الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الشهيد حمه لخضر-الوادي-
كلية العلوم الدقيقة
قسم الكيمياء

مذكرة تخرج مقدمة لنيل شهادة
ماستر مهني في الكيمياء

مجال: علوم المادة

تخصص: كيمياء تحليلية

من اعداد الطالبات:

بره أسماء

تواتي إبراهيم نجاح

تحت عنوان:

دراسة الفعالية البيولوجية للمركبات الفينولية المستخلصة من *Artemisia absinthium*، بوسطة الالتحام الجزيئي، والتنبؤ بخواص ADMET

نوقشت يوم: 2025/05/29

أمام لجنة المناقشة المكونة من الأساتذة:

أحمادي رضا	أستاذ تعليم عالي	رئيسا
شيحي سمية	أستاذة محاضرة-أ-	مناقشا
التجاني سكينة	أستاذة محاضرة -أ-	مشرفـا

الموسم الجامعي: 20245/2024

اقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ

الشكر والعرفان

بسم الله الرحمن الرحيم

الحمد لله الذي بنعمته تتمّ الصالحات، وبتوفيقه ورحمته تمكّنا من إنجاز هذا العمل الأكاديمي المتواضع.

نرجو أن يكون مساهمة نافعة، وأن يُتقبّل في ميزان حسناتنا.

نتقدّم بأسمى آيات الشكر وخالص التقدير إلى:

مشرفتنا: تجاني سكينة

أشكرها على إشرافها على هذا العمل.

عميد كلية: عبد الوهاب منصور

على دعمه الدائم للطلبة، وتوفيره الموارد الضرورية التي ساعدتنا على إتمام هذا البحث.

رئيس قسم: جمال عطية

على جهوده المتواصلة في إدارة شؤون القسم ومتابعة المسار الأكاديمي للطلبة.

لجنة المناقشة كلا باسمه: أحمادي رضا، شيحي سمية، التجاني سكينة

أتوجّه إليهم بجزيل الشكر والامتنان على قبولهم مناقشة هذا العمل، وعلى وقتهم الثمين وملاحظاتهم القيّمة التي ستساهم بلا شك في تحسين جودة البحث والرفع من مستواه العلمي.

كما نوجّه شكرنا الخالص إلى جميع أساتذة قسم الكيمياء التحليلية

الذين ساهموا بشكل أساسي في تكويننا العلمي والأخلاقي طيلة السنوات الماضية. جزاهم الله عنا خير الجزاء.

ونخص بالشكر الطاقم التقني والإداري، على ما قدّموه من مساعدات وتسهيلات طيلة المسار الجامعي.

الإهداء

الحمد لله الذي وهبني الصبر والنور حين ضاقت نفسي وأُغلقت الأبواب، وهو وحده الذي أيّدني في لحظات التعب ومنحني القوة لأواصل هذا الطريق الطويل. هذا العمل ثمرة سعي طويل، توكّلت فيه على ربي فكان نعم المعين.

قال تعالى:

" اقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ"

(سورة العلق: 1)

إليكِ يا أنا... يا من مشيتِ الطريق وحدك، ولم تشتكي، بكيتِ في صمت ونهضتِ كل مرة كأن شيئاً لم يكن.

أُحييكِ على قوتكِ وصبركِ، وأشكركِ لأنكِ لم تخذلي نفسك أو حلمك.

إلى التي غمرتني بدعائها وذكراها الجميلة، ووهبتني ما رغبت، إلى من كانت حياتي، نجاحي، وفائي، وصفائي، إلى من كان هذا النجاح بفضل الله ثم بفضلها، إلى **أمي الغالية** حفظك الله.

الى من علّمني بحر العلم وأنار لي دربه، وبفضله شققت طريقي في دروب النجاح، ركزت عزمي، بنيت أفكاري، إلى **أبي الغالي** دمت لي فخراً.

إلى إخوتي الأعزاء، سندي وعوني في الحياة شكراً لدعمكم وتشجيعكم.

إلى أختي الغالية، شكراً لدعمك وتشجيعك المستمر.

إلى ابنة خالتي ليلى وزميلاتي في العمل: **يسرى، حبيبة، أميمية، ساسية، ومنال،** شكراً لمرافقتكن في المسيرة.

واخص بالذكر الطبيبات **زينب مسعي، عثماني عائشة، صافية**

شكر خاص **لعبد القادر** على جهوده الكبيرة في إخراج هذه المذكرة للنور.

وشكر **للطبيبة شويرف نصيرة** على تفهمها ودعمها الدائم.

ولا أنسى زميلاتي في المذكرة، التي ساعدتني حتى أكملنا

أسماء

الإهداء

بسم الله الرحمن الرحيم

﴿ وَقُلِ الْحَمْدُ لِلَّهِ سَيُرِيكُمْ آيَاتِهِ فَتَعْرِفُونَهَا وَمَا رَبُّكَ بِغَافِلٍ عَمَّا تَعْمَلُونَ ﴾ (النمل: 93)

بقلبٍ يفيض بالحمد والشكر، أقدم هذا العمل ثمرة جهدٍ وسعيٍ لم يكن ليتحقق لولا فضل الله، ثم فضل من آمن بي وساندني.

* شكراً لنفسي: التي لم تيأس يوماً، وسارت في دروب العلم متحدية الصعاب، مؤمنة بقدرة الله ثم بقدرتي على تحقيق هذا الحلم.

* إلى نبع الحنان، **أمي الحبيبة**: دعواتكِ كانت درعي وسندي، وحضنكِ ملاذي، وكل نجاح هو بفضلكِ ودعواتكِ الصادقة.

* إلى السند والعزوة، **أبي الغالي**: يا قدوتي ومصدر قوتي، كلمات الشكر قليلة أمام تضحياتك ودعمك اللامحدود، وهذا النجاح جزء من عرفاني بجميلك.

* إلى رفيقة الدرب والنجاح، **أسماء صديقتي وشريكة التعب**: شاركتني أدق التفاصيل والسهر، وكنتِ خير عون وشريكة في كل خطوة من خطوات هذا العمل.

* إلى السند والعون، **إخوتي الكرام**: شكراً لدعمكم وتشجيعكم المتواصل، محبتكم هي الوقود الذي يدفعني للمضي قدماً.

* إلى شريك الروح ورفيق الدرب، **زوجي العزيز**: احتضنتَ أحلامي وآمنتَ بقدراتي، فكان صبرك وتشجيعك الدافع الأكبر لإنجاز هذا العمل.

* إلى قرة العين، **ابني الغالي**: أنت البسمة التي تهون كل تعب، والدافع لأجتهد وأكون أفضل نسخة من نفسي، وهذا العمل إهداء لكَ.

* إلى العائلة الثانية، **أهل زوجي الكرام**: شكراً **لحماتي العزيزة، أخت زوجي، وسلفتي** على دعمكم ومحبتكم ومساعدتكم القيمة التي أضافت الكثير لحياتي.

نجاح

الملخص

من أجل المساهمة في البحث عن مثبطات فعالة لأهداف بروتينية مرتبطة بأمراض مثل السرطان، الزهايمر، الالتهابات البكتيرية، والأكسدة، تم في هذه الدراسة استخدام منهجيات المحاكاة الجزيئية (**In Silico**) لدراسة الالتحام الجزيئي لمجموعة من المركبات الفينولية المستخلصة من نبتة **شجرة مريم** (***Artemisia absinthium***) [*naringin*: ،*P-coumaric acid* ،*vanillin* ،*caffeic acid*، *vanillic acid*، *chlorogenic acid*، *gallic acid*، *rutin*، و*quercetin*] مع تسعة بروتينات [*3EUB*، *1JIJ*، *3QX3*، *6F86*، *VSL3*، *4AQD*، *4EY7*، *1M17*، *HYY2*، *GD43*، و*6M17*.]، باستعمال برنامج **AutoDock**.

تم كذلك تقييم الخصائص الدوائية والسمية للمركبات المدروسة باستخدام موقعي **SwissADME** و**Protox**، لتحليل سلوك المركبات من حيث الامتصاص، الانتشار، الثبات الحيوي، والسمية المحتملة.

كشفت نتائج الالتحام الجزيئي أن مركب **Naringin** سجّل أعلى طاقات ارتباط مع عدة أهداف، منها **12.8 kcal/mol**-مع **Acetylcholinesterase**، **10.84 kcal/mol**-مع **Apoptosis factor**، و10.73 kcal/mol- مع **Xanthine oxidase**، ما يدل على فعاليته كمثبط محتمل في الأمراض العصبية والالتهابية. كما أظهر **Quercetin** طاقات معتبرة، أبرزها **8.77 kcal/mol**-مع Apoptosis factorو-8.38 kcal/mol مع Xanthine oxidase. من جهته، برز **Rutin** كأحد المركبات الواعدة، حيث حقق طاقة ارتباط **9.09 kcal/mol**-مع **tyrosyl-tRNA synthetase**و-8.20 kcal/mol مع **Apoptosis factor**، كما أظهر خصائص دوائية مقبولة، مما يعزز إمكانيته في التثبيط الميكروبي وتحفيز الاستماتة.

كما كشفت نتائج تقييم **Vanillin**و **P-coumaric acid**عن توازن جيد بين الفعالية الدوائية وسلوك الامتصاص، حيث سجّل Vanillin طاقة **5.84 kcal/mol**-و **7.65**- P-coumaric acid **kcal/mol**، مع خصائص دوائية جيدة وقدرة على عبور الحاجز الدموي الدماغي، مما يجعل منهما مرشحين مثاليين لعلاج الأمراض العصبية المزمنة.

بناءً على ما سبق، تُشير النتائج إلى أن المركبات **Naringin**، **Quercetin**، **Rutin**، **Vanillin**و **P-coumaric acid** تُعد مرشحة واعدة لتطوير مثبطات دوائية متعددة الأهداف، وتوصي الدراسة بمواصلة التقييم البيولوجي لها من خلال تجارب **في المختبر (in vitro)** و**في الجسم الحي (in vivo)**، مع إمكانية تعديلها كيميائيًا لتحسين فعاليتها وخصائصها الحيوية.

الكلمات المفتاحية :الالتحام الجزيئي (Docking)، ***Artemisia absinthium* L**، **النشاط العلاجي**، **AutoDock 4.2** مضادات بكتيرية المحاكاة الحاسوبية – ADMET –السمية(Toxicity)

Abstract

In an effort to contribute to the search for effective inhibitors targeting proteins associated with diseases such as cancer, Alzheimer's, bacterial infections, and oxidative stress, this study employed *in silico* molecular simulation methodologies to investigate the molecular docking of a group of phenolic compounds extracte d from *Artemisia absinthium* (commonly known as "Shajarat Mariam") — namely: **naringin, p-coumaric acid, vanillin, caffeic acid, vanillic acid, chlorogenic acid, gallic acid, rutin,** and **quercetin** — with nine protein targets: **3EUB, 1JIJ, 3QX3, 6F86, VSL3, 4AQD, 4EY7, 1M17, HYY2, GD43**, and **M17.6**, using the **AutoDock** software.

The pharmacokinetic and toxicity profiles of the studied compounds were also evaluated using the **SwissADME** and **Protox** web platforms, in order to assess absorption, distribution, bioavailability, and potential toxicity.

Docking results revealed that **naringin** exhibited the highest binding affinities with several targets, including **-12.8 kcal/mol** with **acetylcholinesterase**, **-10.84 kcal/mol** with **apoptosis factor**, and **-10.73 kcal/mol** with **xanthine oxidase**, indicating strong inhibitory potential against neurodegenerative and inflammatory diseases. **Quercetin** also showed significant affinities, notably **-8.77 kcal/mol** with **apoptosis factor** and **-8.38 kcal/mol** with **xanthine oxidase**.

Rutin emerged as another promising compound, recording a binding energy of **-9.09 kcal/mol** with **tyrosyl-tRNA synthetase** and **-8.20 kcal/mol** with **apoptosis factor**, along with acceptable pharmacokinetic properties, supporting its potential in microbial inhibition and apoptosis induction.

Additionally, **vanillin** and **p-coumaric acid** displayed a favorable balance between pharmacological activity and absorption behavior, with vanillin scoring **-5.84 kcal/mol** and p-coumaric acid **-7.65 kcal/mol**, alongside good ADMET profiles and the ability to cross the blood-brain barrier, making them promising candidates for treating chronic neurological disorders.

Based on these findings, **naringin, quercetin, rutin, vanillin**, and **p-coumaric acid** are considered promising multi-target drug candidates. The study recommends further **in vitro** and **in vivo** biological evaluations, as well as potential chemical modifications to enhance their efficacy and pharmacological properties.

Keywords:

Molecular docking, *Artemisia absinthium*, therapeutic activity, AutoDock 4.2, antibacterial agents, computational simulation, ADMET, toxicity.

فهرس المحتويات

الشكر والعرفان III

الاهداء..... IV

الملخص..... VI

فهرس المحتويات VIII

فهرس الجداول..... XII

فهرس الأشكال..... XIV

قائمة الرموز والاختصارات..... XVI

مقدمة العامة..... 1

الجزء النظري

الفصل الأول: عموميات حول نبات *Artemisia*

تمهيد 5

1-عرض حول جنس *Artemisia* 5

2-شجرة مريم (*Artemisia absinthium*) 5

2-1 التصنيف العلمي 5

2-2 الأسماء الشائعة..... 6

2-3 الوصف المورفولوجي..... 6

2-4 الجزء المستعمل..... 7

2-5 المنشأ والتوزيع الجغرافي 7

2-6 فترة الحصاد..... 7

2-7 الاستخدامات الطبية لنبات .Artemisia absinthium L 7

2-7-1 الخصائص العلاجية..... 7

1.الاستخدامات الطبية التقليدية..... 8

2.الاستخدامات الطبية العلمية..... 8

3.الاستخدام في الطهي..... 9

2-7-2 منشّط للهضم..... 9

2-7-3 مضاد للديدان (Vermifuge) 9

2-7-4 مضاد للالتهابات..... 9

2-7-5 مبيد حشري..... 9

2-8 التركيب الكيميائي لنبات مريم..... 10

2-8-1 المواد المُرّة.....10
2-8-2 الزيوت الأساسية Huiles essentielles 10
2-9 الأنشطة البيولوجية لنبتة شجرة مريم (Artemisia absinthium L).....11
2-9-1 النشاط المضاد للميكروبات.....11
2-9-2 النشاط المضاد للأكسدة.....11
2-9-3 النشاط الحشري (المبيد الحشري).....12
2-9-4 السمية.....12

الفصل الثاني:المركبات الفينولية

تمهيد:.....14
1.المركبات الفينولية.....14
1-1التعريف.....14
1-2 تصنيف المركبات الفينولية.....15
1-2-1 الأحماض الفينولية البسيطة : 16
1-2-2 الفلافونويدات : 18
1-التعريف الفلافونويدات.....18
2-البنية الكيميائية للفلافونويدات.....18
3-الفئات الرئيسية للفلافونويدات.....19
1-2-3 الكومارينات :.....20
1-2-4 اللجنين:.....21
1-3 الخصائص البيولوجية.....22
1-3-1 الأنشطة البيولوجية للمركبات الفينولية:.....22
1-3-2 الأنشطة البيولوجية للفلافونويدات.....23
1-3-3 النشاط المضاد للأكسدة للفلافونويدات.....25
2. أشهر المركبات الفينولية في نبات Artemisia absinthium L.....25

الفصل الثالث: الإلتحام الجزيئيDocking Moléculaire

تمهيد:.....27
1. تعريف Docking Moléculaire:.....27
2.مبدأ الالتحام الجزيئي (Docking) 28
3.أنواع الإرساء الجزيئي.....29
4.أدوات الإرساء الجزيئي:.....30

1.المستقبل:(Le récepteur) 30
2.الرابطة ligand: 31
5.برامج الإرساء الجزيئي:..... 32
6.التفاعلات الجزيئية:..... 32
7.مراحل الـ Docking الجزيئي..... 36
8. خصائص ADME 36

الجزء التطبيقي

الفصل الأول: المواد والطرق

تمهيد:..... 40
1.الأدوات المستخدمة:..... 40
2. البرامج المستخدمة..... 41
1.2.Autodock tools (ADT)..... 41
2.2. Gauss View..... 41
3.2. Discovery Studio 2017..... 42
3. قاعدة البيانات..... 43
1.3 . قاعدة بيانات البروتين Protien Data Bank (PDB)..... 43
2.3.PubChem..... 43
4. المواقع..... 44
1.4.Swiss ADME..... 44
2.4.Protox..... 44
3.4 موقع pkCSM:..... 45
5. المعطيات التجريبية..... 45
6.الطرق..... 50
1. تحضير البنية الثلاثية للمستقبل (البروتين المستهدف)..... 50
2 تحضير البنية الثلاثية للمركب..... 51
3. الالتحام الجزيئي..... 51
4. خصائص ADMET الامتصاص التوزيع التمثيل الغذائي، الافراز والسمية)..... 52
1.4. الخصائص الفيزيائية والكيميائية..... 53
2.4.خصائص الحركية الدوائية..... 55
3.4. خصائص السمية..... 56

4.4. خاصية التشابه الدوائي.....58

الفصل الثاني: النتائج والمناقشة

1.نتائج Docking Validation RMSD :.....60

2. نتائج الالتحام الجزيئي.....61

1.2. مقدار طاقة الارتباط ΔG (Binding Energy) للمعقدات بروتين - مركب.....61

3.التفاعلات الثنائية الأبعاد D2 والثلاثية والأبعاد D3 للمركبات في الموقع النشط للبروتينات 63

3-1 التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لإنزيم Epidermal Growth Factor Receptor (1M17).....64

3-2 التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لانزيم Human Abl kinase(PDb Code 2HYY).....66

3-3 التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لانزيم Staphylococcus aureus tyrosyl-tRNA.synthetase (1JIJ).....67

3-4 التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لانزيم Human Acetylcholinesterase (4EY7).....68

3-5 التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لانزيم Desulfo-Xanthine Oxidase (3EUB).69

3-6 التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لانزيم Apoptosis-inducing factor1, mitochondrial (PDb Code 3GD4).....70

3-7 التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لانزيم Penicillin- (PDb Code 3VSL) Binding Protein.....71

4. التنبؤ بخصائص ADMET.....72

4-1 الخصائص الفيزيائية والكيميائية.....73

4-2 الخصائص الحركية الدوائية.....75

4-3 السمية.....77

4-4 خصائص التشابه الدوائي:.....78

خاتمة.....80

قائمة المراجع.....83

فهرس الجداول

العنوان	الصفحة
الجدول 1 :التصنيف العلمي لنبتة شجرة مريم (Artemisia absinthium)	5
الجدول 2: تصنيف المركبات الفينولية حسب بنية الكربون .	16
الجدول 3 : الأحماض الفينولية الرئيسية المشتقة من حمض البنزويك	17
الجدول 4: أحماض الهيدروكسي سينامیك الرئيسية	18
الجدول 5: الأنشطة البيولوجية للمركبات الفينولية	23
الجدول 6: الفلافونويدات والوقاية من الأمراض.	24
الجدول 7: يمثل أهم المركبات الفينولية المفصولة بواسطة HPLC للمستخلص الميثانولي	25
الجدول 8: برامج الالتحام الجزيئي الرئيسية.	32
الجدول 9: خصائص الحواسيب المستخدمة في الدراسة.	40
الجدول 10: رموز البروتينات عبر موقع PDB	46
الجدول 11: البنية والصيغة الكيميائية للمركبات المدروسة.	48
الجدول 12: إعدادات شبكة AutoGrid للبروتينات.	51
الجدول 13: مقدار طاقة الربط للمعقدات (بروتين - مركب).	52
الجدول 14: يمثل نتائج Docking Validation RMSD	60
الجدول 15: مقدار طاقة الارتباط Energy ΔG (Binding) للمعقدات بروتين -مركب (Kcal/mol).	62
الجدول 16: نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لإنزيم Epidermal Growth Factor Receptor (PDb Code 1M17)	65
الجدول 17: نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لانزيم Human Abl kinase (PDb Code 2HYY)	66
الجدول 18: نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لانزيم Staphylococcus aureus tyrosyl-tRNA.synthetase(PDb Code 1JIJ)	67
الجدول 19: نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لانزيم Human Acetylcholinesterase(PDb Code 4EY7)	68
الجدول 20: نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لانزيم Desulfo-Xanthine (PDb Code 3EUB) Oxidase	69

الجدول 21: نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لانزيم Apoptosis-inducing factor1, mitochondrial (PDb Code 3GD4)	70
الجدول 22: نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لانزيم (PDb Code 3VSL) Penicillin-Binding Protein.	72
الجدول 23: الخصائص الفزيائية والكيميائية للمركبات	73
الجدول 24: الخصائص الدوائية للمركبات	76
الجدول 25: خصائص سمية المركبات	78
الجدول 26: خصائص التشابه الدوائية	78

فهرس الأشكال

العنوان	الصفحة
الشكل 1: تُعرف نبتة شجرة مريم absinthium Artemisia	6
الشكل 2: نبتةArtemisia absinthium L الساق والأوراق والأزهار	7
الشكل 3: مخطط مبسط للفلافونويدات	19
الشكل 4: بنية بعض فئات الفلافونويدات	20
الشكل 5: التركيب الأساسي للكومارين	21
الشكل 6: التركيب الكيميائي لليجنين	21
الشكل 7: المبدأ العام للإرساء الجزيئي	31
الشكل 8 : التفاعلات المختلفة بين الربيطة والمستقبل	33
الشكل 9: تفاعلات الرابطة الهيدروجينية	34
الشكل 10: تفاعلات فان دير فالس	34
الشكل 11: التفاعلات الكارهة للماء	35
الشكل 12: التفاعلات الكهروستاتيكية	35
الشكل 13: الواجهة الأساسية لبرنامج Autodock Tools.	41
الشكل 14: الواجهة الأساسية لبرنامج Gauss View.	42
الشكل 15: الواجهة الأساسية لبرنامج Discovery Studio.	42
الشكل 16: الصفحة الرئيسية لقاعدة البيانات PDB.	43
الشكل 17: الواجهة الرئيسية لقاعدة البيانات Pubchem.	44
الشكل 18: الصفحة الرئيسية لموقع Swiss ADME.	44
الشكل 19: الصفحة الرئيسية لموقع Protox	45
الشكل 20: البنية الثلاثية الأبعاد لإنزيم hyy2 كنموذج المحمل من بنك البروتينات: (أ) مع جميع لواحقه. (ب) المختصر (بعد) حذف جزيئات الماء والسلاسل المكررة والمثبط).	50
الشكل 21: الحركية الدوائية	53
الشكل 22: مجموعة من التراكبات البنيوية (structure overlays) لجزيئات كيميائية صغيرة (ligands) مرتبطة ببروتينات	61
الشكل 23: رادارا التوافر البيولوجي للمركبات والمتحصل عليها باستخدام ـ موقع. ADME swiss	74

الشكل 24: مخطط BOILED-Egg لتقييم الامتصاص المعدي المعوي HIA والنفاذية عبر الحاجز الدموي الدماغي BBB ونشاط البروتين السكري.	77
الشكل 25: يمثل الكروماتوغرام الناتج عن فصل أهم المركبات الفينولية لمستخلص الميثانولي بواسطة HPLC	106

قائمة الرموز والاختصارات

ΔG	Variation in free energy
2D	Two-dimensional structures
3D	Three-dimensional structures
Å	Angstrom
AChE	Acetylcholinesterase
ADMET	Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity
ADT	AutoDock Tools
AMR	Atom Molar Refractivity
mRNA	Messenger RNA
tRNA	Transfer Ribonucleic Acid
AutoDock	Automating the Docking of Flexible Ligands to Flexible Receptors
BBB	Blood-Brain Barrier
BOILED-Egg	Brain or Intestinal Estimated Permeation method
Caco2	Permeability assay
Cl	Clearance of the molecule
CYP	Cytochrome P450 (a family of enzymes involved in drug metabolism)
Docking	Molecular modeling methods
P-gp	P-Glycoprotein
GI absorption	Gastrointestinal absorption
HB	Hydrogen Bond
HBA	H-Bond Acceptors
HBD	H-Bond Donors
hERG	Human Ether-a-go-go Related Gene
H-HT	Human Hepatotoxicity
HIA	Human Intestinal Absorption

Kcal/Mol	Kilocalories per Mole
Log P	Logarithm P
LogS	Logarithm of Solubility
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NR-AR	Androgen Receptor Disruptor
nRB	Rotatable Bonds
NR-ER	Estrogen Receptor Disruptor
ALa	Alanine
Arg	Arginine
Asn	Asparagine
Asp	Acide aspartique
Gln	Glutamine
Gly	Glycine
Glu	Acide glutamique
His	Histidine
Iso	Isoleucine
Leu	Leucine
Lys	Lysine
Met	Méthionine
Phe	Phénylalanine
Pro	Proline
Trp	Tryptophane
Tyr	Tyrosine
Val	Valine

مقدمة العامة

مقدمة العامة

تعدّ النباتات من الكائنات الحية الأساسية التي لعبت دورًا محوريًا في استمرارية الحياة على سطح الأرض، حيث ساهمت في توازن النظم البيئية، وتوفير الغذاء، والمأوى، والعلاج للإنسان منذ العصور القديمة. وقد شكّلت المصدر الأول للعلاج، إذ استُخدمت مستخلصاتها لعلاج الأمراض والوقاية منها بفضل ما تحتويه من مركبات ذات نشاط بيولوجي فعّال. وتشير التقارير الحديثة إلى أنّ حوالي 80% من سكان العالم، خصوصًا في البلدان النامية، ما زالوا يعتمدون على النباتات الطبية كوسيلة أولية للرعاية الصحية، إما بسبب محدودية الوصول إلى الأدوية الكيميائية أو لثقتهم في فعالية الطب النباتي. [1]

في هذا السياق، يُعتبر البحث في المبادئ النشطة المستخلصة من النباتات من بين المجالات الحيوية التي ساهمت في تطوير العديد من الأدوية الأساسية، بفضل غناها بالمركبات الطبيعية الفعالة. وقد أدى الاهتمام المتزايد بالمنتجات الطبيعية إلى تعزيز الأبحاث حول إمكانية استخدامها كبدائل علاجية آمنة لمختلف الأمراض، خصوصًا مع تزايد مقاومة الميكروبات للأدوية التقليدية وظهور آثارها الجانبية غير المرغوب فيها. [1]

ومع تصاعد التحديات الصحية المعاصرة، مثل تفشي الأمراض المزمنة والمعقدة كأمراض السرطان والزهايمر، أصبح من الضروري البحث عن مركبات طبيعية ذات فعالية علاجية وسُمية منخفضة. وفي هذا الإطار، تحظى النباتات الطبية باهتمام متزايد باعتبارها مصادر واعدة للمركبات النشطة بيولوجيًا، التي قد تُساهم في ابتكار أدوية جديدة وآمنة تلبي احتياجات الطب الحديث. [1]

النباتات الطبية والعطرية من بين أهم الموارد الطبيعية التي اعتمد عليها الإنسان منذ القدم في علاج الأمراض والاضطرابات الصحية، نظرًا لتميز النباتات بقدرتها على إنتاج مركبات ناتجة عن الأيض الأولي التي تدعم بقاءها ونموها، إلى جانب مركبات الأيض الثانوي مثل: الفلافونويدات، التربينات، الكومارينات، والأحماض الفينولية. التي تلعب دورًا دفاعيًا وتواصليًا مع البيئة، ويُعزى للأخير الدور الأساسي في الطب النباتي نظرًا لتنوع تأثيراته الدوائية مثل مضادات البكتيريا والسرطان. وتُظهر هذه المركبات الطبيعية طيفًا واسعًا من الخصائص البيولوجية، حيث تتميز بفعاليتها كمضادات للأكسدة، ومضادات للالتهاب، فضلاً عن قدرتها على التثبيط الخلوي في بعض أنواع السرطان. وقد ساهم هذا التنوع في التأثيرات الدوائية في تعزيز استخدام هذه المركبات كنقطة انطلاق في اكتشاف أدوية جديدة تعتمد على الموارد الطبيعية. [1]

حيث تُعد نبتة شجرة مريم (*Artemisia absinthium*) من النباتات الطبية ذات الأهمية الكبرى، إذ تُستخدم تقليديًا في الطب الشعبي لعلاج اضطرابات الجهاز الهضمي، الحمى، الطفيليات، ومشاكل الكبد. وقد أظهرت التحاليل الكيميائية الحديثة غناها بالعديد من المركبات الفينولية والتربينات التي يُعتقد أنها مسؤولة عن فعاليتها البيولوجية. [2]

وفي ظل التطور المستمر في تقنيات البحث البيولوجي والكيميائي، برزت تقنية الالتحام الجزيئي (Molecular Docking)كأداة فعالة لدراسة التفاعلات بين المركبات النشطة والمستقبلات البروتينية داخل الخلية. تهدف هذه التقنية إلى التنبؤ بطريقة ارتباط الجزيئات الصغيرة (ligands) بمواقعها الفعالة في البروتينات(receptors) ، مما يسمح بفهم آلية تأثير المركبات وتحديد درجة تقاربها مع أهدافها الحيوية بدقة عالية. وتُعد هذه المعلومات أساسية في تصميم أدوية جديدة أو تحسين فاعلية المركبات الطبيعية المعروفة.

إن الدراسة الجزيئية عبر تقنية الـ Docking تُمكّن من اختبار الفرضيات البيوكيميائية دون اللجوء مباشرة إلى التجارب البيولوجية المعقدة والمكلفة، مما يُعد بديلاً اقتصاديًا وسريعًا للمراحل الأولى من البحث الدوائي. وهي تساعد أيضًا في التنبؤ بالإمكانات الدوائية للمركبات المستخلصة من النباتات الطبية. [3]

بناءً عليه، يهدف عملنا إلى دراسة الفعالية البيولوجية لبعض المركبات المستخلصة من شجرة مريم، من خلال تقييم قدرتها على الارتباط ببعض الإنزيمات أو المستقبلات الحيوية ذات العلاقة بالأمراض المزمنة أو الاضطرابات الخلوية، باستخدام تقنية الالتحام الجزيئي. ويتضمن هذا العمل:

جزئين **نظري وتطبيقي** حيث قسمنا **الجزء النظري** الى ثلاث فصول:

الفصل الأول: عموميات حول نبات *Artemisia absinthium*

الفصل الثاني: المركبات الفينولية

الفصل الثالث: الإلتحام الجزيئي Docking Moléculaire

والجزء التطبيقي الى فصلين:

الفصل الأول: المواد والطرق

الفصل الثاني: النتائج والمناقشة

الجزء النظري

الفصل الأول: عموميات حول نبات
Artemisia absinthium

تمهيد

ينتمي جنس **Artemisia** إلى فصيلة **النجمية (Asteraceae)** ، ويُعدّ من أكثر الأجناس انتشارًا ودراسةً ضمن هذه الفصيلة. يضمّ هذا الجنس عددًا متغيّرًا من الأنواع يصل إلى حوالي **400 نوع**. [4] وفي الغالبية العظمى من الحالات، تتكوّن النباتات النجمية من **أعشاب**، غير أنها قد تكون أيضًا ممثّلة بأشجار، أو شجيرات، أو نباتات متسلقة، كما أنّ بعض أنواعها تُعدّ **عصارية** كذلك. [5] [8]

يرجع أصل تسمية *Artemisia absinthium* إلى الإلهة اليونانية **أرتميس** المعادلة للإلهة **ديانا** في الأساطير الرومانية، والتي يُنسب إليها اكتشاف الخصائص العلاجية للنبتة. أما كلمة *absinthium*، فمشتقة من الكلمة اليونانية «apsinthion» وتعني "غير قابل للشرب"، في إشارة إلى الطعم المرّ الشديد للنبتة[6] [7]

أما الاسم الشائع **أفسنتين** (*absinthe*)، فقد ارتبط بخواصها الطاردة للديدان، وهي خصائص معروفة منذ العصور الفرعونية. وقد استُخدمت شجرة مريم منذ القرن الثامن عشر كعلاج متعدد الأغراض [13]

1-عرض حول جنس *Artemisia*

وقد أظهرت الدراسات التي أجراها Wagner سنة 1977 حول الخصائص الصيدلانية لفصيلة *Asteraceae* الأهمية البالغة لجنس *Artemisia*، إذ يتميّز هذا الجنس بخصائصه المتعددة، بما في ذلك نشاطه المضاد للفطريات، وخصائصه المضادة للبكتيريا، وفعاليته كمبيد حشري، بالإضافة إلى الزيوت الأساسية التي يحتويها والتي تتمتع بأنشطة بيولوجية متنوّعة. [7]

2-شجرة مريم (*Artemisia absinthium*)

2-1 التصنيف العلمي

يُعرض التصنيف العلمي لنبتة **شجرة مريم** (*Artemisia absinthium*) في الجدول التالي:

الجدول 1 :التصنيف العلمي لنبتة شجرة مريم (*Artemisia absinthium*) [9]

المستوى التصنيفي	التصنيف
المملكة	النباتات(Plantae)
الشعبة	كاسيات البذور(Angiospermae)
الصف	ثنائيات الفلقة(Dicotyledonae)
الرتبة	النجميات(Asterales)
الفصيلة	المركّبات(Asteraceae)
الجنس	الشيحية(Artemisia)
النوع	شجرة مريم(***Artemisia absinthium***)

الشكل 1: تُعرف نبتة شجرة مريم *Artemisia absinthium* [10]

2-2 الأسماء الشائعة

تُعرف نبتة شجرة مريم (*Artemisia absinthium*) بعدّة أسماء شائعة تختلف حسب البلدان والثقافات. ففي المملكة المتحدة تُعرف باسم Mugwort، وفي فرنسا باسم Wormwood، وتُسمّى أحيانًا Great wormwood، كما تُعرف بأسماء أخرى مثل: Bitter mugwort، Holy herb، Swiss wormwood، Wormwood، Herb for worms، و[11] [7]. Wormwood mugwort

الأسماء المحلية (العامية)

تحمل نبتة شجرة مريم في العالم العربي، وخصوصًا في شمال إفريقيا، أسماءً محلية متنوعة، منها: شجرة مريم، شيح ابن سينا، الدمسيسة، الشيحية الرومي، الإبسنت، الشيبة، الأفسنتين، البعيثران. [11] [12]

3-2 الوصف المورفولوجي

تُعد شجرة مريم شجيرة معمّرة [14]، يتراوح ارتفاعها ما بين 50 سم , [11] وقد يصل إلى متر. لها ساق خشبية تحت الأرض، منتصبة ومتفرعة، وتتميز بأوراق متبادلة عطرية [9] ذات لون رمادي باهت [11] على كلا الجانبين أو مائلة إلى الأخضر المزرق، وذلك بسبب احتوائها على مركب الأزولين. [15] أما النورات، فهي رؤوس زهرية كروية صغيرة الحجم، صفراء إلى صفراء-خضراء، [9]

مرتبة في عناقيد متفرعة، وتصدر رائحة قوية مميزة [11]. ثمارها من نوع **الأشين** (*akène*)، صغيرة جداً، ملساء وخالية من الزغب. أما أجزاء الساق، فهي صلبة، رمادية فضية من الخارج، زاويّة الشكل، وتحتوي على نسيج لبّي داخلي. [9]

الشكل 2: نبتة *Artemisia absinthium* L الساق والأوراق والأزهار [16،17]

2-4 الجزء المستعمل

كل الأجزاء العليا لنبات *Artemisia absinthium* L الساق والأوراق والأزهار [7].

2-5 المنشأ والتوزيع الجغرافي

تعود أصول شجرة مريم إلى المناطق الحارة من حوض البحر الأبيض المتوسط، وتنتشر عادةً في الأماكن الجافة مثل حواف الطرق، وتفضل التربة الغنية بالنيتروجين. كما تعتبر من النباتات الأصلية في الجزر البريطانية [7]، وهي منتشرة في الأراضي غير المزروعة والصخرية والجافة في كل من آسيا وأوروبا.

تُعد شجرة مريم شائعة في جبال الألب حتى ارتفاع 2000 متر، كما توجد أيضًا في شمال إفريقيا وأمريكا، وخصوصًا في المناطق الجبلية [9] وتنمو على الجدران والصخور الجافة في شكل تجمعات ورقية كثيفة مغطاة بزغب رمادي ناعم[11].

2-6 فترة الحصاد

عادةً ما تُجمع شجرة مريم خلال الفترة الممتدة من الربيع إلى الصيف. [18]

2-7 الاستخدامات الطبية لنبات *Artemisia absinthium L.*

2-7-1 الخصائص العلاجية

يُعدّ الشيحية منشطًا مرًّا ممتازًا، وله تأثير مدرّ للبول بشكل خفيف، كما يساعد على تنظيم الدورة الشهرية، ويُستخدم كمضاد للديدان. يُعتبر من أفضل المنشطات المعدية في علاج عسر الهضم، ومشاكل الجهاز الهضمي والكبدي، وعلاج مرض الملاريا الدماغية والتهاب الكبد والسرطان، وتُعزى خصائصه العلاجية إلى المواد المُرّة الموجودة فيه، والتي تمنحه تأثيرات:

- فاتحة للشهية،
- محسّنة للهضم،
- محفّزة لإفراز العصارة الصفراوية،
- وطاردة للغازات.

كما أن للنبات تأثيرًا مضادًا للسموم، خاصة في حالات التسمم بالرصاص. وتُستخدم أيضًا في الطب الشعبي كمنشّط عام، ومفيد لفقر الدم والتهاب المفاصل، كما يُستعمل خارجيًا لتأخير التئام الجروح.

وقد أظهرت دراسات أجريت في باكستان سنة 1995 أن الشيحية يمتلك **نشاطًا وقائيًا للكبد** عاليًا، بفضل تأثيره المثبط للإنزيمات المسؤولة عن استقلاب السموم في الكبد. وتُعزى هذه الخصائص العلاجية إلى وجود **المركبات التربينية** مثل لاكتونات السسكويتربين والمونوتربينات. [19]

1.الاستخدامات الطبية التقليدية

يُعتبر نبات *Artemisia absinthium L.*، المعروف باسم الشيحية أو الأفسنتين، من الأعشاب الطبية القديمة التي استخدمت على نطاق واسع في الطب التقليدي لعلاج مجموعة متنوعة من الأمراض. في العديد من الثقافات الشعبية، خاصة في أوروبا وآسيا، استُخدم هذا النبات لتحفيز الشهية، وتحسين عملية الهضم، وعلاج اضطرابات المعدة مثل عسر الهضم وطرد الديدان المعوية [20] .كما استُخدم مغلي أوراقه لعلاج الحمى، وتسكين الآلام، والتقليل من الالتهابات الجلدية، في حين كان زيت النبات يستخدم كعلاج موضعي لمشاكل الروماتيزم وكمادة طاردة للحشرات [21] .وكان من الأعشاب الرئيسة في تركيب المشروب التقليدي المعروف باسم الأفسنتين، والذي نُسبت له خصائص منشطة ومؤثرة على الجهاز العصبي.

2.الاستخدامات الطبية العلمية

أكدت الأبحاث الحديثة القيمة الدوائية العالية لنبات *Artemisia absinthium L.*، وذلك بفضل غناه بالمركبات الفعالة مثل التوجون، السابينين، الكامفين، والـ1,8-سينول، والتي تتمتع بخصائص مضادة للميكروبات، مضادة للالتهابات، ومضادة للأكسدة [22] .وقد بيّنت الدراسات أن مستخلصات النبات تثبط نمو العديد من الكائنات الحية الدقيقة الممرِضة، مثل *Staphylococcus aureus* و*Escherichia coli*، مما يشير إلى إمكانية استخدامه كمضاد حيوي طبيعي [23] .كما أظهرت المستخلصات تأثيراً طاردًا للطفيليات، خاصة في علاج الالتهابات المعوية الناجمة عن الديدان

كذلك، تحتوي المستخلصات الميثانولية للنبات على نسبة عالية من الفلافونويدات والأحماض الفينولية التي تمنحها نشاطًا قويًا كمضاد للأكسدة، مما قد يُسهم في الوقاية من الأمراض المرتبطة بالإجهاد

التأكسدي [24] .كما أظهرت بعض الدراسات الحديثة أن لزيت الشيحية دوراً في مكافحة الحشرات، حيث أظهر فعالية كمبيد طبيعي ضد آفات مثل *Rhyzopertha dominica* و*Spodoptera littoralis*. [25]

3.الاستخدام في الطهي

يُستخدم الشيحية نادرًا جدًا كنوع من التوابل .وبسبب نكهته المرة جدًا، لا يُنصح باستخدامه إلا بكميات صغيرة جدًا (ورقات قليلة فقط). إلا أن استهلاكه محظور في العديد من البلدان، نظرًا لاحتوائه على مادة الثيون، وهي مادة سامة عصبيًا قد تسبب:

- اضطرابات عصبية؛
- هلوسات؛
- وتشنجات.

2-7-2 منشّط للهضم

يعمل الشيحية على تحفيز إفراز العصارات الهضمية والصفراوية، مما يُحسّن الهضم وامتصاص العناصر الغذائية. كما يُساعد في التخلص من الغازات والانتفاخات .ويُستخدم صباغ الشيحية (المنقوع الكحولي) لتحفيز عملية الهضم، ويساعد الجسم على استعادة النشاط بعد مرض طويل.

3-7-2 مضاد للديدان (Vermifuge)

يعتبر الشيحية علاجًا تقليديًا للتخلص من الديدان، كما يشير إلى ذلك اسمه بالإنجليزية الذي يعني "قاتل الديدان "[26]

4-7-2 مضاد للالتهابات

يمكّن التأثير المضاد للالتهابات للشيح من معالجة بعض الأمراض. المواد المُرّة فيه هي من نوع الأزولينوجينات، والتي يمكن أن تُنتج مركب الكاربور المضاد للالتهاب .عند تحوّلها إلى أزولينات، تكتسب خصائص مضادة للالتهابات. أحيانًا، توصف هذه النبتة أيضًا كمضاد للاكتئاب. [27]

5-7-2 مبيد حشري

يُعتبر الشيحية مبيدًا حشريًا أو طاردًا للحشرات [28]. ووفقًا للأبحاث التي أجراها **بوكصيل وآخرون** [29] و**شهاب** [30] و**حمداني وآخرون** [31]، فإن **الزيت العطري** لهذا النبات يُظهر فعالية كمبيد في مكافحة:

- آفة البقوليات *Callosobruchus maculatus*
- آفة القمح الصلب *Tribolium castaneum herbs t*
- آفة الحبوب المخزنة *Sitophilus oryzae*

2-8 التركيب الكيميائي لنبات مريم

وفقًا لـ **Wichtlوآخرون** [32]، و **Heinrich وآخرون** [33]، فإن المكونات الكيميائية للشيح تشمل:

- **المواد المُرّة** بنسبة تتراوح بين (0.15% - 0.4)
- **الزيوت الأساسية** بنسبة تتراوح بين(% 0.2 - 1.5)

2-8-1 المواد المُرّة

المواد المُرّة الموجودة في النبات لا تُشكّل مجموعة متجانسة. فهي متنوعة جدًا، ولكنها جميعًا ترتبط ببنية طعمها المرّ.

يزداد معدل المواد المُرّة في ورقة الشيحية الطازجة على مدار السنة ليصل إلى ستة أضعاف عند الإزهار. هذا الجنس غني بأنواع مختلفة من **اللاكتونات السيسكويتربين** .[34] من بين هذه المواد نميز:

- اللاكتونات السيسكويتربينية الثنائية
- اللاكتونات السيسكويتربينية الأحادية

2-8-2 الزيوت الأساسية Huiles essentielles

يختلف التركيب الكيميائي للزيت العطري حسب **النمط الكيميائي** المعني، كما يختلف أيضًا حسب الظروف الجغرافية والمناخية (مثل درجة الحرارة، الارتفاع، التساقطات، الارتفاع عن سطح البحر، اتجاه الرياح، فترة الجني، إلخ)، وحسب مرحلة تطور النبات. [35]

ووفقًا لـ **Gilly [36]**، فإن الزيت الأساسي للشيح يمتلك طعمًا مرًا وحارقًا، وتتراوح كثافته بين **0.925 و0.950** .يحتوي هذا الزيت على العديد من مركبات **المونو والتيربينات السيسكويتربينية** التي تم تحديدها ضمن مكوناته. نشرت عدة دراسات من قبل **Basta وآخرون**، تصف التركيب الكيميائي والنشاط البيولوجي للزيت العطري للشيح [37، 38]. وقد أبرزت هذه الدراسات **التنوع الكبير في التركيب الكيميائي** للزيت العطري حسب العوامل التي تم ذكرها سابقًا.

