

Research Paper

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



*Sadrollah Ramezani¹ , Marzieh Dehghan Shasaltaneh² , Mohammad 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 Sciences, University of Zanjan, 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 Journal of Medical Sciences*. 2022; 21(2):246-263. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.2.2257>

<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 word. 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 overactivation 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-mentatriene (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 به عنوان آنتاگونیست‌های زیر واحد NR2B مربوط به گیرنده NMDA: یک روش آزمایشگاهی و مدل‌سازی مولکولی

صدرالله رمضانی^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 باگبانی، دانشکده کشاورزی، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.



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 Journal of Medical Sciences*. 2022; 21(2):246-263. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.2.2257>

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

جیکید



مینه 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 آسپارتیک اسید در مغز با استفاده از دستگاه کروماتوگرافی گازی طیفسنجی جرمی و رویکردهای محاسباتی است.

روش بررسی اسانس سرشاخه‌های گل (کل 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 اندک 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 بهترین ترتیب مربوط به ترانس کاروتول، ایزوپولکول، ۸،۳۱-پارامیترین و ایزوپورنول بود. مطالعات داکینگ نشان داد ۳ مورد از بهترین لیگاندها برای اتصال به گیرنده این متیل دی آسپارتیک اسید شامل ترانس کاروتول، ایزوپولکول و ۸،۳۱-پارامیترین است که میل ترکیبی بیشتری نسبت به جایگاه فعال NMDAR نشان دادند. آینه‌برودیل به عنوان یک آنتاگونیست، مکان‌های اتصال مشترک را با کامفور، تیمول، آلفا-فلاندرن، لیمونن، گاما-۳-کارن، بتا-توجون، ترانس کاروتول و بتا-کاربوفیلن نشان دادند. کامفور، تیمول، بتا-توجون و ترانس کاروتول بیشترین جذب گوارشی و ترانس کاروتول کمترین اثری اتصال با NMDAR را داشتند.

نتیجه گیری کامفور، تیمول، بتا-توجون و ترانس کاروتول می‌توانند به عنوان یک هدف اصلی بالقوه برای مهار NMDAR پهبد یادگیری و حافظه در بیماری‌های عصبی انتخاب شوند.

کلیدواژه‌ها بیماری آلبایمر، اسطوخودوس، داکینگ مولکولی، آنتاگونیست گیرنده این متیل دی آسپارتیک اسید

تاریخ دریافت: ۲۰ مهر ۱۳۹۹

تاریخ پذیرش: ۶ اردیبهشت ۱۴۰۰

تاریخ انتشار: ۱۱ خرداد ۱۴۰۱

* نویسنده مسئول:

صدرالله رمضانی

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

تلفن: +۹۸ ۱۲۳۰ ۰۲۸۵

ایمیل: sramezani@eco.usb.ac.ir

مقدمه

ترکیبات این گیاه برای پیشگیری و درمان چندین بیماری مانند آزایمر استفاده می‌شود که شایع‌ترین زوال عقل مربوط به سن در جهان است [۲۸]. از ویژگی‌های باز راین بیماری، می‌توان به پلاگ آمیلوبیدتا، تاوبروتئین^۳ هیپرفسفوریله‌شده، التهاب عصبی، استرس اکسیداتیو و سرانجام مرگ سلول عصبی اشاره کرد [۲۹، ۲۸]. پروتئین تاو، مسئول موتاز و پایداری میکروتوبول است که در حضور چندین پروتئین کیناز فعال مانند گلیکوزن سینتاز کیناز ۳-بتا (GSK-3β) [۳۰] و کیناز-۵ وابسته به سیکلین (cdk-5) [۳۱] و آنزیم‌های پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (MAPK) هیپرفسفوریله می‌شود [۳۲]. اختلال عملکرد گلوتامین سینتاز منجر به فعال شدن بیش از حد گیرنده‌ان-متیل-دی-آسپارتیک اسید^۴ و در نتیجه آسیب عصبی، فعال شدن آنزیم‌های گفته شده، هیپرفسفوریل‌اسیون پروتئین تاو، مرگ سلولی و بیماری آزایمر می‌شود [۳۳].

NMDAR‌ها کانال‌های یونی دریچه‌دار 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 آلوستراتیک گیرنده‌های حاوی GluN2B هستند [۳۵، ۳۶].

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

روش بررسی

مواد گیاهی

گیاه اسطوخودوس در شرایط ارگانیک مزرعه در استان البرز تولید شد. سرشاخه‌های گل دار به طول ۲۰ سانتی‌متر از گیاه اسطوخودوس در مرحله فیزیولوژیک گل دهی کامل برداشت شدند. مواد گیاهی برداشت شده به مدت ۲ هفته قبل از استخراج انسانس، در شرایط طبیعی (ساختمانی، درجه حرارت ۲۵ درجه سانتی‌گراد و تهویه) خشک شدند.

