مجله ایمنی زیستی
دوره ۱۳، شماره ۱، بهار ۱۳۹۹
ISSN 2716-9804 الکترونیکی، ISSN 2717-0632 چاپی

سیدروفورهای میکروبی: ساختار، تولید و پتانسیل‌های کاربرد آن‌ها در صنایع دارویی

سارا جاویدپور[۱]، علی محمدی[۲] و اکرم صادقی[۳*]

۱- کارشناس ارشد میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه الزهرا، تهران، ایران
۲- استادیار میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه الزهرا، تهران، ایران
۳-استادیار ژنتیک مولکولی، بخش بیوتکنولوژی میکروبی، پژوهشگاه بیوتکنولوژی کشاورزی ایران، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران
aksadeghi@abrii.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۵/۲۵، تاریخ پذیرش: ۹۹/۰۶/۰۹
صفحه ۸۶-۶۳

چکیده

سیدروفورها مولکول‌های آلی با وزن مولکولی کم هستندکه در شرایط محدودیت آهن توسط میکروارگانیسم‌ها تولید می‌شوند. این متابولیت‌ها وظیفه انتقال آهن به درون میکروارگانیسم‌ها را به عهده داشته و تمایل بالایی برای اتصال به آهن فریک (Fe^{3+}) و تولید کلات آهن دارند. سیدروفورها را می‌توان با توجه به قسمت‌هایی که به آهن متصل می‌شوند به سه گروه اصلی کاتکول‌ها، هیدروکسامات‌ها و کربوکسیلات‌ها تقسیم کرد. البته سیدروفورهایی که بیش از یک نوع گروه متصل‌شونده به آهن دارند در دسته‌ی مختلط طبقه بندی می‌شوند. سیدروفورها در اکولوژی، کشاورزی، زیست‌پالایی و پزشکی کاربرد دارند. در این مقاله پس از معرفی، مسیر سنتز و عملکرد سیدروفورها نقش آنها به‌عنوان آنتی‌بیوتیک و همچنین کاربردشان به‌عنوان داروهای غیرآنتی‌بیوتیکی مورد بررسی قرار گرفته است. همچنین به کاربردهای دیگر سیدروفور در صنایع مختلف به‌طور خلاصه اشاره شده است.

واژه‌های کلیدی: آنتی‌بیوتیک، دارو، سیدروفور، کلات آهن.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2025-12-15]
[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.1.5.5]

مقدمه

آهن چهارمین عنصر فراوان در پوسته زمین است و در بسیاری از فرآیندهای متابولیسم شرکت دارد. آهن کوفاکتور بسیاری از آنزیم‌ها است و در انتقال اکسیژن، تنفس، تثبیت نیتروژن، فتوسنتز و سنتز دی.ان.اِ، اسیدهای چرب و اسیدهای آمینه شرکت می‌کند (۱).

سیدروفورها مولکول‌های آلی با وزن مولکولی کم هستند که در شرایط محدودیت آهن توسط میکروارگانیسم‌ها تولید می‌شوند. این متابولیت‌ها جذب آهن توسط میکروارگانیسم‌ها را تقویت می‌کنند و تمایل بالایی برای آهن فریک (Fe^{3+}) دارند (۳- ۱). ابتدا، در خارج از سلول سیدروفورها به آهن نامحلول یون (Fe^{3+}) متصل می‌شوند. متعاقبا، در غشای بیرونی کمپلکس‌های آهن (III) سیدوفور یا کلات آهن (iron chelate) توسط گیرنده‌های سیدوفور یا پروتئین‌های متصل‌شونده به سیدوفور شناسایی می‌شوند. در نهایت، این کمپلکس‌ها از طریق واسطه‌های انتقال آهن از غشاء عبور می‌کنند و به سیتوزول می‌رسند. در داخل سلول، آهن (III) به آهن محلول (Fe^{2+}) که برای میکروارگانیسم‌ها قابل دسترسی است احیا و به دنبال آن سیدروفورها آزاد می‌شوند (۳).

سیدروفورها با دیگر یون‌های فلزی مانند Al^{3+}،Ga^{3+}،Cr^{3+}،Pu^{3+}، Pu^{4+} و Zn^{2+} نیز می‌توانند کمپلکس ایجاد کنند (۴).

به‌دلیل کاربرد بالقوه سیدروفور در بخش‌های متنوعی از جمله اکولوژی، کشاورزی، زیست‌پالایی، ساخت بیوسنسور و پزشکی، به‌تازگی نگاه‌ها به سمت این متابولیت‌های ارزشمند جلب شده است. در اکولوژی میکروبی، سیدروفورها جوامع میکروبی را با افزایش رشد میکروارگانیسم‌های غیرقابل‌کشت تغییر می‌دهند. در کشاورزی سیدروفور نقش مهمی در جذب آهن برای گیاهان به‌خصوص در حضور سایر فلزات مانند نیکل و کادمیوم دارد (۵).

سیدروفور تولیدی باکتری‌های ساکن در ریزوسفر گیاه، در کنترل زیستی بیماری‌زاهای گیاهی و سرکوب بیماری‌های گیاهی نقش دارد (۶). در حوزه زیست‌پالایی، انواع مختلفی از سیدروفورها

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2025-12-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.1.5.5]

به‌عنوان عوامل کارآمد در سم‌زدایی از نمونه‌های آلوده به فلزات سنگین کاربرد دارند. در پزشکی، از سیدروفورها برای درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های عفونی و سرطان استفاده می‌شود (۳).

مقاومت آنتی‌بیوتیکی، تهدید بزرگی برای سلامت انسان است. افزایش عفونت به بیماری‌زاهای مقاوم در برابر چند دارو (MDR) با افزایش دوره‌های بستری و در نهایت افزایش مرگ و میر بیماران همراه است. راهکارهای جدید برای طراحی و تحویل داروهای آنتی‌بیوتیکی باعث ایجاد امید در مورد اثربخشی آنتی‌بیوتیک‌های محدود موجود می‌شود. یکی از این راهکارها ترکیب سیدروفورهای میکروبی کلاته‌کننده‌ی آهن با یک ماده آنتی‌بیوتیکی یا ضدمیکروبی برای تقویت جذب و قدرت ضدباکتریایی آن است (۷).

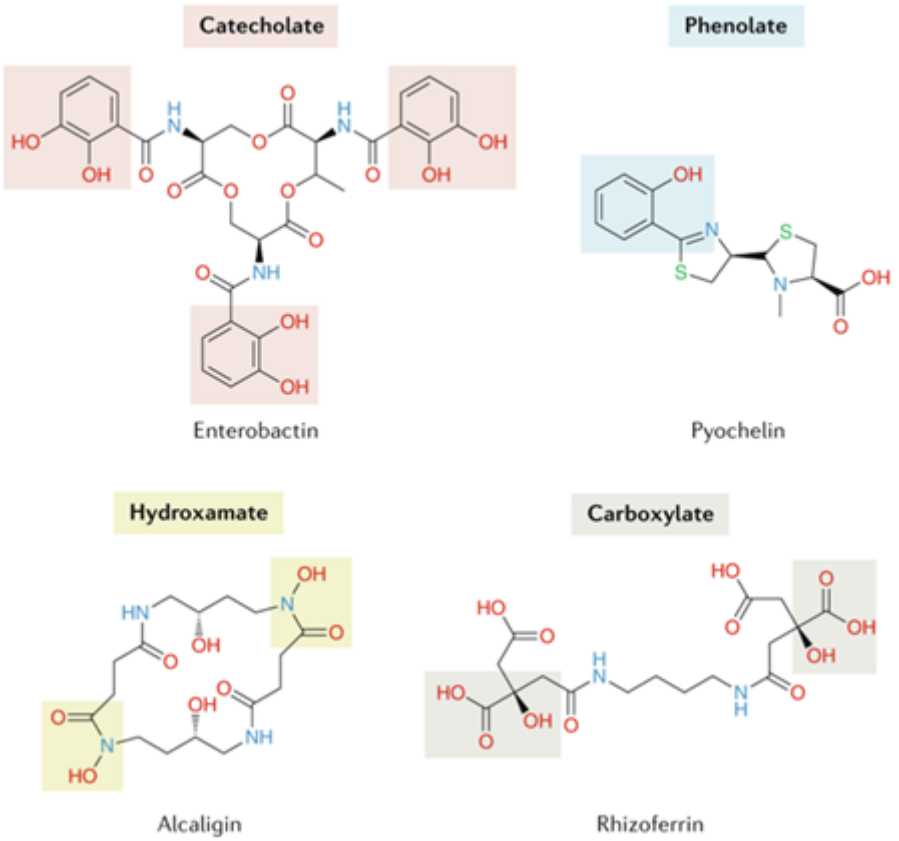
سیدروفورها همچنین در درمان عوارض بسیاری از بیماری‌ها مانند کم‌خونی داسی شکل، اضافه بار حاد و مزمن آهن، مسمومیت حاد با فلزات سنگین و مالاریا مؤثر هستند (۴).

