



Docking effect of Terminalia chebula active ingredients on immune system cell receptors and immune system-responsible receptors in bone marrow mesenchymal cells

Ebrahimipour Zahra^{1*} 

¹M.Sc., Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

ABSTRACT INFO

Research Paper

Received: 28 Sep 2025

Accepted: 23 Nov 2025

ABSTRACT

Bone marrow mesenchymal cells are responsible for the production of white blood cells, red blood cells, platelets, and plasma and play an important role in the body's immune system. Terminalia chebula has immune-boosting properties, and reports on the effects of Terminalia chebula on the immune system confirm these properties. In order to investigate the effects of Terminalia chebula on the immune system, the main active ingredients of Terminalia chebula were selected and their effects on immune cell receptors and receptors responsible for the immune system in bone marrow mesenchymal cells were evaluated using molecular docking software. Docking results showed that most of the active ingredients of this plant, such as chebulic acid, ethyl gallate, proline, etc., especially the most active ingredient of Terminalia chebula, chebulic acid, have much lower binding energy than non-specific ligands that were randomly selected, on the receptors of immune system cells and the receptors responsible for the immune system in bone marrow mesenchymal cells. To further investigate the two bone marrow receptors ER and PPAR γ and their specific ligands Propanenitrile and Glitazone were compared with the ligand chebulic acid and its specific receptor VEGF. The results obtained from molecular docking interactions, such as lower binding energy and inhibition constant and more hydrogen bonds, can confirm the mechanism of the effect of Terminalia chebula on strengthening the immune system.

Key words: Bone marrow mesenchymal cell receptors, Docking, Ligands, Terminalia chebula.

How to cite this article:

Ebrahimipour Z. 2025. Docking effect of Terminalia chebula active ingredients on immune system cell receptors and immune system-responsible receptors in bone marrow mesenchymal cells. Journal of Advanced Researches in Medicinal Plants 2 (3): 57-68. (In Farsi)

DOI: 10.30479/armp.2025.22758.1049



©The Author(s).

Publisher: Imam Khomeini International University

ARMP is an open access journal under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

*Corresponding Author Email: zahra.ebmy1@gmail.com



اثر داکینگ ماده مؤثره‌های هلیله سیاه بر گیرنده‌های سیستم ایمنی در سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان

زهره ابراهیمی پور^{۱*}

^۱ کارشناسی ارشد، گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد

اطلاعات مقاله	چکیده
علمی-پژوهشی دریافت: ۱۴۰۴/۰۷/۰۶ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۹/۰۲	سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان مسئولیت ساخت گلبول‌های سفید، قرمز، پلاکت‌های خون و پلازما را بر عهده دارند و نقش مهمی را در سیستم ایمنی بدن دارا هستند. هلیله سیاه دارای خاصیت تقویت سیستم ایمنی است و گزارش‌های مبنی بر اثرات هلیله سیاه بر سیستم ایمنی مؤید این خواص است. به‌منظور بررسی اثرات هلیله سیاه بر سیستم ایمنی، ماده مؤثره‌های اصلی از هلیله سیاه انتخاب شدند و اثرات آن‌ها بر گیرنده‌های سلول‌های سیستم ایمنی و گیرنده‌های مسئول بر سیستم ایمنی در سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان با نرم‌افزارهای داکینگ مولکولی ارزیابی شدند. نتایج داکینگ نشان دادند که اکثر ماده مؤثره‌های این گیاه، مانند چبولیک اسید، اتیل گالات، پرولین و غیره، به‌خصوص بیشترین ماده مؤثره هلیله سیاه، یعنی Chebulic acid، به‌مراتب انرژی اتصال کمتری نسبت به لیگاندهای غیر اختصاصی (که به‌طور تصادفی انتخاب شدند) بر گیرنده‌های سلول‌های سیستم ایمنی و گیرنده‌های مسئول بر سیستم ایمنی در سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان دارند. برای بررسی بیشتر، دو گیرنده مغز استخوان (ER و PPARγ) و لیگاندهای اختصاصیشان (Propanenitrile و Glitazone) با لیگاند Chebulic acid و گیرنده اختصاصیش (VEGF) مقایسه شدند. نتایج به‌دست آمده از برهم‌کنش داکینگ مولکولی، مانند انرژی اتصال و ثابت مهار کمتر و پیوندهای هیدروژنی بیشتر، مشخص شد که می‌تواند تأییدی بر مکانیسم اثر هلیله سیاه بر تقویت سیستم ایمنی باشد. کلمات کلیدی: ترمینالیا چبولا، داکینگ مولکولی، گیرنده‌های سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان، لیگاندها.

استناد به این مقاله

Ebrahimipour Z. 2025. Docking effect of Terminalia chebula active ingredients on immune system cell receptors and immune system-responsible receptors in bone marrow mesenchymal cells. Journal of Advanced Researches in Medicinal Plants 2 (3): 57-68. (In Farsi)
DOI: 10.30479/armp.2025.22758.1049

حق مؤلف © نویسندگان
ناشر: دانشگاه بین‌المللی امام خمینی (ره)

* نشانی پست الکترونیکی نویسنده مسئول: zahra.ebmy1@gmail.com

مقدمه

خواص هلیله سیاه که با نام علمی ترمینالیا شناخته می‌شود، شامل بهبود سیستم گوارش، تقویت سیستم ایمنی، پاکسازی بدن و جلوگیری از سفید شدن زودرس مو، کاهش وزن، تنظیم اسید معده و کاهش التهاب گوارشی، بهبود سلامت قلب، سم‌زدایی کبد، کاهش علائم چرخه قاعدگی، پاکسازی رحم و حفظ سلامت پوست و مو است. این گیاه با داشتن مواد فعال طبیعی، مانند آنتی‌اکسیدان‌ها و مواد ضدالتهاب، به یکی از بهترین گزینه‌ها برای مراقبت از سلامت بدن تبدیل شده است (Malhotra and Singh, 2017). برای بهره‌مندی از معجزه هلیله سیاه، باید دوز مناسبی از آن را مصرف کنید. این گیاه در ترکیب با سایر داروهای مرسوم، اثرات ایمنی خوبی دارد که آن را برای بیماری‌های مختلف، به‌ویژه بیماری‌های قلبی - عروقی، مناسب می‌کند (Bag et al., 2013). اسید چولاریک و اسید چولیک از ترکیبات اصلی هلیله سیاه هستند (Yao et al., 2023). سیستم ایمنی بدن سخت کار می‌کند تا ما را سالم نگه دارد. وظیفه این سیستم دور نگه داشتن میکروب‌ها از بدن و از بین بردن آن‌ها و یا محدود کردن آسیب در صورت ورود آن‌ها به بدن است. سلول‌های بنیادی در مغز استخوان به گلبول‌های قرمز، پلاکت‌ها و انواع گلبول‌های سفید و سلول‌های دفاعی تبدیل می‌شوند. خون‌سازی به تشکیل اجزای سلولی خون گفته می‌شود. تمام اجزای سلولی خون از سلول‌های بنیادی خون‌ساز تولید می‌شوند. در فرد بالغ و سالم، تقریباً روزانه سلول‌های خونی جدید تولید می‌شوند تا سطح پایداری در گردش خون محیطی حفظ شود (Chapman and Zhang, 2023).

