Comparative In Silico Analysis of Crocetin, Curcumin, and Capsaicin Interactions with the TRPV1 Receptor: Insights into Their Analgesic Potential

Abdorrahim Absalan[1*], Zahra Absalan[2], Fereshteh Parto[1]

[1]Department of Medical Laboratory Sciences, School of Allied Medical Sciences, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran
[2]Department of Microbiology, Faculty of medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Article Info:

Received: **7 Aug 2026** ***Revised:*** **19 Sep 2026** ***Accepted*****: 2 Nov 2026**

ABSTRACT

Introduction: Capsaicin, a pungent phytochemical derived from chili peppers, is a therapeutic agent for the treatment of neuropathic pain. In the present study, bioinformatics and computer-aided drug discovery approaches were employed to screen five phytochemicals with putative analgesic properties and identify promising candidates as potential alternatives to capsa-

Materials and Methods: The three-dimensional (3D) structure of the capsaicin-sensitive .icin transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) receptor (PDB ID: 8GFA) was retrieved from the Protein Data Bank (PDB), while the structures of the selected phytochemical ligands were obtained from the PubChem database. Ligand–receptor interactions were investigated using Molegro Virtual Docker (version 6). The most promising ligand–receptor complexes were subsequently selected for molecular dynamics simulations to assess their structural

Results: Among the .stability and the persistence of intermolecular interactions over time six phytochemicals investigated (curcumin, crocetin, epigallocatechin gallate, hesperidin, avicularin, and capsaicin), crocetin and curcumin emerged as the most promising candidates based on their molecular mass, predicted interactions with TRPV1, and complex stability. Both compounds exhibited more favorable predicted interactions than capsaicin, with croce-

Conclusion: These findings suggest that .tin showing particularly favorable binding stability curcumin and crocetin are potential candidates for neuropathic pain management, warranting further experimental investigation to confirm their TRPV1-modulating and analgesic effects.

Keywords:

1. Nociceptors
2. Phytochemicals
3.Drug Design
4. Molecular Dynamics Simulation

***Corresponding Author:** Abdorrahim Absalan
Email: *absalan.a@iums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]

Uncorrected Proof

تحلیل شبیه‌سازی مقایسه‌ای برهمکنش‌های کروستین، کورکومین و کپسایسین با گیرندهٔ TRPV1: نگاهی به پتانسیل ضد درد آن‌ها

عبدالرحیم آب سالان[1*]، زهرا آب سالان[2]، فرشته پرتو[1]

[1]گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکدهٔ پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[2]گروه باکتری شناسی پزشکی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۱۶ مرداد ۱۴۰۵ **اصلاحیه:** ۲۸ شهریور ۱۴۰۵ **پذیرش:** ۱۱ آبان ۱۴۰۵

چـــــکیده

مقدمـــه: کپسایسین، یک مادهٔ شیمیایی گیاهی با طعم تند، مشتق از فلفل چیلی، و عاملی برای درمان درد نوروپاتیک می باشد. در مطالعه حاضر، از روش‌های بیوانفورماتیک و کشف دارو به کمک کامپیوتر، برای غربالگری پنج ماده شیمیایی گیاهی با خواص ضد درد احتمالی و شناسایی کاندیداهای امیدوارکننده به عنوان جایگزین‌های بالقوه برای کپسایسین، استفاده شد. **مـــواد و روش‌هـــا:** ساختار سه‌بعدی (3D) گیرندهٔ وانیلوئید-۱ (TRPV1) حساس به کپسایسین (شناسه PDB: 8GFA) از بانک داده‌های پروتئین (PDB) فراهم شد، در حالی که ساختار لیگاندهای فیتوشیمیایی انتخابی از پایگاه PubChem به دست آمد. برهمکنش‌های لیگاند-گیرنده با استفاده از Molegro Virtual Docker (نسخه ۶) بررسی شد. متعاقباً، امیدوارکننده‌ترین کمپلکس‌های لیگاند- گیرنده، برای انجام شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی، تعیین پایداری ساختاری و تداوم برهمکنش‌های بین مولکولی آن‌ها در بازهٔ زمانی مشخص، انتخاب و مورد استفاده قرار گرفتند. **یافته‌هـــا:** در میان شش مادهٔ شیمیایی گیاهی مورد بررسی (کورکومین، کروستین، اپی‌گالوکاتچین گالات، هسپریدین، آویکولارین و کپسایسین)، کروستین و کورکومین بر اساس جرم مولکولی، برهمکنش‌های پیش‌بینی‌شده با TRPV1 و پایداری کمپلکس، به عنوان امیدوارکننده‌ترین کاندیداها مشخص شدند. هر دو ترکیب برهمکنش‌های پیش‌بینی‌شدهٔ مطلوب‌تری نسبت به کپسایسین نشان دادند، و کروستین پایداری اتصال مطلوب‌تری را نشان داد. **نتیجه‌گیـــری:** این یافته‌ها نشان می‌دهد که کورکومین و کروستین کاندیداهای بالقوه‌ای برای مدیریت درد نوروپاتیک هستند که این موضوع، تحقیقات تجربی بیشتری را برای تأیید اثرات تعدیل‌کننده و ضددردی وابسته به TRPV1، با استفاده از آن‌ها را ضروری می‌سازد.

واژه‌های کلیدی:
۱- گیرندهٔ درد
۲- مواد فیتوشیمیایی
۳- طراحی دارو
۴- شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

***نویسنده مسئول:** عبدالرحیم آب سالان
پست الکترونیک: *absalan.a@iums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]
Uncorrected Proof

مقدمه

درد مزمن حدود ۲۰ درصد از جمعیت جهان را درگیر می‌نماید و اختلالات جسمی، روانی و اثرات اجتماعی-اقتصادی[1] به دنبال دارد. Yiannis Koumpouros (۲۰۲۵) در کتابی با عنوان "رونمایی از پیشرفت‌های فناوری و راه‌حل‌های میان‌رشته‌ای برای مراقبت از درد" معتقداست که روش‌های معمول مدیریت درد اغلب با شکست روبرو هستند. لذا، می‌بایست از رهیافت‌های نوین مانند استفاده از هوش مصنوعی برای تحلیل داده‌های درد، صحت تشخیص دردها، روش‌های ارزیابی درد، و درمان‌های شخصی-محور[2] بهره برد (۱).

گیرنده‌های درد[3] همان پایانه‌های عصبی آزاد هستند که در سراسر بدن، به جز مغز، پراکنده بوده و به انواع مشخصی از محرک‌های بالقوه آسیب‌زا پاسخ می‌دهند. گیرنده‌های درد را می‌توان به سه نوع گیرندهٔ مکانیکی، حرارتی و شیمیایی دسته بندی نمود (۲). گیرنده‌های مکانیکی به محرک‌های فشار شدید، کشیدگی و له شدگی پاسخ می‌دهند. گیرنده‌های حرارتی به دمای بیش از ۴۵ درجهٔ سلسیوس یا دمای کمتر از ۵ درجهٔ سلسیوس و گیرنده‌های شیمیایی به مواد شیمیایی آزادشده از سلول‌های آسیب‌دیده، مواد شیمیایی خارجی یا التهاب پاسخ می‌دهند. به عنوان مثال، مواد شیمیایی مانند هیستامین، سروتونین، پتاسیم، و برادی‌کینین که در اثر آسیب یا التهاب آزاد می‌شوند، می‌توانند محرک گیرنده‌های شیمیایی باشند (۴-۲). کار انتقال پیام این محرک‌ها توسط دو دسته از فیبرها انجام می‌شوند که عبارتند از: فیبرهای Aδ که فیبرهای میلین‌دار و مسئول انتقال سریع پیام (درد تیز، سریع، موضعی و مشخص) هستند و فیبرهای C که بدون میلین و مسئول انتقال پیام‌های کندتر (درد مبهم، سوزشی، تپشی و منتشر) می‌باشند. معهذا، بسیاری از گیرنده‌های درد چندوجهی[4] هستند، یعنی به بیش از یک نوع محرک (مثلاً هم مکانیکی و هم شیمیایی) پاسخ می‌دهند (۵، ۲). مادهٔ مؤثرهٔ فلفل تند که تحت عنوان کپسایسین[5] شناخته می‌شود، مستقیماً این گیرنده‌ها را فعال می‌کند.

با اشاره به هزینهٔ ۵۶۰ الی ۶۳۵ بیلیون دلاری سالانه دردهای مزمن در ایالات متحدهٔ آمریکا و مصرف داروهای اُپیوئید در بیماران دچار این دردهای مزمن، اعتیادآور بودن درمان‌ها و بیش از ۱۴۰۰۰ مورد مرگ و میر سالانه در اثر مصرف بیش از حد این داروها را به‌عنوان مشکلی حائز اهمیت توصیف نموده‌اند. لذا، جایگزینی داروهای اُپیوئید با گزینه‌های درمانی مناسب‌تر را یادآور شده‌اند (۶، ۷).

یکی از مهم‌ترین گیرنده‌های درد که امروزه برای درمان درد هدف داروهای مورد استفاده در بالین می‌باشد، پروتئین TRPV1 است که از خانواده گیرنده‌های TRP (گیرندهٔ پتانسیلی عبورکننده از غشاء[6]) می‌باشد. خانوادهٔ TRP حسگرهای اصلی دما، مواد شیمیایی و محرک‌های مکانیکی هستند (۹، ۸). پژوهش‌ها نشان داده اند که فاکتور نکروزکنندهٔ آلفا (TNF-α) و اینترلوکین-۶ (IL-6) نیز موجب تحریک شدید گیرنده های TRPV1 می‌شوند (۱۰).

