Journal of Ilam University of Medical Sciences

P-ISSN: 1563-4728
E-ISSN: 2588-3135

Efficacy Evaluation of Quercetin and Its Analogues on the Main Protease Enzyme of the COVID-19 Using Molecular Docking Studies

Tooba Abdizadeh[1*]

[1] Clinical Biochemistry Research Center, Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

Article Info

Article type:
Research article

Article History:
Received: 09 April 2022
Revised: 11 May 2022
Accepted: 16 May 2022
Published Online: 11 October 2022

**** Correspondence to:***
Tooba Abdizadeh
Clinical Biochemistry Research Center, Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
Email:
abdizadeh.t@skums.ac.ir

A B S T R A C T

Introduction: COVID-19 is an acute respiratory infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus. There is an urgent need to discover antiviral drugs for better performance against new strains of coronaviruses (CoVs) due to the rapid spread of the disease despite scientific advances in vaccine development. This study aimed to evaluate the efficacy of quercetin and its analogues on the COVID-19 Mpro enzyme.

Material & Methods: In this descriptive-analytical study, the three-dimensional structures of quercetin analogues (20 compounds), standard drugs (ritonavir and lopinavir), and the COVID-19 Mpro enzyme were obtained from PubChem and PDB databases for bioinformatics study, respectively. Molecular docking studies of the compounds on the Mpro were performed using MOE-2014 software. Afterward, the physicochemical properties and biological activity of the compounds were predicted using Swiss ADME, PASS, and Swiss Target Prediction software.
(Ethic code: IR.SKUMS.REC.1399.117)

Findings: The findings of the present study showed that the most important bonds involved in drug-receptor binding are hydrogen, hydrophobic, and π-π interaction bonds. The best docking results were obtained for Baicalein, Genistein, Naringenin, and Quercetin compounds with strong binding energy (-12.83 to -13.54 kcal/mol), compared to ritonavir and lopinavir. These compounds have a greater tendency to bind to the catalytic amino acids His41 and Cys145 and other key amino acids of the active site of the COVID-19 Mpro enzyme.

Discussion & Conclusion: Based on the results of bioinformatics studies, quercetin analogues had more effective inhibition than standard chemical drugs due to their suitable placement in the active site of the main protease enzyme of COVID-19 and can be good candidates for *in vitro* and *in vivo* studies.

Keywords: Bioinformatics studies, Flavonoid, Physicochemical properties, SARS-CoV-2 virus

➢ **How to cite this paper**

Abdizadeh T. Efficacy Evaluation of Quercetin and Its Analogues on the Main Protease Enzyme of the COVID-19 Using Molecular Docking Studies. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2022;30(4): 66-85.

© The Author(s)

Publisher: Ilam University of Medical Sciences

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.1.6]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.4.66]

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام
JIUMS
P-ISSN: ۱۵۶۳-۴۷۲۸
E-ISSN: ۲۵۸۸-۳۱۳۵

بررسی اثربخشی کوئرستین و آنالوگ‌هایش بر آنزیم پروتئاز اصلی کووید-۱۹ با استفاده از مطالعات داکینگ مولکولی

طوبی عبدی زاده[1*]

[1] مرکز تحقیقات بیوشیمی بالینی، پژوهشکدهٔ علوم پایه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۱/۲۰
تاریخ ویرایش: ۱۴۰۱/۰۲/۲۱
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۲/۲۶
تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۰۷/۱۹

نویسنده مسئول:
طوبی عبدی زاده
مرکز تحقیقات بیوشیمی بالینی، پژوهشکدهٔ علوم پایه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.

Email:
abdizadeh.t@skums.ac.ir

چکیده

مقدمه: کووید-۱۹ بیماری عفونی تنفسی حاد است که توسط ویروس SARS-CoV-2 ایجاد می شود و با توجه به شیوع سریع بیماری و علی رغم پیشرفت علمی انجام‌شده در توسعهٔ واکسن، نیاز فوری به کشف داروهای ضدویروسی برای عملکرد بهتر در برابر سویه‌های جدید کروناویروس‌ها وجود دارد. در این تحقیق اثربخشی کوئرستین و آنالوگ‌هایش بر آنزیم پروتئاز اصلی کووید-۱۹ ارزیابی شد.

مواد و روش ها: در این پژوهش توصیفی-تحلیلی، برای بررسی بیوانفورماتیکی، ساختار سه‌بعدی آنالوگ‌های کوئرستین (۲۰ ترکیب)، داروهای استاندارد (ریتوناویر و لوپیناویر) و آنزیم پروتئاز اصلی کووید-۱۹ به‌ترتیب از پایگاه داده های PubChem و PDB دریافت گردید. مطالعات داکینگ مولکولی ترکیبات روی پروتئاز اصلی با استفاده از نرم‌افزار MOE.2014 انجام شد؛ سپس خصوصیات فیزیکوشیمیایی و فعالیت بیولوژی ترکیبات با استفاده از نرم‌افزارهای Swiss ADME، PASS و Swiss Target Prediction پیش‌بینی گردید.

یافته‌ها: یافته های مطالعهٔ حاضر نشان داد که مهم ترین پیوند های درگیر در اتصال دارو با گیرنده، پیوند هیدروژنی، برهمکنش های هیدروفوب و π-π هستند. بهترین نتایج داکینگ مربوط به ترکیبات Baicalein، Genistein، Naringenin و Quercetin با داشتن انرژی اتصال قوی (۱۲/۸۳- تا ۱۳/۵۴- کیلوکالری بر مول)، در مقایسه با داروهای ریتوناویر و لوپیناویر است. این ترکیبات برای اتصال با آمینواسیدهای کاتالیتیکی His41 و Cys145 و دیگر آمینواسیدهای کلیدی جایگاه فعال آنزیم پروتئاز اصلی تمایل بیشتری دارند.

بحث و نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج به‌دست‌آمده از مطالعات بیوانفورماتیکی، آنالوگ‌های کوئرستین به‌سبب قرارگیری مناسب در جایگاه فعال آنزیم پروتئاز اصلی کووید-۱۹، مهار مؤثرتری را نسبت به داروهای شیمیایی استاندارد ایجاد می کنند و می توانند کاندید های مناسبی برای بررسی های in vitro و in vivo باشند.

واژه‌های کلیدی: فلاونوئید، مطالعات بیوانفورماتیک، ویروس SARS-CoV-2، خصوصیات فیزیکوشیمیایی

استناد: عبدی زاده، طوبی. بررسی اثربخشی کوئرستین و آنالوگ‌هایش بر آنزیم پروتئاز اصلی کووید-۱۹ با استفاده از مطالعات داکینگ مولکولی. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، آبان ۱۴۰۱؛۳۰(۴): ۸۵-۶۶.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.1.6]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.4.66]

حق‌مؤلف © نویسندگان

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام /آبان ۱۴۰۱، دوره ۳۰، شماره ۴، ۸۵-۶۶

مقدمه

بیماری همه‌گیر کروناویروس ۲۰۱۹ (COVID-19/ Coronavirus disease 2019) ناشی از سندرم حاد تنفسی کروناویروس ۲ (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2/ SARS- CoV- 2)، به علت ظهور سویه‌های ویروسی جدید و مقاوم و ماهیت بسیار مسری آن، همچنان یک بحران جدی بهداشتی در سراسر جهان است (۱). علائم بیماری ناشی از کووید-۱۹ عبارت‌اند از: تب، تنگی نفس، سرفهٔ خشک، خستگی مفرط و لنفوپنی، استفراغ و اسهال و در موارد شدیدتر بیماری، سندرم حاد تنفسی و حتی مرگ است (۲)؛ همچنین COVID-19 باعث علائم قلبی عروقی مانند آریتمی، نارسایی قلبی، سندرم حاد کرونری، میوکاردیت و شوک قلبی می شود (۳). کروناویروس ها عضو بزرگی از خانوادهٔ ویروس کروناویردیای (Coronaviridae) RNA دار تک‌رشته‌ای و عضو دو زیرمجموعهٔ لتوویرینا (Letovirinae) و اورتوکروناویرینا (Orthocoronavirinae) هستند که شامل گروه آلفالتوویروس از زیرمجموعهٔ لتوویرینا و چهار گروه آلفا، بتا، گاما و دلتا کروناویروس از زیرمجموعهٔ اورتوکروناویرینا هستند (۴). آلفا و بتا کروناویروس ها قادر به آلوده کردن پستانداران‌اند و بیماری‌های انسانی و حیوانی ایجاد می کنند، درحالی‌که گاما و دلتا کروناویروس ها تمایل دارند پرندگان را آلوده نمایند (۶، ۵). از میان گونه های مختلف خانوادهٔ کروناویروس، تاکنون هفت نوع کروناویروس انسانی شناسایی‌شده است که دو سویهٔ 229E (۷) و NL-63 (۸) از نوع آلفا کروناویروس و پنج نوع دیگر آن متعلق به بتا کروناویروس هستند که مهم ترین آن‌ها کروناویروس سندرم حاد تنفسی (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus /SARS-CoV) و سندرم تنفسی خاورمیانه (Middle /MERS-CoV East Respiratory Syndrome Coronavirus) است و باعث بیماری شدید و درنهایت مرگ می شوند (۱۰، ۹). SARS-CoV-2 یک ویروس RNA دار تک‌رشته‌ای مانند سویه‌های گزارش‌شدهٔ پیشین از قبیل SARS-CoV و MERS-CoV از خانوادهٔ بتا کروناویروس است (۱۱).

بررسی ها نشان داده اند که کروناویروس جدید (ویروس کووید-۱۹) که پس از SARS-CoV در سال ۲۰۰۲ (۱۲) و MERS-CoV در سال ۲۰۱۲ (۱۳)، سومین همه‌گیر بسیار بیماری زا در مقیاس بزرگ است، در سطح نوکلئوتیدی، حدود ۷۹ درصد با ویروس SARS-CoV و حدود ۷۲ درصد با ویروس MERS شباهت دارد (۷). ویروس SARS-CoV-2 یک ویروس RNA دار حاوی چهار پروتئین ساختاری به نام های پروتئین سنبله (Spike)، پروتئین پاکت (Envelope)، پروتئین غشایی (Membrane) و پروتئین نوکلئوکپسید (Nucleocapside) و شانزده پروتئین غیرساختاری است که مسئول تکثیر کروناویروس هستند (۱۴). پروتئین هایی که نقش اساسی در عملکرد ویروس دارند، شامل پروتئین Spike و پروتئاز اصلی (Main protease/ Mpro یا 3-Chymotrypsine-like protease)، RNA dependent RNA polymerase(RdRp) و پروتئاز شبه پاپایین (Papain-likeprotease /pLpro) هستند (۱۵). پروتئاز اصلی و پروتئاز شبه پاپایین از پروتئازهای ویروسی مهم در شکاف پلی پروتئین های ویروسی به‌شمار می روند و این پروتئین ها از خانوادهٔ پروتئازهای سیستئینی هستند (۱۶). پروتئاز اصلی کووید-۱۹ از نظر ساختاری، یک همودیمر فعال است که حاوی دو منومر A و B و از پروتئین‌های غیرساختاری است. مونومر این پروتئین سه دمین دارد: دمین I (آمینواسیدهای ۱۰۱-۸)، دمین II (آمینواسیدهای ۱۸۴-۱۰۲) و دمین III (آمینواسیدهای ۳۰۶-۲۰۱) و یک حلقهٔ طولانی (آمینواسیدهای ۲۰۰-۱۸۵) که دمین های II و III را به‌هم متصل می کند و محل اتصال سوبسترا در این پروتئین در شکاف میان دمین های I و II قرار دارد. این پروتئین پروتئاز اصلی گروه کاتالیتیکی

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.1.6]

[DOI: 10.52547/sjimu.30.4.66]

Cys145 و His41 دارد که در جایگاه فعال پروتئین نقش اساسی ایفا می‌کند و باعث آزاد شدن پلی پپتیدها از RNA ترجمه‌شده می شود (۱۷).

