

# Comparative efficacy of new antibacterial compounds against *Yersinia enterocolitica*

Hamid Beyzaei<sup>1</sup>, Behzad Ghasemi<sup>2\*</sup>, Mojtaba Mirzai<sup>3</sup>, Ghasem Sanjarani<sup>4</sup>

1. Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Zabol, Zabol, Iran

2. Young Researchers and Elite Club, Neyshabur Branch, Islamic Azad University

3. Torbat Jam Faculty of Medical Sciences, Torbat Jam, Iran

4. Young Researchers and Elite Club, Zahedan Branch, Islamic Azad University

(Received: 2017/08/22

Accept: 2017/11/6)

## Abstract

**Background:** *Yersinia enterocolitica* is a zoonotic pathogen and one of important gastroenteritis agents. Some drug-resistant strains of this bacterium were previously discovered in the world and using new antibacterial compounds is one of the best ways to deal with it. In the present study, inhibitory effects of magnesium oxide nanoparticles, some heterocycles including thiazole, imidazolidine and tetrahydropyrimidine derivatives, poly-L-lysine, and glycine were assessed against standard strains of *Y. enterocolitica*.

**Materials and Methods:** In the current experiential laboratory study, antibacterial effects of all compounds were evaluated using the disk diffusion and broth microdilution methods. The results were reported as inhibition zone diameter (IZD), the minimum inhibitory concentration (MIC), and the minimum bactericidal concentration (MBC) values. Data were analyzed using SPSS, version 19.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) running t-test and ANOVA.

**Results:** No inhibitory activity against *Y. enterocolitica* was observed by MgO nanoparticles, poly-L-lysine and glycine. Thiazole derivative 7c was the only effective antibacterial agent on this bacteria with inhibition zone diameter  $6.3 \pm 0.1$ , MIC 512, and MBC 1024  $\mu\text{g/ml}$  with  $P$ -value  $< 0.05$ .

**Conclusion:** Considering the antibacterial effects of compound 7c against standard strains of *Y. enterocolitica*, inhibitory activities of this compound against antibiotic-resistant strains of *Y. enterocolitica* as well as its toxic and therapeutic effects on laboratory animals should be investigated in further studies. Also, thiazole 7c can be introduced as a new antibacterial agent.

**Keywords:** Antibacterial effect; *Y. enterocolitica*; Magnesium oxide nanoparticle; Thiazole; Imidazolidine; Tetrahydropyrimidine; Poly-L-lysine, Glycine

\*Corresponding author: Behzad Ghasemi  
Email: behzad.ghasemi99@gmail.com

## مقایسه تاثیر ترکیب‌های ضد باکتریال جدید بر یرسینیا انترویتیکا

حمید بیضائی<sup>۱</sup>، بهزاد قاسمی<sup>۲\*</sup>، مجتبی میرزائی<sup>۳</sup>، قاسم سنجرائی<sup>۴</sup>

۱- دانشگاه زابل، دانشکده علوم پایه، گروه شیمی  
 ۲- دانشگاه آزاد اسلامی واحد نیشابور، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان ایران  
 ۳- دانشکده علوم پزشکی تربت جام، تربت جام، ایران  
 ۴- دانشگاه آزاد اسلامی واحد زاهدان، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان ایران  
 تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۵/۳۱ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۸/۱۵

## چکیده:

**سابقه و هدف:** یرسینیا انترویتیکا پاتوژن مشترک و از مهم‌ترین عوامل بروز گاسترو انتریت است که در سال‌های اخیر گزارش‌هایی از مقاومت دارویی سویه‌ها این باکتری از سطح جهان ارائه شده است. به دلیل فراگیری زیاد این پاتوژن و اهمیت آن در سلامتی و بهداشت جامعه، شناسایی و استفاده از ترکیب‌های ضد باکتریایی جدید علیه این باکتری ضروری است. در این تحقیق به بررسی اثر ضد باکتریایی نانوذرات منیزیم، مشتقات تiazول، ایمیدازولیدین و تراهیدروپیریمیدین، پلی‌الایزین و گلايسين که همگی از ترکیب‌های ضد باکتریایی جدید از خانواده‌های دارویی متنوع هستند علیه یرسینیا انترویتیکا پرداختیم.

**مواد و روش بررسی:** در این مطالعه تجربی آزمایشگاهی، پس از تهیه ترکیب‌ها، برای بررسی آثار ضد باکتریایی این ترکیب‌ها از روش انتشار در دیسک برای اندازه‌گیری قطر هاله مهار رشد، از روش برآث میکرو دایلوژن برای تعیین حداقل غلظت بازدارندگی رشد (MIC) و همچنین از روش تعیین حداقل غلظت کشندگی (MBC) استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌های آماری با آزمون‌های آماری *t-test* و *ANOVA* در نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ انجام شد.

**یافته‌ها:** نتایج نبود اثر مهاري نانوذرات منیزیم، مشتقات ایمیدازولیدین و تراهیدروپیریمیدین، پلی‌الایزین، گلايسين و برخی مشتقات تiazول را بر یرسینیا انترویتیکا نشان داد. تنها اثر ضد باکتری مشتق ۷c تiazول با قطر هاله مهار رشد  $1/1 \pm 6/3$  میلی‌متر، MIC ۵۱۲ و MBC ۱۰۲۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر با  $P\text{-value} < 0/05$  بر این باکتری ثبت شد.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد با اثر مهاري مشتق تiazول روی یرسینیا انترویتیکا، بررسی اثر این مشتق روی سویه‌های مقاوم این پاتوژن و آثار درمانی و سمیت این ترکیب روی حیوانات آزمایشگاهی در مطالعه‌های آتی ضروری است.