محققین معتقدند که پروتئین TRPV1 هدف حائز اهمیتی برای درمان دردهای مزمن و خارش در بیماران مختلف مانند بیماران دیابتی و سرطانی است (۱۱). پژوهش‌هایی منتشرشده در سال ۲۰۲۵، متذکر شده‌اند که علیرغم این که مجموعه‌ای از ترکیبات شیمیایی و رهیافت‌های نوین برای درمان درد ابداع شده‌اند، هیچ یک از آن‌ها تاکنون نتوانسته‌اند منتج به داروی جدیدی شوند که متضمن اثربخشی[7] و ایمن‌بودن[8] برای مصرف بیمار باشند. لذا، ابداع یا شناسایی تعدیل‌گرهای پروتئین TRPV1[9] که بتوان از آن‌ها در بالین استفاده نمود، هنوز چالشی جدّی است (۱۲، ۱۱، ۷).

امروزه طراحی و غربالگری داروها با استفاده از ابزارهای بیوانفورماتیک مسیر اکتشاف داروهای جدید یا شناسایی کاربری نوین برای داروهای قدیمی را بسیار تسهیل کرده است، به طوری که مسیرهای سنّتی اکتشاف، طراحی یا غربالگری داروها به طور کلی کنار گذاشته شده‌اند. مزیت روش‌های نوین که مبتنی بر رهیافت‌های تعریف شده در دانش بیوانفورماتیک است عبارتند از: شناسایی هدفمند و پیش‌بینی سریع اهداف دارویی، سهولت ارزیابی سمیّت مولکول‌ها، واکنش‌پذیری و متابولیسم آن‌ها پیش از مطالعات تجربی.

از این رو، در پژوهش حاضر بر پایهٔ تجربیات پیشین، در پی شناسایی مولکول‌های جایگزین برای کپسایسین به‌عنوان یک عامل ضددرد بوده‌ایم. کپسایسین با نام تجاری Qutenza™، که ماده ای فیتوشیمیایی است، سال‌هاست که به‌عنوان یک داروی مورد تائید سازمان غذا و داروی آمریکا[10] به‌عنوان یک عامل ضددرد در

[1] Socio-economic impacts
[2] Personalized treatments
[3] Nociceptors
[4] Polymodal Nociceptors
[5] Capsaicin
[6] Transient Receptor Potential
[7] Effectiveness
[8] Safety
[9] TRPV1 modulators
[10] U.S. Food and Drug Administration

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]
Uncorrected Proof

سراسر جهان تجویز می‌شود (۱۳). لذا، پژوهش حاضر به دنبال جایگزین‌های احتمالاً مؤثرتر برای کپسایسین با استفاده از شبیه‌سازی واکنش‌های پروتئین-لیگاند است. برای این منظور تعدادی از مولکول‌های فیتوشیمیایی که پتانسیل اثر ضددرد برای آن‌ها محتمل بود با روش داکینگ مولکولی بررسی شدند. سپس، براساس معیارهای مطالعه حاضر، برای رسیدن به مولکول‌هایی که واکنش مؤثرتر و پایدارتر با گیرندهٔ درد حساس به کپسایسین داشته باشند، بهترین گزینه‌ها از نظر دینامیک مولکولی[11] مورد بررسی قرار گرفتند.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر در کمیتهٔ اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران با شناسه اخلاق IR.IUMS.FAM.REC.1405.009، مصوب گردیده است (https://ethics.research.ac.ir/ IR.IUMS.FAM.REC.1405.009). این پژوهش با هدف یافتن جایگزین‌های ضددرد قوی‌تر نسبت به مادهٔ کپسایسین از میان تعدادی از مواد مؤثرهٔ گیاهان دارویی با استفاده از ابزارهای واکنش دهندهٔ پروتئین با لیگاندها (داکینگ مولکولی[12]) و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی[13] انجام شده است. شبکه‌ها و ابزارهای مورد استفاده در این پژوهش عبارت بودند از: بانک اطلاعات پروتئین[14] (https://www.rcsb.org/) و پایگاه داده‌های Uniprot (https://www.uniprot.org/) برای جستجوی ساختار و توالی پروتئین گیرندهٔ درد و حساس به کپسایسین، پایگاه داده‌های PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/) برای دسترسی به ساختارهای سه‌بُعدی مولکول‌های فیتوشیمیایی. مولکول‌های فیتوشیمیایی مورد بررسی در این پژوهش عبارت بودند از: کورکومین[15]، کروستین[16]، اپیگالوکاتچین‌گالات[17]، هسپریدین[18]، آویکولارین[19] و کپسایسین.

همچنین، از نرم‌افزار Molegro Virtual Docker Ver. 6 (از شرکت QIAGEN Digital Insights: کشور انگلستان) برای شبیه‌سازی واکنش‌پذیری مولکولی[20] مواد مؤثرهٔ گیاهی با گیرندهٔ درد هدف کپسایسین استفاده شد. ساختار پروتئین گیرندهٔ درد حساس به کپسایسین در پایگاه بانک اطلاعات پروتئین دارای کد PDB: 8gfa بود. ساختار سه‌بُعدی این پروتئین در سال ۲۰۲۳ توسط Neuberger و همکاران با روش میکروسکوپ الکترونی کرایو[21] شناسایی و گزارش شده است (۱۴). ساختار سه‌بُعدی ثبت شده در بانک اطلاعات پروتئین، شامل ۴ زنجیرهٔ کاملاً یکسان با نام‌های A، B، C و D، به همراه دو یون سدیم، ۴ مولکول ZEI، ۴ مولکول DU0 و ۳۶ مولکول POV، و ۱۰۵ مولکول آب در دسترس می‌باشد. لیکن، برای انجام داکینگ مولکولی غیر از ساختارهای پروتئینی و عناصر فلزی سدیم، مابقی مولکول‌ها از ساختار حذف شدند. فرمول مولکولی و ساختار سه‌بُعدی ۹ لیگاند مورد بررسی در پژوهش حاضر در بخش فوقانی تصویر ۱ نشان داده شده‌اند. Neuberger و همکاران از سه مولکول POV، DU0 و ZEI که تصاویر واکنش آن‌ها در بخش نتایج ارائه شده است، برای جداسازی پروتئین گیرندهٔ درد، به منظور شناسایی ساختار سه‌بُعدی آن استفاده کرده‌اند (۱۴). جهت مشاهده فرمول مولکولی و اطلاعات کامل سه مولکول POV، DU0 و ZEI رجوع شود به: https://www.rcsb.org/structure/8GFA.

داکینگ مولکولی با نرم افزار Molegro Virtual (MVD) Docker

در پژوهش حاضر ابتدا با استفاده از نرم افزار MVD مشخص گردید که حداکثر ۷۶ حفره یا جایگاه اتصال در ساختار پروتئین گیرندهٔ درد موجود است. این حفره‌ها در بخش‌های مختلف پروتئین به صورت حفره‌های حاصل از قرارگیری دو یا چند زنجیره پپتیدی بودند. در برخی موارد نیز حفره‌ها فقط در یک زنجیره پپتیدی قرار داشتند. با وجود این، برای انجام داکینگ مولکولی فضای واکنش به نحوی انتخاب شد که حداکثر حفره‌ها در آن قرار داشته باشند. اصلی ترین حفره‌ها عبارت بودند از حفرهٔ مرکزی و حفرهٔ جانبی. حفرهٔ مرکزی بخشی از پروتئین گیرندهٔ درد است که در اثر اتصال چهار زنجیرهٔ یکسان A، B، C و D در مرکز پروتئین پدید می‌آید و کار عبور یون‌های سدیم از غشاء سلول را انجام می‌دهد. درحقیقت گیرندهٔ درد صرفاً گیرندهٔ متصل شونده به لیگاندهای خاص نمی‌باشد، بلکه، نوعی کانال یونی است که می‌تواند یون سدیم را از خود عبور داده، پتانسیل آرامش غشاء را برهم زده تا موج الکتریکی در عصب پدید آید (۱۴).

در پژوهش حاضر دو حفرهٔ اصلی موجود در ساختار TRPV1 با کد PDB: 8gfa، به نام‌های حفرهٔ مرکزی و حفره جانبی مورد اشاره خواهند بود. حفرهٔ مرکزی همان حفرهٔ منفذ شکل (کانال یونی) است و حفرهٔ جانبی همان جایی است که طبق پژوهش Neuberger-er و همکاران احتمالاً جایگاه اتصال[22] به کپسایسین می‌باشد (۱۴). واکنش‌های داکینگ مولکولی در این دو حفره بررسی شدند. نرم‌افزار MVD سطح انرژی تعاملی هر لیگاند و حالت‌های قرارگیری فضایی آن در جایگاه واکنشی[23] درون پروتئین را محاسبه و براساس کمینهٔ انرژی واکنش که براساس مقدار انرژی آزاد گیبس (ΔG) می‌باشد را به دست آورده، امتیازهای داکینگ مولکولی را محاسبه و گزارش می‌نماید. لذا، برای انجام داکینگ مولکولی ساختار سه‌بُعدی پروتئین

[11] Molecular dynamics
[12] Molecular docking
[13] Molecular dynamics simulation
[14] Protein data bank (PDB)
[15] Curcumin
[16] Crocetin
[17] Epigallocatechin gallate
[18] Hesperidin
[19] Avicularin
[20] Molecular Docking Simulation
[21] Cryo-electron microscopy
[22] Binding site
[23] Reactive site

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]
Uncorrected Proof

(کد PDB: 8gfa) و مولکول‌های فیتوشیمیایی وارد نرم افزار Molegro Virtual Docker شدند. سپس، فضای واکنشی به قطر ۳۵ آنگستروم در نرم افزار تعریف گردید. الگوی واکنشی در وضعیت حداقل انرژی تنظیم[24] و فرایند شبیه‌سازی توسط نرم افزار آغاز شد.

