ژنتیک نوین
دوره هجدهم، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۲
صفحه ۱۷۳ - ۱۶۱

ارزیابی بیوانفورماتیکی ترکیبات فعال ۱۶ گونه گیاهی در مهار آنزیم تیروزین فسفاتاز باکتری استرپتوکوکوس پیوژنز

Bioinformatics evaluation of 16 plant species compounds in inhibiting of tyrosine phosphatase enzyme of *Streptococcus pyogenes*

زینب حجازی[۱]، مرضیه اتحادپور*[۲]، محبوبه باقری[۲]

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گیاهان دارویی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، دانشکده کشاورزی بردسیر، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان

۲- استادیار، دانشکده کشاورزی بردسیر، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان

Hejazi Z[1], Etehadpour M[*2], Bagheri M[2]

1- MSc Student of medicinal plants, Agricultural Faculty of Bardsir - Shahid Bahonar University of kerman, kerman
2- Assistant Professrs, Agricultural Faculty of Bardsir Shahid Bahonar University of kerman, kerman

* نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی:etehadpour@uk.ac.ir

(تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۰/۲۶ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۴/۰۶)

چکیده

استرپتوکوکوس پیوژنز نوع a (GAS a) یک باکتری گرم مثبت و مهم‌ترین گروه استرپتوکوک‌ها است. فارنژیت استرپتوکوکی برای جلوگیری از انتقال عفونت‌ها و عوارض هم‌زمان با آلودگی و عواقب بعدی به درمان آنتی‌بیوتیکی مناسب نیاز دارد. هدف از این مطالعه، بررسی بیوانفورماتیکی ترکیبات فعال ۱۶ گونه دارویی بر آنزیم تیروزین فسفاتاز (SP - PTP) است. این پژوهش به روش توصیفی- تحلیلی صورت گرفت. بدین منظور، ابتدا ۸۵۰ ترکیب فیتوشیمیایی مورد تأیید ۱۶ گونهٔ گیاهی شامل آویشن، آلوئه‌ورا، میخک، دارچین، زرشک، اکالیپتوس، زنجبیل، زوفا، مریم گلی، گزنه، زردچوبه، بارهنگ، بنفشه، پونه، شیرین بیان و حرا از مقالات جمع‌آوری و فرمول شیمیایی آن‌ها از پایگاه داده pubchem دریافت شد. پروتئین مورد نظر از سرور PDB دانلود شد. پس‌ازآن آماده‌سازی پروتئین و ترکیبات طبیعی (لیگاند) جهت آنالیز داکینگ مولکولی توسط نرم‌افزارهای DS Visualizer، Chimera5 و AutoDockTools انجام شد. سپس تعیین جایگاه فعال با استفاده از سرور آنلاین castp و نرم‌افزار PyMOL، داکینگ مولکولی ترکیبات گیاهی و پروتئین مورد نظر با نرم‌افزار Auto Dock Vina (Trott and Olson 2010) انجام شد. نتایج توسط دو نرم‌افزار lig plot+ و Discovery Studio ۲,۱ بررسی شد. پس از آن استخراج خصوصیات فیزیکوشیمیایی ترکیبات از سرور Swiss ADME و تعیین کلاس سمیت ترکیبات بر اساس قوانین لیپینسکی با استفاده از نرم‌افزار Toxtree انجام شد. در بین ترکیبات مورد بررسی، ۱۹ ترکیب 5′-Methoxyhydnocarpin، Linalyl acetate، ۱،۳-diisopropylnaphthalene، Ellagic acid، Umbelliferon، Carnosol، Berberine، Berlambine، Tannin، Quercetin، Aesculetin، Apoatropine، Coumarin، emodin و alpha-Bourbonene بالاترین میزان مهارکنندگی آنزیم تیروزین فسفاتاز را نشان دادند. ترکیب alpha-Bourbonene با داشتن مزیت جهش‌زایی پایین، جذب گوارشی پایینی دارد. از نتایج این پژوهش می‌توان نتیجه گرفت که از میان مهم‌ترین ترکیبات مورد مطالعه، ترکیب Linalyl acetate موجود در گیاه بارهنگ با بیش‌ترین برهمکنش و داشتن خصوصیات مناسبی مانند جهش‌زایی کم، جذب گوارشی بالا و با پیروی از قانون لیپینسکی می‌تواند به‌عنوان یک ترکیب مناسب جهت مهار این باکتری معرفی شود.

واژه‌های کلیدی

استرپتوکوکوس پیوژنز
انرژی اتصال
بارهنگ
تیروزین فسفاتاز
داکینگ مولکولی

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

مقدمه

در ایران هزاران گونهٔ گیاهی می‌روید که اغلب این‌ها می‌توانند دارای اثرات دارویی باشد؛ با توجه به اینکه در حال حاضر اقلام زیادی از مواد اولیهٔ دارویی در ایران ساخته نمی‌شوند و صنعت داروسازی برای کاهش هزینه‌های خود نیازمند تهیهٔ ارزان مواد اولیه است، استفاده از منابع گیاهی به‌عنوان مواد اولیه می‌تواند یکی از راه‌های کاهش این نیاز باشد (Talei et al. 2007). ظهور میکروب‌های بیماری‌زا با افزایش مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌های موجود، انگیزه مهمی جهت کشف عوامل ضد میکروبی جدید هستند (Okiti and Osuntokun 2020) و از طرف دیگر نگهدارنده‌های شیمیایی که برای جلوگیری از فساد مواد غذایی به آن‌ها افزوده می‌شود، همه اهمیت تحقیق در مورد مواد آنتی‌اکتریال طبیعی و گیاهی را مطرح می‌سازد (Talei et al. 2007).

بیماری‌های عفونی یکی از دلایل مرگ‌ومیر و معلولیت در انسان است؛ زیرا حدود ۲۲ درصد از میزان کل بیماری‌ها در سطح جهان را در برمی‌گیرد. گلودرد، شایع‌ترین بیماری است که بشر شناخته است. گزارش شده است که تقریباً ۲۵ درصد از مردم هر سال ۲ تا ۳ دوره عفونت را تجربه می‌کنند (Mehreen et al. 2016). با توجه به آنچه ذکر شد، اکنون توجه به سمت اجزای فعال بیولوژیکی جدا شده از گونه‌های گیاهی که به‌عنوان داروی گیاهی مورد استفاده قرار می‌گیرند، جلب شده است. خواص ضد میکروبی گیاهان مربوط به توانایی آن‌ها در ارائه دادن چندین متابولیت ثانویه از ساختارهای نسبتاً پیچیده دارای فعالیت ضد میکروبی است (Hemeg et al. 2020).

استرپتوکوکوس پیوژنز یکی از مهم‌ترین کوک‌های گرم مثبت است. استرپتوکوکوس پیوژنز نوع a (GAS) مهم‌ترین گروه استرپتوکوک به دلیل فعالیت باکتری‌های فارنژیت است. سالانه در سراسر جهان، حدود ۶۰۰ میلیون مورد فارنژیت استرپتوکوکی گزارش شده است. فارنژیت استرپتوکوکی برای جلوگیری از انتقال عفونت‌ها و عوارض هم‌زمان با آلودگی و عواقب بعدی به درمان آنتی‌بیوتیکی مناسب نیاز دارد (Wijesundara and Rupasinghe 2019). اهمیت بهداشتی و پزشکی استرپتوکوک گروه (A) نه فقط به خاطر ایجاد عفونت‌های حاد چرکی بلکه به دلیل پیامدهای پس از عفونت استرپتوکوکی، از جمله تب روماتیسمی، آماس حاد، گلومرول‌های کلیه و آماس مفصلی واکنشی است. تب روماتیسمی حاد (Guilherme et al. 2006) و بیماری روماتیسم قلبی، وخیم‌ترین پیامدهای خود ایمنی این عفونت هستند که کودکان بسیاری را سراسر جهان مبتلا کرده‌اند و موجب ناتوانی و مرگ مبتلایان شده‌اند. این گونه‌ی میکروبی همچنان حساس به پنی‌سیلین است و این آنتی‌بیوتیک اولین خط درمانی برای عفونت‌های بدون عارضه استرپتوکوک می‌باشد اما در استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها چند نکته حائز اهمیت است:

۱- عوارض جانبی بالقوه‌ای که وجود دارد و باید مورد توجه قرار گیرند. مصرف آنتی‌بیوتیک با برخی از علائم گوارشی (تهوع، استفراغ یا اسهال)، بثورات پوستی، برفک/کاندیدیازیس و درد مفاصل همراه است (Dancer 2004). گاهی اوقات ممکن است مشکلات خونی یا آسیب کلیه یا کبد (Dancer 2004) و همین‌طور شوک آنافیلاکسی (واکنش حساسیت بیش از حد که منجر به رنگ پریدگی، شوک و فروپاشی می‌شود که گاهی کشنده است) نیز وجود داشته باشد. تداخل احتمالی با داروهای دیگر نیز باید مورد توجه قرار گیرد (Gyte et al. 2014).

