

## پتیدهای ضد میکروبی عامل مهم ایمنی زیستی در موجودات زنده چندسلولی

عیسی جبله<sup>۱</sup>، مجید کزازی<sup>۲\*</sup>، احمد آسوده<sup>۳</sup>

۱- مربی گروه گیاهپزشکی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه بوعلی سینای همدان، همدان، ایران

۲- استادیار گروه گیاهپزشکی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه بوعلی سینای همدان، همدان، ایران

۳- استاد، گروه شیمی و بیوشیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

i.jabaleh@yahoo.com

### چکیده

به طور کلی، موجودات زنده چند سلولی در هماهنگی با میکروب‌ها زندگی می‌کنند. قرنیه‌ی چشم یک حیوان تقریباً همیشه فاقد علائم عفونت است. حشره بدون لنفوسیت و پادتن رشد و نمو می‌کند. دانه‌ی گیاه به خوبی از بین میکروب‌های خاک جوانه می‌زند. چه طور این اتفاق می‌افتد؟ گیاهان و جانوران هر دو پتیدهای ضد میکروبی موثر و متنوعی دارند، که برای دفع انواع میکروب‌ها، از جمله باکتری‌ها، قارچ‌ها، ویروس‌ها و تک سلولی‌ها از آن‌ها استفاده می‌کنند. این پتیدها چه نوع مولکول‌هایی هستند؟ چگونه جانوران برای دفاع از خود، آن‌ها را به کار می‌گیرند؟ با توجه به این که نیاز به آنتی بیوتیک‌های جدید هر روزه بیش‌تر می‌شود، آیا می‌توانیم براساس الگوی که این مولکول‌ها ارائه می‌دهند، داروهای ضد عفونی طراحی کنیم؟

**واژه‌های کلیدی:** آنتی بیوتیک، اپی‌تلیوم، حشرات، گیاهان، مهره‌داران.

## مقدمه

پتیدهای ضد میکروبی سلاح‌های قدیمی (تکاملی) هستند. پراکنش گسترده‌ی آن‌ها در سرتاسر دنیای جانوران و حشرات نشان می‌دهد که پتیدهای ضد میکروبی، نقش حیاتی در تکامل موفقیت‌آمیز موجودات زنده چند سلولی دارند. پتیدهای ضد میکروبی هنوز هم سلاح‌های دفاعی موثری‌اند، و این باور عمومی که باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها می‌توانند به هر ماده‌ی قابل تصویری مقاوم شوند را باطل می‌کنند. پتیدهای ضد میکروبی، «پاشنه‌ی آشیل میکروب» را که خوب شناخته نشده هدف می‌گیرند، یعنی بخش اصلی طرح غشای سلولی میکروب که انواع میکروب‌ها را از جانوران و گیاهان چند سلولی متمایز می‌کند. شناخت حاصل از تحقیق گسترده، موجب تلاش برای تجاری‌سازی برای ابداع درمان‌های ضد عفونی جدید شده است. این مقاله به شیوه‌ی اسنادی، مروری است بر مطالعات صورت گرفته‌ی متخصصان و دانشمندان از کشورهای مختلف و نتایج منتشر شده در منابع علمی مختلف شامل سایت‌های علمی، کتب، نشریات، که در قالب مقالات علمی، طرح‌های پژوهشی، نشست‌ها و

سخنرانی‌ها و سایر مراکز اطلاع رسانی و علمی انجام و ارائه شده است.

## تنوع پتیدهای ضد میکروبی

تنوع پتیدهای ضد میکروبی که کشف شده‌اند، آن قدر زیاد است که دسته‌بندی آن‌ها دشوار است، مگر دسته‌بندی کلی بر اساس ساختار فرعی آن‌ها. قاعده‌ی ساختاری اصلی که زیربنای همه‌ی رده‌هاست، قابلیت مولکول در انتخاب ترکیبی است که از نظر مکانی خوشه‌های آمینواسیدهای هیدروفوبیک و کاتیونی در بخش‌های مجزایی از مولکول قرار می‌گیرند (آمفی‌پاتیک). پتیدهای خطی، مانند سکروپین کرم ابریشم (۶۷) و ماگانین قورباغه‌ی چنگکی آفریقایی (۸۰)، این نظم را فقط زمانی اختیار می‌کنند که وارد غشا می‌شوند، و پس از آن ساختار ثانویه‌ی آلفا-هلیکال آمفی‌پاتیک را می‌پذیرند (۶). این طرح در گونه‌های قورباغه از جنس رانا، با افزایش یک حلقه‌ی متشکل از پیوند دی‌سولفید به انتهای کربوکسی، ارتقا می‌یابد (۶۴، ۳۱). پتیدهایی مانند باکتنسین (۵۷) و دیفنسین (۶۰) صفحه‌ی بتا غیرموازی نسبتاً سفتی هستند که پیوندهای دی‌سولفید مثل چارچوبی

"جبله و همکاران، پپتیدهای ضد میکروبی عامل مهم ایمنی زیستی در موجودات زنده چند سلولی"

مشتق می‌شوند. تنوع توالی‌ها چنان است که توالی پپتید مشابه به ندرت از دو گونه مختلف جانوران پیدا می‌شود، حتی آن‌هایی که نزدیک هستند مانند گونه‌های قورباغه‌ها، حشرات یا پستانداران (البته استثنائاتی شامل پپتیدهای جدا شده از پروتئین‌های بسیار محافظت شده مانند buforin II هستند). با این حال، هم در پپتیدهای ضد میکروبی از یک گونه خاص و حتی بین کلاس‌های خاصی از پپتیدهای مختلف از گونه‌های متفاوت (۶۴)، حفاظت قابل توجهی از توالی آمینواسید را می‌توان در مولکول‌های پیش ماده شناسایی کرد. این طراحی حاکی از آن است که محدودیت‌های در توالی‌هایی که در ترجمه، ترشح یا انتقال درون سلولی، گروه پپتید تخریب کننده غشائی وجود دارد. این ویژگی به‌طور قابل توجهی توسط کاتلیسیدین‌ها نشان داده شده است (۷۹). چرا تنوع ایجاد می‌شود؟ از آن‌جا که جهش‌های منفرد می‌توانند به‌طور چشمگیری فعالیت زیستی هر پپتید را تغییر دهند، که باعث ایجاد تنوع می‌شوند. این تنوع احتمالا منجر به تطبیق و سازگاری گونه‌ها با محیط‌های میکروبی خاص می‌شوند که در زیستگاه آن‌ها (مانند میکروب‌های مرتبط با

آن را محصور کرده است و در اطراف آن قطعات کاتیونی و هیدروفوبیایی قرار گرفته‌اند. یک خانواده‌ی بزرگ از پپتیدهای خطی که مشخصه‌ی آن غلبه‌ی یک یا دو آمینو اسید است (مانند ایندولیسیدین غنی از تریپتوفان در نوتروفیل گاو (۶۱) و PR39 غنی از پرولین-آرژنین در نوتروفیل خوک) (۲)، زنجیره‌های جانبی هیدروفوبیک و هیدروفیلیک را در اطراف داربست ممتد پپتید در محوطه‌ی غشا تفکیک می‌کند. اغلب موجودات چند سلولی، ترکیبی از پپتیدهای متعدد شامل چندین گروه ساختاری در بافت‌های دفاعی خود بیان می‌کنند. همه پپتیدهای ضد میکروبی از مواد اولیه بزرگ‌تر از جمله توالی سیگنالی مشتق می‌شوند. تغییرات پس از ترجمه شامل پردازش پروتئولیتیکی و در برخی موارد گلیکوزیلاسیون (افزودن غیر آنزیمی قند به گروه‌های آمینی پروتئین) (۱۲)، آمیداسیون کربوکسیل انتهایی و ایزومریزاسیون آمینو اسید (۶۶) و هالوژناسیون (وارد نمودن یون X- در ترکیبات آلی) (۶۳) می‌باشد. برخی پپتیدها توسط فرآیند پروتئولیز از پروتئین‌های بزرگ‌تر مانند Buforin II از Histone 2A (۳۶) و Lactoferricin از Lactoferrin (۷۱)

منابع غذایی مورد استفاده) وجود دارد (۶۴، ۹). منطقی به نظر می‌رسد که در طی زمان، گونه‌ای از موجودات زنده در معرض میکروب‌های قرار بگیرد که پتیدهای آن بی‌اثر بوده‌اند. اگر چه آن گونه ممکن است تلفات داشته باشد، ولی می‌تواند از طریق ظهور افرادی که جهش‌های مفید داشته‌اند، با عوامل میکروبی مقابله کنند و زنده بمانند. سیستم ایمنی اکتسابی با توجه به انعطاف‌پذیر بودنش باعث می‌شود که یک گونه بتواند محیط‌های جدیدی را پیدا و از منابع غذایی جدید و بیشتری استفاده کند. با این حال، در مقایسه با تجهیزات سیستم‌های ایمنی ذاتی (مانند پتیدهای ضد میکروبی)، فاکتورهای ایمنی اکتسابی هزینه‌های بیشتری برای حفظ و کاهش زمان پاسخ به حمله صرف می‌کنند. مهمترین ویژگی سیستم ایمنی اکتسابی (تطبیقی)، شامل پاسخ اختصاصی به عامل بیماری‌زا و آنتی‌ژن، وجود تاخیر بین تماس و حداکثر پاسخ، ایجاد حافظه ایمنولوژیک پس از مواجهه (لذا در واکسیناسیون این سیستم فعال می‌شود)، می‌باشد و فقط در مهره‌داران یافت می‌شود، ولی در سیستم ایمنی ذاتی، پاسخ غیر اختصاصی است، فوراً تماس به

