



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة الشهيد حمه لخضر بالوادي
كلية العلوم الطبيعية والحياة



Universitaire Alchahid Hamma Lakhder
Elooud Département des sciences naturelles et la vie

مذكرة تخرج بعنوان:

دراسة الإلتحام الجزيئي والتنبؤ بخصائص ADMET لمركبات الزيت الأساسي لنبات *cotula*
cinerea

لنيل شهادة ماستر أكاديمي دفعة 2024 تخصص فيزيولوجيا النبات والتنوع الحيوي

تحت إشراف البروفيسور

شمسة أحمد خليفة

من إعداد الطالبتين

- جابوربي انتصار
- شريط يسرى

نوقشت بتاريخ 06/06/2024
• لجنة المناقشة:

رئيسا	جامعة الشهيد حمه لخضر الوادي	أ. محاضر	لعوج حسن
مشرفا	جامعة الشهيد حمه لخضر الوادي	أ.محاضر	شمسة أحمد خليفة
مناقشا	جامعة الشهيد حمه لخضر الوادي	أ.محاضر	بن قدور منية

السنة الجامعية: 2024/2023

وَمِنَ الَّذِينَ آمَنُوا بِمَوَاسِمِ
بُرُوجِ الَّذِينَ آمَنُوا بِمَوَاسِمِ
وَالَّذِينَ آمَنُوا بِمَوَاسِمِ
وَالَّذِينَ آمَنُوا بِمَوَاسِمِ

شكر وعرفان

{وَإِذ تَأَذَّنَ رَبُّكُمْ لَئِن شَكَرْتُمْ لَأَزِيدَنَّكُمْ وَلَئِن كَفَرْتُمْ إِنَّ عَذَابِي لَشَدِيدٌ}

الحمد لله حمدا كثيرا طيبا مباركا فيه على إحسانه والشكر له على توفيقه
وامتنانه ونشهد أن لا إله إلا الله وحده لا شريك له تعظيما لشأنه ونشهد أن سيدنا
ونبينا محمد عبده ورسوله الداعي إلى رضوانه صلى الله عليه وعلى آله
وأصحابه وأتباعه وسلم فالشكر لله أولا وأخرا على أن وفقنا وأمدنا بالقوة
والإرادة لإتمام هذا العمل؛ ولأن الاعتراف لأهل الفضل بفضلهم واجب يطوق
عنق صاحبه فإننا نتقدم بأسمى عبارات الشكر والحب للعائلة على دعمهم لنا.

كما نتقدم بفائق عبارات الشكر والتقدير والاحترام للأستاذ البروفيسور " شمسة أحمد
خليفة " على

نصحه وتوجيه لنا لإتمام مذكرتنا والشكر الجزيل لأعضاء اللجنة العلمية لعوج حسن و
بن قدور منية لقبولهم تقييم وتقويم هذا العمل .

وأسمى عبارات الشكر إلى جامعة الشهيد حمه لخضر الوادي وكل طاقمها وأساتذتها
خاصة أساتذة قسم العلوم البيولوجية.

وإلى كل من مدّ لنا يد العون من قريب أو بعيد لإتمام هذا العمل المتواضع.

إهداء

إلهي لا يطيب الليل إلا بشكرك ولا يطيب الحال إلا بطاعتك ولا تطيب اللحظات إلا بذكرك ولا تطيب الجنة إلا برويتك.

إلى من أذى الأمانة وبلغ الرسالة ونصح الأمة إلى من بعث نورًا وهدى للبشرية إلى خاتم النبيين والمرسلين - محمد صلى الله عليه وسلم -

إلى المرابطين على ثغور غزة إلى شهداء الأقصى إلى أبطال العبور المقدس إلى المدافعين عن شرف الأمة إلى أولئك القابعين تحت النار يعلمون الأمة كتاب ربها

إلى من ربّاني صغيرا إلى روعي وحبّة قلبي إلى كُلي وجُزئي إلى سر سعادتي إلى منبع الإشراق والأمل إلى من رافقتني دعواتها دومًا إلى مربّية الأجيال إلى موجهتي منذ صغري إلى أمي *عبيد شهرة*

إلى عقب طفولتي إلى دفء حياتي إلى ملجئي وملأذي إلى من أحمل اسمه بكلّ عزّ وافتخار إلى أبي الغالي *بوبكر جابوربي*.

إلى أصحاب الابتسامة اللطيفة إلى شموع حياتي وسندي، إلى إخوتي *العيد، يحي، يونس*، إلى رفيقة روعي ومبدعتي أختي الوحيدة *لينا*.

إلى جدتي * فريدة برور * و*يمينة بن لمنور*بارك الله عمرهما، إلى روح جدي*بوبكر جابوربي*و*العيد عبيد * رحمهما الله.

إلى أحوالي و خالاتي، إلى أعمامي وعماتي، إلى كل أهلي، إلى رفقاء دربي و أصدقائي الذين تحلّوا بالإخاء وتميزوا بالوفاء، إلى كل من علّمني ولو حرف في حياتي، إلى كل من ساندني بالقليل أو الكثير، من قريب أو من بعيد ولو بكلمة طيبة أو ابتسامة؛ إلى كل من أقسموا أن لا يبرحوا حتى يبلغوا ، إليكم أهدي هذا العمل المتواضع ، كل الحب والتقدير...

إنتصار

إهداء

إلهي لا يطيب الليل إلا بشكرك ولا يطيب النهار إلا بطاعتك ولا تطيب اللحظات إلا بذكرك ولا تطيب الآخرة إلا بعفوك ولا تطيب الجنة إلا برويتك فالحمد لله الذي بنعمته وفضله تتم الصالحات.

إلى من بلغ الرسالة وأدى الأمانة ونصح الأمة إلى نبي الرحمة ونور العالمين.. سيدنا محمد صل الله عليه وسلم.

إلى سندي ومدرستي الأولى في الحياة رمز العطاء والمحبة والقوة إلى شمسي التي لا تغيب التي أشعتها تمدني بالقوة والعزم للوصول إلى طموحاتي إلى من كان داعمي وواثق من قدرتي إلى من رباني برموش عينيه إلى من حصد الأشواك عن دربي ليمهد لي طريق العلم إلى أبي نور عيني.

إلى نبع الحنان والدفئ، مصدر السعادة والأمل، قمري المنير الذي أنار حياتي ودربي، إلى من كانت دعواتها ترافقني ما حبيبت، إلى القلب ناصع البياض الحنون، إلى من ربنتي برموش عينها أحسن تربية إلى من تكون الجنة تحت قدميها الشريفتين إلى أمي أغلى الناس.

أريد أن أقول لكما شيئاً لطالما أردت قوله "يتيم كل طفل لستما والديه "

إلى سندي الثاني في الحياة، مصدر قوتي وإلهامي إلى توأم روحي أخوتي "الساسى" و "وليد"

إلى ملائكتي الحارسة، وأطيب وأحن القلوب، إلى من كانت دعواتهم سبب نجاحي وتوفيقي إلى من كانوا مصدر الدعم لي في كل وقت، إلى خالاتي "سعاد، نجاه، كريمة"

إلى من كانوا مصدر دعم وقوة، ومن كانت نظراتهم مليئة بالحب والحنان إلى مصدر البركة والعطاء أجدادي الغاليين على قلبي "محمد رحمه الله، زبيدة، لاحقة، على رحمه الله"

إلى كل أقاربي وعائلتي فردا فردا وأساتذتي الكرام، وكل من ساهم في تكليل هذا العمل بالنجاح من قريب أو بعيد .

يسرى

- جدول 1: تصنيف نبات شيحة الإبل *cotula cinerea Del* 8
- جدول 2: مركبات الزيت الأساسي *C. cinerea* 11
- جدول 3: يوضح برامج الإلتحام الجزيئي الرئيسية..... 18
- جدول 4: الحواسيب المستخدمة وخصائصها..... 24
- جدول 5: خصائص البروتينات الخمسة المدروسة..... 28
- جدول 6: قائمة الركائز (المركبات) المختارة للدراسة..... 29
- جدول 7: إعدادات الشبكة للبروتينات..... 30
- جدول 8: نتائج الإلتحام الجزيئي لـ 20 مركب مع بروتين 1JIJ 36
- جدول 9: نتائج الإلتحام الجزيئي لـ 20 مركب مع روتين 5KIR 42
- جدول 10: نتائج الإلتحام الجزيئي لـ 20 مركب مع روتين 3EUB 49
- جدول 11: نتائج الإلتحام الجزيئي لـ 20 مركب مع بروتين 4EY7 55
- جدول 12: نتائج الإلتحام الجزيئي لـ 20 مركب مع بروتين 2HYY 61
- جدول 13: الخصائص الشبيهة للأدوية لـ 20 ركيزة (مركب)..... 66
- جدول 14: نتائج ADMET (الإمتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي والإفراز والسمية)..... خطأ! الإشارة المرجعية غير معروفة.

- الشكل 1 : نبات *cotula cinerea* Del 8
- الشكل 2 : أزهار نبات *cotula cinerea* Del 8
- الشكل 3 : مناطق توزع نبات *cotula cinerea* 9
- الشكل 4 : توزع نبات *cotula cinerea* في الجزائر 10
- الشكل 5 : الخطوات الرئيسية للإلتحام الجزيئي 15
- الشكل 6 : عملية الإلتحام الجزيئي 16
- الشكل 7 : أنواع الإلتحام الجزيئي 17
- الشكل 8 : الصفحة الرئيسية لموقع قاعدة بيانات PDB 25
- الشكل 9 : الواجهة الرسمية لموقع Pubchem 26
- الشكل 10 : الصفحة الرئيسية لموقع SwissADME 26
- الشكل 11 : الصفحة الرئيسية لموقع ADMETlab 27
- الشكل 12 : الصفحة الرئيسية لموقع Tox-prediction 27
- الشكل 13 : الصفحة الرئيسية لموقع pkCSM 28
- الشكل 14 : البنية ثلاثية الأبعاد لبروتين 1JII 35
- الشكل 15 : السلسلة A لبروتين 1JII 35
- الشكل 16 : التفاعلات بين الموقع الفعال لبروتين 1JII و6 مركبات ذات أعلى طاقة ربط 40
- الشكل 17 : البنية ثلاثية الأبعاد لبروتين 5KIR 41
- الشكل 18 : السلسلة A لبروتين 5KIR 41
- الشكل 19 : التفاعلات بين الموقع الفعال لبروتين 5KIR و6 مركبات ذات أعلى طاقة ربط 48
- الشكل 20 : البنية ثلاثية الأبعاد لبروتين 3EUB 49
- الشكل 21 : السلسلة A لبروتين 3EUB 49
- الشكل 22 : البنية ثلاثية الأبعاد لبروتين 4EY7 55

- الشكل 23 : السلسلة A لبروتين 4EY7 55
- الشكل 24 : لتفاعلات بين الموقع الفعال لبروتين 4EY7 و6 مركبات ذات أعلى طاقة ربط 60
- الشكل 25 : البنية ثلاثية الأبعاد لبروتين 2HYY 60
- الشكل 26 : السلسلة A لبروتين 2HYY 60
- الشكل 27 : التفاعلات بين الموقع الفعال لبروتين 2HYY و6 مركبات ذات أعلى طاقة ربط 65
- الشكل 28 : رادار التوافر البيولوجي للمركبات والمتحصل عليها باستخدام موقع SwissADME 70
- الشكل 29 : مخطط BOILED-Egg لتقييم الإمتصاص المعوي (HIA) والنفذية عبر الحاجز الدموي الدماغي (BBB) 74

PDB: Protein Data Bank.

NCBI: National Center for Biotechnology Information.

NIB: National Institute of Biology.

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire.

RX: Radiographie.

ADMET: Absorption Distribution Métabolisme Excrétion Toxicité.

DXO: Desulfo-Xanthine Oxidase.

AchE: Acetylcholinesterase.

COX-2: Cyclooxygénase -2.

ΔG : Variation de l'énergie libre.

3D: Trois dimensions.

C. Cinerea : *Cotula Cinerea*.

الجزء النظري:

الفصل الأول: نبات *Cotula cinerea*

I. نبات *cotula cinerea* 7

1. I. التعريف 7

2. I. التصنيف العلمي 8

3. I. توزع نبات *C. cinerea* 9

1.3. I. التوزع في العالم 9

2.3. I. التوزع في الجزائر 9

4. I. الإستعمالات العلاجية التقليدية 10

5. I. أهم الدراسات القبلية للنبات 11

6. I. مركبات الزيت الأساسي لنبات *C. cinerea* 11

I. تقنية الإلتحام الجزيئي 14

1. I. خطوات الإلتحام الجزيئي 14

2. I. أدوات الإلتحام الجزيئي 15

1.2. I. المستقبل 15

2.2. I. الركيزة 16

3. I. تحديد الهياكل ثلاثية الأبعاد لكل من المستقبل والركيزة 16

4. I. أنواع الإلتحام الجزيئي 17

1.4. I. الإلتحام الصلب 17

2.4. I. الإلتحام المرن 17

3.4. I. الإلتحام الشبه مرن 17

5. I. البرامج المستعملة في الإلتحام الجزيئي 18

6. I. أنواع التفاعلات المحتملة بين المستقبل والركيزة 18

1.6. I. الروابط الهيدروجينية 18

2.6. I. الروابط الأيونية 19

3.6. I. الروابط فان دير فالس 19

4.6. I. الروابط الكارهة للماء 19

7. I. تطبيقات الإلتحام الجزيئي في إكتشاف الأدوية 19

1.7. I. الفحص الافتراضي 20

3.7. I. التنبؤ بالآثار الجانبية للدواء 20

4.7. I. علم الأدوية المتعددة 21

5.7. I. إعادة إستخدام الأدوية 21

I. المواد 24

24	1.I الأجهزة المستعملة
24	2.I البرامج المستعملة
24	• برنامج AutoDock
25	3.I المواقع
25	1.3.I بنك بيانات البروتين PDB
25	2.3. I Pubchem
26	3.3. I SwissADM
26	4.3. I ADMETlab
27	6.3. I Pkcsm
28	II. الطرق المستعملة
28	1.II تحضير البروتين
29	2.II تحضير الركيزة
30	III. عملية الإلتحام الجزيئي
31	IV . ADMET
31	1.IV خصائص ADMET
32	2. IV أهمية خصائص ADMET
35	I. تحليل نتائج الإلتحام الجزيئي لـ 20 مركب مع البروتينات المدروسة
35	1.I تحليل نتائج الإلتحام الجزيئي لبروتين Tyrosyl-tRNA synthetase (1JIJ) for <i>S. aureus</i>
41	1.2.I بروتين Cyclooxygenase-2
49	3.I. تحليل نتائج الإلتحام الجزيئي لبروتين Desulfo-Xanthine Oxidase (3EUB)
49	1.3.I بروتين Desulfo-Xanthine Oxidase
54	4.I تحليل نتائج الإلتحام الجزيئي لبروتين Acetylcholinesterase (4EY7)
60	5.I تحليل نتائج الإلتحام الجزيئي لبروتين Abl Kinase (2HYY)
60	1.5.I بروتين Abl Kinase
66	II نتائج ADMET للزيوت الطيارة لنبات <i>cotula cinerea</i>
75	1. II مناقشة نتائج الإلتحام الجزيئي للزيت الأساسي لنبات <i>cotula cinerea</i> مع البروتينات المدروسة
75	1.1. II البروتين المضاد للبكتيريا (S. aureus TyrRS) 1JIJ
76	1.2. II البروتين المضاد للالتهابات COX-2(5KIR)
76	2.2. II البروتين المضاد للأكسدة Desulfo-xanthine oxidase (3EUB)
77	3.2. II البروتين المضاد للزهايمر (4EY7) Acetylcholinesterase
78	4.2. II البروتين المضاد للسرطان (2HYY) Abl kinase

المخلص

تهدف هذه الدراسة لتحديد الفعالية البيولوجية لـ 20 مركب للزيت الأساسي للنبتة *Cotula Cinerea* إتجاه TyrRS for *S.aureus* tyrosyl-tRNA Desulfo-XanthineOxidas ،Cyclooxygenase،synthetase ،التأكسدي، الزهايمر، السرطان وذلك من خلال دراسة الإلتحام الجزيئي عبر الحاسوب، حيث تم في هذا العمل إستعمال برنامج Autodock لتقييم التفاعلات بين المركبات والبروتينات المستهدفة وخصائصها الدوائية والسمية بإستخدام SwissADME وProToxII والتي سمحت بالتنبؤ بخصائص مختلفة مثل : القابلية للذوبان، السمية المحتملة، الإمتصاص المعوي والدماغي وغيره أوضحت النتائج المتحصل عليها أن هناك 5 مركبات: ذات طاقة ربط عالية نحو الموقع الفعال للبروتينات المدروسة Germacrene B, α -Bisabolol , Neryl isobutyrate ,Bisabolol Oxide A حيث بلغت طاقة الإرتباط الحرة (-9.01 كيلو كالوري/مول ، -7.97 كيلو كالوري/مول ، -8.05- كيلو كالوري/مول ، -8.49- كيلو كالوري/مول و -8.80- كيلو كالوري/مول على التوالي). وفقا للنتائج المتحصل عليها سجلت هذه المركبات أكثر نشاطا مقارنة بالمركبات الأخرى تجاه البروتينات المذكورة، مما يجعلها مرشحة لتكون ذات فعالية بيولوجية تجاه النشاط البكتيري، الإلتهابي، التأكسدي، الزهايمر، السرطان.

الكلمات المفتاحية: *Cotula Cinerea* ، الإلتحام الجزيئي، ADMET ،Autodock.

Abstract:

This study aims to determine the biological effectiveness of 20 compounds of the essential oil of the *Cotula Cinerea* plant towards TyrRS for *S. aureus* tyrosyl-tRNA synthetase, Cyclooxygenase, Desulfo-Xanthine Oxidase, Acetylcholinesterase, Abl kinase, which are responsible for inhibiting bacterial, inflammatory, oxidative, Alzheimer's, and cancer activity. By studying molecular docking via computer. In this work, the Autodock program was used to evaluate the interactions between target compounds and proteins and their pharmacological and toxicological properties using SwissADME and ProToxII, which allowed the prediction of various properties such as: solubility, potential toxicity, intestinal and cerebral absorption, etc. The results obtained showed that there are 5 compounds: with high binding energy towards the active site of the studied proteins: Germacrene B, α -Bisabolol, Neryl isobutyrate, and Bisabolol Oxide A, where the free binding energy reached (-9.01 kcal/mol, -7.97 kcal/mol, 8.05). - kcal/mol, -8.49 kcal/mol and -8.80 kcal/mol, respectively). According to the results obtained, these compounds were more active compared to other compounds toward the aforementioned proteins, which makes them candidates to be biologically effective toward bacterial, inflammatory, oxidative, Alzheimer's, and cancer activity.

Key words: *Cotula Cinerea*, molecular docking, ADMET, Autodock.

Résumé

Cette étude vise à déterminer l'efficacité biologique de 20 composés de l'huile essentielle de la plante *Cotula Cinerea* envers TyrRS pour la tyrosyl-ARNt synthétase de *S. aureus*, Cyclooxygénase, Desulfo-Xanthine Oxidase, Acétylcholinestérase, et la kinase Abl, qui sont responsables de l'inhibition de l'activité bactérienne, inflammatoire, oxydative, de la maladie d'Alzheimer et du cancer. En étudiant le docking moléculaire via ordinateur. Dans ce travail, le programme Autodock a été utilisé pour évaluer les interactions entre les composés cibles et les protéines ainsi que leurs propriétés pharmacologiques et toxicologiques en utilisant SwissADME et ProToxII, ce qui a permis de prédire diverses propriétés telles que : la solubilité, la toxicité potentielle, l'absorption intestinale et cérébrale, etc. Les résultats obtenus ont montré qu'il y a 5 composés avec une énergie de liaison élevée vers le site actif des protéines étudiées : Germacrène B, α -Bisabolol, Neryle isobutyrate, et Bisabolol Oxide A, où l'énergie libre de liaison a atteint (-9,01 kcal/mol, -7,97 kcal/mol, -8,05 kcal/mol, -8,49 kcal/mol et -8,80 kcal/mol, respectivement). Selon les résultats obtenus, ces composés étaient plus actifs par rapport à d'autres composés envers les protéines mentionnées, ce qui les rend candidats à être biologiquement efficaces envers l'activité bactérienne, inflammatoire, oxydative, de la maladie d'Alzheimer et du cancer.

Mots clés : *Cotula Cinerea*, docking moléculaire, ADMET, Autodock.

المقدمة العامة

وجد الباحثون في بعض الدراسات أن هناك ما يقارب 50.000 الى 70.000 نوع من النباتات المستخدمة في الطب البديل في جميع أنحاء العالم ويتم إستخدام أكثر من 35,000 نوع من النباتات الطبية في إستعمالات مختلفة، فنظرا لخصائصها العلاجية تعد من أكثر النباتات إثارة للإهتمام مؤخرا لإكتشاف أدوية جديدة لعلاج الأمراض (منصور، 2006).

نبات *Cotula cinerea* من النباتات الطبية المتواجدة في نصف الكرة الجنوبي من بينها الجزائر التي تتميز بتنوعها البيولوجي (حليس، 2007)، فلقد تمت عدة دراسات لتحديد العناصر الأساسية لهذا النبات والمتمثلة في وجود الفلافونويدات، التربينات، القلويدات، الصابونينات وأهمها الزيوت الأساسية التي تحتوي على مركبات كيميائية ومن المعروف أن هذه الأخيرة لها تأثيرات بيولوجية واسعة فيما يخص كل من النشاط البكتيري، الإلتهابي، التأكسدي، الزهايمر، السرطان. ولتحديد إمكانية مركبات الزيت الأساسي لنبات *Cotula cinerea* في تثبيط البروتينات تجاه TyrRS (for *S. aureus* tyrosyl-tRNA synthetase(1JII), Desulfo-(Cyclooxygenase5KIR), Abl kinase(2HYY)، (4EY7)Acetylcholinesterase، XanthineOxidas(3EUB) المسؤولة عن الأمراض المذكورة. (Djelloul et al, 2015).

تستعمل عدة تقنيات ودراسات تجريبية من بينها الإلتحام الجزيئي التي تعد من التقنيات الحسابية القوية للتنبؤ بالتفاعلات والإرتباطات بين الركيزة والبروتينات المستهدفة والتي توفر رؤية قيمة في مدى إكتشاف أدوية جديدة مستقبلا وتطويرها وذلك بالنظر إلى مدى امتصاصها وتوزيعها واستقلابها وطرحها وكذلك سميتها (Trott et al, 2012).

- فما هي مركبات الكيميائية للزيت الأساسي لنبات *Cotula cinerea*؟
- وهل يمكن التنبؤ بالفعالية البيولوجية لهذه المركبات؟

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

الجزء النظري:

الفصل الأول يقدم دراسة لنبات *C. cinerea* ومركباته وتصنيفه العلمي واستعماله التقليدي أما الفصل الثاني تناول مفهوم الإلتحام الجزيئي وأدواته وتطبيقاته والبرامج والمواقع المستعملة في الدراسة.

أما الجزء التطبيقي كان على النحو الآتي:

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

الجزء النظري

الفصل الأول

نبات *cotula cinerea*

مقدمة

تعرف النباتات الطبية بإحتوائها على مادة كيميائية فعالة أو أكثر بتراكيز مختلفة في أجزاء معينة من النبات لها تأثير فسيولوجي على جسم الإنسان وتستخدم في العلاج (حلمي وآخرون،1997) . ليست كل النباتات الطبية عطرية لعدم إحتواء البعض منها على زيوت أساسية متطايرة (محمد وآخرون،1996) .

تنقسم النباتات الطبية إلى قسمين من حيث المصدر، الأول هي النباتات البرية الطبيعية أما الثاني هي نباتات ذات زراعة خاصة من قبل شركاء صيدلانين أو مختصين بالزراعة (محمود وآخرون،2008) .

في هذا الفصل تتم دراسة نبات *cotula cinerea* وهو نبات طبي عطري من عائلة *Asteraceae*.

I. نبات *cotula cinerea*

يدعى "بشيحة الإبل" أو "القرطوفة" وعلميا ب "*cotula cinerea*" أو " *brocchia cinerea*" (حلمي وآخرون،1997) .

نبات يتميز برائحته العطرية القوية التي تذكرنا برائحة الشيح *Artemisia herba alba* (حليس،2007) .

I. I. التعريف

عشبة برية، حولية، مصوفة من عائلة *Asteraceae* سيقانها مائلة في الأول ثم منتصبه يتراوح طولها ما بين 20 و40 سم، وأقطار رؤيساها بين 6 و7 مم، أوراقها سميكة، مقسمة في أجزائها العليا إلى ثلاثة أو خمسة فصوص. أزهارها رؤيسات فردية، مصوفة، أنبوبية الشكل، سمراء في الأول ثم صفراء عند النضج والانفتاح، ثمارها اليايسة مجنحة ، مخططة ، صغيرة للغاية (Bencheikh,2005) ; حلمي وآخرون،1997) .



الشكل 22 : أزهار نبات *Del cotula cinerea* (حلمي، 2008)



الشكل 1: نبات *Del cotula cinerea* (Boukhobz et al,2020)

2.1. التصنيف العلمي

يصنف نبات شبيحة الإبل *Del cotula cinerea* كما هو ما موضح في الجدول

التالي:

جدول 1: تصنيف نبات شبيحة الإبل *Del cotula cinerea* (Belhattab, 2002) (Bouziane,2001)

Végétale	المملكة Règne
Phanerogames ou Spermaphytes	الشعبة Embranchement
Angiospermes	تحت الشعبة Sous Embranchement
Dicotyledon ou Endicots	الطائفة Classe
Asteridees	تحت الطائفة Sous Classe
Asterales ou Tubiflorales	الرتبة Ordre
<i>Asteraceae</i> ou <i>composeae</i>	العائلة Famille

Cotulaou Brocchia	Genre الجنس
<i>Cotula Cinerea</i> Del	Espèce النوع
AL gartoufa ou chiria ou robita	Nom vernaculaires الإسم الشائع

3.I. توزيع نبات *C. cinerea*

1.3.I. التوزيع في العالم

تتواجد نباتات "*C. cinerea*" في الصحراء الكبرى وفي صحاري آسيا، الهند، إيران وكذلك في صحاري شبه الجزيرة العربية (Ozenda,1997). كما تتواجد في المغرب (Hmamouchi, 1997)، موريتانيا (Ouldbabah,2003)، مصر، الجزائر (Bouziane, 2002) (محمود وآخرون، 2001).

