مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۱۸، اردیبهشت ۱۳۹۸، ۱۹۲-۱۷۷

بررسی بیوانفورماتیکی تأثیر ترکیبات گیاهی موجود در گیاهان دارویی Ferulago angulat، Scrophularia striata و Laurus nobilis در مهار پروتئین‌های مؤثر در بروز مقاومت آنتی‌بیوتیکی در استافیلوکوکوس اورئوس: یک مطالعه توصیفی

زینب شاکران[۱]، زهرا شاکران[۲]، مختار نصرتی[۳]

دریافت مقاله: ۹۷/۴/۱۷ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۷/۷/۳۰ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۷/۱۰/۱۱ پذیرش مقاله: ۹۷/۱۰/۱۲

چکیده

زمینه و هدف: اخیراً عفونت‌های ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس (*Staphylococcus aureus; S. aureus*) و ایجاد جدایه‌های مقاوم به آنتی بیوتیک‌ها افزایش یافته است. بنابراین مطالعات فراوانی به منظور معرفی ترکیبات جدید با فعالیت ضد *S. aureus* به‌ویژه ترکیباتی با منشاء طبیعی جهت مقابله با گونه‌های مقاوم به آنتی بیوتیک انجام گرفته است. هدف از این مطالعه تعیین غربال‌گری بیوانفورماتیکی مهارکننده‌های نوین پروتئین‌های مرتبط با بروز مقاومت آنتی‌بیوتیکی موجود در گیاهان دارویی بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی، ابتدا ساختار سه بعدی ترکیبات فیتوشیمیایی موجود در سه گیاه دارویی *Ferulago angulat*، *Scrophularia striata* و *Laurus nobilis* از پایگاه داده PubChem دریافت شد. سپس ساختار سه بعدی چهار پروتئین مرتبط با بروز مقاومت آنتی‌بیوتیکی شامل β-lactamase، پروتئین متصل شونده به پنی‌سیلین ۲a (PBP۲a)، ونکومایسین A (VanA) و D-آلانیل D-آلانین دی پپتیداز (VanX) به کمک پایگاه داده‌های پروتئین به دست آمد. در نهایت، توانایی ترکیبات شیمیایی انتخاب شده جهت مهار پروتئین‌های مرتبط با مقاومت آنتی‌بیوتیکی مذکور با استفاده از روش داکینگ مولکولی به‌وسیله نرم‌افزار iGemdock ۲ .۱ بررسی شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که اکثر ترکیبات مورد بررسی، برهمکنش‌های مناسبی با تمامی پروتئین‌های مورد مطالعه به ویژه VanX دارند. نتایج هم‌چنین نشان داد که دو ترکیب Bis(۲-ethylhexyl) Phthalate و Palmitic acid قوی‌ترین برهمکنش‌ها را با تمامی پروتئین‌های مورد بررسی دارند.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که که دو ترکیب Bis (۲-ethylhexyl) Phthalate و Palmitic acid موجود در گیاهان دارویی بررسی شده کاندیدهای مناسبی برای مطالعات برون تنی و درون تنی مرتبط با فعالیت ضد *S .aureus* مقاوم به آنتی‌بیوتیک می‌باشند.

واژه‌های کلیدی: استافیلوکوکوس اورئوس، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، گیاهان دارویی، بیوانفورماتیک

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشجوی دکتری نانوبیوتکنولوژی، گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
۳- (نویسنده مسئول) دانشجوی دکتری نانوبیوتکنولوژی، گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
تلفن: ۳۳۴۶۸۸۳۵-۰۳۱، دورنگار: ۳۳۴۶۸۸۳۵-۰۳۱، پست الکترونیکی: Mokhtar.nosrati@ast.ui.ac.ir

مقدمه

بیش از سی سال پیش استافیلوکوکوس اورئوس (Staphylococcus aureus; S. aureus) به عنوان یک عامل بیماری‌زای خطرناک و فراگیر در انسان معرفی شد. این باکتری به‌عنوان یک باکتری گرم مثبت بوده و درمان عفونت‌های ناشی از باکتری مذکور به‌دلیل ظهور سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها بسیار دشوار است [۱].

از اواسط قرن بیستم تاکنون علیرغم استفاده از داروهای مختلف جهت درمان بیماری‌های ناشی از این باکتری، ایجاد مقاومت دارویی یکی از مهم‌ترین عوامل بازدارنده بوده است [۲]. در اوایل دهه ۱۹۴۰، پنی‌سیلین به طور گسترده جهت درمان بیماری‌های وابسته به استافیلوکوکوس اورئوس مورد استفاده قرار گرفت. با این وجود، سویه‌های تولیدکننده‌ی پنی‌سیلیناز، با نام سویه‌های مقاوم به پنی‌سیلین (Penicillin-Resistant S. aureus; PRSA) به پنی‌سیلین مقاومت نشان دادند [۳]. پس از آن در اوایل دهه‌ی ۱۹۶۰، متی‌سیلین جهت مقابله‌ی مؤثر با سویه‌های تولید کننده‌ی پنی‌سیلیناز تولید شد [۴]. با این حال این باکتری به سرعت و در مدت زمان کوتاهی نسبت به این آنتی بیوتیک‌ها مقاومت کسب کرد و موجب بروز سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین (Methicillin-Resistant S. aureus; MRSA) شد [۴]. اندکی پس از ظهور MRSA، نقش آنتی‌بیوتیک گلیکوپپتیدی ونکومایسین در درمان عفونت‌های ناشی از این سویه تأیید شد. با این حال جدایه‌های کلینیکی S. aureus با حساسیت کاهش یافته نسبت به ونکومایسین و حتی مقاومت کامل به ونکومایسین ظهور یافته است [۵]. مقاومت S. aureus به بیشتر آنتی‌بیوتیک‌های اولیه مانند متی‌سیلین و ونکومایسین غالباً به‌دلیل کسب DNA انتقالی از دیگر میکروارگانیسم‌ها است [۶]. مقاومت درون ژنی، در حال حاضر یکی از مهم‌ترین نقش‌ها را در موارد کلینیکی و در مقاومت‌های آنتی بیوتیکی مانند مقاومت به فلوروکوئینولون، ونکومایسین و داپتومایسین دارد [۷-۶].

مطابق با مطالعات صورت گرفته، مقاومت به پنی سیلین به‌دلیل وجود یک آنزیم خارج سلولی به‌نام بتالاکتاماز (β-lactamase) می‌باشد. بتالاکتاماز سبب هیدرولیز باندهای آمیدی حلقه‌های بتالاکتام پنی‌سیلین و آمپی‌سیلین می‌شود [۸]. مقاومت به متی‌سیلین به علت تولید پروتئین متصل شونده به پروتئین 2a، (Penicillin-Binding Protein 2a; PBP2a) در باکتری S. aureus می‌باشد که دارای تمایل ضعیفی به پنی‌سیلین و به‌طور عمده بتالاکتام‌هاست و در نتیجه سبب بوجود آمدن سویه‌های MRSA حاصل می‌شود [۹]. باکتری S. aureus مقاوم به ونکومایسین (VRSA) قادر به تولید پیش‌سازهای پپتیدوگلیکان اصلاح شده می‌باشد که این پیش‌ساز تمایل بسیار پایین‌تری به ونکومایسین دارد و سبب مقاومت باکتری می‌شود [۱۰]. دو پروتئین D-alanyl-D-lacate ligase (Vancomycin A; VanA) و D,D-dipeptidase (Vancomycin X; VanX) نقش مهمی در ایجاد مقاومت باکتری S. aureus به ونکومایسین دارند [۵].

