



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

مطالعات داکینگ تعدادی از مشتقات ۳،۶-دو استخلافی
۴،۲،۱-تریازول [b-۴،۳]-۴،۳،۱-تیادیازول به عنوان مهارکننده‌های
دی‌هیدروفولات ردوکتاز به منظور اثرات بالقوه ضدباکتریایی، ضدقارچی،
ضدمالاریا و ضدسرطان

توسط:

الهام سالاری

اساتید راهنما:

دکتر عالیه عامری

دکتر مجتبی شکیبایی



**Kerman University of Medical Sciences
Faculty of Pharmacy**

Pharm. D Thesis

Title:

Docking studies of some of 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives as dihydrofolate reductase inhibitors for potential antibacterial, antifungal, antimalarial, and anticancer activity

By:

Elham Salari

Supervisors:

**Dr. Alieh Ameri
Dr. Mojtaba Shakibaie**

اظهارنامه و حق انتشار

اینجانب الهام سالاری متعهد می‌شوم موارد مذکور در این پایان‌نامه حاصل فعالیت‌های پژوهشی خود بوده و مسئولیت صحت داده‌ها و اطلاعات گزارش شده در این پایان‌نامه را به عهده می‌گیرم. تمامی حقوق مادی و معنوی این پایان‌نامه متعلق به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان بوده و هرگونه استفاده تنها با کسب اجازه ممکن خواهد بود. استناد به مطالب و نتایج این پایان‌نامه در صورتی که به نحو مناسبی ارجاع داده شود بلامانع است.

امضاء دانشجو

تاریخ

۹۹ / ۶ / ۲

PharmD Thesis کرمان داروسازی

خلاصه فارسی

مقدمه: مهار عملکرد آنزیم دی‌هیدروفلوات ردوکتاز (DHFR) یک عنصر اساسی در درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان، عفونت‌های باکتریایی و تک‌یاخته‌ای و همچنین عفونت‌های فرصت‌طلب همراه با ایدز (مانند PCP, *Pneumocystis carinii pneumonia*) است. هدف اصلی پایان‌نامه حاضر طراحی مهارکننده‌های آنزیم DHFR با استفاده از نرم‌افزار داکینگ مولکولی AutoDock است.

روش‌ها: مشتقات ۶،۳-دو استخلافی ۴،۲،۱-تریازول [۳-۴،b]-۴،۳،۱-تیا دیازول طراحی شده توسط MarvinSketch 16.8.15.0 ترسیم و خصوصیات هندسی آنها از نظر انرژی توسط نرم‌افزار HyperChem بهینه شدند. ساختارهای کریستالی آنزیم‌ها با کدهای ۱۰۰۰۸، ۱۰۰۰۰، ۳۰۰۰۰، ۴۰۰۰۰، ۲۰۰۹۰ و ۳۰۰۰۰ برای بررسی مکانیسم اتصال احتمالی و محاسبه انرژی اتصال ترکیبات انتخابی به DHFR استفاده شدند. برای مطالعات داکینگ لیگاند انعطاف‌پذیر، بسته نرم‌افزاری AutoDock4.2 توسط الگوریتم ژنتیک لامارکین (LGA) استفاده شد. پروتئین‌های هدف و لیگاندها بر اساس دستورالعمل نرم‌افزار AutoDockTools 1.5.6 تهیه شدند. بهترین کمپلکس پروتئین-لیگاند (کمترین انرژی پیوندی) گزارش شد.

یافته‌ها: نتایج شبیه‌سازی داکینگ نشان داد که ترکیبات ۶ (R=R'=3,4-dimethoxy)، ۲ (R=3,4,5-)، ۱۴ (trimethoxy; R'=3,4-dimethoxy)، ۷ (R=3,4,5-)، ۹ (trimethoxy; R'=3,4-dimethoxy) و ۸ (R=3-methoxy; R'=3,4,5-trimethoxy) بهترین انرژی پیوندی را به ترتیب با ارزش ۹/۶۹، -۱۰/۴۸، -۹/۹۸، -۹/۶۹، -

۸/۴۱-، ۱۰/۴۷- و ۹/۴۵- کیلوکالری بر مول بر اساس برهم‌کنش با جایگاه‌های فعال به ترتیب با آنزیم‌های ۱۰۰۰۸، ۱۰۰۰۰، ۳۰۰۰۰، ۴۰۰۰۰، ۲۰۰۹۰ و ۳۰۰۰۰ از خود نشان دادند.

نتیجه‌گیری: به‌طور خلاصه، با بررسی نتایج داکینگ مولکولی مشتقات ۶،۳-دو استخلافی ۲،۱،۴- تریازول [b-۴،۳]-۴،۳،۱- تیادیازول به عنوان مهارکننده‌های دی‌هیدروفولات ردوکتاز می‌توان به این نکته اشاره داشت که وجود سیستم هتروسیکل دارای اتم نیتروژن و استخلاف متوکسی، به عنوان دهنده پیوند هیدروژن یا گیرنده پیوند هیدروژن، می‌تواند نقش کلیدی در برهم‌کنش این ترکیبات با آنزیم‌های هدف بازی کند. با توجه به اثرات مهاری این ترکیبات، می‌توان پیش‌بینی کرد که در مطالعات بیولوژیکی بتوانند اثرات ضدسرطان، ضدمالاریا، ضدکاندیدال (ضدقارچ) و ضدباکتریایی (در برابر سویه‌های گرم مثبت) مناسبی نشان دهند.

