



شبیه سازی برهمکنش آنزیم فومارات ردوکتاز با نیزاتیدین و مقایسه آن با اثر مهارکنندگی تعدادی از ترکیبات گیاه بومادران برای بالا بردن اثر مترانیدازول بر روی *Helicobacter pylori* در *Insilico*

علی کاظمی باباحیدری^۱، افسانه نیکخواه^۲، خدیجه توکلی هفشجانی*^۱

^۱دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهرکرد، دانشکده علوم پایه، گروه شیمی، شهرکرد، ایران

^۲دانشکده علوم پایه، گروه بیوشیمی، دانشگاه پیام نور، واحد تفت، یزد، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۷/۰۹/۱۰، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۷/۱۱/۲۰، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۷/۱۲/۲۷

چکیده

هلیکوباکتر پیلوری یک باکتری میکروآنروفیل و مارپیچی شکل است که در مخاط معده ساکن است و عامل عمده زخم و ورم معده است. یکی از مهم‌ترین دلایل عود و شکست درمان عفونت‌های هلیکوباکتریایی، ایجاد مقاومت در هلیکوباکترپیلوری به آنتی‌بیوتیک است. لذا استفاده از داروهای گیاهی جدید با عوارض جانبی کمتر می‌تواند کمک شایانی در درمان این نوع عفونت‌ها باشد. هدف از این مطالعه، مقایسه و ارزیابی اثرات ضد باکتریایی تعدادی از ترکیبات گیاه بومادران بر روی آنزیم FRD با استفاده از داکینگ مولکولی و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی بود. ساختار سه‌بعدی تعدادی از ترکیبات بومادران با نرم‌افزار گوسین رسم و بهینه شده و نحوه‌ی اتصال این ترکیبات (انرژی اتصال) به آنزیم FRD پس از مدل‌سازی ساختار سه‌بعدی آنزیم با نرم‌افزار مدلر (Modeller10.14) بررسی شد. شبیه‌سازی دینامیک مولکولی با استفاده از کمپلکس با بهترین حالت اتصال به دست آمده از داکینگ انجام گرفت. بعد از ۱۰ نانوثانیه شبیه‌سازی محاسبات جذرمیانگین مربعات جابجایی (RMSD) اسکلت اصلی آنزیم FRD نشان داد که در کل شبیه‌سازی‌ها تقریباً مشابه و یکنواخت می‌باشد که نشان می‌دهد آنزیم در طی شبیه‌سازی پایدار بوده است و محاسبه‌ی فاصله‌ی مرکز جرم نیز بیان داشت که ترکیب تیمول کم‌ترین فاصله را با آنزیم، از بین سه ترکیب دارد و بهترین تأثیر را می‌گذارد.

واژه‌های کلیدی: هلیکوباکترپیلوری، نیزاتیدین، داکینگ، فومارات ردوکتاز، دینامیک مولکولی، ترکیبات گیاه بومادران.

۱. مقدمه

هلیکوباکترپیلوری (*Helicobacter pylori*) یکی از شایع‌ترین عفونت‌های انسانی است و بررسی‌ها نشان می‌دهد که حدود نیمی از جمعیت جهان حامل این ارگانسیم هستند. هلیکوباکترپیلوری یک پاتوژن شایع انسانی است که حدود ۵۰ درصد جمعیت جهان به