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

اسطوخودوس^۱ با نام علمی از تیره نعناء، یکی از مهم‌ترین گیاهان دارویی در جهان است که کاربردهای زیادی در صنایع دارویی و آرایشی بهداشتی دارد. در اصل، گیاه اسطوخودوس برای گل آذین معطر آن، برای استخراج انسانس کشت می‌شود. گل‌های تازه و خشک شده آن نیز برای پخت‌وپز، چای گیاهی و دمنوش استفاده می‌شود [۸]. انسانس اسطوخودوس دارای خواصی از قبیل آرامبخشی، ضدافسردگی، ضدتشنج، آنتی‌اکسیدان، ضدنفخ، بهبود اختلالات گوارشی (به عنوان مثال ناراحتی معده و روده)، نفع، بی‌اشتهاایی، ضدقارچی، ضدالتهاب، ضددرد، ضدانگل، حشره‌کشی، ضدباکتری، محافظت‌کننده قلب و خاصیت ضدشیستوزومی است [۱۳-۹، ۷].

انسانس اسطوخودوس به واسطه رایحه عالی آن شناخته شده است و عمده‌اً از مونوترين‌ها (ایزوپروپنیدهای ۱۰ کربنی) تشکیل شده است و در کرک‌های غده‌ای (یا غده انسانی) تولید می‌شود که این غده‌ها، سطح قسمت‌های هوایی گیاه به‌ویژه گل‌ها و برگ‌ها را می‌پوشانند [۱۱، ۸]. گیاه اسطوخودوس حاوی انسانس آنتوسیانین، فیتواسترول، قندها، مواد معدنی، اسید کوماریک، اسید گلیکولیک، اسید والریک، اسید اورسولیک، هرنیارین، کومارین و تانن است [۲].

کمیت و کیفیت انسانس در گونه‌های مختلف اسطوخودوس بسته به عوامل مختلف از جمله شرایط اکولوژیکی [۱۶-۱۴] نوع اندام گیاهی و شرایط کشت [۱۸، ۱۷، ۷]، تنیش‌های زنده و غیرزنده [۲۰، ۱۹]، روش استخراج انسانس [۱۰، ۲۲، ۲۱، ۱۰]، وضعیت تغذیه گیاه [۲۳، ۲۲] و مکان [۲۴] متفاوت است. ترکیبات مهم و مشابه به دست آمده از انسانس اسطوخودوس، در کشورهای مختلف شامل لینالیل استات، لینالول، لاوندولول، بورنیول، -۸.۱ سینئول، بتا-کاریوفیلن، لاونتول استات و کافور است که بسته به شرایط مختلف، فقط درصد ترکیبات تشکیل‌دهنده انسانس متغیر بوده است [۲۷-۲۵، ۱۲].

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 گل دار خشکشده (۵۰ گرم) با روش تقطیر با آب^۹ 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، آب گیری شد و در ظروف شیشه‌ای تیره پوشیده شده 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 تشکیل دهنده اسانس گیاه اسطوخودوس، از دستگاه کروماتوگرافی گازی و کروماتوگرافی گازی متصل به طیفسنج‌جرمی استفاده شد. مقدار ۰/۲ میکرولیتر توسط سرنگ ۱۰ میکرولیتری برداشته و به دستگاه کروماتوگرافی گازی تزریق شد. سپس درصد ترکیبات تشکیل دهنده 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 دی‌کلرومنتان رقیق شد و به دستگاه کروماتوگرافی گازی متصل شد. آن‌گاه به طیفسنج‌جرمی (GC-MS) تزریق شد و طیف‌های جرمی و کروماتوگرام‌های مربوطه بدست آمد. با استفاده از زمان بازداری، شاخص کواتس، مطالعه طیف‌های جرمی و مقایسه با ترکیب‌های استاندارد و استفاده از اطلاعات موجود در کتابخانه رایانه دستگاه کروماتوگراف متصل به طیفسنج‌جرمی و مقایسه آن‌ها با ترکیب‌های استاندارد انجام شد.

مشخصات دستگاه کروماتوگرافی گازی متعلق به طیفسنج‌جرمی^{۱۰}

از دستگاه کروماتوگرافی گازی متصل به طیفسنج‌جرمی 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 ۳۴ 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 پاب کم

کد شناسایی	نوع لیگاند	کد شناسایی	نوع لیگاند
۱۳۵۸۵	Isopulegol	۲۵۳۷	Camphor
۲۶۰۴۹	gamma-3-Carene	۶۶۵۴	alpha-Pinene
۶۱۰۱۶	Bergamal (Melonal)	۶۹۸۹	Thymol
۶۴۶۸۵	Isoborneol	۷۹۶۰	alpha Phellandrene
۸۰۷۹۲	Carvacrol acetate	۷۹۶۱	gamma-Terpinene
۹۱۴۵۶	beta-Thujone	۷۹۶۳	para Cymene
۹۴۲۲۱	trans-Carveol	۸۸۴۲	Citronellal
۱۱۶۹۸۳	1,3,8,-p-Menthatriene	۱۰۳۶۴	Carvacrol
۵۲۸۱۵۱۵	beta-Caryophyllene	۱۴۳۵۰	Caryophyllene epoxide
۵۳۱۷۵۷۰	Germacrene-D	۲۲۳۱۱	Limonene

یافته‌های بخش آزمایشگاهی

بازده و ترکیبات اسانس اسطوخودوس

اسانس به دست آمده از طریق روش تقطیر بخش گل آذین اسطوخودوس مایل به زرد-سبز بود و بازده آن $1/37$ درصد حجمی وزنی در شرایط آب و هوایی استان البرز بود. در جدول شماره ۲، ۴۱ ترکیب موجود در اسطوخودوس شناسایی شده توسط GC-MS نشان داده است که درصد از کل اسانس را دربر می‌گیرند. بیشترین میزان ترکیب در اسانس متعلق به ترانس کاروئول ($15/9$ درصد) بود و به دنبال آن ایزوپورنول ($7/7$ درصد)، $1, 8, 3$ -پارا-منتا-تریین ($7/3$ درصد) و ایزوپورنول ($6/9$ درصد) بودند.

