

Research Paper

Lavender Essential oil Compounds as Antagonists of NMDA Receptor Subunit NR2B: A Molecular Modeling and Experimental Study



*Sadrollah Ramezani¹, Marzieh Dehghan Shasaltaneh², Muhammad Mehdi Amiri Khorie³

1. Department of Medicinal Plants, Faculty of Geography and Environmental Planning, University of Sistan and Baluchistan, Zahedan, Iran.
2. Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Zanjan University, Zanjan, Iran.
3. Department of Horticultural Sciences, Faculty of Agriculture, Club of Young and Elite Researchers, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.



Citation Ramezani S, Dehghan Shasaltaneh M, Amiri khorie MM. [Lavender essential oil compounds as antagonists of NMDA receptor subunit NR2B: A Molecular Modeling and Experimental Study (Persian). *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2022; 21(2):246-263. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.2.2257>

doi <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.2.2257>



ABSTRACT

Background and Objectives Herbal plants are an important source of novel chemical drugs with therapeutic effects. The present study aims to find the chemical compounds of the essential oil of lavender (*Lavandula angustifolia* Miller) and assess their antagonistic effects on N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) subunit NR2B in the brain.

Subjects and Methods The essential oil was first isolated by distillation method from flowering inflorescences of lavender. Then, their chemical compounds were identified by gas chromatography/mass spectrometry (GC-MS). Molecular docking study and the evaluation of the molecular structures were carried out on 20 compounds. Pyrx software, version 4.0 in Autodock Vina was used to perform the molecular docking of 20 ligands with NMDAR. The molecular structures of compounds were evaluated in SwissADME website.

Results In GC-MS, 41 active compounds were detected comprising 95.5% of the total essential oil of lavender plant. The highest amount was related to trans-carveol, followed by isopulegol, 1,3,8, -p-menthatriene, and isoborneol. In docking studies, results showed that the best ligands for binding to NMDAR included trans-carveol, isopulegol, and 1,3,8, -p-menthatriene which demonstrated the higher affinity to active site of the NMDAR. Ifenprodil, as an antagonist, shared common binding sites with camphor, thymol, alpha-phellandrene, limonene, gamma-3-carene, beta-thujone, trans-Carveol, beta-caryophyllene. Camphor, thymol, beta-thujone and trans-carveol had the highest gastrointestinal absorption, and trans-carveol had the lowest binding energy to NMDAR.

Conclusion Camphor, thymol, beta-thujone, and trans-carveol are potential compounds of lavender essential oil to inhibit NMDAR and improve learning and memory in neurodegenerative diseases.

Keywords Alzheimer's disease, Lavender, Molecular docking, NMDA receptor, antagonist

Received: 19 Oct 2020

Accepted: 26 Apr 2021

Available Online: 01 Jun 2022

* Corresponding Author:

Sadrollah Ramezani

Address: Department of Medicinal Plants, Faculty of Geography and Environmental Planning, University of Sistan and Baluchistan, Zahedan, Iran.

Tel: +98 (917) 1230285

E-Mail: sramezani@eco.usb.ac.ir

Extended Abstract

Introduction

Herbal plants are an important source of novel chemical drugs with therapeutic effects. Lavender is one of the most important herbal plants in the world that has many applications in the pharmaceutical and cosmetic industries. Its fresh and dried flowers are also used for cooking or making herbal tea. The lavender essential oil is known to have sedative, anti-flatulent, antidepressant, anti-inflammatory, analgesic, anti-convulsant, anti-parasitic, antioxidant, antimicrobial, cardioprotective, and anti-schistosoma properties and be mast cell degranulation inhibitor and improves digestive disorders. It is used by aromatherapists as the holistic relaxant. Herbal components have been used for prevention and treatment of several diseases such as Alzheimer's disease that is the most common age-related dementia in the world. The important characteristics of this disease include amyloid- β (A β) plaque, hyperphosphorylated tau, neuroinflammation, oxidative stress, and finally neuronal cell death. One of the most important enzymes involving in the conversion of glutamate to glutamine is glutamine synthetase. Its dysfunction leads to over-activation of N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) resulting in neuronal injury, activation of the mentioned enzymes, hyperphosphorylation of tau protein, cell death, and alzheimer's disease. NMDAR is a glutamate receptor and ion channel that plays important role in brain physiology and pathology, and has strong therapeutic potential in different pathologic conditions such as NMDAR receptor overactivation. Among the most promising NMDAR-targeting drugs are allosteric inhibitors of GluN2B-containing receptors.

One of the important roles of lavender essential oil may be in inhibiting the production of oxygen reactive species (ROS) due to its antioxidant activity. It can activate several signaling cascade associated with hyperphosphorylated tau protein. The present study aims to determine the chemical compounds of extracted lavender essential oil (*Lavandula angustifolia* Miller) and assess the effect of their antagonists on NMDA receptors in the brain using Gas chromatography mass spectrometry (GC-MS) and computational approaches.

Methods

Flowering inflorescences of lavender plant were harvested at full flowering stage from a cultivated farm and were dried in natural conditions for two weeks prior

to the essential oil extraction. For the extraction of essential oil, the dried inflorescences (50 g) were distilled by hydro-distillation method for 3 hours using a one-liter full-glass Clevenger apparatus and the procedure proposed by European Pharmacopoeia for determining the oil content (v/w%) with three replications. To find the active constituents of lavender essential oil, a GC-MS was used. The GC-MS was done using an HP-5972 mass spectrometer with electron impact ionization (70eV) coupled with the HP-5890 series II gas chromatograph. Compounds were identified by calculating their retention index relative to n-alkanes (C9-C18) and the data for authentic compounds available in the literature and in our data bank, and also by matching their mass spectrum fragmentation patterns with corresponding data stored in the mass spectra library of the GC-MS data system. Crystal structure of GluN2B receptor was retrieved from Protein Databank (5EWJ.pdb). PyRx 0.8 virtual screening software in AutoDock Vina was used to perform molecular docking studies on the antagonist compounds of NMDAR in lavender. Twenty components that showed the highest frequency during the experiments were selected for molecular docking studies. Input coordinates for these 20 compounds were obtained from the PubChem website. In order to evaluate the binding affinity of these components (as ligands) with the amino terminal domains of the NMDAR subunit gluN2B, the scoring function (kcal/mol) in AutoDock was applied. The coordinates of the grid box were 24.45'29.90'37.61 Å, and the grid center had a dimension of 24.953'1.872'38.007 Å (x, y and z). Discovery studio v.16.1.0 software was used to prepare two-dimensional diagrams of docking model to show different interactions between NMDAR and ligands. In order to evaluate the results of docking, we used the NMDAR antagonist ifenprodil as a control. The interaction between GluN2B and ifenprodil was assessed using Discovery studio. The results of docking were compared with the residues in the active sites of ifenprodil to find the common residues and the best antagonist. Moreover, 20 lead compounds of phytochemicals were used for pharmacokinetic analysis in accordance with Lipinski's rule of five.

Results

The essential oil obtained from the lavender inflorescence was yellow-green and its yield was 1.37% (v/w). The 41 compounds identified in the essential oil comprised 95.5% of the total essential oil. The main compound was trans-carveol (15.9%), followed by isopulegol (7.7%), 1,3,8, -p-menthatriene (7.3%) and isoborneol (6.9%). The compounds of lavender essential

oil were categories in seven groups including monoterpenes, sesquiterpenes, benzenoids, ketones, benzenes, alcohols, and aldehydes. The highest numbers of compounds was related to monoterpenes (n=22, 67%) followed by benzenoids (n=6, 12.9%) and sesquiterpenes (n=9, 11.6%).

Twenty molecular structures of the lavender essential oil compounds were evaluated in SwissADME website. All compounds had a molecular weight of less than 500 Da. They showed H-bond acceptor <2 and H-bond donor <1. The obtained molar refractivity was in a range of 45 to 71. The topological polar surface area was in a range of 0 to 27 Å. The relative solubility as the partition coefficient (P) of the substance is traditionally given between octanol-1 and water. Log P in our study was in a range of 2 to 4. Beta-caryophyllene and germacrene-D compounds were not permeable in the blood brain barrier (BBB), while 1,3,8-p-menthatriene, gamma-3-carene, gamma-terpinene, p-cymene, alpha-pinene, alpha-phellandrene, Limonene, beta-caryophyllene and germacrene-D were absorbed gastrointestinally in a small amount. Others had suitable permeability in the BBB and gastrointestinal absorption. Beta-caryophyllene and caryophyllene epoxide were CYP2C19 inhibitors; gamma-3-carene, alpha-pinene, limonene, beta-caryophyllene and caryophyllene epoxide inhibited CYP2C9; thymol was CYP1A2 inhibitor, and CYP2D6 was inhibited by p-cymene.

Discussion

The essential oil of lavender plant cultivated in Alborz province, northern Iran has 41 compounds comprising 95.5 % of the total essential oil. The major identified component was trans-carveol followed by isopulegol, 1,3,8-p-menthatriene, isoborneol and carvacrol acetate, while the amounts of linalool, citral, beta-ionone, eugenol, 1, octen-3-ol and 5-hepten-1-ol were very low. Camphor, Thymol, beta-Thujone and trans-Carveol compounds of lavender essential oil can lead to inhibiting NMDAR and improving learning and memory in neurodegenerative diseases.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

According to this study that was done on medicinal plant compounds via phytochemistry analysis instrument and in-silico, there is no need to get ethical approve.

Funding

This research project is financially supported from [University of Sistan and Baluchestan](#).

Authors' contributions

All authors contributed equally in preparing all parts of the research.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors are grateful for the cooperation of [University of Sistan and Baluchestan](#).

مقاله پژوهشی

ترکیبات اسانس اسطوخودوس به‌عنوان آنتاگونیست‌های زیرواحد NR2B مربوط به گیرنده NMDA: یک روش آزمایشگاهی و مدل‌سازی مولکولی

* صدرااله رضانی^۱، مرضیه دهقان شاسلطنه^۲، محمدمهدی امیری خوری^۳

۱. گروه گیاهان دارویی، دانشکده جغرافیا و برنامه‌ریزی محیطی، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران.

۲. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه زنجان، زنجان، ایران.

۳. گروه علوم باغبانی، دانشکده کشاورزی، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

Use your device to scan and read the article online

Citation: Ramezani S, Dehghan Shasaltaneh M, Amiri khorie MM. [Lavender essential oil compounds as antagonists of NMDA receptor subunit NR2B: A Molecular Modeling and Experimental Study (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2022; 21(2):246-263. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.2.2257>doi: <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.2.2257>

چکیده

زمینه و هدف: گیاهان دارویی، منبع مهم مواد طبیعی با اثرهای درمانی مختلف هستند. هدف از مطالعه حاضر، تعیین ترکیبات شیمیایی اسانس گیاه اسطوخودوس و ارزیابی اثر آنتاگونیست آن‌ها بر روی گیرنده‌های این متیل دی اسپارتیک اسید در مغز با استفاده از دستگاه کروماتوگرافی گازی طیف‌سنجی جرمی و رویکردهای محاسباتی است.