ارزیابی دینامیک مولکولی مجموعهٔ پروتئین-لیگاند

به منظور انجام آزمون‌های شبیه‌سازی دینامیک مولکولی پروتئین گیرندهٔ درد با مولکول‌های فیتوشیمیایی از افزونهٔ برنامهٔ (نرم‌افزاری) گرومکس[25] که در نرم افزار MyPresto Portal ver. 1.1.88 (معاهدهٔ فناوری اطلاعات زیست‌شناسی ژاپن؛ JBIC) در دسترس می‌باشد، استفاده شد. با عنایت به اینکه نرم‌افزار MyPresto Portal محدودیت اندازهٔ مولکولی برای انجام شبه‌سازی دینامیک مولکولی را دارد و حداکثر جرم مولکولی g/mol ۴۰۰ را می‌تواند مورد آنالیز قرار دهد، در مرحلهٔ ارزیابی دینامیک مولکولی فقط مولکول‌هایی ارزیابی شدند که هم بهترین نتایج داکینگ را داشتند و هم جرم مولکولی آن‌ها g/mol ۴۰۰ یا کمتر از آن بود. لذا، نتایج در پژوهش حاضر، بهترین یافته‌ها هم براساس داکینگ و هم براساس دینامیک مولکولی می‌باشند. همچنین، در این پژوهش مولکول کپسایسین به عنوان مولکول مرجع و ملاک مقایسهٔ سایر مولکول‌ها در نظر گرفته شده است.

در ابتدا سطح انرژی سیستم پروتئین-لیگاند با استفاده از روش Generalized Born برای ۵۰۰۰ مرحله کاهش داده شد. سپس، دینامیک مجموعهٔ پروتئین-لیگاند برای ۲۰۰ پیکوثانیه، با یک محدودهٔ تکرار[26] ۱۰۰۰۰۰ مرحله ای شبیه‌سازی گردید. درنهایت منحنی‌های خروجی دمای واکنش، انرژی واکنش و جذر میانگین انحراف مربعات (RMSD)[27] برای تغییرات موقعیت لیگاند، حین شبیه‌سازی دینامیکی، به دست آمدند که از این بین منحنی RMSD ملاک تحلیل نتایج می‌باشد. منحنی‌های انرژی و دمای واکنش طی ارزیابی دینامیک مولکولی ثابت می‌مانند، لیکن، منحنی RMSD بیانگر تغییر ساختار سه‌بُعدی و چرخش پیوندهای درون مولکولی لیگاند درهر لحظه از واکنش در جایگاه اتصال و تا رسیدن به کمترین میزان انحراف می‌باشد؛ لذا، هر اندازه برای یک بازهٔ زمانی مشخص، مقدار RMSD کمتر باشد، بیانگر انحراف کمتر و پایداری بهتر واکنش لیگاند-پروتئین است. روند انجام پژوهش حاضر، در بخش زیرین تصویر ۱ نشان داده شده است.

رایانهٔ مورد استفاده برای شبیه‌سازی واکنش‌ها دارای ویندوز ۱۱ از نوع ۶۴ بیتی، ۸ گیگابایت حافظهٔ با دسترسی تصادفی[28]، و ۵۰۰ گیگابایت فضای ذخیره سازی بود. از جنبهٔ سخت افزاری نیز رایانهٔ مورد استفاده Acer با گرافیک AMD (RADEON); RY-ZEN 5 و مدل Aspire 3 با نمایشگر Full HD 1080 بود.

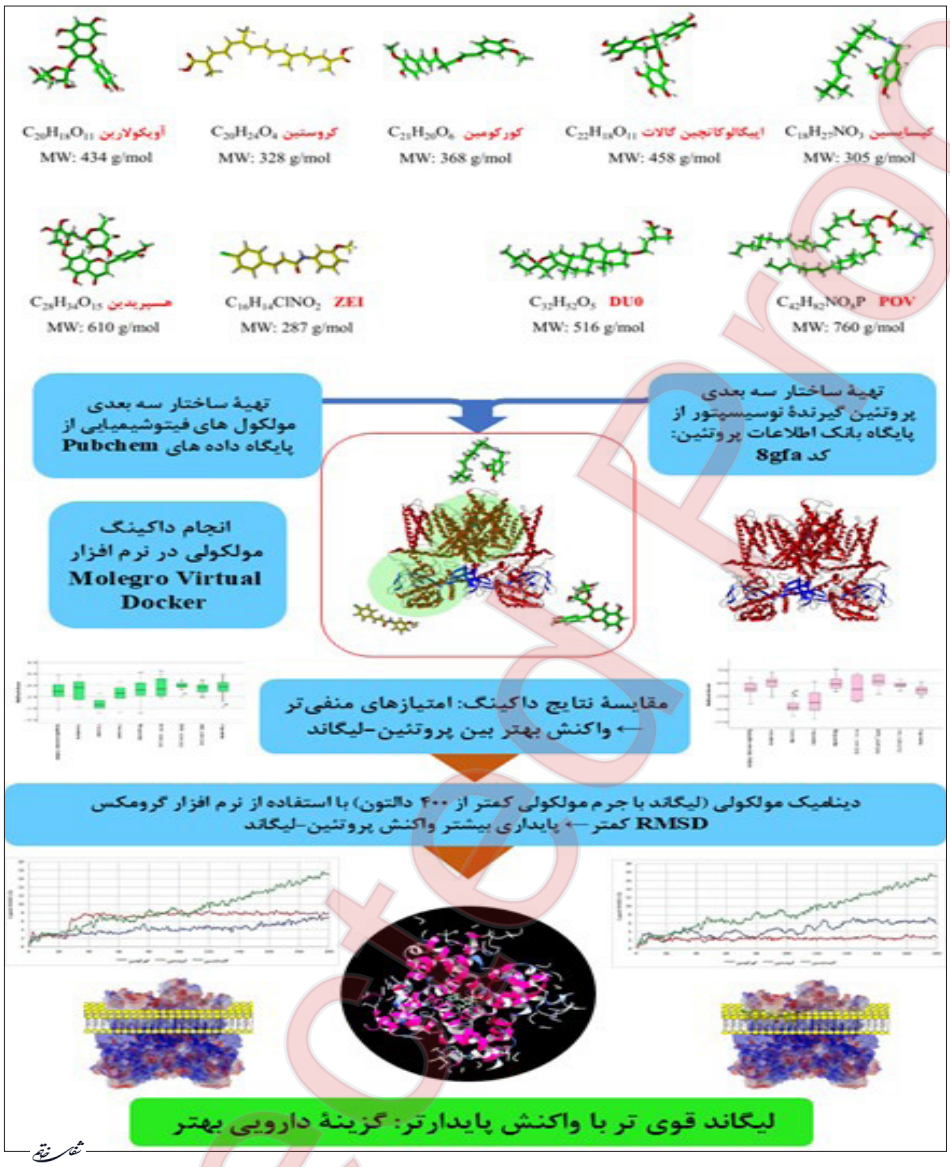
در این پژوهش از نرم افزار رایگان MyPresto Portal ver. 1.1.88 برای انجام واکنش‌های دینامیک مولکولی استفاده شده است که حداکثر برای تعداد ۲۵۰۰۰ اتم و جرم مولکولی لیگاندهای کمتر از g/mol ۴۰۰ محاسبات دینامیک مولکولی را انجام می‌دهد. روش مورد استفاده نیز Generalized Born بوده است که دینامیک مولکولی را در محیط آبی بررسی می کند و محیط مذکور فاقد ساختار غشایی بوده است. از این رو، به دلیل محدودیت تعداد اتم‌ها، امکان شبیه سازی محیط غشایی برای پروتئین گیرنده درد وجود نداشت. معهذا، در پژوهش حاضر، نتایج دینامیک دو لیگاند با بهترین نتایج، علاوه بر کپسایسین، که به‌عنوان داروی ضددرد داراب تائیدیه‌های بین المللی است، ارائه گردیده اند. با عنایت به اینکه هدف اصلی پژوهش غربالگری ترکیبات احتمالاً قوی‌تر از کپسایسین بوده است، پژوهشگران انتظار ندارند که خدشه‌ای به نتایج دینامیک مولکولی وارد باشد، زیرا دینامیک مولکولی تنها پایداری یک واکنش را ارزیابی می‌کند و اصل واکنش پذیری با همان داکینگ مولکولی مشخص می‌گردد.

تحلیل آماری

به منظور تحلیل مقایسه‌ای داده‌های آماری از نرم‌افزار IBM SPSS Statistics (Ver. 27)، آزمون تحلیل پراش داده‌ها (ANOVA)[29] و ترسیم منحنی‌های جعبه‌ای[30] استفاده شد.

