

## تصميم وتصنيع وفحص نشاط قواعد الشيف بنزوين كمضادات للسرطان

إعداد

فاطمة محمود الطراونة

المشرف

الأستاذ الدكتور غسان ابو شيخة

المشرف المشارك

الدكتورة ديما عزام

الملخص

فوسفاتيدلينوستول 3,4,5 كيناز تنظم مجموعة متنوعة من العمليات الخلوية لهذا يعتبر PI3K $\alpha$  هدفاً جذاباً لتصميم مركبات مضادة للسرطان وفي محاولة لتطوير مثبطات PI3K $\alpha$  جديدة ، قمنا بتصميم هيكل (SBDD) لوضع مجموعات وظيفية على البنية الأساسية واستكشاف الأساس الهيكلي للربط في نطاق كيناز من PI3K $\alpha$ . وحددنا بنجاح سلسلة جديدة من 1,2-داي فينيل امينو الإيثانول باسم مثبطات PI3K $\alpha$  وأظهرت البيانات البيولوجية أن المركبات تثبيط النشاط PI3K $\alpha$  في خط الخلية البشرية غدية القولون (HCT-116). المركبات المستبدلة أظهرت نشاط أعلى من المركبات الغير مستبدلة. و كان اعلى نشاط لمشتقات  $m-F$ ,  $m-CF_3$ , and  $m-CH_3$  و ذلك يدل على وجود روابط هيدروجينية أو دهنية.

$p-F$ ,  $p-CH_3$ ,  $p-OH$ ,  $p-OCH_3$ , and  $p-SCH_3$  أظهرت المستبدلة على الموقع بارا مثل نشاطا متماثل. مشيراً إلى أن  $p-OH$  و  $p-CH_3$  نشاطا متماثلا وهذا قد يكون بسبب تأثير تفارغ.  $p-SCH_3$  و  $p-OCH_3$  نشاطا متماثلاً. مشيراً إلى أن نشاط بدائل يوضح أن المجموعة الضخمة  $p-OCH_3$  و  $p-SCH_3$  لا تحبذ وهذا قد يكون راجعاً إلى ضيق حجم من جيب الكيناز الذي يفضل وظائف صغيرة الحجم. و نشاط  $p-F$  تعني ان الحجم و/أو مستقبلات روابط الهيدروجين مطلوبة للحصول على نشاط. واللافت أن مستبدلة  $o-F$  اعطت نتائج مماثلة لمستبدلة  $p-F$  و هذا يشير ان وجود مجموعة وظيفية صغيرة الحجم مفضل على موقع  $meta$ . و عدم وجود متسبدلة اظهر نشاط أضعف و هذا ثدل ان وجود مجموعات وظيفية يزيد النشاط للمركبات. Glide Dock عرف الاحماض الامينية Asp933, Lys802, Ser774 على أنها مفتاح الربط للبروتين و أن الرابط العطرية ( $\pi-\pi$  التراص) تتوسط التفاعل بين البروتين و المركبات.