ساختار سیدروفور

به‌طور کلی، سیدروفورها به آهن (III) تمایل بیشتری نسبت به آهن (II) دارند. یون Fe^{3+} یک اسید لوئیس قوی است که کمپلکس‌های محکمی با اهداکننده‌های جفت الکترون قوی تشکیل می‌دهد. سیدروفورها از گروه‌های اکسیژن با بار منفی به‌عنوان اهداکننده برای تشکیل کمپلکس محکم با آهن استفاده می‌کنند. بیشتر سیدروفورها دارای هندسه‌ی هشت‌وجهی هستند که آهن را در یک ساختار شش‌ضلعی ترمودینامیکی مناسب قرار می‌دهد. با وجود طیف گسترده‌ای از سیدروفورها، ساختار آنها شباهت‌های زیادی به هم دارد و از راهکارهای مشابهی برای اتصال به آهن (III) استفاده می‌کنند. سیدروفورها را می‌توان با توجه به قسمت‌هایی که به آهن متصل می‌شوند به سه گروه اصلی کاتکول‌ها، هیدروکسامات‌ها و کربوکسیلات‌ها تقسیم کرد (شکل ۱). با این‌حال، ممکن است برخی از سیدروفورها بیش از یک قسمت متصل‌شونده به آهن داشته باشند که آن‌ها را به‌عنوان نوع مختلط در نظر می‌گیرند (۱).

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2025-12-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.1.5.5]



شکل ۱- انواع ساختارهای متصل‌شونده به آهن در سیدروفورهای میکروبی شامل کاتکول‌ها، هیدروکسامات‌ها، کربوکسیلات‌ها و فنولات‌ها و یک مثال برای هر کدام (۸).

هیدروکسامات‌ها متداول‌ترین گروه سیدروفورها در طبیعت هستند. این سیدروفورها توسط میکروارگانیسم‌ها از جمله باکتری‌ها و قارچ‌ها تولید می‌شوند. اغلب سیدروفورهای هیدروکساماتی شامل سه گروه هیدروکسامات (C (= O) N- (OH)-R) هستند، که R یک اسید آمینه یا مشتقی از آن است. هر گروه هیدروکسامات دو مولکول اکسیژن دارد که یک لیگاند دو باندی جهت اتصال با آهن فراهم می‌کند. بنابراین، هر سیدروفور قادر به تشکیل یک کمپلکس هشت‌ضلعی هشت‌وجهی با Fe^{3+} است. هیدروکسامات‌ها در ثابت‌های اتصال در محدوده M^{-1} ۱۰^۲۲ تا ۱۰^۳۲ به آهن متصل می‌شوند. این اتصال محکم بین آهن فریک و سیدروفور از کمپلکس در برابر هیدرولیز و تخریب آنزیمی در محیط محافظت می‌کند. سیدروفور هیدروکساماتی با چند روش قابل تشخیص است. در ابتدا از روش

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2025-12-15]
[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.1.5.5]

اسپکتروفتومتری نیلند (Neilands) برای تشخیص سیدروفور نوع هیدروکسامات استفاده می‌شد. طیف‌سنجی جرمی یونش الکترواسپری (ESI-MS) به‌طور گسترده‌ای برای شناسایی ساختار سیدوفور هیدروکساماتی مورد استفاده قرار گرفته است. از روش اصلاح‌شده‌ی کروم آزورول S (O-CAS) نیز می‌توان برای تشخیص سیدوفور هیدروکساماتی استفاده کرد. یک روش دیگر که به‌طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد، شامل سنجش Csaky است که می‌تواند سیدوفورهای هیدروکساماتی مانند آئروباکتین *Escherichia coli* (*E. coli*) را تشخیص دهد (۲). یکی از انواع سیدروفورهای هیدروکساماتی دسفری اکسامین (desferrioxamine) یا DFO است که توسط گونه‌های *Streptomyces* تولید می‌شود (۱).

سیدروفورهای کاتکولاتی بیشتر توسط باکتری‌های خاصی تولید می‌شوند. هر گروه کاتکولات برای تشکیل یک کمپلکس هشت‌وجهی شش‌ضلعی، دو اتم اکسیژن را برای اتصال به آهن فراهم می‌کند. باکتری‌های خاصی مانند *E. coli*، *Salmonella typhimurium* و *Klebsiella pneumoniae* انتروکلین تولید می‌کنند که می‌تواند خیلی محکم به یون‌های آهن (Fe^{3+}) متصل شود ($K= 10^{52}\ M^{-1}$). این اتصال محکم بین انتروکلین و آهن می‌تواند حتی غلظت بسیار کم آهن در نمونه‌های محیطی را استخراج کند. سیدروفورهای کاتکولاتی را می‌توان با چندین روش شناسایی کرد. یکی از روش‌های گزارش‌شده برای تشخیص کاتکولات‌ها، اسپکتروفتومتری نیلند است. در این روش سیدروفور کاتکولاتی به $FeCl_3$ متصل و یک مجموعه شرابی رنگ را تولید می‌کند که حداکثر جذب را در ۴۹۵ نانومتر دارد. تجزیه و تحلیل کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) با تشخیص آرایه دیود (DAD) و سنجش طیف‌سنجی جرمی یونش الکترواسپری (ESI-MS) می‌تواند برای تشخیص سیدوفور کاتکولاتی استفاده شود. از روش O-CAS نیز می‌توان برای تشخیص این نوع سیدروفورها استفاده کرد (۲).

کربوکسیلات‌ها مشتقات اسید سیتریک هستند، به‌عنوان مثال می‌توان از

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2025-12-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.1.5.5]

استافیلوفرین A که توسط گونه‌های استافیلوکوکوس تولید می‌شود، نام برد. این نوع از سیدروفورها گروه‌های دهنده کربوکسیلات و هیدروکسیل را به نمایش می‌گذارند. کربوکسیلات‌ها در pH خنثی کارایی کمتری برای اتصال به آهن دارند. با این حال، سیدروفورهای کربوکسیلاتی در pH اسیدی مزیت بیشتری داشته و از کاتکولات‌ها و هیدروکسامات‌ها مؤثرتر هستند. بنابراین، این نوع از سیدروفور برای میکروب‌هایی که در محیط‌های اسیدی زندگی می‌کنند، مفید است (۱). سیدروفورهای کربوکسیلاتی را می‌توان با یک آزمایش اسپکتروفتومتری که در آن کمپلکس سیدروفور مس تشکیل می‌شود و حداکثر جذب بین ۱۹۰ تا ۲۸۰ نانومتر را بررسی می‌کند، شناسایی کرد. از روش O-CAS نیز می‌توان برای تشخیص سیدروفورهای کربوکسیلاتی استفاده کرد. استفاده از HPLC و MS نیز برای شناسایی ساختار سیدروفورهای کربوکسیلاتی کاربرد دارد (۲).

سیدروفورهای مختلط دارای دو یا چند گروه مختلف هستند. برخی از نمونه‌ها شامل یرسینیاباکتین که توسط *Yersina pestis* تولید می‌شود، دارای گروه‌های فنولات، تیازول، اگزازولین و کربوکسیلات است که در اتصال به آهن شرکت می‌کنند. پارابـاکتین که توسط *Paracoccus denitrificans* تولید می‌شود یک نوع سیدروفور مختلط است که دارای حلقه‌های اگزازولین و گروه های کاتکول است. باکتری *Pseudomonas fluorescent* سیدروفور مختلطی به نام پیورودین را تولید می‌کند که حاوی گروه‌های هیدروکساماتی و کاتکولاتی است (۱).