حداکثر پاسخ منجر می‌شود، بدون حافظه ایمنولوژیک و در تمام جانداران یافت می‌شود (۹). با توجه به تنوع ایجاد شده در آزمایشگاه ترکیبی، تقریباً همه مولکول‌های فعال از اسیدهای آمینه آب دوست، آب‌گریز و کاتیونی مرتب شده در یک مولکول تشکیل شده‌اند که می‌توانند در یک مولکول آمفی‌پاتیک سازمان‌دهی شوند (۴۴). پتیدهای طبیعی از D- اسیدهای آمینه به‌جای L- اسیدهای آمینه تشکیل شده‌اند، چون که ایزومر D- اسیدآمینه‌ها در حین حفظ کامل خواص آنتی‌بیوتیکی پتیدها، در مقابل آنزیم‌های پروتئاز مقاومت می‌کنند (۴۴). یکی از مشکلات عمده در تمام پتیدهای ضد میکروبی، هضم سریع آن‌ها توسط پروتئازهای موجود در جریان خون و سلول‌ها می‌باشد. این عامل می‌تواند یک مانع بزرگ برای استفاده از آن‌ها به‌عنوان داروهای موثر باشد. پیوندهای پتیدی به‌راحتی توسط پروتئازها شکسته می‌شوند. یک روش آسان برای افزایش پایداری پتیدها، حلقوی کردن و جایگزین کردن اسیدهای آمینه D به جای L است. پتیدهای خطی کوتاه یا حلقوی آمفی‌فیلیکی (دوگانه دوست) که حاوی هر دو

"جبله و همکاران، پپتیدهای ضد میکروبی عامل مهم ایمنی زیستی در موجودات زنده چند سلولی"

اسید آمینه‌های L و D هستند، می‌تواند با درجات مختلفی از انتخاب پذیری و خاصیت ضد میکروبی تولید شود (۲۰، ۵۳ اخیراً، پپتید آنتی‌باکتری مقاوم به آنتی‌اکسیدان متشکل از  $\beta$ -آمینو اسیدها ساخته شده است (۲۵، ۵۶).

### سازوکارهای عملکرد پپتیدهای ضد میکروبی

طیف وسیعی از روش‌ها و ابزارها برای مطالعه‌ی سازوکار عملکرد پپتیدهای ضد میکروبی استفاده شده است. هرچند یک تکنیک واحد برای تعیین و فورمولاسیون سازوکار عملکرد فعالیت پپتیدهای ضد میکروبی موجود نمی‌باشد. عامل کلیدی در واکنش پپتید با غشاء، قرار گرفتن سرهای قطبی فسفولیپیدها روی غشاء سلول و توزیع بار در پپتیدها می‌باشد. در سلول‌های پروکاریوت (سلول باکتری)، پپتیدهای ضد میکروبی آب دوست، لیپیدهای آنیونی موجود در سطح خارجی غشاء باکتری را می‌شناسند. در سلول‌های یوکاریوت، این لیپیدهای آنیونی در سمت سیتوپلاسمی غشاء قرار می‌گیرند که این ویژگی ساختاری، دلیلی برای فعالیت سلول‌کشی نسبتاً زیاد پپتیدهای ضد میکروبی

نسبت به سلول‌های باکتریایی در مقابل سلول‌های یوکاریوتی می‌باشد (۴۶). مرگ یک باکتری به واسطه تشکیل منافذ در غشاء باکتری شامل سه فرآیند می‌باشد: ۱- اتصال پپتیدهای ضد میکروبی به غشاء باکتری، ۲- تجمع آن‌ها درون غشاء، ۳- تشکیل منافذ به علت به وجود آمدن سوراخ شدن محتوای سلول و مرگ سلول. چندین مدل توضیح‌دهنده‌ی افزایش نفوذپذیری غشاء به واسطه‌ی عمل پپتیدهای ضد میکروبی وجود دارد. چهار مدل معروف شامل: ۱- مدل شای - ماستوزاکی - هیوانگ، ۲- مدل منفذ بشکه‌ای، ۳- مدل تورویدل، ۴- مدل فرش (۴۶، ۶۲، ۷۷).

#### ۱- مدل شای - ماستوزاکی - هیوانگ:

این مدل واکنش پپتید با غشاء، جابجای لیپیدها، تغییر در ساختار غشاء و در نمونه‌های خاص ورود پپتید به درون سلول هدف را پیشنهاد می‌کند. حضور کلسترول در غشاء سلول هدف، فعالیت پپتید ضد میکروبی را به واسطه‌ی پایدار کردن دو لایه‌ی لیپید و یا با واکنش بین کلسترول و پپتید کاهش می‌دهد. تصور می‌شود که همچنین افزایش قدرت یونی، فعالیت بیشتر پپتیدهای ضد میکروبی را

با کاهش واکنش الکترواستاتیک مورد نیاز برای واکنش ابتدای کاهش می‌دهد. به‌طور کلی پپتیدهای ضد میکروبی در این مدل، میکروب‌ها را در غلظت میکرو مولار، می‌کشند. در مقابل، پپتید نایسین، یک پپتید ضدباکتریایی با ۳۴ بنیان اسید آمینه تولید شده توسط *Lactococcus lactisi*، در غلظت نانومولار عمل می‌کند. غشای سیتوپلاسمی، هدف اصلی برای عمل نایسین است، که با ایجاد منفذ صورت می‌گیرد. طبیعت انعطاف‌پذیر و خصوصیات آمفی‌فیلیک مولکول نایسین، نقش مهمی در عملکرد آن دارد. نایسین در مقابل برخی سلول‌های گیاهی اولیه و اسپورهایی از باکتری‌های گرم مثبت فعال می‌باشد (۱۰، ۷۰).

**۲- مدل منفذ بشکه‌ای:** بر طبق این مدل، پپتیدهای ضد میکروبی بعد از اتصال با غشاء باکتری، تجمع یافته و تشکیل دایمرها و مولتی‌مر می‌دهند. تجمع این پپتیدها، ساختاری شبیه سد بر روی غشاء باکتری ایجاد می‌کند. این مولتی‌مرها باعث ایجاد منفذ در دولایه‌ی غشاء باکتری شده و در نهایت منجر به مرگ سلول می‌شود (۷۳).

**۳- مدل تورویدل:** مسیرتشکیل منفذ در این مدل مشابه با تشکیل منفذ در مدل منفذ بشکه‌ای است یک ویژگی مجزای این مدل، پیوستگی لایه‌های برونی و درونی لیپید با پپتید به سمت دو لایه لیپید می‌باشد. این مدل برای اکثریت پپتیدهای ضد میکروب برای نمونه ملیتین به کار می‌رود (۷۳).

**۴- مدل فرش:** در این مدل، پپتیدها، سطح غشای خارجی را در مرحله‌ی اول در مدلی شبیه به فرش می‌پوشانند و سپس به عنوان دترجنت عمل می‌کنند و دو لایه‌ی لیپید بعد از آن که غلظت این پپتیدها به حد آستانه برسد، تخریب می‌شود. منافذ با واحدهایی شبیه میسل پر می‌شود (۸).

سایر مدل‌های مربوط به عملکرد پپتیدهای ضد میکروب، ویژگی‌های باکتری‌کشی بسیاری از پپتیدهای ضد میکروب به‌واسطه‌ی تشکیل منافذ در دو لایه لیپید است. هر چند مکانیسم‌های دیگری از عمل پپتیدهای ضد میکروب توضیح داده شده است. در مدل Molecular electroporation، پپتیدها می‌توانند یک

"جبله و همکاران، پتیدهای ضد میکروبی عامل مهم ایمنی زیستی در موجودات زنده چند سلولی"

پتانسیل الکترو استاتیک مناسب برای تولید منفذ ایجاد کنند. در مدل Sinking float پس از نفوذ پتید، تعادل در دو لایه‌ی لیپید به هم می‌خورد. این چنین پتیدها می‌توانند منافذ موقتی تشکیل دهند که برای باکتری کشنده است. دیفنسین‌ها و کاتلسیدین‌ها می‌توانند لیپوپلی ساکاریدهای باکتریایی را با اتصال به قسمت خاصی از این مولکول غیرفعال کنند بسیاری از پتیدها با مهار کردن فرآیندهای درون سلول میکروارگانیسم عمل می‌کنند. در مدل Canal joining انتقال پتید در میان دو لایه لیپید بدون تشکیل منفذ انجام می‌شود. بعضی از پتیدها سنتز DNA، بیوسنتز پروتئین یا هر دو فرآیند را مهار می‌کنند (۶۲).

### مقاومت پاتوژن‌ها به پتیدهای ضد میکروبی

بر خلاف آنتی بیوتیک‌های معمولی مانند پنی سیلین، که میکروب‌ها به آسانی مقاوم می‌شوند، مقاومت به پتیدهای ضد میکروبی، خیلی سخت ایجاد می‌شود و به طرز شگفت‌آوری غیرمحتمل است. شاید یکی از

دلایل مهم توجه به پتیدهای ضد میکروبی به عنوان جانشین آنتی بیوتیک‌ها، نبود مقاومت میکروب‌ها به پتیدهای ضد میکروبی باشد. با وجود حضور نسبتاً طولانی پتیدهای ضد میکروبی، هنوز مقاومت‌های بجز چند مورد گزارش نشده است. دلایل مختلفی برای این عدم مقاومت ذکر شده که از جمله مهمترین علل عدم ایجاد مقاومت‌ها: مکانیسم سریع ضد میکروبی با ایجاد منفذ در غشای سلول هدف و متلاشی شدن با آنزیم‌های پروتئازی که منجر به حذف پتیدهای ضد میکروبی از محیط و در نتیجه عدم امکان برهمکنش میکروب‌ها با پتیدها برای مدت طولانی می‌شود (۵۶، ۵۳). با وجود این، گزارش‌هایی مبنی بر مقاومت بعضی از گونه‌های باسیلوس به نایسین به دلیل تولید آنزیم نایسیناز و برخی از سویه‌های لیستریا مونوسیتوژنز به دلیل تغییر ترکیبات فسفولیپیدی غشا وجود دارد (۷۹). مقاومت علیه باکتریوسین‌ها گرچه به تعداد کم، ولی در گروهی از باکتری‌ها مشاهده شده است. برای مثال سلول مقاوم می‌تواند دارای گیرنده‌های جهش یافته باشد یا فاقد رسپتورهای لازم برای اتصال

