

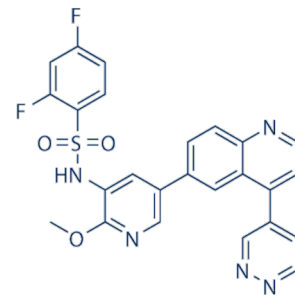
## GSK2126458 (PI3K抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SF2811-10mM	GSK2126458 (PI3K抑制剂)	10mM×0.2ml
SF2811-5mg	GSK2126458 (PI3K抑制剂)	5mg
SF2811-25mg	GSK2126458 (PI3K抑制剂)	25mg

### 产品简介:

#### ➤ 化学信息:

化学名	2,4-difluoro-N-[2-methoxy-5-(4-pyridazin-4-ylquinolin-6-yl)pyridin-3-yl]benzenesulfonamide
简称	GSK2126458
别名	GSK458, GSK 212, GSK 2126458, GSK212
中文名	N/A
化学式	C <sub>25</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S
分子量	505.5
CAS号	1086062-66-9
纯度	98%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 100mg/ml; Ethanol <1mg/ml
溶液配制	5mg加入0.99ml DMSO, 或每5.06mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SF2811-10mM用DMSO配制。



#### ➤ 生物信息:

产品描述	Omipalisib (GSK2126458, GSK458)是一种高选择性的, 有效的p110α/β/γ/δ和mTORC1/2抑制剂, 无细胞试验中Ki分别为0.019nM/0.13nM/0.024nM/0.06nM和0.18nM/0.3nM。Phase 1。				
信号通路	PI3K/Akt/mTOR				
靶点	p110α	p110δ	p110γ	p110β	mTORC1
IC50	0.019nM(Ki)	0.024nM(Ki)	0.06nM(Ki)	0.13nM(Ki)	0.18nM(Ki)
体外研究	GSK2126458有效抑制人类癌细胞中发现的p110α(E542K、E545K和H1047R)常见激活突变型, Ki分别为8pM、8pM和9pM。GSK2126458作用于T47D和BT474细胞, 显著降低pAKT-S473水平, IC50分别为0.41nM和0.18nM。而且, GSK2126458作用于多种细胞系, 包括T47D和BT474乳腺癌细胞系, 导致细胞周期停在G1期, 且抑制细胞增殖, IC50分别为3nM和2.4nM。				
体内研究	GSK2126458作用于BT474人类移植瘤模型, 降低pAKT-S473水平, 这种作用存在剂量依赖性, 按300μg/kg低剂量处理抑制肿瘤生长, 这种作用存在剂量依赖性。此外, GSK2126458作用于四种临床前期物种(小鼠、大鼠、犬和猴), 具有低血液清除力和良好口服生物有效性。				
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	在384孔聚丙烯母板上, 化合物(3倍溶于100% DMSO)从1列到12列和13列到24列连续稀释, 获得11种浓度GSK2126458。6列和18列只含DMSO。滴定后, 0.05μl立即转移到384孔低容量实验板上。实验板中含3种药物对照(PI3K抑制剂)和3组实验对照: (1)不含抑制剂的酶实验; (2)去酶buffer和(3)去酶加PIP3的buffer。DMSO加到6列和18列的所有孔中。40μM PIP3加到1X反应buffer(1μl 200μM PIP3)中, 交替18列的行数(B, D, F, H, J, L, N, P)。不含酶的对照实验在A、C、E、G、I、K、M、O孔中(0.1μl 100% DMSO)中进行。使用 HTRF试剂盒优化PI3K 实验。实验试剂盒中含7种试剂: 1)4X反应Buffer; 2)PIP2(底物); 3)Stop A(EDTA); 4)Stop B(生物素-PIP3); 5)检测混合物A(链霉亲和素-APC); 6)检测混合物B(Eu-标记的抗-GST抗体和GST标记的PH域); 7)检测混合物C(KF)。通过使用去离子水按1:4稀释而制备PI3K反应Buffer。加入新鲜制备的DTT, 终浓度为5mM。加入酶, 使用Multidrop Combi在1X反应buffer中加入2.5μl PI3K, 加到每孔中, 开始预温育化合物。实验板在室温下温育15分钟。使用Multidrop Combi, 加入2.5μl 2X底物溶液(PIP2和ATP, 溶于1X反应buffer)开始反应。实验板在室温下温育1小时。使用

	Multidrop Combi在所有孔中加入2.5µl终止液(Stop A和Stop B按5:1比例预混合), 反应淬灭。使用Multidrop Combi(检测混合物C, 检测混合物A和检测混合物B按18:1:1比率混合, 即: 6000µl总体积, 混合5400µl检测混合物C, 300µl检测混合物A和300µl检测混合物B)在所有孔中加入2.5µl检测液, 进行淬灭反应, 检测形成的产品。备注:这种溶液在使用前2小时制备。在暗中温育1小时后, 在Envision 酶标仪上测量HTRF信号, 在330nm处测定激发光, 在620nm(Eu)和665nm(APC)处双重发射光。
--	--

细胞实验	
细胞系	BT474, HCC1954和T-47D
浓度	0到1µM
处理时间	72小时
方法	BT474、HCC1954和T-47D(人类乳腺)培养在含10%胎牛血清的RPMI-1640培养基中, 培养在37°C下含5% CO <sub>2</sub> 的孵育器中。在实验前2到3天, 细胞按密度分到T75烧瓶中, 这样在实验收集时获得约70-80%细胞汇合。使用0.25%胰蛋白酶-EDTA收集细胞。在细胞悬液中使用台酚蓝染色排除染色, 进行细胞计数。细胞按每孔1000个细胞接种在384孔黑色平底聚苯乙烯板中, 每孔含48µl培养基。所有实验板置于5% CO <sub>2</sub> , 37°C下过夜, 第二天加入GSK2126458。使用CellTiter-Glo处理一个实验板, 用于第一天测量。GSK2126458在清澈见底的聚丙烯384孔板中制备, 连续稀释两倍。4µl这些稀释液加到105µl培养基中混合溶液后, 细胞板的每孔中加入2µl这些稀释液。所有孔中的DMSO终浓度为0.15%。细胞在37°C, 5% CO <sub>2</sub> 环境中温育72小时。随后与GSK2126458温育72小时。CellTiter-Glo试剂加到实验板中, 使用与孔中细胞培养体积相当量的体积。震荡实验板约2分钟, 在室温下温育约30分钟, 然后在Analyst GT读数器上读取化学分光信号。

动物实验	
动物模型	在小鼠体内移植BT474肿瘤
配制	GSK2126458溶于DMSO, 然后在水中稀释
剂量	≤300µg/kg
给药方式	口服处理

#### 参考文献:

1. Knight SD, et al. ACS Med. Chem. Lett. 2010, 1 (1), 39 - 43.
2. Greger JG, et al. Mol Cancer Ther. 2012, 11(4), 909-920.

#### 包装清单:

产品编号	产品名称	包装
SF2811-10mM	GSK2126458 (PI3K抑制剂)	10mM×0.2ml
SF2811-5mg	GSK2126458 (PI3K抑制剂)	5mg
SF2811-25mg	GSK2126458 (PI3K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