روش بررسی: اسانس سرشاخه‌های گل‌دار (گل و برگ) استخراج و ترکیبات شیمیایی آن توسط کروماتوگرافی گازی-طیف‌سنجی جرمی تعیین شد. داکینگ مولکولی و ارزیابی ساختارهای مولکولی روی ۲۰ ترکیب مهم گیاه صورت گرفت. از اتوداک وینا مربوط به نرم‌افزار پایرکس برای انجام داکینگ مولکولی ۲۰ لیگاند با NMDAR استفاده شد. ابزار وب SWISSADME برای بررسی مقادیر توصیف‌کننده مولکولی به کار گرفته شد.

یافته‌ها: تعداد ۴۱ ترکیب در اسانس گیاه اسطوخودوس شناسایی شد که ۹۵/۵ درصد کل اسانس را تشکیل می‌دهند. بیشترین مقدار ترکیبات به ترتیب مربوط به ترانس کاروتول، ایزوپولگون، ۱،۳،۸-پارا-منتاترین و ایزوبورنئول بود. مطالعات داکینگ نشان داد ۳ مورد از بهترین لیگاندها برای اتصال به گیرنده این متیل دی اسپارتیک اسید شامل ترانس کاروتول، ایزوپولگون و ۱،۳،۸-پارا-منتا ترین است که میل ترکیبی بیشتری نسبت به جایگاه فعال NMDAR نشان دادند. آیفنرودیل به‌عنوان یک آنتاگونیست، مکان‌های اتصال مشترک را با کامفور، تیمول، آلفا فلائدرن، لیمونن، گاما-۳-کارن، بتا-توجون، ترانس کاروتول و بتا-کریوفیلین نشان دادند. کامفور، تیمول، بتا-توجون و ترانس کاروتول بیشترین جذب گوارشی و ترانس کاروتول کمترین انرژی اتصال با NMDAR را داشتند.

نتیجه‌گیری: کامفور، تیمول، بتا-توجون و ترانس کاروتول می‌توانند به‌عنوان یک هدف اصلی بالقوه برای مهار NMDAR بهبود یادگیری و حافظه در بیماری‌های عصبی انتخاب شوند.

کلیدواژه‌ها: بیماری آلزایمر، اسطوخودوس، داکینگ مولکولی، آنتاگونیست گیرنده این متیل دی اسپارتیک اسید



تاریخ دریافت: ۲۰ مهر ۱۳۹۹

تاریخ پذیرش: ۰۶ اردیبهشت ۱۴۰۰

تاریخ انتشار: ۱۱ خرداد ۱۴۰۱

* نویسنده مسئول:

صدرااله رضانی

نشانی: زاهدان، دانشگاه سیستان و بلوچستان، دانشکده جغرافیا و برنامه‌ریزی محیطی زاهدان، گروه گیاهان دارویی.

تلفن: ۰۹۸ (۹۱۷) ۱۲۳۰۲۸۵

رایانامه: sramezani@eco.usb.ac.ir

مقدمه

ترکیبات این گیاه برای پیشگیری و درمان چندین بیماری مانند آلزایمر استفاده می‌شود که شایع‌ترین زوال عقل مربوط به سن در جهان است [۲۸]. از ویژگی‌های بارز این بیماری، می‌توان به پلاگ آمیلوئیدبتا، تاوپروتئین^۲ هیپرفسفریله‌شده، التهاب عصبی، استرس اکسیداتیو و سرانجام مرگ سلول عصبی اشاره کرد [۲۹، ۲۸]. پروتئین تاو، مسؤل مونتاژ و پایداری میکروتوبول است که در حضور چندین پروتئین کیناز فعال مانند گلیکوژن سینتاز کیناز ۳-بتا (GSK-3β) [۳۰] و کیناز ۵-وابسته به سیکلین (cdk-۵) [۳۱] و آنزیم‌های پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK) هیپرفسفریله می‌شود [۳۲]. اختلال عملکرد گلوتامین سینتاز منجر به فعال شدن بیش از حد گیرنده ان-متیل-دی-آسپارتیک اسید^۳ و در نتیجه آسیب عصبی، فعال شدن آنزیم‌های گفته‌شده، هیپرفسفریلاسیون پروتئین تاو، مرگ سلولی و بیماری آلزایمر می‌شود [۳۳].

NMDARها کانال‌های یونی در پیچه‌دار گلوتامات هستند که در فیزیولوژی و آسیب‌شناسی مغز نقش مهمی دارند، به طوری که در شرایط متعدد بیماری مانند فعال شدن زیاد NMDAR، پتانسیل درمانی بالقوه‌ای دارند. در این میان، داروهای امیدوارکننده با هدف NMDAR شامل مهارکننده‌های آلوستریک گیرنده‌های حاوی GluN2B هستند [۳۴، ۳۵].

یکی از نقش‌های مهم اسانس اسطوخودوس ممکن است به دلیل فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن در مهار تولید گونه‌های فعال اکسیژن در مغز باشد [۳۶] که می‌تواند چندین آبشار سیگنالینگ مرتبط با پروتئین تاو هیپرفسفریله را فعال کند. بر اساس نتایج یادشده، هدف از مطالعه حاضر، تعیین ترکیبات شیمیایی اسانس گیاه اسطوخودوس و ارزیابی اثر آنتاگونیست آن‌ها بر گیرنده‌های ان-متیل-دی-آسپارتیک اسید در مغز با استفاده از دستگاه کروماتوگرافی گازی-طیف‌سنجی جرمی^۵ و رویکردهای محاسباتی است.

روش بررسی

مواد گیاهی

گیاه اسطوخودوس در شرایط ارگانیک مزرعه در استان البرز تولید شد. سرشاخه‌های گل‌دار به طول ۲۰ سانتی‌متر از گیاه اسطوخودوس در مرحله فیزیولوژیک گل‌دهی کامل برداشت شدند. مواد گیاهی برداشت‌شده به مدت ۲ هفته قبل از استخراج اسانس، در شرایط طبیعی (سایه، درجه حرارت ۲۵ درجه سانتی‌گراد و تهویه) خشک شدند.

گیاهان دارویی و معطر، محصولاتی طبیعی هستند که به‌عنوان منبع مهم داروهای جدید با اثرهای درمانی بالقوه شناخته می‌شوند [۱، ۲] در بین محصولات طبیعی، استفاده از اسانس‌ها به دلیل اثرهای درمانی و همچنین استفاده رایج آن‌ها در مواد غذایی، مواد آرایشی‌بهداشتی، دارویی، نوشیدنی و چای گیاهی، یک گزینه امیدوارکننده و سالم برای انسان است [۲-۶]. تجزیه ترکیبات دارویی در منابع طبیعی طی دهه گذشته بسیار افزایش یافته است و گیاهان همچنان منبع اصلی ترکیبات فعال‌زیستی هستند که ممکن است در تولید داروهای گیاهی و مصنوعی جدید مؤثر باشند [۷].

اسطوخودوس^۱ با نام علمی از تیره نعنا^۲، یکی از مهم‌ترین گیاهان دارویی در جهان است که کاربردهای زیادی در صنایع دارویی و آرایشی‌بهداشتی دارد. در اصل، گیاه اسطوخودوس برای گل‌آذین معطر آن، برای استخراج اسانس کشت می‌شود. گل‌های تازه و خشک‌شده آن نیز برای پخت‌وپز، چای گیاهی و دمنوش استفاده می‌شود [۸]. اسانس اسطوخودوس دارای خواصی از قبیل آرام‌بخشی، ضدافسردگی، ضدتنج، آنتی‌اکسیدان، ضدنفخ، بهبود اختلالات گوارشی (به‌عنوان مثال ناراحتی معده و روده، نفخ، بی‌اشتهایی)، ضدقارچی، ضدالتهاب، ضد درد، ضدانگل، حشره‌کشی، ضدباکتری، محافظت‌کننده قلب و خاصیت ضدشistosومی است [۷، ۹-۱۳].

اسانس اسطوخودوس به‌واسطه رایحه عالی آن شناخته شده است و عمدتاً از مونوترپن‌ها (ایزوپروپیل‌دهای ۱۰ کربنه) تشکیل شده است و در کرک‌های غده‌ای (یا غده اسانس) تولید می‌شود که این غده‌ها، سطح قسمت‌های هوایی گیاه به‌ویژه گل‌ها و برگ‌ها را می‌پوشانند [۸، ۱۱]. گیاه اسطوخودوس حاوی اسانس آنتوسیانین، فیتواسترول، قندها، مواد معدنی، اسید کوماریک، اسید گلیکولیک، اسید والریک، اسید اورسولیک، هرنیارین، کومارین و تانن است [۲].

کمیت و کیفیت اسانس در گونه‌های مختلف اسطوخودوس بسته به عوامل مختلف از جمله شرایط اکولوژیکی [۱۴-۱۶] نوع اندام گیاهی و شرایط کشت [۱۷، ۱۸، ۱۷، ۷] تنش‌های زنده و غیرزنده [۱۹، ۲۰، ۱۹]، روش استخراج اسانس [۱۰، ۲۱، ۲۲]، وضعیت تغذیه گیاه [۲۲، ۲۳] و مکان [۲۴] متفاوت است. ترکیبات مهم و مشابه به‌دست‌آمده از اسانس اسطوخودوس، در کشورهای مختلف شامل لینالیل استات، لینالول، لاوندولول، بورنئول، ۸-سینئول، بتا-کاریوفیلین، لاونتول استات و کافور است که بسته به شرایط مختلف، فقط در صد ترکیبات تشکیل‌دهنده اسانس متغیر بوده است [۱۲، ۲۵-۲۷].

3. Tau Proteins

4. N-methyl-D-aspartate Acid (NMDA)

5. GC-MS

1. *Lavandula angustifolia* Miller

2. Lamiaceae

استخراج اسانس

برای استخراج و تعیین محتوای اسانس، سرشاخه‌های گل‌دار خشک‌شده (۵۰ گرم) با روش تقطیر با آب^۶ با استفاده از دستگاه کلونجر تمام شیشه‌ای یک‌لیتری به مدت ۳ ساعت تحت عمل تقطیر قرار گرفت. مقدار اسانس به صورت حجمی وزنی یادداشت شد. اسانس با استفاده از سولفات سدیم بدون آب، آب‌گیری شد و در ظروف شیشه‌ای تیره پوشیده‌شده با فویل آلومینیوم در یخچال نگهداری شد. تقطیر با آب و آنالیزهای متعاقب آن ۳ مرتبه انجام شد [۳۷].

تحلیل اسانس

به منظور شناسایی و جداسازی ترکیبات تشکیل‌دهنده اسانس گیاه اسطوخودوس، از دستگاه کروماتوگرافی گازی و کروماتوگرافی گازی متصل به طیف‌سنج جرمی استفاده شد. مقدار ۰/۲ میکرولیتر توسط سرنگ ۱۰ میکرولیتری برداشته و به دستگاه کروماتوگرافی گازی تزریق شد. سپس درصد ترکیبات تشکیل‌دهنده هر اسانس پس از جداسازی به همراه شاخص بازداری محاسبه شد. پس از تزریق اسانس‌ها در دستگاه کروماتوگرافی گازی و یافتن مناسب‌ترین برنامه‌ریزی حرارتی ستون، برای دستیابی به بهترین جداسازی، اسانس‌های حاصل با دی‌کلرومتان رقیق شد و به دستگاه کروماتوگرافی گازی متصل شد. آن‌گاه به طیف‌سنج جرمی (GC-MS) تزریق شد و طیف‌های جرمی و کروماتوگرام‌های مربوطه به دست آمد. با استفاده از زمان بازداری، شاخص کوآتس، مطالعه طیف‌های جرمی و مقایسه با ترکیب‌های استاندارد و استفاده از اطلاعات موجود در کتابخانه رایانه دستگاه کروماتوگراف متصل به طیف‌سنج جرمی و مقایسه آن‌ها با ترکیب‌های استاندارد انجام شد.

