



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی استان اردبیل
دانشکده داروسازی

پایان نامه ی رساله ی دکتری عمومی داروسازی

عنوان:

**طراحی مهارکننده های بالقوه HSP90 با استفاده از داکینگ،
دینامیک مولکولی و محاسبات نظریه تابعی چگالی**

اساتید راهنما:

دکتر نیما رزاقی اصل

دکتر سید احمد عبادی

نگارش:

صبا رضوانی

شماره پایان نامه:

۱۴۰۰/۰۱/۱۵-۷۱-د

فروردین ۱۴۰۰

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

تقدیم به:

تتها حامی ام، پدرم که راه را نشان داد...
به سنگ صبورم، مادرم که چگونه راه رفتن را آموخت...
و به برادرم که وجودش موجب دلگرمی این راه است...

از اساتید گرانقدرم جناب آقای دکتر نیما رزاقی اصل، مشوق همیشه
و بی منت بنده در تمامی دوران تحصیل و دکتر سید احمد عبادی بسیار
سپاسگزارم چرا که بدون راهنمایی‌های ایشان تکمیل این پایان نامه
بسیار دشوار می‌بود؛ برای ایشان از خداوند سلامت، سعادت و توفیقات
روز افزون خواهانم و لطف و مهربانی بی شائبه و تشویق‌های
امیدبخشان همیشه در خاطرمان خواهد ماند.

چکیده‌ی فارسی

مقدمه: در طول چند دهه گذشته، توسعه داروهای جدید ضد سرطان با توجه به بروز مقاومت دارویی و عوارض جانبی شدید داروهای موجود بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است. از طرفی HSP90 که یک نوع پروتئین چاپرون می باشد، یکی از فاکتورهای اولیه درگیر در پاسخ استرسی سلول هاست و همچنین نقش مهم آن در بسیاری از مسیرهای بیوشیمیایی و نشانه‌های شش گانه سرطان ثابت شده است. بنابراین، تمامی این ویژگی‌ها به همراه بیان بیش از حد آن در برخی از سلول‌های سرطانی، HSP90 را تبدیل به یک تارگت ارزشمند در طراحی و توسعه‌ی داروهای ضد سرطان نموده است.

روش کار: در این پروژه، مهارکننده‌های HSP90 راه یافته به فازهای مختلف کارآزمایی بالینی و ترکیبات گزارش شده مهارکننده HSP90 به عنوان مجموعه مولکول‌های اولیه این مطالعه در نظر گرفته شدند. در مرحله بعد، به کمک پایگاه اطلاعاتی Zinc15 و همچنین با استناد به نتایج تحقیقات معتبر پیشین، ساختار شیمیایی لیگاند‌های منتخب به دست آمدند. در ادامه، لیگاند‌های پیشنهادی تحت شبیه‌سازی داکینگ مولکولی با استفاده از نرم افزار Autodock4.2 قرار گرفتند تا بر اساس آنالیز کیفی و کمی نتایج از لحاظ الگوی اتصال به گیرنده اولویت بندی شوند. به منظور ارزیابی پایداری الگوهای برهمکنش مشاهده شده، مولکول‌های برتر وارد مرحله شبیه‌سازی دینامیک مولکولی به روش Ensemble docking گردیدند و بدین منظور ۴۰ فایل HSP90 با استفاده از پایگاه داده‌ی PDB مد نظر قرار گرفتند. در فاز دیگر مطالعه، مولکول‌های فیلتر شده از مرحله Ensemble docking تحت آنالیز برهمکنش بین مولکولی در سطح لیگاند-اسیدآمینو با استفاده از روش تابعیت چگالی الکترونی (DFT) توسط برنامه Gaussian 09 قرار گرفتند تا در نهایت بر اساس کشف ارتباط ساختار-اتصال، فارماکوفورهای فرضی با قابلیت اتصال مطلوب به HSP90 پیشنهاد گردند.

یافته‌ها: بررسی نتایج داکینگ مولکولی نشان داد که لیگاند‌های با کد ۱۵، ۱۹، ۲۰ و ۳۰ این قابلیت را داشتند که انرژی آزاد اتصال بالایی را با بسیاری از فرم‌های القایی پروتئین از خود نشان دهند. همچنین نتایج آنالیز برهمکنش بین مولکولی با استفاده از روش مکانیک کوانتومی در سطح لیگاند-اسید آمینو بر روی کمپلکس‌های منتخب حاصل از Ensemble docking نشان داد که پیوند هیدروژنی بر خلاف برهمکنش‌های هیدروفوب جایگاه فعال، از اهمیت بالایی برخوردار است و همچنین آمینواسیدهای Asp102، Gly97، Asn51 و Tyr139 جزو آمینواسیدهای مهم در برهمکنش با HSP90 به شمار می‌آیند.