*عهده‌دار مکاتبات: خدیجه توکلی هفشجانی

نشانی: گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

پست الکترونیک: hsa25078@gmail.com

تلفن: ۰۹۱۹۴۷۰۴۲۹۹

آن آلوده هستند که با زخم معده در ارتباط است. علائم بالینی آن شامل ورم معده بدون نشانه تا زخم معده و سرطان معده می باشد. عفونت *H.pylori* نتیجه اثر متقابل بین فاکتورهای بیماری زایی *H.pylori*، فاکتورهای مخاط معده میزبان و محیط است. با این حال مکانیسم هایی که به وسیله ی عوامل میزبان علت بیماری باشد ناشناخته مانده است. عفونت *H.pylori* مخاط معده را تغییر می دهد همچنین آپیتوز (مرگ برنامه ریزی شده سلول) سلول های اپیتلیال معده افزایش می یابد و از طرفی پاسخ های التهابی در سلول های مخاط معده رخ می دهد [۵-۱]. *H.pylori* اصولاً یک باکتری ماریچی کوچک به طول ۰/۲-۰/۵ میکرون و بسیار متحرک و تاژک دار است که در پیلور معده بیشتر یافت می شود (شکل ۱)، اما می تواند به شکل کروی هم تغییر شکل پیدا کند که این شکل نیز قابل زیستن و بیماری زاست، اما غیرقابل کشت در محیط آزمایشگاهی می باشد. در کل در هر دو حالت، باکتری قابل زیست و بیماری زا می باشد. قطر آن حدوداً نیم میکرومتر و کم هوازی است و به وسیله آنزیم هیدروژناز با تجزیه ملکول هیدروژن تولید انرژی می کند. به علت داشتن کروموزوم بزرگ و حلقوی که شامل ۱۴۰۰ ژن است یکی از متنوع ترین گونه های باکتریال به مخاط ژنتیکی می باشد [۶-۱۰].

هدف از این مطالعه، مقایسه و ارزیابی اثرات ضد باکتریایی تعدادی از ترکیبات گیاه بومادران بر روی آنزیم FRD با استفاده از داکینگ مولکولی و شبیه سازی دینامیک مولکولی می باشد.

۲. روش های محاسباتی

در این تحقیق ترکیبات گیاه بومادران با نرم افزار گاوس ویو رسم شد. نرم افزار گاوس ویو، نرم افزاری میانجی بین سایر نرم افزارهای دیگر برای رسم و بهینه سازی ساختارهای لیگاندهای مورد استفاده می باشد این نرم افزار می تواند فرمت اکثر نرم افزارها را خوانده و به فرمت مورد نظر تبدیل کند. از فرمت هایی که این نرم افزار پشتیبانی می کند عبارتند از: mol, gjf, xmol, pdb می باشد. پس از ترسیم ساختار ترکیبات با روش و سری پایه *DFT(B3LYP)/6-31G به وسیله نرم افزار گاوسین بهینه شد و پایدارترین ساختار در فضا برای ادامه ی محاسبات در گرومکس یا اتوداک بدست آمد. سپس به بررسی قانون Lipinski درباره ترکیبات گیاه بومادران پرداخته شد. این قانون خواص مهم مولکولها برای فارماکوکینتیک داروها در بدن انسان از جمله جذب آنها، توزیع، متابولیسم و دفع (ADME) را توصیف می کند، با این حال فعالیت فارماکولوژی ترکیبات را پیش بینی نمی کند [۱۴-۱۱].

جدول ۱ نام ترکیبات و برخی مشخصات گیاه بومادران را نشان می دهد.

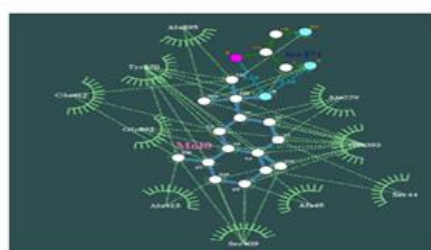
در داکینگ اتم های لیگاند ها به فومارات ردوکتاز هلیکوباکتر پیلوری ابعاد جعبه ۵۹ در ۵۹ در ۵۹ تعیین شد. از آنجایی که ساختار مورد استفاده برای داکینگ از روش مدلسازی بود بنابراین جعبه روی کل پروتئین قرار گرفت و در نهایت بهترین حالت اتصال و کمترین انرژی اتصال بین هر کدام از لیگاندها و آنزیم FRD هلیکوباکتر پیلوری بدست آمد. جدول (۱) مقادیر انرژی اتصال در داکینگ را برای هر کدام از لیگاندها بیان می کند. و شکل های ۱۶ تا ۲۱ پیوند هیدروفوب و هیدروژنی بین اتم های لیگاند و آنزیم هلیکوباکتر پیلوری را نشان می دهد.