[24] Energy minimization
[25] GROMACS program
[26] Loop limit
[27] Root-mean square deviation (RMSD)
[28] Random-Access memory (RAM)
[29] Analysis of Variances (ANOVA)
[30] Box-plot

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]



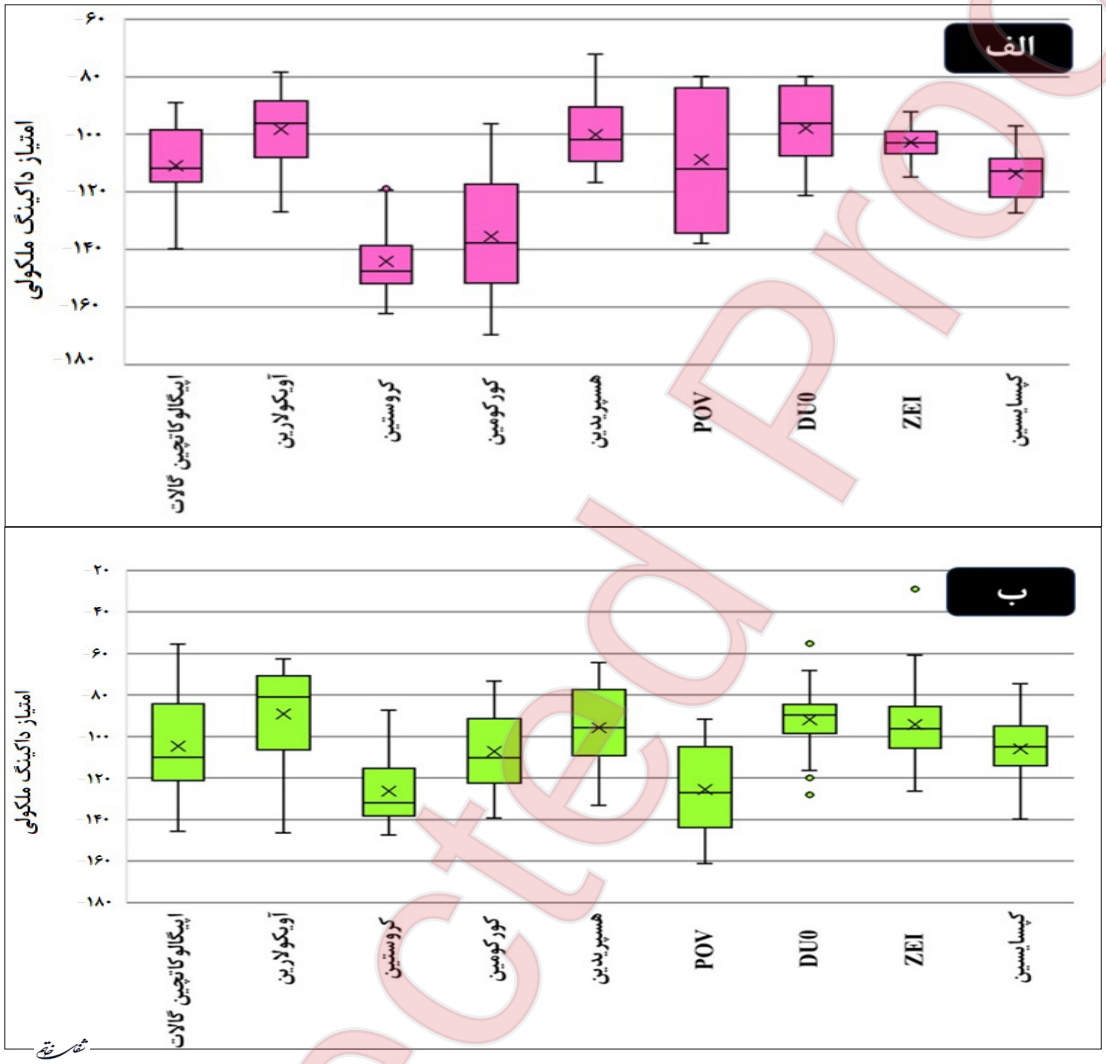
تصویر ۱- در بخش فوقانی این شکل، ساختار سه‌بُعدی، فرمول و جرم مولکولی ترکیبات (فیتو)شیمیایی مورد بررسی، و در بخش زیرین، ساختار سه‌بُعدی پروتئین TRPV1 با کد PDB: 8gfa و روند داکینگ و دینامیک مولکولی نشان داده شده است. توضیح اینکه سه ساختار ZEI، DU0 و POV مولکول‌هایی بودند که همراه با ساختار پروتئین در فایل PDB با کد 8gfa وجود داشتند. همچنین، دو هالهٔ سبز رنگ اطراف ساختار پروتئین TRPV1 در بخش مرکزی تصویر، حفره‌های مرکزی و جانبی بودند که داکینگ با مولکول‌های (فیتو)شیمیایی با آن ها انجام شده است.

یافته‌ها

قوی‌ترین واکنش‌های لیگاند-پروتئین گیرندهٔ درد

براساس یافته‌های داکینگ، برای حفرهٔ مرکزی پروتئین گیرندهٔ درد با کد PDB: 8gfa نتایج از قوی به ضعیف به ترتیب برای کورکومین، کروستین، اپیگالوکاتچین‌گالات، POV، کپسایسین، آویکولارین، DU0 هسپریدین، و در نهایت ZEI به دست آمده بود (تصویر ۲-الف). درحالیکه، برای حفرهٔ جانبی پروتئین گیرندهٔ درد، ترتیب قوی‌ترین به ضعیف‌ترین لیگاندها به این صورت بود: POV، کروستین، آویکولارین، اپیگالوکاتچین‌گالات، کپسایسین، کورکومین، هسپریدین، ZEI و DU0 (تصویر ۲-ب).

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]



تصویر ۲- الف) نمودارهای ستونی مقایسه‌ای امتیازهای داکینگ بین لیگاندهای واکنش‌دهنده با پروتئین گیرندهٔ درد حساس به کپسایسین (کد PDB: 8gfa؛ حفرهٔ مرکزی تترامر پروتئین). بهترین لیگاندهای واکنش‌دهنده کورکومین و کروستین می‌باشند. چنانکه ملاحظه می‌شود کپسایسین نسبت به کورکومین و کروستین امتیاز ضعیف‌تری به دست آورده است. ب) نمودارهای ستونی مقایسه‌ای امتیازهای داکینگ بین لیگاندهای واکنش‌دهنده با پروتئین گیرندهٔ درد حساس به کپسایسین (کد PDB: 8gfa؛ حفرهٔ جانبی در یکی از مونومرهای پروتئین). بهترین لیگاندهای واکنش‌دهنده POV، کروستین و کپسایسین می‌باشند. چنانکه ملاحظه می‌شود کپسایسین نسبت به کروستین امتیاز ضعیف‌تری به دست آورده است. همچنین، تفاوت واضحی نیز بین کپسایسین و کورکومین وجود نداشت (P=۱/۰۰۰).

آمینواسیدهای واکنش‌دهنده با لیگاندها در جایگاه‌های فعال پروتئین

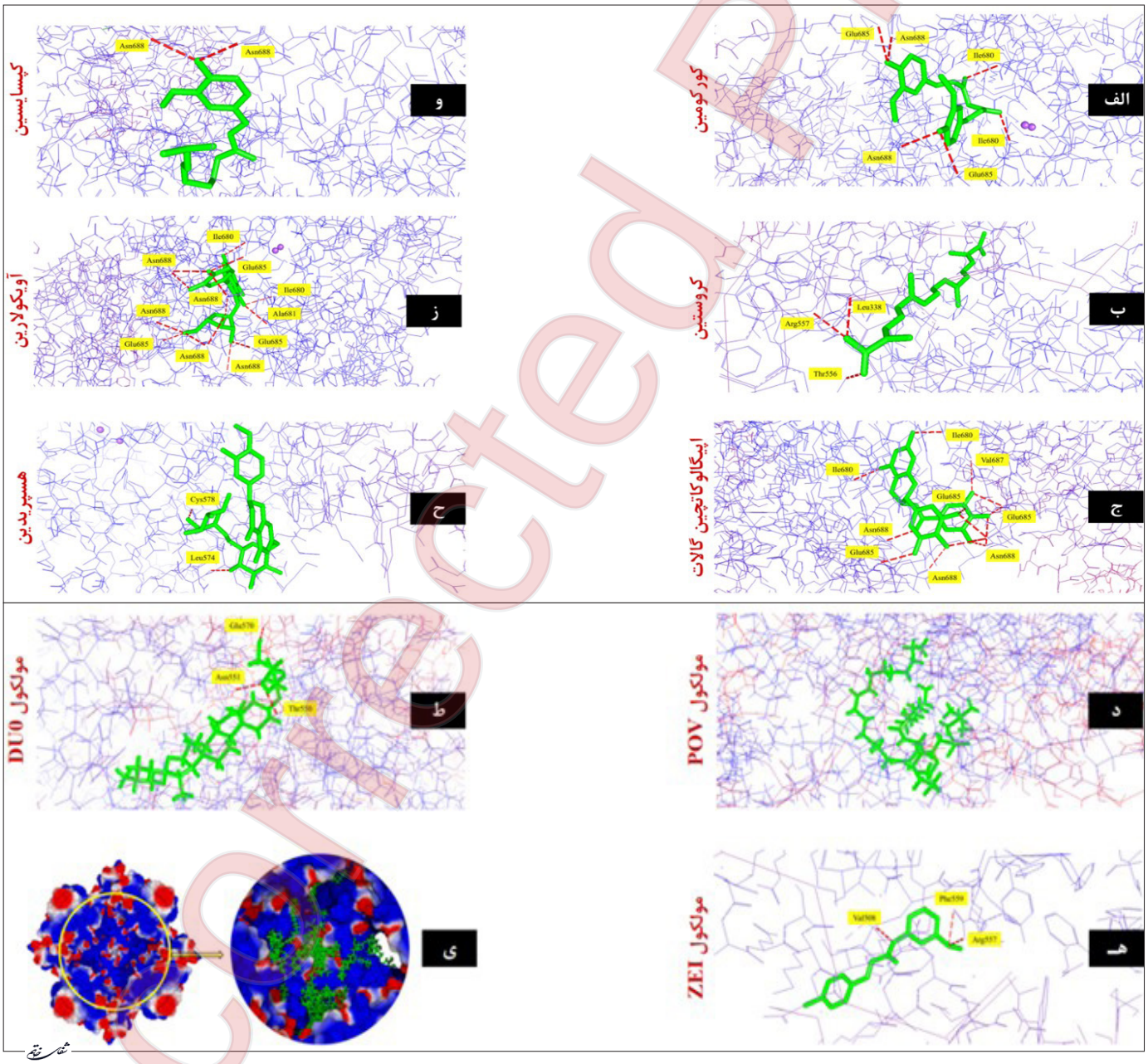
جایگاه‌های فعال پروتئین‌ها محل اتصال سوبستراها یا لیگاندهایی هستند که عملکرد پروتئین را فعال یا غیرفعال می‌نمایند. تغییرات ساختاری در این جایگاه‌ها سرعت واکنش‌های حیاتی را افزایش یا کاهش می‌دهد. شناسایی جایگاه‌های فعال هر پروتئین از این جهت حائز اهمیت است که مشخص می‌کند در چه بخشی از پروتئین دسترسی مناسب برای واکنش مولکول‌های لیگاند وجود دارد و چه آمینواسیدهایی در ساختار پروتئین، هدف اصلی لیگاندها می‌باشند. تصویرهای ۳ (الف الی ط) نحوهٔ واکنش و پیوندهای هیدروژنی برای واکنش هر مولکول فیتوشیمیایی یا شیمیایی مورد آزمون با حفرهٔ مرکزی و حفرهٔ جانبی گیرندهٔ درد را نشان می‌دهند. چنانکه در این شکل‌ها مشاهده می‌شود، به طور عمده و برای بهترین واکنش‌های مولکول‌های فیتوشیمیایی در بخش حفرهٔ مرکزی پروتئین گیرندهٔ درد، پیوندهای هیدروژنی با آمینواسیدهای آسپارژین شمارهٔ ۶۸۸ (Asn688)، گلوتامیک اسید ۶۸۵ (Glu685)، آرژینین ۵۵۷ (Arg557) و ایزولوسین ۶۸۰ (Ile680) در توالی رشته‌های پپتیدی زنجیره‌های مختلف برقرار شده‌اند. این یافته حاکی از آن است که کورکومین، کپسایسین، اپیگالوکاتچین‌گالات و آویکولارین به شکلی مشابه و در جایگاهی نسبتاً مشابه توانسته‌اند با پروتئین گیرندهٔ درد واکنش دهند. در مورد مولکول‌های POV، DU0 و ZEI که ترکیبات افزوده‌شده حین تعیین ساختار سه‌بُعدی پروتئین گیرندهٔ درد می‌باشند، پیوند هیدروژنی با آمینواسید مشابهی برای حفرهٔ مرکزی پروتئین گیرندهٔ درد وجود نداشت. مولکول POV در حفرهٔ مرکزی هیچ پیوند هیدروژنی ایجاد نکرده بود.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]