محققان سویه های مختلفی از SARS-CoV-2 را با جهش های مضاعف در برخی کشورها شناسایی کرده‌اند (۱۸). این سویه ها می توانند به‌سرعت منتقل شوند و باعث عفونت مجدد در جوامع انسانی شوند (۲۰). علی‌رغم توسعهٔ برنامه های واکسن، نیاز جدی به شناسایی و طراحی واکسن ها و عوامل ضدویروسی جدید علیه SARS-CoV-2 وجود دارد (۱۹)؛ بنابراین، یافتن عوامل طبیعی امیدوارکننده برای پروتئاز اصلی می‌تواند تهاجم و/یا مانع تکثیر ویروس در سلول میزبان و کاهش عفونت‌پذیری آن شود و ازآنجاکه این ویروس بدون همولوگ انسانی است، مهارکننده های آن سمیت کمتری برای انسان دارند (۲۰).

کشف آثار درمانی یک ترکیب شیمیایی، تازه آغاز راهی است که ممکن است تحقیق، توسعه و اجرای آن سالیان بسیاری به طول بینجامد. در حقیقت زمان‌بر بودن، پرهزینه بودن و دسترسی آسان نداشتن به مواد اولیهٔ دارویی برای سنتز و داشتن عوارض جانبی متعدد داروهای شیمیایی از معایب داروهای شیمیایی است. یکی از راهکارهای جدید درمانی، غیر از طراحی و سنتز شیمیایی داروها، جستجوی مواد مؤثر دارویی در میان ترکیبات طبیعی به‌منظور دستیابی به داروهایی با کمترین آثار جانبی و صرف هزینه و زمان کوتاه‌تر است. امروزه روش‌های *in Silico* به‌عنوان یکی از کم‌هزینه‌ترین و سریع‌ترین راهکارها برای رسیدن به ترکیب الگو و یا داروی مؤثر استفاده می شوند (۲۲، ۲۱).

گیاهان دارویی به دلیل منشأ طبیعی، عوارض جانبی کمتری نسبت به مواد شیمیایی دارند و دارای خواص گوناگونی از قبیل خواص ضدقارچی، ضدالتهابی، ضدویروسی، ضداکسیدانی، ضدتشنج و ضدتب هستند (۲۴، ۲۳). در میان ترکیبات متنوع گیاهی، ترکیبات پلی‌فنولی مانند فلاونوئیدها، خواص متعدد دارویی از قبیل ضداکسیدان، ضدباکتری، ضدسرطان، ضدالتهاب، ضدویروس و حفاظت‌کنندهٔ دستگاه ایمنی دارند و توجه فراوانی را به خود جلب کرده‌اند (۲۶، ۲۵، ۴). فلاونوئیدها معمولاً در بسیاری از گیاهان و سبزی ها یافت می شوند و قابلیت اختلال در اتصال ویروس SARS-CoV-2 به گیرندهٔ سلول میزبان را دارند و از شدت علائم کووید-۱۹ می‌کاهند و پاسخ ایمنی را تعدیل می کنند (۲۷). نتایج تحقیقات نشان داد که ترکیبات فلاونوئیدی مانند کوئرستین و کامفرول و همچنین مشتقات گلوکورونید و سولفاتی این فلاونوئیدها، به‌طور مؤثر پروتئین RdRp را مهار می نمایند. سینگ و همکارانش با استفاده از داکینگ مولکولی نشان دادند که ترکیبات پلی‌فنولی Epigallocatechin (EGCG)، Theaflavin (TF1)، Theaflavin-3-monogallate (TF2a)، The-(TF2b) aflavin-3′-momogallate، Theaflavin-3-3′-(TF3) digallate، هیسپریدین، کوئرستاجتین و میریستین با RdRp اتصال محکمی برقرار می کنند (۲۸). در مطالعه ای، ترکیبات فلاونوئیدی فیسیتین، کوئرستین، ایزوهمنتین و کامفرول تمایل اتصال بیشتری با پروتئین Spike نشان دادند (۲۹) و مطالعهٔ دیگری نشان داد که میریسیتین می تواند با Angiotensin-(ACE2) converting enzyme2 تأثیر متقابل داشته باشد و باعث ایجاد تغییرات ساختاری شود و از ورود ویروس جلوگیری کند (۳۰). فلاونوئیدهای آستراگالین، کامپرول و کوئرستین به‌طور مداوم با پروتئاز اصلی و pLpro تأثیر متقابل دارند. این مولکول ها نسبت به داروی رمدیسیویر، اتصال قوی تری به این دو آنزیم نشان می‌دهند (۳۲، ۳۱).

بنابراین، در این مطالعه سعی شده است که میزان فعالیت مهارکنندگی ترکیب کوئرستین و آنالوگ‌هایش بر آنزیم پروتئاز اصلی کووید-۱۹، با استفاده از داکینگ مولکولی ارزیابی شود و اثربخشی هرکدام از این ترکیبات در محیط *in Silico* به‌منظور پیدا کردن یک

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.1.6]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.4.66]

ترکیب مؤثر در درمان کووید-۱۹ بررسی گردد. با هدف بررسی و شناسایی دقیق سازوکار اتصال آنالوگ‌های کوئرستین با اسکلت ساختاری فلاونوئیدی به جایگاه فعال آنزیم، روش داکینگ مولکولی اجرا و نتایج به‌دست‌آمده از آن تجزیه‌وتحلیل و درنهایت، پیش‌بینی خطر سمیت و فعالیت بیولوژیک ترکیبات توسط مرورگر SwissADME، PASS و Swiss Target Prediction ارزیابی گردید. برای انجام روش داکینگ مولکولی از نرم‌افزار Molecular Operating (MOE.2014) Environment استفاده‌شده است.

مواد و روش ها

هدف اصلی این مطالعه ارزیابی کوئرستین و آنالوگ‌هایش، به‌عنوان مهارکننده های آنزیم پروتئاز اصلی ویروس SARS-CoV-2، برای شناسایی دارویی مؤثر در درمان کووید-۱۹ بود. پروتئاز اصلی به علت نقش مهم آن در تکثیر ویروس انتخاب گردید و خواص فیزیکوشیمیایی کوئرستین و آنالوگ‌هایش تجزیه‌وتحلیل شد و داکینگ مولکولی همهٔ ترکیبات کوئرستینی با آنزیم پروتئاز اصلی صورت گرفت و ترکیبات با اثر مهاری بهتر که میل اتصال قوی تری برای پروتئاز اصلی نشان دادند، برای تحقیقات بیشتر توسط SwissTragetprediction، PASS و متابولیسم انتخاب شدند و ارزیابی گردیدند. این مطالعه به‌صورت *in silico* برای شناسایی ترکیبات ضدویروسی بالقوه برای کووید-۱۹ انجام شد (شکل شمارهٔ ۱).

آماده‌سازی پروتئین و لیگاندها: این پژوهش به شیوهٔ توصیفی-تحلیلی انجام شد. ابتدا از میان ترکیبات مؤثر گیاهان دارویی، ترکیب کوئرستین و آنالوگ‌هایش (۲۰ ترکیب) انتخاب گردیدند که خاصیت ضدویروسی داشتند. برای مقایسهٔ عملکرد ترکیبات کوئرستینی یادشده و دست یابی به نتایج قابل‌اطمینان برهمکنش مولکولی، دو داروی ضدویروس ریتوناویر و لوپیناویر به‌عنوان استاندارد و مهارکنندهٔ N3 در پروتئاز اصلی مطالعه شدند. ساختار سه‌بعدی ترکیبات و داروها از پایگاه PubChem به آدرس (http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov) دریافت گردیدند و ساختارها توسط Hyperchem.7 در میدان نیروی مکانیک مولکولی (MM+/ Molecular Mechanics) و روش نیمه‌تجربی AM1 و الگوریتم Polak-ribiere از نظر انرژی بهینه شدند.



شکل شمارهٔ ۱. نمای شماتیکی از رویکرد محاسباتی استفاده‌شده برای شناسایی آنالوگ‌های کوئرستین به‌عنوان مهارکننده برای آنزیم پروتئاز اصلی کووید-۱۹

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.1.6]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.4.66]

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.1.6]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.4.66]

ساختار سه‌بعدی آنزیم پروتئاز اصلی کووید-۱۹ با شماره دسترسی6LU7 از پایگاه داده های پروتئین (PDB/ Protein Data Bank) دریافت گردید. در طول فرایند آماده‌سازی پروتئین، با استفاده از نرم‌افزار MOE.2014 (۳۳) مولکول‌های آب و لیگاند اصلی آن حذف شدند، درحالی‌که هیدروژن های قطبی و بارهای گستیگر (بارهای الکتریکی اتم که به‌صورت تجربی محاسبه می گردد) به پروتئین اضافه و هیدروژن های غیریونیزه در اتم کربن مجاور ادغام شدند. ساختار پروتئین توسط الگوریتم کمینه‌سازی انرژی MOE با استفاده از میدان نیروی MMFF94X، با روش گرادیان مزدوج به حداقل رسید؛ سپس ساختار پروتئین برای مطالعات داکینگ مولکولی ذخیره گردید.

بررسی ترکیبات با قانون لیپینسکی (Lipinski): برای ارزیابی اینکه یک ترکیب می تواند خواص دارویی داشته باشد و برای پیش بینی میزان جذب، برای همهٔ ترکیبات، قانون لیپینسکی در نظر گرفته می شود. قانون لیپینسکی (Lipinski's "rule of five") پیش بینی می کند که جذب یا نفوذ مناسب در مواردی اتفاق می افتد که ترکیب مدنظر ویژگی‌هایی مانند وزن مولکولی کمتر از ۵۰۰ دالتون، فاکتور چربی‌دوستی (cLogP) کمتر از ۵، تعداد اتم‌های پذیرندهٔ هیدروژن کمتر از ۱۰ و تعداد اتم‌های دهندهٔ هیدروژن کمتر از ۵ داشته باشد؛ بنابراین، ترکیبی که این ویژگی‌های را دارد و از قانون لیپینسکی برخوردار باشد، جذب بیشتر و اثربخشی بیشتری دارد (۳۴). بر اساس این، برای بررسی ترکیبات از لحاظ این قانون از پایگاه SwissADME استفاده شد.

پیش‌بینی خصوصیات فیزیکو شیمیایی و بیولوژیک ترکیبات بررسی‌شده: به‌طورکلی، داشتن خصوصیات فیزیکو شیمیایی مطلوب در کنار اثربخشی دارویی از شاخص های مهم برای ارزیابی یک مولکول به‌عنوان یک کاندید دارویی مناسب است؛ بنابراین در این مطالعه، خصوصیات فیزیکو شیمیایی شامل حلالیت در آب، مساحت قسمت های قطبی مولکول (Topological Polar Surface Area(TPSA و قابلیت مهار سیتوکرومی که در طراحی پیش‌دارو به‌صورت خوراکی یا تزریق وریدی یا جذب پوستی نقش دارند، با استفاده از پایگاه های SwissADME بر اساس قانون لیپینسکی، Swiss Target Prediction، PASS-Way2Drug و RS-Web Predictor 1.0 پیش‌بینی شد. سرورهای یادشده نرم‌افزارهای آنلاین هستند که با دریافت اطلاعات مولکول شیمیایی در قالب فایل Structure Data File (SDF) یا Simplified molecular-input line-entry system (Smile) ، امکان پیش‌بینی خصوصیات فیزیکوشیمیایی را فراهم می آورند (۳۷-۳۵).