کلمات کلیدی: مهارکننده‌های دی‌هیدروفولات ردوکتاز، داکینگ، ضدباکتریایی، ضدقارچی، ضدمالاریا، ضدسرطان.

Abstract

Introduction: The blocking of the enzymatic activity of dihydrofolate reductase (DHFR) is a key element in the treatment of many diseases, including cancer, bacterial and protozoal infections, and also opportunistic infections associated with AIDS (*Pneumocystis carinii* pneumonia, PCP). The main objective of the present thesis was the design of inhibitors of the DHFR enzyme using AutoDock molecular docking software.

Methods: The designed 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles were drawn by MarvinSketch 16.8.15.0 and their geometries were optimized by HyperChem softwares. The crystalline structures of enzymes with the PDB code of 1PD8, 1KMV, 3QGT, 4DFR, 2W9S, and 3QLS were used for molecular docking studies. The binding and calculation of binding energy of the selected compounds to DHFR. For the ligand-flexible docking studies, AutoDock4.2 software package was used by Lamarckian Genetic Algorithm (LGA). The target proteins and the ligands were prepared based on the tutorial of AutoDockTools 1.5.6. The best protein-ligand complexes (lowest binding energy) were reported.

Results: The results of docking simulation exhibited that the compounds **6** (R=R'=3,4-dimethoxy), **2** (R=3,4,5-trimethoxy; R'=3,4-dimethoxy), **1** (R=3,4-dimethoxy; R'=3,4-dimethoxy), **2** (R=3,4,5-trimethoxy; R'=3,4-dimethoxy), **9** (R=3-methoxy; R'=3,4,5-trimethoxy), and **7** (R=3,4-dimethoxy; R'=3-methoxy) displayed the following binding energies -9.98, -10.48, -9.79, -8.41, -10.47, -9.45 kcal/mol, respectively by interacted in active site of 1PD8, 1KMV, 3QGT, 4DFR, 2W9S, and 3QLS as DHFR enzyme, respectively.

Conclusion: To sum up, by evaluation of the results of molecular docking of 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles as DHFR reductase inhibitors, it can be pointed out that the existence of a heterocycle system with a nitrogen atom and methoxy substitutions as hydrogen bond donors or hydrogen bond acceptors play the key role for the interaction of these compounds with target enzymes. Due to the inhibitory effects of these compounds, it could be expected to show suitable

anticancer, antimalarial, anticandidal (antifungal), and antibacterial (against gram-positive strains) effects in biological studies.

Keywords: Dihydrofolate Reductase Inhibitors, Docking, Antibacterial, Antifungal, Antimalaria, Anticancer Activity.

PharmD Thesis کرمان داروسازی دانشکده

فهرست مطالب

عنوان

صفحه

I.....	خلاصه فارسی
III.....	Abstract
V.....	فهرست مطالب
IX.....	فهرست جدول‌ها
XI.....	فهرست شکل‌ها
۲۵.....	فهرست کوتاه‌نوشته‌ها

فصل اول: مقدمه

Error! Bookmark not defined.	۱-۱- پیشگفتار و هدف
Error! Bookmark not defined.	۱-۲- سرطان
Error! Bookmark not defined.	۱-۲-۱- روش‌های درمان سرطان
Error! Bookmark not defined.	۱-۳- مالاریا
Error! Bookmark not defined.	۱-۴- عفونت‌های باکتریایی
Error! Bookmark not defined.	۱-۵- عفونت‌های قارچی
Error! Bookmark not defined.	۱-۶- مهارکننده دی‌هیدروفولات ردوکتاز
Error! Bookmark not defined.	۱-۷- هتروسیکل‌های آروماتیک
Error! Bookmark not defined.	۱-۷-۱- ۴،۲،۱-تریازول
Error! Bookmark not defined.	۱-۷-۲- ساختار ۴،۳،۱-تیدایازول

Error! Bookmark not defined.	۱-۸- مدل سازی مولکولی
Error! Bookmark not defined.	۱-۸-۱- داکینگ مولکولی
Error! Bookmark not defined.	۱-۸-۱-۱- شکل نظری داکینگ
Error! Bookmark not defined.	۱-۸-۱-۲- انواع داکینگ
Error! Bookmark not defined.	۱-۸-۱-۳- انتخاب ساختار سه بعدی پروتئین های هدف
Error! Bookmark not defined.	۱-۸-۱-۴- انتخاب لیگاند
Error! Bookmark not defined.	۱-۸-۱-۵- برنامه AutoDock
Error! Bookmark not defined.	۱-۸-۱-۶- کاربرد داکینگ مولکولی
Error! Bookmark not defined.	۱-۸-۱-۷- محدودیت های داکینگ مولکولی
Error! Bookmark not defined.	۱-۹- داروهای هیبریدی
Error! Bookmark not defined.	۱-۱۰- شباهت سنجی دارویی
Error! Bookmark not defined.	۱-۱۰-۱- قانون ۵
Error! Bookmark not defined.	۱-۱۰-۲- قانون Ghose
Error! Bookmark not defined.	۱-۱۰-۳- قانون Veber
Error! Bookmark not defined.	۱-۱۰-۴- قانون Egan
Error! Bookmark not defined.	۱-۱۰-۵- قانون Muegge
Error! Bookmark not defined.	۱-۱۱- رادار فراهمی زیستی