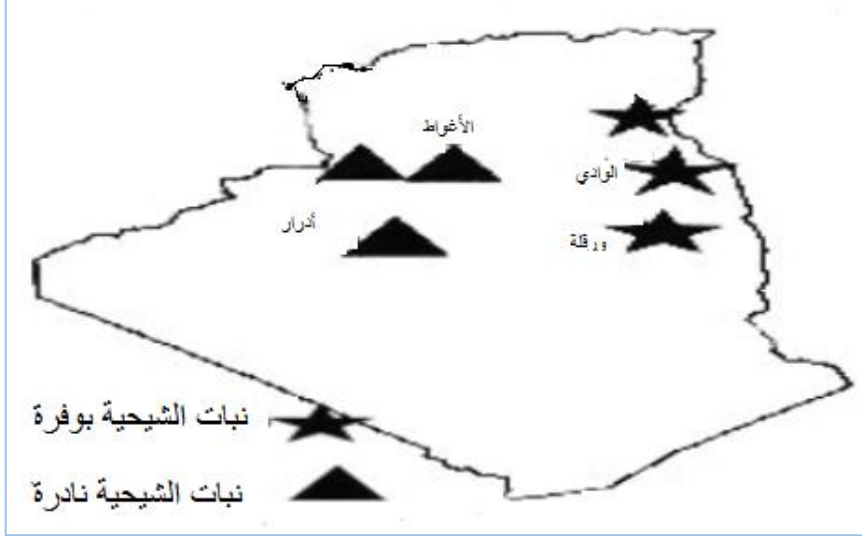


الشكل 03 3 : مناطق توزيع نبات *cotula cinerea* (Ouldbabah.,2003)

2.3.I. التوزيع في الجزائر

ينمو النبات في الجزائر في المناطق الصحراوية والشبه جافة خاصة في جنوب الشرق الجزائري حيث تفضل التربة الرملية، الغضارية الخفيفة (Benhouhou,2000)(Ben Amour,2011) كمنطقة ورقلة (Bouziane,2002)، الوادي وجنوب تبسة (Bencheikh,2015)، وادي ميزاب (Bouziane,2002)

وتندوف (Dendougui et al,2012) وتكون نادرة جدا في منطقة الهقار والطاسيلي.
(Ben Amour,2011)



الشكل 4 04: توزيع نبات *Cotula cinerea* في الجزائر (Ben Amour,2011)

4.I. الإستعمالات العلاجية التقليدية

يتم إستعمال النبات *C. cinerea* أو ما يشيع ب " القرطوفة " لدى السكان المحليين في الطب التقليدي بجنوب الجزائر لعلاج عدة أمراض:

- أمراض الهضمية: مثل عسر الهضم والانتفاخ والإمساك (منصور، 2006)
- أمراض الجهاز التنفسي: مثل السعال ونزلات البرد والتهاب الشعب الهوائية (Bouziane,2002)
- الأمراض الجلدية: مثل الجروح والالتهابات وحب الشباب .
- الأمراض النسائية: مثل إضطرابات الدورة الشهرية وتخفيف آلام الطمث (Benhouhou,2000)

تستخدم جميع أجزاء النبات بأشكال مختلفة عن طريق النقع، الغلي، الاستنشاق (Bensizerara et al,2013) كما أنها نافعة لضربة الشمس ، ومنهم من يستعملها ضمادة على الجبين للتخفيف من الحمى (Dendougui et al,2012)

5.I. أهم الدراسات القبلية للنبات

تمت دراسة بعض المكونات الكيميائية لهذا النبات وتحديدًا في منطقة ورقلة، وذلك باستخدام أجهزة الكروماتوغرافيا، والتي أكدت وجود مركبات الفلافونويد والتيربينية في كل من الأزهار والأوراق بنسب متشابهة (Bouziane,2002). كما أظهرت المركبات المتطايرة للجزء الهوائي من نبات *C. cinerea* من خلال استخلاص الزيت العطري أنها ذات نشاط مضاد للبكتيريا (*Bacillus subtilis*) و للفطريات والخميرة (Ben Amour,2011) وإضافة لذلك أثبتت الفعالية البيولوجية للزيت الأساسي للنبات *cotula cinerea* ضد 7 سلالات بكتيرية حيث سجل قطر تثبيط يتراوح ما بين 20 إلى 55 ملم (Abdeni , 2014)

تم تحديد 33 مركب تمثل 98% من الزيت الأساسي لنبات *cotula cinerea* عن طريق التحليل الكروماتوغرافي الغازي (djellouli et al,2015). لكن وجد وجود 22 مركبًا كيميائيًا خلال فترة الإزهار و21 مركبًا خلال فترة الثمار بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (Chouikh et al, 2015)

6.I. مركبات الزيت الأساسي لنبات *C. cinerea*

الجدول 02 : مركبات الزيت الأساسي *C. cinerea* (موسوي ع. 1987)

(Djellouli et al,2015) (مشار إليه في الملحق)

Name of compounds	Area%
1. α -fenchene	0.26
2. α -phellandrene	0.08
3. Limonene	0.98
4. (E) β -ocimene	0.41
5. Cis-dihydromultifidene	0.25
6. (Z)-sabinyl acetate	1.18
7. Terpinolene	0.05

8. Linalool oxide	0.13
9. Linalool	0.61
10. Limonene epoxide cis-	18.26
11. Trans-piperitol	2.54
12. Thymol methyl ether	15.04
13. Trans-carveol	13.79
14. Carvone	3.06
15. (E)-citral	24.01
16. Carvacrol	15.03
17. Bornyl acetate	1.15
18. Geranyl acetate	0.60
19. β -Elemene	0.15
20. Trans-caryophyllene	0.16
21. Caryophyllene B	0.04
22. Neryl isobutyrate	0.05
23. Bicyclogermacrene	0.44
24. (Z)-nerolidol	0.10
25. Nerolidol trans-	0.20
26. Germacrene B	0.06
27. Geranyl isopentanoat	0.11
28. α -Bisabolol	0.06
29. Farnesol	0.03
30. Bisabolol oxide	0.05
31. (Z)- β -ocimene	0.14
32. Bornyl isobutyrate	tr
33. Scapanol	0.12

الفصل الثاني

الإلتحام الجزيئي

مقدمة :

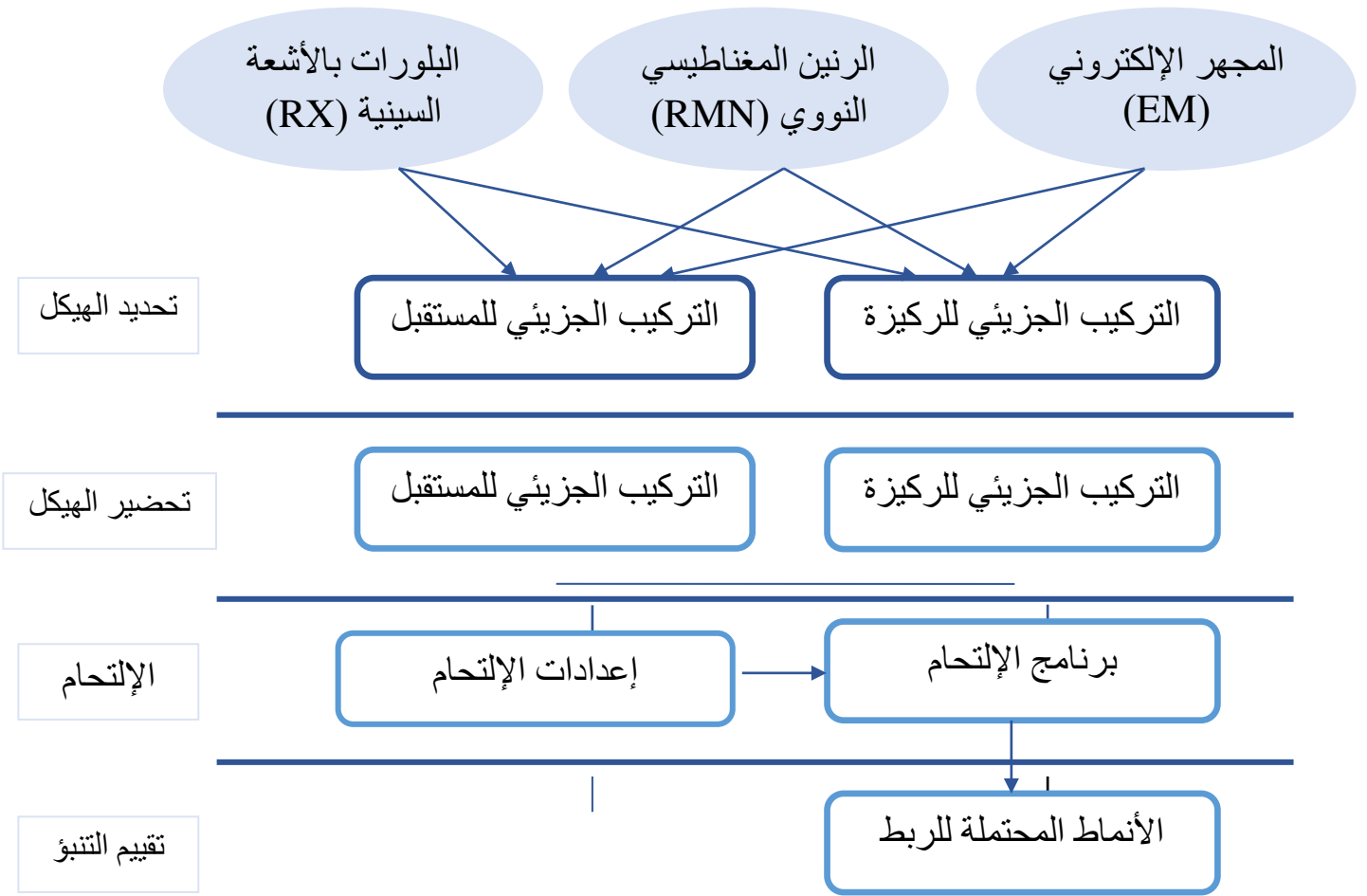
يعتبر الإلتحام الجزيئي أحد أحدث أساليب التحليل الحاسوبي إذ يهدف للتنبؤ وإعادة تكوين معقدات البروتين الركيزة (إعادة تركيب المركبات الجزيئية البروتين - الركيزة) وذلك بدراسة التفاعلات بين الجزيئات عن طريق التصوير البلوري بالأشعة السينية أو الرنين المغناطيسي (RMN)، كما يلعب دورا هاما في إكتشاف الأدوية الجديدة وتطويرها (Chang et al,2010) (Stahl et al,2001) .

I. تقنية الإلتحام الجزيئي

الإلتحام الجزيئي بالإنجليزية Molecular Docking وهو طريقة لمحاكاة التفاعلات الجزيئية باستخدام برامج حاسوبية تمكن من التنبؤ بالوضعية الأمثل للارتباط بين الركيزة والمستقبل الذي غالبا ما يكون بروتينا ذو بنية ثلاثية الأبعاد لتشكيل معقد مستقر باستخدام الخوارزميات الرياضية للبرنامج المستخدم، مما يساعد في تقييم فعالية المركبات الدوائية (Lenonardo et al,2015) (Filipe,2006)

1.I خطوات الإلتحام الجزيئي

يتم تحقيق الإلتحام الجزيئي عادة في أربع خطوات رئيسية:



الشكل 055 : الخطوات الرئيسية للإلتحام الجزيئي (Grasdidier, 2007)

2.1. أدوات الإلتحام الجزيئي

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

1.2.1. المستقبل

في التفاعلات البيولوجية يكون المستقبل عادة بروتينا قادرا على الارتباط مع جزيء آخر (الركيزة) بعدة أشكال وفي مواقع مختلفة (Beoutrait, 2008). ويتم تحميل هذه البروتينات من بنك بيانات البروتين بصيغة pdb ويمكن الوصول إليه مجانا عبر الإنترنت من الرابط التالي: www.rcsb.org (Fortune, 2006).

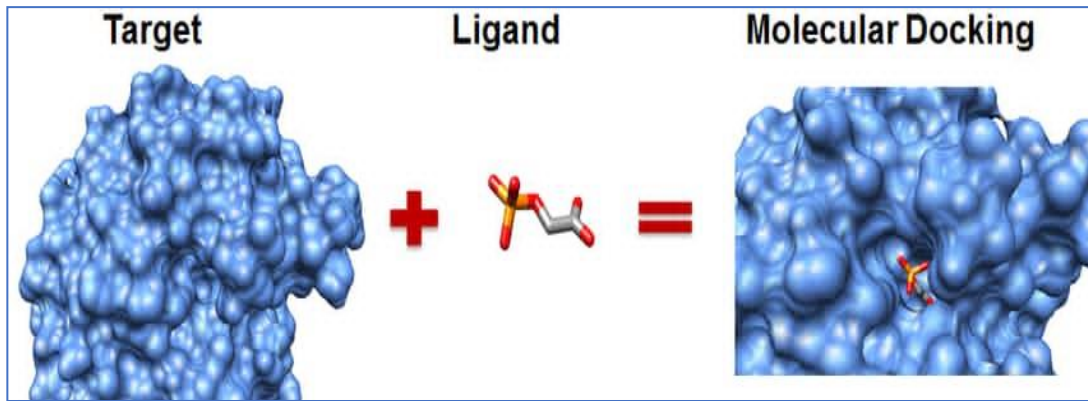
2.1.2. الركييزة

وهي جزيئات صغيرة ترتبط بجزيء كبير مستهدف (المستقبل)، ويشترط أن تكون ذات بنية ثلاثية الأبعاد عند الإلتحام الجزيئي، ويتم الحصول عليها بطريقتين:

1. إستخدام برامج البناء الجزيئي ثلاثي الأبعاد مثل: ChemDraw، Sybyl، Arguslab، Titan وغيرها تحتوي هذه البرامج على بنك من المركبات إذ يتم تنزيل الركييزة مع مراعاة بنيتها ونوع روابطها (المفردة- المزدوجة- الثلاثية).

2. يتم تحميلها من قاعدة البيانات الأكثر استخداما PubChem بصيغة mol2، sdf، smiles، pdb والتي يمكن الاطلاع عليها مجانا عبر الأنترنت من الرابط التالي :

(Grosdidier،2007) <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>



الشكل 066: عملية الإلتحام الجزيئي (Huang et al,2010)

3. I تحديد الهياكل ثلاثية الأبعاد لكل من المستقبل والركييزة

نتحصل على الهياكل ثلاثية الأبعاد عن طريق الطرق التجريبية

التالية: (Fortuné،2006)

- الرنين المغناطيسي النووي (RMN).
- المجهر الإلكتروني.
- علم البلورات بالأشعة السينية (RX).

4.I. أنواع الإلتحام الجزيئي

1.4.I. الإلتحام الصلب

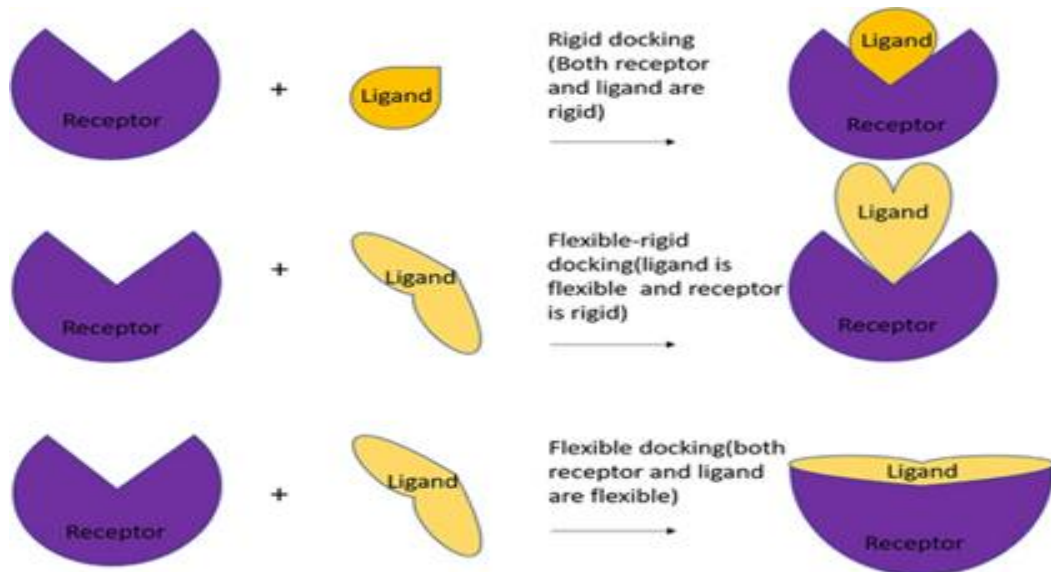
يتضمن هذا النوع من الإلتحام الحصول على تشكيل تفضيلي لنظام مستقبل-ركيزة مع مراعاة الحفاظ على البنية الداخلية الثابتة للجزيئين، في هذه الحالة لا يؤخذ بعين الاعتبار تمدد البنية الداخلية للركيزة المستقبل.

4.2.I. الإلتحام المرن

يتم فيه تغيير هياكل المستقبلات والركائز أثناء عملية الإلتحام بغرض تحسين التفاعل بين الجزيئين. ويستخدم هذا النوع من الإلتحام بشكل كبير في التحليلات البيولوجية وتصميم الأدوية لأنه يحاكي بشكل أفضل الظروف الحقيقية للتفاعلات البيولوجية (Globish،2006).

3.4.I. الإلتحام الشبه مرن

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



الشكل 7 07: أنواع الإلتحام الجزيئي (Mohanty et al,2023)

5.I. البرامج المستعملة في الإلتحام الجزيئي

في الوقت الحالي يتوفر أكثر من 40 برنامج للإلتحام الجزيئي والأكثر شيوعاً AutoDock والذي تم استخدامه في هذه الدراسة بالإضافة إلى Gold و FlexX. وبرامج الإلتحام الجزيئي الرئيسية موضحة في الجدول التالي (Merzoug, 2012):

جدول 2 03 : يوضح برامج الإلتحام الجزيئي الرئيسية (Taylor et al., 2003)

الموقع على الإنترنت	اسم البرنامج	إسم البرنامج
https://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock/	Scripps	Auto Dock
https://dock.compbio.ucsf.edu/	UCSF	Dock
https://www.biosolveit.de/products/#FlexX/	BioSolveIT	FlexX
https://www.eyesopen.com/products/application/fred.html	OpenEyes	Fred
http://www.schrodinger.com/products/glide.html	Schrodinger	Glide
https://ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/	CCDC	Gold
https://www.molsoft.com/products.html	Molsoft	ICM
https://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html	Accelrys	Ligand Fit
https://www.biopharmics.com/products.html	Biopharmics	Surflex

6.I. أنواع التفاعلات المحتملة بين المستقبل والركيزة

عمل الأنظمة البيولوجية يعتمد بشكل كبير على آليات التجميع التي تشمل تفاعلات جزيئية منخفضة الطاقة. هذه التفاعلات التي يمكن أن تحدث بين الركيزة والبروتين هي من النوع القطبي مثل الروابط الإلكترونية، الروابط الأيونية، الروابط الهيدروجينية، وروابط فان دير فالز وكذلك الروابط الكارهة للماء (Bouchagra, 2018).

1.6.I. الروابط الهيدروجينية

هي تلك الرابطة التي تنشأ بين ذرة هيدروجين مشاركة برابطة تكافؤية مشحونة بشحنة جزئية موجبة، وذرة مستقبلية مشحونة سلباً مشاركة هي أيضاً في رابطة تكافؤية ويمكن لهذه الروابط أن تكون داخل الجزيء أو بين الجزيئات

(Nakagaw et al., 2000).

2.6.I. الروابط الأيونية

هي تفاعلات كهروستاتيكية قوية تحدث بين شحنات ذات إشارة معاكسة يتم إعتبار التفاعل الكهروستاتيكي كرابطة أيونية عندما تكون المسافة بين مراكز الشحنات أقل من حوالي 4.0-4.5 Å. بالرغم من أن هذه الروابط أضعف بكثير من الروابط التساهمية. إلا أن طاقة الرابطة الأيونية لها أهمية كبيرة في التفاعلات غير التساهمية. وتسهم أيضا بشكل كبير في تثبيت التراكيب الجزيئية (Lahana, 1999).

3.6.I. الروابط فان دير فالس

المعروفة بقوى التشتت، وهي قوى كهرومغناطيسية ضعيفة تتراوح عادة بين 3 إلى 4 Å في المسافة، تنطوي على ثنائيات القطب اللحظية ولا تشمل ثنائيات القطب الدائم، وهي مهمة للغاية في الواقع العلمي نظرا لوجودها بكثرة، حيث تعتبر هذه التفاعلات المسؤولة بشكل أساسي عن التكامل الإستاتيكي خلال ظاهرة الترابط وتساهم في إستقرار الهياكل الجزيئية والتفاعلات بين المواد (Gafni et al, 1997).

4.6.I. الروابط الكارهة للماء

تعتبر جزءا مهما من الديناميكية الجزيئية في البيئة المائية. عندما تتعامل الجزيئات الهيدروفوبية (الكارهة للماء) مع الماء، فإنها تتجنب التماس مع الماء، وتفضل التجمع مع بعضها البعض. على الجانب الآخر يتفاعل الماء بشكل أكبر مع الجزيئات الهيدروفيلية (المحبة للماء)، كما تلعب هذه التفاعلات دورا حاسما في تكوين هياكل الجزيئات العضوية في الوسط المائي (Crini, 2001).

هذه التفاعلات تلعب دورا حاسما في تحديد هيكل البروتين ووظائفه كما تؤثر على تفاعلاته مع الجزيئات الأخرى في الخلية أو في البيئة المحيطة.

7.I. تطبيقات الإلتحام الجزيئي في إكتشاف الأدوية

مع التطورات في خوارزميات الإلتحام وزيادة المعلومات المتاحة حول الركيزة والمستقبل، تتزايد سرعة تطبيقات الإلتحام الجزيئي في إكتشاف الأدوية (Torres et al, 2019). في السنوات الأولى، كان يستخدم بشكل رئيسي في دراسة

التفاعلات الجزيئية بين الركيزة والبروتين، وفي الوقت الحالي أصبح نطاق التطبيق أوسع وهناك تحول إلى حد ما في مجال التطبيق (Hecht et al, 2009). يتضمن الإلتحام الجزيئي تطبيقات وهي:

1.7.I. الفحص الافتراضي

يتم استخدام الفحص الافتراضي للعثور على النتائج والمركبات المرشحة من قواعد البيانات الجزيئية وفقا لوظائف التسجيل. وقد زادت تطبيقات الإرساء في الفحص الافتراضي بفضل دمج هذه الطريقة مع أساليب وطرق أخرى (Lionta, 2014, et al).

2.7.I. إكتشاف الهدف وتوصيفه

يعتبر الإلتحام الجزيئي أداة قيمة في توجيه عمليات إكتشاف الأدوية عبر التنبؤ بالهدف البيولوجي للجزي المستهدف. فهو نهج فعال في تحديد وتحليل مواصفات الأهداف الحيوية، حيث يمكن استخدامه لتحديد كيفية تفاعل الركيزة مع البروتينات (Huang et al, 2018)، هناك العديد من الطرق والخوارزميات للفحص العكسي للركيزة مع مكتبات بنية البروتين وتقييم ارتباطاتها الملزمة (Xu et al, 2018).

3.7.I. التنبؤ بالآثار الجانبية للدواء

إكتشاف الآثار الجانبية للأدوية في مراحل مبكرة له أهمية كبيرة في التقليل من فشل التجارب السريرية، ويمكن الباحثين من تعديل التركيب الجزيئي للدواء المرشح بحيث يقلل من هذه الآثار الجانبية دون التأثير على فعاليته العلاجية (Klein et al, 2013)، ويعتبر الإلتحام الجزيئي أحد الأساليب الفعالة في التنبؤ بالآثار الجانبية المحتملة للأدوية المرشحة، حيث يعتمد على معلومات هيكلية عن الهدف الدوائي فقط، دون الحاجة إلى بيانات مفصلة عن سجلات الأدوية والنشاط الحيوي (Yoo et al, 2018).

4.7.I. علم الأدوية المتعددة

علم الأدوية المتعددة يهدف إلى تحديد الركائز التي تتفاعل مع الأهداف المختارة وفقا للقيم العلاجية المحددة، وتركز صناعة الأدوية بشكل خاص على تطوير أدوية إنتقائية للغاية لتجنب الآثار الجانبية المحتملة (Ramsay et al, 2018). ويسمح الإلتحام الجزيئي بتحديد الهياكل الكيميائية التي تتفاعل بشكل فعال مع الأهداف ذات الصلة في وقت واحد (Wei et al, 2008).

5.7.I. إعادة إستخدام الأدوية

إعادة إستخدام الأدوية هي إستراتيجية فعالة ومهمة في إكتشاف الأدوية وتطويرها، وتتيح الفرصة لإكتشاف إستخدامات جديدة للأدوية المعتمدة بالفعل، أو المرشحة للتقييم، أو المنتجات الطبيعية أو الركائز المصنعة مسبقا (Keiser et al, 2009). ويعتبر الإلتحام الجزيئي أحد الأساليب الحاسمة والمستخدمة على نطاق واسع لإعادة أغراض الركائز نحو أهداف علاجية جديدة كما يعمل على إستغلال البيانات والمعلومات المتاحة بشكل أفضل لتحقيق تقدم ملموس في مجال الطب والعلاج (Kumae, 2019).

الجزء التطبيقى

مواد وطرق الدراسة

I. المواد

1.I. النبات المستعمل

تم استخدام نبات *cotula cinerea* من خلال تحميل مركباته الكيميائية المحددة من خلال الدراسات السابقة .

2.I. الأجهزة المستعملة

في هذه الدراسة تم استخدام نوعين من أجهزة الحاسوب ذات العلامة التجارية HP، والتي يتميز بالخصائص التالية:

جدول 3 04: الحواسيب المستخدمة وخصائصها

الحاسوب 2	الحاسوب 1	
4.00GB	4.00GB	الذاكرة (RAM)
64-bit (بايت)	64-bit (بايت)	نوع النظام
IntelI CoreI i3-7020u CPU@ 2.30GHz 2.30 GHz	AMD E2-7110 APU with AMD Radeon R2 Graphics 1.80GHz	المعالج
Windows10	Windows10	نظام التشغيل

3.I. البرامج المستعملة

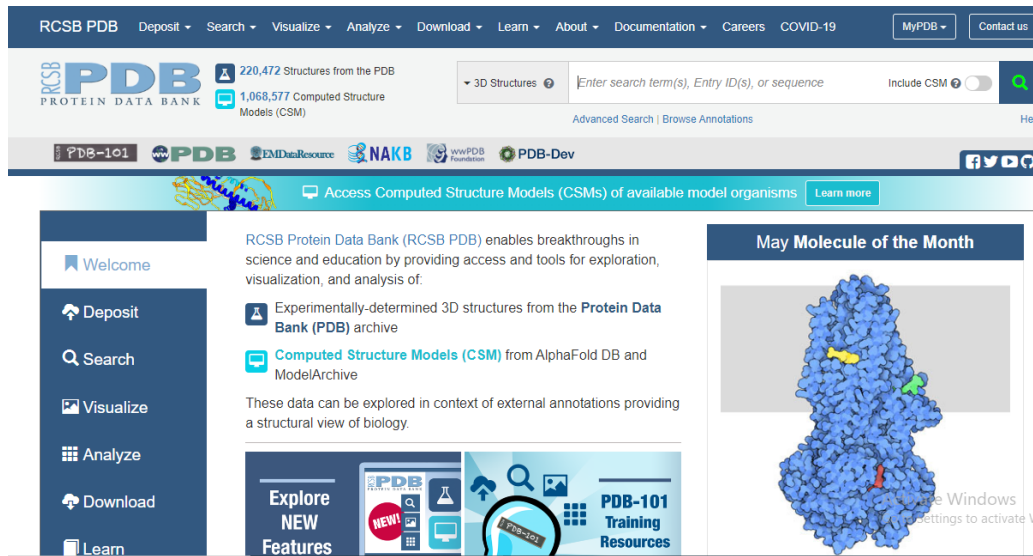
- برنامج **AutoDock** هو برنامج حاسوبي قوي ومجاني يستخدم في الإلتحام الجزيئي لدراسة التفاعلات الجزيئية عن طريق محاكاة كيفية إرتباط الركيزة بالمستقبلات البروتينية، (Morris et al،2008) وبالتالي يساعد الباحثين على فهم التفاعلات الجزيئية وتصميم مركبات دوائية فعالة بفضل خوارزمياته المتقدمة وسرعته العالية (Morris et al،2009).
- **Discovery** : هو برنامج يستخدم لتحليل البيانات الكيميائية والحيوية ويتميز بقدرته المستخدمة في تحضير وتصور النماذج الجزيئية والبروتينية، من أجل دراسته للتفاعلات التي تتم بين البروتين والركيزة.

