Applied molecular biology
Vol.4, issu.8, Autumn. 2025
pp.5-18

Molecular Docking Study of Two Plant-Derived Compounds, *p-Cuminaldehyde* and *Trans-Anethole*, targeting β-Lactamase Enzymes produced in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*

Mahdi Rezaverdinejad[1], **Javid Taghinejad**[1*]
1.MS.c, Department of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran.
* Corresponding author: jataghinejad@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3333-267X

Article history:
Received: 30/10/2025 Revised: 01/12/2025 Accepted: 17/12/2025

Abstract
The increasing prevalence of antibiotic resistance among Gram-negative bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* has highlighted the urgent need to identify novel inhibitory compounds against key molecular targets. Drug resistance is a global problem, and the rate of resistance is growing in developing countries, constantly creating treatment problems in hospitals. By building a culture and following the advice of medical experts and microbiologists, we can benefit from the occurrence of deaths caused by drug-resistant infections. In the present study, the molecular interactions of two plant-derived compounds, *p-cuminaldehyde* and *trans-anethole*, with β-lactamase enzymes from these bacterial species were investigated using molecular docking analysis. The three-dimensional structures of the target enzymes were retrieved from the Protein Data Bank and subjected to appropriate preparation prior to docking simulations, which were performed using the HDOCK server. The results demonstrated that both compounds were capable of occupying the active site of the enzymes, and the negative binding energy values indicated a favorable affinity of these ligands toward the target sites. However, the findings of this study are limited to computational predictions, and further in vitro and in vivo experimental investigations are required to validate the biological efficacy of these compounds.

Keywords: Molecular docking; β-lactamase; *trans-anethole*; *p-cuminaldehyde*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Acinetobacter baumannii*.

زیست‌شناسی مولکولی کاربردی
سال چهارم/ شماره ۸/ پاییز ۱۴۰۴
صفحات ۵-۱۸

مطالعه داکینگ مولکولی دو ترکیب گیاهی p-Cuminaldehyde و Trans-Anethole بر روی آنزیم بتالاکتاماز تولید شده در سودوموناس آئروژینوزا و اسینتوباکتر بومانی

مهدی رضاوردی‌نژاد،[1] جاوید تقی‌نژاد[1*]
۱. کارشناسی‌ارشد ،گروه میکروبیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.
* نویسنده مسئول: ORCID: 0000-0003-3333-267X, jataghinejad@gmail.com
تاریخ بارگزاری: ۱۴۰۴/۰۸/۰۸ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۰۹/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۹/۲۶

چکیده

افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌های گرم منفی نظیر سودوموناس آئروژینوزا و اسینتوباکتر بومانی، ضرورت شناسایی ترکیبات مهارکننده جدید علیه اهداف مولکولی کلیدی را برجسته کرده است. در این مطالعه، برهم‌کنش دو ترکیب گیاهی p-cuminaldehyde و trans-anethole با آنزیم بتالاکتاماز این دو باکتری، به‌کمک داکینگ مولکولی مورد بررسی قرار گرفت. ساختار سه‌بعدی آنزیم‌های هدف از پایگاه داده Protein Data Bank استخراج و پس از آماده‌سازی، فرایند داکینگ با استفاده از سرور HDOCK انجام شد. نتایج نشان داد هر دو ترکیب توانایی قرارگیری در ناحیه فعال آنزیم را دارند و مقادیر انرژی اتصال منفی بیانگر تمایل اتصال مناسب این لیگاندها به جایگاه هدف است. بااین‌حال، تحلیل نتایج صرفاً در چارچوب پیش‌بینی‌های محاسباتی انجام شده و برای تأیید اثربخشی زیستی این ترکیبات، انجام مطالعات آزمایشگاهی تکمیلی ضروری است.

کلمات کلیدی: داکینگ مولکولی، بتالاکتاماز، ترانس آنتول، پاراکومینالدهید، سودوموناس آئروژینوزا، اسینتوباکتر بومانی.

