

Original Article



Bioinformatics-Based Design of Novel Urease Inhibitors Against *Proteus mirabilis* Using Natural Compounds Derived from Native Iranian Medicinal Plants for the Prevention of Infection-Induced Kidney Stones

Sima Kazemi¹ , Mohammad Yousef Alikhani^{1,2} , Fatemeh Torkaman Asadi¹ , Abbas Alibakhshi^{3*} 

1. Infectious Disease Research Center, Avicenna Institute of Clinical Sciences, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
2. Department of Microbiology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
3. Cancer Research Center, Institute of Cancer, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Article history:

Received: June 06, 2026

Revised: July 04, 2026

Accepted: July 04, 2026

***Corresponding author:** Abbas Alibakhshi, Cancer Research Center, Institute of Cancer, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Email:
alibakhshi2630@yahoo.com
a.alibakhshi@sbmu.ac.ir

Abstract

Background and Objective: Infection-induced kidney stones are among the most important complications of chronic urinary tract infections and are frequently associated with urease activity produced by *Proteus mirabilis*. This enzyme hydrolyzes urea, thereby increasing urinary pH and promoting the formation of struvite and apatite stones. Inhibiting urease activity may be an effective strategy for preventing the development of these stones.

Materials and Methods: In this study, bioinformatics approaches and virtual screening techniques were employed to investigate the inhibitory potential of natural compounds derived from native Iranian medicinal plants against *P. mirabilis* urease. Approximately 300 native medicinal plant species were surveyed, and 66 natural compounds were retrieved from relevant databases. Acetohydroxamic acid was included as a reference urease inhibitor. Three-dimensional structures of the ligands and the target enzyme were obtained from corresponding databases. Following structural preparation, molecular docking and molecular dynamics simulations were performed.

Results: Docking results revealed that amentoflavone exhibited the highest binding affinity toward the active site of urease. Cyclomorusin and Hispaglabridin A ranked second and third, respectively, in terms of binding affinity. To evaluate the stability of the protein–ligand complex, the top-ranked compound was subjected to a 50-ns molecular dynamics simulation. RMSD and RMSF analyses demonstrated satisfactory stability of the complex throughout the simulation period, with limited fluctuations in protein residues.

Conclusion: The findings of this study suggest that Amentoflavone may serve as a promising natural inhibitor of *Proteus mirabilis* urease. These results provide a basis for further experimental investigations and support the development of novel plant-derived therapeutics to prevent infection-induced kidney stones.

Keywords: Amentoflavone, Infection-induced kidney stones, Molecular docking, Molecular dynamics simulation, Medicinal plants, *Proteus mirabilis*, Urease

Please cite this article as follows: Kazemi S, Alikhani MY, Torkaman Asadi F, Alibakhshi A. Pelvic Organ Prolapse and Vitamin D: Exploring Their Effect on Quality of Life. J Res Urol 2025; 9(2): 83-89 DOI: 10.53208/jru.9.2.83



طراحی بیوانفورماتیکی مهارکننده‌های جدید آنزیم اوره‌آز پروتئوس میرابیلیس با استفاده از ترکیبات طبیعی گیاهان دارویی بومی ایران با هدف پیشگیری از سنگ‌های عفونی کلیه

سیما کاظمی^۱ ID، محمد یوسف علیخانی^{۱،۲} ID، فاطمه ترکمان اسدی^۱ ID، عباس علی‌بخشی^۳ ID*

۱. مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، پژوهشکده علوم بالینی ابن‌سینا، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۲. گروه میکروپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۳. مرکز تحقیقات سرطان، پژوهشکده سرطان، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

چکیده

سابقه و هدف: سنگ‌های عفونی کلیه یکی از مهم‌ترین عوارض عفونت‌های مزمن دستگاه ادراری محسوب می‌شوند که در بسیاری از موارد با فعالیت آنزیم اوره‌آز باکتری پروتئوس میرابیلیس (*Proteus mirabilis*) ارتباط مستقیم دارند. این آنزیم با هیدرولیز اوره و افزایش pH ادرار، شرایط لازم برای تشکیل سنگ‌های استروویت و آپاتیت را فراهم می‌کند. مهار فعالیت اوره‌آز می‌تواند راهبردی مؤثر برای پیشگیری از تشکیل این نوع سنگ‌ها باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، با بهره‌گیری از روش‌های بیوانفورماتیکی و غربالگری مجازی، پتانسیل مهارکنندگی ترکیبات طبیعی استخراج‌شده از گیاهان دارویی بومی ایران علیه آنزیم اوره‌آز پروتئوس میرابیلیس بررسی شد. ابتدا حدود ۳۰۰ گونه گیاه دارویی بومی ایران گردآوری و ۶۶ ترکیب طبیعی از پایگاه داده‌ها استخراج شدند. همچنین اسید استوهیدروکسامیک به‌عنوان مهارکننده استاندارد اوره‌آز انتخاب شد. ساختار سه‌بعدی لیگاندها آنزیم از پایگاه‌های مربوطه دریافت شدند. پس از آماده‌سازی ساختارها، داکینگ مولکولی و شبیه‌سازی مولکولی انجام شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد آمنتوفلاوون دارای بیشترین تمایل اتصال به جایگاه فعال آنزیم است. پس از آن، سیکلوموروسین و هیسپاگلایدین آ به‌ترتیب بیشترین انرژی‌های اتصال را نشان دادند. برای ارزیابی پایداری کمپلکس، بهترین لیگاند تحت شبیه‌سازی دینامیک مولکولی ۵۰ نانوثانیه‌ای قرار گرفت. نتایج RMSF و RMSD بیانگر پایداری مناسب کمپلکس در طول شبیه‌سازی و نوسانات محدود باقی‌مانده‌های پروتئین بود.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد آمنتوفلاوون می‌تواند به‌عنوان یک مهارکننده طبیعی بالقوه برای اوره‌آز پروتئوس میرابیلیس مطرح شود و زمینه را برای مطالعات آزمایشگاهی و توسعه داروهای گیاهی جدید فراهم سازد.

