



Antimikrobiyal Peptidler ve Tıpta Kullanım Alanları

Antimicrobial Peptides and Their Medical Applications

Suzan Elif Akün¹, Umut Kökbaş²

¹Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyokimya Bölümü, İzmir, Turkey

²Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Nevşehir, Turkey

ABSTRACT

Because resistance of bacteria against antibiotics has reached an unstoppable dimension, a new generation solution has been searched against bacteria. In the search for this solution, promising results have been obtained in studies with antimicrobial peptides. Although desired endpoint has not been reached yet, beneficial results with antimicrobial peptides against resistant bacteria is hoped to be achieved. These peptides are widely used in different areas, from natural food preservatives in foods we eat to antimicrobial fabric development. It has already been demonstrated by clinical research that it can cure many diseases, including cancer.

Keywords: Antibiotic resistance, antimicrobial peptide, bacteria.

ÖZET

Bakterilerin antibiyotiklere karşı gösterdiği direncin durdurulamaz boyuta gelmesinden sonra bakterilere karşı yeni nesil bir çözüm arayışına gidilmiştir. Bu çözüm arayışında antimikrobiyal peptitlerle yapılan çalışmalarda umut verici sonuçlar alınmıştır. Daha arzu edilen sonuçlara ulaşılmasa da, dirençli bakteriler karşısında antimikrobiyal peptitlerle istenilen etkilere ulaşılması umulmaktadır. Bu peptitler yediğimiz birçok gıdada doğal gıda koruyucusu olarak çok yaygın kullanılmasından antimikrobiyal kumaş geliştirilmesine kadar geniş bir alanda kullanılmaktadır. Şimdiden kanser dahil birçok hastalığa deva olabileceği klinik araştırmalarla ortaya konulmuştur.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik direnci, antimikrobiyal peptit, bakteri.

Giriş

Antimikrobiyal peptitler (AMP'ler) konak hücreyi patojenik mikroplardan korumak için çok hücreli mikroorganizmalar tarafından üretilmiş, geniş spektrumlu polipeptitlerdir^{1,2}. AMP'ler gelişmiş organizmalarda "konak savunucu peptitler (host defense peptides)" olarak da tanımlanabilir³. Bunun sebebi AMP'lerin asıl rollerinin doğuştan gelen bağışıklık sistemini oluşturmalarıdır. Bu peptitlerin sahip olduğu geniş spektrumda aktivite gösterme özelliğinden dolayı direkt olarak bakterileri, virusleri, mantarları hatta kanser hücrelerini bile elimine edebilirler⁴. Bu yüzden AMP'ler tekstil, gıda, kozmetik endüstrisi ve hatta tıbbi alanda bile azımsanamayacak kadar yaygın bir şekilde kullanılmaktadır^{2,5}. Bu derleme makalede AMP'lerin ne olduğundan, etki mekanizmalarından, çeşitlerinden ve tıbbi alanda kullanımlarından bahsedilmiştir.

Antimikrobiyal Peptitlerin Sınıflandırılması

AMP'ler birçok yonden sınıflarına ayrılırlar. Bunlardan birkaçı şunlardır:

1)Biyosentetik makinelerle dayanarak

Doğal peptitler, gen kodlu olan ve gen kodlu olmayan peptitler olarak sınıflandırılabilirler. (bkz, çoklu enzim sistemleri). Bu veri tabanı, bazı bilim insanlarına göre gerçek AMP'ler olan gen kodlu peptitlere odaklanmaktadır².

2)Biyolojik kaynaklara dayanarak

Bakteri kökenli AMP'ler(bakteriyosinler), bitkisel AMP'ler, hayvansal AMP'ler, Hayvansal AMP'ler de kendi iclerinde böcek AMP'si, memeli AMP'si, balık AMP'si, sürüngen AMP'si olarak sınıflandırılırlar.



Memelilerde üzerinde geniş çalışma yapılan AMP'ler katelisinler, defensinler ve histatinlerdir. Bakteriyosinlerin sınıflandırılması henüz tamamlanmamıştır⁶.

3)Biyolojik fonksiyonlara dayanarak

- Antibakteriyel
- Antifungal
- Antiparazital olarak sınıflandırılabilir⁷.