مشخصات دستگاه کروماتوگرافی گازی^۷

برای این کار از دستگاه کروماتوگرافی گازی شیمادزو مدل 9A مجهز به ستون موئینه PH-5 به طول ۳۰ متر و قطر داخلی ۰/۱ میلی‌متر که ضخامت لایه فاز ساکن در آن ۰/۲۵ میکرون بود، استفاده شد. برنامه‌ریزی حرارتی ستون از ۶۰ درجه سانتی‌گراد شروع شد و به تدریج با سرعت ۳ درجه در دقیقه تا درجه حرارت نهایی اولیه ۲۱۰ درجه سانتی‌گراد افزایش یافت و بعد تا درجه حرارت نهایی ثانویه ۲۴۰ درجه سانتی‌گراد، در هر دقیقه ۲۰ درجه سانتی‌گراد به آن افزوده شد. همچنین درجه حرارت محفظه تزریق و آشکارساز بر مبنای ۲۸۰ سانتی‌گراد تنظیم شد. آشکارسازی مورد استفاده در دستگاه کروماتوگرافی گازی از نوع آشکارساز یونش شعله‌ای بوده است و از گاز هلیوم به‌عنوان گاز حامل با سرعت ۳۲ سانتی‌متر بر ثانیه استفاده شد.

مشخصات دستگاه کروماتوگرافی گازی متصل به طیف‌سنج جرمی^۸

از دستگاه کروماتوگرافی گازی متصل به طیف‌سنج جرمی واریان مدل ۳۴۰۰ از نوع تله‌یونی مجهز به ستون DB-5 به طول ۳۰ متر و قطر ۰/۲۵ میلی‌متر و ضخامت لایه فاز ساکن در آن ۰/۲۵ میکرومتر استفاده شد. برنامه‌ریزی حرارتی ستون مشابه با برنامه‌ریزی ستون در دستگاه کروماتوگرافی گازی بوده است. درجه حرارت محفظه تزریق ۱۰ درجه بیشتر از درجه حرارت نهایی ستون تنظیم شد. سرعت حرکت گاز حامل هلیوم، ۳۱/۵ سانتی‌متر بر ثانیه در طول ستون بود. زمان اسکن برابر با یک ثانیه، انرژی یونیزاسیون ۷۰ الکترون ولت و ناحیه جرمی از ۴۰ تا ۳۴۰ بود. برای تجزیه داده‌ها از نرم‌افزار اکسل استفاده شد.

7. Gas Chromatography (GC)

8. Gas Chromatography Mass Spectrometry (GC-MS)

6. Hydro-distillation

جدول ۱. کد شناسایی ۲۰ ترکیب شیمیایی اسانس اسطوخودوس در داده پایگاه پاب‌کم

کد شناسایی	نوع لیگاند	کد شناسایی	نوع لیگاند
۲۴۵۸۵	Isopulegol	۲۵۲۷	Camphor
۲۶۰۴۹	gamma-3-Carene	۶۶۵۴	alpha-Pinene
۶۱۰۱۶	Bergamal (Melonal)	۶۹۸۹	Thymol
۶۴۶۸۵	Isoborneol	۷۴۶۰	alpha Phellandrene
۸۰۷۹۲	Carvacrol acetate	۷۴۶۱	gamma-Terpinene
۹۱۴۵۶	beta-Thujone	۷۴۶۳	para Cymene
۹۴۲۲۱	trans-Carveol	۸۸۴۲	Citronellal
۱۷۶۹۸۳	1,3,8, -p-Menthatriene	۱۰۲۶۴	Carvacrol
۵۲۸۱۵۱۵	beta-Caryophyllene	۱۳۳۵۰	Caryophyllene epoxide
۵۳۱۷۵۷۰	Germacrene-D	۲۲۳۱۱	Limonene

مجله علمی پزشکی

جندی شاپور

تحلیل‌های داکینگ مولکولی

آماده‌سازی لیگاندها

مختصات ورودی برای ۲۰ ترکیب اسانس اسطوخودوس از داده پایگاه پاب‌کم به دست آمد (جدول شماره ۱).

آماده‌سازی گیرنده

زیرواحد گیرنده GluN2B در نئوکورتکس و هیپوکامپ غالب است و در یادگیری و حافظه نقش بسزایی دارد، بنابراین ساختار کریستالوگرافی این گیرنده از پروتئین (PDB: 5EWJ) (PDB) بانک اطلاعاتی (RCSB) بازیابی می‌شود.

داکینگ با استفاده از نرم‌افزار پیرکس موجود در اتوداک

اتوداک وینا توسط نرم‌افزار غربالگری مجازی پیرکس برای انجام مطالعات برهم‌کنش مولکولی ترکیبات آنتاگونیست NM-DAR در اسطوخودوس توسط سیستم عامل ویندوز نسخه ۷ و پردازنده دو هسته‌ای استفاده شد. ۲۰ ترکیب که بیشترین فراوانی را در بخش‌های آزمایشگاهی نشان دادند برای انجام برهم‌کنش مولکولی انتخاب شدند. به‌منظور ارزیابی میل ترکیبی اجزای اسانس اسطوخودوس (به‌عنوان لیگاند) با باقی‌مانده‌های انتهای آمینوی زیرواحد گیرنده NMDA gluN2B، از توابع نمره‌دهی و داکینگ یعنی (S, kcal / mol) ارائه‌شده توسط برنامه اتوداک استفاده شد.

مختصات جعبه شبکه ۲۴/۴۵، ۲۹/۹۰ و ۳۷/۶۱ درجه آنگستروم و مرکز شبکه شامل ۲۴/۹۵۳، ۱/۸۷۲ و ۳۸/۰۰۷ درجه آنگستروم بود. نرم‌افزار دیسکوری استادیو برای رسم نمودارهای شماتیک ۲ بعدی برای نمایش انواع مختلف تعامل بین NMDAR و لیگاند استفاده شد. به‌منظور ارزیابی نتایج داکینگ، از آنتاگونیست NMDAR آیفنپرودیدیل به‌عنوان شاهد مورد استفاده قرار گرفت. اثر متقابل GluN2B با آیفنپرودیدیل با استفاده از دیسکوری استادیو بررسی شد. نتایج ما از لنگراندازی با باقی‌مانده‌های موجود در جایگاه‌های فعال آیفنپرودیدیل برای یافتن باقی‌مانده‌های مشترک بین آن‌ها و همچنین بررسی بهترین آنتاگونیست ترکیب گیاهی مقایسه شد. نتیجه هر مولکول متصل‌شده از نظر حداقل نمره نهایی (اثر متقابل نمره/ انرژی متصل به گیرنده-لیگاند) ارائه شده است.

پارامترهای دارویی

مطابق با قانون ۵ گانه لیپینسکی، ۲۰ ترکیب مهم از نظر خصوصیات دارویی مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌های بخش آزمایشگاهی

بازده و ترکیبات اسانس اسطوخودوس

اسانس به‌دست‌آمده از طریق روش تقطیر بخش گل‌آذین اسطوخودوس مایل به زرد-سبز بود و بازده آن ۱/۳۷ درصد حجمی‌وزنی در شرایط آب‌وهوایی استان البرز بود. در جدول شماره ۲، ۴۱ ترکیب موجود در اسطوخودوس شناسایی‌شده توسط GC-MS نشان داده شده است که ۹۵/۵ درصد از کل اسانس را دربر می‌گیرند. بیشترین میزان ترکیب در اسانس متعلق به ترانس کاروئول (۱۵/۹ درصد) بود و به دنبال آن ایزوپولگون (۷/۷ درصد)، ۸،۳،۱-پارا-منتا ترینین (۷/۳ درصد) و ایزوبورنول (۶/۹ درصد) بودند.

مقدار کارواکرول استات ۵/۷ درصد و مقدار گاما ۳-کارن ۴/۹ درصد به‌دست آمد. مقدار تیمول و گاما ترپینن به‌ترتیب ۲/۳ و ۳/۲ درصد بود. مقدار میرسن، سیس سابینن و آلفا هومولن کم (۱ درصد) محاسبه شد. در تمام نمونه‌های تحلیل‌شده اسانس اسطوخودوس، محتوای لینالول و سیترال بسیار کم و در حدود ۰/۸ درصد بود.

مهم‌ترین اجزای تشکیل‌دهنده اسانس اسطوخودوس در ۷ دسته از جمله مونوترپن‌ها، سیس کوئی‌ترین‌ها، بنزوئیدها، کتون‌ها، بنزن‌ها، الکل‌ها و آلدئیدها گروه‌بندی شدند. بیشترین تعداد و مقدار ترکیبات مربوط به دسته مونوترپن‌ها (۲۲ ترکیب و ۶۷ درصد بازده اسانس) بود و پس از آن بنزوئیدها (۶ ترکیب و ۱۲/۹ درصد از بازده اسانس) و سیس کوئی‌ترین‌ها (۹ ترکیب و ۱۱/۶ درصد از بازده اسانس) حاصل شد (جدول شماره ۲).

