



A review of the structure and mechanism of action of antimicrobial peptides

Mohammad Hussain Sadaqat¹

¹ Department of Bacteriology, Faculty of Medical Science, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran E-mail: m.sadaqat@modares.ac.ir Tel: 0781142265

Abstract

Antimicrobial peptides (AMPs) are naturally occurring molecules produced by bacteria, plants, human cells, and other organisms, typically consisting of fewer than 100 amino acids. These peptides serve as crucial defenders against a variety of pathogens, including bacteria, fungi, and viruses. One notable AMP is nisin, a lantibiotic that binds to lipid II on the surface of gram-positive bacteria. This action disrupts peptidoglycan synthesis and creates pores in the bacterial membrane, ultimately leading to cell death. Polymyxins, cyclic lipopeptides, are employed as a last-resort treatment for antibiotic-resistant gram-negative bacteria. They exert their antimicrobial effects by binding to lipopolysaccharides (LPS) and disrupting the bacterial membrane function. Daptomycin, structurally similar to polymyxins, forms pores in the membranes of gram-positive bacteria, causing potassium leakage and subsequent bacterial death. Additionally, indolicidin, derived from bovine immune cells, exhibits activity against various microorganisms by inhibiting DNA and protein synthesis. Similarly, peptides like magainin and pexiganan possess alpha-helical structures that not only create pores in microbial membranes but also induce DNA fragmentation and apoptosis. Despite their promising antimicrobial properties, the use of AMPs is limited by potential toxicity to human cells and the emergence of resistance. Continued research on these peptides is essential, as their unique mechanisms offer the potential for broader therapeutic applications in combating resistant infections in the future.

Keywords: Antimicrobial peptides, nisin, polymyxin, indolicidin, daptomycin, magainin.



مروری بر ساختار و مکانیزم فعالیت پیتایدهای ضد میکروبی

محمدحسین صداقت^۱

^۱دپارتمنت باکتریولوژی، دانشکده طب، پوهنتون تربیت مدرس، تهران، ایران

ایمیل: m.sadaqat@modares.ac.ir شماره تماس: ۰۷۸۱۱۴۲۲۶۵

چکیده

به صورت طبیعی برخی باکتری‌ها، نباتات، حجرات انسانی، پیتایدهای ضد میکروبی کوتاه‌تر از ۱۰۰ آمینواسید تولید می‌کنند که در دفاع از میزبان در برابر پاتوژن‌های مختلفی از جمله باکتری‌ها، قارچ‌ها و وایروس‌ها نقش دارند. پیتاید ضد میکروبی نیسین مربوط به کلاس انتی‌بیوتیک از خانواده باکتریوسین‌ها، با اتصال به لیپید II در سطح باکتری‌های گرم مثبت مانع از سنتز پپتیدوگلیکان شده و باعث ایجاد منفذ در غشای باکتری و مرگ آن می‌شود. پلی میکسین‌ها لیپوپیتایدهای حلقوی هستند که به دلیل داشتن عوارض کلیوی و عصبی در خط آخر تداوی علیه باکتری‌های گرم منفی مقاوم به انتی‌بیوتیک مورد استفاده قرار می‌گیرند. این پیتایدها با اتصال به LPS و اختلال در عملکرد غشای باکتری اثر ضد میکروبی خود را اعمال می‌کنند. داپتومایسین ساختاری مشابه با پلی میکسین‌ها داشته که چند واحد از آن در غشای باکتری گرم مثبت ایجاد منفذ کرده و موجب نشت پتاسیم و مرگ باکتری می‌شود. پیتاید به دست آمده از حجرات گاو به نام ایندولیسیدین علیه میکروارگانیسم‌های مختلف فعالیت می‌تواند داشته باشد که مکانیزم آن مهار سنتز DNA و پروتئین می‌باشد. مگنین و پکسی گانان با ساختار آلفا-هلیکس علاوه بر ایجاد منفذ در غشای میکروب، باعث تکه تکه شدن DNA، آپوپتوز و مرگ آن نیز می‌شوند. با توجه به جوانب مثبت ذکر شده در مورد این پیتایدها، معایبی چون داشتن سمیت برای حجرات انسانی و پیدایش مقاومت علیه پیتایدها نیز وجود داشته که با تحقیقات بیشتر بر روی این عوامل ضد میکروبی، امکان استفاده گسترده‌تر از آن را در آینده می‌توان انتظار داشت.

واژه‌های کلیدی: پیتایدهای ضد میکروبی، نیسین، پلی میکسین، ایندولیسیدین، داپتومایسین، مگنین.

