Journal of Health and Biomedical Informatics 2024; 11(3): 214-228
doi: 10.34172/jhbmi.2024.26
Medical Informatics Research Center, Kerman University of Medical Sciences

Original article

Investigating the Interaction of Herbal Medicinal Compounds Against Mpro Protease in SARS-CoV-2 Virus Strains

Roya Fallah pour[1], Seyed Hamid Jamaldini[2], Najaf Allahyari Fard[3*]

1. MSc of Science, Islamic Azad University, Medical Branch, Tehran, Iran
2. Assistant professor, Islamic Azad University, Medical Branch, Tehran, Iran
3. Assistant professor, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran

ARTICLE INFO:

Article History:

Received: 11 Jul 2024

Accepted: 19 Nov 2024

Published: 20 Dec 2024

Corresponding Author:

Najaf Allahyari Fard

Email:

allahyar@nigeb.ac.ir

Citation: Fallah pour R, Jamaldini SH, Allahyari Fard N. Investigating the Interaction of Herbal Medicinal Compounds Against Mpro Protease in SARS-CoV-2 Virus Strains. Journal of Health and Biomedical Informatics 2024; 11(3): 214-28. [In Persian]

Introduction: COVID-19 is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus. The identification of beneficial plant compounds and their use for targeting important proteins involved in the infection and replication of the coronavirus is considered an effective option in the fight against this disease. The aim of this research was to investigate the interaction of native medicinal plant compounds against the Mpro protease of different SARS-CoV-2 strains and to determine and evaluate the final compound using the HPLC method.

Methods: The three-dimensional structure of the Mpro protease was obtained from the PDB database. Various antiviral plant compounds were collected from databases and articles. Molecular docking was performed using AutoDock Vina. The features and properties of the selected compounds were examined using different servers. Mutagenesis for the methionine amino acid 49 was performed, and a new three-dimensional structure of the Mpro protein was modeled for different virus strains. Docking analysis for four selected compounds was conducted based on binding energy. Molecular dynamics simulation (MD) was carried out to examine the stability of the final structure, and HPLC was used to evaluate the presence of the effective compound in the desired plant.

Results: Docking results showed that the compound Cyanidin-3, 5-di-o-glucoside is effective in inhibiting Mpro, as indicated by its favorable total binding energy. The pharmacokinetic properties of this compound were also determined. MD results indicated that the Mpro-Cyanidin-3, 5-di-o-glucoside complex is stable. HPLC confirmed the presence of Cyanidin-3, 5-di-o-glucoside in Iranian pomegranate extract.

Conclusion: The compound Cyanidin-3, 5-di-o-glucoside found in Iranian pomegranate extract can bind to Mpro with high affinity and inhibit its activity, potentially serving as a drug that directly targets the coronavirus.

Keywords: Mpro Protein, Coronavirus, Native plants, Molecular docking, Molecular dynamics

© 2024 The Author(s); Published by Kerman University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cite

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.26]

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی دوره یازدهم، شماره سوم، سال ۱۴۰۳، ص ۲۲۸-۲۱۴
doi: 10.34172/jhbmi.2024.26
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

مقاله پژوهشی

بررسی برهمکنش ترکیبات گیاهی دارویی علیه پروتئاز M^{pro} در گونه‌های ویروس SARS-CoV-2

رویا فلاح پور[۱]، سید حمید جمال الدینی[۲]، نجف الهیاری فرد[۳]*

۱. کارشناسی ارشد، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علو پزشکی، تهران، ایران
۲. استادیار، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علو پزشکی، تهران، ایران
۳. استادیار، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله

دریافت: ۱۴۰۳/۴/۲۱
پذیرش: ۱۴۰۳/۸/۲۹
انتشار برخط: ۱۴۰۳/۹/۳۰

نویسنده مسئول:
نجف الهیاری فرد

ایمیل:
allahyar@nigeb.ac.ir

ارجاع: فلاح پور رویا، جمال الدینی حمید، الهیاری فرد نجف. بررسی برهمکنش ترکیبات گیاهی دارویی علیه پروتئاز Mpro در گونه‌های ویروس SARS-CoV-2. مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۴۰۳؛ ۱۱(۳): ۴۸-۲۳۴.

مقدمه: بیماری کرونا (COVID-19) یک بیماری عفونی است که توسط ویروس SARS-CoV-2 ایجاد می‌شود. شناسایی ترکیبات گیاهی مفید و به‌کارگیری آن‌ها جهت هدف‌گیری پروتئین‌های مهم دخیل در آلوده‌سازی و تکثیر ویروس کرونا، گزینه‌ای کارآمد در مبارزه علیه این بیماری محسوب می‌شود. هدف از این پژوهش بررسی برهمکنش ترکیبات گیاهی دارویی بومی علیه پروتئاز M^{pro} گونه‌های مختلف ویروس SARS -COV2 و تعیین و ارزیابی ترکیب نهایی با روش HPLC بود.

روش کار: ساختار سه‌بعدی پروتئاز M^{pro} از بانک داده PDB به دست آمد. ترکیبات مختلف ضدویروسی گیاهی از پایگاه‌های داده و مقالات مختلف گردآوری شد. داکینگ مولکولی با استفاده از AutoDock Vina انجام شد. با استفاده از سرورهای مختلف ویژگی‌ها و خصوصیات ترکیبات منتخب بررسی شد. جهش‌زایی برای آمینواسید متیونین ۴۹ انجام و ساختار جدید سه‌بعدی پروتئین M^{pro} در گونه‌های مختلف ویروس مدل‌سازی شد. آنالیز داکینگ برای چهار ترکیب منتخب به لحاظ انرژی اتصال انجام شد. شبیه‌سازی دینامیک مولکولی (MD) برای بررسی پایداری ساختار نهایی و HPLC برای ارزیابی حضور ترکیب موثره در گیاه موردنظر انجام شد.

یافته‌ها: نتایج داکینگ نشان داد ترکیب Cyanidin-3 5-di-o-glucoside به لحاظ مجموع انرژی اتصال برای مهار M^{pro} مطلوب است. خصوصیات فارماکوکینتیک این ترکیب تعیین شد. نتایج MD نشان داد کمپلکس Mpro-Cyanidin-3 5-di-o-glucoside دارای ثبات است. با روش HPLC تأیید شد که Cyanidin-3 5-di-o-glucoside در عصاره انار ایرانی موجود است.

نتیجه‌گیری: ترکیب Cyanidin-3 5-di-o-glucoside که در عصاره انار بومی ایران یافت می‌شود می‌تواند با میل اتصال بالایی به M^{pro} متصل شده و آن را مهار کند و به‌عنوان دارویی که مستقیم بر ویروس کرونا تأثیر بگذارد مورد ارزیابی قرار گیرد.

کلیدواژه‌ها: M^{pro}، کرونا، گیاهان بومی، داکینگ مولکولی، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.26]

مقدمه

بیماری کرونا یا COVID-19 ناشی از ویروس SARS-CoV-2 است که در سال ۲۰۱۹ ابتدا در شهر Wuhan چین شایع شد. در تاریخ ۳۰ ژانویه ۲۰۲۰ سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization) این بیماری را یک تهدید جهانی اعلام کرد. پس از آن، گزارش‌هایی از افراد آلوده به این ویروس در دیگر نقاط چین و سایر کشورهای جهان مخابره شد. همان‌طور که اخیراً مشخص شده است، به احتمال زیاد منشأ اصلی انتقال COVID- 19 به انسان از خفاش‌ها سرچشمه می‌گیرد [۱]. همچنین مطالعه‌ای که توسط Xiao و همکاران انجام شد [۲] نشان داده است که برای انتقال SARS-CoV-2 به انسان، یک میزبان واسطه باید همیشه وجود داشته باشد، زیرا ویروس‌های مشتق شده از خفاش به‌ندرت انسان را آلوده می‌کند. این مطالعه همچنین گزارش داد که پانگولین‌های وحشی چینی و مالایا برای کروناویروس‌های مشابه SARS-CoV-2 مورد آزمایش قرار گرفتند که اکثر آن‌ها مثبت بودند. در ادامه ویروس کرونا از فرد آلوده توسط حضور در اجتماع، آلودگی بیمارستانی و تماس مستقیم از فردی به فرد دیگر منتقل می‌شود. در نبود درمان ضدویروسی اختصاصی بر علیه COVID-19، درمان‌های موجود بر پایه علامت درمانی و حمایت تنفسی استوار بودند. از ابتدای همه‌گیری، مداخلات دارویی زیادی برای بیماران انجام شده است. این مداخلات دارویی به‌طور اختصاصی برای COVID-19 طراحی نشده بودند بلکه بر اساس تجربه درمان بیماری‌های مشابه به دست آمده‌اند. با به دست آمدن جزئیات بیشتر در مورد بیماری‌زایی COVID-19، ایده کاربرد داروهای هدفمند بر علیه پروتئین‌ها و آنزیم‌های اختصاصی COVID-19 مانند پروتئاز اصلی M^{pro} مطرح گردید. پروتئاز اصلی کروناویروس M^{pro} مانند پروتئازهای گیاهی پاپایین (Papain-like proteinase)، برای پردازش پلی پروتئین‌هایی که از COVID-19 ویروسی ترجمه می‌شوند ضروری است؛ بنابراین کشف یا طراحی ترکیبات دارویی منحصر به فرد می‌تواند سبب مهار فعالیت این آنزیم و در نهایت مانع از تکثیر ویروس شود.

