



上海源叶生物科技有限公司
Shanghai yuanye Bio-Technology Co., Ltd
电话: 021-61312973 传真: 021-55068248
网址: www.shyuanye.com
邮箱: shyyssw@sina.com

产品名称: **Methuosis inducer 1; HZX-02-059**

CAS 号: **2240205-30-3**

产品货号: **V38322**

生物活性:

Description	HZX-02-059 is an allosteric inhibitor of PIKfyve, and a methuosis inducer. HZX-02-059 disrupts the PIKfyve/TFEB axis, suppresses tubulin polymerization, reduces phosphorylated mTOR levels, downregulates p53, PI3K/AKT, c-Myc, and NF-κB pathways. HZX-02-059 induces G2/M cell cycle arrest, apoptosis, and inhibits cancer cell proliferation. HZX-02-059 can be used for the research of lymphoma, double-hit lymphoma, and B-cell acute lymphoblastic leukemia[1][2][3][4].						
IC50 & Target	Methuosis[1]						
In Vitro	HZX-02-059 (1 μM) 可与 PIKfyve 强效结合 ($K_d = 10$ nM), 能以 99% 的强度抑制 PIKfyve 及另外 7 种激酶, 同时对 PIP4K2C 的抑制率为 60%[1]。 HZX-02-059 可在体外降低淋巴瘤细胞系的活力, 其中位 IC50 为 0.19 μM[1]。 HZX-02-059 (1 μM) 可与纯化的 PIKfyve 激酶强效结合, 其 K_d 值为 10 nM[2]。 HZX-02-059 (100 μM) 可抑制纯化微管蛋白的聚合[2]。 HZX-02-059 (2 μM; 8 h) 可抑制 293T 细胞中的 PIKfyve 活性, 降低 PI (3,5) P2 水平并改变晚期内体/溶酶体的定位[2]。 HZX-02-059 (48-72 h) 可强效且呈剂量和时间依赖性抑制 Will-2、LR 和 TMD8 这三种 DHL 细胞系的增殖, 其 IC50 值范围为 107 nM (Will-2, 72 h) 至 344 nM (TMD8, 48 h)[2]。 HZX-02-059 (0.25-4 μM; 24-72 h) 以剂量和时间依赖的方式在 Will-2、LR 和 TMD8 DHL 细胞系中诱导不依赖 caspase 的细胞死亡, 主要表现为晚期凋亡样细胞死亡[2]。 HZX-02-059 (10 nM-2 μM; 6 h-5 days) 可通过抑制 PIKfyve/TFEB 轴在 Will-2 DHL 细胞中触发 methuosis, 诱导特征性空泡化, 降低 TFEB 表达并破坏自噬 (autophagy)[2]。 HZX-02-059 (0.25-1 μM; 24 h) 可通过抑制微管蛋白并下调 mTOR/Myc 轴, 在 Will-2、LR 和 TMD8 这三种 DHL 细胞系中诱导 G2/M 期细胞周期阻滞[2]。 HZX-02-059 (0-4 μM; 72 h) 不会诱导健康供者原代 PBMC 发生细胞凋亡, 表明其对正常造血细胞的毒性较低[2]。 HZX-02-059 (48-72 h) 可强效抑制 Nalm6 和 Sup-B15 型 B-ALL 细胞的增殖, 其 IC50 值范围为 376.3 nmol/L 至 1068.0 nmol/L, 且与 48 h 孵育相比, 72 h 孵育时的效力更强[3]。 HZX-02-059 (1 μmol/L; 12-24 h) 会在 Nalm6 和 Sup-B15 B-ALL 细胞中诱导显著的细胞质空泡化[3]。 HZX-02-059 (0.5-1.5 μmol/L; 24-48 h) 可在 Nalm6 和 Sup-B15 B-ALL 细胞中诱导呈剂量和时间依赖性的晚期细胞凋亡[3]。 HZX-02-059 (1 μmol/L; 24 h) 可改变 Nalm6 B-ALL 细胞的转录组谱, 下调 p53 和 NF-κB 通路, 并上调细胞凋亡及细胞周期相关通路[3]。 HZX-02-059 (0.5-1.5 μmol/L; 24 h) 可下调 Nalm6 和 Sup-B15 B-ALL 细胞中的 p53 信号通路、PI3K/AKT 信号通路, 以及下游 c-Myc 和 NF-κB 通路, 同时伴随细胞周期相关蛋白表达的改变[3]。 HZX-02-059 可诱导细胞粘液瘤样死亡、抑制细胞增殖、将细胞周期阻滞于 G2/M 期, 并在 B 细胞急性淋巴细胞白血病细胞系中异常调控 PI3K/AKT 信号轴[4]。 Apoptosis Analysis[2] <table><tr><td>Cell Line:</td><td>Will-2, LR, and TMD8 DHL cell lines</td></tr><tr><td>Concentration:</td><td>0.25; 0.5; 1; 2; 4 μM</td></tr><tr><td>Incubation Time:</td><td>24; 48; 72 h</td></tr></table>	Cell Line:	Will-2, LR, and TMD8 DHL cell lines	Concentration:	0.25; 0.5; 1; 2; 4 μM	Incubation Time:	24; 48; 72 h
Cell Line:	Will-2, LR, and TMD8 DHL cell lines						
Concentration:	0.25; 0.5; 1; 2; 4 μM						
Incubation Time:	24; 48; 72 h						



