



ازاده ابارشی، ۱۴۰۲

مطالعه‌ی برهمکنش‌های ترکیبات استخراج شده از گیاه رازیانه بر روی گیرنده‌های پروتئینی به روش داکینگ مولکولی

مواد موثره گیاهی، نقشی اساسی در کشف دارو، به ویژه برای سرطان و بیماری‌های عفونی دارند. در این پژوهش به بررسی قدرت مهارکنندگی ترکیبات استخراج شده از رازیانه برای درمان بیماری‌های نقرس، سرطان ریه و کرونا با استفاده از نرم افزار شرودینگر می پردازیم. در قسمت اول این کار، قدرت مهارکنندگی ترکیبات استخراج شده از رازیانه بر جایگاه فعال آنزیم‌های گزانتین اکسیداز گاوی و انسانی (BXO و HXO) برای درمان بیماری نقرس انجام شد. بهترین مهار کننده برای آنزیم BXO، ترکیب Eriodictd_7_rutinoside با انرژی اتصال -12.72 کیلو کالری بر مول و برای آنزیم HXO، لیگاند 3,4-Dihydroxyphenethylalcohol-6-O-caffeoyl-beta-D-glucopyranoside با مقدار انرژی -13/36 کیلو کالری بر مول است. پیوندهای هیدروژنی متعدد با جایگاه فعال و پایداری کمپلکس پروتئین-لیگاند توسط مولکولهای حلال نقش بسزایی در مهار آنزیم‌ها دارد. براساس نتایج محاسبات GBSA ترکیب 3,4-Dihydroxyphenethylalcohol-6-O-caffeoyl-beta-D-glucopyranoside بهترین مهارکننده برای هر دو آنزیم HXO و BXO است و مهارکنندگی آن در مقایسه با داروی آلوپورانول که در حال حاضر برای درمان نقرس مصرف می شود، بسیار بیشتر است. در قسمت دوم، اثر ترکیبات استخراج شده از رازیانه را بر درمان سرطان ریه سلول غیر کوچک NSCLC براساس فارماکولوژی شبکه، مسیر RAS-RAF-MEK-ERK و مسیر PI3K/AKT که برای Scopoletin تایید شده است، مورد بررسی قرار می دهیم. این مسیر شامل پروتئین‌های EGFR جهش یافته با جایگاه فعال آلوستریک، آنزیم کیناز Akt1، پروتئین TNNI3K/B-Raf، آنزیم DYRK1B، پروتئین NF-kappaB (I-KAPPA-B-ALPHA/NF-KAPPA-B)، گیرنده‌ی تیروزین کیناز ErbB2، و آنزیم تیروزین کیناز c-Met است. ترکیب Rosmarinic acid برای تمام پروتئین‌های مسیر RAS-RAF-MEK-ERK مهارکننده بسیار مناسبتری نسبت به ترکیب Scopoletin است. علاوه بر این، ترکیبات Isoquercetin، 4-O-Caffeoylquinic acid و Quercetin-3-glucuronide در شش پروتئین مهارکنندگی مناسبتری نسبت به Scopoletin دارند. عفونت ناشی از ویروس SARS-COV-2 یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در قرن 21 است. پژوهش‌های زیادی با هدف معرفی ترکیبات موثر ضد ویروس SARS-COV-2 بویژه ترکیبات گیاهی در حال انجام است. در قسمت سوم، ترکیبات استخراج شده از رازیانه در جایگاه فعال پروتئین اسپارک SARS-Coronavirus-2 بررسی شدند. بهترین مهارکننده ترکیب Eriodictyol-7-rutinoside با $G_b?$ برابر با -7/40 کیلوکالری بر مول و GGBSA? برابر با -53/36 کیلوکالری بر مول است. ترکیبات استخراج شده از رازیانه خواص درمانی متعددی دارند که در این پژوهش به چند مورد اشاره شد.

مواد موثره گیاهی، نقشی اساسی در کشف دارو، به ویژه برای سرطان و بیماری‌های عفونی دارند. در این پژوهش به بررسی قدرت مهارکنندگی ترکیبات استخراج شده از رازیانه برای درمان بیماری‌های نقرس،