أظهر **Chiasson وآخرون** تأثير تقنية استخلاص الزيت العطري على تركيبه الكيميائي في نوع *A. absinthium*، حيث لاحظ أن **نسبة السابينين** في زيت الشيحية المستخلص بطريقة **الميكروويف** قد انخفضت تقريبًا إلى النصف. كما انخفضت **ألفا-ثوجون** من 2.9% في الزيت المستخلص بطريقة **الهيدروديستيلّاشيون** (التقطير المائي) إلى 1.4% في الزيت المستخلص بواسطة الميكروويف، مما يؤثر بدوره على فعالية الزيت كمبيد للأكاروسات. [38]

كما أظهر هذا الزيت أيضًا **قدرة كمضاد للأكسدة** .[39]

2-9 الأنشطة البيولوجية لنبتة شجرة مريم (*Artemisia absinthium L*)

2-9-1 النشاط المضاد للميكروبات

تم التأكيد على النشاط المضاد للميكروبات لزيت الشيحية العطري المستخلص من نبات *Artemisia absinthium L*المزروع في كرواتيا، كما ورد في عدة دراسات. وقد أرجع الباحثون هذه الفعالية إلى النسبة العالية لمركب الثوجون في الزيت، والذي يُعد المكون الأساسي المسؤول عن النشاط المضاد للميكروبات. [41]

أجرى Kordali وآخرون دراسة لتقييم الفعالية المضادة للميكروبات لزيت الشيحية القادم من تركيا. وقد أظهرت نتائجهم أن هذا الزيت يمتلك قدرة مضادة للفطريات تجاه جميع الأنواع الفطرية التي تم اختبارها، كما أن تركيز الزيت لا يؤثر على هذه الفعالية. [41]

2-9-2 النشاط المضاد للأكسدة

تمت دراسة النشاط المضاد للأكسدة لزيت الشيحية من قِبل العديد من الباحثين. حيث قام Kordali وآخرون بدراسة لتحديد الفعالية المضادة للأكسدة للزيت العطري المستخلص من الشيحية التركي. وأظهرت نتائجهم صعوبة تحديد المكونات المسؤولة بدقة عن هذا النشاط. وقد تبين أن الزيوت الغنية بالمركبات الفينولية تمتلك قدرة مضادة للأكسدة قوية، في حين أن غياب مركب الثوجون من بعض أنواع *Artemisia*يؤدي إلى انخفاض ملحوظ في النشاط المضاد للأكسدة. [41]

وفي دراسة لاحقة، قام Lopes-Lutz بتقييم النشاط المضاد للأكسدة لنوع كيميائي (كيموتيب) من *Artemisia absinthium* يحتوي على أسيتات الترانس سابينيل باستخدام طريقتي DPPH وبيتا-كاروتين، وسجلت الدراسة نشاطًا مضادًا للأكسدة نسبته 15%. ومع ذلك، فقد أرجع Lopes-Lutz انخفاض هذه الفعالية إلى وجود مركبات غير فينولية مثل: 1,8-سينول، ألفا-بينين، بيتا-بينين، تربينين-4-أول، وبيتا-سيمين. [40]

من أجل إبراز النشاط المضاد للأكسدة لزيت الشيحية العطري ومستخلصه، قام Baykan Erel وآخرون بتطبيق ثلاث طرق تحليلية: طريقةDPPH ، طريقة قياس القدرة المضادة للأكسدة بمعادل Trolox (TEAC)، وطريقة القدرة المضادة للأكسدة الكلية .(TAC) وقد أظهرت النتائج أن النشاط

المضاد للأكسدة كان مرتفعًا في النبات المدروس خاصة وفق طريقةDPPH ، حيث كان نشاط الزيت العطري مقاربًا لنشاط المستخلص الميثانولي. [42]

كما بيّن Daniel Constantin وآخرون أن المستخلص الميثانولي للشيح غني بالفلافونويدات والأحماض الفينولية، وهي مركبات أظهرت قدرة جيدة كمضادات للأكسدة، بالإضافة إلى تأثيرها الوقائي للخلايا الليفية ضد الأضرار التأكسدية. وتدعم هذه النتائج الاستخدامات التقليدية للشيح في علاج اضطرابات الجلد. [43]

2-9-3 النشاط الحشري (المبيد الحشري)

تم تحديد الفعالية المبيدة للحشرات لزيت الشيحية العطري من قبل Derwich وآخرين، حيث خلصوا إلى أن هذه الفعالية تُعزى أساسًا إلى وجود نسبة مرتفعة من الثوجون، بالإضافة إلى وجود أسيتات السابينيل ومكونات كيميائية أخرى في الزيت. [44]

كما أجريت دراسة حديثة عام 2014 من قِبل Dhen N و Mjdoub O، حيث تم اختبار فعالية الزيت العطري للشيح كمبيد حشري ضد حشرتين ضارتين هما *Rhizopertha dominica* :و *Spodoptera littoralis*. وقد أظهرت النتائج أن الزيت يتمتع بسمّية قوية ضد البالغات من *R. dominica* (وهي حشرة تصيب المواد الغذائية المخزنة)، باستخدام طريقة التبخير الهوائي، حيث بلغت التراكيز القاتلة CL_{50} نحو 18.23 ميكروغرام/لتر من الهواء، و CL_{90} نحو 41.74 ميكروغرام/لتر. [25]

2-9-4 السمية

من خلال العديد من الدراسات والأبحاث العلمية التي أجريت على أنواع جنس Artemisia وجد أنها تؤثر على الدورة التناسلية للإناث فهو مجهض لإنهاء الحمل مصحوب بمشاكل منها اختلال التوازن الهرموني انخفاض الخصوبة، تأثير وسائل منع الحمل، ونشاط مضاد للزرع ومسمم للأجنة [19].

الفصل الثاني: المركبات الفينولية

تمهيد:

تُعدُّ المستقلبات الأولية مركبات عضوية أساسية تتواجد في جميع خلايا النبات، وتلعب دوراً جوهرياً في ضمان بقائه ونموه. وتنقسم هذه المركبات إلى أربع فئات رئيسية: السكريات، والدهون، والأحماض الأمينية، والأحماض النووية.

في المقابل، فإن المستقلبات الثانوية لا تسهم مباشرة في النمو أو التطور البنيوي للنبات، بل تؤدي أدواراً وظيفية تتعلق بتكيفه مع العوامل البيئية، سواء كانت ضغوطاً حيوية (مثل الكائنات الممرضة) أو لا حيوية (كالتغيرات المناخية)، كما تسهم في تعزيز كفاءة التكاثر وتنتج هذه المركبات غالباً عن مسارات أيضية مشتقة أو متفرعة من المسارات الأولية، وتكون مميزة لأنواع نباتية معينة.

تلعب العديد من المستقلبات الثانوية أدواراً حيوية في تفاعل النبات مع بيئته، مثل الحماية من الأشعة فوق البنفسجية، أو جذب الملقّحات من خلال الأصباغ الزهرية. كما أن لهذه المركبات أهمية كبيرة للإنسان، إذ تُستخدم في الصناعات الصيدلانية والغذائية كمصدر للأصباغ، والمنكّهات، والمضادات الحيوية، والمبيدات العشبية، والعقاقير الطبية. [45]

1.المركبات الفينولية

1-1التعريف

تُعرف المركبات الفينولية، أو البوليفينولات، بأنها مركبات عضوية ينتجها النبات ضمن عمليات الأيض الثانوي، وتتميز باحتوائها على حلقة عطرية واحدة أو أكثر مرتبطة بمجموعة أو أكثر من مجموعات الهيدروكسيل. [46]

تُعد هذه المركبات من المكونات الفعالة في العديد من النباتات الطبية، وتتواجد بشكل عام في معظم النباتات الوعائية، حيث يمكن العثور عليها في مختلف الأعضاء النباتية مثل الجذور، والسيقان، والخشب، والأوراق، والأزهار، والثمار. [47]

تُعدّ المركبات البوليفينولية (Polyphenolic Compounds - PCs) من نواتج الأيض الثانوي في النباتات، وتؤدي أدواراً بيولوجية متعددة، أبرزها المشاركة في الدفاع ضد الكائنات المفترسة، والحماية من التأثيرات الضارة للأشعة فوق البنفسجية والضغوط البيئية المختلفة، فضلاً عن إسهامها في عمليات التكاثر . كما تلعب هذه المركبات دوراً مهماً في جذب المُلقّحات، وتُسهم بوصفها عوامل أليلوباثية، إضافةً إلى عملها كجزيئات إشارية في تكوين العقيدات الجذرية المسؤولة عن تثبيت النيتروجين. [48]

وبالإضافة إلى أهميتها في النظام النباتي، فإن لهذه المركبات فوائد صحية مثبتة عند الإنسان، إذ يرتبط استهلاكها الغذائي بانخفاض خطر الإصابة بالأمراض المزمنة، كما أنها تملك خصائص مضادة للالتهاب، ومضادة للحساسية، ومضادة للأكسدة، وتوفر حماية ضد الأمراض التنكسية مثل أمراض القلب والسرطان [49]

2-1 تصنيف المركبات الفينولية

وفقًا لما ذكره **ماشِيكس وآخرون [50]** ، تُصنّف المركبات الفينولية إلى عدة فئات، تختلف فيما بينها بناءً على مجموعة من الخصائص، من أبرزها:

- **مسارات التخليق الحيوي** التي تؤدي إلى تكوينها؛
- **درجة تعقيد البنية الأساسية**، والتي تتراوح من هياكل بسيطة حلقة C_6 إلى أشكال بوليميرية معقدة؛
- **مستوى التعديل الكيميائي** الذي يطرأ على هذه البنية، مثل درجات الأكسدة، أو الإضافة الهيدروكسيلية، أو المثيلة وغيرها؛
- **إمكانية ارتباط الوحدات الفينولية الأساسية بجزيئات أخرى**، كالكربوهيدرات، والدهون، والبروتينات، أو مركبات أيضية ثانوية أخرى، والتي قد تكون بدورها من المركبات الفينولية.

تختلف **تصنيفات المركبات الفينولية** من باحث إلى آخر وفقًا للمعايير المعتمدة في التحليل. ووفقًا لما أورده HARBORNE و Macheix حيث قسمت المركبات الفينولية إلى ثلاث مجموعات رئيسية، وهي:

- ❖ الأحماض الفينولية الأحماض الهيدروبنزويك، الأحماض الهيدروسينناميك.
- ❖ الفلافانويدات.
- ❖ التانينات اللقنينات بالإضافة إلى المركبات الأقل كثافة الكومارينات، الستلبينات. لن يتم وصفها بالتفصيل هنا والجدول التالي يوضح البنى الأساسية لأهم المركبات الفينولية الطبيعية. [51] [52]

الجدول 2: تصنيف المركبات الفينولية حسب بنية الكربون [53].

الهيكل الكربوني الأساسي	التصنيف
C6	الفينولات البسيطة
C6-C1 C6-C3	الاحماض الفينولية الكربوكسيلية احماض هيدروكسي بنزويك احماض هيدروكسي سينامك
C6-C3	الكومارينات
C6-C3-C6	الفلافونيدات الفلافونات الفلافونولات الفلافانولات الفلافانونات ايزوفلافونات انثوسيانات
(C6-C3)2	انتوسيانات

1-2-1 الأحماض الفينولية البسيطة :

تُعد **الأحماض الفينولية (Phenolic acids)** من المركبات التي تجمع بين الخصائص الحمضية والخصائص الفينولية، إذ تحتوي على مجموعة كربوكسيلية (COOH) بالإضافة إلى حلقة عطرية مُستبدلة بمجموعات هيدروكسيل. وتمتاز هذه المركبات بأنها **عديمة اللون** وتوجد في الطبيعة بكميات محدودة نسبيًا. [54]

وتُقسم الأحماض الفينولية إلى فئتين رئيسيتين، وفقًا لبنيتها الكيميائية:

- مشتقات حمض البنزويك، وتُعرف أيضًا باسم أحماض الهيدروكسي بنزويك؛
- مشتقات حمض السينامك، وتُعرف كذلك باسم أحماض الهيدروكسي سينامك [55]

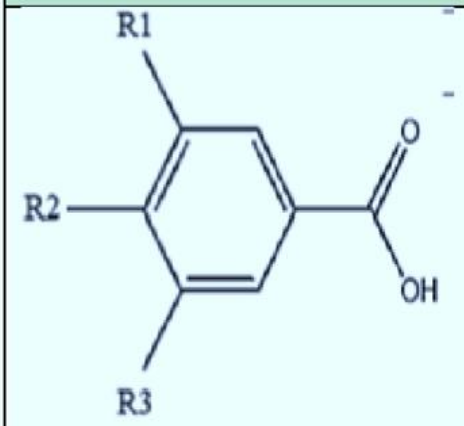
✓حمض الفينول المشتق من حمض البنزويك

تُعرف هذه المركبات باسم أحماض الهيدروكسي بنزويك، وتتميّز ببنية كيميائية أساسية من النوع (C6-C1)، أي أنها تتكوّن من حلقة عطرية تحتوي على ذرة كربون واحدة إضافية. وغالبًا ما توجد هذه الجزيئات في الطبيعة على شكل إسترات أو غليكوسيدات.

ومن بين المركبات الأكثر شيوعًا في هذه الفئة نذكر:

- **حمض الساليسيليك (Salicylic acid)**؛
- **حمض الغاليك(Gallic acid)** ، كما هو موضح في **الجدول رقم 3** [56]

الجدول 3 : الأحماض الفينولية الرئيسية المشتقة من حمض البنزويك [57]

Structure	R1	R2	R3	R4	Phenolic acid
	H	H	H	H	Benzoic acid
	H	H	OH	H	p-hydroxybenzoic acid
	H	OOH	OH	H	Protocatechuic acid
	H	OCH3	OH	H	Vanillic acid
	H	OH	OH	OH	Gallic acid
	H	OCH3	OH	OCH3	Syringic acid
	OH	H	H	H	Salicylic acid
	H	OH	H	OH	Gentisic acid

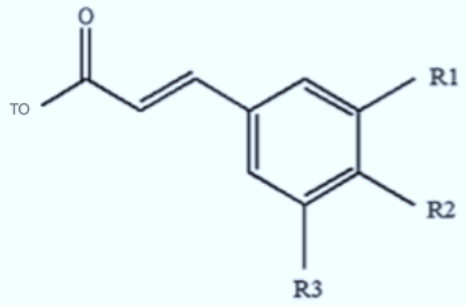
✓أحماض الفينول المشتقة من حمض السينامك

تُعد أحماض الفينول الناتجة عن **حمض السينامك** من المركبات الفينولية واسعة الانتشار في المملكة النباتية، وغالبًا ما تكون على شكل **إسترات** مرتبطة بجزيئات عضوية أخرى. ومن بين الأحماض الأكثر شيوعًا في هذه الفئة نذكر:

- **حمض السينامك**
- **حمض الكافئيك**
- **حمض الفيروليك**
- **حمض البارا-كوماريك**
- **حمض السينابيك**

وقد وردت هذه المركبات ضمن **الجدول رقم 4** [54]

الجدول 4: أحماض الهيدروكسي سينناميك الرئيسية [57]

Structure	R1	R2	R3	Phenolic acid
	H	H	H	Cinnamic acid
	H	OH	H	p-Coumaric acid
	OH	OH	H	Caffeic acid
	OCH3	OH	H	Ferulic acid
	OCH3	OH	OCH3	Sinapic acid

2-2-1 الفلافونويدات :

1-التعريف الفلافونويدات

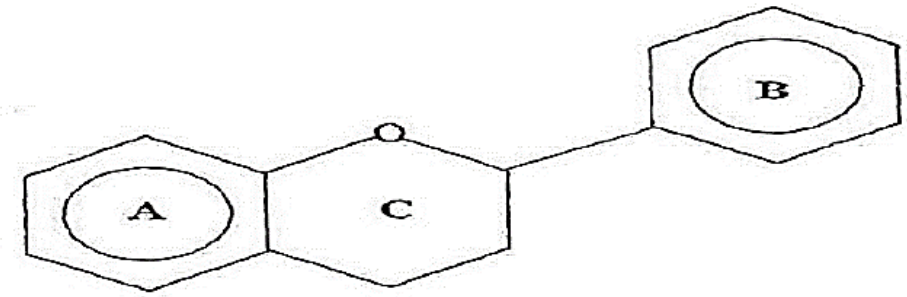
هي جزيئات من أصل نباتي. وهي الصبغات التي تعطي اللون للزهور والفواكه وفي بعض الحالات الأوراق. الخصائص الرئيسية للفلافونويدات هي مقوية للأوردة، ومضادة للالتهابات، ووقائية (للأوعية الدموية) ومضادة للأكسدة .

تم عزل الفلافونويدات لأول مرة من قبل العالم إي. تشيرفرويل في عام 1814، ولكن لم يتم اكتشافها فعليًا حتى عام 1930 من قبل ألبرت سانت جيورجيوي. ويشار إليها باسم فيتامينP ، بسبب فعاليتها في تطبيع نفاذية الأوعية الدموية، وتم التخلي عن هذا الاسم عندما تبين أن هذه المواد لا تتوافق مع التعريف الرسمي للفيتامينات، ثم أصبح من الواضح أن هذه المواد تنتمي إلى الفلافونويد [58]

2-البنية الكيميائية للفلافونويدات

تُعد الفلافونويدات مشتقّات من **نواة الفلافون** أو ما يُعرف باسم **-2فينيل كرومون [59]** وهي جزيئات تتكوّن من **15ذرة كربون** وفق الصيغة العامة (C6-C3-C6). تتشكّل هذه البنية من **حلقتين عطريتين** يُشار إليهما بالحرفين **BوA** ، ترتبطان فيما بينهما عبر **حلقة غير متجانسة تحتوي على ذرة أكسجين**، يُشار إليها بالحرف. **[60]**

وتحمل هذه البنية الكيميائية **مجموعة من الوظائف الفينولية**، والتي قد تكون على شكل **فينولات حرة**، أو **إيثرات**، أو **غليكوزيدات**. ويُلاحظ أن نواة الفلافون تُعد بحد ذاتها مشتقة من **نواة الفلافان الأساسية** انظر الشكل رقم 3.



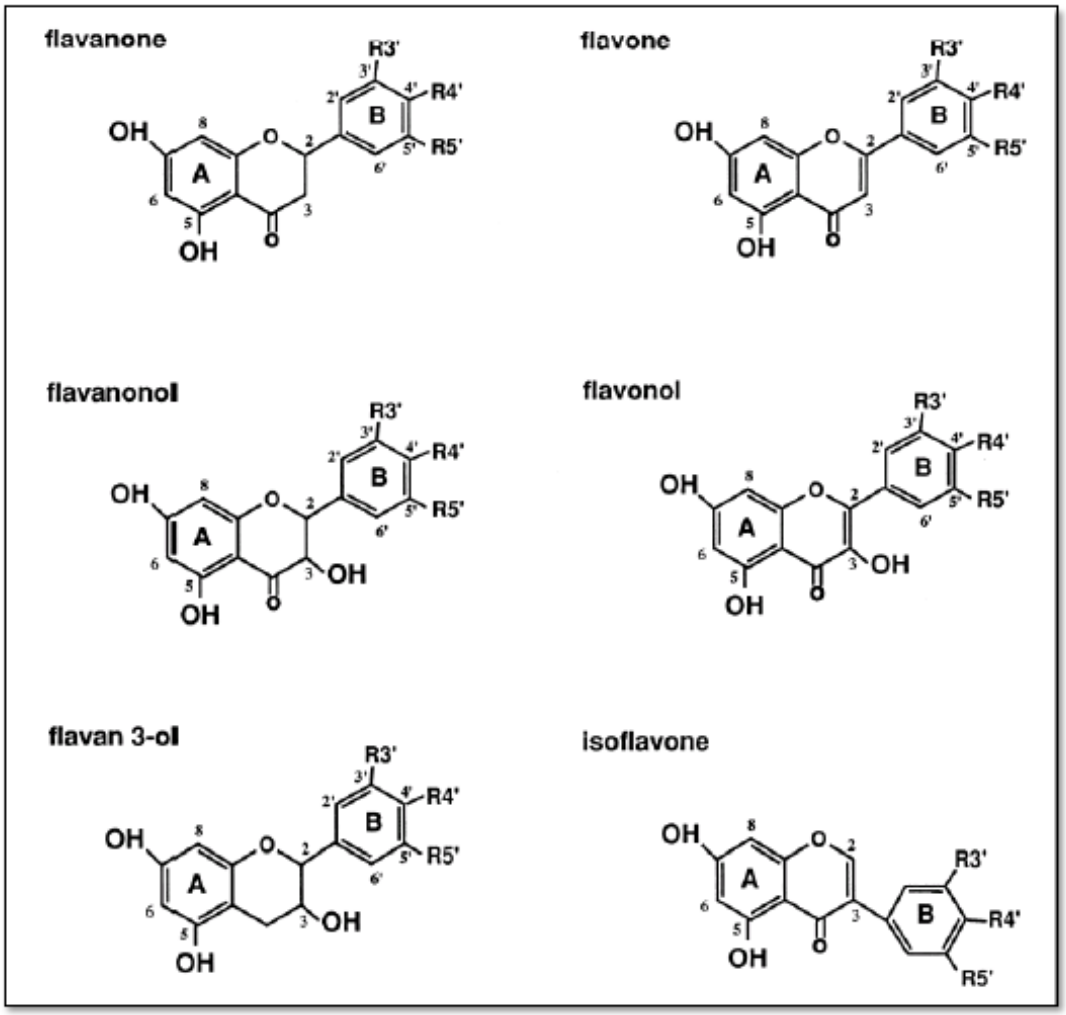
الشكل 3: مخطط مبسط للفلافونويدات [59]

3-الفئات الرئيسية للفلافونويدات

جميع الفلافونويدات تنحدر من مسار بيوكيميائي مشترك، ولذلك فهي تتشابه من حيث البنية الأساسية التي تتكوّن منها. ويمكن تصنيف هذه المركبات إلى عدّة فئات بالاعتماد على درجة أكسدة الحلقة البيرانِيّة المركزية، وكذلك موضع ارتباط الحلقة العطرية B بالحلقة غير المتجانسة C ، سواء في الموقع 2 أو 3 انظر الشكل رقم 4.

- إذا تم الارتباط في الموضع 2 :يُطلق على المركّب اسم فلافان.
- إذا حمل الموضع 4 في الفلافان مجموعة كربونيل(C=O) ، يصبح المركّب من نوع فلافانون.
- إذا كانت الرابطة بين الكربونين C2 و C3غير مشبعة (أي مزدوجة)، يُسمّى المركّب فلافون.
- إذا وُجدت مجموعة هيدروكسيل (-OH) في الموضع 3 من الهيكل الكربوني، يُعرف المركّب بـ فلافونول.

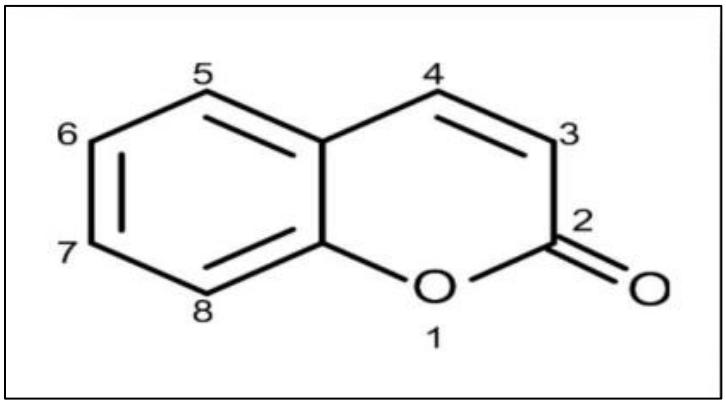
أما في حالة ارتباط الحلقة B في الموضع 3 بدلاً من الموضع 2، فإن المركب يُصنَّف ضمن فئة الإيزوفلافان [61].



الشكل 4: بنية بعض فئات الفلافونويدات [62]

3-2-1 الكومارينات :

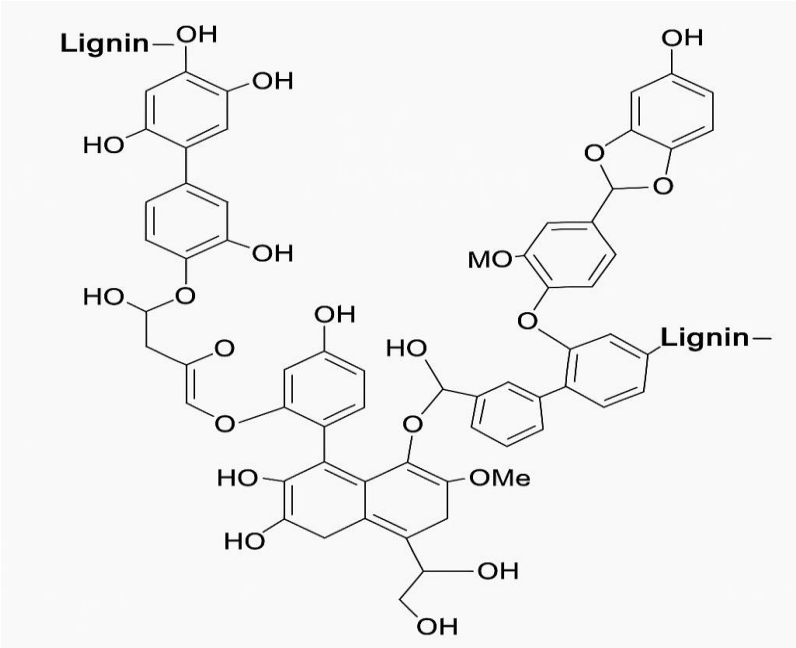
تُدرج الكومارينات عادةً ضمن الفلافونويدات بسبب تشابهها البنيوي معها. وتُعد الكومارين (1,2benzopyrone) من المركبات الطبيعية التي توجد في العديد من النباتات، خاصة في الجذور. وقد تم عزل ما يقارب 1620 مشتقاً من هذه المادة من أنواع نباتية وميكروبية متعددة [63]. وتتميز الكومارينات ببنيتها الكيميائية التي تتكون من نواة بنزين مرتبطة بنواة بيرون، مكوّنة ما يُعرف بنواة البنزو-ألفا-بيرون [64]. ويُشار إلى أن هذه المركبات تنشأ بشكل رئيسي عن تفاعل اللاكتونة l'acide ortho-hydroxycinnamique انظر الشكل 5.



الشكل 5: التركيب الأساسي للكومارين [65]

4-2-1 اللجنين:

يُمثل اللجنين دعامة أساسية ضمن مكونات جدار الخلية النباتية. حيث يسهم في الحفاظ على بنيته وتماسكه. [66] .ويتسم اللجنين بتركيبه غير المتجانس، ويؤدي دورًا مهمًا بوصفه دعامة هيكلية تدعم عديدات السكاريد، ما يعزز من الصلابة الميكانيكية للجدار الخلوي. كما تسهم هذه العديدة السكاريد في زيادة الطبيعة الكارهة للماء لدى بنية اللجنين، مما يسهل حركة الماء داخل الأنسجة النباتية ويمنع امتصاصه الزائد [67] . ويُعد اللجنين بوليمرًا ضخمًا غير قابل للذوبان في الماء أو في معظم المذيبات العضوية، الأمر الذي يجعل استخلاصه صعبًا من دون التسبب في تحلله أو تفككه البنيوي (انظر الشكل 7) [68]



الشكل 6: التركيب الكيميائي لليجنين [69]

3-1 الخصائص البيولوجية

1-3-1 الأنشطة البيولوجية للمركبات الفينولية:

تُعد البوليفينولات من المركبات المضادة للأكسدة الفعّالة، إذ تمتلك القدرة على تحييد الجذور الحرة التي تتكوّن باستمرار داخل الجسم نتيجة العمليات الحيوية، أو التي تنشأ كردّ فعل للتعرّض لعوامل بيئية ضارة مثل التدخين، الملوّثات، والالتهابات، والتي تسرّع من عملية الشيخوخة الخلوية.

وعند استهلاكها من خلال النظام الغذائي اليومي، تسهم هذه المركبات في تعزيز الدفاعات الطبيعية للجسم من خلال حماية مكوّنات الأنسجة، مثل الدهون والمركّبات الحيوية الكبرى، من الإجهاد التأكسدي . وبذلك، تساهم البوليفينولات في الوقاية من عدد من الأمراض المزمنة المرتبطة بهذا الإجهاد، ومن أبرزها:

- الوقاية من أمراض القلب والأوعية الدموية،
- الوقاية من السرطان
- التأثيرات الوقائية ضد الأمراض المعتمدة على الهرمونات مثل هشاشة العظام

كما أظهرت بعض البوليفينولات قدرة على التفاعل النوعي مع مستقبلات خلوية محددة، من ذلك ارتباط الإيزوفلافونات المستخلصة من فول الصويا مع مستقبلات الإستروجين، مما يُحدث تأثيرات فسيولوجية موجهة، مثل علاج الهبات الساخنة لدى النساء في سن اليأس [70]

يتم تمثيل الأنشطة البيولوجية الرئيسية للمركبات الفينولية في (الجدول 5) :

الجدول 5: الأنشطة البيولوجية للمركبات الفينولية [71]

البوليفينول	الأنشطة البيولوجية	مثال على النبات
أحماض الفينول (السيناميك والبنزويك)	مضاد للبكتيريا	***Paronychia argentea* [68]** (Bouanani *et al*., 2010)
	مضادات الفطريات	***Daphne gnidium* [69]** (Cottiglia *et al*., 2008)
	مضادات الأكسدة	***Tamarix pauciovulata* [70]** (Younos *et al*., 2005)
الكومارين	واقيات الأوعية الدموية المضادة للوذمات	**[71] *Calendula officinalis*** (Kabera *et al*., 2000)
الفلافونويدات	مضاد للالتهابات ومضاد للأورام	***Haloxylon scoparium* [72]** (El-Shazli *et al*.,2005)
	مضادات الأكسدة	**Thymelaea hirsute [73]** (Dohou *et al*., 2003)
	أدوية خفض ضغط الدم ومدرّات البول	***Malva parviflora* [74]** (Boual *et al*., 2013)
الأنثوسيانين	واقيات الأوردة الشعرية	***Inula crithmoides* [75]** (Belloum *et al*., 2013)
تانينات الغاليك والكاتيك	**مضادات الأكسدة**	***Capparis Spinosa* [76]** (Meddour *et al*., 2013)

2-3-1 الأنشطة البيولوجية للفلافونويدات

تُظهر الفلافونويدات طيفًا واسعًا من الأنشطة البيولوجية، من بينها تأثيراتها المضادة للأكسدة والمضادة للالتهاب، بالإضافة إلى قدرتها على تثبيط بعض الإنزيمات، والمساهمة في الوقاية من الأمراض القلبية الوعائية.[80]

يعرض الجدول رقم (6) ملخصًا لبعض الدراسات التي تناولت دور الفلافونويدات في الوقاية من الأمراض المختلفة.

الجدول 6: الفلافونويدات والوقاية من الأمراض. [81]

أنشطة	الفلافونويدات	مراجع
تثبيط الألدولاز ريدكتاز: الوقاية من تكوّن الكاتارات لدى مرضى السكري	الفلافونويدات	Mercader et [81] al 2008
نشاط مضاد للفطريات ومضاد للفيروسات مضاد للبكتيريا	أنواع مختلفة من الفلافونويدات (فلافونات، أيزوفلافون، فلافونولات)	Cushine et [82] Lamb 2005
تثبيط ارتفاع الكوليسترول في الدم لدى الفئران التي تتبع نظامًا غذائيًا عالي الكوليسترول	روتين	Ziaee et al [83] 2009
انخفاض مستوى LDL وانخفاض ضغط الدم	فئات فرعية مختلفة من الفلافونويدات والأطعمة الغنية بها (الشوكولاتة، الشاي الأسود، الشاي الأخضر، الصويا، الكاكاو)	Hooper et al [84] 2008
الوقاية من الوفاة الناجمة عن مرض القلب الإقفاري	كاتشين	Arts et al [87] 2001
الحد من بيروكسيد الدهون في الكسور الليزوزومية. نشاط مضاد للأكسدة بسبب موقعه في الأغشية.	كيرسيتين، روتين	Nakagawa [86] et al 2000
تثبيط الجذر DPPH، تثبيط أكسدة LDL.	كاتشين إبيكاتشين،	Hurano et al [87] 2001
نشاط مضاد للأورام	إبيغالوكاتشين، إبيكاتشين غالات، إبيغالوكاتشين غالات، ميريسيتين، كيرسيتين، أبيجينين، كامبفيرول، ولوتيولين	Nijveldt R.J[88]

3-3-1 النشاط المضاد للأكسدة للفلافونويدات

تُعد الفلافونويدات من المركّبات الفعالة كمضادات أكسدة أولية، حيث تسهم في تثبيت الجذور الحرة من نوع بيروكسيد، كما أنها قادرة أيضًا على تعطيل أنواع الأكسجين التفاعلية مثل أيون فوق الأكسيد، الجذر الهيدروكسِلي(•OH) ، والأكسجين الأحادي. إضافة إلى ذلك، تملك الفلافونويدات القدرة على تثبيط إنزيم الليبوأوكسجيناز، وكذلك على تخليب المعادن الثقيلة، مما يعزز من نشاطها المضاد للأكسدة [91]

غير أن هذه الفعالية تُقيدها مشكلة ضعف التوافر الحيوي بعد تناول الأغذية الغنية بهذه المركبات، إذ إن الكميات التي يمتصها الجسم تبقى ضئيلة نسبيًا، مما يجعلها تدخل في منافسة محدودة التأثير مع مضادات الأكسدة الأخرى، مثل ألفا-توكوفيرول، حمض الأسكوربيك، والجلوتاثيون، وهي مركبات توجد بتركيزات أعلى بكثير في الجسم [92]

وعلى الرغم من أن الفلافونويدات قد تمارس بعض التأثير المضاد للأكسدة في الجهاز الهضمي وربما في الدم، إلا أن أثرها الفيزيولوجي المحتمل كمصيدة للجذور الحرة يبقى محدودًا أو عديم الأهمية في معظم الأعضاء الأخرى [93]

2. أشهر المركبات الفينولية في نبات *Artemisia absinthium* L

حسب (حمودي وشنوف، 2021) تم التقدير الكيفي والكمي للمركبات الفينولية بواسطة جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC للمستخلص الميثانولي لنبتة *Artemisia absinthium* الملحق رقم (01) [94]

الجدول 7: يمثل أهم المركبات الفينولية المفصولة بواسطة HPLC للمستخلص الميثانولي

	المركبات الفينولية	زمن المكوث المرجعي (min)	زمن المكوث (min)	كمية الفينولات (µg/mg)
1	حمض الغاليك	5.23	5.741	318.83
2	حمض الكلوروجينيك	13.392	13.745	1070.44
3	حمض الفانيليك	15.531	15.698	584.16
4	حمض الكافيك	16.277	16.625	519.78
5	الفانيلين	21.46	0	0
6	حمض ب-كومارين	23.95	23.200	166.64
7	الروتين	28.37	0	0
8	النرجين	37.788	37.413	6949.83
9	كريستين	45.047	45.133	320.75

الفصل الثالث: الإلتحام الجزيئي

Docking Moléculaire

تمهيد:

تُعد المعلوماتية الكيميائية مجالاً علميًا متعدد التخصصات يوظّف أدوات وتقنيات حاسوبية متقدمة لتحليل الجزيئات الكيميائية ومحاكاة تفاعلاتها. ومن بين أبرز تقنياتها، تبرز النمذجة الجزيئية التي تتيح مقارنة الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركبات، إلى جانب دراسة التفاعلات فوق الجزيئية (supramolecular interactions) تُعتبر هذه التفاعلات عوامل محورية في تصميم الرابطة (ligand) مبتكرة تستهدف مواقع بيولوجية محددة [95]

تتوفر العديد من النماذج الرياضية التي تُستخدم لتحديد التوزيعات الفراغية (conformations) الخاصة بالبُنى الجزيئية. وتتراوح هذه النماذج من الطرق المعتمدة على ميكانيكا الكم (quantum mechanics)إلى تلك التي تعتمد على الميكانيكا الجزيئية .(molecular mechanics) وتتيح هذه النماذج محاكاة السلوك الجزيئي بدقة مع مراعاة درجة تعقيد البنية الكيميائية والخصائص المراد تحليلها. وبهذا، تُمكن الباحث من تحسين التصميم البنيوي للجزيئات الجديدة والتنبؤ بفعاليتها البيولوجية، ما يُعد خطوة أساسية في سياق تطوير علاجات دوائية فعالة [96]

ضمن مراحل تطوير الأدوية، يُعد تثبيط الإنزيمات أو المستقبلات الحيوية إحدى آليات العمل الأساسية، خاصةً حين تكون هذه البروتينات ذات دور مباشر في تطور أمراض ناتجة إما عن كائنات ممرضة أو نتيجة خلل داخلي في الجسم البشري. وقد أتاح تحديد البنية الفراغية ثلاثية الأبعاد لتلك البروتينات، عبر المحاكاة الحاسوبية، إمكانية التعرف على مثبطات واعدة ذات كفاءة عالية. وقد ساعدت هذه المنهجية في تقليص عدد التجارب المخبرية التقليدية اللازمة للوصول إلى مركّب دوائي فعال، مما يُسرّع من عملية الاكتشاف ويزيد من كفاءتها [97]

1. تعريف Docking Moléculaire:

يشير مصطلح الالتحام الجزيئي (Molecular Docking) إلى نوع من المحاكاة الحاسوبية المتقدمة، يتم فيها دمج مفاهيم فيزيائية وكيميائية وبيولوجية بهدف تحليل التفاعل بين جزيئين على المستوى الذري. هذه التقنية تُستخدم لفهم آلية الارتباط بين مركب صغير الرابطة (ligand) وبروتين مستهدف. عادةً ما تتضمن هذه العملية:

الجزيء الهدف :وهو في الغالب بروتين يحتوي على موقع أو أكثر من المواقع النشطة، وتكون بنيته الفراغية ثلاثية الأبعاد معروفة مسبقًا.

الرابطة ligand:جزيء صغير يتميز بمرونة تركيبية تسمح له بالتكيف مع الموقع النشط للبروتين.

وتهدف عملية الالتحام إلى استكشاف الترتيب البنيوي الأمثل لارتباط الرابطة (ligand) مع الموقع الفعال، مما يؤدي إلى تكوين مركب مستقر من نوع الرابطة (ligand)-بروتين .(ligand@protein) وتُعد هذه الوضعية المثالية بمثابة مؤشر على أعلى احتمالية للفعالية البيولوجية للمركب. [95]

مع التقدم الملحوظ في تقنيات الحوسبة في العشرين عامًا الماضية، أصبحت **النمذجة الجزيئية**، ولا سيما **الالتحام الجزيئي (Molecular Docking)**، من الأدوات الأساسية التي تم تبنيها بسرعة ضمن أبحاث البيولوجيا الجزيئية.

يُستخدم الالتحام الجزيئي (in silico) للتنبؤ بالبنية الفراغية للمركبات الناتجة عن تفاعل جزيئات منفردة، وهي عملية تتميز بالسهولة والدقة في التنفيذ عبر البرمجيات المتخصصة. كما تُعد هذه الطريقة أكثر فعالية من حيث الوقت والتكلفة مقارنة بالتجارب المخبرية التقليدية (in vitro)[99]

2.مبدأ الالتحام الجزيئي (Docking)

المبدأ الأساسي الذي تعتمد عليه لتقنية الالتحام الجزيئي هو انه فعالية ارتباط جزيء صغير (الرابطة ligand) داخل (D) الموقع النشط لبروتين هدف ضمن فضاء ثلاثي الأبعاد (3) .وتعتمد هذه التقنية على محورين أساسيين:

- **التنبؤ بالألفة (Affinity Prediction):** ويقصد بها تقييم مدى قوة التفاعل بين البروتين والرابطة (ligand). ويُستخدم هذا التنبؤ لتمييز المركبات المختلفة في مكتبة الجزيئات، حيث يُظهر بعضها توافقًا أفضل مع الموقع النشط من غيرها.
- **التنبؤ بالوضعية المثلى (Pose Prediction):** ويُعنى هذا الجانب بتحديد الوضعية الفراغية الدقيقة التي يتخذها الرابطة (ligand) داخل موقع الارتباط، مع التركيز على نفس الجزيء ولكن في زوايا وأوضاع مختلفة.

تهدف هذه التنبؤات إلى تحديد أفضل مركب وأفضل تموضع له داخل الموقع الفعّال للبروتين، مما يُسهم في فهم آلية التفاعل بدقة وتوجيه عملية تصميم الأدوية بشكل أكثر فعالية [100] [101]

محاكاة الالتحام الجزيئي تقنية مستخدمة في مجالي الكيمياء والبيولوجيا بهدف التنبؤ بكيفية تفاعل جزيئين معًا، وغالبًا ما يكون التفاعل بين بروتين (يُمثّل المستقبل) وجزيء صغير يُراد اختباره الرابطة (ligand)

وتتكوّن هذه المحاكاة عادةً من **مرحلتين أساسيتين:**

المرحلة الأولى (Docking)

تُعد مرحلة الالتحام الجزيئي الخطوة الأولى في عملية التنبؤ، وتتمثل في **اختيار الوضعيات المثلى** لجزيء الرابطة (ligand) داخل الموقع النشط للبروتين مع الأخذ بعين الاعتبار طبيعة التفاعلات الفيزيائية

والكيميائية على وجه بين الجزيئين خصوصا **الروابط الهيدروجينية وقوى فان دير فالس**، والتي تُسهم في استقرار المركّب الناتج وتحديد الوضعية الأكثر ملاءمة للارتباط.خلال هذه المرحلة، يتم إدراج الرابطة (ligand) في الموقع الفعال، ثم تُستكشف مختلف التكوينات والمواضع والاتجاهات الممكنة له.ولا يُحتفظ إلا بالوضعيات التي تُظهر **أعلى درجات التفاعل والاستقرار**، أي تلك التي تمثل أكثر أنماط الارتباط ملاءمة مع البروتين من حيث الطاقة والتكامل البنيوي.

المرحلة الثانية (Scoring)

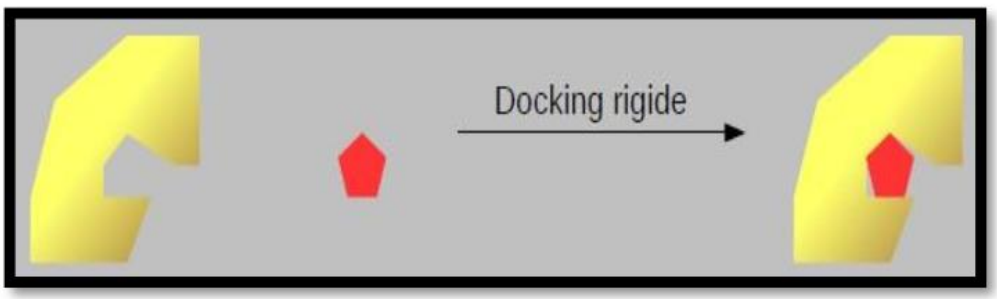
بعد الانتهاء من توليد الوضعيات المحتملة للرابطة (ligand) داخل الموقع النشط للبروتين، تأتي المرحلة الثانية التي تهدف إلى **تقييم جودة هذه الوضعيات** .يُعتمد في هذه المرحلة على مجموعة من المعايير تشمل :**طاقة الارتباط**، و**مدى التوافق البنيوي**، إلى جانب عوامل إضافية تؤثر في قوة التفاعل بين الرابطة (ligand) والمستقبل البروتيني.

تُمنح كل وضعية درجة (Score) تعكس مدى كفاءتها في تحقيق ارتباط مستقر، وتُعد الوضعيات الحاصلة على أعلى الدرجات هي **الأكثر احتمالًا من الناحية البيولوجية**، وغالبًا ما تُختار لإجراء دراسات تجريبية معمّقة في المختبر. [102]

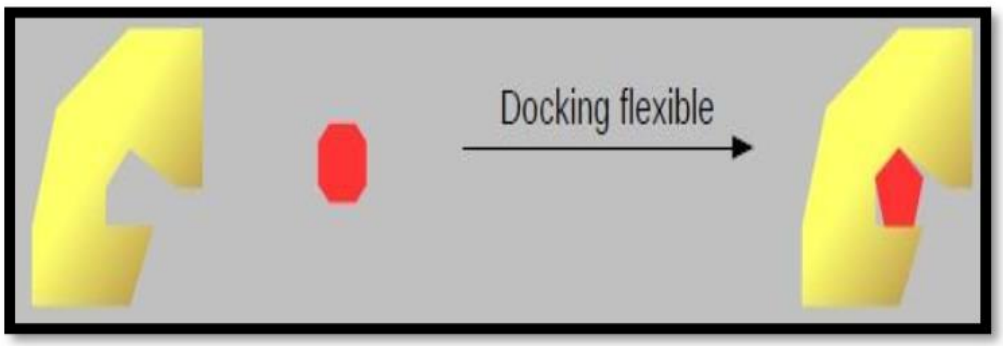
3.أنواع الإرساء الجزيئي

تتفرع تقنية الإرساء الجزيئي إلى ثلاثة نماذج رئيسية، تختلف حسب درجة مرونة الجزيئات المتفاعلة:

أ. الإرساء الصلب :(Docking rigide) يقوم هذا النموذج على افتراض بسيط يتمثل في اعتبار كلا الجزيئين – سواء البروتين أو الرابطة (ligand) – كأجسام صلبة غير قابلة للتغيير البنيوي، مما يجعل منه تصورًا محدودًا لكنه مفيد في بعض الحالات الأولية.



ب. الإرساء شبه المرن (Docking semi-flexible): في هذا النمط، يُفترض أن أحد الجزيئين فقط – وغالبًا ما يكون الرابطة (ligand) – يتمتع بدرجة من المرونة، بينما يبقى الجزيء المستقبل (البروتين) على حاله كجسم صلب. يُعد هذا النموذج أكثر دقة مقارنة بالإرساء الصلب، لأنه يُراعي جزئيًا ديناميكية الجزيئات الصغيرة.