4)Peptitsel özelliklere dayanarak

3 boyutlu (3D) yapıların yokluğunda, AMP'ler yuk, hidrofobiklik ve uzunluk gibi peptitsel özelliklere dayanarak sınıflandırılabilir.

Orneğin, yuklerine göre katyonik, anyonik ve notr peptitler vardır.

Sulu ortamla etkileşimlerine göre de hidrofobik, amfipatik ve hidrofilik peptitler vardır.

Hatta doğal AMP'ler peptit boyutlarına göre de sınıflandırılırlar: çok küçük(2-10 aa), küçük(10-24 aa), orta(25-50 aa) ve büyük(50-100 aa)⁸.

5)Kovalent Bağlanma Modeline dayanarak

Uluslararası sınıflandırma sistemi (UC) AMP'leri 4 sınıfta kategorize etmektedir.

1. Sınıf I (UCLL): lineer tek zincir peptitler(magaininler ve LL-37) ve kovalent bağ ile bağlanmayan lineer iki zincirli peptitler(enterocin L50).
2. Sınıf II (UCSS): yanyana zincirlenmiş Peptitler (disulfid içeren defensinler ve eter bağı içeren lantibiyotikler)
3. Sınıf III (UCSB): 3 boyutlu kararlı yapıyı oluşturmak için polipeptit zinciriyle yan zincirler etkileşime girmektedir(bakteriyel kopruler ve fusarisidinler)
4. Sınıf IV (UCBB): N ve C atomları arasında peptit bağı olan dairesel polipeptitler. Bakterilerdeki dairesel polipeptitler (Enterocin AS-48), bitkiler(siklotidler), hayvanlar(teta defensinler)⁹.

Tablo 1. Terapötik kullanım için ticari üretimi bulunan Antimikrobiyal Peptitler

MBI-226	Indolisidin temelli	Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu tedavisi
MX-594AN	Indolisidin temelli	Acne vulgaris'in topikal tedavisi
PG-1	Protegrin	Zatüre tedavisi
Plectasin	Defensin	Antiyotik dirençli bakterilere karşı mikrobisidal aktivite
P-113	Histatin temelli	Diş eti iltihaplanması tedavisi ve plak temizliğinde

Antimikrobiyal Peptitlerin Etki Mekanizması

AMP'lerin yapı-aktivite ilişkisini anlamak, yeni nesil antimikrobiyal ajanların tasarımı ve geliştirilmesi hatta farmasotik uygulama için peptit tasarımı ve modifikasyonu gibi ilaç geliştirme prosesinin tüm aşamalarında bilgi sağlayabilir¹⁰.

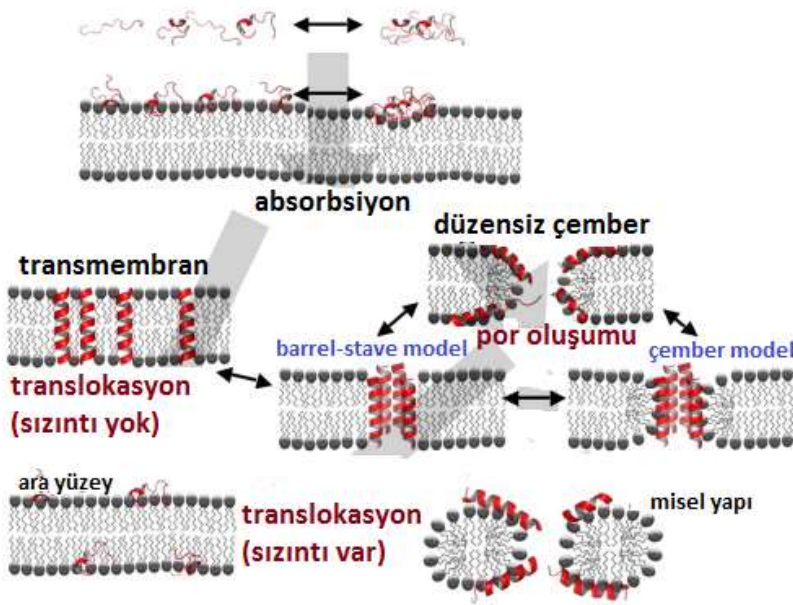
Katyonik antimikrobiyal peptitler uc boyutlu özelliklerine dayanarak 4 gruba daha ayrılırlar.

