

DOI:10.22144/ctu.jvn.2022.131

KHÁM PHÁ CÁC PHÂN TỬ THUỐC TỪ CƠ SỞ DỮ LIỆU DRUGBANK NHƯ LÀ HỢP CHẤT ỨC CHẾ KINESIN EG5 Ở NGƯỜI BẰNG DOCKING PHÂN TỬ

Nguyễn Ngọc Lê¹, Nguyễn Cường Quốc² và Trần Quang Đệ^{2*}

¹Khoa Dược, Trường Đại học Nam Cần Thơ

²Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

*Người chịu trách nhiệm về bài viết: Trần Quang Đệ (email: tqde@ctu.edu.vn)

Thông tin chung:

Ngày nhận bài: 10/05/2022

Ngày nhận bài sửa: 25/05/2022

Ngày duyệt đăng: 09/07/2022

Title:

Discovery of drug molecules from the DrugBank database as Human Kinesin Eg5 inhibitors based on molecular docking

Từ khóa:

Docking, drugbank, kinesin Eg5, ung thư

Keywords:

Cancer, docking, drugbank, kinesin Eg5

ABSTRACT

Kinesin Eg5 plays an essential role in the early stages of mitosis, and it is an interesting drug target for the design of potent inhibitors. In this work, combination of 2D-QSAR studies and molecular docking, was performed on a series of some drugs from Drugbank databases as Eg5 inhibitors. Six drugs including Mimosine, Flubendazole, Perampanel, Asenapine, Cloxacillin, and Zaleplon were predicted as potential candidates for Eg5 inhibitory orientation with binding energies lower than -19 kJ/mol. The docking results showed four hydrogen bond interactions with Eg5 residues including Glu116, Gly117, Glu118 and Arg22. In consequence, this study provided valuable information for the design and prediction of new potent Eg5 inhibitors in the future.

TÓM TẮT

Kinesin Eg5 đóng một vai trò quan trọng trong giai đoạn đầu của quá trình nguyên phân và là một mục tiêu ưu việt để thiết kế các loại chất ức chế. Trong nghiên cứu này, sự kết hợp giữa mô hình nghiên cứu 2D-QSAR và docking phân tử đã được thực hiện trên các loại thuốc từ cơ sở dữ liệu của Drugbank như là các chất ức chế Eg5. Sáu loại thuốc bao gồm Mimosine, Flubendazole, Perampanel, Asenapine, Cloxacillin và Zaleplon được dự đoán là rất tiềm năng cho định hướng ức chế Eg5 với năng lượng liên kết thấp hơn -19 kJ/mol. Kết quả docking cho thấy bốn tương tác hydro với các amino acid Glu116, Gly117, Glu118 và Arg22 tại khoang gắn kết của Eg5. Do đó, kết quả của nghiên cứu này là những thông tin có giá trị cho việc thiết kế và dự đoán các chất ức chế Eg5 tiềm năng mới trong tương lai.

1. GIỚI THIỆU

Kinesin Eg5 (hay còn được biết đến là KSP hoặc KIF11) được mã hóa bởi gen KIF11 nằm trên nhiễm sắc thể số 10. Nó đóng vai trò quan trọng trong sinh lý tế bào, bao gồm hình thành thoi phân bào trong các tế bào đang phân chia, phân nhánh theo trục và các chuyển động của tế bào (Falnikar et al., 2011; Venere et al., 2015). Eg5 là một đại phân tử có thể

di chuyển dọc theo tế bào chất và có thể chuyển đổi năng lượng hoá học thành năng lượng cơ học bằng cách thủy phân ATP. Kết quả của các nghiên cứu gần đây cho thấy rằng biểu hiện Eg5 có liên quan đến một số khối u ác tính, chẳng hạn như ung thư biểu mô gan, ung thư phổi, ung thư tuyến tụy, ung thư dạ dày, ung thư đại trực tràng và ung thư tuyến tiền liệt (Jin et al., 2017; Liu et al., 2010). Sự kích

