

Bölüm 16

BİTKİSEL ANTİMİKROBİYAL PEPTİTLER

Nurnehir BALTACI¹

GİRİŞ

Antimikrobiyal ilaçlara karşı gelişen antimikrobiyal direnç problemi günümüzde çok önemli seviyelere ulaşmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2050 yılına kadar antibiyotiğe dirençli patojenlerin neden olduğu küresel ölüm oranının 10 milyona ulaşacağı öngörülmektedir ⁽¹⁾. Artan direnç problemi ve direncin hızlı yayılması nedeniyle antibiyotiklerin yetersiz kalması ilaç firmalarının ilaç AR-GE yatırımlarında antibiyotiklere ayırdıkları sermaye oranlarının düşmesine neden olmaktadır. Bu da yeni antibiyotiklerin keşfinin ve üretiminin kısıtlı hale gelmesine sebep olmaktadır. Diğer taraftan patojen mikroorganizmaların neden oldukları bulaşıcı hastalıklar ve salgınlar beraberinde gelişen çoklu ilaç direnci problemleri toplum sağlığını korumak için yeni nesil antimikrobiyal ajanlara olan ihtiyacı arttırmaktadır. Faydalı aday türleri arasında Antimikrobiyal Peptitler (AMP) ve bunların sentetik taklitleri geniş spektrumlu antimikrobiyal özellikleri nedeniyle dikkat çekmektedir. AMP'ler, patojen mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal direnç gelişimini azaltan farmakodinamik özellikler sergilemektedir. Bugün artık AMP'lerin birbirleriyle ve geleneksel antibiyotiklerle sinerji oluşturabildiği bilinmektedir. Bu özelliklerin her ikisi de AMP'leri klinik uygulamaları için çekici kılmaktadır. Ancak, AMP'ler klinik olarak kullanımlarında yan etki/istenmeyen etki riskini azaltmak ve şu anda geleneksel antibiyotiklerle karşı karşıya olan direnç krizinden kaçınmak için AMP'lerin doğal biyolojilerini anlamak büyük önem arz etmektedir.

Antimikrobiyal peptitler bakterilerden memelilere kadar pek çok canlıda üretilen bağışıklık sisteminin önemli üyeleridir. Bakteriler, mantarlar, virüsler ve parazitler üzerinde geniş spektrumlu mikrobisidal etkinlik gösterebilen özelliğe sahiptirler. Özellikle vücut sıvılarında ve inflamasyonun olduğu dokularda üretilmektedir. AMP'ler mikroorganizmaların antimikrobiyal aktivitelerini ya mikroorganizmayı direkt inhibe ederek gerçekleştirirler ya da bağışıklık sistemi

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, nurnehir.baltaci@afsu.edu.tr

tekniklerin geliştirilmesi endüstriyel üretim maliyetlerini düşürmekte ve sektörü patojen tehditlerin neden olduğu enfeksiyonlar ile savaşmaya odaklanmaktadır ⁽⁸⁾.

Günümüzde potansiyel ilaç adayları olarak etkili ve daha güvenli antibakteriyel peptitler geliştirmek için AMP'leri değiştirmenin yolları araştırılmaktadır. Bakteriyel ve fungal hücrelere karşı yüksek özgüllük ve memeli hücrelerine karşı minimum toksisite sergileyen AMP'lerin akılcı tasarımı, Gramicidin S kullanılarak başarıyla gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada hemolitik aktivite ve antimikrobiyal aktivite, peptidin halka boyutununun 14 kalıntı peptite yükseltilmesiyle ayrılmıştır. Kırmızı kan hücrelerine olan toksisite, enantiyomerlerin (L-amino asitler için D-amino asitler ve tersi) 14 kalıntı sekansının yer değiştirilmesiyle azaltılmıştır ⁽³⁷⁾.

SONUÇ

Bitkisel antimikrobiyal peptitler, immünomodülatör özelliklerinden dolayı konak savunma sisteminde yer alan peptitlerdir. Günümüzde artan antimikrobiyal ilaç direnci yeni nesil ilaçlara olan ihtiyacı arttırmaktadır. Bitkisel AMP'lerin yaygın tedaviye cevap vermeyen dirençli patojenlere karşı sinerjistik kombinasyon içinde yer alabilme potansiyelleri ve çoklu etki mekanizmaları hem bilim dünyasının hem de ilaç sektörünün ilgisini çekmektedir. Bitkisel AMP'lerin ticarileşme sürecinde üretim maliyetleri ve biyoyararlanım konusunda dezavantajları çözümlerse gelecek nesil antimikrobiyal süper ilaçlar olma potansiyelleri bulunmaktadır. Bitkilerden elde edilen AMP'lerin antimikrobiyal ilaç niteliklerine sahip, yeni nesil etkili, uzun ömürlü ve çok yönlü ilaçlar olarak yakında tedavide uygulanabilir olması ve ilaç sektöründe daha geniş yer bulması beklenmektedir.

