JWPU
Journal of Al-Wataniya Private University
ISSN: 3105-2150

Volume (3) Number (1)
Available at: https://wpu.edu.sy/wpuj/index.php/wpuh/en

Molecular Modeling Study of the Inhibition Effect of a Group of Alkaloids on Ache Enzyme to Treat Alzheimer's Disease

Dr. Hani Salim [1,*], Dr. Thanaa Mourad [1], Aalaa Kannout [1], Marah Albakkour [1], Maysa Kilani [1] ,Wafaa Kattab[1]

ABSTRACT

Objective: Procedure a molecular modeling study on a group of Alkaloids that have an inhibition effect on AchE enzyme in the brain of Alzheimer' s patient.
Materials and Methods: molecular modeling was done by iGemdock software using the standard and accurate docking. It required downloading the structure of the target enzyme AchE which found in the brain of Alzheimer patient from the Protein Data Bank and then the chemical compound formuls for 101 alkaloids compound were collected from the Pubchem. The formulas were drawn with the Chemdraw program, and the docking process was completed between the target enzyme AchE and the studied compounds.In addition, applied Lapinski and Weber's rules to the group of studied compounds in order to predict the bioavailability of these compounds. Data for these two rules were collected from the pubchem website.
Results: the results showed that 20 compounds achieved binding energy higher than the standard compound Huperzine A. These results indicate that it can be suggested as AchE inhibitors in treatment plans for Alzheimer's patient.

KEYWORDS: Molecular Modeling, Alzheimer's Disease, Acetylcholine Esterase Ache, Huperzine A , Alkaloids.

Submitted on February 15, 2025; Revised on March 25, 2025; Accepted on April 7, 2025.
© 2025 Al-Wataniya Private University. This work is licensed under the Creative Commons Attribution–NonCommercial–NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license.

1 Faculty of Pharmacy, Al-Wataniya Private University, Hama, Syria.

* Corresponding author. E-mail address: hani.salim@wpu.edu.sy

دراسة نمذجة جزيئية للتأثير المثبط لمجموعة من القلويدات على أنزيم AchE لدى الإنسان لعلاج الزهايمر

د. هاني سليم، د. ثناء مراد، ألاء قنوت، مرح البكور، ميسة كيلاني، وفاء خطاب

الملخص

الهدف: إجراء دراسة نمذجة جزيئية على مجموعة من القلويدات التي لها تأثير مثبط لإنزيم أستيل كولين إستراز AchE في دماغ مريض الزهايمر.

المواد والطرائق: تمت عملية النمذجة الجزيئية بواسطة برنامج iGemdock بإستخدام المعيارينstandard وaccurate docking.

حيث تمّ تحميل بنية الأنزيم الهدف AchE المتواجد في الدماغ لدى مرضى الزهايمر من موقع Protein Data Bank وثم تمّ جمع المركبات الكيميائية لـ 101 مركب قلويدي من موقع Pubchem وتمّ رسم الصيغ ببرنامج ChemDraw ومن ثم تمّت عملية الإرساء Docking بين الأنزيم الهدفAchE والمركبات المدروسة، بالإضافة إلى ذلك تم تطبيق قواعد لابينسكي وفيبر على مجموعة المركبات المدروسة من أجل التنبؤ بالتوافر الحيوي لهذه المركبات. حيث تمّ جمع بيانات هاتين القاعدتين من موقع Pubchem.

النتائج: أظهرت النتائج أن 20 مركب حقق طاقة ارتباط أعلى من طاقة ارتباط المركب العياري وهو هوبرزين A وتشير هذه النتائج إلى أنه من الممكن اقتراحها كمركبات مثبطة لـ AchE في خطط علاج مرضى الزهايمر.

الخلاصة: إن هذه الدراسة النظرية ألقت الضوء على بعض القلويدات ودرست دورها كركائز جديدة في استهداف أنزيم AchE والحد من ترقي أعراض مرض الزهايمر.

الكلمات المفتاحية: النمذجة الجزيئية، مرض الزهايمر، استيل كولين إستراز AchE، هوبريزين A، القلويدات.

1. مقدمة

مرض الزهايمر هو اضطراب تنكسي عصبي يُعد السبب الأكثر شيوعًا للخرف، حيث يمثل حوالي 60–70% من الحالات عالميًا (X. Zhao,2020) في عام 2015 قدّر عدد المصابين بمرض الزهايمر أو الخرف المرتبط به حول العالم بحوالي 44 مليون شخص. ومن المتوقع حدوث 4,6 مليون حالة جديدة من الخرف سنوياً مع توقع تضاعف هذه الأعداد تقريباً بحلول عام 2030. يُعرّف مرض الزهايمر مرضياً بفقدان شديد للخلايا العصبية، يتميز المرض سريرياً بتدهور تدريجي في الذاكرة والوظائف الإدراكية مما يؤدي إلى عدم القدرة على تنفيذ المهام اليومية ويتطلب في النهاية رعاية طبية متفرغة، إلى جانب التأثير القوي لمرض الزهايمر على المريض ومقدمي الرعاية الأولية، هناك عبء هائل على المجتمع والصحة العامة بسبب التكاليف الباهظة المرتبطة برعاية مرضى الزهايمر. لا يوجد علاج لمرضى الزهايمر باستثناء الأدوية التي تخفف الأعراض مؤقتاً، حيث أنّ الغالبية العظمى من المرضى تظهر عليهم أعراض سريرية في سن تزيد عن 65 عاماً (مرض الزهايمر المتأخر) في حين أن 2–10% منهم يعانون من بداية مبكرة للمرض قبل هذا السن (مرض الزهايمر المبكر) (C. Van Cauwenberghe 2016,). مؤخرًا تم اعتماد الكثير من العلاجات الطبيعية ومن ضمنها Huperzine A، وهو قلويد يتواجد في نبات Huperzia Serrata المستخدم كمكمل غذائي في الطب الصيني لعلاج الزهايمر حيث تعزى تأثيرات هذا القلويد إلى قدرته على تثبيط AchE (M. Ratia 2012,) ، وقد تمت دراسة الوظائف البيولوجية لـ Hup A في المختبر وفي الجسم الحي والتي أظهرت أن له دور فعال في تعزيز الذاكرة والتركيز لدى مرضى الزهايمر (M. J. Friedli and N. C. Inestrosa 2021,).

- **حيوانات التجربة**

تم شراء 12 أرنباً من مزرعة خاصة في مدينة حماه، يتراوح وزنها بين 1.5-2 kg. وقبل بدء التجربة مُنحت الحيوانات فترة تأقلم (acclimation) لمدة أسبوع في كلية الصيدلة بالجامعة الوطنية.

وُضعت الأرانب في مجموعات (ثلاثة أرانب في كل صندوق) في ظروف شبه ثابتة: الرطوبة (60±10%)، ودرجة حرارة (25±2°C)، ودورة ضوء/ظلام (12/12 ساعة). تم توفير المياه النقية والطعام للحيوانات طوال فترة التجربة. اتبعت الدراسة "دليل رعاية واستخدام حيوانات المختبر الصادر عن المعاهد الوطنية الأمريكية للصحة" (منشورات المعاهد الوطنية للصحة رقم 85–23، المنقحة عام 2011). وقد بذلت كل الجهود الممكنة لتقليل معاناة الحيوانات وتقليل عدد الحيوانات المستخدمة.