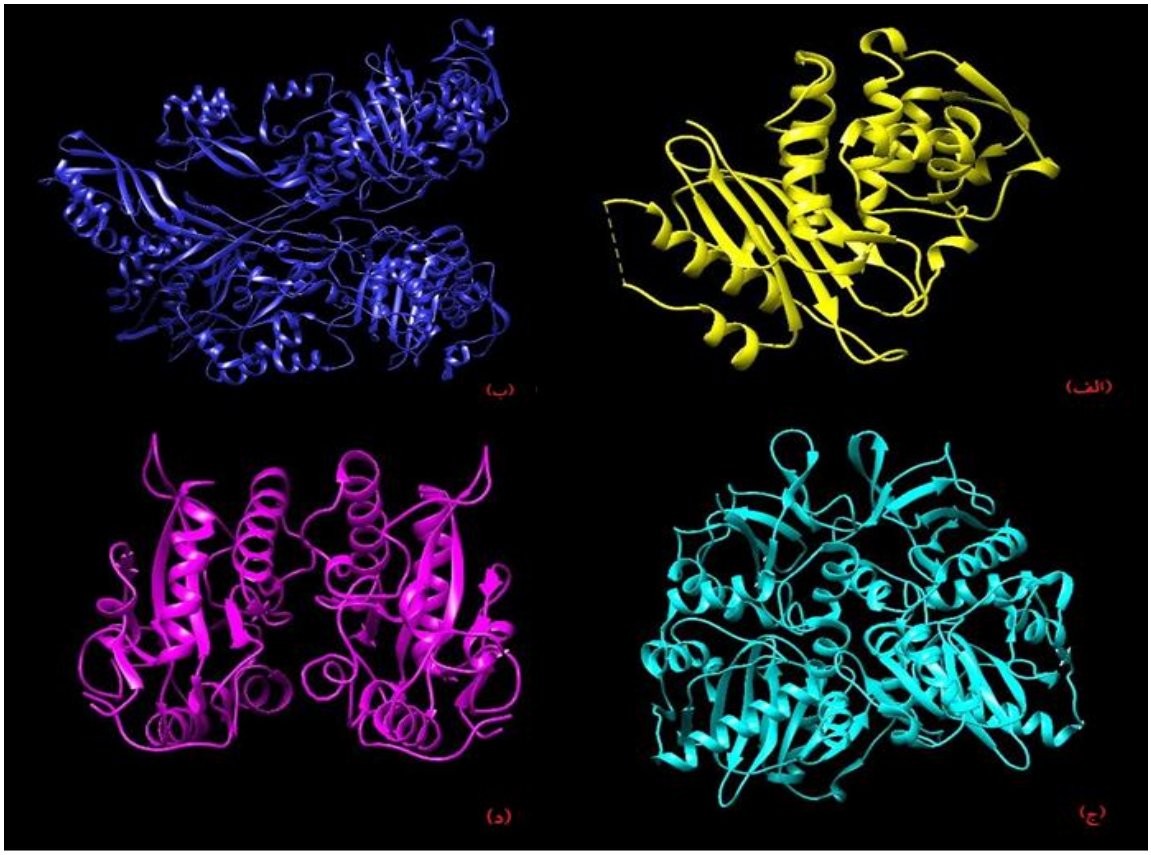
از طرف دیگر، ظهور سریع سویه‌های S.aureus با مقاومت بالا نسبت به آنتی بیوتیک‌ها سبب ایجاد نگرانی‌هایی در ارتباط با کنترل و درمان دشوار بیماری‌های ناشی از آن بوسیله آنتی‌بیوتیک‌ها شده است. بنابراین ایجاد مقاومت به چنین داروهایی افزون بر تأثیرات سنتتیک و شیمیایی آن‌ها موجب شده است که در سال‌های اخیر پژوهش‌های فراوانی به منظور معرفی ترکیبات آنتی‌بیوتیکی نوین به‌ویژه ترکیباتی با منشاء طبیعی انجام گیرد. در این بین ترکیبات گیاهی به‌دلیل مزیت‌های فراوانی مانند در دسترس بودن، تنوع بالا، منابع فراوان و ارزان بودن و اثرات جانبی کم نسبت به داروهای شیمیایی بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند [۱۱]. در پژوهشی اثر ضد باکتریایی عصاره گیاه Laurus nobilis در از بین بردن سویه‌های بالینی مقاوم به متی‌سیلین S. aureus تأیید شد [۱۲].

در مطالعه‌ای دیگر، تأثیر ترکیبات گیاهی مختلف بر روی S. aureus های مقاوم به متی‌سیلین انجام گرفته است که هدف آن یافتن ترکیبات جدید فیتوشیمیایی جهت مبارزه با این باکتری می‌باشد [۱۳]. تجزیه و تحلیل اثربخشی طیف وسیعی از ترکیبات گیاهی به منظور دست‌یابی به آنتی بیوتیک‌های ایمن و جدید به طریق آزمایشگاهی زمان‌بر و نیازمند هزینه زیادی است. بنابراین طی سال‌های اخیر پژوهش‌های مبتنی بر روش‌های بیوانفورماتیکی به علت صرفه جویی در زمان و هزینه به عنوان روش‌هایی مکمل در طراحی داروهای جدید از جمله ترکیبات آنتی بیوتیکی مورد توجه قرار گرفته‌اند [۱۴]. روش‌های مذکور امکان پیش‌بینی برهمکنش‌ها، ناحیه برهم‌کنش، گروهای عاملی درگیر در میان‌کنش دارو-هدف، سمیت احتمالی و نیز خصوصیات فیزیکوشیمیایی ترکیبات مورد آزمون را در مدت زمان کوتاه و با دقت بالایی فراهم می‌کنند. [۱۵-۱۴]. ضرورت مطالعه حاضر بر روی باکتری S.aureus، ناشی از بیماری‌زایی خطرناک و گسترده این باکتری در انسان و هم‌چنین مقاوم شدن آن به درمان‌های آنتی‌بیوتیکی می‌باشد. علاوه بر این، سه گیاه دارویی Ferulago angulat، Scrophularia striata، Laurus nobilis، گیاهان بومی ایران بوده و تأثیرات ضدباکتریایی آن‌ها، بویژه بر روی باکتری S. aureus، در پژوهش‌های آزمایشگاهی مورد تأیید واقع شده است [۱۷-۱۶]. با غربالگری ترکیبات اصلی گیاهی درگیر در فرآیند مهار پروتئین‌های مسئول در بروز مقاومت آنتی‌بیوتیکی از بین سایر ترکیبات گیاهان مورد مطالعه، می‌توان از آن ترکیبات به صورت خالص شده در پژوهش‌های تجربی بهره برد. بنابراین هدف از این مطالعه، بررسی بیوانفورماتیکی تاثیر ترکیبات موجود در گیاهان دارویی Ferulago angulat، Scrophularia striata و Laurus nobilis در مهار پروتئین‌های مؤثر در بروز مقاومت آنتی‌بیوتیکی در استافیلوکوکوس اورئوس می‌باشد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر به شیوه توصیفی انجام شد. در این پژوهش اثر مهاری ترکیبات فیتوشیمیایی سه گونه گیاهی

