

İlaça Dirençli Mikroorganizmalara Karşı Yeni Bir Yaklaşım: Geleceğin Antibiyotikleri, Bitkisel Antimikrobiyal Peptidler

A New Approach Against Drug Resistant Microorganisms: Antibiotics of The Future, Plant Antimicrobial Peptides

Dilşad ONBAŞLI*
Gökçen YUVALI ÇELİK**
Hikmet TÜRK KATIRCIOĞLU***

ÖZET

Bitki antimikrobiyal peptitleri (AMP'ler), bitkilerin savunma sisteminin bir bileşenidir. Pek çok bitki türünün köklerinden, tohumlarından, çiçeklerinden, saplarından ve yapraklarından izole edilebilirler. Doğal antimikrobiyal moleküllerin değerli kaynağı olarak Bitki AMP'leri hem fitopatogenlere karşı hem de insanlar için patojen olan bakterilerin zar geçirgenliği, DNA, RNA ve protein sentezine müdahale gibi etkilerle çoklu direnç geliştirmesini önlemek amacıyla uygun bir yaklaşım sağlayabilen antimikrobiyal aktiviteye sahiptirler. Bu nedenle, bitki AMP'leri önemli farmasötik ve biyoteknolojik uygulamalarda umut verici antibiyotik bileşikler olarak kabul edilerek, terapötik ve koruyucu ajanlar olarak kullanılabilirler. Bu derleme, bitki AMP'lerinin yapısal özellikleriyle birlikte, antibakteriyel-antifungal etki mekanizması ve eczacılık ve biyoteknoloji uygulamalarında kullanımlarına genel bir bakış sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal peptid, bitki, eczacılık

ABSTRACT

Plant antimicrobial peptides (AMPs) are a component of the barrier defense system of plants. They can be isolated from the roots, seeds, flowers, stems and leaves of many plant species. As a valuable source of natural antimicrobial molecules, Plant AMPs have antimicrobial activity that can provide an appropriate approach to prevent multiple resistance against bacteria that are pathogenic both to phytopathogens and humans, such as membrane permeability, interference with DNA, RNA and protein synthesis. Therefore, plant AMPs can be considered as promising antibiotic compounds in important pharmaceutical and biotechnological applications, and can be used as therapeutic and protective agents. This review offers an overview of their use in pharmacy and biotechnological applications and the antibacterial-antifungal action mechanism along with the structural properties of plant AMPs.

Key Words: Antimicrobial peptide, pharmacy, plant

Sorumlu Yazar:

Adı Soyadı: Doç. Dr. Dilşad ONBAŞLI

Adres: Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

e-mail: odilsad@gmail.com

* Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

** Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

*** Prof. Dr., Gazi Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Biyoloji Eğitimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