باکتریوسین به غشاء. گزارش‌هایی مبنی بر ایجاد منافذ ناپایدار یا حضور پروتئازها در سلول مقاوم وجود دارد. در مطالعه بر روی سویه‌های لیستریا مونوسیتورنز مقاوم به نایسین، مشخص شد که این سویه‌ها ترکیب غشای خود را به گونه‌ای تغییر داده‌اند که مانع نفوذ نایسین به درون سلول می‌شود. این نوع مقاومت در سویه‌هایی از لیستریا که برای مدت طولانی در تماس با نایسین بودند دیده شده است. بنا بر تحقیق دیگری که بر روی سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به نایسین انجام شد، مشخص شد که پروتئین NsrRS در مقاومت این سویه‌ها نقش دارد. پروتئین NsrRS باعث تنظیم بیان پروتئین NsrX می‌شود که همانند پروتئین ایمنی NisI عمل می‌کند. اخیراً مطالعه‌ای بر روی چندین ایزوله میکروب‌های بالینی در برابر ماگنین مصنوعی آنالوگ پکسی‌گانان انجام شده است که نتایج آن‌ها نشان می‌دهد مواردی از مقاومت در دهه اخیر مشاهده شده است (۲۱). گونه‌های باکتری، طیف وسیعی از حساسیت‌ها را نشان نمی‌دهند. در برخی مانند باکتری‌های بی‌هوازی در برابر آنالوگ

پکسی‌گانان حساسیت بیشتری نشان می‌دهند. اساس حساسیت‌های مختلف گونه‌های باکتری و قارچی در برابر پپتیدهای خاص هنوز معلوم نیست. تلاش برای ایجاد مقاومت به پیکسی‌گانان در *Escherichia coli* و *Staphylococcus aureus* توسط جهش‌زایی شیمیایی ناموفق بوده است. همان‌طور که انتظار می‌رود، هیچ شواهدی از مقاومت متقابل بین پکسی‌گانان و هر گونه آنتی‌بیوتیک در استفاده بالینی ثبت نشده است. باکتری‌های گرم منفی، حاوی غشای بیرونی متشکل از لیپوپلی‌ساکارید (LPS) هستند که با یون‌های منیزیم و کلسیم همراه است و قندهای فسفات را به صورت منفی جای می‌دهد. در مقایسه با باکتری‌های گرم مثبت، گرم منفی‌ها به خاطر دیواره نفوذ ناپذیرشان به آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم‌ترند. پوشش سلولی گرم منفی‌ها یک ساختمان چندلایه‌ای و بسیار پیچیده می‌باشد. غشای سیتوپلاسمی (که در باکتری‌های گرم منفی، غشای داخلی نامیده می‌شود)، به وسیله یک ورقه مسطح از پپتیدوگلیکان پوشیده می‌شود که یک لایه پیچیده به نام غشای خارجی به آن متصل می‌گردد. یک کپسول خارجی یا لایه S نیز ممکن است وجود داشته

"جبله و همکاران، پتیدهای ضد میکروبی عامل مهم ایمنی زیستی در موجودات زنده چند سلولی"

ضدمیکروبی چند مشکل دارد. اکثر پتیدها از توالی‌های غیرمستقیم از اسیدهای آمینه فاقد اپی‌توپ‌های (قسمتی از یک آنتی‌ژن که توسط سیستم دفاعی تشخیص داده می‌شود)، منحصر به فرد ساخته می‌شوند که می‌تواند به عنوان سایت شناسایی پروتئاز مورد نیاز برای تخریب انتخابی آنتی‌بیوتیک در حضور پروتئین‌های تشکیل دهنده سلولی باشد. به علاوه، موجودات چند سلولی با پتیدهای چندگانه از طبقات ساختاری مختلف به میکروب‌ها حمله می‌کنند در نتیجه، تخریب یک پتید ممکن است برای دفع حمله مرگبار کافی نباشد. شاید ژن‌های مخربی که باکتری‌ها در حال حاضر بیان می‌کنند و حساسیت نسبت به پتیدهای ضد میکروبی را تحت تاثیر قرار می‌دهند، بهترین دفاع باشد که بیشتر میکروب‌ها می‌توانند بدون از دست رفتن قابلیت زنده ماندن مواجه شوند.

### تنظیم پتیدهای ضد میکروبی

#### حشرات

پس از کشف پتیدهای ضد میکروبی القا شده در کرم ابریشم و مگس *Drosophila* (۴۰)، ژن‌های مربوطه همانندسازی و

باشد. فضای بین غشای داخلی و خارجی به نام فضای پری‌پلاسمیک نامیده می‌شود. در باکتری‌های گرم منفی، تعداد لایه‌های پتیدوگلیکان کم و حداکثر سه تا است. افزودن پتیدهای کاتیونی منجر به جابجایی فلز، آسیب زدن به غشا بیرونی می‌شود و ورود مولکول‌های اضافی از خارج را تسهیل می‌کند (۲۶). پتیدها، با دسترسی به فضای پری‌پلاسمی، اکنون می‌توانند در غشای سیتوپلاسمی ادغام شوند. در بسیاری از گونه‌های باکتری‌های گرم منفی، بار در غشای خارجی توسط سیستم PhoPQ regulon تنظیم می‌شود، که شامل دو قسمت سنسور (PhoQ) و یک اثر کننده (دریافت کننده محرک) درون سلولی (PhoP) است (۲۴). چرا میکروب‌ها در مقاومت در برابر فعالیت پتیدهای ضد میکروبی موفق نبوده‌اند، با توجه به مدت زمانی که این مکانیسم‌ها ممکن است تکامل یافته باشند؟ از آنجا که هدف از پتیدهای ضد میکروبی، غشای باکتریایی است، یک میکروب مجبور به طراحی مجدد غشاء خود می‌باشد، تغییر ترکیب و یا سازمان لیپیدها، احتمالاً راه حل "هزینه‌بر" برای اکثر گونه‌های میکروبی است. تخریب یک پتید

توالی یابی شدند. این ژن‌ها در سلول‌های خونی (معادل سلول‌های سفید خون پستانداران)، اپی‌تلیا و اجسام چربی (معادل کبد پستانداران) حشرات بیان می‌شوند که پروتئین‌ها و پپتیدها را به‌طور مستقیم در همولنف حیوانات ترشح می‌کنند (۴، ۱۱). در مرکز پاسخ ایمنی ذاتی حشرات به آلودگی میکروبی، سه مسیر متابولیکی انتقال سیگنال‌ها به نام‌های تول (Toll)، ایمد (Immune deficiency) (Imd) و جک/استات (Janus Kinase and Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK/STAT)) وجود دارد (۴۱)، که نامشان از پروتئین‌های که فعال می‌کنند، گرفته شده است. هر مسیر به‌طور جداگانه پاتوژن را شناسایی می‌کند، یا یک سیگنال شناسایی را پیوند می‌دهد و باعث رونویسی یک مجموعه خاص از ژن‌های مرتبط با ایمنی می‌شود که پپتیدها را کدگذاری می‌کنند و می‌تواند پاتوژن را برای تخریب و یا عملکرد، به‌عنوان مولکول‌های علامت‌دهی برای تقویت پاسخ ایمنی هدف قرار دهد. دو مسیر متابولیکی تول و ایمد به ترتیب، همولوگ مسیرهای متابولیکی TLR و TNFR پستانداران هستند. باکتری‌های گرم مثبت و

قارچ‌ها معمولاً باعث فعال کردن مسیر متابولیکی تول می‌شوند، در حالی که ایمد در برابر باکتری‌های گرم منفی فعال می‌شود. اگر چه گزارش‌های وجود دارد که نشان می‌دهد این دو مسیر متابولیکی همپوشانی دارند (۴۲)، (۴۹). مسیر JAK / STAT از طریق عفونت باکتریایی یا جراحت عفونی فعال می‌شود که توسط انواع مختلف ایمونولوژیک در حشرات و در پستانداران با رهاسازی سیتوکین‌ها شناسایی می‌شوند (۱). مسیرهای تول و ایمد با هم پاسخ ایمنی هومورال را تشکیل می‌دهند که از طریق تولید پپتیدهای ضد میکروبی (AMPs) عمل می‌کنند. ژن‌های کدکننده پپتیدهای ضد میکروبی دروهایسین و دیپیرسین به ترتیب حاصل مسیر تول و ایمد می‌باشند. این دو ژن در کنار چندین ژن کدگذاری دیگر AMPs در واکنش به عفونت میکروبی رونویسی می‌شوند (۳۳). علاوه بر این، مسیر JAK / STAT منجر به تولید مولکول‌های برای واکنش ایمن حشرات در مقابل عفونت‌های حاد می‌شود که نتیجه آن عمدتاً به شکل سیتوکین‌ها، مولکول‌های ضد میکروبی و پروتئین‌هایی است که در واکنش‌های ایمنی سلولی مانند ملانیزاسیون و فاگوسیتوز دخالت

"جبله و همکاران، پپتیدهای ضد میکروبی عامل مهم ایمنی زیستی در موجودات زنده چند سلولی"