فصل دوم: مواد، دستگاه ها و روش ها

Error! Bookmark not defined.	۲-۱- نرم افزارهای مورد استفاده
Error! Bookmark not defined.	۲-۲- ساختارهای طراحی شده (مشتقات ۶،۳- دو استخلافی ۴،۲،۱- تریازول [b-۴،۳]-۴،۳،۱-)
Error! Bookmark not defined.	تیادیازول)
Error! Bookmark not defined.	۲-۳- داکینگ مولکولی

- Error! Bookmark not defined.** لیگاندها .pdbqt آماده‌سازی فایل ۲-۳-۱
- Error! Bookmark not defined.** پروتئین آماده‌سازی پروتئین ۲-۳-۲
- Error! Bookmark not defined.** آنزیم‌های دی‌هیدروفولات ردوکتاز مورد استفاده ۲-۳-۳
- Error! Bookmark not defined.** بررسی خصوصیات ADME ۲-۴

فصل سوم: نتایج

- Error! Bookmark not defined.** نتایج داکینگ مولکولی ۳-۱
- ۳-۱-۱ نتایج مربوط به داکینگ مولکولی آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز انسانی
Error! Bookmark not defined. (PDB: 1PD8)
- ۳-۱-۲ نتایج مربوط به داکینگ مولکولی آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز انسانی
Error! Bookmark not defined. (PDB: 1KMV)
- ۳-۱-۳ نتایج مربوط به داکینگ مولکولی آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز *P. falciparum*
Error! Bookmark not defined. (PDB: 3QGT)
- ۳-۱-۴ نتایج مربوط به داکینگ مولکولی آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز *E. coli*
Error! Bookmark not defined. (PDB: 4DFR)
- ۳-۱-۵ نتایج مربوط به داکینگ مولکولی آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز *S. aureus*
Error! Bookmark not defined. (PDB: 2W9S)
- ۳-۱-۶ نتایج مربوط به داکینگ مولکولی آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز *C. albicans*
Error! Bookmark not defined. (PDB: 3QLS)
- Error! Bookmark not defined.** نتایج بررسی خصوصیات ADME ۳-۱-۷

فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

- Error! Bookmark not defined.** بحث نتایج ۴-۱

۴-۱-۱- اثرات بالقوه ضدسرطان با مهار آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز انسانی **Error! Bookmark not defined.**

۴-۱-۲- اثرات بالقوه ضدمالاریا با مهار آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز *P. falciparum* **Error! Bookmark not defined.**

۴-۱-۳- اثرات بالقوه ضد میکروبی با مهار آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز باکتریایی و

Error! Bookmark not defined. مخمری

۴-۱-۴- نتایج بررسی خصوصیات ADME **Error! Bookmark not defined.**

۴-۲- پیشنهادات **Error! Bookmark not defined.**

منابع

منابع ۲۶

PharmD Thesis کرمان داروسازی دانشگاه

فهرست جدول‌ها

عنوان

صفحه

جدول ۱-۱- مشخصات آنزیم‌های دی‌هیدروفولات ردوکتاز استفاده شده در پایان‌نامه **ERROR!**

BOOKMARK NOT DEFINED.

جدول ۱-۲- نرم‌افزارهای استفاده شده در این مطالعه **ERROR! BOOKMARK NOT**

DEFINED.

جدول ۱-۳- نتایج داکینگ مولکولی ساختارها بر روی دی‌هیدروفولات ردوکتاز انسانی

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 1PD8)

جدول ۲-۳- نتایج داکینگ مولکولی ساختارها بر روی دی‌هیدروفولات ردوکتاز انسانی

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 1KMV)

جدول ۳-۳- نتایج داکینگ مولکولی ساختارها بر روی دی‌هیدروفولات ردوکتاز

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 3QGT) *P. falciparum*

جدول ۴-۳- نتایج داکینگ مولکولی ساختارها بر روی دی‌هیدروفولات ردوکتاز *E. coli*

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 4DFR)

جدول ۵-۳- نتایج داکینگ مولکولی ساختارها بر روی دی‌هیدروفولات ردوکتاز *S. aureus*

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 2W9S)

جدول ۶-۳- نتایج داکینگ مولکولی ساختارها بر روی دی‌هیدروفولات ردوکتاز *C. albicans*

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 3QLS)

جدول ۳-۷- برخی خصوصیات ADME از مشتقات ۶،۳-دو استخلافی ۴،۲،۱-تریازول [b-۴،۳]-

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED...... ۴،۳،۱-تیادiazol

جدول ۳-۸- نمودار رادار فراهمی‌زیستی مشتقات ۶،۳-دو استخلافی ۴،۲،۱-تریازول [b-۴،۳]-

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED...... ۴،۳،۱-تیادiazol

دانشکده داروسازی کرمان
PharmD Thesis

فهرست شکل‌ها

عنوان

صفحه

شکل ۱-۱- ساختار تعدادی از داروهای دارای حلقه ۴،۲،۱-تری‌آزول **ERROR! BOOKMARK**

NOT DEFINED.

شکل ۲-۱- ساختار تعدادی از داروهای دارای حلقه ۴،۳،۱-تیدایازول **ERROR! BOOKMARK**

NOT DEFINED.

شکل ۳-۱- ساختار شیمیایی مشتقات تیدایازولی دارای فعالیت‌های ضدتومور و ضد میکروبی (ترکیب

شماره ۱ و ۲) **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....**

شکل ۴-۱- ساختار شیمیایی مشتقات تیدایازول دارای فعالیت‌های ضدسرطان و ضد میکروبی

(ترکیبات شماره ۱۳ و ۱۵) **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....**

شکل ۵-۱- نمایش شماتیک ساختار کمپلکس $E + Ia_q \rightleftharpoons [E]aq + [I]aq$ **ERROR!**

BOOKMARK NOT DEFINED.