۱. مقدمه

مقدار سمیتی که دارند و همچنین هزینه‌های بالای تولید آن‌ها، استفاده کلینیکی محدودتری در مقایسه با سایر انتی‌بیوتیک‌ها دارند (۳). در این مطالعه به ساختار و مکانیزم فعالیت تعدادی از پپتایدهای ضد میکروبی مطرح پرداخته خواهد شد.

۲. و روش‌ها

برای این مطالعه از سایت‌هایی چون PubMed، ScienceDirect، انجمن میکروبیولوژی امریکا (American Society for Microbiology = ASM) و سایت مجله Molecules استفاده شد. جهت جستجو، واژگان و عباراتی مانند "پپتایدهای ضد میکروبی"، "اثرات پپتایدهای ضد میکروبی"، "نیسین"، پلی میکسین"، "کولیسیتین"، "دایتومایسین"، "ایندولیسیدین"، "پکسی گانان" و "مگنین" (جستجو در ترکیب با ویژگی‌ها کیمیاوی، ساختار و اثرات ضد میکروبی) به کار برده شدند. مقالات از سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۴ مرور و مورد بررسی قرار گرفته است.

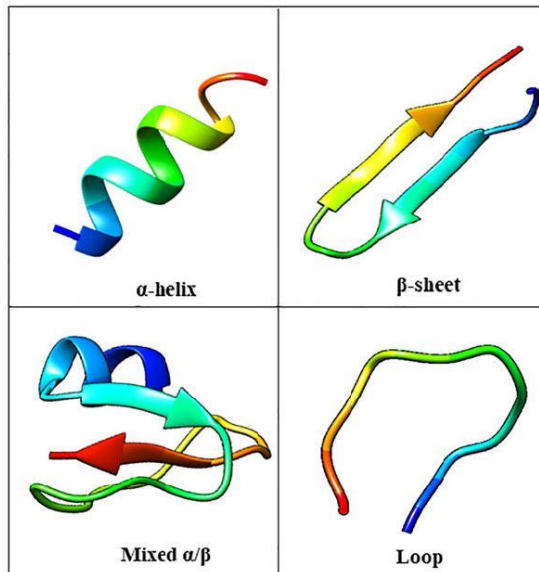
۳. نتایج

۳-۱. ویژگی‌های کلی پپتایدهای ضد میکروبی

اکثر پپتایدهای ضد میکروبی کمتر از ۱۰۰ آمینواسید دارند. طول پپتاید ضد میکروبی بر نوع فعالیت آن تاثیر دارد، طوری که پپتایدهای کوتاه غشای میکروب را از طریق میسلیزیشن (Micellization) تخریب می‌کنند در حالی که پپتایدهای بلندتر باعث تشکیل منافذ در غشای میکروب می‌شوند. همچنین اکثر پپتایدهای ضد میکروبی کاتیونی بوده و بار مثبت (از +۱ تا +۹) دارند (۴). نکته دیگر مسئله میزان آب گریز

پپتایدهای ضد میکروبی (Antimicrobial peptides)، پروتئین‌های فعال بیولوژیک کوچک هستند که در یوکاریوت‌ها جهت شرکت در خط اول دفاع در برابر میکروب‌ها، حضور دارند. همچنین این پپتایدها در پروکاریوت‌ها نیز یافت شده که نقش مهاری بر رشد سایر میکروارگانیسم‌ها داشته تا به میزبان در رقابت منابع کمک کند. پپتایدهای ضد میکروبی بر علیه انواع مختلفی از میکروارگانیسم‌ها مانند باکتری‌ها، مخمرها، قارچ‌ها، ویروس‌ها و پارازیت‌ها می‌تواند فعالیت کند (۱). زمانی که پنی سیلین در سال ۱۹۲۸ میلادی توسط الکساندر فلمینگ کشف شد، همزمان با آن اولین پپتاید ضد میکروبی به نام نیسین (Nisin) توسط راجرز و ویتیه یافت شد (۲، ۳). از آن جایی که نیسین قابلیت تحمل دمای بالا و pH پایین را دارد، در سال ۱۹۸۸ میلادی سازمان غذا و دواي امریکا نیسین را به عنوان ماده نگهدارنده غذا تایید کرد. در سال‌های بعد پپتایدهای ضد میکروبی دیگری چون گرامیسیدین (gramicidin)، تیروسیدین (tyrocidine)، آلامتیسین (alamethicin)، پیوروتیونین (purothionin) و دفنيسین (defensins) از باکتری‌ها، قارچ‌ها، نباتات، مهره داران و بی‌مهرگان یافت شد. به دلیل افزایش مقاومت‌های انتی‌بیوتیکی در باکتری‌ها، سازمان غذا و دواي امریکا برای پپتایدهای ضد میکروبی مانند پلی میکسین، گرامیسیدین و دایتومایسین مجوز صادر کردند. با این حال، پپتایدهای ضد میکروبی به خاطر

شایع هستند که در ساختار خود غنی از یکی یا دو نوع از امینواسیدهای گلیسین، آرژینین، پرولین، تریپتوفان و یا هیستیدین می‌باشند. پپتایدهای ضد میکروبی همچون پیوروتیونین در ساختار خود هم آلفا-هلیکس و هم بتا-شیت را دارند (شکل ۱) (۶، ۷).