ج. الإرساء المرن (Docking flexible): يُعالج هذا النموذج أكثر سيناريوهات التفاعل تعقيدًا، حيث يتم التعامل مع كلا الجزيئين بوصفهما مرنين، رغم أن تمثيل هذه المرونة يكون عادةً محدودًا أو مُبسّطًا بسبب القيود الحاسوبية. [103]

4.أدوات الإرساء الجزيئي:

تُعد برمجيات الإرساء الجزيئي من الوسائل الفعالة في مجالي الصيدلة والطب، نظرًا لأن أغلب المواد الفعالة المستخدمة في الأدوية هي جزيئات صغيرة تُعرف بالرابطة (ligand)، تم تصميمها خصيصًا للتفاعل على المستوى الجزيئي مع بروتينات مستهدفة تُعرف بالمستقبِلات، وذلك بهدف التأثير في المسارات الحيوية التي تشترك فيها تلك البروتينات. [104]

1.المستقبل(Le récepteur):

المستقبِلات هي جزيئات ضخمة تلعب دورًا جوهريًا في تنظيم الإشارات الكيميائية داخل الخلايا وفيما بينها. يمكن أن تكون هذه المستقبلات متموضعة على الغشاء الخارجي للخلية أو داخل السيتوبلازم.

وعند تفعيلها، تُحدث تغييرات مباشرة أو غير مباشرة في عدد من الوظائف الخلوية الحيوية مثل: نفاذية الأيونات، فسفرة البروتينات، نشاط النسخ الجيني، أو الفعالية الإنزيمية.

تُستمد البُنى ثلاثية الأبعاد المستخدمة في هذا السياق من قاعدة بيانات البروتينات (Protein Data Bank - PDB)، وهي أكبر مستودع عالمي للمعلومات البنيوية الخاصة بالبروتينات والأحماض النووية (DNA و RNA). أُنشئت هذه القاعدة عام 1971، وكانت تحتوي آنذاك على سبع بنى فقط. [105]

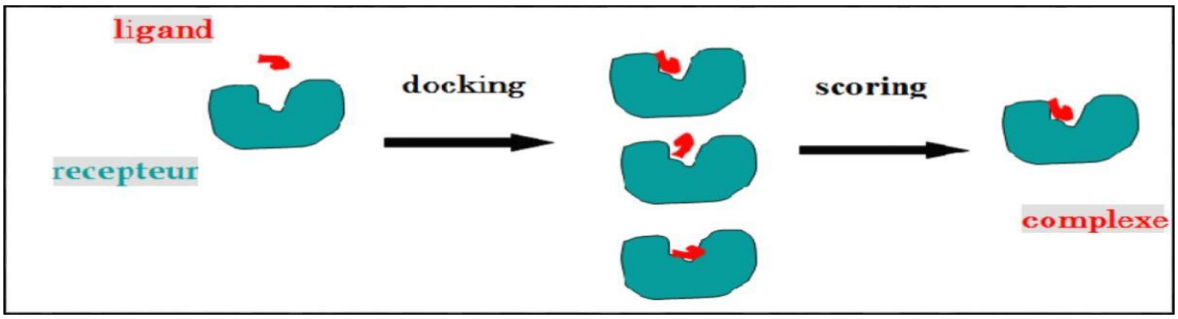
تضم قاعدة البيانات معلومات شاملة كالسلاسل الأمينية، الإحداثيات الذرية، ظروف التحليل البنيوي (مثل درجة الدقة)، بالإضافة إلى صور ثلاثية الأبعاد. وتُعد هذه القاعدة مرجعًا موثوقًا لأنها تخضع لمراجعات وصيانة دورية من قِبل عدة مراكز عالمية. كما أن الإحداثيات البنيوية تُحفظ بصيغة موحدة (PDB)، قابلة للعرض والمعالجة باستخدام مجموعة واسعة من البرمجيات المخصصة للنمذجة والرصد والتحليل الجزيئي.

2.الرابطة ligand:

الرابطة (ligand) هو في الغالب جزيء خارجي صغير الحجم ومرن البنية، يتم توجيهه نحو بروتين مستهدَف يحتوي على موقع أو أكثر من المواقع الفعالة. ويُعد اختيار الرابطة (ligand) خطوة حاسمة في عملية الإرساء الجزيئي، إذ ينبغي أن يكون متوافقًا مع طبيعة الموقع النشط في المستقبل، لتفادي إدراج جزيئات غير ملائمة في الدراسة. [106]

في الوقت الراهن، هناك طريقتان أساسيتان للحصول على البنية الكيميائية للرابطة المراد دراسته:

- الأولى تجارية الطابع، وتتمثل في اللجوء إلى قواعد بيانات كيميائية تُعرف بالكيميائيات المرجعية (chimiothèques)أو الفضاءات الكيميائية.
- أما الطريقة الثانية، فتعتمد على استخدام الروابط موجودة مسبقًا في قاعدة بيانات PDB أو مستخلصة من الأدبيات العلمية، حيث يتم رسمها رقميًا، تحسينها، ثم حفظها بصيغ متعددة مثل (pdb, mol, mol2...). [107]



الشكل 7: المبدأ العام للإرساء الجزيئي

5.برامج الإرساء الجزيئي:

يوجد حاليًا ما يزيد عن ثلاثين برنامجًا متخصصًا في الإرساء الجزيئي، تشمل نسخًا مجانية وأخرى تجارية (انظر الجدول 8). ومن أبرز هذه البرمجيات وأكثرها استخدامًا**AutoDock** :، و**GOLD**، و **Glide من شركة Schrödinger** ، و**FlexX**، و**DOCK**، إضافة إلى **ICM**) [111]

تُستخدم هذه الأدوات بكفاءة عالية في عمليات الفرز السريع لمكتبات ضخمة من المركّبات الكيميائية، وذلك بهدف تحديد التفاعلات الممكنة بين الرابطة (ligand) والمستقبلات الحيوية. وتعتمد هذه البرمجيات عادة على خوارزميات متقدمة، مثل **الخوارزميات الجينية** و**التجزئة التزايدية** (incremental fragment-based methods)، وغيرها من الأساليب الحسابية المتطورة [103]

الجدول 8: برامج الالتحام الجزيئي الرئيسية.

الاسم	المحرر	الموقع الالكتروني
AutoDo	Scripps	**http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodo**
Dock	UCSF	**http://dock.compbio.ucsf.edu/**
FlexX	BioSolveI	**http://www.biosolveit.de/FlexX/**
Fred	OpenEyes	**http://www.eyesopen.com/products/applicati**
Glide	Schröding	**http://www.schrodinger.com/Products/glide.**
Gold	CCDC	**http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sci**
ICM	Molsoft	**http://www.molsoft.com/products.html**
Ligand	Accelrys	**http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligan**
Surflex	**Biophar**	**http://www.biopharmics.com/products.h**

6.التفاعلات الجزيئية:

تعتمد الأنظمة البيولوجية في أدائها على آليات دقيقة من التجمّع والتعرف الجزيئي، تقوم أساسًا على تفاعلات غير تساهمية (غير تكافؤية) ضعيفة الطاقة.

على مستوى البروتينات، يتشكل التكوين الثلاثي الأبعاد للجزيء نتيجة توازن دقيق بين قوى التجاذب والتنافر غير التساهمية، وهو ما يُكسب البروتين خصائصه البنيوية ووظائفه البيولوجية. [109]

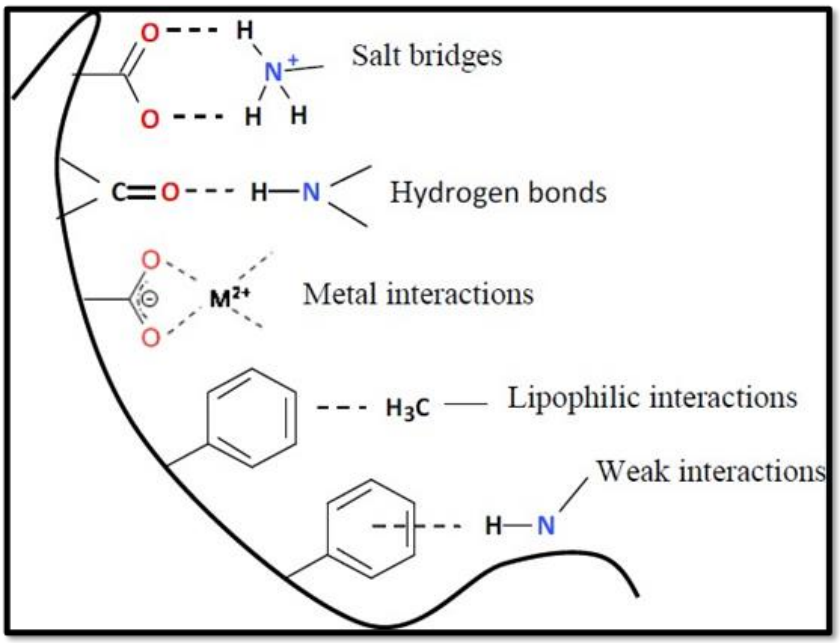
ويمكن تصنيف هذه التفاعلات إلى عدة أنواع مميزة، يُعد كل منها أساسًا في استقرار وتعريف البنية الجزيئية، وتحديد فعالية المركب الحيوي.

-القوى الكهروستاتيكية

-تفاعلات فان دير فالس

-القوى المرتبطة بالمذيبات (التأثير الكاره للماء)

-الروابط الهيدروجينية

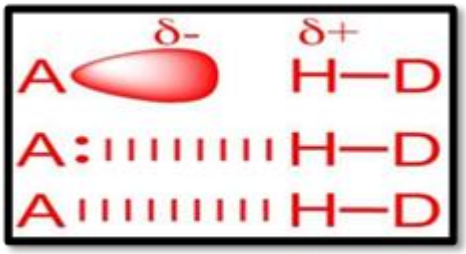


الشكل 8 : التفاعلات المختلفة بين الربيطة والمستقبل

-الروابط الهيدروجينية:(Liaisons hydrogènes)

تُعد الروابط الهيدروجينية شكلاً من التفاعلات غير التساهمية ذات الطابع الكهروستاتيكي، وتنشأ بين ذرتين كهرسالبتيْن؛ إحداهما تُعرف بـ"المانحة" وتكون مرتبطة تساهميًا بذرة هيدروجين، في حين تُسمى الأخرى بـ"المستقبِلة."[109]

تتسم ذرة الهيدروجين بشحنة جزئية موجبة (δ^+) نتيجة ارتباطها بذرة كهرسالبية، مما يجعلها قادرة على التفاعل مع الذرة المستقبِلة ذات الشحنة الجزئية السالبة(δ^-) ، مؤدية إلى تشكل رابطة هيدروجينية تُسهم في تعزيز استقرار البنية الثلاثية للمركبات البيولوجية وتحديد نوعية التآلف الجزيئي بين المستقبل والرابطة.



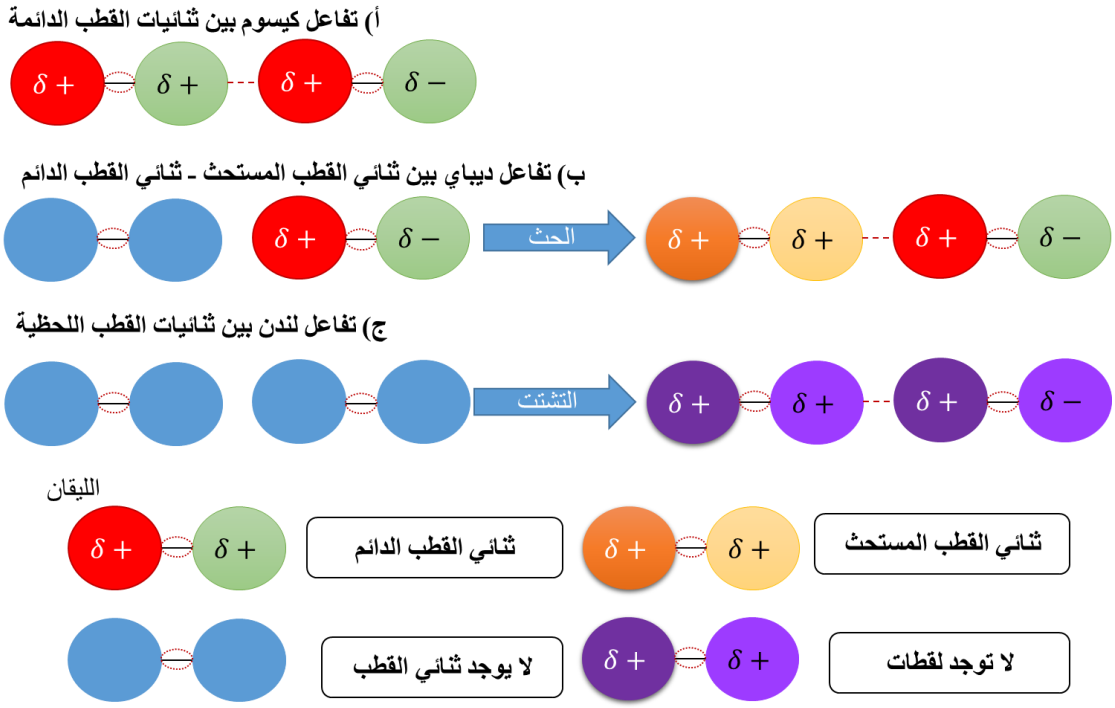
الشكل 9 :تفاعلات الرابطة الهيدروجينية

-تفاعلات فان دير فالس:(Van der Waals)

تُعرف تفاعلات فان دير فالس، والتي يُشار إليها أيضًا باسم قوى لندن أو قوى التشتت، بأنها تفاعلات ضعيفة تنشأ نتيجة لتكوّن ثنائيات أقطاب لحظية بين الجزيئات.

وعلى الرغم من ضعف شدتها الفردية، فإن تأثيرها الجماعي يكون بالغ الأهمية نظرًا لكثرتها وانتشارها على نطاق واسع بين الذرات والجزيئات.

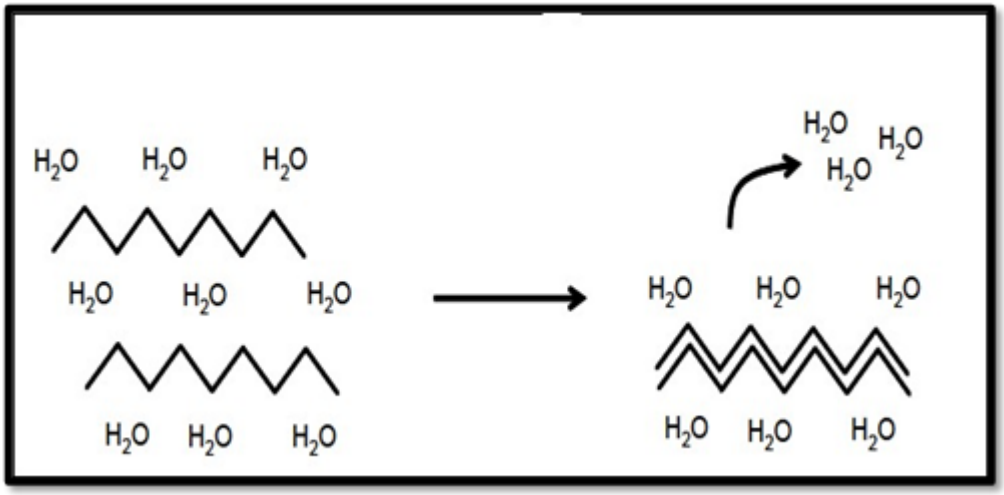
تُعد هذه القوى مسؤولة بدرجة كبيرة عن التلاؤم الفراغي بين الجزيئات، وهي تلعب دورًا محوريًا في عملية التعرف الجزيئي والارتباط بين الرابطة (ligand) والمستقبل. [109]



الشكل 10 :تفاعلات فان دير فالس [109]

-التفاعلات الكارهة للماء:(Hydrophobes)

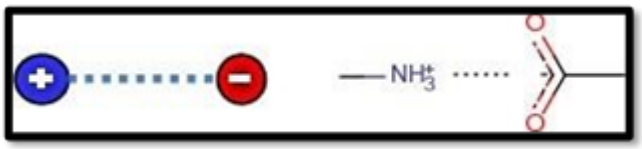
تتكوّن البروتينات من سلسلة من الأحماض الأمينية، وتحتوي بعض هذه الأحماض على جذور جانبية لا قطبية تُعرف بخاصيتها الكارهة للماء. تشكّل هذه الجذور المنطقة غير القطبية من البروتين، وهي غير قادرة على إنشاء روابط هيدروجينية مع جزيئات الماء. ولذلك، تميل هذه المناطق إلى التجمّع بعيدًا عن الوسط المائي، مما يسهم في طيّ البروتين وتحديد بنيته الفراغية.



الشكل 11: التفاعلات الكارهة للماء [109]

-التفاعلات الكهروستاتيكية:

تُساهم المجموعات الوظيفية المشحونة في الأحماض الأمينية في تكوين تفاعلات كهروستاتيكية تُمارَس عبر مسافات طويلة نسبيًا داخل الجزيئات البيولوجية، مما يعزز من استقرار البنية ثلاثية الأبعاد للبروتينات ويساعد في تثبيت التفاعل بين المستقبلات والروابط. [109]



الشكل 12: التفاعلات الكهروستاتيكية [109]

7.مراحل الـ Docking الجزيئي

المرحلة الأولى: تحضير البنية ثلاثية الأبعاد للهدف(Target Preparation)

يتم في البداية تحميل البنية ثلاثية الأبعاد للهدف البيولوجي (غالبًا بروتين أو إنزيم) من قاعدة بيانات البروتينات .(PDB) وفي حال عدم توفر هذه البنية، تُستَخدم تقنية النمذجة بالتماثل (Homology Modeling)لتوليدها. بعد ذلك، تُستَخدم برامج متخصصة لرؤية الجزيء وتحديد مكوناته، بما في ذلك الرابطة (ligand) المشتركة في التبلور، مثل جزيئات الماء أو الأيونات.

المرحلة الثانية: تحديد الموقع الفعّال(Active Site Identification)

بعد التحضير، يتم تحديد الموقع الفعّال في البروتين، أي الجزء الذي يرتبط فيه الرابطة (ligand). ويُمكن الاستعانة بأساليب تحليل البنية مثل طريقة "Knob & Hole" لتحديد الجيوب أو التجاويف النشطة.

المرحلة الثالثة: تحضير الرابطة (Ligand Preparation)

يتم اختيار الجزيئات المراد اختبارها، سواء من مكتبات تجارية أو قواعد بيانات عامة مثل **PubChem**أو .**PDB**ثم تُحوّل هذه الرابطة (ligand) ات إلى تنسيقات مناسبة مثل SDF أوMOL2 ، وتُجرى لها تحسينات هندسية باستخدام برامج النمذجة الجزيئية المعتمدة على ميكانيك الكم.

المرحلة الرابعة: إعداد التفاعل وإجراء المحاكاة(Docking Simulation)

يُجهّز التفاعل من خلال إدخال البروتين والرابطة (ligand) في برنامج الـ docking المختار. يتم تحديد الموقع الفعّال، وضبط المعايير، ثم إجراء المحاكاة لتقييم كيفية ارتباط الرابطة (ligand) بالبروتين وتقدير استقرار المعقد الناتج. [110] [111]

8. خصائص ADME

تُعد خصائص ADME (الامتصاص، التوزيع، الأيض، والإطراح) من المؤشرات الأساسية في تقييم الحركية الدوائية وسلامة المركّبات العلاجية. وتشمل:

- **الامتصاص (Absorption)**:

يعتمد انتقال الدواء إلى مجرى الدم على عوامل متعدّدة منها: الذوبانية في الماء، الكتلة الجزيئية، ثابت التأين(pKa) ، وجود أو غياب نواقل غشائية، ونفاذية الغشاء الخلوي. فكلّما كانت المركبات ذات ذوبانية عالية في الماء، وذات حجم جزيئي مناسب ونفاذية جيدة، زادت قابليتها للامتصاص.

- **التوزيع (Distribution)**:

بعد الامتصاص، ينتقل الدواء داخل الجسم ويتوزع بين الأنسجة. ويتأثر هذا التوزيع بخصائص كيميائية، الكتلة الجزيئية، الشحنة الكهربائية، وقدرة الدواء على عبور الأغشية الخلوية. إذ تميل المركّبات الشحمية إلى التراكم في الأنسجة الدهنية، بينما تتركز المركّبات المحبة للماء في البلازما والأنسجة الغنية بالماء.

- **الأيض (Métabolisme)**:

تمر معظم الأدوية بتفاعلات أيضية داخل الجسم، وخصوصًا في الكبد، بهدف تحويلها إلى أشكال أكثر ذوبانية في الماء لتسهيل طرحها. وتعتمد هذه التفاعلات على وجود وإنزيمات الكبد النشطة، بالإضافة إلى طبيعة المركّب الأساسي ومشتقاته الناتجة.

- **الإطراح:(Élimination)**

يتم التخلّص من الأدوية أساسًا عبر الكلى أو الكبد. فالمركبات القابلة للذوبان في الماء تُطرَح غالبًا عن طريق البول، في حين تخضع المركبات الأخرى لعمليات أيضية في الكبد قبل أن تُطرح على شكل مستقلبات قابلة للذوبان .[112] [113]

وقد اقترح **ليبينسكي (Lipinski)** سنة 1997 ما يُعرف بـ "قاعدة الخمسة" لتحديد ما إذا كان المركّب الكيميائي يمتلك صفات دوائية مناسبة تُمكنه من عبور الأغشية الحيوية [114]

الجزء التطبيقي

الفصل الأول: المواد والطرق

تمهيد:

يُعد الالتحام الجزيئي (Molecular Docking) من أكثر التقنيات استخدامًا في تصميم الأدوية المعتمد على البنية الهيكلية، وذلك نظرًا لقدرته على التنبؤ بكيفية ارتباط المركّبات الكيميائية بمواقعها الفعّالة على الأهداف البروتينية بدقة. ويؤدي توصيف سلوك الارتباط دورًا محوريًا في التصميم المنطقي للأدوية، فضلًا عن كونه أداة مهمة لفهم آليات التفاعلات الكيميائية الحيوية الأساسية. [115]

في هذا الفصل، ندرس تفاعل المركّبات الأساسية المكوّنة لنبتة *Artemisia absinthium* مع عدد من البروتينات المستهدفة، وذلك باستخدام برنامج **AutoDock** المتخصّص في نمذجة الالتحام الجزيئي.

1.الأدوات المستخدمة:

1.الحواسيب:

تمّ اعتماد نوعين من الحواسيب ذات العلامتين التجاريتين **hp** و **acer** لتنفيذ المحاكاة وتحليل النتائج. وترد خصائص هذه الأجهزة بالتفصيل في الجدول (9) أدناه:

الجدول 9: خصائص الحواسيب المستخدمة في الدراسة.

	جهاز الكمبيوتر 1 (hp)	جهاز الكمبيوتر (acer)
الذاكرة	4.00 gb	2.00 gb
نوع النظام	نظام التشغيل 64 bit	نظام التشغيل 64 bit
المعالج	Intel(R) Core(TM) i3-4000M CPU @ 2.40GHz 2.40 GHz	Intel(R) Pentium(R) CPU B960 @ 2.20GHz 2.20 GHz
نظام التشغيل	Microsoft windows 10	Microsoft windows 7

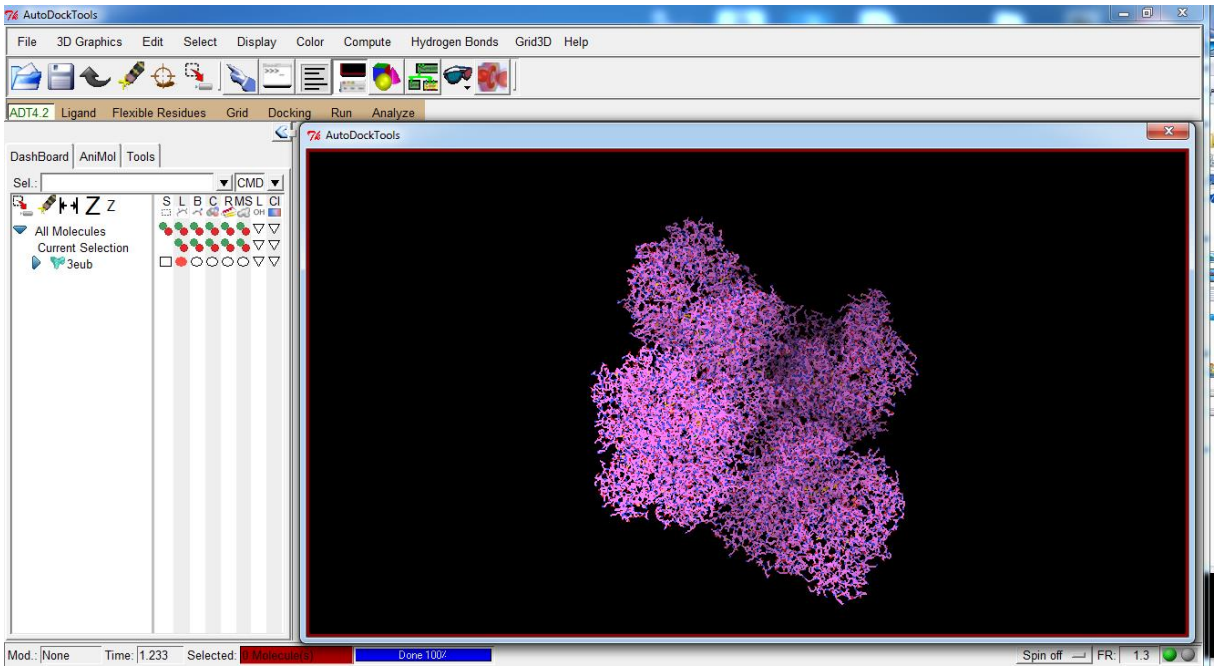
2. البرامج المستخدمة

البرامج المستخدمة لتنفيذ الجزء العملي هي:

Autodock tools (ADT).1.2

AutoDockهو برنامج مجاني يتميّز بسرعته ودقّته، ويُستخدم على نطاق واسع في التنبؤ بكيفية ارتباط الجزيئات الصغيرة، مثل الركائز أو المركّبات الدوائية المرشّحة، بمستقبلات حيوية ذات بنية ثلاثية الأبعاد معروفة. كما يوفّر البرنامج أدوات لإعداد المركّبات من خلال تحديد الروابط القابلة للتدوير، مما يتيح تحليلًا دقيقًا لآليات الالتحام الجزيئي [116].

في هذه الدراسة، تم استخدام إصدار **AutoDock 1.5.6**لإجراء عمليات المحاكاة وتحليل نتائج الارتباط.

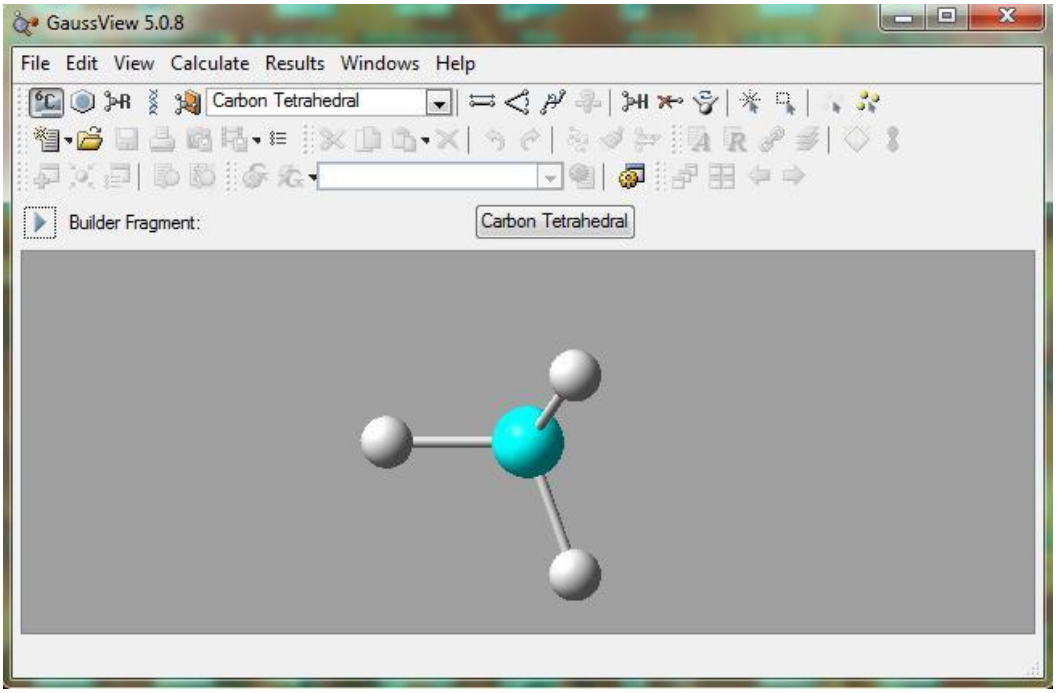


الشكل 13: الواجهة الأساسية لبرنامج Autodock Tools.

Gauss View .2.2

يُعتبر البرنامج المستخدم أداة فعّالة لتصميم الجزيئات الكبيرة بفضل خاصية التصوّر ثلاثي الأبعاد المتقدّمة التي يوفرها. حيث يُتيح إمكانية رسم البنى الجزيئية بسرعة، مع القدرة على تدويرها وترجمتها وتكبيرها باستخدام أوامر بسيطة عبر الفأرة. كما يدعم البرنامج استيراد العديد من تنسيقات الملفات الجزيئية القياسية، مثل تنسيق PDB وغيرها، مما يسهم في تسهيل عمليات النمذجة البنائية [117]

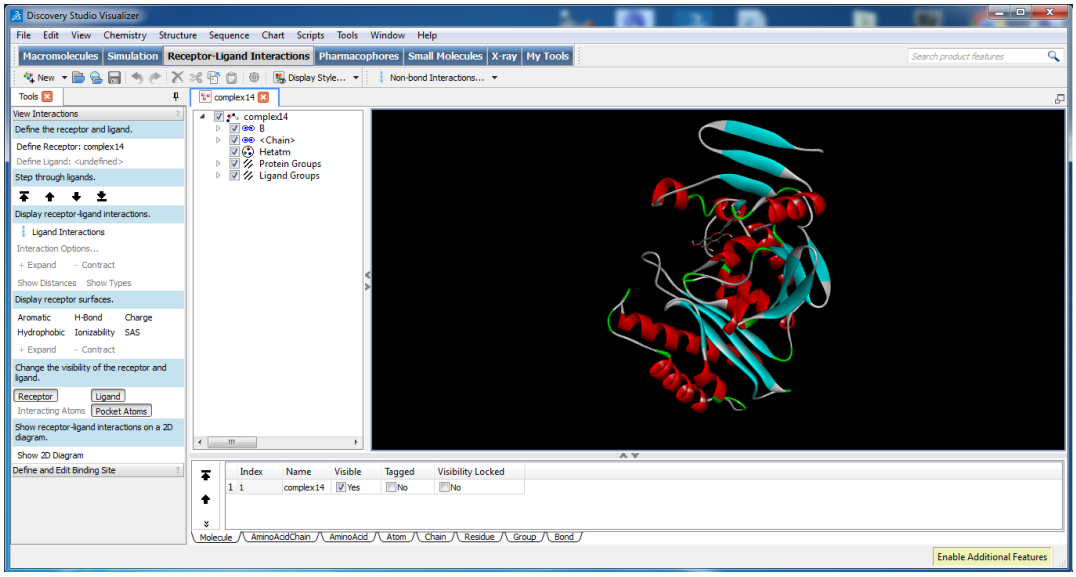
في هذا العمل، تم استخدام **الإصدار 5.0** من البرنامج لأغراض التمثيل البصري وتحضير البنى الجزيئية.



الشكل 14: الواجهة الأساسية لبرنامج Gauss View.

Discovery Studio 2017 .3.2

هو برنامج *Discovery Studio* أداة فعالة في النمذجة الجزيئية، ويُتاح الوصول إليه مجانًا. يتيح هذا البرنامج تعديل البنى الجزيئية، كما يسمح بدراسة الأحماض الأمينية المتموضعة ضمن موقع الارتباط، إضافةً إلى تحليل الروابط الهيدروجينية والتفاعلات الكارهة للماء، من خلال تمثيل ثنائي الأبعاد واضح ودقيق (Discovery Studio, 2008). وقد تم اعتماد النسخة **Discovery Studio 2017 R2 Client** في هذا البحث.



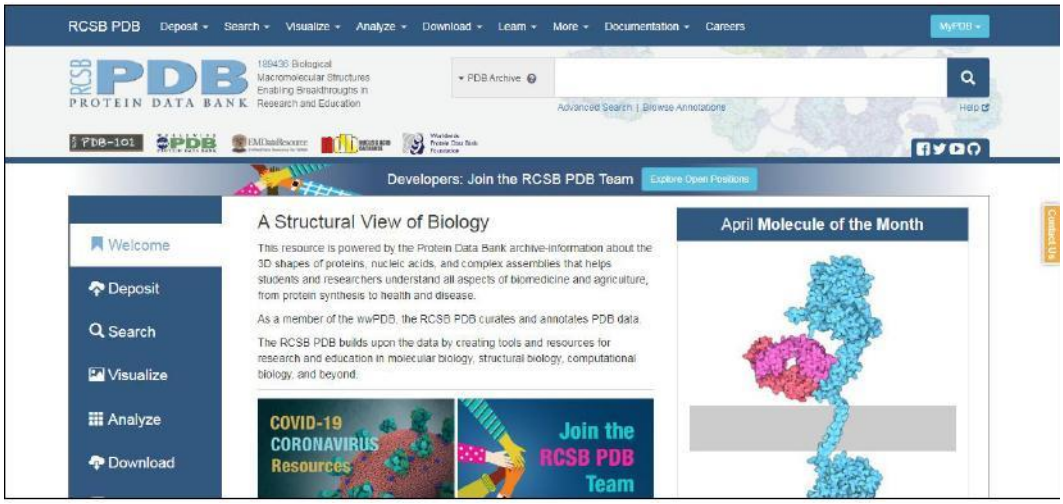
الشكل 15: الواجهة الأساسية لبرنامج Discovery Studio.

3. قاعدة البيانات

1.3 . قاعدة بيانات البروتين Protien Data Bank (PDB)

يُعَدُّ بنك بيانات البروتينات (PDB) المرجع الأساسي والمصدر الأهم للحصول على بيانات الهياكل الثلاثية الأبعاد للجزيئات البيولوجية، وبالأخص البروتينات ذات الأهمية الحيوية، بالإضافة إلى الأحماض النووية، مثل الحمض النووي الريبوزي منقوص الأوكسجين (DNA) والحمض النووي الريبوزي (RNA)[118]

يمكن الدخول لهذا الموقع عبر الرابط التالي http://www.rcsb.org.pdb .

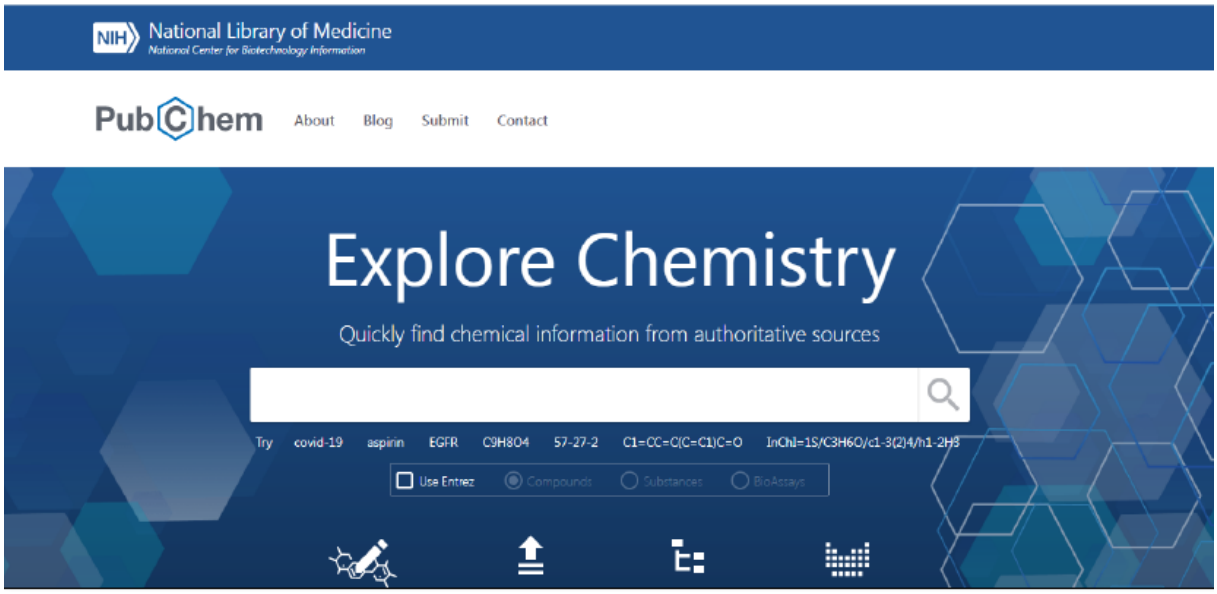


الشكل 16: الصفحة الرئيسية لقاعدة البيانات PDB.

PubChem.2.3

تُدار قاعدة البيانات PubChem من قِبل "المركز الوطني لمعلومات التكنولوجيا الحيوية" (NCBI) التابع للولايات المتحدة، وتُعرف أيضاً باسم "المكتبة الكيميائية". وتُعد من أبرز المصادر المجانية التي تتيح الوصول إلى هياكل وخصائص الملايين من المركبات الكيميائية، بما في ذلك بياناتها الفيزيائية والكيميائية الأساسية [119] . وتحتوي حالياً على عدة ملايين من المركّبات، ويمكن الوصول إليها مباشرة عبر موقعها الرسمي.

الرابط التالي: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov.

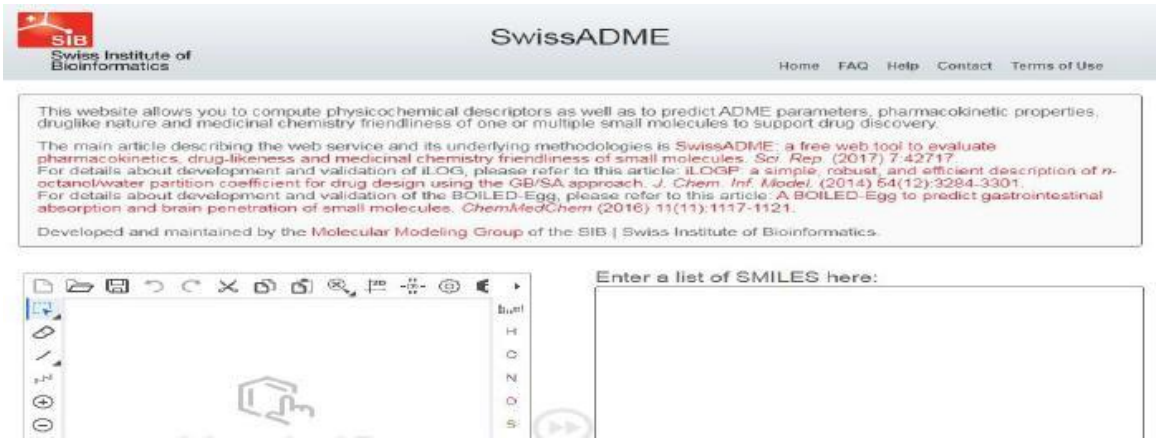


الشكل 17: الواجهة الرئيسية لقاعدة البيانات Pubchem.

4. المواقع

Swiss ADME.1.4

تتم إدارة هذا الموقع عبر الإنترنت من قبل المعهد السويسري للمعلوماتية الحيوية [120] حيث يسمح هذا الموقع بتقييم الخصائص الفيزيائية والكيميائية بالإضافة إلى التنبؤ بمعلمات ADME وخصائص الحركية الدوائية والتوافق مع الكيمياء الطبية للجزيئات الصغيرة لدعم اكتشاف الأدوية. [121]

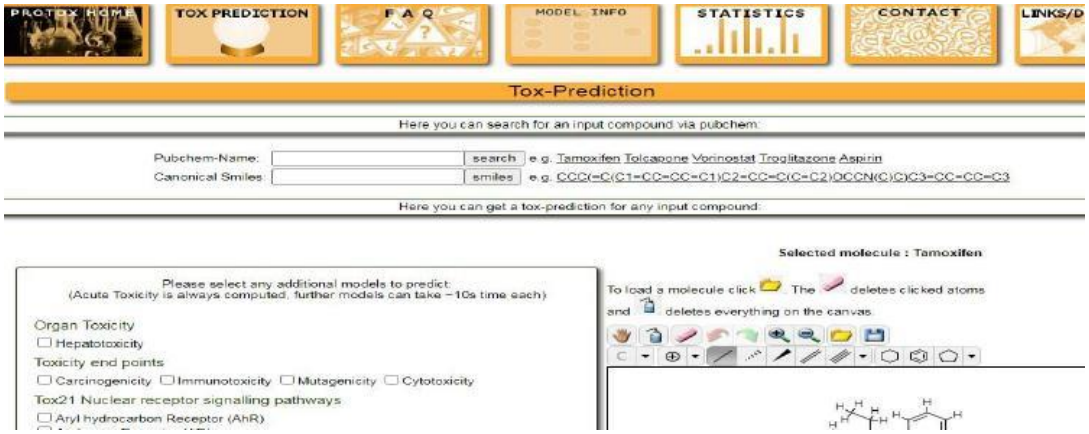


الشكل 18: الصفحة الرئيسية لموقع Swiss ADME.

Protox.2.4

هو موقع افتراضي للتنبؤ بسمية الجزيئات الصغيرة، يعد توقع سمية المركبات جزءا مهما من عملية تطوير وتصميم الأدوية. إن التقديرات الحسابية للسمية ليست أسرع من تحديد الجرعات السامة في الحيوانات فحسب، بل يمكن أن تساعد أيضا في تقليل عدد التجارب على الحيوانات -protox-3.0 (prediction of toxicity of chemicals)

ويمكن الدخول لهذا الموقع عبر الرابط التالي: http//tox.charite.de/protox.



الشكل 19: الصفحة الرئيسية لموقع Protox

3.4 موقع pkCSM:

يُعد خادم **pkCSM** أداة بالغة الأهمية في مجال التنبؤ بالخصائص الدوائية الجزيئية، حيث يوفّر توقعات دقيقة للخصائص الحركية الدوائية (ADMET) مثل الامتصاص، والتوزيع، والاستقلاب، والإطراح، والسُمية. ويعتمد هذا الخادم على نماذج حسابية مدعومة بتعلم الآلة لتحليل البنية الكيميائية للجزيئات الصغيرة وتقييم سلوكها البيولوجي. يمكن الوصول إلى هذه المنصة عبر الرابط. [122]

: http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/

5. المعطيات التجريبية

ركز البحث التجريبي على توضيح التفاعلات الجزيئية بين 9 مركبات فينولية متميزة، وهي : naringin، P-coumaric acid، vanillin، caffeic acid، vanillic acid، chlorogenic acid، gallic acid، rutin، وquercetin، الجدول (10)، مستقلبات تشير إلى الاضطرابات الفيزيولوجية التي تسببها الجدول (11) تحديداً *3EUB* ؛ *1JIJ*، *3QX3*، *6F86*، *VSL3*، *4AQD*، *4EY7*، *1M17*، *HYY2*، *GD43*و 6M17.

تم اختيار المركبات الفينولية التي تم تحديدها من المستخلص الكحولي المائي لنبات *Artemisia absinthium* على النحو الذي يحدده تحليل كروماتوغرافيا السائلة، كما ورد في دراسة سابقة. (الملحق رقم 01) [123]

Docking Validation RMSD .1.5

تم استخدام **الانحراف الجذري المتوسط التربيعي – (Root Mean Square Deviation RMSD)** كأداة معيارية لتقييم دقة نتائج الالتحام الجزيئي (Molecular Docking) التي تم تنفيذها باستخدام برنامج Auto Dock 4.2 ، وذلك بالاعتماد على خوارزمية **Lamarckian Genetic Algorithm(LGA)**.

يُعرّف RMSD على أنه مقياس إحصائي يُستخدم لحساب الفروق بين الوضعية المتوقعة للجزيء المرتبط ضمن الجيب النشط للبروتين (بعد الالتحام)، والوضعية المرجعية البلورية .(crystallographic pose) يُعتبر هذا المعيار مهمًا للتحقق من مدى تكرارية ومصداقية الوضعية المحاكاة، حيث كلما انخفضت القيمة، زادت دقة الارتباط.

حسب ما ورد في **Adelin (2013)**، فإن قيمة **RMSD ≤ 2.0 Å** تُعد مؤشرًا على أن طريقة الالتحام صحيحة ويمكن الوثوق بنتائجها. أما إذا تجاوزت هذه القيمة، فإن النتائج تصبح محل شك ولا يمكن الاعتماد عليها في التنبؤ الدقيق بفعالية المركبات. [124]

في هذه الدراسة، تم تطبيق هذا الإجراء على جميع البروتينات الموضح في الجدول التالي، وتم حساب قيم RMSD لكل منها.

