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

Volume (4) Number (1)
Available at: https://doi.org/10.5281/zenodo.21788863

In Silico Investigation of Natural Compounds Targeting 14-Alpha-Demethylase Enzyme as a Therapeutic Approach Against Mucormycosis

Dr. Hani Salim [1, *], Thanaa Mourad [1], Abeer Almasri [1], Elham Mohammed [1], Khulod Mohammed [1], Zabia Khallouf [1]

ABSTRACT

Objective: A study for the design of a library of natural compounds aimed at theoretically investigating their effect on the 14-alpha demethylase enzyme for the treatment of mucosal fungal disease using molecular modeling techniques.

Materials and Methods: A virtual screening study was conducted on a set of natural compounds representing various chemical classes found in plants. A library of 188 compounds was constructed using the PubChem and ZINC databases, and the compounds were downloaded in mol2 format to ensure compatibility with molecular modelling software. The target enzyme, 14-alpha demethylase, was retrieved from the Protein Data Bank (PDB) under the code 5FSA, with the co-crystallized ligand Posaconazole (code X2N). Computational analysis was carried out using iGEMDOCK to screen the compound library and identify the most promising natural inhibitors. Further, precise molecular modelling and docking studies were performed using ArgusLab to analyse interactions at the binding site in detail.

Results: The virtual screening revealed that the binding energies of the natural compounds ranged from -155.97 KJ/mol for Betanidin to -50.56 KJ/mol for Pinen. Notably, 12 compounds exhibited stronger binding affinities than the reference drug Posaconazole, which had a binding energy of -135.25 KJ/mol. Detailed molecular docking using ArgusLab confirmed these interactions and provided three-dimensional visualizations of the ligand-enzyme complexes.

Conclusion: This theoretical study highlights the potential of reintroducing natural compounds for the treatment of fungal infections, particularly mucormycosis. The selected natural compounds demonstrated significant inhibitory activity against the 14-alpha demethylase enzyme and may be used synergistically with synthetic antifungals to enhance therapeutic efficacy and broaden the spectrum of antifungal action.

KEYWORDS: Molecular Modeling, Black Fungus, Natural Compounds, 14-alpha Demethylase.

Submitted on 26 April, 2026; Revised on 26 May, 2026; Accepted on 12 June, 2026
© 2026 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 نظرية حاسوبية لتأثير المركبات الطبيعية على إنزيم 14–ألفا–ديميثيلاز كاستراتيجية علاجية ضد داء الفطار المخاطي

د. هاني سليم، ثناء مراد، إلهام المحمد، خلود المحمد، عبير المصري، ظبية خلوف

الملخص

الهدف: دراسة لصياغة مكتبة من المركبات الطبيعية بهدف استقصاء تأثيرها نظرياً على انزيم 14– alpha demethylase لعلاج داء الفطار الغشاء المخاطي باستخدام أساليب النمذجة الجزيئية.

مواد البحث والطرائق: تم إجراء دراسة لمركبات طبيعية تمثل الزمر الكيميائية الموجودة في النبات، حيث تم تصميم مكتبة تضم 188 مركبًا من خلال مواقع PubChem وZinc Database، ثم تم تحميلها بامتداد mol2 حتى يتم التعرف عليها في برامج النمذجة ودراستها على الإنزيم الهدف وهو 14-Alpha Demethylase، الذي تم تحميله وفقًا للرمز التالي FSA5، من موقع Protein Data Bank PDB، وكانت الركيزة المرتبطة معه هي Posaconazole، رمزها X2N، ثم تم إجراء الدراسة الحاسوبية النظرية باستخدام برنامج iGemdock بهدف إجراء المسح الشامل للمكتبة لتحديد المركبات الطبيعية الأكثر فعالية، ثم تم إجراء النمذجة الجزيئية بشكل دقيق ومحدد باستخدام برنامج ArgusLab.

النتائج: أظهرت نتائج المسح أن المركبات الطبيعية كانت ذات قيم طاقات ارتباط تراوحت بين (155.97 KJ/mol– لBetanidin و–50.56 ل pinen)، وقد حقق 12 مركب منها طاقة ارتباط أعلى من طاقة ارتباط المركب العياري posaconazol الذي بلغت قيمة طاقة ارتباطه – 135.25Kj/mol. ثم تم إجراء نمذجة جزيئية دقيقة باستخدام برنامج ArgusLab لدراسة الارتباط بين المركبات والإنزيم بشكل دقيق ولاستخراج صور ثلاثية الأبعاد.

الخلاصة: سلطت هذه الدراسة النظرية الضوء على امكانية العودة لاستخدام المركبات الطبيعية في علاج الأمراض الفطرية وخاصة مرض فطار الغشاء المخاطي، حيث أظهرت المركبات الطبيعية تأثيرًا واضحًا على إنزيم 14-alpha demethylase، أو يمكن استخدامها بشكل تآزري مع المركبات الصنعية لزيادة مجال الفعالية الدوائية.

الكلمات المفتاحية: النمذجة الجزيئية، الفطر الأسود، المركبات الطبيعية، 14-alpha demethylase.

1. مقدمة

يُعرف داء الفطار المخاطي (Mucormycosis) بداء الفطر الأسود، وهو عدوى فطرية خطيرة ونادرة (Singh et al., 2021) ، تُسببها مجموعة من الفطريات من رتبة Mucorales، وأكثرها شيوعًا: Rhizopus oryzae وRhizopus delemar، واللتان تسهمان في 70% من حالات الإصابة المُبلَّغ عنها (K. J. Kwon-Chung, 2012).

