

Potential of *Fumaria Officinalis* Bioactive Compounds for α -Glucosidase Inhibition and Diabetes Prevention: Toxicity, Pharmacokinetic, and Molecular Docking Studies

Anita Rezaee, Morteza Sadeghi*

Department of Biochemistry, Sa.C., Islamic Azad University, Sanandaj, Iran

Abstract

Background: Diabetes mellitus is recognized as a complex metabolic syndrome primarily characterized by elevated blood glucose levels (hyperglycemia). α -glucosidase, located in the microvilli of the small intestine, play a pivotal role in the hydrolysis of complex carbohydrates into absorbable monosaccharides. However, the use of common chemical inhibitors of this enzyme, such as metformin, is frequently associated with undesirable side effects. The present research aims to evaluate the inhibitory potential of compounds isolated from *Fumaria officinalis* on α -glucosidase activity, utilizing computational (in silico) approaches.

Methods: This study was designed and executed with a descriptive-analytical approach, based on computational methodologies. Initially, the 3D structures of key compounds identified from *Fumaria officinalis* were retrieved from the PubChem database. Simultaneously, the crystal structure of the α -glucosidase was downloaded from the Protein Data Bank (PDB). The toxicity profile of the compounds was predicted using Toxtree and Protox II tools, and drug-likeness properties, based on Lipinski's rules, were assessed via the SwissADME server. Finally, molecular docking studies were conducted to investigate the interactions between the enzyme and the compounds of interest, employing AutoDock Tools 1.5.6 and Molegro Virtual Docker 6.0 software. Analysis of the molecular interactions resulting from docking was performed with Discovery Studio 3.5 software.

Results: The findings of this research indicate that all selected compounds from *Fumaria officinalis*, while adhering to Lipinski's rules and showing no predicted toxicity, exhibited favorable binding energies, positioning them as potential candidates for α -glucosidase inhibition. Among the evaluated compounds, Fumaricine and Chlorogenic Acid demonstrated the lowest binding energies, -7.18 and -7.83 kcal/mol, respectively, thus exhibiting the highest inhibitory potential compared to other compounds. Notably, the binding energies of these two compounds were significantly more negative than that of the standard inhibitor, metformin, indicating their stronger binding affinity to the enzyme's active site.

Conclusion: Based on the results obtained from this computational study, it can be inferred that Fumaricine and Chlorogenic Acid, as the most prominent compounds found in *Fumaria officinalis*, act as more effective inhibitors due to their ability to form stronger hydrogen and hydrophobic interactions with key amino acids in the α -glucosidase enzyme's active site. Therefore, it is suggested that further in vitro and in vivo studies be conducted on these compounds to comprehensively validate their potential in the prevention and management of diabetes mellitus.

Keywords: Diabetes mellitus, α -glucosidase, *Fumaria officinalis*, Inhibitor, Binding energy

Received: August 31, 2025; Accepted: May 16, 2026

Please cite this article as:

Rezaee A, Sadeghi M. Potential of *Fumaria Officinalis* Bioactive Compounds for α -Glucosidase Inhibition and Diabetes Prevention: Toxicity, Pharmacokinetic, and Molecular Docking Studies. *ijdl*. 2026; 26(2):194-208.

DOI: [10.18502/ijdl.v26i2.21922](https://doi.org/10.18502/ijdl.v26i2.21922)

*Corresponding Author Morteza Sadeghi; Email: mortezasadeghi@iau.ac.ir, Add: Department of Biochemistry, Imam Khomeini Faculty of Medical Sciences, Besat Town, Islamic Azad University, Sanandaj, Kurdistan, Iran, Tel: +988733184713

پتانسیل ترکیبات زیست فعال شاه تره در مهار آلفا گلوکوزیداز و پیشگیری از دیابت: بررسی های سمیت، فارماکوکینتیک و مطالعات داکینگ مولکولی

آنیثا رضایی، مرتضی صادقی *

گروه بیوشیمی، واحد سنجش، دانشگاه آزاد اسلامی، سنجند، ایران

چکیده

مقدمه: دیابت شیرین به عنوان یک سندرم متابولیک پیچیده شناخته می شود که مشخصه اصلی آن افزایش سطح گلوکز خون (هایپرگلیسمی) است. آنزیم های آلفا-گلوکوزیداز، واقع در میکروویلی های روده کوچک، نقش محوری در هیدرولیز کربوهیدرات های پیچیده به مونوساکاریدهای قابل جذب ایفا می کنند. با این حال، استفاده از مهارکننده های شیمیایی رایج این آنزیم، نظیر متفورمین، اغلب با عوارض جانبی نامطلوبی همراه است. هدف از پژوهش حاضر، ارزیابی پتانسیل مهارتی ترکیبات جداسازی شده از گیاه *Fumaria officinalis* بر فعالیت آنزیم آلفا-گلوکوزیداز با بهره گیری از رویکردهای محاسباتی (این سیلیکو) است. **روش ها:** این مطالعه با رویکرد توصیفی-تحلیلی و براساس روش شناسی های محاسباتی طراحی و اجرا گردید. در گام نخست، ساختار سه بعدی ترکیبات مهم شناسایی شده از *Fumaria officinalis* از پایگاه داده PubChem استخراج شد. هم زمان، ساختار بلوری آنزیم آلفا-گلوکوزیداز نیز از بانک داده پروتئین (PDB) دانلود گردید. پیش بینی پروفایل سمیت ترکیبات با استفاده از ابزارهای Toxtree و Protox II، و ارزیابی ویژگی های داروهمانندی براساس قوانین لیپینسکی با بهره گیری از سرور SwissADME صورت پذیرفت. در نهایت، مطالعات داکینگ مولکولی برای بررسی برهم کنش های بین آنزیم و ترکیبات مورد نظر با استفاده از نرم افزارهای AutoDock Tools 1.5.6 و Molegro Virtual Docker 6.0 انجام شد. تجزیه و تحلیل تعاملات مولکولی حاصل از داکینگ نیز با نرم افزار Discovery Studio 3.5 صورت گرفت.

یافته ها: یافته های این پژوهش حاکی از آن است که تمامی ترکیبات منتخب از *Fumaria officinalis*، ضمن رعایت قوانین لیپینسکی و عدم نمایش سمیت پیش بینی شده، از انرژی های اتصال مناسبی برخوردار بوده و می توانند به عنوان کاندیداهای بالقوه برای مهار آنزیم آلفا-گلوکوزیداز مطرح شوند. در میان ترکیبات مورد ارزیابی، فوماریسین و کلروژنیک اسید به ترتیب با انرژی های اتصال $-7/18$ و $-7/83$ کیلوکالری بر مول، پایین ترین مقادیر انرژی اتصال و در نتیجه بالاترین پتانسیل مهارتی را نسبت به سایر ترکیبات نشان دادند. قابل توجه است که انرژی اتصال این دو ترکیب، به نحو معناداری منفی تر از مهارکننده استاندارد، متفورمین، بود که نشان دهنده تمایل اتصال قوی تر آنها به جایگاه فعال آنزیم است.

نتیجه گیری: براساس نتایج حاصل از این مطالعه محاسباتی، می توان چنین استنباط کرد که فوماریسین و کلروژنیک اسید، به عنوان برجسته ترین ترکیبات موجود در *Fumaria officinalis*، به دلیل توانایی ایجاد برهم کنش های هیدروژنی و هیدروفوبیک قوی تر با اسیدهای آمینه کلیدی در جایگاه فعال آنزیم آلفا-گلوکوزیداز، مهارکننده های مؤثرتری محسوب می شوند. لذا، پیشنهاد می شود که مطالعات تکمیلی برون تنی (in vitro) و درون تنی (in vivo) بر روی این ترکیبات انجام گیرد تا پتانسیل آنها در پیشگیری و کنترل پیشرفت دیابت ملیتوس به طور جامع تر مورد تأیید قرار گیرد.

واژگان کلیدی: دیابت ملیتوس، *Fumaria officinalis*، آلفا-گلوکوزیداز، مهارکننده، انرژی اتصال

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۶/۰۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۲/۲۶

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Rezaee A, Sadeghi M. Potential of *Fumaria Officinalis* Bioactive Compounds for α -Glucosidase Inhibition and Diabetes Prevention: Toxicity, Pharmacokinetic, and Molecular Docking Studies. *ijdl*. 2026; 26(2):194-208.

* **نویسنده مسئول:** مرتضی صادقی، آدرس: کردستان، سنجند، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرک بعثت، دانشکده علوم پزشکی امام خمینی (ره)، گروه بیوشیمی، تلفن: ۰۹۹۲۳۰۳۲۳۰۷، پست الکترونیک: mortezasadeghi@iau.ac.ir

مقدمه

دیابت شیرین، که به‌عنوان یک اختلال متابولیک پیچیده شناخته می‌شود، تهدیدی جدی و فراگیر برای سلامت جهانی به‌شمار می‌رود. شیوع این بیماری با سرعتی فزاینده در حال افزایش است، به گونه‌ای که پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۴۵ میلادی، حدود ۶۲۹ میلیون نفر در سراسر جهان با پیامدهای آن درگیر شوند [۱، ۲]. یکی از بارزترین ویژگی‌های دیابت شیرین، بروز هایپرگلیسمی پس از صرف غذا (Postprandial Hyperglycemia) است؛ وضعیتی که ارتباط تنگاتنگی با عوارض شدید و بعضاً ناتوان‌کننده نظیر نفروپاتی (آسیب کلیوی)، نوروپاتی (آسیب عصبی)، رتینوپاتی (آسیب شبکیه چشم) و بیماری‌های قلبی-عروقی دارد [۳، ۴].