hoạt biểu hiện Eg5 góp phần làm khởi phát bệnh bạch cầu tế bào B (Hansen & Justice, 1999). Qua các nghiên cứu, những con chuột chuyển gen biểu hiện quá mức Eg5 có xu hướng gây ra sự bất ổn định bộ gene và hình thành các khối u (Castillo et al., 2007). Do đó, kinesin Eg5 được xác định là mục tiêu tiềm năng để phát triển thuốc mới trong hóa trị ung thư (Blangy et al., 1995). Sự ức chế chức năng Eg5 dẫn đến quá trình bất giữ nguyên phân kéo dài, dẫn đến chết tế bào trong quá trình nguyên phân. Ức chế Eg5 bằng cách khử miễn dịch, tiêm kháng thể, can thiệp RNA và các chất ức chế phân tử nhỏ (Castillo et al., 2007). Monastrol là chất ức chế Eg5 đầu tiên được phát hiện vào năm 1999, sau đó được tổng hợp và được sử dụng trong nghiên cứu cơ bản và lâm sàng (Mayer et al., 1999). Gần đây, các chất ức chế Eg5 là các dẫn xuất quinazolinone (ispinesib), thiadiazoles (filanesib, litronesib, K85830) và *S*-trityl-L-cysteine. Cơ chế dựa trên sự ức chế hoạt động ATP kinase của Eg5 đã dẫn đến việc bất giữ nguyên phân, làm chậm quá trình giải phóng ADP từ vị trí xúc tác của Eg5 để gây chết tế bào ung thư bằng con đường apoptotic. Điều này đã cho thấy hiệu quả đáng khích lệ trong việc điều trị các bệnh ung thư (Luo et al., 2012; Chen et al., 2017). Một số công trình nghiên cứu đã được công bố trước đây cho thấy tính hiệu quả cao khi trình bày thiết kế thuốc với sự hỗ trợ của máy tính để tìm ra các loại chất ức chế Eg5 nhằm khám phá các mối quan hệ cấu trúc-hoạt động (SAR) (DeBonis et al., 2008; Roecker et al., 2007). Năm 2009, cấu trúc phức hợp của Eg5 và chất ức chế chống phân bào mạnh *S*-trityl-L-cysteine đã được báo cáo (Kaan et al., 2009). Đây là điều kiện thuận lợi cho các nghiên cứu dựa trên các kỹ thuật mô phỏng hoá tin và tính toán. Chính vì những lý do trên, định hướng của nghiên cứu là cung cấp các kết quả mô phỏng gắn kết của các hợp chất được sàng lọc từ cơ sở dữ liệu Drugbank tại vị trí khoang gắn kết của *S*-trityl-L-cysteine trên protein Eg5. Mục tiêu của nghiên cứu là cung cấp thông tin cơ bản về sự tương tác giữa các loại thuốc thông dụng với kinesin Eg5, nhằm phát triển các chất ức chế Eg5 tiềm năng có sẵn trên thị trường để điều trị ung thư.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chuẩn bị phối tử và protein

Tập hợp 45 phối tử được sàng lọc bằng mô hình 2D-QSAR dưới dạng tệp SDF được tối ưu hoá năng lượng bằng hàm bán thực nghiệm (PM6) sử dụng phần mềm Gaussian.

Cấu trúc ba chiều của protein kinesin Eg5 (ID: 2WOG) được tải về từ ngân hàng cơ sở dữ liệu

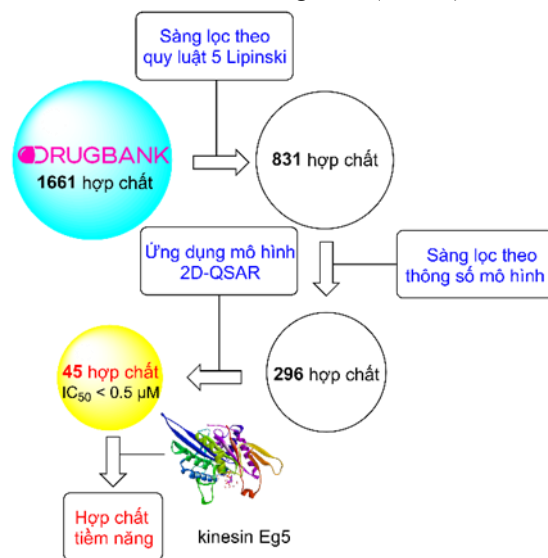
protein RCSB. Các phối tử nhỏ, phối tử đồng kết tinh và các phân tử nước được loại bỏ trước khi tiến hành quá trình docking các hợp chất. Riêng các phân tử nước từ HOH2297 đến HOH2303 được giữ lại. Cấu trúc protein được tối thiểu hoá năng lượng lại bằng Swiss PdbViewer.