**واژگان کلیدی:** اثر ضد باکتریایی، نانوذرات منیزیم، مشتقات تiazول، ایمیدازولیدین و تراهیدروپیریمیدین، پلی‌الایزین و گلايسين، یرسینیا انترویتیکا

## مقدمه:

در سال‌های اخیر ترکیب‌های جدید ضد باکتریایی با ساختارها و آثار متنوع شناسایی شده‌اند که مقایسه و بررسی این ترکیب‌های جدید با هم روی پاتوژن‌ها می‌تواند راهکار مناسبی در انتخاب مؤثرترین ترکیب برای کنترل عفونت‌های باکتریایی و جایگزینی با داروهای قدیمی‌تر باشد (۳).

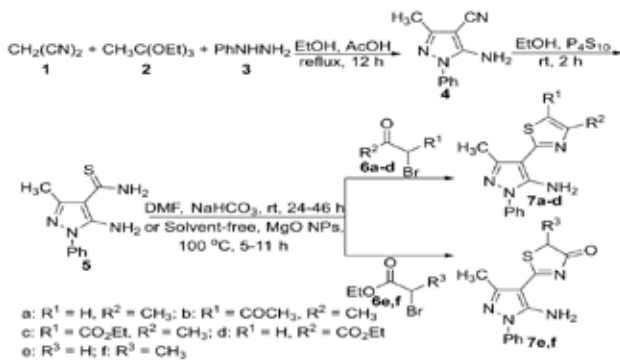
تiazول‌ها ترکیب‌های حلقوی هستند که نقش مهمی در ترکیب‌های بیولوژیکی فعال دارند و در برخی ساختارهای مهم چون ویتامین B<sub>۱</sub> حضور دارند (۴). آثار مشتقات این خانواده در درمان سرطان، فشار خون، چربی خون و عفونت ویروس HIV مشاهده شده است (۵). همچنین قدرت آنتی‌اکسیدانی بالا و ضد التهابی و

یرسینیا انترویتیکا باکتری گرم منفی از خانواده انتروباکتریاسه، مشترک با طیف وسیع میزبانی و منتقله از طریق آب و غذاست (۱). این پاتوژن سبب بروز انتروکولیت، اسهال و لنفادنوپاتی عقده‌های لنفاوی روده می‌شود و کودکان، زنان باردار، افراد مسن، افراد پیوند عضو شده و یا دارای نقص ایمنی بیشتر از سایرین در معرض خطر این بیماری هستند (۱). مصرف گسترده و اغلب غیر ضروری آنتی‌بیوتیک‌ها سبب مقاومت دارویی این پاتوژن‌ها در سطح جهانی شده و این معضل سلامت و بهداشت عمومی را به خطر انداخته و هزینه‌های درمان را بالا برده است (۲).

نویسنده مسئول: بهزاد قاسمی

پست الکترونیکی: behzad.ghasemi99@gmail.com

۶a-f (۱mmol) در حلال DMF (۱ mL) در دمای اتاق، تiazول های ۷a-f به عنوان محصولات نهایی به دست خواهند آمد (۲۰).

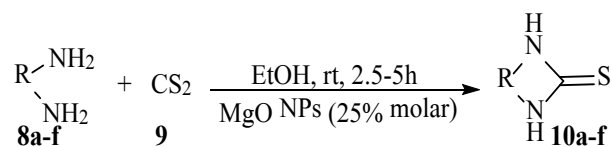


شکل شماره ۱- مراحل کلی سنتز مشتقات ۷a-f تiazول

- ۳-متیل-۴-(۴-متیل تiazول-۲-ایل)-۱-فنیل-۱-پیرازول-۵-آمین (۷a)  
 ۱-۲-(۵-آمینو-۳-متیل-۱-فنیل-۱-پیرازول-۴-ایل)-۴-متیل تiazول-۵-ایل) اتان-۱-اون (۷b)  
 ۲-اتیل-۲-(۵-آمینو-۳-متیل-۱-فنیل-۱-پیرازول-۴-ایل)-۴-متیل تiazول-۵-کربوکسیلات (۷c)  
 ۲-اتیل-۲-(۵-آمینو-۳-متیل-۱-فنیل-۱-پیرازول-۴-ایل)-۴-تiazول-۴-کربوکسیلات (۷d)  
 ۲-(۵-آمینو-۳-متیل-۱-فنیل-۱-پیرازول-۴-ایل)-۴-(H۵)-اون (۷e)  
 ۲-(۵-آمینو-۳-متیل-۱-فنیل-۱-پیرازول-۴-ایل)-۵-متیل تiazول-۴-(H۵)-اون (۷f)