یافته‌ها

یافته‌های بخش کامپیوتری

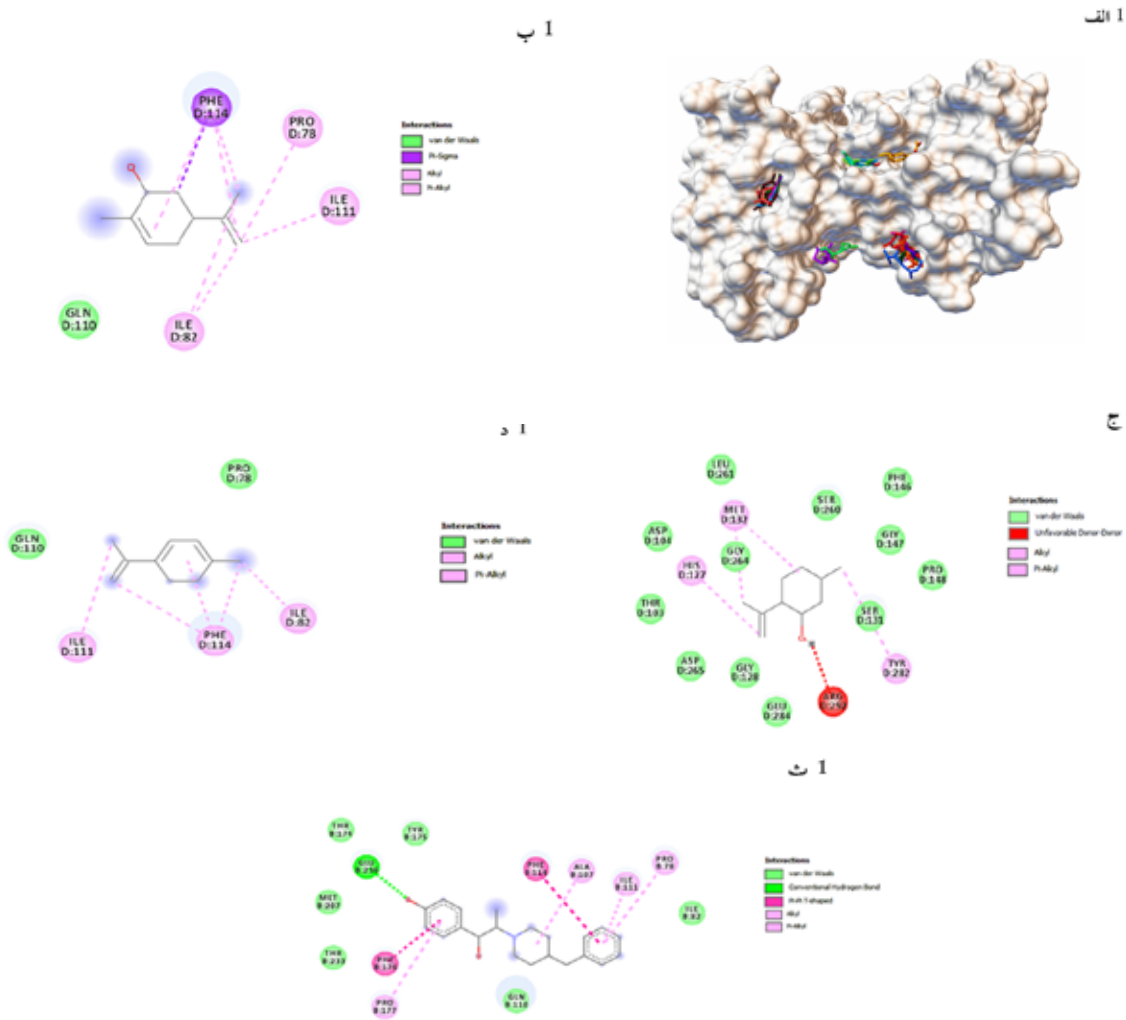
داده‌های غربالگری مجازی

در جدول شماره ۳، ۲۰ ترکیب ارائه شده است که به‌طور کامل با اشغال جایگاه فعال در پروتئین هدف مانند اسیدهای آمینه گلوتامین ۱۱۰، ایزولوسین ۱۱۱، فنیل‌آلانین ۱۱۴ و گلوتامات ۲۳۶ مهار می‌شود [۳۸]. تمام مهارکننده‌های NMDAR مقادیر کم انرژی (نمرات بالای داکینگ) را نشان دادند (جدول شماره ۳). برای پروتئین هدف، مقادیر انرژی اتصال بین ۴/۱ تا ۵/۳- کیلوکالری بر مول است. علاوه بر این، تصویر شماره ۱ جایگاه تمام برهم‌کنش‌های موجود بر روی NMDAR با استفاده از ۲۰ لیگاند (تصویر شماره ۱ الف) را ارائه می‌دهد و ۳ نتیجه اول بهترین اتصال (پایین‌ترین انرژی اتصال) را نشان می‌دهد.

جدول ۲. ترکیبات شناسایی شده در اسانس اسطوخودوس با دستگاه کروماتوگرافی گازی- طیفسنجی جرمی

ردیف	ترکیبات	دسته	زمان بازداری (دقیقه)	شاخص بازداری	مقدار (درصد)	فرمول مولکولی	وزن مولکولی
۱	1,3- Octadiene	Monoterpenes	۷/۶	۹۴۸	۰/۹	C8H14	۱۱۰/۱۰۹۵
۲	alpha-pinene	Monoterpenes	۹/۸	۱۰۱۳	۱/۲	C10H16	۱۳۶/۱۲۵۱
۳	1,Octen-3-ol	Alcohol	۱۰/۵	۱۰۳۴	۰/۸	C8H16O	۱۲۸/۱۲۰۱
۴	Myrcene	Monoterpenes	۱۱/۰	۱۰۴۸	۱/۰	C10H16	۱۳۶/۱۲۵۱
۵	gamma-3-Carene	Monoterpenes	۱۱/۳	۱۰۵۷	۴/۹	C10H16	۱۳۶/۱۲۳۴۰
۶	alpha Phellandrene	Monoterpenes	۱۱/۸	۱۰۷۱	۱/۴	C10H16	۱۳۶/۱۲۳۴۰
۷	para Cymene	Monoterpenes	۱۲/۲	۱۰۸۲	۱/۸	C10H14	۱۳۴/۱۰۹۵
۸	Limonene	Monoterpene	۱۲/۶	۱۰۹۴	۱/۲	C10H16	۱۳۶/۱۲۳۴۰
۹	1,8-Cineole	Monoterpene	۱۲/۹	۱۱۰۲	۰/۹	C10H18O	۱۵۴/۱۲۴۹۳
۱۰	1,3,6,-Octatriene	Monoterpenes	۱۲/۴	۱۱۱۶	۱/۲	C8H16	۱۳۶/۱۲۳۴۰
۱۱	Bergamal (Melonal)	Aldehydes	۱۳/۷	۱۱۲۵	۱/۱	C9H16O	۱۴۰/۱۲۲۲۷
۱۲	gamma-Terpinene	Monoterpenes	۱۴/۱	۱۱۳۶	۳/۲	C10H16	۱۳۶/۱۲۳۴۰
۱۳	Linalool	Monoterpene	۱۴/۴	۱۱۴۴	۰/۸	C10H18O	۱۵۴/۱۲۴۹۳
۱۴	cis-Sabinene	Monoterpenes	۱۴/۸	۱۱۵۵	۱/۰	C10H16	۱۳۶/۱۲۳۴۰
۱۵	3-methyl-2(methyl-2-2butenyl)	Benzene	۱۵/۷	۱۱۸۰	۱/۳	C11H14	۱۴۶/۱۲۲۸۸
۱۶	beta-Thujone	Monoterpenes	۱۶/۳	۱۱۹۷	۱/۵	C10H16O	۱۵۲/۱۲۰۱
۱۷	5-Hepten-1-ol	Monoterpene	۱۷/۴	۱۲۲۸	۰/۸	C7H14O	۱۱۴/۱۰۴۴
۱۸	Camphor	Monoterpenes	۱۷/۸	۱۲۳۹	۱/۴	C10H16O	۱۵۲/۱۲۳۴۴
۱۹	Isopulegol	Monoterpene	۱۸/۲	۱۲۵۰	۷/۷	C10H18O	۱۵۴/۱۲۴۹۳
۲۰	trans-Carveol	Monoterpenes	۱۹/۵	۱۲۸۷	۱۵/۹	C10H16O	۱۵۲/۱۲۳۴۴
۲۱	Citronellal	Monoterpenes	۲۰/۱	۱۳۰۴	۱/۲	C10H18O	۱۵۴/۱۲۴۹۳
۲۲	Isoborneol	Monoterpenes	۲۰/۴	۱۳۱۳	۶/۹	C10H18O	۱۵۴/۱۲۴۹۳
۲۳	Citronellol	Monoterpenes	۲۱/۸	۱۳۵۴	۴/۰	C10H20O	۱۵۶/۱۲۶۵۲
۲۴	1,3,8,-p-Menthatriene	Monoterpenes	۲۲/۴	۱۳۷۱	۷/۳	C10H14	۱۳۴/۱۲۱۸۱
۲۵	Citral	Monoterpenes	۲۳/۹	۱۴۱۶	۰/۸	C10H16O	۱۵۲/۱۲۳۴۴
۲۶	3,6,-Octadienoic acid	Benzenoids	۲۴/۲	۱۴۲۵	۱/۲	C10H16O2	۱۶۸/۱۲۳۲۸
۲۷	Thymol	Benzenoids	۲۵/۱	۱۴۵۳	۲/۳	C10H14O	۱۵۰/۱۲۱۷۵
۲۸	Carvacrol	Benzenoids	۲۵/۹	۱۴۷۸	۱/۶	C10H14O	۱۵۰/۱۰۴۴
۲۹	Carvacrol acetate	Benzenoids	۲۷/۰	۱۵۱۳	۵/۷	C12H16O2	۱۹۲/۱۱۵۰
۳۰	2,6-Octadienoic acid	Benzenoids	۲۸/۱	۱۵۴۹	۱/۳	C10H16O2	۱۴۰/۰۸۳۷
۳۱	beta-Caryophyllene	Sesquiterpenes	۲۹/۸	۱۶۰۷	۱/۷	C15H24	۲۰۴/۳۵۱۰
۳۲	Caryophyllene epoxide	Sesquiterpenes	۳۰/۳	۱۶۲۵	۱/۹	C15H24O	۲۲۰/۱۸۲۷

ردیف	ترکیبات	دسته	زمان بازداري (دقیقه)	شاخص بازداري	مقدار (درصد)	فرمول مولکولی	وزن مولکولی
۳۳	Calamenene	Sesquiterpenes	۳۰/۷	۱۶۳۹	۱/۲	C15H22	۲۰۲/۳۳۵۱
۳۴	alpha-Humulene	Sesquiterpenes	۳۱/۷	۱۶۷۵	۱/۰	C15H24	۲۰۴/۱۸۷۸
۳۵	Germacrene-D	Sesquiterpenes	۳۲/۹	۱۷۲۱	۱/۵	C15H24	۲۰۴/۳۵۱۰
۳۶	beta-Ionone	Ketone	۳۳/۴	۱۷۴۰	۰/۸	C13H20O	۱۹۲/۱۵۱۴
۳۷	beta-Bisabolene	Sesquiterpenes	۳۴/۰	۱۷۶۴	۰/۹	C15H24	۲۰۴/۳۵۱۰
۳۸	Eugenol	Benzenoids	۳۵/۱	۱۸۰۸	۰/۸	C10H12O2	۱۶۴/۰۸۳۷
۳۹	alpha-Muurolene	Sesquiterpenes	۳۶/۶	۱۸۷۲	۱/۳	C15H24	۲۰۴/۳۵۱۰
۴۰	beta-Cubebene	Sesquiterpenes	۴۰/۲	۲۰۳۸	۰/۹	C15H24	۲۰۴/۱۸۷۸
۴۱	Neophytadiene	Sesquiterpenes	۴۳/۴	۲۲۰۴	۱/۲	C20H38	۳۷۸/۵۱۵۷

مجله علمی پزشکی
جنیدی شاپورمجله علمی پزشکی
جنیدی شاپور

تصویر ۱. میان‌کنش مولکولی بیشترین تمایل ترکیبات دارویی اسانس اسطوخودوس در ارتباط با گیرنده NMDA به‌وسیله نرم‌افزار دیسکوری استادیو، الف. تمام جایگاه‌های میان‌کنش روی NMDAR اشغال شده توسط ۲۰ لیگاند، ب. ترانس کاروتول، ج. ایزوپولگون، د. ۸،۳،۱-پارا-منتا ترینین، ث. آیفنپرودیدیل

جدول ۳. باقی مانده‌های جایگاه فعال NMDAR درگیر در میان کنش داکینگ با ۲۰ ترکیب اسانس اسطوخودوس و نمره داکینگ