بحث و نتیجه گیری: به کمک نتایج حاصل از آنالیز برهمکنش بین مولکولی در سطح لیگاند-اسیدآمینو و در نهایت بر اساس بررسی ارتباط ساختار-اتصال، دو فارماکوفور فرضی با توجه به جایگاه فعال گیرنده 4NH8 و ساختار شیمیایی مولکول ۳۰ ارائه شدند که در آنها، وجود پیوند هیدروژنی، پل یونی و برهمکنش π - π بین برخی از اتم‌های لیگاند و آمینو اسید‌های جایگاه فعال گیرنده به منظور ایجاد کمپلکس پایدارتر و اتصال قوی‌تر حائز اهمیت بود.

کلیدواژه‌ها: سرطان، HSP90، مهارکننده، داکینگ مولکولی، محاسبات تابعیت چگالی الکترونی

فهرست مطالب

فصل ۱: مقدمه	۱
۱-۱- سرطان	۲
۱-۱-۱- پاتوژنز سرطان	۲
۱-۱-۲- ریسک فاکتور های سرطان	۴
۱-۱-۳- روش های درمان سرطان	۶
۱-۳-۱-۱- جراحی	۶
۲-۳-۱-۱- پرتودرمانی	۷
۳-۳-۱-۱- شیمی درمانی	۷
۱-۱-۳-۴- استفاده از سلول های بنیادی	۷
۱-۱-۳-۵- هدف درمانی	۷
۱-۱-۳-۶- درمان ترکیبی	۹
۱-۱-۴- عوارض و مشکلات روش های درمان سرطان	۹
۱-۲- سیستم کنترل کیفیت سلول	۱۰
۱-۲-۱- UPS	۱۱
۱-۲-۲- سیستم اتوفاژی	۱۱
۱-۲-۳- چاپرون مولکولی	۱۲
۱-۳- پروتئین های شوک حرارتی (HSPs)	۱۲
۱-۳-۱- HSP90	۱۳
۱-۳-۱-۱- ایزومر های HSP90	۱۴
۲-۱-۳-۱- ساختمان HSP90	۱۷
۳-۱-۳-۱- عوامل تنظیم کننده فعالیت HSP90	۱۷
۴-۱-۳-۱- Co-chaperone های پروتئین HSP90	۱۹
۱-۳-۱-۵- پروتئین های HSP90 client	۱۹
۱-۴- نقش مهار HSP90 در درمان سرطان	۱۹

- ۲۲HSP90 های مهارکننده های ۱-۵
- ۲۲ HSP90 پروتئین N -ترمینال متصل شونده به ۱-۵-۱
- ۲۲ Geldanamycin (GA)-۱-۱-۵-۱
- ۲۳ 17-AAG-۱-۵-۱-۲
- ۲۴ 17-DMAG-۱-۵-۱-۳
- ۲۵ IPI-504-۱-۵-۱-۴
- ۲۵ Radicicol (RA)-۱-۵-۱-۵
- ۲۷ مشتقات پورینی ۱-۵-۱-۶
- ۲۹ مشتقات پیریمیدینی ۱-۵-۱-۷
- ۳۰ ۱-۵-۱-۷-۱-مهارکننده هایی با حلقه جانبی ۵ ضلعی
- ۳۱ ۱-۵-۱-۷-۲-مهارکننده هایی با حلقه جانبی ۶ ضلعی
- ۳۱ مشتقات آمینوپیریدین ۱-۵-۱-۸
- ۳۲ مشتقات با اسکلت آزولی ۱-۵-۱-۹
- ۳۲ ۱-۵-۱-۹-۱-مهارکننده های دارای اسکلت پیرازولی
- ۳۳ ۱-۵-۱-۹-۲-مهارکننده های دارای اسکلت ایزوکسازولی
- ۳۴ ۱-۵-۱-۹-۳-مهارکننده های دارای اسکلت تری آزولی
- ۳۶..... ۱-۵-۱-۹-۴-مشتقات ایمیدازول و بنزایمیدازول
- ۳۶..... ۱-۵-۱-۹-۵-سایر مهارکننده های دارای اسکلت آزولی
- ۳۶..... ۱-۵-۱-۱۰-سایر مهارکننده های N -ترمینال پروتئین HSP90 با اسکلت های متفاوت
- ۳۷ ۱-۵-۲-مهارکننده های متصل شونده به C -ترمینال پروتئین HSP90
- ۳۷ Novobiocin (Nvb)-۱-۲-۵-۱
- ۳۸ Cis-platin-۲-۲-۵-۱
- ۳۹ Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG)-۳-۲-۵-۱
- ۳۹ ۱-۶-مدل سازی مولکولی
- ۴۱ ۱-۷-اهداف و فرضیات
- ۴۱ ۱-۷-۱-هدف کلی