مقدار کارواکرول استات $5/7$ درصد و مقدار گاما-۳-کارن $4/9$ درصد به دست آمد. مقدار تیمول و گاما-تریین به ترتیب $2/3$ و $2/2$ درصد بود. مقدار میرسن، سیس سایین و آلفا-هومولن کم (1 درصد) محاسبه شد. در تمام نمونه‌های تحلیل شده اسانس اسطوخودوس، محتوای لینالول و سیترال بسیار کم و در حدود $0/8$ درصد بود.

مهم‌ترین اجزای تشکیل‌دهنده اسانس اسطوخودوس در 2 دسته از جمله مونوتريین‌ها، سیس کوئی‌ترین‌ها، بنزوئیدها، کتون‌ها، بنزن‌ها، الكل‌ها و آلدهیدها گروه‌بندی شدند. بیشترین تعداد و مقدار ترکیبات مربوط به دسته مونوتريین‌ها (۲۲ ترکیب و 67 درصد بازده اسانس) بود و پس از آن بنزوئیدها (۶ ترکیب و $12/9$ درصد از بازده اسانس) و سیس کوئی‌ترین‌ها (۹ ترکیب و $11/6$ درصد از بازده اسانس) حاصل شد (جدول شماره ۲).

یافته‌ها

یافته‌های بخش کامپیوتوی

داده‌های غربالگری مجازی

در جدول شماره ۳، ۲۰ ترکیب ارائه شده است که به طور کامل با اشغال جایگاه فعال در پروتئین هدف مانند اسیدهای آمینه گلوتامین، 110 ، ایزولوسین 111 ، فنیل‌آلانین 114 و گلوتامات 236 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 $5/3$ -تا $5/1$ -تای 20 کیلوکالری بر مول است. علاوه بر این، تصویر شماره ۱ جایگاه تمام برهم‌کنش‌های موجود بر روی NMDAR با استفاده از 20 لیگاند (تصویر شماره ۱ الف) را ارائه می‌دهد و 3 نتیجه اول بهترین اتصال (پایین‌ترین انرژی اتصال) را نشان می‌دهد.

تحلیل‌های داکینگ مولکولی

آماده‌سازی لیگاندها

مختصات ورودی برای 20 ترکیب اسانس اسطوخودوس از داده پایگاه پاب‌کم به دست آمد (جدول شماره ۱).

آماده‌سازی گیرنده

زیروارد گیرنده GluN2B در نثوکورتکس و هیپوکامپ غالب است و در یادگیری و حافظه نقش بسیاری دارد، بنابراین ساختار کریستالوگرافی این گیرنده از پروتئین (PDB: 5EWJ) (PDB: RCSB) بازیابی می‌شود.

داکینگ با استفاده از نرم‌افزار پایرس موجود در اتوداک

اتوداک وینا توسط نرم‌افزار غربالگری مجازی پایرس برای انجام مطالعات برهم‌کنش مولکولی ترکیبات آنتاگونیست-NM DAR در اسطوخودوس توسط سیستم عامل ویندوز نسخه 7 و پردازنده دو هسته‌ای استفاده شد. 20 ترکیب که بیشترین فراوانی را در بخش‌های آزمایشگاهی نشان دادند برای انجام برهم‌کنش مولکولی انتخاب شدند. به منظور ارزیابی میل ترکیبی اجزای اسانس اسطوخودوس (به عنوان لیگاند) با باقی مانده‌های انتهای آمینوی زیروارد گیرنده GluN2B NMDA، از توابع نمره‌دهی و داکینگ یعنی (S, kcal / mol) ارائه شده توسط برنامه اتوداک استفاده شد.

مختصات جعبه شبکه $24/45$ ، $29/90$ و $37/61$ درجه $38/00/2$ ، $24/95/3$ درجه آنگستروم و مرکز شبکه شامل $24/87/2$ ، $1/87/2$ درجه آنگستروم بود. نرم‌افزار دیسکاوری استادیو برای رسم نمودارهای شماتیک 2 بعدی برای نمایش انواع مختلف تعامل بین NMDAR و لیگاند استفاده شد. به منظور ارزیابی نتایج داکینگ، از آنتاگونیست NMDAR آی芬پرودیل به عنوان شاهد مورد استفاده قرار گرفت. اثر متقابل GluN2B با آی芬پرودیل با استفاده از دیسکاوری استادیو بررسی شد. نتایج ما از لنگراندزی با باقی مانده‌های موجود در جایگاه‌های فعل آی芬پرودیل برای یافتن باقی مانده‌های مشترک بین آن‌ها و همچنین بررسی بهترین آنتاگونیست ترکیب گیاهی مقایسه شد. نتیجه هر مولکول متصل شده از نظر حداقل نمره نهایی (اثر متقابل نمره انرژی متصل به گیرنده-لیگاند) ارائه شده است.