دارند (۴۸). شباهت‌های چشم‌گیری بین مسیرهای سیگنالینگ ایمنی ذاتی حشرات و پستانداران وجود دارد. پستانداران از مسیر گیرنده‌های تول مانند Toll-like (TLRs) receptors که غنی از اسید آمینه لوسین است، که در تول حشرات نیز وجود دارند، واکنش‌های ایمنی ضد باکتریایی و قارچی را فعال می‌کنند (۱۴، ۳۹، ۶۸). علاوه بر این، مسیر ایمد مشابه مسیر Tumor necrosis factor receptors (TNFR) در پستانداران است و مسیر JAK / STAT در حشرات و پستانداران همولوگ هستند (۴۸، ۴۹، ۵۲). لیگاندی که باعث فعال‌سازی تول می‌شود، اسپاتزل (Spaetzle) نامیده می‌شود. هیدرولیز اسپاتزل به وسیله پروتئازهای گروه سرین (یا دیگر فعال‌کننده‌ها) مانند پرسیفون و اتصال آن به تول باعث فعال کردن تول می‌شود. سرین پروتئازها (یا دیگر فعال‌کننده‌ها) مانند پرسیفون و اتصال آن به تول باعث فعال کردن تول می‌شود. سرین پروتئازها به وسیله تغییرات کنفورماسیونی ایجاد شده و در مولکول‌های شناسایی کننده الگوها فعال می‌شوند. به‌طور کلی پروتئازهای گروه سرین و دیگر فعال‌کننده‌ها مانند پرسیفون، باعث فعال‌سازی

مسیر متابولیکی انتقال سیگنال در پاسخ به آلودگی میکروبی می‌شوند. فعال شدن تول باعث فعال‌سازی سه پروتئین سیتوپلاسمی به نام MyD88، تیوب و پل می‌شود که در زیر غشای سلول، تولید کمپلکس می‌کنند و این سبب فعال شدن Dorsal-Cactus و Dif- Cactus می‌شود. در نتیجه Dorsal و Dif به درون هسته منتقل شده و بیان ژن‌های پپتیدهای ضد میکروبی را القاء می‌کنند. دروزومایسین (Drosomycin)، یک پپتید مهم ضدقارچی در مگس *Drosophila* به نظر می‌رسد توسط این مسیر تنظیم شده است (۳۲). فعال شدن Toll منجر به بیوستز و ترشح پپتید ضدقارچی دروزومایسین و فعال شدن هموسیت‌ها می‌شود. مطالعات نشان داده که مگس سرکه جهش پیدا کرده که فاقد ژن پرسیفون است، به آلودگی قارچی حساس است، زیرا قادر به فعال کردن مسیر متابولیکی Toll نیست. درحالی‌که اگر به باکتری‌های گرم منفی آلوده شود، به سرعت عکس‌العمل نشان می‌دهند. برعکس، جهش‌هایی باعث ایجاد بیش از حد اسپاتزل و فعال کردن مسیر متابولیکی Toll می‌شوند، که در صورت عدم آلودگی قارچی، دروزومایسین تولید می‌کنند.

جهش‌های ضعیف در مدار Toll-Drosomycin هنوز می‌توانند پپتیدهای ضد باکتریایی مانند سکروپین (Cecropin) و دیپتریسین (Diptericin) را بیان کنند (۳۲). فعال شدن مسیر متابولیکی ایمد با PGRP-LC شروع می‌شود. در حقیقت تشکیل هتروداایمر LCX و LCa که به وسیله باکتری‌های گرم منفی ایجاد می‌شود، باعث فعال شدن این مسیر می‌شود. دایمیزاسیون ایزوفرم‌های LC باعث انتقال سیگنال به ایمد و در نتیجه فعال شدن (شکستن) رلیش (Relish) می‌شود. رلیش به هسته منتقل شده و بیان ژن‌های ضد میکروبی را فعال می‌کند. رلیش مانند Dif در سیتوپلاسم است، مسیر متابولیکی ایمد همچنین باعث فعال شدن مسیر متابولیکی JAK / STAT خواهد شد. مسیر متابولیکی JAK / STAT در مگس سرکه باعث بیان ژن‌های اسکلت سلولی می‌شود که ترمیم صدمات سلولی نقش دارند.

### مهره داران

اولین بتا-دفنسین از پپتیدهای ضد میکروبی تراشه‌های سیستم تنفسی گاو در سال ۱۹۹۱ کشف شد. اولین بتا-دفنسین (۱۸)

در انسان در سال ۱۹۹۵ با نام HBD1 (۷) و سپس در سال ۱۹۹۷ با نام HBD2 کشف شد (۲۸). بیان پپتیدهای ضد میکروبی در سلول‌های اپیتلیال تراشه‌های سیستم تنفسی گاو (TAP) Tracheal antimicrobial peptide (۱۸) و سلول‌های اپیتلیال زبان گاو Lingual antimicrobial peptide (LAP) (۵۹) که از اعضای خانواده پپتیدهای بتا-دیفنسین است، توسط Lipopolysaccharide (LPS)، (IL-1  $\beta$ ) interleukin-1 $\beta$  و عامل نکروز تومور (TNF) Tumour necrosis factor (۵۸) تحریک می‌شود و در محیط بدن (in vivo) در شرایط التهاب و پس از یک چالش باکتریایی حاد یافت شدند. پپتیدهای بتا-دیفنسین از سلول‌های اپیتلیال دستگاه گوارشی (۵۰)، دستگاه تنفسی (۶۵، ۲۹) و پوست انسان (۲۸) گزارش شده است. تجزیه و تحلیل مناطق انتهایی ۵' از چندین ژن القاء شده از پپتیدهای ضد میکروبی اپیتلیال از پستانداران (۶۹، ۴۳) و قورباغه‌ها (۶۴)، مانند حشرات، سایت‌های اتصال NF $\kappa$ B را آشکار کردند. قرار گرفتن در معرض محرک مناسب منجر به افزایش سطوح درون سلولی NF $\kappa$ B، انتقال آن به هسته و فعال‌سازی ژن ضد

"جبله و همکاران، پپتیدهای ضد میکروبی عامل مهم ایمنی زیستی در موجودات زنده چند سلولی"

بعدی نشان داده‌اند که حداقل ۱۰ ژن TLR در انسان وجود دارد (۳۷) مطالعاتی که چندین مورد از این TLRs را با بیان ژن پپتید ضد میکروبی در سیستم‌های مهره‌داران مرتبط می‌دانند، به تازگی توسط چندین آزمایشگاه گزارش شده‌اند، اما هنوز منتشر نشده‌اند. مدل فعلی نشان می‌دهد که محصولات میکروبی مانند LPS مستقیماً به این TLRها متصل می‌شوند. در برخی موارد، ارتباط با پروتئین‌های پیوند خاصی که ممکن است خاصیت اتصال دادن این دو را افزایش دهد (مانند پروتئین CD14 اتصال دهنده LPS)، اما کل داستان مربوط به برهم کنش لیگاند-گیرنده و همچنین چرخه درون سلولی مورد استفاده برای مدل‌سازی بیان ژن پپتیدهای ضد میکروبی هنوز ناقص است.

### گیاهان

گیاهان نیز همانند حیوانات، پپتیدهای ضد میکروبی را از قبیل دفن‌سین‌ها و تیونین‌ها (Thionins) در واکنش به حمله میکروبی نشان می‌دهند. سال ۱۹۴۲ کنت آرنولد بالزو همکارانش اولین بخش پروتئین گیاهی دارای فعالیت ضد میکروبی را کشف کردند. این

میکروبی مربوطه می‌شود. فعالیت القایی IL-1 ( $\beta$ ) نقش مهمی بر گیرنده (IL-1R) Interleukin-1 receptor در تنظیم تولید دفن‌سین اپیتلیال دارد. IL-1R یکی از بستگان ساختاری نزدیک مسیر تول است و هر دو به یک لیگاند پروتئین واکنش می‌دهند که باید یک فرآیند پروتولیتیکی مورد پردازش قرار گیرد. علاوه بر این، مسیرهای درون سلولی در سیگنال‌دهی IL-1 به NFkB درگیر هستند، مانند مسیر تول در حشرات می‌باشد. در پستانداران، IL-1 می‌تواند از مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک یا سلول‌های اپیتلیال آسیب دیده آزاد شود (۴۷). کشف این که مسیر Toll و گیرنده‌های (Toll-like TLRs) در بیان ژن‌ها برای پپتیدهای ضد میکروبی در حشرات و پستانداران عمل می‌کنند، منجر به جستجو برای پیدا کردن مسیرهای همولوگ انسانی دیگر شد، بر این فرض استوار است که سیستم ایمنی ذاتی با استفاده از گیرنده‌های ویژه تنظیم شده برای شناسایی الگوهای خاص و منحصر به فرد از اجزای شیمیایی میکروبی در زمانی که میکروب‌ها به یک ارگانیسم چند سلولی حمله می‌کنند، مورد بررسی قرار می‌گیرند. مطالعات

### پپتیدهای ضد میکروبی سطوح اپیتلیال

بافت‌های اپیتلیال اولین خط دفاع میان یک موجود زنده و محیط را فراهم میکنند. اختلال در این مانع منجر به تهاجم باکتریایی و التهاب آن می‌شود. اپیتلیوم لثه اولین خط دفاع از میکروارگانیسم‌های موجود در پلاک دندان را فراهم می‌کند. نه تنها یک مانع مکانیکی ایجاد می‌کند، بلکه دارای یک عملکرد ایمنی فعال نیز می‌باشد. سلول‌های اپیتلیال لثه با تولید طیف وسیعی از پپتیدهای ضد میکروبی، در ایمنی ذاتی برای محافظت از میزبان علیه پاتوژن‌های خوراکی مشارکت می‌کنند. این پپتیدهای ضد میکروبی اپیتلیال (EAPs) Epithelial antimicrobial peptides عبارتند از: خانواده بتا-دیفنسین، کاتلیسیدین (LL-37)، کالپروتکتین و آدرنومدولین (Cathelicidin (LL-37), Calprotectin, and Adrenomedullin) (۴، ۲۳، ۶۶).