واژگان کلیدی: پروتئوس میرابیلیس، اوره‌آز، سنگ کلیه عفونی، داکینگ مولکولی، دینامیک مولکولی، آمنتوفلاوون، گیاهان دارویی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۵/۰۳/۱۶

تاریخ ویرایش مقاله: ۱۴۰۵/۰۴/۱۳

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۵/۰۴/۱۳

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

* نویسنده مسئول: عباس علی‌بخشی، مرکز تحقیقات سرطان، پژوهشکده سرطان، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

ایمیل: alibakhshi2630@yahoo.com
a.alibakhshi@sbm.ac.ir

استناد: کاظمی، سیما؛ علیخانی، محمدیوسف؛ ترکمان اسدی، فاطمه؛ علی‌بخشی، عباس. طراحی بیوانفورماتیکی مهارکننده‌های جدید آنزیم اوره‌آز پروتئوس میرابیلیس با استفاده از ترکیبات طبیعی گیاهان دارویی بومی ایران با هدف پیشگیری از سنگ‌های عفونی کلیه. تحقیقات در ارولوژی، پاییز و زمستان ۱۴۰۴؛ ۹ (۲): ۸۹-۸۳

مقدمه

پروتئوس میرابیلیس (*Proteus mirabilis*) نقش ویژه‌ای در بروز عفونت‌های پیچیده و مزمن دارد. این باکتری به‌ویژه در بیماران

عفونت‌های دستگاه ادراری از شایع‌ترین بیماری‌های عفونی در انسان محسوب می‌شوند و در میان عوامل ایجادکننده آن، باکتری

روش کار

جمع‌آوری ترکیبات طبیعی

در این مطالعه، فهرستی شامل حدود ۳۰۰ گونه گیاه دارویی بومی ایران براساس منابع معتبر گیاه‌شناسی تهیه شد. سپس ترکیبات طبیعی گزارش شده برای این گیاهان از پایگاه داده ChEBI [۱۳] استخراج گردید. در مجموع، ۶۶ ترکیب طبیعی برای غربالگری مجازی انتخاب شدند. همچنین اسید استوهیدروکسامیک به‌عنوان مهارکننده مرجع مورد استفاده قرار گرفت.

آماده‌سازی ساختار لیگاندها

ساختار سه‌بعدی تمامی ترکیبات از پایگاه داده PubChem قالب فایل‌های SDF [۱۴] دریافت شد. سپس با استفاده از نرم‌افزار Open Babel به فرمت MOL2 تبدیل شدند. در ادامه، نرم‌افزار AutoDock Tools برای افزودن هیدروژن‌های قطبی، محاسبه بارهای گایگر و تبدیل فایل‌ها به فرمت PDBQT به‌کار گرفته شد.

آماده‌سازی ساختار پروتئین

ساختار کریستالوگرافی آنزیم اوره‌آز پروتئوس میرابیلیس با کمک پایگاه داده UniProt [۱۵] (با کد P17086 URE1_PROMH) و از پایگاه داده PDB [۱۶] با کد AF-P17086-F1 دریافت شد. مولکول‌های آب، لیگاندهای کریستالی و سایر اجزای غیرضروری حذف شدند. پس از افزودن هیدروژن‌ها و تعیین بارهای اتمی با استفاده از نرم‌افزار AutoDock Tools، ساختار نهایی به فرمت PDBQT تبدیل شد.

داکینگ مولکولی

مطالعات داکینگ مولکولی با استفاده از نرم‌افزار PyRx و موتور AutoDock Vina انجام شد. جعبه جست‌وجو براساس جایگاه فعال آنزیم (آمینواسیدهای هیستیدین ۱۳۴، ۱۳۶، ۲۱۹، ۲۲، ۲۴۶، لیزین ۲۱۷ و اسید گلوتامیک ۳۶۰) تنظیم گردید. این آمینواسیدها جایگاه اتصال یونهای نیکل (Ni^{2+}) است. تمامی لیگاندها تحت شرایط یکسان داک شدند و انرژی اتصال (کیلوکالری بر مول) به‌عنوان معیار اصلی رتبه‌بندی مورد استفاده قرار گرفت.

شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

پس از تحلیل نتایج داکینگ، بهترین لیگاند انتخاب شد. کمپلکس پروتئین-لیگاند حاصل تحت شبیه‌سازی دینامیک مولکولی با نرم‌افزار GROMACS 5.1.1 [۱۷] به مدت ۵۰ نانوثانیه قرار گرفت. در این روش، میدان نیروی G43a1 در ترکیب با مدل آب SPC برای کمپلکس لیگاند-پروتئین و خنثی‌سازی سیستم و قدرت یونی فیزیولوژیکی با افزودن مقادیر مناسب یون‌های Na^+ و Cl^- حاصل شد. کمینه‌سازی انرژی برای آزادسازی محدودیت‌های داخلی و سپس تعادل در گروه‌های NVT و NPT تحت قیدهای موقعیتی به مدت

دارای سوند ادراری و افراد مبتلا به اختلالات ساختاری دستگاه ادراری مشاهده می‌شود. یکی از مهم‌ترین ویژگی‌های بیماری‌زایی این میکروارگانیسم، تولید آنزیم اوره‌آز است [۱].

آنزیم اوره‌آز با تجزیه اوره به آمونیاک و دی‌اکسید کربن موجب افزایش pH محیط ادراری می‌شود. قلیایی شدن ادرار شرایط لازم برای رسوب یون‌های منیزیم، آمونیوم و فسفات را فراهم کرده و در نهایت، منجر به تشکیل سنگ‌های عفونی از نوع استروویت می‌شود. این سنگ‌ها معمولاً رشد سریعی دارند و می‌توانند بخش قابل توجهی از سیستم جمع‌کننده کلیه را اشغال کنند. به همین دلیل، مهار فعالیت اوره‌آز به‌عنوان یکی از اهداف مهم درمانی در پیشگیری از تشکیل سنگ‌های عفونی مطرح شده است [۲-۵].

در حال حاضر اسید استوهیدروکسامیک (Acetohydroxamic acid) یک مهارکننده تأییدشده اوره‌آز است که در برخی بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ماده به‌طور برگشت‌پذیر آنزیم اوره‌آز با کتریایی را مهار می‌کند. این امر هیدرولیز اوره و تولید آمونیاک را در ادرار آلوده به ارگانیسم‌های تجزیه‌کننده اوره مهار می‌کند و منجر به کاهش pH و سطح آمونیاک می‌شود. از آنجاکه عوامل ضد میکروبی در چنین شرایطی مؤثرتر هستند، اثربخشی این عوامل افزایش می‌یابد و در نتیجه میزان درمان بالاتر می‌رود. با این حال، بروز عوارض جانبی از جمله اختلالات عصبی، مشکلات گوارشی و سمیت خونی، می‌تواند کاربرد بالینی آن را محدود کند. بنابراین شناسایی ترکیبات طبیعی جدید با اثربخشی بالا و عوارض کمتر از اهمیت فراوانی برخوردار است [۶-۸].

ایران با دارا بودن تنوع گیاهی گسترده و هزاران گونه گیاه دارویی، منبع ارزشمندی از متابولیت‌های ثانویه زیست‌فعال محسوب می‌شود. بسیاری از این ترکیبات دارای خواص ضدباکتریایی، ضدالتهابی و مهارکنندگی آنزیمی هستند [۹-۱۰]. پیشرفت روش‌های بیوانفورماتیکی و طراحی دارو مبتنی بر ساختار امکان غربالگری سریع هزاران ترکیب طبیعی را فراهم ساخته است. داکینگ مولکولی و دینامیک مولکولی از مهم‌ترین ابزارهای محاسباتی برای پیش‌بینی برهم‌کنش لیگاندها با اهداف زیستی محسوب می‌شوند. این ابزار می‌تواند غربالگری اولیه بر روی انبوهی از ترکیبات انجام داده و تعداد ترکیبات با فعالیت مهارتی احتمالی را به حداقل رسانده و سپس با کمک روش‌های آزمایشگاهی ترکیب یا ترکیبات مهارکننده را انتخاب نمود [۱۱-۱۲].

هدف از مطالعه حاضر شناسایی مهارکننده‌های بالقوه آنزیم اوره‌آز پروتئوس میرابیلیس از میان ترکیبات طبیعی گیاهان دارویی بومی ایران با هدف پیشگیری از سنگ‌های عفونی کلیه با استفاده از روش‌های بیوانفورماتیکی و کامپیوتری است.

۱۰۰ پیکونانیه انجام شد. در طول شبیه‌سازی، تغییرات RMSD جهت ارزیابی پایداری کلی ساختار و RMSF برای بررسی نوسانات باقی‌مانده‌های اسیدآمینه محاسبه شد.

