بسم الله الرحمن الرحیم

دانشگاه اصفهان
دانشکده علوم وفناوری‌های نوین
گروه بیوتکنولوژی

پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی زیست فناوری

گرایش میکروبی

پیش‌بینی کامپیوتری خصوصیات ضد باکتریایی پپتیدهای پروتئین P24 ویروس HIV-1 و بررسی تجربی آن

استاد راهنما:

دکتر حسن محبت‌کار

استادان مشاور:

دکتر ماندانا بهبهانی

دکتر مجید محمدبیگی

پژوهشگر:

مائده خسرویان قادیکلائی

مهر ماه ۱۳۹۱

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتـایج مطالعـات، ابتکـارات و نـوآوری هـای ناشـی از تحقیـق موضوع این پایان نامـه متعلـق بـه دانشـگاه اصفهان است.

دانشگاه اصفهان
دانشکده علوم وفناوری‌های نوین
گروه بیوتکنولوژی

پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی زیست فناوری گرایش میکروبی

مائده خسرویان قادیکلائی تحت عنوان

پیش‌بینی کامپیوتری خصوصیات ضد باکتریایی پپتیدهای پروتئین P24 ویروس HIV-1 و بررسی تجربی آن

در تاریخ ..... توسط هیأت داوران زیر بررسی و با درجه ..... به تصویب نهایی رسید.

۱- استاد راهنمای پایان نامه	دکتر حسن محبت‌کار	با مرتبه ی علمی دانشیار	امضا
۲- استاد مشاور پایان نامه	دکتر ماندانا بهبهانی	با مرتبه ی علمی استادیار	امضا
۳- استاد مشاور پایان نامه	دکتر مجید محمدبیگی	با مرتبه ی علمی استادیار	امضا
۴- استاد داور داخل گروه	دکتر مهرناز کیهانفر	با مرتبه ی علمی استادیار	امضا
۵- استاد داور خارج از گروه	دکتر ابوالقاسم اسماعیلی	با مرتبه ی علمی استادیار	امضا

امضای مدیر گروه

تشکر و قدردانی

سُبْحانَکَ لاعِلْمُ لَنا اِلّا ما عَلَمْتَنا اِنَّکَ اَنْتَ العَلیمُ الْحَکیمُ

پروردگارا تو پاک و منزهی، ما چیزی جز آنچه تو خود به ما آموخته‌ای نمی‌دانیم، به درستی که توئی دانا و حکیم.
«سوره بقره آیه ۳۲»

سپاس و ستایش کردگار یکتائی که ذات بیکرانش آکنده از علم و دانش است. خداوند بزرگ را شاکرم که بنده حقیر را در تمامی مراحل زندگی، مورد عنایات و الطاف خود قرار داده است.
بر خود واجب می‌دانم که در این فرصت، از زحمات و حمایت‌های بی‌دریغ خانواده عزیزم در طی این مسیر، کمال تشکر و قدردانی را داشته باشم.
از استاد گرانقدرم جناب آقای دکتر محبت‌کار که با راهنمائی‌های سازنده و راهگشای خود، کمک شایانی به بنده در پیشبرد تحقیق حاضر نموده‌اند، بسیار سپاسگزارم.
مراتب سپاس خود را از اساتید ارجمندم سرکار خانم دکتر بهبهانی و جناب آقای دکتر محمدبیگی که در موارد لازم از راهنمائی‌های ارزنده ایشان بهره‌مند بوده‌ام، ابراز می‌دارم.
در نهایت از تمامی دوستان عزیزی که لحظات زیستن و آموختن در کنارشان، به زیباترین خاطرات برای من بدل گشته و همواره بنده را مورد محبت و لطف خود قرار داده‌اند، بسیار سپاسگزارم.