2. مشكلة البحث

انطلاقا من أهمية الخلايا العصبية الكولينية التي تعصّب معظم مناطق الدماغ، ومن خلال حقيقة أن التنكس لهذه الخلايا العصبية الناجم عن ترسب أوليغوميرات البيتا اميلويد Aβمسؤول بشكل رئيسي عن نقص الانتباه والإدراك والتعلم والذاكرة لدى مرضى الزهايم (L. D. S. Tascone ,2013) ، لذلك توجّهنا لإيجاد مركبات تستهدف إنزيم استيل كولين استراز AchE وبالتالي تثبيط تفكك الأستيل كولين واستعادة المستويات المشبكية لهذا الناقل العصبي.

3. هدف البحث

إيجاد مركبات طبيعية لها فعالية علاجية في تثبيط الأستيل كولين استراز المسبب لنقص مستويات الأستيل كولين في الدماغ على أمل أن يظهر أحدها فعالية أعلى من الهوبريزين A، من خلال تقييم فعالية 100 مركب قلويدي باستخدام النمذجة الجزيئية .(H. Salim, 2023)

4. مواد وطرائق البحث

1.4. برنامج IGemDock

تمّ من خلاله إجراء نمذجة للمركبات المدروسة باستخدام المعيار standard لكل المركبات (H. Salim, 2024)، ومن ثمّ إجراء النمذجة بمعايير accurate للمركبات التي أبدت طاقة أعلى من العياري المدروس حيث كانت القيم كالتالي:

Scoring function (800)
Configuration (80)
Resume process (10)

يوفر هذا البرنامج رؤى بيولوجية من خلال خلق بيئة للفحص الافتراضي المتكامل ويحدد بسلاسة ودقة التفاعلات الدوائية بين الركيزة والموقع المستهدف ويعبّر عن هذه النتائج كمياً بطاقات الارتباط المختلفة (K. Hsu,2011)

2.4. الانزيم المستهدف في الدراسة الحاسوبية

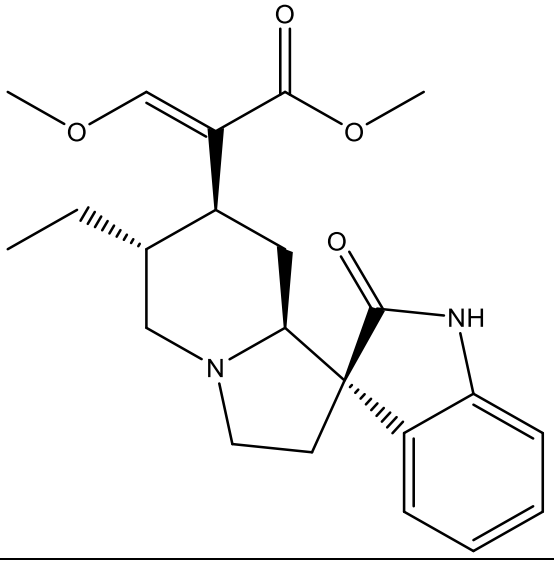
يتواجد إنزيم أستيل كولين استراز AchE بشكل أساسي في الشقّ المشبكي في الدماغ وهو الأنزيم المسؤول عن التحلل المائي للناقل العصبي AchE (S. F. McHardy ,2016)، وتم تحميل بنيته من موقع PDB الذي يتيح الحصول على الشكل ثلاثي الأبعاد لآلاف الهياكل البروتينية (M. Teodoro and L. Kavraki ,2013), وهو إنزيم إهليلجي الشكل يحوي ثلاث مواقع للارتباط ورمزه بالموقع هو (1gpk) وهو ذو عامل دقة يبلغ (2.10Å)، ويكون بشكل مرتبط مع المركب العياري هوبرزين A وهو مركب قلويدي مُستخرج من نبات Huperzia serrata المستخدم في الطب الصيني، ويمكن البحث

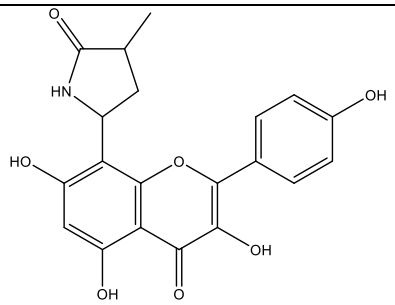
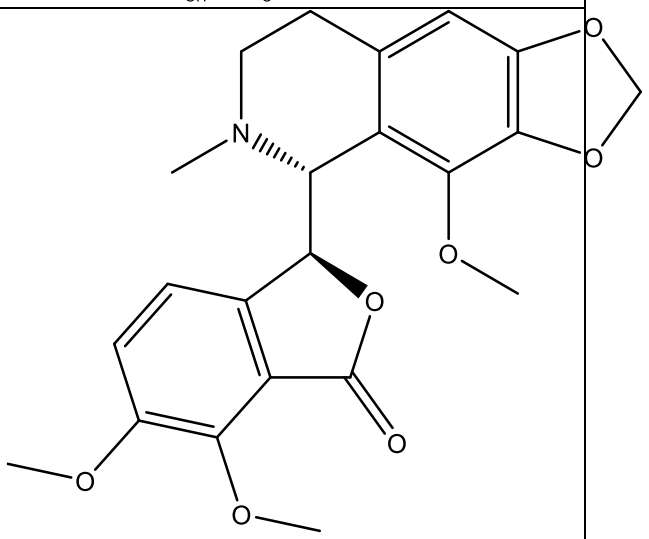
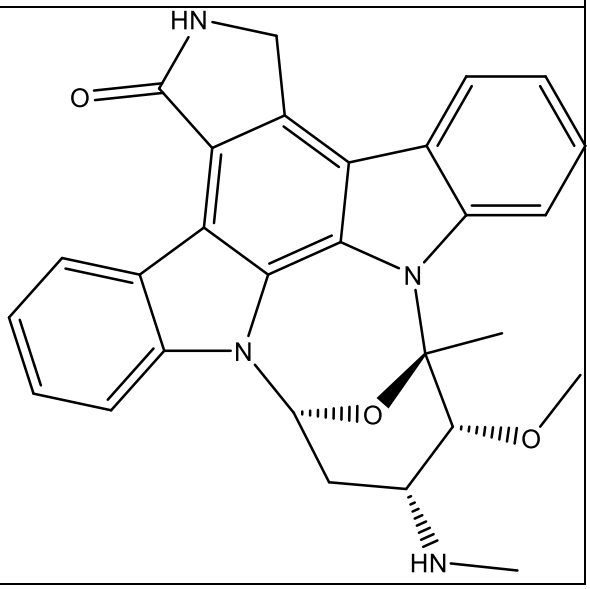
عنه من خلال كتابة (Hup)، كما يمكن أن نشاهد بنية الإنزيم بالشكل ثلاثي الأبعاد وتسلسل الحموض الأمينية المشكلة للجيب الفعال.