سلول‌های بنیادی خون‌ساز (¹HSCs) در قسمت مرکزی استخوان (مغز استخوان) قرار دارند و تواناییشان در ایجاد انواع مختلف سلول‌ها و بافت‌های خونی بالغ منحصر به فرد است. HSCها سلول‌های خودنوزا هستند و وقتی تمایز می‌یابند، برخی از آن‌ها دوباره به HSC تبدیل می‌شوند؛ بنابراین، سلول‌های بنیادی تمام نمی‌شوند. این پدیده تقسیم نامتقارن نامیده می‌شود (Morrison and Kimble, 2006; Dhanda et al., 2022). سایر HSCهای جدید (سلول‌های پیش‌ساز میلوئیدی و لنفوئیدی) می‌توانند از مسیرهای دیگر به یک یا چند نوع خاص از سلول‌های خونی تمایز یابند؛ اما نمی‌توانند خودشان سلول‌های خونی بسازند (Seita and Weissman, 2010).

¹ Hematopoietic Stem Cells

داکینگ مولکولی متدی است که به‌تازگی از آن در طراحی دارو بر پایه ساختار آن استفاده می‌شود؛ زیرا می‌تواند محل اتصال لیگاند و مولکول مورد نظر را پیش‌بینی کند و همچنین اطلاعاتی در زمینه نحوه اتصال نیز به کاربر می‌دهد. در پژوهشی مشابه تحقیق حاضر، اثر ضد توموری ترکیب تیموکینون ماده مؤثره اصلی سیاه‌دانه در مهار آنزیم هیستون داستیلاز به‌منظور مهار ایجاد سرطان و تقسیم سلول‌های توموری به روش بیوانفورماتیک بررسی شده است. در مطالعات داکینگ مشاهده شده است که این ماده مؤثره قادر به اتصال Active site آنزیم است (Badiei et al., 2017)؛ همچنین در پژوهشی مشابه، هدف مولکولی جدیدی با عنوان آنزیم اسکوالن مونو اکسیناز برای ترکیب تیموکینون ارائه شد و مسیرهای بیولوژیکی بالقوه که تحت تأثیر ترکیب تیموکینون قرار دارند، مانند مسیر سیگنالینگ اسفنگولیپید و مسیر چرخه سلولی، بررسی شدند (Gandomdoust, 2020). در این پژوهش به‌منظور بررسی اثر هلیله سیاه بر سیستم ایمنی بدن، داکینگ ماده مؤثره‌های هلیله سیاه، به‌خصوص چولیک اسید، بر گیرنده‌های سلول‌های ایمنی بدن انجام شده است.

مواد و روش‌ها

جمع‌آوری داده‌ها

در این مطالعه، داکینگ مولکولی بین لیگاندهای (ماده فعال) هلیله سیاه و گیرنده‌های سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان که مسئول تولید سلول‌های ایمنی در بدن هستند و همچنین گیرنده‌های خود سلول‌های ایمنی، انجام شده است.

فرم PDB لیگاندها (مواد مؤثر هلیله سیاه) از سایت Pubchem گرفته شده است و نام آن‌ها به شرح زیر است:

Arginine, Anthraquinone, Aspartic acid, Chebulic acid, Corilagin, Ellagic acid, Ethyl gallate, Flavonol glycoside, Glutamic acid, Glucose, Lysine, Mannitol, Proline, Tannic acid, Trihydroxybenzoic acid, Triterpenes, Vitamin E, Vitamin C.

گیرنده‌های مغز استخوان به شرح زیر انتخاب شدند: (گیرنده استروژن ER)، (گیرنده تیروزین کیناز KIT)، (گیرنده VDR)، (گیرنده Thy1)، (گیرنده PPARγ)، (گیرنده GCNF)، (گیرنده Ly-6).

و گیرنده‌های مسئول در سیستم ایمنی عبارت‌اند از:

Clec (Baccelli et al., 2024), Dnam (Cancrini et al.,

۱)؛ به‌عنوان مثال، خودنوسازی و تمایز HSC ($RAR\gamma, RXR$)، میلوپوئیز ($RAR\alpha, PPAR\gamma, ER\beta, Nur-77/Nor-1$)، اریتروپوئیز ($AR, GR, TR\alpha, RXR$)، لنفوپوئیز ($ER\beta, AR$) و لنفوپوئیز (T, VDR) همگی توسط عملکرد NRها تنظیم می‌شوند (Chute *et al.*, 2009).

گیرنده استروژن ER (Estrogen Receptor)

مشخص شده است که زنان در مقایسه با مردان، خطر ابتلا به بیماری‌های خودایمنی بیشتری دارند. استروژن اثرات خود را از طریق $ER\alpha$ و $ER\beta$ اعمال می‌کند. هر دو توسط سلول‌های ریز محیط مغز استخوان بیان می‌شوند و اثرات استروژن بر پیش‌سازهای خون‌ساز ممکن است توسط $ER\beta$ واسطه‌گری شود. $ER\beta$ تنظیم‌کننده‌ای منفی و مهم سلول‌های پیش‌ساز خون‌ساز است (Santana-Sánchez *et al.*, 2024).

گیرنده تیروزین کیناز KIT

گیرنده KIT نشانگر سطح سلولی مهمی است که برای شناسایی انواع خاصی از پیش‌سازهای خون‌ساز (خون) در مغز استخوان استفاده می‌شود. به‌طور خاص، سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSC)، پیش‌سازهای پرتوان (MPP) و پیش‌سازهای میلوئیدی مشترک (CMP)، سطوح بالایی از KIT را بیان می‌کنند. پیش‌سازهای لنفوئیدی مشترک (CLP) سطوح سطحی پایینی از KIT را بیان می‌کنند. همچنین KIT اولین پیش‌سازهای تیموسیت را در تیموس شناسایی می‌کند (پیش‌سازهای اولیه رده

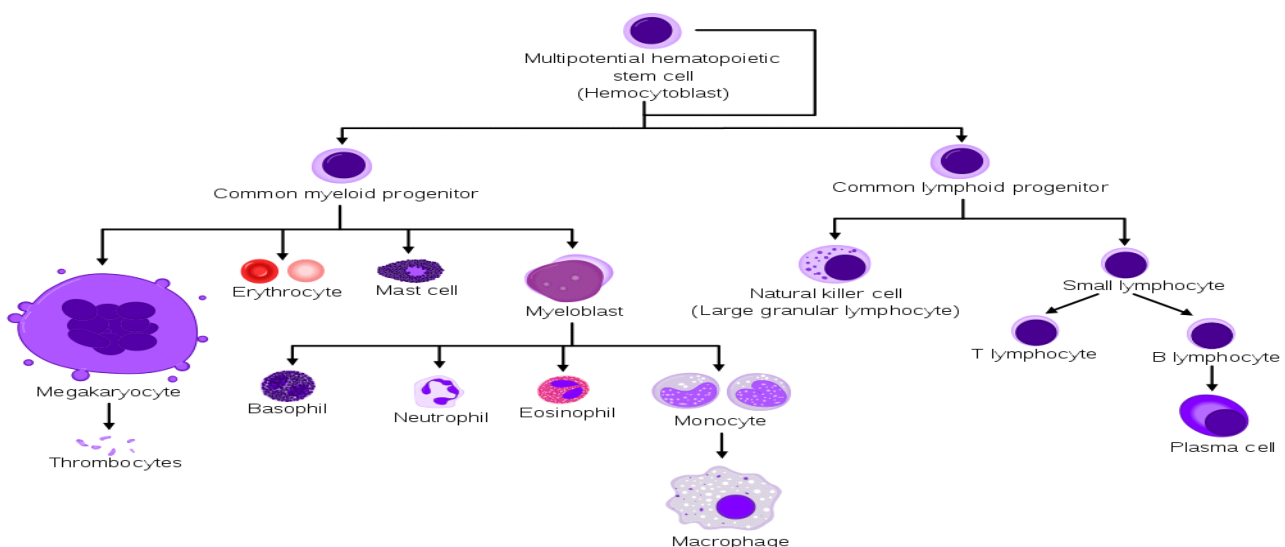
2019), Integrin Alpham (ITGA1, 2025), LIR9 (Borges *et al.*, 2003), Ox40 (Ishii *et al.*, 2010), T11(Hünig *et al.*, 1987).