وقد أصدرت منظمة الصحة العالمية (WHO) عام 2022 أول قائمة بالأمراض الفطرية، حيث يُمثّل داء الفطر الأسود 10% منها، مما يجعله مرضًا قاتلًا، خاصة بعد جائحة COVID−19 (S. Nagalli and N. S. Kikkeri, 2021). تتظاهر أعراض المرض باحتقان أنفي، وإفرازات دموية أو سوداء من الأنف، وألم في الوجه أو الجيوب الأنفية، وتورم في الوجه خصوصًا حول العين، وصداع شديد، وضعف أو فقدان البصر، وتدلي الجفن (Ptosis)، وتغير في الحالة العقلية إذا امتد إلى الدماغ (A. S. Ibrahim, 2012). يعتمد الخط العلاجي على التدخل الجراحي في حالات الإصابات المُعنّدة أو تلف الأنسجة (N. V. Sipsas et al., 2018). ويكون الخط العلاجي الدوائي الأول هو مركب Amphotericin B في حال الإصابات الحادة، ثم يُتبع بمركبات من مشتقات المورفولين، أهمها isavuconazole وposaconazole كعلاج بديل أو متمم (K. Brunet and B. Rammaert, 2020)، تُثبّط أغلب مضادات الفطريات إنزيمات في مسار اصطناع الإرغوستيرول، وهو مركب ضروري لسلامة الغشاء الخلوي الفطري (M. O. Gessner, 2020)، ويُعتبر إنزيم 14-alpha demethylase ، المعروف بـ CYP51، من عائلة سيتوكروم P450 (L. B. Tulloch et al., 2024)، هدفًا لمركبات مشتقات الآزول (Azoles)، حيث بارتباطها به تُثبّط عمله بنزع مجموعة الميثيل (CH_3) من مركب اللانوستيرول، مما يؤدي إلى خلل في اصطناع مركب الإرغوستيرول، وبالتالي ضعف في الغشاء الخلوي ونفاذيته ووظيفته (J. A. Como and W. E. Dismukes, 1994)، يوجد هذا الإنزيم في جميع الفطريات، وله نظائر في خلايا الإنسان والحيوان، ولكن بأشكال مختلفة (Davood, 2013)، وقد اعتمدت أغلب الجهود البحثية لتطوير مركبات مضادة للفطريات على تطوير مشتقات صنعية تستهدف هذا الإنزيم، باستخدام تقنيات حاسوبية مثل النمذجة الجزيئية، التي تُظهر فعالية علاجية نظرية، وتُقلل التكلفة، وتُختصر الوقت والجهد (T. I. Adelusi et al., 2022).

استخدمت المركبات الطبيعية في علاج الأمراض الفطرية، خاصة الفلافونوئيدات، القلويدات، والتربينات (R. Di Santo, 2010). فقد أظهرت مركبات مثل الثيمول (Thymol)، الكارفاكرول، الأليسين، وحمض السينامك تأثيرات علاجية واضحة على فطور المبيضات البيض Candida albicans، والفطريات الجلدية، وبعض أنواع Aspergillus (R. Di Santo, 2010) ولكن دون تحديد آلية عمل دقيقة، حيث إنها تؤثر بشكل عام على نفاذية الغشاء أو تعطيل الإنزيمات (S. Abbaszadeh, 2014).

وتُعد المركبات الطبيعية من البدائل الواعدة لعلاج الأمراض الفطرية، خاصةً في ظل تزايد المقاومة الفطرية للأدوية التقليدية مثل الآزولات والبولينات، حيث تتميز بانخفاض سُميّتها، وإمكانية استخدامها موضعيًا أو فمويًا (S. Vengurlekar, R. Sharma, and P. Trivedi, 2012).

2. مشكلة البحث

إن علاج الأمراض الفطرية يتطلب استخدام مضادات فطور على المدى الطويل، وهذا يترتب عليه مشاكل وآثار جانبية، مثل السمية الكبدية والكلوية والاضطرابات الهضمية وتداخلات دوائية وتطوير المقاومة لها، وهذا جعل من الضروري البحث عن المركبات الطبيعية التي قد تكون بدائل للمركبات الصنعية أو ذات تأثير تآزري للحد من الجرعات المستخدمة في العلاج.

3. هدف البحث

إن هذه الدراسة هدفت إلى استقصاء الفعالية المضادة للفطور لمكتبة من المركبات الطبيعية التي تمثل الزمر الكيميائية في النبات باستخدام أساليب النمذجة الجزيئية واستهداف أنزيم محدد وهو 14-alpha demethylase كهدف جزيئي واضح ومحدد.