لیگاند	تمایل اتصال (کیلوکالری بر مول)	اسیدهای آمینه در میان کنش	پیوند هیدروژنی	تعداد اسیدهای آمینه مشترک بین کنترل (ایفنپرودیل) و لیگاندهای مرتبط
Ifenprodil	—	Pro78, Tyr109, Gln110, Ile111, Phe114, Phe176, Pro177, Ser132, Glu236	Gln110, Ser132, Glu236	—
Camphor	-۴/۴	Pro78, Gln110, Ile111, Phe114	—	۴
Isoborneol	-۶/۴	Gln110, Asp113, Phe114, Met134	Gln110	۲
alpha-Pinene	-۴/۵	Tyr282, Tyr287, Asp348, Leu349, Gln357, His359, Lys361	—	۰
Thymol	-۴/۷	Pro78, Ile82, Gln110, Ile111, Phe114	—	۴
alpha Phellandrene	-۴/۵	Pro78, Ile82, Ala107, Gln110, Ile111, Phe114	—	۴
gamma-Terpinene	-۴/۶	Ile82, Gln110, Ile111, Phe114	—	۳
para Cymene	-۴/۷	Ile82, Gln110, Ile111, Phe114	—	۳
Citronellal	-۴/۵	Ile82, Gln110, Ile111, Phe114	Gln110	۳
Carvacrol	-۴/۸	Lys137, Asp138, Glu139, Ser141, Phe143, Asn333, Asn336, Glu353, Asp354	Glu139, Ser141	۰
Caryophyllene poxide	-۴/۷	Thr103, Asp104, Gln105, Lys234, Glu235, Thr268	—	۰
Limonene	-۴/۴	Pro78, Ile82, Gln110, Ile111, Phe114	—	۴
Isopulegol	-۴/۸	Thr103, Asp104, His127, Gly128, Ser131, Phe146, Ser132, Ser260, Gly264, Asp265, Arg292, Glu284, Tyr282	His127, Glu284	۱
Gamma-3-Carene	-۴/۶	Pro78, Ile82, Gln110, Ile111, Phe114	—	۴
Melonal	-۴/۱	Glu110, Thr174, Tyr175, Phe176, Ile205, Asp206, Met207, Ser208, Glu236	Met207, Tyr175	۳
Carvacrol acetate	-۴/۷	Gln110, Asp113, Phe114, Met134, Asp138	—	۲
Beta-Thujone	-۴/۶	Pro78, Ile82, Gln110, Ile111, Phe114	—	۴
Trans-Carveol	-۵/۳	Pro78, Ile82, Gln110, Ile111, Phe114	—	۴
1,3,8-p-Menthatriene	-۴/۷	Ile82, Gln110, Ile111, Phe114	—	۳
Beta-Caryophyllene	-۴/۷	Pro78, Ile82, Gln110, Ile111, Phe114	—	۴
Germacrene-D	-۴/۸	Pro78, Gln110, Ile111, Phe114	—	۳

جندی شاپور

مدل‌های داکینگ نشان داد که کربن‌های ۱، ۴، ۶، ۹ و ۱۰ حلقه سیکلوهگزین یک میان‌کنش آب‌گریز با اسیدهای آمینه را تشکیل می‌دهد. این حلقه، جهت اعمال فعالیت زیستی از طریق میان‌کنش با گلوتامات ۱۱۰، ایزولوسین ۱۱۱ و فنیل‌آلانین ۱۱۴ یعنی باقی‌مانده‌های مهم با اثر مهارکنندگی، نقش مهمی را ایفا می‌کند. ایزوپلگول انرژی اتصال ۴/۸- کیلوکالری بر مول را نشان داد (تصویر شماره ۱ ج) که بین ساختار ورودی NM-

نتایج داکینگ مشخص کرد که حلقه سیکلوهگزین لیگاند ترانس کاروتول با کمترین انرژی اتصال ۵/۳- کیلوکالری بر مول (تصویر شماره ۱ ب) توسط باقی‌مانده‌های موجود در میان‌کنش احاطه شده است. در تصویر شماره ۱ ب، حلقه سیکلوهگزین ترانس کاروتول توسط جایگاه آب‌گریز متشکل از باقی‌مانده‌های اسید آمینه مانند پرولین ۷۸، ایزولوسین ۸۲، گلوتامات ۱۱۰، ایزولوسین ۱۱۱ و فنیل‌آلانین ۱۱۴ محدود شده است.

سومین ترکیب مهم در داکینگ، ۸،۳،۱- پارا- منتا ترین است. این ماده حلقه سیکلوهگزان دارد که با ایزولوسین ۸۲، گلوتامین ۱۱۰، ایزولوسین ۱۱۱ و فنیل آلانین ۱۱۴ با باقی مانده‌های اسیدهای آمینه احاطه شده است (تصویر شماره ۱۵). انرژی اتصال این ترکیب ۴/۷- کیلوکالری بر مول است و تمام اتم‌های کربن به جز کربن ۱، ۲ و ۵ در اتصال به NMDAR شرکت می‌کنند. میان کنش بین MDAR (N2B) و آنتاگونیست آن یعنی آیفنپرودیدل در تصویر شماره ۱۵ نشان داده شده است. پرولین ۷۸، تیروزین ۱۰۹، گلوتامین ۱۱۰، ایزولوسین ۱۱۱، فنیل آلانین ۱۱۴، فنیل آلانین ۱۷۶، پرولین ۱۷۷، سرین ۱۳۲ و گلوتامیک اسید ۲۳۶ در جایگاه فعال NMDAR شرکت دارند.

DAR و بنای فضایی پیچیده حاصل از داکینگ محاسبه شد. مطابق تصویر شماره ۱۶، حلقه سیکلوهگزان ایزوپولگول توسط ترئونین ۱۰۳، آسپارتیک اسید ۱۰۴، هیستیدین ۱۲۷، گلیسین ۱۲۸، سرین ۱۳۱، فنیل آلانین ۱۴۶، متیونین ۱۳۲، سرین ۲۶۰، گلیسین ۲۶۴، آسپارتیک اسید ۲۶۵، آرژینین ۲۹۲، گلوتامیک اسید ۲۸۴ و تیروزین ۲۸۲ از طریق میان کنش آب گریز احاطه می‌شود و آن‌ها نیز با استفاده از دو پیوند هیدروژنی مانند گلوتامیک اسید ۱۳۹ و سرین ۱۴۱ در میان کنش درگیر هستند. تمام اتم‌های کربن و اکسیژن حلقه سیکلوهگزان مربوط به ایزوپولگول در اتصال شرکت می‌کنند.

جدول ۴. موقعیت ۲۰ ترکیب اسانس اسطوخودوس از نظر قوانین دارویی لیپینسکی

Log S (Silicos-IT class)	Consensus Log P < 5	TPSA ≤ 120 Å ²	انعطاف پذیری مولی 40-130	دهنده پیوند هیدروژنی < 5	پذیرنده پیوند هیدروژنی < 10	MW ≤ 500 Dalton	مولکول
Soluble	۲/۳۸	۲۰/۲۳	۴۸/۲۸	۱	۱	۱۵۲/۲۳	trans-Carveol
Soluble	۲/۴۲	۲۰/۲۳	۴۸/۷۶	۱	۱	۱۵۴/۲۵	Isopulegol
Soluble	۲/۹۹	۰	۴۶/۶۵	۰	۰	۱۳۴/۲۲	1,3,8, -p-Menthatriene
Soluble	۲/۹۲	۲۰/۲۳	۵۰/۸۷	۱	۱	۱۵۶/۲۷	Citronellal
Soluble	۳/۰۱	۲۶/۳	۵۷/۴۹	۰	۲	۱۹۲/۲۵	Carvacrol acetate
Soluble	۳/۴۲	۰	۴۵/۲۲	۰	۰	۱۳۶/۲۳	gamma-3-Carene
Soluble	۲/۳۸	۲۰/۲۳	۴۶/۶	۱	۱	۱۵۴/۲۵	Isoborneol
Soluble	۳/۳۵	۰	۴۷/۱۲	۰	۰	۱۳۶/۲۳	gamma-Terpinene
Soluble	۲/۸	۲۰/۲۳	۴۸/۰۱	۱	۱	۱۵۰/۲۲	Thymol
Soluble	۳/۵	۰	۴۵/۹۹	۰	۰	۱۳۴/۲۲	para Cymene
Soluble	۲/۳۵	۱۷/۰۷	۴۵/۹	۰	۱	۱۵۲/۲۳	beta-Thujone
Soluble	۲/۳۷	۱۷/۰۷	۴۵/۶۴	۰	۱	۱۵۲/۲۳	Camphor
Soluble	۳/۴۴	۰	۲۲/۴۵	۰	۰	۱۳۶/۲۳	alpha-Pinene
Soluble	۲/۳۷	۰	۴۷/۱۲	۰	۰	۱۳۶/۲۳	alpha Phellandrene
Soluble	۳/۳۷	۰	۴۷/۱۲	۰	۰	۱۳۶/۲۳	Limonene
Soluble	۲/۴۲	۱۷/۰۷	۴۵/۱	۰	۱	۱۴۰/۲۲	Bergamal (Melonal)
Soluble	۴/۲۴	۰	۶۸/۷۸	۰	۰	۲۰۴/۲۵	beta-Caryophyllene
Soluble	۳/۶۸	۱۲/۵۳	۶۸/۳۷	۰	۱	۲۲۰/۳۵	Caryophyllene epoxide
Soluble	۴/۳	۰	۷۰/۶۸	۰	۰	۲۰۴/۳۵	Germacrene-D
Soluble	۲/۸۲	۲۰/۲۳	۴۸/۰۱	۱	۱	۱۵۰/۲۲۰	Carvacrol

جدول ۵. خصوصیات دارویی ۲۰ ترکیب اسانس اسطوخودوس از نظر قوانین لیپینسیکی

مولکول	جذب معده-روده	عبور دائمی سد خونی- مغزی	مهارکننده				
			CYP3A4	CYP2D6	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19
trans-Carveol	High	Yes	No	No	No	No	No
Isopulegol	High	Yes	No	No	No	No	No
1,3,8, -p-Menthatriene	Low	Yes	No	No	No	No	No
Citronellal	High	Yes	No	No	No	No	No
Carvacrol acetate	High	Yes	No	No	No	No	No
gamma-3-Carene	Low	Yes	Yes	No	No	No	No
Isoborneol	High	Yes	No	No	No	No	No
gamma-Terpinene	Low	Yes	No	No	No	No	No
Thymol	High	Yes	No	No	Yes	No	No
para Cymene	Low	Yes	No	No	No	Yes	No
beta-Thujone	High	Yes	No	No	No	No	No
Camphor	High	Yes	No	No	No	No	No
alpha-Pinene	Low	Yes	Yes	No	No	No	No
alpha Phellandrene	Low	Yes	No	No	No	No	No
Limonene	Low	Yes	Yes	No	No	No	No
Bergamal (Melonal)	High	Yes	No	No	No	No	No
beta-Caryophyllene	Low	No	Yes	Yes	No	No	No
Caryophyllene epoxide	High	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Germacrene-D	Low	No	Yes	No	No	No	No
Carvacrol	High	Yes	No	No	No	No	No

مجله علمی پزشکی

جندی شاپور

پیوند هیدروژنی کمتر از ۱ را نشان دادند. انعطاف پذیری مولی^۱ معیاری از قطبیت کلی یک مولکول است که باید از ۴۰ تا ۱۳۰ باشد. عوامل گفته شده از ۴۵ تا ۷۱ به دست آمد. منطقه سطحی قطبی توپولوژی^{۱۰} در یک مولکول به عنوان مجموع سطوح اتم‌های قطبی (معمولا اکسیژن، نیتروژن و هیدروژن‌های متصل شده) تعیین می‌شود. این توصیف کننده ارتباط با حامل مولکولی غیرفعال را از طریق غشاهای نشان می‌دهد که امکان پیش‌بینی میزان جذب روده انسان را فراهم می‌آورد.

