مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره سی و سه، شماره شش، شهریور ۱۴۰۴
تاریخ دریافت:۱۴۰۳/۱۱/۰۹
تاریخ پذیرش:۱۴۰۳/۱۲/۱۹

شناسایی فنازین‌های با عملکرد بالقوه مهارکنندگی آنزیم کارباپنماز OXA-48 با رویکرد داکینگ مولکولی جهت مقابله با مقاومت آنتی‌بیوتیکی

حوریه کلهر[۱]، مریم سیروسی*[۲]

مقاله پژوهشی

مقدمه: : مقاومت آنتی‌بیوتیکی، به‌ویژه مقاومت به کاربانپم‌ها، یکی از چالش‌های عمده در حوزه سلامت جهانی است و آنزیم کارباپنماز OXA-48 نقش مهمی در ایجاد این مقاومت ایفا می‌کند. بنابراین در این مطالعه، از رویکردهای اتصال مولکولی برای شناسایی ترکیبات جدید برای مهار آنزیم کارباپنماز OXA-48 استفاده شد.

روش بررسی: این پژوهش به روش توصیفی-تحلیلی انجام شد. برای بررسی نحوه اتصال ترکیبات فنازین انتخاب شده، در ابتدا ساختار کریستالی کارباپنماز OXA-48 از بانک اطلاعات پروتئین استخراج و توسط نرم‌افزار AutoDock Tools4.2 آماده‌سازی شد. سپس ساختار شیمیایی ترکیبات از پایگاه داده PubChem دریافت شده و توسط نرم‌افزار Chem Draw(3D) بهینه‌سازی شدند. در مرحله آخر داکینگ مولکولی توسط نرم‌افزار AutoDock Vina انجام شد.

نتایج: بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعات داکینگ، مهم‌ترین پیوندهای درگیر در اتصال ترکیبات فنازین با آنزیم کارباپنماز OXA-48، اتصالات هیدروفوبی بودند. در میان تمام ترکیبات مورد مطالعه، بهترین نتایج داکینگ مربوط به ترکیبات Aotaphenazine، PhenazinolinE و BaraphenazineD بود. این ترکیبات به ترتیب با انرژی تمایل ۹/۹-، ۹/۶- و ۹/۶- کیلوکالری بر مول تمایل بیشتری برای اتصال به آمینواسیدهای کلیدی جایگاه فعال آنزیم نشان دادند.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج داکینگ مولکولی می‌توان نتیجه گرفت که ترکیبات فنازینی انتخاب شده به‌ویژه ترکیبات Aotaphenazine، PhenazinolinE و BaraphenazineD می‌توانند به عنوان مهارکننده‌ی بالقوه آنزیم کارباپنماز OXA-48 در نظر گرفته شوند. با این‌حال، تأیید اثر درمانی این ترکیبات نیازمند مطالعات آزمایشگاهی و بالینی است.

واژه‌های کلیدی: بیوانفورماتیک، داکینگ مولکولی، فنازین، کارباپنماز OXA-48

ارجاع: کلهر حوریه، سیروسی مریم. **شناسایی فنازین‌های با عملکرد بالقوه مهارکنندگی آنزیم کارباپنماز OXA-48 با رویکرد داکینگ مولکولی جهت مقابله با مقاومت آنتی‌بیوتیکی**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۴؛ ۳۳ (۶): ۳۴-۹۱۲۴.

۱- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.
۲- گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۲۱۶۴۰۵۳۵۹۰، پست الکترونیکی: siroosim@sina.tums.ac.ir، صندوق پستی: ۱۴۶۱۸۸۴۵۱۳

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

[DOI: 10.18502/ssu.v33i6.19467]

