*Research on Medicine* *Original Article*

*The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences* Vol.42; No.1; 2018

# Comparative efficacy of new antibacterial compounds against Yersinia entrolitica

**Hamid Beyzaei[1], Behzad Ghasemi[2*], Mojtaba Mirzai[3], Ghasem Sanjarani[4]**

*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±0.1, MIC 512, and MBC 1024 µg/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*

**Correspondinauthor:Behzad Ghasemi*
*Email: behzad.ghasemi99@gmail.com*

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-23 ]

پژوهش در پزشکی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
مقاله پژوهشی
دور ۴۲، شماره ۱، ۱۳۹۷، صفحات ۱۵ تا ۲۰

# مقایسه تاثیر ترکیب‌های ضد باکتریال جدید بر یرسینیا انتروتیکا

حمید بیضائی[۱]، بهزاد قاسمی*[۲]، مجتبی میرزائی[۳]، قاسم سنجرانی[۴]

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:

**سابقه‌وهدف:** یرسینیا انترولیتیکا پاتوژن مشترک و از مهم‌ترین عوامل بروز گاسترو انترویت 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 تیازول، ایمیدازولیدین و تتراهیدروپریمیدین، پلی الایزین و گلایسین که همگی از ترکیب‌های ضد باکتریایی جدید از خانواده‌های دارویی متنوع هستند علیه یرسینیا انترولیتیکا 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 اندازه گیری قطر هاله مهار رشد، از روش براث میکرو دایلوشن 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 مهاری نانوذرات منیزیم، مشتقات ایمیدازولیدین و تتراهیدروپریمیدین، پلی‌الایزین، گلایسین و برخی مشتقات تیازول را بر یرسینیا انترولیتیکا نشان داد. تنها اثر ضد باکتری مشتق c۷ تیازول با قطر هاله مهار رشد ۰/۱ ± ۶/۳ میلی متر، MIC ۵۱۲ و MBC ۱۰۲۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر با P-value < 0/05 بر این باکتری ثبت شد.

**نتیجه گیری:** به نظر می‌رسد با اثر مهاری مشتق تیازول روی یرسینیا انترولیتیکا، 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 تیازول، ایمیدازولیدین و تتراهیدروپریمیدین، پلی الایزین و گلایسین، یرسینیا انترولیتیکا

## مقدمه:

یرسینیا انترولیتیکا 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 آنتی بیوتیک‌ها 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).

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).

تیازول‌ها ترکیب‌های حلقوی هستند که نقش مهمی در ترکیب‌های بیولوژیکی فعال دارند و در برخی ساختارهای مهم چون ویتامین $B_1$ 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

**نویسنده مسئول:** بهزاد قاسمی
**پست الکترونیک:** *behzad.ghasemi99@gmail.com*



[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-23 ]

آثار مهاری روی انگل‌ها مانند پشه آنوفل یا تریپانوزما و قارچ‌هایی چون کاندیدا آلبیکنس در شرایط آزمایشگاهی از تیازول‌ها ازسوی محققان گزارش شده است(۶). در بین خواص گسترده تیازول‌ها، 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 داروهایی چون میدازولام، فنی توئین و کتوکونازول وجود دارند(۱۰-۸). 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 متی سیلین، سودوموناس آئروژینوزا و اشرشیاکلی مشاهده شده است(۱۲ و ۱۳).

محققان تتراهیدروپریمیدین 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 پنومونیه گزارش شده است(۱۵).

نانوتکنولوژی از علوم جدید محسوب می‌شودکه در بسیاری از جنبه‌های زندگی انسان به ویژه پزشکی و داروسازی تاثیرگذار 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).

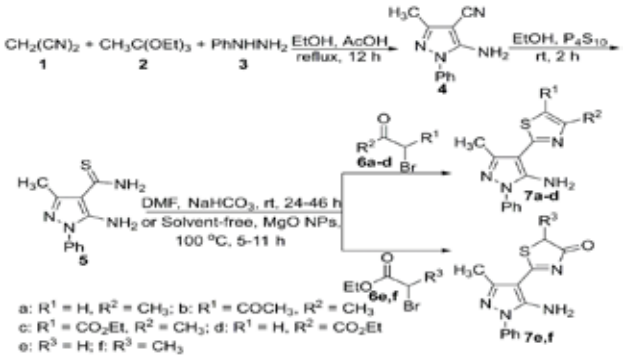
گلایسین ساده‌ترین اسید آمینه است و دارای سمیت پایین برای انسان است. تحقیق‌های آثار حفاظتی این اسید آمینه در برابر استرس‌های اکسیداتیو مصرف الکل را نشان داده‌اند. اثر مهاری این ترکیب روی باکتری هلیکوباکتر پیلوری در محیط آزمایشگاهی مشاهده شده است(۱۹).

