

ترکیب های شیمیایی مهارکننده باکتری کلبسیلا پنومونیه (klebsiella pneumoniae)

سپیده فرزانه مراد-ریحانه بیگدلو-استاد راهنما: دکتر الهام قاسملو

دبیرستان دخترانه فرزندگان خدابنده

sepidfarzanm@gmail.com

reyhanebigdelu1387@gmail.com

چکیده

پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر و فعالیت باکتری کلبسیلا پنومونیه (klebsiella pneumoniae) در بیماری ذات الریه و پروتئین های تشدید کننده آن و ارائه ترکیب های شیمیایی با اثر کنترل و مهار کنندگی باکتری کلبسیلا پنومونیه (klebsiella pneumoniae) به روش کتابخانه ای با استفاده از پایگاه داده های معتبر همچون (NCBI) و دیگر برنامه های داکینگ مولکولی انجام پذیرفت و آنچه نتیجه گشت نشان داد ترکیب شیمیایی مزلوسیلین (Mezlocillin) با فرمول شیمیایی C21H25N5O8S2 یکی از ترکیب های مطلوب برای مهار باکتری کلبسیلا پنومونیه (klebsiella pneumoniae) و اثر بر روی پروتئین تولیدی بتالاکتاماز اس اچ وی ۱ (Beta-lactamase SHV-1) است و همچنین ترکیب شیمیایی آتراتیلودین (Atractylodin) می تواند اثر گذاری نسبی بر این باکتری داشته باشد. بنابراین پیشنهاد می گردد که از ترکیب شیمیایی مزلوسیلین (Mezlocillin) به عنوان یک ترکیب دارویی برای درمان بیماری ذات الریه با منشا باکتریایی کلبسیلا پنومونیه (klebsiella pneumoniae) استفاده گردد تا نتیجه مطلوبی حاصل شود و بر روی ترکیب شیمیایی آتراتیلودین (Atractylodin) آزمایشات و تحقیقات بالینی بیشتری صورت گیرد تا بتوان از آن به عنوان یک داروی مکمل با منشا گیاهی استفاده کرد.

واژگان کلیدی

بتالاکتاماز اس اچ وی ۱ (Beta-lactamase SHV-1)، کلبسیلا پنومونیه (klebsiella pneumoniae)، مزلوسیلین (Mezlocillin)، آتراتیلودین (Atractylodin)

مقدمه

کلبسیلا پنومونیه (*klebsiella pneumoniae*)، یک باکتری گرم منفی از خانواده انتروباکتریاسه است. این باکتری به صورت عفونت در چندین قسمت از بدن می‌تواند ظاهر شود. یکی از این عفونت‌ها، بیماری پنومونی که در زبان عامیانه با نام ذات‌الریه یا سینه‌پهلو نیز شناخته می‌شود، دارای عامل باکتریایی با نام کلبسیلا پنومونیه (*klebsiella pneumoniae*) است که به ویژه در افرادی که سیستم ایمنی ضعیف دارند یا بیماری‌های زمینه‌ای ریوی دارند ایجاد می‌شود. بیماری ذات‌الریه در حال حاضر یک بیماری قابل کنترل و حتی قابل درمان شناخته شده که نتیجه تحقیقات بر روی این بیماری و منشأ آن بوده است. برای این باکتری ترکیب‌های شیمیایی و دارویی متعددی ارائه شده است. برای مهار کردن این بیماری بهترین روش استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد.

کلبسیلا پنومونیه (*klebsiella pneumoniae*) یکی از باکتری‌های قابل مهار شدن است که با داشتن عامل کنترل‌کننده آن، می‌توان از مرگی که توسط این باکتری ایجاد می‌شود، جلوگیری کرد. هدف پژوهش از بررسی این باکتری، ارائه یک ترکیب شیمیایی برای کنترل و مهار کردن آن بود. در این موضوع فرض بر این است که از بین ترکیب‌های شیمیایی شناخته شده، ترکیبی موثر و بهتر برای درمان این بیماری و مهار بخش اعظم باکتری کلبسیلا پنومونیه نیز وجود دارد که می‌توان با آن روند درمان را تسریع بخشید.