برای مطالعه دقیق‌تر، دو مورد از گیرنده‌ها ($PPAR\gamma$, ER) با لیگاندهای اختصاصیشان که از مقالات (Meyers *et al.*, 2001; Li *et al.*, 2005) انتخاب شده‌اند، با لیگاند اسید چربولیک و گیرنده اختصاصی‌اش که از مقاله Chopra (Chopra *et al.*, 2022)، مقایسه شدند که نتایج آن در بخش بعدی ارائه شده است.

شرح گیرنده‌های مغز استخوان

معرفی گیرنده‌های هسته‌ای NRs (Nuclear receptors)

گیرنده‌های هسته‌ای NRs طیف وسیعی از فرایندهای بیولوژیکی، از جمله عملکرد و توسعه سلول‌های سیستم‌های خون‌ساز و ایمنی، مانند گلبول‌های قرمز، مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها را تنظیم می‌کنند. گیرنده‌های هسته‌ای (NRs) را می‌توان بر اساس مکانیسم عمل و توزیع درون‌سلولی به دو دسته کلی طبقه‌بندی کرد؛ گیرنده‌های هسته‌ای واقع در سیتوزول (NR نوع I) یا گیرنده‌های واقع در هسته (NR نوع II). یکی از عملکردهای NRها در تنظیم سرنوشت سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCها)، سلول‌های خودنوساز و پرتوان است که در طول زندگی فرد به کل خون و سیستم ایمنی تبدیل می‌شوند. مطالعات نشان می‌دهند که چندین NR نقش دقیق و مکمل در تنظیم تقریباً همه انواع سلول در سلسله‌مراتب خون‌سازی دارند (شکل



شکل ۱- خون‌سازی چند پتانسیلی (هموسیتوبلاست‌ها) (Biopedia.org, 2020)

T (ETP/DN1) و تیموسیت‌های DN2، سطوح بالایی از c-Kit را بیان می‌کنند (Shin et al., 2014).

گیرنده VDR

با توجه به اثر تنظیمی ویتامین D3 بر سیستم ایمنی، این ویتامین از طریق گیرنده ویتامین D (VDR) عمل می‌کند. استخوان هدفی برای ویتامین D است و همان‌طور که انتظار می‌رود، گیرنده ویتامین D (VDR) در استئوبلاست‌ها بیان می‌شود (Artusa and White, 2024).

گیرنده Thy1

گیرنده Thy1 در سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان بیان می‌شود. ژن کدکننده یک گلیکوپروتئین سطح سلولی و عضوی از ابر خانواده پروتئین‌های ایمونوگلوبولین را کد می‌کند. پروتئین کد شده به‌طور گسترده به‌عنوان نشانگر سلول‌های بنیادی خون‌ساز استفاده می‌شود. تکثیر سلول‌های T و سنتز سیتوکین در پاسخ به اتصال عرضی Thy-1 (CD90) با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال توسط یک mAb خاص، نقش Thy-1 را در فعال‌سازی لنفوسیت‌های T موش نشان می‌دهد (Moraes et al., 2016).

گیرنده PPAR γ

مطالعات تنظیم وابسته به PPAR γ ، متابولیسم استخوان را در داخل بدن نشان می‌دهد؛ به‌طوری که کمبود PPAR γ با تحریک استئوبلاست‌زایی از پیش‌سازهای مغز استخوان، توده استخوانی را افزایش می‌دهد. PPARها تنظیم‌کننده‌های کلیدی متابولیسم، تمایز، تکثیر و تعیین سرنوشت انواع مختلف سلول‌های ایمنی را هدایت می‌کنند. تحقیقات نشان می‌دهد که NRها ممکن است به‌عنوان پیام‌رسان‌های ثانویه در تعامل بین میکروب‌ها و سلول‌های اپیتلیال روده میزبان عمل کنند. این ایده از این مشاهده ناشی می‌شود که باکتری‌های هم‌زیست، بیان PPAR γ را در سلول‌های اپیتلیال روده بزرگ افزایش می‌دهند و از این طریق می‌توانند با مهار فعالیت NF- κ B با نام کامل «فاکتور هسته‌ای تقویت‌کننده زنجیره سبک کاپا از لنفوسیت‌های B فعال شده» از طریق PPAR γ ، التهاب را کاهش دهند (Han et al., 2017).

گیرنده GCNF

جالب توجه است که به نظر می‌رسد GCNF از طریق تعدیل متیلاسیون DNA، سرکوب بیان پروتئین Oct4 را میانجیگری می‌کند. روی هم رفته، این داده‌ها نشان می‌دهند که GCNF برای

سرکوب ژن‌های پرتوان و در شروع تمایز سلول‌های ES ضروری است. Sox2 و FGF4 به‌طور غیر مستقیم توسط GCNF از طریق Oct4 تنظیم می‌شوند. از نظر مکانیسمی، SOX2، تکثیر، بقا، تهاجم/متاستاز، بنیادینگی سرطان و مقاومت دارویی را افزایش می‌دهد؛ بنابراین، SOX2 هدف ضد سرطانی جذاب است. در سلول‌های T CD4، چهار گیرنده NR، GCNF، PPARgamma، PPARalpha7 و RevErbeta، با یکدیگر همبستگی بالایی دارند ($P < 0.0001$). با وجود تنوع بیان NR در سلول‌های ایمنی، نتایج نشان می‌دهد که برخی از گیرنده‌های NR ممکن است در سلول‌های ایمنی انسان تنظیم شوند (Schote et al., 2007).

ساختار و بهینه‌سازی انرژی آن

با توجه به مطالعه تعامل گیرنده، لیگاند باید از نظر انرژی ساختار در پایدارترین حالت باشد. قبل از مطالعه نهایی، تمامی لیگاندها و مولکول‌های گیرنده از نظر انرژی ساختار با استفاده از سایت و نرم‌افزار Yasara بهینه شدند. ساختار اصلی پروتئین‌های مورد مطالعه با از بین بردن اتم‌های غیر پیونددهنده، هیدروژن‌های غیر قطبی و تثبیت آن‌ها با استفاده از نرم‌افزار AutoDockTools-1.5.7، از نظر انرژی ساختار بهینه‌سازی شدند.

داکینگ مولکولی

به‌منظور ارزیابی قابلیت ماده مؤثره‌های هلیله سیاه در برهم‌کنش با گیرنده‌های مسئول بر سیستم ایمنی، از روش داکینگ مولکولی با استفاده از نرم‌افزار AutoDock Vina استفاده شد. پارامترهای استفاده‌شده برای انجام داکینگ مولکولی در مطالعه حاضر به‌منظور به حداقل رساندن خطا برای تمامی ماده مؤثره‌های مورد بررسی، ثابت و به‌صورت نوع داکینگ استاندارد، تعداد دفعات برهم‌کنش ۴۰ بار با قابلیت بررسی میان کش‌های هیدروژنی - الکتروستاتیکی و واندروالسی در کل جایگاه فعال گیرنده‌ها انجام شد. داکینگ گیرنده‌های سیستم ایمنی با لیگاندهای هلیله سیاه با داکینگ گیرنده‌های سیستم ایمنی با لیگاندهای به‌طور تصادفی انتخاب‌شده مقایسه شدند. برای بررسی بیشتر، چند گیرنده با لیگاند اختصاصیشان و لیگاند منتخب با گیرنده اختصاصی‌اش مقایسه شدند.