در این تحقیق که در بهار سال ۱۳۹۶ و در آزمایشگاه میکروبیولوژی دانشکده علوم دانشگاه زابل انجام شد، قدرت مهاری نانوذرات منیزیم، مشتقات تیازول، ایمیدازولیدین و تتراهیدروپریمیدین، پلی الایزین و گلایسین که همگی از ترکیب‌های جدید با قدرت ضد باکتریایی هستند را روی سویه استاندارد باکتری پرسینیا انترولیتیکا در شرایط آزمایشگاهی بررسی و مقایسه کرده‌ایم.

روش تحقیق:تحقیق به روش تجربی انجام شد.

## سنتز مشتقات تیازول:

پیرازول ۴ به عنوان ماده شروع‌کننده از واکنش مالونونیتریل (۱) (۲/۱۸ g، ۳۳ mmol)، تری اتیل اورتواستات (۲) (۵/۵۲ g، ۳۴ mmol)، فنیل هیدرازین (۳) (۳/۵۷ g، ۳۳ mmol) و چند قطره استیک اسید در اتانول (۳۰ mL) تحت رفلاکس برای ۱۲ ساعت تهیه شد. سپس از واکنش این پیرازول (۱/۹۸ g، ۰/۰۱ mol) با $P_4S_{10}$ (۴/۴۴ g، ۰/۰۲ mol) در اتانول مطلق (۲۰ mL)، تیوآمید ۵ تولید خواهد شد. در نهایت از برهمکنش تیوآمید به‌دست آمده (۰/۲۳ g، ۱ mmol)، سدیم بیکربنات (۰/۰۸ g، ۱ mmol) و ۱-برمو کربونیل‌های ۶a-f (۱mmol) در حلال DMF (۱ mL) در دمای اتاق، تیازول‌های ۷a-f به عنوان محصولات نهایی به‌دست خواهند آمد(۲۰).




شکل شماره۱- مراحل کلی سنتز مشتقات ۷a-f تیازول

۳-متیل-۴-(۴-متیل تیازول-۲-ایل)-۱-فنیل-H۱-پیرازول-۵-آمین (۷a)

۱-(۲-(۵-آمینو-۳-متیل-۱-فنیل-H۱-پیرازول-۴-ایل)-۴-متیل تیازول-۵-ایل)اتان-۱-اون (۷b)

اتیل ۲-(۵-آمینو-۳-متیل-۱-فنیل-H۱-پیرازول-۴-ایل)-۴-متیل تیازول-۵-کربوکسیلات (۷c)

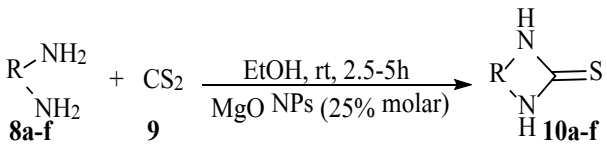
اتیل ۲-(۵-آمینو-۳-متیل-۱-فنیل-H۱-پیرازول-۴-ایل)تیازول-۴-کربوکسیلات (۷d)

۲-(۵-آمینو-۳-متیل-۱-فنیل-H۱-پیرازول-۴-ایل)تیازول-۴(H۵)-اون (۷e)

۲-(۵-آمینو-۳-متیل-۱-فنیل-H۱-پیرازول-۴-ایل)-۵-متیل تیازول-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 ۲،۱- یا ۳،۱-دی آمینوآلکانهای (۱۰mmol) ۸a-f و کربن دی سولفید (۱۰ mmol، ۰،۷۶ g) و نانوذرات MgO (۲،۵ mmol، ۰،۱ g) در ۲۰ mL اتانول ۹۶درصد در دمای اتاق برای ۲،۵-۵ 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 خردشده 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: -$CH_2CH_2$-; b: -$CH_2C(CH_3)_2$-; c: -$\overline{CH(CH_2)_4CH}$-;
d: -$CH_2CH_2CH_2$-; e: $CH_2C(CH_3)_2CH_2$-; f: $CH_2CH_2CH(Et)$-

