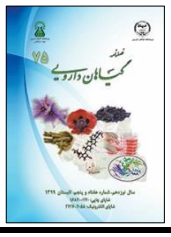
فصلنامه گیاهان دارویی

Journal homepage: www.jmp.ir

پژوهشکده گیاهان دارویی
جهاد دانشگاهی



مقاله تحقیقاتی

بررسی داکینگ مولکولی تعدادی از مشتقات فلاون‌ها (Flavones) در مهار آنزیم آلفاگلوکوزیداز

مرتضی صادقی، محمدعلی زارعی*

گروه علوم زیستی دانشکده علوم، دانشگاه کردستان، کردستان، ایران

اطلاعات مقاله

گل‌واژگان:
آلفاگلوکوزیداز
داکینگ‌مولکولی
فلاون
مهارکننده

چکیده

مقدمه: یکی از مشکلات اصلی دیابت افزایش سطح گلوکز خون است. آنزیم آلفاگلوکوزیداز با تجزیه پلی‌ساکاریدها، به این افزایش گلوکز خون کمک می‌کند. مهار این آنزیم یکی از استراتژی‌های مهم در درمان دیابت می‌باشد. **هدف:** هدف از این مطالعه بررسی اثر مهارکنندگی ترکیبات طبیعی فلاونی موجود در میوه‌ها و گیاهان بر فعالیت آنزیم آلفاگلوکوزیداز در محیط *in silico* بود. **روش بررسی:** این تحقیق به شیوه توصیفی – تحلیلی صورت گرفت. به این منظور، ابتدا ساختار ترکیبات فلاونی و آلفاگلوکوزیداز به ترتیب از پایگاه‌های PubChem و PDB دریافت شدند. سپس خصوصیات فیزیکوشیمیایی ترکیبات فلاونی توسط پایگاه Zink و سرور Swiss ADME پیش‌بینی شدند. در نهایت، برای انجام داکینگ مولکولی و برهم‌کنش میان ترکیبات فلاونی و آنزیم به ترتیب از محیط‌های Molegro Virtual Docker 6.0 و Molegro Molecular Viewer 2.5 استفاده شد. **نتایج:** ترکیبات فلاونی مورد بررسی از لحاظ خصوصیات فیزیکوشیمیایی مطلوب هستند و همچنین تمامی ترکیبات فلاونی مورد مطالعه قادر به مهار آنزیم آلفاگلوکوزیداز هستند. اما از میان این ترکیبات، دو ترکیب نوبیلتین و لوتئولین به ترتیب با ۹۸/۷۸- و ۹۶/۸۷- کیلوژول بر مول کمترین انرژی منفی و بنابراین امتیاز داکینگ بیشتری نسبت به کنترل مثبت (میگلیتول) داشتند. **نتیجه‌گیری:** ترکیبات فلاونی مورد بررسی بویژه نوبیلتین به دلیل قرارگیری مناسب در جایگاه فعال آنزیم، از اثر مهارکنندگی بیشتری نسبت به سایر ترکیبات مشابه برخوردار است. در نتیجه بعد از مطالعه بیش‌تر این ترکیب در محیط‌های برون‌تنی و درون‌تنی ممکن است بتوان از آن به عنوان یک گزینه مناسب جهت مهار آلفاگلوکوزیداز و در نتیجه درمان دیابت استفاده نمود.

۱. مقدمه

دیابت ملیتوس یک بیماری ناهمگون است که به علت نقص در ترشح و عملکرد انسولین ایجاد می‌شود [۱]. یکی از استراتژی‌ها برای درمان دیابت ملیتوس استفاده از داروهای مناسب جهت کنترل هایپرگلیسمی پس از صرف غذا می‌باشد [۲]. آلفاگلوکوزیدازهای روده‌ای (مالتاز، ایزومالتاز و

مخففها: PDB، بانک اطلاعات پروتئینها؛ SDF، پرونده داده مکانی؛ MVD، داکر مجازی مولگرو؛ PLP، پتانسیل خطی بسته؛ TPSA، میزان قطبی بودن ترکیب؛ GI، رودهای-معدی

* نویسنده مسؤول: mazarei@uok.ac.ir

تاریخ دریافت: ۶ بهمن ۱۳۹۷؛ **تاریخ دریافت اصلاحات:** ۳۱ اردیبهشت ۱۳۹۸؛**تاریخ پذیرش:** ۲۶ خرداد ۱۳۹۸

doi: 10.29252/jmp.19.75.55

© 2020. Open access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-05]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2020.19.75.5.5]
[DOI: 10.29252/jmp.19.75.55]

سوکراز)، آنزیم‌های غشایی موجود در اپی‌تلیوم روده کوچک هستند که در مرحله نهایی هیدرولیز کربوهیدرات‌ها دخیل می‌باشند. آنها موجب تبدیل پلی‌ساکاریدهای پیچیده به مونوساکاریدهای قابل جذب می‌شوند و از این طریق بعد از صرف غذا سطح گلوکز خون را بالا می‌برند [۳].