پپتیدهای ضد میکروبی توسط سلول‌های اپیتلیوم ایجاد می‌شوند و به وسیله سلول‌های سفید خونی به محل مورد نظر منتقل می‌شوند. این تعمیم برای تمام مهره‌داران مورد مطالعه و احتمالاً بی‌مهرگان، از جمله حشرات معتبر است. در انسان‌ها و دیگر پستانداران،

قسمت جدا شده از گندم پروتیونین (Purothionin) نام‌گذاری شد. سپس فعالیت‌های آن در شرایط آزمایشگاهی، علیه عوامل بیماری‌زای انسانی گزارش شد. در سال ۱۹۶۸ کشف شد که این قسمت چندین پپتید دارد که در میان آن‌ها پپتیدهای آلفا و بتا که به‌طور جداگانه علیه عوامل بیماری‌زا آزمایش شدند، توانایی مهار رشد عوامل بیماری‌زا را دارند. پس از اولین پپتید جداسازی شده، برخی دیگر نیز کشف شدند و تا سال ۲۰۱۱، ۲۷۱ پپتید مختلف گیاهی در پایگاه داده پپتیدهای ضد میکروبی معرفی شدند، که از دانه‌ها، ریشه‌ها، میوه‌ها، برگ‌ها و گل‌ها جداسازی شده‌اند (۳۵). پیام آسیب اولیه وارده به گیاه، توسط گیرنده‌های شناسایی بسیار خاصی از جمله سایت پیوند نوکلئوتید غنی از لوسین منتقل می‌شود که مشابه گیرنده‌های مسیر تول و TLRs می‌باشند. آن‌ها به نوبه خود یک پاسخ نسبتاً خاص سخت‌گیرانه علیه ارگانیسم‌های خاصی که به آن‌ها تنظیم می‌شوند را فعال می‌کنند، که استراتژی دفاعی «زن برای زن» نامیده می‌شود (۱۵).

### نقش پپتیدهای ضد میکروبی در سلامتی و بیماری

"جبله و همکاران، پپتیدهای ضد میکروبی عامل مهم ایمنی زیستی در موجودات زنده چند سلولی"

پپتیدهای فعال کاملاً فراوری شده می‌توانند از بافت اپیتلیال پوست و زبان جدا شوند، جایی که احتمالاً به عنوان نگهدارنده‌های اپیتلیال عمل می‌کنند. در دیگر مکان‌ها در انسان‌ها، مانند اپیتلیوم ستونی در راه تنفسی، پپتیدهای ضد میکروبی در یک بیوفیلم غلیظ که مستقیماً از بافت پوششی محافظت می‌کند، ترشح می‌شوند. غلظت و ترکیب الکترولیت در این لایه ضد میکروبی، با انواعی از پمپ‌ها و کانال‌ها تحت کنترل هستند، که شرایطی را حفظ می‌کنند که فعالیت ضد میکروبی برای دفاع را به حداکثر می‌رساند. بیماری فیروز کیستیک (Cystic fibrosis) یک بیماری ژنتیکی است که در آن سلول‌های پوششی (اپیتلیال) که مسئول ساختن موکوس، مایع گوارشی و عرق هستند، دچار اختلال می‌شوند. در حالت طبیعی این سلول‌ها موادی مایع مانند ترشح می‌کنند تا سطح دستگاه گوارش، سیستم تنفسی، پانکراس و غدد عرق را مرطوب نگه دارند. اما در کودکان مبتلا به فیروز کیستیک این سلول‌ها ماده چسبناک و ضخیمی ترشح می‌کنند که مسیرهای مختلف بدن را سد می‌کند (مثلاً راه‌های سیستم تنفسی) و باعث به وجود آمدن مشکلات

زیادی در فرد می‌شوند. ژن این بیماری بر روی کروموزوم ۷ قرار دارد و پروتئینی با ۱۴۸۰ آمینواسید را رمز می‌کند که (CFTR) Cystic fibrosis transmembrane-conductance regulator نام دارد. اختلال عملکرد CFTR می‌تواند بر بسیاری از اعضای مختلف تأثیر بگذارد، خصوصاً اعضای مایع مخاطی ترشح می‌کنند مانند راه‌های تنفسی فوقانی و تحتانی، لوزالمعده، دستگاه صفراوی، دستگاه تناسلی مذکر، روده و غدد عرق، ترشحات بی‌آب و چسبنده در ریه‌های بیماران مبتلا به CF، جلوی کلیرانس مخاطی-مژکی را می‌گیرد. عملکرد پپتیدهای طبیعی ضد میکروبی را مهار می‌کند و راه هوایی را مسدود می‌نماید. ظرف ماه‌های اول عمر، این ترشحات و باکتری‌های جای گرفته در آن‌ها نوعی واکنش التهابی را آغاز می‌کنند. رهاسازی سیتوکین‌های التهابی، آنزیم‌های ضد باکتریایی میزبان و آنزیم‌های باکتریایی به نایزک‌ها صدمه می‌زنند. چرخه‌های راجعه عفونت، التهاب و تخریب بافتی، مقدار بافت ریوی واجد عملکرد را کاهش می‌دهند و سرانجام موجب نارسایی تنفسی می‌شوند (۲۳، ۶۶). پوست یک حیوان همیشه مورد حمله

میکروبی قرار دارد و مطالعات اخیر، سهم دفاعی این سد را که توسط پپتیدهای ضد میکروبی تامین می شود را به خوبی نشان می دهد. در موش تنها یک ژن از خانواده کاتلیسیدین ها که کرامپ (Cramp) نامیده می شود، در لکوسیت و بافت اپیتلیال بیان می شود. در موش های که جهش باعث ناتوانی Cramp شده بود، نسبت به استرپتوکوک گروه A، حساسیت فوق العاده نشان دادند و پس از تلقیح یک دوز از باکتری ها تنها منجر به واکنش خفیف خود-محدود در موش های نوع وحشی می شود (۵۱). دستگاه گوارش پستانداران توسط یک ورقه پیوسته از سلول های اپیتلیال پوشیده شده است، این بافت ستونی مانند ساده و بی مژک است. مهمترین نقش این بافت در گوارش است. اما، این بافت در ایمنی بدن هم نقش دارد، هم به عنوان سد جلوگیری کننده و هم به عنوان نخستین شناسایی کننده بیماری زا عمل می کنند. درون پایه کریپت ها در انسان و موش، که در آن سلول های بنیادی دستگاه گوارش می توانند یافت شوند، سلول های گرانولی خاصی به نام سلول های پانت (Paneth) هستند. هر دو سلول های انتروسی و سلول پانت پپتیدهای

ضد میکروبی تولید می کنند (۵۵). سلول های پانت مقادیر قابل توجهی از پپتیدها و پروتئین های ضد میکروبی را تولید و ترشح می کنند. مطالعات اخیر نشان داده اند که این مولکول های ضد میکروبی، واسطه های کلیدی تعاملات میزبان و میکروب هستند، از جمله تعادل هموستاتیک با میکروب های استعمال شده و حفاظت ایمنی ذاتی از پاتوژن های روده ای. سلول های پانت، باکتری ها را از طریق فعال شدن MyD88 وابسته به گیرنده (TLR) تشخیص می دهند و سپس باعث فعال شدن میکروبی می شوند. مولکول های دفاعی اصلی که توسط سلول های پانت ترشح می شوند، آلفا دیفنسین هستند که به عنوان کریپتدین در موش شناخته می شوند. سلول های پانتی در هنگام قرار گرفتن در معرض باکتری ها (هر دو نوع گرم مثبت و منفی) یا محصولات باکتریایی مانند لیپوپلی ساکارید، مورا میل دی پپتید و لیپید A تحریک می شوند (۷۴). هر دو سیستم سلول های انتروست و سلول پانت به سلامت روده کمک می کنند. در کودکان و بزرگسالان مبتلا به اسهال ناشی از شیگلا، سنتز بتا-دیفنسین HBD-1 انتروست های روده بزرگ و کاتلیسیدین LL37 به طور قابل ملاحظه کاهش

"جبله و همکاران، پپتیدهای ضد میکروبی عامل مهم ایمنی زیستی در موجودات زنده چند سلولی"

مقاوم هستند (۲۱). باکتری‌های Commensal عموماً برای میزبان مفید محسوب می‌شوند. آن‌ها می‌توانند پاتوژن‌ها را از طریق فاگوسیتوز و یا ترشح مواد ضد میکروبی سرکوب کنند. داده‌های اخیر نشان می‌دهد که Commensals همچنین از طریق تحریک موضعی سطوح اپیتلیال، باعث تولید پپتیدهای ضد میکروبی در مقداری که میکروب‌های پاتوژن را می‌کشد، می‌شوند. در اپیتلیوم لثه، تحریکات *F. nucleatum* باعث القای دیفنسین HBD-2 می‌شود (۴۵).

### کنترل ایمنی اکتسابی

پپتیدهای ضد میکروبی، آزاد شده از سلول‌های گردش خون و یا ایجاد شده در اپیتلیوم، می‌توانند در صورت بروز مشکل به سیستم ایمنی اکتسابی هشدار دهند. گرانول‌های نوتروفیل به عنوان واسطه‌های دفاع ذاتی میزبان شناخته شده‌اند. عملکرد تازه کشف شده برای پروتئین‌های گرانول، نشان می‌دهد که ترکیبات گرانول ممکن است در پاسخ‌های ایمنی اکتسابی شرکت کنند. کاتپسین G، آزورسیدی CAP37 و آلفا دیفنسین مشتق شده از نوتروفیل گرانول، عامل

می‌یابد، ولی بعد از بهبود بیماری بیان آن‌ها به حالت عادی بر می‌گردد (۳۴). به‌طور مشابه، موش‌های فاقد آنزیم پروتئولیتیک برای پردازش کریپتدین‌ها (که یک آلفا-دیفنسین از سلول‌های پانت موش است) هستند، و در نتیجه فاقد عملکرد کریپتدین، افزایش حساسیت به سالمونلا خوراکی را نشان می‌دهد (۷۴). یک الگوی نسبتاً شگفت‌انگیز در مخاط معده انسان، موش و سایر مهره‌داران کشف شده است (۳۶). به‌نظر می‌رسد که هیستون A۲ مازاد بر نیاز برای بسته‌بندی DNA در سلول مخاطی معده سنتز می‌شود و در گرانول‌های ترشحی سیتوپلاسمی تجمع می‌یابد. در ترشح، هیستون توسط پپسین به پپتید ضد میکروبی قوی بوفورین II تبدیل می‌شود که که چسبیده به غشاء مخاطی، سطح معده را پوشش می‌دهد. در نتیجه معده را با یک پوشش ضد میکروبی محافظت می‌کند. انسان سالم با جمعیتی از باکتری‌ها به نام "همسفره Commensals" زندگی می‌کند، که شامل ارگانیسم‌هایی نظیر *Fusobacterium nucleatum* در دهان و گونه‌های *Lactobacillus* در روده است. این باکتری نسبت به پپتیدهای ضد میکروبی اندوژن نسبتاً

