



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

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

داکینگ مولکولی و بررسی رابطه کمی ساختار-فعالیت (QSAR) برخی از  
مهارکننده‌های سایت اتصال کلشی‌سین (CBSIs) به عنوان عوامل  
ضدتوبولین

توسط:

سیامک باقری

اساتید راهنما:

دکتر عالیہ عامری

دکتر حمید فروتن‌فر



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

**Pharm. D Thesis**

**Title:**

**Molecular docking and quantitative structure–activity relationship (QSAR) study of some colchicine binding site inhibitors (CBSIs) as anti-tubulin agents**

**By:**

**Siamak Bagheri**

**Supervisors:**

**Dr. Alieh Ameri  
Dr. Hamid Forootanfar**



دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دانشکده داروسازی

### اظهارنامه

اینجانب: سید علی حسینی با شماره دانشجویی: ۹۳۱۳۳۱۰۱۷ متعهد می شوم

مورد مذکور در این پایان نامه تحت عنوان:

ارزیابی روش های بررسی ایمنی ساختار فعالیت (QIAR) برای  
سازگندگی لاک نسبت اتصال کپسول (CBST) به غشای غشای خرد ترپولین

به راهنمایی: سرکار خانم دکتر / جناب آقای دکتر علیرضا حسینی حاصل فعالیت های پژوهشی خود بوده و زیر نظر استادان (راهنما، همکار و مشاور) تهیه شده است و مسئولیت صحت داده ها و اطلاعات گزارش شده در این پایان نامه را به عهده می گیرم. کلیه مطالبی که از منابع دیگر در این پایان نامه مورد استفاده قرار گرفته، با ذکر مرجع مشخص شده است.

تمامی حقوق مادی و معنوی این پایان نامه (شامل فرمول ها، توابع کتابخانه ای، نرم افزارها، سخت افزارها و مواردی که قابلیت ثبت اختراع دارد) متعلق به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان بوده و هرگونه استفاده تنها با کسب اجازه ممکن خواهد بود. همچنین کلیه حقوق مربوط به چاپ، تکثیر، نسخه برداری، ترجمه، اقتباس و نظائر آن در محیط های مختلف اعم از الکترونیکی، مجازی یا فیزیکی برای دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان محفوظ می باشد. استناد به مطالب و نتایج این پایان نامه در صورتی که به نحو مناسبی ارجاع داده شود، بلامانع است.

بدینوسیله تایید می گردد که نظرات داوران در جلسه دفاع طبق صلاحدید استاد راهنمای اول در متن پایان نامه اعمال گردیده است.

نام دانشجو:

سید علی حسینی

تاریخ و امضاء:

۱۴۰۰/۰۲/۱۹

نام استاد راهنمای اول:

دکتر علیرضا حسینی

تاریخ و امضاء:

۱۴۰۰/۰۲/۱۹

## خلاصه

مقدمه: امروزه با توجه به ایجاد سرطان‌های مقاوم به درمان‌های چند دارویی نیاز به طراحی و سنتز ترکیبات ضدسرطان جدید بیش از پیش حس می‌شود. ترکیبات ضدتوبولین یکی از شناخته‌شده‌ترین ترکیبات سیتوتوکسیک می‌باشند که از طریق تأثیر بر روی هترودیمرهای  $\alpha\beta$ -توبولین رشد سلول‌ها را مهار می‌کند. هدف اصلی پایان‌نامه حاضر داکینگ مولکولی و بررسی رابطه کمی ساختار-فعالیت (QSAR) برخی از مهارکننده‌های سایت اتصال کلشی‌سین (CBSIs) به‌عنوان عوامل ضدتوبولین می‌باشد.

روش‌ها: در این قسمت با بررسی منابع معتبر مجموعه‌ای از ترکیبات دارای اثر مهارکنندگی توبولین از طریق اتصال به سایت کلشی‌سین انتخاب و غربالگری شد. فعالیت ضدتوبولین، به‌عنوان مقادیر  $IC_{50}$ ، برای مطالعات مدل‌سازی QSAR مورد استفاده قرار گرفت. سپس با استفاده از نرم‌افزار MarvinSketch 16.8.15.0، ساختارهای دو بعدی لیگاندها ترسیم و ساختار هر لیگاند با روش‌های بهینه‌سازی از جمله مکانیک مولکولی (MM+) و روش نیمه تجربی مبتنی بر کوانتومی (AM1) با استفاده از نرم‌افزار Hyperchem بهینه شد. برای محاسبه توصیف گر‌ها از نرم‌افزارهای Dragon و PaDEL-Descriptor استفاده شد. برای به دست آوردن توصیفگرهای لازم جهت مدل‌سازی ابتدا داده‌ها به دو دسته آموزشی (Training) و آزمون (Test) دسته‌بندی شد. با توجه به تعدد توصیف گر‌ها آن دسته از توصیف گر‌ها که رابطه همبستگی مناسب داشتند انتخاب شدند. برای تولید معادلات QSAR، در ابتدا از روش رگرسیون چندخطی ساده با انتخاب متغیر گام‌به‌گام (simple multiple linear regression with stepwise variable selection, MLR) استفاده و برای ساخت مدل نهایی از روش MLR (روش خطی) و LS-SVM (روش غیرخطی) استفاده شد. برای مطالعات داکینگ لیگاند انعطاف‌پذیر، بسته نرم‌افزاری AutoDock4.2 توسط الگوریتم ژنتیک لامارکین (LGA) استفاده

گردید. پروتئین هدف و لیگاندها بر اساس دستورالعمل نرم افزار AutoDockTools 1.5.6 تهیه شدند. بهترین کمپلکس پروتئین-لیگاند (کمترین انرژی پیوندی) گزارش شد.