شکل ۱ چهار شکل مختلف موجود از پپتایدهای ضد میکروبی. بالا سمت چپ: شکل مارپیچی یا آلفا-هلیکس. بالا سمت راست: صفحه مانند یا بتا-شیت. پایین سمت چپ: ترکیبی از آلفا-هلیکس و بتا-شیت. پایین سمت راست: گسترش یافته خطی یا حلقه (۱).

۲-۳. نیسین

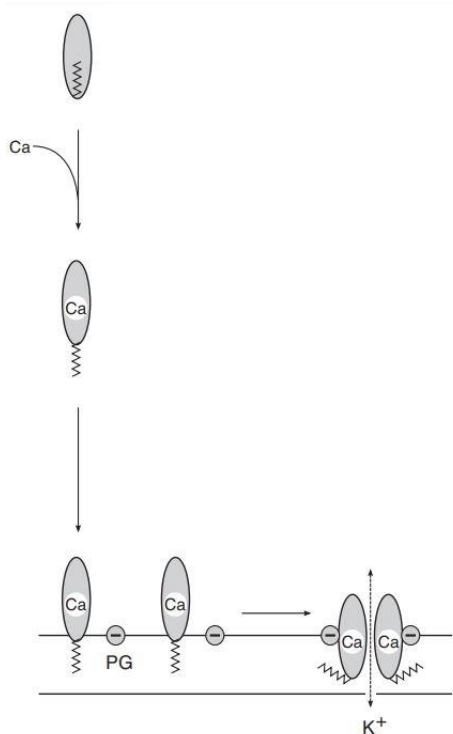
نیسین یک پپتاید ضد میکروبی از دسته باکتریوسین‌ها می‌باشد. باکتریوسین‌ها به پپتایدهای ضد میکروبی گفته می‌شود که توسط باکتری‌ها در قسمت ریبوزوم تولید می‌شود. باکتریوسین‌ها به سه کلاس یک تا سه تقسیم می‌شوند که نیسین در کلاس یک (انٹی‌بیوتیک) و زیرکلاس نوع A (مالیکول‌های خطی) قرار می‌گیرد (۸). نیسین به دلیل وجود لانتیونین (Lanthionine) و

بودن یک ترکیب است که در تعامل آن با غشای هدف نقش اساسی را دارد. پپتایدهای ضد میکروبی به میزان ۵۰ فیصد دارای امینواسیدهای آب گریز می‌باشد که فراتر از این مقدار ممکن است باعث کاهش اثر ضد میکروبی و افزایش سمیت برای حشرات انسانی یا حیوانی شود. به بیانی دیگر این پپتایدها آمفی‌پاتیک (Amphipathic) بوده و به طور مساوی دارای هر دو ویژگی آب دوست و آب گریز بودن هستند. امینواسیدهای آب دوست مانند گلیسین، هیستیدین، آرژینین و آسپارتیک اسید در ثبات محیطی پپتایدهای ضد میکروبی و همچنین در اتصال این پپتایدها به پروتئین‌های سطحی باکتری نقش دارند. امینواسیدهای آب گریز مانند آلانین، لوسین و ایزو لوسین در ناحیه C-ترمینال پپتایدهای ضد میکروبی حضور داشته که در واکنش پپتید با قسمت آب گریز غشای باکتری نقش دارند (۴، ۵). پپتایدهای ضد میکروبی بر اساس نوع ساختار به چهار دسته آلفا-هلیکال (مارپیچی)، بتا-شیت (صفحه مانند)، دارای هر دو شکل آلفا-هلیکس و بتا-شیت و همچنین ساختار گسترش یافته خطی تقسیم می‌شوند. پپتایدهای ضد میکروبی با ساختار آلفا-هلیکال دارای مقادیر بیشتری از امینواسید با بار مثبت و معمولاً فاقد سیستمین هستند. پپتایدهای دارای ساختار بتا-شیت دارای چندین بتا-استرند (رشته) بوده که این رشته‌ها توسط پیوندهای هایدروجنی و یا دای‌سلفودی به هم متصل شده‌اند. نوع گسترش یافته خطی فاقد آلفا-هلیکس و بتا-شیت (ساختارهای ثانویه) بوده و کمتر

