



Bioinformatics screening of alpha-amylase and alpha-glucosidase inhibitors from active compounds of medicinal plants *Trachyspermum ammi*, *Foeniculum vulgare*, *Teucrium polium*, and *Ziziphora clinopodioides* using molecular docking for diabetes treatment

Soleimanizadeh Mojgan^{1*}, Darvishi Zeidabadi Davod², Lotfi Safa³

¹Assistant Professor, Dept. of Horticultural Science and Engineering, Faculty of Agriculture and Natural Resources, University of Hormozgan, Bandar Abbas, Iran

²Assistant Professor, Dept. of Forest and Rangeland Research, Kerman Province Agricultural and Natural Resources Research and Education Center, Agricultural Research, Education and Promotion Organization, Kerman, Iran

³Assistant Professor, Dept. of Biotechnology, Institute of Science and High Technology and Environmental Science, Graduate University of Advanced Technology, Kerman, Iran

ABSTRACT INFO	ABSTRACT
Research Paper	According to the latest global report by the World Health Organization, by 2030, the metabolic disorder diabetes will become the seventh leading cause of death worldwide. There is considerable potential in discovering new compounds from natural sources as a cost-effective and low-side-effect alternative approach for the prevention and treatment of this widespread disease. In this study, 38 bioactive compounds were isolated from four medicinal plant species <i>Trachyspermum ammi</i> , <i>Foeniculum vulgare</i> , <i>Teucrium polium</i> , and <i>Ziziphora clinopodioides</i> . Their antidiabetic properties were evaluated using bioinformatics tools and molecular docking methods, compared to standard reference compounds. Given the high costs associated with conventional treatments and the growing importance of plant-derived drugs in modern medicine, this research aimed to identify potent plant-based compounds with minimal adverse effects for potential use in diabetes therapy. Among the evaluated compounds, diosmin exhibited the lowest (most favorable) docking energy, indicating the strongest binding affinity, while camphor showed the highest (least favorable) docking energy. Then, the flavonoid luteolin showed the greatest ability to bind to this enzyme. Key compounds identified as promising candidates for controlling and improving diabetes include diosmin, luteolin, and quercetin.
Received: 23 Apr 2025	
Accepted: 31 May 2025	
	Key words: Bioinformatics, Medicinal metabolite, Molecular docking, <i>Ziziphora clinopodioides</i> .

How to cite this article:

Soleimanizadeh M, Darvishi Zeidabadi D, Lotfi S. 2025. Bioinformatics screening of alpha-amylase and alpha-glucosidase inhibitors from active compounds of medicinal plants *Trachyspermum ammi*, *Foeniculum vulgare*, *Teucrium polium*, and *Ziziphora clinopodioides* using molecular docking for diabetes treatment. Journal of Advanced Researches in Medicinal Plants 2 (3): 17-31. (In Farsi)

DOI: 10.30479/armp.2025.21949.1045



غربالگری بیوانفورماتیکی بازدارنده‌های آلفاآمیلاز و آلفاگلوکوزیداز از ترکیبات مؤثر گیاهان دارویی زنیان، رازیانه، کلپوره و کاکوتی با استفاده از داکینگ مولکولی به‌منظور درمان بیماری دیابت

مژگان سلیمانی زاده^{۱*}، داوود درویشی زیدآبادی^۲، صفا لطفی^۳

^۱استادیار، گروه علوم و مهندسی باغبانی، دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه هرمزگان، بندرعباس

^۲استادیار، بخش تحقیقات جنگل و مرتع، مرکز تحقیقات و آموزش کشاورزی و منابع طبیعی استان کرمان، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرمان
^۳استادیار، گروه بیوتکنولوژی، پژوهشگاه علوم و تکنولوژی پیشرفته و علوم محیطی، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته، کرمان

اطلاعات مقاله	چکیده
علمی-پژوهشی دریافت: ۱۴۰۴/۰۲/۰۳ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۳/۱۰	بر اساس آخرین گزارش سازمان بهداشت جهانی، تا سال ۲۰۳۰ بیماری دیابت به هفتمین علت اصلی مرگ و میر در سراسر جهان تبدیل خواهد شد. پتانسیل زیادی برای کشف ترکیبات جدید از منابع طبیعی به‌عنوان یک رویکرد پیشگیری و درمان جایگزین که مقرون‌به‌صرفه و با عوارض جانبی کمتر باشد، برای کاهش بار این بیماری همه‌گیر وجود دارد. در طی این پژوهش ۳۸ ترکیب دارویی ارزشمند از ۴ گونه دارویی زنیان، رازیانه، کلپوره و کاکوتی جداسازی و اثر ضد دیابت آن‌ها با استفاده از نرم‌افزارهای بیوانفورماتیکی و روش داکینگ مولکولی در مقایسه با شاهد اثبات گردید. با توجه به هزینه‌های درمان مرسوم و اهمیت داروهای با منشأ گیاهی در درمان بیماری‌ها، در این پژوهش ترکیبات دارویی مهم را که می‌توانند برای درمان دیابت استفاده شوند و عاری از عوارض جانبی نامطلوب و اثرات دارویی قوی هستند از گیاهان دارویی با استفاده از روش بیوانفورماتیک جداسازی کرده و بهترین ترکیبات به‌عنوان کاندید برای درمان دیابت معرفی شدند. بالاترین و کمترین انرژی داکینگ به ترتیب مربوط به ترکیب دیوسمین و کامفور است. سپس فلاونوئید لوتئولین بیشترین توانایی را برای اتصال به این آنزیم نشان داد. از ترکیبات شاخص راهگشا برای کنترل و بهبود دیابت می‌توان به دیوسمین، لوتئولین و کوئرستین اشاره داشت. کلمات کلیدی: بیوانفورماتیک، داکینگ مولکولی، کاکوتی، متابولیت دارویی.

استناد به این مقاله

Soleimanizadeh M, Darvishi Zeidabadi D, Lotfi S. 2025. Bioinformatics screening of alpha-amylase and alpha-glucosidase inhibitors from active compounds of medicinal plants *Trachyspermum ammi*, *Foeniculum vulgare*, *Teucrium polium*, and *Ziziphora clinopodioides* using molecular docking for diabetes treatment. Journal of Advanced Researches in Medicinal Plants 2 (3): 17-31. (In Farsi)

DOI: 10.30479/armp.2025.21949.1045



حق مؤلف © نویسندگان
ناشر: دانشگاه بین‌المللی امام خمینی (ره)

*نشانی پست الکترونیکی نویسنده مسئول: m.soleimanizadeh@hormozgan.ac.ir

مقدمه

دیابت یک فرآیند پاتوفیزیولوژی است که منجر به اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، پروتئین و چربی می‌شود. دو نوع اصلی دیابت ملیتوس عبارت‌اند از: دیابت نوع یک که عمدتاً ناشی از تخریب خود ایمنی سلول‌های بتای پانکراس است که منجر به کمبود ترشح انسولین می‌شود و دیابت نوع دو که شایع‌تر است و شامل ترکیبی از کاهش پاسخ‌دهی سلول‌های حساس به انسولین و نقص در ترشح انسولین است (Organization, 2006; Alwan, 2011; Association, 2018). تقریباً ۵۳۷ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به بیماری دیابت ملیتوس هستند. تعداد افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ به‌طور چشمگیری در همه کشورها بدون توجه به وضعیت اجتماعی و اقتصادی در حال افزایش است. این تعداد شامل افرادی نمی‌شود (تقریباً ۲۴۰ میلیون نفر) که با دیابت نوع ۲ زندگی می‌کنند اما هنوز تشخیص داده نشده‌اند. به‌تازگی مشخص شده است که بیماران دیابتی بیشتر در معرض ابتلا به بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (کووید ۱۹) هستند و در نتیجه نرخ مرگ‌ومیر افزایش یافته است. بیماران کووید ۱۹ همچنین ممکن است به‌دلیل سبک زندگی بی‌تحرک و افزایش وزن ناشی از محدودیت حرکت به دیابت مبتلا شوند (Salehi et al., 2019; Erener, 2020; Ghosal et al., 2020; Parohan et al., 2020; Zhang and Ma, 2020). جدا از خطرات تهدیدکننده مرتبط با بیماری کووید ۱۹، ۶٫۷ میلیون مرگ، مستقیماً مرتبط با دیابت ملیتوس یا عوارض آن به سال ۲۰۲۱ نسبت داده شده است. آخرین گزارش جهانی سازمان بهداشت، حاکی از آن است که تا سال ۲۰۳۰ این بیماری متابولیک به هفتمین علت اصلی مرگ‌ومیر در سراسر جهان تبدیل خواهد شد زیرا تخمین زده می‌شود که شیوع آن بیش از ۴۰۰ میلیون نفر را شامل شود. این تعداد در برآوردهای پس از کرونا به ۶۴۳ میلیون نفر تا سال ۲۰۳۰ و ۷۸۳ میلیون نفر تا سال ۲۰۴۵ افزایش یافته است. هزینه دیابت ملیتوس در سراسر جهان در سال ۲۰۱۷ حدود ۸۵۰ میلیارد دلار بوده که در سال ۲۰۲۱ به ۹۶۶ میلیارد دلار رسید (Alwan, 2011; Cho et al., 2018; Salehi et al., 2019).