### سنتز مشتقات تتراهیدروپیریمیدین و ایمیدازولیدین:

تیوآمیدهای حلقوی ۱۰a-h بر اساس روش گزارش شده قبلی که در ادامه توضیح داده شده است، سنتز شدند. مخلوطی از ۲۰۱ یا ۳۰۱ دی-آمینوآلکانهای ۸a-f (mmol ۱۰) و کربن دی سولفید (۱۰ mmol، ۰.۷۶ g) و نانوذرات MgO (۲.۵ mmol، ۰.۱ g) در ۲۰ mL اتانول ۹۶ درصد در دمای اتاق برای ۵-۲.۵ ساعت هم‌زده شدند. ۱۰ mL دی متیل سولفوکسید به مخلوط در انتهای واکنش اضافه شد و محتویات برای مدت ۵ دقیقه دیگر هم‌زده شد. نانوذرات با صافی جدا شدند. محلول صاف شده به تدریج به مخلوطی از یخ خرد شده و آب اضافه شد. رسوبات تشکیل شده پس از صاف شدن و شست‌وشو با اتانول و آب، در دمای ۸۰°C در آون خشک شدند تا محصولات نهایی ۱۰a-f تولید شوند (۲۱).



R = a: -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; b: -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-; c: -CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH-;  
 d: -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; e: CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; f: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(Et)-

ایمیدازولیدین-۲-تیون ۱۰a

۴،۴-دی-متیل ایمیدازولیدین-۲-تیون ۱۰b

اکتاهیدرو-۲H-بنزو[*d*]ایمیدازول-۲-تیون ۱۰c

تتراهیدروپیریمیدین-۲(۱H)-تیون ۱۰d

۵،۵-دی-متیل تتراهیدروپیریمیدین-۲(۱H)-تیون ۱۰e

۴-اتیل تتراهیدروپیریمیدین-۲(۱H)-تیون ۱۰f

### سنتز نانوذرات اکسید منیزیم:

نانوذرات منیزیم اکسید طبق روش شیمیایی مرطوب که پیش‌تر گزارش شده است، تهیه شد. سوسپانسیونی از نشاسته (۰/۱ g) و منیزیم نیترات (۱۲/۸۳ g)

اثر مهاری روی انگل‌ها مانند پشه آنوفل یا تریانوزما و قارچ‌هایی چون کاندیدا آلبیکنس در شرایط آزمایشگاهی از تiazول‌ها از سوی محققان گزارش شده است (۶). در بین خواص گسترده تiazول‌ها، اثر ضد باکتریایی از مهم‌ترین آثار این مشتقات است که مطالعه‌های بسیاری در این زمینه انجام شده است و حاصل آن‌ها تایید اثر مهاری قابل توجه این ترکیب‌ها روی پاتوژن‌هایی چون اشرشیاکلی، استافیلوکوکوس اپیدرمیس و استرپتوکوکوس فکالیس در شرایط آزمایشگاهی بوده است (۷).

ایمیدازولیدین‌ها ترکیب‌های هتروسیکلیک شناخته شده‌ای هستند که در ساختار داروهای چون میدازولام، فنی توفین و کتونازول وجود دارند (۸-۱۰). محققان خواص متعددی چون مهارکننده درد، التهاب و سرطان، کنترل دیابت و آثار ضد انگلی و ضد قارچی را برای مشتقات این خانواده گزارش کرده‌اند (۱۱). تحقیق‌های سال‌های اخیر نشان داده است خانواده ایمیدازول‌ها دارای قدرت ضد باکتریایی بالایی هستند که آثار مهاری آن‌ها بر پاتوژن‌هایی چون استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین، سودوموناس آئروژینوزا و اشرشیاکلی مشاهده شده است (۱۲ و ۱۳).

محققان تتراهیدروپیریمیدین را حلقه‌ای در ساختار شیمیایی ترکیب‌های مهم می‌دانند که مشتقات آن خواص درمانی بسیاری مانند قدرت مهار التهاب، آنزیم‌ها، بیماری سل و سلول‌های سرطان و کنترل قارچ‌هایی چون آسپرژیلوس نیجر و کاندیدا آلبیکنس و انگل‌ها را از خود نشان داده‌اند (۱۴). در سال‌های اخیر اثر ضد باکتریایی مشتقات این خانواده بر پاتوژن‌های بسیاری چون سودوموناس آئروژینوزا و کلبسیلا پنومونه گزارش شده است (۱۵).

نانوتکنولوژی از علوم جدید محسوب می‌شود که در بسیاری از جنبه‌های زندگی انسان به ویژه پزشکی و داروسازی تاثیر گذار بوده است (۱۶). منیزیم چهارمین عنصر مهم بدن و دومین عنصر مهم داخل سلول است که در سلول‌های عصبی و تقویت حافظه نقش مؤثری دارد. نانو ذرات منیزیم اکسید در بازسازی استخوان، کاهش درد و مقابله با سرطان و فشار خون مؤثر است. سمیت پایین، طیف اثرگذاری متنوع بر باکتری‌های گرم منفی و مثبت و تهیه به نسبت آسان و ارزان سبب شده است که نانوذرات منیزیم اکسید به عنوان یک عامل ضد باکتریایی موثر مطرح باشد (۱۷).

پلی الایزین یک همو پلیمر از اسید آمینه لایزین است که از تخمیر بی‌هوازی باکتری به دست می‌آید و آزمایش‌های عدم اثر سمیت این ترکیب را بر سیستم عصبی، ایمنی و تولید مثلی رت‌ها نشان داده است (۱۸). اکنون از این پلیمر در برخی از کشورها چون ژاپن برای نگهداری غذاهایی چون ماهی، برنج و سبزیجات استفاده می‌شود. پلی‌الیزین یک ترکیب ضد باکتریایی جدید است که بر طیف وسیعی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی اثر مهاری دارد (۱۸).

