



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الشهيد حمه لخضر - الوادي

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا

مذكرة لنيل شهادة

ماستر أكاديمي

تخصص: التنوع البيئي وفيزيولوجيا النبات

من إعداد:

بن علي الخنساء

ثامر الزهرة

الموضوع

دراسة الالتحام الجزيئي والتنبؤ ADMET لمركبات الزيت
Anthemis Stiparum SubSp *Sabulicola* لنبات

نوقشت في: 2024/06 /06

أمام لجنة المناقشة:

جامعة الوادي	رئيسا	أستاذ محاضر (أ)	أ. مخدومي نور الهدى
جامعة الوادي	مناقش	أستاذ مساعد (أ)	أ. سنيقرة موسى
جامعة الوادي	مشرفا	أستاذ محاضر (أ)	أ.د. شمسة أحمد خليفة
جامعة الوادي	مساعد المشرف	أستاذ مساعد (ب)	د. غرايسة نورة

الموسم الجامعي: 2024/2023

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

حمد الإهداء

إلهي لا يطيب الليل إلا بشكرك ولا يطيب النهار إلا بطاعتك ولا تطيب اللحظات إلا بذكرك
ولا الآخرة إلا بعفوك ولا تطيب الجنة إلا برؤيتك (الله جل جلال)

إلى مبلغ الرسالة وأدى الأمانة ونصح الأمة إلى نبي الرحمة ونور العالمين سيدنا محمد
صلى الله عليه وسلم

إلى ملاكي في الحياة إلى معنى الحب والحنان إلى بسمة الحياة إلى من كان دعاءها سر

نجاحي وحنانها بلسم جراحي إلى أغلى الحبايب **أمي الحبيبة**

إلى من كلله الله بالهيبة والوقار إلى من علمني العطاء بدون انتظار إلى من أحمل اسمه

بكل افتخار **والدي العزيز حفظه الله**

إلى من أنار لي طريق الظلام وتحدى معي كل الصعاب وكان لي أفضل سندا في الحياة

زوجي الغالي

إلى من علمتهم معنى الحب والعطاء وكنت لهم مصدر القدوة والوفاء أبنائي الأعزاء **(محمد**

الطيب - محمد إبراهيم - مريم - محمد أشرف)

إلى قرة عيني أخوتي وأخواتي وأزواجهم وكافة أبناءهم كل باسمه

وإلى عائلتي الثانية أهل زوجي

كما لا أنسى أختي وزميلتي في هذا العمل **الخنساء بن علي**

إلى منارة العلم والعلماء إلى الصرح الشامخ كل الطاقم التربوي لمتوسطة الشهيد عروه محمد

إلى شرفاء هذه الأمة ورجالها المرابطين الذين يعبرون بأقدارهم دون انحناء طوفان الأقصى

نصرهم الله

ولكل من أعطاني يد العون من قريب أو بعيد وساعدني في إنجاز هذه المذكرة

أهدي هذا العمل المتواضع

حبيب الإهداء

أهدي ثمرة جهدي إلى العظيمة في نور حياتي وضيائها وموطن الحب إلى شاطئ الأمان،
إلى من القلب يهواها والعمر فداها والعين لا ترتاح إلا برؤياها
" أمي الغالية حفظها الله "

إلى النور الوضاء مصدر فخري وذخري، إلى من كان سندا لي في هذه الحياة إلى الذي
رعاني كي يرى ثمرة زرعه
" أبتي أطال الله في عمره "

إلى من شملوني بالعطف وأمدوني بالعون وحفزوني للتقدم
" إخوتي وأخواتي حفظهم الله "

إلى رفيقتي وزميلتي في هذا العمل المتواضع
ثامر الزهرة

إلى الذين عاشوا معي أحلى أيام الجامعة، إلى من استوطنوا داخل القلب وتركوا بصمات لا
تمحوها دائرة الزمن، إلى كل من تحتفظ بهم ذاكرتي وإن لم تسعهم مذكرتي.

الخنساء

شكر وعرافان

الحمد لله حمدا يليق بسلطانه وبوجهه الكريم حمدا طيبا مباركا فيه

اللهم لك الحمد حتى ترضى ولك الحمد إذا رضيت ولك الحمد بعد الرضى

والصلاة والسلام على أشرف الخلق وخاتم النبيين سيدنا محمد وعلى آله وصحبه أجمعين

وعملا بقول سيد الخلق صلى الله عليه وسلم: من لم يشكر الناس لا يشكر الله.

بعد شكر الله سبحانه وتعالى على توفيقه لنا لإتمام هذا العمل المتواضع. نتقدم بالشكر الجزيل للوالدين

الكريمين، الذين أعانونا وشجعونا على الاستمرار في مسيرة العلم والنجاح لإكمال مسارنا الجامعي رغم كل

المعوقات.

كما نوجه شكرنا إلى من شرفنا بإشرافه على مذكرتنا البروفيسور **شمسة أحمد خليفة**، وإلى الدكتورة

غرايسة نورة التي لن تكفي حروف مذكرتنا لاستيفاء حقها وتوجيهاتها العلمية التي لا تقدر بثمن.

كما نتقدم بجزيل الشكر إلى أعضاء لجنة المناقشة الموقرة **الأستاذة مخدي نور الهدى والأستاذة سنيقرة**

موسى لقبولهم عضوية لجنة المناقشة

والشكر موصول لكل أساتذة كلية علوم الطبيعة والحياة، كما نتوجه بخالص الشكر والتقدير إلى كل من

ساعدنا من قريب أو بعيد على إنجاز وإتمام هذا العمل.

الملخص:

من أجل المساهمة في تطوير مثبطات محتملة أكثر قوة لبعض الانزيمات مثل Human Abl kinase, *Staphylococcus aureus* tyrosyl-tRNA synthetase, Acetylcholinesterase, Desulfo-Xanthine Oxidase, و penicillin-binding protein 3، لعلاج مرض السرطان، الزهايمر، العدوى البكتيرية والأكسدة. تم استعمال مناهج المحاكاة (*In Silico*) عن طريق دراسة الالتحام الجزيئي لهذه الانزيمات مع أهم مركبات الزيت الأساسي لنبات (*Camphor*, Germacrene D, T-) *Anthemis stiparum* بواسطة برنامج Autodock. بعد ذلك، تم تقييم خصائص ADMET للمركبات باستخدام موقع Swiss ADME و Protox من أجل تقييم الخصائص الفيزيائية والكيميائية والحركية الدوائية لهذه المركبات.

كشفت النتائج المتحصل عليها من الالتحام الجزيئي وفحص خصائص ADMET أن المركب

Germacrene D له قدرة تثبيطية اتجاه الانزيمات Human Abl kinase بدرجة ارتباط -7.91 kcal/mol ، و Desulfo-Xanthine Oxidase بدرجة ارتباط -7.38 kcal/mol و AChE بدرجة ارتباط -8.7 kcal/mol لعلاج مرض السرطان، اضطرابات الأكسدة والزهايمر على التوالي.

بالإضافة إلى ذلك بينت النتائج أن المركب T-cadinol و Spathuleno يمكن أن يكونا مثبطين

لإنزيم penicillin-binding protein 3 و *Staphylococcus aureus* tyrosyl-tRNA synthetase على التوالي لعلاج العدوى البكتيرية.

تشير النتائج إلى إمكانية استغلال هذه المركبات (Germacrene D، T-cadinol و Spathuleno)

كمركبات واعدة في تثبيط هذه الانزيمات لعلاج أمراض السرطان، الزهايمر، اضطرابات الأكسدة. مع إمكانية إجراء دراسة *In vitro* و *In vivo* عليها وتحسينها وتعديل تركيبها الكيميائي.

الكلمات المفتاحية:

الالتحام الجزيئي، *Anthemis stiparum*، الزيت الأساسي، برنامج Autodock، *In silico*، ADMET

Abstract:

To contribute to the development of more potent inhibitors for certain enzymes such as Human Abl kinase, *Staphylococcus aureus* tyrosyl-tRNA synthetase, Acetylcholinesterase, Desulfo-Xanthine Oxidase, and penicillin-binding protein 3, for the treatment of cancer, Alzheimer's disease, bacterial infections, and oxidation disorders, we employed *in silico* methods by studying the molecular docking of these enzymes with key compounds from the essential oil of *Anthemis stiparum* (Camphor, Germacrene D, T-cadinol, Spathulenol and salicylate Isoamyl) using Autodock software. Subsequently, the ADMET properties of the compounds were evaluated using the Swiss ADME and Protox websites to assess the physical, chemical, and pharmacokinetic properties of these compounds.

The results obtained from molecular docking and ADMET properties examination revealed that the compound Germacrene D has inhibitory potential against Human Abl kinase with a binding energy of -7.91 kcal/mol, Desulfo-Xanthine Oxidase with a binding energy of -7.38 kcal/mol, and AChE with a binding energy of -8.7 kcal/mol, indicating potential for treating cancer, oxidative disorders, and Alzheimer's disease, respectively. Additionally, the results showed that the compounds T-cadinol and Spathulenol could be inhibitors for penicillin-binding protein 3 and *Staphylococcus aureus* tyrosyl-tRNA synthetase, respectively, for treating bacterial infections.

These results suggest the potential exploitation of these compounds (Germacrene D, T-cadinol, and Spathulenol) as promising inhibitors for these enzymes to treat cancer, Alzheimer's disease, oxidative disorders, and bacterial infections. Further *in vitro* and *in vivo* studies and chemical structure modifications are recommended.

Keywords:

Molecular docking, *Anthemis stiparum*, essential oil, Autodock software, *In silico*, ADMET

Résumé:

Afin de contribuer au développement d'inhibiteurs plus puissants pour certaines enzymes telles que Human Abl kinase, *Staphylococcus aureus* tyrosyl-tRNA synthetase, Acetylcholinesterase, Desulfo-Xanthine Oxidase et penicillin-binding protein 3, pour le traitement du cancer, de la maladie d'Alzheimer, des infections bactériennes et des troubles oxydatifs, nous avons employé des méthodes *in silico* en étudiant le docking moléculaire de ces enzymes avec les principaux composés de l'huile essentielle de *Anthemis stiparum* (Camphor, Germacrene D, T-cadinol, Spathulenol et salicylate Isoamyl) en utilisant le logiciel Autodock. Par la suite, les propriétés ADMET des composés ont été évaluées en utilisant les sites Swiss ADME et Protox pour évaluer les propriétés physiques, chimiques et pharmacocinétiques de ces composés.

Les résultats obtenus du docking moléculaire et de l'examen des propriétés ADMET ont révélé que le composé Germacrene D possède un potentiel inhibiteur contre la kinase Human Abl avec une énergie de liaison de -7.91 kcal/mol, la Desulfo-Xanthine Oxidase avec une énergie de liaison de -7.38 kcal/mol, et l'ACHé avec une énergie de liaison de -8.7 kcal/mol, indiquant un potentiel pour traiter respectivement le cancer, les troubles oxydatifs et la maladie d'Alzheimer. De plus, les résultats ont montré que les composés T-cadinol et Spathulenol pourraient être des inhibiteurs de la protéine liant la pénicilline 3 et de la tyrosyl-ARNt synthétase de *Staphylococcus aureus*, respectivement, pour traiter les infections bactériennes.

Ces résultats suggèrent l'exploitation potentielle de ces composés (Germacrene D, T-cadinol, et Spathulenol) comme inhibiteurs prometteurs de ces enzymes pour traiter le cancer, la maladie d'Alzheimer, les troubles oxydatifs et les infections bactériennes. Des études *in vitro* et *in vivo* supplémentaires ainsi que des modifications de la structure chimique sont recommandées.

Mots-clés:

Docking moléculaire, *Anthemis stiparum*, huile essentielle, logiciel Autodock, *In silico*, ADMET

قائمة الاختصارات

ΔG : Variation in free energy

2D: Two-dimensional structures

3D: Three-dimensional structures

Å: Angstrom

AChE: Acetylcholinesterase

ADMET: Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity

ADT: AutoDock Tools

AMR: Atom Molar Refractivity

mRNA: Messenger RNA

tRNA: Transfer Ribonucleic Acid

AutoDock: Automating the Docking of Flexible Ligands to Flexible Receptors

BBB: Blood-Brain Barrier

BOILED-Egg: Brain or Intestinal Estimated Permeation method

Caco2: Permeability assay

Cl: Clearance of the molecule

CYP: Cytochrome P450 (a family of enzymes involved in drug metabolism)

Docking: Molecular modeling methods

P-gp: P-Glycoprotein

GI absorption: Gastrointestinal absorption

HB: Hydrogen Bond

HBA: H-Bond Acceptors

HBD: H-Bond Donors

hERG: Human Ether-a-go-go Related Gene

H-HT: Human Hepatotoxicity

HIA: Human Intestinal Absorption

Kcal/Mol: Kilocalories per Mole

Log P: Water/Octanol Partition Coefficient

Log P: Logarithm P

LogS: Logarithm of Solubility

NCBI: National Center for Biotechnology Information

NR-AR: Androgen Receptor Disruptor

nRB: Rotatable Bonds

NR-ER: Estrogen Receptor Disruptor

PDB: Protein Data Bank

SDF: Structure-Data File

SR-p53: Tumor Suppressor Protein p53 Activator

TPSA: Topological Polar Surface Area

قائمة الجداول

الجزء النظري

الفصل الأول

جدول 1. التصنيف العلمي لنبات الأريبان *Anthemis stiparum* 7

جدول 2. أهم المركبات الرئيسية في الزيت الأساسي 10

الفصل الثاني

جدول 3. أبرز برامج الالتحام الجزيئي..... 15

الجزء التطبيقي

الفصل الأول

جدول 4. أجهزة الكمبيوتر المستخدمة وخصائصها. 18

جدول 5. رموز البروتينات عبر موقع PDB..... 23

جدول 6. البنية والصيغة الكيميائية للمركبات. 24

جدول 7. إعدادات شبكة AutoGrid للبروتينات. 26

جدول 8. مقدار طاقة الربط للمعقدات (بروتين - مركب) 27

الفصل الثاني

جدول 9. مقدار طاقة الارتباط (ΔG (Binding Energy) للمعقدات بروتين - مركب (kcal/mol) . . 35

جدول 10. نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لإنزيم Human Abl kinase 37

جدول 11. نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لإنزيم Desulfo-Xanthine Oxidase 40

جدول 12. نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لإنزيم Human Acetylcholinesterase .. 43

جدول 13. نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لإنزيم Penicillin-Binding Protein 46

- جدول 14. نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لإنزيم tyrosyl-*Staphylococcus aureus* 49 tRNA synthetase
- جدول 15. الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركبات المدروسة. 51
- جدول 16. الخصائص الدوائية للمركبات. 54
- جدول 17. خصائص سمية المركبات. 55
- جدول 18. خصائص التشابه الدوائي 56

قائمة الأشكال

الجزء النظري

الفصل الأول

الشكل 1. نبات الأريبان *Anthemis stiparum* 7

الشكل 2. التوزيع الجغرافي لنبات الأريبان في بلاد المغرب العربي 8

الفصل الثاني

الشكل 3. المبدأ العام لبرنامج الالتحام الجزيئي 12

الشكل 4. أنواع الالتحام الجزيئي 13

الشكل 5. الخطوات الرئيسية للالتحام الجزيئي 14

الشكل 6. استخدام البرامج المختلفة للالتحام الجزيئي في الفترة من 2010 إلى 2011 15

الجزء التطبيقي

الفصل الأول

الشكل 7. الواجهة الأساسية لبرنامج Autodock Tools 19

الشكل 8. الواجهة الأساسية لبرنامج Gauss View 19

الشكل 9. الواجهة الأساسية لبرنامج Discovery Studio 20

الشكل 10 . الصفحة الرئيسية لقاعدة البيانات PDB 21

الشكل 11. الواجهة الرئيسية لقاعدة البيانات Pubchem 21

الشكل 12. الصفحة الرئيسية لموقع Swiss ADME 22

الشكل 13. الصفحة الرئيسية لموقع Protox 23

الشكل 14. البنية الثلاثية الأبعاد لإنزيم 2hyy كنموذج المحمل من بنك البروتينات: (أ) مع جميع لواحقه.

(ب) المختصر (بعد حذف جزيئات الماء والسلاسل المكررة والمثبط). 25

الشكل 15. مبادئ ADME 28

الفصل الثاني

- الشكل 16. تفاعلات المركبات المدروسة في الموقع النشط للإنزيم Human Abl kinase – Camphor،
 38 Imatinib . و- T- cadinol ،- Spathulenol ،- Isoamyl Salicylate ،- Germacrene D ،- Camphor ،-
 الشكل 17. تفاعلات المركبات المدروسة في الموقع النشط للإنزيم Desulfo-Xanthine Oxidase . أ –
 Camphor ،- Germacrene D ،- Isoamyl Salicylate ،- Spathulenol ،- T-cadinol ، و-
 41 Xanthine
 الشكل 18. تفاعلات المركبات المدروسة في الموقع النشط للإنزيم Human Acetylcholinestera . أ –
 Camphor ،- Germacrene D ،- Isoamyl Salicylate ،- Spathulenol ،- T-cadinol ، و-
 44 Donepezil
 الشكل 19. تفاعلات المركبات المدروسة في الموقع النشط للإنزيم Penicillin-binding protein ، أ –
 Camphor ،- Germacrene D ،- Isoamyl Salicylate ،- Spathulenol ،- T-cadinol ،
 46 Cefotaxime و-
 الشكل 20. تفاعلات المركبات المدروسة في الموقع النشط للإنزيم *Staphylococcus aureus* tyrosyl-tRNA
 synthetase أ – Camphor ،- Germacrene D ،- Isoamyl Salicylate ،- Spathulenol ،- T-
 49 SB- 239629 و- cadinol
 الشكل 21. رادار التوافر البيولوجي للمركبات والمتحصل عليه باستخدام موقع swiss ADME 52
 الشكل 22. مخطط BOILED- Egg لتقييم الامتصاص المعدي المعوي HIA والنفاذية عبر الحاجز
 54 الدموي الدماغي BBB ونشاط البروتين السكري .

فهرس المحتويات

الإهداء

شكر وعرهان

قائمة الجداول

قائمة الأشكال

الجزء النظري

الفصل الأول: نبات الأريهان *Anthemis stiparum*

1. الوصف المرفولوجي لنبات الأريهان 7
2. التصنيف العلمي لنبات الأريهان 7
3. التوزيع الجغرافي لنبات الأريهان 8
4. استعمالات النبات 8
5. التركيب الكيميائي 9
- النبات 9
- الزيت الأساسي 9
6. الفعالية البيولوجية 10
- النبات 10
- الزيت الأساسي 10

الفصل الثاني: الالتحام الجزيئي

1. تعريف الالتحام الجزيئي 11
2. مبدأ الالتحام الجزيئي 11
- 1.2. الإرساء Docking 11
- 2.2. Scoring 11
3. أنواع الالتحام الجزيئي 12
- 1.3. الالتحام الصلب 12
- 2.3. الالتحام المرن 12
- 3.3. الالتحام شبه المرن 12
4. أدوات الالتحام الجزيئي 13
- المستقبل Recepteur 13
- المركبات Ligand 13

- 14.....5.خطوات الالتحام الجزيئي
- 15.....6.برامج الالتحام الجزيئي

الجزء التطبيقي

الفصل الأول: المواد والطرق

- 18.....الأدوات
- 18.....1. أجهزة الكمبيوتر
- 18.....2. البرامج المستخدمة
- 18.....1.2. Autodock tools(ADT)
- 19.....2.2. Gauss View
- 20.....3.2. Discovery Studio 2017
- 20.....3. قاعدة البيانات
- 20.....1.3.قاعدة بيانات البروتين(Protien Data Bank (PDB)
- 21.....2.3. PubChem
- 22.....4. المواقع
- 22.....1.4. Swiss ADME
- 22.....2.4. Protox
- 23.....5. المعطيات التجريبية
- 25.....الطرق
- 25.....1. تحضير البنية الثلاثية للمستقبل (البروتين المستهدف)
- 25.....2. تحضير البنية الثلاثية للمركب
- 26.....3. الالتحام الجزيئي
- 27.....4. خصائص ADMET (الامتصاص، التوزيع، التمثيل الغذائي، الإفراز والسمية)
- 28.....1.4. الخصائص الفيزيائية والكيميائية
- 30.....2.4. خصائص الحركة الدوائية
- 32.....3.4. خصائص السمية
- 34.....4.4. خاصية التشبه بالأدوية

الفصل الثاني: النتائج والمناقشة

- 35.....1. نتائج الالتحام الجزيئي
- 35.....2.1. مقدار طاقة الارتباط (ΔG (Binding Energy) للمعقدات بروتين-مركب
- 36.....2.2. التفاعلات الثنائية الأبعاد (2D) والثلاثية والأبعاد (3D) للمركبات في الموقع النشط للبروتينات

- 36.....Human Abl kinase (PDb Code 2HYY) مع الانزيم 1.2.2.تفاعلات المركبات
39. Desulfo- Xanthine Oxidase (PDb Code 3EUB) مع الانزيم 2.2.2.تفاعلات المركبات
- 42..Human Acetylcholinesterase (PDb Code 4EY7) مع أنزيم 3.2.2.تفاعلات المركبات
- 45.... Penicillin-binding protein (PDb Code 3VSL)مع الانزيم 4.2.2. تفاعلات المركبات
- 5.2.2. تفاعلات المركبات مع الانزيم *Staphylococcus aureus* tyrosyl-tRNA
- 48.....synthetase (PDB Code 1JIJ)
- 50.....ADMET 2. التنبؤ بخصائص
- 51.....1.2 الخصائص الفيزيائية والكيميائية
- 52.....2.2 خصائص الحركة الدوائية
- 55.....3.2 السمية
- 55.....4.2 خصائص التشابه الدوائي

الخاتمة

المراجع

الملاحق

مقدمة

مقدمة

يعد البحث في مجال صناعة الأدوية عملية طويلة للغاية وتتطوي على مخاطر عالية للفشل، ولهذا السبب تم تحسين عملية تطوير أدوية جديدة، تعتمد على الجزيئات النشطة بيولوجيا، بفضل استخدام ما يسمى بالتقنيات عالية الانتاجية والتي تتسم بالفعالية عند دمجها مع أدوات تكنولوجيا المعلومات (Reker., 2019). 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 فحص *In Silico* قائمة على البنية، سهلة التنفيذ، تُكمل الأساليب التجريبية (*In vivo و vitro*) 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).

