

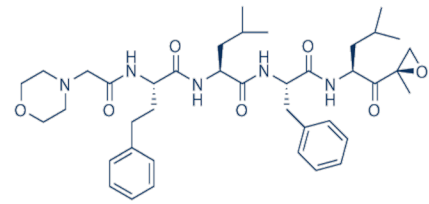
## Carfilzomib (proteasome抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SF4157-10mM	Carfilzomib (proteasome抑制剂)	10mM×0.2ml
SF4157-5mg	Carfilzomib (proteasome抑制剂)	5mg
SF4157-25mg	Carfilzomib (proteasome抑制剂)	25mg

### 产品简介:

#### ➤ 化学信息:

化学名	(2S)-4-methyl-N-[(2S)-1-[[[(2S)-4-methyl-1-[(2R)-2-methyloxiran-2-yl]-1-oxopentan-2-yl]amino]-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl]-2-[[[(2S)-2-[(2-morpholin-4-ylacetyl)amino]-4-phenylbutanoyl]amino]pentanamide
简称	Carfilzomib
别名	Kyprolis, Carfilzomib (PR-171), PR-171, UNII-72X6E3J5AR
中文名	卡非佐米
化学式	C <sub>40</sub> H <sub>57</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub>
分子量	719.91
CAS号	868540-17-4
纯度	98%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 50mg/ml; Ethanol <1mg/ml
溶液配制	5mg加入0.69ml DMSO, 或每7.20mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SF4157-10mM用DMSO配制。



#### ➤ 生物信息:

产品描述	Carfilzomib (PR-171)是一种不可逆proteasome抑制剂, 在ANBL-6细胞中IC50为<5nM, 在体外优先抑制β5亚基的ChT-L活性, 对PGPH和T-L活性很弱或没有作用。			
信号通路	Proteases; Ubiquitin			
靶点	Proteasome	—	—	—
IC50	5nM	—	—	—
体外研究	Carfilzomib抑制多种细胞系和源自患者的肿瘤细胞的增殖, 包括多发性骨髓瘤。Carfilzomib诱导内在和外在的凋亡信号传导途径并激活c-Jun N-末端激酶(JNK)。与bortezomib相比, Carfilzomib协同地塞米松(Dex)表现增强的抗MM活性, 并克服了bortezomib等药物的抗性。Carfilzomib有选择地抑制β5亚基的ChT-L活性, 在10nM剂量时抑制超过80%的活性。低剂量Carfilzomib短期处理导致优先结合特异性的β5组成20S蛋白酶体和β5i免疫蛋白酶体亚基。在Carfilzomib刺激的ANBL-6细胞中检测caspase活性, 结果显示caspase-8和caspase-9和caspase-3活性在8小时后大幅增加和对照8小时后的细胞相比分别增加了3.2、3.9和6.9倍。在carfilzomib处理过的细胞中, 线粒体膜的完整性减少到41%(Q1+Q2), 而在对照细胞中这一比例为75%。在另一项研究中, Carfilzomib也表现出对血液和实体肿瘤的临床前有效性。Carfilzomib直接一直破骨形成和骨吸收。			
体内研究	Carfilzomib适度降低了体内异种移植模型中肿瘤的生长。在持续或短暂处理下, Carfilzomib有效地降低多发性骨髓瘤细胞活力。Carfilzomib增加骨小梁体积, 减少骨吸收, 并提高非肿瘤小鼠的骨形成。			
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	ANBL-6细胞(2×10 <sup>6</sup> /孔)接种于96孔板中并用Carfilzomib(0.001至10μM)处理1小时。然后将细胞裂解(20mM的Tris-HCl, 0.5mM EDTA), 并裂解物上清转移到聚合酶链反应(PCR)平板上。使用起始浓度为6μg/μl处理ANBL-6细胞得到的裂解物做标准曲线。活性位点探针[生物素-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Leu-Leu-Leu-环氧酮; 20μM]加入并于室温温育1小时。在细胞裂解液中添加1%十二烷基硫酸钠(SDS)和加热至100℃变性, 随

	<p>后在96孔的多屏DV板中每孔和20<math>\mu</math>l链霉亲和琼脂糖高性能珠混合并孵育1小时。这些珠粒用酶联免疫吸附试验(ELISA)缓冲液(PBS, 1%牛血清白蛋白和0.1%吐温-20)洗涤细胞, 并温育过夜, 在4<math>^{\circ}</math>C在板振荡器上与抗体的蛋白酶体亚基反应。所用抗体包括鼠单克隆抗-<math>\beta</math>1, 抗-<math>\beta</math>2, 抗<math>\beta</math>1i和抗<math>\beta</math>5i, 山羊多克隆抗<math>\beta</math>2i和兔多克隆抗-<math>\beta</math>5(针对KLH-CWIRVSSDNVADLHDKYS肽亲和纯化的抗血清)。珠粒洗涤后用辣根过氧化物酶标记的二羊抗兔, 羊抗鼠或兔antigoat抗体温育2小时。洗涤后, 将珠粒用SuperSignal ELISA picochemiluminescence底物反应, 而后进行荧光检测。荧光信号通过与标准曲线比较转换为<math>\mu</math>g/ml, 表示为抑制相对于对照的%。使用以下 nonsigmoidal 剂量-反应方程生成拟合曲线: <math>Y=Bottom+(Top-Bottom)/(1+10^{((LogEC50-X)\times HillSlope)})</math>, 其中X是浓度的对数, Y是抑制%, EC50是表示50%的效果的剂量。</p>
--	--

细胞实验	
细胞系	WST-1, ANBL-6细胞
浓度	100nM
处理时间	1小时
方法	WST-1被用于确定蛋白酶体抑制剂Carfilzomib对细胞增殖的影响。增殖的抑制作用是与对照细胞比较所得。线性样条函数是用来使用XLfit4软件进行计算半数抑制浓度(IC50)。抗性程度(DOR)的计算公式是IC50(抗性细胞)/IC50(敏感细胞)。ANBL-6细胞用100nM carfilzomib短暂处理, 洗涤并悬浮于含有5 $\mu$ g/ml JC-1PBS中, 它显示出在线粒体电位依赖性积聚。用FACScan分析线粒体膜电位依赖性颜色转变(从525到590nm), 数据用CellQuest软件分析。

动物实验	
动物模型	Beige-nude-XID小鼠
配制	10% sulfobutylether $\beta$ -cyclodextrin在10mMol/L的柠檬酸盐缓冲液(pH 3.5)中
剂量	2.0mg/kg
给药方式	静脉注射

➤ **参考文献:**

- 1.Kuhn DJ, et al. Blood. 2007, 110(9), 3281-3290.
- 2.Kuhn DJ, et al. Curr Cancer Drug Targets. 2011, 11(3), 285-295.
- 3.Dasmahapatra G, et al. Mol Cancer Ther. 2011, 10(9), 1686-1697.

**包装清单:**

产品编号	产品名称	包装
SF4157-10mM	Carfilzomib (proteasome抑制剂)	10mM $\times$ 0.2ml
SF4157-5mg	Carfilzomib (proteasome抑制剂)	5mg
SF4157-25mg	Carfilzomib (proteasome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>