ژن‌های دخیل در بیوسنتز سیدروفور

بیوسنتز سیدروفور از پیش‌ماده‌هایی مانند سیترات، اسیدهای آمینه، دی‌هیدروکسی‌بنزوات و ان-۵، ان-۵، هیدروکسی‌اورنیتین (N5-acyl-N5-hydroxyornithine) آغاز می‌شود. سیدروفورها توسط آنزیم سنتاز سیتوپلاسمی غیرریبوزومی تولید و مونتاژ می‌شوند. در مطالعه‌ی گسترده‌ای که به‌تازگی انجام شده است، مشخص شد که اپران سیدروفور *Aspergillus fumigatus*

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2025-12-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.1.5.5]

حاوی ژن‌های *sidA*، *sidD*، *sidG*، *sidF*، *sidC* و *sidL* است. این ژن‌ها در نقاط مختلف کروموزوم‌های ۱، ۲ و ۳ قارچ قرار دارند. *sidC* و *sidL* روی کروموزوم ۱ و *sidA* بر روی کروموزوم ۲ و *sidD*، *sidG* و *sidF* روی کروموزوم ۳ قرار دارند. از بین تمام این ژن‌ها *sidC* در بین تمام گونه‌های قارچی حفظ شده است و *sidD* که در بین آسکومیست‌ها حفظ شده است به‌عنوان سنتتاز پپتید غیرریبوزومی (NRPS) شناخته می‌شوند. *sidC* برای بیوسنتز فری‌کروسین (FC) (ferricrocin) و هیدروکسی فری‌کروسین (HFC) (hydroxyferricrocin) مورد نیاز است. ژن *sidF* یک استیل ترانسفراز است که در بین تمام قارچ‌های تولیدکننده هیدروکسامات یافت می‌شود. همولوگ‌های این ژن در بین برخی از گونه‌های باکتریایی نیز وجود دارد. *sidG*، نیز یک استیل ترانسفراز و مسئول بیوسنتز تری‌استیل فوزارینین C (triacetylfusarinine C) (TAFC) است. *sidA* یک ال-اورنیتین-ان۵- مونوکسیژناز (L-ornithine N5-monooxygenase) را رمز می‌کند که اولین مرحله‌ی بیوسنتز سیدروفور را به عهده دارد. ژن *sidL* در *A. fumigatus* آنالوگ ژن *iucB* در *E. coli* است. نقص در *sidL* مانع ذخیره‌سازی هیدروکسی فریکروسین در کنیدی‌ها می‌شود، اندازه کنیدی‌ها را کاهش می‌دهد و موجب تاخیر در جوانه‌زنی می‌شود. در باکتری‌هایی از قبیل *E. coli*، *Y. pestis* و *P. aeruginosa* بیوسنتز سیدروفورهای مختلف مانند انتروکلین، یرسینیاباکتین و پیوکلین بیشتر از پیش‌ساز کوریزمات شروع می‌شود. در میان باکتری‌ها، *entB* به‌عنوان ژن بیوسنتز انتروباکتین شناخته شده است. حذف این ژن موجب از بین رفتن انتروباکتین و همچنین سالموکلین *E. coli* می‌شود. *iroB* ژن دیگری است که در بیوسنتز سالموکلین دخالت دارد. حذف این ژن تنها تولید سالموکلین (و نه انتروباکتین) را متوقف می‌کند. یکی دیگر از ژن‌های دخیل در سنتز انتروباکتین *entS* است که جهش در آن موجب تولید کمتر انتروباکتین نسبت به سویه‌های وحشی می‌شود. یرسینیاباکتین در *Y. pestis*، توسط مجموعه‌ای از پروتئین‌های YbtS، YbtE، HMWP1،

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2025-12-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.1.5.5]

HMWP2 و YbtU تولید می‌شود که پروتئین‌های HMWP1 و HMWP2 به ترتیب توسط ژن‌های *irp1* و *irp2* رمزگذاری می‌شوند (۸).

مسیر بیوسنتز سیدروفور

سیدروفورها به‌طور کلی از دو مسیر سنتز می‌شوند: یک مسیر وابسته به پپتید غیرریبوزومی(NRPS) و دیگری مستقل از NRPS است. بیوسنتز سیدروفور در *A. fumigatus* با هیدروکسیلاسیون اورنیتین توسط *sidA* آغاز می‌شود. اورنیتین هیدروکسیله توسط *sidF* استیله شده و یک هیدروموانولونیل_هیدروکسی اورنیتین (hydromevalonyl-hydroxyornithine) تشکیل می‌شود. در سنتتاز پپتید غیرریبوزومی، *sidD* هیدروموانولونیل-هیدروکسی اورنیتین را به فوزارینین C حلقوی(fusarinine C) تبدیل می‌کند که توسط *sidG* استیله و TAFC ایجاد می‌شود. برای بیوسنتز فری‌کروسین حلقه‌ای و هیدروکسی فری‌کروسین، هیدروکسی اورنیتین توسط استیل ترانسفراز *sidL* استیله می‌شود. سپس سه مولکول هیدروکسی اورنیتین استیله‌شده با یک سرین و دو رزیدو گلیسین توسط *sidC* جفت می‌شوند و تشکیل فری‌کروسین می‌دهند. در زمان تشکیل کنیدی‌ها، این FC هیدروکسیله و منجر به تولید هیدروکسی فری‌کروسین (HFC) می‌شود. حضور فاکتور رونویسی bZip که کاملا محافظت شده است و همچنین HapX برای بیوسنتز سیدروفور درون سلولی و خارج سلولی در *A. fumigatus* ضروری است. در *A. nidulans*، یک فاکتور رونویسی از نوع GATA نشان داده شد که نقش مهمی در سرکوب بیوسنتز سیدروفور دارد (۸).

سیستم جذب سیدروفور

سیستم‌های حمل و نقل سیدوفور در باکتری‌های گرم مثبت‌ها و گرم منفی کاملا متفاوت است. گرم مثبت‌ها از سیستم سیدروفور پرمه‌آز ATPآز (siderophore-permease(s)-ATPase) (SPA) به جای انتقال‌دهنده‌های غشای خارجی استفاده می‌کنند (۹). در مکانیسم جذب سیدروفور در باکتری‌های گرم مثبت انتقال‌دهنده‌های ABC که از سه جزء تشکیل شده‌اند، نقش دارند. یک

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2025-12-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.1.5.5]

لیپوپروتئین که پروتئین اتصال‌دهنده به سیدروفور (siderophore-binding protein) (SBPs) نام دارد و در سطح خارجی غشا موجود است همراه با یک یا دو پروتئین پرومه‌آز و یک ATPآز که انرژی لازم برای فرآیند انتقال را فراهم می‌کند سه جزء این مجموعه هستند. سیستم SPA باکتری‌های گرم مثبت کمپلکس آهن-سیدروفور را به واسطه پروتئین‌های متصل‌شونده به سیدروفور که در غشای سلولی تعبیه شده است وارد سلول می‌کند (۱۰).

در باکتری‌های گرم منفی گیرنده‌های غشای خارجی خاصی کمپلکس آهن-سیدروفور را شناسایی می‌کنند. ساختار کریستالی گیرنده‌های *FepA*، *FhuA* و *FecA* در *E. coli* و گیرنده‌های *FpvA* و *FptA* در *P. aeruginosa* به خاطر داشتن دومین‌های مشابه در ساختارکلی شبیه به هم هستند (۴).

گیرنده‌های غشای خارجی با انتقال فعال کمپلکس آهن-سیدروفور را توسط کمپلکس پروتئینی TonB، ExbB و ExbD به فضای پری‌پلاسمیک منتقل می‌کنند. پروتئین‌های کمپلکس TonB با انتقال نیروی محرکه‌ی پروتونی از غشای سیتوپلاسمی به غشای خارجی باعث انتقال فعال می‌شوند (۴). سرانجام، این کمپلکس توسط انتقال‌دهنده‌ی ABC مستقر در غشای داخلی به سیتوپلاسم منتقل می‌شود (۱). در قارچ‌های رشته‌ای و مخمرها، جذب سیدروفور از طریق انتقال‌دهنده‌های سیدروفور آهن (siderophore iron transporters) (SITs) که متعلق به یک زیرخانواده از سوپرخانواده پروتئین تسهیل‌کننده و برای قارچ‌ها منحصر به فرد است انجام می‌شود. این انتقال‌دهنده‌ها در پروکاریوت‌ها و سایر یوکاریوت‌ها وجود ندارد. SITها به‌عنوان هم‌ترابرهای پروتون عمل می‌کنند. انرژی انتقال فعال در این سیستم از گرادیان پتانسیل الکتروشیمیایی حاصل از پمپاژ یون‌ها در غشاء به جای ATP بدست می‌آید. سیستم SIT در فرمانرو قارچ‌ها متداول است و به‌طور کلی از آن محافظت می‌شود. این موضوع برای تولیدکنندگان سیدروفور (به‌عنوان مثال، *Aspergillus* spp) و غیرتولیدکننده‌ها (به‌عنوان مثال *Saccharomyces*

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2025-12-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.1.5.5]

cerevisiae و *Candida* spp) صدق می‌کند (۱۰).