بتقدم البحث في مجال العلوم الطبية تزايد استخدام النباتات الطبية تزايدا كبيرا، ونظرا لتوفر الجزائر على مساحة هائلة أكسبها ذلك التنوع في التضاريس والظروف المناخية، وبالتالي تنوع الغطاء النباتي فيها، انعكس هذا على وجود العديد من الفصائل والأجناس النباتية خاصة البرية منها كنبات الأريبيان. لقد تم اختيار نبات الأريبيان في هذه الدراسة لاحتوائه على زيت أساسي غني بالعديد من المركبات الفعالة، ولأن الدراسات السابقة عليه في هذا السياق قليلة أو معدومة، مما يفتح آفاقا جديدة للبحث والاكتشاف.

نبات الأريبيان *Anthemis stiparum* هو نبات عشبي صغير ينمو في المناطق الرملية في فصل الربيع وهو نبات مستوطن في منطقة الصحراء الكبرى (Maire, 1933; Ozenda, 1991). فعلى مستوى الجزائر يتواجد في المناطق الصحراوية خاصة الأراضي الرملية (حليس، 2007). يستخدم نبات الأريبيان على نطاق واسع في الطب الشعبي لعلاج العديد من الأمراض؛ كمضاد للبكتيريا، الأكسدة، تخفيف الاضطرابات العصبية، الاضطرابات المعوية، والمعوية (Mann et al., 1986). تم استخراج الزيت


الاساسي من الأجزاء الهوائية لنبات *A. stiparum* الذي يتميز زيتته باللون الأصفر ويعطي نسبة إنتاج تبلغ 0.30%، وقد تمكنت أجهزة تحليل المركبات الغازية المقترنة بالكاشف اللهبى (GC-FID) والطيف الكتلي (GC-MS) من تحديد 72 مكوناً يمثلون 99.02% من مكونات الزيت الأساسى أهمها المركبات الخمسة (Chems et al.,) Isoamyl salicylate و Camphor, Germacrene D, T-cadinol, Spathulenol (2018).

في هذه الدراسة تم التركيز على الالتحام الجزيئي المركبات الرئيسية لزيت الأساسى لنبات الأريبان. تم اختيار هذه المركبات قصد التعرف على خصائصها الكيميائية والدوائية، وإمكانية أن تكون مرشح دوائي. لتحقيق هذا الهدف، تم إجراء الالتحام الجزيئي للتنبؤ بوضع الارتباط المحتمل لهذه المركبات الخمسة مع أحد عشر بروتيناً مستهدفاً وهي: GD43، HYY2، M171، EY74، AQD4، VSL3، F866، QX33، JI1، EUB3، وM176. تم اختيار هذه البروتينات بناءً على علاقتها بالأنشطة البيولوجية المختلفة، حيث تعكس هذه الإنزيمات الفعالية البيولوجية المستهدفة لهذه المركبات. كما تمت دراسة الخصائص الحركية والدوائية ADMT لهذه المركبات الخمسة.

إذا فهل يمكن استعمال تقنية الالتحام الجزيئي للتنبؤ بالفعالية البيولوجية للمركبات الخمسة المهمة الموجودة في الزيت الأساسى لنبات الأريبان لعلاج بعض الأمراض المستهدفة مثل: الزهايمر، السرطان، العدوى البكتيرية، كوفيد، والاجهاد التأكسدي؟

ولأجل تسهيل الدراسة والاجابة على الاشكالية المطروحة قسمنا العمل في هذه المذكرة إلى جزئين


جزء نظري وجزء تطبيقي احتوى كل جزء منهما على فصلين كالتالي:

الجزء النظري: 

في الفصل الأول تم تقديم دراسة عامة حول نبات الأريبان، توزيعه الجغرافي، استعمالاته، تركيبه

الكيميائي، وفعاليتيه البيولوجية.

في الفصل الثاني تم التطرق الى دراسة تقنية الالتحام الجزيئي، أنواعه وبرامجه.

الجزء التطبيقي: 

في الفصل الأول تم عرض الأساليب والطرق والتقنيات المستخدمة لتنفيذ هذا العمل.

في الفصل الثاني تم تقديم النتائج المتحصل عليها من هذا العمل ومناقشتها، وختمت الدراسة

بخاتمة عامة ومجموعة من التوصيات.

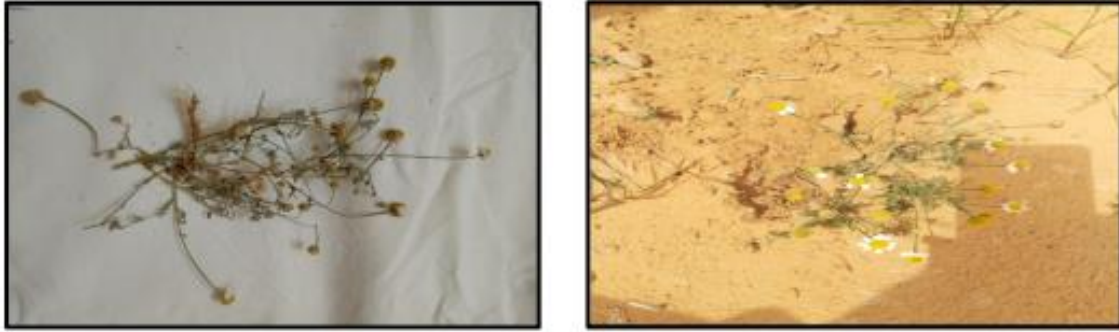
الجزء النظري

الفصل الأول:

Anthemis stiparum نبات الأرييان

1. الوصف المرفولوجي لنبات الأربيان

نبات الأربيان نبات عشبي صغير لا يتعدى طوله 25 سم، أفرعه تنمو زاحفة على الأرض وسرعان ما تصبح القمم المزهرة قائمة قليلا. الأوراق خضراء مبيضة، أما الأزهار فهي بيضاء ومركزها أصفر ذهبي (الشكل 1)، ينمو في المناطق الرملية في فصل الربيع وهو نبات مستوطن في منطقة الصحراء الكبرى (Maire., 1933; Ozenda., 1991).



الشكل 1: نبات الأربيان *A. stiparum* (Ozenda.,1991).

2. التصنيف العلمي لنبات الأربيان

الجدول 1 يمثل التصنيف العلمي لهذا النبات:

جدول 1: التصنيف العلمي لنبات الأربيان *A. stiparum* (لينوس، 1753).

النطاق	حقيقيات النوى
المملكة	النباتات
الفرقة العليا	النباتات الأرضية
القسم	النباتات الوعائية
الشعبة	البذريات
الشعبة	مستورات البذور
الرتبة	النجميات
الفصيلة	النجمية
القبيلة	الأربياناوية Anthemideae Cass
الجنس	الأربيان <i>Anthemis</i>
النوع	<i>Anthemis stiparum</i>

3. التوزيع الجغرافي لنبات الأريبان

ينتشر نبات الأريبان بشكل طبيعي في منطقة البحر الأبيض المتوسط وجنوب غرب آسيا حتى إيران. وقد انتشرت عدة أنواع أيضاً في المملكة المتحدة وأجزاء أخرى من العالم. الأريبان نبات مستوطن في الجزائر والمغرب وفي منطقة الصحراء الكبرى (الشكل 2)، فعلى مستوى الجزائر ينتشر في المناطق الجافة الصحراوية خاصة الأراضي الرملية حيث يبدأ في النمو خلال أواخر الشتاء ويستمر نموه في الربيع ومنتشر بشكل حصري على الحافة الشمالية للصحراء الجزائرية (حليس يوسف، 2007).



الشكل 2: التوزيع الجغرافي لنبات الأريبان في المغرب العربي (Nouv. Mat. Fl. All. 1874).

4. استعمالات النبات

يستخدم نبات الأريبان على نطاق واسع في الطب الشعبي لعلاج العديد من الأمراض، حيث يستعمل كمضاد للبكتيريا والفطريات، والالتهابات، والأكسدة، ولعلاج التسمم وتخثر الدم. كما يُستعمل لتخفيف الاضطرابات العصبية، توسيع القصبات الهوائية، تحسين وظائف الغدد الصماء مثل علاج خفض سكر الدم، والاضطرابات المعدية المعوية مثل البواسير وآلام المعدة. بالإضافة إلى الفشل الكبدى وتنظيف الجروح، التهاب الغشاء المخاطي، وعلاج الأكزيما (Mann et al., 1986).

يُستخدم مستخلص النبات لتهدئة الألم والاحمرار، وتنظيف الجروح والقروح، وعلاج إصابات الجلد المعرضة للإشعاع. يُستخدم أيضًا في مستحضرات التجميل وصناعة المستحضرات الصيدلانية، وكمبيد حشري تقليدي (Mann et al., 1986).

بالإضافة إلى ذلك، يُعد نبات الأريبان نباتاً رعوياً تتغذى عليه العديد من الحيوانات (الخطيب، 1991).

5. التركيب الكيميائي

النبات

أكدت العديد من الدراسات حول نباتات جنس *Anthemis*، أن جميع نباتات هذا الجنس غنية بالزيوت الأساسية، حيث تحتوي على؛ أحماض دهنية، التربينات الأحادية، التربينات الثنائية، وشبيهات التربينات (Casiglia et al., 2016; Hofer et al., 1985).

كما تم عزل من هذه النباتات مجموعة من المركبات الفينولية، كمركبات الكومارين مثل: Isofraxidin و Umbelliferone، وكذلك تم عزل بعض التربينات الثلاثية مثل: Scopoletin و Cherniarin. ومركبات أخرى مثل الستيرويدات النباتية، Squalene، Sitosterol، Stigmasterol، Campesterol، Pseudotaraxasterol و Taraxasterol (Gonenc et al., 2011; Karioti et al., 2007; Theodori et al., 2006; Ciccarelli et al., 2013).

الزيت الأساسي

من خلال دراسة أجراها (Chemsal et al., 2018) تم تحديد التركيب الكيميائي للزيت الأساسي من الأجزاء الهوائية لنبات *A. stiparum*، حيث تم الاستخلاص باستخدام طريقة التقطير بالماء، أجهزة تحليل المركبات الغازية المقترنة بالكشف اللهبى (GC-FID) والطيف الكتلي (GC-MS) من تحديد 72 مكوناً يمثلون 99.02% من مكونات الزيت العطري (Chemsal et al., 2018) وأهم هذه المكونات مذكورة في

الجدول 2.

جدول 2: أهم المركبات الرئيسية في الزيت العطري.

Germacrene D	% 11.13
T-cadinol	% 11.01
Camphor	% 6.73
Spathulenol	% 6.50
Isoamyl salicylate	% 6.45

6. الفعالية البيولوجية**النبات**

أظهرت العديد من الدراسات أن نبات الأريبان يمتلك خصائص بيولوجية متنوعة، يحتوي على كميات عالية من مضادات الأكسدة، بما في ذلك الفلافونويد والبوليفينول، والتي تعمل على حماية الخلايا من التلف الذي تسببه الجذور الحرة. ويحسن وظائف الكبد والكلية، ويقلل من خطر الإصابة بأمراض القلب والسرطان. حيث أن له خصائص مضادة للالتهابات يمكن أن تساعد في علاج التهاب المفاصل، والتهاب القولون، والتهاب الجلد (Chemsa et al., 2018).

الزيت الأساسي

يملك الزيت الأساسي لنبات الأريبان خصائص واعدة للاستغلال في تطوير العقاقير؛ حيث له خصائص مضادة لنمو الميكروبي ومضادة لـ Biofilm (مجتمع أكثر أو أقل تعقيدًا، غالبًا ما يكون تكافليًا، متعدد الخلايا من الكائنات الحية الدقيقة، ويتميز بإفراز مادة لاصقة وقائية. يتشكل بشكل عام في الماء أو في بيئة مائية) (Benahmed et al., 2013).

الفصل الثاني:

الالتحام الجزئي

بشكل عام، الهدف من الالتحام الجزيئي هو التنبؤ ببنية المعقد (مركب_مستقبل) (Fischer, 1894). فمن خلال الالتحام الجزيئي يتم تحديد وتطوير الأدوية الجديدة ونظرا لقيمتها البيولوجية والصيدلانية فقد تم بذل جهود لتحسين طرق حسابه (Grosdidier, 2007).

1. تعريف الالتحام الجزيئي

هو وسيلة للتنبؤ باتجاه جزيء واحد بالنسبة إلى آخر من أجل الحصول على المعقد الأكثر استقرارا (Martz, 2014) ويعرف الالتحام على أنه جميع الآليات والتفاعلات التي تشارك في تكوين المجمعات الجزيئية ولها تطبيقات عملية في هندسة البروتين وتصميم الأدوية الجديدة (Beautrait, 2008).

2. مبدأ الالتحام الجزيئي

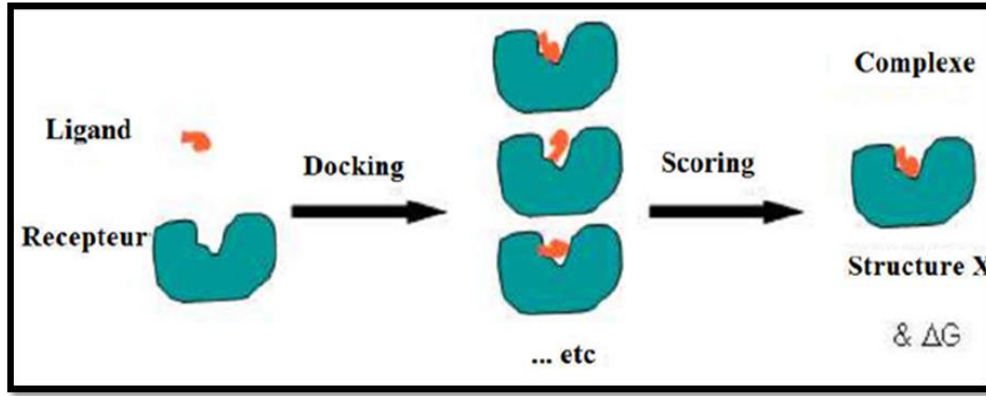
يصف الالتحام عملية يتم فيها وضع الجزيء (المركب) على الموقع النشط من البروتين المستهدف في الفضاء الثلاثي الأبعاد (D3) ويتضمن الالتحام خطوتين أساسيتين:

1.2. الإرساء Docking

تتضمن الخطوة الأولى وضع المركب في الموقع النشط للبروتين وتجريب التشكيلات والأوضاع والتوجيهات الممكنة (الأوضاع) (ELHad, 2016)، مع اختيار الـ التي تمثل أفضل طريقة للتفاعل (Schulz, 2004; Dekkiche, 2018).

2.2. Scoring

وهي خطوة التصنيف التي تسمح لنا بتقييم التقارب بين المركب والبروتين لكل معقد تم تحديده في خطوة الإرساء. تقوم هذه الخطوة بتقييم المساهمات النشطة المختلفة لتحقيق استقرار المعقدات (البروتين-المركب) ولإعطاء درجة للوضعيات التي تم الحصول عليها خلال خطوة الإرساء، تسمح لنا هذه النتيجة بالحفاظ على أفضل وضعية بين كل هؤلاء (الشكل 3) (Brut, 2009).



الشكل 3: المبدأ العام لبرنامج الالتحام الجزيئي.

3. أنواع الالتحام الجزيئي

يمكن تصنيف أنواع الالتحام الجزيئي الى 3 فئات اعتمادا على مرونة الركيزة (Ligand) (شكل 4) (Brut, 2009).

1.3. الالتحام الصلب

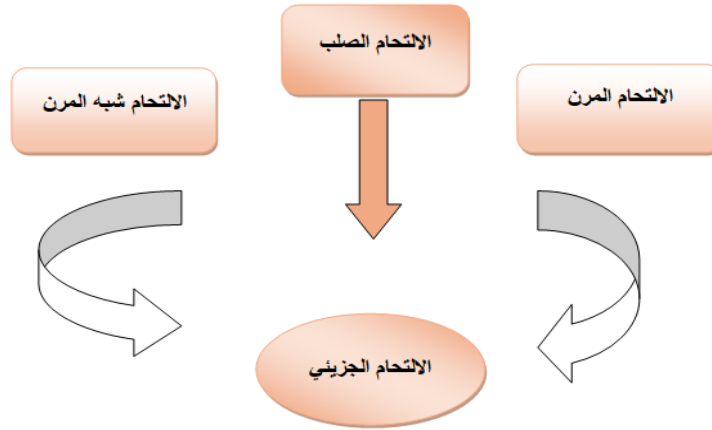
يتم اعتبار كل من البروتين والمركب جامدين تماما. ولذلك يتم مناقشة فقط درجات الحرية الانتقالية والتناوبية للمركب بالنسبة للمستقبل. يعد هذا الالتحام الأبسط والأسرع استنادا إلى مفهوم (مفتاح قفل) (Chevrollier, 2019).

2.3. الالتحام المرن

يستخدم الالتحام المرن عموما لدراسة التفاعل بين الجزيئات بدقة وهذا يسمح بتعديل تشكيل نظام الالتحام (المستقبل - المركب) بسهولة (Brut, 2009).

3.3. الالتحام شبه المرن

يعتبر هذا النوع الأكثر استخداما في علاج المرونة للحصول على نتائج أكثر دقة حيث يعتبر الجزيئات الكبيرة (البروتينات) أجساما صلبة أما الجزيئات الصغيرة (المركبات) مرنة (Mokrani, 2012).



الشكل 4: أنواع الالتحام الجزيئي.

4. أدوات الالتحام الجزيئي

تقتصر العناصر الأساسية لممارسة الالتحام الجزيئي على عنصرين هما المستقبل والمركب:

◆ المستقبل Recepteur

هو عبارة عن بروتين قادر على الارتباط بشكل محدد وعكسي بجزء آخر يسمى المركب (Grosdidier, 2007). يتم الحصول على الهياكل الثلاثية الأبعاد لهذا المستقبل من بنك بيانات البروتينات Pdb. والتي يتم تحديدها تجريبياً بواسطة علم البلورات بالأشعة السينية، أو بالميكروسكوب الإلكتروني (Fortuné, 2006).

◆ المركبات Ligand

لنجاح الالتحام يجب أن تكون المركبات في شكل ثلاثي الأبعاد والتي يتم الحصول عليها بطريقتين:

الأولى: تم الحصول على المركبات من بيانات المركبات (المكتبات الكيميائية) الأكثر استخداماً PubChem و ZINC.

الثانية: استخدام المركبات المستخرجة من المكتبات الكيميائية لرسمها وتحسينها وحفظها بصيغات مختلفة (PDB, MOL, MOL2) باستخدام برامج مثل: GaussView و ChemDraw وغيرها (Stefaniu, 2019; Rudnitskaya et al., 2010; Chaudhary et al., 2016).

5. خطوات الالتحام الجزيئي

تتكون عملية الالتحام من جعل مركب عضوي صغير يتفاعل مع المستقبل، وبشكل عام تتضمن

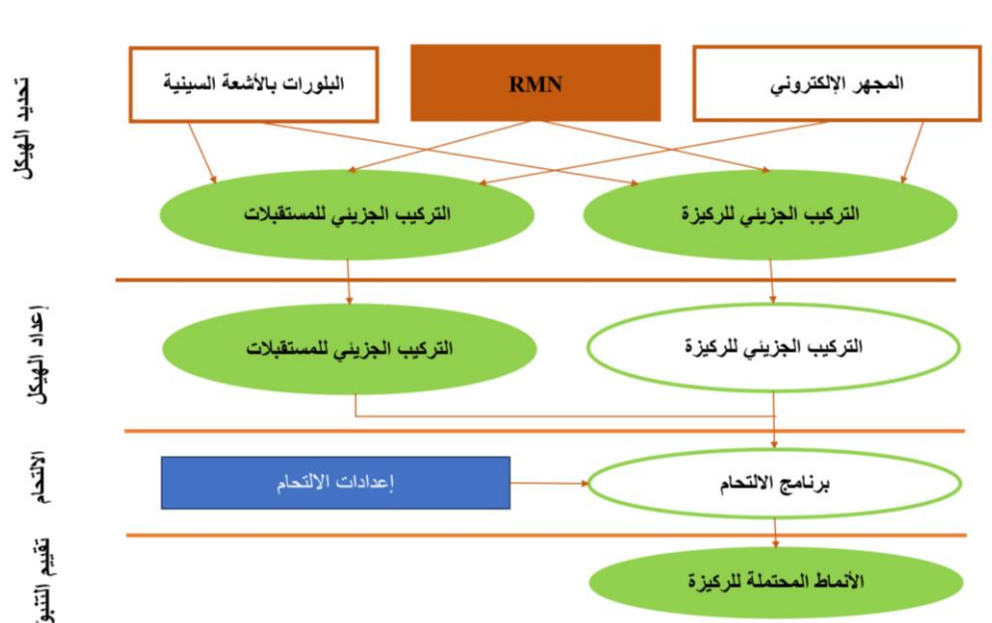
عملية الالتحام 4 خطوات رئيسية (الشكل 5):

1. تحضير المستقبلات (البروتينات).

2. تحضير المركبات (Ligand).

3. إعدادات ملفات الشبكة.

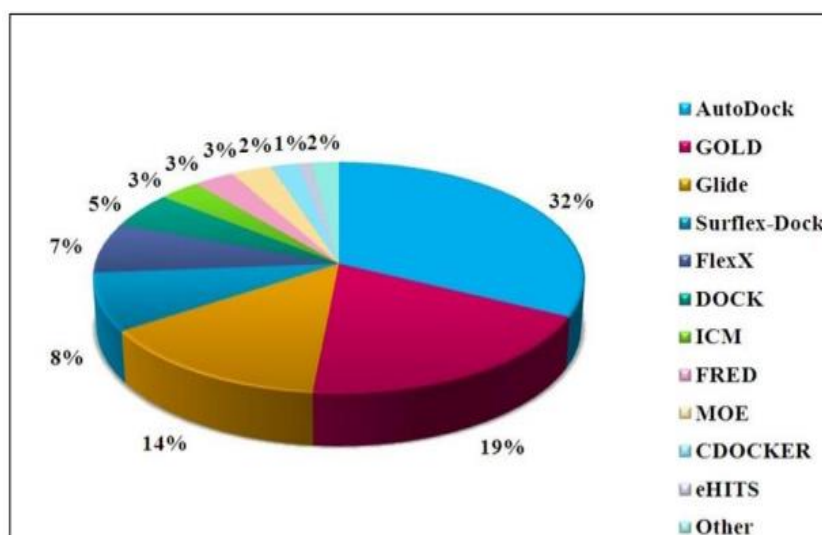
4. إعدادات ملفات الالتحام الجزيئي (Mémoire Online).