کشف دارو به معنای شناسایی ترکیبات شیمیایی بالقوه جهت تبدیل آن‌ها به عوامل درمانی مؤثر علیه بیماری‌ها است. به‌طورکلی در این رویکرد عوامل درمانی یا از طریق طراحی و سنتز مستقیم آن به دست می‌آیند یا با استفاده از غربالگری ترکیبات مختلف جهت شناسایی بهترین کاندید انتخاب می‌شوند [۳]. همچنین در روشی نوآورانه محققین تلاش می‌کنند تا برای ترکیبات دارویی مرسوم اهداف جدید سلولی در بیماری‌ها مشخص کنند و به‌گونه‌ای کارکرد آن‌ها را بازتعریف نمایند [۴]. رشته‌های علمی مختلفی از جمله زیست‌شناسی، شیمی و داروسازی در تحقق این هدف مهم عمل می‌کنند [۵]؛ اما باید توجه کرد داروهای عرضه‌شده در بازار در این مقطع زمانی تعداد نسبتاً کمی از انواع اهداف دارویی را در بر می‌گیرند [۶]. برای مثال داروهایی که علیه گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G، گیرنده‌های هسته‌ای (هورمونی) و کانال‌های یونی عرضه شده‌اند، اندکی کمتر از ۵۰ درصد را تشکیل می‌دهند. شاید بتوان علت اصلی این امر را در دلایلی در ادامه ذکر می‌شود جستجو کرد. فرآیند کشف دارو پرهزینه است و به‌طور متوسط بیش از یک دهه از کشف تا تأیید آن طول می‌کشد [۷]. همچنین به سرمایه‌گذاری قابل‌توجه، منابع انسانی ماهر، مهارت‌های تحقیقاتی و فن‌آوری‌های پیشرفته نیاز دارد [۷].

امروزه به‌منظور کاهش هزینه و زمان در تولید داروی اختصاصی علیه COVID-19، توجه زیادی به پیش مطالعات در طراحی دارو با روش‌های بیوانفورماتیکی معطوف شده است. در این روش، به‌کارگیری ابزارهای بیوانفورماتیکی و روش‌های محاسباتی که با ضریب اطمینان بالا اثربخشی ترکیبات دارویی و نیز سمیت احتمالی آن‌ها را پیش‌بینی می‌کنند طی سال‌های اخیر بسیار موردتوجه قرار گرفته‌اند [۸]. داکینگ مولکولی، شبیه‌سازی، تعیین نقطه هدف و بررسی‌های پایداری شیمیایی، از مهم‌ترین روش‌های بیوانفورماتیکی استفاده‌شده در طراحی دارو هستند. در این میان، داکینگ مولکولی از جایگاه ویژه‌ای برخوردار است [۹]. در این تکنیک می‌توان با در نظر گرفتن حالت‌های مختلف مولکول‌های موردنظر در فضای سه‌بعدی و پیش‌بینی چگونگی تعامل پروتئین گیرنده با ترکیبات فعال زیستی (لیگاند)، نحوه میان کنش آن‌ها را بررسی کرد و عوامل مؤثر در برهم‌کنش پایدارتر و مهم از لحاظ شناخت دارو را تعیین نمود [۱۰].

بدین ترتیب پژوهش حاضر با هدف بررسی برهمکنش ترکیبات گیاهی دارویی بومی علیه پروتئاز M^{pro} ویروس SARS -CoV-2 و تعیین آن با روش HPLC انجام گرفت.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.26]

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی دوره یازدهم، شماره سوم، سال ۱۴۰۳، ص ۲۲۸-۲۱۴
doi: 10.34172/jhbmi.2024.26
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

روش کار

بررسی و تعیین ساختار سه‌بعدی پروتئین M^{pro} و لیگاندها

در پژوهش حاضر ابتدا ساختار دقیق و علمی پروتئین M^{pro} که توسط محققین در مقالات معتبر انتشاریافته یا استفاده‌شده به دست آمدند. کد PDB مربوط به ساختار پروتئینی M^{pro} در این مقالات برای مرحله بعدی جستجو گردید که عبارت‌اند از: 6LU7 [۱۱-۲۴]، 6YNQ [۲۵]، 6LZE [۲۶]، 6W63 [۲۷]، 6Y2F [۲۸،۲۹]، 5R83 [۳۰]، 5R82 [۳۱]، 6Y7M [۳۲]، سپس کدهای PDB به‌دست‌آمده از پایگاه داده Protein Data Bank (PDB) وارد شد و آن‌ها از نظر یکسان بودن توالی مورد ارزیابی قرار گرفتند. آمینواسیدهای مهم در جایگاه اتصالی این آنزیم نیز از مقالات استخراج گردید. سپس به‌منظور ارزیابی لیگاندهای مؤثر برای مهار پروتئین M^{pro} از ترکیبات متنوع ضدویروسی، به‌ویژه ترکیبات گیاهی بومی ایران استفاده شد. بدین منظور با بررسی جامع و گسترده مقالات معتبر انواع ترکیبات ضدویروسی، به‌ویژه ترکیبات گیاهی بومی به همراه کد دسترسی PubChem استخراج گردید. سپس برای جستجوی ساختار سه‌بعدی ترکیبات یادشده از PubChem استفاده گردید. ترکیبات با فرمت Structured Data File (SDF) ذخیره شد. همچنین به‌منظور بررسی سایر گونه‌های این ویروس جهش‌زایی برای آمینواسید متیونین ۴۹ انجام و سپس با استفاده از SWISS-MODEL جهش‌های موردنظر ساختار جدید سه‌بعدی پروتئین M^{pro} در گونه‌های مختلف ویروس مدل‌سازی شد.

بانک اطلاعات پروتئین (PDB) اولین منبع دیجیتال با دسترسی آزاد در زیست‌شناسی برای به اشتراک‌گذاری ساختارهای پروتئینی سه‌بعدی است. PDB در سال ۱۹۷۱ با ۷ ساختار تأسیس شد و به‌طور تصاعدی رشد کرده است تا دسترسی به بیش از ۱۱۳۰۰۰ ماکرومولکول طبیعی و طراحی‌شده (پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک و کربوهیدرات‌ها) را فراهم کند که بیش از ۸۴۰۰۰ مورد از آن‌ها با اجزای شیمیایی کوچک ترکیب شده‌اند. (مولکول‌های حلال، یون‌ها، کوفاکتورها، بازدارنده‌ها و داروها).

PubChem یک پایگاه داده از مولکول‌های شیمیایی و فعالیت‌های آن‌ها در برابر سنجش‌های بیولوژیکی است. این سیستم توسط مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی (NCBI)، بخشی از کتابخانه ملی پزشکی، که بخشی از مؤسسه ملی بهداشت ایالات‌متحده (NIH) است، نگهداری می‌شود. PubChem به‌صورت رایگان و اینترنتی در اختیار علاقه‌مندان و محققان قرار گرفته است. داده‌های توصیفی را می‌توان آزادانه از طریق File Transfer Protocol (FTP) بارگیری کرد. PubChem حاوی توضیحات چند ماده و مولکول‌های کوچک با کمتر از ۱۰۰ اتم و ۱۰۰۰ پیوند است. بیش از ۸۰ پایگاه داده دیگر به پایگاه داده در حال رشد PubChem برای به‌روزرسانی‌ها کمک می‌کنند.

