

تصميم مثبطات محتملة لأنزيم ألفا غلوكوزيداز باستخدام النمذجة الجزيئية

د. فاتن الشب *، اري موسى **

* (fatn.alchab@manara.edu.sy: البريد الإلكتروني، جامعة المنارة، كلية الصيدلة،

** (arimousa69@gmail.com: البريد الإلكتروني، جامعة المنارة، كلية الصيدلة،

الملخص

يعد داء السكري حالة مرضية مزمنة، ويعتبر النمط الثاني منه هو الأكثر شيوعاً، والذي ينجم عن نقص في إفراز الأنسولين و/أو فعاليته على الأنسجة. يشكل داء السكري عبئاً من الأعباء الصحية التي تتحملها ميزانية الدولة لذلك هناك حاجة ملحة دوماً لتطوير أدوية جديدة تعمل بآليات مختلفة يمكنها توفير علاجات بديلة لداء السكري من النمط الثاني. تستهدف مثبطات ألفا غلوكوزيداز علاج داء السكري من النمط الثاني لذلك تم تصميم جزيئات جديدة كمثبطات α -glucosidase محتملة باستخدام النمذجة الجزيئية وفقاً لإعداد البيانات المتاحة لأنزيم ألفا غلوكوزيداز من موقع PDB، حيث تم اختيار الشكل 3wy2 كشكل بلوري قالب للبروتين الهدف لهذه الدراسة، وتم تصميم 14 مركباً مشتقاً من نواة البيرازول التي أبدت مشتقاتها أهمية كبيرة في علاج داء السكري من النمط الثاني، بعد ذلك تمت دراسة إرساء هذه المركبات وفقاً للبروتوكول المتبع في خوارزمية الـ CDocker وبناءً على نتائج الدراسة تم ترشيح المركبات التي حققت الألفة العالية والارتباطات الهامة مع ثلالات الأحماض الأمينية في الموقع الهدف، من ثم فلترت هذه المركبات حسب خصائصها الجزيئية وقواعد ليبينسكي بالإضافة لفلترتها وفقاً للخصائص الحركية الدوائية والسمية ADMET.

الكلمات المفتاحية: داء السكري، ألفا غلوكوزيداز، النمذجة الجزيئية، CAAD، البيرازول، الإرساء، ADMET.

Summary

Diabetes is a chronic condition, and type 2 is the most common, which results from a deficiency in insulin secretion and/or its effectiveness on tissues. Diabetes represents one of the health burdens borne by the state budget. Therefore, there is always an urgent need to develop new medicines that work through different mechanisms that can provide alternative treatments for type 2 diabetes. Alpha-glucosidase inhibitors target the treatment of type 2 diabetes. Therefore, new molecules were designed as potential α -glucosidase inhibitors using molecular modeling according to the preparation of data available for the alpha-glucosidase enzyme from the PDB website, where the 3wy2 form was chosen as a template crystal form for the target protein for this study, and 14 were designed. A compound derived from the pyrazole nucleus, whose derivatives have shown great importance in the treatment of type 2 diabetes. After that, the docking of these compounds was studied according to the protocol followed in the CDocker algorithm. Based on the results of the study, the compounds that achieved high affinity and significant associations with amino acid residues in The target site, then filter these compounds according to their molecular properties and Lipinski's rules, in addition to filtering them according to their pharmacokinetic and toxicological properties (ADMET).

Keywords: diabetes, alpha-glucosidase, molecular modeling, CAAD, pyrazole, docking, ADMET.

1. مقدمة

يعرف الداء السكري (DM) Diabetes Mellitus على أنه اضطراب استقلابي مزمن يتميز بارتفاع مستمر لغلوكوز الدم. تعود أسبابه إلى اضطراب في إفراز الأنسولين، أو مقاومة للوظائف المحيطة للأنسولين أو كلاهما معاً. يمكن أن يتسبب الارتفاع المزمن لسكر الدم بالتأزر مع الاضطرابات الاستقلابية الأخرى في تلف بعض الأجهزة الحيوية بشكل خاص العين، الكلية، الأعصاب، القلب والأوعية الدموية [1].