۲- در ۱۵ سال گذشته، کاهش اثر پنی‌سیلین به‌طور چشم‌گیری به ۴۰ درصد در برخی مناطق جهان افزایش یافته است. دلایل اصلی کاهش اثربخشی پنی‌سیلین عبارت‌اند از: (۱) ماندگاری داخل سلولی *S. pyogenes*، به‌دلیل نفوذ ضعیف پنی‌سیلین به بافت لوزه، از جمله سلول‌های مخاط لوزه (۲) حفاظت از باکتری S. pyogenes توسط باکتری‌های دیگر تولید کننده β- لاکتاماز (مانند *Staphylococcus aureus*، *Haemophilus Moraxella catarrhalis*) و بی‌هوازی که معمولاً بخشی از میکروبیوتای دهان هستند. (۳) همپوشانی بین *M. catarrhalis* و *S. pyogenes* که ممکن است با ایجاد کلونی جمعیت S. pyogenes را از طریق تسهیل چسبندگی به سلول‌های مخاط انسان افزایش دهد. (۴) تغییر میکروبیوم باکتریایی مشترک که می‌تواند برای مواد مغذی رقابت کند (Pichichero and Casey 2007). از این جهت، ماکرولیدها به‌عنوان جایگزینی برای افرادی که به پنی‌سیلین حساسیت دارند توصیه می‌شود (Neyestani et al. 2007).

گرچه صنایع داروسازی موفق به تولید این دست از آنتی‌بیوتیک‌های جدید در سه دهه‌ی گذشته شده‌اند، اما در حال

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

حاضر مقاومت به این داروها نیز توسط میکروارگانیسم‌ها افزایش یافته است (Cohen 1992). در مطالعه‌ای که در کشور برزیل انجام شده میزان بالای میکروارگانیسم‌های مقاوم در میکروبیولوژی بالینی گزارش شده است، این واقعیت را مورد تأیید قرار می‌دهد که در مراکز درمانی سراسر جهان مشکل مقاومت میکروبی در حال افزایش است و چشم‌انداز استفاده از داروهای میکروبی در زمان آینده، نامعلوم است (Nascimento et al. 2000). بنابراین مقاومت آنتی‌بیوتیکی نیز یک مشکل مهم ایجاد می‌کند (Odonkor and Addo 2011) و باید اقداماتی برای کاهش این امر مشکل‌ساز انجام شود (Nascimento et al. 2000). درنتیجه، یافتن ترکیبات ضدمیکروبی جدید با کم‌ترین اثرات جانبی امری مهم و ضروری به نظر می‌رسد (Behbahani et al. 2014).

دیوارۀ سلولی اصلی‌ترین عامل تحمل کننده و حفظ کننده شکل در باکتری‌ها است و یکپارچگی آن برای حیات سلولی از اهمیت حیاتی دارد (Scheffers and Pinho 2005). اکثر باکتری‌ها برای دفع چالش‌های زیست‌محیطی خود را با یک دیوارۀ سلولی محافظ احاطه کرده‌اند. این دیواره‌های سلولی سفت، که در درجه اول از یک اسکلت بیرونی پپتیدوگلیکان (PG) تشکیل شده است به‌عنوان یک سد محافظ در برابر تهدیدات فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی عمل می‌کند (Irazoki et al. 2019) و از آنجا که ساختار منحصربه‌فرد PG همچنان نقطه‌ضعف آن به شمار می‌رود، غیرفعال شدن آن توسط آنزیم یا آنتی‌بیوتیک به‌طور کلی منجر به مرگ سریع سلول می‌شود (Liu and Breukink 2016). نقش اصلی آنزیم‌های هیدرولاز (CWH) تخریب PG برای تقسیم سلولی است. در طول رشد و تقسیم باکتری‌ها، یک تعادل ثابت بین تخریب دیوارۀ سلولی (CW) و بیوسنتز آن وجود دارد. دیوارۀ سلولی توسط هیدرولازهای باکتریایی بازسازی می‌شود، فعالیت هیدرولازها می‌تواند باعث حفظ یکپارچگی سلولی یا منجر به مرگ باکتری شود از این رو باید به دقت تنظیم شود (Vermassen et al. 2019).

استرپتوکوکوس پیوژنز یک پروتئین هیدرولاز کننده به نام تیروزین فسفاتاز (SP - PTP) با شناسه " 5got"، را کد می‌کند که دارای ویژگی فسفاتاز دوگانه برای هر دو اسید آمینه تیروزین فسفریله شده‌ی سرین/ترئونین است. SP-PTP با فعالیت فسفاتازی خود رشد، تقسیم، چسبندگی و تهاجم سلول‌های باکتری به سلول‌های میزبان را کنترل می‌کند. علاوه بر این، SP-PTP در بیان تقریباً نیمی از کل ژن‌های GAS و در بیان بسیاری از عوامل سرایت‌پذیری و بیش بیان ژن‌های آن‌ها دخیل است (Ku et al. 2016). کنترل فعالیت آن می‌تواند به‌راحتی منجر به تخریب PG و درنتیجه، لیز سلولی (اتولیز) شود (Irazoki et al. 2019). بنابراین انتظار می‌رود (SP - PTP) بتواند به‌عنوان یک هدف مؤثر درمانی عمل کند (Ku et al. 2016).

مراحل کشف و توسعۀ دارو پیچیده و دارای ریسک بالا، وقت‌گیر، ولی بالقوه، بسیار سودآور است. شرکت‌های دارویی میلیون‌ها دلار برای هر دارو هزینه می‌کنند تا آن را به بازار عرضه کنند. توسعه یک داروی جدید نیاز به فناوری‌های تخصصی، منابع انسانی و سرمایه‌گذاری عظیم دارد. این مسئله، همچنین مستلزم رعایت دقیق مقررات مربوط به آزمایشات و استانداردهای تولید قبل از ورود داروی جدید بازار است تا بتواند برای استفاده در دسترس عموم مردم قرار گیرد. درواقع، هر دارو برای مدتی مجوز ورود به بازار ندارد. همۀ این عوامل منجر به افزایش هزینه‌های تأسیس یک واحد شیمیایی برای انجام آزمایشات تحقیقاتی و توسعۀ آن می‌شود. دو شاخه که تأثیر مثبتی بر فرآیند طراحی دارو و کاهش هزینۀ کلی آن‌ها می‌گذارند بیوانفورماتیک و فارماکوژنومیکس هستند. تکرار و ممارست در انجام فعالیت‌های بیوانفورماتیک و فارماکوژنومیکس در فرآیند طراحی دارو با تأثیر مثبت بر روند کلی طراحی دارو و کاهش هزینه در طول زمان، توسعه محصولات دارویی و مراحل مختلف تولید را تسریع می‌کنند (Katara 2013).در تحقیقات متعددی خواص ضد باکتری گیاهان مختلف برروی باکتری استرپتوکوکوس پیوژنز نشان داده شده است. Skariyachan et al. (2014)، در یک غربالگری بیوانفورماتیک از بین ۲۵ گیاه از جمله زردچوبه، آلوئه ورا، دارچین و میخک، تعدادی فیتولیگاند شناسایی کردند. از این بین ترکیبات، ترکیب پلی مانوز موجود در آلوئه ورا به‌عنوان مهار کننده ایده‌آل در مقایسه با سایر ترکیبات شناسایی شد. همچنین Mangal et al. (2022) پس از انجام یک سری مدل‌سازی مقایسه‌ای بر روی گیاه میخک، ترکیبات گیاهی جدیدی را به‌عنوان مهار کننده‌های بالقوه در برابر هدف دارویی streptolyzin-o بر