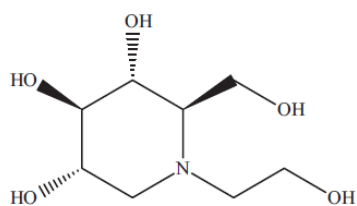
در مسیر پاتوفیزیولوژی هایپرگلیسمی، فعالیت فیزیولوژیک آنزیم آلفا-گلوکوزیداز (EC 3.2.1.20) نقش محوری ایفا می‌کند. این آنزیم کلیدی، به‌عنوان اصلی‌ترین آنزیم هیدرولیتیک در روده کوچک، وظیفه‌ای حیاتی در مراحل پایانی کاتابولیسم گلیکان‌ها (یعنی تجزیه کربوهیدرات‌های پیچیده) بر عهده دارد. حاصل این فرایند، تولید و رهاسازی گلوکز به جریان خون است [۵، ۶]. بنابراین، تعدیل و مهار فعالیت آلفا-گلوکوزیداز به‌عنوان یک راهبردی قانع‌کننده و بسیار کارآمد برای تنظیم مؤثر سطوح قند خون و بازگرداندن آن به حالت طبیعی، مطرح می‌گردد. این رویکرد، دریچه‌ای نوین به سوی مداخلات درمانی برای پیشگیری و کنترل هایپرگلیسمی پس از غذا و در نهایت، مدیریت بهتر دیابت شیرین می‌گشاید.

هرچند مهارکننده‌های مؤثر آلفا-گلوکوزیداز نظیر میگلیتول، آکاربوز و وگلیبوز (شکل ۱)، به‌طور مرسوم برای تأخیر در بروز هایپرگلیسمی پس از صرف غذا در بیماران دیابتی به‌کار گرفته می‌شوند، اما مصرف آنها غالباً با عوارض جانبی شدید و ناخوشایندی همراه است. این عوارض می‌توانند شامل دردهای شکمی، سمیت کبدی (هپاتوتوکسیسیته) و اسهال چرب باشند که به‌طور محسوس کیفیت زندگی بیماران را تحت تأثیر قرار می‌دهند [۷، ۸]. با توجه به این پیامدهای نامطلوب و عوارض جانبی مرتبط با داروهای سنتزی، طراحی و کشف مهارکننده‌های نوین، ایمن‌تر و در عین حال مؤثرتر، به‌عنوان یک راهبرد امیدبخش برای درمان دیابت مطرح شده است [۹، ۱۰]. از همین روست که در سال‌های اخیر، توجه فزاینده‌ای به مطالعه و کاوش در ترکیبات و مهارکننده‌های مشتق‌شده از گیاهان دارویی و منابع طبیعی معطوف گشته است. این رویکرد، مسیری بالقوه و بسیار نویدبخش را برای کشف جایگزین‌هایی ایمن‌تر و کارآمدتر در راهبرد درمانی دیابت شیرین فراهم می‌آورد. این منابع طبیعی، گنجینه‌ای از ترکیبات با

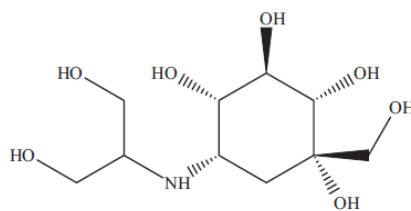
پتانسیل دارویی هستند که می‌توانند با سازکارهای متفاوت یا با پروفایل ایمنی بهتر، به مدیریت این بیماری کمک کنند.

گیاه شاه‌تره (نام علمی: *Fumaria officinalis*)، گیاهی علفی از تیره پاپاوراسه (Papaveraceae) است که به‌طور گسترده در مناطق مختلف جهان، از جمله ایران، یافت می‌شود. این گیاه به‌دلیل داشتن ترکیبات متنوع و خواص دارویی بالقوه، از دیرباز در طب سنتی مورد استفاده قرار گرفته است [۱۱]. مطالعات فیتوشیمیایی نشان داده‌اند که شاه‌تره حاوی ترکیبات مختلفی از جمله آلکالوئیدها (مانند پروتوپین، سانگوینارین، و فورمارین)، فلاونوئیدها (مانند روتین و کوئرستین)، اسیدهای فنولیک (مانند اسید کافئیک و اسید کلروژنیک) و تانن‌ها است. برخی از این ترکیبات، به‌ویژه آلکالوئیدها و فلاونوئیدها، به‌دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و ضد دیابتی بالقوه، مورد توجه قرار گرفته‌اند. مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی نشان داده‌اند که عصاره شاه‌تره می‌تواند به کاهش قند خون، بهبود تحمل گلوکز و کاهش مقاومت به انسولین کمک کند [۱۲].

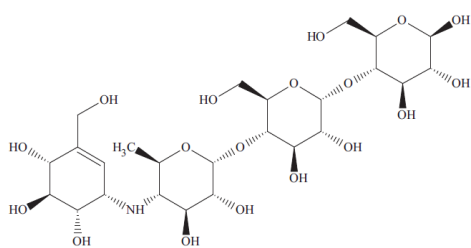
امروزه، ترکیبات طبیعی استخراج‌شده از منابع گیاهی، جانوری و میکروبی، به‌دلیل پتانسیل آنها در کاهش قند خون، مورد توجه ویژه‌ای قرار گرفته‌اند. در این راستا، به‌منظور شناسایی سریع و کارآمد ترکیبات مؤثر، روش داکینگ مولکولی به‌عنوان یک ابزار غربالگری ارزشمند و پُرکاربرد، جایگاه ویژه‌ای یافته است. این تکنیک امکان پیش‌بینی نحوه اتصال و برهم‌کنش ترکیبات با اهداف مولکولی مرتبط با تنظیم قند خون را فراهم می‌سازد و به تسریع فرایند کشف داروهای جدید کمک می‌کند. این تکنیک، به‌عنوان ابزاری کارآمد، امکان بررسی دقیق و جزئی کمپلکس‌های آنزیم-سوبسترا را فراهم می‌آورد. داکینگ مولکولی توانسته است با موفقیت، در کنار روش‌های «درون‌تنی» (*in vivo*) و «برون‌تنی» (*in vitro*)، به رمزگشایی سازکارهای پیچیده‌ای که زیربنای اتصال لیگاندها به مولکول‌های هدف هستند، کمک شایانی کند [۱۳، ۱۴]. این رویکرد یکپارچه، دیدگاهی جامع‌تر و عمیق‌تر از تعاملات مولکولی در اختیار ما قرار می‌دهد و مسیر را برای کشف و توسعه داروهای جدید هموار می‌سازد. لذا در این مطالعه، به بررسی و تحلیل تعاملات مهم‌ترین ترکیبات موجود در شاه‌تره با آنزیم آلفا-گلوکوزیداز پرداخته شده است. با توجه به نقش این ترکیبات در کاهش سطح گلوکز خون، میزان مهار هر یک از این ترکیبات در شرایط *In silico* و با استفاده از روش داکینگ مولکولی ارزیابی گردید. همچنین، سمیت و پارامترهای فارماکوکینتیکی هر یک از ترکیبات مورد بررسی قرار گرفت تا بهترین ترکیب یا نامزد دارویی به‌منظور پیشگیری از دیابت شناسایی شود.



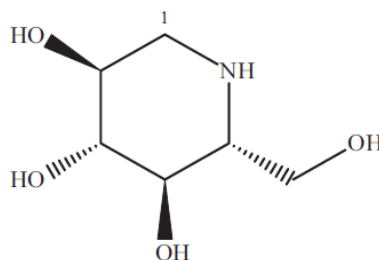
میگلیتول



ووگلیبوز



آکاربوز



۱-دئوکسی نوگیریمایسین

شکل ۱- ساختار شیمیایی مهارکننده های آنزیم آلفاگلوکوزیداز [۱۵].