مقدمه

سودوموناس‌ها باسیل‌های گرم منفی، هوازی یا بی‌هوازی اختیاری با اندازه متوسط و از نظر نوع تغذیه متفاوت می‌باشند. آن‌ها با داشتن یک یا چند تاژک قطبی متحرک بوده، کاتالاز و اکسیداز مثبت داشته و بعضی از گونه‌ها رنگدانه محلول در آب تولید می‌کنند.[۱] این ارگانیسم‌ها آزاد زی بوده و به‌طور وسیع در خاک و آب یافت می‌شوند. سودوموناس آئروژینوزا از نظر ایجاد بیماری در انسان و حیوان اهمیت قابل‌ملاحظه‌ای دارد. زیستگاه طبیعی این میکروارگانیسم در آب، خاک و گیاهان در حال فساد بوده و موجب طیف وسیعی از عفونت‌ها می‌شود. سودوموناس آئروژینوزا همچنین ممکن است بر روی پوست و غشاهای مخاطی و مدفوع یافت شود.[۲]

سودوموناس آئروژینوزا به‌طور وسیعی در طبیعت انتشار دارد و به‌طور شایع در محیط‌های مرطوب در بیمارستان‌ها وجود دارد. با این‌که سودوموناس آئروژینوزا جزء میکروبیوم طبیعی بدن انسان نیست، اما می‌تواند در قسمت‌های مختلف بدن انسان مثل غشاهای مخاطی، مجاری تنفسی و مجرای گوارش کلونیزه شود. این باکتری در انسان موجب عفونت‌های ادراری، ریوی، زخم، سوختگی، پوست، گوش میانی و مننژیت نیز می‌شود.[۳]

حیوانات حساس در مقابل سودوموناس آئروژینوزا شامل اسب، گاو، سگ و گربه، طیور، مینک و گوسفند است. در اغلب حیوانات موجب عفونت‌های زخم، تشکیل آبسه، اسهال، عفونت‌های گوش و عفونت‌های ادراری می‌شود و از لحاظ دامپزشکی حائز اهمیت است.[۲]

در دهه‌های گذشته اسینتوباکتر بومانی به‌عنوان پاتوژن مهم بیمارستانی در سطح جهان ظاهر شده است. اهمیت بالینی آن با توجه به مکانیسم مقاومت دارویی که کسب کرده است، اهمیت بالایی دارد که این ارگانیسم را به یکی از موفق‌ترین باکتری مقاوم به چند دارو تبدیل کرده است. مقاومت دارویی به‌عنوان یک پدیده مهم و محرک با افزایش هزینه‌ها برای سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی در سراسر جهان ظاهر شده است. در سال‌های اخیر به‌دلیل طولانی مدت بستری شدن و درمان، با عوارض مرگ‌ومیر و افزایش هزینه‌ها مرتبط بود.[۴]

اسینتوباکتر بومانی متعلق به خانواده موراکسلا بوده و یک باکتری گرم منفی است که به‌طور عمده باعث عفونت‌های بیمارستانی می‌شود. این عفونت‌ها متنوع هستند و ممکن است شامل پنومونی اکتسابی و مرتبط یا ونتیلاتور، عفونت‌های دستگاه ادراری، مننژیت، باکتریمی، عفونت‌های گوارشی، پوست و زخم شود.[۵]

امروزه مقاومت آنتی‌بیوتیکی میکروگانیسم‌ها به یک چالش مهم جهانی تبدیل شده است و یکی از معضلات بهداشتی و درمانی در درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌ها می‌باشد. با توجه به این‌که سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک در انواع باکتری‌ها رو به افزایش است، لذا انتخاب آنتی‌بیوتیک مناسب در درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های MDR و XDR بسیار ضروری است؛ بنابراین بعد از جداسازی و شناسایی نوع باکتری از نمونه‌های بالینی، انجام آزمون آنتی‌بیوگرام ضروری است.[۶] با توجه به مقاومت چند دارویی در هر دو باکتری گرم منفی سودوموناس آئروژینوزا و اسینتوباکتر بومانی، مطالعه‌ای را به‌صورت بیوانفورماتیکی برای ارزیابی ماده‌های موثره گیاهی بر روی این باکتری را طراحی کنیم که هدف از این مطالعه بررسی داکینگ مولکولی دو ترکیب گیاهی p-cuminaldehyde و Trans–anethole برای سودوموناس آئروژینوزا و اسینتوباکتر بومانی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

نوع و طراحی پژوهش

این مطالعه یک پژوهش محاسباتی (In silico) است که با هدف بررسی برهم‌کنش مولکولی دو ترکیب گیاهی *p*-cuminaldehyde و trans-anethole با آنزیم‌های بتالاکتاماز باکتری‌های سودوموناس آئروژینوزا و اسینتوباکتر بومانی انجام شد. داکینگ مولکولی به‌عنوان روشی رایج در غربالگری اولیه ترکیبات زیست‌فعال و پیش‌بینی الگوی اتصال لیگاند-پروتئین برای ارزیابی پتانسیل مهاری ترکیبات مورد استفاده قرار گرفت.