مقدمه

آنتی‌بیوتیک‌های کارباپنم خط آخر درمانی برای عفونت‌های مقاوم به چند دارو هستند و به همین دلیل سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۹ کارباپنم‌ها را به عنوان آنتی‌بیوتیک‌های بسیار مهم طبقه‌بندی کرد (۱). انتروباکتریاسه‌ها از جمله باکتری‌های مهمی هستند که مقاومت به کارباپنم‌ها در آن‌ها چالش‌های درمانی قابل‌توجهی ایجاد کرده است. این باکتری‌ها با تولید کاربانماز، کارباپنم‌ها را هیدرولیز می‌کنند (۲). کاربانمازها شامل بتالاکتامازهای کلاس‌های A و D که دارای ریشه آمینواسیدی سرین در جایگاه فعال خود هستند (۱) و تمام متالوبتالاکتامازهای کلاس B هستند (۳). در خاورمیانه، *Klebsiella pneumoniae* شایع‌ترین انتروباکتریاسه تولیدکننده کاربانماز است و در میان کاربانمازها، کاربانماز OXA-48 شایع‌ترین کاربانماز یافت شده در خاورمیانه و ایران است (۴). یک راه‌کار برای درمان عفونت‌های انتروباکتریاسه‌های مقاوم به کاربانم، ترکیب یک بتالاکتام و یک مهارکننده بتالاکتاماز، مانند سفتازیدیم-آویباکتام است، اگرچه ایجاد مقاومت استفاده از آن را محدود کرده است. مروپنم-وابرباکتام ترکیب درمانی دیگری است که علیه کاربانمازهای کلاس B و D که اتفاقاً در ایران و سایر کشورهای خاورمیانه شایع‌تر از کلاس A هستند، فعال نیست (۵). این واقعیت‌ها نشان‌دهنده نیاز به یافتن یک مهارکننده است که با غیرفعال کردن کاربانماز OXA-48 بتواند فعالیت کاربانم‌ها، این آنتی‌بیوتیک‌های بسیار مهم، را بازگرداند (۱). در حال حاضر، استفاده از متابولیت‌های ثانویه باکتریایی برای اهداف ضد میکروبی به‌طور فزاینده‌ای مورد توجه قرار گرفته است. از جمله متابولیت‌های میکروبی می‌توان به فنازین‌ها اشاره کرد. ترکیبات فنازین دسته‌ای از ترکیبات طبیعی هستند که به‌عنوان متابولیت‌های ثانویه توسط برخی باکتری‌ها، به ویژه گونه‌های *Pseudomonas* و *Streptomyces* تولید می‌شوند (۶). فنازین‌ها به دلیل ساختار شیمیایی خاص خود، توانایی تعامل با DNA و مهار آنزیم‌های کلیدی مانند توپوایزومرازها را دارند. فنازین‌ها دارای یک هسته آروماتیک دو حلقه‌ای هستند که می‌تواند با گروه‌های مختلفی مانند هیدروکسیل، کربوکسیل، متوکسی و آمینو جایگزین شود. برخی از فنازین‌ها دارای زنجیره‌های جانبی پیچیده مانند ترپنوئیدها یا کربوهیدرات‌ها هستند که به آن‌ها خواص بیولوژیکی خاصی می‌بخشد. ترکیبات فنازین به دلیل خواص بیولوژیکی متنوع و پتانسیل بالای آن‌ها در درمان بیماری‌ها، موضوع تحقیقات گسترده در شیمی دارویی و بیوتکنولوژی هستند. این ترکیبات دارای خواص بیولوژیکی متنوعی از جمله فعالیت‌های ضد میکروبی، ضد توموری، ضد مالاریا و ضد انگلی هستند (۷). تاکنون ترکیبات مشتق شده از فنازین‌ها مانند کلورافین و پیوسیانین به دلیل فعالیت ضد میکروبی قوی خود مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. همچنین برخی از مشتقات سنتزی فنازین‌ها به عنوان مهارکننده‌های توپوایزومراز در درمان سرطان بررسی شده‌اند. ترکیباتی مانند DACA (Acridine-4-carboxamide) و مشتقات فنازینی آن به عنوان عوامل ضد توموری قوی شناخته شده‌اند. به‌علاوه کلوفازیمین (Clofazimine) به عنوان یک ترکیب سنتزی فنازین در درمان بیماری‌هایی مانند جذام و سل مورد استفاده قرار گرفته است. کلوفازیمین با تحریک آزادسازی رادیکال‌های آزاد توسط گلبول‌های سفید، اثرات ضد میکروبی خود را اعمال می‌کند (۷،۸). یکی از راه‌های شناسایی ترکیبات مهار کننده آنزیم‌های کاربانماز، رویکرد داکینگ مولکولی است. داکینگ مولکولی به عنوان یک روش محاسباتی برای پیش‌بینی برهم‌کنش‌های لیگاند-پروتئین، از دهه ۱۹۸۰ توسعه یافته است. این روش به تدریج با پیشرفت‌های محاسباتی و الگوریتمی، به یکی از ابزارهای اصلی در طراحی دارو و کشف دارو تبدیل شده است (۹). با استفاده از این رویکرد می‌توان تعداد زیادی از ترکیبات موجود در پایگاه‌های داده را علیه هدف اختصاصی به‌صورت مجازی غربالگری کرد. این روش در زمان و هزینه صرفه‌جویی می‌کند و سبب معرفی تعداد زیادی از ترکیباتی که بالقوه علیه هدف اختصاصی مورد نظر موثر هستند می‌شود (۱۰). در همین راستا، مطالعه‌ی حاضر بر شناسایی فنازین‌های با عملکرد مهاری کاربانماز OXA-48 با رویکرد

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

[DOI: 10.18502/ssu.v33i6.19467]

CC BY-NC 4.0

غربالگری مجازی تمرکز دارد. در این پژوهش با استفاده از داکینگ مولکولی برهم‌کش بین آنزیم کارباپنماز OXA-48 و ترکیبات فنازینی بررسی شد. در ادامه، نتایج انرژی اتصال و تعامل مولکولی بین آنزیم کارباپنماز OXA-48 و ترکیبات فنازین بررسی شدند، تا ترکیبی با توانایی مهاری بالقوه علیه آنزیم کارباپنماز OXA-48 شناسایی و به عنوان نامزد دارویی موثر برای بهره‌برداری بالینی معرفی گردد.