تقدیم به پدر و مادرم که در تمامی طول زندگی همراه و همگام من بودند

تقدیم به همسرم به پاس همه ی حمایت ها و دلگرمی هایش و

تقدیم به آنان که پاک می اندیشند و اندیشه پاک پرورش می دهند

چکیده

مقاومت میکروبی به آنتی‌بیوتیک‌ها نگرانی در حال افزایشی در میان متخصصان مراقبت از سلامت می‌باشد که آن‌ها را وادار به جستجو برای درمان‌های جایگزین می‌نماید. در سال‌های اخیر پپتیدهای ضد میکروبی توجه زیادی را به عنوان جایگزینی برای آنتی‌بیوتیک‌های سنتی به خود جلب نموده‌اند. پپتیدهای ضد میکروبی طیف گسترده‌ای از فعالیت را دارا می‌باشند و می‌توانند به عنوان داروهای ضد باکتریایی، ضد ویروسی، ضد قارچی و گاهی اوقات حتی به عنوان داروهای ضد سرطانی و ضد توموری عمل نمایند. پپتیدهای ضد باکتریایی با وجود داشتن ویژگی‌های مشترک معمول، از نظر توالی، همولوژی پایینی دارند. از آنجایی که نیازی برای گسترش یک روش محاسباتی برای پیشگویی پپتیدهای ضد باکتریایی وجود دارد، در مطالعه‌ی حاضر، ما مفهوم ترکیب سودوآمینواسید چو و روش‌های یادگیری ماشین را برای دسته‌بندی پپتیدهای ضد باکتریایی استفاده نمودیم. سپس روش اعتبارسنجی زیرنمونه‌ای را برای به دست آوردن پارامترهای صحت، ضریب همبستگی متیو و ناحیه‌ی زیرمنحنی برای ارزیابی عملکرد پیشگو استفاده نمودیم. نتایج ما نشان داد که با استفاده از مفهوم سودوآمینواسید و بکارگیری ماشین بردار پشتیبان می‌توان اطلاعات مفیدی برای پیشگویی پپتیدهای ضد باکتریایی فراهم کرد. همچنین ما پپتیدهای پروتئین P24 ویروس HIV-1 را با این روش دسته‌بندی نمودیم. در نهایت، خاصیت ضد باکتریایی این پپتیدها را با استفاده از روش انتشار دیسک مورد آزمایش قرار دادیم. خاصیت ضد باکتریایی این پپتیدها علیه دو باکتری گرم مثبت شامل باسیلوس سوبتیلیس و باسیلوس سرئوس و دو باکتری گرم منفی شامل سودوموناس آئروجینوزا و سودوموناس پوتیدا تست شد. نتایج بررسی‌های محاسباتی و تجربی نشان داد که این پپتیدها فاقد اثرات ضد باکتریایی می‌باشند.

کلمات کلیدی: پپتیدهای ضد باکتریایی، بیوانفورماتیک، ترکیب سودوآمینواسید چو، روش‌های یادگیری ماشین، پپتیدهای P24 ویروسHIV-1 .