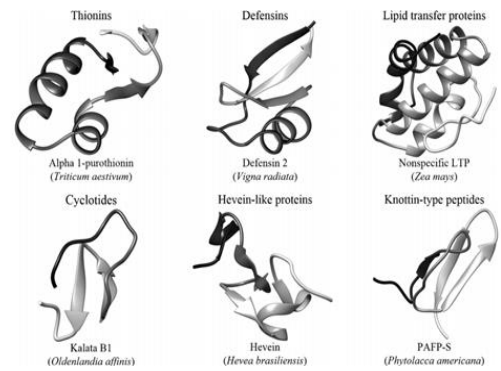
GİRİŞ

Konakçı savunma peptitleri (Host Defense Peptides: HDP'ler) olarak da bilinen antimikrobiyal peptitler (AMP'ler), mikroorganizmalar, eklem bacaklılar ve bitkiler de dahil olmak üzere neredeyse tüm yaşam sınıflarında bulunan doğal bağışıklık sisteminin bir parçasını oluştururlar. ⁽¹⁾ Bu AMP'ler patojenik bakterilere (Gram-negatif ve Gram-pozitif), mantarlara karşı güçlü, geniş spektrumlu antibiyotikler olarak bilinmektedirler. ⁽²⁾ Kimyasal pestisitlerin olumsuz etkileri, ilaca dirençli bakterilerin sık ortaya çıkması ve bazı geleneksel antibiyotiklerin başarısızlığı, yeni antimikrobiyal ajanların acil olarak araştırılmasına yol açmıştır. ⁽³⁾ Bitki AMP'leri, bitkilerde bol miktarda üretilen protein yapıları bileşiklerdir. ⁽⁴⁾ Bildirilen ilk bitki AMP'si, buğdaydan (*Triticum aestivum*) elde edilen purothionini. ⁽⁵⁾ Antimikrobiyal aktiviteye sahip bitki AMP grupları, defensinler, snakiner, puroindolinler, glisin bakımından zengin proteinler, siklotidler, hevein tipi proteinler ve lipit transfer proteinleri zaman içerisinde saflaştırılarak, karakterize edilmişlerdir. ⁽⁶⁾ Bu tür AMP'ler farklı bitkilerin gövde, kök, tohum, toprak ve yaprak gibi organlarından izole edilerek virüslere, bakterilere, mantarlara, parazitlere ve protozoalara karşı güçlü antimikrobiyal aktivite sergiledikleri görülmüştür. ⁽⁷⁾ Bitkiler, zaman içerisinde enfeksiyonları kontrol ederek insan sağlığını korumak için önemli bir doğal ürün kaynağı olmuşlardır. ⁽⁸⁾ Çok sayıda tıbbi bitki, antimikrobiyal bileşik kaynağı olarak kabul edilmiştir. Hayati önem taşıyan bitki AMP'leri de böyle bileşiklerdendir. Bitki AMP'leri, mikroplar üzerindeki çok yönlü etkisi nedeniyle özellikle de tedavisi zor olan Çoklu İlaça Dirençli (MDR) enfeksiyonlara karşı, MDR pompasını inhibe ederek etkili olabilecek yeni antibiyotikler geliştirmek için potansiyel bir adaydır ve günümüz antibiyotiklerine alternatif bir yaklaşım olabilir. Ayrıca şimdiye kadar farklı kaynaklardan 5000'den fazla genel AMP tanımlanmış olmasına rağmen <http://dramp.cpu-bioinform.org/2020/5/5> bu tanımlan

mış AMP'lerin birçoğu klinik çalışmalarda test edilmiş ve klinik aşamaya ulaşanların bir kısmı ise toksisite veya etkinlik eksikliği nedeniyle başarısız olmuştur. Dolayısıyla, terapötik ve benzer kullanımlar için potansiyel olarak mevcut AMP çeşitlerini genişletmek için yeni AMP'lerin araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Bitki Amp'lerinin Yapısal Özellikleri

Bitki AMP'leri, yaklaşık 2-9 kDa'lık bir kütle ve 10-50 amino asite sahip, sisteince zengin proteinler içeren, antimikrobiyal aktiviteleri olan küçük, pozitif yüklü peptitlerdir. Bu peptitler esas olarak sarmal yapıya sahip hidrofobik amino asitler içermektedir. Elektrik yüklerine bağlı olarak geniş ölçüde anyonik (AAMP'ler) ve kationik peptitler (KAMP'ler) olarak sınıflandırılırlar. 12 ve 40 aminoasit arasında sekanslardan oluşan KAMP'ler arginin ve lizin gibi bazik amino asitlerce zengindir. AAMP'ler ise glutamik ve aspartik asitlerce zengindir. Bitkisel AMP'ler altı büyük aileden oluşur. Bunlar tiyoininler, defensinler, lipit transfer proteinleri, siklotidler, snakiner ve hevein benzeri peptitlerdir. Diğer bazı bitki AMP'leri, lb-AMP'ler, Knottin-type peptitler, 2S albumin proteinler, Cell-penetrating peptideler (CCPs)'dir. ⁽⁹⁾



Şekil 1. Farklı ailelerden seçilen antimikrobiyal peptitlerin üç boyutlu yapıları ⁽⁷⁾

Tiyoninler

Tiyoninler, arginin, lizin, sistein açısından zengin, yaklaşık 5 kDa moleküler ağırlığında ve pozitif yüklü yapılardır. Yapıları, iki anti-paralel α -heliks ve üç veya dört disülfid bağlantısına eşlik eden anti-paralel çift sarmallı P-tabakasından oluşmaktadır. Tiyoninler beş sınıfa ayrılır: Tip I, Tip-II, Tip-III, Tip-IV ve Tip-V. ⁽¹⁰⁾ Tiyonin familyasından bir dizi AMP'nin bazı bitki kaynaklarından izole edilerek mikroorganizmalar üzerine antimikrobiyal aktivite gösterdikleri (Tablo 1)' de bildirilmiştir. ^(11,12)