روش تحقیق

در ابتدا با استفاده از بانک داده (NCBI)، مقالات مرتبط با بیماری ذات‌الریه مورد بررسی قرار گرفت که مهم‌ترین اطلاعات دریافتی از این قسمت، دانستن این بود که این بیماری می‌تواند منشأ باکتریایی، ویروسی و یا حتی قارچ و انگل باشد. بخش مورد هدف ما عامل باکتریایی این بیماری بود: باکتری با عنوان کلبسیلا پنومونیه (*klebsiella pneumoniae*). سپس در همین بانک داده به بررسی دقیق مقالات مرتبط با باکتری هدف پرداختیم و پس از بررسی چندین مقاله به پروتئینی با نام بتالاکتاماز (Beta-lactamase) در این باکتری رسیدیم.

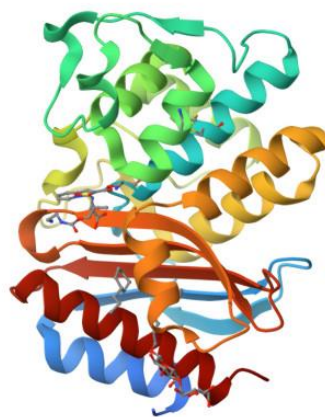
در مرحله بعدی با استفاده از سایت (uniprot) پروتئین‌هایی با نام بتالاکتاماز (Beta-lactamase) را جستجو شد و با استفاده از شماره ارائه شده برای آنها، ۳ مورد از پروتئین‌های موجود را از پایگاه داده انتخاب شدند: بتالاکتاماز جی‌ای‌اس ۱ (Beta-lactamase GES-1)، بتالاکتاماز جی‌ای‌اس ۵ (Beta-lactamase GES-5)، بتالاکتاماز اس‌اچ‌وی ۱ (Beta-lactamase SHV-1). سپس با استفاده از معیار‌هایی این سه مورد را با هم مقایسه گردید که این معیارها عبارتند از میزان شیوع و میزان مقاومت، نحوه فعالیت و ساختار آنزیمی، تأثیر بالینی، مکانیسم‌های مقاومت و همچنین داده‌های در دسترس.

با گذراندن این سه پروتئین از فیلترهای مورد نظر نتیجه بدست آمده بدین شرح شد که بتالاکتاماز اس‌اچ‌وی (Beta-lactamase SHV-1) شایع‌ترین و از نظر بالینی تأثیرگذار است و آن را به یک هدف با اولویت بالا تبدیل می‌کند. در حالی که بتالاکتاماز جی‌ای‌اس ۵ (Beta-lactamase GES-5) مقاومت گسترده‌تری را ارائه می‌دهد، شیوع کمتر، آن را به یک هدف ثانویه تبدیل می‌کند. ساختار به خوبی مشخصه بتالاکتاماز اس‌اچ‌وی ۱ (Beta-lactamase SHV-1) و مهارکننده‌های موجود، آن را به یک هدف عملی‌تر برای توسعه دارو تبدیل می‌کند.

در نتیجه بتالاکتاماز اس‌اچ‌وی ۱ (Beta-lactamase SHV-1) به عنوان هدف برای توسعه دارو در برابر کلبسیلا پنومونیه (*klebsiella pneumoniae*) انتخاب مناسب تری است. شیوع بالای آن، تأثیر بالینی قابل توجه و ساختار به خوبی مشخص شده، آن را مسئول بیماری زایی و یک هدف مناسب برای طراحی مهارکننده های مؤثر می کند.

در قسمت بعدی با مراجعه به سایت (PDB) و جستجو شدن پروتئین مورد نظر، ساختارها و ترکیب های متفاوت از پروتئین بتالاکتاماز اس‌اچ‌وی ۱ (Beta-lactamase SHV-1) دریافت شد که این مرحله نیز نیازمند خالص کردن اطلاعات بود تا به یک ساختار واحد رسید. با توجه به زیاد بودن موارد کریستالوگرافی ابتدا ۳ ساختار را با توجه به چند معیار جدا شده و سپس به مقایسه دقیق این ۳ ساختار پرداخته شد. ساختارهایی با کدهای 4GDB, 4GD8, and 4GD6 در پایگاه داده (PDB) با معیارهای وضوح، کامل بودن ساختار، صحت بیولوژیکی و همچنین وجود لیگاندها، بررسی و با یکدیگر مقایسه شدند.