داکینگ مولکولی: به‌منظور ارزیابی ترکیب کوئرستین و آنالوگ‌هایش و داروهای استاندارد (ریتوناویر و لوپیناویر) و مهارکنندهٔ N3 در مهار آنزیم پروتئاز اصلی کووید-۱۹، از روش داکینگ مولکولی با استفاده از نرم‌افزار MOE.2014 استفاده گردید. در MOE ، تمایل اتصال گیرنده-لیگاند با همهٔ هندسه های اتصال ممکن، بر اساس یک مقدار عددی به نام S-score اولویت‌بندی می‌شوند. MOE می تواند پیوندهای هیدروژنی، برهمکنش های آب‌گریز، گوگرد-LP، کاتیون π-π و قرار گرفتن کمپلکس در معرض حلال را شناسایی کند؛ بنابراین در این کار، برهمکنش‌های میان ترکیبات و پروتئین گیرنده بر اساس این S-score پیش‌بینی می‌شوند. در طول فرایند شبیه‌سازی داکینگ مولکولی، پروتئین پروتئاز اصلی به‌عنوان یک ساختار صلب در نظر گرفته شد، درحالی‌که لیگاندها کاملاً انعطاف‌پذیر بودند. با استفاده از ماژول مکان‌یاب کاشته‌شده در MOE، محل فعال پروتئین پروتئاز اصلی تعیین گردید و محل فعال با دست‌کم یک اتم در فاصلهٔ ۴/۵ Å در لیگاند در ساختار کریستالی پروتئاز اصلی تعریف شد. داکینگ مولکولی با استفاده از الگوریتم مکان‌یابی تطبیق مثلث در ترکیب با تابع امتیازدهی London dGبرای اختصاص انرژی‌های اتصال آزاد نظری مجتمع‌های پروتئین-لیگاند و میدان نیرو به‌عنوان روش پالایش صورت گرفت. بررسی های کمی از حیث انرژی پیوندی توسط بهترین کنفورماسیون ترکیبات با

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام /آبان ۱۴۰۱، دوره ۳۰، شماره ۴، ۸۵-۶۶

انرژی های اتصال (S-score kcal/mol) ارزیابی گردیدند و بررسی های کیفی از حیث برهمکنش میان لیگاندها و پروتئین شامل برهمکنش های هیدروژنی، هیدروفوبی و π-π با آمینواسیدهای موجود در پاکت اتصال پروتئین، توسط ماژول LigX در نرم‌افزارهای MOE و UCSF Chimera آنالیز شد. خاطر نشان می شود که در کنار محیط های *in vivo* و *in vitro*، محیط *in silico* به‌عنوان یک محیط کارآمد برای تجزیه‌وتحلیل جزئیات فرایندهای پیچیدهٔ زیستی محسوب می شود.

یافته ها

خصوصیات فیزیکوشیمیایی و مؤلفه‌های فارماکوکینتیک: بر اساس قانون لیپینسکی و تعریف قانون ۵تایی، پیش‌بینی قابل‌جذب بودن ترکیبات از راه خوراکی بر اساس وزن مولکولی، فاکتور چربی دوستی و تعداد اتم های دهنده و پذیرندهٔ پیوند هیدروژنی ارائه می گردد. Logp میزان لیپوفیلیسیتی ماده را نشان می دهد که می بایست بین ۱ الی ۵ باشد؛ پس هر اندازه میزان آن از ۵ بزرگ‌تر باشد، میزان چربی دوستی ماده بیشتر و جذب گوارشی آن کمتر خواهد بود.

توانایی تشکیل پیوند هیدروژنی مؤلفهٔ دیگری برای نفوذپذیری دارو است که برای جذب ایدئال تعداد دهندگان پیوند هیدروژنی و پذیرندگان پیوند هیدروژنی باید به‌ترتیب کمتر از ۵ و ۱۰ باشد. نتایج به‌دست‌آمده از قانون لیپینسکی با توجه به پایگاه SwissADME در جدول شمارهٔ ۱ آورده شده است. بر اساس این نتایج، همهٔ آنالوگ‌های کوئرستین (به‌جز Cynaroside، Myricitrin و Rutin) از قانون لیپینسکی پیروی می کنند.

جدول شمارهٔ ۱. مؤلفه‌های لیپینسکی داروهای استاندارد و آنالوگ‌های کوئرستین

نام ترکیب	وزن مولکولی	پذیرندگان پیوند هیدروژنی	دهندگان پیوند هیدروژنی	Logp	Lipinski
Apigenin	۲۷۰/۲۴	۵	۳	۳/۰۲	بله
Baicalein	۲۷۰/۲۴	۵	۳	۳/۱۶	بله
Chrysin	۲۵۴/۲۴	۴	۲	۳/۵۲	بله
daidzein	۲۵۴/۲۴	۴	۲	۲/۴۷	بله
Dihydromyricetin	۳۲۰/۲۵	۸	۶	۰/۵۹	بله
Fisetin	۲۸۶/۲۴	۶	۴	۱/۹۷	بله
Formononetin	۲۸۶/۲۴	۴	۱	۲/۸۰	بله
Genistein	۲۷۰/۲۴	۵	۳	۲/۶۷	بله
Hesperetin	۳۰۲/۲۸	۶	۳	۲/۶۰	بله
Kaempferol	۲۸۶/۲۴	۶	۴	۱/۹۰	بله
Liquiritigenin	۲۵۶/۲۵	۴	۲	۲/۳۰	بله
Luteolin	۲۸۶/۲۴	۶	۴	۲/۵۳	بله
Cynaroside	۴۴۸/۳۸	۱۱	۷	۱/۴۶	خیر
Myricetin	۳۱۸/۲۴	۸	۶	۱/۱۸	بله
Myricitrin	۴۶۴/۳۸	۱۲	۸	۰/۵۱	خیر
Naringenin	۲۷۲/۲۵	۵	۳	۲/۵۲	بله
Puerarin	۴۱۶/۳۸	۹	۶	۰/۰۱	بله
Quercetin	۳۰۲/۲۴	۷	۵	۱/۵۴	بله
Rutin	۶۱۰/۵۲	۱۶	۱۰	-۰/۳۳	خیر
Tangeretin	۳۷۲/۳۷	۷	۰	۳/۰۴	بله
Ritonavir	۷۲۰/۹۴	۷	۴	۶/۰۵	خیر
Lopinavir	۶۲۸/۸۰	۵	۴	۵/۹۲	خیر

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.1.6]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.4.66]

همچنین آنالوگ‌های کوئرستین از لحاظ خصوصیات فیزیکوشیمیایی دیگر و مؤلفه‌های فارماکوکینتیک ارزیابی شدند (جدول شمارهٔ ۲). Logs میزان حلالیت ماده را نشان می دهد که میزان بالای صفر آن نشان‌دهندهٔ حلالیت بالا و میزان کمتر از ۱۰- نشان‌دهندهٔ نامحلول بودن مادهٔ مدنظر است. عامل مهم دیگری که نقش مستقیمی در نفوذپذیری ترکیبات زیست فعال دارد، مساحت های قطبی مولکول (TPSA) است. بر اساس مطالعات انجام‌شده، نفوذپذیری ترکیبات با افزایش جرم ماده و کاهش Polar Surface Area (PSA) بیشتر می شود. ترکیباتی که PSA بزرگ‌تر از Å ۱۴۰ دارند، نفوذپذیری مناسب ندارند. سیتوکروم ها از آنزیم های مهم در بدن هستند که به‌طور عمده در کبد و روده یافت می شوند و مولکول های آلی خارجی مانند سموم یا داروها را اکسید می کنند تا بتوانند از بدن خارج شوند؛ بنابراین، بررسی این سیتوکروم ها در جذب و اثربخشی دارو بسیار مؤثر است و چنانچه ترکیب کاندیدشده، مهارکنندهٔ این سیتوکروم ها نباشد، می توان عنوان کرد که دارو قابلیت جذب گوارشی مناسبی دارد و به‌صورت خوراکی قابل‌مصرف است.

جدول شمارهٔ ۲. بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی داروهای استاندارد و آنالوگ‌های کوئرستین مطالعه‌شده

نام ترکیب	LogS	TPSA	جذب گوارشی	BBB permeant	مهارکنندهٔ سیتوکروم CYP1A2	مهارکنندهٔ سیتوکروم CYP2C19	مهارکنندهٔ سیتوکروم CYP2C9	مهارکنندهٔ سیتوکروم CYP2D6	مهارکنندهٔ سیتوکروم CYP3A4	Leadlikeness
Apigenin	-۳/۹۴	۹۰/۹۰	بالا	خیر	بله	خیر	خیر	بله	بله	بله
Baicalein	-۴/۰۳	۹۰/۹۰	بالا	خیر	بله	خیر	خیر	بله	بله	بله
Chrysin	-۴/۱۹	۷۰/۶۷	بالا	بله	بله	خیر	خیر	بله	بله	خیر
daidzein	-۳/۵۳	۷۰/۶۷	بالا	بله	بله	خیر	خیر	بله	بله	بله
Dihydromyricetin	-۲/۵۲	۱۴۷/۶۸	کم	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	بله
Fisetin	-۳/۳۵	۱۱۱/۱۳	بالا	خیر	بله	خیر	خیر	بله	بله	بله
Formononetin	-۳/۷۳	۵۹/۶۷	بالا	بله	بله	خیر	خیر	بله	بله	بله
Genistein	-۳/۷۲	۹۰/۹۰	بالا	خیر	بله	خیر	خیر	بله	بله	بله
Hesperetin	-۳/۶۲	۹۶/۲۲	بالا	خیر	بله	خیر	خیر	خیر	بله	بله
Kaempferol	-۳/۳۱	۱۱۱/۱۳	بالا	خیر	بله	خیر	خیر	بله	بله	بله
Liquiritigenin	-۳/۲۸	۶۶/۷۶	بالا	بله	بله	خیر	خیر	خیر	خیر	بله
Luteolin	-۳/۷۱	۱۱۱/۱۳	بالا	خیر	بله	خیر	خیر	بله	بله	بله
Cynaroside	-۳/۶۵	۱۹۰/۲۸	کم	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر
Myricetin	-۳/۰۱	۱۵۱/۵۹	کم	خیر	بله	خیر	خیر	خیر	بله	بله
Myricitrin	-۳/۲۰	۲۱۰/۵۱	کم	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر
Naringenin	-۳/۴۹	۸۶/۹۹	بالا	خیر	بله	خیر	خیر	خیر	بله	بله
Puerarin	-۳/۶۲	۱۶۰/۸۲	کم	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر
Quercetin	-۳/۱۶	۱۳۱/۳۶	بالا	خیر	بله	خیر	خیر	بله	بله	بله
Rutin	-۳/۳۰	۲۶۹/۴۳	کم	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر
Tangeretin	-۴/۱۱	۷۶/۳۶	بالا	بله	خیر	خیر	بله	خیر	بله	خیر
Ritonavir	-۶/۹۹	۲۰۲/۲۶	کم	خیر	خیر	خیر	خیر	بله	خیر	خیر
Lopinavir	-۴/۶۴	۱۲۰	بالا	خیر	خیر	بله	خیر	بله	خیر	خیر

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.1.6]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.4.66]

