الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الشهيد حمه لخضر-الوادي

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا

مذكرة تخرج

لنيل شهادة ماستر أكاديمي

ميدان: علوم الطبيعة والحياة

شعبة: علوم بيولوجية

تخصص: بيولوجيا وفيزيولوجيا النبات

الموضوع:

دراسة الالتحام الجزيئي والتنبؤ ADMET لمركبات الزيت الاساسي لنبات *Matricaria pubescens*

من إعداد الطالبات:

بسر هادية

لعجالي نصيرة

نوقشت يوم: 2026/06/11 أمام اللجنة المكونة من

لجدل على تفاحة	أستاذ محاضر قسم ب	جامعـــة الـــوادي	رئيسا
شمسة أحمد الخليفة	أستاذ تعليم عالي	جامعـــة الـــوادي	مؤطرا
عدايكه عائشة	أستاذ محاضر قسم ب	جامعـــة الـــوادي	مناقشا

الموسم الجامعي:2026/2025

شكر وتقدير

الحمد لله الذي منّ علينا بنعمة العلم والمعرفة، وأعاننا ووفقنا لإتمام هذا العمل الأكاديمي، وله الفضل والمنة في كل خطوة من خطوات مسيرتنا الدراسية.

نتقدّم بأسمى عبارات الشكر والعرفان إلى رئيسة اللجنة د. لجدل علي تفاحة ود. عدائكة عائشة على قبول مناقشة المذكرة وعلى ملاحظاتهم القيمة. كما نتوجه بالشكر للأستاذ المشرف على هذا العمل الأكاديمي، **الأستاذ الدكتور شمسة أحمد الخليفة**، الذي لم يبخل علينا بتوجيهاته القيّمة الذي كان له الفضل في إتمام هذا العمل.

كما نتوجّه بجزيل الشكر والتقدير إلى جميع أساتذة كلية العلوم الطبيعية والحياة، على ما قدّموه لنا من علمٍ وتوجيهٍ ومرافقة طيلة سنوات الدراسة الجامعية.

وفي الختام، لا يسعنا إلا أن نعبر عن امتناننا لكل من ساهم من قريب أو بعيد في إنجاز هذا العمل.

إهـداء

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات، والحمد لله الذي وفقني لإتمام هذا العمل، والصلاة والسلام على سيدنا محمد صلى الله عليه وسلم.

الحمد لله الذي أمدّني بالصبر والتوفيق، وأنار لي دربي في لحظات التعثر، وفتح لي أبواب العلم بعد كل ضيق، فكان خير معين وناصر في هذه المسيرة.

قال تعالى:

﴿ يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ ﴾

سورة المجادلة، الآية *11*.

إلى من كان دعاؤها سرّ نجاحي، وحنانها مصدر قوتي، إلى أمي الحبيبة حفظك الله ورعاك، أهدي هذا العمل عرفانًا بجميلك وعظيم عطائك.

وإلى من كان سندي الأول وملاذي الآمن، إلى أبي الغالي حفظه الله، أهدي هذا الإنجاز بكل فخر وامتنان، فقد كنت القوة حين ضعفت، والدعم حين احتجت. وإلى أفراد عائلتي الكريمة، عمي عبد الله وخالتي الحبيبة اللاحقة، وإلى إخوتي هم سندي وعوني في الحياة شكراً لدعمكم وتشجيعكم.

وإلى كل من وقف بجانبي بكلمة طيبة أو دعم صادق أو تشجيع مخلص، من أصدقاء وزملاء، لكم مني خالص الشكر والتقدير والامتنان.

هادية

إهـداء

قال تعالى:

"رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ"

ثمرة جهدي هذه أهديها إلى:

أمي حبيبة قلبي وأبي مصدر فخري واعتزازي. حفظهما الله ورعاهما.

إلى قرة عيني زوجي وأبنائي

إلى كل أفراد أسرتي، صغيرهم وكبيرهم، على دعمهم ومساندتهم.

وإلى كل من سار على درب العلم، رافعًا دعاءه إلى الله:

"وقل رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا"

نصيرة

الملخص:

تهدف هذه الدراسة لتحديد الفعالية البيولوجية لـ 07 مركبات للزيت الأساسي لنبات *Matricaria pubescens* (قرطوفة) وذلك من خلال دراسة الإلتحام الجزيئي عبر الحاسوب، وهي تقنية جديدة للفحص الافتراضي عن طريق الالتحام الجزيئي وتعتبر إضافة واعدة لمجال الكيمياء الحيوية والصيدلة، هذه التقنية لاكتشاف المركبات الموجودة في الزيت الأساسي لنبات *Matricaria pubescens* (قرطوفة) والتنبأ بنشاطها العلاجي اتجاه البروتينات التالية: PP1-gamma catalytic subunit (3GD4)، Citrate synthase (3N8Z)، Triosephosphate isomerase (3TOP)، Aldo-keto reductase family 1 member B1 (7E3H)، MAP kinase p38 alpha (1OUY) و Alpha-glucosidase I (Chaetomium thermophilum) (8ETO) المسؤولة عن الزهايمر، السرطان، الالتهابات، الامراض الفيروسية. تم تطبيق النمذجة والمحاكاة الجزيئية باستخدام برنامج AutoDockعلى 07 مركبات، أوضحت النتائج المتحصل عليها أن أقوى البروتينات تقاربًا للمركبات الطبيعية:

8ETO و 3N8Z و 7E3Hأظهرت طاقات ربط أقل من -8 kcal/mol ، مما يشير إلى ارتباط قوي جدًا وواعد، هذه البروتينات تتميز بوجود مواقع ارتباط محفوظة أو غنية بالأحماض العطرية، مما يجعلها أهدافًا مثالية للتطوير الدوائي، بينما البروتينات ذات الاستجابة المتوسطة:

3GD4و 1 OUYأظهرت طاقات جيدة (بين -7 و – 8 kcal/mol) ، مع اعتماد 3GD4 على التفاعلات الكارهة للماء، بينما اعتمد 1OUYحصريًا على الروابط الهيدروجينية.

هذا التنوع يعكس اختلاف طبيعة المواقع الفعالة، ويشير إلى إمكانية تحسين المركبات عبر إدخال مجموعات وظيفية إضافية، وفي ضوء هذه النتائج الواعدة، فقد تم توقع النشاط العلاجي لهذه المركبات فيما يتعلق بالنشاط المضاد للأكسدة والمضاد للميكروبات والمضاد لمرض السرطان. بالإضافة إلى ذلك، تم تحليل حركية الدواء عبر الجسم باستخدام مواقع متخصصة مثل Protox، SwissADME . وقد أظهرت النتائج توافقًا جيدا مع قواعد ADMET وتشير إلى إمكانية توافر هذه المركبات كعلاجات فعالة، وللتحقق من صحة النتائج النظرية وجدنا أن جميع المركبات تتوافق مع معايير التشابه الدوائي Ghose وEgan، Lipinsk، مما يشير إلى إمكانية استخدامها كمرشحات محتملة في تصميم المركبات الدوائية.

الكلمات المفتاحية : الإلتحام الجزيئي، *Matricaria pubescens* ، النشاط العلاجي، AutoDock، ADMET

Abstract:

This study aims to determine the biological efficacy of 07 compounds from the essential oil of *Matricaria pubescens* through computer-aided molecular docking. This is a new virtual screening technique via molecular docking and is considered a promising addition to the fields of biochemistry and pharmacology. This technique is used to discover compounds present in the essential oil of *Matricaria pubescens* and to predict their therapeutic activity against proteins are involved: PP1-gamma catalytic subunit (3GD4), citrate synthase (3N8Z), triosephosphate isomerase (3TOP), aldo-keto reductase family 1 member B1 (7E3H), MAP kinase p38 alpha (1OUY), and alpha-glucosidase I (Chaetomium thermophilum) (8ETO), which are responsible for Alzheimer's disease, cancer, inflammation, and viral diseases. Molecular modeling and simulation were applied using AutoDock software on 07 compounds. The obtained results showed that the proteins with the strongest affinity for the natural compounds: 8ETO, 3N8Z, and 7E3H-exhibited binding energies lower than -8 kcal/mol, indicating very strong and promising binding. Conserved binding sites or sites rich in aromatic amino acids, making them ideal targets for drug development, characterize these proteins. Meanwhile, the proteins with moderate response: 3GD4 and 1OUY showed good energies (between seven and -8), with 3GD4 relying on hydrophobic interactions, while 1OUY relied exclusively on hydrogen bonds. This diversity reflects the different nature of the active sites and suggests the possibility of improving the compounds by introducing additional functional groups. In light of these promising results, the therapeutic activity of these compounds waspredicted with respect to antioxidant, antimicrobial, and anticancer activity. Furthermore, drug pharmacokinetics were analyzed using specialized websites such as Protox and SwissADME, The results showed good ADMET profiles and favorable drug-likeness properties. All compounds complied with the Lipinski, Ghose, and Egan rules, suggesting their potential as promising candidates for drug development.

Key words: Molecular docking, Matricaria pubescens, therapeutic activity, AutoDock, ADMET.

Résumé

Cette étude vise à évaluer le potentiel biologique de sept composés issus de l'huile essentielle de *Matricaria pubescens* à travers une approche d'amarrage moléculaire (molecular docking) assistée par ordinateur. Cette technique est utilisée pour découvrir les composés présents dans l'huile essentielle de *Matricaria pubescens* et pour prédire leur activité thérapeutique contre les protéines impliquées : la sous-unité catalytique PP1-gamma (3GD4), la citrate synthase (3N8Z), la triosephosphate isomérase (3TOP), l'aldo-céto réductase de la famille 1, membre B1 (7E3H), la MAP kinase p38 alpha (1OUY) et l'alpha-glucosidase I (Chaetomium thermophilum) (8ETO), qui sont responsables de la maladie d'Alzheimer, du cancer, de l'inflammation et des maladies virales.

La modélisation et la simulation moléculaires ont été réalisées à l'aide du logiciel AutoDock sur les sept composés sélectionnés. Les résultats ont montré que les protéines 8ETO, 3N8Z et 7E3H présentaient les meilleures affinités de liaison, avec des énergies d'interaction inférieures à –8 kcal/mol, indiquant des interactions fortes et prometteuses. Ces protéines possèdent des sites de liaison conservés ou riches en résidus aromatiques, ce qui en fait des cibles particulièrement intéressantes pour le développement de nouveaux médicaments.

Les protéines 3GD4 et 1OUY ont montré des affinités modérées, avec des énergies comprises entre –7 et –8 kcal/mol. Les interactions observées pour 3GD4 étaient principalement de nature hydrophobe, tandis que celles de 1OUY reposaient essentiellement sur des liaisons hydrogène. Cette diversité d'interactions reflète la variabilité des sites actifs et suggère la possibilité d'optimiser ces composés par l'introduction de groupes fonctionnels supplémentaires.

À la lumière de ces résultats, les composés étudiés présentent un potentiel thérapeutique prometteur en tant qu'agents antioxydants, antimicrobiens et anticancéreux. Par ailleurs, leurs propriétés pharmacocinétiques ont été évaluées à l'aide des plateformes SwissADME et ProTox-II. Les résultats obtenus ont révélé une bonne conformité aux critères ADMET, suggérant une biodisponibilité et un profil pharmacologique favorables. De plus, tous les composés respectaient les règles de similarité médicamenteuse de Lipinski, Ghose et Egan, ce qui renforce leur potentiel en tant que candidats prometteurs pour la conception et le développement de nouveaux médicaments.

Mots-clés : *Matricaria pubescens*, amarrage moléculaire, activité thérapeutique, AutoDock, ADMET.

فهرس الجداول:

الجدول(1): التصنيف العلمي Matricaria pubescens..... 4
الجدول (2): أبرز برامج الالتحام الجزيئي..... 11
جدول (3): أجهزة الكمبيوتر المستخدمة وخصائصها..... 15
جدول(4) :خصائص البروتينات السبعة المدروسة..... 21
جدول(5) : قائمة المركبات المختارة للدراسة..... 22
جدول(6) : إعدادات الشبكة للبروتينات..... 23
جدول(7): مقدار طاقة الربط للمعقدات (بروتين مركب) .....
23
جدول (8) : نتائج الالتحام الجزيئي للمركبات مع بروتين 3GD4..... 31
جدول(9) : نتائج الالتحام الجزيئي للمركبات مع بروتين3N8Z..... 37
جدول(10) : نتائج الالتحام الجزيئي للمركبات مع بروتين3TOP..... 40
جدول(11): نتائج الالتحام الجزيئي للمركبات مع بروتين 7E3H..... 44
جدول(12): نتائج الالتحام الجزيئي للمركبات مع بروتين 1OUY..... 50
جدول(13): نتائج الالتحام الجزيئي للمركبات مع بروتين 8ETO..... 56
جدول(14): الخصائص المماثلة للأدوية لـ 07ركائز (مركب)..... 58
الجدول(15): نتائجADMET (الإمتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي والإفراز والسمية) 63
الجدول(16): نتائجADMET (السمية) 65
الجدول (17): خصائص التشابه الدوائي..... 66

فهرس الأشكال:

الشكل(1) : صورة نبات القرطوفة Matricaria pubescens 3
الشكل(2): مخطط لعملية الالتحام الجزيئي(Docking Molecular) (Kadri et *al*., 2021) 8
الشكل (3): أنواع االلتحام الجزيئي (Mohanty et al,2023) 9
الشكل (4): عملية الإلتحام الجزيئي(Huang et al,2010) 9
الشكل(5): الواجهة الأساسية برنامجDiscovery Studio 16
الشكل(6) : الواجهة الأساسية برنامج Gauss View..... 17
الشكل(7) : الصفحة الرئيسية لموقع قاعدة بياناتPDB 18
الشكل(8): الواجهة الرسمية لموقعPubchem 18
الشكل(9) : الصفحة الرئيسية لموقعSwissADME 19
الشكل(10) : الصفحة الرئيسية لموقعADMETlab 20
الشكل(11): الصفحة الرئيسية لموقعTox -prediction 20
الشكل(12): الصفحة الرئيسية لموقعpkCSM 21
الشكل(13) : رادار التوافر البيولوجي للمركبات والمتحصل عليها بإستخدام موقعSwissADME .. 62
الشكل(14) : مخطط BOILED-Eggلتقييم الإمتصاص المعوي (HIA) والنفاذية عبر الحاجز الدموي الدماغي (BBB) 62

فهرس المحتويات

شكر وتقدير .....

إهـداء.....

إهـداء.....

الملخص:.....

فهرس الجداول:.....

فهرس الأشكال:.....

فهرس المحتويات:.....

المقدمة:..... 1

الجزء النظري

الفصل الأول: نبات Matricaria pubescens

أولا: وصف نبات..... 3

ثانيا: التصنيف العلمي *Matricaria pubescens*..... 3

ثالثا: التوزيع الجغرافي لنبات*Matricaria pubescens* 4

رابعا: أهم مناطق تواجد نبات Matricaria pubescens:..... 4

خامسا: الإستعمالات العلاجية التقليدية لنباتMatricaria pubescens 5

سادسا: مركبات الزيت الأساسي لنبات *Matricaria pubescens*..... 5

الفصل الثاني: الالتحام الجزيئي

أولا: تعريف الالتحام الجزيئي..... 8

ثانيا: أنواع الإلتحام الجزيئي..... 8

ثالثا: أدوات الإلتحام الجزيئي :..... 9

رابعا: خطوات الالتحام الجزيئي:..... 10

خامسا: أبرز برا مج الالتحام الجزيئي..... 11

سادسا: تطبيقات الإلتحام الجزيئي في إكتشاف الأدوية..... 11

الجزء التطبيقي

الفصل الأول: مواد وطرق الدراسة

تمهيد:..... 15

أولا: المواد..... 15

1_النبات المستعمل..... 15

2_الأجهزة المستعملة..... 15

3_البرامج المستعملة..... 15
ADMET..... 23
الفصل الثاني: النتائج والمناقشة
تمهيد 28
I _تحليل نتائج الالتحام الجزيئي لـلمركبات مع البروتينات المدروسة 28
1_تحليل نتائج الالتحام الجزيئي لبروتين PP1-gamma catalytic subunit (3GD4) 28
2_تحليل نتائج الالتحام الجزيئي لبروتين Citrate synthase (3N8Z)..... 33
3_تحليل نتائج الالتحام الجزيئي لبروتين Triosephosphate isomerase (3TOP)..... 38
5_تحليل نتائج الالتحام الجزيئي لبروتين Aldo-keto reductase family 1 member B1 (7E3H)..... 42
6_تحليل نتائج الالتحام الجزيئي لبروتين MAP kinase p38 alpha (1OUY)..... 46
7_تحليل نتائج الالتحام الجزيئي لبروتين Alpha-glucosidase I (Chaetomium thermophilum) (8ETO)..... 52
II. نتائج **ADMET**لزيت الأساسي لنبات ***Matricaria pubescens***..... 58
خاتمة:..... 68
قائمة المصادر والمراجع:..... 71
الملاحق..... 77

المقدمة

المقدمة:

شهدت السنوات الأخيرة نحو استخدام النباتات الطبية والعطرية في معالجة الأمراض والحفاظ على صحة الأنسان واحتل هذا النوع من العلاج حيزا كبيرا في حياتنا اليومية مما أدى إلى البحث عن بدائل طبيعية ومركبات حيوية ذات فعالية علاجية وذلك لخطورتها حيث اشارت تقارير منظمة الصحة العالمية الى تزايد الاهتمام بالنباتات الطبية واستخدامها في المجال العلاجي عن الدراسات الخفية والدور المجهول الذي تلعبه هذه المركبات الكيميائية والتي يتم تخليقها داخل شركات الأدوية الكبرى والتأثيرات الجانبية السلبية عن الأنشطة البيولوجية والتغييرات الفيزيولوجية التي تحدث في جسم الأنسان (Abula,1997). وقد مكن هذا من إنشاء برامج فعالة في متناول المجتمع العلمي مما يشكل دعما فعالا لعملية البحث والتطوير من خلال ظهور ما يسمى بطرق تصميم الأدوية In Silico.

ولهذا الغرض تم تطوير تقنيات النمذجة الجزيئية والتي تم تجميعها تحت اسم الالتحام الجزيئي الذي هو عبارة عن تقنية حاسوبية تعتمد على البنية الجزيئية للتنبؤ بتفاعل الجزيئات مع الأهداف الحيوية، تكمل الأساليب التجريبية In *vitro* وIn vivo وتوفر الوقت والجهد والمال لاكتشاف أدوية جديدة. ويهدف إلى التنبؤ ببنية المعقد المتكون من جزيئات صغيرة معزولة تسمى الركائز والتي تتفاعل مع هدف بيولوجي البروتينات) (Kadri, 2021) .

والتي توفر رؤية قيمة في مدى إكتشاف أدوية جديدة مستقبلا وتطويرها وذلك بالنظر إلى مدى امتصاصها وتوزيعها واستقلابها وطرحها وكذلك سميتها. (Trott et al,2010)

كيف تساهم تقنيات الالتحام الجزيئي والتنبؤ بخصائص ADMAT في الكشف عن الفعالية البيولوجية والخصائص الدوائية لمركبات الزيت الأساسي لنبات Matricaria pubescens (قرطوفة)؟

ومن أجل تسهيل هذه الدراسة تم تقسم العمل لجزئين نظري وتطبيقي يتناول كل واحد منهما فصلين كالتالي:

الجزء النظري:

الفصل الأول يتناول دراسة نبات Matricaria pubescens (قرطوفة) من تصنيفه العلمي، ووصفه النباتي، استعمالاته التقليدية، ومكوناته الكيميائية وخاصة مركبات الزيت الأساسي.

الفصل الثاني يخصص مفهوم الإلتحام الجزيئي ومبادئه الأساسية، إضافة الى عرض اهم البرامج والمواقع المستعملة في الدراسة، وكذا التنبؤ بالخصائص الدوائية وال سميةADMET.

أما الجزء التطبيقي كان عل النحو الآتي:

الفصل الثالث تناول المواد المستعملة من حيث الأجهزة والمركبات وطريقة تحضير كل من البروتين والركيزة أما الفصل الرابع تم تحليل ومناقشة كل من نتائج الإلتحام الجزيئي ونتائج ADMET .

الجزء النظري

الفصل الأول: نبات

Matricaria pubescens

أولا: وصف نبات

ينتمي جنس Matricariaإلى العائلة المركبة والاسم الشائع هو البابونج ويشمل مجموعة من الأنواع كلها أعشاب حولية ونورتها هامة ذات أزهار شعاعية، العديد منها عطري ذو خواص طبية وبعضها يزرع للزينة. (عبده عمران محمد ،2001) هذا الجنس يضم العديد من الأنواع منها: **Matricaria pubescens**

القرطوفة من النباتات العشبية طولها من 5 إل 15 سم، لونها أخضر باهت، وسيقانها تنمو ممددة قليلا ثم تستقيم عند جزئها العلوي.

(Quezel S, Santa S, 1963)

تتميز القرطوفة بطعمها اللاذع، ورائحتها المميزة، وهي من النباتات المستعملة بشكل واسع في الطب التقليدي. كما أن الحيوانات العاشبة تقتات عليها. (حليس ي،2007)

الشكل(1): صورة نبات القرطوفة Matricaria pubescens

ثانيا: التصنيف العلمي *Matricaria pubescens*

يختلف تسمية نوع *Matricaria pubescens* من منطقة إلى أخرى، حيث يُسمى "قرطوفة" في كل من القلية وورقلة، و"عين النساس" في التاسيلي (Maiza et al.,1993)، وفي بشار يُسمى "وازوازة" و"قرطوفة خضراء".

التصنيف النباتي لهذا النبات على النحو التالي :(2004،) Ozenda

الجدول(1): التصنيف العلمي Matricaria pubescens

المملكة	نبات (Plantae)
الشعبة	نباتات بذرية (Spermatophytes)
تحت الشعبة	كاسيات البذور (Angiosperms)
القسم	ثنائيات الفلقة (Dicotylédones)
الطائفة السفلى	ملتحمة البتلات (Gamopétales)
الرتبة	نجميات (Astérales)
الفصيلة	نجمية (Astéracées)
القبيلة	Anthemideae
الجنس	Matricaria
النوع	*Matricaria pubescens* (Desf.)البابونج

ثالثا: التوزيع الجغرافي لنبات Matricaria pubescens **(قرطوفة)**

نبات Matricaria pubescens (قرطوفة) من النباتات المســـتوطنة في شمال أفريقيا، (Ozenda P, 1977)وينتشر في الجزائر، في المناطق السهبية شبه الجافة، وفي الأراضي الجافة الصحراوية، يبدأ نمو نبات Matricaria pubescens (قرطوفة)في أواخر فصل الشتـــاء، وبعـــد فترة قصـــيرة من النمو، والتطور تظهر الأزهار المركبة الصفراء. ثم يجف النبات، ويموت عند اقتراب فصل الصيف (Santa S, 1963)،Quezel S

رابعا: أهم مناطق تواجد نبات Matricaria pubescens:

_**في الجزائر**: مناطق تواجد نبات في الجزائر ينتشر نبات القرطوفة *Matricaria pubescens* أساسا في المناطق الصحراوية وشبه الصحراوية بالجزائر، خاصة الجنوب والجنوب الشرقي، ويتركز وجوده في الولايات الوادي، ورقلة، غرداية، بسكرة وبشار، مع امتداده الى مختلف مناطق الصحراء الجزائرية. (Ben Moussa et al., 2023; Boutaghane, 2011; Beichi & Chaouia, 2020; Maiza & Hammiche, 1993).

_ في العالم:

الموطن الأصلي في شمال أفريقيا يُعد نبات Matricaria pubescens (قرطوفة) (المعروف محليًا باسم "الوازوازة") من النباتات المستوطنة في البيئات الجافة والقاحلة في شمال أفريقيا Abdelhadi)،

E،(ol, 2025 ، حيث تم توثيق وجوده بشكل خاص في منطقة زاكورة (جنوب شرق المغرب)، حيث تم جمع عينات نباتية من منطقة تامكروت بولاية زاكورة خلال مرحلة الإزهار (أفريل-ماي) لإجراء الدراسات الكيميائية والبيولوجية Abdelhadi)،E(ol, 2025) ، (DOAJ, 2025). كما انه يتواجد في كل من تونس، ليبيا، موريتانيا، والصحراء الغربية، والمملكة العربية السعودية، اليمن، وجزر الكناري.