جدول ۱. نام ترکیبات و برخی مشخصات ترکیبات گیاه بومادران

ردیف	نام ترکیب	MW	LogP	HBA	HBD	nHB	nAcidic Group	TPSA
۱	آلفا پینن	۱۲۰/۰	۵/۳۴۷	۰	۰	۰	۰	۰/۰
۲	۱، ۸-سینئول	۱۵۴/۱۴	۲/۵۹۵	۱	۰	۱	۰	۹/۲۳
۳	اسپاتولنول	۲۲۰/۱۸	۵/۰۷۸	۱	۱	۲	۰	۲۰/۲۳
۴	کامفور	۱۵۲/۱۲	۲/۷۳۴	۱	۰	۱	۰	۰/۰
۵	۳، ۲-اوسیمین	۱۳۶/۱۳	۴/۳۱۴	۰	۰	۰	۰	۰/۰
۶	بتادسمول	۲۲۲/۲	۵/۷۵۱	۱	۱	۲	۰	۲۰/۲۳
۷	برنتول	۱۵۴/۱۴	۲/۷۳۴	۱	۱	۲	۰	۲۰/۲۳
۸	کریوفیلین اکساید	۲۲۰/۱۸	۴/۶۱۱	۱	۰	۱	۰	۰/۰
۹	کریسانتون	۱۵۰/۱	۲/۸۴۷	۱	۰	۱	۰	۰/۰

در جدول (۱)، MW وزن مولکولی، Log-P - ضریب پارتیشن اوکتانول آب: HBA پذیرنده پیوند هیدروژنی، HBD دهنده پیوند هیدروژنی، nHB تعداد پیوند

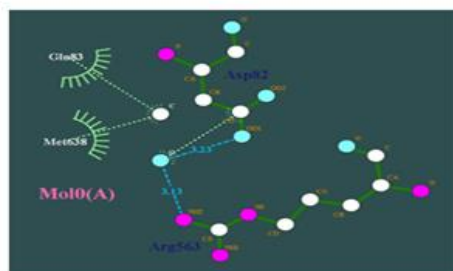
هیدروژنی، nAcidic Group: تعداد گروه های اسیدی، TPSA: مجموع سطوح قطبی می باشند.



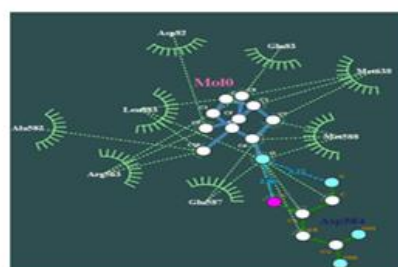
(ب)



(الف)



(د)

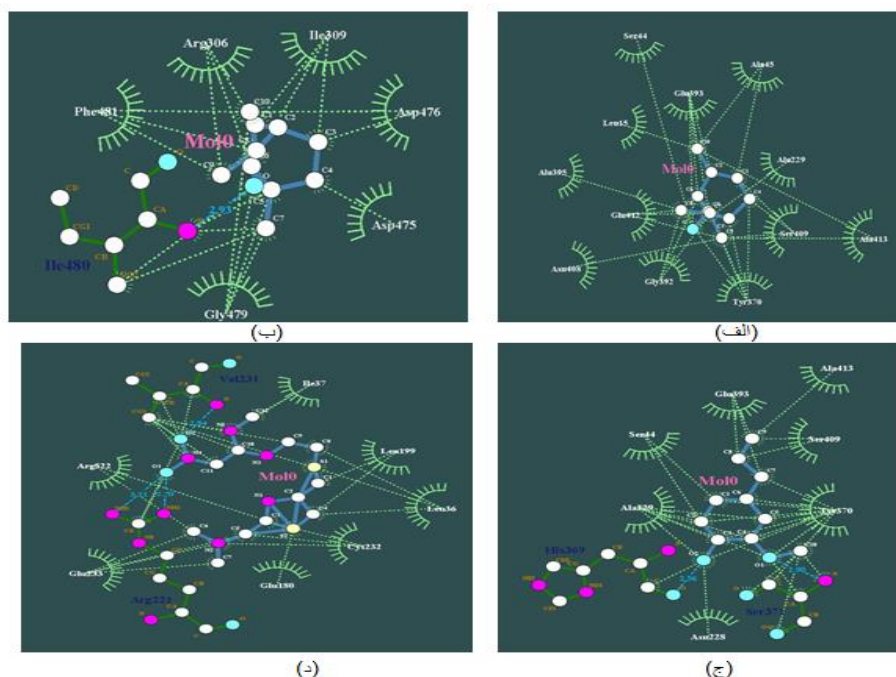


(ع)

