

Volume (3) Number (1)
Available at: <https://doi.org/10.5281/zenodo.20117609>

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 Mourad¹, Aalaa Kannout¹, Marah Albakkour¹,
Maysa Kilani¹, Wafaa Kattab¹

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, all rights reserved.

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، مرص البكور، ميسة كيلاني، وفاء خطاب

المخلص

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 باستخدام المعيارين standard و accurate docking. حيث تم تحميل بنية الأنزيم الهدف AchE المتواجد في الدماغ لدى مرضى الزهايمر من موقع Protein Data Bank و تم جمع المركبات الكيميائية لـ 101 مركب قلويدي من موقع Pubchem وتم رسم الصيغ ببرنامج ChemDraw ومن ثم تمت عملية الإرساء Docking بين الأنزيم الهدف AchE والمركبات المدروسة، بالإضافة إلى ذلك تم تطبيق قواعد لابينسكي وفبير على مجموعة المركبات المدروسة من أجل التنبؤ بالتوافر الحيوي لهذه المركبات. حيث تم 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 ترقى أعراض مرض الزهايمر.

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

1. مقدمة

مرض الزهايمر هو اضطراب تنكسي عصبي يُعد السبب الأكثر شيوعاً للخرف، حيث يمثل حوالي 60-70% من الحالات عالمياً (zhao et al.,2020) في عام 2015 قَدّر 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 أنّ 2-10% منهم يعانون من بداية مبكرة للمرض قبل هذا السن (مرض الزهايمر المبكر) (Van cauwenbergh et al.,2016). مؤخراً 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 (Ratia et al.,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 (Friedli & Inestorosa,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

انطلاقاً من أهمية الخلايا العصبية الكولينية التي تعصّب معظم مناطق الدماغ، ومن خلال حقيقة أن التنكس لهذه الخلايا العصبية الناجم عن ترسب أوليفوميرات البيتا اميلويد A β مسؤول بشكل رئيسي عن

نقص الانتباه والإدراك والتعلم والذاكرة لدى مرضى الزهايمر (Tascone & De campos, 2013)، لذلك توجّهنا لإيجاد مركبات تستهدف إنزيم أستيل 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 et al., 2023).

4. مواد وطرائق البحث

1.4. برنامج IGemDock

تمّ من خلاله إجراء نمذجة للمركبات المدروسة باستخدام المعيار standard لكل المركبات (H. Salim et al., 2024)، ومن ثمّ إجراء النمذجة بمعيار 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 كميًا بطاقات الارتباط المختلفة (Hsu et al., 2011)

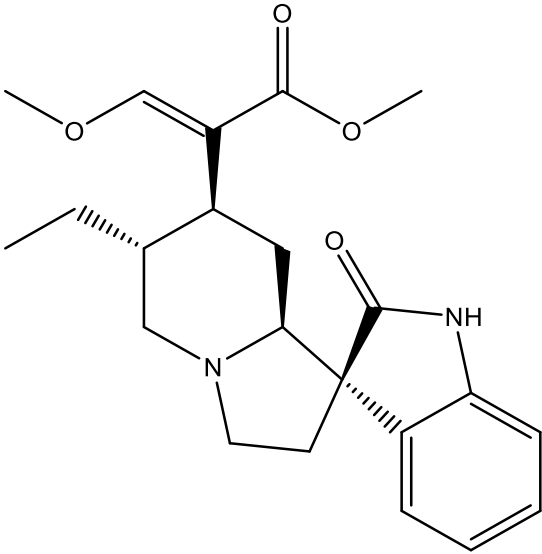
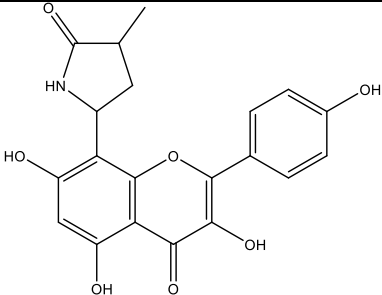
2.4. الإنزيم المستهدف في الدراسة الحاسوبية

