مقاله پژوهشی

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی
دوره چهارم شماره سوم. ص ۲۳۱-۲۲۲، ۱۳۹۶

تأثیر هفت ترکیب مختلف موجود در عصاره شاهدانه بر میزان تجمع پپتید آمیلوئید موجود در بیماری آلزایمر از طریق شبیه‌سازی مولکولی

فایزه جلالیان[۱]، علی جبالی[۲]*

• **دریافت مقاله:** ۹۶/۸/۱۹ • **پذیرش مقاله:** ۹۶/۹/۲۸

مقدمه: بیماری آلزایمر یک بیماری پیشرونده مغزی با آسیب جبران‌ناپذیر است که به تدریج توانایی‌های ذهنی بیمار تحلیل می‌رود. در این تحقیق ۷ ترکیب مختلف موجود در عصاره شاهدانه در مواجهه با پپتید آمیلوئید قرار گرفته و سپس تغییر ساختار و پارامترهای ترمودینامیکی مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش: این مطالعه از نوع شبیه‌سازی مولکولی با کمک رایانه بود. نخست ساختار سه بعدی پپتید آمیلوئید بتا در بیماران دارای بیماری آلزایمر از بانک اطلاعاتی RCSB تهیه گردید. همچنین ترکیبات اصلی عصاره شاهدانه از دیتابیس CHEBI استخراج شد. سپس هر کدام از مولکول‌های عصاره شاهدانه به طور جداگانه در محیط نرم‌افزار شبیه‌ساز دینامیک مولکولی در معرض پپتید آمیلوئید قرار گرفته و مشخصات ساختاری و ترمودینامیکی آن در مدت ۳۰۰۰ پیکوثانیه مورد ارزیابی قرار گرفت. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها مقادیر مطلق هر پارامتر فیزیکی قبل و بعد از مواجهه یادداشت و سپس اختلاف قبل و بعد محاسبه گردید و در انتها درصد تغییرات با هم مقایسه شد.

نتایج: مقایسه هفت ترکیب مختلف عصاره شاهدانه نشان داد که همه ترکیبات عصاره شاهدانه توانایی تغییر در ساختار پپتید آمیلوئید را داشتند. هر هفت ترکیب توانستند حجم، سطح مؤثر و انحلالیت در چربی پپتید آمیلوئید را تغییر دهند.

نتیجه‌گیری: توانایی تغییر حجم و سطح توسط این ترکیبات می‌تواند مانع تجمع پپتید آمیلوئید شود. یافته‌های این تحقیق می‌بایست در محیط آزمایشگاهی و سپس در بدن انسان مورد بررسی قرار گیرد تا به طور قطع بتوان در مورد کارایی ترکیبات شاهدانه قضاوت کرد.

کلید واژه‌ها: پپتید آمیلوئید، بیماری آلزایمر، عصارهٔ شاهدانه، شبیه‌سازی، دینامیک مولکولی

•ارجاع: جلالیان فایزه، جبالی علی. تأثیر هفت ترکیب مختلف موجود در عصاره شاهدانه بر میزان تجمع پپتید آمیلوئید موجود در بیماری آلزایمر از طریق شبیه‌سازی مولکولی. مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۳۹۶؛ ۴(۳): ۲۲۲-۲۳۱.

۱. دانشجوی کارشناس ارشد ژنتیک، مرکز تحقیقات زیست فناوری پزشکی، واحد اشکذر، دانشگاه آزاد اسلامی، اشکذر، یزد، ایران.

۲. دکتری نانوفناوری پزشکی، استادیار، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، یزد، ایران

* **نویسنده مسئول:** یزد، دانشگاه علوم پزشکی یزد، دانشکده پیراپزشکی، گروه علوم آزمایشگاهی

• **شماره تماس:** ۰۹۹۰۰۱۵۲۱۳۹

• **Email:** alijebal2011@gmail.com

[Downloaded from jhbmi.ir on 2024-03-19]

مقدمه

بیماری آلزایمر یک بیماری مغزی تحلیل برندهٔ عصبی است که غیر قابل برگشت بوده و به تدریج حافظه و مهارت‌های شناختی را تخریب می‌کند. متأسفانه این اختلال حافظه یکی از شایع‌ترین معضلات پزشکی افراد در میانسالی بوده و همچنین کیفیت زندگی افراد مبتلا را تحت تأثیر قرار می‌دهد و هزینهٔ اقتصادی و عاطفی زیادی را به بیماران، اطرافیان بیمار و جامعه تحمیل خواهد کرد [۱]. طبق گزارش جهانی هم اکنون (انتهای سال ۲۰۱۷) نزدیک به ۴۶ میلیون نفر با بیماری آلزایمر و اختلالات مرتبط با آن دچار هستند و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۵۰ به علت روند رو به رشد جمعیت و افزایش امید به زندگی، میزان مبتلایان به این بیماری به ۱۳۱ میلیون نفر افزایش یابد [۲].

امروزه پلاک‌های آمیلوئیدی در محیط خارج سلولی و توده‌هایی در داخل نورون دو ویژگی عمدهٔ بیماری‌شناسی بیماری آلزایمر در مغز هستند [۳]. علت اصلی تجمع آمیلوئید بتا و پروتئین پیش‌ساز آن در مغز در نتیجهٔ عدم تعادل در تولید و پاکسازی آن از مغز می‌باشد. همچنین عواملی مانند سن، ورزش و تغذیه در ایجاد و پیشرفت این بیماری دخیل هستند [۴].

