

Antimicrobial Peptides: A New Hope Against Antibiotic-Resistant *Staphylococcus* Species

Aida Haji Hossein Tabrizi *

Department of Microbiology, Shahr-e-Qods Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Article Info

Abstract

Article History:

Recived 2025.05.18

Revised 2025.07.13

Accepted 2025.08.07

KeyWords:

Staphylococcus
Antibiotic Resistance
Antimicrobial Peptides
Biofilm

*Corresponding author:

E-mail address:

aidatabrizi72@yahoo.com

Species of *Staphylococcus* such as *S.aureus*, *S.epidermidis* and *S.saprophyticus* are of significant clinical relevance to humans. *Staphylococcus aureus* isolates universally exhibit resistance to conventional beta-lactams and many have developed resistance to beta-lactamase-resistant penicillins as well. Additionally, these strains often carry resistance genes that confer immunity to MLS antibiotics, which include macrolides, lincosamides and streptogramins. In the 1950s, strains of *Staphylococcus aureus* resistant to aminoglycosides began to appear. More recently, resistance to quinolones has rapidly increased among methicillin-resistant strains through chromosomal mutations. The antimicrobial peptides (AMPs) investigated in this study, including human β -defensin-1 peptide, human β -defensin-3, staphylococcin, logdonin, WR12, D-IK8, and Tet21, are recognized as a promising new class of antibiotics that primarily disrupt the bacterial cell membrane. The exploration of AMPs is driven by the critical need for novel antimicrobial agents. Due to their mechanism of action targeting the cell membrane, AMPs hold considerable promise for therapeutic applications. Some naturally occurring AMPs may also demonstrate efficacy against these pathogens and could potentially be used synergistically with traditional antibiotics.

Cite this article: A Haji Hossein Tabrizi. Antimicrobial peptides: New hope in combating *staphylococcus* strains resistant to common antibiotics. Iranian Journal of Biological Sciences. 2024; 19 (4): 13-23



Publisher: Islamic Azad University of Varamin – Pishva branch

Print ISSN: 1735-4226

Online ISSN: 1727-459X

This is an open access article under the: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



پپتیدهای ضد میکروبی: امیدی تازه در مقابله با گونه های استافیلوکوکوس مقاوم به آنتی بیوتیک های رایج

آیدا حاجی حسین تبریزی*

گروه میکروبیولوژی، واحد شهرقدس، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله

ارسال ۱۴۰۴/۰۲/۲۸
بازنگری ۱۴۰۴/۰۴/۲۲
پذیرش ۱۴۰۴/۰۵/۱۶

کلمات کلیدی

استافیلوکوکوس
مقاومت آنتی بیوتیکی
پپتیدهای ضد میکروبی
بیوفیلم

* مسئول مکاتبات:

aidatabrizi72@yahoo.com

گونه‌هایی از استافیلوکوکوس مانند استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس و استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس از اهمیت بالینی قابل توجهی برای انسان برخوردارند. ایزوله‌های استافیلوکوکوس اورئوس عموماً در برابر بتالاکتام‌های معمولی مقاومت نشان می‌دهند و بسیاری از آنها در برابر پنی‌سیلین‌های مقاوم به بتالاکتام‌ها نیز مقاومت ایجاد کرده‌اند. علاوه بر این، این سویه‌ها اغلب حامل ژن‌های مقاومتی هستند که ایمنی را در برابر آنتی‌بیوتیک‌های MLS که شامل ماکرولیدها، لینکوزامیدها و استرپتوگرامین‌ها هستند، ایجاد می‌کنند. در دهه ۱۹۵۰، سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به آمینوگلیکوزیدها شروع به ظهور کردند. اخیراً، مقاومت به کینولون‌ها در بین سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین از طریق جهش‌های کروموزومی به سرعت افزایش یافته است. پپتیدهای ضد میکروبی (AMPs) مورد بررسی در این مطالعه از جمله پپتید β دفنسن-۱ انسانی، β دفنسن-۳ انسانی، استافیلوکوکسین، لوگدونین، WR۱۲، Tet۲۱ و D-IK۸ به عنوان یک کلاس جدید امیدوارکننده از آنتی‌بیوتیک‌ها شناخته می‌شوند که در درجه اول به غشای سلولی باکتری آسیب می‌زنند. مطالعه در مورد AMPها به دلیل نیاز مرم به عوامل ضد میکروبی جدید انجام می‌شود. با توجه به مکانیسم عمل آنها که غشای سلولی را هدف قرار می‌دهند، AMPها نویدبخش کاربردهای درمانی هستند. برخی از AMPهای طبیعی نیز ممکن است در برابر این عوامل بیماری‌زا اثربخشی نشان دهند و می‌توانند به طور بالقوه به صورت هم‌افزایی با آنتی‌بیوتیک‌های سنتی مورد استفاده قرار گیرند.