بلغ عدد المصابين بالداء السكري وفقاً لإحصائيات الاتحاد الدولي للسكري International Diabetes Federation (IDF) لعام 2021 حوالي 537 مليون مصاباً تراوحت أعمارهم بين 20-79 عاماً، ومن المتوقع ارتفاع هذا الرقم ليصبح 643 مليوناً بحلول عام 2030، و783 مليوناً بحلول عام 2045. كما بلغ عدد الوفيات الناجمة عنه لعام 2021 حوالي 6.7 مليون وفاة حول العالم. أما في منطقة الشرق الأوسط وشمال إفريقيا فقد بلغ عدد المصابين بالداء السكري حوالي 73 مليون مصاباً تبعاً لإحصائيات العام ذاته.

وقد بلغ انتشار الداء السكري لدى البالغين في سوريا وفقاً للاتحاد الدولي للسكري (IDF) في آخر تحديث لها في شباط 2022 حوالي % 13.6 أي ما يقارب 1484200 مريض [2].

يصنف داء السكري إلى أربعة أنماط وفقاً للجمعية الأمريكية للداء السكري American Diabetes Association (ADA)، ويعد الداء السكري من النمط الثاني (T2DM) أو ما يعرف بالداء السكري غير المعتمد على الأنسولين (NIDDM) -Insulin Dependent Diabetes Mellitus Non الأكثر شيوعاً [1]، والذي يتميز بنقص إفراز الأنسولين أو مقاومة الأنسولين في الأنسجة البشرية المستهدفة. لوحظ أنّ الأفراد غير النشطين بدنياً والذين يعانون من زيادة الوزن أو السمنة هم أكثر عرضة للإصابة بداء السكري من النمط الثاني [3]، وأتت بعد ثلاث إلى أربع سنوات من العلاج، تتضاءل فعالية الأدوية المستخدمة، لذلك هناك حاجة ملحة لأدوية جديدة تعمل بآليات مختلفة يمكنها توفير علاجات بديلة لداء السكري من النمط الثاني [4].

تعود عدم حساسية الأنسجة المستهدفة للأنسولين إلى فشل امتصاص الغلوكوز في خلايا العضلات الهيكلية، بالإضافة إلى ارتفاع إنتاج الغلوكوز في الكبد [5]. تستهدف الأدوية غير المعتمدة على الأنسولين على عكس الحالات الفيزيولوجية المرضية التي تؤدي إلى ارتفاع السكر في الدم بالتالي يمكن لهذه الأدوية أن تحد من امتصاص الغلوكوز، وتمنع إنتاج السكر في الكبد، وتُضعف إعادة امتصاص الغلوكوز عن طريق الكلى [6].

من الأدوية غير المعتمدة على الأنسولين المستخدمة لعلاج داء السكري من النمط 2 الميتفورمين، ومثبطات (SGLT-2)، ومثبطات ألفا غلوكوزيداز (Alpha-glucosidase).

تستهدف هذه الأخيرة أنزيم ألفا غلوكوزيداز الموجود في حافة فرشاة الخلايا المعوية في الصائم، الذي يقوم بتحليل السكريات إلى الغلوكوز وتحليل الروابط الغليكوزيدية في السكريات، ويقوم بأدوار هامة في العمليات البيولوجية المختلفة، بما في ذلك هضم الكربوهيدرات [7, 8]، وبالتالي فإن مثبطات هذا الأنزيم يمنع زيادة مستويات الغلوكوز في الدم بعد الطعام عن طريق تأخير امتصاص الأمعاء للكربوهيدرات [9]، لكن تسبب بعضاً من الآثار الجانبية الخفيفة غير المرغوب فيها على الجهاز الهضمي، مثل الإسهال وانتفاخ البطن وعدم الراحة في البطن. وهناك فقط ثلاثة مثبطات لألفا غلوكوزيداز مستخدمة في علاج داء السكري من النمط 2 وهي الأكاربوز (Acarbose)، ميغليتول (Miglitol) وفوغليبوز (Voglibose). لذلك، هناك حاجة إلى زيادة الجهود البحثية لتصميم مثبطات α -glucosidase جديدة ذات فعالية محسنة وآثار جانبية أقل [10].