**یافته‌ها:** RMSE برای مدل LS-SVM برای مجموعه‌های آموزشی و آزمون به ترتیب ۰/۳۰۱ و ۰/۳۲۳ بود و مقدار محاسبه شده  $Q^2$  برابر با ۰/۷۶۱۴ بود که قابلیت اطمینان مدل به دست آمده LS-SVM را نشان داد. مقادیر RMSE برای مدل MLR برای مجموعه‌های آموزشی و آزمون به ترتیب ۰/۷۱۲ و ۰/۳۲۴ به دست آمد. نتایج شبیه‌سازی داکینگ نشان داد که ترکیب ۳۹ با انرژی پیوندی معادل ۱۱/۰۵- کیلوکالری بر مول بهترین انرژی را نشان داد.

**نتیجه‌گیری:** به‌طور کلی در این پروژه، داکینگ مولکولی و روش QSAR مبتنی بر ساختار برای کشف ویژگی‌های ساختاری، جهت‌گیری‌ها و تغییرشکل برخی از مهارکننده‌های پلیمریزاسیون توبولین انجام شد. یک مدل مبتنی بر ساختار QSAR با استفاده از MLR و LS-SVM ساخته شد. نتیجه نشان داد که عملکرد مدل LS-SVM بهتر از مدل MLR است. توصیفگرهای انتخاب شده نشان دادند که اندازه، تعداد شاخه‌ها، آروماتیک بودن و حضور حلقه‌های هتروسیکل با خاصیت بازی علی‌الخصوص حلقه ایمیدازول بر فعالیت مهاری این مهارکننده‌ها تأثیر می‌گذارد.

**کلمات کلیدی:** داکینگ مولکولی، QSAR، مهارکننده‌های سایت اتصال کلشی‌سین، ضدتوبولین.

## Abstract

**Introduction:** Today, due to the development of cancers multidrug resistant, the requirement to design and synthesize new anticancer compounds become so important. Anti-tubulin compounds are one of the most well-known cytotoxic compounds that inhibit cell growth by acting on  $\alpha\beta$ -tubulin heterodimers. The main purpose of this dissertation was to investigate the molecular docking and quantitative structure-activity (QSAR) relationship of some colchicine binding site inhibitors (CBSIs) as anti-tubulin agents.

**Methods:** In this section, a collection of compounds with tubulin inhibitory effect was selected and screened by connecting to the colchicine site by examining reliable sources. Anti-tubulin activity, as  $IC_{50}$  values, was used for QSAR modeling studies. Then, using MarvinSketch 16.8.15.0 software, the two-dimensional structures of the ligands were drawn and the structure of each ligand was optimized by optimization methods including molecular mechanics (MM+) and semi-empirical quantum-based method (AM1) using Hyperchem software. Dragon and PaDEL-Descriptor software were used to calculate the descriptors. To obtain the necessary descriptors for modeling, the data were first divided into two categories including training and test. Due to the multiplicity of descriptors, those descriptors that had a suitable correlation were selected. To generate QSAR equations, was firstly used simple multiple linear regression with stepwise variable selection (MLR) and to build the final model, MLR (linear method) and LS-SVM (non-linear method) was then applied. For flexible ligand docking studies, the AutoDock4.2 software package was used by the Lamarckian Genetic Algorithm (LGA). Target proteins and ligands were prepared according to the instructions of AutoDockTools 1.5.6 software. The best protein-ligand complex (lowest binding energy) was reported.

**Results:** RMSE for LS-SVM model for training and test sets were 0.301 and 0.323, respectively, and the calculated value of  $Q^2$  was equal to 0.7614, which showed the reliability of the obtained LS-SVM model. RMSE values for MLR model for training and test sets were 0.712 and 0.324, respectively. The docking simulation results showed that compound **39** with binding energy of -11.05 kcal/mol showed the best energy.

**Conclusion:** In general, in this project, molecular docking and structure-based QSAR method were performed to discover the structural features, orientations and deformation of some tubulin polymerization inhibitors. A model based on QSAR structure was constructed using MLR and LS-SVM. The results showed that the performance of LS-SVM model was better than MLR model. The selected descriptors showed that the size, degree of branching,

aromaticity and the presence of heterocyclic rings with the basic property, especially imidazole ring, affect the inhibitory activity of these inhibitors.