F. angulat، S. striata، L. nobilis بر چهار پروتئین مهم و مؤثر در بروز مقاومت آنتی بیوتیکی در S. aureus شامل: پروتئین‌های β-lactamase، PBP۲a ، VanA و VanX مورد مطالعه قرار گرفت. ترکیبات این سه گیاه همراه با کد دسترسی و فرمول مولکولی آن از پایگاه داده‌های ترکیبات شیمیایی به آدرس www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov استخراج شد و سپس ساختار سه بعدی لیگاندهای مورد نظر از همین پایگاه در فرمت sdf دریافت شد. هم‌چنین ساختار سه بعدی چهار پروتئین مورد مطالعه به ترتیب با شماره‌های دسترسی ۱ALQ، ۱VQQ، ۱E۴Eو ۱R۴۴ نیز از پایگاه داده‌های پروتئین به آدرس www.rcsb.org به‌دست آمد (تصویر ۱الف-د).



تصویر ۱. چهار پروتئین مؤثر در بروز مقاومت آنتی‌بیوتیکی در S. aureus (الف: β-lactamase، ب: PBP۲a، ج: VanA ، د: VanX)

جدول ۱. ترکیبات گیاهی مورد بررسی جهت غربال‌گری مهارکننده‌های پروتئین‌های مؤثر در بروز مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری S. aureus

گونه گیاهی	نام ترکیب
Ferulago angulate	α-Pinene, Bornyl acetate, Gamma-Terpinene, Germacrene D, Myrcene, P-cymene, Allo ocimene, β –Ocimene, Borneol, Bornyl acetate, Camphene, Limonene, Methyl carvacrol, Sabinene, Spathulenol, Spathulenol, Terpinolene, Transe verbenol, Verbenene, α-phellandrene, β-pinene,
Scrophularia striata	1.3 -dimethyl-benzene, 1- Pentadecanol, 2-Ethylbutanal, 3–methyl 2- heptanol, Bis (2-ethylhexyl) Phthalate, DI-N-Octyl phthalate, Ethyl palmitate, Ricinoleic acid, Tridecan 2- amine
Laurus nobilis	1,8-cineole, α-Phellandrene, α-Pinene, α-Terpinene, α-Terpineol, β-pinene, β-Elemene, Borneol, Camphene, –Camphor, Costunolide, Eugenol, Gamma-Terpinene, Germacrene D 4- ol, Limonene, Linalool, Myrcene, Reynosin, Sabinene, Santamarine, Zaluzanin D

** ترکیبات فیتوشیمیایی، مربوط به سه گونه‌ی گیاهی Ferulago angulate، Scrophularia striata و Laurus nobilis بوده که هر سه بومی ایران می‌باشند. هم‌چنین می‌توان ترکیبات فیتوشیمیایی مشابه را در بین گونه‌های مذکور مشاهده نمود.*

پیش از بررسی برهم‌کنش‌های لیگاند-پروتئین، ترکیبات گیاهی مورد نظر از لحاظ خصوصیات فیزیکوشیمیایی و هم‌چنین عدم سمیت مورد بررسی قرار گرفتند [۱۸]. خصوصیات فیزیکوشیمیایی مورد ارزیابی شامل حلالیت در آب، میزان قطبیدگی (TPSA)، میزان پخش (logD) و قابلیت نفوذ (logP) بودند که با استفاده از سرور آنلاین SwissADME به آدرس www.swissadme.ch تعیین شدند. علاوه بر این، پتانسیل جهش‌زایی ترکیبات گیاهی در سالمونلا تیفی موریوم و هم‌چنین قابلیت مهار ۴ سیتوکروم CytochromeP ۴۵۰۳A۴ (CYP۳A۴)، ۴۵۰۲ C۹ CytochromeP ۴۵۰۱A۲ (CYP۲C۹)، CytochromeP ۴۵۰۲C۱۹ (CYP۱A۲)، CytochromeP ۴۵۰۲C۱۹ (CYP۲C۱۹) نیز به عنوان قابلیت سمیت ژنتیکی و سلولی به ترتیب با استفاده از نرم‌افزار Toxtree 2.6 و SwissADME مورد بررسی قرار گرفتند. سپس تمامی ترکیبات گیاهی و پروتئین‌ها جهت بررسی برهم‌کنش‌ها در پایدارترین حالت از لحاظ انرژی و ساختار و جلوگیری از ایجاد نتایج مثبت و منفی کاذب با استفاده از نرم افزار Chimera5 بهینه سازی شدند.

از آنجایی که امروزه بهره‌گیری از ابزارهای سریع و محاسباتی نظیر داکینگ مولکولی جهت پیش‌بینی طراحی

داروها ضروری به نظر 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، به طور تصادفی و یا با الگوریتم اختصاصی در سطح ماکرومولکول ویژه‌ای جابجا می‌شود، لذا در این پژوهش، قابلیت ترکیبات گیاهی مورد نظر در ایجاد برهم‌کنش و مهار چهار پروتئین β-lactamase، PBP۲a، VanA و VanX به روش داکینگ مولکولی و با استفاده از نرم‌افزار iGemdock۲,۱ ارزیابی شد [۱۸]. پارامترهای به‌کاررفته در داکینگ مولکولی این نرم افزار برای تمام ترکیبات مورد بررسی ثابت و به صورت نوع داکینگ استاندارد، تعداد دفعات برهم‌کنش ۷۰، برهم‌کنش‌های الکتریکی و هیدروژنی با انرژی آستانه ۲/۵- کیلوژول بر مول، برهم‌کنش واندروالسی با انرژی آستانه ۴- کیلوژول برمول و قطر ناحیه برهمکنش ۲۰۰ آنگستروم می‌باشد. در نهایت انرژی ناشی از برهم‌کنش هر ترکیب با پروتئین‌های مورد بررسی تعیین و اسید آمینه‌های کلیدی و درگیر در برهم‌کنش نیز مشخص شدند.

