

# تصميم, التشييد والتقييم البيولوجي لمشتقات جديدة من الانثرانيليك اسيد كمضادات للسرطان تستهدف إنزيمات التيروسين كايينز

إعداد

نجاح عبدالله الرموني

المشرف

د. علي إبراهيم

المشرف المشارك

د. قاسم عبدالله

جامعة الزيتونة الأردنية, 2022

## الملخص

انزيمات التيروسين كايينز هي أهداف جزيئية معروفة في مجال تصميم الأدوية المضادة للسرطان. تشارك انزيمات التيروسين كايينز في موت الخلايا المبرمج ، والتكاثر ، والتمايز ، والهجرة ، ودورة الخلية. تم تحديد التمايز غير الطبيعي لهذه الإنزيمات كعامل رئيسي في نشوء السرطان وتطوره. لذلك ، تم تطوير العديد من مثبطات التيروسين كايينز ذات الأشكال الكيميائية المختلفة ، مثل الكينازولين والكينازولينون ، وتستخدم سريريًا كعوامل مضادة للسرطان. ومع ذلك ، فقد حددت العديد من العوامل من الفعالية الإكلينيكية لهذه الجزيئات، بما في ذلك الفاعلية المنخفضة والكفاءة المنخفضة والمقاومة المتطورة. لذلك، من الضروري تطوير مركبات جديدة للتغلب على قيود العلاج. في هذا المشروع ، تم تصميم جزيئات جديدة مع مشتقات حمض الأثرانيليك (مركبات تدخل في تكوين الكينازولينون)، وتوليفها وتقييم نشاطها المضاد للأورام باستخدام اختبار سلفورودامين ب في المختبر ضد سبعة أنواع من الخلايا السرطانية المختلفة.

أظهر مركبان (12, 13) قدرة كبيرة ضد تكاثر جميع خطوط الخلايا المختبرة، مع قيم تركيز التثبيط النصفي تتراوح من  $0.15 \pm 0.69$  إلى  $1.52 \pm 2.85$  ميكرومتر و  $0.08 \pm 0.39$  إلى  $0.38 \pm 1.24$  للمركبات 12 و 13، على

التوالي. لفهم وضع ارتباط المركبات بالمواقع النشطة للأنزيمات، تم إجراء عمليات التصميم الجزيئي المحوسبة. على الرغم من قيم تركيز التثبيط النصفية القريبة بين المركبين 12 و 13، فقد لوحظت أوضاع ربط مختلفة للهيكل البلورية Cys772 لمستقبلات إنزيم التيروسين كينيز ، والتي تم افتراض أن المركب 13 لديه ارتباط إضافي مع الحمض الأميني التي تشير إلى نشاطه الأعلى ، عند مقارنته بالمركب 12. الملخص، تم تطوير مركبين جديدين كمثبطات محتملة لمستقبلات إنزيم التيروسين كينيز مع نشاط واعد مضاد للسرطان واعد. يجب إجراء مزيد من الفحوصات الخاصة لجميع المركبات المُصنَّعة على أنزيمات كينازات التيروسين المختلفة للتحقق من تقاربها وانتقائها. بالإضافة إلى ذلك، هناك المزيد من المركبات النظيره التي تستحق صنعها من أجل تطوير المركبات المتحصلة وإبرام علاقة شاملة بين الشكل الكيميائي والفعالية البيولوجية.