داکینگ و برهمکنش پروتئین و لیگاند

داکینگ برای به کمک ابزار Auto Dock Vina مورد بررسی قرار گرفت. ابتدا فایل‌های PDB و SDF مربوط به پروتئین‌ها (پروتئین اصلی و جهش‌یافته‌ها) و لیگاند مربوطه که از مراحل قبلی به دست آورده شد آماده‌سازی گردید. ساختاری که در این مطالعه استفاده شد یک ساختار کریستالی است که با لیگاند(ها) کمپلکس شده است، بنابراین، برای اتصال لیگاند موردنظر با پروتئین در آن موقعیت خاص، باید لیگاند متصل شده قبلی حذف شود. اگر لیگاند خود، بدون حذف لیگاند قبلی متصل شود، نتیجه درستی نخواهیم گرفت. بدین ترتیب بهینه‌سازی پروتئین گیرنده و لیگاندها انجام خواهد گرفت. با استفاده از UCSF Chimera، ساختار گیرنده 6LU7 برای اتصال آماده می‌شود. این مورد شامل حذف مولکول‌های لیگاند قبلی، حذف حلال، حذف مکان‌های جایگزین باقیمانده‌ها، حذف تغییرات شیمیایی مانند تبدیل سلنومتیونین‌ها به متیونین‌ها، افزودن اتم‌های هیدروژن و اختصاص بار به اتم‌های پروتئین است. با استفاده از AutoDock Vina عمل داکینگ را برای پروتئین 6LU7 پروب و آماده‌سازی شده به همراه ۳۵۰۰ لیگاند ترکیبات گیاهی مشخص‌شده انجام شد. ابتدا رسپتور پروب شده و لیگاند به محیط کاری نرم‌افزار فراخوانی شد. در ادامه محل Active site آنزیم M^{pro} بر روی ساختار پروتئینی مشخص شد. برای این کار باقی‌مانده‌های آمینواسیدی موجود در جایگاه فعال آنزیم که از قبل پیدا شده بود بر روی توالی رشته پلی‌پپتیدی مشخص گردید. پس از انجام داکینگ لیگاندها با رسپتور، امتیازات مربوطه ثبت گردید. کمترین عدد امتیازی بر حسب Kcal/mol به معنای بهترین حالت انتخاب شده و ثبت شد. برای مابقی لیگاندها نیز دقیقاً به همین نحو عمل گردید. در ادامه ترکیباتی که در داکینگ با پروتئین M^{pro} امتیازات منفی ۸ و منفی ۹ را کسب کرده بودند به‌صورت جداگانه بررسی شد.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.26]

بررسی خصوصیات فارماکوکینتیک لیگاندهای برگزیده

با استفاده از سرورهای way2drug، lazar toxicity predictions، SwissADME و ADMETlab ویژگی‌ها و خصوصیات این ترکیبات منتخب شامل جذب، خروج، متابولیسم و سمیت بررسی شد. شناسایی و تعیین کمیت ترکیب منتخب نهایی cyanidin-3 5-di-o-glucoside از عصاره انار با استفاده از روش High-performance liquid chromatography (HPLC) تعیین شد. قبل از تجزیه‌وتحلیل HPLC تمام آب‌میوه انار سانتریفیوژ و با فیلترهای پلی آمید ۲۰ میکرومتر در ویال‌ها فیلتر شدند. ستون HPLC (C-18، طول- ۲۵۰ × ۴.۶ میلی‌متر ID) با اندازه منافذ ۵ میکرومتر برای بررسی در طول‌موج ۲۶۰ نانومتر UV توسط آشکارساز UV-PDA استفاده شد. سرعت ستون برای کشش و خروج کمکی به ترتیب ۲۰۰ و ۴۰۰µL/min با سرعت جریان ثابت (۰/۸) تنظیم شد. محتوای مؤلفه‌ها و پیک‌های مربوطه از نواحی اوج ارزیابی و با استفاده از استاندارد خارجی cyanidin-3 5-di-o-glucoside مربوطه اندازه‌گیری شد. همچنین به‌منظور پیشبرد پژوهش حاضر ابزارهای زیر مورد استفاده قرار گرفتند:

UCSF Chimera

طراحی، پیاده‌سازی و قابلیت‌های یک سیستم تجسم توسعه‌پذیر برای ماکرومولکول‌های زیستی در UCSF Chimera فراهم شده است. در واقع UCSF Chimera یک برنامه قابل‌توسعه برای تجسم و تجزیه‌وتحلیل تعاملی ساختارهای مولکولی و داده‌های مرتبط، ازجمله نقشه‌های چگالی، مجموعه‌های فوق مولکولی، ترازهای توالی، نتایج اتصال، مسیرها، و مجموعه‌های ساختاری است. در این پژوهش بررسی ساختارهای پروتئین و لیگاندها و آماده‌سازی برای داکینگ به‌وسیله این نرم‌افزار انجام شد.

AutoDock Vina

AutoDock Vina یک ابزار متن باز داکینگ مولکولی است و در مجموعه AutoDock، همراه با AutoDock4 (AD4)، AutoDockGPU، AutoDockFR و AutoDock-CrankPep قرار می‌گیرد [۳۳]. این ابزار یکی از پرکاربردترین و موفق‌ترین برنامه‌های ارائه شده برای داکینگ است. دلایل این موفقیت بیشتر به دلیل سهولت استفاده و سرعت آن (تا ۱۰۰ برابر سریع‌تر از نوع AD4) در مقایسه با سایر ابزارهای داکینگ و همچنین منبع باز بودن آن است. کد دسترسی منبع در آدرس https://github.com/ccsb-scripps/AutoDock-Vina موجود است. گروه‌های تحقیقاتی در سرتاسر جهان کد نویسی Vina را تغییر داده و بر اساس آن، الگوریتم جستجو (QuickVina2) را بهبود بخشیده‌اند، رابط کاربری را کاربر پسندتر کرده و اجازه می‌دهند تا اصطلاحات امتیازدهی را از طریق رابط کاربری (Smina) اصلاح کنند، و عملکرد امتیازدهی کربوهیدرات (Vina-Carb)، اتصال پیوندهای هالوژن (VinaXB) و عملکرد امتیازدهی بهبود یافته (Vinardo) را اصلاح کنند.

این ابزار به دلیل سرعت بالا و سهولت استفاده، موردتوجه بسیاری از پژوهشگران برای انجام محاسبات داکینگ، پیش‌بینی تمایل اتصال و مطالعه برهم‌کنش پروتئین – لیگاند قرار گرفته است. در این پژوهش، AutoDock Vina برای تعیین بهترین اتصال، موقعیت و وضعیت پروتئین M^{pro} در برهم‌کنش با لیگاندها به کار رفته است. پیش‌فرض‌های نرم‌افزار شامل پارامترهای جستجو و امتیازدهی است که می‌تواند بسته به نوع داکینگ (مثلاً برای پروتئین‌ها یا کربوهیدرات‌ها) تنظیم شوند. در این پژوهش از تنظیمات پیش‌فرض برای الگوریتم‌های مختلف چون QuickVina2 و Smina برای بهبود دقت نتایج استفاده شد.

GROMACS

GROMACS مخفف GROningen MAchine for Chemical Simulation است. این برنامه درواقع یک بسته نرم‌افزاری قدرتمند می‌باشد که توسط همکاری مشترک گروه شیمی و گروه کامپیوتر در دانشگاه گرونینگن، هلند در اوایل دهه ۱۹۹۰ ایجاد گردید [۳۴]. هدف آن نیز طراحی یک سیستم کامپیوتری اختصاصی برای شبیه‌سازی مولکولی ساختارهای زیستی بود. GROMACS یک بسته دینامیک مولکولی است که عمدتاً برای شبیه‌سازی پروتئین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک طراحی شده است. GROMACS یکی از سریع‌ترین و محبوب‌ترین بسته‌های نرم‌افزاری موجود است و می‌تواند روی واحدهای پردازش مرکزی (Central Processing Unit) و واحدهای پردازش گرافیکی (Graphics Processing Unit) اجرا شود. این نرم‌افزار رایگان و منبع باز است که تحت مجوز عمومی GPL منتشر شده است.

در این پژوهش ارزیابی پایداری ساختار به‌وسیله نرم‌افزار GROMACS 2021 برای مدت ۵۰ نانوثانیه (ns) انجام شد و در این مدت، سیستم به وضعیت پایداری رسید. در این فرآیند، انحراف مربع میانگین ریشه(Root Mean Square Deviation) RMSD و نوسان

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.26]

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی دوره یازدهم، شماره سوم، سال ۱۴۰۳، ص ۲۲۸-۲۱۴
doi: 10.34172/jhbmi.2024.26
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

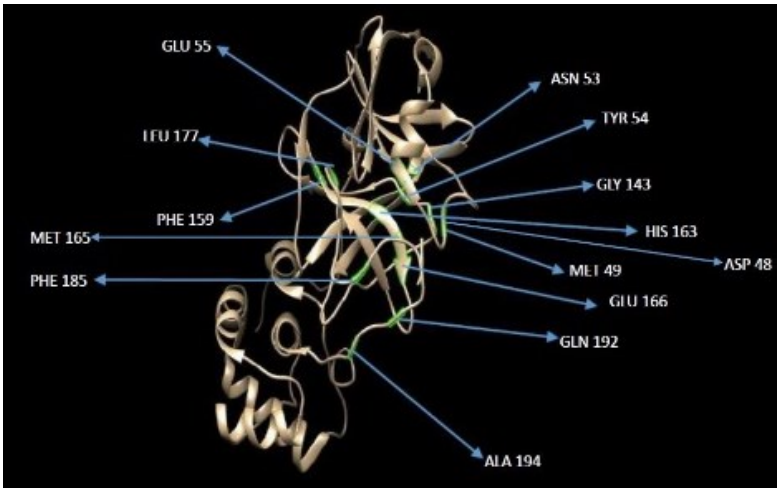
ریشه میانگین مربع یا RMSF (Root Mean Square Fluctuation) محاسبه گردیدند. RMSD به‌عنوان یک معیار استاندارد برای سنجش فاصله ساختاری بین مختصات استفاده می‌شود. RMSD اندازه‌ای از تغییرات ساختاری سیستم در طول شبیه‌سازی دینامیک مولکولی Molecular dynamics (MD) ارائه می‌کند و RMSF نشان‌دهنده نوسان باقیمانده‌های آمینواسیدی پروتئین در طول زمان از یک موقعیت مرجع در طول شبیه‌سازی است. این دو پارامتر نمای کلی از پایداری و تطابق ساختاری پروتئین در طول زمان را ترسیم می‌کند.