پارامترهای دارویی

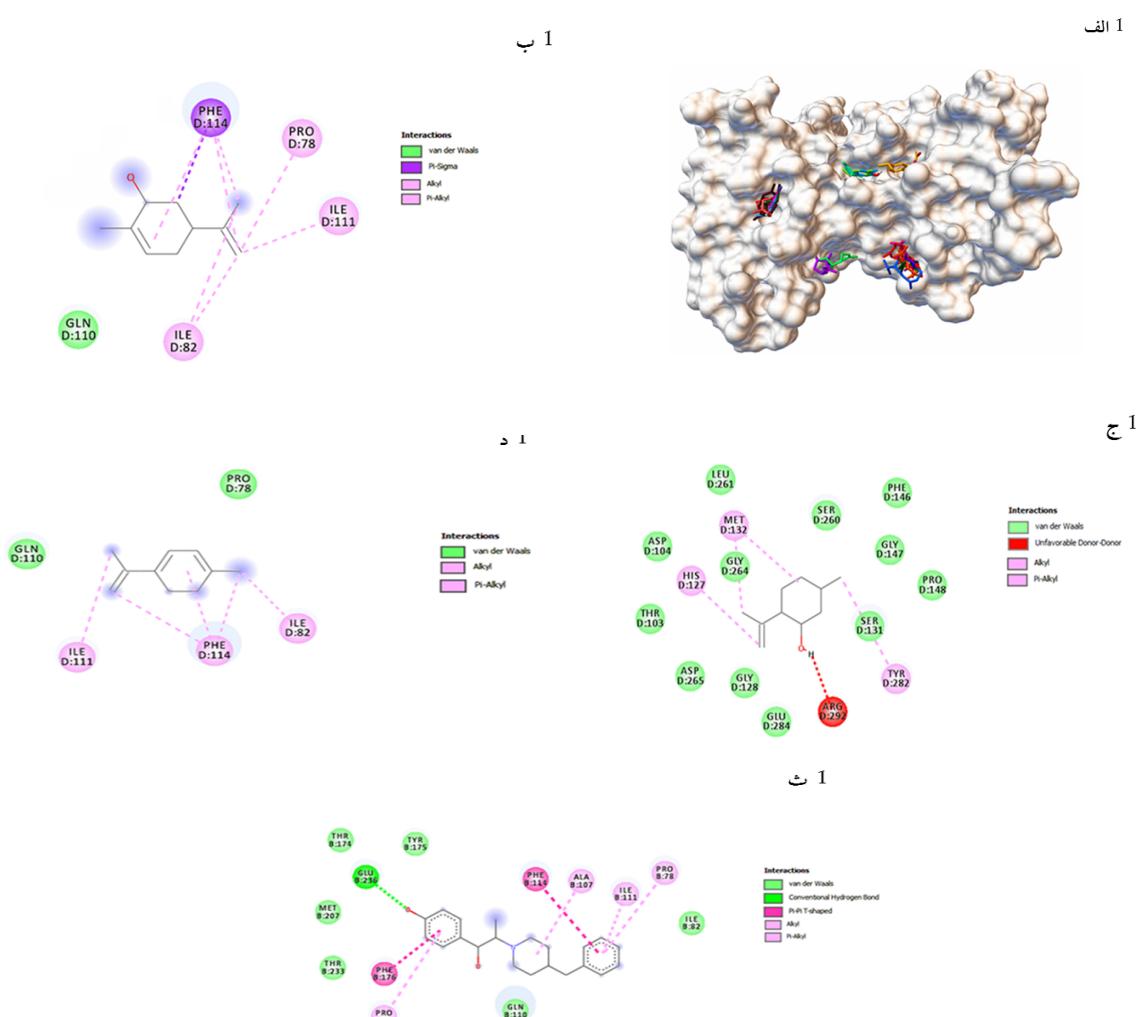
مطابق با قانون 5 گانه لیپینسکی، 20 ترکیب مهم از نظر خصوصیات دارویی مورد بررسی قرار گرفتند.