روش بررسی

انتخاب و آماده‌سازی پروتئین: ساختار کریستالی آنزیم کارباپنماز OXA-48 با کد شناسایی PDB: 3HBR از بانک اطلاعات پروتئین (PDB) دریافت شد (۱۱). در ادامه، نرم‌افزار AutoDock Tools4.2 برای آماده‌سازی آنزیم کارباپنماز OXA-48 به عنوان گیرنده جهت مطالعات داکینگ مولکولی مورد استفاده قرار گرفت (۱۲). به این ترتیب که مولکول‌های آب، کوفاکتورها و سایر مولکول‌هایی که در جایگاه فعال گیرنده حضور ندارند، حذف شدند. اتم‌ها با انواع اتم‌های AutoDock تنظیم شده و سپس ترتیب پیوندها، اتم‌های هیدروژن و بارهای Gasteiger-Marsili به ساختار پروتئین اضافه شدند. در نهایت، ساختار گیرنده در قالب PDBQT آماده شد (۱۲). انتخاب و آماده‌سازی جایگاه‌های اتصال آنزیم کارباپنماز OXA-48 برای انجام مطالعات داکینگ مولکولی به منظور تعیین ریشه‌های آمینواسیدی در جایگاه فعال آنزیم کارباپنماز OXA-48 که در انجام واکنش آنزیمی نقش دارند، فایل 3HBR.pbb با استفاده از سرور PDBsum و نرم‌افزار +LigPlot مورد مطالعه قرار گرفت (۱۳). بر این اساس، ریشه‌های آمینواسیدی Ser118، Thr209، Arg214، Arg250، Ser70، KCX 73، Gln 124، Ile 102 وSer244 به عنوان جایگاه‌های اتصال برای برای اتصال انعطاف‌پذیر انتخاب شدند. سپس نرم‌افزار AutoDock Tools4.2 برای پیش بینی جعبه شبکه در نقاط شبکه X = 26 Å، Y = 26 Å و Z = 26 Åاستفاده شد و فاصله شبکه ۱Å در نظر گرفته شد.

انتخاب و آماده سازی لیگاند: جهت انتخاب لیگاندها مقالات علمی مرتبط با متابولیت‌های ثانویه فنازین‌ها بررسی گردید. بر اساس متون معتبر علمی، متابولیت‌های ثانویه فنازین‌ها به دلیل ساختار شیمیایی منحصربه‌فرد دارای فعالیت بیولوژیکی و پتانسیل بالای اتصال به پروتئین‌های هدف هستند و به دلیل ویژگی‌های ضد میکروبی اثبات شده‌شان، به عنوان لیگاندهای مناسب برای این مطالعه انتخاب شدند. اگرچه برخی از ترکیبات فنازینی پیش‌تر فعالیت‌های زیستی از جمله اثرات ضد میکروبی نشان داده اند (۱۴-۱۷، ۸)، اما هدف از انجام داکینگ مولکولی در این مطالعه، بررسی دقیق‌تر مکانیسم اتصال این ترکیبات به آنزیم کارباپنماز OXA-48 و درک مکانیسم عمل احتمالی این ترکیبات در سطح مولکولی و همچنین شناسایی ترکیباتی با پتانسیل مهارکنندگی بالاتر می‌باشد. بنابراین بر اساس مطالعات انجام شده، شش مولکول کوچک به نام‌های Aotaphenazine، BaraphenazineD، PhenazinolinE، BaraphenazineE، PhenazinolinA و PhenazinolinD متعلق به خانواده فنازین‌ها به عنوان لیگاند برای این مطالعه انتخاب شدند. ساختار دو بعدی این لیگاندها از پایگاه داده Pubchem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/) با پسوند sdf دریافت شد و با استفاده از نرم‌افزار OpenBabel 2.3.2 به پسوند pdb تغییر پیدا کرد (۱۸). بهینه سازی لیگاندها توسط نرم‌افزار Chem Draw(3D) (نسخه ۱۷.۱) انجام شد (https://perkinelmer-chemdraw-professional.software.informer.com/17.1). در نهایت ترکیبات بهینه‌سازی شده جهت انجام داکینگ مولکولی توسط نرم‌افزار Autodock tools به پسوند pdbqt تغییر پیدا کردند. نام و ساختار این ترکیبات در جدول ۱ نشان داده شده است.

مطالعه داکینگ مولکولی: به منظور انجام داکینگ مولکولی از نرم افزار AutoDock Vina استفاده شد (۱۹). به این صورت که داکینگ برای جایگاه اتصال تعریف شده آنزیم کارباپنماز OXA-48 به عنوان گیرنده و لیگاندهای آماده

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

[DOI: 10.18502/ssu.v33i6.19467]

CC BY-NC 4.0

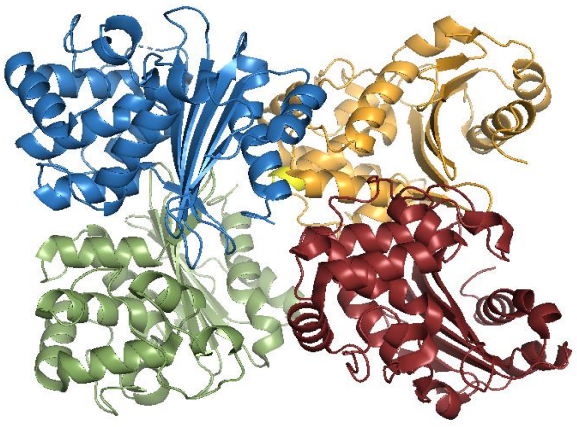
شده به‌طور جداگانه انجام شد. انرژی تمایل لیگاندها به گیرنده به صورت کیلوکالری بر مول محاسبه شد، به‌طوری که هرچه مقدار انرژی کمتر باشد تمایل لیگاند به گیرنده بیشتر است. نتایج اتصال و تعامل مولکولی بین آنزیم کارباپنماز OXA-48 و لیگاندها با استفاده از نرم‌افزار Pymol و LigPlot+ ارزیابی و مشاهده شد (۱۳،۲۰).