شیموتاکتیک (Chemotactic) (جاذب لنفوسیتی) قوی برای نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌هاست. تجزیه و تحلیل فعالیت شیموتاکتیکی آلفا دیفنسین نشان می‌دهد که آن‌ها مهاجرت سلول CD8 T-lymphocyte و CD45RA+ را در غلظت‌های ۱۰ تا ۱۰۰ برابر کمتر از آن‌چه که برای فعالیت مستقیم ضد باکتری مورد نیاز است، القا می‌کنند. علاوه بر این، آلفا و بتا دیفنسین‌ها یک شیب شیموتاکتیک برای سلول‌های دندریتیک نابالغ ایجاد می‌کنند. بکارگیری سلول‌های دندریتیک نابالغ به محل‌های عفونت، یک راه برای پروتئین‌های گرانول نوتروفیل برای شروع واکنش‌های ایمنی اکتسابی است. شواهد اولیه نشان می‌دهد که اگزوسیتوز محصولات حاصل از گرانول، از انواع لکوسیت‌ها می‌تواند سلول‌های التهابی و ایمنوسیت‌ها را بسیج کند. بنابراین، پروتئین‌های حاصل از گرانول لکوسیتی، سریع‌تر از شیموکنیزها، سلول‌های واسط بین سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی را تحریک کنند. کاتیلسیدین LL37 علاوه بر خاصیت ضد میکروبی، با جذب نوتروفیل‌ها را همراه با مونوسیت‌ها و برخی از سلول‌های T جانبی، با تعامل با Formyl (FPR1)

peptide receptor-like 1 می‌تواند به ایمنی ذاتی و اکتسابی کمک کند. LL37 در سلول‌های اپیتلیال پوست و ریه در حالت التهاب حدود ۱۰ تا ۵۰ برابر القا می‌شود و انتظار می‌رود که نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و سلول‌های T را به محل آسیب رسانده باشد. آن‌چه در مورد نقش شیموتاکتیکی مرتبط با پپتیدهای ضد میکروبی قابل توجه است، غلظت کم آن‌ها نسبت به غلظت‌های مطلوب برای عوامل شیمیایی کلاسیک است (۱۳)، (۷۷).

### کاربرد پپتیدهای ضد میکروبی

مشکل رو به رشد مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌های معمولی و نیاز به آنتی‌بیوتیک‌های جدید، موجب علاقه به پپتیدهای ضد میکروبی به‌عنوان راهکارهای جدید برای درمان بیماری‌های انسانی شده است (۳). بیشتر کارهای که در جهت استفاده دارویی از پپتیدهای ضد میکروبی انجام شده است، به‌صورت موضعی بوده است، مثل دیفنسین آنالوگ پکسی‌گانان، عمدتاً به‌دلیل ایمنی نسبی درمان موضعی و عدم اطمینان در مورد سم‌شناسی دراز مدت، به‌عنوان داروی جدید سیستمیک (داروهای تجویزی هستند

"جبله و همکاران، پپتیدهای ضد میکروبی عامل مهم ایمنی زیستی در موجودات زنده چند سلولی"

که در سراسر بدن کار می کنند) تجویز نشده است (۸۱). عواملی که مانع رشد پپتیدهای ضد میکروبی به عنوان درمان سیستمیک می شوند این است که در شرایط آزمایشگاهی فعال هستند، اما در مدل های عفونت حیوانی تنها در دوزهای بسیار بالا عمل می کنند، که اغلب به دوزهای سمی پپتید نزدیک است و منعکس کننده یک حاشیه غیرقابل قبول از ایمنی می باشد (۱۶). کاربردهای متنوعی برای پپتیدهای ضد میکروبی به عنوان عوامل ضد عفونی نشان داده شده است. طیف وسیعی از آنتی بیوتیک های با منشأ پپتیدهای ضد میکروبی را به عنوان «کاندوم های شیمیایی» برای جلوگیری انتقال بیماری های مقاربتی مانند نایسریا (*Neisseria*)، کلامیدیا (*Chlamydia*)، ایدز (HIV)، تب خال (ویروس های هرپس سیمپلکس، HSV) استفاده می کنند (۷۸). با توجه به اتصال اختصاصی پپتیدهای ضد میکروبی به غشاء پاتوژن ها، از پپتیدهای ضد میکروبی در رایوترایی برای تشخیص عفونت های باکتریایی و قارچی از التهاب های استریل استفاده می شود (۷۲). پپتیدهای ضد میکروبی می توانند توانایی آنتی بیوتیک های موجود در داخل بدن

(*in vivo*) را، احتمالاً با تسهیل دسترسی آنتی بیوتیک ها به داخل سلول باکتری را افزایش دهند، پدیده ای که قبلاً برای مولکول پپتید کاتیونی پلی مکسین شناخته شده است (۲۲). آلودگی میکروبی سطوح مواد پلیمری مصنوعی وسایل مورد استفاده در پزشکی مانند کاتترهای داخل وریدی یکی از نگرانی های عمده در استفاده از آن ها می باشد. مطالعات مداوم به منظور درک مکانیسم جذب و تکثیر میکروبی بر روی سطوح مواد و طراحی رویکردهای نوین جهت جلوگیری از آلودگی میکروبی انجام شده است. اتصال آنتی بیوتیک، یک روش کارآمد، ایمن و مقرون به صرفه برای کاهش عفونت کاتتر داخل عروقی در بیمارانی است که در بخش مراقبت های ویژه هستند. یکی از راه کارهای موفقیت آمیز استفاده از پپتیدهای ضد میکروبی مانند مگانین در مواد پلیمری این وسایل از طریق پیوند کووالانسی می باشد (۳۰). یکی از قابلیت های مهم برخی از پپتیدهای ضد میکروبی مشتق شده از حشرات، کنترل چندین پاتوژن گیاهی است که ثابت شده است از طریق گیاهان تراریخته می توانند موثر واقع شوند. بیان ژن های تراریخته از پپتیدهای ضد میکروبی،

به خصوص پپتیدهای ضد میکروبی حشرات در گیاهان ممکن است به استراتژی موثری برای مبارزه با عوامل بیماریزای گیاهی در حفاظت از گیاهان کنونی منجر شود (۱۷، ۵۴).

### بحث و نتیجه گیری

در پی کشف انتشار گسترده ی پپتید ضد میکروبی در طی ۲۰ سال گذشته، شناخت هایی نسبت به سیستم های دفاعی ذاتی حاصل شد که به ارگانسیم های چند سلولی، از جمله انسان ها امکان می دهد که با میکروب ها در سازگاری زندگی کنند. تصور این که اغلب جانورانی که اکنون زنده اند، از جمله حشرات و موجوداتی چون اختاپوس و ستاره دریایی، تا حد زیادی برای دفاع در برابر میکروب ها به پپتیدهای ضد میکروبی وابسته اند و این کار را بدون کمک لنفوسیت ها، تیموس یا پادتن ها، بسیار خوب و موثر انجام می دهند (مخصوصاً پس از مطالعه ی متون قدیمی ایمنی شناسی)، دشوار است. اگر این تنوع براساس مشاهدات

کنونی ما همچنان بیش تر شود، ممکن است به خوبی متوجه شویم که هر گونه، مجموعه پپتیدهای ضد میکروبی منحصر به فرد و مخصوص به خودی دارد که برای دفاع از ارگانسیم در برابر میکروارگانسیم هایی تنظیم شده اند که احتمالاً با آن مواجه می شود. مولکول هایی که به تازگی توصیف شده اند، طرح های مولکولی را برای ایجاد درمان های جدید الهام می کنند و با کشفیات بیشتر، درمان های جدیدتری ابداع می شود، زیرا این مولکول ها بر اساس راه کارهای ضد میکروبی کار می کنند که طی چندین هزاره ثابت و موثر بوده است. تحقیقات در آزمایشگاه و در کلینیک تایید می کند که احتمال پیدایش مقاومت در برابر پپتیدهای ضد میکروبی نسبت به آن چه در مورد آنتی بیوتیک های متداول مشاهده شده، کم تر است که انگیزه ی تولید پپتیدهای ضد میکروبی طبیعی و آزمایشگاهی، به عنوان عوامل مفید درمانی ایجاد می کند.

### References

- 1- Agaisse, H., and Perrimon, N. (2004). The roles of JAK/STAT signaling in *Drosophila* immune responses. *Immunol. Rev.* 198, 72–82.
- 2- Agerberth, B., Lee, J. Y., Bergman, T., Carlquist, M., Boman, H. G., Mutt, V., and Jörnvall, H. (1991). Amino acid sequence of PR-39. *The FEBS Journal*, 202(3), 849-854.