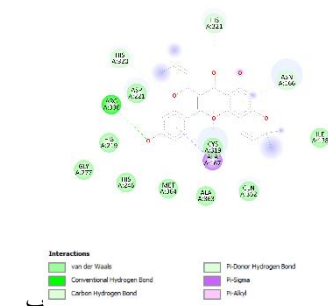
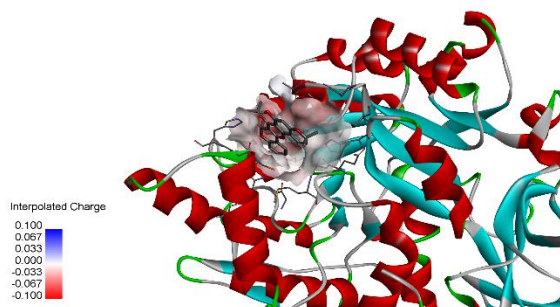
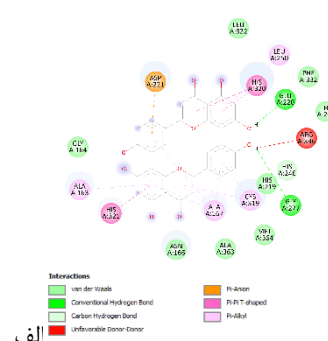
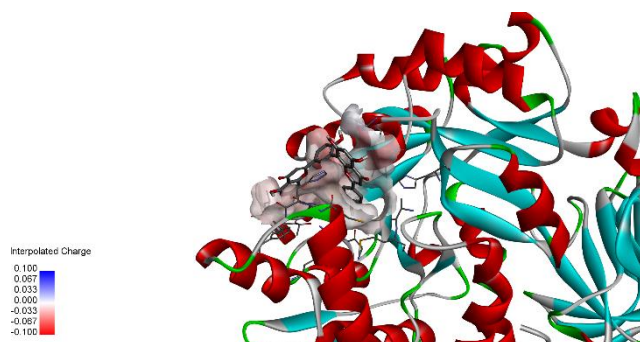
یافته‌ها

نتایج داکینگ مولکولی

شکل ۱ تصویر شماتیک کمپلکس‌های دو ماده آمنتوفلاوون و سیکلوموروسین با آنزیم اوره آز و نحوه اتصال آنها با آمینواسیدهای

آنزیم را نشان می‌دهد. این دو ترکیب بیشترین قدرت اتصال به جایگاه اتصال آنزیم را نشان دادند. انرژی اتصال ترکیبات برتر به آنزیم اوره آز در جدول ۱ ارائه شده است.

نتایج نشان داد که تمامی ترکیبات منتخب انرژی اتصال بیشتری نسبت به مهارکننده استاندارد (استوهیدروکسامیک اسید) دارند. در میان آنها، آمنتوفلاوون با انرژی اتصال ۸/۷- کیلوکالری بر مول بهترین عملکرد را نشان داد. این دو ترکیب بخوبی با جایگاه اتصال آنزیم ارتباط برقرار کردند.



شکل ۱. نحوه اتصال دو ترکیب مؤثر گیاهی به آنزیم اوره آز پروتئوس میرابیلیس. الف. آمنتوفلاوون-آنزیم اوره آز. ب. سیکلوموروسین-آنزیم اوره آز. در سمت چپ نحوه اتصال در سطح زنجیره پروتئینی و در سمت راست نحوه اتصال به آمینواسیدهای پروتئینی را نشان می‌دهد.

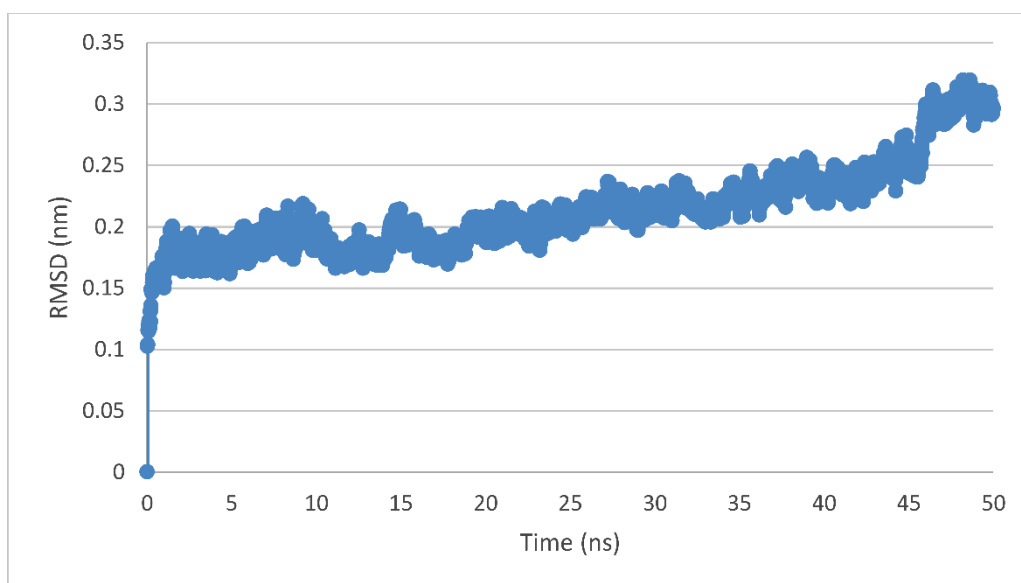
جدول ۱. انرژی اتصال ترکیبات برتر گیاهی و مهارکننده استاندارد به آنزیم اوره آز پروتئوس میرابیلیس.

ترکیب	انرژی اتصال (kcal/mol)
آمنتوفلاوون	-۸/۷
سیکلوموروسین	-۸/۲
هیسپاگلایدین آ	-۷/۹
فرمونونین ۷-او-گلوکوزید ۶-او-مالونات	-۷/۸
راپونتنیسین	-۷/۳
استوهیدروکسامیک اسید	-۴/۱

اولیه، مقدار RMSD در محدوده نسبتاً ثابتی باقی ماند و انحرافات شدیدی مشاهده نشد (میانگین ۰/۲۰۷ و انحراف معیار ۰/۰۳۵). این موضوع بیانگر حفظ پایداری ساختاری کمپلکس در طول زمان است (شکل ۲).