با توجه به پیشرفت‌های قابل توجه در فهم مکانیسم‌های مرتبط با پیشرفت بیماری آلزایمر، هنوز داروهای مؤثر متوقف کنندهٔ بیماری شناخته نشده است. درمان‌های فعلی بیشتر بر اساس کاهش علائم بیماری آلزایمر استوار است. امروزه نیاز ضروری برای درمان‌های مؤثرتر این بیماری احساس می‌شود و برای رسیدن به این هدف، محققان، به دنبال روش‌های بهتر برای درمان این بیماری هستند که از جمله آن‌ها می‌توان به استفاده از گیاهان دارویی اشاره کرد [۴].

ترکیبات شیمیایی شاهدانه شامل کولین (Colin)، ترگونلین اسید (Tergonelin) و ترپنوئیدهای مختلف نظیر کانابینول (Canabinol) و کانابیدیول (Canabidiol) می‌باشد [۵]. این گیاه بسیار آرامش‌بخش، مسکن، خواب‌آور است و تأثیر مفیدی در بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ، درد، التهاب داشته و در درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله ام اس، اختلالات عصبی (بیماری پارکینسون، بیماری هانتینگتون، سندرم تورت، بیماری آلزایمر)، صرع، گلوکوم، پوکی استخوان، اسکیزوفرنی، اختلالات قلبی و عروقی، سرطان، چاقی و اختلالات مربوط به سندرم متابولیک مفید بوده است [۶].

در سال‌های گذشته، پژوهش‌هایی در رابطه با استفاده از گیاهان دارویی و بیماری‌های عصبی بالاخص آلزایمر انجام شده است. Radwan و همکاران با روش سلیکاژل و کروماتوگرافی Cannabichoromene که نوعی کانابینوئید هست را گزارش کردند [۷]. Zulfiqar و همکاران با یک روش کروماتوگرافی از شاهدانه Cannabisol را استخراج کردند [۸]. Pertwee در کتاب خود عنوان می‌کند که شاهدانه در درمان گلوتوم (کوری تدریجی)، حالت تهوع، افسردگی و درد اعصاب نقش دارد [۹]. Eubanks و همکاران نشان دادند که جزء فعال ماری جوانا به طور رقابتی آنزیم استیل کولین استراز را مهار می‌کند و از تجمع پپتید آمیلوئید بتا که عامل مهم آسیب‌شناختی بیماری آلزایمر است، جلوگیری می‌کند [۱۰]. Ahmed و همکاران یک دیدگاه از این که پتانسیل کانابینوئیدها در درمان آلزایمر با شروع دیر رس و علائم عصبی مرتبط با آن در افراد مسن نقش دارند را بیان کردند. همچنین مطالعات در محیط طبیعی و مصنوعی ثابت کرده‌اند که کانابینوئید استرس اکسیداتیو، شکل پلاک‌های آمیلوئیدی و در هم پیچیدن تارهای عصبی که همه نمونه‌های کلیدی از LOAD هستند را کاهش می‌دهد [۱۱].

ازآنجایی که تابه حال تحقیقی روی مولکول‌های مهم گیاه شاهدانه در مهار و یا از بین بردن پلاک‌های آمیلوئیدی در بیماران آلزایمری انجام نشده است، لذا هدف از انجام تحقیق حاضر، بررسی توانایی ۷ ترکیب اصلی عصارهٔ شاهدانه در تخریب پلاک‌های آمیلوئیدی موجود در بیماری آلزایمر به وسیلهٔ شبیه‌سازی رایانه‌ای بود.

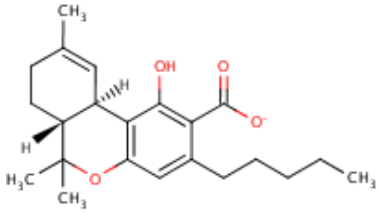
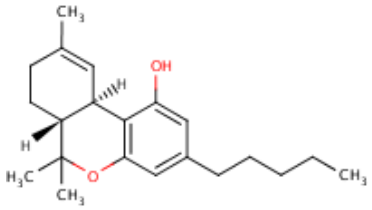
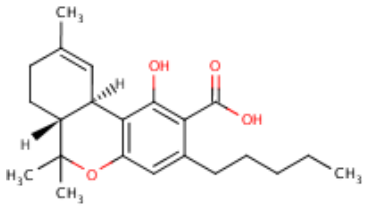
روش

این مطالعه از نوع شبیه‌سازی مولکولی با کمک رایانه بود. در ابتدا تهیه پپتید آمیلوئید و مولکول‌های مختلف عصارهٔ شاهدانه و بررسی ساختار سه بعدی آن‌ها صورت گرفت. برای سنتز پپتید آمیلوئید، توالی آن در افرادی که دچار بیماری آلزایمر (AD) هستند، از طریق پایگاه‌های داده نظیر GenomeEuro، NCBI و PDB بررسی گردید. سپس ساختار سه بعدی پپتید آمیلوئید بتا در بیماران دارای بیماری آلزایمر که شامل (۱-۴۲) اسید آمینه هست را با فرمت pdb. ذخیره کرده و با حذف سایر پپتیدها در نرم‌افزار Hyper Chem، یک پپتید آمیلوئید بتا مورد استفاده قرار گرفت. پپتید استخراج شده از سایت تمام شرایط فیزیولوژی بدن انسان (homo sapiens) برایش در نظر گرفته شد. همچنین با