اتیولوژی^۱ دیابت ملیتوس نوع ۲ هنوز تأیید نشده است، بااین‌حال به نظر می‌رسد که از یک گروه پلی ژنی پیچیده و ناهمگن از نقایص متابولیکی ناشی می‌شود که شامل ترشح ناکافی انسولین از سلول‌های بتا به دنبال ناتوانی بافت‌های

حساس به انسولین مانند سلول‌های چربی، ماهیچه‌های اسکلتی و ماهیچه‌های قلبی برای پاسخ به افزایش سطح گلوکز خون است. چندین عامل خطر با ایجاد دیابت نوع ۲ مرتبط است که می‌تواند به عوامل خطر قابل تعدیل (فشار خون، کمبود فعالیت بدنی و چاقی) و غیرقابل تعدیل (پیری، مرد بودن و ...) تقسیم شوند (Rudenski et al., 1988; Stumvoll et al., 2008; Udler, 2019).

شروع دیابت ملیتوس نوع ۲ به‌تدریج طی چندین سال رخ می‌دهد و بیماران اغلب متوجه هیچ علامتی نمی‌شوند. در مراحل اولیه قبل از دیابت، سلول‌های بتای پانکراس انسولین بیش‌ازحد تولید می‌کنند که منجر به هیپر انسولینیمی می‌شود تا سطح بالای گلوکز خون در حال گردش را جبران کند. بعد از چند سال، بیشتر سلول‌های بتای پانکراس آسیب می‌بینند. بااین‌حال، در طول این دوره برخی بیماران با درمان و مدیریت مناسب بخشی از ظرفیت سلول‌های بتا را بازیابی کنند (Rudenski et al., 2005; Cnop et al., 1988). بعد از ایجاد دیابت نوع ۲، بیماری با عوارض کوتاه‌مدت یا طولانی‌مدت که می‌تواند در هر مرحله از پیشرفت بیماری رخ دهد، ادامه می‌یابد. این عوارض شامل اختلال عملکرد متابولیک یا نارسایی چندین اندام (کلیه، قلب، چشم و رگ‌های خونی) است که خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی مانند فشارخون بالا، دیس لیپیدی^۲ و چاقی را افزایش می‌دهد. این باعث کاهش کیفیت زندگی و افزایش میزان مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود. عدم تعادل جدی در سطح گلوکز خون می‌تواند منجر به اختلال جدی عملکرد اندام و مرگ شود (Greiner et al., 1994; Butler et al., 2019; Edn Miller et al., 2003).

گلوکز منبع اصلی انرژی برای اکثر اندام‌ها و بافت‌ها بدن است. پس از صرف غذا، بدن غذا را به گلوکز تجزیه می‌کند و سپس آن را از طریق گردش خون منتقل می‌کند. در شرایط فیزیولوژیکی طبیعی، افزایش سطح گلوکز خون سلول‌های بتای پانکراس را تحریک می‌کند تا انسولین ترشح کند که جذب، انتقال و متابولیسم گلوکز را در بافت‌ها به‌منظور حفظ گلوکز خون در سطوح ثابت (فرآیندی که به‌عنوان هموستاز گلوکز شناخته می‌شود) تسهیل کند. بدون شک انسولین نقش متعادل‌کننده اصلی را به‌عنوان یک هورمون کلیدی در هموستاز گلوکز ایفا می‌کند و تنها هورمونی است که به‌طور فعال سطح بالای گلوکز خون را کاهش می‌دهد (Gerich, 1993; Greiner et al., 1994).

¹ Aetiology² Dyslipidaemia

(Fu et al., 2013). اهداف درمانی در دیابت نوع ۲ بر حفظ سطح طبیعی گلوکز خون متمرکز است. رویکردهای درمانی متفاوت برای درمان دیابت نوع ۲ استفاده می‌شود. تغییرات در سبک زندگی مانند رژیم غذایی و ورزش به عنوان بخشی از برنامه کنترل وزن اولین رویکرد است و معمولاً با درمان دارویی همراه است. چندین استراتژی برای بیماران دیابتی از طریق داروهای مصنوعی یا فرآورده‌های گیاهان دارویی از منابع طبیعی در دسترس است (Chakrabarti and Rajagopalan, 2002).

درمان‌های دارویی موجود در حال حاضر برای کمک به مدیریت دیابت نوع ۲ به خوبی تثبیت شده است. این داروها را می‌توان بر اساس مکانیسم اثرشان به ۳ گروه تقسیم نمود. گروه اول که حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد و شامل تیاژولیدین دیونها (گلینتازون) مانند پیوگلینتازون و روزیگلینتازون می‌باشند. گروه دوم انسولین درون‌زا را افزایش می‌دهند مانند پپتید ۱ شبه گلوکاگون، سولفونیل اوره‌ها، مهارکننده‌های دی پپتیدیل پپتیداز ۴ و بازدارنده‌های آلفا گلوکوزیداز. در نهایت گروه سوم که عمدتاً یک نماینده مانند متفورمین دارند و این دارو تولید گلوکز کبدی را کاهش داده و جذب روده‌ای گلوکز را کاهش می‌دهد که مستقیماً بر انسولین تأثیر می‌گذارد. در حال حاضر متفورمین اولین خط درمانی است (Van de Laar et al., 2005; Read et al., 2010; Buse et al., 2020; Doyle et al., 2020). درحالی‌که اکثر این داروهای ضد دیابت معمولی قوی و مؤثر هستند، کافی نیستند و نمی‌توانند درمان بهینه را برای هر دیابتی در طول مراحل پیش‌رونده بیماری حفظ کند. این امر به دلیل نیاز به تعویض دارو در صورت بروز عوارض جانبی پیچیده‌تر می‌شود. به عنوان مثال، اسیدوز لاکتیک می‌تواند در بیماران دیابتی که متفورمین مصرف می‌کنند رخ دهد و برای بیماران مبتلا به نارسایی کلیه توصیه نمی‌شود. افزایش وزن کنترل نشده می‌تواند در بیماران که از سولفونیل اوره استفاده می‌کنند رخ دهد درحالی‌که تیاژولیدین دیونها می‌توانند بروز هیپرلیپیدمی را افزایش دهند (Gheissari et al., 2012; Scheen and Paquot, 2013; Grunberger, 2017).

به غیر از داروهای تجویز شده، اکثر بیماران دیابتی در کشورهای در حال توسعه از فرآورده‌های طبیعی دارویی یا مکمل که شهرت ضد دیابت دارند استفاده می‌کنند. فرآورده‌های طبیعی، به‌ویژه با منشأ گیاهی، معدن اصلی برای کشف کاندیدهای امیدوارکننده دارو هستند و نقشی ضروری در برنامه‌های توسعه داروی آتی دارند. سهولت در دسترس بودن، هزینه کم

و کمترین عوارض جانبی، داروهای گیاهی را به بازیگر اصلی همه درمان‌های موجود، به‌ویژه در مناطق روستایی تبدیل می‌کند (Sharma and Arya, 2011; Salehi et al., 2019). علاوه بر این، بسیاری از گیاهان منبع غنی از مواد شیمیایی فعال زیستی هستند که عاری از عوارض جانبی نامطلوب و دارای اثرات دارویی قوی هستند. گیاهان همچنین همیشه منبع نمونه‌ای از داروها بوده‌اند و بسیاری از داروهای موجود در حال حاضر به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم از آنها به دست می‌آیند. برای قرن‌ها، بسیاری از گیاهان به عنوان منبع اصلی داروهای قوی ضد دیابت در نظر گرفته شده‌اند (Afsharmanesh et al., 2024; Mohammadi and Abdi, 2025).

در کشورهای در حال توسعه، به‌ویژه، از گیاهان دارویی برای درمان دیابت برای غلبه بر هزینه‌های داروهای متعارف برای جمعیت استفاده می‌شود (Singab et al., 2014; Salehi et al., 2019). امروزه درمان بیماری‌ها از جمله دیابت با استفاده از گیاهان دارویی توصیه می‌شود زیرا این گیاهان حاوی ترکیبات گیاهی مختلفی مانند فلاونوئیدها، ترپنوئیدها، ساپونین‌ها، کاروتنوئیدها، آلکالوئیدها و گلیکوزیدها هستند که ممکن است دارای فعالیت ضد دیابت باشند و می‌تواند به نرمال‌سازی سطح گلوکز خون کمک کند. اثرات ضد هیپرگلیسمی ناشی از درمان با گیاهان معمولاً به توانایی آن‌ها در بهبود عملکرد بافت پانکراس نسبت داده می‌شود که با افزایش ترشح انسولین یا کاهش جذب روده‌ای گلوکز انجام می‌شود (Afrisham et al., 2015; Kooti et al., 2015). در طول تاریخ مدرن، ترکیبات شیمیایی از گیاهان دارویی به تولید داروهای مصنوعی ضد دیابت کمک کرده است. برای مثال کشف متفورمین ناشی از جداسازی و گالژین^۳ از گیاه *Galega officinalis* L. است. آزمایش‌های اولیه نشان داد که گوانیدین^۴ برای استفاده بالینی بیش از حد سمی است و بنابراین توجه به ماده تشکیل‌دهنده با سمیت کمتر به نام گالژین معطوف شد. مشتقات مصنوعی این ترکیبات منجر به تولید بیگوانید و متفورمین شد که برای استفاده در ایالات متحده در سال ۱۹۹۵ تأیید شد (Nyenwe et al., 2011; Perla and Jayanty, 2013; Alam et al., 2018).