نتایج

تجزیه و تحلیل ساختار کارباپنماز OXA-48: ارزیابی ساختار آنزیم کارباپنماز OXA-48 نشان داد که این آنزیم یک هومودایمر با چهار زنجیره است که هر زنجیره ۲۵۶ ریشه‌ی آمینواسیدی دارد. جایگاه فعال این آنزیم در یک کانال باریک با عرض، عمق و طول ۵، ۱۰ و ۲۰ Å قرار گرفته است. این کانال توسط چهار ریشه‌ی آمینواسیدی Arg214، Gln124، Ile102 و Ser244 احاطه شده است. بر اساس مقایسه با سایر بتالاکتامازهای کلاس D، ریشه‌های آمینواسیدی Ser70، Lys73 (لیزین کاربامیله شده) و Arg250 که در جایگاه فعال آنزیم قرار دارند، حفاظت شده هستند (شکل ۱).

ارزیابی برهم‌کنش آنزیم کارباپنماز OXA-48 با فنازین‌ها: اتصال مولکولی بین آنزیم کارباپنماز OXA-48 و فنازین‌ها توسط Autodock Vina انجام شد. نتایج اتصال مولکولی نشان داد که تمام لیگاندها میل اتصال منفی به پروتئین هدف داشتند (جدول ۲). محدوده‌ی انرژی تمایل لیگاندها به گیرنده از ۹/۹- تا ۹/۴- کیلوکالری بر مول بود، به این صورت که بالاترین و کمترین انرژی تمایل به ترتیب مربوط به ترکیب Aotaphenazine و Phenazinolin D تعیین شد. ریشه‌های آمینواسیدی درگیر در پیوندهای هیدروژنی و غیر هیدروژنی با هرکدام از لیگاندها که از طریق بررسی نتایج داکینگ مولکولی توسط نرم افزار LigPlot+ تعیین شده با جزئیات بیشتر در جدول ۲ و شکل ۲ آورده شده است.

دارا بودن خصوصیات فیزیکوشیمیایی مطلوب در کنار اثربخشی دارویی از جمله شاخص‌های مهم جهت ارزیابی یک مولکول به عنوان یک نامزد دارویی مناسب است. لذا در این مطالعه خصوصیات فیزیکوشیمیایی ترکیبات فنازینی انتخاب شده از طریق پایگاه داده PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/) بررسی گردید.



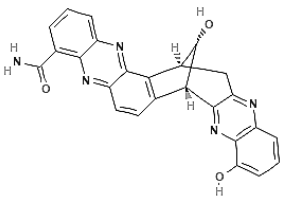
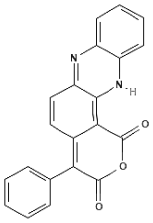
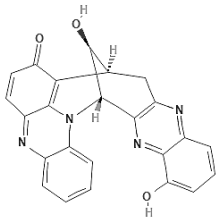
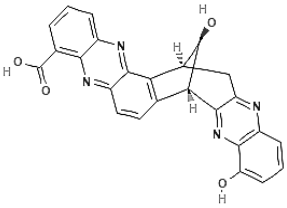
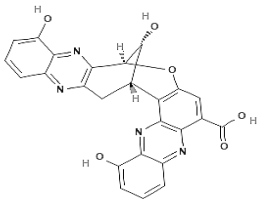
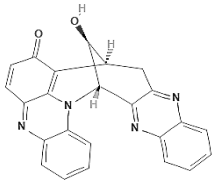
شکل ۱: ساختار سه بعدی آنزیم کارباپنماز OXA-48 (با کد شناسایی: PDB: 3HBR)

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

[DOI: 10.18502/ssu.v33i6.19467]

CC BY-NC 4.0

جدول:۱ نام و ساختار ترکیبات فنازین مورد استفاده در این مطالعه

ساختار ترکیب	نام ترکیب	ردیف	ساختار ترکیب	نام ترکیب	ردیف
	BaraphenazineE	۴		Aotaphenazine	۱
	Phenazinolin A	۵		BaraphenazineD	۲
	Phenazinolin D	۶		PhenazinolinE	۳

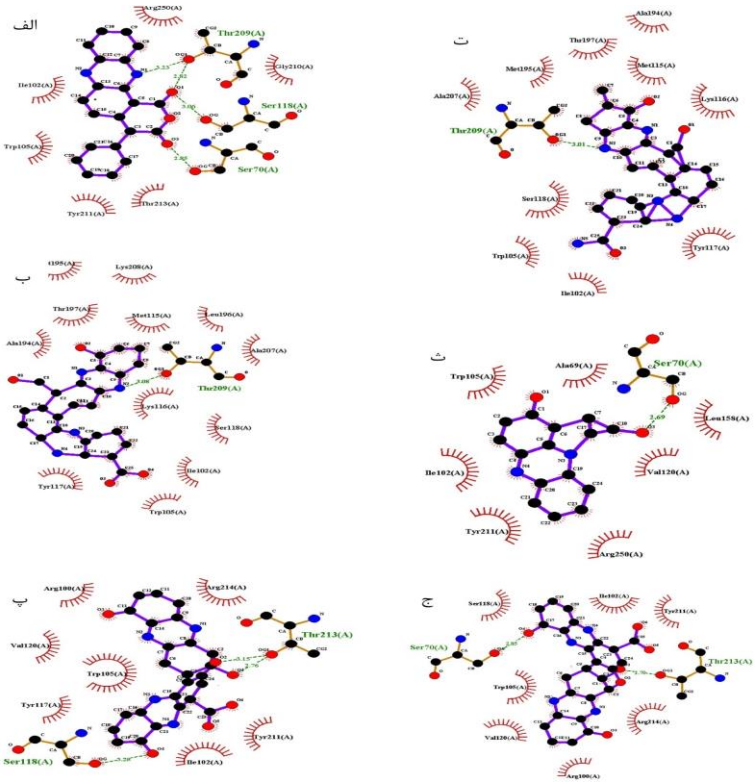
جدول ۲: ارزیابی انرژی اتصال (کیلوکالری بر مول) ترکیبات فنازین به آنزیم کارباپنماز OXA-48 و بررسی ریشه‌های آمینواسیدی درگیر در پیوندهای هیدروژنی و غیرهیدروژنی.