در حفرهٔ جانبی گیرندهٔ درد نیز آمینواسیدهای مشترکی که مولکول‌های فیتوشیمیایی با آن‌ها پیوند هیدروژنی برقرار کرده بودند عبارت بودند از: آسپارژین ۴۳۸ (Asn438)، گلوتامیک اسید ۵۱۳ (Glu513)، ترئونین ۷۰۹ (Thr709)، تیروزین ۴۴۲ (Tyr442)، تیروزین ۵۵۴ (Tyr554)، تیروزین ۵۵۵ (Tyr555)، آرژینین ۴۹۱ (Arg491)، فنیل آلانین ۴۸۸ (Phe488)، تیروزین ۴۸۷ (Tyr487) و آرژینین ۵۵۷ (Arg557) (تصویر ۴؛ الف الی ط).

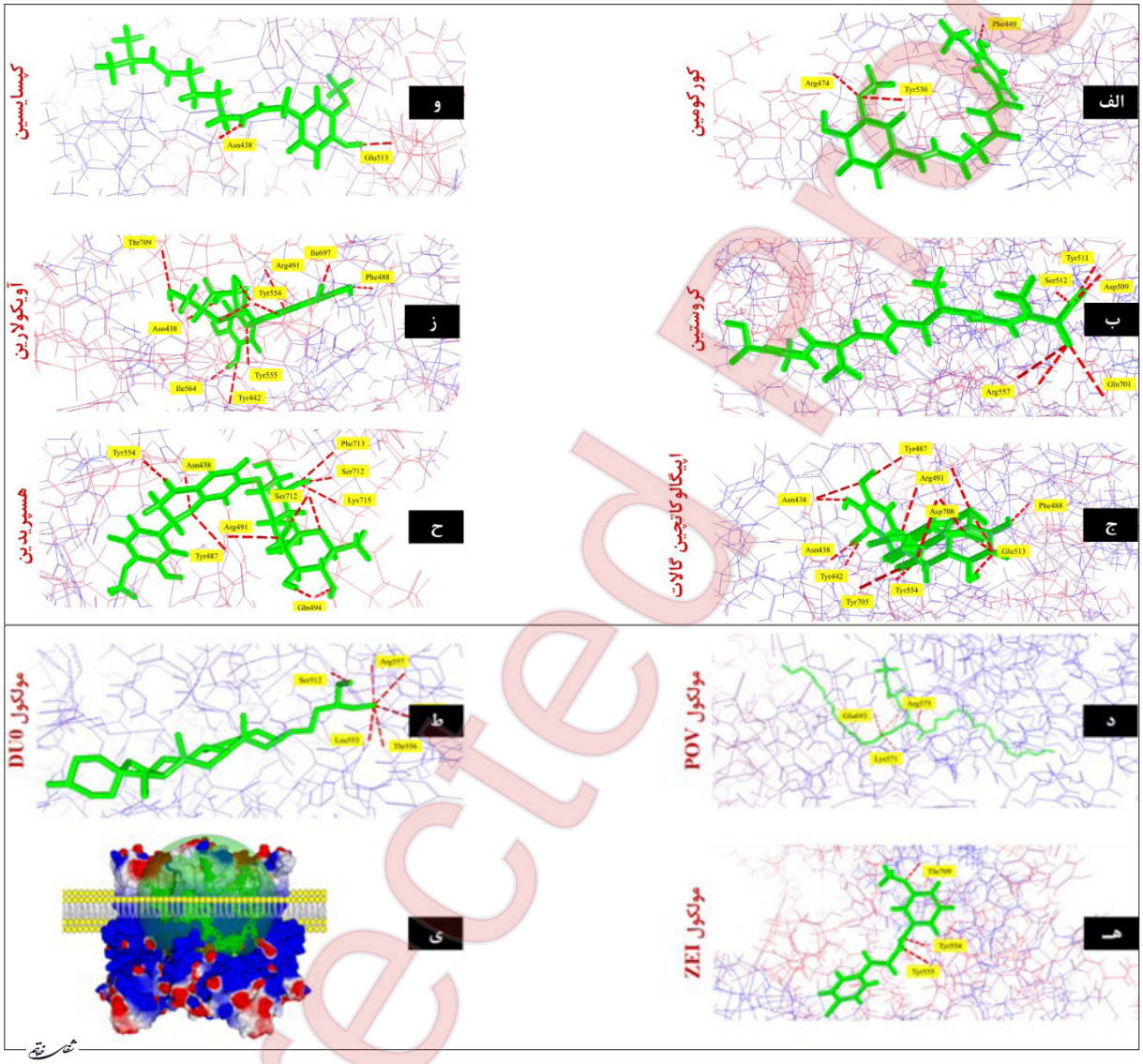
مقایسهٔ آماری مهم‌ترین یافته‌های داکینگ مولکولی

جدول ۱ مقایسهٔ مقادیر عددی نتایج داکینگ مولکولی را نشان می‌دهد که این نتایج با حذف مولکول‌هایی است که وزن مولکولی بیشتر از g/mol ۴۰۰ داشته‌اند. همچنین، در این پژوهش کپسایسین به‌عنوان مولکول مرجع درنظر گرفته شده است؛ لذا، نتایج آن برای مقایسه در این جدول نشان داده شده‌اند. لذا، با



تصویر ۳- نحوهٔ واکنش و پیوندهای هیدروژنی مولکولی‌های مورد مطالعه در حفرهٔ مرکزی پروتئین گیرندهٔ درد (فضای مورد نظر در تصویر «ی» با دایرهٔ زردرنگ مشخص شده است): قوی‌ترین واکنش‌ها به این ترتیب هستند: کورکومین، کروستین، اپیگالوکاتچین‌گالات، مولکول POV، کپسایسین، آویکولارین، مولکول DU0، همپریدین، و مولکول ZEI. پیوندهای هیدروژنی لیگاندها با جایگاه اتصال روی پروتئین به صورت خطچین‌های قرمز نشان داده شده‌اند.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]



تصویر ۴- نحوهٔ واکنش و پیوندهای هیدروژنی مولکولی‌های مورد مطالعه در حفرهٔ جانبی پروتئین گیرندهٔ درد (فضای مورد نظر در تصویر «ی» با هالهٔ سبز رنگ مشخص شده است): قوی‌ترین واکنش‌ها به این ترتیب هستند: کورکومین، کروستین، اپیگالوکاتچین‌گالات، مولکول POV، کپسایسین، آویکولارین، مولکول DU0، هسپریدین، و مولکول ZEI. پیوندهای هیدروژنی لیگاندها با جایگاه اتصال روی پروتئین به صورت خطچین‌های قرمز نشان داده شده‌اند.

درنظر گرفتن این پیش فرض‌ها مولکول‌های کورکومین برای حفرهٔ مرکزی و مولکول کروستین برای حفرهٔ جانبی بهترین گزینه‌های انتخابی بودند.

باوجود این، بدون درنظر گرفتن این پیش فرض‌ها، بازهم کورکومین و کروستین جزء گزینه‌های با امتیاز بالا و اولویت‌دار در واکنش‌های شبیه‌سازی، می‌باشند.