مهارکننده‌های آنزیم آلفاگلوکوزیداز یکی از گروه‌های دارویی در درمان بیماری دیابت هستند [۴]. بر خلاف دیگر داروهای آنتی‌هایپرگلیسمی، مهارکننده‌های آلفاگلوکوزیداز از لحاظ اثر خفیف هستند و به صورت موضعی در روده عمل می‌کنند. این مهارکننده‌ها، آنزیم‌های مهم هضم غذایی مانند آلفاگلوکوزیداز را مهار می‌کنند تا هیدرولیز کربوهیدرات‌ها دچار تأخیر شود. بنابراین، میزان هایپرگلیسمی پس از صرف غذا کاهش می‌یابد [۵، ۱]. این مهارکننده‌ها علاوه بر کاهش قند خون، موجب تعدیل سطح تری‌گلیسرید پلاسما و کنترل اختلالات قلبی- عروقی می‌شوند که این ناشی از کاهش سمیت گلوکز توسط این مهارکننده‌ها می‌باشد [۲]. با این حال تجویز داروهای مهارکننده آلفاگلوکوزیداز مانند میگلیتول و آکاربوز اغلب با برخی از عوارض جانبی نامطلوب مانند نفخ شکم، اسهال و درد شکمی مرتبط می‌باشد و مصرف طولانی مدت این داروها منجر به پیشرفت عوارض فوق می‌شود [۷، ۶]. بنابراین یافتن مهارکننده‌های جدید، طبیعی و ایمن که دارای عوارض جانبی کمتری باشند، ضروری به نظر می‌رسد [۷].

فلاونوئیدها، ترکیبات فنولی هستند که به طور گسترده در گیاهان، میوه‌ها و سبزیجات وجود دارند و تعدادی از آنها به عنوان مهارکننده‌های آلفاگلوکوزیداز گزارش شده‌اند [۹، ۸]. برخی از فلاونوئیدهای موجود در رژیم غذایی به عنوان محصولات طبیعی در پیشگیری از اختلالات مزمن نقش گسترده‌ای دارند [۱۰]. چندین هزار فلاونوئید در طبیعت وجود دارند و به گروه‌های مختلفی طبقه‌بندی می‌شوند. فلاون‌ها (Flavones) یکی از گروه‌های مربوط به فلاونوئیدها و ترکیبات هتروسیکلیک حاوی اکسیژن می‌باشند که برخی از آنها بیشتر شناخته شده‌اند و فعالیت بیولوژیکی بیش‌تری دارند [۱۱]. این ترکیبات به طور طبیعی در بسیاری از میوه‌ها و گیاهان وجود دارند و دارای فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهاب، ضدویروس و خاصیت ضدسرطانی می‌باشند [۱۵-۱۲].

ترکیبات مهم فلاونی شامل موارد ذیل هستند: اپی‌ژنین (Apigenin) که به مقدار فراوانی در میوه‌ها و سبزیجات از جمله پیاز، نارنگی، نارنج، چای، جوانه گندم، برخی ادویه‌جات و همچنین برگ گیاه جعفری و گل گیاه بابونه وجود دارد [۱۷، ۱۶]. بای‌کالئین (Baicalein) و بای‌کالین (Baicalin) در ریشه گیاه دارویی *Scutellaria baicalensis* یافت می‌شود [۱۹، ۱۸]. چریسین (Chrysin) به مقدار فراوان در عسل، بره موم و عصاره گل گیاه *Passiflora caerulea* وجود دارد [۲۰]. لوتئولین (Luteolin) در میوه‌ها و سبزیجات مختلف؛ پیاز، کرفس، اسفناج، کلم بروکلی، روغن زیتون، چای، جعفری، نعناع، آویشن، رزماری یافت می‌شود [۲۲، ۲۱]. نوبیلتین (Nobiletin) و تانجرتین (Tangeretin) در مرکبات و بویژه در پوست آنها وجود دارند [۲۵-۲۳]. بالاخره ووگنین (Wogenin) که در ریشه گیاه دارویی *Scutellaria baicalensis* یافت می‌شود [۲۷، ۲۶]. این ترکیبات فلاونی علاوه بر ایمن بودن از ویژگی‌هایی مانند دسترسی آسان، تنوع در ساختار و قیمت پایین برخوردارند و همچنین به خاطر طبیعی بودن، عوارض شیمیایی ترکیبات و داروهای شیمیایی را ندارند.

به کار بردن روش‌های محاسباتی برای پیش‌بینی اثربخشی ترکیبات دارویی و ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی آنها پیش از سنتز آزمایشگاهی این ترکیبات، روند طراحی ترکیبات دارویی را سرعت بخشیده است [۲۸] و روش‌های *in silico* اهمیت ویژه‌ای در شناسایی و پیش‌بینی داروهای جدید دارند که با این روش هم در هزینه و زمان طراحی دارو صرفه‌جویی می‌شود [۲۹]. بنابراین، در این تحقیق میزان اثر مهارکنندگی هر یک از ترکیبات فلاونی ذکر شده بر آنزیم آلفاگلوکوزیداز و اثربخشی

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-05]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2020.19.75.5.5]
[DOI: 10.29252/jmp.19.75.55]

هر یک از این ترکیبات در مقایسه با میگلیتول (مهارکننده استاندارد) در محیط *in silico* مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

۲. مواد و روش‌ها

۱.۲. اصول کلی تحقیق

این تحقیق به روش توصیفی – تحلیلی انجام شد. در مرحله اول ۸ ترکیب از فلاون‌ها که به مقدار فراوانی در میوه‌ها و گیاهان وجود دارند، مورد بررسی قرار گرفتند. در مرحله بعد ساختار سه بعدی این ترکیبات با فرمت SDF از پایگاه داده ترکیبات شیمیایی PubChem به نشانی (http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov) دریافت شدند. ساختار کریستالوگرافی مناسب از آنزیم آلفاگلوکوزیداز با کد شناسایی 3AJ7 قدرت تفکیک 1.3Å از پایگاه پروتئینی به آدرس (http://www.rcsb.org) با فرمت PDB دانلود شد که این آنزیم شامل یک زنجیره A و ۵۸۹ اسیدآمینه می‌باشد (شکل ۱).