نتایج

نتایج حاصل از پیش‌بینی خصوصیات فیزیکوشیمیایی ترکیبات گیاهی و هم‌چنین پتانسیل سمیت آن‌ها، که از سرور آنلاین SwissADME استخراج شده، در جدول ۲ آورده شده است. بنابراین، به ترتیب با توجه به نتایج مربوط به ستون پتانسیل جهش‌زایی و جمع‌بندی نتایج مرتبط با مهار سیتوکروم‌ها، هیچ یک از ترکیبات مورد بررسی در این پژوهش پتانسیل جهش زایی و سمیت سلولی نداشتند. نتایج حاصل با توجه به پتانسیل جهش‌زایی ترکیبات گیاهی در سالمونلا تیفی‌موریوم، جهت تعیین پتانسیل جهش‌زایی، و نیز بر اساس قابلیت مهار ۴ سیتوکروم، به‌منظور تعیین سمیت ژنتیکی و سلولی، مورد بررسی واقع شده‌اند. علاوه بر این، نتایج حاصل از سرور مذکور نشان داد که ترکیبات گیاهی S. striata جذب گوارشی بالاتری در مقایسه با سایر ترکیبات دارند. چنان‌چه ترکیبات دارویی خوراکی جذب گوارشی بالایی را داشته باشند، می‌تواند به راحتی توسط سیستم گوارشی جذب شده و بنابراین تأثیرات قابل‌توجه و سریع‌تری را از خود نشان دهند. بررسی میزان حلالیت ترکیبات مورد ارزیابی بر اساس logS نیز نشان داد که ترکیب DI-N-Octyl phthalate حاصل از گیاه S.striata بیش‌ترین و ۲-Ethylbutanal موجود در همین گیاه کم‌ترین حلالیت را دارند. علاوه بر این مشخص شد که در بین ترکیبات مورد ارزیابی، Methyl stearate و ۲-Ethylbutanal به ترتیب، براساس logP، بالاترین و پایین‌ترین میزان قابلیت نفوذ را داشته و با توجه به اعداد مربوط به logD، بیش‌ترین و کم‌ترین میزان توزیع و پخش نیز به ترتیب مربوط به ترکیبات Methyl stearate و Reynosin می‌باشد.

جدول ۲- نتایج حاصل از پیش بینی خصوصیات فیزیکوشیمیایی و پتانسیل سمیت ترکیبات گیاهی مورد آزمایش

نام ترکیبات موجود در سه گیاه دارویی	پتانسیل جهش زایی	مهار سیتو کروم ۳A۴	مهار سیتو کروم ۲C۹	مهار سیتو کروم ۲C۱۹	مهارسیتو کروم ۱A۲	جذب گوارشی	logS لگاریتم حلالیت	TPSA میزان قطبیت	logD لگاریتم توزیع	logP لگاریتم نفوذ
α-Pinene	خیر	خیر	بلی	خیر	خیر	کم	-۳/۵۱	<۰/۰۰۱	۴/۳۶	۴/۴۸
Bornyl acetate	خیر	خیر	بلی	خیر	خیر	زیاد	-۳/۶۳	۲۶/۳۰	۳/۴۲	۴/۳۰
Gamma-Terpinene	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	کم	-۳/۴۵	<۰/۰۰۱	۴/۵۶	۴/۵۰
Germacrene D	خیر	خیر	بلی	خیر	خیر	کم	-۴/۰۳	<۰/۰۰۱	۶/۰۱	۴/۷۴
Myrcene	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	کم	-۳/۰۵	<۰/۰۰۱	۴/۴۶	۴/۱۷
P-cymene	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	کم	-۳/۶۳	<۰/۰۰۱	۴/۰۹	۴/۱۰
Allo ocimene	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	کم	-۳/۲۰	<۰/۰۰۱	۴/۵۳	۴/۲۰
β - Ocimene	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	کم	-۳/۱۷	<۰/۰۰۱	۴/۶۱	۴/۲۶
Borneol	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	زیاد	-۲/۵۱	۲۰/۲۳	۳/۴۲	۲/۷۲
Bornyl acetate	خیر	خیر	بلی	خیر	خیر	زیاد	-۳/۶۳	۲۶/۳۰	۳/۴۲	۴/۳۰
Camphene	خیر	خیر	بلی	خیر	خیر	کم	-۳/۳۴	<۰/۰۰۱	۴/۱۳	۴/۲۲
Limonene	خیر	خیر	بلی	خیر	خیر	کم	-۳/۵۰	<۰/۰۰۱	۴/۲۷	۴/۵۷
Methyl carvacrol	خیر	خیر	خیر	خیر	بلی	زیاد	-۳/۳۱	۲۰/۲۳	۳/۱۲	۳/۴۹
Sabinene	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	کم	-۲/۵۷	<۰/۰۰۱	۴/۳۷	۳/۰۹
Spathulenol	خیر	خیر	خیر	بلی	خیر	زیاد	-۳/۱۷	۲۰/۲۳	۴/۲۰	۳/۱۱
Terpinolene	خیر	خیر	بلی	خیر	خیر	کم	-۳/۵۰	<۰/۰۰۱	۴/۳۸	۴/۴۷
Transe verbenol	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	زیاد	-۲/۷۷	۲۰/۲۳	۲/۶۹	۳/۱۶
Verbene ne	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	کم	-۲/۴۸	<۰/۰۰۱	۳/۸۹	۲/۸۷
α-phelland rene	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	کم	-۲/۶۴	<۰/۰۰۱	۴/۴۶	۳/۲۱
β-pinene	خیر	خیر	بلی	خیر	خیر	کم	-۳/۳۱	<۰/۰۰۱	۴/۱۵	۴/۱۶
-۱,۳ dimethyl -benzene	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	کم	-۳/۰۷	<۰/۰۰۱	۳/۰۹	۳/۲۰

1-pentadecanol	خیر	خیر	خیر	خیر	بلی	زیاد	-۴/۵۴	۲۰/۲۳	۶/۶۶	۶/۵۷
۲-Ethylbutanal	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	زیاد	-۱/۲۰	۱۷/۰۷	۱/۶۵	۱/۴۸
۳-۲methyl-heptanol	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	زیاد	-۲/۱۲	۲۰/۲۳	۲/۸۱	۲/۷۵
۲Bis(ethylhexyl)phthalate-	خیر	بلی	بلی	خیر	خیر	زیاد	-۶/۰۶	۵۲/۶۰	۷/۷۷	۷/۴۵
DI-N-Octyl phthalate	خیر	بلی	خیر	خیر	خیر	زیاد	-۶/۳۴	۵۲/۶۰	۸/۳۳	۸/۱۰
Ethyl palmitate	خیر	خیر	خیر	خیر	بلی	زیاد	-۵/۵۱	۲۶/۳۰	۷/۹۳	۷/۸۸
Methyl palmitate	خیر	خیر	خیر	خیر	بلی	زیاد	-۵/۱۸	۲۶/۳۰	۷/۴۹	۷/۳۸
Methyl stearate	خیر	خیر	خیر	خیر	بلی	زیاد	-۵/۸۳	۲۶/۳۰	۸/۳۷	۸/۳۵
Oleyl alcohol	خیر	خیر	خیر	خیر	بلی	زیاد	-۵/۲۱	۲۰/۲۳	۷/۵۰	۷/۴۵
Palmitic acid	خیر	خیر	بلی	خیر	بلی	زیاد	-۵/۰۲	۳۷/۳۰	۴/۴۳	۷/۱۷
Ricinoleic acid	خیر	خیر	بلی	خیر	بلی	زیاد	-۴/۵۶	۵۷/۵۳	۳/۲۸	۶/۱۳
Tridecan-amine۲-	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	زیاد	-۳/۷۹	۲۶/۰۲	۲/۱۶	۵/۳۵
۱,۸-cineole	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	زیاد	-۲/۵۲	۹/۲۳	۳/۰۶	۲/۷۴
α-Phellandrene	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	کم	-۲/۶۴	<۰/۰۰۱	۴/۴۶	۳/۲۱
α-Terpinene	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	کم	-۳/۳۰	<۰/۰۰۱	۴/۷۱	۴/۲۵
α-Terpineol	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	زیاد	-۳/۸۷	۲۰/۲۳	۲/۹۵	۳/۳۹
β-pinene	خیر	خیر	بلی	خیر	خیر	کم	-۳/۳۱	<۰/۰۰۱	۴/۱۵	۴/۱۶
β-Elemene	خیر	خیر	بلی	بلی	خیر	کم	-۴/۷۶	<۰/۰۰۱	۵/۳۶	۶/۱۱