	Result:	Induced a significant dose-dependent increase in dead (Annexin V+) cells, predominantly late apoptotic (Annexin V+/PI+) cells, and a corresponding decrease in live (Annexin V-/PI-) cells across all three DHL cell lines.
	Cell Cycle Analysis[2]	
	Cell Line:	Will-2, LR, and TMD8 DHL cell lines
	Concentration:	0.5 μ M
	Incubation Time:	24 h
	Result:	Caused a significant decrease in the percentage of cells in the S and G0/G1 phases, and a marked increase in the G2/M phase across all three DHL cell lines at 0.5 μ M for 24 h.
	Western Blot Analysis[2]	
	Cell Line:	Will-2, LR, and TMD8 DHL cell lines
	Concentration:	0.25; 0.5; 1 μ M
	Incubation Time:	24 h
	Result:	Showed reduced α -tubulin, β -tubulin, phosphorylated mTOR, phosphorylated 4EBP1, and c-MYC expression, along with altered Cyclin B1 and CDC2 levels via western blot analysis, consistent with tubulin inhibition and mTOR/Myc axis suppression.
	Apoptosis Analysis[3]	
	Cell Line:	human B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) cell lines Nalm6 and Sup-B15
	Concentration:	0.5; 1; 1.5 μ mol/L
	Incubation Time:	24; 48 h
	Result:	Triggered comparable levels of apoptosis in both cell lines after 24 h treatment with 1 or 1.5 μ mol/L. Induced substantial apoptosis in both cell lines after 48 h treatment with all tested concentrations. Increased late apoptosis robustly, with no prominent increase in early apoptosis.
	Western Blot Analysis[3]	
	Cell Line:	human B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) cell lines Nalm6 and Sup-B15
	Concentration:	0.5; 1; 1.5 μ mol/L
	Incubation Time:	24 h
	Result:	Decreased TP53, p27, CDC2, PI3K, phosphorylated AKT, c-Myc, and phosphorylated NF- κ B p65 expression in a dose-dependent manner. Increased cyclin B1 expression. Decreased phosphorylated CDK2 expression. Left cyclin D1, cyclin B2, and total CDK2 expression unchanged.



