ACKNOWLEDGMENTS

Praise to ALLAH who guide and help me, I am grateful to my father ALLAH may have mercy on him who encourage and support me from my childhood and brother Dr. Adil Ahmed for their financial aid and support. I am gratified to my supervisor Prof. Asaad Khalid for valuable advises and kind supervision, and Prof. Abd Alwahab for his help and support. I am Appreciative to Dr Talal for his technical help, my teachers, friends, colleagues, and all of the group for a friendly atmosphere, help and encourage from starting to writing.

ABSTRACT

Breast cancer is responsible for most of the women deaths in the world, this situation leads to the importance of the design of new drug candidates. On the same way severe side effects and non selectivity of some drugs make treatment sensitive and non effective. Drug discovery has significant role of finding of novel promising prodrugs that may progress to clinical trials in rapid evaluation process depend on prediction approaches.

This study aim to discover new hits of inhibitors of recent targets of breast cancer by using of bioinformatic technology to identify structure, conserved domain ,active site and physical and chemical properties of each target. Virtual screening of flavonoid compounds and zinc database compounds to find out active inhibitors. Testing of druglike properties in terms of chemical structure properties.

Computer-Assisted drug design(CADD) approach particularly structure based drug design was adopted to discover novel drug candidates of breast cancer. In this study, molecular operating environment (MOE) was used to run a post-docking simulation of zinc database compounds. The compounds had been docked before by DOCK6 of zinc.org server, a free database of commercially-available compounds for virtual screening(VS), ZINC database contains over 13 million purchasable compounds in ready-to-dock. Representatives of famous targets such as cyclooxygenases2, Kinesin, Matrix Metalloproteinases 9,Epithelial Growth Factor Receptor and Janus Kinase were chosen in docking simulations.Flavonoids and flavonoid derivatives also were selected according

to distinctive structures that have anticancer activity and were checked by docking simulation. Similar binding to the selected targets was observed.

The results predicted potential high and moderate anticancer activity as indicated by binding affinity comparable to drug standards. ZINC database compounds that had been selected exhibited moderate multitarget activity was less than that of the drug hence, less side effect is expected. Flavonoid derivatives compounds showed the same account of activity as well as preferred properties of lipiniski rule.

Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) descriptors evaluated drug-likeness properties of compounds, namely logp, water solubility, Lipinski drug-like test, reactive molecules, and molar refractivity.

ملخص البحث

سرطان الثدي هو المسئول عن الموت لمعظم النساء في العالم، وهذا الوضع يؤدي إلى أهمية تصميم دواء جديد.وبنفس القدر آثار جانبية شديدة وعدم الاختيارية لبعض الأدوية تجعل العلاج اكثر حساسية وغير فعال. اكتشاف العقاقير له دورا هاما في العثور على الأدوية الواعدة الحديثة التي يمكن تتقدم إلى تجارب سريرية في عملية التقييم السريعة التي تعتمد على طريقة الاستنباط.

وتهدف هذه الدراسة إلى اكتشاف مركبات جديدة من مثبطات المستقبلات الأخيرة من سرطان الثدي. باستخدام تكنولوجيا المعلوماتية الحيوية لتحديد البنية التركيبية ، المحتوي الوظيفي، موقع نشط والخصائص الفيزيائية والكيميائية لكل مستقبل . استخدمت المعلوماتية الكيمائية باستخدام الفحص الظاهري للمركبات الفلافونويدية ومركبات قاعدة بيانات الزنك لمعرفة المثبطات الفعالة. كما تم اختبار الصفات الدوائية بالنسبة للتركيب الكيميائي.

صممت الأدوية باستخدام الكمبيوترعلي الاخص الطريقة التي تعتمد علي البنية التركيبية لاكتشاف عقاقير جديدة لمرض سرطان الثدي, في هذه الدراسة تم استخدام برنامج التشغيل الجزيئ لتشغيل محاكاة الارتباط لمركبات قاعدة بيانات الزنك والتي تمت محاكاة ارتباطها باستخدام برنامج دوك6 الخاص بالمستخدم الالكتروني زنك وهي قاعدة بيانات مجانية من المركبات المتاحة تجاريا للفحص الظاهري وتحتوي علي اكثر من ثلاثة عشر مليون مركب متاحة لاختبار محاكاة الارتباط. تم اختيارعينات لمستقبلات الادوية المضادة للسرطان المشهورة لمحاكاة الارتباط وهي:.

Cyclooxygenase2 ,Kinesin, Matrix Metalloproteinase9,Epithelial Growth Factor

Receptor and Janus Kinase

تم اختيار فلافونيدات و مشتقات الفلافونيدات أيضا وفقا للهياكل االمميزة التي لهانشاط مضاد للسرطان وتم فحصها بمحاكاة الارتياط وقد لوحظ ان هنالك تشابه قي ارتباطها بالمستقبلات.

اظهرت النتائج المستنبطة النشاط العالي والمتوسط المضاد للسرطان بالارتياط بالمستقبلات الذي يمكن مقارنته بالارتياط بالادوية. مركبات قاعدة بيانات الزنك التي تم اختيارها أظهرت النشاط متعدد المستقبلات معدل أقل

من الدواء الذي قد يؤدي إلى تأثير أقل الجانبية. وأظهرت المشتقات الفلافونويدية نقس القدر من النشاط وكذلك الخصائص المفضلة حسب قانون ليبينسكي.

تم تقييم خصائص مشابهة الادوية للمركبات بعناصر وصف العلاقة الكمية للنشاط باالبنية التركيبية وهي: معامل التوزيع بين الماء والكحول الثماني ، الذوبان في الماء ،اختبارخاصية الدواء ،الجزيئات المتفاعلة والانكسارية المولية.