هموستاز آهن در بدن انسان در طی عفونت

بدن انسان مکانیسم‌های دفاعی زیادی برای کاهش دسترسی عوامل بیماری‌زا به آهن دارد. صدمه به بافت ناشی از عفونت می‌تواند هموستاز آهن محلی را با افزایش زداینده‌های آهن و ماکروفاژهایی که آهن، هم و هموگلوبین را از هم جدا می‌کنند تغییر دهد. پروتئین ترانسفرین سرم (که به آن سروترانسفرین نیز گفته می‌شود) با گرفتن آهن آزاد، محیط باکتریواستاتیک ایجاد می‌کند. آنالوگ لاکتوفرین به‌طور گسترده‌ای در ترشحات بدن (شیر، بزاق و اشک)، گرانول‌های ثانویه سلول‌های چند هسته‌ای و در برخی از سلول‌های مجاری لوزالمعده وجود دارد. میل آن به آهن ۳۰۰ برابر بیشتر از ترانسفرین است و در شرایط اسیدی افزایش پیدا می‌کند. در هنگام التهاب هنگامی‌که با تجمع اسیدهای آلی، pH موضعی کاهش می‌یابد آهن از ترانسفرین به لاکتوفرین منتقل می‌شود. لاکتوفرین دارای فعالیت ضدمیکروبی ذاتی است به‌دلیل این که می‌تواند به لیپوپلی‌ساکارید دیواره متصل شده و با تشکیل کاتالیزور پراکسیداز و کاهش همزمان آهن در دسترس (فریک) موجب افزایش نفوذپذیری غشاء و لیز سلول شود. آهن همچنین ممکن است توسط سیدروفورهای پستانداران مانند کاتکول‌ها یا سیترات که به سیدروکالین (siderocalin) متصل است در بدن جابه‌جا شود. سیدروکالین در گرانول‌های نوتروفیل‌ها، ترشحات رحمی و به‌خصوص در هنگام عفونت باکتریایی به مقدار زیاد در سرم، جایی که در دفاع میزبان نقش دارد، یافت می‌شود. جذب آهن در روده کوچک توسط هپسیدین (یک هورمون الیگوپپتیدی که در کبد سنتز می‌شود) تنظیم می‌شود. تولید هپسیدین در طی عفونت و التهاب افزایش پیدا می‌کند و گزارش شده است که فعالیت ضدمیکروبی مستقیم دارد. آهن متصل‌به هپسیدین که توسط فروپورتین به سلول‌ها منتقل می‌شود، ماکروفاژها، سلول‌های کبدی و انتروسیت‌ها را قادر می‌سازد آهن را حفظ کنند. در غیر این‌صورت آهن در جریان خون آزاد و از دسترس این سلول‌ها خارج می‌شود (۱۱).

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2025-12-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.1.5.5]

کاربردهای سیدروفور

آنتی‌بیوتیک

از آنجایی‌که همه سلول‌های زنده به آهن نیاز دارند، برخی از میکروارگانیسم‌ها برای به دست آوردن یک مزیت رشد رقابتی، گیرنده‌هایی را برای شناسایی و حمل کمپلکس‌های سیدروفور-آهن تولید شده توسط گونه‌های دیگر ایجاد کرده‌اند. برای مقابله با این دزدهای سیدروفور، میکروارگانیسم‌ها ترکیبات سیدروفوری متصل به یک ماده کشنده با نام سیدرومایسین (sideromycins) را تولید می‌کنند که از یک کلاته‌کننده‌ی اصلاح‌شده که با اتصال کووالانسی به یک مولکول شبه دارو در ارتباط است، تشکیل شده است. این کمپلکس به‌عنوان یک اسب تروا فعالیت می‌کند. یک سیدرومایسین از طریق مسیر جذب سیدروفور موجب انتقال محموله دارویی به سلول رقیب و در نهایت مرگ آن می‌شود (۱۲).

سه راهکار اساسی برای دور کردن آهن که نیاز اصلی برای رشد باکتری‌ها است، تدوین شده است. ۱) راهکار اسب تروا (TrojanHorse) که از سیستم‌های جذب آهن میکروبی برای ارائه عوامل ضدمیکروبی به داخل سلول‌ها استفاده می‌شود. ۲) استفاده از رقیب (آنتاگونیست) آهن و کلاته‌کننده‌های آهن برای کاهش آهن در دسترس و ۳) استفاده از ترکیبات شیمیایی برای مهار مراحل آنزیمی متابولیسم آهن میکروبی. مهمترین مزیت هدف قرار دادن بیوسنتز سیدروفور میکروبی یا سیستم‌های دستیابی به آهن این است که از سازگاری باکتریایی به داروها ممانعت کند و از طرفی بر سلول‌های آلوده‌ی انسانی یا حیوانی بدون تأثیر باشد (۱۴).

آلبومایسین‌ها (albomycins)، فریمیایسین‌ها (ferrimycins)، دانومایسین‌ها (danomycins) و سالمیسین‌ها (salmycins) که به‌طور عمده از *Streptomyces* و سایر Actinomycetesها جدا می‌شوند نمونه‌هایی از سیدروفورهای آنتی‌بیوتیکی طبیعی هستند. آلبومایسین از یک پپتیدتریس و آنالوگ نوکلئوزیدی تریوریبوسیل پیریمیدین که توسط رابط سرین به هم متصل شده‌اند تشکیل شده

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2025-12-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.1.5.5]

است. آلبومایسین رشد باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی را مهار می‌کند. بخش پپتید تریس از نظر ساختاری شبیه به سیدروفور قارچی است و توسط گیرنده FhuA و پروتئین متصل به آن FhuD شناخته می‌شود. به محض اتصال به FhuD، آلبومایسین توسط ناقل ABC و به‌طور فعال به داخل سلول انتقال داده می‌شود. در داخل سلول فعالیت آنزیمی سرین پروتئاز موجب آزاد شدن بخش سمی تریوریبوسیل پیریمیدین می‌شود که در نهایت با مهار آمینوآسیل tRNA سنتتاز مانع از سنتز پروتئین و مهار سلول می‌شود. فریمایسین از فری‌اکسامین B و یک گروه فعال آنتی‌بیوتیکی تشکیل شده و علیه باکتری‌های گرم مثبت به‌خصوص *Staphylococcus aureus* و *Bacillus* spp فعالیت می‌کند. داینومایسین و سالمومایسین از تریشی‌دوروکسامات دانوکسی‌آمین (danoxamine trishydroxamate) (بخش سیدروفوری) و یک بخش آمینوگلیکوزیدی تشکیل شده است. این ترکیبات از سنتز پروتئین در باکتری‌های گرم مثبت به‌خصوص در *Staphylococci* و *Streptococci* ممانعت به عمل می‌آورند (۶).

در مدل‌های سنتزی کمپلکس‌های سیدروفور-دارو از سیدروفورهای طبیعی کلاته‌کننده‌ی آهن فریک استفاده می‌شود. اتصال آنتی‌بیوتیک به سیدروفور نفوذپذیری را بهبود می‌بخشد و در نتیجه فعالیت ضدمیکروبی افزایش پیدا می‌کند. این مدل‌های مصنوعی در مکانیسم‌های رایج مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی مانند نفوذپذیری غشا خارجی، غیرفعال کردن آنزیمی، مکانیسم‌های انتشار به خارج و یا انتشار مسدودشده مؤثر هستند. در سیدروفورهای سنتزی رایج‌ترین ترکیبات متصل به قسمت اصلی، هیدروکسامات، کاتکولات و یا ترکیبات مختلط هیدروکسامات-کاتکولات هستند (۴).

Cefiderocol (S-649266) یک داروی جدید سفالوسپورین متصل به سیدروفور است که فعالیت گسترده‌ای در مقابل طیف وسیعی از باسیل‌های هوازی گرم منفی که مقاومت چندگانه به دارو دارند نشان می‌دهد (۱۵). قدرت ضدباکتری این دارو در مقایسه با سفالوسپورین نسل سوم و

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2025-12-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.1.5.5]

چهارم مانند ceftazidime و cefepime تقویت شده است. تفاوت مهمی که cefiderocol در ساختار شیمیایی خود دارد و قدرت سفالوسپورین را افزایش می‌دهد وجود یک گروه کلات کاتکول آهن است که از سیستم انتقال آهن فریک بیماری‌زاهای گرم منفی استفاده کرده و به این طریق حساسیت و قدرت کشندگی دارو را در مقابل سویه‌های بیماری‌زای گرم منفی مقاوم به آنتی‌بیوتیک مانند *Pseudomonas aeruginosa*، *Burkholderia cepacia*، *Acinetobacter baumanniit* و *Enterobacteriaceae* افزایش می‌دهد (۷).