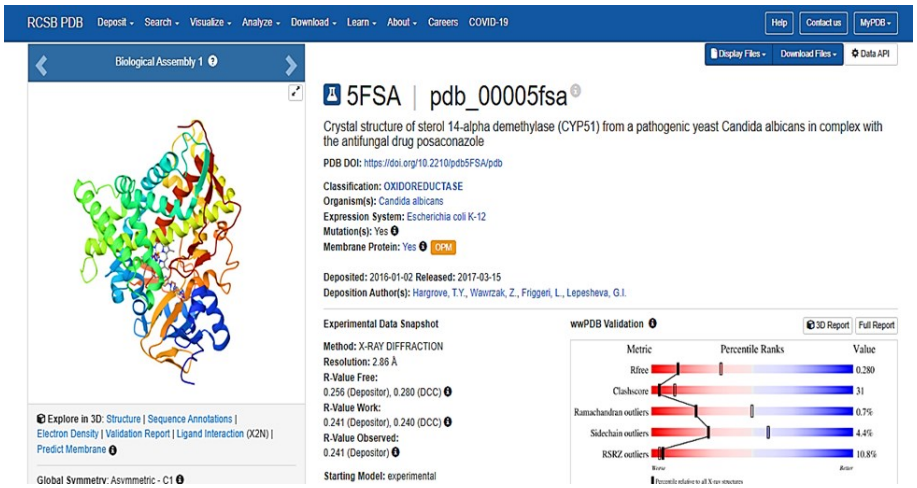
4. مواد البحث وطرائقه

1.4. تحضير مكتبة المركبات الطبيعية

تم إجراء دراسة إحصائية من خلال مواقع PubChem وZinc Database على الصيغ الكيميائية للمركبات الطبيعية المتاحة حيث تم جمع 188 مركبًا ثم تم رسم صيغ هذه المركبات باستخدام برنامج Chem3D، حيث أجريت عليها عملية تخفيض الطاقة للوصول إلى الشكل الفراغي الأمثل والأكثر استقرارًا، ثم تم تحميلها بامتداد mol2 حتى يتم التعرف عليها في برنامج النمذجة، ويوضح الجدول (1) بنية بعض المركبات الطبيعية والزمر الكيميائية في مكتبة المركبات الطبيعية

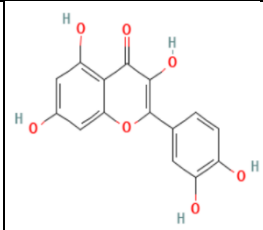
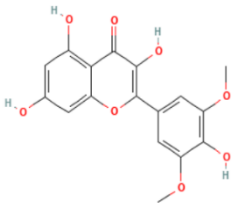
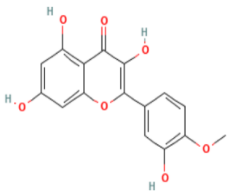
2.4. تحضير الإنزيم الهدف

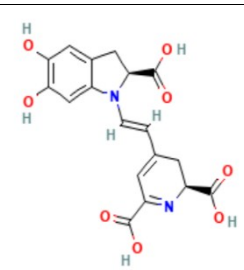
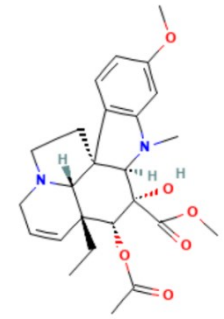
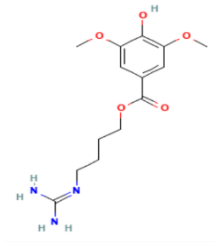
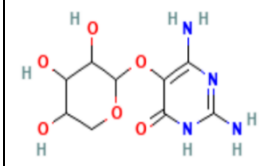
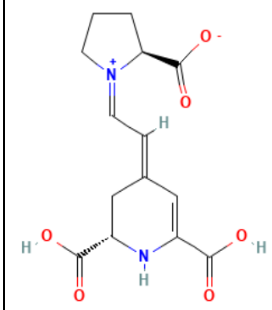
استهدفت هذه الدراسة إنزيم 14−alpha demethylase ورمزه FSA5، وقد تم تحميل بنيته بشكل كامل دون حذف أي جزء من موقع protein data bank (1) (. C. Monk et al., 2020)، ورمزه PDB وبالامتداد Pdb.ent، مرتبطًا مع المركب posaconazole ورمزه X2N، وهو مركب صنعي من مشتقات تريازول، ويثبط الإنزيم FSA5 ويوقف اصطناع الأرغوستيرول (. C. Monk et al., 2020). ويوضح الشكل (1) كيفية تحميل الأنزيم من موقع PDB.

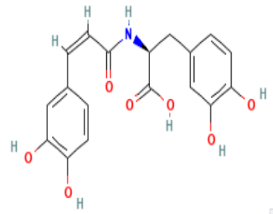


الشكل (1): كيفية تحميل الإنزيم الهدف 5FSA من PDB.

الجدول (1): 12 مركب من المركبات الطبيعية المدروسة

no	Basic chemical compound	Compound	IUPAC Name	Structure Compound	Reference
1	Flavanone	Quercetin	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxychromen-4-one		[15]
2		Syringetin	3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)chromen-4-one		[16]
3		Tamarixetin	3,5,7-trihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chromen-4-one		[17]

4	Alkaloid	Betanidin	(2S)-4-[(E)-2-[(2S)-2-carboxy-5,6-dihydroxy-2,3-dihydroindol-1-yl]ethenyl]-2,3-dihydropyridine-2,6-dicarboxylic acid		[18]
6		Vindoline	methyl (1R,9R,10S,11R,12R,19R)-11-acetyloxy-12-ethyl-10-hydroxy-5-methoxy-8-methyl-8,16-diazapentacyclo[10.6.1.01,9.02,7.016,19]nonadeca-2(7),3,5,13-tetraene-10-carboxylate		[19]
8		Leonurine	4-(diaminomethylideneamino)butyl 4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoate		[20]
9	glycoside	Charine	2,4-diamino-5-(3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl)oxy-1H-pyrimidin-6-one		[21]
10	Betalin	Indicaxanthin	(2S)-1-[(2E)-2-[(2S)-2,6-dicarboxy-2,3-dihydro-1H-pyridin-4-ylidene]ethylidene]pyrrolidin-1-ium-2-carboxylate		[22]

11	Phenolic amide	Clovamide	(2S)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-[[(Z)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)prop-2-enoyl]amino]propanoic acid		[23]

3.4. برامج النمذجة الجزيئية

برنامج IGemDock: تم استخدامه لإجراء المسح الشامل لمكتبة من المركبات الطبيعية لتحديد المركبات الأكثر فعالية وهو برنامج يقوم على التنبؤ بتشكل الارتباط بين المركبات المدروسة وموقع الارتباط المستهدف على الإنزيم الهدف وذلك من خلال القيام بحسابات كمية دقيقة لطاقات الارتباط المختلفة (K. C. Hsu et al., 2011).

