

Composição Química, Atividade Antibacteriana e Análise *in silico* do Óleo Essencial de *Alpinia zerumbet*

Chemical Composition, Antibacterial Activity and *in silico* Analysis of *Alpinia zerumbet* Essential Oil

Paulo Roberto Barros Gomes,^{a,h,*} Túlio da Fonseca Santos,^a Maria Alves Fontenele,^b Hilton Costa Louzeiro,^{c,h} Gustavo Oliveira Everton,^d Romicy Dermondes Souza,^e Sérgio Augusto de Albuquerque Fernandes,^e Sabryna Stéffany Cordeiro Lima,^a Jonas Batista Reis,^f Keila Diniz Campos,^g Victor Elias Mouchrek Filho^d

^aInstituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará, Departamento de Ensino, Pesquisa, Extensão e Inovação, CEP 66017-060, Paragominas-PA, Brasil

^bUniversidade Federal do Maranhão, Coordenação de Licenciatura em Ciências Naturais-Química, CEP 65550-00, São Bernardo-MA, Brasil

^cUniversidade Federal do Maranhão, Departamento de Tecnologia Química, CEP 65080-805, São Luís-MA, Brasil

^dUniversidade Federal do Maranhão, Laboratório de Pesquisa e Aplicação de Óleos Essenciais, CEP 65080-805 São Luís-MA, Brasil

^eUniversidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Departamento de Tecnologia Rural e Animal, CEP 45700-000, Itapetinga-BA, Brasil

^fFaculdade Santa Luzia, CEP 65390-000, Santa Inês-MA, Brasil

^gInstituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará, CEP 68740-970, Castanhal-PA, Brasil

^hUniversidade Federal do Maranhão, Rede de Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia Legal, CEP 65080-805, São Luís-MA, Brasil

E-mail: prbgomes@yahoo.com.br

Submissão: 7 de Outubro de 2025 – Aceite: 10 de Março de 2026 – Publicado online: 18 de Março de 2026

The growing problem of bacterial resistance has increased interest in essential oils as alternative antibacterial agents. *Alpinia zerumbet*, rich in bioactive compounds, shows promising activity against resistant strains. This study investigated its essential oil's chemical composition, antibacterial activity, and potential mechanisms of action using *in silico* molecular docking. Leaves were collected and hydrodistilled to obtain the oil, analyzed by gas chromatography with mass spectrometry and gas chromatography with flame ionization detection. Antibacterial activity was evaluated against four bacterial strains, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Salmonella* spp. using a standardized inoculum and the disk diffusion method. Major constituents underwent molecular docking with filamentous temperature-sensitive protein Z (FtsZ) and yeast elongation factor-associated protein Z (YeaZ) proteins to explore antibacterial mechanisms. The oil contained 1,8-cineole (28%) and terpinen-4-ol (18.33%), both with recognized antimicrobial potential. Disk diffusion assays showed significant activity against *Staphylococcus aureus* (23.67 mm) and *Escherichia coli* (14.67 mm), but weak effects on *Pseudomonas aeruginosa* and *Salmonella*. Docking indicated γ -terpinene and p-cymene as key contributors through FtsZ interactions, highlighting cell division inhibition. Despite binding affinities above the optimal threshold, results confirm antibacterial potential, mainly via FtsZ interference. *Alpinia zerumbet* essential oil demonstrates strong antibacterial activity, especially against *Staphylococcus aureus*, with bioactive monoterpenes acting through multiple mechanisms.

Keywords: Monoterpenes; molecular docking; disk diffusion.

1. Introdução

O aumento da resistência bacteriana tem intensificado a busca por novos fármacos tão eficazes quanto os atuais.¹ Nesse contexto, os óleos essenciais são considerados fontes promissoras para o desenvolvimento de novos agentes antibacterianos, pois contêm uma variedade de compostos bioativos, como monoterpenos e fenóis, que atuam por meio de múltiplos mecanismos, dificultando o desenvolvimento de resistência pelas bactérias. Esses compostos podem desestabilizar membranas, inibir enzimas essenciais e afetar processos metabólicos bacterianos, além

de apresentar atividade contra cepas resistentes e na formação de biofilmes.²⁻⁴

Entre as espécies produtoras de óleos essenciais, o gênero *Alpinia* (A.) tem despertado considerável interesse científico devido às suas propriedades medicinais tradicionais. *A. zerumbet*, conhecida popularmente como gengibre-concha, é uma planta perene da família *Zingiberaceae*, amplamente distribuída em regiões tropicais e subtropicais da Ásia, América do Sul e Oceania.^{5,6} A planta é rica em compostos bioativos, incluindo terpenos, flavonoides, fenóis, alcaloides e saponinas, que estão associados a propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias,

antimicrobianas, antidiabéticas e até anticancerígenas.^{7,8} Seu óleo essencial é relatado como composto por monoterpenos como 4-terpineol, 1,8-cineol, γ -terpineno e sabineno.⁹ Alguns estudos demonstraram que o óleo essencial de *A. zerumbet* possui significativo potencial antibacteriano, particularmente contra cepas Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo variantes resistentes.^{9,10} Embora a atividade antimicrobiana do óleo essencial de *A. zerumbet* esteja bem documentada, seu mecanismo de ação ainda não foi completamente compreendido.

Compreender os mecanismos de ação de compostos naturais pode permitir a identificação de alvos moleculares específicos, facilitar a seleção e combinação de compostos mais eficazes e potencializar efeitos sinérgicos.^{11,12} Por meio de abordagens *in silico*, como modelagem molecular e *docking*, é possível simular interações entre componentes do óleo essencial e proteínas-alvo bacterianas, elucidando assim possíveis mecanismos de ação.¹³ Entre as proteínas-alvo, FtsZ e YeaZ se destacam como essenciais para a divisão celular bacteriana, sendo, portanto, consideradas alvos promissores para o desenvolvimento de novos agentes antibacterianos.^{14,15}

Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi investigar a composição química e a atividade antibacteriana do óleo essencial das folhas de *A. zerumbet*, bem como explorar seus possíveis mecanismos de ação por meio de estudos *in silico*.