۴۱	۲-۷-۱-اهداف اختصاصی
۴۱	۳-۷-۱-اهداف کاربردی
۴۲	۴-۷-۱-فرضیات
۴۳	فصل ۲: مواد و روش ها
۴۴	۲-۱-انتخاب لیگاند
۴۴	۲-۱-۱-آماده سازی مولکول های دارویی (لیگاند)
۴۵	۲-۲-انتخاب اهداف ماکرومولکولی
۴۵	۲-۳-۴-آماده سازی فایل اهداف ماکرومولکولی
۴۶	۲-۳-داکینگ مولکولی
۴۸	۲-۴-مکانیک کوانتومی (QM)
۵۰	فصل ۳: نتایج و بحث
۵۱	۳-۱-انتخاب لیگاند
۵۱	۳-۱-۱-استفاده از مولکول های مهار کننده HSP90 موجود در فاز بالینی
۶۰	۳-۱-۲-استفاده از مولکول های متفرقه مهار کننده HSP90
۶۰	۳-۱-۲-۱-مولکولی بر پایه ساختاری سولفونامیدی
۶۱	۳-۱-۲-۲-مولکول های بر پایه ساختاری ایزوکسازولی
۶۲	۳-۱-۲-۳-مولکولی بر پایه ساختاری پیرازولی
۶۲	۴-۲-۱-۳-مولکولی بر پایه ساختاری بنزایمیدازولون
۶۳	۵-۲-۱-۳-مولکولی بر پایه ساختاری بنزآمیدی
۶۳	۶-۲-۱-۳-مولکولی بر پایه ساختاری تری آزولی
۶۶	۳-۲-انتخاب اهداف ماکرومولکولی
۶۶	۳-۳-داکینگ مولکولی
۶۷	۳-۳-۱-Ensemble داکینگ
۶۷	۳-۳-۲-اعتبارسنجی فرآیند داکینگ مولکولی
۷۰	۳-۳-۳-انرژی های آزاد اتصال لیگاند-پروتئین
۷۲	۳-۴-محاسبات تابعیت چگالی الکترونی

۷۳ ۳-۵-۳ بررسی رابطه ساختار-اتصال
۷۴ ۳-۵-۱-۳ جزئیات باندینگ کمپلکس لیگاند ۳۰ در جایگاه فعال فرم القایی HSP90 (4CWT)
۷۸ ۳-۵-۲-۳ جزئیات باندینگ کمپلکس لیگاند ۳۰ در جایگاه فعال فرم القایی HSP90 (2YKC)
۸۴ ۳-۵-۳-۳ جزئیات باندینگ کمپلکس لیگاند ۳۰ در جایگاه فعال فرم القایی HSP90 (5LOO)
۸۷ ۳-۵-۴-۳ جزئیات باندینگ کمپلکس لیگاند ۳۰ در جایگاه فعال فرم القایی HSP90 (4NH8)
۹۱ ۳-۵-۵-۳ جزئیات باندینگ کمپلکس لیگاند ۱۹ در جایگاه فعال فرم القایی HSP90 (4NH8)
۹۴ ۳-۵-۶-۳ جزئیات باندینگ کمپلکس لیگاند ۲۰ در جایگاه فعال فرم القایی HSP90 (4NH8)
۹۹ ۳-۶-۱-۳ ارائه فارماکوفور فرضی مولکول های مهارکننده بالقوه HSP90
۱۰۲ ۳-۶-۱-۳ ارائه فارماکوفور مبتنی بر لیگاند ۳۰
۱۰۳ ۳-۶-۲-۳ ارائه فارماکوفور مبتنی بر جایگاه فعال تارگت 4NH8
۱۰۴ فصل ۴: نتیجه گیری و پیشنهادات
۱۰۵ ۴-۱-نتیجه گیری
۱۰۶ ۴-۲-پیشنهادات
۱۰۷ منابع:
۱۱۸ پیوست ها