Tablo 1. Bazı bitki tiyoninlerin antimikrobiyal özellikleri

Bitki adı	Peptid	Aktivite	Kaynak
<i>Phyllostachys pubescens</i>	Pp-AMP1, Pp-AMP2	Antibakteriyel, Antifungal	11
<i>Tulipa gesneriana</i>	Tu-AMP1	Antibakteriyel, Antifungal	12

Defensinler

Defensinler, 45-54 amino asit arasında değişen küçük (yaklaşık 5 kDa) her yerde bulunan sistein bakımından zengin katyonik peptitlerdir. Bu peptitler çeşitli bitki dokularından izole edilebilir, ancak tohumlarda bol miktarda bulunmaktadır. Tohumlarda depolanan defensin peptitleri, tohum çimlenmesi sırasında onları mantar enfeksiyonundan koruyarak tohumun hayatta kalma oranını arttırmaktadır. Bitki defensinleri oldukça çeşitli amino asit bileşimi içeren korunmuş üç boyutlu bir yapıya sahiptirler. Dört disülfid köprüsü ile paralel olarak stabilize edilmiş bir α -sarmalı, bir üçlü sarmallı β -tabakasını içerirler. Bitki defensinleri iki gruba ayrılabilir: (a) fungal hiphaların morfolojik deformasyonları ile mantar büyümesini engelleyen bitki defensinleri ve (b) morfolojik bozulma olmadan mantar büyümesini inhibe eden bitki defensinleri. ⁽¹³⁾ Defensin familyasından bir dizi AMP'lerin bazı bitki kaynaklarından izole edilerek mikroorganizmalar üzerine antimikrobiyal aktivite gösterdikleri (Tablo 2)'de bildirilmiştir. ^(14,15)

Tablo 2. Bazı bitki defensinlerinin antimikrobiyal özellikleri

Bitki Adı	Peptid	Aktivite	Hedef organizma	Kaynak
<i>Capsicum annuum</i>	Defensin J1-1 Defensin J1-2	Antifungal	<i>Fusarium oxysporum</i> , <i>Botrytis cinera</i>	14
<i>Vicia faba</i>	Fabatin-1 Fabatin-2	Antibacterial	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Enterococcus hirae</i> , <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15

Siklotidler

Siklotidler, bakteri, bitki ve hayvanlarda keşfedilen doğal olarak oluşan dairesel proteinler grubudur. Siklotidlerin yüksek sekans benzerliklere ve yapısal bir kimliğe sahip olduğu görülmektedir. Bitki siklotidleri 28-37 amino asite sahiptirler ve baştan kuyruğa sıklık bir omurga ve üç disülfür bağı içermektedirler. ⁽¹⁶⁾ Antimikrobiyal aktivitenin yanı sıra siklotidler ayrıca insektisidal ve anti-kanserli aktivite gösterirler. ^(17,18) Bazı siklotidlerin antimikrobiyal aktiviteleri Tablo 3' de verilmiştir.

Tablo 3. Bazı bitki siklotidlerin antimikrobiyal özellikleri

Bitki Adı	Peptid	Aktivite	Hedef organizma	Kaynak
<i>Oideinlandia affinis</i>	Kalata- B8	Antiviral	HIV virus	17
<i>Chassalia parviflora</i>	Circulin-A Circulin-B	Antibacterial Antifungal	<i>Micrococcus luteus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Candida albicans</i> , <i>Candida kefyr</i> , <i>Candida tropicalis</i>	18