2.2. Docking phân tử

Quá trình docking được thực hiện bằng FLeX với sự hỗ trợ của công cụ LeadIT 2.1.8. Khoang gắn kết được chuẩn bị với không gian 6,5 Å bao gồm 28 amino acid và 12 phân tử nước bao quanh phối tử đồng kết tinh.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Trong nghiên cứu này, khả năng liên kết của 45 hợp chất từ cơ sở dữ liệu Drugbank vào trung tâm hoạt động của kinesin Eg5 được tiến hành mô phỏng. Mục tiêu xác định các hợp chất nhằm vào Eg5 sẽ định hướng cho các thử nghiệm về kháng ung thư trong tương lai. Bốn mươi lăm hợp chất đã được sàng lọc thông qua mô hình 2D-QSAR từ 1661 hợp chất trên cơ sở dữ liệu DrugBank (Hình 1).



Hình 1. Sàng lọc các hợp chất từ cơ sở dữ liệu Drugbank bằng phương pháp 2D-QSAR

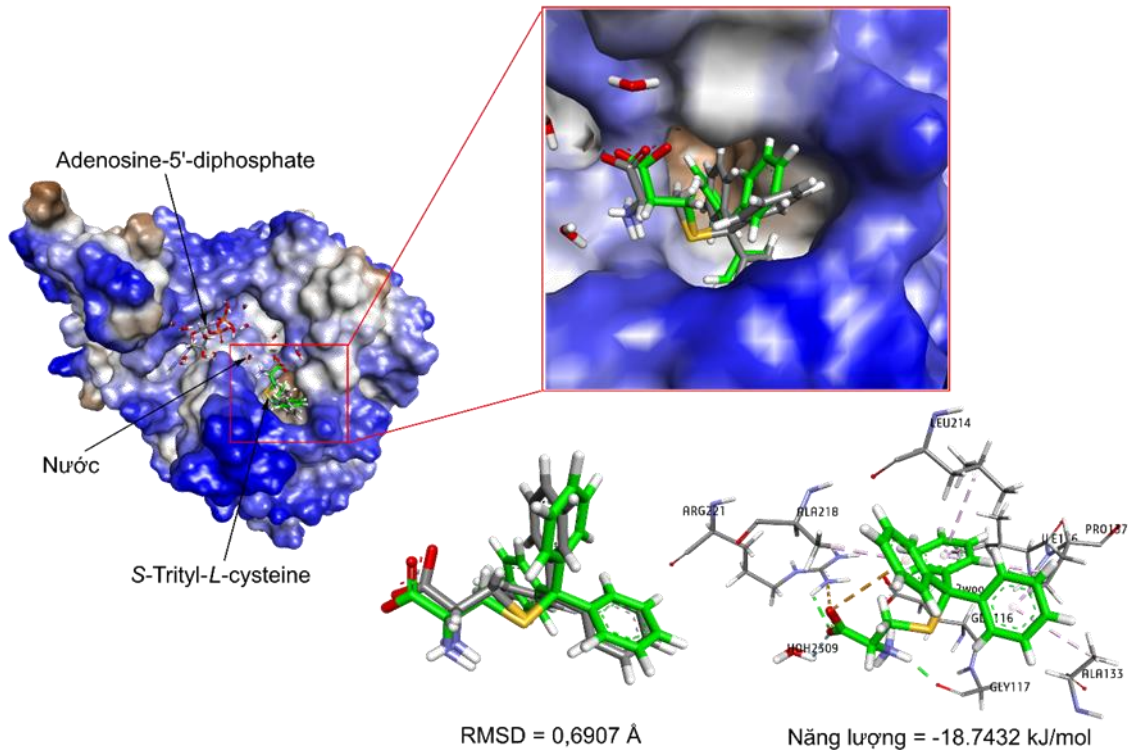
3.1. Đánh giá mô hình docking phân tử

Đầu tiên, cấu trúc ba chiều của phối tử đồng kết tinh (*S*-trityl-L-cysteine) trong kinesin Eg5 (ID: 2WOG) được chuẩn bị và tối ưu hoá năng lượng.

Phối tử *S*-trityl-L-cysteine được docking trở ngược lại vào kinesin Eg5. Đây là quá trình cho phép khẳng định kết quả nghiên cứu định hướng có đạt độ tin cậy cao hay không. Khoang gắn kết được lựa chọn bao gồm các amino acid Thr112, Phe113.