Borneol	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	زیاد	-۲/۵۱	۲۰/۲۳	۲/۷۶	۲/۷۲
Camphene	خیر	خیر	بلی	خیر	خیر	کم	-۳/۳۴	<۰/۰۰۱	۴/۱۳	۴/۲۲
Camphor	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	زیاد	-۲/۱۶	۱۷/۰۷	۲/۳۸	۲/۱۹
Costunolide	خیر	خیر	بلی	بلی	خیر	زیاد	-۲/۶۰	۲۶/۳۰	۳/۳۲	۲/۰۹
Eugenol	خیر	خیر	خیر	خیر	بلی	زیاد	-۲/۴۶	۲۹/۴۶	۲/۲۲	۲/۲۷
Gamma-Terpinene	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	کم	-۳/۴۵	<۰/۰۰۱	۴/۵۹	۴/۵۰
Germacr-۴ene D-ol	خیر	خیر	بلی	خیر	خیر	زیاد	-۳/۵۳	۲۰/۲۳	۴/۶۳	۳/۷۷
Limonene	خیر	خیر	بلی	خیر	خیر	کم	-۳/۵۰	<۰/۰۰۱	۴/۲۷	۴/۵۷
Linalool	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	زیاد	-۲/۴۰	۲۰/۲۳	۲/۸۹	۲/۹۷
Myrcene	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	کم	-۳/۰۵	<۰/۰۰۱	۴/۴۶	۴/۱۷
Reynosin	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	زیاد	-۲/۶۶	۴۶/۵۳	۱/۶۱	۲/۰۴
Sabinene	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	کم	-۲/۵۷	<۰/۰۰۱	۴/۳۷	۳/۰۹
Santamarine	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	زیاد	-۲/۶۳	۴۶/۵۳	۱/۸۱	۱/۹۹
Zaluzanin D	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	زیاد	-۲/۶۹	۵۲/۶۰	۱/۹۸	۱/۹۰

نتایج حاصل از داکینگ مولکولی بین ترکیبات گیاهی و چهار پروتئین مؤثر در بروز مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری S. aureus در جدول ۳ آورده شده است. نتایج نشان داد که اکثر ترکیبات مورد بررسی برهم‌کنش‌های مناسبی را با چهار پروتئین مذکور نشان می‌دهند. بررسی مقایسه‌ای برهم‌کنش‌ها نشان داد که ترکیبات گیاه S. striata برهمکنش‌های قوی تری را با پروتئین‌های مورد بررسی انجام می‌دهند. علاوه براین مشخص شد قوی‌ترین برهم‌کنش‌های رخ داده بین ترکیبات گیاهی و پروتئین VanX می‌باشد. از طرف دیگر مشخص شد که چهار ترکیب β-pinene، ۲-Ethylbutanal، -dimethyl-۱,۳benzene و Camphene ضعیف‌ترین برهم‌کنش‌ها را با پروتئین‌های مورد ارزیابی ایجاد می‌کنند. در مقابل مشخص شد که قوی‌ترین برهمکنش‌ها در سه پروتئین β-lactamase، PBP۲a و VanX مربوط به Bis(۲-ethylhexyl) Phthalate و در پروتئین VanA مربوط به Palmitic acid می‌باشد.

علاوه بر این بررسی اسید آمینه‌های درگیر در برهم‌کنش‌ها نیز نشان داد که در برهم‌کنش ترکیبات گیاهی با پروتئین β-lactamase اسید آمینه‌هایی نظیر TYR۱۰۵، GLN۲۳۷، PRO۲۵۲ و ASN۱۳۲ نقش کلیدی را ایفاء می‌کنند. بررسی جایگاه آمینو اسیدهای درگیر در برهم‌کنش با پروتئین مذکور نیز نشان داد اسید آمینه‌های قرار گرفته در نواحی ۶۶-۸۸، ۱۰۵، ۲۰۶-۲۱۰ و ۲۳۷-۲۵۶ پروتئین مذکور حاوی باقی مانده‌های کلیدی در برهم‌کنش با ترکیبات مورد بررسی می‌باشند (جدول۳). آمینو اسیدهای کلیدی و نواحی مهم درگیر برهم‌کنش پروتئین‌های مورد بررسی با ترکیبات گیاهی مورد مطالعه در جدول ۳ خلاصه شده است. به‌طور کلی کم‌ترین و بیش‌ترین اسید آمینه‌های درگیر در برهم‌کنش به ترتیب مربوط به β-lactamase و VanA بودند.

جدول ۳- نواحی و اسید آمینه‌های کلیدی درگیر در برهم‌کنش ترکیبات گیاهی با ۴ پروتئین مورد بررسی باکتری S. aureus

پروتئین	موقعیت اسیدآمینه‌هایی با بیش‌ترین میزان مشارکت در برهم‌کنش‌ها	باقی‌مانده‌های دارای نقش کلیدی در برهم‌کنش
β-lactamase	۶۷-۸۸, ۱۰۵, ۲۰۶-۲۱۰, ۲۳۷-۲۵۶	TYR۸۸, TYR۱۰۵, GLN۲۳۷, PRO۲۵۲
PBP2a	۱۶۵, ۲۴۰-۲۹۵, ۴۴۶, ۵۲۱, ۶۰۰-۶۱۴	ARG۱۵۱, THR۱۶۵, SER۲۴۰, ARG۲۴۱, HIS ۲۹۳, SER۴۰۰
VanA	۱۳۳, ۱۶۹-۱۸۱, ۲۴۰-۳۰۵	LYS۱۳۳, PHE۱۶۹, LYS۱۷۱, GLY۱۷۶, SER۱۷۷-۱۷۸, GLU۲۱۴, ILE۲۴۰, ARG۲۴۲, ASN۳۰۴, GLU۳۰۵
VanX	۶۷-۷۱, ۱۱۰-۱۴۰, ۱۷۸-۱۸۴	ARG۷۱, TYR۱۰۹, TYR۱۷۸, GLU۱۸۱, HIS۱۸۴

**** باقی‌مانده‌های ذکر شده در جدول ۳، شامل؛ تیروزین (TYR)، گلوتامین (GLN)، پرولین (PRO)، آرژنین (ARG)، تره‌اونین (THR)، سرین (SER)، هیستیدین (HIS)، لیزین (LYS)، فنیل‌آلانین (PHE)، گلایسین (GLY)، گلوتامیک اسید (GLU)، ایزولوسین (ILE) و آسپاراژین(ASN) می‌باشند.***

بحث

در سال‌های اخیر فعالیت ضد باکتریایی ترکیبات فیتوشیمیایی بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۱۹]. در پژوهش حاضر تأثیر ترکیبات حاصل از سه گونه گیاهی F. angulat، S. striata، L. nobilis در مهار چهار پروتئین مؤثر در ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری S. aureus مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که این ترکیبات برهم‌کنش‌های قوی با پروتئین‌های مورد مطالعه داشته و احتمالاً می‌توانند در مهار چهار پروتئین مورد مطالعه مؤثر واقع شوند.