انتخاب و مشخصات ساختاری آنزیم‌های هدف

ساختار سه‌بعدی کریستالی آنزیم‌های بتالاکتاماز از پایگاه داده Protein Data Bank

(PDB) استخراج شد. برای سودوموناس آئروژینوزا، ساختار AmpC β-lactamase متعلق به کلاس C بتالاکتامازها ((Ambler classification با کد PDB ID: 4GZB انتخاب شد. برای اسینتوباکتر بومانی، ساختار OXA-58 β-lactamase متعلق به کلاس D (oxacillinase-type) با کد PDB ID: 4Y0O مورد استفاده قرار گرفت. انتخاب این ساختارها براساس کامل‌بودن ناحیه کاتالیتیکی، وضوح مناسب ساختار کریستالی و گزارش‌های پیشین مبنی بر نقش کلیدی آن‌ها در مقاومت آنتی‌بیوتیکی انجام شد.

براساس طبقه‌بندی ساختاری که بیش از یک مرجع علمی معتبر آن را تأیید کرده، β-lactamases به ۴ کلاس اصلی تقسیم می‌شوند؛ جدول ۱ کلاس‌های بتالاکتاماز را نشان می‌دهد.

جدول ۱. کلاس‌های بتالاکتاماز

کلاس	نوع مرکز فعال	مثال در باکتری‌های گرمJ منفی
A	Serine (S)	TEM, SHV, CTX-M
B	Metallo-β-lactamase (Zn-dependent)	IMP, VIM, NDM
C	Serine cephalosporinase	AmpC (مثلاً *P. aeruginosa* AmpC)
D	Oxacillinase (OXA-type)	OXA-58, OXA-24, OXA-14

در سودوموناس آئروژینوزا PAO1، بتالاکتامازهای کلاس A, C و D گزارش شده‌اند، از جمله AmpC (کلاس C) و OXA- نوع (کلاس D)[۷] در اسینتوباکتر بومانی نیز خانواده‌های Class C و Class D به‌ویژه OXAهای کارباپنم ـهیدرولیزه‌کننده اهمیت بالایی دارند.[۸]

آماده‌سازی اولیه ساختار پروتئین

ساختارهای پروتئینی دریافت شده از PDB با استفاده از نرم‌افزار Discovery Studio پردازش شدند. در این مرحله، تمامی مولکول‌های آب، یون‌ها، لیگاندهای هم‌بلور و سایر اجزای غیرپروتئینی حذف شدند تا از ایجاد تداخل در فرایند داکینگ جلوگیری شود. سپس زنجیره‌های غیرضروری حذف و تنها زنجیره اصلی حاوی ناحیه فعال آنزیم حفظ

شد. فایل نهایی پروتئین‌ها با فرمت PDB ذخیره و برای مراحل بعدی آماده‌سازی مورد استفاده قرار گرفت.

انتخاب و آماده‌سازی لیگاندها

ترکیبات p-cuminaldehyde و trans-anethole به‌عنوان لیگاندهای مورد مطالعه انتخاب شدند. ساختار شیمیایی این ترکیبات از پایگاه داده PubChem استخراج شد. ساختارهای دوبعدی لیگاندها با استفاده از نرم‌افزار HyperChem ترسیم و سپس تحت فرایند بهینه‌سازی انرژی قرار گرفتند تا پایدارترین کانفورماسیون فضایی آن‌ها حاصل شود. این مرحله با هدف کاهش تنش‌های ساختاری و افزایش دقت پیش‌بینی‌های داکینگ انجام شد. ساختارهای بهینه‌شده با فرمت مناسب برای داکینگ ذخیره شدند.