روش ها

مرحله برای اطمینان از صحت و کیفیت ورودی های لازم برای شبیه سازی های بعدی حیاتی است. همزمان، برای انجام مطالعات داکینگ مولکولی، ساختار کریستالوگرافی آنزیم هدف، یعنی آلفا-گلوکوزیداز، از پایگاه داده پروتئینی^۱ (PDB) که یک منبع جهانی برای اطلاعات ساختارهای سه بعدی بیومولکول ها است، بازیابی شد. این ساختار با گدشناسایی PDB ID: 3A4A که دارای لیگاند اضافی GLU و با قدرت تفکیک (2.37 آنگستروم) که نشان دهنده کیفیت بالای ساختار است)، از آدرس اینترنتی <http://www.rcsb.org> دریافت گردید. این ساختار پروتئینی به عنوان گیرنده در مطالعات داکینگ مورد استفاده قرار گرفت (شکل ۲)

این مطالعه با اتخاذ یک رویکرد توصیفی-تحلیلی طراحی و اجرا گردید. در فاز اولیه این پژوهش، تمرکز بر شناسایی و گردآوری اطلاعات مربوط به ترکیبات فعال زیستی شاخص موجود در گیاه *Fumaria officinalis* بود. این ترکیبات با استناد به بررسی های جامع و دقیق مقالات علمی معتبر و به روز که در پایگاه های داده علمی و تخصصی نمایه شده اند، استخراج و مورد ارزیابی مقدماتی قرار گرفتند تا ترکیبات با پتانسیل دارویی بالاتر شناسایی شوند. در مرحله بعدی، به منظور آماده سازی برای مطالعات مدل سازی مولکولی، ساختار سه بعدی هر یک از ترکیبات فعال زیستی انتخاب شده با دقت بالا و با استفاده از نرم افزار تخصصی ChemSketch ترسیم گردید. این



شکل ۲- ساختار سه بعدی آنزیم آلفاگلوکوزیداز با کد 3A4A

^۱Protein Data Bank

داکینگ مولکولی

به‌منظور انجام دقیق و مؤثر مطالعات داکینگ مولکولی، از نرم‌افزار ADT^۱ نسخه ۲/۴ به‌عنوان یک ابزار جامع در آماده‌سازی فایل‌ها و اجرای محاسبات داکینگ استفاده گردید [۱۶]. پیش از آغاز فرایند داکینگ، بهینه‌سازی انرژی (Energy Minimization) ساختار فضایی ترکیبات مورد مطالعه و همچنین مولکول آنزیم آلفا-گلوکوزیداز امری ضروری بود تا از صحت ساختار و کاهش خطاهای احتمالی ناشی از انرژی‌های بالا اطمینان حاصل شود. به این منظور، از نرم‌افزار Chimera نسخه ۱/۷، با قابلیت‌های پیشرفته در مدل‌سازی مولکولی و بهینه‌سازی انرژی، استفاده گردید. در ادامه فرایند آماده‌سازی، با استفاده از نرم‌افزار Notepad++ (به‌عنوان یک ویرایشگر متن ساده و کارآمد)، مولکول آنزیم خالص‌سازی شد. این فرایند شامل حذف مولکول‌های آب، لیگاندهای اضافی (غیرضروری)، و سایر مواد مزاحم موجود در فایل PDB بود تا از تداخل آنها در محاسبات داکینگ جلوگیری شود. پس از خالص‌سازی، فایل ساختار سه‌بعدی آنزیم با فرمت PDB مجدداً ذخیره و به‌عنوان ورودی اصلی در نرم‌افزار ADT مورد استفاده قرار گرفت. برای آماده‌سازی پروتئین به‌منظور داکینگ، اتم‌های هیدروژن قطبی (Polar Hydrogen Atoms) به ساختار پروتئین افزوده شدند تا تعاملات هیدروژنی صحیح بین پروتئین و لیگاندها در نظر گرفته شوند. بار اتمی (Atomic Charges) پروتئین نیز با استفاده از مدل Kollman charges، که یک روش استاندارد برای تخصیص بار در مدل‌سازی مولکولی است، تعیین گردید. به‌طور مشابه، بار جزئی (Partial Charges) ترکیبات (لیگاندها) با استفاده از روش محاسباتی Gasteiger، که یک روش سریع و کارآمد برای تخمین بارها است، محاسبه گردید. در مرحله تنظیمات داکینگ، ابعاد باکس محاسباتی (Grid Box Dimensions) به‌منظور پوشش کامل ناحیه فعال آنزیم و امکان بررسی تمامی حالت‌های اتصال محتمل، به‌میزان 86 × 93 × 86 آنگستروم تعیین شد. فاصله شبکه‌ای (Grid Spacing)، که تعیین‌کننده دقت محاسبات داکینگ است، معادل ۰/۳۷۲ آنگستروم انتخاب گردید. این مقدار فاصله، تعادلی مناسب بین دقت و سرعت محاسبات ایجاد می‌کند. در نهایت، پس از انجام محاسبات داکینگ و به‌دست آوردن نتایج، با بهره‌گیری از نرم‌افزار Discovery Studio نسخه ۳/۵، تحلیل دقیقی از برهم‌کنش‌های مولکولی و نوع پیوندهای موجود بین ترکیبات هدف و آنزیم آلفا-گلوکوزیداز صورت گرفت. این تحلیل شامل بررسی پیوندهای هیدروژنی، پیوندهای واندروالسی،

و پیوندهای آب‌گریز بود که نقش کلیدی در تثبیت لیگاند در جایگاه فعال آنزیم دارند.

ارزیابی خواص^۲ ADME و تطابق با قواعد لپینسکی

در راستای شناسایی و اعتبارسنجی پتانسیل ترکیبات بیواکتیو استخراج شده از گیاه *Fumaria officinalis* به‌عنوان بازدارنده‌های مؤثر آنزیم آلفا-گلوکوزیداز- که نقش محوری در مدیریت هایپرگلیسمی ایفا می‌کند- ارزیابی دقیق خواص فیزیکوشیمیایی و دارویی این ترکیبات از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. پیش‌بینی قابلیت جذب دهانی (Oral Bioavailability) یکی از حیاتی‌ترین مراحل در فرایند کشف و توسعه دارو است، زیرا تعیین می‌کند که آیا یک مولکول کاندید می‌تواند پس از مصرف خوراکی، به اندازه کافی در جریان خون جذب شود تا اثر درمانی خود را نشان دهد. در حال حاضر، این پیش‌بینی اغلب با استفاده از قوانین تجربی و فیلترهای سریع مانند قانون پنج لپینسکی (Lipinski's Rule of Five) انجام می‌شود. ترکیباتی که از این معیارها تجاوز کنند، احتمالاً مشکلات جدی در جذب یا نفوذپذیری غشای روده خواهند داشت و شانس موفقیت آنها به‌عنوان داروی خوراکی کاهش می‌یابد. با این حال، این قوانین صرفاً راهنمایی‌های اولیه هستند و برای اطمینان بیشتر، معمولاً از روش‌های پیشرفته‌تر محاسباتی و مدل‌سازی‌های کامپیوتری نیز در کنار آنها استفاده می‌شود تا دقت پیش‌بینی افزایش یابد. [۱۷]. به‌منظور ارزیابی قابلیت جذب دارویی و خواص شبه‌دارویی (Drug-likeness) ترکیبات شاخص *Fumaria officinalis*، ساختار مولکولی آنها تحت بررسی‌های محاسباتی دقیق قرار گرفت. این ترکیبات براساس چهار معیار اصلی قانون لپینسکی، شامل وزن مولکولی ($\text{Molecular Weight} < 500 \text{ Da}$)، تعداد دهندگان پیوند هیدروژنی ($\text{Number of H-Bond Donors} < 5$)، تعداد پذیرندگان پیوند هیدروژنی ($\text{Number of H-Bond Acceptors} < 10$) و ضریب توزیع اکتانول/آب ($\text{Log P} < 5$)، مورد تحلیل قرار گرفتند (جدول ۱). نتایج حاصل از این ارزیابی‌های *in silico*، بینش‌های مهمی را در خصوص پتانسیل این ترکیبات برای عبور از موانع بیولوژیکی و رسیدن به هدف دارویی فراهم آورد. تحلیل داده‌ها نشان داد که غالبیت قریب به اتفاق ترکیبات مورد مطالعه، به‌طور کامل از معیارهای تعیین‌شده توسط قانون لپینسکی تبعیت می‌کنند. این انطباق بالا، به‌طور قاطع، دلالت بر پتانسیل مطلوب این ترکیبات برای دارا بودن خواص فارماکوکینتیکی مناسب،

² Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion¹ Auto Dock Tools

تعیین ویژگی های فیزیکوشیمیایی و مرتبط با قاعده لیپینسکی، داده های ساختاری سه بعدی ترکیبات از پایگاه داده معتبر SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>) استخراج و با دقت مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. این رویکرد محاسباتی، نقش حیاتی در فیلتراسیون اولیه ترکیبات، کاهش هزینه های زمانی و مالی در مراحل بعدی کشف دارو، و تمرکز بر کاندیداهایی با پتانسیل دارویی بالاتر ایفا می کند.