الجدول 10: رموز البروتينات عبر موقع PDB

الاضطرابات الفيزيولوجية	البروتينات	PDB Cod	المصادر	الدقة	التصنيف	الموقع الفعال	
السرطان	Human Abl kinase	2hyy	Dolatkhah, Zahra) وآخرون، 2017) [152]	2.40 Å	TRANSFERASE	STI	A
	Apoptoosis Induction Factor	3GD4	H. L. Wiraswati) وآخرون، 2023) [153]	2.24 Å	OXIDOREDUCTASE	FAD	A
	Epidermal Growth Factor Receptor	1M17	F. Asli et I. Bensahbane) ، 2024) [154]	2.60 Å	TRANSFERASE	AQ4	B [auth A]
الزهايمر	Acetylcholinesterae (AChE)	4EY7	S. Pradeep) وآخرون، 2022) [155]	2.35 Å	HYDROLASE/HYDROLASE INHIBITOR	E20	A

	Butyrylcholinesterase (BChE)	4AQD	L. Rizan) وآخرون، (2022 [156]	2.50 Å	HYDROLASE	NAG	A
العدوى البكتيرية	Penicillin-binding protein 3 (PBP3)	3VSL	I. Ignjatović) وآخرون، (2021 [157]	2.40 Å	PENICILLIN-BINDING PROTEIN	CEF	A
	E.coli GyraseB	6F86	M. Panjugula) , وآخرون، (2023 [158]	1.90 Å	ISOMERASE	CWW	A
	Humantopoisomerase 2beta	3QX3	Dolatkhah, Zahra) وآخرون، (2017 [152]	2.16 Å	ISOMERASE/DNA/ISOMERASE INHIBITOR	EVP	A
	Staphylococcus aureus tyrosyl-tRNA synthetase	1JIJ	A. K. K. Reddy) وآخرون، (2016 [159]	3.20 Å	LIGASE	629	A
الأكسدة	Desulfo-Xanthine Oxidase	3EUB	H. L. Wiraswati) وآخرون، (2023 [153]	2.60 Å	OXIDOREDUCTASE	FAD	B
الكوفيد	ACE (angiotenensin-converting enzyme 2)	6M17	Dolatkhah, Zahra) وآخرون، (2017 [152]	2.90 Å	MEMBRANE PROTEIN/VIRAL PROTEIN	NAG	A

2.5 تعريف البروتينات:

4AQD – Butyrylcholinesterase (BChE)

إنزيم ينتمي إلى عائلة الكولينستيراز، يوجد أساسًا في البلازما. يشارك في تحطيم الإسترات الكولين مثل البوتيريل كولين، ويلعب دورًا وقائيًا من المركّبات السامة مثل بعض المبيدات العصبية. [179]

6F86 – *Escherichia coli* DNA Gyrase Subunit B

الجيراز هو إنزيم من نوع التوبويزوميرازII ، يوجد في البكتيريا مثل الإشريكية القولونية (*E. coli*). يسهم في فصل الحمض النووي الملتف (supercoiled DNA) خلال النسخ والتضاعف، ويعد هدفًا رئيسيًا للمضادات الحيوية. [180]

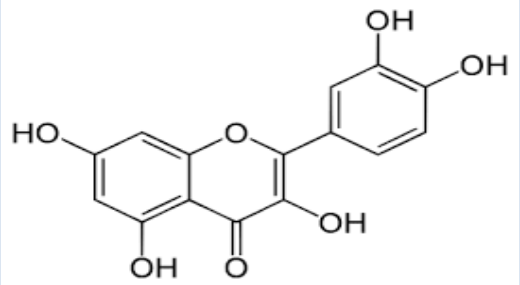
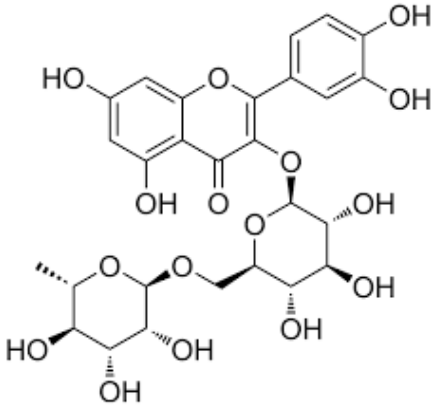
3QX3 – Human Topoisomerase IIβ

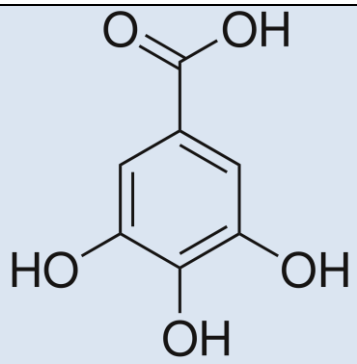
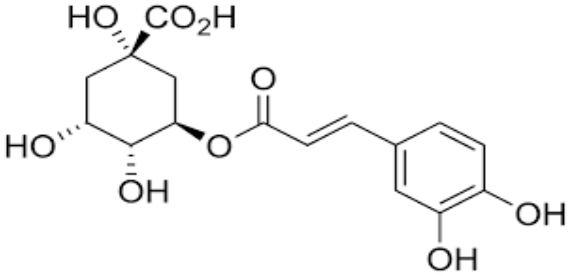
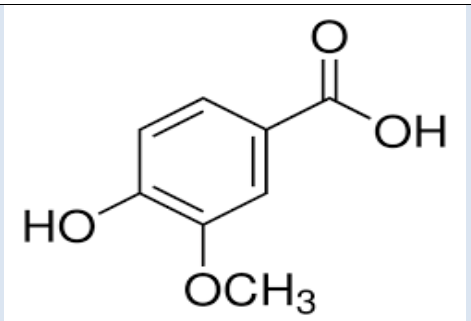
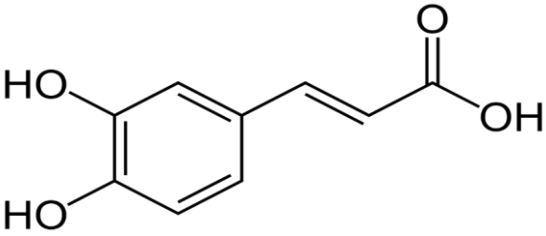
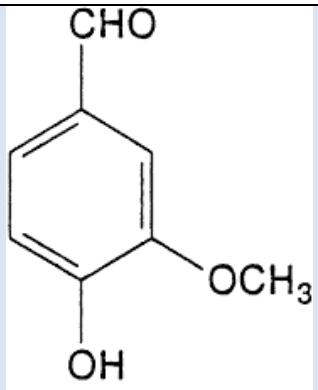
توبويزوميراز IIβ هو إنزيم نووي يلعب دورًا في تخفيف التوتر في بنية الـ DNA خلال العمليات الخلوية الحيوية، مثل النسخ وإعادة التركيب. وهو مهم أيضًا في التعبير الجيني والتنظيم الخلوي. [181]

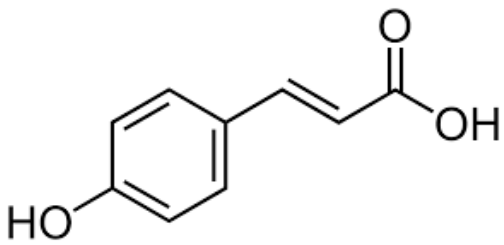
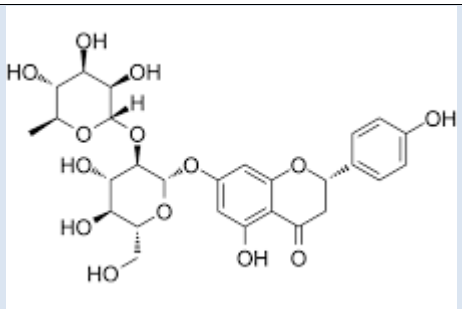
6M17 – ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2)

إنزيم محوّل للأنجيوتنسين 2، يوجد على سطح الخلايا خاصة في الرئة والكلى. يلعب دورًا في تنظيم ضغط الدم وتوازن السوائل. كما يُعرف بأنه المستقبل الخلوي الرئيسي لفيروس SARS-CoV-2 المسؤول عن مرض كوفيد-19. [182]

الجدول 11: البنية والصيغة الكيميائية للمركبات المدروسة.

المركبات الكيميائية	الصيغة الكيميائية	البنية الكيميائية	الوظيفة الكيميائية
Quercetin	$C_{15}H_{10}O_7$		Ketone
Rutin	$C_{27}H_{30}O_{16}$		Ketone

Carboxylic acid		$C_7H_6O_5$	**Gallic acid**
Carboxylic acid		$C_{16}H_{18}O_9$	**Chlorogenic acid**
Carboxylic acid		$C_8H_8O_4$	**Vanillic acid**
Carboxylic acid		$C_9H_8O_4$	**Caffic acid**
aldehyde		$C_8H_8O_3$	**vanillin**

Carboxylic acid		$C_9H_8O_3$	**P-coumarinc acid**
Ketone		$C_{27}H_{32}O_{14}$	**naringin**

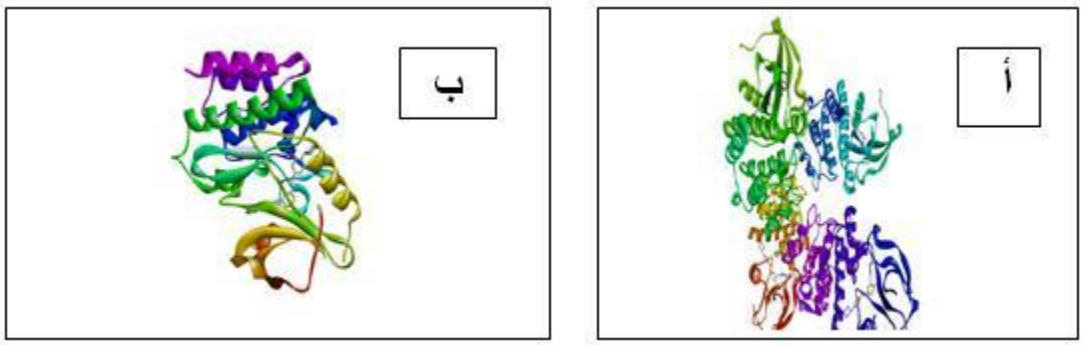
6.الطرق

1. تحضير البنية الثلاثية للمستقبل (البروتين المستهدف)

تم تحميل البنية ثلاثية الأبعاد للبروتينات المستهدفة في هذه الدراسة وفقا للرموز الخاصة بها (الجدول (11) بصيغة pdb من قاعدة بنك بيانات البروتينات (الشكل) 20 (أ)) . تم إعداد ملفات البروتينات بشكل منفصل باستخدام Autodock عن طريق:

- حذف جزيئات الماء [125]
- حذف السلاسل البروتينية المكررة وكذلك حذف المثبط (Ligand) المرتبط بالبروتين للاحتفاظ فقط ببنية البروتين (الشكل 20(ب)).
- إضافة الهيدروجين.

ثم القيام بحفظه بصيغة pdbqt[126]



الشكل 20: البنية الثلاثية الأبعاد لإنزيم hyy2 كنموذج المحمل من بنك البروتينات: (أ) مع جميع لواحقه. (ب) المختصر (بعد) حذف جزيئات الماء والسلاسل المكررة والمثبط).

2 تحضير البنية الثلاثية للمركب

تم الحصول على المركبات المدروسة من موقع Pubchem بصيغة SDF ثم تم حفظها بصيغة pdb بواسطة برنامج Gauss View. بعد ذلك يتم استخدام أدوات Autodock لحفظها بصيغة pdbqt[127]

3. الالتحام الجزيئي

يمكن الكشف عن الآليات والتفاعلات الأساسية بين البروتينات المستهدفة والمركبات المختارة والتنبؤ بها من خلال استراتيجية الالتحام الجزيئي. تم إجراء الالتحام الجزيئي للتحقق واختبار كيفية تفاعل المركبات مع البروتينات المستهدفة بعد تحضير المركبات والبروتينات بالطرق المذكورة سابقا ثم تم إنشاء مربعات الشبكة باستخدام أداة AutoGrid وتم تلخيص إعداداتها في الجدول (12) أتاحت النتائج الحصول على طاقة ربط ΔG والتي كلما كانت سالبة كان ارتباط المركب أفضل (موضحة في الجدول (13). ومنه تم اختيار 7 بروتينات التي لديها طاقة ارتباط عالية (الجدول 15). تم تحليل نتائج الالتحام الجزيئي على مستوى برنامج Discovery Studio لتقييم التفاعلات المحتملة بين المركبات والبروتينات المستهدفة. ومن التفاعلات التي توجد بين المركبات والبروتينات [128]:

- الروابط الهيدروجينية (Hydrogen bond).
- الروابط الأيونية (Ionic bond).
- الروابط الكارهة للماء (Hydrophibic bond).

الروابط فان دير فالز (Van der Waals bond).

الجدول 12: إعدادات شبكة AutoGrid للبروتينات.

البروتين	X	Y	Z	SpacingA°	SizeA°
3GD4	-18.285	34.925	-23.746	0.375	40×60×50
2HYY	14.808	17.508	18.461	0.375	50×40×40
1M17	21.753	2.387	52.166	0.375	48×34×34
3VSL	19.003	-47.33	25.567	0.375	40×30×30
6F86	63.787	28.765	65.185	0.375	36×36×36
3QX3	32.628	95.971	54.302	0.375	40×40×40
1JIJ	-12.026	14.1721	87.711	0.375	40×40×40
3EUB	16.402	-3.658	14.373	0.375	50×50×50
6M17	150.138	130.576	214.486	0.375	40×40×40
4EY7	-12.291	-41.333	28.576	0.375	40×40×40
4AQD	24.559	-7.703	-15.029	0.375	30×30×30

الجدول 13: مقدار طاقة الربط للمعقدات (بروتين - مركب).

Naringin (kcal/mol)	P-coumarinc acid (kcal/mol)	Vanillin (kcal/mol)	Caffic acid (kcal/mol)	Vanillic acid (kcal/mol)	Chlorogenic acid (kcal/mol)	Gallic acid (kcal/mol)	Rutin (kcal/mol)	Quercetin (kcal/mol)	
-10,84	**-5,70**	**-5,40**	**-5,78**	**-5,04**	**-7,6**	-5,94	**-8,04**	**-8,77**	3GD4
-10,78	-3,27	-4,78	-4,89	-3,76	**-6,44**	-5,90	**-6,71**	**-8,75**	2HYY
-8,36	-4,58	-4,66	-4,77	-4,97	**-6,16**	-4,11	**-6,67**	**-7,45**	1M17
-8,84	-4,48	-4,05	-4,54	-4,15	**-5,69**	-4,08	**-7,72**	**-6,65**	3VSL
-5,57	**-5,44**	-4,35	**-5,75**	-3,92	**-5,42**	-4,30	**-5,19**	**-6,46**	6F86
-2,6	-4,01	-3,11	-4,15	-3,64	-4,68	-3,48	-3,8	**-5,23**	3QX3
-8,55	-4,87	**-5,02**	-4,91	-3,77	**-6,24**	-3,50	**-9,09**	**-8,22**	1JIJ
-10,73	**-5,07**	**-5,20**	**-6,59**	**-5,15**	**-7,44**	-6,32	**-6,61**	**-8,38**	3EUB
-2.35	-2,64	-2,07	-2,59	-2,67	-2,60	-1	-4,05	-4,22	6M17
.812-	**-7,65**	-5,84	-6,89	-5,05	**-6,96**	-5,59	**-7,45**	**-8,47**	4EY7
-4.5	-2,68	-2,85	-2,88	-2,37	-3,28	-2,28	**-5,39**	**-5,3**	4AQD

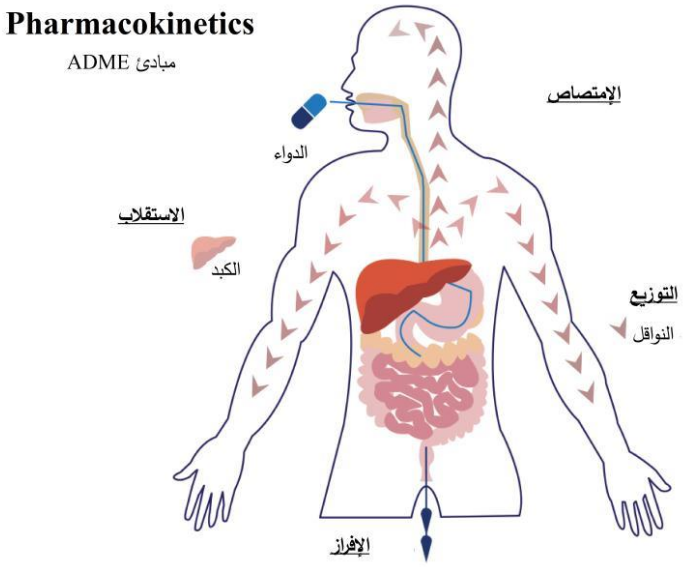
4. خصائص ADMET الامتصاص التوزيع التمثيل الغذائي، الافراز والسمية)

يعد اكتشاف الأدوية وتطويرها مسعى معقدا ومكلفا للغاية، ويتضمن اختيار المرض، تحديد الهدف، والتحقق من صحته والتجارب قبل السريرية والسريرية.

تعتبر خصائص الامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي والافراز (ADME) عمليات ترتبط ارتباطا وثيقا بمصير المركبات الكيميائية في جسم الانسان. أما خصائص ADMET فتعكس مصير المركبات الكيميائية أثناء تفاعلها مع أعضاء الجسم المختلفة (الشكل 21).

يعد التنبؤ بخصائص ADMET للمركبات الكيميائية أمرا ضروريا في تطوير الأدوية الجديدة والتقليل من مخاطر السمية وتقليل الوقت والتكلفة [129]

ومن أجل التحقق فيما إذا كانت المركبات الكيميائية المدروسة وهي*naringin*: *P-coumaric acid*، *vanillin*، *caffeic acid*، *vanillic acid*، *chlorogenic acid*، *gallic acid*، *rutin* و*quercetin* يمكنها الوصول إلى هدفها في الجسم من خلال البقاء هناك لفترة كافية للحث على تأثيرها البيولوجي المحتمل أجرينا دراسة تنبؤية لخصائص ADMET من خلال موقع Swiss ADME وموقع PKCSM وموقع Protox للتنبؤ بالعديد من الخصائص الفيزيائية والكيميائية والحركية الدوائية والسمية، والتشبه بالأدوية [130]



الشكل 21: الحركية الدوائية

1.4. الخصائص الفيزيائية والكيميائية

- **محبة الدهون** (Log (p)

يتم التعبير عن محبة الدهون للمركبات في أغلب الأحيان بتحديد قيمة Log p التي تمثل نسبة التوازن لتركيز المركب بين طورين، طور زيتي وطور سائل [131]

تعتبر محبة الدهون أحد العوامل الفيزيائية والكيميائية التي يجب أخذها بعين الاعتبار أثناء تطوير أدوية جديدة نظرا لتأثيرها الكبير على خصائص الحركية الدوائية المختلفة مثل الامتصاص والتوزيع والنفاذية بالإضافة إلى مسارات التخلص من الدواء. [132]

- **رابطة الهيدروجين** (HB)

تعتبر رابطة الهيدروجين العامل الذي يلعب دورا واضحا في تقسيم المركبات النشطة بيولوجيا.

حيث تعكس هذه الرابطة التفاعل بين مستقبل رابطة الهيدروجين (HBA) للبروتين المستهدف والمتبرع برابطة الهيدروجين (HBD) للمركب أو العكس [133]

- **الذوبانية** (Log s)

الذوبان المائي هو خاصية أساسية تشارك في كل مراحل تطوير الدواء تقريبا نظرا لدورها في تحديد امتصاص الدواء ونقله وإخراجه من الجسم. يعبر عنها بـ Log s.

تعتمد فعالية الأدوية بشكل أساسي على قابليتها للذوبان في الماء. لذلك سيتم التخلص من الأدوية ذات الذوبان المنخفض قبل دخولها مجرى الدم، مما يؤدي إلى عدم كفاية النشاط الدوائي.

تعتبر الذوبانية عامل رئيسي في تحديد امتصاص الدواء عن طريق الفم. [134]

- **رادار التوافر البيولوجي**

الذي يتضمن 6 خصائص مهمة للتوافر الحيوي عن طريق الفم حيث تحتوي كل خاصية على مجموعة من القيم المثلى والتي يمثلها المربع الوردي بحيث تكون فيهم حدودهم كما يلي:

- ✓ محبة الدهون (lipo) : Log بين 0.7 - الى 0.5.
- ✓ الحجم (Size) الوزن الجزئي بين 150 - 500 g/mol
- ✓ القطبية (Polar) تكون بين 20- 130 A2 لـ TPSA°2.
- ✓ قابيلية الذوبان (Insolu) Log لايزيد عن 6.
- ✓ التشبع (Insatu) تقل نسبة عدد ذرات الكربون المهجنة (FCsp3) Sp3 عن 0.25.
- ✓ المرونة (Flex) لا تزيد عدد الروابط الدوارة عن 9.

يشير أي انحراف للخط الأحمر للمركب عن المنطقة الوردية إلى وجود خاصية فيزيوكيميائية دون المستوى الأمثل للتوافر الحيوي عن طريق الفم [135]

- ✓ **قاعدة** Lipinski **الخمسة**

هي قاعدة أساسية لتقييم التشابه الدوائي أو تحديد ما إذا كان المركب الكيميائي الذي له نشاط دوائي بيولوجي معين له خصائص تجعله مرشحا نشطا عن طريق الفم عند البشر.

تصف هذه القاعدة الخصائص الجزيئية المهمة للحركية الدوائية للدواء في جسم الانسان بما في ذلك الامتصاص التوزيع، التمثيل الغذائي والافراز (ADME).

وفقا لقاعدة Lipinski من المرجح أن يتم تناول المركب عن طريق الفم إذا كان يلبي على الأقل 3 معايير من الخمسة التالية [133]

- الوزن الجزيئي يكون : MW 500
- عدد المستقبلين لروابط الهيدروجين يكون: HBA 10
- عدد المانحين لروابط الهيدروجين يكون : HBD 5
- عدد الروابط المرنة يكون: nRB≤15
- معامل محبة الدهون يكون : log p<5

- ✓ **قاعدة** Veber

كما قدم Veber معيارين إضافيين للقاعدة 5 أكثر صرامة للمركبات الشبيهة بالأدوية) التي يتم تناولها عن طريق الفم .

مساحة السطح القطبي للجزيء تكون : TPSA≤140A

عدد الروابط التي تدور بحرية يكون: FRB≤10

2.4.خصائص الحركية الدوائية

بمجرد دخول الدواء إلى الجسم، فإنه يواجه سلسلة من العوائق المختلفة في طريقه إلى الهدف.

تشمل هذه العوائق بشكل أساسي حواجز الفم المعدة، الأمعاء، الرئة، الكبد، الكلى، الدم، الدماغ والجلد.

تم التركيز على معايير معينة للحركية الدوائية للمركبات المدروسة وهي:

- **نفاذية الحاجز الدموي الدماغي (BBB)**

الحاجز الدموي الدماغي هو نظام ترشيح طبيعي يحمي الدماغ عن طريق منع مرور المركبات الغريبة والتي قد تكون ضارة من الدم إلى الأنسجة العصبية

- **النفاذية (Caco2)**

نفاذية الأدوية تسمح لها في المقام الأول بعبور الحواجز البيولوجية بما في ذلك ظهارة الأمعاء HIAوالحاجز الدموي الدماغي (BBB) . [136]

- **تثبيط السيتوكروم (p450)**

يعتبر السيتوكروم (CYP450) الانزيم الأكثر تأثيرا في استقلاب الدواء، حيث تلعب مجموعاته (CYP2D6, CYP2C9,CYP2C19,CYP1A2, CYP3A4) دورا رئيسيا في التخلص من الأدوية عن طريق التحول الحيوي الأيضي (Testa et al.، 2007). يؤدي تثبيط هذه المجموعات إلى تأثيرات سامة أوآثار ضارة بسبب انخفاض تصفية أو تراكم الدواء أو مستقلباته [136]

- **تثبيط البروتين السكري (p-gp substrate)**

البروتين السكري هو عبارة عن بروتين موجود في غشاء الخلايا يعمل كناقل موضعي للدواء، أو مضخة تدفق خارجية عبر الغشاء الخلوي، يعمل كحاجز بيولوجي يحمي الخلايا من الآثار الضارة للأدوية عن طريق نقل السموم والمواد الغريبة خارج الخلايا. كما أن الأدوية التي تعمل على تثبيط أو تحفيز نشاط هذا البروتين السكري يمكن أن تسبب حدوث تداخلات دوائية مع العديد من الأدوية الأخرى.

- **الاطراح (CI)**

يشير الاطراح إلى عملية تخلص الجسم من المواد السامة يمكن أن تتم عملية طرح الدواء إما عن طريق الكلى أو الكبد.

هناك عامل مهم آخر يحدد الآلية المناسبة للتخلص من الدواء وهو الوزن الجزيئي، حيث يتم التخلص من المواد ذات الوزن الجزيئي لمنخفض نسبيا عن طريق البول.

- **مخطط البيضة المسلوقة** (BOILED - Egg)

الذي هو عبارة عن طريقة للتنبؤ بامتصاص الجهاز الهضمي واختراق الجزيئات الصغيرة للدماغ وتقييم ما مدى توافق هذه المركبات مع قواعد Lipinski و Veber.

- **الامتصاص المعوي البشري** (HIA)

هو العملية الحيوية التي من خلالها تجتاز المواد جدار الأمعاء الدقيقة إلى الدوران الدموي أو الجهاز اللمفاوي ليتم الاستفادة منها، حيث يعبر عنها من خلال مخطط البيضة المسلوقة [137]

3.4. خصائص السمية

تم استخدام موقع Protox للتنبؤ بخصائص سمية المواد الكيميائية مثل السمية الحادة، سمية الكبد،

السمية الخلوية السرطنة، السمية المناعية ومسارات النتائج الضارة وأهداف السمية.

ولقد تم تحديد الخصائص التالية المهمة جدا لاختيار أفضل المركبات لأنها توضح مدى خطورة هذه المركبات على صحة الانسان وآثارها الجانبية:

- **hERG blockers:**

hERG blockers هي مواد تمنع وظيفة قنوات البوتاسيوم البشرية المرتبطة بـ - Ether-a-go-go-go hERG (go-go-go) في القلب. تعتبر هذه القنوات ضرورية للنشاط الكهربائي للقلب، خاصة في مرحلة إعادة الاستقطاب لجهد عمل القلب. يمكن أن يؤدي تثبيط قنوات HERG إلى إطالة فترة الفاصل الزمني QT على مخطط كهربائية القلب، مما قد يسبب عدم انتظام ضربات القلب المميت المعروف باسم

Torsades de Pointes. ولذلك، فإن تقييم قدرة المركب على منع قنوات HERG يعد جانبًا مهما في تطوير الأدوية لضمان سلامة القلب [138]

- **اختبار السمية** AMES

يتم استخدام اختبار السمية AMES لمعرفة ما إذا كان المركب مطفرًا أم لا، من خلال استخدام سلالات محددة من البكتيريا [139]

- **السمية الكبدية H-HT**

تعد السمية الكبدية الناجمة عن الأدوية سببا مهما لفشل الكبد الحاد وأحد الأسباب الرئيسية لسحب الدواء من السوق [140]

- **السرطنة Carcinogenicity**

المواد الكيميائية التي يمكن أن تسبب الأورام أو تزيد من حدوث الأورام تسمى المواد المسرطنة [141]

- **الطفرات** Mutagenicity

تسمى المواد الكيميائية التي تسبب طفرات جينية غير طبيعية بالمطفرة هذه التغيرات يمكن أن تسبب ضررا للخلايا وتؤدي إلى أمراض معينة مثل السرطان [142]

- **السمية الخلوية** Cytotoxicity

يعد التنبؤ بالسمية الخلوية أمرا مهما لفحص المركبات التي يمكن أن تسبب أضرارا خلوية غير مرغوب فيها، كما هو الحال في حالة الخلايا السرطانية [143]

- **السمية المناعية** Immunotoxicity**:**

ويسمى التأثير الضار للجوانب الحيوية على الجهاز المناعي بالسمية المناعية. [144]

- **اختلال مستقبلات الاندروجين** (NR-AR)

اختلال مستقبلات الأندروجين هو مادة تتداخل مع الأداء الطبيعي لمستقبلات androgen، وهي بروتينات ترتبط بالهرمونات الذكرية مثل هرمون testosterone . يمكن أن يؤثر هذا الاضطراب على تطور وصيانة خصائص الذكور ، والصحة الإنجابية، ونمو العضلات.[145]

- **اختلال مستقبلات هرمون الاستروجين** (NR-ER)**:**

اختلال مستقبلات هرمون الاستروجين هو مادة تتداخل مع الوظيفة الطبيعية لمستقبلات هرمون estrogen، وهي البروتينات التي ترتبط بهرمون الاستروجين. يمكن أن يؤثر هذا الاضطراب على عمليات مثل الصحة الإنجابية والنمو وتنظيم الدورة الشهرية. يمكن لهذه الاضطرابات أن تمنع أو تغير تأثيرات هرمون estrogen في الجسم، مما قد يؤدي إلى مشاكل صحية [146]

. منشط البروتين المثبط للورم p53 (SR-53)

يمنع البروتين المثبط للورم p53 تطور الورم الخبيث عن طريق التوسط في إيقاف دورة الخلية أو موت الخلايا المبرمج أو الإصلاح بعد الإجهاد الخلوي [147]

4.4. خاصية التشابه الدوائي

تشير التشابه الدوائي إلى التقييم النوعي لإمكانية تحول المركب إلى دواء عن طريق الفم بناءً على خصائصه الفيزيائية والكيميائية وخصائصه الهيكلية، التي تؤثر على خصائصه في الامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي والإفراز والسمية (ADMET). يسترشد هذا التقييم عادة بالقواعد المعمول بها والنماذج الحسابية، مثل قاعدة ipinski الخمسة مرشح ، قاعدة gan ، ومرشح Mugge [148]

- **مرشح** Ghose

هذا المرشح يحدد قيود الخصائص الدوائية على النحو التالي [149]:

- قيمة log P تتراوح بين 0.4 و 5.6.
- الوزن الجزيئي يتراوح بين 160 و 480 g/mol
- الانكسارية الجزيئية تتراوح بين 40 و 130.
- إجمالي عدد الذرات يتراوح بين 20 و 70.

- **قاعدة** Egan

تعتبر قاعدة Egan أن المركبات ذات مساحة سطح قطبية إجمالية (TPSA) تتراوح بين 0 و 132 A2 وقيمة logP تتراوح بين 1 و 6 تتمتع بتوافر حيوي جيد [150]

- **مرشح** Muegge

– يشتمل مرشح Muegge على المعايير التالية: [151]
– الوزن الجزيئي بين 200 و600.
– قيمة XLOGP3) (lipophilicity) بين 2 و 5
– إجمالي مساحة السطح القطبية < 150.
– عدد الحلقات 72.
– عدد ذرات الكربون > 4.
– عدد الذرات غير المتجانسة < 1.
– عدد الروابط الدوارة 15.
– عدد مستقبلات روابط الهيدروجين - 10.
– عدد المانحين لروابط الهيدروجين 52.

الفصل الثاني

النتائج والمناقشة

1.نتائج Docking Validation RMSD :

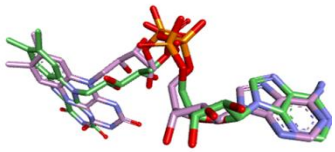
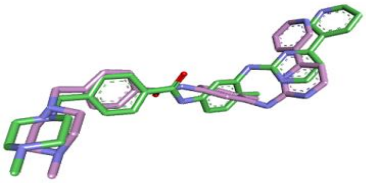
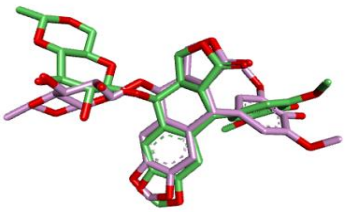
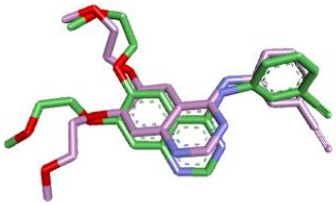
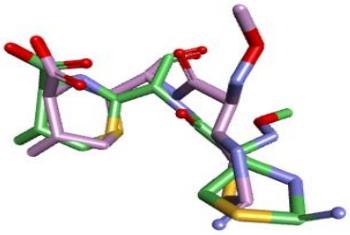
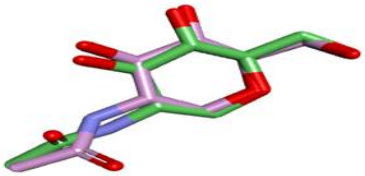
تم استخدام قيم **الانحراف الجذري المتوسط التربيعي (RMSD)** لتقييم دقة عملية الالتحام الجزيئي التي تم إجراؤها على البروتينات المختلفة. يُعد هذا المؤشر ضروريًا للتحقق من مدى تطابق الوضعية المحاكاة للمركب داخل الموقع النشط مع الوضعية الأصلية (البلورية). كما ذُكر سابقًا، تُعتبر القيم التي تقل عن أو تساوي **2.0 Å** مؤشرًا على دقة جيدة في الالتحام

أظهرت النتائج أن أغلب البروتينات المدروسة سجلت **قيمًا مقبولة أو ممتازة** من حيثRMSD ، مما يعزز موثوقية نتائج الالتحام. البروتينات مثل **2HYY (0.87 Å)**، **6M17 (0.623 Å)**، **4EY7 (1.40 Å)**، و **3EUB (1.61 Å)** سجلت دقة عالية جدًا، ما يدل على أن وضعية المركبات داخل المواقع النشطة كانت مستقرة ومتقاربة جدًا من الوضعية المرجعية.

كما سجلت بروتينات أخرى مثل **3M17 (1.67 Å)**و **6F86 (1.90 Å)**و **3QX3 (2.18 Å)** قيمًا ضمن المدى المقبول، مما يعني أن هناك تقاربًا معقولًا في الوضعية مع وجود قدر محدود من الانحراف. في المقابل، سجلت بروتينات مثل **3GA4 (3.16 Å)**، **1JIJ (3.09 Å)**، و **4AQD (3.17 Å)**قيمًا مرتفعة نسبيًا، مما قد يشير إلى وجود مرونة عالية في الجيب النشط، أو صعوبة في استقرار المركب في الوضعية المثالية داخل هذه البروتينات. عموما **أغلب البروتينات المعتمدة في الدراسة تحقق شروط موثوقية نتائج الالتحام**، مع تسجيل بعض الحالات التي تستدعي مراجعة أو استخدام تقنيات داعمة مثل الديناميكا الجزيئية لتحسين تموضع المركب داخل الجيب النشط في الحالات ذات RMSD المرتفعة.

الجدول 14: يمثل نتائج Docking Validation RMSD

البروتين	RMSD
3GA4	3.16A°
3M17	1.67 A°
2HYY	0.87 A°
3VSL	2.20 A°
6F86	1.90 A°
3QX3	2.18 A°
1JIJ	3.09 A°
3EUB	1.61 A°
6M17	0.623 A°
4EY7	1.40 A°
4AQD	3.17 A°

 3EUB	 2HYY	 3QX3
 1M17	 3VSL	 6M17

الشكل 22: مجموعة من التراكبات البنيوية (structure overlays) لجزيئات كيميائية صغيرة مرتبطة ببروتينات (ligands)

2. نتائج الالتحام الجزيئي

1.2. مقدار طاقة الارتباط (Binding Energy) ΔG للمعقدات بروتين - مركب

تم تنفيذ محاكاة الالتحام الجزيئي بهدف التنبؤ بأوضاع الارتباط المحتملة لتسعة مركّبات طبيعية مدروسة، وهي: *naringin*، *P-coumaric acid*، *vanillin*، *caffeic acid*، *vanillic acid*، *chlorogenic acid*، *gallic acid*، *rutin* و*quercetin*، وذلك مع أحد عشر بروتينًا مستهدفًا، تشمل : *3EUB*، *1JIJ*، *3QX3*، *6F86*، *VSL3*، *4AQD*، *4EY7*، *1M17*، *HYY2*، *GD43*و 6M17 عقب الانتهاء من المحاكاة، تم تحديد طاقات الارتباط (ΔG) الناتجة عن تكوّن المعقّدات (بروتين – مركب)، وتم اختيار سبعة بروتينات تمثّل الأوضاع الأكثر استقرارًا بناءً على أدنى قيم لطاقة الارتباط، وذلك باعتبارها الأفضل من حيث إمكانية التثبيط أو التفاعل الفعّال.

وقد تم تلخيص هذه النتائج في الجدول رقم (15)، حيث تُشير قيم طاقة الارتباط السالبة إلى وجود تقارب قوي وثبات نسبي في تكوين المعقّدات بين البروتينات والمركّبات المدروسة.

الجدول 15: مقدار طاقة الارتباط ΔG (Binding Energy) للمعقدات بروتين -مركب (Kcal/mol).

naringin	P-coumaric acid	vanillin	Caffic acid	Vanillic acid	Chlorogenic acid	Gallic acid	Rutin	Quercetin	
-10,84	-5,70	-5,40	-5,78	-5,04	-7,6	-5.94	-8,04	-8,77	3GD4
-10,78	-3,27	-4,78	-4,89	-3,76	-6,44	-5.90	-6,71	-8,75	2HYY
-8,36	-4,58	-4,66	-4,77	-4,97	-6,16	-4,11	-6,67	-7,45	1M17
-8,84	-4,48	-4,05	-4,54	-4,15	-5,69	-4,08	-7,72	-6,65	3VSL
-8,55	-4,87	-5,02	-4,91	-3,77	-6,24	-3,50	-9,09	-8,22	1JIJ
-10,73	-5,07	-5,20	-6,59	-5,15	-7,44	-6,32	-6,61	-8,38	3EUB
-12.8	-7,65	-5,84	-6,89	-5,05	-6,96	-5,59	-7,45	-8,47	4EY7

تشير نتائج الجدول (15) إلى أن المركّبات المدروسة تتفاوت في قدرتها على الارتباط بالبروتينات المستهدفة، حيث لوحظ أن مركّب Naringin يمتلك أعلى طاقة ارتباط سالبة، مسجّلًا قيمة بلغت −12.8 kcal/mol مع البروتين EY74، وهو ما يدل على تكوين معقّد عالي الاستقرار. كما أظهر المركّب نفسه طاقات ارتباط منخفضة مع بروتينات أخرى مثل GD43 (−10.84) وHYY2 (−10.78)، مما يؤكد قدرته الكبيرة على التفاعل مع أكثر من هدف بروتيني. من جهة أخرى، أظهرت مركّبات مثل Quercetin وRutin كفاءة ارتباط جيدة، حيث سجّل Quercetin طاقات بلغت −8.77 مع GD43 و−8.47 مع EY74، في حين بلغ ارتباط Rutin مع JIJ −9.091. بالمقابل، أظهرت مركّبات أخرى مثل Vanillin وVanillic acid طاقات ارتباط أعلى (أقل سلبية)، مما يشير إلى تفاعل أضعف مع أغلب البروتينات المستهدفة. ويُلاحظ كذلك أن البروتينات تختلف في درجة ارتباطها بالمركبات؛ فمثلًا أظهر البروتين GD43 قدرة عالية على الارتباط مع معظم المركبات، على عكس البروتين M176 الذي كانت طاقات ارتباطه غالبًا أقل استقرارًا. تؤكد هذه النتائج أن اختلاف طبيعة المركّب والمستقبل البروتيني ينعكس على استقرار المعقّد الناتج، مما يدعم إمكانية استخدام بعض هذه المركّبات كنماذج أولية واعدة في تصميم مثبطات بروتينية فعالة.

كما تجدر الإشارة إلى أن بروتين 4EY7 كان الأكثر قدرة على تكوين معقّدات مستقرة مع أغلب المركّبات، خاصة Naringin و Quercetin وChlorogenic acid، مما قد يشير إلى أهميته كبروتين هدف محتمل في التطبيقات الدوائية أو العلاجية.

3.التفاعلات الثنائية الأبعاد D2 والثلاثية والأبعاد D3 للمركبات في الموقع النشط للبروتينات

تم اجراء الالتحام الجزيئي In silico للمركبات المدروسة مع المواقع التحفزية للانزيمات حيث تم الاعتماد على [xanthine.SB-239629. Donepzil.NAD.cefotaxin،Erlotinb.imatinb كركائز مرجعية لهذه الدراسة كما هو موضح في الجداول التالية:

تم تقييم فعالية المركبات الطبيعية من خلال دراسة طاقة الارتباط والتفاعلات الهيدروجينية مع سبعة مواقع نشطة تمثل أهدافًا بروتينية متنوعة مرتبطة بأمراض متعددة، مثل سرطان الرئة(EGFR) ، سرطان الدم المزمن(Abl kinase)، اضطرابات الجهاز العصبي مثل مرض الزهايمر (Acetylcholinesterase)، والالتهابات البكتيرية.(tyrosyl-tRNA synthetase) ، باستخدام مركبات مرجعية كما دكرنا سابقا وهي معروفة بفعاليتها السريرية كمثبطات نشطة مثلErlotinib ، Imatinib، Donepezil، Cefotaxin، NAD وغيرها. أظهرت النتائج تفاوتًا في طاقات الارتباط وعدد التفاعلات الهيدروجينية، مما ساعد على تحديد المركبات ذات القدرة الأعلى على تثبيط البروتينات المستهدفة والاستقرار داخل المواقع النشطة. [160]

أظهرت نتائج هذه الدراسة تباينًا واضحًا في طاقات الارتباط للمركبات الطبيعية مقارنة بالمركبات المرجعية عبر سبعة أهداف بروتينية مختلفة. في إنزيم Acetylcholinesterase (PDB: 4EY7)، أظهر المركب المرجعي Donepezil طاقة ارتباط بلغت 12.21 kcal/mol-، بينما تفوق عليه مركب Naringinبقيمة 12.8 kcal/mol-، وQuercetin بطاقة 8.47 kcal/mol-، في حين كانت بقية المركبات أقل فعالية. أما في مستقبل EGFR المرتبط بسرطان الرئة، فقد سجل المرجع Erlotinibطاقة 7.76 kcal/mol-، مقابل 8.36-لـ Naringin و-7.45 لـQuercetin ، مما يشير إلى قدرة هذين المركبين على التثبيط. في بروتين Abl kinase (PDB: 2HYY)المرتبط بسرطان الدم، ظل Imatinibهو الأقوى بطاقة 14.74 kcal/mol-، لكن Naringin (-10.78 kcal/mol) و Quercetin (-8.75 kcal/mol)أظهرا ارتباطًا مقبولًا. في إنزيم Xanthine oxidase، ارتبط Naringinبطاقة 10.73 kcal/mol-، مقارنة بـ 5.67-للمرجع Xanthine، مما يدل على فعاليته المحتملة كمضاد للأكسدة. وحقق Rutinأعلى ارتباط في tRNA synthetase (-9.09 kcal/mol) متجاوزًا المرجع SB-239629، يليه Naringinو Quercetin. كما أظهرت المركبات الثلاثة طاقات ارتباط منخفضة مع Apoptosis-inducing factor، متفوقة على NAD، المرجع المستخدم. في حين تفوق Naringinعلى Cefotaxinفي Penicillin-binding protein بطاقة 8.84 kcal/mol.-من جهة أخرى، أظهرت مركبات مثل P-coumaric acid، Vanillinو Gallic acidطاقات أقل (أقل

سلبية) وعددًا محدودًا من الروابط الهيدروجينية، مما يعكس ضعف ارتباطها واستقرارها داخل المواقع النشطة.

من حيث التحليل التفاعلات الهيدروجينية أظهر أن Naringin شكل ما بين أربع إلى ست روابط مع بقايا فعالة في الجيوب النشطة، من بينها SER200وHIS440فيAcetylcholinesterase، GLU802وARG880فيXanthine oxidase ، THR766وMET769فيEGFR، و LYS255وGLY308فيApoptosis factor. أما Quercetinفقد أظهر روابط مهمة مع THR354وASN351فيAbl kinase ، و GLY308وLYS255فيApoptosis factor، و THR766فيEGFR. وارتبط Rutinبروابط هيدروجينية فعالة مع TYR170وASP195في tRNA synthetase، و LYS340وSER337فيPenicillin-binding protein ، في حين تفاعلت باقي المركبات مع عدد محدود من الأحماض، غالبًا غير محورية، مثل GLYوALA، مما قلل من فعاليتها.

تلعب الأحماض الأمينية الحيوية دورًا أساسيًا في النشاط التحفيزي للبروتينات، حيث يساهم كل منها بطريقة مختلفة في الوظيفة البيولوجية. على سبيل المثال، ASP (Aspartate)هو حمض محوري يشارك غالبًا في تفاعلات شحن سالبة داخل الجيب النشط ويعد ضروريًا لتثبيت الركيزة أو المثبط. أما THR (Threonine)فيرتبط عادة عبر مجموعته الهيدروكسيلية بالمركب، مما يوفّر استقرارًا في التفاعل . MET (Methionine)يُعرف بدوره في تشكيل بيئة كارهة للماء داخل الموقع النشط، تدعم تماسك المركب HIS (Histidine) .يعمل كعامل مساعد في الكثير من التفاعلات الإنزيمية، ويُعد وجوده ضمن روابط هيدروجينية مؤشرًا مهمًا على فعالية التثبيط SER (Serine) .كذلك من الأحماض النشطة بفضل قدرتها على تكوين روابط مستقرة مع الأدوية، وهي عنصر أساسي في عديد من مواقع الارتباط.