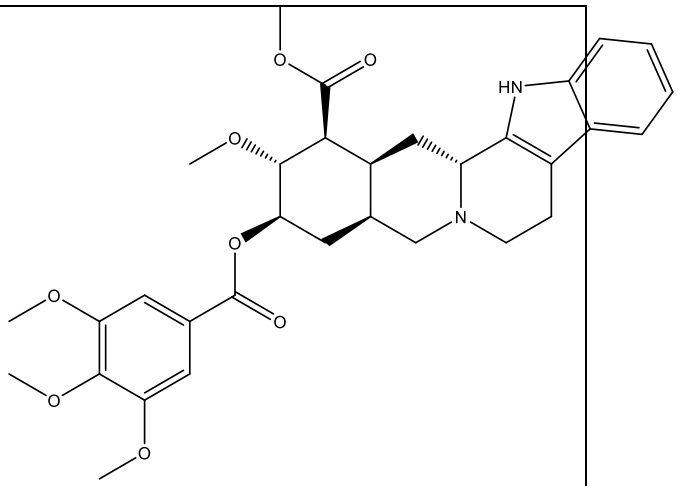
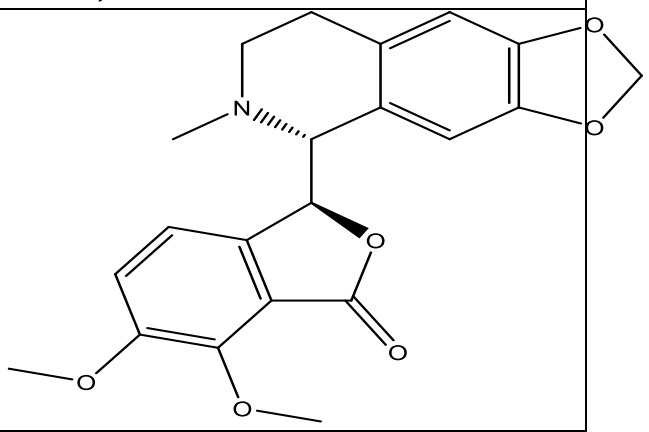
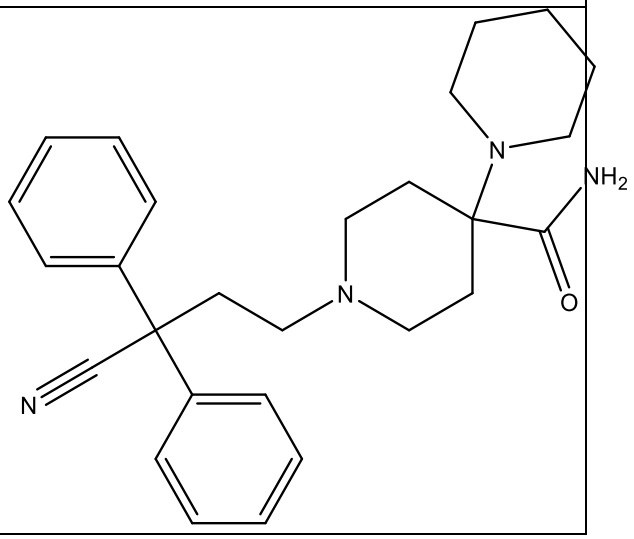
3.4. المركبات المستخدمة في الدراسة الحاسوبية

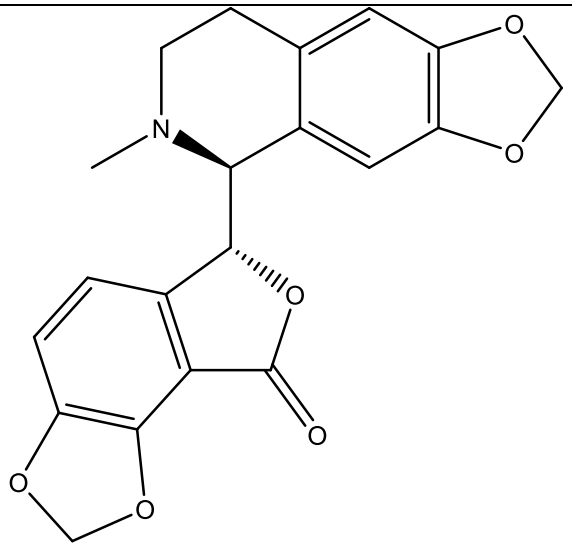
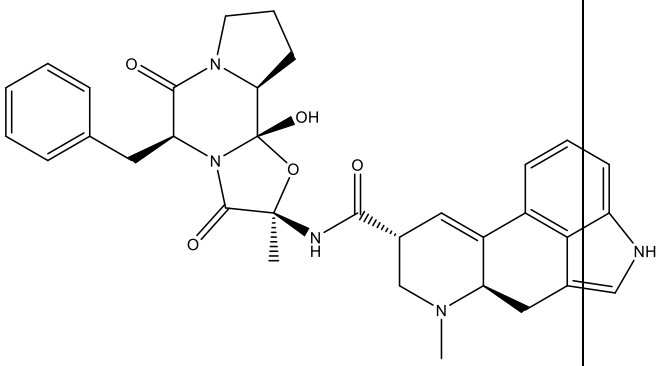
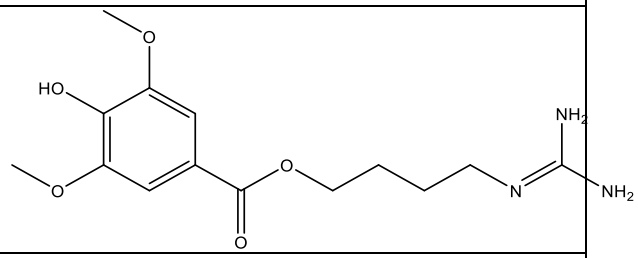
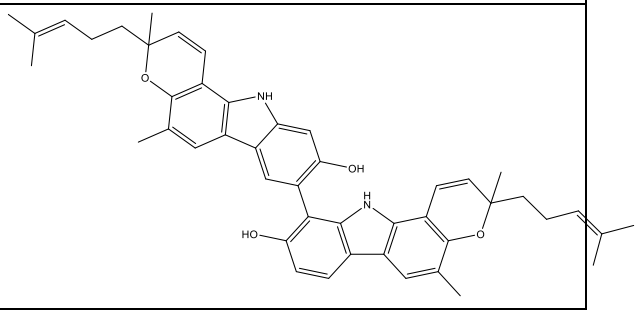
أبدت المركبات القلويدية في الآونة الأخيرة اهتماماً كبيراً بسبب تأثيراتها المفيدة المحتملة، فكانت مجموعة المركبات المختارة لهذا البحث عبارة عن 100 مركب قلويدي مستحصلة من نباتات مختلفة، وتم جمع الصيغ الكيميائية لمركبات قلويدية من موقع Pubchem ورسمها بواسطة برنامج Chem3D، وتخفيض طاقتها للحصول على الشكل الفراغي الأنسب للارتباط، وحفظها باللاحقة Mol2 ليتاح فتحها ضمن برامج النمذجة التي يمكن أن تساعد على إيجاد مركبات جديدة (A. E. Lohning,2017)، حيث يعتمد نجاح الفحص in silico على دقة المعلومات الهيكلية المعروفة عن البروتين المستهدف والركيزة التي يتم إرساءها (T. I. Adelusi , 2022). تمّ تصميم مكتبة للمركبات القلويدية المستخدمة في الدراسة للقيام بإرساءها مع الإنزيم الهدف كما هو موضّح بالجدول (1)، ثمّ تمّ دراسة هذه المركبات وفق قاعدتي لابينسكي وفيبر التي تعبّر عن التوافر الحيوي وحركية الدواء بواسطة برنامج ChemDraw excel.