In Vivo	HZX-02-059 (20 mg/kg; 腹腔注射; 每日一次; 连续 7 天) 可显著抑制小鼠体内双打击淋巴瘤异种移植物的生长, 且无明显全身毒性[2]。				
	Animal Model:	NOD-Prkdc-/-IL2rg-/- (NPI) mice (female, 6 weeks old, double-hit lymphoma model via luciferase-labeled LR cells injection after 1 Gy irradiation)[2]			
	Dosage:	20 mg/kg			
	Administration:	i.p.; daily; 7 consecutive days			
	Result:	Significantly inhibited tumor growth at day 12 compared to the vehicle group. Showed no statistically significant difference in average body mass compared to the vehicle group			
Solvent&Solubility	细胞实验:				
	DMSO 中的溶解度 : 25 mg/mL (51.28 mM; 超声助溶 (<60 °C); 酸性条件溶解 (HCl 调节, pH≈3); 吸湿的 DMSO 对产品的溶解度有显著影响, 请使用新开封的 DMSO)				
	Preparing Stock Solutions	Solvent / Mass / Concentration	1 mg	5 mg	10 mg
		1 mM	2.0514 mL	10.2568 mL	20.5137 mL
		5 mM	0.4103 mL	2.0514 mL	4.1027 mL
		10 mM	0.2051 mL	1.0257 mL	2.0514 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°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。				
	动物实验:				
	请根据您的 实验动物和给药方式 选择适当的溶解方案。				
以下溶解方案都请先按照 In Vitro 方式配制澄清的储备液, 再依次添加助溶剂:					
——为保证实验结果的可靠性, 澄清的储备液可以根据储存条件, 适当保存; 体内实验的工作液, 建议您现用现配, 当天使用;					
以下溶剂前显示的百分比是指该溶剂在您配制终溶液中的体积占比; 如在配制过程中出现沉淀、析出现象, 可以通过加热和/或超声的方式助溶					
方案 一					
请依序添加每种溶剂: 10% DMSO → 90% (20% SBE-β-CD in Saline)					
Solubility: 2.5 mg/mL (5.13 mM); 悬浊液; 超声助溶					
此方案可获得 2.5 mg/mL 的均匀悬浊液, 悬浊液可用于口服和腹腔注射。					
以 1 mL 工作液为例, 取 100 μL 25.0 mg/mL 的澄清 DMSO 储备液加到 900 μL 20% 的 SBE-β-CD 生理盐水水溶液 中, 混合均匀。					
2 g SBE-β-CD (磺丁基醚 β-环糊精) 粉末定容于 10 mL 的生理盐水中, 完全溶解至澄清透明。					
方案 二					
请依序添加每种溶剂: 10% DMSO → 40% PEG300 → 5% Tween-80 → 45% Saline					
Solubility: ≥ 2.17 mg/mL (4.45 mM); 澄清溶液					
此方案可获得 ≥ 2.17 mg/mL (饱和度未知) 的澄清溶液。					
以 1 mL 工作液为例, 取 100 μL 21.7 mg/mL 的澄清 DMSO 储备液加到 400 μL PEG300 中, 混合均匀; 再向上述体系中加入 50 μL Tween-80, 混合均匀; 然后再继续加入 450 μL 生理盐水定					



	容至 1 mL。 生理盐水的配制: 将 0.9 g 氯化钠, 溶解于 ddH₂O 并定容至 100 mL, 可以得到澄清透明的生理盐水溶液。 方案 三 请依序添加每种溶剂: 10% DMSO → 90% Corn Oil Solubility: ≥ 2.08 mg/mL (4.27 mM); 澄清溶液 此方案可获得 ≥ 2.08 mg/mL (饱和度未知) 的澄清溶液, 此方案实验周期在半个月以上的动物实验酌情使用。 以 1 mL 工作液为例, 取 100 μL 20.8 mg/mL 的澄清 DMSO 储备液加到 900 μL 玉米油中, 混合均匀。
参考文献	[1]. Roy A, et al. Selective Termination of Autophagy-Dependent Cancers. Cells. 2024 Jun 25;13(13):1096. [2]. Feng L, et al. Pharmacological targeting PIKfyve and tubulin as an effective treatment strategy for double-hit lymphoma. Cell Death Discov. 2022 Jan 28;8(1):39. [3]. Lu Z, et al. Novel PIKfyve/Tubulin Dual-target Inhibitor as a Promising Therapeutic Strategy for B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Curr Med Sci. 2024 Apr;44(2):298-308. [4]. Zhen Lu, et al. An Azaindole-Based Small Molecule Hxz-02-059 Induces Methuosis in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia through the PI3K/AKT Axis. Blood (2020) 136 (Supplement 1): 9.

完整储备液配制表:

* 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。

可选溶剂	质量 溶剂体积 浓度	1 mg	5 mg	10 mg	25 mg
DMSO	1 mM	2.0514 mL	10.2568 mL	20.5137 mL	51.2842 mL
	5 mM	0.4103 mL	2.0514 mL	4.1027 mL	10.2568 mL
	10 mM	0.2051 mL	1.0257 mL	2.0514 mL	5.1284 mL
	15 mM	0.1368 mL	0.6838 mL	1.3676 mL	3.4189 mL
	20 mM	0.1026 mL	0.5128 mL	1.0257 mL	2.5642 mL
	25 mM	0.0821 mL	0.4103 mL	0.8205 mL	2.0514 mL
	30 mM	0.0684 mL	0.3419 mL	0.6838 mL	1.7095 mL
	40 mM	0.0513 mL	0.2564 mL	0.5128 mL	1.2821 mL
	50 mM	0.0410 mL	0.2051 mL	0.4103 mL	1.0257 mL