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

روی Sortase C که نقش اساسی در بیوسنتز پتیدوگلیکان باکتری استرپتوکوکوس پیوژنز را داراست و همچنین به‌عنوان یک هدف مهم دارویی شناخته شده است، نتایج امیدوار کننده‌ای را شناسایی کردند. Wijesundara- Rupasinghe (2019) در یک مطالعهٔ آزمایشگاهی با عنوان فعالیت ضد باکتری و ضد بیوفیلم عصاره‌های اتانولی مشتق شده از گیاهان دارویی منتخب در برابر استرپتوکوکوس پیوژنز در کانادا روی چندین گیاه به بررسی اثر مهاری بر رشد و تشکیل بیوفیلم *S. pyogenes* را گزارش کردند. آن‌ها دریافتند که عصاره های برگ مریم گلی، سرخارگل، بنفشه و ریشهٔ شیرین بیان می‌توانند رشد پلانکتونی و تشکیل بیوفیلم *S .pyogenes* را به میزان قابل توجهی کاهش دهند و مکانیسم احتمالی ناشی از تأثیر آن‌ها بر تخریب دیوارهٔ سلولی و غشاء که باعث کاهش رشد پلانکتونی باکتری‌ها و تشکیل بیوفیلم می‌شود؛ باشد و این مسئله موکد اهمیت آن‌ها به‌عنوان یک درمان جایگزین برای آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین است. چندین مطالعه نیز اثربخشی اسانس آویشن را در برابر پاتوژن‌های متعدد نشان دادند. علاوه بر این اثرات بازدارندگی اسانس آویشن برابر رشد سویه‌های مختلف باکتری‌های گرم منفی و گرم و سرد مورد ارزیابی قرار گرفته است. فعالیت ضد میکروبی قوی در برابر هر دو نوع باکتری مشاهده شده است اما در برابر باکتری‌های گرم مثبت بیشتر بود سایر محققان نیز اشاره کردند که روغن آویشن در برابر انواع قارچ ها و مخمرها هم بسیار مؤثر است (Tamas-Krumpe 2020). یکی از راه‌های پیش‌بینی اثربخشی ترکیبات مختلف در مهار آنزیم‌ها و شناسایی محل اثر این ترکیبات نیز به‌منظور شناسایی سازوکارهای افزایش میزان تأثیر ترکیبات مهارکننده، استفاده از ابزارهای مختلف بیوانفورماتیکی است و یکی از مهم‌ترین ابزارهای بیوانفورماتیکی در این خصوص و در طراحی دارو و شناسایی محل اثر ترکیبات مختلف "داکینگ مولکولی" است. در این روش بیوانفورماتیکی برهمکنش مجازی بین ترکیبات دارویی و مولکول‌های هدف بررسی شده و میان کنش‌های مؤثر و همچنین قدرت میان کنش‌های محتمل مشخص می‌شود؛ بنابراین این تکنیک می‌تواند به‌عنوان روشی مکمل در اثربخشی ترکیبات دارویی مختلف مورد استفاده قرار گیرد (Nosrati and Behbahani 2016). با غربال‌گری ترکیبات اصلی گیاهی مؤثر بر فرآیندهای زیستی باکتری از بین سایر ترکیبات گیاهان مورد مطالعه می‌توان از آن ترکیبات به‌صورت خالص شده در پژوهش‌های تجربی بهره برد. لذا در این طرح، با هدف بررسی و شناسایی دقیق مکانیزم اتصال ۸۵۰ ترکیب به سایت فعال آنزیم تیروزین فسفاتاز، روش داکینگ مولکولی اجرا و نتایج به‌دست آمده از آن مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر به شیوهٔ توصیفی- تحلیلی انجام شد. در این پژوهش اثر مهاری ۸۵۰ ترکیب از ترکیبات فیتوشیمیایی ۱۶ گونهٔ گیاهی شامل آویشن، آلوئه‌ورا، میخک، دارچین، زرشک، اکالیپتوس، زنجبیل، زوفا، مریم گلی، گزنه، زردچوبه، بارهنگ، بنفشه، پونه، شیرین بیان و حرا بر آنزیم مهم و مؤثر در ساختار دیوارهٔ سلولی در باکتری *Streptococcus pyogenes* شامل آنزیم هیدرولاز کننده دیواره سلولی به نام تیروزین فسفاتاز (SP - PTP) مطالعه شد.

در ابتدا ساختارهای سه‌بعدی ترکیبات طبیعی گیاهان مورد ارزیابی از پایگاه‌های داده PubChem و Drugbank به آدرس https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov و https://go.drugbank.com در فرمت sdf به‌دست آمدند. ساختارهای اولیه‌ی مولکول‌های آنزیم‌های مورد مطالعه در داکینگ با استفاده از روش‌های بیوفیزیکی همچون بلورشناسی پرتو ایکس (X-ra crystallography)، طیف‌سنجی رزونانس مغناطیسی هسته (NMR spectroscopy) و میکروسکوپ الکترونی کرایو (cryo-EM) به‌دست می‌آیند که از پایگاه داده‌های پروتئینی https://www.ww.pdb.org دانلود می‌شوند؛ پس از آن آماده‌سازی پروتئین و ترکیبات طبیعی (لیگاند) جهت آنالیز داکینگ مولکولی توسط نرم‌افزارهای DS Visualizer، Chimera5 و AutoDockTools انجام شد.

با استفاده از نرم‌افزار ۵،۳ Visualizer (Hanwell et al. 2012) کوفاکتورهای اضافی و مولکول‌های آب موجود در ساختار کریستالی پروتئین حذف شدند. همین عمل برای لیگاندهای مورد بررسی نیز انجام شد. در مرحلهٔ بعد جهت بررسی برهمکنش لیگاند و گیرنده در پایدارترین حالت از لحاظ انرژی و ساختار،

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

ساختار سه بعدی تمامی لیگاندها و مولکول گیرنده با استفاده از قسمت بهینه‌سازی نرم‌افزار Chimera (Pettersen et al. 2004) بهینه‌سازی شدند. در ادامه لیگاندهای بهینه‌شده به‌عنوان ورودی نرم‌افزار AutoDockTools (Morris et al. 2009) استفاده و سپس با استفاده از Gasteiger-Marsili بار جزئی برای مولکول‌های مهارکننده محاسبه شد. هیدروژن‌های غیر یونیزه نیز ادغام شدند و بعد از مشخص کردن مرکز ثقل مولکول تمامی باندهای قابل چرخش تعیین شد. لیگاندها با به حداقل رساندن انرژی و افزودن اتم‌های هیدروژن و بارها و همچنین تنظیم تعداد پیچش‌های فعال با استفاده از AutoDock Tools آماده شدند. نتایج بهینه‌سازی با فرمت pdbqt ذخیره شد.

همین‌طور پروتئین مورد بررسی به عنوان ورودی نرم‌افزار AutoDockTools استفاده شد تا بعد از اضافه شدن اتم‌های هیدروژن به پروتئین، بار کلی آن با استفاده از Charge Kollman تعیین شود. سپس هیدروژن‌های غیر یونیزه در اتم کربن مجاور ادغام شدند. بعد از حذف قسمت‌های غیرضروری در عملیات داکینگ، پروتئین به عنوان ورودی نرم‌افزار Auto Dock Vina (Trott and Olson 2010) استفاده شد.

جایگاه فعال، ناحیه‌ای از آنزیم یا پروتئین است که در آن مولکول‌ها به‌هم متصل می‌شوند و تحت واکنش شیمیایی قرار می‌گیرند. تمامی محاسبات داکینگ با استفاده از الگوریتم بهینه کننده جستجوی محلی تکرار شونده با در نظر گرفتن پروتئین به‌صورت انعطاف‌ناپذیر و لیگاند به‌صورت انعطاف‌پذیر انجام شد. از سایت castp به آدرس http://sts.bioe.uic.edu/castp/index.html و همین‌طور از نرم‌افزار (PyMOL) جهت تعیین مرکز جایگاه اتصال استفاده شد.

