

Research Paper

Antimicrobial Activity of Diphenyl Pyridine Phosphine Gold(I)-thiolate Compounds and their Molecular Docking With Thioredoxin Reductase Enzyme



\*Masood Fereidoonezhad<sup>1</sup>, Salar Nosrati<sup>2</sup>

1. Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

2. Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Student Research Committee, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.



**Citation** Fereidoonezhad M & Nosrati S. [Antimicrobial Activity of Diphenyl Pyridine Phosphine Gold(I)-thiolate Compounds and Their Molecular Docking With Thioredoxin Reductase enzyme (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2022; 21(2):218-233. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.2.2231>

<https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.2.2231>



## ABSTRACT

**Background and Objectives** Despite several studies and abundant efforts to control microbial agents, humans have not yet been able to eliminate these agents. Recent studies have shown that gold(I) compounds are promising candidates for making antimicrobial drugs. The interest in gold-based drugs is increasing day by day. Inhibition of the thioredoxin reductase (TrxR) enzyme is the most important biological target for antimicrobial gold(I) compounds.

**Subjects and Methods** In this study, the antimicrobial properties of five diphenyl pyridine phosphine gold(I)-thiolate compounds against gram-positive bacteria (*P. aeruginosa*, *E. coli*), gram-negative bacteria (*S. aureus*, *B. subtilis*), a fungus (*C. albicans*), and a yeast (*S. cerevisiae*) were evaluated. The molecular docking studies were carried out using AutoDock 4.2 to find the best compound in the active site of the TrxR enzyme (PDB ID: 4CBQ).

**Results** The gold(I) compounds had a minimum inhibitory concentration (MIC) value ranged from 3 to 100 µg/mL. The most active compound was Au3 which had a MIC of 3.89, 3.15, 4.36, 5.44, 6.13, and 8.37 µg/mL against *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *C. albicans* and *S. cerevisiae*, respectively.

**Conclusion** The gold(I) compounds act better on gram-negative bacteria and yeast strains compared to auranofin as antirheumatic drug. These compounds, especially the Au3, are potentially valuable for the control of antimicrobial agents.

**Keywords** Diphenyl pyridine phosphine gold(I)-thiolate, antimicrobial activity, Molecular docking, thioredoxin reductase

Received: 27 Sep 2020

Accepted: 26 Apr 2021

Available Online: 01 Jun 2022

\* Corresponding Author:

Masood Fereidoonezhad

Address: Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Tel: +98 (61) 32425305

E-Mail: [fereidoonezhad-m@ajums.ac.ir](mailto:fereidoonezhad-m@ajums.ac.ir)

## Extended Abstract

## Introduction

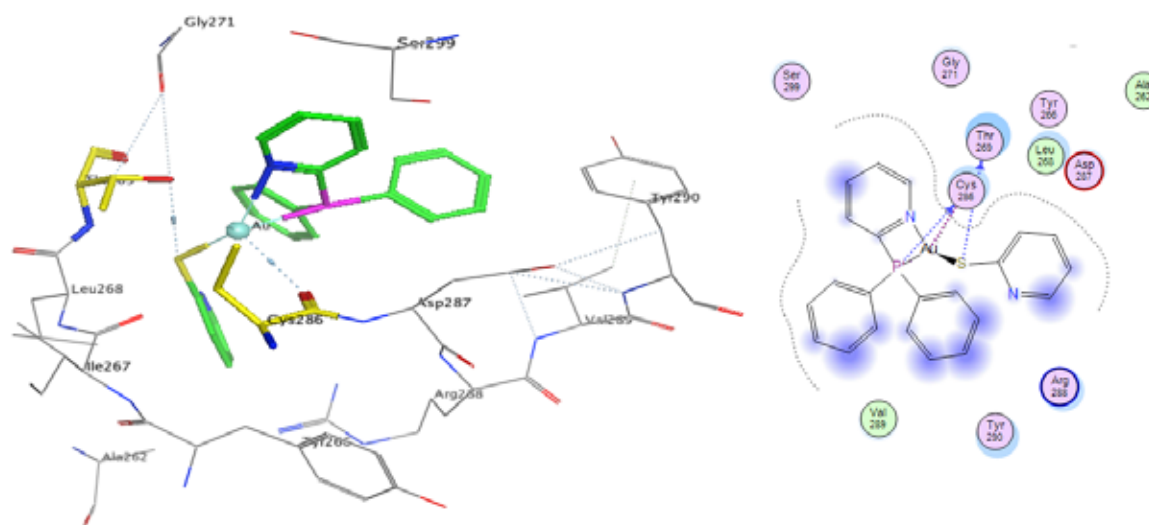
The spread of resistance to antimicrobial agents is currently considered as one of the major global health problems. Treatment-resistant hospital-acquired infections can cause an increase in mortality rate and treatment costs. Currently, *Staphylococcus aureus*, *enterococci*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Candida albicans* are the main causes of hospital-acquired infections. Due to the prevalence of fungal and bacterial infections in recent years, efforts are being made to design and synthesize novel compounds that are effective against these organisms. Evaluation of the antimicrobial activity of the diphenyl pyridine phosphine gold(I)-thiolate compounds was first done by Robert Koch at the end of the 19th century, who showed that potassium dicyanidoaurate (I) with formula  $K[Au(CN)_2]$ , had antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis*. In the mid-20th century, gold(I) complexes were used clinically as anti-inflammatory agents for the treatment of various rheumatic diseases, including psoriatic arthritis, juvenile arthritis, and palindromic rheumatism. Recent studies have shown that gold(I) compounds are promising candidates for making antimicrobial drugs. The interest in gold-based drugs is increasing. Inhibition of the thioredoxin reductase (TrxR) enzyme is the most important biological target for antimicrobial gold(I) compounds.

## Methods

In this study, five diphenyl pyridine phosphine gold(I)-thiolate compounds underwent biological evaluation. All compounds contained the diphenyl-pyridinephosphine ligand. They were attached to chlorine in the Au1 complex and to thiolate ligands (2-mercaptopyridine, 2-mercaptopyrimidine, 2-mercaptobenzothiazole and 2-mercapto-dihydro-thiazole) in Au2- to Au5 complexes. Bacteria and yeasts were stored as glycerol stocks at -80 °C. Before each experimental, they were gently placed on Mueller-Hinton plates. Colonies of new prepared plates were incubated overnight at 37 °C in 5 mL of media. The overnight culture medium was diluted to  $OD_{600} < 0.01$  in 2 mL of new prepared media in sterile culture tubes. The compounds (auranofin and synthesized gold compounds) were dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO) and a concentration of 1 mg/mL was prepared from them. Then, they were diluted at specific concentrations in cell culture tubes. Control tubes for each cell type were incubated with an equivalent concentration of DMSO. The 200- $\mu$ L cultures were transferred to a 96-well plate. The plates were incubated at the appropriate temperature and were shaken in a microplate reader (ELx808, Biotek Co.). Growth measurements ( $OD_{600}$ ) were performed automatically every hour for 24 hours. The minimum inhibitory concentration (MIC) was determined as the concentration at which there was a negligible increase in the  $OD_{600}$  value from the initial reading after 24 hours.

**Table 1.** Results of analyzing antibacterial effects of the study compounds on Gram-positive and Gram-negative bacteria

Compounds	Antibacterial Activity (MIC) Mean $\pm$ SD ( $\mu$ g/mL)			
	Gram-negative		Gram-positive	
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>
Au1	54.78 $\pm$ 1.39	42.65 $\pm$ 2.12	65.18 $\pm$ 2.41	52.48 $\pm$ 1.17
Au2	6.32 $\pm$ 0.41	5.12 $\pm$ 0.70	18.27 $\pm$ 0.61	6.01 $\pm$ 1.51
Au3	3.89 $\pm$ 0.59	3.15 $\pm$ 0.86	4.36 $\pm$ 0.73	5.44 $\pm$ 0.67
Au4	4.12 $\pm$ 0.33	4.54 $\pm$ 0.73	29.45 $\pm$ 1.39	21.76 $\pm$ 1.12
Au5	23.35 $\pm$ 1.64	18.53 $\pm$ 1.09	54.21 $\pm$ 1.16	28.15 $\pm$ 1.14
Auranofin	>100	>100	0.14 $\pm$ 0.04	0.33 $\pm$ 0.08
Ciprofloxacin	0.55 $\pm$ 0.09	0.57 $\pm$ 0.11	0.92 $\pm$ 0.18	0.94 $\pm$ 0.07



Jundishapur  
Scientific Medical Journal

**Figure 1.** Two- and three-dimensional view of the interaction of Au2 compound with the amino acids in the active site of the TrxR enzyme (4CBQ).

