JWPU
Journal of Al-Wataniya Private University
ISSN: 3105-2150

Volume (1) Number (1)
Available at: https://wpu.edu.sy/wpuj/index.php/wpuh/en

Studying the effect of some compounds found in some essential oils on the penicillin-binding protein in Staphylococcus aureus, using molecular docking

Dr. Hani Salim [1,*], Thanaa Mourad [2], Raghad Al-kurdi [1], Dima almir [1], Roaa Al-Saleh [1]

ABSTRACT

Staphylococcus aureus is one of the main causes of skin and soft tissue infections. Due to the indiscriminate use of antibiotics and the increase in resistance to them, we have an urgent need to discover new antibiotics. Therefore, we turned to studying essential oils, as they are one of the most important modern natural treatments that have proven effective in combating many diseases. Conducting a statistical reference study on some compounds found in some essential oils, where 89 compounds extracted from 45 essential oils were selected, and they were studied using modern pharmaceutical techniques, including molecular docking, then these compounds were studied according to Lapinski's rules and Weber's rules, which are rules that express bioavailability and drug kinetics. (Absorption, distribution, metabolism, excretion). In this research, the penicillin-binding protein PBP-4 of Staphylococcus aureus was targeted with some compounds found in some essential oils, and their effectiveness was evaluated computationally using molecular modeling. The computer study was conducted using two programs IGemDock and Argus Lab. The results of molecular modeling showed that the compounds Gastrodin, Oleanolic acid, Apigenin, Stearic acid, and Oleic acid binding energies estimated as follows: -108.91, -100.55, -99.51, -97.77, -90.52, may be potential targets for penicillin-binding protein PBP-4.

KEYWORDS: Staphylococcus Aureus, Essential Oils, Molecular Modeling, Docking, Transpeptidase.

Submitted on April 25, 2023; Revised on May 16, 2023; Accepted on May 31, 2023.
© 2023 Al-Wataniya Private University. This work is licensed under the Creative Commons Attribution–NonCommercial–NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license.

1 Faculty of Pharmacy, Al-Wataniya Private University, Hama, Syria.
2 Faculty of Pharmacy, Aleppo University, Aleppo, Syria.

* Corresponding author. E-mail address: hani.salim@wpu.edu.sy

دراسة تأثير بعض المركبات الموجودة في بعض الزيوت العطرية على البروتين الرابط للبنسلين في المكورات العنقودية المذهبة باستخدام النمذجة الجزيئية

د. هاني سليم، ثناء مراد، رغد الكردي، ديما
المير، رؤى الصالح

الملخص

تعد المكورات العنقودية المذهبة من الأسباب الرئيسة المسببة للإنتانات الجرثومية عند البشر، وبسبب الاستخدام العشوائي للصادات وازدياد المقاومة عليها أصبحنا بحاجة ملحة لاكتشاف صادات حيوية جديدة ، لذلك توجهنا نحو دراسة الزيوت العطرية حيث تعد من أهم العلاجات الطبيعية الحديثة التي أثبتت فعاليتها في مكافحة الكثير من الأمراض، تم إجراء دراسة إحصائية مرجعية على بعض المركبات الموجودة في بعض الزيوت العطرية ، حيث تم انتقاء 89 مركباً مستخلص من 45 زيتاً عطرياً، وتمت دراستها باستخدام التقنيات الصيدلانية الحديثة ومنها النمذجة الجزيئية ، ثم تمت دراسة هذه المركبات وفق قواعد لابينسكي وقواعد فيبر، وهي قواعد تعبر عن التوافر الحيوي، وحركية الدواء (امتصاص، توزع، استقلاب ،إطراح).

استهدف هذا البحث البروتين الرابط للبنسلين PBP-4 لدى المكورات العنقودية المذهبة ببعض المركبات الموجودة في بعض الزيوت العطرية، وقُيمت فعاليتها حاسوبياً باستخدام النمذجة الجزيئية.

أجريت الدراسة الحاسوبية باستخدام برنامجين IGemDock and Argus Lab.، وبينت نتائج النمذجة الجزيئية أن المركبات Gastrodin، Oleanolic acid ، Apigenin، Stearic acid، Oleic acid ، التي أظهرت طاقات ارتباط تقدر ب على التتالي :108.91- ,100.55- ,99.51- ,97.77- ,90.52- ، قد تحقق أهدافا محتملة للبروتين الرابط للبنسلين PBP-4.

الكلمات المفتاحية: المكورات العنقودية المذهبة، الزيوت العطرية، النمذجة الجزيئية، الإرساء، ناقل الببتيداز.