2. Materiais e Métodos

2.1. Obtenção e extração do óleo essencial

As folhas utilizadas neste estudo foram coletadas em janeiro de 2018 em uma área rural localizada no município de Itapecuru Mirim, estado do Maranhão, Brasil (3°23'48.9"S 44°21'14.8"W). A identificação botânica do material vegetal foi confirmada e registrada pelo Herbário da Universidade Federal do Maranhão. O acesso ao patrimônio genético foi cadastrado no SISGEN sob o número AAFE091. A extração do óleo essencial foi realizada utilizando a técnica de hidrodestilação. Inicialmente, 120 g de folhas foram pesadas, trituradas em um moinho elétrico Tecnal TE-340 e, em seguida, misturadas com água destilada na proporção de 1:10 (m v⁻¹). A mistura foi submetida à hidrodestilação utilizando um aparelho do tipo Clevenger, sob aquecimento a 100 °C por um período de 4 horas. Ao final do processo, o óleo obtido foi separado e seco por percolação sobre sulfato de sódio anidro. O volume final do óleo foi utilizado para calcular o rendimento, com base na relação massa/volume, e para determinar a densidade, medida com um picnômetro a 25 °C. Após a secagem, as amostras foram armazenadas em ampolas de vidro âmbar e refrigeradas a 4 °C para minimizar a perda de compostos voláteis e preservar o

rendimento máximo do óleo essencial. A densidade e o rendimento médios foram de 0,89 g mL⁻¹ e 0,90% (m m⁻¹), respectivamente.

2.2. Análise cromatográfica

A identificação dos compostos foi realizada por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (GC-MS), utilizando um cromatógrafo gasoso QP 2010 Plus (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japão). O hélio foi utilizado como gás de arraste, com um fluxo na coluna de 1 mL min⁻¹. As condições operacionais incluíram temperatura do injetor de 220 °C, temperatura do detector de 240 °C, razão de divisão de fluxo (*split ratio*) de 1:100 e uma coluna capilar de sílica fundida (30 m × 0,25 mm) com fase estacionária DB-5 (0,25 μ m). O programa de temperatura do forno iniciou a 60 °C e foi aumentado para 300 °C, mantido nesta temperatura por 7 minutos, com uma pressão na coluna de 71 kPa. No espectrômetro de massa, a temperatura foi fixada em 200 °C, com espectros registrados na faixa de 45 a 500 Da, uma velocidade de varredura de 1000 Da s⁻¹ e um intervalo de varredura de 0,5 fragmentos s⁻¹. Alíquotas de 0,5 μ L da amostra, previamente diluídas em hexano a 1%, foram injetadas.¹⁶ Os índices de retenção foram determinados com base na equação de Van den Dool e Kratz,¹⁷ utilizando uma série homóloga de n-alcenos (nC9–nC18). A identificação dos compostos foi realizada pela comparação dos espectros obtidos com dados disponíveis nas bibliotecas NIST21 e literatura especializada.¹⁸ A quantificação dos compostos foi realizada por cromatografia gasosa com detector de ionização de chama (GC-FID), utilizando um instrumento GC-2010 (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japão), nas mesmas condições analíticas utilizadas para GC-MS, exceto pela temperatura do detector, que foi fixada em 300 °C. As porcentagens relativas dos constituintes foram calculadas usando o método de normalização de área.¹⁶

2.3. Padronização do inóculo microbiano para ensaios de susceptibilidade

Foram utilizadas quatro cepas bacterianas: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) e *Salmonella* ssp. (ATCC 14028) previamente identificadas e confirmadas por meio de testes bioquímicos, incluindo citrato de Simmons (CIT), vermelho de metila (MR), Voges-Proskauer (VP), malonato (MAL), fermentação de carboidratos, descarboxilação de aminoácidos, produção de indol (IND), motilidade (MOT), produção de H₂S, catalase, coagulase, testes de urease (UR) e coloração de Gram. Culturas puras mantidas em TSA (Tryptic Soy Agar) foram transferidas

para caldo BHI (Brain Heart Infusion) e incubadas a 35 °C até atingirem a fase de crescimento exponencial (entre 4 e 6 horas) (Oliveira Everton *et al.*, 2020). Após este período, as culturas foram padronizadas em solução salina estéril a 0,85%, ajustando a turbidez para corresponder ao padrão 0,5 McFarland, o que equivale a uma concentração aproximada de $1,5 \times 10^8$ UFC mL⁻¹, de acordo com as diretrizes do Clinical and Laboratory Standards Institute.¹⁹

2.4. Método de disco-difusão

A atividade antimicrobiana foi avaliada usando o método de disco-difusão, de acordo com o protocolo estabelecido pelo CLSI (2015).¹⁹ Placas de Ágar Mueller-Hinton (MHA) foram preparadas e, após a solidificação, inoculadas uniformemente com a suspensão microbiana sobre a superfície do ágar. As placas foram então deixadas em temperatura ambiente por 30 minutos. Discos contendo 50 µL dos óleos essenciais (OE), bem como discos impregnados com gentamicina (GEN) contendo 10 µg por disco, utilizada como controle positivo, foram colocados na superfície do ágar usando pinças estéreis. As placas foram incubadas a 35 °C por 24 horas em uma estufa bacteriológica.²⁰ Posteriormente, os diâmetros dos halos de inibição (incluindo o diâmetro do disco) foram medidos. Todos os testes foram realizados em triplicata, e os resultados foram expressos como a média dos diâmetros obtidos nas três réplicas.