شیوه آدرس‌دهی این مقاله: آ حاجی حسین تبریزی. پپتیدهای ضد میکروبی: امیدی تازه در مقابله با گونه های استافیلوکوکوس مقاوم به آنتی بیوتیک های رایج. مجله دانش زیستی ایران. ۱۹۴۱۴۰۳ (۴): ۱۳-۲۳



مقدمه

استافیلوکوکوس ها

گونه های استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس و استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس از نظر بالینی برای انسان حائز اهمیت هستند. بیماری زایی استافیلوکوکوس اورئوس به اجزای مختلف سطح باکتری و پروتئین های خارج سلولی بستگی دارد (۱). در سال های اخیر، افزایش چشمگیری در بروز عفونت های بیمارستانی ناشی از سویه های استافیلوکوکوس اورئوس که به آنتی بیوتیک های متعدد مقاوم هستند، نشان داده شده است (۲). استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس با بیشترین درصد در بین استافیلوکوک های کواگولاز منفی که مهم ترین دلیل عفونت های بالینی هستند، نقش برجسته ای دارد (۳). با توجه به عوامل بیماریزای مختلف و ویژگی های منحصر به فرد، این میکروارگانیسم به عنوان عامل شایع عفونت های بیمارستانی شناخته می شود. استافیلوکوک ساپروفیتیکوس یک پاتوژن مهم مسئول عفونت های مجاری ادراری در جامعه است. این گونه علاوه بر تشکیل میکروبیوتای انسانی، به طور گسترده در محیط زیست پراکنده شده است (۴). در جدول شماره ۱ به فاکتورهای ویروالانس، بیماری زایی، ژن های دخیل در بیماری زایی و درمان های آنتی بیوتیکی اشاره شده است

مقاومت آنتی بیوتیکی

گسترش سریع کلون های استافیلوکوکوس اورئوس (MRSA) مقاوم به متی سیلین در سراسر جهان اغلب منجر به شیوع بیماری در بیمارستان می شود. تعدادی ایزوله استافیلوکوکوس اورئوس با مقاومت متوسط به وانکومایسین در سرتاسر جهان پدیدار شده اند و چهار جدایه استافیلوکوکوس اورئوس کاملاً مقاوم در ایالات متحده گزارش شده است. گزازولیدینون، لینزولید و لیپوپتید حلقوی داپتومایسین، تنها درمان های مؤثر علیه این پاتوژن هستند (۱۵). ماکرولیدها، لینکوزامیدها و استرپتوگرامین ها گروهی از آنتی بیوتیک ها را تشکیل می دهند که در مجموع به عنوان MLS شناخته می شوند. آنتی بیوتیک های MLS برای افرادی که به پنی سیلین حساسیت داشتند، جایگزین های مناسبی برای درمان عفونت های استافیلوکوک ارائه کردند (۱۶) سویه های مقاوم به آمینوگلیکوزیدهای استافیلوکوکوس

اورئوس با اتصال وابسته به انرژی به دیواره سلولی و انتقال وابسته به انرژی در غشای سیتوپلاسمی وارد سلول های باکتریایی می شوند و در نهایت به یک یا چند محل ریبوزومی متصل می شوند و در نتیجه سنتز پروتئین را مهار می کنند (۱۷). سویه های مقاوم دارای ژن های اصلاح کننده آمینوگلیکوزید *aph*، *acc* و *ant* هستند که به ترتیب آمینوگلیکوزید استیل ترانسفرازها، فسفوترانسفرازها و آدنیل ترانسفرازها را کد می کنند (۱۸). آمینوگلیکوزیدهای استیل، فسفریل یا آدنیل به ریبوزوم ها متصل می شوند و در نتیجه سنتز پروتئین را مهار می کنند (۱۹). هدف اولیه کینولون ها DNA gyrase باکتریایی است که بدون آن تکثیر DNA مهار می شود. مقاومت به کینولون، به ویژه در میان سویه های مقاوم به متی سیلین، با کسب جهش های کروموزومی که شامل جهش در ناحیه تعیین کننده مقاومت کینولون به کمپلکس آنزیم gyrase-DNA بود با کاهش میل ترکیبی کینولون برای اهدافش (DNA ژیراز و توپوایزومراز IV) همراه بود (۲۰).

