Applied Molecular Biology
Vol.1, issu.4, Autumn. 2023

Bioinformatics study of the effects of Gluconodelta lactone, Picrosin and Chavicol in inhibiting Tweak protein in order to treat psoriasis

Negar Ghasemi[۵۹]

Abstract

Background and purpose: Tooth decay is one of the most common mouth and dental problems in which streptococcus mutans bacteria plays an important role in causing it. In the presence of sugar, this bacterium produces an acid that damages tooth enamel.

This study aims to investigate bioinformatically the effect of theophylline, malic acid, vitamin C and xylitol compounds in inhibiting the enzyme glucan sucrase (glucosyltransferase) which causes the creation of biofilms of Streptococcus mutans bacteria to take a step towards introducing effective compounds in the treatment of tooth decay.

Methods: In this study, to examine the way compounds bind to the active site of the enzyme, draw the chemical structure of the compounds, convert the files in Pdb format resulting from the drawing of ligands into SSD format, investigate the possible toxicity of chemical compounds, energy optimization, docking and analysis studies and The final analyzes were used from H Dock online server, Hyperchem software, Open Babel, adverpred online server, Chimera and Discovery software respectively.

Findings: The studied compounds are able to occupy the active site of the enzyme and they can have a restraining role.

Conclusion: Vitamin C and theophylline are considered to be better compounds for inhibiting glucan sucrase enzyme with less possible toxicity and establishing more hydrogen bonds.

Keywords: Glucan sucrase (glucosyl transferase) enzyme, molecular docking, tooth decay, Theophylline, Malic acid, Vitamin C and Xylitol.

---

۵۹. MSc student in Cellular and Molecular of Biology, Department of Basic Science, Payame noor University, Tehran, Iran. Negarghasemi800@gmail.com

زیست شناسی مولکولی کاربردی
سال اول/ شماره ۳/ تابستان ۱۴۰۲

بررسی بیوانفورماتیکی اثر ترکیبات تئوفیلین، مالیک اسید، ویتامین ث و زایلیتول در مهار آنزیم گلوکان سوکراز به منظور درمان بیماری پوسیدگی دندان

نگار قاسمی[۶۰]

چکیده

زمینه و هدف: پوسیدگی دندان از رایج‌ترین مشکلات دهان و دندان است که باکتری استرپتوکوک موتانس نقش مهمی در ایجاد آن دارد. این باکتری در حضور قند باعث تولید نوعی اسید می‌شود که به مینای دندان آسیب می‌رساند. این مطالعه قصد دارد با هدف بررسی بیوانفورماتیکی اثر ترکیبات تئوفیلین، مالیک اسید، ویتامین ث و زایلیتول در مهار آنزیم گلوکان سوکراز (گلوکوزیل تراسفراز) که باعث ایجاد بیوفیلم‌های باکتری استرپتوکوکوس موتانس می‌شود در جهت معرفی ترکیبات مؤثر در درمان بیماری پوسیدگی دندان گامی بردارد.

روش‌ها: در این مطالعه برای بررسی نحوهٔ اتصال ترکیبات به جایگاه فعال آنزیم، ترسیم ساختار شیمیایی ترکیبات، تبدیل فایل‌ها با فرمت Pdb حاصل از ترسیم Ligandها به فرمت SSD، بررسی بروز سمیت احتمالی ترکیبات شیمیایی، بهینه‌سازی انرژی، مطالعات داکینگ و تجزیه و تحلیل‌های نهایی به ترتیب از سرور آنلاین H Dock، نرم‌افزار Hyperchem ،Open Babel، سرور آنلاین adverpred، نرم‌افزارهای Chimera و Discovery استفاده شد.

---

۶۰. دانشجوی کارشناسی زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران.Negarghasemi800@gmail.com

یافته‌ها: ترکیبات مورد مطالعه قادر به اشغال جایگاه فعال آنزیم‌اند و می‌توانند نقش مهاری داشته باشند.
نتیجه‌گیری: ویتامن ث و تئوفیلین با بروز سمیت احتمالی کمتر و برقراری تعداد پیوند هیدروژنی بیشتر ترکیبات بهتری برای مهار آنزیم گلوکان سوکراز به حساب می‌آیند.
واژه‌های کلیدی: آنزیم گلوکان سوکراز (گلوکوزیل ترانسفراز)، داکینگ مولکولی، پوسیدگی دندان، تئوفیلین، مالیک اسید، ویتامین ث و زایلیتول.