۲.۲. عملیات داکینگ مولکولی

پس از دانلود ساختار سه بعدی آنزیم از پایگاه PDB و ترکیبات از پایگاه PubChem، از نظر انرژی و ساختار با استفاده از نرم‌افزار UCSF chimera کمینه سازی شدند. به منظور برهم‌کنش ترکیبات از داکینگ مولکولی با روش (MVD) (نصب شده در کامپیوتر ۵ هسته‌ای) استفاده شد. ترکیبات و مولکول آنزیم که بهینه شده بودند، به عنوان ورودی نرم‌افزار MVD انتخاب شدند. سپس حفرات مولکولی (Cavities) آنزیم برای تشخیص بهترین حفره مورد نظر آنالیز شد (حداکثر ۵ حفره شناسایی شد). در داکینگ با MVD، امتیازدهی داکینگ به صورت MolDock Score و توسط الگوریتم MolDock SE انجام گرفت. تعداد دفعات برهم‌کنش ۱۰ و مرکز جایگاه فعال به صورت X: 25.61, Y: -3.97, Z: 18.67 صورت گرفت. MolDock SE یک روش الگوریتم از MVD است که این الگوریتم بر اساس حفرات پیش‌بینی شده در جایگاه فعال کار می‌کند و همچنین عملکرد امتیازدهی داکینگ در MolDock بر اساس یک پتانسیل خطی بسته (PLP) می‌باشد [۳۰]. پس از انجام مراحل داکینگ، سپس برای نمایش اتصال باقی‌مانده‌ها با آنزیم از نرم‌افزار Molegro Molecular Viewer 2.5 (MMV) استفاده شد.

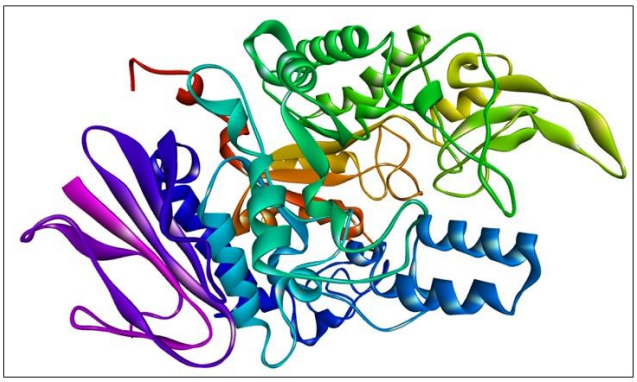
۳.۲. بررسی ترکیبات با قانون لیپینسکی (*Lipinski*)

برای پیش‌بینی میزان جذب، برای تمام ترکیبات، قانون لیپینسکی در نظر گرفته شد. قانون لیپینسکی پیش‌بینی می‌کند که جذب یا نفوذ کم در مواردی اتفاق می‌افتد که ترکیب مورد نظر دارای ویژگی‌های مانند وزن مولکولی بیش از ۵۰۰ دالتون، فاکتور چربی دوستی (Log*P*) بیش از ۵، تعداد اتم‌های پذیرنده هیدروژن بیش از ۱۰ و تعداد اتم‌های دهنده هیدروژن بیش از ۵ باشد. لذا ترکیبی که این ویژگی‌ها را نداشته باشد و از قانون لیپینسکی برخوردار باشد، جذب بیشتر و اثربخشی بیشتری دارد [۳۱] لذا برای بررسی ترکیبات از لحاظ این قانون (جدول ۱)، از پایگاه ZINK به نشانی (zink.docking.org) استفاده شد.

۴.۲. خصوصیات فیزیکوشیمیایی ترکیبات

داشتن خصوصیات فیزیکوشیمیایی مناسب باعث اثربخشی ترکیب می‌شود و آن را به عنوان یک نامزد دارویی مناسب برمی‌گزینند. لذا در این تحقیق علاوه بر Log*P* در لیپینسکی، خصوصیات دیگری مانند حلالیت در آب (Log*S*)، میزان قطبی بودن ترکیب (TPSA) و میزان جذب گوارشی (GI absorption) ترکیبات با استفاده از سرور SwissADME به نشانی (http://www.swissadme.ch) مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۲).

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-05]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2020.19.75.5.5]
[DOI: 10.29252/jmp.19.75.55]



شکل ۱- ساختار سه بعدی آنزیم آلفاگلوکوزیداز (با کد شناسایی 3AJ7)

جدول ۱. پارامترهای لیپینسکی (Lipinski Parameters) ترکیبات

ترکیبات	دهندگان پیوند هیدروژنی (≤ ۵)	پذیرندگان پیوند هیدروژنی (≤ ۱۰)	وزن مولکولی (≤ ۵۰۰)	میزان چربی‌دوستی (≤ ۵)
Apigenin	۳	۵	۲۷۰/۲۴	۳/۰۲
Baicalein	۳	۵	۲۶۰/۳۳	۳/۱۶
Chrysin	۲	۴	۲۵۴/۲۴	۳/۵۲
Luteolin	۴	۶	۲۸۶/۲۴	۲/۵۳
Nobiletin	۰	۸	۴۰۲/۳۹	۳/۰۱
Tangeretin	۰	۷	۳۷۲/۳۷	۳/۰۴
Wogonin	۲	۵	۲۸۴/۲۶	۳/۴۹
Baicalin	۶	۱۱	۴۴۶/۳۶	۱/۱۱
Miglitol (control)	۵	۶	۲۰۷/۲۲	-۲/۵۷

جدول ۲. خصوصیات فیزیکوشیمیایی ترکیبات و کنترل مثبت (میگلیتول)