شکل ۱. پیوند هیدروفوب و هیدروژنی بین آنزیم فومارات ردوکتاز هلیکوباکتریلیوری با الف) آلفا پینیل ب) بتا ادیوسمول (beta-eudesmol) ج) برنئول (borneol) د) کامفور (campher)

جدول ۲. مقادیر انرژی اتصال در داکینگ ترکیبات گیاه بومادران به آنزیم فومارات هلیکوباکتریلیوری

نام لیگاند	کمترین انرژی اتصال در داکینگ لیگاندها به پروتئین در بهترین خوشه (کیلوژول بر مول)	سهم الکتروستاتیک (کیلوکالری بر مول)	انرژی درون مولکولی	سهم واندروالس، پیوند هیدروژنی و انرژی حلالیت (کیلوکالری بر مول)
1,8-Cineole	-۵/۷۹	-۰/۱۱	-۵/۷۹	-۵/۶۸
3,2-Ocimene	-۵/۴۸	-۰/۰۱	-۶/۰۶۷	-۶/۶۶
Alpha-pinenene	-۵/۳۷	-۰/۰۲	-۵/۳۷	-۵/۳۶
Beta eudesmol	-۸/۹۳	-۰/۰۷	-۹/۵۲	-۹/۴۵
Nizatidin	-۵/۶۷	-۱/۱۶	-۸/۳۶	-۷/۲۰
Borneol	-۵/۳۶	۰/۰۱	-۵/۶۶	-۵/۶۷
Campher	-۵/۴۰	-۰/۱۴	-۵/۷۰	-۵/۵۵
Churysath enone	-۴/۶۵	-۰/۱۲	-۴/۹۵	-۴/۸۳
Churysantengla celate	-۵/۸۴	-۰/۱۷	-۶/۴۶	-۶/۲۷
Eugenol	-۶/۱۷	-۰/۱۶	-۷/۳۶	-۷/۲۰
Sabinene	-۵/۸۱	-۰/۱۰	-۸/۸۱	-۶/۱۰
Spathulenol	-۸/۵۱	-۰/۱۰	-۸/۸۱	-۸/۷۱
Thymol	-۶/۲۹	-۰/۱۱	-۶/۸۹	-۶/۷۸



شکل ۲. پیوند هیدروفوب و هیدروژنی بین آنزیم فومارات ردوکتاز هلیکوباکتریلوری با الف) کاری ساتنوی (chrysathenone) ب) سینول (1,8-cineole) ج) اجونال (eugenol) د) لینالول (linalool)

۳. نتایج و بحث

در ابتدا شبیه سازی فومارات ردوکتاز به مدت ۱۰ نانوثانیه و در حضور ۳۹ یون سدیم، ۳۷ یون کلر و ۱۵۰۲۰ ملکول آب بامدل spc انجام شد و نتایج شبیه سازی نشان داد که پروتئین در آب پایدار شده است (جدول ۳).

جدول ۳. میانگین جذر مربعات جایجایی (RMSD) اسکلت اصلی فومارات ردوکتاز، شعاع چرخش ملکول (Rg) فومارات ردوکتاز در طول ۴ نانوثانیه آخر شبیه سازی بدون حضور لیگاند

ت ترکیب	RMSD اسکلت اصلی پروتئین (نانومتر)	Rg (نانومتر)	RMSF (نانومتر)
آنزیم فومارات ردوکتاز	۰/۰ ± ۲۸/۰۰۸	۲/۰ ± ۴۳/۰۱	۰/۰ ± ۱۵/۰۱

