

Paper Type: Original Article



## Identification of Effective Plant Metabolites in Inhibition of HTLV-1 Virus Protease Using Network Analysis Approach

Zahra Khosravi-Amin<sup>1</sup>, Eisa Kohan-Baghkheirati<sup>\*1,2</sup> , Mitra Kheirabadi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Biology, Faculty of Science, Hakim Sabzevari University, Iran;\*(Assistant Professor: Corresponding author: [e.kohan@hsu.ac.ir](mailto:e.kohan@hsu.ac.ir)).

<sup>2</sup>Research Core of Systems Phytopharmacology, Hakim Sabzevari University University, Iran.

### Citation:

Khosravi-Amin, Z., Kohan-Baghkheirati, E. & Kheirabadi, M. (2024). Identification of effective plant metabolites in inhibition of HTLV-1 virus protease using network analysis approach. *The quarterly scientific journal of applied biology*, Volume 37 (Issue No. 4), PP. 88-96

Received: 2023.09.19

Accepted: 2024.11.04

### Abstract

**Introduction:** HTLV-1 virus is the first human retrovirus discovered for which there is currently no definitive treatment or vaccine. Antiretroviral treatment disrupts the life cycle of the virus and reduces the rate of infection but does not eliminate viral reservoirs. Due to the success of HIV-1 protease inhibitors in inhibiting the virus, HTLV-1 protease is also known to be an important target for disrupting the function of the virus.

**Methods:** First, a database of plants effective in inhibiting the protease of HTLV-1 and HIV-1 viruses was prepared by data mining method. To identify key metabolites, plant-metabolite binary network was drawn with Cytoscape software. Subsequently, the network was analyzed with network analyzer and cytohubba applicants.

**Results:** 990 plants containing 20046 metabolites were identified by data mining method. Network analysis using 8 different parameters led to the identification and introduction of 77 potential metabolites effective in inhibiting HTLV-1 virus protease. The results showed that these compounds are derivatives of caffeic acid, Tryptamine, quercetin and gibberellin, etc. and can be potential compounds to inhibit viral proteases.

**Conclusion:** The results of the present study introduced several plant metabolites which can be used for the design of plant-based medicines effective in controlling and fighting HTLV-1 viral infections.

**Keywords:** Bipartite network, Drug design, HTLV-1, Medicinal plants, Viral protease



## شناسایی متابولیت‌های گیاهی موثر بر مهار پروتئاز ویروس HTLV-1 با رویکرد آنالیز

### شبکه

زهرا خسروی‌امین<sup>۱</sup>، عیسی کهن باغخیراتی<sup>۲\*</sup>، میترا خیرآبادی<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.

<sup>۲</sup> استادیار و دانشیار گروه زیست‌شناسی دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.

(\*نویسنده مسئول: [e.kohan@hsu.ac.ir](mailto:e.kohan@hsu.ac.ir))

<sup>۳</sup> آهسته تحقیقاتی داروشناسی سامانه ای پایه گیاهی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۱۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۶/۲۸

### چکیده

**مقدمه:** ویروس HTLV-1 اولین رتروویروس انسانی کشف شده است که در حال حاضر هیچ درمان یا واکسن قطعی برای آن وجود ندارد. درمان ضد رتروویروسی چرخه تکثیر ویروس را مختل کرده و سرعت تکثیر عفونت را کاهش می‌دهد اما مخازن ویروسی را از بین نمی‌برد. به دلیل موفقیت مهارکننده های پروتئاز HIV-1 در مهار ویروس، پروتئاز HTLV-1 نیز یک هدف مهم برای اختلال در عملکرد ویروس شناخته شده است.

**روش‌ها:** ابتدا به روش داده کاوی، بانک اطلاعاتی گیاهان موثر در مهار پروتئاز ویروس HTLV-1 و HIV-1 تهیه شد. سپس به منظور شناسایی متابولیت های کلیدی، شبکه دوجزئی گیاه-متابولیت با نرم افزار Cytoscape ترسیم شد. در ادامه شبکه با استفاده از افزونه های Network Analyzer و Cytohubba آنالیز شد تا متابولیت های کلیدی در مهار پروتئاز ویروس شناسایی شود.

**یافته‌ها:** آنالیز شبکه با استفاده از ۸ پارامتر مختلف منجر به شناسایی و معرفی ۷۷ متابولیت بالقوه موثر بر مهار پروتئاز ویروس HTLV-1 از میان ۲۰۰۴۶ متابولیت در ۹۹۰ گیاه معرفی شده به روش داده کاوی شد. نتایج نشان داد این ترکیبات از مشتقات کافئیک اسید، کوئرستین، تریپتامین، و جیبرلین و غیره هستند و می‌توانند ترکیبات بالقوه‌ای برای مهار پروتئازهای ویروسی باشند.

**نتیجه‌گیری:** یافته های مطالعه حاضر گروه های مختلف ترکیبات گیاهی را معرفی کرد که می‌تواند برای طراحی داروهای پایه گیاهی موثر بر مهار و مبارزه با عفونت‌های ویروسی HTLV-1 مورد استفاده قرار گیرد.