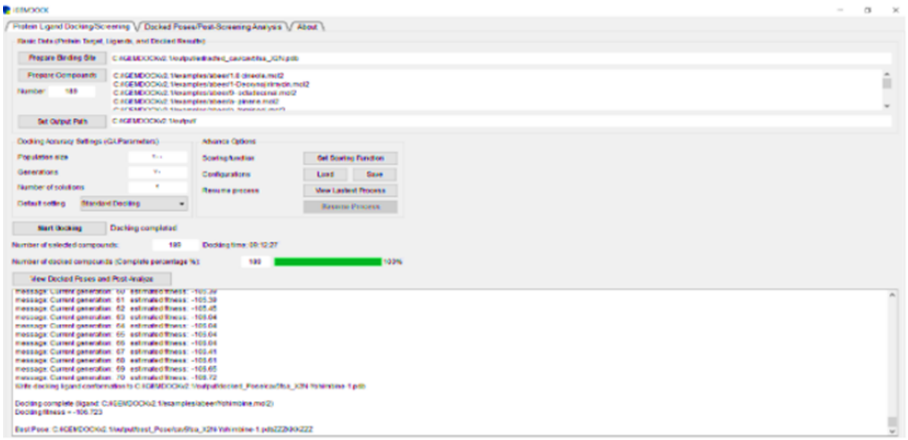
برنامج ArgusLab: تم استخدام هذا البرنامج لإجراء عملية نمذجة جزيئية دقيقة لمكتبة المركبات الطبيعية مع الإنزيم الهدف ، حيث يستخدم هذا البرنامج لإنجاز عملية التصميم الدوائي Drug modeling أو نمذجة جزيئية Molecular modeling للجزيئات الدوائية ضمن البروتينات الهدف، ويتميز بأنه يستخدم نوعين من التابع اللوغاريتمي مما يمكنه من إجراء نمذجة للجزيئات المرنة التي تأخذ أكثر من توضع فراغي ضمن الجيب بسبب احتوائها على روابط دورانية، كما انه يحوي وحدات تقوم برسم المركبات المدروسة وإخراجها بالبعد الفراغي الثلاثي D3، وكذلك يقوم بإنتاج صور ثلاثية الأبعاد للمركبات الدوائية داخل الجيب الفعال (G. Bitencourt-Ferreira et al., 2019).

4.4. النمذجة الجزيئية

إن استخدام التقنيات الحاسوبية في مجال اكتشاف وتطوير المركبات، قد أصبح خطوة أولية مهمة وأساسية، وفي هذه الدراسة تم استخدام برمجيات النمذجة على مرحلتين:

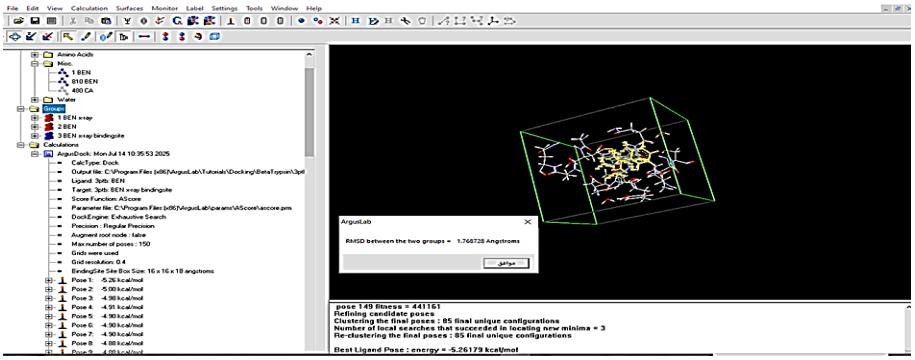
1- مرحلة المسح الشامل لمكتبة المركبات الطبيعية باستخدام برنامج iGemdock وهو برمجية مهمة ومفضلة في عملية النمذجة، حيث يقوم بدمج مراحل النمذجة بدءاً من تحضير البروتينات و المركبات مرورا بمعالجتها وحساب قيم طاقات الارتباط، ثم تحليل البيانات وترتيبها (X. Y. Meng et al., 2011)، ويتميز بأنه لا يحتاج عملية تقييم في كل عملية نمذجة حسب دراسة (K. C. Hsu et al., 2011). وبالتالي يحتاج حساب قيمة RMSD طالما يقوم بإجراء مسح شامل وليس عملية نمذجة مفردة. وقد تم في هذه الدراسة فتح البروتين في نافذة البرنامج بدون حذف جزيئات ماء ولا إضافة ذرات هيدروجين، حيث أن البرنامج يعالج المركبات مع البروتين بشكل كامل ويحسب ارتباطاتها مع الحموض الامينية في الجيب الفعال الذي تحدده جزيئة Posaconazole، كما أنه لا تظهر إمتثالات للمركبات

المدروسة ضمن الجيب الفعال وإنما تأخذ الوضعية الفراغية للربيطة الموجودة ضمن الجيب، ثم بعد ذلك تم فتح مكتبة المركبات في نافذة المركبات، وتم تحديد المعيار Standardذو القيمة ..... وبعد ذلك تمت عملية النمذجة، ويوضح الشكل (1) واجهة برنامج iGemdok ومعيار Standard المستخدم في النمذجة.

