



رامین خشاوه، ۱۴۰۲

مطالعه‌ی برهمکنش‌های ترکیبات استخراج شده از گیاه کما بر روی گیرنده‌های پروتینی به روش داکینگ مولکولی

مواد موثره گیاهی شامل متابولیت‌های اولیه و ثانویه، خواص بیولوژیکی بی نظیری در درمان بیماری‌ها، از بین بردن ویروس‌ها، باکتری‌ها و عوامل بیماری‌زا مانند آمیب‌ها، انگل‌ها، لارو‌ها دارند و همچنین در کشف و سنتز داروهای جدید استفاده می‌شوند. احتمال کشف یک داروی طبیعی که نیاز به تصحیح ساختاری نداشته باشد و یا تهیه یک ساختار معین به عنوان دارو بسیار نادر است. طراحی دارو از یافتن هدف دارویی و ترکیب رهبر آغاز می‌شود، در گام بعدی ترکیب رهبر، بهینه‌سازی گردیده و سپس در مطالعات پیش بالینی بیرون سلولی و درون سلولی معیارهای متفاوتی در مورد مولکول‌های رهبر سنجیده شده تا ترکیبات نهایی برای ورود به مرحله بالینی مشخص گردند. در این پژوهش با استفاده از نرم افزارهای اتوداک تولز، یاسارا و لیگ پلات، قدرت مهارکنندگی ترکیبات استخراج شده از گیاه کما را برای درمان بیماری دیابت مورد تحقیق قرار داده ایم. در ابتدا اسانس اندام هوایی گیاه کما (فرولا اوینا) توسط روش تقطیر با آب به کمک امواج مایکروویو (ریزموج) جداسازی و توسط روش کروماتوگرافی گازی اسپکترومتری جرمی آنالیز و شناسایی شد. در مرحله بعد، قدرت مهارکنندگی ترکیبات اسانس شناسایی شده از گیاه کما بر جایگاه فعال آنزیم آلفا-گلوکوزیداز برای درمان بیماری دیابت مورد بررسی قرار گرفت. هشت ترکیب با صورت بندی مربوط به بیشترین (منفی ترین) انرژی اتصال مشخص شد. بیشترین میزان مهار کننده آنزیم آلفا-گلوکوزیداز مربوط به ترکیب آلفا-تریپنیل استات با مقدار انرژی اتصال 5/49- کیلوکالری بر مول بود. این ترکیب پیوند هیدروژنی هیدروفوب با آمینو اسیدهای والین، آرژنین، آسپاراژین، لوسین، فنیل آلانین، تیروزین، پرولین و گلیسین تشکیل داده است. پیوندهای هیدروفوب و هیدروژنی با جایگاه فعال و پایداری کمپلکس پروتئین-لیگاند توسط مولکولهای حلال نقش بسزایی در مهار آنزیم ها دارد. مهارکنندگی آلفا-تریپنیل استات در مقایسه با داروی متفورمین که در حال حاضر برای درمان دیابت مصرف می شود، کمتر بود. انرژی اتصال داروی متفورمین که توسط روش داکینگ مولکولی مانند ترکیبات اسانس مورد بررسی قرار گرفت، 6/63- بود. دیگر ترکیبات شناسایی شده اسانس کما که توسط نرم افزار اتوداک تولز مورد بررسی قرار گرفتند، دارای انرژی اتصال کمتری از متفورمین بودند.

مواد موثره گیاهی شامل متابولیت‌های اولیه و ثانویه، خواص بیولوژیکی بی نظیری در درمان بیماری‌ها، از بین بردن ویروس‌ها، باکتری‌ها و عوامل بیماری‌زا مانند آمیب‌ها، انگل‌ها، لارو‌ها دارند و همچنین در کشف و سنتز داروهای جدید استفاده می‌شوند. احتمال کشف یک داروی طبیعی که نیاز به تصحیح ساختاری نداشته باشد و یا تهیه یک ساختار معین به عنوان دارو بسیار نادر است. طراحی دارو از یافتن هدف دارویی و ترکیب رهبر آغاز می‌شود، در گام بعدی ترکیب رهبر، بهینه‌سازی گردیده و سپس در مطالعات پیش بالینی بیرون سلولی و درون سلولی معیارهای متفاوتی در مورد مولکول‌های رهبر سنجیده شده تا ترکیبات نهایی برای ورود به مرحله بالینی مشخص گردند. در این پژوهش با استفاده از نرم افزار