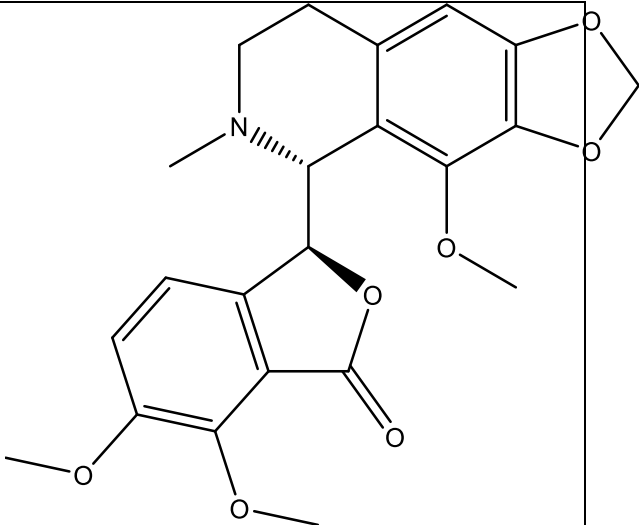
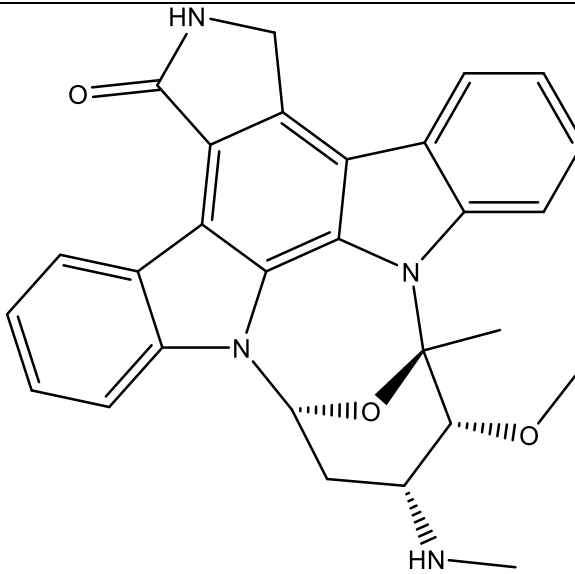
يتواجد إنزيم أستيل كولين استراز AchE بشكل أساسي في الشقّ المشبكي في الدماغ وهو الإنزيم المسؤول عن التحلل المائي للناقل العصبي AchE (McHardy et al., 2016)، وتم تحميل بنيته من موقع PDB الذي يتيح الحصول على الشكل ثلاثي الأبعاد لآلاف الهياكل البروتينية (Teodoro & Kavrakı, 2013) وهو إنزيم إهلجي الشكل يحوي ثلاث مواقع للارتباط ورمزه بالموقع هو (1gpk) وهو ذو عامل دقة يبلغ (2.10Å)، ويكون بشكل مرتبط مع المركب العياري هوبريزين 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.

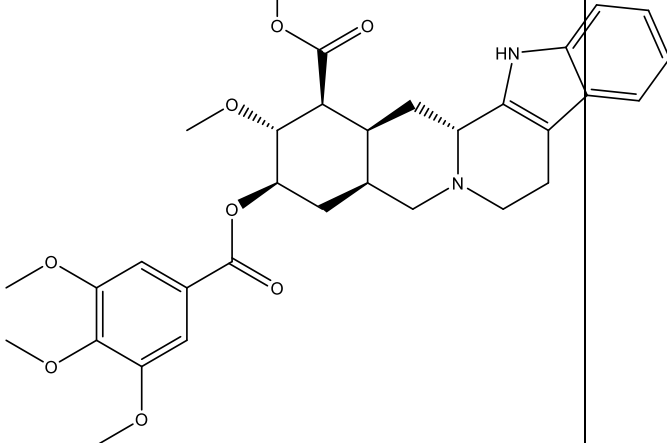
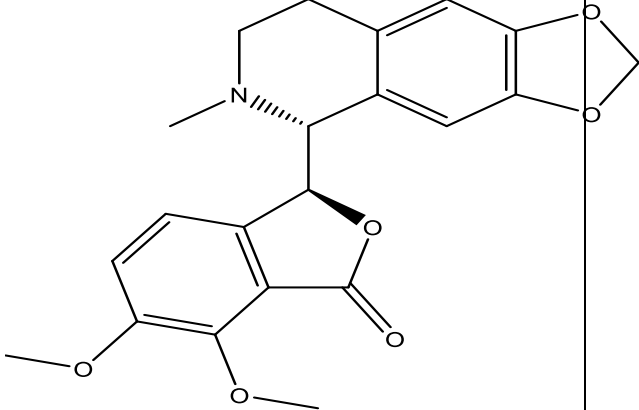
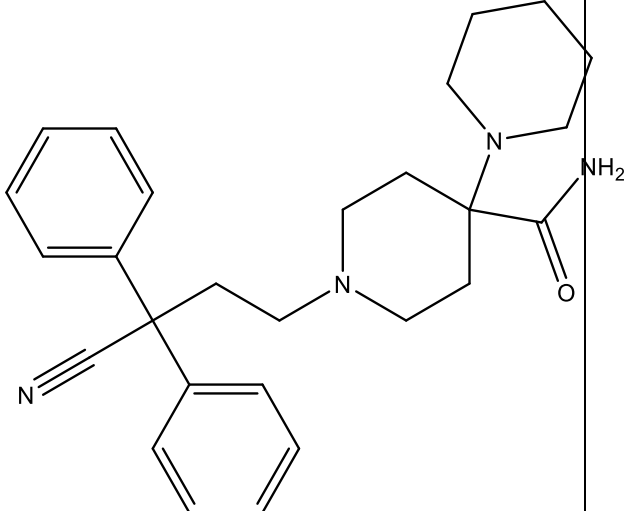
3.4. المركبات المستخدمة في الدراسة الحاسوبية

