
细胞系	CAL-62细胞
浓度	5-500nM
处理时间	4天
方法	对照组CAL-62细胞培养在二甲亚砜和DMSO中, 实验组加入500nM VX-680, 处理1到5天。加入不同浓度(5到500nM)Aurora抑制剂处理不同ATC细胞4天, 用来测定VX-680作用于细胞增殖的剂量依赖性。细胞在温育结束前加30mM BrdU标记, 脉冲2小时。通过比色免疫分析使用细胞增殖ELISA试剂盒分析BrdU的合并率。通过比较VX-680处理的细胞和对照组细胞得到结果。

动物实验	
动物模型	右侧腋窝处皮下注射107 HL-60白血病细胞的雌性无胸腺NCr-nu鼠
配制	50mM含50% PEG300的磷酸buffer
剂量	50mg/kg, 75mg/kg
给药方式	腹腔注射

➤ 参考文献:

- 1.Harrington EA, et al. Nat Med. 2004, 10(3), 262-267.
- 2.Arlot-Bonnemains Y, et al. Endocr Relat Cancer. 2008, 15(2), 559-568.
- 3.Young MA, et al. Cancer Res. 2006, 66(2), 1007-1014.
- 4.Cheetham GM, et al. Cancer Lett. 2007, 251(2), 323-329.

包装清单:

产品编号	产品名称	包装
SC6551-10mM	VX-680 (Aurora Kinase抑制剂)	10mM×0.2ml
SC6551-5mg	VX-680 (Aurora Kinase抑制剂)	5mg
SC6551-25mg	VX-680 (Aurora Kinase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:

- 本产品对人体有毒, 操作时请特别小心, 并注意有效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