توپولوژی در مطالعه حاضر بین صفر تا ۲۷ درجه آنگستروم

پارامترهای دارویی

با استفاده از سایت اینترنتی **SwissADME** ۲۰ ساختار مولکولی ترکیبات اسانس اسطوخودوس (جدول شماره ۴ و ۵) بررسی شد [۳۹-۴۱]. بر اساس نتایج به دست آمده، تمام ترکیبات اسانس اسطوخودوس، دارای وزن مولکولی کمتر از ۵۰۰ دالتن هستند. یکی دیگر از قوانین مربوط به ترکیبات شبه‌دارویی، پذیرنده پیوند هیدروژنی (کمتر از ۱۰) و دهنده پیوند هیدروژنی (کمتر از ۵) است که کلیه ترکیبات اسانس اسطوخودوس، پذیرنده پیوند هیدروژنی کمتر از ۲ و دهنده

9. Molecular Refractivity (MR)

10. Topological Polar Surface Area (TPSA)

[۴۶]. تفاوت‌های مشاهده‌شده در اجزای اسانس اسطوخودوس در تحقیق حاضر ممکن است به‌دلیل عوامل مختلف محیطی، ژنتیکی (ژنوتیپ گیاه و رقم)، کموتایپ‌ها و وضعیت تغذیه‌ای گیاهان باشد [۴۷].

برای آگاهی بیشتر در مورد ترانس کاروتول به‌عنوان بالاترین ترکیب شناسایی‌شده در اسانس اسطوخودوس، قابل ذکر است که کاروتول یک الکل ترپنوئید طبیعی است که یکی از ترکیبات اصلی اسانس گونه نعناع دشتی است. کاروتول، عطر و بو بسیار مشابهی با گیاهان نعناع دشتی و زیره دارد. بنابراین، به‌عنوان رایحه در لوازم آرایشی و به‌عنوان یک افزودنی معطر و طعم‌دهنده در صنایع غذایی استفاده می‌شود [۴۸]. همچنین مشخص شده است که کاروتول، فعالیت ضد میکروبی دارد و اثرهای درمانی در پیشگیری از سرطان پستان را نشان می‌دهد و از بروز آن جلوگیری می‌کند [۴۹، ۴]. علاوه بر این نه تنها در جلوگیری از شکل‌گیری یا پیشرفت تومورها بلکه برای القای رگرسیون تومورهای بدخیم موجود نیز کارایی دارد [۵۰، ۵۱].

مشتق آلفا ترانس دی هیدروکسی، یعنی (۱ آر، ۲ آر، ۶ اس) - ۳-متیل - ۶- (پروپ-۱-ان-۲-ایل) سیکلوهاگ-۳-ان-۱، ۲-دیول، فعالیت قوی ضد پارکینسونی در مدل‌های حیوانی دارد [۵۲]. این ترکیب، به دسته ترکیبات آلی معروف به منتان - مونوترپنوئیدها تعلق دارند. این‌ها مونوترپنوئیدهایی با ساختار مبتنی بر ارتو، متا یا پارا- منتان هستند. پارا- منتان به ترتیب از حلقه سیکلوهاگزان با یک گروه متیل و یک گروه (۲-متیل) پروپیل در موقعیت حلقه ۱ و ۴ تشکیل شده‌اند. اورتو و متا منتان‌ها بسیار نادر هستند و احتمالاً با مهاجرت آلکیل از پارامنتان‌ها به وجود می‌آیند. (+) - ترانس کاروتول بخشی از متابولیسم اسید آراشیدونیک، متابولیسم اسید لینولئیک، متابولیسم رتینول و مسیر سیناپس سروتونرژیک است. این ماده، به‌عنوان سوپسترای برای سیتوکروم P450 2C9 و سیتوکروم P450 2C19 محسوب می‌شود [۵۳]. اما نتایج ما نشان داد گاما - ۳-کارن، آلفا پینن، لیمونن، بتا-کریوفیلین، کریوفیلین اپوکسید و ژرماکرن- D موادی هستند که CYP P450 2C9 را مهار می‌کنند و همچنین اپوکسید کریوفیلین می‌تواند سیتوکروم P450 2C19 را مهار سازد.

شایع‌ترین زوال عقل مربوط به سن در جهان، بیماری آلزایمر است. پیشرفت این بیماری با آسیب تدریجی عملکرد و ساختار هیپوکامپ و نئوکورتکس همراه است که در حافظه و شناخت درگیر هستند [۵۴]. از ویژگی‌های بارز این بیماری، می‌توان به پلاگ آمیلوئید بتا و هیپرفسفریله شدن تاو، التهاب عصبی، استرس اکسیداتیو و سرانجام مرگ سلول‌های عصبی اشاره کرد. این تغییرات به فعال‌سازی NMDARS مربوط می‌شود [۲۹]. یکی از گیرنده‌های گلوتامات اینوتروپیک که کانال‌های دریچه‌دار کاتیونی هستند، گیرنده‌های ان متیل دی اسپارتیک اسید است [۳۳] که در پیشرفت سیستم عصبی مرکزی نقش مهمی دارد

مربع محاسبه شد. یک داروی بالینی باید یک تعادل مناسبی از حلالیت در آب و حلال‌های غیرقطبی داشته باشد. حلالیت نسبی به‌طور سنتی به‌عنوان ضریب شرکت، P، بین اکتان-۱- اول و آب داده می‌شود. Log P برای نشان دادن حلالیت نسبی در شبه‌داروها، کمتر از ۵ در نظر می‌گیرند. Log P در بررسی فعلی از ۲ به ۴ محاسبه شد.

Log S حلالیت آب هریک از ترکیبات را پیش‌بینی می‌کند. تمام مواد تشکیل‌دهنده اسانس اسطوخودوس این مشخصات را داشتند. بتا-کریوفیلین و ژرماکرون- D در سد مغز خون قابل نفوذ نیستند، اما ۱، ۳، ۸-پارا-منتاترین، گاما-۳-کارن، گاما-تریپنین، پارا-سیمن، آلفا-پینن، آلفا فلاندرن، لیمونن، بتاکریوفیلین و ژرماکرون- D به میزان ناچیزی توسط دستگاه گوارش جذب می‌شوند، اما بقیه نفوذپذیری مناسبی را در سد خونی-مغزی و دستگاه گوارش نشان می‌دهند. یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که بتا-کریوفیلین و کریوفیلین اپوکسید، مهارکننده‌های CYP- P2C19 بودند و گاما-۳-کارن، آلفا پینن، لیمونن، بتا-کریوفیلین و کریوفیلین اپوکسید، مهارکننده‌های CYP2C9 محسوب می‌شوند، تیمول مهارکننده CYP1A2 و در نهایت CYP2D6 توسط پارا-سیمن مهار شد.

بحث

نتایج فعلی به‌دست‌آمده در عملکرد اسانس اسطوخودوس از مقدار میانگین جهانی (۱/۳۴ درصد)، کمی بیشتر بود [۴۷]. مانتووانی و همکاران محتوای اسانس برگ‌های تازه اسطوخودوس را در برزیل ۰/۲۸ درصد گزارش کردند [۷] که پایین‌تر از مطالعه حاضر بود. بازده اسانس اسطوخودوس مطالعه حاضر نیز از منطقه جنوب ایران بیشتر شد [۴۳]. در حالی که بازده اسانس گل خشک‌شده از مناطق مختلف در لهستان ۱/۷۸ و ۲/۰۴ درصد بالاتر از نتایج این پژوهش بود [۱۷].

اجزای اصلی اسانس اسطوخودوس در مطالعه حاضر با اصلی‌ترین اجزای اسانس اسطوخودوس جمع‌آوری‌شده از سایر مناطق ایران و کشورها تفاوت دارد، به‌طوری‌که به‌عنوان مثال عمده‌ترین ترکیبات شناسایی‌شده اسانس اسطوخودوس در جنوب شرقی برزیل شامل بورنول (۲۲/۴ درصد)، اپی-آلفا-میورولول (۱۳/۴ درصد)، آلفابیس ابولول (۱۳/۱ درصد)، پروکوسن (۱۳ درصد) و ۸، ۱-سینئول (۷/۹ درصد) بود که با نتایج این پژوهش متفاوت هستند [۴۵، ۴۴، ۷].

با مقایسه نتایج موجود با نتایج مطالعات قبلی از گونه‌های اسطوخودوس، کاملاً بدیهی است که غلظت ترکیبات اصلی مانند برنئول، لینالول، سیترال و ۸، ۱-سینئول کمی پایین‌تر بود. ترکیبات مختلف و اجزای کل اسانس ارقام اسطوخودوس در کشورهای مختلف تجزیه شده است [۷، ۱۷، ۲۵، ۲۶].

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، تحلیل ترکیبات اسانس اسطوخودوس کشت‌شده به‌صورت ارگانیک در شرایط اقلیمی استان البرز توسط کروماتوگرافی گازی-طیف‌سنجی جرمی نشان داد که ۴۱ ترکیب، ۹۵/۵ درصد از کل اسانس را در برمی‌گیرد. ترکیب اصلی شناسایی‌شده در اسانس اسطوخودوس، ترانس کارونول و به دنبال آن ایزوپولگونول، ۸،۳،۱- پارا- منتاترین، ایزوبورنئول و کارواکرول استات بود، در حالی که لینالول، سیترال، بتا- آیونن، اژنول، ۱-اکتان-۳-آل و ۵-هپتن-۱-آل در مقادیر بسیار کمی حضور داشتند. بنابراین کامفور، تیمول، بتا- توجون و ترانس کارونول می‌توانند به‌عنوان یک هدف اصلی بالقوه برای مهار NMDAR، بهبود یادگیری و حافظه در بیماری‌های عصبی انتخاب شوند.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

باتوجه به اینکه مطالعه حاضر روی تجزیه ترکیبات گیاهی دارویی از طریق دستگاه آنالیز فیتوشیمیایی و شبیه‌سازی رایانه‌ای انجام شده است، نیازی به دریافت تأییدیه اخلاقی نبوده است.

حامی مالی

این طرح تحقیقاتی با حمایت مالی دانشگاه سیستان و بلوچستان انجام شده است.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت داشتند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از همکاری دانشگاه سیستان و بلوچستان تشکر و قدردانی می‌کنند.

[۵۵] این گیرنده‌ها به‌شدت برای یادگیری و حافظه در فرایند عصبی‌شیمیایی نقش دارند. بخش انتهایی آمینو گیرنده این متیل دی آسپارتیک اسید یعنی زیرگروه ۲ب (NR2B)، اصلی‌ترین گیرنده عصبی انتقال‌دهنده عصبی در مغز پستانداران است [۵۶]. آنتاگونیست‌های NMDAR به‌عنوان ترکیب بسیار بالقوه برای بیماران آلزایمری ظاهر شده‌اند [۵۷]. چندین گونه گیاهی مانند اسطوخودوس، رزماری و گونه‌های بوسولیا مورد بررسی قرار گرفته‌اند تا تأثیر آن‌ها بر یادگیری و حافظه مکانی بررسی شود [۵۸-۶۰].