آماده‌سازی نهایی پروتئین برای داکینگ

برای آماده‌سازی نهایی پروتئین‌ها، فایل‌های اصلاح‌شده در نرم‌افزار UCSF Chimera بارگذاری شدند. فرایند Dock Prep شامل افزودن اتم‌های هیدروژن، اصلاح بارهای جزئی و تنظیم وضعیت پیوندها انجام گرفت. سپس ساختار پروتئین‌ها تحت کمینه‌سازی انرژی (Energy Minimization) قرار داده شدند تا به یک وضعیت پایدار هندسی برسند. این مرحله نقش مهمی در بهبود دقت پیش‌بینی نحوه اتصال لیگاند به جایگاه فعال آنزیم ایفا می‌کند.

تعریف جایگاه فعال و نوع داکینگ

داکینگ مولکولی به‌صورت هدفمند (site-directed docking) انجام شد. جایگاه فعال آنزیم‌ها براساس اطلاعات ساختاری موجود در ساختارهای مرجع PDB و حضور باقی‌مانده‌های کاتالیتیکی کلیدی گزارش شده در مطالعات قبلی تعریف شد. برای AmpC β-lactamase، ناحیه فعال شامل باقی‌مانده‌های سرین و اسیدآمینه‌های درگیر در هیدرولیز حلقه -βلاکتام در نظر گرفته شد. در مورد OXA-58 β-lactamase، جایگاه فعال براساس باقی‌مانده‌های مشخصه oxacillinase-type تعریف شد.

انجام داکینگ مولکولی و پارامترها

داکینگ مولکولی بین لیگاندها و آنزیم‌های هدف با استفاده از سرور آنلاین HDOCK انجام شد. فایل‌های آماده شده پروتئین و لیگاند به سرور بارگذاری شدند و فرایند داکینگ با تنظیمات پیش‌فرض سرور اجرا شد. برای هر لیگاند، چندین حالت اتصال تولید شد که نمایانگر کانفورماسیون‌های مختلف لیگاند در جایگاه فعال آنزیم بودند. از میان مدل‌های تولید شده، ۱۰ مدل برتر براساس امتیاز داکینگ و انرژی اتصال انتخاب شدند.

تحلیل، انتخاب مدل نهایی و اعتبارسنجی نتایج

مدل‌های منتخب داکینگ با استفاده از نرم‌افزار Discovery Studio و سرور PDBsum Generate مورد تحلیل قرار گرفتند. معیارهای ارزیابی شامل انرژی اتصال، موقعیت قرارگیری لیگاند در جایگاه فعال، نواحی مجاز و غیرمجاز اتصال (Most Favoured و Disallowed Regions) و نوع برهم‌کنش‌های مولکولی از جمله پیوندهای هیدروژنی، برهم‌کنش‌های هیدروفوبی و تعاملات π-π بود. مدل نهایی برای هر لیگاند براساس ترکیبی از کمترین انرژی اتصال و الگوی برهم‌کنش مولکولی منطقی و سازگار با نقش بیوشیمیایی جایگاه فعال انتخاب شد. اعتبارسنجی نتایج به‌صورت کیفی و با مقایسه الگوی اتصال لیگاندها با ویژگی‌های ساختاری شناخته شده آنزیم‌های بتالاکتاماز انجام گرفت. تفسیر نتایج صرفاً در چارچوب پیش‌بینی‌های محاسباتی صورت پذیرفت و از تعمیم مستقیم آن‌ها به کاربردهای بالینی اجتناب شد.

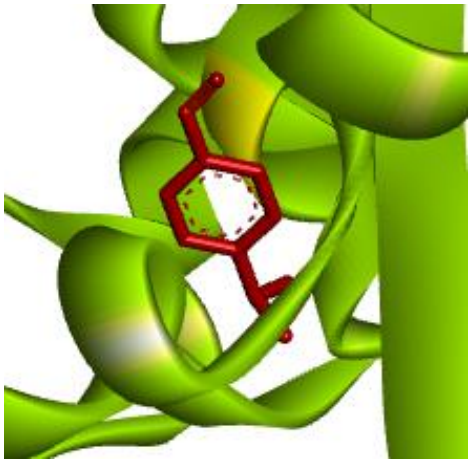
نتایج

نتایج حاصل از داکینگ مولکولی با استفاده از نرم‌افزار Discovery Studio پس از انجام فرایند داکینگ توسط سرور HDOCK مورد تحلیل قرار گرفت. تحلیل‌ها شامل بررسی موقعیت قرارگیری لیگاندها در جایگاه فعال آنزیم، انرژی اتصال و نوع برهم‌کنش‌های مولکولی بین لیگاند و پروتئین هدف بود.