کمپلکس‌های سیدروفور- فلز غیرآهنی نیز به‌عنوان اسب‌های تروا بالقوه مورد بررسی قرار گرفته‌اند. استفاده از کمپلکس‌های اسکاندیوم و ایندیوم انتروباکتین برای مهار رشد *E. coli* گزارش شده است. استفاده از سیدروفور DFO برای انتقال گالیم به جای آهن به درون *P. aeruginosa* نیز گزارش شده است. اگرچه کمپلکس DFO-Ga3 رشد میکروارگانیسم را مهار کرد، DFO به تنهایی و حتی در غلظت‌های بالا چنین تأثیری نداشت. در مقایسه با آنتی‌بیوتیک جنتامایسین، کمپلکس DFO-Ga3، مؤثرتر بود (۱۲).

توانایی باکتری‌ها در جذب کمپلکس سیدروفور-آهن به رسپتورهای غشای خارجی، پروتئین‌های پری‌پلاسمیک، کمپلکس TonB و ترانسفراز نوع ABC وابسته است (۴). باکتری *E. coli* و سایر *Enterobacteriaceae* می‌توانند از طریق از دست دادن پروتئین انتقال انرژی TonB یا گیرنده‌های کاتکولات Cir و Fiu، که ترجیحاً کاتکولات مونومریک را منتقل می‌کنند، در برابر هر یک از ترکیبات متصل به لیگاند کاتکول یا ایزوسترهای کاتکول مقاوم شوند. به‌طور مشابه، از دست دادن گیرنده‌های کاتکولات PiuA، PiuD و PirA یا TonB در *P. aeruginosa* منجر به افزایش حداقل غلظت بازدارندگی (MIC) در برابر آنتی‌بیوتیک‌های متصل به سیدروفور می‌شود (۱۱).

ضدقارچ

افزایش مقاومت گونه‌های *Candida* و به‌تازگی گونه‌های *Aspergillus* نسبت به داروهای ضدقارچی موجود، همراه با نبود داروهای ضدقارچی جدید موجب توجه به

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2025-12-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.1.5.5]

داروهای سیدروفوری متصل به عوامل ضدقارچ شده است. عوامل ضدقارچی مورد استفاده در درمان عفونت‌های قارچی انسان، ارگسترول (آزول‌ها، پلی‌اینها، و آلیل آمین‌ها) را که در غشای سلولی قارچ یافت می‌شود و یا تشکیل اتصال متقاطع β-گلوکان دیواره سلولی (اکینوکاندین‌ها) را هدف قرار می‌دهند.

تاکنون، توسعه ترکیبات دارویی سیدروفور کونژوگه با ضدقارچ به سنتز فریکروم (ferrichrome) با ۵- فلورواوریدین (5-fluorouridine) و چندین ماده‌ی هم نوع آن محدود شده است. اگرچه در حال حاضر هیچ یک از این ترکیبات به‌عنوان داروهای ضدقارچ به‌صورت بالینی مورد استفاده قرار نمی‌گیرد اما پژوهشگران توانستند تأثیر آن را اثبات کنند. برخلاف باکتری‌ها، قارچ‌ها از نظر متابولیکی شبیه سلول‌های انسانی هستند. بنابراین، اهدافی که علیه بیماری‌زاهای قارچی وجود دارد بسیار محدود است. خوشبختانه، از آنجایی‌که قارچ‌ها (مانند باکتری‌ها) از سیدروفورها به‌عنوان یک وسیله اصلی برای دستیابی به آهن استفاده می‌کنند، بنابراین داروهای کونژوگه سیدروفور-ضدقارچ می‌توانند وسیله‌ای احتمالی برای مهار این عوامل بیماری‌زا باشند. در حالی‌که اکثر قارچ‌ها قادر به سنتز سیدروفورها (به‌طور عمده از نوع هیدروکسامات) هستند اما استثناهایی هم وجود دارد که از میان آن‌ها می‌توان به *C. albicans*، *C. glabrata* و *Cryptococcus neoformans* اشاره کرد. خوشبختانه، به نظر می‌رسد که به‌طور تقریبی همه قارچ‌ها طیف گسترده‌ای از سیدوفورها را می‌پذیرند.

در قارچ‌ها نیز مانند باکتری‌ها سیدروفورهای مختلف حالت‌های مختلفی از انتشار و تجمع دارند. به‌عنوان مثال، در *S. cerevisiae*، فری‌کروم‌ها (ferrichromes) در سیتوپلاسم تجمع می‌کنند در حالی‌که به نظر می‌رسد فری اکسامین B (ferrioxamine B) در واکوئل جمع می‌شود. بنابراین، اهداف دارویی و طریقه انتقال دارو باید متناسب با عملکرد سیدروفور تنظیم شود. در نهایت توجه به این نکته ضروری است که قارچ‌ها در شرایط کمبود آهن مانند زمان عفونت می‌توانند از مکانیسم‌های دیگری مانند

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2025-12-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.1.5.5]

جذب آهن از فریتین، هِم و ترانسفرین استفاده کنند (۱۰).

ممانعت از آسیب‌های اکسیداتیو

رادیکال‌های پراکسید هیدروژن و سوپراکسید می‌توانند آغازکننده واکنش‌های فنتون و تولید رادیکال‌های مخرب هیدروکسیل باشند. آهن (II) کاتالیزور واکنش‌های فنتون است. این واکنش شیمایی می‌تواند موجب آسیب ریپرفیوژن (برقراری مجدد خون‌رسانی) به اندام‌هایی که خون کافی به آن‌ها نرسیده شود. دسفری‌اکسامین و برخی از آنالوگ‌های سنتزی سیدروفور مانند اسپرمتاکسین (spermetaxin) و اسپرمتاکسول (spermetaxin) قادر به مهار این نوع آسیب اکسیداتیو هستند. کربوکسی‌مایکوباکتین (carboxymycobactins) که از *Mycobacterium tuberculosis* به دست می‌آید، می‌تواند به‌عنوان مهارکننده آسیب ناشی از برقراری مجدد خون‌رسانی به قلب عمل کند (۱۶).

درمان سرطان

آهن یک ماده مغذی حیاتی برای همه سلول‌ها است. در یوکاریوت‌ها، فعالیت ریبونوکلئوتید ردوکتاز برای تقسیم سلولی ضروری است. فعالیت این آنزیم وابستگی زیادی به آهن دارد. در شرایط کمبود آهن، سلول‌ها نمی‌توانند در چرخه سلولی از فاز G1 به فاز S بروند. سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های طبیعی نیاز بیشتری به آهن دارند زیرا با سرعت بیشتری تکثیر می‌شوند. با توجه به نقش آهن در تکثیر سلولی، کلاته‌کننده‌های آهن مانند سیدروفورها از جمله عواملی هستند که ممکن است برای درمان سرطان مفید باشند (۱۷-۱۸). تشکیل گونه‌های اکسیژن فعال به‌ویژه رادیکال‌های هیدروژن که طی واکنش‌های فنتون ایجاد می‌شود باعث جهش و آسیب‌های جدی به سلول می‌شود. به همین دلیل مقادیر بالای آهن خارج سلولی یک فاکتور خطر در گسترش سرطان محسوب می‌شود (۱۹-۲۰).

کلاته‌کننده‌های آهن در اصل برای جمع‌کردن اضافه بار آهن طراحی شده‌اند اما به‌عنوان مانع برای پیشروی تومور نیز می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند. دسفری‌اکسامین B یا deferoxamine (DFO) اولین کلاته‌کننده‌ی آهن است که

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2025-12-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.1.5.5]

به‌عنوان داروی ضد سرطان مورد استفاده قرار گرفت. مطالعات بی‌شماری فعالیت ضدتکثیری آن را در برابر انواع مختلف تومور نشان داده است (۲۱). این دارو قدرت جذب ضعیفی دارد (بیشتر آبدوست است تا چربی‌دوست) و با توجه به نیمه‌عمر کوتاه و متابولیسم سریع آن، باید به‌صورت تزریق زیرجلدی مورد استفاده قرار گیرد. در اوایل سال ۱۹۸۸ مشخص شد که اثرات ضد توموری DFO بر سلول‌های نوروبلاستوما انسانی به احتمال زیاد از طریق محرومیت سلول‌ها از آهن اتفاق می‌افتد. نتایج حاصل از آزمایش‌های بالینی DFO به‌عنوان یک عامل ضد سرطان متنوع است (۲۲).