Discovery studio

Discovery Studio یک رابط گرافیکی یکپارچه و با استفاده آسان برای طراحی قدرتمند ماکرومولکولی دارو و تحقیقات مدل‌سازی پروتئین است. Discovery Studio شامل ابزارهای استانداردی (مانند Catalyst، MODELER، CHARMm، و غیره) با سال‌ها نتایج اثبات‌شده منتشر شده، و همچنین علمی پیشرفته برای رسیدگی به چالش‌های کشف دارو است. Discovery Studio یک مجموعه نرم‌افزاری جامع برای تحلیل و مدل‌سازی ساختارهای مولکولی، توالی‌ها و سایر داده‌های مرتبط با محققان علوم زیستی است. این محصول دارای عملکردی برای مشاهده و ویرایش داده‌ها به همراه ابزارهایی برای انجام تجزیه‌وتحلیل اولیه داده‌ها است. Discovery Studio Visualizer یک ابزار نمایشگر رایگان است که می‌تواند برای باز کردن داده‌های تولیدشده توسط نرم‌افزارهای دیگر در خط تولید Discovery Studio استفاده شود. برای ارائه یک محیط تعاملی برای مشاهده و ویرایش ساختارهای مولکولی، توالی‌ها، داده‌های بازتاب اشعه ایکس، اسکریپت‌ها و سایر داده‌ها طراحی شده است. همچنین مجموعه‌ای غنی از ابزارها را برای نمایش نمودارها و دیگر نمایش‌های گرافیکی داده‌ها فراهم می‌کند. در این پژوهش از این نرم‌افزار برای نمایش ساختار سه‌بعدی و برهمکنش‌های بین پروتئین و لیگاندها استفاده شد.

نتایج

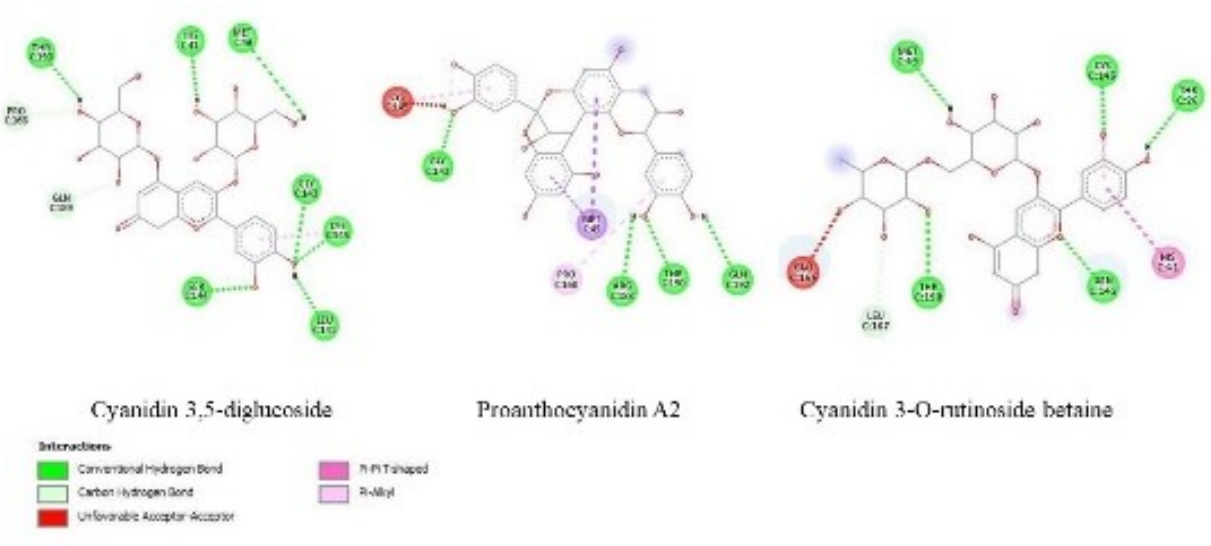
با بررسی‌های به‌عمل‌آمده برای به‌دست‌آوردن بهترین ساختار کریستالوگرافی شده برای پروتئین M^{pro} مشخص شد که از بین ساختارهای موجود در پایگاه‌داده PBD، 6LU7 با داشتن رزولوشن ۲.۱۶ آنگستروم بهترین ساختار است. همچنین این ساختار دارای توالی کامل با همه زیر واحدها بود که انتخاب را بهتر می‌کرد. همچنین 6LU7 به لحاظ شاخص‌ها و امتیازدهی‌های کریستالوگرافی نیز بسیار مطلوب و حائز اهمیت بود. به‌منظور تعیین باقی‌مانده‌های اسیدآمینه‌ای مهم در جایگاه فعال آنزیم از مقالات معتبر استفاده شد. این باقی‌مانده‌های مهم اسیدآمینه در شکل ۱ به‌طور کاملاً مشخص در فرم 3D آنزیم M^{pro} نشان داده شده‌اند.



شکل ۱: باقی‌مانده‌های اسیدآمینه‌ای مهم در جایگاه فعال آنزیم M^{pro}

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.26]

این پژوهش به بررسی اثر مهاری ۳۵۰۰ ترکیب گیاهی بومی ایران مختلف بر مهار عملکرد پروتئازی M^{pro} با استفاده از مطالعه داکینگ پرداخت. بعد از انجام داکینگ مولکولی برای لیگاند–رسپتور، نتایج بر اساس میزان انرژی اتصال بهینه غربالگری شد و ترکیبات دارای انرژی اتصال ۹- و ۸- (Kcal/mol) به‌عنوان کاندیدهای مهم مهاری M^{pro} مشخص شده‌اند. هرچقدر انرژی اتصالی یک لیگاند منفی‌تر باشد، آن لیگاند توانایی بالایی برای اتصال به باقی‌مانده‌های آمینواسیدی جایگاه فعال آنزیم را دارد. ترکیب‌های به‌دست‌آمده برای بررسی بیشتر نحوه برهمکنش‌های آن‌ها با جایگاه فعال آنزیم M^{pro} انتخاب شدند. مطابق نتایج، این ترکیبات توانایی اتصال و پیوند هیدروژنی با باقی‌مانده‌های آمینواسیدی جایگاه کاتالیکی را دارند. مهار باقی‌مانده‌های آمینواسیدی His 41 و Cyc145، به‌عنوان جایگاه کاتالیکی آنزیم، نقش بسیار مهمی در عملکرد ترکیبات مهاری ایفا می‌کنند (شکل ۲).



شکل ۲: بررسی نحوه ارتباط و تعاملات ترکیبات ذکر شده که به ترتیب از راست به چپ مرتبط شده‌اند با جایگاه فعال آنزیم M^{pro}

در این پژوهش بررسی پایداری متابولیکی ترکیبات بررسی شده موجود، توسط سایت PredMS انجام گرفت و نتایج حاکی از آن بود که از میان ترکیبات ارزیابی‌شده به‌جزء Spiro و GROSSAMIDE بقیه از پایداری متابولیکی مطلوبی برخوردار هستند (حد آستانه برای پایداری یک ترکیب ۰/۵ است). بررسی ترکیبات منتخب به لحاظ خصوصیات فیزیکوشیمیایی، حلالیت، فارماکوکینتیک، داروهمانندی و بیوشیمی توسط پایگاه داده SwissADME انجام پذیرفت و نتایج مورد بررسی قرار گرفتند.

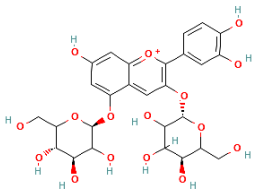
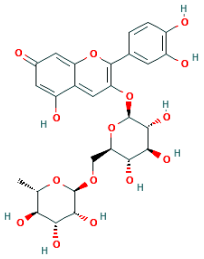
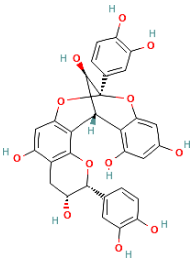
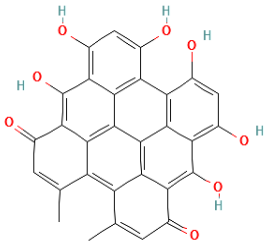
نتایج داکینگ اولیه نشان داد ترکیب cyanidin-3 5-di-o-glucoside با منشأ گیاه انار و بومی ایران بیشترین امتیاز را دارا است (جدول ۱).