کلیدواژه‌ها: پروتئاز ویروسی، شبکه دوجزئی، طراحی دارو، گیاهان دارویی، HTLV-1

## مقدمه

رتروویروس‌ها (*Retrovirus*)، ویروس‌های RNA دار هستند که دو نسخه از ژنوم را در خود جای داده‌اند. رتروویروس‌ها در سال ۱۹۷۰ با کشف ترانس کریپتاز معکوس (DNA پلیمرز وابسته به RNA) نام گذاری شدند. این گروه از ویروس‌ها طیف گسترده‌ای از مهره داران را آلوده می‌کند و باعث ایجاد انواع مختلفی از بیماری‌ها از جمله سرطان، ایدز، خودایمنی، بیماری‌های سیستم عصبی، استخوان و مفاصل می‌شود [1]. HTLV-1 اولین رتروویروس انسانی کشف شده است که تخمین زده می‌شود در سراسر جهان ۱۵ تا ۲۰ میلیون نفر را آلوده کرده باشد. HTLV شامل چهار سویه شناخته شده HTLV-1، HTLV-2، HTLV-3 و HTLV-4 است که ویروس T لنفوئیتیک انسانی نوع ۱ (HTLV-1) قویترین انکوویروس (*Oncovirus*) سرطانزا متعلق به جنس *Deltaretrovirus* و از زیرخانواده *Orthoretrovirinae* است [2]، [3].

HTLV-1 از طریق انتقال با فرآورده های خونی آلوده، انتقال جنسی و انتقال از مادر به کودک با شیردهی بیش از ۶ ماه و پیوند اعضا بیماران را مبتلا می‌کند [4]، [5]، [6]. این ویروس عامل ایجاد بسیاری از بیماری‌ها است. سه مورد از شایع ترین آنها لوسمی سلول T بزرگسالان (*Adult T-Cell Leukemia*)، میلوپاتی ناشی از ویروس لنفوئیتیک T انسانی نوع ۱ یا پاراپارزی اسپاستیک گرمسیری و یووئیت است. تقریباً ۲ تا ۳ درصد افراد به بیماری ATL و ۰/۲۵ تا ۴ درصد به HAM/TSP مبتلا می‌شوند [7]، [8]. رتروویروس‌ها دارای آنزیم های پروتئاز (PR)، اینتگراز (IN) و رونوشت بردار معکوس (RT) می‌باشند که برای عملکرد صحیح ویروس ضروری اند [2]. پروتئازهای رتروویروس‌ها جزو زیرمجموعه خانواده پروتئازهای آسپارتیک اسید هستند، که در خانواده پروتئازهای آسپارتیک A1 دسته بندی شده و حاوی دو اسید آسپارتیک در یک موتیف Gly-Ser/Thr-Asp است. اعضای خانواده A1 شامل مونومرهای شبه دولوبی هستند که لوب‌ها ساختارهای مشابهی دارند و همودایمرهای متقارن نامیده می‌شوند [9].

به دلیل موفقیت مهار پروتئاز HIV در درمان بیماران مبتلا به این ویروس، مهار پروتئاز ویروس HTLV-1 نیز یک هدف مهم برای درمان این ویروس در نظر گرفته شده است. پروتئاز این دو ویروس از لحاظ ساختاری تشابه زیادی با هم دارند و در هر دو محل فعال در دره ای بین دو لوب قرار دارد. هر دو ویروس برای یک پروتئاز کدگذاری می‌کنند که برای تکثیر ویروس ضروری است. به همین جهت پروتئاز این ویروس‌ها یک هدف کلیدی برای داروهای تداخل کننده با عفونت ویروسی به شمار می‌روند. در هر دو پروتئاز جایگاه فعال بین دو زنجیره مونومر قرار گرفته است. محل فعال پروتئاز HIV در دره ای بین دو مونومر ASP25 و در پروتئاز HTLV-1 بین دو مونومر ASP32 به عنوان اسیدهای آمینه کاتالیزوری اصلی قرار دارند [10]، [11]. مقایسه توالی پروتئاز این دو ویروس حاکی از آن است که توالی کد کننده پروتئاز HIV-1 دارای ۹۹ باقیمانده اسید آمینه و جزو کوتاه ترین پروتئاز های رتروویروسی است در صورتیکه توالی کد کننده پروتئاز HTLV-1 دارای دو دایمر طولانی تر با ۱۲۵ باقی مانده اسید آمینه است [12]. تفاوت بارز بین دو پروتئاز جایگزینی اسید آمینه ASP30 موجود در محل فعال پروتئاز HIV-1 با MET37 در پروتئاز HTLV-1 است [11].

ژنوم HTLV-1 حاوی ژن‌های ساختاری و آنزیمی استاندارد (gag، pro، pol و env) است که برای تکثیر ویروس ضروری است. از طریق مکانیسم تغییر چارچوب، ژن‌های pro و pol می‌توانند پروتئین‌های پیش ساز Gag-Pro-Pol و Gag-Pro-Pol را رمزگذاری کنند. پیش سازهای Gag پروتئین‌های ساختاری کپسید، نوکلئوکپسید و ماتریکس را کدگذاری می‌کنند [12]. پروتئاز HTLV-I در یک چارچوب متفاوت از پیش‌ساز Gag کدگذاری می‌شود و از انتهای ۳' ناحیه Gag تا انتهای ۵' منطقه pol را پوشش می‌دهد. سنتز پروتئاز با تغییر چارچوب ریبوزومی اتفاق می‌افتد و یک تغییر قالب ریبوزومی دم پلی پروتئین pol ۹۵ کیلو دالتون را تولید می‌کند. پس از بلوغ ویروسی، پروتئاز رتروویروسی (PR) پیش‌ساز ۵۵ کیلو دالتون Gag را به پروتئین‌های ماتریکس (MA)، کپسید (CA) و نوکلئوکپسید (NC) می‌شکند. پروتئاز HTLV-I به دلیل نقش اساسی آن در تکثیر ویروسی یک هدف جذاب برای توسعه مهارکننده های درمان عفونت HTLV-I است [9]، [13]، [14].