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول: مقدمه و مروری بر منابع

۱-۱- پپتیدهای ضد میکروبی (AMP) ۲

۱-۱-۱- مروری بر اثرات ضد میکروبی پپتیدهای مختلف ۳

۱-۲- ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) ۴

۱-۲-۱- همانندسازی و تکثیر ویروس HIV ۵

۱-۲-۲- انواع ویروس HIV ۵

۱-۲-۳- ژن‌ها و پروتئین‌های ویروس HIV-1 ..... ۶

۱-۲-۴- اثرات ضد میکروبی پپتیدهای پروتئین HIV ۸

۱-۲-۵- پروتئین P24 از HIV ۹

۱-۳- روش‌های پیشگویی خاصیت‌های پروتئین ۱۰

۱-۳-۱- پایگاه‌های داده مرتبط با پپتیدها ۱۰

۱-۳-۱-۱- پایگاه داده CAMP ۱۰

۱-۳-۱-۲- پایگاه داده‌ی ANTMIC ۱۱

۱-۳-۱-۳- پایگاه داده‌ی APD ۱۱

۱-۳-۱-۴- پایگاه داده‌ی AMP ۱۲

۱-۳-۱-۵- پایگاه داده‌ی PhytAMP ۱۲

۱-۳-۱-۶- پایگاه داده‌ی BACTIBASE ۱۳

۱-۳-۲- برنامه‌ی Cd-hit ۱۳

۱-۳-۳- بیان ریاضی نمونه‌های پروتئینی ۱۴

۱-۳-۳-۱- مدل متوالی ۱۴

۱-۳-۳-۲- مدل گسسته ۱۵

عنوان **صفحه**

۱-۳-۳-۳- مدل ترکیب سودوآمینواسید (PseAAC) ۱۵

۱-۳-۴- مسأله داده‌های نامتوازن ۱۹

۱-۳-۴-۱- تکنیک افزایش نمونه کلاس اقلیت به‌طور ساختگی ۲۰

۱-۳-۵- الگوریتم‌های پیشگویی ۲۳

۱-۳-۵-۱- ماشین بردار پشتیبان ۲۳

۱-۳-۵-۱-۱- ماشین بردار پشتیبان خطی ۲۴

۱-۳-۵-۱-۲- ماشین بردار پشتیبان غیرخطی ۳۰

۱-۳-۵-۲- شبکه عصبی مصنوعی (ANN) ۳۱

۱-۳-۵-۲-۱- انواع شبکه‌های عصبی مصنوعی از نظر برگشت‌پذیری ۳۴

۱-۳-۵-۳- مراحل طراحی یک شبکه‌ی عصبی مصنوعی ۳۶

۱-۳-۵-۴- پرسپترون چندلایه (MLP) ۳۷

۱-۳-۶- روش‌های اعتبارسنجی پیشگویی‌های ریاضی ۴۰

۱-۳-۶-۱- آزمون مجموعه داده‌های مستقل و غیر وابسته ۴۱

۱-۳-۶-۲- آزمون زیرنمونه‌گیری ۴۱

۱-۳-۶-۳- آزمون جکنایف ۴۱

۱-۳-۶-۴- اعتبارسنجی متقابل پنج‌تایی ۴۲

۱-۴- انواع روش‌های سنجش خاصیت ضد باکتریایی ۴۳

۱-۴-۱- آزمایش های رقیق‌سازی آبگوشت مایع ۴۳

۱-۴-۲- روش رقیق‌سازی آگار ۴۴

۱-۴-۳- روش انتشار دیسک ۴۵

۱-۴-۴- آزمایش غربال زیستی ۴۵

۱-۴-۵- آزمایش E ۴۶

۱-۵- تعریف هدف و مراحل تحقیق ۴۷

عنوان **صفحه**

فصل دوم: مواد و روش‌ها

۲-۱- جمع‌آوری داده‌ها ۴۸

۲-۱-۱- استخراج داده‌های مثبت از پایگاه داده‌ی APD ۴۹

۲-۱-۲- استخراج داده‌های منفی از پایگاه داده‌ی Amp ۴۹

۲-۱-۳- حذف توالی‌های بسیار مشابه ۵۰

۲-۲- تولید ترکیب سودوآمینواسید ۵۳

۲-۳- متعادل سازی داده‌ها ۵۶

۲-۴- آنالیز داده‌ها با استفاده از الگوریتم‌های یادگیری ماشین ۵۷

۲-۵- اعتبارسنجی با روش متقابل پنج‌تایی ۵۷

۲-۶- پیشگویی خاصیت ضد باکتریایی پپتیدهای P24 از HIV-1 ..... ۵۷

۲-۷- آزمایشات تجربی ۵۸

۲-۷-۱- تهیه پپتیدهای HIV-1 و باکتریها ۶۰

۲-۷-۲- تهیه‌ی محیط کشت‌های مناسب برای سویه‌های باکتریایی ۶۱

۲-۷-۳- کشت باکتری‌های لیوفیلیزه بر روی محیط کشت جامد و محیط کشت مایع ۶۱

۲-۷-۴- تهیه‌ی غلظت‌های مناسب از پپتیدهای انتخاب شده برای آزمایش اثر ضد باکتریایی ۶۲