- a. α -helikal peptitler
- b. β -yaprak peptitler
- c. genişletilmiş peptitler
- d. karışık α -helikal/ β -yaprak⁴

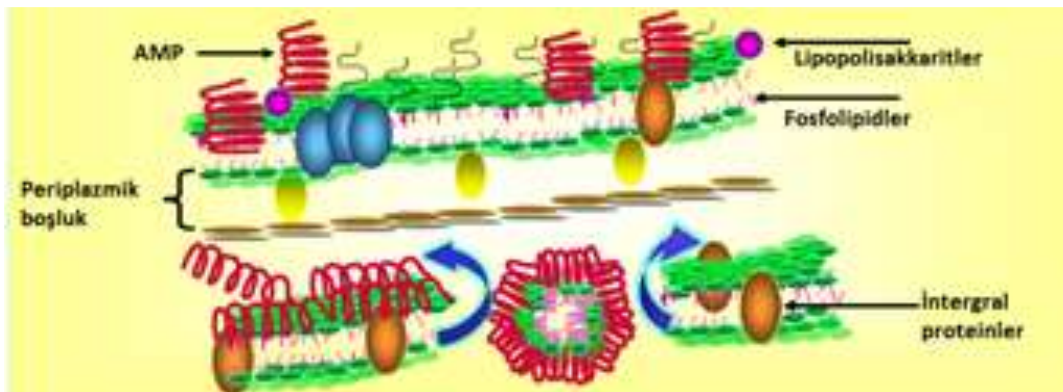
AMP'lerin sahip olduğu antimikrobiyal aktivitenin başlangıçta sadece membran bozulmasıyla ortaya çıktığı düşünülmekeydi ancak AMP'lerin membran proteinlerine karşı sahip olduğu etkileşimlerle bakteriyel sitoplazmaya nüfuz etmesi ve hücre içi hedeflerle etkileşime girmesiyle membran bozulmasından daha fazlası

olduğu ortaya konuldu. Bir bakterinin olumu AMP'ler yardımıyla uc işlemi içerir: AMP'lerin bakteri membranına bağlanması, zar üstünde birikmesi, gozenek(por) oluşması, hücre içeriğinin sızıntısı ve hücrenin olumu².

Bu peptitler arasında α -helikal peptitler patojenler üzerinde en çok etki alanına sahip peptitlerdir. Bu peptitler genelde sıvı çözeltilerde yapısal değildirler hatta membran ve taklidi membran ortamlarında amfipatik sarmallara dönüşürler. α -helikal peptitler, birçok AMP'nin kullandığı hareket mekanizmasıyla bakterilerin membranlarını deformasyona uğratmaktadır. α -helikal amfipatik peptitler bakteriyel membranlarda bariyer benzeri yapılar ve amfipatik porlar oluşturmaktadır(Şekil 1)¹¹. Bazı α -helikal peptitler de halı benzeri model oluşturarak bakteri membranlarını bozmaktadırlar(Şekil 2)⁶. Bu peptitler önce membrana paralel dizilirler, sonra da oluşan yoğun peptit tabakasıyla misel benzeri bir yapı oluşturup membranı içe cektürürler. Bir diğer α -helikal peptitler sınıfında olan magaininler ve protegrinler toroidal porlara dönüşerek membranı deformasyona uğratmaktadır (toroidal pore model)¹².



Şekil 1 (Barrel-Stave ve Çember Model)



Şekil 2. (Halı Modeli)

• β -yaprak peptitler, α -, β defensinler, protegrinler, disulfid kopruleriyle stabilize olarak sağlam yapılar oluştururlar. Birçok β -yaprak AMP'nin antimikrobiyal aktivitesi bakteriyel membranda yeni porlar açıp hücre

iceriğinin dışarı sızılmasıyla ortaya çıkar. β -yaprak peptitler membranda lipid tabakaya gomulmuş haldedirler ve peptitlerin hidrofilik bölgeleri membranın polar grubuyla icicedir¹³.

- Genişletilmiş AMP'ler ikincil yapısal elementi olmayan spesifik aminoasitler tarafından zenginleştirilmişlerdir. Indolisidin, triptofan/prolin ağırlıklı genişletilmiş bir peptittir, Bac5 ve Bac7 peptitleri de prolin/arginin tarafından zenginleştirilmişlerdir. Genişletilmiş AMP'lerin çoğu patojenlerin membranlarında etkili değildir fakat bu membranlara capraz bağlanarak ve icerdeki bakteriyel proteinlerle etkileşime geçerek bir antimikrobiyal aktiviteye sahip olabilirler¹⁴.