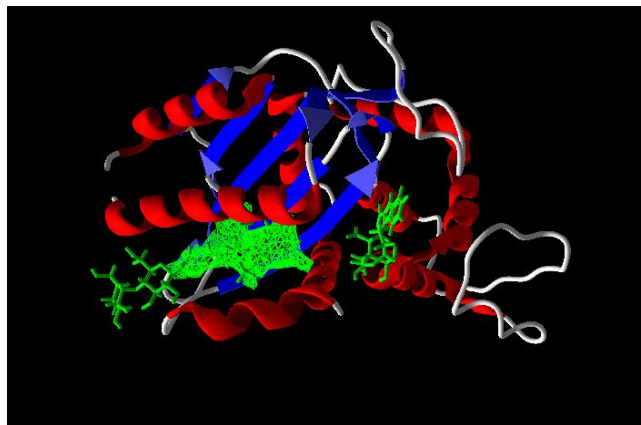
نتیجه گیری از این مقایسه اینطور خلاصه شد که ساختار 4GD8 دارای بالاترین وضوح در 1.6 Å است که دقیق ترین موقعیت های اتمی را ارائه می دهد. هر دو 4GDB و 4GD8 دارای بازدارنده هایی هستند که می تواند برای درک تعاملات درون سایت فعال بسیار مهم باشد. ساختارهای با مهارکننده های متصل (4GDB و 4GD8) به ویژه برای طراحی دارو مفید هستند زیرا حالت های اتصال بالقوه را نشان می دهند. و در نهایت ساختار 4GD8 به عنوان مناسب ترین ساختار انتخاب شد (تصویر ۱)، زیرا بالاترین وضوح را ارائه می دهد و شامل یک بازدارنده است، که بینش های دقیق و بیولوژیکی مرتبط را در مورد سایت فعال ارائه می دهد که برای طراحی بازدارنده های مؤثر بسیار مهم است.



تصویر ۱- ساختار 4GD8

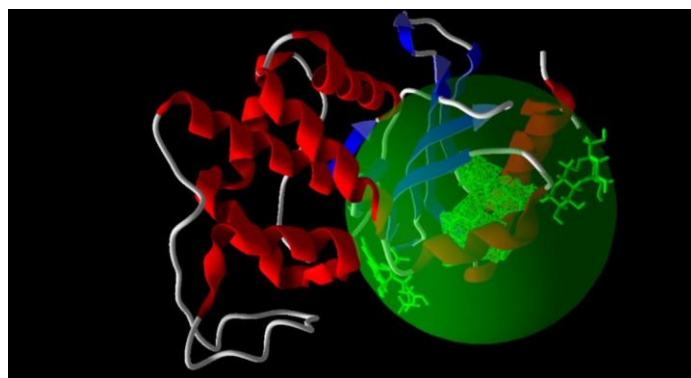
با مشخص شدن آی‌دی کد برای پروتئین هدف در دو سایت (uniprot) و (PDB) به اطلاعات کامل و جامعی از این پروتئین دست یافته شد که اطلاعات اصلی برای ادامه راه را تامین کردند.

پس از بدست آوردن اطلاعات اولیه پروتئین بتالاکتاماز اس‌اچ‌وی ۱ (Beta-lactamase SHV-1)، به استفاده از برنامه Molegro virtual docker پرداخته شد. در این برنامه با ارائه فایل اطلاعات پروتئین خود از سایت (PDB)، ساختار پروتئین و همچنین محل اتصال لیگاندها مشخص شد (تصویر ۱.۲).



تصویر ۱.۲- ساختار 4GD8 و محل اتصال لیگاندها

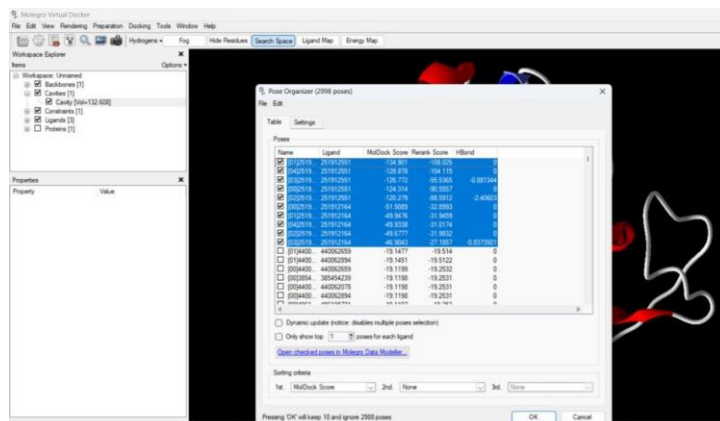
در ادامه با ارائه دقیق مختصات پروتئین به برنامه باعث تمرکز برنامه روی قسمت مشخص شده برای اتصال لیگاندها شد (تصویر ۲.۲).