مقدمه

باکتری‌های موجود در دهان، با متابولیسم کربوهیدرات‌ها منجر به تولید اسید، کاهش مینا و پوسیدگی دندان‌ها می‌شوند. استرپتوکوکوس موتانس، استرپتوکوکوس سابرینوس و لاکتوباسیل‌ها پاتوژن‌های احتمالی این بیماری‌اند[1]. در مورد پاتوژنز پوسیدگی دندان، در درجهٔ اول روی میکروارگانیسم‌ها بویژه روی استرپتوکوکوس موتانس (mutans.S) تأکید می‌شود. البته شایان ذکر است که در بروز پوسیدگی دندان عوامل دیگری نیز دخالت دارند که پاسخ‌های ایمنی میزبان از جمله آنها می‌باشند[2].

امروزه به منظور کاهش هزینه و زمان در تولید دارو، توجه زیادی به پیش‌مطالعات در طراحی دارو به روش‌های بیوانفورماتیکی معطوف شده است. در این روش، بکارگیری ابزارهای بیوانفورماتیکی و روش‌های محاسباتی که با ضریب اطمینان بالا اثربخشی ترکیبات دارویی و نیز سمیت احتمالی آنها را پیش‌بینی می‌کنند طی سال‌های اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند[3].

تئوفیلین از مشتقات گزانتین می‌باشد و اولین‌بار در سال ۱۸۸۸ از برگ چای استخراج شد. این دارو پودری بلورین، سفید رنگ، با طعم نسبتاً تلخ دارد که در دمای ۲۷۰-۲۷۴ درجه سانتیگراد ذوب می‌شود[4].

اسید مالیک یک دی‌کربوکسیلیک اسید چهار کربنه است که به‌طور طبیعی در بسیاری از اسیدهای آلی حاصل از میوه‌ها وجود دارد (برای اولین‌بار از سیب جدا شد) و به صورت تجاری سنتز می‌شود[5]. از اسید مالیک در تولید غذاهای تجاری به‌عنوان

تنظیم‌کننده اسیدیته و همچنین یک تقویت‌کننده عطر و طعم استفاده می‌شود و از آنجایی که این اسید آلی مانع از رشد باکتری‌ها و قارچ‌های بیماری‌زا می‌شود، به‌عنوان کنترل‌کننده میکروبی نیز به‌کار می‌رود[6].

ویتامین ث یک ویتامین اساسی که در فعالیت‌های بیوشیمیایی و بیولوژیکی بدن دخالت دارد. این ویتامین برای شکل‌گیری ساختمان مارپیچی کلاژن مورد نیاز است چون در مرحله هیدروکسیلاسیون اسید آمینه غیرضروری پرولین به هیدروکسی پرولین به‌عنوان یک کوفاکتور عمل می‌کند. لازم به ذکر است که ۲۱٪ از کلاژن را پرولین و هیدروکسی پرولین تشکیل می‌دهد [8 , 7].

D- زایلیتول یک پلی‌الکل پنج کربنه است که به‌طور طبیعی خاصیت شیرین‌کنندگی بالایی دارد[9]. این پلی‌اُل یک شیرین‌کننده طبیعی غذا است که شیرینی مشابه ساکارز، اما مقدار انرژی کمتری نسبت به ساکارز دارد (۲,۵ در مقایسه با ۴ (کالری بر گرم) و با توجه به مقدار کالری کم به‌عنوان جایگزین قند در صنایع غذایی در تولید نبات، شیرینی، شکلات، بستنی و نوشیدنی‌ها استفاده می‌شود[11 ,10]. زایلیتول برخلاف ساکارز اسید تولید نمی‌کند و به همین دلیل به‌عنوان یک عامل مؤثر برای جلوگیری از پوسیدگی دندان در آدامس، خمیر دندان و دهان‌شویه استفاده می‌شود[13 ,12]. آنزیم گلوکان سوکراز عضوی از خانواده آنزیمی گلیکوزید هیدرولازها موسوم به GH70 است. این آنزیم دارای تعداد اسید آمینه‌های مختلفی در سویه‌های مختلف است اما به‌طور میانگین دارای 1700-1100 اسید آمینه بوده است و توسط ژن gft کد می‌شود. نقش کلیدی آنزیم گلوکان سوکراز در ایجاد پوسیدگی دندان موجب شده تا پژوهش‌های زیادی طی سال‌های اخیر با هدف جست‌وجو و معرفی ترکیبات مهارکنندهٔ این آنزیم خصوصاً ترکیباتی با منشأ طبیعی به‌ویژه ترکیبات گیاهی انجام شود [14].