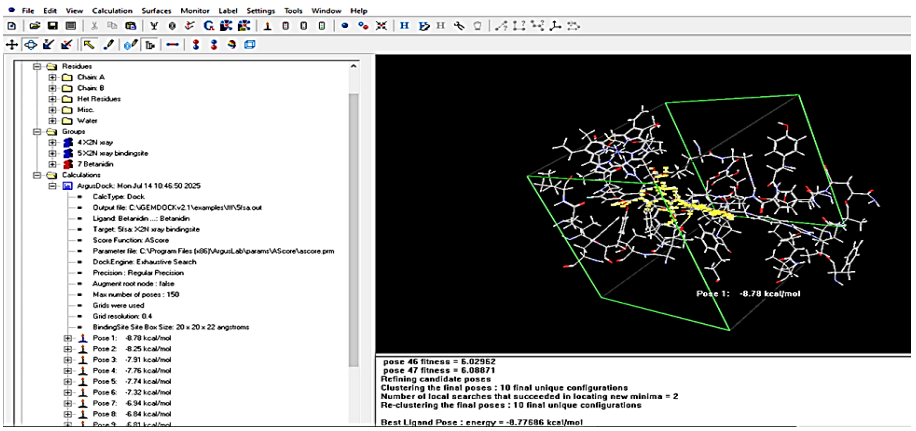


الشكل (2): واجهة البرنامج IGEMDOCK مع المعيار STANDARD.

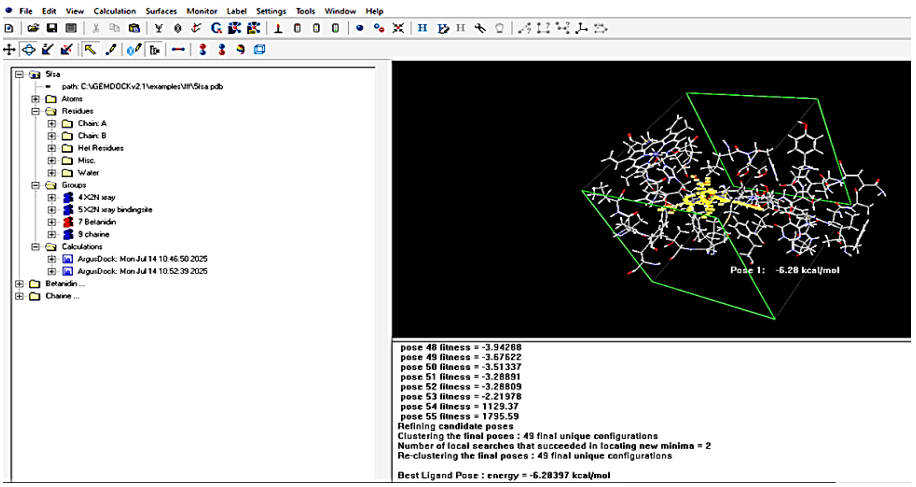
2- المرحلة الثانية هي عملية نمذجة دقيقة للمركبات التي كانت طاقة ارتباطها أعل من المكرب العياري الناتجة عن عملية المسح السابقة، وقد استخدم برنامج ArgusLap لإجراء هذه المرحلة وهو برمجية نجري نمذجة مفردة لكل مركب وبالتالي تحتاج عملية تحضير للبروتين وتحضير للمركب ثم تظهر نتائج ارتباط المركب مع الحموض الأمينية، فهو يحتاج عملية حساب RMSD وتقييم في كل عملية نمذجة جديدة (E. W. Bell and Y. Zhang, 2019). وفي هذه الدراسة تم حساب قيمة RMSD للبرنامج وكانت أقل (2A◦)، ثم تم تحضير البروتين عبر فتحه في نافذة البرنامج وحذف ذرات الهيدروجين وتحديد الجزيئية Posaconazole كمركب عياري ثم إضافة ذرات الهيدروجين وتجهيز الجيب الفعال، ثم تم فتح كل مركب على حدا وإجراء عملية نمذجة له وحساب قيم طاقات الإرتباط في كل إمتثال يأخذه المركب، ويوضح الشكل (3) واجهة برنامج Arguslab ويوضح الشكل (4) يوضح التوضعات الفراغية للمركب الأول Betanidin ويوضح الشكل (5) الشكل (5): يوضح التوضعات الفراغية للمركب Charine



الشكل (3): واجهة برنامج ARGUSLAB مع قيمة ال RMSD



الشكل (4): التوضعات الفراغية للمركب الأعلى قيمة طاقة BETANIDIN (اللون الأصفر)



الشكل (5): التوضعات الفراغية للمركب CHARINE (اللون الأصفر)

5. النتائج

استخدمت هذه الدراسة وسائل نمذجة جزيئية لتحديد تأثير فعالية المركبات الطبيعية كمضادات للفطور في علاج داء الفطر الأسود. حيث استخدمت تقنية المسح الشامل وتقنية النمذجة المفردة. وقد بينت نتائج الدراسة النظرية باستخدام المسح الشامل أن 188 مركبًا قد حققت قيم طاقات ارتباط تتراوح بين:

- 155.97 KJ/mol− للمركب الأول Betanidin وهو أحد القلويدات.
- 50.56 KJ/mol− للمركب الأخير pinen وهو من التربينات.

أما العياري posaconazole، فقد حقق قيمة طاقة ارتباط 135 Kj/mol− وبالمقارنة، تبين وجود 12 مركبًا حققوا قيمة طاقة أعلى من الـ Posaconazole، ويوضح الجدول (2) التالي هذه المركبات.