Molecular docking studies of these compounds were performed on TrxR enzyme using AutoDock 4.2. In this regard, the best X-ray crystallographic structure of a TrxR enzyme with PDB code of 4CBQ was extracted from the protein data bank. The ranking was done only based on the ligand-receptor binding free energy data from the final AutoDock docking log file (dlg). MOE 2014 and ADT software were used to analyze the interaction of compounds with the receptor.

## Result

The results from analyzing the antibacterial effects of the study compounds on standard and clinical samples of Gram-positive and Gram-negative bacteria are shown in Table 1. The antibacterial activity of all compounds were compared with the antibacterial activities of auranofin (an anti-rheumatoid gold-containing drug) and ciprofloxacin. These compounds had the MIC values ranged from 3 to 100  $\mu\text{g/mL}$ . The most active compound (Au3) had an MIC of 3.89, 3.15, 4.36, 5.44, 6.13, and 8.37  $\mu\text{g/mL}$  against *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *C. albicans* and *S. cerevisiae*, respectively. Molecular docking was performed to find out their binding site and binding mode to the TrxR. In evaluating the effects of antifungal and yeast activity of gold complexes on *C. albicans* and *S. cerevisiae*, the highest antifungal activity observed was related to the Au3 compound.

The structure-activity relationship of gold(I) compounds showed that the absence of thiolate ligand significantly reduced the antimicrobial activity. The pres-

ence of aromatic thiolate ligand significantly increased the antimicrobial activity.

The binding of these compounds to the amino acids of the active site of the TrxR enzyme was also investigated. As shown in Figure 1, the Au2 compound formed a weak hydrogen bonding with amino acid Thr269 through sulfur attached to its pyridine ring. The binding of gold atom to amino acid Cys286, which is one of the most important binding compounds of TrxR inhibitors, was also observed.

## Discussion

In this study, the antimicrobial effects of five diphenyl pyridine phosphine gold(I)-thiolate compounds on two types of gram-negative bacteria (*P. aeruginosa* and *E. coli*), two types of gram-positive bacteria (*S. aureus* and *B. subtilis*), one type of fungus (*C. albicans*) and one type of yeast (*S. cerevisiae*) were evaluated. These compounds showed good antimicrobial activity and had high potential in inhibiting the growth of microbial cells. The best compound complex was Au3. These compounds act much better especially on gram-negative and yeast strains compared to auranofin as antirheumatic drug. These compounds, especially the Au3, are potentially valuable for drug development and can be a promising antimicrobial agent.

## Ethical Considerations

### Compliance with ethical guidelines

The present article is a part of Salar Nosrati's professional doctorate thesis in the field of general pharmacy, Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, [Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences](#), which was approved by the Research Vice-Chancellor of [Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences](#) with code B-9606. The ethics code of this work is IR.AJUMS.REC.1396.77.

### Funding

This work was supported by the [Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences](#).

### Authors' contributions

Carrying out practical work and biological tests: Salar Nosrati and writing the article and data analysis: Masoud Faridunnejad.

### Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

### Acknowledgements

The authors express their gratitude to [Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences](#), who provided the funds for this work, and the [Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy](#), who provided the necessary facilities.

This Page Intentionally Left Blank

## مقاله پژوهشی

## ارزیابی فعالیت ضد میکروبی و انجام مطالعات داکینگ مولکولی کمپلکس‌های دی فنیل پیریدین فسفین طلا (I) - تیولات با آنزیم تیوردوکسین ردوکتاز

\*مسعود فریدون نژاد<sup>۱</sup>، سالار نصرتی<sup>۲</sup>

۱. گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۲. گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

Use your device to scan  
and read the article online

**Citation** Fereidoonzhad M & Nosrati S. [Antimicrobial Activity of Diphenyl Pyridine Phosphine Gold(I)-thiolate Compounds and Their Molecular Docking With Thioredoxin Reductase enzyme (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2022; 21(2):218-233. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.2.2231>

<https://doi.org/10.32598/JSMJ.21.2.2231>

## چکیده

**زمینه و هدف:** علی‌رغم تحقیقات گسترده و تلاش‌های فراوان جهت کنترل عوامل میکروبی، بشر هنوز موفق به حذف این عوامل نشده است. مطالعات اخیر نشان داده است کمپلکس‌های طلا کاندیداهای نویدبخشی برای داروهای ضد میکروبی هستند. در شیمی دارویی، علاقه‌مندی به داروهای بر پایه فلزات طلا، روزه‌روز در حال افزایش است. مهار آنزیم تیوردوکسین ردوکتاز مهم‌ترین هدف بیولوژیک کمپلکس‌های طلا ضد میکروبی است.

**روش بررسی:** در این مطالعه، فعالیت ضد میکروبی ۵ عدد از کمپلکس‌های فسفین طلا (I) - تیولات، بر روی ۲ گونه باکتری گرم منفی (پسودوموناس آئروژینوزا، اشرشیاکلی)، ۲ گونه باکتری گرم مثبت (استافیلوکوک اورئوس، اسیلوس سوبتیلیس، یک گونه قارچ کاندیدا آلبیکنس و یک گونه مخمر ساکارومایسس سرویزیه) مورد ارزیابی قرار گرفتند. مطالعات داکینگ مولکولی این ترکیبات با آنزیم تیوردوکسین ردوکتاز به‌عنوان اهداف ترکیبات طلا با استفاده از نسخه ۴.۲ نرم‌افزار AutoDock بر روی ساختار PDB با کد 4CBQ انجام شد.

**یافته‌ها:** این ترکیبات، فعالیت ضد میکروبی مطلوبی از خود نشان می‌دهند. بهترین ترکیب از میان ترکیبات مجموعه (Au3) دارای حداقل غلظت مهارکنندگی برابر با ۲/۸۹، ۲/۱۵، ۴/۳۶، ۵/۴۴، ۶/۱۳۰ و ۸/۳۷ میکروگرم بر میلی‌لیتر به ترتیب بر روی گونه‌های پسودوموناس آئروژینوزا، اشرشیاکلی، استافیلوکوک اورئوس، اسیلوس سوبتیلیس، کاندیدا آلبیکنس، ساکارومایسس سرویزیه مورد ارزیابی قرار گرفتند. مطالعات داکینگ مولکولی این ترکیبات با آنزیم تیوردوکسین ردوکتاز است. نحوه و چگونگی اتصال آن‌ها به آنزیم تیوردوکسین ردوکتاز با داکینگ مولکولی بررسی شده است.

**نتیجه‌گیری:** این ترکیبات به‌ویژه بر گونه‌های گرم منفی و مخمر از داروی ضدروماتوئیدی آرونوفین به مراتب بهتر و قدرتمندتر عمل می‌کنند. این ترکیبات و به‌ویژه Au3 این قابلیت را دارند تا در مسیر آینده کنترل عوامل میکروبی بیشتر مورد توجه قرار گیرند.

**کلیدواژه‌ها:** کمپلکس‌های دی فنیل پیریدین فسفین طلا (I) - تیولات، ارزیابی فعالیت ضد میکروبی، داکینگ مولکولی، برهم‌کنش با آنزیم تیوردوکسین ردوکتاز

تاریخ دریافت: ۰۶ مهر ۱۳۹۹

تاریخ پذیرش: ۰۶ اردیبهشت ۱۴۰۰

تاریخ انتشار: ۱۱ خرداد ۱۴۰۱

\* نویسنده مسئول:

مسعود فریدون نژاد

نشانی: اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، دانشکده داروسازی، گروه شیمی دارویی.

تلفن: ۳۳۱۱۲۲۷۸ (۶۱) ۹۸+

رایانامه: fereidoonzhad-m@ajums.ac.ir

## مقدمه

سوبتیلیس)، یک گونه فارچ (کاندیدا آلبیکنس) و یک گونه مخمر (ساکارومایسس سرویزیه) مورد ارزیابی قرار می‌گیرد و تلاش بر این است که در نهایت منجر به ارائه ترکیبات جدید با خاصیت ضد میکروبی شود. از آنجایی که مکانیسم اصلی ترکیبات طلای ضد میکروبی از طریق مهار آنزیم تیوردوکسین ردوکتاز است [۱۴]، بنابراین برهم‌کنش ترکیبات مورد بررسی با این آنزیم در فاز مولکولار مدینگ بررسی شد. برای بررسی مکانیسم عمل ترکیبات مورد مطالعه، داکینگ مولکولی آن‌ها در جایگاه فعال آنزیم تیوردوکسین ردوکتاز<sup>۱۱</sup> بررسی می‌شود و نحوه و چگونگی اتصال آن‌ها به این آنزیم کاملاً مورد بررسی قرار می‌گیرد و در نهایت رابطه ساختار فعالیت آن‌ها بررسی می‌شود.