.

CONTENTS

List of Figures

page

List of Tables

Page

List Appendices

List of Publication

1-Accepted Papers

Accepted from The International Journal of Interdisciplinary Research and Innovations.

1-1 Computer Aided Drug Design Of New Inhibitors Of Tyrosine Kinase ; Epethlial Growth Factor as Breast Cancer Target.

Sumaya Osman, ,Amal Al-Aboudi and Abd- Alwahab Hassan.

1-2- *In Silico* Structure Insight and Discovery of Novel Inhibitors ofCyclooxyge- nase2 ;Potential Anticancer Agents**.**

Sumaya Osman, , Amal Al-Aboudi and Abd Alwahab Hassan

2-Papers under Preparation;

1-In Silico Approach of Inhibition of Matrix Matalloproteinase9 as Metastasis agent.

2-Novel Inhibitors of Janus Kinase; Specific Agent of Breast Cancer.

3- Kinesin Motor Inhibitors ; Hits of cancer Drug Candidates.

List of Abbreviations

CADD	Computer- Assisted Drug Design
MOE	Molecular Operating Environment
HTS	Highthroughput Screening
VS	Virtual Screening
COX2	Cyclooxygenase2
MMP9	Matrix Metalloproteinase9
EGER	Epithelial Growth Factor Receptor
JAK2	Janus Kinase 2
QSAR	Quantitative Structure Activity Relationship
H**ER2**	**Human Epithelial Receptor2**
DNA	**Deoxyribonucleic Acid**
MPA	**Mycophenolic**
CDK	**Cyclin-Dependant Kinase**
TCA	**Tricarboxylic cycle Acid (Krebs)**
CHS	**Chalcone Synthase**
C4H	**Cinnamate-4-Hydroxylase**

CHI	**Chalcone Isomerase**
CHR	**Chalcone Reductase**
CHS	**Chalcone Synthase**
4CL4	**-Coumaroyl:CoA-Ligase**
DFR	**Dihydroflavonol 4-Reductase**
DMID	**7,29-Dihydroxy, 49-Methoxyisoflavanol Dehydratase**
F3H	**Flavanone 3-Hydroxylase**
FSI,FSII	**Flavone Synthase**
F39H	**Flavonoid 39 hydroxylase**
F3959H	**Flavonoid 3959 Hydroxylase**
IOMT	**IsoflavoneO-Methyltransferase**
IFR	**Isoflavone Reductase**
I29H	**Isoflavone29- Hydroxylase**
IFS	**Isoflavone Synthase**
LDOX	**Leucoanthocyanidin Dioxygenase**
LCR	**LeucoanthocyanidinReductase**
OMT	**O-Methyltransferase**
PAL	**Phe ammonia-lyase**

RT	**Rhamnosyl Transferase**
STS	**Stilbene Synthase**
UFGT	**UDPGflavonoidglucosyl transferase**
VR	**Vestitone Reductase**
EGCG	**Epigallocatechin-3-GALLATE**
VEGF	**Vascular Endothelial Growth Factor**
HGF	**Hepatocyte Growth Factor**
K_d	**Dissociation Equilibrium Constant**
QSPR	**Quantitative Structure-Property Relationship**
CSCs	**Cancer Stem-like Cells**
SiRNA	**SignalRibonucleic Acid**
ER	**Estrogen Receptor**
BTK	**Bruton's tyrosine kinase**
MLK	**Mixed-Lineage Kinase**
Drp1	**Dynamin-related protein 1**
GPNMB	**Glycoprotein non-metastatic B**
PGs.	**Prostaglandins**
TX	**Thromboxane**

KHC	**Kinesin** Heterotetrameric **Chains**
KLC	**Kinesin Light Chains**
TIMP	**Tissue Inhibitors Of Metalloproteinases**
TKCytoplasmic	**Tyrosine Kinase**
RTK	**Receptor tyrosine kinase**
ErbB2	**Epethelial receptor member b -B2**
STATs	**Signal Transducer and Activator of Transcription**
TNBCs	**Triple-Negative Breast Cancers**
NCBI	**National Center for Biotechnology Information**
E.C	**Enzyme Code**
E.A	**Enzyme Accession**
BLAST	**Basic Local Alignment Search Tool**
RCSB	**Research Collaborator for Structural Bioinformatics**
PDB	**Protein Data Bank**
PGHS	**Prostaglandin H2Synthase**
Cb	**Calcium-binding**
Kif2	**Kinesin Family member 2A**
ADP	**Adenosine Diphosphate**

ATP	**AdenosineTriphosphate**
CD	**Conserved Domain**
PTK	**Protein Tyrosine Kianse**
RIO	**serine/threonine protein kinase**
MgATP	**Magnesium Adenosine Triphosphate**
IFNs	**Interferons**
PCA	**Principal component analysis**
LogP	**Log of the octanol/water partition coefficient**
LogS	**Log of the aqueous solubility (mol/L).**
EAC	**Ehrlich Ascites Carcinoma**
ROS	**Radical Oxygen Species)**
ARG	**Arginine**
GLU	**Glutamate**
LYS	**Lysine**
TYR	**Tyrosine**
PRO	**Proline**
HIS	**Histidine**
LEU	**Leucine**

GLN	**Glutamine**
CYS	**Cysteine**
ASP	**Aspartate**
THR	**Threonine**
MET	**Methionine**
SER	**Serine**
GLY	**Glycine**
ASN	**Asparagine**