

تصميم، تخليق، والتقييم الحيوي لمشتقات فلورينيتد 4-هايدروكسي-2-كوينولون-3-كاربوكساميد كمثبطات لانزيم الفسفوانوسيتايد-3- كايئز الفا

إعداد

هلا حسن سمارة

المشرف

د. ديماء عزام صباح

المشرف المشارك

د. ايڤين الشلبي

الملخص

صُنفت أنزيمات الفوسفيتيدلينيستول 3 كيناز (PI3K α) كهدف واعد لتصميم وتطوير الأدوية المضادة للسرطان. حيث تم تخليق سلسلة من 4- هيدروكسي -6- فلورو-2- كوينولون -3- كاربوكس امايد ولتميز و تحديد هذه السلسلة تم فحصها بـ (FT-IR و H^1 NMR ، C^{13}) حيث أظهرت مركبات السلسلة نشاطاً مثبطاً ضد سلسلة خلايا سرطان القولون البشري (HCT-116).

المركب المصمم لحمل الفلور في موقع الاورثو على حلقة البنزين أظهر نشاطاً مثبطاً عالياً وهذا يشير الى تفاعل روابط هيدروجينية داخل جيب (PI3K α /ligand) في وضع الأورثو.

أما المركب المصمم لحمل الفلور في موقعي الميتا والبارا على حلقة البنزين أظهر انخفاضاً في نشاط التثبيط عند التفاعل داخل جيب (PI3K α /ligand).

بالمقارنة مع تصميم مركب لا يحتوي على اضافات لحلقة البنزين الذي أظهر رفعا لنشاط التثبيط ، وهذا يدل على ان الحلقة ساعدت في توجيه المركب نحو المستقبلات عند التفاعل داخل جيب (PI3K α /ligand).

وعند زيادة طول الربط بين جزء الامين و حلقة البنزين بمقدار كربونة واحدة أدى الى دفع المركب بعمق نحو المستقبل، أما عند محاولة ادخال مجموعة الميثوكسي على حلقة البنزين بموقع البارا للأمين تم ملاحظة انخفاض نشاط التثبيط بسبب عملها كحاجز منع تفاعل المركب بصورة صحيحة داخل جيب (PI3K α /ligand).

دراسات Glide docking ضد الانزيم تعرض أن المشتقات تناسب مستقبلات PI3K α kinase وتشكل روابط هيدروجينية مع مستقبلاته.