۳-۳. پلی میکسین B و کولیستین (پلی میکسین E) پلی میکسین‌ها لیپوپتیدهایی هستند که به پنج نوع A تا E تقسیم شده و از باکتری پنی باسیلوس پلی میکسا (*Paenibacillus polymyxa*) به دست می‌آیند. تنها پلی میکسین B (polymyxin B) و کولیستین (Colistin) (پلی میکسین E) امروزه استفاده کلینیکال دارند. این دو تنها در یک امینواسید تفاوت داشته که کولیستین در جایگاه ۶ دارای لوسین اما پلی میکسین B دارای فنیل آلانین می‌باشد. عوارض جانبی شایع این دو ترکیب، سمیت کلیوی و عصبی می‌باشد که استفاده آن را محدود کرده و کمتر مورد توجه قرار می‌گیرند (۱۲). با این حال زمانی که دیگر انتی‌بیوتیک‌ها علیه باکتری‌های مقاوم به دارو مانند کلبسیلا پنومونیه، اسیتوباکتر بومانی و سودوموناس آئروژینوزا اثر نداشته باشند، پلی میکسین B و کولیستین تجویز می‌شوند (۱۳). طیف فعالیت پلی میکسین‌ها علیه باکتری‌های گرم منفی می‌باشد. در حالی که علیه باکتری‌های گرم مثبت و بی‌هوازی‌ها اثری ندارند (۱۴). پلی میکسین‌ها در ساختار خود یک حلقه آب دوست و یک دم آب گریز دارند که حلقه از پپتیدهای پلیکاتیونی و دم از زنجیره سه پپتیدی که به اسید چرب متصل می‌باشد، تشکیل شده است. نحوه فعالیت پلی میکسین علیه باکتری‌های گرم منفی به این صورت است که پلی میکسین از طریق پپتیدهای کاتیونی (حلقه) به لیپوپلی ساکارید (LPS) موجود در غشای خارجی باکتری گرم منفی که بار منفی دارد، متصل می‌شود. همزمان زنجیره اسید چرب پلی میکسین با لیپید A از LPS که هر دو

متیل لانتیونین (methyl lanthionine) در ساختار خود که ترکیب‌های کمیاب در طبیعت هستند، در کلاس انتی‌بیوتیک جای می‌گیرند. نیسین یک پپتاید ضد میکروبی است که به صورت طبیعی توسط بعضی باکتری‌هایی مانند لاکتوکوکس (*Lactococcus lactis*) تولید شده و خصوصیات چوب کاتیونی بودن، مقاومت در برابر گرما، وزن مولکولی ۳۳۵۳ دالتون و توانایی تشکیل دایمر یا تترامر را دارد. هفت نوع نیسین تاکنون شناخته شده است (A,Z,Q,U,U2,F,H). همان طور که قبلاً هم ذکر شد، از نیسین در صنایع غذایی چون تولید پنیر، سوپ‌های آماده و کنسروها استفاده می‌شود که دلیل آن ویژگی ضد میکروبی و ضد اسپوری نیسین علیه باکتری‌های گرم مثبت مرتبط با غذا مانند لیستریا مونوسایتوزنز، استافیلوکوکس اورئوس، کلستریدیوم‌ها و باسیلوس‌ها می‌باشد (۹). مکانیزم اثر ضد میکروبی نیسین علیه باکتری‌های گرم مثبت به این صورت است که چندین نیسین به لیپیدهای II در سطح باکتری متصل شده و مانع از ساخت پپتایدوگلیکان شده و همزمان باعث تشکیل منفذ در غشای باکتری و مرگ آن می‌شود (۱۰). اما باکتری‌های گرم منفی یک غشای خارجی دارند و نیسین به تنهایی نمی‌تواند به لیپید II که در غشای سیتوپلاسمی قرار دارد، متصل شود. بنابراین نیاز به موادی چون EDTA، سترات مونوهیدرات و یا تری‌سدیم ارتوفسفات می‌باشد تا غشای خارجی باکتری گرم منفی از بین رفته و نیسین به لیپید II متصل شود (۱۱).