**Keywords:** Molecular Docking, QSAR, Colchicine Binding Site Inhibitor, Anti-Tubulin.

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
I.....	خلاصه
III.....	Abstract
V.....	فهرست مطالب
IX.....	فهرست جدول‌ها
X.....	فهرست شکل‌ها

### فصل اول: مقدمه

۲.....	۱-۱- پیشگفتار و هدف
۳.....	۲-۱- سرطان
۳.....	۱-۲-۱- روش‌های درمان سرطان
۴.....	۱-۱-۲-۱- مهارکننده‌های توپولین
۷.....	۱-۱-۱-۲-۱- مهارکننده‌های سایت کلشی‌سین (CBSIs)
۱۰.....	۳-۱- رابطه کمی ساختار- فعالیت (QSAR)
۱۰.....	۱-۳-۱- مطالعات QSAR در راحتی و کشف دارو
۱۱.....	۲-۳-۱- انواع روش‌های QSAR
۱۱.....	۳-۳-۱- ساخت مدل QSAR
۱۲.....	۱-۳-۳-۱- پیش‌پردازش داده‌ها
۱۲.....	۲-۳-۳-۱- مجموعه داده‌های آموزش و آزمون
۱۳.....	۳-۳-۳-۱- محاسبه توصیفگرهای مولکولی



- ۱۴.....انتخاب ویژگی ها ۴-۳-۳-۱
- ۱۵..... روش های OSAR ۴-۳-۱
- ۱۵..... روش های مبتنی بر رگرسیون ۱-۴-۳-۱
- ۱۵..... رگرسیون خطی چندگانه ۱-۱-۴-۳-۱
- ۱۶..... روش حداقل مربعات جزئی ۲-۴-۳-۱
- ۱۶..... روش های مبتنی بر طبقه بندی ۳-۴-۳-۱
- ۱۶..... آنالیز خوشه ای ۱-۳-۴-۳-۱
- ۱۶..... تکنیک های یادگیری ماشین ۴-۴-۳-۱
- ۱۶..... شبکه های عصبی مصنوعی ۱-۴-۴-۳-۱
- ۱۷..... ماشین بردار پشتیبانی ۲-۴-۴-۳-۱
- ۱۹..... نرم افزار برای مطالعات و مدل سازی QSAR ۵-۳-۱
- ۲۱..... فهرست بانک های اطلاعاتی مورد استفاده در مطالعات QSAR ۶-۳-۱
- ۲۱..... اعتبارسنجی مدل ها ۷-۳-۱
- ۲۲..... اعتبارسنجی درونی ۱-۷-۳-۱
- ۲۲..... کمترین مربعات ۱-۱-۷-۳-۱
- ۲۲..... کای اسکوائر ( $X^2$ ) و خطای جذر میانگین مربعات (RMSE) ۲-۱-۷-۳-۱
- ۲۳..... اعتبارسنجی متقابل ۳-۱-۷-۳-۱
- ۲۳..... اعتبارسنجی یک طرفه ۴-۱-۷-۳-۱
- ۲۳..... اعتبارسنجی متقابل ترک-برخی-خارج ۵-۱-۷-۳-۱
- ۲۴..... معیارهای واقعی  $Q^2$  و  $r_m^2$  ۶-۱-۷-۳-۱

- ۲۴..... ۳-۷-۲-۱- معیارهای اعتبارسنجی برای اعتبار سنجی خارجی
- ۲۶..... ۳-۷-۳-۱- معیارهای اعتبار سنجی برای روش‌های مبتنی بر طبقه‌بندی
- ۲۶..... ۴-۱- مدل‌سازی مولکولی
- ۲۷..... ۱-۴-۱- داکینگ مولکولی
- ۲۸..... ۲-۴-۱- شکل نظری داکینگ
- ۲۹..... ۳-۴-۱- انواع داکینگ
- ۳۰..... ۴-۴-۱- انتخاب ساختار سه‌بعدی پروتئین‌های هدف
- ۳۰..... ۵-۴-۱- انتخاب لیگاند
- ۳۱..... ۶-۴-۱- برنامه Autodock

### فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها

- ۳۴..... ۱-۲- نرم‌افزارهای مورد استفاده
- ۳۵..... ۲-۲- محاسبات بررسی رابطه کمی ساختار - فعالیت (QSAR)
- ۳۵..... ۱-۲-۲- غربالگری داده‌ها
- ۳۵..... ۲-۲-۲- رسم و بهینه‌سازی ساختار شیمیایی ترکیبات
- ۳۶..... ۳-۲-۲- محاسبه توصیفگرها
- ۳۷..... ۴-۲-۲- انتخاب و غربالگری توصیفگرها
- ۳۷..... ۵-۲-۲- دسته‌بندی داده‌ها، انتخاب توصیفگرهای مؤثر و مدل‌سازی
- ۳۹..... ۱-۵-۲-۲- دامنه کاربردی
- ۳۹..... ۳-۲- داکینگ مولکولی
- ۴۰..... ۱-۳-۲- آماده‌سازی فایل .pdbqt لیگاندها