۲-۷-۵- بررسی اثر ضد باکتریایی پپتیدها با استفاده از آزمایش انتشار دیسک ۶۲

فصل سوم: نتایج

۳-۱- اعتبارسنجی روش دسته‌بندی براساس الگوریتم SVM ۶۵

۳-۲- اعتبارسنجی روش دسته‌بندی براساس الگوریتم MLP ۶۶

۳-۳- نتایج حاصل از دسته‌بندی پپتیدهای P24 ویروس HIV-1 ..... ۶۷

۳-۴- نتایج حاصل از آزمایش انتشار دیسک ۷۰

فصل چهارم: نتیجه‌گیری، بحث و پیشنهاد برای آینده

عنوان **صفحه**

۴-۱- بحث ۷۷
۴-۲- نتیجه‌گیری ۷۹
۴-۳- پیشنهادات ۷۹
منابع و مآخذ ۸۰

فهرست شکل‌ها

عنوان **صفحه**

شکل ۱- ۱- تصویر شماتیک از ژنوم ویروس HIV-1 ..... ۷
شکل ۱- ۲- ذره‌ی ویروسی HIV-1 ..... ۷
شکل ۱- ۳- نحوه‌ی ایجاد نمونه‌ی ساختگی در روش SMOTE ۲۱
شکل ۱- ۴- جداسازی نمونه‌های دو کلاس در فضای دوبعدی ۲۵
شکل ۱- ۵- انتخاب ابرصفحه‌ی بهینه برای داده‌هایی که به‌طور کامل قابل جداسازی نیستند ۲۶
شکل ۱- ۶- تصویر فاصله‌ی ابرصفحه‌ها از یکدیگر و از مبدأ ۲۷
شکل ۱- ۷- رابطه‌ی α با بردارهای پشتیبان ۲۹
شکل ۱- ۸- عملکرد تابع کرنل در نگاشت داده‌ها به فضای ویژگی، به منظور دسته‌بندی آن‌ها توسط یک تابع جداساز خطی ۳۰
شکل ۱- ۹- مدل نورون با یک ورودی الف) بدون بایاس ب)بایاس‌دار ۳۲
شکل ۱- ۱۰- شبکه تک‌لایه با R ورودی و یک نورون ۳۳
شکل ۱- ۱۱- شبکه تک‌لایه با S نورون و R ورودی ۳۳
شکل ۱- ۱۲- شبکه‌ی عصبی مصنوعی چندلایه ۳۴
شکل ۱- ۱۳- نمونه‌ای از شبکه‌ی پیش‌خور ۳۵
شکل ۱- ۱۴- نمونه‌ای از شبکه‌ی پس‌خور ۳۶
شکل ۱- ۱۵- ساختار شبکه‌ی MLP ۴۰
شکل ۲- ۱- پایگاه داده‌ی APD ۴۹
شکل ۲- ۲- صفحه‌ی Cd-hit ۵۱
شکل ۲- ۳- صفحه‌ی نتایج Cd-hit ۵۲
شکل ۲- ۴- خلاصه‌ی اطلاعات ورودی در Cd-hit ۵۲
شکل ۲- ۵- نتایج حاصل از حذف توالی‌های مشابه با استفاده از Cd-hit ۵۳
شکل ۲- ۶- صفحه ورود اطلاعات وب‌گاه PseAAC ۵۴
شکل ۲- ۷- خروجی وب‌گاه PseAAC ۵۶
شکل ۳- ۱- آزمایش انتشار دیسک پپتیدهای شماره ۱۶ و ۲۲ علیه باکتری باسیلوس سوبتیلیس ۷۲
شکل ۳- ۲- آزمایش انتشار دیسک پپتید شماره ۱۶ به همراه دیسک آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین علیه باکتری باسیلوس سوبتیلیس ۷۲