جدول ۴. انرژی پتانسیل سامانه، انرژی جنبشی سامانه، دمای سامانه و تعداد پیوند هیدروژنی در طول ۴ نانوثانیه آخر شبیه سازی در آب بدون حضور لیگاند

ت ترکیب	انرژی پتانسیل (کیلوژول بر مول)	انرژی جنبشی (کیلوژول بر مول)	دما (کلوین)	تعداد پیوند هیدروژنی
آنزیم فومارات ردوکتاز	-۱۴۹۹ ± ۷۰۳۴۹۲	۸۳۷ ± ۱۲۹۳۰۱	۱ ± ۲۹۹/۹	۱۱۲۰

بعد از انجام داکینگ سه لیگاند که انرژی اتصال منفی تری داشتند انتخاب شدند و شبیه سازی کمپلکس آنزیم و لیگاند در حضور ۳۹ یون سدیم، ۳۷ یون کلر و ۱۵۰۲۰ ملکول آب در مدت زمان ۱۰ نانوثانیه انجام شد و نتایج به شرح زیر بیان شدند. جدول ۵ و ۶ میانگین

جذر مربعات جابجایی (RMSD) اسکلت اصلی آنزیم فومارات ردوکتاز در حضور بتادسمول، انرژی پتانسیل و جنبشی سامانه، دمای سامانه، RMSF اسیدهای آمینه آنزیم فومارات ردوکتاز در حضور بتادسمول، پیوند هیدروژنی بین آنزیم فومارات ردوکتاز و بتادسمول و فاصله مرکز جرم بین آنزیم فومارات ردوکتاز و بتادسمول را در ۴ نانوثانیه آخر شبیه سازی دینامیک ملکولی بیان می کند.

جدول ۵. میانگین جذر مربعات جابجایی (RMSD) اسکلت اصلی آنزیم فومارات ردوکتاز در حضور بتادسمول

ترکیب	RMSD اسکلت اصلی پروتئین (نانومتر)	Rg (نانومتر)	RMSF (نانومتر)
آنزیم فومارات ردوکتاز	$0.0 \pm 21/01$	$2/0 \pm 41/00$	$0/0 \pm 10/04$

جدول ۶. انرژی پتانسیل سامانه، انرژی جنبشی سامانه و دمای سامانه در طول ۴ نانوثانیه آخر شبیه سازی فومارات ردوکتاز در حضور بتادسمول

ترکیب	انرژی پتانسیل (کیلوژول بر مول)	انرژی جنبشی (کیلوژول بر مول)	دما (کلوین)
آنزیم فومارات ردوکتاز	-849 ± 734638	760 ± 13454	2 ± 300

جدول ۷. میانگین انرژی الکتروستاتیک و واندروالس بین آنزیم فومارات ردوکتاز و ترکیب بتادسمول در طول ۱۰ نانوثانیه شبیه سازی دینامیک ملکولی

کمپلکس	انرژی الکتروستاتیک	انرژی واندروالس
فومارات ردوکتاز - بتادسمول	$-7/5 \pm 21/08$	-11 ± 158

همانطور که در مقدمه اشاره شد، هلیکوباکتریپیلوری یک باکتری ماریچی کوچک کروی است که سبب انتقال عفونت در معده می شود و یکی از آنزیم های مهم این باکتری FRD است که هلیکوباکتریپیلوری با تنفس فومارات به وسیله این آنزیم انرژی مورد نیاز خود را تامین می کند. مطالعات نشان داده است که یکی از گیاهانی که سبب از بین رفتن این باکتری می شود بومادران است. پس مادر این تحقیق با انجام داکینگ و شبیه سازی دینامیک مولکولی به بررسی اثر این گیاه بر روی باکتری پرداخته و نتایج آن به صورت جدول و نمودار بیان می شود [۲۳-۲۷].

تراکم بیشتر اسید آمینه در منطقه مجاز نمودار رامانچاندرا (شکل ۱ و ۲) و تطابق تغییرات مدل ساخته شده والگوی مورد استفاده نشان می دهد که ساختار مدلسازی شده درست می باشد.