تصویر ۲.۲- ساختار GD84 و محل اتصال لیگاندها

در قسمت بعدی با وارد کردن یک منبع داده از سایت (pubchem) به نرم افزار، جست و جو برای یافتن ترکیب های شیمیایی مورد نظر برای اتصال به پروتئین بتالاکتاماز اس‌اچ‌وی ۱ (Beta-lactamase SHV-1) آغاز می‌شود. در پایان این جست و جو تمام ترکیب های شیمیایی با انرژی اتصال معین معرفی می‌شوند. در این قسمت ترکیب های شیمیایی با انرژی اتصال

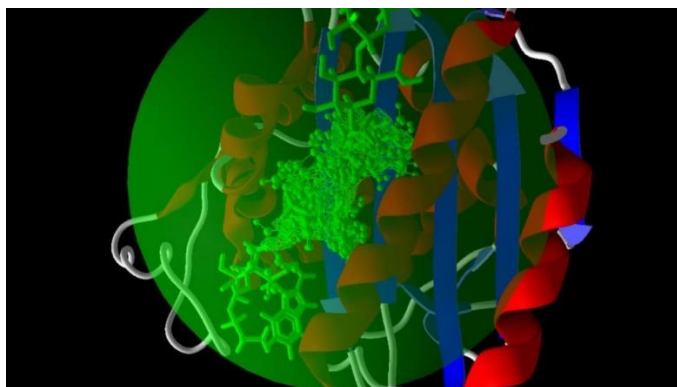
منفی مورد نظر بوده که برای این پروتئین به دو ترکیب شیمیایی (251912551-251912164) با منفی ترین انرژی اتصال دست یافته شد (تصویر ۳).



Name	Ligand	MuDock Score	Rank	HydRank
251912551	251912551	-18.901	1	1
251912164	251912164	-18.132	2	2
251912551	251912551	-17.779	3	3
251912164	251912164	-16.545	4	4
251912551	251912551	-16.007	5	5
251912164	251912164	-15.278	6	6
251912551	251912551	-14.993	7	7
251912164	251912164	-14.546	8	8
251912551	251912551	-14.314	9	9
251912164	251912164	-13.777	10	10
251912551	251912551	-13.193	11	11
251912164	251912164	-12.941	12	12
251912551	251912551	-12.518	13	13
251912164	251912164	-12.512	14	14
251912551	251912551	-12.202	15	15
251912164	251912164	-12.201	16	16
251912551	251912551	-12.201	17	17
251912164	251912164	-12.201	18	18
251912551	251912551	-12.201	19	19
251912164	251912164	-12.201	20	20

تصویر ۳- ترکیب شیمیایی های مورد نظر

در قدم بعدی با استفاده از آی دی کدهای بدست آمده، از منبع اطلاعاتی که از سایت (pubchem) به برنامه Molegro virtual docker وارد شده بود، نام ترکیب های شیمیایی پیدا می شوند که عبارتند از: مزلوسیلین (Mezlocillin=251912551) و آتراتیلودین (Atractylodin=251912164) (تصویر ۴).



تصویر ۴- اتصال ترکیب های شیمیایی به ساختار GD8۴

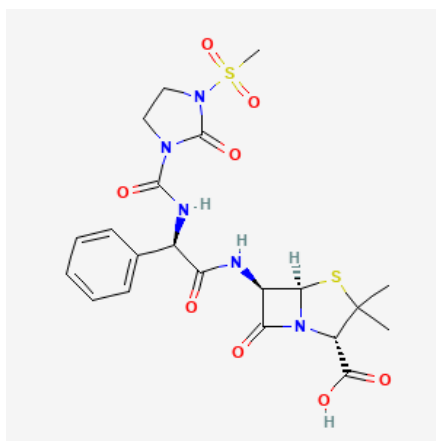
در قدم بعدی با استفاده از سایت protox به بررسی میزان سمیت دو ترکیب شیمیایی پرداخته می شود که با توجه به ورودی ها در سایت، هر دو ترکیب شیمیایی از نظر میزان سمی بودن برای بدن انسان در صورت بلعیده شدن بررسی شدند. در قدم آخر نیز هر دو ترکیب برای بررسی از نظر غذایی (گوارش شدن و ...) ارائه می شود. کدهای ترکیب های شیمیایی مورد نظر را از سایت

pubchem دریافت کرده و به وسیله سایت SwissADME، از این نظر نیز مورد بررسی و مقایسه قرار می‌گیرند تا از بین این دو نیز بهترین ترکیب مشخص شود.