تقریباً ۲۵ درصد از کل داروهای موجود در بازار از فرآورده‌های طبیعی است. بنابراین پتانسیل زیادی برای کشف ترکیبات جدید از منابع طبیعی به عنوان یک رویکرد پیشگیری و درمان جایگزین که مقرون به صرفه و با عوارض جانبی کمتر

³ Galegine

⁴ Guandine

از این ترکیبات توانایی مهار این آنزیم را دارند و می‌توانند برای درمان دیابت استفاده شود (Sadeghi and Zarei, 2021).

ساختارهای سه‌بعدی اهداف برای یک پروسه داگینگ ضروری است. این ساختارها ممکن است از پایگاه PDB (<http://www.pdb.org>) استخراج شوند یا با روش‌های مدلینگ مولکولی محاسبه شوند (Lagunin *et al.*, 2014). هدف از مطالعه حاضر غربالگری بیوانفورماتیکی با استفاده از روش داگینگ مولکولی برای شناسایی میان‌کنش‌ها بین ترکیبات مؤثر گیاهان دارویی مختلف (رازپانه، زنیان، کلپوره و کاکوتی) با آنزیم‌های آلفا‌آمیلاز و آلفا‌گلوکوزیداز برای جلوگیری از پیشرفت بیماری دیابت است.

مواد و روش‌ها

تهیه فایل‌های PDBQT گیرنده‌ها و لیگاندها

در این تحقیق ۳۸ ترکیب از مواد تشکیل‌دهنده عصاره گیاهان زنیان، رازپانه، کلپوره و کاکوتی مورد بررسی قرار گرفت. به‌منظور بررسی نحوه میان‌کنش ترکیبات مورد مطالعه با دو آنزیم آلفا‌گلوکوزیداز انسانی (مالتاز-گلوکومیلز انسانی) و آلفا‌آمیلاز پانکراسی انسانی از روش داگینگ مولکولی گیرنده-لیگاند و از نرم‌افزار اتوداک وینا (AutoDock Vina 1.1.2) استفاده شد (Trott and Olson, 2010). به‌منظور اجرای داگینگ مولکولی با نرم‌افزار اتوداک وینا ابتدا فایل PDBQT گیرنده و لیگاند تهیه شد. فایل PDB آلفا‌گلوکوزیداز (PDB ID: 3TOP) (Ren *et al.*, 2011) و آلفا‌آمیلاز (PDB ID: 4W93) (Williams *et al.*, 2015) از سایت RCSB (<https://www.rcsb.org>) دانلود شد. به‌منظور تهیه فایل‌های PDB مولکول‌های لیگاند، ابتدا فایل SDF ترکیبات از سایت PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) دانلود گردید. سپس با استفاده از نرم‌افزار OpenBabel فایل‌های SDF این ترکیبات به فایل‌های PDB تبدیل شد (شکل ۱). در مرحله آخر، فایل‌های PDB آنزیم‌ها و مولکول‌های لیگاند به‌عنوان ورودی، در اختیار نرم‌افزار AutoDock Tools 1.5.6 قرار گرفت و فایل‌های PDBQT مورد نیاز برای اجرای داگینگ مولکولی تهیه و ذخیره شد.

اجرای داگینگ مولکولی با استفاده از نرم‌افزار اتوداک وینا

به‌منظور اجرای داگینگ مولکولی، از نرم‌افزار اتوداک وینا استفاده گردید. وینا توسط موسسه تحقیقاتی اسکریپس (Scripps Research Institute) طراحی و ارائه شده است. این نرم‌افزار، از

باشد، برای کاهش بار این بیماری همه‌گیر وجود دارد. از این رو تحقیقاتی که گیاهان دارویی را برای کشف داروها برای درمان یا کاهش علائم دیابت نوع ۲ هدف قرار می‌دهد بسیار امیدوارکننده است (Saad and Said, 2011; Salehi *et al.*, 2019). هیدرولیز کربوهیدرات‌های رژیم غذایی از قبیل نشاسته منبع اصلی گلوکز در خون است. آلفا‌آمیلاز پانکراس و آلفا‌گلوکوزیداز روده‌ای آنزیم‌های کلیدی در سیستم گوارش هستند و اولین مرحله هضم نشاسته را کاتالیز می‌کنند و پیوندهای گلیکوزیدی آلفا ۱ و ۴ را هیدرولیز می‌کنند (Lordan *et al.*, 2013; Poovitha and Parani, 2016). بنابراین، مهارکننده‌های این آنزیم‌ها (مانند آکاربوز و میگلitol) می‌توانند افزایش سطح گلوکز خون را در افرادی که غذای غنی از کربوهیدرات مصرف می‌کنند به تأخیر بیندازند و هیپرگلیسمی بعد از غذا را تحت کنترل نگه دارند. آکاربوز همچنین به‌طور برگشت‌پذیری هر دو آنزیم آلفا گلوکوزیداز و آلفا‌آمیلاز با اتصال به ناحیه اتصال کربوهیدرات و با تداخل در هیدرولیز آن‌ها به مونوساکاریدها مهار می‌کند که منجر به جذب آهسته‌تر همراه با کاهش سطح قند خون پس از غذا می‌شود (Kalra, 2014; Poovitha and Parani, 2016). داگینگ مولکولی نقش مهمی در طراحی منطقی دارو بازی می‌کند. در زمینه کشف دارو، مدل‌سازی و داگینگ مولکولی روشی برای پیش‌بینی جهت‌گیری ترجیحی یک مولکول به مولکول دوم در هنگام اتصال به یکدیگر برای تشکیل یک کمپلکس پایدار است (Rolta *et al.*, 2022). داگینگ مولکولی می‌تواند میان‌کنش‌های لیگاند-پروتئین را با شناسایی مکان‌های فعال مناسب در پروتئین، به دست آوردن بهترین ژئومتری از کمپلکس لیگاند-رسپتور و محاسبه انرژی برهمکنش برای طراحی لیگاندهای مؤثر بیشتر پیش‌بینی کند (Adejoro *et al.*, 2020). غربالگری بیوانفورماتیکی ترکیبات مؤثر گیاهی از طریق روش داگینگ مولکولی می‌تواند در ساخت پایپ لاین قوی برای غربالگری این ویترو^۵ و این ویوو^۶ کمک کند و احتمال شکست در آزمایش‌های بالینی را کاهش دهد. علاوه بر این مطالعات این سیلیکو^۷ می‌تواند به درک مکانیسم مولکولی عمل و اهداف ترکیبات مؤثر گیاهی کمک کند. در سال ۱۳۹۹ صادقی و زارعی داگینگ مولکولی تعدادی از مشتقات فلاونی میوه‌ها را در مهار آنزیم آلفا گلیکوزیداز بررسی کردند. نتایج نشان داد که برخی

^۵ In vitro

^۶ In vivo

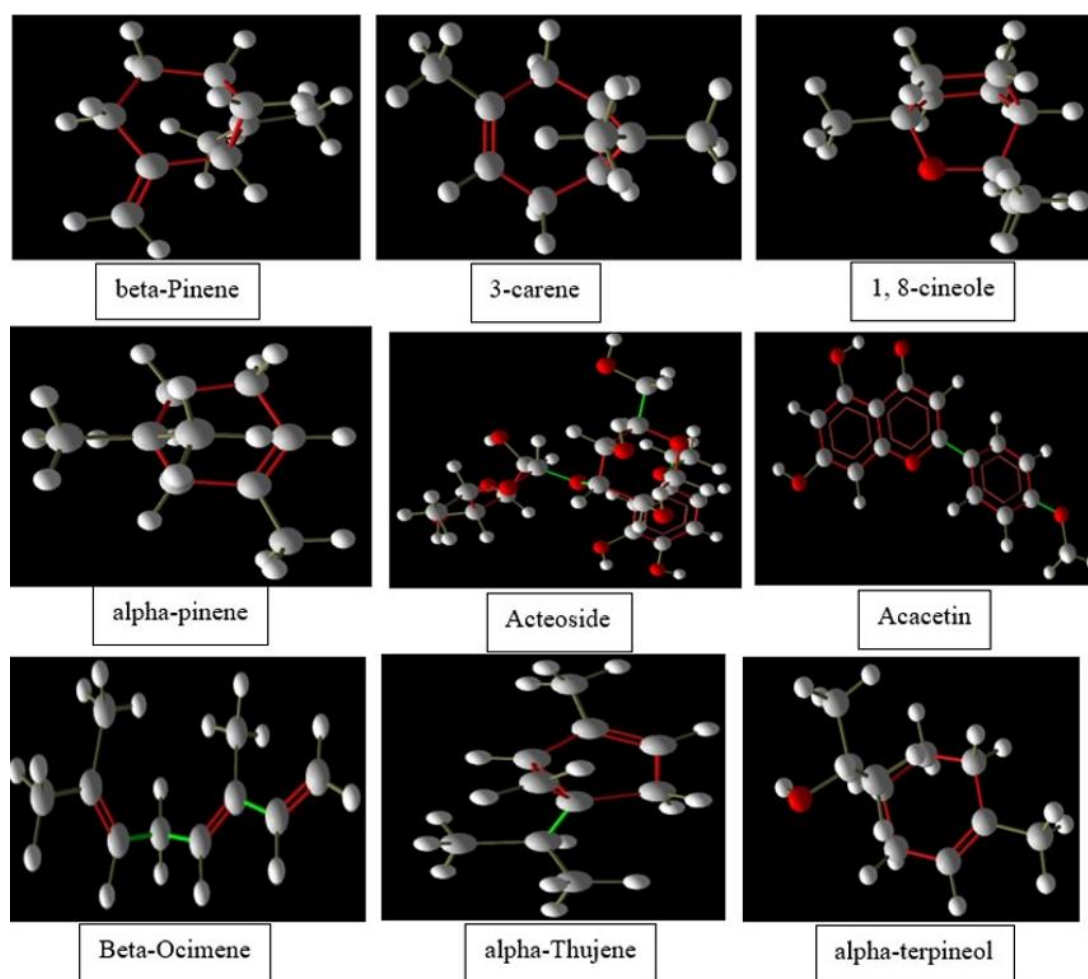
^۷ In silico

هر لیگاند، فایل کانفیگ اختصاصی تهیه گردید. به‌منظور اجرای داکینگ، به هر لیگاند یک پوشه اختصاص داده شد که حاوی فایل‌های PDBQT گیرنده و لیگاند و فایل کانفیگ مربوطه بود. در نهایت با استفاده از بخش Command prompt و اطلاعات این پوشه‌ها، عملیات داکینگ برای تمامی ترکیبات مورد مطالعه با نرم‌افزار اتوداک وینا انجام شد.