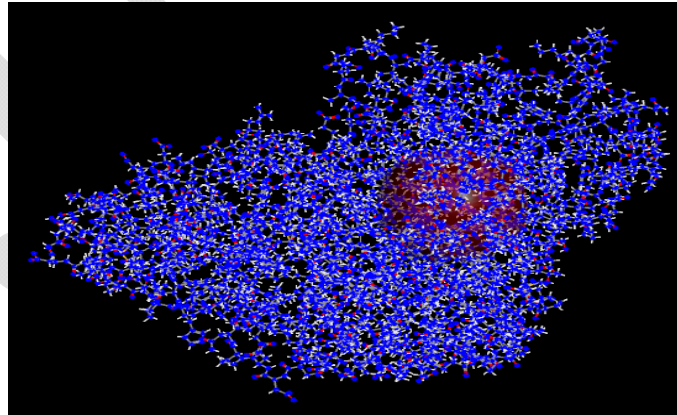
تم استخدام التهجين الجزيئي على نطاق واسع باعتباره الاستراتيجية الأكثر فعالية لتصميم مثبطات α -glucosidase، والذي من المتوقع أن يسهل تطوير مركبات جديدة تحسن من الألفة والفعالية. وقد أظهرت الدراسات أن تأثيرات روابط Pi والتأثيرات الكارهة للماء تلعب أدواراً رئيسية في تعزيز النشاط المثبط للمركبات الجديدة تجاه إنزيم α -glucosidase. لذا كان من المهم تشكيل الروابط الكارهة للماء بين المركبات المصممة و الجيب الهدف [11].

في الآونة الأخيرة، تم الإبلاغ عن العديد من الأدوية الحاوية على البيرازول كخافضات للسكر في الدم، حيث أبلغ منور وزملاؤه (Munawar et al) عن سلسلة جديدة من مشتقات إيميدازول - بيرازول كمثبطات قوية لإنزيم α -glucosidase مما يفسر أهمية استخدام مشتقات هذه النواة في علاج داء السكري من النمط الثاني [11].

تعتبر عملية اكتشاف الأدوية وتطويرها مكلفة وتستغرق وقتاً طويلاً وتتطلب الكثير من الجهد، ومن هنا تظهر أهمية استراتيجية تصميم الأدوية بمساعدة الكمبيوتر Computer Aid Drug Design في اختصار الوقت والتكلفة للوصول إلى أفضل المركبات الفائزة المحتملة، حيث تتضمن دراسات CADD استخدام نظام متخصص يحاكي التداخلات الدوائية/المستقبلات من أجل تحديد ما إذا كان المركب سيرتبط بالهدف أم لا، ولتحديد ألفة الارتباط. يتمتع CADD بقدرة تنبؤية تسهل اختيار المركبات المرشحة من خلال التنبؤ بالخصائص الحركية الدوائية و السمية ADMET في *Silico* [12].

II. المواد والطرائق

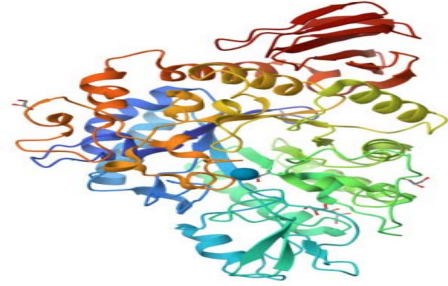
تم إجراء هذا البحث لتصميم مثبطات α -glucosidase جديدة باستخدام برنامج Discovery Studio 2016 استناداً إلى قاعدة بيانات من بنك بيانات البروتين Protein Data



الشكل 2. الشكل البلوري بعد تحديد الجيب الهدف

Bank www.Rcsb.org.com الذي يحتوي على جميع الأشكال البلورية المتاحة لـ α -glucosidase.