چندین سرور، مجموعه و نرم‌افزار برای اتصال مولکولی وجود دارد که نمونه‌ای از آن سرور آنلاین H Dock است. ابزارهای داکینگ مولکولی به‌طورکلی از الگوریتم‌های جست‌وجو، مانند: الگوریتم‌های مبتنی بر قطعه، الگوریتم‌های مونت کارلو، الگوریتم ژنتیک و الگوریتم‌های دینامیک مولکولی استفاده می‌کنند. انواع اتصالات مولکول‌های

مختلف با استفاده از داکینگ مولکولی انجام می‌شود که نمونه‌ای از آن اتصال پروتئین ـ لیگاند است که در مهار آنزیم نقش دارد[15]. سرور H Dock برای پیش‌بینی کمپلکس‌های اتصال بین دو مولکول مانند: پروتئین و ترکیب شیمیایی با استفاده از یک استراتژی اتصال هیبریدی است. این سرور به‌طور خودکار یک ساختار مدل از الگوی همولوگ در بانک داده پروتئین با استفاده از مدل‌سازی داخلی HH Suite، Clustalw2 و MODELLER می‌سازد. یکی از معیارهای ارزیابی نتیجه حاصل از این سرور آنلاین امتیاز اتصال است. امتیاز اتصال توسط تابع امتیازدهی تکراری مبتنی بر دانش ITScorePP یا ITScorePR محاسبه می‌شود. نمره اتصال منفی‌تر به معنای مدل اتصال احتمالی بیشتر است[16]. با استفاده از نرم‌افزارهای نام برده شده قرار است سطح انرژی ترکیبات تئوفیلین، مالیک اسید، ویتامین ث و زایلیتول به آنزیم گلوکان سوکراز مورد بررسی قرار بگیرد.

روش‌ها

در این تحقیق از سرور H Dock برای انجام داکینگ مولکولی پروتئین ـ لیگاند به منظور مهار آنزیم پروتئینی گلوکان سوکراز استفاده شد. برای پیدا کردن لیگاند مناسب ترکیبات موجود در گیاهان و میوه‌هایی مانند: چای، سیب، توت و... مورد بررسی قرار گرفته و مراحل گفته شده را تماماً برای هر ترکیب به صورت جداگانه پیاده‌سازی کرده و در آخر لیگاندهایی که نتایج بهتری در آنالیز داکینگ مولکولی با آنزیم پروتئینی داشتند را در این مقاله ذکر شد. بدین‌منظور فایل لیگاند و آنزیم پروتئینی در سرور H Dock آپلود و نتیجهٔ داکینگ مشاهده شد. در این پژوهش، ترکیباتی با خاصیت دارویی مورد بررسی قرار گرفت. ساختار ترکیبات مورد نظر از سایت http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov به دست آمد. نام و جزئیات ساختاری ترکیبات مورد مطالعه در جدول ۱ آورده شده است. ساختار کریستالی مناسب آنزیم حاوی بخش کاتالیتیکی مرکزی از سایت https://www.rcsb.org/pdb با کد 3aib و وضوح 3/09 آنگستروم انتخاب و دانلود شد.

آماده کردن لیگاند و پروتئین گلوکان سوکراز برای داکینگ

ساختار دو بعدی لیگاندهای مورد نظر توسط برنامه Hyperchem ترسیم شد و سپس توسط همین نرم‌افزار از نظر انرژی بهینه شد. در مرحله بعد ساختارهای اضافی آنزیم شامل آب‌ها و بخش‌های غیرپروتئینی با استفاده از نرم‌افزار Discovery حذف شد و بعد از آن توسط برنامهٔ Chimera کاملاً بهینه و آمادهٔ داکینگ مولکولی شد. فایل پروتئین و فایل لیگاند مورد مطالعه در سرور H Dock بارگذاری و سابمیت شد. در مرحله بعد، ۱۰تا مدل برتر داکینگ مولکولی دانلود و مدلی که انرژی اتصال منفی‌تر داشت کاملاً بررسی شد.

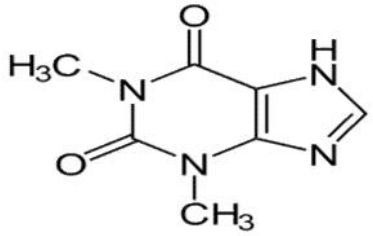
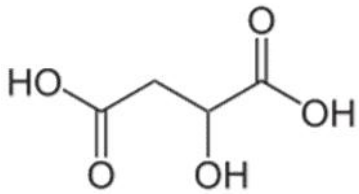
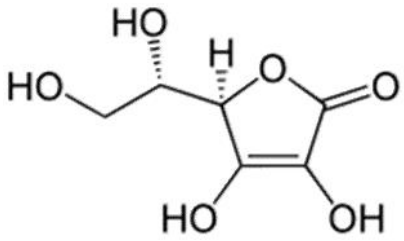
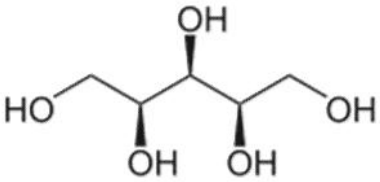
پیش‌بینی اثرات جانبی داروها

ابتدا با استفاده از نسخه ویندوز نرم‌افزار Open Babel فایل‌های PDB که از ترسیم Ligandها ذخیره کرده بودیم را به فایلی با فرمت SSD تبدیل شد و سپس در سرور آنلاین https://www.way2drug.com/adverpred بارگذاری می‌کنیم و نتایج را بررسی می‌کنیم.