در سال های اخیر باتوجه به ایجاد مقاومت باکتری S. aureus به آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند پنی‌سیلین و متی‌سیلین، محققین به‌دنبال راهکارهای درمانی اختصاصی و مؤثری جهت درمان بیماری‌های مرتبط با آن بوده‌اند [۲۰]. در این

خصوص بهره‌گیری از گیاهان به دلیل اینکه دارای منابع غنی از ترکیبات ضدمیکروبی و دارویی می‌باشند، بسیار مورد توجه واقع شده است [۲۴-۲۱]. در پژوهشی که توسط Shahbazi et al. (۲۰۱۵) انجام گرفت تأثیر روغن‌های ضروری گیاه F. angulat بر روی گونه‌های باکتریایی مختلف مانند لیستریا مونوسیتوژنزیز، باسیلوس سرئوس و S. aureus بررسی شد و خاصیت ضد باکتریایی ترکیباتی نظیر α-pinene، bornyl acetate و γ-terpinene بر روی باکتری‌های مذکور گزارش شدند [۱۶]. نتایج حاصل از پژوهشی دیگر بر روی عصاره‌های اتانولی و هیدروالکلی گیاه S. striata، نشان داد که بیش‌ترین ترکیبات فیتوشیمیایی این گیاه شامل: Bis(۲-ethylhexyl)Phthalate ، Methyl stearate، oleyl alcohol و DI-N-Octyl phthalate هستند و تأثیر چشم‌گیری در از بین بردن باکتری‌هایی مانند S. aureus، اشریشیاکلی و لیستریا مونوسیتوژنر دارند [۲۵]. در پژوهشی تاثیر روغن‌های ضروری عصاره برگ گیاه L. nobilis بر روی چهارده نوع باکتری انجام گرفت و مشخص شد ترکیبات موجود در عصاره این گیاه موجب مهار فعالیت گونه‌های باکتریایی مورد آزمایش می‌شود [۲۶]. در راستای مطالعات ذکر شده، در پژوهش حاضر نیز تأثیر ترکیبات فیتوشیمیایی موجود در سه گونه ی گیاهی F. angulat، S. striata و L. nobilis بر روی باکتری S. aureus ارزیابی شد و نتایج مطالعه ما آن بیان‌گر برهم‌کنش قوی و مناسب ترکیبات سه گیاه مذکور با پروتئین‌های مرتبط با بروز مقاومت آنتی‌بیوتیکی در این باکتری بود.

از آن‌جایی که بررسی‌های بیوانفورماتیک به علت خطای کم‌تر نسبت به سایر مطالعات، محققین را به هدف نزدیک می‌کند[۲۷-۲۹]، لذا در این پژوهش مطالعه بیوانفورماتیکی با استفاده از روش داکینگ مولکولی مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که اکثر برهم‌کنش‌ها و بیش‌ترین اسیدآمینه‌های درگیر در برهم‌کنش مربوط به ناحیه ۱۴۰-۳۰۰ در پروتئین PBP۲a هستند [۳۰] که منطبق با نتایج به‌دست آمده از تأثیر ترکیبات فیتوشیمیایی سه گونه گیاهی F. angulate، S. striata و L. nobilis بر روی پروتئین PBP۲a باکتری S. aureus در پژوهش حاضر است. هم‌چنین نتایج نشان می‌دهد که دیگر اسیدآمینه‌های درگیر در برهم‌کنش با این پروتئین مربوط به ناحیه ۴۰۰-۶۰۰ هستند. ناحیه مذکور مرتبط با جایگاه فعال این پروتئین بوده و جایگاهی محافظت شده می‌باشد که به صورت نوکلئوفیل در سمت انتهای آمینی پروتئین قرار دارد [۳۱]. علاوه بر این، در پژوهش حاضر تأثیر ترکیبات سه گونه گیاهی مذکور بر روی پروتئین‌های β-Lactamase، VanA و VanX نیز مورد بررسی قرار گرفت. در پروتئین β-Lactamase بیش‌ترین آمینواسیدهای درگیر در برهم‌کنش مربوط به نواحی ۱۰۵، ۲۰۶-۲۱۰، ۲۳۷-۲۵۶ است. دو باقیمانده اسیدآمینه‌ای شامل موقعیت ۲۲۸ و ۲۵۴ در این پروتئین حضور دارند که نقش مهمی در تشکیل ساختمان پروتئین β-Lactamase ایفاء می‌کنند [۳۲]. هم‌چنین اسیدآمینه ser۷۰ از اسیدآمینه‌های مهم جایگاه فعال این پروتئین است [۳۳]. نتایج حاضر نیز بیان‌گر درگیری ناحیه