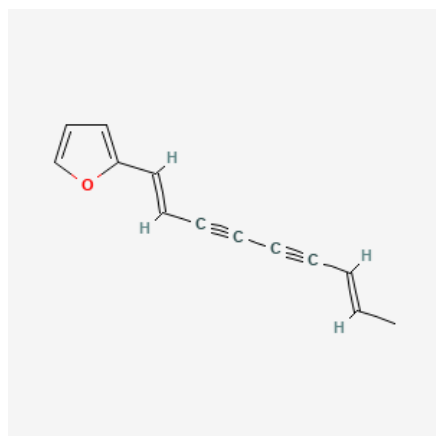
یافته ها

در ابتدای پژوهش با بررسی مقاله های متفاوت بخش مهمی از پژوهش یعنی پروتئین هدف را انتخاب شد. پروتئین بتالاکتاماز اس‌اچ‌وی ۱ (Beta-lactamase SHV-1) که بررسی های مختلف و گذر از چندین فیلتر از بین دیگر پروتئین ها انتخاب شد. این پروتئین دارای ژن با نام bla و ارگانیسم کلبسیلا پنومونیه (*klebsiella pneumoniae*) است.

بتالاکتاماز اس‌اچ‌وی ۱ (Beta-lactamase SHV-1) پروتئینی با شیوع بالا در این بیماری بود که عمدتاً به این دلیل به عنوان پروتئین هدف قرار گرفت. در ادامه ساختار کریستالوگرافی متناسب با معیار های مشخص از سایت PDB انتخاب شد و تجزیه و تحلیل اطلاعات اولیه آغاز شد. در ادامه نرم افزار Molegro virtual docker دو ترکیب با نام های مزلوسیلین (Mezlocillin=251912551) (تصویر ۱.۵) و آتراتیلودین (Atractylodin=251912164) (تصویر ۲.۵) را معرفی کرد.



شکل ۱.۵- فرمول ساختاری مزلوسیلین (Mezlocillin)



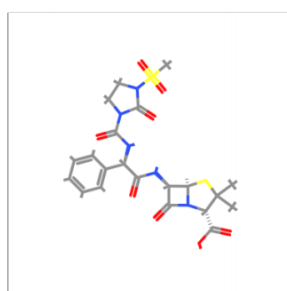
شکل ۲.۵- فرمول ساختاری آتراتیلودین (Atractylodin)

در ادامه سایت protox برای شناخت مقدار سمی بودن ترکیب های شیمیایی ارائه شده کمک کرد. یافته ها از این قسمت بدین شرح بود که ترکیب مزلوسیلین (Mezlocillin) با داشتن کلاس ۶ سمیت (تصویر ۱.۶)، در صورت بلعیده شدن برای بدن هیچ ضرری به دنبال نخواهد داشت اما ترکیب آتراتیلودین (Atractylodin) با دارا بودن کلاس ۴ (تصویر ۲.۶) میتواند در صورت بلعیده شدن ضررهایی را برای بدن نیز به دنبال داشته باشد.

8/21/24, 10:08 PM

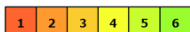
ProTox-3.0 - Prediction of TOXicity of chemicals

Oral toxicity prediction results for input compound



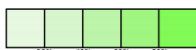
Predicted LD50: 16000mg/kg

Predicted Toxicity Class: 6



Average similarity: 100%

Prediction accuracy: 100%



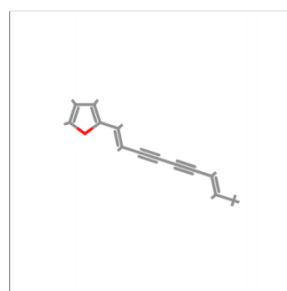
Name	mezlocillin
Molweight	539.58
Number of hydrogen bond acceptors	14
Number of hydrogen bond donors	3
Number of atoms	36
Number of bonds	39
Number of rotatable bonds	9
Molecular refractivity	138.34
Topological Polar Surface Area	207.18
octanol/water partition coefficient(logP)	1.44

شکل ۱.۶- نتایج سمیت ترکیب مزلوسیلین (Mezlocillin)

8/21/24, 10:12 PM

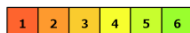
ProTox-3.0 - Prediction of TOXicity of chemicals