Met115, Glu116, Gly117, Glu118, Arg119, Ser120, Thr126, Trp127, Glu128, Asp130, Leu132, Ala133, Gly134, Ile136, Pro137, Leu160, Ile213, Leu214, Glu215, Lys216, Gly217, Ala218, Ala219, Arg221, Thr222, Phe239. Kết quả re-docking sau đó được xem xét độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD) với phối tử đồng kết tinh *S*-trityl-L-cysteine có trong cấu trúc ba chiều kinesin Eg5 trên ngân hàng cơ sở dữ liệu protein RCSB. Kết quả thu được giá trị RMSD là 0,6907 Å. Một mô hình docking được xem là tốt và đạt độ tin cậy cao nếu có giá trị RMSD nhỏ hơn 2 Å so với phối tử thực nghiệm. Hình 2 cho thấy sự tương đồng giữa phối tử

đồng kết tinh và phối tử được re-docking trong mô hình docking phân tử. Hợp chất *S*-trityl-L-cysteine là một chất ức chế và liên kết mạnh mẽ với kinesin Eg5 ở người. *S*-trityl-L-cysteine đã được chứng minh là có thể ức chế hiệu quả các hoạt động ATPase của Eg5 ($IC_{50} = 1 \mu M$). Vì vậy, trong nghiên cứu này, *S*-trityl-L-cysteine được sử dụng như một hợp chất đối chứng cho quá trình sàng lọc các hợp chất tiềm năng. Các hợp chất cho khả năng liên kết mạnh hơn *S*-trityl-L-cysteine được xem là một ứng cử viên cho việc phát triển và thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* cho mục tiêu thuốc điều trị ung thư tác kích vào kinesin Eg5.



Hình 2. Phối tử *S*-trityl-L-cysteine tại trung tâm hoạt động của kinesin Eg5

Phối tử đồng kết tinh trong Eg5 được thể hiện bằng màu xám, phối tử re-docking được thể hiện bằng màu lục

3.2. Docking phân tử

Bốn mươi lăm hợp chất từ mô hình 2D-QSAR đã được thực hiện mô phỏng khả năng liên kết với Eg5 tại khoang gắn kết bao gồm 28 amino acid, tương tự như đối với *S*-trityl-L-cysteine. Kết quả cho thấy các hợp chất có năng lượng dự đoán từ -23,1275 đến -2,6276 kJ/mol (Bảng 1). Trong đó, 6 hợp chất cho thấy liên kết chặt chẽ với Eg5, mạnh hơn phối tử đối chứng là *S*-trityl-L-cysteine bao gồm Mimosine, Flubendazole, Peramppanel, Asenapine, Cloxacillin và Zaleplon (năng lượng dự đoán < -19 kJ/mol). Cụ thể, Mimosine được dự đoán liên kết dễ

dàng với kinesin Eg5 nhất với năng lượng liên kết được dự đoán là -23,1275 kJ/mol, tiếp theo sau lần lượt là Peramppanel (-20,4948 kJ/mol), Flubendazole (-19,6963 kJ/mol), Asenapine (-19,6882 kJ/mol), Zaleplon (-19,4959 kJ/mol) và Cloxacillin (-19,0546 kJ/mol). Hình 3 cho thấy cấu hình liên kết khác nhau với các amino acid của 6 phối tử tại khoang gắn kết.

Mimosine nằm sâu trong túi kỵ nước, tương tác trực tiếp với Arg119 (pi-alkyl) và tương tác qua trung gian nước với Glu116. Đặc biệt, các liên kết phối tử trong phần kỵ nước của túi liên kết được coi

là rất quan trọng đối với việc xem xét liên kết phôi tử mạnh và tính chọn lọc kinase. Điều quan trọng cần lưu ý là Mimosine có các tương tác hydro với các amino acid Glu116, Gly117, Arg221 theo cách tương tự như *S*-trityl-L-cysteine. Chính điều này giúp đảm bảo sự ổn định vị trí của phôi tử trong khoang gắn kết. Glu118 được tương tác cũng đáng chú ý vì Mimosine là phôi tử duy nhất trong năm phôi tử còn lại liên kết hydro với các amino acid liên tiếp Glu116, Gly117 và Glu118 dọc theo chuỗi xoắn α . Ngoài ra, các tương tác khác với Ala218 (alkyl) và pi-alkyl với Pro137 cũng đã được quan sát thấy với độ dài nhỏ hơn 5 Å.