[Downloaded from jhbmi.ir on 2024-03-19]

استفاده از پایگاه‌های داده مذکور ترکیبات اصلی عصارهٔ شاهدانه استخراج گردید و در بین آن‌ها ۷ مولکول که تقریباً بیشترین تأثیر را داشتند، انتخاب شد. این ترکیبات حاصل نتایج تجربی از دستگاه های گاز کروماتوگرافی و کروماوگرافی مایع با کیفیت بالا بود. سپس با رجوع پایگاه داده مولکول های شیمیایی استاندارد شده (CHEBI) در سایت http://www.ebi.ac.uk مولکول‌های موردنظر جستجو شدند. در مرحله بعد اطلاعات هر ترکیب شامل فرمول، ساختار، وزن مولکولی، کد مربوطه و بار الکتریکی آن ثبت و در نهایت فایل ساختاری آن با پسوند .mol ذخیره گردید. جهت بهینه‌سازی ساختار ترکیبات مختلف به دست آمده، هر مولکول به طور جداگانه با نرم‌افزار Hyper Chem باز شده و با دستور geometry optimization ساختار سه بعدی هر یک با الگوریتم conjugate gradient به دست آمد. سپس ساختار بهینه شده با پسوند.pdb ذخیره گردید.

جدول ۱: اطلاعات شیمیایی ۷ مولکول‌های مهم عصاره شاهدانه که از دیتابیس CHEBI استخراج گردیده است.

اسم ترکیب	ساختار شیمیایی	فرمول شیمیایی	وزن مولکولی	کد مربوطه	بار
Δ^9-tetrahydrocannabinolate		C22H2 9O4	357.46330	CHEBI: 66963	-1
Δ^9-tetrahydrocannabinol		C21H30O2	314.46170	CHEBI: 66964	0
Δ^9-tetrahydrocannabinolic acid		C22H30O4	358.47120	CHEBI: 67078	0

[Downloaded from jhbmi.ir on 2024-03-19]

cannabinerolic acid	C22H32O4	360.48710	CHEBI: 67080	0
sesquicannabigerol	C26H40O2	384.59460	CHEBI: 69479	0
11-hydroxy-Δ^9-tetrahydrocannabinol	C21H30O3	330.46110	CHEBI: 77270	0
11-nor-9-carboxy-Δ^9-tetrahydrocannabinol	C21H28O4	344.44460	CHEBI: 77273	0

برای شبیه‌سازی اجزای مختلف عصارهٔ شاهدانه با پپتید آمیلوئید و استخراج اطلاعات فیزیکی تغییرات ساختاری، نخست پپتید آمیلوئید استخراج شده، در این نرم‌افزار باز و سپس هر کدام از مولکول‌های عصاره به طور جداگانه به پپتید آمیلوئید اضافه شد. سپس دما ۳۱۰ درجه کلوین و pH خنثی در نظر گرفته شد و شبیه‌سازی در باکس حاوی مولکول‌های آب به مدت ۳۰۰۰ پیکوثانیه انجام شد. در پایان شبیه‌سازی فایل ساختاری هر یک ذخیره گردید. برای استخراج اطلاعات فیزیکی نخست فایل ذخیره شده حاصل از شبیه‌سازی پپتید آمیلوئید با هر یک از مولکول‌های عصاره باز و سپس اطلاعات فیزیکی هر یک با استفاده از الگوریتم داده‌های ساختاری و عملکردی (QSAR) موجود در برنامه استخراج گردید. اطلاعات فیزیکی مورد توجه در این مطالعه شامل سطح ساختار، حجم ساختار، LogP (انحلالیت در چربی)، refractivity (ضریب انکسار مولکولی) و Polarizability (قطبیت‌پذیری) بودند [۱۶].

برای بررسی مقدار تأثیرگذاری هر مولکول عصاره شاهدانه بر پپتید آمیلوئید مقادیر مطلق هر پارامتر فیزیکی قبل و بعد از مواجهه یادداشت و سپس اختلاف قبل و بعد محاسبه گردید و در انتها با استفاده از فرمول زیر درصد تغییرات به دست آمد.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2024-03-19]

۱۰۰× اختلاف مقدار پارامتر قبل و بعد از شبیه سازی/مقدار مطلق پارامتر قبل از شبیه سازی =درصد تغییرات

برای مشخص شدن اثر تغییر ساختار در واحدهای سازندهٔ پلاک آمیلوئیدی بر خاصیت خود تجمعی آن‌ها از روش زیر استفاده گردید. دو پپتید آمیلوئید بتا که به صورت جداگانه در معرض هر ترکیب قرار گرفته بودند و دچار تغییر ساختار شده بودند را به مدت ۵۰۰۰ پیکوثانیه در معرض یکدیگر قرار دادیم و نهایتاً ایندکس تجمع برای هریک به وسیلهٔ نرم افزار استخراج گردید. کنترل در این قسمت همان فایل اصلی شامل دو پپتید آمیلوئید بتا بود که دچار تغییر ساختار نشده بودند. در نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ آزمون تی تست از گروه‌های مورد مطالعه به عمل آمد و معنی‌داری آن‌ها در سطح P<۰/۰۵ مورد ارزیابی قرار گرفت. نرم افزار های مورد استفاده در این مطالعه، نرم‌افزار Hyper Chem با نسخه ۸,۰,۱۰ محصول شرکت MakoLab آمریکا و نرم‌افزار Ascalaph با نسخه ۱,۸,۹۴ محصول شرکت Agile Molecule سوئیس بودند [۱۶].