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

NO	Compound name	Energy (KJ/mol)
1	Betanidin	-155.97
2	Charine	-151.71
3	Noscapine	-142.7
4	Indicaxanthin	-141.98
5	Clovamide	-140.3
6	Quercetin	-139.43
7	Benzoic acid	-136.72
8	Syringetin	-136.72
9	Tamarixetin	-136.61
10	Vindoline	-136.4
11	Laurolitsine	-136.23
12	Leonurine	-136

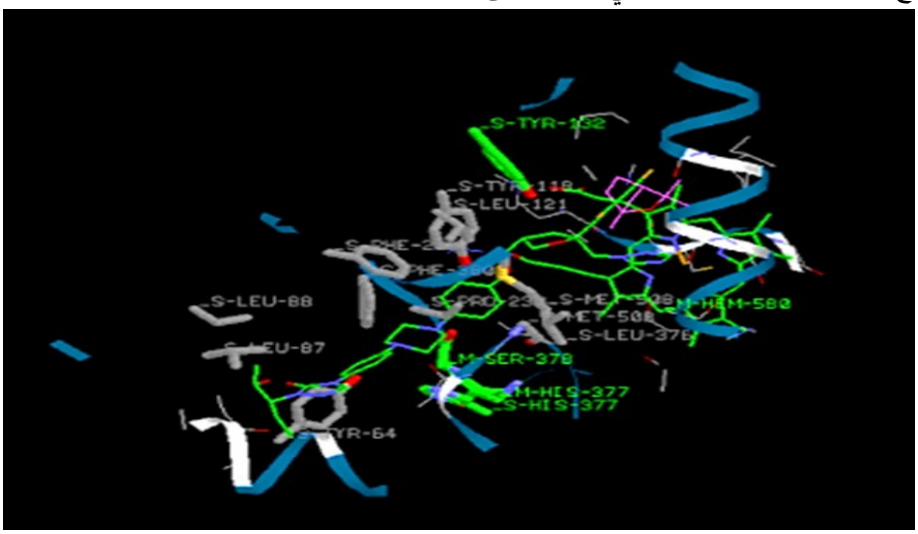
ثم تم أخذ هذه المركبات وإجراء نمذجة دقيقة لها باستخدام ArgusLab، حيث يقوم هذا البرنامج بمقارنة كل مركب على حدة مع العياري Posaconazole، ويوضح الجدول (3) التالي نتائج قيم طاقات الارتباط لكل مركب على حدة.

الجدول (3): قيم طاقات الارتباط لكل مركب على حدة.

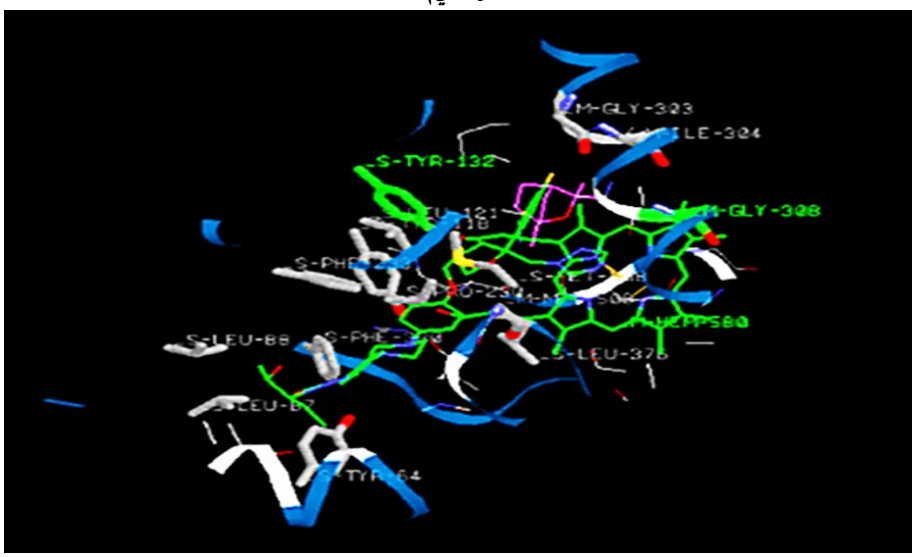
NO	Compound name	Energy (KJ/mol)
1	Clovamide	-11.624
2	Quercetin	-10.36
3	Benzoic acid	-10.17
4	Tamarixetin	-9.40
5	Syringetin	-9.15
6	Laurolitsine	-9.0
7	Betanidin	-8.78
8	Posaconazole	-8.00
9	Indicaxanthin	-8.04
10	Leonurine	-7.94
11	Noscapine	-7.42
12	Charine	-6.28

كما توضح الصور التالية ارتباط المركبات مع الحموض الأمينية التي تشكل الجيب الفعال الذي يمكن تحديده من خلال الربيطة أو المركب الموجود مع الأنزيم عندما تم تحميله من موقع PDB

توضح الصور التالية المركبات التي حققت أعلى قيمة طاقة:



الشكل (6): ارتباط مركب BETANIDIN ضمن الجيب الفعال للإنزيم FSA5 (اللون البنفسجي) والمركب العياري X2N (اللون الأخضر) بالإضافة إلى وجود الروابط الهيدروجينية (باللون الأخضر) وروابط فان دير فالس (باللون الرمادي).



الشكل (7): ارتباط مركب الQUERCETIN ضمن الجيب الفعال للإنزيم FSA5 (اللون البنفسجي) والمركب العياري X2N (اللون الأخضر) بالإضافة إلى وجود الروابط الهيدروجينية (باللون الأخضر) وروابط فان دير فالس (باللون الرمادي).