• **Gauss View** : هو برنامج حاسوبي قوي يستخدم لبناء وتصوير التركيبات الجزيئية، وإعداد حسابات باستخدام برنامج Gaussian وتحليل النتائج ويستخدم بشكل واسع في الأبحاث الكيميائية والحسابات الكمومية.

4.I. المواقع

1.3.I. بنك بيانات البروتين PDB

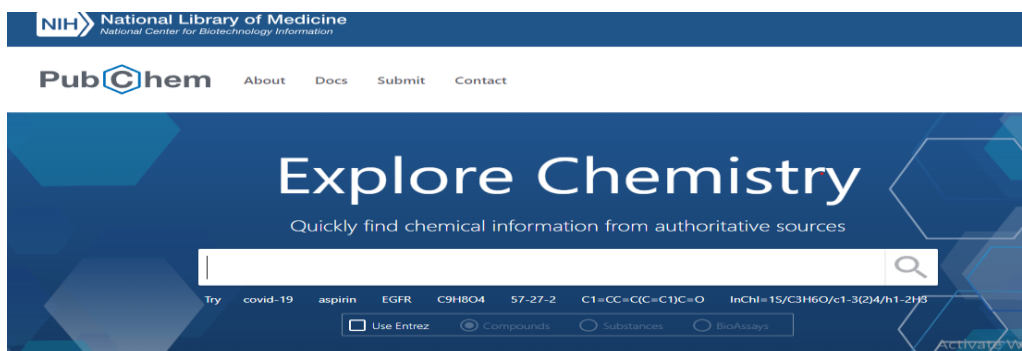
هو المصدر الرئيسي لبيانات البيولوجيا الهيكلية، ويتيح الوصول إلى الهياكل ثلاثية الأبعاد للبروتينات ذات الأهمية الصيدلانية، ويتم تحديد هذه الهياكل بطريقتين: علم البلورات بالأشعة السينية والرنين المغناطيسي النووي (Berman *et al*, 2000).



الشكل 8:08 الصفحة الرئيسية لموقع قاعدة بيانات PDB

2.3. I Pubchem

هي قاعدة بيانات لجزيئات كيميائية يديرها مركز لمعلومات التكنولوجيا الحيوية NCBI، تتضمن عدة ملايين من المركبات الموجودة على الإنترنت مجاناً، كما تساعد في معرفة معلومات حول هذا المركبات مثل السمية، التركيب الكيميائي، الخواص الفيزيائية والكيميائية وغيرها. (Kim *et al*, 2016).



الشكل 9 09: الواجهة الرسمية لموقع Pubchem

SwissADM .3.3. I

هو منصة معلوماتية تسمح بحساب الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركبات والتنبؤ بمعلمات ADME (الإمتصاص، التوزيع، التمثيل الغذائي، الإفراز) ويستخدمه الباحثون لتقييم احتمالية نجاح الأدوية الجديدة، يتم الإطلاع عليه مجاناً عبر الرابط التالي

www.swissadme.ch/index.php



الشكل 10 10: الصفحة الرئيسية لموقع SwissADME

ADMETlab .4.3. I

موقع يستخدم لتقييم خصائص ADMET (إمتصاص المواد الكيميائية وتوزيعها وإستقلابها وإفرازها وسميتها) ويساعد الكيميائيين الطبيين في تسريع عملية البحث والتطوير في مجال الأدوية.

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

الشكل 1111 : الصفحة الرئيسية لموقع ADMETlab

Tox-Prediction .5.3. I

يستخدم هذا الموقع للتنبؤ بمخاطر السمية المحتملة للمركبات الكيميائية، مما يساعد في تعديل التركيب الجزيئي لها لتقليل من آثارها الجانبية [.https://tox.charite.de/protox3](https://tox.charite.de/protox3)

الشكل 1212 : الصفحة الرئيسية لموقع Tox-prediction

PkcsM .6.3. I

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

<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsM/prediction>

pkCSM Predict Theory Help Contact Acknowledgements Related Resources License (non-academic)

News! Introducing the latest updates to our Pharmacokinetics and Toxicity predictors. Deep-PK, now available!

Pharmacokinetic properties

Step 1: Please provide a set of molecules (SMILES format)

Description

Upload your SMILES file: لم يتم اختيار أي ملف | اختيار ملف

Files are expected to have headers identifying the columns [File limits](#)

OR

Provide a SMILES string:

Example:
CC(=O)OC1=CC=CC=C1C(=O)O

Run example

Activate Windows

الشكل 13: الصفحة الرئيسية لموقع pkCSM

جدول 4 05: خصائص البروتينات الخمسة المدروسة (م1)

التصنيف	المركب المرجعي	الدقة (Å)	السلاسل	رمز	البروتين
Ligase	2-Amino-3-(4-hydroxy-phenyl) - propionylamino (SB-239629)	3.20	A	1JIJ	TyrRS for <i>S. aureus</i> tyrosyl-tRNA synthetase
Oxidoreductase	Rofecoxib (RCX601)	2.70	A, B, C و D	5KIR	Cyclooxygenase 2
Oxidoreductase	Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)	2.60	A, D, G و J	3EU B	Desulfo-Xanthine Oxidase
Hydrolase/ Hydrolase Inhibitor	Donepezil (E20)	2.35	A و B	4EY 7	Acetylcholinesterase
Transferase	Imatinif (STI571)	2.40	A, B, C و D	2HY Y	Abl kinase

تم تنزيل البنية ثلاثية الأبعاد للبروتينات ذات الرموز التالية: 4EY7، 2HY7، 3EUB، 1JIJ، 5KIR بصيغة Pdb من قاعدة البيانات rcsb، حيث كل بروتين يتواجد كمعقد مرتبط بمتبطه المرجعي.

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

- 1- إزالة جزيئات الماء.
- 2- إزالة جميع السلاسل وترك السلسلة التي تحتوي على المركب المرجعي (عادة ما تكون السلسلة A) مع حذف الجزيئات الأخرى الغير مرغوب فيها.
- 3- إضافة الشحنات من نوع Kollman.
- 4- إضافة جزيئات الهيدروجين القطبية.
- 5- التقليل من طاقة البروتين للوصول إلى الحالة الأكثر إستقرارا.
- 6- حفظ البروتين بصيغة pdbqt.
- 7- نقوم بنفس الخطوات مع باقي البروتينات الأخرى.

2.II. تحضير الركيزة

في هذه الدراسة تم إختيار 20 ركيزة للقيام بعملية الإلتحام الجزيئي مع البروتينات المذكورة، والموضحة في الجدول التالي:

جدول 065 : قائمة المركبات المختارة للدراسة

الرقم	الربيطة	الرقم	الربيطة
01	Carvacrol	11	Bornyl acetate
02	Limonene Oxide	12	Bicyclgermacrene
03	(E)-Citral	13	β -Elemene
04	Thymol Methyl Ether	14	Trans-caryophllene
05	Trans-carveol	15	Nerlidol-Trans
06	Bisabolol Oxide A	16	Caryophllene B
07	α -Bisabolol	17	(Z)-Nerolidol
08	Geranylisopentanoate	18	Nerylisobutyrate
09	Germacrene	19	Farnesol
10	(z)-Sabinyl acetate	20	Geranyl acetate

تم تنزيل البنية ثلاثية الأبعاد للمركبات من قاعدة البيانات Pubchem بصيغة sdf، ثم تحويلها إلى صيغة pdb باستخدام برنامج GaussView. قبل البدء بعملية الإلتحام الجزيئي، يتم إضافة الشحنات من نوع Gasteiger ثم حفظ الركييزة بصيغة pdbqt. يتم تحديد مكان الإلتحام الجزيئي من خلال اعدادات الشبكة GRID BOX ، الذي يساعد في تقييد وتحليل الموقع النشط بدقة أثناء عملية الإلتحام الجزيئي. إعدادات الشبكة للبروتينات المدروسة موضحة في الجدول التالي:

جدول 076: إعدادات الشبكة للبروتينات

	1JIJ	5KIR	3EUB	4EY7	2HYY
X	-12.11	22.267	10.188	-13.968	14.706
Y	13.238	1.116	63.035	-43.092	16.742
Z	84.932	34.013	35.047	26.885	18.385
التباعد	0.375	0.375	0.375	0.375	0.375
الحجم	40.40.40	40.40.40	44.40.40	40.40.40	46.40.40

III. عملية الإلتحام الجزيئي

تعد عملية الإلتحام الجزيئي واحدة من أهم التقنيات في تصنيع الأدوية، حيث تسهل التجارب التجريبية (Kapetanovic, 2008).

في هذه الدراسة تم القيام بعملية الإلتحام الجزيئي باستخدام برنامج AutoDock الذي يسمح لنا بتوقع أفضل طريقة إرتباط لكل ركييزة في الموقع الفعال للبروتين والذي يتم تحديده انطلاقاً من المركب المرجعي المرتبط به.

تمت عملية الإلتحام الجزيئي لـ 20 ركييزة في الموقع الفعال للبروتين، للحصول على 20 إحتمال، يتم إختيار الإحتمال الأفضل لتموضع الركييزة داخل الموقع الفعال، إستناداً إلى عدة معايير منها: أعلى مستوى للطاقة (ΔG)، التفاعلات مع الأحماض الأمينية الرئيسية

تم إجراء الإلتحام الجزيئي لنفس البروتينات مع المركبات المرجعية وذلك قصد المقارنة بينهما.

ADMET . IV

1.IV. خصائص ADMET

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

أ- الامتصاص (Absorption)

- قدرة المركب على الانتقال من موقع إعطائه (مثل الفم أو الجلد) إلى مجرى الدم.
- تعتمد على خصائص المركب مثل الذوبان في الماء ونفاذية الغشاء.
- مركب ذو امتصاص ضعيف قد لا يصل إلى تركيزه العلاجي الفعال في الدم.

ب- التوزيع (Distribution)

- قدرة المركب على الانتقال عبر مجرى الدم إلى أعضاء الجسم المختلفة.
- يتركز على خصائص المركب مثل ارتباطه ببروتينات الدم وحجمه ونفاذية الأنسجة.
- مركب ذو توزيع ضعيف قد لا يصل إلى مواقع العمل المستهدفة بكميات كافية.

ج- الاستقلاب (Metabolism)

- تحويل المركب إلى مركبات أخرى (metabolites) في الجسم، عادةً بواسطة إنزيمات الكبد.
- قد يُحسن الاستقلاب من فاعلية الدواء أو يجعله ساماً.

- مركب ذو استقلاب مرتفع قد يفقد فعاليته بسرعة.

د-الإخراج (Excretion)

- إزالة المركب ومستقلباته من الجسم عبر مختلف الأعضاء مثل الكلى (البول) والأمعاء (البراز).
- تعتمد على خصائص المركب مثل الذوبان في الماء وحجم الجزيء.
- تراكم المركب في الجسم قد يؤدي إلى سمية.

ه-السمية (Toxicity)

- التأثيرات الضارة للمركب على الكائنات الحية.
- قد تسبب بعض الأدوية آثارًا جانبية خفيفة أو خطيرة.
- مركب ذو سمية عالية قد لا يكون آمنًا للاستخدام كدواء.

2.IV. أهمية خصائص ADMET

- تقييم إمكانية تحويل المركب إلى دواء فعال وآمن.
- فهم آلية عمل الدواء وتأثيره على الجسم.
- تحديد الجرعة المناسبة من الدواء لتجنب الآثار الجانبية.
- تحسين تصميم الأدوية وتطوير أدوية جديدة أكثر فعالية وأمانًا.

3. IV طرق تقييم خصائص ADMET

- الدراسات التجريبية: اختبار المركب على الحيوانات أو خلايا بشرية في المختبر.
- النمذجة الحاسوبية: استخدام برامج الكمبيوتر للتنبؤ بخصائص ADMET للمركب.

• الدمج بين الدراسات التجريبية والنمذجة الحاسوبية: للحصول على نتائج أكثر دقة وشمولاً..

مع التطورات المستمرة في مجال ADMET، يُمكن تصميم أدوية جديدة أكثر فعالية وأماناً لعلاج مختلف الأمراض. (Cheng et al.,2012)

النتائج والمناقشة

مقدمة

في هذه العمل تم دراسة نتائج الإلتحام الجزيئي لـ 20 مركب متواجد في نبات *C. cinerea* مع البروتينات التالية: TyrRS for *S. aureus* tyrosyl-tRNA synthetase، Cyclooxygenase-2، Desulfo-Xanthine Oxidase، Acetylcholinesterase، Abl Kinase المسؤولة عن تثبيط النشاط البكتيري والإلتهابي والتأكسدي والزهيمر والسرطان بإستخدام برنامج Autodock (الجديد).

I. تحليل نتائج الإلتحام الجزيئي لـ 20 مركب مع البروتينات المدروسة

1.I. تحليل نتائج الإلتحام الجزيئي لبروتين-TyrRS for *S. aureus* tyrosyl-tRNA synthetase (1JIJ) :

بروتين (TyrRS for *S. aureus* tyrosyl-tRNA synthetase) هو إنزيم الحمض النووي الريبوز الناقل للتيروزين (TyrRS) موجود في البكتيريا المكورة الذهبية (*Staphylococcus aureus*). يلعب هذا الإنزيم دورًا هامًا في عملية ترجمة البروتين، حيث يقوم بربط حمض التيروسين الأميني بـ (tRNA) الخاص به وهو جزيء حمض نووي ريبوزي ناقل يحمل حمض التيروسين إلى موقعه في سلسلة البوليببتيد النامية أثناء عملية الترجمة، يعدّ TyrRS هدفًا علاجيًا محتملاً لمكافحة عدوى المكورة الذهبية وهذا يجعلنا نبحث عن جزيئات طبيعية لها القدرة على العمل كمثبطات لبروتين TyrRS واستعمالها كعلاج ضد البكتيريا. (James,2008)



الشكل 1514 : البنية ثلاثية الأبعاد لبروتين 1JIJ



الشكل 1415 : السلسلة A لبروتين 1JIJ

جدول 7 08: نتائج الإلتحام الجزيئي لـ 20 مركب مع بروتين 1J1J

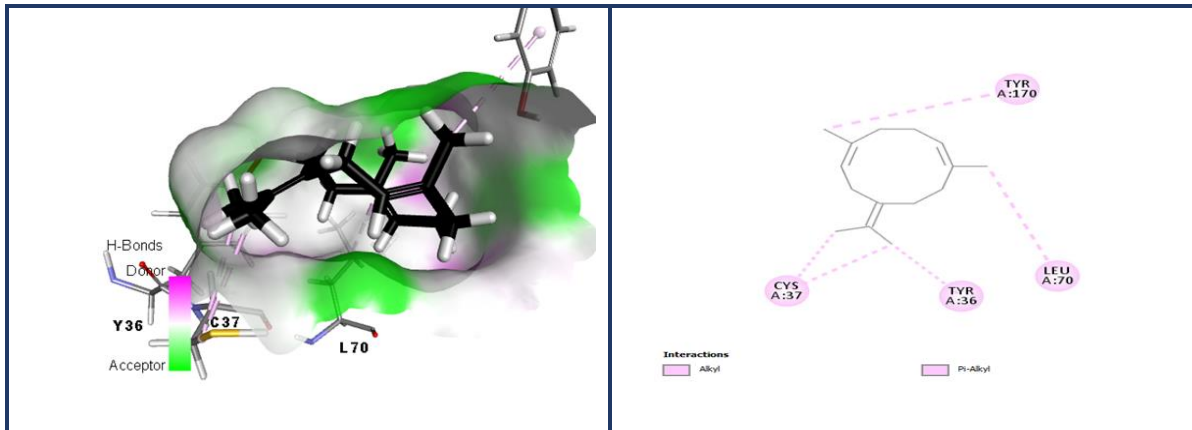
	Binding Energy (kcal/mol)	Hydrogen Interactions	Hydrophobic Interactions	ELECTROSTATIC
Carvacrol	-6,43	GLN190 CYS37	LEU70(2)-ILE200-CYS37(2)	
Limonene oxide	-4,46	HIS50(2)- GLN190- 2ASP195- GLY38- TYR36(2)- ASN199-	LEU70	ASP40- ASP80
(E)-Citral	-5,39	GLY38- GLN190	LEU70- TYR36	
Thymol methyl ether	-6,34	TYR36- ASP177	LEU70-CYS37- TYR36	
Trans_carveol	-5,39	TYR36	CYS37(2)- TYR36LEU70(2)	
Bisabolol oxide A	-8,23	GLN190- TYR36	LEU70(3)- TYR36(2)	
α -bisabolol	-7,69	GLY193- CYS37	LEU70-CYS37 2TYR36	
Geranyl isopentanoate	-6,99	GLY193- CYS37 GLY192	LEU70-CYS37(2)-PRO53- ALA39 2PHE54-HIS50-TYR36	
Germacrene.B	-9,01		LEU70-CYS37(2) TYR170-TYR36	
Sabinyl acetate	-6,82		LEU70(3)- TYR36	
Borney acetate	-6,63	ASP40 ALA39- TYR170	LEU70(3) TYR170	
Bicyclogermacrene	-8,42		LEU70-CYS37-ILEU200- TYR170	
β - elemente	-8,46		CYS37(2)-LEU70 TYR170(2)-TYR36	
Trans-caryophyllene	-8,94		LEU70-ILE200-CYS37 TYR170-TYR36	
Nerolidol-trans	-7,01	ASP40- TYR170	CYS37(2)- TY36	

Caryophyllene B	-8,94		ILE200-CYS37- TYR36	
(Z)-Nerolidol	-7,01	ASP40-TYR170	CYS37(2)- TY36	
Nerly isobutyrate	-6,58	GLY38	ILEU200- TYR36-ALA39-CYS37(2)-LEU70-	
Farnesol	-7,34	GLY38	CYS37-ILE200-LEU70 TYR170-TYR36	
Geranyl acetate	-6,03	ASP40 GLN174	LEU70 TYR170-TYR36	
SB-239629	-8.3	TYR36-3ASP40-LYS84-ARG88-3ASP195-HIS50	2TYR170- LEU70	

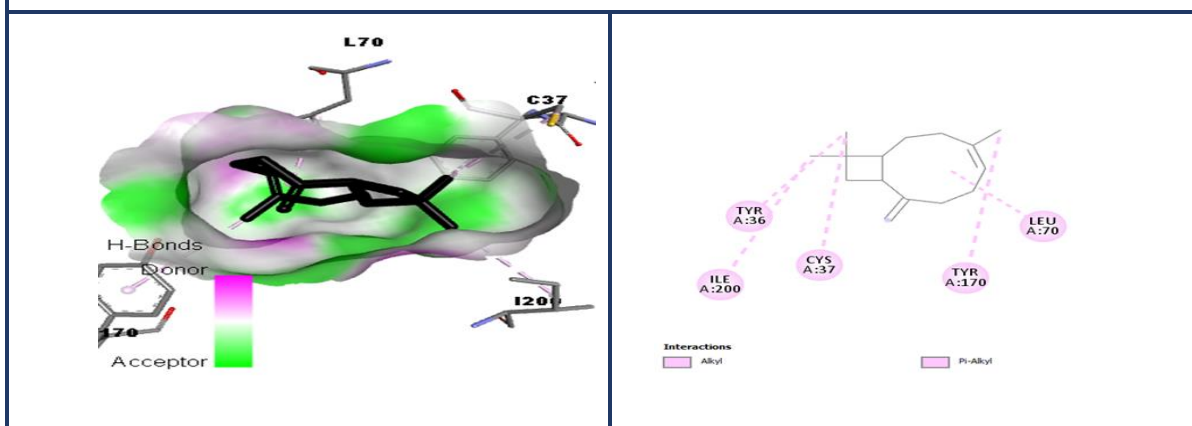
تم استعمال **SB-239629** مركب المرجعي للبروتين 1JII المضاد للبكتيريا نتج عنه طاقة ربط قدرها (-8.3kcal/moL) حيث يتفاعل هذا الجزيء من خلال تشكيل روابط هيدروجينية مع الأحماض الأمينية -ASP195- TYR36-ASP40-LYS84-ARG88 -ASP195-بالإضافة إلى رابطتين كارهتين للماء من نوع Pi-Alkyl مع الحمض الأميني HIS50 ورابطة من نوع pi-sigma مع الحمض الأميني LEU70 . وإستنادا إلى قيم طاقة الربط التي قدمتها 20 المركب المدروس (الجدول أعلاه) فإن لديهم تقارب متفاوت مع الموقع الفعال للإنزيم 1JII.

تم تحديد أعلى طاقة ربط عند المركب Germacrene.B. بقيمة (-9.01kcal/moL) يليه كل من المركبات Caryophyllene B و Trans- caryophyllene بطاقة ربط تقدر ب (-8.94kcal/moL) و Beta elmente ,Bicyclogermacrene بطاقة ربط بقيمة (-8.46 kcal/moL),(- 8.42kcal/moL) على التوالي.

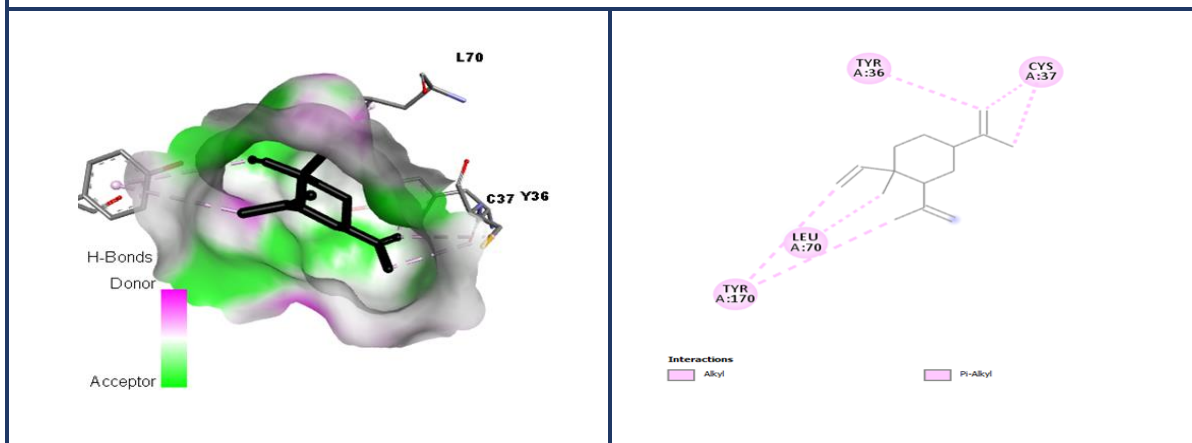
يتفاعل المركب Germacrene.B من خلال تشكيل روابط كارهة للماء 2 روابط من نوع Pi-Alkyl مع الحمضين TYR170-TYR36 و3 روابط ألكيلية Alkyl مع الأحماض -LEU70-CYS37(2)-. كما نلاحظ أن من بين 20 مركب هناك 16 مركب يشكل روابط هيدروجينية مع الأحماض الأمينية -GLN190-HIS50-ASP40-TYR36-GLY38- CYS37-ASN199-ALA39-TYR170 (الجدول) بينما 6 مركبات فقط من بين 20 تشكل روابط من نوع PI-Sigma مع الحمضين TYR36-PHE54 فكل من (Z),Nerolidol,Nerly /Trans_carveol, α Bisabolol,Nerolidol-trans isobutyrate يشكل رابطة PI-Sigma مع الحمض TYR36 و Geranyl و isopentanoate مع الحمض PHE54. كما يشكل مع المركب Limonene oxide فقط رابطتين إلكتروناتيسية مع الحمضين ASP40-ASP80.