گالیسین ساده‌ترین اسید آمینه است و دارای سمیت پایین برای انسان است. تحقیق‌های آثار حفاظتی این اسید آمینه در برابر استرس‌های اکسیداتیو مصرف الکل را نشان داده‌اند. اثر مهاری این ترکیب روی باکتری هلیکوباکتر پیلوری در محیط آزمایشگاهی مشاهده شده است (۱۹).

در این تحقیق که در بهار سال ۱۳۹۶ و در آزمایشگاه میکروبیولوژی دانشکده علوم دانشگاه زابل انجام شد، قدرت مهاری نانوذرات منیزیم، مشتقات تiazول، ایمیدازولیدین و تتراهیدروپیریمیدین، پلی الایزین و گالیسین که همگی از ترکیب‌های جدید با قدرت ضد باکتریایی هستند را روی سویه استاندارد باکتری یرسینیا انترولیتیکا در شرایط آزمایشگاهی بررسی و مقایسه کرده‌ایم. روش تحقیق: تحقیق به روش تجربی انجام شد.

### سنتز مشتقات تiazول:

پیرازول ۴ به عنوان ماده شروع‌کننده از واکنش مالونونیتریل (۱) (۲/۱۸ g، ۳۳ mmol)، تری اتیل اورتواستات (۲) (۵/۵۲ g، ۳۴ mmol)، فیل هیدرازین (۳) (۳/۵۷ g، ۳۳ mmol) و چند قطره استیک اسید در اتانول (۳۰ mL) تحت رفلکس برای ۱۲ ساعت تهیه شد. سپس از واکنش این پیرازول (۱/۹۸ g، ۰/۱ mol) با P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (۴/۴۴ g، ۰/۰۲ mol) در اتانول مطلق (۲۰ mL)، تیوآمید ۵ تولید خواهد شد. در نهایت از برهم‌کنش تیوآمید به دست آمده (۱/۲۳ g، ۱ mmol)، سدیم بی‌کربنات (۰/۰۸ g، ۱ mmol) و ۱-برمو کربونیل‌های

برای تعیین MBC، از تمام چاهک‌های فاقد کدورت در محیط مولر هینتون اگر کشت و در دمای ۳۷ درجه سلسیوس به مدت ۲۴ ساعت انکوباسیون شد. کم‌ترین غلظتی که باکتری در آن رشد نکرده بود به عنوان MBC گزارش شد (۲۲). برای تعیین قطر هاله عدم رشد ابتدا در محیط مولر هینتون آگار با سواب آغشته به سوسپانسیون باکتریایی، کشت سطحی باکتری انجام شد. سپس با استفاده از سمپلر، ۱۵ میکرولیتر از MIC به دست آمده برای ترکیب‌های (برای کنترل منفی ۱۵ میکرولیتر DMSO) روی دیسک‌های بلانک استریل ریخته شد و پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سلسیوس قطر هاله مهار رشد توسط کولیس اندازه‌گیری شد (۲۲).

برای هر ترکیب سه بار آزمایش انجام شد و تجزیه و تحلیل آماری با آزمون‌های آماری t.test و ANOVA در نرم‌افزار SPSS ۱۹.۰ مدل انجام شد.

#### یافته‌ها:

نتایج نبود اثر مهار نانوذرات منیزیم، مشتقات ایمیدازولیدین و تتراهیدروپرمیدین، پلی‌الایزین، گلايسين و برخی مشتقات ترازول را بر یرسینیا انترولیتیکا نشان داد و فقط اثر مهار مشتق Yc بر این با قطر هاله مهار رشد  $0.1 \pm 6/3$  میلی‌متر، MIC ۵۱۲ و MBC ۱۰۲۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر با  $P\text{-value} < 0.05$  بر این باکتری ثبت شد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱. قطر هاله مهار رشد (میلی‌متر)، MIC و MBC (میکروگرم بر میلی‌لیتر)

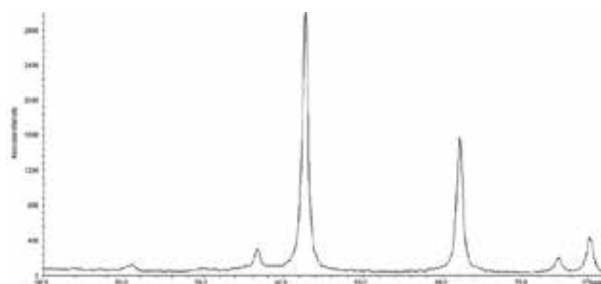
ترکیب‌ها روی یرسینیا انترولیتیکا (PTCC ۱۱۵۱)

یرسینیا انترولیتیکا			ترکیب‌ها
MBC	MIC	قطر هاله مهار رشد	
-	-	-	Ya
-	-	-	Yb
۱۰۲۴	۵۱۲	$0.1 \pm 6/3$	Yc
-	-	-	Yd
-	-	-	Ye
-	-	-	Yf
-	-	-	۱۰a
-	-	-	۱۰b
-	-	-	۱۰c
-	-	-	۱۰d
-	-	-	۱۰e
-	-	-	۱۰f
-	-	-	MgO نانوذرات
-	-	-	گلايسين
-	-	-	پلی‌الایزین
۴	۲	$0.2 \pm 18/3$	آموکسی سیلین