## روش بررسی

در این مطالعه، ۵ کمپلکس طلا (تصویر شماره ۱) برای ارزیابی بیولوژیک بررسی شدند [۱۳]. تمامی کمپلکس‌ها طلای ۱ است که از یک سو همگی در بردارنده لیگاند دی‌فنیل پیریدین فسفین هستند. از سوی دیگر، طلای ۱ متصل به کلر در کمپلکس Au1 و متصل به لیگاندهای تیولاتی در کمپلکس‌های Au2-Au4 است. لیگاند تیولاتی به ترتیب ۲-مرکاپتوپیریدین، ۲-مرکاپتوپیریمیدین، ۲-مرکاپتوبنزوتیازول و ۲-مرکاپتودی هیدروتیازول در کمپلکس‌های Au2 تا Au5 است (تصویر شماره ۱).

روش تعیین حداقل غلظت مهارکنندگی<sup>۱۲</sup> برای ترکیبات طلا

باکتری‌ها و مخمرها به صورت استوک‌های گلیسرول در دمای ۸۰°C- نگهداری شدند و قبل از هر مجموعه آزمایشی به آرامی بر روی پلیت‌های Mueller-Hinton یا YEPD قرار داده می‌شدند. کلونی‌های پلیت‌های تازه آماده شده در 5mL از مدیا (tryptic soy broth برای پسودوموناس آئروژینوز و اشرشیاکلی و استافیلوکوک اورئوس و YPD broth برای مخمر ساکارومایسس سرویزیه انکوبه شدند و به مدت شب تا صبح در دمای ۳۷°C (در خصوص مخمر ساکارومایسس سرویزیه دمای ۳۰°C) رشد داده شدند. محیط کشت شبانه روز به ۶۰۰/۰/۰۱ Thermo OD600 spectrophotometer (Spectronic, Genesys8) در ۲mL از مدیای تازه تهیه شده در تیوب‌های کشت استریل رقیق شدند. ترکیبات (auranofin و کمپلکس‌های سنتزی طلا) در DMSO حل شدند و غلظت ۱ میکروگرم بر میکرولیتر از آن‌ها تهیه شدند. سپس در غلظت‌های مشخص درون تیوب‌های کشت سلولی رقیق شدند. تیوب‌های کنترل برای هر نوع سلول با غلظت اکی والان DMSO تنها انکوبه شدند. کشت‌ها به حجم ۲۰۰ میکرولیتر<sup>۱۳</sup> درون پلیت ۹۶ تایی منتقل شدند. پلیت‌ها در دمای مناسب انکوبه شدند و در Biotek ELx808 plate reader

در کنار کاربردهای بسیار طلا در دندان پزشکی، سیستم‌های پولی، جواهرات و الکترونیک، این فلز و کمپلکس‌های آن در علم طب در طول تاریخ تمدن برای درمان طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها استفاده شده است. کمپلکس‌های طلا، نقش دارویی مهمی را از زمان باستان ایفا می‌کنند و کاربرد آن‌ها به بیش از دو هزار سال پیش بازمی‌گردد [۱]. بهره‌گیری از خاصیت ضد میکروبی کمپلکس‌های طلا، از کار رابرت کخ در پایان قرن ۱۹ نشأت می‌گیرد. کسی که نشان داد پتاسیم دی‌سیانیدوآورات (I)،  $K[Au(CN)_2]$ ، در برابر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس<sup>۱</sup> عامل بیماری سل، فعالیت ضد میکروبی دارد. در اواسط قرن بیستم، از کمپلکس‌های طلا به عنوان عوامل ضد التهاب مفصل برای درمان روماتیسم مفصلی و انواع بیماری‌های روماتیسمی از جمله ورم مفاصل پسوریاتیک<sup>۲</sup>، التهاب مفصل نوجوانان، روماتیسم پالیندرمیک و لوپوس اریتماتوی قرص مانند<sup>۳</sup> استفاده بالینی شد [۲]. پس از آن، تعداد زیادی از کمپلکس‌های طلا و طلا ۳ برای استفاده بالقوه از آن‌ها در درمان سرطان، آسم، به عنوان عوامل ضد ایدز<sup>۴</sup> و ضد میکروبی در برابر طیف گسترده‌ای از باکتری‌ها، قارچ‌ها و انگل‌ها ارزیابی شدند [۳-۶].

شیوع مقاومت به عوامل ضد میکروبی، در حال حاضر به عنوان یکی از معضلات بزرگ بهداشت جهانی محسوب می‌شود. عفونت‌های بیمارستانی مقاوم به درمان، سبب افزایش میزان مرگ‌ومیر و هزینه‌های درمانی می‌شوند [۷، ۸]. در حال حاضر استافیلوکوک اورئوس<sup>۵</sup>، انتروکوک‌ها<sup>۶</sup>، پسودوموناس آئروژینوزا<sup>۷</sup>، اشرشیاکلی<sup>۸</sup> و کاندیدا آلبیکنس<sup>۹</sup>، به عنوان عوامل اصلی عفونت‌های بیمارستانی مطرح می‌شوند [۹، ۱۰]. با توجه به شیوع عفونت‌های قارچی و باکتریایی در سال‌های اخیر، سعی بر این است که ترکیبات جدید مؤثر بر این ارگانیسم‌ها طراحی و سنتز شوند [۱۱، ۱۲].

در این طرح، ارزیابی فعالیت ضد میکروبی ترکیبات دی‌فنیل پیریدین فسفین طلا-تیولات که اخیراً سنتز شده‌اند [۱۳] و با استفاده از روش‌های NMR، تحلیل عنصری (CHN) و پراش پرتوی ایکس<sup>۱۰</sup> کاملاً تعیین ساختار شده‌اند، روی دو گونه باکتری گرم منفی (پسودوموناس آئروژینوزا و اشرشیاکلی)، دو گونه باکتری گرم مثبت (استافیلوکوک اورئوس و باسیلوس

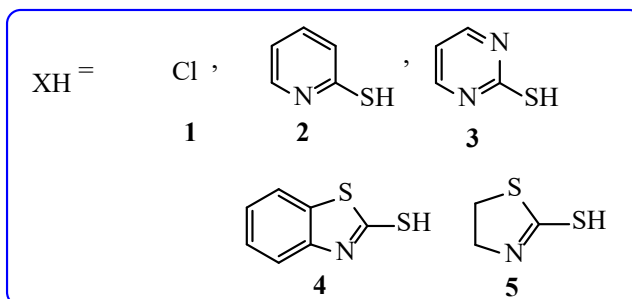
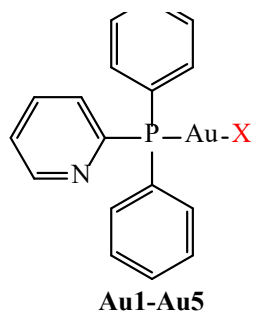
1. Mycobacterium tuberculosis
2. Psoriatic arthritis
3. Discoid lupus erythematosus
4. Human immunodeficiency virus (HIV)
5. S. aureus
6. Enterococcus
7. P. aeruginosa
8. E. coli
9. C. albicans
10. X-Ray

11. TrxR

12. Minimum Inhibitory Concentration (MIC)

13. Microliter ( $\mu$ L)





### جندی شاپور

تصویر ۱. ساختار کمپلکس‌های دی‌فنیل پیریدین فسفین طلا (I)-(۱)-تیولات مورد استفاده در ارزیابی بیولوژیک [۱۳]

مولکولار مکانیک<sup>۱۶</sup> انجام شد. در ادامه با برنامه Gaussian 09 و تحت روش Hartree-Fock بهینه شدن انرژی انجام شد. این فایل به صورت pdb ذخیره شد. پس از بهینه‌سازی انرژی لیگاند، بارالکترونیکی گستیگر<sup>۱۷</sup>، بارهای الکتریکی اتم که به صورت تجربی محاسبه می‌شود و تعداد درجات آزادی زوایای پیچشی<sup>۱۸</sup> لیگاند با استفاده از نرم‌افزار ADT محاسبه شد. در نهایت فایل لیگاند به صورت pdbqt ذخیره شد.

