

## المخلص

كينازات فسفواينوزيتيد ٣ (PI3Ks) و نواتجها من مركبات الفوسفاتيدلينوستول ٣،٤،٥ ثلاثي الفوسفات (PIP3) تنظم العديد من العمليات الخلوية. من هذه الكينازات PI3K $\alpha$ ، وهو هدف جذاب للتصميم الأدوية المضادة للسرطان. الطفرة في مجال كيناز PI3K $\alpha$  (١٠٤٧٥ ر) يغير موضع وحركة حلقة التفعيل مما يؤدي الى تغيرات تشكيلية في مجال الربط و الوظيفة.

في محاولة لتطوير مثبطات جديدة، قمنا بانشاء نموذج لحامل الخاصة الدوائية (Pharmacophore) بناء على مجموعة من اثني عشر من مثبطات ال PI3K $\alpha$  الانتقائية. البحث في قاعدة بيانات المعهد الوطني للسرطان باستخدام حامل الخاصة الدوائية ادى الى التعرف الى ٨٧،٨٥٩ مركب.

قمنا بتطبيق تقنية الملائمة الحثية (IFD) لاستكشاف الاساس الهيكلي لارتباط المركبات ال ٨٧،٨٥٩ التي تم التعرف عليها بمجالات الكيناز ل PI3K $\alpha$  الطبيعي و المتحور.

قمنا بتعزيز وظيفة مجموعة الهيدروكسل في مثبط ال PI3K $\alpha$  2-هيدروكسي-١،٢-ثنائي الفينيلثانول باستخدام التصميم الدوائي المعتمد على البنية و الملائمة الانزلاقية (Glide docking). قمنا بالتعرف على مجموعة جديدة من ٢-أوكسو-١،٢-ثنائي الفينيلثانول بنزوات كمثبطات لل PI3K $\alpha$ .

قامت تقنية الملائمة الانزلاقية (Glide docking) بالتعرف على Gln859 كموضع ارتباط مهم و انتقائي. و اشارت الدراسة البيولوجية ان المركبات التي تم التحقق منها اظهرت بالفعل فعالية تثبيطية عالية ل PI3K $\alpha$  في خطوط خلايا سرطان غدد القولون والمستقيم (Caco II).

ظهرت الفعالية التثبيطية العالية في المركبات ذات الاستبدال من نوع chloro و nitro على موقع بارا مما يشير الى ان تفاعل الرابط الهيدروجيني المستقبل مع/ أو التفاعل الكاره للماء ي/تسهل التفاعل بين الدواء و المستقبل. تصميم البنزوات مع مجموعة fluoro على موقع أورثو، ميتا و بارا اظهر تفضيل الاستبدال بمجموعة وظيفية صغيرة الحجم على موقعي أورثو او ميتا. البنزوات الخالي من اي استبدال على اي من المواقع المذكورة اظهر فعالية ضعيفة مما يشير الى تفضيل الاستبدال على البنزوات بشكل عام.

قيم التركيز التثبيطي الأقصى حتى النصف (IC50) مسؤولة عن ٧١% من قيم قوة الارتباط في المجال الفعال لل(H1047R) المتحور.