oxazolidinone linezolid به اولین داروی ضد میکروبی جدید تبدیل شده است که به طور خاص باکتری های گرم مثبت را هدف قرار می دهد (۲۱)

پپتیدهای ضد میکروبی

پپتیدهای ضد میکروبی (AMPs) به عنوان آنتی بیوتیک های نسل جدید مطرح هستند که اکثر آنها از طریق تاثیر بر روی غشای سلولی عمل می کنند. پپتیدهای ضد میکروبی به طور معمول حاوی ۵ تا ۱۰۰ اسیدآمینه هستند و در همه جای طبیعت یافت می شوند. در پروکاریوت و یوکاریوت ها به عنوان ابزار چند منظوره به عنوان سیستم دفاع ایمنی ذاتی عمل می کنند. این مولکول های به عنوان سلاح موثری در برابر میکروب ها می باشند که از طریق چند مکانیسم در کشتن باکتری ها نقش دارند که از مهمترین آنها می توان به تخریب غشای باکتری، مداخله در متابولیسم باکتری و هدف قرار دادن اجزای سیتوپلاسم انجام می دهد. تماس اولیه پپتید ضد میکروبی با باکتری از طریق برهم کنش های الکترواستاتیک و هیدروفوبی اتفاق می افتد که بسیار وابسته به اجزای لیپیدی غشای باکتری می باشد. توانایی هدف قرار دادن چندین جایگاه و کشتن سریع میکروب

فعالیت AMP ها عمل کنند و همچنین بیان مکانیسم های مقاومت در برابر AMP را بسته به حضور AMP ها تنظیم کنند. در حالی که شواهد مستقیم *in vivo* هنوز وجود ندارد، این نشان می دهد که تعامل بین AMPs و مکانیسم های مقاومت AMP در طول تکامل نقش مهمی در تبدیل استافیلوکوک ها به استعمارگر کارآمد پوست انسان داشته است (۳۲).

استافیلوکوکسین ها پپتیدها یا پروتئین های ضد میکروبی هستند که توسط استافیلوکوک ها تولید می شوند. بسته به ترکیب اسید آمینه، پیچیدگی ساختاری و مرحله ای که در تولید آنها دخیل است، آنها را می توان به کلاس های مختلفی تقسیم کرد. بیشتر استافیلوکوکسین هایی که تا به امروز مشخص شده اند یا لانتی بیوتیک ها یا باکتریوسین های کلاس II خطی هستند. اخیراً، خوشه های ژنی کد کننده برای تولید باکتریوسین های حلقوی، ساکتی پپتیدها و تیوپپتیدها از ژنوم ایزوله های استافیلوکوک استخراج شده است. برخلاف باکتریوسین های کلاس II، لانتی بیوتیک ها، ساکتی پپتیدها و تیوپپتیدها تحت تغییرات پس از ترجمه قرار می گیرند که بسته به پپتید می تواند بسیار گسترده باشد. تعداد کمی از استافیلوکوکسین ها فقط برخی از گونه های استافیلوکوک را مهار می کنند، اما بسیاری از آنها ثابت کرده اند که پاتوژن های متعلق به جنس های مختلف و درگیر در انواع بیماری های عفونی با اهمیت بالینی یا زراعی را مورد هدف قرار می دهند. بنابراین، این پپتیدها کاربرد بالقوه ای را به عنوان داروهای ضد عفونی در مناطق مختلف نشان می دهند (۳۳).

سبب ممانعت از ایجاد مقاومت علیه این عوامل می شود (۲۶) (شکل ۱). تا به امروز بالغ بر ۴۵۰۰ مورد پپتید ضد میکروبی طبیعی و سنتتیک شناسایی شده است (۲۷) AMP ها به عنوان پپتیدهای دفاعی میزبان کاتیونی، پپتیدهای آنیونی، پپتیدهای آمفی پاتیک کاتیونی، AMP های کاتیونی، پپتیدهای دفاعی میزبان و پپتیدهای ضد میکروبی α -مارپیچ نیز شناخته می شوند (۲۷).