پس از آماده‌سازی فایل‌های ورودی موردنیاز داکینگ (ماکرومولکول، لیگاند و نقشه اتصال)، مطالعات داکینگ به منظور مدل‌سازی برهم‌کنش‌های لیگاند-DNA و آنزیم، با استفاده از الگوریتمی تحت عنوان ژنتیک لامارکین<sup>۱۹</sup> انجام شد. در مطالعه حاضر، بر اساس حجم مولکولی لیگاندهای طراحی‌شده، شبکه‌ای با ابعاد ۴۰×۴۰×۴۰ آنگستروم برای 4CBQ در راستای محورهای ۳ گانه مختصات و فاصله نقاط شبکه ۰/۳۷۵ آنگستروم (یک‌چهارم طول پیوند ساده کربن-کربن) که دربرگیرنده جایگاه فعال آنزیم بود، در نظر گرفته شد. مختصات مرکز جعبه برای رسپتور 4CBQ عبارت‌اند از (۴/۹۲ - ۷/۱۱ - ۲۲/۲۵). محاسبه اتوگرید با پارامترهای تخصیص‌یافته منجر به تولید فایل نقشه اتم‌های مختلف می‌شود. به منظور اجتناب از تکرار در محاسبه اتوگرید برای هر یک از لیگاندهای بانک ساختاری، نقشه تمام اتم‌هایی که توسط نرم‌افزار اتوکد پوشش داده می‌شود، محاسبه

تکان داده شدند. اندازه‌گیری‌های رشد (OD<sub>۶۰۰</sub>) به مدت یک روز در هر یک ساعت ثبت شد. در حداقل غلظت مهارکنندگی، غلظتی تعیین شد که در آن افزایش ناچیزی در مقدار OD<sub>۶۰۰</sub> از خواندن آغازین بعد از ۲۴ ساعت وجود داشته باشد [۱۵]. هر کدام از نمونه‌ها به صورت مستقل با ۳ بار تکرار تست شدند.

### داکینگ مولکولی

مطالعات داکینگ مولکولی این ترکیبات با آنزیم تیوردوکسینردوکتاز توسط نسخه ۴،۲ نرم‌افزار اتوداک<sup>۱۴</sup> انجام شد. به منظور انجام مطالعات داکینگ، بهترین ساختار کریستالوگرافی اشعه ایکس مربوط به آنزیم تیوردوکسینردوکتاز با PDB کد 4CBQ بانک داده‌های پروتئینی استخراج شدند. با استفاده از نرم‌افزار modelface تمام تصحیح‌های اسید آمینه‌ای یا بازهای DNA انجام می‌شود و لیگاند کوکریستاله و آب حذف می‌شوند [۱۶]. سپس با استفاده از نرم‌افزار ADT اتم‌های هیدروژن غیرقطبی در اتم کربن مربوطه ادغام شده و بارالکترونیکی کلמן<sup>۱۵</sup> و پارامترهای حلال پوشی ماکرومولکول محاسبه و در نهایت فایل ماکرومولکول به صورت pdbqt ذخیره شد. از سوی دیگر، ساختار ۲ بعدی کمپلکس‌های دی‌فنیل پیریدین فسفین طلا-تیولات با استفاده از نرم‌افزار ChemBioDraw 2D ترسیم شد. سپس به محیط نرم‌افزار گرافیکی Hyperchem 8 منتقل شد. در این حالت، بهینه‌سازی کانفورماسیون لیگاند از نظر انرژی با روش

16. Molecular Mechanics (+MM)  
17. Gastiger  
18. Torsional degree of freedom  
19. Lamarckian Genetic Algorithm (LGA)

14. AutoDock (ADT)  
15. Kollman Charge



جدول ۱. نتایج ارزیابی فعالیت ضدباکتریایی ترکیبات روی باکتری‌های گرم مثبت و منفی به صورت حداقل غلظت میکروگرم بر میلی‌لیتر

میانگین $\pm$ انحراف معیار				کد ترکیب
حداقل غلظت مهارى				
باکتری‌های گرم مثبت		باکتری‌های گرم مثبت		
پسودوموناس آئروژینوزا	اشرشیاکلی	استافیلوکوک اورئوس	باسیلوس سوبتیلیس	
۵۴/۷۸ $\pm$ ۱/۳۹	۴۲/۶۵ $\pm$ ۲/۱۲	۶۵/۱۸ $\pm$ ۲/۴۱	۵۲/۴۸ $\pm$ ۱/۱۷	Au1
۶/۳۲ $\pm$ ۰/۴۱	۵/۱۲ $\pm$ ۰/۷۰	۱۸/۲۷ $\pm$ ۰/۶۱	۶/۰۱ $\pm$ ۱/۵۱	Au2
۳/۸۹ $\pm$ ۰/۵۹	۳/۱۵ $\pm$ ۰/۸۶	۴/۳۶ $\pm$ ۰/۷۳	۵/۴۴ $\pm$ ۰/۶۷	Au3
۴/۱۲ $\pm$ ۰/۳۳	۴/۵۴ $\pm$ ۰/۷۳	۲۹/۴۵ $\pm$ ۱/۳۹	۲۱/۷۶ $\pm$ ۱/۱۲	Au4
۳۳/۲۵ $\pm$ ۱/۶۴	۱۸/۵۳ $\pm$ ۱/۰۹	۵۴/۲۱ $\pm$ ۱/۱۶	۲۸/۱۵ $\pm$ ۱/۱۴	Au5
>۱۰۰	>۱۰۰	۰/۱۴ $\pm$ ۰/۰۴	۰/۳۳ $\pm$ ۰/۱۸	اورانوفین
۰/۵۵ $\pm$ ۰/۰۹	۰/۵۷ $\pm$ ۰/۱۱	۰/۹۲ $\pm$ ۰/۱۸	۰/۹۴ $\pm$ ۰/۰۷	سیروفلوکساسین

مجله علمی پزشکی  
جندی شاپور

نهایی داکینگ (dlg) انجام شده است. جهت نشان دادن نحوه برهمکنش ترکیبات با گیرنده از نسخه ۲۰۱۴ نرم‌افزارهای MOE [۱۸] و ADT استفاده شد. در این مطالعه، از یک روش متداول برای معتبرسازی محاسبات داکینگ استفاده شده است. در این روش، اختلاف مجذور مربع میانگین<sup>۲۰</sup> مختصات اتم‌های مربوط به کنفورماسیون لیگاند اصلی مستخرج از ساختار کریستالوگرافی

و از این فایل‌ها در تمام محاسبات استفاده شد. در مرحله بعد، باید فایل‌های اجرایی برنامه تعریف شده و همچنین پارامترهای مختلف داکینگ نیز تنظیم شود. این اطلاعات به صورت فایل خروجی پارامتر داکینگ (dpf) و با نرم‌افزار ADT ذخیره می‌شوند. از آنجاکه ترکیبات مورد مطالعه فلزدار هستند، لازم است که در خروجی‌های داکینگ (dpf و gpf) پارامتر فلز طلا در فایل‌های مذکور کپی شود [۱۷]. رتبه‌بندی تنها براساس داده‌های انرژی آزاد اتصال لیگاند-رسپتور از فایل خروجی

20. Root-Mean-Square Deviation (RMSD)

جدول ۲. نتایج ارزیابی فعالیت ضدقارچ و مخمری ترکیبات به صورت میکروگرم بر میلی‌لیتر

میانگین $\pm$ انحراف معیار		کد ترکیب
حداقل غلظت مهارى		
قارچ	مخمر	
کاندیدا آلیبیکنس	ساکارومایسس سرویزیه	
>۱۰۰	>۱۰۰	Au1
۹/۳۰ $\pm$ ۰/۵۸	۶/۷۸ $\pm$ ۱/۶۳	Au2
۶/۱۳ $\pm$ ۰/۵۱	۸/۳۷ $\pm$ ۱/۵۶	Au3
۱۴/۴۶ $\pm$ ۱/۳۳	۳۹/۷۶ $\pm$ ۱/۴۷	Au4
۳۲/۱۷ $\pm$ ۲/۱۴	۴۲/۸۵ $\pm$ ۱/۴۹	Au5
۹۶/۸۷ $\pm$ ۲/۷۸	۰/۳۹ $\pm$ ۰/۰۹	اورانوفین

مجله علمی پزشکی  
جندی شاپور

جدول ۳. نتایج انرژی داکینگ (کیلوکالری بر مول) ترکیبات با آنزیم تیوردوکسینردوکتاز

کد ترکیب	۴CBQ/الف
Au1	-۶/۰۱
Au2	-۶/۶۹
Au3	-۶/۸۸
Au4	-۶/۷۲
Au5	-۶/۳۷

مجله علمی پزشکی  
جندی شاپور  
به صورت (میانگین  $\pm$  انحراف معیار حداقل غلظت مهاری میکروگرم بر میلی لیتر) نشان داده شده است. فعالیت ضدقارچ و مخمری تمامی ترکیبات با فعالیت ضدباکتریایی داروی اورانوفین مقایسه شده است.