خامسا: الإستعمالات العلاجية التقليدية لنباتات Matricaria pubescens

لها خصائص علاجية ضد كثير من الأمراض حيث تُستخدم هذه النبتة تقليديًا في الطب الشعبي لعلاج اضطرابات الجهاز الهضمي، حصوات المرارة، عسر الطمث، السعال، أمراض العين، اضطرابات الكلى، الروماتيزم، وآلام لسعة العقاربAbdelhadi) ،E، al, 2025) .، وعلاج الأمراض الفطرية الجلدية، والحساسية (Makhloufi, 2010) .

سادسا: مركبات الزيت الأساسي لنبات Matricaria pubescens **(قرطوفة)**

1-تعريف الزيوت الأساسية

توجد الزيوت الأساسية بشكل واسع في المملكة النباتية، حيث يوجد 100000نبتة ذات خصائص طبية. كما تعرف بانها الزيوت التي تتبخر أو تتطاير دون تحلل (الحكيم واخرون،2012). وهناك عدة طرق لا ستخالصها لكن للأغراض الطبية يتم استخلاص الزيوت إما بالتقطير المائي أو البخاري أو بالضغط البارد (حجاوي وآخرون ،2004).

2-الأيض الثانوي لنبات Matricaria pubescens (قرطوفة)

بعد حدوث التمثيل الغذائي للكربوهيدرات والدهون وغيرها داخل النبات، والتي تعتبر من عمليات الأيض الأولي تبدأ عملية الأيض الثانوي والتي تنتج مركبات كيميائية ذات فائدة وأهمية كبيرة، حيث يستخدمها للحماية والدفاع ضد الكائنات الحية الأخرى. هذه المركبات أكثر انتشارا وتنوعا في المملكة النباتية Kossel،(A,1891)، فهي تلعب دورا أساسيا في تكيف النباتات مع البيئة التي تعيش فيها فهي مقاومة لمسببات الأمراض النباتية ومقاومة للاشعة فوق البنفسجية ودرجة الحرارة وتشكل هذه المستقلبات الثانوية الجزء الأكثر نشاطا من المركبات الكيميائية الموجودة في النبات، لقد أدت فعاليتها العلاجية إلى تطوير عقاقير رئيسية المستخدمة في علاج بعض الأمراض. (Newman, D.J.and Cragg.M., 2012)

3 التركيب الكيميائي والتاثير المسكن للزيت الأساسي لنبات Matricaria pubescens

أجريت عدة دراسات كيميائية على الزيت الأساسي لنبات Matricaria pubescens (قرطوفة). حيت تم تحديد 39 مركبا يمثلون91.6% من مكونات الزيت، وكان من أهمها Isochrysanthenic acid، ethyl ester

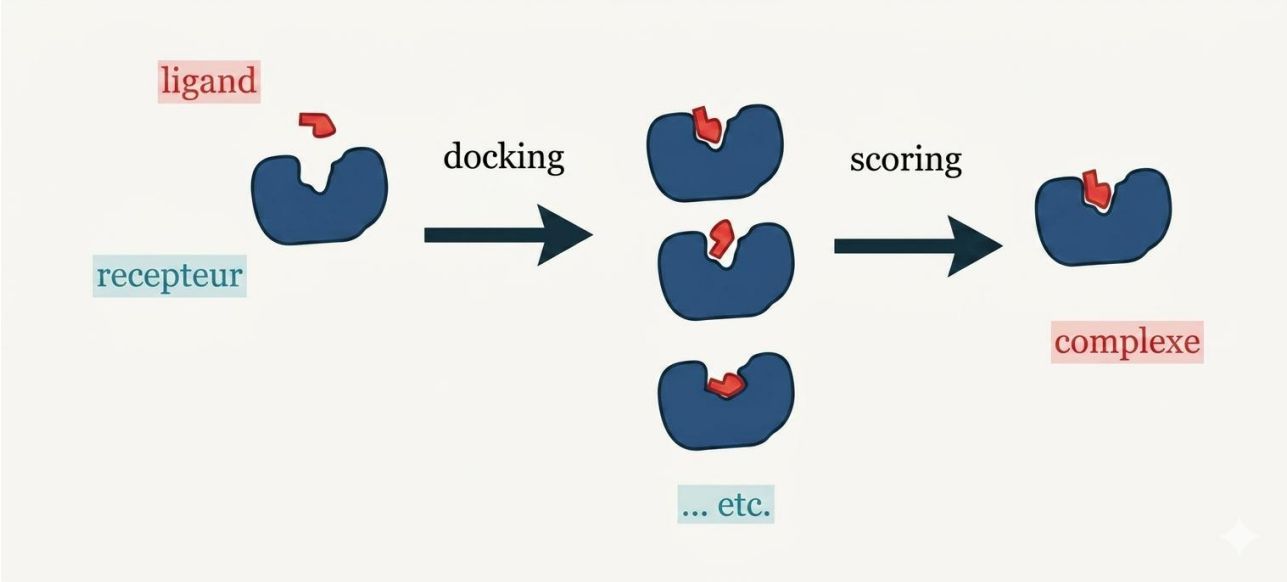
26.5%، Spathulenol 19.4%، alpha-cadinol 12.9%، Geranylisovalerate 8.2%، مع تسجيل نشاط مسكن ملحوظ للزيت الاساسي. (Boutaghane, N et al. 2011)

الفصل الثاني:

الالتحام الجزيئي

أولا: تعريف الالتحام الجزيئي

تعريف الالتحام الجزيئي الالتحام الجزيئي هو نوع من النمذجة المعلوماتية الحيوية التي تتضمن تفاعل جزيئين أو أكثر لإعطاء المقاربة المستقرة. اعتمادا على خصائص ربط المرتبط والهدف. فإنه يتنبأ بالهيكل ثالثي الأبعاد بإستخدام وظيفة التسجيل في البرنامج. (A. Mahmood,2017)



الشكل(2): مخطط لعملية الالتحام الجزيئي(Docking Molecular) (Kadri et *al*., 2021)

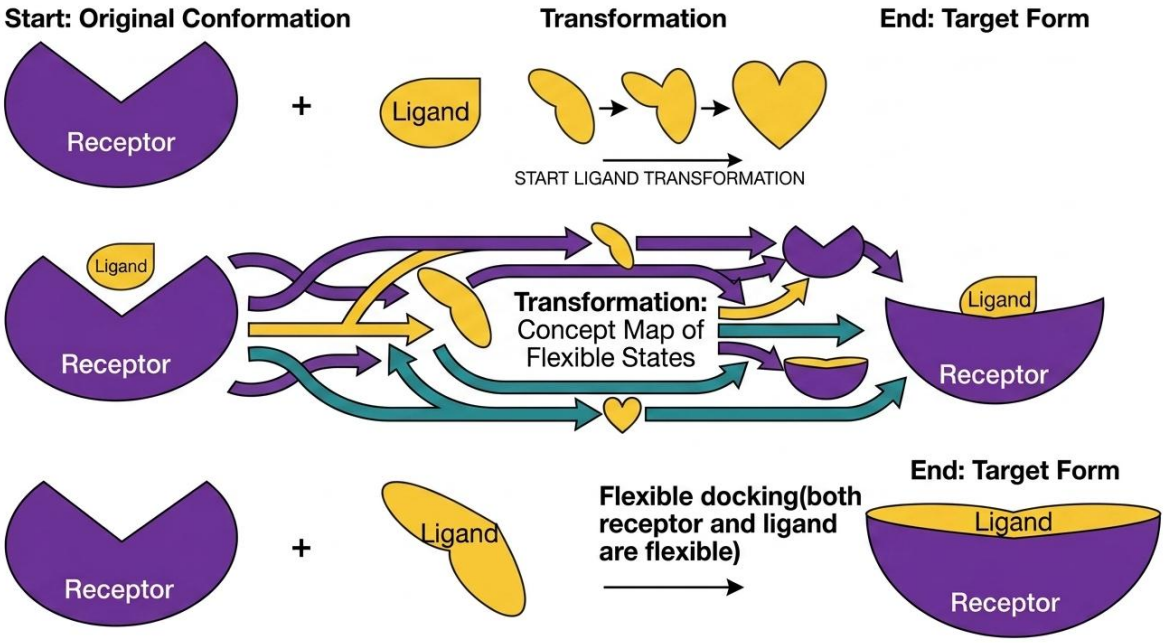
ثانيا: أنواع الإلتحام الجزيئي

يمكن تصنيف أنواع الالتحام الجزيئي الى 3فئات اعتمادا على مرونة الركيزة ((Ligand

1-الالتحام الصلب: بافتراض ان كل من البروتين والرابط يحتفظان بهندستهما الداخلية الثابتة اثناء التكوين المعقد.هذا يبسط الحساب ولكن لا يأخد في الاعتبار أي تغييرات هيكلية يمكن تحسينها. (Thiriot, 2009)

2-الإلتحام المرن: يعالج هذا النموذج أكثر سيناريوهات التفاعل تعقيدًا،حيث يتم التعامل مع كلا الجزيئين بوصفهما مرنين، رغم أن تمثيل هذه المرونة يكون عادةً محدودًا أومُبسّطًا بسبب القيود الحاسوبية (Halperin, I., Ma, B., Wolfson, H., & Nussinov, R. 2002)

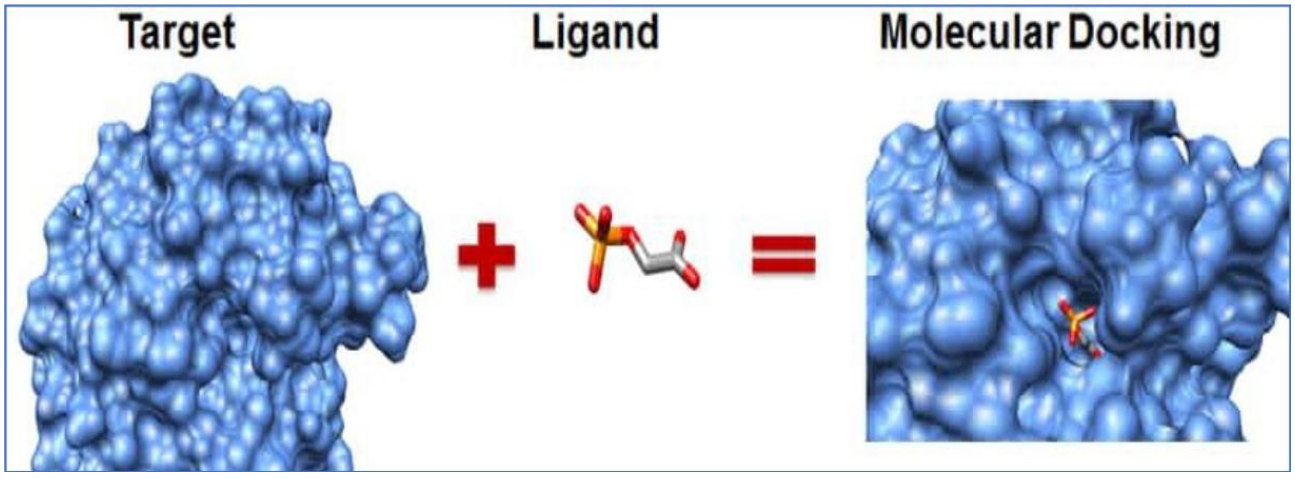
3-الإلتحام الشبه مرن: في هذا النوع يكون البروتين المستهدف كجسم صلب بينما الركيزة جسم مرن، حيث يسمح هذا الإلتحام بتحريك وتغيير هيكل الركيزة أثناء الإلتحام الجزيئي بهدف تحسين التفاعل الحاصل مع البروتين المستهدف، هذا النوع أكثر دقة من الإلتحام الصلب (Mokrani E, 2012)



الشكل (3): أنواع االلتحام الجزيئي (Mohanty et al،2023)

ثالثا: أدوات الإلتحام الجزيئي:

تقتصر العناصر الأساسية للقيام بالالتحام الجزيئي على جزيء كبير ذو طبيعة بروتينية(المستقبل) ، وجزي ء صغير(الركيزة .) وبرنامج الإرسال الجزيئي الذي يتنبأ بالشكل الأكثر ملائمة للركيزة داخل المستقبل (Mokrani E,2012)



الشكل (4): عملية الإلتحام الجزيئي(Huang et al,2010)

- **المستقبل:Le récepteur**

المستقبِلات هي جزيئات ضخمة تلعب دورًا جوهريًا في تنظيم الإشارات الكيميائية داخل الخلاياوفيما بينها ويمكن أن تكون هذه المستقبلات متموضعة على الغشاء الخارجي للخلية أو داخل السيتوبلازم وعند تفعيلها، تحُدث تغييرات مباشرة أو غير مباشرة في عدد من الوظائف الخلوية الحيوية مثل :نفاذية الأيونات، فسفرة البروتينات، نشاط النسخ الجيني، أو الفعالية الإنزيمية.(L.Martin, 2006)

- **الركيزة Ligand:**

جزيء يرتبط بمستقبل محدد غالبا ما يكون بروتين، ويعدل وظيفته لإجراء عملية الالتحام، حيث يتم محاكاة التفاعل بين الركيزة والمستقبل، ويجب ان يكون تركيب الركيزة ثلاثي الابعاد، وهناك طريقتان لاستقبال الركيزة:

- ✓ من خلال قواعد بيانات التركيب الكيميائي التي تسمى مكتبات كيميائية مثل: ZINC،PubChem .... والتي تحتوي على العديد من المعلومات حول الروابط المختلفة) التركيب والنشاط والخصائص الفيزيائية والكيميائية)، يتم تسجيل التركيب في قواعد البيانات هذه بالتنسيقات التالية:SMILES ، SDF، MOL2وPDB.
- ✓ باستخدام روابط PDB أوالادبيات التي يمكن رسمها وتحسينها وحفظها بالتنسيقات(pdb،mol ، mol2 ...) مع برنامج النمدجة الجزيئية مثل chemDraw،Gaussview ،Arguslab ،Titan وما الى ذلك.(Monge, 2006)

رابعا: خطوات الالتحام الجزيئي:

يتم تحقيق الالتحام الجزيئي من خلال الخطوات الاتية:

1_تحضير البروتين: حذف الماء والروابط غير الضرورية

2_تحضير الركيزة: ضبط البنية والطاقة والشحنات

3_تحديد موقع الارتباط: اختيار الجيب النشط

4_اجراء الالتحام: تشغيل البرنامج لتوليد أوضاع ارتباط مختلفة

5_تقييم النتائج: اختيار أفضل وضعية حسب أقل طاقة ارتباط

6_تحليل التفاعلات: دراسة الروابط) الهيدروجينية، الكارهة للماء ...) (Muhammed Tilahun، M A. 2022).،and Esin

خامسا: أبرز برا مج الالتحام الجزيئي.

الجدول (2): أبرز برامج الالتحام الجزيئي.

Gold	CCDC	http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/lifs_sciences/gold/
ICM	Molsoft	**http://www.molsoft.com/products.html**
Ligand Fit	Accelrys	**http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html**
Surflex	Biopharmics	**http://www.biopharmics.com/products.html**
FlexX	Biosolvelt	**http://www.biosolveit.de/FleX/**
AutoDock	Scripps	**http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock**
Dock	UCSF	**http://dock.compbio.ucsf.edu/**
Fred Open	OpenEyes	**http://www.eyesopen.com/ products /application/Fred.html**
Glide	Schrodinger	**http://www.schrodinger.com/ products /glide.html**

سادسا: تطبيقات الإلتحام الجزيئي في إكتشاف الأدوية

- **الفحص الإفتراضي:** يستخدم الفحص الافتراضي لاكتشاف المركبات الفعالة والرائدة من القواعد البيانات الجزيئية اعتمادا على دوال التقييم، ويزداد تاثيره عند دمجه مع تقنيات مثل الالتحام الجزيئي، الديناميكيا الجزيئية، وتقدير طاقة الارتباط الحرة، في جهود مكافحة COVID-19، استخدمت هذه الطرق لاستهداف بروتينات فيروس SARS-COV-2مثل البروتياز ال رئيسي.(Mpro) PLpro.RdRp. بروتين الشوكة .(S) واهداف مستضيفة مثل ACE2وtmprss2. اضهرت الدراسات الحاسوبية بعض المركبات النباتية والطبيعية والأدوية المعتمدة يمكن ان ترتبط بهذه البروتينات، وتم اقتراح عدة مركبات لإجراء تجارب مخبرية واختبارات قبل السريرية. وأظهرت النتائج ان دمج الفحص الافتراضي مع الالتحام الجزيئي والمحاكاة الديناميكيا الجزيئية فعال لاكتشاف مثبطات واعدة للبروتينات الحيوية للفيروس. (Keiser et al,2009)
- **التنبؤ بالآثار الجانبية للدواء:** يساهم الالتحام الجزيئي في الكشف المبكر عن الأثار الجانبية عبر تحديد التفاعلات غير المرغوبة مع الأهداف غير مقصودة، يتميز هذا النهج بعدم حاجته الى البيانات حيوية مسبقة مما يجعله أداة مهمة لتقليل فشل الادوية في المراحل السريرية. (Kumae، 2019)

- **تعدد الأهداف الدوائية:** يركز هذا المفهوم على تطوير مركبات قادرة على التفاعل مع عدة أهداف علاجية في ان واحد بدلا من واحد فقط، وذلك بسبب محدودية فعالية الادوية شديدة الانتقائية. يساهم الالتحام الجزيئي في تحديد هذه المركبات متعددة الأهداف، خاصة دمجه مع تقنيات حاسوبية أخرى مثل نمذجة الفارماكوفور. ورغم أهميته، يبقى تصميم هذه المركبات معقدا ويتأثر باختبار البنى البروتينية. كما توجد منصات وأدوات حاسوبية متخصصة لدراسة هذا المجال. (Kumae2019 ،)
- **إعادة توظيف الأدوية:** يعتبر الإلتحام الجزيئي أحد الأساليب الحاسمة والمستخدمة على نطاق واسع لإعادة أغراض الركائز نحو أهداف علاجية جديدة كما يعمل على إستغلال البيانات والمعلومات المتاحة بشكل أفضل لتحقيق تقدم واضح في المجال الطبي والعلاجي (2019 Kumae،).

حيث تعتبر إعادة توظيف الأدوية واستخدامها إستراتيجية فعالة ومهمة في إكتشاف الأدوية وتطويرها، وتتيح الفرصة لإكتشاف إستخدامات جديدة للأدوية المعتمدة بالفعل، أوالمرشحة للتقييم، أو المنتجات الطبيعية أو الركائز المصنعة مسبقا (Keiser et al,2009)

الجزء التطبيقي

الفصل الأول: مواد وطرق الدراسة

تمهيد:

يعتبر الالتحام الجزيئي من الطرق الأكثر استخداما في تصميم الأدوية المعتمدة على الهيكل نظرا لقدرتها على التنبؤ بهيئة الارتباط الخاصة بالمركبات بالنسبة لموقع الارتباط المستهدف المناسب. يلعب توصيف سلوك الارتباط دورا مهما في التصميم المنطقي للدواء وكذلك في توضيح العمليات الكيميائية الحيوية الأساسية (Kitchen et al., 2004)

في هذا الفصل ندرس التفاعلات بين المركبات الأساسية للزيت الأساسي لنبات القرطوفة *Matricaria pubescens*مع البروتينات المستهدفة باستخدام برنامج. Autodoc

أولا: المواد

1_النبات المستعمل

تم إستخدام نبات القرطوفة *Matricaria pubescens* من خلال تحميل مركباته الكيميائية المحددة من خلال

الدراسات السابقة.

2_الأجهزة المستعملة

استخدمنا في هذه الدراسة نوعين من أجهزة الكمبيوتر ذات العلامة التجارية DELLوLenovo لتنفيذ وتحليل النتائج التي تم الحصول عليها، وقد تم ذكر خصائص هذا الأجهزة في هذا الجدول:

جدول (3): أجهزة الكمبيوتر المستخدمة وخصائصها

	جهاز الكمب يوتر1	**جهاز الكمب يوتر2**
الذاكرة	**4.00 GB**	**4.00 GB**
نوع النظام	نظام التشغيل 64bit	نظام التشغيل 64bit
المعالج	Intel (R(core)TM(i3-6006icpu @ 2.00GHz 2.00 GHz	AMD E2-7110 APU with AMD Redeon R2 Graphics 1.80GHz
نظام التشغيل	**Windowz10**	**Windowz10**

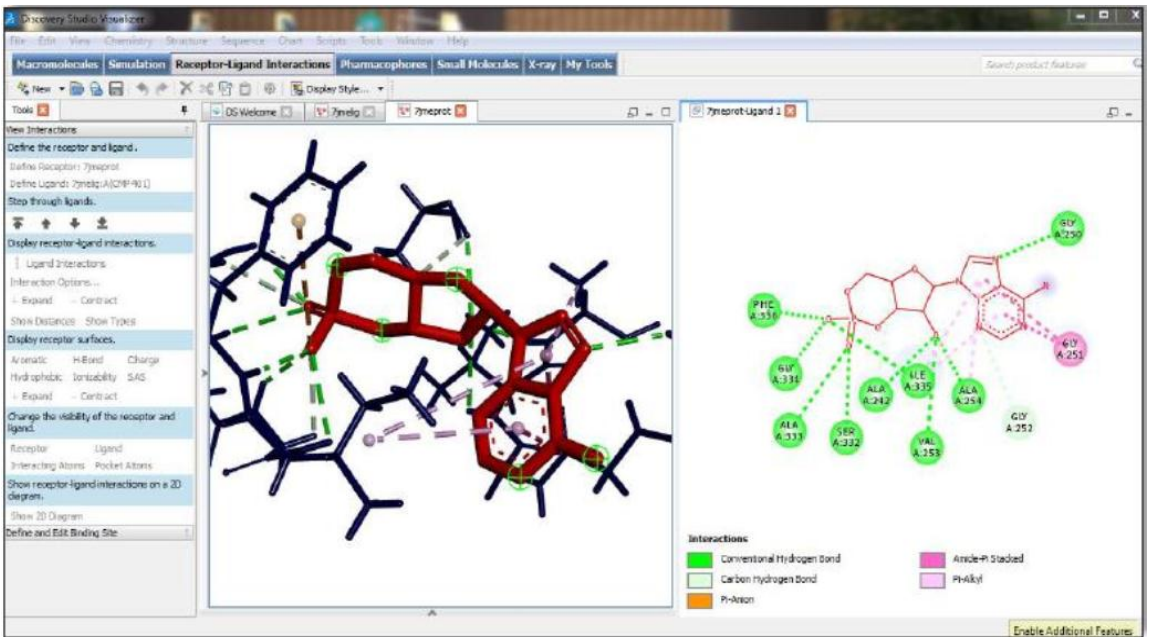
3_البرامج المستعملة

- **برنامج AutoDock**: هو برنامج حاسوبي قوي ومجاني يستخدم في الالتحام الجزيئي لدراسة التفاعلات الجزيئية عن طريق محاكاة كيفية ارتباط الركيزة بالمستقبلات البروتينية، (2008،

Morris et al)، لمساعدة الباحثين على فهم التفاعلات الجزيئية وتصميم مركبات دوائية فعالة بفضل خوارزمياته المتقدمة وسرعته العالية .(Morris et al,2009)

- **برنامجDiscovery Studio** :

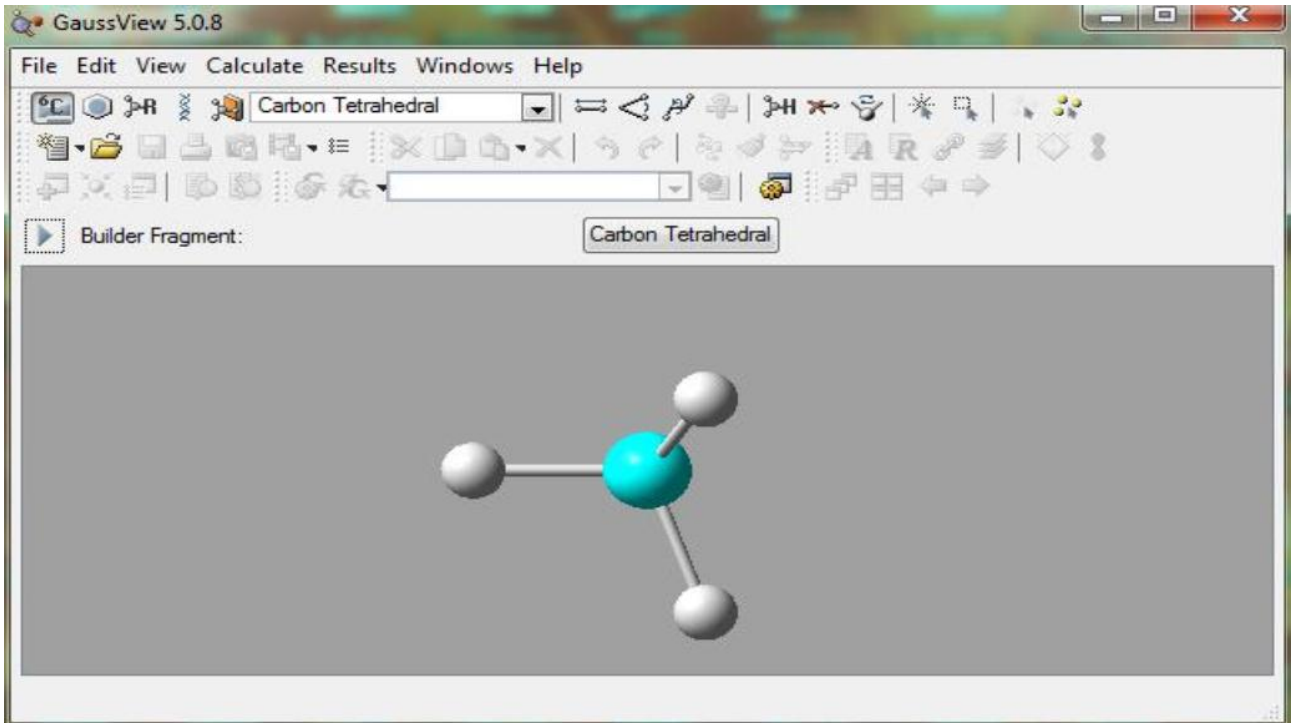
يُعد برنامج Discovery Studio أحد أهم البرمجيات المتخصصة في النمذجة والمحاكاة الجزيئية، حيث يُستخدم لدراسة وتحليل التفاعلات بين الجزيئات الصغيرة والبروتينات المستهدفة، بالإضافة إلى تمثيل الروابط والتفاعلات الجزيئية باستخدام تقنيات ثنائية وثلاثية الأبعاد. طُوِّر هذا البرنامج من قبل شركة Accelrys (المعروفة حاليًا باسم Dassault Systèmes BIOVIA)، ويُعد أداة فعّالة في مجال التصميم الدوائي بمساعدة الحاسوب (In Silico)، إذ يساهم في استكشاف المركبات الدوائية واختبار الفرضيات العلمية افتراضيًا قبل تنفيذها مخبريًا، مما يساعد على تقليل الوقت والتكاليف المرتبطة بعمليات البحث والتطوير الدوائي (Auerkari et al., 2023). كما يوفر البرنامج بيئة متكاملة لتحليل وتصور التفاعلات الجزيئية بدقة عالية، الأمر الذي يساعد الباحثين على فهم الأنشطة البيولوجية للمركبات وتقييم فعاليتها المحتملة، وقد أظهرت المراجعات العلمية أن Discovery Studio يُعد من الأدوات الفعالة التي يعتمد عليها الباحثون في دراسات الالتحام الجزيئي وتحليل التفاعلات بين المستقبلات والربيطات (Jejurikar et al., 2021).