گیاهان بیش از ۵۰۰۰ سال است که با سنتز طیف گسترده‌ای از متابولیت‌های ثانویه مانند آلکالوئیدها، پلی فنول‌ها، ترپنوئیدها و غیره به عنوان ماده خام برای درمان بیماری‌های مختلف انسان استفاده می‌شوند [16]. پژوهش‌های بیشماری تاثیر ترکیبات گیاهی بر مهار عملکرد آنزیم های موثر از رشد ویروس و عوارض ناشی از عفونت ویروسی را اثبات کرده‌اند [17]. برای نمونه ترکیب

فلاونوئیدی بدست آمده از گیاه دارویی، *Scutellaria baicalensis georgi*، اثر موثری در مهار ویروس لوسمی سلول T انسانی نوع ۱ (HTLV-1) نشان داد [18]. عوارض جانبی داروهای شیمیایی و ایجاد مقاومت‌های ویروسی توجه به فرآورده‌ای طبیعی و گیاهی که دارای کمترین عوارض جانبی هستند، مقاومت ویروسی ایجاد نمی‌کنند و همچنین دارای اثربخشی امیدوارکننده است را بیش از پیش افزایش داده است [19]. در این پژوهش با استفاده از داده کاوی و آنالیز شبکه و تشکیل بانک داده گیاهان دارویی موثر بر مهار پروتئازهای ویروس های HTLV-1 و HIV، متابولیت های کلیدی دخیل در این فرایند شناسایی و معرفی شده اند.

## مواد و روش‌ها

### داده کاوی

ابتدا مقالات مرتبط با گیاهان موثر بر مهار پروتئاز HTLV-1 و HIV در پایگاه های Google Scholar و PubMed با کلید واژه های *HTLV-1 protease*، *plant extract*، *Plant secondary metabolites* و *HIV protease* جمع‌آوری گردید. در ادامه برای دستیابی به ارتباط بین گیاه/ متابولیت از پایگاه داده *KNAPSAcK \_ Family* ([www.knapsackfamily.com](http://www.knapsackfamily.com)) که یک پایگاه داده متن باز می باشد، استفاده شد. به این ترتیب که با وارد کردن نام گونه گیاه در این پایگاه، نام متابولیت های مربوط به هر گیاه، فرمول شیمیایی متابولیت ها، ساختار شیمیایی و شکل فضایی متابولیت ها بدست آمد. در صورتی که نام علمی گیاه توسط دیتابیس شناخته نمی‌شد از دیتابیس متن باز [The Plant List.org](http://ThePlantList.org) نام های مترادف مورد جستجو قرار می‌گرفت.

### ترسیم و آنالیز شبکه

پس از ترسیم شبکه در نرم افزار در دسترس Cytoscape با افزونه Cytohubba گره ها توسط ۱۱ پارامتر تعریف شده در این افزونه رتبه بندی شدند. این پارامترها جهت بررسی اهمیت گره های متابولیت/ گیاه است که از بین این ۱۱ پارامتر، ۲ پارامتر Degree و MCC مقادیر مشابهی را برای هر گره نشان دادند که یکی از آن ها انتخاب شد. همچنین ۲ پارامتر دیگر به دلیل نشان ندادن تفاوت شاخصی بین گره ها برای آنالیز مورد استفاده قرار نگرفت و حذف شد. ۸ شاخص باقیمانده شامل *degree*، *epc*، *bottleneck*، *stress*، *eccentricity*، *closeness*، *radiality*، *betweenness*، هر کدام مقادیر متفاوتی را برای هر گره نشان داد و برای رتبه بندی استفاده شد [20]، [21].