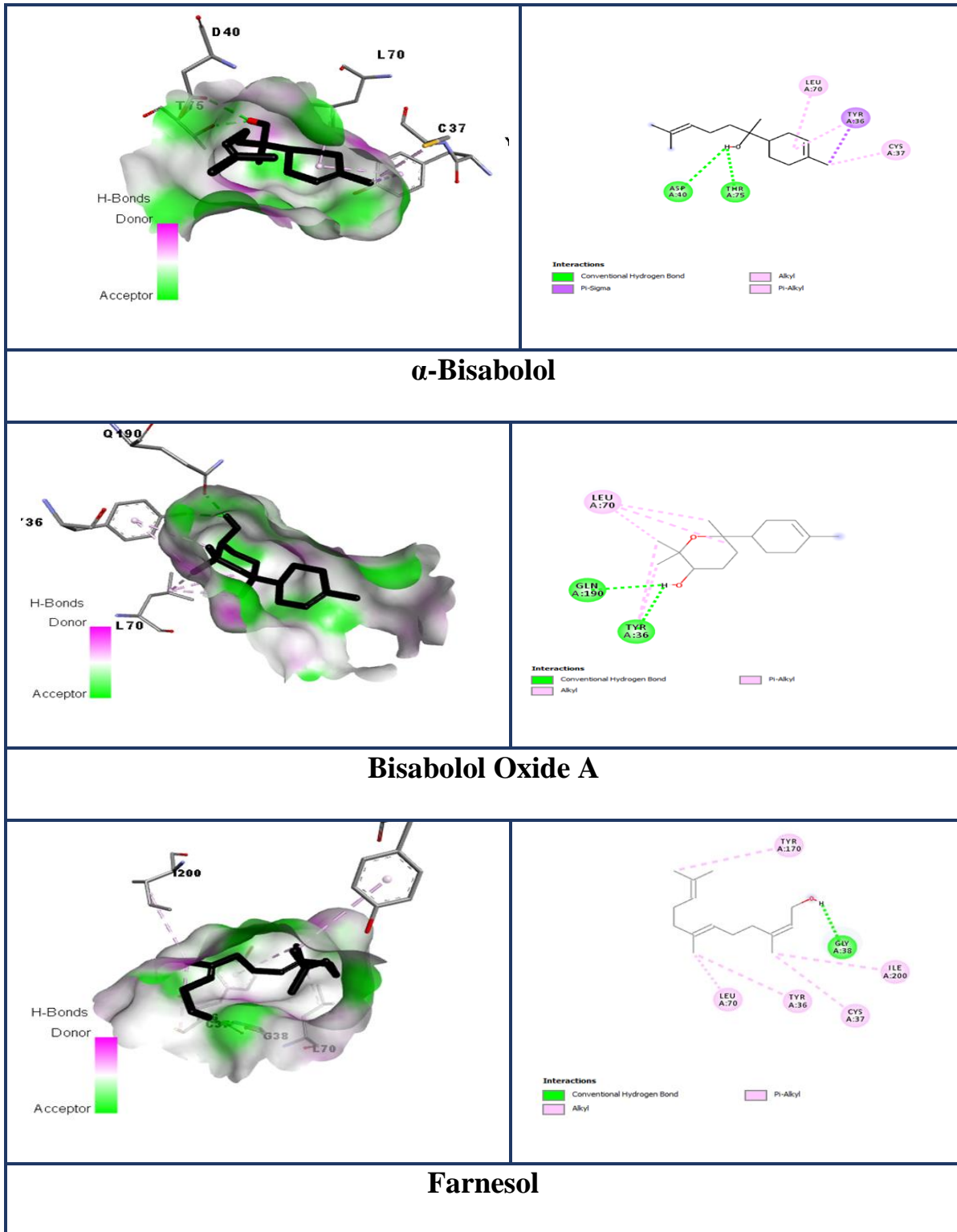
Germacrene B



Trans-Caryophyllene



β -Elmente

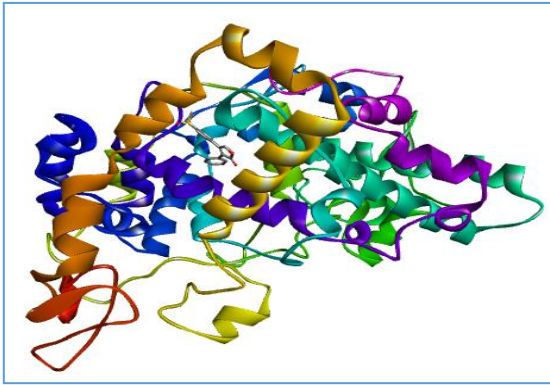


الشكل 1616: التفاعلات بين الموقع الفعال لبروتين 1JII و6 مركبات ذات أعلى طاقة ربط

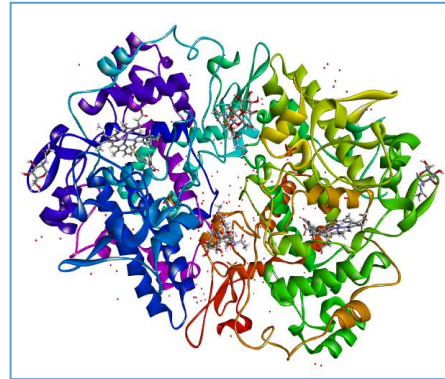
2.I. تحليل نتائج الإلتحام الجزيئي لبروتين Cyclooxygenase-2 (5KIR)

1.2.I. بروتين Cyclooxygenase-2 :

بروتين COX-2 المعروف بإسم Cyclooxygenase، وهو إنزيم يلعب دورا هاما في تكوين البروستاغلاندين، وهي جزيئات تؤثر على مجموعة متنوعة من الوظائف الفسيولوجية منها: الإلتهاب، الألم (القشيري، 2020).



الشكل 1817 : السلسلة A لبروتين
5KIR



الشكل 1718 : البنية ثلاثية
الأبعاد لبروتين 5KIR

جدول 09: 8 : نتائج الإلتحام الجزيئي لـ 20 مركب مع روتين 5KIR

	Binding Energy (kcal/mol)	Hydrogen Interactions	Hydrophobic Interactions	Pi-sulfur	Van der Waals
Carvacrol	-6.29	GLN192-PHE518	VAL523(3)- HIS90-ALA516-ARG513-PHE518-ALA516-LEU352(3)-		SER353
Limonene oxide	-5.91		Leu352(2)-Leu384(2)- Val523-PHE518- TYR385-PHE381-MET381		
(E)-citral	-5.82	PHE518-ILE517	PHE518- HIS90-TRP387(2)-MET522 VAL523-LEU352-		
Thymol Methyl Ether	-5.83		TYR385- GLY526-TRP387(2)-PHE518- PHE381 ALA527-LEU384-LEU352-VAL523-	MET522	
Trans-carveol	-6.10	SER530	LEU352(2) - LEU384-TRP387(2)-TYR385- PHE381-PHE518(2)-VAL523(3)-MET522-		
BisabololOxideA	-7.74		LEU352(3)- - VAL523(4)-ALA527-VAL349-TYR385-PHE518(2)-LEU384-TYR355(2)-PHE381-TRP387(3)-		
α -bisabolol	-7.97	VAL523	ALA516- LEU384-		

			VAL523(2)- His90- Phe381- Trp387(3)- Phe518		
Geranylisopentan oate	-7.37	ARG513- TYR335	TYR385(2)- ARG513- ALA516(2)- ILE517- HIS90- PHE518(2)- PHE381 VAL523(2)- LEU352(2)- LEU384- TRP387(2)-		
Germacrene B	-7.29		VAL349(3)- VAL523(2)- LEU352(2)- TRP387- PHE518- TYR385- ALA527(3)- LEU531(2)-		
(Z)-sabinyl acetate	-6.42		VAL349-VAL523- LEU352(2)- LEU384- PHE381- MET522(2)- TRP387(3)- TYR348 TYR385(2)- PHE518(2)-		
Bornyl acetate	-6.34		LEU384- LEU352(2)- ALA527(2)- VAL523)- TRP387(2)- TYR385(2)- PHE518(2)		
Bicyclogermacren e	-7.02		VAL349(2)- LEU352(3)- PHE518- VAL523(4)- ALA527(2)		
β-Elemene	-7.45		VAL523(3)-		

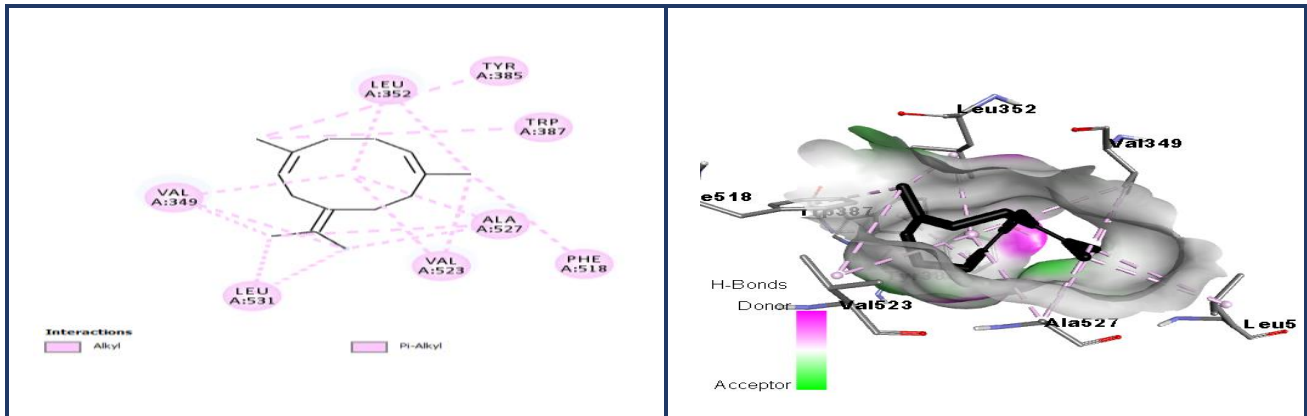
			ALA527(2)- VAL349(4)- TRP387(3)- LEU352- LEU531- LEU384(2)- MET522- PHE381- TYR385-		
Trans-caryophyllene	-7.21		VAL349(3)- LEU352(3)- ALA527(3)- LEU359- VAL523- TYR355- PHE518		
Nerlidol-trans	-7.25	GLN192	ALA516- VAL349- LEU352(2)- LEU384- TYR385(2)- TRP387(2) ARG513- VAL523-		
Caryophyllene B	-7.21		VAL349(3) - LEU352(3)- ALA527(3)- LEU359- VAL523- TYR355- PHE518		
(Z)-Nerolidol	-7.25	GLN192	ALA516- VAL349- LEU352(2) - LEU384- ARG513- VAL523- TRP387(2) -		
Nerylisobutyate	-7.22	ILE517- PHE518	HIS90 -ALA516(2)- VAL349- LEU352- HIS90 LEU384(2) - MET522- ARG513- VAL523- TYR385(2)- PHE381 TRP387(3)- TYR385		
Farnesol	-7.53	GLN192- PHE518	ALA527- HIS90- LEU384- TRP387(2)-		

			VAL523(2)- PHE381- TYR385(2) -		
Geranyl acetate	-6.80	ILE517- PHE518	LEU384(2)- MET522-LEU352- VAL349- TYR385 PHE381-TRP387(3)		
Rofecoxib	-10.17	ILE517- PHE518- ARG513	VAL523- LEU352(2)- VAL523- PHE518		

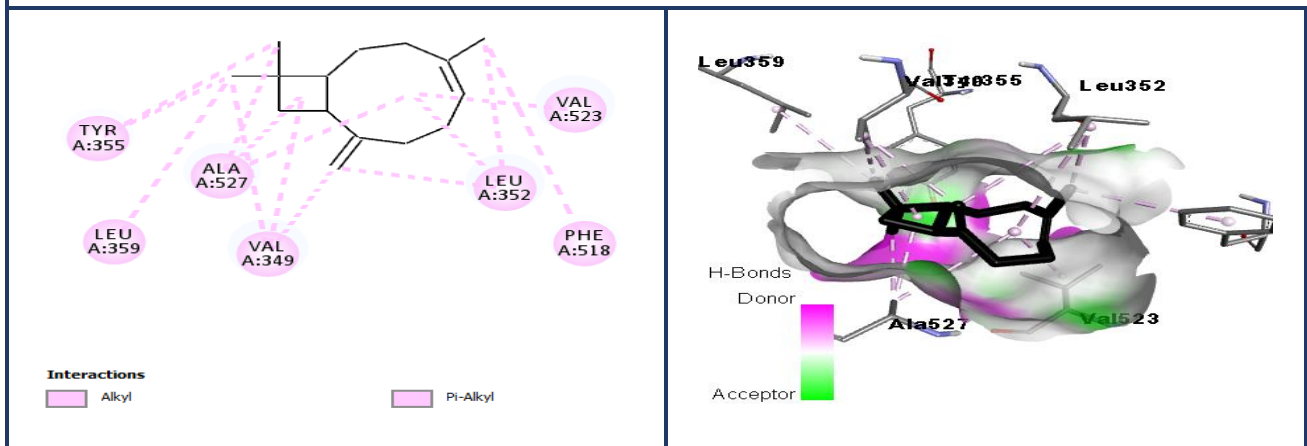
نلاحظ أن المركب المرجعي Rofecoxib للبروتين COX-2 أنتج طاقة ربط تقدر ب -10.17 حيث يشكل رابطتين هيدروجينيتين مع الأحماض الأمينية Ile517، Phe518، ورابطة كربوهيدروجينية مع Arg513 بالإضافة إلى ذلك فهو ينشئ روابط أخرى من نوع Pi-sigma مع Val523، ورابطة من نوع Amide-Pi Stacked مع Phe518 بالإضافة إلى روابط Pi-Alkyl مع الأحماض الأمينية Val523، Leu352.

من بين المركبات التي تم دراستها لتقاربها مع الموقع الفعال للبروتين COX-2 فإن أعلى طاقة ربط للمركبات β -Elemene ، Bisabolol Oxide A ، bisabolol ، α تقدر ب (-7.97 كيلوكالوري/مول ، -7.74 كيلوكالوري/مول ، -7.45 كيلوكالوري/مول على التوالي) ، و نلاحظ أن المركبات (E)-Citral ، Farnesol ، Neryl isobutyate ، Geranyl acetate ، Carvacrol ، Trans_carveol ، Trans- Nerlidol ، Geranylisopentanoate ، thymol methyl ether تنشئ روابط هيدروجينية مع الأحماض الأمينية Phe518، Ile517، Val523، Gln192، Ser530 ، Tyr355، Arg513. ويشكل كل من ThymolMethyl Ether مع الحمض الأميني Gly526 و Carvacrol مع Leu352 رابطة من نوع AmidePi- Stacked ، ويشكل Carvacrol مع الحمض الأميني Ser353 رابطة من نوع Van der Waal. ويشكل Ether Thymol Methyl رابطة من نوع Pi-Sulfur مع الحمض الأميني . Met522

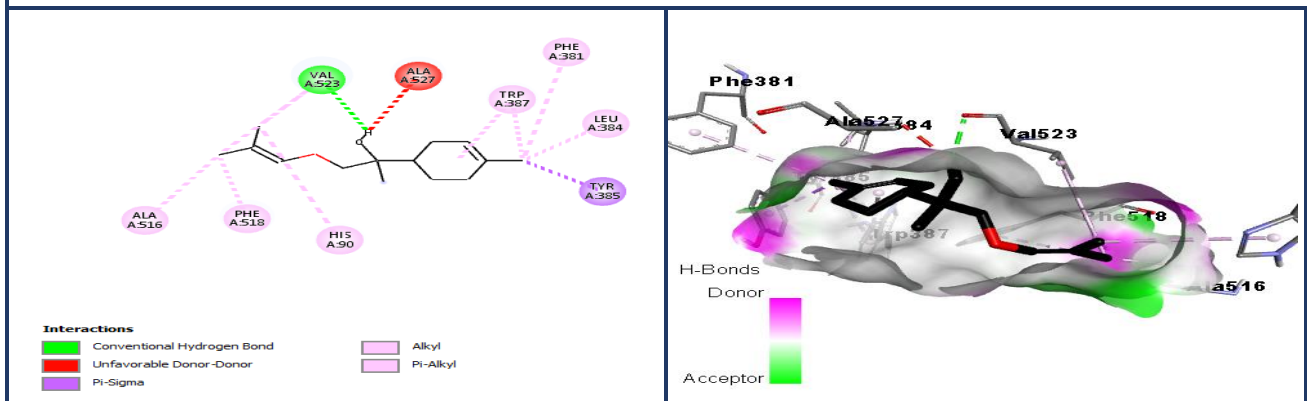
ومن الملاحظ أن جميع المركبات المدروسة تشكل روابط Pi-Alkyl وAlkyl مع الأحمض الأمينية التالية: Ala516، Arg513، Val523، Leu352، Phe518، Ala527، Met522، His90، Tyr385، Trp387، Phe381، Met381، Leu384، Ala527، Leu531، Ile517، Tyr355، Val349 .



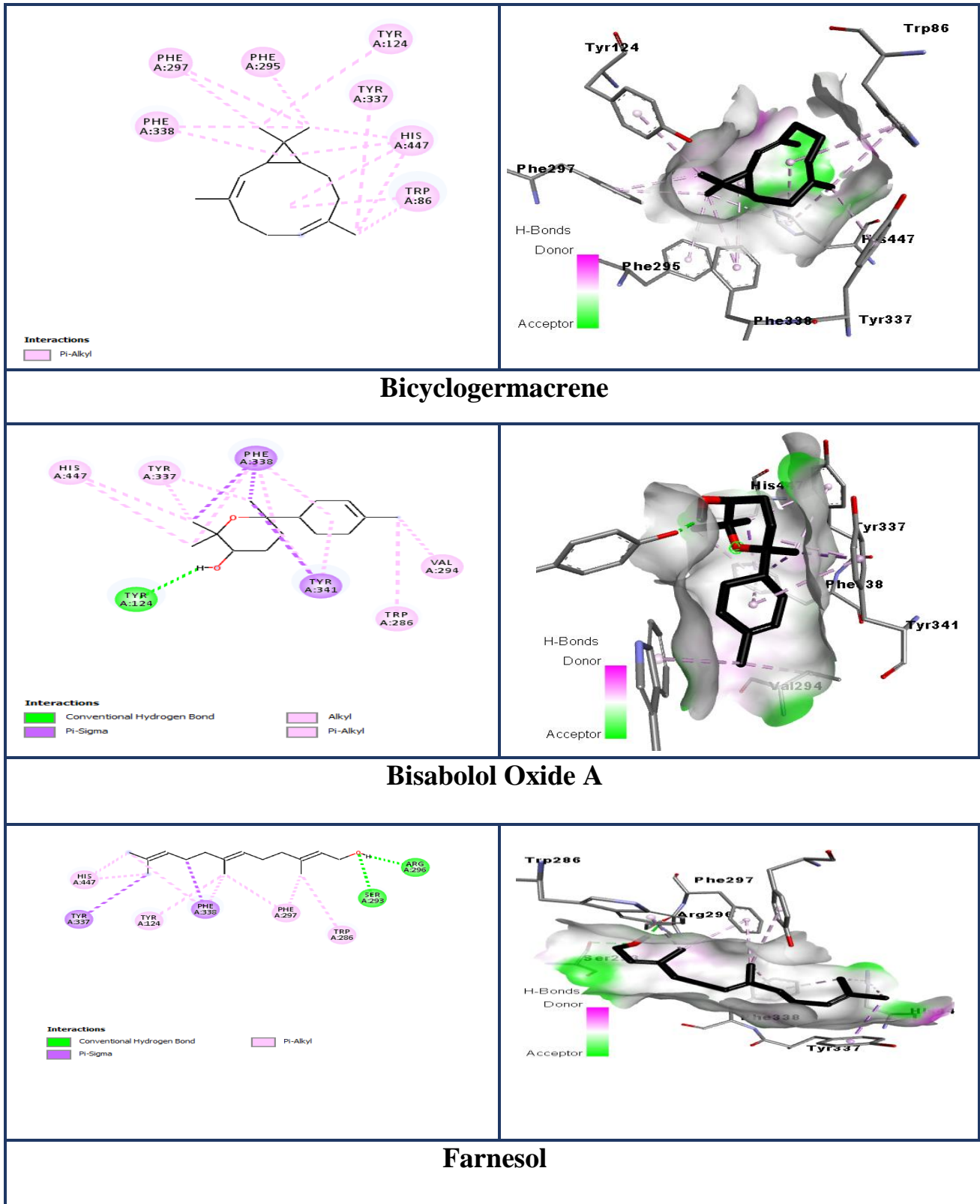
Germacrene B



Trans-Caryophyllene



α -bisabolol

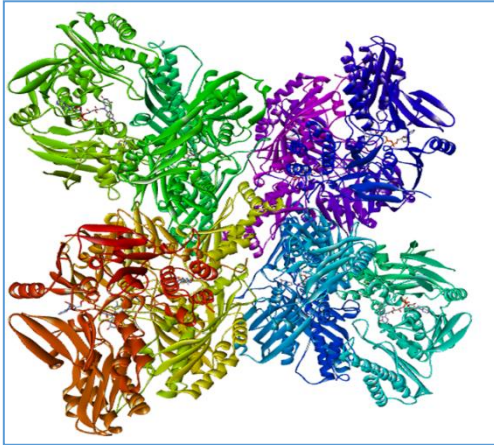


الشكل 19: التفاعلات بين الموقع الفعال لبروتين 5KIR و6 مركبات ذات أعلى طاقة ربط

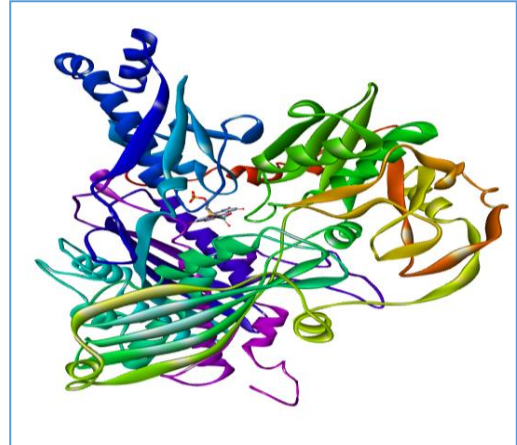
3.I تحليل نتائج الإلتحام الجزيئي لبروتين Desulfo-Xanthine Oxidase (3EUB)

1.3.I بروتين Desulfo-Xanthine Oxidase

يعرف ب Xanthine Oxidase، هو إنزيم ينتمي إلى عائلة OXIDOREDUCTASE يتواجد في سيتوبلازم الخلايا يحفز أكسدة hyxanthinen إلى Xanthine ثم إلى حمض اليوريك له دور في إنتاج الطاقة، إنتاج الكبريت كمنتج ثانوي، كما يساهم بفعل التفاعلات لتحليل البيورينات إلى زيادة نسبة الجذور الحرة ووبالتالي يتسبب في ضرر تأكسدي للأنسجة الحية وينتج عنه عدة أمراض مثل النقرس، أمراض القلب والأوعية الدموية، نقص الأكسجة الكلوية والسكري. وهذا دفع للبحث عن جزيئات طبيعية لها القدرة على العمل كمثبطات لبروتين Desulfo-xanthine oxidase واستعمالها كمضادات للأكسدة. (James,2008)



الشكل 20 21: البنية ثلاثية الأبعاد لبروتين 3EUB



الشكل 21 20: السلسلة A لبروتين 3EUB

جدول 109: نتائج الإلتحام الجزيئي لـ 20 مركب مع روتين 3EUB

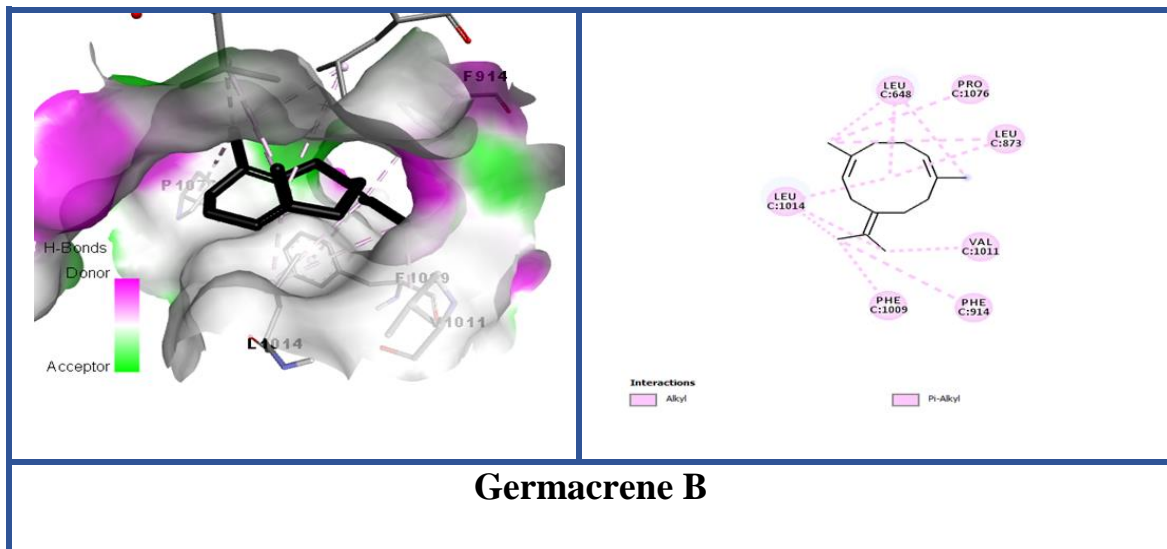
3EUB	Binding Energy (kcal/mol)	Hydrogen Interactions	Hydrophobic Interactions
Carvacrol	-6,83	GLU80	ALA1078- ALA1079(3)-LEU1014-VAL1011- PHE914(4)-2PHE1009-
Limonene oxide	-6,56		LEU1014-VAL1011-ALA1079(3)- PHE1009-PHE914(3)- ALA1078
(E)-Citral	-5,84	ALA1079 GLU802	LEU873-LEU1014(2)-VAL1011- LEU873-ALA1079(2) PHE914(3)-PHE1009(2)
Thymol methyl ether	-6,16	GLU1261	ALA910-2ALA1078 PHE914(4)-PHE1009- ALA1079
Trans_carveol	-6,83	THY1010	LEU1014(2)-VAL1011-LEU873- ALA1079(2)-ALA1078-LEU873 PHE914(3)-PHE1009(2)
Bisabolol oxide A	-7,10	SER876	LEU648(3)- VAL1011(2)LEU1014(2)- LEU873(3)-ALA1079 PHE914-2PHE1009-PHE1013
α -bisabolol	-7,94	SER1008	ALA910-ALA1078(2)-ALA1079- LEU873-LEU1014- PHE914(3)
Geranyl isopentanoate	-7,67	THR1010- VAL1011	LEU1014(2)-VAL1011- LEU873(2)-ALA1078-ALA910 PHE1009(2)-PHE914(2)
Germacrene. B	-5,8		LEU1014(3)-VAL1011-PRO1076- LEU873(2)-LEU648(3) PHE1009-PHE914
Sabiny acetate	-6,76		ALA1078-ALA1079(3)-LEU873- LEU1014- PHE1009(4)- PHE914(5)
Bornyl acetate	-4,77	THR1010- VAL1011	LEU648(4)-VAL1011(2)-LEU873- LEU1014(2) 3PHE649
Bicyclogermacrene	-2,66		LEU873- ALA1079(3)ALA1018(3)-ALA910 PHE1009(4)-PHE914(4)
β elemente	-6,29		LEU873-ALA1014(4)-LEU648(3)- PRO1076-VAL1011(2)- PHE1013 PHE649-PHE914(2)-PHE1009(2)-
Trans-caryophyllene	-5,9		LEU648(3)-LEU873(2)- VAL1011(3)-LEU1014(3)- PRO1076(3) PHE1013-PHE649

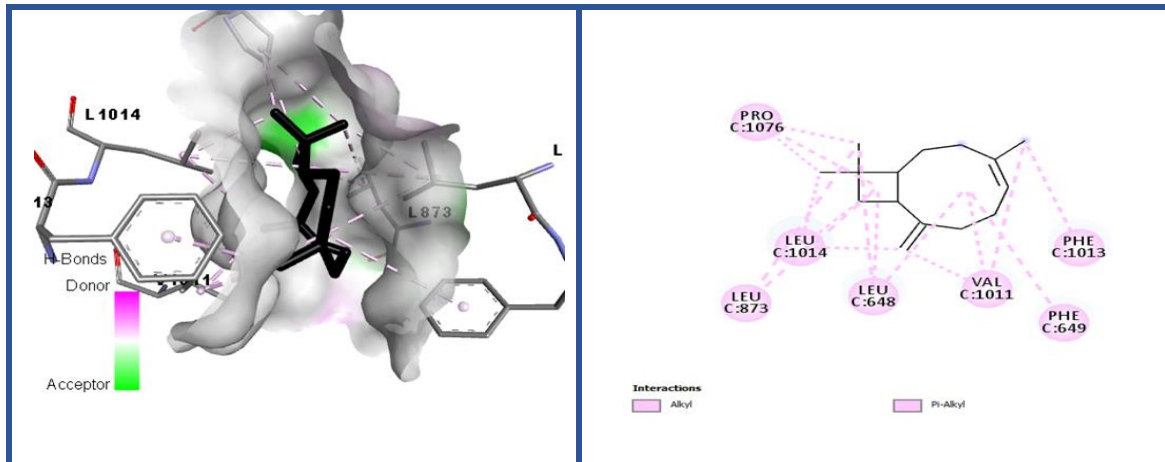
Nerolidol-trans	-7,89	THR1010	LEU1014-VAL1011-LEU873-ARG912-ALA1079-ALA1078-PHE914
16.Caryophyllene B	-5,9		LEU648(3)-LEU873(2)-VAL1011(3)LEU1014(3)-PRO1076(3)-PHE1013-PHE649
17.(Z)-Nerolidol	-7,89		LEU1014-VAL1011-LEU873-ARG912-ALA1079-ALA1078-PHE914
18.Nerly isobutyrate	-8,05	GLY799	ARG912-LEU1014-VAL1011-ALA1079-ALA1078-PHE1009(2)-PHE914(3)
19.Farnesol	-7,06	GLU802 GLU1261	PRO1076(2) -LEU873(2)-LEU648(2)-LEU1014-LYS771-VAL1011-ALA1079- PHE914(2)
20.Geranyl acetate	-6,98	PHE911	LEU1014-VAL1011-LEU873-PHE914(2) -PHE1009- ALA1079
FAD	-7.84	LEU257- 2THY262- VAL345-SER356- ASP429-ASN351- 2THY354	3ILE353-LEIU404-VAL259- ALA301-GLY394-2ARG426

FAD مركب المرجعي للبروتين 3EUB المضاد للأوكسدة نتج عنه طاقة ربط قدرها (-7.84 kcal/moL) حيث يتفاعل هذا الجزيء من خلال تشكيل روابط هيدروجينية مع الأحماض الأمينية LEU257-2THY262-VAL345-SER356-ASP429-ASN351-THY354 بالإضافة إلى روابط كارهة للماء مع الأحماض الأمينية 3ILE353-LEIU404-VAL259-ALA301-GLY394- و رابطتين من نوع pi-sigma مع الحمض الأميني ARG426 وإستنادا إلى قيم طاقة الربط التي قدمتها 20 المركب المدروس (الجدول أعلاه) فإن لديهم تقارب متفاوت مع الموقع الفعال للإنزيم 3EUB.