2.5. Docking molecular

Os arquivos de estrutura de dados (.sdf) de p-cimeno, 1,8-cineol, γ-terpineno e terpinen-4-ol foram obtidos da base de dados PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)²¹ e utilizados como ligantes no protocolo de *docking*. A adição de hidrogénios e a otimização da geometria foram realizadas com o software Avogadro,²² e as cargas de Gasteiger foram atribuídas com o AutoDockTools (ADT).²³ As estruturas tridimensionais (3D) das proteínas da proteína de divisão celular (FtsZ) (PDB ID: 6UMK) e da proteína de biossíntese de tRNA treonilcarbamoiladenosina (YeaZ) (PDB ID: 6Z81) de *E. coli*, e da FtsZ (PDB ID: 4DXD) de *S. aureus*, foram obtidas da RSCB Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org/>).^{24,25} A estrutura da YeaZ (AlphaFold DB: AF-A0A0E1X8K3-F1) de *S. aureus* foi obtida da base de dados de estruturas de proteínas AlphaFold.^{26,27} As estruturas proteicas foram preparadas com o ADT, com a adição de hidrogénios polares e cargas de Kollman.

As simulações de *docking* proteína-ligante foram realizadas com o AutoDock Vina 1.2.0 (referido daqui em diante como Vina),²⁸ com um valor de *exhaustiveness* de 16. Os sítios ativos da FtsZ de *S. aureus* e da FtsZ de

YeaZ de *E. coli* foram determinados com base nos ligantes conhecidos ligados às estruturas disponíveis na PDB. O sítio ativo da YeaZ de *S. aureus* foi previsto utilizando o *Protein Structure Transformer* (PeSTo).²⁹ Foram definidas grelhas para todos os sítios com um tamanho de 40×40×40 Å e um espaçamento de 0,375 Å. A Eficiência do Ligante (LE, do inglês *Ligand Efficiency*) representa os resultados de afinidade de ligação (Kcal mol⁻¹) do Vina normalizados pelo tamanho do composto^{22,30} e foi calculada com o RDKit, versão 2023.09.5.

3. Resultados e Discussão

3.1. Composição química do óleo

A composição química do óleo destilado das folhas de *Alpinia zerumbet* foi determinada por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (GC-MS) e por detecção por ionização de chama (GC-FID), onde os compostos foram identificados e quantificados com base nos índices de retenção e na percentagem de área normalizada, respectivamente. A composição reportada nesse estudo (Tabela 1), com predominância de 1,8-cineol (28%), terpinen-4-ol (18,33%), p-cimeno (13,25%) e γ-terpineno, está em concordância com a literatura,^{31–33} embora com variações quantitativas. Estudos anteriores relataram o p-cimeno como composto majoritário (até 34,12%), seguido de 1,8-cineol (até 24,05%).⁹ Essas

Tabela 1. Composição química do óleo essencial das folhas de *Alpinia zerumbet*

Composto	Concentração (%) ^a	IR _{exp} ^b	IR _{teo} ^c
1,8-Cineol	28,00	1026	1027
Terpinen-4-ol	18,33	1174	1176
p-cimeno	13,25	1022	1023
γ-terpineno	12,62	1056	1054
Sabineno	8,90	969	971
β-pineno	3,21	977	975
Tujeno	2,97	927	925
α-terpineno	2,37	1056	1054
L-limoneno	1,99	1024	1025
Linalol	1,33	1095	1096
β-cariofileno	1,29	1467	1467
Terpinoleno	1,20	1085	1087
Pineno	1,12	931	933
Óxido de cariofileno	1,11	1582	1583
α-terpineol	1,07	1189	1187
β-mirceno	0,82	991	989
p-ment-2-en-1-ol	0,43	1119	1121

^aPercentagens obtidas por normalização da área do pico no FID; ^bÍndices de retenção de Kovats lineares experimentais (coluna DB-5); ^cÍndices de retenção de Kovats lineares teóricos.

variações na composição são comuns e podem ser explicadas por fatores como clima, tipo de solo, fase de desenvolvimento da planta e local onde foi coletada.²⁹ Apesar das diferenças, o p-cimeno e o 1,8-cineol aparecem de forma recorrente nos óleos analisados.

3.2. Atividade bactericida

A avaliação da atividade antimicrobiana do óleo essencial revelou um efeito inibitório contra todas as bactérias testadas, com variações nos diâmetros dos halos de inibição, conforme mostrado na Tabela 2. O maior halo foi observado contra *Staphylococcus aureus* (23,7 mm), seguido por *Escherichia coli* (14,7 mm). Em comparação com o antibiótico de referência (GEN), os halos produzidos pelo óleo essencial foram menores para todas as cepas, embora ainda significativos contra *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*.

Tabela 2. Diâmetros dos halos de inibição produzidos pelo óleo essencial e pela gentamicina (GEN) contra diferentes bactérias

Bactéria	Diâmetros dos Halos de Inibição (mm)	
	Óleo Essencial	GEN
<i>Escherichia coli</i>	14,67 ± 1,25	20
<i>Staphylococcus aureus</i>	23,67 ± 1,25	30
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6,33 ± 0,94	11
<i>Salmonella spp.</i>	9,33 ± 1,25	18

3.3. Docking molecular

Os estudos de *docking* molecular foram conduzidos com as proteínas FtsZ e YeaZ de *E. coli* e *S. aureus* porque essas cepas apresentaram os maiores halos de inibição no ensaio de disco-difusão, indicando sensibilidade ao óleo essencial de *A. zerumbet*. A escolha dessas espécies também reflete sua relevância como modelos representativos de bactérias Gram-negativas (*E. coli*) e Gram-positivas (*S. aureus*), permitindo investigar mecanismos de ação em ambos os grupos. Os resultados são mostrados na Tabela 3.

Entre os ligantes testados, γ -terpineno e p-cimeno exibiram consistentemente as maiores afinidades de ligação para ambas as proteínas FtsZ e YeaZ nas duas espécies bacterianas, com escores de *docking* variando de -5,07 a -6,04 Kcal mol⁻¹. Esses valores sugerem uma afinidade de ligação moderada. As menores afinidades de ligação foram observadas para o 1,8-cineol, particularmente contra YeaZ de *S. aureus* (-4,58 Kcal mol⁻¹) e YeaZ de *E. coli* (-4,69 Kcal mol⁻¹), sugerindo uma interação mais fraca. Quando normalizada pelo tamanho do ligante, a eficiência do ligante (LE) foi maior para p-cimeno e γ -terpineno (-0,50 a -0,60 e -0,49 a -0,60, respectivamente), indicando que essas pequenas moléculas utilizam seus átomos de forma eficiente para se ligar às proteínas-alvo. Os menores valores de LE foram encontrados para o 1,8-cineol, corroborando

Tabela 3. Energia de ligação e eficiência de ligação dos principais componentes do óleo essencial de *Alpinia zerumbet* contra as proteínas FtsZ e YeaZ de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*.