تم اختيار شكل بلوري مناسب (PDB DOI: **3wy2**) (<https://doi.org/10.2210/pdb3WY2/pdb>) كما هو موضح في الشكل (1) لدراسة الموقع الفعال لـ α -glucosidase مع وجود الرابطة الأصلية (الغلوكوز).



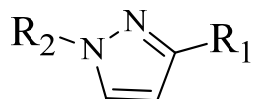
الشكل 1. الشكل البلوري لأنزيم α -glucosidase

تم تحضير الشكل البلوري لـ α -glucosidase، وتمت إزالة التونوميرات Tautomers وجزيئات الماء المتبلورة وتصحيح الشكل البلوري للبروتين الهدف من خلال تطبيق مجال قوة CHARMm وإضافة ذرات الهيدروجين. بعد ذلك، تم إجراء Minimization للبنية البلورية الناتجة للحصول على البنية الأكثر استقراراً والأقل طاقة.

تم تحديد الموقع الهدف للأنزيم المدروس عن طريق إنشاء كرة بقطر 9.5 Å حول مركز الرابطة الأصلية والتي تمت إزالتها لاحقاً كما يظهر بالشكل (2).

نواة البيرازول لدراسة الإرساء. وتم الحصول على مجموعة متنوعة من المركبات المشتقة (14 مركب) كما هو موضح في الجدول (1).

كما تم تصميم وتحضير مكتبة من المركبات الكيميائية باستخدام برنامج ChemDraw 2016 حيث تمت إضافة مجموعة مختلفة من المتبادلات إلى المواقع R_1 و R_2 من



Pyrazole

$R_1, R_2 = H$

الجدول 1. مجموعة المركبات المشتقة من نواة البيرازول

CO.	R_1	R_2
PY 1	CH ₃	H
PY 2	C ₂ H ₅	H
PY 3	C ₃ H ₇	H
PY 4	C(CH ₃) ₂	H
PY 5	C ₆ H ₅	H
PY 6	CH ₂ C ₆ H ₅	H
PY 7	C ₂ H ₅ C ₆ H ₅	H
PY 8	C ₂ H ₅ C ₆ H ₅	CH ₃
PY 9	C ₂ H ₅ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅
PY 10	C ₂ H ₅ C ₆ H ₅	C(CH ₃) ₂
PY 11	C ₂ H ₅ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅ NH ₂
PY 12	C ₂ H ₅ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅ OH
PY 13	C ₂ H ₅ C ₆ H ₅	C ₃ H ₇ NH ₂
PY 14	C ₂ H ₅ C ₆ H ₅	C ₃ H ₇ OH

تم بعد ذلك إجراء الإرساء تبعاً لخوارزمية CDocker باستخدام برنامج Discovery Studio، حيث تم إرساء كل الرابطة المصممة في الموقع الهدف المحدد مسبقاً، و بذلك تم الحصول على 10 توضعات فراغية لكل ربيطة وتم تصنيفها وفقاً لطاقة CDocker Energy - وتداخل الربيطة مع البروتين المستهدف.

للتحقق من مصدوقية الدراسة، تم استخدام الربيطة الأصلية التي تم استخراجها من الموقع الهدف في البداية وإعادة إرسائها في نفس الموقع باتتبع نفس الخطوات وفقاً للبروتوكول المستخدم، ثم تم التأكد من مصدوقية الطريقة من خلال مقارنة قيم RMSD التي لم تتجاوز 2 أنغستروم كما يظهر بالشكل (3).