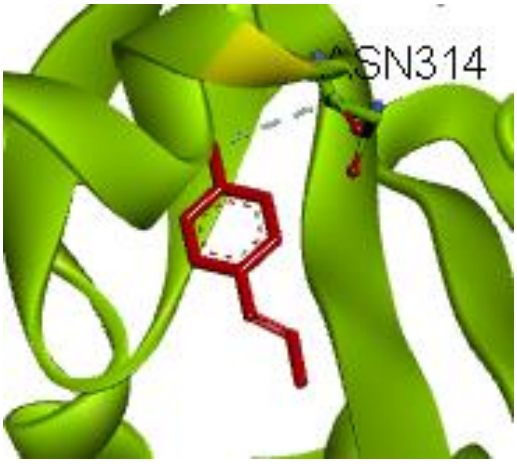
داکینگ ترکیبات با آنزیم بتالاکتاماز سودوموناس آئروژینوزا

براساس نتایج به‌دست‌آمده، ترکیب p-cuminaldehyde در جایگاه فعال آنزیم بتالاکتاماز سودوموناس آئروژینوزا قرار گرفت، اما هیچ پیوند هیدروژنی مستقیمی با باقی‌مانده‌های اسیدآمینه‌ای فعال آنزیم ایجاد نکرد. بااین‌حال، انرژی اتصال این ترکیب برابر با ۹۵/۸۶- گزارش شد که نشان‌دهنده تمایل ترمودینامیکی مناسب برای اتصال به ناحیه فعال آنزیم است (شکل ۱).

در مقابل، ترکیب trans-anethole علاوه بر قرارگیری مناسب در جایگاه فعال آنزیم، یک پیوند هیدروژنی پایدار با باقی‌مانده ASN314 ایجاد کرد. انرژی اتصال این ترکیب برابر با ۹۳/۶۵- به‌دست آمد (شکل ۲). وجود پیوندهای هیدروژنی در کنار انرژی اتصال منفی بیانگر پایداری نسبی کمپلکس لیگاند-پروتئین در مقایسه با p-cuminaldehyde است. به‌طور کلی، در میان دو ترکیب مورد بررسی برای سودوموناس آئروژینوزا، trans-anethole به‌دلیل ایجاد برهم‌کنش‌های مولکولی مؤثرتر، الگوی اتصال مطلوب‌تری نسبت به p-cuminaldehyde نشان داد.



شکل ۱. نمای داکینگ p-cuminaldehyde در جایگاه فعال آنزیم بتالاکتاماز سودوموناس آئروژینوزا

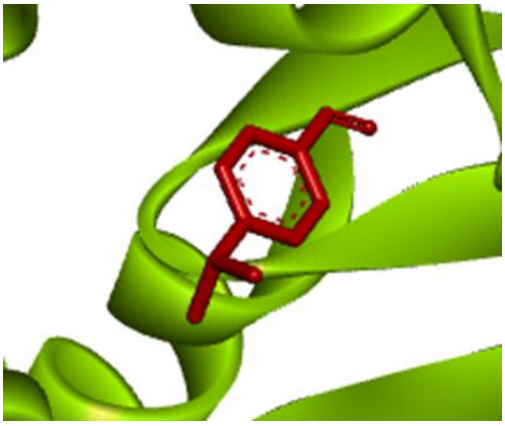


شکل ۲. نمای داکینگ trans-anethole در جایگاه فعال آنزیم بتالاکتاماز سودوموناس آئروژینوزا

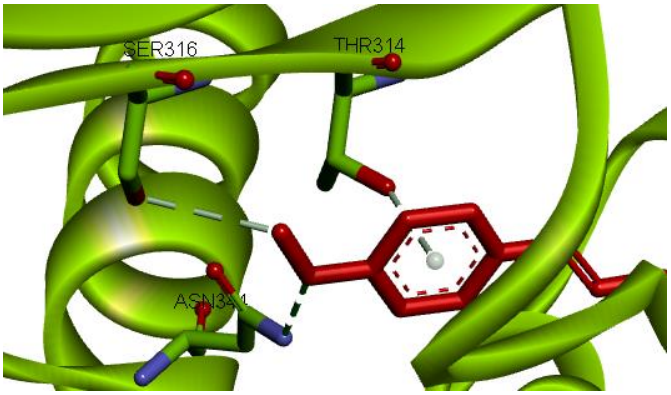
داکینگ ترکیبات با آنزیم بتالاکتاماز اسینتوباکتر بومانی