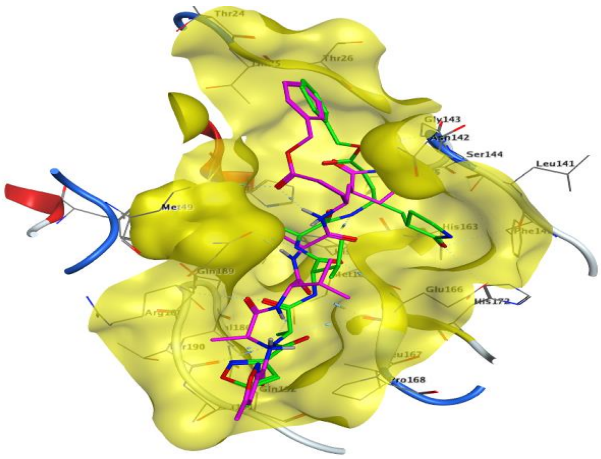
مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام / آبان ۱۴۰۱، دوره ۳۰، شماره ۴، ۸۵-۶۶

درنهایت، برای اثربخشی یک دارو به‌صورت خوراکی، تزریق وریدی یا جذب پوستی باید برآیندی از عامل‌های یادشده را در نظر گرفت. بر اساس جدول شمارهٔ ۲، داروی ریتوناویر محلولیت نسبی، نفوذپذیری نامناسب و جذب گوارشی پایین دارد و باید به‌صورت تزریق وریدی استفاده شود؛ اما داروی لوپیناویر نفوذپذیری مناسب و جذب گوارشی بالا و قابلیت مصرف خوراکی دارد؛ همچنین مشاهده شد که از میان کوئرستین و آنالوگ‌هایش، Dihydromyricetin، Cynaroside، Myricetin، Myricitrin، Puerarin و Rutin با داشتن حلالیت نسبی، نفوذپذیری نامناسب و جذب گوارشی اندک، قابلیت مصرف خوراکی ندارند و می‌بایست مانند داروی ریتوناویر، به‌صورت تزریق وریدی استفاده شوند؛ اما دیگر ترکیبات بررسی‌شده در جدول با داشتن نفوذپذیری مناسب و جذب گوارشی بالا، قابلیت مصرف خوراکی دارند.

داکینگ مولکولی: در ابتدا به‌منظور اعتبارسنجی عملیات داکینگ، لیگاند N3 از جایگاه فعال آنزیم پروتئاز اصلی (6LU7) برداشته شد و پس از انجام داکینگ مقایسه گردید. دستورالعمل داکینگ با داکینگ مجدد لیگاند N3 در ساختار پروتئاز اصلی تأیید شد. در شکل شمارهٔ ۲ می توان مشاهده کرد که مولکول N3 به موقعیت های مشابه پروتئاز اصلی، در مقایسه با شکل کریستالوگرافی اصلی خود، متصل شده است و ساختار داک‌شده پس از قرار دادن آن روی کمپلکس اصلی متبلورشده (Root-Mean-Square-Deviation (RMSD، ۱/۶۷Å داشت که نشان دهندهٔ اعتبار روش است. در اینجا، آمینواسیدهایی که در مجاورت Å ۶/۵ از مهارکنندهٔ N3 نشان داده شده اند، به‌عنوان باقی مانده های اتصال اصلی در نظر گرفته می شوند؛ همچنین آمینواسیدهایی مانند Leu27، His41، Met49، Phe140، Leu141، Asn142، Gly143، Ser144، Cys145، His163، His164، Met165، Glu166 و Gln189 در پاکت کاتالیستی پروتئاز اصلی قرار دارند (شکل شمارهٔ ۲).

پس از اعتبارسنجی داکینگ، ساختار سه بعدی آنالوگ‌های کوئرستین و داروهای استاندارد در جایگاه فعال آنزیم پروتئاز اصلی داک شدند. نتایج به‌دست‌آمده از داکینگ مولکولی میان آنزیم پروتئاز اصلی با هرکدام از آنالوگ‌های کوئرستین و داروهای استاندارد در جدول شمارهٔ ۳ آمده است.

همان‌طور که مشاهده می شود، بیشتر آنالوگ‌های کوئرستین، با توجه به انرژی حاصل از برهمکنش لیگاند-گیرنده، اتصال مناسبی با آنزیم یادشده دارند و در جدول مهم‌ترین آمینواسیدهای درگیر در جایگاه فعال آنزیم و همهٔ برهمکنش‌های لیگاندها شامل پیوندهای هیدروژنی، برهمکنش هیدروفوبی و π-π ذکرشده است.

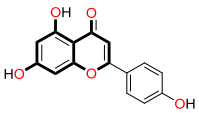
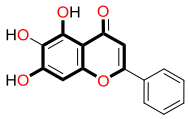
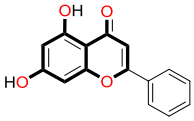
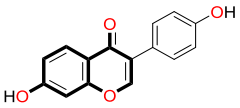
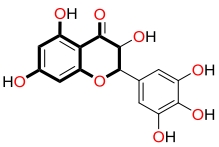
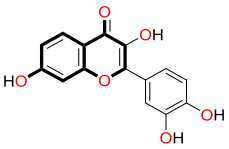
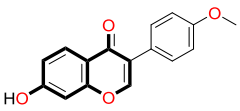
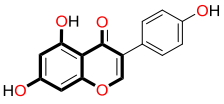
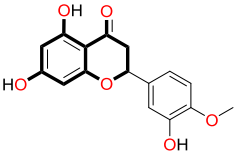
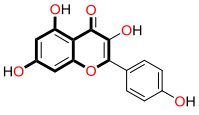


شکل شمارهٔ ۲. اعتبارسنجی مجدد برای N3. مهارکنندهٔ کریستالوگرافی (سبز) و مهارکنندهٔ مجدد داک‌شده N3 (ارغوانی) در جایگاه اتصال 6LU7

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

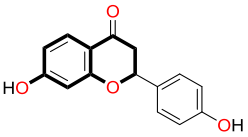
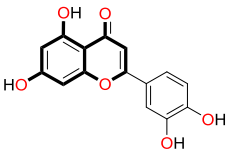
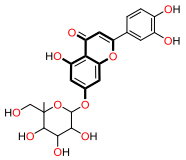
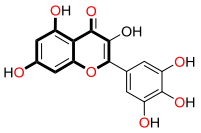
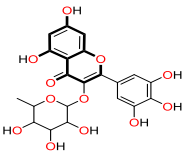
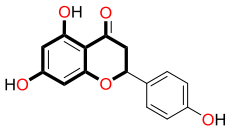
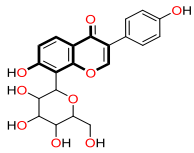
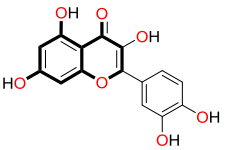
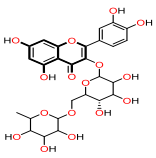
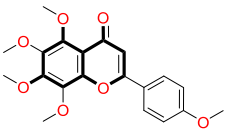
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.1.6]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.4.66]

جدول شمارهٔ ۳. انرژی اتصال و برهمکنش های موجود میان ترکیبات مطالعه‌شده و آمینواسیدهای جایگاه فعال آنزیم پروتئاز اصلی کووید-۱۹

ساختار	نام ترکیب	انرژی اتصال (کیلوکالری بر مول)	پیوند هیدروژنی	برهمکنش های هیدروفوب	برهمکنش π-π
	Apigenin	-۱۲/۶۶	Cys145, Ser144, His164, Leu141	Met165, His163, Arg188, Glu166, Phe140, Met49, Asp187, Asn142, Thr25, gly143	His41
	Baicalein	-۱۳/۲۴	Leu141, Ser144, Phe140, Glu166, Cys145,	Met49, Asn142, Gln189, Met165, His164, his163, his172	His41
	Chrysin	-۱۱/۶۳	Ser144, His163, Cys145	Leu141, Met49, Asn142, Phe140, Met165, His164, His163, Glu166	His41
	Daidzein	-۱۲/۴۳	Gly143, Cys145	Met49, Asn142, Gln189, Met165, His164, His163, His172, Leu141, Phe140, Glu166, Arg188, Ser144, Thr190	His41
	Dihydromyricetin	-۱۰/۷۲	Glu166, Gln189, His163, Leu141	Cys145, Met49, Asn142, Gln189, Met165, His164, His163, His172, Leu141, Phe140, Glu166, Arg188, Ser144, Thr190	His41
	Fisetin	-۱۲/۵۱	Cys145, Ser144	Met49, Asn142, Gln189, Met165, His164, His163, His172, Leu141, Phe140, Glu166, Arg188, Thr190	His41
	Formononetin	-۱۲/۵۴	Cys145, Leu141, Gly143	Ser144, Met49, Asn142, Gln189, Met165, His164, His163, His172, Leu141, Phe140, Glu166, Arg188, Thr190, Gln192	-
	Genistein	-۱۲/۹۲	Gly143, Ser144, Cys145, His163	Leu141, Phe140, Asn142, His164, Arg188, Leu27, Tyr54, Met49	His41
	Hesperetin	-۱۲/۷۰	Cys145, Leu141, Ser144, His163, Phe140	Asn142, Met165, His164, Glu166, Gly143, Gln189, Met49, Leu27, Thr26	His41
	Kaempferol	-۱۱/۹۷	Cys145, Leu141, Ser144, His163	Asn142, Phe140, Met165, His164, Glu166, Gly143, Gln189, Met49, Thr26	-

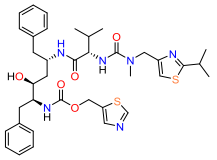
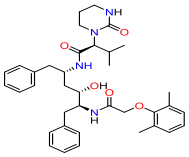
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.1.6]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.4.66]

ادامه جدول شمارهٔ ۳.

His41	Asn142, Phe140, Met165, His164, His163, Leu141, Glu166, Gly143, Gln189, Met49	Cys145, Ser144	-۱۰/۳۵	Liquiritigenin	
-	Asn142, Cys145 Met165, His164, His163, Leu141, Glu166, Gly143, Gln189, Met49, Leu27, Thr25, His172	Phe140, His163, Ser144, is41	-۱۲/۴۱	Luteolin	
His41	Asn142, Met165, His164, Leu141, Gly143, Gln189, Met49, His164, His163	Cys145, Phe140, Ser144, Glu166	-۱۱/۷۹	Cynaroside	
His41	Asn142, Phe140, Cys145, Met165, His164, Leu141, Gly143, Glu166, Gln189, Met49, His164, His163	Cly143, His163	-۱۱/۰۶	Myricetin	
His41	Phe140, Cys145, Met165, His164, Glu166, Gln189, Met49, Arg188, Asp187	Asn142,Ser144, Leu141, Cly143	-۱۰/۴۲	Myricitrin	
His41	Phe140, Thr26, Thr25, Leu141, Asn142, His172, His163, Met49, Met165, Gln189	Gly143, Ser144, Cys145, Arg188	-۱۲/۸۳	Naringenin	
His41	, ۱۶۵, Met۱۴۳Gly , His163, ۱۶۴His , ۱۴۲, Asn۱۶۶Glu , ۱۸۹, Gln۴۹Met Thr54, Phe140	Cys145, Leu141, Ser144, Asp187	-۱۰/۷۱	Puerarin	
-	Met49, His164, Met165, Asn142	His41, Leu141, Gly143, Ser144, Cys145, Gln189	-۱۳/۵۴	Quercetin	
-	, ۱۴۳, Gly۴۱His , ۱۶۴, His۱۶۵Met , ۴۹, Met۱۴۲Asn Leu141, Met165, Leu141, Gln192,Phe140	, Thr190, ۱۶۶Glu Ser144, Cys145, His163, Gln189	-۱۰/۳۶	Rutin	
His41	, ۱۶۵Cys145, Met , ۱۴۲, Asn۱۶۴His , Met165, ۴۹Met Leu141, Asp187, Gln192,Phe140, Arg188, Gln189,	, Gly143۱۶۶Glu	-۱۱/۶۰	Tangeretin	

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.1.6]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.4.66]

ادامه جدول شمارهٔ ۳.