Protein	Ligante	Melhor Pose		Segunda Melhor Pose	
		Afinidade de Ligação (kcal mol ⁻¹)	Eficiência do Ligante	Afinidade de Ligação (kcal mol ⁻¹)	Eficiência do Ligante
Escherichia coli					
FTSZ	1,8-Cineol	-5,634	-0,512	-5,192	-0,472
	p-Cimeno	-5,884	-0,588	-5,785	-0,579
	γ-Terpineno	-5,911	-0,591	-5,843	-0,584
	Terpinen-4-ol	-5,220	-0,475	-4,919	-0,447
YEAZ	1,8-Cineol	-4,695	-0,427	-4,642	-0,422
	p-Cimeno	-5,083	-0,508	-4,986	-0,499
	γ-Terpineno	-5,070	-0,507	-5,035	-0,503
	Terpinen-4-ol	-4,936	-0,449	-4,635	-0,421
Staphylococcus aureus					
FTSZ	1,8-Cineol	-5,350	-0,486	-5,310	-0,483
	p-Cimeno	-6,046	-0,605	-5,998	-0,600
	γ-Terpineno	-6,047	-0,605	-5,899	-0,590
	Terpinen-4-ol	-5,324	-0,484	-5,158	-0,469
YEAZ	1,8-Cineol	-4,580	-0,416	-4,511	-0,410
	p-Cimeno	-4,978	-0,498	-4,896	-0,490
	γ-Terpineno	-4,937	-0,494	-4,915	-0,492
	Terpinen-4-ol	-4,920	-0,447	-4,749	-0,432

a observação de um desempenho de ligação mais fraco em relação ao seu tamanho molecular.

A FtsZ de *S. aureus* pareceu ser o alvo mais favorável, particularmente para γ -terpineno e p-cimeno, ambos com escore de $-6,04 \text{ Kcal mol}^{-1}$. Isso indica uma possível interação preferencial com a variante FtsZ de *S. aureus* em relação à de *E. coli*. A YeaZ, em ambos os organismos, apresentou afinidades de ligação consistentemente mais baixas, sugerindo que pode ser um alvo menos favorável ou menos acessível para esses compostos.

Interações hidrofóbicas predominaram na maioria dos complexos, especialmente para p-cimeno e γ -terpineno. Os resíduos interagentes eram principalmente não polares ou aromáticos (ex.: Phe182, Leu189, Val203 na FtsZ). Em contraste, 1,8-cineol e terpinen-4-ol foram capazes de formar ligações de hidrogênio, conforme destacado pelos resíduos em negrito na Tabela 3. Essas interações podem conferir alguma especificidade ou estabilidade a esses complexos, apesar das afinidades de ligação ligeiramente menores.

Os resultados de *docking* sugerem que p-cimeno e γ -terpineno são os candidatos mais promissores para investigação futura, particularmente contra a proteína FtsZ de *S. aureus*, uma proteína chave na divisão bacteriana.

O óleo essencial de *A. zerumbet* é rico em monoterpenos, sendo o 1,8-cineol o componente majoritário, representando 28% da composição do óleo. Este resultado contrasta com um estudo anterior¹⁶ que relatou o p-cimeno como o composto principal, representando aproximadamente 34,12%, com o 1,8-cineol como o segundo composto mais abundante, a 25,67%. Esta variação na composição pode ocorrer devido a fatores como clima, local de cultivo e período de coleta.³¹ No entanto, dentro do gênero *Alpinia*, o 1,8-cineol é frequentemente um dos componentes majoritários, com concentrações relatadas variando de 16% a 25%,^{9,34} portanto, o valor encontrado no presente estudo está dentro da faixa esperada para o gênero. O alto teor de 1,8-cineol é significativo, pois este composto é conhecido por possuir atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo cepas resistentes como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Klebsiella pneumoniae*.^{35–37} A presença de terpinen-4-ol numa concentração de 18,33% também merece atenção, uma vez que exibe atividade antimicrobiana contra vários microrganismos, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.^{38–40}

A atividade antimicrobiana do óleo essencial foi avaliada utilizando o método de disco-difusão, que revelou que o óleo essencial de *A. zerumbet* possui atividade antibacteriana significativa, particularmente contra *S. aureus* e *E. coli*, que exibiram halos de inibição de 23,67 mm e 14,67 mm, respectivamente. De modo geral, halos de inibição iguais

ou superiores a 12–13 mm são considerados indicativos de atividade antibacteriana em estudos exploratórios,^{41,42} portanto, o óleo essencial de *A. zerumbet* demonstra atividade antimicrobiana contra *S. aureus* e *E. coli*. Em contraste, o óleo mostrou fraca atividade antimicrobiana contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Salmonella* spp., uma vez que os halos de inibição para ambos foram menores que 10 mm. A atividade do óleo contra *S. aureus* e *E. coli* pode ser atribuída principalmente à presença de 1,8-cineol (28%) e terpinen-4-ol (18,33%). Ambos os compostos atuam principalmente desestabilizando a membrana bacteriana, levando à morte celular,^{43,44} embora possam exercer efeitos por meio de múltiplos mecanismos.