۲-۳-۲- آماده‌سازی پروتئین..... ۴۲

۲-۴- بررسی اثر مهارکنندگی پلیمریزاسیون توبولین..... ۴۳

### فصل سوم: نتایج

۳-۱- نتایج محاسبات بررسی رابطه کمی ساختار - فعالیت (QSAR)..... ۴۵

۳-۱-۱- غربالگری داده‌ها..... ۴۵

۳-۱-۲- محاسبه توصیفگرها..... ۵۹

۳-۱-۳- انتخاب و غربالگری توصیفگرها..... ۶۰

۳-۱-۴- دسته‌بندی داده‌ها، انتخاب توصیفگرهای مؤثر و مدل‌سازی..... ۶۰

۳-۱-۵- توسعه و اعتباربخشی مدل..... ۶۷

۳-۱-۶- محاسبه دامنه کاربردی (AD)..... ۶۹

۳-۲- نتایج داکینگ مولکولی..... ۷۵

### فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

۴-۱- بحث نتایج..... ۷۹

۴-۲- پیشنهادات..... ۸۷

### منابع

منابع..... ۸۹

## منابع

- [1] Metha K, Siddiki ZH. **Drug resistance in cancer cells**. New York: Springer, 2009.
- [2] Carlomagno T. **Tubulin-binding agents: synthetic, structural and mechanistic insights**: Springer, 2009.
- [3] Zhang Y-L, Li B-Y, Yang R, Xia L-Y, Fan AL, Chu Y-C, *et al*. A class of novel tubulin polymerization inhibitors exert effective anti-tumor activity via mitotic catastrophe. **Eur J Med Chem** 2019;163:896-910.
- [4] Sauna ZE, Kim I-W, Ambudkar SV. Genomics and the mechanism of P-glycoprotein (ABCB1). **J Bioenerg Biomembr** 2007;39:481-7.
- [5] Gottesman MM, Ling V. The molecular basis of multidrug resistance in cancer: The early years of P-glycoprotein research. **FEBS Lett** 2006;580:998-1009.
- [6] Yao SW, Lopes VHC, Fernández F, García-Mera X, Morales M, Rodríguez-Borges JE, *et al*. Synthesis and QSAR study of the anticancer activity of some novel indane carbocyclic nucleosides. **Bioorg Med Chem** 2003;11:4999-5006.
- [7] Hajimahdi Z, Safizadeh F, Zarghi A. QSAR Analysis for Some 1, 2-Benzisothiazol-3-one Derivatives as Caspase-3 Inhibitors by Stepwise MLR Method. **Iran J Pharm Res** 2016;15:439-48.
- [8] Faghihi K, Safakish M, Zebardast T, Hajimahdi Z, Zarghi A. Molecular Docking and QSAR Study of 2-Benzoxazolinone, Quinazoline and Diazocoumarin Derivatives as Anti-HIV-1 Agents. **Iran J Pharm Res** 2019;18:1253-63.
- [9] Sudhakar A. History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. **J Cancer Sci Ther** 2009;1:1-4.
- [10] Katzung BG. **Basic & Clinical Pharmacology**. 10th ed. New Delhi: Mc Graw Hill, 2007.
- [11] 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.
- [12] Niu MM, Qin JY, Tian CP, Yan XF, Dong FG, Cheng ZQ, *et al*. Tubulin inhibitors: pharmacophore modeling, virtual screening and molecular docking. **Acta Pharmacol Sin** 2014;35:967– 79.
- [13] Hu L, Li Z-r, Li Y, Qu J, Ling Y-H, Jiang J-d, *et al*. Synthesis and Structure–Activity Relationships of Carbazole Sulfonamides as a Novel Class of Antimitotic Agents Against Solid Tumors. **J Med Chem** 2006;49:6273-82.
- [14] Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. **Nat Rev Cancer** 2004;4:253-65.
- [15] Amos LA. What tubulin drugs tell us about microtubule structure and dynamics. **Semin Cell Dev Biol** 2011;22:916– 26.
- [16] 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.
- [17] Chen H, Lin Z, Arnst K, Miller D, Li W. Tubulin Inhibitor-Based Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy. **Molecules** 2017;22:1281.
- [18] Banerjee S, Hwang D-J, Li W, Miller D. Current Advances of Tubulin Inhibitors in Nanoparticle Drug Delivery and Vascular Disruption/Angiogenesis. **Molecules** 2016;21:1468; doi:10.3390/molecules21111468.
- [19] Wang Y, Zhang H, Gigant B, Yu Y, Wu Y, Chen X, *et al*. Structures of a diverse set of colchicine binding site inhibitors in complex with tubulin provide a rationale for drug discovery. **FEBS J** 2016;283:102-11.