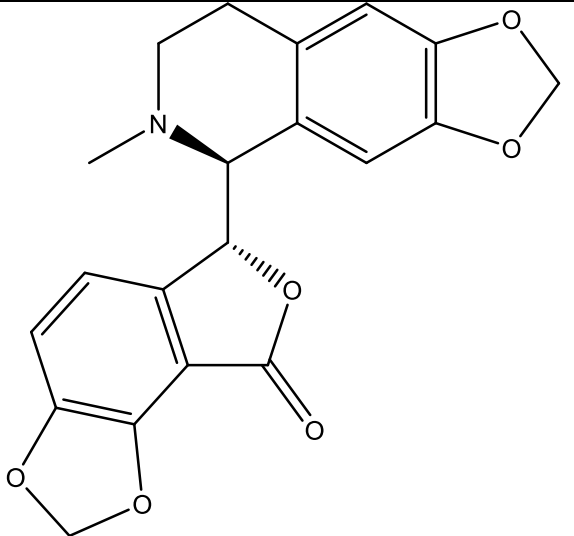
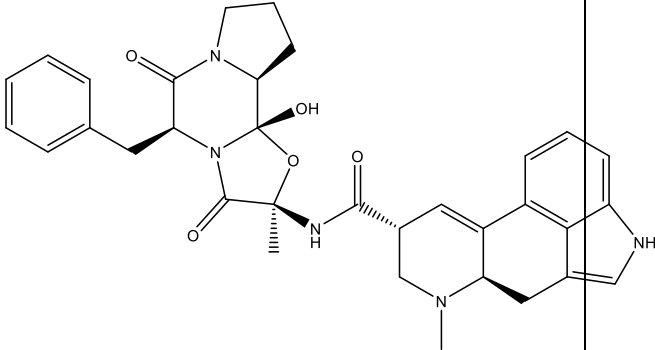
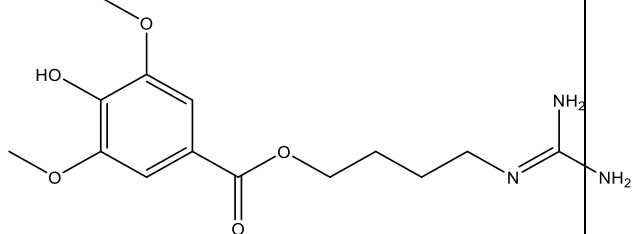
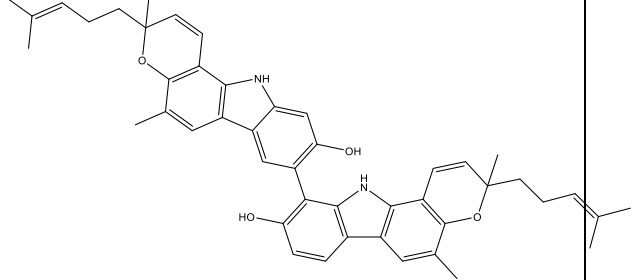
أبدت المركبات القلويدية في الآونة الأخيرة اهتماماً كبيراً بسبب تأثيراتها المفيدة المحتملة، فكانت مجموعة المركبات المختارة لهذا البحث عبارة عن 100 مركب قلويدي مستحصلة من نباتات مختلفة، وتم جمع الصيغ الكيميائية لمركبات قلويدية من موقع Pubchem ورسمها بواسطة برنامج Chem3D، وتخفيض طاقتها للحصول على الشكل الفراغي الأنسب للارتباط، وحفظها باللاحقة Mo12 ليتاح فتحها ضمن برامج النمذجة التي يمكن أن تساعد على إيجاد مركبات جديدة (Lohning et al., 2017)، حيث يعتمد نجاح الفحص *in silico* على دقة المعلومات الهيكلية المعروفة عن البروتين المستهدف والركيزة التي يتم إرساءها (Adelusi et al., 2022). تم تصميم مكتبة للمركبات القلويدية المستخدمة في الدراسة للقيام بإرساءها مع الإنزيم الهدف كما هو موضح بالجدول (1)، ثم تم دراسة هذه المركبات وفق قاعدتي لابينسكي وفيرر التي تعبر عن التوافر الحيوي وحركية الدواء بواسطة برنامج ChemDraw excel.

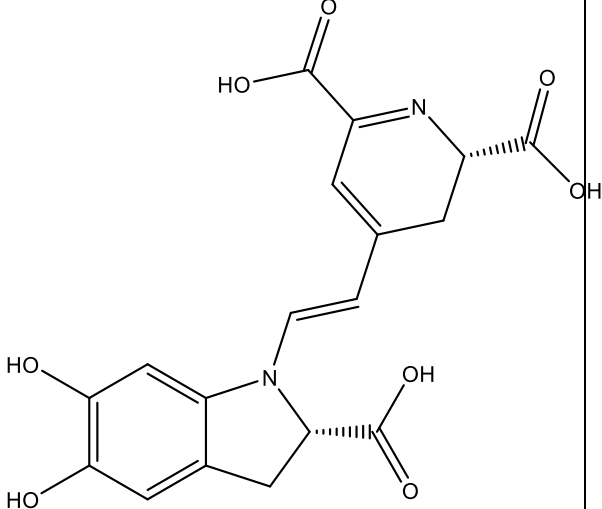
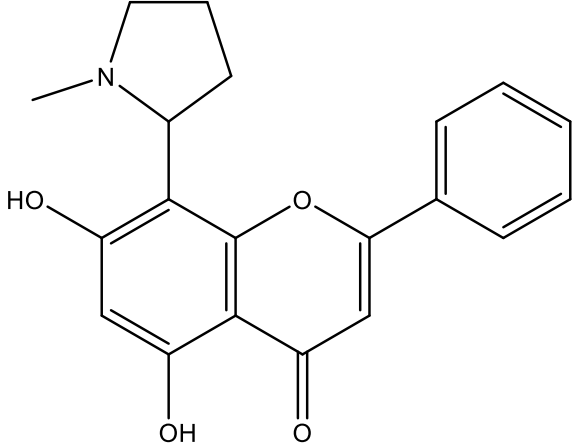
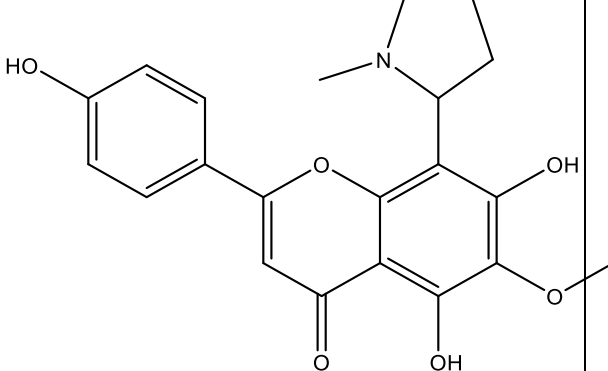
الجدول (1): بعض الصيغ الكيميائية المدروسة للمركبات القلويدية