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

ردیف	ترکیبات	دسته	زمان بازداری (دقیقه)	شاخص بازداری	مقدار (درصد)	فرمول مولکولی	وزن مولکولی
۱	1,3-Octadiene	Monoterpenes	7/6	948	0/9	C8H14	110/1095
۲	alpha-pinene	Monoterpenes	9/8	1013	1/2	C10H16	136/1251
۳	1,Octen-3-ol	Alcohol	10/5	1023	0/8	C8H16O	128/1201
۴	Myrcene	Monoterpenes	11/0	1048	1/0	C10H16	136/1251
۵	gamma-3-Carene	Monoterpenes	11/3	1057	4/9	C10H16	136/2234-
۶	alpha Phellandrene	Monoterpenes	11/8	1071	1/3	C10H16	136/2234-
۷	para Cymene	Monoterpenes	12/2	1082	1/8	C10H14	134/1095
۸	Limonene	Monoterpene	12/6	1093	1/2	C10H16	136/2234-
۹	1,8-Cineole	Monoterpene	12/9	1102	0/9	C10H18O	154/2293-
۱۰	1,3,6-Octatriene	Monoterpenes	13/4	1116	1/2	C8H16	136/2234-
۱۱	Bergamal (Melonal)	Aldehydes	13/7	1125	1/1	C9H16O	140/2227
۱۲	gamma-Terpinene	Monoterpenes	14/1	1135	4/2	C10H16	136/2234-
۱۳	Linalool	Monoterpene	14/4	1143	0/8	C10H18O	154/2293-
۱۴	cis-Sabinene	Monoterpenes	14/8	1155	1/0	C10H16	136/2234-
۱۵	3-methyl-2(methyl-2-but enyl)	Benzene	15/7	1180	1/3	C11H14	136/2288
۱۶	beta-Thujone	Monoterpenes	16/3	1197	1/5	C10H16O	152/1201
۱۷	5-Hepten-1-ol	Monoterpene	17/4	1228	0/8	C7H14O	114/1094
۱۸	Camphor	Monoterpenes	17/8	1239	1/3	C10H16O	152/2234-
۱۹	Isopulegol	Monoterpene	18/2	1250-	7/7	C10H18O	154/2293-
۲۰	trans-Carveol	Monoterpenes	19/5	1287	10/9	C10H16O	152/2234-
۲۱	Citronellal	Monoterpenes	20/1	1304	1/2	C10H18O	154/2293-
۲۲	Isoborneol	Monoterpenes	20/4	1313	6/9	C10H18O	154/2293-
۲۳	Citronellol	Monoterpenes	21/8	1353	4/0	C10H20O	156/2602
۲۴	1,3,8,-p-Menthatriene	Monoterpenes	22/4	1371	7/3	C10H14	134/2181
۲۵	Citral	Monoterpenes	22/9	1386	0/8	C10H16O	152/2234-
۲۶	3,6,-Octadienoic acid	Benzenoids	23/2	1425	1/2	C10H16O2	168/2228
۲۷	Thymol	Benzenoids	25/1	1453	2/3	C10H14O	150/2175
۲۸	Carvacrol	Benzenoids	25/9	1478	1/6	C10H14O	150/1094
۲۹	Carvacrol acetate	Benzenoids	27/0	1513	5/7	C12H16O2	192/1150-
۳۰	2,6-Octadienoic acid	Benzenoids	28/1	1539	1/3	C10H16O2	140/-837
۳۱	beta-Caryophyllene	Sesquiterpenes	29/8	1607	1/7	C15H24	204/3510-
۳۲	Caryophyllene epoxide	Sesquiterpenes	30/3	1625	1/9	C15H24O	220/1827

ردیف	ترکیبات	دسته	زمان بازداری (دقیقه)	شاخص بازداری	فرمول مولکولی	وزن مولکولی	ارتباط
۳۳	Calamenene	Sesquiterpenes	۳۰/۷	۱۶۳۹	C15H22	۲۰۲/۳۳۵۱	
۳۴	alpha-Humulene	Sesquiterpenes	۳۱/۷	۱۶۷۵	C15H24	۲۰۴/۱۸۷۸	
۴۵	Germacrene-D	Sesquiterpenes	۳۷/۹	۱۶۲۱	C15H24	۲۰۴/۷۵۱۰	
۳۶	beta-Ionone	Ketone	۳۲/۴	۱۶۴۰	C13H20O	۱۹۲/۱۵۱۴	
۳۷	beta-Bisabolene	Sesquiterpenes	۳۹/۰	۱۶۷۹	C15H24	۲۰۴/۳۳۵۱۰	
۳۸	Eugenol	Benzoids	۳۵/۱	۱۸۰۸	C10H12O2	۱۶۴/۰۸۳۷	
۳۹	alpha-Murolene	Sesquiterpenes	۳۶/۶	۱۸۷۲	C15H24	۲۰۴/۳۳۵۱۰	
۴۰	beta-Cubebene	Sesquiterpenes	۴۰/۲	۲۰۳۸	C15H24	۲۰۴/۱۸۷۸	
۴۱	Neophytadiene	Sesquiterpenes	۴۳/۴	۲۲۰۴	C20H38	۲۷۸/۵۱۵۷	

مجله علمی پزشکی
جندي شاپور



تصویر ۱. میان‌کنش مولکولی بیشترین تمایل ترکیبات دارویی اسنس اسطوخودوس در ارتباط با گیرنده NMDA به‌وسیله نرمافزار دیسکاوری استادیو، الف. تمام جایگاه‌های میان‌کنش روی NMDAR اشغال شده توسط ۲۰ لیگاند. ب. ترانس کاروئول. ج. ایزوپولگول. د. پارا-منتا تریین. ث. آینپرودولیل.

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

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

محله علمی پژوهشی
جندي شاپور

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

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

سومین ترکیب مهم در داکینگ، ۸،۳،۱-پارا-منتا ترین است. این ماده حلقه سیکلوهگزادین دارد که با ایزولووسین ۸،۲ گلوتامین ۱۱۰، ایزولووسین ۱۱۱ و فنیلآلانین ۱۱۴ با باقی مانده‌های اسیدهای آمینه احاطه شده است (تصویر شماره ۱). 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. میان‌کنش بین (N2B) MDAR و آنتاگونیست آن یعنی آیفونپرو دیل در تصویر شماره ۱ ث نشان داده شده است. پرولین ۷۸، تیروزین ۱۰۹، گلوتامین ۱۱۰، ایزولووسین ۱۱۱، فنیلآلانین ۱۱۴، فنیلآلانین ۱۷۶، پرولین ۱۷۷، سرین ۱۳۲ و گلوتامیک اسید ۲۳۶ در جایگاه فعل NMDAR شرکت دارند.