به ویژه قابلیت جذب و فراهمی زیستی خوراکی در سیستم های بیولوژیک دارد. تنها استثنا در میان ترکیبات مورد بررسی، ترکیب دلفینیدین (Delphinidin) بود که تعداد دهندگان پیوند هیدروژنی آن از حد مجاز (۵) فراتر رفته بود. این ویژگی ممکن است بر قابلیت جذب دهانی آن تأثیر بگذارد و نیازمند بررسی های بیشتر در مطالعات آینده باشد. جهت انجام این تحلیل های محاسباتی و

جدول ۱- تطابق ترکیبات شاخص *Fumaria officinalis* با قواعد لیپینسکی به منظور ارزیابی پتانسیل داروهماندی و پیش بینی قابلیت جذب دهانی، مورد تحلیل محاسباتی قرار گرفت

Compound name	Hydrogen bond donors (≤ 5)	Hydrogen bond acceptors (≤ 10)	Molecular mass (< 500)	Logp (< 5)
Delphinidin	6	6	303.24	3.1
Fumaric Acid	2	4	116.07	-0.3
Cryptopine	0	6	369.15	2.9
Sinactine	0	5	339.14	3.1
Stylopine	0	5	323.11	3.0
Fumaritine	2	6	355.4	2
Fumaricine	1	6	369.42	2.3
Fumariline	0	6	351.4	3
Sanguinarine	0	4	332.3	4.4
Chlorogenic Acid	5	9	354.31	-0.4

حاضر، ارزیابی جامع خصوصیات سم شناختی هر یک از ترکیبات شاخص *Fumaria officinalis* از طریق روش های محاسباتی (*in silico*) انجام گرفت. پارامترهای سم شناسی متعددی مورد بررسی قرار گرفتند که شامل سمیت کبدی (Hepatotoxicity)، سرطان زایی (Carcinogenicity)، سمیت ایمنی (Immunotoxicity)، جهش زایی (Mutagenicity) و کلاس سمیت حاد (Acute Toxicity Class) می شوند. این تحلیل های پیش بینی کننده با استفاده از سرور آنالین معتبر ProTox-II (قابل دسترس در <http://tox.charite.de/prottox>) و نرم افزار تخصصی Toxtree نسخه ۲.۵.۴ صورت پذیرفتند [۱۸].

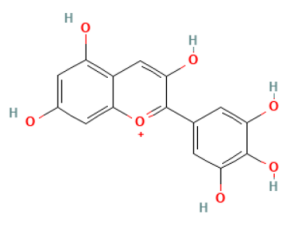
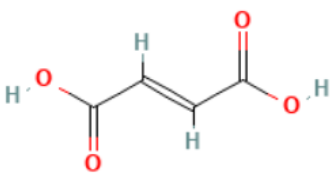
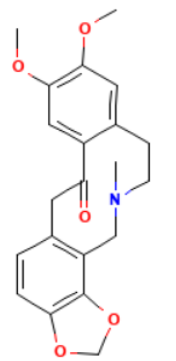
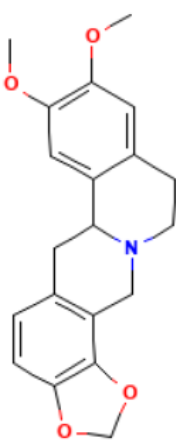
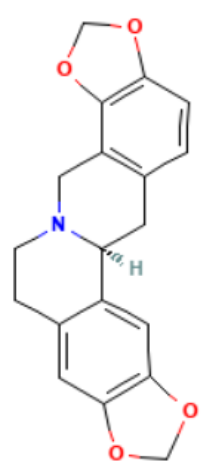
نتایج تفصیلی این بررسی ها، که بینشی ارزشمند در خصوص ایمنی بالقوه این ترکیبات فراهم می آورد، در جدول ۳ گردآوری و ارائه شده است. این رویکرد، گام مهمی در انتخاب هوشمندانه ترکیبات امیدبخش برای مطالعات دارویی آتی به شمار می رود.

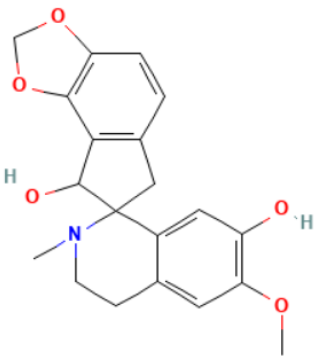
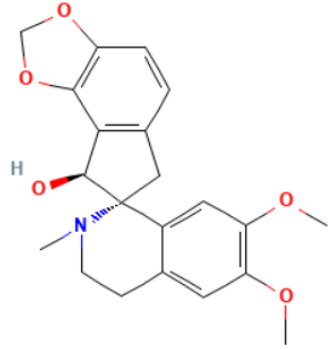
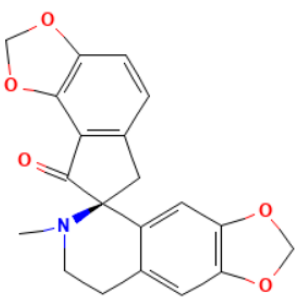
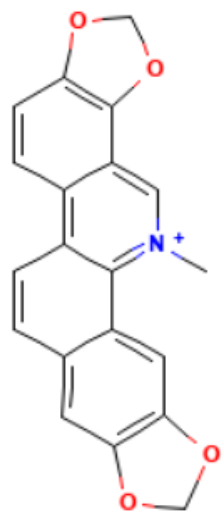
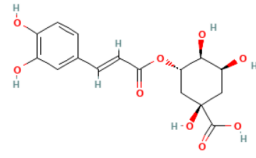
شناسایی ترکیبات فیتوشیمیایی و ارزیابی جامع خصوصیات سم شناختی ترکیبات شاخص *Fumaria officinalis*

بررسی های فیتوشیمیایی نشان می دهد که *Fumaria officinalis* دارای طیف وسیعی از متابولیت های ثانویه، به ویژه آلکالوئیدها و ترکیبات فنولی است که هر یک می توانند به تنهایی یا به صورت سینرژیک، مسئول اثرات بیولوژیکی مشاهده شده باشند. از جمله مهم ترین ترکیبات آلکالوئیدی شناسایی شده در *Fumaria officinalis* که پتانسیل دارویی قابل توجهی از خود نشان داده اند، می توان به فوماریلین (Fumariline)، فوماریسین (Fumaricine)، فوماریتین (Fumaritine) و کریپتوپین (Cryptopine) اشاره کرد. علاوه بر آلکالوئیدها، ترکیبات فنولی متعددی نیز در این گیاه یافت می شوند که به دلیل خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی شان مورد توجه قرار گرفته اند. برجسته ترین این ترکیبات شامل اسید کلروژنیک (Chlorogenic Acid) و اسید کوماریک (Coumaric Acid) هستند که جزئیات ساختاری و حضور آنها در جدول ۲ به صورت جامع ارائه شده است.

در مسیر کشف و توسعه یک کاندید دارویی مؤثر و ایمن، عدم سمیت ترکیبات به عنوان یک فاکتور اولویت دار و حیاتی مطرح می شود. پیش از انجام هرگونه مطالعه *in vitro* یا *in vivo*، ارزیابی اولیه سم شناسی می تواند به شناسایی زود هنگام ترکیبات با خطر بالا و تمرکز بر مولکول های ایمن تر کمک کند و از صرف زمان و هزینه گزاف جلوگیری نماید. بر این اساس، در مطالعه

جدول ۲- فرمول مولکولی و شناسه Pubchem ترکیبات مهم *Fumaria officinalis*.

Compound name	Molecular Formula	Chemical Structure	Pubchem ID
Delphinidin	C ₁₅ H ₁₁ O ₇		128853
Fumaric Acid	C ₄ H ₄ O ₄		444972
Cryptopine	C ₂₁ H ₂₃ NO ₅		72616
Sinactine	C ₂₀ H ₂₁ NO ₄		5321317
Stylopine	C ₁₉ H ₁₇ NO ₄		440583

Fumaritine	$C_{20}H_{21}NO_5$		366269
Fumaricine	$C_{21}H_{23}NO_5$		442236
Fumariline	$C_{20}H_{17}NO_5$		159888
Sanguinarine	$C_{20}H_{14}NO_4$		5154
Chlorogenic Acid	$C_{16}H_{18}O_9$		1794427

جدول ۳- بررسی سمیت و کلاس سمیت ترکیبات

Compounds	Hepatotoxicity	Carcinogenicity	Immunotoxicity	Mutagenicity	Toxicity Class
Delphinidin	N.H	N.C	N.I	N.M	IV
Fumaric Acid	N.H	N.C	N.I	N.M	IV
Cryptopine	N.H	N.C	N.I	N.M	V
Sinactine	N.H	N.C	N.I	N.M	III
Stylopine	N.H	N.C	N.I	N.M	IV
Fumaritine	N.H	N.C	N.I	N.M	V
Fumaricine	N.H	N.C	N.I	N.M	V
Fumariline	N.H	N.C	N.I	N.M	V
Sanguinarine	N.H	N.C	N.I	N.M	V
Chlorogenic Acid	N.H	N.C	N.I	N.M	IV

مخفف‌ها N.H: فاقد سمیت کبدی، N.C: فاقد سرطان‌زایی، N.I: فاقد سمیت ایمنی، N.M: فاقد موتازن بودن

یافته‌ها

سمیت قابل توجهی از خود بروز ندادند. همچنین، تحلیل کلاس سمیت ترکیبات، که شاخصی از میزان کلی سمیت یک مولکول است (کلاس I نشان‌دهنده بالاترین و کلاس VI نشان‌دهنده کمترین سمیت است)، بیانگر آن است که هیچ کدام از ترکیبات مورد بررسی در کلاس I قرار نمی‌گیرند. این نتایج به صورت قاطع نشان می‌دهد که اکثر ترکیبات شناسایی شده در *Fumaria officinalis*، از لحاظ سم‌شناسی، پروفایل ایمنی مطلوبی داشته و خطر قابل توجهی برای سیستم بیولوژیکی ایجاد نمی‌کنند.