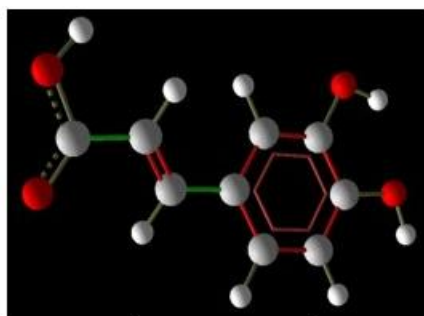
آنالیز نتایج به‌دست‌آمده از داکینگ مولکولی

نتایج کلی به‌دست‌آمده از داکینگ مولکولی با استفاده از نرم‌افزارهای AutoDock Tools و PyMol بررسی شد. به‌منظور بررسی دقیق‌تر نتایج، برای هر لیگاند، کمپلکس لیگاند-گیرنده مربوط به کنفورماسیون با بالاترین انرژی اتصال تهیه و با استفاده از نرم‌افزار LigPlot (Laskowski and Swindells, 2011) بررسی، و اسیدآمین‌های درگیر در فرایند اتصال مشخص شد.

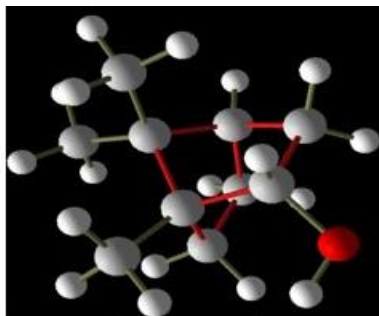
یک روش بهینه‌سازی گرادین پیچیده در فرآیند بهینه‌سازی موضعی استفاده می‌نماید. در مقایسه با نرم‌افزار شناخته‌شده AutoDock 4 که توسط همین موسسه معرفی شده است در اتوداک وینا، دقت پیش‌بینی نحوه اتصال لیگاند و همچنین سرعت اجرای داکینگ به میزان قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته است. این افزایش سرعت با استفاده از مالتی تردینگ (Multithreading) روی دستگاه‌های حاوی چندین پردازنده (CPU) محقق شده است (Trott and Olson, 2010). در این مرحله، فایل‌های کانفیگ (Config) مورد نیاز برای اجرای داکینگ نیز تهیه شد. بدین منظور با استفاده از نرم‌افزار AutoDock Tools، اندازه و محل قرارگیری گریدباکس مشخص گردید. ابعاد و مراکز X, Y, Z گریدباکس به‌گونه‌ای در نظر گرفته شد که کلیه بنیان‌های آمینواسیدی موجود در پاکت اتصال دو آنزیم آلفاگلوکوزیداز و آلفاآمیلاز را پوشش دهد. سپس اطلاعات مورد نیاز در فایل کانفیگ ثبت و ذخیره شد و برای



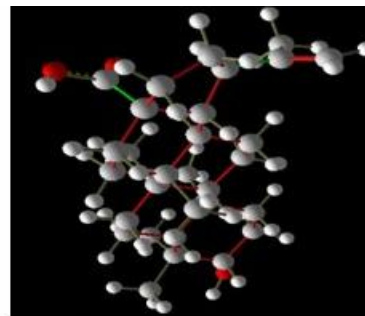
شکل ۱- ساختار ترکیبات گیاهی به همراه کنترل مثبت آکاربوز و میگلینتول



