

产品名称: **GSK256066**

产品别名: **GSK256066**

生物活性:						
Description	GSK256066 是一种选择性的 PDE4B(与 A-D 亚型具有相等的亲和力)抑制剂, IC50 为 3.2 pM, 比作用于 PDE1/2/3/5/6 选择性高 380, 000 倍以上, 作用于 PDE4B 比作用于 PDE7 选择性高 2500 倍以上。Phase 2。					
IC50 & Target	PDE4B [1]					
	3.2 pM					
In Vitro	GSK256066 是缓慢但紧密结合的 PDE4B 抑制剂, IC50 为 3.2 pM。GSK256066 作用于 PBMCs, 强有效抑制 LPS 刺激的 TNF α 产生, pIC50 为 11.0, IC50 为 10 pM, GSK256066 作用于人全血培养物, pIC50 为 9.90, IC50 为 126 pM。GSK256066 高选择性抑制 PDE4(是抑制 PDE1,PDE2, PDE3, PDE5, 和 PDE6 的 3.8×10 ⁵ 多倍, 是抑制 PDE7 的 2.5×10 ³ 多倍)。GSK256066 同等亲和力抑制 PDE4 亚型 A-D。[1]					
In Vivo	GSK256066 按溶于水悬浮液中给药, 抑制 LPS 诱导的肺中性粒细胞, ED50 为 1.1 μg/kg,按 30 μg/kg 剂量, 则最大抑制 72%。GSK256066 按干粉制剂给药, 抑制 LPS 诱导的肺中性粒细胞, ED50 为 2.9 μg/kg,则最大抑制 62%。GSK256066 作用于雄性 CD 大鼠, 具有温和的血浆清除率, 为 39 ml/min/kg,适度的分布体积, 为 0.8 L/kg,及相对短的半衰期, 为 1.1 小时。[1] GSK256066 按按溶于水悬浮液中按 30 μg/kg 剂量气管内给药处理大鼠, 则维持高的肺浓度, 为 2.6 μg/g。[2] GSK256066 按 10 μg/kg 剂量在不同时间 (2, 6, 12, 18, 24, 和 36 h)气管内给药处理, 然后再用 LPS 处理, 则抑制脂多糖(LPS)诱导的急性肺炎大鼠模型中 LPS 诱导的肺部嗜中性。GSK256066 按 0.3-100 μg/kg 剂量处理大鼠, 抑制 LPS 诱导的呼出 NO 的增高, ED50 为 35 μg/kg。GSK256066 按 10 μg/kg 剂量处理大鼠半小时, 再使用 OVA 处理, 则抑制 OVA 诱导的肺部嗜酸性粒细胞增多, ED50 为 0.4 μg/kg。[3]					
Solvent&Solubility	In Vitro: DMSO : Insoluble Water: Insoluble Ethanol: Insoluble					
	Preparing Stock Solutions	Solvent Concentration	Mass	1 mg	5 mg	10 mg
		1 mM	1.9283 mL	9.6417 mL	19.2834 mL	
		5 mM	0.3857 mL	1.9283 mL	3.8567 mL	
		10 mM	--	--	--	
		50 mM	--	--	--	
	*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°C, 6 months; -20°C, 1 month。-80°C 储存时, 请在 6 个月内使用, -20°C 储存时, 请在 1 个月内使用。					
References	[1] Tralau-Stewart CJ, et al. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 337(1), 145-154. [2] Woodrow MD, et al. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19(17), 5261-5265. [3] Nials AT, et al. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 337(1), 137-144.					
实验参考:						
		细胞实验: [1] Cell lines: 原代人外周血单核细胞和全血细胞 Concentrations: 10 μM				

Cell Assay	<p>Incubation Time: 1 小时</p> <p>Method: 肝素化血液(100 μl) 与 0.5 或 1.0 μl GSK256066 或 DMSO (终浓度为 0.4 或 0.8%)在 37°C 下含 5% CO₂ 环境下温育 1 小时。然后使用 1 ng/ml LPS 刺激样本, 1 ng/ml LPS 溶于含 10%胎牛血清, 1% L-谷氨酸, 和 1% 青霉素/链霉素 的 RPMI 1640 培养基。加入 50 或 100 μl 生理盐水 (0.138% NaCl), 在 37°C 下含 5% CO₂ 的环境下温育 20 小时, 1.3\times10³g 下离心 10 分钟后收集稀释血浆, 使用电化学发光检测法测定 TNF-α。50μl 全细胞或 PBMC 实验的上清液与 50 μl 链霉亲和素/生物素化的抗-TNF-α 抗体混合物, 25 μl 钆标记的抗-TNF-α 单克隆抗体, 和含 0.1% BSA 的 100 μl PBS 温育 2 小时。在 IGEN 仪器上读取电化学, 从每个实验板的人类重组 TNF-α 的标准曲线计算 TNF-α 浓度。</p>
Animal Administration	<p>动物实验: [1]</p> <p>Animal Models: 雄性 CD 大鼠</p> <p>Formulation: 无菌 0.9% NaCl 溶液</p> <p>Dosages: 0.1-100 μg/kg</p> <p>Administration: 气管滴注作为水溶性悬浮液, 或使用干粉处理 2 小时。</p>
Kinase Assay	<p>SPA 检测和荧光偏振检测: [1]</p> <p>在 SPA 检测中, 溶于含 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EGTA, 和 0.05% (w/v) BSA 的 50 mM Tris-HCl, pH 7.5 中的 75 μl PDE 酶与 2 μl GSK256066 溶液或 DMSO 预温育 30 分钟。PDE1 检测中, 实验 buffer 含 4 μg/ml 钙调蛋白和 1 mM CaCl₂, 不含任何 EGTA。加入 25 μl [³H]cAMP (PDE3, PDE4, 和 PDE7 终浓度为 10 nM) 或 [³H]cGMP(PDE1,PDE2, PDE5, 和 PDE6 终浓度为 36 nM)开始实验。温育 1 小时后, 加入 50 μl SPA 磁珠的水悬浮液(每孔约为 1 mg)终止反应, 再温育至少 10 分钟后, 同液体闪烁计数法测定结合的放射性。荧光偏振检测中, 溶于含 10 mM MgCl₂, 0.1% (w/v) BSA,和 0.05% (w/v) NaN₃ 的 10 mM Tris-HCl buffer, pH 7.2 中的 10 μl PDE 酶与 0.5 μl GSK25606 溶液或 DMSO 预温育 30 分钟。加入 10 μl 荧光-cAMP(终浓度为 40 nM) 开始检测, 40 分钟后, 通过加入 60 μl IMAP 结合试剂终止反应。使用分析仪或 Aquest 酶标仪测量平行光与垂直光的比率。</p>
References	<p>[1] Tralau-Stewart CJ, et al. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 337(1), 145-154.</p> <p>[2] Woodrow MD, et al. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19(17), 5261-5265.</p> <p>[3] Nials AT, et al. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 337(1), 137-144.</p>

源叶生物