نتایج حاصل از مطالعات داکینگ مولکولی، که به منظور بررسی نحوه برهم‌کنش و تمایل اتصال هر یک از ترکیبات فیتوشیمیایی *Fumaria officinalis* با آنزیم آلفا-گلوکوزیداز انجام شد، در جدول ۴ به تفصیل ارائه شده است. همان‌طور که از داده‌ها مشهود است، براساس مقادیر انرژی اتصال (Binding Energy)، تمامی ترکیبات مورد بررسی، تمایل اتصال (Affinity) مناسب و قوی‌ای با جایگاه فعال آنزیم آلفا-گلوکوزیداز از خود نشان دادند.

تحلیل جزئیات این برهم‌کنش‌ها، شامل انرژی اتصال، و همچنین نوع و تعداد ایتراکشن‌های هیدروژنی (Hydrogen Bond Interactions) و هیدروفوبی (Hydrophobic Interactions) بین ترکیبات لیگاند و باقیمانده‌های آمینواسیدی آنزیم، نشان‌دهنده سازگار مولکولی اتصال و تثبیت لیگاندها در جایگاه فعال آنزیم است. این داده‌ها نه تنها قدرت اتصال را تأیید می‌کنند، بلکه بینشی عمیق در مورد چگونگی مهار آنزیم در سطح مولکولی فراهم می‌آورند و پتانسیل این ترکیبات را به عنوان مهارکننده‌های مؤثر آلفا-گلوکوزیداز برجسته می‌سازند.

در راستای شناسایی ترکیبات امیدبخش با پتانسیل دارویی از گیاه *Fumaria officinalis*، ارزیابی دقیق ویژگی‌های داروهمانندی (Drug-likeness) کلیه ترکیبات کلیدی شناسایی شده در این گیاه، مطابق با قانون پنج لیپینسکی^۱ صورت پذیرفت [۱۹]. این قانون، به عنوان یک معیار تجربی استاندارد در شیمی دارویی، راهنمایی برای پیش‌بینی قابلیت جذب و نفوذپذیری ترکیبات دارویی از مسیر دهانی (Oral Bioavailability) ارائه می‌دهد. براساس این قانون، یک کاندید دارویی مناسب برای جذب دهانی باید وزن مولکولی کمتر از ۵۰۰ دالتون، دهنده پیوند هیدروژنی کمتر یا مساوی با ۱۰ و همچنین $\log p^2$ (ضریب تسهیم اکتانول به آب) کمتر از ۵ داشته باشد. نتایج حاصل از این ارزیابی، که به تفصیل در جدول ۱ ارائه شده است، نشان می‌دهد که تمامی ترکیبات شاخص مورد بررسی، به استثنای دلفینیدین (Delphinidin)، به طور کامل از معیارهای قانون لیپینسکی پیروی می‌کنند. این یافته حاکی از آن است که بخش عمده‌ای از ترکیبات موجود در *Fumaria officinalis* از نظر قابلیت جذب و نفوذپذیری بیولوژیکی، دارای خصوصیات فیزیکوشیمیایی مطلوب بوده و پتانسیل لازم برای توسعه به عنوان عوامل دارویی خوراکی را دارا هستند. انطباق بالای این ترکیبات با قانون لیپینسکی، گام نخست مهمی در تأیید قابلیت داروهمانندی آنها به شمار می‌رود. علاوه بر این، به منظور تضمین ایمنی و کاهش خطرهای سم‌شناختی، پروفایل سمیت و کلاس سمی بودن ترکیبات نیز به دقت مورد ارزیابی قرار گرفت. معیار اصلی در انتخاب یک ترکیب به عنوان نامزد دارویی، ایمن بودن (Safety) آن است؛ به این معنا که ترکیب نباید هیچ گونه عوارض سمی قابل توجهی از خود نشان دهد [۲۰، ۲۱]. همان‌طور که در جدول ۳ به وضوح مشخص است، نتایج ارزیابی‌های سم‌شناختی *in silico* نشان داد که هیچ کدام از ترکیبات مورد مطالعه، به استثنای فرولیک اسید (Ferulic Acid) که سمیت ایمنی (Immunotoxicity) جزئی را نشان داد، هیچ گونه

² Partition-coefficient

¹ Lipinski's Rule of Five

جدول ۴- برهم‌کنش و انرژی اتصال ترکیبات با اسیدهای آمینه آلفاگلوکوزیداز

Compounds	Binding energy (Kcal/mol)	Hydrogen interaction	Hydrophobic interaction
Delphinidin	-5.62	Asp352	Asp352, Tyr316
Fumaric Acid	-5.97	Arg442, Glu411	Asp69, Tyr158
Cryptopine	-5.27	Arg442	Asp69, Tyr158
Sinactine	-6.12	Asp352	Gln353, Asp215, Arg213
Stylopine	-5.33	---	Tyr72, Asp69, Tyr158
Fumaritine	-6.19	Asp352, Glu277	Asp69, Tyr158, Asp352, Tyr316, Ile440,
Fumaricine	-7.18	Arg442, Glu411	c, Tyr158, Asp352, Tyr316, Ile440, Pro354, Gln353, Asp215, Arg213
Fumariline	-6.11	Asp352, Glu277	Pro354, Gln353, Asp215, Arg213
Sanguinarine	-6.18	---	Asp352, Tyr316, Ile440, Pro354
Chlorogenic Acid	-7.83	Arg442, Asp215, Asp352, Glu277, Gln279, Tyr347	Tyr72, Asp69, Tyr158, Asp352, Tyr316, Ile440, Pro354, Gln353, Asp215, Arg213
Metformin (Standard compound)	-6.58	Arg442, Asp215	Asp69, Tyr158, Asp352, Tyr316, Ile440, Pro354

واحد انرژی بر حسب کیلوکالری بر مول است

بحث

مطالعات داکینگ مولکولی در شناسایی ترکیبات فعال زیستی با پتانسیل درمانی، به‌ویژه در حوزه مهار آنزیم‌ها، نقش حیاتی ایفا می‌کنند [۲۲، ۲۳]. در این پژوهش، ارزیابی دقیق برهم‌کنش‌های ترکیبات مشتق از *Fumaria officinalis* با آنزیم آلفا-گلوکوزیداز، بینش‌های مهمی را در مورد سازکار مهار آنها آشکار ساخت. یافته‌های ما حاکی از آن است که تمامی ترکیبات مورد بررسی، ظرفیت قابل توجهی برای اتصال به جایگاه فعال آلفا-گلوکوزیداز و اعمال اثرات مهاری از خود نشان می‌دهند. این نتیجه با انرژی‌های اتصال منفی که برای هر یک از این ترکیبات به دست آمد، تأیید می‌شود؛ به‌طور کلی، انرژی‌های اتصال منفی‌تر، نشان‌دهنده برهم‌کنش‌های قوی‌تر و پتانسیل مهاری بالاتر است [۲۴، ۲۵].

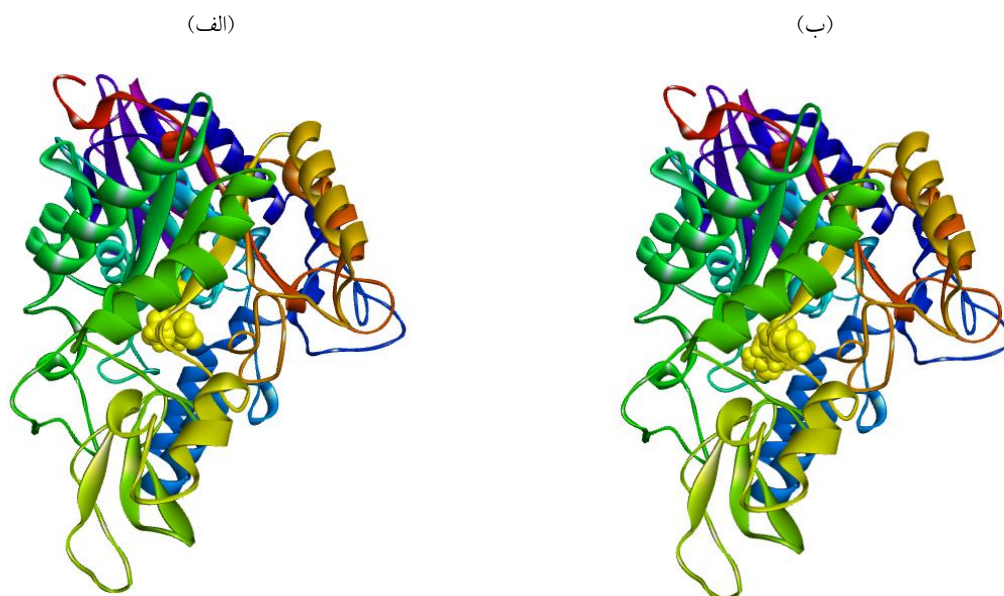
از میان ترکیبات مورد بررسی، فوماریسین (Fumaricine) و اسید کلروژنیک (Chlorogenic Acid) به‌ترتیب با انرژی‌های اتصال تقریبی $-7/18$ کیلوکالری/مول و $-7/83$ کیلوکالری/مول، بیشترین قدرت اتصال را به جایگاه فعال آلفا-گلوکوزیداز نشان دادند. این مقادیر، به‌ویژه برای اسید کلروژنیک که انرژی اتصال بسیار پایینی دارد، از پتانسیل مهاری قوی این دو ترکیب حکایت دارد. برهم‌کنش‌های مشاهده شده برای این ترکیبات شامل شبکه‌ای از پیوندهای هیدروژنی و برهم‌کنش‌های هیدروفوبیک بود که پایداری کمپلکس‌های آنزیم-لیگاند را تضمین می‌کند [۲۶، ۲۷]. این تعاملات با اسیدهای آمینه کلیدی در جایگاه فعال نظیر Asp69, Glu277, Asp352, Arg446 و Gln182 صورت گرفت که از اهمیت بالایی در فعالیت کاتالیتیکی آنزیم برخوردارند [۲۹]. (شکل ۳ و ۴) نمایانگر تعاملات فوماریسین و اسید کلروژنیک با جایگاه فعال آنزیم آلفا-گلوکوزیداز است.