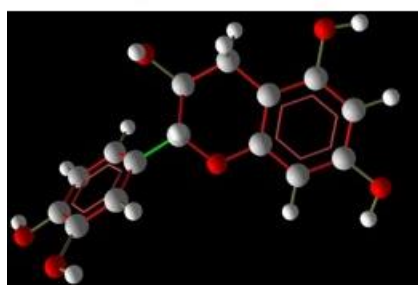
Caffeic acid



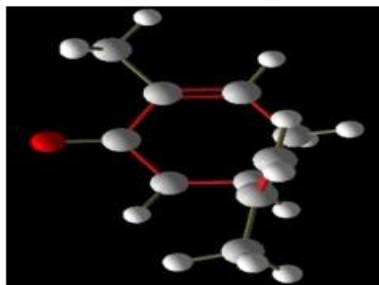
Borneol



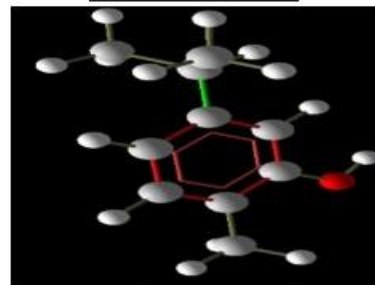
Betulinic acid



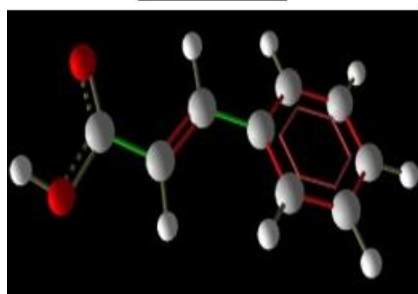
Catechin



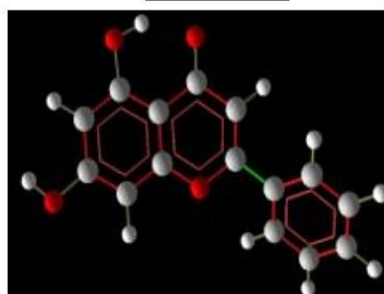
Carvone



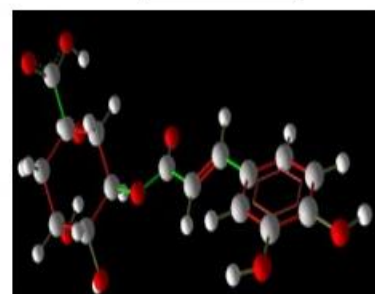
Carvacrol



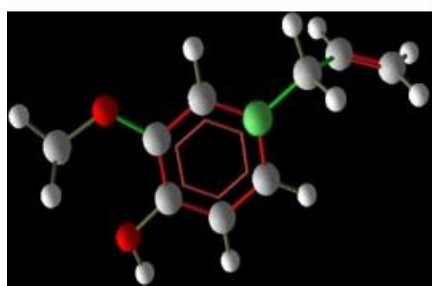
Cinnamic acid



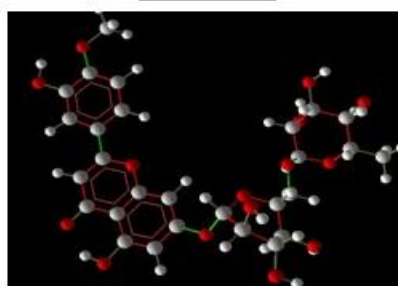
Chrysin



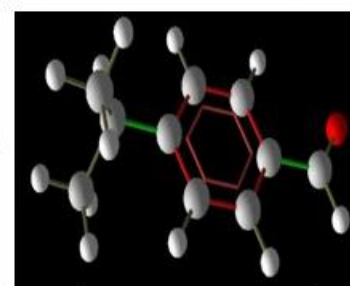
Chlorogenic acid



Eugenol

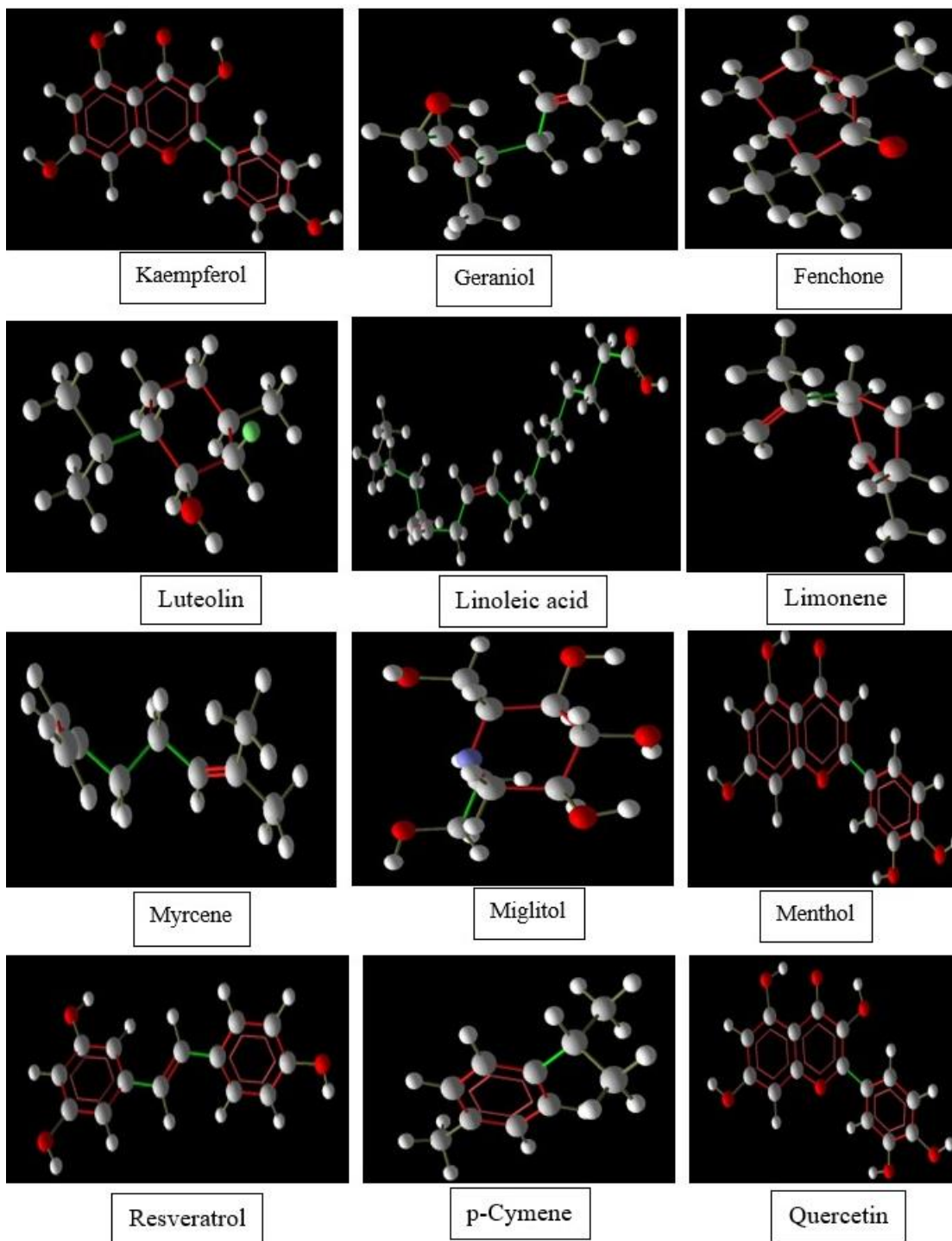


Diosmin

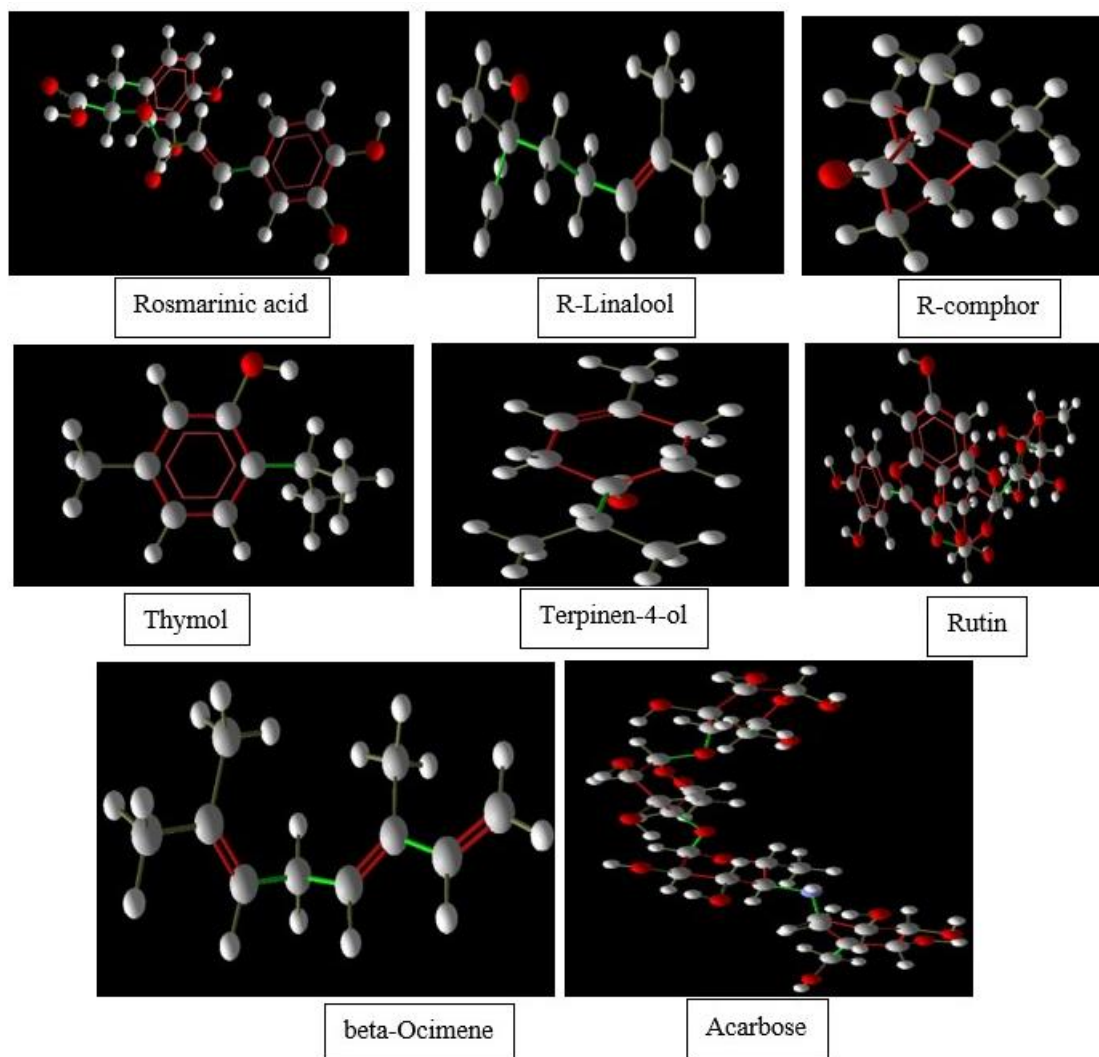


Cuminaldehyde

شکل ۱ (ادامه) - ساختار ترکیبات گیاهی به همراه کنترل مثبت آکاربوز و میگلینتول



شکل ۱ (ادامه) - ساختار ترکیبات گیاهی به همراه کنترل مثبت آکاربوز و میگلیتول



شکل ۱ (ادامه) - ساختار ترکیبات گیاهی به همراه کنترل مثبت آکاربوز و میگلنیتول

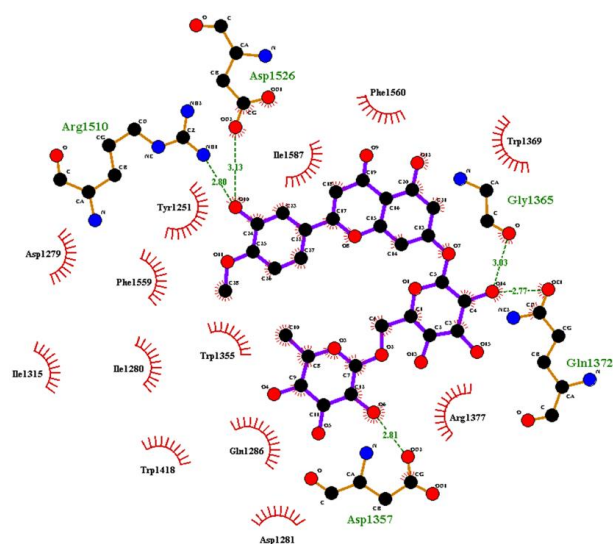
نتایج و بحث

داکینگ مولکولی یک روش بیوانفورماتیکی است که امروزه به‌طور گسترده‌ای در روش‌های طراحی دارویی مبتنی بر ساختار استفاده می‌شود. برنامه‌های داکینگ، نحوه میان‌کنش یک ماکرومولکول زیستی نظیر گیرنده، آنزیم و یا اسیدنوکلئیک را با لیگاندهای کوچک (سوبستراها، مهارکننده‌ها و یا کاندیداهای دارویی دیگر) شبیه‌سازی می‌نمایند (Rudnitskaya *et al.*, 2010; Sledz and Caffisch, 2018).