Um dos mecanismos antimicrobianos pelos quais o óleo essencial atua foi investigado através de *docking* molecular. O experimento *in silico* foi conduzido utilizando as proteínas FtsZ e YeaZ extraídas de *S. aureus* e *E. coli*. A FtsZ é uma proteína essencial para a divisão celular bacteriana, formando filamentos dinâmicos que organizam o anel de constrição durante a citocinese.^{45,46} A YeaZ também está envolvida em processos de divisão celular, atuando como reguladora de outras proteínas do ciclo celular e potencialmente participando na resposta ao estresse e manutenção da integridade celular.⁴⁷ Nossos resultados indicam que, embora o 1,8-cineol seja o componente majoritário, o γ -terpineno e o p-cimeno parecem ser os principais responsáveis pela atividade antibacteriana observada através de sua forte interação com a proteína FtsZ, especialmente em *S. aureus*. É importante ressaltar que, em óleos essenciais, a atividade biológica não depende apenas da quantidade de cada componente, mas também de quão eficaz cada molécula é individualmente em interagir com alvos celulares. Embora os escores de ligação do γ -terpineno e do p-cimeno sejam apenas um pouco melhores, eles apresentaram uma eficiência de ligante (LE) superior. A maior afinidade de ligação do γ -terpineno e p-cimeno em comparação com o 1,8-cineol para as proteínas FtsZ e YeaZ está relacionada principalmente às características estruturais e ao tamanho molecular dessas moléculas. Compostos maiores e mais hidrofóbicos, como γ -terpineno e p-cimeno, tendem a se encaixar melhor em sítios de ligação hidrofóbicos presentes nas proteínas, promovendo interações mais estáveis, incluindo forças de van der Waals e interações hidrofóbicas.¹⁴ Estudos de modelagem molecular e triagem virtual indicam que o tamanho molecular, a hidrofobicidade e a forma são determinantes importantes para a força de ligação a alvos proteicos como FtsZ, influenciando diretamente na estabilidade e energia de ligação do complexo proteína-ligante.^{48,49}

Os valores ideais de afinidade de ligação para uma inibição proteica efetiva geralmente situam-se na faixa de $-7,0 \text{ Kcal mol}^{-1}$ ou inferior.^{50,51} Embora os compostos

do óleo essencial de *A. zerumbet* tenham demonstrado atividade antibacteriana significativa, os valores de afinidade de ligação obtidos (-5,07 a -6,04 Kcal mol⁻¹) encontram-se ligeiramente acima do -7,0 Kcal mol⁻¹ considerado ideal para uma inibição proteica efetiva. No entanto, os componentes do óleo exibiram valores mais favoráveis do que fármacos convencionais que atuam como inibidores da FtsZ, como o PC190723, que possui um valor de ligação de aproximadamente -4,7 Kcal mol⁻¹, enquanto outros compostos, como o Dacomitinib, mostram uma afinidade em torno de -4,5 Kcal mol⁻¹.^{48,52}

Os mecanismos antimicrobianos do óleo essencial em ambas as bactérias se devem principalmente a interações hidrofóbicas, afetando especificamente a divisão celular através da proteína FtsZ. A FtsZ contém regiões hidrofóbicas que podem ligar moléculas do óleo essencial, as quais podem se encaixar nesses sítios e impedir a polimerização adequada da proteína.^{53,54} Embora o estudo *in silico* tenha confirmado interações entre os componentes do óleo essencial e as proteínas-alvo, particularmente a FtsZ, outros mecanismos antibacterianos também devem ser considerados. O óleo essencial de *A. zerumbet* já foi relatado anteriormente por exercer efeitos antibacterianos através da desestabilização e ruptura da membrana plasmática bacteriana, levando à perda da integridade celular e vazamento de componentes essenciais.^{9,10,55} No entanto, nossos resultados de *docking* demonstram que os componentes do óleo também interagem com a FtsZ, influenciando o processo de divisão celular bacteriana.

4. Conclusão

O óleo essencial de *Alpinia zerumbet* demonstrou significativo potencial antibacteriano, particularmente contra *Staphylococcus aureus*, através de múltiplos mecanismos de ação. A análise fitoquímica revelou uma composição rica em monoterpenos bioativos, destacando-se 1,8-cineol, terpinen-4-ol, p-cimeno e γ -terpineno. Estudos *in silico* sugerem um possível mecanismo de ação via interação com proteínas essenciais para a divisão celular bacteriana, especialmente FtsZ, destacando-se as interações hidrofóbicas de γ -terpineno e p-cimeno. Estes resultados indicam que o óleo essencial de *A. zerumbet* representa uma fonte natural promissora de compostos antibacterianos.

Agradecimentos

Agradecemos à Universidade Federal do Maranhão pelo conhecimento adquirido e pela oportunidade de desenvolver esta pesquisa e a CAPES (Código de financiamento 001).

Contribuições dos Autores

Paulo Roberto Barros Gomes: Redação - rascunho original, Visualização, Validação
Túlio da Fonseca Santos: Curadoria de dados, Investigação, Software
Maria Alves Fontenele: Redação - revisão e edição, Visualização
Hilton Costa Louzeiro: Investigação, Recursos
Gustavo Oliveira Everton: Curadoria de dados, Validação
Romicy Dermondes Souza: Investigação, Recursos
Sérgio Augusto de Albuquerque Fernandes: Redação - revisão e edição, Validação
Sabryna Stéffany Cordeiro Lima: Software, Visualização
Jonas Batista Reis: Curadoria de dados, Investigação
Keila Diniz Campos: Recursos, Redação - revisão e edição
Victor Elias Mouchrek Filho: Conceituação, Administração de projetos, Recursos