1. مقدمة

تعد المكورات العنقودية المذهبة من الأسباب الرئيسية المسببة للإنتانات الجرثومية عند البشر، وبسبب الاستخدام العشوائي للصادات وازدياد المقاومة عليها أصبحنا بحاجة ملحة لاكتشاف صادات حيوية جديدة، لذلك توجهنا نحو دراسة الزيوت العطرية، لقد شهدت العقود الأخيرة من هذا القرن اهتماماً متزايداً بالنباتات الطبية، وبخاصة تلك التي تحتوي على الزيوت العطرية ، حيث أنها تستخدم تقليديا في الطب الشعبي لخصائصها كمضادات جرثومية وأيضا كمنشطات للجهاز المناعي (Inouye et al., 2001) ، (Shaaban et al., 2012) وحديثاً تم ترخيص الكثير من الزيوت العطرية لحفظ الأغذية ويتم دراستها لاستخدامها كبديل لعلاج الأحياء الدقيقة المقاومة للعديد من الصادات الحيوية سواء في الطب البشري أو الطب البيطري(Winska et al., 2019) ، (Man et al., 2019) وتعد الجراثيم إيجابية الجرام أكثر حساسية للزيوت العطرية من الجراثيم سالبة الجرام (Burt, 2004) ، (Chorianopoulos et al., 2004) حيث يمكن للزيوت العطرية أن تضعف بشكل مباشر غشاء الجراثيم إيجابية الجرام، مما يسبب تمزقه وعرقلة الإنزيمات وتعطيل التبادل الأيوني (Lang & Buchbauer, 2011) مما يسبب الموت الخلوي(Burt, 2004) ، (Holley & Patel, 2005) كما أنها تتمتع بأقوى الخصائص المضادة للبكتيريا لأنها تحتوي على نسبة عالية من المركبات الفينولية، مثل الكارفاكرول، والأوجينول، والثيمول (Guynot et al., 2003) ، وتمت دراستها باستخدام النمذجة الجزيئية التي تعد من أحدث التقنيات المستخدمة في تطوير الأدوية.

1.1. مشكلة البحث

انطلاقا من تطور المقاومة الجرثومية بسرعة في المكورات العنقودية المذهبة تجاه العديد من الصادات نتيجة (الاستخدام العشوائي للصادات بسبب عدم إجراء اختبار الزرع والتعرف على العامل الممرض، عدم اختيار الصاد المناسب، أخطاء في الجرعة ومدة العلاج، المشاركات الخاطئة والتداخلات الدوائية). أصبح العالم تحت مشكلة خطيرة ومتفاقمة حيث تشير التقارير الى أن عدد الوفيات السنوية الناجمة عن الأمراض المقاومة للمضادات الحيوية بحلول عام 2050 قد يصل الى 10 ملايين شخص كل عام وهذا يفوق عدد الوفيات الناجمة عن السرطان. (Jim.,2016)

2.1. هدف البحث

إيجاد مركبات طبيعية لها فعالية علاجية ضد جراثيم المكورات العنقودية المذهبة المسببة للإنتانات الجلدية على أمل أن يستخدم أحدها كمركب قائد لتكون بديلة عن الصادات وذلك من خلال تقييم فعالية 89 مركب مستخلص من 45 زيت عطري حاسوبياً باستخدام النمذجة الجزيئية.

2. الدراسات المرجعية

أجريت في السنوات الماضية العديد من الدراسات في دول مختلفة لإثبات كفاءة وفعالية الزيوت العطرية للنباتات الطبية كمضادات جرثومية:

فكانت تجارب Kim وزملائه حول فعالية بعض المكونات الأساسية للزيوت العطرية على مجموعة من السلالات الجرثومية، أثبتت النتائج فعالية مركبات الكارفاكرول، و الجيرانيول، و السيترال ، و السيترونيلال ، والليمونين اتجاه السلالات الجرثومية التالية : (Vibrio ,Listeria monocytogenes vulnificus ,Salmonella typhimurium ,E.coli) كانت هذه النتائج بشكل عام لدراسة فعالية مركبات الزيوت ولم يتم تحديد الأنواع النباتية المأخوذة منها(Kim et al., 1995).

هناك دراسة أخرى أجراها Nascimento وزملاؤه لتقييم فعالية الزيوت والمركبات الكيميائية في مقاومة الجراثيم، حيث استعمل فيها عدة أنواع نباتية للحصول على نتائج أكثر موضوعية، وكانت الأنواع المدروسة هي: الزعتر ، المريمية ، اكليل الجبل، الريحان حيث تمت دراستها على سلالات جرثومية سالبة وموجبة الغرام، وقد أظهرت النتائج أن الزيوت العطرية لها فعالية كبيرة كمركبات مضادة للجراثيم، وبالتالي يمكن استعمالها في معالجة الأمراض المعدية التي سببها جراثيم مقاومة، وهناك إمكانية لاستعمال مثل هذه الزيوت اذا كانت المضادات الحيوية فعالة بمفردها أثناء المعالجة .(Nascimento et al., 2000)

وفي دراسة قام بها Sartoratto وزملاؤه حول النشاط والتركيب المضاد للميكروبات من الزيوت المستخلصة من النباتات العطرية المستعملة في البرازيل، حيث تم الحصول على الزيوت العطرية من الأجزاء الهوائية للأنواع التالية: Aloysia,O.applii,Origanum vulgare ,M spicata ,Thymus vulgaris, Mentha piperita وقد استعملت هذه الزيوت كمضاد جرثومي، وكانت معظمها فعالة تجاه جراثيم Enterococcus faecium و Salmonella cholerasuis (Sartoratto et al., 2004). وتعد المريمية من النباتات الطبية المهمة، والتي تم التأكيد على فعاليتها من خلال دراسة أجراها Delamare وزملاؤه ، وتبين أن الزيت العطري لنوعي المريمية Salvia officinalis و Salvia triloba قد أبدى فعالية ملحوظة في إيقاف نشاط بعض أنواع الجراثيم مثل: , Klebsiella oxytoca , Bacillus cereus, Bacillus megatherium, Bacillus subtilis hydrophila,) Aeromonas (Aeromonas hydrophila, sobria (Delamare et al., 2007) كذلك تم إثبات فعالية كل من النعناع الفلفلي والزعتر ضد Staphylococcus aureus وغيرها من السلالات الجرثومية، مثل Escherichia coli وCandida albicans ، في بحث قام به Yadegarinia وزملاؤه عن تأثير النعناع والزعتر كمضادات جرثومية، وكانت فعالية زيت الزعتر أكبر من فعالية زيت النعناع . (Yadegarinia et al., 2006)

