

تصميم, تصنيع و تقييم حيوي لمثبطات جديدة لبروتين الفسفوانيوستيد-3-كاينز ($PI3K\alpha$)

اعداد

بيان صلاح حشمه

المشرف

د. ديما عزام صباح

المشرف المشارك

اد. غسان أبو شيخة

الفسفوانيوستيد-3-كاينز ($PI3K\alpha$) يفسر مجموعة الهيدروكسل على موقع رقم ٣ من حلقة الاينوسيتول لتكوين فوسفاتيدل اينوسيتول 3,4,5-ثلاثي الفوسفات، و هو الرسول الثاني الذي يحفز التأشير لانزيمات سفلية مثل بروتين كينيز ب (Akt) و مكونات بروتين (mTOR).

الفسفوانيوستيد-3-كاينز ($PI3K\alpha$) يضخم و ينتج بشكل زائد في العديد من السرطانات البشرية المختلفة. لذلك، فان استهداف الفوسفاتيدل اينوسيتول كينيز 3-ألفا ($PI3K\alpha$) واعد لعلاج السرطان.

بهذا العمل، قمنا بتوضيف نهج التصميم الدوائي المعتمد على الربيطة و التصميم الدوائي المعتمد على البنية لتصميم و تصنيع مجموعة من مثبطات الفسفوانيوستيد-3-كاينز الانتقائية. قمنا بنجاح بتصنيع ٢٠ من مشتقات ال 1,2-ثنائي اليدر وكوينولين-3-كاربوكساميدات.

تم القيام بالتعديلات الكيميائية على السلسلة الجانبية للكاربوكساميد لاشتقاق علاقة البنية بالفاعلية (SAR). و وجدنا ان الاستبدال على موقع بارا من حلقة الفينيل ذات الرابط الهيدروجيني المانح المستقبل، اظهر فعالية تثبيطية عالية في خطوط خلايا سرطان القولون والمستقيم (Caco II). المركبات 51 و 52، اظهرت فعالية تثبيطية عالية بقيمة IC_{50} مساوية ل 154 و 189 نانوغرام ، على الترتيب.

نقترح تحسين بنية مركباتنا التي تم التحقق منها للحصول على افضل فاعلية و انتقائية ضد مجموعة من بروتينات كينيز.