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.26]

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی دوره یازدهم، شماره سوم، سال ۱۴۰۳، ص ۲۲۸-۲۱۴
doi: 10.34172/jhbmi.2024.26
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

جدول ۱: نتایج داکینگ پروتئین M^{pro} و چهار ترکیب برگزیده نهایی

Compound name	Medicinal herb	Score (Kcal/mol)	2d pic
44256718 Cyanidin 3,5-diglucoside	*Punica granatum*	-۹/۴	
۲۹۲۳۲ cyanidin 3-O-rutinoside betaine	*Mahonia aquifolium*	-۹/۴	
۱۲۴۰۲۵ Proanthocyanidin A2	*Tilia cordata*	-۹/۳	
۳۶۶۳ hypericin	*Hypericum perforatum*	-۹/۳	

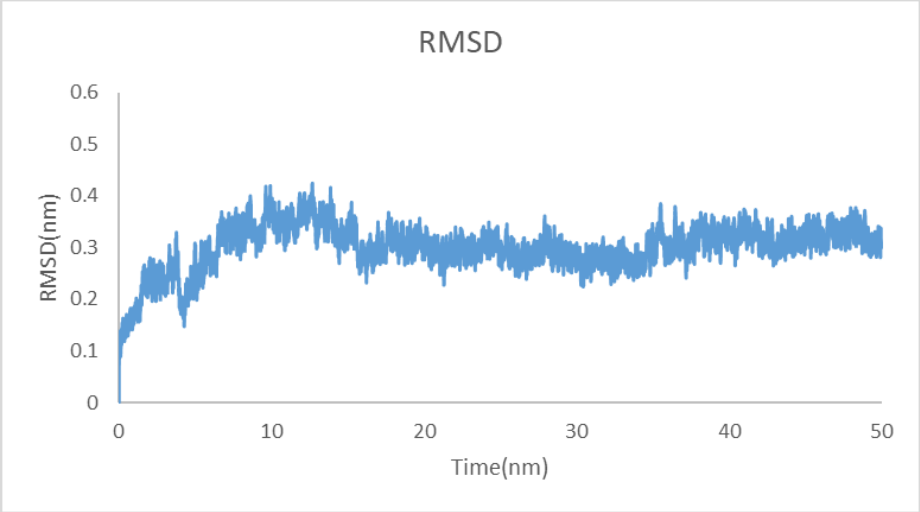
بررسی‌های انجام‌گرفته بین اطلاعات منتشرشده در مقالات و منابع نشان داد که حدوداً ۴۰ جهش جایگزینی در قسمت‌های مختلف آنزیم M^{pro} رخ می‌دهد که لزوماً همه آن‌ها به لحاظ اهمیت یکسان نیستند. متناسب با دیدگاه ما در این پژوهش، جهش در جایگاه ۴۹ آنزیم که کد کننده متیونین است در بین اسیدآمینه‌های مهم جایگاه فعال و کاتالیتیکی آن قرار دارد. این جهش به لحاظ فراوانی و جایگاهش برای ما اهمیت دارد. متیونین در این جایگاه به لوسین (L)، والین (V) و لیزین (K) جهش پیدا می‌کند. همان‌طور که توضیح داده شد جهش‌زایی به‌صورت *In silico* انجام پذیرفت و بعد از مدل‌سازی ساختار جدید M^{pro}، عمل داکینگ برای ۴ لیگاندی که حائز بهترین امتیاز انرژی اتصال بودند، انجام شد. نتایج داکینگ برای این حالت در جدول ۲ آورده شده است. همچنین ترکیب Hypericin بهترین امتیاز را برای انرژی اتصال در هر سه حالت جهش مربوط به گونه‌های مختلف ویروس SARS-Cov-2 از خود نشان داد.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.26]

جدول ۲: نتایج مربوط به داکینگ پروتئین (Kcal/mol) جهش‌یافته M^{pro} با چهار ترکیب منتخب

	Compound CID	NORMAL	MUTANT DOCK M49L	MUTANT DOCK M49V	MUTANT DOCK M49K
۱	۴۴۲۵۶۷۱۸	-۹	-۸/۶	-۸/۶	-۸/۶
۲	۲۹۲۳۲	-۹/۴	-۸/۹	-۸/۹	-۸/۳
۳	۱۲۴۰۲۵	-۹/۳	-۸/۳	-۸/۳	-۸/۳
۴	۳۶۶۳	-۹/۳	-۹/۳	-۹/۴	-۹/۴

شبیه‌سازی دینامیک مولکولی (MD) جهت بررسی ساختار حاصل از داکینگ cyanidin-3 5-di-o-glucoside و M^{pro} استفاده شد. ارزیابی ساختار با استفاده از نرم‌افزار GROMACS 2021 برای مدت ۵۰ns انجام شد، سپس سیستم به پایداری رسید. انحراف مربع میانگین ریشه (RMSD) که یک معیار استاندارد برای فاصله ساختاری بین مختصات است، محاسبه گردید. درواقع RMSD تفاوت میان مقدار پیش‌بینی‌شده توسط مدل یا برآوردگر آماری و مقدار واقعی را نشان می‌دهد. نمودار موجود در شکل ۳ نشان می‌دهد که ترکیب پروتئین در طول شبیه‌سازی MD چقدر تغییر کرده است.

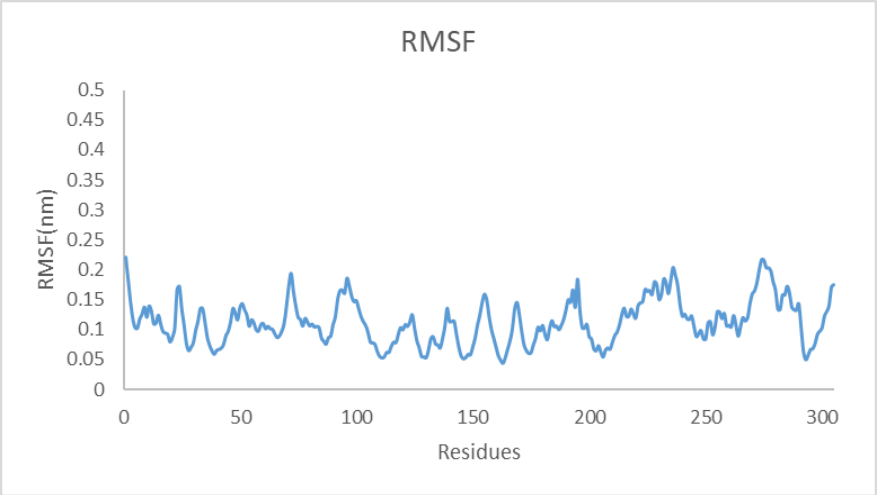


شکل ۳: نمودار RMSD برای کمپلکس cyanidin-3 5-di-o-glucoside و M^{pro}

شاخص دیگر برای ارزیابی ساختار کمپلکس cyanidin-3 5-di-o-glucoside و M^{pro}، RMSF بود. نوسان ریشه میانگین مربع یا RMSF نشان‌دهنده نوسان باقیمانده‌های آمینواسیدی پروتئین در طول زمان از یک موقعیت مرجع در طول شبیه‌سازی است. همان‌طور که در نمودار RMSF در شکل ۴ نشان‌داده شده است، در شبیه‌سازی‌های فعلی هیچ نوسان غیرعادی در سیستم مشاهده نشد.