مشاهده و آنالیز نتایج داکینگ

پس از انجام عملیات داکینگ، نتایج شامل Most favoured regions، Disallowed regions، انرژی اتصال لیگاندها، انواع برهمکنش‌های لیگاند با پروتئین شامل برهمکنش‌های هیدروژنی، برهمکنش‌های هیدروفوبی، انواع برهمکنش‌های عدد پی، برهمکنش با یون‌های مس موجود در جایگاه فعال آنزیم و سایر موارد قابل مشاهده و تجزیه و تحلیل هستند. به منظور دستیابی به اطلاعات مذکور، از نرم‌افزار Discovery و HDock server استفاده شد.

جدول ۱. نام و جزئیات ساختاری ترکیبات مورد مطالعه

نام ترکیب	جزئیات ساختاری ترکیب
تئوفیلین ۱, ۳-dimethyl-7H-purine-2,6-dione	
مالیک اسید hydroxybutanedioic acid	
ویتامین ث Oxo-L-threo-hexono-1,4-lactone-2,3-enediol-2	
زایلیتول Pentane-12345-pentol-(2R3r4S)	

یافته‌ها

نتـــایج حاصـــل از ســـایت https://www.way2drug.com/adverpred بـــرای ترکیـــب تئوفیلین، مالیک اسید، ویتامین ث و زایلیتول به ترتیـب در جـداول ۲، ۳، ۴ و ۵ آورده شده است. در شکل‌های زیر نتایج بررسی نرم‌افزار Discovery studio و HDock server پس از عملیات داکینگ نشان داده شده است.

شکل ۱ تئوفیلین را نشان می‌دهد که با داکینگ در جایگاه فعال آنزیم قرار گرفتـه و بـا آمینـو اسـیدهای GLN96, ASP909, ASP477, GLU515 HIS587, ASP588 GLN592, در تشکیل پیوند هیدروژنی شرکت می‌کند و سطح انرژی اتصـال بـه دسـت آمده از سرور آنلاین H dock، ۱۲۳,۳۰- است.

شکل ۲ مالیک اسید را نشان می‌دهد که با داکینگ در جایگاه فعال آنزیم قرار گرفته و با آمینو اسیدهای GLN592 , ASN862, ASP909 TYR916, ASN914, ASP477 در تشکیل پیوند هیدروژنی شرکت می‌کند و سطح انرژی اتصال ۱۰۵,۷۵- است.

شکل ۳ ویتامین ث را نشان می‌دهد که با داکینگ در جایگاه فعال آنزیم قرار گرفتـه و با آمینو اسیدهـای ARG475, ASN862, ASN914 ASP477, HIS587, ASP909, GLN592, TYR916 در تشکیل پیوند هیدروژنی شرکت می‌کند و سطح انـرژی اتصـال ۱۲۸,۲۳- است.

شکل۴ زایلیتول را نشان می‌دهد که با داکینگ در جایگاه فعال آنزیم قرار گرفته و با آمینـو اسـیدهای ASN862 ASN914, ASP477, GLU515, ARG47, GLN592 ASP909, HIS5, TYR916 در تشکیل پیوند هیدروژنی شرکت می‌کند و سـطح انـرژی اتصال ۱۱۰,۳۶- است.

شکل ۵ لیگاند کوکریستال که در جایگاه فعال آنـزیم اسـت را نشـان مـی‌دهـد. ایـن لیگاند با اسید آمینه ILE427 دارای پیوند هیدروژنی است.

در جدول شمارهٔ ۶ به جمع‌بندی مطالب بالا پرداخته شده است.

جدول ۲. بررسی عوارض جانبی تئوفیلین

Side effect	[۲]Pa	[۱]Pi
Nephrotoxicity	۰,۰۹۵	۰,۶۴۸
Arrhythmia	۰,۰۶۲	۰,۷۳۹
Myocardial infarction	۰,۰۲۶	۰,۸۹۱
Cardiac failure	۰,۰۲۲	۰,۹۵۸

جدول ۳. بررسی عوارض جانبی مالیک اسید که نشان‌دهندهٔ بروز بیشتر احتمال سمیت کلیوی است.