عنوان **صفحه**

شکل ۳-۳- آزمایش انتشار دیسک پپتیدهای شماره ۱۶ و ۲۲ به همراه دیسک آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین و جنتامایسین علیه باکتری باسیلوس سرئوس.....۷۳
شکل ۳-۴- آزمایش انتشار دیسک پپتیدهای شماره ۱۶ و ۲۲ به همراه دیسک آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین و جنتامایسین علیه باکتری سودوموناس آئروجینوزا.....۷۳
شکل ۳- ۵- آزمایش انتشار دیسک پپتید شماره ۱۶ و ۲۲ به همراه دیسک‌های آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین و آمپی‌سیلین علیه باکتری سودوموناس پوتیدا.....۷۴
شکل ۳-۶- آزمایش انتشار دیسک پپتیدهای شماره ۱۶ و ۲۲ به همراه دیسک آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین و جنتامایسین علیه باکتری سودوموناس پوتیدا.....۷۴
شکل ۳-۷- آزمایش انتشار دیسک پپتیدهای شماره ۹ به همراه دیسک آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین و جنتامایسین علیه باکتری باسیلوس سوبتیلیس.....۷۵
شکل ۳-۸- آزمایش انتشار دیسک پپتیدهای شماره ۹ به همراه دیسک آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین و جنتامایسین علیه باکتری سودوموناس آئروجینوزا.....۷۵
شکل ۳-۹- آزمایش انتشار دیسک پپتیدهای شماره ۹ به همراه دیسک آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین و جنتامایسین علیه باکتری باسیلوس سرئوس.....۷۶
شکل ۳-۱۰- آزمایش انتشار دیسک پپتیدهای شماره ۹ به همراه دیسک آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین و جنتامایسین علیه باکتری سودوموناس پوتیدا.....۷۶

فهرست جدول‌ها

عنوان **صفحه**

جدول ۱- ۱- الگوریتم تکنیک افزایش نمونه کلاس اقلیت به‌طور ساختگی ۲۲
جدول ۱- ۲- انواع توابع کرنل ۳۱
جدول ۲- ۱- تنظیمات مورد استفاده در تولید ترکیب سودوآمینواسید ۵۴
جدول ۲- ۲- تمام تنظیمات مورد استفاده برای تولید سودوآمینواسید ۵۵
جدول ۲- ۳- توالی پپتیدهای پروتئین P24 ویروس HIV-1 ..... ۵۸
جدول ۲-۴- مواد مورد استفاده برای انجام آزمایش به همراه نام شرکت‌های تولیدکننده‌ی آنها ۵۹
جدول ۲-۵- دستگاه‌های مورد استفاده برای انجام آزمایش به همراه نام شرکت‌های تولیدکننده‌ی آنها ۵۹
جدول ۲- ۶- باکتری‌های تهیه شده از مرکز کلکسیون قارچ‌ها و باکتری‌های ایران ۶۰
جدول۲-۷- شرایط مناسب برای رشد باکتری‌های مورد آزمایش ۶۱
جدول ۳- ۱- عملکرد روش SVM با استفاده از پارامترهای مختلف ۶۵
جدول ۳- ۲- عملکرد روش MLP با سرعت‌های یادگیری متفاوت ۶۶
جدول ۳-۳- دسته‌بندی پپتیدهای HIV براساس الگوریتم SVM ۶۸
جدول ۳-۴- دسته‌بندی پپتیدهای HIV براساس الگوریتم MLP ۶۹

جدول مخفف‌ها

مخفف	عنوان کامل
AAC	Amino Acid Composition
ABP	Antibacterial Peptides
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AMP	Antimicrobial Peptides
ANN	Artificial Neural Network
AUC	Area Under Curve
BLAST	Basic Local Alignment Search Tool
BP	Back Propagation
BPI	Bactericidal/Permeability-Increasing protein
CA	Capsid
CAMP	Collection of Anti-Microbial Peptides
DA	Discriminant Analysis
FN	False Negative
FP	False Positive
GPCRs	G Protein Coupled Receptors
HIV	*Human Immunodeficiency Virus*
IN	Integrase
MA	Matrix
MBC	Minimal Bactericidal Concentrations
MCC	Matthew’s correlation coefficient
MIC	Minimal Inhibitory Concentration
MLP	Multi Layer Perceptron
NA	Nutrient Agar
NB	Nutrient Broth
NC	NucleoCapsid
OSH	Optimal Separating Hyperplane
PR	Protease
PseAAC	Pseudo Amino Acid Composition
PTCC	Persian Type Culture Collection
RBF	Radial basis Function
RF	Random Forests
RMS	Root Mean Square
ROC	Receiver Operating Characteristic
RT	Reverse Transcriptase
SEN	Sensitivity
SMOTE	Synthetic Minority Over sampling TEchnique
SOM	Self Organization Map
SPEC	Specificity
SVM	Support Vector Machine
TDNN	Time Delay Neural Network