6. المناقشة

تبيَّن من خلال دراسة المركّبات التي تملك طاقة ارتباط عالية أن وجود الحلقات العطرية أساسي لعملية الارتباط، كما أن وجودها يعزّز التفاعل مع الموقع الفعّال. كما تبيّن أن وجود زُمرٍ متقبّلة للرابطة الهيدروجينية كمتبادلات على هذه الحلقات يمنح ارتباطًا قويًا، مما يدل على مساهمتها في تشكيل روابط هيدروجينية مع الأحماض الأمينية الموجودة في الموقع الفعّال. حسب قيم طاقات الارتباط للمركبات المدروسة باستخدام برنامج ArgusLab، حقق مركب Clovamide، وهو أميد فينولي، أعلى طاقة ارتباط مع الأحماض الأمينية ضمن الجيب الفعّال، يليه مركب Quercetin، وهو من الفلافونويدات ويكون أكثر وفرة في البصل، ثم مركب Benzoic acid، وهو حمض كربوكسيلي عطري ويوجد في أنسجة النباتات مثل التوت البري. وتُعَدُّ هذه المركبات مهمة جدًا نظرًا لما أظهرته من فعالية اتجاه الفطريات في عدة دراسات. ففي دراسة أجراها (A. Kumar and K. Y. J. Zhang, 2020)، تبيّن أن Clovamide يمتلك نشاطًا مضادًّا للفطريات، مما يبرز إمكانياته كمركب طبيعي بديل أو مساعد للعوامل المضادة للفطريات التقليدية (N. Kumar, N. Goel, and S. Singh, 2020) أما Quercetin، فقد أظهر في دراسة أجراها (A. Miron et al., 2011)، تأثيرًا مضادًّا للفطريات، حيث ساهم في انخفاض كبير في النمو الفطري وتثبيط تكوين الخيوط الفطرية (A. Miron et al., 2011). كما أشارت النتائج إلى أن بعض مركبات القلويدات، مثل betanidin، وnoscapine، ومن الغليكوزيدات مركب chorine كانت من بين المركبات الأعلى في قيم طاقة الارتباط، مما يشير إلى فعاليتها النظرية العالية تجاه الإنزيمات الهدف في الفطريات.

وفقًا لمراجعة نُشرت في مجلة Molecules بدعم من MDPI، أظهرت المستخلصات الغنية بـ betalains (والتي تشمل betanidin وbetanins) نشاطًا مضادًا للفطريات ضد عدة أنواع مثل Candida albicans وRhizoctonia solani، بالإضافة إلى بعض الفطريات المسببة للتعفن مثل Fusarium oxysporum، Cladosporium herbarum، وBotrytis cinerea. وعلى الرغم من عدم إجراء دراسات على betanidin بمفرده ضد الفطريات، إلا أن فعالية المستخلصات الغنية به تشير إلى إمكانية اعتباره مركبًا واعدًا في هذا المجال (Swarna, 2021) .

أما noscapine، المعروف أساسًا بدوره كمضاد للسعال وكمثبط للميكروتيوبولات، فقد اقتُرح كمضاد محتمل للفطريات استنادًا إلى دراسة محاكاة جزيئية (docking) على بروتين BMK-1 في فطر Bipolaris oryzae. ومع ذلك، لا توجد دراسات مخبرية مؤكدة حتى الآن تثبت فعاليته عند التطبيق المباشر أو في اختبارات in vitro (A. Kumar and K. Y. J. Zhang, 2015). تُعزّز هذه الدراسات النتائج التي تم الحصول عليها، وتزيد من احتمالية تطابقها مع الواقع.

7. الاستنتاجات والتوصيات

أكدت الدراسة على أهمية استخدام النمذجة الجزيئية كخطوة أولية في إجراء مسح شامل لمكتبة من المركبات الطبيعية، ثم اكتشاف المركب الأفضل في الفعالية العلاجية حيث أظهرت هذه الدراسة أن مركب Betanidin و Quercetin و Charin لها دور في علاج داء الفطر الأسود، من خلال استهداف إنزيم 14-alpha demethylase وبالتالي يمكن أن تساهم في إظهار تأثير تآزري مع مضادات الفطور الصنعية، ويتم إثبات ذلك من خلال إجراء دراسات مخبرية وحيوية in vitro.

المراجع

[1] A. K. Singh et al., "Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India," Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, vol. 15, no. 4, Art. no. 102146, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.dsx.2021.05.019.

[2] K. J. Kwon-Chung, "Taxonomy of fungi causing mucormycosis and entomophthoramycosis (zygomycosis) and nomenclature of the disease: Molecular mycologic perspectives," Clinical Infectious Diseases, vol. 54, suppl. 1, pp. S8–S15, Feb. 2012, doi: 10.1093/cid/cir864.

[3] S. Nagalli and N. S. Kikkeri, "Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of literature," Le Infezioni in Medicina, vol. 29, no. 4, pp. 504–512, Dec. 2021, doi: 10.53854/liim-2904-2.

[4] A. S. Ibrahim et al., "Pathogenesis of mucormycosis," Clinical Infectious Diseases, vol. 54, suppl. 1, pp. S16–S22, Feb. 2012, doi: 10.1093/cid/cir865.

[5] N. V. Sipsas et al., "Therapy of mucormycosis," Journal of Fungi, vol. 4, no. 3, Art. no. 90, Jul. 2018, doi: 10.3390/jof4030090.

[6] K. Brunet and B. Rammaert, "Mucormycosis treatment: Recommendations, latest advances, and perspectives," Journal de Mycologie Médicale, vol. 30, no. 3, Art. no. 101007, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.mycmed.2020.101007.

[7] M. O. Gessner, "Ergosterol as a measure of fungal biomass," in Methods to Study Litter Decomposition: A Practical Guide, 2nd ed., F. Bärlocher, Switzerland: Springer, 2020, pp. 247–255, doi: 10.1007/978-3-030-30515-4_27.

[8] L. B. Tulloch et al., "Sterol 14-alpha demethylase (CYP51) activity in Leishmania donovani is likely dependent upon cytochrome P450 reductase 1," PLoS Pathogens, vol. 20, no. 7, Art. no. e1012382, Jul. 2024, doi: 10.1371/journal.ppat.1012382.