وفي بحث آخر قام به Vassiliou وزملاؤه على نباتي النعناع والزعتر، تبين أنه من الممكن أن يستعملا كمواد طبيعية حافظة للغذاء ومضادة للميكروبات (Vassiliou et al., 2023). كما اختبرت أيضا فعالية أنواع مختلفة من الزيوت العطرية المستخلصة من نباتات المريمية والنعناع والزوفا والأقحوان والأوريغانوم تجاه عدة أنواع من الجراثيم سالبة الغرام وأنواع من الجراثيم موجبة الغرام، ووجد Marinoوزملاؤه بأن الزيوت العطرية لنباتات المريمية، والنعناع، والزوفا والأقحوان كان لها تأثير في وقف نمو الجراثيم، أما الزيت العطري للأوريغانوم فقد أظهر تأثيراً قاتلاً للجراثيم بتركيز أعلى من 400 ppm وذلك بسبب محتواه المرتفع من الفينولات Phenolics والفعالية الأكبر كانت تجاه جرثومة Escherichia coli (Marino et al., 2001).

3. المواد والطرق

1.3. برامج النمذجة المستخدمة

- **برنامج IGemDock:**

تم من خلاله اجراء نمذجة للمركبات المدروسة باستخدام المعيار Standard Docking حيث القيم كانت كالتالي:

- Scoring function 200
- Configuration 70
- Resume process 2

يعمل من خلال اجراء مسح شامل Screening لجميع مركبات المكتبة لذلك تم استخدامه لإجراء عملية الارساء (Bax et al., 2010) ما بين المركبات الموجودة في الزيوت العطرية والبروتين الرابط للبنسلين PBP-4 .

- **برنامج ArgusLab :**

يعمل عن طريق إدخال كل مركب بشكل منفرد لإجراء عملية الإرساء مع البروتين PBP-4، لذلك تم استخدامه لأخذ صور أثناء نمذجة كل من المركب العياري والمركب الحاصل على أعلى طاقة، كما أنه حتى يستطيع برنامج IGemDock التعرف على الملفات بصيغة Mol2 يتوجب وجود برنامج وسيط يستطيع التعرف عليها وفي هذا البحث كان الوسيط هو برنامج ArgusLab.-(Bitencourt-Ferreira & De Azevedo, 2019)

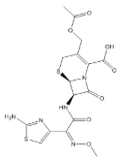
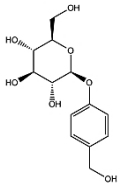
2.3. الإنزيمات المستهدفة في الدراسة الحاسوبية

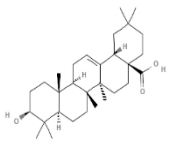
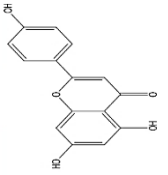
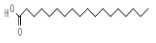
تم استهداف البروتين الرابط للبنسلين PBP-4 الموجود بشكل وحدتين متناظرتين في المكورات العنقودية المذهبة والذي تم الحصول على بنيته من موقع Protein Data Bank (PDB) (http://www.pdp.org/). يرمز لبنية البروتين بالرمز 3Hum ويكون بشكل مرتبط مع مركب عياري وهو السيفوتاكسيم الذي يعد من سيفالوسبورينات الجيل الثالث، يرمز له بالرمز CEW، ويمكن البحث عنه من خلال كتابة الرمز في مربع البحث ضمن الموقع، كما يمكن أن نشاهد بنية الإنزيم بالشكل ثلاثي الأبعاد وتسلسل الحموض الأمينية المشكلة للجيب الفعال.

3.3. المركبات المستخدمة في الدراسة الحاسوبية

تم في هذا البحث إجراء دراسة إحصائية مرجعية على بعض المركبات الموجودة في بعض الزيوت العطرية، ثم تم رسم جميع هذه المركبات بواسطة برنامج ChemDraw2D وفيما بعد تم تخفيض طاقتها والحصول عليها بشكلها ثلاثي الأبعاد وبأفضل شكل للارتباط مع البنية المستهدفة جدول (1) بواسطة برنامج Chemdraw3D، وتم حفظها بامتداد mol2 ليسهل فتحها بواسطة برامج النمذجة وبعدها تمت دراسة هذه المركبات وفق قواعد لابينسكي وفيبر وهي قواعد تعبر عن التوافر الحيوي وحركية الدواء بواسطة برنامج ChemDraw excel (Cousins, 2011).

الجدول (1): بعض صيغ المركبات المدروسة بأخفض طاقة واسمها حسب IUPAC.