الشكل 5: الخطوات الرئيسية للالتحام الجزيئي.

6. برامج الالتحام الجزيئي

خلال السنوات العشرين الماضية، تم تطوير أكثر من 60 أداة وبرنامجا مختلفا للالتحام الجزيئي (الجدول 3) للاستخدام الأكاديمي والتجاري (Pagadala et al., 2017). تستخدم هذه البرامج استراتيجيات مختلفة لتوضيب المركبات (Ligand)، وخوارزميات بحث مختلفة ووظائف تسجيل متنوعة. وأكثر البرامج التي يتم الإشارة إليها بشكل متكرر هي على التوالي: Auto Dock، GOLD، Flex، DOCK، ICM، التي يتم الإشارة إليها بشكل متكرر هي على التوالي: Auto Dock، GOLD، Flex، DOCK، ICM، (الشكل 6).



الشكل 6: استخدام البرامج المختلفة للالتحام الجزيئي في الفترة من 2010 إلى 2011.

جدول 3: 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	Biosolveit	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

الجزء التطبيقي

يعد الالتحام الجزيئي إحدى الطرق الأكثر استخداماً في تصميم الأدوية المعتمدة على الهيكل نظراً لقدرتها على التنبؤ بهيئة الارتباط الخاصة بالمركبات بالنسبة لموقع الارتباط المستهدف المناسب. يلعب توصيف سلوك الارتباط دوراً مهماً 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 الأريبان *A. stiparum* مع البروتينات المستهدفة باستخدام برنامج Autodock.

الأدوات

1. أجهزة الكمبيوتر

استخدمنا في هذه الدراسة نوعين من أجهزة الكمبيوتر ذات العلامة التجارية DELL و Lenovo لتنفيذ وتحليل النتائج التي تم الحصول عليها، وقد تم ذكر خصائص هذا الأجهزة في الجدول 4.

جدول 4: أجهزة الكمبيوتر المستخدمة وخصائصها.

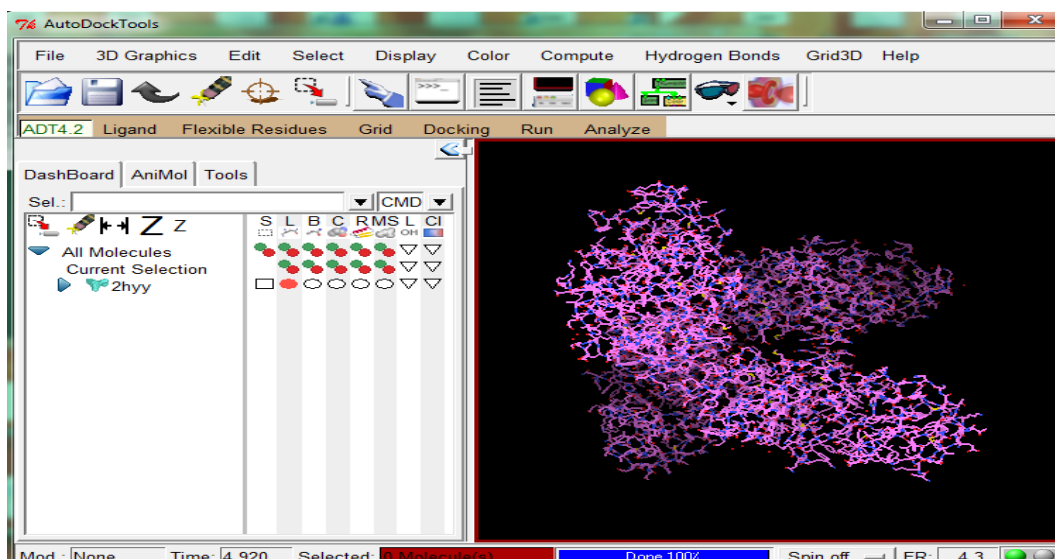
جهاز الكمبيوتر 2	جهاز الكمبيوتر 1	
GB 4.00	GB 4.00	الذاكرة
نظام التشغيل 64bit	نظام التشغيل 64bit	نوع النظام
Intel (R) core (TM) i3- 6006icpu @ 2.00GHz 2.00 GHz	Intel (R) core (TM) i3-2365M CPU @1.40GHz 1.40 GHz	المعالج
Microsoft Windows 10	Microsoft Windows 7	نظام التشغيل

2. البرامج المستخدمة

البرامج المستخدمة لتنفيذ الجزء العملي هي:

1.2. Autodock tools (ADT)

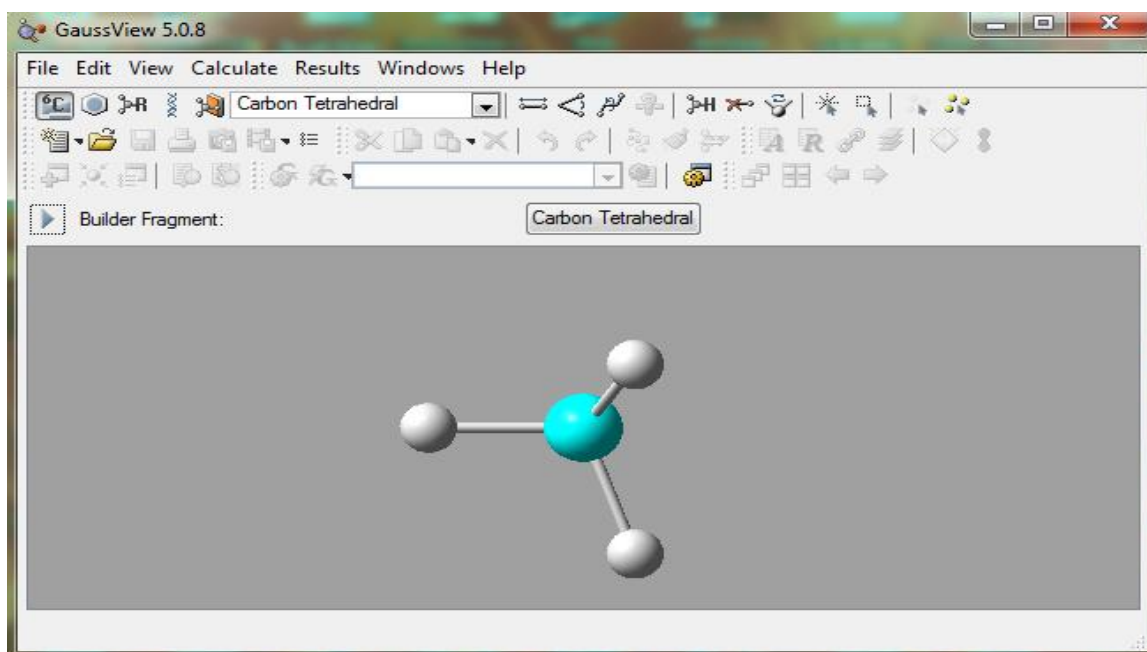
هو برنامج مجاني سريع ودقيق يستخدم للتنبؤ بكيفية ارتباط الجزيئات (مثل الركائز أو الأدوية المرشحة) بمستقبل ذي بنية ثلاثية الأبعاد معروفة، كما يسمح بإعداد الروابط التي سيتم التعامل معها على أنها قابلة للتدوير في المركبات وتحليل عمليات الالتحام (Bouchagra., 2018). حيث تم استخدام هذا البرنامج بنسخة 1.5.6.



الشكل 7: الواجهة الأساسية لبرنامج Autodock Tools.

2.2 Gauss View

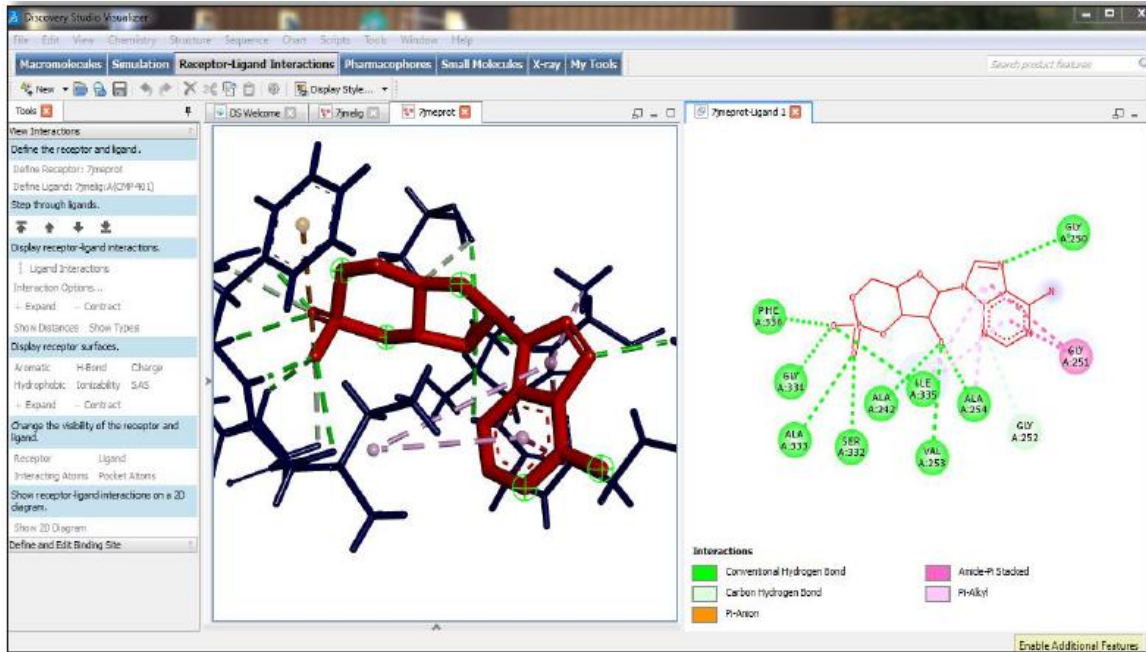
هو برنامج يسمح برسم الجزيئات الكبيرة بسرعة من خلال خاصية التصور المتقدمة، ثم تدويرها وترجمتها وتكبيرها من خلال عمليات الماوس البسيطة. ويمكنه أيضا استيراد تسميات ملفات الجزيئات القياسية مثل ملفات pdb (Frich et al., 2009). تم استخدام النسخة 5.0 من هذا البرنامج.



الشكل 8: الواجهة الأساسية لبرنامج Gauss View.

Discovery Studio 2017 .3.2

هو برنامج للنمذجة الجزيئية يمكن الوصول إليه مجاناً، وهو برنامج يسمح بتعديل الهياكل الجزيئية ودراسة الأحماض الأمينية المضمنة في موقع الارتباط وارتباطات الهيدروجين والارتباطات الكارهة للماء من خلال تصور ثنائي الأبعاد (Studio, Discovery., 2008). تم استخدام هذا البرنامج بنسخة .Discovery Studio 2017 R2 Client



الشكل 9: الواجهة الأساسية لبرنامج Discovery Studio.

3. قاعدة البيانات

1.3 قاعدة بيانات البروتين (PDB) Protien Data Bank

يعد بنك بيانات البروتينات PDB المصدر الرئيسي لبيانات الهياكل ثلاثية الأبعاد للجزيئات البيولوجية بشكل رئيسي البروتينات (خاصة البروتينات ذات الأهمية البيولوجية) والأحماض النووية (Berma et al., 2000). يمكن الدخول لهذا الموقع عبر الرابط التالي <http://www.rcsb.org.pdb>.

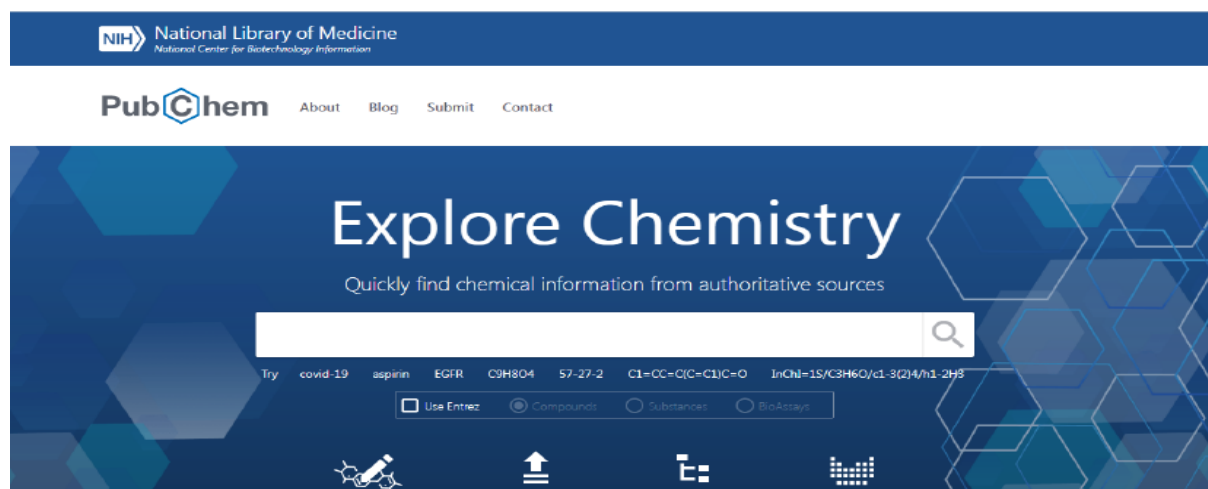


الشكل 10: الصفحة الرئيسية لقاعدة البيانات PDB.

PubChem.2.3

تتم إدارة PubChem بواسطة المركز الوطني لمعلومات التكنولوجيا الحيوية (NCBI) وهي قاعدة بيانات أمريكية (تُعرف أيضًا باسم المكتبة الكيميائية). فهو يوفر حرية الوصول إلى هياكل وخصائص الملايين من المركبات الكيميائية، بما في ذلك خصائصها الفيزيائية والكيميائية (Murray, 2001). حاليًا، يحتوي على عدة ملايين من المركبات الكيميائية. ويمكنك الوصول إلى قاعدة البيانات هذه من خلال

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

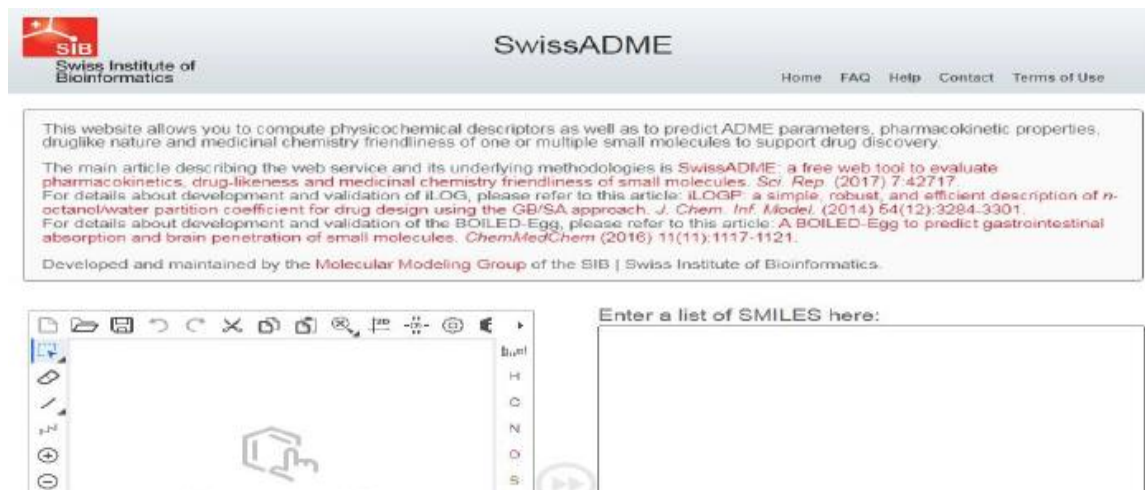


الشكل 11: الواجهة الرئيسية لقاعدة البيانات PubChem.

4. المواقع

Swiss ADME.1.4

تتم إدارة هذا الموقع عبر الإنترنت من قبل المعهد السويسري للمعلوماتية الحيوية (SIB 1997) (Gabb et al.,). حيث يسمح هذا الموقع بتقييم الخصائص الفيزيائية والكيميائية بالإضافة إلى التنبؤ بمعلمات ADME وخصائص الحركة الدوائية والتوافق مع الكيمياء الطبية للجزيئات الصغيرة لدعم اكتشاف الأدوية (Daina et al.,2017).

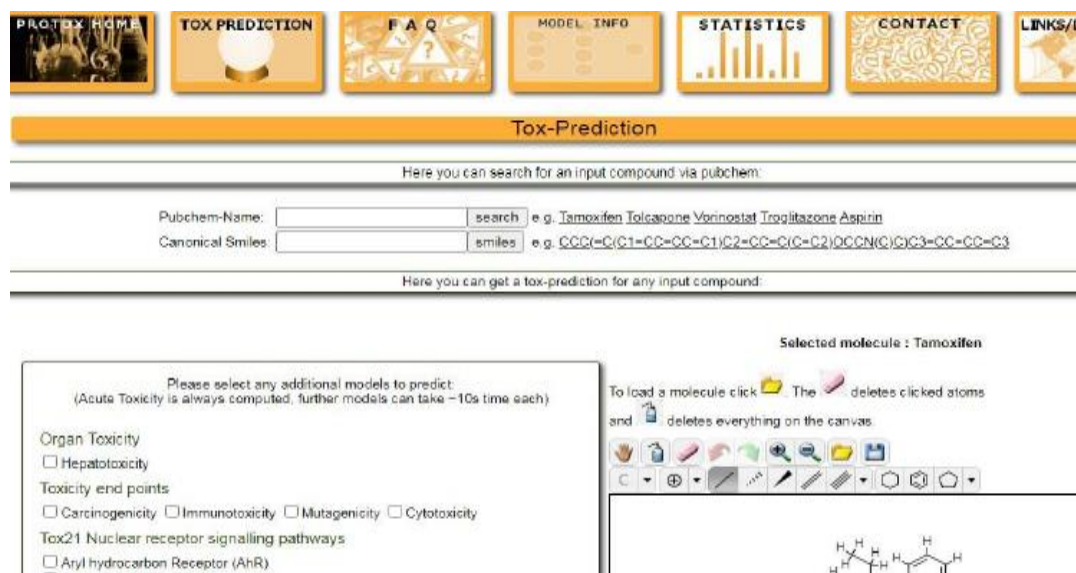


الشكل 12: الصفحة الرئيسية لموقع Swiss ADME.

Protox.2.4

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

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



الشكل 13: الصفحة الرئيسية لموقع Protox.

5. المعطيات التجريبية

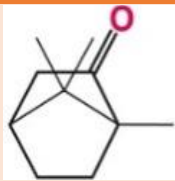
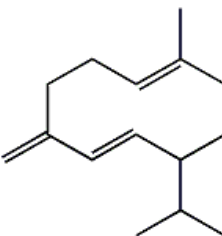
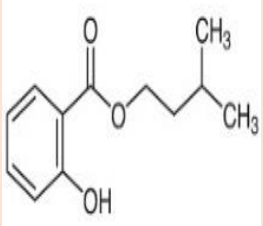
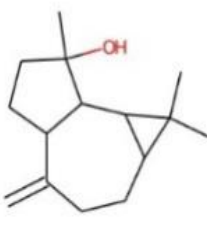
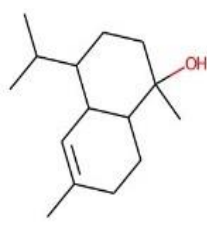
ركز البحث التجريبي على توضيح التفاعلات الجزيئية بين خمس مركبات تيربين متميزة، وهي T- Camphor و Germacrene D، isoamyl salicylate، spathulenol، cadinol (الجدول 6)، وخمسة مستقبلات تشير إلى الاضطرابات الفيزيولوجية التي تسببها (الجدول 5)، تحديداً Human Abl kinase، Staphylococcus، Penicillin-binding protein 3، Acetylcholinesterase، Desulfo-Xanthine oxidase، aureus tyrosyl-tRNA synthetase. تم اختيار مركبات التربين هذه نظراً لانتشارها كمكونات أساسية في الزيت العطري لنبات *A. striatum*، على النحو الذي يحدده تحليل كروماتوغرافيا الغاز - قياس الطيف الكتلي (GC-MS)، كما ورد في دراسة سابقة (Chemsal et al., 2018). والجدير بالذكر أن هذه المركبات الخمسة تشكل نسبة كبيرة من الزيت الأساسي، حيث تمثل نسباً تتراوح بين 11 إلى 6 % من إجمالي 72 مركباً محددًا (الملحق 1).

جدول 5: رموز البروتينات عبر موقع PDB.

PDB Cod	البروتينات	الاضطرابات الفيزيولوجية
3GD4	Human Abl kinase	السرطان
2hyy	Apoptosis Induction Factor	
1M17	Epidermal Growth Factor Receptor	

4EY7	Acetylcholinesterase (AChE)	الزهايمر
4AQD	Butyrylcholinesterase (BChE)	
3VSL	Penicillin-binding protein 3 (PBP3)	العدوى البكتيرية
6F86	<i>E.coli</i> GyraseB	
3QX3	Humantopoisomerase 2beta	
1JIJ	<i>Staphylococcus aureus</i> tyrosyl-tRNA synthetase	
3EUB	Desulfo-Xanthine Oxidase	الأكسدة
6M17	ACE (angiotenensin-converting enzyme 2)	الكوفيد

جدول 6: البنية والصيغة الكيميائية للمركبات المدروسة.