### فهرست منابع

- 3- Asoodeh, A., Homayouni-Tabrizi, M., Shabestarian, H., Emtenani, S., and Emtenani, S. (2016). Biochemical characterization of a novel antioxidant and angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptide from *Struthio camelus* egg white protein hydrolysis. *J Food Drug Anal*, 24(2), 332-342.
- 4- Asoodeh, A., Zardini, H. Z., and Chamani, J. (2012). Identification and characterization of two novel antimicrobial peptides, temporin-Ra and temporin-Rb, from skin secretions of the marsh frog (*Rana ridibunda*). *J Pept Sci*, 18(1), 10-16.
- 5- Asoodeh, A., Haghparast, A., Kashef, R., Chamani, J. (2013). Pro-inflammatory cytokine responses of A549 epithelial cells to antimicrobial peptide Brevinin-2R. *Int J Pept Res Ther*, 19(2): 157-162.
- 6- Bechinger, B., Zasloff, M. and Opella, S. J. (1993). Structure and orientation of the antibiotic peptide magainin in membranes by solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Protein Sci*, 2, 2077-2084.
- 7- Bensch KW, Raida M, Mägert HJ, Schulz-Knappe P, Forssmann WG. (1995). "hBD-1: a novel beta-defensin from human plasma". *FEBS Lett*. 368 (2): 331–5.
- 8- Bierbaum, G. and Sahl, H.-G. (1985). Induction of autolysis of *Staphylococci* by the basic peptide antibiotics pep5 and nisin and their influence on the activity of autolytic enzymes. *Arch. Microbiol*. 141, 249-254.
- 9- Boman, H. G. (2000). Innate immunity and the normal microflora. *Immunol. Rev*. 173, 5-16.
- 10- Brötz, H., Josten, M., Wiedemann, I., Schneider, U., Götz, F., Bierbaum, G., and Sahl, H. G. (1998). Role of lipid-bound peptidoglycan precursors in the formation of pores by nisin, epidermin and other lantibiotics. *Mol. Microbiol*. 30, 317-327.
- 11- Bulet, P., and Stöcklin, R. (2005). Insect antimicrobial peptides: structures, properties and gene regulation. *Protein Pept. Lett*. 12, 3–11.
- 12- Bulet, P., Dimarcq, J. L., Hetru, C., Lagueux, M., Charlet, M., Hegy, G. ... and Hoffmann, J. A. (1993). A novel inducible antibacterial peptide of *Drosophila* carries an O-glycosylated substitution. *J. Biol. Chem*. 268, 14893-14897.
- 13- Chertov, O., Yang, D., Howard, O. M. and Oppenheim, J. J. (2000). Leukocyte granule proteins mobilize innate host defenses and adaptive immune responses. *Immunol. Rev*. 177, 68-78.
- 14- Chtarbanova, S., and Imler, J. L. (2011). Microbial sensing by Toll receptors: a historical perspective. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 31, 1734–1738.
- 15- Dangl, J. L. and Jones, J. D. (2001). Plant pathogens and integrated defence responses to infection. *Nature* 411, 826-833.
- 16- Darveau, R. P., Cunningham, M. D., Seachord, C. L., Cassiano-Clough, L., Cosand, W. L., Blake, J., and Watkins, C. S. (1991). Beta-lactam antibiotics potentiate magainin 2 antimicrobial activity in vitro and in vivo. *Agents Chemother*. 35, 1153-1159.

- 17- De Gray, G., Rajasekaran, K., Smith, F, Sanford, J and Daniell, H. (2001). Expression of an antimicrobial peptide via the chloroplast genome to control phytopathogenic bacteria and fungi. *Plant Physiol.* 127, 852- 862.
- 18- Diamond, G., Zasloff, M., Eck, H., Brasseur, M., Maloy, W. L., and Bevins, C. L. (1991). Tracheal antimicrobial peptide, a cysteine-rich peptide from mammalian tracheal mucosa: peptide isolation and cloning of a cDNA. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 88, 3952-3956.
- 19- Diamond, G.; Zasloff, M.; Eck, H.; Brasseur, M.; Maloy, W.; Bevins, C. (1991). "Tracheal antimicrobial peptide, a novel cysteine-rich peptide from mammalian tracheal mucosa: Peptide isolation and cloning of a cDNA". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 88: 3952–3956.
- 20- Fernandez-Lopez, S., Kim, H. S., Choi, E. C., Delgado, M., Granja, J. R., Khasanov, A. ... and Ghadiri, M. R. (2001). Antibacterial agents based on the cyclic D, L- $\alpha$ -peptide architecture. *Nature* 412(6845), 452.
- 21- Ge, Y., MacDonald, D. L., Holroyd, K. J., Thornsberry, C., Wexler, H., and Zasloff, M. (1999). In vitro antibacterial properties of pexiganan, an analog of magainin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43, 782-788.
- 22- Giacometti, A., Cirioni, O., Barchiesi, F. and Scalise, G. (2000). In-vitro activity and killing effect of polycationic peptides on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and interactions with clinically used antibiotics. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 38, 115-118.
- 23- Goldman, M. J., Anderson, G. M., Stolzenberg, E. D., Kari, U. P., Zasloff, M., and Wilson, J. M. (1997). Human  $\beta$ -defensin-1 is a salt-sensitive antibiotic in lung that is inactivated in cystic fibrosis. *Cell* 88, 553-560.
- 24- Groisman, E. A. (1998). The ins and outs of virulence gene expression:  $Mg^{2+}$  as a regulatory signal. *Bioessays* 20, 96-101.
- 25- Hamuro, Y., Schneider, J. P. and DeGrado, W. F. (1999). De novo design of antibacterial b-peptides. *J. Am. Chem. Soc.* 121, 12200-12201.
- 26- Hancock, R. E., Falla, T. and Brown, M. (1995). Cationic bactericidal peptides. *Adv. Microbial Phys.* 37, 135-175.
- 27- Harder J, Siebert R, Zhang Y, Matthiesen P, Christophers E, Schlegelberger B, Schröder JM (December 1997). "Mapping of the gene encoding human beta-defensin-2 (DEFB2) to chromosome region 8p22-p23.1". *Genomics.* 46 (3): 472–5.
- 28- Harder, J., Bartels, J., Christophers, E. and Schroder, J. M. (1997). A peptide antibiotic from human skin. *Nature* 387, 861.
- 29- Harder, J., Meyer-Hoffert, U., Teran, L. M., Schwichtenberg, L., Bartels, J., Maune, S., and Schroder, J. M. (2000). Mucoïd *Pseudomonas aeruginosa*,  $TNF-\alpha$ , and IL-1  $\beta$ , but Not IL-6, induce human  $\beta$ -defensin-2 in respiratory epithelia. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 22, 714-721.

- 30- Haynie, S. L., Crum, G. A. and Doele, B. A. (1995). Antimicrobial activities of amphiphilic peptides covalently bonded to a water-insoluble resin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39, 301-307.
- 31- Homayouni-Tabrizi, M., Asoodeh, A., Mashreghi, M., Bazaz, M. R., Oskuee, R. K., and Darroudi, M. (2016). Attachment of a Frog Skin-Derived Peptide to Functionalized Cerium Oxide Nanoparticles. *Int J Pept Res Ther*, 22(4), 505-510.
- 32- Imler, J. L. and Hoffmann, J. A. (2001). Toll receptors in innate immunity. *Trends Cell Biol.* 11, 304-311
- 33- Imler, J. L., and Bulet, P. (2005). Antimicrobial peptides in *Drosophila*: structures, activities and gene regulation. *Chem. Immunol. Allergy* 86, 1–21.
- 34- Islam, D., Bandholtz, L., Nilsson, J., Wigzell, H., Christensson, B., Agerberth, B., and Gudmundsson, G. H. (2001). Downregulation of bactericidal peptides in enteric infections: a novel immune escape mechanism with bacterial DNA as a potential regulator. *Nature Med.* 7, 180-185.
- 35- Jenssen H, Hamill P, Hancock RE. (2006). Peptide Antimicrobial Agents. *Clin Microbiol Rev*;19(3):491-511.
- 36- Kim, H. S., Yoon, H., Minn, I., Park, C. B., Lee, W. T., Zasloff, M., and Kim, S. C. (2000). Pepsin-mediated processing of the cytoplasmic histone H2A to strong antimicrobial peptide buforin I. *J. Immunol.* 165, 3268-3274.
- 37- Kimbrell, D. A. and Beutler, B. (2001). The evolution and genetics of innate immunity. *Nature Rev. Genet.* 2, 256-267.
- 38- Kragol, G., Lovas, S., Varadi, G., Condie, B. A., Hoffmann, R., and Otvos, L. (2001). The antibacterial peptide pyrrocoricin inhibits the ATPase actions of DnaK and prevents chaperone-assisted protein folding. *Biochemistry*, 40(10), 3016-3026.
- 39- Kumar, H., Kawai, T., and Akira, S. (2009). Toll-like receptors and innate immunity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 388, 621–625.
- 40- Kylsten, P., Samakovlis, C. and Hultmark, D. (1990). The cecropin locus in *Drosophila*: a compact gene cluster involved in response to infection. *EMBO J.* 9, 217-224.
- 41- Lemaitre, B., and Hoffmann, J. (2007). The host defense of *Drosophila melanogaster*. *Annu. Rev. Immunol.* 25, 697–743.
- 42- Lindsay, S. A., and Wasserman, S. A. (2014). Conventional and non-conventional *Drosophila* Toll signaling. *Dev. Comp. Immunol.* 42, 16–24.
- 43- Liu, L., Wang, L., Jia, H. P., Zhao, C., Heng, H. H., Schutte, B. C., ... and Ganz, T. (1998). Structure and mapping of the human  $\beta$ -defensin HBD-2 gene and its expression at sites of inflammation. *Gene* 222, 237-244.
- 44- Maloy, W. L. and Kari, U. P. (1995). Structure-activity studies on magainins and other host defense peptides. *Biopolymers* 37, 105-122.