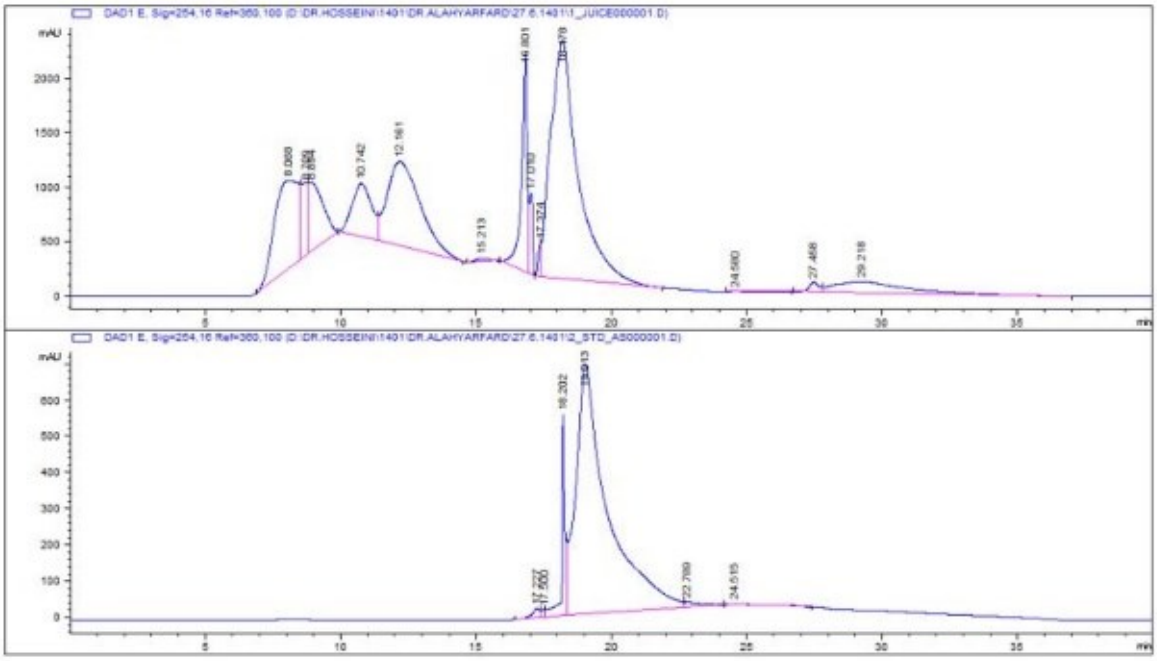
[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.26]

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی دوره یازدهم، شماره سوم، سال ۱۴۰۳، ص ۲۲۸-۲۱۴
doi: 10.34172/jhbmi.2024.26
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان



شکل ٤: نمودار RMSF برای کمپلکس cyanidin-3 5-di-o-glucoside و M^{pro}

نتایج بررسی عصاره انار با HPLC نشان داد که ترکیب cyanidin-3 5-di-o-glucoside در آب انار یافت می‌شود. این نتیجه به دنبال بررسی و مقایسه نمودار HPLC آب انار با نمونه استاندارد cyanidin-3 5-di-o-glucoside به دست آمد (شکل ۵).



شکل ۵: نمودار HPLC مقایسه‌ای بین عصاره آب انار و Cyanidin-3 5-di-o-glucosid

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.26]

بحث و نتیجه‌گیری

ژنوم SARS-CoV-2 شامل حدود ۳۰۰۰۰ نوکلئوتید است: ژن replicase ویروس SARS-CoV-2 دو پلی پروتئین همپوشانی (pp1a و pp1ab) را رمزگذاری می‌کند که برای تکثیر ویروس و رونویسی لازم هستند [۳۵]. پلی پپتیدهای کاربردی با پردازش پروتئولیتیک گسترده، عمدتاً توسط پروتئازی به نام M^{pro} (همچنین به‌عنوان پروتئاز شبه C۳ شناخته می‌شود) از پلی‌پروتئین‌ها آزاد می‌شوند. M^{pro} پلی پروتئین را در حداقل ۱۱ مکان حفاظت‌شده هضم می‌کند، که با برش اتولیتیک خود این آنزیم از pp1a و pp1ab شروع می‌شود [۳۶]. اهمیت عملکردی M^{pro} در چرخه زندگی ویروسی، همراه با عدم وجود همولوگ‌های نزدیک مرتبط در انسان، M^{pro} را به‌عنوان یک هدف جذاب برای طراحی داروهای ضدویروسی شناسایی می‌کند. تا به امروز مهارکننده‌های مختلفی بر علیه M^{pro} معرفی شده‌اند [۳۷،۳۸]؛ ولی اکثراً به‌دقت تعاملات مهارکننده با پروتئین M^{pro} مورد بررسی قرار نگرفته است.

در این پژوهش از روش غربالگری مجازی ترکیبات مختلف استفاده شد. ۳۵۰۰ ترکیب مختلف گیاهی که خواص ضدویروسی آن‌ها مشخص شده است از مقالات معتبر به دست آمد و سپس امتیازدهی آن‌ها بر اساس ارزیابی داکینگ مولکولی و انرژی اتصال انجام شد و نتایج گزارش گردید. بررسی‌ها حاکی از آن بود که این ترکیب شیمیایی با آمینواسیدهای مهم در جایگاه اتصال M^{pro} برهمکنش داشته و پیوندهای هیدروژنی برقرار می‌کند. برقراری پیوند هیدروژنی با باقی‌مانده‌های مهم آمینواسیدی در کنار اشغال فضایی که ترکیب موردنظر ایجاد می‌کند، سبب می‌شود که جایگاه فعال آنزیم کارکرد مناسب نداشته باشد. پیوند هیدروژنی بین‌مولکولی از یک اتم دهنده (D) و یک اتم هیدروژن (H) در یک مولکول و یک اتم پذیرنده (A) در مولکول دیگر تشکیل شده است. اتم دهنده باید به یک اتم هیدروژن پیوند داشته باشد، درحالی‌که اتم گیرنده لزوماً به اتم هیدروژن پیوند ندارد. فرض می‌شود که فقط اتم‌های دهنده و گیرنده تعریف‌شده روی لیگاند و آن‌هایی که متعلق به اتم‌های قابل‌دسترسی با حلال پروتئین هستند، قادر به برهم‌کنش بین‌مولکولی هستند. به‌صورت کلی در فرآیند یافتن کمپلکس‌های بهینه لیگاند– پروتئین، کمپلکس‌هایی انتخاب شد که پیوندهای هیدروژنی بیشتر و قوی‌تری دارند. این مورد به دو دلیل است که در ادامه ذکر می‌شود. اولاً، اگر پیوندهای هیدروژنی بین‌مولکولی بیشتری وجود داشته باشد، تأثیر آن‌ها بر تشکیل کمپلکس قوی‌تر خواهد بود و نتیجه اتصال دقیق‌تر خواهد بود. دوم، محدودیت‌های هندسی دقیق تحمیل‌شده توسط تعداد زیادی پیوند هیدروژنی، حضور لیگاند را مؤثرتر می‌سازد [۳۹].

باقی‌مانده‌های کاتالیزوری Cys145 و His41 در M^{pro} که نقش مهمی در عملکرد این آنزیم کموتریپسینی دارد توسط ایجاد پیوند هیدروژنی با ترکیب cyanidin-3 5-di-o-glucoside غیر عملکردی می‌شوند. البته سایر باقیمانده‌هایی که به‌طور بالقوه با جایگاه فعال آنزیم M^{pro} در تعامل هستند (یعنی Thr24، Thr25، Cys44، Met49، Tyr54، Phe140، Asn142، Gly143، Cys145، His163، His164، Arg188، Gln189 و Thr190) در SARS-CoV-2 حفاظت‌شده هستند و مهم می‌باشند. مشخص شد ترکیبات دیگری مانند cyanidin 3-O-rutinoside betaine توانایی ایجاد پیوند هیدروژنی را با Cys145 دارد؛ اما با His41 پیوند هیدروژنی تشکیل نمی‌دهد و به سبب داشتن گروه عاملی بزرگ در نزدیکی این جایگاه، اشغال فضایی اطراف آن ایجاد می‌کند. در ترکیب Procyanidyn A2 اشغال فضایی جایگاه فعال آنزیم M^{pro} نیز رخ می‌دهد، اما برقراری پیوند هیدروژنی با His41 وجود ندارد. با این توصیفات بهترین ترکیب که هم انرژی اتصال مطلوب دارد و هم با باقی‌مانده‌های کاتالیکی مهم آنزیمی پیوند هیدروژنی تشکیل می‌دهد، cyanidin-3 5-di-o-glucoside است.

پایداری متابولیکی به حساسیت ترکیبات به تبدیلات زیستی در طراحی داروهایی با خواص فارماکوکینتیک مطلوب اشاره دارد. نتایج پایداری متابولیکی معمولاً به‌عنوان معیارهای پاک‌سازی ذاتی گزارش می‌شوند، که از آن پارامترهای فارماکوکینتیک ثانویه مانند فراهمی زیستی و نیمه‌عمر را می‌توان زمانی که سایر داده‌ها در مورد حجم توزیع و کسر جذب‌شده در دسترس باشد، محاسبه کرد [۴۰]. همچنین سمیت حد مجاز یا پایین‌تر از آن نیز در حیوانات و انسان داشته باشد و سبب واکنش‌های ناخواسته در بدن و حساسیت نشود. نتایج بررسی‌های این مطالعه در مورد خصوصیاتی مانند پایداری و سمیت گزارش شد. تقریباً تمامی ترکیبات پایداری متابولیکی مطلوب و سمیت پایینی داشتند. همچنین از دیگر سو، نقش چربی‌دوستی در کشف و طراحی دارو بسیار حیاتی است. چربی‌دوستی یک ویژگی کلیدی فیزیکوشیمیایی است که نقش مهمی در تعیین خواصی مانند جذب، توزیع، متابولیسم، دفع و سمیت داروها دارد. شواهد فزاینده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهد کنترل خواص فیزیکوشیمیایی مانند چربی‌دوستی، در محدوده بهینه تعریف‌شده، می‌تواند کیفیت ترکیب و احتمال موفقیت درمانی را بهبود

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.26]

بخشد [۴۱]. جذب در داروهای چربی‌دوست سریع‌تر است، درحالی‌که سهولت دفع کلیوی در داروهای آب‌دوست بیشتر است [۴۲]. ترکیبات بررسی‌شده از این امر بسیار متنوع هستند و از ترکیب cyanidin-3 5-di-o-glucoside که در آب بسیار حلال‌پذیر است تا Hypericin که خاصیت چربی‌دوستی بالایی دارد گسترده شده است.