فهرست علائم، نشانه ها و اختصارات

- HSP90:** Heat Shock Protein 90
- WHO:** World Health Organization
- IC₅₀:** Inhibitory Concentration 50%
- Ki:** inhibition Constant
- RMSD:** Root Mean Square Deviation
- SBR:** Structure-Binding Relationship
- SAR:** Structure-Activity Relationship
- HBA:** Hydrogen Bond Acceptor
- HBD:** Hydrogen Bond Donor
- RTB:** Rotatable Bonds
- HAC:** Heavy Atom Count
- PDB:** Protein Data Bank
- PLIP:** Protein Ligand Interaction Profiler
- ADT:** AutoDock Tools
- QM:** Quantum Mechanical
- CADD:** Computer-Aided Drug Design

فهرست جدول ها

- شکل ۱-۲. نمای شماتیک سیستم کنترل کیفیت سلولی ۱۱
- جدول ۳-۱. ترکیبات مهارکننده HSP90 موجود در فاز بالینی ۵۲
- جدول ۳-۲. خصوصیات شیمیایی مولکول های منتخب داک شده ۶۴
- جدول ۳-۳. نتایج اعتبارسنجی داکینگ مولکولی فایل های کریستالوگرافی هولو HSP90 ۶۸
- جدول ۳-۴. کمپلکس های منتخب حاصل از داکینگ مولکولی بر روی جایگاه فعال HSP90 به منظور انجام محاسبات تابعیت چگالی الکترونی ۷۳
- جدول ۳-۵. اتم های درگیر و طول باند های هیدروژنی در جایگاه فعال HSP90 (4CWT) با مولکول ۳۰
- جدول ۳-۶. جزئیات برهمکنش های هیدروفوبی در جایگاه فعال HSP90 (4CWT) با مولکول ۳۰
- جدول ۳-۷. اتم های درگیر و طول باند های هیدروژنی در جایگاه فعال HSP90 (2YKC) با مولکول ۳۰
- جدول ۳-۸. جزئیات برهمکنش های هیدروفوبی در جایگاه فعال HSP90 (2YKC) با مولکول ۳۰
- جدول ۳-۹. اتم های درگیر و طول باند های هیدروژنی در جایگاه فعال HSP90 (5LO0) با مولکول ۳۰
- جدول ۳-۱۰. جزئیات برهمکنش های هیدروفوبی در جایگاه فعال HSP90 (5LO0) با مولکول ۳۰
- جدول ۳-۱۱. اتم های درگیر و طول باند های هیدروژنی در جایگاه فعال HSP90 (4NH8) با مولکول ۳۰
- جدول ۳-۱۲. جزئیات برهمکنش های هیدروفوبی در جایگاه فعال HSP90 (4NH8) با مولکول ۳۰
- جدول ۳-۱۳. اتم های درگیر و طول باند های هیدروژنی در جایگاه فعال HSP90 (4NH8) با مولکول ۱۹
- جدول ۳-۱۴. جزئیات برهمکنش های هیدروفوبی در جایگاه فعال HSP90 (4NH8) با مولکول ۱۹
- جدول ۳-۱۵. اتم های درگیر و طول باند های هیدروژنی در جایگاه فعال HSP90 (4NH8) با مولکول ۲۰
- جدول ۳-۱۶. جزئیات برهمکنش های هیدروفوبی در جایگاه فعال HSP90 (4NH8) با مولکول ۱۹

جدول ۳-۱۷. نوع رفتار انم های لیگاند های کمپلکس های مختلف در برقراری پیوند هیدروژنی با آمینواسید