نتایج

جدول ۱ اطلاعات شیمیایی ۷ مولکول‌های مهم عصاره شاهدانه که از دیتابیس CHEBI استخراج گردیده است را نشان می دهد.

جدول ۲ و ۳ پارامترهای فیزیکی استخراج شده از تغییرات ساختاری پپتید آمیلوئید را قبل و بعد از مواجهه نشان می‌دهد. همان‌طور که از این جدول‌ها می‌توان استنتاج کرد هر ۷ ترکیب عصارهٔ شاهدانه توانایی تغییر در سطح و حجم و به مقدار کمی تغییر در ضریب انکسار مولکولی پپتید آمیلوئید را داشتند. نتایج درصد تغییرات ۵ پارامتر فیزیکی مورد مطالعه بعد از مواجهه با ترکیبات مختلف عصارهٔ شاهدانه می‌باشد که از آن‌ها موارد زیر قابل برداشت است. ترکیب Δ9-tetrahydrocannabinolate توانست سطح مؤثر آمیلوئید را به مقدار تقریبی ۲۴ درصد و حجم این پپتید را نزدیک به ۱۰ درصد کاهش دهد و همچنین حلالیت در چربی را به مقدار حدود ۱ درصد کاهش دهد. این ترکیب روی دو پارامتر بعدی نتوانست تأثیر بگذارد. ترکیب بعدی Δ9-tetrahydrocannabinol توانست سطح مؤثر آمیلوئید را به مقدار تقریبی ۱۸ درصد و حجم این پپتید را نزدیک به ۹ درصد کاهش دهد و همچنین حلالیت در چربی را نزدیک ۱ درصد افزایش دهد. این ترکیب روی دو پارامتر بعدی نتوانست تأثیر بگذارد. ترکیب بعدی Δ9-tetrahydrocannabinolic acid توانست سطح مؤثر آمیلوئید را به مقدار تقریبی ۲۵ درصد و حجم این پپتید را نزدیک به ۱۱ درصد کاهش دهد و همچنین حلالیت در چربی را به مقدار کمی حدود ۱ درصد کاهش دهد. این ترکیب روی دو پارامتر بعدی نتوانست تأثیر بگذارد. ترکیب cannabinerolic acid توانست سطح مؤثر آمیلوئید را به مقدار تقریبی ۱۷ درصد و حجم این پپتید را نزدیک به ۸ درصد کاهش دهد و همچنین حلالیت در چربی را به مقدار حدود ۲ درصد افزایش دهد. این ترکیب همچنین توانست ضریب انکسار مولکولی را به مقدار جزئی افزایش دهد. این ترکیب روی پارامتر آخر تأثیری نگذاشت. ماده بعدی Sesquicannabigerol توانست سطح مؤثر آمیلوئید را به مقدار تقریبی ۲۵ درصد و حجم این پپتید را نزدیک به ۱۱ درصد کاهش دهد و همچنین حلالیت در چربی را نزدیک ۴ درصد افزایش دهد. این ترکیب همچنین توانست ضریب انکسار مولکولی را نزدیک ۱ درصد کاهش دهد. این ترکیب روی پارامتر آخر تأثیری نگذاشت. ماده بعدی ۱۱-hydroxy-Δ9-tetrahydrocannabinol توانست سطح مؤثر آمیلوئید را به مقدار تقریبی ۲۵ درصد و حجم این پپتید را نزدیک به ۱۱ درصد کاهش دهد و همچنین حلالیت در چربی را حدود ۱ درصد افزایش دهد. این ترکیب همچنین توانست ضریب انکسار مولکولی را به مقدار جزئی افزایش دهد. این ترکیب روی پارامتر آخر تأثیری نگذاشت. ماده آخر ۱۱-nor-9-carboxy-Δ9-tetrahydrocannabinol توانست سطح مؤثر آمیلوئید را به مقدار تقریبی ۲۰ درصد و حجم این پپتید را نزدیک به ۸ درصد کاهش دهد و همچنین حلالیت در چربی را به مقدار تقریبی ۳ درصد کاهش دهد. این ترکیب روی دو پارامتر بعدی نتوانست تأثیر بگذارد. جدول ۳ نتایج ایندکس تجمع را بعد از مواجهه دو پپتید آمیلوئید بتای تغییر ساختار داده شده نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌گردد همه ۷ ترکیب مورد مطالعه توانستند به طور معنی‌داری ایندکس تجمع را کاهش بدهند.