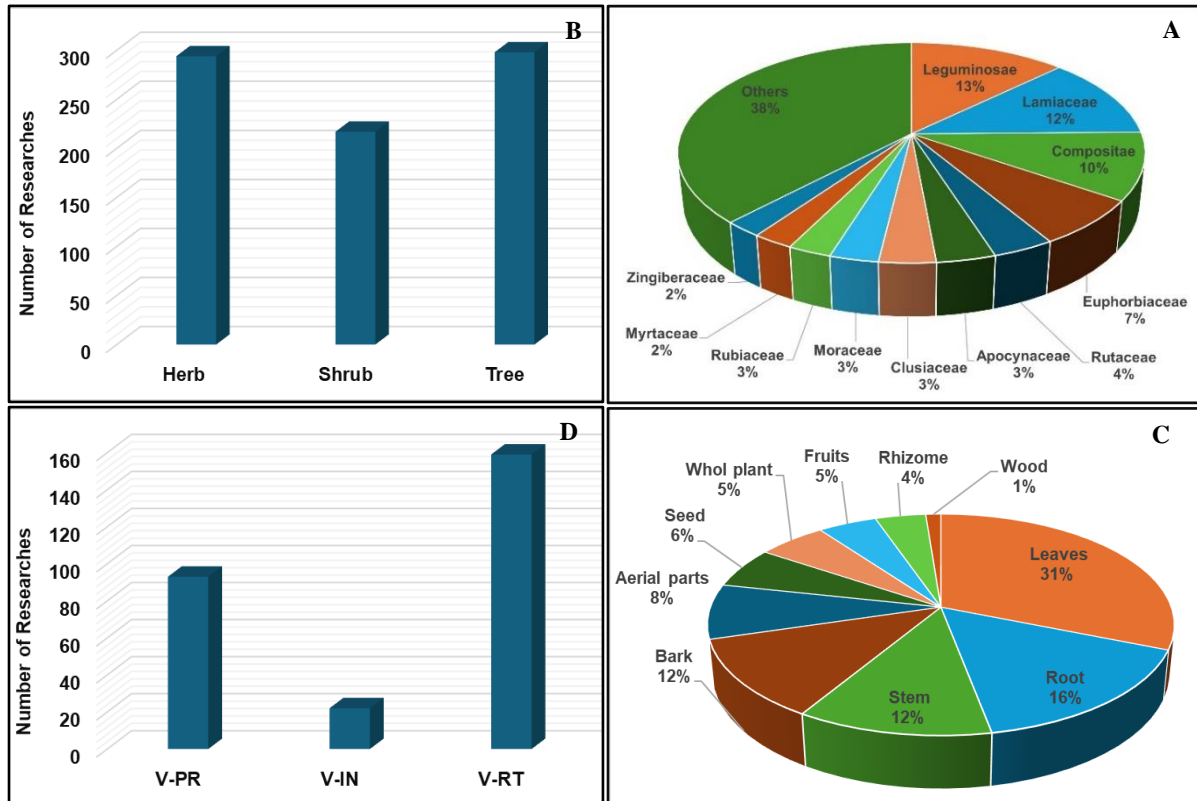
### شناسایی متابولیت های برتر

۱۰۰ متابولیت برتر در هر یک از ۸ پارامتر آنالیز شبکه شناسایی شد و تکرار هر متابولیت در بین این ۸ پارامتر محاسبه شد. متابولیت هایی که دارای بیش از ۵ تکرار در ۸ پارامتر بودند به عنوان متابولیت های برتر انتخاب شدند. در ادامه خواص متابولیت های برتر در درمان ویروس ها ارزیابی شد.

### نتایج و بحث

در مطالعه حاضر از روش‌های داده کاوی برای شناسایی گیاهان موثر در مهار پروتئاز ویروس HTLV-1 استفاده شد. نتایج بدست آمده از پایگاه های داده PubMed و Google Scholar در مجموع ۱۲۱۱ گیاه موثر در درمان ویروس HTLV-1 را نشان داد. از بین ۱۲۱۱ داده تعداد ۹۹۰ گونه گیاهی بر اساس داده های دیتابیس دارای متابولیت های موثر در درمان بودند. متابولیت های موثر ۹۹۰ گونه گیاهی از پایگاه *KNAPSAcK\_Family* استخراج گردید و در مجموع ۲۰۴۶ متابولیت شناسایی گردید که تعداد ۱۱۷۶۳ متابولیت فقط در یک گونه گیاهی و تعداد ۸۲۸۲ متابولیت در بیش از یک گونه گیاهی حضور داشتند. در شکل ۱ گونه‌های گیاهی براساس خانواده گیاه (شکل 1A)، نوع گیاه (شکل 1B)، قسمت استفاده شده گیاه (شکل 1C) و نوع آنزیم مطالعه (شکل 1D) شده برای بررسی اثر گیاه در مطالعات دسته بندی شده است.

بر اساس نتایج بدست آمده از مرحله اول، خانواده *Leguminosae* با ۳۸ درصد بیشترین حضور و خانواده های *Myrtaceae* و *Zingiberaceae* با ۲ درصد کمترین حضور را در مطالعات گیاهان موثر بر مهار ویروس های HTLV-1 و HIV داشت (شکل 1A). دسته بندی گیاهان بر اساس نوع گیاه نشان دهنده آن بود که درختان و گیاهان علفی هر دو سهم یکسانی از پژوهش ها به خود اختصاص داده اند (شکل 1B). همچنین بررسی بخش مورد استفاده گیاه در مطالعه (شکل 1C) نشان دهنده آن بود که برگ ها با ۳۱ درصد و سپس ریشه با ۱۶ درصد بیشترین سهم را دارا هستند. در مطالعه اثر گیاهان بر آنزیم های رتروویروسی نیز آنزیم رونوشت بردار معکوس بیشترین فراوانی را دارد که بیانگر اهمیت آن به عنوان یک هدف بالقوه برای درمان بیماری است (شکل 1D).