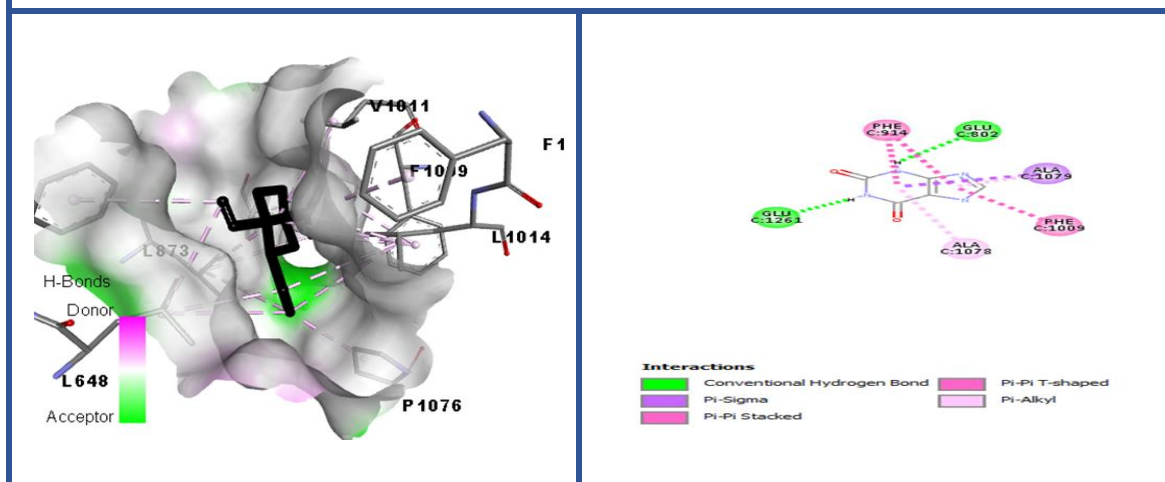
تم تحديد المركب Nerly isobutyrate بأعلى طاقة ربط قدرها (kcal/moL) (-8.05) يليه المركبات-Bisabolol oxide A, Geranyl isopentanoate, Nerolidol-trans- bisabolol, بطاقة ربط قدرها (-7.94kcal/moL) يليه المركبين α و Z- Nerolidol بطاقة ربط قدرها (-7.89 kcal/moL) يليه المركب Geranyl

Bisabolol isopentanoate بطاقة ربط قدرها (-7.67 kcal/moL) يليه المركب Nerly isobutyrate oxide A بطاقة ربط بقيمة (-7.10 kcal/moL)، يتفاعل المركب من خلال تشكيل رابطة هيدروجينية مع الحمض الأميني GLY799 ورابطة من نوع pi-sigma مع الحمض PHE914 بالإضافة إلى روابط كارهة للماء 4 روابط من نوع Pi-Alkyl مع الحمضين PHE1009;-PHE914 و 5 روابط ألكيلية Alkyl مع الأحماض ARG912-LEU1014-VAL1011-ALA1079-ALA1078 كما أن 11 من المركبات المدروسة تشكل روابط هيدروجينية مع الأحماض الأمينية-GLU802-ALA1079-THY1010-SER876-SER1008-VAL1011-GLU802 من بينهم - Citral، Borneyl acetate، Nerolidol-trans ، α -bisabolol، Carvacrol البروتينين رابطتين فقط من نوع PI-PI-STAKED مع الحمض الأميني PHE914 في كل من المركبين CarvacroL، Thymol methyl ether بالإضافة إلى تشكيل رابطة واحدة فقط من نوع PI-PI-SHAPED مع CarvacroL مع الحمض PHE914. كما نلاحظ ان كل المركبات تشكل روابط كارهة للماء Alkyl و Pi-Alkyl مع الأحماض الأمينية PHE914--LEU648-LEU873-VAL1011-LEU1014-PRO1076 PHE1009-ALA1079

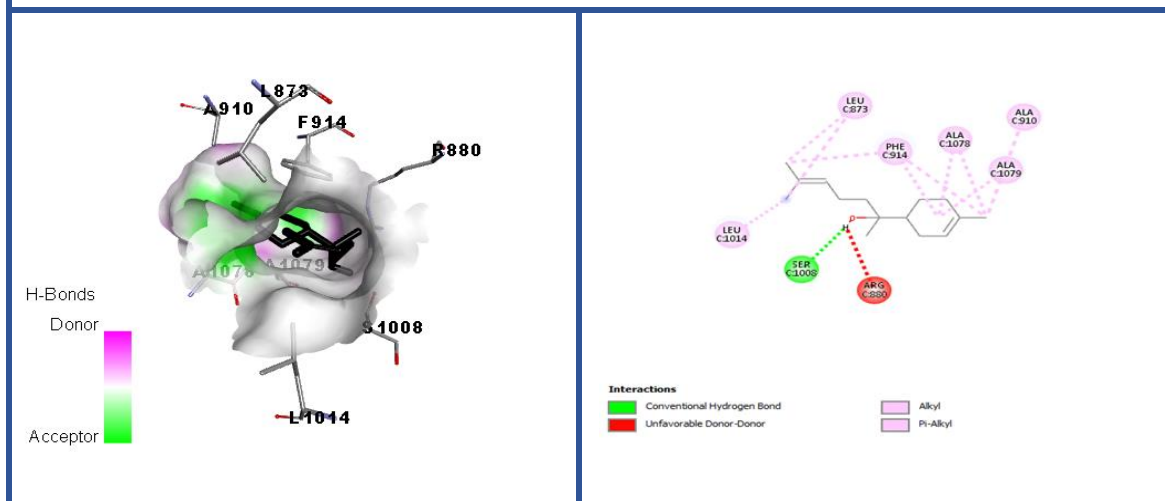




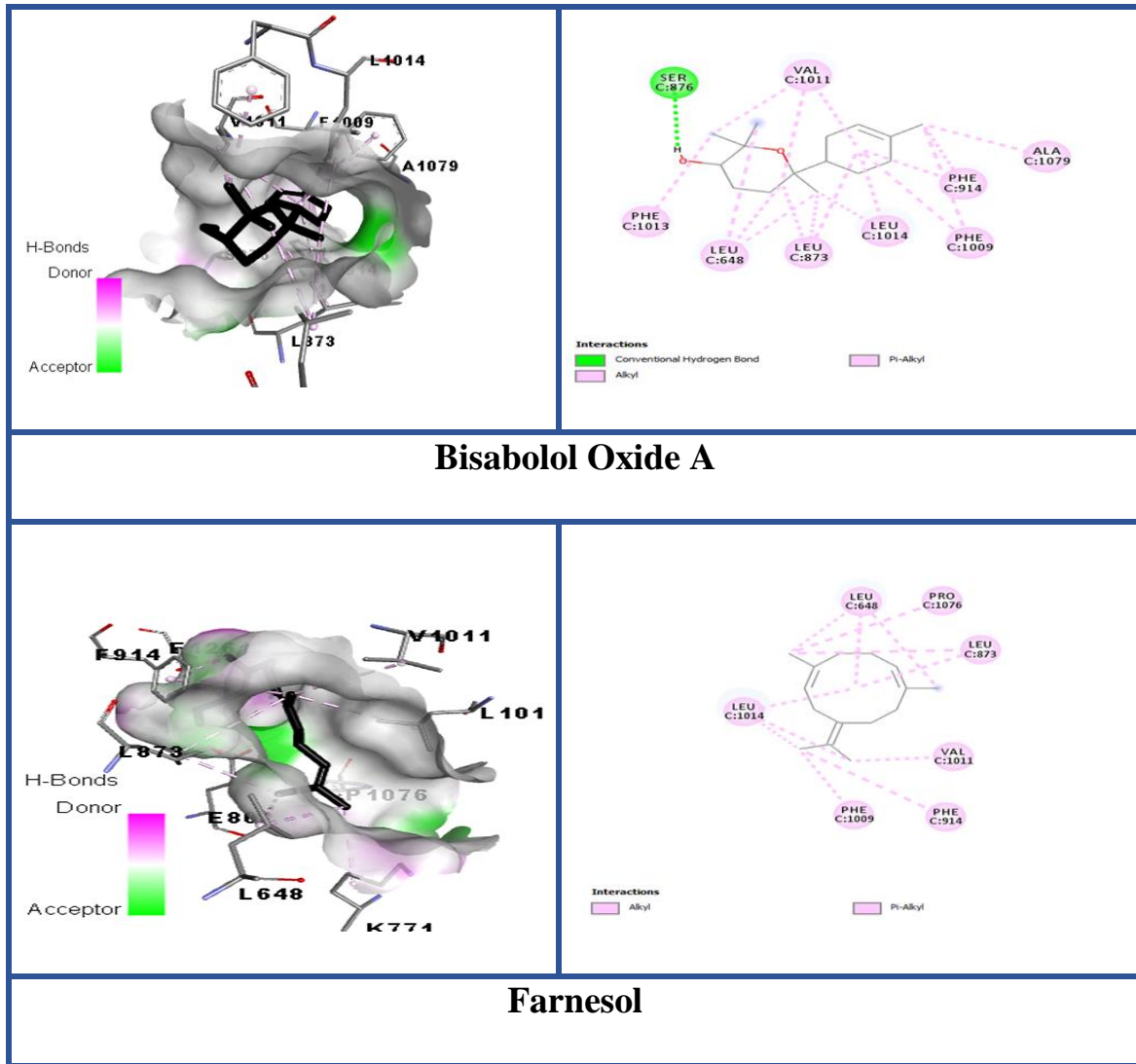
Trans-Caryophyllene



β -Elmente



α -Bisabolol

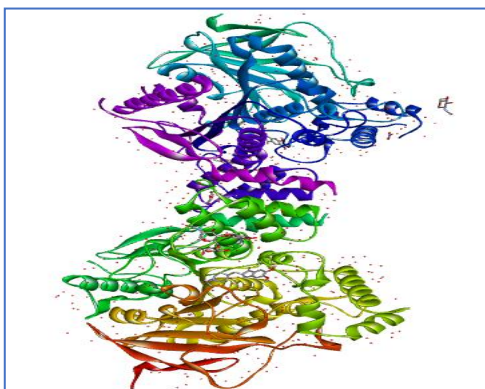


الشكل 2222: التفاعلات بين الموقع الفعال لبروتين 3EUB و6 مركبات ذات أعلى طاقة ربط

4.I تحليل نتائج الإلتحام الجزيئي لبروتين Acetylcholinesterase (4EY7)

1.4.I بروتين Acetylcholinesterase

بروتين AchE، هو إنزيم حيوي يلعب دوراً أساسياً في النظام العصبي للجسم وهو مسؤول عن تحلل الناقل العصبي أستيل كولين في المشابك العصبية، وبالتالي يساهم في إنهاء الإشارة العصبية بين الأعصاب والخلايا المستهدفة (Brandt et al, 2020). وهذا جعلنا نبحث عن جزيئات طبيعية لها القدرة على العمل كمثبطات لبروتين AchE واستعمالها لعلاج مرض الزهايمر.



الشكل 23 24: البنية ثلاثية الأبعاد لبروتين 4EY7



الشكل 23 24: السلسلة A لبروتين 4EY7

جدول 10 11: نتائج الإلتحام الجزيئي لـ 20 مركب مع بروتين 4EY7

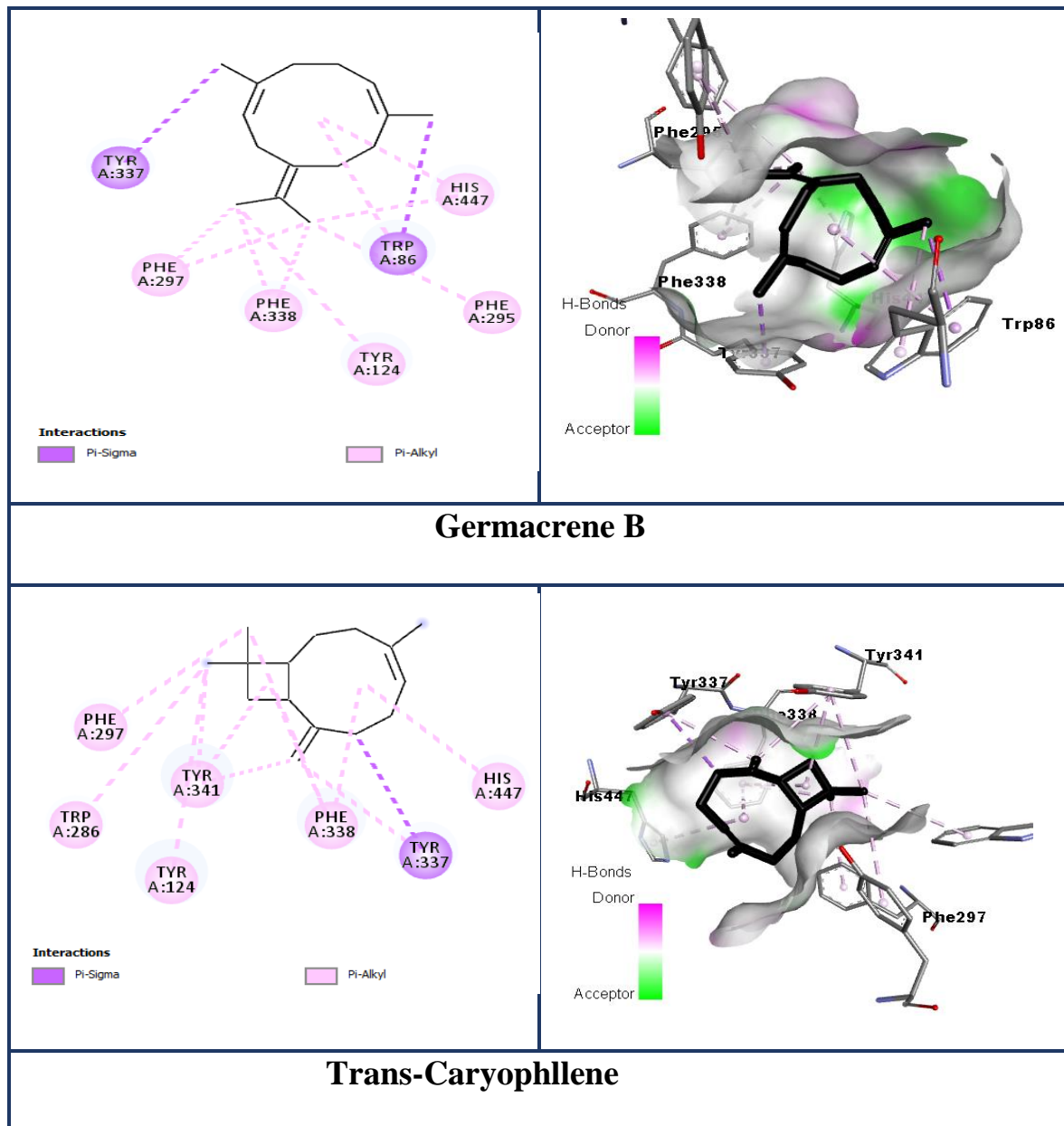
	Binding Energy (Kcal/mol)	Hydrogen Interactions	Hydrophobic Interactions	Unfavorable Donor-Donor
Carvacrol	-6.24	TYR341	VAL294(2)- LEU289- TYR341(2)- TRP286(3)	
Limonene oxide	-6.23	ARG296- PHE295	VAL294- TRP286- TYR337- TYR341(2)- PHE338(3)	
(E)-citral	-5.80		VAL294(2)- PHE338- TRP286- TYR341(2)	
Thymol Methyl Ether	-6.16	TRP86- ASP74- TYR341	PHE338(2) - TYR341- TRP86(5)- HIS447- TYR337(3)	
Trans_carveol	-6.47	SER293	LEU289- VAL294- PHE338- PHE297- TYR341(2)- TRP286(3)- TYR124	
BisabololoxideA	-8.80	TYR124	TYR341- VAL294- TRP286- TYR337(2)- PHE338(4)- TYR341(2)- HIS447(2)	
α-bisabolol	-8.29	TYR124	PHE338-TYR341(2) VAL294(2) TRP286(2)- PHE295- PHE297- HIS447(2)	
Geranylisope	-7.65	PHE295	PHE338- TYR337(2)	

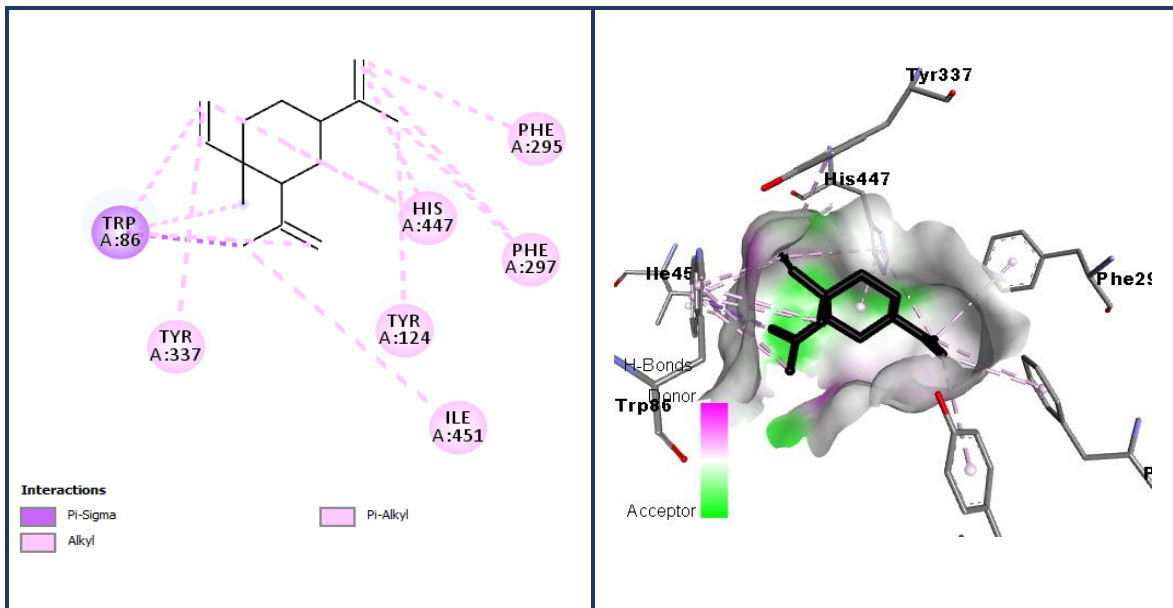
ntanoate			TRP86(5)- TYR341- HIS447(2)	
Germacrene B	-8.16		TYR337- TYR124- TRP86(3)- PHE295- PHE338(2)- PHE297(2)- HIS447(2)	
(Z)-sabinyl acetate	-6.95		TYR337- PHE297(2)- VAL294- TYR341(3) - TYR124- TRP286(2)- PHE338(2)	
Bornyl acetate	-6.76	HIS447	TYR337(2)- PHE338- TRP86(6)- HIS447(3)	
Bicyclogermacrene	-7.85		PHE338(2)- PHE297(2)- PHE295- TYR124- HIS447(4)- TRP86(3)- TYR337	
β-Elemene	-7.92		ILE451- TRP86(7)- TYR337- TYR124- PHE295 HIS447(3)- PHE297(2)	
Trans-caryophyllene	-8.31		TYR337(2) HIS447- TRP286PHE338(3)- TYR124- PHE297- TYR341(3)	
Nerlidol-trans	-7.48		PHE338-(2)TYR124- HIS447 TYR337-TRP286- PHE295- PHE297(2)- TYR341(2)	PHE295
Caryophyllene B	-8.31		TYR337(2) HIS447- PHE338(3)- TYR124- TRP286-PHE297- TYR341(3)-	
(Z)-Nerolidol	-7.48		PHE338-(2)TYR124- HIS447 TYR337-TRP286- PHE295- PHE297(2)- TYR341(2)	PHE295
Nerylisobutyrate	-7.18	ARG296- PHE295	TYR337(2)- LEU289- ARG296 -TYR124- TRP286(2)- PHE338(2)- HIS447- PHE297	
Farnesol	-7.69	ARG296- SER293	TYR337 HIS447(2) TYR124- PHE338(3)- PHE297(2)- TRP286	
Geranyl acetate	-6.48		TYR341-TYR337-PHE338- TYR124- TRP286(2)- VAL294 ARG296- LEU289	
Donepezil	-12.22	SER293- ARG296	TYR341(3) -TYR337- PHE338- TRP86(2)-	

نلاحظ أن المركب المرجعي Denepezil لإنزيم أستيل كولين إستيراز (AChE) أنتج طاقة ربط تقدر ب 12.22- حيث يشكل رابطتين كربوهيدروجينية مع الحمضيين SER29 ، ARG29 بالإضافة إلى ذلك فهو ينشئ روابط أخرى من نوع Pi-sigma مع TYR341، TRP286 و روابط من نوع PiPi-Stacked مع TRP86 ، TRP286 ، HIS447 روابط Pi-Alkyl مع الأحماض الأمينية TYR341،PHE338،TYR337. من خلال النتائج نجد أن المركبات Bisabolol oxide ، Germacrene B،A ، α - bisabolol ، Trans-caryophyllen و caryophyllen B ذات أعلى طاقة ربط من بين المركبات المدروسة وتقدر ب (-8.80 ، -8.31 ، -8.29 ، -8.16 كيلوكالوري/مول على التوالي).

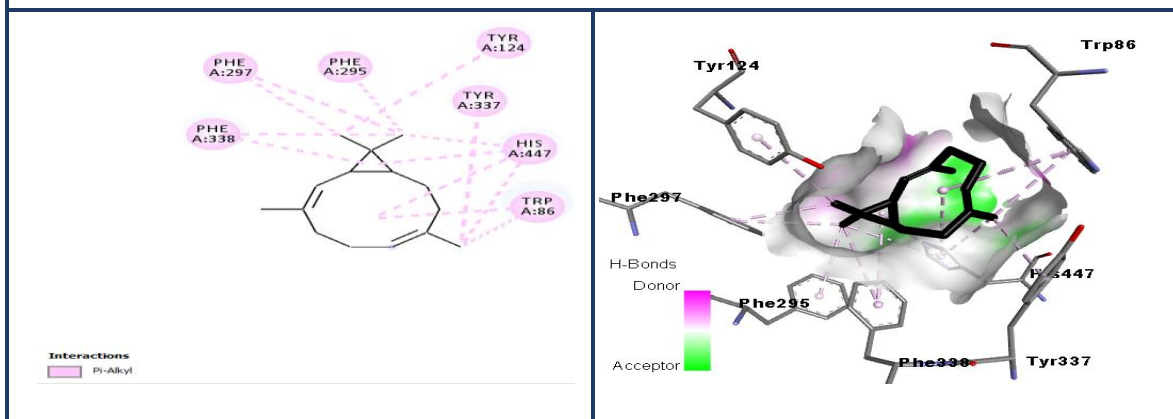
من خلال النتائج لاحظ تنوعا في التفاعلات بين المركبات والأحماض الأمينية الرئيسية في الموقع الفعال للبروتين AchE ، فالمركبات Geranylisopentanoate ، Limonene Oxide ، α -bisabolol ، Nerylisobutyate ، Farnesol ، Trans- Thymol methyl ether ، Carvacrol ، Bisabolol Oxide A ، Carveol ، Bornylacetate تنشئ روابط هيدروجينية مع الأحماض الأمينية : TYR341 ، PHE295 ، ARG296 ، SER293 ، HIS447 ، ASP74 ، TYR124 ، TRP86 . كما سجل المركب Bisabolol Oxide A أعلى طاقة ربط من بين 20 مركب وتقدر ب (-8.80 كيلوكالوري/مول) وشكل رابطة هيدروجينية مع الحمض الأميني TYR124 ورابطتين من نوع Pi-sigma مع الحمضيين PHE338،TYR341 . بالإضافة لذلك المركبين Nerlidol-Trans ، (Z)-Nerlidol أنشأ رابطة من نوع Unfavorable Donor-Donor مع الحمض الأميني PHE295 .

ومن الملاحظ أن جميع المركبات تشكل روابط π -Alkyl و π -Alkyl مع الأحماض
الأمينية التالية: VAL294، LEU289، TYR341، TRP286، TYR337، PHE338،
PHE297، TRP86، PHE295، TYR124، HIS447.