الشكل(5): الواجهة الأساسية برنامجDiscovery Studio

- **برنامج Gauss View**: هو برنامج يعمل كواجهة مستخدم رسومية، بهدف تسهيل إعداد ملفات الإدخال المطلوب إرسالها إلىGaussian ، وكذلك فحص المخرجات التي يولدها Gaussian بصريًا. وبخلاف التكامل المباشر مع وحدة الحساب فيGaussian ، يعمل GaussView كمعالج أمامي/خلفي لتحسين استخدام .Gaussian يتمتع GaussView بشكل أساسي بقدرة

تصور متقدمة تتيح رسم جزيئات كبيرة جدًا بسرعة. ويمكن للمستخدمين بعد ذلك التلاعب بهذه الجزيئات بسهولة عن طريق تدويرها، وتحريكها، والتكبير/التصغير باستخدام عمليات الفأرة الأساسية. بالإضافة إلى ذلك، يدعم GaussView استيراد صيغ ملفات الجزيئات القياسية، بما في ذلك ملفات PDB (Dennington et al2009) ،



الشكل(6): الواجهة الأساسية برنامج Gauss View

_المواقع

- **بنك بيانات الب روتينPDB**

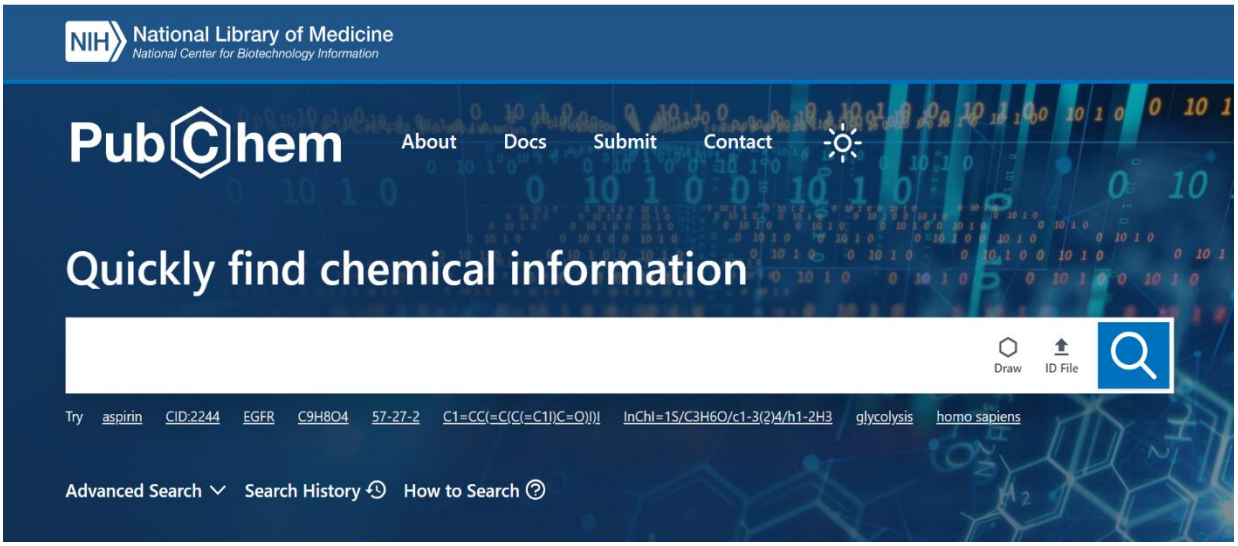
هو المصدر الرئيسي لبيانات البيولوجيا الهيكلية، ويتيح الوصول إلى الهياكل ثلاثية الأبعاد للبروتينات ذات الأهمية الصيدلانية، ويتم تحديد هذه الهياكل بطريقتين:

علم البلورات بالأشعة السينية والرنين المغناطيسي النووي (Berman et al,2000).

الشكل(7): الصفحة الرئيسية لموقع قاعدة بياناتPDB

- **PubChem**

يُعد PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov) مستودعًا عامًا للمعلومات حول المواد الكيميائية وأنشطتها البيولوجية، وقد تم إطلاقه في عام 2004 في إطار مبادرات خارطة طريق المكتبات الجزيئية للمعاهد الوطنية للصحة (NIH) في الولايات المتحدة. على مدى السنوات الـ 11 الماضية، أصبح PubChem نظامًا ذا حجم محترم، حيث يعمل كمورد للمعلومات الكيميائية لمجتمع البحث العلمي(Kim et *al.*, 2016)

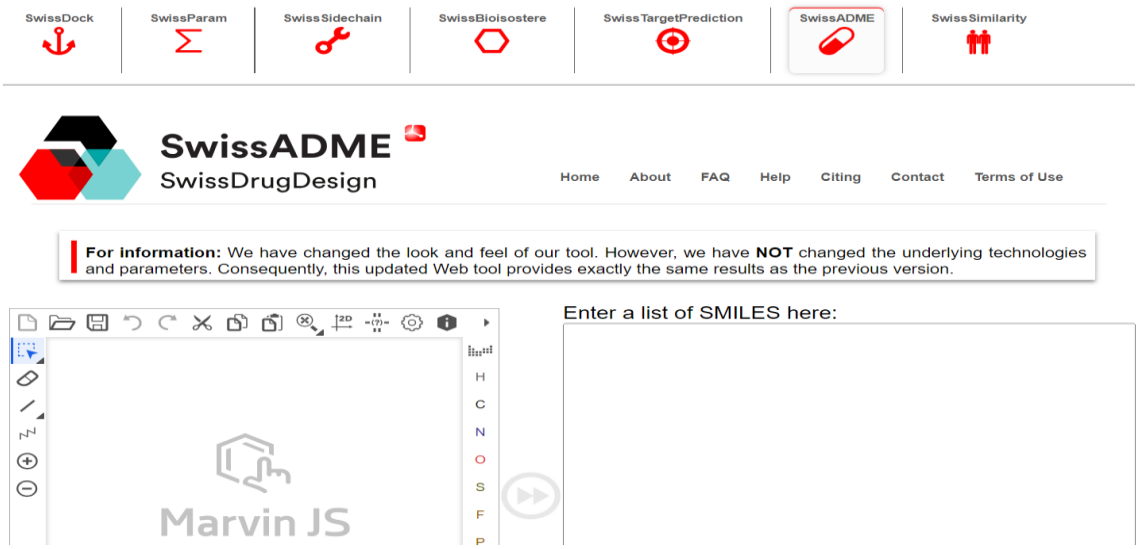


الشكل(8): الواجهة الرسمية لموقع Pubchem

- **SwissADM**

عبارة عن منصة معلوماتية تسمح بحساب الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركبات

والتنبؤ بمعلمات ADME (الإمتصاص، التوزيع، التمثيل الغذائي، الإفراز) ويستخدمه الباحثون لتقييم إحتمالية نجاح الأدوية الجديدة، يتم الإطلاع عليه مجانا عبر الرابط التالي:www.swissadme.ch/index.php



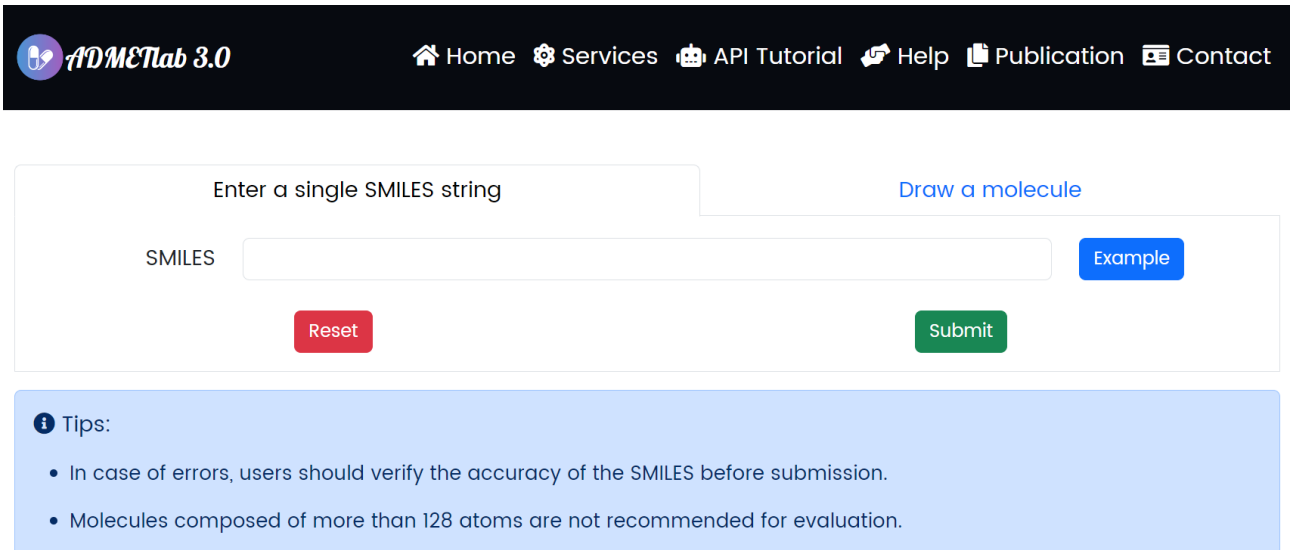
الشكل(9): الصفحة الرئيسية لموقعSwissADME

- **ADMETlab**

هو موقع الكتروني يستخدم لتقييم خصائص ADMET (إمتصاص المواد الكيميائية وتوزيعها وإستقلابها وإفرازها وسميتها) ويساعد الكيميائيين الطبيين في تسريع وتسهيل عملية البحث والتطوير

في مجال الأدوية.

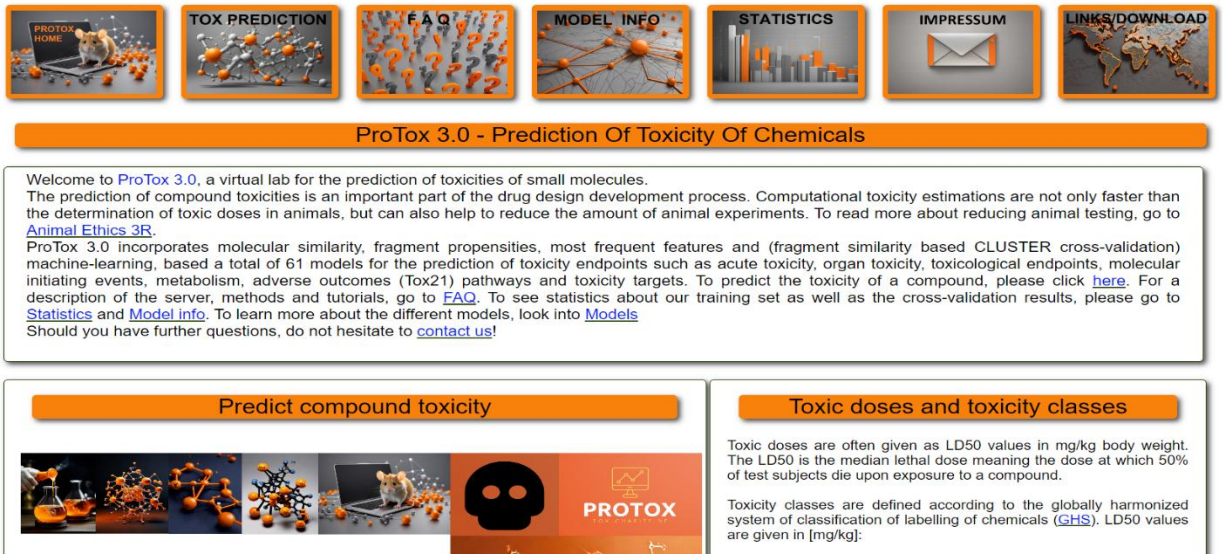
https://admetmesh.scbdd.com/service/evaluation/cal



الشكل(10): الصفحة الرئيسية لموقع ADMETlab

- **Tox-Prediction**

هـذا الموقـع يسـتخدم للتنبـؤ بمخـاطر السـمية المتوقعـة للمركبـات الكيميائيـة، ممـا يسـاعد فـي تعـديل التركيـب الجزيئـي لهـا مـن أجـل التقليـل مـن آثارهـا الجانبيـة .https://tox.charite.de/protox3



الشكل(11): الصفحة الرئيسية لموقع Tox -prediction

- **Pkcsm**

هي عبارة عن منصة مجانية تستخدم للتنبؤ بخصائص الحركية الدوائية والسمية للجزيئات الصغيرة، وتقييم مخاطر المواد الكيميائية الجديدة، وتحديد جرعات آمنة للأدوية وتطوير طرق جديدة لعلاج التسمم.

https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction

الشكل(12): الصفحة الرئيسية لموقع pkCSM

جدول(4): خصائص البروتينات السبعة المدروسة

البروتين	رمز	السلاسل	الدقة (Å)	المركب المرجعي	التصنيف
PP1-gamma catalytic subunit	3GD4	A, B	2.00	Calmidazolium	OXIDOREDUCTASE
Citrate synthase	3N8Z	A	1.90	Citrate	OXIDOREDUCTASE
Triosephosphate isomerase	3TOP	A, B	1.92	غير مرتبط بجزيء صغير	HYDROLASE/HYDROLASE INHIBITOR
Acetylcholinesterase	7E3H	A, B, C	2.10	Donepezil	HYDROLASE
MAP kinase p38 alpha	1OUY	A	2.50	Dihydropyrido-pyrimidine inhibitor	TRANSFERASE
Alpha-glucosidase I (Chaetomium thermophilum)	8ETO	A, B	2.30	Compound 25 (Iminosugar derivative)	HYDROLASE/INHIBITOR

تم تنزيل البنية ثلاثية الأبعاد للبروتينات ذات الرموز التالية 3GD4:،3N8Z
3TOP،7E3H، 1OUY، 8ETO، بصيغة Pdbمن قاعدة البيانات، rcsbحيث كل بروتين يتواجد كمعقد مرتبط بمثبطه المرجعي.

قبل البدء بعملية الإلتحام الجزيئي يجب إتباع عدة خطوات تتمثل في نزع الجزيئات والمركبات الغير مرغوب فيها مثلا: جزيئات الماء وأيضا السلاسل غير المعنية بدراسة الالتحام الجزيئي وتتلخص هذه الخطوات في:

1-إزالة جزيئات الماء.

2-إزالة جميع السلاسل وترك السلسلة التي تحتوي على المركب المرجعي (عادة ما تكون السلسلةA (مع حذف الجزيئات الأخرى الغير مرغوب فيها.

3-إضافة الشحنات من نوعKollman.

4-إضافة جزيئات الهيدروجين القطبية.

5-التقليل من طاقة البروتين للوصول إلى الحالة الأكثر إستقرارا.

6-حفظ البروتين بصيغةpdbqt.

7-نقوم بنفس الخطوات مع باقي البروتينات الأخرى

تحضير الركيزة

في هذه الدراسة تم إختيار 07ركائز للقيام بعملية الإلتحام الجزيئي مع البروتينات المذكورة، والموضحة في الجدول التالي:

جدول(5): قائمة المركبات المختارة للدراسة

الرقم	الركيزة
01	Alpha Cadinol
02	Caryophyllene oxide
03	Geranyl isovalerate
04	Ethyl chrysanthemate
05	Ledol
06	Nerlidol acetate
07	Spathulenol

تم في هذه الدراسة إجراء التحام جزيئي باستخدام برنامجAutoDock ، الذي يتيح توقع أفضل نمط لارتباط كل ركيزة ضمن الموقع الفعّال للبروتين، استناداً إلى المركب المرجعي المرتبط به .تم تطبيق الإلتحام الجزيئي على 07 ركائز داخل الموقع الفعّال للبروتين، مما أسفر عن 07 احتمالاًت مختلفة. وتم اختيار أفضل احتمال يحدد تموضع الركيزة داخل الموقع الفعّال، بناءً على عدة معايير أبرزها: أعلى قيمة طاقة حرة سالبة(ΔG) ، والتفاعلات مع الأحماض الأمينية الأساسية.

تم تنزيل البنية ثلاثية الأبعاد للمركبات من قاعدة البيانات Pubchemبصيغة، sdfثم تحويلها إلى صيغة pdbبإستخدام برنامج. GaussViewقبل البدء بعملية الإلتحام الجزيئي، يتم إضافة الشحنات من نوع Gasteigerثم حفظ الركيزة بصيغة pdbqt.يتم تحديد مكان الالتحام الجزيئي من خلال اعدادات الشبكة ، GRID BOXالذي يساعد في تقييد وتحليل الموقع النشط بدقة أثناء عملية الإلتحام الجزيئي. إعدادات الشبكة للبروتينات المدروسة موضحة في الجدول التالي:

جدول(6): إعدادات الشبكة للبروتينات

	3GD4	3N8Z	3TOP	7E3H	1OUY	8ETO
X	-31.747	-30.987	-74.524	-43.763	43.808	181.633
Y	31.363	66.842	4.683	38.49	31.546	-38.383
Z	-18.661	11.954	25.764	-28.777	32.829	1.932
التباعد	0.375	0.375	0.375	0.375	0.375	0.375
الحجم	40.40.40	40.40.40	40.40.40	40.40.40	40.40.40	40.40.40

جدول (7): مقدار طاقة الارتباط (Binding Energy) ΔG للمعقدات بروتين مركب (. –

(Kcal/mol

المركب المرجعي	Spathulenol	Nerlidol acetate	Ledol	Ethyl chrysanthemate	Geranyl isovalerate	Caryophyllene oxide	Alpha-cadinol	
-7.23	-7.49	-7.48	-8.45	-7.07	-7.72	-7.91	-7.85	3GD4
-12.98	-8.19	-7.06	-7.49	-6.79	-6.97	-8.51	-8.22	3N8Z
	-6.11	-5.08	-6.58	-5.12	-4.73	-6.45	-5.82	3TOP
-13.85	-7.93	-7.1	-7.66	-6.79	-7.58	-8.11	-8.08	7E3H
-11.0	-7.69	-6.21	-7.42	-5.96	-6.28	-6.9	-6.9	1OUY
-7.48	-8.69	-7.18	-8.43	-6.28	-7.11	-7.8	-8.32	8ETO

ADMET

خصائصADMET

تُعد خصائص ADMET معايير أساسية لتقييم مدى قدرة المركب على أن يصبح دواءً فعالاً وآمناً.

أ – الامتصاص (Absorption)

يُقصد به قدرة المركب على الانتقال من موضع تناوله (مثل الفم أو الجلد) إلى الدورة الدموية، وتتوقف هذه القدرة على صفات المركب كقابليته للذوبان في الماء ومدى قدرته على عبور الأغشية إضافة الي أن المركب الذي يكون امتصاصه ضعيفاً قد لا يحقق التركيز العلاجي المطلوب في الدم. MSD Manuals. 2024). (

ب – التوزيع (Distribution)

يقصد به قدرة المركب على التنقل عبر مجرى الدم نحو مختلف أعضاء الجسم ويعتمد ذلك على خصائص المركب، مثل درجة ارتباطه ببروتينات الدم، وحجم الجزيء، ومدى نفاذيته عبر الأنسجة فالمركب الذي يكون توزيعه ضعيفاً قد لا يصل إلى الأماكن المستهدفة في الجسم بكميات كافية لتحقيق الفعالية المطلوبة. (MSD Manuals. 2024)

ج – الاستقلاب (Metabolism)

هو عملية تحويل المركب داخل الجسم إلى مركبات أخرى (تُسمى نواتج الاستقلاب)، ويتم ذلك غالباً بواسطة إنزيمات الكبد وقد يؤدي الاستقلاب إلى تحسين فعالية الدواء، أو قد يجعله ساماً في بعض الأحيان.

وتؤثر سرعة الاستقلاب على مدة بقاء الدواء فعالاً في الجسم؛ فالاستقلاب السريع قد يُقصّر زمن تأثير الدواء ويستلزم زيادة الجرعات أو تكرارها، بينما الاستقلاب البطيء قد يؤدي إلى تراكم الدواء وزيادة خطر السمية. (MSD Manuals. 2024)

د – الإخراج (Excretion)

هو عملية طرح المركب ونواتج استقلابه من الجسم عبر أعضاء مختلفة، مثل الكلى (عن طريق البول) والأمعاء (عن طريق البراز) وتعتمد كفاءة الإخراج على خصائص المركب، مثل قابليته للذوبان في الماء وحجم الجزيء وتراكم المركب في الجسم نتيجة ضعف الإخراج قد يؤدي إلى سمية، كما تؤثر سرعة الإخراج على مدة بقاء الدواء في الجسم؛ فالإخراج السريع قد يتطلب جرعات متكررة للحفاظ على التركيز العلاجي، بينما الإخراج البطيء قد يزيد من خطر التسمم، خاصةً لدى كبار السن أو مرضى القصور الكلوي. (MSD Manuals. 2024)

تُعد تصفية الدواء عبر الكلى (Clearance) مقياساً مهماً لتقييم مدى كفاءة أعضاء الإخراج في التخلص من المركب.

ه –السمية (Toxicity)

تشير إلى الضرر الذي يمكن أن يسببه المركب للكائن الحي فبعض الأدوية تحمل آثاراً جانبية، قد تكون بسيطة أو شديدة الخطورة، وإذا كان المركب شديد السمية، فمن غير الآمن استخدامه دواءً.

أهمية خصائص ADMET

- تساعد في تقييم مدى قابلية تحويل مركب معين إلى دواء فعّال وآمن للاستخدام البشري
- تُساهم في فهم آلية عمل الدواء وطبيعة تأثيره على أعضاء الجسم المختلفة
- تُستخدم لتحديد الجرعة المناسبة من الدواء بهدف تقليل الآثار الجانبية إلى أدنى حدّ ممكن
- تدعم تحسين تصميم الأدوية وتطوير مركبات جديدة أكثر فعالية وأماناً.

