

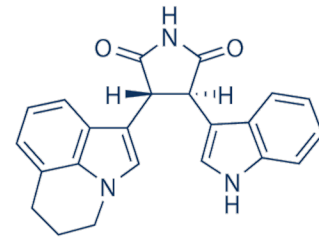
Tivantinib (c-Met抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SF5355-10mM	Tivantinib (c-Met抑制剂)	10mM×0.2ml
SF5355-5mg	Tivantinib (c-Met抑制剂)	5mg
SF5355-25mg	Tivantinib (c-Met抑制剂)	25mg

产品简介:

➤ 化学信息:

化学名	(3R,4R)-3-(5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)-4-(1H-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione
简称	Tivantinib
别名	ARQ197, ARQ-197, ARQ 197, UNII-PJ4H73IL17
中文名	N/A
化学式	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₂
分子量	369.42
CAS号	905854-02-6
纯度	98%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 73mg/ml Ethanol <1mg/ml
溶液配制	5mg加入1.35ml DMSO, 或每3.69mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SF5355-10mM用DMSO配制。



➤ 生物信息:

产品描述	Tivantinib (ARQ 197)是第一个非ATP竞争性的c-Met抑制剂, 在无细胞试验中Ki为0.355μM, 对Ron几乎没有作用活性, 对EGFR、InsR、PDGFRα和FGFR1/4没有抑制作用。Phase 3。				
信号通路	Protein Tyrosine Kinase				
靶点	c-Met	—	—	—	—
IC50	0.355μM(Ki)	—	—	—	—
体外研究	ARQ-197抑制HGF/c-met诱导的细胞反应。ARQ-197具有抗肿瘤活性, 抑制A549, DBTRG和NCI-H441细胞增殖, IC50分别为0.38、0.45、0.29μM。用ARQ-197处理, 导致MAPK信号级联放大磷酸化降低, 且阻断入侵和迁移。此外, 没有内源性c-Met表达的NCI-H661细胞中c-Met异常表达, 形成一种入侵表现型, 也被ARQ-197抑制。加入浓度不断增加的ARQ-197不会明显影响ATP的Km值, 但是用0.5μM ARQ-197处理c-Met, 则降低c-Met的Vmax值, 降低3倍。ARQ-197降低Vmax而不影响ATP的Km值说明ARQ-197抑制c-Met是非ATP竞争抑制, 也说明ARQ-197具有高度激酶选择性。ARQ-197抑制人类重组c-Met, 具有恒定的Ki值, 为355nM。虽然使用过的ATP最高浓度为200μM, 但是当ATP浓度为1mM时, ARQ-197抑制c-Met效果不会降低。ARQ-197抑制c-Met磷酸化, 且阻断下游c-Met信号通路。ARQ-197阻断组成型和配体调节的c-Met自磷酸化, 通过增强c-Met活性, 反过来抑制下游c-Met效应器。ARQ-197作用于表达c-Met的人类癌细胞包括HT29、MKN-45和MDA-MB-231细胞, 诱导caspase依赖的凋亡。				
体内研究	ARQ-197处理 HT29、MKN-45和MDA-MB-231三种移植瘤模型, 肿瘤生长率分别降低66%、45%和79%。ARQ-197按200mg/kg剂量口服给药这三种移植瘤模型, 显示体重都没有明显改变。药效学方面, ARQ-197作用于人类结肠移植瘤HT29, 强抑制c-Met的磷酸化, ARQ-197按200mg/kg剂量单独口服给药24小时后, c-Met自磷酸化强烈下降。总之, ARQ-197抑制人类c-Met依赖的移植瘤生长。				
临床实验	N/A				
特征	ARQ-197是第一个应用到晚期人类临床试验的c-Met选择性抑制剂。				

➤ 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	100ng重组c-Met蛋白和浓度不断增高ARQ-197在室温下预温育30分钟。随后, 100μM聚Glu-Tyr底物和含5μCi [γ-32P]ATP的不同浓度ATP加到反应混合物中。反应在室温下进行5分钟, 然后加入5μl SDS-聚丙烯酰胺胶,降低样本缓冲液。上样到7.5%聚丙烯酰胺胶上, 进行SDS-PAGE。通过放射自显影观察到磷酸化的聚Glu-Tyr底物。通过光密度法测定c-Met活性。

细胞实验	
细胞系	T29, MKN-45和MDA-MB-231细胞
浓度	0.03-10 μ M
处理时间	24、32和48小时
方法	HT29, MKN-45和MDA-MB-231细胞按每孔 5×10^3 个接种在96孔板上, 孔中有含10% FBS的培养基, 在黑暗中过夜处理。第二天, 用浓度不断增长的ARQ-197(0.03-10 μ M)在37 $^{\circ}$ C下处理细胞24、32和48小时。ARQ-197处理后, 移除培养基, 细胞在含2 μ g/ml Hoechst 33342的标签溶液(10mM HEPES, 140mM NaCl和6mM CaCl ₂)中温育至少10分钟, 用Annexin V-FITC(稀释500倍)和1 μ g/ml碘化丙啶染色。进行高含量的图像采集和分析, 每孔获取四个图像。4,6-二脒基-2-苯基吡啶, FITC和罗丹明通道分别在16.7ms/10%, 500ms/35%和300ms/30%进行处理。处理图像, 测定每组通道和每种情况下的阳性细胞数。此外, 在有或者没有25、50和100 μ M ZvAD-FMK存在条件下, HT29细胞用浓度不断增加的ARQ-197处理32小时。所有实验重复进行三次。测定抑制c-Met是否导致细胞凋亡, 当使用siRNA分解磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)和c-Met时ARQ-197的作用效果。HT29, MKN-45和MDA-MB-231细胞转染无靶点对照siRNA, GAPDH靶点对照siRNA, 或met靶点siRNA。3天后, 使用特点抗体测定c-Met, GAPDH和 β -actin表达水平。为了测定caspase依赖是否影响, HT29, MKN-45和MDA-MB-231细胞转染met靶点siRNA, 进行2天。然后在有或没有浓度不断增高的ZvAD-FMK存在下再温育1天。无靶点siRNA和GAPDH siRNA也转染, 作为对照。然后用Annexin V-FITC和碘化丙啶进行细胞染色, 测定凋亡细胞百分数。

动物实验	
动物模型	携带HT29、MKN-45或MDA-MB-231移植瘤的无胸腺裸鼠
配制	溶于PEG 400/20%维生素E, 聚乙二醇琥珀(60:40)30mg/ml
剂量	200mg/kg
给药方式	口服处理

参考文献:

1. Munshi N, et al. Mol Cancer Ther. 2010, 9(6), 1544-1553.
2. Comoglio PM, et al. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(6), 504-516.

包装清单:

产品编号	产品名称	包装
SF5355-10mM	Tivantinib (c-Met抑制剂)	10mM \times 0.2ml
SF5355-5mg	Tivantinib (c-Met抑制剂)	5mg
SF5355-25mg	Tivantinib (c-Met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, 以及所培养的特异性细胞和组织, 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