Heavy Atom RMSD to 3WY2 11

Name	Reference	RMSD (Å)
3WY2 1	3WY2 11	0.7727
3WY2 2	3WY2 11	0.8411
3WY2 3	3WY2 11	0.8499
3WY2 4	3WY2 11	0.9042
3WY2 5	3WY2 11	0.8503
3WY2 6	3WY2 11	0.9851
3WY2 7	3WY2 11	0.8427
3WY2 8	3WY2 11	0.8137
3WY2 9	3WY2 11	1.2546
3WY2 10	3WY2 11	1.1977

الشكل 3. قيم RMSD للربيطة الأصلية والتوضعات الفراغية الناتجة بعملية الإرساء

بعد ذلك تم فلتر المركبات المرشحة بناءً على قواعد ليبينسكي الخمسة والتي تشمل:

1. ألا تتجاوز خمس مجموعات مانحة للروابط الهيدروجينية
2. ألا تتجاوز المجموعات المستقبلية للروابط الهيدروجينية عشر مجموعات
3. الوزن الجزيئي ≥ 500 دالتون
4. قيمة $\log P$ (أوكتانول / ماء) ≥ 5
5. عدد الروابط القابلة للتدوير أقل من 10

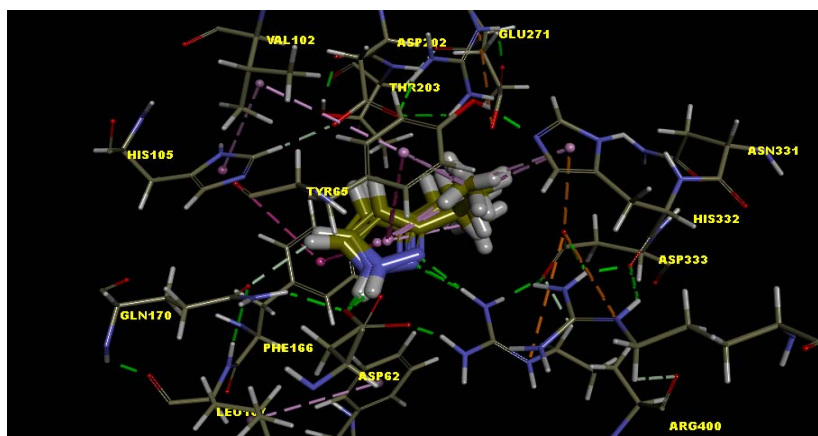
ثم تم التعرف على الخواص الحركية للمركبات المرشحة، وتضمنت الدراسة بالإضافة إلى ذلك التنبؤ بالانحلالية في الماء عند درجة الحرارة العادية، وعبور حاجز الدم في الدماغ، والقدرة على تثبيط السيبتوكروم CYP2D6، والتسمم الكبدى،

والامتصاص المعدي المعوي والارتباط ببروتينات البلازما. أخيراً، تم تحليل المركبات المرشحة وفقاً للخواص المطفرة AMES.

III. النتائج و المناقشة

وفقاً للدراسة العملية لوحظ أهمية التداخلات الكارهة للماء بين المركبات المصممة و الجيب الهدف في الأنزيم، حيث ساهم إدخال جذر ألكيلي بالموقع R_1 (ميتيل ، ايتيل ، بروبييل، ايزو بروبييل)

بالمركبات PY1 , PY2 , PY3 , PY4 على التوالي كما يظهر في الشكل (4) في تشكيل روابط كارهة للماء من نمط Pi alkyl أدت إلى ارتفاع بسيط في قيمة CDocker كما هو موضح في الجدول (2) .



الشكل 4. طريقة ارتباط المركبات PY(1,2,3,4) مع الجيب الهدف لأنزيم α -glucosidase

الجدول II قيم CDocker Energy - لمجموعة المركبات المشتقة من نواة البيرازول

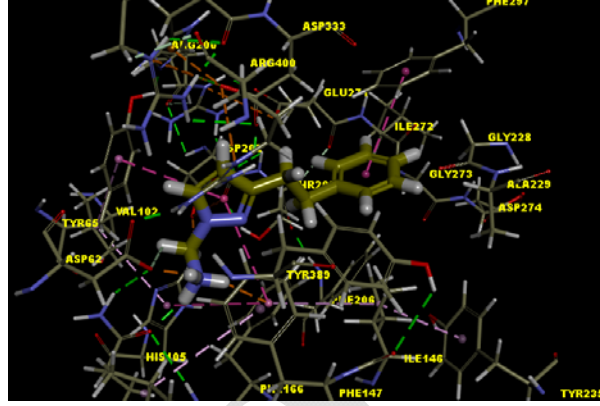
CO.	- CDocker Energy (kcal/mol)
PY 1	7,958
PY 2	12,266
PY 3	13,865
PY 4	14,603
PY 5	18,654
PY 6	14,724
PY 7	17,550
PY 8	17,470
PY 9	22,179
PY 10	21,639
PY 11	42,020
PY 12	20,279
PY 13	38,818
PY 14	19,631