التصنيف الكيميائي	الوظيفة الكيميائية	البنية الكيميائية	الصيغة الكيميائية	المركبات الكيميائية
Monoterpenoid	Ketone		C ₁₀ H ₁₆ O	Camphor
Sesquiterpene	Hydrocarbon		C ₁₅ H ₂₄	Germacrene D
Aromatic ester	Ester		C ₁₀ H ₁₆ O ₃	Isoamyl salicylate
Oxygenated sesquiterpene	Alcohol		C ₁₅ H ₂₄ O	Spathulenol
Oxygenated sesquiterpene	Alcohol		C ₁₅ H ₂₆ O	T-cadinol

الطرق

1. تحضير البنية الثلاثية للمستقبل (البروتين المستهدف)

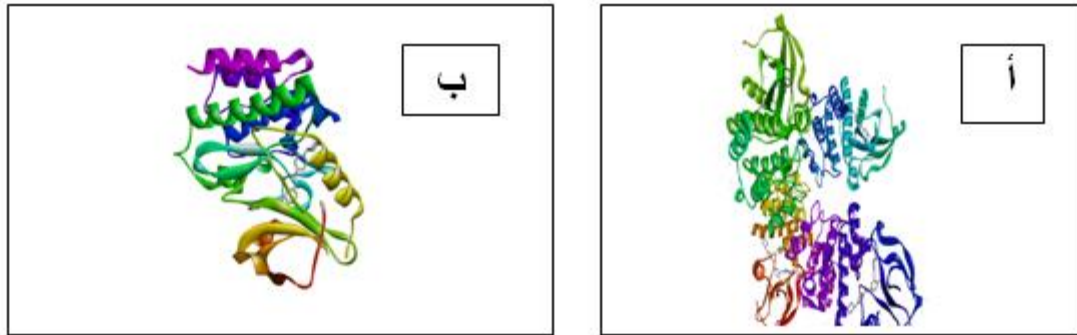
تم تحميل البنية ثلاثية الأبعاد للبروتينات المستهدفة في هذه الدراسة وفقا للرموز الخاصة بها (الجدول 5) بصيغة Pdb من قاعدة بنك بيانات البروتينات (الشكل 14 (أ)). تم إعداد ملفات البروتينات بشكل منفصل باستخدام Autodock عن طريق:

✚ حذف جزيئات الماء (Howard et al., 2001).

✚ حذف السلاسل البروتينية المكررة وكذلك حذف المثبط (Ligand) المرتبط بالبروتين للاحتفاظ فقط ببنية البروتين (الشكل 14 (ب)).

✚ إضافة الهيدروجين.

ثم القيام بحفظه بصيغة pdbqt (Huey et al., 2011).



الشكل 14: البنية الثلاثية الأبعاد لإنزيم 2hyy كنموذج المحمل من بنك البروتينات: (أ) مع جميع لواحقه. (ب) المختصر (بعد حذف جزيئات الماء والسلاسل المكررة والمثبط).

2. تحضير البنية الثلاثية للمركب

تم الحصول على المركبات المدروسة من موقع PubChem بصيغة SDF. ثم تم حفظها بصيغة pdb بواسطة برنامج Gauss View. بعد ذلك يتم استخدام أدوات Autodock لحفظها بصيغة pdbqt (2011) Huey et al.,

3. الالتحام الجزيئي

يمكن الكشف عن الآليات والتفاعلات الأساسية بين البروتينات المستهدفة والمركبات المختارة والتنبؤ بها من خلال استراتيجية الالتحام الجزيئي. تم إجراء الالتحام الجزيئي للتحقق واختبار كيفية تفاعل المركبات مع البروتينات المستهدفة. بعد تحضير المركبات والبروتينات بالطرق المذكورة سابقا تم إنشاء مربعات الشبكة باستخدام أداة AutoGrid وتم تلخيص إعداداتها في (الجدول 7). أتاحت النتائج الحصول على طاقة ربط ΔG والتي كلما كانت سالبة كان ارتباط المركب أفضل (موضحة في الجدول 8). ومنه تم اختيار 5 بروتينات التي لديها طاقة ارتباط عالية وهي (2hyy, 1jij, 3eub, 4ey7, 3vsl). تم تحليل نتائج الالتحام الجزيئي على مستوى برنامج Discovery Studio لتقييم التفاعلات المحتملة بين المركبات والبروتينات المستهدفة. ومن التفاعلات التي توجد بين المركبات والبروتينات (Bouchagra, 2018):

✚ الروابط الهيدروجينية (Hydrogen bond).

✚ الروابط الأيونية (Ionic bond).

✚ الروابط الكارهة للماء (Hydrophobic bond).

✚ الروابط فان دير فالز (Van der Waals bond).

جدول 7: إعدادات شبكة AutoGrid للبروتينات.

SizeA°	SpacingA°	Z	Y	X	البروتينات
40×40×40	0.375	-20.406	31.382	-31.554	3GD4
50×50×50	0.375	18.711	15.445	14 14.272	2hyy
44×44×44	0.375	52.166	5.452	20.853	1M17
40×40×40	0.375	20.17	-41.333	13.789	4EY7
30×30×30	0.375	-15.029	-7.703	24.559	4AQD
35×35×35	0.375	24 24.846	- 47.494	18.146	3VSL
35×35×35	0.375	65.185	28.765	63.787	6F86
50×50×50	0.375	54.302	95.971	33.244	3QX3
40×40×40	0.375	87.741	14.1721	-12.026	1JIJ

30×30×30	0.375	-6.034	7.809	-20.42	3EUB
35×35×35	0.375	254.06	197.928	127.536	6M17

جدول 8: مقدار طاقة الربط للمعقدات (بروتين - مركب).

البروتينات	Camphor	Germacrene D	Isoamyl salicylate	Spathulenol	T-cadinol
3GD4	-5.16	-8.69	-7.16	-7.86	-8.53
2hyy	-5.91	-7.91	-6.61	-7.71	-7.72
1M17	-5.52	-7.03	-5.35	-6.89	-6.85
4EY7	-5.94	-8.7	-6.61	-8.65	-8.43
4AQD	-2.62	-3.81	-3.21	-3.83	-3.93
3VSL	-6.05	-6.9	-5.27	-6.86	-7.23
6F86	-5	-7.26	-6.19	-6.79	-6.89
3QX3	-3.84	-4.79	-4.02	-5.3	-5.28
1JIJ	-6.19	-8.83	-6.73	-8.94	-8.86
3EUB	-3.67	-7.38	-6.87	-5.21	-5.92
6M17	-3.75	-4.28	-3.96	-4.19	-4.08

4. خصائص ADMET (الامتصاص، التوزيع، التمثيل الغذائي، الإفراز والسمية)

يعد اكتشاف الأدوية وتطويرها مسعى معقدا ومكلفا للغاية، ويتضمن اختيار المرض، تحديد الهدف،

والتحقق من صحته والتجارب قبل السريرية والسريرية.

تعتبر خصائص الامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي والإفراز (ADME) عمليات ترتبط ارتباطا

وثيقا بمصير المركبات الكيميائية في جسم الإنسان. أما خصائص ADMET فتعكس مصير المركبات

الكيميائية. أثناء تفاعلها مع أعضاء الجسم المختلفة (الشكل 15).

يعد التنبؤ بخصائص ADMET للمركبات الكيميائية أمرا ضروريا في تطوير الأدوية الجديدة

والتقليل من مخاطر السمية وتقليل الوقت والتكلفة (Rizki et al., 2019).

ومن أجل التحقق فيما إذا كانت المركبات الكيميائية المدروسة (Spathulenol، t-cadinol،

Germacrene D، Camphor، Isoamyl salicylate) يمكنها الوصول إلى هدفها في الجسم من خلال البقاء

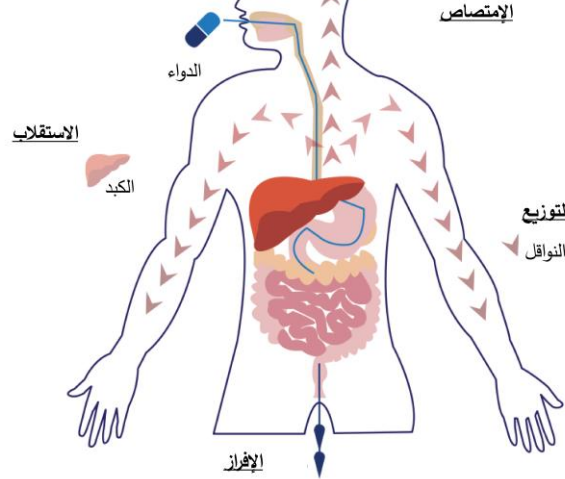
هناك لفترة كافية للحث على تأثيرها البيولوجي المحتمل. أجرينا دراسة تنبؤية لخصائص ADMET من

خلال موقع Swiss ADME وموقع Prottox وللتنبؤ بالعديد من الخصائص الفيزيائية والكيميائية والحركية

الدوائية والسمية، والتشبه بالأدوية (Lipinski, et al., 2001).

Pharmacokinetics

مبادئ ADME



الشكل 15: مبادئ ADME (Aimone, 2005).

1.4 الخصائص الفيزيائية والكيميائية

◆ محبة الدهون (Log p):

يتم التعبير عن محبة الدهون للمركبات في أغلب الأحيان بتحديد قيمة $\log p$ التي تمثل نسبة التوازن لتركيز المركب بين مرحلتين، مرحلة زيتية ومرحلة سائلة (Bohnert et al., 2012).

تعتبر محبة الدهون أحد العوامل الفيزيائية والكيميائية التي يجب أخذها بعين الاعتبار أثناء تطوير أدوية جديدة نظراً لتأثيرها الكبير على خصائص الحركة الدوائية المختلفة مثل الامتصاص والتوزيع والنفذية بالإضافة إلى مسارات التخلص من الدواء (Waterbeemd et al., 2000).

◆ رابطة الهيدروجين (HB)

تعتبر رابطة الهيدروجين العامل الذي يلعب دوراً واضحاً في تقسيم المركبات النشطة بيولوجياً. حيث تعكس هذه الرابطة التفاعل بين مستقبل رابطة الهيدروجين (HBA) للبروتين المستهدف والمتبرع برابطة الهيدروجين (HBD) للمركب أو العكس (Schwoebel et al., 2011).

◆ الذوبانية (Log s)

الذوبان المائي هو خاصية أساسية تشارك في كل مراحل تطوير الدواء تقريبا نظرا لدورها في تحديد امتصاص الدواء ونقله وإخراجه من الجسم (Balakin et al., 2006). يعبر عنها بـ $\log s$. تعتمد فعالية الأدوية بشكل أساسي على قابليتها للذوبان في الماء. لذلك سيتم التخلص من الأدوية ذات الذوبان المنخفض قبل دخولها مجرى الدم، مما يؤدي إلى عدم كفاية النشاط الدوائي (Balakin et al., 2006). تعتبر الذوبانية عامل رئيسي في تحديد امتصاص الدواء عن طريق الفم (Hou et al., 2006).

◆ رادار التوافر البيولوجي

الذي يتضمن 6 خصائص مهمة للتوافر الحيوي عن طريق الفم. حيث تحتوي كل خاصية على مجموعة من القيم المثلى والتي يمثلها المربع الوردي بحيث تكون فيهم حدودهم كما يلي (Ndombera et al., 2019):

- ✓ محبة الدهون (lipo): $\log p$ بين 0.7 – 0.5.
- ✓ الحجم (Size): الوزن الجزيئي بين 150 – 500 g/mol.
- ✓ القطبية (Polar): تكون بين 20 – 130 Å^2 TPSA.
- ✓ قابلية الذوبان (Insolu): $\log S$ لا يزيد عن 6.
- ✓ التشبع (Insatu): تقل نسبة عدد ذرات الكربون المهجنة (FCsp3) عن 0.25.
- ✓ المرونة (Flex): لا تزيد عدد الروابط الدوارة عن 9.

يشير أي انحراف للخط الأحمر للمركب عن المنطقة الوردية إلى وجود خاصية فيزيوكيميائية دون المستوى الأمثل للتوافر الحيوي عن طريق الفم (Allam, 2020).

◆ قاعدة Lipinski الخمسة

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

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

وفقا لقاعدة Lipinski من المرجح أن يتم تناول المركب عن طريق الفم إذا كان يلبي على الأقل 3 معايير من الخمسة التالية (Lipinski., 1997):

✓ الوزن الجزيئي يكون: $MW \leq 500$

✓ عدد المستقبلين لروابط الهيدروجين يكون: $HBA \leq 10$

✓ عدد المانحين لروابط الهيدروجين يكون: $HBD \leq 5$

✓ عدد الروابط المرنة يكون: $nRB \leq 15$

✓ معامل محبة الدهون يكون: $\log p \leq 5$

◆ قاعدة Veber

كما قدم Veber معيارين إضافيين للقاعدة 5 أكثر صرامة للمركبات (الشبيهة بالأدوية) التي يتم تناولها عن طريق الفم (Veber et al., 2002):

✓ مساحة السطح القطبي للجزيء تكون: $TPSA \leq 140 \text{ \AA}^2$

✓ عدد الروابط التي تدور بحرية يكون: $FRB \leq 10$

2.4. خصائص الحركة الدوائية

بمجرد دخول الدواء إلى الجسم، فإنه يواجه سلسلة من العوائق المختلفة في طريقه إلى الهدف. تشمل هذه العوائق بشكل أساسي حواجز الفم، المعدة، الأمعاء، الرئة، الكبد، الكلى، الدم، الدماغ والجلد. تم التركيز على معايير معينة للحركية الدوائية للمركبات المدروسة وهي:

◆ نفاذية الحاجز الدموي الدماغي (BBB)

الحاجز الدموي الدماغي هو نظام ترشيح طبيعي يحمي الدماغ عن طريق منع مرور المركبات الغريبة والتي قد تكون ضارة من الدم إلى الأنسجة العصبية (Löscher et al., 2005).

◆ النفاذية (Caco2)

نفاذية الأدوية تسمح لها في المقام الأول بعبور الحواجز البيولوجية بما في ذلك ظهارة الأمعاء HIA والحاجز الدموي الدماغي (BBB) (Hou et al., 2006).

◆ تثبيط السيتوكروم (p450)

يعتبر السيتوكروم (CYP450) الانزيم الأكثر تأثيراً في استقلاب الدواء، حيث تلعب مجموعاته (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4) دوراً رئيسياً في التخلص من الأدوية عن طريق التحول الحيوي الأيضي (Testa et al., 2007). يؤدي تثبيط هذه المجموعات إلى تأثيرات سامة أو آثار ضارة بسبب انخفاض تصفية أو تراكم الدواء أو مستقلاباته (Kirchmair, 2015).

◆ تثبيط البروتين السكري (p-gp substrate)

البروتين السكري هو عبارة عن بروتين موجود في غشاء الخلايا يعمل كناقل موضعي للدواء، أو مضخة تدفق خارجية عبر الغشاء الخلوي، يعمل كحاجز بيولوجي يحمي الخلايا من الآثار الضارة للأدوية عن طريق نقل السموم والمواد الغريبة خارج الخلايا (Schinkel, 1999). كما أن الأدوية التي تعمل على تثبيط أو تحفيز نشاط هذا البروتين السكري يمكن أن تسبب حدوث تداخلات دوائية مع العديد من الأدوية الأخرى (Muegge et al., 2001).

◆ الاطراح (CI)

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

هناك عامل مهم آخر يحدد الآلية المناسبة للتخلص من الدواء وهو الوزن الجزيئي، حيث يتم التخلص من المواد ذات الوزن الجزيئي لمنخفض نسبياً عن طريق البول (Lamberti et al., 2016).

◆ مخطط البيضة المسلوقة (BOILED- Egg)

الذي هو عبارة عن طريقة للتنبؤ بامتصاص الجهاز الهضمي واختراق الجزيئات الصغيرة للدماغ (Dainq, 2016). وتقييم ما مدى توافق هذه المركبات مع قواعد Veber و Lipinski.

◆ الامتصاص المعوي البشري (HIA)

هو العملية الحيوية التي من خلالها تجتاز المواد جدار الأمعاء الدقيقة إلى الدوران الدموي أو الجهاز اللمفاوي ليتم الاستفادة منها، حيث يعبر عنها من خلال مخطط البيضة المسلوقة (عبد الإله بيش، 2018).

3.4. خصائص السمية

تم استخدام موقع Protox للتنبؤ بخصائص سمية المواد الكيميائية مثل السمية الحادة، سمية الكبد، السمية الخلوية، السرطنة، السمية المناعية ومسارات النتائج الضارة وأهداف السمية. ولقد تم تحديد الخصائص التالية المهمة جداً لاختيار أفضل المركبات لأنها توضح مدى خطورة هذه المركبات على صحة الإنسان وآثارها الجانبية:

◆ hERG blockers:

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

Torsades de Pointes. ولذلك، فإن تقييم قدرة المركب على منع قنوات HERG يعد جانبًا مهمًا في تطوير الأدوية لضمان سلامة القلب (Furutani et al., 2019).

◆ اختبار السمية AMES:

يتم استخدام اختبار السمية AMES لمعرفة ما إذا كان المركب مطفرًا أم لا، من خلال استخدام سلالات محددة من البكتيريا (Nisha et al. 2016).

◆ السمية الكبدية H-HT:

تعد السمية الكبدية الناجمة عن الأدوية سببًا مهمًا لفشل الكبد الحاد وأحد الأسباب الرئيسية لسحب الدواء من السوق (Veber et al., 2002).

◆ السرطنة Carcinogenicity:

المواد الكيميائية التي يمكن أن تسبب الأورام أو تزيد من حدوث الأورام تسمى المواد المسرطنة (Liu et al., 2015).

◆ الطفرات Mutagenicity:

تسمى المواد الكيميائية التي تسبب طفرات جينية غير طبيعية بالمطفرة هذه التغيرات يمكن أن تسبب ضررًا للخلايا وتؤدي إلى أمراض معينة مثل السرطان (Kroes et al., 2004).

◆ السمية الخلوية Cytotoxicity:

يعد التنبؤ بالسمية الخلوية أمرًا مهمًا لفحص المركبات التي يمكن أن تسبب أضرارًا خلوية غير مرغوب فيها، كما هو الحال في حالة الخلايا السرطانية (Ames et al., 1973).

◆ السمية المناعية Immunotoxicity:

ويسمى التأثير الضار للجوانب الحيوية على الجهاز المناعي بالسمية المناعية (Zhang et al., 2014).

◆ اختلال مستقبلات الأندروجين (NR-AR):

اختلال مستقبلات الأندروجين هو مادة تتداخل مع الأداء الطبيعي لمستقبلات androgen، وهي بروتينات ترتبط بالهرمونات الذكرية مثل هرمون testosterone. يمكن أن يؤثر هذا الاضطراب على تطور وصيانة خصائص الذكور، والصحة الإنجابية، ونمو العضلات (O'Hara & Smith, 2015).

◆ اختلال مستقبلات هرمون الاستروجين (NR-ER):

اختلال مستقبلات هرمون الاستروجين هو مادة تتداخل مع الوظيفة الطبيعية لمستقبلات هرمون estrogen، وهي البروتينات التي ترتبط بهرمون الاستروجين. يمكن أن يؤثر هذا الاضطراب على عمليات مثل الصحة الإنجابية والنمو وتنظيم الدورة الشهرية. يمكن لهذه الاضطرابات أن تمنع أو تغير تأثيرات هرمون estrogen في الجسم، مما قد يؤدي إلى مشاكل صحية (Amir et al., 2021).

◆ منشط البروتين المثبط للورم p53 (SR-p53):

يمنع البروتين المثبط للورم p53 تطور الورم الخبيث عن طريق التوسط في إيقاف دورة الخلية أو موت الخلايا المبرمج أو الإصلاح بعد الإجهاد الخلوي (Bálint & Vousden, 2001).

4.4. خاصية التشابه الدوائي

تشير التشابه الدوائي إلى التقييم النوعي لإمكانية تحول المركب إلى دواء عن طريق الفم بناءً على خصائصه الفيزيائية والكيميائية وخصائصه الهيكلية، التي تؤثر على خصائصه في الامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي والإفراز والسمية (ADMET). يسترشد هذا التقييم عادة بالقواعد المعمول بها والنماذج الحسابية، مثل قاعدة Lipinski الخمسة، مرشح Ghose، قاعدة Egan، ومرشح Muegge (Li et al., 2019).

◆ مرشح Ghose

هذا المرشح يحدد قيود الخصائص الدوائية على النحو التالي (Ghose., 1999):

✓ قيمة $\log P$ تتراوح بين -0.4 و 5.6.

✓ الوزن الجزيئي يتراوح بين 160 و 480 g/mol.

✓ الانكسارية الجزيئية تتراوح بين 40 و 130.

✓ إجمالي عدد الذرات يتراوح بين 20 و 70.

◆ قاعدة Egan

تعتبر قاعدة Egan أن المركبات ذات مساحة سطح قطبية إجمالية (TPSA) تتراوح بين 0 و 132

و قيمة $\log P$ تتراوح بين -1 و 6 وتتمتع بتوافر حيوي جيد (Craciun et al., 2015).

◆ مرشح Muegge

يشتمل مرشح Muegge على المعايير التالية (Pathania et al., 2020):

✓ الوزن الجزيئي بين 200 و 600.

✓ قيمة XLOGP3 (lipophilicity) بين -2 و 5.

✓ إجمالي مساحة السطح القطبية ≥ 150 .

✓ عدد الحلقات ≥ 7 .

✓ عدد ذرات الكربون < 4 .

✓ عدد الذرات غير المتجانسة < 1 .

✓ عدد الروابط الدوارة ≥ 15 .

✓ عدد مستقبلات روابط الهيدروجين ≥ 10 .

✓ عدد المانحين لروابط الهيدروجين ≥ 5 .

الفصل الثاني:

النتائج والمناقشة

1. نتائج الالتحام الجزيئي

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

تم إجراء الالتحام الجزيئي للتنبؤ بوضع الارتباط المحتمل للمركبات الخمسة المدروسة (Camphor, Germacrene D, Isoamyl Salicylate, Spathulenol و T-cadinol) مع أحد عشر بروتين مستهدف (GD43، hyy2، 1M17، 4EY7، 4AQD، VSL3، 6F86، 3QX3، 1JIJ، 3EUB، و 6M17). في نهاية عملية محاكاة الالتحام الجزيئي تم الحصول على طاقات ربط للمعقدات (بروتين - مركب) حيث تم اختيار خمسة بروتينات، ذات الأشكال المستقرة الموافقة لأدنى طاقة ربط كأفضل وضع، وتم تلخيص طاقة الربط للمعقدات في الجدول 9، يشير مقدار طاقة الربط إلى وجود تقارب قوي بين البروتينات والمركبات.