Side effect	Pa	Pi
Nephrotoxicity	۰,۵۹۸	۰,۰۲۷
Arrhythmia	۰,۰۹۲	۰,۶۴۰
Myocardial infarction	۰,۱۲۹	۰,۴۶۱
Cardiac failure	۰,۲۹۸	۰,۱۷۵
Hepatotoxicity	۰,۴۶۳	۰,۲۱۶

جدول ۴. بررسی عوارض جانبی ویتامین ث

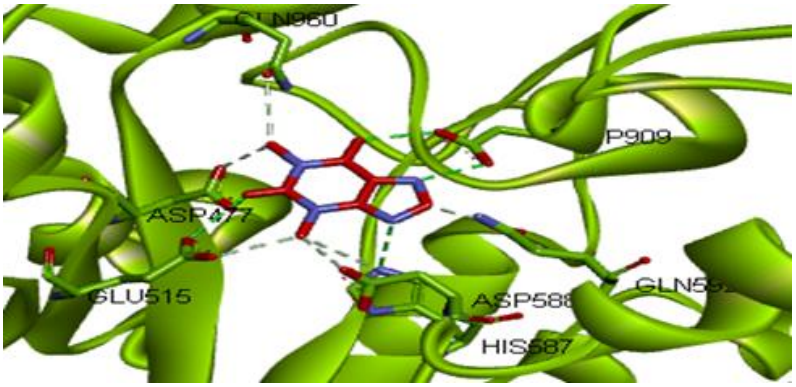
Side effect	Pa	Pi
Nephrotoxicity	۰,۱۲۵	۰,۵۲۰
Arrhythmia	۰,۰۸۵	۰,۶۶۳
Myocardial infarction	۰,۰۲۱	۰,۹۲۶
Cardiac failure	۰,۰۵۰	۰,۷۵۸

۱. (احتمال غیرفعال بودن) تعلق ترکیب مورد مطالعه به زیر کلاس ترکیبات غیرفعال از نظر ایجاد بیماری را تخمین می‌زند.

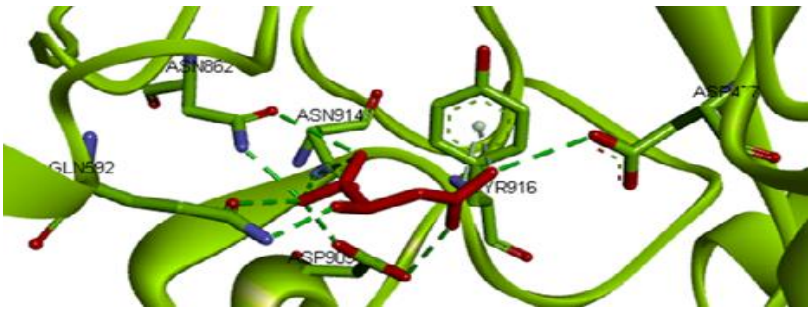
۲. (احتمال فعال بودن) تعلق ترکیب مورد مطالعه به زیر کلاس ترکیبات فعال از نظر ایجاد بیماری را تخمین می‌زند.

جدول ۵. بررسی عوارض جانبی زایلیتول که نشان‌دهندهٔ بروز بیشتر احتمال نارسایی قلبی است.

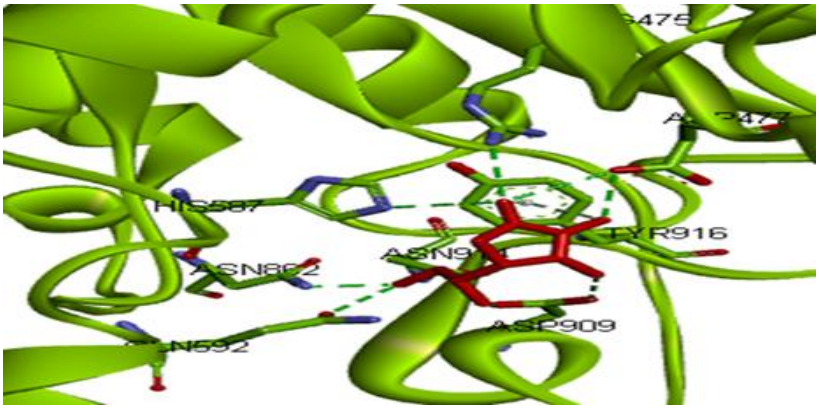
Side effect	Pa	Pi
Nephrotoxicity	۰,۴۳۰	۰,۰۷۳
Arrhythmia	۰,۱۳۷	۰,۵۰۱
Myocardial infarction	۰,۱۴۴	۰,۴۳۶
Cardiac failure	۰,۹۲۳	۰,۰۰۴