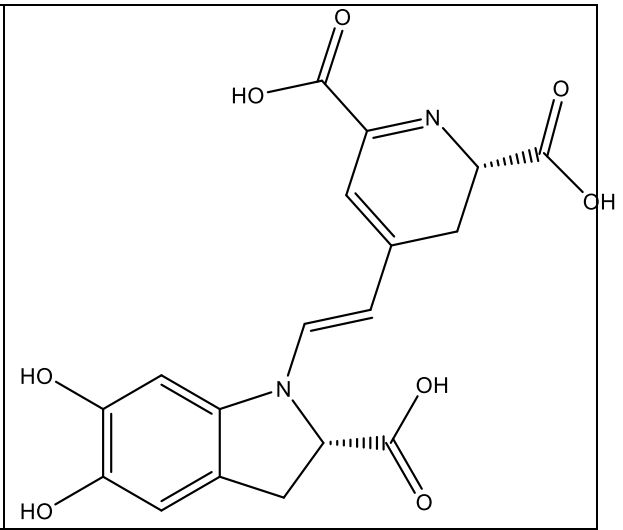
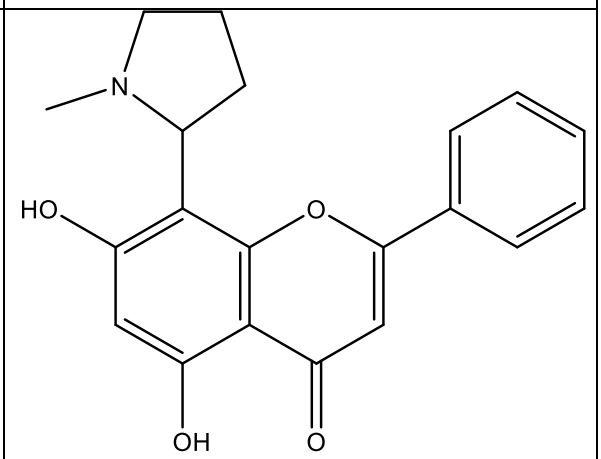
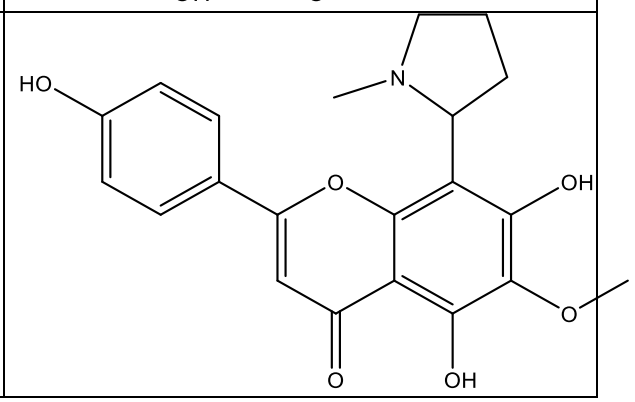
الجدول (1): بعض الصيغ الكيميائية المدروسة للمركبات القلويدية

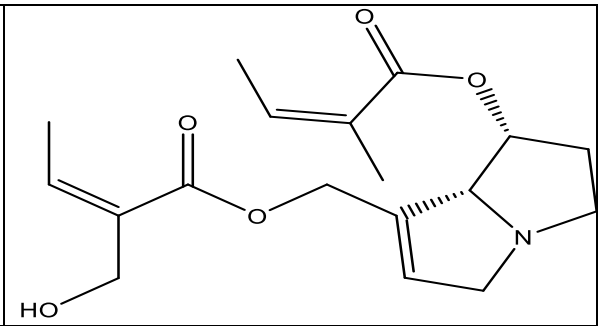
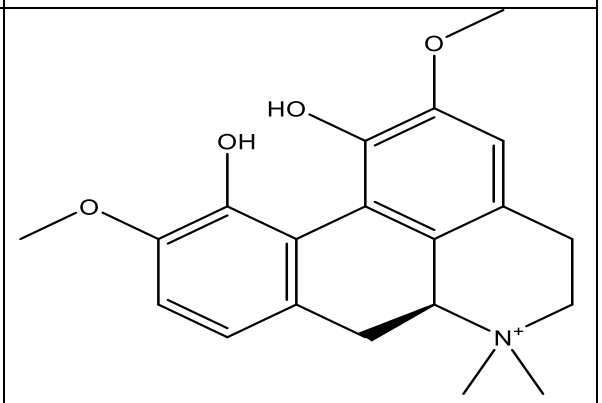
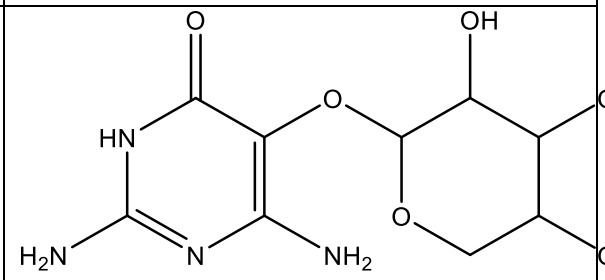
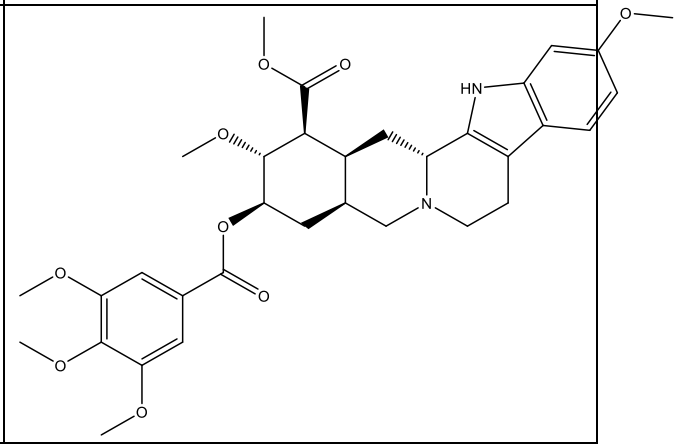
NO	Compound Name	IUPAC Name	Compound structure
1	Rhynchophylline	methyl (E)-2-[(3R,6'R,7'S,8'aS)-6'-ethyl-2-oxospiro[1H-indole-3,1'-3,5,6,7,8,8a-hexahydro-2H-indolizine]-7'-yl]-3-methoxyprop-2-enoate	