Referências Bibliográficas

- Ju, J.; Xie, Y.; Yu, H.; Guo, Y.; Cheng, Y.; Qian, H.; Yao, W.; Synergistic interactions of plant essential oils with antimicrobial agents: a new antimicrobial therapy. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* **2022**, *62*, 1740. [Crossref][PubMed]
- Khawaza, V.; Aderibigbe, B. A.; Antibacterial activity of selected essential oil components and their derivatives: A review. *Antibiotics* **2025**, *14*, 68. [Crossref][PubMed]
- Hou, T.; Sana, S. S.; Li, H.; Xing, Y.; Nanda, A.; Netala, V. R.; Zhang, Z.; Essential oils and its antibacterial, antifungal and anti-oxidant activity applications: A review. *Food Bioscience* **2022**, *47*, 101716. [Crossref]
- Naccari, C.; Ginestra, G.; Micale, N.; Palma, E.; Galletta, B.; Costa, R.; Vadalà, R.; Nostro, A.; Cristani, M.; Binary Combinations of Essential Oils: Antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*, and antioxidant and anti-inflammatory properties. *Molecules* **2025**, *30*, 438. [Crossref][PubMed]
- Kumari, S.; Arya, S.; Yadav, M. A. K.; A Systemic Review on phytochemistry, traditional uses, and pharmacological properties of *Alpinia zerumbet*. (Pers.) B.L Burt and R. M. Sm. *Journal of Environment and Bio-Science* **2024**, *38*, 1. [Crossref]
- Nishidono, Y.; Tanaka, K.; Phytochemicals of *Alpinia zerumbet*: A Review. *Molecules* **2024**, *29*, 2845. [Crossref][PubMed]
- Chan, E. W. C.; Kezuka, M.; Chan, H. T.; Wong, S. K.; *Alpinia zerumbet*: A Review of the chemistry, quantity, and pharmacological properties of selected kavalactones. *Journal of Natural Remedies* **2023**, 699. [Crossref]
- Cruz, J. D. da; Mpalantinos, M. A.; Ramos, A. de S.; Ferreira, J. L. P.; de Oliveira, A. A.; Júnior, N. L. N.; Silva, J. R. de A.; Amaral, A. C. F.; Chemical standardization, antioxidant activity and phenolic contents of cultivated *Alpinia zerumbet* preparations. *Industrial Crops and Products* **2020**, *151*, 112495. [Crossref]

9. Mendes, F. R. S.; Silva, F. G. E.; Sousa, E. O.; Rodrigues, F. F. G.; Costa, J. G. M.; Monte, F. J. Q.; Lemos, T. L. G.; Assunção, J. C. C.; Essential oil of *Alpinia zerumbet* (Pers.) B.L. Burtt. & R.M. Sm. (Zingiberaceae): chemical composition and modulation of the activity of aminoglycoside antibiotics. *Journal of Essential Oil Research* **2015**, *27*, 259. [Crossref]
10. Castro, K. N. de C.; Lima, D. F.; Vasconcelos, L. C.; Santos, R. C.; Pereira, A. M. L.; Fogaça, F. H. dos S.; Canuto, K. M.; Brito, E. S. de; Calvet, R. M.; Composição química e eficácia do óleo essencial e do extrato etanólico de *Alpinia zerumbet* sobre *Staphylococcus aureus*. *Arquivos do Instituto Biológico* **2016**, *83*, 1. [Crossref]
11. de Sousa, D. P.; Damasceno, R. O. S.; Amorati, R.; Elshabrawy, H. A.; de Castro, R. D.; Bezerra, D. P.; Nunes, V. R. V.; Gomes, R. C.; Lima, T. C.; Essential oils: Chemistry and pharmacological activities. *Biomolecules* **2023**, *13*, 1144. [Crossref][PubMed]
12. Saad, N. Y.; Muller, C. D.; Lobstein, A.; Major bioactivities and mechanism of action of essential oils and their components. *Flavour and Fragrance Journal* **2013**, *28*, 269. [Crossref]
13. Bahr, T.; Butler, G.; Rock, C.; Welburn, K.; Allred, K.; Rodriguez, D.; Cholesterol-lowering activity of natural mono- and sesquiterpenoid compounds in essential oils: A review and investigation of mechanisms using *in silico* protein–ligand docking. *Phytotherapy Research* **2021**, *35*, 4215. [Crossref][PubMed]
14. Huecas, S.; Araújo-Bazán, L.; Ruiz, F. M.; Ruiz-Ávila, L. B.; Martínez, R. F.; Escobar-Peña, A.; Artola, M.; Vázquez-Villa, H.; Martín-Fontecha, M.; Fernández-Tornero, C.; López-Rodríguez, M. L.; Andreu, J. M.; Targeting the FtsZ allosteric binding site with a novel fluorescence polarization screen, cytological and structural approaches for antibacterial discovery. *Journal of Medicinal Chemistry* **2021**, *64*, 5730. [Crossref][PubMed]
15. Andreu, J. M.; Huecas, S.; Araújo-Bazán, L.; Vázquez-Villa, H.; Martín-Fontecha, M.; The search for antibacterial inhibitors targeting cell division protein FtsZ at its nucleotide and allosteric binding sites. *Biomedicine* **2022**, *10*, 1825. [Crossref][PubMed]
16. Gomes, P. R. B.; Everton, G. O.; Fontenele, M. A.; Souza, R. D.; de Freitas, A. C.; Lima Hinaldo, V. K.; Louzeiro, H. C.; Rodrigues, N. F. M.; Reis, J. B.; Filho, V. E. M.; Chemical composition, larvicidal and molluscicidal activity of the essential oil *Alpinia zerumbet*. *Journal of Essential Oil Bearing Plants* **2023**, *26*, 1256. [Crossref]
17. van Den Dool, H.; Dec. Kratz, P.; A generalization of the retention index system including linear temperature programmed gas—liquid partition chromatography. *Journal of Chromatography A* **1963**, *11*, 463. [Crossref][PubMed]
18. Sparkman, O. D.; Identification of essential oil components by gas chromatography/quadrupole mass spectroscopy. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry* **2005**, *16*, 1902. [Crossref]
19. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute; *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests: Approved Standard—Twelfth Edition* Wayne, PA, 2015. [Link]
20. Everton, G. O.; Araújo, R. J. P.; dos Santos, A. B. S.; Rosa, P. V. S.; Carvalho Junior, R. G. O.; Teles, A. M.; Gomes, P. R. B.; Mouchrek Filho, V. E.; Caracterização química, atividade antimicrobiana e toxicidade dos óleos essenciais da Pimenta dioica L. (pimenta da Jamaica) e *Citrus sinensis* L. Osbeck (laranja doce). *Revista Colombiana de Ciências Químico-Farmacológicas* **2020**, *49*, 641. [Crossref]
21. Kim, S.; Chen, J.; Cheng, T.; Gindulyte, A.; He, J.; He, S.; Li, Q.; Shoemaker, B. A.; Thiessen, P. A.; Yu, B.; Zaslavsky, L.; Zhang, J.; Bolton, E. E.; PubChem 2025 update. *Nucleic Acids Research* **2025**, *53*, D1516. [Crossref][PubMed]
22. Hopkins, A. L.; Keserü, G. M.; Leeson, P. D.; Rees, D. C.; Reynolds, C. H.; The role of ligand efficiency metrics in drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery* **2014**, *13*, 105. [Crossref][PubMed]
23. Morris, G. M.; Huey, R.; Lindstrom, W.; Sanner, M. F.; Belew, R. K.; Goodsell, D. S.; Olson, A. J.; AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry* **2009**, *30*, 2785. [Crossref][PubMed]
24. Berman, H. M.; The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research* **2000**, *28*, 235. [Crossref][PubMed]
25. Burley, S. K.; Bhatt, R.; Bhikadiya, C.; Bi, C.; Biester, A.; Biswas, P.; Bittrich, S.; Blaumann, S.; Brown, R.; Chao, H.; Chithari, V. R.; Craig, P. A.; Crichlow, G. V.; Duarte, J. M.; Dutta, S.; Feng, Z.; Flatt, J. W.; Ghosh, S.; Goodsell, D. S.; Green, R. K.; Guranovic, V.; Henry, J.; Hudson, B. P.; Joy, M.; Kaelber, J. T.; Khokhriakov, I.; Lai, J.-S.; Lawson, C. L.; Liang, Y.; Myers-Turnbull, D.; Peisach, E.; Persikova, I.; Piehl, D. W.; Pingale, A.; Rose, Y.; Sagendorf, J.; Sali, A.; Segura, J.; Sekharan, M.; Shao, C.; Smith, J.; Trumbull, M.; Vallat, B.; Voigt, M.; Webb, B.; Whetstone, S.; Wu-Wu, A.; Xing, T.; Young, J. Y.; Zalevsky, A.; Zardecki, C.; Updated resources for exploring experimentally-determined PDB structures and Computed Structure Models at the RCSB Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research* **2025**, *53*, D564. [Crossref][PubMed]
26. Jumper, J.; Evans, R.; Pritzel, A.; Green, T.; Figurnov, M.; Ronneberger, O.; Tunyasuvunakool, K.; Bates, R.; Židek, A.; Potapenko, A.; Bridgland, A.; Meyer, C.; Kohl, S. A. A.; Ballard, A. J.; Cowie, A.; Romera-Paredes, B.; Nikolov, S.; Jain, R.; Adler, J.; Back, T.; Petersen, S.; Reiman, D.; Clancy, E.; Zielinski, M.; Steinegger, M.; Pacholska, M.; Berghammer, T.; Bodenstern, S.; Silver, D.; Vinyals, O.; Senior, A. W.; Kavukcuoglu, K.; Kohli, P.; Hassabis, D.; Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature* **2021**, *596*, 583. [Crossref][PubMed]
27. Varadi, M.; Bertoni, D.; Magana, P.; Paramval, U.; Pidruchna, I.; Radhakrishnan, M.; Tsenkov, M.; Nair, S.; Mirdita, M.; Yeo, J.; Kovalevskiy, O.; Tunyasuvunakool, K.; Laydon, A.; Židek, A.; Tomlinson, H.; Hariharan, D.; Abrahamson, J.; Green, T.; Jumper, J.; Birney, E.; Steinegger, M.; Hassabis, D.; Velankar, S.; AlphaFold Protein Structure Database in 2024: providing