با توجه به جداول ۱ تا ۷ و مقایسه ی مقادیر انرژی اتصال به دست آمده از داکینگ ترکیبات گیاه بومادران به آنزیم FRD نشان می دهد که ترکیبات *Thymol*، *Eugenol*، *Beta-eudesmol* بهترین انرژی اتصال را نسبت به دیگر ترکیبات دارند. همچنین مقادیر بیشتر سهم انرژی واندروالس نسبت به سهم انرژی الکتروستاتیک در انرژی اتصال همه ترکیبات نیز نشان دهنده مهمتر بودن نیروهای واندروالس نسبت به نیروهای الکتروستاتیک در این میانکنش ها می باشد. نکته ای که باید در اینجا توجه داشت این است که

نتایج داکینگ، خام و اولیه هستند و بیشتر به منظور یافتن یک ساختار شروع اولیه برای شبیه سازی، مورد استفاده قرار می گیرند [۲۸-۳۰]. بررسی تغییرات جذرمیانگین مربعات جابجایی (RMSD) اسکلت اصلی آنزیم FRD و شعاع چرخش ملکول (Rg) آن نشان داد که ساختار آنزیم FRD در طول شبیه سازی پایدار بوده و از ۶ تا ۱۰ نانوثانیه این تغییرات کمتر شده است. بنابراین تصمیم گرفته شد میانگین همه ی معیارها از جمله انرژی جنبشی، انرژی پتانسیل و دما در ۴ نانوثانیه آخر شبیه سازی محاسبه شوند. از طرفی تغییرات RMSF اسید آمینه های آنزیم FRD نشان می دهد این آنزیم در آب بدون حضور هرگونه یون انعطاف پذیری کلی خوبی دارد. همچنین میانگین تعداد پیوند هیدروژنی بین آب و آنزیم FRD نشان می دهد که این آنزیم انحلال خوبی در آب دارد. لازم به ذکر است که هدف از شبیه سازی آنزیم FRD در آب رسیدن به یک ساختار پایدار برای انجام داکینگ و شبیه سازی دینامیک ملکولی آن در حضور لیگاندهای مختلف بود.

۴. نتیجه گیری

تغییرات کوچک میانگین انرژی پتانسیل و انرژی جنبشی در شبیه سازی آنزیم FRD در حضور بتادسمول نشان می دهد که سامانه ها از لحاظ انرژی به تعادل رسیده و همچنین میانگین دما و به تعادل رسیدن همه سامانه از نظر دمایی است. تغییرات RMSD اسکلت اصلی FRD در حضور بتادسمول و شعاع چرخش ملکول (Rg) آنزیم FRD و نتایج نشان می دهد که آنزیم از لحاظ ساختاری در حضور ترکیب بتادسمول پایدار بوده و به تعادل رسیده است. میانگین RMSF اسید آمینه های آنزیم FRD در حضور بتادسمول و همچنین کم بودن تغییرات انحراف معیار و نتایج نشان دهنده ی انعطاف پذیری پایین این آنزیم در حضور ترکیب بتادسمول می باشد همچنین در اتصال بین فومارات ردوکتاز و بتادسمول انرژی و اندروالس سهم بیشتری نسبت به انرژی الکتروستاتیک دارد.

۵. مراجع

- [۱] جلالی ندوشن م ، قوسیان مقدم م.ح ، چگینی و ، جعفری ح ، زایدی ف. بررسی اثر آنتی اسپرما توژنز عصاره گیاه بومادران *Achillea Millefolium L* در موش سوری. طبیب شرق (۱۳۸۷).
- [۲] جلیلی س. شبیه سازی رایانه ای (دینامیک مولکولی و مونت کارلو). انتشارات دانشگاه خواجه نصیر طوسی.
- [۳] خیری ع ، سفیدکن ف، دلشاد م ، فتاحی مقدم م ، ایزدی دربندی ع. بررسی تنوع فیتوشیمیایی اسانس بومادران هزاربرگ رویشگاههای مختلف ایران. فصلنامه ی علمی-پژوهشی تحقیقات گیاهان دارویی و معطر ایران (۱۳۹۱).
- [۴] سهراب پور ا.ع. عفونت هلیوبا کتر. نشریه نوین پزشکی (۱۳۸۹)
- [۵] گوهر شادی ا ، موسوی م، موسوی ف. مبانی شبیه سازی دینامیک مولکولی. دانشگاه فردوسی مشهد (۱۳۸۷)

[6] Agrawal, S., Mehta, P.K. and Merz, C.N.B., Cardiac syndrome X: update 2014. *Cardiology clinics*, 32(3) (2014) 463-478.