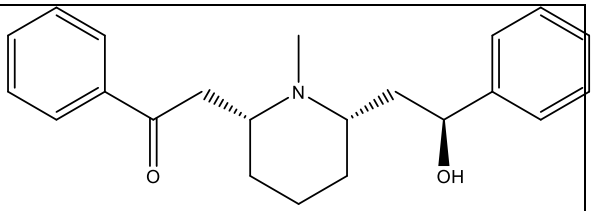
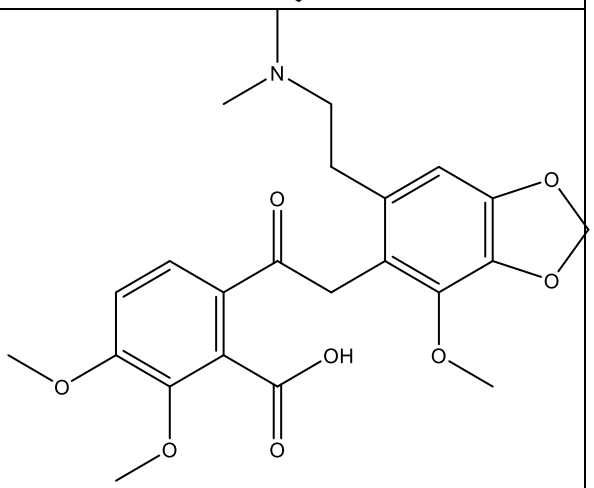
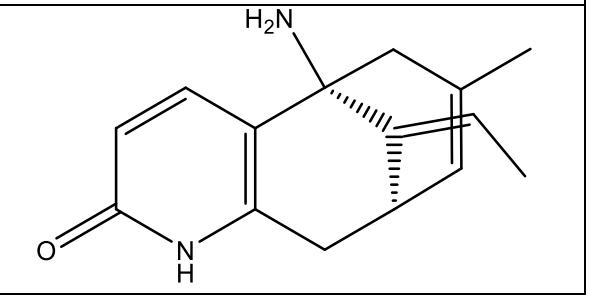
2	Lilaline	-3methyl-5-[3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxochromen-8-yl]pyrrolidin-2-one	
3	Noscapine	(3S)-6,7-dimethoxy-3-[(5R)-4-methoxy-6-methyl-7,8-dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5-yl]-3H-2-benzofuran-1-one	
4	Staurosporine	(2S,3R,4R,6R)-3-methoxy-2-methyl-4-(methylamino)-29-oxa-1,7,17-triazaoctacyclo[12.12.2.12,6.07,28.08,13.015,19.020,27.021,26]nonacosa-8,10,12,14,19,21,23,25,27-nonaen-16-one	

5	Deserpidine	methyl (1*R*,15*S*,17*R*,18*R*,19*S*,20*S*)-18-methoxy-17-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)oxy-1,3,11,12,14,15,16,17,18,19,20,21-dodecahydroyohimban-19-carboxylate	
6	Hydrastine	(3S)-6,7-dimethoxy-3-[(5R)-6-methyl-7,8-dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5-yl]-3H-2-benzofuran-1-one	
7	Piritramide	-1(3-cyano-3,3-diphenylpropyl)-4-piperidin-1-ylpiperidine-4-carboxamide	

8	Bicuculline	(6R)-6-[(5S)-6-methyl-7,8-dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5-yl]-6H-furo[3,4-g][1,3]benzodioxol-8-one	
9	Ergotamine	(6aR,9R)-N-[(1S,2S,4R,7S)-7-benzyl-2-hydroxy-4-methyl-5,8-dioxo-3-oxa-6,9-diazatricyclo[7.3.0.02,6]dodecan-4-yl]-7-methyl-6,6a,8,9-tetrahydro-4H-indolo[4,3-fg]quinoline-9-carboxamide	
10	Leonurine	-4 (diaminomethylideneamino)butyl 4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoate	
11	Bismahaninie	-[9-hydroxy-3,5-dimethyl-3-(4-methylpent-3-enyl)-11H-pyrano[3,2-a]carbazol-8-yl]-3,5-dimethyl-3-(4-methylpent-3-enyl)-11H-pyrano[3,2-a]carbazol-9-ol	

12	Betanidin	(2S)-4-[(E)-2-[(2S)-2-carboxy-5,6-dihydroxy-2,3-dihydroindol-1-yl]ethenyl]-2,3-dihydropyridine-2,6-dicarboxylic acid	
13	Ficine	-5,7dihydroxy-8-(1-methylpyrrolidin-2-yl)-2-phenylchromen-4-one	
14	Phyllospadine	-5,7dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-6-methoxy-8-(1-methylpyrrolidin-2-yl)chromen-4-one	

15	Triangularine	[(7R,8R)-7-[(Z)-2-methylbut-2-enoyl]oxy-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrrolizin-1-yl]methyl (Z)-2-(hydroxymethyl)but-2-enoate	
16	Magnoflorine	(6aS)-2,10-dimethoxy-6,6-dimethyl-5,6,6a,7-tetrahydro-4H-dibenzo[de,g]quinolin-6-ium-1,11-diol	
17	Charine	-2,4diamino-5-(3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl)oxy-1H-pyrimidin-6-one	
18	Reserpine	methyl (1R,15S,17R,18R,19S,20S)-6,18-dimethoxy-17-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)oxy-1,3,11,12,14,15,16,17,18,19,20,21-dodecahydroyohimban-19-carboxylate	

19	Lobeline	-2[(2R,6S)-6-[(2S)-2-hydroxy-2-phenylethyl]-1-methylpiperidin-2-yl]-1-phenylethanone	
20	Narceine	-[2-[6-[2-(dimethylamino)ethyl]-4-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl]acetyl]-2,3-dimethoxybenzoic acid	
21	Huperzine A	(1R,9R,13E)-1-amino-13-ethylidene-11-methyl-6-azatricyclo[7.3.1.02,7]trideca-2(7),3,10-trien-5-one	

5. النتائج والمناقشة

أجريت هذه الدراسة على مركبات طبيعية قلويدية وكان عددها (101) مركب وتم اجراء دراسة نظرية حاسوبيا باستخدام برنامج النمذجة الجزيئية iGemdock على انزيم AchE الموجود عند مرضى الزهايمر والمرتبط مع الركيزة huperzine A وهو مركب قلويدي، وقد بينت قيم طاقات الارتباط الناتجة ان هذه القلويدات تملك تأثير دوائي على الانزيم نظريا، وقد تراوحت قيم طاقات الارتباط بين -137kj/mol للمركب الأول و -120.09kj/mol للمركب الأخير، وعند مقارنتها مع الركيزة Hup A التي شكلت الجيب الفعال لذلك الأنزيم والتي بلغت قيمة طاقة ارتباطها -97.31kj/mol، تبين انه قد حقق 20 مركب قلويدي قيم طاقات ارتباط تفوق طاقة ارتباط الركيزة كما هو موضح بالجدول رقم (2)، وبالتالي يمكن اعتبارها نظريا مؤثره على الانزيم بشكل اكبر من الركيزة المدروسة، ومن خلال دراسة علاقة البنية بالتأثير SAR تبيّن أنّ زمرة الإستر في المركب الأول Rhynchophylline ساهمت

بتعزيز الارتباط مع الأحماض الأمينية Glycin، Tyrosin، Serine في الجيب الفعّال للأنزيم الهدف AchEمن خلال دورها كمتقبلة للروابط الهيدروجينية الإضافية.

كما تم دراسة قيم لابينسكي وفيبير لتلك المركبات كما هو موضح في الجدول رقم (3)، فقد كان المركب الأول Rhynchophyllin محقق لتلك القواعد وهو قلويد له خصائص واقية للأعصاب (H. S. Nhan 2014,) ويوجد في نبات uncaria rhynchophylla، وكذلك المركب الثاني lialine الذي له نشاط مضاد للأكسدة (J. Zhen ,2017) وهو موجود في نبات lilium candidum، وأيضا المركب الثالث Noscapine

له تأثير مضاد للإلتهاب (Y. Jia ,2019) المتواجد في نبات papaver somniferum، كذلك المركب الرابع Staurosporine استخدم في الدراسات البحثية للموت الخلوي المبرمج (, A. Stepezynska 2001) يتواجد في النبات staurosporium, وبناء على هذه الدراسة يمكن اقتراح هذه المركبات كمثبطات للأنزيم الهدف المدروس.

6. الدراسات المرجعية

يُعتبر تراكم أميلويد بيتا (Aβ)، وتراكم تاو المُفَسْفَر، والالتهاب العصبي من السمات المميزة الثلاث لمرض الزهايمر وقد ثبت أن Rhynchophyllin (RN)، وهو قلويد رئيسي من نبات طبي صيني يُدعى Uncaria rhynchophylla، يمتلك تأثيرات قوية مضادة لمرض الزهايمر.