Antimikrobiyal Peptitlerin Kullanım Alanları

Bugüne kadar 2816 AMP keşfedilmiş (297'si bakterilerden saflaştırılan bakteriyosinler, 4'ü arkealardan, 8'i protistlerden, 13'ü mantarlardan, 343'ü bitkilerden ve 21512'i de hayvanlardan elde edilmiştir ve veritabanlarında yerlerini almışlardır. Bu peptitlerin kullanım alanlarından bazıları;

- a. Biyomedikal alan
- b. Gıda Sektöründe gıda koruyucusu olarak
- c. Kozmetik
- d. İlaç Sektöründe yeni nesil antibiyotikler olarak
- e. Askeri alanda acil tedavi için
- f. Tekstil sektöründe antimikrobiyal kumaş yapımında¹

Antimikrobiyal Peptitlerin Tıpta Kullanımları

Antibiyotiklere karşı direnc oluşturan patojenlerin gelişimi yeni terapötik (tedavi edici) alternatiflerin aranmasına neden olmuştur. Bu nedenle antibiyotik dirençli patojenlerin çoğalmasını önlemek için AMP'lerin klinik kullanımı en umut verici seçenekler arasında yerini almıştır². Mikroplara karşı sahip oldukları mükemmel savunma mekanizmalarıyla ve geniş spektrumlarıyla AMP'ler antibiyotiklerin yerini alabilecek moleküller olarak çok ilgi görmektedir^{15, 16}. Geleneksel antibiyotiklerin aksine AMP'ler bakterisit (bakteri üremesini durdurucu) etki yerine bakteriyosidal (bakteri öldürücü) etki göstermektedir ve bakterileri çok kısa bir zaman içerisinde öldürmektedir. Genel olarak bu peptitlerin mikrobiyal etkinliği, etken maddenin en düşük konsantrasyonu olan minimal baskılayıcı konsantrasyon (MIC) ölçümüyle belirlenmektedir¹⁷.

İnsan vücudu tarafından birçok AMP salgılanmakla beraber üzerinde en çok durulanlar katelisinler ve defensinlerdir¹⁸. Doğal olarak oluşan bu peptitlerin bir kısmı oral mukositis, kistik fibrozla ilişkili akciğer enfeksiyonları, kanser ve topikal deri enfeksiyonları gibi durumlar için yeni anti-enfektif tedaviler olarak geliştirilmişlerdir. Katelisinlerin ciltteki A grubu *Streptococcus*lara karşı antibakteriyel etki gösterdiği; *E. coli*, B grubu *Streptococcus*lara ve *Staphylococcus aureus*lara karşı antimikrobiyal etki gösterdiği in vitro deneylerle belgelenmiştir. Defensinler de α defensinler ve β defensinler olarak kendi iclerinde ikiye ayrılmaktadırlar. α defensinlerin in vitro çalışmalarda adenovirus, influenza, hepres ve papilloma virusüne karşı etki gösterdiği gözlemlenmiştir. Bir yandan da β -defensinler viral zarfları bozulmaya uğrattırıp viral glikoprotein ve reseptörlerle etkileşime girerek hücre sinyal yolağını sekteye uğrattırır^{17,19,20}.

Son dönemlerde AMP'lerin atopik dermatit ve sedef hastalığı olmak üzere iki cilt hastalığına etkileri üzerinde çalışmalar yoğunlaşmaktadır. AMP'lerin bu hastalıklarda gelişen ikincil enfeksiyonların gelişmesini engellediği gözlemlenmektedir¹⁹.

Kistik fibrozis, klorür kanallarındaki bir değişikliğe bağlı olup alveoler sıvının sahip olduğu tuz konsantrasyonunun artmasına neden olan bir akciğer hastalığıdır. İdiyopatik pulmoner fibrozis, alveoler proteinosis, akut solunum sıkıntısı sendromu, akciğer transplantasyonu ve pan bronşiyolit gibi birçok pulmoner bozuklukta artmış defensin düzeyi bildirilmiştir. Bu akciğer rahatsızlıklarında defensinin rolü tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen enflamatuvar yanıtın modülasyonunda yer almış olabilecekleri düşünülmektedir^{20, 22}.