DAR و بنای فضایی پیچیده حاصل از داکینگ محاسبه شد. مطابق تصویر شماره ۱ج، حلقه سیکلوهگزان ایزولوگول توسط ترئونین ۱۰۳، آسپارتیک اسید ۱۰۴، هیستیدین ۱۲۷، گلیسین ۱۲۸، سرین ۱۳۱، فنیلآلانین ۱۴۶، متیونین ۱۳۲، سرین ۲۶۰، گلیسین ۲۶۴، آسپارتیک اسید ۲۶۵، آرژینین ۲۹۲ گلوتامیک اسید ۲۸۴ و تیروزین ۲۸۲ از طریق میان‌کنش آب گریز احاطه می‌شود و آن‌ها نیز با استفاده از دو پیوند هیدروژنی مانند گلوتامیک اسید ۱۳۹ و سرین ۱۴۱ در میان‌کنش درگیر هستند. تمام اتم‌های کربن و اکسیژن حلقه سیکلوهگزان مربوط به ایزولوگول در اتصال شرکت می‌کنند.

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

Log S (Silicos-IT class)	Consensus Log P < 5	TPSA $\leq 120 \text{ Å}^2$	اعطا ف پذیری مولی 40-130	دهنده پیوند هیدروژنی < 5	پذیرنده پیوند هیدروژنی < 10	MW ≤ 500 Dalton	مولکول
Soluble	۲/۳۸	۲۰/۲۳	۴۷/۲۸	۱	۱	۱۵۲/۲۳	trans-Carveol
Soluble	۲/۴۲	۲۰/۲۳	۴۷/۷۶	۱	۱	۱۵۴/۲۵	Isopulegol
Soluble	۲/۹۹	.	۴۶/۶۵	.	.	۱۳۴/۲۲	1,3,8,-p-Menthatriene
Soluble	۲/۹۲	۲۰/۲۳	۵۰/۸۷	۱	۱	۱۵۶/۲۷	Citronellal
Soluble	۳/۰۱	۲۶/۴	۵۷/۴۹	.	۲	۱۹۲/۲۵	Carvacrol acetate
Soluble	۲/۳۲	.	۴۵/۲۲	.	.	۱۳۶/۲۳	gamma-3-Carene
Soluble	۲/۳۸	۲۰/۲۳	۴۶/۴	۱	۱	۱۵۴/۲۵	Isoborneol
Soluble	۲/۳۵	.	۴۷/۱۲	.	.	۱۳۶/۲۳	gamma-Terpinene
Soluble	۲/۸	۲۰/۲۳	۴۸/۰۱	۱	۱	۱۵۰/۲۲	Thymol
Soluble	۲/۵	.	۴۵/۹۹	.	.	۱۳۴/۲۲	para Cymene
Soluble	۲/۲۵	۱۷/۰۷	۴۵/۹	.	۱	۱۵۲/۲۳	beta-Thujone
Soluble	۲/۲۷	۱۷/۰۷	۴۵/۶۴	.	۱	۱۵۲/۲۳	Camphor
Soluble	۲/۲۴	.	۲۲/۴۵	.	.	۱۳۶/۲۳	alpha-Pinene
Soluble	۲/۲۷	.	۴۷/۱۲	.	.	۱۳۶/۲۳	alpha Phellandrene
Soluble	۳/۲۷	.	۴۷/۱۲	.	.	۱۳۶/۲۳	Limonene
Soluble	۲/۲۲	۱۷/۰۷	۴۵/۱	.	۱	۱۴۰/۲۲	Bergamal (Melonal)
Soluble	۴/۲۴	.	۶۸/۷۸	.	.	۲۰۴/۲۵	beta-Caryophyllene
Soluble	۳/۶۸	۱۲/۵۳	۶۸/۲۷	.	۱	۲۲۰/۲۵	Caryophyllene epoxide
Soluble	۴/۳	.	۷۰/۶۸	.	.	۲۰۴/۲۵	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 لیپینیسکی

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

جندي شاپور

پیوند هیدروژنی کمتر از ۱ را نشان دادند. انعطاف‌پذیری 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^۱ در یک مولکول به عنوان مجموع سطوح اتم‌های قطبی (مموملاً اکسیژن، نیتروژن و هیدروژن‌های متصل شده) تعیین می‌شود. این توصیف کننده ارتباط با حامل مولکولی غیرفعال را از طریق غشاها 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 با استفاده از مولکولی ترکیبات اسانس اسطوخودوس (جدول شماره ۴) و بررسی شد [۴۱-۳۹]. بر اساس نتایج به دست آمده، تمام ترکیبات اسانس اسطوخودوس، دارای وزن مولکولی کمتر از ۵۰۰ دالتون 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 مشاهده شده در اجزای انسانس اسطوخودوس در تحقیق حاضر ممکن است به دلیل عوامل مختلف محیطی، نُنتیکی (زنوتیپ گیاه و رقم)، کموتایپ‌ها و وضعیت تغذیه‌ای گیاهان باشد [۴۷].