ردیف	نام ترکیب	انرژی اتصال (کیلوکالری بر مول)	ریشه‌های آمینواسیدی درگیر در برهم کنش‌های هیدروژنی	ریشه‌های آمینواسیدی درگیر در برهم کنش‌های غیر هیدروژنی
۱	Aotaphenazine	-۹/۹	Ser70, Ser118, Thr209	Ile102, Trp105, Gly210, Tyr211, Thr213, Arg250
۲	BaraphenazineD	-۹/۶	Thr209	Ile102, Trp105, Met115, Tyr117, Lys116, Ser118, Ala194, Met195, Leu196, Thr197, Lys208
۳	PhenazinolinE	-۹/۶	Ser118, Thr213	Arg100, Ile102, Trp105, Tyr117, Val120, Tyr211, Arg214
۴	BaraphenazineE	-۹/۵	Thr209	Ile102, Trp105, Met115, Lys116, Tyr117, Ser118, Ala194, Thr197, Met195, Ala207
۵	Phenazinolin A	-۹/۴	Ser70	Ala69, Ile102, Trp105, Val120, Leu158, Tyr211, Arg250
۶	Phenazinolin D	-۹/۴	Ser70, Thr213	Arg100, Ile102, Trp105, Ser118, Val120, Tyr211, Arg214

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

[DOI: 10.18502/ssu.v33i6.19467]

CC BY-NC 4.0



شکل ۲: ساختار دو بعدی از برهمکنش آمینواسیدهای آنزیم کارباپنماز OXA-48 درگیر در پیوندهای هیدروژنی و غیرهیدروژنی با ترکیبات فنازینی. آمینواسیدهای درگیر در پیوندهای هیدروژنی با رنگ سیاه، آمینواسیدهای درگیر در پیوندهای غیر هیدروژنی با رنگ قرمز و طول پیوندهای هیدروژنی به صورت خط چین سبز رنگ نشان داده شده است. الف: Aotaphenazine، ب: BaraphenazineD، پ: PhenazinolinE، ت: BaraphenazineE، ث: Phenazinolin A، ج: Phenazinolin D

جدول ۳: ارزیابی خواص فیزیکوشیمیایی ترکیبات فنارین‌ها بر اساس نرم‌افزار OSIRIS Data Warrior

نام ترکیب	شناسه پابکم	فرمول شیمیایی	وزن مولکولی	میزان چربی دوستی	پذیرندگان پیوند هیدروژنی	دهندگان پیوند هیدروژنی	مساحت سطح کل	باندهای قابل چرخش
Aotaphenazine	۱۳۲۵۱۲۱۳۸	C21H12N2O3	۳۴۰/۲	۱/۴	۵	۱	۲۴۴/۷	۱
BaraphenazineD	۱۴۵۷۲۱۰۱۵	C25H16N4O4	۴۳۶/۴	۲/۵	۸	۳	۲۹۲/۹	۱
PhenazinolinE	۲۷۴۵۸۶۳۳۸	C25H16N4O6	۴۶۸/۴	۲/۵	۱۰	۴	۳۰۹/۲	۱
BaraphenazineE	۱۴۵۷۲۱۰۱۶	C25H17N5O3	۴۵۳/۴	۲/۱	۸	۳	۲۹۵/۰	۱
Phenazinolin A	۲۷۴۵۸۶۳۳۴	C25H16N4O3	۴۰۸/۴	۱/۷	۷	۲	۲۷۵/۵	۰
Phenazinolin D	۲۷۴۵۸۶۳۳۷	C25H16N4O6	۴۶۸/۲	۲/۵	۱۰	۴	۳۰۹/۲	۱

بحث

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]
[DOI: 10.18502/ssu.v33i6.19467]