- [20] Margolis RL, Rauch CT, Wilson L. Mechanism of colchicine-dimer addition to microtubule ends: implications for the microtubule polymerization mechanism. **Biochemistry** 1980;19:5550-7.
- [21] Bhattacharyya B, Panda D, Gupta S, Banerjee M. Anti mitotic activity of colchicine and the structural basis for its interaction with tubulin. **Med Res Rev** 2008;28:155-83.
- [22] Hadfield JA, Ducki S, Hirst N, McGown AT. Tubulin and microtubules as targets for anticancer drugs. **Prog Cell Cycle Res** 2003;5:309-25.
- [23] Bukhari SNA, Kumar GB, Revankar HM, Qin H-L. Development of combretastatins as potent tubulin polymerization inhibitors. **Bioorg Chem** 2017;72:130-47.
- [24] Zhou P, Liang Y, Zhang H, Jiang H, Feng K, Xu P, *et al.* Design, synthesis, biological evaluation and cocrystal structures with tubulin of chiral  $\beta$ -lactam bridged combretastatin A-4 analogues as potent antitumor agents. **Eur J Med Chem** 2018;144:817-42.
- [25] Malebari AM, Greene LM, Nathwani SM, Fayne D, O'Boyle NM, Wang S, *et al.*  $\beta$ -Lactam analogues of combretastatin A-4 prevent metabolic inactivation by glucuronidation in chemoresistant HT-29 colon cancer cells. **Eur J Med Chem** 2017;130:261-85.
- [26] Li L, Jiang S, Li X, Liu Y, Su J, Chen J. Recent advances in trimethoxyphenyl (TMP) based tubulin inhibitors targeting the colchicine binding site. **Eur J Med Chem** 2018;151:482-94.
- [27] Peter SC, Dhanjal JK, Malik V, Radhakrishnan N, Jayakanthan M, Sundar D. **Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR): Modeling Approaches to Biological Applications**. In: Ranganathan S, Gribskov M, Nakai K, Schönbach C, eds. **Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology**. Oxford: Academic Press 2019:661-76.
- [28] Wornyo DK, Shen X-J. Coupled Least Squares Support Vector Ensemble Machines. **Information** 2019;10:195.
- [29] Schlick T. **Molecular modeling and simulation: an interdisciplinary guide: an interdisciplinary guide**. New York: Springer, 2010.
- [30] Kukol A. **Molecular modeling of proteins**. New Jersey, United States: Springer, 2008.
- [31] 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.
- [32] Meng EC, Shoichet BK, Kuntz ID. Automated docking with grid-based energy evaluation. **J Comput Chem** 1992;13:505-24.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Wandzik I. Current molecular docking tools and comparisons thereof. **Math Comput Chem** 2006;55:271-8.
- [36] Huang Z. **Drug discovery research: new frontiers in the post-genomic era**. New Jersey, USA: John Wiley & Sons, 2007.
- [37] 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.
- [38] Morris GM, Goodsell DS, Pique ME, Lindstrom WL, Huey R, Forli S, *et al.* **User Guide AutoDock Version 4.2**. U.S.A: The Scripps Research Institute Molecular Graphics Laboratory, 2014.

- [39] Huey R, Morris GM. **Using AutoDock4 with AutoDockTools: A Tutorial**. California: The Scripps Research Institute Molecular Graphics Laboratory 2008:7– 40.
- [40] ChemAxon. MarvinSketch 6.2.2. 2014.
- [41] srl. T. DRAGON for windows (Software for molecular de-. scriptor calculations). 5.5 ed. Milano, Italy 2007.
- [42] Yap CW. PaDEL-descriptor: An open source software to calculate molecular descriptors and fingerprints. **J Comput Chem** 2011;32:1466-74.
- [43] Aboeldahab AM, Beshr EA, Shoman ME, Rabea SM, Aly OM. Spirohydantoins and 1, 2, 4-triazole-3-carboxamide derivatives as inhibitors of histone deacetylase: Design, synthesis, and biological evaluation. **Eur J Med Chem** 2018;146:79-92.
- [44] 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.
- [45] 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. **Arch Pharm** 2016;349:662-81.
- [46] Aziz J, Brachet E, Hamze A, Peyrat J-F, Bernadat G, Morvan E, *et al.* Synthesis, biological evaluation, and structure–activity relationships of tri- and tetrasubstituted olefins related to isocombretastatin A-4 as new tubulin inhibitors. **Org Biomol Chem** 2013;11:430-42.
- [47] Carta D, Bortolozzi R, Sturlese M, Salmaso V, Hamel E, Basso G, *et al.* Synthesis, structure-activity relationships and biological evaluation of 7-phenyl-pyrroloquinolinone 3-amide derivatives as potent antimitotic agents. **Eur J Med Chem** 2017;127:643-60.
- [48] Chen J, Ahn S, Wang J, Lu Y, Dalton JT, Miller DD, *et al.* Discovery of novel 2-aryl-4-benzoyl-imidazole (ABI-III) analogues targeting tubulin polymerization as antiproliferative agents. **J Med Chem** 2012;55:7285-9.
- [49] De Martino G, La Regina G, Coluccia A, Edler MC, Barbera MC, Brancale A, *et al.* Arylthioindoles, potent inhibitors of tubulin polymerization. **J Med Chem** 2004;47:6120-3.
- [50] Desbene S, Giorgi-Renault S. Drugs that inhibit tubulin polymerization: the particular case of podophyllotoxin and analogues. **Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents** 2002;2:71-90.
- [51] El-Naggar AM, Eissa IH, Belal A, El-Sayed AA. Design, eco-friendly synthesis, molecular modeling and anticancer evaluation of thiazol-5 (4 H)-ones as potential tubulin polymerization inhibitors targeting the colchicine binding site. **RSC Advances** 2020;10:2791-811.
- [۵۲] اسفندیاری، م. بررسی اهمیت فارماکوفور ۵،۴،۳-تری متوکسی فنیل در ترکیب -{[(2,3-dichlorophenyl)methylidene]amino}-5-[(3,4,5-trimethoxyphenyl) methyl]-2H-۴-1,2,4-triazole-3-thione بر اثرات سیتوتوکسیک و مهار کنندگی پلیمریزاسیون توبولین: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی [پایان نامه دکتری]. کرمان: دانشکده داروسازی ۱۳۹۷؛ ۲۰-۳۵.
- [53] Fu D-J, Li P, Wu B-W, Cui X-X, Zhao C-B, Zhang S-Y. Molecular diversity of trimethoxyphenyl-1,2,3-triazole hybrids as novel colchicine site tubulin polymerization inhibitors. **Eur J Med Chem** 2019;165:309-22.