سمحت دراسة الإرساء بملاحظة أنه عند استبدال جذر R_2 بحلقة عطرية كما هو في المركبات PY5, PY6 , PY7 , PY8 , PY9 , PY10 , PY11 , PY12 , PY13 , PY14 قد أبدت بعضها الفة أفضل تجاه الجيب المستهدف

حيث وجد أنه أكثر ملاءمة لحجم الجيب المستهدف و حافظت على تشكيل الروابط الهامة كما يظهر في الشكل (5).

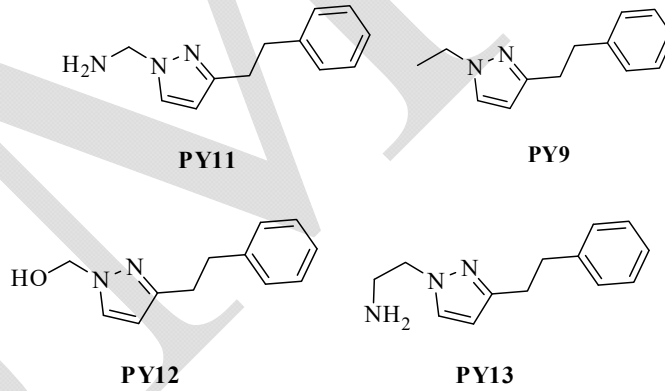
اعتماداً على دراسة الثباتية الفراغية للمركبات المصممة المرصاة ضمن الجيب الهدف وجد أن بعضها تبدي ثباتية فراغية بينما البعض الآخر أبدى عدم ثباتية فراغية و الذي

لم يتم ترشيحه للفترة اللاحقة. وفق لتحليل نتائج الارساء و الثباتية الفراغية تم ترشيح المركبات (PY 9,11,12,13)



الشكل 7. طريقة ارتباط المركبات PY11 مع الجيب الهدف لأنزيم α -glucosidase

الموضحة في الشكل (8) لعمليات الفلترة اللاحقة نظراً لألفتها الجيدة تجاه الجيب الهدف و قدرتها على تحقيق الارتباطات الهامة.



الشكل 8. المركبات المرشحة لعمليات الفلترة اللاحقة

A. فلترة المركبات المرشحة بعملية الإرساء

(I) تحديد الخواص المشابهة للدواء

تم تحديد بعض الخواص الجزيئية للمركبات المرشحة من البروتوكول المتبع في (Tools; Calculate DS (Molecular Properties) من ثم تم فلترتها بناءً على

قواعد لينسكي الخمسة المذكورة سابقاً. ووفقاً لعملية الفلترة حصلنا على النتائج في الجدول (III).

اعتماداً على الجدول (III) تم ترشيح المركبات جميعها وبذلك من المتوقع أنها تتمتع بتوافر حيوي جيد بعد الإعطاء الفموي.