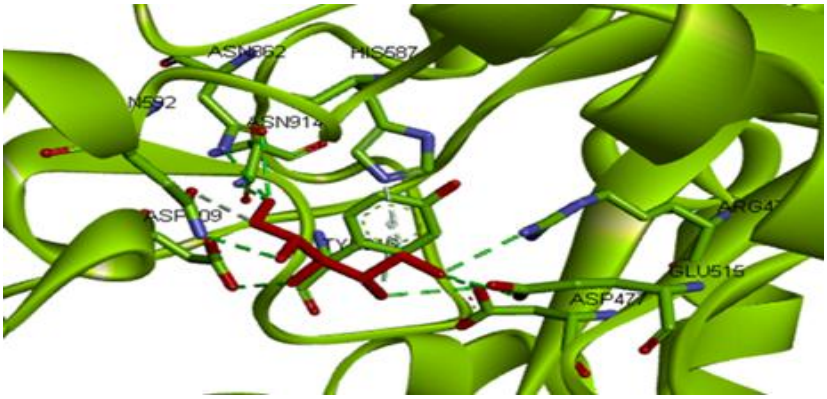
شکل ۱. ترکیب تئوفیلین در جایگاه فعال آنزیم



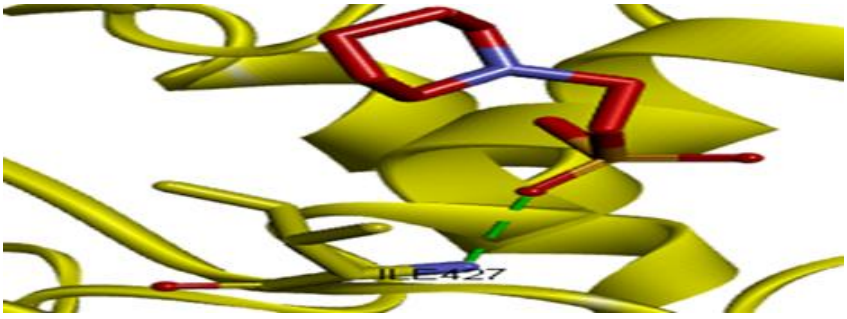
شکل ۲. ترکیب مالیک اسید در جایگاه فعال آنزیم



شکل ۳. ترکیب ویتامین ث در جایگاه فعال آنزیم



شکل ۴. ترکیب زایلیتول در جایگاه فعال آنزیم



شکل ۵. ترکیب کوکریستال در جایگاه فعال آنزیم

جدول ۶. انرژی اتصال و برهمکنش‌های موجود بین ترکیبات مورد مطالعه و اسید آمینه‌های جایگاه فعال آنزیم و احتمال بروز سمیت آنها

نام ترکیب	سمیت احتمالی بیشتر	برهمکنش‌های هیدروژنی با آمینو اسیدها[1]	انرژی اتصال به‌دست آمده از سرور آنلاین H Dock
تئوفیلین	–	GLU515, ASP477,ASP909, ASP588, HIS587,GLN592,GLN960	-123.30
مالیک اسید	سمیت کلیوی	GLN592,ASN862, ASP477, ASN914,TYR916,ASP909	-105.75
ویتامین ث	–	ASN914,ARG475,ASN862, TYR916, GLN592,ASP909,HIS587, ASP477	-128.23
زایلیتول	بروز نارسایی قلبی	ARG475,GLN592,TYR916,HIS587, ASP909, GLU515,ASP477, ASN914,ASN862	-110.36

بحث

نتایج حاصل از داکینگ نشان می‌دهد که ترکیبات تئوفیلین، مالیک اسید، ویتامین ث و زایلیتول می‌توانند به جایگاه فعال آنزیم گلوکان سوکراز (گلوکوزیل ترانسفراز) متصل و موجب مهار این آنزیم شوند. تئوفیلین دارای۱۱ پیوند هیدروژنی با آنزیم گلوکان سوکراز هست. مالیک اسید دارای۱۱ پیوند هیدروژنی با آنزیم گلوکان سوکراز هست ولی ممکن است سمیت کلیوی در فرد ایجاد کند. ویتامین ث دارای ۱۱ پیوند هیدروژنی با آنزیم گلوکان سوکراز هست. زایلیتول دارای ۱۲ پیوند هیدروژنی با آنزیم گلوکان سوکراز هست اما ممکن است باعث بروز نارسایی قلبی شود.

در مطالعه‌ای که اِمکا و همکارانش در سال ۲۰۲۰ برای مهار آنزیم گلوکان سوکراز و درمان پوسیدگی دندان انجام دادند ترکیب منگیفرین با آمینو اسیدهای ASP588, ARG475, ASP593 در جایگاه فعال آنزیم پیوند هیدروژنی برقرار کرده

۱. نام کامل اسیدهای آمینه نام برده شده در جدول: اسید گلوتامیک (GLU)، اسید آسپارتیک (ASP)، هیستیدین (HIS)، گلوتامین (GLN)، آسپاراژین (ASN)، تیروزین (TYR)، آرژینین (ARG).