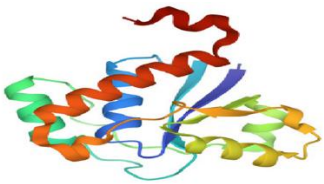
داکینگ مولکولی یکی از تکنیک‌های زیرمجموعه مدلینگ مولکولی در علم بیوانفورماتیک می‌باشد. این روش به‌طور معمول در تحقیقات دارویی مدرن برای درک و پیش‌بینی رابطه بین یک مولکول دارو و یک پروتئین هدف از یک میکروب استفاده می‌شود. ترکیبات انتخاب شده در مرحله قبل در معرض تجزیه و تحلیل داکینگ مولکولی به منظور درک تعامل بین این ترکیبات و پروتئین‌های هدف قرار گرفتند. داکینگ مولکولی حالت‌های غالب اتصال بین یک لیگاند و یک پروتئین را با پیشنهاد این فرضیه که چگونه لیگاندها پروتئین را مهار می‌کنند و در نتیجه لیگاندهای کاندید را رتبه‌بندی و پیش‌بینی می‌کند (Morris and Lim-Wilby 2008). نرم‌افزار مورد استفاده در این پژوهش AutoDock Vina بود. ویناتوداک از جمله نرم‌افزارهای معتبر در دسترس برای اکتشاف دارو، داکینگ مولکولی و آزمایشات مجازی می‌باشد که توسط دکتر اولگ تروت ایجاد شد. Autodock Vina به‌طور خودکار نقشه‌ی شبکه را محاسبه می‌کند و نتایج را به‌طور واضح برای کاربر دسته‌بندی می‌کند.

محاسبه نتایج docking در Notepad مشاهده شد. بهترین حالت ترکیب لیگاند روی گیرنده با کمترین انرژی آزاد اتصال مشخص شد. مقادیر در یک فایل log با فرمت txt نمایش داده شد. تجسم موقعیت‌ها و جهت‌گیری لیگاندها در مکان‌های فعال گیرنده‌ها، و همچنین برهم‌کنش اسیدهای آمینه، در BIOVIA Discovery Studio نسخه ۲۰۲۰ انجام شد. این فعل و انفعالات در نرم‌افزار lig plot^{+} v.2.2.5 بررسی و اسیدآمینه‌های درگیر در تشکیل پیوندهای هیدروفوبی و هیدروژنی نمایش داده شدند.

از شاخص‌های مهم جهت ارزیابی یک مولکول به‌عنوان نامزد دارویی، داشتن خصوصیات فیزیکوشیمیایی مطلوب و عدم سمیت در کنار اثربخشی دارویی آن است. لذا در این پژوهش قبل از ارزیابی برهمکنش‌های لیگاند- پروتئین، ترکیبات گیاهی مورد نظر از لحاظ خصوصیات فیزیکوشیمیایی و همچنین عدم سمیت مورد بررسی قرار گرفتند (Nosrati et al. 2018). این فاکتورهای تأثیرگذار درخطر سمیت یک ترکیب دارویی شامل حلالیت در آب (logS)، میزان قطبیدگی (TPSA) و قابلیت نفوذ (logP) بودند که با استفاده از سرور آنلاین SwissADME به آدرس www.swissadme.ch تعیین شدند. این سرور با گرفتن اطلاعات مولکول شیمیایی در قالب فایل mol یا SMILE امکان پیش‌بینی خصوصیات فیزیکوشیمیایی و سمیت سلولی را فراهم می‌آورد. علاوه بر این، پتانسیل جهش‌زایی ترکیبات گیاهی و همچنین قابلیت مهار ۴ سیتوکروم 4502 C9، (CYP3A4) CytochromeP 4503A4، CytochromeP 4501A2، (CYP2C9) CytochromeP 4502C19 نیز (CYP2C19)، (CYP1A2) به‌عنوان قابلیت سمیت ژنتیکی و سلولی با استفاده از

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

نرم‌افزارهای Toxtree-v2.6.13 و SwissADME به‌ترتیب مورد بررسی قرار گرفتند.



شکل ۱- نمای سه‌بعدی آنزیم تیروزین فسفاتاز (SP - PTP) باکتری استرپتوکوکوس پیوژنز استخراج شده از سایت pdb

نتایج

امروزه بهره‌گیری از ابزارهای سریع و محاسباتی مانند داکینگ مولکولی جهت پیش‌بینی طراحی داروها ضروری به‌نظر می‌رسد و همچنین این روش بر اساس برهمکنش اتم‌ها با یکدیگر بوده و در آن لیگاند یا ترکیب شیمیایی موردنظر، جهت یافتن جایگاه اتصال مطلوب، به‌طور تصادفی و یا با الگوریتم اختصاصی در سطح ماکرومولکول ویژه‌ای جابجا می‌شود، لذا در این تحقیق، قابلیت ترکیبات گیاهی مورد نظر در ایجاد برهمکنش و مهار آنزیم تیروزین فسفاتاز باکتری استرپتوکوکوس پیوژنز به روش داکینگ مولکولی و با استفاده از نرم‌افزار Auto Dock Vina ارزیابی شد.

تمام محاسبات داکینگ توسط برنامه Vina صورت گرفت و طی آن ۸۵۰ ترکیب گیاهی به درون ساختار پروتئین مؤثر در بروز در مهار آنزیم تیروزین فسفاتاز باکتری استرپتوکوکوس پیوژنز داک شدند. انرژی تمایل ترکیبات به آنزیم هدف به صورت mol/kcal محاسبه شد، نتایج حاصل از داکینگ مولکولی در (جدول ۱) آورده شده است. داده‌های مربوط به داکینگ مولکولی در این پژوهش نیز مشخص می‌کند که همه‌ی ترکیبات مورد بررسی می‌توانند به جایگاه فعال آنزیم اتصال یابند و موجب مهار آنزیم شوند. طبق داده‌های داکینگ، انرژی اتصال ترکیبات مورد بررسی با هم متفاوت است به گونه‌ای که میزان انرژی اتصال از ۳,۰ – تا ۹,۳- بر اساس کیلوکالری بر مول در همه ترکیبات مورد مطالعه، متغیر است. هرچه سطح انرژی اتصال میان آنزیم (رسپتور) و ترکیب (گیرنده) یا مهارکننده پایین‌تر(منفی‌تر) باشد، اتصال قوی‌تری صورت می‌گیرد. در این تحقیق نیز مشخص شده است ترکیباتی که انرژی اتصال پایین‌تری دارند، بیشتر با آمینواسیدهای باکتری برهمکنش می‌دهند.

بررسی مقایسه‌ای برهمکنش‌ها نشان داد که به‌ترتیب گیاهان شیرین بیان، زرشک، زردچوبه، بارهنگ ،دارچین، بنفشه، زنجبیل، آلوئه ورا، میخک، آویشن و گزنه دارای بیشترین ترکیبات با انرژی اتصال ۷- و پایین‌تر و گیاهان پونه، اکالیپتوس، مریم گلی، زوفا و حرا با کمترین برهمکنش و انرژی اتصال در محدوده بالاتر از ۷- و تعدادی برهمکنش بین محدوده ۶- تا ۷- بودند. ۵-Methoxyhydnocarpin موجود در گیاه شیرین بیان با انرژی اتصال ۹,۳- و پس از آن Linalyl acetate موجود در گیاه بارهنگ با انرژی اتصال ۹- وBerlambine و Tannin موجود در زرشک به ترتیب با انرژی اتصال ۷,۹- و ۷,۸- بیشترین انرژی اتصال (شکل ۲) را به‌عنوان بهترین ترکیب‌ها از لحاظ برقراری اتصال با آنزیم و گیاه حرا با کمترین انرژی اتصال ترکیبات نسبت به سایر گیاهان و برهم کنش‌هایی در محدوده ۳,۹- تا نهایتاً ۶- با آنزیم مورد بررسی داشتند. در مجموع قوی‌ترین برهمکنش‌های رخ داده بین ترکیبات گیاهی شیرین بیان و زرشک و از سوی دیگر، گیاه حرا برهمکنش‌های ضعیف‌تری را با آنزیم مورد ارزیابی ایجاد می‌کنند. ترکیب Z)-9-Octadecenal با برهمکنش ۳,۰- و ترکیبات Pentadecanoic acid در گیاه گزنه با برهمکنش ۳,۶- و Phytol در گیاه زنجبیل و گزنه و Decanal در آویشن با برهمکنش ۳,۸- دیگر برهمکنش‌های ضعیف را با آنزیم مورد بررسی نشان دادند.