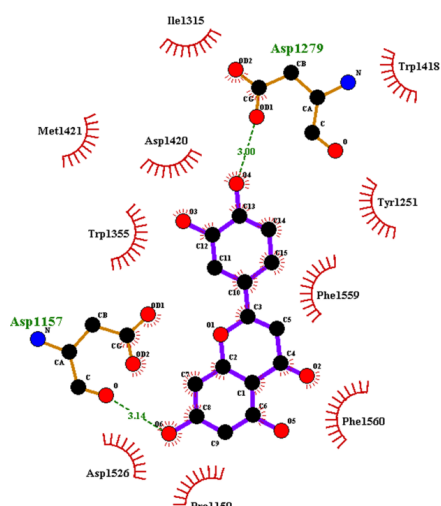
در این پروژه، از داکینگ مولکولی به‌منظور بررسی میان‌کنش ۳۸ ترکیب مشتق شده از چهار گیاه دارویی مختلف با جایگاه فعال دو آنزیم آلفاگلوکوزیداز و آلفاآمیلاز استفاده شد (شکل ۱). بنیان‌های تشکیل‌دهنده جایگاه فعال این دو

آنزیم که به‌منظور طراحی گریدباکس استفاده شد به ترتیب در شکل‌های ۲ و ۳ نمایش داده شده است. در این تحقیق، از دو داروی آکاربوز و میگلنیتول که به‌منظور درمان دیابت نوع II تجویز می‌شوند به‌عنوان کنترل مثبت استفاده شده است. نتایج به‌دست‌آمده از این تحقیق، نشانگر آن است که تمامی این ترکیبات، توانایی میان‌کنش با این دو آنزیم را دارند (جدول ۱). بهترین انرژی اتصال این ترکیبات برای آنزیم آلفاگلوکوزیداز بین ۱۰٫۶- تا ۵- کیلوکالری بر مول متغیر است. بالاترین و کمترین انرژی داکینگ به ترتیب مربوط به ترکیب دیوسمین و کامفور است. بعد از ترکیب دیوسمین که یک فلاون گلیکوزیدی است، فلاونوئید لوتنولین (انرژی اتصال: ۹٫۶- کیلوکالری بر مول) بیشترین توانایی را برای اتصال به این آنزیم نشان می‌دهد.

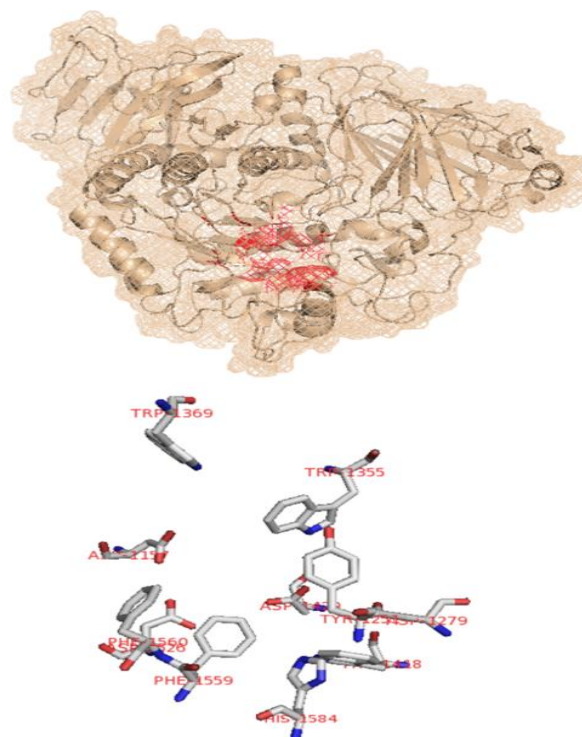
شکل‌های ۴ و ۵ به ترتیب نحوه میان‌کنش دیوسمین و لوتنولین را با آنزیم آلفاگلوکوزیداز نشان می‌دهد. همان‌طور که به‌خوبی مشخص است هر دو گروه پیوندهای هیدروژنی و آب‌گریز در اتصال این دو ترکیب به آنزیم نقش دارند.



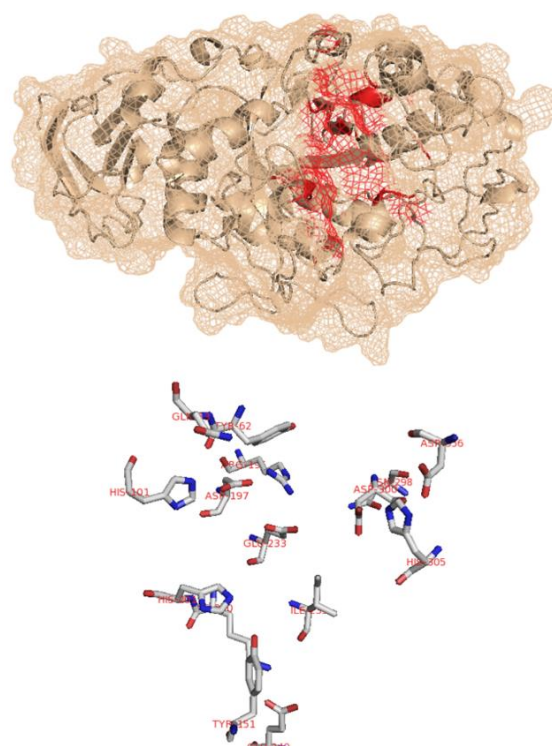
شکل ۴- نحوه میان‌کنش دیوسمین با جایگاه فعال آنزیم آلفاگلوکوزیداز (که با نرم‌افزار LigPlot تهیه شده است). پیوندهای هیدروژنی به‌صورت خطوط نقطه‌چین سبز نمایش داده شده است. بنیان‌های آمینواسیدی ایجادکننده پیوندهای آب‌گریز به‌صورت نیم‌دایره‌های قرمز مشخص شده‌اند.



شکل ۵- نحوه اتصال لوتنولین به جایگاه فعال آنزیم آلفاگلوکوزیداز (که با نرم‌افزار LigPlot تهیه شده است). خطوط نقطه‌چین سبز، پیوندهای هیدروژنی را نشان می‌دهند. بنیان‌های آمینواسیدی مشارکت‌کننده در پیوندهای آب‌گریز به‌صورت نیم‌دایره‌های قرمز نمایش داده شده‌اند.



شکل ۲- محل قرارگیری (مشخص شده با رنگ قرمز) و بنیان‌های تشکیل‌دهنده جایگاه فعال آنزیم آلفاگلوکوزیداز



شکل ۳- محل قرارگیری (هایلات شده با رنگ قرمز) و بنیان‌های تشکیل‌دهنده جایگاه فعال آنزیم آلفاآمیلاز

جدول ۱- بهترین انرژی اتصال میان کنش ترکیبات مورد مطالعه با دو آنزیم آلفاگلوکوزیداز و آلفاآمیلاز (که با روش داکینگ مولکولی به دست آمده است).

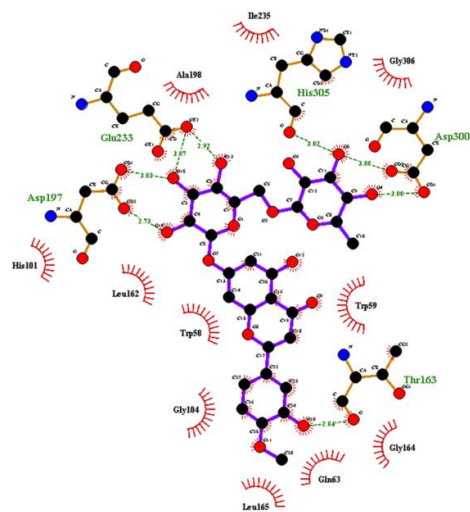
ردیف	ترکیب	انرژی اتصال (کیلوکالری بر مول)		ردیف	ترکیب	انرژی اتصال (کیلوکالری بر مول)	
		آلفا-گلوکوزیداز	آلفا-آمیلاز			آلفا-گلوکوزیداز	آلفا-آمیلاز
۱	Apigenin	-۸,۶	-۹,۱	۲۲	Thymol	-۷,۰	-۵,۹
۲	Rutin	-۸,۴	-۹,۰	۲۳	α -thujene	-۶,۵	-۵,۹
۳	Quercetin	-۸,۹	-۸,۹	۲۴	β -Ocimene	-۵,۹	-۴,۹
۴	Luteolin	-۹,۴	-۸,۸	۲۵	Terpinen-4-ol	-۶,۱	-۵,۸
۵	Eugenol	-۶,۷	-۵,۹	۲۶	α -terpineol	-۶,۰	-۵,۷
۶	α -Pinene	-۵,۸	-۵,۳	۲۷	Δ -3-carene	-۶,۰	-۵,۶
۷	Acteoside	-۸,۴	-۷,۸	۲۸	Cuminaldehyde	-۶,۵	-۵,۸
۸	Diosmin	-۱۰,۶	-۹,۳	۲۹	Linoleic acid	-۶,۲	-۵,۱
۹	Borneol	-۵,۱	-۵,۸	۳۰	Limonene	-۶,۴	-۵,۲
۱۰	Cinnamic acid	-۶,۴	-۵,۸	۳۱	Myrcene	-۵,۸	-۴,۷
۱۱	Caffeic Acid	-۶,۹	-۶,۶	۳۲	Fenchone	-۶,۱	-۵,۶
۱۲	Betulinic acid	-۸,۷	-۹	۳۳	Kaempferol	-۸,۶	-۸,۵
۱۳	Menthol	-۶,۹	-۵,۶	۳۴	Resveratrol	-۸,۰	-۷,۳
۱۴	Linalool	-۶,۱	-۵,۱	۳۵	Catechin	-۸,۹	-۸,۷
۱۵	Carvacrol	-۷,۲	-۶,۲	۳۶	Geraniol	-۶,۲	-۵,۰
۱۶	p -cymene	-۶,۶	-۵,۸	۳۷	Chlorogenic acid	-۸,۳	-۷,۸
۱۷	β -pinene	-۶,۲	-۵,۴	۳۸	Camphor	-۵,۰	-۵,۴
۱۸	Chrysin	-۸,۷	-۸,۳	۳۹	R-Carvone	-۶,۳	-۵,۴
۱۹	Acacetin	-۸,۴	-۸,۲	۴۰	Acarbose	-۸,۸	-۸,۶
۲۰	Rosmarinic acid	-۸,۷	-۸,۱	۴۱	Miglitol	-۵,۸	-۴,۹
۲۱	1, 8-cineole	-۵,۶	-۵,۵				

در مورد آنزیم آلفاآمیلاز انرژی اتصال ترکیبات بین ۹,۳- تا ۴,۷- متغیر است. بالاترین انرژی داکینگ، شبیه به آنزیم آلفاگلوکوزیداز مربوط به ترکیب دیوسمین است. اما از بین ۴۰ ترکیب مورد مطالعه، میرسن کمترین توانایی را برای اتصال به آنزیم آلفاآمیلاز از خود نشان می‌دهد. ترکیب فلاونوئیدی آپیزنین با انرژی اتصال ۹,۱- کیلوکالری بر مول بعد از دیوسمین در مقام دوم قرار دارد.

