

تحسين و تركيب مشتقات البنزوين كمتبطات لانزيم PI3K α

إعداد

أميرة سعيد محمود حسن ابراهيم

المشرف

د. ديما عزام صباح

المشرف المشارك

أ.د. غسان أبو شيخة

الملخص

القدرة السرطانية لانزيم الفوسفيتيدلينوستول 5,4,3 كيناز جعلته هدف واعد لتصميم مركبات مضادة للسرطان. هذا العمل يصف جهودنا المستمرة لتصنيع مركبات مشابهة من *p*-anisoin . تم تصنيع سلسلة من مشتقات 1,2-bis (4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl benzoates كمتبطات لانزيم ال فوسفيتيدلينوستول 5,4,3 كيناز. وأظهرت البيانات البيولوجية أن المركبات المصنعة أثبتت نشاط PI3K α في سرطان القولون البشري (HCT-116) و كان لها نشاط مثبط مماثل. أظهرت المركبات ذات الاستبدال نشاط أعلى مقارنة بالهيكل الأساسي الغير مستبدل، مما يشير إلى أن الاستبدال هو شيء ضروري لتعزيز النشاط البيولوجي. المركبات ذات الاستبدال على موقع *para* مثل (*p*-NO₂ and *p*-Cl) أظهرت نسبيا نشاطا أعلى مقارنة بالمستبدلة *para*-F يعني أن إعاقة فراغية تسيطر على التوجه السليم للارتباط في مجال كيناز. من ناحية أخرى، مشتقات *o*-F و *m*-F أظهرت قوة مماثلة ضد نشاط PI3K α مما يشير إلى أن وحدة فرعية ملزمة ارتباطية تحظر توجيه مجموعة ضخمة على موقع *o*- و *m*- . و حددت Glide docking S773 ، K802 ، V851 و Y836 كمفتاح الربط وتشير إلى أن أروماتية (π - π التراص) يتوسط تشكل مركب ليجند / بروتين.