

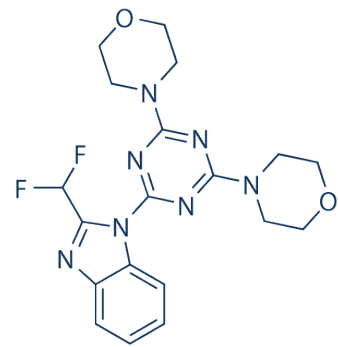
## ZSTK474 (PI3K抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SC0411-10mM	ZSTK474 (PI3K 抑制剂)	10mM×0.2ml
SC0411-5mg	ZSTK474 (PI3K 抑制剂)	5mg
SC0411-25mg	ZSTK474 (PI3K 抑制剂)	25mg

### 产品简介:

#### ➤ 化学信息:

化学名	4-[4-[2-(difluoromethyl)benzimidazol-1-yl]-6-morpholin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl]morpholine
简称	ZSTK474
别名	ZSTK-474; ZSTK 474
中文名	—
化学式	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> F <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>
分子量	417.41
CAS号	475110-96-4
纯度	≥98%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 21mg/ml; Ethanol <1mg/ml
溶液配制	5mg加入1.20ml DMSO, 或者每4.17mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SC0411-10mM用DMSO配制。



#### ➤ 生物信息

产品描述	ZSTK474抑制I型PI3K亚型, 在无细胞试验中IC50为37nM, 对PI3Kδ作用最显著。Phase 1/2。				
信号通路	PI3K/Akt Signaling				
靶点	PI3K	PI3Kα	PI3Kβ	PI3Kγ	PI3Kδ
IC50	37nM	16nM	44nM	49nM	4.6nM
体外研究	ZSTK474在1μM浓度下有效将PI3K活性降低为对照组水平的4.7%, 而LY2194002仅将其活性降低为对照组的44.6%。ZSTK474抑制重组p110β, -γ和-δ活性, IC50分别为17nM, 53nM和6nM。ZSTK474对一组39个人类癌细胞系表现出有效的抗增殖活性, 平均GI50为0.32μM, 比平均GI50分别为7.4μM和10μM的LY294002与wortmannin更有效。1μM ZSTK474治疗阻断小鼠胚胎成纤维细胞(MEFs)中血小板源生长因子诱导的胞膜边缘波动和PIP3产生。10μM ZSTK474诱导OVCAR3细胞凋亡, 并诱导细胞周期完全的G1期阻滞, 但是不引起A549细胞凋亡。0.5μM ZSTK474治疗显著减少磷酸化的Akt和GSK-3β水平, 以及细胞周期蛋白D1蛋白质的表达。ZSTK474也会剂量依赖性抑制其他参与细胞增殖调节的下游信号组分, 包括FKHRL1, FKHR, TSC-2, mTOR和p70S6K的磷酸化。ZSTK474在0.1μM下不抑制mTOR, 甚至在100μM浓度下, ZSTK474仅抑制少于40%的mTOR活性。ZSTK474阻断人脐静脉内皮细胞(HUVECs)中VEGF诱导的细胞迁移和管腔形成, 并且抑制RXF-631L细胞中HIF-1α表达与VEGF分泌, 表现出有效的体外抗血管生成活性。ZSTK474治疗抑制伴刀豆球蛋白A激活的T细胞中IFNγ和IL-17的产生, 并通过成纤维细胞样滑膜细胞(FLS)抑制增殖和PGE(2)产生。				
体内研究	ZSTK474口服给药, 剂量依赖性抑制皮下植入的小鼠B16F10黑色素瘤的生长, 在第14天, 100, 200或400mg/kg的剂量分别产生28.5%, 7.1%或4.9%的肿瘤消退, 效果优于其他四种主要的抗癌药irinotecan, cisplatin, doxorubicin和5-fluorouracil, 其使肿瘤消退的各自最大耐受剂量分别为96%, 35.7%, 24%或68.3%。400mg/kg ZSTK474治疗完全抑制小鼠体内A549, PC-3和WiDr的生长, 并诱导A549移植瘤的消退。ZSTK474显著抑制RXF-631L异种移植模型中的肿瘤生长, 与ZSTK474处理的小鼠体内微血管数量显著减少相一致。在大鼠体内, ZSTK474口服给药改善佐剂性关节炎的发展。				
临床实验	N/A				
特征	首个用于体内的口服给药的PI3K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	A549细胞在包含20mM Tris-HCl (pH 7.5), 150mM NaCl, 5mM EDTA和1% Igepal CA-630的缓冲液中裂解, 裂解物在4°C下以20,000g裂解10分钟, 上层清液用作细胞裂解物(蛋白质=2-4mg/ml)。为免疫沉淀PI3K, 200μl细胞裂解物与抗p85多克隆抗体和蛋白G琼脂糖(5μl)共培养。PI3Kα, PI3Kβ和PI3Kδ能够被抗p85多克隆抗体免疫沉淀。包含免疫沉淀物的琼脂糖小球用缓冲液A(pH 7.5的20mM Tris-HCl, 150mM NaCl, 5mM EDTA和1% Igepal CA-630)清洗两次, 用缓冲液B(500mM LiCl和100mM Tris-HCl, pH 7.5)清洗一次, 蒸馏水清洗一次, 缓冲液C(100mM NaCl和20mM Tris-HCl, pH 7.5)清洗一次。免疫沉淀物悬浮在20μl包含200μg/ml磷脂酰肌醇的缓冲液C中。混合物与逐渐增加浓度的ZSTK474在25°C下预培养5分钟。加入[γ- <sup>32</sup> P]ATP(2μCi每个试验混合物; 终浓度, 20μM)和MgCl <sub>2</sub> (终浓度, 20mM)起始反应。反应混合物在25°C下培养20分钟。磷脂酰肌醇的磷酸化产物通过薄层色谱法分离, 并通过放射自显影法可视化。将磷脂酰肌醇-3-磷酸盐区域从板上刮下, 放射性使用液体闪烁光谱法测量。ZSTK474的抑制水平以每分钟计数所得的不包含ZSTK474的32P百分比确定。
----	---