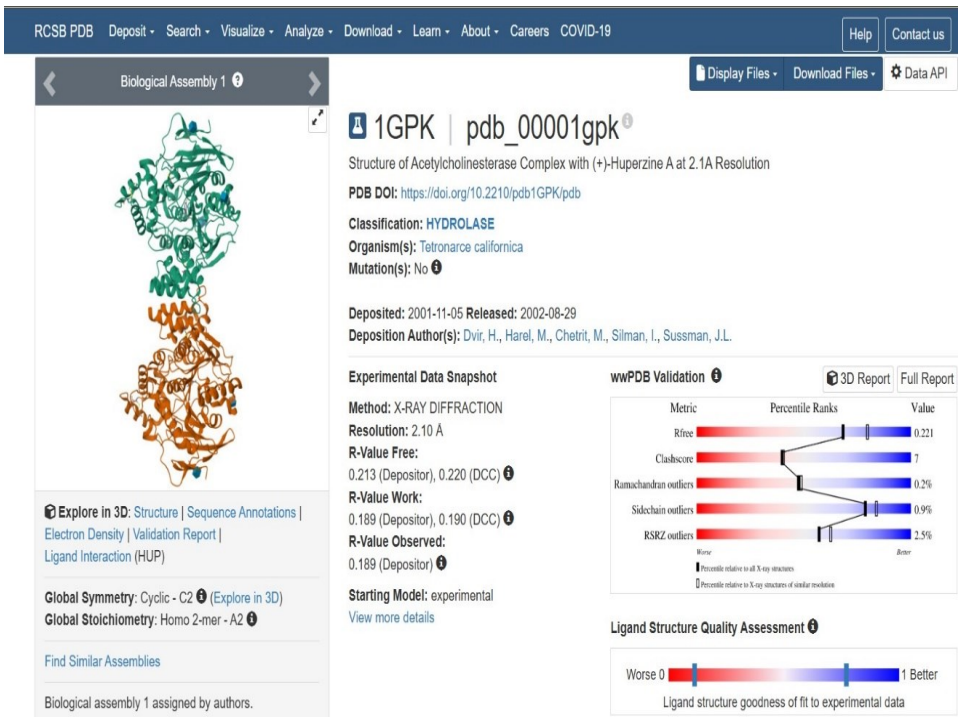
استكشفت هذه الدراسة آثار الريهنكوفيلين على تراكم بيتا أميلويد، واعتلال التاو، والتنكس العصبي باستخدام ثلاثة نماذج فئران مصابة بمرض الزهايمر، بما في ذلك TgCRND8 وTg-AD×3 وFAD×5، واستمر علاج الريهنكوفيلين لمدة 4 و6 و6 أشهر على التوالي، تلتها اختبارات سلوكية وفحوصات بيولوجية. بالإضافة إلى ذلك، استُخدمت خلايا BV2 لتقييم التأثيرات البيولوجية للريهنكوفيلين بشكل أعمق. وقد حسّن علاج الريهنكوفيلين الوظائف الإدراكية من خلال تقليل السلوكيات الشبيهة بالقلق، وتعزيز القدرة على التعرّف، وتخفيف صعوبات التعلم.

إذ أن عمله قد تمّ من خلال تقليل أنشطة الإنزيم المنتج لـ (Aβ) وتعزيز أنشطة إنزيم التحلل، مما يقلل تراكم (Aβ) كما خفّض RN بروتينات تاو مفرطة الفسفرة في مواقع Thr181 وThr205 وSer396 وSer404. علاوة على ذلك، قلّل RN من الالتهاب العصبي عن طريق تقليل نشاط الخلايا الدبقية الصغيرة والخلايا النجمية، وخفض إطلاق السيتوكينات الالتهابية (M. Zhong ,2025).

الجدول (2): قيم طاقات الارتباط للمركبات التي حققت قيم طاقة أعلى من طاقة المركب العياري

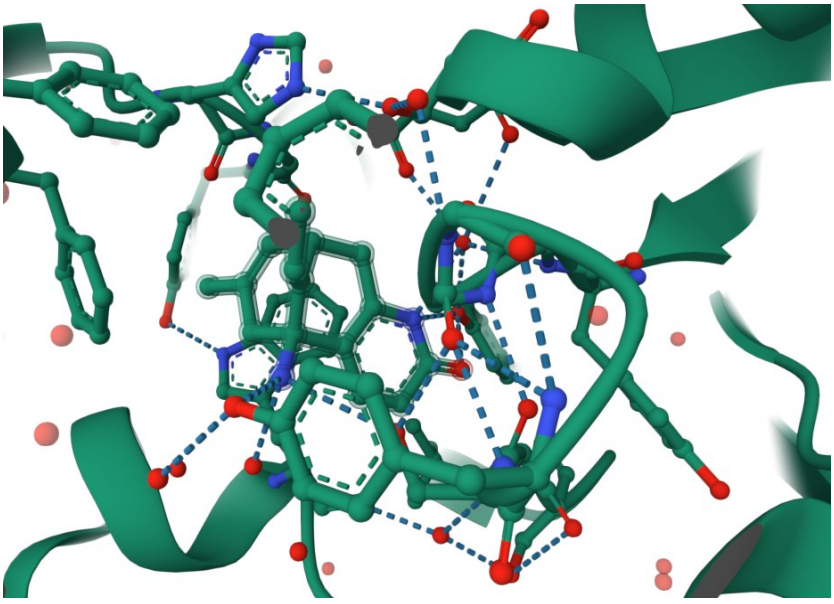
No	Compound name	Energy (KJ/mol)
1	Rhynchophyline	-137.7
2	Lilaline	-137.4
3	Noscapine	-133.64
4	Staurosporine	-132.39=

5	Deserpidine	-131.4
6	Hydrastine	-130.73
7	piritramide	-129
8	Bicuculline	-128.31
9	Ergotamine	-126.82
10	Leonurine	-125.54
11	Bismahanine	-125.21
12	Betanidin	-125.11
13	Ficine	-124.36
14	Phyllospadine	-123.96
15	Triangularine	-123.7
16	Magnoflorine	-123.68
17	Charine	-122.39
18	Reserpine	-122.05
19	Lobeline	-121.28
20	Narceine	-120.09
21	Huperzine A	-97.31