[9] J. A. Como and W. E. Dismukes, "Oral azole drugs as systemic antifungal therapy," The New England Journal of Medicine, vol. 330, no. 4, pp. 263–272, Jan. 1994, doi: 10.1056/NEJM199401273300407.

[10] 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.

[11] R. Di Santo, "Natural products as antifungal agents against clinically relevant pathogens," Natural Product Reports, vol. 27, no. 7, pp. 1084–1098, 2010, doi: 10.1039/B914961A.

[12] S. Abbaszadeh et al., "Antifungal efficacy of thymol, carvacrol, eugenol, and menthol as alternative agents to control the growth of food-relevant fungi," Journal

de Mycologie Médicale, vol. 24, no. 2, pp. e51–e56, Jun. 2014, doi: 10.1016/j.mycmed.2014.01.063.

[13] S. Vengurlekar, R. Sharma, and P. Trivedi, "Efficacy of some natural compounds as antifungal agents," Pharmacognosy Reviews, vol. 6, no. 12, pp. 91–98, Jul. 2012, doi: 10.4103/0973-7847.99942.

[14] B. C. Monk et al., "Fungal lanosterol 14α-demethylase: A target for next-generation antifungal design," Biochimica et Biophysica Acta—Proteins and Proteomics, vol. 1868, no. 3, Art. no. 140206, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.bbapap.2019.02.008.

[15] Deepika and P. K. Maurya, "Health benefits of quercetin in age-related diseases," Molecules, vol. 27, no. 8, Art. no. 2498, 2022, doi: 10.3390/molecules27082498.

[16] M. M. Khamis, D. J. Adamko, and A. El-Aneed, "Mass spectrometric based approaches in urine metabolomics and biomarker discovery," Mass Spectrometry Reviews, vol. 36, no. 2, pp. 115–134, 2017, doi: 10.1002/mas.21455.

[17] S. R. M. Ibrahim, G. A. Mohamed, A. I. M. Khedr, M. F. Zayed, and M. F. El-Khadragy, "Natural tamarixetin: Biological activities and potential therapeutic applications," Molecules, vol. 27, no. 3, Art. no. 745, 2022.

[18] D. Strack, T. Vogt, and W. Schliemann, "Recent advances in betalain research," Phytochemistry, vol. 62, no. 3, pp. 247–269, 2003, doi: 10.1016/S0031-9422(02)00564-2.

[19] M. Zhao, X. Li, Y. Shao, H. Chen, Y. Zhou, et al., "Anticancer potential of vinca alkaloids and related compounds: A review," Phytomedicine, vol. 90, Art. no. 153660, 2021.

[20] Y. Wang, Y. Sun, D. Li, M. Zhang, J. Wang, Z. Ma, et al., "Pharmacological properties of leonurine: Targeting cardiovascular diseases," Frontiers in Pharmacology, vol. 12, Art. no. 811880, 2022, doi: 10.3389/fphar.2021.811880.

[21] National Center for Biotechnology Information, "PubChem Compound Summary for CID 137199997, Charine," PubChem, National Library of Medicine, Bethesda, MD, USA, accessed Aug. 2, 2026.

[22] L. Tesoriere, C. Gentile, F. Angileri, A. Attanzio, M. Tutone, M. Allegra, et al., "Trans-epithelial transport and antioxidant activity of indicaxanthin in intestinal Caco-2 cell monolayers," Food & Function, vol. 10, no. 7, pp. 4036–4046, 2019, doi: 10.1039/C9FO00459F.

[23] E. Petrussa, E. Braidot, M. Zancani, C. Peresson, A. Bertolini, S. Patui, et al., "Plant flavonoids—Biosynthesis, transport and involvement in stress responses," International Journal of Molecular Sciences, vol. 14, no. 7, pp. 14950–14973, 2013, doi: 10.3390/ijms140714950.

[24] K. C. Hsu et al., "iGEMDOCK: A graphical environment of enhancing GEMDOCK using pharmacological interactions and post-screening analysis," BMC Bioinformatics, vol. 12, suppl. 1, Art. no. S33, Feb. 2011, doi: 10.1186/1471-2105-12-S1-S33.

[25] G. Bitencourt-Ferreira et al., "Molecular docking simulations with ArgusLab," in Docking Screens for Drug Discovery, vol. 2053, W. F. de Azevedo, Jr., Ed. New York, NY, USA: Humana Press, 2019, pp. 203–220, doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_13.

[26] X. Y. Meng et al., “Molecular docking: A powerful approach for structure-based drug discovery,” Current Computer-Aided Drug Design, vol. 7, no. 2, pp. 146–157, 2011, doi: 10.2174/157340911795677602.

[27] E. W. Bell and Y. Zhang, “DockRMSD: An open-source tool for atom mapping and RMSD calculation of symmetric molecules through graph isomorphism,” Journal of Cheminformatics, vol. 11, no. 1, Art. no. 40, Jun. 2019, doi: 10.1186/s13321-019-0362-7.

[28] N. Kumar, N. Goel, and S. Singh, “Antifungal potential of clovamide isolated from Trifolium species,” Journal of Applied Microbiology, vol. 128, no. 3, pp. 803–812, 2020.

[29] A. Miron et al., “Antifungal activity of quercetin and its synergistic effect with antifungal drugs,” Medicinal Chemistry, vol. 7, no. 4, pp. 333–338, 2011.

[30] A. Kumar and K. Y. J. Zhang, “Targeting cytochrome P450 CYP53 enzymes in pathogenic fungi: Discovery of new antifungal agents,” MedChemComm, vol. 6, no. 5, pp. 791–799, 2015, doi: 10.1039/C5MD00018A.