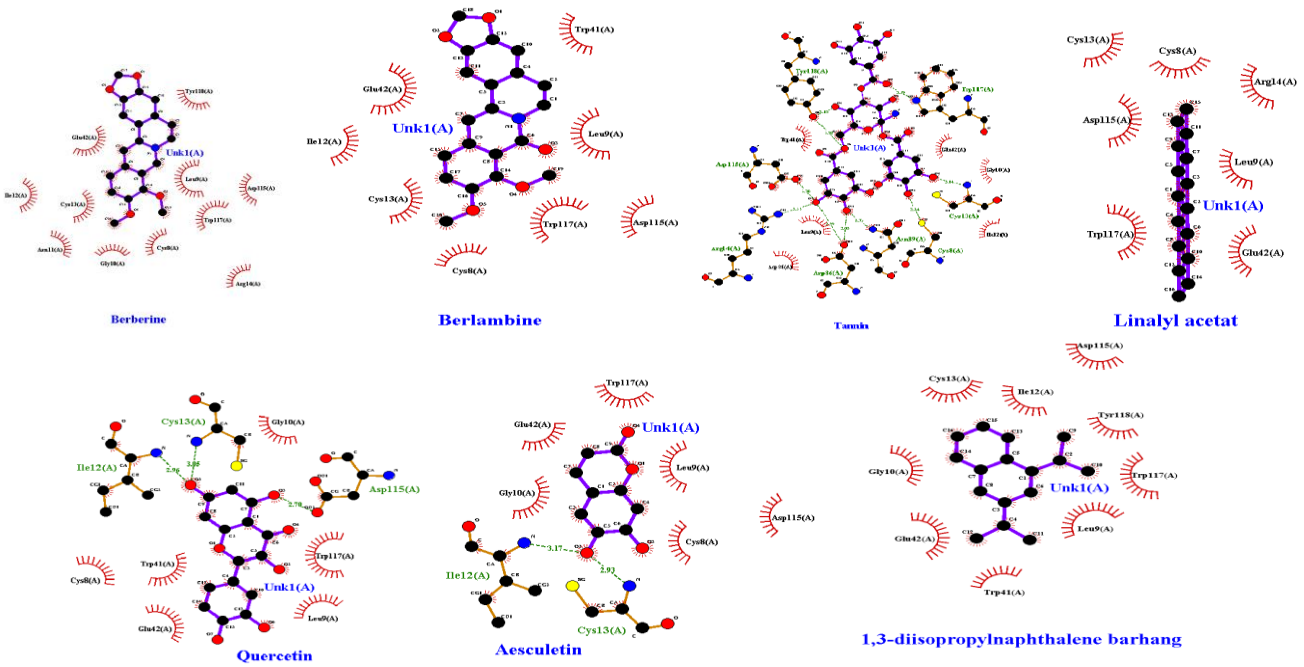
نتایج حاصل از پیش‌بینی خصوصیات فیزیکوشیمیایی ترکیبات گیاهی و همچنین پتانسیل سمیت آن‌ها، که از سرور آنلاین SwissADME و نرم‌افزار Toxtree-v2.6.13 استخراج و در جدول ۲ آورده شده است. از بین ترکیبات منتخب که بالاترین برهمکنش‌های فرایند داکینگ را شامل می‌شوند، ترکیب Linalyl acetate موجود در گیاه بارهنگ کم‌ترین اثر نامطلوب جهش‌زایی و جذب گوارشی بالا بهترین ترکیب از نظر خصوصیات فیزیک و شیمیایی است. با توجه به نتایج مربوط به ستون پتانسیل مرتبط با مهار سیتوکروم‌ها، ترکیبات Carnosol در گیاه زردچوبه و alpha-Bourbonene در گیاه آویشن و Berlambine و Berberine در گیاه زرشک ۵'-Methoxyhydnocarpin, Naringenin و

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

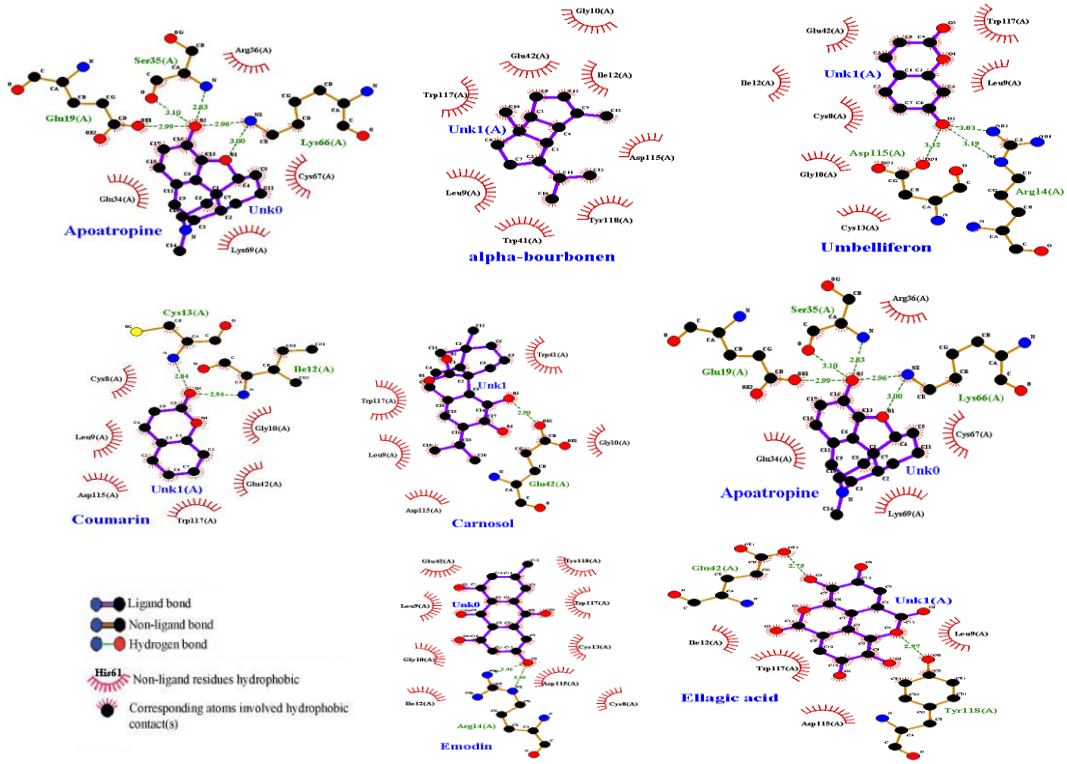
Kaempferol موجود در گیاه شیرین بیان بیشترین مهار سیتوکرومی را دارا بودند. علاوه بر این، نتایج نشان داد که ترکیبات گیاهی 1,3-diisopropylnaphthalene، alpha-Bourbonene و Tannin و Coumarin جذب گوارشی کمتری در مقایسه با سایر ترکیبات منتخب دارند. چنانچه ترکیبات دارویی خوراکی جذب گوارشی بالایی را داشته باشند، می‌توانند به راحتی توسط سیستم گوارشی جذب شده و بنابراین تأثیرات قابل توجه و سریع‌تری را از خود نشان دهند.

بررسی میزان حلالیت ترکیبات مورد ارزیابی بر اساس logS نیز نشان داد که ترکیب Glycyrrhizic acid حاصل از گیاه شیرین بیان کم‌ترین وApoatropine موجود در گیاه گزنه بیش‌ترین حلالیت را دارند. علاوه بر این مشخص شد که بین ترکیبات مورد ارزیابی،۳،۱- diisopropylnaphthalene و Tannin‌به‌ترتیب، براساس logP، بالاترین و پایین‌ترین میزان قابلیت نفوذ را داشتند (جدول ۲).

ویژگی‌های دارو همانندی تمام ترکیبات منتخب زیر نظر قانون لیپینسکی صورت گرفت. مطابق این قانون، برای اینکه یک داروی خوراکی در بدن بتواند جذب و نفوذپذیری خوبی داشته باشد، باید یکسری ویژگی‌ها را دارا باشد؛ که ازجمله وزن مولکولی کمتر از ۵۰۰ دالتون، دهنده ی پیوند هیدروژنی کمتر یا مساوی ضریب تسهیم اکتانول به آب (کمتر از ۵) است. معیار انتخاب یک ترکیب به‌عنوان نامزد دارویی، امن بودن آن ترکیب و عدم بروز هیچ گونه سمیتی است. در بین ترکیبات مورد بررسی، ۱۹ ترکیب، بالاترین میزان مهارکنندگی را دارا هستند. اما همان‌گونه که در جدول ۲ نیز مشخص است بیشتر ترکیبات منتخب مانند ۱،۳-diisopropylnaphthalene، Ellagic acid، Umbelliferon، Carnosol، Berberine، Berlambine، Tannin، Quercetin، Aesculetin، Apoatropine، Coumarin، emodin، ۵′-Methoxyhydnocarpin، Glycyrrhizic acid، Naringenin، Liquiritin، Kaempferol با داشتن خاصیت جهش‌زایی بالا نمی‌توانند گزینه‌های مناسبی برای مهار آنزیم تیروزین فسفاتاز باشند. ترکیب alpha-Bourbonene نیز با داشتن مزیت جهش‌زایی پایین، جذب گوارشی پایینی نسبت به Linalyl acetate دارد. درنتیجه Linalyl acetat با خاصیت جهش‌زایی کم و جذب گوارشی بالا بهترین ترکیب شناخته شده از بین همه ترکیبات مورد بررسی است.