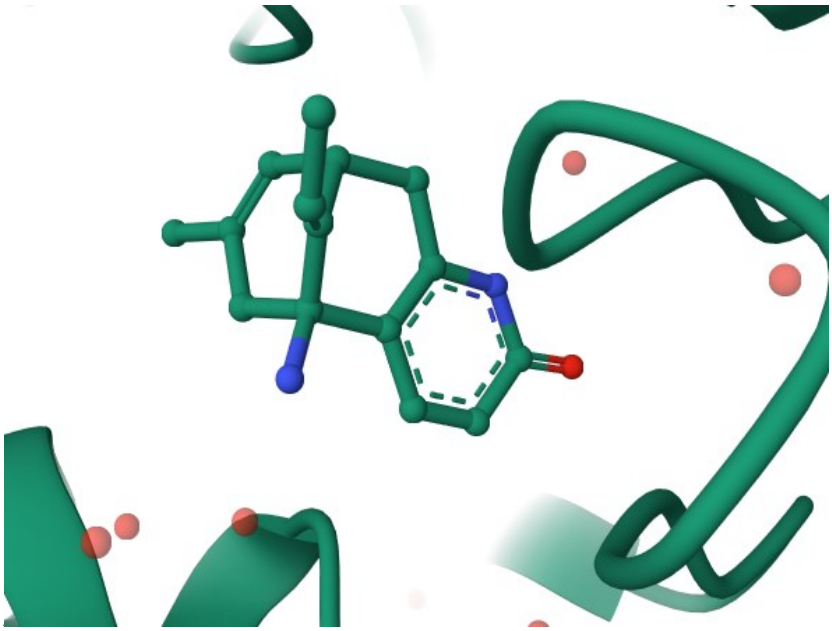


الشكل(1): يوضح واجهة البرنامج PDB للمعقد ACHE مع HUPERZINE A

الشكل (2): يوضح ارتباط الركيزة الهوبرازين A بالأنزيم استيل كولين استراز

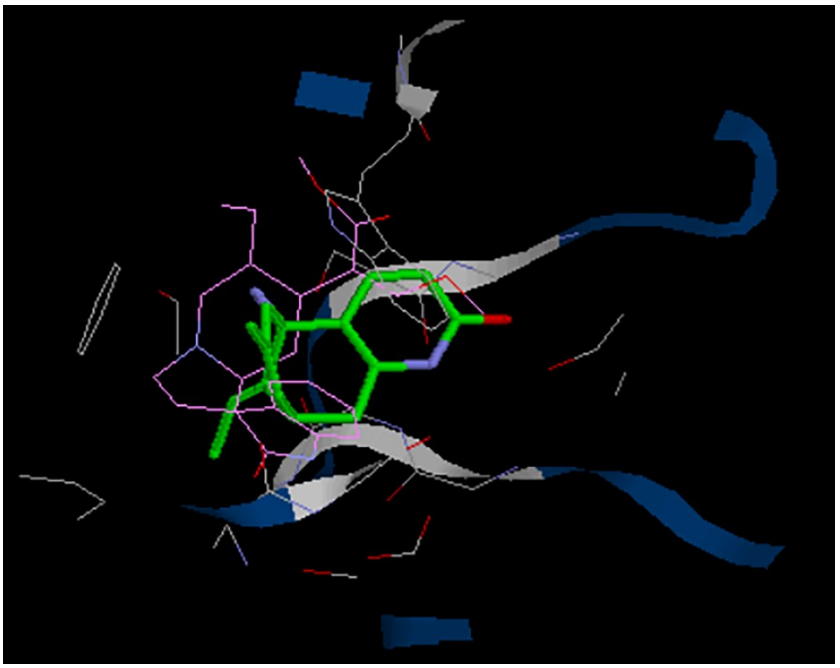


الشكل (3): يوضح الارتباط عن قرب للركيزة مع الأنزيم

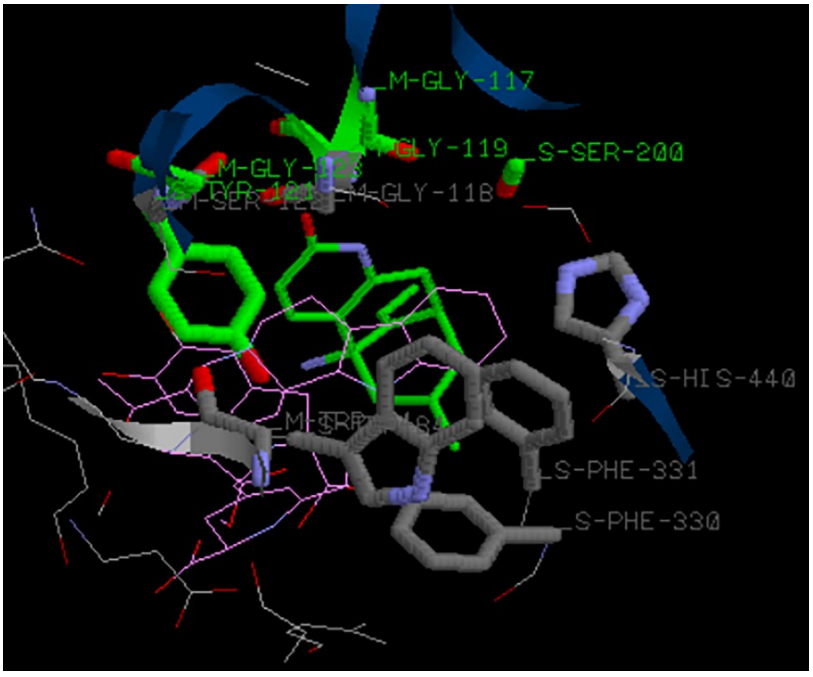


الشكل (4): يوضح الركيزة *HUPERZINE A*

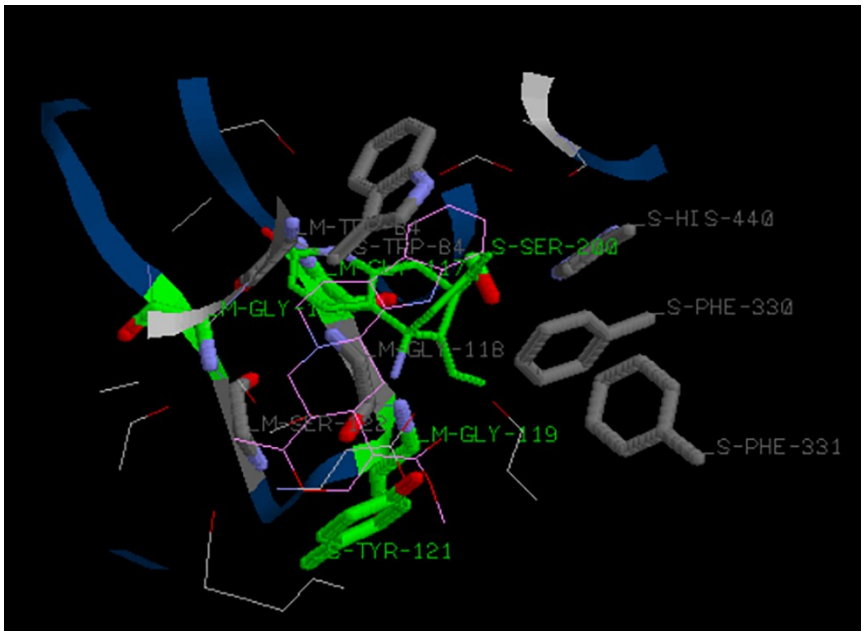
الشكل (5): يوضح ارتباط المركب العياري *HUPERZINE A* ضمن الجيب الفعال



الشكل (6): يوضح المركب الذي حقق أعلى طاقة ارتباط *RHYNCHOPHYLLINE* باللون البنفسجي



الشكل (7): يوضح المركب *RHYNCHOPHILLIN* بالنمط السلكي باللون البنفسجي مع العياري *HUPERZINE* باللون الأخضر ضمن الجيب الفعال A



الشكل (8): يوضح المركب *RHYINCHOPHILLINE* باللون البنفسجي ضمن الجيب الفعال مع العياري *HUPERZINE A* الذي يظهر باللون الأخضر، والحموض الأمينية المرتبطة بهما