Perampanel với cấu trúc gồm các vòng thom kỵ nước tương tự như *S*-trityl-L-cysteine giúp cho phôi tử dễ dàng tham gia hình thành các tương tác tại vị trí kỵ nước. Điều đặc biệt, Perampanel cho thấy không hình thành các tương tác hydro với các amino acid như các phôi tử còn lại, chủ yếu là các tương tác pi-alkyl (Pro137, Arg119, Ala133, Ala218, Leu214), pi-cation (Glu216) và pi-anion (Arg221) với các amino acid. Arg119 cũng cho thấy hình thành tương tác với phôi tử, góp phần làm nổi bật tầm quan trọng của amino acid này trong quá trình hình thành vị trí liên kết trong protein Eg5.

Flubendazole cho thấy hình thành liên kết hydro với Glu215 tại vị trí ưa nước xung quanh miệng túi kỵ nước. Dị vòng benzimidazole hình thành nên tương tác xếp chồng với Leu214 và pi-alkyl với Ala218. Phần còn lại của cấu trúc tham gia tương tác với các amino acid kỵ nước Ile136 và Glu116.

Asenapine có cấu trúc bao gồm các vòng thom kỵ nước đặc khít và sự có mặt của halogen. Vì vậy, chúng dễ dàng tham gia vào tương tác với các amino acid trong túi kỵ nước. Các loại tương tác chủ yếu là pi-alkyl với Ala218, Arg119, Pro137 và Ala133. Ngoài ra, phôi tử còn cho thấy hình thành tương tác hydro với Gly117 với độ dài 2,07 Å.

Zaleplon có hai tương tác hydro với Arg119, Arg221 tại nhóm acetamide và nitrile. Dị vòng pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine kỵ nước nên định hướng trong túi kỵ nước và tham gia tương tác với Ala218,

Leu214, Pro137. Loại tương tác pi-anion còn được nhìn thấy với Glu116 và tương tác xếp chồng pi-pi với Tyr211.

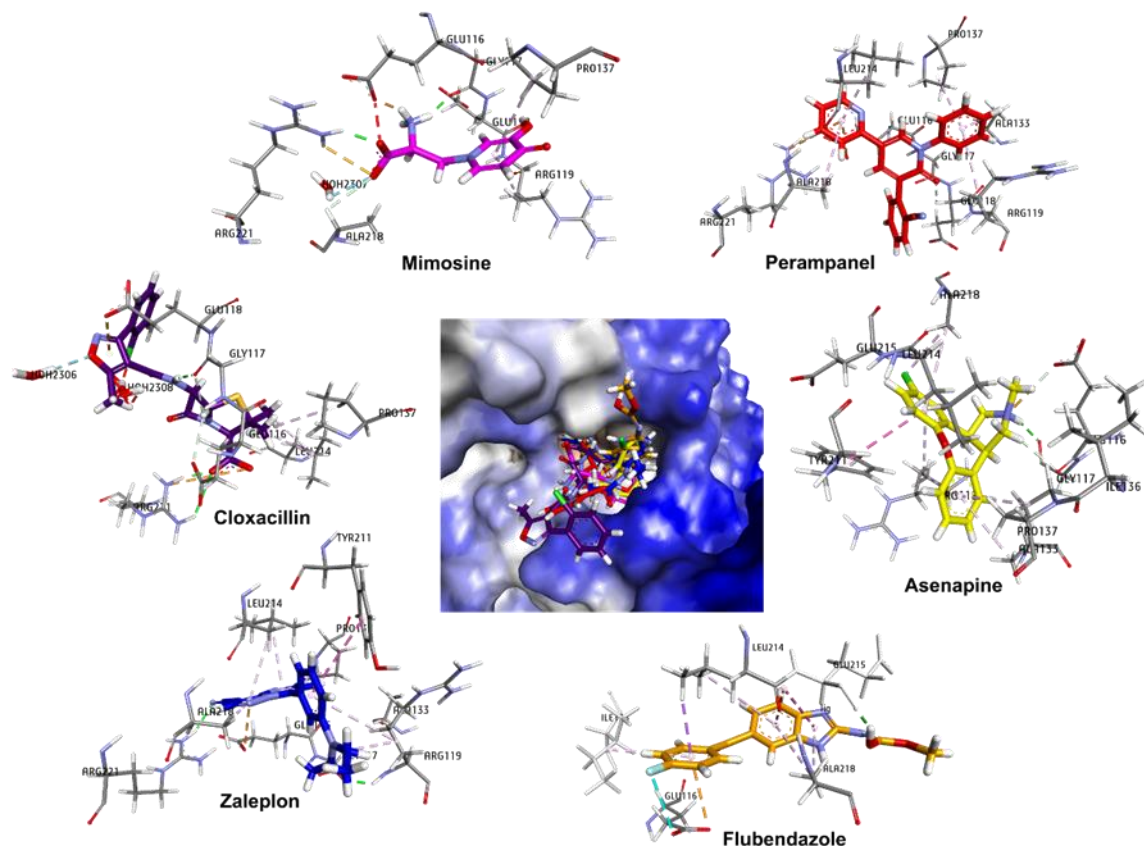
Cloxacillin là một chất kháng sinh được phê duyệt sử dụng để điều trị nhiễm trùng với cấu trúc đặc trưng của Penicillin chứa vòng beta-lactam và thiazolidine. Sự hiện diện của các nhóm thế cồng kềnh tại vị trí amide làm cho Cloxacillin không lắp đầy được túi kỵ nước. Các nhóm thế này tham gia tương tác hydro với hai phân tử nước HOH2306 và HOH2308. Vì vậy, đây có thể là nguyên nhân làm cho hợp chất khó tiếp cận được với khoang gắn kết kỵ nước nằm sâu bên trong. Túi kỵ nước Cloxacillin cũng cho thấy hình thành các tương tác hydro với Gly117 và Arg221 tương tự như các phôi tử khác.