-	, ۱۴۵, Cys۴۱His , ۱۶۵, Met۱۴۳Gly , ۱۶۶, Glu۱۶۴His , ۴۹, Met۱۴۲Asn , ۲۶, Thr۱۸۹Gln , ۴۵, Thr۲۵, Thr۲۴Thr ۴۶Ser	۲۵, Thr۱۶۶Glu	−۶/۸۴	Ritonavir	
His41	His 41, Cys145, Gly143, Met165, His164, Glu166, Asn142, Leu141, Phe140, Met49, Gln189, Asp187	Gln189	−۱۰/۸۹	Lopinavir	

بررسی خصوصیات بیولوژی ترکیب کوئرستین و آنالوگ‌هایش: مطالعات طراحی دارو PASS را به‌عنوان یک ابزار محبوب استفاده‌شده در تقریباً هر صنعت دارویی، با توجه به تجزیه‌وتحلیل رابطهٔ ساختار-فعالیت در نظر گرفته اند و امتیاز پیش‌بینی فعالیت‌های بیولوژیکی را بر اساس نسبت احتمال فعال بودن (Pa/ Prediction of activity) و احتمال غیرفعال بودن (Pi/ Probable inactivity) می‌دهد. Pa بالاتر به این معنی است که فعالیت بیولوژیکی احتمال بیشتری برای یک ترکیب دارد.

علاوه بر این، محققان طیف‌های فعالیت بیولوژیکی ترکیبات Baicalein، Genistein، Naringenin و Quercetin را شناسایی کردند که در پایگاه داده PASS ذخیره شده‌اند. جدول شمارهٔ ۴ نتایج پیش‌بینی چهارده فعالیت بیولوژیکی را برای آنالوگ‌های کوئرستینی انتخاب‌شده نشان می دهد.

گفتنی است نتایج تحقیق حاضر نشان‌دهندهٔ کاربرد عمدهٔ طرح PASS برای پیش‌بینی فعالیت‌های بیولوژیکی Baicalein، Genistein، Naringenin و Quercetin بر اساس ساختار فلاونوئیدی ترکیبات مربوطه است که با ضریب پیش‌بینی متوسط برابر با ۰/۸۰ (Pa در محدودهٔ ۰/۴۵۸ تا ۰/۹۷۳ است، هنگامی‌که Pa>Pi) برای این ترکیبات نشان داده‌شده است.

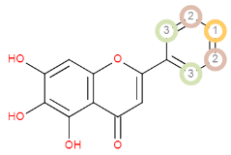
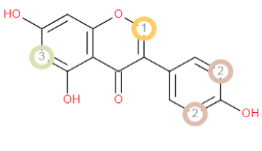
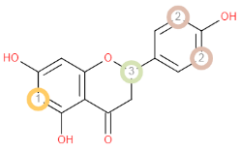
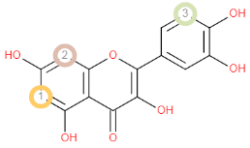
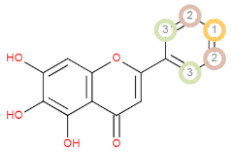
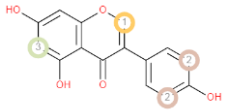
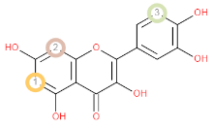
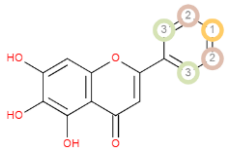
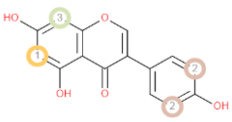
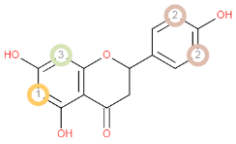
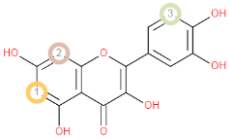
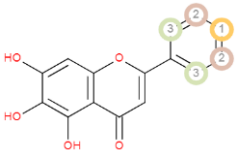
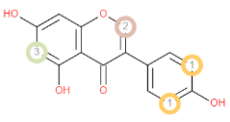
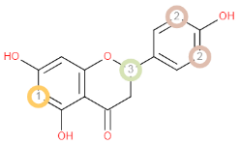
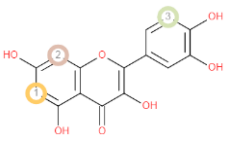
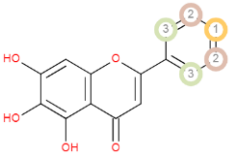
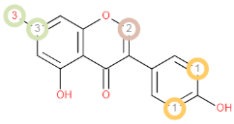
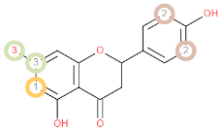
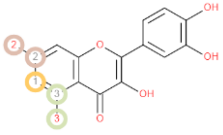
جدول شمارهٔ ۴. نتایج پیش‌بینی PASS از فعالیت‌های بیولوژیکی ترکیبات Baicalein، Genistein، Naringenin و Quercetin

ردیف	فعالیت بیولوژیک	Baicalein		Genistein		Hesperetin		Quercetin	
		Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa
۱	Membrane integrity agonist	۰/۰۰۴	۰/۹۴۵	۰/۰۰۸	۰/۹۱۳	۰/۰۰۳	۰/۹۶۴	۰/۰۰۲	۰/۹۷۳
۲	HMOX1 expression enhancer	۰/۰۰۳	۰/۸۳۲	۰/۰۰۴	۰/۷۶۳	۰/۰۰۲	۰/۹۵۶	۰/۰۰۲	۰/۹۵۷
۳	HIF1A expression inhibitor	۰/۰۰۴	۰/۹۴۲	۰/۰۰۴	۰/۹۳۹	۰/۰۰۵	۰/۹۱۱	۰/۰۰۲	۰/۹۶۹
۴	Histidine kinase inhibitor	۰/۰۰۳	۰/۸۳۲	۰/۰۰۶	۰/۷۴۴	۰/۰۰۲	۰/۸۹۲	۰/۰۰۲	۰/۸۹۵
۵	Aldehyde oxidase inhibitor	۰/۰۰۵	۰/۸۷۱	۰/۰۵۵	۰/۴۶۹	۰/۰۰۵	۰/۸۶۶	۰/۰۰۴	۰/۸۹۴
۶	Antimutagenic	۰/۰۰۲	۰/۸۸۸	۰/۰۰۳	۰/۸۷۴	۰/۰۰۳	۰/۸۵۷	۰/۰۰۱	۰/۹۴۰
۷	Mucomembranous protector	۰/۰۴۵	۰/۷۲۶	۰/۰۷۶	۰/۶۵۸	۰/۰۱۰	۰/۸۴۴	۰/۰۳۴	۰/۷۵۱
۸	TP53 expression enhancer	۰/۰۰۵	۰/۸۹۵	۰/۰۰۹	۰/۸۲۴	۰/۰۰۹	۰/۸۲۲	۰/۰۰۸	۰/۸۴۴
۹	Chemopreventive	۰/۰۱۱	۰/۵۸۲	۰/۰۱۰	۰/۶۰۹	۰/۰۰۶	۰/۷۲۴	۰/۰۰۶	۰/۷۱۷
۱۰	Sugar-phosphatase inhibitor	۰/۰۳۲	۰/۷۰۶	۰/۰۱۱	۰/۵۶۶	۰/۰۵۸	۰/۵۸۶	۰/۰۶۴	۰/۵۶۶
۱۱	Membrane integrity agonist	۰/۰۰۴	۰/۹۴۵	۰/۰۰۸	۰/۹۱۳	۰/۰۰۳	۰/۹۶۴	۰/۰۰۲	۰/۹۷۳
۱۲	Antiinflammatory	۰/۰۱۹	۰/۶۷۴	۰/۰۲۷	۰/۶۲۶	۰/۰۲۱	۰/۶۶۰	۰/۰۱۷	۰/۶۸۹
۱۳	Free radical scavenger	۰/۰۰۴	۰/۶۹۶	۰/۰۱۳	۰/۴۵۸	۰/۰۰۳	۰/۷۹	۰/۰۰۳	۰/۸۱۱
۱۴	Hepatoprotectant	۰/۰۱۱	۰/۶۱۱	۰/۰۰۸	۰/۶۸۰	۰/۰۰۶	۰/۷۲۱	۰/۰۰۷	۰/۷۰۶

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.1.6]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.4.66]

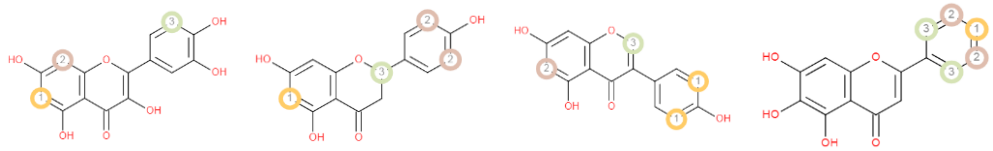
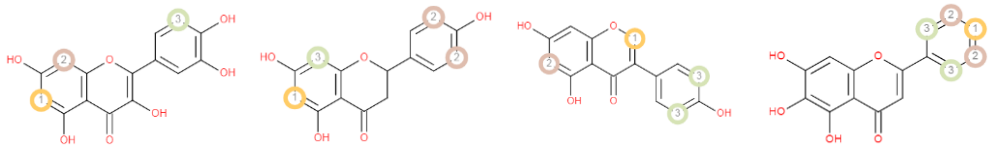
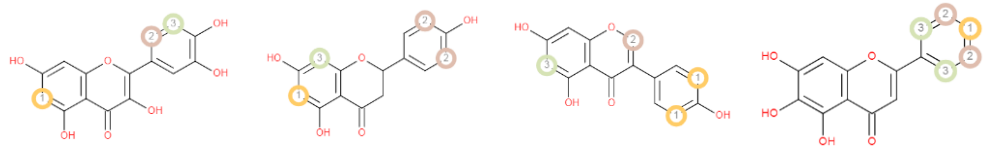
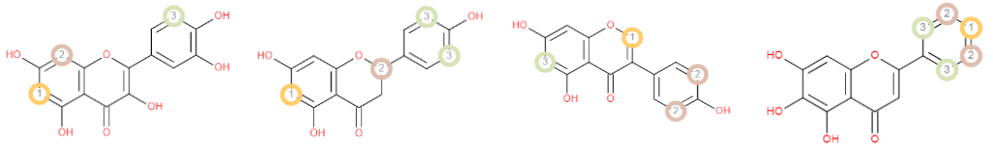
سیتوکروم P450 عامل کلیدی برای متابولیسم مواد خارجی مانند داروها است. شناسایی مکان‌های متابولیک در مولکول‌های دارومانند، توانایی دفع آن‌ها از بدن را مشخص می‌کند. مکان‌های احتمالی متابولیسم Baicalein، Genistein، Naringenin و Quercetin از طریق سیتوکروم‌های 1A2، 2B6، 2A6، 2C8، 2D6، 2C19، 2E1، 3A4 و 2C9 توسط ابزار RS-Web Predictor ارزیابی شد. مکان‌های احتمالی روی ترکیبات شیمیایی که در آن متابولیسم توسط ایزوفرم‌های آنزیم‌های CYP450 اتفاق می‌افتد، با دایره‌هایی روی ساختار شیمیایی چهار لیگاند مشخص می‌شوند. طبق پیش‌بینی مکان‌های احتمالی متابولیسم (جدول شمارهٔ ۵)، Baicalein ۵ مکان برای همهٔ سیتوکروم‌های P450 دارد. ترکیبات Genistein و Naringenin ۵ مکان برای سیتوکروم P450 2C9 و ۴ مکان متابولیسم برای سیتوکروم‌های 2E1، 1A2، 2C8، 2A6، 2B6، 2D6، 2C19، P450 3A4 دارند. پیش‌بینی‌های متابولیسم برای Quercetin، ۳ مکان سیتوکروم P450 را برای 1A2، 2A6، 2B6، 2C8، 2D6، 2C19، 3A4 و 2E1 و ۴ مکان را برای 2C9 نشان داد.