سرطان ریه و کرونا با استفاده از نرم افزار شرودینگر می پردازیم. در قسمت اول این کار، قدرت مهارکنندگی ترکیبات استخراج شده از رازیانه بر جایگاه فعال آنزیم های گزانتین اکسیداز گاوی و انسانی (BXO و HXO) برای درمان بیماری نقرس انجام شد. بهترین مهار کننده برای آنزیم BXO، ترکیب Eriodictd_7_rutinoside با انرژی اتصال 12.72- کیلو کالری بر مول و برای آنزیم HXO، لیگاند 3,4- Dihydroxyphenethylalcohol-6-O-caffeoyl-beta-D-glucopyranoside با مقدار انرژی 13/36- کیلو کالری بر مول است. پیوندهای هیدروژنی متعدد با جایگاه فعال و پایداری کمپلکس پروتئین-لیگاند توسط مولکولهای حلال نقش بسزایی در مهار آنزیم ها دارد. براساس نتایج محاسبات GBSA ترکیب 3,4- Dihydroxyphenethylalcohol-6-O-caffeoyl-beta-D-glucopyranoside بهترین مهارکننده برای هر دو آنزیم HXO و BXO است و مهارکنندگی آن در مقایسه با داروی آلوپورانول که در حال حاضر برای درمان نقرس مصرف می شود، بسیار بیشتر است. در قسمت دوم، اثر ترکیبات استخراج شده از رازیانه را بر درمان سرطان ریه سلول غیر کوچک NSCLC براساس فارماکولوژی شبکه، مسیر RAS-RAF-MEK- ERK و مسیر PI3K/AKT که برای Scopoletin تایید شده است، مورد بررسی قرار می دهیم. این مسیر شامل پروتئین های EGFR جهش یافته با جایگاه فعال آلوستریک، آنزیم کیناز Akt1، پروتئین TNNI3K/B-Raf، آنزیم DYRK1B، پروتئین NF-kappaB (I-KAPPA-B-ALPHA/NF-KAPPA-B)، گیرنده ی تیروزین کیناز ErbB2، و آنزیم تیروزین کیناز c-Met است. ترکیب Rosmarinic acid برای تمام پروتئین های مسیر RAS-RAF-MEK-ERK مهارکننده بسیار مناسبتری نسبت به ترکیب Scopoletin است. علاوه بر این، ترکیبات Isoquercetin، 4-O-Caffeoylquinic acid و Quercetin-3- glucuronide در شش پروتئین مهارکنندگی مناسبتری نسبت به Scopoletin دارند. عفونت ناشی از ویروس SARS-COV-2 یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در قرن 21 است. پژوهش های زیادی با هدف معرفی ترکیبات موثر ضد ویروس SARS-COV-2 بویژه ترکیبات گیاهی در حال انجام است. در قسمت سوم، ترکیبات استخراج شده از رازیانه در جایگاه فعال پروتئین اسپارک SARS-Coronavirus-2 بررسی شدند. بهترین مهارکننده ترکیب Eriodictyol-7-rutinoside با Gb? برابر با 7/40- کیلوکالری بر مول و GGBSA? برابر با 53/36- کیلوکالری بر مول است. ترکیبات استخراج شده از رازیانه خواص درمانی متعددی دارند که در این پژوهش به چند مورد اشاره شد.

شماره‌ی پایان‌نامه: ۱۲۷۱۲۹۹۰۷۹۰۴۱۲۱۱۱۱۰۱۷۱۶۲۶۷۸۵۱۱

تاریخ دفاع: ۱۴۰۲/۰۴/۰۶

رشته‌ی تحصیلی:

دانشکده:

استاد راهنما: دکتر سیدهاشم اخلاقی

استاد مشاور: دکتر محمد مهرشاد



Thesis:

Studying the interactions of compounds extracted from fennel plant on protein receptors by molecular docking method.

Effective herbal ingredients play a fundamental role in drug discovery, especially for cancer and infectious diseases. In this research, we investigate the inhibition of extracted compounds of fennel for the treatment of gout, lung cancer and corona diseases using Schrödinger software. In the first part of this work, the inhibition of fennel extracted compounds was researched on the active site of bovine and human xanthine oxidase enzymes (BXO and HXO) for the treatment of gout. The best inhibitor for BXO and HXO enzymes are Eriodictydol and 3,4-Dihydroxyphenethylalcohol-6-O-caffeoyl-beta-D-glucopyranoside with the binding energy values of -12.72 kcal/mol and -13.36 kcal/mol, respectively. Performing the multiple hydrogen bonds with the protein active site and stability of the protein-ligand complex by solvent molecules play a significant role in inhibiting enzymes. According to the results of GBSA calculations, the compound 3,4-Dihydroxyphenethylalcohol-6-O-caffeoyl-beta-D-glucopyranoside is the best inhibitor for both HXO and BXO enzymes, and its inhibition is much more than Allopurinol which is currently used to treat gout.

In the second part, we study the effect of extracted compounds of fennel on the treatment of non-small cell lung cancer NSCLC using network pharmacology, RAS-RAF-MEK-ERK pathway and PI3K/AKT pathway, which has been confirmed for Scopoletin. This pathway includes some proteins which are mutant EGFR protein with allosteric active site, Akt1 kinase enzyme, TNF- α /B-Raf protein, DYRK1B enzyme, NF- κ B protein (I-KAPPA-B-ALPHA/NF-KAPPA-B), tyrosine receptor, ErbB2 kinase, and c-Met tyrosine kinase enzyme. Rosmarinic acid is a much more suitable inhibitor than Scopoletin for all proteins of the RAS-RAF-MEK-ERK pathway. In addition, the compounds including Isoquercetin, 4-O-Caffeoylquinic acid and Quercetin-3-glucuronide have better inhibition in six proteins in comparison with Scopoletin.

Infection caused by the SARS-COV-2 virus is one of the main reasons of death in the 21st century. Many researches are being conducted with the aim of introducing effective compounds against the SARS-COV-2 virus, especially herbal compounds. In the third part, extracted compounds of fennel were investigated in the active site of SARS-Coronavirus-2 Spike protein. The best inhibitor is Eriodictydol-7-rutinoside compound with ΔG_{bind} equal to -7.40 kcal/mol and ΔG_{GBSA} equal to -53.36 kcal/mol. The compounds extracted from fennel have plenty therapeutic properties, some of which were mentioned in this research.