

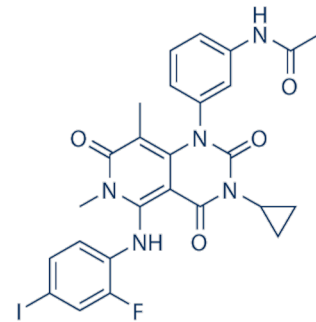
## Trametinib (MEK抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SD5973-10mM	Trametinib (MEK抑制剂)	10mM×0.2ml
SD5973-5mg	Trametinib (MEK抑制剂)	5mg
SD5973-25mg	Trametinib (MEK抑制剂)	25mg

### 产品简介:

#### ➤ 化学信息:

化学名	N-[3-[3-cyclopropyl-5-(2-fluoro-4-iodoanilino)-6,8-dimethyl-2,4,7-trioxypyrido[4,3-d]pyrimidin-1-yl]phenyl]acetamide
简称	Trametinib
别名	GSK1120212, GSK 1120212, GSK-1120212, JTP 74057, JTP-74057, JTP74057
中文名	曲美替尼
化学式	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> FIN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>
分子量	615.39
CAS号	871700-17-3
纯度	98%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 22mg/m warmingl; Ethanol <1mg/ml
溶液配制	5mg加入0.81ml DMSO, 或每6.15mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SD5973-10mM用DMSO配制。



#### ➤ 生物信息:

产品描述	Trametinib (GSK1120212) 是一种高特异性的, 有效的MEK1/2抑制剂, 无细胞试验中IC50为0.92nM/1.8nM, 对c-Raf、B-Raf、ERK1/2没有抑制活性。				
信号通路	MAPK				
靶点	MEK1	MEK2	—	—	—
IC50	0.92nM	1.8nM	—	—	—
体外研究	GSK1120212抑制MBP的磷酸化, 对于不同亚型的Raf和MEK而言, IC50在0.92nM-3.4nM。GSK1120212对c-Raf、B-Raf、ERK1和ERK2的激酶活性没有抑制作用。另外, GSK1120212对于其它98种激酶没有很强的抑制作用。GSK1120212对于人结肠癌细胞系有很强的抑制作用, 其中HT-29和COLO205细胞组成型表达有活性的B-Raf突变, 这两种细胞对GSK1120212最为敏感, IC50分别是0.48nM和0.52nM。含有k-Raf突变的细胞系对GSK1120212的敏感性介于如下范围, IC50是2.2-174nM。相反地, COLO320DM细胞中B-Raf和K-Ras均为野生型, 因而即使在10μM都对GSK1120212有抗性。用GSK1120212处理24小时可以诱导所有敏感细胞的细胞周期停滞在G1期。与此一致, GSK1120212处理使得大部分结肠癌细胞系中p15INK4b和/或p27KIP1的表达量上升。GSK1120212能诱导HT-29和COLO205细胞的凋亡, COLO205细胞更为敏感。GSK1120212抑制外周血单核细胞产生肿瘤坏死因子-α和白介素-6。				
体内研究	按0.3mg/kg或1mg/kg的剂量口服GSK1120212(一天一次共14天)能有效抑制HT-29肿瘤, 1mg/kg的剂量可完全抑制肿瘤生长。在癌症组织中, 一次口服1mg/kg GSK1120212能完全抑制ERK1/2的磷酸化, 14天后能提高p15INK4b和p27KIP1的表达量。在COLO205肿瘤模型中, 0.3mg/kg剂量的GSK1120212就足以抑制肿瘤生长, 1mg/kg剂量的GSK1120212可以使2/3的老鼠的肿瘤消退至可检测水平之下。0.1mg/kg剂量的GSK1120212完全抑制佐剂性关节炎(AIA)和II型胶原诱导的关节炎(CIA) Lewis大鼠或DBA1/J小鼠。				
临床实验	N/A				
特征	药效大于PD0325901或AZD6244。				

#### ➤ 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	非磷酸化的髓鞘碱性蛋白(MBP)涂覆到ELISA板上, B-Raf/c-Raf的活性形式与非磷酸化MEK1/MEK2和

	ERERK2混合在10 $\mu$ M ATP和12.5mM MgCl <sub>2</sub> , 其MOPS缓冲液中含有不同浓度的GSK1120212。MBP的磷酸化是由抗磷酸化的MBP抗体进行检测。
--	--

细胞实验	
细胞系	HT-29, HCT-15, HCT116, COLO205, LS-174T, SW480, SW620, T84, LoVo, COLO320
浓度	溶解在DMSO中至终浓度约10 $\mu$ M
处理时间	3天或4天
方法	指数生长的细胞预培养在96孔组织培养板中24小时后用GSK1120212孵育。细胞生长是通过体外毒理学测定试剂盒(基于磺酰罗丹明B)检测。对于细胞凋亡测定, 漂浮和贴壁细胞被收集并用70%乙醇固定。用PBS洗涤后, 将细胞悬在100微克/毫升RNA酶和25微克/毫升的碘化丙啶(PI)中, 至于37°C黑暗中30分钟。每一个单细胞的DNA含量是用流式细胞仪Cytomics FC500或番石榴EasyCyte来确定。

动物实验	
动物模型	雌雄BALB/c-nu/nu小鼠皮下注射HT-29或COLO205细胞
配制	溶解于10%的Cremophor EL-10%PEG400
剂量	1mg/kg/day
给药方式	口服

➤ 参考文献:

- 1.Yamaguchi T, et al. Int J Oncol, 2011, 39(1), 23-31.
- 2.Yamaguchi T, et al. Inflamm Res, 2012, 61(5), 445-454.
- 3.Greger JG, et al. Mol Cancer Ther, 2012, 11(4), 909-920.
- 4.Khalili JS, et al. Clin Cancer Res, 2012, 18(16), 4345-4355.

包装清单:

产品编号	产品名称	包装
SD5973-10mM	Trametinib (MEK抑制剂)	10mM×0.2ml
SD5973-5mg	Trametinib (MEK抑制剂)	5mg
SD5973-25mg	Trametinib (MEK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:

- 本产品对人体有害, 操作时请小心, 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