برای آگاهی بیشتر در مورد ترانس کاروئول به عنوان بالاترین ترکیب شناسایی شده در انسانس اسطوخودوس، قابل ذکر است که کاروئول یک الکل ترپنoid طبیعی است که یکی از ترکیبات اصلی انسانس گونه نعنای دشتی است. کاروئول، عطر و بو بسیار مشابهی با گیاهان نعنای دشتی و زیره دارد. بنابراین، به عنوان رایحه در لوازم آرایشی و به عنوان یک افزودنی معطر و طعم‌دهنده در صنایع غذایی استفاده می‌شود [۴۸]. همچنین مشخص شده است که کاروئول، فعالیت ضد میکروبی دارد و اثرهای درمانی در پیشگیری از سلطان پستان رانشان می‌دهد و از بروز آن جلوگیری می‌کند [۴۹]. 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 آس)-۳-متیل-۶-(پروپ-۱-ان-۲-ایل) سیکلوهگ-۳-آن-۱،۲-دیول، فعالیت قوی ضد پارکینسونی در مدل‌های حیوانی دارد [۵۲]. این ترکیب، به دسته ترکیبات آلی معروف به منتان-مونوتربنیدها تعلق دارند. این‌ها منتوترپنوتیلهایی با ساختار مبتنی بر ارتو، متا یا پارا-منتان هستند. پارا-منتان به ترتیب از حلقه سیکلوهگزان 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 آنکلیل از پارامنتان‌ها به وجود می‌آیند. (+) - ترانس کاروئول بخشی از متابولیسم آسید آراشیدونیک، متabolیسم آسید لینولئیک، متabolیسم رتینول و مسیر سیناپس سروتونرژیک است. این ماده، به عنوان سوبستراتی برای سیتوکروم P450 2C9 و سیتوکروم P450 2C19 محسوب می‌شود [۵۳]. اما نتایج ما نشان داد گاما-۳-کارن، آلفا پینن، لیمونن، بتا-کاریوفیلن، کاریوفیلن اپوکسید و ژرماترون-D موادی هستند که CYP P450 2C9 را مهار می‌کنند و همچنین اپوکسید کاریوفیلن می‌تواند سیتوکروم P450 2C19 را مهار سازد.

شایع‌ترین زوال عقل مربوط به سن در جهان، بیماری آزالیمر است. پیشرفت این بیماری با آسیب تدریجی عملکرد و ساختار هیپوکامپ و نوکورتکس همراه است که در حافظه و شناخت درگیر هستند [۵۴]. از ویژگی‌های بارز این بیماری، می‌توان به پلاگ آمیلوبید بتا و هیپرفسفیریله شدن تا، التهاب عصبی، استرس اکسیداتیو و سرانجام مرگ سلول‌های عصبی اشاره کرد. این تغییرات به فعل سازی NMDARs مربوط می‌شود [۵۹]. یکی از گیرندهای گلولئات اینوتروپیک که کانال‌های دریچه‌دار کاتیونی هستند، گیرندهای ان متیل دی آسپارتیک اسید است که در پیشرفت سیستم عصبی مرکزی نقش مهمی دارد [۳۳].

مربع محاسبه شد. یک داروی بالینی باید یک تعادل مناسبی از حلالیت در آب و حلال‌های غیرقطبی داشته باشد. حلالیت نسبی به طور سنتی به عنوان ضریب شرکت، P_e 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 انسانس اسطوخودوس این مشخصات را داشتند. بتا-کاریوفیلن و ژرماترون-D در سد مغز خون قابل نفوذ نیستند، اما ۱،۲،۳-پارا-متاترین، گاما-۳-کارن، گاما-ترپین، پارا-سیمن، آلفا-پینن، آلفا فلاندرن، لیمونن، بتا-کاریوفیلن و ژرماترون-D به میزان ناچیزی توسط دستگاه گوارش جذب می‌شوند، اما بقیه نفوذپذیری مناسبی را در سد خونی-معزی و دستگاه گوارش نشان می‌دهند. یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که بتا-کاریوفیلن و کاریوفیلن اپوکسید، مهارکننده‌های CY-P2C19 بودند و گاما-۳-کارن، آلفا پینن، لیمونن، بتا-کاریوفیلن و کاریوفیلن اپوکسید، مهارکننده‌های CYP2C9 محسوب می‌شوند، تیمول مهارکننده CYP1A2 و درنهایت CYP2D6 توسط پارا-سیمن مهار شد.

بحث

نتایج فعلی به دست آمده در عملکرد انسانس اسطوخودوس از مقدار میانگین جهانی (۱/۳۴ درصد)، کمی بیشتر بود [۴۲]. مانتووانی و همکاران محتوای انسانس برگ‌های تازه اسطوخودوس را در بزریل ۰/۲۸ درصد گزارش کردند [۷] که پایین تر از مطالعه حاضر بود. بازده انسانس اسطوخودوس مطالعه حاضر نیز از منطقه جنوب ایران بیشتر شد [۴۳]. در حالی که بازده انسانس گل خشکشده از مناطق مختلف در لهستان ۱/۷۸ و ۲/۰۴ درصد بالاتر از نتایج این پژوهش بود [۱۷].