الجدول (3): يوضح المركبات التي حققت قواعد لابينسكي وفيبر

NO	Compound Name	Compound Formula	Molecular Weight (g/mol)	Log P	HB Donors	HB Acceptors	RB	PSA (Å^2)
1	Lilaline	C20H17NO2	383.4	2.3	5	7	2	136
2	Rhynchophylline	C22H28N2O4	384.5	2.3	1	5	5	67.9
3	Noscapine	C22H23NO7	413.4	2.7	0	8	4	75.7
4	Staurosporine	C28H26N4O3	466.5	3.2	2	4	2	69.5
5	Deserpidine	C32H38N2O8	578.7	4.1	1	9	9	109
6	Hydrastine	C21H21NO6	383.4	2.7	0	7	3	66.5
7	Piritramide	C27H34N4O	430.6	3.7	1	4	7	73.4
8	Bicuculline	C20H17NO6	367.4	2.6	0	7	1	66.5
9	Ergotamine	C33H35N5O5	581.7	2	3	6	4	118
10	Leonurine	C14H21N3O5	311.33	0.5	3	6	9	129
11	Bismahanine	C46H48N2O4	692.9	12.2	4	4	7	90.5
12	Betanidin	$C_{18}H_{14}N_2O_2^{-2}$	386.3	1.8	3	10	3	174
13	Ficine	C20H19NO4	337.4	3.4	2	5	2	70
14	Phyllospadine	C21H21NO6	383.4	3	3	7	3	99.5
15	Triangularine	C18H25NO5	335.4	1	1	6	8	76.1
16	Magnoflorine	$C20H24NO4^+$	342.4	2.7	2	4	2	58.9
17	Charine	C9H14N4O6	274.23	-3.7	6	8	2	173
18	Reserpine	C33H40N2O9	608.7	4	1	10	10	118
19	Lobeline	C22H27NO2	337.5	3.8	1	3	6	40.5
20	Narceine	C23H27NO8	445.5	0.5	1	9	10	104
21	Huperzine A	C15H18N2O	242.32	0	2	2	0	55.1

7. الاستنتاجات والتوصيات

بينت هذه الدراسة أنه من الممكن اقتراح المركبات القلويدية التي حققت نتائج جيدة كمركبات مفيدة في تثبيط الإنزيم الهدف التي من الممكن ان تكون مفيدة في الخطة العلاجية لمرض الزهايمر، فيوصى بإجراء دراسات in vitro من أجل تأكيد دورها الفعال وفي حال ظهور نتائج إيجابية القيام ب دراسات clinical على البشر والعمل على تطوير مركبات نصف صنعية انطلاقاً من هذه المركبات، وإجراء محاكاة حاسوبية على مركبات طبيعية أُخرى.

المراجع

[1] T. I. Adelusi *et al*., "Molecular modeling in drug discovery," *Informatics in Medicine Unlocked*, vol. 29, Art. no. 100880, 2022, doi: 10.1016/j.imu.2022.100880.

[2] M. J. Friedli and N. C. Inestrosa, "Huperzine A and its neuroprotective molecular signaling in Alzheimer's disease," *Molecules*, vol. 26, no. 21, Art. no. 6531, 2021, doi: 10.3390/molecules26216531.

[3] K. Hsu, Y. Chen, S. Lin, and J. Yang, "iGEMDOCK: A graphical environment of enhancing GEMDOCK using pharmacological interactions and post-screening analysis," *BMC Bioinformatics*, vol. 12, suppl. 1, Art. no. S33, 2011, doi: 10.1186/1471-2105-12-S1-S33.

[4] Y. Jia *et al*., "Oxymatrine ameliorates agomelatine-induced hepatocyte injury through promoting proteasome-mediated CHOP degradation," *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 114, Art. no. 108784, 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2019.108784.

[5] A. E. Lohning, S. M. Levonis, B. Williams-Noonan, and S. S. Schweiker, "A practical guide to molecular docking and homology modelling for medicinal chemists," *Current Topics in Medicinal Chemistry*, vol. 17, no. 18, 2017, doi: 10.2174/1568026617666170130110827.

[6] S. F. McHardy, H. L. Wang, S. V. McCowen, and M. C. Valdez, "Recent advances in acetylcholinesterase inhibitors and reactivators: An update on the patent literature (2012–2015)," *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, vol. 27, no. 4, pp. 455–476, 2017, doi: 10.1080/13543776.2017.1272571.

[7] H. S. Nhan, K. Chiang, and E. H. Koo, "The multifaceted nature of amyloid precursor protein and its proteolytic fragments: Friends and foes," *Acta Neuropathologica*, vol. 129, no. 1, pp. 1–19, 2014, doi: 10.1007/s00401-014-1347-z.

[8] M. Ratia *et al*., "Huprine X and Huperzine A improve cognition and regulate some neurochemical processes related with Alzheimer's disease in triple transgenic mice (3xTg-AD)," *Neurodegenerative Diseases*, vol. 11, no. 3, pp. 129–140, 2012, doi: 10.1159/000336427.

[9] H. Salim, T. Mourad, R. Al-kurdi, D. almirand R. Al-Saleh, "Studying the effect of some compounds found in some essential oils on the penicillin-binding protein in Staphylococcus aureus, using molecular docking", *Journal of Al-Wataniya Private University*, vol. 1, no. 1, pp. 214–224, Dec. 2023, doi: 10.5281/zenodo.19351711.

[10] H. salim, T. Mourad, R. Al Trkmanyand L. Arroub, “Molecular modeling study of the effect of a group of compounds extracted from some essential oils on the KAS I enzyme in tuberculosis bacteria”, *Journal of Al-Wataniya Private University*, vol. 2, no. 1, pp. 117–128, Jun. 2024, doi: 10.5281/zenodo.20252507.

[11] A. Stepezynska *et al*., “Staurosporine and conventional anticancer drugs induce overlapping, yet distinct pathways of apoptosis and caspase activation,” *Oncogene*, vol. 20, no. 10, pp. 1193–1202, 2001, doi: 10.1038/sj.onc.1204221.

[12] L. D. S. Tascone and C. M. De Campos Bottino, “Neurobiology of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A critical review with a focus on neuroimaging,” *Dementia & Neuropsychologia*, vol. 7, no. 3, pp. 236–243, 2013, doi: 10.1590/S1980-57642013DN70300002.

[13] M. Teodoro and L. Kavraki, “Conformational flexibility models for the receptor in structure-based drug design,” *Current Pharmaceutical Design*, vol. 9, no. 20, pp. 1635–1648, 2003, doi: 10.2174/1381612033454595.

[14] C. Van Cauwenberghe, C. Van Broeckhoven, and K. Sleegers, “The genetic landscape of Alzheimer disease: Clinical implications and perspectives,” *Genetics in Medicine*, vol. 18, no. 5, pp. 421–430, 2015, doi: 10.1038/gim.2015.117.

[15] J. Zhen, Y. Dai, T. Villani, D. Giurleo, J. Simon, and Q. Wu, “Synthesis of novel flavonoid alkaloids as α-glucosidase inhibitors.”

[16] X. Zhao, D. Wu, X. Ma, J. Wang, W. Hou, and W. Zhang, “Exosomes as drug carriers for cancer therapy and challenges regarding exosome uptake,” *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 128, Art. no. 110237, 2020, doi: 10.1016/j.biopha.2020.110237.

[17] M. Zhong *et al*., “Rhynchophylline alleviates cognitive deficits in multiple transgenic mouse models of Alzheimer's disease via modulating neuropathology and gut microbiota,” *Acta Pharmacologica Sinica*, 2025.