No	Compound Name	IUPAC Name	compound structure	Total energy (Kcal/mol)
1	Cefotaxime	(6R,7R)-3-(acetoxymethyl)-7-((Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino) acetamido)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylic acid		71.6530
2	Gastrodin	(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(hydroxymethyl)-6-(4-(hydroxymethyl) phenoxy) tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol		18.7825

3	Oleanolic acid	(4As,6Ar,6a S,6Br,8Ar,10S,12Ar,14Bs)-10-hydroxy-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptamethyl-1,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-tetradecahydropicene-4a-carboxylic acid		75.0276
4	Apigenin	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one		14.4728
5	stearic acid	octadecanoic acid		17.2158
6	Oleic acid	9-cis Octadecenoic acid		9.0893

4. النتائج

تم استهداف البروتين الرابط للبنسلين PBP-4 ببعض المركبات الموجودة داخل بعض الزيوت العطرية، وتم مقارنة طاقة ارتباطها مع طاقة ارتباط مركب عياري مرتبط مع البروتين وهو السيفوتاكسيم، نتيجةً لذلك تراوحت قيم طاقات الارتباط الناتجة بين 108,91− و40,93− كيلو كالوري/مول.

يظهر برنامج IGemDock بعد انتهاء عملية النمذجة قيم طاقات الارتباط الناتجة مرتبة من الأعلى الى الأدنى طاقة، وقيم طاقة كل من روابط فاندرفالس، والروابط الهيدروجينية، والروابط الإلكترونية المتشكلة ما بين المركب المدروس والبروتين الرابط للبنسلين 4، ويوضح الجدول (2) المركبات التي حصلت على أعلى طاقة ويوضح الجدول (3) قيم قواعد لابينسكي وفيبر لهذه المركبات.

الجدول (2): قيم طاقات الارتباط الأعلى بين المركبات المدروسة.

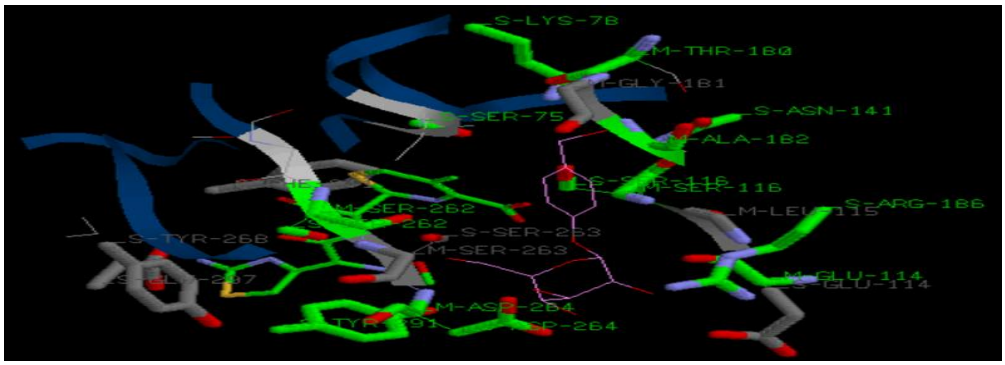
No	Compound	Energy	VDW	Hbond	Elec
1	Cefotaxime	-129.16	-94.59	-34.08	- 0.49
2	Gastrodin	-108.91	-70.54	-38.37	0
3	Oleanolic acid	-100.55	-76.92	-21.79	-1.84
4	Apigenin	-99.51	-70.76	-28.76	0
5	Stearic acid	-97.77	-71.74	-24.33	-1.7
6	Oleic acid	-90.52	-75.79	-13.09	-1.64

الجدول (3): قيم قواعد لابينسكي وفيبر للمركبات الأعلى طاقة.

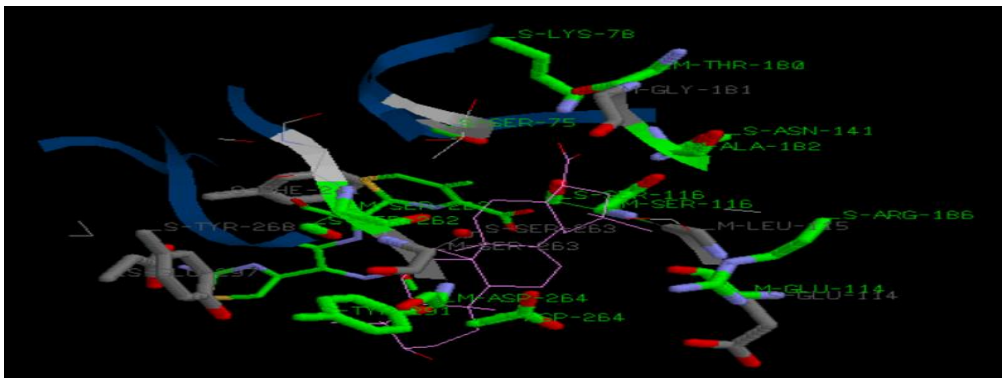
No	Compound name	Compound formula	MW (g/mol)	HB Donors	HB Acceptors	Log p	RB	PSA (Å)
1	cefotaxime	$C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$	455.46	3	8	-0.8815	9	172.98
2	Gastrodin	$C_{13}H_{18}O_7$	286.28	5	7	-0.7698	4	119.6
3	Oleanolic acid	$C_{30}H_{48}O_3$	456.711	2	2	7.3345	1	57.53
4	Apigenin	$C_{15}H_{10}O_5$	270.24	3	5	1.9039	1	86.99
5	Stearic acid	$C_{18}H_{34}O_2$	282.468	1	1	6.516	15	37.3
6	Oleic acid	$C_{10}H_{18}O$	154.253	0	1	2.119	1	17.07

*PSA: Polar Surface Area,*MW: Molecular weight, *HD: H bond donor, *HA: H bond acceptor. *RB: rotatable bonds.