جدول 9: مقدار طاقة الارتباط (ΔG (Binding Energy) للمعقدات بروتين -مركب (Kcal/mol).

T-cadinol	Spathulenol	Isoamyl salicylate	Germacrene D	Camphor	PDb Code
-7.72	-7.71	-6.61	-7.91	-5.91	2HYY
-5.92	-5.21	-6.87	-7.38	-3.67	3EUB
-8.43	-8.65	-6.61	-8.7	-5.94	4EY7
-7.23	-6.86	-5.27	-6.9	-6.05	3VSL
-8.86	-8.94	-6.73	-8.83	-6.19	1JIJ

تشير نتائج الالتحام الجزيئي إلى أن المركبات المختلفة تتفاعل بطرق متنوعة مع البروتينات المستهدفة، مما يعكس تقاربات متفاوتة كما هو موضح في قيم طاقة الارتباط في الجدول 16. من الواضح أن مركب Germacrene D يظهر طاقات ارتباط منخفضة نسبياً مع معظم البروتينات، مما يشير إلى تقارب قوي واستقرار عالي في تلك المعقدات.

2.1. التفاعلات الثنائية الأبعاد (2D) والثلاثية الأبعاد (3D) للمركبات في الموقع النشط للبروتينات

1.2.1. تفاعلات المركبات مع الإنزيم (Human Abl kinase (PDb Code 2HYY)

Human Abl kinase، هو بروتين tyrosine kinase يشارك في تنظيم العديد من العمليات الخلوية، بما في ذلك تمايز الخلايا، وانقسامها، والتصاقها، واستجابة الإجهاد. في سياق سرطان الدم النقوي المزمن (CML)، يتم تنشيط مجال كيناز Abl بشكل مستمر نتيجة اندماجه مع جين BCR، مكونًا البروتين المسرطن BCR-Abl. يؤدي هذا التنشيط المستمر إلى تكاثر الخلايا بشكل غير مسيطر عليه وبقائها على قيد الحياة، وهي خصائص مميزة للسرطان. تم دراسة هيكل Abl kinase بشكل مكثف، بما في ذلك النوع البري والطفرة المقاومة للأدوية، لفهم الأساس الجزيئي لمقاومة الأدوية والمساعدة في تصميم مثبطات فعالة، مثل Imatinib، لعلاج سرطان الدم النقوي المزمن (Cowan-Jacob et al., 2007).

تم إجراء الاتحام الجزيئي *In silico* للمركبات المدروسة مع الموقع التحفيزي للإنزيم. النتائج المتحصل عليها موضحة في (الجدول 10).

توضح النتائج الواردة في الجدول 10 أن مركبات Germacrene D، Spathulenol و T-cadinol تظهر طاقات ربط عالية مقارنة بالمركبات الأخرى التي تم اختبارها، على الرغم من أن طاقات الارتباط الخاصة بها أقل من طاقات المركب المرجعي Imatinib. يشير هذا إلى أنه على الرغم من أن هذه المركبات قد لا تكون قوية مثل Imatinib، إلا أنها لا تزال تظهر إمكانات كبيرة كمثبطات.

من بين المركبات التي تم اختبارها، أظهر Germacrene D أعلى درجة تقارب للارتباط، مع طاقة ربط تبلغ -7.91 kcal/mol. يشير هذا الارتباط العالي إلى تفاعل قوي مع الإنزيم المستهدف، وهو سمة واعدة لمركب علاجي محتمل. يكشف تحليل التفاعل التفصيلي لـ Germacrene D أنه يشكل رابطتين Pi-Sigma مع الأحماض الأمينية Phe382 و Tyr253. بالإضافة إلى ذلك، فإنه ينشئ عشرة روابط ألكيل مع

Leu248، وAla269 (رابطين)، وLeu370 (ثلاث روابط)، Val299، Met318، Val256 وLys271، بالإضافة إلى ثلاث روابط Pi-alkyl مع Tyr253 وPhe384 (الشكل 16). تشير هذه التفاعلات المكثفة إلى أن Germacrene D يتلاءم بشكل جيد مع موقع الارتباط للإنزيم Human Abl kinase، مما يعمل على تثبيت المركب من خلال عدة سندات.

تتوافق هذه النتيجة الحسابية المتمثلة في طاقة الارتباط الكبيرة مع الدراسات *In vitro* السابقة التي توضح الفعالية المضادة للسرطان للزيوت الطيارة من النباتات مثل *Ficus mucoso*، *Solidago canadensis* L و *Bursera simaruba* (L.) Sargو وكلها تحتوي على نسبة معتبرة من Germacrene D. أظهرت الزيوت القدرة على تثبيط تكاثر الخلايا السرطانية والحث على موت الخلايا المبرمج، مما يشير إلى أن Germacrene D يلعب دورًا حاسمًا في نشاطها الحيوي (Sylvestre et al., 2007; Li et al., 2012; Essien et al., 2016). وبالتالي، فإن التفاعلات الجزيئية التي لوحظت *In silico* توفر تنبؤًا للتأثيرات المضادة للسرطان الملحوظة للمركب، مما يستدعي إجراء مزيد من البحث في الإمكانيات العلاجية لـ Germacrene D.

جدول 10: نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لإنزيم Human Abl kinase.

Hydrophobic Interactions	Hydrogen Interactions	طاقة الارتباط (Kcal /mol)	
Val256, 2 Lys271, Met290, Ile313, Val299, Phe382		-5.91	Camphor
Tyr253, 2 Phe382, Leu248, 2 Ala26, 3 Leu370, Lys271, Met318, Val299, Tyr253, Val256		-7.91	Germacrene D
Leu248, Leu370, Phe317, Tyr253, 2 Ala269, 2 Lys271, 2Ile 313	Thr315, Met318, Glu316	-6.61	Isoamyl salicylate
3 Met290, Ile293, 2 His361, Leu354, Leu298, Val379, Val289	Asp381	-7.71	Spathulenol
2 Val256, Lys271, Val299, 3 Phe382, 2 Tyr253, Ile313, 2 Met290, 2 Lys271	Thr315	-7.72	T-cadinol
Val256, Thr315, Leu370, Phe317, Phe82, Tyr253, Ala296, Val256, 2 Lys271, 3 His360, Met290, Ala380, 2 Leu248, 2 Ala269	Met318, Asp381, Met290, Thr315	-15.26	Imatinib

2.2.1. تفاعلات المركبات مع الانزيم Desulfo- Xanthine Oxidase (PDb Code 3EUB)

Desulfo-Xanthine Oxidase هو أحد أشكال إنزيم xanthine oxidase الذي يفنقر إلى النشاط التحفيزي الكامل بسبب عدم وجود ذرة الكبريت الحاسمة. يعمل هذا الشكل غير الوظيفي من xanthine oxidase كنموذج لدراسة الالتحام الجزئي، حيث أنه يوفر نظرة ثاقبة للتفاعلات بين الإنزيم والركيزة والآليات التحفيزية المشاركة في استقلاب purine (Pauff et al., 2009). بالإضافة إلى ذلك، قد يرتبط تثبيط desulfo-xanthine oxidase بيولوجيا بالنشاط المضاد للأوكسدة، لأنه قد يمنع توليد أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) التي يتم إنتاجها عادةً أثناء النشاط التحفيزي xanthine oxidase (Sánchez et al., 2020). ولذلك، فإن دراسة desulfo-xanthine oxidase يمكن أن تقدم رؤى قيمة حول الاستراتيجيات المحتملة لتعديل الإجهاد التأكسدي والحالات المرضية ذات الصلة (Eljiah et al., 2019).

الركائز الفسيولوجية لهذا الانزيم هي hypoxanthine و xanthine (Hille, 2007). في هذه الدراسة تم الاعتماد على xanthine كركيزة مرجعية لدراسة الالتحام الجزئي لأنزيم desulfo-xanthine oxidase مع المركبات المدروسة.

النتائج المتمثلة في الجدول 11 والشكل 17 تشير إلى أن المركب Germacrene D قد أظهر درجة ارتباط عالية بإنزيم Desulfo-Xanthine Oxidase بقيمة -7.38 kcal/mol، وهي أعلى من قيمة الارتباط للمركب المرجعي Xanthine (-5.92 kcal/mol). يشير هذا إلى وجود تقارب قوي بين المركب والموقع النشط للإنزيم Desulfo-Xanthine Oxidase، مما يشير إلى إمكانية التثبيط البيولوجي لهذا المركب. تفاعل المركب Germacrene D يتم عبر تكوين روابط Pi-sigma مع Phe914 وعشرة روابط Alkyl مع Leu732 ورابطين مع Val1011 وثلاث روابط مع Leu1014، Ala1078، Ala1079 و Pro1009، بالإضافة إلى خمس روابط Pi-Alkyl مع Phe914 وأربع روابط مع Phe1009.

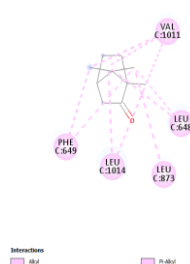
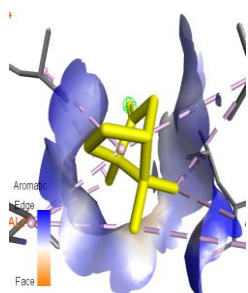
بالنسبة للمركبات الأخرى، كل من Camphor، Isoamyl salicylate، Spathulenol و T-cadinol أظهرت تفاعلات مختلفة مع الموقع النشط للإنزيم، بتشكيل روابط هيدروجينية وتفاعلات Hydrophobic مع مجموعة مختلفة من الأحماض الأمينية الموجودة في الموقع النشط للإنزيم (الجدول 11). في الدراسة تم استخدام Xanthine كركيزة مرجعية، يمكن التقييم المباشر لكل من الطاقة الحرة للارتباط ونوع التفاعلات مع باقي المركبات المدروسة. يبدو أن كل من Isoamyl salicylate و Germacrene D و T-cadinol قد أظهرت تفاعلات أكثر قوة مقارنة بـ Xanthine، مما يشير إلى إمكانية استخدامها كمركبات مثيرة للاهتمام لدراسة نشاطها البيولوجي.

كما تظهر الدراسات البيولوجية السابقة ان لتربينات خصائص قوية مضادة للأكسدة، عن طريق تثبيط الإنزيمات مثل xanthine oxidase، وبالتالي الحد من توليد أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) في الجسم (Mamat et al., 2014). وفي دراسة سابقة اثبت وجود تأثيرات مثبطة لانزيم xanthine oxidase من طرف الزيت العطري لأوراق *Pistacia chinensis* ومكونه المعزول Limonene (Huang et al., 2022). كما اثبت (Mosbah et al., 2018) ان لزيت الاساسي لـ *Rhaponticum acaule* (L) خصائص تثبيط الانزيم، حيث تم تفسير التثبيط الكبير xanthine oxidase يعود الى احتوائه على نسبة عالية من Sesquiterpene hydrocarbons الموجودة في هذا الزيت الأساسي، بالتحديد مركب Germacrene D والذي كان بنسبة 49.2%. كما حصل (Kaurinovic et al., 2010) مع الزيت العطري من *Marrubium peregrinum* L، والغني بـ β -caryophyllene و Bicyclogermacrene و Germacrene D ان له تاثير مثبط لـ xanthine oxidase.

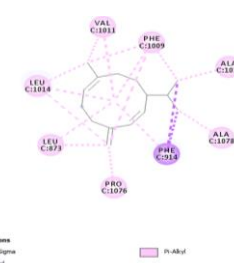
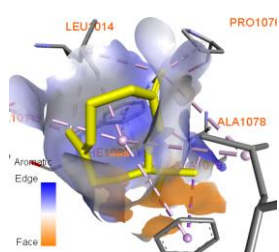
جدول 11: نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لإنزيم Desulfo-Xanthine Oxidase.

Hydrophobic Interactions	Hydrogen Interactions	طاقة الارتباط (Kcal /mol)	
2 Leu648, 3 Val1011, 2 Leu1014, Leu873, 2 Phe649		-3.67	Camphor
2 Phe914, 2 Leu873, 3 Leu1014, Ala1078, Ala1079, Pro1076, Phe914, 4		-7.8	Germacrene D

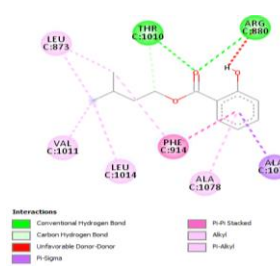
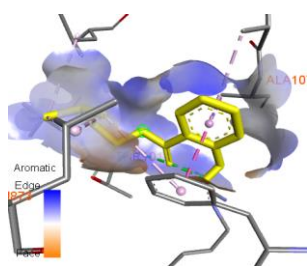
Phe1009			
Ala1079, 2 Phe914, 2 Leu873, Val1011, Leu1014, Ala1078	Arg880, Thr1010	-6.87	Isoamyl salicylate
Leu648, 2 Leu873, 4 Leu1014, 2 Val1011, Pro1076, Phe649, Phe914, 2 Phe1009, Phe1013		-5.21	Spathulenol
3 Phe914, Leu 648, 2 Leu 873, 3 Val 1011, 2 Leu 1014, 2 Phe 1009	Glu802	-5.92	T-cadinol
Ala 1079, Phe 914, Phe 1009, Ala 1078	Glu802, Glu1261	-5.92	Xanthine



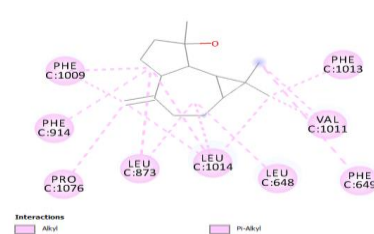
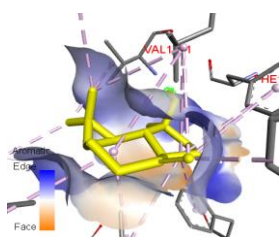
ا



ب



ج



د

٥



و



الشكل 17: تفاعلات المركبات المدروسة في الموقع النشط للإنزيم Desulfo- Xanthine Oxidase. أ - Camphor، ب - D، ج - Germacrene، د - Isoamyl Salicylate، هـ - Spathulenol، و - T-cadinol، ز - Xanthine.

3.2.1. تفاعلات المركبات مع أنزيم Human Acetylcholinesterase (PDb Code 4EY7)

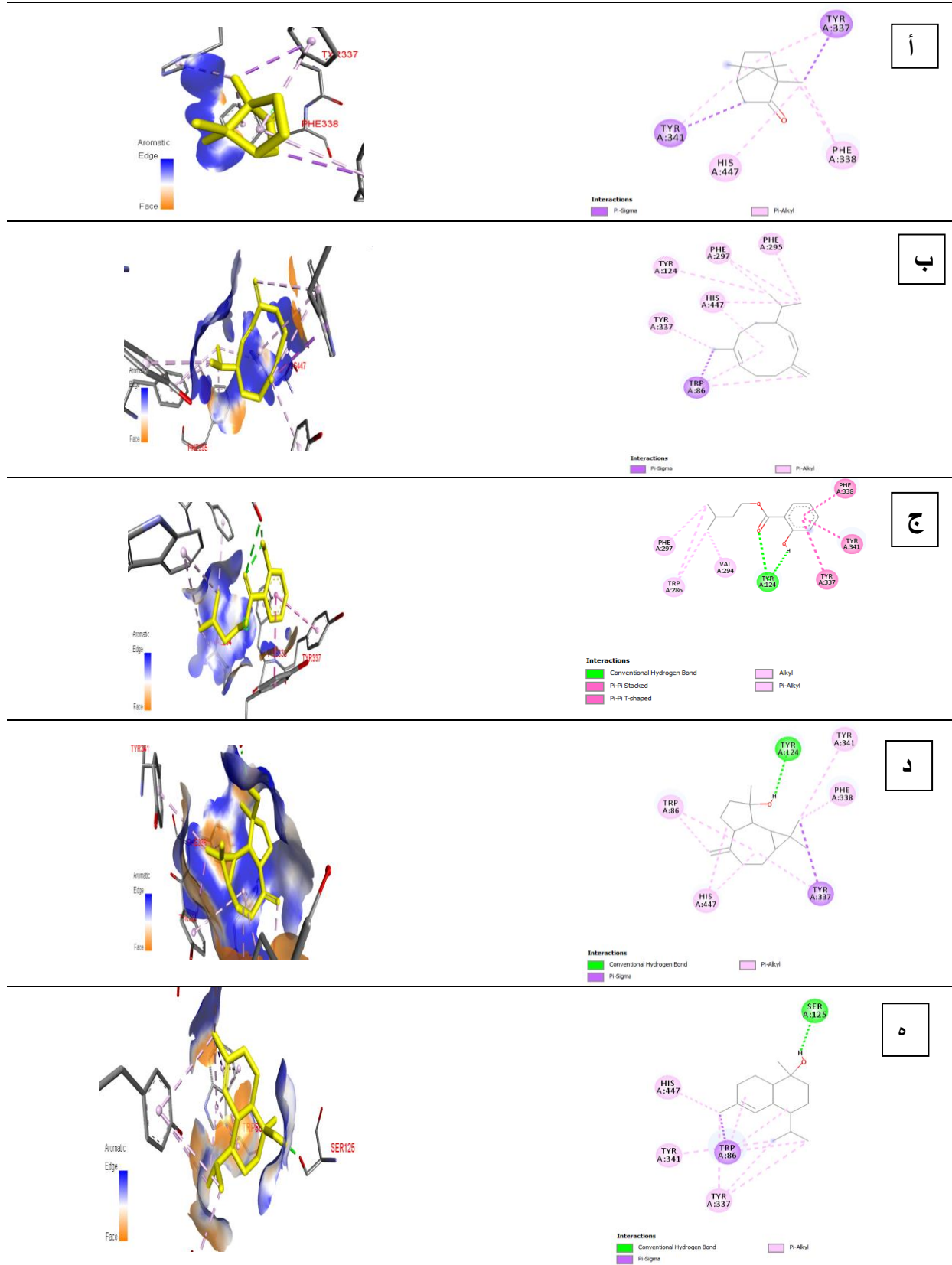
يلعب إنزيم Human acetylcholinesterase (AChE) دورًا مهمًا في أمراض مرض الزهايمر. يتميز مرض الزهايمر بالتدهور التدريجي لخلايا الدماغ، مما يؤدي إلى فقدان الذاكرة، والتدهور المعرفي، وأعراض عصبية أخرى. ويشترك AChE في المقام الأول في تحلل الناقل العصبي أستيل كولين، وهو ضروري للذاكرة والوظيفة الإدراكية. في مرض الزهايمر، هناك انخفاض في مستويات الأسيتيل كولين بسبب انحطاط الخلايا العصبية الكولينية التي تنتجها، مما يؤدي إلى تفاقم الضعف الإدراكي. ولذلك، فإن تثبيط نشاط AChE يمكن أن يساعد في الحفاظ على مستويات أعلى من الأسيتيل كولين في الدماغ، مما يخفف الأعراض مؤقتًا ويحسن الوظيفة الإدراكية لدى مرضى الزهايمر. وقد أدى هذا الفهم إلى تطوير مثبطات AChE باعتبارها نهجًا دوائيًا شائعًا لعلاج مرض الزهايمر (Chen et al., 2022). يعد مركب Donepezil دواء يستخدم في علاج الزهايمر (Cheung et al., 2012). ومن أجل البحث عن مثبطات

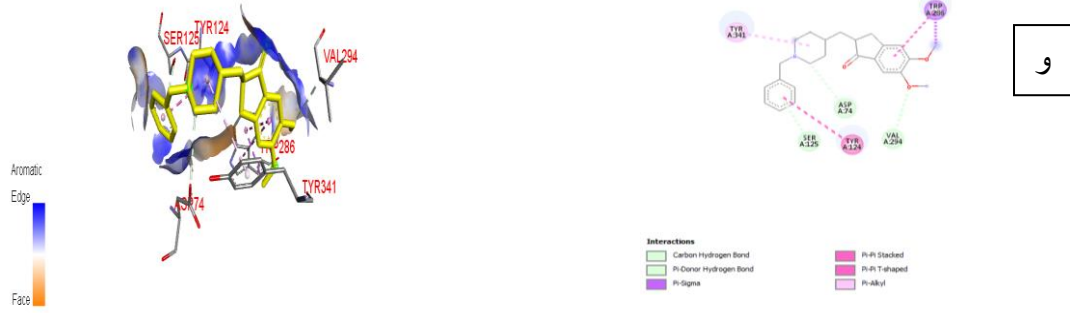
جديدة لهذا الإنزيم تم إجراء الالتحام الجزيئي *In silico* للمركبات المدروسة مع الموقع التحفيزي للإنزيم. النتائج المتحصل عليها موضحة في (الجدول 12).

أظهرت النتائج الموجودة في (الجدول 12) أن المركبات Germacrene و Spathulenol, T-cadinol شكلت معقدات لديها درجة ارتباط عالية قريبة من المركب المرجعي Donepezil الذي أعطى قيمة ربط قدرها -12.1 kcal/mol ، وهذا يدل على أن هذه المركبات في استقرار مع الموقع التحفيزي للإنزيم EY74. واستناداً لدرجة الارتباط العالية التي قدمها D Germacrene المقدر بـ -8.7 kcal/mol ، فهذا يشير إلى الإمكانات التثبيطية لهذا المركب حيث يتفاعل من خلال تكوين رابطة Pi-sigma مع الحمض Trp86 وعشرة روابط Pi-alkyl مع الأحماض التالية: Phe295، رابطين مع Phe297 و Tyr337، رابطين مع His 447، ثلاث روابط مع Trp86، و Tyr124 (الشكل 18). كما بينت الدراسة السابقة التي قام بها (Akdeniz, 2023) في *In silico* أن المركب Germacrene D الموجود في الزيت العطري لنبات إكليل الجبل *Hypericum pruinatum* قادر على الارتباط بالإنزيم ACH (المسؤول عن فقدان الذاكرة) من خلال تشكيله لطاقة ربط قدرها -17.43 Kcal/mol وتثبيط عمله. ومنه يمكن التنبؤ بأن للمركب Germacrene D خصائص مضادة لزهايمر.

جدول 12: نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لإنزيم Human Acetylcholinestera.