细胞实验	
细胞系	MCF-7, HT-29, HCT-116, OVCAR3, A549等
浓度	在DMSO中溶解, 终浓度为~10μM
处理时间	48小时
方法	细胞在逐渐增加浓度的ZSTK474下暴露48小时。细胞增殖的抑制使用磺酰罗丹明B测定法通过测量总细胞蛋白的改变进行评估。细胞凋亡使用流式细胞术通过染色质凝聚测定。对于染色质凝聚试验, 细胞用Hoechst 33342着色, 并通过荧光显微法检查。ZSTK474诱导的形态学改变, 比如染色质的凝聚, 表明了细胞凋亡。对于流式细胞术分析, 采集细胞, 用冰浴PBS清洗, 并固定在70%乙醇中。然后细胞再次用冰浴PBS清洗, 用RNase A(500μg/ml)在37°C下处理1小时, 并用碘化丙啶(25μg/ml)着色。细胞的DNA含量使用流式细胞仪分析。

动物实验	
动物模型	皮下注射B16F10细胞的雄性 BDF1小鼠, 皮下接种A549, PC-3或WiDr细胞的雌性BALB/c裸鼠
配制	悬浮在含5%羟丙甲纤维素的水中, 成固态分散体
剂量	~400mg/kg/day
给药方式	口服

#### 参考文献

1. Yaguchi S, et al. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(8), 545-556.
2. Kong D, et al. Cancer Sci, 2007, 98(10), 1638-1642.
3. Kong D, et al. Eur J Cancer, 2009, 45(5), 857-865.
4. Marone R, et al. Mol Cancer Res, 2009, 7(4), 601-613.
5. Yang S, et al. PLoS One, 2011, 6(10), e26343.
6. Haruta K, et al. Inflamm Res, 2012, 61(6), 551-562.

#### 包装清单:

产品编号	产品名称	包装
SC0411-10mM	ZSTK474 (PI3K抑制剂)	10mM×0.2ml
SC0411-5mg	ZSTK474 (PI3K抑制剂)	5mg
SC0411-25mg	ZSTK474 (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个月内有效。

#### 注意事项:

- 本产品可能对人体有一定的毒害作用, 请注意适当防护, 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降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、体内研究结果或其它相关文献, 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：

<https://www.beyotime.com/support/animal-dose.htm>

Version 2019.06.04