که در نتیجه مجموعه داپتومایسین-کلسیم میل زیادی جهت اتصال به فسفولیپیدهای غشای باکتری با بار منفی (مانند فسفاتیدیل گلیسرول) پیدا می‌کند. اسید چرب دکانویل قسمت دم داپتومایسین را تشکیل داده و به خاطر چربی دوست بودن با غشای باکتری وارد تعامل می‌شود (۱۸). بعد از نفوذ به غشای باکتری و تشکیل الیگومر هشت واحدی از داپتومایسین، این مجموعه باعث تشکیل منفذی در غشای باکتری و دپلاریزه شدن آن می‌شود که نشت پتاسیم و مرگ باکتری را در پی دارد (شکل ۲) (۱۷، ۱۹، ۲۰).



شکل ۲. اضافه شدن کلسیم به داپتومایسین، بار منفی آن را کاهش داده و در نتیجه تمایل اتصال داپتومایسین به فسفاتیدیل گلیسرول (PG) سطح غشای باکتری افزایش می‌یابد. با تجمع چندین داپتومایسین در کنار هم، منفذی در سطح غشای باکتری تشکیل شده که نشت پتاسیم و مرگ باکتری را در پی دارد (۱۷).

آب گریز هستند، وارد واکنش می‌شود. این امر باعث برهم خوردن تعادل الکترولیتی در دو سوی غشای خارجی و از دست رفتن یکپارچگی آن و در نهایت مرگ باکتری می‌شود (۱۵). گاهی اوقات باکتری از مکانیزم‌هایی جهت ایجاد مقاومت به پلی میکسین‌ها استفاده می‌کنند. به طور مثال، باکتری با جایگزین کردن ۴-آمینو آرابینوز به جای گروه‌های فسفات (با چارچ منفی) در لیپید A و یا اضافه کردن گالاتوز آمین، بار منفی LPS را کاهش داده و مانع از اتصال پپتیدهای پلی میکسین با بار مثبت به LPS می‌شوند (۱۶).

۳-۴. داپتومایسین

مشابه با پلی میکسین‌ها، داپتومایسین (Daptomycin) یک لیپوپپتاید حلقوی است که توسط استرپتومایسس روزئوسپوروس (*Streptomyces roseosporus*) تولید می‌شود. داپتومایسین در ساختار خود ۱۳ امینواسید و یک زنجیره اسید چرب دکانویل دارد که تعدادی از امینواسیدها غیر استاندارد هستند. مانند کینورنین (*Kynurenine*) و اورنیتین (*Ornithine*). داپتومایسین در درمان انتانات مرتبط با باکتری‌های گرم مثبت مقاوم به انتی‌بیوتیک (مانند استافیلوکوکس‌های مقاوم به متی‌سیلین و ونکومایسین و همچنین انتروکوکس‌های مقاوم به ونکومایسین) به صورت کلینیکال مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۷). چارچ منفی داپتومایسین دلیلی بر حلالیت بالای آن در آب می‌باشد. همچنین بار منفی آن در اتصال داپتومایسین به کلسیم (با بار مثبت) نقش دارد. با اتصال به کلسیم میزان بار منفی را کاهش داده

موجب تخریب حجرات سرخ خون شود. بنابراین استفاده سطحی ایندولیسیدین ارجحیت بیشتری دارد. همانند پلی میکسین B، ایندولیسیدین نیز توانایی اتصال و خشتی کردن LPS را دارد که در نتیجه می‌توان گفت این پپتاید عامل ضد سپسیس می‌باشد. ایندولیسیدین توانایی عبور از غشاء باکتری را دارد که در ابتدا تصور می‌شد علاوه بر عبور، توانایی تخریب غشاء و مرگ باکتری را نیز دارد. اما بعدها مشخص شد که ایندولیسیدین تنها از غشاء عبور می‌کند و باعث تخریب آن نمی‌شود. در عوض ایندولیسیدین بعد از عبور از غشاء، مهار سنتز DNA و پروتئین در باکتری را موجب می‌شود (۲۴).

۳-۶. مگنین و پکسی گانان

مگنین (Magainin) پپتیدی ضد میکروبی به طول ۲۳ آمینواسید است که از پوست نوعی بچه‌دار افریقایی به نام *Xenopus laevis* به دست می‌آید. این پپتید از نوع آلفا-هلیکس علیه طیف گسترده‌ای از باکتری‌های گرم مثبت و منفی و همچنین قارچ‌ها اثر ضد میکروبی دارد. بر خلاف دیگر پپتایدهای ضد میکروبی، مگنینز کمتر باعث همولیز حجرات سرخ خون می‌شود (۲۵). مگنین در حالت طبیعی روی پوست بچه بدون شکل می‌باشد. اما در صورت مجاورت با پاتوژن به شکل مارپیچی و یا آلفا هلیکس در می‌آید. چند واحد مگنین آلفا هلیکس درون غشای باکتری باعث خم شدن قسمتی از لایه فسفولیپید خارجی به سمت داخل شده و ایجاد منفذ حلقوی به قطر ۲ تا ۳ نانومتر می‌کند. علاوه بر ایجاد