شکل ۶-۱- ساختار ترکیب شماره ۱ و آزاتوکسین **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۷-۱- نمونه‌ای از ساختار رادار فراهمی زیستی **ERROR! BOOKMARK NOT**

DEFINED.

شکل ۱-۲- ساختار شیمیایی مشتقات ۶،۳-دو استخلافی ۴،۲،۱-تریازول [b-۴،۳]-۴،۳،۱-تیدایازول

(ترکیبات شماره ۱ تا ۱۶) **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....**

شکل ۲-۲- مراحل تهیه فایل DPF جهت انجام داکینگ مولکولی **ERROR! BOOKMARK**

NOT DEFINED.

شکل ۳-۲- نمایی از نرم‌افزار MarvinSketch 16.8.15.0 **ERROR! BOOKMARK NOT**

DEFINED.

شکل ۲-۴- نمایشی از نرم‌افزار Hyperchem Professional **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۲-۵- مراحل بهینه‌سازی ساختار به وسیله برنامه Hyperchem Professional **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۲-۶- نمایشی از نرم‌افزار Gaussview..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۲-۷- نمایشی از نرم‌افزار AutoDockTools.... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۲-۸- نمایشی از سایت بانک داده‌های پروتئینی **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۲-۹- ساختار شیمیایی داروهای Trimethoprim و Trimetrexate، Methotrexate **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۲-۱۰- ساختار آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز با کد ۱۰۰۰۸ (راست)؛ ساختار شیمیایی لیگاند اصلی (چپ)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۲-۱۱- ساختار آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز با کد ۱۰۰۰۰ (راست)؛ ساختار شیمیایی لیگاند اصلی (چپ)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۲-۱۲- ساختار آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز با کد ۳۰۰۰۰ (راست)؛ ساختار شیمیایی لیگاند اصلی (چپ)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۲-۱۳- ساختار آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز با کد ۴۰۰۰۰ (بالا)؛ ساختار شیمیایی لیگاند اصلی (پایین)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۲-۱۴- ساختار آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز با کد ۲۰۰۹۰ (بالا)؛ ساختار شیمیایی لیگاند اصلی (پایین)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۲-۱۵- ساختار آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز با کد ۳۰۰۰۰ (راست)؛ ساختار شیمیایی لیگاند

اصلی (چپ) **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۱- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 1PD8) **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۲- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۲ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 1PD8) **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۳- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۳ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 1PD8) **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۴- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۴ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 1PD8) **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۵- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۵ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 1PD8) **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۶- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۶ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 1PD8) **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۷- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۷ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 1PD8) **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۸- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۸ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 1PD8) **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۹- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۹ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 1PD8) **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۱۰- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۰ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 1PD8) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۱۱- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۱ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 1PD8) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۱۲- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۲ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 1PD8) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۱۳- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۳ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 1PD8) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۱۴- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۴ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 1PD8) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۱۵- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۵ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 1PD8) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۱۶- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۶ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 1PD8) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۱۷- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر لیگاند اصلی در جایگاه فعال دی‌هیدروردوکتاز

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 1PD8)

شکل ۳-۱۸- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر Methotrexate در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 1PD8) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۱۹- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر Trimetrexate در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 1PD8) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۲۰- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 1KMV).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۲۱- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۲ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 1KMV).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۲۲- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۳ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 1KMV).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۲۳- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۴ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 1KMV).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۲۴- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۵ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 1KMV).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۲۵- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۶ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 1KMV).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۲۶- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۷ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 1KMV).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۲۷- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۸ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 1KMV).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۲۸- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۹ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 1KMV).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۲۹- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۰ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 1KMV).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۳۰- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۱ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....(PDB: 1KMV)

شکل ۳-۳۱- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۲ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....(PDB: 1KMV)

شکل ۳-۳۲- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۳ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....(PDB: 1KMV)

شکل ۳-۳۳- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۴ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....(PDB: 1KMV)

شکل ۳-۳۴- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۵ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....(PDB: 1KMV)

شکل ۳-۳۵- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۶ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....(PDB: 1KMV)

شکل ۳-۳۶- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر لیگاند اصلی در جایگاه فعال دی‌هیدروردوکتاز

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 1KMV)

شکل ۳-۳۷- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر Methotrexate در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....(PDB: 1KMV)

شکل ۳-۳۸- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر Trimetrexate در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....(PDB: 1KMV)

شکل ۳-۳۹- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....(PDB: 3QGT)

شکل ۳-۴۰- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۲ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 3QGT).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۴۱- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۳ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 3QGT).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۴۲- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۴ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 3QGT).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۴۳- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۵ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 3QGT).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۴۴- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۶ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 3QGT).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۴۵- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۷ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 3QGT).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۴۶- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۸ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 3QGT).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۴۷- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۹ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 3QGT).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۴۸- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۰ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 3QGT).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۴۹- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۱ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 3QGT).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۵۰- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۲ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....(PDB: 3QGT) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۵۱- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۳ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....(PDB: 3QGT) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۵۲- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۴ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....(PDB: 3QGT) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۵۳- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۵ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....(PDB: 3QGT) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۵۴- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۶ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....(PDB: 3QGT) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۵۵- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر لیگاند اصلی در جایگاه فعال دی‌هیدروردوکتاز