- structure coverage for over 214 million protein sequences. *Nucleic Acids Research* **2024**, *52*, D368. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
28. Eberhardt, J.; Santos-Martins, D.; Tillack, A. F.; Forli, S.; AutoDock Vina 1.2.0: New docking methods, expanded force field, and python bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2021**, *61*, 3891. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
 29. Krapp, L. F.; Abriata, L. A.; Cortés Rodríguez, F.; Dal Peraro, M.; PeSTo: parameter-free geometric deep learning for accurate prediction of protein binding interfaces. *Nature Communications* **2023**, *14*, 2175. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
 30. Jain, P.; Satija, J.; Sudandiradoss, C.; Discovery of andrographolide hit analog as a potent cyclooxygenase-2 inhibitor through consensus MD-simulation, electrostatic potential energy simulation and ligand efficiency metrics. *Scientific Reports* **2023**, *13*, 8147. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
 31. Murakami, S.; Li, W.; Matsuura, M.; Satou, T.; Hayashi, S.; Koike, K.; Composition and seasonal variation of essential oil in *Alpinia zerumbet* from Okinawa Island. *Journal of Natural Medicines* **2009**, *63*, 204. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
 32. Victório, C. P.; Alviano, D. S.; Alviano, C. S.; Lage, C. L. S.; Chemical composition of the fractions of leaf oil of *Alpinia zerumbet* (Pers.) B.L. Burt & R.M. Sm. and antimicrobial activity. *Revista Brasileira de Farmacognosia* **2009**, *19*, 697. [[Crossref](#)]
 33. Jezler, C. N.; Batista, R. S.; Alves, P. B.; Silva, D. da C.; Costa, L. C. do B.; Histochemistry, content and chemical composition of essential oil in different organs of *Alpinia zerumbet*. *Ciência Rural* **2013**, *43*, 1811. [[Crossref](#)]
 34. Wang, J.-Z.; Wu, Y.-Z.; Chu, X.; Qi, Y.-T.; Liu, A.; Zhang, Y.-C.; Zhang, H.-M.; Du, S.-S.; Insecticide activity and toxicity of the three *Alpinia* species essential oils against stored-product insects. *Journal of Essential Oil Bearing Plants* **2024**, *27*, 1220. [[Crossref](#)]
 35. Moo, C.-L.; Osman, M. A.; Yang, S.-K.; Yap, W.-S.; Ismail, S.; Lim, S.-H.-E.; Chong, C.-M.; Lai, K.-S.; Antimicrobial activity and mode of action of 1,8-cineol against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Scientific Reports* **2021**, *11*, 20824. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
 36. Merghni, A.; Belmamoun, A. R.; Urcan, A. C.; Bobiş, O.; Lassoued, M. A.; 1,8-Cineol (Eucalyptol) disrupts membrane integrity and induces oxidative stress in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antioxidants* **2023**, *12*, 1388. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
 37. Vazquez, N. M.; Moreno, S.; Galván, E. M.; Exposure of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* biofilms to 1,8-cineole leads to bacterial cell death and biomass disruption. *Biofilm* **2022**, *4*, 100085. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
 38. Cordeiro, L.; Figueiredo, P.; Souza, H.; Sousa, A.; Andrade-Júnior, F.; Medeiros, D.; Nóbrega, J.; Silva, D.; Martins, E.; Barbosa-Filho, J.; Lima, E.; Terpinen-4-ol as an antibacterial and antibiofilm agent against *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Molecular Sciences* **2020**, *21*, 4531. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
 39. Zhang, Y.; Feng, R.; Li, L.; Zhou, X.; Li, Z.; Jia, R.; Song, X.; Zou, Y.; Yin, L.; He, C.; Liang, X.; Zhou, W.; Wei, Q.; Du, Y.; Yan, K.; Wu, Z.; Yin, Z.; The antibacterial mechanism of terpinen-4-ol against *Streptococcus agalactiae*. *Current Microbiology* **2018**, *75*, 1214. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
 40. Nepomuceno, N. C.; Barbosa, M. A.; Bonan, R. F.; Oliveira, J. E.; Sampaio, F. C.; Medeiros, E. S.; Antimicrobial activity of PLA/PEG nanofibers containing terpinen-4-ol against *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Journal of Applied Polymer Science* **2018**, *135*, 45782. [[Crossref](#)]
 41. Almuzara, M.; Limansky, A.; Ballerini, V.; Galanternik, L.; Famiglietti, A.; Vay, C.; *In vitro* susceptibility of *Achromobacter* spp. isolates: Comparison of disk diffusion, Etest and agar dilution methods. *International Journal of Antimicrobial Agents* **2010**, *35*, 68. [[Crossref](#)]
 42. Hamidi, R.; Bonab, Z. H.; Amanab, A. F.; Investigating the antimicrobial effect of bacteriocin and biosurfactant produced from *Lactobacillus rhamnosus* on the biofilm of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Romanian Journal of Military Medicine* **2025**, *128*, 119. [[Crossref](#)]
 43. Carson, C. F.; Riley, T. V.; Antimicrobial activity of the major components of the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *Journal of Applied Bacteriology* **1995**, *78*, 264. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
 44. Yuan, C.; Hao, X.; Antibacterial mechanism of action and *in silico* molecular docking studies of *Cupressus funebris* essential oil against drug resistant bacterial strains. *Heliyon* **2023**, *9*, e18742. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
 45. McQuillen, R.; Xiao, J.; Insights into the structure, function, and dynamics of the bacterial cytoskeletal FtsZ-ring. *Annual Review of Biophysics* **2020**, *49*, 309. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
 46. Xiao, J.; Goley, E. D.; Redefining the roles of the FtsZ-ring in bacterial cytokinesis. *Current Opinion in Microbiology* **2016**, *34*, 90. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
 47. Hurley, K. A.; Santos, T. M. A.; Nepomuceno, G. M.; Huynh, V.; Shaw, J. T.; Weibel, D. B.; Targeting the bacterial division protein FtsZ. *Journal of Medicinal Chemistry* **2016**, *59*, 6975. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
 48. Vemula, D.; Maddi, D. R.; Bhandari, V.; Homology modeling, virtual screening, molecular docking, and dynamics studies for discovering *Staphylococcus epidermidis* FtsZ inhibitors. *Frontiers in Molecular Biosciences* **2023**, *10*. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
 49. Mehra, R.; Kepp, K. P.; Computational prediction and molecular mechanism of γ -secretase modulators. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2021**, *157*, 105626. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
 50. Sowa, S. T.; Küçükdisli, M.; Mostinski, Y.; Schaller, D. A.; Vinagreiro, C. S.; Cirillo, D.; Bosetti, C.; Brinch, S. A.; van Laar, K.; Wegert, A.; Leenders, R. G. G.; Krauss, S.; Waaler, J.; Volkamer, A.; Lehtiö, L.; Nazaré, M.; Deconstruction of dual-site tankyrase inhibitors provides insights into binding energetics and suggests critical hotspots for ligand optimization. *Journal*