- 45- Mangoni, M. L., Miele, R., Renda, T. G., Barra, D. and Simmaco, M. (2001). The synthesis of antimicrobial peptides in the skin of *Rana esculenta* is stimulated by microorganisms. *FASEB J.* 8, 1431-1432.
- 46- Matsuzaki, K. (1999). Why and how are peptide-lipid interactions utilized for self-defense? Magainins and tachyplesins as archetypes. *Biochim. Biophys. Acta* 1462, 1-10.
- 47- Murphy, J. E., Robert, C. and Kupper, T. S. (2000). Interleukin-1 and cutaneous inflammation: a crucial link between innate and acquired immunity. *J. Invest. Dermatol.* 114, 602-608.
- 48- Myllymäki, H., and Rämet, M. (2014). JAK/STAT pathway in *Drosophila* immunity. *Scand. J. Immunol.* 79, 377-385.
- 49- Myllymäki, H., Valanne, S., and Rämet, M. (2014). The *Drosophila* imd signaling pathway. *J. Immunol.* 192, 3455-3462.
- 50- Neil, D. A., Porter, E. M., Elewaut, D., Anderson, G. M., Eckmann, L., Ganz, T., and Kagnoff, M. F. (1999). Expression and regulation of the human  $\beta$ -defensins hBD-1 and hBD-2 in intestinal epithelium. *J. Immunol.* 163, 6718-6724.
- 51- Nizet, V., Ohtake, T., Lauth, X., Trowbridge, J., Rudisill, J., Dorschner, R. A. and Gallo, R. L. (2001). Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature* 414, 454-457.
- 52- O'Shea, J. J., and Plenge, R. (2012). JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease. *Immunity* 36, 542-550.
- 53- Oren, Z. and Shai, Y. (2000). Cyclization of a cytolytic amphipathic  $\alpha$ -helical peptide and its diastereomer: effect on structure, interaction with model membranes, and biological function. *Biochemistry* 39, 6103- 6114.
- 54- Osusky, M., Zhou, G., Osuska, L., Hancock, R. E., Kay, W. W., and Misra, S. (2000). Transgenic plants expressing cationic peptide chimeras exhibit broad-spectrum resistance to phytopathogens. *Nature Biotechnol.* 18, 1162-166.
- 55- Ouellette, A. J. and Bevins, C. L. (2001). Paneth cell defensins and innate immunity of the small bowel. *Inflamm. Bowel Dis.* 7, 43-50.
- 56- Porter, E. A., Wang, X., Lee, H. S., Weisblum, B. and Gellman, S. H. (2000). Non-haemolytic b-amino acid oligomers. *Nature* 404, 565.
- 57- Romeo, D., Skerlavaj, B., Bolognesi, M. and Gennaro, R. (1988). Structure and bactericidal activity of an antibiotic dodecapeptide purified from bovine neutrophils. *J. Biol. Chem.* 263, 9573-9575.
- 58- Russell, J. P., Diamond, G., Tarver, A. P., Scanlin, T. F. and Bevins, C. L. (1996). Coordinate induction of two antibiotic genes in tracheal epithelial cells exposed to the inflammatory mediators LPS and tumor necrosis factor  $\alpha$ . *Infect. Immun.* 64, 1565-1568.

- 59- Schonwetter, B. S., Stolzenberg, E. D. and Zasloff, M. (1995). Epithelial antibiotics induced at sites of inflammation. *Science* 267, 1645-1648.
- 60- Selsted, M. E., Harwig, S. S., Ganz, T., Schilling, J. W. and Lehrer, R. I. (1985). Primary structure of three human neutrophil defensins. *J. Clin. Invest.* 76, 1436-1439.
- 61- Selsted, M. E., Novotny, M. J., Morris, W. L., Tang, Y. Q., Smith, W., and Cullor, J. S. (1992). Indolicidin, a novel bactericidal tridecapeptide amide from neutrophils. *J. Biol. Chem.* 267(7), 4292-4295.
- 62- Shai, Y. (1999). Mechanism of the binding, insertion and destabilization of phospholipid bilayer membranes by  $\alpha$ -helical antimicrobial and cell non-selective membrane-lytic peptides. *Biochim. Biophys. Acta* 1462, 55-70
- 63- Shinnar, A. E. et al. (1996). In *Peptides; Chemistry and Biology*. Proc. 14th Am. Peptide Symp. (eds Kaumaya, P. and Hodges, R.) 189-191 (Mayflower Scientific, Leiden).
- 64- Simmaco, M., Mignogna, G. and Barra, D. (1998). Antimicrobial peptides from amphibian skin: what do they tell us? *Biopolymers* 47, 435-450.
- 65- Singh, P. K., Jia, H. P., Wiles, K., Hesselberth, J., Liu, L., Conway, B. A. D., and Tack, B. F. (1998). Production of  $\beta$ -defensins by human airway epithelia. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95, 14961-14966.
- 66- Smith, J. J., Travis, S. M., Greenberg, E. P. and Welsh, M. J. (1996). Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell* 85, 229-236.
- 67- Steiner, H., Hultmark, D., Engstrom, A., Bennich, H. and Boman, H. G. (1981). Sequence and specificity of two antibacterial proteins involved in insect immunity. *Nature* 292, 246-268.
- 68- Szatmary, Z. (2012). Molecular biology of Toll-like receptors. *Gen. Physiol. Biophys.* 31, 357-366.
- 69- Tarver, A. P., Clark, D. P., Diamond, G., Russell, J. P., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P. ... and Hwang, S. (1998). Enteric  $\beta$ -Defensin: Molecular Cloning and Characterization of a Gene with Inducible Intestinal Epithelial Cell Expression Associated with *Cryptosporidium parvum* Infection. *Infect. Immun.* 66, 1045-1056.
- 70- Thevissen, K., Cammue, B.P.A., Lemaire, K., Winderickx, J., Dickson, R.C., Lester, R.L., Ferket, K.K.A., Van Even, F., Parret, A.H.A. and Broekaert W.F. (2000). A gene encoding a sphingolipid biosynthesis enzyme determines the sensitivity of *Saccharomyces cerevisiae* to an antifungal plant defensin from dahlia (*Dahlia merckii*). *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 97, 9531-9536.
- 71- Ulvatne, H. and Vorland, L. H. (2001). Bactericidal kinetics of three lactoferricins against *S. aureus* and *E. coli*. *Scand. J. Infect. Dis.* 33, 507-511.
- 72- Welling, M. M., Paulusma-Annema, A., Balter, H. S., Pauwels, E. K. and Nibbering, P. H. (2000). Technetium- 99m labeled antimicrobial peptides discriminate between bacterial infections and sterile inflammations. *Eur. J. Nucl. Med.* 27, 292-301.

- 73- Westerhoff, H. V., Juretic, D., Hendler, R. W. and Zasloff, M. (1989). Magainins and the disruption of membrane-linked free-energy transduction. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 86, 6597-6601.
- 74- Wilson C, Ouellette A, Satchell D, Ayabe T, López-Boado Y, Stratman J, Hultgren S, Matrisian L, Parks W. (1999). "Regulation of intestinal alpha-defensin activation by the metalloproteinase matrilysin in innate host defense". *Science*. 286 (5437): 113-7.
- 75- Wilson, C. L., Ouellette, A. J., Satchell, D. P., Ayabe, T., López-Boado, Y. S., Stratman, J. L. ... and Parks, W. C. (1999). Regulation of intestinal  $\alpha$ -defensin activation by the metalloproteinase matrilysin in innate host defense. *Science* 286, 113-117.
- 76- Yang, D., Chen, Q., Schmidt, A. P., Anderson, G. M., Wang, J. M., Wooters, J., and Chertov, O. (2000). LL-37, the neutrophil granule- and epithelial cell-derived cathelicidin, utilizes formyl peptide receptor-like 1 (FPRL1) as a receptor to chemoattract human peripheral blood neutrophils, monocytes, and T cells. *J. Exp. Med.* 192, 1069-1074.
- 77- Yang, L., Weiss, T. M., Lehrer, R. I. and Huang, H. W. (2000). Crystallization of antimicrobial pores in membranes: magainin and protegrin. *Biophys. J.* 79, 2002-2009
- 78- Yasin, B., Pang, M., Turner, J. S., Cho, Y., Dinh, N. N., Waring, A. J. and Wagar, E. A. (2000). Evaluation of the inactivation of infectious Herpes simplex virus by host-defense peptides. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 19, 187-194.
- 79- Zanetti, M., Gennaro, R., Scocchi, M. and Skerlavaj, B. (2000). Structure and biology of cathelicins. *Adv. Exp. Med. Biol.* 479, 203-218.
- 80- Zasloff, M. (1987). Magainins, a class of antimicrobial peptides from *Xenopus* skin: isolation, characterization of two active forms, and partial cDNA sequence of a precursor. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 84, 5449-5453.
- 81- Zasloff, M. (2001). In *from Development of Novel Antimicrobial Agents: Emerging Strategies* (Ed Lohner, K.) 261-270 (Horizon Scientific, Wymondham, UK).

"جبله و همکاران، پپتیدهای ضد میکروبی عامل مهم ایمنی زیستی در موجودات زنده چند سلولی"

## Antimicrobial Peptides an Important Factor Biosafety of Multicellular Organisms

Isa Jabaleh<sup>1</sup>, Majid Kazzazi<sup>2\*</sup> and Ahmad Asoodeh<sup>3</sup>

1- Instructor Department of Plant Protection, College of Agriculture, Bu–Ali Sina University, Hamedan, Iran.

2-Assistant Professor Department of Plant Protection, College of Agriculture, Bu–Ali Sina University, Hamedan, Iran.

3- Professor Department of Chemistry and Biochemistry, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

i.jabaleh@yahoo.com

### Abstract

Multicellular organisms live, by and large, harmoniously with microbes. The cornea of the eye of an animal is almost always free of signs of infection. The insect flourishes without lymphocytes or antibodies. A plant seed germinates successfully in the midst of soil microbes. How is this accomplished? Both animals and plants possess potent, broad-spectrum antimicrobial peptides, which they use to fend off a wide range of microbes, including bacteria, fungi, viruses and protozoa. What sorts of molecules are they? How are they employed by animals in their defence? As our need for new antibiotics becomes more pressing, could we design anti-infective drugs based on the design principles these molecules teach us?

**Keywords:** Antibiotic, Epithelia, Insects, Plants, Vertebrates.