بناءً على هذه البيانات، يمكن الاستنتاج أن المركبات التي تحقق توازنًا بين طاقات ارتباط منخفضة وروابط هيدروجينية متعددة مع الأحماض الأمينية المفتاحية في المواقع النشطة تمتلك فعالية بيولوجية واعدة كمثبطات متعددة الأهداف. هذا يجعلها مرشحة مهمة لتطوير أدوية فعالة لعلاج أمراض مثل السرطان، مرض الزهايمر، والالتهابات، عبر استهداف البروتينات الأساسية المسببة لهذه الحالات.

1-3 التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لإنزيم Epidermal Growth Factor Receptor (1M17)

مستقبل عامل نمو البشرة (EGFR) هو بروتين غشائي يلعب دورًا محوريًا في تنظيم نمو الخلايا، تكاثرها، وبقائها. عند ارتباطه بجزيئات الإشارة، يُفعّل EGFR مسارات إشارات داخل الخلية تُسهم في

الانقسام الخلوي. يُعد خلل هذا المستقبل أو فرط نشاطه مرتبطًا بالعديد من أنواع السرطان، مما يجعله هدفًا مهمًا في تصميم الأدوية المضادة للأورام. [160]

الجدول 16: نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لإنزيم Epidermal Growth Factor Receptor (PDb Code 1M17)

Hydrophobic Interaction	Hydrogen Interaction	طاقة الارتباط (kcal/mol)	
	MET769	-7.76	**Erlotinb**
	MET769, ASP776, ASP776, LEU694, LU738,MET769, ASP831	-8.36	**naringin**
LEU768.THR830.**2**ASP831 MET742.LYS721	ASP831,GLN767	-4.58	**P-coumarinc acid**
ASP831.**2**LEU764. **2**LYS721.MET742	LYS721,THR830THR830A, SP831	-4.66	**vanillin**
	ASP831, GLN767, ASP831, ASP831	-4.77	**Caffic acid**
ASP831.**2**LYS721.THR766 MET742	THR830,THR766:THR830:OG1, ASP831, ASP831	-4.97	**Vanillic acid**
LEU694.ALA719.LEU768	CYS751, ASP831, ASP831, THR830, THR766, MET769:O	-6.16	**Chlorogenic acid**
2 LYS721.MET742.	ASP831,ASP831,THR7, GLU738	-4.11	**Gallic acid**
3LYS721.**4**ASP831. THR766.MET742.PHE699 **2**VAL702ALA719	ASP83,ASP83OD2,PRO77, PRO77,THR76, LEU694	-6.67	**Rutin**
LEU768.**2**EU820.LEU694 GLY772.ASP831.CYS751 **2**ALA719.LYS721	MET769, **4**ASP831ASP83.1THR766	-7.45	**Quercetin**

2-3 التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لانزيم (PDb Code 2HYY) Human Abl kinase

إنزيم Human Abl kinase (PDB: 2HYY) هو بروتين ينتمي إلى عائلة tyrosine kinases، ويشارك في تنظيم تمايز الخلايا، انقسامها، التصاقها، واستجابتها للضغوط. في سرطان الدم النقوي المزمن (CML)، يندمج جين Abl مع BCR مكونًا بروتينًا مسرطنًا (BCR-Abl) ذي نشاط دائم، مما يؤدي إلى تكاثر خلوي غير مضبوط. دراسة بنية هذا الإنزيم، سواء في حالته الطبيعية أو في الطفرات المقاومة، تساهم في فهم آلية مقاومة الأدوية وتطوير مثبطات فعالة مثل Imatinib. **[160]**

الجدول 17: نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لانزيم (PDb Code 2HYY) Human Abl kinase

Hydrophobic Interaction	Hydrogen Interaction	طاقة الارتباط (kcal/mol)	
	THR315;ASP381	**-14.74**	**imatinb**
	VAL299,MET290,**2**ASP381	-10,78	**naringin**
GLU163.GLY138		-3,27	**P-coumarinc acid**
GLY137.2GLU163 LYS230.THR259 .LYS231		-4,78	**vanillin**
	TYR253,MET318	-4,89	**Caffic acid**
GLY137.2LYS231. GLU163	PHE382,THR315	-3,76	**Vanillic acid**
PRO172.ASP437.ASN402	THR315,GLU286,ASP381	-6,44	**Chlorogenic acid**
GLY137 .**3**LYS231. GLU163.THR259	**2** GLU286,THR315,PHE382	-5.90	**Gallic acid**
PRO172.2GLU163 ASP164.2GLY138	LEU301;HIS361,**2** ILE293;GLU286;THR315;AS P381	-6,71	**Rutin**
2TRP482 .2ARG171 3PRO172	**2** THR315,**2** TYR253,MET318,	-8,75	**Quercetin**

3-3 التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لانزيم Staphylococcus aureus tyrosyl-tRNA.synthetase (1JIJ)

يُعدّ إنزيم tyrosyl-tRNA synthetase (TyrRS) الخاص ببكتيريا Staphylococcus aureus ويُشار إليه برمز PDB: 1JIJ عنصرًا محوريًا في عملية تخليق البروتين، حيث يُحفّز ارتباط الحمض الأميني التيروسين بجزيء tRNA الموافق له. وتُعتبر هذه الخطوة أساسية لترجمة الشيفرة الجينية إلى بروتينات وظيفية تضمن بقاء البكتيريا ونموها .لقد أثبتت الأبحاث أن تثبيط نشاط هذا الإنزيم يؤدي إلى تعطيل تخليق البروتين البكتيري، مما يحدّ من انتشار البكتيريا ويجعله هدفًا واعدًا لتصميم مضادات ميكروبية جديدة .يُعد المركب SB-239629 أول مثبط معروف لهذا الإنزيم، وقد أظهر فعالية في تعطيل نشاطه مما جعله مرشحًا واعدًا في مكافحة العدوى البكتيرية. [161] [162]

الجدول 18: نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لانزيم Staphylococcus aureus tyrosyl-tRNA.synthetase(PDb Code 1JIJ)

Hydrophobic Interaction	Hydrogen Interaction	طاقة الارتباط (kcal/mol)	
	2GLN196,2ASP195,ASP80,TYR36,GLY38,ASP195	**-8.22**	**SB-239629**
	CYS37,LYS84;2TYR170;HIS47;HIS50;TYR36;VAL191; ASP40;GLY38	-8,55	**naringin**
GLY192.LEU70	THR75,ASP177 ,TYR36,VAL191	-4,87	**P-coumarinc acid**
GLN190.ASP40.LEU70	ALA39,GLY72,TYR36,GLN190	-5,02	**vanillin**
	ASN124,GLN190,ASP40,THR75	-4,91	**Caffic acid**
		-3,77	**Vanillic acid**
GLY192.LEU70	2CYS37,THR75,GLN196,ASP195, 2 ASP177	-6,24	**Chlorogenic acid**
LEU70	TYR36,2THR75,2ASP177;GLN190;ASP40;	-3,50	**Gallic acid**

GLN196.ASP80.GLY38 .PHE54.HIS50.LEU70. ALA39..CYS37.ALA39 .PRO53	2TYR36,THR75,ASN124,GLN196 ,2ASP177 ,HIS5.2 ASP40, TYR170	-9,09	**Rutin**
GLN196.CYS37.LEU70	2ASP195,TYR36;THR75; TYR170	-8,22	**Quercetin**

4-3 التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لانزيم Human Acetylcholinesterase (4EY7)

يلعب إنزيم acetylcholinesterase (AChE) البشري دورًا حيويًا في مرض الزهايمر [163]، حيث إنه مسؤول عن تحليل الناقل العصبي أستيل كولين الضروري للذاكرة والوظائف الإدراكية. في الزهايمر، يؤدي انخفاض مستويات الأستيل كولين نتيجة تدهور الخلايا العصبية الكولينية إلى تفاقم التدهور المعرفي. لذا، فإن تثبيط AChE يُعد إستراتيجية علاجية مهمة، لأنه يساعد في الحفاظ على مستويات الأستيل كولين في الدماغ، مما يخفف الأعراض ويحسن الأداء الإدراكي. وقد أدى هذا الفهم إلى تطوير مثبطات AChE كخيار دوائي شائع، مثل دواءDonepezil ، لعلاج أعراض الزهايمر. [164]

الجدول 19: نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لانزيم Human Acetylcholinesterase(PDb Code 4EY7)

Hydrophobic Interaction	Hydrogen Interaction	طاقة الارتباط (kcal/mol)	
	لايوجد	**-12.21**	**Donepzil**
	SER125,TRP86,,YR133,SER293,TYR12 4,TYR72,ASN87	-12.8	**Naringin**
PHE295VAL294	ARG296,TYR337	-7,65	**P-coumari nc acid**
TYR124.TRP286.T YR341	PHE295	-5,84	**Vanillin**
	ASP74,2 TYR133,ASN87	-6,89	**Caffic acid**
VAL294.TYR341.P HE297	2 TYR124,TYR341,	-5,05	**Vanillic acid**
VAL294.ER293.**2**T YR341	TYR341,ARG296,2 ASP74	-6,96	**Chloroge nic acid**

GLY448.2TRP86	TYR133,2 GLU202,SER125	-5,59	**Gallic acid**
GLY121.HIS447.2TRP86 3TRP286.TYR341	TYR341,HIS447,TYR72;ASN87	-7,45	**Rutin**
ASN87.SER125.3TYR337	GLY126,TRP86,GLN71,TYR124,HIS447	-8,47	**Quercetin**

5-3 التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لانزيم Desulfo-Xanthine Oxidase (3EUB)

إن **إنزيم Desulfo-Xanthine Oxidase** هو شكل غير نشط من إنزيم **xanthine oxidase** نتيجة فقدان ذرة الكبريت الأساسية اللازمة لنشاطه التحفيزي. يُستخدم هذا الشكل كنموذج لدراسة آلية **الالتحام الجزيئي** بين الإنزيم والمركبات، مما يتيح فهماً أعمق للتفاعلات والآليات التحفيزية في استقلاب **البورينات**. [165]

كما تشير بعض الدراسات إلى أن تثبيط هذا الإنزيم قد يكون له دور بيولوجي في تقليل **الإجهاد التأكسدي** من خلال منع إنتاج **أنواع الأكسجين التفاعلية(ROS)** ، مما يجعله هدفًا واعدًا في الأبحاث المتعلقة بالأمراض المرتبطة بالإجهاد التأكسدي. [166]

الجدول 20: نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لانزيم Desulfo-Xanthine Oxidase (PDb Code 3EUB)

Hydrophobic Interaction	Hydrogen Interaction	طاقة الارتباط (kcal/mol)	
	3 SER347 ,LEU257	**-5.67**	**xanthine**
	THR262,ARG426,GLU263,ASN351;ASP360,SER356	-10,73	**naringin**
VAL259	SER347	-5,07	**P-coumaric acid**
ALA346.SER347.2VAL259	THR262,LEU257	-5,20	**vanillin**
	SER347	-6,59	**Caffic acid**
GLY350.LEU257.2VAL259	2 SER347, THR262,LEU257	-5,15	**Vanillic acid**

SER356.VAL259	2 GLU263	-7,44	**Chlorogenic acid**
	2 THR262, THR354,	-6,32	**Gallic acid**
GLU263.THR262. PHE337.2ALA346.ALA338	ARG426,ASP360,SER347, SER356ASP429	-6,61	**Rutin**
THR262.SER347 2GLY350.2ASN351 2ALA346	2 SER347,THR354,ASN351,GLU263	-8,38	**Quercetin**

6-3 التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لانزيم Apoptosis-inducing factor1, mitochondrial (PDb Code 3GD4)

بروتين (Apoptosis-Inducing Factor 1, mitochondrial) **AIFM1** هو بروتين ميتوكوندري يلعب دورًا محوريًا في **تنظيم موت الخلية المبرمج غير المعتمد على الكاسبيزات**. عند تعرّض الخلية للإجهاد، يُفرز من الميتوكوندريا ويهاجر إلى النواة، حيث يُساهم في **تفتيت الحمض النووي** وتكثيف الكروماتين، مؤديًا إلى موت الخلية. يُعد هذا البروتين هدفًا مهمًا في البحوث المرتبطة بالسرطان، وأمراض التنكس العصبي، وحماية الخلايا من الإجهاد التأكسدي.

الجدول 21: نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لانزيم Apoptosis-inducing factor1, mitochondrial (PDb Code 3GD4)

Hydrophobic Interaction	Hydrogen Interaction	طاقة الارتباط (kcal/mol)	
	ARG264.LYS341,LEU399,PHE283,SER265,2GLU335	**-8.33**	**NAD**
	GLY138,ALA141,SER162,2ARG171?ASN402,SER162 TYR169,THR259,GLU163	-10,84	**naringin**
	2 ARG503,LYS505	-5,70	**P-coumarinc acid**
MET318;LEU248 LEU370,TYR253 ALA269	THR259	-5,40	**vanillin**
	GLY139,ALA258	-5,78	**Caffic acid**

ILE313 ;2VAL256 PHE382 ; ALA269 LYS271	GLU163,VAL232,VAL161	-5,04	**Vanillic acid**
	2THR140,ARG284,2ASP437,2GLU163	-7,6	**Chlorogenic acid**
LYS271.PHE382. VAL256	VAL232,THR259	-5.94	**Gallic acid**
ASP381;ILE293; 3MET290;3VAL299	GLY138,ALA141,ARG171,2ARG171,ARG284,ASN402 THR140,THR259,LYS230,ALA258	-8,04	**Rutin**
LEU248.3VAL256 LEU370.PHE317 2TYR253.2ALA269 LYS271	TRP482,GLU313,GLU452,ASP437,THR140	-8,77	**Quercetin**

7-3 التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لانزيم (PDb Code 3VSL) Penicillin-Binding Protein.

يلعب البروتين المرتبط بالبنسلين (Penicillin-Binding Protein - PBP) دورًا حيويًا في بناء جدار الخلية البكتيرية، حيث يُعدّ من الأهداف الرئيسية للمضادات الحيوية من فئة β-lactam. عند ارتباط هذه المضادات مثل البنسلين بـPBP ، يتم تثبيط نشاطه، مما يؤدي إلى تعطيل تكوين الجدار الخلوي وموت البكتيريا أو وقف نموها. يُعدّ Cefotaxime، وهو مضاد حيوي من الجيل الثالث لمجموعة Cephalosporin، أحد الركائز التي تستهدف هذا الإنزيم. وقد تم تطويره سنة 1976، وحصل لاحقًا على اعتماد هيئة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لعلاج مجموعة واسعة من البكتيريا، بما في ذلك موجبة الجرام، سالبة الجرام، والبكتيريا اللاهوائية. [167] . [168]

الجدول 22: نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لانزيم (PDb Code 3VSL) Penicillin-Binding Protein.

Hydrophobic Interaction	Hydrogen Interaction	طاقة الارتباط (kcal/mol)	
	3THR621,SER429,GLU62,THR621	**-6.74**	cefotaxin
	SER448,GLN524,:GLU6230,2 PRO660,SER429, THR621,SER392,2 THR619	-8,84	**naringin**
	LYS618,SER429,THR619	-4,48	**P-coumarinc acid**
THR619.THR621. TYR636.PRO660	SER634,THR635,PRO660	-4,05	**vanillin**
	SER429,2 THR619,HIS447,SER448	-4,54	**Caffic acid**
THR621.LYS395	2 SER392,SER448,ASN450,	-4,15	**Vanillic acid**
THR621.PRO660	2SER429,ASN450,GLU623,ASER429,2 THR603,2THR619	-5,69	**Chlorogenic acid**
	2 SER392,ASN450,SER429	-4,08	**Gallic acid**
LYS395.SER392SER 392.SER448GLN524	2ASN450,4GLU623,SER448,LYS427,S ER429	-7,72	**Rutin**
THR621;LYS395;PR O660	2 SER347,THR354,ASN351,GLU263	-6,65	**Quercetin**

4. التنبؤ بخصائص ADMET

تفيد التقديرات بأن نحو 50% من المركّبات الدوائية المرشّحة تفشل أثناء مراحل التطوير، ويرجع ذلك غالبًا إلى ضعف فعاليتها أو ارتفاع سميتها. وبناءً على ذلك، أضحى من الواضح أن دراسات **الامتصاص والتوزيع والتمثيل الحيوي والإطراح والسمّية** (ADMET)تؤدي دورًا محوريًا في تقييم كفاءة وسلامة المركّبات الدوائية. ومن هذا المنطلق، ارتأينا ضرورة التنبؤ بخصائص ADMET للمركّبات قيد الدراسة،

وهي *naringin*، *P-coumaric acid*، *vanillin*، *caffeic acid*، *vanillic acid*، *chlorogenic acid*، *gallic acid*، *rutin* و *quercetin*، [148]

1-4 الخصائص الفيزيائية والكيميائية

تم التنبؤ بالخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركبات المدروسة باستخدام منصتي **SwissADME** و**pkCSM**، كما هو مبيّن في **الجدول .(23)** وقد أظهرت النتائج أن غالبية المركبات تفي بمعايير **قاعدة ليبنسكي الخماسية (Lipinski's Rule of Five)** و**قاعدة ويبر(Veber's Rule)** [169]، باستثناء بعض المركبات، وهي:

- **Chlorogenic acid**، **Rutin**، و **Naringin**التي لا تتوافق مع قاعدة ويبر،
- و **Rutin**و **Naringin**اللتان تخالفان أيضًا قاعدة ليبنسكي.

تعتمد هذه القواعد على عدد من الخصائص الفيزيائية-الكيميائية، وهي:

الوزن الجزيئي(MW) ، عدد الروابط الهيدروجينية المانحة (HBD) والمستقبلة(HBA) ، محبة الدهون(log P) ، وعدد الروابط المرنة .(nRB)

أظهرت النتائج أن معظم المركبات تمتلك:

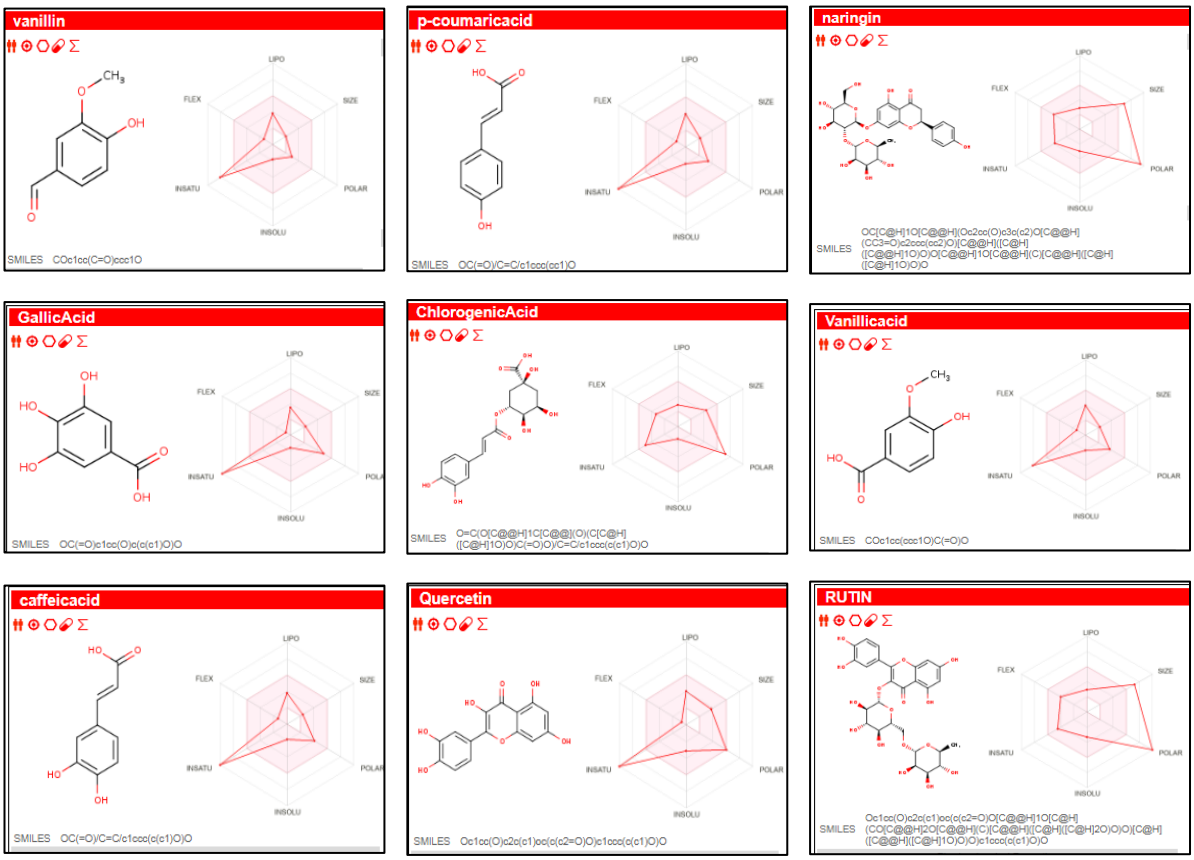
- **عدد مانحات روابط هيدروجينية أقل من 5**
- **عدد مستقبلات روابط هيدروجينية أقل من 10**
- **قيم Log P تتراوح غالبًا بين 0.21 و1.26**، مما يدل على توازن جيد بين الذوبان في الماء والقدرة على عبور الأغشية الدهنية، وهو ما يُعد مؤشّرًا إيجابيًا للتوافر الحيوي. [170]

ومن خلال تحليل رادارات التوافر الحيوي الموضّحة في الشكل (23)، نلاحظ أن الخط الأحمر الذي يمثّل خصائص المركّبات يقع داخل المنطقة الوردية، وهي المنطقة المثلى التي تعكس توافق الخصائص الفيزيائية والكيميائية مع معايير التوافر البيولوجي الجيد. وتشير هذه المعطيات إلى أن معظم المركّبات المدروسة تمتلك أوزانًا جزيئية أقل من 500 Da، باستثناء مركّبي Rutin وNaringin، اللذين يتجاوز وزنهما هذا الحد. ويُعد انخفاض الوزن الجزيئي من العوامل الحاسمة التي تُسهّل عبور الحواجز البيولوجية وتعزز من امتصاص المركّب داخل الجسم. [171]

الجدول 23: الخصائص الفزيائية والكيميائية للمركبات

المعايير / المركبات	MW(g/mol)	Log P	Log S	HBA	HBD	TBS(Å 2)	AMR	nRB	Lipns K	Veber
Quercetin	302.24	1.23	3.16-	7	5	131.36	78.03	1	نعم	نعم
Rutin	610.52	1.51-	3.30-	16	10	269.43	141.38	6	لا	لا

نعم	نعم	1	39.47	97.99	4	5	1.64 -	0.21	170.12	Gallic acid
لا	نعم	5	83.50	164.75	6	9	1.62 -	0.39 -	354.31	Chlorogenic acid
نعم	نعم	2	41.92	66.76	2	4	2.02 -	1.08	168.15	Vanillic acid
نعم	نعم	2	47.16	77.76	3	4	1.89 -	0.93	180.16	Caffic acid
نعم	نعم	2	40.34	46.53	1	3	1.82 -	1.20	152.15	vanillin
نعم	نعم	2	45.13	57.53	2	3	2.02 -	1.26	164.16	P-coumarinc acid
لا	لا	6	134.91	225.06	8	14	2.98 -	-0.87	580.53	naringin



الشكل 23: رادارا التوافر البيولوجي للمركبات والمتحصل عليها باستخدام ـ موقع. swiss ADME

2-4 الخصائص الحركية الدوائية

لكي يُعتبر المركب مرشحًا دوائيًا فعّالًا، ينبغي أن يتم امتصاصه بسرعة وكفاءة عبر **الجهاز الهضمي**، وأن يُوزَّع بدقة إلى موضع تأثيره داخل الجسم، دون أن يُحدث اضطرابات في الوظائف الحيوية خلال عملية **الاستقلاب**، على أن يتم **طرحه بآلية آمنة وفعّالة** دون التسبب في سمّية.[148]

وانطلاقًا من هذه المتطلبات، تم في هذه الدراسة التنبؤ بالخصائص الدوائية للمركبات المدروسة بغرض تحديد أكثرها ملاءمة كمرشح دوائي. وقد تم تقييم خصائص **الامتصاص، التوزيع، الاستقلاب، والإطراح (ADME)** باستخدام منصة **Swiss ،PKSCM, ADME**، كما هو موضح في **الجدول (24)**

ظهرت نتائج التنبؤ بالخصائص الدوائية للمركبات المدروسة عبر أداة SwissADME ان rutin، **naringin**، و **chlorogenic acid** تعاني من امتصاص منخفض على مستوى الغشاء المعوي(HIA) ، مما قد يُقلل من فعاليتها العلاجية عند الإعطاء الفموي، ويستدعي التفكير في إضافة تحسينات صيدلانية من اجل تطوير أنظمة توصيل دوائي بديلة. أما باقي المركبات، فقد أظهرت أداءً جيدًا في هذا الجانب، حيث سجلت معظمها قابلية امتصاص مرتفعة، ما يعزز من قابليتها للوصول إلى مجرى الدم بعد الإعطاء الفموي،[172] وهو عنصر أساسي لتحقيق التأثير العلاجي . ويؤكد هذا المعطى نتائج اختبار **Caco-2 permeability** وهو ما يتماشى مع بيانات GI absorption ، حيث سجّل مركبا **vanillin**و**p-coumaric acid** أعلى القيم، مما يعكس نفاذية عالية على مستوى الخلايا المعوية. هذا التوافق بين المؤشرين يعزز من مصداقية فعالية هذه المركبات كأدوية فموية واعدة. بالمقابل،

بالإضافة الى ذلك لوحظ ان أن كل من **vanillin**و **p-coumaric acid** يتميزان بخاصية اختراق الحاجز الدموي الدماغي(BBB) [173]، ما يجعل منهما مرشحين محتملين لعلاج الأمراض العصبية مثل أدوية المعدة التي تعمل على مستوى الجهاز العصبي المركزي [174] ، على عكس باقي المركبات التي لا تخترق هذا الحاجز.

ويؤكد ذلك مخطط (Egg BOILED-) كما هو موضح في (الشكل 24) [175]

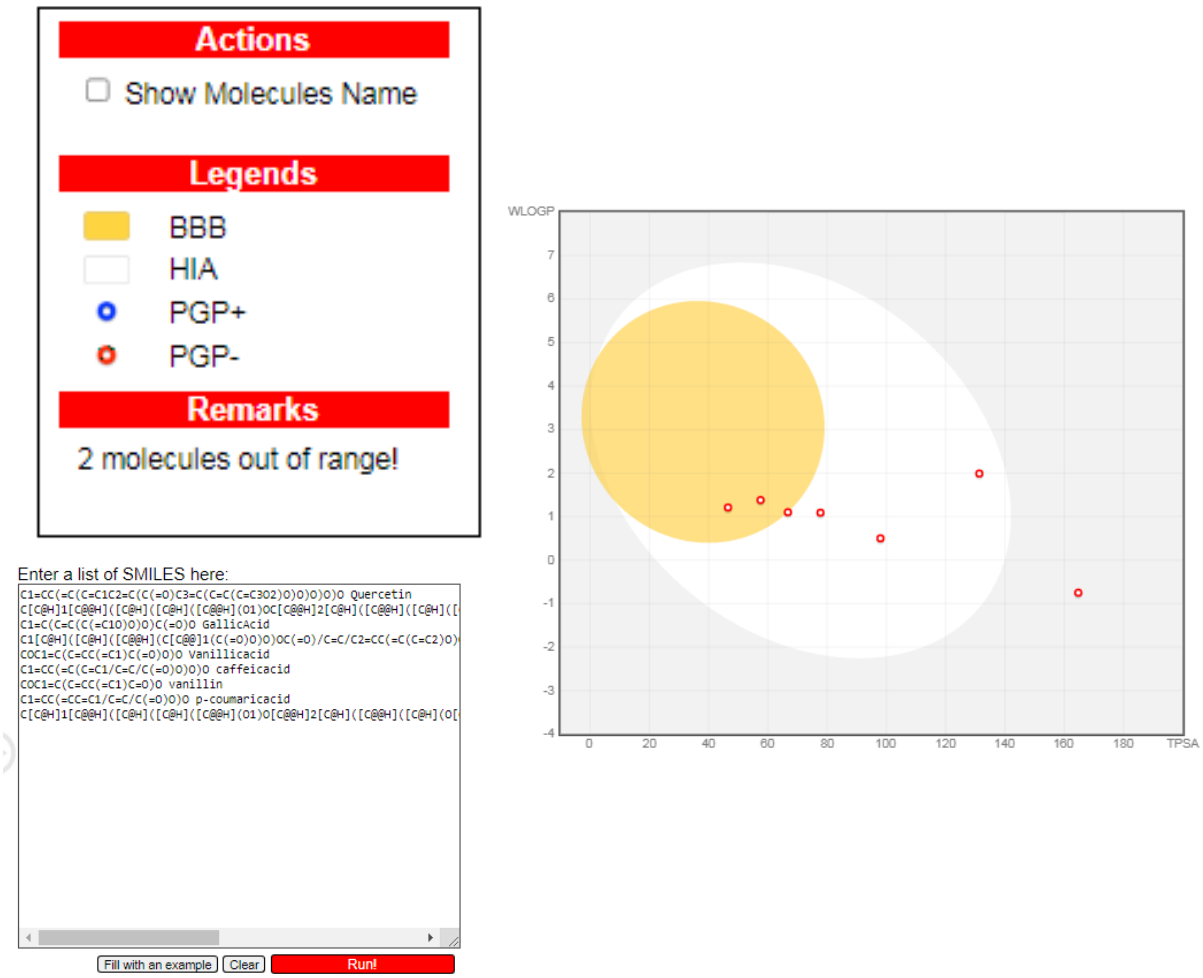
فيما يتعلق بتثبيط إنزيمات الاستقلاب CYP450 ، أظهرت النتائج أن مركب **quercetin** يقوم بتثبيط ثلاثة إنزيمات رئيسية **CYP1A2** :، **CYP2D6**و**CYP3A4**، ما قد يزيد من احتمالية التداخلات الدوائية إذا استُعمل بالتوازي مع أدوية أخرى تُستقلب بنفس المسارات. بالمقابل، معظم المركبات الأخرى لم تُظهر أي تأثير ملحوظ على هذه الإنزيمات، باستثناء **gallic acid** الذي أظهر تثبيطًا لإنزيم **CYP3A4** فقط. [176] [177]

بالإضافة الى ذلك يُعتبر كل من **naringin**و **rutin** ركائز لبروتين P-gp (المعروفة أيضا باسم ناقل مقاومة الأدوية المتعددة P-gp)، ما قد يؤثر على ثباتهما في الجسم بسبب احتمالية الطرد من الخلايا عبر هذا البروتين، وهو قد تؤدي مثبطات مضخة تدفق الدواء P-gp إلى زيادة تركيزات مصل الأدوية التي

هي ركائز P-gp، في حين أن محرضات تدفق الدواء P-gp قد تقلل من تركيزات ركائز P-gp في المصل. وأخيرًا، من حيث الإخراج(Clearance) ، فقد سجل مركب **Vanillic acid**و **Naringin**أعلى قيم الإخراج ، مما يشير إلى سرعة التخلص منهما من الجسم، بينما سجل مركب **Rutin**أقل قيمة ، ما قد يطيل من مدة بقائه وتأثيره الدوائي، لكنه في المقابل يرفع خطر تراكمه في الجسم. [178]

الجدول 24: الخصائص الدوائية للمركبات

	المعايير	Querce tin	Ruti n	Galli c acid	Chloroge nic acid	Vanill ic acid	Caff ic acid	vanill in	P-coumari nc acid	naring in
الامتص اص والتوزيع	BBB Penetrati on	لا يخترق	لا يخترق	لا يخترق	لا يخترق	لا يخترق	لا يخترق	يخترق	يخترق	**لا يخترق**
	Caco2	0.076	0.06 6	0.46 -7	-0.512	0.199	0.22 8	1.23	1.205	**0.619 -**
	GI absorpati on	مرتفع	منخف ض	مرتفع	منخفض	مرتفع	مرتفع	مرتفع	مرتفع	**منخفض**
الاستقلا ب	Cyp1A2 inhibitor	يثبط	لا يثبط	لا يثبط	لا يثبط	لايثبط	لايثبط	لايثبط	لايثبط	**لايثبط**
	Cyp 2C19 inhibitor	لا يثبط	لا يثبط	لا يثبط	لا يثبط	لايثبط	لايثبط	لايثبط	لايثبط	**لايثبط**
	Cyp 2C9 inhibitor	لا يثبط	لا يثبط	لايثبط	لا يثبط	لايثبط	لايثبط	لايثبط	لايثبط	**لايثبط**
	Cyp2D6 inhibitor	يثبط	لا يثبط	لايثبط	لا يثبط	لايثبط	لايثبط	لايثبط	لايثبط	**لايثبط**
	Cyp 3A4 inhibitor	يثبط	لا يثبط	يثبط	لا يثبط	لايثبط	لايثبط	لايثبط	لايثبط	**لايثبط**
	p-gp substrate	لايثبط	يثبط	لايثبط	لايثبط	لايثبط	لايثبط	لايثبط	لايثبط	**يثبط**
الافراز	CL	0.488	0.18 7	0.55	0.319	0.626	0.53 7	0.595	0.68	**0.624**



الشكل 24: مخطط BOILED-Egg لتقييم الامتصاص المعدي المعوي HIA والنفاذية عبر الحاجز الدموي الدماغي BBB ونشاط البروتين السكري.

3-4 السمية

يتم عرض نتائج التنبؤ بسمية المركبات المدروسة في الجدول رقم 25 والتي تم الحصول عليها باستخدام موقع Protox et Pkcsm حيث أظهرت أغلب المركبات المدروسة نتائج غير سمّية في المعايير الأساسية مثل اختبارAMES، السرطنة (Carcinogenicity)، والطفرات الوراثية(Mutagenicity) ، مما يدل على درجة أمان مقبولة. غير أن مركب Quercetin أظهر مؤشرات إيجابية في جميع هذه الاختبارات، إضافة إلى تفاعله مع المستقبل النووي NR-ER، مما يتطلب الحذر عند تقييمه كمرشح علاجي. كما سُجلت حالات سمّية مناعية (Immunotoxicity) في بعض المركبات مثل Naringin، Rutin، وCaffeic acid، وهي عوامل تستوجب الدراسة الإضافية. في المقابل، لم تُسجل أي مؤشرات سمية للمركبات مثل Vanillin، مما يدعم إمكانية اعتمادها كمركبات آمنة في الاستخدام الدوائي،

وتعكس هذه النتائج أهمية الجمع بين تقييم الفعالية والسمية عند اختيار المركبات الدوائية، وتؤكد ضرورة مواصلة التحقق من التأثيرات المناعية والهرمونية المحتملة لبعض المركبات رغم أدائها الجيد في اختبارات الارتباط والامتصاص، وذلك لضمان تطوير أدوية فموية آمنة وفعالة في آنٍ واحد.

الجدول 25: خصائص سمية المركبات

المعايير	Quercetin	Rutin	Gallic acid	Chlorogenic acid	Vanillic acid	Caffic acid	vanillin	P-coumarinc acid	naringin
hERG bLockers	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	**لا يوجد**
AMES Toxicity	يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	**لا يوجد**
carcinogenicity	يوجد	لا يوجد	يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	**لا يوجد**
Mutagenicity	يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	**لا يوجد**
Immunotoxicity	لا يوجد	يوجد	لا يوجد	يوجد	لا يوجد	يوجد	لا يوجد	يوجد	**يوجد**
H-HT		لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	**لا يوجد**
NR-AR	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	**لا يوجد**
NR-ER	يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	يوجد	لا يوجد	يوجد	**لا يوجد**
SR-P53	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	**لا يوجد**

4-4 خصائص التشابه الدوائي:

أظهرت نتائج تقييم التشابه الدوائي للمركبات التسعة المدروسة اعتمادًا على قواعد **Ghose**، **Egan**، و **Muegge**تباينًا في مدى توافقها مع الخصائص البنيوية المثالية للأدوية. لوحظ أن مركبات مثل **P-coumaric acid**، **Caffeic acid**، و **Vanillic acid**حققت توافقًا تامًا مع جميع القواعد الثلاثة، مما يدعم قابلية تطويرها كأدوية فموية من الناحية البنيوية والفيزيائية-الكيميائية.

في المقابل، بيّنت مركبات **Rutin**، **Gallic acid**، و **Chlorogenic acid**عدم توافق مع معظم القواعد، وهو ما يشير إلى قيود مرتبطة بخصائصها الجزيئية، قد تؤثر سلبًا على قابليتها للامتصاص والتوزيع الحيوي. أما مركب **Quercetin**، فرغم تسجيله لبعض المخالفات في قواعد سابقة مثل (Lipinski)، إلا أنه حقق توافقًا جيدًا في هذا التحليل، ما يبرز أهمية تعدد المعايير في التقييم.

هذه النتائج تُبرز أن توافق المركب مع قواعد التشابه الدوائي يُعد مؤشرًا مهمًا في عملية الانتقاء المبدئي للأدوية، ويجب أخذه بعين الاعتبار بالتوازي مع معايير الفعالية والسمّية، لضمان تطوير مركبات متوازنة بين الأمان والكفاءة.

الجدول 26: خصائص التشابه الدوائية

المعايير	Quercetin	Rutin	Gallic acid	Chlorogenic acid	Vanillic acid	Caffic acid	vanillin	P-coumarinc acid	naringin
Ghose	**توافق**	**لاتوافق**	**لاتوافق**	**لاتوافق**	**توافق**	**توافق**	**لا توافق**	**توافق**	**لا يوافق**
Egan	**توافق**	**لاتوافق**	**توافق**	**لاتوافق**	**توافق**	**توافق**	**توافق**	**توافق**	**لا يوافق**
Mugegge	**توافق**	**لاتوافق**	**توافق**	**لاتوافق**	**توافق**	**توافق**	**توافق**	**توافق**	**لا يوافق**

خاتمة

خاتمة

في هذه الدراسة، تم التركيز على استخدام تقنيات **المحاكاة الحاسوبية** لدراسة التفاعل الجزيئي للمركبات الفينولية المستخلصة من نبات **شجرة مريم** بواسطة **الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC)**، ما أسفر عن تسعة مركبات رئيسية تم اعتمادها للدراسة. مع مجموعة من البروتينات الحيوية المرتبطة بأمراض مختلفة مثل السرطان، الزهايمر، العدوى البكتيرية، والإجهاد التأكسدي.

أظهرت نتائج **الالتحام الجزيئي (Docking)** أن مركب **Naringin**سجل أفضل طاقات ارتباط في معظم المواقع النشطة، متجاوزًا المركبات المرجعية في عدة حالات مثلNAD ، Imatinib، وDonepezil، مع طاقات بلغت (**10.84-و-10.78 و-12.80kcal/mol**) على التوالي، مما يعكس إمكانياته الكبيرة كمثبط متعدد الأهداف. كما أظهر كل من **Quercetin**و **Rutin** أداءً جيدًا، خصوصًا في الإنزيمات المرتبطة بالسرطان وNAD، مدعومًا بعدد من الروابط الهيدروجينية المهمة مع الأحماض الأمينية النشطة مثل **MET769، ASP381، GLU163، TYR169.**

على مستوى **الخصائص الدوائية(ADMET)** ، أظهرت معظم المركبات توافقًا مع معايير الامتصاص الجيد(GI absorption) ، إلا أن مركبات مثل **Rutin**و **Naringin**سجلت امتصاصًا منخفضًا، مما قد يؤثر على فعاليتها الفموية. أما من حيث **السمية**، فقد تميزت معظم المركبات بملف آمن نسبيًا، في حين أظهر مركب **Quercetin**مؤشرات سمية متعددة، منها **السرطنة والسمية الجينية والمناعية**، مما يستوجب الحذر عند اعتباره مرشحًا دوائيًا. ووفقًا لمعايير **التشابه الدوائي-Drug) likeness)**، حققت مركبات مثل **Vanillin، Caffeic acid**، و **P-coumaric acid**توافقًا جيدًا مع قواعدLipinski ، Veber، وMuegge، ما يعزز إمكانية استخدامها كنماذج أولية لتطوير أدوية آمنة وفعالة.

توصيات واقتراحات:

1/يُوصى بإجراء **دراسات مخبرية (in vitro) وحيوية (in vivo)** للمركبات التي أظهرت نشاطًا جيدًا، خصوصًا **Naringin**و**Rutin**، لتأكيد الفعالية الحيوية والتحقق من الأمان.

2/ يُنبه إلى ضرورة **تعديل المركبات التي سجلت مؤشرات سمية** مثل **Quercetin**عبر التعديلات البنيوية أو نظم توصيل دوائي مبتكرة للتقليل من الآثار الجانبية.

3/المركبات ذات الامتصاص الفموي الضعيف (مثل Rutin و (Naringinيمكن تحسينها عبر استخدام ناقلات دوائية مثل **الـ liposomes**أو **nanoparticles**لتعزيز التوافر الحيوي.

4/ من الضروري **دمج المحاكاة الحاسوبية مع تقنيات إضافية** مثل **الديناميكا الجزيئية (MD)** و**الفحص الافتراضي (Virtual Screening)** و**نموذج QSAR** للحصول على تصور أكثر دقة حول فعالية المركبات في البيئات البيولوجية المختلفة.

توضح هذه النتائج أن **المركبات الطبيعية المستخلصة من شجرة مريم** تمتلك إمكانيات واعدة كمثبطات متعددة الأهداف، وتؤكد فعالية استخدام المحاكاة الحاسوبية كمنهج متقدم في البحث الصيدلي والاكتشاف المبكر للأدوية. إلا أن الانتقال من نتائج حاسوبية إلى تطبيقات علاجية فعلية يتطلب **دراسات تطبيقية معمقة** للتأكد من السلامة والفعالية، وهو ما يُعد المرحلة القادمة الحاسمة في هذا المسار البحثي.

قائمة المراجع

قائمة المراجع

[1] ع. عبد العال، الطب القديم، الطبعة الأولى: دار أجيال للنشر والتوزيع، 2007 م.

[2] ع حليمي وآخرون، "النباتات الطبية" الوكالة الوطنية لحفظ الطبيعة، الاتحاد العملي لحفظ الطبيعة، 1997.ص 107

[3] BOUTOUT Nouseiba , DIB Fedoua Exploration des molécules naturelles pour l'inhibition de PD-L1 dans le traitement du cancer : Approche par docking moléculaire, Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master Spécialité : Biochimie, Université Constantine 1 Frères Mentouri, 2024.

[4] Mucciarelli M and Maffei M, *Artemisia: Introduction to the Genus*, vol. 18. In Taylor & Francis: Colin W.W., 2002.

[5] Barkely T M, Brouillet L, Strother J L, « Flora of North America –Asteraceae », Oxford University Press, New York.., 2006.

[6] Yıldız K, Başalan M, Duru O, Gokpınar S, *Antiparasitic Efficiency of Artemisia absinthium on Toxocara cati in Naturally Infected Cats.* Turkiye Parazitol Derg, 2011.

[7] WRIGHT. C.W, (2002). Artemisia.First Edition.Vol 8. pp 1-79. London

[8] GONZALEZ-COLOMA. A, MARIA. B, CARMEN. E. DIAZ, BRAULIO. M. FRAGA, RAFAEL. MARTÍNEZ.D, GUSTAVO. E. Z, RODRIGO. A. C, RAIMUNDO. C, JESUS.B, (2012)-Major components of Spanish cultivated *Artemisia absinthium* populations: Antifeedant, antiparasitic, and antioxidant effects. *Industrial Crops and Products*. 37: pp 401-407.

[9] GUIGNARD. J. LOUIS. P.M, (1983)- Abrégé de botanique.5ème Edition. Pp 158-160.

[10]Szopa, A., Pajor, J., Klin, P., Rzepiela, A., Elansary, H. O., Al-Mana, F. A., ... & Ekiert, H. (2020). *Artemisia absinthium* L.—Importance in the history of medicine, the latest advances in phytochemistry and therapeutical, cosmetological and culinary uses. *Plants*, *9*(9), 1063.

[11]-LUCIENNE. A. D, (2010) - Les plantes médicinales d'Algérie 2ème Edition. pp : 24-25.Alger.

[12] -HALIMI ABD EL-KADAR.(1997) les plantes médicinales النباتات الطبية.Pp : 9-58.

[13] LACHENMEIER. D.W, (2010).Wormwood (*Artemisia absinthium* L.)-A curious plant with both neurotoxic and neuroprotective properties? Journal of Ethnopharmacology.131: pp 224–227.

[14] ROUX. D, ODILE. C, (2007)- Botanique pharmacognosie phytothérapie. Pp 85 ,3ème édition.

[15] BOTINEAU. M, (2010)- Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs 4ème Adition : Pp1187-1188. Paris.

[16] . Mansour, S. (2015). Evaluat ion de l'effet ant i inflammato ire de tro is plantes médicinales: *Artemisia absinthium* L., Artemisia herba alba Asso et hypericum scarboides -Etude in vivo- (Thèse de doctorat) .Université Mohamed Boudiaf, Oran.