ترکیبات	میزان قطبیدگی	حلالیت	جذب گوارشی	فرمول شیمیایی	شناسه پاپ‌کیم
Apigenin	۹۰/۹۰	-۳/۹۴	بالا	$C_{15}H_{10}O_5$	۵۲۸۰۴۴۳
Baicalein	۸۰/۹۰	-۴/۰۳	بالا	$C_{15}H_{10}O_5$	۵۲۸۱۶۰۵
Chrysin	۷۰/۶۷	-۴/۱۹	بالا	$C_{15}H_{10}O_4$	۵۲۸۱۶۰۷
Luteolin	۱۱۱/۱۳	-۳/۷۱	بالا	$C_{15}H_{10}O_6$	۵۲۸۰۴۴۵
Nobiletin	۸۰/۵۹	-۴/۱۸	بالا	$C_{21}H_{22}O_8$	۷۲۳۴۴
Tangeretin	۳۶/۳۶	-۴/۱۱	بالا	$C_{20}H_{20}O_7$	۶۸۰۲۷۷
Wogonin	۷۹/۹۰	-۴/۲۳	بالا	$C_{16}H_{12}O_5$	۵۲۸۱۷۰۳
Baicalin	۱۸۷/۱۲	-۳/۴۱	پایین	$C_{21}H_{18}O_{11}$	۶۴۹۸۲
Miglitol (control)	۱۰۴/۳۹	۰/۶۹	پایین	$C_8H_{17}NO_5$	۴۴۱۳۱۴

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-05]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2020.19.75.5.5]
[DOI: 10.29252/jmp.19.75.55]

۳. نتایج

۱.۳. *بررسی ترکیبات از نظر قانون لیپینسکی و خصوصیات فیزیکوشیمیایی*

نتایج به دست آمده از قانون لیپینسکی با توجه به پایگاه Zink در جدول ۱ آورده شده است. طبق این نتایج، تمام ترکیبات فلاونی (به جز بای‌کالین) و همچنین میگلیتول (کنترل مثبت) از قانون لیپینسکی (دهندگان پیوند هیدروژنی، پذیرندگان پیوند هیدروژنی، وزن مولکولی و فاکتور چربی‌دوستی) پیروی می‌کنند. همچنین با توجه به جدول ۲ مشخص شد که اکثر ترکیبات به جز بای‌کالین از نظر تئوری جذب بالایی دارند. با توجه به پیش‌بینی سرور swissadme مشخص شد که در مورد ترکیبات فلاونی، ترکیب بای‌کالین و لوتئولین نسبت به سایر ترکیبات حلالیت بیش‌تری در آب داشتند هر چند که حلالیت همه ترکیبات نسبت به میگلیتول پایین بود. بیشترین قطبیدگی (TPSA) مربوط به بای‌کالین و چریسین است که با توجه به ساختار شیمیایی این ترکیبات به خاطر اینست که مجموع دهندگان و پذیرندگان پیوند هیدروژنی در بای‌کالین از سایر ترکیبات بیشتر و در چریسین از بقیه کمتر است پس به ترتیب بیشترین و کمترین TPSA را دارند.

۲.۳. *بررسی داکینگ مولکولی*

نتایج به دست آمده از داکینگ مولکولی بین ترکیبات فلاونی و آنزیم آلفاگلوکوزیداز در جدول ۳ آورده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود اکثر ترکیبات فلاونی، اتصال مناسبی با آنزیم مذکور دارند. همچنین اتصالات مورد بررسی بین ترکیبات فلاونی و آنزیم آلفاگلوکوزیداز نشان داد که پیوندهای هیدروفوبی و استاتیک، برهم‌کنش غالب بین ترکیبات فلاونی و آنزیم می‌باشند.

جدول ۳. پیش‌بینی برهم‌کنش میان ترکیبات فلاونی در مقایسه با میگلیتول

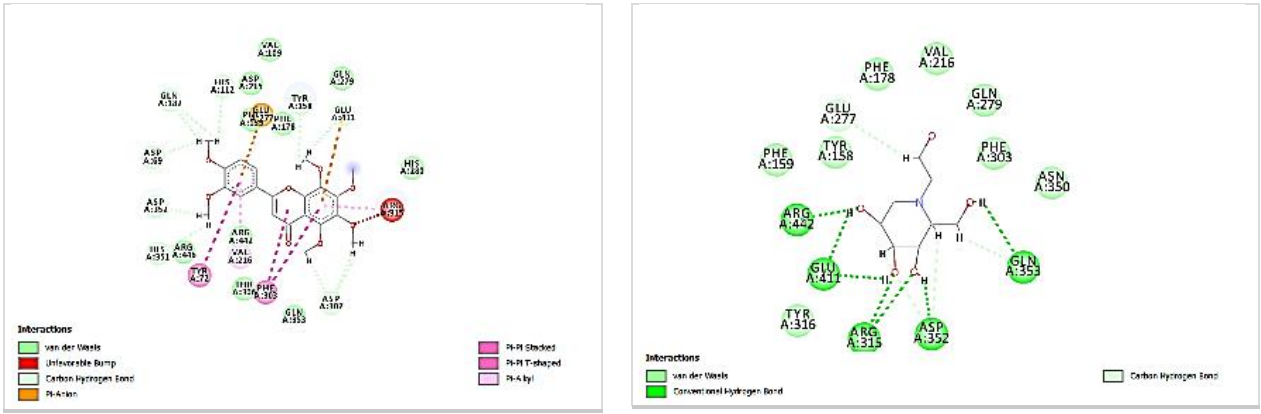
نام ترکیب	انرژی برهم‌کنش (kj/mol)	اسیدهای آمینه درگیر در برهم‌کنش
Apigenin	−۹۲/۴۸	Arg315- Gln353- Gln279- Asp69- Asp352- Arg442- Asp215-Tyr72
Baicalein	−۸۸/۴۷	Arg442- Tyr158- Glu411- Gln279- Phe303- Phe178- Tyr72
Chrysin	−۹۱/۲۸	Arg315- Gln353- Gln279- Arg442- Asp352- Phe178- Asp69- Asp215- Arg442
Luteolin	−۹۶/۸۷	Arg315- Gln353- Asp69- Asp215- Phe178- Val216- Tyr72- Arg442- Asp352
Nobiletin	−۹۸/۷۸	Arg315- Gln353- Tyr158- Asn415- Glu411- Glu277- Val216- Arg442
Tangeretin	−۸۵/۸۱	Arg315- Asp307- Phe303- Asp352- Arg442- Asp69- Asp215- Tyr158
Wogonin	−۸۵/۰۷	Asp352- Arg442- Glu411- Phe178- Asp215- Gln353
Baicalin	−۹۰/۱۷	Arg315- Asp307- Gln353- Phe303- Glu277- Asp352- His112- Asp215- Tyr72
Miglitol (control)	−۹۶/۰۳	Arg315- Gln353- Glu411- Glu277- Asp307- Asp352- Arg442