چندین آنتاگونیست NMDAR مانند آیفنپرودیدل، کتامین و اس-کتامین و یک آگونیست جزئی (دی-سیکلوسرین) در کارآزمایی‌های بالینی افسردگی بررسی شده است. کتامین به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است [۶۱]. مطالعه قبلی نشان داد که کتامین باعث افزایش انتقال گلوتمات می‌شود و باعث افزایش تشکیل سیناپس LTP- مانند قشر جلوی مغز داخلی^{۱۱} می‌شود [۶۲]. افزایش گلوتمات خارج سلولی منجر به این فرضیه شد که دزهای کم کتامین به‌طور انتخابی گیرنده‌های این متیل دی آسپارتیک اسید را بر روی نورون‌های گابا مسدود می‌کند که مانع انتقال گلوتمات می‌شوند [۶۳].

آیفنپرودیدل و مشتقات آن به‌عنوان آنتاگونیست‌های غیررقابتی بسیار انتخابی از NMDARهای حاوی GluN2B عمل می‌کنند. آیفنپرودیدل و ترکیبات مرتبط با آن به‌طور گسترده‌ای برای پروفایل دارویی NMDARهای طبیعی مورد استفاده قرار می‌گیرند و به‌عنوان ترکیبات اصلی در کاربردهای درمانی خدمت کرده‌اند [۶۴، ۶۵]. جالب اینجاست که آنتاگونیست‌های انتخابی GluN2B نتایج دلگرم‌کننده‌ای را در تعدادی از کارآزمایی‌های بالینی با مشخصات جانبی بهتر از آنتاگونیست‌های pan-NMDAR مانند کتامین نشان داده‌اند [۶۵].

در آزمایشات شبیه‌سازی کامپیوتری، جایگاه‌های اتصال مشترک با کامفور، تیمول، آلفا فلاندرن، لیمونن، گاما-۳-کارن، بتا- توجون، ترانس کارونول، بتا-کاروفیلین به اشتراک گذاشته شده است. کامفور، تیمول، بتا- توجون و ترانس کارونول نشان دادند که بیشترین جذب گوارشی و ترانس کارونول کمترین انرژی اتصال با NMDAR را دارند.

راپاستینل به‌عنوان یک ترکیب مهم ضدافسردگی در علم روان‌پزشکی استفاده می‌شود. این ترکیب، یک تعدیل‌کننده مثبت NMDAR است که اثرات آنتاگونیستی سریع و طولانی‌مدت با تمایل کمتری نسبت به کتامین جهت القای عوارض جانبی روانی به همراه دارد. ما می‌توانیم اعلام کنیم که حفره بزرگ در محل اتصال GluN1/GluN2B NTD دایمر فرصت‌های مختلفی را برای لیگاندها فراهم می‌آورد تا با NMDAR GluN2B میان‌کنش کنند [۶۶].

References

- [1] Calixto JB. Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America: A personal view. *J Ethnopharmacol.* 2005; 100(1-2):131-4. [DOI:10.1016/j.jep.2005.06.004] [PMID]
- [2] Prusinowska R, Śmigiełski KB. Composition, biological properties and therapeutic effects of lavender (*lavandula angustifolia* L). A review. *Herba Polonica.* 2014; 60(2):56-66. [DOI:10.2478/hepo-2014-0010]
- [3] Ipek E, Zeytinoglu H, Okay S, Tuylu BA, Kurkcuoglu M, Baser KHC. Genotoxicity and antigenotoxicity of origanum oil and carvacrol evaluated by ames salmonella/microsomal test. *Food Chem.* 2005; 93(3):551-6. [DOI:10.1016/j.foodchem.2004.12.034]
- [4] Koziol A, Stryjewska A, Librowski T, Salat K, Gawel M, Moniczewski A, et al. An overview of the pharmacological properties and potential applications of natural monoterpenes. *Mini Rev Med Chem.* 2014; 14(14):1156-68. [DOI:10.2174/1389557514666141127145820] [PMID]
- [5] Mensah ML, Komlaga G, Forkuo AD, Firempong C, Anning AK, Dickson RA. Toxicity and safety implications of herbal medicines used in Africa. In: Builders PF, editor. *Herbal Medicine.* 2019. [DOI:10.5772/intechopen.72437]
- [6] Cavanagh HM, Wilkinson JM. Biological activities of lavender essential oil. *Phytother Res.* 2002; 16(4):301-8. [DOI:10.1002/ptr.1103] [PMID]
- [7] Mantovani AL, Vieira GP, Cunha WR, Groppo M, Santos RA, Rodrigues V, et al. Chemical composition, antischistosomal and cytotoxic effects of the essential oil of *Lavandula angustifolia* grown in southeastern Brazil. *Rev Bras Farmacogn.* 2013; 23(6):877-84. [DOI:10.1590/S0102-695X2013000600004]
- [8] de Rapper S, Kamatou G, Viljoen A, van Vuuren S. The in vitro antimicrobial activity of *lavandula angustifolia* essential oil in combination with other aroma-therapeutic oils. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013:1-10. [DOI:10.1155/2013/852049] [PMID] [PMCID]
- [9] Monika S, Anna G, Edward K, Anna WO, Marta JB, Monika L. The biological activities of cinnamon, geranium and lavender essential oils. *Molecules.* 2014; 19(12):20929-40. [DOI:10.3390/molecules191220929] [PMID] [PMCID]
- [10] Karapandzova M, Cvetkovikj I, Stefkov G, Stoimenov V, Crvenov M, Kulevanova S. The influence of duration of the distillation of fresh and dried flowers on the essential oil composition of lavender cultivated in Republic of Macedonia. *Macedonian Pharm Bull.* 2012; 58:31-8. [DOI:10.33320/maced.pharm.bull.2012.58.004]
- [11] Simon JE, Chadwick AF, Craker LE. *Herbs: An indexed bibliography 1971-1980: The scientific literature on selected herbs and aromatic and medicinal plants of the temperate zone.* North Haven: Archon Books; 1984.
- [12] Verma RS, Rahman LU, Chanotiya CS, Verma RK, Chauhan A, Yadav A, et al. Essential oil composition of *lavandula angustifolia* mill. cultivated in the mid hills of Uttarakhand, India. *J Serb Chem Soc.* 2010; 75(3):343-8. [DOI:10.2298/JSC090616015V]
- [13] Verma RS, Rahman LU, Chanotiya CS, Verma RK, Chauhan A, Yadav A, et al. Essential oil composition of *lavandula angustifolia* mill. cultivated in the mid hills of Uttarakhand, India. *J Serb Chem Soc.* 2010; 75(3):343-8.
- [14] Moon T, Wilkinson J, Cavanagh H. Antibacterial activity of essential oils, hydrosols and plant extracts from Australian grown *lavandula* spp. *Int J Aromather.* 2006; 16(1):9-14. [DOI:10.1016/j.ijat.2006.01.007]
- [15] Guillén MD, Cabo N, Burillo AJ. Characterisation of the essential oils of some cultivated aromatic plants of industrial interest. *J Sci Food Agric.* 1996; 70(3):359-63. [DOI:10.1002/(SICI)1097-0010(199603)70:3<359::AID-JSC1097-0010(199603)70:33.0.CO;2-0]
- [16] Ihsan SA. Essential oil composition of *lavandula officinalis* L. grown in Jordan. *J Kerbala Univ.* 2007; 5(1):18-21. [Link]
- [17] Wogiatzi E, Papachatzis A, Kalorizou H, Tzalahani A. Analysis of *lavandula hybrida* essential oils growing in Greece. *Analele Universitătii de Științe din Craiova-Biologie, Horticultură, Tehnologie Prelucrării Produselor Agricole, Ingineria Mediului.* 2011; 16:488-91. [Link]
- [18] Seidler-Łożykowska K, Mordalski R, Kucharski W, Kłodzka B, Bocianowski J. Yielding and quality of lavender flowers (*lavandula angustifolia* mill.) from organic cultivation. *Acta Sci Pol Hortorum Cultus.* 2014; 13(6):173-83. [Link]
- [19] Zagorcheva T, Stanev S, Rusanov K, Atanassov I. Comparative GC/MS analysis of lavender (*lavandula angustifolia* mill.) inflorescence and essential oil volatiles. *Agric Sci Tech.* 2013; 5(4):459-62. [Link]
- [20] Chrysargyris A, Michailidi E, Tzortzakis N. Physiological and biochemical responses of *lavandula angustifolia* to salinity under mineral foliar application. *Front Plant Sci.* 2018; 9:489. [DOI:10.3389/fpls.2018.00489] [PMID] [PMCID]
- [21] Cordovilla MP, Bueno M, Aparicio C, Urrestarazu M. Effects of salinity and the interaction between *thymus vulgaris* and *lavandula angustifolia* on growth, ethylene production and essential oil contents. *J Plant Nutr.* 2014; 37(6):875-88. [DOI:10.1080/01904167.2013.873462]
- [22] Torabbeigi M, Aberoomand Azar P. Analysis of essential oil compositions of *lavandula angustifolia* by HS-SPME and MAHS-SPME followed by GC and GC-MS. *Acta Chromatogr.* 2013; 25(3):571-9. [DOI:10.1556/ACHrom.25.2013.3.12]
- [23] Kotsiris G, Nektarios PA, Paraskevopoulou AT. *Lavandula angustifolia* growth and physiology is affected by substrate type and depth when grown under Mediterranean semi-intensive green roof conditions. *HortSci.* 2012; 47(2):311-7. [DOI:10.21273/HORTSCI.47.2.311]
- [24] Corneliu T, Ruxandra Ș, Béla D, Daniela LM, Anca CF, Sonia AC. Biochemical and Histo-Anatomical Responses of *Lavandula angustifolia* Mill. to Spruce and Beech Bark Extracts Application. *Plants (Basel).* 2020; 9(7):859-75. [DOI:10.3390/plants9070859] [PMID] [PMCID]
- [25] Šoškić M, Bojović D, Tadić V. Comparative chemical analysis of essential oils from lavender of different geographic origins. *Studia Universitatis Babeș-Bolyai, Chemia.* 2016; 61(2):126-36. [Link]