در مقایسه، متفورمین به‌عنوان یک مهارکننده استاندارد و مرجع، انرژی اتصال حدود $-6/58$ کیلوکالری/مول را به نمایش گذاشت. این ترکیب، برهم‌کنش‌های عمیقی با اسیدهای آمینه Asp352, Asp215, Glu277, Arg442, Glu411 و Tyr347 برقرار می‌کند [۲۸، ۲۹]. جالب توجه است که مقایسه الگوی اتصال فوماریسین و اسید کلروژنیک با متفورمین، همپوشانی‌های قابل توجهی را در اسیدهای آمینه درگیر نشان می‌دهد. این همپوشانی‌ها، به‌ویژه با Asp352 و Glu277، نشان می‌دهد که این ترکیبات *Fumaria officinalis* احتمالاً از مسیرهای مولکولی مشابهی برای مهار آنزیم استفاده می‌کنند که توسط متفورمین نیز به کار گرفته می‌شود [۳۰]. (شکل ۵ و ۶) این همپوشانی‌ها را به وضوح نشان می‌دهد و سازکارهای مشترک مهار را برجسته می‌سازد. تحلیل‌های داکینگ مولکولی (که در شکل ۷ ارائه شده‌اند)، الگوی برهم‌کنش (Interaction) میان آنزیم آلفا-گلوکوزیداز و داروی متفورمین را تشریح می‌کنند. نتایج نشان می‌دهد که تعداد رزیدوهای اسید آمینه درگیر در این برهم‌کنش‌ها برای متفورمین، به‌طور قابل توجهی کمتر از دو ترکیب فوماریسین و اسید کلروژنیک است.

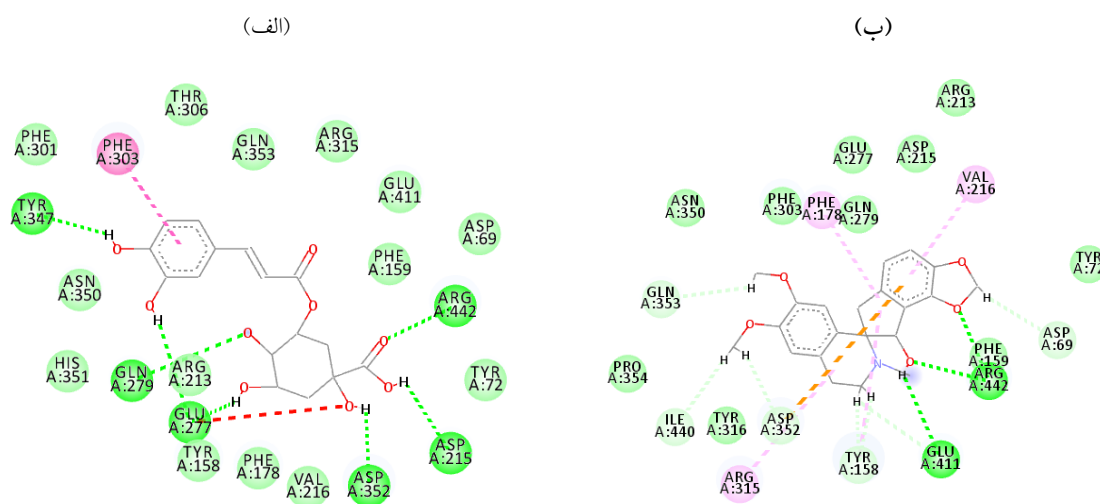
این تفاوت در تعداد نقاط اتصال، مستقیماً به ساختار شیمیایی و ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی این مولکول‌ها بازمی‌گردد. ترکیبات فوماریسین و اسید کلروژنیک به دلیل دارا بودن تعداد بیشتری از گروه‌های هیدروکسیل (OH)، ظرفیت بالاتری برای تشکیل پیوندهای هیدروژنی با رزیدوهای موجود در جایگاه فعال (Active Site) آنزیم دارند. این برهم‌کنش‌های چندگانه و پایدار، منجر به افزایش انرژی اتصال (Binding Energy) و در نتیجه، تثبیت قوی‌تر کمپلکس آنزیم-دارو می‌شود.

(Inhibitory Potency) آنزیم افزایش می یابد. بنابراین، مشاهدات تجربی و محاسباتی تأیید می کنند که فوماریسین و اسید کلروژنیک به دلیل برهم کنش های غنی تر با جایگاه فعال، پتانسیل مهارکنندگی بالاتری نسبت به متفورمین در این سیستم آنزیمی از خود نشان می دهند.

در مقابل، ساختار ساده تر متفورمین و محدودیت در گروه های عاملی آن، منجر به تشکیل پیوندهای هیدروژنی کمتر و در نتیجه اتصال ضعیف تر با جایگاه فعال می گردد. براساس اصول شیمی دارویی، هرچه تعداد و استحکام پیوندهای غیرکوالانسی (به ویژه پیوندهای هیدروژنی) در محل اتصال بیشتر باشد، قدرت مهارکنندگی



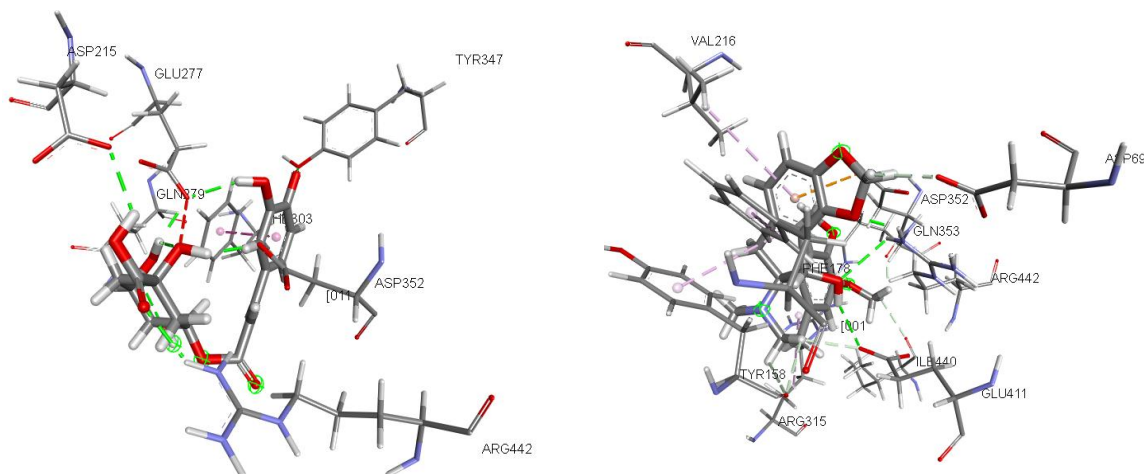
شکل ۳- نمای کلی از برهم کنش آلفاگلوکوزیداز و دو لیگاند. الف) میان آنزیم و ترکیب کلروژنیک اسید. ب) میان آنزیم و ترکیب فوماریسین



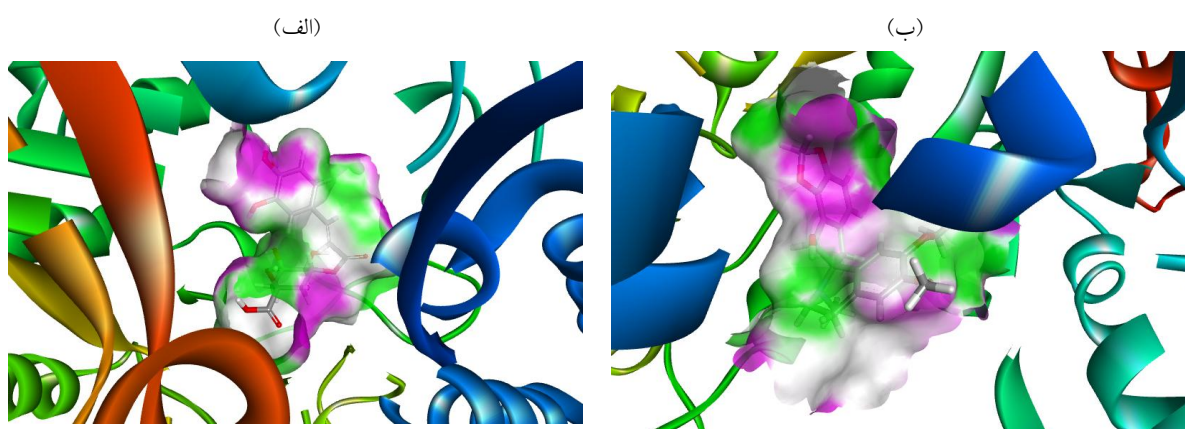
شکل ۴- نمای دوبعدی (2D) از برهم کنش آلفاگلوکوزیداز و دو لیگاند. الف) میان آنزیم و ترکیب کلروژنیک اسید. ب) میان آنزیم و ترکیب فوماریسین.

