*Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*
**Archives Medical Review Journal**

# Antimikrobiyal Peptidler ve Tıpta Kullanım Alanları

## Antimicrobial Peptides and Their Medical Applications

Suzan Elif Akün[1], Umut Kökbaş[2]

[1]Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyokimya Bölümü, İzmir, Turkey
[2]Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Diş 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 peptites. Although desired endpoint has not been reached yet, beneficial results with antimicrobial peptites against resistant bacteria is hoped to be achived. These peptites 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 peptite, bacteria.

**ÖZET**
Bakterilerin antibiyotiklere karşı gosterdiği direncin durdurulamaz boyuta gelmesinden sonra bakterilere karşı yeni nesil bir cozum arayışına gidilmiştir. Bu cozum arayışında antimikrobiyal peptitlerle yapılan calışmalarda umut verici sonuclar alınmıştır. Daha arzu edilen sonuçlara ulaşılamasa da, dirençli bakteriler karşısında antimikrobiyal peptitlerle istenilen etkilere ulaşılması umulmaktadır. Bu peptitler yediğimiz bircok gıdada doğal gıda koruyucusu olarak cok yaygın kullanılmasından antimikrobiyal kumaş geliştirilmesine kadar geniş bir alanda kullanılmaktadır. Şimdiden kanser dahil bircok hastalığa deva olabileceği klinik araştırmalarla ortaya konulmuştur.
**Anahtar kelimeler:** Antibiyotik direnci, antimikrobiyal peptit, bakteri.

## Giriş

Antimikrobiyal peptitler (AMP'ler) konak hucreyi patojenik mikroplardan korumak icin cok hucreli mikroorganizmalar tarafından uretilmiş, geniş spektrumlu polipeptitlerdir[1,2]. AMP'ler gelişmiş organizmalarda "konak savunucu peptitler (host defense peptites)" olarak da tanımlanabilir[3]. Bunun sebebi AMP'lerin asıl rollerinin doğuştan gelen bağışıklık sistemini oluşturmalarıdır. Bu peptitlerin sahip olduğu geniş sprektrumda aktivite gosterme ozelliğinden dolayı direkt olarak bakterileri, virusleri, mantarları hatta kanser hucrelerini bile elimine edebilirler[4]. Bu yuzden AMP'ler tekstil, gıda, kozmetik endustrisi ve hatta medikal alanda bile azımsanamayacak kadar yaygın bir şekilde kullanılmaktadır[2,5]. Bu derleme makalede AMP'lerin ne olduğundan, etki mekanizmalarından, ceşitlerinden ve medikal alanda kullanımlarından bahsedilmiştir.

## Antimikrobiyal Peptitlerin Sınıflandırıması

AMP'ler bircok yonden sınıflarına ayrılırlar. Bunlardan birkacı şunlardır:

### 1)Biyosentetik makinelere dayanarak

Doğal peptitler, gen kodlu olan ve gen kodlu olmayan peptitler olarak sınıflandırılabilirler. (bkz, coklu enzim sistemleri). Bu veri tabanı, bazı bilim insanlarına gore gercek AMP'ler olan gen kodlu peptitlere odaklanmaktadır[2].

### 2)Biyolojik kaynaklara dayanarak

Bakteri kokenli AMP'ler(bakteriyosinler), bitkisel AMP'ler, hayvansal AMP'ler, Hayvansal AMP'ler de kendi iclerinde bocek AMP'si, memeli AMP'si, balık AMP'si, surungen AMP'si olarak sınıflandırılırlar.

Memelilerde uzerinde geniş calışma yapılan AMP'ler katelisidinler, defensinler ve histatinlerdir. Bakteriyosinlerin sınıflandırılması henuz tamamlanmamıştır[6].

**3)Biyolojik fonksiyonlara dayanarak**

- Antibakteriyel
- Antifungal
- Antiparazital olarak sınıflanırılabilir[7].