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 3QGT)

شکل ۳-۵۶- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر Methotrexate در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....(PDB: 3QGT) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۵۷- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر Trimetrexate در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....(PDB: 3QGT) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۵۸- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر Trimethoprim در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....(PDB: 3QGT) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۵۹- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 4DFR) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۶۰- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۲ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 4DFR)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۶۱- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۳ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 4DFR)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۶۲- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۴ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 4DFR)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۶۳- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۵ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 4DFR)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۶۴- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۶ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 4DFR)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۶۵- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۷ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 4DFR)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۶۶- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۸ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 4DFR)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۶۷- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۹ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 4DFR)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۶۸- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۰ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 4DFR)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۶۹- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۱ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 4DFR)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۷۰- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۲ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 4DFR)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۷۱- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۳ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 4DFR)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۷۲- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۴ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 4DFR)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۷۳- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۵ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 4DFR)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۷۴- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۶ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 4DFR)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۷۵- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر لیگاند اصلی در جایگاه فعال دی‌هیدروردوکتاز

(PDB: 4DFR)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۷۶- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر Methotrexate در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 4DFR)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۷۷- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر Trimetrexate در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 4DFR)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۷۸- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر Trimethoprim در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 4DFR)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۷۹- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 2W9S)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۸۰- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۲ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 2W9S).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۸۱- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۳ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 2W9S).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۸۲- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۴ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 2W9S).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۸۳- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۵ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 2W9S).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۸۴- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۶ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 2W9S).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۸۵- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۷ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 2W9S).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۸۶- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۸ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 2W9S).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۸۷- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۹ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 2W9S).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۸۸- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۰ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 2W9S).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۸۹- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۱ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 2W9S).....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۹۰- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۲ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 2W9S) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۹۱- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۳ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 2W9S) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۹۲- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۴ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 2W9S) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۹۳- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۵ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 2W9S) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۹۴- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۶ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 1PD8) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۹۵- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر لیگاند اصلی در جایگاه فعال دی‌هیدروردوکتاز

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 2W9S)

شکل ۳-۹۶- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر Methotrexate در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 2W9S) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۹۷- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر Trimetrexate در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 2W9S) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۹۸- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر Trimethoprim در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 2W9S) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۹۹- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 3QLS) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۱۰۰- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۲ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 3QLS) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۱۰۱- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۳ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 3QLS) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۱۰۲- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۴ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 3QLS) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۱۰۳- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۵ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 3QLS) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۱۰۴- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۶ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 3QLS) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۱۰۵- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۷ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 3QLS) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۱۰۶- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۸ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 3QLS) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۱۰۷- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۹ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 3QLS) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۱۰۸- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۰ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 3QLS) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۱۰۹- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۱ در جایگاه فعال

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED..... (PDB: 3QLS) دی‌هیدروردوکتاز

شکل ۳-۱۱۰- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۲ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 3QLS)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۱۱۱- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۳ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 3QLS)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۱۱۲- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۴ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 3QLS)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۱۱۳- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۵ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 3QLS)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۱۱۴- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر ترکیب شماره ۱۶ در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 3QLS)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۱۱۵- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر لیگاند اصلی در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 3QLS)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۱۱۶- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر Methotrexate در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 3QLS)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۱۱۷- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر Trimetrexate در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 3QLS)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۳-۱۱۸- برهم‌کنش‌های مربوط به اولین کانفورمر Trimethoprim در جایگاه فعال

دی‌هیدروردوکتاز (PDB: 3QLS)..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۴-۱- ساختار شیمیایی مشتقات Aldimine-Type Schiff Base (ترکیبات H-27 و A-10)

..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۴-۲- ساختار شیمیایی مشتقات پیریمیدین-۲،۴-دی‌آمین (ترکیبات شماره ۱۲ و ۱۳)

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED......

ERROR! شکل ۳-۴- ساختار شیمیایی ترکیب M6 مشتق هالوژن‌دار Methotrexate

BOOKMARK NOT DEFINED.

شکل ۴-۴- ساختار شیمیایی ترکیب شماره ۸ مشتق ۴-آمینو کینولین-۱،۳،۵-تریازینی با اثر

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED......
ضدمالاریایی

ERROR! شکل ۴-۵- ساختار شیمیایی ترکیب شماره ۸□ مشتق نوکلئوزید پیریدینی

BOOKMARK NOT DEFINED.

شکل ۴-۶- ساختار شیمیایی مشتقات Aldimine-Type Schiff Base ترکیبات H-02 و A-01

ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED......

ERROR! BOOKMARK NOT شکل ۴-۷- ساختار شیمیایی ترکیب E4 مشتق ۴،۱-تiazینی

DEFINED.

PharmD Thesis درممان

فهرست کوتاه‌نوشته‌ها

ADME	Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion
AM1	Austin Model 1
COX	Cyclooxygenase
DHFR	Dihydrofolate reductase
FLD	Flexible Ligand Docking
GA	Genetic Algorithm
HTS	Highthroughput Screening
IC ₅₀	The half maximal inhibitory concentration
LGA	Lamarckian Genetic Algorithm
MIC	Minimum inhibitory concentration
MM+	Molecular Mechanical
MTX	Metotrexate
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NMR	Nuclear magnetic resonance
Ome	Methoxy group
PDB	Protein Data Bank
SAR	Structure Activity Relationship
SML	Small Molecule Ligand
TMP	Trimethoprim
TMQ	Trimetrexate