Hydrophobic Interactions	Hydrogen Interactions	طاقة الارتباط (Kcal /mol)	
2 Tyr341, 2 Tyr337, 2 Phe338, His447		-5.94	Camphor
4 Trp86, Tyr124, Phe295, 2 Phe297, Tyr337, 2 His447		-8.7	Germacrene D
Phe338, Tyr337, 2 Trp286, Phe297, Val294, Tyr341	2 Tyr124	-6.61	Isoamyl salicylate
2 Tyr337, 3 Trp86, Phe338, Tyr341, 2 His447	Tyr124	-8.65	Spathulenol
7 Trp86, 3 Tyr337, Tyr341, His447	Ser125	-8.43	T – cadinol
Tyr3413, Trp286, Tyr124,		-12.1	Donepezil





الشكل 18: تفاعلات المركبات المدروسة في الموقع النشط للإنزيم Human Acetylcholinesterase. أ - Camphor، ب- Germacrene D، ج- Isoamyl Salicylate، د- Spathulenol، هـ- T-cadinol، و- Donepezil.

4.2.1. تفاعلات المركبات مع الانزيم (Pdb Code 3VSL) Penicillin-binding protein

البروتين المرتبط بالبنسلين (Penicillin-Binding Protein أو PBP) هو إنزيم يوجد في جدران الخلايا البكتيرية ويلعب دورًا حيويًا في عملية بناء الجدار الخلوي. يرتبط هذا البروتين بجزيئات البنسلين والمضادات الحيوية الأخرى من فئة β -lactam، مما يؤدي إلى تثبيط نشاطه وإيقاف تكوين الجدار الخلوي، وبالتالي قتل البكتيريا أو وقف نموها. يعتبر هذا البروتين هدفًا رئيسيًا للمضادات الحيوية المستخدمة في علاج الالتهابات البكتيرية (Yoshida et al., 2012). يعتبر مركب Cefotaxime الركيزة لهذا الإنزيم، حيث Cefotaxime هو مضاد حيوي من نوع β -lactam يُصنف على أنه من الجيل الثالث من Cephalosporin، والذي تم تصنيعه لأول مرة في عام 1976 وحصل على موافقة إدارة الأغذية والعقاقير (FDA) لعلاج البكتيريا إيجابية الجرام وسالبة الجرام واللاهوائية (Comito et al., 2023). في هذه الدراسة تم تطبيق الالتحام الجزيئي *In silico* للمركبات المدروسة مع الموقع التحفيزي للإنزيم. النتائج المتحصل عليها موضحة في (الجدول 13).

أعطى المركب T-cadinol قيمة طاقة ربط قدرها -7.26 kcal/mol، وهي أعلى من قيمة طاقة الربط للمركب المرجعي Cefotaxime. ومنه يمكن التنبؤ بأن للمركب T-cadinol نشاط مثبطًا للإنزيم Penicillin-binding protein حيث يشكل هذا المركب رابطتين هيدروجينيتين مع الأحماض Ser392

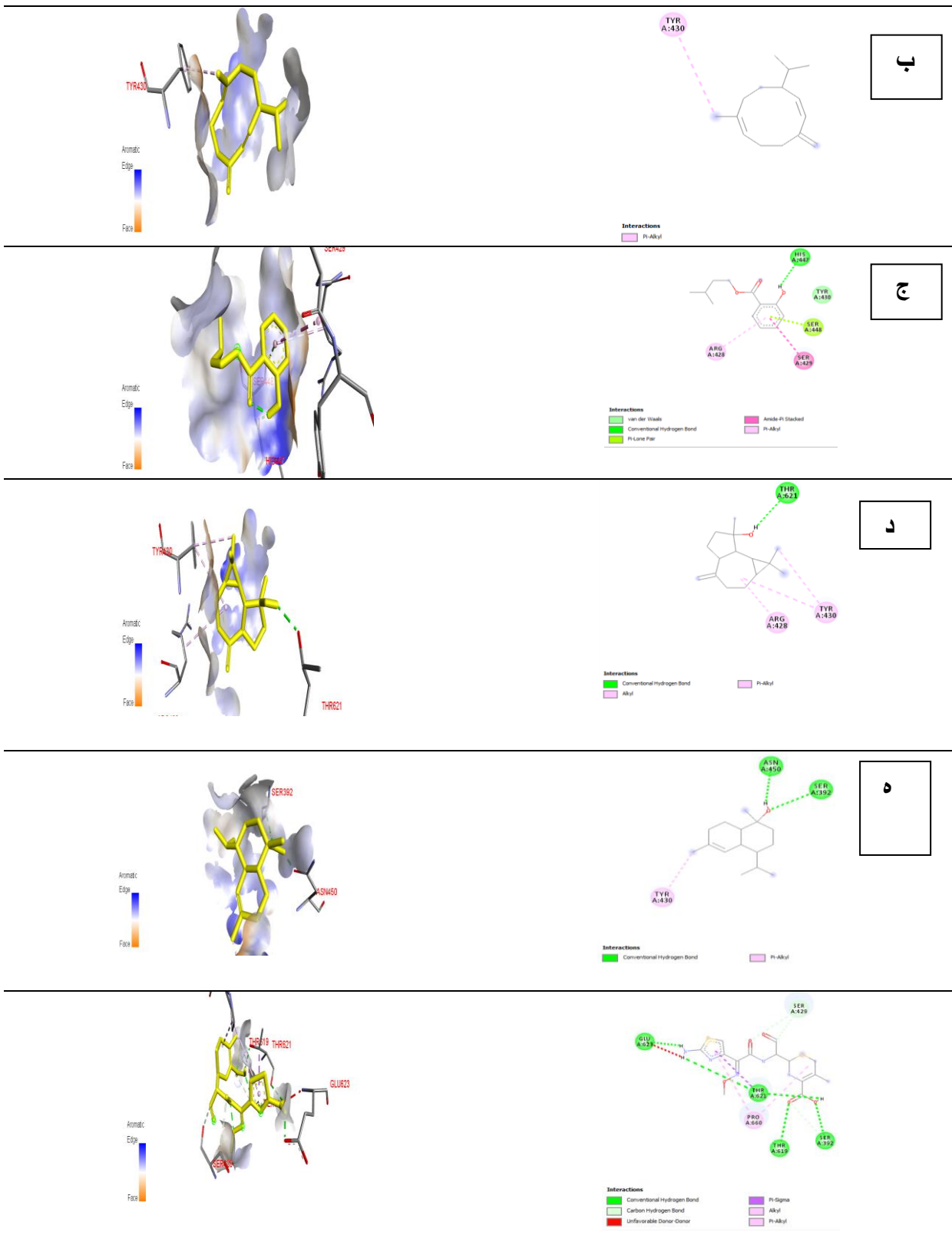
وAsn450 وروابط Pi-Alkyle مع Tyr430. من ناحية أخرى، يشكل مركب Isoamyl salicylate رابطة Van der Waals مع Tyr430، ومع ذلك فهو يتمتع بقيمة طاقة ربط قدرها -5.27kcal/mol (الجدول 13 والشكل 19). يشير هذا إلى تقارب ربط أضعف مقارنة ب-T-cadinol، مما يشير إلى أن Isoamyl salicylate أقل فعالية كمثبط لـ PBP.

في حين أنه من المعروف أن الزيوت الأساسية تمتلك خصائص مضادة للجراثيم كبيرة (Swamy et al., 2017; Chouhan et al., 2016). إلا أن نتائج الالتحام الجزيئي التي تم الحصول (الجدول 13 والشكل 19) عليها لا تظهر ذلك بشكل قاطع لجميع المركبات التي تمت دراستها. يمكن أن يعزى هذا التناقض إلى نوع النبات المحدد الذي يستخرج منه الزيت العطري. تنتج النباتات المختلفة زيوتًا أساسية بتركيبات وفعاليات مختلفة، مما قد يؤثر على فعاليتها في تثبيط نمو البكتيريا (Melo et al., 2014; Nezhadali et al., 2015).

جدول 13: نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لإنزيم Penicillin-Binding Protein.

Van der Waals Interactions	Hydrophobic Interactions	Hydrogen Interactions	طاقة الارتباط (Kcal /mol)	
Van der Waals Interactions	3 Pro660, 2 Tyr636		-6.05	Camphor
	Tyr430		-6.9	Germacrene D
	Ser429, Arg428	His447	-5.27	Isoamyl salicylate
Tyr430	Arg 428, 2 Tyr 430	Thr621	-6.86	Spathulenol
	Tyr430	Asn450, Ser392	-7.23	t – cadinol
	Thr621, 2 Pro660	Ser390, Thr619, 2 Thr 621, Glu623	-6.32	Cefotaxime





الشكل 19: تفاعلات المركبات المدروسة في الموقع النشط للإنزيم Penicillin-binding protein، أ- Isoamyl Salicylate، ب- Camphor، ج- Germacrene، د- Spathulenol، هـ- T-cadinol، و- Cefotaxime.

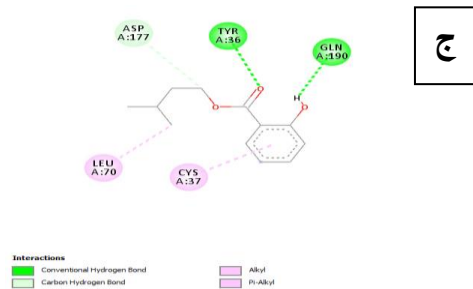
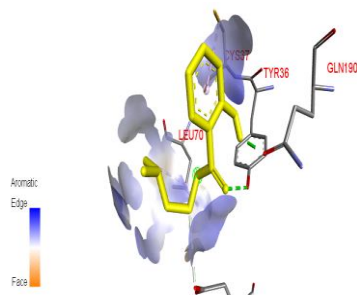
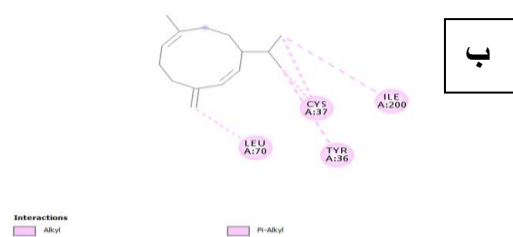
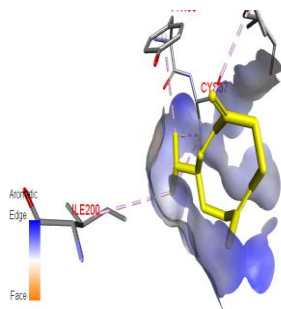
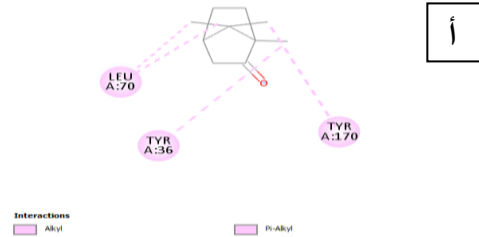
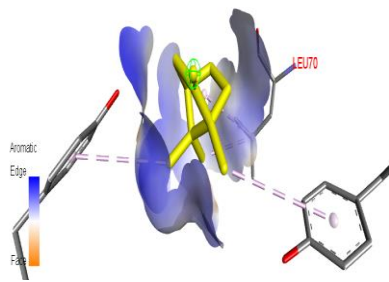
5.2.1 . تفاعلات المركبات مع الإنزيم (PDB *Staphylococcus aureus* tyrosyl-tRNA synthetase Code 1JIJ)

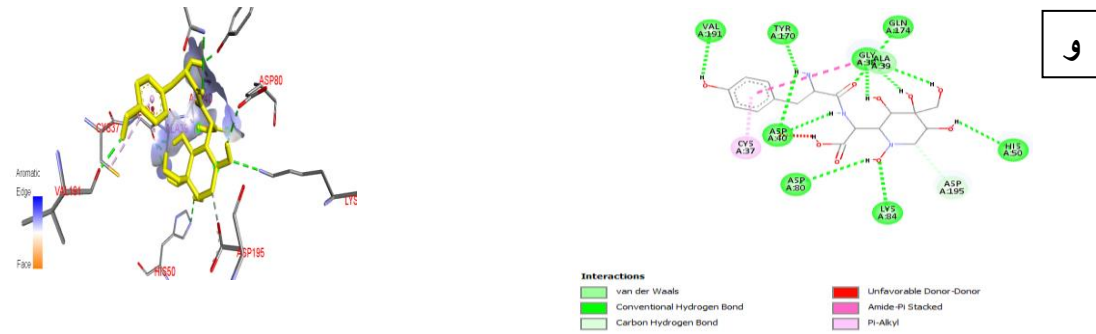
Staphylococcus aureus tyrosyl-tRNA synthetase (*S. aureus* TyrRS) هو إنزيم موجود في بكتيريا *Staphylococcus aureus*، وهو المسؤول بشكل أساسي عن تحفيز ارتباط amino acid tyrosine بجزيء (tRNA) transfer RNA المقابل له أثناء عملية تخليق البروتين. يعد هذا الإنزيم مكوناً حاسماً في آلية تصنيع البروتين البكتيري، حيث يلعب دوراً حيوياً في ترجمة الشفرة الوراثية بدقة إلى بروتينات وظيفية ضرورية لبقاء البكتيريا ونموها. ثبت أن تثبيط نشاط إنزيم YRS له آثار كبيرة على النشاط المضاد للبكتيريا، مما قد يؤدي إلى تعطيل تخليق البروتين البكتيري وإعاقة نمو البكتيريا، مما يمثل هدفاً واعدًا لتطوير عوامل مضادة للميكروبات جديدة. حيث يعد مثبط إنزيم tyrosyl-tRNA الأولي هو SB 239629 (Qiu et al., 2001). أجرينا الالتحام الجزيئي *In silico* للمركبات المدروسة مع الموقع التحفيزي للإنزيم. النتائج المتحصل عليها موضحة في (الجدول 14).

أظهرت النتائج تفوق المركبات Spathulenol، Germacrene D، و T-cadinol في الاستقرار مع الموقع التحفيزي للإنزيم مقارنة بالمركب المرجعي SB-239629. علاوة على ذلك، أظهر المركب Spathulenol درجة ارتباط أعلى من باقي المركبات الأخرى (-8.94 kcal/mol) من خلال تشكيله لرابطة هيدروجينية مع الحمض الأميني Glu174، وثلاث روابط Alkyl مع Leu70 ورابطة Pi-Alkyl مع Tyr170 وورابتين مع Tyr36 (الشكل 20)، مما يدل على إمكانياته التثبيطية لنمو البكتيري. يتوافق هذا التنبؤ مع دراسة سابقة (Alminderej et al., 2021) اثبتت ان المركب Spathulenol الموجود في زيت نبات *Piper Cubeba* L. له إمكانية الارتباط بالإنزيم TRNA synthetase وتثبيط نشاطه، مما يشير إلى إمكانية استخدامه مضادات الميكروبات و عوامل التأم الجروح.

جدول 14: نوع التفاعلات بين المركبات والموقع النشط لإنزيم *Staphylococcus aureus* tyrosyl-tRNA synthetase.

Van der Waals Interactions	Hydrophobic Interactions	Hydrogen Interactions	طاقة الارتباط (Kcal /mol)	
	2 Leu70, Tyr36, Tyr 170		-6.19	Camphor
	Leu70, Cys37, Ile200, Tyr36		-8.83	Germacrene D
	Leu70, Cys37,	Tyr 36, Gln190	-6.73	Isoamyl salicylate
	Leu70, Tyr36, Tyr170	Gln174	-8.94	Spathulenol
	Leu70	Gln190, Tyr36	-8.86	T-cadinol
Asp169, Ala39	Gly38, Ala39, Cys37	Lys84, Gln174, 3 Gly38, 2 Asp40, Tyr170, Val191, Asp80, His50	-8.48	SB -239629





الشكل 20: تفاعلات المركبات المدروسة في الموقع النشط للإنزيم *Staphylococcus aureus* tyrosyl-tRNA synthetase. أ - Camphor، ب - Germacrene D، ج - Isoamyl Salicylate، د - Spathulenol، هـ - T-cadinol، و - SB- 239629.

2. التنبؤ بخصائص ADMET

تشير التقديرات إلى أن ما يقارب 50% من الأدوية المرشحة يفشلون بسبب فعالية غير مقبولة أو بسبب سميتها، ولذلك أصبح واضحاً أن دراسات ADMET تلعب دوراً حاسماً في نجاح مرشح الدواء (Li, 2001). ولهذا السبب وجدنا أنه من الضروري التنبؤ بخصائص ADMET للمركبات المدروسة (Isoamyl Salicylate، T-cadinol، Spathulenol، Germacrene D، Camphor).

1.2. الخصائص الفيزيائية والكيميائية

تم التنبؤ بالخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركبات المدروسة باستخدام Swiss ADME كما هو موضح في (الجدول 15). حيث تشير نتائج إلى أن كل المركبات تتوافق مع قاعدة Weber وقاعدة Lipinski الخمسة (Ilavarasi et al., 2023)، التي يتم فيها مراعاة العوامل التالية:

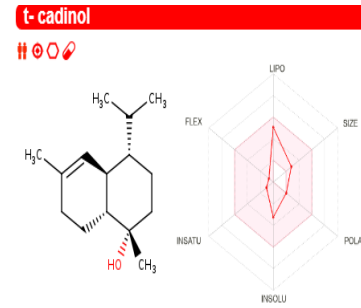
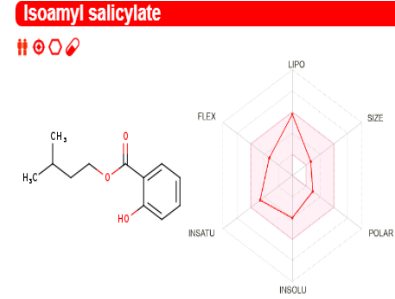
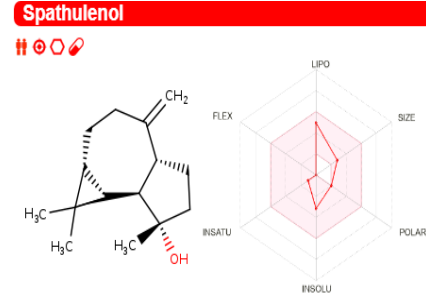
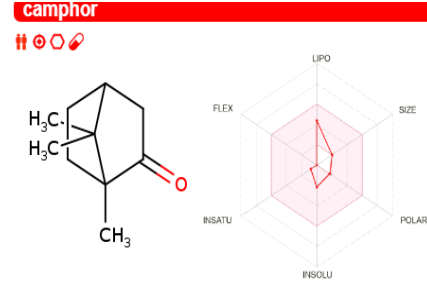
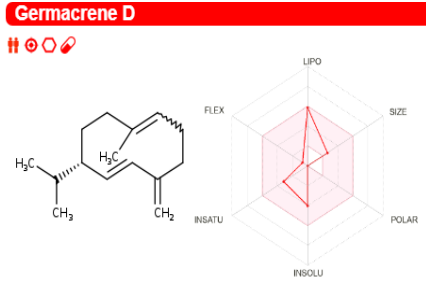
الوزن الجزيئي (MW)، عدد الروابط المانحة والمستقبلة للهيدروجين (HB)، محبة الدهون (log p)، عدد الروابط المرنة (nRB). بالإضافة إلى ذلك، لاحظنا أن المركبات قابلة للذوبان في الماء.

ومن خلال فحص رادارات التوافر الحيوي المبينة في (الشكل 21)، نرى أن الخط الأحمر للمركبات مدرج في المنطقة الوردية لرادارات التوافر البيولوجي، ومنه فإن لهذه المركبات المدروسة أوزان جزيئية أقل من 500 Da، كما أنها محبة للدهون (لها أقل من 5 ذرات مانحين لرابطة الهيدروجين)، ومنه من الممكن الاستنتاج ان هذه المركبات يمكن أن يمتصها الجسم بسهولة (Tyagi et al., 2019; Rai et al., 2023). بالإضافة إلى ذلك، لكون ان عدد الروابط الهيدروجينية المانحة أقل من 5 والمستقبلة أقل من 10 لجميع المركبات (الجدول 15)، فهذا يُنبئ ان جميع المركبات نشطة عن طريق الفم (Coimbra et al., 2020).

جدول 15: الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركبات المدروسة.

Veber	Lipinski	nRB	AMR	TPS(A°)	HBD	HBA	LogS	LogP	MW (g/mol)	
نعم	نعم	0	45.64	17.07	0	1	-2.16	2.37	152.23	Camphor
نعم	نعم	1	70.68	0.00	0	0	-4.03	4.29	204.35	Germacrene D
نعم	نعم	5	58.97	46.53	1	3	-3.99	2.87	208.25	Isoamyl salicylate
نعم	نعم	0	68.34	20.23	1	1	-3.17	3.30	220.35	Spathulenol
نعم	نعم	1	70.72	20.23	1	1	-3.26	3.44	222.37	T – cadinol

نعم؛ توافق



الشكل 21: رادار التوافر البيولوجي للمركبات والمتحصل عليه باستخدام موقع swiss ADME.

2.2. خصائص الحركة الدوائية

يجب أن يتم امتصاص الدواء المرشح بسرعة وبشكل كامل عن طريق الجهاز الهضمي ويوزع على وجه التحديد إلى موقع عمله في الجسم ويتم استقلابه بطريقة لا تؤثر على وظائف الجسم، ويتم التخلص منه بشكل مناسب دون التسبب في ضرر (Li et al., 2019).

لذلك تم في هذه الدراسة التنبؤ بالخصائص الدوائية لتأكيد اختيار المركب الذي يتمتع بأكبر فرصة ليكون مرشحاً للأدوية، وتم عرض نتائج تقييم خصائص الحركة الدوائية للمركبات التي تمت دراستها باستخدام Swiss ADME كما هو موضح في (الجدول 16).

أظهرت نتائج التنبؤ بالخصائص الدوائية أن المركبات Spathulenol، Camphor، T-cadinol، و Isoamyl Salicylate لها امتصاصاً مرتفعاً بواسطة الغشاء المعوي (HIA)، مما يجعل وصولها إلى الدم

ممكناً (Johnson, 2003). بالإضافة إلى ذلك، لوحظ أن هذه المركبات تخترق الحاجز الدموي الدماغي (BBB)، الذي يحمي الجهاز العصبي المركزي (Dotiwala et al., 2018)، مما يمثل نتيجة جيدة للأدوية المعدة للعمل على مستوى الجهاز العصبي المركزي (Pardridge, 2012). ويؤكد ذلك مخطط (BOILED-Egg) كما هو موضح في (الشكل 22)، حيث كان مكان تواجد جميع المركبات المدروسة داخل الموقع الأصفر (صفار البيض) (Ogura et al., 2020).