KAYNAKÇA

1. Peterson, E., Kaur, P. Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Relationships Between Resistance Determinants of Antibiotic Producers, Environmental Bacteria, and Clinical Pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 2018; 9, 2928. Doi: 10.3389/fmicb.2018.02928.
2. Ayhancı, T., Altındış, M. Antimikrobiyal Peptidlerin Sepsis Tanısındaki Rolü. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 2019; 3 (1), 1-7.
3. Srivastava, S., Dashora, K., Ameta, K. L., et al. Cysteine-rich antimicrobial peptides from plants: The future of antimicrobial therapy. *Phytotherapy Research*, 2021; 35 (1), 256-277.
4. Wang, G. (2017). *Antimicrobial Peptides: Discovery, Design and Novel Therapeutic Strategies (2nd version)*: CABI. (28.05.2021 tarihinde <https://wangapd3.com/main.php> adresinden ulaşılmıştır).
5. Jiang, Y., Chen, Y., Song, Z. et al. Recent advances in design of antimicrobial peptides and polypeptides toward clinical translation. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2021; 170, 261-280. Doi: 10.1016/j.addr.2020.12.016.
6. Zasloff, M. (2019). Antimicrobial peptides of multicellular organisms: my perspective. Matsuzaki K.(Ed.), *Antimicrobial Peptides* içinde(s. 3-6) Springer, Singapore. Doi: 10.1007/978-981-13-3588-4_1.

7. Wang, G., Li, X., Wang, Z. APD3: the antimicrobial peptide database as a tool for research and education. *Nucleic acids research*, 2016; 44, (D1):D1087-D1093. Doi: 10.1093/nar/gkv1278.
8. Datta, S., Roy, A. Antimicrobial peptides as potential therapeutic agents: A review. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 2021; 27 (1), 555-577. Doi: 10.1007/s10989-020-10110-x.
9. Li, W., Tailhades, J., O'Brien-Simpson, N. M., et al. Proline-rich antimicrobial peptides: potential therapeutics against antibiotic-resistant bacteria. *Amino acids*, 2014; 46 (10), 2287-2294. Doi: 10.1007/s00726-014-1820-1.
10. Onbaşlı, D., Çelik, G. Y., Katircioğlu, H. İlaça Dirençli Mikroorganizmalara Karşı Yeni Bir Yaklaşım: Geleceğin Antibiyotikleri, Bitkisel Antimikrobiyal Peptidler. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2020; 7 (1), 51-57.
11. Goyal, R. K., Mattoo, A. K. (2016). Plant antimicrobial peptides. In Richard M. Epanand (Ed.), *Host defense peptides and their potential as therapeutic agents* (pp. 111-136). Sweden: Springer. Doi: 10.1007/978-3-319-32949-9.
12. Brogden, K. A. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nature reviews microbiology*, 2005; 3 (3), 238-250. Doi: 10.1038/nrmicro1098.
13. Thevissen, K., Warnecke, D. C., François, I. E., et al. Defensins from insects and plants interact with fungal glucosylceramides. *Journal of Biological Chemistry*, 2004; 279 (6), 3900-3905. Doi: 10.1074/jbc.M311165200.
14. Zschneider, T., Kruse, T., Wimmer, R., et al. Plectasin, a fungal defensin, targets the bacterial cell wall precursor Lipid II. *Science*. 2010; 328 (5982), 1168-1172. Doi: 10.1126/science.1185723.
15. Velasco-Bolom, J-L., Garduño-Juárez, R. Computational studies of membrane pore formation induced by Pin2. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2021; 1-9. Doi: 10.1080/07391102.2020. 1867640.
16. Perrin Jr, B. S., Pastor, R. W. Simulations of membrane-disrupting peptides I: alamethicin pore stability and spontaneous insertion. *Biophysical journal*, 2016; 111 (6), 1248-1257. Doi: 10.1016/j.bpj.2016.08.014.
17. Kang, S-J., Park, S. J., Mishig-Ochir, T., et al. Antimicrobial peptides: therapeutic potentials. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2014; 12 (12), 1477-86. Doi: 10.1586/14787210.2014.976613.
18. Sierra, J. M., Viñas, M. Future prospects for Antimicrobial peptide development: peptidomimetics and antimicrobial combinations. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2021; 1-4. Doi: 10.1080/17460441.2021.1892072.
19. Lazzaro, B. P., Zasloff, M., Rolff, J. Antimicrobial peptides: Application informed by evolution. *Science*, 2020; 368 (6490), eaau5480. Doi: 10.1126/science.aau5480.
20. Odintsova, T., Egorov, T. Plant antimicrobial peptides. *Plant signaling peptides*, 2012; 107-33.
21. Phazang, P., Negi, N. P., Raina, M., et al. (2020). Plant Antimicrobial Peptides: Next-Generation Bioactive Molecules for Plant Protection. In Kumar M., Kumar V., Prasad R. (Eds.), *Phyto-Microbiome in Stress Regulation* (pp. 281-293). Singapore: Springer. Doi: 10.1007/978-981-15-2576-6_14.
22. Silverstein, K. A., Graham, M. A., Paape, T. D., et al. Genome organization of more than 300 defensin-like genes in Arabidopsis. *Plant Physiology*, 2005; 138 (2), 600-610. Doi: 10.1104/pp.105.060079.
23. de Oliveira Carvalho, A., Gomes, V. M. Plant defensins—prospects for the biological functions and biotechnological properties. *Peptides*, 2009; 30 (5), 1007-1020. Doi: 10.1016/j.peptides.2009.01.018.
24. Stec, B. Plant thionins—the structural perspective. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 2006; 63 (12), 1370-1385. Doi: 10.1007/s00018-005-5574-5.
25. Galdino da Rocha Pitta, M., Galdino da Rocha Pitta, M., Lins Galdino, S. Development of novel therapeutic drugs in humans from plant antimicrobial peptides. *Current Protein and Peptide Science*, 2010; 11 (3), 236-247.