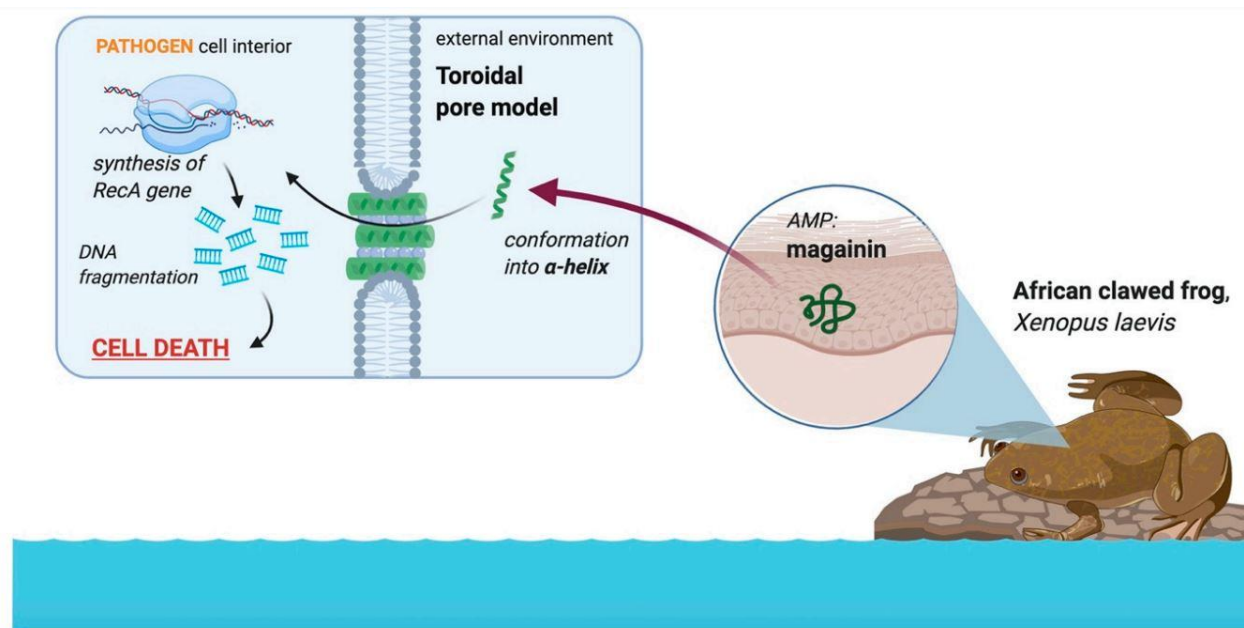
بعضی باکتری‌ها از طریق انزایم فسفاتیدیل گلیسرول لیزیل ترانسفراز، لیزین با بار مثبت را به فسفاتیدیل گلیسرول اضافه می‌کنند. مکانیزم اصلی مقاومت باکتری‌های گرم مثبت نسبت به داپتومایسین، موتاسیون در انزایم ذکر شده است به طوری که موتاسیون باعث افزایش فعالیت این انزایم شده و مقدار بار مثبت در سطح غشاء را افزایش داده که این امر موجب دفع داپتومایسین-کلسیم با بار مثبت شده تا داپتومایسین نتواند اثرگذار باشد. مکانیزم دیگر موتاسیون در انزایم‌های فسفاتیدیل ترانسفراز و کاردیولپین سنتاز است که باعث کاهش مقدار فسفاتیدیل گلیسرول در سطح غشاء باکتری و کاهش اثر داپتومایسین می‌شود (۲۱، ۲۲).

۳-۵. ایندولیسیدین

پپتایدی کاتیونی به نام ایندولیسیدین (Indolicidin) دارای ۱۳ آمینواسید است که ۵ آمینواسید آن از نوع تریپتوفان می‌باشد. این پپتاید ضد میکروبی که از گرانول‌های سائیتوپلاسمی نوتروفیل گاو می‌توان استخراج کرد، علیه طیف گسترده‌ای از میکروارگانیسم‌ها مانند باکتری‌های گرم مثبت و منفی، قارچ‌ها و ویروس HIV توانایی فعالیت دارد. با این حال، ویژگی همولاییتیک آن می‌تواند در صورت استفاده سیستمیک (ورود به جریان خون) در انسان مشکل ساز باشد (۲۳). ویژگی همولاییتیک ایندولیسیدین به این دلیل است که این پپتاید با ورود به غشاء می‌تواند به عنوان ناقل آنیون‌ها عمل کرده و

DNA، موجب آپوپتوز و مرگ باکتری می‌شود (شکل ۳)(۲۶).