### داکینگ مولکولی

کمپلکس‌های مورد مطالعه بر روی جایگاه فعال آنزیم تیوردوکسینردوکتاز<sup>۲۳</sup> داک شدند. در این مرحله، ترکیبات بر اساس امتیاز تخصیص یافته رتبه‌بندی شدند. این رتبه‌بندی، تنها بر اساس داده‌های انرژی آزاد اتصال لیگاند-رستپور انجام شده است. همان‌طور که در جدول شماره ۳ مشاهده می‌شود ترکیب Au3 دارای بهترین (منفی‌ترین) انرژی اتصال به آنزیم تیوردوکسینردوکتاز است. این ترکیب، به دلیل داشتن حلقه پیریمیدین در ساختار خود نسبت به سایر ترکیبات در اتصال به این آنزیم بهتر عمل کرده است و با انرژی اتصال -۶/۸۸- کیلوکالری بر مول به این آنزیم متصل می‌شود. در مقایسه فعالیت ضد میکروبی این ترکیبات، ترکیب Au3 فعالیت ضد میکروبی بهتر

و برترین کانفورماسیون محاسبه شده این لیگاند، توسط محاسبات داکینگ به عنوان معیاری از صحت بهترین کانفورمر پیش‌بینی شده توسط نرم‌افزار استفاده شده است.

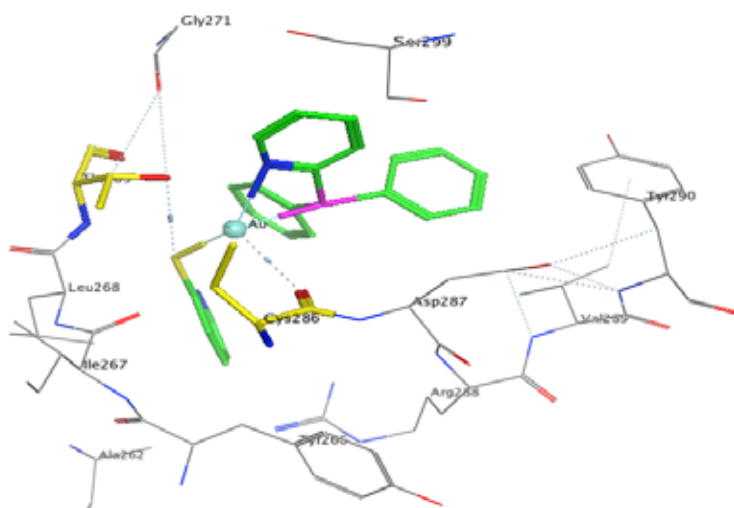
### یافته‌ها

#### ارزیابی فعالیت ضد میکروبی

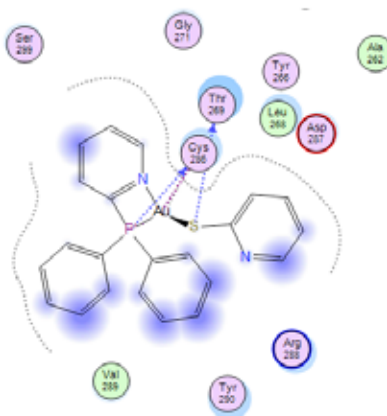
اثر ضدباکتریایی ترکیبات مورد بررسی بر روی نمونه‌های استاندارد و بالینی باکتری‌های گرم مثبت و منفی در جدول شماره ۱ به صورت (میانگین  $\pm$  انحراف معیار حداقل غلظت مهاری/میکروگرم بر میلی لیتر)<sup>۲۱</sup> نشان داده شده است. فعالیت ضدباکتریایی تمامی ترکیبات با فعالیت ضدباکتریایی داروی ضدروماتوئیدی دارای اتم طلا در ساختار خود<sup>۲۲</sup> و همچنین آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین مقایسه شده است.

اثر ضد قارچ و مخمری ترکیبات مورد بررسی بر روی نمونه‌های استاندارد و بالینی قارچ و مخمر مورد بررسی در جدول شماره ۲

23. Thioredoxin reductases (TrxR)

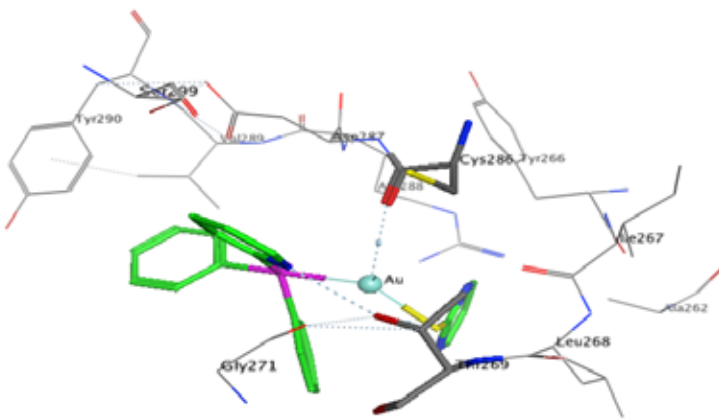
21. MIC $\pm$ SD( $\mu$ g/mL)

22. Auranofin



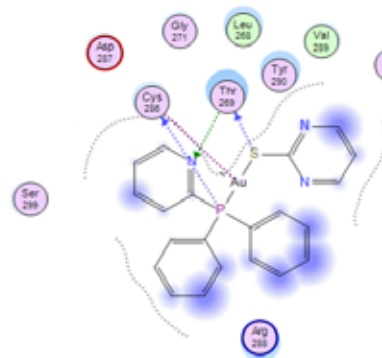
مجله علمی پزشکی  
جندی شاپور

تصویر ۲. نمایش ۲ بعدی و ۳ بعدی نحوه برهم کنش ترکیب Au2 با جایگاه فعال آنزیم تیوردوکسینردوکتاز (4CBQ)



مجله علمی پزشکی  
جنیدی شاپور

تصویر ۳: نمایش ۲ بعدی و ۳ بعدی نحوه برهم کنش ترکیب Au<sub>3</sub> با جایگاه فعال 4CBQ



نحوه برهم کنش ترکیب Au<sub>3</sub> نیز با آنزیم تیوردوکسین ردوکتاز بررسی شد (تصویر شماره ۳). این ترکیب، از طریق سولفور متصل به حلقه پیریمیدینی و همچنین از طریق نیتروژن حلقه پیریدینی متصل به فسفر با اسید آمینه Thr269 پیوند هیدروژنی برقرار کرده است. مهم ترین اتصال این ترکیب که باید دیده شود، اتصال اتم طلا به اسید آمینه Cys286 است. همان طور که مشخص است این نوع برهم کنش دیده می شود. این ترکیب، از طریق گروه فسفر خود نیز با اسید آمینه Cys286 پیوند برقرار کرده است. بنابراین در فاز مولکولار مدلینگ اثر مهارتی این ترکیبات بر آنزیم تیوردوکسین ردوکتاز قابل اثبات است. محققان پژوهش حاضر، اثربخشی این ترکیبات بر آنزیم تیوردوکسین ردوکتاز میتوکندریایی و سیتوزولی را به صورت آزمایشگاهی اثبات کرده اند [۱۳] که در ادامه نحوه و چگونگی اتصال به آنزیم مورد ارزیابی قرار می گیرد.