جدول ۴ ایندکس تجمع پپتید آمیلوئید بتا بعد از مواجهه با ۷ عنصر اصلی شاهدانه را نشان می دهد. همانطور که مشاهده می شود همه ترکیبات توانایی بالایی برای جلوگیری از تجمع پپتیدهای آمیلوئید داشتند.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2024-03-19]

جدول ۲: پارامترهای فیزیکی پتید آمیلوئید قبل از مواجهه با ۷ عنصر اصلی شاهدانه

نام مولکول	سطح	حجم	انحلالیت در چربی	ضریب انکسار مولکولی	قطبیت پذیری
Δ9-tetrahydrocannabinolate	۵۱۵۰	۱۱۷۷۹	۹۵	۹۲۲	۴۸۷
Δ9-tetrahydrocannabinol	۵۱۲۶	۱۱۷۱۵	۹۴	۹۱۷	۴۸۵
Δ9-tetrahydrocannabinolic acid	۵۱۵۰	۱۱۷۷۹	۹۵	۹۲۲	۴۸۷
cannabinerolic acid	۵۲۰۴	۱۱۸۵۶	۹۵	۹۱۹	۷۸۹
Sesquicannabigerol	۵۳۲۷	۱۲۰۵۱	۹۴	۹۳۰	۴۹۵
11-hydroxy-Δ9-tetrahydrocannabinol	۵۱۳۶	۱۱۷۳۴	۹۵	۹۱۹	۴۸۵
11-nor-9-carboxy-Δ9-tetrahydrocannabinol	۵۱۴۰	۱۱۷۴۱	۹۷	۹۱۷	۴۸۵

جدول ۳: پارامترهای فزیکی پپتید آمیلوئید بتا بعد از مواجهه با ۷ عنصر اصلی شاهدانه

نام مولکول	سطح	حجم	انحلالیت در چربی	ضریب انکسار مولکولی	قطبیت پذیری
Δ9-tetrahydrocannabinolate	۳۹۱۸	۱۰۵۹۸	۹۴	۹۲۱	۴۸۷
Δ9-tetrahydrocannabinol	۴۱۹۲	۱۰۷۶۰	۹۵	۹۱۸	۴۸۶
Δ9-tetrahydrocannabinolic acid	۳۸۳۵	۱۰۵۳۹	۹۴	۹۲۱	۴۸۷
cannabinerolic acid	۴۳۱۴	۱۰۹۳۱	۹۶	۹۱۹	۴۸۹
Sesquicannabigerol	۴۰۲۵	۱۰۶۴۷	۹۸	۹۲۴	۴۹۵
11-hydroxy-Δ9-tetrahydrocannabinol	۳۸۵۰	۱۰۴۵۰	۹۵	۹۱۹	۴۸۵
11-nor-9-carboxy-Δ9-tetrahydrocannabinol	۴۱۰۵	۱۰۷۶۱	۹۵	۹۱۷	۴۸۵

جدول ۴: ایندکس تجمع پپتید آمیلوئید بتا بعد از مواجهه با ۷ عنصر اصلی شاهدانه

نام مولکول	ایندکس تجمع
Δ9-tetrahydrocannabinolate	۱*
Δ9-tetrahydrocannabinol	۲*
Δ9-tetrahydrocannabinolic acid	۲/۵*
cannabinerolic acid	۱/۵*
Sesquicannabigerol	۱*
11-hydroxy-Δ9-tetrahydrocannabinol	۳*
11-nor-9-carboxy-Δ9-tetrahydrocannabinol	۲*
control	۹۹

علامت ستاره معنی‌داری در مقایسه با کنترل را در سطح $P<۰/۰۵$ نشان می‌دهد.

بحث و نتیجه گیری

مدل‌سازی آزمایش‌ها به منظور روشن ساختن جزئیات مولکولی و اتمی، یکی از اهداف شبیه‌سازی با کمک کامپیوتر است. از طرفی شبیه‌سازی مولکولی می‌تواند در پیش‌بینی تعاملات اتمی و تغییرات ساختار نیز سودمند باشد. امروزه برای طراحی داروهای جدید، قبل از ورود به آزمایشگاه و انجام آزمایش‌های متفاوت و متعدد، مولکول‌های موردنظر در کامپیوتر شبیه‌سازی گردیده و داروهای مناسب در بین انبوهی از مولکول‌های ممکن انتخاب می‌گردند. یکی از بیماری‌هایی که هنوز داروی کارآمدی برای آن کشف نشده است، بیماری آلزایمر است که زوال عقل و مشکلات مغزی را به وجود می‌آورد. چنانچه بتوان با استفاده از روش‌های کارآمد و به نسبت ارزان مانند شبیه سازی مولکولی به داروی مناسبی جهت درمان این بیماری

[Downloaded from jhbmi.ir on 2024-03-19]

رسید، می‌توان در مراحل بعدی با در نظر گرفتن حالات بسیار کمتر در شرایط آزمایشگاهی داروی موردنظر را رد یا تأیید کرد.

تخریب سلول‌های عصبی در بیماری آلزایمر مخصوصاً در مراکز حافظه به علت تشکیل تجمعات پروتئینی نامحلول به نام پلاک‌های آمیلوئیدی است [۱۲]. پلاک‌های آمیلوئیدی خود متشکل از پپتیدهای آمیلوئیدی بوده که معمولاً بین ۴۲-۴۰ اسید آمینه دارند. لازم به ذکر است که این مسیرها از برش یک پروتئین بزرگ‌تر به نام پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید ایجاد می‌گردند. نقص در برش، جهش ژنتیکی و باعث ایجاد پپتیدهای آمیلوئید بتا گردیده و این پپتیدها شدیداً تمایل به خود تجمعی دارند. به این معنی که به محض ایجاد شدن از پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید به یکدیگر متصل شده و در فضای سیناپسی و یا در جسم سلولی تجمع پیدا می‌کند [۱۳]. یکی از روش‌های درمانی بیماری آلزایمر استفاده از مولکول‌هایی است که بتوانند مانع از سنتز پپتیدهای آمیلوئید بتا گردد و یا در صورت تولید از تجمع آن‌ها جلوگیری کنند. علاوه بر این موارد ایمونوتراپی و ژن درمانی نیز از روش‌های نوین درمان این بیماری است [۱۴].