Oral toxicity prediction results for input compound



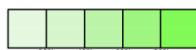
Predicted LD50: 860mg/kg

Predicted Toxicity Class: 4



Average similarity: 55.43%

Prediction accuracy: 67.38%

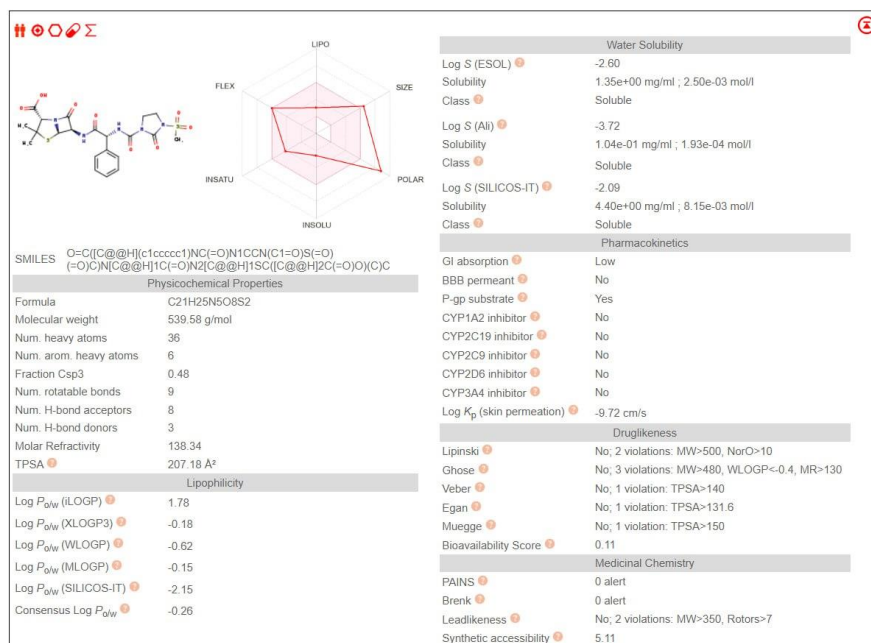


Name	Atractylodin
Molweight	182.22
Number of hydrogen bond acceptors	0
Number of hydrogen bond donors	0
Number of atoms	14
Number of bonds	14
Number of rotatable bonds	1
Molecular refractivity	58.3
Topological Polar Surface Area	13.14
octanol/water partition coefficient(logP)	2.88

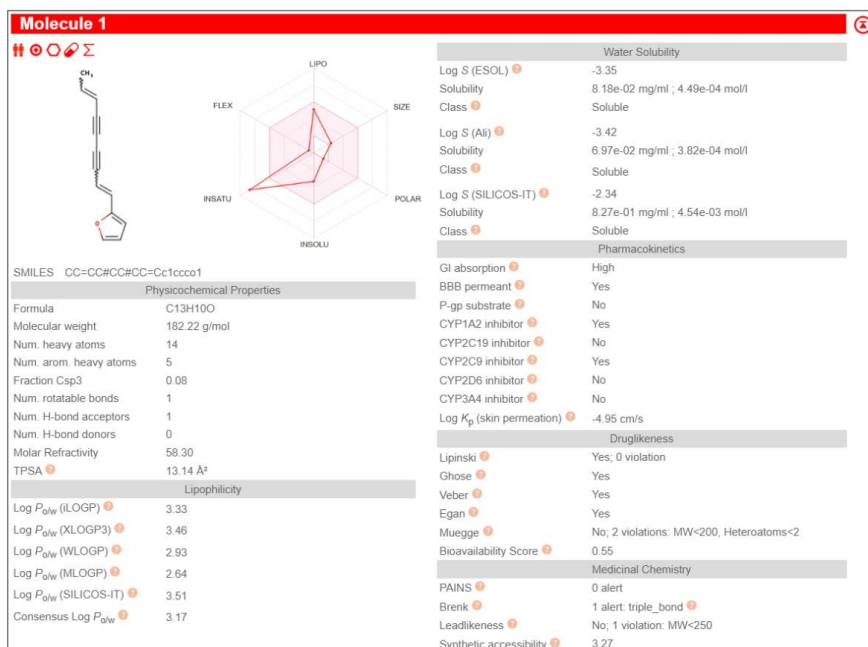
شکل ۲.۶- نتایج سمیت ترکیب آتراتیلودین (Atractylodin)