۴. بحث

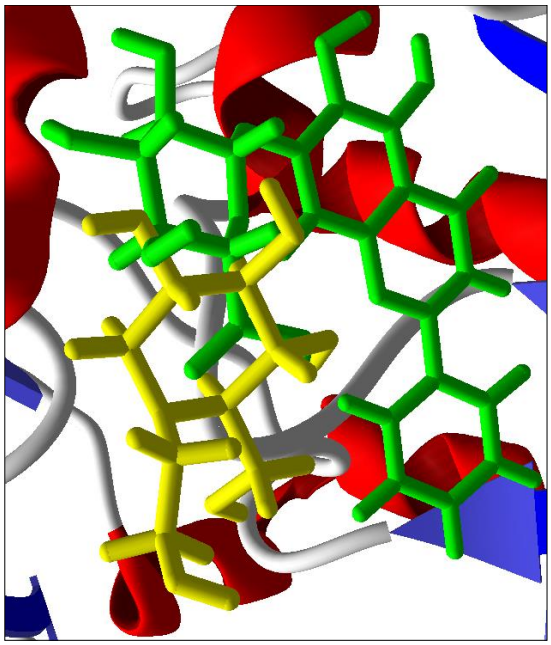
بررسی نتایج نشان داد که همه ترکیبات فلاونی توانایی مهار آنزیم آلفا را در محیط *in silico* دارند و میزان این مهار متفاوت و از ۸۵/۰۷− تا ۹۸/۷۸− کیلوژول بر مول متغیر است. انرژی اتصال تعیین‌کننده میزان اتصال میان ترکیبات و جایگاه فعال آنزیم می‌باشند که هر چه این عدد منفی‌تر باشد، نشان‌دهنده اتصال قوی‌تر بین ترکیب و آنزیم است. ترکیب فلاونی نوبیلتین دارای برهم‌کنش مؤثر و قوی‌تری نسبت به

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-05]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2020.19.75.5.5]
[DOI: 10.29252/jmp.19.75.55]

ترکیبات دیگر می‌باشد که انرژی اتصال آن معادل با ۹۸/۷۸- کیلوژول بر مول است و همچنین سست‌ترین اتصال مربوط به ترکیب ووگنین با انرژی معادل ۸۵/۰۷- کیلوژول بر مول می‌باشد. اسیدهای آمینه‌ای که در جایگاه‌های ۳۱۵، ۳۵۳، ۴۴۲، ۳۰۷، ۲۷۷ و ۳۵۲ هستند، بیشترین تأثیر را در برهم‌کنش بین ترکیبات فلاونی و آنزیم آلفاگلوکوزیداز دارند. ترکیب نوبیلتین که بیشترین تأثیر مهاری را بر آنزیم آلفاگلوکوزیداز داشته، در مقایسه با میگلیتول در اسیدهای‌آمینه برهم‌کنش در جایگاه فعال آنزیم شباهت و هم‌پوشانی دارند به گونه‌ای که هر دو ترکیب با اسیدهای آمینه مشابهی (Glu277- Gln353- Asp352- Arg315- Arg442- Glu411) میانکنش می‌دهند (شکل‌های ۲ و ۳).



شکل ۲. بررسی اسیدهای آمینه درگیر در نوبیلتین (چپ) و میگلیتول (راست) با آنزیم آلفاگلوکوزیداز توسط نرم‌افزار MVV (خط چین آبی؛ باندهای هیدروژنی، خط چین قرمز؛ اینتراکشن‌های الکترواستاتیک)



شکل ۳. موقعیت قرارگیری نوبیلتین (ترکیب با رنگ سبز) و میگلیتول (ترکیب با رنگ زرد) در جایگاه فعال آنزیم آلفاگلوکوزیداز و میزان هم‌پوشانی دو مولکول

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-05]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2020.19.75.5.5]
[DOI: 10.29252/jmp.19.75.55]