هدف این مطالعه یافتن مولکول مناسبی بود که بتواند ساختار پپتید آمیلوئید را به نحوی تغییر دهد که دچار خود تجمعی نشوند. کاندیدهای مولکولی ما برای رسیدن به چنین هدفی مولکول‌های مختلف موجود در عصارهٔ شاهدانه بود. در این مطالعه تنها یک قطعه از این ۱۲ قطعهٔ پلاک برداشته شد و در مجاورت انواع مولکول‌های عصارهٔ شاهدانه قرار گرفت، زیرا برای بررسی کل پلاک نیاز به ابر کامپیوتر است و این کار بسیار زمان‌بر است. از آنجایی که ممکن است شرایط فیزیولوژی بدن انسان بر روی ساختار پپتید آمیلوئید بتا تأثیر گذار باشد، بعد از جداسازی پپتید از پلاک برای شبیه‌سازی در کامپیوتر شرایط فیزیولوژی بدن انسان در طول کار در نظر گرفته شد. برای بهینه‌سازی ساختار و بررسی عملکرد مولکول‌های مختلف بر روی آن بهتر بود که فرآیند بهینه‌سازی ساختار بیش از ۳۰۰۰ پیکو ثانیه صورت می‌گرفت، ولی به علت نبود ابرکامپیوتر با حداقل زمان ممکن این کار انجام شد.

این توالی آمیلوئیدی در بیماران آلزایمری یافت می‌گردد در افراد سالم نیز همین توالی وجود دارد؛ اما مشکل آنجا است که پپتید مذکور در افراد آلزایمری دچار تغییرات ساختاری می‌گردد و این تغییرات ساختاری باعث خودتجمعی شده و پلاک‌های آمیلوئید ایجاد می‌گردد. تنها در درصدی از افراد دارای بیماری آلزایمر جهش‌های مستقیم مرتبط با پپتید آمیلوئید بتا ایجاد شده که به طور اساسی ساختار این پپتید را دگرگون می‌کنند؛ اما در اکثر افراد دارای بیماری آلزایمر جهشی وجود ندارد و توالی پپتید آمیلوئید مشابه افراد سالم است. این مسئله باعث می‌شود که طراحی دارو برای بیماران آلزایمری کمی با دشواری همراه باشد چرا که ما با پپتیدی سرو کار داریم که توالی آن تغییر نکرده و تنها اندکی ساختارش متفاوت شده است. برای رفع چنین مشکلی در مطالعه حاضر ما از همان فایلی استفاده کردیم که در دیتابیس RCSB استفاده شده بود و تغییر ساختاری در آن ایجاد نکردیم تا شرایط واقعی خود را حفظ نماید. چنانچه پپتید آمیلوئید بتا توسط خودمان با نرم‌افزار ساخته می‌شد ساختار آن با آنچه که دیتابیس RCSB به ما می‌داد، متفاوت بود و حتماً نتایج متفاوتی به ما ارائه می‌داد. بهتر بود که در این مطالعه پپتید آمیلوئیدی با همین توالی ولی با ساختار متفاوت یعنی ساختاری که در افراد سالم وجود دارد نیز سنتز و اثر ترکیبات مختلف بر روی هر دو ساختار با یکدیگر مقایسه می‌گردید، ولی به علت کمبود زمانی انجام نگردید. توصیه می‌گردد که محققان بعدی چنین کاری را انجام دهند.

تغییرات سطح و حجم اولین معیار تأثیرگذاری یک مولکول است، چنانچه سطح و حجم پپتید مورد نظر ما تغییر کند ممکن است منجر به تغییر قطبیت‌پذیری و انحلالیت در چربی و آب گردد. البته مواردی نیز مشاهده شده که با تغییر سطح و حجم سایر پارامترهای فیزیکی تغییر نکرده است. نکتهٔ مهم بعدی در مورد ارتباط بین LogP، Refractivity و Polarizability است. معمولاً چنان چه مولکولی بتواند LogP را کاهش دهد، منجر به افزایش Refractivity و Polarizability می‌شود و برعکس. البته لازم به ذکر است این یک قانون کلی و حتمی نیست و برخی از لیپیدها و پروتئین‌ها خلاف این قانون را نشان می‌دهند. در مطالعه حاضر، در مورد ترکیب sesquicannabigerol چنین رفتاری مشاهده گردید یعنی با افزایش LogP، Refractivity کاهش یافت. در مورد سایر ترکیبات ماده مورد نظر تنها LogP را تحت تأثیر قرار داده است و Refractivity آن چنان مورد تأثیر قرار نگرفته است.