- of *Medicinal Chemistry* **2025**, 68, 7263. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
51. Wang, H.; Prediction of protein–ligand binding affinity via deep learning models. *Briefings in Bioinformatics* **2024**, 25. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
52. Kifayat, S.; Almuqdad, H. T. A.; Singh, R. P.; Singh, M.; Abid, M.; Sanapalli, B. K. R.; An *in silico* approach for identification of lead compound as FtsZ inhibitor. *Molecular Diversity* **2024**, 28, 3937. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
53. Domadia, P. N.; Bhunia, A.; Sivaraman, J.; Swarup, S.; Dasgupta, D.; Berberine targets assembly of *Escherichia coli* cell division protein FtsZ. *Biochemistry* **2008**, 47, 3225. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
54. Yu, X.-C.; Margolin, W.; Inhibition of assembly of bacterial cell division protein FtsZ by the hydrophobic Dye 5,5'-Bis-(8-anilino-1-naphthalenesulfonate). *Journal of Biological Chemistry* **1998**, 273, 10216. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]
55. Álvarez-Martínez, F. J.; Barrajón-Catalán, E.; Herranz-López, M.; Micol, V.; Antibacterial plant compounds, extracts and essential oils: An updated review on their effects and putative mechanisms of action. *Phytomedicine* **2021**, 90, 153626. [[Crossref](#)][[PubMed](#)]