نتایج و بحث

برای بررسی داکینگ ماده مؤثره‌های هلیله سیاه بر سیستم

جدول ۱- انرژی اتصال تعامل گیرنده‌های سیستم ایمنی با لیگندهای منتخب هلیله سیاه (اسید چبولیک، اتیل گالات و پرولین)

گیرنده	Binding Affinity of Chebulic acid (kcal/mol)	Binding Affinity of Ethyl gallate (kcal/mol)	Binding Affinity of proline (kcal/mol)
ER	-۸٫۱	-۹٫۲	-۹٫۲
KIT	-۸٫۱	-۹٫۲	-۹٫۲
VDR	-۷٫۱	-۶٫۷	-۶٫۷
Thy1	-۸٫۶	-۸٫۲	-۷٫۸
PPARY	-۸٫۶	-۸٫۲	-۷٫۸
GCNF	-۹	-۷٫۶	-۷٫۶
Iy-6	-۶٫۴	-۵٫۷	-۵٫۷
CLEC	-۷٫۸	-۶٫۸	-۶٫۸
DNAM	-۸٫۵	-۷٫۲	-۷٫۲
Integrinalpham	-۵٫۵	-۴٫۹	-۴٫۹
ox40	-۷٫۹	-۶٫۳	-۶٫۳
VEGF	-۷٫۴	-	-

مورد نیاز برای اشغال ۵۰٪ از این گیرنده‌ها است. هرچه KI برای دارویی خاص در گیرنده‌ای خاص پایین‌تر باشد، میل اتصال آن دارو برای آن گیرنده قوی‌تر است. یک KI پایین‌تر به این معنی است که این دارو حتی در صورت وجود دارو در غلظت‌های پایین‌تر می‌تواند ۵۰٪ از گیرنده‌ها را اشغال کند.

نتایج به‌دست آمده در جدول ۲ نشان می‌دهد که ثابت مهری لیگاند چبولیک اسید برای گیرنده‌های ER و PPARY از ثابت مهری لیگندهای اختصاصی آن‌ها (Propanenitrile) کمتر شده است که نشان از میل پیوندی قوی لیگاند چبولیک اسید با این گیرنده‌ها دارد. ثابت مهری گیرنده VEGF با لیگاند اختصاصی‌اش، چبولیک اسید، برای مقایسه داده شده است. هرچه پیوندهای هیدروژنی بین گیرنده‌ها و لیگاند‌ها بیشتر باشد، میل اتصال بیشتر می‌شود (Baranauskienė et al., 2019).

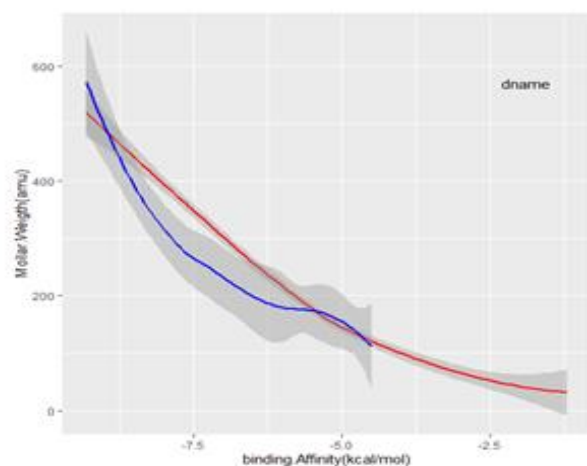
همان‌طور که در جدول ۳ مشاهده می‌شود، پیوند هیدروژنی گیرنده‌های ER و PPARY با چبولیک اسید از لیگاند اختصاصی آن‌ها بیشتر شده است و پیوند هیدروژنی گیرنده VEGF با لیگاند اختصاصی‌اش، چبولیک اسید، برای مقایسه داده شده است. Donor همان دهنده هیدروژن در پیوند هیدروژنی است که مشخص شده است کدام یک (لیگاند یا گیرنده) دهنده هیدروژن بوده‌اند.

ایمنی بدن، انرژی اتصال هرکدام از گیرنده‌های پروتئینی سیستم ایمنی بدن (از نظر وزن مولی برای لیگاند‌های منتخب هلیله سیاه) با انرژی اتصال انتخاب‌شده به‌طور تصادفی از سایت Pubchem (از نظر وزن مولی برای هزار لیگاند)، مقایسه شدند. نمودار مربوط به هر گیرنده پروتئینی سیستم ایمنی بدن به شکل مجزا با حروف الف تا ی نشان داده شده است.

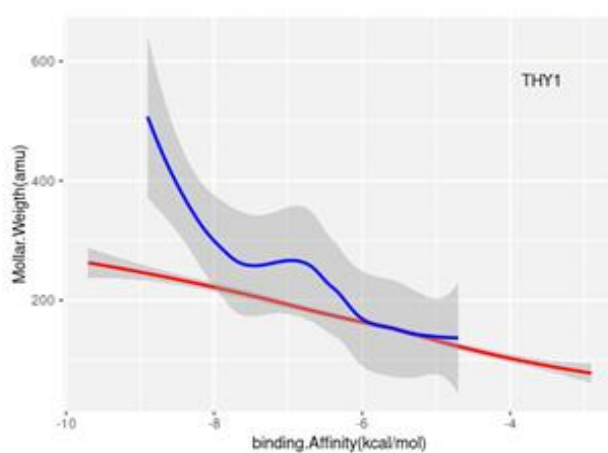
همان‌طور که از نمودارهای شکل ۲ مشاهده می‌شود، در بیشتر نقاط روی نمودار، انرژی اتصال لیگاند‌های هلیله سیاه پایین‌تر از لیگاند‌های تصادفی گرفته‌شده از Pubchem بود و این نشانگر تمایل بیشتر لیگاند‌های هلیله سیاه به تعامل با گیرنده‌های سیستم ایمنی است. میان هجده ماده مؤثره فعال هلیله سیاه که به‌عنوان لیگاند‌ها مورد مطالعه قرار گرفتند، سه لیگاند (اسید چبولیک، اتیل گالات و پرولین) بهترین تعامل با گیرنده‌های مورد مطالعه را داشتند. نتایج اتصال با کمترین (root-mean-square error) (RMSE) به‌عنوان بهترین موقعیت اتصال لیگاند به گیرنده با کمترین انرژی اتصال انتخاب شدند. از بین لیگاند‌های هلیله سیاه، لیگاند چبولیک اسید با بهترین نتایج اتصال به‌عنوان لیگاند کنترل انتخاب شد. در پژوهشی مشابه از بین نه ترکیب ماده مؤثره سیاه‌دانه، پیش‌بینی می‌شود دی‌تیموکینون قوی‌ترین اتصال‌دهنده آنزیم ۴-DPP باشد که کمپلکسی با بیشترین پایداری با کمترین انرژی (۶٫۲۱۷۳۰۸۰۴- کیلوکالری بر مول) تشکیل می‌دهد و تنها برهمکنش‌های واندروالسی در کمپلکس تشکیل‌شده با دی‌تیموکینون قابل درک است و وجود دو نیروی الکتریکی پیوند هیدروژنی (اهدآکننده H آمینواسیدهای GLU205 و GLU206 آنزیم) به‌ترتیب در فواصل ۲٫۶۱ و ۲٫۳۷ آنگستروم نشان می‌دهد که دی‌تیموکینون می‌تواند آنزیم DPP-4 را مهار کند (Daoud et al., 2019).

همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، انرژی اتصال تعامل اسید چبولیک با بیشتر گیرنده‌های سیستم ایمنی نسبت به گیرنده خاص اسید چبولیک، یعنی VEGF، منفی‌تر است که نشان‌دهنده تعامل خوب این لیگاند با گیرنده‌های مسئول تولید سلول‌های ایمنی در سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان و گیرنده‌های سلول‌های ایمنی است. از میان گیرنده‌ها، دو گیرنده پروتئینی ER و PPARY، به‌عنوان نمونه برای تحقیقات بیشتر انتخاب شده‌اند.

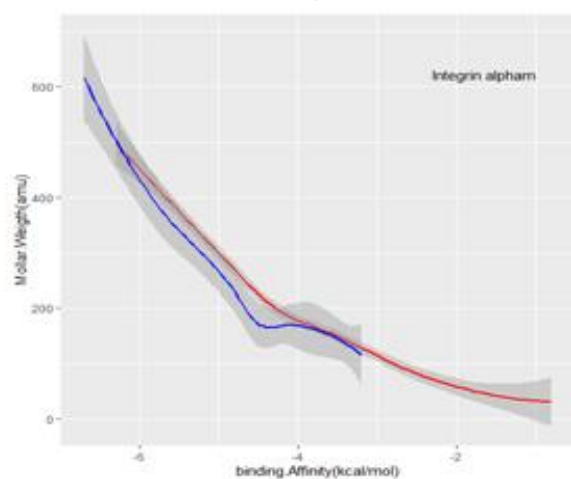
ثابت مهار یا KI اندازه‌گیری متداولی از میل (استحکام) است که با آن یک دارو به یک نوع خاص (زیرگروه) گیرنده متصل می‌شود. KI نشان‌دهنده غلظت دارو (در نانومول‌ها یا NM)



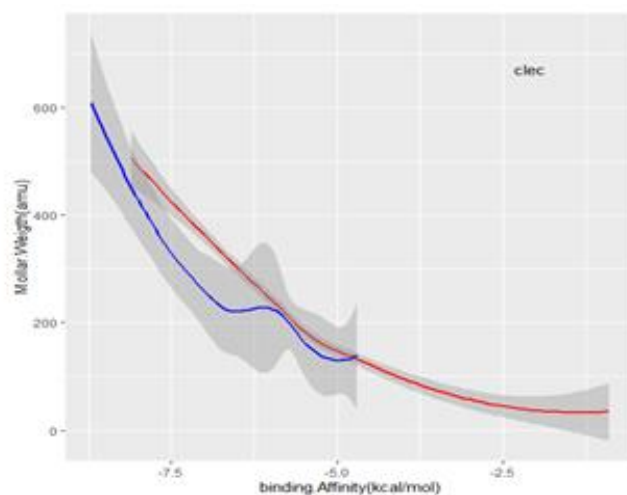
(ب)



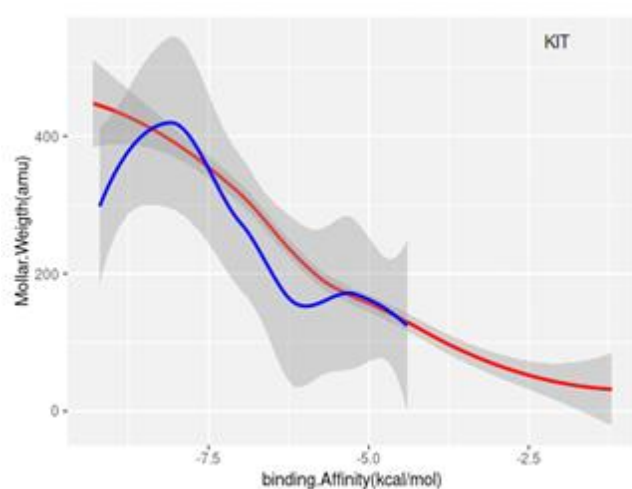
(الف)



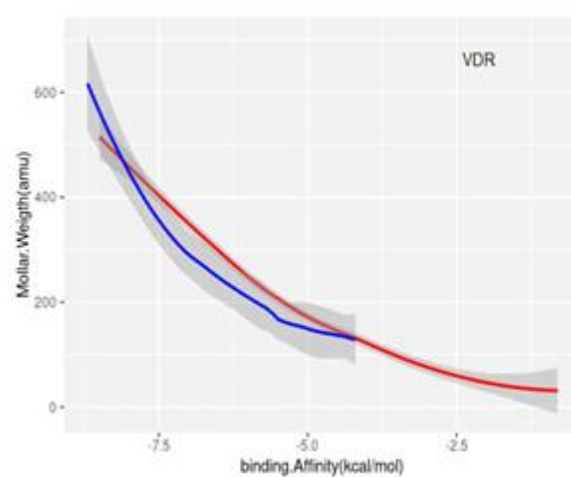
(د)



(ج)

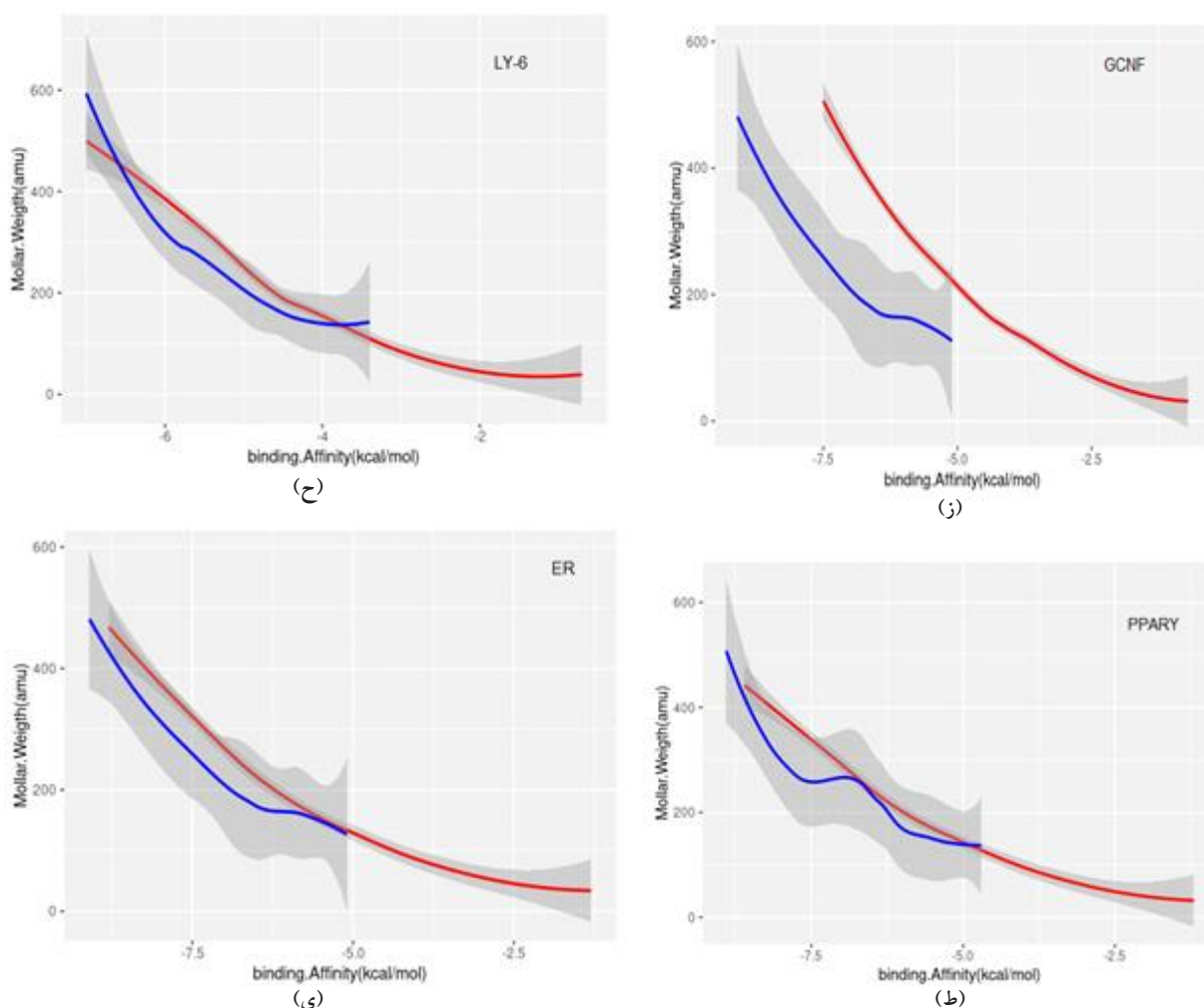


(و)