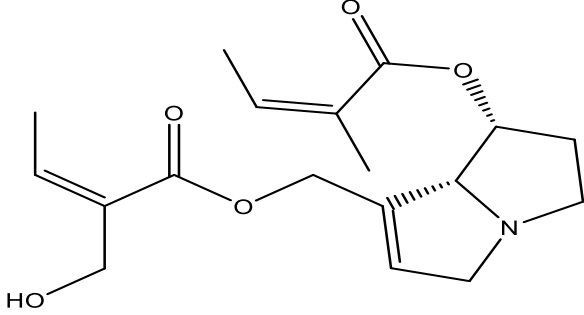
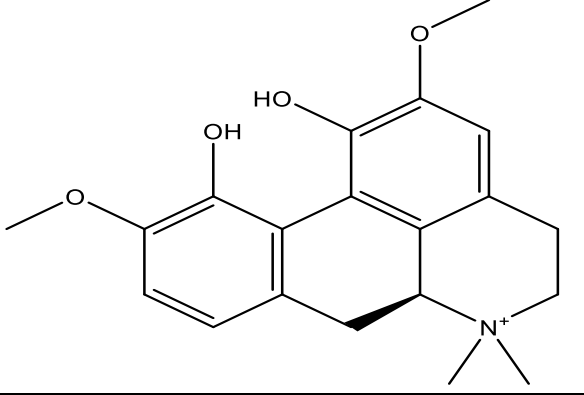
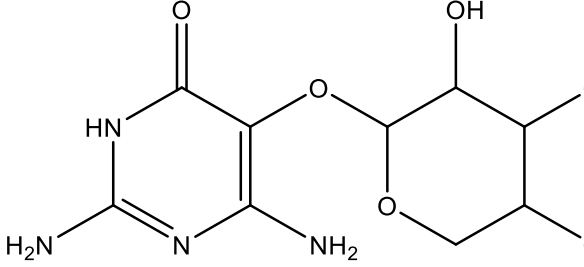
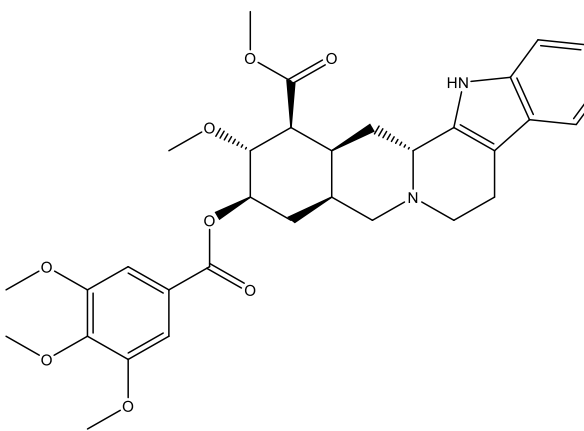
NO	Compound Name	IUPAC Name	Compound structure
1	Rhynchophylline	methyl (E)-2-[(3R,6'R,7'S,8'aS)-6'-ethyl-2-oxospiro[1H-indole-3,1'-3,5,6,7,8,8a-hexahydro-2H-indolizine]-7'-yl]-3-methoxyprop-2-enoate	
2	Lilaline	-3methyl-5-[3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxochromen-8-yl]pyrrolidin-2-one	