[17] Calais, J. C. (2011, 28, aout). *Artemisia absinthium* L. 0150

[18] BELAIDI NADA, BOUBENDIRA KENZA, Evaluation de l'activité antioxydante de L'espèce *Artemisia absinthium*, Mémoire PRESENTÉE POUR OBTENIR LE DIPLÔME DE Master Spécialité BIOCHIMIE APPLIQUE, Université Des Frères Mentouri Constantine, 2018

[19]. رحماني إيمان - زنو فطيمة، دراسة منهجية للمراجع حول العوامل المؤثرة على الزيت الأساسي لبعض أنواع جنس Artemisia, Asteraceae، مذكرة مقدمة لنيل شهادة ماستر أكاديمي الميدان: كلية الرياضيات وعلوم المادة قسم الكيمياء، علوم المادة التخصص: كيمياء تحليلية، جامعة قاصدي مرباح ورقلة، 2020.

[20] Paul Iserin. ؛ « *Encyclopédie des plantes médicinales* » Préface de Paul Iserin, ISBN : 2-03-560252-1

[21] Wesołowska, A., Nikiforuk, A., Michalska, K., Kisiel, W., & Chojnacka-Wójcik, E. (2006). Analgesic and sedative activities of *Artemisia absinthium* essential oil in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 85(3), 510–515. https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.09.007

[22] Stojanović, G., Radulović, N., Hashimoto, T., & Palić, R. (2005). In vitro antimicrobial activity of *Artemisia absinthium* L. essential oil in combination with other essential oils. *Phytotherapy Research*, 19(8), 672–676. https://doi.org/10.1002/ptr.1734

[23] Kaul, V. K., Singh, V., & Singh, B. (2007). Chemical composition, antimicrobial and antispasmodic activities of essential oil of *Artemisia absinthium*. Journal of Ethnopharmacology, 110(3), 664–667.

[24]Baykan Erel, S., Reznicek, G., Senol, S. G., Karabay Yavasoglu, N. U., Zeybek, A. U., & Yesilada, E. (2007). Antimicrobial and antioxidant properties of Artemisia L. species from western Anatolia. Turkish Journal of Biology, 31(3), 137–144.

[25] Dhen N.; Majdoub O.; Souguir S.; Tayeb W.; Laarif A. and Chaib I. «*Chemical composition and fumigant toxicity of Artemisia absinthium essential oil against Rhyzopertha dominica and Spodoptera littoralis*» *Tunisian Journal of Plant Protection* 9: 57–65. 2014.

[26]Brisibe, E. A., Umoren, U. E., Brisibe, F., Magalhäes, P. M., Ferreira, J. F. S., Luthria, D. L., Wu, X., & Prior, R. L. (2009). Nutritional characterisation and antioxidant capacity of different tissues of *Artemisia annua* L. *Food Chemistry*, 115(4), 1240–1246. ttps://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.01.035

[27] Ait Youssef M. ؛ « *Plantes médicinales de Kabylie, Mohand Ait Youssef* » Préface du docteur Jean-Philippe Brette. Éditions Ibis Press, Paris, pp. 48–53, p. 349, 2006.

[28] Kalemba D. ; Gora J. ; Kurowska A. ; Majda T. and Mielniczuk Z.؛ « *Analysis of essential oils in aspect of their influence on insects. Part I. Essential oils of Artemisia absinthium L* » *Zeszyty Naukowe Politechniki Lodzkiej, Technologia I Chemia Spozywcza* 589, pp. 5–14, 1993.

[29] Bouksil H. ; Khelifi A. ؛ « *Activité biologique de trois huiles essentielles à l'égard d'un ravageur des denrées stockées* » Mémoire d'ingénieur, Institut d'agronomie, U.M.M.T.O, 2008/2009.

[30] Chabab H. ؛ « *Effet insecticide de trois plantes spontanées le thym (Thymus algeriensis), le bourrache (Borago officinalis L) et l'absinthe (Artemisia absinthium L) sur l'insecte ravageur de blé dur Tribolium castaneum Herbst* » Mémoire d'ingénieur, Institut d'agronomie, U.M.M.T.O, 2009/2010.

[31] Hamdani F/Z. ; Ameur H. ؛ « *Comparaison de l'activité insecticide des molécules des huiles essentielles de la lavande, l'absinthe, l'origan, la citronnelle et le faux poivrier contre la Sitophilus oryzae* » 2009/2010.

[32] Wichtl M. ; Anton R. ؛ « *Plantes thérapeutiques – tradition, pratique officinale, science et thérapeutique* » 2e édition, Édition : Tec et Doc, Paris : 2-7430-0631-5. 2003.

[33] Heinrich M. ; Barnes J. ; Gibbons S. ؛*Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy* Churchill Livingstone, Edinburg, pp. 209–210, 2004.

[34] OULD HOCINE Lynda, Etude de la composition chimique de l'espèce *Artémisia absinthium* L de la région de Blida (Chréa) et l'évaluation de son activité biologique, Mémoire En vue d'obtenir le diplôme de Master Option Chimie des Substances Naturelles, Université BLIDA I, 2015.

[35] Jerkovic J. ; Mastelic M. ; Juteau F. ; Masotti V. and Viano J. ؛ « *Chemical variability of Artemisia vulgaris L. essential oils originated from the Mediterranean area of France and Croatia* » *Flavour. Fragr. J.* **(18)** : 436–440 (2003).

[36] Gilly G. «*Les plantes aromatiques et huiles essentielles à grasse*» Ed. L'Harmattan, Paris, pp. 193–197, 2005.

[37] Chialva, F., P.A.P. Lidlle, and G. Doglia. 1983. Chemotaxonomy of Wormwood (*Artemisia absinthium* L.). A. Lebensm Unters Forsch 176: 363Ð366.

[38] Chiasson H.; Bélanger A.; Bostanian N.; Vincent C.; Poliquin A. «Screening of chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of *Artemisia absinthium* L oil» *Journal of Economic Entomology*, 94 (1), 167-171. 2001.

[39] Lopes-Lutz D.; Alviano D.S.; Alviano C.S.; Kolodziejczyk P.P. «Screening of chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of *Artemisia* essential oils» *Phytochemistry*; 69 (8) :1732-1738. 2008

[40] K. Ghédira et P. Goetz, « *Artemisia absinthium* L. : absinthe (Asteraceae) », *Phytothérapie*, vol. 14, no 2, p. 125-129, avr. 2016.

[41] Kordali S.; Cakir A.; Mavi A.; Kilic H. and Yildirim A. «Screening of chemical composition and antifungal and antioxidant activities of the essential from three Turkish *Artemisia* species» *J. Agric. Food Chem.* 53, 1408 – 1416. 2005.

[42] Baykan Erel S.; Reznicek G.; Şenol S.G.; Karabay Yavasoglu N.U.; Konyalioglu S.; Zeybe A.«Antimicrobial and antioxidant properties of *Artemisia* L., species from western Anatolia» *J Biol* 36, 75-84. 2012.

[43] Oana Craciunescu.; Daniel Constantin.; Alexandra Gaspar.; Liana Toma.; Elena Utoiu and Lucia Moldovan. «Polyphenol composition and antioxidant activity of extract from *Artemisia absinthium* L.» *Chemistry Central Journal* 2012.

[44] Derwich E.; Benziane Z. and Boukir A.«Chemical compositions and insecticidal activity of essential oils of three plants *Artemisia* species: *Artemisia Herba-Alba*, *Artemisia absinthium* and *Artemisia Pontica* (Morocco)» *EJEAF Che*, 8 (11). 1202 – 1211. 2009.

[45] ABED AMIRA, OIUS IMEN, (2015) Contribution à l'étude des Flavonoids des céréales de la région de Constantine et évaluation de leurs activités biologiques, Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master, Université des Frères Mentouri Constantine.

[46] Liu M., Yin H., Liu G., Dong JJ., Qian ZH., Miao JL., 2014. Xanthohumol, a Prenylated Chalcone from Beer Hops, Acts as an alpha-Glucosidase Inhibitor in Vitro. J Agric Food Chem;62:5548–54.

[47] Dehak, K., 2013. Méthode d'extraction et de séparation des substances naturelles. Doctorat de chimie : analyse physicochimique et réactivité des espèces moléculaires. Université d'Ouargla

[48] HIOUANI AMIRA, (2020) Etude de l'activité antioxydante des feuilles de l'espèce *Urtica dioica* L., MEMOIRE En vue de l'obtention du Diplôme de MASTER Université de Tlemcen.

[49] **Gani Adil., Wani SM., Masoodi FA and Gousia Hamees.,, 2012**. Whole-Grain Cereal Bioactive Compounds and Their Health Benefits: A Review. Department of Food Science and Technology, University of Kashmir, India.

[50] Macheix J.J.,Fleuriet A., Jay-Allemand C.(2005). Les composés phénoliques des végétaux (un exemple de métabolites secondaires d'importance économiques). Edition techniques et documentation, Lavoisier.

[51] Diaz, M. N., Frei, B., Vita, J. A., & Keaney, J. F., (1997): Antioxidants and atherosclerotic heart disease. N. Engl. J. Med, 337: 408-416.

[52] Aruoma, O. I., (1998): Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. J.Am. Oil. Chem. Soc, 75: 199-212.

[53]Merghem R. (2009). Eléments de biochimie végétale. Edition Bahaeddine.

[54] **Haslam, E. (1994).** Natural polyphenols (vegetable tannins): Gallic Acid metabolism. Nat. Prod. p11,41-66.

[55] **Pandey, K. B et Rizvi, S. I. (2009)**. Plant polyphenols as dietary antioxidants inhuman health and disease. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. Vol. 2(5): 270 – 278.

[56] **Bruneton, J. (1999).** Pharmacognosie, Photochimie, Plantes médicinales, 3ème Ed. Ed. Médicales internationales and Tec & amp; Doc Lavoisier, Paris.

[57] **Sarni-manchado, P., & Cheynier, V. (2006**). Les polyphénols en agroalimentaire, 1èreédition. TEC et DOC, Paris: 1.

[58] N. I. Nijveldt, E. van Nood, D. E. van Hoorn, P. G. Boelens, L. P. van Norren, and P. A. van Leeuwen, "Flavonoids: a review of probable mechanisms of action

and potential applications," The American Journal of Clinical Nutrition, vol. 74, no. 4, pp. 418–425, 2001.

[59] Milane H. (2004). La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère pro-oxydant ou capteurs de radicaux libres; études et applications thérapeutiques. Thèse de doctorat. Strasbourg.

[60] Dacosta E. (2003). Les phytonutriments bioactifs. Yves Dacosta (Ed). Paris, p 317.

[61]**Athamena S. (2009).** Etude quantitative des flavonoids des graines de *Cuminum cyminum et les feuilles de Rosmarinus officinalis* et l'evaluation de l'activité biologique. Thèse de magister de l'Université de Batna.

[62] RAMLI Imene, étude, in vitro, de l'activité anti leishmanie ne de certaines plantes médicinales locales : cas de la famille des lamiacées, thèse en vue de l'obtention du diplôme : magister en biologie appliquée, université Constantine 1 faculté des sciences de la nature et de la vie, 2013.

[63]Constanze, S., Winfried, R., Claudia, A., Rolf, G., et Dirk W, L. (2015) «HPLC analysis and safety assessment of coumarin in foods.,» food chem, vol. 109(2), pp. 462-9.

[64]Jain, P., et Himanshu, J. (2012) «Coumarin: Chemical and pharmacological profile,» Journal of Applied Pharmaceutical Science, vol. 2(6), pp. 236-240.

[65]**Harkati, B. (2011).** Valorisation et identification structurales des principes actifs de la famille Asteraceae. Thése de doctorat. Université Mentouri Constantine.

[66]**Ralston, L., Subramanian, S., Matsuno, M., and Yu, and O. (2005).** Partial Reconstruction of Flavonoid and Isoflavonoid Biosynthesis in Yeast Using Soybean Type I and Type II Chalcone Isomerases. Plant Physiology. 137(4): 1375-1388.

[67]**Holderness, J., Hedges, J.F., Daughenbaugh, K., Kimmel, E., Graff, J., Freedman, B., Jutila, and M.A. (2008).** Response of γ δ T Cells to Plant-Derived Tannins. Critical Reviews in Immunoligy. Pages 377-402.

[68]A. Sakagami, K. Aoki, M. Satoh, and Y. Tashiro, *"Biological functions of lignin and its derivatives,"* Journal of Oral Science, vol. 47, no. 2, pp. 63–76, 2005.

[69] Scalbert, A., Williamson, G. (2000). Dietaryintake and bioavailabilityof polyphenols. Journal of Nutrition. Vol. (130): 2073-2085.

[70]**Arnaud Basdevant. Martine Laville.(2001).** Eric Lerebours. *Traité de nutrition clinique de l'adulte*. Flammarion Médecine-Sciences, p165-177..

[71] Bouanani, S., Henchiri, C., Migianu-Griffoni, E., Aouf, N., and Lecouvey, M. (2010 Pharmacological and toxicological effects of Paronychia argentea in expérimental calcium oxalatenephrolithiasis in rats. Journal of Ethnopharmacology, 129(1), 38-45.

[72]Cottiglia, F., Loy, G., Garau, D., Fions, C., Caus, M., Pompei, R., and Bonsignore, L. (2008). Antimicrobial evaluation of coumarins and flavonoids from the stems of Daphne gnidium L. Phytomedicine; 8, 302-305.

[73]Younos, C., Soulimani, R., Seddiqi, N., Baburi, O., and Dicko, A. (2005). Etude ethnobotanique et historique des tamaris (Tamarix sp., tamaricaceae) et leurs usages actuels en Afghanistan.Phytothérapie, 6, 248-251.

[74]Kabera, J. N., Kakana, P., Bigendako, M., and Tomani, J. C. (2000). Centre de Recherche en Phytomédicaments et Sciences de la Vie de l'IRST A la recherche des composés bioactifs à base de plantes : cas du RWANDJA. Lebanese Science Journal, Vol.14, No.2.

[75] El-Shazli, A. M., Dora, G., and Wink, M. (2005). Alkaloid of Haloxylon salicornicum (Moq.) Bunge ex Boiss. (Chenopodiaceae). Pharmazie; 60(12), 949-52.

[76]Dohou, N., Yamni, K., Tahrouch, S., Hassani, L.M., BADOC, A., and Gmira, N. (2003). Phytochemical screening of an ibero-moroccan endemic, Thymelaea lythroides. Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, 142, 61-78.

[77]Boual, Z., Kemassi, A., Oudjana, H.A., Michaud, P., and Didi, E. (2013). Caractérisation partielle des polysaccharides hydrosolubles des feuilles de malva

parviflora I. (malvaceae): activité prébiotique. Université Kasdi Merbah- Ouargla, Laboratoire Protection des écosystèmes en zones arides et semiarides, 41.

[78]Belloum, M., Bouheroum, F., Benayache, H., and Benayache, S. (2013). Secondary metabolites from the aerial part of Inula crithmoides. Chemistry of Natural Compounds; 17(5): 54- 61.

[79]Meddour, A., Yahial, M., Benkiki, N., Ayachi, A. (2013). Etude de l'activité antioxydante et antibactérienne des extraits d'un ensemble des parties de la fleur du capparis spinosa I. Lebanese Science Journal ; Vol. 14, No. 1, 49.

[80]**Hadj Salem J. (2009).** Extraction, identification, caractérisation des activités biologiques de Flavonoids de nitraria retusa et synthèse de dérives acyles de ces molécules par voie enzymatique. Thèse de doctorat de l'Université de nancy.

[81] Mercader A. G., Duchowicz P. R., Fernández F. M., Castro E. A., Bennardi D. O., Autino J. C., Romanelli G. P. (2008). QSAR prediction of inhibition of aldose reductase for flavonoids. Bioorgan. Med. Chem., 16, 7470–7476.

[82] Cushine T.TP., Lamb A.J. (2005). Antimicrobial activity of flavonoids. Int. J. antimicrob. Ag., 26, 343-356.

[83] Ziaee A., Zamansoltani F., Nassiri-Asl M., Abbasi E. (2009). Effects of rutin on lipid profile in hypercholesterolaemic rats. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., 104, 253-258.

[84] Hooper L., Kroon P.A., Rimm E.B., Cohn J.S., Harvey I., Le Cornu K.A., Ryder J.J., Hall W.L., Cassidy A. (2008). Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: A meta-analysis of randomized controlled trials. Am. J. Clin. Nutr., 88, 38-50.

[85]Arts I.C., Hollman P.C., Feskens E.J. (2001). Catechin intake might explain the inverse relation between tea consumption and ischemic heart disease: the Zutphen Elderly Study. Am J Clin Nutr, 74, 227-232.

[86] Nakagawa K., Kawagoe M., Yoshimura M., Arata H., Minamikawa T., Nakamura M., Matsumoto A. (2000). Differential effects of flavonoid quercetin

on oxidative damages induced by hydrophilic and lipophilic radical generators in hepatic lysosomal fractions of mice. J. Health Sci., 46, 509-512.

[87] Hirano R., Sasamoto W., Matsumoto A., Itakura H., Igarashi O., Kondo K. Antioxidant ability of various flavonoids against DPPH radicals and LDL oxidation. J. Nutr Sci Vitaminol., 47, 357-362.

[88] Kosmider B, Osiecka R. Flavonoid Compounds: A Review of Anticancer Properties and Interactions with cis-Diamminedichloroplatinum(II). Drug Dev Res 2004; 63: 200-211.

[89] Plochmann K, Korte G, Koutsilieri E, Richling E, Riederer P, Rethwilm A, Schreier P, Scheller C. Structure–activity relationships of favonoid-induced cytotoxicity on human leukemia cells. Arch. Biochem. Biophys 2007; 460: 1-9.

[90] Nijveldt R.J., Van Nood E., Van Hoorn D.E.C., Boelens P.G., Van Norren K., Van Leeuwen P.A.M. (2001). Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. Am. J. Clin. Nutr., 74, 418-425.

[91] **P Sarni-Manchado., V Cheynier. (2006).** *Les polyphénols en agroalimentaire*, Lavoisier, Editions Tec & Doc, 398 p.).

[92]Mónica Galleano., Sandra V., Verstraeten, Patricia I., Oteiza, Cesar G.,Fraga. (2010). Antioxidant actions of flavonoids: Thermodynamic and kinetic analysis, Archives of Biochemistry and Biophysics, vol. 501.

[93] **Cesar G., Fraga., Monica Galleano., Sandra V., Verstraeten., Patricia I., Oteiza.(2010).** Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols », *Molecular Aspects of Medicine*.

[94] فاطمة حمودي، خولة شنوف، محتوى المركبات الفينولية والأنشطة البيولوجية لمستخلصات نبات طبي *Artemisia absinthium*، مذكرة تخرج لنيل شهادة ماستر أكاديمي، جامعة الشهيد حقه لخضر – الوادي، 2021.

[95] Bureau, R. (2014). Modélisation moléculaire et conception de nouveaux ligands d'intérêt biologiques. Tech l'Ingénieur

[96] La chémoinformatique : (2020). concept et applications. Revue de l'ocpi.

[97] Geldenhuys, W. J., Gaasch, K. E., Watson, M., Allen, D. D., & Van der Schyf, C. J. (2006). Optimizing the use of open-source software applications in drug discovery. Drug discovery today

[98] Yang Y., Chakravorty D.K., Merz K.M., 2010.- Finding a needle in the haystack: computational modeling of Mg 2+ binding in the active site of protein farnesyltransferase. biochemistry, 49: 9658-9666

[99] Boucherit, H., Abdelouahab, C., Bensegueni, A., Amina, M., Hioual, K., & Mokrani, E. (2013).L'AMARRAGE MOLECULAIRE : UNE NOUVELLE APPROCHE POUR LUTTER CONTRE LE DEVELOPPEMENT DE LA TUBERCULOSE. 7, 133–149.

[100] T. Schulz-Gasch, M. Stahl, « Scoring Functions for Protein-ligand Interactions: A Critical Perspective », Drug Discovery Today: Technologies, 2004, 1, 231-239.

[101] R. Wang, Y. Lu, X. Fang, S. Wang, « An Extensive Test of 14 Scoring Functions Using the PDBbind Refined Set of 800 Protein-ligand Complexes », J. Chem. Inf. Comp. Sci., 2004, 44, 2114-2125.

[102] DEKKICHE Zakia, BENAICHE Soulef. *Modélisation par Docking moléculaire de l'interaction Enzyme-Inhibiteur : Cas de la Tyrosine kinase-JAK2 en tant-que cible thérapeutique impliquée dans les pathologies du sang*. Mémoire de master : biochimie appliqué. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie. 2018. P 93

[103] Halperin, I., Ma, B., Wolfson, H., & Nussinov, R. (2002). Principles of docking: An overview of search algorithms and a guide to scoring functions. *Proteins: Structure, Function and Genetics*, *47*(4), 409–443. https://doi.org/10.1002/prot.10115

[104] M.GANN,M.FRED , pose prediction and virtual screening accuracy, Journal of chemical Information and Modeling, 51(2011)578- 96.

[105] L.Martin, Développement d'une plateforme bio-informatique d'outils pour la modélisation des structures et pour le criblage virtuel comparatif : une

application sur la protéine kinase FAK. Thèse de doctorat d'université : Bio-informatique. Montpellier : Université Montpellier 2,France, 149 (2006).

[106] Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. Journal of medicinal chemistry.

[107] Imberty, A., Hardman, K. D., Carver, J. P., & Perez, S. (1991). Molecular modeling of protein-carbohydrate interactions. Docking of monosaccharides in the binding site of concanavalin A. Glycobiology.

[108]Sanchez, G. (2013). Las instituciones de ciencia y tecnologia en los procesos de aprendizaje de la producción agroalimentaria en Argentina. *El Sistema Argentino de Innovacion:Instituciones, Empresas y Redes. El Desafio de La Creacion y Apropiacion de Conocimiento.*, *14*(October 2006), 659–664. https://doi.org/10.1002/prot

[109] ADJERCI ADEL, Docking moléculaire et criblage ADME/Toxicité pour des inhibiteurs de l'alpha-amylase et de l'alpha-glucosidase, mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de master : université badji mokhtar annaba, 2023.

[110] Thiriot E. (2009). Modélisation de la reconnaissance et de la catalyse enzymatiques : Développements méthodologiques et détermination du mécanisme des Méthionine Sulfoxyde Réductases de classe A. thèse de doctorat d'université : Chimie informatique et théorique. Nancy : Université de Nancy. France.

[111] Thomsen R, Christensen MH: 2006.MolDock. A New Technique for High-Accuracy Molecular Docking. J Med Chem.

[112] Walters, W. P., & Murcko, M. A. (2002). Prediction of 'drug- likeness'. Advanced drug delivery reviews.

[113] Muller, P. Y., & Milton, M. N. (2012). The determination and interpretation of the therapeutic index in drug development. Nature Reviews Drug Discovery.

[114] Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J., Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug

discovery and development settings. Advanced Drug Delivery Reviews 2012, 64, 4-17.

[115]Kitchen, D. B., Decornez, H., & Furr, J. R., & Bajorath J. (2004). Nature reviews, Drug discovery, 3(11), 935-49.

[116] Bouchagra, S. (2018). Modelisation des interactions proteine-petites molecules: etude de la relation structure-fonction dans le cas lipases. Thèse de doctorat: Chimie Organique et Bioorganique. Université Badji Mokhtar – Annaba, Algérie. P 145.

[117] Frich, E., Hratchian, H. P., Dennington, R. D., Keith, T. A., Millam, J., Nielsen, A. B., … & His o ks J (2009) G uss View 5 Referen e G ussi n In W llingford CT.

[118] Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., Shindyalov, I. N., & Bourne, P. E. (2000). The protein data bank. Nucleic Acids Research, 28(1), 235-242.

[119]Kim, S., Thiessen, P. A., Bolton, E. E., Chen, J., Fu, G., Gindulyte, A., ... & Bryant, S. H. (2016). PubChem substance and compound databases. Nucleic acids research, 44(D1), D1202-D1213.

[120] Gabb, J., Jackson, R. M., & Sternberg, M. J. E. (1997). Modelling protein docking using shape complementarity, electrostatics and biochemical information. Journal of Molecular Biology, 272, 106-120.

[121] Daina A et Zoete V. A BOILED- Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. Chemmedchem. Jui 2016. 11(11) : p. 1117, doi: 10.1002/cmdc.201600182.

[122] Ferrari, I. V. (2021). Open access in silico tools to predict the ADMET profiling and PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances of Bioactive compounds of Garlic (Allium sativum L.). BioRxiv, 2021-07.

[123] Chemsa A E ,Zellagui A, Ozturk M, Erol E ,Ceylan O , Duru M, Lahouel M , 3104.)).Chemical composition, antioxidant, anticholinesterase, antimicrobial

and antibiofilm activities of essential oil and methanolic extract of *Anthemis stiparum* subsp.sabulicola (Pomel) Oberpr)

[124] Adelin, T., Frengki, & Dwinna, A. (2013). Penambatan Molekuler Kurkumin dan Analognya Pada Enzim Siklooksigenase-2, Jurnal Medika Veterinaria, 7(1), 0853–1943.

[125] Howard, G. C., & Brown, W. E. (2001). Modern protein chemistry: practical aspects. CRC Press.

[126] Huey, R., Morris, G. M., & Forli, S. (2011). Using AutoDock 4 and Vina With AutoDock Tools: A Tutorial. Scripps Research Institute, California, USA.

[127] Huey, R., Morris, G. M., & Forli, S. (2011). Using AutoDock 4 and Vina With AutoDock Tools: A Tutorial. Scripps Research Institute, California, USA.

[128] Bouchagra, S. (2018). Modelisation des interactions proteine-petites molecules: etude de la relation structure-fonction dans le cas lipases. Thèse de doctorat: Chimie Organique et Bioorganique. Université Badji Mokhtar – Annaba, Algérie. P 145.

[129] Rizki M, Pratama F, Poerwono H, Siswodiharjo S. (2019). ADMET properties of novel 5-O-benzoylpinostrobin derivatives. Automatically Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology.

[130] Lipinski, C. A., et al. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Advanced drug delivery reviews, 44(1), 235-249.

[131] Bohnert, T., & Prakash, C. (2012). ADMET profiling in drug discovery and development: an overview. Encyclopedia of Drug Metabolism and Interactions, 135.

[132] Waterbeemd, H., & Gifford, E. (2000). ADMET in silico modeling: towards prediction paradise? Nat. Rev Drug Discov, 2(3), 192-204.

[133] Schwobel, J., Ebert, R., Kühne, R., & Schüürmann, G. (2011). Prediction models for the Abraham hydrogen bond-donor strength: comparison of semi-

empirical, ab initio, and DFT methods. Journal of Physical Organic Chemistry, 24.

[134] Balakin, K., Savchuk, N., & Tetko, I. (2006). In silico approaches to prediction of aqueous and DMSO solubility of drug-like compounds: trends, problems and solutions. Current Medicinal Chemistry, 13(2), 223-241.

[135] Allam L. CONCEPTION ET EVALUATION DES MOLECULES ANTICANCEREUSES PAR APPROCHES IN SILICO : Inhibiteurs des Kinases AKT1 et LMTK3. (These de doctorat). Université Mohammed V Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat, Royaume du Maroc, 2020.

[136] Kirchmair J, Gller AH, Lang D, Kunze J, Testa B, Wilson ID, Glen RC, Schneider G, "Predicting drug metabolism: experiment and/or computation?".Nat Rev Drug Discov. 2015 Jun; 14(6):387-404.

[137] عبد الإله بيش مصطفى الامتصاص والعوامل المؤثرة فيه، 2018

[138] Furutani, K., Tsumoto, K., Chen, I.-S., Handa, K., Yamakawa, Y., Sack, J. T., & Kurachi, Y. (2019). Facilitation of I Kr current by some hERG channel blockers suppresses early afterdepolarizations. Journal of General Physiology, 151(2), 214-230

[139] Nisha, C. M., Kumar, A., Nair, P., Gupta, N., Silakari, C., Tripathi, T., & Kumar, A. (2016). Molecular docking and in silico ADMET study reveals acylguanidine 7a as a potenti l inhi itor of β-secretase. *Advances in bioinformatics*, *2016*.

[140] Veber, Daniel F., Stephen R. Johnson, Hung-Yuan Cheng, Brian R. Smith, Keith W. Ward, and Kenneth D. Kopple. "Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates." Journal of medicinal chemistry 45, no. 12 (2002): 2615-2623.

[141] Liu, Jie, Kamel Mansouri, Richard S. Judson, Matthew T. Martin, Huixiao Hong, Minjun Chen, Xiaowei Xu, Russell S. Thomas, and Imran Shah. "Predicting hepatotoxicity using ToxCast in vitro bioactivity and chemical structure." Chemical research in toxicology 28, no. 4 (2015): 738-751.

[142] Kroes, Robert, A. G. Renwick, M. Cheeseman, J. Kleiner, I. Mangelsdorf, A. Piersma, B. Schilter et al. "Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidancefor application to substances present at low levels in the diet." Food and chemical toxicology 42, no. 1 (2004): 65-83.

[143] Ames, Bruce N., William E. Durston, Edith Yamasaki, and Frank D. Lee. "Carcinogens are mutagens: a simple test system combining liver homogenates for activation and bacteria for detection." Proceedings of the National Academy of Sciences 70, no. 8 (1973): 2281-2285.

[144] Zhang, Luoping, Cliona M. McHale, Nigel Greene, Ronald D. Snyder, Ivan N. Rich, Marilyn J. Aardema, Shambhu Roy, Stefan Pfuhler, and Sundaresan Venkatactahalam. "Emerging approaches in predictive toxicology." Environmental and molecular mutagenesis 55, no. 9 (2014): 679-688.

[145] O'Hara, L., & Smith, L. B. (2015). Androgen receptor roles in spermatogenesis and infertility. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 29(4), 595-605.
https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.04.006

[146] Amir, S., Shah, S. T. A., Mamoulakis, C., Docea, A. O., Kalantzi, O. I., Zachariou, A., Calina, D., Carvalho, F., Sofikitis, N., Makrigiannakis, A., & Tsatsakis, A. (2021).Endocrine Disruptors Acting on Estrogen and Androgen Pathways Cause Reproductive Disorders through Multiple Mechanisms: A Review. Int J Environ Res Public Health, 18(4).
https://doi.org/10.3390/ijerph18041464

[147] Balint, E. E., & Vousden, K. H. (2001). Activation and activities of the p53 tumour suppressor protein. Br J Cancer, 85(12), 1813-1823.
https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.2128

[148] Li, A. P. (2001). Screening for human ADME/Tox drug properties in drug discovery. Drug Discovery Today, 6(7), 357-366.
https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S13596446(01)01712-3

[149] Ghose, A. K., Viswanadhan, V. N., & Wendoloski, J. J. (1999). A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *Journal of combinatorial chemistry*, *1*(1), 55-68.

[150] Craciun, D., Modra, D., & Isvoran, A. (2015). ADME-Tox profiles of some food additives and pesticides. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 1694, No. 1). AIP Publishing.

[151] Pathania, S., & Singh, P. K. (2020). Analyzing FDA-approved drugs for compliance of pharmacokinetic principles: should there be a critical screening parameter in drug designing protocols? *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 17(4), 351– 354.

[152]Z. Dolatkhah, S. Javanshir, A. S. Sadr, J. Hosseini et S. Sardari, « Synthesis, Molecular Docking, Molecular Dynamics Studies, and Biological Evaluation of 4H Chromone 1,2,3,4 tetrahydropyrimidine 5 carboxylate Derivatives as Potential Antileukemic Agents », Journal of Chemical Information and Modeling, vol. 57, no 6, pp. 1246–1257, juin 2017. doi: 10.1021/acs.jcim.6b00138

[153] H. L. Wiraswati, N. Fauziah, G. W. Pradini, D. Kurnia, R. A. Kodir, A. Berbudi, A. R. Arimdayu, A. Laelalugina, Supandi et I. F. Ma'ruf, « Breynia cernua : Chemical Profiling of Volatile Compounds in the Stem Extract and Its Antioxidant, Antibacterial, Antiplasmodial and Anticancer Activity In Vitro and In Silico », Metabolites, vol. 13, n° 2, art. 281, fév. 2023. doi 10.3390/2218-1989/13/2/281

[154]F. Asli et I. Bensahbane, « Molecular Docking Study: Application to the Epidermal Growth Factor Receptor », Chemistry Proceedings, vol. 16, n° 1, art. 82, novembre 2024. doi: 10.3390/ecsoc-28-20219

[155]S. Pradeep, S. C. Prabhuswaminath, P. Reddy, S. M. Srinivasa, A. A. Shati, M. Y. Alfaifi, S. E. Elbehairi, R. R. Achar, E. Silina, V. Stupin, N. Manturova, D. Glossman Mitnik, C. Shivamallu et S. P. Kollur, « Anticholinesterase activity

of Areca catechu: In vitro and in silico green synthesis approach in search for therapeutic agents against Alzheimer's disease », Frontiers in Pharmacology, vol. 13, art. 1044248, 4 novembre 2022. doi: 10.3389/fphar.2022.1044248

[156]L. Rizan, H. Mudalige et O. Perera, « Identification of effective phytochemicals against non small lung cancer receptor using AutoDock 4.2.6 site specific technique », mémoire BMS, School of Science, BMS, Sri Lanka, reçu 17 juill. 2022, publié 30 sept. 2022. [En ligne]. Disponible: https://diglib.natlib.lk/bitstream/handle/123456789/57257/Luqmaan%20Rizan%20BMS.pdf?sequence=1

[157]I. Ignjatović, D. Mitić, M. Kladar et M. Rat, « Molecular docking study on biomolecules isolated from endophytic fungus Phomopsis sp. against Escherichia coli and Staphylococcus aureus receptors », Journal of the Serbian Chemical Society, vol. 86, n° 7 8, pp. 129–136, 2021. [En ligne]. Disponible: https://doiserbia.nb.rs/img/doi/0352-5139/2021/0352-51392100002I.pdf

[158]M. Panjugula, P. P. A. Kusampudi, A. Tejaswini, S. Konda et K. Venkat Sai, « Screening of Phyllanthus niruri Leaves Phytoconstituents for Antiviral and Antibacterial Activity by Molecular Docking Studies », dans Advances in Experimental Medicine and Biology, vol. 1423, pp. 115–122, 2023, GeNeDis 2022. doi: 10.1007/978 3 031 31978 5_9

[159]A. K. K. Reddy, P. Raju, K. V. K. Reddy, B. Paidi et K. Rao, « Synthesis, antibacterial and molecular docking studies of new analogs of triazinane and oxadiazinane », Journal of Applied Chemistry, vol. 5, n° 3, pp. 45–52, mars 2016. doi: 10.1016/j.apc.2016.03.002

[160] Cowan-Jacob, S. W., Fendrich, G., Floersheimer, A., Furet, P., Liebetanz, J., Rummel‹ G., Rheinberger, P., Centeleghe, M., Fabbro, D., & Manley, P. W. (2007). Structural biology contributions to the discovery of drugs to treat chronic myelogenous leukemia. Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography, 63(Pt 1), 8093.

[161] Qiu, X., Janson, C. A., Smith, W. W., Green, S. M., McDevitt, P., Johanson, K., Carter, P., Hibbs, M., Lewis, C., Chalker, A., Fosberry, A., Lalonde, J., Berge, J., Brown, P., Houge-Frydrych, C. S., & Jarvest, R. L. (2001). Crystal structure of Staphylococcus aureus tyrosyl-tRNA synthetase in complex with a class of potent and specific inhibitors. Protein Sci, 10(10), 2008-2016. https://doi.org/10.1110/ps.18001

[162] Alminderej F Bakari S , Almundarij T I., Snoussi M , Aouadi K and Kadri A , RETRACTED: Antimicrobial and Wound Healing Potential of a New Chemotype from Piper cubeba L. Essential Oil and In Silico Study on S. aureus tyrosyl-tRNA Synthetase Protein, 2021

[163]Chen, Z. R., Huang, J. B., Yang, S. L., & Hong, F. F. (2022). Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. Molecules, 27.)2)

[164] Cheung, J., Rudolph, M. J., Burshteyn, F., Cassidy, M. S., Gary, E. N., Love, J., Franklin, M. C., & Height, J. J. (2012). Structures of human acetylcholinesterase in complex with pharmacologically important ligands. Journal of Medicinal Chemistry, 55(22), 10282-10286

[165] Pauff, J. M., Cao, H., & Hille, R. (2009). Substrate Orientation and Catalysis at the Molybdenum Site in Xanthine Oxidase: CRYSTAL STRUCTURES IN COMPLEX WITH XANTHINE AND LUMAZINE. J Biol Chem, 284(13), 8760-8767. https://doi.org/10.1074/jbc.M804517200

[166] Elijah, S., Uba, S., & Uzairu, A. (2019). Molecular docking study for evaluating the binding mode and interaction of 2,4-disubstituted quinoline and its derivatives as potent anti-tubercular agents against Lipoate protein B (LipB). Turkish Computational and Theoretical Chemistry, 3(1), 17-24.

[167]Yoshida, H., Kawai, F., Obayashi, E., Akashi, S., Roper, D. I., Tame, J. R., & Park, S. Y. (2012). Crystal structures of penicillin-binding protein 3 (PBP3) from methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the apo and cefotaxime-bound forms. J Mol Biol, 423(3), 351-364. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2012.07.012

[168]Comito, M., Monguzzi, R., Tagliapietra, S., Palmisano, G., & Cravotto, G. (2023). Towards Antibiotic Synthesis in Continuous-Flow Processes. Molecules, 28.)2)

[169] Ilavarasi, A. V., Paularokiadoss, F., Novena, L. M., Pooventhiran, T., Erkan, S., Celaya, C. A., Thomas, R., Ampasala, D. R., & Christopher Jeyakumar, T. (2023). Understanding the electronic structure of the alkaloid in scorpion venom through drug2024/2023 66 انًراجع adsorption and molecular docking studies on COVID-19 proteins. Chemical Physics Impact, 7, 100289. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chphi.2023.100289

[170] Tyagi, R., Rosa, B. A., & Mitreva, M. (2019). Chapter 12 - Omics-Driven Knowledge-Based Discovery of Anthelmintic Targets and Drugs. In K. Roy (Ed.), In Silico Drug Design (pp. 329-358). Academic Press. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816125-8.00012-2

[171] Coimbra, J. T. S., Feghali, R., Ribeiro, R. P., Ramos, M. J., & Fernandes, P. A. (2020). The importance of intramolecular hydrogen bonds on the translocation of the small drug piracetam through a lipid bilayer. RSC Adv, 11(2), 899-908. https://doi.org/10.1039/d0ra09995c

[172] Johnson, L. R. (2003). Digestion and absorption. Essential Medical Physiology, 2

[173] Dotiwala, A. K., McCausland, C., & Samra, N. S. (2018). Anatomy, head and neck, blood brain barrier. Horn, J. R., & Hansten, P. D. (2008). Get to know an enzyme: CYP2C19. Pharmacy Times, 74(5), 30.

[174] Pardridge, W. M. (2012). Drug transport across the blood–brain barrier. Journal of cerebral blood flow & metabolism, 32(11), 1959-1972.

[175] Ogura, T., Wakayama, M., Ashino, Y., Kadowaki, R., Sato, M., Soga, T., & Tomita, M. (2020). Effects of feed crops and boiling on chicken egg yolk and white determined by a metabolome analysis. Food Chemistry, 327, 127077. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127077

[176] Zhou, S.-F., Zhou, Z.-W., Yang, L.-P., & Cai, J.-P. (2009). Substrates, inducers, inhibitors and structure-activity relationships of human Cytochrome P450 2C9 and implications in drug development. Current medicinal chemistry, 16(27), 3480-3675.

[177] Horn, J. R., & Hansten, P. D. (2008). Get to know an enzyme: CYP2C19. Pharmacy Times, 74(5), 30.

[178] Bauer, M., Tournier, N., & Langer, O. (2019). Imaging P-Glycoprotein Function at the Blood–Brain Barrier as a Determinant of the Variability in Response to Central Nervous System Drugs. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 105(5), 1061-1064. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cpt.1402

[179] S. Lockridge and C. Masson, “Butyrylcholinesterase: A multifunctional enzyme in plasma,” *Chemico-Biological Interactions*, vol. 187, no. 1-3, pp. 157–162, 2010.

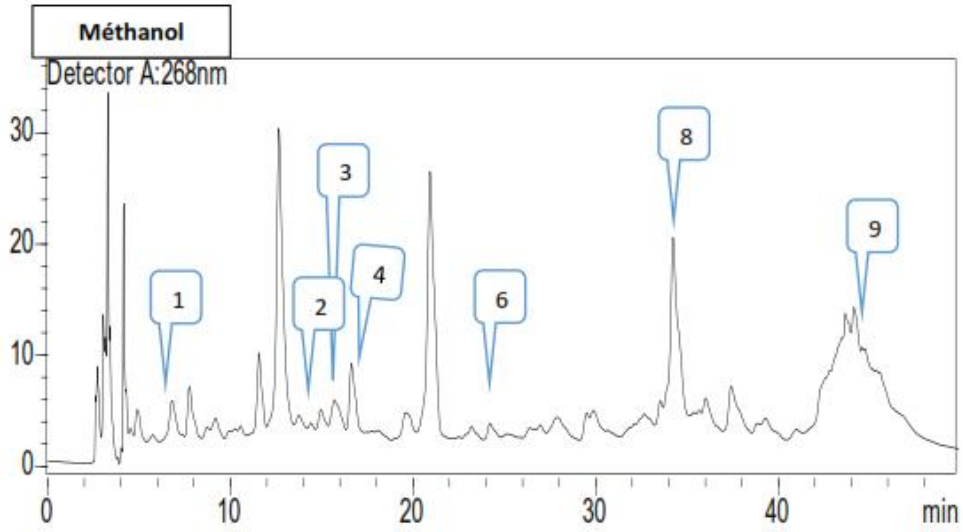
[180] K. Kampranis and A. Maxwell, “DNA gyrase and its inhibitors: a recent update,” *Current Topics in Medicinal Chemistry*, vol. 6, no. 11, pp. 1119–1144, 2006.

[181] T. Nitiss, “Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy,” *Nature Reviews Cancer*, vol. 9, pp. 338–350, 2009.

[182] J. Lan *et al.*, “Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor,” *Nature*, vol. 581, pp. 215–220, 2020.