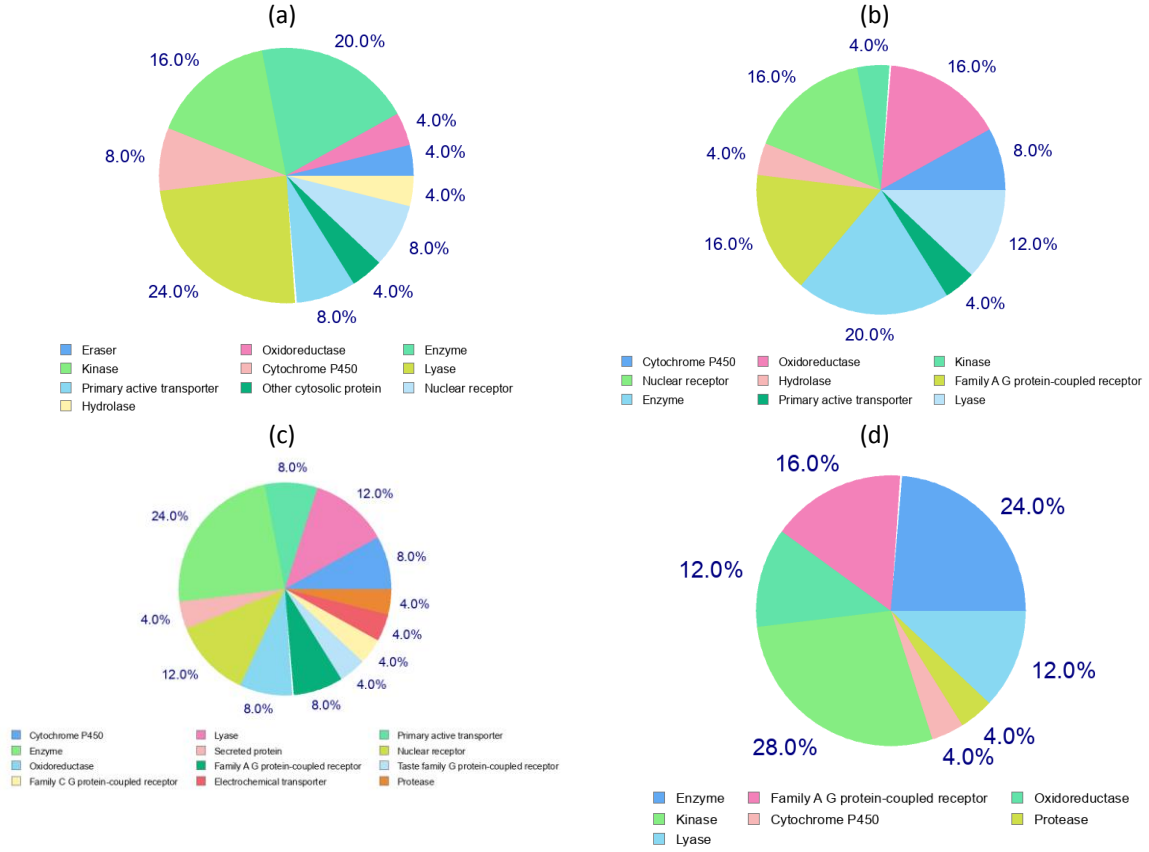
جدول شمارهٔ ۵. فهرست مکان‌های P450 مطالعهٔ پیش‌بینی متابولیسم مولکول‌های Baicalein، Genistein، Naringenin و Quercetin

خواص شباهت به دارو	Baicalein	Genistein	Naringenin	Quercetin
1A2				
2A6				
2B6				
2C8				
2C9				

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.1.6]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.4.66]

ادامه جدول شمارهٔ ۵.

	2C19
	2D6
	2E1
	3A4



شکل شمارهٔ ۳. ۲۵ هدف پیش‌بینی‌شده برای ترکیبات Baicalein (a)، Genistein (b)، Naringenin (c) و Quercetin (d)

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.1.6]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.4.66]

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام / آبان ۱۴۰۱، دوره ۳۰، شماره ۴، ۸۵-۶۶

پیش بینی هدف: مطالعات هدف مولکولی برای یافتن عوارض جانبی فنوتیپی یا واکنش متقابل بالقوهٔ ناشی از عمل Baicalein، Genistein، Naringenin و Quercetin روی پروتئین ها، به‌عنوان بهترین آنالوگ‌های کوئرستینی مهم هستند. شکل شمارهٔ ۳، درصد زیست‌فعالی آنالوگ‌های با اثر مهاری بهتر را با توجه به اهداف پروتئینی انتخاب‌شده نشان می دهد. تجزیه‌وتحلیل نمودارهای دایره ای نشان داد که کینازها، آنزیم ها، پروتئازها، اکسیدوردوکتازها، گیرنده های جفت‌شده با پروتئین خانوادهٔ A، سیتوکروم P450، هیدرولاز و لیازها اهداف اصلی پیش‌بینی‌شده برای همهٔ ترکیبات پیشنهادی بودند؛ همچنین نمودار دایره ای Baicalein، ۴ درصد پروتئین سیتوزولی و ۸ درصد گیرندهٔ هسته ای و ناقل فعال اولیه را پیش‌بینی کرد. برای Genistein، نمودار دایره‌ای ۱۶ درصد گیرندهٔ هسته ای و ۴ درصد ناقل فعال اولیه را نشان داد و برای Naringenin، نمودار دایره‌ای ۱۲ درصد گیرندهٔ هسته ای و ۸ درصد ناقل فعال اولیه و ۴ درصد پروتئین ترشحی و ناقل الکتروشیمی را پیش‌بینی کرد. مکان‌های احتمالی هدف که ممکن است آنالوگ‌های کوئرستین انتخاب‌شده به آن‌ها متصل شوند، کیناز، اکسیدوردوکتاز، آنزیم ها و لیازها هستند که واکنش دارویی را بر این اساس تحریک می‌کنند؛ همچنین این تجزیه‌وتحلیل توضیحی برای استفاده از Baicalein، Genistein، Naringenin و Quercetin به‌عنوان مهارکننده‌های اصلی پروتئاز SARS-CoV-2 ارائه می‌کند.

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به همه‌گیری کروناویروس در جهان و تلاش برای کشف دارو و واکسن مؤثری علیه بیماری کووید-۱۹، همچنان لازم است که درمان های جدیدی برای مقابله با عفونت ناشی از کروناویروس شناسایی گردد. در این مطالعه، سازوکار مهاری آنالوگ‌های کوئرستین روی آنزیم پروتئاز اصلی کووید-۱۹ بررسی شد و نتایج داکینگ نشان داد که پروتئاز اصلی نقش اساسی در تکثیر و رونویسی کروناویروس دارد و به‌عنوان یک هدف درمانی بالقوه در نظر گرفته می شود؛ زیرا مهار آن می تواند از پیشروی ویروس جلوگیری کند.

پس از اعتبارسنجی دستورالعمل داکینگ، بررسی نتایج داکینگ آنالوگ‌های کوئرستین نشان داد که همهٔ آنالوگ‌ها فضای مشابه با لیگاند N3 درون جایگاه فعال پروتئاز اصلی را اشغال می کنند. بر اساس نتایج جدول شمارهٔ ۳ و شکل شمارهٔ ۲، دو معیار مهم در تعیین بهترین حالت داک‌شده، بیشترین (منفی ترین) انرژی اتصال آزاد تخمین زده‌شده و همچنین بیشترین برهمکنش های مناسب با آمینواسیدهای اصلی جایگاه فعال پروتئاز اصلی هستند. نتایج حاصل از بررسی داروهای استاندارد به‌کاررفته به‌عنوان کنترل مثبت در جدول شمارهٔ ۳، بیانگر برهمکنش ریتوناویر و لوپیناویر به‌ترتیب با انرژی مهاری ۹/۲۰- و ۱۰/۶۸- کیلوکالری بر مول، با جایگاه فعال آنزیم پروتئاز اصلی بود. داروی ریتوناویر با آمینواسیدهای Thr25 و Glu166 پیوند هیدروژنی و با آمینواسیدهای Met49، His41، Met165 و Cys145 برهمکنش هیدروفوبی برقرار کرده است (شکل شمارهٔ 4a). داروی لوپیناویر که در جایگاه فعال پروتئاز اصلی قرارگرفته است، با آمینواسید Gln189 پیوند هیدروژنی و با آمینواسید His41 برهمکنش π-π دارد و با آمینواسیدهای Phe140، Leu141، Met49، His164 و Gly143 برهمکنش هیدروفوبی برقرار کرده است (شکل شمارهٔ 4b).

بر اساس جدول شمارهٔ ۲، از میان ۲۰ آنالوگ کوئرستین، اثر مهاری ترکیبات Baicalein، Genistein، Naringenin و Quercetin به‌ترتیب با انرژی های مهاری ۱۳/۲۴-، ۱۲/۹۲-، ۱۲/۸۳- و ۱۳/۵۴- کیلوکالری بر مول، نسبت به داروهای استاندارد به‌کاررفته روی پروتئاز اصلی قوی تر است؛ همچنین دیگر آنالوگ‌های کوئرستین با انرژی های مهاری ۱۰/۳۵- تا ۱۲/۷۰- کیلوکالری بر مول، اثر مهاری بهتری نسبت به داروهای استاندارد دارند؛ بنابراین می توان گفت، اثر مهاری آنالوگ‌های کوئرستین روی پروتئاز اصلی، نسبت به

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.1.6]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.4.66]

داروهای استاندارد بیشتر است.

مطالعات داکینگ مولکولی نشان داد که در میان آنالوگ‌های کوئرستین، ترکیب Baicalein به آنزیم پروتئاز اصلی با پیوند هیدروژنی و برهمکنش های هیدروفوبی متصل می گردد. استخلاف های هیدروکسیل در کربن های موقعیت ۶ و ۷ حلقهٔ فلاونوئید با آمینواسیدهای Phe140، Leu141، Ser144، Cys145 و Glu166 پیوند هیدروژنی تشکیل می دهند و این گروه های هیدروکسیل باعث افزایش میزان حلالیت این ترکیب می شوند و در صورت مصرف خوراکی برای انسان، جذب گوارشی مناسبی نشان می دهند. علاوه بر این، ترکیب Baicalein قادر به ایجاد برهمکنش π-π است که این اتصال میان حلقهٔ فنیل متصل به موقعیت ۲ حلقهٔ فلاونوئید و حلقهٔ ایمیدازول آمینواسید His41 ایجاد می گردد (شکل شمارهٔ 4c). گفتنی است که این حلقهٔ فنیل باعث افزایش لیپوفیلیسیتهٔ ترکیب می شود و لیپوفیلیسیتهٔ ترکیب Baicalein (Logp برابر ۳/۱۶) می تواند روی برهمکنش های هیدروفوبی با پروتئاز اصلی تأثیر داشته باشد؛ همچنین حلقهٔ فلاونوئیدی و فنیل ترکیب Baicalein با آمینواسیدهای Met49، Met165، His163، His164، His172 و Gln189 برهمکنش های هیدروفوبی تشکیل می دهد.