دفری‌پرون (deferiprone) اولین داروی کلاته‌کننده‌ی آهن به‌صورت خوراکی بود که به‌صورت بالینی مورد استفاده قرار گرفت. این دارو نیز مانند DFO در شرایط آزمایشگاهی بر روی رده‌های سلولی نوروبلاستوما، سلول‌های سرطانی کبد، سرطان دهانه‌ی رحم و سرطان خون اثرات ضدتکثیری داشت. متاسفانه، اثرات ضدتوموری این دارو در داخل بدن به اندازه‌ی شرایط آزمایشگاهی نبود. همچنین اثرات جانبی زیادی داشت که موجب شد که تحقیقات بیشتر در مورد این دارو محدود شود (۲۲). دفراسیروکس (DFX) deferasirox یک عامل کلاته‌کننده‌ی آهن است که به‌صورت خوراکی تجویز می‌شود. این دارو که برای درمان اضافه بار آهن مزمن در نتیجه انتقال خون در بیماران بالاتر از ۲ سال استفاده می شود در سال ۲۰۰۵ توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) و در سال ۲۰۰۶ توسط آژانس داروهای اروپا (EMA) تأیید شد. DFX یک مولکول به‌طور نسبی لیپوفیلی است (log P = 3.52). این دارو طبق سیستم طبقه‌بندی دارویی زیستی (Biopharmaceutics Classification System) به‌عنوان داروی کلاس II طبقه‌بندی می‌شود که حلالیت آبی کم (۰/۰۳۸ میلی‌گرم در میلی‌لیتر در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد) و جذب بالایی در روده دارد (۲۳). پتانسیل این دارو به‌عنوان یک ماده سیتوتوکسیک مورد بررسی قرار گرفته است (۲۱). پس از تجویز DFX به رده‌های سلولی سرطان لوزالمعده کاهش

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2025-12-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.1.5.5]

قابل‌توجهی در توانایی مهاجرتی و تهاجمی این سلول‌ها مشاهده شد. این اولین گزارش از توانایی DFX در سرکوب تکثیر تومور است (۲۴).

تشخیص عوامل بیماری‌زا

سیدروفور یک نشانگر بالقوه برای تشخیص عوامل بیماری‌زا است. به‌تازگی، چندین راهکار برای تشخیص عوامل بیماری‌زای میکروبی با استفاده از سیدروفورها گزارش شده است. این روش‌ها بر عدم تحرک سیدوفور و تمایل بالای سیدروفورها برای اتصال به گیرنده‌های سطح سلول باکتریایی که سیدروفورها را به رسمیت می‌شناسند و جذب آهن را تسهیل می‌کنند، تکیه دارند. گیرنده‌های برجسته سیدروفورها شامل FepA (گیرنده انتروباکتین) و FhuA (گیرنده فری‌کروم) در *E. coli* و FpvA (گیرنده پیورودین) در *P. aeruginosa* هستند. جهش در این گیرنده‌ها از اتصال سیدروفور جلوگیری می‌کند. یک مثال اثبات شده از تشخیص یک بیماری‌زا بر اساس سیدروفور توسط Doorneweerd و همکاران در سال ۲۰۱۰ معرفی شده است (۲۵). اساس این کار بر پایه‌ی تمبر پلی‌دی‌متیل سیلوکسان (polydimethylsiloxane) (PDMS) و تثبیت پیوروردین بر روی تراشه‌های شیشه‌ای طلاکاری شده برای اتصال به بیماری‌زای انسانی *P. aeruginosa* است. FpvA یک پروتئین غشایی خارجی از *P. aeruginosa* است که به پیوردین متصل می‌شود. در این آزمایش تراشه‌ها در معرض محلول *P. aeruginosa* که با یک رنگ فلورسنت تجاری در دسترس به نام DiO (3, 30- dioctadecyloxacarbocyanine perchlorate) نشانه‌گذاری شده بود، قرار می‌گیرند و الگوی انتشار حاصل از آن با استفاده از میکروسکوپ فلورسانس تجسم می‌شود. این رنگ قابلیت اتصال به غشای سلولی را دارد (۳).

به‌عنوان واکسن

در فرآیندی موسوم به ایمنی تغذیه‌ای، میزبان با محدودکردن دسترسی به فلزات اساسی از جمله آهن به عفونت میکروبی و التهاب پاسخ می‌دهد. Ent یک سیدروفور است که توسط انتروباکتریاسه‌های بیماری‌زا تولید می‌شود. برای جلوگیری از

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2025-12-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.1.5.5]

به‌دست‌آوردن آهن توسط Ent، سلول‌های اپیتلیال و نوتروفیل‌ها پروتئین دفاعی به نام لیپوکالین-۲ (LCN2) را ترشح می‌کنند. این پروتئین جذب آهن با واسطه سیدوفور را با گرفتن Ent در محیط خارج از سلول مهار می‌کند. LCN2 نقش مهمی در جلوگیری از عفونت کشنده‌ای که این میکروارگانیسم‌ها می‌توانند ایجاد کنند دارد. بعضی از بیماری‌زاهای گرم منفی با تولید سیدروفورهای مخفی از دست LCN2 فرار کنند. گروهی از پژوهشگران با ترکیب سیدروفور طبیعی سالمونلا با یک پروتئین حامل ایمونوژن در موش‌ها پاسخ آنتی‌بادی علیه سیدروفورها را القا کردند. با آلوده‌سازی این موش‌ها به سالمونلا کلونیزاسیون کمتر سالمونلا و انتشار سیستماتیک کمتری از بیماری‌زا مشاهده شد. همچنین گسترش بیشتری از Lactobacilliها که ارگانیسم‌های مفیدی هستند مشاهده شد (۲۶).

تولید صنعتی سیدروفور

گونه‌های جنس *Streptomyces* برای تولید چندین سیدروفور شناخته شده هستند. بیش از ۱۰ گونه مجزا از *Streptomyces*ها قادرند سیدروفورهایی مانند DFO نوع B، E و G را تولید کنند. دسفرال (Desferal) نام تجاری DFO (B) است که توسط *S. pilosus* تولید و به‌عنوان دارویی برای بیماران مبتلا به مسمومیت آهن تجویز می‌شود. مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که دسفری‌اکسامین B می‌تواند موجب تخلیه آهن داخل سلول انگل شود. از این روش برای درمان عفونت *Plasmodium falciparum* استفاده شده است (۶).

این دارو کاربردهای دیگری مانند تصویربرداری مبتنی‌بر رادیومتری، سنجش فلز و پاکسازی فلز، بازدارنده‌ی فرآیندهای وابسته به فلزات مانند غیرفعال کردن متالوپروتئین‌ها و ایجاد فقر آهن به‌عنوان آنتی‌بیوتیک و تحویل سایر آنتی‌بیوتیک‌ها به داخل سلول‌های باکتریایی نیز دارد (۲۷).

استفاده از DFO اشکالاتی نیز دارد. جذب آن در دستگاه گوارش بسیار ضعیف است، بنابراین نمی‌تواند به‌صورت خوراکی تجویز شود. در عوض، به‌دلیل عمر کوتاه در پلاسما (۲۰ دقیقه) از طریق تزریق زیرجلدی در دوره‌های طولانی و منظم

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2025-12-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.1.5.5]

تجویز می‌شود. یکی دیگر از سیدروفورهایی که برای درمان اضافه بار آهن پیشنهاد می‌شود، دسفری‌تیتوسین (DFT) است که توسط باکتری *S. antibioticus* تولید می‌شود. مزیت DFT این است که از نظر خوراکی فعال و از DFO کارآمدتر است. با این‌حال، استفاده از آن محدود است زیرا سمیت کلیوی شدیدی از خود نشان داده است (۱). *S. coelicolor* یکی از گونه‌های شناخته‌شده *Streptomyces* است که توانایی تولید desferrioxamine E و G و همچنین کلی باکتین و کلی‌سین را دارد (۶).

استفاده از سیدروفورها در تجزیه و پالایش زیستی

با استفاده از ارگانیسم‌ها برای پاکسازی مناطق آلوده مانند خاک، آب و اقیانوس‌ها زیست‌پالایی میکروبی می‌گویند (۲۸). فلزات نقش مهمی در توسعه تمدن‌های انسانی ایفا می‌کنند، اما صنایع تولیدکننده، استفاده از فاضلاب، نیروگاه‌های هسته‌ای و معادن منجر به آلودگی‌های فلزی شده است. سیدروفورها در محلول‌سازی و افزایش تحرک طیف گسترده‌ای از فلزات مانند کادمیوم، مس، نیکل، سرب، روی، توریوم و اورانیوم مؤثر هستند. این توانایی سیدروفورها به‌طور عمده به ویژگی‌های لیگاند آن‌ها بستگی دارد، که به وسیله آن سیدروفورها می‌توانند یک میل یا گرایش قوی برای یک فلز خاص به غیر از آهن داشته باشند و کمپلکس سیدروفور-فلز پایدار و ثابتی ایجاد کنند (۲۹). معادن مکان‌های ایده آلی برای جداسازی سویه‌هایی هستند که پتانسیل تبدیل فلزات را دارند. به‌طور مثال معدن مس لوبین مورد مطالعه قرار گرفت و باکتری‌هایی از جنس‌های مختلف که مقاومت چندگانه به مس، آرسنیک، نیکل و روی داشتند به‌دست آمد (۲۷).