اسیدآمینه‌ای پیرامون اسیدآمینه‌های مذکور در برهم‌کنش با ترکیبات گیاهی مورد استفاده در این پژوهش است. این امر می‌تواند موجب مهار تشکیل و یا فعالیت این پروتئین گردد. در پروتئین VanA بیش‌ترین برهمکنش‌ها با لیگاندها در نواحی اسیدآمینه‌ای ۱۳۳، ۱۶۹-۱۸۱ و ۲۴۰-۳۰۵ اتفاق افتاده است. جایگاه فعال این پروتئین در ناحیه ۲۴۴-۳۱۵ واقع شده است و اسیدآمینه‌ی ARG242 نقش مهمی را در فعالیت این آنزیم ایفاء می‌کند [۳۴]. در پژوهش حاضر نیز این نواحی بیش‌ترین برهم‌کنش را با ترکیبات فیتوشیمیایی برقرار نموده‌اند و همین امر می‌تواند موجب مهار این آنزیم توسط این ترکیبات شود. در پروتئین VanX بیش‌ترین برهم‌کنش‌ها با لیگاندها در نواحی اسیدآمینه‌ای ۶۷-۷۱، ۱۱۰-۱۴۰ و ۱۷۸-۱۸۴ اتفاق افتاده است. در راستای این مطالعه، Bussiere و همکاران نشان داده‌اند که حفره جایگاه فعال این پروتئین به صورت آمفی‌پاتیک بوده و از نظر ظاهری به مستطیلی شکل بوده که سه وجه آن هیدروفیل و یک وجه آن هیدروفوب است و اسید آمینه‌های درگیر در این نواحی شامل آسپارتیک اسید-۶۸، والین-۱۱۰، آلانین-۱۱۱، سرین-۱۱۴، سرین-۱۱۵، هیستیدین-۱۱۶، آلانین-۱۲۱، ایزولوسین-۱۲۲، آسپارتیک اسید-۱۲۳، فنیل آلانین-۱۴۱، تیروزین-۱۷۸، لوسین-۱۸۰، تریپتوفان-۱۸۳ و هیستیدین-۱۸۴ است [۳۵]. در مطالعه حاضر نیز بیش‌ترین برهم‌کنش‌ها با لیگاندها در همین نواحی اتفاق افتاده است و نتایج آن با مطالعات قبلی مطابقت دارد. همین امر نشان دهنده احتمال مهار جایگاه فعال پروتئین به‌وسیله ترکیبات گیاهی انتخاب شده است. هم‌چنین این پروتئین برهمکنش‌های قوی‌تری را با ترکیبات گیاهی مذکور نسبت به سایر پروتئین‌های مورد مطالعه در این پژوهش داشته است. به گونه‌ای که بیش‌ترین انرژی برهم‌کنش مربوط به همین پروتئین با ترکیب گیاهی Bis(۲-ethylhexyl) Phthalate بوده است. هم‌چنین این ترکیب گیاهی بیش‌ترین انرژی برهم‌کنش را با پروتئین‌های β-Lactamase و PBP۲a داشته است. این ترکیب فیتوشیمیایی مشتق شده از گیاه *S. striata* بوده و یکی از عمده‌ترین ترکیبات موجود در این گیاه می‌باشدکه عمل‌کرد ضد باکتریایی آن به‌وسیله مطالعات آزمایشگاهی پیشین نیز تأیید شده بود [۲۵]. ترکیب گیاهی Palmitic acid نیز بیش‌ترین انرژی برهم‌کنش را با پروتئین VanA داشته است. برهم‌کنش‌ها لیگاندهای مذکور در برخی از نواحی با جایگاه‌های فعال این پروتئین‌ها مرتبط بوده و در نتیجه می‌توانند موجب مهار فعالیت این پروتئین‌ها شوند. بنابراین ترکیبات مذکور می‌توانند به عنوان نامزدهای بسیار مناسبی برای بررسی آزمایشگاهی و درون‌تنی فعالیت ضد *S. aureus* محسوب شوند.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که تمامی ترکیبات مورد بررسی برهمکنش‌های مناسبی را با آنزیم های مذکور انجام می‌دهند. بررسی نواحی و شدت برهم‌کنش‌های انجام شده نشان داد که دو ترکیب Bis(۲-ethylhexyl)Phthalate و Palmitic acid با ایجاد برهم‌کنش‌های قوی در جایگاه

فعال این پروتئین‌ها می‌توانند موجب مهار فعالیت آن‌ها شوند. بنابراین می‌توانند به عنوان گزینه‌های مناسب و مؤثری جهت بررسی‌های مطالعات آزمایشگاهی و درون‌تنی به منظور دست‌یابی به ترکیبات طبیعی با قابلیت کنترل و درمان عفونت‌های ناشی از S. aureus در نظر گرفته شوند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان این مقاله کمال تشکر و قدردانی را از اساتید گروه بیوتکنولوژی دانشکده فناوری‌های نوین دانشگاه اصفهان به علت راهنمایی‌های ارزش‌مند جهت انجام این پژوهش دارند.

References

[1] Blot S, Vandewoude K, Colardyn F. Staphylococcus aureus infections. *N Engl J Med* 1998; 339(27): 2025-6.

[2] De Kraker M, Jarlier V, Monen J, Heuer O, Van De Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin Microbiol Infec*t 2013; 19(9): 860-8.

[3] Rahimipour F, Roudbari F, Azimian A, Youssefi M, Ghazvini K. Prevalence of staphylococcus aureus with reduced susceptibility against vancomycin in clinical samples isolate from Mashhad hospitalsduring 2014. *J North Khorasan Uni* 2015; 7(2):309-18. [Farsi]

[4] Klevens RM, Edwards JR, Richards Jr CL, Horan TC, Gaynes RP, Pollock DA, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in US hospitals, 2002. *Public Health Rep* 2007; 122(2): 160-6.

[5] McGuinness WA, Malachowa N, DeLeo FR. Focus: Infectious Diseases: Vancomycin Resistance in Staphylococcus aureus. *Yale J Biol Med* 2017; 90(2): 269.

[6] Pantosti A, Sanchini A, Monaco M. Mechanisms of antibiotic resistance in Staphylococcus aureus. 2007; 323-34.

[7] Dedania VS, Hale BP, Bhatnagar P. Endogenous endophthalmitis due to clinically vancomycin-resistant Staphylococcus aureus. *Retin Cases Brief Rep* 2015; 9(1): 59-60.

[8] Aqil F, Khan MS, Owais M, Ahmad I. Effect of certain bioactive plant extracts on clinical isolates of β□lactamase producing methicillin resistant Staphylococcus aureus. *J. Basic Microbiol* 2005; 45(2): 106-14.

[9] Lim D, Strynadka NC. Structural basis for the β lactam resistance of PBP2a from methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Nat Struct Mol Biol* 2002; 9(11): 870.

[10] Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis* 2006; 1(42): 25-34

[11] Savoia D. Plant-derived antimicrobial compounds: alternatives to antibiotics. *Future Microbiol* 2012; 7(8): 979-90.

[12] Otsuka N, Liu MH, Shiota S, Ogawa W, Kuroda T, Hatano T. et al. Anti-methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) compounds isolated from Laurus nobilis. *Biol Pharm Bull* 2008; 31(9): 1794-97.

[13] Mohtar M, Johari SA, Li AR, Isa MM, Mustafa S, Ali AM et al. Inhibitory and resistance-modifying potential of plant-based alkaloids against methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). *Curr Microbiol* 2009; 59(2): 181-6.

[14] Blundell TL, Sibanda BL, Montalvão RW, Brewerton S, Chelliah V, Worth CL, et al. Structural biology and bioinformatics in drug design: opportunities and challenges for target identification and lead discovery. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2006; 361(1467): 413-23.

[15] Nosrati M, Behbahani M. Molecular Docking Study of HIV-1 Protease with Triterpenoides Compounds from Plants and Mushroom. *Arak Uni Med Sci J* 2015; 18(3): 67-79.[Farsi]

[16] Shahbazi Y, Shavisi N, Karami N, Kakaei S. Chemical composition and in vitro antibacterial activity of Ferulago angulata (Schlecht.) Boiss essential oil. *Pharma Sci* 2015; 21(1): 6.

[17] Merghni A, Marzouki H, Hentati H, Aouni M, Mastouri M. Antibacterial and antibiofilm activities of Laurus nobilis L. essential oil against Staphylococcus aureus strains associated with oral infections. *Curr Res Translat Med* 2016; 64(1): 29-34.