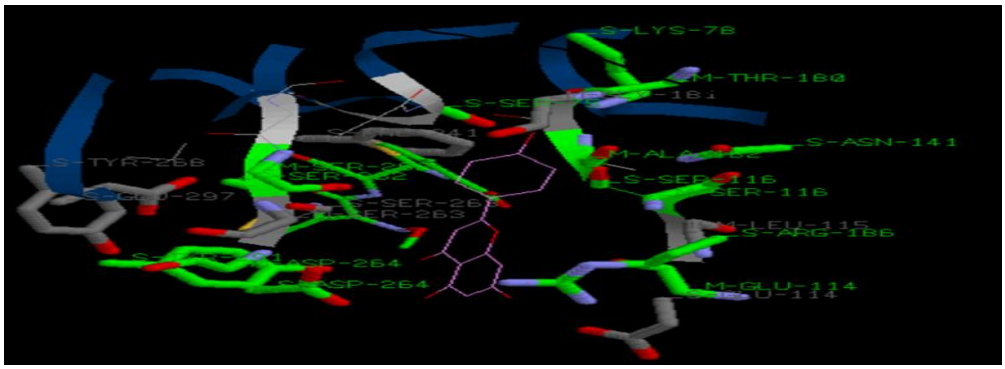
يظهر برنامج IGemDock ارتباط المركبات الخمسة الأولى الحاصلة على أعلى طاقة مع الحموض الأمينية المكونة للجيب الفعال كل منها على حدا من الشكل (1) إلى الشكل (5).



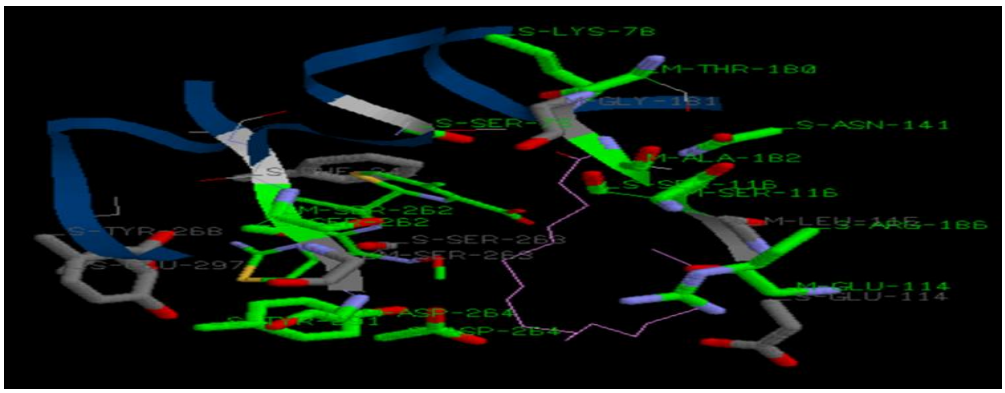
الشكل (1): مركب GASTRODIN (باللون البنفسجي) والحموض الأمينية المرتبطة معه والمكونة للجيب الفعال مع ملاحظة وجود المركب العياري (باللون الأخضر).



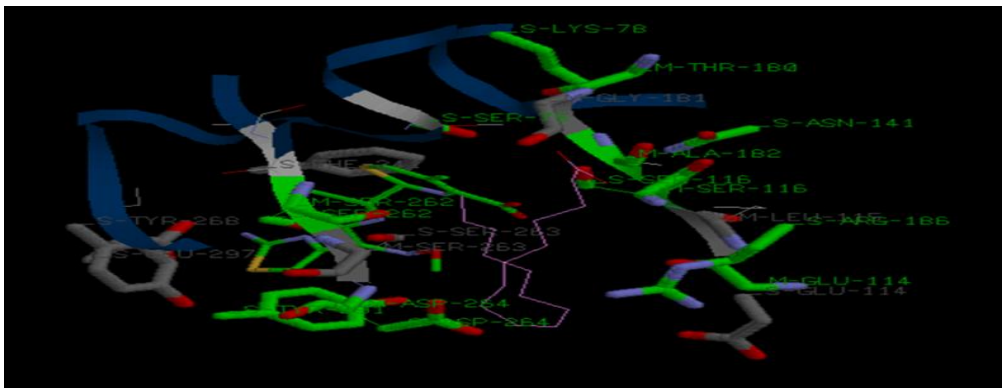
الشكل (2): مركب OLEANOLIC ACID (باللون البنفسجي) والحموض الأمينية المرتبطة معه والمكونة للجيب الفعال مع ملاحظة وجود المركب العياري (باللون الأخضر).



الشكل (3): مركب APIGENIN (باللون البنفسجي) والحموض الأمينية المرتبطة معه والمكونة للجيب الفعال مع ملاحظة وجود المركب العياري (باللون الأخضر).



الشكل (4): مركب STEARIC ACID (باللون البنفسجي) والحموض الأمينية المرتبطة معه والمكونة للجيب الفعال مع ملاحظة وجود المركب العياري (باللون الأخضر).



الشكل (5): مركب OLEIC ACID (باللون البنفسجي) والحموض الأمينية المرتبطة معه والمكونة للجيب الفعال مع ملاحظة وجود المركب العياري (باللون الأخضر).