- [54] Gonzalez M, Ellahioui Y, Alvarez R, Gallego-Yerga L, Caballero E, Vicente-Blazquez A, *et al.* The Masked Polar Group Incorporation (MPGI) Strategy in Drug Design: Effects of Nitrogen Substitutions on Combretastatin and Isocombretastatin Tubulin Inhibitors. **Molecules** 2019;24.
- [55] Guo Q, Zhang H, Deng Y, Zhai S, Jiang Z, Zhu D, *et al.* Ligand-and structural-based discovery of potential small molecules that target the colchicine site of tubulin for cancer treatment. **Eur J Med Chem** 2020;112328.
- [56] He J, Zhang M, Tang L, Liu J, Zhong J, Wang W, *et al.* Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking of Arylpyridines as Antiproliferative Agent Targeting Tubulin. **ACS Med Chem Lett** 2020.
- [57] Jadala C, Sathish M, Anchi P, Tokala R, Lakshmi UJ, Reddy VG, *et al.* Synthesis of Combretastatin-A4 Carboxamidest that Mimic Sulfonyl Piperazines by a Molecular Hybridization Approach: in vitro Cytotoxicity Evaluation and Inhibition of Tubulin Polymerization. **ChemMedChem** 2019;14:2052-60.
- [58] Jiang J, Zhang H, Wang C, Zhang Q, Fang S, Zhou R, *et al.* 1-Phenyl-dihydrobenzoindazoles as novel colchicine site inhibitors: Structural basis and antitumor efficacy. **Eur J Med Chem** 2019;177:448-56.
- [59] Kamal A, Kumar GB, Polepalli S, Shaik AB, Reddy VS, Reddy MK, *et al.* Design and Synthesis of Aminostilbene–Arylpropenones as Tubulin Polymerization Inhibitors. **ChemMedChem** 2014;9:2565-79.
- [60] Kamal A, Kumar GB, Vishnuvardhan M, Shaik AB, Reddy VS, Mahesh R, *et al.* Synthesis of phenstatin/isocombretastatin–chalcone conjugates as potent tubulin polymerization inhibitors and mitochondrial apoptotic inducers. **Org Biomol Chem** 2015;13:3963-81.
- [61] Kamal A, Shaik AB, Polepalli S, Reddy VS, Kumar GB, Gupta S, *et al.* Pyrazole–oxadiazole conjugates: synthesis, antiproliferative activity and inhibition of tubulin polymerization. **Org Biomol Chem** 2014;12:7993-8007.
- [62] Keller L, Beaumont S, Liu J-M, Thoret S, Bignon JS, Wdzieczak-Bakala J, *et al.* New C5-alkylated indolobenzazepinones acting as inhibitors of tubulin polymerization: cytotoxic and antitumor activities. **J Med Chem** 2008;51:3414-21.
- [63] Kong Y, Grembecka J, Edler MC, Hamel E, Mooberry SL, Sabat M, *et al.* Structure-based discovery of a boronic acid bioisostere of combretastatin A-4. **Chem Biol** 2005;12:1007-14.
- [64] Lee H-Y, Chang J-Y, Nien C-Y, Kuo C-C, Shih K-H, Wu C-H, *et al.* 5-Amino-2-arylquinolines as highly potent tubulin polymerization inhibitors. Part 2. The impact of bridging groups at position C-2. **J Med Chem** 2011;54:8517-25.
- [65] Li Q, Sham HL. Discovery and development of antimetabolic agents that inhibit tubulin polymerisation for the treatment of cancer. **Expert Opin Ther Pat** 2002;12:1663-702.
- [66] Li W, Shuai W, Sun H, Xu F, Bi Y, Xu J, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of quinoline-indole derivatives as anti-tubulin agents targeting the colchicine binding site. **Eur J Med Chem** 2019;163:428-42.
- [67] Li W, Sun H, Xu F, Shuai W, Liu J, Xu S, *et al.* Synthesis, molecular properties prediction and biological evaluation of indole-vinyl sulfone derivatives as novel tubulin polymerization inhibitors targeting the colchicine binding site. **Bioorg Chem** 2019;85:49-59.
- [68] Li W, Yin Y, Shuai W, Xu F, Yao H, Liu J, *et al.* Discovery of novel quinazolines as potential anti-tubulin agents occupying three zones of colchicine domain. **Bioorg Chem** 2019;83:380-90.
- [69] Liu J, Zheng C-H, Ren X-H, Zhou F, Li W, Zhu J, *et al.* Synthesis and biological evaluation of 1-Benzylidene-3, 4-dihydronaphthalen-2-one as a new class of Microtubule-targeting agents. **J Med Chem** 2012;55:5720-33.