ایمیدازولیدین-۲-تیون ۱۰a

۴،۴-دی متیل ایمیدازولیدین-۲-تیون ۱۰b

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

تتراهیدروپیریمیدین-۲(۱*H*)-تیون ۱۰d

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

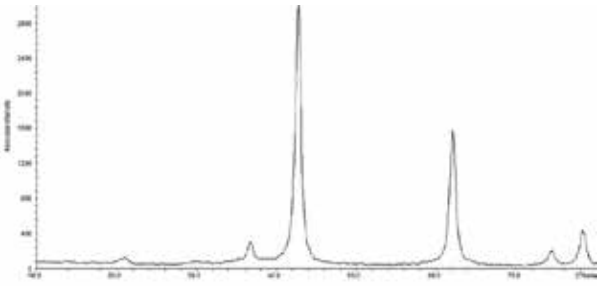
۴-اتیل تتراهیدروپیریمیدین-۲(۱H)-تیون ۱۰f

## سنتز نانوذرات اکسید منیزیم:

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

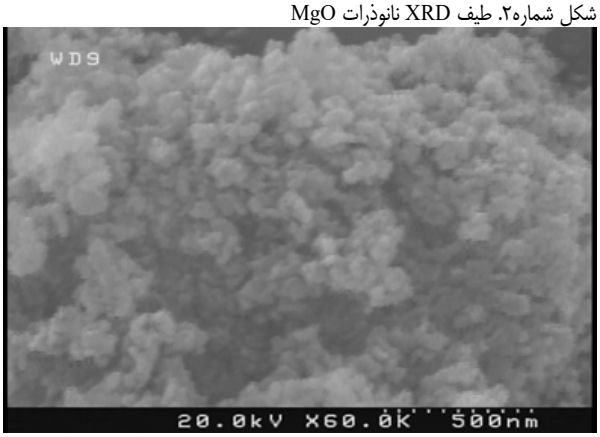
[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-23 ]

mL ۱۰۰ آب مقطر تهیه شد. سپس mL ۲۵ محلول سدیم هیدروکسید (M ۰/۰۰۸) 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 ۱۰دقیقه در دور rpm ۱۰هزار 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 دم°C ۳۰۰ برای مدت ۴ ساعت قرار داده شد تا نانوذرات منیزیم



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

شکل شماره۲. طیف XRD نانوذرات MgO




شکل شماره۳- تصویر SEM نانوذرات MgO

### تهیه محلول گلایسین و پلی‌الایزین:

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

### بررسی اثر مهاری ترکیب‌ها:

باکتری مطالعه شده، سویه استاندارد یرسینیا انتروليتیکا (PTCC ۱۱۵۱) از مرکز کلکسیون میکروارگانیسم‌های صنعتی ایران (PTCC) تهیه شد. باکتری برای رشد اولیه روی محیط مولر هینتون براث (مرک آلمان) کشت و برای ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس انکوبه شد. سرانجام در شرایط استریل با دستگاه اسپکتروفتومتر غلظت نیم مک فارلند (CFU/ml ۱۰^۸ × ۱/۵) از باکتری در محیط مولر هینتون براث (مرک آلمان) به دست آمد که بعد از رقیق‌سازی غلظت CFU/ml ۱۰^۶ × ۱/۵ که به عنوان منبع ذخیره در نظر گرفته می‌شود (۲۲).

آزمایش MIC در پلیت ۹۶ خانه‌ای استریل و با روش براث میکرو دایلوشن طبق استاندارد CLSI در محیط مولرهینتون براث انجام شد. غلظت ابتدایی ۴۰۹۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر برای مشتقات، گلایسین و نانوذرات اکسید منیزیم و ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر برای پلی الایزین استفاده شد و رقت‌سازی در خانه‌ها به ترتیب انجام شد. در خانه آخر هر ردیف سوسپانسیون باکتریایی به ترکیب محیط کشت مولر هینتون براث 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).

برای تعیین MBC، از تمام چاهک‌های فاقد کدورت در محیط مولرهینتون اگار 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 سواپ 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 مهاری نانوذرات منیزیم، مشتقات ایمیدازولیدین و تتراهیدروپریمیدین، پلی الایزین، گلایسین و برخی مشتقات تیازول را بر یرسینیا انتروليتیکا نشان داد و فقط اثر مهاری مشتق ۷c بر این با قطر هاله مهار رشد ۰/۱± ۶/۳ میلی‌متر، MIC ۵۱۲ و MBC ۱۰۲۴ میکروگرم بر میلی لیتر با P-value <۰/۰۵ بر این باکتری ثبت شد(جدول شماره ۱).