آزادشدن هیدروکربن از منابع نفتی در اکوسیستم‌های دریایی یکی از خطرات بزرگ زیست‌محیطی است. سیدروفورهایی که توسط میکروارگانیسم‌های آبی تولید می شوند، نقش مهمی در جذب مجدد هیدروکربن‌های نفتی ایفا می‌کنند. *Marinobacter hydrocarbonoclasticus* که قادر به تجزیه هیدروکربن های نفتی است

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2025-12-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.1.5.5]

سیدروفوری بنام پتروباکتین می‌سازد که می‌توان از آن در بازیافت سوخت هسته‌ای و زیست‌پالایی زباله‌های رادیواکتیوی نیز استفاده کرد. آلاینده‌های زیادی در صنایع کاغذ طی فرآیند سفیدکردن خمیر کاغذ در هوا و فاضلاب منتشر می‌شوند. براساس پژوهش‌های انجام شده، سیدروفورها می‌توانند به‌طور مؤثر هفتاد درصد از مواد شیمیایی مورد نیاز برای تصفیه خمیر کاغذ را کاهش دهند (۱۰).

استفاده از سیدروفورها در صنایع غذایی

اکسیداسیون لیپیدها در مواد غذایی یک مشکل جدی است که باعث از بین رفتن کیفیت مواد غذایی می‌شود و خطر ابتلا به بیماری‌هایی از جمله سرطان را افزایش می‌دهد. از آنجایی‌که آهن یکی از کاتالیزورهای اصلی در اکسیداسیون لیپیدها است بنابراین در صنایع غذایی از کلاته‌کننده‌هایی مانند اتیلن‌دی‌آمین تترااستیک اسید (EDTA) برای جلوگیری از اکسیداسیون لیپیدها استفاده می‌شود (۳۰). این کلاته‌کننده یک ماده شیمیایی است و پژوهشگران به دنبال منابع طبیعی جایگزین برای آن هستند. اطلاعات کمی در مورد چگونگی استفاده از سیدروفورها در صنایع غذایی وجود دارد. یکی از گزارش‌های در دسترس تولید سیدروفور دفری‌فریکریزین (deferriferrichrysin) از *Aspergillus oryzae* است که باعث کاهش اکسیداسیون در محصولات غذایی می‌شود. پژوهشگران با بهینه‌سازی محیط و شرایط کشت تولید دفری‌فرکریزین را به ۲/۸ گرم در لیتر رسانده‌اند. این سیدروفور در شرایط دمایی مختلف پایدار بود و فعالیت آنتی‌اکسیدانی خوبی نشان داد. تولید، خالص‌سازی و توصیف یک نوع سیدروفور کاتکولاتی (۲،۳-دی هیدروکسی بنزوئیک اسید) از *Bacillus*های پروبیوتیک که در صنایع غذایی استفاده می‌شوند، گزارش شده است (۲۹).

سیدروفورها و کشاورزی

باکتری‌هایی که بر روی ریشه‌های گیاه زندگی می‌کنند و قادر به تقویت وضعیت مواد مغذی گیاهان میزبان هستند به‌عنوان باکتری‌های محرک رشد گیاه یا PGPB (plant growth promoting bacteria) نامیده می‌شوند. باکتری‌های محرک رشد که به‌طور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2025-12-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.1.5.5]

گرفته‌اند شامل گونه‌هایی از جنس *Bacillus*، *Pseudomonas*، *Streptomyces*، *Stenotrophomonas*، *Burkholderia* و *Arthrobacter* هستند (۳۱). این باکتری‌ها به‌عنوان عوامل زیستی مؤثر برای تقویت رشد گیاه و کنترل بیماری‌های گیاهی گزارش شده‌اند (۳۲). سیدروفورهای تولیدشده توسط این باکتری‌ها توسط اکثر گیاهان جذب شده و آن‌ها را تقویت می‌کند. تأثیر مثبت *Streptomyces*های تولیدکننده سیدروفور بر رشد نعناء فلفلی (۳۳)، گوجه فرنگی (۳۴)، فلفل دلمه‌ای (۳۵) و چغندر قند (۳۶) گزارش شده است. کمپلکس سیدروفور-آهن ممکن است برای میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا و رقیب قابل جذب نباشد و از این رو ممکن است موجب کاهش بیماری‌های گیاهی شود (۳۷-۳۸).

کمبود آهن از طریق مسدودکردن فرآیندهای کلیدی مانند سنتز اسید نوکلئیک و اسپورسازی موجب مهار رشد عوامل بیماری‌زا می‌شود. به‌طور مثال سیدروفورهای تولید شده توسط *Pseudomonas* در سرکوب پوسیدگی پیتیومی ریشه گندم مؤثر است. به‌طور مشابه پیووردین تولیدشده توسط این باکتری‌ها از فعالیت *Fusarium oxysporum* که موجب پژمردگی سیب زمینی می‌شود نیز ممانعت می‌کند (۳۹).

نتیجه‌گیری

مقاومت‌های دارویی، بروز انواع سرطان‌ها و بیماری‌های نوظهور ضرورت تولید و معرفی داروهای جدید و افزایش اثربخشی داروهای موجود را آشکار می‌سازد. با توجه به مطالعات انجام‌شده به نظر می‌رسد سیدروفورها به‌علت تنوع در ساختار و عملکرد گزینه‌های پژوهشی جذابی برای طراحان دارو و داروسازان، متخصصان بیوتکنولوژی، سلولی مولکولی و میکروبیولوژی هستند. از آنجایی‌که این متابولیت‌ها طبیعی هستند برخی از چالش‌ها و ایرادهای داروهای شیمیایی را ندارند. تنوع بسیار زیاد در دنیای کمتر شناخته‌شده‌ی میکروارگانیسم‌ها به‌عنوان منابع تولید سیدروفور، پیشرفت قابل‌قبول صنایع تخمیری در تولید دارو از میکروارگانیسم‌ها و اطمینان از وجود دانش

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2025-12-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.1.5.5]

شیمی و سلولی لازم برای درک سازوکارهای دخیل در برهمکنش سیدروفور با سلول و مجموعه سیدروفور- دارو و سلول زمینه بسیار روشن و امیدبخشی را برای تولید داروهای سیدروفوری جدید فراهم کرده است.

فهرست منابع

References

1. Albelda-Berenguer M., Monachon M. and Joseph, E. (2019). Siderophores: From natural roles to potential applications. Advances in Applied Microbiology.106:193-225.

2. Saha M., Sarkar S., Sarkar B., Sharma B.K., Bhattacharjee S. and Tribedi P. (2016). Microbial siderophores and their potential applications: a review. Environmental Science and Pollution Research. 5:3984–3999.

3. Nosrati R., Dehghani S., Karimi B., Yousefi M., Taghdisi S. M., Abnous K., Alibolandi M. and Ramezani M. (2018). Siderophore-based biosensors and nanosensors; new approach on the development of diagnostic systems. Biosensors and Bioelectronics. 117: 1–14.

4. Górska A., Sloderbach A. and Marszałł M. P. (2014). Siderophore-drug complexes: Potential medicinal applications of the "Trojan horse" strategy. Trends in Pharmacological Sciences. 9:442–449.

5. Shukla A.K. (2019). Ecology and diversity of plant growth promoting rhizobacteria in agricultural landscape. In PGPR Amelioration in Sustainable Agriculture. Elsevier Inc.1-15.

6. Wang W., Qiu Z., Tan H. and Cao L. (2014). Siderophore production by actinobacteria. BioMetals. 4:623–631.

7. Negash K.H., Norris J.K.S. and Hodgkinson J.T. (2019). Siderophore-antibiotic conjugate design: New drugs for bad bugs? Molecules. 18:1-16.

8. Kramer J., Özkaya Ö. and Kümmerli R. (2020). Bacterial siderophores in community and host interactions. Nature Reviews Microbiology. 18:152–163.

9. Khan A., Singh P. and Srivastava A. (2018). Synthesis, nature and utility of universal iron chelator – Siderophore: A review. Microbiological Researc. 212-213:103–111.