درحالی‌که در ترکیبات مورد بررسی ما (تئوفیلین) با آمینو اسید ASP588 و (ویتامین ث و زایلیتول) با آمینو اسید ARG475 در جایگاه فعال آنزیم پیوند هیدروژنی برقرار کرده‌اند[17].

در مطالعه‌ای که ایتوو همکارانش در سال ۲۰۱۱ برای بررسی ساختار کریستالی گلوکان سوکراز در بیماری پوسیدگی دندان انجام دادند ترکیب مالتوز با آمینو اسیدهای ASN481, SER589, ARG540 در جایگاه فعال آنزیم اینترکشن داشته است، درحالی‌که هیچ‌کدام از ترکیبات ما با این آمینو اسیدها پیوند هیدروژنی در جایگاه فعال آنزیم تشکیل نداده‌اند. ترکیب دیگر آنها یعنی آکاربوز با آمینو اسیدهای ASP90, HIS587, ARG475, GLU515, ASP588, ASP477 در جایگاه فعال آنزیم پیوند هیدروژنی برقرار کرده‌اند درحالی‌که از بین ترکیبات ما تئوفیلین با آمینو اسیدهای ASP588, HIS587, GLU515, ASP477, ASP909 و مالیک اسید با آمینو اسیدهای ASP477, ASP909 و ویتامین ث با آمینو اسیدهای ARG475, ASP477, ASP909, HIS587 و زایلیتول با آمینو اسیدهای ASP909, GLU515, ASP477, HIS587 در جایگاه فعال آنزیم اینترکشن داشته‌اند[18].

در مطالعه‌ای که داسیلوا و همکاران در سال ۲۰۲۲ در مورد اتصال مولکولی فیتوکمیکال‌ها علیه استرپتوکوک موتانس انجام دادند ترکیب Licoricidin با آمینو اسیدهای GLY564, THR543, GLN736, GLY566, THR569, SER565, LYS567, THR568, HIS720, SER563 در جایگاه فعال آنزیم پیوند هیدروژنی برقرار کرده است. ترکیب دیگر آنها Erycristagallin با آمینو اسیدهای GLN17, ALA18, LEU10, ARG13 و ترکیب Sophoraflavanone G با آمینو اسیدهای GLU1306, PRO1210, GLU1211, ASP1208, LYS1261, TYR1209, GLN1308 در جایگاه فعال آنزیم اینترکشن داشته است درحالی‌که در ترکیبات مورد بررسی ما هیچ‌کدام از آمینو اسیدهای نام برده شده در جایگاه فعال آنزیم پیوند هیدروژنی برقرار نکرده‌اند. یکی دیگر از ترکیباتشان

(Malividin-3,5-diglucoside) با آمینو اسیدهای GLN592,GLU515 در جایگاه

فعال آنزیم پیوند هیدروژنی برقرار کرده و در ترکیبات مورد بررسی ما (تئوفیلین و زایلیتول) هم هردو آمینو اسید در جایگاه فعال آنزیم پیوند هیدروژنی تشکیل داده‌اند ولی در مالیک اسید و ویتامین ث آمینو اسید GLU515 در جایگاه فعال آنزیم اینترکشن نداشته است[19]. در مطالعه‌ای که بگاواتی و همکاران در سال ۲۰۱۹ در مورد شناسایی مهارکننده‌های گلوکوزیل ترانسفراز علیه استرپتوکوکوس موتانس در پوسیدگی دندان انجام دادند ترکیب Alloaromadendrene oxide – (۱) با آمینو اسیدها THR426, GLN553, TYR978 در جایگاه فعال آنزیم پیوند هیدروژنی برقرار کرده است درحالی‌که در ترکیبات مورد بررسی ما هیچ‌کدام با آمینو اسیدهای نام برده شده در جایگاه فعال آنزیم پیوند هیدروژنی برقرار نکرده‌اند[20].

نتیجه‌گیری

با توجه به بررسی‌های صورت گرفته می‌توان بیان کرد که ویتامین ث با سطح انرژی کمتر و ۱۱ پیوند هیدروژنی که در جایگاه فعال آنزیم با آمینو اسیدها برقرار می‌کند و همچنین با در نظر گرفتن این‌که احتمال بروز سمیت احتمالی برای فرد کمتر است ترکیب مناسب‌تری برای مهار آنزیم گلوکان سوکراز است و همین‌طور ترکیب شیمیایی تئوفیلین نیز با سطح انرژی 123.30- و ۱۱ پیوند هیدروژنی با آمینو اسیدهایی که در قسمت یافته‌ها ذکر شده، می‌تواند مانند ویتامین ث در مهار پوسیدگی دندان با احتمال بروز عوارض جانبی کمتر، نقش داشته باشد. با توجه به اثربخشی ترکیبات در مطالعه بیوانفورماتیکی برای بررسی تکمیلی می‌توان اثر این ترکیب را در شرایط invitro و invivo مورد آنالیز قرار داد.