جدول شماره۱. قطر هاله مهار رشد (میلی‌متر)، MIC و MBC (میکروگرم بر میلی‌لیتر) ترکیب‌ها روی یرسینیا انتروليتیکا (PTCC ۱۱۵۱)

| ترکیب‌ها | یرسینیا انتروليتیکا | | |
|---|---|---|---|
| | قطر هاله مهار رشد | MIC | MBC |
| ۷a | – | – | – |
| ۷b | – | – | – |
| ۷c | ۰/۱± ۶/۳ | ۵۱۲ | ۱۰۲۴ |
| ۷d | – | – | – |
| ۷e | – | – | – |
| ۷f | – | – | – |
| ۱۰a | – | – | – |
| ۱۰b | – | – | – |
| ۱۰c | – | – | – |
| ۱۰d | – | – | – |
| ۱۰e | – | – | – |
| ۱۰f | – | – | – |
| MgO نانوذرات | – | – | – |
| گلایسین | – | – | – |
| پلی الایزین | – | – | – |
| آموکسی سیلین | ۰/۲±۱۸/۳ | ۲ | ۴ |

## بحث:

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

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-23 ]

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

اثر مهاری از پلی الایزین روی یرسینیا انتروليتیکا مشاهده نشد. این پپتید در تخریب پروتئین‌های باکتری موثر 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 و۲۶).

اثر مهاری از نانوذرات منیزیم بر باکتری استنوباکتربومانی 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 قلیایی 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 ۷c تیازول روی یرسینیا انتروليتیکا ثبت شد. محققان اثر مهار آنزیم‌ها چون ecKASIII 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 ماکروفاژها، پاسخ به استرس‌ها مؤثر است، مکانیسم احتمالی اثر ضد باکتریایی این خانواده می‌دانند(۲۹و۳۰). 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 تیازول روی یرسینیا انتروليتیکا ۱۰۰ تا ۴۰۰ تعیین شد که به احتمال وجود اتصال‌های جانبی چون فلوروفنیل و یا نیتروفتیل در حلقه تیازول در افزایش اثر مهاری این مشتق‌ها مؤثر بوده است(۳۲). اثر مشتق‌های ایمیدازولیدین بر یرسینیا انتروليتیکا 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 شیگلا فلکسنری و لیستریا مونوسیتوژنز مؤثر بود و اثر مهاری از این مشتق بر باکتری‌های سودوموناس ائروژینوزا و یرسینیا انتروليتیکا گزارش نشد(۳۴).

اثر ضد باکتریایی از مشتق‌های تتراهیدروپریمیدن بر یرسینیا انتروليتیکا ثبت نشد. آثاری چون مسدود کردن کانال‌های یونی و گیرنده‌های سطحی از مشتق‌ای تتراهیدروپریمیدین 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 تتراهیدروپریمیدین توسط Elumalai و همکارانش نشان داد وجود فنیل و اتصالات فلور> کلر > نیترو > هیدروژن به فنیل و وجود اتصال اکسیژن به گوگرد در ساختار مشتقات تتراهیدروپریمیدین در افزایش قدرت مهاری آن‌ها مؤثر است (۳۶).

## نتیجه‌گیری:

با اثبات اثر مهاری مشتق جدید تیازول بر سویه استاندارد یرسینیا انتروليتیکا، 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.

## منابع:


1. Imori PFM, Passaglia J, Souza RA, Rocha LB, Falcao JP. Virulence-related genes, adhesion and invasion of some Yersiniaenterocolitica-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, Beyzaie H, Mirzai M, Majidiani H, Nasiri M. Evalution of antibacterial effects of silver nanoparticles with thiazole, imidazoline 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]thiazol2 (3H)ylidene)(cyano)methyl] thiazoles. Heterocyclic Communications 2011;17: 151-154.

5. Ghasemi B, Najimi M. Study of antibacterial effect of thiazole derivatives on Rhodoccocus 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 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)thioacetylamino] 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)2 with


[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-23 ]

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, Beyzaie 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-β-lactamase from Klebsiella pneumonia 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 Journalof ChemicalEngineering. 2014; 31(3): 591- 601.
18. Samadi M, Shekarforoush S S, Ghaisari H R. Antimicrobial effects of magnesium oxide nanoparticles and ε-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 Imidazolidineand 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 Vetrinary 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 e-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.

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-23 ]