نفوذپذیری در غشای باکتری، مگنین جن *recA* را که عامل پدید آمدن فرآیند آپوپتوز و خودکشی باکتری است، فعال می‌کند. جن *recA* از طریق تکه تکه کردن



شکل ۳. مگنین روی پوست بقیه در ابتدا بدون شکل مشخص بوده اما در مجاورت با پاتوجن به فرم هلیکس یا مارپیچی تبدیل می‌شود. چندین مگنین باعث خمیده شدن لایه بیرونی فسفولیپید غشاء پاتوجن به داخل شده و ایجاد منفذ می‌کند. مگنین درون پاتوجن با فعال کردن جن *recA* باعث تکه تکه شدن DNA، آپوپتوز و مرگ پاتوجن می‌شود (۲۶).

نتیجه‌گیری

پیتایدهای ضد میکروبی را می‌توان در منابع طبیعی مختلفی از جمله باکتری‌ها، نباتات و جانوران یافته و جهت اهداف تحقیقاتی در زمینه تداوی انتانات جداسازی نمود. این پیتایدها دارای ویژگی آمفی پاتیک بوده که به آن توانایی سازگاری در محیط و تعامل با غشای هدف به طور همزمان می‌بخشد. از طرفی پیتایدهای ضد میکروبی علیه طیف گسترده از باکتری‌ها گرم مثبت و منفی (حتی باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک)، وایروس‌ها و قارچ‌ها فعالیت ضد

پیتایدهی از مشتقات مگنین به نام پکسی گانان به دست آمده است که ساختار و عملکردی مشابه با منشأ خود دارد. در طی آزمایشاتی از پکسی گانان به عنوان دوی سطحی و ضد انتانی در زخم‌های پای مریضان دیابتی مورد استفاده قرار گرفت. در سال ۱۹۹۹ میلادی، سازمان غذا و دوی امریکا پکسی گانان را به دلیل کافی نبودن اثرات ذکر شده بعد از رسیدن آزمایشات به فاز سوم کارآزمایی کلینیکی تایید نکرد. با این حال آزمایشات بیشتری جهت بهبود کارایی پکسی گانان در ادامه انجام شده که ممکن است دوباره استفاده از این پیتاید ضد میکروبی مطرح شود (۲۷).

انتظاری در شرایط کلینیکی نداشته‌اند. از طرفی برخی میکروارگانیسم‌ها با تغییر در محل هدف پیتایدهای ضد میکروبی مانند غشاء، باعث مقاومت به این عوامل می‌شوند. بنابراین در صورت تحقیقات و کارآزمایی‌هایی کلینیکی بیشتر در آینده جهت افزایش کارایی و کاهش سمیت پیتایدهای ضد میکروبی، می‌توان انتظار حضور گسترده‌تر پیتایدهای ضد میکروبی در لیست انتی‌بیوتیک‌های مورد تایید را داشت.

میکروبی می‌تواند داشته باشد که از این نظر نیز مورد توجه محققان می‌باشد. عمده‌ترین مکانیزم فعالیت ضد میکروبی این نوع پیتایدها، تخریب غشای پاتوجن یا تداخل در فعالیت غشاء بوده و در مراتب بعدی جلوگیری از سنتز پروتئین، تخریب DNA و آپتوز می‌باشد. در کنار مزایای ذکر شده، برخی پیتایدهای ضد میکروبی دارای سمیت برای حجرات انسانی بوده که دلیلی بر محدود بودن استفاده کلینیکی از این عوامل ضد میکروبی می‌باشد. همچنین پیتایدهایی مانند پکسی گانان هستند که اثرات قابل