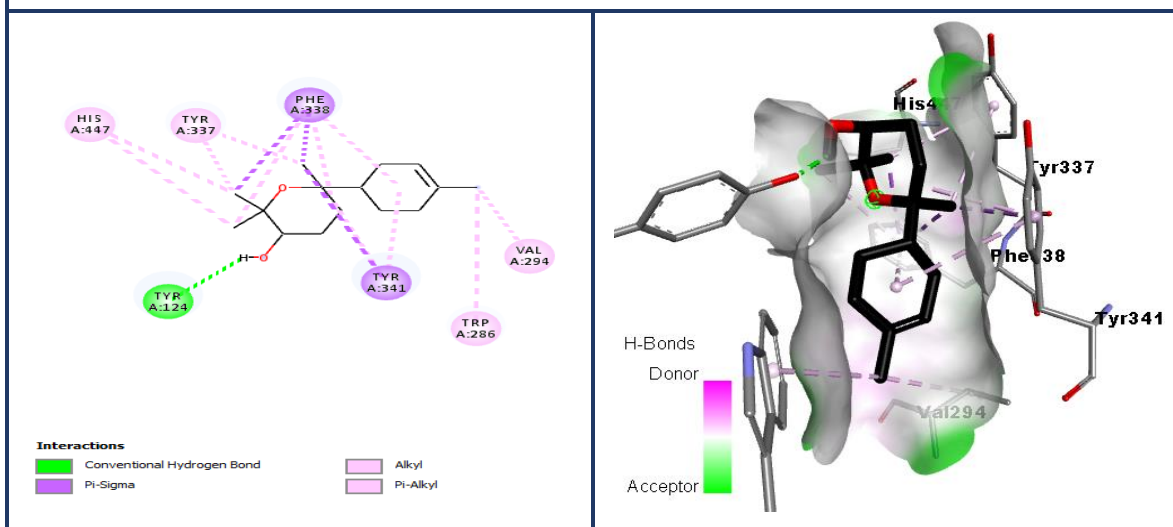




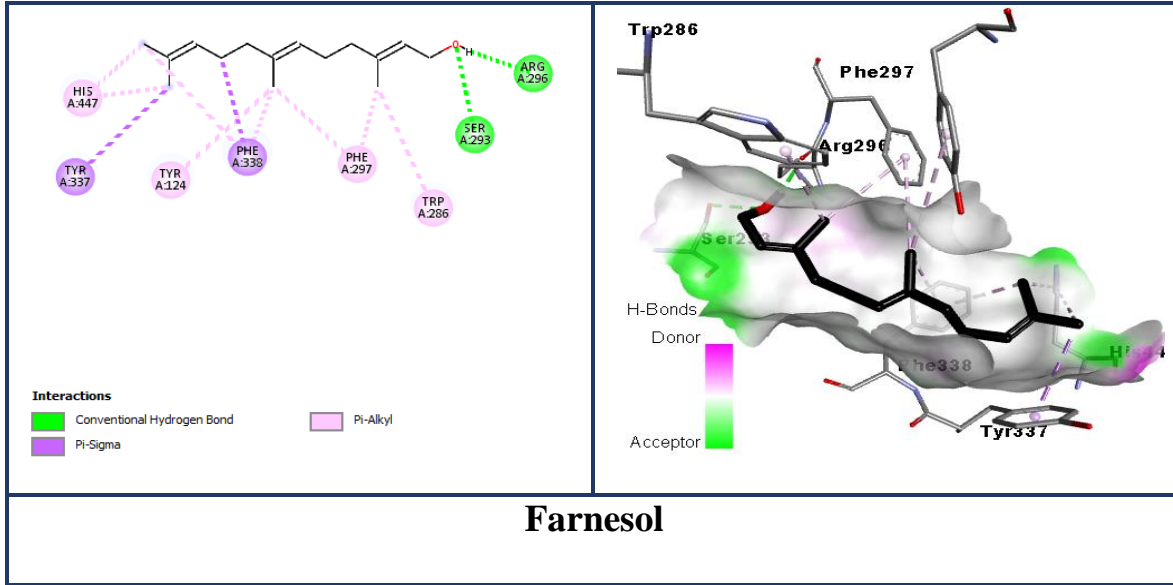
β -Element



Bicylogermacrene



Bisabolol Oxide A

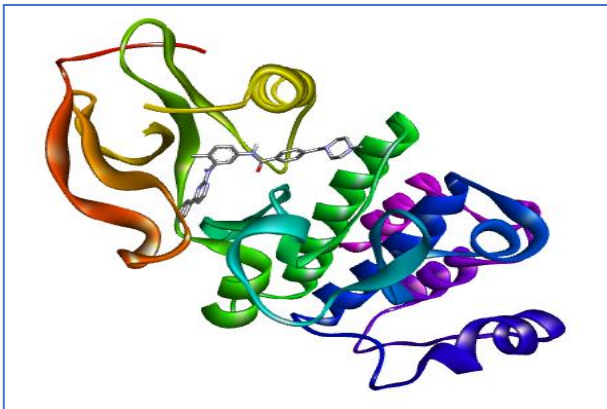


الشكل 2524 : التفاعلات بين الموقع الفعال لبروتين 4EY7 و6 مركبات ذات أعلى طاقة ربط

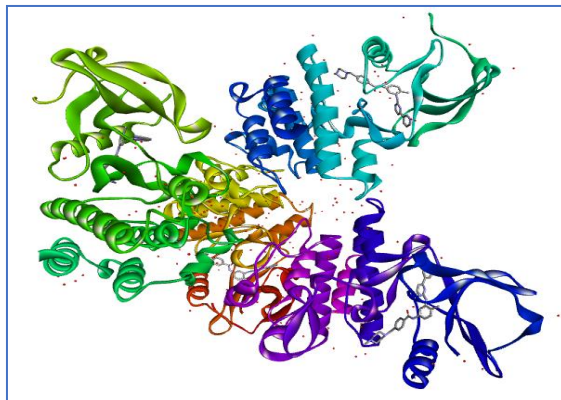
5.I. تحليل نتائج الإلتحام الجزيئي البروتين (2HYY) Abl Kinase

1.5.I. بروتين Abl Kinase :

بروتين Abl Kinase المعروف بإسم ABL1، هو إنزيم ينتمي إلى عائلة بروتينات التيروسين كيناز التي تحفز فسفرة جزيئات البروتين، وتلعب هذه الإنزيمات دورا هاما في العديد من وظائف الخلايا: تنظيم نمو الخلايا و إنقسامها، إصلاح الحمض النووي، الإستجابة المناعية. كما تساهم في مسارات الإشارات الخلوية المرتبطة بنمو الخلايا السرطانية (Bhanumathy et al.2021).



الشكل 27 26: السلسلة A لبروتين 2HYY



الشكل 26 25: البنية ثلاثية الأبعاد لبروتين 2HYY

جدول 1211 : نتائج الإلتحام الجزيئي لـ 20 مركب مع بروتين 2HYY

	Binding Energy (Kcal/mol)	Hydrogen Interactions	Hydrophobic Interactions	Unfavoaf Donor-Donor
Carvacrol	-6.06	ILE313	LEU370- MET290- ALA269(2)- TYR253- VAL256-(2)ILE313- LYS271(2)- PHE382(2)-	LYS271
Limonene oxide	-5.92		VAL256- VAL299- LEU370(2)- PHE317- PHE382(2) ALA269(3)- LEU248(2)-	
(E)-citral	-5.29	LYS271	LEU248- LEU370(2)- ALA269(2)- PHE382- MET318 -PHE317	
Thymol Methyl Ether	-5.99		TYR253-(2) LEU370- LEU248- PHE382-(2)VAL256(2)- LYS271- ALA269- (2)	
Trans-carveol	-6.21	GLU316- THR315	LEU370(3)- LEU248(2)- ALA269(2)- TYR253(2)- Phe317- Phe382(2)-	
Bisabolol oxide A	-8.49	THR315	Leu248-ALA269(2)- MET318 LEU370(2)- LYS271- VAL256(2)- PHE382(2)- MET290- VAL299- PHE317	
α-bisabolol	-7.78	HIS315	ALA269-LEU370(2)-LEU248- LYS271(2)-MET290-ILE313- PHE317	
Geranyliso pentanoate	-7.12	THR315- LYS271	ALA269- MET290- ILE313(2)- VAL256- LYS271- LEU370(2)- TYR253- LEU248- TYR253- PHE317- PHE382	
Germacre ne B	-7.71		LEU370- VAL299(2)- ALA380(2)- VAL256(2) ILE313- ALA269(2)- LYS271(2)	
(Z)-sabinyl acetate	-6.62	MET318	VAL256(4)-ALA269(2)- LYS271(2)-ILE313-LEU248- LEU370-PHE382(3)-TYR253	
Bornyl acetate	-6.64		VAL256(2)-VAL299-ALA269- LYS271(2)-ILS313-MET290- PHE382(3)	
Bicycloger macrene	-7.21		ALA269 (4)- VAL256(2)- LYS271(2)ALA380- PHE382(3)-	

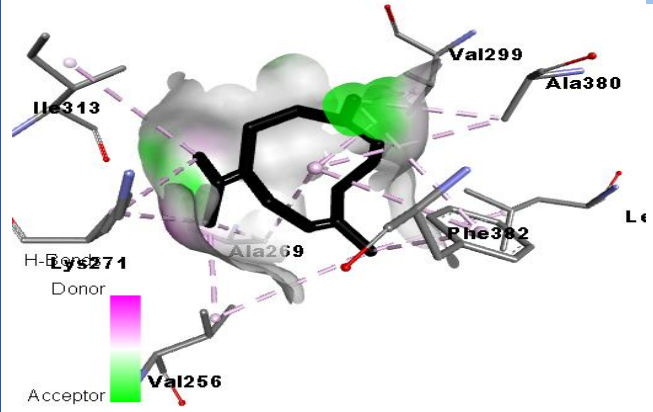
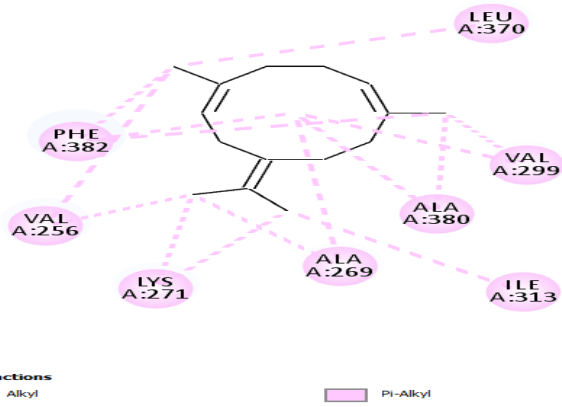
			VAL299(3)- LEU370(3)	
β-Elemene	-7.58		TYR253- ALA269(3)- VAL299(2)- VAL256(2) LEU370(3)- LEU248(3)-	
Trans-caryophyllene	-8.06		TYR253(2)- LEU248(2)- VAL256(3)- TYR253- LYS271(2)- LEU370- PHE382(5)- VAL299	
Nerlidol-trans	-7.14	GLU286	PHE382- LEU248(2)- LEU370(2)- ALA269- ALA380- VAL256- MET290- VAL299- TYR253- PHE317(2)	
CaryophylleneB	-8.06		TYR253(2)- LEU248(2)- VAL256(3)- TYR253- LYS271(2)- LEU370- PHE382(5)- VAL299	
(Z)-Nerolidol	-7.14	GLU286	PHE382- LEU248(2)- VAL299LEU370(2)- ALA269- ALA380- VAL256- MET290- TYR253- PHE317(2)	
Nerylisobutyrate	-6.99	LYS271	ALA269(2)- LEU370(2)- LYS271(2)- VAL299- LEU248- ILE313(2)- PHE317	
Farnesol	-7.12	GLU286	ALA269- LEU370(2)- VAL256- MET318- PHE382 LEU248- LYS271(2)- MET290- ILE313- PHE317	
Geranyl acetate	-6.34	LYS271- THR315	PHE317- TYR253-PHE317- PHE382- LEU370(2)- ALA269-VAL256-LEU248(2)-	
Imatinib	-15.45	ASP381- MET290- THR315 HIS361 THR315	LEU248- ALA269(3)- LEU370- VAL256(2)- THR315- VAL289- LYS271- MET290- ALA380- LYS271- LEU248- TYR253- PHE317	

نلاحظ أن المركب المرجعي imatinib للبروتين Abl Kinase أنتج طاقة ربط تقدر ب 15.45- حيث يشكل 5 روابط هيدروجينية مع الأحماض الأمينية ASP381، MET290، THR315، HIS361، بالإضافة إلى ذلك فهو ينشئ روابط أخرى من نوع Pi-sigma مع VAL256، LEU248، THR315، LEU370، ورابطة من نوع Pi-Pi Stacked مع PHE317 ورابطة Pi-Pi-T-Shaped مع TYR253 وأخيرا روابط Pi-

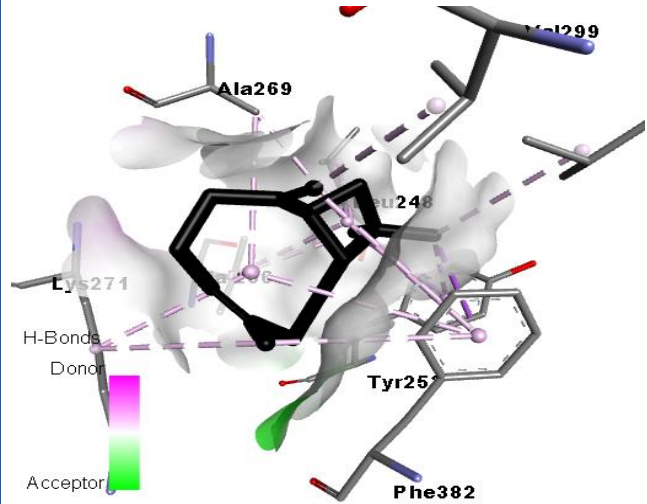
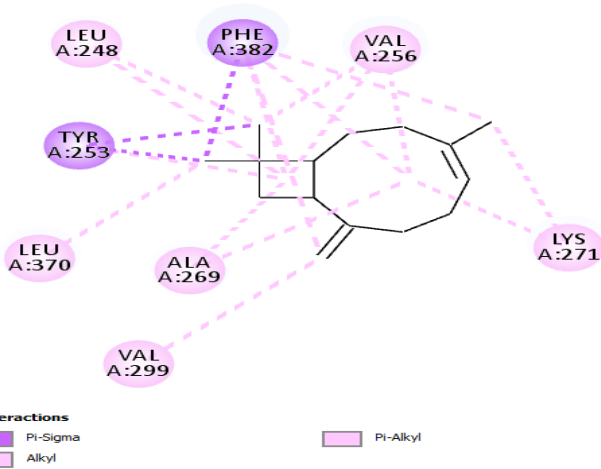
Alkyl وAlkyl مع الأحماض الأمينية ALA269 ، VAL289،LYS271 ، VAL256،MET290،ALA380،LEU248. من خلال النتائج تبين أن المركبات ،) Bisabolol Oxide A،Germacrene ، (Trans-caryophyllen وBcaryophyllen ،B ، α -bisabolol تمتلك طاقة ربط عالية بينها وبين الموقع الفعال للبروتين Abl Kinase تقدر بـ (-8.49 ، -8.06 ، -7.78 ، -7.71 كيلوكالوري/مول على التوالي)، كما لاحظ أن بعض المركبات المتمثلة في Geranyl ، Geranylisopentanoate ، Carvacrol ، Trans-Nerlidol ، Trans-carveol ، Farnesol ، E-citral ، acetate ، (Z)-Sabinyl acetate ، Neryl isobutyate ، Bisabolol Oxide A ، α -bisabolol (Z)-Nelidol أنشئت روابط هيدروجينية

مع الأحماض الأمينية: ILE313 THR315 LYS271 GLU316 HIS315 MET318GLU286. وسجل المركب Bisabolol oxide A أعلى طاقة ربط وتقدر بـ (-8.49 كيلوكالوري/مول) مع إنشاء رابطة هيدروجينية مع الحمض الأميني THR315. كما شكل Carvacrol رابطة واحدة من نوع-Unfavoable Donor مع الحمض الأميني LYS271.

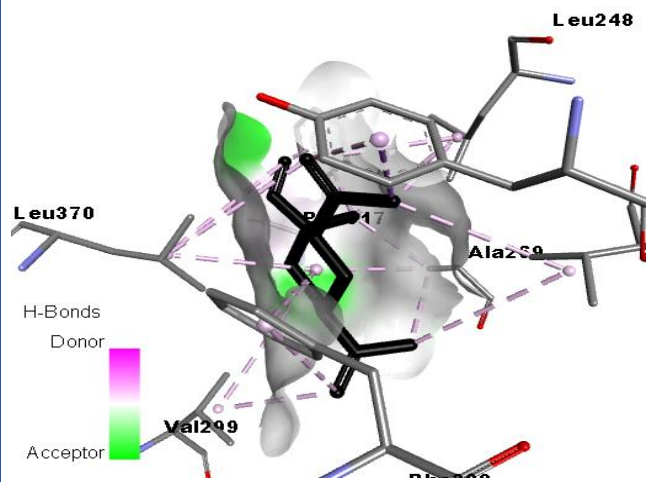
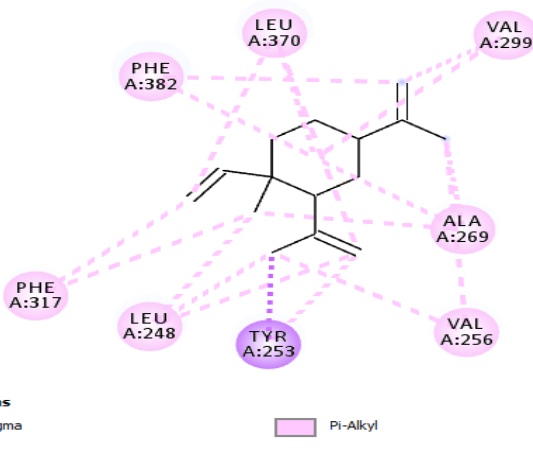
ومن الواضح أن جميع المركبات أنشأت روابط Alkyl وPi-Alkyl مع الأحماض الأمينية التالية: LEU370 ، LYS271 ، ALA269 ، Phe382 ، VAL269 ، TYR253 ، MET290 ، ILE313 ، VAL299 ، LEU248 ، PHE317 ، MET318 ، ALA380 ، ILS313.



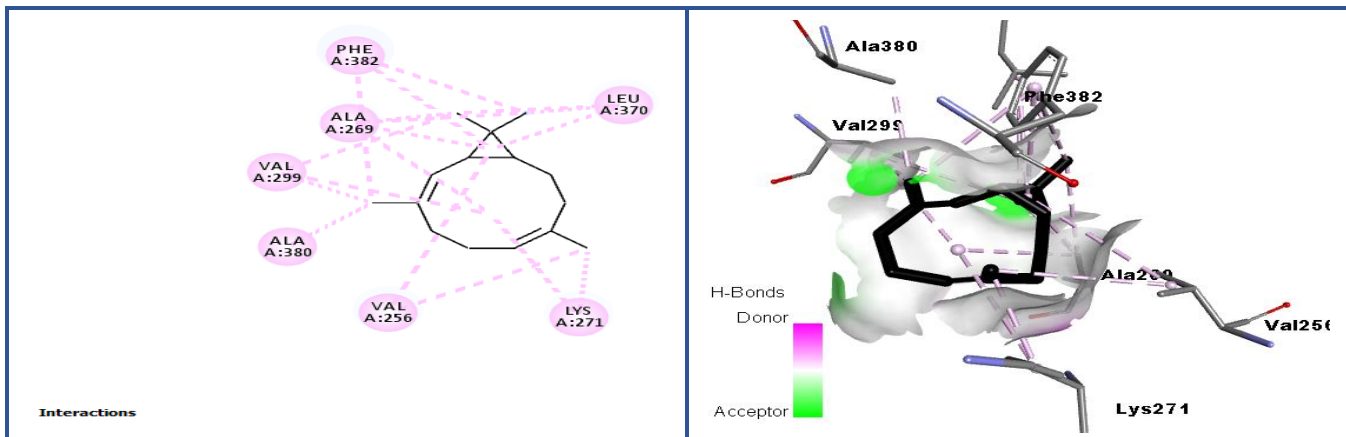
Germacrene B



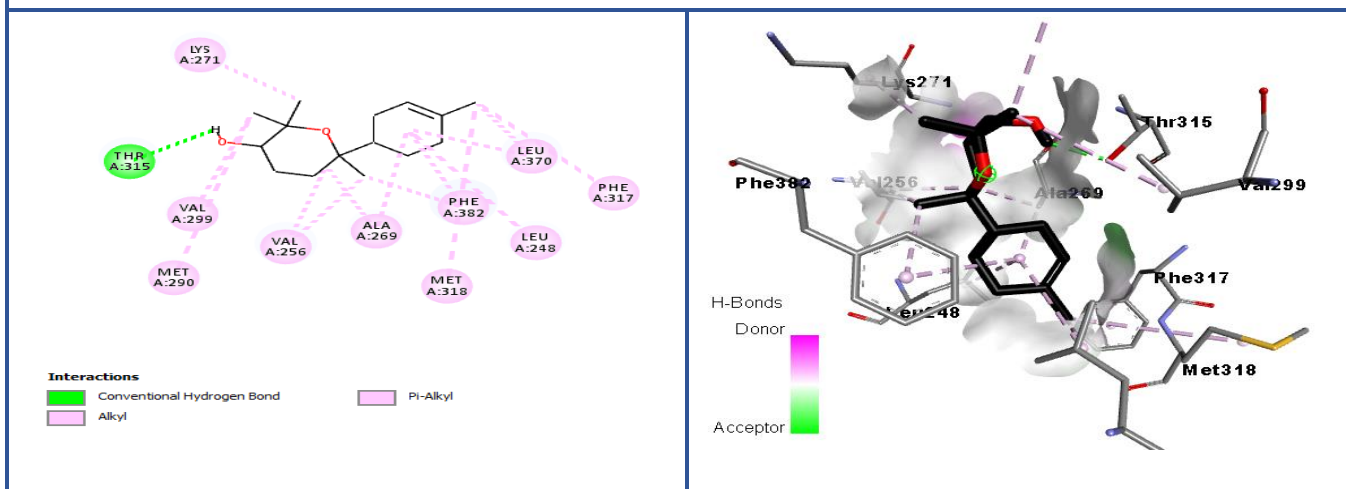
Trans-Caryophyllene



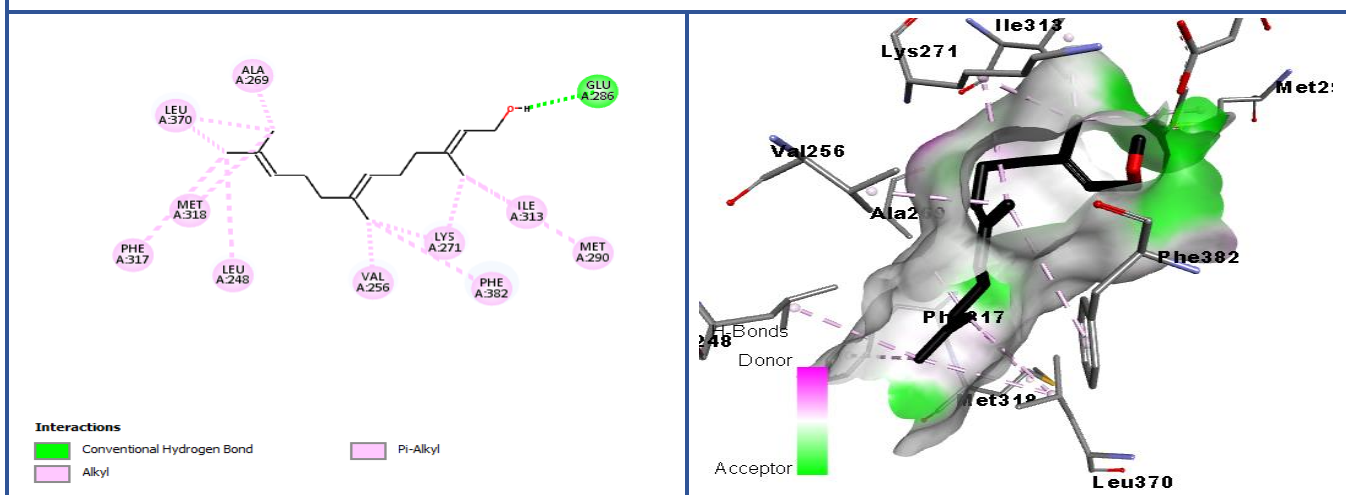
β -Elemente



Bicyclgermacrene



Bisabolol Oxide A



Farnesol

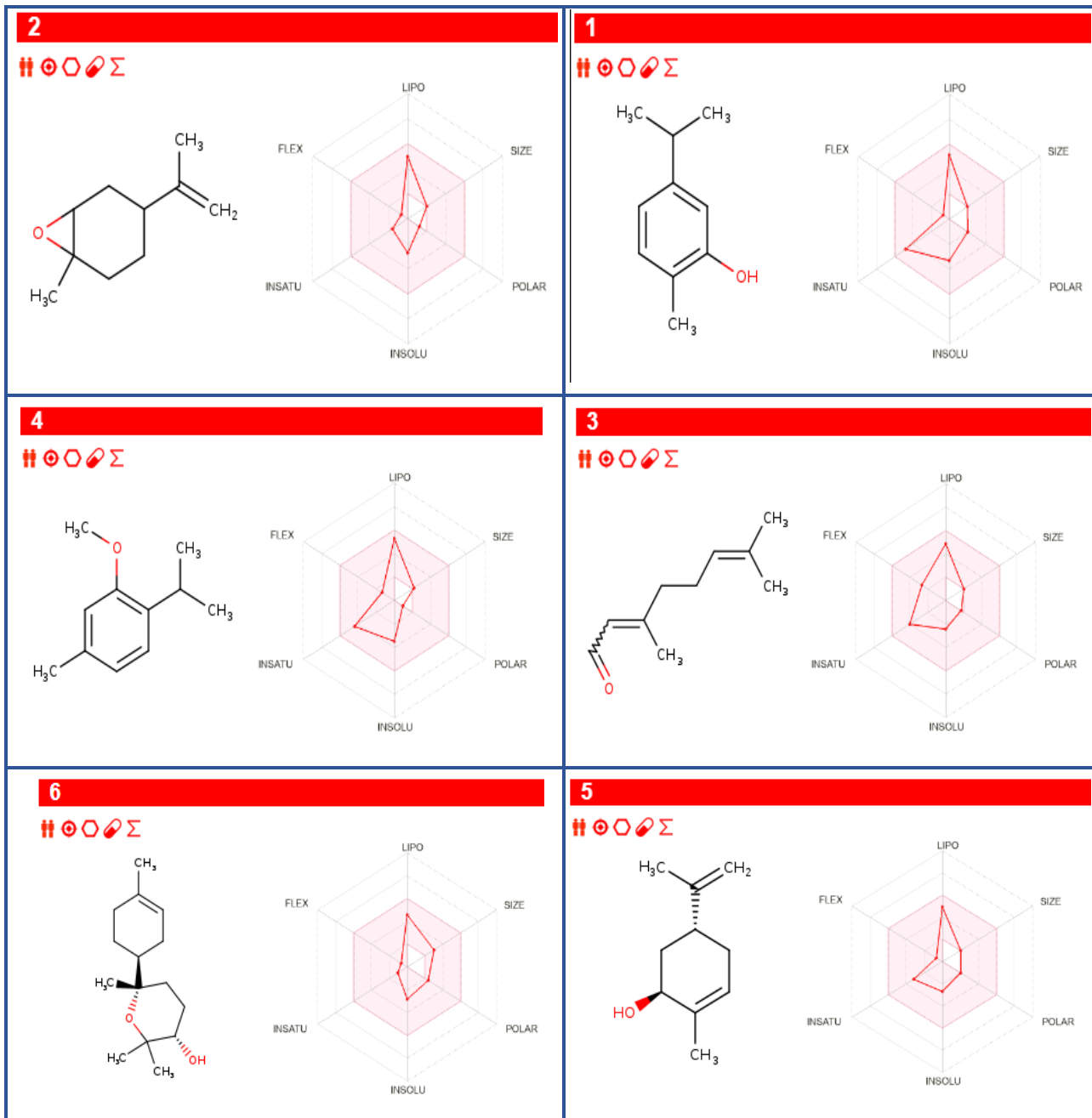
الشكل 2827: التفاعلات بين الموقع الفعال لبروتين 2HYY و6 مركبات ذات أعلى طاقة ربط