(الف)

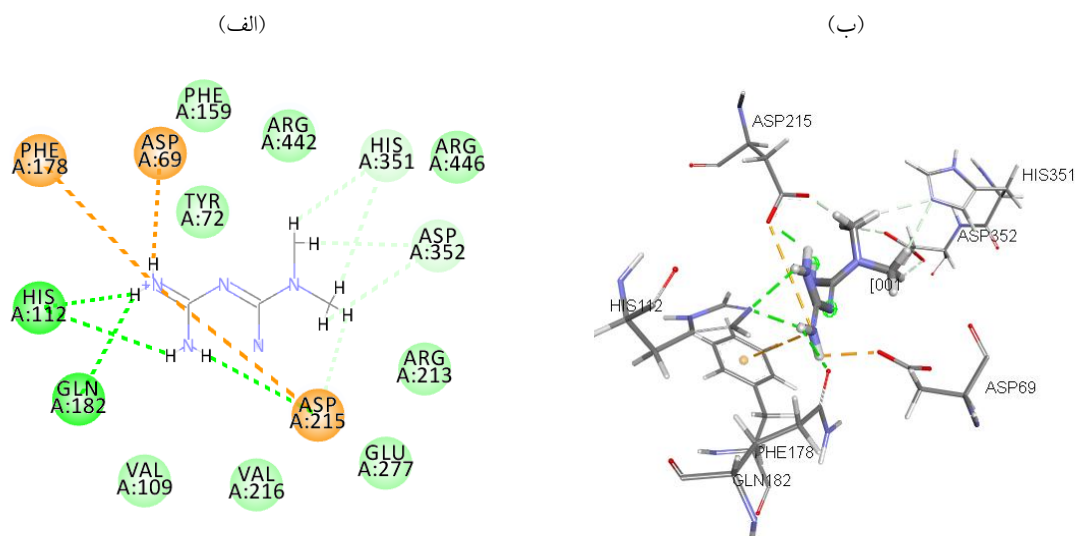
(ب)



شکل ۵- نمای سه بعدی (3D) از برهمکنش آلفاگلوکوزیداز و دو لیگاند. (الف) میان آنزیم و ترکیب کلروژنیک اسید. (ب) میان آنزیم و ترکیب فوماریسین



شکل ۶- نمای رنگی پیوندهای هیدروژنی (H-Bond) از برهمکنش آلفاگلوکوزیداز و دو لیگاند. (الف) میان آنزیم و ترکیب کلروژنیک اسید. (ب) میان آنزیم و ترکیب فوماریسین.



شکل ۷- برهمکنش آلفاگلوکوزیداز و متفورمین. (الف) نمای دو بعدی میان آنزیم و ترکیب متفورمین. (ب) نمای سه بعدی میان آنزیم و ترکیب متفورمین

و پتانسیل مهارکنندگی آنزیم آلفا-گلوکوزیداز برای ترکیبات اصلی مشتق از گیاه *Fumaria officinalis* پرداخت. نتایج حاصل از قوانین لیبینسکی و ارزیابی‌های سم‌شناختی نشان داد که تمامی ترکیبات مورد بررسی، به استثنای دلفینیدین، از معیارهای داروهماندی پیروی می‌کنند و از نظر ایمنی، هیچ‌کدام (به جز اسید فرولیک در برخی موارد) سمیت قابل توجهی از خود نشان ندادند و در کلاس‌های سمیتی پایین‌تری قرار گرفتند. این امر، پتانسیل این ترکیبات را به‌عنوان کاندیداهای درمانی ایمن و مؤثر برای دیابت نوع II برجسته می‌سازد. به‌ویژه، مطالعات داکینگ مولکولی آشکار ساخت که دو ترکیب فوماریسین و اسید کلروژنیک، بیشترین پتانسیل مهارتی را علیه آلفا-گلوکوزیداز نشان می‌دهند. این ترکیبات، انرژی‌های اتصال بسیار پایینی را با جایگاه فعال آنزیم به نمایش گذاشتند و برهم‌کنش‌های قوی هیدروژنی و هیدروفوبیک با اسیدهای آمینه کلیدی را ایجاد کردند. مقایسه با متفورمین، یک مهارکننده استاندارد، نشان داد که اگرچه متفورمین انرژی اتصال پایین‌تری از فوماریسین دارد، اما اسید کلروژنیک توانست انرژی اتصال حتی پایین‌تر از متفورمین از خود نشان دهد، که این امر بر پتانسیل استثنایی آن تأکید می‌کند. هم‌پوشانی در الگوی برهم‌کنش‌های این ترکیبات با متفورمین، حاکی از سازکار عمل مشابه آنها در مهار آنزیم است. با این حال، برای تأیید قطعی این یافته‌های درون‌سیلیکو، انجام آزمایش‌های *in vitro* و *in vivo* ضروری است. این مطالعات تکمیلی، نه تنها به تأیید کارایی و ایمنی فوماریسین و اسید کلروژنیک در مهار آلفا-گلوکوزیداز کمک خواهد کرد، بلکه می‌تواند سازکارهای دقیق‌تری را در سطح سلولی و حیوانی آشکار سازد. در مجموع، نتایج این پژوهش *Fumaria officinalis* را به عنوان یک منبع طبیعی امیدبخش برای توسعه داروهای جدید ضد دیابت معرفی می‌کند که شایسته تحقیقات بیشتر و عمیق‌تر است.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که در این مقاله هیچ‌گونه تعارض منافی وجود ندارد.

سپاسگزاری

این اثر تحت حمایت مادی بنیاد ملی علم ایران (INSF) برگرفته شده از طرح شماره ۴۰۴۰۵۶۵۳ انجام شده است.

مطالعات گسترده‌ای به‌روشنی نشان داده‌اند که ترکیبات فنولی و آلکالوئیدی دارای پتانسیل قابل توجهی در مهار آنزیم آلفا-گلوکوزیداز هستند و می‌توانند به‌عنوان عوامل درمانی در مدیریت دیابت ایفای نقش کنند. برای مثال، پژوهش Chen و همکاران (۲۰۲۳) [۲۷] بر جداسازی ترکیبات فنولیک تمرکز داشت و اثبات کرد که مشتقاتی نظیر کافئیک اسید، کاتچین و کوئرستین، توانایی مهارتی چشم‌گیری علیه این آنزیم از خود نشان می‌دهند. به‌علاوه، Zhang و همکاران (۲۰۱۳) [۳۱] در بررسی عصاره اتانولی گیاه *Orthosiphon stamineus*، وجود ترکیبات فلاونوئیدی، آلکالوئیدی و ساپونین‌ها را تأیید کردند و به‌طور خاص اشاره داشتند که ترکیبات فنولیک مانند کافئیک اسید و مشتقات آن، و همچنین آلکالوئیدهایی نظیر بربرین، اثرات مهارتی قابل توجهی بر فعالیت آلفا-گلوکوزیداز دارند.

در راستای تأیید این مشاهدات، مطالعه داکینگ مولکولی انجام‌شده توسط Zhuo و همکاران (بر روی ترکیبات فنولیک) [۳۲] نشان داد که کافئیک اسید با انرژی اتصال -5.78 کیلوکالری بر مول، و از طریق برقراری پیوند با اسیدهای آمینه Asp69، Glu277 و Arg442، مهار کنندگی مؤثری را اعمال می‌کند. یافته‌های اخیر ما نیز در خصوص ترکیبات موجود در *Fumaria officinalis*، این الگو را تأیید می‌کند؛ به‌ویژه، کلروژنیک اسید در میان ترکیبات فنولی مورد بررسی، انرژی اتصال پایین‌تری را نشان داد که نشان‌دهنده پتانسیل مهارتی بالای آن است.