تحقیقات زیادی از تأثیر انواع کلاس‌های فلاونوئیدی در محیط‌های *in silico*، برون‌تنی و درون‌تنی بر آنزیم آلفاگلوکوزیداز گزارش شده است. Li و همکارانش در سال ۲۰۰۹، اثر مهار سه ترکیب فلاونولی کوئرستین، ایزوکوئرستین و روتین را بر مهار آنزیم آلفاگلوکوزیداز ارزیابی کردند که در میان این ترکیبات، روتین با انرژی اتصال ۹۸/۹۳- کیلوژول بر مول بیشترین میزان اثر مهاری را داشت [۳۲]. Semann و همکارانش در سال ۲۰۱۶، نشان دادند که بعضی از ترکیبات فلاونوئیدی استخراج شده از گیاه *Allophylus cominia* در محیط برون‌تنی اثر مهاری بر آنزیم آلفاگلوکوزیداز و بنابراین خاصیت آنتی‌دیابتیک داشتند که در میان این فلاونوئیدها، ایزوکانین بیشترین تأثیر را داشت [۳۳]. تحقیقات دیگری که بر روی داکینگ بعضی از مشتقات غیرقندی (Non- glycosidic) بر روی مهار آنزیم آلفاگلوکوزیداز صورت گرفت، نشان داد که بیش‌ترین برهم‌کنش این ترکیبات با جایگاه فعال آنزیم در موقعیت‌های Asp352، Arg442 و Glu277 بوده است [۳۴] که ترکیبات فلاونی انتخاب شده در این تحقیق نیز بیشتر با این اسیدهای آمینه برهم‌کنش دارند. با توجه به مطالعات صورت گرفته، مشخص شده است که اسیدهای آمینه‌ای نظیر Arg315، Gln353، Phe303، Glu277 و Asp352 در جایگاه فعال آنزیم حضور دارند [۳۶، ۳۵] که در مورد این پژوهش هم این نتیجه تأیید می‌شود چون اکثر ترکیبات فلاونی و همچنین میگلیتول بیشتر درگیر با اسیدهای آمینه مذکور هستند. Jhonge و همکارانش در ۲۰۱۵، با بررسی داکینگ مولکولی بعضی از ترکیبات طبیعی در محیط *in silico* به این نتیجه رسیدند که ترکیبات فلاونوئیدی مانند Fisetin و Myricetin هر کدام با انرژی اتصال به ترتیب ۱۲۸/۱۶- و ۱۳۸/۱۷- کیلوژول بر مول بیشترین اثر مهاری را بر آنزیم آلفاگلوکوزیداز داشتند و این دو ترکیب بیشترین برهم‌کنش را با Arg442، Asn415 و Gln413 داشتند [۳۷] در تحقیق ما هم نیز ترکیباتی مانند بای‌کالین، ووگنین، تانجرتین و نوبیلتین با این اسیدهای آمینه برهم‌کنش داشتند. Muller و همکاران در سال ۲۰۱۸، با استفاده از یک ترکیب سنتزی بر پایه فلاون‌ها و داکینگ آن با آنزیم آلفاگلوکوزیداز مشخص کردند که این ترکیب با سطح انرژی ۸/۶۴- کیلوکالری بر مول مهار قابل ملاحظه‌ای بر آنزیم آلفاگلوکوزیداز داشت [۳۸].

۵. نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که اکثر ترکیبات فلاونی دارای خصوصیات فیزیکوشیمیایی مناسب مانند جذب گوارشی بالا، حلالیت نسبتاً خوب و میزان قطبیدگی بالا هستند و از این لحاظ با میگلیتول رقابت می‌کنند. اما ترکیبات فلاونی مانند نوبیلتین و لوتئولین نسبت به میگلیتول امتیاز داکینگ بهتری را از خود نشان دادند. از آنجا که این ترکیبات به صورت طبیعی در مرکبات و میوه‌ها وجود دارند لذا با بررسی‌های بیشتر در محیط آزمایشگاهی شاید پتانسیل بالایی برای مهار آنزیم آلفاگلوکوزیداز داشته باشند و بتوان از این ترکیبات برای جلوگیری از پیشرفت بیماری دیابت استفاده کرد. البته باید نتایج داکینگ هم‌سو و هم‌راستا با کار آزمایشگاهی باشند، لذا پیشنهاد می‌شود که در محیط برون‌تنی و درون‌تنی نیز اثر مهاری این ترکیبات نیز بررسی شود تا اطمینان بیشتری از خاصیت آنتی‌دیابتیک آنها حاصل شود.

مشارکت نویسندگان

سهم آقای محمدعلی زارعی ارایه زمینه‌های فکری این تحقیق، فراهم نمودن شرایط انجام کارهای آزمایشگاهی و تالیف مقاله و سهم آقای مرتضی صادقی انجام کارهای داکینگ مولکولی و مشارکت در تالیف مقاله می‌باشد.

تضاد منافع

نویسنگان مقاله متعهد می‌شوند هیچ‌گونه نفع مالی و برخورد منافع از انتشار مقاله نداشته‌اند.

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-05]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2020.19.75.5.5]
[DOI: 10.29252/jmp.19.75.55]

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از دانشگاه کردستان بدلیل حمایت‌هایی مادی و معنوی بعمل آمده در انجام این پژوهش، نهایت تشکر را دارند.

منابع

1. Tundis R, Loizzo M and Menichini F. Natural products as α-amylase and α-glucosidase inhibitors and their hypoglycaemic potential in the treatment of diabetes: an update. *Mini. Rev. Med. Chem.* 2010; 10(4): 315-31.

2. Benalla W, Bellahcen S and Bnouham M. Antidiabetic medicinal plants as a source of alpha glucosidase inhibitors. *Curr. Diabetes Rev.* 2010; 6(4): 247-54.

3. Kim K, Nam K, Kurihara H and Kim S. Potent α-glucosidase inhibitors purified from the red alga Grateloupia elliptica. *Phytochemistry* 2008; 69(16): 2820-5.

4. Avery MA, Mizuno CS, Chittiboyina AG, Kurtz TW and Pershadsingh HA. Type 2 diabetes and oral antihyperglycemic drugs. *Curr. Med. Chem.* 2008; 15(1): 61-74.

5. de Melo EB, da Silveira Gomes A and Carvalho I. α-and β-Glucosidase inhibitors: chemical structure and biological activity. *Tetrahedron* 2006; 62(44): 10277-302.