[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]



شکل ۲- بررسی اسیدآمینه‌های درگیر در تشکیل پیوندهای هیدروفوبی و هیدروژنی با استفاده نرم‌افزار +Ligplot

جدول ۱- تجزیه‌وتحلیل اتصال مولکول‌های ترکیبات منتخب

	Plant	ID	Hydrophobic interactions	Hydrogen bonds	Docking score (-)
5'-Methoxyhydnocarpin	شیرین بیان	5281879			9.3
Linalyl acetate	بارهنگ	8294	CYS13,ARG14,CYS8,ASP115 ,LEU9,TRP117,GLU42		9
Kaempferol	شیرین بیان	5280863			8.4
Glycyrrhizic acid	شیرین بیان	14982			8
Berlambine	زرشک	11066	TYR118,ELU9,ASP115,TRP1 17,CYS8, ARG14,GLY10,ASN11,CYS1 3,ILE12,GLU42		7.9
Tannin	زرشک	12969315 3	GLU42,GLY10,ILE12,ASP88, LEU9,TRP41	TRP117,CYS13,CYS8,ASN89,AS P86,ARG14,ASP115,TYR118	7.8
Naringenin	شیرین بیان	932			7.7
Quercetin	زردچوبه وبارهنگ و زرشک و شیرین بیان	5280343	GLY10,GLU42,TRP117,,CYS 8,LEU9,TRP41	ASP115,ILE12,CYS13	7.6
Umbelliferon	زردچوبه	5281426	TRP41,LEU9,TRP117,ASP115 ,CYS8,CYS13,ILE12,GLU42		7.4
Berberine	زرشک	2353	ARG14,CYS8,TRP117,LEU9, ASP115,TYR118,GLU42, ILE12,CYS13,ASN11,GLY10		7.4
Aesculetin	زرشک	5281416	TRP117,GLU42,,LEU9,ASP11 5,GLY10,CYS8	ILE12,CYS13	7.4
Liquiritin	شیرین بیان	503737			7.4

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

1,3-diisopropylnaphthalene	بارهنگ	92672	CYS13,ILE12,ASP115,TYR118,TRP117,		7.3
Ellagic acid	زردچوبه	5281855	LEU9,TRP41GLU42,GLY10 ILE12,TRP117,ASP115,LEU9	GLU42,TYR118	7.3
Apoatropine	گزنه	64695	ARG36,CYS67,LYS69,GLU34	LYS66,GLU19,SER35	7.3
Coumarin	دارچین	323	GLY10,GLU42,TRP117,ASP115,LEU9,CYS8	CYS13,ILE12	7.3
emodin	آلوئه ورا	3220	TRP117,GLU42,TYR118,LEU9,ASP115,ILE12,	ARG14	7.3
alpha-Bourbonene	آویشن	530816	GLY10,CYS13,CYS8, ILE12,GLU42,GLY10,LEU9, ASP115,TRP117,RTP41,TYR118		7.2
Carnosol	زردچوبه	442009	TRP41,GLY10,ASP115,LEU9, TRP117	GLU42	7.2

جدول ۲- خصوصیات فیزیکوشیمیایی ترکیبات منتخب

نام ترکیبات	وزن ملکولی g/mol	پتانسیل جهش‌زایی	مهار سیتو کروم A۴۳	مهار سیتو کروم C۹۲	مهار سیتو کروم C۱۹۲	مهارسیتو کروم A2۱	جذب گوارشی	logSلگاریتم حلالیت	TPSAمیزان قطبیت	logPلگاریتم نفوذ
alpha-Bourbonene	204.35	کم	خیر	بلی	بلی	بلی	کم	-3.86	0	4.47
1,3-diisopropylnaphthalene	212.33	زیاد	خیر	خیر	خیر	خیر	کم	-5.23	0	5.94
Linalyl acetate	196.29	کم	خیر	خیر	خیر	خیر	زیاد	-3.14	26.3	3.93
Ellagic acid	302.19	زیاد	خیر	خیر	خیر	بلی	زیاد	-2.49	141.34	1.1
Umbelliferon	162.14	زیاد	خیر	خیر	خیر	بلی	زیاد	-3.26	50.44	1.58
Carnosol	330.42	زیاد	بلی	بلی	خیر	خیر	زیاد	-2.46	66.76	4.38
Berberine	336.36	زیاد	بلی	خیر	خیر	بلی	زیاد	-4.77	40.8	3.62
Berlambine	351.53	زیاد	بلی	بلی	خیر	بلی	زیاد	-4.55	58.92	2.94
Tannin	651.48	زیاد	خیر	خیر	خیر	خیر	کم	-4.19	336.68	-0.11
Quercetin	302.24	زیاد	بلی	خیر	خیر	بلی	زیاد	-3.44	131.36	1.54
Aesculetin	178.14	زیاد	خیر	خیر	خیر	بلی	زیاد	-3.16	70.67	1.22
Apoatropine	271.35	زیاد	خیر	خیر	خیر	خیر	زیاد	-2.28	29.54	3.55
Coumarin	146.14	زیاد	خیر	خیر	خیر	بلی	کم	-3.72	30.21	1.39
emodin	270.02	زیاد	بله	خیر	خیر	بلی	زیاد	-2.29	94.83	2.72
5'-Methoxyhydnocarpin	494.45	زیاد	بله	بله	خیر	خیر	کم	-5.36	148.05	3.7
Glycyrrhizic acid	822.93	زیاد	خیر	خیر	خیر	خیر	کم	-6.24	276.04	2.8
Naringenin	272.25	زیاد	بله	خیر	خیر	بلی	زیاد	-3.49	86.99	2.52
Liquiritin	418.39	زیاد	خیر	خیر	خیر	خیر	کم	-2.71	145.91	0.39
Kaempferol	286.24	زیاد	بله	خیر	خیر	بلی	زیاد	-3.31	111.13	1.9

علاوه بر این بررسی اسید آمینه‌های درگیر در برهمکنش‌ها نیز نشان داد که در برهمکنش ترکیبات گیاهی با آنزیم 5got، اسید آمینه‌هایی نظیر GLU42,TRP117 LEU9,ILE12,ASP115 نقش کلیدی را ایفاء می‌کنند. به‌طور کلی بیش‌ترین اسید آمینه‌های درگیر در برهمکنش TRP117 و GLU42 و همچنین کمترین آن آسید آمینه‌های ASP86, ASN89, SER35, LYS66, GLU34, LYS69CYS67, ARG36 هرکدام با یک درگیری در برهمکنش‌ها بودند (شکل ۲).

بحث

ترکیبات استخراج شده از گیاهان دارویی دارای خاصیت ضد اکسایشی و ضد میکروبی ذاتی بوده و در برابر بسیاری از باکتری‌های عامل فساد و مسمومیت فعالیت ضد میکروبی طبیعی از خود نشان می‌دهند. همچنین، ایجاد مقاومت در مقابل داروها و

