

产品名称: **Resminostat**
 产品别名: **RAS2410; 4SC-201**

生物活性:

Description	Resminostat 剂量依赖性的选择性的抑制 HDAC1/3/6, IC50 为 42.5 nM/50.1 nM/71.8 nM, 作用于 HDAC8 效果弱, IC50 为 877 nM。				
IC ₅₀ & Target [1]	HDAC1	HDAC3	HDAC6	HDAC8	
	42.5 nM (IC ₅₀)	50.1 nM (IC ₅₀)	71.8 nM (IC ₅₀)	877 nM (IC ₅₀)	
In Vitro	Resminostat[HCl]作为一种强效抑制剂, 是 HDAC1, 3 和 6 同工酶与基质竞争性结合的重组体。它作用于 MM 细胞, 可以诱导组蛋白 H4 的高度乙酰化。 Resminostat 以低微摩尔浓度作用于 MM 细胞系 (OPM-2, NCI-H929, U266), 可以阻止细胞生长和强力诱导细胞凋亡, 同作用于初级 MM 细胞效应一致。在 1 μM 时, Resminostat 作用于 MM 细胞系, 抑制细胞增殖和诱导细胞周期的 G0/G1 期阻滞在 OPM-2, NCI-H929, U266。细胞系同时伴随着 cyclin D1, CDC25A, CDK4 和 Rb 的水平降低以及 p21 基因的上调。Resminostat 通过降低 4E-BP1 和 p70S6K 的磷酸化来指导干扰 Akt 信号通路。用 Resminostat 处理, 使得 Bim 和 Bax 蛋白表达水平升高, Bcl-xL 的水平降低。Resminostat 可激活 Caspases 3, 8 和 9。此外, Resminostat 与 Melphalan 和 Proteasome inhibitors bortezomib 及 S-2209 有协同作用。[1]				
In Vivo	Resminostat 口服 600 mg 一天一次, 在 14 天的周期内耐受性良好持续 1-5 天。 Resminostat 以高度的生物利用率和低变异率, 显示了良好的 PK 特征。Resminostat 口服表观 t1/2 从 2.7 到 4.4 小时。血浆生物标志物的调节进一步表明药物的活性。[2]				
Solvent&Solubility	In Vitro: DMSO : 70 mg/mL (200.34 mM) Ethanol: 70 mg/mL (200.34 mM) Water: Insoluble				
	Preparing Stock Solutions	Solvent / Mass Concentration	1 mg	5 mg	10 mg
		1 mM	2.8620 mL	14.3102 mL	28.6205 mL
		5 mM	0.5724 mL	2.8620 mL	5.7241 mL
		10 mM	0.2862 mL	1.4310 mL	2.8620 mL
		50 mM	0.0572 mL	0.2862 mL	0.5724 mL
	*请根据产品在不同溶剂中的溶解度选择合适的溶剂配制储备液; 一旦配成溶液, 请分装保存, 避免反复冻融造成的产品失效。 储备液的保存方式和期限 -80℃, 6 months; -20℃, 1 month。 -80℃ 储存时, 请在 6 个月内使用, -20℃ 储存时, 请在 1 个月内使用。				
References	[1] Mandl-Weber S, et al. Br J Haematol, 2010, 149(4), 518-528. [2] J.E. Ang, et al. EJC Supplements, 2008, 6(12), 123-124.				

实验参考:

Cell Assay	细胞实验: [1] Cell lines: OPM-2, NCI-H929, RPMI-8226 和 U266 Concentrations: ~ 10 μM Incubation Time: 48, 96 小时 Method: WST-1 试验
-------------------	--

Kinase Assay	酶的 HDAC 活性测定: [1] 40 μL 酶缓冲液(15 mM Tris HCl pH 8.1, 0.25 mM EDTA, 250 mM NaCl, 10% v:v glycerol)含有 HDAC1, 3,6 或 8 的活性, 29 μL 酶缓冲液及 1 μL Resminostat[HCl]以不同浓度加入到 96 微孔板, 将反应通过加入 30μL 底物肽 AC-NH-GGK (AC)-AMC (HDAC1, 3 和 6 试验, 最终浓度为 6μM 对 HDAC1, 10μM 对 HDAC6 和 25μM 对 HDAC3/DAD)或 AC-RHK (AC)K (AC)-AMC (HDAC8 试验, 终浓度为 50 μM)。30°C 下温育 (HDAC1, HDAC6, HDAC8) 180 分钟或 (HDAC3) 120 分钟, 加入 25 μL 终止液 (50 mM Tris HCl pH 8, 100 mM NaCl, 0.5 mg/ml trypsin and 2 μM trichostatin A [TSA]) 终止反应。在室温下继续温育 40 分钟, 用多标记分析仪 (extinction 355 nm, emission 460 nm) 进行荧光测定, 对 AMC 的量化通过肽脱乙酰化的胰蛋白酶裂解产生。无试验化合物 (1% DMSO,阴性对照)的荧光孔被置于 100%的酶活性中, 含 2μMTSA (阳性对照) 荧光孔被置于 0%酶活性 (减去背景荧光) 中, 以此来计算 50%抑制浓度 (IC 50) 的值。
References	[1] Mandl-Weber S, et al. Br J Haematol, 2010, 149(4), 518-528. [2] J.E. Ang, et al. EJC Supplements, 2008, 6(12), 123-124.