6. Lawag IL, Aguinaldo AM, Naheed S and Mosihuzzaman M. α-Glucosidase inhibitory activity of selected Philippine plants. *J. Ethnopharmacol*. 2012; 144(1): 217-9

7. Hung H-Y, Qian K, Morris-Natschke SL, Hsu CS and Lee KH. Recent discovery of plant-derived anti-diabetic natural products. Nat. Prod. Rep. 2012; 29(5): 580-606.

8. Cazarolli LH, Zanatta L, Alberton EH, Figueiredo B, Reis MS, Folador P and Aguinaldo AM, Naheed S and Mosihuzzaman M. Flavonoids: prospective drug candidates. *Mini. Rev. Med. Chem*. 2008; 8(13): 1429-40.

9. Cazarolli LH, Zanatta L, Alberton EH, Reis Bonorino Figueiredo MS, Folador P, Damazio RG, Naik MM, Ghadi SC and Tilve SG. Flavonoids: cellular and molecular mechanism of action in glucose homeostasis. *Mini Reviews in Med. Chem.* 2008; 8(10): 1032-8.

10. Ninomiya M, Nishida K, Tanaka K, Watanabe K and Koketsu M. Structure–activity relationship studies of 5, 7-dihydroxyflavones as naturally occurring inhibitors of cell proliferation in human leukemia HL-60 cells. *Journal of Natural Medicines* 2013; 67(3): 460-7.

11. Meena SN, Naik MM, Ghadi SC and Tilve SG. α-Glucosidase inhibition activity and in silico study of 2-(benzo [d][1, 3] dioxol-5-yl)-4H-chromen-4-one, a synthetic derivative of flavone. *Bioorg. Med. Chem*. 2019; 27(12): 2340-44.

12. Cai Y, Luo Q, Sun M and Corke H. Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer. *Life Sci*. 2004; 74(17): 2157-84.

13. Seijas JA, Vázquez-Tato MP and Carballido-Reboredo R. Solvent-free synthesis of functionalized flavones under microwave irradiation. *J. Org. Chem*. 2005; 70(7): 2855-8.

14. Verma AK and Pratap R. Chemistry of biologically important flavones. *Tetrahedron* 2012; 68(41): 8523-38.

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-05]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2020.19.75.5.5]
[DOI: 10.29252/jmp.19.75.55]

15. Braca A, Sortino C, Politi M, Morelli I and Mendez J. Antioxidant activity of flavonoids from Licania licaniaeflora. *J. Ethnopharmacol*. 2002; 79(3): 379-81.
16. Lefort ÉC and Blay J. Apigenin and its impact on gastrointestinal cancers. *Mol. Nutr. Food Res*. 2013; 57(1):126-44.
17. Patel D, Shukla S and Gupta S. Apigenin and cancer chemoprevention: progress, potential and promise. *Int. J. Oncol.* 2007; 30(1): 233-45.
18. Wang C-Z, Calway TD, Wen X-D, Smith J, Yu C, Wang Y and Lu W, Lu M and Zhang J. Hydrophobic flavonoids from Scutellaria baicalensis induce colorectal cancer cell apoptosis through a mitochondrial-mediated pathway. *Int. J. Oncol*. 2013; 42(3): 1018-26.
19. Wu B, Li J, Huang D, Wang W, Chen Y, Liao Y, Luo Q, Sun M and Corke H. Baicalein mediates inhibition of migration and invasiveness of skin carcinoma through Ezrin in A431 cells. *Bmc Cancer* 2011; 11(1): 527.
20. Pichichero E, Cicconi R, Mattei M, Muzi MG and Canini A. Acacia honey and chrysin reduce proliferation of melanoma cells through alterations in cell cycle progression. *Int. J. Oncol*. 2010; 37(4): 973-81.
21. Cai X, Ye T, Liu C, Lu W, Lu M, Zhang J. Luteolin induced G2 phase cell cycle arrest and apoptosis on non-small cell lung cancer cells. *Toxico in Vitro*. 2011; 25(7):1385-91.
22. Seelinger G, Merfort I, Wölfle U and Schempp C. Anti-carcinogenic effects of the flavonoid luteolin. *Molecules* 2008; 13(10): 2628-51.
23. Yoshimizu N, Otani Y, Saikawa Y, Kubota T, Yoshida M, Furukawa T, Young L and Marrero E. Anti-tumour effects of nobiletin, a citrus flavonoid, on gastric cancer include: antiproliferative effects, induction of apoptosis and cell cycle deregulation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20: 95-101.
24. Hirano T, Abe K ,Gotoh M and Oka K. Citrus flavone tangeretin inhibits leukaemic HL-60 cell growth partially through induction of apoptosis with less cytotoxicity on normal lymphocytes. *Br. J. Cancer*. 1995; 72(6): 1380.
25. Parajuli P, Joshee N, Rimando AM, Mittal S and Yadav AK. In vitro antitumor mechanisms of various Scutellaria extracts and constituent flavonoids. *Planta Med*. 2009; 75(1): 41.
26. Baumann S, Fas SC, Giaisi M, Müller WW, Merling A, Gülow K Vázquez-Tato MP and Carballido-Reboredo R. Wogonin preferentially kills malignant lymphocytes and suppresses T-cell tumor growth by inducing PLCγ1-and Ca2+-dependent apoptosis. *Blood* 2008; 111(4): 2354-63.
27. Zhang M, Liu L-P, Chen Y, Tian X-y, Qin J, Wang D, Lin SH, Chia YC and Weng CF. Wogonin induces apoptosis in RPMI 8226, a human myeloma cell line, by downregulating phospho-Akt and overexpressing Bax. *Life Sciences* 2013; 92(1): 55-62.
28. Huang S-Y and Zou X. Advances and challenges in protein-ligand docking. *Int. J. Mol. Sci*. 2010; 11(8): 3016-34.
29. Wadood A, Ahmed N, Shah L, Ahmad A, Hassan H and Shams S. In-silico drug design: An approach which revolutionarised the drug discovery process. *OA Drug Design & Delivery* 2013; 1(1): 3-7.
30. Thomsen R and Christensen MH. MolDock: a new technique for high-accuracy molecular docking. *J. Med. Chem*. 2006; 49(11): 3315-21.
31. Lipinski CA. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*. 2000; 44(1): 235-49.