ترکیب Genistein به‌سبب داشتن بخش های هیدروفیل (استخلاف هیدروکسیل) و هیدروفوب (حلقهٔ آروماتیک)، توانایی تشکیل پیوندهای هیدروژنی و برهمکنش های هیدروفوبی با آمینواسیدهای جایگاه فعال آنزیم را دارد و یک ترکیب تقریباً هیدروفیل با Logp برابر ۲/۶۷ است. مقدار لیپوفیلیسیتهٔ این ترکیب کمتر از لیپوفیلیسیتهٔ Baicalein است؛ بنابراین، میزان حلالیت این ترکیب بیشتر است و جذب گوارشی بهتری را نشان می دهد. این ترکیب قادر به تشکیل پیوند هیدروژنی توسط استخلاف های هیدروکسیل کربن های ۵ و ۷ و گروه کربونیل کربن ۴ حلقهٔ فلاونوئید و استخلاف هیدروکسیل گروه فنول در موقعیت کربن ۳ حلقهٔ فلاونوئید با آمینواسیدهای Gly143، Ser144، Cys145 و His163 است. ترکیب Genistein نیز مشابه Baicalein، برهمکنش π-π از طریق اتصال میان حلقهٔ فنول ترکیب و حلقهٔ ایمیدازول آمینواسید His41 دارد (شکل شمارهٔ 4d). یکی از تفاوت های مهم این دو ترکیب در استخلاف های حلقهٔ فلاونوئید است. در Genistein، حلقهٔ فنول در موقعیت ۳ و در Baicalein، حلقهٔ فنیل در موقعیت ۲ حلقهٔ فلاونوئید قرار گرفته است؛ بنابراین، حلقهٔ فنول در موقعیت ۳ در Genistein روی جهت گیری فضایی ترکیب در جایگاه اتصال آنزیم مؤثر است و احتمالاً به ضرر دستگاه است و این امر می تواند یکی از علل کاهش انرژی اتصال و کاهش اثر ضدویروس این ترکیب نسبت به Baicalein شود.

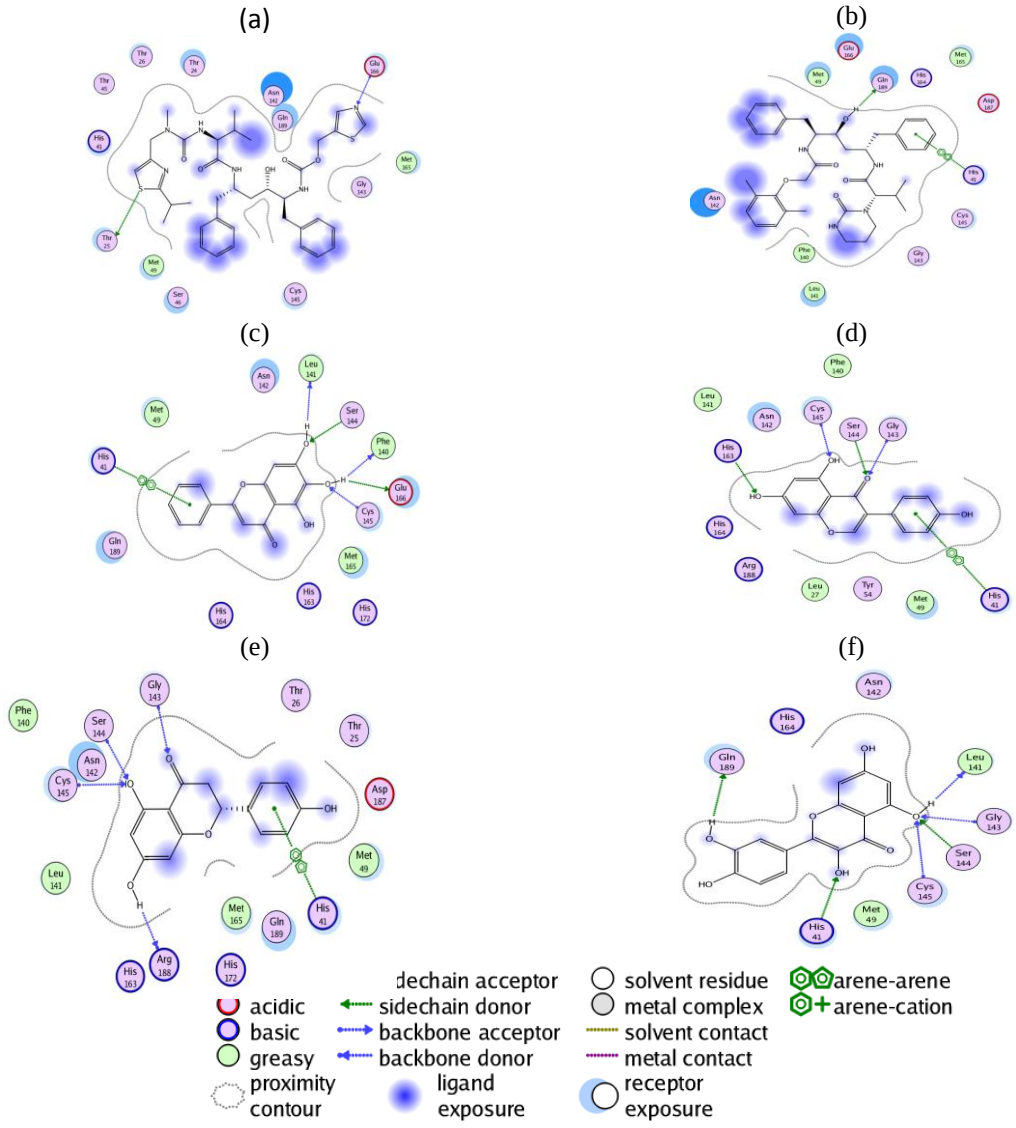
برای ترکیب Naringenin، نتایج داکینگ نشان داد که برهمکنش های عمدهٔ این ترکیب مشابه Baicalein و Genistein، از نوع برهمکنش های هیدروفوب و پیوند هیدروژنی هستند. Naringenin توانایی تشکیل ۴ پیوند هیدروژنی توسط استخلاف های هیدروکسیل کربن های ۵ و ۷ و گروه کربونیل کربن ۴ حلقهٔ فلاونوئید با آمینواسیدهای Gly143، Ser144، Cys145 و Arg188 را دارد (شکل شمارهٔ 4e)؛ همچنین Naringenin از طریق اتصال میان حلقهٔ فنول کربن ۳ حلقهٔ فلاونوئید با حلقهٔ ایمیدازول آمینواسید His41، برهمکنش π-π برقرار کرده است. این ترکیب به علت وجود حلقهٔ فنول و حلقهٔ آلیفاتیک در ساختار خود، در مقایسه با Baicalein، اثر ضدویروس ضعیف تری را نشان می دهد و ساختار غیرقابل انعطاف پذیر دارد؛ بنابراین، با وجود برهمکنش های مشابه با آمینواسیدهای جایگاه فعال، اما انرژی اتصال ضعیف تری نشان می دهد که احتمالاً کانفورمر نامناسب در فضای سه‌بعدی جایگاه فعال، باعث تضعیف برهمکنش ها شده است. مقدار لیپوفیلیسیتهٔ Naringenin (Logp برابر ۲/۵۲) تقریباً برابر با لیپوفیلیسیتهٔ Genistein است؛ اما به‌سبب وجود حلقهٔ آلیفاتیک و ایجاد کانفورمر نامناسب در جایگاه فعال انرژی، اتصال ضعیف تری را نشان می دهد. نتایج داکینگ

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.1.6]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.4.66]

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام / آبان ۱۴۰۱، دوره ۳۰، شماره ۴، ۸۵-۶۶

مولکولی و اثر ضدویروس کووید-۱۹ ترکیب Quercetin همبستگی خوبی با یکدیگر دارند و هر دو مقادیر مناسبی را نشان می دهند. این ترکیب در مقایسه با سایر آنالوگ‌های کوئرستینی و داروهای استاندارد، اثر ضدویروس و انرژی اتصال قوی تری را نشان می دهد. احتمالاً علت آن مربوط به هیدروفیلیسیتهٔ بالا (Logp برابر ۱/۵۴) و افزایش پیوندهای هیدروژنی این ترکیب از طریق استخلاف های هیدروکسیل با آمینواسیدهای His41، Leu141، Gly143، Ser144، Cys145 و Gln189 است که باعث جهت گیری فضایی مناسب تر این ترکیب در جایگاه فعال آنزیم می شود؛ همچنین این ترکیب کاندیدشده با آمینواسیدهای Met49، Met165، His172، His164 و Asp187 برهمکنش های هیدروفوبی برقرار می کند (شکل شمارهٔ 4f).

در بررسی نتایج به‌دست‌آمده مشخص شد، درمجموع، این ترکیبات کاندیدشده فعالیت بیولوژیک، خواص فیزیکوشیمیایی و فعالیت مهاری خوب تا قوی را روی آنزیم پروتئاز اصلی کووید-۱۹ نشان می دهند که نتایج داکینگ هم این فعالیت ها را تأیید می کند. علاوه بر این، بررسی برهمکنش های داکینگ بیانگر آن است که



شکل شمارهٔ ۴. نمایش برهمکنش‌های مجموعهٔ لیگاند-پروتئین به‌صورت دوبعدی. a. ریتوناویر؛ b. لوپیناویر؛ c. Baicalein؛ d. Genistein؛ e. Naringenin و f. Quercetin

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.1.6]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.4.66]

آمینواسیدهای Gly143، Ser144، Phe140، Met49، Met165، Leu141، Gln189 و به‌ویژه آمینواسیدهای کاتالیتیکی His41 و Cys145، نقش مهمی در برهمکنش آنالوگ‌های کوئرستین با آنزیم پروتئاز اصلی دارند.

در سال ۲۰۲۰، آرورا و همکاران اثر ۲۱ ترکیب فلاونوئید با استفاده از داکینگ مولکولی و بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی در مهار آنزیم پروتئاز اصلی را نشان دادند. نتایج نشان داد که ترکیب Rutin با بالاترین انرژی اتصال (۸/۷۰- کیلوکالری بر مول) با آمینواسیدهای سایت کاتالیزوری از قبیل Cys145، His41، Glu166، Met49، His163 و Leu141 برهمکنش‌های مؤثری دارد (۳۸). در تحقیق اوویس و همکاران (۲۰۲۰)، خاصیت ضدویروسی فلاونوئیدهای گیاه *Salvadora presica* روی آنزیم پروتئاز اصلی کووید-۱۹ با استفاده از داکینگ مولکولی بررسی‌شده است. نتایج مطالعه نشان داد که آمینواسیدهای Met165، Cys145، His41، Asn142، Gly143 و Leu141 نقش مهمی را در اتصال فلاونوئیدها به این پروتئین دارند (۳۹)؛ همچنین در سال ۲۰۲۰، چراک و همکاران به بررسی ترکیبات فلاونوئیدی گلیکوزیله‌شده به‌عنوان مهارکننده‌های پروتئاز اصلی پرداختند و اظهار داشتند که ترکیب Quercetin-3-O-rhamnoside بالاترین انرژی اتصال (۹/۷۰- کیلوکالری بر مول) را دارد و با آمینواسیدهای کلیدی Leu141، Phe140، Thr26 و Gly143 پیوند هیدروژنی برقرار کرده است (۴۰). در سال ۲۰۲۱، داس و همکاران به بررسی مهارکننده‌های پروتئاز اصلی پرداختند و نتایج مطالعهٔ آنان نشان داد که پروتئاز اصلی با آمینواسیدهای کاتالیتیکی His41 و Cys145 می تواند نقش امیدوارکننده ای برای طراحی، توسعه و پیشرفت داروهای کروناویروس داشته باشد (۴۱). علاوه بر این، در سال ۲۰۲۱، رهمان و همکاران به بررسی ترکیبات طبیعی روی پروتئاز اصلی با استفاده از روش های محاسباتی پرداختند. در این مطالعه، تعداد فراوانی از ترکیبات طبیعی برای کروناویروس بررسی شدند که نتایج بیانگر اتصال های قوی آمینواسیدهای His41 و Cys145 پروتئاز اصلی از طریق پیوند هیدروژنی و برهمکنش های هیدروفوب با ترکیبات بود (۳۱). در تحقیقی مشابه، عمرانی و همکاران (۲۰۲۱) اتصال مستحکم ترکیبات طبیعی با پروتئاز اصلی ویروس و مهار آن را نشان دادند (۴۲).