این مطالعه برای اولین بار انجام می‌گردد و تابه حال محققی روی توانایی مولکول‌های مهم گیاه شاهدانه در مهار و یا از بین بردن پلاک‌های آمیلوئیدی در بیماران آلزایمری کار نکرده است. به علت نبود مطالعه مشابه مقایسه نتایج کار امکان‌پذیر نمی‌باشد. در مطالعه‌ای Aso و همکاران در طی بررسی‌هایی به این نتیجه رسیدند که موش‌های ترانس ژن AβPP/PS1

[Downloaded from jhbmi.ir on 2024-03-19]

درمان شده با THC+CBD موجود در شاهدانه با کاهش آستروسیتوز، میکروگلیوزیس و مولکول‌های مرتبط با التهاب همراه هستند [۱۵]. جعفری‌نژاد با استفاده از شبیه‌سازی رایانه‌ای روی بیماری آلزایمر بررسی‌هایی را انجام داد. ابتدا ۱۵ پپتید ترانس ممبرن پروتئین پیش ساز آمیلوئید بتا اعم از ۱۴ نوع موتانت و ۱ نوع نرمال را طراحی کرد. این تحقیقات نشان داد هر نانو موتوری برای موتاسیون و پپتید خاصی مؤثر است؛ بنابراین در گام‌های درمانی آلزایمر این نانو موتورها می‌توانند گزینه درمانی مناسبی باشند [۱۶]. Nukala و همکاران در یک مطالعه دو رویکرد را مورد بررسی قرار دادند، یکی ترکیبات متعلق به کانابینوئیدها و دیگری استفاده گروهی از مولکول‌های کوچک با کمک ابزارهای بیوانفورماتیک در طراحی مولکول‌های درمانی است که می‌توانند به صورت بالقوه در برابر این تارهای نئوفیبریلاری یا NFTها مبارزه کنند و منجر به کاهش محتوای آن‌ها در نورون‌ها گردد که این ممکن است باعث بهبود ارتباطات و در نتیجه بهبود شرایط بیمار آلزایمری گردد [۱۷].

به عنوان نتیجه‌گیری می‌توان گفت که هر ۷ ترکیب مورد مطالعهٔ عصارهٔ شاهدانه توانستند تغییرات حجم و سطح را منجر شوند. از آن جایی که خاصیت خود تجمعی در ماکرومولکول‌های پپتید آمیلوئید بتا شدیداً وابسته به ساختار سوم مولکول است، هفت مولکول موجود در عصارهٔ شاهدانه توانست با تغییر ساختار پپتید آمیلوئید شدیداً از تجمع پپتیدهای آمیلوئید بتا جلوگیری کند. حداکثر مقدار تغییرات سطح برای مولکول Δ9-tetrahydrocannabinolic acid بود. این در حالی است که همهٔ مولکول‌های مورد نظر تقریباً به یک نسبت حجم پپتید آمیلوئید را تغییر دادند. در مورد LogP نیز ترکیب sesquicannabigerol بهترین درصد تغییرات را نشان داد. در کل می‌توان گفت که ترکیبات مربوط به نمودارهای ۳-۱، ۳-۳ و ۳-۷ علاوه بر تغییر ساختار در مولکول پپتید آمیلوئید، انحلایت در چربی را نیز افزایش دادند، به طور خلاصه یعنی مولکول را چربی دوست‌تر کردند. سایر ترکیبات مربوط به نمودارهای ۳-۶، ۳-۵، ۳-۴، ۳-۲ مانند ترکیبات فوق منجر به تغییرات ساختاری در مولکول پپتید آمیلوئید شده، ولی حلالیت در چربی پپتید آمیلوئید را کاهش دادند، یعنی پپتید آمیلوئید آبدوست‌تر شده است. البته مطالعهٔ حاضر یک مطالعهٔ اولیه بوده و می‌بایست به طور تخصصی مهار تجمع پپتیدهای آمیلوئید با الگوریتم‌های ریاضی در حضور ترکیبات فوق در مطالعهٔ دیگر مورد بررسی قرار گیرند.

هر چند شواهد بالینی موجود نشان می‌دهد که شاهدانه و یا عصاره آن در بهبود بیماری مغزی مؤثر است و اما یافته‌های مطالعه حاضر می‌بایست در شرایط آزمایشگاهی و در شرایط درون بدنی) تست گردد تا کارایی این ترکیبات در محیط واقعی‌تر مشخص شود. همچنین مطالعه حاضر مدلی ساده برای بررسی سایر ترکیبات موجود در طبیعت بر روی بیماری آلزایمر است و می‌توان با استفاده از این فایل‌ها و شرایط بهینه شده این مطالعه تمامی مولکول‌های موجود در گیاهان را با روش شبیه سازی بررسی کرد. چه بسا ترکیباتی وجود داشته باشند که از ترکیبات موجود در عصارهٔ شاهدانه به مراتب بهتر باشد. این مهم می‌بایست در مطالعات آینده بررسی گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه خانم فایزه جلالیان دانشجوی کارشناس ارشد ژنتیک از گروه زیست‌شناسی دانشگاه آزاد اشکذر بود. بدین وسیله از تمامی این گروه محترم و همچنین آزمایشگاه تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی یزد نیز تشکر به عمل می‌آید.

References

1. Peric A, Annaert W. Early etiology of Alzheimer's disease: tipping the balance toward autophagy or endosomal dysfunction? Acta Neuropathol 2015;129(3):363-81.

2. Salomon-Ferrer R, Götz AW, Poole D, Le Grand S, Walker RC. Routine Microsecond Molecular Dynamics Simulations with AMBER on GPUs. 2. Explicit Solvent Particle Mesh Ewald. J Chem Theory Comput 2013;9(9):3878-88.