عنوان کامل	مخفف
True Negative	TN
True Positive	TP

فصل اول

مقدمه و مروری بر منابع

میکروارگانیسم‌ها می‌توانند در مقابل آنتی‌بیوتیک‌ها از خود مقاومت نشان دهند. در دهه‌های اخیر، گسترش مقاومت دارویی باکتریایی با استفاده‌ی گسترده از آنتی‌بیوتیک‌ها در کشاورزی و مراکز بهداشتی و درمانی سرعت گرفته است (Rosenthal and Elowitz 2012). برخلاف گروه‌های دیگر داروها، آنتی‌بیوتیک‌ها این ویژگی را دارا هستند که استفاده‌ی مکرر آن‌ها برای میکروب‌های مقاوم به سرعت آن‌ها را از رده خارج می‌کند. این واقعیت با چالش‌های طبیعی و ذاتی پیدا کردن داروهای آنتی‌بیوتیکی جدید (به عنوان مثال مشکل در شناسایی ماده‌ی شیمیایی فعال مناسبی که بتواند از غشای میکروبی عبور کند) آمیخته و ترکیب می‌شود. این چالش‌ها در کنار هم سبب شده‌اند که کشف آنتی‌بیوتیک جدید برای صنعت داروسازی علی‌رغم نیازهای بالینی در حال افزایش، اولویت پایینی داشته باشد (Wright 2010). مقاومت میکروبی به آنتی‌بیوتیک‌ها یک نگرانی در حال افزایش در میان متخصصین مراقبت از سلامت می‌باشد که آن‌ها را به سمت جستجو برای داروهای جایگزین پیش می‌برد (Jenssen et al. 2006). بنابراین، صنایع داروسازی تلاش‌های خود را برای یافتن ترکیب‌های جدید غیرسمی، قوی و مؤثر برای درمان عفونت‌های باکتریایی متمرکز کرده‌اند (Torrent et al. 2011).

۱-۱- پپتیدهای ضد میکروبی (AMP)

در سال‌های اخیر پپتیدهای ضد میکروبی به عنوان جایگزینی برای آنتی‌بیوتیک‌های مرسوم مورد توجه زیادی قرار گرفته‌اند. پپتیدهای ضد میکروبی به صورت طبیعی در همهٔ ارگانیسم‌ها وجود دارند و در سیستم ایمنی ذاتی آن‌ها نقشی حیاتی ایفا می‌کنند (Thomas et al. 2010). در دهه‌های اخیر تعداد زیادی از آن‌ها از حشرات، دوزیستان و پستانداران جدا شده است که از میان آن‌ها می‌توان به جداسازی ملیتین[1] از نیش زنبورعسل، سکروپین[2] از حشرات، دیفنسین[3] از نوتروفیل‌های پستانداران و مگنین[4] از پوست قورباغه اشاره نمود (Wieprecht et al. 1997). این پپتیدها از لحاظ توالی اسیدآمینه‌ای و ساختار دومشان خیلی گوناگون هستند اما دارای یک سری ویژگی‌های مشترک می‌باشند، همانند تمایل برای اتصال با فسفولیپیدهایی با بار منفی که روی سطوح خارجی غشاء سیتوپلاسمی تعداد زیادی از گونه‌های میکروبی وجود دارند (Lata et al. 2007). پپتیدهای ضد میکروبی بوسیله‌ی فرآیندهایی مانند تخریب غشای سلولی میکروبی، نفوذپذیر ساختن غشای سلولی، ممانعت از سنتز پلیمر خارج سلولی و یا ممانعت از عملکردهای داخل سلولی، مثل جلوگیری از سنتز پروتئین یا نوکلئیک اسید، سبب مرگ سلولی می‌شوند (Brogden 2005, Ong et al. 2002, Yeaman and Yount 2003).