Tóm lại, trong nghiên cứu này, 6 hợp chất được sàng lọc ra cho thấy khả năng liên kết mạnh mẽ tại vị trí hoạt động trên thụ thể Eg5, gợi ý là chất ức chế tiềm năng Eg5 trong việc trị liệu ung thư có liên quan đến thụ thể này. Các kết quả của nghiên cứu cũng cho thấy sự tương đồng với các đặc điểm trong các nghiên cứu trước đây đã được báo cáo. Cụ thể, năm 2007, Jiang và cộng sự đã nghiên cứu sự tương tác giữa 15 chất ức chế Eg5 và thụ thể bằng cách docking những chất ức chế này vào các vị trí liên kết trên thụ thể. Phân tích cấu hình liên kết cho thấy vị trí liên kết của các chất ức chế Eg5 vào hai túi, trong đó sự định hướng tại vị trí của *S*-trityl-L-cysteine được xem là cần thiết nhất cho hoạt động ức chế (Jiang et al., 2007). Gần đây, các dẫn xuất của dihydropyrazole và dihydropyrrole được sử dụng làm chất ức chế Eg5 bằng cách docking tất cả các chất ức chế vào Eg5 để đạt được định hướng tốt nhất ở vị trí liên kết tại thụ thể tương tự như *S*-trityl-L-cysteine (Luo et al., 2012). Do đó, trong nghiên cứu này, các thông tin đã cung cấp được xem là tiền đề cho các định hướng thử nghiệm trên các mô hình thực nghiệm *in vitro* và *in vivo* trong công cuộc khám phá các hợp chất điều trị ung thư từ các thuốc có sẵn dễ bào chế trên thị trường. Ngoài ra, nghiên cứu này có thể được sử dụng như một hướng dẫn để giải thích tốt hơn tương tác protein-phôi tử và cũng có thể hỗ trợ trong việc thiết kế và phát triển các chất ức chế Eg5 mạnh hơn.