### بحث

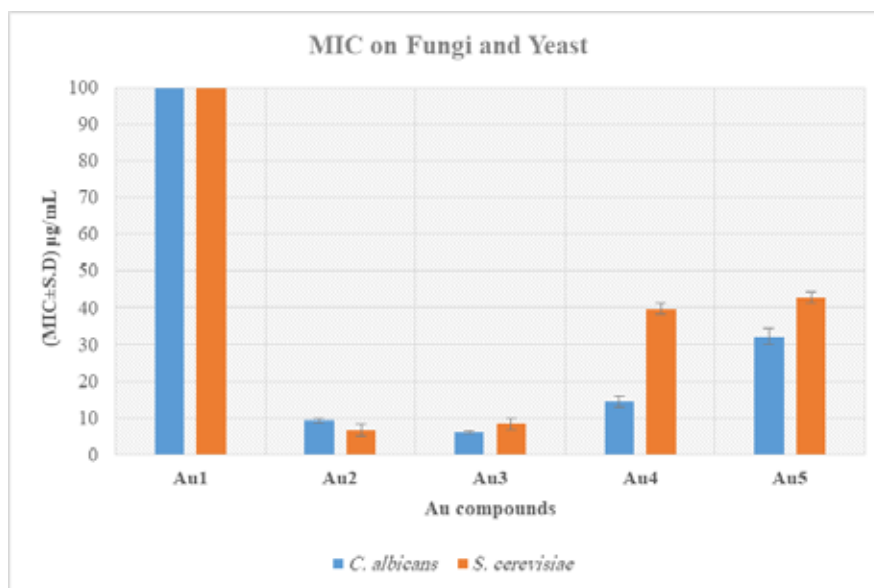
همان طور که در جدول شماره ۱ ارائه شده است، در ارزیابی اثرهای فعالیت ضدباکتریایی کمپلکس های طلا بر روی باکتری های گرم منفی پseudomonas آئروژینوزا و اشرشیاکلی بیشترین فعالیت ضد باکتریایی مشاهده شده در بین ترکیبات مجموعه مربوط به ترکیبات Au<sub>3</sub> و Au<sub>4</sub> است. این ۲ ترکیب، به ترتیب دارای حداقل غلظت مهارتی برابر با ۳/۸۹ میکروگرم بر میلی لیتر<sup>۴</sup> و ۴/۱۲ میکروگرم بر میلی لیتر بر روی pseudomonas آئروژینوزا دارای حداقل غلظت مهارتی برابر با ۳/۱۵ میکروگرم بر میلی لیتر و ۴/۵۴ میکروگرم بر میلی لیتر بر روی اشرشیاکلی هستند. تحلیل آماری به روش تحلیل واریانس یک طرفه شان می دهد اختلاف معناداری بین این ۲ ترکیب وجود ندارد. ترکیب Au<sub>2</sub> نیز فعالیت ضدباکتریایی مناسبی از خود نشان می دهد. این

و قوی تری نسبت به سایرین از خود نشان می دهد. نتایج فعالیت بیولوژیک حاکی از آن است که بخشی از بهتر بودن نتایج طلای ۳ در قیاس با بقیه ترکیبات به اتصال بهتر آن به آنزیم تیوردوکسین ردوکتاز که از اهداف اصلی کمپلکس های طلا است، می باشد.

### ساختار کریستالی تیوردوکسین ردوکتاز با داروی اورانوفین متصل به Cys286

بعد از مشخص شدن جایگاه هر ترکیب در رتبه بندی داکینگ، فاکتور مهمی که مورد بررسی قرار گرفت نحوه برهم کنش ترکیبات با اسیدهای آمینه کلیدی جایگاه فعال آنزیم تیوردوکسین ردوکتاز است. در حین فرایند بررسی نتایج داکینگ ترکیبات با رسپتور، تنها نمی توان با تکیه بر داده های کمی، داکینگ غربالگری را انجام داد. نکته تعیین کننده در این مرحله ارزیابی نحوه برهم کنش برترین کاندیدار پیش بینی شده توسط داکینگ با جایگاه فعال رسپتور است. چه بسا لیگاندی انرژی آزاد پیوند شدن بزرگ (منفی) داشته باشد، اما به موقعیتی به غیر از جایگاه فعال آنزیم متصل شود و یا حتی با وجود اتصال به جایگاه فعال، برهم کنش های کلیدی با اسیدهای آمینه ای را که در مدل های فارماکوفوری ارائه شده اند، نداشته باشد.

همان طور که در تصویر شماره ۲ نشان داده می شود، اتصال این ترکیبات با اسیدهای آمینه جایگاه فعال آنزیم تیوردوکسین ردوکتاز نیز مورد بررسی قرار گرفته است. ترکیب Au<sub>2</sub> از طریق سولفور متصل به حلقه پیریدینی خود با اسید آمینه Thr269 پیوند هیدروژنی ضعیفی برقرار کرده است. اتصال اتم طلا به اسید آمینه Cys286 که از مهم ترین اتصالات ترکیبات مهار کننده تیوردوکسین ردوکتاز است - نیز دیده می شود. این ترکیب، از طریق گروه فسفر خود با اسید آمینه Cys286 پیوند برقرار کرده است.



تصویر ۴. فعالیت ضدقارچ و مخمری کمپلکس‌های طلاى Au1-Au5 روی باکتری‌های گرم مثبت حداقل غلظت مهاری (میکروگرم بر میلی‌لیتر) جندی شاپور

این درحالی است که تمامی ترکیبات مجموعه، اثر ضدباکتریایی کمتری نسبت به داروی اورانوفین روی باکتری‌های گرم مثبت نشان می‌دهند. اورانوفین دارای <math>1</math> حداقل غلظت مهاری روی باکتری‌های گرم منفی است. از سوی دیگر، آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین فعالیت بسیار قدرتمندتری نسبت به ترکیبات مجموعه از خود نشان می‌دهد.

همان‌طور که در جدول شماره ۲ و تصویر شماره ۴ ارائه شده است، در ارزیابی اثرهای فعالیت ضدقارچ و مخمری کمپلکس‌های طلا بر روی قارچ کاندیدا آلبیکنس و مخمر ساکارومایسس سرویزیه، بیشترین فعالیت ضدقارچی مشاهده شده در بین ترکیبات مجموعه مربوط به ترکیب Au3 و بیشترین فعالیت ضد مخمری مشاهده شده در بین ترکیبات مجموعه مربوط به ترکیبات Au2 است. ترکیب Au3 به ترتیب دارای حداقل غلظت مهاری برابر با  $6/13$  میکروگرم بر میلی‌لیتر و  $8/37$  میکروگرم بر میلی‌لیتر بر روی کاندیدا آلبیکنس و ساکارومایسس سرویزیه است. درحالی‌که ترکیب Au2 به ترتیب دارای حداقل غلظت مهاری برابر با  $9/30$  میکروگرم بر میلی‌لیتر و  $6/78$  میکروگرم بر میلی‌لیتر بر روی کاندیدا آلبیکنس و ساکارومایسس سرویزیه است. ضعیف‌ترین ترکیب از میان ترکیبات مجموعه Au1 است. این ترکیب دارای حداقل غلظت مهاری  $<100$  بر روی قارچ کاندیدا آلبیکنس و مخمر ساکارومایسس سرویزیه است. این درحالیست که تمامی ترکیبات مجموعه، اثر ضدقارچی کمتری نسبت به داروی اورانوفین نشان می‌دهند. اورانوفین دارای <math>1</math> حداقل غلظت مهاری بر روی قارچ کاندیدا آلبیکنس است. از سوی دیگر، تمامی ترکیبات مجموعه به جز کمپلکس Au1 اثر ضد مخمری قوی‌تری نسبت به داروی اورانوفین بر روی مخمر ساکارومایسس سرویزیه

ترکیب دارای حداقل غلظت مهاری برابر با  $5/12$  میکروگرم بر میلی‌لیتر و  $6/32$  میکروگرم بر میلی‌لیتر بر روی باکتری‌های گرم منفی اشرشیاکلی و پseudomonas آئروژینوزا است. ضعیف‌ترین ترکیب از میان ترکیبات مجموعه Au1 است. این ترکیب در غلظت‌های  $42/65$  میکروگرم بر میلی‌لیتر و  $54/78$  میکروگرم بر میلی‌لیتر باعث مهار کامل رشد باکتری‌های گرم منفی اشرشیاکلی و پseudomonas آئروژینوزا می‌شود. تمامی ترکیبات مجموعه، اثر ضدباکتریایی قوی‌تری نسبت به داروی اورانوفین بر باکتری‌های گرم منفی نشان می‌دهند و تحلیل آماری واریانس یک‌طرفه نشان داد که این اختلاف معنادار است. حداقل غلظت مهاری  $<100$  اورانوفین روی باکتری‌های گرم منفی است. از سوی دیگر، ترکیبات معرفی شده در این مطالعه در مقایسه با آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین فعالیت ضعیف‌تری نشان دادند.