(D. E. Clark et S. D. Pickett, 2000)

طرق تقييم خصائص ADMET

الدراسات التجريبية: تعتمد على اختبار المركب على الحيوانات (في الجسم الحي) أو على الخلايا البشرية في المختبر (في الزجاج)، وتعتبر المعيار الذهبي للتقييم

النمذجة الحاسوبية: تستخدم برامج حاسوبية وخوارزميات تعلم آلي للتنبؤ بخصائص ADMETللمركب قبل تصنيعه، مما يوفر الوقت والتكلفة ويقلل من التجارب على الحيوانات. (S. Ekins، 2000 et al,)

الطرق الهجينة :(Hybrid approaches) تجمع بين النمذجة الحاسوبية والدراسات التجريبية، حيث تُستخدم الحوسبة لترشيح المركبات الواعدة أولاً، ثم تُختبر تجريبياً لتأكيد

النتائج، وهذا يعد الاتجاه الحديث الأكثر كفاءة في اكتشاف الأدوية .(H. van de et al, 2003)،Waterbeemd

الفصل الثاني: النتائج والمناقشة

تمهيد

تم دراسة نتائج الإلتحام الجزيئي في هذا العمل لـ 07مركبات متواجد في **نبات القرطوفة *Matricaria pubescens*** مع البروتينات التالية: Serine/threonine-protein phosphatase PP1-gamma catalytic subunit، Triosephosphate isomerase، Citrate synthase، Serine/threonine-protein kinase BRAF Aldo-keto reductase family 1 member B1، Mitogen-activated protein kinase 14 (p38 alpha)

، Alpha-glucosidase I (Chaetomium thermophilum) المسؤولة عن الزهايمر، السرطان، الالتهابات، الامراض الفيروسية بإستخدام ب رنامج Autodock

I _ تحليل نتائج الالتحام الجزيئي للمركبات مع البروتينات المدروسة

1_ تحليل نتائج الالتحام الجزيئي لبروتين PP1-gamma catalytic subunit (3GD4)

✓ **الوظيفة الأساسية:**

- إنزيم مسؤول عن إزالة مجموعات الفوسفات من البروتينات عند بقايا السيرين/الثريونين.
- يشارك في تنظيم العديد من العمليات الخلوية مثل:

- انقسام الخلية(cell cycle)

- استقلاب الغلايكوجين

- تنظيم الترانسكربشن(transcription regulation)

- إعادة تشكيل الهيكل الخلوي(cytoskeleton)

✓ **الأهمية الطبية:**

- السرطان:

خلل في نشاط PP1γ يرتبط باضطرابات في دورة الخلية، مما يجعله هدفاً في أبحاث السرطان.

- الأمراض العصبية:

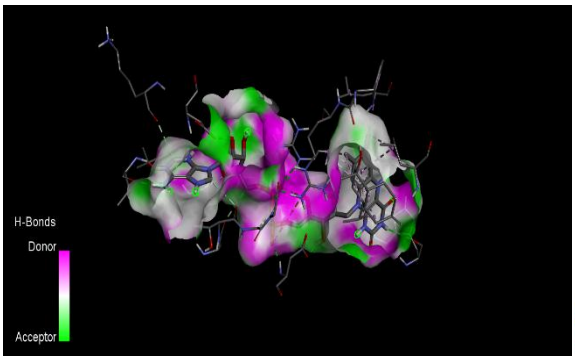
يشارك في تنظيم إشارات عصبية متعددة، وقد يرتبط باضطرابات عصبية عند حدوث خلل وظيفي.

- الأدوية المثبطة:

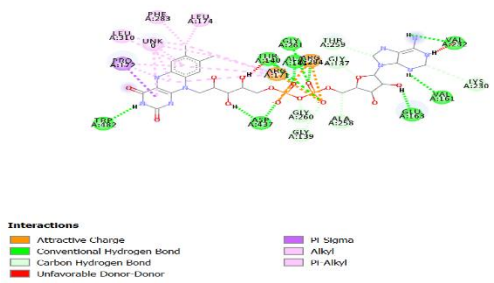
يجري تطوير مثبطات نوعية لـ PP1γ بهدف التحكم في مسارات الإشارة المرتبطة بالسرطان والالتهاب.

✓ **البنية البلورية(PDB ID: 3GD4) :**

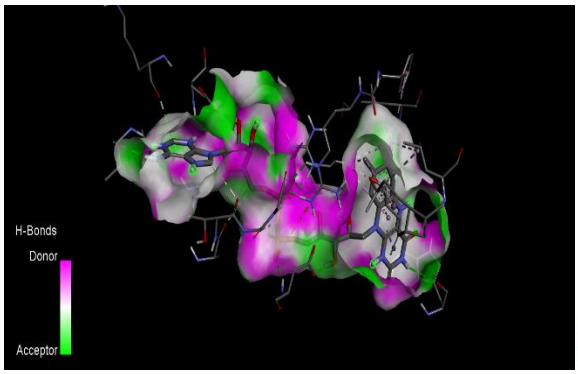
- طريقة التحديد :حيود الأشعة السينية.(X-ray crystallography)
- الوصف :البنية ثلاثية الأبعاد للإنزيم PP1γ مرتبطة بمثبطات صغيرة.
- الأهمية :تساعد هذه البنية في فهم كيفية ارتباط المثبطات بالموقع النشط للإنزيم وتصميم أدوية أكثر فعالية(Shi ،(Y. ,2009).



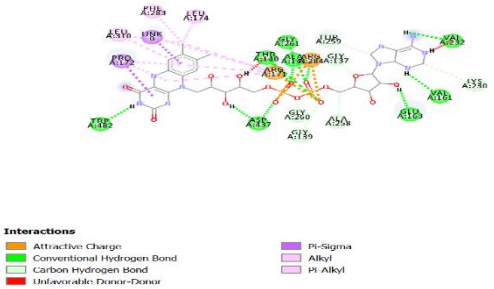
Alpha- Cadinol



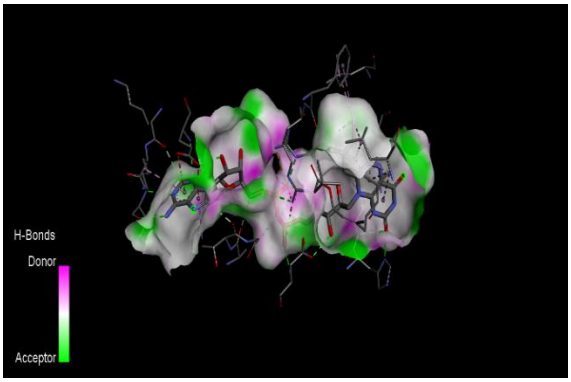
Alpha- Cadinol

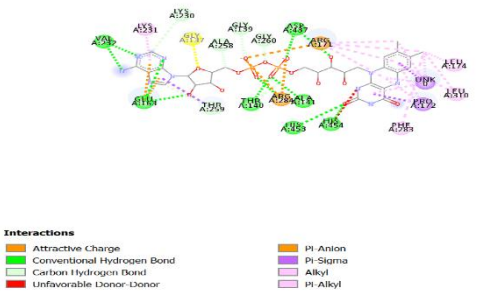


Caryophyllene oxide

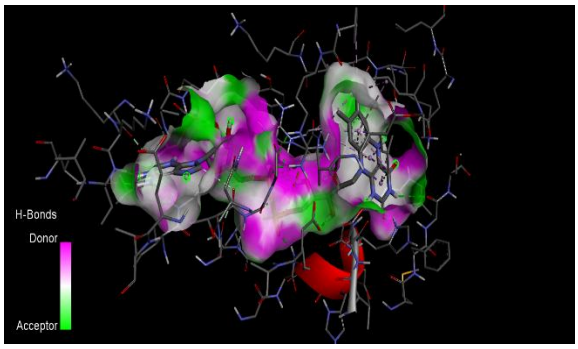


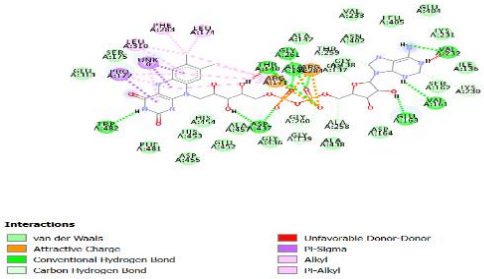
Caryophyllene oxide



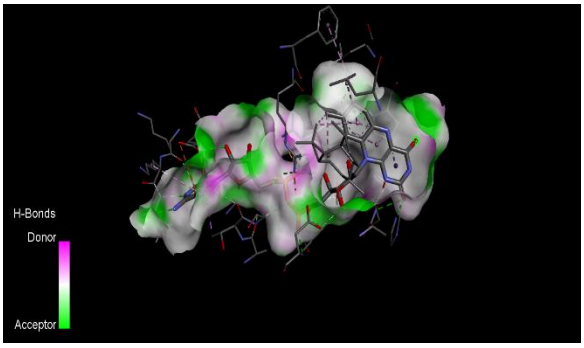


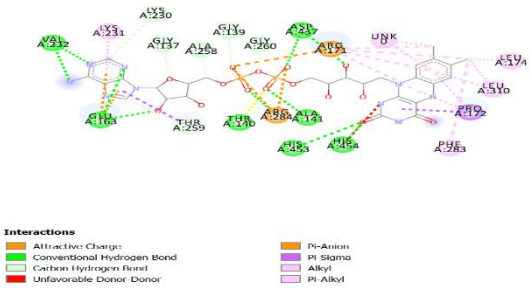
Geranyl isovalerate **Geranyl isovalerate**



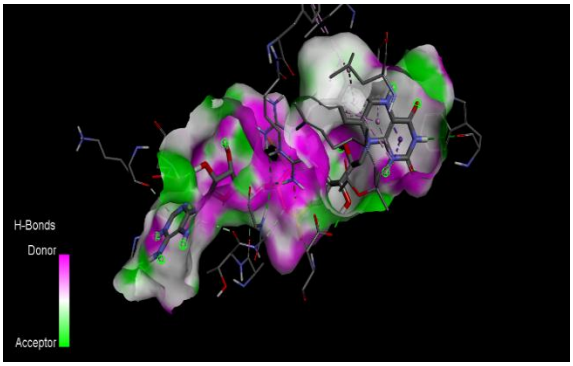


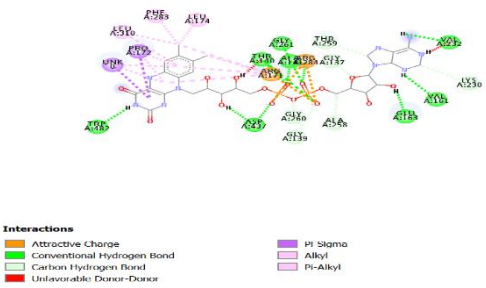
Ethyl chrysanthemate **Ethyl chrysanthemate**



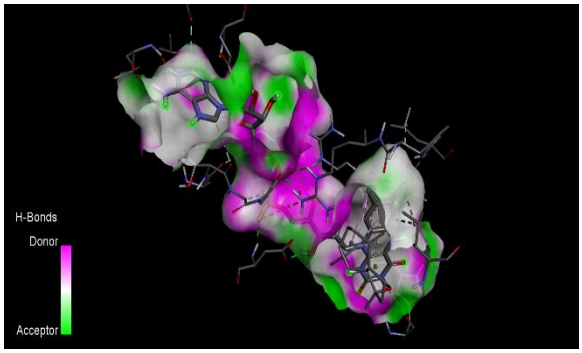


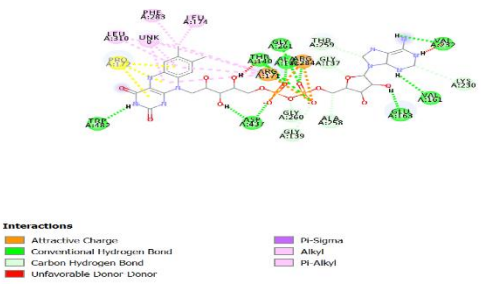
Ledol **Ledol**





Nerolidol acetate **Nerolidol acetate**





Spathulenol **Spathulenol**

جدول (8): نتائج الالتحام الجزيئي للمركبات مع بروتين 3GD4

	Binding Energy kcal/mol))	Hydrogen Interactions	Hydrophobic Interactions	Van der Waals
alpha-Cadinol	-7,85	VAL232-VAL161-GLU163-ASP437-ALA141-TRP482-THR140-GLY261	LEU310-LEU174-PHE283-UNK0-LEU283	
Caryophyllene oxide	-7,91	VAL232-VAL161-GLU163-ASP437-TRP482-THR141-	LEU310-LEU174-PHE283-	GLU313 SER175 ASP455 HIS453 HIS454 GLU452 ALA457 ASP164 ILF136 ALA142 ASN402 VAL233 LEU405 LYS231

				GLU404
Geranyl isovalerate	**-7,72**	**VAL232** **GLU163** **THR140** **ASP437** **ALA141** **HIS454** **HIS453**	**LYS231** **PHE283** **LEU174** **LEU310**	
ethyl chrysanthemate	**-7,07**	**TRP482** **ASP437** **THR140** **GLU163** **VAL161** **VAL232**	**LEU174** **PHE283** **LEU310**	
Ledol	**-8,45**	**VAL232- GLU163-ASP437-TRP482-THR141- HIS453** **ALA141**	**LEU310-PHE283-LEU174-** **UNK0-LYS231**	
Nerolidol acetate	**-7.48**	**TRP482-ASP437-GLU163-VAL161-VAL232-THR140-**	**LEU310-PHE283-LEU174-**	
Spathulenol	**-7,49**	**TRP482-ASP437-GLU163-VAL161-VAL232-**	**LEU310-PHE283-LEU174-UNK0-**	

أظهرت النتائج أن طاقة الربط تراوحت بين 7,07- و 8,45- kcal/mol، مما يعكس تباينًا في القدرة على الارتباط بالموقع الفعال أو المواقع التنظيمية للبروتين، وتم تحديد أعلى طاقة ربط (أي أقوى تقارب) عند المركب Ledol بقيمة 8,45- kcal/mol، يليه مركب Caryophyllene oxide بـ 7,91- kcal/mol، ثم Cadino-alphal بـ 7,85- kcal/mol بينما أظهر المركبethyl chrysanthemate

أضعف تقارب بقيمة 7,07- kcal/mol هذا الترتيب يشير إلى أن Ledol يمتلك بنية كيميائية تسمح له بالتعمق في الموقع النشط لبروتين 3GD4 بشكل أكثر فعالية من باقي المركبات .

من خلال تحليل التفاعلات المسجلة في الجدول، نلاحظ ما يلي:

- ✓ الروابط الهيدروجينية (Hydrogen Interactions) أكثر المركبات تكوينًا لروابط هيدروجينية هي:

Caryophyllene oxideو ethyl chrysanthemate و Nerolidyl acetate وSpathulenol .

- ✓ الأحماض الأمينية الأكثر تكرارًا في هذه التفاعلات هي:

TRP482 – ASP437 – GLU163 – VAL161 – VAL232 – THR140

هذا التنوع في الروابط الهيدروجينية يُعد عاملاً مساعدًا على استقرار المركب داخل الموقع الفعال، خا صة عندما تشمل أحماضًا أمينية قطبية أو مشحونة مثل GLU وASP.

- ✓ أما التفاعلات الكارهة للماء (Hydrophobic Interactions) تكررت الأحماض الأميني

LEU310 – PHE283 – LEU174 في معظم المركبات هذه التفاعلات تلعب دورًا مهمًا في تثبي ت الهيكل الكاره للماء للمركبات داخل تجييبة بروتينية غير قطبية، مما يزيد من طاقة الربط الكلية.

- ✓ تفاعلات فان دير فالس (Van der Waals) سُجلت فقط في مركب Caryophyllene oxide و تضمنت عددًا كبيرًا من الأحماض الأمينية) مثلGLU313، HIS453، ASN402، ALA45 7وغيرها .رغم أنها تفاعلات ضعيفة نسبيًا، إلا أن تعددها يساهم في الملء الفراغي للموقع الفعال وتحسين التقارب الكلي.

نجد أن Ledol سجل طاقة ربط -kcal/mol8,45 ، أي أعلى قليلاً. هذا يوحي بأن Ledolقد يكون مثبطًا محتملاً بنفس كفاءة المركب المرجعي أو أفضل، خاصة إذا رافقه تكوين روابط هيدروجينية مستقرة (مع أنه لم تُسجل له في الجدول أي روابط هيدروجينية صريحة، مما قد يشير إلى أن تفاعلاته الكارهة للماء أو الترتيب الفراغي هي المسؤولة عن تقاربه العالي .(الاستنتاج الجزئي يُظهر مركب Ledol تقاربًا واعدًا تجاه ب روتين4GD3 بقيمة - kcal/mol8,45 ، متفوقًا على بقية المركبات في هذه الدراسة، في المقابل أظهرت مركبات مثل Caryophyllene oxideوCadino-alphal قدرة جيدة على الارتباط من خلال شبكة واسعة من الروابط الهيدروجينية وفان دير فالس.

2_تحليل نتائج الالتحام الجزيئي لبروتين Citrate synthase (3N8Z)

غالباً من بكتيريا أو كائنات حقيقية النوى في حالة 3N8Z تم تحديد البنية من مصدر بلوري محدد.

وهو من إنزيمات دورة حمض الستريك.(TCA cycle enzymes)

✓ **الوظيفة الأساسية:**

- يحفز التفاعل الأول في دورة حمض الستريك.(Krebs cycle)
- يقوم بدمج **Oxaloacetate** مع **Acetyl-CoA** لتكوين **Citrate** و.CoA-**SH**
- هذه الخطوة أساسية لبدء دورة إنتاج الطاقة في الميتوكوندريا.

✓ **الأهمية الطبية والبيولوجية:**

- **الأيض والطاقة:**

Citrate synthase هو إنزيم رئيسي في إنتاج الطاقة داخل الخلايا.

نشاطه يعكس معدل الاستقلاب الهوائي.

- **الأبحاث الطبية:**

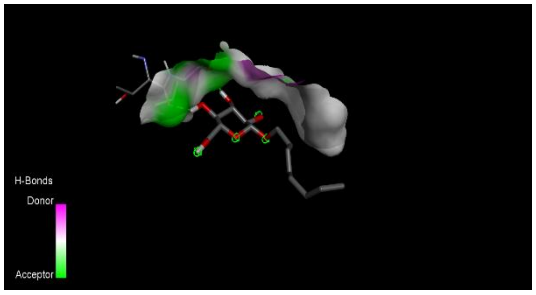
يُستخدم كمؤشر حيوي على كفاءة الميتوكوندريا في الأبحاث الطبية والرياضية.

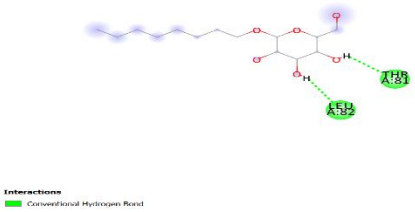
- **الأمراض:**

أي خلل في نشاطه يرتبط باضطرابات استقلابية ونقص إنتاج الطاقة.

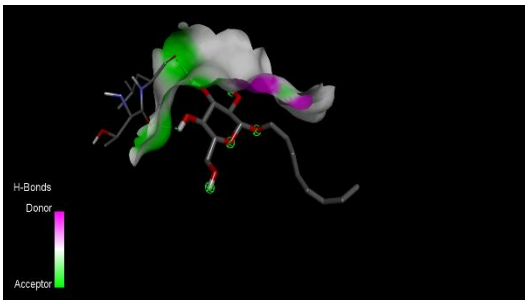
✓ **البنية البلورية(PDB ID: 3N8Z) :**

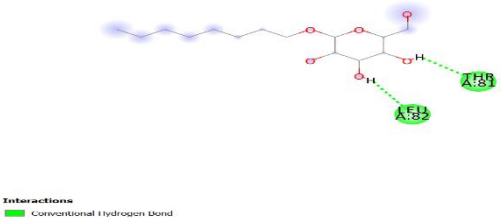
- **طريقة التحديد :**الأشعة السينية.(X-ray crystallography)
- **الوصف :**البنية ثلاثية الأبعاد لإنزيم Citrate synthase مرتبطة بجزيئات في الموقع النشط.
- **الأهمية :**تساعد هذه البنية في فهم آلية عمل الإنزيم وتصميم مثبطات أو أدوات بحثية لدراسة دورة حمض الستريك(Remington ،.(S. J. ,1987



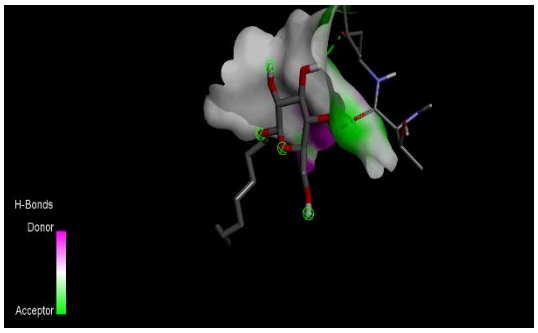


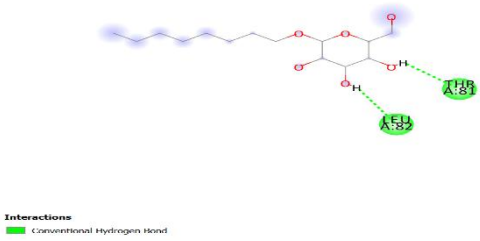
Alpha Cadinol **Alpha Cadinol**



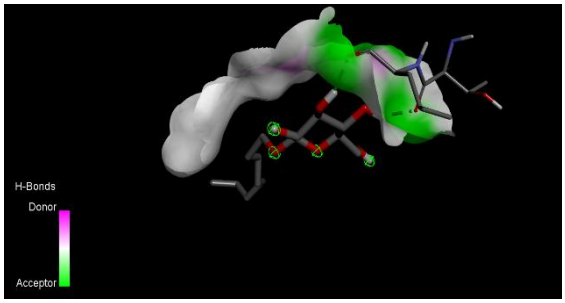


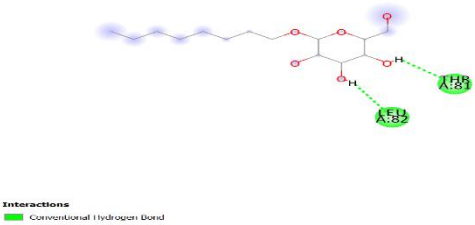
Caryophyllene oxid **Caryophyllene oxide**



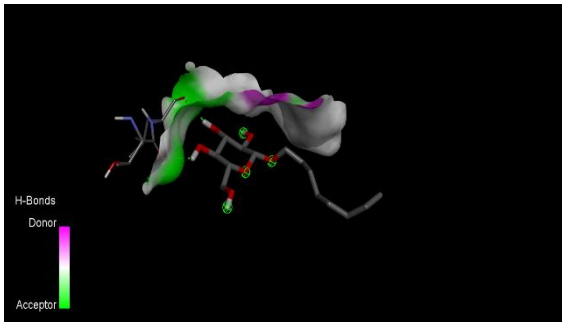


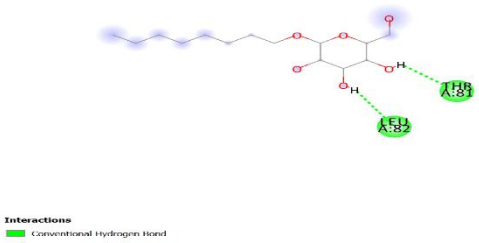
Geranyl isovalerate **Geranyl isovalerata**



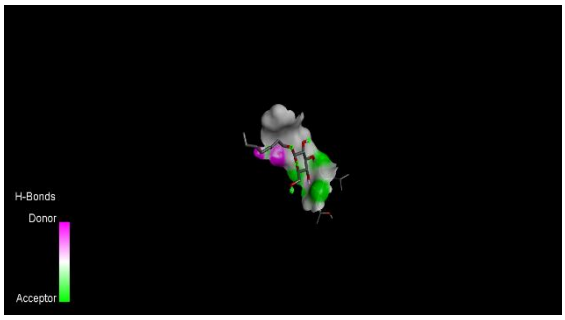


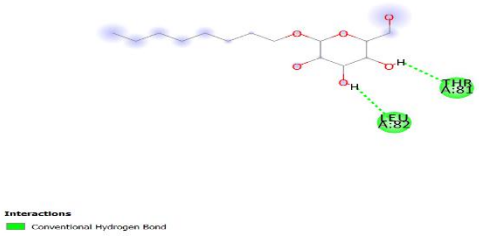
Ethyl chrysanthemate **Ethyl chrysanthemate**



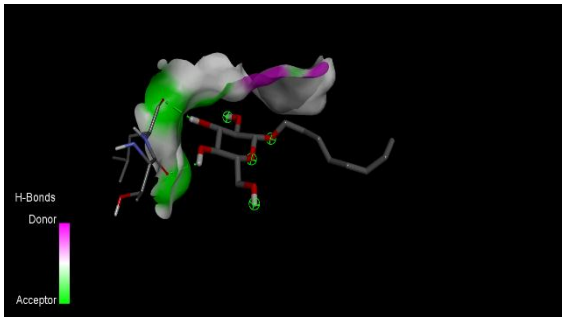


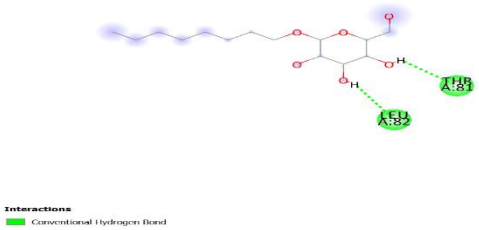
Ledol **Ledol**





Nerolidol acetate **Nerolidol acetate**





Spathulenol **Spathulenol**

جدول(9): نتائج الالتحام الجزيئي للمركبات مع بروتين 3N8Z

	Binding Energy (kcal/mol)	Hydrogen Interactions
alpha-Cadinol	**-8,22**	**LEU82-THR81-**
Caryophyllene oxide	**-8,51**	**LEU82-THR81-**
Geranyl isovalerate	**-6,97**	**LEU82-THR81-**
ethyl chrysanthemate	**-6,79**	**LEU82-THR81-**
Ledol	**-7,49**	**LEU82-THR81-**
Nerolidol acetate	**-7,06**	**LEU82-THR81-**
Spathulenol	**-8,19**	**LEU82-THR81-**

أظهرت نتائج الالتحام الجزيئي لبروتين N8Z3 أن طاقة الربط تراوحت بين -6,79 و -8,51kcal/mol ، مما يعكس تفاوتاً في تقارب المركبات المختلفة تجاه هذا البروتين، تم تحديد أعلى طاقة ربط (أقوى تقارب) عند مركب Caryophyllene oxideبقيمة 8,51 kcal/mol-، يليه مباشرة مركب Cadino-alphal بـ 8,22 -، ثم Spathulenolبـ 8,19-في المقابل، سجل مركبethyl chrysanthemate أضعف تقارب بقيمة 6,79- kcal/mol.