منابع

- [1] Rebecca L, Siegel MPH, Kimberly D, Miller MPH, Ahmedin Jemal DVM. Cancer statistics. **CA Cancer J Clin** 2020; 62:10-29.
- [2] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin D, Piñeros M, *et al.* Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **Int J Cancer** 2019;144:1941-53.
- [3] Breen E, Walsh J. Tubulin-targeting agents in hybrid drugs. **Curr Med Chem** 2010;17:609-39.
- [4] Gediya LK, Njar VCO. Promise and challenges in drug discovery and development of hybrid anticancer drugs. **Expert Opin Drug Discov** 2009;4:1099-111.
- [5] Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology. 11th Ed. New York: McGraw-Hill Education, 2015: 1113-1142.
- [6] Collins WE, Jeffery GM. Plasmodium malariae: parasite and disease. **Clin Microbiol Rev** 2007;20:579-92.
- [7] Cox-Singh J, Singh B. Knowlesi malaria: newly emergent and of public health importance? **Trends Parasitol** 2008;24:406-10.
- [8] Serban G, Stanasel O, Serban E, Bota S. 2-Amino-1,3,4-thiadiazole as a potential scaffold for promising antimicrobial agents. **Drug Des Devel Ther** 2018;12:1545.
- [9] Dantas G, Sommer M, Oluwasegun R, Church G. Bacteria subsisting on antibiotics science. **Science** 2008;320:100-3.
- [10] Sindhu T. Comparative molecular docking studies: antifungal activities of 1,4-thiazine derivatives. **J Curr Pharm Res** 2017;7:2042-51.
- [11] El-Naggar M, Sallam HA, Shaban SS, Abdel-Wahab SS, Amr E, El-Galil A, *et al.* Design, synthesis, and molecular docking study of novel heterocycles incorporating 1,3,4-thiadiazole moiety as potential antimicrobial and anticancer agents. **Molecules** 2019;24:1066.
- [12] Fesatidou M, Zagaliotis P, Camoutsis C, Petrou A, Eleftheriou P, Trairat C, *et al.* 5-Adamantan thiadiazole-based thiazolidinones as antimicrobial agents. design, synthesis, molecular docking and evaluation. **Bioorg Med Chem** 2018;26:4664-76.

- [13] Sahu S, Ghosh SK, Gahtori P, Pratap Singh U, Bhattacharyya DR, Bhat HR. *In silico* ADMET study, docking, synthesis and antimalarial evaluation of thiazole-1,3,5-triazine derivatives as Pf-DHFR inhibitor. **Pharmacol Rep** 2019;71:762-7.
- [14] Singh IV, Mishra S. Molecular docking analysis of pyrimethamine derivatives with *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase. **Bioinformation** 2018;14:232-5.
- [15] Francesconi V, Giovannini L, Santucci M, Cichero E, Costi MP, Naesens L, *et al.* Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of novel azaspiro dihydrotriazines as influenza virus inhibitors targeting the host factor dihydrofolate reductase (DHFR). **Eur J Med Chem** 2018;155:229-43.
- [16] de Paula Reis M, de Lima DA, Pauli KB, Andreotti CEL, de Moraes ALS, Gonçalves DD, *et al.* Molecular docking to *Toxoplasma gondii* thymidylate synthase-dihydrofolate reductase and efficacy of raltitrexed in infected mice. **Parasitol Res** 2018;117:1465-71.
- [17] Abdelkhalek AA, Ewida HA, El-Messery SM, Mahmoud HS, Wasfy AF, Moharram EA, *et al.* Dihydrofolate reductase (DHFR) inhibition and molecular modeling study of some 6-bromo-or 6, 8-dibromo-quinazolin-4 (3H)-ones. **A J Physiol Biochem Pharmacol** 2018;7:1-10.
- [18] Schweitzer BI, Dicker AP, Bertino JR. Dihydrofolate reductase as a therapeutic target. **FASEB J** 1990;4:2441-52.
- [19] Eicher T, Hauptmann S, Speicher A. **The chemistry of heterocycles: structures, reactions, synthesis, and applications**. 3rd ed. UK: John Wiley & Sons, 2013: 134-145.
- [20] McMurry JE. **Organic Chemistry**. 9th ed. Boston: Cengage Learning, 2016; 241-250.
- [21] Lewis DF, Jacobs MN, Dickins M. Compound lipophilicity for substrate binding to human P450s in drug metabolism. **Drug Discov Today** 2004;9:530-7.
- [22] Lin Z-Y, Wu C-C, Chuang Y-H, Chuang W-L. Anti-cancer mechanisms of clinically acceptable colchicine concentrations on hepatocellular carcinoma. **Life Sci** 2013;93:323-8.
- [23] Romagnoli R, Baraldi PG, Sarkar T, Carrion MD, Cruz-Lopez O, Lopez Cara C, *et al.* Synthesis and biological evaluation of 2-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-3-*N,N*-dimethylamino benzo [b] furan derivatives as inhibitors of tubulin polymerization. **Bioorg Med Chem** 2008;16:8419-26.

