

یافتن جینکو بیلوبا به عنوان آگونیست $GABA_A$ و نقش آن بر خواب، از طریق مطالعات *in vivo* و *in silico*

فریده بهرامی^{۱،۲}، میر بهراد آقازاده قدیم^{۱،۲}، محسن سی سخت^۳، مهدی نیازی^{۱،۲}، علیرضا شهرباری^۴

۱- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران

۲- گروه فیزیولوژی و فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران

۳- گروه پزشکی مولکولی، دانشکده علوم و فن آوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران

۴- مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی و انستیتو سیستم بیولوژی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران

فریده بهرامی: farideh_bahrami@yahoo.com

چکیده

هدف: اختلالات خواب یک مشکل مربوط به سلامت عمومی است که میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد و می‌تواند تأثیر قابل توجهی بر کیفیت زندگی افراد داشته باشد. داروهای گیاهی به دلیل عوارض جانبی کمتر نسبت به داروهای شیمیایی ترجیح داده می‌شوند. در این مطالعه هدف در ابتدا ارزیابی تمام ترکیبات گیاهی وارد شده در پایگاه Pubchem با توجه به عدم سمیت و قابلیت دارو شدن، جهت دستیابی به بهترین برهم‌کنش با گیرنده $GABA_A$ با روش این‌سیلیکو بود. در ادامه‌ی کار، تأثیر ترکیب انتخابی به روش *in vivo* تست شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تمامی ۲۸۴۵ ترکیب فیتوشیمیایی شناخته‌شده در پایگاه داده Pubchem، به روش این‌سیلیکو مورد بررسی قرار گرفت. در ارزیابی داکینگ ملکولی ترکیب Ginkgetin به عنوان بهترین ماده با کمترین ΔG برای هر سه محل اتصال گیرنده $GABA_A$ ارزیابی شد، لذا در ادامه این تحقیق از گیاه جینکو بیلوبا به عنوان گیاه حاوی ترکیب Ginkgetin استفاده شد. در روش *in vivo* ۱۴ موش بزرگ آزمایشگاهی به مدت ۲۱ روز عصاره گیاه جینکوبیلوبا و یا حلال را به صورت گاواژ دریافت کردند. سپس میزان خواب حیوانات به روش الکتروفیزیولوژی ثبت و توسط نرم‌افزار MATLAB اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: نتایج این مطالعه مشخص کرد که طول مدت خواب NREM و REM در گروه تحت تیمار با عصاره جینکوبیلوبا در مقایسه با گروه دریافت‌کننده حلال افزایش معنی‌دار داشت. همچنین نتایج مطالعه نشان داد که عصاره گیاه جینکو بیلوبا مدت خواب NREM را از ۳۷/۸۹ درصد به میزان ۴۷/۱۹ درصد و خواب REM را از ۴/۷ درصد به ۱۸/۷ درصد افزایش داده است.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌کند که عصاره جینکو بیلوبا پتانسیل درمانی برای اختلالات خواب را دارد. با توجه به مطالعه این‌سیلیکو، این افزایش خواب ممکن است به تمایل بالای ترکیب Ginkgetin موجود در گیاه جینکوبیلوبا به گیرنده‌های $GABA_A$ مرتبط باشد.

واژه‌های کلیدی: جینکوبیلوبا، گیرنده $GABA_A$ ، خواب، این‌سیلیکو



Finding of Ginkgo biloba as a GABA_A agonist and its role on the rat sleep, *in silico* and *in vivo* studies

Farideh Bahrami (Ph.D)^{1,2*}, Mir Behrad Aghazadeh Ghadim (M.Sc)^{1,2}, Mohsen Sisakht (Ph.D)³, Mahdi Niazi (M.Sc)^{1,2}, Alireza Shahriari (Ph.D)⁴

1- Neuroscience Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Physiology and Medical Physics, School of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Department of Molecular Medicine, School of Advanced Medical Science and Technologies, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

4- Chemical Injuries Research Center, Systems Biology and Poisonings Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Farideh Bahrami: farideh_bahrami@yahoo.com

Introduction: Sleep disorders are a widespread health issue affecting millions of people globally and can have a significant impact on an individual's quality of life. Herbal medications with less side effects than chemical medicines have been preferred. The aim of this study, is to evaluate the plant compounds entered in PubChem database according to their non-toxicity and drug ability with the best interaction to the GABA_A receptor by *in silico* method and then to test the selected compound with *in vivo* method.

Methods and Materials: In this study, all 2845 known phytochemical compounds in the Pubchem database were examined by *in silico* method. Using the GABA_A receptor to molecular docking, as the best compound with the lowest ΔG for all three GABA_A receptor binding sites, Ginkgetin, was chosen. For the *in vivo* study, 14 Wistar rats received Gincobiloba extract and vehicle for 21 days. The sleep of the animals was recorded by electrophysiology and examined with MATLAB software.

Results: The results of this study determined that the duration of NREM, and REM sleep were significantly increased in the group treated with Ginkgo biloba extraction compared to vehicle. The REM sleep has increased from 4.8% to 18.7%, while the NREM sleep increased significantly from 37/89 to 47/19% ($P < 0.001$).

Conclusion: The results of this study suggest that Ginkgo biloba have potential as a treatment for sleep disorders. According to the *in silico* study this increase of sleep may be related to the better affinity of Ginkgetin the common component of Gincobiloba plant to the GABA_A receptors.

Keywords: Ginkgo biloba, GABA_A receptors, Sleep, *In silico*