26. Loeza-Angeles, H., Sagrero-Cisneros, E., Lara-Zárate, L. et. al. Thionin Thi2. 1 from *Arabidopsis thaliana* expressed in endothelial cells shows antibacterial, antifungal and cytotoxic activity. *Biotechnology Letters*, 2008; 30 (10), 1713-1719. Doi: 10.1007/s10529-008-9756-8.
27. Koo, J. C., Lee, B., Young, M. E., et al. Pn-AMP1, a plant defense protein, induces actin depolarization in yeasts. *Plant and Cell Physiology*, 2004; 45 (11), 1669-1680. Doi: 10.1093/pcp/pch189.
28. Odintsova, T. I., Vassilevski, A. A., Slavokhotova, A. A., et al. A novel antifungal hevein type peptide from *Triticum kiharae* seeds with a unique 10 cysteine motif. *The FEBS journal*, 2009; 276 (15), 4266-4275. Doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.07135.x.
29. Craik, D. J. Plant cyclotides: circular, knotted peptide toxins. *Toxicon (Oxford)*, 2001; 39 (12), 1809-1813.
30. Craik, D. J., Clark, R. J., Daly, N. L. Potential therapeutic applications of the cyclotides and related cystine knot mini-proteins. *Expert opinion on investigational drugs*, 2007; 16 (5), 595-604. Doi: 10.1517/13543784.16.5.595
31. Finkina, E., Melnikova, D., Bogdanov, I. Lipid transfer proteins as components of the plant innate immune system: structure, functions, and applications. *Acta Naturae (англоязычная версия)*, 2016; 8 (2 (29)), .47-61.
32. de Oliveira Carvalho, A., Gomes, V. M. Role of plant lipid transfer proteins in plant cell physiology—a concise review. *Peptides*, 2007; 28 (5), 1144-1153. Doi: 10.1016/j.peptides.2007.03.004.
33. Marquette, A., Bechinger, B. Biophysical investigations elucidating the mechanisms of action of antimicrobial peptides and their synergism. *Biomolecules*, 2018; 8 (2), 18. Doi: 10.3390/biom8020018.
34. Sen, P., Saha, A., Dixit, N. M. You cannot have your synergy and efficacy too. *Trends in pharmacological sciences*, 2019; 40 (11), 811-817.
35. Farha, M. A., Brown, E. D. Strategies for target identification of antimicrobial natural products. *Natural product reports*, 2016; 33 (5), 668-680. Doi: /10.1039/C5NP00127G.
36. Gong, H., Zhang, J., Hu, X., et al. Hydrophobic control of the bioactivity and cytotoxicity of de novo-designed antimicrobial peptides. *ACS applied materials & interfaces*, 2019; 11 (38), 34609-34620. Doi: 10.1021/acsami.9b10028.
37. Lee, D. L., Hodges, R. S. Structure–activity relationships of de novo designed cyclic antimicrobial peptides based on gramicidin S. *Peptide Science*, 2003; 71 (1), 28-48. Doi: 10.1002/bip.10374.