#### بحث:

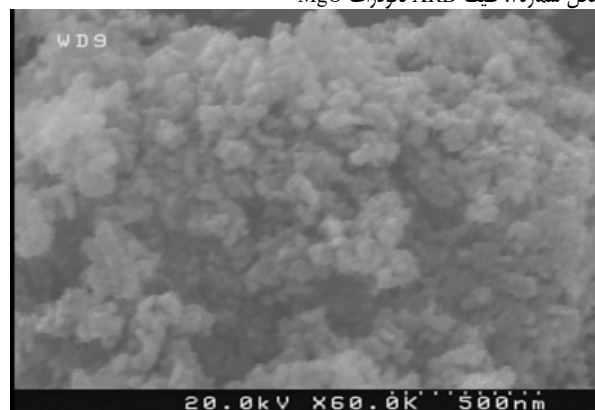
تحقیق نشان داد گلايسين روی یرسینیا انترولیتیکا فاقد اثر مهار بود، گلايسين با مهار سنتز پپتیدوگلیکان دیواره باکتری‌ها، اثر مهار خود را اعمال می‌کند و این اثر بر باکتری‌های گرم مثبت بیش از باکتری‌های گرم منفی است (۲۳). سالی دهکردی و همکارانش نشان دادند اثر مهار گلايسين روی دو باکتری گرم

۱۰۰ mL آب مقطر تهیه شد. سپس ۲۵ mL محلول سدیم هیدروکسید (۰/۰۰۸ M) به تدریج به این مخلوط ضمن هم‌زدن شدید برای مدت زمان ۲ ساعت اضافه شد. سپس مخلوط حاصل برای مدت زمان ۲۴ ساعت در دمای اتاق بدون هم‌زدن حفظ شد. در نهایت سوسپانسیون برای مدت ۱۰ دقیقه در دور ۱۰ هزار سانتریفیوژ شد. پس از سرریز کردن محلول، رسوبات ته‌نشین شده سه بار با آب مقطر شست‌وشو و در هر مرحله دوباره سانتریفیوژ شد. نانوذرات منیزیم هیدروکسید در کوره الکتریکی در  $300^{\circ}\text{C}$  برای مدت ۴ ساعت قرار داده شد تا نانوذرات منیزیم



اکسید در اندازه ۲۳/۷-۲۵/۷ nm تولید شدند (۲۰).

شکل شماره ۲. طیف XRD نانوذرات MgO



شکل شماره ۳- تصویر SEM نانوذرات MgO

#### تهیه محلول گلايسين و پلی‌الایزین:

پودر گلايسين و پلی‌الایزین از شرکت سیگما تهیه و پس از محلول‌سازی و فیلتراسیون ۰/۲۲ میکرون، آماده استفاده شد (۱۸ و ۱۹).

#### بررسی اثر مهار ترکیب‌ها:

باکتری مطالعه شده، سویه استاندارد یرسینیا انترولیتیکا (PTCC ۱۱۵۱) از مرکز کلکسیون میکروارگانیسم‌های صنعتی ایران (PTCC) تهیه شد. باکتری برای رشد اولیه روی محیط مولر هینتون برات (مرک آلمان) کشت و برای ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس انکوبه شد. سرانجام در شرایط استریل با دستگاه اسپکتروفوتومتر غلظت نیم مک فارلند ( $10^4 \times 1/5$ ) از باکتری در محیط مولر هینتون برات (مرک آلمان) به دست آمد که بعد از رقیق‌سازی غلظت  $10^6 \times 1/5$  CFU/ml که به عنوان منبع ذخیره در نظر گرفته می‌شود (۲۲).

آزمایش MIC در پلیت ۹۶ خانه‌ای استریل و با روش برات میکرو دایلوژن طبق استاندارد CLSI در محیط مولر هینتون برات انجام شد. غلظت ابتدایی ۴۰۹۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر برای مشتقات، گلايسين و نانوذرات اکسید منیزیم و ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر برای پلی‌الایزین استفاده شد و رقت‌سازی در خانه‌ها به ترتیب انجام شد. در خانه آخر هر ردیف سوسپانسیون باکتریایی به ترکیب محیط کشت مولر هینتون برات و DMSO به عنوان کنترل منفی اضافه شد. سپس پلیت ۹۶ خانه برای ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس در انکیباتور شیکردار قرار داده شد. بعد انکوباسیون، کمترین غلظتی که در آن کدورت حاصل از رشد باکتری مشاهده نشد به عنوان MIC تعیین شد (۲۲).

احتمالی اثر ضد باکتریایی این خانواده می‌دانند (۲۹ و ۳۰). آثار مشتقات این خانواده بسته به اتصال‌های جانبی و محل این اتصالات بر باکتری‌ها بسیار متفاوت است، به طوری که در مطالعه Khare و همکارانش برخی مشتق‌ها بر یرسینیا اثر مهاری داشته و برخی فاقد اثر مهاری بر این پاتوژن بودند (۳۱).

