

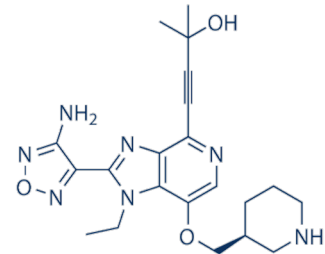
## GSK690693 (Akt抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SF2789-10mM	GSK690693 (Akt抑制剂)	10mM×0.2ml
SF2789-5mg	GSK690693 (Akt抑制剂)	5mg
SF2789-25mg	GSK690693 (Akt抑制剂)	25mg

### 产品简介:

#### ➤ 化学信息:

化学名	4-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-7-[[[(3S)-piperidin-3-yl]methoxy]imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]-2-methylbut-3-yn-2-ol
简称	GSK690693
别名	GSK-690693, GSK 690693, UNII-GWH480321B, CHEBI:90677
中文名	N/A
化学式	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub>
分子量	425.48
CAS号	937174-76-0
纯度	98%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 39mg/ml; Ethanol <1mg/ml
溶液配制	5mg加入1.18ml DMSO, 或每4.25mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SF2789-10mM用DMSO配制。



#### ➤ 生物信息:

产品描述	GSK690693是一种泛Akt抑制剂, 靶向作用于Akt1/2/3, 在无细胞试验中IC <sub>50</sub> 为2nM/13nM/9nM, 也对AGC激酶家族: PKA, PrkX和PKC同工酶敏感。Phase 1。				
信号通路	PI3K/Akt/mTOR; Cytoskeletal Signaling				
靶点	Akt1	PKC $\eta$	PKC $\theta$	PrkX	Akt3
IC <sub>50</sub>	2nM	2nM	2nM	5nM	9nM
体外研究	相对于其它家族的大部分激酶, GSK690693 对于Akt亚型有着高度的选择性。然而, GSK690693对于AGC激酶家族的成员选择性较低, 包括PKA、PrkX和PKC同工酶, IC <sub>50</sub> 分别为24nM、5nM和2-21nM。GSK690693也能很有效的抑制CAMK家族的AMPK和DAPK3, IC <sub>50</sub> 分别为50nM和81nM, 也能很好的抑制STE家族的PAK4、5和6, IC <sub>50</sub> 分别为10nM、52nM和6nM。在肿瘤细胞中, GSK690693抑制GSK3 $\beta$ 的磷酸化, IC <sub>50</sub> 在43nM到150nM。GSK690693的治疗会以剂量依赖性的方式导致转录因子FOXO3A在细胞核聚集。GSK690693有效地抑制T47D、ZR-75-1、BT474、HCC1954、MDA-MB-453和LNCaP细胞的增殖, IC <sub>50</sub> 分别为72nM、79nM、86nM、119nM、975nM和147nM。在LNCaP和BT474细胞中, 大于100nM GSK690693会诱导细胞凋亡。与AKT在细胞生存过程中的功能一样, GSK690693可以诱导敏感型的ALL细胞系的细胞凋亡。				
体内研究	在人的乳腺癌(BT474)异种移植模型中, 单用GSK690693治疗会抑制GSK3 $\beta$ 的磷酸化, 这种抑制具有剂量和时间依赖特性。同样的, GSK690693引起Akt底物, PRAS40和FKHR/FKHL1磷酸化水平的下降。GSK690693也会导致血糖浓度的急剧上升, 药物治疗8到10小时后血糖浓度恢复本底水平。在体内实验中, 用GSK690693进行治疗会引起磷酸化的Akt底物减少, 有效地抑制人SKOV-3卵巢癌、LNCaP前列腺癌和BT474, HCC-1954乳腺癌的异种移植的生长, 在30mg/kg/天的药物浓度时达到最大的抑制率58%到75%。暂且不论Akt的激活机制如何, GSK690693显示了很好的药效。在一种Lck-MyrAkt2小鼠模型中, 体内表达的膜约束的Akt一直处于活化状态, GSK690693是最有效的延缓肿瘤进展的药物。				
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	用杆状病毒系统来表达和纯化His标签的全长Akt1、2和3。激活反应通过纯化的PDK1在308位苏氨酸去磷酸化和纯化的MK2在473位丝氨酸去磷酸化。为了更加精确地测量时间依赖性的Akt抑制效果，在加入底物起始反应之前，先在室温把激活的不同浓度的Akt酶与GSK690693孵育30分钟，最终的反应体系包括5nM到5nM的Akt1、2和3；2μM ATP；0.15μCi/μl [ $\gamma$ -33P]ATP；1μM生物素化的多肽(Biotin-aminohexanoicacid-ARKR-ERAYSFGHHA-amide)；10mM MgCl <sub>2</sub> ；25mM MOPS(pH 7.5)；1mM DTT；1mM CHAPS和50mM KCl。反应体系在室温条件下孵育45分钟，然后用Leadseeker磁珠的PBS溶液终止反应，溶液中含有EDTA(终浓度，2mg/ml磁珠和75mM EDTA)。将平板封闭，磁珠在里面至少孵育5小时，最后用Viewlux成像仪将产品量化。
----	--

细胞实验	
细胞系	T47D, ZR-75-1, BT474, HCC1954, MDA-MB-453, LNCaP
浓度	溶解在DMSO中，终浓度~30μM
处理时间	72小时
方法	细胞接种的密度要使得未经药物处理的细胞在3天的实验过程中处在对数生长期。简单地讲，细胞接种在96或者384孔板并培养过夜。然后用GSK690693(浓度从30μM到1.5nM)处理细胞并孵育72小时。细胞增殖情况通过CellTiter荧光细胞活性检测系统进行分析。实验数据用Excel里面的XLFit曲线拟合工具进行分析。IC50的值通过使数据满足Eq.2来获得。

动物实验	
动物模型	携带LNCaP、SKOV-3或者PANC1细胞的雌性瑞士裸小鼠，以及携带HCC1954、MDA-MB-453或者BT474细胞的C.B-17 SCID小鼠
配制	配制在4% DMSO和40%羟丙基-β-环糊精水溶液(pH 6.0)中或者配制在5%葡萄糖溶液中(pH 4.0)
剂量	~30mg/kg/天
给药方式	腹腔注射

➤ 参考文献:

1. Rhodes N, et al. Cancer Res, 2008, 68(7), 2366-2374.
2. Levy DS, et al. Blood, 2009, 113(8), 1723-1729.
3. Altomare DA, et al. Clin Cancer Res, 2010, 16(2), 486-496.

包装清单:

产品编号	产品名称	包装
SF2789-10mM	GSK690693 (Akt抑制剂)	10mM×0.2ml
SF2789-5mg	GSK690693 (Akt抑制剂)	5mg
SF2789-25mg	GSK690693 (Akt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