مقوله فارماکوکینتیک ترکیبات نیز در این پژوهش مورد بررسی قرار گرفت. شایان ذکر است که فارماکوکینتیک به مطالعه نحوه تعامل بدن با مواد تجویز شده یا دارویی در کل مدت در معرض بودن، دلالت دارد. همچنین مسیرهای جذب دارو یا ترکیب دارویی موردمطالعه را موردتوجه قرار می‌دهد. ترکیبات یادشده به‌جزء N-(2-aminopropyl)piperazine-1-sulfonamide دارای جذب گوارشی پایینی است. همچنین هیچ‌کدام از ترکیبات به‌جزء Neoeriocitrin توانایی عبور از سد خونی مغزی را ندارند. سایر خصوصیات فارماکوکینتیکی ترکیبات مانند اثرگذاری بر سیتوکروم P450 مورد بررسی قرار گرفتند. فاکتور مهم دیگری که در ارزیابی ترکیبات لحاظ شد، دارو همانندی بود. شباهت دارویی از بازرسی‌های ساختاری یا فیزیکوشیمیایی ترکیبات به‌دست می‌آید. بنابراین، فراهمی زیستی در یک محدوده پیوسته از ۰ تا ۱ اندازه‌گیری می‌شود، اما می‌توان آن را به‌صورت درصد نشان داد. فراهمی زیستی ترکیبات N-(2-aminopropyl)piperazine-1-sulfonamide و Hyoscyamide نزدیک به هم به‌اندازه ۰/۵۵ بیشتر از دیگر ترکیبات گزارش گردید.

با توجه به نتایج بررسی‌ها، cyanidin-3 5-di-o-glucoside که دارای امتیاز مطلوب به لحاظ انرژی اتصال و ایجاد پیوند هیدروژنی با باقی‌مانده‌های کاتالیکی آنزیم است، همچنین سایر خصوصیات ساختاری و متابولیکی خوب برای بررسی و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی انتخاب گردید. شاخص RMSD که نشان‌دهنده میانگین انحراف بین اتم‌های متناظر در مدل پیش‌بینی‌شده و مدل واقعی است، هر چه قدر کوچک‌تر باشد بیانگر نزدیکی مدل پیش‌بینی‌شده و واقعی است. شاخص دیگر RMSF بود که برای اندازه‌گیری جابه‌جایی یک اتم خاص، یا گروهی از اتم‌ها، نسبت به ساختار مرجع مورد استناد قرار می‌گیرد. در این تحقیق نتیجه RMSF مربوطه نشان داد که هیچ نوسان غیرعادی مولکولی در ساختار لیگاند شده مشاهده نشده است. اثرات مطلوب شیمیایی و زیستی یک کاندید دارویی در کنار فراهمی آن در طبیعت و دسترسی آسان به آن از اولویت‌های مهم انتخاب آن است. ازاین‌رو در این پژوهش با انجام تکنیک HPLC مشخص شد که ترکیب مناسب cyanidin-3 5-di-o-glucoside در عصاره انار یافت می‌شود و جزء ماده مؤثره اصلی آن است.

تعیین ترکیب دارویی که به‌صورت مستقیم ویروس کرونا را هدف قرار می‌دهد می‌تواند نقش بسیار مهمی در مبارزه علیه این همه‌گیری گسترده ایفا کند. پروتئاز M^{pro} به دلیل نقش مهم آن در تکثیر و بقای ویروسی همواره موردتوجه برای هدف‌گیری مولکولی قرار دارد. در این تحقیق با استفاده از غربالگری ترکیبات ضدویروسی متنوع و انجام داکینگ مولکولی، بهترین ترکیبات با انرژی اتصال مطلوب مشخص شدند و خصوصیات زیستی و شیمیایی آن‌ها تعیین گردید. ترکیب cyanidin-3 5-di-o-glucoside با توجه به بررسی‌های به‌عمل آمده مشخص‌گردید که کاندید مناسبی برای هدف‌گیری پروتئاز M^{pro} است و نتایج دینامیک مولکولی نیز بر این امر تأکید داشت؛ اما شایان‌ذکر است اقدامات صورت گرفته در این پژوهش، مراحل اولیه در مسیر پرپیچ خم کشف داروی مؤثر برای یک بیماری خاص را دربر می‌گیرد. ارزیابی‌های بیشتر سلولی و حیوانی می‌تواند اطلاعات ارزشمندی از اثرکرد ترکیب cyanidin-3 5-di-o-glucoside بر ویروس کرونا را فراهم کند که در صورت نتایج مطلوب آن را تا کارآزمایی‌های بالینی پیگیری نمود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان از پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری و دانشگاه آزاد اسلامی بابت در اختیار قرار دادن امکانات تشکر و قدردانی می‌نمایند.

کد اخلاق

کد اخلاق این مطالعه با شماره IR.IAU.PS.REC.1401.153 از دانشکده داروسازی و علوم دارویی – دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران گرفته شده است.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.26]

سهم مشارکت نویسندگان

مشارکت نویسندگان به صورت مساوی است.

تعارض منافع

بدین‌وسیله نویسندگان تصریح می‌نمایند که در مورد پژوهش حاضر هیچ‌گونه تضاد منافعی وجود ندارد.

References

[1]. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet 2020;395(10223):514-23 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9

[2]. Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou JJ, et al. Isolation and characterization of 2019-nCoV-like coronavirus from Malayan pangolins. Nature 2020;583(7815):286-9. doi: 10.1038/s41586-020-2313-x

[3]. Chan HC, Shan H, Dahoun T, Vogel H, Yuan S. Advancing Drug Discovery via Artificial Intelligence. Trends Pharmacol Sci 2019;40(8):592-604. doi: 10.1016/j.tips.2019.06.004

[4]. Parvathaneni V, Kulkarni NS, Muth A, Gupta V. Drug repurposing: a promising tool to accelerate the drug discovery process. Drug Discovery Today 2019;24(10):2076-85. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.06.014

[5]. Berdigaliyev N, Aljofan M. An overview of drug discovery and development. Future Med Chem 2020;12(10):939-47. doi: 10.4155/fmc-2019-0307

[6]. Eder J, Herrling PL. Trends in Modern Drug Discovery. Handb Exp Pharmacol 2016:232:3-22. doi: 10.1007/164_2015_20

[7]. Batool M, Ahmad B, Choi S. A Structure-Based Drug Discovery Paradigm. Int J Mol Sci 2019;20(11):2783. doi: 10.3390/ijms20112783

[8]. Morris GM, Lim-Wilby M. Molecular docking. Methods Mol Biol 2008:443:365-82. doi: 10.1007/978-1-59745-177-2_19

[9]. Ferreira LG, Dos Santos RN, Oliva G, Andricopulo AD. Molecular docking and structure-based drug design strategies. Molecules 2015;20(7):13384-421. doi: 10.3390/molecules200713384

[10]. Pinzi L, Rastelli G. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. Int J Mol Sci 2019;20(18):4331. doi: 10.3390/ijms20184331

[11]. Chaudhary A, Tomar R, Asdaq SMB, Imran M, Alaqel SI, Alamri AS, et al. In silico Screening of Phytochemicals as Potential Inhibitors of SARS-CoV-2 Mpro and Human ACE-2. International Journal of Pharmacology 2022;18(1):104-15. doi: 10.3923/ijp.2022.104.115

[12]. Das SK, Mahanta S, Tanti B, Tag H, Hui PK. Identification of phytocompounds from Houttuynia cordata Thunb. as potential inhibitors for SARS-CoV-2 replication proteins through GC-MS/LC-MS characterization, molecular docking and molecular dynamics simulation. Mol Divers 2022;26(1):365-88. doi: 10.1007/s11030-021-10226-2

[13]. Teli DM, Shah MB, Chhabria MT. In silico Screening of Natural Compounds as Potential Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease and Spike RBD: Targets for COVID-19. Front Mol Biosci 2021:7:599079. doi: 10.3389/fmolb.2020.599079