در مطالعه Yurttas و همکاران اثر مشتقات تiazolone روی یرسینیا انترولیتیکا ۱۰۰ تا ۴۰۰ تعیین شد که به احتمال وجود اتصال‌های جانبی چون فلوروفیل و یا نیتروفیل در حلقه تiazolone در افزایش اثر مهاری این مشتق‌ها مؤثر بوده است (۳۲). اثر مشتق‌های ایمیدازولیدین بر یرسینیا انترولیتیکا مشاهده نشد. این خانواده به احتمال با مهار آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز (در تولید تتراهیدروفولیک اسید که در ساخت ماده ژنتیک سلول نقش حیاتی را بازی می‌کند، مؤثر است) و مهار سنتز لیپدها سبب اثر مهاری بر باکتری‌ها می‌شود (۳۳). در مطالعه Suleymanoglu و همکارانش مشتق ایمدازول فقط روی شیکلا فلکسنسری و لیستریا مونوسیوتوزن مؤثر بود و اثر مهاری از این مشتق بر باکتری‌های سودوموناس ائروژینوزا و یرسینیا انترولیتیکا گزارش نشد (۳۴).

اثر ضد باکتریایی از مشتق‌های تتراهیدروپیریمیدین بر یرسینیا انترولیتیکا ثبت نشد. آثاری چون مسدود کردن کانال‌های یونی و گیرنده‌های سطحی از مشتق‌های تتراهیدروپیریمیدین مشاهده شده است اما مکانیسم دقیق اثر ضد باکتریایی این مشتق‌ها به دلیل اینکه بررسی آثار ضد باکتریایی این مشتق‌ها بیشتر در دهه‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است به طور دقیق تعیین نشده است (۳۵). بررسی اثر ضد باکتریایی مشتق‌های تتراهیدروپیریمیدین توسط Elumalai و همکارانش نشان داد وجود فیل و اتصالات فلور < کلر < نیترو < هیدروژن به فیل و وجود اتصال اکسیژن به گوگرد در ساختار مشتقات تتراهیدروپیریمیدین در افزایش قدرت مهاری آن‌ها مؤثر است (۳۶).

#### نتیجه‌گیری:

با اثبات اثر مهاری مشتق جدید تiazolone بر سویه استاندارد یرسینیا انترولیتیکا، ضروری است در مطالعه‌های آتی آثار ضد باکتریایی این ترکیب روی سویه‌های مقاوم تست شد و پس از آن آثار سمیت و درمانی مشتق روی حیوانات آزمایشگاهی بررسی شد.

مثبت لیستریا مونوسیوتوزن و باسیلوس سرئوس نسبت به دو باکتری گرم منفی اشرشیاکلی و سالمونلا تیفی موریوم بیشتر بود (۲۳) هر چند گلابسین به صورت خاص فاقد اثر مهاری بر یرسینیا انترولیتیکا بود ولی Matijevic و همکارانش نشان دادند دو ترکیب ان فیتلوالیل دی فیل هیدروزامید گلابسین و ان فیتلوالیل هیدروزامید گلابسین اثر مهاری روی یرسینیا انترولیتیکا داشتند، گرچه اثر ضد باکتریایی ترکیب اول بسیار بالاتر بود که این گزارش می‌تواند اهمیت وجود فیل در ترکیب‌های ضد باکتریایی را نشان می‌دهد (۲۴).

اثر مهاری از پلی الایزین روی یرسینیا انترولیتیکا مشاهده نشد. این پپتید در تخریب پروتئین‌های باکتری مؤثر بوده و همچنین با تغییر مورفولوژی سلول باکتری‌ها و افزایش هدایت الکتریکی سوسپانسیون غشا سلول باکتری سبب نشت یون‌ها از سلول باکتری و برهم خوردن چرخه سوخت و ساز سلول می‌شود. افزایش دما و کاهش Ph باعث افزایش قدرت ضد باکتریایی این پپتید می‌شود (۲۵). اثر این پپتید بر باکتری گرم منفی پایین بوده طوری که صمدی و همکارانش MIC پلی الایزین را ۲۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر را روی اشرشیاکلی تعیین کردند (۱۸ و ۲۶). اثر مهاری از نانوذرات منیزیم بر باکتری استنوباکتریومانی مشاهده نشد. نانوذرات منیزیم نسبت به سایر فلزها سمیت کمی برای سلول‌های انسانی دارند و هرچند مکانیسم اثر این نانوذرات بر باکتری‌ها به‌طور مشخص نشده است ولی محققان سه مکانیسم تولید رادیکال‌های اکسیژن، آثار قلبیایی و آسیب به غشا باکتری برای اثر ضد باکتریایی نانوذرات منیزیم ذکر کرده‌اند (۲۷). اندازه نانوذرات منیزیم مهم‌ترین عامل در تعیین میزان اثر ضد باکتریایی آن‌هاست و هرچه این ذرات کوچک‌تر باشند قدرت نفوذ و اثرگذاری نانوذرات منیزیم بر باکتری بیشتر است (۲۸). به دلیل ساختار غشای باکتری‌های گرم منفی است که باعث شده پذیرش نانوذرات در باکتری‌های گرم منفی نسبت به باکتری‌های گرم مثبت مشکل‌تر و در نتیجه اثر مهاری این نانوذرات بر باکتری‌های گرم منفی کمتر است (۱۷).