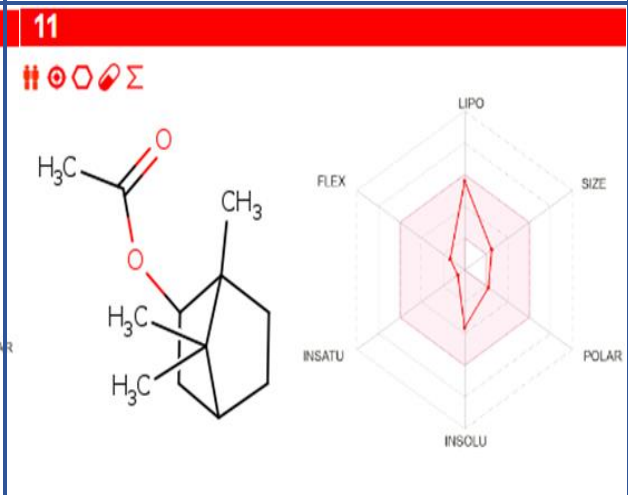
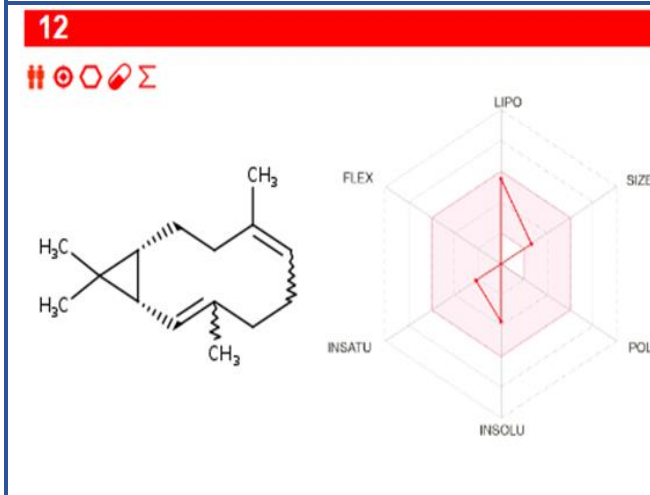
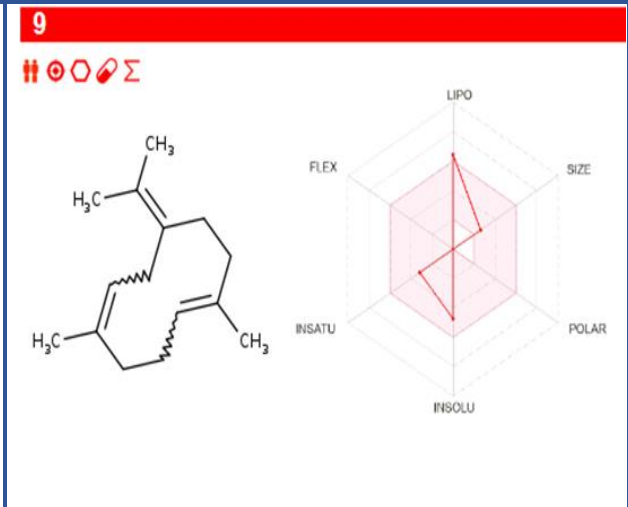
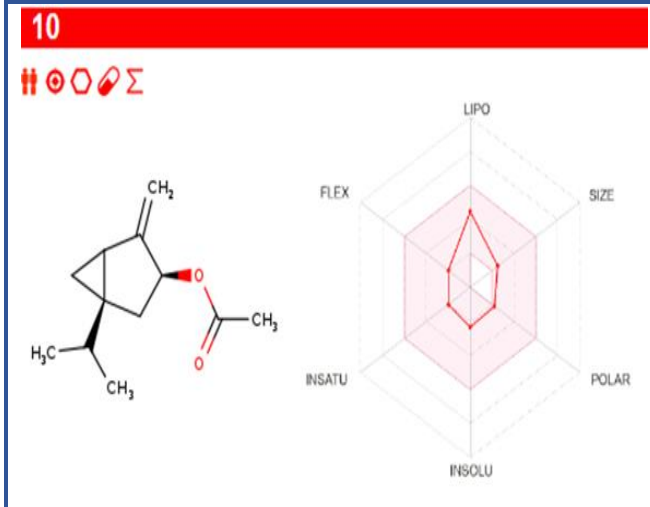
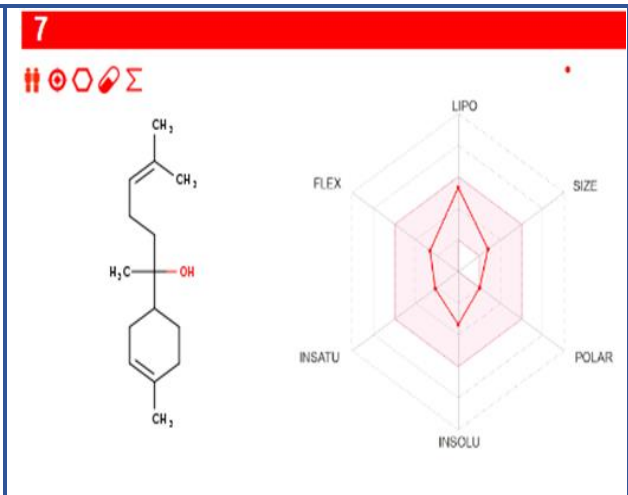
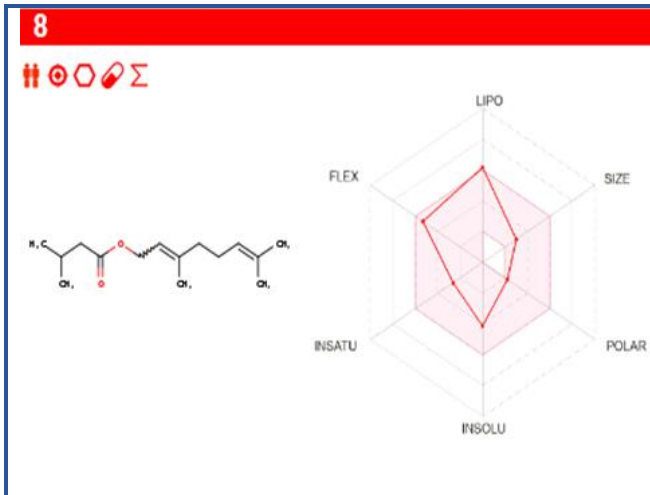
II. نتائج ADMET للزيوت الطيارة لنبات *cotula cinerea*

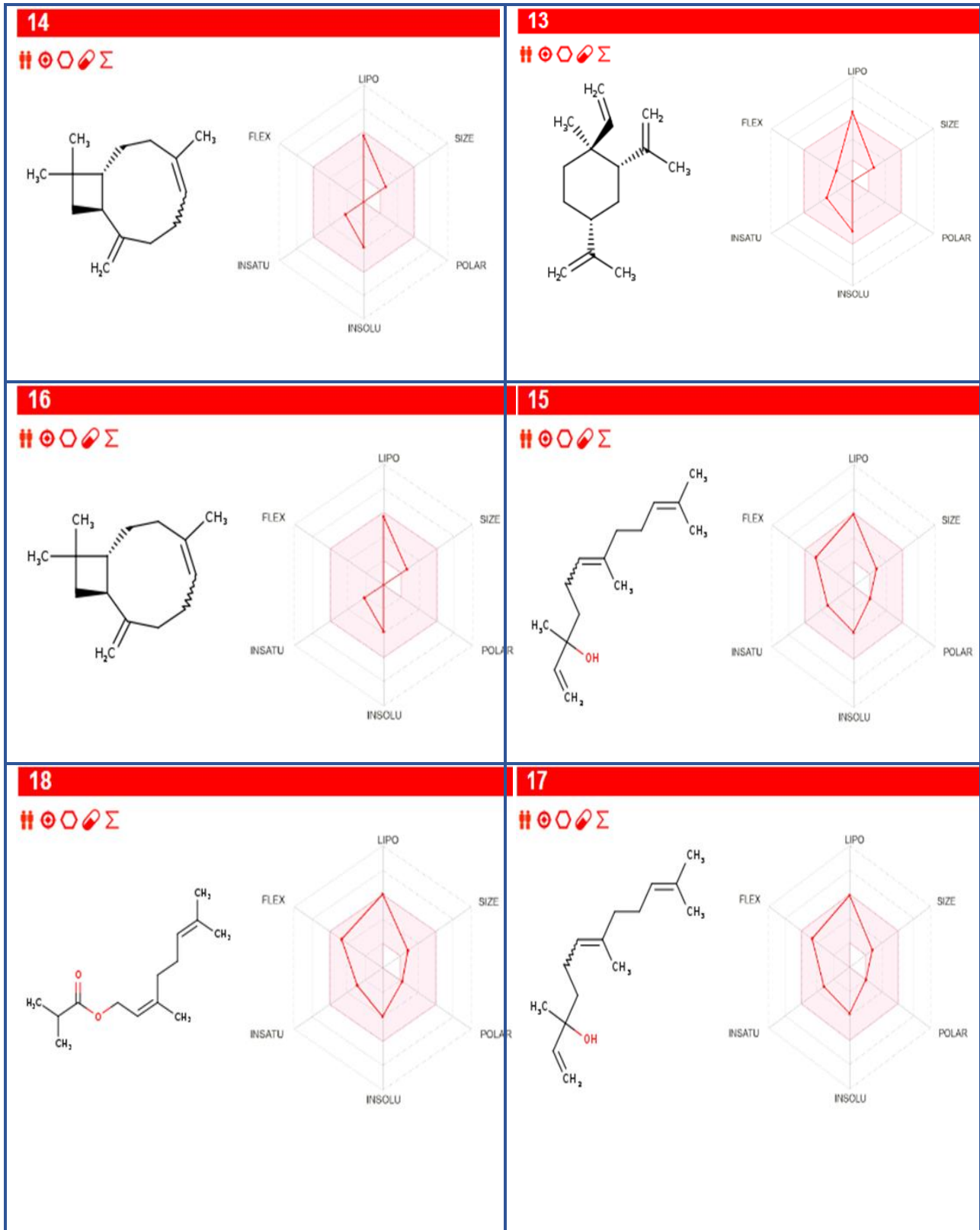
تمت الدراسة على 20 مركب من مركبات هذا النبات:
جدول 12 13 : الخصائص المماثلة للأدوية لـ 20 ركيزة (مركب) (م2)

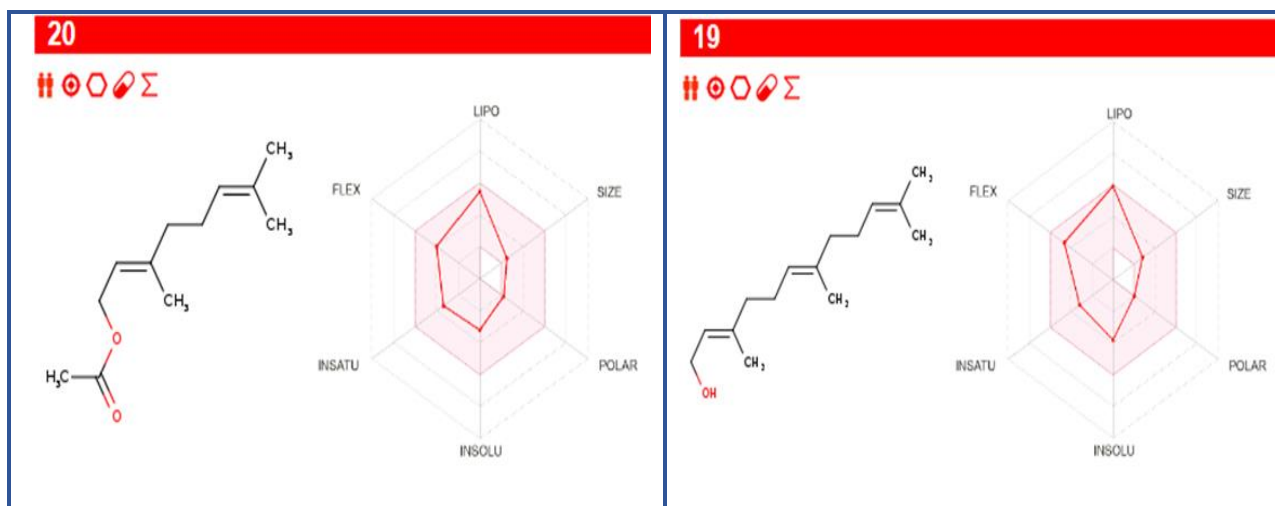
	MW g/mol	LogP	LogS	HBA	HB D	TPS (A ^{o2})	AMR	Nrb	LIPINIS KI	VEBE R
Carvacrol	150.22	2.82	-3.31	1	1	20.23	48.01	1	Yes	Yes
Limonene oxide	152.23	2.71	-2.73	1	0	12.53	46.60	1	Yes	Yes
(E)-citral	152.23	2.71	-2.43	1	0	17.07	49.44	4	Yes	Yes
Thymol methyl ether	164.24	3.20	-3.46	1	0	9.23	52.48	2	Yes	Yes
Trans-caveol	152.23	2.43	-2.68	1	1	20.23	48.28	1	Yes	Yes
Bisabolol oxide A	238.37	3.01	-2.83	2	1	29.46	71.84	1	Yes	Yes
Alpha-bisabolol	222.37	3.76	-3.34	1	1	20.23	72.36	4	Yes	Yes
Geranylisopent anoate	238.37	4.28	-4.13	2	0	26.30	74.56	8	Yes	Yes
Germacrene B	204.35	4.60	-4.74	0	0	0.00	70.68	0	Yes	Yes
(Z)-Sabinyl acetate	194.27	2.56	-2.33	2	0	26.30	56.12	3	Yes	Yes
Bornyl acetate	196.28	3.00	-3.63	2	0	26.30	56.33	2	Yes	Yes
Bicyclogermacr ene	204.35	4.13	-3.72	0	0	0.00	68.78	0	yes	Yes
Bita-Elemene	204.35	4.65	-4.76	0	0	0.00	70.42	3	Yes	Yes
Trans- caryophyllene	204.35	4.24	-3.87	0	0	0.00	68.78	0	Yes	Yes
Nerlidol-trans	222.37	4.19	-3.80	1	1	20.23	74.00	7	Yes	Yes
Caryophyllene B	204.35	4.24	-3.87	0	0	0.00	68.78	0	Yes	Yes
(Z)-Nerolidol	222.37	4.19	-3.80	1	1	20.23	74.00	7	Yes	Yes
Nerylisobutyrat e	224.34	3.96	-3.97	2	0	26.30	69.75	7	Yes	Yes
farnesol	222.37	4.70	-4.41	1	1	41.93	73.96	7	Yes	Yes
Geranyl acetate	196.29	3.30	-3.21	2	0	26.30	60.13	6	Yes	Yes

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









الشكل 2829: رادار التوافر البيولوجي للمركبات والمتحصل عليها بإستخدام موقع SwissADME

● نلاحظ أن المركبات Germacrene B و Bicyclogermacrene و

Geranyl isopentanoate أنها قليل الذوبانية في الماء، وتمتلك هذه المركبات (4.60، -4.13، -4.28 على التوالي) وهي أكبر من كل المركبات الموضحة في الجدول مما يثبت محبة هذه المركبات للدهون.

● نلاحظ أن جميع المركبات حققت الشروط بخصوص الكتلة الجزيئية لإن جميعها الكتلة الجزيئية لها أقل من 500g/mol.

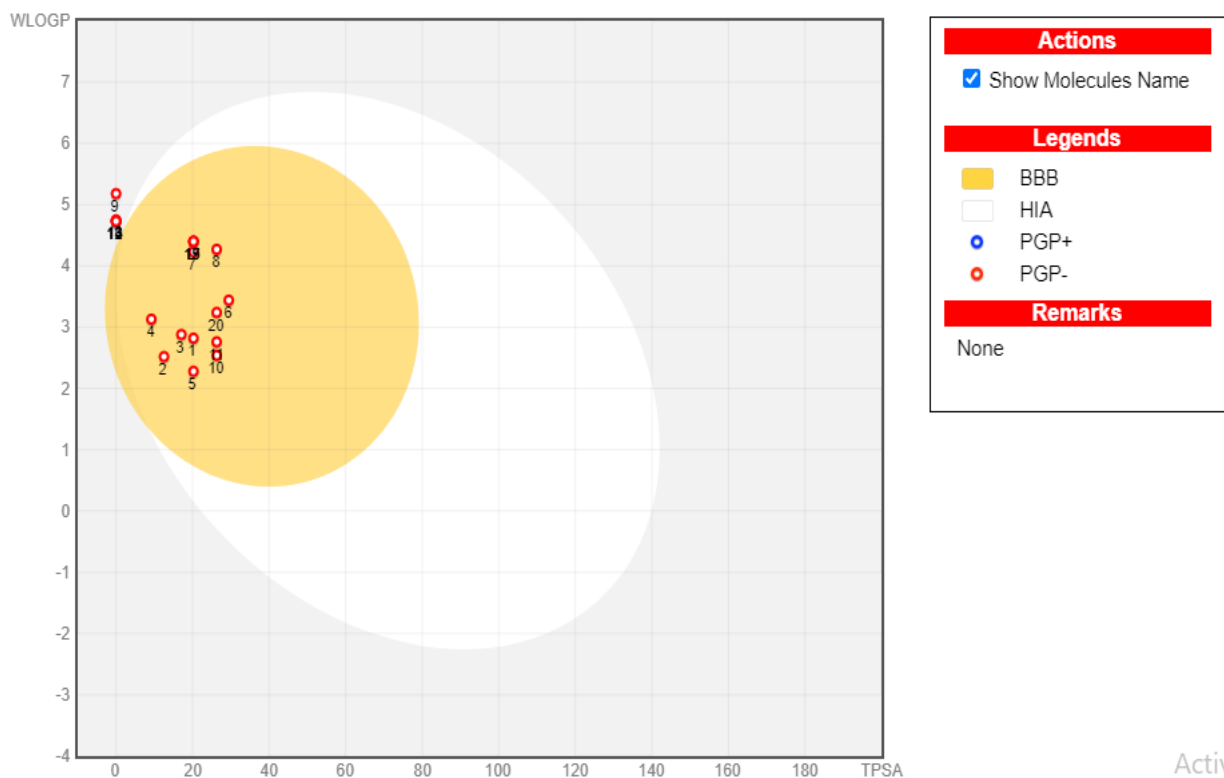
● نلاحظ أن قيم القطبية والمرونة لجميع المركبات تقع في المنطقة الوردية أي أن لديها قطبية ومرونة ضعيفة وهذا راجع لقيم TPSA.

● أما بالنسبة لقواعد التشبه بالأدوية (Lipniski، Veber...) فنلاحظ من خلال الجدول أن جميع المركبات حققت الشروط مما يدل على أنه من الناحية النظرية لن تواجه هذه المركبات أي صعوبة في التوافر البيولوجي عن طريق الفم.

الجدول 14: نتائج ADMET (الإمتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي والإفراز والسمية)

10-Z-Sabinyl acetate	YES	-4.458	HIGH	NO	NO	NO	NO	NO	NO	MODERATE	NO	YES	NO	NO	YES	NO	NO	NO	YES
11-Bornyl acetate	YES	-4.552	HIGH	NO	NO	YES	NO	NO	NO	MODERATE	NO	YES	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
12-Bicyclogerma crene	NO	-4.592	LOW	NO	YES	YES	NO	NO	NO	LOW	NO	NO	NO	NO	NO	YES	NO	NO	NO
13-Beta-Elemente	NO	-4.540	LOW	NO	NO	YES	NO	NO	NO	MODERATE	NO	NO	NO	NO	NO	YES	NO	NO	NO
14-Trans-caryophyllene	NO	-4.611	LOW	NO	YES	YES	NO	NO	NO	MODERATE	NO	NO	NO	NO	YES	NO	NO	NO	NO
15-Nerlidol-trans	YES	-4.517	HIGH	YES	NO	YES	NO	NO	NO	MODERATE	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
16-CaryophylleneB	NO	-4.611	LOW	NO	YES	YES	NO	NO	NO	MODERATE	NO	NO	NO	NO	YES	NO	NO	NO	NO
17-Z-Nerlidol	YES	-4.517	HIGH	YES	NO	YES	NO	NO	NO	MODERATE	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
18-Nerly isobutyrate	YES	-4.475	HIGH	NO	NO	NO	NO	NO	NO	MODERATE	NO	YES	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
19-Farnesol	YES	-4.481	LOW	HIGH	NO	YES	NO	NO	NO	MODE RATE	NO	NO	NO	NO	NO	YES	NO	NO	NO
20-Geranyl acetate	YES	-4.509	HIGH	NO	NO	NO	NO	NO	NO	MODERATE	NO	YES	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO

Gg active compounds, HIA: Human intestinal absorption, BBB: Blood Brain Barrier, CYP450: Cytochrome P450



الشكل 2930 : مخطط BOILED-Egg لتقييم الإمتصاص المعوي (HIA) والنفاذية عبر الحاجز الدموي الدماغي (BBB)

• نلاحظ من خلال الجدول أن المركبات ذات الأرقام (9،12،14،16،19) لها إمتصاص معوي (HIA) منخفض، لذلك كان مكان تواجدها خارج نطاق البيضة المسلوقة (BOILED-Egg) كما هو ملاحظ في الشكل (29)، بينما المركبات (من 1 إلى 8 و 10،11،13،15،17،18،20) لها إمتصاص معوي (HIA) عالي، لذلك كان مكان تواجدها في مخطط (BOILED-Egg) كان في المنطقة البيضاء كما هو ملاحظ في الشكل (29). كما أن المركبات ذات الأرقام (من 1 إلى 8 و 10 و 11 و 13 و 15 و 17 و 18 و 20) نفذت داخل الموقع الأصفر (صفار البيضة) والتي تشير إلى إحتمالية عالية لنفاذية عبر الحاجز الدموي الدماغي (BBB).

• بالنسبة لعائلة الإنزيم سيتوكروم بي 450، فنلاحظ أن المركبات (9،8،7،4،1 و من 11 إلى 17 و 19) تثبط على الأكثر إنزيمين هذه الإنزيمات: CYP1A2

inhibitor، CYP2C19 inhibitor، CYP2C9 inhibitor، CYP2D6 inhibitor كما نلاحظ أن جميع المركبات المذكورة ماعدا المركبين 1 و4 يشتركون في تثبيط إنزيم CYP2C9 inhibitor.

• تتميز المركبات من (من 6 إلى 9 و2) بقدرة إفراز (طرح) عالية بينما المركب رقم 12 بقدرة طرح منخفضة وباقي المركبات لديها قدرة طرح متوسطة.

• نلاحظ أن المركبات ذات الأرقام (6، 4، 2، من 10 إلى 14 و20، 19، 18، 16)

لديها نشاط سمي واحد على الأقل (Carcinogenicity، AMESToxicity، Immunotoxicity، H-HT، SP-P53) باقي المركبات ليس لها نشاط سمي.

• من خلال دراسة الحركة الدوائية، تبين أن أغلب المركبات المدروسة لن تواجه هذه المركبات أي صعوبة في التوافر البيولوجي عن طريق الفم، بالإضافة لوجود بعض المشاكل في الإمتصاص المعوي والنفاذية عبر الغشاء الدماغي والسمية لبعض المركبات، لذا وجب تحسين الخصائص الفيزيائية والكيميائية لبعض المركبات من خلال التقليل من عدد الذرات ذات الكهروسالبية عالية (O،N) أو إضافة سلاسل هيدروكربونية.

II. 1. مناقشة نتائج الإلتحام الجزئي للزيت الأساسي لنبات *cotula cinerea* مع البروتينات المدروسة

II. 1.1. البروتين المضاد للبكتيريا 1JIJ (*S. aureus* TyrRS)

في هذه الدراسة أظهرت نتائج الإلتحام الجزئي أن المركبين Germacrene B وBicyclgermacrene لديهما أقل طاقة ربط مقارنة بالمعقدات الأخرى، وهذا يدل على أنهما أكثر إستقرارا.

المركب SB-239629 يشكل 10 روابط هيدروجينية مع الأحماض الأمينية

لبروتين 1jiJ وهي -3ASP195-ARG88-3ASP40-LYS84-3ASP40-LYS84-ARG88-3ASP195- LTYR36- بالمقارنة مع المركب GermacrenB الذي لايشكل اي رابطة هيدروجينية GLY799. بالإضافة لذلك الأحماض الأمينية الموجودة في الموقع الفعال لبروتين 1jiJ تشكل روابط كارهة للماء مع كل من SB-239629

GermacrenB وBicyclgermacrene وBetaelmente. وتشير النتائج إلى أن GermacrenB و Bicyclgermacrene لديهما طاقة إرتباط معتبرة (9.01kcal/mol- و8.42kcal/mol-على التوالي) مع هذا الإنزيم ما يجعلهما مثبطات واعدة لإنزيم S. aureus TyrRS في علاج الأمراض المتعلقة بالبكتيريا .

2.1.II البروتين المضاد للالتهابات (5KIR) COX-2

تم العمل على دراسة 20 مركب مع بروتين COX-2 بناء على طاقة الربط لديها، من خلال النتائج تم التوصل إلى أن هناك مركبين Bisabolol Oxide A و α -bisabolol لديهما طاقة ربط عالية مقارنة بالمركبات المدروسة، وهذا يدل على أنهما أكثر إستقرارا.

المركب المرجعي Rofecoxib ينشئ 3 روابط هيدروجينية مع الأحماض الأمينية Phe518، Arg513،Ile517، بالمقارنة مع الربيطة α -bisabolol التي تشكل رابطة هيدروجينية واحدة مع الحمض الأميني Val523. بالإضافة لذلك وجدنا أن هذا الأحماض الأمينية Arg513،Ile517، Phe518 تشكل روابط هيدروجينية مع كل من Rofecoxib و Carvacrol وGeranyl isopentanoate وFarnesol وGeranyl acetate وNeryl isobutyate وE-citral تعتبر الروابط الهيدروجينية ضرورية لإستقرار التفاعل بين البروتين والمركب. وتدل النتائج على أن Bisabolol Oxide A و α -bisabolol مركبات تمتلك أعلى طاقة ربط من بين المركبات الأخرى حيث تقدر هذه الطاقة ب (7.74kcal/mol و-7.97kcal/mol على التوالي) مع بروتين COX-2 وبالتالي يمكن استغلالها كمركبات مرشحة لتكون ذات فعالية بيولوجية ضد الإلتهاب.