Snakinler

Snakinler hem monokotiledon hem de dikotiledon türlerinde bulunan sistein bakımından zengin bitki antimikrobiyal peptidlerinin eşsiz bir ailesini temsil etmektedirler. Bu aileye ait peptitler, iki veya dört disülfür köprüsü olan diğer karakterize ailelere kıyasla altı potansiyel disülfid köprüsüne sahiptirler. Bu peptidin bakteriyel ve fungal bitki patojenlerine karşı aktif olduğu bulunmuştur (Tablo 4). ^(19,20) Zizyphus hünnap'ının meyvesinden izole edilen moleküler ağırlığı 3318.82 Da olan 31 amino asitten oluşan Snakin-Z peptidi, bakteri ve mantarlara karşı antimikrobiyal aktivite gösterirken, insan kırmızı kan hücrelerine karşı etkisiz olduğu bulunmuştur. Snakin-Z'nin terapötik uygulama-

lar için uygun bir antimikrobiyal peptit adayı olabileceği gösterilmiştir. (21)

Tablo 4. Bazı bitki snakin'lerin antimikrobiyal özellikleri

Bitki Adı	Peptid	Aktivite	Hedef organizma	Kaynak
<i>Solanum tuberosum</i>	Snakin-1	Antibacterial	<i>Clavibacter michiganensis</i> , <i>Ralsotonia solanacearum</i>	19,20
	Snakin-2	Antifungal	<i>Botrytis cinerea</i> , <i>Fusarium solani</i> , <i>Fusarium culmorum</i> , <i>Fusarium oxysporum f. sp. Lycopersici</i> , <i>Plectosphaerella cucumeria</i> , <i>Collectotrichum graminicola</i> , <i>Aspergillus flavus</i>	

Hevein Benzeri Peptitler

Hevein, kauçuk ağacı *Hevea brasiliensis* lateksinin lutoid gövdelerinde bulunan küçük bir 4.7 kDa (43 aminoasit kalıntısı), sistein bakımından zengin, kitin bağlayıcı peptittir. (22) Bu protein, kitine bağlanarak mantarların hipal büyümesini engeller. Antimikrobiyal aktiviteye sahip bazı hevein benzeri proteinler (23) Tablo 5' de listelenmiştir.

Tablo 5. Bazı hevein benzeri bitki AMP'lerin antimikrobiyal özellikleri

Bitki Adı	Peptid	Aktivite	Hedef organizma	Kaynak
<i>Amaranthus caudatus</i>	AC-AMP1	Antibacterial	Gram positive bacteria: <i>Bacillus megaterium</i> , <i>Sarcina lutea</i>	23
	AC-AMP2	Antifungal	<i>Alternaria brassicola</i> , <i>Ascophyta pisi</i> , <i>Botrytis cinera</i> , <i>Fusarium culmorum</i>	

Lipid Transfer Proteinleri (LTP'ler)

Çeşitli monokotiledon ve dikotiledon bitki türlerinde, zarlar arasında in vitro lipid alışverişi yapabilen spesifik olmayan küçük lipid transfer proteinleri mevcuttur. Spesifik olmayan lipid transfer proteinleri, merkezi hidrofo-bik şaftla birlikte gelen dört disülfür bağı ile korunan 90 amino asitten oluşan küçük proteinlerdir (yaklaşık 8.7 kDa). Bu peptitler, mikrobiyal enfeksiyona karşı bitki savunma mekanizmasında önemli bir rol oynamaktadır (Tablo 6). (24)

Tablo 6. Bazı LTP'lerin antimikrobiyal özellikleri

Bitki Adı	Peptid	Aktivite	Hedef organizma	Kaynak
<i>Leonurus artemisia</i>	La-LTP (LJAFP)	Antibacterial	<i>Bacillus subtilis</i> <i>Pseudomonas solanacearum</i> <i>Ralstonia solanacearum</i> ;	24
		Antifungal	<i>Alternaria alternate</i> , <i>Alternaria brassicae</i> , <i>Aspergillus niger</i> , <i>Bipolaris maydis</i> , <i>Botrytis cinerea</i> , <i>Cerospora personata</i> , <i>Colletotrichum gloeosporiodes</i>	