[7] Albracht, S.P.J., Uden, G. and Kröger, A., Iron-sulphur clusters in fumarate reductase from *Vibrio succinogenes*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Enzymology*, 661(2) (1981) 295-302.

- [8] Alder, B.J. and Wainwright, T.E., Phase transition for a hard sphere system. *The Journal of chemical physics*, 27(5) (1957) 1208-1209.
- [9] Aleyasin, H., Sarai, A., Alaedini, F., Ansarian, E. and Lotfi, J., 2002. Multiple sclerosis: A study of 318 Iranian cases.
- [10] Bogár, F., Ferency, G., Hoffmann, E.A., Körtvélyesi, T., Németh, E., Paragí, G. and Rajkó, R., 2013. COMPUTATIONAL BIOCHEMISTRY.
- [11] Alm, R.A., Ling, L.S.L., Moir, D.T., King, B.L., Brown, E.D., Doig, P.C., Smith, D.R., Noonan, B., Guild, B.C., Dejonge, B.L. and Carmel, G., Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*, 397(6715) (1999) 176-184.
- [12] F Ángyán, A. and Gáspári, Z., Ensemble-based interpretations of NMR structural data to describe protein internal dynamics. *Molecules*, 18(9) (2013) 10548-10567.
- [13] Becker, O.M., MacKerell Jr, A.D., Roux, B. and Watanabe, M. eds., 2001. *Computational biochemistry and biophysics*. CRC Press.
- [14] Benedek, B., Kopp, B. and Melzig, M.F., *Achillea millefolium* L. sl–Is the anti-inflammatory activity mediated by protease inhibition?. *Journal of ethnopharmacology*, 113(2) (2007) 312-317.
- [15] Berendsen, H.J., van der Spoel, D. and van Drunen, R., GROMACS: a message-passing parallel molecular dynamics implementation. *Computer physics communications*, 91(1-3) (1995) 43-56.
- [16] Berks, B.C., Page, M.D., Richardson, D.J., Reilly, A., Cavill, A., Outen, F. and Ferguson, S.J., Sequence analysis of subunits of the membrane-bound nitrate reductase from a denitrifying bacterium: the integral membrane subunit provides a prototype for the dihaem electron-carrying arm of a redox loop. *Molecular microbiology*, 15(2) (1995) 319-331.
- [17] Bickerton, G.R., Paolini, G.V., Besnard, J., Muresan, S. and Hopkins, A.L., Quantifying the chemical beauty of drugs. *Nature chemistry*, 4(2) (2012) 90-98.
- [18] Birkholz, S., Knipp, U., Lemma, E., Kroger, A. and Opferkuch, W., Fumarate reductase of *Helicobacter pylori*—an immunogenic protein. *Journal of medical microbiology*, 41(1) (1994) 56-62.
- [19] Box, V.G., The molecular mechanics of quantized valence bonds. *Molecular modeling annual*, 3(3) (1997) 124-141.
- [20] Box, V.G., 1999. The Anomeric Effects of Monosaccharides and Their Derivatives. Insights from the New QVBMM Molecular Mechanics Force Field. *ChemInform*, 30(3) (1999) 245-258.
- [21] Box, V.G., Stereo-electronic effects in polynucleotides and their double helices. *Journal of molecular structure*, 689(1-2) (2004) 33-41.
- [22] Cavalcanti, A.M., Baggio, C.H., Freitas, C.S., Rieck, L., De Sousa, R.S., Da Silva-Santos, J.E., Mesia-Vela, S. and Marques, M.C.A., Safety and antiulcer efficacy studies of *Achillea millefolium* L. after chronic treatment in Wistar rats. *Journal of ethnopharmacology*, 107(2) (2006) 277-284.
- [23] Cramer, C.J., 2013. *Essentials of computational chemistry: theories and models*. John Wiley & Sons.
- [24] Cole, S.T., Condon, C., Lemire, B.D. and Weiner, J.H., Molecular biology, biochemistry and bionergetics of fumarate reductase, a complex membrane-bound iron-sulfur flavoenzyme of *Escherichia coli*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Bioenergetics*, 811(4) (1985) 381-403.
- [25] Collins, D.R. and Catlow, C.R.A., Computer simulation of structures and cohesive properties of micas. *American Mineralogist*, 77(11-12) (1992) 1172-1181.
- [26] Condon, C. and Weiner, J.H., Fumarate reductase of *Escherichia coli*: an investigation of function and assembly using in vivo complementation. *Molecular microbiology*, 2(1) (1988) 43-52.
- [27] De Laszlo, H. and Henshaw, P.S., Plant materials used by primitive peoples to affect fertility. *Science*, 119(3097) (1954) 626-631.
- [28] Delpont, W. and van der Merwe, S.W., The transmission of *Helicobacter pylori*: the effects of analysis method and study population on inference. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 21(2) (2007) 215-236.
- [29] Di, L., Kerns, E.H. and Carter, G.T., Drug-like property concepts in pharmaceutical design. *Current pharmaceutical design*, 15(19) (2009) 2184-2194.