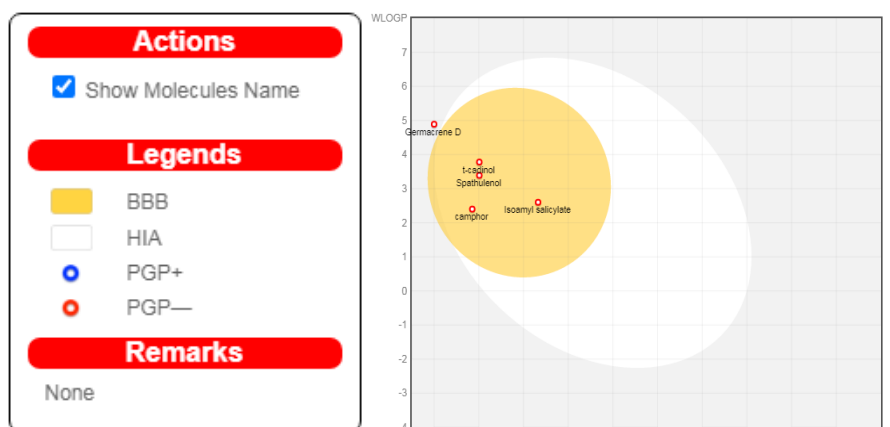
أما عن مركب Germacrene D، فله امتصاص معدي منخفض (HIA) ولا يخترق الحاجز الدموي الدماغي (BBB)، لذلك كان تواجد في مخطط (BOILED-Egg) كان خارج نطاق البيضة المسلوقة (الشكل 22) (Chedik et al., 2017)، وبالتالي يكون الجهاز العصبي المركزي محمياً من أي تأثيرات ضارة يمكن أن يسببها (Laskar et al., 2021).

كما لوحظ أيضاً من خلال الخصائص الدوائية (الشكل 22) أن المركب Germacrene D وحده الذي يستطيع تثبيط السيتوكروم CYP2C9. حيث يعد تثبيط CYP2C9 مصدراً مهماً للتباين الكبير بين الأفراد في إزالة الأدوية التي تكون ركائز CYP2C9 وسبباً رئيسياً للعديد من التفاعلات الدوائية السريرية (Zhou et al., 2009). والمركبان Spathulenol و T-cadinol يثبطان السيتوكروم CYP2C19، قد يسبب تثبيط CYP2C19 تأثيرات معززة أو ردود فعل سلبية (Brown & Pereira, 2018). أما السيتوكروم CYP1A2 فيتم تثبيطه فقط من طرف المركب Isoamyl salicylate، حيث من المتداول انه عندما يتم تثبيط CYP1A2، فإنه يمكن أن يؤدي إلى زيادة تركيزات البلازما من الأدوية التي يتم استقلابها بواسطة هذا الإنزيم، مثل الثيوفيلين، كلوزابين، وفلوفوكسامين، مما يعزز كل من الآثار العلاجية والضارة، مما يستلزم تعديل الجرعة والمراقبة الدقيقة (Horn & Hansten, 2008). أما بقية السيتوكرومات (CYP2D6 و CYP3A4) فهي لا تثبط من طرف جميع المركبات.

أما بالنسبة للبروتين السكري P-(p-gp substrate)، فكل المركبات لا يتوقع أن تكون ركيزة له (الشكل 23). البروتين السكري P (P-gp) هو ناقل تدفق يتم التعبير عنه عند حاجز الدم في الدماغ (BBB)، والذي يقيد توزيع العديد من الأدوية في الدماغ. قد يؤدي التباين في وظيفة P-gp عند BBB إلى تباين في الاستجابة للأدوية التي تعمل على الجهاز العصبي المركزي (CNS) و/أو التأثيرات الضارة على الجهاز العصبي المركزي (Bauer et al., 2019). قد تؤدي مثبطات مضخة تدفق الدواء P-gp (المعروفة أيضا باسم ناقل مقاومة الأدوية المتعددة P-gp) المذكورة أعلاه 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 (Menon et al., 2015).

جدول 16: الخصائص الدوائية للمركبات.

T- cadinol	Spathulenol	Isoamyl salicylate	Germacrene D	Camphor	المعايير	
يخترق	يخترق	يخترق	لا يخترق	يخترق	BBB Penetration	الإمتصاص التوزيع
1.363	1.365	1.467	1.366	1.499	Caco2	
مرتفع	مرتفع	مرتفع	منخفض	مرتفع	GI absorption	الإستقلاب
لا يثبط	لا يثبط	يثبط	لا يثبط	لا يثبط	Cyp1A2 inhibitor	
يثبط	يثبط	لا يثبط	لا يثبط	لا يثبط	Cyp 2C19 inhibitor	
لا يثبط	لا يثبط	لا يثبط	يثبط	لا يثبط	Cyp 2C9 inhibitor	
لا يثبط	لا يثبط	لا يثبط	لا يثبط	لا يثبط	Cyp2D6 inhibitor	
لا يثبط	لا يثبط	لا يثبط	لا يثبط	لا يثبط	Cyp 3A4 inhibitor	
لا يثبط	لا يثبط	لا يثبط	لا يثبط	لا يثبط	p-gp substrate	
0.162	0.626	-15.148	0.649	0.109	CL	الإفراز



الشكل 22: مخطط BOILED- Egg لتقييم الامتصاص المعدي المعوي HIA والنفاذية عبر الحاجز

الدموي الدماغي BBB ونشاط البروتين السكري .

3.2. السمية

يتم عرض نتائج التنبؤ بسمية المركبات المدروسة في الجدول 17، والتي تم الحصول عليها باستخدام موقع Protox، حيث تم الكشف أن هذه المركبات لا يمكن أن تحدث تأثيرات ضارة للجسم باستثناء المركب Isoamyl Salicylate الذي يعتبر ساما للكبد والمركبين Germacrene D و T-cadinol لديهما سمية مناعية.

جدول 17: خصائص سمية المركبات.

T- cadinol	Spathulenol	Isoamyl salicylate	Germacrene D	Camphor	المعايير	السمية
لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	hERG blockers	
لا يوجد	يوجد	يوجد	يوجد	لا يوجد	AMES Toxicity	
لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	Carcinogenicity	
لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	Cytotoxicity	
لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	Mutagenicity	
نعم	لا يوجد	لا يوجد	يوجد	لا يوجد	Immunotoxicity	
لا يوجد	لا يوجد	يوجد	لا يوجد	لا يوجد	H-HT	
لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	NR-AR	
لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	NR-ER	
لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	SR-p53	

4.2. خصائص التشابه الدوائي

لكي يكون المركب مرشحاً دوائياً ليصبح دواءً، يجب أن يتمتع بنشاط بيولوجي جيد وفعالية علاجية ملموسة، بالإضافة إلى غياب أو سمية قليلة. كما يجب أن يتوفر للمركب خصائص تسمح له بالحصول على توافر حيوي جيد جداً، مما يجعله قابلاً للاستخدام عن طريق الفم. لذا، تُعتبر هذه المركبات الشبيهة بالأدوية، حيث تتمتع بخصائص ADMET التي تمكنها من الامتصاص الجيد عبر الجهاز الهضمي. بناءً على النتائج (الجدول 18)، يظهر أن مركبات Isoamyl Salicylate، Germacrene D، Spathulenol و T-Cadinol تتوافق مع معايير التشابه الدوائي Egan و Ghose، في حين أن Camphor يتوافق فقط مع Egan. بالإضافة إلى ذلك، جميع المركبات تتوافق مع قاعدة Lipinski و Weber، مما يشير إلى إمكانية استخدامها كمرشحات محتملة في تصميم المركبات الدوائية.

جدول 18: خصائص التشابه الدوائي.

المعايير	Camphor	Germacrene D	Isoamyl salicylate	Spathulenol	T- cadinol
Ghose	لا تتوافق	تتوافق	تتوافق	تتوافق	تتوافق
Egan	تتوافق	تتوافق	تتوافق	تتوافق	تتوافق
Muegge	لا تتوافق	لا تتوافق	تتوافق	لا تتوافق	لا تتوافق

الخاتمة

الخاتمة

في هذه الدراسة، تم التركيز على استخدام تقنيات المحاكاة الحاسوبية لدراسة التفاعل الجزيئي بين المركبات الرئيسية للزيت الأساسي لنبات الأربيان (*A. stiparum*) وبعض الإنزيمات الحيوية الهامة. يهدف هذا العمل إلى تطوير مثبطات جديدة وفعالة لأمراض مثل السرطان والزهايمر والعدوى البكتيرية والأكسدة.

أظهرت الدراسة أن المركب Germacrene D يمتلك قدرة عالية على تثبيط إنزيمات Human Abl Acetylcholinesterase و Desulfo-Xanthine Oxidase kinase، ودرجة ارتباط على التوالي: -7.8، -7.92، و-8.8 (Kcal/mol)، مما يجعله مرشحًا واعدًا لعلاج السرطان والزهايمر ومشاكل الأكسدة. كما أظهرت النتائج أن المركب T-cadinol أفضل مثبط لإنزيم 3 Penicillin-binding protein بدرجة ارتباط -7.23، والمركب Spathulenol أفضل مثبط لإنزيم Tyrosyl-tRNA synthetase for *S. aureus* بدرجة ارتباط -8.94، مما يعزز من إمكانتهما في مكافحة العدوى البكتيرية. كما تم دراسة تفاعلات المركبات السابقة مع الموقع النشط للبروتينات المستهدفة باستخدام برنامج Discovery studio لتوضيح التفاعلات والروابط الكيميائية بين المركبات والأحماض الأمينية في المواقع النشطة للبروتينات.

تم تقييم خصائص ADMET لهذه المركبات، وأظهرت النتائج توافقًا جيدًا مع المعايير المطلوبة، بما في ذلك الامتصاص الجيد، التوزيع الفعال في الجسم، التمثيل الغذائي المناسب، والإخراج الكافي، باستثناء المركب Germacrene D الذي لا يخترق الحاجز الدموي الدماغي (BBB)، مما قد يحد من فعاليته في تثبيط إنزيم AChE. وأظهرت النتائج أيضًا عدم تسبب المركبات في تأثيرات ضارة للجسم باستثناء المركب Isoamyl Salicylate الذي يعتبر سامًا للكبد، وأظهر كل من المركبين Germacrene D و T-cadinol سمية مناعية. ومن خلال خصائص التشبه بالدواء، كانت المركبات تتمتع بخصائص

التشابه الدوائي وفقاً لقواعد Lipinski الخمسة و Veber، وتتوافق مع المعايير المطلوبة للامتصاص الجيد عبر الجهاز الهضمي.

ومن خلال هذه النتائج، يمكن تقديم جملة من التوصيات:

- يمكن تحسين مركب Germacrene D من خلال تعديلات كيميائية لزيادة قدرته على اختراق الحاجز الدموي الدماغي، مما يعزز فعاليته في علاج الزهايمر.

- إجراء اختبارات مكثفة في المختبر (*In Vitro*) وعلى الكائن الحي (*In Vivo*) للمركبات المدروسة، للتأكد من فعاليتها كمثبطات للإنزيمات المستهدفة وللتأكد من فعاليتها البيولوجية. كما يوصى بإجراء اختبارات إضافية في المختبر وعلى الكائنات الحية للتحقق من سلامتها.

- دمج تقنيات الالتحام الجزيئي مع أدوات تصميم الأدوية الأخرى، مثل الديناميكا الجزيئية (Molecular Dynamics)، تحليل التشابه الهيكلي (QSAR)، والفحص الافتراضي (Virtual Screening)، لتحسين كفاءة وفعالية عملية اكتشاف الأدوية.

توضح هذه الدراسة أن تقنيات المحاكاة الحاسوبية يمكن أن تكون أداة قوية في تصميم وتطوير مثبطات جديدة للأمراض المستهدفة. النتائج الأولية مشجعة وتظهر إمكانات واعدة لمركبات الزيت الأساسي لنبات الأربيان *A. stiparum*. من الضروري إجراء المزيد من الدراسات المعملية والحيوية لتأكيد هذه النتائج وتطوير مركبات دوائية آمنة وفعالة.

المراجع

المراجع

أ- المراجع باللغة الأجنبية:

1. Aimone, L. D. (2005). Overview of Pharmacokinetics. *Current Protocols in Pharmacology*, 30(1), 7.1.1-7.1.26.
2. Akdeniz M, Yener I Kocakaya, S O , Yolcu M , Yigitkan S , Aydin F, Turkmenoglu F P ,and Ertas A ,Essential oil content, in-vitro and in-silico activities of *Hypericum triquetrifolium* Turra, *H. empetrifolium* subsp. *empetrifolium* Willd., and *H. pruinatum* Boiss. & Balansa species ,2023.
3. Allam L. CONCEPTION ET EVALUATION DES MOLECULES ANTICANCEREUSES PAR APPROCHES IN SILICO : Inhibiteurs des Kinases AKT1 et LMTK3. (These de doctorat). Université Mohammed V Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat, Royaume du Maroc, 2020.
4. Alminderej F Bakari S , Almundarij T I., Snoussi M , Aouadi K and Kadri A , ~~RETRACTED~~: Antimicrobial and Wound Healing Potential of a New Chemotype from *Piper cubeba* L. Essential Oil and In Silico Study on *S. aureus* tyrosyl-tRNA Synthetase Protein, 2021.
5. Alminderej, F., Bakari, S., Almundarij, T., Mejdji, S., Aouadi, K., & Kadri, A. (2021). Antimicrobial and Wound Healing Potential of a New Chemotype from *Piper cubeba* L. Essential Oil and In Silico Study on *S. aureus* tyrosyl-tRNA Synthetase Protein. *Plants*, 10, 205.
6. Al-Snafi, A. E. (2016). Medical importance of *Anthemis Nobilis* (*Chamaemelum nobile*)-A review. *Asian Journal of Pharmaceutical Science & Technology*, 6(2), 89-95.
7. Ames, Bruce N., William E. Durston, Edith Yamasaki, and Frank D. Lee. "Carcinogens are mutagens: a simple test system combining liver homogenates for activation and bacteria for detection." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 70, no. 8 (1973): 2281-2285.
8. Amir, S., Shah, S. T. A., Mamoulakis, C., Docea, A. O., Kalantzi, O. I., Zachariou, A., Calina, D., Carvalho, F., Sofikitis, N., Makrigiannakis, A., & Tsatsakis, A. (2021). Endocrine Disruptors Acting on Estrogen and Androgen Pathways Cause Reproductive Disorders through Multiple Mechanisms: A Review. *Int J Environ Res Public Health*, 18(4). <https://doi.org/10.3390/ijerph18041464>

9. Balakin, K., Savchuk, N., & Tetko, I. (2006). In silico approaches to prediction of aqueous and DMSO solubility of drug-like compounds: trends, problems and solutions. *Current Medicinal Chemistry*, 13(2), 223-241.
10. Bálint, E. E., & Vousden, K. H. (2001). Activation and activities of the p53 tumour suppressor protein. *Br J Cancer*, 85(12), 1813-1823. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.2128>
11. Bauer, M., Tournier, N., & Langer, O. (2019). Imaging P-Glycoprotein Function at the Blood–Brain Barrier as a Determinant of the Variability in Response to Central Nervous System Drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 105(5), 1061-1064. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cpt.1402>
12. 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.
13. Bessadok, M. A. (2011). La multiplicité de transport de la P-glycoprotéine : Etudes de modélisation comparative et de docking au sein de la famille des protéines ABC. Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France.
14. Bohnert, T., & Prakash, C. (2012). ADMET profiling in drug discovery and development: an overview. *Encyclopedia of Drug Metabolism and Interactions*, 135.
15. Bouchagra, S. (2018). Modélisation des interactions protéine-petites molécules: étude de la relation structure-fonction dans le cas lipases. Thèse de doctorat: Chimie Organique et Bioorganique. Université Badji Mokhtar – Annaba, Algérie. P 145.
16. Brown, S.-A., & Pereira, N. (2018). Pharmacogenomic impact of CYP2C19 variation on clopidogrel therapy in precision cardiovascular medicine. *Journal of personalized medicine*, 8(1), 8.
17. Brut, M. (2009). Nouvelle approche méthodologique pour la prise en compte de la flexibilité dans les interactions entre molécules biologiques : Les Modes Statiques. Thèse de doctorat, Université Toulouse III - Paul Sabatier, France.
18. Casiglia, S., Bruno, M., Senatore, F., & Rosselli, S. (2016). Chemical composition of essential oils of *Anthemis secundiramea* Biv. subsp. *secundiramea* (Asteraceae) collected wild in Sicily and their activity on micro-organisms affecting historical art craft. *Natural Product Research*, 4, 1-10.
19. Chaudhary, K. K., & Mishra, N. (2016). A review on molecular docking: novel tool for drug discovery. *Databases*, 2016.

20. Chedik, L., Mias-Lucquin, D., Bruyere, A., & Fardel, O. (2017). In silico prediction for intestinal absorption and brain penetration of chemical pesticides in humans. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(7), 708.
21. Chems A E ,Zellagui A, Ozturk M, Erol E ,Ceylan O , Duru M, Lahouel M , .(2018). Chemical composition, antioxidant, anticholinesterase, antimicrobial and antibiofilm activities of essential oil and methanolic extract of *Anthemis stiparum* subsp. *sabulicola* (Pomel) Oberpr)
22. Chen, Z. R., Huang, J. B., Yang, S. L., & Hong, F. F. (2022). Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. *Molecules*, 27.(6)
23. Cheung, J., Rudolph, M. J., Burshteyn, F., Cassidy, M. S., Gary, E. N., Love, J., Franklin, M. C., & Height, J. J. (2012). Structures of human acetylcholinesterase in complex with pharmacologically important ligands. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(22), 10282-10286.
24. Chevrollier, N. (2019). Développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin. Thèse de doctorat, Université Paris-Saclay. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/>.
25. Chouhan, S., Sharma, K., & Guleria, S. (2017). Antimicrobial Activity of Some Essential Oils-Present Status and Future Perspectives. *Medicines*, 4.(3)
26. Ciccarelli, D., Noccioli, C., & Pistelli, L. (2013). Chemical composition of essential oils and aromatic waters from different Italian *Anthemis maritima* populations. *Chemistry & Biodiversity*, 10, 1667-1682.
27. Client, D. S., Studio, D., Discovery, T., et Client, S. Introduction to the Discovery Studio Client; 1–7.
28. Coimbra, J. T. S., Feghali, R., Ribeiro, R. P., Ramos, M. J., & Fernandes, P. A. (2020). The importance of intramolecular hydrogen bonds on the translocation of the small drug piracetam through a lipid bilayer. *RSC Adv*, 11(2), 899-908. <https://doi.org/10.1039/d0ra09995c>
29. Comito, M., Monguzzi, R., Tagliapietra, S., Palmisano, G., & Cravotto, G. (2023). Towards Antibiotic Synthesis in Continuous-Flow Processes. *Molecules*, 28.(3)
30. Cowan-Jacob, S. W., Fendrich, G., Floersheimer, A., Furet, P., Liebetanz, J., Rummel, G., Rheinberger, P., Centeleghe, M., Fabbro, D., & Manley, P. W. (2007). Structural biology contributions to the discovery of drugs to treat chronic myelogenous leukemia. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*, 63(Pt 1), 80-93.

31. Craciun, D., Modra, D., & Isvoran, A. (2015). ADME-Tox profiles of some food additives and pesticides. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 1694, No. 1). AIP Publishing.
32. Daina A et Zoete V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *Chemmedchem*. Jui 2016. 11(11) : p. 1117, doi: 10.1002/cmdc.201600182.
33. Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7, 1-13.
34. DEKKICHE, Zakia B. S. (2018). Modélisation par docking moléculaire de l'interaction Enzyme-Inhibiteur: Cas de la Tyrosin Kinase-JAK2 en tant-que cible thérapeutique impliquée dans les pathologies du sang. Thèse de doctorat, Université de Constantine, Algérie.
35. Dotiwala, A. K., McCausland, C., & Samra, N. S. (2018). Anatomy, head and neck, blood brain barrier. Horn, J. R., & Hansten, P. D. (2008). Get to know an enzyme: CYP2C19. *Pharmacy Times*, 74(5), 30.
36. ELHadj, S. K. (2016). Contribution à l'étude de l'inhibition d'enzyme par des tripodes pyrazoliques par modélisation moléculaire. Mémoire de master, Université de Tlemcen.
37. Elijah, S., Uba, S., & Uzairu, A. (2019). Molecular docking study for evaluating the binding mode and interaction of 2,4-disubstituted quinoline and its derivatives as potent anti-tubercular agents against Lipoate protein B (LipB). *Turkish Computational and Theoretical Chemistry*, 3(1), 17-24.
38. Essien, E. E., Newby, J. M., Walker, T. M., Ogunwande, I. A., Setzer, W. N., & Ekundayo, O. (2016). Essential oil constituents, anticancer and antimicrobial activity of *Ficus mucoso* and *Casuarina equisetifolia* leaves. *American Journal of Essential Oils and Natural Products*, 4(1), 01-06.
39. Fischer, E. (1894). Über Zucker und ihre Konstitution. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 27, 2985–2993.
40. Fortuné, A. (2006). Techniques de Modélisation Moléculaire Appliquées à l'Etude et à L'Optimisation de Molécules Immunogènes et de Modulateurs de la Chimiorésistance. Thèse de doctorat, Université Joseph Fourier - Grenoble I, Grenoble, France.
41. Frich, E., Hratchian, H. P., Dennington, R. D., Keith, T. A., Millam, J., Nielsen, A. B., ... & Hiscocks, J. (2009). *Gauss View 5 Reference*, Gaussian. Inc., Wallingford, CT.