انتروباکتریاسه‌های مقاوم به کارباپنم اکنون به یک معضل جهانی در زمینه درمان عفونت‌های این خانواده تبدیل شده‌اند، زیرا دیگر به کارباپنم‌ها که آخرین خط درمانی آنتی‌بیوتیک‌ها در بسیاری از بیمارستان‌ها هستند، حساسیت نشان نمی‌دهند. در حالی‌که سفتازیدیم-آویباکتام نتایج امیدوارکننده‌ای در درمان این عفونت‌ها نشان داده است، اما در بسیاری از کشورها به طور گسترده استفاده نمی‌شود و مقاومت در برابر این ترکیب نیز در حال افزایش است. با توجه به فوریت این وضعیت، سازمان بهداشت جهانی در به روز رسانی سال ۲۰۲۴ خود، این باکتری‌ها را به عنوان پاتوژن‌هایی که نیازمند درمان‌های جدید هستند، فهرست کرده است. درک مکانیسم‌های مقاومت به کارباپنم‌ها در انتروباکتریاسه‌ها، مانند افزایش بیان پمپ‌های افلاکس، جهش در پورین‌ها و تولید کارباپنمازها، برای یافتن داروهای جدید برای درمان آن‌ها ضروری است. در میان کارباپنمازهای تولید شده توسط انتروباکتریاسه‌ها، OXA-48 شایع‌ترین کارباپنماز در منطقه خاورمیانه، از جمله ایران است. با این‌حال، بهترین درمان برای عفونت‌های ناشی از باکتری‌های تولیدکننده کارباپنماز OXA-48 هنوز مشخص نیست. سفتازیدیم- آویباکتام یک درمان تایید شده برای انتروباکتریاسه‌های مقاوم به کارباپنم است. با این‌حال، ظهور مقاومت در برابر این درمان نگران کننده است. وابربکتام یک مهارکننده بتالاکتاماز است که در ترکیب با مروپنم برای درمان عفونت‌های ناشی از انتروباکتریاسه‌های مقاوم به کارباپنم استفاده می شود، اما وابربکتام در برابر کارباپنماز OXA-48 عملکردی ندارد (۵). برای رسیدگی به این مسئله حیاتی، در این مطالعه از رویکرد غربالگری مجازی برای شناسایی مولکول‌های کوچک از خانواده‌ی فنازین‌ها با توانایی مهار کارباپنماز OXA-48 استفاده شد. فنازین‌ها، متابولیت‌های ثانویه‌ای هستند که توسط باکتری‌های مختلف از جمله استرپتومایسس‌ها تولید می‌شوند و خواص ضدتوموری، ضد انگلی و ضدمالاریایی آن‌ها تأیید شده است (۸). بنابراین در این مطالعه به منظور یافتن مهارکننده‌های جدید کارباپنماز OXA-48، ترکیبات فنازین (متابولیت‌های ثانویه گونه های استرپتومایسس) انتخاب شده و سپس با روش‌های داکینگ مولکولی نحوه اتصال و برهم کنش‌های این آنزیم و ترکیبات بررسی گردید. نتیجه مطالعه حاضر نشان داد که ترکیبات فنازین مورد مطالعه، می‌توانند با اتصال به جایگاه فعال آنزیم کارباپنماز OXA-48، موجب مهار این آنزیم شوند. بر اساس نتایج داکینگ، پتانسیل مهاری ترکیبات مورد بررسی با یکدیگر تفاوت داشته و قوی‌ترین اتصالات با بیشترین پتانسیل مهاری مربوط به ترکیبات Aotaphenazine، PhenazinolinE و BaraphenazineD است. ترکیب Aotaphenazine با انرژی اتصال ۹/۹- کیلوکالری بر مول و ازطریق سه پیوند هیدروژنی با آمینواسیدهای Ser70، Ser118 و Thr209 و همچنین شش پیوند هیدروفوبی با آمینواسیدهای Ile102، Trp105، Gly210 ، Tyr211، Thr213 و Arg250 برهمکنش دارد. ترکیب PhenazinolinEبا انرژی اتصال ۹/۶- کیلوکالری بر مول ازطریق دو پیوند هیدروژنی با آمینواسیدهای Ser118 و Thr213و همچنین هفت پیوند هیدروفوبی با آمینواسیدهای Trp105، Ile102، Arg100، Tyr117، Val120، Tyr211 و Arg214 برهم‌کنش دارد. در حالی‌که ترکیب BaraphenazineD با انرژی اتصال ۹/۶- کیلوکالری بر مول ازطریق یک پیوند هیدروژنی با آمینواسید Thr209 و یازده پیوند هیدروفوبی با آمینواسیدهای Ile102، Trp105، Met115 ، Tyr117، Lys116، Ser118،Met195 ، Leu196، Thr197 ، Lys208 و Ala194 برهم‌کنش دارد (جدول ۱ و شکل ۲). هم‌چنین ترکیبات BaraphenazineE، Phenazinolin A و Phenazinolin D انرژهای اتصال مناسبی را نشان دادند که به ترتیب شامل ۹/۵-، ۹/۴- و ۹/۴- کیلوکالری بر مول می‌باشند (جدول ۱). در همه موارد، ترکیبات فنازینی توسط پیوندهای هیدروژنی با حداقل یکی از این آمینواسیدهای کلیدی Ser70، Ser118 و Thr209 اتصال و برهمکنش دارند. با این حال، Aotaphenazine، PhenazinolinE و Phenazinolin D پیوندهای هیدروژنی بیشتری نسبت به سایر ترکیبات انتخاب شده نشان دادند. علی‌رغم تعداد پیوندهای هیدروژنی، تعاملات هیدروفوبیک بیشترین

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

[DOI: 10.18502/ssu.v33i6.19467]