10. Dhusia K., Bajpai A. and Ramteke P.W. (2018). Overcoming antibiotic resistance: Is siderophore Trojan horse conjugation an answer to evolving resistance in microbial pathogens? Journal of Controlled Release. 269: 63–87.

11. Gumienna-Kontecka E. and Carver P.L. (2019). Building a Trojan Horse: siderophore-drug conjugates for the treatment of infectious diseases. Metal Ions in Life Sciences. 19: 181–202.

12. Page M.G.P. (2019). The role of iron and siderophores in infection, and the development of siderophore antibiotics. Clinical Infectious Diseases. 69:S529–S537.

13. Ji C., Juárez-Hernández R.E. and Miller M.J. (2012). Exploiting bacterial iron acquisition: Siderophore conjugates. Future Medicinal Chemistry. 3: 297–313.

14. C.C.R. de Carvalho C., P.C. Marques M. and Fernandes P. (2011). Recent achievements on siderophore production and application. Recent Patents on Biotechnology. 3: 183–198.

15. Simner P.J. and Patel R. (2020). 1 Cefiderocol antimicrobial susceptibility testing considerations: the achilles heel of the trojan horse?. Journal of clinical Microbiology. JCM.00951-20.

16. Miller M.J., Zhu H., Xu Y., Wu C., Walz A.J., Vergne A., Roosenberg J.M., Moraski G., Minnick A.A., McKee-Dolence J., Hu J., Fennell K., Kurt Dolence E., Dong L., Franzblau S., Malouin F. and Möllmann U. (2009). Utilization of microbial iron assimilation processes for the development of new antibiotics and inspiration for the design of new anticancer agents. Biometals. 22: 61-75.

17. Gokarn K., Sarangdhar V. and Pal R.B. (2017). Effect of microbial siderophores on mammalian non-malignant and malignant cell lines. BMC Complementary and Alternative Medicine. 1: 1–11.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2025-12-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.1.5.5]

18. Nakouti I., Sihanonth P., Palaga T. and Hobbs G. (2013). Effect of a siderophore producer on animal cell apoptosis: a possible role as anti-cancer agent. International Journal of Pharma Medicine and Biological Sciences. 3: 1–5.

19. Bajbouj K., Shafarin J. and Hamad M. (2018). High-dose deferoxamine treatment disrupts intracellular iron homeostasis, reduces growth, and induces apoptosis in metastatic and nonmetastatic breast cancer cell lines. Technology in Cancer Research and Treatment. 17: 1–11.

20. Corcé V., Gouin S.G., Renaud S., Gaboriau F. and Deniaud D. (2016). Recent advances in cancer treatment by iron chelators. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2: 251–256.

21. Chen C., Wang S. and Liu P. (2019). Deferoxamine enhanced mitochondrial iron accumulation and promoted cell migration in triple-negative MDA-MB-231 breast cancer cells via a ROS-dependent mechanism. International Journal of Molecular Sciences. 20(19):4952.

22. Bedford M.R., Ford S.J., Horniblow R.D., Iqbal T.H. and Tselepis C. (2013). Iron chelation in the treatment of cancer: A new role for deferasirox? Journal of Clinical Pharmacology. 9: 885–891.

23. Alghananim A., Özalp Y., Mesut B., Serakinci N. and Özsoy Y. (2020). A solid ultra fine self-nanoemulsifying drug delivery system (s-snedds) of deferasirox for improved solubility : optimization , characterization , and in vitro cytotoxicity studies. Pharmaceuticals Article. 162: 2–24.

24. Amano S., Kaino S., Shinoda S., Harima H., Matsumoto T., Fujisawa K., Takami T., Yamamoto N., Yamasaki T. and Sakaida I. (2020). Invasion inhibition in pancreatic cancer using the oral iron chelating agent deferasirox. BMC Cancer. 1: 681

25. Doorneweerd D.D., Henne W.A., Reifenberger R.G. and Low P.S. (2010). Selective capture and identification of pathogenic bacteria using an immobilized siderophore. Langmuir. 19: 15424-15429.

26. Sassone-Corsi M., Chairatana P., Zheng T., Perez-Lopez A., Edwards R.A., George M.D., Nolan E.M. and Raffatellu M. (2016). Siderophore-based immunization strategy to inhibit growth of enteric pathogens. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 47:13462–13467.

27. Codd R., Richardson-Sanchez T., Telfer T.J. and Gotsbacher M.P. (2018). Advances in the chemical biology of desferrioxamine B. ACS Chemical Biology. 1: 11–25.

28. Ahmed E. and Holmström S.J.M. (2014). Siderophores in environmental research: roles and applications. Microbial Biotechnology. 7(3):196–208.

29. De Serrano L.O. (2017). Biotechnology of siderophores in high-impact scientific fields. Biomolecular Concepts. 3–4: 169–178.

30. Todokoro T., Fukuda K., Matsumura K., Irie M. and Hata Y. (2016). Production of the natural iron chelator deferriferrichrysin from *Aspergillus oryzae* and evaluation as a novel food-grade antioxidant. Journal of the Science of Food and Agriculture 9: 2998–3006.

31. Vejan P., Abdullah R., Khadiran T., Ismail S. and Nasrulhaq Boyce A. (2016). Role of plant growth promoting rhizobacteria in agricultural sustainability-A review. Molecules. 5: 1–17.

32. Lau E.T., Tani A., Khew C.Y., Chua Y.Q. and Hwang S.S. (2020). Plant growth-promoting bacteria as potential bio-inoculants and biocontrol agents to promote black pepper plant cultivation. Microbiological Research. 240: 126-549.

33. Esmaeil Zade N.S., Sadeghi A. Moradi P. (2019). *Streptomyces* strains alleviate water stress and increase peppermint (*Mentha piperita*) yield and essential oils. Plant and Soil. 434: 441–452.

34. Abbasi S., Safaie N., Sadeghi A. and Shamsbakhsh M. (2019). *Streptomyces* strains induce resistance to *Fusarium oxysporum* f. sp. lycopersici race 3 in tomato through different molecular mechanisms. Frontiers in Microbiology. 10:1505.

35. Abbasi S., Safaie N., Sadeghi A. and Shamsbakhsh M. (2020). Tissue-specific synergistic bio-priming of pepper by two *Streptomyces* species against *Phytophthora capsici*. PLoS ONE .3: e0230531.

36. Sadeghi A., Hesan A.R., Askari H., Naderi Qomi D., Farsi M. and Majidi Hervan E. (2009). Biocontrol of *Rhizoctonia solani* damping off of sugar beet with native *Streptomyces* strains under field conditions. Biocontrol Science and Technology. 19: 985-991.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2025-12-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.1.5.5]

37. Karimi E., Sadeghi A., Abaszadeh Dahaji P., Dalvand Y., Omidvari M. and Kakuei Nezhad M. (2012). Biocontrol activity of salt tolerant Streptomyces isolates against phytopathogens causing root rot of sugar beet. Biocontrol Science and Technology 2012; 22: 333-349.
38. Sadeghi A., Koobaz P., Azimi H., Karimi E. and Akbari A.R. (2017). Plant growth promotion and suppression of *Phytophthora drechsleri* damping-off in cucumber by cellulase-producing Streptomyces. BioControl. 62: 805-819.
39. Kannojia P., Choudhary K.K., Srivastava A.K. and Singh A.K. (2019). PGPR bioelicitors. In PGPR Amelioration in Sustainable Agriculture. Elsevier Inc.67-84.

Microbial Siderophores: Structure, Production, and the Application Potential in the Pharmaceutical Industry

Sara Javidpoor[1], Ali Mohammadi[1], Akram Sadeghi[2*]

1- Department of Microbiology, Faculty of Biological Sciences, Alzahra University, Tehran, Iran.
2- Department of Microbial Biotechnology, Agricultural Biotechnology Research Institute of Iran (ABRII), Agricultural Research, Education and Extension Organization (AREEO), Karaj, Iran.

aksadeghi@abrii.ac.ir

Abstract

Siderophores are low molecular weight organic molecules produced by microorganisms under iron-restricted conditions. These metabolites are responsible for the transport of iron into microorganisms and have a high affinity to bind to ferric iron (Fe3) and produce iron chelates. Siderophores can be divided into three main groups: catechols, hydroxamates, and carboxylates, depending on the parts that bind to iron. Of course, siderophores that have more than one type of iron ligand group are classified into a mixed category. Siderophores are used in ecology, agriculture, bioremediation and medicine. In this article, the synthesis pathway and function of siderophores, their role as antibiotics and their use as non-antibiotic drugs have been investigated. Other applications of siderophore in various industries are also briefly mentioned.

Keywords: Antibiotic, Iron chelate, Medicine, Siderophore.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2025-12-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1399.13.1.5.5]