**4)Peptitsel özelliklere dayanarak**

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

Orneğin, yuklerine gore katiyonik, anyonik ve notr peptitler vardır.

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

Hatta doğal AMP'ler peptit boyutlarına gore de sınıflandırılırlar: cok kucuk(2-10 aa), kucuk(10-24 aa), orta(25-50 aa) ve buyuk(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 zincirlli peptiter(enterocin L50).
2. Sınıf II (UCSS): yanyana zincirlenmiş Peptitler (disulfit iceren defensinler ve eter bağı iceren lantibiyotikler)
3. Sınıf III (UCSB): 3 boyutlu kararlı yapıyı oluşturmak icin 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 dairsel 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 | Antiiyotik dirençli bakterilere karşı mikrobisdal 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 icin peptit tasarımı ve modifikasyonu gibi ilaç geliştirme prosesinin tum aşamalarında bilgi sağlayabilir[10].

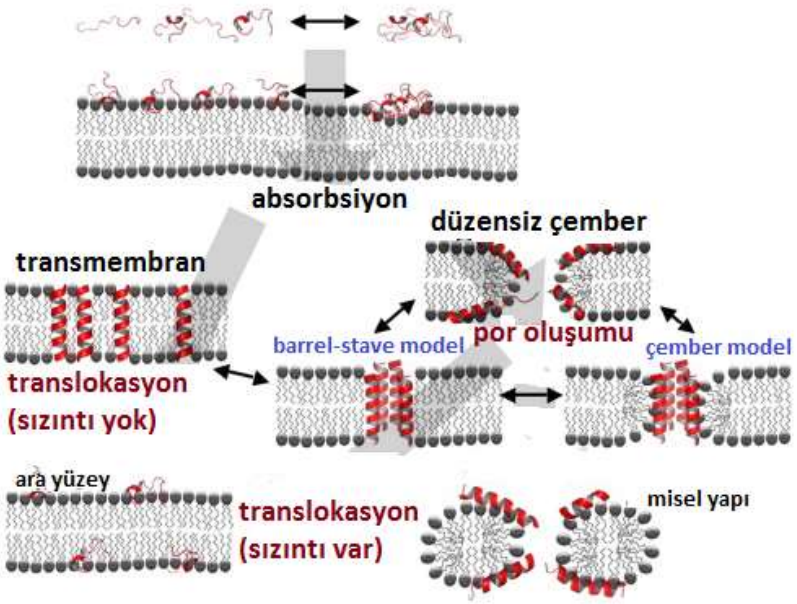
Katyonik antimikrobiyal peptitler uc boyutlu ozelliklerine dayanarak 4 gruba daha ayrılırlar.

a. α-helikal peptitler
b. β-yaprak peptitler
c. genişletilmiş peptitler
d. karışık α-helikal/β-yaprak[4]

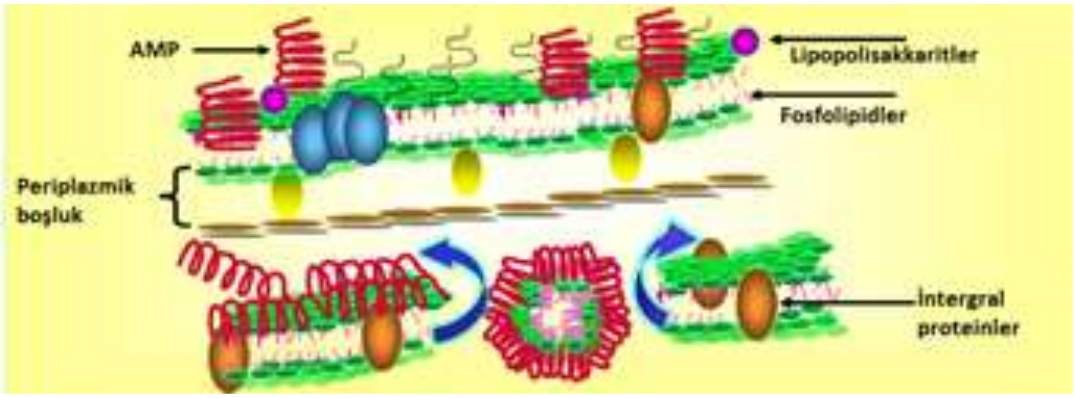
AMP'lerin sahip olduğu antimikrobiyal aktivitenin başlangıcta sadece membran bozulmasıyla ortaya cıktığı duşunulmekteydi ancak AMP'lerin membran proteinlerine karşı sahip olduğu etkileşimlerle bakteriyel sitoplazmaya nufuz etmesi ve hucre ici hedeflerle etkileşime girmesiyle membran bozulmasından daha fazlası