همان‌طور که در جدول شماره ۱ آورده شده است، در ارزیابی اثرات فعالیت ضدباکتریایی کمپلکس‌های طلا بر روی باکتری‌های گرم مثبت استافیلوکوک اورئوس و باسیلوس سوبتیلیس بیشترین فعالیت ضدباکتریایی مشاهده شده در بین ترکیبات مجموعه مربوط به ترکیبات Au2 و Au3 است. این ترکیب به ترتیب دارای حداقل غلظت مهاری برابر با  $4/36$  میکروگرم بر میلی‌لیتر و  $18/27$  میکروگرم بر میلی‌لیتر بر روی استافیلوکوک اورئوس و دارای حداقل غلظت مهاری برابر با  $5/44$  میکروگرم بر میلی‌لیتر و  $6/01$  میکروگرم بر میلی‌لیتر بر روی باسیلوس سوبتیلیس هستند. ضعیف‌ترین ترکیب از میان ترکیبات مجموعه Au1 است. این ترکیب دارای حداقل غلظت مهاری برابر با  $52/48$  میکروگرم بر میلی‌لیتر و  $65/18$  میکروگرم بر میلی‌لیتر بر روی باکتری‌های گرم مثبت باسیلوس سوبتیلیس و استافیلوکوک اورئوس است.

نشان می‌دهند.

اختلاف مجذور مربع میانگین کمتری باشد (معمولاً بین ۱/۵ تا ۲ A<sup>2</sup> بسته به اندازه لیگاند دارد) فرایند داکینگ را با موفقیت بیشتری انجام داده است. بدین منظور، ری‌داکینگ<sup>۲۵</sup> اورانوفین طبق پارامترهای اعمال شده بر ترکیبات مورد مطالعه خود، با 4CBQ بررسی شد. این ترکیب در ساختار آنزیم، در جایگاهی بسیار یکسان با حالت کوکریستاله خود قرار گرفت و اختلاف مجذور مربع میانگین به دست آمده ۰/۸۵ Å بوده است.

در سال ۲۰۱۴ تیم تحقیقاتی دکتر ماریا کونتل از دانشگاه بروکلین آمریکا، تعدادی کمپلکس هترو متالیک طلا-۱- تیولات دربردارنده فروسنیل-فسفین، را سنتز کردند و اثرهای ضد میکروبی آن‌ها را بر روی باکتری‌های مختلف گرم منفی و مثبت و مخمرها بررسی کردند و نتایج را با داروی اورانوفین سنجیدند. این ترکیبات، اثرهای بسیار رضایت‌بخشی بر روی دسته وسیعی از میکروپ‌های مورد بررسی به‌ویژه گرم مثبت‌های استافیلوکوک اورئوس US400 و US300 خود نشان دادند. ترکیب Au3 به‌عنوان بهترین ترکیب مطالعه حاضر، در قیاس با این مطالعه، اثرهای به مراتب بهتری به‌ویژه روی باکتری‌های گرم منفی و مخمرها از خود نشان داد [۲۰].

در سال ۲۰۱۵، تیم تحقیقاتی دکتر کوالسکی از دانشگاه لهستان، به همراه تیم تحقیقاتی سوئیسی، سنتز کمپلکس‌های طلا-۱-آلکینیل کرومومون را ارائه دادند. آن‌ها فعالیت ضدباکتریایی این کمپلکس‌های سنتز شده را نیز مورد بررسی قرار دادند. ترکیب Au3 در مقایسه با ترکیبات معرفی شده در این مطالعه اثرهای بسیار بهتری به‌ویژه روی اشرشیاکلی از خود نشان داد [۲۱].

### نتیجه‌گیری

در این کار، فعالیت ضد میکروبی ۵ عدد کمپلکس‌های دی فنیل پیریدین فسفین طلا-۱-تیولات روی دو گونه باکتری گرم منفی (پسودوموناس آئروژینوزا و اشرشیاکلی)، دو گونه باکتری گرم مثبت (استافیلوکوک اورئوس و باسیلوس سوبتیلیس)، یک گونه قارچ (کاندیدا آلبیکنس) و یک گونه مخمر (ساکارومایسس سرویزیه) مورد ارزیابی قرار گرفتند. این ترکیبات، فعالیت ضد میکروبی مطلوبی از خود نشان می‌دهند و دارای قدرت بالایی در مهار رشد سلول‌های میکروبی هستند. بهترین ترکیب از میان ترکیبات مجموعه (ترکیب Au3) دارای حداقل غلظت مهارکنندگی برابر با ۳/۱۵، ۳/۱۵، ۴/۳۶، ۵/۴۴، ۶/۱۳ و ۸/۳۷ میکروگرم بر میلی‌لیتر به ترتیب روی گونه‌های پسودوموناس آئروژینوزا، اشرشیاکلی، استافیلوکوک اورئوس، باسیلوس سوبتیلیس، کاندیدا آلبیکنس و ساکارومایسس سرویزیه است. این ترکیبات به‌ویژه بر روی گونه‌های گرم منفی و مخمر از داروی ضد آرتريت روماتوئیدی آرونوفین که دارای اتم طلا در ساختار خود است به مراتب بهتر و قدرتمندتر عمل می‌کنند. مطالعات

باتوجه به نتایج بیولوژیک به دست آمده، در ادامه رابطه ساختار-فعالیت کمپلکس‌های ضد میکروبی طلا بررسی نشان داد که در نگاه اول عدم حضور لیگاند تیولاتی فعالیت ضد میکروبی را به‌طور چشمگیری کاهش می‌دهد. همان‌طور که بیان شد، ترکیب Au1 که به جای لیگاند تیولاتی دارای اتم کلر در ساختار خود است، ضعیف‌ترین نتایج ضد میکروبی را از خود نشان می‌دهد. وجود لیگاند تیولاتی آروماتیک فعالیت ضد میکروبی را افزایش می‌دهد. در میان ترکیبات دارای لیگاند تیولاتی، کمپلکس Au4 ضعیف‌ترین نتایج ضد میکروبی را نشان می‌دهد. این ترکیب دارای لیگاند تیولاتی دی‌هیدروتیازول غیر آروماتیک است. قوی‌ترین ترکیب مجموعه بر گونه‌های گرم مثبت، گرم منفی و قارچ یعنی ترکیب Au3 دارای لیگاند تیولاتی پیریمیدین در ساختار خود است که به نظر می‌آید وجود ۲ گروه نیتروژن در این حلقه، باعث افزایش فعالیت ضد میکروبی آن نسبت به ترکیب Au2 -که لیگاند تیولاتی پیریدینی دارد- شده است. نتایج داکینگ مولکولی نیز نشان می‌دهد که این ترکیب، بهترین اثربخشی را با آنزیم تیوردوکسینردوکتاز دارد. ترکیب Au4 نیز با دارا بودن لیگاند تیولاتی بنزوتیازول فعالیت ضد میکروبی مطلوبی نشان می‌دهد. داشتن حلقه آروماتیک و وجود گروه نیتروژن در این حلقه نیز باعث افزایش فعالیت سیتوتوکسیک آن شده است، اما از سوی دیگر حجیم‌تر شدن مولکول باعث کاهش فعالیت آن در مقایسه با Au3 می‌شود.

از آنجایی که مکانیسم اصلی ترکیبات طلای ضد میکروبی از طریق مهار آنزیم تیوردوکسینردوکتاز است، بنابراین برهم‌کنش ترکیبات مورد بررسی با این آنزیم در فاز مولکولار مدلینگ بررسی شد. برای بررسی مکانیسم عمل ترکیبات مورد مطالعه، داکینگ مولکولی آن‌ها در جایگاه فعال آنزیم تیوردوکسینردوکتاز بررسی شد و نحوه و چگونگی اتصال آن‌ها به آنزیم با داکینگ مولکولی کاملاً مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعات داکینگ مولکولی در صورتی موفقیت‌آمیز خواهد بود که روش‌های به کار رفته در آن اعتبارسنجی شده باشند. در اعتبارسنجی فرایند داکینگ، محقق شیمی دارویی به دنبال پاسخ به این پرسش است که منابع نرم‌افزاری و روش انتخاب شده تا چه میزان توانایی تمیز دادن بین ترکیبات فعال و غیرفعال را دارند. روش‌های مختلفی برای اعتبارسنجی فرایند داکینگ و تابع امتیازدهی آن وجود دارد [۱۹].