نتایج داکینگ مولکولی برای آنزیم بتالاکتاماز اسینتوباکتر بومانی نشان داد که ترکیب p-cuminaldehyde در جایگاه فعال آنزیم قرار گرفته است، اما مشابه نتایج مشاهده شده در سودوموناس آئروژینوزا پیوند هیدروژنی مستقیمی با باقی‌مانده‌های اسیدآمینه‌ای فعال ایجاد نکرد. انرژی اتصال این ترکیب برابر با ۸۶/۷۰- گزارش شد (شکل ۳).

در مقابل، ترکیب trans-anethole الگوی اتصال پایدارتری را نشان داد و سه پیوند هیدروژنی با باقی‌مانده‌های ASN344، SER316 و THR314 ایجاد کرد. انرژی اتصال این ترکیب برابر با ۸۱/۶۹- به‌دست آمد (شکل ۴). افزایش تعداد پیوندهای هیدروژنی می‌تواند نقش مهمی در تثبیت کمپلکس لیگاند-آنزیم ایفا کند و نشان‌دهنده برهم‌کنش مولکولی قوی‌تر این ترکیب با آنزیم هدف است. براساس این یافته‌ها، trans-anethole در مقایسه با p-cuminaldehyde، پتانسیل بالاتری برای برهم‌کنش با آنزیم بتالاکتاماز اسینتوباکتر بومانی از خود نشان داد.



شکل۳. نمای داکینگ p-cuminaldehyde در جایگاه فعال آنزیم بتالاکتاماز اسینتوباکتر بومانی



شکل ۴. نمای داکینگ trans-anethole در جایگاه فعال آنزیم بتالاکتاماز اسینتوباکتر بومانی

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه محاسباتی نشان داد که هر دو ترکیب گیاهی p-cuminaldehyde و trans-anethole قادر به برهم‌کنش با جایگاه فعال آنزیم بتالاکتاماز در هر دو باکتری سودوموناس آئروژینوزا و اسینتوباکتر بومانی هستند؛ هرچند الگوی اتصال و نوع برهم‌کنش‌های مولکولی آن‌ها متفاوت بود. در هر دو گونه باکتری، ترکیب trans-anethole به‌واسطه ایجاد پیوندهای هیدروژنی پایدارتر و موقعیت‌یابی مناسب‌تر در جایگاه فعال آنزیم، عملکرد محاسباتی بهتری نسبت به p-cuminaldehyde نشان داد.

یافته‌های حاضر با نتایج گزارش‌شده توسط میرزائی و همکاران هم‌راستا است؛

به‌طوری که در مطالعه آن‌ها نیز ترکیبات طبیعی مختلف از جمله آلکالوئیدها، فلاونوئیدها، فنل‌ها و ترپن‌ها توانایی اتصال به جایگاه فعال آنزیم بتالاکتاماز را نشان دادند و تعداد پیوندهای هیدروژنی به‌عنوان یکی از عوامل مؤثر در پایداری کمپلکس لیگاند ـآنزیم مطرح شد. در مطالعه مذکور، فلاونوئیدها با بیشترین تعداد پیوند هیدروژنی، قوی‌ترین مهارکننده محاسباتی گزارش شدند؛ درحالی‌که ترکیبات با پیوندهای کمتر، پایداری اتصال کمتری داشتند.[۹]

همچنین نتایج مطالعه شهبازی و موسوی در زمینه مهار آنزیم گلوکوزیل‌ترانسفراز نشان می‌دهد که افزایش تعداد پیوندهای هیدروژنی می‌تواند به بهبود پایداری کمپلکس لیگاندـآنزیم منجر شود. این الگو در مطالعه حاضر نیز مشاهده شد، به‌طوری که trans-anethole با ایجاد پیوندهای هیدروژنی بیشتر، اتصال پایدارتری به آنزیم‌های بتالاکتاماز هر دو باکتری نشان داد.[۱۰]