مقایسهٔ پایداری لیگاندها در جایگاه‌های اتصال به پروتئین

شرط بقای مؤثر هر واکنش پروتئین- لیگاند، پایداری لیگاند در جایگاه اتصال به پروتئین می‌باشد. برای ارزیابی کیفیت بقای اتصال پروتئین- لیگاندهای مورد مطالعه از ابزار دینامیک مولکولی استفاده

جدول ۱- نتایج داکینگ مولکولی کورکومین، کروستین و کپسایسین با پروتئین گیرندهٔ درد TRPV1 در حفرهٔ مرکزی پروتئین و حفرهٔ جانبی گزارش شده توسط Neuberger و همکاران.

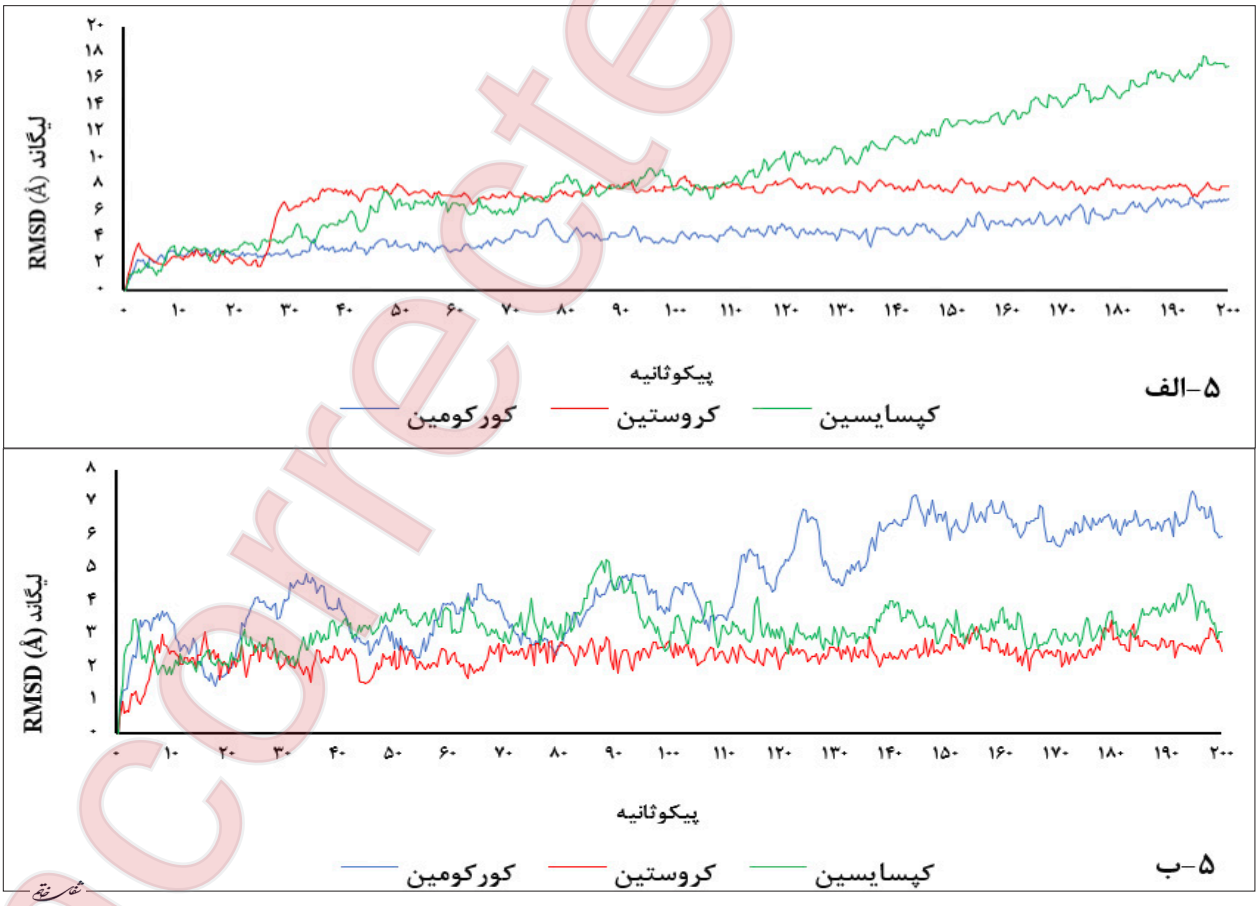
جایگاه اتصال به پروتئین گیرندهٔ درد	لیگاند	تعداد وضعیت‌های فضایی مولکول در جایگاه اتصال پروتئین با لیگاند	امتیاز داکینگ			ANOVA P-Value
			انحراف معیار ± میانگین	کمینه	بیشینه	
حفرهٔ مرکزی	کورکومین	۲۱	-۱۳۵/۳۶±۲۱/۴۵	-۱۶۹/۵۳	-۹۶/۳۲	۰/۰۰۰۱
	کروستین	۳۳	-۱۴۴/۰۷±۱۱/۰۶	-۱۶۲/۳	-۱۱۸/۷۷	
	کپسایسین	۲۳	-۱۱۳/۶۵±۸/۲۱	-۱۲۷/۳۶	-۹۷/۰۳	
حفرهٔ جانبی	کورکومین	۳۱	-۱۰۷/۱۴±۱۹/۱۴	-۱۳۹/۲۴	-۷۳/۲۹	۰/۰۰۰۱
	کروستین	۲۱	-۱۲۶/۳۷±۱۶/۰۲	-۱۴۷/۵۱	-۸۷/۲۶	
	کپسایسین	۲۸	-۱۰۵/۸۸±۱۴/۵۴	-۱۳۹/۶۵	-۷۴/۵۳	

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]

می‌شود. تصویر ۶-الف نتایج RMSD دینامیک مولکولی واکنش کروستین، کورکومین و کپسایسین با حفرهٔ مرکزی و حفرهٔ جانبی را نشان می‌دهد.

یافته‌های RMSD برای دینامیک مولکولی در حفرهٔ مرکزی بیانگر این است که از زمان صفر تا ۲۰۰ پیکوثانیه، کورکومین کمترین تغییرات در جایگاه اتصال به پروتئین گیرندهٔ درد را داشته که از ۰/۹۲۳ تا ۶/۹۷۱ (بازهٔ تغییرات ۶/۰۴۸) آنگستروم بوده است. این درحالی است که کروستین دارای میزان تغییراتی از ۱/۲۶۷ الی ۷/۹۴ (بازهٔ تغییرات ۶/۶۷۳) آنگستروم و کپسایسین دارای تغییراتی از ۰/۶۷۴ الی ۱۷/۰۲۷ (بازهٔ تغییرات ۱۶/۳۲۵) آنگستروم بوده‌اند. لذا، مقایسهٔ پایداری مولکول براساس داده‌های RMSD حاکی از آن است که کورکومین بهترین نتیجهٔ پایدارماندن در حفرهٔ مرکزی پروتئین گیرندهٔ درد را نسبت به کروستین و کپسایسین دارد. با وجود این، کروستین ابتدا در بازهٔ زمانی ۲۴/۴ ثانیه تا ۲۹/۶ ثانیه یک جهش واضح داشته و پس از آن با تغییرات بسیار اندک تا زمان ۲۰۰ پیکوثانیه پیش رفته است. کپسایسین برای واکنش در حفرهٔ مرکزی پروتئین گیرندهٔ درد، وضعیت ناپایدار و رو به افزایشی از RMSD را نشان می‌دهد.

یافته‌های RMSD برای دینامیک مولکولی در حفرهٔ جانبی بیانگر این است که از زمان صفر تا ۲۰۰ پیکوثانیه، کروستین کمترین تغییرات در جایگاه اتصال به پروتئین گیرندهٔ درد را دارد. تغییرات RMSD کروستین در این بازهٔ زمانی برابر با ۰/۴۹۰ تا ۲/۴۸۳ (بازهٔ تغییرات ۱/۹۹۳) آنگستروم بود. کپسایسین در رتبهٔ دوم ثبات و پایداری برای حفرهٔ جانبی پروتئین گیرندهٔ درد قرار داشت و دارای میزان تغییراتی از ۰/۹۴۰ الی ۳/۰۹۳ (بازهٔ تغییرات ۲/۱۵۳) آنگستروم بود. کورکومین با تغییراتی از ۰/۶۳۴ الی ۵/۹۶۶ (بازهٔ تغییرات ۵/۳۳۲) آنگستروم ناپایدارترین مولکول بین سه مادهٔ فیتوشیمیایی برای واکنش با حفرهٔ جانبی پروتئین گیرندهٔ درد بود. چنانکه در تصویر ۶-ب مشاهده می‌شود، کورکومین و کپسایسین هردو دارای تغییرات نسبتاً شدید در چند بازهٔ زمانی بوده‌اند، لیکن، تغییرات کورکومین بارزتر می‌باشند، درحالیکه، در بخش‌های انتهایی منحنی دینامیک مولکولی، کپسایسین درحال رسیدن به یک ثبات نسبی می‌باشد.



تصویر ۵- الف) منحنی RMSD (متوسط جذر میانگین انحراف مربعات) برای واکنش سه مادهٔ کپسایسین، کروستین و کورکومین با حفرهٔ مرکزی پروتئین گیرندهٔ درد؛ ب) منحنی RMSD برای واکنش سه مادهٔ کپسایسین، کروستین و کورکومین با حفرهٔ جانبی پروتئین گیرندهٔ درد.