اثر مشتق Yc تiazolone روی یرسینیا انترولیتیکا ثبت شد. محققان اثر مهار آنزیم‌ها چون eckKASIII یا FabH که برای سنتز اسیدهای چرب در هر دو باکتری گرم منفی و گرم مثبت نیاز است و آنزیم DANgyras که برای همانند سازی DNA ضروری است و یا مهار پروتئین Hfq که در باکتری‌های گرم منفی در تولید باکتریوفاژ، زنده ماندن در ماکروفازها، پاسخ به استرس‌ها مؤثر است، مکانیسم

against *Listeria Monocytogenes*. AMHSR 2015; 13: 101-105.

7. Turan-Zitouni G, Demirayak S, Ozdemir A, Zafer Kaplancıklı A, Yıldız MT. Synthesis of some 2-[(benzazole-2-yl)thioacetyl]amino thiazole derivatives and their antimicrobial activity and toxicity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2003; 39: 267-272.

8. Berg AK., Myrvik MJ, Van Ess PJ. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of USL261, midazolam nasal spray: Randomized study in healthy geriatric and non-geriatric adults. *Epilepsy & Behavior*. 2017; 71: 51-59.

9. Nascimento FA, Takeshita BT, Kowacs PA. Phenytoin-induced isolated chronic, nocturnal dry cough. *Epilepsy & Behavior Case Reports*. 2017; 5: 44-45

10. Kujawski J, Czaja K, Jodtowska-Siewert E, Dettlaff K, zwawiak J, Kujawski R, et al. Structural and spectroscopic properties of itraconazole and ketoconazole—Experimental and theoretical studies. *Journal of Molecular Structure*. 2017; 1146: 259–266.

11. Ghasemi B, Beyzaei H, Najimi M. The antibacterial effects of the new derivatives of Thiazole, Imidazole and Tetrahydropyridine against *Proteus vulgaris*: An in vitro study. *Pars Journal of Medical Sciences*. 2016; 13(4): 47-55. (Full Text in Persian)

12. Wazeer MIM, Anvarhusein A. Complexations of Hg(CN)<sub>2</sub> with

#### منابع:

1. Imori PFM, Passaglia J, Souza RA, Rocha LB, Falcao JP. Virulence-related genes, adhesion and invasion of some *Yersinia enterocolitica*-like strains suggests its pathogenic potential. *Microbial Pathogenesis*. 2017; 104: 72-77.

2. Frazao MR, Andrade LN, Darini LC, Falcao JP. Antimicrobial resistance and plasmid replicons in *Yersinia enterocolitica* strains isolated in Brazil in 30 years. *braz j infect dis* 2017; 21(4):477–480.

3. Ghasemi B, Najimi M, Beyzaei H, Mirzai M, Majidiani H, Nasiri M. Evaluation of antibacterial effects of silver nanoparticles with thiazole, imidazole and tetrahydropyridine derivatives against hospital gram negative bacterial pathogen. *Iranian Journal of Medical Microbiology*. 2016; 10(4): 34-42. (Full Text in Persian)

4. Bakavoli M, Beyzaei H, Rahimizadeh, M, Eshghi H. Regioselective synthesis of 2[(E)-(benzo[d]thiazol-2(3H)ylidene)(cyano)methyl]thiazoles. *Heterocyclic Communications* 2011;17: 151-154.

5. Ghasemi B, Najimi M. Study of antibacterial effect of thiazole derivatives on *Rhodococcus equi*, *Brucella abortus* and *Pasteurella multocida*. *Iranian Journal of Veterinary Medicine*. 2016, 10(1): 47-52.

6. Ghasemi B, Beyzaei H, Hashemi H. Study of Antibacterial Effect of Novel Thiazole, Imidazole, and Tetrahydropyrimidine Derivatives