یک روش متداول، بررسی کانفورماسیون پیش‌بینی شده در فرایند داکینگ است. در این روش، یک ترکیب با ساختار و جهت‌گیری مشخص در جایگاه فعال آنزیم (معمولاً ساختار کریستالوگرافی دارای لیگاند)، با استفاده از نرم‌افزار داکینگ دوباره در جایگاه فعال آنزیم داک می‌شود. نرم‌افزاری که کانفورمر پیش‌بینی شده توسط آن نسبت به ساختار کریستالوگرافی دارای



داکینگ بر روی ترکیبات در جهت پیدا کردن نحوه و چگونگی اتصال و موقعیت آن‌ها در اتصال به آنزیم تیوردوکسین ردوکتاز از نظر انرژی انجام شد. این ترکیبات و به‌ویژه ترکیب AU3 این قابلیت را دارند تا در مسیر آینده کنترل عوامل میکروبی به‌ویژه در مواد غذایی، بیشتر مورد توجه قرار گیرند.

## ملاحظات اخلاقی

### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

مقاله حاضر حاصل بخشی از پایان‌نامه دکترای حرفه‌ای سالار نصرتی در رشته داروسازی عمومی، گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز می‌باشد که در حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز با کد B-9606 تصویب شده است. کد اخلاق این کار IR.AJUMS.REC.1396.77 است.

### حامی مالی

حامی مالی این مطالعه دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز است.

### مشارکت‌نویسندگان

انجام کارهای عملی و تست‌های بیولوژیک: سالار نصرتی و نوشتن مقاله و تحلیل داده‌ها: مسعود فریدون‌نژاد.

### تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان از دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز که بودجه این کار را فراهم کردند و نیز گروه شیمی دارویی دانشکده داروسازی که امکانات لازم را در اختیار قرار دادند، تشکر و قدردانی می‌کنند.

**References**

- [1] Kauffman GB. The role of gold in alchemy. Part III. *Gold Bull.* 1985; 18(3):109-19. [DOI:10.1007/BF03214693]
- [2] Pricker SP. Medical uses of gold compounds: Past, present and future. *Gold Bull.* 1996; 29(2):53-60. [DOI:10.1007/BF03215464]
- [3] Tiekink ER. Gold compounds in medicine: Potential anti-tumour agents. *Gold Bull.* 2003; 36(4):117-24. [DOI:10.1007/BF03215502]
- [4] Gupta R, Rodrigues Felix C, Akerman MP, Akerman KJ, Slabber CA, Wang W, et al. Evidence for Inhibition of topoisomerase 1a by gold(III) macrocycles and chelates targeting mycobacterium tuberculosis and mycobacterium abscessus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62(5):e01696-17. [DOI:10.1128/AAC.01696-17] [PMID] [PMCID]
- [5] Sankarganesh M, Dhaweethu Raja J, Sakthikumar K, Solomon RV, Rajesh J, Athimoolam S, et al. New bio-sensitive and biologically active single crystal of pyrimidine scaffold ligand and its gold and platinum complexes: DFT, antimicrobial, antioxidant, DNA interaction, molecular docking with DNA/BSA and anticancer studies. *Bioorg Chem.* 2018; 81:144-56. [DOI:10.1016/j.bioorg.2018.08.006] [PMID]
- [6] Schatzschneider U. Antimicrobial activity of organometal compounds: Past, present, and future prospects. In: Hirao T, Moriuchi T, editors. *Advances in Bioorganometallic Chemistry.* Amsterdam: Elsevier; 2019. [DOI:10.1016/B978-0-12-814197-7.00009-1]
- [7] Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP, System NNIS. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. *Pediatrics.* 1999; 103(4):e39. [DOI:10.1542/peds.103.4.e39] [PMID]
- [8] Johani K, Abualsaud D, Costa DM, Hu H, Whiteley G, Deva A, et al. Characterization of microbial community composition, antimicrobial resistance and biofilm on intensive care surfaces. *J Infect Public Health.* 2018; 11(3):418-24. [DOI:10.1016/j.jiph.2017.10.005] [PMID]
- [9] Bantar C, Alcazar G, Franco D, Vesco E, Salamone F, Izaguirre M, et al. Impact of antibiotic treatment on bacterial resistance rates from patients with hospital-acquired infection. *J Chemother.* 2007; 19(6):673-6. [DOI:10.1179/joc.2007.19.6.673] [PMID]
- [10] Wen S, Feng D, Lu Z, Liu J, Peters BM, Tang H, et al. Microbial infection pattern, pathogenic features and resistance mechanism of carbapenem-resistant gram negative bacilli during long-term hospitalization. *Microb Pathog.* 2018; 117:356-60. [DOI:10.1016/j.micpath.2018.02.025] [PMID]
- [11] Abo-Ashour MF, Eldehna WM, George RF, Abdel-Aziz MM, Elaasser MM, Abdel Gawad NM, et al. Novel indole-thiazolidinone conjugates: Design, synthesis and whole-cell phenotypic evaluation as a novel class of antimicrobial agents. *Eur J Med Chem.* 2018; 160:49-60. [DOI:10.1016/j.ejmech.2018.10.008] [PMID]
- [12] Liu H-B, Gao W-W, Tanganchu VKR, Zhou C-H, Geng R-X. Novel aminopyrimidinyl benzimidazoles as potentially antimicrobial agents: Design, synthesis and biological evaluation. *Eur J Med Chem.* 2018; 143:66-84. [DOI:10.1016/j.ejmech.2017.11.027] [PMID]
- [13] Fereidoonhezad M, Ahmadi Mirsadeghi H, Abedanzadeh S, Yazdani A, Alamdarlou A, Babaghasabha M, et al. Synthesis and biological evaluation of thiolate gold(i) complexes as thioredoxin reductase (TrxR) and glutathione reductase (GR) inhibitors. *New J Chem.* 2019; 43(33):13173-82. [DOI:10.1039/C9NJ02502B]
- [14] Pöthig A, Ahmed S, Winther-Larsen HC, Guan S, Altmann PJ, Kudermann J, et al. Antimicrobial activity and cytotoxicity of Ag (I) and Au (I) pillarplexes. *Front Chem.* 2018; 6:584. [DOI:10.3389/fchem.2018.00584] [PMID] [PMCID]
- [15] Marzo T, Cirri D, Pollini S, Prato M, Fallani S, Cassetta MI, et al. Auranofin and its analogues show potent antimicrobial activity against multidrug-resistant pathogens: Structure-activity relationships. *ChemMedChem.* 2018; 13(22):2448-54. [DOI:10.1002/cmdc.201800498] [PMID]
- [16] Sakhteman A, Zare B. Modelface: An application programming interface (API) for homology modeling studies using Modeller software. *Iran J Pharm Res.* 2016; 15(4):801-7. [PMID] [PMCID]
- [17] Fereidoonhezad M, Shahsavari HR, Abedanzadeh S, Behcheneri B, Hossein-Abadi M, Faghieh Z, et al. Cycloplatinated(ii) complexes bearing 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene ligand: Biological evaluation and molecular docking studies. *New J Chem.* 2018; 42(4):2385-92. [DOI:10.1039/C7NJ04183G]
- [18] Ray GB, Cook JW. Molecular modeling of heme proteins using MOE: Bio-inorganic and structure-function activity for undergraduates\*S. *Biochem Mol Biol Educ.* 2005; 33(3):194-201. [DOI:10.1002/bmb.2005.494033032449] [PMID]
- [19] Zare S, Fereidoonhezad M, Afshar D, Ramezani Z. A comparative QSAR analysis and molecular docking studies of phenyl piperidine derivatives as potent dual NK1R antagonists/serotonin transporter (SERT) inhibitors. *Comput Biol Chem.* 2017; 67:22-37. [DOI:10.1016/j.compbiolchem.2016.12.004] [PMID]
- [20] Hokai Y, Jurkovic B, Fernández-Gallardo J, Zakirkhodjaev N, Sanaú M, Muth TR, et al. Auranofin and related heterometallic gold(I)-thiolates as potent inhibitors of methicillin-resistant staphylococcus aureus bacterial strains. *J Inorg Biochem.* 2014; 138:81-8. [DOI:10.1016/j.jinorgbio.2014.05.008] [PMID] [PMCID]
- [21] Híkisz P, Szczupak Ł, Koceva-Chyła A, Gu Spiel A, Oehninger L, Ott I, et al. Anticancer and antibacterial activity studies of gold(I)-Alkynyl chromones. *Molecules.* 2015; 20(11):19699-718. [DOI:10.3390/molecules201119647] [PMID] [PMCID]



This Page Intentionally Left Blank