الجدول III. الخواص الجزيئية للمركبات المرشحة

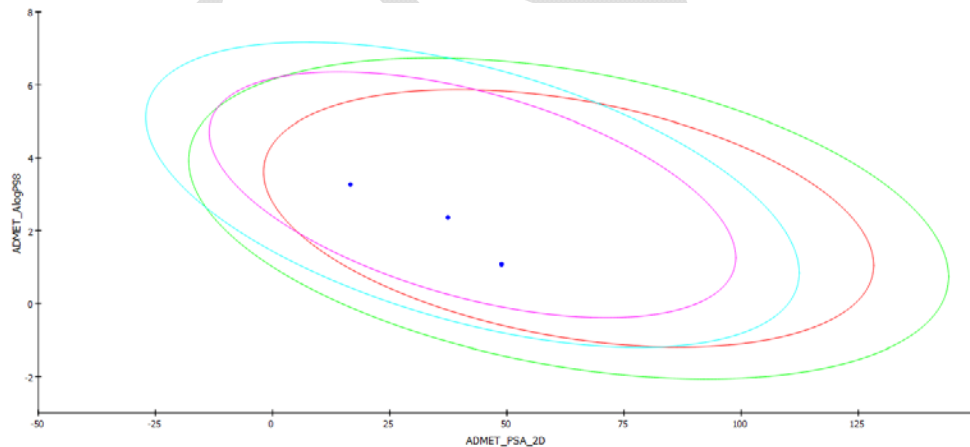
Co.	ALogP	Molecular Weight	Num. HBAs	Num. HBDs	Molecular Fractional Polar Surface Area	Num. Rot. Bonds
PY9	3,26	200,28	2	0	17.82	4
PY11	1,06	202,276	3	3	45.46	4
PY12	2,36	202,252	3	1	38.04	2
PY13	1,08	216,302	3	3	45.46	5

ADMET و ADMET PSA-2D وفقاً لمخطط ثنائي يشتمل على منحنيات الثقة 95% و 99% للتنبؤ الدقيق بالخواص الحركية الدوائية للمركبات.

(2) تحديد الخواص الحركية والدوائية السمية

تمت دراسة الخواص الحركية للمركبات المرشحة التي توافقت مع قواعد ليبينسكي الخمسة حيث يلخص الجدول (IV) الخواص الحركية الدوائية والسمية ADMET والخواص المطفرة لجميع المركبات المرشحة التي تم الحصول عليها باستخدام نموذج ADMET المطبق وفقاً للبروتوكول المتبع في برنامج BIOVIA DS.

تم أيضاً إنشاء نموذج الحرائك الدوائية ADMET model (الشكل 9) وذلك عبر تمثيل العلاقة بين AlogP98



الشكل 9. المخطط 2D التمثيلي للخواص الحركية الدوائية للمركبات المرشحة

الجدول IV. الخواص الحركية الدوائية والسمية للمركبات المرشحة

Co.	Absorption	BBB Penetration	Solubility	CYP26D inhibition	Hepatotoxicity	PPB	AMES mutagenicity	AlogP98	PSA-2D
PY9	0	1	3	0	0	1	Mutagen	3.266	16.609
PY11	0	3	4	0	1	1	Non-Mutagen	1.066	48.863
PY12	0	2	3	0	1	1	Non-Mutagen	2.36	37.424
PY13	0	3	4	0	1	0	Non-Mutagen	1.084	48.863

Absorption: 0= Moderate, 1=Good; BBB: 3=Low, 4=Undefined; Solubility: 2=Yes, low, 3=Yes, good; CYP26D: 0=Non-inhibitor; Hepatotoxicity: 0= Non-toxic, 1=Toxic; PPB: 0= Binding is <90%, 1= Binding is ≥90%; AMES: 0= Non-mutagen.

حسب نتائج نموذج الخصائص الحركية الدوائية فإن جميع المركبات تقع ضمن المجال العياري المحدد حيث بلغ الحد الأعلى للـ PSA-2D (48.863 \AA^2) وكانت جميع المركبات المرشحة ذات قيم ($\text{AlogP98} < 5$) لذا فمن المتوقع أن تملك هذه المركبات امتصاصاً معوياً جيداً.

يوضح أيضاً جدول الخواص الحركية أنّ غالبية المركبات المرشحة كان لها قيم منخفضة أو غير محددة لمستويات عبور الحاجز الدماغي الدموي (مستوى 3 و 4) وبذلك لها قدرة ضعيفة على عبور الحاجز الدماغي الدموي.