[31] Cation channels
[32] Blueberry
[33] Cranberry
[34] Green tea
[35] Myometrium
[36] Picrocrocin
[37] Crocetin

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]
Uncorrected Proof

بحث و نتیجه‌گیری

پروتئین TRPV1 عضو اوّل از زیرخانوادهٔ شمارهٔ ۵ گیرنده‌های گذرنده از غشاء سلولی و کانال کاتیونی[۳۱] وانیلوئیدها است که به شکل غیرانتخابی توسط لیگاندها فعال شده و در حس‌کردن مواد شیمیایی آسیب‌زا و محرک‌های گرمایی نقش دارد. به نظر می‌رسد این گیرنده در ورود یون‌های پروتون به سلول، ایجاد اسیدوز درون سلولی، بروز درد ناشی از التهاب، و ایجاد درد شدید نقش داشته باشد. ترکیبات شبه وانیل، مانند کپسایسین موجود در فلفل، و دمای بیش از ۴۲ درجهٔ سلسیوس قادرانند که این گیرنده را تحریک نمایند (۱۶، ۱۵).

در پژوهش حاضر هدف بررسی واکنش‌پذیری مولکول‌های فیتوشیمیایی قوی‌تر نسبت به کپسایسین برای واکنش با پروتئین گیرندهٔ درد TRPV1 با استفاده از رهیافت استفاده از ابزارهای بیوانفورماتیک و شبیه‌سازی مولکولی بود. هسپریدین در میوهٔ مرکبات یافت می‌شود و در پژوهش‌های انجام شده روی حیوانات آزمایشگاهی اثرات ضد گیرندهٔ درد (۱۷-۲۰) و تاثیر آن بر گیرندهٔ TRPV1 نشان داده شده است (۲۱). آویکولارین نیز جزء مواد فیتوشیمیایی موجود در چای، و میوه‌هایی مانند توت‌آبی[۳۲]، توت خرس[۳۳] و سیب بوده که اثرات ضددرد آن هم در مدل‌های حیوانی گزارش شده است (۲۳، ۲۲). لیکن، جالب است که اخیراً اثرات ضددرد اپیگالوکاتچین‌گالات موجود در چای سبز[۳۴] و مشتقات آن به شکل ویژه مورد توجّه پژوهش‌ها قرار گرفته است (۲۷-۲۴). پژوهشگران نشان داده‌اند که اپیگالوکاتچین‌گالات توانایی فعال‌سازی گیرنده‌های حسی TRPV1 و TRPA1 را دارا می‌باشد (۲۹، ۲۸). یافته‌های مشابهی نیز در مورد اثرات ضددرد کورکومین و واکنش آن با گیرنده‌های TRPV1 و TRPA1 گزارش شده‌اند (۳۲-۳۰). همچنین، در مورد کورکومین گزارش شده است که این ماده میزان بیان ژن TRPV1 را در سلول‌های عصبی لایهٔ عضلانی رحم[۳۵] افزایش می‌دهد (۳۳). شواهد منتشر شده تاثیرات ضددرد ترکیبات موجود در زعفران را به کروسین، پیکروکروسین[۳۶] و کروستین[۳۷] نسبت داده‌اند (۳۵، ۳۴). مجموع یافته‌های ذکر شده مبنای طراحی پژوهش حاضر بوده‌اند. کپسایسین جزء تندمزهٔ فلفل چیلی[۳۸] است که شکل دارویی آن (۸ درصد کپسایسین) با نام تجاری Qutenza™ دارای مجوز سازمان غذا و داروی آمریکا بوده و شناخته‌شده‌ترین مادهٔ گیاهی است که از طریق فعال سازی گیرندهٔ درد TRPVI موجب کاهش احساس درد می‌شود (۳۷، ۳۶). TRPV1 نوعی کانال کاتیونی است که پس از بازشدن، یون‌های کلسیم را عبور داده و آن‌ها را وارد سلول می‌نماید. فعال شدن طولانی مدت این کانال‌های کاتیونی موجب کاهش پاسخ به پیام‌های درد می‌شود (۳۸). در پژوهش حاضر، دو جایگاه فعال واکنش دهندهٔ احتمالی TRPV1 با کپسایسین مورد ارزیابی قرار گرفتند تا مشخص شود که از بین مواد فیتوشیمیایی مورد آزمون، کدامیک ممکن است گزینهٔ درمانی بهتری باشد. نتایج شبیه‌سازی‌ها پیشنهاد کردند که کروستین زعفران و کورکومین زردچوبه[۳۹] گزینه‌هایی هستند که احتمالاً نسبت به کپسایسین واکنش‌پذیری بهتری با پروتئین TRPV1 داشته باشند.

در خصوص یافته‌های داکینگ مولکولی می‌توان به این موضوع اشاره نمود که بهترین واکنش‌دهنده‌ها با بخش مرکزی گیرندهٔ درد شامل کورکومین و کروستین بودند و نتایج داکینگ آن‌ها حتی از مولکول‌هایی که حین تعیین ساختار پروتئین همراه آن بوده‌اند، نیز بهتر بود. معهذا، برای واکنش‌های حفرهٔ جانبی، بهترین نتیجهٔ داکینگ برای مولکول‌هایی با جرم مولکولی کمتر از g/mol ۴۰۰، کروستین و کپسایسین بودند.

در خصوص استفاده از ترکیبات فیتوشیمیایی به‌عنوان دارو یا عوامل مؤثر زیستی، چالش های مشخصی وجود دارد؛ برای مثال، زیست دسترس پذیری کورکومین به دلیل نامحلول بودن آن در محیط های آبی موجب شده تا برخی پژوهشگران اثرات زیستی ساختارهای نانوکورکومین را مورد پژوهش قرار دهند (۴۱-۳۹). با وجود این، مهمترین چالش استفاده از اجزاء گیاهان دارویی و کاربرد درمان‌های مبتنی بر گیاهان دارویی نامشخص بودن مکانیسم عملکرد اجزاء آن‌هاست. لذا، در پژوهش حاضر علاوه بر اینکه مکانیسم واکنشی کپسایسین با پروتئین TRPV1 با روش داکینگ مولکولی شبیه‌سازی شد، گزینه‌های درمانی احتمالاً بهتر نیز پیشنهاد شده‌اند. ارزیابی دینامیک مولکولی نشان داد که کپسایسین پایداری کمتری نسبت به کورکومین و کروستین در حفرهٔ مرکزی TRPV1 دارد. لیکن، کروستین و کپسایسین در حفرهٔ جانبی پایداری بیشتری نسبت به کورکومین داشتند. با وجود این، نتیجهٔ داکینگ مولکولی کورکومین از کپسایسین بهتر بود. پاسخ‌های متفاوت واکنش‌پذیری ترکیبات مورد مطالعه با پروتئین TRPV1 بیانگر این موضوع است که هر جایگاه پروتئین رفتاری متفاوت در پاسخدهی به لیگاندهای مختلف دارد و لازم است پژوهش‌های گسترده‌تری در خصوص غربالگری و شناسایی لیگاندهای جدید ضددرد انجام شود. پژوهش‌هایی از نوع پژوهش حاضر، مقدمه ای حائز اهمیت برای هدفمند نمودن پژوهش‌های آزمایشگاهی هستند، زیرا، مشخص می‌کنند که مسیر پژوهش می‌بایست در چه جهتی باشد و چگونه می‌توان به نتیجهٔ بهتری رسید.

در خصوص تشکیل پیوندهای هیدروژنی نکتهٔ حائز اهمیت این است که تشکیل پیوندهای هیدروژنی لیگاندهای مختلف با گروه‌های آمینواسیدی مشابه،

[38] Chili pepper
[39] Turmeric

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]

حاکی از آن است که این آمینواسیدها به احتمال زیاد نقاط گرم[40] با واکنش‌پذیری بالا[41] در ساختار پروتئین بوده و می‌توانند اهداف درمانی حائز اهمیتی در طراحی دارو و انجام مطالعات تجربی باشند. به علاوه، چنانکه در تصاویر مشاهده می‌شود، لیگاندها در برخی واکنش‌ها، با آمینواسیدهای یکسان در زنجیره‌های مختلف پیوند هیدروژنی برقرار کرده‌اند؛ برای مثال، آویکولارین با ۵ آمینواسید Asn688 پیوند هیدروژنی برقرار کرده است. لذا، به دلیل تائید چندبارهٔ یک واکنش در تعامل لیگاند-پروتئین می‌توان نتیجه گرفت که این آمینواسید یک هدف بسیار مناسب برای ترکیب دارویی یا فیتوشیمیایی است. بنابراین، برای طراحی داروهای بعدی ترجیح این است که آمینواسید Asn688 هدف قرار گیرد

موضوع حائز اهمیت دیگر غلظت مصرفی اجزاء فیتوشیمیایی و درصد خلوص آن‌ها می‌باشد. به طور معمول، گیاهان دارویی به صورت ترکیب مورد استفاده قرار می‌گیرند درحالیکه همهٔ اجزاء موجود در ترکیب اثر دارویی مورد نظر را ندارند. لذا، تخلیص اجزاء، تعیین درصد خلوص و غلظت مؤثر یک جزء موضوعاتی هستند که می‌بایست در پژوهش‌های تجربی مورد بررسی قرار گیرند. از این رو، زمانی می‌توان اثر دارویی از یک عصارهٔ گیاهی انتظار داشت که خلوص مادهٔ مؤثره در آن بالا باشد و با غلظت مؤثر به بافت هدف برسد

در پژوهش حاضر مشخص شد که کروستین زعفران و کورکومین زردچوبه واکنش‌پذیری قوی‌تر یا گاهاً پایدارتری نسبت به کپسایسین فلفل داشته و ممکن است گزینه‌های درمانی بهتری نسبت به کپسایسین برای درمان درد باشند. لذا، پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های تجربی با هدف ارزیابی اثر درد مواد شیمیایی، کروستین و زعفران به عنوان گزینه‌هایی حائز اهمیت و به شکل خالص[42] مورد پژوهش قرار گیرند. این پژوهش‌ها می‌توانند از نوع پژوهش‌های حیوانی[43] یا کارآزمایی‌های بالینی[44] طراحی و اجرا شوند.