الملاحق

الملحق 01:



الشكل 25: يمثل الكروماتوغرام الناتج عن فصل أهم المركبات الفينولية لمستخلص الميثانولي بواسطة HPLC

PeakTable

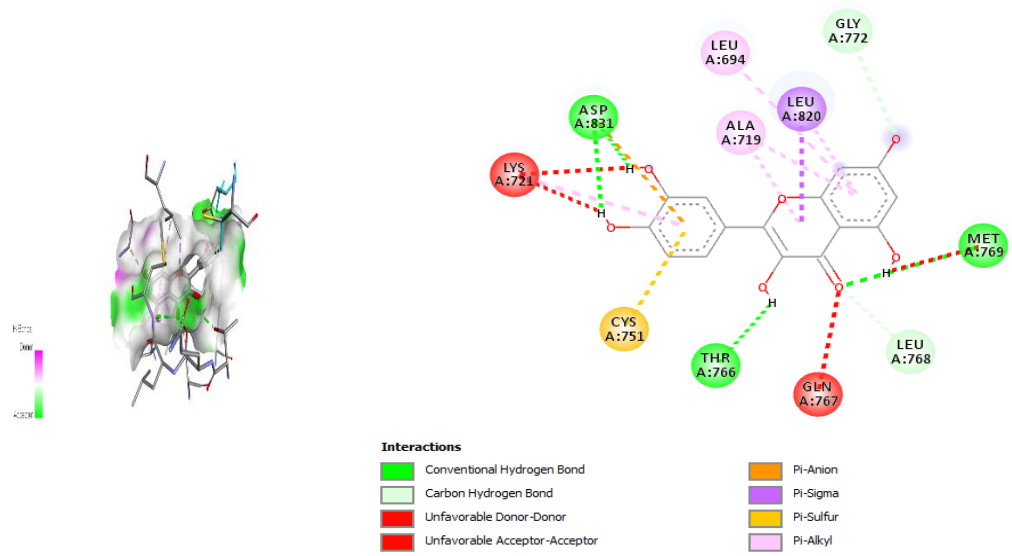
Detector A Ch1 268nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	2.623	26730	6079	0.299	1.569
2	2.722	90514	8729	1.014	2.254
3	3.044	86827	13442	0.973	3.471
4	3.153	74424	11389	0.834	2.941
5	3.290	186433	33438	2.089	8.633
6	3.398	104014	12369	1.165	3.194
7	3.830	1060	314	0.012	0.081
8	4.036	9882	1474	0.111	0.381
9	4.151	124122	23427	1.391	6.048
10	4.301	41878	6655	0.469	1.718
11	4.529	48792	3174	0.547	0.819
12	4.894	133651	4794	1.497	1.238
13	5.741	87171	2435	0.977	0.629
14	6.802	218850	5411	2.452	1.397
15	7.325	29093	2315	0.326	0.598
16	7.761	200729	6551	2.249	1.691
17	8.733	64436	2794	0.722	0.721
18	9.194	128345	3560	1.438	0.919
19	9.942	43848	2298	0.491	0.593
20	10.294	51823	2403	0.581	0.621
21	10.566	71281	2684	0.799	0.693
22	11.564	252594	9148	2.830	2.362
23	12.656	862167	29252	9.659	7.552
24	13.745	115956	3311	1.299	0.855
25	14.405	62036	2532	0.695	0.654
26	14.955	115877	3667	1.298	0.947
27	15.698	190079	4450	2.130	1.149
28	16.625	218480	7669	2.448	1.980
29	17.444	20752	1397	0.232	0.361
30	17.740	27532	1479	0.308	0.382
31	18.101	57847	1459	0.648	0.377
32	19.591	128421	2912	1.439	0.752
33	20.928	721548	24470	8.084	6.318
34	22.496	1164	95	0.013	0.025
35	23.200	41241	1233	0.462	0.318
36	24.208	35704	1412	0.400	0.365
37	25.153	11519	374	0.129	0.096
38	26.387	18787	892	0.210	0.230
39	26.667	9056	830	0.101	0.214
40	26.969	29231	1215	0.327	0.314
41	27.879	101280	1928	1.135	0.498
42	29.505	44968	2440	0.504	0.630
43	29.871	92706	2667	1.039	0.689
44	30.652	30642	942	0.343	0.243
45	32.134	55741	1590	0.624	0.411
46	32.653	121852	2472	1.365	0.638
47	33.535	78625	3695	0.881	0.954
48	34.236	673404	18417	7.544	4.755
49	35.349	56493	2689	0.633	0.694
50	35.670	53943	2906	0.604	0.750
51	36.013	161450	4030	1.809	1.041
52	37.413	248688	5167	2.786	1.334
53	38.855	43132	1866	0.483	0.482
54	39.294	116090	2347	1.301	0.606
55	40.988	55370	1384	0.620	0.357
56	42.805	320174	6727	3.587	1.737
57	43.482	345445	9732	3.870	2.513
58	43.662	290661	11929	3.256	3.080
59	44.127	347076	12513	3.888	3.231
60	44.595	87479	8892	0.980	2.296
61	44.748	197754	8805	2.216	2.273
62	45.133	72776	7043	0.815	1.819
63	45.365	88437	6913	0.991	1.785
64	45.561	497807	6690	5.577	1.727
Total		8925887	387314	100.000	100.000

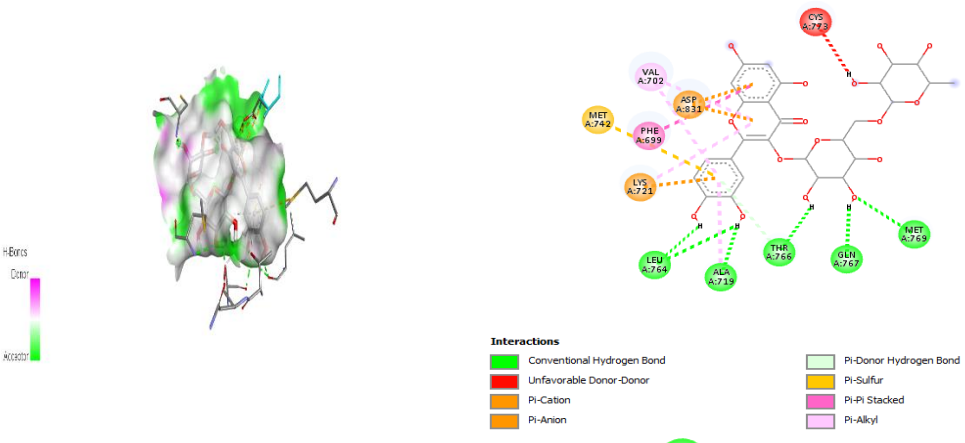
الملحق 02:

1-نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط للانزيم Epidermal Growth Factor 1Receptor

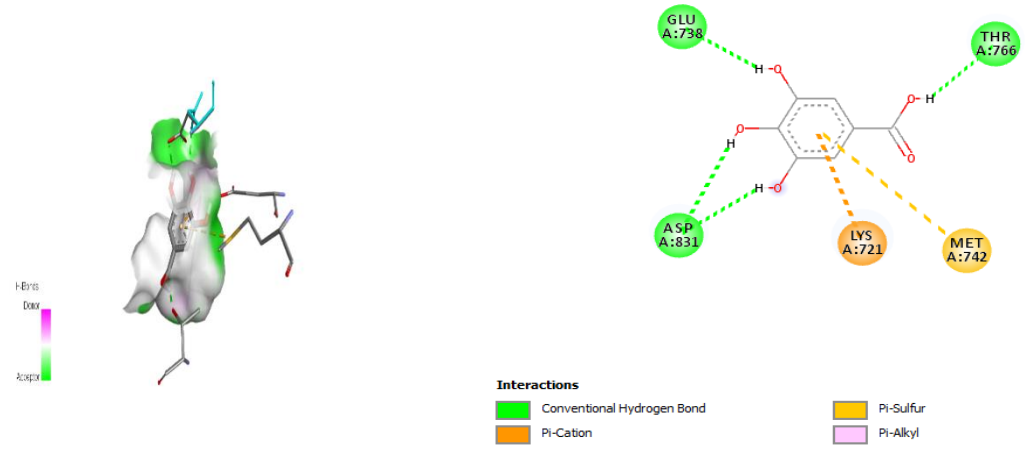
1



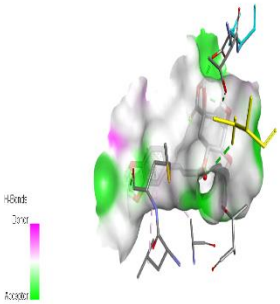
2

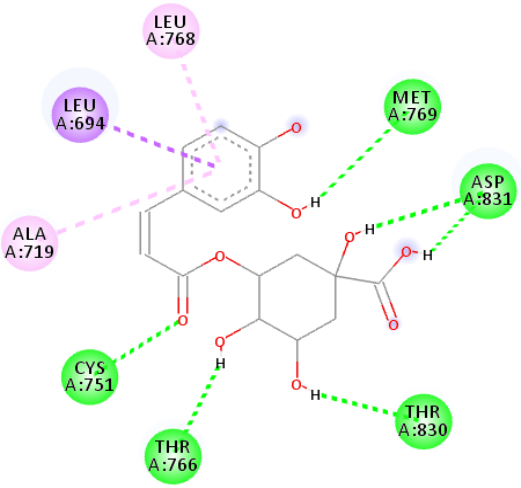


3

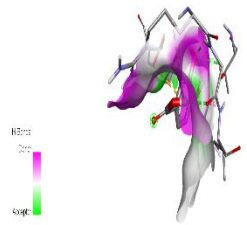


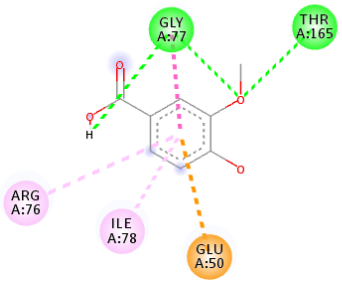
4



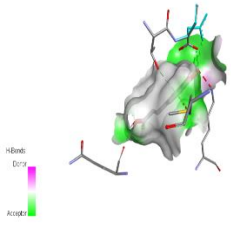

LEU
A:768
LEU
A:694
MET
A:769
ASP
A:831
ALA
A:719
CYS
A:751
THR
A:766
THR
A:830
Interactions
Conventional Hydrogen Bond
Pi-Alkyl
Pi-Sigma

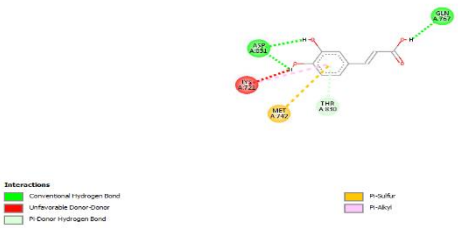
5



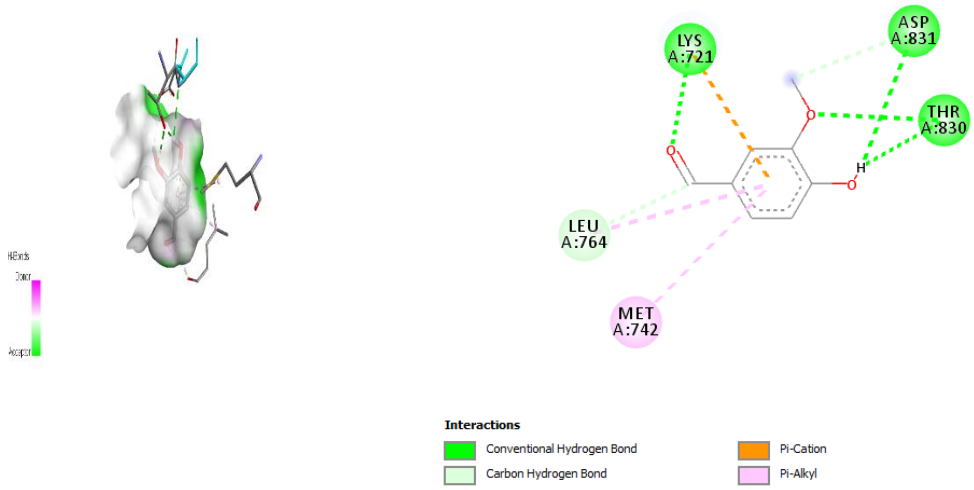

GLY
A:77
THR
A:165
ARG
A:76
ILE
A:78
GLU
A:50
Interactions
Conventional Hydrogen Bond
Amide-Pi Stacked
Pi-Anion
Pi-Alkyl

6

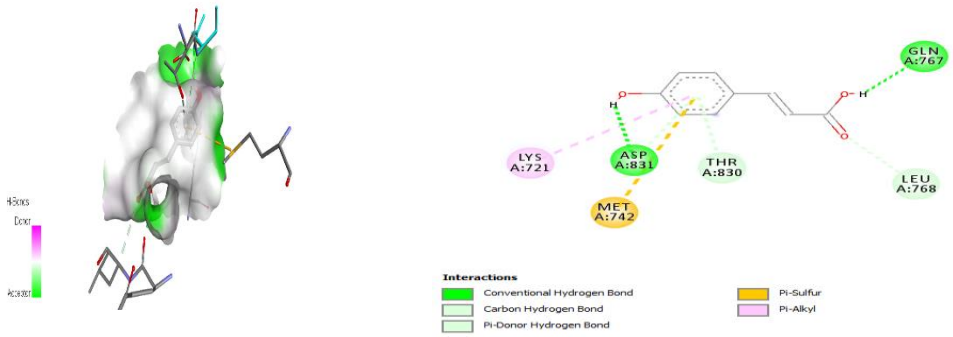



Interactions
Conventional Hydrogen Bond
Unfavorable Donor-Donor
Pi-Donor Hydrogen Bond
Pi-Sulfur
Pi-Alkyl

7

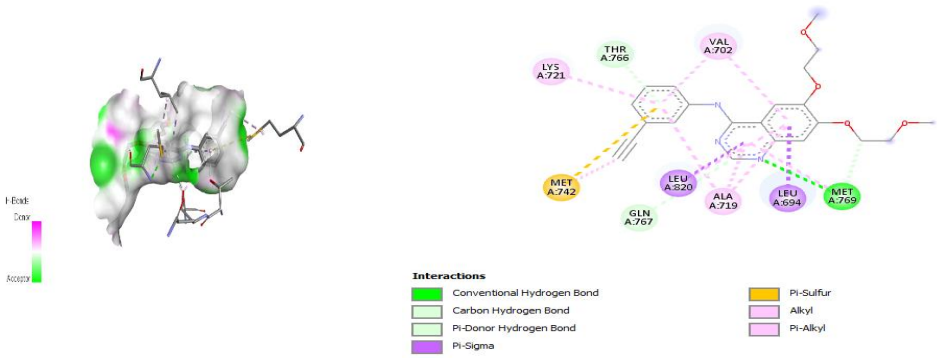

LYS A:721
ASP A:831
THR A:830
LEU A:764
MET A:742
Interactions
Conventional Hydrogen Bond
Carbon Hydrogen Bond
Pi-Cation
Pi-Alkyl

8


GLN A:767
LYS A:721
ASP A:831
THR A:830
LEU A:768
MET A:742
Interactions
Conventional Hydrogen Bond
Carbon Hydrogen Bond
Pi-Donor Hydrogen Bond
Pi-Sulfur
Pi-Alkyl

9

10

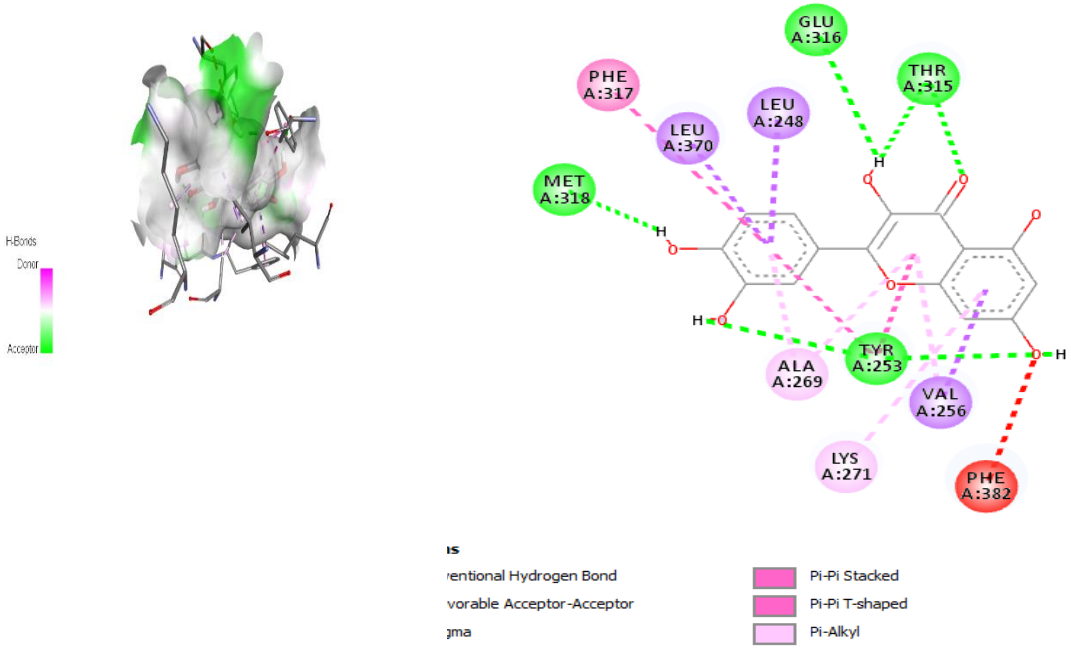

THR A:766
VAL A:702
LYS A:721
MET A:742
LEU A:820
ALA A:719
LEU A:694
MET A:769
GLN A:767
Interactions
Conventional Hydrogen Bond
Carbon Hydrogen Bond
Pi-Donor Hydrogen Bond
Pi-Sigma
Pi-Sulfur
Alkyl
Pi-Alkyl

تفاعلات المركبات المدروسة في الموقع النشط للإنزيم

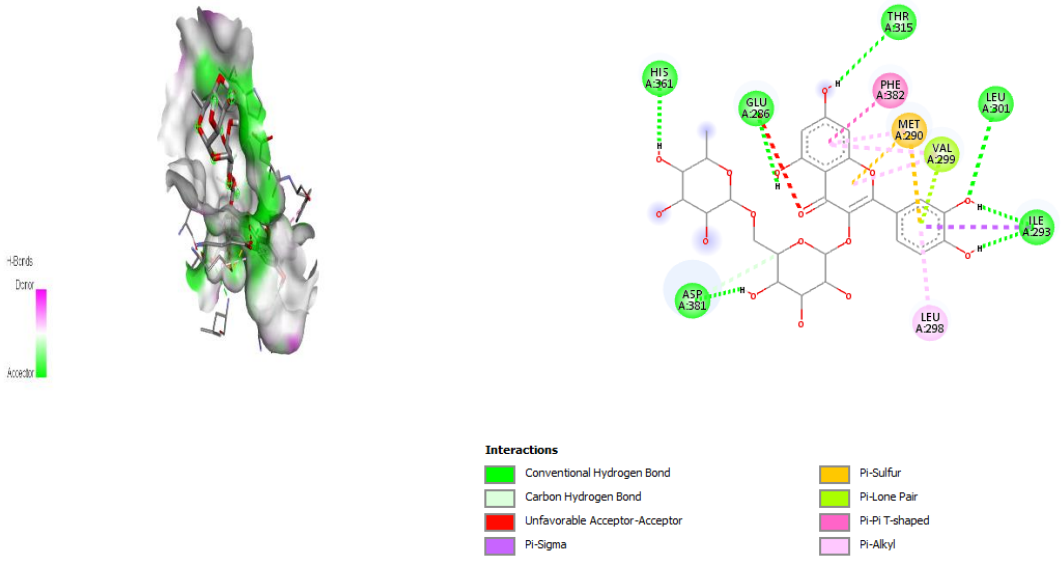
Quercetin	Rutin	Gallic acid	Chlorogenic acid	Vanillic acid	Caffic acid	vanillin	P-coumarinc acid	naringin	Erlotinb
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

2-نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط للأنزيم Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ABL1

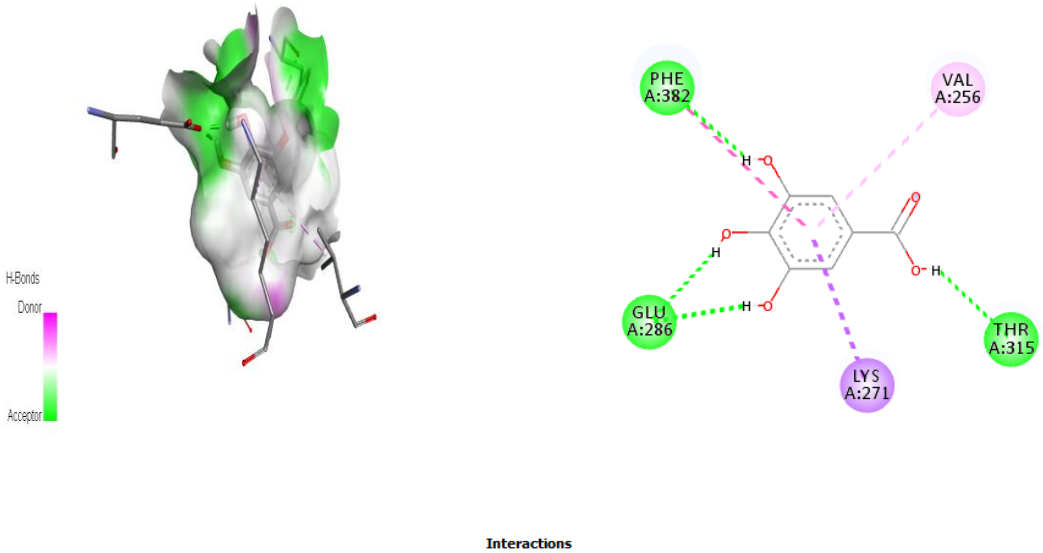
1



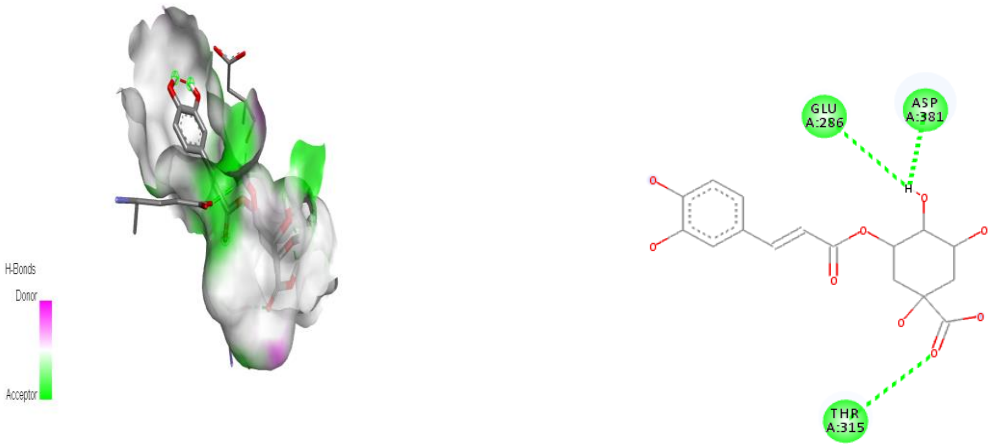
2



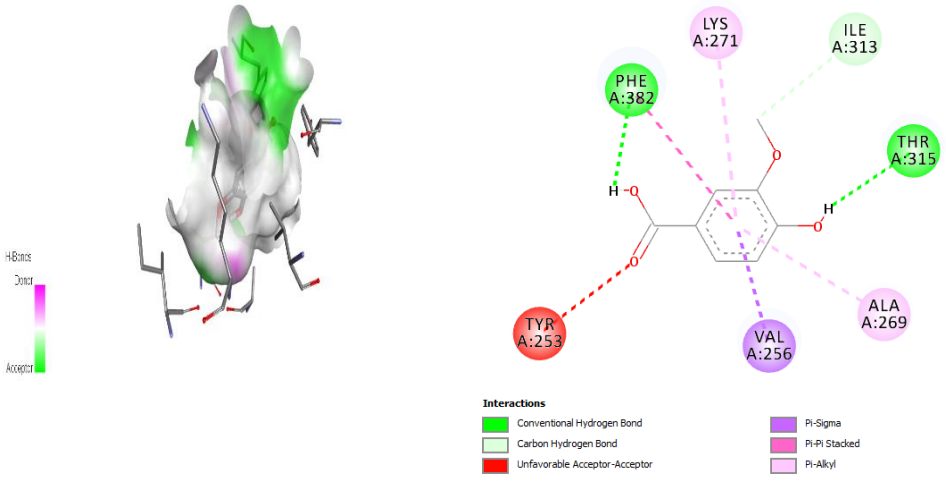
3


H-Bonds
Donor
Acceptor
PHE A:382
VAL A:256
GLU A:286
THR A:315
LYS A:271
Interactions
Conventional Hydrogen Bond
Pi-Sigma
Pi-Pi T-shaped
Pi-Alkyl

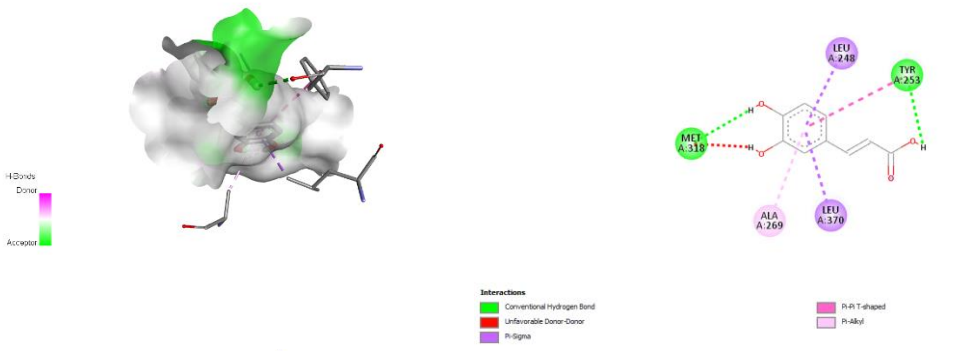
4


H-Bonds
Donor
Acceptor
GLU A:286
ASP A:381
THR A:315
Interactions
Conventional Hydrogen Bond

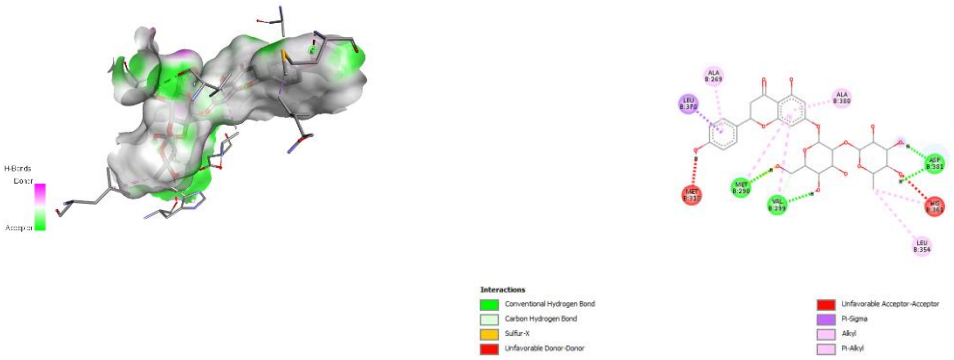
5


H-Bonds
Donor
Acceptor
LYS A:271
ILE A:313
PHE A:382
THR A:315
TYR A:253
VAL A:256
ALA A:269
Interactions
Conventional Hydrogen Bond
Carbon Hydrogen Bond
Unfavorable Acceptor-Acceptor
Pi-Sigma
Pi-Pi Stacked
Pi-Alkyl

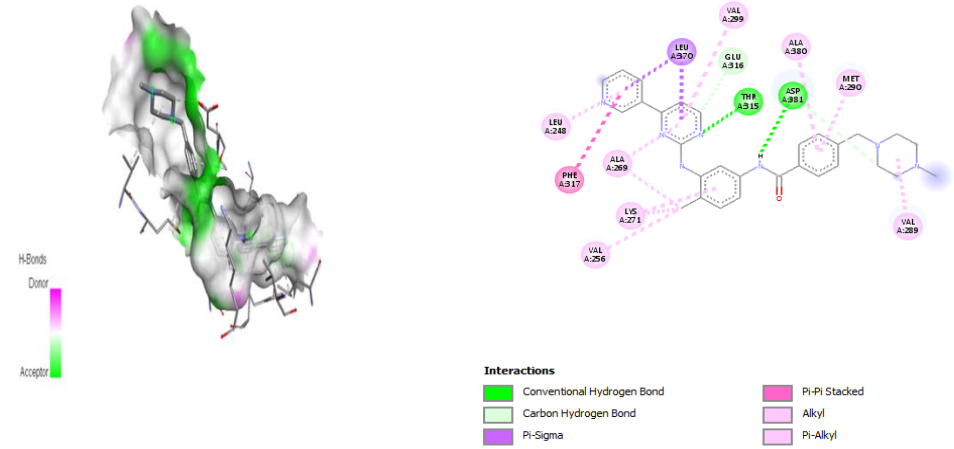
6



7



8

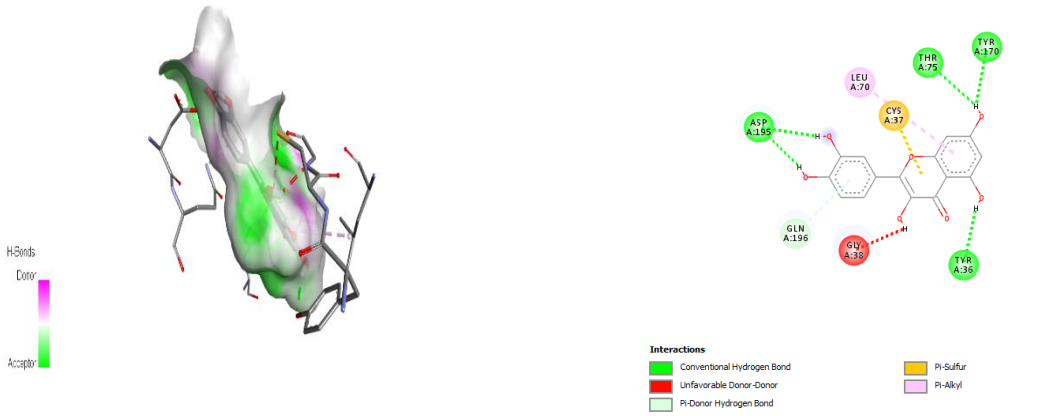


تفاعلات المركبات المدروسة في الموقع النشط للإنزيم

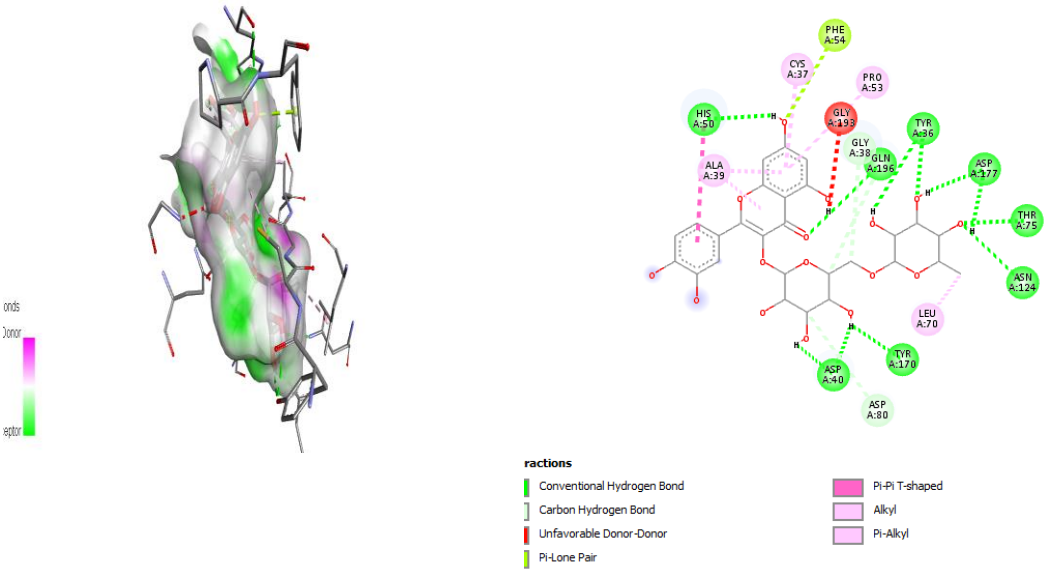
Quercetin	Rutin	Gallic acid	Chlorogenic acid	Vanillic acid	Caffic acid	naringin	Erlotinb
1	2	3	4	5	6	7	8

3-نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط للانزيم tyrosyl-tRNA synthetase

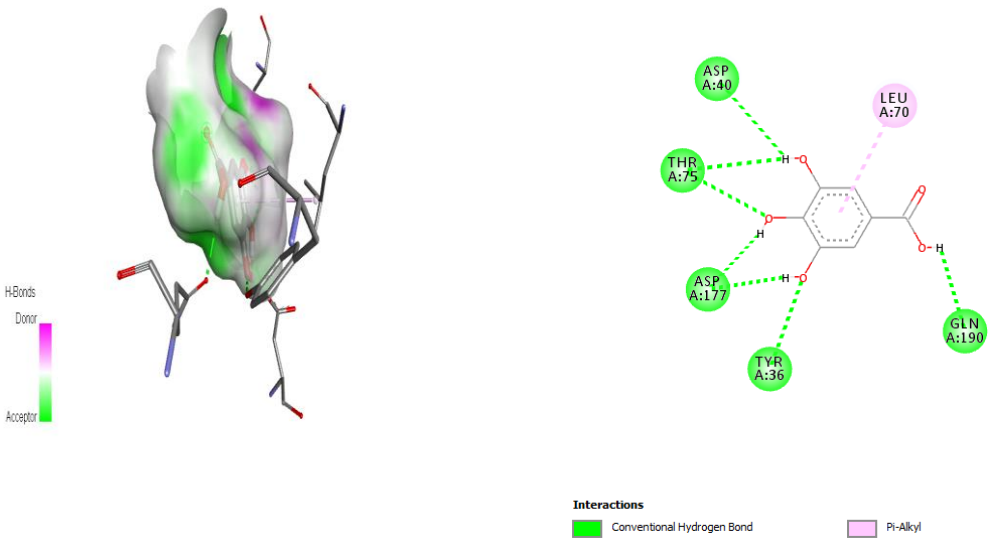
1



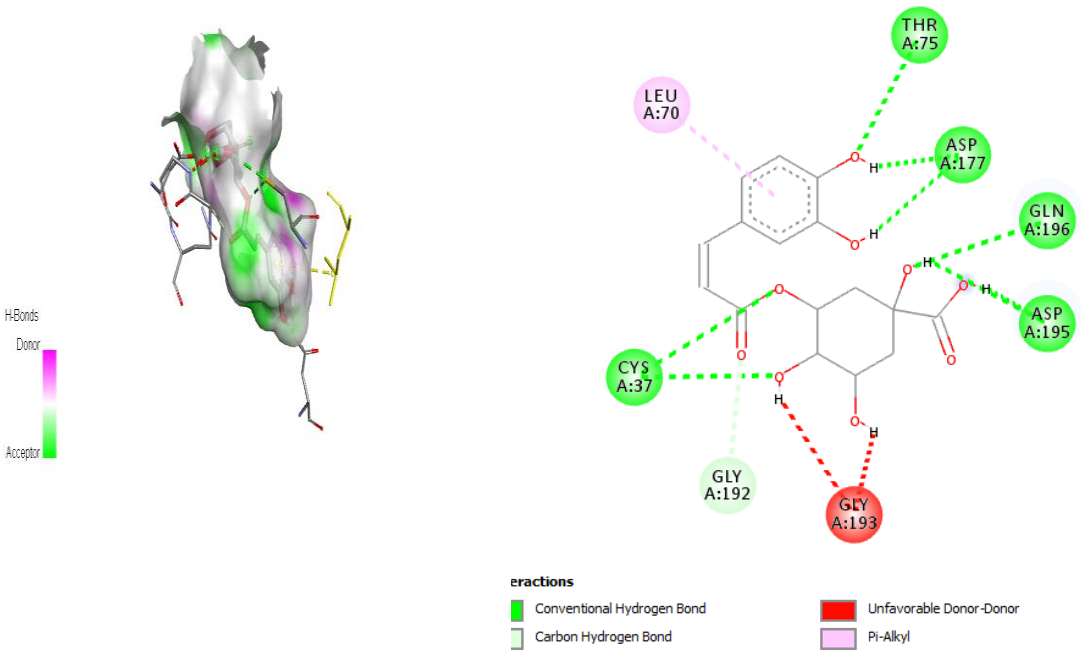
2



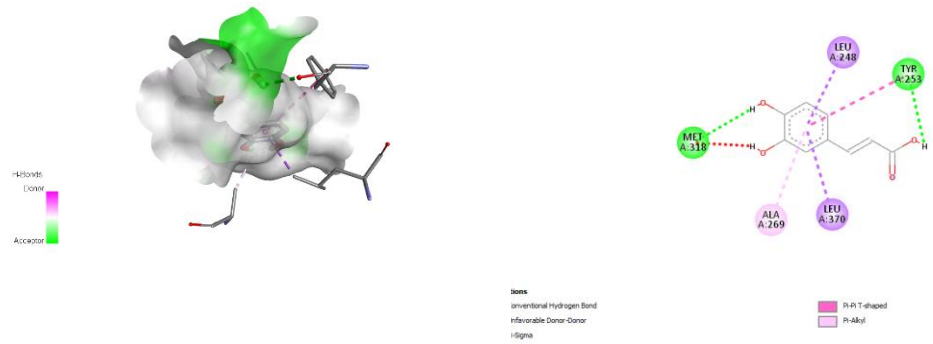
3



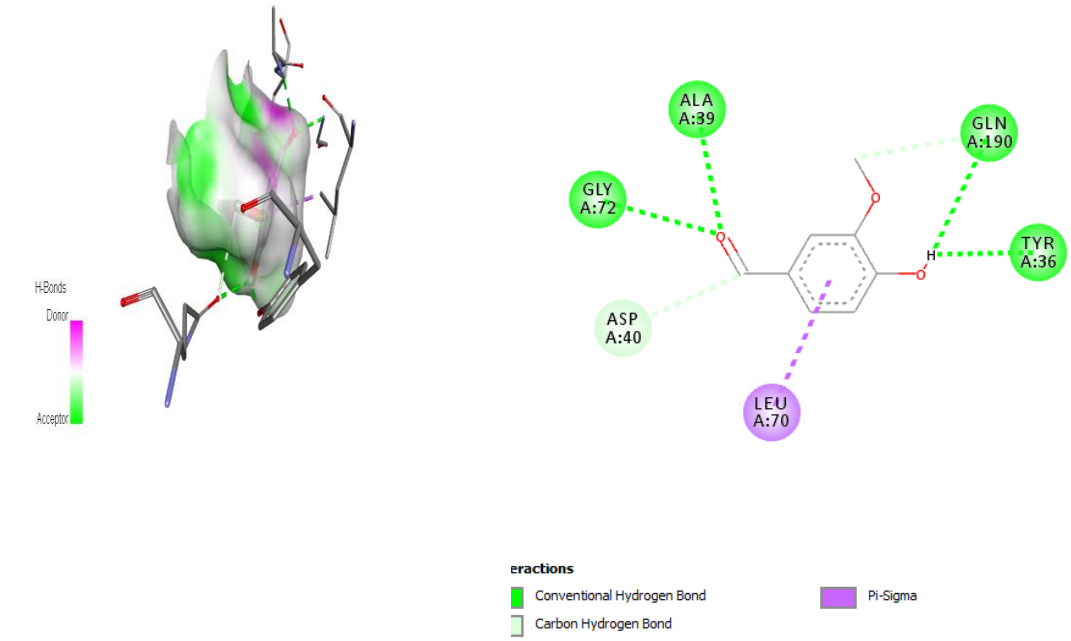
4


H-Bonds
Donor
Acceptor
THR A:75
LEU A:70
ASP A:177
GLN A:196
ASP A:195
CYS A:37
GLY A:192
GLY A:193
eractions
Conventional Hydrogen Bond
Carbon Hydrogen Bond
Unfavorable Donor-Donor
Pi-Alkyl

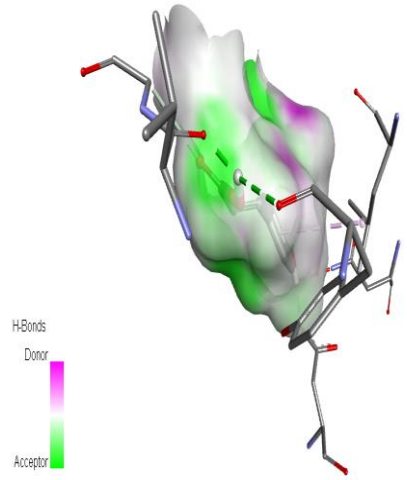
5

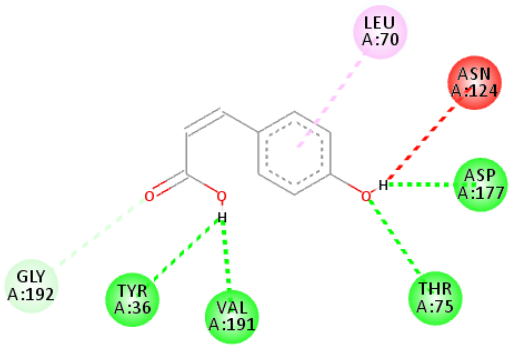

LEU A:248
TYR A:253
MET A:318
ALA A:269
LEU A:370
Pi-Pi T-shaped
Pi-Alkyl

6

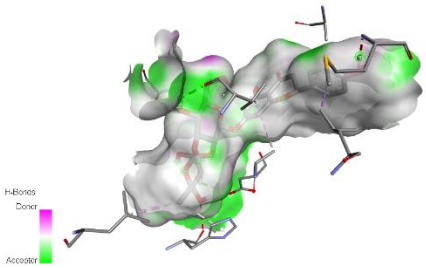

H-Bonds
Donor
Acceptor
ALA A:39
GLN A:190
GLY A:72
TYR A:36
ASP A:40
LEU A:70
eractions
Conventional Hydrogen Bond
Carbon Hydrogen Bond
Pi-Sigma

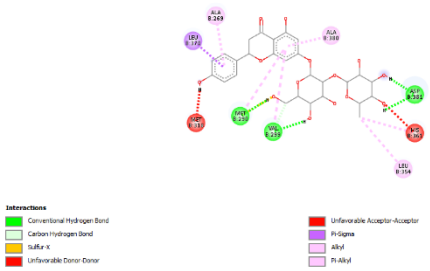
7



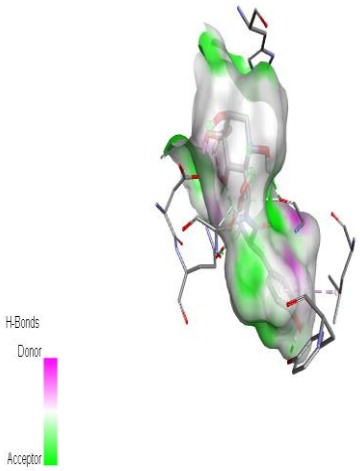


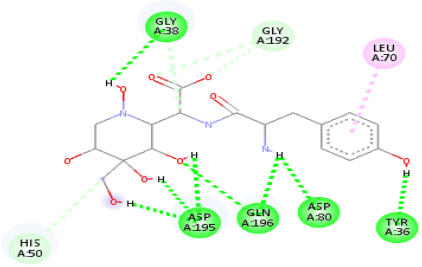
8

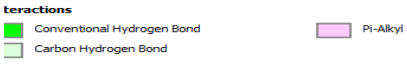




9



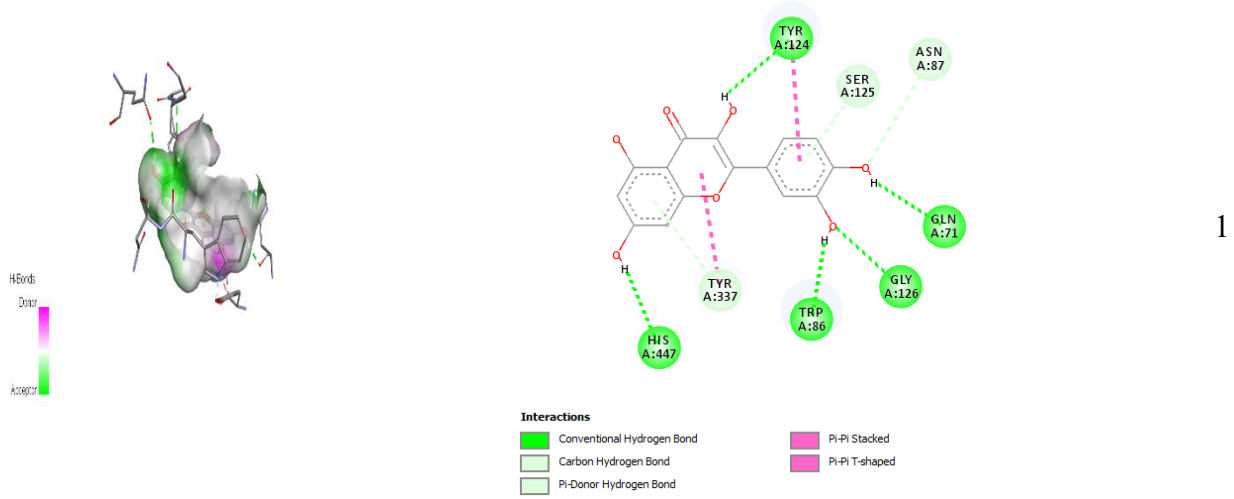




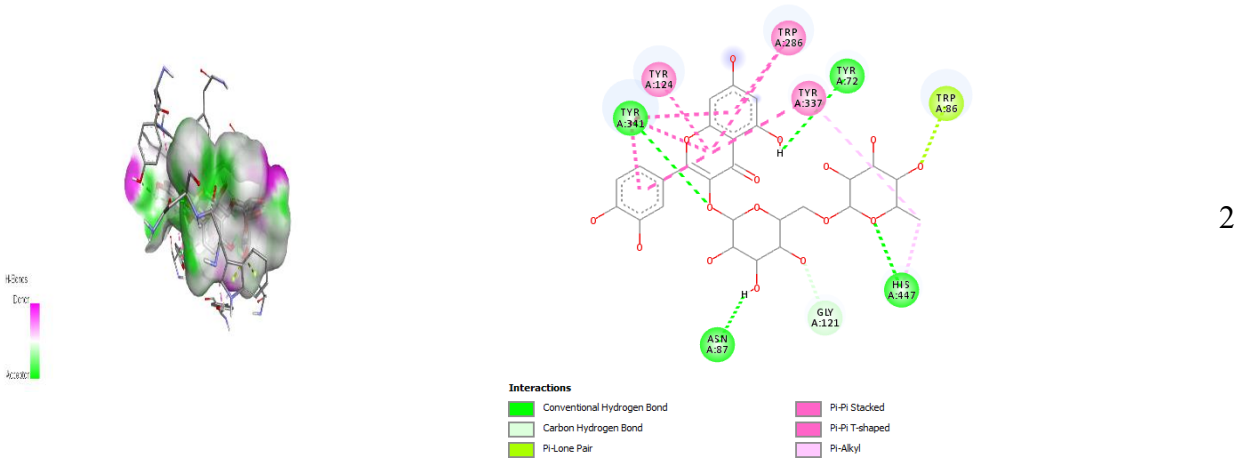
تفاعلات المركبات المدروسة في الموقع النشط للإنزيم

Quercetin	Rutin	Gallic acid	Chlorogenic acid	Caffic acid	vanillin	P-coumarinc acid	naringin	Erlotinb
1	2	3	4	5	6	7	8	9

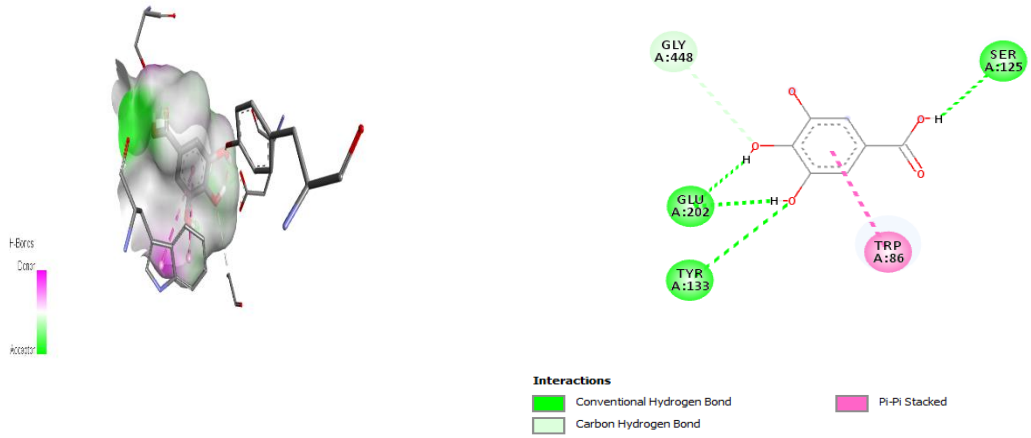
4-نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط للانزيم Acetylcholinesterase