- ✓ الروابط الهيدروجينية(Hydrogen Interactions) نلاحظ من الجدول أن جميع المركبات السبع ا شتركت في نفس الأحماض الأمينية لتكوين الروابط الهيدروجينية، وهي LEU82 و THR81هذا التكرار يشير إلى أن الموقع النشط أو منطقة الارتباط في بروتين 3N8Z تعتمد بشكل كبير على هذين الحمضين الأمينيين كنقاط تثبيت رئيسية للمركبات .
- ✓ غياب أي تفاعلات كارهة للماء أو فان دير فالس

يُظهر مركب Caryophyllene oxide أفضل تقارب تجاه بروتين 3N8Zبقيمة 8,51-kcal/mo l، مما يجعله المركب الأكثر وعداً بين المجموعة المختبرة. كونه يشكل روابط هيدروجينية مع LE

U82و THR81بنفس طريقة بقية المركبات، فإن تفوقه بطاقة الربط يُعزى غالباً إلى عوامل فراغية أو إلكترونية إضافية.

3_تحليل نتائج الالتحام الجزيئي لبروتين Triosephosphate isomerase (3TOP)

✓ **الوظيفة الأساسية:**

- يحفز التحويل المتبادل بين Dihydroxyacetone phosphate (DHAP)وGlyceraldehyde-3-phosphate (G3P).
- هذه الخطوة أساسية في مسار الغلايكوليز لإنتاج الطاقة من الجلوكوز.
- يضمن أن جميع جزيئات ثلاثي الفوسفات الناتجة من تحلل الجلوكوز تدخل في المراحل اللاحقة لإنتاج ATP.

✓ **الأهمية الطبية:**

- **الأيض والطاقة:**

TIMضروري لإنتاج الطاقة في الخلايا، وغيابه يؤدي إلى خلل كبير في الاستقلاب.

- **الأمراض الوراثية:**

نقص TIM هو مرض نادر يؤدي إلى فقر دم انحلالي واضطرابات عصبية.

- **السرطان:**

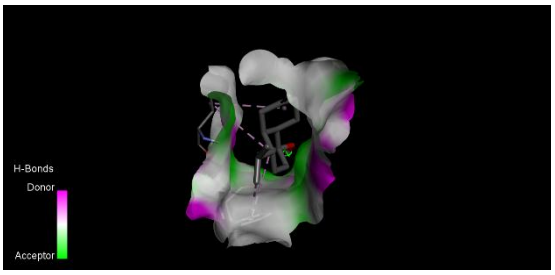
فرط نشاط TIM يرتبط بزيادة استقلاب الجلوكوز في الخلايا السرطانية (ظاهرة واربرغ).

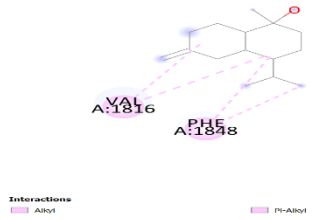
- **الأدوية المثبطة:**

يُدرس TIM كهدف محتمل لتطوير أدوية مضادة للطفيليات مثل *Trypanosoma brucei* المسبب لداء النوم.

✓ **البنية البلورية(PDB ID: 3TOP)**

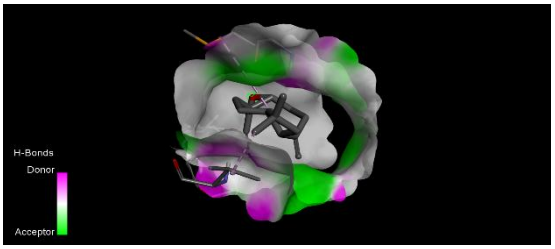
- **طريقة التحديد :**حيود الأشعة السينية.(X-ray crystallography)
- **الوصف :**البنية البلورية لإنزيم TIM البشري مرتبطة بمثبط سكري.(Acarbose)
- **الأهمية** :تساعد هذه البنية في فهم آلية عمل الإنزيم وتصميم مثبطات تستهدف مسار الغلايكوليز في الطفيليات أو الخلايا السرطانية. (Banner، D. W.، 1975، et al)

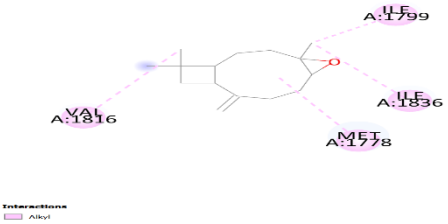




Alpha- Cadinol

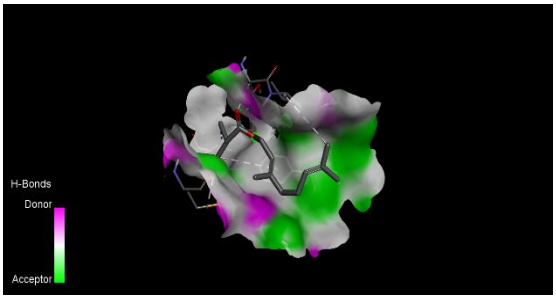
Alpha- Cadinol

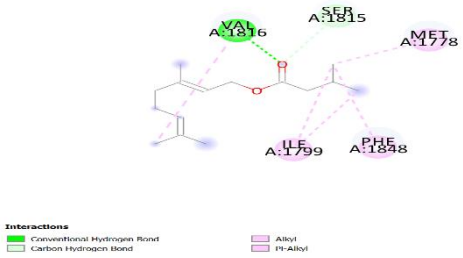




Caryophyllene oxide

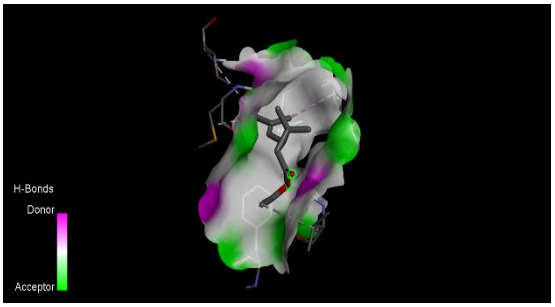
Caryophyllene oxide

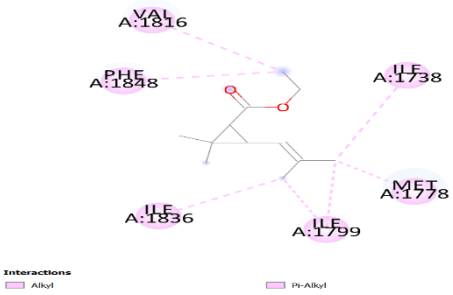




Geranyl isovalerate

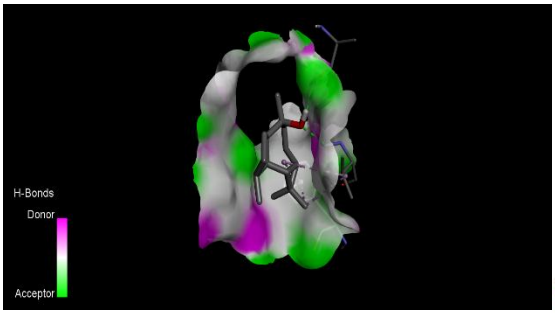
Geranyl isovalerate

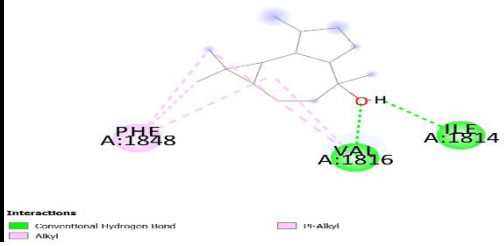




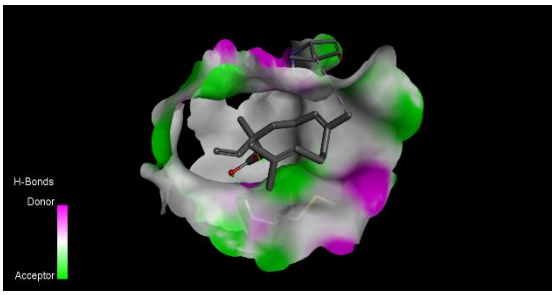
Ethyl chrysanthemate

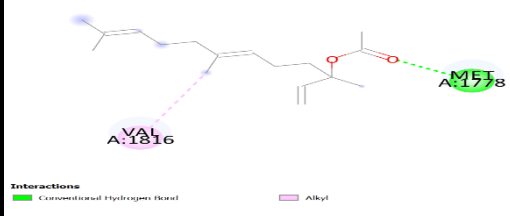
Ethyl chrysanthemate



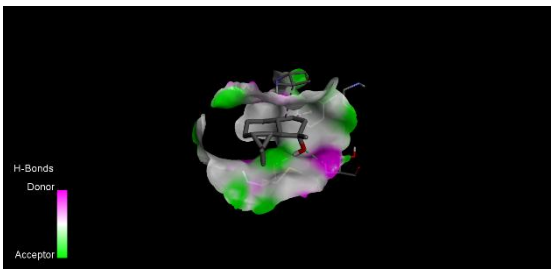


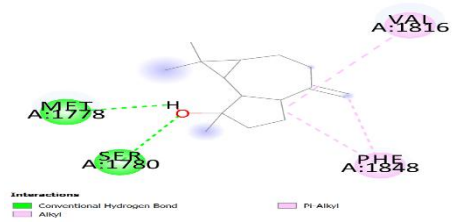
Ledol **Ledol**





Nerolidol acetate **Nerolidol acetate**





Spathulenol **Spathulenol**

جدول(10): نتائج الالتحام الجزيئي للمركبات مع بروتين 3TOP

	Binding Energy (kcal/mol)	Hydrogen Interactions	Hydrophobic Interactions
alpha-Cadinol	-5,82		VAL1816-PHE1848-
Caryophyllene oxide	-6.45		VAL1816-MET1778-ILF1836-ILF1799-

Geranyl isovalerate	**-4,73**	**VAL1816 SER1815**	**MET1778- ILF1799- PHE1848-**
ethyl chrysanthemate	**-5,12**		**VAL1816- MET1778- ILF1836- ILF1838- ILF1799- PHE1848-**
Ledol	**-6,58**	**VAL1816 ILE1814**	**PHE1848**
Nerolidol acetate	**-5,08**	**MET1778-**	**VAL1816**
Spathulenol	**-6,11**	**MET1778-**	**VAL1816- PHE1848-**

بالنسبة لبروتين 3TOP، تراوحت طاقات الربط بين 4,73-و6,58-kcal/mol، وهي أقل بشكل واضح مقارنة بالبروتينين السابقين 3GD4 وZ38N هذا يشير إلى أن هذا البروتين قد يكون أقل تقبلاً للمركبات المدروسة، أو أن الموقع الفعال أقل ملاءمة من الناحية البنيوية، وتم تسجيل أفضل طاقة ربط عند مركب Ledolبقيمة 6,58- kcal/mol، يليه Spathulenol بـ 6,11-kcal/mol، ثم Cadino-alpha بـ 5,82- .kcal/molأضعف تقارب سُجل لمركب Geranyl isovalerate بقيمة 4,73-kcal/mol، وهو أقل قيمة بين جميع المركبات والبروتينات المدروسة.

- ✓ بالنسبة للروابط الهيدروجينية فالأحماض الأمينية الأكثر تكراراً في الروابط الهيدروجينية هي VAL1816 – MET1778 – ILF1836 – ILF1799 – PHE1848 مركب ethyl chrysanthemate كان الأكثر تنوعاً في الروابط الهيدروجينية (5 أحماض أمينية مختلفة) .
- ✓ التفاعلات الكارهة للماء ظهرت فقط في Ledol بشكل غير مكتمل، وفي Nerolidyl acetate و Spathulenolمن خلال الأحماض الأمينية VAL1816 و .PHE1848هذا العدد المحدود من التفاعلات الكارهة للماء قد يفسر جزئياً انخفاض طاقات الربط الكلية مقارنة بالبروتينات الأخرى .
- ✓ غياب تفاعلات فان دير فالس لم تُسجل أي تفاعلات من نوع Van der Waals هذا ما يتماشى مع ضعف التقارب العام لبروتين 3TOPتجاه هذه المركبات.

هذه المركبات الطبيعية قد لا تكون فعالة بما يكفي لتثبيط بروتين 3TOPمقارنة بالمثبطات المرجعية، ما لم تُجرِ تعديلات كيميائية لتحسين التقارب.

يُعتبر بروتين 3TOP أقل البروتينات استجابة للمركبات المدروسة، حيث سجل أعلى طاقة ربط عند Ledol بقيمة 6,58- kcal/mol فقط. يُفسر ذلك بقلة التفاعلات الكارهة للماء وغياب تفاعلات فان دير فالس، وضعف شبكة الروابط الهيدروجينية رغم تنوعها في بعض المركبات.

4_ تحليل نتائج الالتحام الجزيئي لبروتين Aldo-keto reductase family 1 member B1 (7E3H)

ينتمي إلى عائلة **Aldo-keto reductases (AKRs)**، وهي مجموعة كبيرة من الإنزيمات التي تختزل الألدهيدات والكيتونات إلى كحولات باستخدام NADPH كعامل مساعد.

✓ **الوظيفة الأساسية:**

- يلعب دوراً في استقلاب الجلوكوز عبر تحويل **D-glucose** إلى **sorbitol** في مسار البوليول (polyol pathway).
- يشارك في استقلاب البروستاغلاندينات والستيرويدات.
- يساهم في تنظيم الإجهاد التأكسدي داخل الخلية.

✓ **الأهمية الطبية:**

- **السكري ومضاعفاته:**

فرط نشاط AKR1B1 يؤدي إلى تراكم السوربيتول داخل الخلايا، مما يسبب أذية عصبية ووعائية مرتبطة بمضاعفات السكري مثل اعتلال الأعصاب واعتلال الشبكية.

- **السرطان:**

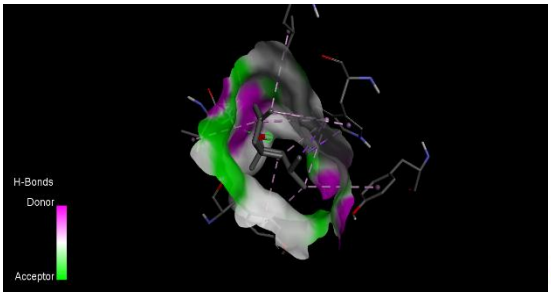
يرتبط بزيادة مقاومة الخلايا السرطانية للإجهاد التأكسدي، مما يجعله هدفاً علاجياً محتملاً.

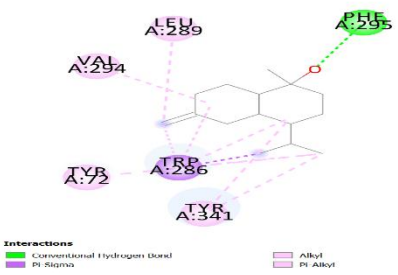
- **الأدوية المثبطة:**

مثبطات AKR1B1 مثل **epalrestat** وranirestat تُستخدم في أبحاث علاج مضاعفات السكري.

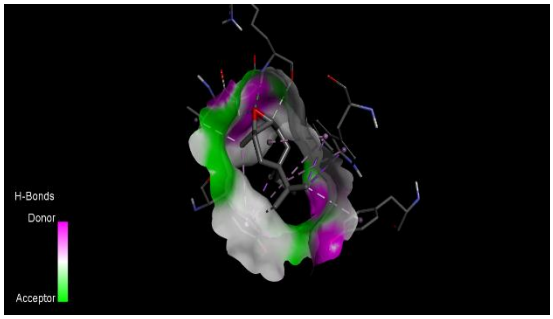
✓ **البنية البلورية(PDB ID: 7E3H)**

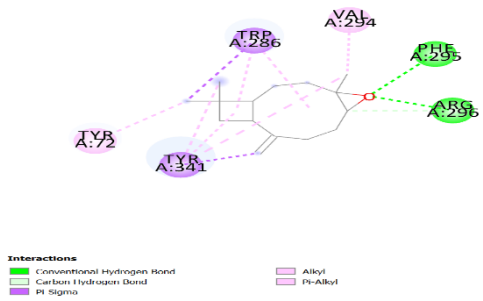
- **طريقة التحديد :**حيود الأشعة السينية.(X-ray crystallography)
- **الوصف :**البنية البلورية لإنزيم AKR1B1 البشري مرتبط بمثبط دوائي مثل donepezil أو مشتقات أخرى.
- **الأهمية :**تساعد هذه البنية في فهم آلية ارتباط المثبطات بالإنزيم وتصميم أدوية أكثر فعالية لعلاج مضاعفات السكري والأمراض المرتبطة بالإجهاد التأكسدي. (Ramana،K. V. ، & Srivastava،S. K. 2010)



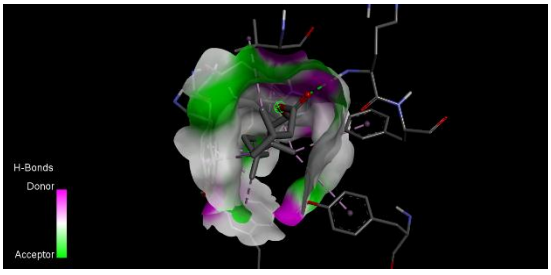


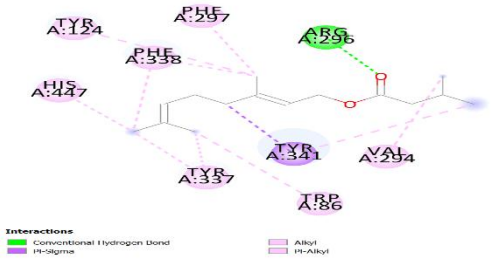
Alpha- Cadinol **Alpha- Cadinol**



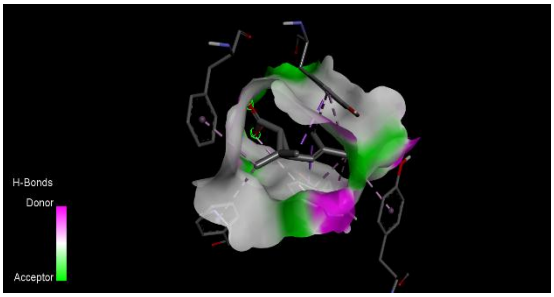


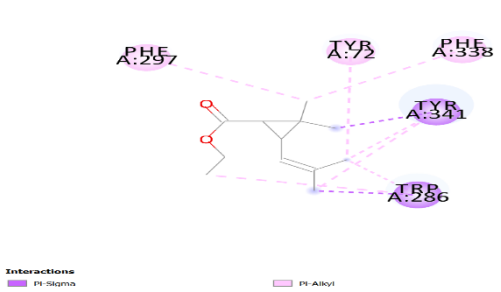
Caryophllene oxide **Caryophllene oxide**



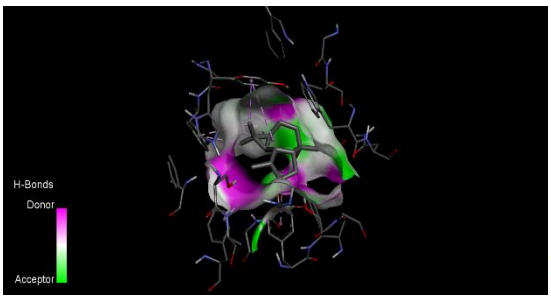


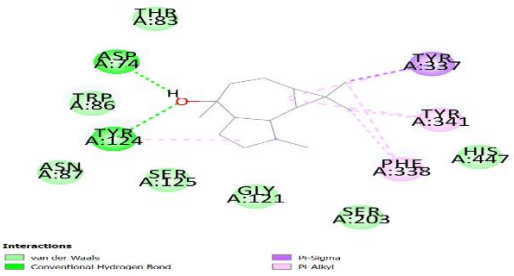
Geranyl isovalerate **Geranyl isovalerate**



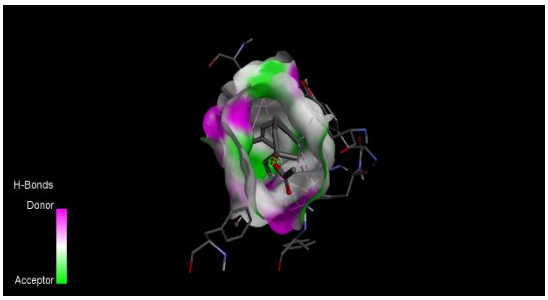


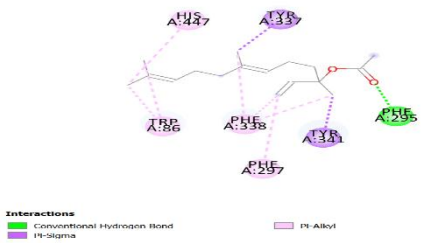
Ethyl chrysanthemate **Ethyl chrysanthemate**



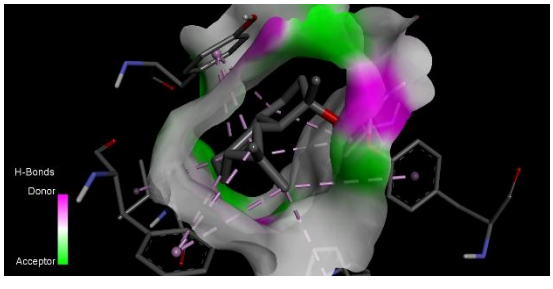


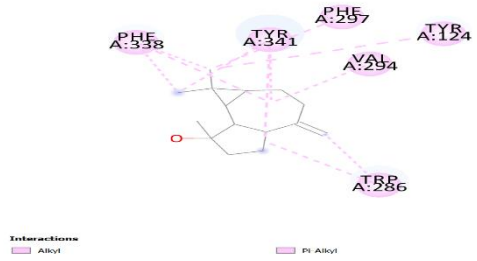
Ledol **Ledol**





Nerolidol acetate **Nerolidol acetate**





Spathulenol **Spathulenol**

جدول(11): نتائج الالتحام الجزيئي للمركبات مع بروتين 7E3H

	Binding Energy	Hydrogen Interactio	Hydrophobic Interactions	Van der

	(kcal/mol)	ns		Waals
alpha-Cadinol	**-8,08**	**PHE295-**	**LEU289- VAL294- TYR72- TYR341-**	
Caryophyllene oxide	**-8,11**	**PHE295- ARG296-**	**VAL294- TYR72-**	
Geranyl isovalerate	**-7,58**	**ARG296-**	**PHE297- PHE338- TYR337- TYR124- HIS447-TRP86- VAL294-**	
ethyl chrysanthemate	**-6,79**		**PHE297- PHE338- TYR72-**	
Ledol	**-7,66**	**ASP74- TYR124-**	**PHE338- TYR341-**	**THR83- TRP86- ASN87- SER125- GLY121- SER203- HIS447-**
Nerolidol acetate	**-7,1**	**PHE295-**	**TRP86-HIS447- PHE297- PHE338-**	
Spathulenol	**-7,93**		**TYR124- PHE338- TYR341- PHE297- TRP286- VAL294-**	

أظهرت نتائج الالتحام الجزيئي لـ 07 مركبات مع بروتين 7E3H أن طاقة الربط تراوحت بين 6,79- و8,11- kcal/mol، مما يعكس تقارباً جيداً إلى ممتاز للمركبات المختبرة تجاه هذا البروتين وتم تحديد أعلى طاقة ربط (أقوى تقارب) عند مركب Caryophyllene oxide بقيمة 8,11 kcal/mol-، يليه مباشرة alphal-Cadino بـ 8,08- kcal/mol، ثم Spathulenol بـ 7,93- kcal/mol، ثم Ledol بـ7,66- kcal/mol، ثم

Geranyl isovalerate بـ kcal/mol -7,58، ثم Nerolidyl acetate بـ kcal/mol -7,1 في المقابل، سجل مركب Isochrysanthemic ethyl ester أضعف تقارب بقيمة 6,79- .