- [70] Liu Y-N, Wang J-J, Ji Y-T, Zhao G-D, Tang L-Q, Zhang C-M, *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of 1-methyl-1, 4-dihydroindeno [1, 2-c] pyrazole analogues as potential anticancer agents targeting tubulin colchicine binding site. **J Med Chem** 2016;59:5341-55.
- [71] LynnáTrawick M. Synthesis and biological evaluation of benzocyclooctene-based and indene-based anticancer agents that function as inhibitors of tubulin polymerization. **MedChemComm** 2016;7:2418-27.
- [72] Mustafa M, Anwar S, Elgamal F, Ahmed ER, Aly OM. Potent combretastatin A-4 analogs containing 1, 2, 4-triazole: Synthesis, antiproliferative, anti-tubulin activity, and docking study. **Eur J Med Chem** 2019;183:111697.
- [73] Nepali K, Kumar S, Huang H-L, Kuo F-C, Lee C-H, Kuo C-C, *et al.* 2-Aroylquinoline-5, 8-diones as potent anticancer agents displaying tubulin and heat shock protein 90 (HSP90) inhibition. **Org Biomol Chem** 2015;14:716-23.
- [74] Niu H, Strecker TE, Gerberich JL, Campbell III JW, Saha D, Mondal D, *et al.* Structure guided design, synthesis, and biological evaluation of novel benzosuberene analogues as inhibitors of tubulin polymerization. **J Med Chem** 2019;62:5594-615.
- [75] Patil R, Patil SA, Beaman KD, Patil SA. Indole molecules as inhibitors of tubulin polymerization: potential new anticancer agents, an update (2013–2015). **Future Med Chem** 2016;8:1291-316.
- [76] Preti D, Romagnoli R, Rondanin R, Cacciari B, Hamel E, Balzarini J, *et al.* Design, synthesis, in vitro antiproliferative activity and apoptosis-inducing studies of 1-(3', 4', 5'-trimethoxyphenyl)-3-(2'-alkoxycarbonylindolyl)-2-propen-1-one derivatives obtained by a molecular hybridisation approach. **J Enzyme Inhib Med Chem** 2018;33:1225-38.
- [77] Prinz H, Chamasmani B, Vogel K, Bo□hm KJ, Aicher B, Gerlach M, *et al.* N-benzoylated phenoxazines and phenothiazines: synthesis, antiproliferative activity, and inhibition of tubulin polymerization. **J Med Chem** 2011;54:4247-63.
- [78] Prinz H, Schmidt P, Bo□hm KJ, Baasner S, Mu□ller K, Unger E, *et al.* 10-(2-oxo-2-Phenylethylidene)-10 H-anthracen-9-ones as highly active antimicrotubule agents: synthesis, antiproliferative activity, and inhibition of tubulin polymerization. **J Med Chem** 2009;52:1284-94.
- [79] Qi ZY, Hao SY, Tian HZ, Bian HL, Hui L, Chen SW. Synthesis and biological evaluation of 1-(benzofuran-3-yl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazole derivatives as tubulin polymerization inhibitors. **Bioorg Chem** 2020;94:103392.
- [80] Romagnoli R, Baraldi PG, Brancale A, Ricci A, Hamel E, Bortolozzi R, *et al.* Convergent synthesis and biological evaluation of 2-amino-4-(3', 4', 5'-trimethoxyphenyl)-5-aryl thiazoles as microtubule targeting agents. **J Med Chem** 2011;54:5144-53.
- [81] Romagnoli R, Baraldi PG, Carrion MD, Cruz-Lopez O, Lopez Cara C, Basso G, *et al.* 2-Arylamino-4-amino-5-arylothiazoles. "One-pot" synthesis and biological evaluation of a new class of inhibitors of tubulin polymerization. **J Med Chem** 2009;52:5551-5.
- [82] Romagnoli R, Baraldi PG, Lopez-Cara C, Preti D, Aghazadeh Tabrizi M, Balzarini J, *et al.* Concise synthesis and biological evaluation of 2-aryloxy-5-amino benzo [b] thiophene derivatives as a novel class of potent antimitotic agents. **J Med Chem** 2013;56:9296-309.
- [83] Romagnoli R, Baraldi PG, Salvador MK, Prencipe F, Lopez-Cara C, Schiaffino Ortega S, *et al.* Design, synthesis, *in vitro*, and *in vivo* anticancer and antiangiogenic activity of novel 3-arylamino-benzofuran derivatives targeting the colchicine site on tubulin. **J Med Chem** 2015;58:3209– 22.
- [84] Romagnoli R, Prencipe F, Oliva P, Baraldi S, Baraldi PG, Schiaffino Ortega S, *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of 6-substituted thieno [3, 2-d] pyrimidine analogues as dual epidermal growth factor receptor kinase and microtubule inhibitors. **J Med Chem** 2019;62:1274-90.