Bảng 1. Năng lượng dự đoán của các phối tử tại khoang gắn kết trên thụ thể Eg5

STT	Hợp chất	Năng lượng liên kết (kJ/mol)	Tương tác hydrogen
1	Flubendazole (DB08974)	-19.6963	Glu215
2	Fluocortolone (DB08971)	-10.9663	Glu116, Glu118, Arg119
3	Perampanel (DB08883)	-20.4948	-
4	Besifloxacin (DB06771)	-14.9001	Glu116
5	Asenapine (DB06216)	-19.6882	Gly117
6	Mepenzolate (DB04843)	-13.6011	Glu116, Arg119
7	Tazobactam (DB01606)	-14.8268	Arg119, Arg221, HOH2307
8	Ketazolam (DB01587)	-12.8412	Hoh2307
9	Fludiazepam (DB01567)	-13.8144	Arg221
10	Flunitrazepam (DB01544)	-17.0757	Arg119, Arg221
11	Acenocoumarol (DB01418)	-17.6242	Glu116, Arg119
12	Magnesium salicylate (DB01397)	-14.1148	Leu214, Arg221
13	Fosphenytoin (DB01320)	-14.9624	Gly117, Arg221, HOH2307
14	Dantrolene (DB01219)	-7.0082	Glu116
15	Cloxacillin (DB01147)	-19.0546	Gly117, Arg221, HOH2307
16	Mimosine (DB01055)	-23.1275	Glu116, Gly117, Glu118, Arg221, HOH2307
17	Gatifloxacin (DB01044)	-15.1166	Arg119, Arg221
18	Topotecan (DB01030)	-4.1253	Thr222, Glu166, Gly134
19	Lomefloxacin (DB00978)	-17.8735	Glu116, Arg119,
20	Zaleplon (DB00962)	-19.4959	Arg119, Arg221
21	Methylprednisolone (DB00959)	-10.5022	Glu116, Tyr211, Leu214
22	Norgestimate (DB00957)	-2.6276	Trp127
23	Loteprednol (DB00873)	-8.8442	Gly117, Arg119, Arg221
24	Prednisolone (DB00860)	-8.7199	Glu215, Leu214, Arg221
25	Clocortolone (DB00838)	-5.9496	Gly117, Arg119
26	Halazepam (DB00801)	-9.5881	-
27	Clidinium (DB00771)	-12.4509	Glu116
28	Mometasone (DB00764)	-5.6019	Arg221
29	Homatropine methylbromide (DB00725)	-8.9188	Glu116
30	Oxacillin (DB00713)	-17.9486	Gly117, Arg221, HOH2307
31	Warfarin (DB00682)	-16.9356	Glu116, Arg119
32	Clorazepic acid (DB00628)	-16.9579	Gly117, Arg221
33	Sulindac (DB00605)	-6.4894	Arg119
34	Ulobetasol (DB00596)	-6.6361	Glu116, HOH2307
35	Succimer (DB00566)	-7.8461	Gly117, Leu214, Arg221
36	Desoximetasone (DB00547)	-9.9287	Gly117, Arg119
37	Dicloxacin (DB00485)	-17.2961	Arg119, Arg221, HOH2307
38	Clobazam (DB00349)	-11.2406	Arg221, HOH2307
39	Nitisinone (DB00348)	-16.2549	Arg221, HOH2307
40	Fluorometholone (DB00324)	-6.9992	-
41	Dicoumarol (DB00266)	-13.3367	Gly117, HOH2307
42	Idoxuridine (DB00249)	-13.021	Glu116, Glu118, Leu214
43	Alclometasone (DB00240)	-9.0925	Gly117, HOH2307
44	Moxifloxacin (DB00218)	-14.8978	Glu215, Arg221
45	Trospium (DB00209)	-10.5146	Glu116
ĐC	S-trityl-L-cysteine	-18.7432	Glu116, Gly117, Arg221, HOH2307

–: Không phát hiện có tương tác hydro



Hình 3. Cấu hình liên kết của các hợp chất nhắm mục tiêu vào trung tâm hoạt động của kinesin Eg5

4. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, mô hình phân tử gắn kết phối tử-thụ thể đã được thực hiện để khám phá đặc điểm cấu trúc và cơ chế liên kết của các loại thuốc từ cơ sở dữ liệu Drugbank như chất ức chế Eg5. Kết quả cho thấy 6 loại thuốc bao gồm Mimosine, Flubendazole, Perampanel, Asenapine, Cloxacillin và Zaleplon là các thuốc cho khả năng ức chế mạnh mẽ kinesin Eg5. Hơn nữa, các kết quả thu được từ việc ghép nối phân tử đã xác nhận rằng liên kết

hydro và tương tác kỵ nước đóng một vai trò quan trọng trong việc liên kết của chất ức chế với Eg5. Bài nghiên cứu đã cung cấp những thông tin có giá trị cho thiết kế và dự đoán các chất ức chế Eg5 mạnh trong tương lai.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi đề tài khoa học và công nghệ cấp cơ sở của Trường Đại học Nam Cần Thơ có mã số C21.08.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Blangy, A., Lane, H. A., d'Hérin, P., Harper, M., Kress, M., & Nigg, E. A. (1995). Phosphorylation by p34cdc2 regulates spindle association of human Eg5, a kinesin-related motor essential for bipolar spindle formation in vivo. *Cell*, 83(7), 1159–1169. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90142-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90142-6)
- Castillo, A., Morse, H. C., III, Godfrey, V. L., Naeem, R., & Justice, M. J. (2007). Overexpression of Eg5 Causes Genomic Instability and Tumor Formation in Mice. *Cancer Research*, 67(21), 10138–10147. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-0326>
- Chen, G.-Y., Kang, Y. J., Gayek, A. S., Youyen, W., Tüzel, E., Ohi, R., & Hancock, W. O. (2017). Eg5 Inhibitors Have Contrasting Effects on Microtubule Stability and Metaphase Spindle Integrity. *ACS Chemical Biology*, 12(4), 1038–1046. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.6b01040>
- DeBonis, S., Skoufias, D. A., Indorato, R.-L., Liger, F., Marquet, B., Laggner, C., Joseph, B., & Kozielski, F. (2008). Structure–Activity Relationship of S-Trityl-L-Cysteine Analogues as