و در گام آخر با بررسی ترکیب ها توسط سایت SwissADME (تصویر ۱.۷ و ۲.۷) از بخش غذایی ترکیب ها اطلاعات برای مقایسه بدست آمد. وزن مولکولی مزلوسیلین (Mezlocillin) برابر با 536 g/mol و وزن مولکولی ترکیب آتراتیلودین (Atractylodin) ، 182 g/mol است که در این مقایسه، ترکیبی با وزن مولکولی کمتر از 500 g/mol مناسب می باشد که به دلیل اختلاف کم وزن مزلوسیلین (Mezlocillin) با وزن معیار هر دو ترکیب قابل قبول هستند. در قسمت بعدی که راجب

چربی دوستی ترکیب ها صحبت شده، مقدار معیار کمتر از عدد 5 است که در این قسمت هر دو ترکیب مزلوسیلین (Mezlocillin) و آتراتیلودین (Attractylodin) به ترتیب با اعداد 1.78 و 3.33 می‌توانند از این سد مقایسه به خوبی گذر کنند. هر دو ترکیب نیز به خوبی محلول در آب برای جا به جایی در بدن انسان هستند. اما در قسمت گوارش و جذب مزلوسیلین عملکرد خوبی نداشته اما آتراتیلودین گوارش و جذب خوبی دارد.



شکل ۱-۷- نتایج بررسی غذایی ترکیب مزلوسیلین (Mezlocillin)



شکل ۲-۷- نتایج بررسی غذایی ترکیب آتراتیلودین (Attractylodin)

همچنین با بررسی انواعی از مطالب در مورد دو ترکیب مورد نظر به ارائه اطلاعات بیشتری پرداخته می‌شود.

ترکیب شیمیایی مزلوسیلین (Mezlocillin) با فرمول شیمیایی $C_{21}H_{25}N_5O_8S_2$ یک آنتی بیوتیک بتالاکتام (مشتق پنی سیلین) است. مزلوسیلین (Mezlocillin) متعلق به زیرگروه پنی سیلین های اوریدوپنی سیلین است. این دارو با مهار سنتز دیواره سلولی باکتری با اتصال به پروتئین های متصل شونده به پنی سیلین (PBPs) عمل می کند. این منجر به ضعیف شدن دیواره سلولی باکتری می شود و باعث لیز سلولی و مرگ می شود. مزلوسیلین (Mezlocillin) به ویژه در برابر باکتری های گرم منفی از جمله کلبسیلا پنومونیه (*klebsiella pneumoniae*) موثر است. این اغلب در ترکیب با مهارکننده های بتالاکتاماز (Beta-lactamase) برای افزایش فعالیت آن در برابر سویه های تولیدکننده بتالاکتاماز (Beta-lactamase) استفاده می شود.

ترکیب شیمیایی آتراتیلودین (Atractylodin) با فرمول شیمیایی $C_{13}H_{10}O$ یک لاکتون سسکوئی ترین است. آتراتیلودین (Atractylodin) از *Atractylodes lancea*، یک گیاه دارویی سنتی گرفته شده است. فعالیت های بیولوژیکی مختلفی از جمله اثرات ضد میکروبی، ضد التهابی و ضد سرطانی را نشان داده است. مکانیسم دقیق اثر علیه کلبسیلا پنومونیه در مقایسه با مزلوسیلین کمتر شناخته شده است. ممکن است یکپارچگی غشای سلولی را مختل کند یا با مسیرهای متابولیک تداخل کند، اما برای روشن شدن این موضوع به تحقیقات بیشتری نیاز است. گزارش شده است که آتراتیلودین (Atractylodin) دارای فعالیت ضد میکروبی در برابر طیف وسیعی از باکتری ها است، اما اثربخشی آن به طور خاص در برابر کلبسیلا پنومونیه (*klebsiella pneumoniae*) به خوبی مزلوسیلین (Mezlocillin) مستند نشده است.

بحث و نتیجه گیری

بتالاکتاماز اس‌اچ‌وی ۱ (Beta-lactamase SHV-1) یک آنزیم حیاتی است که با تجزیه آنتی بیوتیک های بتالاکتام، که شامل پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها می شود، به مقاومت آنتی بیوتیکی کلبسیلا پنومونیه (*klebsiella pneumoniae*) کمک می کند. این آنزیم یکی از آنزیم های مورد مطالعه در بین بتالاکتامازهای SHV (سولفیدریل متغیر) است که عمدتاً در گونه های کلبسیلا (*Klebsiella*) و همچنین در سایر باکتری های گرم منفی یافت می شود. بتالاکتاماز اس‌اچ‌وی ۱ (Beta-lactamase SHV-1) آنزیمی است که توسط سویه های خاصی از باکتری ها به ویژه کلبسیلا پنومونیه (*klebsiella pneumoniae*) تولید می شود و به آنتی بیوتیک های بتالاکتام مقاومت می کند. این پروتئین شایع ترین پروتئین تولیدی توسط باکتری کلبسیلا پنومونیه (*klebsiella pneumoniae*) است که در نتیجه با مهار این پروتئین می توان بیماری ذات الریه را کنترل نمود.