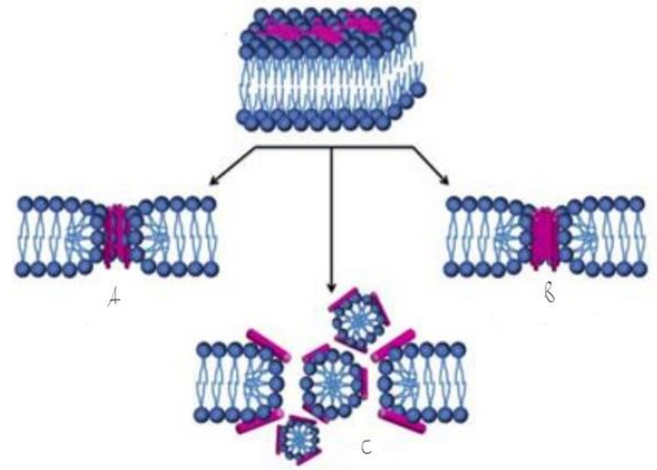
Diğer Bitki AMP'leri

Ib-AMP'ler, *Impatiens balsamina* tohumlarından izole edilen antifungal ve antibakteriyel aktivitelere sahip peptitlerdir. İki disülfür bağı içeren bir halka yapısına sahiptirler. (25) Knottin tipi AMP'ler, *Mirabilis jalapa* L. (Mj-AMP1) bitkilerinden ve *Phytolacca americana*'dan izole edilmiştir (PAFP-S). (26) 2S albümin proteinleri, glutamin açısından zengin, düşük molekül ağırlıklı suda çözünür bir depolama protein grubudur. Yapısal olarak, dört alfa heliks ve dört disülfür bağına sahiptirler. Monokotiledon ve dikotiledon tohumlarında yaygın olarak bulunurlar (27) ve antifungal ve antibakteriyel aktivitelere sahiptirler. (28) Hücreye nüfuz eden peptitler (Cell-penetrating Peptides; CCP), herhangi bir reseptör kullanmadan ve önemli bir membran hasarına neden olmadan in vitro ve in vivo hücre zarına nüfuz edebilen peptitlerdir. Bu nedenle ilaç taşınımı uygulamalarında potansiyel olarak kullanılan ajanlardır. (29) Bu kısa, pozitif yüklü peptitler farklı amino asit sekanslarına sahiptir, katyonik Arg ve Lys kalıntılarında sahiptirler. (30) Bu ailenin üyeleri bitkilerde ve hayvanlarda yaygın olarak bulunur, ancak mayada yoktur. Kökenlerine göre CPP'ler üç sınıfa ayrılabilir. Birinci sınıf, doğal olarak oluşan proteinlerden kaynaklanan CPP'leri, ikinci sınıf, farklı alanlardan oluşan "kimerik CPP'leri" ve üçüncü sınıf, doğal sekanslara herhangi bir homoloji olmaksızın yapı ve fonksiyon ilişkilerine göre geliştirilen "model CPP'leri" içerir. (31)

Bitki AMP'lerinin Antibakteriyel ve Antifungal Etki Mekanizması

AMP'lerin MDR enfeksiyonlara olan etki mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir. Amfipatiklik, katyonik yük ve peptitlerin boyutu gibi bazı önemli özellikleri, antimikrobiyal özellikleriyle ilişkilendirilmiştir. Birçok araştırmacı antimikrobiyal peptit mekanizması için farklı hipotezler önermiştir. Etki mekanizması için ana hipotez; AMP'lerin bakteriyel yüzeydeki lipit molekülleriyle ve sitoplazmadaki diğer hedeflerle etkileşime girerek membran çökmesine neden olmalarıdır. ⁽³²⁾ Yeaman ve Yount (2003), AMP'lerin katyonlara karşı yüklenme afinitesinin, AMP'lere seçicilik sağlayan önemli bir faktör olduğunu ileri sürerek etki tarzlarına göre; fiçı-tahta modeli, toroidal por modeli ve halı modeli gibi farklı modeller önermişlerdir (Şekil 2). ⁽³³⁾ Bu hipotezlerle göre, peptitlerin konsantrasyonu eşik değerlerine ulaştığında, zarda gözenek oluşumuna yol açtığı ve bu gözeneklerin oluşması, iyonların ve metabolitlerin sızmasına, solunum mekanizmasında bozulmaya ve hücre duvarının sentezlenmesine sonuç olarak da zarın çökmesine neden olduğu ifade edilmiştir. ⁽³⁴⁾