نتایج دینامیک مولکولی

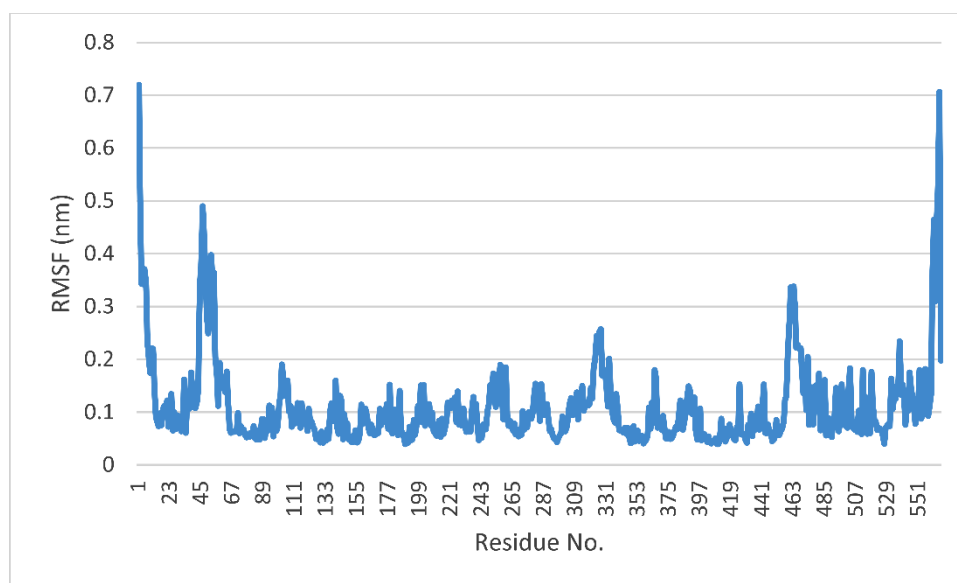
برای بررسی پایداری کمپلکس آنزیم-لیگاند، آمنتوفلاوون تحت شبیه‌سازی ۵۰ نانوانیه‌ای قرار گرفت. نمودار RMSD (انحراف جذر میانگین مربعات) نشان داد که پس از یک دوره کوتاه تطبیق



شکل ۲. انحراف جذر میانگین مربعات (RMSD) کمپلکس آمنتوفلاوون-اوره آز.

را نشان دادند که در عملکرد طبیعی پروتئین قابل انتظار است. جایگاه فعال پروتئین و باقی‌مانده‌های درگیر در اتصال لیگاند از پایداری مناسبی برخوردار بودند (شکل ۳).

تحلیل RMSF (نوسانات جذر میانگین مربعات) نیز نشان داد اکثر باقی‌مانده‌های آمینواسیدی پروتئین دارای نوسانات محدود هستند. تنها برخی نواحی انعطاف‌پذیر سطحی افزایش نسبی تحرک



شکل ۳. نوسانات جذر میانگین مربعات (RMSF) کمپلکس آمنتوفلاوون-اوره آز.

انرژی اتصال ۸/۷- کیلوکالری بر مول بهترین عملکرد را در میان ترکیبات مورد بررسی نشان داد. این ترکیب یک بیفلاونوئید طبیعی است که در بسیاری از گیاهان دارویی یافت می‌شود و فعالیت‌های ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی، ضدباکتریایی و ضدسرطانی آن در مطالعات متعدد گزارش شده است. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که ساختار دوگانه فلاونوئیدی آمنتوفلاوون امکان برقراری تعداد زیادی برهم‌کنش هیدروژنی و هیدروفوبیک با پروتئین‌های هدف را فراهم می‌کند که می‌تواند علت انرژی اتصال بالای مشاهده‌شده در این مطالعه باشد [۱۸].

نتایج

آنزیم اوره‌آز یکی از مهم‌ترین فاکتورهای بیماری‌زایی باکتری پروتئوس‌میرابیلیس محسوب می‌شود و نقش کلیدی در تشکیل سنگ‌های عفونی کلیه ایفا می‌کند. این آنزیم با هیدرولیز اوره و تولید آمونیاک، موجب افزایش pH ادرار و رسوب کریستال‌های استروویت و کربنات آپاتیت می‌شود. از این‌رو، مهار اوره‌آز یک راهبرد درمانی جذاب برای جلوگیری از تشکیل سنگ‌های عفونی و کاهش عوارض عفونت‌های مزمن دستگاه ادراری محسوب می‌شود. در مطالعه حاضر، آمنتوفلاوون (Amentoflavone) با

یافت می‌شود. این جنس شامل گونه‌های بومی ارزشمندی نظیر ریواس (*Rheum ribes*) است که در نواحی کوهستانی غرب و شمال غرب ایران به‌وفور یافت می‌شود. ریواس علاوه بر کاربردهای غذایی، دارای ترکیبات فنولی متعددی با خواص زیستی قابل توجه است [۲۷-۲۸]

نکته قابل توجه در نتایج حاضر، برتری تمامی ترکیبات طبیعی منتخب نسبت به مهارکننده استاندارد استوهیدروکسامیک اسید (*Acetohydroxamic acid*) بود. این موضوع نشان می‌دهد متابولیت‌های ثانویه گیاهی می‌توانند به‌عنوان منابع ارزشمند برای طراحی نسل جدیدی از مهارکننده‌های اوره‌آز مورد توجه قرار گیرند. هرچند انرژی اتصال به تنهایی تضمین‌کننده فعالیت زیستی نیست، اما همراهی نتایج داکینگ با داده‌های دینامیک مولکولی، اعتبار یافته‌های این مطالعه را افزایش می‌دهد.