همچنین، در حوزه ترکیبات آلکالوئیدی، مطالعاتی بر سنتز و ارزیابی پتانسیل مهارتی آنها صورت گرفته است. برای مثال، ترکیباتی نظیر استیلوپین (Stylopine)، سانگوینارین (Sanguinarine) و کریپتوپین (Cryptopine) که حاوی اتم نیتروژن در ساختار خود هستند، به‌ترتیب با انرژی‌های اتصال -5.11 ، -5.74 و -6.21 کیلوکالری بر مول، مهار قابل توجهی بر آنزیم آلفا-گلوکوزیداز اعمال کرده‌اند [۳۳]. در مطالعه حاضر نیز، فوماریسین، که یک ترکیب آلکالوئیدی حاوی نیتروژن در ساختار خود است، در مقایسه با سایر آلکالوئیدهای شناسایی شده در *Fumaria officinalis*، پایین‌ترین انرژی اتصال را از خود نشان داد و بر اهمیت آن به‌عنوان یک مهارکننده بالقوه تأکید می‌کند.

نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر به بررسی جامع ویژگی‌های داروهماندی، سمیت

complications, and therapeutic potential. *Molecular Biology Reports*. 2025; 52:621.

References

- Milan K, Megha B, Ramkumar K. Role of inflammasomes in diabetes mellitus: mechanisms,

2. Hoda F, Arshad M, Zayed S, Khan MA, Habib MA, Najmi AK. Prevalence of Diabetic Kidney Disease in Indian Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Meta-Analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2025; 103267.
3. Giannakogeorgou A, Roden M, Pafili K. Diabetes mellitus as a multisystem disease: understanding subtypes, complications, and the link with steatotic liver diseases in humans. *Hormones*. 2025; 1-20.
4. Zhou B, Rayner AW, Gregg EW, Sheffer KE, Carrillo-Larco RM, Bennett JE, et al. Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. *The Lancet*. 2024; 404:2077-93.
5. Xiao Y, Yu B, Chao C, Wang S, Hu D, Wu C, et al. Chinese expert consensus on blood lipid management in patients with diabetes (2024 edition). *Journal of Translational Internal Medicine*. 2024; 12:325-43.
6. Sadeghi M, Miroliaei M, Ghanadian M. Drug repurposing for diabetes mellitus: In silico and in vitro investigation of DrugBank database for α -glucosidase inhibitors. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024; 132164.
7. Janssen JA. Overnutrition, hyperinsulinemia and ectopic fat: it is time for a paradigm shift in the management of type 2 diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25:5488.
8. Sun H-Y, Lin X-Y. Analysis of the management and therapeutic performance of diabetes mellitus employing special target. *World Journal of Diabetes*. 2023; 14:1721.
9. Hayat S, Ullah H, Rahim F, Ullah I, Taha M, Iqbal N, et al. Synthesis, biological evaluation and molecular docking study of benzimidazole derivatives as α -glucosidase inhibitors and anti-diabetes candidates. *Journal of Molecular Structure*. 2023; 1276:134774.
10. Echegoyen FXB, Szeto A, Mendez AJ, Garg R, Goldberg RB. The nature and characteristics of hypertriglyceridemia in a large cohort with type 2 diabetes. *Journal of diabetes and its complications*. 2023; 37:108387.
11. Rakotondramasy-Rabesiaka L, Havet J-L, Porte C, Fauduet H. Solid-liquid extraction of protopine from *Fumaria officinalis* L.—analysis determination, kinetic reaction and model building. *Separation and Purification Technology*. 2007; 54:253-61.
12. Chlebek J, Novák Z, Kassemová D, Šafratová M, Kostelník J, Malý L, et al. Isoquinoline alkaloids from *Fumaria officinalis* L. and their biological activities related to Alzheimer's disease. *Chemistry & Biodiversity*. 2016; 13:91-9.
13. Sadeghi M, Miroliaei M, Kamyabamineh A, Taslimi P, Ghanadian M. The impact of AGEs on human health and the development of their inhibitors based on natural compounds. *Arabian Journal of Chemistry*. 2023; 105143.
14. Sadeghi M, Shakouri Khomartash M, Taslimi P. The Potential of C-Glycosylflavonoids as α -Glucosidase Inhibitors Determined by Virtual Screening, Molecular Docking, Molecular Dynamics, and IC50 Studies. *Chemistry Select*. 2023; 8:e202300847.
15. Zhang J, Zhao S, Yin P, Yan L, Han J, Shi L, et al. α -Glucosidase inhibitory activity of polyphenols from the burs of *Castanea mollissima* Blume. *Molecules*. 2014; 19:8373-86.
16. Chen P, Zhang Q, Dang H, Liu X, Tian F, Zhao J, et al. Screening for potential new probiotic based on probiotic properties and α -glucosidase inhibitory activity. *Food Control*. 2014; 35:65-72.
17. Shakoor B, Yaqoob N, Shafiq N, Bin Jordan YA, Nafidi HA, Bourhia M. In silico ADME/Tox profiling of mushroom secondary metabolites. *ChemistrySelect*. 2024; 9:e202304312.
18. Purakkel UK, Praveena G, Madabhushi VY, Jadav SS, Prakasham RS, Dasugari Varakala SG, et al. Thiazolotriazoles As Anti-infectives: Design, Synthesis, Biological Evaluation and In Silico Studies. *ACS Omega*. 2024.
19. Marques L, Costa B, Pereira M, Silva A, Santos J, Saldanha L, et al. Advancing precision medicine: a review of innovative in silico approaches for drug development, clinical pharmacology and personalized healthcare. *Pharmaceutics*. 2024; 16:332.
20. Firman JW, Boobis A, Hollnagel HM, Kaiser S, Lovell DP, Moretto A, et al. Evaluating the consistency of judgments derived through both in silico and expert application of the Cramer classification scheme. *Food and Chemical Toxicology*. 2024; 194:115070.
21. Sahu N, Singh N, Arya KR, Reddy SS, Rai AK, Shukla V, et al. Assessment of the dual role of *Lyonia ovalifolia* (Wall.) Drude in inhibiting AGEs and enhancing GLUT4 translocation through LC-ESI-QTOF-MS/MS determination and in silico studies. *Frontiers in Pharmacology*. 2023; 14.
22. Ravindranath KJ, Christian SD, Srinivasan H. Screening of Anti-carcinogenic Properties of Phytocompounds from *Allium ascalonicum* for Treating Breast Cancer Through In Silico and In Vitro Approaches. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2023; 195:1136-57.
23. Oner E, Al-Khafaji K, Mezher MH, Demirhan I, Suhail Wadi J, Belge Kurutas E, et al. Investigation of berberine and its derivatives in Sars Cov-2 main protease structure by molecular docking, PROTOX-II and ADMET methods: in machine learning and in silico study. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2023; 41:9366-81.
24. Li N, Yang J, Wang C, Wu L, Liu Y. Screening bifunctional flavonoids of anti-cholinesterase and anti-glucosidase by in vitro and in silico studies: Quercetin, kaempferol and myricetin. *Food Bioscience*. 2023; 51:102312.
25. Gök Y, Taslimi P, Şen B, Bal S, Aktaş A, Aygün M, et al. Design, Synthesis, Characterization, Crystal Structure, In silico Studies, and Inhibitory Properties of the PEPPSI Type Pd (II) NHC Complexes Bearing Chloro/Fluorobenzyl Group. *Bioorganic Chemistry*. 2023; 106513.
26. Dey D, Hossain R, Biswas P, Paul P, Islam MA, Ema TI, et al. Amentoflavone derivatives significantly act towards the main protease (3CLPRO/MPRO) of SARS-CoV-2: in silico admet profiling, molecular docking, molecular dynamics simulation, network pharmacology. *Molecular diversity*. 2023; 27:857-71.
27. Chen J, He Z, Yu S, Cai X, Zhu D, Lin Y. Xanthine oxidase inhibitory kinetics and mechanism of ellagic acid: In vitro, in silico and in vivo studies. *IET nanobiotechnology*. 2023; 17:368-75.
28. Sadeghi M, Khomartash MS, Gorgani-Firuzjaee S, Vahidi M, Khiavi FM, Taslimi P. α -glucosidase inhibitory, antioxidant activity, and GC/MS analysis of *Descurainia sophia* methanolic extract: in vitro, in

- vivo, and in silico studies. *Arabian Journal of Chemistry*. 2022; 104055.
29. Hadni H, Elhallaoui M. 2D and 3D-QSAR, molecular docking and ADMET properties in silico studies of azaaurones as antimalarial agents. *New Journal of Chemistry*. 2020; 44:6553-65.
 30. Proença C, Freitas M, Ribeiro D, Oliveira EF, Sousa JL, Tomé SM, et al. α -Glucosidase inhibition by flavonoids: an in vitro and in silico structure-activity relationship study. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. 2017; 32:1216-28.
 31. Zhang Z, Luo A, Zhong K, Huang Y, Gao Y, Zhang J, et al. α -Glucosidase inhibitory activity by the flower buds of *Lonicera japonica* Thunb. *Journal of Functional Foods*. 2013; 5:1253-9.
 32. Zhuo G, Xiong F, Ping-Ping W, Chin-Ping T, Chun C. Ultrasonic collaborative pulse extraction of sugarcane polyphenol with good antiaging and α -glucosidase inhibitory activity. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2025; 297:139930.
 33. Raafat KM, El-Zahaby SA. Niosomes of active *Fumaria officinalis* phytochemicals: antidiabetic, antineuropathic, anti-inflammatory, and possible mechanisms of action. *Chinese medicine*. 2020; 15:40.