Katyonik peptitler, mikroorganizmaların zarında bulunan fosfolipidler, lipopolisakaritler (LPS), teikoik asit gibi negatif yüklü moleküller ile elektrostatik olarak etkileşmektedir. Katyonik tortular ayrıca hücre yüzeyinde bulunan spesifik reseptörleri kullanarak membran lipitleri ile birleşebilir. Bazen mikroorganizmalar membran permeabilizasyonundan sonra bile uzun süre hayatta kalabilir, bu da membranolitik olmayan mekanizmaların hücre ölümünden sorumlu olduğunu göstermektedir. Bu membranolitik olmayan mekanizma, DNA sentezinin sona ermesine, transkripsiyon ve translasyon sürecinin nihayetinde hücre ölümüne yol açan, enzimleri çoğaltmak, transkripsiyon faktörleri, kofaktörler vb. gibi bazı faktörlere bitki AMP'lerinin bağlanmasını içermektedir. ⁽⁷⁾



Şekil 2. Limit membran permeabilizasyonuna neden olan antimikrobiyal peptitlerin (AMPs) eylemini gösteren farklı modeller ⁽³³⁾

A: Toroidal, B: Fiçı-tahta, C: Halı

Eczacılık ve Biyoteknoloji Uygulamalarında Bitki AMP'leri

AMP'ler hem farmasötik hem de biyoteknolojik uygulamalarda potansiyel olarak kullanılmaktadır. AMP'ler, korunmuş dizileri olan küçük genler tarafından kodlanır; bu nedenle gen amplifikasyonu ve transgenesis, üretimi ve seçilen peptitlerin spesifik aktivitesini arttırmak için uygun yollardan bazılarıdır. Dolayısıyla, AMP'ler transgenik ürünlerin gelişiminde geniş ölçüde uygulanır. Birçok çalışmada, bitki defensinlerinin transgenik ekspresyonunun, vejetatif dokuları patojen saldırılarına karşı koruduğu gösterilmiştir. ⁽³⁵⁾ Örneğin; tütünde eksprese edilen heveın Pn-AMP, P. parasitica'ya karşı koruma sağlarken ⁽³⁶⁾ patatesten bir yonca defensinin ekspresyonu ise, V. Dahliae fungusuna karşı dirençli olduğu bildirilmiştir. ⁽³⁷⁾

Tiyoninler, tarımda patojenik direnci artıran ve ürün kayıplarını azaltan daha yüksek seviyelerde tiyonin eksprese eden, transgenik bitkilerin gelişimi ve genetik ıslahı için önemli araçlardır ki bunlar tarımda kullanılan pestisit ihtiyacının azalmasına neden olmaktadır. ⁽⁶⁾

Diğer bir örnek hem farmasötik hem de tarım endüstrilerinde potansiyel uygulamaları olan siklotitlerdir. Siklotitler Kalata B1 gibi yeni antibiyotiklerin ve biyoinsektisitlerin geliştirilmesinde önemlidirler. ⁽³⁸⁾

Ayrıca Hücreye giren peptitler (Cell-Penetrating Peptide: CPP) hücre içi ilaç taşınımında, RNA, DNA ve nanopartiküller için son derece ümit verici adaylardır. CPP'lerin, deri altına çeşitli biyomoleküllerin iletilmesini kolaylaştırdığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu teknolojinin potansiyeli ise, CPP'lerin, yüksek verimliliği ve düşük toksisitesinde yatmaktadır. Farklı CPP'ler, yüksek moleküler ağırlıklı ilaçların hücrelere verilmesi ve aşı gelişimi için başarıyla kullanılmaktadırlar. CPP'lerin farmasötik formülasyonlara uygulanması, transdermal ilaç taşıyıcı sistemlerde büyük bir potansiyele sahiptir ve giderek daha popüler hale gelmektedir.

(39)

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bitki AMP'leri, yapılarında amino asit bileşimleri farklılık gösteren ve antimikrobiyal aktiviteler sergileyen çeşitli peptitlerdir. Bu nedenle, AMP'ler sağlık alanında terapötik kullanım için yüksek bir potansiyele sahiptir ve geleneksel antibiyotiklere alternatif olarak, insan, bitkilerin ve hayvanların hastalıklara karşı korunması için doğal antibiyotikler olarak kullanılabilirler.