اجزای اصلی انسانس اسطوخودوس در مطالعه حاضر با اصلی ترین اجزای انسانس اسطوخودوس جمع‌آوری شده از سایر مناطق ایران و کشورها تفاوت دارد، به طوری که به عنوان مثال عدمه ترین ترکیبات شناسایی شده انسانس اسطوخودوس در جنوب‌شرقی بزریل شامل بورنول (۲۲/۴ درصد)، اپی‌آلفا-میورولول (۱۳/۴ درصد)، آلفابیس ابولول (۱۳/۱ درصد)، پروکوسن (۱۳ درصد) و ۸،۱-سیننول (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 برنتول، لینالول، سیترال و ۸،۱-سیننول کمی پایین‌تر بود. ترکیبات مختلف و اجزای کل انسانس ارقام اسطوخودوس در کشورهای مختلف تجزیه شده است [۷، ۱۷، ۲۵، ۲۶].

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، تحلیل ترکیبات اسانس اسطوخودوس کشت‌شده به صورت ارگانیک در شرایط اقلیمی استان البرز توسط کروماتوگرافی گازی-طیف‌سنگی جرمی نشان داد که ۴۱ ترکیب، ۹۵/۵ درصد از کل اسانس را در بر می‌گیرد. ترکیب اصلی شناسایی شده در اسانس اسطوخودوس، ترانس کاروئول و به دنبال آن ایزوپولگول، ۱-پار-منتاتین، ایزوپورنول و کارواکرول استات بود، در حالی که لینالول، سیترال، بتا-آیون، اژنول، ۱-اکتان-۳-آل و ۵-هپتن-۱-آل در مقادیر بسیار کمی حضور داشتند. بنابراین کامفور، تیمول، بتا-توجون و ترانس کاروئول می‌توانند به عنوان یک هدف اصلی بالقوه برای مهار NMDAR، بهبود یادگیری و حافظه در بیماری‌های عصبی انتخاب شوند.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

با توجه به اینکه مطالعه حاضر روی تجزیه ترکیبات گیاهی دارویی از طریق دستگاه آنالیز فیتوشیمیایی و شبیه سازی 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.

مشارکت‌نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت داشته‌اند.

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 انتهای آمینو گیرنده این متیل دی آسپارتیک اسید یعنی زیرگروه ۲B (NR2B)، اصلی‌ترین گیرنده عصبی انتقال‌دهنده عصبی در مغز پستانداران است **[۵۶]**. آنتاگونیست‌های NMDAR به عنوان 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 **[۶۰-۶۸]**.

چندین آنتاگونیست NMDAR مانند آی芬پروپیل، کتامین و اس-کتامین و یک آگونیست جزئی (دی‌سیکلوسرین) در کارآزمایی‌های بالینی افسردگی بررسی شده است. کتامین به طور گسترده موردمطالعه قرار گرفته است **[۶۱]**. مطالعه قبلی نشان داد که کتامین باعث افزایش انتقال گلوتامات می‌شود و باعث افزایش تشکیل سیناپس-LTP- مانند قشر جلوی مغز داخلی **[۶۲]**. افزایش گلوتامات خارج سلوی منجر به این فرضیه شد که ذراتی کم کتامین به طور انتخابی گیرنده‌های این متیل دی آسپارتیک اسید را بر روی نورون‌های گابا مسدود می‌کند که مانع انتقال گلوتامات می‌شوند **[۶۳]**.

آی芬پروپیل و مشتقهای آن به عنوان آنتاگونیست‌های غیرقابلیتی بسیار انتخابی از NMDAR‌های حاوی GluN2B عمل می‌کنند. آی芬پروپیل و ترکیبات مرتبط با آن به طور گسترده‌ای برای پروفایل دارویی NMDAR‌های طبیعی مورد استفاده قرار می‌گیرند و به عنوان 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 جانی بهتر از آنتاگونیست‌های pan-NM-DAR مانند کتامین نشان داده‌اند **[۶۶]**.

در آزمایشات شبیه‌سازی کامپیوترا، جایگاه‌های اتصال مشترک با کامفور، تیمول، آلفا‌فلاندرن، لیمون، گاما-۳-کارن، بتا-توجون، ترانس کاروئول، بتا-کاریوفیلین به اشتراک گذاشته شده است. کامفور، تیمول، بتا-توجون و ترانس کاروئول نشان دادند که بیشترین جذب گوارشی و ترانس کاروئول کمترین انرژی اتصال با NMDAR را دارند.

راپاستینیل به عنوان یک ترکیب مهم ضد افسردگی در علم روان‌پژوهشی استفاده می‌شود. این ترکیب، یک تعديل‌کننده 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 دیمیر فرصت‌های مختلفی را برای لیگاندها فراهم می‌آورد تا با GluN2B NMDAR 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, Śmigielski 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:10.2174/138955751466141127145820] [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 lavandin 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 temperature 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-JSFA20>3.0.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 Universității din Craiova-Biologie, Horticultura, Tehnologia Prelucrarii Produselor Agricole, Ingineria Mediului.* 2011; 16:488-91. [Link]
- [18] Seidler-àołkowska K, Mordalski R, Kucharski W, Kłcdzia B, Boćianowski 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] Torrabbeigi 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 Š, 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 Babes-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, Piwnica-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. *ChemMed Chem.* 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 trigotephras* (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. [\[DOI:10.2174/22103155066150908232137\]](#)
- [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, Čakić 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-Zsilavecz 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, Scialbola 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