- [100] Fatemi MH, Gharaghani S. A novel QSAR model for prediction of apoptosis-inducing activity of 4-aryl-4-H-chromenes based on support vector machine. **Bioorg Med Chem** 2007;15:7746-54.
- [101] Gharaghani S, Khayamian T, Keshavarz F. Docking, molecular dynamics simulation studies, and structure-based QSAR model on cytochrome P450 2A6 inhibitors. **Struct Chem** 2012;23:341-50.
- [102] Gharaghani S, Khayamian T, Ebrahimi M. Molecular dynamics simulation study and molecular docking descriptors in structure-based QSAR on acetylcholinesterase (AChE) inhibitors. **SAR QSAR Environ Res** 2013;24:773-94.
- [103] Huey R, Morris GM. Using AutoDock 4 with AutoDocktools: a tutorial. **The Scripps Research Institute, USA** 2008:54-6.
- [104] Morris G, Goodsell D, Pique M, Lindstrom W, Huey R, Forli S, *et al.* User guide autodock version 4.2. 2012.
- [105] Niazi A, Sharifi S, Amjadi E. Least-squares support vector machines for simultaneous voltammetric determination of lead and tin: A comparison between LS-SVM and PLS in voltammetric data. **J Electroanal Chem** 2008;623:86-92.
- [106] Tropsha A, Gramatica P, Gombar VK. The Importance of Being Earnest: Validation is the Absolute Essential for Successful Application and Interpretation of QSPR Models. **QSAR & Combinatorial Science** 2003;22:69-77.
- [107] Batran RZ, Kassem AF, Abbas EMH, Elseginy SA, Mounier MM. Design, synthesis and molecular modeling of new 4-phenylcoumarin derivatives as tubulin polymerization inhibitors targeting MCF-7 breast cancer cells. **Bioorg Med Chem** 2018;26:3474-90.
- [108] Ma W, Chen P, Huo X, Ma Y, Li Y, Diao P, *et al.* Development of triazolothiadiazine derivatives as highly potent tubulin polymerization inhibitors: Structure-activity relationship, in vitro and in vivo study. **Eur J Med Chem** 2020;208:112847.
- [109] Huang L, Liu M, Man S, Ma D, Feng D, Sun Z, *et al.* Design, synthesis and bio-evaluation of novel 2-aryl-4-(3,4,5-trimethoxy-benzoyl)-5-substituted-1,2,3-triazoles as the tubulin polymerization inhibitors. **Eur J Med Chem** 2020;186:111846.
- [110] Luo Y, Zhou Y, Song Y, Chen G, Wang Y-X, Tian Y, *et al.* Optimization of substituted cinnamic acyl sulfonamide derivatives as tubulin polymerization inhibitors with anticancer activity. **Bioorg Med Chem Lett** 2018;28:3634-8.
- [111] Dinparast L, Dastmalchi S. A QSAR Study on the 4-Substituted Coumarins as Potent Tubulin Polymerization Inhibitors. **Adv Pharm Bull** 2020;10:271-7.
- [112] Wang SF, Yin Y, Zhang YL, Mi SW, Zhao MY, Lv PC, *et al.* Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR studies of novel 5-phenyl-1H-pyrazol cinnamamide derivatives as novel antitubulin agents. **Eur J Med Chem** 2015;93:291-9.



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان  
دانشکده داروسازی

پایان نامه آقای سیامک باقری دانشجوی داروسازی ورودی ۹۳ به شماره ۱۲۷۵  
تحت عنوان:

دالینگ مولکولی و بررسی رابطه کمی ساختار- فعالیت (QSAR) برخی از مهارکننده های سایت اتصال کشمیرین  
(CBSIs) به عنوان عوامل ضد توبولین

استاد (اساتید) راهنما:

دکتر عالیه عامری

دکتر حمید فروتن فر

استاد (اساتید) مشاور: -

هیئت محترم داوران:

۱- دکتر بهزاد بهنام

۲- دکتر احسان فقیه میرزایی

در تاریخ ۱۴۰۰/۰۱/۲۱ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ..... ۱۹,۲۲  
(با حروف) نوزده و یک و بیست و یک به تصویب رسید.

دکتر میترا مهربانی  
معاون پژوهشی دانشکده

محمدرضا نخعی  
کارشناس اداره پایان نامه

دکتر باقر امیرحیدری  
رئیس دانشکده