- [30] DROSS, F., GEISLER, V., LENGGER, R., THEIS, F., KRAFFT, T., FAHRENHOLZ, F., KOJRO, E., DUCHÊNE, A., TRIPIER, D., JUVENAL, K. and KRÖGER, A., The quinone-reactive Ni/Fe-hydrogenase of *Wolinella succinogenes*. *European journal of biochemistry*, 206(1) (1992) 93-102.
- [31] Everhart, J.E., Kruszon-Moran, D., Perez-Perez, G.I., Tralka, T.S. and McQuillan, G., Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *The Journal of infectious diseases*, 181(4) (2000) 1359-1363.

Simulation of the interaction of the enzyme Fumarate reductase with Nizatidine and comparison with the inhibitory effect some Yarrow compounds of the plant to enhance the effects of Metronidazole on *Helicobacter pylori* in Insilico

Ali Kazemi babahydari^{1*}, Afsaneh Nikkhah², Khadijeh Tavakoli hafshejani¹

¹Department of Chemistry, Faculty of Science, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

²Department of BioChemistry, Faculty of Science, Payam Noor University, Taft Branch, Yazd, Iran

Submitted: 01 December 2018, Revised: 09 February 2019, Accepted: 18 March 2019

Abstract

Helicobacter pylorus is a spiral-shaped bacterium that is microaerophilic and gastric ulcer and gastritis is still a major factor. Fumarate reductase (FRD), a key enzyme in the anaerobic respiration *Helicobacter pylori*. Recently, the effect of some medications, including drug nizatidine inhibit FRD activity in *H. pylori* has been shown to inhibit cell growth and leads to cell death. The this purpose, three-dimensional structure of compounds taken yarrow and optimized with Gaussian software and how to connect the components (energy connection) FRD enzyme was determined after modeling three-dimensional structure of the enzyme with the application Mdlr (Modeller10.14). Complex molecular dynamics simulations using the best connection from docking were obtained after 10 nanoseconds of simulation showed that the calculated root mean square displacement (RMSD) fumarate reductase enzyme backbone of the entire simulation is almost homogenous. Indicating that the enzyme was stable during the simulation; Calculation distance of the center of gravity low thymol also stated that the distance between the three combined to better the enzyme's effect.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Nizatidine, Docking, Fumarate reductase, Molecular Dynamics, Yarrow compound.

*Corresponding author : Khadijeh Tavakoli hafshejani

Address: Department of Chemistry, shahrekord Branch, Islamic Azad University, shahrekord, Iran

Tel: 09194704299

E-mail: hsa25078@gmail.com