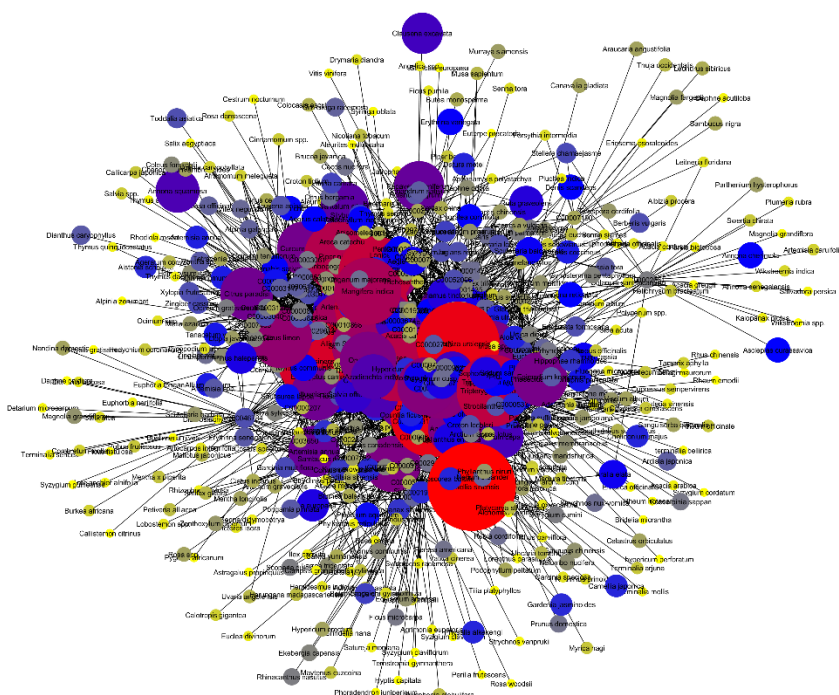


شکل ۱- دسته بندی گیاهان موثر بر مهار ویروس HTLV-1 و HIV بر اساس خانواده گیاهی (A)، نوع گیاه (B)، اندام مورد استفاده و (C) نوع آنزیم (D: V-PR پروتئاز، V-IN اینتگراز، و V-RT رونوشت بردار معکوس) مطالعه شده

Figure 1- Classification of effective plants on inhibition of HTLV-1 and HIV viruses based on the plant family (A), types of plant (B), organs of plant and (C), type of viral enzymes (D; V-PR represent protease, V-IN represent integrase, and V-RT represent reverse transcriptase)

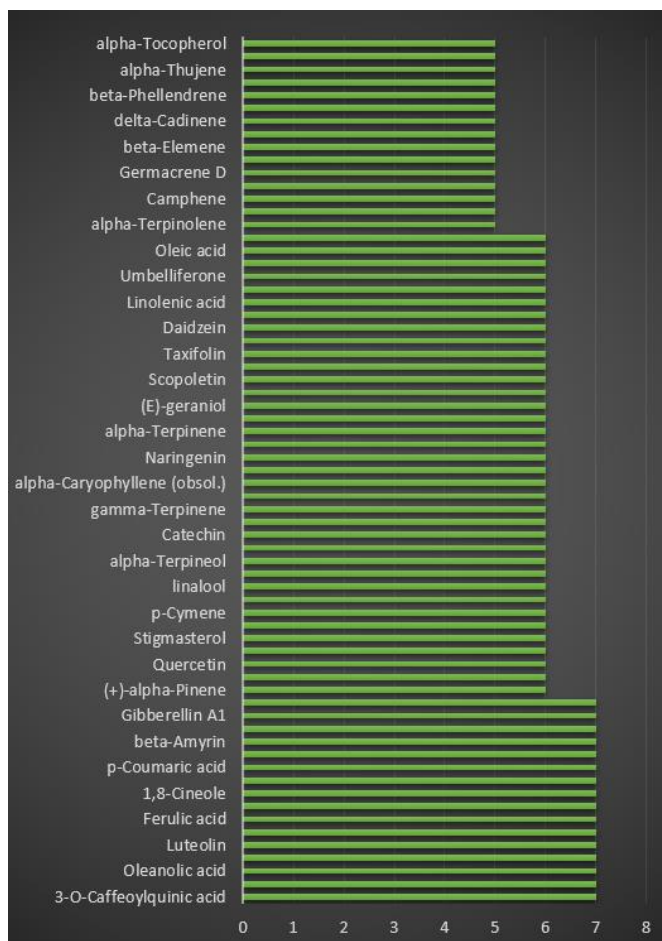
شبکه دو جزئی گیاه-متابولیت (شبکه ای که در آن هیچ گره مجاوری وجود ندارد و ارتباط فقط بین گیاه-متابولیت است و بین متابولیت-متابولیت یا گیاه-گیاه ارتباطی وجود ندارد) در نرم افزار Cytoscape v. 3-7-1 ترسیم شد. این شبکه دو جزئی متابولیت-گیاه دارای ۱۲۶۹۱ گره و ۲۰۰۴۶ یال بود. اندازه گره ها در این شبکه بر اساس شاخص درجه (Degree) بود که بیانگر تعداد اتصالات هر گره با سایر گره های شبکه است. جهت ارزیابی شبکه متابولیت-گیاه از افزونه Cytohubba برای شناسایی گره های مهم و مرکزی بر اساس الگوریتم های افزونه استفاده شد و بر همین اساس شبکه های ترسیم شده مورد بررسی قرار گرفت. شکل ۲ شبکه ۱۰۰ گره برتر بر اساس درجه را به همراه اولین همسایه های آن (سایر گره های شبکه که اتصال مستقیم با ۱۰۰ گره برتر دارند) نشان می دهد.

در ادامه برای شناسایی متابولیت های برتر، زیر شبکه ۱۰۰ گره برتر هر پارامتر مشابه شکل ۲ از شبکه مادر استخراج شد و گره های برتر هر پارامتر در اکسل لیست شد. نتایج نشان داد که ۷۷ متابولیت کلیدی با اثر مهار بر روی ویروس HTLV-1 و HIV در شبکه شناسایی شده است که در بین گره های برتر بیش از ۵ پارامتر حضور دارد (شکل ۳). این متابولیت ها برای آنالیزهای بیشتر مورد بررسی قرار گرفت که داده های آن در دست انتشار است.