5. المناقشة

أوضحت نتائج النمذجة في هذه الدراسة أن المركبات الطبيعية المستخلصة من بعض الزيوت العطرية تملك طاقات ارتباط عالية مع الإنزيم الهدف، ولكنها أخفض من قيمة طاقة ارتباط المركب العياري(السيفوتاكسيم)، وبما أن الإنزيم المدروس يحوي الموقع الفعال الذي يرتبط مع البنى المشابهة لبنية البنسلينات فكان من المتوقع أن تكون طاقات ارتباط المركبات الطبيعية أخفض من المركب العياري حيث أنها تختلف عنه ببنيتها الكيميائية ، ولكن قيم الطاقات كانت مرتفعة بمقدار يسمح باعتبارها ركائز جديدة يمكن أن تدرس لاحقاً والتأكد من فعاليتها عملياً بالتطبيق المخبري. تراوحت قيم طاقات الارتباط بين 108.9- و40.93- كيلو كالوري/ مول مقارنة مع العياري الذي كانت قيمة طاقة ارتباطه 129.16- كيلو كالوري/ مول ، وقد حقق مركب Gastrodin أعلى طاقة ارتباط بين المركبات الطبيعية .

Gastrodin عبارة عن مركب كيميائي من طبيعية سابونينية حيث انه يمثل الغلوكوزيد بالغاستروديجينين

(Ym et al., 1993) العنصر النشط الرئيسي فيه هو4–هيدروكسي بنزيل الكحول مع الصيغة الجزيئية C13H18O7 والوزن الجزيئي 286 دالتون ، كما أنه يملك مواقع تأثير وأهداف متعددة، هامش أمان كبير، آثار جانبية أقل سمية، وتكلفة شراء منخفضة (Li & Li, 2022).

يستخدم لعلاج الصداع، الدوخة، التشنجات، فقدان الذاكرة، وأظهرت الأبحاث الطبية الحديثة أن له خصائص مضادة للأكسدة، مضادة للفيروسات، كما أنه يستخدم على نطاق واسع لعلاج أمراض الأوعية الدموية والعصبية. (Liu et al., 2018) وتوجد العديد من الدراسات التي توضح الفعالية المضادة للجراثيم لمستخلص نباتي يحوي مركب الجاستروذين ومنها: استخدام مستخلص نبات الغاستروذين لعلاج جروح مرضى السكري وتعزيز الشفاء فيها حسب دراسة الباحثين (Xin et al., 2024). وعند مناقشة قيم لابينسكي لهذا المركب تبين أنه يحققها ما عدا شرط Log P حيث أن قيمته 0.8- أي أن انحلاله بالطور المائي أكبر من انحلاله بالطور العضوي، وقد استُفِيد من هذه الفكرة في الدراسة السابقة لتعزيز الانحلالية في الماء عند ربطه مع مركبات دسمة حسب الدراسة للباحثين(González-Cortazar et al., 2019). بالنسبة لمركب Oleanolic acid حقق قيمة طاقة ارتباط تقدر ب 100.55- كيلو كالوري / مول وبالنسبة لقواعد لابينسكي كانت محققة ما عدا شرط Log P حيث اكتسب قيمة عالية 7.5، ولكن توجد عدة دراسات تؤكد فعاليته اتجاه الجراثيم وأغلبها تؤكد فعاليته في تعزيز اختراق الصادات للجدار الخلوي ومنها: دراسة الباحثين (Verstraeten et al., 2021) التي تؤكد على دور مركباتpentacyclic triterpenoid في زيادة اختراق البنسلين للجدار الجرثومي عند ربطه مع تلك المركبات

أما بالنسبة للمركب الثالث وهو Apigenin الذي حقق قيمة طاقة ارتباط 99.51- كيلو كالوري/ مول فلافونوئيدي موجود في زيت البابونج وقد حقق جميع شروط لابينسكي وفيبر، كما أن بنيته الكيميائية تسمح له بالارتباط مع زمر جديدة يمكن أن تعزز من طاقة ارتباطه بالإنزيم الهدف، وقد أوضحت دراسات عديدة دوره كمضاد حيوي من خلال زيادة دخول شوارد الكالسيوم ورفع مستوياتها داخل الخلية عند جرثومة Escherichia coli حسب دراسة الباحثين (Eun-Rhan Woo,Suhyun Kim,2024) (S. Kim et al., 2020) وفي دراستنا تبين أن له دور كمضاد حيوي من خلال ارتباطه مع البروتين الرابط للبنسلين وبالتالي يمكن أن يلعب دور تآزري مع الصادات الحيوية عند ربطه معها.

إن المركبات Oleic acid,Stearic acid , قد حققت قيم طاقات ارتباط مرتفعة ، ولكنها أقل من العياري ومركبGastrodin ، وكانت قيم لابينسكي لها محققة لكل الشروط ما عدا شرط Log P كان أكبر من 5، وهذا طبيعي بالنسبة لبنيتها الكيميائية ذات السلاسل الطويلة، وتتواجد هذه المركبات في العديد من المستخلصات الزيتية، وقد وجدت عدة دراسات عن آلية تأثيرها حيث أن بنيتها مشابهة لبنية الحموض الدسمة الداخلة في تركيب الجدار الخلوي، ويأتي دورها في تثبيط الجراثيم من خلال احداث خلل في بنية الجدار، ووجد أيضا في هذه الدراسة أنها ترتبط مع البروتين الرابط للبنسلين وبالتالي يمكن استخدامها كمركبات جديدة محتملة مضادة للجراثيم(Pu et al., 2010).