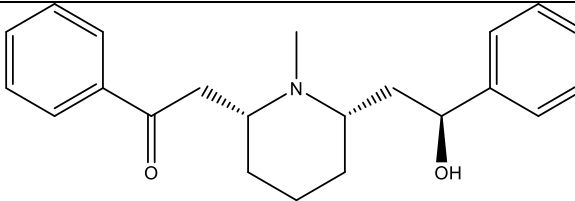
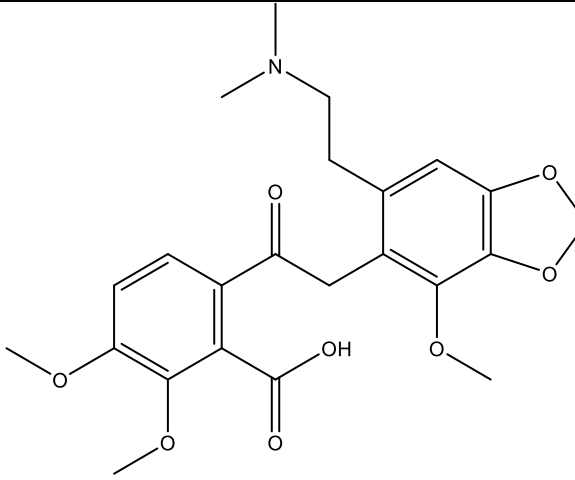
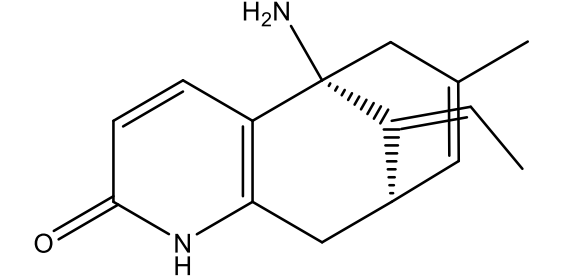
3	Noscapine	<p>(3S)-6,7-dimethoxy-3-[(5R)-4-methoxy-6-methyl-7,8-dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5-yl]-3H-2-benzofuran-1-one</p>	 <p>The chemical structure of Noscapine is a complex polycyclic molecule. It features a benzofuran core with a carbonyl group at the 1-position. At the 3-position of the benzofuran, there is a side chain containing a 5-membered dioxolane ring fused to a 6-membered dihydroisoquinoline ring. The dihydroisoquinoline ring is substituted with a methyl group at the 6-position and a methoxy group at the 7-position. The benzofuran ring has methoxy groups at the 6 and 7 positions.</p>
4	Staurosporine	<p>(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]nonacosane-8,10,12,14,19,21,23,25,27-nonaen-16-one</p>	 <p>The chemical structure of Staurosporine is a highly complex, multi-ring system. It consists of a central 12-membered ring system fused to several other rings, including a 6-membered ring with a carbonyl group and an NH group, and a 5-membered ring with an NH group. The structure is highly substituted with methyl groups, methoxy groups, and methylamino groups. The stereochemistry is indicated with wedged and dashed bonds.</p>

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

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]benzodioxo-1,8-one	 <p>The structure shows a complex polycyclic system. It features a benzodioxole ring system fused to a furan ring, which is further fused to a dioxoloisoquinoline system. A methyl group is attached to the nitrogen atom of the isoquinoline ring, and a dioxolane ring is fused to the benzodioxole system.</p>
9	Ergotamine	(6aR,9R)-N-[(1S,2S,4R,7S)-7-benzyl-2-hydroxy-4-methyl-5,8-dioxo-3-oxa-6,9-diazatricyclo[7.3.0.0.2,6]dodecan-4-yl]-7-methyl-6,6a,8,9-tetrahydro-4H-indolo[4,3-fg]quinoline-9-carboxamide	 <p>The structure is a complex ergoline alkaloid. It consists of a dodecane ring system fused to a benzene ring, which is further fused to a quinoline ring system. A benzyl group and a hydroxyl group are attached to the dodecane ring, and a methyl group is attached to the nitrogen atom. The quinoline ring is fused to an indole ring system, and a carboxamide group is attached to the nitrogen atom.</p>
10	Leonurine	-4 (diaminomethylideneamino)butyl 4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoate	 <p>The structure shows a 4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoate moiety. The ester group is linked to a butyl chain, which is further linked to a diaminomethylideneamino group (N=C(NH2)2).</p>
11	Bismahaninic	-[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	 <p>The structure shows a dimeric alkaloid. It consists of two identical units of a 9-hydroxy-3,5-dimethyl-3-(4-methylpent-3-enyl)-11H-pyrano[3,2-a]carbazole moiety, linked together at the 8-position of one unit and the 9-position of the other unit.</p>

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-enyl]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-trimethoxybenzoyloxy)-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[7.3.1.0 ^{2,7}]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 والمرتبطة مع الركييزة 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 الركييزة 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 الركييزة كما هو موضح بالجدول رقم (2)، وبالتالي يمكن اعتبارها نظريا مؤثره على الانزيم بشكل اكبر من الركييزة المدروسة، ومن خلال دراسة علاقة البنية بالتأثير SAR تبين أن زمرة الإستر في المركب الأول Rhynchophylline ساهمت

بتعزيز الارتباط مع الأحماض الأمينية Serine، Tyrosin، Glycin في الجيب الفعّال للأنزيم الهدف AchE من 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 (Nhan et al., 2014) ويوجد في نبات *uncaria rhynchophylla*، وكذلك المركب الثاني lialine الذي له نشاط مضاد للأكسدة (zhen et al., 2017) وهو موجود في نبات *lilium candidum*، وأيضاً المركب الثالث Noscipine له تأثير مضاد للإلتهاب ((Jia et al., 2019) المتواجد في نبات *papaver somniferum*، كذلك المركب الرابع Staurosporine استخدم في الدراسات البحثية للموت الخلوي المبرمج (Stepczynska et al., 2001) يتواجد في النبات *staurosporium*، وبناء على هذه الدراسة يمكن اقتراح هذه المركبات كمثبطات للأنزيم المدروس.