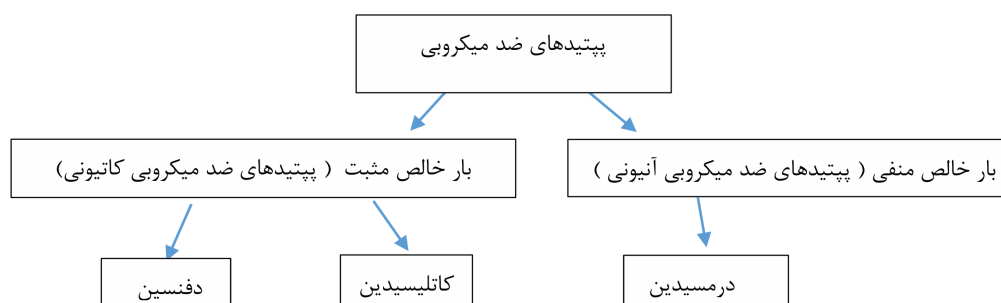
تاثیر پپتیدهای ضد میکروبی بر روی انواع استافیلوکوکوس ها

بسیاری از ارگانیسم های مختلف، از جمله انسان، AMP تولید می کنند و بسیاری از AMP های انسانی کشف شده اند که علیه استافیلوکوک ها فعال هستند (۲۸). استافیلوکوکوس اورئوس از نظر طیف AMP هایی که به آن واکنش نشان می دهد محدودتر است، در حالی که استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس به انواع بیشتری از پپتیدها پاسخ می دهد (شکل ۲).

با استفاده از سویه های دستکاری شده ژنتیکی که پروتئین های APS هیبریدی را بیان می کنند، نشان داده شده است که این تفاوت ها در القایی AMP بین سیستم های استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس به دلیل تفاوت توالی اسید آمینه در ناحیه حلقه کوتاه ApsS است (۳۰).

پپتیدهای ضد میکروبی β دفن سین-۱ انسانی (hBD۱)، hBD۲، hBD۳ و CAP۱۸ بیان شده توسط کراتینوسیت ها در میانجیگری دفاع ذاتی در برابر عفونت باکتریایی نقش دارند (۳۱).

استافیلوکوکوس ها می توانند به طور وسیعی بر علیه

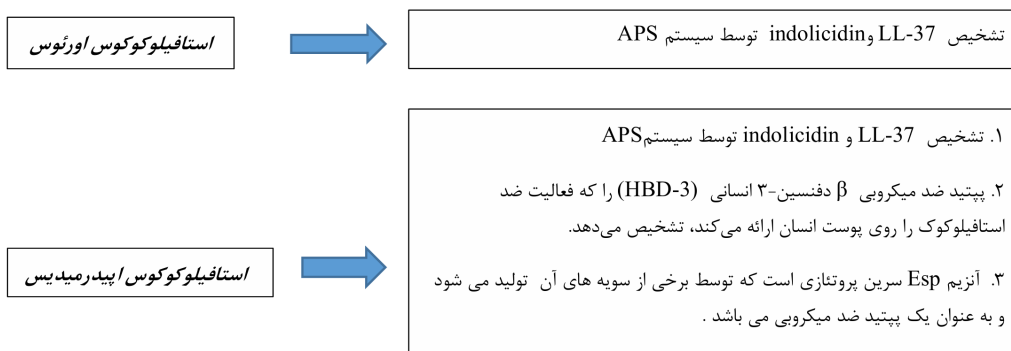


شکل ۱. دسته بندی پپتیدهای ضد میکروبی (۲۹).