در مطالعه زارع و همکاران که با هدف بررسی داکینگ مولکولی ترکیبات زیستی گیاه آویشن باغی (Thymus vulgaris L.) با آسپارتیل پروتئاز ترشحی ۵- کاندیدا آلبیکنس انجام شد. نتایج این مطالعه نشان داد که انرژی اتصال ترکیبات آویشن به جایگاه فعال آنزیم SAP-5 از ۹/۹- تا ۳/۴- متغیر مشاهده شد. بیشترین تمایل اتصال به جایگاه فعال این آنزیم مربوط به ۳ ترکیب Eriodictin, Taxifolin و Ellagic Acid بود. سه ترکیب منتخب با استفاده از سرور آنلاین SwissADME نشان‌دهنده خواص دارویی امیدوارکننده این ترکیبات بود. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که از میان ۲ ترکیب *trans*-anethole و p-cuminaldehyde ، ترکیب trans-anethole با ایجاد پیوند هیدروژنی بیشتر و برهم‌کنش بهتر به آنزیم بتالاکتامازی در هر دو باکتری سودوموناس آئروژینوزا و اسینتوباکتر بومانی را نشان داد و با توجه انتخاب ترکیبات گیاهی مؤثر برای حذف میکروارگانیسم در هر دو مطالعه صورت‌گرفته نظر همسویی را دارند.[۱۱]

نصرتی و بهبهبانی در مطالعه خود با داکینگ مولکولی آنزیم پروتئاز ویروس HIV-1 با ترکیبات تری‌ترپنوئیدی با منشأ گیاهی و قارچی را انجام دادند. نتایج این مطالعه نشان داد که محل برهم‌کنش ترکیبات تری‌ترپنی همانند داروهای استاندارد، سه ناحیه حفاظت شده و کاتالیتیکی دومین مرکزی، فلاپ و دومین انتهای کربوکسیل خصوصاً

اسـید آمینـه‌های Asp30-Gly27-Ala28-Asp25 و ASP29 واقـع در جایگـاه فعـال پروتئاز HIV-1 می‌باشد. همچنـین بررسـی برهم‌کنش‌هـای ایـن نـواحی نشـان داد کـه استحکام میان کنش‌های ایجاد شده در این مناطق ارتباط مستقیمی با مقادیر IC50 این ترکیبات دارد. نتایج مطالعه حاضر هم نشان داد بهترین ترکیب با اتصال پیوند هیدروژنی قوی، ترکیب trans-anethole برای هر دو باکتری مورد بررسی می‌باشد. هـر دو مطالعـه به‌خاطر استفاده از ترکیبات گیاهی هم‌راستا است.[۱۲]

مطالعه انجام شده توسط کلهر و سیروسی با هدف بررسی داکینگ مولکولی ترکیبات فنازینی برای مهار آنزیم کارباپنماز OXA-48 نشان داد که مهم‌ترین پیوندهای درگیر در اتصالات ترکیبات فنازین‌ها با آنزیم کارباپنماز OXA-48، اتصالات هیدروفوبی بودنـد. در میان تمام ترکیبات مورد مطالعه، بهترین ترکیب حاصـل از نتـایج داکینـگ مربـوط بـه Aotaphenazine، PhenazinolinE و BaraphenazineD بود و همچنین در نتایج ارائـه شده در مطالعه حاضر بـرای مهـار آنـزیم بتالاکتامـازی تولیـد شـده توسـط دو بـاکتری سودوموناس آئروژینوزا و اسینتوباکتر بومانی با ترکیبات گیاهی نشـان داد کـه ترکیبـات گیاهی هم می‌تواند جزء داروهای امیدوارکننده با آینده‌بینی بهتری را داشته باشد.[۱۳]