نتایج RMSD نشان داد کمپلکس آمینوفلاوون-اوره‌آز در طول ۵۰ نانوثانیه شبیه‌سازی از پایداری مناسبی برخوردار بوده است. همچنین مقادیر RMSF بیانگر آن بود که اتصال لیگاند موجب افزایش ناپایداری ساختاری در جایگاه فعال نشده است. این نتایج مؤید آن هستند که آمینوفلاوون می‌تواند در شرایط فیزیولوژیک نیز اتصال پایدار خود را حفظ کند.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد غربالگری مجازی ترکیبات طبیعی گیاهان دارویی بومی ایران می‌تواند باعث شناسایی مهارکننده‌های بالقوه جدید برای آنزیم اوره‌آز پروتئوس میرابیلیس شود. در میان ۶۶ ترکیب بررسی‌شده، آمینوفلاوون بهترین انرژی اتصال را نشان داد و نتایج دینامیک مولکولی نیز پایداری مناسب کمپلکس آنزیم-لیگاند را تأیید کرد. همچنین سیکلوموروسین و هیسپاگلایدین آ به‌عنوان گزینه‌های امیدوارکننده دیگر شناسایی شدند. این یافته‌ها بیانگر ظرفیت بالای ترکیبات پلی‌فنولی گیاهی در توسعه راهکارهای نوین برای پیشگیری از تشکیل سنگ‌های عفونی کلیه هستند. انجام مطالعات آزمایشگاهی و بالینی آینده برای تأیید اثربخشی این ترکیبات ضروری است.

تشکر و قدردانی

این مقاله از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان با کد علمی ۱۴۰۵۰۲۱۵۱۰۴۳ و کد اخلاق IR.UMSHA.REC.1405.100 استخراج شده است.

تضاد منافع

بین نویسندگان هیچ‌گونه تعارضی در منافع وجود ندارد.

از میان گیاهان بومی ایران، گونه‌های مختلف جنس هیپرکوم (*Hypericum*) به‌ویژه گل راعی (*Hypericum perforatum*)، برخی گونه‌های ارس (*Juniperus*)، و تعدادی از سرخس‌ها و بازدانگان بومی ایران به‌عنوان منابع شناخته‌شده آمینوفلاوون گزارش شده‌اند. گونه گل راعی در بسیاری از مناطق کوهستانی ایران از جمله البرز، زاگرس و شمال غرب کشور پراکنش دارد و یکی از مهم‌ترین منابع طبیعی این ترکیب محسوب می‌شود. گزارش شده است که عصاره‌های غنی از آمینوفلاوون دارای فعالیت ضدباکتریایی قابل توجهی علیه عوامل بیماری‌زای انسانی هستند [۱۸-۲۰].

دومین ترکیب برتر مطالعه حاضر سیکلوموروسین (*Cyclomorusin*) بود که انرژی اتصال بالایی را نشان داد. سیکلوموروسین یک فلاونونید پرنیله شده است که عمدتاً از گونه‌های جنس توت (*Morus*) استخراج می‌شود. در ایران گونه‌های توت سفید (*Morus alba*) و توت سیاه (*Morus nigra*) به‌صورت گسترده کشت شده و در بسیاری از مناطق کشور یافت می‌شوند. مطالعات فارماکولوژیک نشان داده‌اند سیکلوموروسین دارای خواص ضدالتهابی، ضد میکروبی و آنتی‌اکسیدانی است. وجود گروه‌های پرنیل در ساختار این مولکول موجب افزایش برهم‌کنش‌های آب‌گریز با پروتئین‌ها و در نتیجه افزایش تمایل اتصال می‌شود [۲۱-۲۲]

هیسپاگلایدین آ (*Hispaglabridin A*) سومین ترکیب برتر این پژوهش بود که انرژی اتصال مناسبی را نشان داد. این ترکیب از فلاونونیدهای پرنیله شده و عمدتاً در گونه‌های مختلف جنس گلیسیریزا (*Glycyrrhiza*) یافت می‌شود. شیرین‌بیان (*Glycyrrhiza glabra*) یکی از مهم‌ترین گیاهان دارویی بومی ایران است که در برخی استانها پراکنش طبیعی دارد. مطالعات متعددی خواص ضدباکتریایی، ضدالتهابی و محافظت‌کننده کلیوی عصاره‌های شیرین‌بیان را گزارش کرده‌اند. حضور هیسپاگلایدین آ در این گیاه می‌تواند بخشی از اثرات درمانی گزارش‌شده آن را توجیه کند [۲۳-۲۴]