Sonuç ve Gelecekte Beklentiler

Antimikrobiyal peptitler, yakın gelecekte antibiyotiklerin bakterilerde direnc oluşturmaya başladığından dolayı bu soruna çözüm olarak yakın zamanda daha yaygın bir şekilde kullanılacaktır. Gerek minimal derişimlerde maksimum etkiye sahip olup piyasada ucuz madde arayışının çözümü olarak gerekse geniş spektrumda sahip olduğu etki mekanizmasından gıdadan tekstile birçok sektörde kullanımı ongorulmaktadır^{1, 11, 23}. Henüz ülkemizde bu peptitlerin ticari üretimi bulunmamaktadır. Bu çerçevede antimikrobiyal peptitlerin ülkemizde ticari üretimi ve üzerinde daha çok çalışma yapılması, daha çok alanda kullanılması yarar sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. JE Aguilar-Toala, Deering AJ, and Liceaga AM. New Insights into the Antimicrobial Properties of Hydrolysates and Peptide Fractions Derived from Chia Seed (*Salvia hispanica* L.), *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2020;12:1571-81.
2. S Sobanbua, Dolkittikul S, Nakphaichit M, Keawsompong S, and Nitisinprasert S. Antimicrobial peptide presenting potential strain-specific real time polymerase chain reaction assay for detecting the probiotic *Lactobacillus reuteri* KUB-AC5 in chicken intestine, *Poult Sci*. 2020;99:526-35.
3. G Delpech, Ceci M, Lissarrague S, Garcia Allende L, Baldaccini B, and Sparo M. In vitro activity of the antimicrobial peptide AP7121 against the human methicillin-resistant biofilm producers *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*, *Biofouling*, 2020;36:266-75.
4. LS Tavares, De Souza VC, Schmitz Nunes V, Nascimento Silva O, De Souza GT, Farinazzo Marques L, Capriles Goliatt PVZ, Facio Viccini L, Franco OL, and De Oliveira Santos M. Antimicrobial peptide selection from *Lippia* spp leaf transcriptomes, *Peptides*, 2020;129:170317.
5. S Paton, Moore G, Campagnolo L, and Pottage T. Antimicrobial surfaces for use on inhabited space craft: A review, *Life Sci Space Res (Amst)*. 2020;26:125-31.
6. L Henrique De Oliveira Almeida, Ramalho De Oliveira CF, De Souza Rodrigues M, Neto SM, Boleti AP, Taveira GB, De Oliveira Mello E, Gomes VM, Lucas Dos Santos E, Crusca E, Jr., Franco OL, Cardoso MH, and Rodrigues Macedo ML. Adepamycin: Design, synthesis and biological properties of a new peptide with antimicrobial properties, *Arch Biochem Biophys*, 2020;108487.
7. A Tan, Suzuki R, Yokoyama C, Yano S, and Konno H. Antimicrobial activity and secondary structure of a novel peptide derived from ovalbumin, *J Pept Sci*. 2020; e3276.
8. RC Chen, and Lan CY. Human Antimicrobial Peptide Hecpidin 25-Induced Apoptosis in *Candida albicans*, *Microorganisms*. 2020;8:585.
9. T Juknius, Jukniene I, Tamulevicius T, Ruzauskas M, Pampariene I, Oberauskas V, Jurkeviciute A, Vasiliauskas A, and Tamulevicius S. Preclinical Study of a Multi-Layered Antimicrobial Patch Based on Thin Nanocomposite Amorphous Diamond Like Carbon Films with Embedded Silver Nanoparticles, *Materials (Basel)*, 2020;13:3180.
10. G Ladha, and Jeevaratnam K. Characterization of purified antimicrobial peptide produced by *Pediococcus pentosaceus* LJR1, and its application in preservation of white leg shrimp, *World J Microbiol Biotechnol*, 2020;36:72.
11. R Chelliah, Saravanakumar K, Daliri EB, Kim JH, Lee JK, Jo HY, Madar IH, Kim SH, Ramakrishnan SR, Rubab M, Barathikannan K, Ofosu FK, Subin H, Eun-Ji P, Elahi F, Wang MH, and Oh DH. An effective datasets describing antimicrobial peptide produced from *Pediococcus acidilactici* -purification and mode of action determined by molecular docking, *Data Brief*. 2020;31:105745.
12. JB Mandell, J AK, Deslouches B, and Urish KL. Direct antimicrobial activity of cationic amphiphathic peptide WLBU2 against *Staphylococcus aureus* biofilms is enhanced in physiologic buffered saline, *J Orthop Res*. 2020;38:2657-63.
13. F Savini, Loffredo MR, Troiano C, Bobone S, Malanovic N, Eichmann TO, Caprio L, Canale VC, Park Y, Mangoni ML, and Stella L. Binding of an antimicrobial peptide to bacterial cells: Interaction with different species, strains and cellular components, *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2020;1862:183291.
14. S Yang, Dong Y, Aweya JJ, Xie T, Zeng B, Zhang Y, and Liu GM. Antimicrobial activity and acting mechanism of *Tegillarca granosa* hemoglobin-derived peptide (TGH1) against *Vibrio parahaemolyticus*, *Microb Pathog*. 2020;147:104302.
15. U Anand, Nandy S, Mundhra A, Das N, Pandey DK, and Dey A. A review on antimicrobial botanicals, phytochemicals and natural resistance modifying agents from Apocynaceae family: Possible therapeutic approaches against multidrug resistance in pathogenic microorganisms, *Drug Resist Updat*, 2020;51:100695.
16. H Van Der Weide, Cossio U, Gracia R, Te Welscher YM, Ten Kate MT, Van Der Meijden A, Marradi M, Ritsema JaS, Vermeulen-De Jongh DMC, Storm G, Goessens WHF, Loinaz I, Van Nostrum CF, Llop J, Hays JP, and Bakker-Woudenberg I. Therapeutic efficacy of novel antimicrobial peptide AA139-nanomedicines in a multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* pneumonia-septicemia model in rats, *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64:e00517-20.
17. H Wang, He H, Chen X, Zhou M, Wei M, Xi X, Ma C, Du Q, Chen T, Shaw C, and Wang L. A Novel Antimicrobial Peptide (Kassinatuerin-3) Isolated from the Skin Secretion of the African Frog, *Kassina senegalensis*, *Biology (Basel)*, 2020;9:148.
18. SA Pineiro, and Cerniglia CE. Antimicrobial drug residues in animal-derived foods: Potential impact on the human intestinal microbiome, *J Vet Pharmacol Ther*, 2020;https://doi.org/10.1111/jvp.12892.
19. HS Sader, Castanheira M, Streit JM, Carvalhaes CG, and Mendes RE. Frequency and antimicrobial susceptibility of bacteria causing bloodstream infections in pediatric patients from United States (US) medical centers (2014-2018): therapeutic options for multidrugresistant bacteria, *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;98:115108.