شکل ۲- تصویر زیرشبکه دو جزئی گیاه-متابولیت برای ۱۰۰ گره برتر و همسایه های آن بر اساس شاخص درجه (میزان اتصالات) مرتب شده است. متابولیت های گیاهان ضد ویروس از دیتابیس KNApSACK استخراج شده و شبکه آن در نرم افزار Cytoscape ترسیم شده است. (برای جزئیات بیشتر از شکل ۲ به پیوست ۱ مراجعه شود)

Figure 2- The sub-network of plant-metabolite bipartite network where the 100 top nodes based on degree (connections per node) and their first neighbors were visualized. The metabolites of Antiviral Plant were extracted form KNApSACK database and the Cytoscape software was employed for network creating. (Refer to supplement 1 for further details)



شکل ۳- فهرستی از برخی متابولیت های کلیدی بر اساس میزان حضور در ۱۰۰ گره برتر پارامتر آنالیز شبکه دو جزئی گیاه-متابولیت

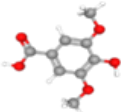
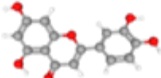
Figure 3- The list of some key metabolites based on their presence in the 100 top nodes of network analysis parameters



در لیست متابولیت های کلیدی و برتر گروه های مختلف متابولیت های ثانویه، فلاونوئیدها حضور دارد که می تواند به عنوان هدف برای طراحی داروهای مهارى بر علیه پروتئاز ویروس HTLV-1 مورد استفاده قرار گیرد. جدول ۱ دو دسته از ترکیبات گیاهی و متابولیت برتر مربوط به آن را به همراه ساختار دو بعدی آن ها نمایش می دهد. سایر ترکیبات به منظور بررسی میانکنش آن ها با پروتئازهای ویروسی مورد بررسی بیشتر قرار خواهد گرفت.

جدول ۱- دو دسته متابولیت گیاهی مؤثر بر مهار ویروس HTLV-1 بر اساس نتایج آنالیز شبکه

Table 1- Two types of effective plant metabolites on inhibition of HTLV-1 virus based on network analysis results

Classification	Metabolite	Structure
Benzoates Hydroxybenzoates	Syringic acid	
Flavonoids	Luteolin	

با وجود کشف اولیه و پایداری ژنتیکی قابل توجه ویروس HTLV-1، درمان ها و واکسن های مؤثر بر ضد HTLV-1 هنوز شناخته نشده است [20]. مکانیسم های ضد رتروویروسی شامل هدف قرار دادن مراحل متمایز چرخه زندگی ویروسی، از جمله تداخل با ورود ویروس، مهارکننده های رونوشت بردار معکوس، مهارکننده های DNA اینتگرز و مهارکننده های پروتئاز است [23]. هدف درمان ضد رتروویروسی کاهش بار ویروسی به زیر سطوح قابل تشخیص با سنجش (50 RNA/mL) و کاهش تعداد سلول های CD4+ T (< 500 سلول در میکرولیتر) است. درمان ضد رتروویروسی به دلیل نادیده گرفتن تکثیر گسترش کلونال ویروس، مخازن HTLV-1 را از بین نمی برد اما باعث ایجاد اختلال در چرخه تکثیر ویروس شده و سرعت تکثیر ویروس را کاهش می دهد [12].

تا به امروز، هیچ ساختار کریستالی منتشر شده برای آنزیم رونوشت بردار معکوس HTLV-1 وجود ندارد و از این رو هیچ بازدارنده خاص HTLV-1 نیز طراحی و تولید نشده است. قابل توجه ترین مهارکننده های پروتئاز تایید شده توسط FDA که در درمان HTLV-1 استفاده می شود Ritonavir و Indinavir هستند. مهارکننده های Ritonavir بر پروتئاز HTLV-1 اثرگذار هستند که با پردازش پلی پروتئین های ویروسی Gag و Gap-Pro-Pol در طی تکثیر ویروس برای مرحله بلوغ، حیاتی است [24]. تا به امروز، تمام مهارکننده های پروتئاز HIV در برابر پروتئاز HTLV-1 آزمایش شده اند. با این حال، هیچ یک از مهارکننده های پروتئاز HIV به جز Indinavir نمی تواند این آنزیم را با غلظت های نسبتاً کم مهار کند و Indinavir نیز اثر ضعیفی بر پروتئاز HTLV-1 دارد [25]. این دارو از طریق یک مکانیسم مهار رقابتی عمل می کند که به محل کاتالیزوری فعال پروتئاز HIV متصل می شود و از آنزیم برای شکافتن پلی پپتیدها به پروتئین های فعال و عفونی جلوگیری می کند. این مهار، به نوبه خود، تعداد پلی پپتیدهای بریده شده در خون را کاهش می دهد که در نتیجه به کاهش مقدار RNA فعال HIV در داخل بدن کمک می کند [26].

اکثر داروهای در دسترس برای درمان ویروس HTLV-1 فقط علائم بیماری را درمان می کنند. شیمی درمانی در درمان لنفوم اثر کمی دارد. پیوند سلول های بنیادی آلوتنیک می تواند منجر به کنترل طولانی مدت بیماری شود، اما تعداد کمی از بیماران می توانند با موفقیت پیوند را انجام دهند. ضد رتروویروس ها با فعالیت علیه HIV-1، مانند زیدوودین '3',2-azido-dideoxythymidine' و 3 تنوفوویر و ترکیبات فسفونه شده جدید، به طور مؤثر انتقال HTLV-1 را در شرایط آزمایشگاهی مسدود می کنند، در حالی که HTLV-1 به لامیوودین مقاومت نشان می دهد. واکسن های ضد لنفوم که در مرحله آزمایش های بالینی هستند نیز برای مبارزه با سلول های سرطانی طراحی شده اند و بر خود ویروس یا تکثیر آن تأثیری ندارند [27].