[14]. Houchi S, Messasma Z. Exploring the inhibitory potential of Saussurea costus and Saussurea involucrata phytoconstituents against the Spike glycoprotein receptor binding domain of SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) variant and the main protease (Mpro) as therapeutic candidates, using Molecular docking, DFT, and ADME/Tox studies. Journal of Molecular Structure 2022;1263. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133032

[15]. Hatada R, Okuwaki K, Mochizuki Y, Handa Y, Fukuzawa K, Komeiji Y, et al. Fragment Molecular Orbital Based Interaction Analyses on COVID-19 Main Protease - Inhibitor N3 Complex (PDB ID: 6LU7). J Chem Inf Model 2020;60(7):3593-602. doi: 10.1021/acs.jcim.0c00283

[16]. Abdalla M, Mohapatra RK, Sarangi AK, Mohapatra PK, Eltayb WA, Alam M, et al. In silico studies on phytochemicals to combat the emerging COVID-19 infection. Journal of Saudi Chemical Society 2021;25(12): 101367. https://doi.org/10.1016/j.jscs.2021.101367

[17]. Alves DR, da Rocha MN, de Sousa DS, Oliveira ICM, Marinho MM, de Morais SM, et al. Virtual Screening of Natural Curcumins and Related Compounds Against SARS-CoV-2. Journal of Computational Biophysics and Chemistry 2021;20(1):53-70. doi:10.1142/S2737416521500046

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.26]

[18]. Baby K, Maity S, Mehta CH, Suresh A, Nayak UY, Nayak Y. Targeting SARS-CoV-2 Main Protease: A Computational Drug Repurposing Study. Arch Med Res 2021;52(1):38-47. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.09.013
[19]. Sinha SK, Prasad SK, Islam MA, Chaudhary SK, Singh S, Shakya A. Potential Leads from Liquorice Against SARS-CoV-2 Main Protease using Molecular Docking Simulation Studies. Comb Chem High Throughput Screen 2021;24(4):591-7. doi: 10.2174/1386207323999200817103148
[20]. Tang BW, He FM, Liu DP, He F, Wu T, Fang MJ, et al. AI-Aided Design of Novel Targeted Covalent Inhibitors against SARS-CoV-2. Biomolecules 2022;12(6):746. doi: 10.3390/biom12060746
[21]. El-Demerdash A, Metwaly AM, Hassan A, Abd El-Aziz TM, Elkaeed EB, Eissa IH, et al. Comprehensive Virtual Screening of the Antiviral Potentialities of Marine Polycyclic Guanidine Alkaloids against SARS-CoV-2 (COVID-19). Biomolecules 2021;11(3):460. doi: 10.3390/biom11030460
[22]. Pandey M, Radaeva M, Mslati H, Garland O, Fernandez M, Ester M, et al. Ligand Binding Prediction Using Protein Structure Graphs and Residual Graph Attention Networks. Molecules 2022;27(16):5114. doi: 10.3390/molecules27165114.
[23]. Gul F, Khan I, Iqbal J, Abbasi BA, Shahbaz A, Capasso R, et al. Phytochemistry, biological activities and in silico molecular docking studies of Oxalis pes-caprae L. compounds against SARS-CoV-2. J King Saud Univ Sci 2022;34(6):102136. doi: 10.1016/j.jksus.2022.102136
[24]. Rajamanickam R, Mannangatty R, Sampathkumar J, Senthamaraikannan K, Diravidamani B. Synthesis, crystal structure, DFT and molecular docking studies of N-acetyl-2,4- diaryl-3-azabicyclo 3.3.1 nonan-9-yl -9-spiro-4'-acetyl-2' - (acetylamino)-4',9-dihydro- 1',3',4' -thiadiazoles: A potential SARS-nCoV-2 Mpro (COVID-19) inhibitor. Journal of Molecular Structure 2022;1259. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132747
[25]. Kumar B, Zaidi S, Haque S, Dasgupta N, Hussain A, Pramodh S, et al. In Silico Studies Reveal Antiviral Effects of Traditional Indian Spices on COVID-19. Curr Pharm Des 2021;27(32):3462 75. doi: 10.2174/1381612826666201223095548
[26]. Prajapati J, Patel R, Goswami D, Saraf M, Rawal RM. Sterenin M as a potential inhibitor of SARS-CoV-2 main protease identified from MeFSAT database using molecular docking, molecular dynamics simulation and binding free energy calculation. Comput Biol Med 2021:135:104568. doi: 10.1016/j.compbiomed.2021.104568
[27]. Mukherjee S, Sharma D, Sharma AK, Jaiswal S, Sharma N, Borah S, et al. Flavan-based phytoconstituents inhibit Mpro, a SARS-COV-2 molecular target, in silico. Journal of Biomolecular Structure & Dynamics. 2022; 40(22): 11545-59. https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1960196
[28]. Dallocchio RN, Dessi A, De Vito A, Delogu G, Serra PA, Madeddu G. Early combination treatment with existing HIV antivirals: an effective treatment for COVID-19? European review for medical and pharmacological sciences. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2021;25(5):2435-48. doi: 10.26355/eurrev_202103_25285
[29]. Choudhary MI, Shaikh M, Atia tul W, Atta ur R. In silico identification of potential inhibitors of key SARS-CoV-2 3CL hydrolase (Mpro) via molecular docking, MMGBSA predictive binding energy calculations, and molecular dynamics simulation. PLoS One 2020;15(7):e0235030. doi: 10.1371/journal.pone.0235030
[30]. Boufissiou A, Abdalla M, Sharaf M, Al-Resayes SI, Imededdine K, Alam M, et al. In-silico investigation of phenolic compounds from leaves of Phillyrea angustifolia L. as a potential inhibitor against the SARS-CoV-2 main protease (M-pro PDB ID:5R83) using a virtual screening method. Journal of Saudi Chemical Society 2022;26(3):101473. doi: 10.1016/j.jscs.2022.101473
[31]. Thirumalaisamy R, Aroulmoji V, Iqbal MN, Deepa M, Sivasankar C, Khan R, et al. Molecular insights of hyaluronic acid-hydroxychloroquine conjugate as a promising drug in targeting SARS-CoV-2 viral proteins. J Mol Struct 2021:1238:130457. doi: 10.1016/j.molstruc.2021.130457
[32]. Muhammad I, Rahman N, Gul EN, Niaz S, Basharat Z, Rastrelli L, et al. Screening of potent phytochemical inhibitors against SARS-CoV-2 protease and its two Asian mutants. Comput Biol Med 2021:133:104362. doi: 10.1016/j.compbiomed.2021.104362.
[33]. Eberhardt J, Santos-Martins D, Tillack AF, Forli S. AutoDock Vina 1.2. 0: New docking methods, expanded force field, and python bindings. J Chem Inf Model 2021;61(8):3891-8.
[34]. Van Der Spoel D, Lindahl E, Hess B, Groenhof G, Mark AE, Berendsen HJ. GROMACS: fast, flexible, and free. Journal of computational chemistry. J Comput Chem 2005;26(16):1701-18. doi: 10.1002/jcc.20291
[35]. Rollie C, Chevallereau A, Watson BN, Chyou TY, Fradet O, McLeod I, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature 2020;579(7798):265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
[36]. Hegyi A, Ziebuhr J. Conservation of substrate specificities among coronavirus main proteases. J Gen Virol 2002;83(Pt 3):595-9. doi: 10.1099/0022-1317-83-3-595
[37]. Bacha U, Barrila J, Velazquez-Campoy A, Leavitt SA, Freire E. Identification of novel inhibitors of the SARS coronavirus main protease 3CLpro. Biochemistry 2004;43(17):4906-12. doi: 10.1021/bi0361766
[38]. Wu CY, Jan JT, Ma SH, Kuo CJ, Juan HF, Cheng YS, et al. Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101(27):10012-7. doi: 10.1073/pnas.0403596101
[39]. Wu MY, Dai DQ, Yan H. PRL-dock: Protein-ligand docking based on hydrogen bond matching and probabilistic relaxation labeling. Proteins 2012;80(9):2137-53. doi: 10.1002/prot.24104

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.26]

[40]. Masimirembwa CM, Bredberg U, Andersson TB. Metabolic stability for drug discovery and development: pharmacokinetic and biochemical challenges. Clin Pharmacokinet 2003;42(6):515-28. doi: 10.2165/00003088-200342060-00002
[41]. Arnott JA, Planey SL. The influence of lipophilicity in drug discovery and design. Expert Opin Drug Discov 2012;7(10):863-75. doi: 10.1517/17460441.2012.714363
[42]. Tsopelas F, Giaginis C, Tsantili-Kakoulidou A. Lipophilicity and biomimetic properties to support drug discovery. Expert Opin Drug Discov 2017;12(9):885-96. doi: 10.1080/17460441.2017.1344210

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.26]