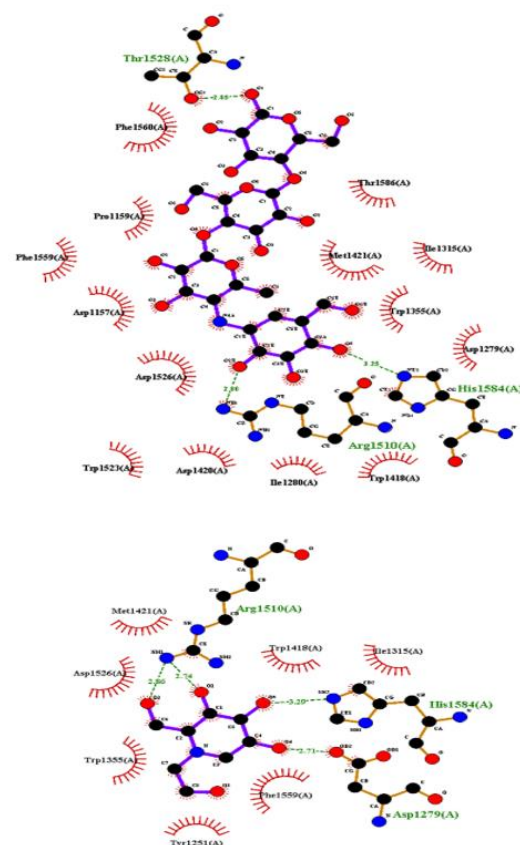
شکل‌های ۶ و ۷ به ترتیب چگونگی اتصال دیوسمین و آپیزنین را با آنزیم آلفاگلوکوزیداز نشان می‌دهد. در اتصال این

دو ترکیب به آنزیم، هر دو دسته پیوندهای هیدروژنی و آب‌گریز مشارکت دارند.

شکل ۸ نحوه میان‌کنش دو داروی آکاربوز و میگلitol را با آنزیم آلفاگلوکوزیداز نشان می‌دهد. انرژی اتصال این دو ترکیب برای این آنزیم به ترتیب ۸,۸- و ۵,۸- کیلوکالری بر مول است. شکل ۸ نحوه اتصال این دو دارو را به آنزیم آلفاآمیلاز نشان می‌دهد. انرژی اتصال آکاربوز و میگلitol برای آلفاآمیلاز به ترتیب ۸,۶- و ۴,۹- کیلوکالری بر مول است. همان‌طور که در تصاویر مشخص است اتصال این دو دارو به هر دو آنزیم با مشارکت



شکل ۶- نحوه میان‌کنش ترکیب دیوسمین با جایگاه فعال آنزیم آلفا آمیلاز (پیوندهای هیدروژنی به‌صورت خطوط نقطه‌چین سبز و بنیان‌های آمینواسیدی درگیر در میان‌کنش‌های آب‌گریز به‌صورت نیم‌دایره‌های قرمز نمایش داده شده‌اند).



شکل ۸- نحوه اتصال دو داروی آکاربوز (شکل بالا) و میگلینول (شکل پایین) به جایگاه فعال آنزیم آلفاگلوکوزیداز (خطوط نقطه چین سبز و نیم دایره های قرمز به ترتیب نشان دهنده پیوندهای هیدروژنی و بنیان های آمینواسیدی مشارکت کننده در پیوندهای آب گریز هستند).

ثانویه مانند فلاونوئیدها، پلی فنول‌ها و ترپنوئیدها نسبت داده شد که با مهار آنزیم آلفاگلوکوزیداز، جذب گلوکز را کاهش می‌دهند. این ترکیبات با ایجاد برهم‌کنش‌های قوی با جایگاه فعال آنزیم، مانع از عملکرد طبیعی آن در شکستن کربوهیدرات‌ها می‌شوند (Yousefzadeh-Valendeh *et al.*, 2023). در تحقیقی دیگر، نانوذرات سبز حاصل از گلبرگ‌های گل محمدی بررسی شده‌اند. این نانوذرات حاوی متابولیت‌های ثانویه‌ای مانند فلاونوئیدها و فنول‌ها هستند که فعالیت‌های زیستی متعددی از جمله اثر ضد دیابتی از طریق مهار آنزیم‌های آلفاآمیلاز و آلفاگلوکوزیداز از خود نشان دادند. این ترکیبات با تعامل با جایگاه‌های فعال آنزیم، مانع هیدرولیز کربوهیدرات‌ها و در نتیجه کاهش قند خون می‌شوند (Alizadeh *et al.*, 2025).

سپاس‌گزاری

از دانشگاه هرمزگان و مرک تحقیقات و آموزش کشاورزی و منابع طبیعی استان کرمان به دلیل فراهم آوردن امکان انجام این تحقیق تشکر و قدردانی می‌شود.

References

- Adejoro IA, Babatunde DD, Tolufashe GF. 2020. Molecular docking and dynamic simulations of some medicinal plants compounds against SARS-CoV-2: an *in silico* study. Journal of Taibah University for Science 14 (1): 1563-1570. DOI: <https://doi.org/10.1080/16583655.2020.1848049>.
- Afrisham R, Aberomand M, Ghaffari MA, Siahpoosh A, Jamalana M. 2015. Inhibitory effect of *Heracleum persicum* and *Ziziphus jujuba* on activity of alpha-amylase. Journal of Botany. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/824683>.
- Afsharmanesh MR, Mohammadi Z, Jafari SM. 2024. Iranian medicinal plants in diabetes management: a narrative review of traditional herbal remedies and their hypoglycemic effects. Journal of Food Biochemistry 2024 (1): 6694085. DOI: <https://doi.org/10.1155/jfbc/6694085>.
- Alam F, Islam MA, Kamal MA, Gan SH. 2018. Updates on managing type 2 diabetes mellitus with natural products: towards antidiabetic drug development. Current Medicinal Chemistry 25 (39): 5395-5431. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867323666160813222436>.
- Alwan A. 2011. Global status report on noncommunicable diseases 2010. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/44579>.
- Alizadeh Z, Fattahi M, Farokhzad A, Asghari B, Yousefzadeh-Valendeh S, Alipour H, Palazon J. 2025. Green nanoparticles synthesized from damask rose petals: Evaluation of their antioxidant, antimicrobial, anti-diabetic, anti-Alzheimer, and photocatalytic properties. Heliyon, 11 (4):

پیوندهای هیدروژنی و آب‌گریز انجام می‌شود (شکل ۹). در طی این پژوهش ۳۸ ترکیب دارویی ارزشمند از ۴ گونه دارویی جداسازی و اثر ضد دیابت آن‌ها با استفاده از نرم‌افزارهای بیوانفورماتیکی و روش داکینگ مولکولی در مقایسه با شاهد اثبات گردید. با توجه به هزینه‌های درمان مرسوم و از طرفی، اهمیت داروهای با منشأ گیاهی در درمان بیماری‌ها، در این پژوهش ترکیبات دارویی مهم را که می‌توانند برای درمان دیابت استفاده شوند و عاری از عوارض جانبی نامطلوب و دارای اثرات دارویی قوی هستند از گیاهان دارویی زنجان، رازیانه، کلپوره و کاکوتی با استفاده از روش‌های بیوانفورماتیکی جداسازی کرده و بهترین ترکیبات را به‌عنوان کاندید برای درمان دیابت معرفی شدند. از ترکیبات شاخص راهگشا برای کنترل و بهبود بیماری دیابت می‌توان به دیوسمین، لوتولین کوئرسیتین و غیره اشاره داشت.

در گزارشی در سال ۲۰۲۳ نشان داده شد که نانوذرات نقره‌ای که با عصاره گل قاصدک سنتز شده‌اند، دارای فعالیت ضد دیابتی قابل‌توجهی هستند. این اثر به وجود متابولیت‌های

e42557. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42557>.

Association AD. 2018. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018. Diabetes Care, 41 (Supplement_1): S13-S27. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>.

Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2020. 2019 update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 43 (2): 487-493. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc19-0066>.

Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. 2003. β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. Diabetes 52 (1): 102-110. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.102>.