KAYNAKLAR

- Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*. 2002; 15: 389-395.
- Reddy K, Yedery R, Aranha C. Antimicrobial peptides: Promises and promises. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2004; 24: 536-547.
- Nordström R, Malmsten M. Delivery systems for antimicrobial peptides. *Advanced Colloid Interface Science*. 2017; 242: 17-34.
- Jenssen H, Hamill P, Hancock RE. Peptide antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews*. 2006; 19: 491-511.
- De Caleyá RF, Gonzalez-Pascual B, García-Olmedo F, Carbonero P. Susceptibility of phytopathogenic bacteria to wheat purothionins in vitro. *Applied Microbiology*. 1972; 23: 998-1000.
- Pelegri PB, Franco OL. Plant gamma-thionins: Novel insights on the mechanism of action of a multi-functional class of defense proteins. *International Journal of Biochemical Cell Biology*. 2005; 37: 2239-2253.
- Nawrot R, Barylski J, Nowicki G, Broniarczyk, J, Buchwald W, Gozdzicka-Jozefiak A. Plant antimicrobial peptides. *Folia Microbiology*. 2014; 59: 181-196.
- Zhao X, Wu H, Lu H, Li G, Huang Q. LAMP: A database linking antimicrobial peptides. *PLoS One*. 2013; 8: e66557.
- Pelegri P, del Sarto RP, Silva ON, Franco OL, Grossi-de-Sa MF. Antibacterial peptides from plants: What they are and how they probably work. *Biochemical Research International*. 2011; 2011: 1-9.
- Stec B. Plant thionins—the structural perspective. *Cell Molecular Life Sciences CMLS*. 2006; 63: 1370-1385.
- Fujimura M, Ideguchi M, Minami Y, Watanabe K, Tadera K. Amino acid sequence and antimicrobial activity of chitin-binding peptides, Pp-AMP 1 and Pp-AMP 2, from Japanese bamboo shoots (*Phyllostachys pubescens*). *Bioscience Biotechnology Biochemistry*. 2005; 69(3): 642-645.
- Fujimura M, Ideguchi M, Minami Y, Watanabe K, Tadera K. Purification, characterization, and sequencing of novel antimicrobial peptides, Tu-AMP 1 and Tu-AMP 2, from bulbs of tulip (*Tulipa gesneriana* L.). *Bioscience Biotechnology Biochemistry*. 2004; 68(3): 571-577.
- Hegedus N, Marx F. Antifungal proteins: more than antimicrobials? *Fungal Biological Reviews*. 2013; 26: 132-145.
- Houlne G, Meyer B, Schantz R. Alteration of the expression of a plant defensin gene by exon shuffling in bell pepper (*Capsicum annuum* L.). *Molecular General Genetics*. 1998; 259 (5): 504-510.
- Zhang Y, Lewis K. Fabatins: New antimicrobial plant peptides. *FEMS Microbiology Letters*. 1997; 149(1): 5964.
- Craik DJ. Discovery and applications of plant cyclotides. *Toxicology*. 2010; 57: 1092-1102.
- Daly NL, Clark RJ, Plan MR, Craik DJ. Kalata B8, a novel antiviral circular protein, exhibits conformational flexibility in the cystine knot motif. *Biochemistry Journal*. 2006; 393(3): 619-626.
- Derua R, Gustafson KR, Pannell LK. Analysis of the disulfide linkage pattern in circulin A and B, HIV inhibitory macrocyclic peptides. *Biochemistry Biophysics Research Communications*. 1996; 228(2): 632-638.
- Segura A, Moreno M, Madueño F, Molina A, García-Olmedo F. Snakin-1, a peptide from potato that is active against plant pathogens. *Molecular Plant-Microbe Interactions*. 1999; 12(1): 16-23.
- Berrocal-Lobo M, Segura A, Moreno M, López G, García-Olmedo F, Molina A. Snakin-2, an antimicrobial peptide from potato whose gene is locally induced by wounding and responds to pathogen infection. *Plant Physiology*. 2002; 128(3): 951-961.
- Daneshmand F, Zare-Zardini H, Ebrahimi L. Investigation of the antimicrobial activities of Snakin-Z, a new cationic peptide derived from *Zizyphus jujuba* fruits. *Natural Product Research*. 2013; 27(24): 2292-2296.