- [24] Küçükgülzel I, Küçükgülzel SG, Rollas S, Kiraz M. Some 3-thioxo/alkylthio-1, 2, 4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials. **Bioorg Med Chem Lett** 2001;11:1703-7.
- [25] Mavrova AT, Wesselinova D, Tsenov YA, Denkova P. Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1, 2, 4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells. **Eur J Med Chem** 2009;44:63-9.
- [26] Holla BS, Veerendra B, Shivananda M, Poojary B. Synthesis characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1, 2, 4-triazoles. **Eur J Med Chem** 2003;38:759-67.
- [27] Holla BS, Poojary KN, Rao BS, Shivananda M. New bis-aminomercaptotriazoles and bis-triazolothiadiazoles as possible anticancer agents. **Eur J Med Chem** 2002;37:511-7.
- [28] Bayrak H, Demirbas A, Karaoglu SA, Demirbas N. Synthesis of some new 1, 2, 4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities. **Eur J Med Chem** 2009;44:1057-66.
- [29] Aouad MR. Synthesis, Characterization and antimicrobial evaluation of some new Schiff, Mannich and acetylenic mannich bases incorporating a 1, 2, 4-triazole nucleus. **Molecules** 2014;19:18897-910.
- [30] Schlick T. **Molecular modeling and simulation: an interdisciplinary guide: an interdisciplinary guide**. New York: Springer, 2010: 210-214.
- [31] Kukol A. **Molecular modeling of proteins**. New Jersey: Springer. 2008; 421-430.
- [32] Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. **Nat Rev Drug Discov** 2004;3:935-49.
- [33] Meng EC, Shoichet BK, Kuntz ID. Automated docking with grid-based energy evaluation. **J Comput Chem** 1992;13:505-24.
- [34] Morris GM, Goodsell DS, Halliday RS, Huey R, Hart WE, Belew RK, *et al.* Automated docking using a lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. **J Comput Chem** 1998;19:1639-62.
- [35] Feig M, Onufriev A, Lee MS, Im W, Case DA, Brooks CL. Performance comparison of generalized born and poisson methods in the calculation of electrostatic solvation energies for protein structures. **J Comput Chem** 2004;25:265-84.

- [36] Wandzik I. Current molecular docking tools and comparisons thereof. **Math Comput Chem** 2006;55:271-8.
- [37] Huang Z. **Drug discovery research: new frontiers in the post-genomic era**. New Jersey: John Wiley & Sons, 2007; 211-220.
- [38] Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, *et al.* AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. **J Comput Chem** 2009;30:2785-91.
- [39] Morris G, Goodsell D, Pique M, Lindstrom W, Huey R, Forli S, *et al.* **User guide AutoDock version 4.2**. Toronto: Spring, 2012: 21-35.
- [40] Ghorbani F. Design, molecular docking & ultrasound synthesis of novel bisindolizine-1-carbonitrile derivatives as potential active biological substances: school of pharmacy, **Kerman Univ Med Sci** 2016; 21-24.
- [41] Nepali K, Sharma S, Sharma M, Bedi P, Dhar K. Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for anticancer hybrids. **Eur J Med Chem** 2014;77:422-87.
- [42] Jarrahpour A, Shirvani P, Sinou V, Latour C, Brunel JM. Synthesis and biological evaluation of some new β -lactam-triazole hybrids. **Med Chem Res** 2016;25:149-62.
- [43] Tyagi P, Tyagi M, Agrawal S, Chandra S, Ojha H, Pathak M. Synthesis, characterization of 1,2,4-triazole Schiff base derived 3d-metal complexes: Induces cytotoxicity in HepG2, MCF-7 cell line, BSA binding fluorescence and DFT study. **Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc** 2017;171:246-57.
- [44] Kulabaş N, Tatar E, Bingöl Özakpınar Ö, Özsvacı D, Pannecouque C, De Clercq E, *et al.* Synthesis and antiproliferative evaluation of novel 2-(4*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetamide derivatives as inducers of apoptosis in cancer cells. **Eur J Med Chem** 2016;121:58-70.
- [45] Ding Y, Zhang Z, Zhang G, Mo S, Li Q, Zhao Z. Green synthesis and evaluation of the antitumor activity of a novel series of 3-[4-bi-(4-fluorophenyl)methylpiperazinyl]-4-amino-5-thione-1,2,4-triazole Schiff bases. **Res Chem Intermed** 2016;42:3105-16.
- [46] Cai H, Huang X, Xu S, Shen H, Zhang P, Huang Y, *et al.* Discovery of novel hybrids of diaryl-1,2,4-triazoles and caffeic acid as dual inhibitors of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase for cancer therapy. **Eur J Med Chem** 2016;108:89-103.