- imidazolidine-2-thione and its derivatives: Solid state, solution NMR and antimicrobial activity studies. *Spectrochimica Acta Part A*. 2007; 68: 1207-1212.
13. Matys A, Podlewska S, Witek K, Witek J, Bojarski AJ, Schabikowski J, et al. Imidazolidine-4-one derivatives in the search for novel chemosensitizers of *Staphylococcus aureus* MRSA: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015; 101: 313-325.
14. Ghasemi B, Beyzaei H, Majidiani H. A Comparative Study on the Antibacterial Effects of Some Newly Synthesized Thiazole, Imidazolidine and Tetrahydropyrimidine Derivatives Against *Bacillus cereus* and *Salmonella typhimurium*. *Pharm Sci*. 2016; 22(1): 54-59.
15. Hussein WM, Fatahala SS, Mohamed ZM, et al. Synthesis and kinetic testing of tetrahydropyrimidine-2-thione and pyrrole derivatives as inhibitors of the metallo- $\beta$ -lactamase from *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Chem Biol Drug Des*. 2012; 80: 500-515.
16. Mamatha. R, Khan S, Salunkhe P, Satpute S, Kendurkar SV, Prabhune A, et al. Rapid synthesis of highly monodispersed silver nanoparticles from the leaves of *Salvadora persica*. *Materials Letters*. 2017; 205: 226-229.
17. Tang ZX, Lv BF. MgO nanoparticles as antibacterial agent: preparation and activity. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*. 2014; 31(3): 591- 601.
18. Samadi M, Shekarforoush S S, Ghaisari H R. Antimicrobial effects of magnesium oxide nanoparticles and  $\epsilon$ -poly-L-lysine against *Escherichia coli* O157:H7 and *Listeria monocytogenes*. *Iran J Med Microbiol*. 2016; 10 (2) :33-41 (Full Text in Persian).
19. Masaaki M, Takafumi A, Shin-nosuke H, Keizo T. Effect of Glycine on *Helicobacter pylori* In Vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004; 48(10): 3782-3788.
20. Beyzaei H, Aryan R, Molashahi H, Zahedi MM, Samzadeh-Kermani A, Ghasemi B. MgO nanoparticle-catalyzed, solvent-free Hantzsch synthesis and antibacterial evaluation of new substituted thiazoles. *J IRAN CHEM SOC*. 2017; 14(5): 1023-1031
21. Beyzaei H, Kooshki S, Aryan R, Zahedi MM, Samzadeh-Kermani A, Ghasemi B. MgO Nanoparticle-Catalyzed Synthesis and Broad-Spectrum Antibacterial Activity of Imidazolidine and Tetrahydropyrimidine-2-Thione Derivatives. *Appl Biochem Biotechnol*. DOI 10.1007/s12010-017-2544-y.
22. Beyzaei H, Ghasemi B, Moghadam-Manesh MR. Study of antibacterial effect of new thiazole, thiazolidine, imidazole, tetrahydropyrimidine, oxazolidine and thiazepine derivatives against *Enterococcus faecalis*. *yafte (Lorestan university of medical sciences)*. 2016, 18(3): 68-77. (Full Text in Persian)
23. Saei-Dehkordi SS, Fallah AA, Moshtaghi H, Molanouri-Shamsi S, Karimi-Dehkordi S. Antimicrobial interactions between essential oil of *Stachys lavandulifolia* Vahl., with nisin and glycine on foodborne pathogens and food spoilage organisms. *Iranian Journal of Veterinary Clinical Sciences*. 2010; 4(1): 9-19 (Persian)
24. Matijevi J, Cvetni Z. Antimicrobial activity of N-phthaloylamino acid hydroxamates. *Acta Pharm*. 2005; 55: 387-399.
25. Ye R, Xu H, Wanb C, Peng S, Wang L, Xu H, Zoraida P. Antibacterial activity and mechanism of action of  $\epsilon$ -poly-L-lysine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013; 439: 148-153.
26. Li YQ, Han Q, Feng JL, Tian WL, Mo HZ. Antibacterial characteristics and mechanisms of 3-poly-lysine against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Food Control*. 2014; 43: 22-27.
27. Lei H, Dianqing L, Yanjun L, Evans DG, Xue D. Influence of nano-MgO particle size on bactericidal action against *Bacillus subtilis* var. *niger*. *Chinese Sci Bulletin*. 2005; 50(6):514-9.
28. Kumar VV, Philip Anthony S. Antimicrobial studies of metal and metal oxide nanoparticles. *Materials Science and Engineering: C*. 2005; 44(1): 278-284.
29. Ghasemi B, Beyzaei H, Hashemi SH, Askari VR. Study on Antibacterial Effect of New Thiazole and Imidazole Derivatives on Zoonoses Bacterial Pathogen. *Journal of Sabzevar university of Medical Sciences*. 2017; 23(5): 762-769.
30. Zha GF, Leng J, Darshini N, Shubhavathi T, Vivek HK, Asiri AM. Synthesis, SAR and molecular docking studies of benzo[d]thiazolehydrazones as potential antibacterial and antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2017; 27: 3148-3155.
31. Khare R, Sharma J, Sharma A. Synthesis, Characterization, and Antibacterial Activity of Some Thiazoles Derived from Allyl Thioureas. *Russian Journal of General Chemistry*. 2016; 86(3): 702-707.
32. Yurttas L, Ozkay Y, Kaplancıklı ZA, Tunalı Y, Karaca H. Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazone-bridged thiazole-pyrrole derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2013; 28(4): 830-835.
33. Madabhushi S, Mallu KK, Vangipuram VS, Kurva S, Poornachandra Y, Ganesh Kumar C. Synthesis of novel benzimidazole functionalized chiral thioureas and evaluation of their antibacterial and anticancer activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2014; 24 (20): 4822-5.
34. Suleymanoglu N, Unver Y, Ustabas R, Direkel S, Bingol-Alpaslan Y. Theoretical and antimicrobial activity study for ethyl{4-[3-(1H-imidazole-1-yl)propyl]-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}acetate. *Spectroscopy Letters*. 2017; 50(2):. 96-101.
35. Malani K, Thakkar SS, Thakur MC, Ray A, Doshi H. Synthesis, characterization and in silico designing of diethyl-3- methyl-5-(6-methyl-2-thioxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamido) thiophene-2,4-dicarboxylate derivative as anti-proliferative and anti-microbial agents. *Bioorganic Chemistry*. 2016; 68: 265-274.
36. Elumalaia K, Ashraf-Ali M, Srinivasan S, Elumalai M, Eluri Ka ScienceDirectAntimicrobial and in vitro cytotoxicity of novel sulphanilamidecondensed 1,2,3,4-tetrahydropyrimidines. *Journal of Taibah University for Science*. 2017; 11(1): 46-56.