(ه)

شکل ۲- وزن مولی (AMU) در مقابل انرژی اتصال (KCAL/ MOL): نمودارها برای لیگندهای الف) Dnam، ب) Thy1، ج) Integrin alpham، د) Clec، ه) KIT، و) VDR، ز) Ly-6، ح) GCNF، ط) ER، ی) PPARy



شکل ۲ (ادامه) - وزن مولی (AMU) در مقابل انرژی اتصال (KCAL/ MOL)؛ نمودارها برای لیگندهای الف (Dnam، ب Thy1، ج Integrin alpha، د Clec، ه KIT، و VDR، ز Ly-6، ح GCNF، ط ER، ی PPARY)

جدول ۲- antib_constant (ki) ثابت مهار برای لیگاند Chebulic acid با گیرنده‌های ER و PPARY و گیرنده اختصاصی اش (VEGF) و لیگندهای Pro-panenitrile و Pioglitazone با گیرنده‌های اختصاصیشان (ER و PPARY)

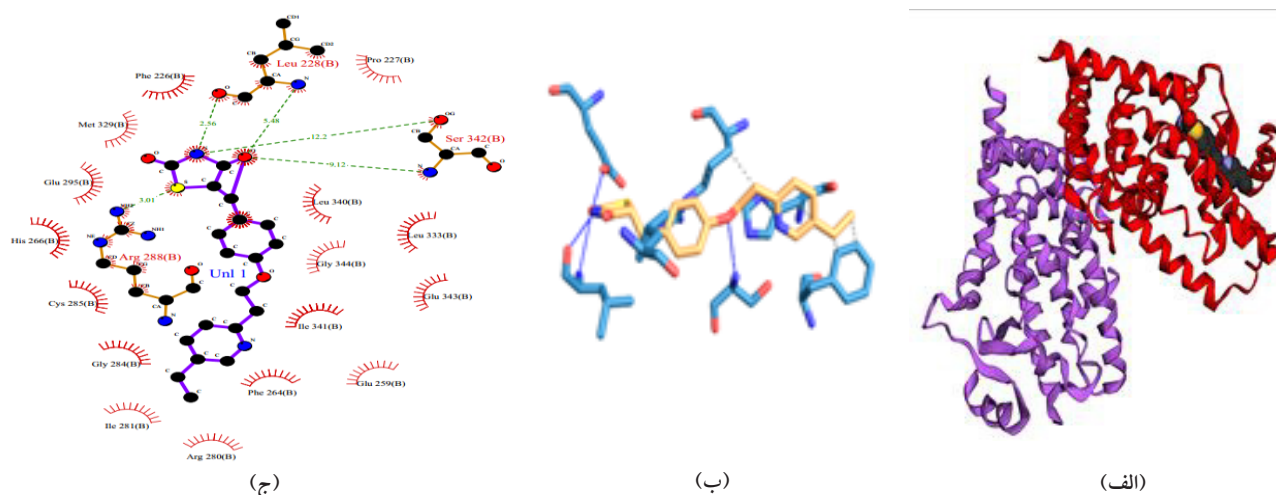
VEGF	PPARY	ER	
۱۶۹/۶۴	۸۶/۱۲	۱/۰۹	Chebulic acid
-	-	۷۹۳/۶۳	Propanenitrile
-	۶۵۴/۶۳	-	Pioglitazone

جدول ۳- پیوندهای هیدروژن بین لیگاند Chebulic acid با گیرنده‌های ER و PPARY و گیرنده اختصاصی اش (VEGF) و لیگندهای Propanenitrile و Pioglitazone با گیرنده‌های اختصاصیشان (ER و PPARY)

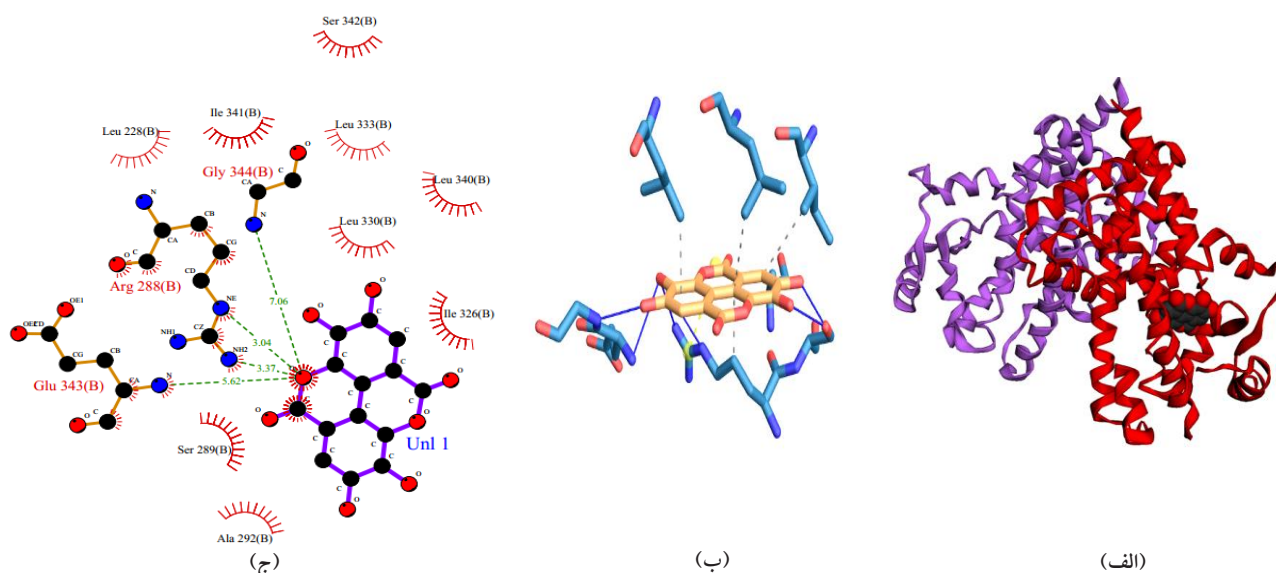
VEGF	PPARY	ER	
7Donor=3ligand,4protien	6Donor=2ligand,4protie	3Donor=2ligand,1protien	Chebulic acid
-	-	1Donor=ligand	Propanenitrile
-	4Donor=2ligand,2protie	-	Pioglitazone

تصاویر بین آمینواسیدهای پروتئین گیرنده‌های ER، PPAR γ ، VEGF و مولکول لیگاندهای Propanenitrile، Chebulic acid و Pioglitazone به‌وسیله نرم‌افزارهای PDBsum و LIGPLOT رسم شده است. شکل ۳-الف، تصویر سه بعدی از اتصال