نتایج این مطالعه مشخص کرد که از میان آنالوگ‌های کوئرستین، ترکیبات Baicalein، Genistein، Naringenin و Quercetin به علت ویژگی‌های فارماکوکینتیکی مناسب و سمی نبودن، خواص بیولوژیک مطلوب و امتیاز داکینگ منفی و اتصالات قوی با آنزیم می توانند باعث مهار پروتئاز اصلی کووید-۱۹ شوند. هرچند انتظار می رود که با بررسی بیشتر و مطالعهٔ دقیق‌تر این ترکیبات در شرایط *in vitro* و *in vivo* بتوان از این ترکیبات طبیعی به‌عنوان مهارکننده های بالقوه در مهار آنزیم پروتئاز اصلی و درمان کووید-۱۹ استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی با کد مصوب ۳۳۶۴ و کد اخلاق IR.SKUMS.REC.1399.117 از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد است. بدین‌وسیله از آن معاونت محترم و مرکز تحقیقات بیوشیمی بالینی، پژوهشکدهٔ علوم پایه سلامت دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد نهایت قدردانی به‌عمل می‌آید.

تعارض منافع

طبق نظر نویسندگان هیچ گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

کد اخلاق: IR.SKUMS.REC.1399.117

References

1. Halim SA, Waqas M, Khan A, Al-Harrasi A. In silico prediction of novel inhibitors of SARS-CoV-2 main protease through structure-based virtual screening and molecular dynamic

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.1.6]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.4.66]

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.1.6]

[DOI: 10.52547/sjimu.30.4.66]

simulation. Pharmaceuticals 2021;14:896. doi.org/10.3390/ph14090896

2. Kase Y, Okano H. Neurological pathogenesis of SARS-CoV-2 (COVID-19): from virological features to clinical symptoms. Inflamm Regen 2021;41:1-7. doi.org/10.1186/s41232-021-00165-8
3. Rahbar-Karbasdehi E, Rahbar-Karbasdehi F. Clinical challenges of stress cardiomyopathy during coronavirus 2019 epidemic. Cell Mol Biomed Rep 2021;1: 88-90. doi.org/10.55705/cmbr.2021.145790.1018
4. Fazelinasab B. Biological Evaluation Of Coronaviruses And The Study Of Molecular Docking, Linalool, And Thymol As Orf1ab Protein Inhibitors And The Role Of Sars-Cov-2 Virus In Bioterrorism. J Ilam Uni Med Sci 2021; 28:77-96. doi.org/10.29252/sjimu.28.6.77
5. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak–an update on the status. Mil Med Res 2020;7:1-10. doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0
6. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020;579:270-73. doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7
7. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. J Virol 2000;74:8913-21. doi.org/10.1128/JVI.74.19.8913-8921.2000
8. Van Der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. Nat Med 2004;10:368-73. doi.org/10.1038/nm1024
9. Yang D, Leibowitz JL. The structure and functions of coronavirus genomic 3′ and 5′ ends. Virus Res 2015;206:120-33. doi.org/10.1016/j.virusres.2015.02.025
10. Drosten C, Günther S, Preiser W, Van Der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med 2003; 348:1967-76. doi.org/10.1056/NEJMoa030747
11. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2019;17:181-92. doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9
12. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med 2012;367:1814-20. doi.org/10.1056/NEJMoa1211721
13. Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, Chaudhary PK, Khanra S, Dhamija P, et al. Role of structural and non-structural proteins and therapeutic targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. Cells 2021;10:821. doi.org/10.3390/cells10040821
14. Chen W, Wang Z, Wang Y, Li Y. Natural bioactive molecules as potential agents against SARS-CoV-2. Front Pharmacol 2021;12. doi.org/10.3389/fphar.2021.702472
15. Kumar A, Choudhir G, Shukla SK, Sharma M, Tyagi P, Bhushan A, et al. Identification of phytochemical inhibitors against main protease of COVID-19 using molecular modeling approaches. J Biomol Struct Dyn 2021;39:3760-70. doi.org/10.1080/07391102.2020.1772112
16. Hussein R, Elkhair H. Molecular docking identification for the efficacy of some zinc complexes with chloroquine and hydroxy-chloroquine against main protease of COVID-19. J Mol Struct 2021;1231:129979. doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.129979
17. Gyebi GA, Elfiky AA, Ogunyemi OM, Ibrahim IM, Adegunloye AP, Adebayo JO, et al. Structure-based virtual screening suggests inhibitors of 3-chymotrypsin-like protease of SARS-CoV-2 from Vernonia amygdalina and Occinum gratissimum. Comput Biol Med 2021;136:104671. doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104671
18. Fontanet A, Autran B, Lina B, Kieny MP, Karim SSA, Sridhar D. SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. The Lancet 2021;397:952-54. doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00370-6
19. Volkan E. COVID-19: Structural considerations for virus pathogenesis, therapeutic strategies and vaccine design in the Novel SARS-CoV-2 Variants Era. Mol Biotechnol 2021;63:885-97. doi.org/10.1007/s12033-021-00353-4
20. Dai W, Zhang B, Jiang X-M, Su H, Li J, Zhao Y, et al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. Science 2020;368:1331-5. doi.org/10.1126/science.abb4489
21. Zandi H, Harismah K. Computer-based tools for structural characterizations and activity specifications of natural products: a quick review. Lab-in-Silico 2021;2:50-54. doi.org/10.22034/labinsilico21021050
22. Romano JD, Tatonetti NP. Informatics and computational methods in natural product drug discovery: a review and perspectives. Front Genet 2019;10:368. doi.org/10.3389/fgene.2019.00368
23. Orhan IE, Senol Deniz FS. Natural products as potential leads against coronaviruses: could they be encouraging structural models against SARS-CoV-2? Nat prod bioprospect 2020;10:171-86. doi.org/10.1007/s13659-020-00250-4
24. Pohl F, Kong Thoo Lin P. The potential use of plant natural products and plant extracts with antioxidant properties for the prevention/treatment of neurodegenerative diseases: in vitro, in vivo and clinical trials. Molecules 2018;23:3283. doi.org/10.3390/molecules23123283
25. Jo S, Kim S, Shin DH, Kim M-S. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. J Enzyme Inhib Med Chem 2020;35:145-51. doi.org/10.1080/14756366.2019.1690480
26. Rupasinghe H. Special Issue "flavonoids and their disease prevention and treatment potential": Recent advances and future perspectives. Molecules 2020;25:4746. doi.org/10.3390/molecules 25204746
27. Alzaabi MM, Hamdy R, Ashmawy NS, Hamoda AM, Alkhayat F, Khademi NN, et al. Flavonoids are promising safe therapy against COVID-19. Phytochem Rev 2021:1-22. doi.org/10.1007/s11101-021-09759-z
28. Singh S, Sk MF, Sonawane A, Kar P, Sadhukhan S. Plant-derived natural polyphenols as potential

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.1.6]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.4.66]

antiviral drugs against SARS-CoV-2 via RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibition: an in-silico analysis. J Biomol Struct Dyn 2021;39:6249-64. doi.org/10.1080/07391102.2020.1796810

29. Tallei TE, Tumilaar SG, Niode NJ, Kepel BJ, Idroes R, Effendi Y, et al. Potential of plant bioactive compounds as SARS-CoV-2 main protease (Mpro) and spike (S) glycoprotein inhibitors: a molecular docking study. Scientifica 2020;2020. doi.org/10.1155/2020/6307457. eCollection 2020
30. Priyandoko D, Widowati W, Subangkit M, Jasaputra D, Wargasetia T, Sholihah I, et al. Molecular docking study of the potential relevance of the natural compounds isoflavone and myricetin to COVID-19. Int J Bioautomation 2021;25:271. doi.org/10.7546/ijba.2021.25.3.000796
31. Rehman MT, AlAjmi MF, Hussain A. Natural compounds as inhibitors of SARS-CoV-2 main protease (3CLpro): A molecular docking and simulation approach to combat COVID-19. Curr Pharm Des 2021;27:3577-89. doi.org/10.2174/1381612826999201116195851
32. Mouffouk C, Mouffouk S, Mouffouk S, Hambaba L, Haba H. Flavonols as potential antiviral drugs targeting SARS-CoV-2 proteases (3CLpro and PLpro), spike protein, RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) and angiotensin-converting enzyme II receptor (ACE2). Eur J Pharmacol 2021;891:173759. doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173759
33. Alrasheid AA, Babiker MY, Awad TA. Evaluation of certain medicinal plants compounds as new potential inhibitors of novel corona virus (COVID-19) using molecular docking analysis. In Silico Pharmacol 2021;9:1-7. doi.org/10.1007/s40203-020-00073-8
34. Lipinski CA. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. J Pharmacol Toxicol Methods 2000; 44: 235-49. doi.org/10.1016/s1056-8719(00)00107-6
35. Egan WJ, Merz KM, Baldwin JJ. Prediction of drug absorption using multivariate statistics. J Med Chem 2000;43:3867-77. doi.org/10.1021/jm000292e
36. Goel RK, Singh D, Lagunin A, Poroikov V. PASS-assisted exploration of new therapeutic potential of natural products. Med Chem Res 2011;20:1509-14. doi.org/10.1007/s00044-010-9398-y
37. Muegge I, Heald SL, Brittelli D. Simple selection criteria for drug-like chemical matter. J Med Chem 2001;44:1841-46. doi.org/10.1021/jm015507e
38. Arora S, Lohiya G, Moharir K, Shah S, Yende S. Identification of potential flavonoid inhibitors of the SARS-CoV-2 main protease 6YNQ: a molecular docking study. Digital Chin Med 2020;3:239-48. doi.org/10.1016/j.dcmed.2020.12.003
39. Owis AI, El-Hawary MS, El Amir D, Aly OM, Abdelmohsen UR, Kamel MS. Molecular docking reveals the potential of Salvadora persica flavonoids to inhibit COVID-19 virus main protease. RSC Adv 2020;10:19570-75. doi.org/10.1039/D0RA03582C
40. Cherrak SA, Merzouk H, Mokhtari-Soulimane N. Potential bioactive glycosylated flavonoids as SARS-CoV-2 main protease inhibitors: A molecular docking and simulation studies. PLoS One 2020;15:e0240653. doi.org/10.1371/journal.pone.0240653
41. Das S, Sarmah S, Lyndem S, Singha Roy A. An investigation into the identification of potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease using molecular docking study. J Biomol Struct Dyn 2021;39:3347-57. doi.org/10.1080/07391102.2020.1763201
42. Omrani M, Bayati M, Mehrbod P, Bardazard KA, Nejad-Ebrahimi S. Natural products as inhibitors of COVID-19 main protease–A virtual screening by molecular docking. Pharm Sci 2021;27(Covid-19):S135-48. doi.org/10.34172/PS.2021.1