- ✓ الروابط الهيدروجينية (Hydrogen Interactions) سُجلت الروابط الهيدروجينية في معظم المركبات باستثناء Isochrysanthemic ethyl ester و Spathulenol Caryophyllene oxide تميز بتفا عله مع PHE295 وARG296 ، Cadino-alphal تفاعل معPHE295 فقط ، Geranyl isova lerate تفاعل مع ARG296،وتفاعلLedol مع ASP74 وTYR124 وهوالتنوع الأكبر في الروا بط الهيدروجينية بين جميع المركبات و Nerolidyl acetateتفاعل معPHE295 ،وجود الروابط الهـ يدروجينية مع أحماض أمينية مثل : ARG296 (أرجينين مشحون إيجابياً) و ASP74 (أسبارتات مشحـ ون سلباً) يُعتبر عاملاً قوياً في استقرار المركب داخل الموقع الفعال.

التفاعلات الكارهة للماء (Hydrophobic Interactions) هناك تنوع كبير في التفاعلات الكارهة للماء، مع بروز الأحماض الأمينية التالية بشكل متكرر – PHE297 – PHE338 – TYR72 – TYR124 – TYR337 TYR341 – VAL294 – LEU289 – TRP86 – HIS447

- ✓ هذا التنوع يشير إلى أن الموقع الفعال لهذا البروتين غني بالأحماض الأمينية العطرية والكارهة للماء، مما يجعله بيئة مثالية لارتباط المركبات الطبيعية التي تحتوي على حلقات بنزينية أو هيكل كاره للماء.
- ✓ تفاعلات فان دير فالس (Van der Waals) سُجلت فقط في مركب Ledol، وشملت الأحماض الأمينـ ية HIS447 – SER20 – GLY12 – SER125 – ASN87 – TRP86 – THR83 وجود هذه التفاعلات في Ledol، رغم أن طاقة ربطه 7,66-أقل من Caryophyllene oxide -8,11، يفسر أن Ledolيعتمد على شبكة متنوعة من التفاعلات الضعيفة (فان دير فالس) جنباً إلى جنب مع الروابط الهيدروجينية والتفاعلات الكارهة للماء، مما يمنحه استقراراً متعدد النقاط داخل ا لموقع الفعال.

يُعتبر مركبا Caryophyllene oxide و alpha Cadinolالأكثر وعداً تجاه هذا البروتين، بطاقة ربط تصل إلى kcal/mol-8,11، مدعومة بتفاعلات هيدروجينية مع PHE295 وARG296، وتفاعلات كارهة للماء مع VAL294 و TYR72وغيرها. في المقابل، أظهر Ledol طاقة ربط جيدة (-7,66) مع تنوع فريد في تفاعلات فان دير فالس، مما يجعله مركباً مثيراً للاهتمام لدراسات لاحقة.

يوصى بإجراء اختبارات تثبيط إنزيمية حيوية لتأكيد النشاط البيولوجي لهذه المركبات ضد هذا البروتين.

5_تحليل نتائج الالتحام الجزيئي لبروتين MAP kinase p38 alpha (1OUY)

- ✓ **الوظيفة الأساسية:**

- يلعب دوراً محورياً في **الاستجابة للضغط الخلوي** مثل الالتهابات، الأشعة فوق البنفسجية، والإجهاد التأكسدي.
- ينظم التعبير الجيني، انقسام الخلايا، موت الخلايا المبرمج(apoptosis) ، والتمييز الخلوي.
- يشارك في مسارات الالتهاب عبر تنشيط عوامل النسخ مثل ATF2 و.Elk-1

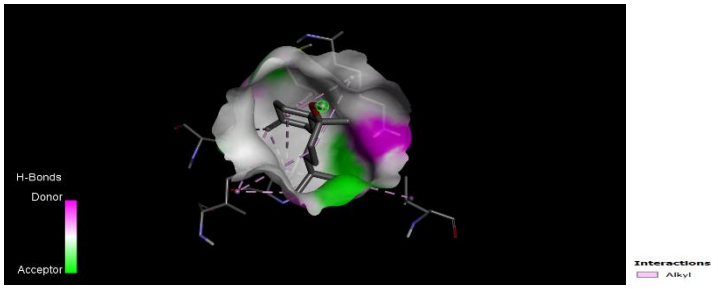
✓ **الأهمية الطبية:**

الالتهاب والأمراض المناعية p38α :هو هدف رئيسي في تطوير أدوية مضادة للالتهاب، حيث أن فرط نشاطه يرتبط بأمراض مثل التهاب المفاصل الروماتويدي، الصدفية، وأمراض المناعة الذاتية.

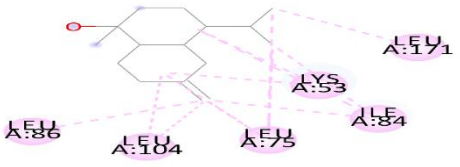
- السرطان :يشارك في تنظيم نمو الخلايا السرطانية واستجابتها للعلاج الكيميائي.
- الأدوية المثبطة :تم تطوير مثبطات نوعية مثل SB203580 وVX-702 التي تستهدف p38α وتُستخدم في الأبحاث السريرية.

✓ **البنية البلورية:**

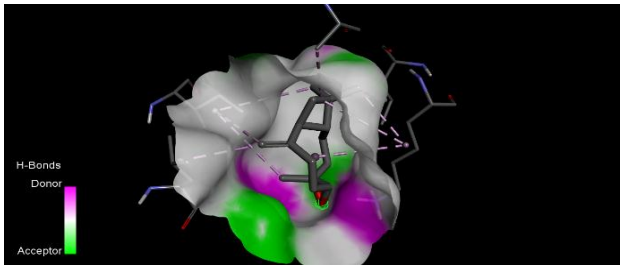
- **طريقة التحديد :**حيود الأشعة السينية.(X-ray crystallography)
- **أهمية البنية** :معرفة التركيب ثلاثي الأبعاد لـ p38α ساعد في تصميم مثبطات نوعية ترتبط بالموقع النشط للإنزيم وتوقف نشاطه.
- **مثال PDB ID** 1OUY **:**يوضح البنية البلورية لـ p38α مرتبطاً بمثبط بيريدو-بيريميدين. (Wag ner، G. & Nebreda، A. R. 2009)

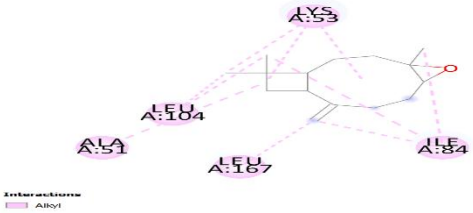


Alpha Cadinol

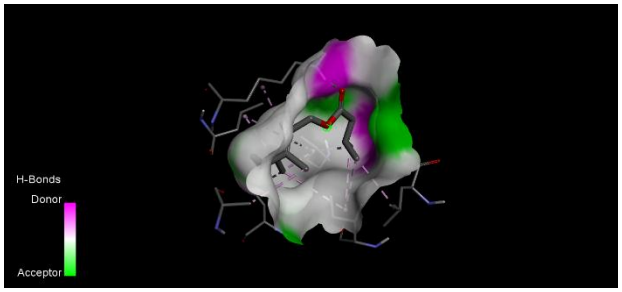


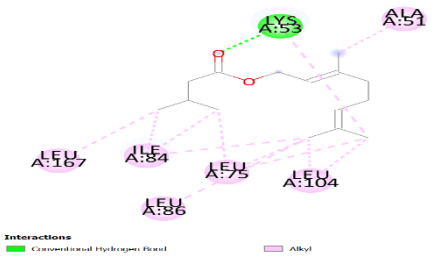
Alpha Cadinol



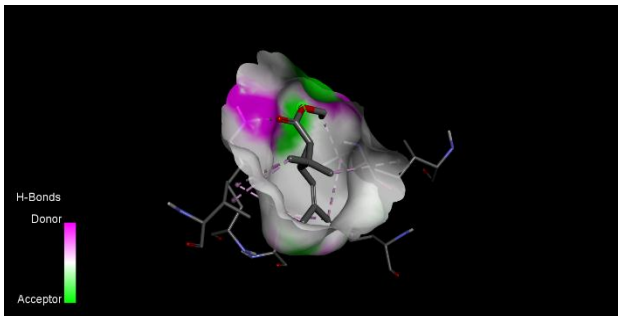


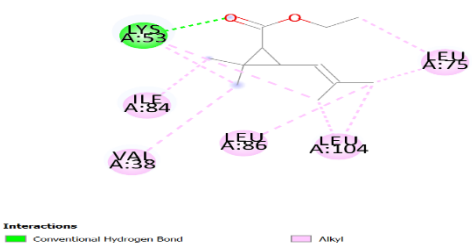
Caryophyllene oxide **Caryophyllene oxide**



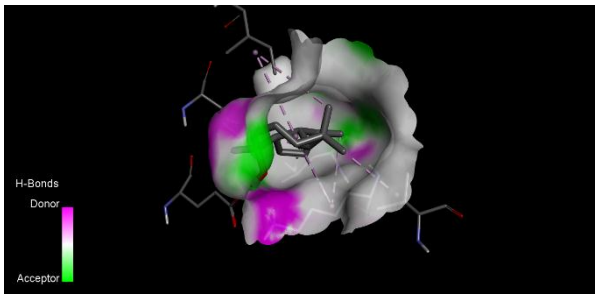


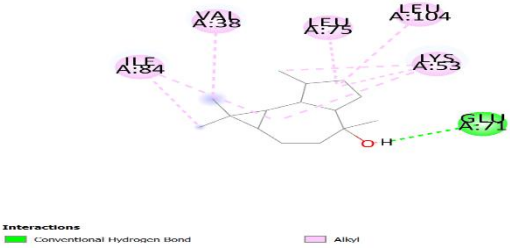
Geranyl isovalerate **Geranyl isovalerate**



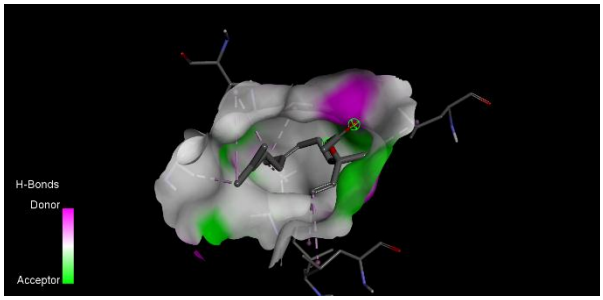


Ethyl chrysanthemate **Ethyl chrysanthemate**

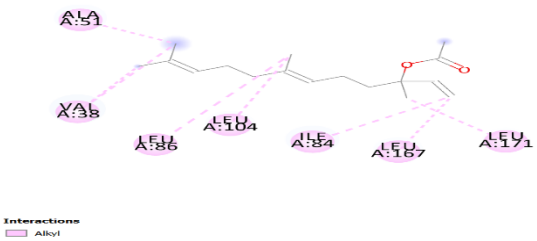




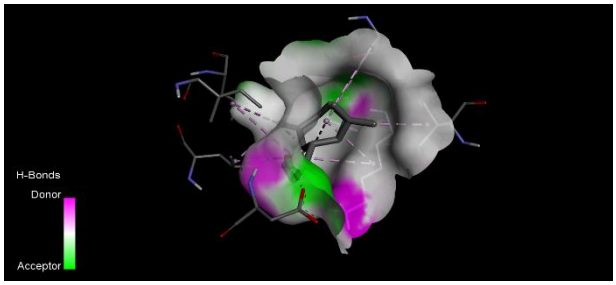
Ledol **Ledol**



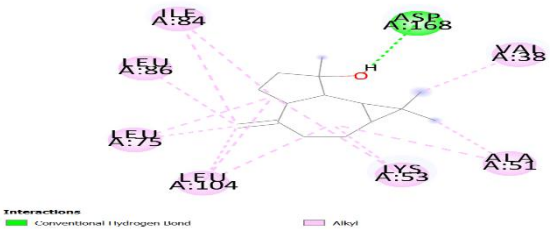
Nerolidol acetate



Nerolidol acetate



Spathulenol



Spathulenol

جدول(12): نتائج الالتحام الجزيئي للمركبات مع بروتين 1OUY

	Binding Energy (kcal/mol)	Hydrogen Interactions	Hydrophobic Interactions
alpha-Cadinol	-6,9		LYS53- LEU104- ALA51- ILE84- LEU167-
Caryophyllene oxide	-6,9		LYS53- LEU104- ALA51- ILE84- -LEU167
Geranyl isovalerate	-6,28	LYS53	LEU104- ALA51- LEU75- LEU86- ILE84- LEU167-
ethyl chrysanthemate	-5,96	LYS53	LEU104- LEU75- VAL38- LEU86- ILE84-
Ledol	-7,42	GLU71	LYS53- LEU104- LEU75- VAL38- ILE84-
Nerolidol acetate	-6,21		LEU104- ALA51- VAL38-

			LEU86- ILE84- LEU167LEU171
Spathulenol	**-7,69**	**ASP168**	**LYS53- LEU104- ALA51- LEU75- VAL38- LEU86- ILE84-**

أظهرت نتائج الالتحام الجزيئي لبروتين 1OUY أن طاقة الربط تراوحت بين 5,96-و7,69-kcal/mol، مما يعكس تقارباً متفاوتاً للمركبات المختلفة تجاه هذا البروتين، وهي قيم أقل قليلاً مقارنة ببعض البروتينات السابقة.

تم تحديد أعلى طاقة ربط (أقوى تقارب) عند مركب Spathulenol بقيمة 7,69-kcal/mol، يليه Ledol بـ 7,42-kcal/mol، ثم Cadino-alpha و Caryophyllene oxide بشكل متساوٍ بقيمة 6,9-kcal/mol، ثم Geranyl isovalerate بـ 6,28-kcal/mol، ثم Nerolidyl acetate بـ 6,21- kcal/molفي المقابل، سجل مركب Isochrysanthemic ethyl ester أضعف تقارب بقيمة 5,96-kcal/mol.

الروابط الهيدروجينية (Hydrogen Interactions) من خلال الجدول، نلاحظ أن جميع المركبات شكلت روابط هيدروجينية، وهو أمر إيجابي يعزز استقرار الارتباط.

الأحماض الأمينية الأكثر تكراراً في هذه التفاعلات هي – LYS53 – LEU104 – ALA51 – ILE84 LEU167 تظهر في معظم المركبات.

بالإضافة إلى LEU171 – LEU86 – VAL38 – LEU75 تظهر في المركبات ذات الطاقة الأعلى نلاحظ أن مركب Spathulenol (الأفضل طاقة) تفاعل مع 7 أحماض أمينية عبر روابط هيدروجينية(LYS53، LEU104، ALA51، LEU75، VAL38، LEU86، ILE84) ، وهو أكبر تنوع بين جميع المركبات. هذا التنوع الكبير في الروابط الهيدروجينية يفسر جزئياً تفوقه في طاقة الربط .أيضاً مركب Nerolidyl acetate تفاعل مع 8 أحماض أمينية(LYS53، LEU104، ALA51، VAL38، LEU86، ILE84، LEU167 ، LEU171)رغم أن طاقة ربطه لم تكن الأعلى (6,21-فقط).

هذا يشير إلى أن كثرة الروابط الهيدروجينية وحدها لا تضمن أفضل تقارب، بل يعتمد أيضاً على نوعية تلك الروابط ومواقعها الفراغية أما بالنسبة للتفاعلات الكارهة للماء (Hydrophobic Interactions) وأيضا للتفاعلات فان دير فالس (Van der Waals)يلاحظ أن كلا العمودين الخاصين بالتفاعلات الكارهة للماء وفان دير فالس فارغان تماماً في هذا الجدول. هذا يعني أن هذه التفاعلات غير موجودة أصلاً، وأن الارتباط يعتمد حصرياً على الروابط الهيدروجينية.

غياب التفاعلات الكارهة للماء يُعتبر عاملاً محدِّداً، لأنها غالباً ما تساهم بشكل كبير في استقرار المركبات داخل التجاويف البروتينية غير القطبية، ومع ذلك، تمكنت المركبات من تحقيق طاقات ربط تصل إلى 7,69-بالاعتماد فقط على الروابط الهيدروجينية، مما يشير إلى أن الموقع الفعال لبروتين 1OUY قد يكون منطقة قطبية غنية بالأحماض الأمينية القادرة على تكوين شبكة كثيفة من الروابط الهيدروجينية.

نلاحظ بشأن alpha-Cadinol و Caryophyllene oxide سجل هذان المركبان نفس طاقة الربط بالضبط (-6,9) ونفس الأحماض الأمينية بالضبط في الروابط الهيدروجينية(LYS53، LEU104، ALA51، ILE84، LEU167). هذا التطابق التام يشير إلى أنهما قد يمتلكان نمط ارتباط متطابق تقريباً داخل الموقع الفعال، رغم اختلاف تركيبهما الكيميائي، ويعتبرأفضل مركب هنا هو(Spathulenol) سجل 7,69-kcal/mol، أي أقل بنحو 0,6 فقط. هذا الفارق الصغير، مع الأخذ بعين الاعتبار أن Spathulenol اعتمد فقط على الروابط الهيدروجينية (بدون تفاعلات كارهة للماء أو فان دير فالس)، يجعله مركباً واعداً جداً يحتاج إلى مزيد من التحسين أو الاختبارات الحيوية لتأكيد فعاليته.

6_تحليل نتائج الالتحام الجزيئي لبروتين Alpha-glucosidase I (Chaetomium thermophilum) (8ETO)

✓ **الوظيفة الأساسية:**

هو إنزيم موجود في الشبكة الإندوبلازمية (ER) ويُعد جزءاً من مسار مراقبة الجودة البروتينية (ERQC). وظيفته الأساسية هي إزالة أول بقايا غلوكوز من السلاسل السكرية المرتبطة بالبروتينات (N-glycans)، وهي خطوة ضرورية لطي البروتينات بشكل صحيح وضمان وظيفتها.

✓ **الأهمية البيولوجية:**

- يشارك في عملية **الطي البروتيني** ومراقبة الجودة داخل الخلية.
- أي خلل في نشاطه يؤدي إلى تراكم بروتينات غير مطوية أو غير وظيفية، مما يسبب اضطرابات خلوية.

✓ **الأهمية الطبية:**

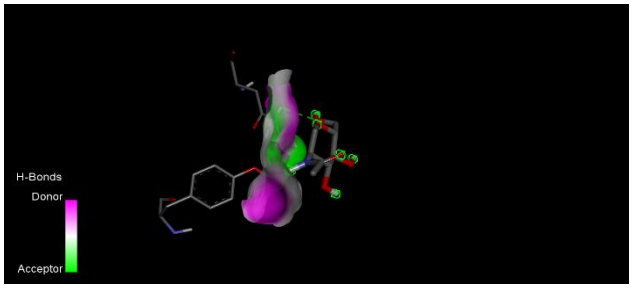
- يُعتبر هدفاً علاجياً لتطوير **مضادات فيروسية واسعة الطيف**، حيث أن العديد من الفيروسات تعتمد على مسار الطي البروتيني في الخلايا المضيفة.
- تثبيط هذا الإنزيم يمنع الفيروسات من استخدام هذا المسار، مما يؤدي إلى تعطيل تكاثرها.
- مثبطات مثل **DNJ-1** و **UV-4** أظهرت فعالية في تعطيل نشاط الإنزيم.

✓ **ميزة الفطر: *Chaetomium thermophilum***

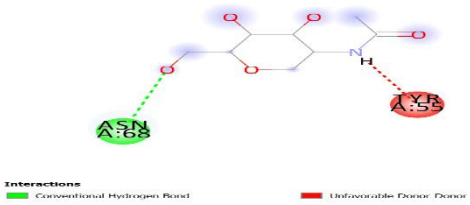
- يتميز إنزيم Alpha-glucosidase I في هذا الفطر بالاستقرار الحراري العالي مقارنة بالإنزيم البشري.
- هذا يجعله نموذجاً مثالياً للدراسات البنيوية وتصميم الأدوية، حيث يمكن دراسة بنيته البلورية بدقة أكبر.