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

توانایی میکروارگانیسم‌ها در ایجاد عفونت‌های حاد سبب شده است تا تمایل به بررسی اثر ضد میکروبی گیاهان دارویی ایجاد شود (Behbahani et al. 2014). از ترکیبات این گیاهان، درصورتی‌که بیشتر تصفیه شوند ممکن است مواد فعالی که دارای فعالیت‌های ضد میکروبی امیدوارکننده و مفید برای توسعه داروها هستند، استخراج شوند. تجزیه و تحلیل شیمیایی نیز روشی معتبر برای شناسایی اجزایی خواهد بود که مسئول فعالیت ضد میکروبی در گیاه است. این گونه‌های گیاهی می‌توانند منبع ضد میکروبی خوبی برای انسان در برابر بیماری‌های مختلف باشند (Okiti and Osuntokun 2020). در راستای نتایج این تحقیق، در مطالعات پیشین که به‌صورت تجربی صورت گرفته است، گزارش شده عصاره‌های Plantago major باعث تغییرات شدید در ساختار دیواره سلولی باکتری‌های گرم مثبت استرپتوکوکی مختلف شده‌اند (Ferrazzano et al. 2015). اثرات ضد میکروبی برگ‌های بارهنگ بر روی تعدادی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی توسط کایا بررسی شد. اثر باکتریواستاتیک و باکتری‌کشی در جمعیت استافیلوکوکوس اورئوس و استرپتوکوکوس پیوژنز از باکتری‌های گرم مثبت ثبت تأیید شد. اسید گالیک و اسید تانیک در برگ بیشترین اثر را روی باکتری استرپتوکوکوس نسبت به سایر باکتری‌های مورد بررسی در این مطالعه نشان دادند (Kaya 2011). در مطالعهٔ آزمایشگاهی دیگری با عنوان فعالیت ضد باکتری و ضد بیوفیلم عصاره‌های اتانولی مشتق شده از گیاهان دارویی منتخب در برابر استرپتوکوکوس پیوژنز در کانادا روی چندین گیاه، اثر مهاری بر رشد و تشکیل بیوفیلم *S. pyogenes* را گزارش کردند. آن‌ها دریافتند که عصاره‌های برگ مریم‌گلی، سرخارگل، بنفشه، (Wijesundara et al. 2021) ریشهٔ شیرین‌بیان ریشه زرشک، آویشن و پونه کوهی (Wijesundara and Rupasinghe 2019) نیز می‌توانند رشد پلانکتونی و تشکیل بیوفیلم *S. pyogenes* را به میزان قابل توجهی کاهش دهند و مکانیسم احتمالی ناشی از تأثیر آن‌ها بر تخریب دیوارهٔ سلولی و غشاء که باعث کاهش رشد پلانکتونی باکتری‌ها و تشکیل بیوفیلم می‌شود؛ باشد و این مسئله مؤکد اهمیت آن‌ها به‌عنوان یک درمان جایگزین برای آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین است. همچنین در مطالعه دیگری در شرایط آزمایشگاهی پژوهشگران به بررسی اثر متابولیت کارواکرول روی استرپتوکوکوس پیوژنز پرداخته‌اند. آن‌ها گزارش کرده‌اند اثر ضد باکتری مهار رشد و مکانیسم‌های ضد باکتری سریع کارواکرول با غلظت ۲۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر (۱,۰۵ میلی مولار) در برابر سهٔ سویه آزمایش شده *S. pyogenes* در گام اول با به خطر انداختن یکپارچگی غشای سلولی، نشت محتوای سیتوپلاسمی درنهایت منجر به مرگ سلول باکتری *S. pyogenes* به‌صورت آنی شد (Wijesundara et al. 2021). در بررسی گیاه زرشک توسط Salehi et al. (2019) مشخص شد، ریشه‌های غنی از آلکالوئید این گیاه دارای خواص ضد باکتریایی هستند. سولفات بربرین آلکالوئیدی است که از ریشه گونه‌های مختلف زرشک استخراج می‌شود. این آلکالویید دارای فعالیت ضد باکتریایی و ضد قارچی و ضد تک یاخته‌ای است. فعالیت باکتریواستاتیک بربرین در برابر استرپتوکوک‌ها گزارش شده است. این ترکیب از چسبیدن استرپتوکوک‌ها به سلول‌های میزبان جلوگیری می‌کند.

در یک مطالعه تطبیقی روی انواع مختلف اسانس‌ها، آویشن اردنی، فلسطینی و سوری برای تعیین خواص بیوشیمیایی و ضد میکروبی آن‌ها بر روی باکتری استرپتوکوکوس پیوژنز انجام شد در این مطالعه حداقل غلظت مهاری و حداقل غلظت کشندگی در مورد آویشن اردنی، رضایت‌بخش بود. وجود ترکیبات فنولی تمام گونه‌های مورد بررسی، نشان دهنده خاصیت ضد میکروبی است. در آویشن دلیل اصلی مهار رشد باکتری لیز سلولی می‌باشد که منجر به نشت تمام اجزای میکروارگانیسم و خروج عوامل سرایت‌پذیری آن می‌شود. در این مطالعه اسانس آویشن اردنی با ۳۱ میلی‌متر حداقل غلظت بازدارندگی را نشان داد (MAQBUL et al. 2020).

در مطالعه‌ای دیگر در تطابق با مطالعه حاضر در هند، ارزیابی بیوانفورماتیکی ترکیبات زیست فعال ۲۵ گیاه از جمله زردچوبه و آلوئه ورا بود، که در نهایت منجر به انتخاب ترکیباتی با احتمال دارا بودن خاصیت دارویی خوب و انرژی اتصال بیشتر شد. در این مطالعه بهترین مولکول‌ها بر اساس خصوصیات فارماکوکینتیک غربال شدند ونتایج حاصل از آن در معرض تست‌های بیوتیکی قرارداده شد. نتایج نشان داد که فیتولیگاندهای متعدد مهارکنندگی بهتری نسبت به داروهای رایج درمان عفونت

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

ناشی از فعالیت باکتری استرپتوکوک پیوژنز دارند (Skariyachan et al. 2014).

تأثیر ترکیبات گیاهی موجود در گیاهان *Hyssopus officinalis* L.، *Tragopogon graminifolius* و *Avicennia marina* L در مهار پروتئین‌های مؤثر در بروز مقاومت آنتی بیوتیکی در Acinetobacter baumannii، به‌صورت in silico ارزیابی شد. نتایج این مطالعه نشان داد که ترکیبات گیاه *H. officinalis* و *A. marina* برهمکنش‌های قویتری را با پروتئین‌های مورد بررسی انجام می دهند. از سوی دیگر مشخص شد ترکیبات گیاه *T. graminifolius* برهمکنش‌های ضعیف‌تری را با پروتئین‌های مورد ارزیابی ایجاد می‌کنند (Etehadpour 2021). در پژوهش حاضر، ترکیبات گیاه حرا برهمکنش‌های ضعیف‌تری نسبت به سایر گیاهان مورد بررسی را با آنزیم باکتری استرپتوکوکوس پیوژنز ایجاد می‌کنند. در مطالعه بیوانفورماتیکی مشابهی توسط Shakeran and Nosrati (2019)، بررسی تأثیر ترکیبات گیاهی موجود در گیاهان دارویی، *Ferulago angulat*، *Laurus nobilis* و *Scrophularia striata* در مهار پروتئین‌های مؤثر در بروز مقاومت آنتی‌بیوتیکی در استافیلوکوکوس اورئوس، صورت گرفت. نتایج نشان داد که اکثر ترکیبات مورد بررسی، برهمکنش‌های مناسبی با تمامی پروتئین‌های مورد مطالعه به‌ویژه VanX دارند. همچنین نتایج نشان داد که دو ترکیب Palmitic acid و Bis(2 -ethylhexyl) Phthalate برهمکنش‌های قوی‌تری را با تمامی پروتئین‌های مورد بررسی دارند. شدت برهمکنش‌های به گونه‌ای است که بیشترین انرژی برهمکنش مربوط به ترکیب گیاهی Bis2-ethylhexyl مشتق شده از گیاه *S.striata* با نام محلی تشنه‌داری از تیره گل میمون (Ayobi et al. 2014) با پروتئین PBP2 و β-Lactamase می‌باشد که عملکرد ضد باکتریایی آن به‌وسیله مطالعات آزمایشگاهی پیشین نیز تائید شده بود (Shakeran and Nosrati 2019).

همچنین مطالعات بیوانفورماتیکی متعددی برای کشف و معرفی داروهای ضد ویروسی COVID_19 انجام شده است (Mohammadi and Shaghaghi 2020). در یک بررسی بیوانفورماتیک گزارش شده است که کورکومین، متابولیت ثانویه زردچوبه قوی‌ترین تعامل را با آنزیم پروتئاز COVID_19 دارد. نتایج حاصل از مطالعات متعدد نشان می‌دهد، مهار کننده‌های پروتئاز که بخش عمده‌ای از گیاه را تشکیل می‌دهند؛ می‌توانند در کنترل عفونت ناشی از ویروس بسیار موثر باشد (Mohammadi and Shaghaghi 2020).