ویژگی‌هایی مانند طول کوتاه، نیمه عمر نسبتاً کوتاه، تأثیر سریع و مؤثر علیه میکروب‌ها، اختصاصیت نسبتاً بالا و سمیت سیستمیک نسبتاً پایین، پپتیدهای ضد میکروبی را کاندیدهای بالقوه‌ای به عنوان داروهای پپتیدی ساخته است (Loffet 2002, Van't Hof et al. 2001). پپتیدهای ضد میکروبی طیف وسیعی از فعالیت را دارا می‌باشند و می‌توانند به عنوان پپتیدهای ضد باکتریایی، ضد قارچی، ضد ویروسی عمل کنند (Lata et al. 2010) و حتی گاهی اوقات بعضی از آن‌ها دارای فعالیت ضدتومور می‌باشند و می‌توانند بعنوان میتوژنها و مولکولهای علامت‌دهی عمل کنند (Kamysz et al. 2003). پپتیدهای ضد باکتریایی (ABP) معمولاً شامل ۱۵ تا ۴۵ ریشه اسیدآمینه‌ای هستند و بار خالص آن‌ها مثبت است (Boman 2003).

---

[1] *Melittin*
[2] *Cecropin*
[3] *Defensin*
[4] *Magainin*

۱-۱-۱- مروری بر اثرات ضد میکروبی پپتیدهای مختلف

اولین پپتید ضد میکروبی‌ای که به صورت تجاری توسعه یافت پکسیگانان[۱] (MSI-78) بوده است. زاسلوف در سال ۱۹۸۷ کشف نمود که یک پپتید کاتیونی از پوست وزغ آفریقایی زنوپوس لیویس[۲] طیف وسیعی از فعالیت ضد باکتریایی بر پایه‌ی مکانیسم تشکیل حفره را دارا می‌باشد (Zasloff 1987)، او این پپتید را مگنین نامید. پپتیدِ پکسیگانان آنالوگ بیست و دو اسیدآمینه‌ای مگنین ۲ است که در محیط آزمایشگاهی[۳] طیف گسترده‌ای از فعالیت را علیه چندین باکتری کلینیکی جداشده نشان داده است (Gordon et al. 2005).

ایسگانان (IB-367) یک پروتگرین ۱[۴] سنتزی است که از پروتگرین‌هایی که به صورت طبیعی در لوکوسیت-های خوک وجود دارد، به دست می‌آید (Panyutich et al. 1997). این ماده به عنوان یک پپتید ضد میکروبی کاتیونی در محیط آزمایشگاه، طیف وسیعی از فعالیت ضد باکتریایی و ضد قارچی را دارا می‌باشد (Gordon et al. 2005). امیگانان[۵] (MBI-226) یک آنالوگ سنتزی از ایندولیسیدین[۶] است، یک پپتید کاتیونی که در ابتدا از گرانول‌های سیتوپلاسمی نوتروفیل‌های گاوی استخراج شده است، که فعالیت ضد قارچی و ضد باکتریایی وسیعی در محیط آزمایشگاه دارا می‌باشد (Gordon et al. 2005, Sader et al. 2004).

پپتید MBI 594AN یک آنتی‌بیوتیک موضعی جدید دیگر شبیه ایندولیسیدین در دست توسعه برای درمان اکنه می‌باشد. مهم‌ترین باکتری مرتبط با اکنه، پروپیونی‌باکتریوم اکنیز[۷] هست که به صورت چشمگیری مقاومت آن در مقابل آنتی‌بیوتیک افزایش یافته است. اکثریت ایزوله‌ها یک مقاومت ساختاری به اریترومایسین[۸]، کلینداماسین[۹] و دیگر ضد باکتری‌های ماکرولید-لینکوزامید-استرپتوگرامین نوع B[۱۰] را دارا می‌باشند. مطالعات پیش‌کلینیکی در محیط آزمایشگاه، کارایی عالی را در مقابل سویه‌های حساس و مقاوم *P. acnes* نشان داد. یک نمونه MBI 594AN یافت شده است که در مدل‌های حیوانی غیرسمی و غیرمحرک می‌باشد (Gordon et al. 2005, Tan 2004).

---

[1] *Pexiganan*
[2] *Xenopus laevis*
[3] *In vitro*
[4] *Protegrin*
[5] *Omiganan*
[6] *Indolicidin*
[7] *Propionibacterium acnes (P. acnes)*
[8] Erythromycin
[9] Clindamycin
[10] *Macrolide-Lincosamide-Streptogramin*