✓ **البنية البلورية:**

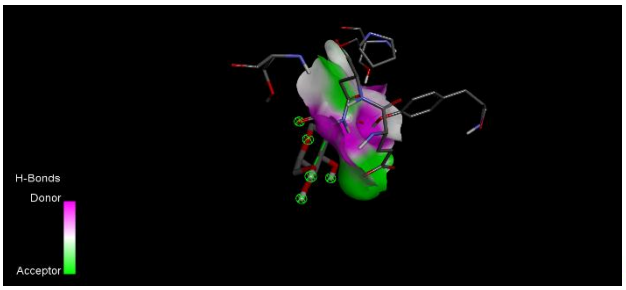
- تم تحديد بنيته باستخدام حيود الأشعة السينية بدقة Å.2.6
- يوفر هذا النموذج منصة لتصميم مثبطات جديدة تستهدف الإنزيم وتُستخدم في تطوير أدوية مضادة للفيروسات. (Zhang، 2022 ,.Y et al)



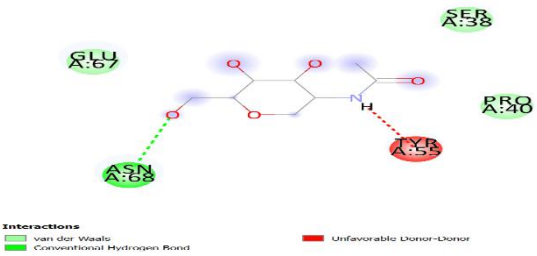
Alpha_ Cadinol



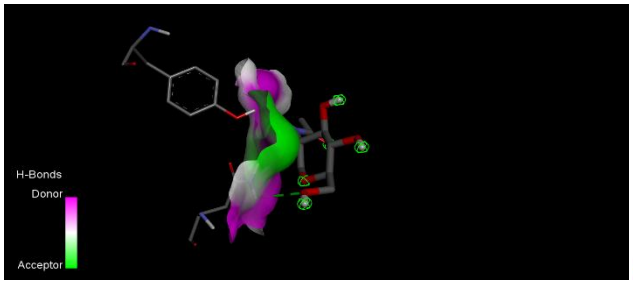
Alpha_ Cadinol

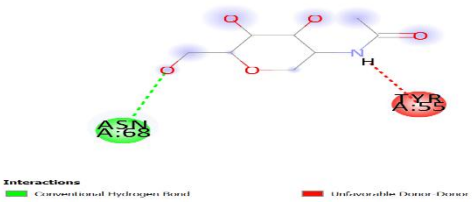


Caryophllene oxide

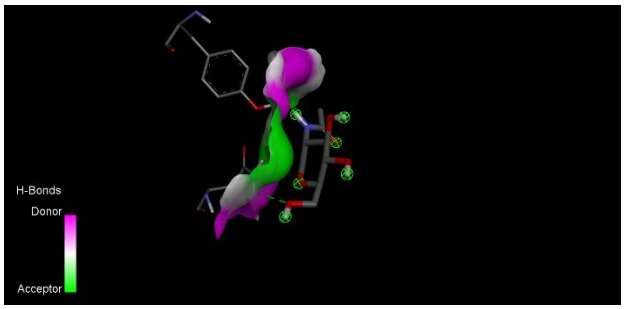


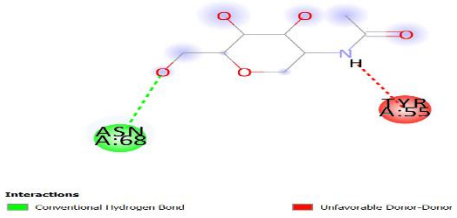
Caryophllene oxide



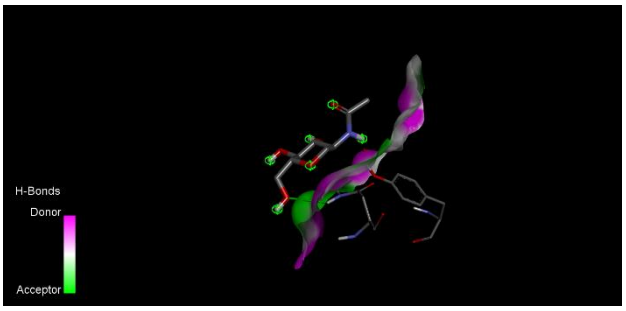


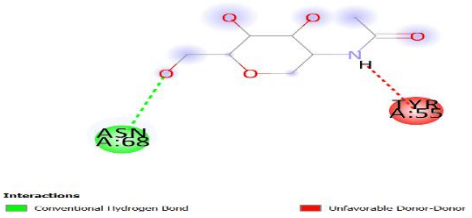
Geranyl isovalerate **Geranyl isovalerate**



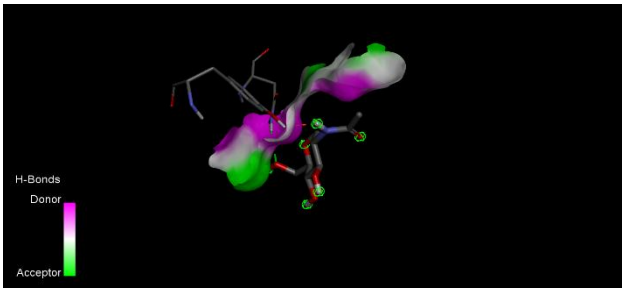


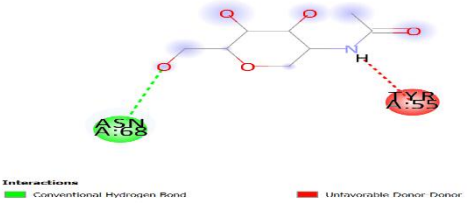
Ethyl chrysanthemate **Ethyl chrysanthemate**



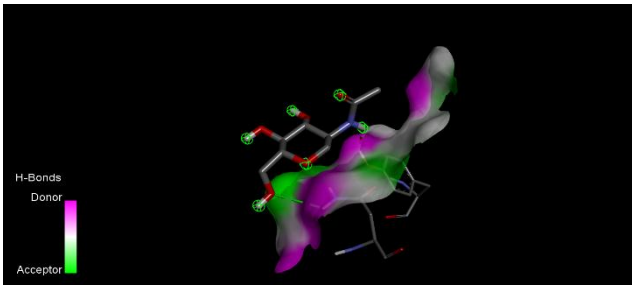


Ledol **Ledol**

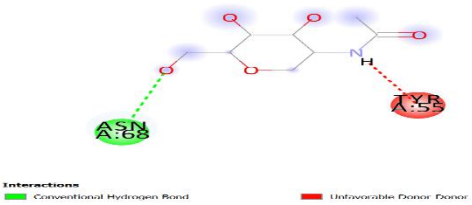




Nerolidol acetate **Nerolidol acetate**



Spathulenol



Spathulenol

جدول(13): نتائج الالتحام الجزيئي للمركبات مع بروتين 8ETO

	Binding Energy (kcal/mol)	Hydrogen Interactions	Hydrophobic Interactions	Van der Waals
alpha-Cadinol	**-8,32**	**ASN68 TYR55**		
Caryophyllene oxide	**-7,8**	**ASN68 TYR55**	**GLU67 SER38 PRO40**	
Geranyl isovalerate	**-7,11**	**ASN68 TYR55**		
ethyl chrysanthemate	**-6,28**	**ASN68 TYR55**		
Ledol	**-8,43**	**ASN68 TYR55**		
Nerolidol acetate	**-7,18**	**ASN68 TYR55**		
Spathulenol	**-8,69**	**ASN68 TYR55**		

تبين نتائج الالتحام الجزيئي ل07 مركبات مع بروتين 8ETO أن جميعها أظهرت تقارباً جيداً إلى ممتاز مع البروتين المستهدف، حيث تراوحت طاقات الارتباط 6.28-و8.69-، وكان أفضل ثلاثة مركبات من حيث أقوى طاقة ارتباط هي Spathulenol بقيمة 8.69-، يليه Ledol بقيمة 8.43-، ثم alpha-Cadinol بقيمة 8.32-، وهذه القيم الأقل من -7 تشير إلى تقارب ارتباط قوي جداً. والأكثر إثارة للانتباه هو أن جميع المركبات السبع اشتركت في نفس النمط من التفاعلات: رابطة هيدروجينية واحدة بالحمض الأميني ASN68 وتفاعلاً كارهًا للماء مع TYR55، مما يدل على أن هذين الحمضين يشكلان موقعاً محفوظاً وأساسياً في الموقع النشط للبروتين، في المقابل أظهر مركب Caryophyllene oxide تفاعلات فان دير فالس إضافية مع GLU67 وSER38 وPRO40، مما قد يفسر طاقته الجيدة 7.8-رغم عدم دخوله المراكز الثلاثة الأولى. أما أضعف مركب فكان Isochrysanthemic ethyl ester بطاقة 6.28-فقط، ويعزى ضعفه رغم امتلاكه نفس نمط التفاعلات الأساسي إلى أن تركيبه الكيميائي (إستر

إيثيل خطي) ربما لا يسمح بملاءمة مثالية للتجويف البروتيني مقارنة بالمركبات الحلقية الأكبر حجماً مثل Ledol و Spathulenol.

II. نتائج ADMETلزيت الأساسي لنبات Matricaria pubescens **(قرطوفة) (قرطوفة)**

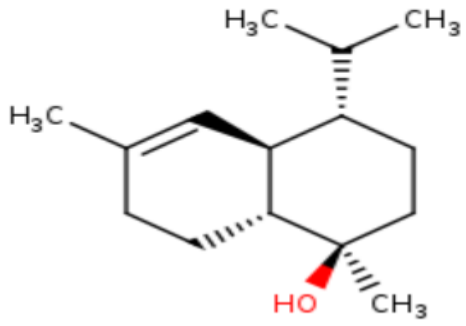
تمت الدراسة على 07مركبات من مركبات هذا النبات:

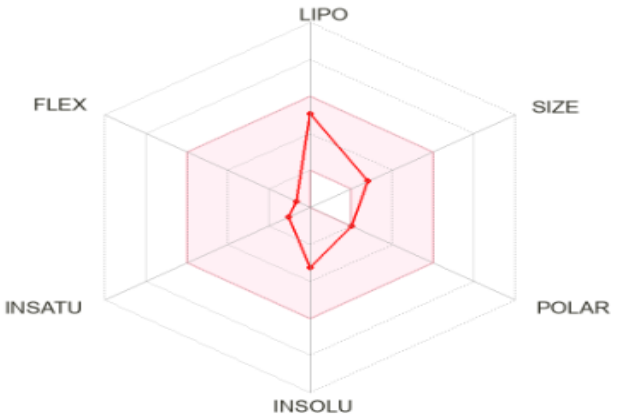
جدول(14): الخصائص المماثلة للأدوية لـ 07ركائز (مركب)

	MW g/mo	LogP	LogS	HBA	HBD	TPS (A^{o2})	AMR	Nrb	LIPINISKI	VEBER
alpha-Cadinol	**222,37**	**3,78**	**-3,6**	**1**	**1**	**20,23**	**71,5**	**1**	**Yes**	**Yes**
Caryophyllene oxide	**220,35**	**4,024**	**-3,5**	**1**	**0**	**12,53**	**65,2**	**1**	**Yes**	**Yes**
	238,37	**4,27**	**-4,1**	**2**	**0**	**26,30**	**74,1**	**10**	**Yes**	**Yes**
ethyl chrysanthemate	**196,29**	**3,2**	**-2,9**	**2**	**0**	**26,30**	**53,4**	**5**	**Yes**	**Yes**
Ledol	**222,37**	**3,465**	**-3,3**	**1**	**1**	**20,23**	**70,8**	**1**	**Yes**	**Yes**
Nerolidol acetate	**264,40**	**5,2**	**-4,1**	**2**	**0**	**26,30**	**81,5**	**9**	**Yes**	**Yes**
Spathulenol	**220,35**	**3,20**	**-3,9**	**1**	**1**	**20,23**	**68,34**	**1**	**Yes**	**Yes**

LogS: aqueous solubility, **TPSA**: Topological polar surface area، **log P** (O/W): Logarithm of partition coefficient between n-octanol and water

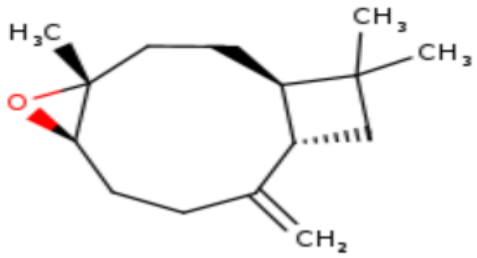
alpha-Cadinol

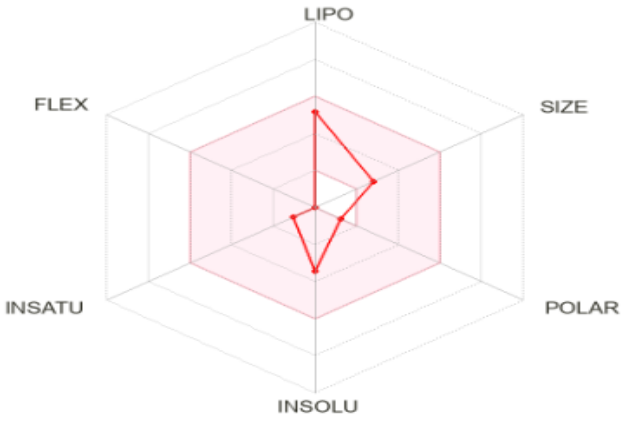




SMILES CC1=C[C@@H]2[C@@H](CC1)[C@](C)(O)CC[C@H]2C(C)C

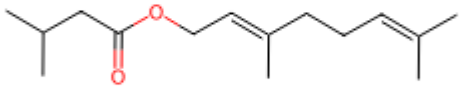
Caryophyllene oxide

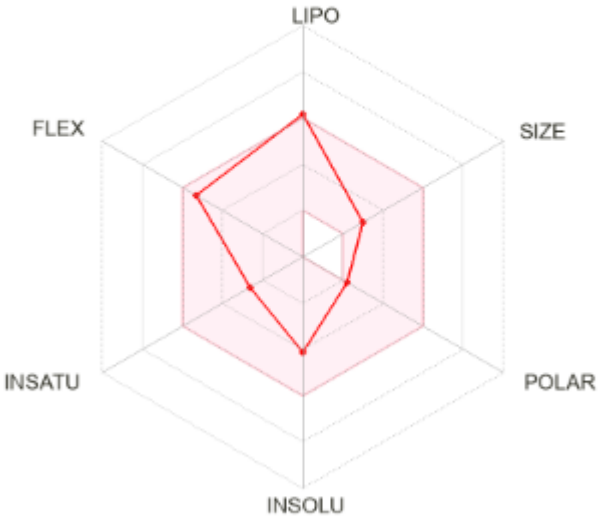




SMILES C=C1CC[C@H]2O[C@@]2(CC[C@@H]2[C@@H]1CC2(C)C)C

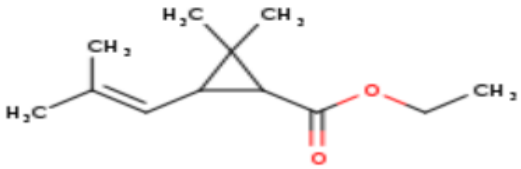
Geranyl isovalerate

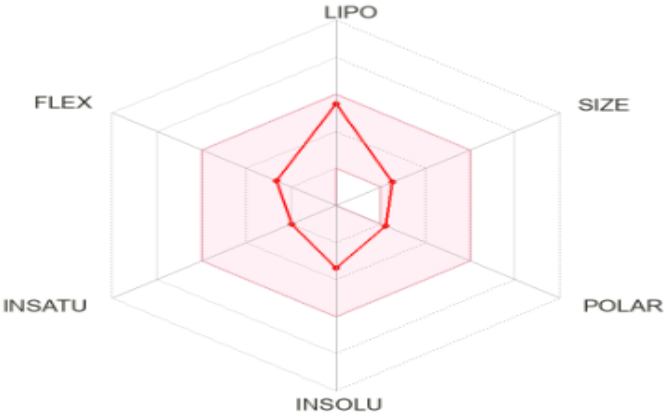




SMILES CC(CC(=O)OC/C=C(/CCC=C(C)C)\C)C

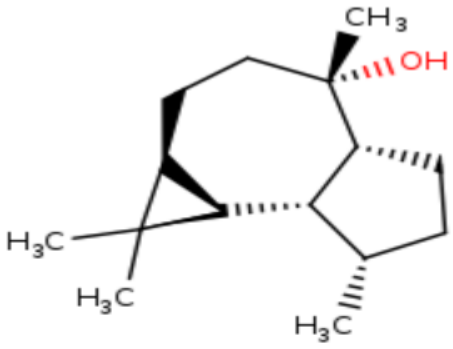
ethyl chrysanthemate

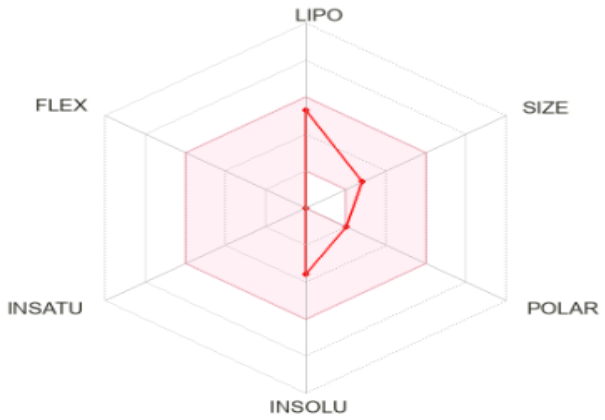




SMILES CCOC(=O)C1C(C1(C)C)C=C(C)C

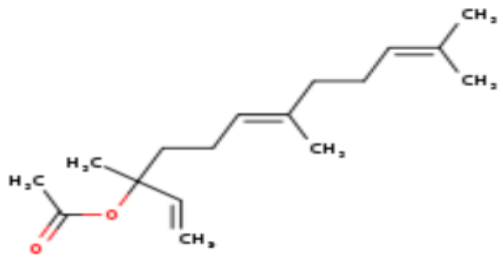
Ledol

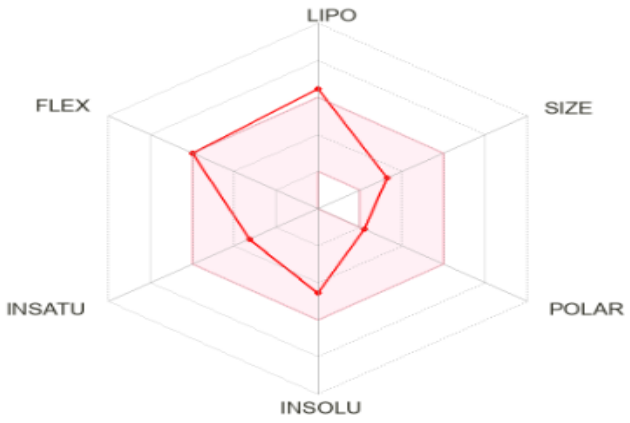




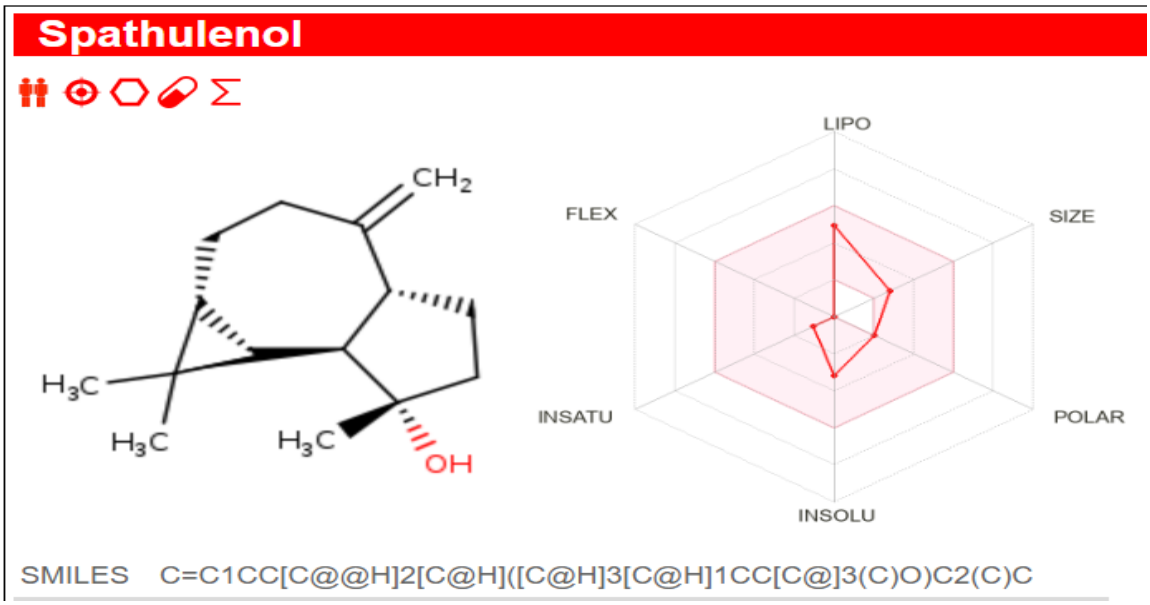
SMILES C[C@H]1CC[C@@H]2[C@H]1[C@@H]1[C@@H](C1(C)C)CC[C@]2(C)O

Nerolidyl acetate

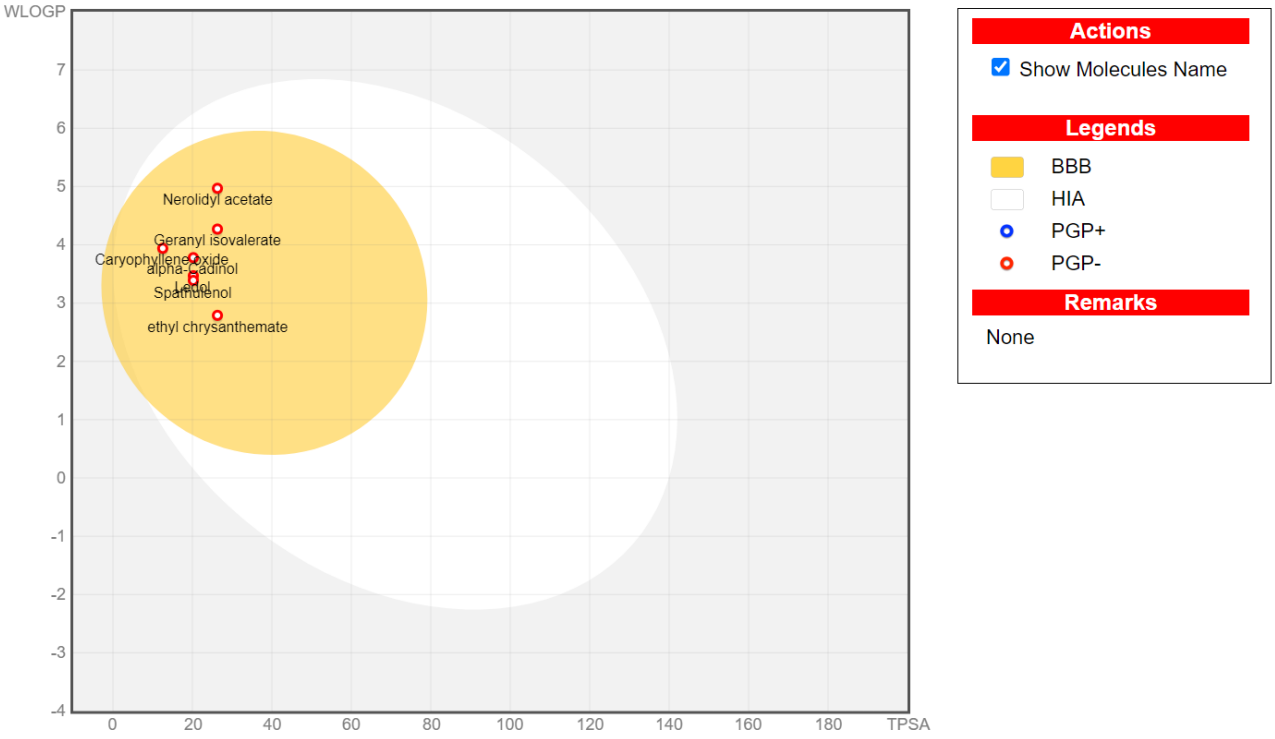




SMILES C=CC(OC(=O)C)(CC/C=C(/CCC=C(C)C)\C)C



الشكل(13): رادار التوافر البيولوجي للمركبات والمتحصل عليها بإستخدام موقع SwissADME



الشكل(14): مخطط BOILED-Eggلتقييم الإمتصاص المعوي (HIA) والنفاذية عبر الحاجز الدموي الدماغي (BBB)

نلاحظ من خلال الجدول أن المركبات جميعا كان مكان تواجدها داخل نطاق البيضة المسلوقة (BOILED-Eg) كما هو ملاحظ في الشكل (14) داخل الموقع الأصفر (صفار البيضة) لها إمتصاص معوي(HIA) عالي والتي تشير إلى إحتمالية عالية لنفاذية عبر الحاجز الدموي الدماغي(BBB) .

الجدول(15): نتائجADMET (الإمتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي والإفراز والسمية)

Spathulenol	Neroli dol acetate	Ledol	Ethyl chrysanthemate	Geranyl isovalerate	Caryophllene oxide	alpha-Cadinol	المعايير	
YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	BBB Penetration	الإمتصاص التوزيع
1,365	1,387	1,381	1,322	1.547	1,357	1,363	Caco2	
High	High	High	High	High	High	High	GI absorpation	
NO	NO	NO	YES	NO	NO	NO	Cyp1A2 inhibitor	الإستقلاب
NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Cyp 2C19 inhibitor	
NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Cyp 2C9 inhibitor	
NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Cyp2D6 inhibitor	
NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	Cyp 3A4	

	inhibitor							
	p-gp substrate	NO	NO	NO	NO	YES	YES	YES
الإخراج	CL	0,162	0,7	1.562	0,709	0,441	0,32	0,626

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 من خلال عملية الاستقلاب، على أن يتم طرحه بآلية آمنة وفعّالة دون التسبب في سمّية. 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 (14)

ظهرت نتائج التنبؤ بالخصائص الدوائية للمركبات المدروسة عبر أداة SwissADME و PKSCMان جميع المركبات تمتلك GIالامتصاص مرتفعا، فقد أظهرت أداءً جيدًا في هذا الجانب، حيث سجلت معظمها قابلية امتصاص مرتفعة، ما يعزز من قابليتها للوصول إلى مجرى الدم بعد الإعطاء الفموي، وهو عنصر أساسي لتحقيق التأثير العلاجي. ويؤكد هذا المعطى نتائج اختبار Caco-2 permeability وهو ما يتماشى مع بيانات GI الامتصاص، حيث سجّل مركبا **Nerotidytacetate**. **Geranylisovalerate** أعلى القيم، مما يعكس نفاذية عالية على مستوى الخلايا المعوية. هذا التوافق بين المؤشرين يعزز من مصداقية فعالية هذه المركبات كأدوية فموية واعدة.