منابع

1. Coogan MM, Mackeown JM, Galpin JS, Fatti LP. **Microbiological impressions of teeth, saliva and dietary fibre can predict caries activity.** *J Dent*. 2008; 36(11): 892-9.
2. Lehner T: **Immunology of oral diseases. 3rd Ed.** USA: *Blackwell Scientific Pub*., 1992; Chap6:68-101.
3. Benet, LZ. Hosey, CM. Ursu, O. Oprea, TI. 2017. **BDDCS, the Rule of 5 and Drugability.** *Adv Drug Deliv Rev*.1; 101: 89-98.

۴. مریم رستمی؛ پایان‌نامهٔ دکترای داروسازی، دانشکدهٔ داروسازی دانشگاه تهران بررسی کارایی و تدوین الگوی مصرف منطقی آمینوفیلین تزریقی بر اساس شاخص‌های فارماکوکنیتیک تئوفیلین در بخش‌های ریه، اورژانس و مراقبت‌های ویژه بیمارستان دکتر شریعتی، ۱۳۸۰.

5. Sniffen, C.; Ballard, C.; Carter, M.; Cotanch, K.; Dann, H.; Grant, R. and Martin, S.A., 2006. **Effects of malic acid on microbial efficiency and metabolism in continuous culture of rumen contents and on performance of mid-lactation dairy cows.** *Animal Feed Science and Technology*. Vol. 127, pp: 13-31.
6. Ricke, S.C., 2003. **Perspectives on the use of organic acids and short chain fatty acids as antimicrobials.** *Poultry Science*. Vol. 82, pp: 632-639.
7. Siega-Riz AM, Promislow JH, Savitz DA. **Vitamin C intake and the risk of preterm dlivery.** *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(2): 519-525.
8. Hydroxylation.http://answers.com
9. Altamirano, A., Vazquez, F. and De Figueroa, L.I.C. 2000. **Isolation and identification of xylitol- producing yeasts from agricultural residues.** *Folia Microbiological*, 45(3): 255- 258.
10. EL- Batal, A.I. and Khalaf, S.A. 2004. **Xylitol production from corn cobs hemicellulosic hydrolysate by Candida tropicalis immobilized cells in hydrogel copolymer carrier.**
11. Russo, J.R. 1977. Xylitol: **anti-carie sweetener.** *Food Engineering*, 79: 37-40.
12. LifHolgerson, P., StecksenBlicks, C., Sjostrom, I., Oberg, M. and Twetman, S. 2006. **Xylitol concentration in saliva and dental plaque after use of various xylitol-containing products.** *Caries Research*, 40: 393-397.
13. Zagustina, N.A., Rodionova, N.A., Mestechkina, N.M., Shcherbukhin, V.D. and Bezborodov, A.M. 2001. **Xylitol production by a culture of Candida guilliermondii 2581.** *Applied Microbiology and Biotechnology*, 37(5): 489-492.

۱۴. سعید تائبی، مختار نصرتی؛ بررسی قابلیت ضدباکتریایی و ضدبیوفیلمی مرزه خوزستانی در برابر استرپتوکوکوس موتانس؛ بهمن ۱۳۹۵.

۱۵. نسیم حسینی؛ داکینگ مولکولی چیست؟ اردیبهشت ۱۴۰۲؛ https://blog.faradars.org
16. Lab of Biophysics and Molecular Modeling; Help; 2023; http://hdock.phys.hust.edu.cn/help.php.
17. Promise M.Emeka, Lorina I.Badger-Emeka, Hairul-Islam M.Ibrahim, Krishnaraj Thirugnanasambantham and Jamal Hussen; **Inhibitory Potential of Mangiferin on Glucansucrase Producing Streptococcus mutans Biofilm** in *Dental Plaque*; 2020.
18. Keisuke Ito, Sohei Ito; **Crystal Stauctur of Glucansucrase from the Dental Caries Pathogen Streptococcus mutans**; 2011.
19. Diego Romario da silva, Tahyna Duda Deps, Otavio Akira Souza Sakaguchi, Edja Maria Melo de Brito Costa, Carlus Alberto Oliveira dos santos, Joanilda Paolla Raimundo e silva, Bruna Dantas da Silva, Frederico Favaro Ribeir, Francisco Jaime Bezerra Mendonca- Junior and Andrea Cristina Barbosa da Silva; **Molecular Docking of Phytochemicals against Streptococcus mutans Virulence Targets A Proteomic Insight** into *Drug Planning*; 2022.
20. S. Bhagavath, R. Kanchana; **Identification of glucosyl transferase inhibitors from Pasidium guajava against Streptococcus mutans** in *dental caries*; 2019.