- Inhibitors of the Human Mitotic Kinesin Eg5. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(5), 1115–1125. <https://doi.org/10.1021/jm070606z>
- Falnikar, A., Tole, S., & Baas, P. W. (2011). Kinesin-5, a mitotic microtubule-associated motor protein, modulates neuronal migration. *Molecular Biology of the Cell*, 22(9), 1561–1574. <https://doi.org/10.1091/mbc.e10-11-0905>
- Hansen, G. M., & Justice, M. J. (1999). Activation of Hex and mEg5 by retroviral insertion may contribute to mouse B-cell leukemia. *Oncogene*, 18(47), 6531–6539. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203023>
- Jiang, C., Chen, Y., Wang, X., & You, Q. (2007). Docking studies on kinesin spindle protein inhibitors: An important cooperative ‘minor binding pocket’ which increases the binding affinity significantly. *Journal of Molecular Modeling*, 13(9), 987–992. <https://doi.org/10.1007/s00894-007-0219-2>
- Jin, Q., Huang, F., Wang, X., Zhu, H., Xian, Y., Li, J., Zhang, S., & Ni, Q. (2017). High Eg5 expression predicts poor prognosis in breast cancer. *Oncotarget*, 8(37), 62208–62216. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19215>
- Kaan, H. Y. K., Ulaganathan, V., Hackney, D. D., & Kozielski, F. (2009). An allosteric transition trapped in an intermediate state of a new kinesin–inhibitor complex. *Biochemical Journal*, 425(1), 55–61. <https://doi.org/10.1042/BJ20091207>
- Liu, M., Wang, X., Yang, Y., Li, D., Ren, H., Zhu, Q., Chen, Q., Han, S., Hao, J., & Zhou, J. (2010). Ectopic expression of the microtubule-dependent motor protein Eg5 promotes pancreatic tumorigenesis. *The Journal of Pathology*, 221(2), 221–228. <https://doi.org/10.1002/path.2706>
- Luo, X., Shu, M., Wang, Y., Liu, J., Yang, W., & Lin, Z. (2012). 3D-QSAR Studies of Dihydropyrazole and Dihydropyrrole Derivatives as Inhibitors of Human Mitotic Kinesin Eg5 Based on Molecular Docking. *Molecules*, 17(2), 2015–2029. <https://doi.org/10.3390/molecules17022015>
- Mayer, T. U., Kapoor, T. M., Haggarty, S. J., King, R. W., Schreiber, S. L., & Mitchison, T. J. (1999). Small Molecule Inhibitor of Mitotic Spindle Bipolarity Identified in a Phenotype-Based Screen. *Science*, 286(5441), 971–974. <https://doi.org/10.1126/science.286.5441.971>
- Roecker, A. J., Coleman, P. J., Mercer, S. P., Schreier, J. D., Buser, C. A., Walsh, E. S., Hamilton, K., Lobell, R. B., Tao, W., Diehl, R. E., South, V. J., Davide, J. P., Kohl, N. E., Yan, Y., Kuo, L. C., Li, C., Fernandez-Metzler, C., Mahan, E. A., Prueksaritanont, T., & Hartman, G. D. (2007). Kinesin spindle protein (KSP) inhibitors. Part 8: Design and synthesis of 1,4-diaryl-4,5-dihydropyrazoles as potent inhibitors of the mitotic kinesin KSP. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(20), 5677–5682. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.07.074>
- Venere, M., Horbinski, C., Crish, J. F., Jin, X., Vasanji, A., Major, J., Burrows, A. C., Chang, C., Prokop, J., Wu, Q., Sims, P. A., Canoll, P., Summers, M. K., Rosenfeld, S. S., & Rich, J. N. (2015). The mitotic kinesin KIF11 is a driver of invasion, proliferation, and self-renewal in glioblastoma. *Science Translational Medicine*, 7(304), 304ra143-304ra143. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac6762>