3.1.II البروتين المضاد للأكسدة (3EUB) Desulfo-xanthine oxidase

في هذه الدراسة تم فحص تقارب 20 مركب مع بروتين Desulfo-xanthine oxidase بناء على طاقة الربط لديها، أظهرت نتائج الإلتحام الجزيئي أن هناك مركبين على وجه الخصوص α -Bisabolol وNerly isobutyrate لديهما أقل طاقة ربط مقارنة بالمعقدات الأخرى، وهذا يدل على أنهما أكثر إستقرارا.

يشكل 10 FAD روابط هيدروجينية مع الأحماض الأمينية لبروتين 3EUB وهي LEU257-2THY262-VAL345-SER356-ASP429-ASN351-2THY354 بالمقارنة مع المركب Nerly isobutyrate الذي يشكل رابطة هيدروجينية واحدة مع الحمض الأميني GLY799. بالإضافة لذلك أظهرت أن الأحماض الأمينية الموجودة في الموقع الفعال لبروتين 3eub تشكل روابط هيدروجينية مع كل من FAD و nerly isobutyrate و α - Bisabolol و Geranyl-isopentanoate. تعتبر هذه الروابط الهيدروجينية ضرورية لاستقرار التفاعل بين البروتين والركيزة.

تشير النتائج إلى أن α -nerly isobutyrate (Bisabolol- α) (-8.05kcal/mol) و Desulfo-xanthine oxidase (7.94kcal/mol على التوالي) يمكن استغلالها كمثبطات لإنزيم Desulfo-xanthine oxidase في علاج الأمراض المتعلقة بالأكسدة.

II 4.1 البروتين المضاد للزهايمر (4EY7) Acetylcholinesterase

تم القيام بالإلتحام الجزيئي لـ 20 مركب مع بروتين AchE، أظهرت النتائج المتحصل عليها وجود 3 مركبات Bisabolol OxideA و α -bisabolol و Caryophyllene B لديها أعلى طاقة ربط مقارنة بالمركبات الأخرى أي أنهم أكثر إستقرارا.

Donepezi ينشئ رابطتين هيدروجينيتين مع الأحماض الأمينية الرئيسية في الموقع الفعال لـ AchE وهي ARG296، SER293، بالمقارنة مع Bisabolol Oxide A و α -bisabolol اللذان يشكلان رابطة هيدروجينية واحدة مع الحمض الأميني TYR124. بالإضافة لذلك وجدنا أن الأحماض الأمينية , ARG296 SER293 تشكل روابط هيدروجينية مع كل من Donepezi و Nerylisobutyate و Farnesol و Trans-Limonene Oxide و carveol تعتبر هذه الروابط الهيدروجينية ضرورية لاستقرار التفاعل بين البروتين والمركب. وتشير النتائج إلى أن Bisabolol Oxide A و Caryophyllene B و α -bisabolol لديهم طاقة ربط عالية تقدر بـ (-8.80kcal/mol) و (-8.31kcal/mol) و (-8.29kcal/mol على التوالي) مع بروتين

Acetylcholinesterase مما يدل على أن هذه المركبات مرشحة لتكون ذات فعالية بيولوجية ضد الزهايمر.

5.1.II البروتين المضاد للسرطان Abl kinase (2HYY)

في هذه الدراسة تم القيام بفحص تقارب 20 مركب مع بروتين Abl Kinase، أظهرت نتائج الإلتحام الجزيئي أن هناك مركبين على وجه الخصوص Bisabolol Oxide A و Caryophyllene B لديهما أعلى طاقة ربط مقارنة بالمركبات الأخرى، وهذا يدل على أنهما أكثر إستقرارا.

يشكل المركب المرجعي imatinib 5 روابط هيدروجينية مع الأحماض الأمينية لبروتين الكينازو هي ASP381، MET290، THR315، HIS361 بالمقارنة مع Bisabolol Oxide A التي تشكل رابطة هيدروجينية واحدة مع الحمض الأميني THR315. بالإضافة لذلك وجدنا أن هذا الحمض الأميني الموجود في الموقع الفعال لبروتين Abl Kinase يشكل روابط هيدروجينية مع كل من imatinib، Bisabolol Oxide A، Geranylisopentanoate وتعتبر هذه الروابط الهيدروجينية ضرورية لاستقرار التفاعل بين البروتين والركيزة. وتشير النتائج إلى أن Bisabolol Oxide A و Caryophyllene B لديهما طاقة ربط عالية تقدر بـ (8.49kcal/mol و-8.06kcal/mol) على التوالي) مع بروتين Abl Kinase مما يجعل هذه المركبات مرشحة لتكون ذات فعالية بيولوجية تجاه السرطان.

الختامة

الخاتمة

في هذه الدراسة تم إجراء الإلتحام الجزيئي لعشرين مركب لنبات *Cotulacinerea* بإستعمال برنامج Autodock لتحديد فعاليتها البيولوجية والتنبؤ بخصائص ADMET من خلال المواقع swisseadm و protoxII إتجاه خمس بروتينات مختلفة منها المسؤولة عن البكتيريا، الأكسدة، لإلتهابات، للسرطان، للزهايمر.

أظهرت النتائج أن بعض المركبات تمتلك طاقة عالية للإرتباط بأهداف حيوية (بروتينات) مما ينبئ بأنها ذات نشاط بيولوجي مرتفع لاحتوائها على خصائص علاجية محتملة وبناء على تحليل النتائج نجد أن المركبات تتفاعل مع أهداف جزيئية محدد حيث أن المركبات GermacreneB، Nerlyisobutyrate، BisabololOxide، α -ABisabolol لها قدره عالية على تثبيط كل من البروتينين 3EUD,5KIR,4EY7,1JIJ,2HYI من البكتيريا، الإلتهابات التأكسد، السرطان، الزهايمر.

أما بالنسبة لخصائص ADMET تم التنبؤ بأن هذه المركبات لها خصائص إمتصاص معوي، دماغي، دوران في الدم، إستقلاب، طرح جيد مما يشير إلى إمكانية تطويرها كأدوية خاصة لعدم سميتها وتوافقها مع قواعد ليبينسكي.

تقدم هذه الدراسة أساسا علميا قويا لمزيد من البحث والتطوير لمركبات زيت الاساسي لنبات *cotulacinerea* كعلاجات محتملة لكل من الامراض المتعلقة بالأكسدة، البكتيريا، السرطان، الزهايمر، الالتهابات.

بناء على النتائج الأولية الواعدة تشير الدراسة إلى ضرورة تعزيز دقة وفعالية النتائج من خلال دراسة تجريبية *In vitro* و *In vivo*. بالإضافة إلى ذلك تعد هذه الدراسة نقطة إنطلاق لإمكانية إستخدام تقنية الإلتحام في مجالات أخرى كالطب وغيرها وضرورة إستثمار البحوث العلمية لفهم الآليات الكيميائية الحيوية للنباتات الطبيعية و تطوير علاجات أكثر فاعلية.

قائمة المراجع

قائمة المراجع

❖ باللغة العربية:

1. أبوزيد ش، (2000) الزيوت الطيارة، الطبعة الأولى الدار العربية للنشر والتوزيع - مدينة مصر .
2. حلمي ع، وآخرون (1997) النباتات الطبية الوكالة الوطنية لحفظ الطبيعة، الاتحاد العلمي لحفظ الطبيعة الجزائر، ص: 107.
3. حليس ي. (2007) الموسوعة النباتية لمنطقة سوف، النباتات الصحراوية الشائعة في منطقة العرق الشرقي الكبير. مطبعة الوليد الوادي ص: 31-42-158 .
4. غسان حجاوي، حياة المسيمي رولا محمد جميل قاسم (2004) علم العقاقير الطبعة الأولى مكتبة دار الثقافة للنشر والتوزيع - عمان - الأردن. 10 .
5. القشيري عبد الله عمر، 2020، الوصفة في العلاج بالتوابل والبحارات، ص 4.
6. محمد السيد هيكل عبد الله عبد الرزاق عمر (1993) النباتات الطبية والعطرية 11 كيمياؤها، إنتاجها، فوائدها منشأة المعارف بالإسكندري .
7. محمد، عبد الله ع. (1993) النباتات الطبية والعطرية كيمياؤها - إنتاجها - فوائدها، منشأة معارف بالإسكندرية، مصر، ص - 239-240 .
8. محمود م. ج. وآخرون. (2008) أساسيات علم النبات العام، دار الفكر العربي، القاهرة، 61،
9. منصور ح. (2006) - النباتات الطبية العلمية وصفها، مكوناتها، طرق استعمالها وزرعها.
10. الموسوي ع. (1987) علم التصنيف النبات جامعة بغداد، بغداد، ص 177. جامعة الزقازيق القاهرة - مصر - 335-370 .
11. (1م). www.rcsb.org
12. (2م). www.swissadme.ch/index.php

باللغة اللاتينية:

1. Abdenbi A., Bdelwahed D., Bouaaza M., Touati B., (2014) - screening phytochimique et activiteantibacterienne de l'huile essentielle de *Cotula cinerea*(gartoufa) dans la region de bechar. International Journal of Research in Engineering & Technology. Volume 2. Number 2.p: 50-53.
2. Adam M., Dobiáš P., Pavlíková P., Ventura K. (2009)- Comparison of solid-phase - Bakkali F., Averbeck S., Averbeck D., Idaomar M., (2008)- Biological effects of essentialoils. - Review- Food and Chemical Toxicology, 46, 446-475.
3. BELABBES. A., Djellouli A., Benmehdi H., Benmehdi L., et al, (2013)- Ethnopharmacological study and phytochemical screening of three plants (Asteraceae family) from the region of south west Algeria. Asian journal of natural&applied sciences. Volume 2, (n°)2. 59.
4. Belaiche P., (1979) Traité de phytothérapie et d aromathérapie, Tome 1, L. aromatogramme.éd. Maloine.
5. Belhattab R., (2007) - Composition chimique et propriétés antioxydantes, antifongiques et antiaflatoxinogenes d'extraits de *Origanum glandulosum* Desf. Et *Marrubium vulgare* L. (famille des *Lamiaceae*). thèse de doctorat d ètat. Département de biologie, Faculté des sciences, UFA de Sétif.
6. Ben Amor M., (2011) Valorisation des plantes aromatiques et médicinales de la sud Algérienne extraction et analyse : *Brocchia cinerea*.
7. Bencheikh H., (2005) - Contribution à l'étude de la composition, de l'activité antimicrobienne et de la cytotoxicité des huiles essentielles de *Thymus fontanesii* et de *Foeniculum vulgare*. Mémoire de

- Magistère, Département de biologie, Faculté des sciences, UFA de Sétif.
8. Benhouhou S., (2000)- *Cotula cinerea* Del. Compositae (Asteraceae), A Guid to Medicinal plants in North Africa, p: 99-100.
 9. Bensizerara L., Menasria T., Melouka M., Cheriet L., Chenchouni H. (2013). Antimicrobial Activity of Xerophytic Plant (*Cotula cinerea* Delile) Extracts Against Some Pathogenic Bacteria and Fungi. *Jordan Journal of Biological Sciences*, Number 4, p : 266-271.
 10. Bhanumathy KK. ,Balagopal A. ,Vizeacoumar FS., Vizeacoumar FJ., Freywald A., Giambra V., (2021) ,protein tyrosine kinases their roles and their targeting in leukemia. *Cancer* 13:(2) :184 .
 11. BITAM F., (2012) Etude phytochimique de *launaea arborescens* et *Halophila Stipulacea*. Thèse de doctorat en sciences. Université de Batnaph 290 p28-. Boulos L., Le Floc'h E., Vela E., (2010) - Catalogue synonymique commenté de la Flore de Tunisie. Banque Nationale de Gènes, p : 500.
 12. Boukhhobz. Z et aut.,2020, *Brocchia cinerea* essential oil from Brezina (Algerian Sahara) Chemical characterization and antibacterial activity.
 13. Bouziane M., (2002) Caractérisation structurale de quelques molécules organiques dans la plante : *Cotula cinerea* de la région de Ouargla. Mémoire de Magister. Université de Ouargla, p : 5-14.
 14. Brandt, N., Flurie, R. (2020). Acetylcholine. In: Gellman, M.D. (eds) *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-39903-0_1351
 15. Bruneton J., (2009) - *Pharmacognosie - Phytochimie, plantes médicinales*. 4ème édition. Revue et augmentée. Paris. Tec & Doc Éditions médicales internationales. 1288 p.

- 16.Cheng F., Li W., Zhou Y., Shen J., Wu Z., Liu G., Lee P.W., Tang Y. admetSAR: A Comprehensive Source and Free Tool for Assessment of Chemical ADMET Properties. J. Chem. Inf. Model. 2012 ;52.
- 17.Chevalier A., (1975) - les iles du CAP Vert Flore de l'Archipel. National d'Histoire naturelle, Laboratoire d'agronomie coloniale, 57 rue cuvier, p : 209.
- 18.Chouikh A., Mayache B., Maazi M., HadeF Y., Chefrour A., (2015)- Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils in Xerophytic plant *Cotula cinerea* Del (Asteraceae) during two stages of developmentChemical composition and antimicrobial activity of essential oils in Xerophytic plant *Cotula cinerea* Del (Asteraceae) during two stages of development: flowering and fruiting. Journal of Pharmaceutical Science Vol. 5 (03), p.29-34.
- 19.Crini G, Morcellet M., Morin N., (2001), Quelques applications des complexes d'inclusion cyclo-dextrine/substrat. L'Actualité Chimique, 18-25.
- 20.Da Porto C., Decorti D., (2009)- Ultrasound-assisted extraction coupled with under vacuum distillation of flavour compounds from spearmint (carvone- rich) plants: Comparison with Ultrasonics Sonochemistry, 16, 795-799. conventional hydro distillation.
- 21.Dendougui H., seghir S., Jay M., Benayache F., Benayache S., (2012)- Flavonoids from *Cotula cinerea* Del, Int. J. Med. Arom, Plants, p: 589-595.
- 22.Djellouli M., Moussaoui A., Benmehdi H., Ziane L., Belabbes A., Badraoui M., Slimani N et Hamidi N., (2015)- Ethnopharmacological study and phytochemical screening of three plants (Asteraceae Family) from the region of south west Algeria. University of Bechar, P : 59-65.

- 23.E. H. Mokrani. Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique. Thèse de magister d'université : Technologie des explorations biochimiques. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie. 2012. 75p.
- 24.Elkalamouni C., (2010) Caractérisations chimiques et biologiques d'extraits de plantes aromatiques oubliée de Midi-Pyrénées. Thèse du Doctorat. Université de Toulouse. 263p.
- 25.Filipe S., 2006., "Protein–Ligand Docking: Current Status and Future Challenges". *PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics* , 15–26 .
- 26.Fortuné A. Techniques de Modélisation Moléculaire Appliquées à l'Etude et à L'Optimisation de Molécules Immunogènes et de Modulateurs de la Chimiorésistance. Thèse de doctorat d'université : Sciences du médicament. Grenoble : Université Joseph Fourier - Grenoble I. France. 2006. 168p .
- 27.Gafni A. and Cohen Y., (1997), Complexes of Macrocycles with γ -Cyclodextrin as Deduced from NMR Diffusion Measurements. *J. Org. Chem.*62, 120-5.
- 28.Globisch C, Pajeva IK, and Wiese M., 2006.,"Structure-activity relationships of a seriesof tariquidar analogs as multidrug resistance modulators". *Bioorganic & MedicinalChemistry*, 14(5): 1588-1598.
- 29.Grosdidier A. Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives. Thèse de doctorat en pharmacie, Grenoble : Université Joseph Fourier. France. 2007.
- 30.H. M. Berman et al., "The Protein Data Bank," *Nucl.Ac. Res*, vol. 28, no. 1, pp. 235–242, 2000.
- 31.Hecht, D.; Fogel, G.B. Computational intelligence methods for docking scores. *Curr. Comput. Aided Drug Des.*, 2009, 5(1), 56-68 .

- 32.Hmamouchi., (1997) - Plantes alimentaires, aromatiques condimentaires médicinales et toxiques au Maroc, CIHEAM, p : 89-108.
- 33.Hostettmann O., Potterat J. L., Wolfender., (1998)- The potential of higher plants as a source of new drugs, *Chimia*, 52, 10-17. I
- 34.http://autodock.scripps.edu/index_html/?searchterm=autodoc .
- 35.Kapetanovic,I.M .,(2008) ,Computer-aided drug discovery and development (CADD) :In silico-chemico-biological approach. *Chemico-Biological Interactions* ,171(2) ,165-176.doi: 10.1016/j.cbi.2006.12.006 PMID :1722915
- 36.Keiser, M.J.; Setola, V.; Irwin, J.J.; Laggner, C.; Abbas, A.I.; Hufeisen, S.J.; Jensen, N.H.; Kuijer, M.B.; Matos, R.C.; Tran, T.B.; Whaley, R.; Glennon, R.A.; Hert, J.; Thomas, K.L.H.; Edwards, D.D.; Shoichet, B.K.; Roth, B.L. Predicting new molecular targets for known drugs. *Nature*, 2009, 462(7270), 175-181.
- 37.Klein, E.; Bourdette, D. Postmarketing adverse drug reactions: A duty to report? *Neurol. Clin. Pract.*, 2013, 3(4), 288-294.
- 38.Kumar, S.; Kumar, S. *Molecular Docking: A Structure-Based Approach for Drug Repurposing*; Elsevier Inc: Amsterdam., 2019.
- 39.Lahana, R. How many leads from HTS? *Drug Discov. Today* 1999, 447-448.<http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2009-Strasbourg-Pigault-ForcesIntermoleculaires/co/13-Contenu-FI.htm/>
- 40.Laouer H., (2004) - Inventaire de la flore médicinale utilisée dans les régions de Sétif, de Bejaia, de M sila et de djelfa. Composition et activité antimicrobienne des huiles essentielles d *Ammoides pusilla* (Brot) Breistr. Et de *Magydaris pastinacea* (Lamk) Paol thèse de doctorat d'état. Département de biologie, Faculté des sciences, UFA de Setif.

41. Lebrun J.P., (1982) - introduction à la flore d'Afrique. Faits et chiffres, IEMVT.89. Migahid A.M., Abd El-Wahab A.M., and Batanouny K.H., (1972) - Eco -Physiological studies on desert plants VII. Water relation of *Leptadenia pyrotechnica* (Forsk) Decne. growing in the Egyptian desert. *Oecologia* (Berl.) *pyrotechnica* (Forsk) Decne. growing in the Egyptian desert. *Oecologia* (Berl.) 10,79-9.
42. Leonardo G. Ferreira, R. N. (2015). "Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecules*" .
43. Lionta, E.; Spyrou, G.; Vassilatis, D.; Cournia, Z. Structure-based virtual screening for drug discovery: Principles, applications and recent advances. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2014, 14(16), 1923-1938. [32] Huang, H.; Zhang, G.; Zhou, Y.; Lin, C.; Chen, S.; Lin, Y.; Mai, S.; Huang, Z. Reverse screening methods to search for the protein targets of chemopreventive compounds. *Front Chem.*, 2018, 6(MAY), 138.
44. M. Stahl and M. Rarey, "Detailed Analysis of Scoring Functions for Virtual Screening," pp. 1035–1042, 2001.
45. M. W. Chang, C. Ayeni, S. Breuer, and B. E. Torbett, "Virtual Screening for HIV Protease Inhibitors : A Comparison of AutoDock 4 and Vina," vol. 5, no. 8, pp. 1–9, 2010, doi: 10.1371/journal.pone.0011955.
- a. Merzoug Etude in silico de l'inhibition du peptide des formalyse. Mémire de magister en biochimie Univesité Mentouri Constantine Algérie 2012.46p.
46. Mokrani E. H. Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique. Thèse de magister d'université :

- Technologie des explorations biochimiques. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie. 2012. 75p.
- 47.Morris GM, Huey R, Lindstrom W, et al., 2009., AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J Comput Chem.*;30(16):2785- 2791.
- 48.Morris GM, Huey R, Olson AJ., 2008., Using AutoDock for ligand-receptor docking. *Curr Protoc Bioinformatics.*;Chapter 8:Unit 8.14.
- 49.Naili M.B., Alghazeer O.A., Saleh N.A., Al-Najjar A.Y., (2010)- Evaluation of antibacterial and antioxidant activities of *Artemisia campestris* (Astraceae) and *Ziziphus lotus* (Rhamnacea). *Arab. J. Chem.* 3 :79-84.
- 50.Nakagawa T., Immel S., Lichten-Thaler, F.W., and Lindner, H.J., (2000), *Carbohydr. Res.* 324, 141-146.
- 51.Ohammedi Z., (2006) - Etude de pouvoir antimicrobien et antioxydant des huiles essentielles et flavonoïdes de quelques plantes de la région Tlemcen. Mémoire de Magistère, Département de biologie, Faculté des sciences, université abou bakr belkaid, Tlemcen.
- 52.Ould Babah., (2003)- Biogéographie du Criquet pèlerin en Mauritanie. Fonctionnement d'un air grégarigéné et conséquences l'organisation de la surveillance et de la lutte antiacridienne. Station de Recherch Acridienne sur le terrain, Rome, p :104.
- 53.Ould elhadj M., Hadj Mahammed M., Zabeirou H., (2003) - Place des plantes spontanées dans la médecine traditionnelle de la région de Ouargla (Sahara septentrional est). Université de Ouargla, Faculté des sciences et sciences de l'ingénieur, p : 47-51.
- 54.Ozenda P.,1977- Flore du Sahara. Centre National de la recherche scientifique. 2eme édition. Paris. RNS. 630 P 13-

55. Praetorius-Ibba M, Stange-Thomann N, Kitabatake M. et al. ancient adaptation of the active site of tryptophanyl-tRNA synthetase for tryptophan binding. *Biochem.* 2000;39(43).
56. PubChem OPEN CHEMISTRY DATA BASE. PubChem substance, compound and bioassay [En ligne] <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. Consulté le : [15/02/2017].
57. R. D. Taylor, P. J. Jewsbury, and J. W. Essex, “FDS: Flexible Ligand and Receptor Docking with a Continuum Solvent Model and Soft-Core Energy Function,” *J. Comput. Chem*, vol. 24, no. 13, pp. 1637–1656, 2003.
58. Ramsay, R.R.; Popovic-Nikolic, M.R.; Nikolic, K.; Uliassi, E.; Bolognesi, M.L. A perspective on multi-target drug discovery and design for complex diseases. *Clin. Transl. Med.*, 2018, 7(1), 3.
59. S. Bouchagra , 2018, MODELISATION DES INTERACTIONS PROTEINE-PETITES MOLECULES: ETUDE DE LA RELATION STRUCTURE-FONCTION DANS LE CAS DES LIPASES (Doctoral dissertation, Thèse de doctorat .Annaba: Université Badji Mokhtar)
60. S. Kim et al., “PubChem substance and compound databases,” *Nucleic Acids Res.*, vol. 44, pp. 1–12, 2016, doi: 10.1093/nar/gkv951.
61. T. Baysal and A. Demird, “Lipoxygenase in fruits and vegetables : A review,” *Enzyme Microb. Technol.*, vol. 40, no. 4, pp. 491–496, 2017.
62. Torres, P.H.M.; Sodero, A.C.R.; Jofily, P.; Silva-Jr, F.P. Key topics in molecular docking for drug design. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, 20(18), 4574
63. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient

- optimization, and multithreading. *J Comput Chem.* 2010;31(2):455-461.
64. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *J Comput Chem.* 2010 ;31.
65. Wei, D.; Jiang, X.; Zhou, L.; Chen, J.; Chen, Z.; He, C.; Yang, K.; Liu, Y.; Pei, J.; Lai, L. Discovery of multitarget inhibitors by combining molecular docking with common pharmacophore matching. *J. Med. Chem.*, 2008, 51(24), 7882-7888.
66. Xu, X.; Huang, M.; Zou, X. Docking-based inverse virtual screening: Methods, applications, and challenges. *Biophys. Rep.*, 2018, 4(1), 1-16.
67. Yoo, S.; Noh, K.; Shin, M.; Park, J.; Lee, K.H.; Nam, H.; Lee, D. In silico profiling of systemic effects of drugs to predict unexpected interactions. *Sci. Rep.*, 2018, 8(1), 1612.

الملاحق

No.	RT	Name of compounds	Formula	Area (%)
1	10.93	Unknown	–	0.02
2	14.28	α -fenchene	C ₁₀ H ₁₆	0.26
3	17.54	α -phellandrene	C ₁₀ H ₁₆	0.08
4	19.43	Limonene	C ₁₀ H ₁₆	0.98
5	20.52	(E)- β -ocimene	C ₁₀ H ₁₆	0.41
6	21.14	(Z)- β -ocimene	C ₁₀ H ₁₆	0.14
7	21.86	Cis-dihydromultifidene	C ₁₁ H ₁₈	0.25
8	22.45	(Z)-sabinyl acetate	C ₁₂ H ₁₈ O ₂	1.18
9	23.80	Terpinolene	C ₁₀ H ₁₆	0.05
10	24.10	Linalool oxide II (pyran)	C ₁₀ H ₁₈ O ₂	0.13
11	26.39	Linalool	C ₁₀ H ₁₈ O	0.61
12	27.62	Limonene epoxide cis-	C ₁₀ H ₁₆ O	18.26
13	35.48	Trans-piperitol	C ₁₀ H ₁₈ O	2.54
14	35.83	Thymol methyl ether	C ₁₁ H ₁₆ O	15.04
15	36.64	Trans-carveol	C ₁₀ H ₁₆ O	13.79
16	36.80	Carvone	C ₁₀ H ₁₄ O	3.06
17	37.94	(E)-citral	C ₁₀ H ₁₆ O	24.01
18	40.88	Carvacrol	C ₁₀ H ₁₄ O	15.03
19	42.75	Bornyl acetate	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	1.15
20	47.59	Geranyl acetate	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	0.60
21	50.01	β -Elemene	C ₁₅ H ₂₄	0.15
22	50.78	Bornyl isobutyrate	C ₁₄ H ₂₄ O ₂	tr
23	52.10	Trans-caryophyllene	C ₁₅ H ₂₄	0.16
24	53.28	Caryophyllene B	C ₁₅ H ₂₄	0.04
25	56.07	Neryl isobutyrate	C ₁₄ H ₂₄ O ₂	0.05
26	57.58	Bicyclogermacrene	C ₁₅ H ₂₄	0.44
27	59.91	(Z)-nerolidol	C ₁₅ H ₂₆ O	0.10
28	61.86	Nerolidol trans-	C ₁₅ H ₂₆ O	0.21
29	62.28	Germacrene B	C ₁₅ H ₂₄	0.06
30	64.55	Scapanol	C ₁₅ H ₂₆ O	0.12
31	65.41	Geranyl isopentanoate	C ₁₅ H ₂₆ O ₂	0.11
32	67.90	Unknown	–	0.27
33	70.01	α -Bisabolol	C ₁₅ H ₂₆ O	0.06
34	71.85	Unknown	–	0.28
35	73.07	Farnesol (isomer 2)	C ₁₅ H ₂₆ O	0.03
36	74.53	Bisabolol oxide A	C ₁₅ H ₂₆ O ₂	0.05
Grouped compounds				
Monoterpene hydrocarbons				2.17
Oxygenated monoterpenes				95.40
Sesquiterpene hydrocarbons				0.41
Oxygenated sesquiterpenes				0.68

ثم بعون الله