6. الدراسات المرجعية

يُعتبر تراكم أميلويد بيتا ($A\beta$)، وتراكم تاو المُفسَّر، 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، والتكس العصبي باستخدام ثلاثة نماذج فئران مصابة بمرض الزهايمر، بما في ذلك Tg-AD \times 3 و TgCRND8 وFAD \times 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 ($A\beta$) وتعزيز أنشطة إنزيم التحلل، مما يقلل تراكم ($A\beta$) كما خفّض RN بروتينات تاو مفرطة الفسفرة في مواقع Thr181 و Thr205 و Ser396 و Ser404. علاوة على ذلك، قلّل RN من الالتهاب العصبي عن طريق تقليل نشاط الخلايا الدبقية الصغيرة والخلايا النجمية، وخفض إطلاق السيتوكينات الالتهابية (Zhong et al., 2025).


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

No	Compound name	Energy (KJ/mol)
1	Rhynchophylline	-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

RCSB PDB Deposit · Search · Visualize · Analyze · Download · Learn · About · Careers · COVID-19 Help Contact us

Biological Assembly 1 ? Display Files Download Files Data API



1GPK | pdb_00001gpk
Structure of Acetylcholinesterase Complex with (+)-Huperzine A at 2.1Å Resolution

PDB DOI: <https://doi.org/10.2210/pdb1GPK/pdb>

Classification: HYDROLASE
Organism(s): *Tetronarce californica*
Mutation(s): No ?

Deposited: 2001-11-05 **Released:** 2002-08-29
Deposition Author(s): Dvir, H., Harel, M., Chelrit, M., Silman, I., Sussman, J.L.

Experimental Data Snapshot

Method: X-RAY DIFFRACTION
Resolution: 2.10 Å
R-Value Free: 0.213 (Depositor), 0.220 (DCC) ?
R-Value Work: 0.189 (Depositor), 0.190 (DCC) ?
R-Value Observed: 0.189 (Depositor) ?

Starting Model: experimental
[View more details](#)

wwPDB Validation ? 3D Report Full Report

Metric	Percentile Ranks	Value
Rfree		0.221
Clashscore		7
Ramachandran outliers		0.2%
Sidechain outliers		0.9%
RSRZ outliers		2.5%

Worse 0 Better
Ligand structure goodness of fit to experimental data

Ligand Structure Quality Assessment ?

Worse 0 Better
Ligand structure goodness of fit to experimental data

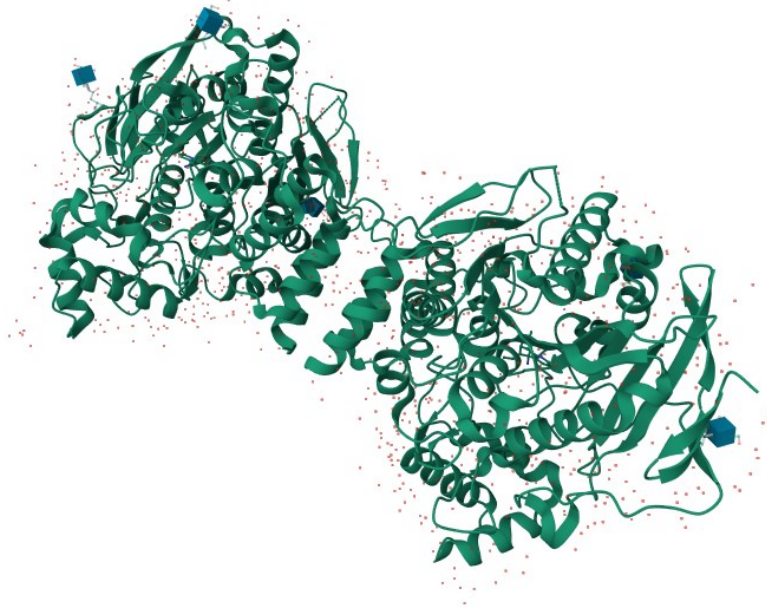
[Explore in 3D: Structure](#) | [Sequence Annotations](#) | [Electron Density](#) | [Validation Report](#) | [Ligand Interaction \(HUP\)](#)

Global Symmetry: Cyclic - C2 ? ([Explore in 3D](#))
Global Stoichiometry: Homo 2-mer - A2 ?

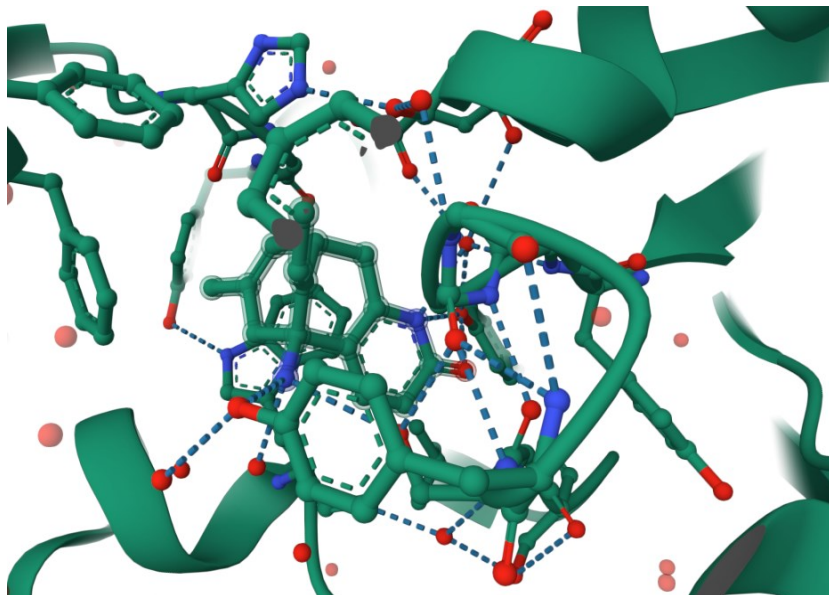
[Find Similar Assemblies](#)

Biological assembly 1 assigned by authors.