با وجود انرژی‌های اتصال منفی و الگوهای برهم‌کنش مناسب، باید توجه داشـت کـه نتایج داکینگ مولکولی به‌تنهایی برای اثبات مهار آنزیمی یـا معرفـی ترکیبـات بـه‌عنوان داروی بالقوه کافی نیستند. داکینگ مولکولی ابزاری برای پیش‌بینـی اولیـه و غربـالگری ترکیبات محسوب می‌شود و نتایج آن باید با مطالعـات آزمایشـگاهی in vitro و in vivo تأیید شوند؛ بنابراین یافتـه‌های ایـن پـژوهش صـرفاً نشـان‌دهنده پتانسـیل بـرهم‌کنش مولکولی این ترکیبات با آنزیم هدف بوده و نباید به‌صورت مستقیم به اثربخشی درمـانی تعمیم داده شوند. در مجموع، این مطالعه نشان می‌دهد که trans-anethole نسـبت بـه p-cuminaldehyde الگوی اتصال پایدارتر و برهم‌کنش مؤثرتری با آنـزیم بتالاکتامـاز در هر دو باکتری مورد بررسی دارد و می‌تواند به‌عنوان یک گزینه مناسـب بـرای مطالعـات آزمایشگاهی بعدی در نظر گرفته شود. انجام بررسی‌های ساختاری دقیـق‌تر، آزمون‌هـای مهار آنزیمی، مطالعات سمیت و ارزیابی‌های زیستی می‌تواند به روشن شدن نقش واقعی این ترکیبات در مقابله با مقاومت آنتی‌بیوتیکی کمک کند.

منابع

1. Taghinejad, J., Hosseinzadeh, M., Molayi Kohneshahri, S., Javan Jasor, V. (2017). "Pseudomonas aeruginosa: A biological review". *Laboratory and Diagnosis*, 8(34):67–82. [in Persian]
2. Carter, G.R., Cole Jr, J.R. (2012). *Diagnostic procedure in veterinary bacteriology and mycology*, Academic Press.
3. Melter, O., Castelhano, R. (2019). *The MicroBook*: Clinical Microbiology for Medical Students: Charles University in Prague, Karolinum Press.
4. Rafighi, D., Taghinejad, J. (2022). "Review on Pathogenicity and Drug-Resistance Mechanisms at Acinetobacter Baumannii". *Paramedical Sciences and Military Health*, 2022; 17(3):65–75. [in Persian]
5. Rafighi, D., Anzabi, Y. (2024). "Frequency of OXA-48 and OXA-23 Genes in Strains Resistant to Cephalosporins and Carbapenem Antibiotics in Acinetobacter baumannii Isolated from One of the Public Hospitals in Tabriz, Iran", *Journal of Medical Council of Islamic Republic of Iran*, 42(3):22-31. [in Persian]
6. Taghinejad, J., Barati, B., Sadeghi, A. (2018). "A study of the drug resistance pattern of Group B Streptococcus isolated from urinary samples in the city of Salmas during the year 2015", *New Cellular and Molecular Biotechnology Journal*, 8(30):79-84. [in Persian]
7. Sawa, T., Kooguchi, K., Moriyama, K. (2020). "Molecular diversity of extended-spectrum β-lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance". *Journal of intensive care*, 8(1):13.
8. Yoon, E.J., Jeong, S.H. (2021). "Class D β-lactamases". *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 76(4):836-64.
9. Mirzaei, F., Rezavardinejad, M., Taghinejad, J., Mirzaei, H. (2024). Bioinformatic study of the effect of alkaloid, flavonoid, fenol and terpene compounds in beta-lactamase enzyme inhibition. The 11th National Conference of Modern Studies and Researches in the Field of Biology and Natural Sciences of Iran, Tehran. [in Persian]
10. Shahbazi, F., Mousavi, S. (2023). Bioinformatics study of the effects of xyliton, benzoic acid, catechin, heptanone, chlorhexidine and allicin compounds in inhibiting glucosyltransferase enzyme in order to treat dental caries. The 9th National Conference of Modern Studies and Researches in the Field of Biology and Natural Sciences of Iran, Tehran. [in persian]
11. Zare, M, Razmara, J., Parvizpour, S., Barzegari, A.M. (2024). "Molecular Docking of Thymus Vulgaris Biochemical Against Candida Albicans Secreted Aspartyl Protease 5 to Find Possible Inhibitory Compounds". *Armaghane Danesh*; 29(4):610-27. [in Persian]
12. Nosrati, M., Behbahani, M. (2015). "Molecular docking study of HIV-1 protease with triterpenoides compounds from plants and mushroom". *Arak Uni Med Sci J*, 18(3):67-79. [in Persian]
13. Kalhor, H., Siroosi, M. (2025). "Identification of Phenazines with Potential Inhibitory Activity against OXA-48 Carbapenemase by Using Molecular Docking Approach to Combat Antibiotic Resistance". *J Shahid Sadoughi Uni Med Sci*, 33(6): 9124-34. [in Persian]