ترکیب فرمونونتین ۷-او-گلوکوزید ۶-او-مالوناتینز (*Formononetin-7-O-glucoside-6-O-malonate*) یکی از ترکیبات با عملکرد مطلوب در مطالعه حاضر بود. این ترکیب از مشتقات ایزوفلاونونیدی است که در گیاهان خانواده باقلائیان (*Fabaceae*) یافت می‌شود. بسیاری از گونه‌های بومی ایران از جمله گون *Astragalus spp.* و شبدر *Trifolium spp.* دارای مشتقات فرمونونتین هستند. مطالعات قبلی نشان داده‌اند ایزوفلاونونیدها قادرند از طریق مهار آنزیم‌ها و کاهش استرس اکسیداتیو اثرات محافظتی قابل توجهی ایجاد کنند [۲۵-۲۶].

راپونتیسین (*Rhaponticin*) نیز انرژی اتصال مناسبی در برابر اوره‌آز نشان داد. این ترکیب در برخی گونه‌های ریواس (*Rheum*)

REFERENCES

1. Wang Z, Zhang Y, Zhang J, Deng Q, Liang H. Recent

advances on the mechanisms of kidney stone formation

- (Review). *Int J Mol Med*. 2021;**48**(2):149. DOI: [10.3892/ijmm.2021.4982](https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4982) PMID: 34132361
2. Pei X, Liu M, Yu S. How is the human microbiome linked to kidney stones? *Front Cell Infect Microbiol*. 2025;**15**:1602413. DOI: [10.3389/fcimb.2025.1602413](https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1602413) PMID: 40546285
3. Papatsoris A, Geavlete B, Radavoi GD, Alameedee M, Almusafer M, Ather MH, et al. Management of urinary stones by experts in stone disease (ESD 2025). *Arch Ital Urol Androl*. 2025;**97**(2):14085. DOI: [10.4081/aiua.2025.14085](https://doi.org/10.4081/aiua.2025.14085) PMID: 40583613
4. Armbruster CE, Mobley HLT, Pearson MM. Pathogenesis of proteus mirabilis infection. *EcoSal Plus*. 2018;**8**(1). DOI: [10.1128/ecosalplus.ESP-0009-2017](https://doi.org/10.1128/ecosalplus.ESP-0009-2017) PMID: 29424333
5. Grahl MVC, Uberti AF, Broll V, Bacaicoa-Caruso P, Meirelles EF, Carlini CR. Proteus mirabilis urease: unsuspected non-enzymatic properties relevant to pathogenicity. *Int J Mol Sci*. 2021;**22**(13). DOI: [10.3390/ijms22137205](https://doi.org/10.3390/ijms22137205) PMID: 34281258
6. Svane S, Lyngsie MC, Klitgaard JK, Karring H. Synergistic inhibition of ureolytic activity and growth of klebsiella pneumoniae in vitro suggests cobinding of fluoride and acetohydroxamic acid at the urease active site and provides a novel strategy to combat ureolytic bacteria. *Heliyon*. 2024;**10**(10):e31209. DOI: [10.1016/j.heliyon.2024.e31209](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e31209) PMID: 38826744
7. Makkar HP, Sharma OP, Dawra RK, Negi SS. Effect of acetohydroxamic acid on rumen urease activity in vitro. *J Dairy Sci*. 1981;**64**(4):643-8. DOI: [10.3168/jds.S0022-0302\(81\)82624-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(81)82624-0) PMID: 7264024
8. Griffith DP, Musher DM. Acetohydroxamic acid. Potential use in urinary infection caused by urea-splitting bacteria. *Urology*. 1975;**05**(3):299-302. DOI: [10.1016/0090-4295\(75\)90142-9](https://doi.org/10.1016/0090-4295(75)90142-9) PMID: 1118989
9. Bonjar S. Evaluation of antibacterial properties of some medicinal plants used in Iran. *J ethnopharmacol*. 2004;**94**(2-3):301-5. DOI: [10.1016/j.jep.2004.06.007](https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.06.007) PMID: 15325735
10. Nemati F, Dehpouri AA, Eslami B, Mahdavi V, Mirzanejad S. Cytotoxic properties of some medicinal plant extracts from mazandaran, iran. *Iran Red Crescent Med J*. 2013;**15**(11):e8871. DOI: [10.5812/ircmj.8871](https://doi.org/10.5812/ircmj.8871) PMID: 24719689
11. Bekker GJ, Kamiya N. Advancing the field of computational drug design using multicanonical molecular dynamics-based dynamic docking. *Biophys Rev*. 2022;**14**(6):1349-58. DOI: [10.1007/s12551-022-01010-z](https://doi.org/10.1007/s12551-022-01010-z) PMID: 36659995
12. Alibakhshi A, Malekzadeh R, Hosseini SA, Yaghoobi H. Investigation of the therapeutic role of native plant compounds against colorectal cancer based on system biology and virtual screening. *Sci Rep*. 2023;**13**(1):11451. DOI: [10.1038/s41598-023-38134-5](https://doi.org/10.1038/s41598-023-38134-5) PMID: 37454152
13. Hastings J, Owen G, Dekker A, Ennis M, Kale N, Muthukrishnan V, et al. ChEBI in 2016: Improved services and an expanding collection of metabolites. *Nucleic Acids Res*. 2016;**44**(D1):D1214-9. DOI: [10.1093/nar/gkv1031](https://doi.org/10.1093/nar/gkv1031) PMID: 26467479
14. Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, et al. PubChem 2025 update. *Nucleic Acids Research*. 2025;**53**(D1):D1516-25. DOI: [10.1093/nar/gkae1059](https://doi.org/10.1093/nar/gkae1059) PMID: 39558165
15. UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023. *Nucleic Acids Res*. 2023;**51**(D1):D523-31. DOI: [10.1093/nar/gkac1052](https://doi.org/10.1093/nar/gkac1052) PMID: 36408920
16. Berman HM, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat TN, Weissig H, et al. The Protein data bank. *Nucleic Acids Res*. 2000;**28**(1):235-42. DOI: [10.1093/nar/28.1.235](https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235) PMID: 10592235
17. Van Der Spoel D, Lindahl E, Hess B, Groenhof G, Mark AE, Berendsen HJ. GROMACS: fast, flexible, and free. *J Comput Chem*. 2005;**26**(16):1701-18. DOI: [10.1002/jcc.20291](https://doi.org/10.1002/jcc.20291) PMID: 16211538
18. Xiong X, Tang N, Lai X, Zhang J, Wen W, Li X, et al. Insights Into amentoflavone: a natural multifunctional biflavonoid. *Front Pharmacol*. 2021;**12**:768708. DOI: [10.3389/fphar.2021.768708](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.768708) PMID: 35002708
19. Nobakht SZ, Akaberi M, Mohammadpour AH, Tafazoli Moghadam A, Emami SA. Hypericum perforatum: traditional uses, clinical trials, and drug interactions. *Iran J Basic Med Sci*. 2022;**25**(9):1045-58. DOI: [10.22038/IJBMS.2022.65112.14338](https://doi.org/10.22038/IJBMS.2022.65112.14338) PMID: 36246064
20. Ghasemi Pirbalouti A, Fatahi-Vanani M, Craker L, Shirmardi H. Chemical composition and bioactivity of essential oils of hypericum helianthemoides, hypericum perforatum and hypericum scabrum. *Pharm Biol*. 2014;**52**(2):175-81. DOI: [10.3109/13880209.2013.821663](https://doi.org/10.3109/13880209.2013.821663) PMID: 24073965
21. Dong H, Wu M, Xiang S, Song T, Li Y, Long B, et al. Total syntheses and antibacterial evaluations of neocyclomorusin and related flavones. *J Nat Prod*. 2022;**85**(9):2217-25. DOI: [10.1021/acs.jnatprod.2c00658](https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.2c00658) PMID: 36062892
22. Malik A, Noreen S, Ijaz B. Inhibitory potential of morus alba leaf extract and its phytoconstituent against sars-cov-2 main protease: an integrative in silico and in vitro analysis. *J Mol Graph Model*. 2026;**145**:109359. DOI: [10.1016/j.jmgm.2026.109359](https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2026.109359) PMID: 41875707
23. Haraguchi H, Yoshida N, Ishikawa H, Tamura Y, Mizutani K, Kinoshita T. Protection of mitochondrial functions against oxidative stresses by isoflavans from Glycyrrhiza glabra. *J Pharm Pharmacol*. 2000;**52**(2):219-23. DOI: [10.1211/0022357001773724](https://doi.org/10.1211/0022357001773724) PMID: 10714953
24. Mitscher LA, Park YH, Clark D, Beal JL. Antimicrobial agents from higher plants. Antimicrobial isoflavanoids and related substances from Glycyrrhiza glabra L var typica. *J Nat Prod*. 1980;**43**(2):259-69. DOI: [10.1021/np50008a004](https://doi.org/10.1021/np50008a004) PMID: 7381508
25. Zhao X, Xu Y, Cai J, Chen C, Zeng T, Zhang R, et al. Metabolomic and transcriptomic analyses of nutritional quality differences and underlying molecular mechanisms in soybeans with different coat colors. *J Agric Food Chem*. 2025;**73**(51):32922-34. DOI: [10.1021/acs.jafc.5c12958](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5c12958) PMID: 41378940
26. Ding M, Bao Y, Liang H, Zhang X, Li B, Yang R, et al. Potential mechanisms of formononetin against inflammation and oxidative stress: a review. *Front Pharmacol*. 2024;**15**:1368765. DOI: [10.3389/fphar.2024.1368765](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1368765) PMID: 38799172
27. Keshavarzi Z, Shakeri F, Maghool F, Jamialahmadi T, Johnston TP, Sahebkar A. A review on the phytochemistry, pharmacology, and therapeutic effects of rheum ribes. *Adv Exp Med Biol*. 2021;**1328**:447-61. DOI: [10.1007/978-3-030-73234-9_30](https://doi.org/10.1007/978-3-030-73234-9_30) PMID: 34981496
28. Smolarz HD, Swatko-Ossor M, Ginalska G, Medyńska E. Antimycobacterial effect of extract and its components from rheum raphaniticum. *J AOAC Int*. 2013;**96**(1):155-60. DOI: [10.5740/jaoacint.12-010](https://doi.org/10.5740/jaoacint.12-010) PMID: 23513971