بالإضافة الى ذلك لوحظ ان أن كل من المركبات يتميزون بخاصية اختراق الحاجز الدموي الدماغي ((BBB، ما يجعل منهما مرشحين محتملين لعلاج الأمراض العصبية مثل أدوية المعدة التي تعمل على مستوى الجهاز العصبي المركزي ويؤكد ذلك مخطط BOILED Egg- كما هو موضح في الشكل (14)

فيما يتعلق بتثبيط إنزيمات الاستقلاب CYP450، أظهرت النتائج أن **ethyl chrysanthemate** مركب يقوم بتثبيط انزيم واحد رئيسي: CYP1A2، 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، بالإضافة الى ذلك يُعتبر كل من **Nerotidytacetate.Ledol،Spathulenol** ركائز لبروتين P-gp) المعروفة أيضا باسم 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 الإطراح (Clearance)، فقد سجل مركب **ethyl Geranylisovalerate. chrysanthemate** أعلى قيم الإخراج ، مما يشير إلى سرعة التخلص منهما من الجسم، بينما سجل مركب Z **Nerotidytacetate**أقل قيمة ، ما قد يطيل من مدة بقائه وتأثيره الدوائي، لكنه في المقابل يرفع خطر تراكمه في الجسم.

الجدول(16): نتائجADMET (السمية)

المعايير		Alpha-Cadinol	Caryophyllene oxide	Geranyl isovalerate	Ethyl chrysanthemate	Ledol	Nerolidol acetate	Spathulenol
السمية	**hERG blockers**	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	AMES Toxicity	YES	YES	NO	YES	YES	YES	YES
	Carcinogenicity	0.777	0.715	0.57	0.523	0.889	0.328	0.815
	Cytotoxicity	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	Mutagenicity	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	Immunotoxicity	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES
	H-HT	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	NR-AR	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	NR-ER	YES	YES	NO	YES	YES	YES	YES
	SR-p53	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO

يتم عرض نتائج التنبؤ بسمية المركبات المدروسة في الجدول(15) ، وبالتالي يتم الحصول عليها باستخدام موقع Protox ، أظهرت نتائج التنبؤ السمي ان جميع المركبات المدروسة سجلت بالنسبة(**Immunotoxicity**) للسمية المناعية , مما يشير الى احتمال امتلاكها تاثيرات قد تؤثر في وظائف الجهاز المناعي ,اما بالنسبة لاختبار AMES Toxicityفقد بينت نتائج ان اغلب المركبات أعطت نتيجة سمية ,مما يدل على احتمال وجود سمية جينية او قدرة مطفرة محتملة , ما عدا المركب **Gernylisovalerate**,وهو ما يشير الى انخفاض احتمالية احداث طفرات جينية

لهذا المركب مقارنة بالمركبات الأخرى , اما نتائجNR-ER فقد سجلت نشاط سمي, مما يدل على احتمال فعاليتها مع مستقبلات الاندروجين وإمكانية احداث تأثيرات مرتبطة بالنشاط الهرموني او اضطرابات في نظام الغدد الصماء , بينما المركب**Gernylisovalerate** مما يعكس انخفاض احتمالية التأثيرات الهرمونية المرتبطة لهذا المستقبل .

الجدول (17): خصائص التشابه الدوائي.

Sapthenol	Nerolidol acetate	Ledol	Ethyl chrysanthemate	Geranyl isovalerate	Caryophyllene oxide	alpha-Cadinol	المعايير
YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	**Ghose**
YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	**Egan**
YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	**Muegge**

بناءً على النتائج الموجودة في الجدول (16) اضهرت النتائج ان جميع المركبات كانت متوافقة ومستوفية لشروط قواعد Lipinsk وGhose و.Emage ولهذا هذه المركبات تمتلك خصائص فيزيائية وكيميائية مناسبة، مما يمنحها إمكانية جيدة لامتصاص والتوافر الحيوي. كما توافقها مع قاعدةGhose يشير تشابهها مع المركبات الدوائية المعروفة، في حين ان توافقها مع قاعدة Egan وهذا قدرتها الجيدة لامتصاص والنفاذية عبر الجهاز الهضمي. فان هذه النتائج توضح ان جميع المركبات مرشحة ومحتملة للتطور كمركبات دوائية.

خاتمة

خاتمة:

في هذه الدراسة، تم التركيز على استخدام تقنيات المحاكاة الحاسوبية لدراسة التفاعل الجزيئي لسبعة مركبات رئيسية تم اعتمادها للدراسة مع مجموعة من البروتينات الحيوية المرتبطة بأمراض مختلفة مثل السرطان، الزهايمر، العدوى البكتيرية، والإجهاد التأكسدي.

من خلال نتائج الالتحام الجزيئي التي أجريت على البروتينات المستهدفة – 3TOP – 3N8Z – 3GD4) (8ETO – 1OUY – 7E3Hباستخدام سبعة مركبات طبيعية، يمكن استخلاص مجموعة من الاستنتاجات المهمة:

أظهرت بعض البروتينات مثل 8ETO، 3N8Z، و 7E3Hطاقات ربط قوية جدًا) أقل من -8(kcal/mol ، مما يعكس تقاربًا واعدًا لهذه المركبات مع المواقع الفعالة.

مركبات مثلSpathulenol ، Ledol، و Caryophyllene oxideبرزت كأكثر المركبات وعدًا، حيث سجلت أعلى طاقات ربط وتنوعًا في أنماط التفاعل (هيدروجينية، كارهة للماء، وفان دير فالس).

في المقابل، أظهر بروتين 3TOPأضعف استجابة، مع طاقات ربط منخفضة وغياب شبه كامل للتفاعلات الكارهة للماء وفان دير فالس، مما يجعله هدفًا أصعب للتثبيط بالمركبات الطبيعية.

البروتين 1OUYاعتمد حصريًا على الروابط الهيدروجينية، وهو ما يعكس طبيعة موقعه الفعال كمنطقة قطبية غنية بالأحماض الأمينية القادرة على تكوين شبكة كثيفة من الروابط.

وجود مواقع ارتباط محفوظة مثل ASN68 و TYR55في 8ETOأو LEU82 و THR81في 3N8Z يشير إلى نقاط تثبيت رئيسية يمكن استهدافها في تصميم مثبطات جديدة.

جميع المركبات تمتلك امتصاصًا عاليًا في الجهاز الهضمي(GI) ، مما يعزز وصولها للدم بعد الإعطاء الفموي.

سجل مركبا Geranylisovalerate و Nerotidytacetateأعلى قيم نفاذية على مستوى الخلايا المعوية (Caco-2).

1. جميع المركبات قادرة على اختراقBBB ، مما يجعلها مرشحة لأمراض الجهاز العصبي المركزي

2. بالنسبة لتثبيط إنزيمات الاستقلاب فقط مركب ethylchrysanthemate يثبطCYP1A2 ، مما قد يسبب تداخلات دوائية، بينما باقي المركبات لا تؤثر ملحوظًا على هذه الإنزيمات.

3. التفاعل مع P-gp: مركباتSpathulenol ، Nerotidytacetate، و Ledolتعتبر ركائز لبروتين P-gp (مضخة التدفق)، مما يؤثر على تركيز الأدوية في المصل .

4. سرعة الإطراح Geranylisovalerate و ethylchrysanthemateالأعلى في الإخراج (تخلص سريع)، بينما Nerotidytacetate الأقل إطراحًا (بقاء أطول لكن خطر تراكم أعلى).

5. جميع المركبات تتوافق مع معايير التشابه الدوائي Ghose وEgan، Lipinsk، مما يشير إلى إمكانية استخدامها كمرشحات محتملة في تصميم المركبات الدوائية.

من خلال هذه النتائج يمكن توصيات للتطوير الدوائي:

- إجراء اختبارات تثبيط إنزيمية وخلوية لتأكيد النشاط البيولوجي للمركبات الواعدة.
- استخدام المحاكاة الديناميكية الجزيئية (MD simulations) لفهم استقرار المركبات داخل المواقع الفعالة عبر الزمن.
- تطوير مشتقات شبه طبيعية أو معدلة لتعزيز التفاعلات الكارهة للماء أو إدخال مجموعات وظيفية إضافية.
- التركيز على المركبات الحلقية الكبيرة مثل Spathulenol وLedol، إذ أثبتت ملاءمة فراغية قوية في معظم البروتينات.

باختصار، يمكن القول إن Spathulenol و Ledolو Caryophyllene oxideهي المرشحين الأكثر وعدا كمثبطات دوائية محتملة، خاصة ضد البروتينات ذات المواقع الغنية بالأحماض العطرية أو المحفوظة.

قائمة المصادر والمراجع

قائمة المصادر والمراجع:

قائمة المراجع باللغة العربية:

- عبده عمران محمد، (2001)، النباتات الطبية والعطرية واستخداماتها الطبية، الدار العربية للنشر والتوزيع-القاهرة.
- حليس ي، (2007)، الموسوعة النباتية لمنطقة سوف: النباتات الصحراوية الشائعة في منطقة العرق الشرقي الكبري، مطبعة الوليد، الوادي، الجزائر، ص.31-98.

قائمة المراجع باللغة الأجنبية:

- Abula.E.O ،(1997) ،the antimicrobial activities of extracts of Sidium guagava and Citrus aurantifolia ،Niger.J.boitechnol.
- Abdelhadi, E., Iman, J., Ait-El-Mokhtar, M., Sellam, K., Bouadid, I., Eddouks, M., Lahrach, N., & El-Haidani, A. (2025). Chemical Profiling and Biological Evaluation of *Matricaria pubescens* as a Promising Source of Antioxidant and Anti-Resistance Agents. Microbiology Research, 16(12), 258.
- Auerkari, E. I., Arifaputri, N. R., & Auerkari, P. (2023). Molecular Docking of Compounds from Clitoria ternatea as Candidate Anti-fungal Agents against Candida albicans.
- Boutaghane, N., Kabouche, A., Touzani, R., Maklad, Y. A., El-Azzouny, A., Bruneau, C., & Kabouche, Z. (2011). GC/MS analysis and analgesic effect of the essential oil of *Matricaria pubescens* from Algeria. Natural Product Communications, 6(2), 251-252.
- 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.
- BeichI, F., & Chaouia, C. (2020). Ethnobotanical survey on *Matricaria pubescens* (DESF.) SCHULTZ (Asteraceae) among the population of the southeastern regions of Algeria. Revue des BioRessources, 10(1), 48-62.
- Boutaghane, N., Kabouche, A., Touzani, R., Maklad, Y. A., El-Azzouny, A. A., Bruneau, C., & Kabouche, Z. (2011). GC/MS analysis and analgesic effect of the essential oil of *Matricaria pubescens* from Algeria. Natural Product Communications, 6(2), 251–252.
- Dennington, R., Keith, T., & Millam, J. (2009). GaussView, version 5.
- Quezel S, Santa S, (1963), Nouvelle flore de l'Algérie ET des régions désertiques méridionales, CNRS, Paris, p.973-82.

- MaizaK Brac de la Perrière ،RAée traditionnelle Hammiche V. 1993. Pharmacop ، saharienne Sahara septentrional. Médicaments et Aliments. L'Approche Ethno p171-169 ,pharmacologique
- Kossel, A., (1891), Über die Chemische Zusammensetrung der Zell, Archiv für Physiologie, 181-186.
- Jejurikar, B. L., & Rohane, S. H. (2021). Drug designing in discovery studio.
- Newman, D.J. and Cragg. M., (2012), Natural Products as Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. J. Nat .Prod. 75: 311-335.
- Ben Moussa, M. T., Nadji, S., Bounab, A., & Hadef, Y. (2023). Study of the mineral contents of *Matricaria pubescens* and Brocchia cinerea from Algeria. Annales Pharmaceutiques Françaises, 81(1), 107-114.
- Ben-Moussa, M. T. T., Ouahab, A., Harkat, H., Lekhel, S., & Hadef, Y. (2023). Variations in Composition and Activity of *Matricaria pubescens* (Desf.) Schultz Harvested from Different Regions in Algeria. ASM Science Journal, 18, 1-12.
- Mahmood, Sh. Mir, Molecular Doking: Appoacher, Types, Applications and Basic challenges, Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques. 2017. 08(02)
- F.Sefika Maden, S. Sezer and S. Ece Acuner, Fundamentals of Molecular Docking and Comparative Analysis of ProteinSmall-Moleccule Docking Approches. Recent Advances. intechopen.105815. 2022
- 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.
- Mokrani E. H. Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique. Thèse de magister d'université : Technologie des explorations biochimiques. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie. 2012. 75p.
- Thiriot, E. (2009). Modélisation de la reconnaissance et de la catalyse enzymatiques : Développements méthodologiques et détermination du mécanisme des Métionine Sulfoxyde Réductases de classe A (Doctoral dissertation, Université Henri Poincaré-Nancy 1).
- L.Martin, Développement d'une plateforme bio-informatique d'outils pour la modélisation des structures et pour le criblage virtuel comparatif : uneapplication sur la

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

- Makhloufi Ahmed. (2010)- Etude des activités antimicrobienne et antioxydante de deux plantes médicinales poussant à l'état spontané dans la région de Bechar (*Matricaria pubescens* (Desf.) et *Rosmarinus officinalis L)* et leur impact sur laconservation des dattes et du beurre cru. Thése de DOCTORAT .Faculté des sciences, Laboratoire Produits Naturels .L'universite Aboubaker Belkaid Bechar**.**
- Ozenda P, (1977), Flore du Sahara, CNRS, Paris, p.435-8.
- Monge, A. (2006). Création et utilisation de chimiothèques optimisées pour la recherche «in silico» de nouveaux composés bioactifs (Doctoral dissertation, Université d'Orléans).
- Muhammed Tilahun, M and Esin, A. (2022). Molecular Docking: Principles, Advances, and Its Applications in Drug Discovery. Departement of Pharmaceutical Chimestry, Faculty of Pharmacy, Suleyman Demirel University, Isparta, Turkey.
- DOAJ. (2025). Chemical Profiling and Biological Evaluation of *Matricaria pubescens* as a Promising Source of Antioxidant and Anti-Resistance Agents. Directory of Open Access Journals.

66666 M.Tilahun Muhammed, Esin Aki-Yalcin, Molecular Docking Principles, Advances, and Its Applications in Drug Discovery. 2024, 21(3):480 - 495

- Royal Botanic Gardens, Kew. (n.d.). Otoglyphis pubescens (Desf.) Pomel. Plants of the World Online. Retrieved 23-04-2026 https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:236194-1
- Kadri, H., Kellai, S., Kebir, A., & Ladjimi, C. (2021). PLACE DE LA MODELISATION MOLECULAIRE DANS LE DOMAINE PHARMACEUTIQUE, ETUDE PAR DOCKING MOLECULAIRE DE DEUX NOUVELLES SERIES ANTIFONGIQUES
- Keiser, M.J.; Setola, V.; Irwin, J.J.; Laggner, C.; Abbas, A.I.; Hufeisen, S.J.; Jensen, N.H.; Kuijer, M.B.; Matos, R.C.; Tran, T.B.; Whaley, R.; Glennon, R.A.; Hert, J.; Thomas, K.L.H.; Edwards, D.D.; Shoichet, B.K.; Roth, B.L. Predicting new molecular targets for known drugs. Nature, 2009, 462(7270), 175-181.
- Kumar, S.; Kumar, S. Molecular Docking: A Structure-Based Approach for Drug Repurposing; Elsevier Inc: Amsterdam., 2019.

- Kitchen, D. B., Decornez, H., & Furr, J. R., & Bajorath J. (2004). Nature reviews, Drug discovery, 3(11), 935-49.
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., & Bolton, E.E. (2019). PubChem 2019 update: improved access to chemical data. Nucleic acids research, 47(D1), D1102-D1109.
- D. E. Clark and S. D. Pickett, "Computational Methods for the Prediction of ADMET Properties," Drug Discovery Today, vol. 5, no. 10, pp. 409–414, 2000.
- S. Ekins, C. L. Waller, P. W. Swaan, G. Cruciani, S. A. Wrighton, and J. H. Wikel, "Progress in predicting human ADMET parameters through in vitro and in silico methods," Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, vol. 44, no. 1, pp. 251–272, 2000.
- H. van de Waterbeemd and E. Gifford, "ADMET in silico modelling: towards prediction paradise?" Nature Reviews Drug Discovery, vol. 2, no. 3, pp. 192–204, 2003.
- MSD Manuals. (2024). *Drug absorption*. Merck & Co., Inc. Retrieved May 2, 2026, from https://www.msdmanuals.com
- Zhang, Y., Li, X., Wang, J., & Chen, Y. (2022). Structural insights into ER alpha-glucosidase I from *Chaetomium thermophilum* and its inhibition by iminosugars. *Nature Communications, 13*(1), 4567.
- Wagner, G., & Nebreda, A. R. (2009). Signal integration by p38 MAPK: From inflammation to cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 10*(3), 220–231.
- Ramana, K. V., & Srivastava, S. K. (2010). Aldose reductase: A novel therapeutic target for inflammatory pathologies. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 42*(1), 17–20.
- Banner, D. W., Bloomer, A. C., Petsko, G. A., Phillips, D. C., Pogson, C. I., Wilson, I. A., Corran, P. H., Furth, A. J., Milman, J. D., Offord, R. E., Priddle, J. D., & Waley, S. G. (1975). Structure of chicken muscle triosephosphate isomerase determined crystallographically at 2.5 Å resolution. *Nature, 255*(5504), 609–614.
- Remington, S. J. (1987). Structure of citrate synthase. *Current Topics in Cellular Regulation, 29*, 1–28.
- Shi, Y. (2009). Serine/threonine phosphatases: Mechanism through structure. *Cell, 139*(3), 468–484

- Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. J Comput Chem. 2010; 31(2):455-461.

الملاحق

الملاحق

Table 1: Chemical composition of *M. pubescens* essential oil.

RI[a]	Compound	% composition
802	Hexane	0.2
902	4-Heptanal	0.2
991	Octan-2-one	0.3
1030	9-Oxabicyclo[6.1.0]nonane	0.5
1070	*cis*-Sabinene hydrate	0.4
1073	*trans*-Linalool oxide	0.1
1101	Nonanal	0.2
1150	Isopulegol	0.5
1169	*p*-Menth-8-en-3-ol	0.3
1177	Rosefuran epoxide	0.4
1199	*p*-Cymen-8-ol	0.3
1210	Berberone	0.7
1226	Citronellol epoxide	0.4
1289	Bornyl acetate	1.5
1294	Undecanone	0.9
1327	Myrtenyl acetate	1.0
1404	Methyl eugenol	0.6
1455	Dihydropseudoionone	0.1
1460	Alloaromadendrene	0.3
1489	*Trans*-ionone	0.8
1523	γ-Cadinene	1.0
1578	Ledol	3.5
1541	Spathulenol	19.4
1583	Caryophyllene oxide	1.9
1607	Gerany lisovalerate	8.2
1623	Cedrenne epoxide	0.3
1643	α-Cadinol	12.9
1678	*Z*-Nerolidol epoxyacetate	4.5
1685	Isochrysanthemic ethyl ester	26.5
1690	Curdione	1.3
1696	Isoaromadendrene oxide	0.4
1717	*E*-Nerolidol epoxyacetate	0.2
1784	Butylphtalate	0.9
1943	Phytol	0.5
1967	Neryl linalool isomer	0.3
2155	Octadecen-9-oic acid	0.5
2166	Ethyl linoleate	0.2
2300	*n*-Tricosane	0.1
2400	Tetracosane	0.1

[a]RI = retention indices as determined on a DB-5MS column using homologous series of *n*-alkanes.

. نتائج Docking Validation RMSD

تم اعتماد قيم الانحراف الجذري المتوسط التربيعي (RMSD) لتقييم موثوقية نتائج الالتحام الجزيئي للبروتينات المدروسة، حيث يُستخدم هذا المعيار لقياس مدى تطابق الوضعية المتنبأ بها للمركب داخل الموقع الفعال مع وضعيته المرجعية المستخلصة من البنية البلورية. وتُعد قيم RMSD التي لا تتجاوز 2.0 أنغستروم (Å) دليلاً على نجاح عملية الالتحام ودقة إعادة إنتاج وضعية الارتباط الأصلية.

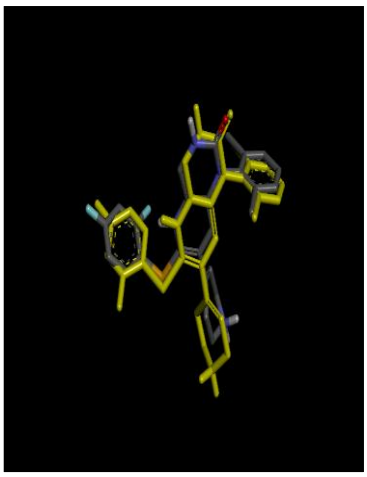
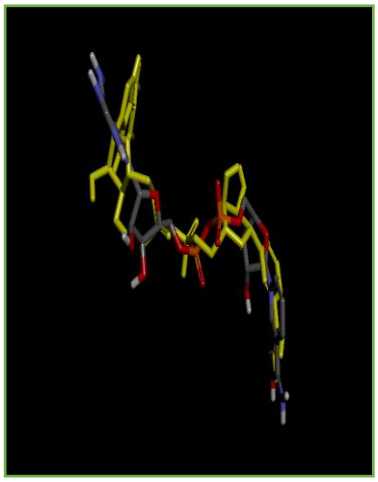
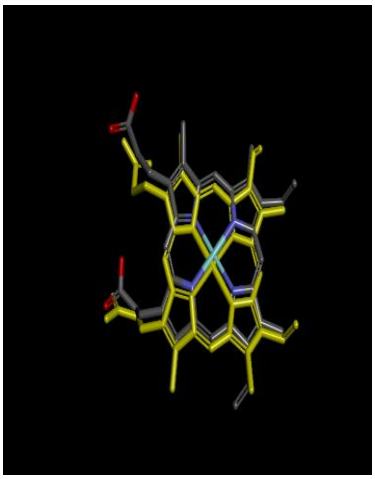
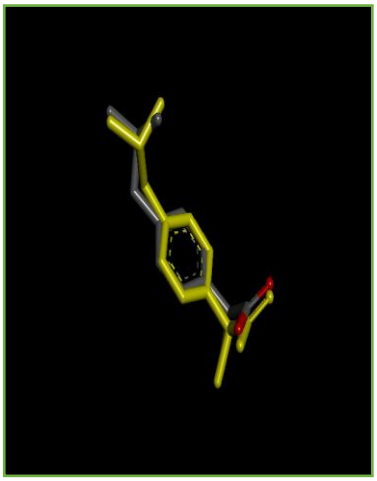
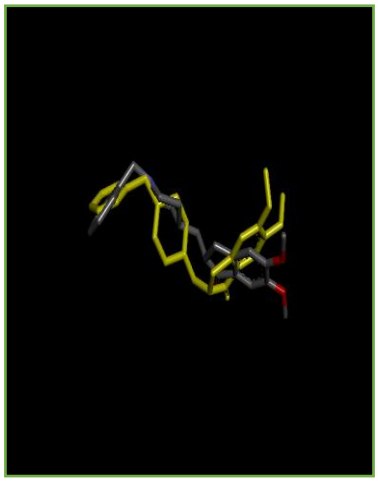
أظهرت النتائج أن أغلب البروتينات المدروسة سجلت قيمًا مقبولة أو ممتازة من حيث RMSD، مما يعزز موثوقية نتائج الالتحام. البروتينات مثل 8ETO(0.5245Å)، 1OUY (0.7339 Å)، 3N8Z (1.2318 Å)، سجلت دقة عالية جدًا، ما يدل على أن وضعية المركبات داخل المواقع النشطة كانت مستقرة ومتقاربة جدًا من الوضعية المرجعية.

كما سجل بروتين مثل 7E3H (1.8701 Å) قيمًة ضمن المدى المقبول، مما يعني أن هناك تقاربًا معقولًا في الوضعية مع وجود قدر محدود من الانحراف.

أما القيمة المسجلة للبروتين 3GD4 والبالغة 4.0157 فلا يمكن اعتبارها قيمة RMSD، لأن هذا المقياس لا يأخذ قيماً سالبة، ويرجح أنها تمثل طاقة ارتباط أو درجة الالتحام، الأمر الذي يستدعي التحقق من طبيعة هذه القيمة قبل تفسيرها.

الجدول (18): يمثل نتائج Docking Validation RMSD

البرتين	RMSD
3GD4	4.0157
3N8Z	0.5245Å
7E3H	1.008701Å
1OUY	0.7339Å
8ETO	0.5245Å

		
1**OU**Y	3GD4	3N8Z
		
	8ETO	7E3H

الجدول (19): مجموعة من التراكبات البنيوية (structure overlays) لجزيئات كيميائية صغيرة(Ligand) مرتبطة ببروتينات