20. KR Parducho, Beadell B, Ybarra TK, Bush M, Escalera E, Trejos AT, Chieng A, Mendez M, Anderson C, Park H, Wang Y, Lu W, and Porter E. The Antimicrobial Peptide Human Beta- Defensin 2 Inhibits Biofilm Production of *Pseudomonas aeruginosa* Without Compromising Metabolic Activity, *Front Immunol*, 2020;11:805.
21. PS Patil, Kasare SL, Haval NB, Khedkar VM, Dixit PP, Rekha EM, Sriram D, and Haval KP. Novel isoniazid embedded triazole derivatives: synthesis, antitubercular and antimicrobial activity evaluation, *Bioorg Med Chem Lett*, 2020;127434.
22. K Xiong, Chen X, Hu H, Hou H, Gao P, and Zou L. Antimicrobial Effect of a Peptide Containing Novel Oral Spray on *Streptococcus mutans*, *Biomed Res Int*, 2020; 2020:6853652.
23. YD Bakthavatchalam, Rao SV, Isaac B, Manesh A, Nambi S, Swaminathan S, Nagvekar V, Nangia V, John PV, and Veeraraghavan B. A comparative assessment of clinical, pharmacological and antimicrobial profile of novel anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* agent levonadifloxacin: Therapeutic role in nosocomial and community infections, *Indian J Med Microbiol*. 2019;37:478-87.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Umut Kökbaş
Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi
Dış Hekimliği Fakültesi
Temel Bilimler Bölümü,
Nevşehir, Turkey
e-mail: umutkokbas@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 29.07.2020**Kabul tarihi/Accepted:** 16.04.2021