مزلوسیلین (Mezlocillin)، با ساختار بتالاکتام خود، به طور خاص برای هدف قرار دادن دیواره های سلولی باکتری ها طراحی شده است و آن را به یک عامل ضد باکتری قوی تبدیل می کند. از سوی دیگر، آتراتیلودین (Atractylodin) یک ترکیب مشتق شده از گیاه با مکانیسم عمل گسترده تر و کمتر خاص است. مزلوسیلین به دلیل مکانیسم اثر خاص خود بر روی دیواره سلولی باکتری، مستقیماً برای درمان عفونت های ناشی از کلبسیلا پنومونیه (*klebsiella pneumoniae*) طراحی شده است. این ترکیب به دلیل نداشتن گوارش مناسب باید به صورت تزریق وریدی یا تزریق ماهیچه ای استفاده شود. اثرات ضد میکروبی آتراتیلودین (Atractylodin) کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است و به طور خاص برای کلبسیلا پنومونیه (*klebsiella pneumoniae*) هدف قرار نمی گیرد. این ترکیب به دلیل عملکرد گوارشی مناسب می تواند به صورت خوراکی مورد مصرف قرار گیرد. مزلوسیلین (Mezlocillin) به صورت بالینی استفاده می شود و مشخصات ثابت شده ای برای درمان عفونت های

باکتریایی دارد، در حالی که آتراتیلودین (Atractylodin) بیشتر تجربی است و معمولاً در عمل پزشکی استاندارد استفاده نمی شود.

برای مهار کلبسیلا پنومونیه (klebsiella pneumoniae)، مزلوسیلین احتمالاً به دلیل خواص ضد باکتریایی تثبیت شده آن، به ویژه هدف قرار دادن دیواره سلولی باکتری، انتخاب مؤثرتری خواهد بود. آتراتیلودین (Atractylodin) ممکن است فعالیت ضد میکروبی داشته باشد، اما کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است و اثربخشی آن در برابر کلبسیلا پنومونیه (klebsiella pneumoniae) به خوبی ثابت نشده است.

مزلوسیلین (Mezlocillin) در درمان عفونت های شدید ناشی از سویه های حساس از جمله ذات الریه، سپسیس و عفونت های مجاری ادراری استفاده می شود اما آتراتیلودین (Atractylodin) یک درمان استاندارد برای عفونت های باکتریایی نیست و بیشتر به دلیل پتانسیل آن به عنوان یک داروی مکمل یا جایگزین می تواند مورد مطالعه قرار گیرد که البته برای تایید اثربخشی آن در برابر این پاتوژن خاص به تحقیقات بیشتری نیاز دارد. در نهایت پیشنهاد می شود که از ترکیب شیمیایی مزلوسیلین (Mezlocillin) برای مهار باکتری کلبسیلا پنومونیه (klebsiella pneumoniae) و عمده پروتئین تولیدی آن، بتالاکتاماز اس اچ وی ۱ (Beta-lactamase SHV-1) استفاده گردد و از ترکیب شیمیایی آتراتیلودین (Atractylodin) با انجام تحقیقات بیشتر و بررسی همه جوانب اثرگذاری بر باکتری و بدن انسان به علت ساختار و عملکرد بهتر گوارشی به عنوان یک داروی مکمل استفاده شود.

سپاسگذاری

با نهایت سپاس و قدردانی از دکتر الهام قاسملو که در این مسیر استاد راهنمای ما بودند و همچنین دکتر محمدصادق صابری انوار که در این پژوهش پشتیبان و همراه ما بودند و دوست عزیز دانشجو آقای سید محمدسینا رضوی که در بخش جمع آوری اطلاعات ما را یاری نمودند.

منابع

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/taxonomy/573>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/?term=Klebsiella+pneumoniae>

<https://www.rcsb.org/structure/4GD8>

<https://cmr.asm.org/content/18/4/657>

<https://www.uniprot.org/uniprotkb/P0AD64/entry>

<https://cmr.asm.org/content/18/4/657>

<https://www.rcsb.org/structure/4GD8>

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/10691>

https://tox.charite.de/protox3/index.php?site=compound_search_similarity