های جایگاه فعال HSP90..... ۹۹

جدول ۳-۱۸. آمینواسید های شرکت کننده در برهمکنش های هیدروفوب کمپلکس های منتخب ۱۰۰

فهرست نمودار ها و عکس ها

- شکل ۱-۱. درصد تخمین زده شده ی عوامل احتمالی مؤثر در ابتلا به سرطان..... ۴
- شکل ۳-۱. فرم شماتیک کمپلکس چندچاپرونی شامل ایزوفرم های مختلف HSP90 ۱۵
- شکل ۴-۱. ماشین چاپرونی HSP90 و سرنوشت پروتئین client در حضور و عدم حضور مهارکننده های HSP90 ۱۶
- شکل ۵-۱. ساختمان HSP90 ۱۷
- شکل ۷-۱. ساختار شیمیایی GA، 17-AAG و 17-DMAG ۲۴
- شکل ۸-۱. ساختار های شیمیایی مشتق هیدروکینونی ژلدانامایسین IPI-504 ۲۵
- شکل ۹-۱. لاکتون های رزورسیلیک، RA و مشتقات آنها..... ۲۷
- شکل ۱۰-۱. ساختار های شیمیایی آنالوگ های پورینی ۲۷
- شکل ۱۱-۱. ساختار های شیمیایی مشتقات ۸-آریل سولفانیل آدنین (اصلاح و تغییر استخلاف در موقعیت ۹ حلقه پورینی که با فلش مشخص شده است، منجر به افزایش فعالیت مهاری شده است) ۲۸
- شکل ۱۲-۱. ساختار های ۲-آمینوپیریمیدینی به عنوان مهار کننده های HSP90 ۳۰
- شکل ۱۳-۱. ساختار های کلی ۲-آمینو پیرولوپیریمیدین ارائه شده توسط Chroma و Conforma ... ۳۰
- شکل ۱۴-۱. ساختار عمومی دی هیدروپیریدوپیریمیدینون ارائه شده توسط شرکت نوارتیس و Takeda ۳۱
- شکل ۱۵-۱. ساختار های عمومی تینوپیریدین و ایمیدازوپیریدین ارائه شده توسط مرک و کوریس ۳۲
- شکل ۱۶-۱. ساختار های شیمیایی SNX2112 و SNX5422 ۳۳
- شکل ۱۷-۱. ساختار های شیمیایی VER52296 و VER50589 ۳۴
- شکل ۱۸-۱. ساختار های عمومی تری آزول های ارائه شده توسط شرکت مرک و سینتا ۳۵
- شکل ۱۹-۱. ساختار عمومی STA9090 ۳۵
- شکل ۲۰-۱. ساختار های شیمیایی بنزوفنون، آمید و هیدرازونامید حاوی رزورسینول ۳۷
- شکل ۲۱-۱. ساختار شیمیایی نوویوسین ۳۸
- شکل ۲۲-۱. ساختار شیمیایی سیس پلاتین ۳۹
- شکل ۲۳-۱. ساختار شیمیایی EGCG ۳۹
- شکل ۲۴-۱. مراحل انجام پروژه از شروع تا پایان..... ۴۲

- شکل ۲-۱۵. تصویری از محیط نرم افزار AutoDock4.2..... ۴۷
- شکل ۲-۱۷. تصویری از محیط نرم افزار GaussView 6.0..... ۴۹
- شکل ۳-۱. ساختار های مشابه مولکول AT13387 حاصل از پایگاه اطلاعاتی زینک با کد ۱-۴ به همراه ضریب تشابه..... ۵۴
- شکل ۳-۲. ساختار های مشابه مولکول BIIB021 حاصل از پایگاه اطلاعاتی زینک با کد ۵-۸ به همراه ضریب تشابه..... ۵۴
- شکل ۳-۳. ساختار های مشابه مولکول HSP990 حاصل از پایگاه اطلاعاتی زینک با کد ۹-۱۳ به همراه ضریب تشابه..... ۵۵
- شکل ۳-۴. ساختار های مشابه مولکول MPC-3100 حاصل از پایگاه اطلاعاتی زینک با کد ۱۴-۱۸ به همراه ضریب تشابه..... ۵۶
- شکل ۳-۵. ساختار های مشابه مولکول NVP-922 حاصل از پایگاه اطلاعاتی زینک با کد ۱۹-۲۰ به همراه ضریب تشابه..... ۵۷
- شکل ۳-۶. ساختار های مشابه مولکول SNX-5422 حاصل از پایگاه اطلاعاتی زینک با کد ۲۴ به همراه ضریب تشابه..... ۵۷
- شکل ۳-۷. ساختار های مشابه مولکول PU-H71 حاصل از پایگاه اطلاعاتی زینک با کد ۲۱-۲۳ به همراه ضریب تشابه..... ۵۸
- شکل ۳-۸. ساختار های مشابه مولکول TAS-116 حاصل از پایگاه اطلاعاتی زینک با کد ۲۵-۲۸ به همراه ضریب تشابه..... ۵۹
- شکل ۳-۹. ساختار مولکولی لیگاند با کد ۲۹ بر پایه ساختاری سولفونامیدی..... ۶۰
- شکل ۳-۱۰. ساختار لیگاند های بر پایه ایزوکسازول با کد های ۳۰ (سمت راست) و ۳۱ (سمت چپ)..... ۶۱
- شکل ۳-۱۱. ساختار شمیایی لیگاند با کد ۳۲..... ۶۲
- شکل ۳-۱۲. ساختار شمیایی لیگاند با کد ۳۳..... ۶۲
- شکل ۳-۱۳. ساختار شمیایی لیگاند با کد ۳۴..... ۶۳
- شکل ۳-۱۴. ساختار شمیایی لیگاند با کد ۳۵..... ۶۴
- شکل ۳-۱۵. پارامتر های در نظر گرفته شده در فیلتراسیون فایل ماکرومولکول ها..... ۶۶
- شکل ۳-۱۷. ماتریس حاصل از نتایج داکینگ مولکولی لیگاند های منتخب با هر یک از ۴۰ فایل کریستالوگرافی ماکرومولکول HSP90 با تعریف محدوده انرژی آزاد اتصال آنها..... ۷۱