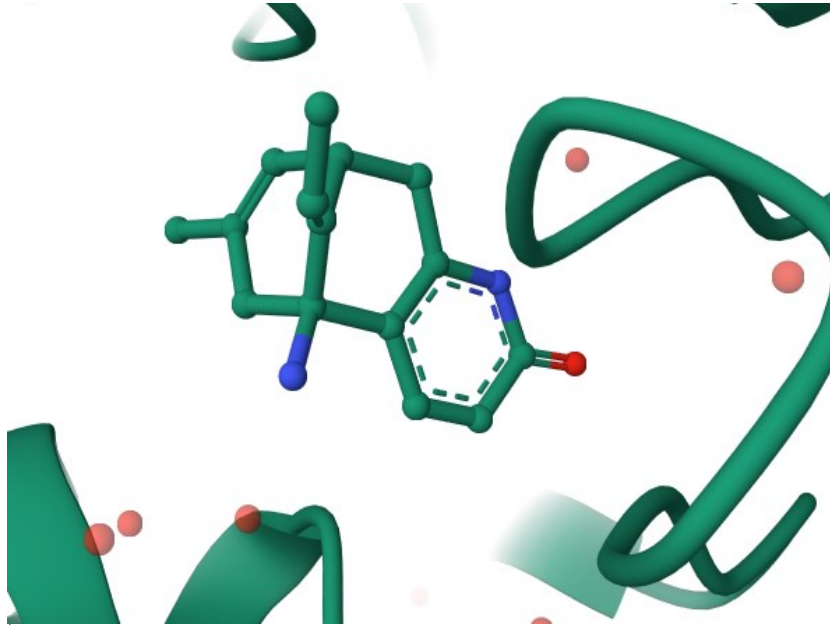
الشكل (1): يوضح واجهة البرنامج PDB للمعدد ACHE مع HUPERZINE A



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



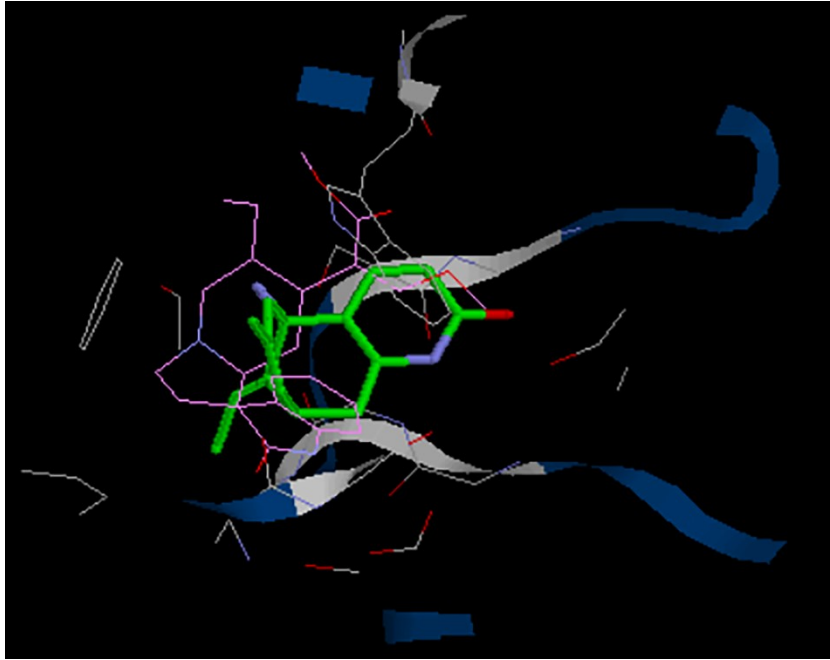
الشكل (3): يوضح الارتباط عن قرب للركيزة مع الأنزيم