منابع

1. Koumpouros Y. in Chronic Pain. Unveiling Technological Advancements and Interdisciplinary Solutions for Pain Care. 2025: 37.

2. Smith ESJ, Lewin GR. Nociceptors: a phylogenetic view. Journal of Comparative Physiology A. 2009; 195(12): 1089-106.

3. Gavva NR. Body-temperature maintenance as the predominant function of the vanilloid receptor TRPV1. Trends in Pharmacological Sciences. 2008; 29(11): 550-7.

4. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors—noxious stimulus detectors. Neuron. 2007; 55(3): 353-64.

5. Nazari-Srenjeh f, ghasemzadeh z. Brain Regions and Neurotransmitter Systems Involved in Stress-Induced Analgesia. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2024; 13(1): 104-15.

6. Abbott GW, Manville RW. NaVigating nociceptive neuron signaling pathways to arrive at pain relief. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 2025; 392(2).

7. Andrade ACM, Molina Esquivel N, Goldschmied Rossel F, Benso B. TRPV1-target drugs for the treatment of orofacial pain. Frontiers in Pharmacology. 2025; 16: 1568109.

8. Mansoor SE, Lü W, Oosterheert W, Shekhar M, Tajkhorshid E, Gouaux E. X-ray structures define human P2X3 receptor gating cycle and antagonist action. Nature. 2016; 538(7623): 66-71.

9. Alpes A, Malek S, Baron R. TRPV1 is the burner. Pain. 2025; 166(4): 717-8.

10. Khanizadeh A-M, Karimzadeh F. Experimental Models of Rheumatoid Arthritis: Acute and Chronic Pain. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2017; 5(1): 98-109.

11. Devesa I, Fernández-Ballester G, Fernandez-Carvajal A, Ferrer-Montiel A. A review of the patent literature surrounding TRPV1 modulators. Expert Opinion on Therapeutic Patents. 2025; 35(5): 477-91.

12. González J, Palma JM, Benso B, Valdés-Muñoz E, Urra G, Ríos-Rozas SE, et al. Integrative Computational Approaches for TRPV1 Ion Channel Inhibitor Discovery: An Integrated Machine Learning, Drug Repurposing and Molecular Simulation Approach. Journal of Chemical Information and Modeling. 2025; 65(17): 8957-68.

13. Wallace M, Pappagallo M. Qutenza®: a capsaicin 8% patch for the management of postherpetic neuralgia. Expert Rev Neurother. 2011; 11(1): 15-27.

14. Neuberger A, Oda M, Nikolaev YA, Nadezhdin KD, Gracheva EO, Bagriantsev SN, et al. Human TRPV1 structure and inhibition by the analgesic SB-

[40] Hot points
[41] High reactivity
[42] Pure
[43] Animal trial/experimental
[44] Clinical trial

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]
Uncorrected Proof

366791. Nature communications. 2023; 14(1): 2451.

15. Mamatova KN, Kang TM. Activation of rat transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 channels by 2-aminoethoxydiphenyl borate. Integr Med Res. 2013; 2(3): 112-23.

16. Benham CD, Gunthorpe MJ, Davis JB. TRPV channels as temperature sensors. Cell Calcium. 2003; 33(5): 479-87.

17. Carballo-Villalobos A, González-Trujano M, Alvarado-VázquezN, López-MuñozF. Pro-inflammatory cytokines involvement in the hesperidin antihyperalgesic effects at peripheral and central levels in a neuropathic pain model. Inflammopharmacology. 2017; 25(2): 265-9.

18. Loscalzo LM, Yow TT, Wasowski C, Chebib M, Marder M. Hesperidin induces antinociceptive effect in mice and its aglicone, hesperetin, binds to μ-opioid receptor and inhibits GIRK1/2 currents. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2011; 99(3): 333-41.

19. Vabeiryureilai M, Lalrinzuali K, Jagetia G. Determination of anti-inflammatory and analgesic activities of a citrus bioflavanoid, hesperidin in mice. Immunochem Immunopathol: Open Access. 2015; 1(107): 2.

20. Ventura-Martinez R, Mares-Sánchez JJ, Avilés-Herrera J, Ángeles-López GE, Déciga-Campos M, González-Trujano ME, et al. Antinociceptive synergy between metamizole and hesperidin in a model of visceral pain in mice. Arch Med Res. 2021; 52(4): 389-96.

21. Pinho-Ribeiro FA, Hohmann MS, Borghi SM, Zarpelon AC, Guazelli CF, Manchope MF, et al. Protective effects of the flavonoid hesperidin methyl chalcone in inflammation and pain in mice: role of TRPV1, oxidative stress, cytokines and NF-κB. Chemico-biological interactions. 2015; 228: 88-99.

22. Velázquez-González C, Cariño-Cortés R, de Lucio JAG, Ortiz MI, De la O Arciniega M, Altamirano-Báez DA, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of Geranium bellum and its isolated compounds. BMC Complementary Medicine and Therapies. 2014; 14.

23. Silva-Correa CR, Campos-Reyna JL, Villarreal-La Torre VE, Calderón-Peña AA, Blas MVG, Aspajo-Villalaz CL, et al. Potential activity of medicinal plants as pain modulators: a review. Pharmacognosy Journal. 2021; 13(1).

24. Liu Y, Chen Z-J, Fei Y, Yu X, Chen G. Investigating the therapeutic potential of epigallocatechin gallate (EGCG) for chronic pain management: Mechanisms, applications, and future perspectives. Fitoterapia. 2025: 106646.

25. Utugi S, Sashide Y, Takeda M. (-)-Epigallocatechin-3-Gallate Suppresses Hyperexcitability in Rat Primary Nociceptive Neurons Innervating Inflamed Tissues: A Comparison with Lidocaine. Metabolites. 2025; 15(7): 439.

26. Ismudianto A, Airlangga PS, Putri HS. Effect of Epigallocatechin Gallate (EGCG) as an Adjuvant to Paracetamol on Pain Scale and TRPV1 Expression in a Rat Model of Neuropathic Pain. Vascular and Endovascular Review. 2025; 8(14s): 328-33.

27. Xifro X, Vidal-Sancho L, Boadas-Vaello P, Turrado C, Alberch J, Puig T, et al. Novel epigallocatechin-3-gallate (EGCG) derivative as a new therapeutic strategy for reducing neuropathic pain after chronic constriction nerve injury in mice. PLoS One. 2015; 10(4): e0123122.

28. Kurogi M, Kawai Y, Nagatomo K, Tateyama M, Kubo Y, Saitoh O. Auto-oxidation products of epigallocatechin gallate activate TRPA1 and TRPV1 in sensory neurons. Chemical senses. 2015; 40(1): 27-46.

29. Takahashi S, Kurogi M, Saitoh O. The diversity in sensitivity of TRPA1 and TRPV1 of various animals to polyphenols. Biomedical Research. 2021; 42(2): 43-51.

30. Nalli M, Ortar G, Schiano Moriello A, Di Marzo V, De Petrocellis L. Effects of curcumin and curcumin analogues on TRP channels. Fitoterapia. 2017; 122: 126-31.

31. Aggarwal R. TARGETING TRPV1 SIGNALING PATHWAY THROUGH NATURAL PRODUCTS ININFLAMMATORY CANCER. Journal of Advanced Scientific Research. 2021; 12(02 Suppl 1): 66-78.

32. Naik GG, Uniyal A, Chouhan D, Tiwari V, Sahu AN. Natural products and some semi-synthetic analogues as potential TRPV1 ligands for attenuating neuropathic pain. Current Pharmaceutical Biotechnology. 2022; 23(6): 766-86.

33. Purba AKR, Purwanto B, Zainiyah H, Gutjahr LP. Curcumin Improves the Expression of Phospholiphase C and Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1 on Neuronal Myometrium in Dysmenorrhea Model. Sains Malaysiana. 2025; 54(2): 557-67.

34. Wang X, Zhang G, Qiao Y, Feng C, Zhao

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]

X. Crocetin attenuates spared nerve injury-induced neuropathic pain in mice. Journal of pharmacological sciences. 2017; 135(4): 141-7.

35. Erfanparast A, Tamaddonfard E, Henareh-Chareh F, editors. Central H2 histaminergic and alpha-2 adrenergic receptors involvement in crocetin-induced antinociception in orofacial formalin pain in rats. Veterinary Research Forum; 2020.

36. Abdel-Salam OM, Mózsik G. Capsaicin, the vanilloid receptor TRPV1 agonist in neuroprotection: mechanisms involved and significance. Neurochemical Research. 2023; 48(11): 3296-315.

37. Szallasi A. Targeting TRPV1 for cancer pain relief: can it work? Cancers. 2024; 16(3): 648.

38. Chung M-K, Campbell JN. Use of capsaicin to treat pain: mechanistic and therapeutic considerations. Pharmaceuticals. 2016; 9(4): 66.

39. Heydarian S. Drug Nanocarriers as a Potential Therapeutic Strategy in Glioblastoma Multiforme. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2023; 11(3): 110-26.

40. Tondro G, Rajabzade G, Mohammadi A, Moradi H, Sahab Negah S. Anti-Inflammatory Effects of Nano-Curcumin on a Glioblastoma Cell Line. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2022; 10(3): 48-56.

41. Sadoughi D, Khayatzadeh J. Effect of Curcumin on Hippocampal Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Serum Levels of Inflammatory Cytokines in Rat Model for Alzheimer's Disease. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2018; 6(1): 1-9.

Uncorrected Proof

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]