شکل ۳-۱۸. آمینواسید های درگیر در برهمکنش با لیگاندهای برتر در جایگاه فعال گیرنده HSP90 (تیک قرمز و مشکی به ترتیب نشان دهنده انرژی اتصال منفی و مثبت، خانه های عمودی سمت چپ کمپلکس های برتر و خانه های افقی بالا آمینواسیدهای کلیدی میباشند) ۷۴

شکل ۳-۱۹. نمای سه بعدی نحوه ی باندینگ مولکول ۳۰ در جایگاه فعال HSP90 (4CWT) ۷۶

شکل ۳-۲۰. انرژی اتصال بین مولکولی لیگاند ۳۰ با آمینواسیدهای جایگاه فعال HSP90 (4CWT) ۷۷

شکل ۳-۲۱. نمای سه بعدی نحوه ی باندینگ مولکول ۳۰ در جایگاه فعال HSP90 (2YKC) ۸۰

شکل ۳-۲۲. انرژی اتصال بین مولکولی لیگاند ۳۰ با آمینواسیدهای جایگاه فعال HSP90 (2YKC) ۸۲

شکل ۳-۲۳. نمای سه بعدی نحوه ی باندینگ مولکول ۳۰ در جایگاه فعال HSP90 (5LO0) ۸۴

شکل ۳-۲۴. انرژی اتصال بین مولکولی لیگاند ۳۰ با آمینواسیدهای جایگاه فعال HSP90 (5LO0) ۸۶

شکل ۳-۲۵. نمای سه بعدی نحوه ی باندینگ مولکول ۳۰ در جایگاه فعال HSP90 (4NH8) ۸۷

شکل ۳-۲۶. انرژی اتصال بین مولکولی لیگاند ۳۰ با آمینواسیدهای جایگاه فعال HSP90 (4NH8) ۸۹

شکل ۳-۲۷. نمای سه بعدی نحوه ی باندینگ مولکول ۱۹ در جایگاه فعال HSP90 (4NH8) ۹۱

شکل ۳-۲۸. انرژی اتصال بین مولکولی لیگاند ۱۹ با آمینواسیدهای جایگاه فعال HSP90 (4NH8) ۹۳

شکل ۳-۲۹. نمای سه بعدی نحوه ی باندینگ مولکول ۲۰ در جایگاه فعال HSP90 (4NH8) ۹۵

شکل ۳-۳۰. انرژی اتصال بین مولکولی لیگاند ۲۰ با آمینواسیدهای جایگاه فعال HSP90 (4NH8) ۹۸

شکل ۳-۳۱. فارماکوفور پیشنهادی مبتنی بر لیگاند ۳۰ ۱۰۳

شکل ۳-۳۲. فارماکوفور پیشنهادی مبتنی بر جایگاه فعال تارگت 4NH8 ۱۰۴