با توجه به عدم وجود داروهای ضد ویروسی تایید شده HTLV-1، تحقیق و جستجو برای کشف داروهای جدید حائز اهمیت است. در این مطالعه بر اساس پارامترهای آنالیز شبکه تعداد ۷۷ متابولیت در گونه های گیاهی مؤثر بر درمان HTLV-1 و HIV به عنوان متابولیت های برتر با تکرار بیشتر از ۵ بدست آمد. نتایج حاصل از طبقه بندی متابولیت های برتر نشان داد که فلاونوئیدها دارای بیشترین تعداد متابولیت در درمان ویروس ها می باشند و می توانند برای مطالعات پیش رو گزینه مناسبی جهت طراحی دارو و مطالعات تجربی در مهار ویروس باشند.

نتایج مطالعه حاضر حاکی از آن است که متابولیت‌های ثانویه گیاهی به دلیل در دسترس بودن و عدم ایجاد مقاومت ویروسی می‌تواند ترکیبات مهم و ارزشمندی جهت درمان بیماری‌های ویروسی از جمله ویروس‌های HTLV-1 و HIV داشته باشد. Bedoya و همکاران در مطالعه‌ای بررسی کردند که عصاره گیاهان *Tuberaria lignosa* و *Sanguisorba minor magnolii* فعالیت ضد HIV را در MTT نشان می‌دهد [28]. همچنین شناسایی و خالص‌سازی ترکیبات فلاونوئیدی از گیاهان دارویی *Momordica charantia* و *Gelonium multiflorum* نشان داد که عوامل ضد ویروسی قادر به مهار عفونت HIV نوع ۱ در لنفوسیت‌های T و مونوسیت‌ها و همچنین کنترل تکثیر ویروس در سلول‌های آلوده هستند [29]. متابولیت‌های موجود در گیاهان دارویی نتایج امیدوارکننده‌ای را در درمان بیماری‌ها نشان داده‌اند [19]. این پژوهش با شاخص‌های آنالیز شبکه به بررسی بیش از ۲۰۰۴۶ متابولیت گیاهی پرداخت و همچنین شناسایی چندین عامل ضد ویروسی حاصل از گیاهانی که اثر ضدویروسی آن‌ها در مطالعات آزمایشگاهی ثابت شده است، که می‌تواند امکان معرفی کاندیدهای خوبی را برای بررسی بیشتر در درمان طبقه‌بندی شده و یا پیشگیری از عفونت HTLV-1 در ترکیب با سایر داروها فراهم کند.

### نتیجه‌گیری

پژوهش‌های بی‌شماری بر روی تأثیر متابولیت‌های گیاهی بر درمان بیماری‌ها از جمله بیماری‌های ویروسی انجام گرفته است. در این مطالعه اثر مهارکنندگی متابولیت‌های گیاهی بر روی پروتئاز ویروس HTLV-1 مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به‌دست‌آمده از روش‌های بیوانفورماتیکی نشان داد که متابولیت‌های گیاهی می‌توانند به‌عنوان ترکیبات بالقوه مؤثر در مهار پروتئاز ویروس HTLV-1 نقش داشته باشند. آنالیز شبکه دوجزئی گیاه-متابولیت ترکیبات فلاونوئیدی را به‌عنوان هدفی بالقوه در مطالعات پیش‌رو برای طراحی دارو ضد ویروسی معرفی کرد که می‌توانند مورد بررسی‌های بیشتری قرار گیرند.

### اعلام تعارض منافع

نویسندگان این پژوهش مشمول تعارض منافع نمی‌باشند.

### سپاسگزاری

نویسندگان از دانشگاه حکیم سبزواری به منظور پشتیبانی از این پژوهش در قالب پایان‌نامه کارشناسی ارشد گروه زیست‌شناسی قدردانی می‌نمایند.

### منابع

- [1] Weiss, R. A. (1996). Retrovirus classification and cell interactions. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 37 (suppl-B), 1-11.
- [2] Hoshino, H. (2012). Cellular factors involved in HTLV-1 entry and pathogenicity. *Frontiers in microbiology*, 3, 222.
- [3] Taabi, Eddin, S. Z., & Safai. (2008). HTLV-1 infection in the world and Khorasan. *Scientific Journal of Birjand University of Medical Sciences*, 15 (1), 5-16.
- [4] Hino, S. (2011). Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 87 (4), 152-166.
- [5] Roucoux, D. F., Wang, B., Smith, D., Nass, C. C., Smith, J., Hutching, S. T., Newman, B., Lee, T.-H., Chafets, D. M. & Investigators, H. O. S. (2005). A prospective study of sexual transmission of human T lymphotropic virus (HTLV)-I and HTLV-II. *The Journal of infectious diseases*, 191 (9), 1490-1497.
- [6] Marino-Merlo, F., Balestrieri, E., Matteucci, C., Mastino, A., Grelli, S. & Macchi, B. (2020). Antiretroviral therapy in HTLV-1 infection: an updated overview. *Pathogens*, 9 (5), 342.
- [7] Lairmore, M. D., Anupam, R., Bowden, N., Haines, R., Haynes II, R. A., Ratner, L. & Green, P. L. (2011). Molecular determinants of human T-lymphotropic virus type 1 transmission and spread. *Viruses*, 3 (7), 1131-1165.
- [8] de Almeida, Rafael Braz. (2023). HTLV-1 in T-cell Leukemia/Lymphoma and social approach to the infection, 4107-4119.
- [9] Shuker, S. B., Mariani, V. L., Herger, B. E. & Dennison, K. J. (2003). Understanding HTLV-I Protease. *Chemistry & biology*, 10 (5), 373-380.