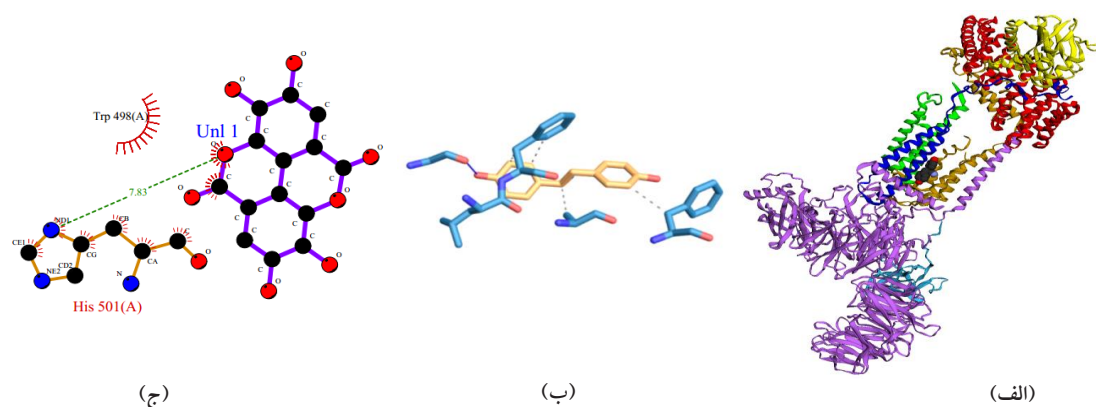
مولکول لیگاند با پروتئین گیرنده است و شکل ۳-ب، تصویر سه بعدی از لیگاند و مولکول‌های آمینواسید اطراف لیگاند است؛ همچنین شکل ۳-ج، تصویر دو بعدی از لیگاند و مولکول‌های آمینواسید اطراف لیگاند است.



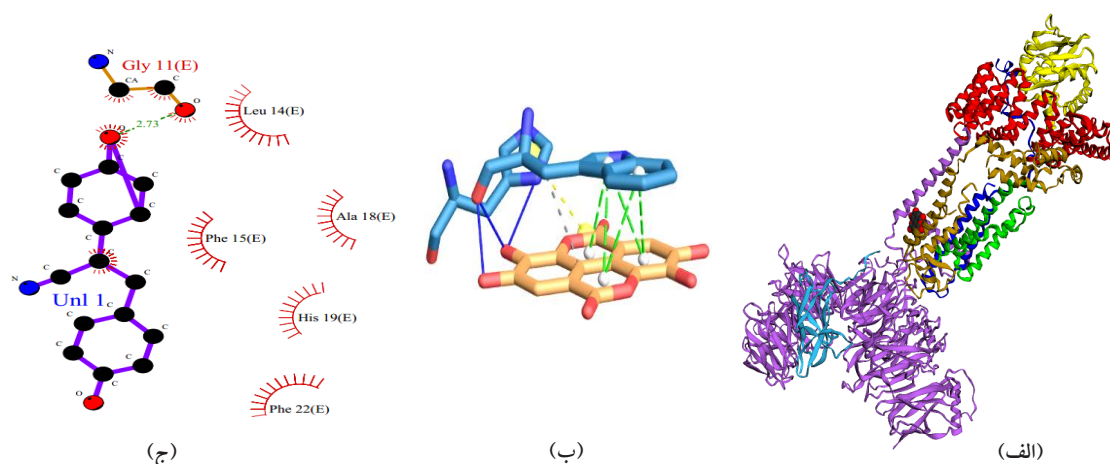
شکل ۳-الف) تصویر سه بعدی از اتصال مولکول لیگاند اختصاصی Pioglitazone با پروتئین گیرنده PPAR γ ، (ب) تصویر سه بعدی و (ج) تصویر دو بعدی از لیگاند و مولکول‌های آمینواسید Arginine، Leucine و Serine اطراف لیگاند



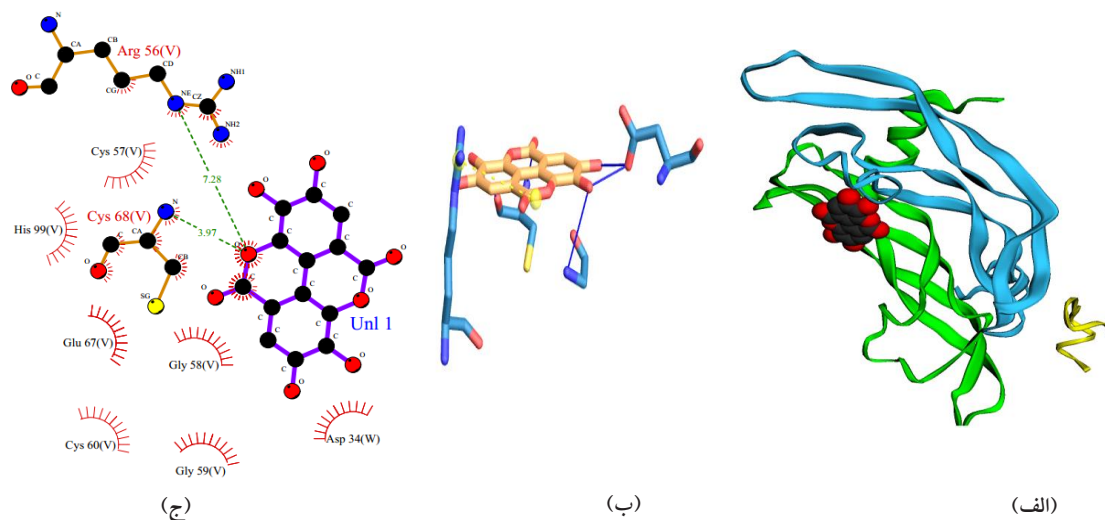
شکل ۴-الف) تصویر سه بعدی از اتصال مولکول لیگاند Chebulic acid با پروتئین گیرنده PPAR γ ، (ب) تصویر سه بعدی و (ج) تصویر دو بعدی از لیگاند و مولکول‌های آمینواسید Arginine، Glutamin و Glycine اطراف لیگاند



شکل ۵- الف) تصویر سه بعدی از اتصال مولکول لیگاند اختصاصی Propanenitrile با پروتئین گیرنده ER، ب) تصویر سه بعدی و ج) تصویر دو بعدی از لیگاند و مولکول‌های آمینواسید Histidine اطراف لیگاند



شکل ۶- الف) تصویر سه بعدی از اتصال مولکول لیگاند اختصاصی Chebulic acid با پروتئین گیرنده ER، ب) تصویر سه بعدی و ج) تصویر دو بعدی از لیگاند و مولکول‌های آمینواسید Glycine اطراف لیگاند



شکل ۷- الف) تصویر سه بعدی از اتصال مولکول لیگاند اختصاصی Chebulic acid با پروتئین گیرنده VEGF، ب) تصویر سه بعدی و ج) تصویر دو بعدی از لیگاند و مولکول‌های آمینواسید Arginine و Cystine اطراف لیگاند

نتیجه‌گیری

با توجه به داکینگ انجام‌شده بین مواد مؤثره هلیله سیاه به‌عنوان لیگاند و پروتئین‌های سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان و سلول‌های ایمنی به‌عنوان گیرنده، مشاهده کردیم که انرژی اتصال مواد مؤثره هلیله سیاه کمتر و پایدارتر از لیگاندهایی است که به‌طور تصادفی از PubChem انتخاب شده‌اند. ماده مؤثره اصلی هلیله سیاه، یعنی اسید چپولیک،

به‌طور خاص بررسی شد و مشاهده شد که در برهمکنش با دو گیرنده ER و PPAR γ ، ثابت مهارتی کمتر و پیوند هیدروژنی بیشتری نسبت به برهمکنش این گیرنده‌ها با لیگاند اختصاصی خودشان دارد؛ همچنین انرژی اتصال بیشتری با این گیرنده‌ها نسبت به گیرنده اختصاصی‌اش، یعنی VEGF، وجود دارد که نشان‌دهنده میل ترکیبی بالاتر لیگاند اسید چپولیک با گیرنده‌های سلول‌های مسئول در سیستم ایمنی است.