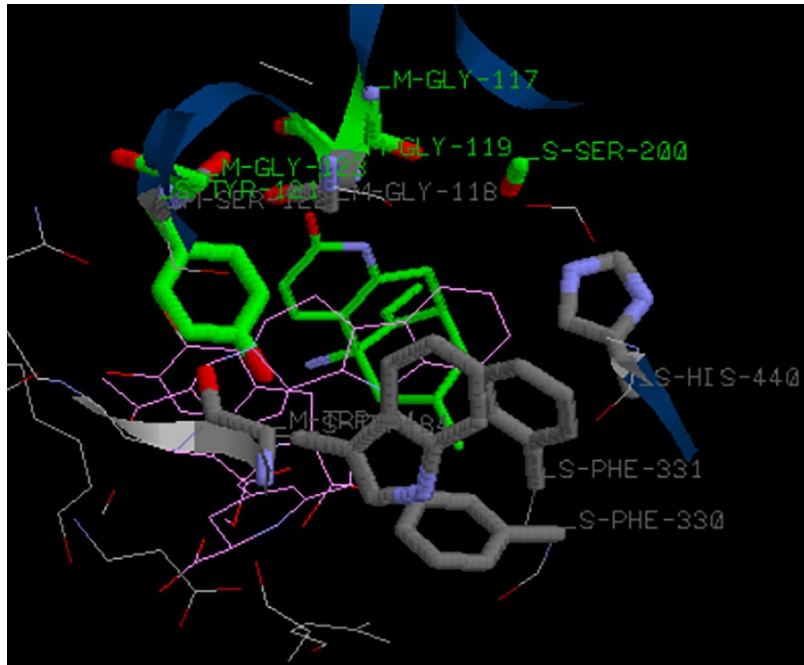
الشكل (4): يوضح الركيبة HUPERZINE A



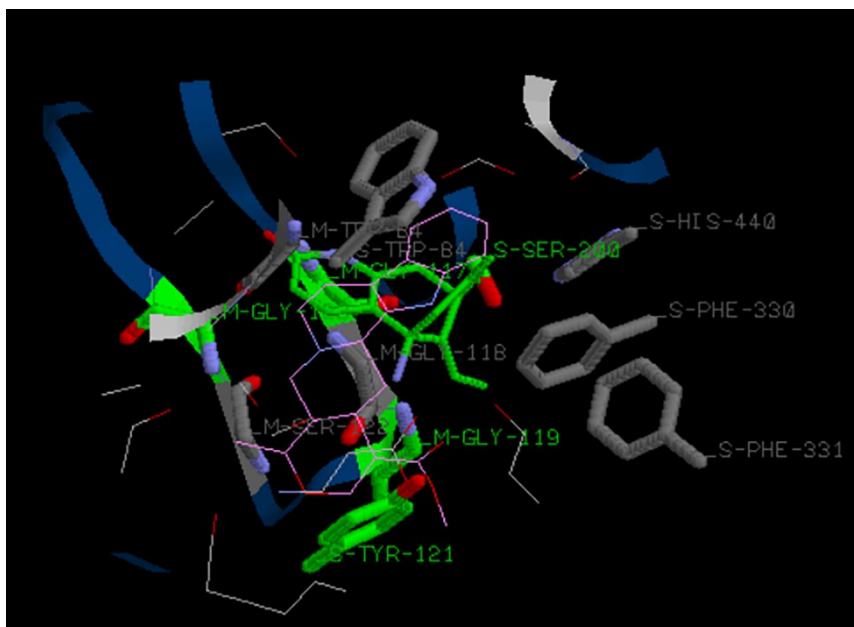
الشكل (5): يوضح ارتباط المركب العياري HUPERZINE A ضمن الجيب الفعال



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



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



الشكل (8): يوضح المركب *RHYNCHOPHILLINE* 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	C ₂₀ H ₁₇ N ₂ O ₂	383.4	2.3	5	7	2	136
2	Rhynchophylline	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₄	384.5	2.3	1	5	5	67.9
3	Noscapine	C ₂₂ H ₂₃ N ₂ O ₇	413.4	2.7	0	8	4	75.7
4	Staurosporine	C ₂₈ H ₂₆ N ₄ O ₃	466.5	3.2	2	4	2	69.5
5	Deserpidine	C ₃₂ H ₃₈ N ₂ O ₈	578.7	4.1	1	9	9	109
6	Hydrastine	C ₂₁ H ₂₁ N ₂ O ₆	383.4	2.7	0	7	3	66.5
7	Piritramide	C ₂₇ H ₃₄ N ₄ O	430.6	3.7	1	4	7	73.4
8	Bicuculline	C ₂₀ H ₁₇ N ₂ O	367.4	2.6	0	7	1	66.5
9	Ergotamine	C ₃₃ H ₃₅ N ₅ O ₅	581.7	2	3	6	4	118
10	Leonurine	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O ₅	311.33	0.5	3	6	9	129
11	Bismahanine	C ₄₆ H ₄₈ N ₂ O ₄	692.9	12.2	4	4	7	90.5
12	Betanidin	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂ ⁻²	386.3	1.8	3	10	3	174
13	Ficine	C ₂₀ H ₁₉ N ₂ O ₄	337.4	3.4	2	5	2	70
14	Phyllospadine	C ₂₁ H ₂₁ N ₂ O ₆	383.4	3	3	7	3	99.5
15	Triangularine	C ₁₈ H ₂₅ N ₂ O ₅	335.4	1	1	6	8	76.1
16	Magnoflorine	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄ ⁺	342.4	2.7	2	4	2	58.9
17	Charine	C ₉ H ₁₄ N ₄ O ₆	274.23	-3.7	6	8	2	173
18	Reserpine	C ₃₃ H ₄₀ N ₂ O ₉	608.7	4	1	10	10	118
19	Lobeline	C ₂₂ H ₂₇ N ₂ O ₂	337.5	3.8	1	3	6	40.5
20	Narceine	C ₂₃ H ₂₇ N ₂ O ₈	445.5	0.5	1	9	10	104
21	Huperzine A	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O	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 صناعية انطلاقاً من هذه المركبات، وإجراء محاكاة حاسوبية على مركبات طبيعية أخرى.

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. Almir, and 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, 2023, doi: 10.5281/zenodo.19351711.
- [10] H. Salim, T. Mourad, R. Al Trkmany, and L. Arroub, “Molecular modeling study of the effect of a group of compounds extracted from some essential oils on the

KAS1 enzyme in tuberculosis bacteria,” *Journal of Al-Wataniya Private University*, vol. 2, no. 1, pp. 117–128, 2024, 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, doi: 10.1.