Chakrabarti R, Rajagopalan R. 2002. Diabetes and insulin resistance associated disorders: disease and the therapy. Current Science Association 83 (12): 1533-1538.

Cho NH, Shaw J, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes J, Ohlrogge A, Malanda B. 2018. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Research and Clinical Practice 138: 271-281. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>.

Cnop M, Welsh N, Jonas J-C, Jorns A, Lenzen S, Eizirik DL. 2005. Mechanisms of pancreatic β -cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities. Diabetes 54 (suppl_2): S97-S107. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54>.

suppl_2.s97.

Doyle-Delgado K, Chamberlain JJ, Shubrook JH, Skolnik N, Trujillo J. 2020. Pharmacologic approaches to glycemic treatment of type 2 diabetes: synopsis of the 2020 American diabetes association's standards of medical care in diabetes clinical guideline. *Annals of Internal Medicine*, 173 (10): 813-821. DOI: <https://doi.org/10.7326/m20-2470>.

Eden Miller D, Aguilar RB, Schwartz SS. 2019. Type 2 diabetes: evolving concepts and treatment. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 86 (7): 494-504. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.17107>.

Erener S. 2020. Diabetes, infection risk and COVID-19. *Molecular Metabolism* 39: 101044. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101044>.

Fu Z, Gilbert ER, Liu D. 2013. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Current Diabetes Reviews* 9 (1): 25-53.

Gerich JE. 1993. Control of glycaemia. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 7 (3): 551-586. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0950-351x\(05\)80207-1](https://doi.org/10.1016/s0950-351x(05)80207-1).

Gheissari A, Hemmatzadeh S, Merrikhi A, Tehrani SF, Madihi Y. 2012. Chronic kidney disease in children: A report from a tertiary care center over 11 years. *Journal of Nephropathology* 1 (3): 177-182. DOI: <https://doi.org/10.5812/nephropathol.8119>.

Ghosal S, Arora B, Dutta K, Ghosh A, Sinha B, Misra A. 2020. Increase in the risk of type 2 diabetes during lockdown for the COVID19 pandemic in India: a cohort analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 14 (5): 949-952. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.020>.

Greiner EF, Guppy M, Brand K. 1994. Glucose is essential for proliferation and the glycolytic enzyme induction that provokes a transition to glycolytic energy production. *Journal of Biological Chemistry* 269 (50): 31484-31490. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)31720-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)31720-4).

Grunberger G. 2017. Should side effects influence the selection of antidiabetic therapies in type 2 diabetes? *Current Diabetes Reports* 17 (4): 21. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0853-8>.

Kalra S. 2014. Alpha glucosidase inhibitors. *JPM: The Journal of the Pakistan Medical Association* 64 (4): 474-476.

Kooti W, Moradi M, Ali-Akbari S, Sharafi-Ahvazi N, Asadi-Samani M, Ashtary-Larky D. 2015. Therapeutic and pharmacological potential of *Foeniculum vulgare* Mill: a review. *Journal of HerbMed Pharmacology* 4 (1): 1-9.

Lagunin AA, Goel RK, Gawande DY, Pahwa P, Glorizova TA, Dmitriev AV, Ivanov SM, Rudik AV, Konova VI, Pogodin PV. 2014. Chemo- and bioinformatics resources for in silico drug discovery from medicinal plants beyond their traditional use: a critical review. *Natural Product Reports* 31 (11): 1585-1611. DOI: <https://doi.org/10.1039/c4np00068d>.

Laskowski RA, Swindells MB. 2011. LigPlot+: multiple ligand-protein interaction diagrams for drug discovery. *Journal*

of Chemical Information and Modeling 51 (10): 2778-2786. DOI: <https://doi.org/10.1021/ci200227u>.

Lordan S, Smyth TJ, Soler-Vila A, Stanton C, Ross RP. 2013. The α -amylase and α -glucosidase inhibitory effects of Irish seaweed extracts. *Food Chemistry* 141 (3): 2170-2176. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.04.123>.

Mohammadi E, Abdi F. 2025. Medicinal plants effective on diabetes in northwest of Iran. *Plant Biotechnology Persa* 7 (1): 4-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.61186/pbp.7.1.3>.

Nyenwe EA, Jerkins TW, Umpierrez GE, Kitabchi AE. 2011. Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 60 (1): 1-23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.09.010>.

Organization WH. 2006. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/43588>.

Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. 2020. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *The Aging Male* 23 (5): 1416-1424. DOI: <https://doi.org/10.1080/13685538.2020.1774748>.

Perla V, Jayanty SS2013 .. Biguanide related compounds in traditional antidiabetic functional foods. *Food Chemistry* 138 (2-3): 1574-1580. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.09.125>.

Poovitha S, Parani M. 2016. In vitro and in vivo α -amylase and α -glucosidase inhibiting activities of the protein extracts from two varieties of bitter melon (*Momordica charantia* L.). *BMC Complementary and Alternative Medicine* 16 Suppl 1 (Suppl 1): 185. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1085-1>.

Read PA, Khan FZ, Heck PM, Hoole SP, Dutka DP. 2010. DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 3 (2): 195-201. DOI: <https://doi.org/10.1161/circimaging.109.899377>.

Ren L, Qin X, Cao X, Wang L, Bai F, Bai G, Shen Y. 2011. Structural insight into substrate specificity of human intestinal maltase-glucoamylase. *Protein Cell* 2 (10): 827-836. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13238-011-1105-3>.

Rolta R, Salaria D, Kumar V, Patel CN, Sourirajan A, Baumler DJ, Dev K. 2022. Molecular docking studies of phytochemicals of *Rheum emodi* Wall with proteins responsible for antibiotic resistance in bacterial and fungal pathogens: *in silico* approach to enhance the bio-availability of antibiotics. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 40 (8): 3789-3803. DOI: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1850364>.

Rudenski A, Hadden D, Atkinson A, Kennedy L, Matthews D, Merrett J, Pockaj B, Turner R. 1988. Natural history of pancreatic islet B-cell function in type 2 diabetes mellitus studied over six years by homeostasis model

assessment. *Diabetic Medicine* 5 (1): 36-41. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1988.tb00938.x>.

Rudnitskaya A, Török B, Török M. 2010. Molecular docking of enzyme inhibitors: A Computational tool for structure-based drug design. *Biochemistry and Molecular Biology Education* 38 (4): 261-265. DOI: <https://doi.org/10.1002/bmb.20392>.

Saad B, Said O. 2011. Greco-Arab and Islamic herbal medicine: traditional system, ethics, safety, efficacy, and regulatory issues. John Wiley & Sons. DOI: <http://doi.org/10.1002/9780470944363>.

Sadeghi M, Zarei MA. 2021. Molecular docking studies of some flavone analogues as α -Glucosidase inhibitors. *Journal of Medicinal Plants* 19: 55-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.29252/jmp.19.75.55>.

Salehi B, Ata A, V Anil Kumar N, Sharopov F, Ramirez-Alarcon K, Ruiz-Ortega A, Abdulmajid Ayatollahi S, Valere Tsouh Fokou P, Kobarfard F, Amiruddin Zakaria Z. 2019. Antidiabetic potential of medicinal plants and their active components. *Biomolecules* 9 (10): 551. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom9100551>.

Scheen AJ, Paquot N. 2013. Metformin revisited: A critical review of the benefit–risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism* 39 (3): 179-190. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2013.02.006>.

Sharma R, Arya V. 2011. A review on fruits having anti-diabetic potential. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 3 (2): 204-212.

Singab AN, Youssef FS, Ashour M. 2014. Medicinal plants with potential antidiabetic activity and their assessment. *Medicinal & Aromatic Plants* 3 (151): 2167-0412. DOI: <http://dx.doi.org/10.4172/2167-0412.1000151>.

Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. 2008. Type 2 diabetes: pathogenesis and treatment. *The Lancet* 371 (9631): 2153-2156. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60932-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60932-0).

Sledz P, Caflisch A. 2018. Protein structure-based drug design: from docking to molecular dynamics. *Current Opinion in Structural Biology* 48: 93-102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2017.10.010>.

Trott O, Olson AJ. 2010. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry* 31 (2): 455-461. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>.

Udler MS. 2019. Type 2 diabetes: multiple genes, multiple diseases. *Current Diabetes Reports* 19 (8): 55. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1169-7>.

Williams LK, Zhang X, Caner S, Tysoe C, Nguyen NT, Wicki J, Williams DE, Coleman J, McNeill JH, Yuen V, Andersen RJ, Withers SG, Brayer GD. 2015. The amylase inhibitor montbretin A reveals a new glycosidase inhibition motif. *Nature Chemical Biology* 11 (9): 691-696. DOI: <https://doi.org/10.1038/nchembio.1865>.

Van de Laar F, Lucassen P, Akkermans R, Van de Lisdonk E, Rutten G, Van Weel C. 2005. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003639.pub2>.

Yousefzadeh-Valendeh S, Fattahi M, Asghari B, Alizadeh Z. 2023. Dandelion flower-fabricated Ag nanoparticles versus synthetic ones with characterization and determination of photocatalytic, antioxidant, antibacterial, and α -glucosidase inhibitory activities. *Scientific Reports* 13: 15444. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42756-0>.

Zhang Y, Ma ZF. 2020. Impact of the COVID-19 pandemic on mental health and quality of life among local residents in Liaoning Province, China: A cross-sectional study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17 (7): 2381. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17072381>.