olduğu ortaya konuldu. Bir bakterinin olumu AMP'ler yardımıyla uc işlemi icerir: AMP'lerin bakteri membranına bağlanması, zar ustunde birikmesi, gozenek(por) oluşması, hucre iceriğinin sızıntısı ve hucrenin olumu[2].

Bu peptitler arasında α-helikal peptitler patojenler uzerinde en cok etki alanına sahip peptitlerdir. Bu peptitler genelde sıvı cozeltilerde yapısal değildirler hatta membran ve taklidi membran ortamlarında amfipatik sarmallara donuşurler. α-helikal peptitler, bircok AMP'nin kullandığı hareket mekanizmasıyla bakterilerin membranlarını deformasyona uğratmaktadırlar. 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 bozmaktadılar(Şekil 2)[6]. Bu peptitler once membrana paralel dizilirler, sonra da oluşan yoğun peptit tabakasıyla misel benzeri bir yapı oluşturup membranı ice coktururler. Bir diğer α-helikal peptitler sınıfında olan magaininler ve protegrinler toroidal porlara donuşerek membranı deformasyona uğratmaktadırlar (toroidal pore model)[12].




**Şekil 1 (Barrel-Stave ve Çember Model)**




**Şekil 2. (Halı Modeli)**

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

içeriğinin dışarı sızılmasıyla ortaya cıkar. β-yaprak peptitler membranda lipid tabakaya gomulmuş haldedirler ve peptitlerin hidrofilik bolgeleri membranın polar grubuyla icicedir[13].

• Genişletilmiş AMP'ler ikincil yapısal elementi olmayan spesifik aminoasitler tarafından zenginleştirilmişlerdir. Indolisidin, triptofan/prolin ağırlıklı genişletilmiş bir peptitdir, Bac5 ve Bac7 peptitleri de prolin/arginin tarafından zenginleştirilmişlerdir. Genişletilmiş AMP'lerin coğu patojenlerin membranlarında etkili değillerdir fakat bu membranlara capraz bağlanarak ve icerdeki bakteriyel proteinlerle etkileşime gecerek bir antimikrobiyal aktiviteye sahip olabilirler[14].

Antimikrobiyal Peptitlerin Kullanım Alanları

Bugüne kadar 2816 kadar 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 terapotik(tedavi edici) alternatiflerin aranmasına neden olmuştur. Bu nedenle antibiyotik direncli patojenlerin coğalmasını onlemek icin AMP'lerin klinik kullanımı en umut verici secenekler arasında yerini almıştır[2]. Mikroplara karşı sahip oldukları mukemmel savunma mekanizmalarıyla ve geniş spektrumlarıyla AMP'ler antibiyotiklerin yerini alabilecek molekuller olarak cok ilgi gormektedir[15, 16]. Geleneksel antibiyotiklerin aksine AMP'ler bakterisit (bakteri üremesini durdurucu) etki yerine bakteriyosidal(bakteri oldurucu) etki gostermektedir ve bakterileri cok kısa bir zaman icerisinde oldurmektedir. Genel olarak bu peptitlerin mikrobiyal etkinliği, etken maddenin en duşuk konstantrasyonu olan minimal baskılayıcı konsantrasyon (MIC) olcumuyle belirlenmektedir[17].