های اتوداک تولز، یاسارا و لیگ پلات، قدرت مهارکنندگی ترکیبات استخراج شده از گیاه کما را برای درمان بیماری دیابت مورد تحقیق قرار داده ایم. در ابتدا اسانس اندام هوایی گیاه کما (فرولا اوینا) توسط روش تقطیر با آب به کمک امواج مایکروویو (ریزموچ) جداسازی و توسط روش کروماتوگرافی گازی اسپکترومتری جرمی آنالیز و شناسایی شد. در مرحله بعد، قدرت مهارکنندگی ترکیبات اسانس شناسایی شده از گیاه کما بر جایگاه فعال آنزیم آلفا-گلوکوزیداز برای درمان بیماری دیابت مورد بررسی قرار گرفت. هشت ترکیب با صورت بندی مربوط به بیشترین (منفی ترین) انرژی اتصال مشخص شد. بیشترین میزان مهار کننده آنزیم آلفا-گلوکوزیداز مربوط به ترکیب آلفا-تریپنیل استات با مقدار انرژی اتصال 5/49- کیلوکالری بر مول بود. این ترکیب پیوند هیدروژنی هیدروفوب با آمینو اسید های والین، آرژنین، آسپاراژین، لوسین، فنیل آلانین، تیروزین، پرولین و گلیسین تشکیل داده است. پیوندهای هیدروفوب و هیدروژنی با جایگاه فعال و پایداری کمپلکس پروتئین-لیگاند توسط مولکولهای حلال نقش بسزایی در مهار آنزیم ها دارد. مهارکنندگی آلفا-تریپنیل استات در مقایسه با داروی متفورمین که در حال حاضر برای درمان دیابت مصرف می شود، کمتر بود. انرژی اتصال داروی متفورمین که توسط روش داکینگ مولکولی مانند ترکیبات اسانس مورد بررسی قرار گرفت، 6/63- بود. دیگر ترکیبات شناسایی شده اسانس کما که توسط نرم افزار اتوداک تولز مورد بررسی قرار گرفتند، دارای انرژی اتصال کمتری از متفورمین بودند.

شماره‌ی پایان‌نامه: ۱۲۷۷۲۹۹۰۷۹۰۴۱۲۱۱۱۳۰۱۲۱۶۲۶۷۸۵۰۹

تاریخ دفاع: ۱۴۰۲/۰۶/۱۲

رشته‌ی تحصیلی:

دانشکده:

استاد راهنما: دکتر سیدهاشم اخلاقی

استاد مشاور: دکتر محمد مهرشاد

Thesis:

Studying the interactions of compounds extracted from *Ferula ovina* (Boiss.) Boiss plant on protein receptors by molecular docking method.

Effective plant substances, including primary and secondary metabolites, have unique biological properties in treating diseases, eliminating viruses, bacteria, and pathogenic agents such as amoebas, parasites, and larvae, and are also used in the discovery and synthesis of new drugs. be. The possibility of discovering a natural drug that does not require structural correction or preparing a certain structure as a drug is very rare. Drug design begins with finding the drug target and the leader compound, in the next step the leader compound is optimized and then different criteria are measured in extracellular and intracellular preclinical studies for the leader molecules until the final compounds enter the



stage. In this research, using Autodoc Tools, Yasara and Ligaplot software, we have researched the inhibitory power of compounds extracted from *Ferula ovina* for the treatment of diabetes. At first, the essential oil of the aerial parts of Coma plant (*Ferula ovina*) was separated by water distillation with the help of microwaves and analyzed and identified by gas chromatography-mass spectrometry. In the next step, the inhibitory power of the identified essential oil compounds from the Koma plant on the active site of alpha-glucosidase enzyme was investigated for the treatment of diabetes. Eight compounds with the conformation corresponding to the highest (most negative) binding energy were identified. The highest amount of alpha-glucosidase enzyme inhibitor was related to the combination of alpha-terpinyl acetate with binding energy value of -5.49 kcal/mol. This compound has formed a hydrophobic hydrogen bond with the amino acids valine, arginine, asparagine, leucine, phenylalanine, tyrosine, proline and glycine. Hydrophobic and hydrogen bonds with the active site and stability of the protein-ligand complex by solvent molecules play a significant role in inhibiting enzymes. The inhibitory effect of alpha-terpinyl acetate was lower compared to the drug metformin, which is currently used to treat diabetes. The binding energy of metformin drug, which was investigated by molecular docking method like essential oil compounds, was -6.63. Other identified compounds of *Ferula ovina* essential oil, which were analyzed by Autodock Tools software, had lower binding energy than metformin.