- [26] Adams RP, Yanke T. Material review: Kashmir lavender oil: A Comparison of new Kashmir lavender oils with commercial lavender oils [Internet] 2008. [Updated 2022 November]. Available from: [\[Link\]](#)
- [27] Hamad K, Al-Shaheen S, Kaskoos RA, Ahamad J, Jameel M, Mir S. Essential oil composition and antioxidant activity of *lavandula angustifolia* from Iraq. *Int Res J Pharm*. 2013; 4(4):117-20. [\[Link\]](#)
- [28] Lis-Balchin M, Hart S. Studies on the mode of action of the essential oil of lavender (*lavandula angustifolia miller*) *Phytother Research*. 1999; 13(6):540-2. [\[DOI:10.1002/\(SICI\)1099-1573\(199909\)13:6<540::AID-PTR523>3.0.CO;2-I\]](#)
- [29] Hooper C, Killick R, Lovestone S. The GSK3 hypothesis of alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2008; 104(6):1433-9. [\[DOI:10.1111/j.1471-4159.2007.05194.x\]](#) [\[PMID\]](#) [\[PMCID\]](#)
- [30] Kumar A, Singh A. A review on alzheimer's disease pathophysiology and its management: An update. *Pharmacol Rep*. 2015; 67(2):195-203. [\[DOI:10.1016/j.pharep.2014.09.004\]](#) [\[PMID\]](#)
- [31] Lindwall G, Cole RD. Phosphorylation affects the ability of tau protein to promote microtubule assembly. *Journal of Biological Chemistry*. 1984; 259(8):5301-5. [\[DOI:10.1016/S0021-9258\(17\)42989-9\]](#)
- [32] Baumann K, Mandelkow E-M, Biernat J, Piwnicka-Worms H, Mandelkow E. Abnormal alzheimer-like phosphorylation of tau-protein by cyclin-dependent kinases cdk2 and cdk5. *FEBS Lett*. 1993; 336(3):417-24. [\[DOI:10.1016/0014-5793\(93\)80849-P\]](#)
- [33] Sawamura N, Gong JS, Garver WS, Heidenreich RA, Ninomiya H, Ohno K, et al. Site-specific phosphorylation of tau accompanied by activation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) in brains of Niemann-Pick type C mice. *J Biol Chem*. 2001; 276(13):10314-9. [\[DOI:10.1074/jbc.M009733200\]](#) [\[PMID\]](#)
- [34] Liu J, Chang L, Song Y, Li H, Wu Y. The role of NMDA receptors in alzheimer's disease. *Front Neurosci*. 2019; 13:43-56. [\[DOI:10.3389/fnins.2019.00043\]](#) [\[PMID\]](#) [\[PMCID\]](#)
- [35] Danysz W, Parsons CG. The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomatological and neuroprotective treatment for alzheimer's disease: Preclinical evidence. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003; 18(S1):S23-32. [\[DOI:10.1002/gps.938\]](#) [\[PMID\]](#)
- [36] Olivares D, K Deshpande V, Shi Y, K Lahiri D, H Greig N, T Rogers J, et al. N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor antagonists and memantine treatment for alzheimer's disease, vascular dementia and parkinson's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2012; 9(6):746-58. [\[DOI:10.2174/156720512801322564\]](#) [\[PMID\]](#) [\[PMCID\]](#)
- [37] Silva GL, Luft C, Lunardelli A, Amaral RH, Melo DA, Donadio MV, et al. Antioxidant, analgesic and anti-inflammatory effects of lavender essential oil. *An Acad Bras Cienc*. 2015; 87(2):1397-408. [\[DOI:10.1590/0001-3765201520150056\]](#) [\[PMID\]](#)
- [38] Commission EP, Medicines EDftQo, Healthcare. European pharmacopoeia: Council of Europe; 2021. [\[Link\]](#)
- [39] Waqar M, Batool S. In silico analysis of binding interaction of conantokins with NMDA receptors for potential therapeutic use in alzheimer's disease. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2017; 23(1):42-54. [\[DOI:10.1186/s40409-017-0132-9\]](#) [\[PMID\]](#) [\[PMCID\]](#)
- [40] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep*. 2017; 7:42717-30. [\[DOI:10.1038/srep42717\]](#) [\[PMID\]](#) [\[PMCID\]](#)
- [41] Daina A, Zoete V. A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. *ChemMedChem*. 2016; 11(11):1117-21. [\[DOI:10.1002/cmdc.201600182\]](#) [\[PMID\]](#) [\[PMCID\]](#)
- [42] Daina A, Michielin O, Zoete V. iLOGP: A simple, robust, and efficient description of n-octanol/water partition coefficient for drug design using the GB/SA approach. *J Chem Inf Model*. 2014; 54(12):3284-301. [\[DOI:10.1021/ci500467k\]](#) [\[PMID\]](#)
- [43] Badreddine BS, Olfa E, Samir D, Hnia C, Lahbib BJM. Chemical composition of *rosmarinus* and *lavandula* essential oils and their insecticidal effects on *orgyia trigotephra*s (Lepidoptera, Lymantriidae). *Asian Pac J Trop Dis*. 2015; 8(2):98-103. [\[DOI:10.1016/S1995-7645\(14\)60298-4\]](#)
- [44] Najafian S, Rowshan V, Tarakemeh A. Comparing essential oil composition and essential oil yield of *rosmarinus officinalis* and *lavandula angustifolia* before and full flowering stages. *Int J Appl Biol Tech*. 2012; 3(1):212-8. [\[Link\]](#)
- [45] Jianu C, Pop G, T.Gruia A, Horhat FG. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils of lavender (*lavandula angustifolia*) and *lavandin* (*lavandula x intermedia*) grown in western Romania. *Int J Agric Biol*. 2013; 15(4):772-6. [\[Link\]](#)
- [46] Singh P, Andola H, Rawat M, Jangwan J. GC-MS Analysis of essential oil from *lavandula angustifolia* cultivated in Garhwal Himalaya. *Nat Prod J*. 2015; 5(4):268-72. [\[DOI:10.2174/2210315505666150908232137\]](#)
- [47] Guangyao D, Xiaohui B, Aoken A, Haji AA, Maitinuer M. Study on Lavender Essential Oil Chemical Compositions by GC-MS and Improved pGC. *Open Access*. 2020; 25(14):3166. [\[Link\]](#)
- [48] Stanojević L, Stanković M, Cakić M, Nikolić V, Nikolić L, Ilić D, et al. The effect of hydrodistillation techniques on yield, kinetics, composition and antimicrobial activity of essential oils from flowers of *lavandula officinalis* L. *Hem Ind*. 2011; 65(4):455-63. [\[DOI:10.2298/HEMIND110129047S\]](#)
- [49] Hussain AI, Anwar F, Shahid M, Ashraf M, Przybylski R. Chemical composition, and antioxidant and antimicrobial activities of essential oil of spearmint (*mentha spicata* L.) from Pakistan. *J Essent Oil Res*. 2010; 22(1):78-84. [\[DOI:10.1080/10412905.2010.9700269\]](#)
- [50] Crowell PL, Kennan WS, Haag JD, Ahmad S, Vedejs E, Gould MN. Chemoprevention of mammary carcinogenesis by hydroxylated derivatives of d-limonene. *Carcinogenesis*. 1992; 13(7):1261-4. [\[DOI:10.1093/carcin/13.7.1261\]](#) [\[PMID\]](#)
- [51] Crowell PL. Prevention and therapy of cancer by dietary monoterpenes. *J Nutr*. 1999; 129(3):775S-8. [\[DOI:10.1093/jn/129.3.775S\]](#) [\[PMID\]](#)

- [52] Wattenberg LW, Sparnins VL, Barany G. Inhibition of N-nitrosodiethylamine carcinogenesis in mice by naturally occurring organosulfur compounds and monoterpenes. *Cancer Res.* 1989; 49(10):2689-92. [PMID]
- [53] Ardashov OV, Pavlova AV, Il'ina IV, Morozova EA, Korchagina DV, Karpova EV, et al. Highly potent activity of (1 R, 2 R, 6 S)-3-Methyl-6-(prop-1-en-2-yl) cyclohex-3-ene-1, 2-diol in animal models of parkinson's disease. *J Med Chem.* 2011; 54(11):3866-74. [DOI:10.1021/jm2001579] [PMID]
- [54] Ringer KL, Davis EM, Croteau R. Monoterpene metabolism. Cloning, expression, and characterization of (-)-isopiperitenol/(-)-carveol dehydrogenase of peppermint and spearmint. *Plant Physiol.* 2005; 137(3):863-72. [DOI:10.1104/pp.104.053298] [PMID] [PMCID]
- [55] Zhang Y, Li P, Feng J, Wu M. Dysfunction of NMDA receptors in alzheimer's disease. *Neurol Sci.* 2016; 37(7):1039-47. [DOI:10.1007/s10072-016-2546-5] [PMID] [PMCID]
- [56] Li ST, Ju JG. Functional roles of synaptic and extrasynaptic NMDA receptors in physiological and pathological neuronal activities. *Curr Drug Targets.* 2012; 13(2):207-21. [DOI:10.2174/138945012799201630] [PMID]
- [57] Wang R, Reddy PH. Role of glutamate and NMDA receptors in alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2017; 57(4):1041-8. [DOI:10.3233/JAD-160763] [PMID] [PMCID]
- [58] Farlow MR. NMDA receptor antagonists: A new therapeutic approach for alzheimer's disease. *Geriatrics.* 2004; 59(6):22-7. [PMID]
- [59] Filiptsova O, Gazzavi-Rogozina L, Timoshyna I, Naboka O, Dyomina YV, Ochkur A. The effect of the essential oils of lavender and rosemary on the human short-term memory. *Alexandria J Med.* 2018; 54(1):41-4. [DOI:10.1016/j.ajme.2017.05.004]
- [60] Gerbeth K, Hüsch J, Fricker G, Werz O, Schubert-Zsilavec M, Abdel-Tawab M. In vitro metabolism, permeation, and brain availability of six major boswellic acids from boswellia serrata gum resins. *Fitoterapia.* 2013; 84:99-106. [DOI:10.1016/j.fitote.2012.10.009] [PMID]
- [61] Johnson AJ. Cognitive facilitation following intentional odor exposure. *Sensors.* 2011; 11(5):5469-88. [DOI:10.3390/s110505469] [PMID] [PMCID]
- [62] Donello JE, Banerjee P, Li Y-X, Guo Y-X, Yoshitake T, Zhang X-L, et al. Positive N-methyl-D-aspartate receptor modulation by rapastinel promotes rapid and sustained antidepressant-like effects. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2018; 22(3):247-59. [DOI:10.1093/ijnp/pyy101] [PMID] [PMCID]
- [63] Ide S, Ikekubo Y, Mishina M, Hashimoto K, Ikeda K. Role of NMDA receptor GluN2D subunit in the antidepressant effects of enantiomers of ketamine. *J Pharmacol Sci.* 2017; 135(3):138-40. [DOI:10.1016/j.jphs.2017.11.001] [PMID]
- [64] Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: New insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nature Med.* 2016; 22(3):238-49. [DOI:10.1038/nm.4050] [PMID] [PMCID]
- [65] Mony L, Kew JN, Gunthorpe MJ, Paoletti P. Allosteric modulators of NR2B-containing NMDA receptors: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Br J Pharmacol.* 2009; 157(8):1301-17. [DOI:10.1111/j.1476-5381.2009.00304.x] [PMID] [PMCID]
- [66] Stroebel D, Buhl DL, Knafels JD, Chanda PK, Green M, Sciabola S, et al. A novel binding mode reveals two distinct classes of NMDA receptor GluN2B-selective antagonists. *Mol Pharmacol.* 2016; 89(5):541-51. [DOI:10.1124/mol.115.103036] [PMID] [PMCID]
- [67] Preskorn S, Macaluso M, Mehra DO, Zammit G, Moskal JR, Burch RM, et al. Randomized proof of concept trial of GLYX-13, an N-methyl-D-aspartate receptor glycine site partial agonist, in major depressive disorder nonresponsive to a previous antidepressant agent. *J Psychiatr Pract.* 2015; 21(2):140-9. [DOI:10.1097/01.pra.0000462606.17725.93] [PMID]

This Page Intentionally Left Blank