1. Moretta A, Scieuzo C, Petrone AM, Salvia R, Manniello MD, Franco A, et al. Antimicrobial Peptides: A New Hope in Biomedical and Pharmaceutical Fields. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2021;11:668632.
2. Field D, Fernandez de Ullivarri M, Ross RP, Hill C. After a century of nisin research - where are we now? *FEMS microbiology reviews*. 2023;47(3).
3. Dijksteel GS, Ulrich MMW, Middelkoop E, Boekema B. Review: Lessons Learned From Clinical Trials Using Antimicrobial Peptides (AMPs). *Front Microbiol*. 2021;12:616979.
4. Ma X, Wang Q, Ren K, Xu T, Zhang Z, Xu M, et al. A Review of Antimicrobial Peptides: Structure, Mechanism of Action, and Molecular Optimization Strategies. *Fermentation*. 2024;10(11):540.
5. Lei J, Sun L, Huang S, Zhu C, Li P, He J, et al. The antimicrobial peptides and their potential clinical applications. *American journal of translational research*. 2019;11(7):3919-31.
6. Huan Y, Kong Q, Mou H, Yi H. Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. *Front Microbiol*. 2020;11.
7. Mhlongo JT, Waddad AY, Albericio F, de la Torre BG. Antimicrobial Peptide Synergies for Fighting Infectious Diseases. *Advanced science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany)*. 2023;10(26):e2300472.
8. Negash AW, Tsehai BA. Current Applications of Bacteriocin. *International journal of microbiology*. 2020;2020:4374891.
9. Özel B, Şimşek Ö, Akçelik M, Saris PEJ. Innovative approaches to nisin production. *Applied microbiology and biotechnology*. 2018;102(15):6299-307.
10. Wiedemann I, Breukink E, van Kraaij C, Kuipers OP, Bierbaum G, de Kruijff B, et al. Specific binding of nisin to the peptidoglycan precursor lipid II combines pore formation and inhibition of cell wall biosynthesis for potent antibiotic activity. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(3):1772-9.
11. Li Q, Montalban-Lopez M, Kuipers OP. Increasing the Antimicrobial Activity of Nisin-Based Lantibiotics against Gram-Negative Pathogens. *Applied and environmental microbiology*. 2018;84(12).
12. Cai Y, Lee W, Kwa AL. Polymyxin B versus colistin: an update. *Expert review of anti-infective therapy*. 2015;13(12):1481-97.
13. Bayraktar I, Halacli B, Demirkan K, Topeli A. Polymyxin B-related neurotoxicity: a brief case report. *European journal of hospital pharmacy : science and practice*. 2023;31(1):66-7.
14. Zavascki AP, Goldani LZ, Li J, Nation RL. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;60(6):1206-15.
15. Mohapatra SS, Dwibedy SK, Padhy I. Polymyxins, the last-resort antibiotics: Mode of action, resistance emergence, and potential solutions. *Journal of Biosciences*. 2021;46(3):85.
16. Moffatt JH, Harper M, Boyce JD. Mechanisms of Polymyxin Resistance. *Advances in experimental medicine and biology*. 2019;1145:55-71.
17. Muraih JK, Pearson A, Silverman J, Palmer M. Oligomerization of daptomycin on membranes. *Biochimica et biophysica acta*. 2011;1808(4):1154-60.
18. Gregoire N, Chauzy A, Buyck J, Rammaert B, Couet W, Marchand S. Clinical Pharmacokinetics of

-
- Daptomycin. Clinical pharmacokinetics. 2021;60(3):271-81.
19. Baltz RH. Daptomycin: mechanisms of action and resistance, and biosynthetic engineering. *Current opinion in chemical biology*. 2009;13(2):144-51.
 20. Taylor SD, Palmer M. The action mechanism of daptomycin. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2016;24(24):6253-68.
 21. Barros EM, Martin MJ, Selleck EM, Lebreton F, Sampaio JLM, Gilmore MS. Daptomycin Resistance and Tolerance Due to Loss of Function in *Staphylococcus aureus* *dsp1* and *asp23*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2019;63(1).
 22. Yang SJ, Mishra NN, Rubio A, Bayer AS. Causal role of single nucleotide polymorphisms within the *mprF* gene of *Staphylococcus aureus* in daptomycin resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013;57(11):5658-64.
 23. Rokitskaya TI, Kolodkin NI, Kotova EA, Antonenko YN. Indolicidin action on membrane permeability: carrier mechanism versus pore formation. *Biochimica et biophysica acta*. 2011;1808(1):91-7.
 24. Batista Araujo J, Sastre de Souza G, Lorenzon EN. Indolicidin revisited: biological activity, potential applications and perspectives of an antimicrobial peptide not yet fully explored. *World journal of microbiology & biotechnology*. 2022;38(3):39.
 25. Zairi A, Tangy F, Bouassida K, Hani K. Dermaseptins and magainins: antimicrobial peptides from frogs' skin-new sources for a promising spermicides microbicides-a mini review. *Journal of biomedicine & biotechnology*. 2009;2009:452567.
 26. McMillan KAM, Coombs MRP. Review: Examining the Natural Role of Amphibian Antimicrobial Peptide Magainin. *Molecules* (Basel, Switzerland). 2020;25(22).
 27. Gottler LM, Ramamoorthy A. Structure, membrane orientation, mechanism, and function of pexiganan — A highly potent antimicrobial peptide designed from magainin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2009;1788(8):1680-6.