6. الخلاصة

أجريت الدراسة الحاسوبية باستخدام برنامجين IGemDock and Argus Lab ، وبينت نتائج النمذجة الجزيئية أن المركبات Oleic acid, Stearic acid, Apigenin , Oleanolic acid, Gastrodin ، التي أظهرت طاقات ارتباط تقدر ب على التتالي :108.91- ,100.55- ,99.51- ,97.77- ,90.52- ، قد تحقق أهدافا محتملة للبروتين الرابط للبنسلين PBP-4

7. التوصيات

1. إجراء المزيد من الأبحاث حول استهداف بروتين PBP−4 بمركبات طبيعية أخرى.
2. توثيق النتائج النظرية عن طريق إثبات فعالية المركبات الأعلى طاقة مخبريا بإجراء اختبار التحسس للصادات ومقارنة النتائج مع نتائج المركب العياري (سيفوتاكسيم).
3. إجراء بعض التعديلات على بنية المركب الأعلى طاقة (الغاستروين) عن طريق إضافة جذر يشكل رابطة أفضل مع الجيب الفعال للجزيء الهدف مما قد يزيد من طاقة ارتباطه مقارنة مع العياري(سيفوتاكسيم) أو قد يعادلها.

4. تعزيز تأثير الصادات الحيوية عن طريق ربطها مع أحد المركبات التي أظهرت طاقة ارتباط عالية أو وضعها بمستحضر دوائي واحد مع الصاد (تأثير تآزري).
5. دراسة تأثير المركبات الأعلى طاقة على الإنتانات الجلدية التي تسببها ال S.aureus عن طريق تحضير بعض المستحضرات الموضعية كالكريمات.
6. دراسة تأثير المركبات الأعلى طاقة على الإنتانات التي تسببها ال S.aureus عن طريق تحضير بعض المستحضرات الإنشاقية.

المراجع

[1] B. D. Bax *et al.*, "Type IIA topoisomerase inhibition by a new class of antibacterial agents," *Nature*, vol. 466, no. 7309, pp. 935–940, 2010, doi: 10.1038/nature09197.

[2] G. Bitencourt-Ferreira and W. F. de Azevedo Jr., "Molecular docking simulations with ArgusLab," in *Docking Screens for Drug Discovery*, *Methods in Molecular Biology*, vol. 2053, pp. 203–220, 2019, doi: 10.1007/978-1-4939-9752-7_13.

[3] S. Burt, "Essential oils: Their antibacterial properties and potential applications in foods—A review," *Int. J. Food Microbiol.*, vol. 94, no. 3, pp. 223–253, 2004, doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2004.03.022.

[4] N. Chorianopoulos, E. Kalpoutzakis, N. Aligiannis, S. Mitaku, G.-J. Nychas, and S. A. Haroutounian, "Essential oils of *Satureja*, *Origanum*, and *Thymus* species: Chemical composition and antibacterial activities against foodborne pathogens," *J. Agric. Food Chem.*, vol. 52, no. 26, pp. 8261–8267, 2004, doi: 10.1021/jf049113i.

[5] K. R. Cousins, "Computer review of ChemDraw Ultra 12.0," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 133, no. 21, p. 8388, 2011, doi: 10.1021/ja204075s.

[6] A. P. L. Delamare, I. T. Moschen-Pistorello, L. Artico, L. Atti-Serafini, and S. Echeverrigaray, "Antibacterial activity of the essential oils of *Salvia officinalis* L. and *Salvia triloba* L. cultivated in South Brazil," *Food Chem.*, vol. 100, no. 2, pp. 603–608, 2007, doi: 10.1016/j.foodchem.2005.09.078.

[7] M. González-Cortazar *et al.*, "Antimicrobial gastrodin derivatives isolated from *Bacopa procumbens*," *Phytochem. Lett.*, vol. 31, pp. 33–38, 2019, doi: 10.1016/j.phytol.2019.03.005.

[8] M. E. Guynot, A. J. Ramos, L. Setó, P. Purroy, V. Sanchis, and S. Marín, "Antifungal activity of volatile compounds generated by essential oils against fungi commonly causing deterioration of bakery products," *J. Appl. Microbiol.*, vol. 94, no. 5, pp. 893–899, 2003, doi: 10.1046/j.1365-2672.2003.01927.x.

[9] R. A. Holley and D. Patel, "Improvement in shelf-life and safety of perishable foods by plant essential oils and smoke antimicrobials," *Food Microbiol.*, vol. 22, no. 4, pp. 273–292, 2005, doi: 10.1016/j.fm.2004.08.006.

[10] S. Inouye, T. Takizawa, and H. Yamaguchi, "Antibacterial activity of essential oils and their major constituents against respiratory tract pathogens by gaseous contact," *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 47, no. 5, pp. 565–573, 2001, doi: 10.1093/jac/47.5.565.

[11] J. Kim, M. R. Marshall, and C. Wei, "Antibacterial activity of some essential oil components against five foodborne pathogens," *J. Agric. Food Chem.*, vol. 43, no. 11, pp. 2839–2845, 1995, doi: 10.1021/jf00059a013.