- [47] Ameri A, Khodarahmi G, Hassanzadeh F, Forootanfar H, Hakimelahi GH. Novel aldimine-type schiff bases of 4-amino-5-[(3,4,5-trimethoxyphenyl) methyl]-1,2,4-triazole-3-thione/thiol: docking study, synthesis, biological evaluation, and anti-tubulin activity. **Archiv der Pharmazie** 2016;349:662-81.
- [48] Ameri A. Design, synthesis and evaluation of some biological activities of novel 3-chloro-1, 4-diarylazetid-2-one derivatives [MS Thesis]. Isfahan: Isfahan University of Medical Sciences, 2016; 20-25.
- [49] Porcù E, Salvador A, Primac I, Mitola S, Ronca R, Ravelli C, *et al.* Vascular disrupting activity of combretastatin analogues. **Vasc Pharmacol** 2016;83:78–89.
- [50] Wen Z, Xu J, Wang Z, Qi H, Xu Q, Bai Z, *et al.* 3-(3,4,5-Trimethoxyphenylselenyl)-1*H*-indoles and their selenoxides as combretastatin A-4 analogs: Microwave-assisted synthesis and biological evaluation. **Eur J Med Chem** 2015;90:184-94.
- [51] Negi AS, Gautam Y, Alam S, Chanda D, Luqman S, Sarkar J, *et al.* Natural antitubulin agents: Importance of 3,4,5-trimethoxyphenyl fragment. **Bioorg Med Chem** 2015;23:373-89.
- [52] Kamath PR, Sunil D, Ajees AA, Pai KSR, Biswas S. *N'*-((2-(6-bromo-2-oxo-2*H*-chromen-3-yl)-1*H*-indol-3-yl)methylene)benzohydrazide as a probable Bcl-2/Bcl-xL inhibitor with apoptotic and anti-metastatic potential. **Eur J Med Chem** 2016;120:134-47.
- [53] Ameri A, Khodarahmi G, Forootanfar H, Hassanzadeh F, Hakimelahi GH. Hybrid pharmacophore design, molecular docking, synthesis, and biological evaluation of novel aldimine-type Schiff base derivatives as tubulin polymerization inhibitor. **Chem Biodivers** 2018;15:e1700518. DOI: 10.1002/cbdv.201700518.
- [54] Hann MM, Oprea TI. Pursuing the leadlikeness concept in pharmaceutical research. **Curr Opin Chem Biol** 2004;8:255-63.
- [55] Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings **Adv Drug Deliv Rev** 2001;46:3-26.
- [56] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Sci Rep** 2017;7:42717 (1-13).

- [57] Ghose AK, Viswanadhan VN, Wendoloski JJ. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. **J Comb Chem** 1999;1:55-68.
- [58] Veber DF, Johnson SR, Cheng H-Y, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. **J Med Chem** 2002; 45:2615-23.
- [59] Egan WJ, Merz KM, Baldwin JJ. Prediction of drug absorption using multivariate statistics. **J Med Chem** 2000;43:3867-77.
- [60] Muegge I, Heald SL, Brittelli D. Simple selection criteria for drug-like chemical matter. **J Med Chem** 2001;44:1841-6.
- [61] Huey R, Morris GM. **Using AutoDock4 with AutoDockTools: a tutorial**. California: The Scripps Research Institute, 2008:7-40.
- [62] Daina A, Michielin O, Zoete V. Ilogp: a simple, robust, and efficient description of *N*-octanol/water partition coefficient for drug design using the GB/SA approach. **J Chem Inf Model** 2014;54:3284-301.
- [63] Daina A, Zoete V. A BOILED-Egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. **Chem Med Chem** 2016;11:1117-21.
- [64] Paulsen JL, Viswanathan K, Wright DL, Anderson AC. Structural analysis of the active sites of dihydrofolate reductase from two species of *Candida* uncovers ligand-induced conformational changes shared among species. **Bioorg Med Chem Lett** 2013;23:1279-84.
- [65] Uddin N, Ahmed S, Khan AM, Mazharol Hoque M, Halim MA. Halogenated derivatives of methotrexate as human dihydrofolate reductase inhibitors in cancer chemotherapy. **J Biomol Struct Dyn** 2020;38:901-17.
- [66] Manhas A, Lone MY, Jha PC. Multicomplex-based pharmacophore modeling in conjunction with multi-target docking and molecular dynamics simulations for the identification of PfDHFR inhibitors. **J Biomol Struct Dyn** 2019;37:4181-99.
- [67] Yogaswara R, Pulung ML, Yuliani SH, Istyastono EP. Docking-guided 3D-QSAR studies of 4-aminoquinoline-1, 3, 5-triazines as inhibitors for plasmodium falciparum dihydrofolate reductase. **Indones J Chem** 2020; Article in press:doi: 10.22146/ijc.50674.

- [68] Alrobaian M, Azwari SA, Belal A, Eldeab HA. An eco-friendly technique: solvent-free microwave synthesis and docking studies of some new pyridine nucleosides and their pharmacological significance. **Molecules** 2019; 24:1969-83.
- [69] Dinari M, Gharahi F, Asadi P. Synthesis, spectroscopic characterization, antimicrobial evaluation and molecular docking study of novel triazine-quinazolinone based hybrids. **J Mol Struct** 2018;1156:43-50.
- [70] Lewis DFV, Jacobs MN, Dickins M. Compound lipophilicity for substrate binding to human P450s in drug metabolism. **Drug Discov Today** 2004;9:530-7.

PharmD Thesis کرمان داروسازی دانشگاه



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی

پایان نامه خانم الهام سالاری دانشجوی داروسازی ورودی ۹۳ به شماره ۱۱۹۴

تحت عنوان:

مطالعات دارکینم تعدادی از مشتقات ۳، ۶-دو اتحالی ۱، ۲، ۴-تریازول [۳، ۴]، ۱، ۳، ۴-تیدایازول به عنوان

مهارکننده های دی هیدرو فولات ردوکتاز به منظور اثرات بالقوه ضد باکتریایی، ضد قارچی، ضد مالاریا و ضد سرطان

استاد (اساتید) راهنما:

دکتر عالیه عامری

دکتر مجتبی شکیبایی

هیئت محترم داوران:

۱- دکتر یعقوب پورشجاعی

۲- دکتر صالحه صیوری

در تاریخ ۹۹/۰۶/۰۲ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۹، ۱۹
(با حروف)..... به تصویب رسید.

دکتر مصطفی پورنامداری
رئیس اداره پایان نامه

محمدرضا نخعی
کارشناس اداره پایان نامه

دکتر جعفر امیرحیدری
رئیس دانشکده

دکتر میترا مهربانی
معاون پژوهشی دانشکده