لوحظ أن جميع المركبات المرشحة تتمتع بمستويات انحلالية جيدة أو مثالية. وتشير النتائج المتعلقة بأنزيم CYP2D6 أنه من المتوقع أنّ المركبات المرشحة غير مثبطة لأنزيم CYP2D6 وبالتالي تستقلب بشكل جيد في طور الاستقلاب الأول.

وبالنظر إلى نتائج السمية الكبدية لوحظ أن أحد المركبات المرشحة لا تبدي سمية كبدية لكن المركبات الأخرى تملك القدرة على إحداث هذه السمية.

فيما يخص الارتباط ببروتينات البلازما يشير التنبؤ إلى أن أخذ المركبات يملك توافراً حيوياً جيداً فمن غير المحتمل أن يرتبط بشدة بالبروتينات الناقلة في الدم حيث أظهر قيمة كهوية أقل من 90% للارتباط بالبروتينات البلاسمية (مستوى صفر)، لكن أبدت بقية المركبات ارتباطاً أعلى من 90% لذلك من المحتمل أنها ترتبط بشدة بالبروتينات الناقلة في الدم التي تؤثر على توافرها الحيوي.

أظهرت نتائج جدول التنبؤ بالخواص الحركية والسمية أن جميع المركبات المرشحة ذات خواص غير مطفرة للـ DNA باستثناء PY9.

IV. الاستنتاجات

بعد اجراء جميع الدراسات السابقة تم التأكيد على أهمية الارتباطات Pi الكارهة للماء المتشكلة بين المركبات والجيب الهدف نظراً لطبيعة الجيب الكاره للماء. مع اعتبار أن تحقيق أية روابط كارهة للماء و/أو هيدروجينية إضافية مع الجيب الهدف هي بمثابة رفع لقيمة CDocker energy. حيث حققت المركبات المرشحة ألفة وارتباطات جيدة مع الجيب الهدف مما يجعل منها مثبطات محتملة واعدة للأنزيم المدروس. ولكن بناءً على نتائج دراسة الإرساء وعمليات الفلترة وفقاً للخواص الحركية الدوائية والسمية *In Silico* لم يتم ترشيح المركبات المدروسة وبالتالي سيستمر العمل على تصميم مركبات جديدة تبدي خصائص حركية دوائية أفضل.

المراجع

- care, A.D.A.J.D., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. 2014. **37**(Supplement_1): p. S81-S90.
- Sun, H., et al., *IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045*. 2022. **1**:83p. 109119.
- Wu, Y., et al., *Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention*. 2014. **11**(11): p. 1185.

- .4 Aguiree, F., et al., *International diabetes federation*. 2013.
- .5 Ormazabal, V., et al., *Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease*. 2018. **17**: p. 1-14.
- .6 Chatterjee, S. and M.J. Davies, *Current management of diabetes mellitus and future directions in care*. Postgraduate Medical Journal, 2015. **91**(1081): p. 612-621.
- .7 Davies, G.J., T.M. Gloster, and B.J.C.o.i.s.b. Henrissat, *Recent structural insights into the expanding world of carbohydrate-active enzymes*. 2005. **15**(6): p. 637-645.
- Vocadlo, D.J. and G.J.J.C.o.i.c.b. Davies, *Mechanistic insights into glycosidase chemistry*. 2008. **12**(5): p. 539-555.
- Bischoff, H.J.C. and i.m.M.c.e. experimentale, *The mechanism of alpha-glucosidase inhibition in the management of diabetes*. 1995. **18**(4): p. 303-311.
- Puls, W., *Pharmacology of glucosidase inhibitors, in Oral antidiabetics*. 1996, Springer. p. 497-534.
- Azimi, F., et al., *Design, synthesis, biological evaluation, and molecular modeling studies of pyrazole-benzofuran hybrids as new α -glucosidase inhibitor*. Scientific Reports, 2021. **11**(1): p. 20776.
- Surabhi ,S., B.J.J.o.D.d. Singh, and Therapeutics, *Computer aided drug design: an overview*. 2018. **8**(5): p. 504-509.