42. Furutani, K., Tsumoto, K., Chen, I.-S., Handa, K., Yamakawa, Y., Sack, J. T., & Kurachi, Y. (2019). Facilitation of I_{Kr} current by some hERG channel blockers suppresses early afterdepolarizations. *Journal of General Physiology*, 151(2), 214-230
43. Gabb, J., Jackson, R. M., & Sternberg, M. J. E. (1997). Modelling protein docking using shape complementarity, electrostatics and biochemical information. *Journal of Molecular Biology*, 272, 106-120.
44. Ghose, A. K., Viswanadhan, V. N., & Wendoloski, J. J. (1999). A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *Journal of combinatorial chemistry*, 1(1), 55-68.
45. Grosdidier, A. (2007). Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives. Thèse de doctorat en pharmacie, Université Joseph Fourier, Grenoble, France.
46. Grosdidier. (2007). Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives. Thèse présentée pour l'obtention du titre de doctorat en pharmacie.
47. Here are the references without numbering and without empty lines between them:
48. Hille, R. (2007). Xanthine Oxidoreductase. In S. J. Enna & D. B. Bylund (Eds.), *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* (pp. 1-10). Elsevier.
49. Hofer, O., & Greger, H. (1985). New sesquiterpene-coumarin ethers from *Anthemis cretica*. *Liebigs Annalen der Chemie*, 1985(6), 1136-1144.
50. Hou, T., Wang, J., Zhang, W., Wang, W., & Xu, X. (2006). Recent advances in computational prediction of drug absorption and permeability in drug discovery. *Current Medicinal Chemistry*, 13(22), 2653-2667.
51. Howard, G. C., & Brown, W. E. (2001). *Modern protein chemistry: practical aspects*. CRC Press.
52. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0701s30>
53. Huang, C. Y., Chang, Y. Y., Chang, S. T., & Chang, H. T. (2022). Xanthine Oxidase Inhibitory Activity and Chemical Composition
54. Huey, R., Morris, G. M., & Forli, S. (2011). *Using AutoDock 4 and Vina With AutoDock Tools: A Tutorial*. Scripps Research Institute, California, USA.
55. Ilavarasi, A. V., Paularokiadoss, F., Novena, L. M., Pooventhiran, T., Erkan, S., Celaya, C. A., Thomas, R., Ampasala, D. R., & Christopher Jeyakumar, T. (2023). Understanding the electronic structure of the alkaloid in scorpion venom through drug

- adsorption and molecular docking studies on COVID-19 proteins. *Chemical Physics Impact*, 7, 100289. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chphi.2023.100289>
56. Johnson, L. R. (2003). Digestion and absorption. *Essential Medical Physiology*, 2.
57. Kaurilavic, B., Vlaisavljevic, S., Popovic, M., Vastag, D., & Djurendic-Brenesel, M. (2010). Antioxidant properties of *Marrubium peregrinum* L.(Lamiaceae) essential oil. *Molecules*, 15(9), 5943-5955.
58. Kim, S., et al. (2016). PubChem substance and compound databases. *Nucleic Acids Res.*, 44, 1–12.
59. Kirchmair J, Göller AH, Lang D, Kunze J, Testa B, Wilson ID, Glen RC, Schneider G "Predicting drug metabolism: experiment and/or computation?". *Nat Rev Drug Discov.* 2015 Jun; 14(6):387-404.
60. Kitchen, D. B., Decornez, H., & Furr, J. R., & Bajorath J. (2004). *Nature reviews, Drug discovery*, 3(11), 935-49.
61. Kroes, Robert, A. G. Renwick, M. Cheeseman, J. Kleiner, I. Mangelsdorf, A. Piersma, B. Schilter et al. "Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet." *Food and chemical toxicology* 42, no. 1 (2004): 65-83.
62. Lamberti, G., Cascone, S., Marra, F., Titomanlio, G., d'Amore, M., & Barba, A. (2016). Gastrointestinal behavior and ADME phenomena: II. In silico simulation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 35, 165-171.
63. Laouar, I. (2014-2015). Étude des interactions enzyme-ligand : Cas des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Mémoire de master, Université d'El-Oued.
64. Laskar, Y., Mazumder, P., & Das Talukdar, A. (2021). Hibiscus sabdariffa anthocyanins are potential modulators of estrogen receptor alpha activity with favourable toxicology: a computational analysis using molecular docking, ADME/Tox prediction, 2D/3D QSAR and molecular dynamics simulation. *Journal of biomolecular Structure & Dynamics*, 41. <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.2009914>
65. Li, A. P. (2001). Screening for human ADME/Tox drug properties in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 6(7), 357-366. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(01\)01712-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1359-6446(01)01712-3)
66. Li, D. Q., Pan, S. H., Zhu, X. W., Tan, L., & Cao, Y. F. (2012). Anticancer Activity and Chemical Composition of Leaf Essential Oil from *Solidago canadensis* L. in China. *Advanced Materials Research*, 347-353, 1584-1589. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.347-353.1584>

67. Li, Y., Meng, Q., Yang, M., Liu, D., Hou, X., Tang, L., ... & Bi, H. (2019). Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 9(6), 1113-1144.
68. Li, Y., Meng, Q., Yang, M., Liu, D., Hou, X., Tang, L., Wang, X., Lyu, Y., Chen, X., Liu, K., Yu, A. M., Zuo, Z., & Bi, H. (2019). Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics. *Acta Pharm Sin B*, 9(6), 1113-1144. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.10.001>
69. Lipinski, C. A., et al. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 44(1), 235-249.
70. Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., Feeney, P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development setting. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1997 ; 3-26.
71. Liu, Jie, Kamel Mansouri, Richard S. Judson, Matthew T. Martin, Huixiao Hong, Minjun Chen, Xiaowei Xu, Russell S. Thomas, and Imran Shah. "Predicting hepatotoxicity using ToxCast in vitro bioactivity and chemical structure." *Chemical research in toxicology* 28, no. 4 (2015): 738-751.
72. Löscher W, Potschka H. Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family. *NeuroRx*. 2005;2(1):86-98.
73. Maire, R. (1933). Etudes sur la flore et la végétation du Sahara central. *Mémoire de La Société d'Histoire Naturelle de l'Afrique du Nord*, No 03, Alger.
74. Mamat, N., Jamal, J., Jantan, I., & Husain, K. (2014). Xanthine Oxidase Inhibitory and DPPH Radical Scavenging Activities of Some Primulaceae Species. *Sains Malaysiana*, 43, 1827-1833. <https://doi.org/10.17576/jsm-2014-4312-03>
75. Martz, F. (2014). Développement d'une nouvelle méthode de docking basée sur les mécanismes enzymatiques et guidée par des groupes prosthétiques. Thèse de doctorat, Université de Paris-Sud.
76. Melo, A. D., Amaral, A. F., Schaefer, G., Lucia, F. B., de Andrade, C., Costa, L. B., & Rostag, M. H. (2015). Antimicrobial effect against different bacterial strains and bacterial adaptation to essential oils used as feed additives. *Can J Vet Res*, 79(4), 285-289.
77. Menon, R. M., Badri, P. S., Wang, T., Polepally, A. R., Zha, J., Khatri, A., Wang, H., Hu, B., Coakley, E. P., & Podsadecki, T. J. (2015). Drug-drug interaction profile of the all-oral anti-hepatitis C virus regimen of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir. *Journal of hepatology*, 63(1), 20-29.

78. Mokrani, E. H. (2012). 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, Université de Technologie des Explorations.
79. Mosbah, H., Chahdoura, H., Kammoun, J., Hlila, M. B., Louati, H., Hammami, S., Flamini, G., Achour, L., & Selmi, B. (2018). Rhaponticum acaule (L) DC essential oil: chemical composition, in vitro antioxidant and enzyme inhibition properties. *BMC Complement Altern Med*, 18(1), 79. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2145-5>
80. Muegge, I., Heald, S. L., & Brittelli, D. (2001). Simple selection criteria for drug-like chemical matter. *Journal of medicinal chemistry*, 44(12), 1841-1846.
81. Murray J. F., 2001. La tuberculose dans le monde : situation et perspective en l'an 2001. *Revue des Maladies Respiratoires*, 18 : 479-484
82. Nezhadali, A., Nabavi, M., Rajabian, M., Akbarpour, M., Pourali, P., & Amini, F. (2014). Chemical variation of leaf essential oil at different stages of plant growth and *in vitro* antibacterial activity of *Thymus vulgaris* Lamiaceae, from Iran. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 3(2), 87-92. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bjbas.2014.05.001>
83. Nisha, C. M., Kumar, A., Nair, P., Gupta, N., Silakari, C., Tripathi, T., & Kumar, A. (2016). Molecular docking and in silico ADMET study reveals acylguanidine 7a as a potential inhibitor of β -secretase. *Advances in bioinformatics*, 2016.
84. Ogura, T., Wakayama, M., Ashino, Y., Kadowaki, R., Sato, M., Soga, T., & Tomita, M. (2020). Effects of feed crops and boiling on chicken egg yolk and white determined by a metabolome analysis. *Food Chemistry*, 327, 127077. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127077>
85. O'Hara, L., & Smith, L. B. (2015). Androgen receptor roles in spermatogenesis and infertility. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 29(4), 595-605. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.04.006>
86. Pagadala, N. S., Syed, K., & Tuszynski, J. (2017). Software for molecular docking: a review. *Biophysical Reviews*, 9(1), 91-102.
87. Pardridge, W. M. (2012). Drug transport across the blood-brain barrier. *Journal of cerebral blood flow & metabolism*, 32(11), 1959-1972.
88. Pathania, S., & Singh, P. K. (2020). Analyzing FDA-approved drugs for compliance of pharmacokinetic principles: should there be a critical screening parameter in drug designing protocols? *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 17(4), 351-354.

89. Pauff, J. M., Cao, H., & Hille, R. (2009). Substrate Orientation and Catalysis at the Molybdenum Site in Xanthine Oxidase: CRYSTAL STRUCTURES IN COMPLEX WITH XANTHINE AND LUMAZINE. *J Biol Chem*, 284(13), 8760-8767. <https://doi.org/10.1074/jbc.M804517200>
90. Qiu, X., Janson, C. A., Smith, W. W., Green, S. M., McDevitt, P., Johanson, K., Carter, P., Hibbs, M., Lewis, C., Chalker, A., Fosberry, A., Lalonde, J., Berge, J., Brown, P., Houge-Frydrych, C. S., & Jarvest, R. L. (2001). Crystal structure of *Staphylococcus aureus* tyrosyl-tRNA synthetase in complex with a class of potent and specific inhibitors. *Protein Sci*, 10(10), 2008-2016. <https://doi.org/10.1110/ps.18001>
91. Rai, M., Singh, A. V., Paudel, N., Kanase, A., Falletta, E., Kerkar, P., Heyda, J., Barghash, R. F., Pratap Singh, S., & Soos, M. (2023). Herbal concoction Un
92. Rizki M, Pratama F, Poerwono H, Siswodiharjo S. (2019). ADMET properties of novel 5-O-benzoylpinostrobin derivatives. *Automatically Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*.
93. Rudnitskaya, A., Török, B., & Török, M. (2010). Molecular docking of enzyme inhibitors. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 38(4), 261-265.
94. Sanchez, L., Perez, M. D., & Parrón, J. A. (2020). Chapter 11 - HPP in dairy products: Impact on quality and applications. In F. J. Barba, C. Tonello-Samson, E. Puértolas, & M. Lavilla (Eds.), *Present and Future of High Pressure Processing* (pp. 245-272). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816405-1.00011-X>
95. Schinkel AH. P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev*. 1999;36(2-3):179-194.
96. Schulz-Gasch, T., & Stahl, M. (2004). Scoring Functions for Protein-ligand Interactions: A Critical Perspective. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(1), 231-239.
97. Schwöbel, J., Ebert, R., Kühne, R., & Schüürmann, G. (2011). Prediction models for the Abraham hydrogen bond-donor strength: comparison of semi-empirical, ab initio, and DFT methods. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 24.
98. Stefaniu, A. (2019). Introductory Chapter: Molecular docking and molecular dynamics techniques to achieve rational drug design. In *Molecular Docking and Molecular Dynamics* (pp. 5) .
99. Studio, Discovery. "Discovery Studio." Accelrys [2.1.(2008)]
100. Sunghwan, K., Paul, A. T., Bolton, E. E., Chen, J., Fu, G., Gindulyte, A., et al. (2016). PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Research*, 44(D1), 1202-1213.

101. Swamy, M. K., Akhtar, M. S., & Sinniah, U. R. (2016). Antimicrobial Properties of Plant Essential Oils against Human Pathogens and Their Mode of Action: An Updated Review. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 3012462. <https://doi.org/10.1155/2016/3012462>
102. Sylvestre, M., Longtin, A. P. A., & Legault, J. (2007). Volatile Leaf Constituents and Anticancer Activity of *Bursera Simaruba* (L.) Sarg. Essential Oil. *Natural Product Communications*, 2(12), 1934578X0700201217. <https://doi.org/10.1177/1934578X0700201217>
103. Testa B. & Kraemer S. D. "The Biochemistry of Drug Metabolism – An Introduction - Testa - 2007 - Chemistry & Biodiversity - Wiley Online Library". *Chem. Biodivers* (2007)
104. Theodori, R., Karioti, A., Rančić, A., & Skaltsa, H. (2006). Linear sesquiterpene lactones from *Anthemis auriculata* and their antibacterial activity. *Journal of Natural Products*, 69(4), 662-664.
105. Tyagi, R., Rosa, B. A., & Mitreva, M. (2019). Chapter 12 - Omics-Driven Knowledge-Based Discovery of Anthelmintic Targets and Drugs. In K. Roy (Ed.), *In Silico Drug Design* (pp. 329-358). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816125-8.00012-2>
106. Veber, D.F., Johnson, S.R., Cheng, H.Y., Smith, B.R., Ward, K.W., et al. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. 2002; 2615-2623. [55] Site du collège National de Pharmacologie Médicale.
107. Veber, Daniel F., Stephen R. Johnson, Hung-Yuan Cheng, Brian R. Smith, Keith W. Ward, and Kenneth D. Kopple. "Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates." *Journal of medicinal chemistry* 45, no. 12 (2002): 2615-2623.
108. Venditti, A., Frezza, C., Rossi, G., Di Cecco, M., Ciaschetti, G., Serafini, M., & Bianco, A. (2016). Secondary metabolites with ecologic and medicinal implications in *Anthemis cretica* subsp. *petraea* from Majella National Park. *AIMS Molecular Science*, 3(4), 648-660.
109. Waterbeemd, H., & Gifford, E. (2000). ADMET in silico modeling: towards prediction paradise? *Nat. Rev Drug Discov*, 2(3), 192-204.
110. Yoshida, H., Kawai, F., Obayashi, E., Akashi, S., Roper, D. I., Tame, J. R., & Park, S. Y. (2012). Crystal structures of penicillin-binding protein 3 (PBP3) from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the apo and cefotaxime-bound forms. *J Mol Biol*, 423(3), 351-364. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2012.07.012>

111. Zhang, Luoping, Cliona M. McHale, Nigel Greene, Ronald D. Snyder, Ivan N. Rich, Marilyn J. Aardema, Shambhu Roy, Stefan Pfuhler, and Sundaresan Venkatakahalam. "Emerging approaches in predictive toxicology." *Environmental and molecular mutagenesis* 55, no. 9 (2014): 679-688.
112. Zhou, S.-F., Zhou, Z.-W., Yang, L.-P., & Cai, J.-P. (2009). Substrates, inducers, inhibitors and structure-activity relationships of human Cytochrome P450 2C9 and implications in drug development. *Current medicinal chemistry*, 16(27), 3480-3675.

ب- المراجع باللغة العربية:

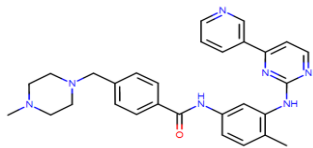
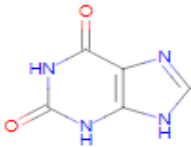
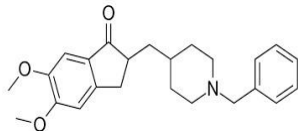

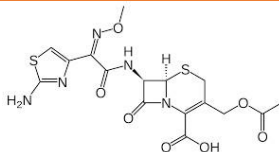
1. حليس ي، (2007) الموسوعة النباتية منطقة سوف: النباتات الصحراوية الشاسعة ي منطقة العرق الشرقي الكبرى، مطبعة الوليد، الوادي، الجزائر، ص.01-98.
2. الخطيب. أ، 1991، الفصائل النباتية، ديوان المطبوعات الجامعية، بن عكنون، الجزائر.
3. عبد الإله بيش مصطفى، الامتصاص والعوامل المؤثرة فيه، 2018

الملاحق

الملحق 1: التركيب الكيميائي (%) للزيت العطري من الأجزاء الهوائية من *A. stiparum* subsp. *sabulicola* باستخدام كروماتوغرافيا الغاز مع كاشف تأين اللهب (GC-FID) ومطياف الكتلة كروماتوغرافيا الغاز (GC-MS) (Chemsal et al., 2018).

N°	Compound	Composition (%)	RI ^a	RI ^{lit} on DB5	Identification method
1	Cumene	0.49	906	924	1, 2
2	α-Pinene	0.49	936	932	1, 2, 3
3	Camphene	0.24	950	946	1, 2
4	6-Methyl-5-heptene-2-one	4.34	976	981	1, 2
5	β-Pinene	0.05	978	974	1, 2, 3
6	o-Cymene	0.05	1009	1022	1, 2
7	Eucalyptol (1,8 Cineol)	0.26	1024	1026	1, 2, 3
8	Limonene	0.06	1025	1024	1, 2, 3
9	γ-Terpinen	0.15	1051	1054	1, 2
10	Camphor	6.73	1123	1141	1, 2, 3
11	Borneol	0.28	1150	1165	1, 2
12	Isogeranial	0.99	1156	1174	1, 2
13	α-Terpinol	0.10	1176	1186	1, 2, 3
14	2-Decanone or 3-Decanone	0.13	1178	1190	1, 2
15	n-Dodecane	0.10	1200	1200	1, 2
16	δ-Element	0.49	1340	1335	1, 2
17	Neryl acetate	0.17	1342	1359	1, 2
18	β-Damascenone	0.18	1348	1383	1, 2
19	Decanoic acid	0.29	1349	1364	1, 2
20	α-Copaene	0.62	1379	1374	1, 2
21	Methyleugenol	0.12	1385	1403	1, 2
22	β-Bourbonene	0.12	1388	1387	1, 2
23	β-Element	0.28	1390	1389	1, 2, 3
24	β-Caryophyllene	1.97	1408	1417	1, 2, 3
25	β-Gurjunene	0.15	1431	1431	1, 2, 3
26	Seychellene	0.64	1447	1444	1, 2
27	α-Humulene	0.33	1455	1452	1, 2
28	Alloaromadendren	0.57	1460	1458	1, 2
29	Aromadendrane < dehydro- >	0.41	1462	1460	1, 2
30	Sesquiceneole < dehydro- >	4.46	1469	1469	1, 2
31	Sesquiceneole < 7-epi-1,2-dehydro- >	0.16	1471	1471	1, 2
32	Germacrene D	11.13	1481	1484	1, 2, 3
33	δ-Selinene	0.34	1492	1492	1, 2
34	β-Himachalene	5.19	1500	1500	1, 2
35	(E,Z)-α-Farnesene	0.50	1501	1505	1, 2
36	1,5-Cycloundecadiene, 8,8-dimethyl-9-methylene-	0.84	1504	1485	1, 2
37	β-Bisabolene	0.18	1505	1505	1, 2
38	γ-Cadinene	1.60	1510	1513	1, 2
39	δ-Cadinene	1.15	1520	1522	1, 2
40	Isoamyl salicylate	6.45	1523	1535	1, 2
41	cis-3-Hexenyl Benzoate	0.74	1545	1565	1, 2
42	γ-Element	0.05	1570	1434	1, 2
43	Spathulenol	6.50	1572	1577	1, 2, 3
44	Caryophyllene oxide	2.56	1578	1582	1, 2, 3
45	Globulol	0.44	1589	1590	1, 2
46	Isoaromadendrene epoxide	1.22	1592	1639	1, 2
47	Ledene oxide-(II)	0.65	1604	1646	1, 2
48	Cubebol	0.56	1630	1645	1, 2
49	Cedren-3-one < 2-epi-α >	2.22	1631	1626	1, 2
50	Hexenyl Phenyl acetate < (3Z)- >	1.50	1635	1632	1, 2
51	t-Cadinol	11.01	1640	1638	1, 2
52	β-Eudesmol	0.53	1641	1649	1, 2
53	α-Cadinol	2.56	1643	1652	1, 2
54	Edusmol < 7-epi-α >	1.41	1653	1662	1, 2
55	Khusinol	0.88	1658	1679	1, 2
56	α-Bisabolol	1.39	1673	1685	1, 2
57	cis-Z-α-Bisabolene epoxide	3.80	1704	-	1, 2
58	Nuciferol < (Z)- >	0.32	1713	1724	1, 2
59	Farnesol < 2Z,6E- >	0.42	1720	1722	1, 2
60	γ-Costol	0.26	1746	1745	1, 2
61	Cedryl acetate	0.26	1769	1767	1, 2
62	Farnesyl acetate < (2Z,6E)- >	0.28	1812	1821	1, 2
63	E-10-Pentadecenol	0.13	1908	-	1, 2
64	Pimaradiene	0.08	1962	1948	1, 2
65	Hexadecanoic acid	0.43	1981	1959	1, 2
66	Thunbergol	0.35	2002	2032	1, 2
67	Hexadecanoic acid, trimethylsilyl ester	0.30	2040	2047	1, 2
68	Heneicosane	0.67	2100	2100	1, 2
69	1,18-Nonadecadien-7,10-dione	0.10	2168	2062	1, 2
70	Epimanol	0.55	2265	2057	1, 2
71	Tricosane	3.29	2306	2300	1, 2
72	Pentacosane	0.78	2500	2500	1, 2
	Total identified:	99.02			

الملحق 2: المركبات المرجعية للإنزيمات المستهدفة.

الإنزيم	المركب المرجعي	الصيغة الكيميائية	الشكل ثنائي الأبعاد (2D)	الاسم
Abl Kinase	STI571	$C_{29}H_{31}N_7O$		Imatinib
Desulfo- Xanthine Oxidase	XAN	$C_5H_4N_4O_2$		Xanthine
AChE	E20	$C_{24}H_{29}N_3O_3$		Donepezil
TyrRs for <i>S.aureus</i> tyrosyl-TRNA synthetase	SB-239629	$C_{17}H_{25}N_3O_9$		/
Penicillin – binding protein3	CEF	$C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$		Cefotaxime