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-05]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2020.19.75.5.5]
[DOI: 10.29252/jmp.19.75.55]

32. Li YQ, Zhou FC, Gao F, Bian JS and Shan F. Comparative evaluation of quercetin, isoquercetin and rutin as inhibitors of α-glucosidase. *J. Agric. Food Chem*. 2009; 57(24): 11463-8.

33. Semaan D, Igoli J, Young L, Marrero E, Gray A and Rowan E. In vitro anti-diabetic activity of flavonoids and pheophytins from Allophylus cominia Sw. on PTP1B, DPPIV, alpha-glucosidase and alpha-amylase enzymes. *J. Ethnopharmacol*. 2017; 203: 39-46.

34. Lee Y, Kim S, Kim JY, Arooj M, Kim S, Hwang S Chen Y and Tian X-y. Binding mode analyses and pharmacophore model development for stilbene derivatives as a novel and competitive class of α-glucosidase inhibitors. *PloS One*. 2014; 9(1): e85827.

35. Voordeckers K, Brown CA, Vanneste K, van der Zande E, Voet A, Maere S, Ghadi SC and Tilve SG. Reconstruction of ancestral metabolic enzymes reveals molecular mechanisms underlying evolutionary innovation through gene duplication. *PLoS Biol*. 2012; 10(12): e1001446.

36. Ma H, Wang L, Niesen DB, Cai A, Cho BP, Tan W, Cai Y and Luo Q. Structure activity related, mechanistic, and modeling studies of gallotannins containing a glucitol-core and α-glucosidase. *RSC Advances* 2015; 5(130): 107904-15.

37. Jhong CH, Riyaphan J, Lin SH, Chia YC and Weng CF. Screening alpha-glucosidase and alpha-amylase inhibitors from natural compounds by molecular docking in silico. *BioFactors* 2015; 41(4): 242-51.

38. Muller CJ, Malherbe CJ, Chellan N, Yagasaki K, Miura Y and Joubert E. Potential of rooibos, its major C-glucosyl flavonoids, and Z-2-(β-D-glucopyranosyloxy)-3-phenylpropenoic acid in prevention of metabolic syndrome. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2018; 58(2): 227-46.

How to cite this article: Sadeghi M, Zarei MA. Molecular docking studies of some flavone analogues as α-Glucosidase inhibitors. ***Journal of Medicinal Plants*** 2020; 19(75): 55-64.
doi: 10.29252/jmp.19.75.55

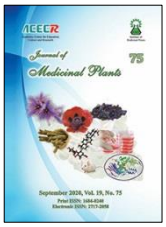
[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-05]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2020.19.75.5.5]
[DOI: 10.29252/jmp.19.75.55]

J. Med. Plants 2020; 19(75): 55-64

Institute of Medicinal Plants

Journal of Medicinal Plants

Journal homepage: www.jmp.ir



Research Article

Molecular docking studies of some flavone analogues as α-Glucosidase inhibitors

Morteza Sadeghi, Mohammad Ali Zarei*

Department of Biological Sciences, Faculty of Science, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran

ARTICLE INFO

Keywords:
Alpha-Glucosidase
Flavone
Inhibitor
Molecular Docking

ABSTRACT

Background: High Blood glucose levels is one of the main problems in diabetes. α-glucosidase with decomposition of polysaccharides increases the absorption of carbohydrates from the intestine, resulting in blood glucose upsurge. Inhibition of this enzyme is one of the most important strategies for treatment of diabetes. **Objective:** The aim of this study was to investigate *in silico* inhibitory effect of flavones, found in fruit and plants, on the α-glucosidase activity. **Methods:** This is a descriptive-analytic approach. The structure of the flavone compounds and α-glucosidase downloaded from PubChem and PDB database respectively. Then physicochemical properties of flavone compounds were predicted by the Zink data base and Swiss ADME server. Finally, Molegro Virtual Docker 6.0 and Molecular Viewer Molegro 2.5 environments were used, to do molecular interaction among flavone compounds and the enzyme. **Results:** Physicochemical characteristics of investigated flavone compounds were desirable. As well all of the studied flavone compounds were able to inhibit the α-glucosidase. But among the studied compounds, luteolin and nobiletin had the lowest negative energy with 78.98 and 87.96 KJ/mole respectively, and therefore the most docking points than the miglitol (positive control). **Conclusion:** Examined flavone compounds in this study, mainly nobiletin, are particularly suitable because of their fine placement in the active site of the enzyme. So they have more inhibitory effect than other similar compounds. As a result, after some *in vitro* and *in vivo*, complementary studies on this compound, it is possible to distinguish it as a potent pharmaceutical inhibitor of α- glucosidase, to be used in diabetes treatment.

Abbreviations: PDB, Protein Data Base; SDF, Spatial Data File; MVD, Molegro Virtual Docker; PLP, piecewise linear potential; TPSA, topological polar surface area; GI, Gastrointestinal

* Corresponding author: mazarei@uok.ac.ir

doi: 10.29252/jmp.19.75.55
Received 26 January 2019; Received in revised form 21 May 2019; Accepted 16 June 2019

© 2020. Open access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-05]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2020.19.75.5.5]
[DOI: 10.29252/jmp.19.75.55]