

تحسين 4-هايدروكسي-2-كوينولون-3-كاربوكساميد النواة الاساسية استهداف تثبيط انزيم الفسفوانوسيتايد-3- كاينز

الفا

إعداد

نسرين شعبان ذيب حماده

المشرف

د. ديماء عزام صباح

المشرف المشارك

د. ريماء أبو خلف

الملخص

فوسفيتيدلينوستول 3 كيناز (PI3K α) يعتبر هدفا جذابا لتصميم مركبات مضادة للسرطان. في محاولة لتطوير مثبطات PI3K α جديدة، قمنا بتصميم و بناء سلسلة مركبات جديدة من 4- هيدروكسي -6- نيترو-2- كوينولون -3- كاربوكس امايد عن طريق برنامج تصميم المركبات (SBDD).

من اجل تحديد و تمييز هذه السلسلة الجديدة من المركبات، قمنا بتحليلها عن طريق جهاز ال (H¹ و C¹³) NMR.

أظهرت البيانات البيولوجية في خط الخلية البشرية لسرطان القولون (HCT-116) ان المركبات (28, 30-36) تثبط تكاثر الخلايا السرطانية. المركبات التي تحمل مستقبل روابط هيدروجينية و جزء دهني صغير على موقع بارا (P- Position), تظهر نشاط تثبيطي للانزيم PI3K α (31).

من ناحية اخرى المشتقات التي تحمل مستقبل/مقدم الروابط الهيدروجينية على الموقع بارا (P-Position) (34) و جزء دهني صغير (35) لم تكن فعالة. زيادة طول جزء الكاربوكسامايد عن طريق اضافة (CH₂) (32) أو (NH) (33) يقوي النشاط التثبيطي لهذه المشتقات. قد يكون هذا نتيجة لدفع المركب فراغيا الى عمق الشق الترابطي للانزيم. فعالية المركب 33 تقترح ان وجود مستقبل الروابط الهيدروجينية يحث على تكون المركب ما بين الرابط (Ligand) و الانزيم

PI3K α نستنتج من فعالية المركب 36 ان استبدال الموقع ميتا (*m*- Position) بجزيء ضخم سوف يمنع التوجيه المناسب للرابط داخل الموقع الترابطي للانزيم.