22. VanParijs J, Broekaert WF, Goldstein IJ, Peumans WJ. Hevein an antifungal protein from rubber-tree (*Hevea braziliensis*) latex. *Planta*. 1991; 183: 258-264.
23. Broekaert WF, Marien W, Terras FR, De Bolle MF, Proost P, Van Damme J, et al. Antimicrobial peptides from *Amaranthus caudatus* seeds with sequence homology to the cysteine/glycine-rich domain of chitin-binding proteins. *Biochemistry*. 1992; 31(17): 4308-4314.
24. Yang X, Xiao Y, Pei Y, Zhen C. *LJAFP*. Isolation and characterization of a novel thermostable non-specific lipid transfer protein-like antimicrobial protein from motherwort (*Leonurus japonicus* Houtt) seeds. *Peptides*. 2006; 27(12): 3122-3128.
25. Patel SU, Osborn R, Rees S, Thornton JM. Structural studies of *Impatiens balsamina* antimicrobial protein (Ib-AMP1). *Biochemistry*. 1998; 37: 983-990.
26. Cammue BP, De Bolle MF, Terras FR, Proost P, Van Damme J, Rees SB, et al. Isolation and characterization of a novel class of plant antimicrobial peptides from *Mirabilis jalapa* L seeds. *Journal of Biological Chemistry*. 1992; 267: 2228-2233.
27. Cândido Ede S, Pinto MF, Pelegrini PB, Lima TB, Silva ON, Pogue R, et al. Plant storage proteins with antimicrobial activity: novel insights into plant defense mechanisms. *FASEB Journal*. 2011; 25: 3290-3305.
28. Yang X, Xiao Y, Wang X, Pei Y. Expression of a novel small antimicrobial protein from the seeds of motherwort (*Leonurus japonicus*) confers disease resistance in tobacco. *Applied Environmental Microbiology*. 2007; 73: 939-946.
29. Nasrollahi SA, Taghibiglou C, Azizi E, Farboud ES. Cellpenetrating peptides as a novel transdermal drug delivery system. *Chemical Biology & Drug Design*. 2012; 80: 639-646.
30. Hong M, Su Y. Structure and dynamics of cationic membrane peptides and proteins insights from solid-state NMR. *Protein Science*. 2011; 20: 641-655.
31. Veldhoen S, Laufer SD, Restle T. Recent developments in peptide based nucleic acid delivery. *International Journal of Molecular Science*. 2008; 9: 1276-1320.
32. Sitaram N, Nagaraj R. Interaction of antimicrobial peptides with biological and model membranes: structural and charge requirements for activity. *BBA-Biomembranes*. 1999; 1462(1): 29-54.
33. Yeaman MR, Yount NY. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance. *Pharmacological Reviews*. 2003; 55(1): 27-55.
34. Gazit E, Boman A, Boman HG, Shai Y. Interaction of the mammalian antibacterial peptide cecropin P1 with phospholipid vesicles. *Biochemistry*. 1995; 34(36): 11479-11488.
35. Thomma BP, Cammue BP, Thevissen K. Plant defensins. *Planta*. 2002; 216: 193-202.
36. Koo JC, Chun HJ, Park HC, Kim MC, Koo YD, Koo SC, et al. Over-expression of a seed specific hevein-like antimicrobial peptide from *Pharbitis nil* enhances resistance to a fungal pathogen in transgenic tobacco plants. *Plant Molecular Biology*. 2002; 50: 441-452.
37. Gao A, Hakimi SM, Mittanck CA, Wu Y, Woerner BM, Stark DM, et al. Fungal pathogen protection in potato by expression of a plant defensin peptide. *Nature Biotechnology*. 2000; 18: 1307-1310.
38. Clark RJ, Daly NL, Craik DJ. Structural plasticity of the cycliccystine-knot framework: Implications for biological activity and drug design. *Biochemical Journal*. 2006; 394: 85-93.
39. Pelegrini PB, Quirino BF, Franco OL. Plantcyclotides: An unusual class of defense compounds. *Peptides*. 2007; 28: 1475-1481.