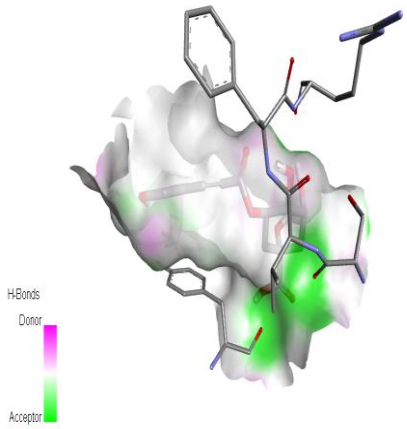
1

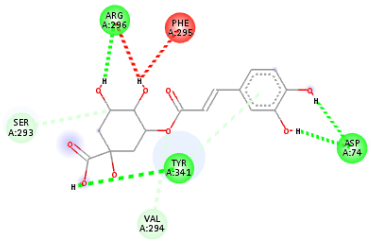


2



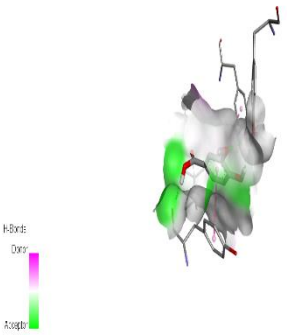
3

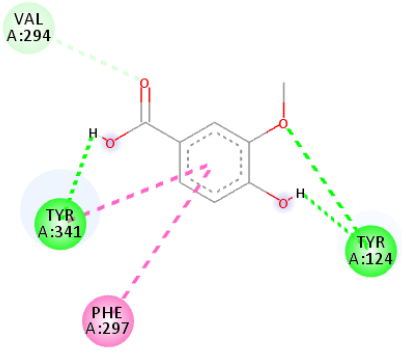

H-Bonds
Donor
Acceptor


ARG A:296
PHE A:295
SER A:293
TYR A:341
ASP A:74
VAL A:294

Interactions
Conventional Hydrogen Bond
Carbon Hydrogen Bond
Unfavorable Donor-Donor
Pi-Donor Hydrogen Bond
Pi-Pi Stacked

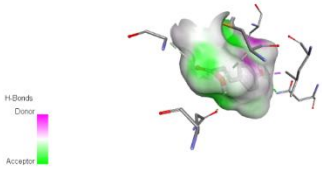
4

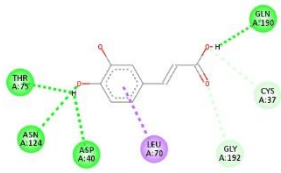

H-Bonds
Donor
Acceptor


VAL A:294
TYR A:341
TYR A:124
PHE A:297

Interactions
Conventional Hydrogen Bond
Carbon Hydrogen Bond
Pi-Pi Stacked
Pi-Pi T-shaped

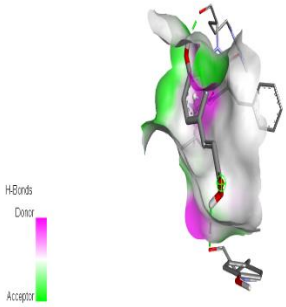
5

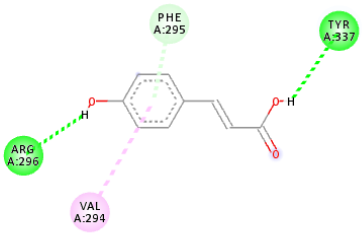

H-Bonds
Donor
Acceptor

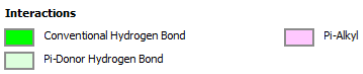

GLN A:190
THR A:75
CYS A:37
ASN A:124
ASP A:40
LEU A:70
GLY A:192

Interactions
Conventional Hydrogen Bond
Carbon Hydrogen Bond
Pi-Sigma

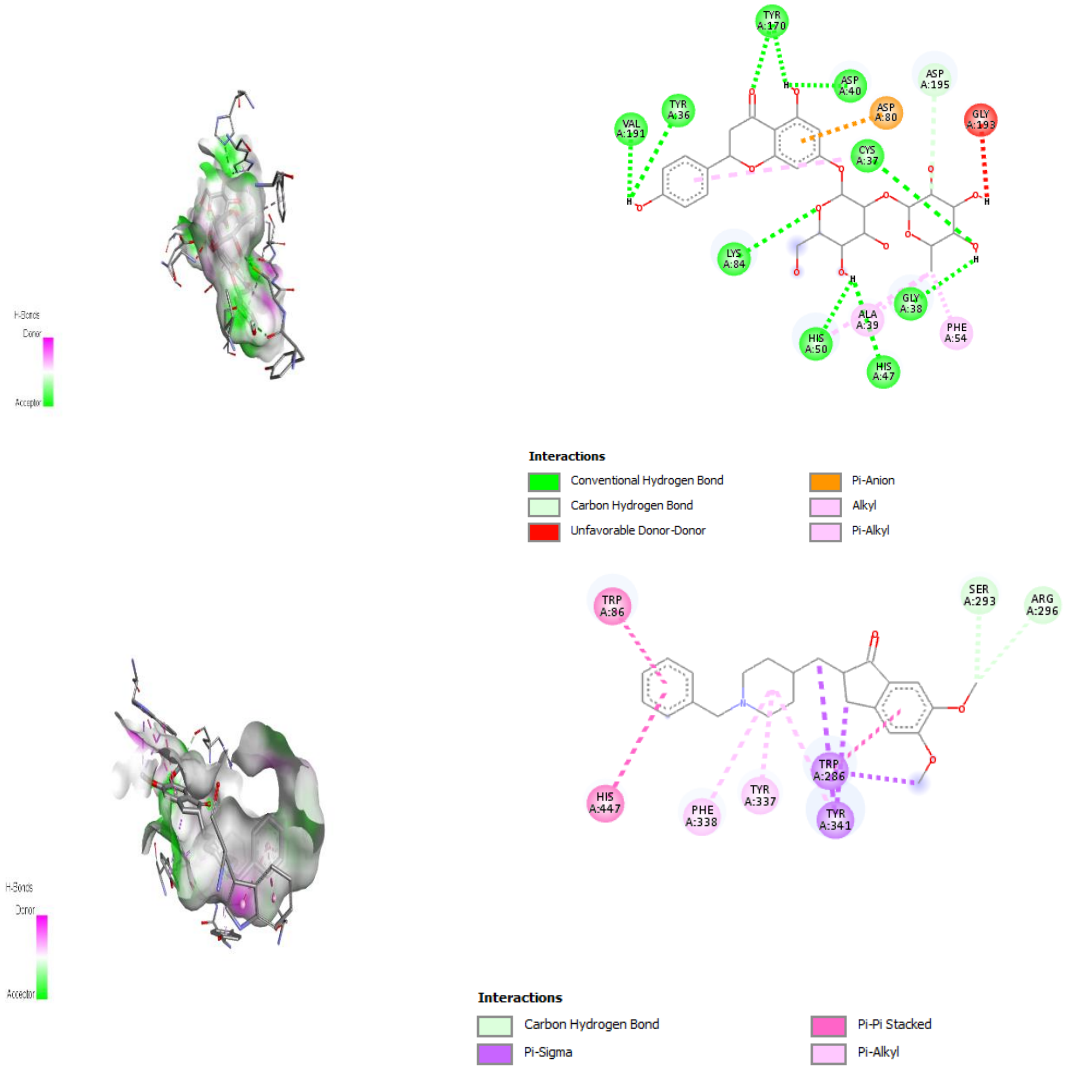
6


H-Bonds
Donor
Acceptor


PHE A:295
TYR A:337
ARG A:296
VAL A:294


Interactions
Conventional Hydrogen Bond
Pi-Donor Hydrogen Bond
Pi-Alkyl

7



8

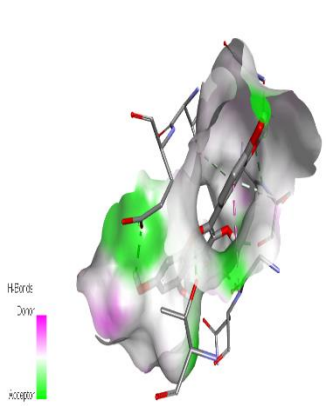
9

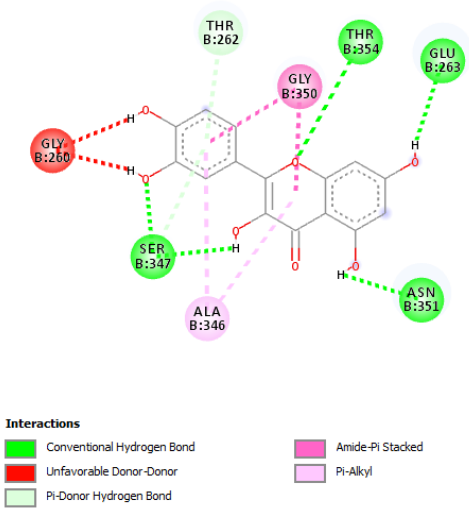
تفاعلات المركبات المدروسة في الموقع النشط للإنزيم

Quercetin	Rutin	Gallic acid	Chlorogenic acid	Vanillic acid	Caffic acid	P-coumarinc acid	naringin	Erlotinb
1	2	3	4	5	6	7	8	9

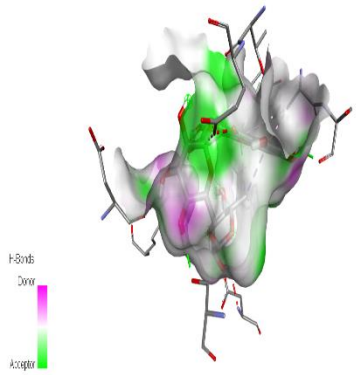
5-نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط للانزيم Xanthine dehydrogenase/oxidase

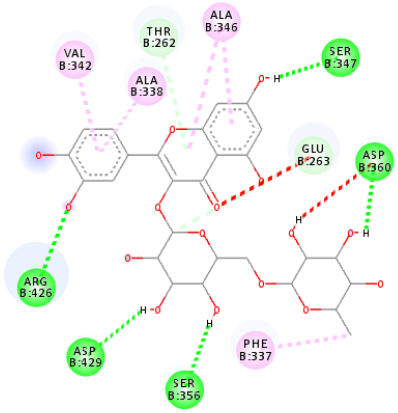
1



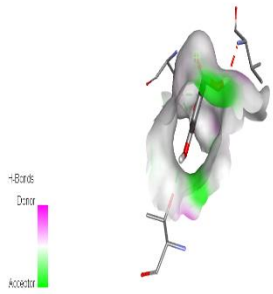


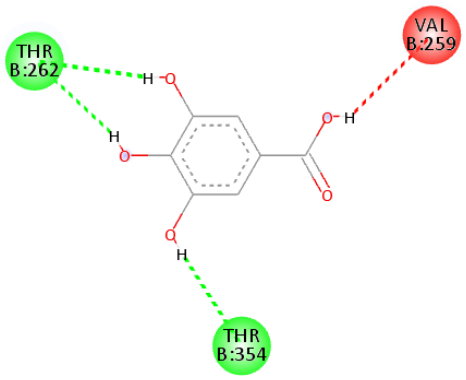
2



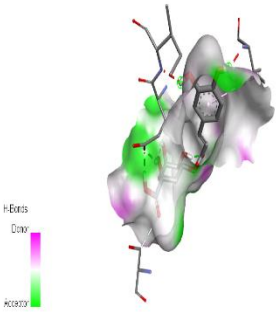


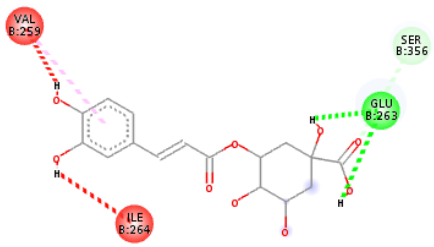
3





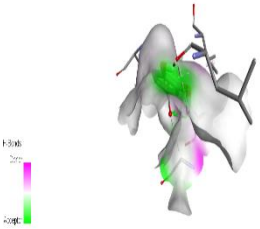
4

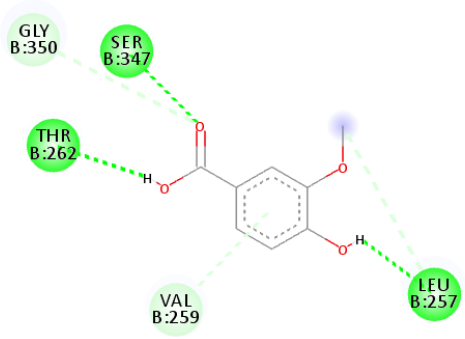

H-Bonds
Donor
Acceptor


VAL
B:259
SER
B:356
GLU
B:263
ILE
B:264

Interactions
Conventional Hydrogen Bond
Carbon Hydrogen Bond
Unfavorable Donor-Donor
Pi-Alkyl

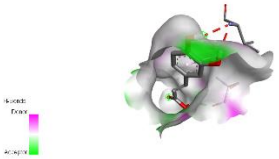
5

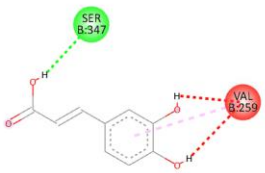



GLY
B:350
SER
B:347
THR
B:262
VAL
B:259
LEU
B:257

Interactions
Conventional Hydrogen Bond
Carbon Hydrogen Bond
Pi-Donor Hydrogen Bond
Pi-Alkyl

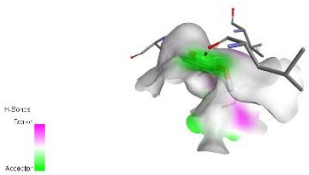
6

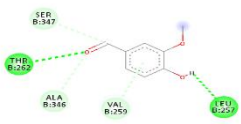



SER
B:347
VAL
B:259

Interactions
Conventional Hydrogen Bond
Unfavorable Donor-Donor
Pi-Alkyl

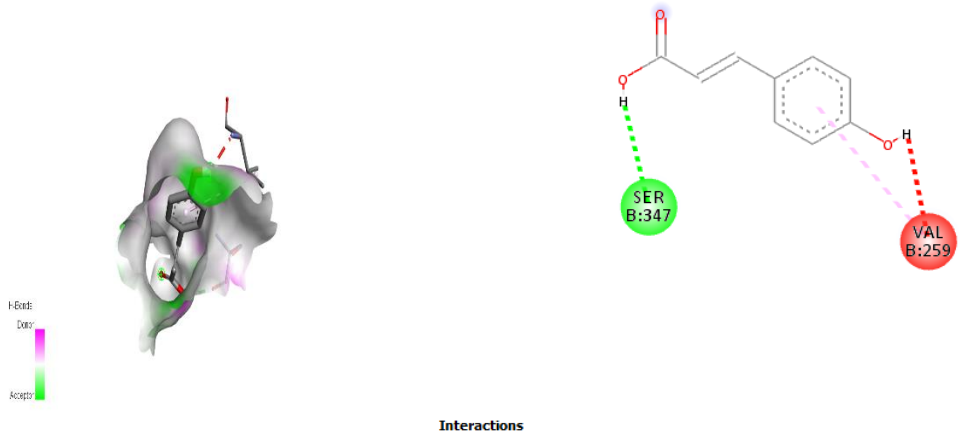
7



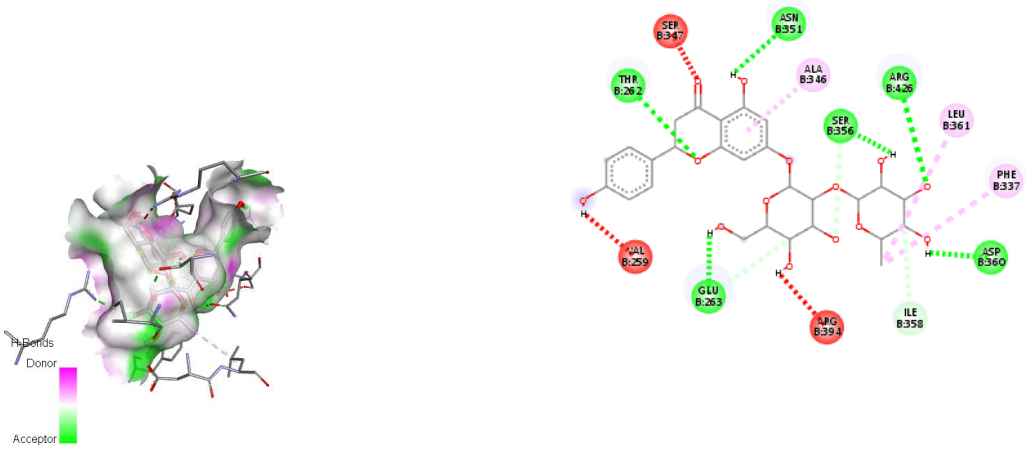

SER
B:347
THR
B:262
ALA
B:346
VAL
B:259
LEU
B:257

Interactions
Conventional Hydrogen Bond
Carbon Hydrogen Bond
Pi-Donor Hydrogen Bond
Pi-Alkyl

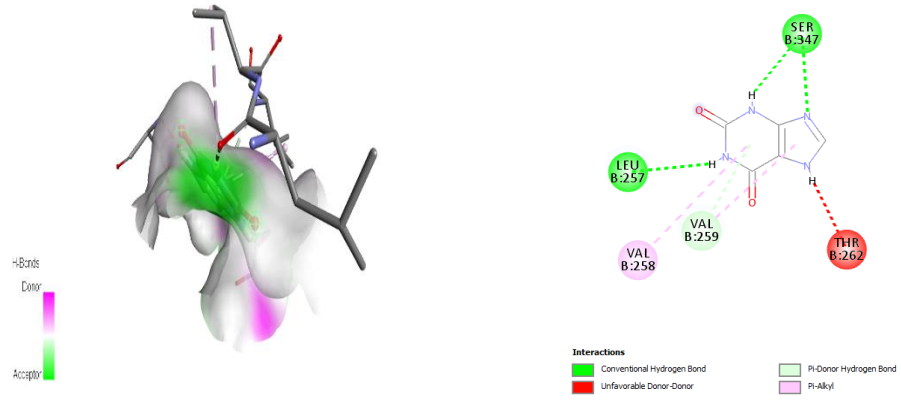
8



9



10

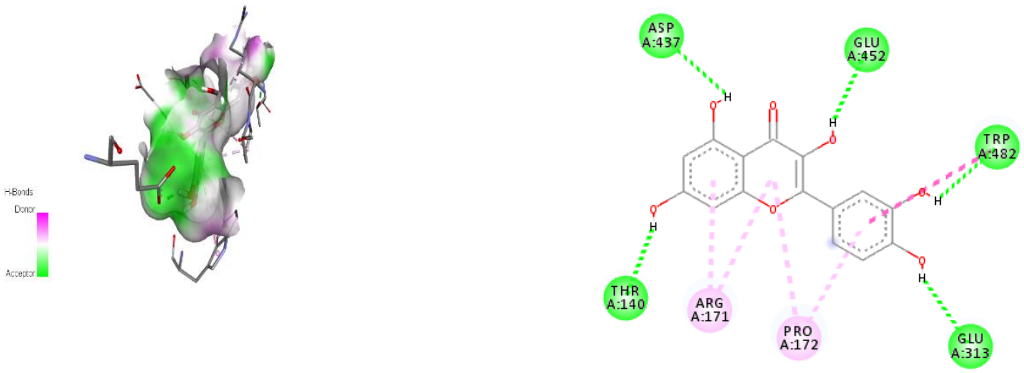


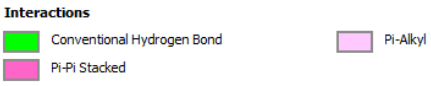
تفاعلات المركبات المدروسة في الموقع النشط للإنزيم

Quercetin	Rutin	Gallic acid	Chlorogenic acid	Vanillic acid	Caffic acid	vanillin	P-coumarinc acid	naringin	Erlotinb
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

6-نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط للانزيم Apoptosis-inducing factor 1, mitochondrial

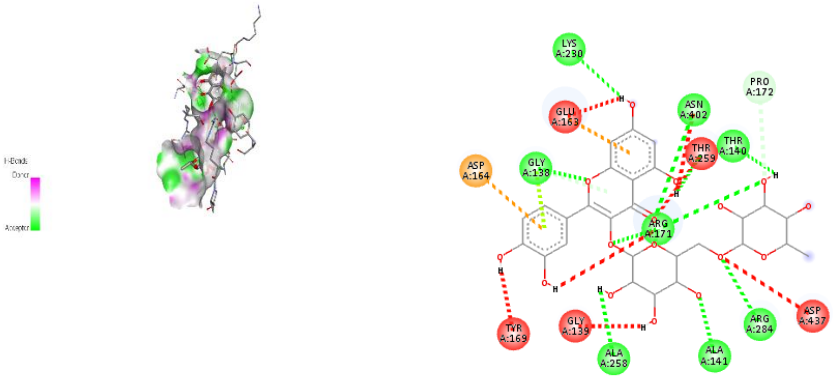
1

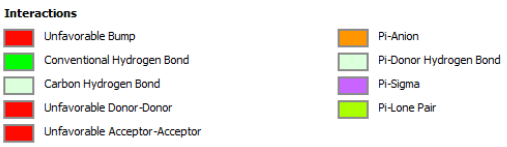




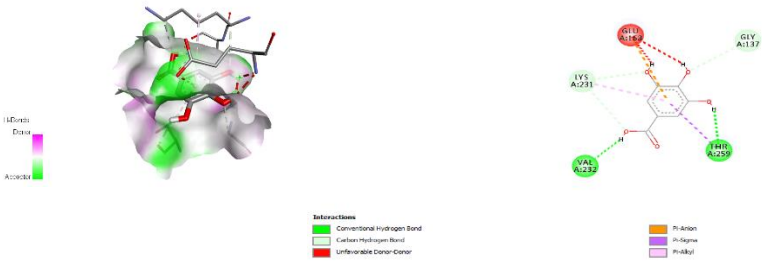
2

3

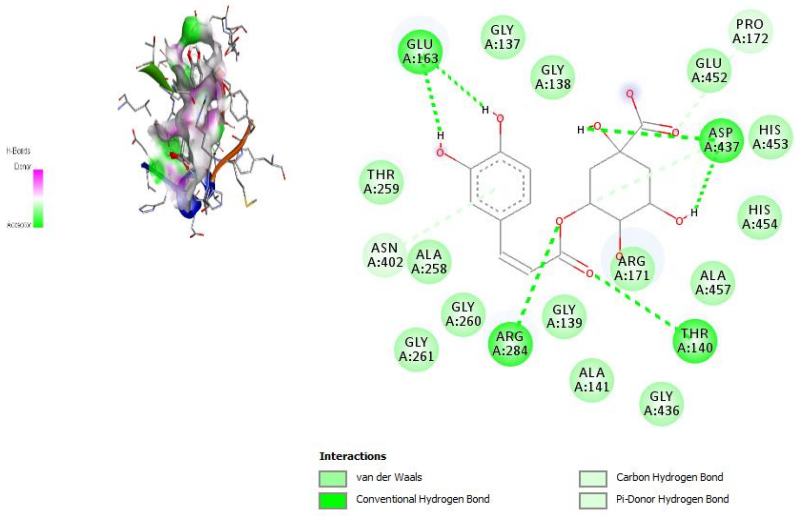




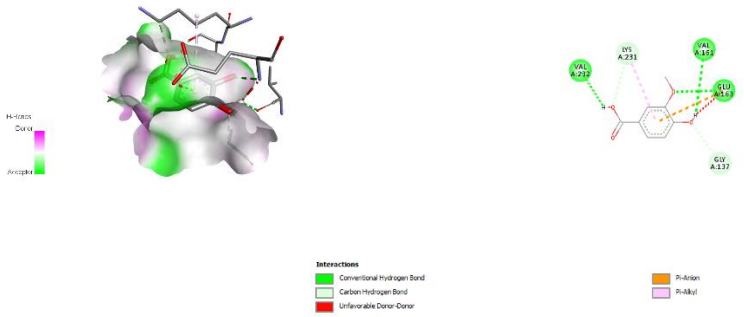
4



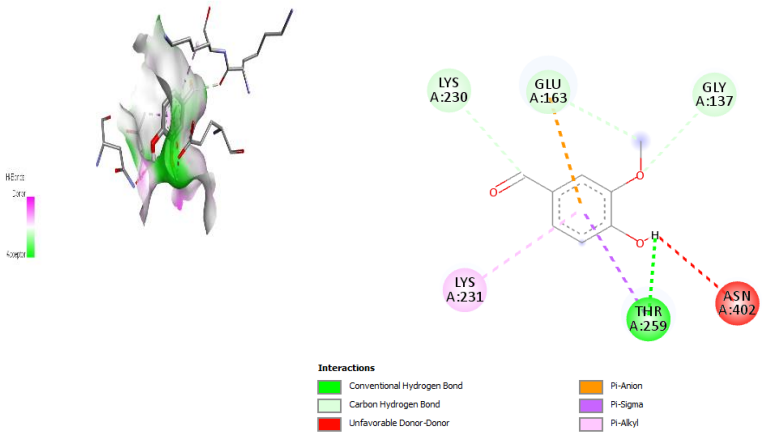
5


H-Bonds
Donor
Acceptor
GLU A:163
GLY A:137
GLY A:138
PRO A:172
GLU A:452
ASP A:437
HIS A:453
THR A:259
HIS A:454
ASN A:402
ALA A:258
ARG A:171
ALA A:457
GLY A:260
GLY A:139
GLY A:261
ARG A:284
THR A:140
ALA A:141
GLY A:436
Interactions
van der Waals
Conventional Hydrogen Bond
Carbon Hydrogen Bond
Pi-Donor Hydrogen Bond

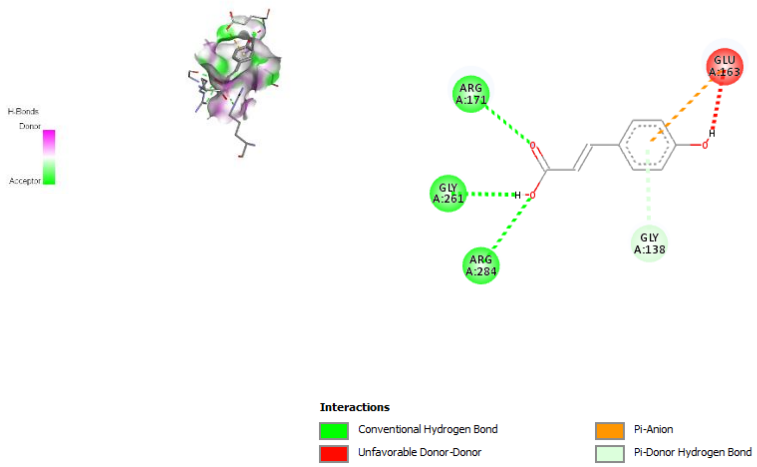
6


Interactions
Conventional Hydrogen Bond
Carbon Hydrogen Bond
Unfavorable Donor-Donor
Pi-Anion
Pi-Alkyl

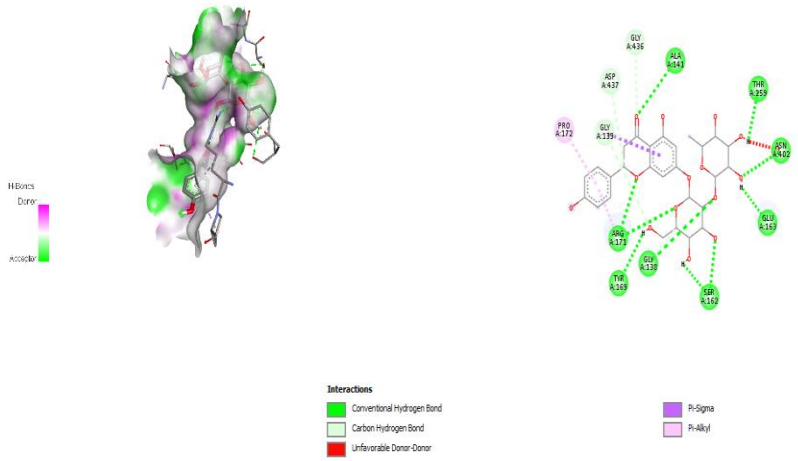
7


LYS A:230
GLU A:163
GLY A:137
LYS A:231
THR A:259
ASN A:402
Interactions
Conventional Hydrogen Bond
Carbon Hydrogen Bond
Unfavorable Donor-Donor
Pi-Anion
Pi-Sigma
Pi-Alkyl

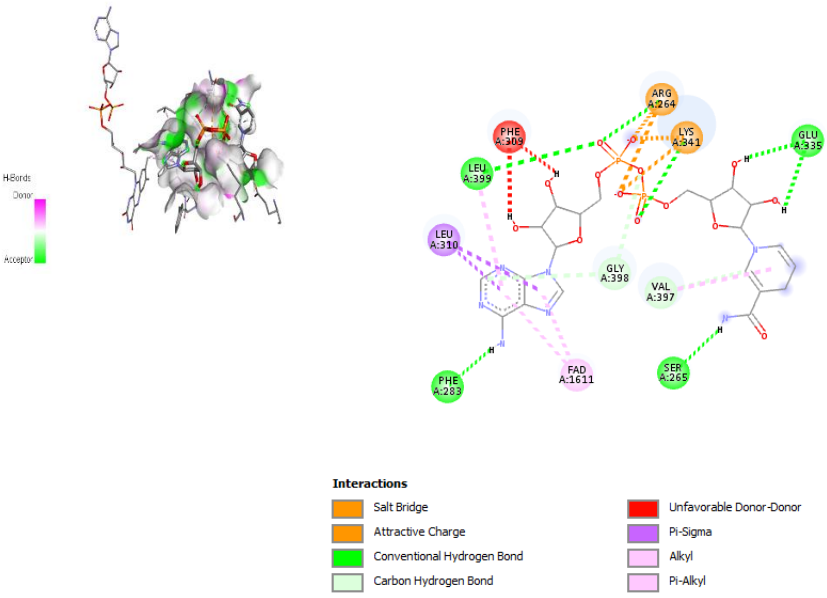
8


H-Bonds
Donor
Acceptor
GLU A:163
ARG A:171
GLY A:261
GLY A:138
ARG A:284
Interactions
Conventional Hydrogen Bond
Unfavorable Donor-Donor
Pi-Anion
Pi-Donor Hydrogen Bond

9



10

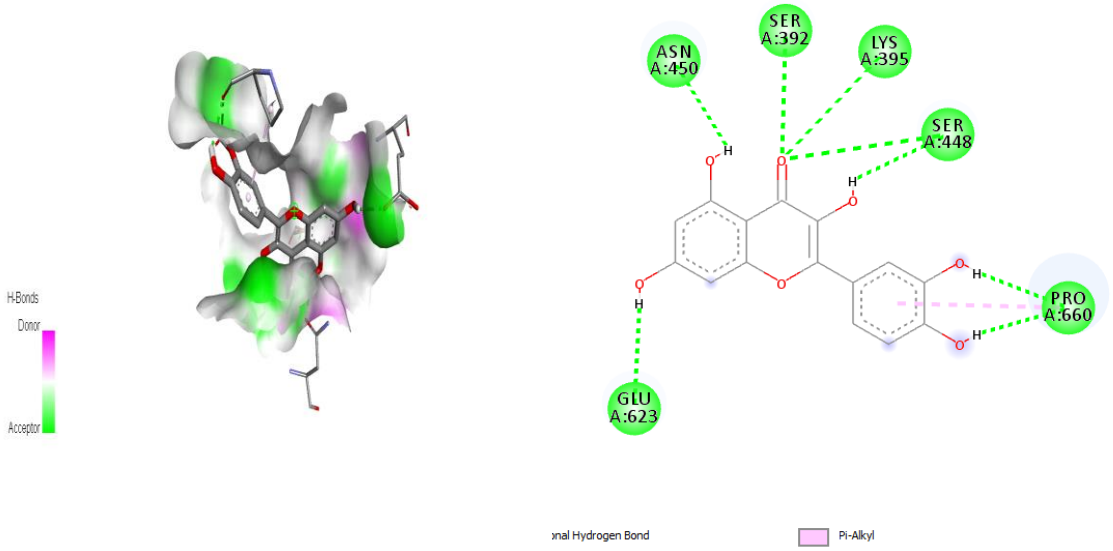


تفاعلات المركبات المدروسة في الموقع النشط للإنزيم

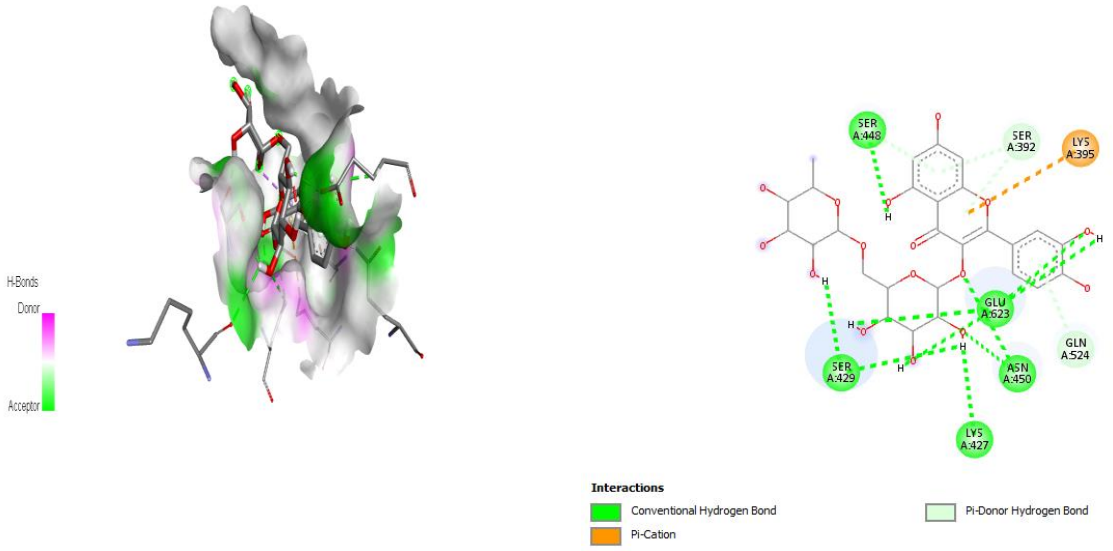
Quercetin	Gallic acid	Chlorogenic acid	Vanillic acid	Caffic acid	vanillin	P-coumarinc acid	naringin	Erlotinb
1	2	3	4	5	6	7	8	9

7-نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط للانزيم Penicillin-binding protein 3 (PBP3)

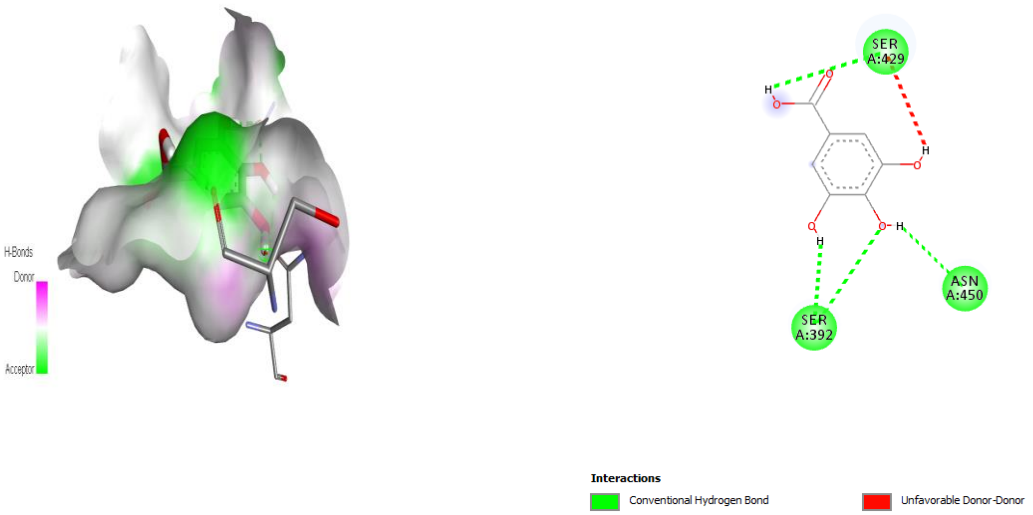
1



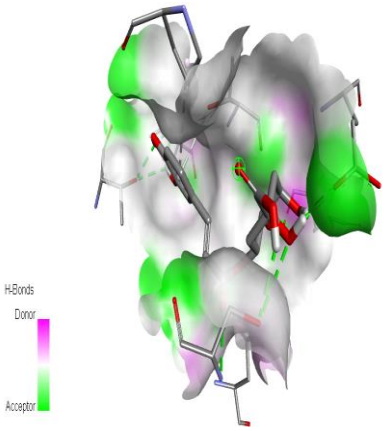
2

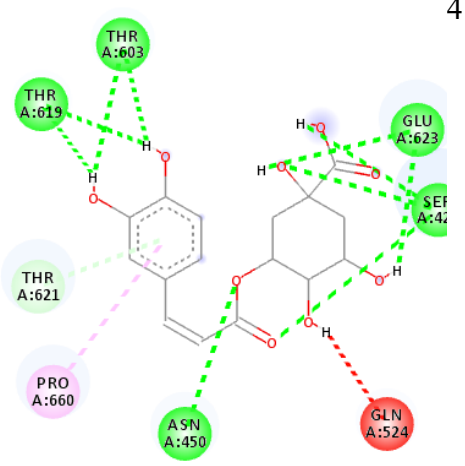


3



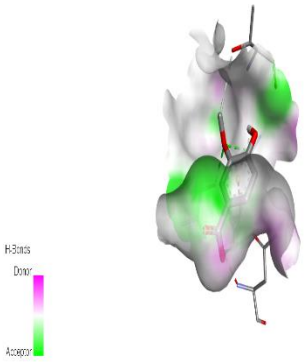
4

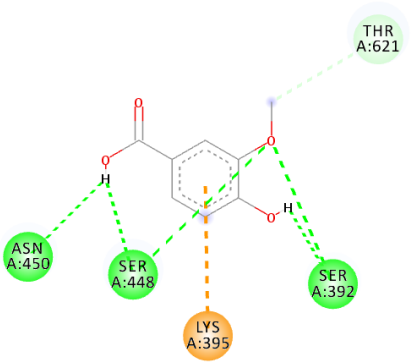

H-Bonds
Donor
Acceptor


THR A:603
THR A:619
GLU A:623
THR A:621
PRO A:660
ASN A:450
GLN A:524

Interactions
Conventional Hydrogen Bond
Unfavorable Donor-Donor
Pi-Donor Hydrogen Bond
Pi-Alkyl

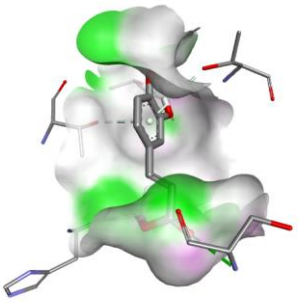
5

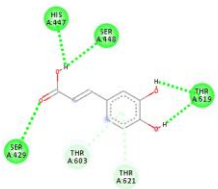

H-Bonds
Donor
Acceptor


THR A:621
ASN A:450
SER A:448
SER A:392
LYS A:395

Interactions
Conventional Hydrogen Bond
Carbon Hydrogen Bond
Unfavorable Donor-Donor
Pi-Cation

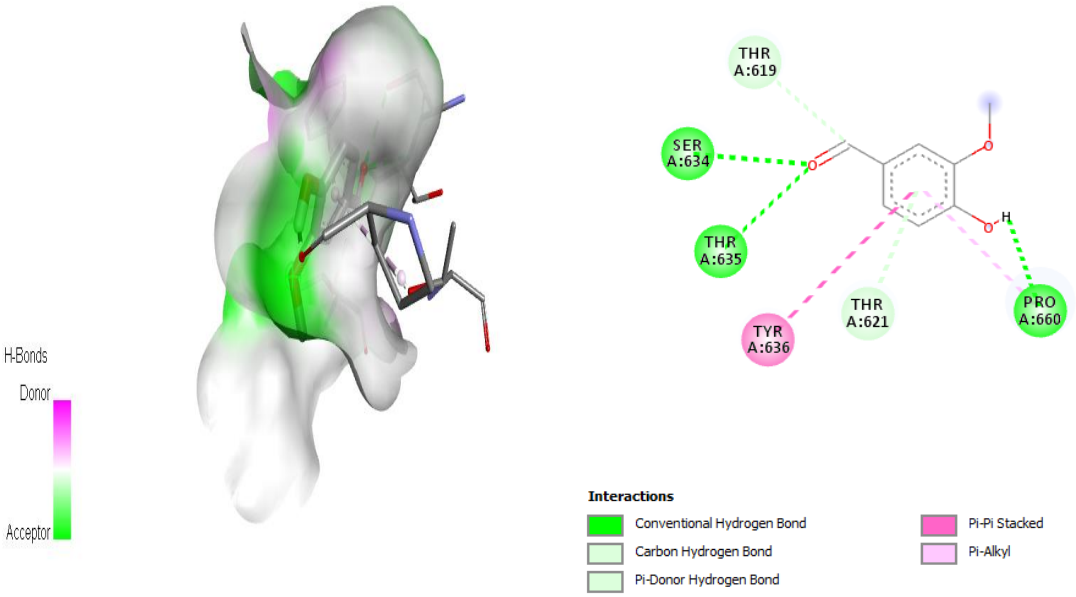
6



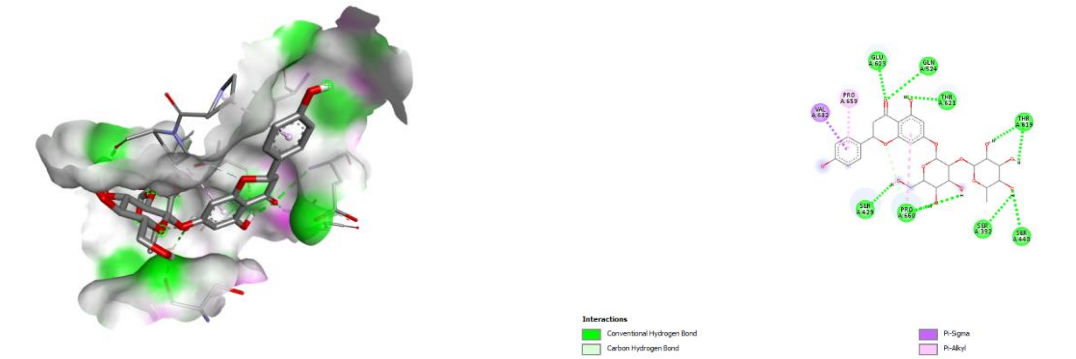


Interactions
Conventional Hydrogen Bond
Pi-Donor Hydrogen Bond

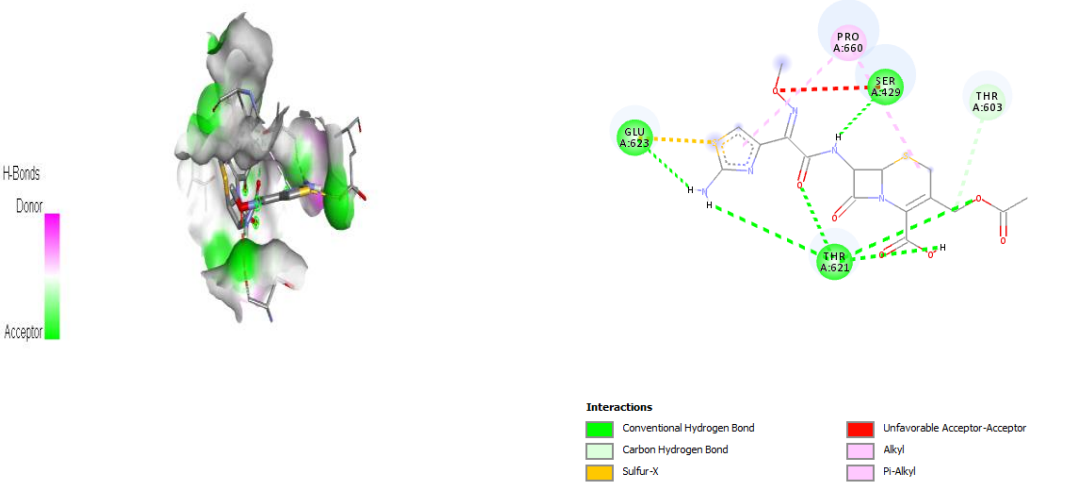
7



8



9



تفاعلات المركبات المدروسة في الموقع النشط للإنزيم

Quercetin	Rutin	Gallic acid	Chlorogenic acid	Vanillic acid	Caffic acid	P-coumarinc acid	naringin	Erlotinb
1	2	3	4	5	6	7	8	9