- [10] Ahmadi Ghezeldasht, S., Momen Heravi, M., Valizadeh, N., Rafatpanah, H., Shamsian, S. A., Mosavat, A. & Rezaee, S. A. (2023). Development of a Novel HTLV-1 Protease: Human Fcγ1 Recombinant Fusion Molecule in the CHO Eukaryotic Expression System. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 195 (3), 1862-1876
- [11] Selvaraj, C., Singh, P. & Singh, S. K. (2014). Molecular modeling studies and comparative analysis on structurally similar HTLV and HIV protease using HIV-PR inhibitors. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 34 (5), 361-371.
- [12] Soltani, A., Hashemy, S. I., Avval, F. Z., Soleimani, A., Rafatpanah, H., Rezaee, S. A., Griffith, R. & Mashkani, B. (2019). Molecular targeting for treatment of human T-lymphotropic virus type 1 infection. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 770-778.
- [13] Ernzen, K. J. & Panfil, A. R. (2022). Regulation of HTLV-1 transformation. *Bioscience reports*, 42 (3), BSR20211921
- [14] Kalinichenko, S., Komkov, D. and Mazurov, D. (2022). HIV-1 and HTLV-1 transmission modes: Mechanisms and importance for virus spread. *Viruses*, 14 (1), 152.
- [16] Chin, Y.-W., Balunas, M. J., Chai, H. B. & Kinghorn, A. D. (2006). Drug discovery from natural sources. *The AAPS journal*, 8, E239-E253.
- [17] Tan, J. & Zhou, Z. (2016). Traditional Chinese Medicine as prevention and treatment strategies of HIV Infection. *J. Drug, I* (1), 28-36.
- [18] Baylor, N. W., Fu, T., Yan, Y.-D. & Ruscetti, F. W. (1992). Inhibition of human T cell leukemia virus by the plant flavonoid baicalin (7-glucuronic acid, 5, 6-dihydroxyflavone). *Journal of Infectious Diseases*, 165 (3), 433-437.
- [19] Ahmed, M.H., Karkush, S.I., Ali, S.A. & Mohammed, A.A. (2024). Phytochemicals: a new arsenal in drug discovery. *International Journal of Medical Science and Dental Health*, 10 (1), 29-44.
- [20] Chin, C.-H., Chen, S.-H., Wu, H.-H., Ho, C.-W., Ko, M.-T. & Lin, C.-Y. (2014). cytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome. *BMC systems biology*, 8 (4), 1-7.
- [21] Smoot et al., 201 Smoot, M. E., Ono, K., Ruscchinski, J., Wang, P.-L., & Ideker, T. (2011). Cytoscape 2.8: new features for data integration and network visualization. *Bioinformatics*, 27 (3), 431-432.
- [22] Martin, J. L., Maldonado, J. O., Mueller, J. D., Zhang, W. & Mansky, L. M. (2016). Molecular studies of HTLV-1 replication: an update. *Viruses*, 8 (2), 31.
- [23] Tozser, J. & Weber, I. T. (2007). The protease of human T-cell leukemia virus type-1 is a potential therapeutic target. *Current pharmaceutical design*, 13 (12), 1285-1294.
- [24] Wang, T. T., Hirons, A., Doerflinger, M., Morris, K. V., Ledger, S., Purcell, D. F., ... & Ahlenstiel, C. L. (2024). Current State of Therapeutics for HTLV-1. *Viruses*, 16 (10), 1616.
- [25] Sohraby, F. & Aryapour, H. (2021). Comparative analysis of the unbinding pathways of antiviral drug Indinavir from HIV and HTLV1 proteases by supervised molecular dynamics simulation. *Plos one*, 16 (9), e0257916.
- [26] Pollak, EB. & Mayur Parmar. (2022). Indinavir. In StatPearls [National Library of Medicine]. StatPearls Publishing.
- [27] Macchi, B., Balestrieri, E., Frezza, C., Grelli, S., Valletta, E., Marçais, A., Marino-Merlo, F., Turpin, J., Bangham, C.R., Hermine, O. & Mastino, A. (2017). Quantification of HTLV-1 reverse transcriptase activity in ATL patients treated with zidovudine and interferon-α. *Blood Advances*, 1b (12), 748-752.
- [28] Bedoya, L. M., Sanchez-Palomino, S., Abad, M. J., Bermejo, P. & Alcami, J. (2001). Anti-HIV activity of medicinal plant extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 77 (1), 113-116.
- [29] Lee-Huang, S., Huang, P. L., Huang, P. L., Bourinbaiair, A. S., Chen, H. C. & Kung, H. F. (1995). Inhibition of the integrase of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 by anti-HIV plant proteins MAP30 and GAP31. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92 (19), 8818-8822.