CC BY-NC 4.0

تعاملات در کمپلکس‌ها بودند. علاوه بر این، نتایج این مطالعه نشان داد که همه ترکیبات فنازینی انتخاب شده می‌توانند به طور مؤثر با آمینواسیدهای جایگاه فعال کارباپنماز OXA-48 تعامل داشته باشند و در نتیجه می‌توانند از طریق مسدود کردن جایگاه اتصال کارباپنماز OXA-48، در درمان عفونت باکتریایی به همراه آنتی بیوتیک‌ها نقش داشته باشند. اثبات شده است که حدود ۹۰٪ از ترکیبات فعال خوراکی از قانون لیپنسکی (RO5) پیروی می‌کنند. قانون لیپینسکی پیش‌بینی می‌کند که ترکیباتی که وزن مولکولی کمتر از ۵۰۰ دالتون، فاکتور چربی دوستی کمتر از ۵، تعداد اتم‌های پذیرنده هیدروژن کمتر از ۱۰ و تعداد اتم‌های دهنده هیدروژن کمتر از ۵ داشته باشند دارای ویژگی‌های خوراکی بودن هستند (۲۱). لذا برای بررسی ترکیبات از لحاظ این قانون در این مطالعه، خواص فیزیکوشیمیایی مهم ترکیبات انتخاب شده توسط نرم‌افزار OSIRIS Data Warrior بررسی شد (۲۲) (جدول۳). نتایج نشان داد که ترکیبات انتخاب شده از قانون لیپنسکی پیروی می‌کنند و قابلیت خوراکی بودن را دارند. با توجه به نیاز مقابله با گسترش جهانی مقاومت آنتی‌بیوتیکی، در این مطالعه ترکیبات اولیه معقولی برای بررسی‌های تجربی در مهار آنزیم کارباپنماز OXA-48 شناسایی گردید که ممکن است برای محققانی که به شناسایی درمان‌های جدید با متابولیت‌های ثانویه علاقه مند هستند، قابل‌توجه باشند.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که ترکیبات فنازینی دارای انرژی تمایل بالا و برهمکنش‌های قابل توجهی با آنزیم کارباپنماز OXA-48 بوده و هم‌چنین خصوصیات فیزیکوشیمیایی مناسب را از خود نشان می‌دهند. لذا این ترکیبات که به صورت طبیعی در باکتری‌های جنس *Streptomyces* وجود دارند، می‌توانند پتانسیل بالایی برای مهار آنزیم کارباپنماز OXA-48 و مقابله با مقاومت آنتی بیوتیکی داشته باشند. پیشنهاد می‌شود که اثر مهاری این ترکیبات در شرایط آزمایشگاهی و بالینی نیز بررسی شود تا اطمینان بیشتری از خاصیت ضدباکتریایی آن‌ها به دست آید.

سپاس‌گزاری

این مطالعه برگرفته از طرح تحقیقاتی می‌باشد که در معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی تهران و معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی قم به ترتیب با کد ۷۱۵۷۲-۱۰۱-۱-۱۴۰۳ و ۱۴۰۳۱۸۴۹ به ثبت رسیده است. بدین وسیله نویسندگان مقاله مراتب قدردانی و سپاس خود را از تمام افرادی که در این مطالعه همکاری داشته اند اعلام می‌نمایند.

حامی مالی: حامیان مالی این مطالعه دانشگاه علوم پزشکی تهران و دانشگاه علوم پزشکی قم

تعارض در منافع: وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه علوم پزشکی تهران و دانشگاه علوم پزشکی قم تایید شده است (کد 1403.100. IR.TUMS.MEDICINE.REC.).

مشارکت نویسندگان

حوریه کلهر و مریم سیروسی در ارائه ایده حوریه کلهر و مریم سیروسی در طراحی مطالعه، حوریه کلهر و مریم سیروسی در جمع‌آوری داده‌ها، حوریه کلهر و مریم سیروسی در تجزیه و تحلیل داده‌ها مشارکت داشته و همه نویسندگان در تدوین، ویرایش اولیه و نهایی مقاله و پاسخگویی به سوالات مرتبط با مقاله سهیم هستند.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

[DOI: 10.18502/ssu.v33i6.19467]

CC BY-NC 4.0

References:

1-Lomovskaya O, Sun D, Rubio-Aparicio D, Nelson K, Tsivkovski R, Griffith DC, Dudley MN. ***Vaborbactam: Spectrum of Beta-Lactamase Inhibition and Impact of Resistance Mechanisms on Activity in Enterobacteriaceae.*** Antim Agents and Chem 2017; 61(11): 01443-17.

2-Haidar G, Clancy CJ, Chen L, Samanta P, Shields RK, Kreiswirth BN, Nguyen MH. ***Identifying Spectra of Activity and Therapeutic Niches for Ceftazidime-Avibactam and Imipenem-Relebactam Against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae***. Antimicrobial Agents and Chemother 2017; 61(9): e00642-17.

3-Ambler RP, Coulson AF, Frère J-M, Ghuysen J-M, Joris B, Forsman M, et al. ***A Standard Numbering Scheme for the Class a Beta-Lactamases***. Biochem J 1991; 276(Pt1): 269-70.

4-Touati A, Mairi A. ***Epidemiology of Carbapenemase-Producing Enterobacterales in the Middle East: A Systematic Review.*** Expert Rev Anti Infect Ther 2020; 18(3): 241-50.

5-Tompkins K, van Duin D. ***Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacterales Infections: Recent Advances and Future Directions***. Eur J Clin Microbiol & Infect Dis 2021; 40(10): 2053-68.

6-Wang X, Abbas M, Zhang Y, Elshahawi SI, Ponomareva LV, Cui Z, et al. ***Baraphenazines A–G, Divergent Fused Phenazine-Based Metabolites From A Himalayan Streptomyces.*** J Nat Prod 2019; 82(6): 1686-93.

7-Huang W, Wan Y, Zhang S, Wang C, Zhang Z, Su H, et al. ***Recent Advances in Phenazine Natural Products: Chemical Structures and Biological Activities***. Molecules 2024; 29(19): 4771.