References

- Artusa P, White J. 2024. Vitamin D and its analogs in immune system regulation. *Pharmacological Reviews* 77 (2): 100032. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmr.2024.100032>.
- Baccelli I, Batty C, Bateau K, Drouin M, Evrard B, Gauttier V, Ligeron C, Mary C, Merieau E, Poirier N, Wilhelm E, Saez J. 2024. CLEC-1 restrains acute inflammatory response and recruitment of neutrophils following tissue injury. *Journal of Immunology* 212 (7): 1178-1187. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2300479>.
- Badiei Z, Sholevar F, Asadzadeh A. 2017. Bioinformatics study of the anticancer effect of black seed active ingredient. Fifth National Conference on Innovation and Technology in Life Sciences, Tehran. Available at: <https://civilica.com/doc/1425991>. (In Farsi)
- Bag A, Bhattacharyya SK, Chattopadhyay RR. 2013. The development of *Terminalia chebula* Retz. (Combretaceae) in clinical research. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 3 (3): 244-252. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2221-1691\(13\)60059-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2221-1691(13)60059-3).
- Baranauskienė L, Kairys V, Kazlauskienė M, Kazlauskas E, Matulis D. 2019. Binding affinity in drug design: experimental and computational techniques. *Expert Opinion on Drug Discovery* 14 (8): 755-768. DOI: <https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1623202>.
- Biopedia.org. 2020. Hematopoiesis from Pluripotent Stem Cells. Antibodies Resource Library. ThermoFisher Scientific. Available at: <https://biopedia.org/Haematopoiesis>.
- Borges L, Kubin M, Kuhlman T. 2003. LIR9, an immunoglobulin-superfamily-activating receptor, is expressed as a transmembrane and as a secreted molecule. *Blood* 101 (4): 1484-1486. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2002-05-1432>.
- Cancrini C, Cifaldi L, Cotugno N, Doria M, Palma P, Rossi P, Zicari S. 2019. DNAM-1 activating receptor and its ligands: How do viruses affect the NK cell-mediated immune surveillance during infection? *International Journal of Molecular Sciences* 20 (15): 3715. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20153715>.
- Chapman J, Zhang Y. 2023. Histology, Hematopoiesis. StatPearls [Internet], National Library of Medicine (National Center for Biotechnology Information), Bookshelf ID: NBK534246.
- Chopra B, Dhingra A, Grewal A, Guarve K. 2022. Pharmacological properties of Chebulinic acid and related ellagitanins from nature: An emerging contemporary bioactive entity. *Pharmacological Research – Modern Chinese Medicine* 5: 100163. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2022.100163>.
- Chute J, McDonnell D, Ross J. 2009. Minireview: Nuclear receptors, hematopoiesis, and stem cells. *Molecular Endocrinology* 24 (1): 1-10. DOI: <https://doi.org/10.1210/me.2009-0332>.
- Daoud I, Ghalem S, Mesli F. 2019. Antidiabetic activity of *Nigella sativa* (black seed): molecular modeling, molecular dynamic, and conceptual DFT investigation. *Pharmacophore* 10 (5): 57-66.
- Dhanda S, Kaur K, Monga I. 2022. Revisiting hematopoiesis: applications of bulk and single-cell transcriptomics dissecting transcriptional heterogeneity in hematopoietic stem cells. *Briefings in Functional Genomics* 21 (3): 159-176. DOI: <https://doi.org/10.1093/bfpg/elac002>.
- Gandomdoust N. 2020. Identification and repositioning of effective medicinal plants in the treatment of fatty liver using a bioinformatics approach. MSc Thesis, Imam Khomeini International University, 68-69. (In Farsi)
- Han L, Hu X, Liu H, Gao Y, Leak R, Zhang K, Yang T, Yin K, Zhang X. 2017. Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ): A master gatekeeper in CNS injury and repair. *Progress in Neurobiology* 163-164: 27-58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.10.002>.
- Hünig T, Köhler C, Lottspeich F, Mitnacht R, Meuer S, Tiefenthaler G. 1987. The "erythrocyte receptor" of T-lymphocytes and T11 target structure (T11TS): complementary cell interaction molecules involved in T-cell activation. *Journal of Neuro-Oncology* 81: 31-40.
- Ishii N, Sugamura K, Soroosh P, Takahashi T. 2010. OX40-OX40 ligand interaction in T-cell-mediated immunity and immunopathology. *Advances in Immunology* 105: 63-98. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(10\)05003-0](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(10)05003-0).
- ITGA1: ITGA1 integrin subunit alpha 1. 2025. ITGA1 [Gene entry]. National Center for Biotechnology Information (NCBI). Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=Integrin%20alpha&tab=protein>. (Accessed Nov 19, 2025)
- Li D, Chen K, Sinha N, Zhang X, Wang Y, Sinha AK, Ro-

- meo F, Mehta JL. 2005. The effects of PPAR- γ ligand pioglitazone on platelet aggregation and arterial thrombus formation. *Cardiovascular Research* 65 (4): 907-912. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.11.027>.
- Malhotra H, Singh P. 2017. Terminalia chebula: A Review pharmacognostic and phytochemical studies. *International Journal of Recent Scientific Research* 8 (11): 21496-21507. DOI: <http://dx.doi.org/10.24327/ijrsr.2017.0811.1085>.
- Meyers MJ, Sun J, Carlson KE, Marriner GA, Katzenellenbogen BS, Katzenellenbogen JA. 2001. Estrogen Receptor- β potency-selective ligands: structure-activity relationship studies of diarylpropionitriles and their acetylene and polar analogues. *Journal of Medicinal Chemistry* 44 (24): 4230-4251. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm010254a>.
- Moraes DA, Sibov TT, Pavon LF, Alvim PQ, Bonadio RS, Da Silva JR, Pic-Taylor A, Toledo OA, Marti LC, Azevedo RB, Oliveira DM. 2016. A reduction in CD90 (THY-1) expression results in increased differentiation of mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Research & Therapy* 7 (1): 97. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0359-3>.
- Morrison S, Kimble J. 2006. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature* 441 (7097): 1068-1074. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature04956>.
- Santana-Sánchez P, Vaquero-García R, Legorreta-Haquet MV, Chávez-Sánchez L, Chávez-Rueda AK. 2024. Hormones and B-cell development in health and autoimmunity. *Frontiers in Immunology* 15: 1385501. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1385501>.
- Schote AB, Turner JD, Schiltz J, Muller CP. 2007. Nuclear receptors in human immune cells: Expression and correlations. *Molecular Immunology* 44 (6): 1436-1445. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2006.04.021>.
- Seita J, Weissman I. 2010. Hematopoietic stem cell: self-renewal versus differentiation. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine* 2 (6): 640-653. DOI: <https://doi.org/10.1002/wsbm.86>.
- Shin JY, Hu W, Naramura M, Park CY. 2014. High c-Kit expression identifies hematopoietic stem cells with impaired self-renewal and megakaryocytic bias. *The Journal of Experimental Medicine* 211 (2): 217-231. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20131128>.
- Yao G, Miao X, Wu M, Lv Z, Bai Y, Chang Y, Ouyang H, and He J. 2023. Pharmacokinetics of active compounds of a *Terminalia chebula* Retz. ethanolic extract after oral administration in rats using UPLC-MS/MS. *Frontiers in Pharmacology* 14: 1067089. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1067089>.