[12] S. Kim, E.-R. Woo, and D. G. Lee, "Apigenin promotes antibacterial activity via regulation of nitric oxide and superoxide anion production," *J. Basic Microbiol.*, vol. 60, no. 10, pp. 862–872, 2020, doi: 10.1002/jobm.202000432.

[13] G. Lang and G. Buchbauer, "A review on recent research results (2008–2010) on essential oils as antimicrobials and antifungals. A review," *Flavour Fragrance J.*, vol. 27, no. 1, pp. 13–39, 2012, doi: 10.1002/ffj.2082.

[14] Y. Liu, J. Gao, M. Peng, H. Meng, H. Ma, P. Cai, Y. Xu, Q. Zhao, and G. Si, "A review on central nervous system effects of gastrodin," *Front. Pharmacol.*, vol. 9, Art. no. 24, 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.00024.

[15] Y. Li and F. Li, "Mechanism and prospect of gastrodin in osteoporosis, bone regeneration, and osseointegration," *Pharmaceuticals*, vol. 15, no. 11, Art. no. 1432, 2022, doi: 10.3390/ph15111432.

[16] A. Man, L. Santacroce, R. Iacob, A. Mare, and L. Man, "Antimicrobial activity of six essential oils against a group of human pathogens: A comparative study," *Pathogens*, vol. 8, no. 1, Art. no. 15, 2019, doi: 10.3390/pathogens8010015.

[17] M. Marino, C. Bersani, and G. Comi, "Impedance measurements to study the antimicrobial activity of essential oils from Lamiaceae and Compositae," *Int. J. Food Microbiol.*, vol. 67, no. 3, pp. 187–195, 2001, doi: 10.1016/S0168-1605(01)00447-0.

[18] G. G. F. Nascimento, J. Locatelli, P. C. Freitas, and G. L. Silva, "Antibacterial activity of plant extracts and phytochemicals on antibiotic-resistant bacteria," *Braz. J. Microbiol.*, vol. 31, no. 4, pp. 247–256, 2000, doi: 10.1590/S1517-83822000000400003.

[19] Review on Antimicrobial Resistance, chaired by J. O'Neill, *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*. London, U.K.: Review on Antimicrobial Resistance, 2016.

[20] Z.-H. Pu, Y.-Q. Zhang, Z.-Q. Yin, J. Xu, R.-Y. Jia, Y. Lu, and F. Yang, "Antibacterial activity of 9-octadecanoic acid-hexadecanoic acid-tetrahydrofuran-3,4-diyl ester from neem oil," *Agric. Sci. China*, vol. 9, no. 8, pp. 1236–1240, 2010, doi: 10.1016/S1671-2927(09)60212-1.

[21] Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB), "Protein Data Bank," [Online]. Available: https://www.rcsb.org/. Accessed: Mar. 26, 2015.

[22] A. Sartoratto, A. L. M. Machado, C. Delarmelina, G. M. Figueira, M. C. T. Duarte, and V. L. G. Rehder, "Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil," *Braz. J. Microbiol.*, vol. 35, no. 4, pp. 275–280, 2004, doi: 10.1590/S1517-83822004000300001.

[23] H. A. E. Shaaban, A. H. El-Ghorab, and T. Shibamoto, "Bioactivity of essential oils and their volatile aroma components: Review," *J. Essential Oil Res.*, vol. 24, no. 2, pp. 203–212, 2012, doi: 10.1080/10412905.2012.659528.

[24] E. Vassiliou, O. Awoleye, A. Davis, and S. Mishra, "Anti-inflammatory and antimicrobial properties of thyme oil and its main constituents," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 24, no. 8, Art. no. 6936, 2023, doi: 10.3390/ijms24086936.

[25] S. Verstraeten, L. Catteau, L. Boukricha, J. Quetin-Leclercq, and M.-P. Mingeot-Leclercq, "Effect of ursolic and oleanolic acids on lipid membranes: Studies on MRSA and models of membranes," *Antibiotics*, vol. 10, no. 11, Art. no. 1381, 2021, doi: 10.3390/antibiotics10111381.

[26] K. Wińska, W. Mączka, J. Łyczko, M. Grabarczyk, A. Czubaszek, and A. Szumny, "Essential oils as antimicrobial agents—Myth or real alternative?" *Molecules*, vol. 24, no. 11, Art. no. 2130, 2019, doi: 10.3390/molecules24112130.

[27] C. Xin, Z. Cheng, W. Liu, W. Li, and H. Zhu, "The antibacterial and hemostatic activity of *Gastrodia elata* polysaccharide-based hydrogel embedded with drug-carrying microspheres accelerates diabetic wound healing," *Chem. Eng. J.*, vol. 492, Art. no. 152403, 2024, doi: 10.1016/j.cej.2024.152403.

[28] D. Yadegarinia, L. Gachkar, M. B. Rezaei, M. Taghizadeh, S. A. Astaneh, and I. Rasooli, "Biochemical activities of Iranian *Mentha piperita* L. and *Myrtus communis* L. essential oils," *Phytochemistry*, vol. 67, no. 12, pp. 1249–1255, 2006, doi: 10.1016/j.phytochem.2006.04.025.

[29] Y. M. Li, Z. L. Zhou, and Y. F. Hong, "Studies on the phenolic derivatives from *Galeola faberi* Rolfe," *Yao Xue Xue Bao*, vol. 28, no. 10, pp. 766–771, 1993.