8-Laursen JB, Nielsen J. ***Phenazine Natural Products: Biosynthesis, Synthetic Analogues, And Biological Activity***. Chem Rev 2004; 104(3): 1663-86.

9-Prieto-Martínez FD, Arciniega M, Medina-Franco JL. ***Molecular Docking: Current Advances and Challenges.*** TIP Revista Especializada En Ciencias Químico-Biológicas 2018; 21: 1-23.

10-Asiamah I, Obiri SA, Tamekloe W, Armah FA, Borquaye LS. ***Applications of Molecular Docking in Natural Products-Based Drug Discovery.*** Scientific African 2023; 20: e01593.

11-Docquier J-D, Calderone V, De Luca F, Benvenuti M, Giuliani F, Bellucci L, et al. ***Crystal Structure of the OXA-48 B-Lactamase Reveals Mechanistic Diversity Among Class D Carbapenemases.*** Chem Biol 2009; 16(5): 540-7.

12-Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, Olson AJ. ***Autodock4 and Autodocktools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility***. J Comput Chem 2009; 30(16): 2785-91.

13-Laskowski RA, Swindells MB. ***Ligplot+: Multiple Ligand–Protein Interaction Diagrams for Drug Discovery.*** ACS Publications; 2011; 51(12): 2778-86.

14-Sousa CA, Ribeiro M, Vale F, Simões M. ***Phenazines: Natural Products for Microbial Growth Control***. HLife 2024; 2(3): 100-12.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

[DOI: 10.18502/ssu.v33i6.19467]

CC BY-NC 4.0

15-Guttenberger N, Blankenfeldt W, Breinbauer R. ***Recent Developments in the Isolation, Biological Function, Biosynthesis, and Synthesis of Phenazine Natural Products***. Bioorganic & Medicinal Chemistry 2017; 25(22): 6149-66.

16-Pierson LS, Pierson EA. ***Metabolism and Function of Phenazines in Bacteria: Impacts on the Behavior of Bacteria in the Environment and Biotechnological Processes***. Appl Microbiol Biotechnol 2010; 86(6): 1659-70.

17-Hernandez ME, Kappler A, Newman DK. ***Phenazines and other Redox-Active Antibiotics Promote Microbial Mineral Reduction***. Appl Environ Microbiol 2004; 70(2): 921-8.

18-O'Boyle NM, Banck M, James CA, Morley C, Vandermeersch T, Hutchison GR. ***Open Babel: An Open Chemical Toolbox.*** J Cheminform 2011; 3: 33.

19-Trott O, Olson AJ. ***Autodock Vina: Improving The Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading***. J Comput Chem 2010; 31(2): 455-61.

20-DeLano WL. ***Pymol: An Open-Source Molecular Graphics Tool*** .CCP4 Newsl Protein Crystallogr 2002; 40(1): 82-92.

21-Lipinski CA. ***Drug-Like Properties and the Causes of Poor Solubility and Poor Permeability***. J pharmacological and toxicological methods 2000; 44(1): 235-49.

22-Sander T, Freyss J, Korff Mv, R ufener C. ***Datawarrior: An Open-Source Program for Chemistry Aware Data Visualization and Analysis.*** J Chem Inform Model 2015; 55(2): 460-73.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

[DOI: 10.18502/ssu.v33i6.19467]

CC BY-NC 4.0

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 33| NO 6 | Aug 2025
Received: 28 Jan 2025
Accepted: 9 Mar 2025

Identification of Phenazines with Potential Inhibitory Activity against OXA-48 Carbapenemase by Using Molecular Docking Approach to Combat Antibiotic Resistance

Hourieh Kalhor[1], Maryam Siroosi[†2]

Original Article

Introduction: Antibiotic resistance, particularly carbapenem resistance, poses a serious global health challenge, with the OXA-48 carbapenemase being a key factor in providing this resistance. This study employed molecular docking approaches to identify novel compounds capable of inhibiting the OXA-48 carbapenemase.

Methods: This study was descriptive-analytical. To investigate the binding mode of the selected phenazine compounds, the crystal structure of the OXA-48 carbapenemase was retrieved from the Protein Data Bank and prepared using AutoDock Tools 4.2. The compounds' chemical structures were obtained from the PubChem database and optimized with ChemDraw (3D). Molecular docking was performed utilizing AutoDock Vina.

Results: The findings from the docking studies indicated that hydrophobic interactions played a crucial role in the binding of phenazine compounds to the OXA-48 carbapenemase. Among all the compounds analyzed, Aotaphenazine, PhenazinolinE, and BaraphenazineD exhibited the most favorable docking results. These compounds showed a higher affinity for binding to the key amino acids of the enzyme's active site, with binding energies of -9.9, -6.9, and -6.9 kcal/mol, respectively.

Conclusion: The molecular docking results suggest that the selected phenazine compounds, particularly Aotaphenazine, PhenazinolinE, and BaraphenazineD, may serve as potential inhibitors of the OXA-48 carbapenemase. Nonetheless, the therapeutic efficacy of these compounds needs to be confirmed through in vitro and in vivo studies.

Keywords: Bioinformatics, Molecular docking, Phenazine, Carbapenemase OXA-48

Citation: Kalhor H, Siroosi M. **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 2025; 33(6): 9124-34.

[1]Cellular and Molecular Research Center, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.
[2]Department of Microbiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
***Corresponding author: Tel:** 021-64053590**, email:** siroosim@sina.tums.ac.ir

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

[DOI: 10.18502/ssu.v33i6.19467]

CC BY-NC 4.0