İnsan vucudu tarafından bircok AMP salgılanmakla beraber uzerinde en cok durulanlar katelisidinler ve defensinlerdir[18]. Doğal olarak oluşan bu peptitlerin bir kısmı oral mukositis, kistik fibrozla ilişkili akciğer enfeksiyonları, kanser ve topikal deri enfeksiyonları gibi durumlar icin yeni anti-enfektif tedaviler olarak geliştirilmişlerdir. Katelisidinlerin ciltteki A grubu *Streptococcus*lara karşı antibakteriyel etki gosterdiği; *E. coli*, B grubu *Streptococcus*lara ve *Staphylococcus aureus*lara karşı antimikrobiyal etki gosterdiği in vitro deneylerle belgelenmiştir. Defensinler de α defensinler ve β defensinler olarak kendi iclerinde ikiye ayrılmaktadırlar. α defensinlerin in vitro calışmalarda adenovirus, influenza, hepres ve papilloma virusune karşı etki gosterdiği gozlemlenmiştir. Bir yandan da β-defensinler viral zarfları bozulmaya uğratıp viral glikoprotein ve reseptorlerle etkileşime girerek hucre sinyal yolağını sekteye uğratırlar[17,19,20].

Son donemlerde AMP'lerin atopik dermatit ve sedef hastalığı olmak uzere iki cilt hastalığına etkileri uzerinde calışmalar yoğunlaşmaktadır. AMP'lerin bu hastalıklarda gelişen ikincil enfeksiyonların gelişmesini engellediği gozlemlenmektedir[19].

Kistik fibrozis, klorur kanallarındaki bir değişikliğe bağlı olup alveoler sıvının sahip olduğu tuz konsantrasyonunun artmasına neden olan bir akciğer hastalığıdır. İdiyopatik pulmoner fibroz, alveoler proteinosis, akut solunum sıkıntısı sendromu, akciğer transplantasyonu ve pan bronşiyolit gibi bircok pulmoner bozuklukta artmış defensin duzeyi bildirilmiştir. Bu akciğer rahatsızlıklarında defensinin rolu tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen enflamatuvar yanıtın modulasyonunda yer almış olabilecekleri duşunulmektedir20, 22.

## Sonuç ve Gelecekten Beklentiler

Antimikrobiyal peptitler, yakın gelecekte antibiyotiklerin bakterilerde direnc oluşturmaya başladığından dolayı bu soruna cozum olarak yakın zamanda daha yaygın bir şekilde kullanılacaktır. Gerek minimal derişimlerde maksimum etkiye sahip olup piyasada ucuz madde arayışının cozumu olarak gerekse geniş spektrumda sahip olduğu etki mekanizmasından gıdadan tekstile bircok sektorde kullanımı ongorulmektedir1, 11, 23. Henuz ulkemizde bu peptitlerin ticari uretimi bulunmamaktadır. Bu cercevede antimikrobiyal peptitlerin ülkemizde ticari uretimi ve uzerinde daha cok calışma yapılması, daha cok alanda kullanılması yarar sağlayacaktır.

## Kaynaklar


1. JE Aguilar-Toala, Deering AJ, and Liceaga AM. New Insights into the Antimicrobial Properties of Hydrolysates and Peptite 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 peptite 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 peptite 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 peptite selection from Lippia spp leaf transcriptomes, Peptites, 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 peptite 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 peptite derived from ovalbumin, J Pept Sci. 2020; e3276.
8. RC Chen, and Lan CY. Human Antimicrobial Peptite Hepcidin 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 peptite 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 peptite 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 amphipathic peptite 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 peptite 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 peptite (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 peptite 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 Peptite (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 Peptite 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 Peptite 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
Diş Hekimliği Fakültesi
Temel Bilimler Bölümü,
Nevşehir, Turkey
e-mail: umutkokbas@gmail.com

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