[18] Nosrati M., Shakeran Z, Shakeran Z. Frangulosid as a novel hepatitis B virus DNA polymerase inhibitor: a virtual screening study. *In Silico Pharmacol* 2018; 6(1): 10.

[19] Nascimento GG, Locatelli J, Freitas PC, Silva GL. Antibacterial activity of plant extracts and phytochemicals on antibiotic-resistant bacteria. *Braz. J. Microbiol* 2000; 31(4): 247-56.

[20] Purrello S, Garau J, Giamarellos E, Mazzei T, Pea F, Soriano A, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A review of the currently available treatment options. *J Glob Antimicrob Re* 2016; 7: 178-86.

[21] Nosrati M, Behbahani M. Antibacterial Activity of Methanol Extracts from Different Parts of Prangos crossoptera and their Synergistic Effect on Some Antibiotics. *J Mazan Uni Med Sci* 2015; 25(129): 92-101. [Farsi]

[22] Quave CL, Estévez-Carmona M, Compadre CM, Hobby G, Hendrickson H, Beenken KE, et al. Ellagic acid derivatives from Rubus ulmifolius inhibit Staphylococcus aureus biofilm formation and improve response to antibiotics. *PloS one* 2012; 7(1): e28737.

[23] Djeussi DE, Noumedem JA, Seukep JA, Fankam AG, Voukeng IK, Tankeo SB, et al. Antibacterial activities of selected edible plants extracts against multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *BMC Complement Altern Med* 2013; 13(1): 164.

[24] Zamaninan-Azodi M, Ardeshirylajimi A, Ahmadi N, Rezaee MB, Jalilian FA, Khodarahmi R. Antibacterial effects of Scrophularia striata seed aqueous extract on staphilococcus aureus. *J Param Sci* 2013; 4(1).

[25] Jafari AA, Shohrati M, Mahmoudi R, Hoseini RH, Nosratpour S, Pajohi-Alamoti M, et al. Chemical composition and biological activities of Scrophularia striata extracts. *Minerva Biotecnol* 2014; 26(3): 183-9.

[26] El-Sawi S, Ibrahim M, Ali A. In Vitro Cytotoxic, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Essential Oil of Leaves of Laurus nobilis L. Grown in Egypt and its Chemical Composition. *Med Aroma Plant Sci Biotechnol* 2009; 3(1): 16-23.

[27] Nosrati M, Behbahani M. In vitro and in silico antibacterial activity of prangos¬ ferulacea (l.) lindl and prangos uloptera dc, and their mutagenicity in the ames test. *J Microbiol, Biotechnol Food Sci 2016; 6(3): 930.*

[28] Nosrati M, Behbahani M. In Vitro and in Silico Evaluation of Antibacterial Effect of Methanolic Extracts of Prangos Ferulacea on Single and Biofilm Structure of Streptococcus Mutans. *SSU_Journals* 2016; 23(11): 1049-62.

[29] Nosrati M, Shakeran Z, Shakeran Z. In Silico Screening Hepatitis B Virus Dna Polymerase Inhibitors From Medicinal Plants. Arak Med Univ *J* 2017; 20(5): 89-102. [Farsi]

[30] Hussein NNA, Daddam JR, Prasad EM, Naidu N. Evaluation of novel curcumin derivatives against methicillin resistant staphylococcus aureus (mrsa). *Int J Appl Biol Pharm* 2017; 8(3): 111-20.

[31] Lim D, Strynadka NC. Structural basis for the β lactam resistance of PBP2a from methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Nat. Struct. Mol. Biol* 2002; 9(11): 870.

[32] Pieper U, Hayakawa K, Li Z, Herzberg O. Circularly permuted β-lactamase from Staphylococcus aureus PC1. *Biochemistry* 1997; 36(29): 8767-74.

[33] Herzberg O, Moult J. Bacterial resistance to beta-lactam antibiotics: crystal structure of beta-lactamase from Staphylococcus aureus PC1 at 2.5 A resolution. *Science* 1987; 236(4802): 694-701.

[34] Roper DI, Huyton T, Vagin A, Dodson G. The molecular basis of vancomycin resistance in clinically relevant Enterococci: crystal structure of D-alanyl-D-lactate ligase (VanA). *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97(16): 8921-5.

[35] Bussiere DE, Pratt SD, Katz L, Severin JM, Holzman T, Park CH. The structure of VanX reveals a novel amino-dipeptidase involved in mediating transposon-based vancomycin resistance. *Mol Cell* 1998; 2(1): 75-84.

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

Z. Shakeran[1], Z. Shakeran[2] M. Nosrati[3]

Received: 08/07/2018 Sent for Revision: 22/10/2018 Received Revised Manuscript: 01/01/2019 Accepted: 02/01/2019

Background and Objectives: Currently infections caused by *Staphylococcus aureus* have increased and raised antibiotic resistant isolates. Therefore, lots of studies have been done to introduce novel anti-*S.aureus* compounds especially natural originated constitutes. Hence, this study aimed to determine bioinformatics screening of novel inhibitors of antibiotic resistance-associated proteins in *S.aureus* from medicinal plants.

Material and Methods: Firstly, in this descriptive study, three-dimension structure of a set of phytochemicals from three medicinal plants including *Ferulago angulat*, *Scrophularia striata*, *Laurus nobilis* were retrieved from PubChem database. Then, three-dimension structure of four antibiotic resistance-associated proteins including β-lactamase, penicillin binding protein 2A (PBP2a), Vancomycin A (VanA) and D-alanyl-D-alanine dipeptidase (VanX) were obtained from Protein Data Bank. Finally, the ability of the selected phytocompounds for inhibition of the mentioned antibiotic resistance-associated proteins was investigated using molecular docking method by iGemdock 2.1 software.

Results: The results showed that most of the tested compounds had appropriate interaction to all the studied proteins especially to VanX. The results also revealed that Bis (2-ethylhexyl) phthalate and Palmitic acid had strongest interactions to all the tested proteins.

Conclusion: The results of this study showed that Bis (2-ethylhexyl) phthalate and Palmitic acid found in the surveyed medicinal plants are good candidates for more in vitro and in vivo studies about anti-bacterial activity against antibiotic resistant *S. aureus.*

Keywords: Staphylococcus aureus, Antibiotic resistance, Medicinal plants, Bioinformatics.

Funding: None declared.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: None declared.

How to cite this article: Shakeran Z, Shakeran Z, Nosrati M. 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. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2019; 18 (2): 177-92. [Farsi]

1- MSc Student of Biochemistry, Dept. of Biology, Faculty of Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran ORCID: 0000-0003-2423-6387
2- PhD Student of Nanobiotechnology, Dept. of Biotechnology, Faculty of Advanced Sciences and Technologies, University of Isfahan, Isfahan, Iran, ORCID: 0000-0002-6829-870X
3- PhD Student of Nanobiotechnology, Dept. of Biotechnology, Faculty of Advanced sciences and Technologies, University of Isfahan, Isfahan, Iran, ORCID: 0000-0002-8525-5445
(Corresponding Author) Tel: (031) 33448835, Fax: (031) 33448835, E-mail: Mokhtar.nosrati@ast.ui.ac.ir