3. Thal DR, Walter J, Saido TC, Fändrich M. Neuropathology and biochemistry of Aβ and its aggregates in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 2015;129(2):167-82.

4. Dorostkar MM, Zou C, Blazquez-Llorca L, Herms J. Analyzing dendritic spine pathology in Alzheimer's disease: problems and opportunities. Acta Neuropathol 2015;130(1):1-19.

5. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: the plant of the thousand and one molecules. Front Plant Sci 2016;7:19.

6. Kogan NM, Mechoulam R. Cannabinoids in health and disease. Dialogues Clin Neurosci 2007;9(4):413-30.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2024-03-19]

7. Radwan MM, Elsohly MA, Slade D, Ahmed SA, Khan IA, Ross SA. Biologically active cannabinoids from high-potency Cannabis sativa. J Nat Prod 2009;72(5):906-11.
8. Zulfiqar F, Ross SA, Slade D, Ahmed SA, Radwan MM, Ali Z, et al. Cannabisol, a novel Δ9-THC dimer possessing a unique methylene bridge, isolated from Cannabis sativa. Tetrahedron Lett 2012;53(28):3560-3562.
9. Pertwee RG. Handbook of Cannabis (Handbooks in Psychopharmacology). USA: Oxford University Press; 2014.
10. Eubanks LM, Rogers CJ, Beuscher AE, Koob GF, Olson AJ, Dickerson TJ, et al. A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology. Mol Pharm 2006;3(6):773-7.
11. Ahmed A, van der Marck MA, van den Elsen G Olde Rikkert M. Cannabinoids in late-onset Alzheimer's disease. Clin Pharmacol Ther 2015;97(6):597-606.
12. Shankar GM, Walsh DM. Alzheimer's disease: synaptic dysfunction and Aβ. Mol Neurodegener 2009; 4: 48.
13. O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. Annu Rev Neurosci 2011;34:185-204.
14. Nisbet RM, Polanco JC, Ittner LM, Götz J. Tau aggregation and its interplay with amyloid-β. Acta Neuropathol 2015;129(2):207-20.
15. Aso E, Sánchez-Pla A, Vegas-Lozano E, Maldonado R, Ferrer I. Cannabis-based medicine reduces multiple pathological processes in AβPP/PS1 mice. J Alzheimers Dis 2015;43(3):977-91.
16. Jafarinezhad SA. Computer simulations of 3D structure changes of amyloid precursor protein in Alzheimer's disease by various functional nano-motors [dissertation]. Ashkezar: Ashkezar Azad University; 2016.
17. Nukala UA, Sahithi P. Insilico Binding Studies on Tau protein and PP2A as Alternative Targets in the Treatment of Alzheimer's Disease. Int J Life Sci Scienti Res 2017;3(4):1238-43.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2024-03-19]

Original Article

Journal of Health and Biomedical Informatics
Medical Informatics Research Center
2017; 4(3): 222-231

A Study on the Effect of Seven Different Compounds of Cannabis Extract on the Accumulation of Amyloid Peptide in Alzheimer's Disease through Molecular Simulations

Jalalian Faezeh[1], Jebali Ali[2]*

• **Received:** 10 Nov, 2017 • **Accepted:** 19 Dec, 2017

Introduction: Alzheimer's disease is a progressive cerebrovascular disease with irreversible damage, which gradually degrades the mental abilities of the patient. In this study, amyloid peptide was exposed to seven different compounds in the canaboid extract and then, the structure and thermodynamic parameters were evaluated.

Methods: In this study, the three-dimensional structure of beta-amyloid peptide in patients with Alzheimer's disease was prepared from the rcsb database. The main components of canaboid extract were obtained from CHEBI database too. Then, amyloid peptide was subjected to each of the canaboid extract molecules in the molecular dynamics simulation software, and its structural and thermodynamic characteristics were evaluated over 3000 picoseconds.

Results: Comparison of seven different compounds of cannabis extract showed that all cannabis extract compounds were able to change the structure of amyloid peptide. Each compound was able to change the effective surface and volume, and the level of lipophilicty of amyloid peptides.

Conclusion: The ability of these compounds to change the volume and surface is effective in preventing amyloid peptide accumulation. The findings of this study should be investigated in a laboratory scale and then on the human body to detect the efficacy of canaboid extract components exactly.

Keywords: Amyloid peptide, Alzheimer's disease, Cannabis extract, Simulation, Molecular dynamics

• **Citation:** Jalalian F, Jebali A. A Study on the Effect of Seven Different Compounds of Cannabis Extract on the Accumulation of Amyloid Peptide in Alzheimer's Disease through Molecular Simulations. Journal of Health and Biomedical Informatics 2017; 4(3): 222-231.

1. M.Sc Student of Genetics, Medical Biotechnology Research Center, Ashkezar Branch, Islamic Azad University, Ashkezar, Yazd, Iran
2. Ph.D of Medical Nanotechnology, Assistant Professor, Laboratory Science Dept., School of Paramedicine, Shahid Sadoughi University of Medical Science, Yazd, Iran

***Correspondence**: Laboratory Science Dept., School of Paramedicine, Shahid Sadoughi University of Medical Science, Yazd, Iran
• **Tel:** 09900152139 • **Email:** alijebal2011@gmail.com

[Downloaded from jhbmi.ir on 2024-03-19]