با توجه به نتایج به‌دست آمده مشخص شده است شیرین بیان، بارهنگ و زرشک به‌ترتیب دارای ترکیباتی با بالاترین برهمکنش بهترین گیاهان بودند و Linalyl acetate موجود در گیاه بارهنگ با آنزیم مذکور در جایگاه اسیدآمینه‌های CYS8, ARG14, CYS13, GLU42 TRP117, LEU9, ASP115, بیشترین برهمکنش را انجام می‌دهد. همچنین Linalyl acetate با داشتن خصوصیات مناسبی مانند خاصیت جهش‌زایی کم، جذب گوارشی بالا و با پیروی از قانون لیپینسکی (نداشتن سمیت و انرژی اتصال مناسب) می‌تواند به‌عنوان یک ترکیب مناسب برای مهار آنزیم تیروزین فسفاتاز باکتری استرپتوکوکوس پیوژنز معرفی شود.

منابع

Ayobi H, Jamalifar H, Pour Mohammadi F, et al. (2014) Antibacterial effects of Scrophularia striata extract on *Pseudomonas aeruginosa*. Journal of Medicinal Plants 13:73-80.

Behbahani BA, Yazdi FT, Mortazavi A, Gholian MM, Zendeboodi F, Vasiee A (2014) Antimicrobial effect of Carboxy Methyl Cellulose (CMC) containing aqueous and ethanolic *Eucalyptus camaldulensis* L. leaves extract against *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus epidermidis*. Archives of Advances in Biosciences 5.

Cohen ML (1992) Epidemiology of drug resistance: implications for a post—antimicrobial era. Science 257:1050-1055.

Dancer SJ (2004) How do we assess hospital cleaning? A proposal for microbiological standards for surface hygiene in hospitals. Journal of Hospital Infection 56:10-15.

Etehadpour M (2021) Bioinformatics evaluation of the compounds effect of medicinal plants *Hyssopus officinalis* L. T*ragopogon graminifolius* and *Avicennia marina* L. on the inhibition of effective proteins against antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii*. Agricultural Biotechnology Journal 13:147-170.

Ferrazzano GF, Cantile T, Roberto L, et al. (2015) Determination of the in vitro and in vivo antimicrobial activity on salivary Streptococci and Lactobacilli and chemical characterisation of the phenolic content of a

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

Plantago lanceolata infusion. BioMed research international 2015.
Guilherme L, Kalil J, Cunningham M (2006) Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease. Autoimmunity 39:31-39.
Gyte GM, Dou L, Vazquez JC (2014) Different classes of antibiotics given to women routinely for preventing infection at caesarean section. Cochrane Database Syst Rev 2014:Cd008726
Hanwell MD, Curtis DE, Lonie DC, Vandermeersch T, Zurek E, Hutchison GR (2012) Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. Journal of cheminformatics 4:1-17.
Hemeg HA, Moussa IM, Ibrahim S, et al (2020) Antimicrobial effect of different herbal plant extracts against different microbial population. Saudi Journal of Biological Sciences 27:3221-3227.
Irazoki O, Hernandez SB, Cava F (2019) Peptidoglycan muropeptides: release, perception, and functions as signaling molecules. Frontiers in microbiology 10:500.
Katara P (2013) Role of bioinformatics and pharmacogenomics in drug discovery and development process. Network Modeling Analysis in Health Informatics and Bioinformatics 2:225-230.
Kaya Ö (2011) Investigation of antioxidant and antimicrobial effects of Plantago major leaves. Middle East Technical University.
Ku B, Keum CW, Lee HS, et al. (2016) Crystal structure of SP-PTP, a low molecular weight protein tyrosine phosphatase from *Streptococcus pyogenes*. Biochemical and biophysical research communications 478:1217-1222.
Liu Y, Breukink E (2016) The membrane steps of bacterial cell wall synthesis as antibiotic targets. Antibiotics 5:28.
Mangal P, Jha RK. Jain M, Singh AK, & Muthukumaran J (2022) Identification and prioritization of promising lead molecules from *Syzygium aromaticum* against Sortase C from *Streptococcus pyogenes*: an in silico investigation. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics 1-18.
Maqbul MS, Bokhari YA, Gumman S, et al. (2020) A comparative study of different types of thyme essential oils against Streptococcus pyogenes to determine their biochemical and antimicrobial properties. Orient J Chem 36.
Mehreen A, Waheed M, Liaqat I, Arshad N (2016) Phytochemical, antimicrobial, and toxicological evaluation of traditional herbs used to treat sore throat. BioMed research international.
Mohammadi N, Shaghaghi N (2020) Inhibitory effect of eight secondary metabolites from conventional medicinal plants on COVID_19 virus protease by molecular docking analysis.
Morris GM, Huey R, Lindstrom W, et al. (2009) AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. Journal of computational chemistry 30:2785-2791.
Morris GM, Lim-Wilby M (2008) Molecular docking. Methods Mol Biol 443:365-82.
Nascimento GG, Locatelli J, Freitas PC, Silva GL (2000) Antibacterial activity of plant extracts and phytochemicals on antibiotic-resistant bacteria. Brazilian journal of microbiology 31:256.
Neyestani TR, Khalaji N, Gharavi AA (2007) Selective microbiologic effects of tea extract on certain antibiotics against *Escherichia coli* in vitro. The Journal of Alternative and Complementary Medicine 13:1119-1124.
Nosrati M, Behbahani M (2016) In Vitro and in Silico Evaluation of Antibacterial Effect of Methanolic Extracts of *Prangos Ferulacea* on Single and Biofilm Structure of *Streptococcus Mutans*. The Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences 23:1049-1062.
Nosrati M, Shakeran Z, Shakeran Z (2018) Frangulosid as a novel hepatitis B virus DNA polymerase inhibitor: a virtual screening study. In silico pharmacology 6:1-9 .
Odonkor ST, Addo KK (2011) Bacteria resistance to antibiotics: recent trends and challenges. International Journal Of Biological and Medical Research 2:1204-1210.
Okiti A, Osuntokun O (2020) Antimicrobial, phytochemical analysis and molecular docking (In-silico Approach) of *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray and Jatropha gossypiifolia L on selected clinical and multi-drug resistant isolates. Journal of Advances in Microbiology20 6:1-18.
Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, et al. (2004) UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. Journal of computational chemistry 25:1605-1612.
Pichichero ME, Casey JR (2007) Systematic review of factors contributing to penicillin treatment failure in *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. Otolaryngology-Head and Neck Surgery 137:851-857.
Salehi B, Selamoglu Z, Sener B, et al. (2019) Berberis plants—drifting from farm to food applications, phytotherapy, and phytopharmacology. Foods 8:522.
Scheffers D-J, Pinho MG (2005) Bacterial cell wall synthesis: new insights from localization studies. Microbiology and molecular biology reviews 69:585-607.
Shakeran Z, Nosrati M (2019) Bioinformatics Study of the Effects of Some Phytocompounds Found in *Ferulago Angulat*, *Scrophularia Striata* and *Laurus Nobilis* Medicinal Plants on Inhibition of the Proteins Causing Antibiotic Resistance in *Staphylococcus Aureus*: A Descriptive Study. Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences 18:177-192.
Skariyachan S, Narayan NS, Aggimath TS, Nagaraj S, Reddy MS, Narayanappa R (2014) Molecular modeling on streptolysin-O of multidrug resistant Streptococcus pyogenes and computer aided screening and in vitro assay for novel herbal inhibitors. Current computer-aided drug design 10:000-000.
Talei G, Meshkatalsadat M, Mosavi Z (2007) Antibacterial Activity and Chemical Composition of Essential Oils from Four Medicinal Plants of Lorestan, Iran. Journal of Medicinal Plants 6:45-52.
Tamas-Krumpe O, Doștețan Abălaru C, Grosu R, Buta A, Mărgăoan R, Ognean L (2020) Medicinal properties of Thymus vulgaris essential oil: a review.
Trott O, Olson AJ (2010) AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

function, efficient optimization, and multithreading. Journal of computational chemistry 31:455-461.
Vermassen A, Leroy S, Talon R, Provot C, Popowska M, Desvaux M (2019) Cell wall hydrolases in bacteria: insight on the diversity of cell wall amidases, glycosidases and peptidases toward peptidoglycan. Frontiers in microbiology 10:331.
Wijesundara NM, Lee SF, Cheng Z, Davidson R, Rupasinghe H (2021) Carvacrol exhibits rapid bactericidal activity against *Streptococcus pyogenes* through cell membrane damage. Scientific reports 11:1-14.
Wijesundara NM, Rupasinghe HV (2019) Bactericidal and anti-biofilm activity of ethanol extracts derived from selected medicinal plants against *Streptococcus pyogenes*. Molecules 24:1165.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]