پپتید جدید کوتاه (WR۱۲)، نوعی پپتید ۱۲ اسیدآمینه ای که منحصراً از آرژنین و تریپتوفان تشکیل شده است، و D-IK۸، یک پپتید متشکل از صفحات ۸ تایی بتا) در برابر استافیلوکوک‌های مقاوم به چند دارو بررسی شده است. در شرایط آزمایشگاهی، هر دو پپتید فعالیت ضد باکتریایی خوبی در برابر MRSA، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به وانکومایسین، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به لینزولید و استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس مقاوم به متی سیلین نشان دادند. WR۱۲ و D-IK۸ قادر به ریشه کن کردن MRSA در فاز رشد ثابت بودند و پاکسازی قابل توجهی از MRSA داخل سلولی را در مقایسه با وانکومایسین و لینزولید نشان دادند. در داخل بدن، WR۱۲ و D-IK۸ موضعی به طور قابل توجهی بار باکتریایی و سطوح سایتوکین های پیش التهابی از جمله فاکتور نکروز تومور ($TNF-\alpha$) و اینترلوکین-۶ (IL-6) را در ضایعات پوستی آلوده به MRSA کاهش دادند. علاوه بر این، هر دو پپتید بیوفیلیم های استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس را در شرایط آزمایشگاهی به طور قابل توجهی بیشتر از ضد میکروبی های سنتی آزمایش شده مختل کردند. در مجموع، این نتایج از پتانسیل WR۱۲ و D-IK۸ برای استفاده به عنوان یک عامل ضد میکروبی موضعی برای درمان عفونت های پوستی استافیلوکوک حمایت می کند (۳۷).

طیف گسترده پپتید Tet۲۱۳ می تواند رشد و تشکیل بیوفیلیم استافیلوکوکوس اورئوس را در شرایط آزمایشگاهی به شدت کاهش دهد، و استفاده از این ممکن است یک رویکرد جدید مهم برای هدف قرار دادن عفونت های مرتبط با ایمپلنت باشد (۳۸).

گونه های استافیلوکوک، طیفی از سایر AMP های ترشحی را در کنار باکتریوسین ها تولید می کنند و چندین مورد از این AMP های غیر باکتریوسینی به عنوان عوامل درمانی برای عفونت های استافیلوکوکوس اورئوس امیدوارکننده هستند. Esp. یک سرین پروتئاز است که توسط برخی از سویه های استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس تولید می شود (۳۳) (۳۴). Lugdunin نوعی پپتید ضد میکروبی جدید است که از استافیلوکوکوس لوگدونسیس IVK۲۸ جدا شده است (۳۵). این تنها در شرایط محدود کننده آهن در آگار جامد تولید می شود، که دوباره اهمیت شرایط رشد سویه های تولید کننده را هنگام جداسازی مواد ضد میکروبی برجسته می کند. لوگدونین پپتیدی پیچیده و غیر ریبوزومی سنتز شده است، حاوی یک بخش تریپتوفان، بدون هیچ شباهتی به هیچ ماده ضد میکروبی شناخته شده است. لوگدونین عضو دسته جدیدی از آنتی بیوتیک های پپتیدی حاوی تیازولیدین شد. پیشنهاد می شود که فعالیت ضد میکروبی خود را با کاهش منابع انرژی باکتریایی اعمال کند. لوگدونین فعالیت مهای قوی را علیه طیفی از ارگانیسم های گرم مثبت از جمله MRSA و استافیلوکوکوس اورئوس با گلیکوپپتید متوسط نشان می دهد. این آنتی بیوتیک هیچ سمیتی نسبت به نوتروفیل ها یا گلبول های قرمز انسانی نشان نمی دهد و فعالیت خود را در سرم انسانی حفظ می کند. لوگدونین همچنین می تواند استافیلوکوکوس اورئوس را در مدل موش کاهش یا ریشه کن کند. این نمونه ها با هم طیفی از مواد ضد میکروبی تولید شده توسط استافیلوکوک های همزیست و پتانسیل آنها را به عنوان درمان های جدید برای عفونت استافیلوکوکوس اورئوس نشان می دهند (۳۴) (۳۶). فعالیت ضد باکتریایی دو



شکل ۲. پاسخ استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس به پپتیدهای ضد میکروبی

جدول ۱: فاکتورهای ویروالانس، بیماری زایی، ژن های دخیل در بیماری زایی و درمان های آنتی بیوتیکی رایج ۳ گونه استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس و استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس

نام گونه	فاکتورهای ویروالانس	بیماری زایی	ژن های بیماری زایی	درمان
استافیلوکوکوس اورئوس	۱- همولیزین (آلفا، بتا، دلتا، گاما، لکوسیدین) (۵) ۲- آگروتوکسین (۵) ۳- آنتی ژنهای سطحی (پروتئین A، اسیدتیکونیک، ادهسین) (۵) ۴- آنزیمهای خارج سلولی (کواگولاز، کاتالاز، هیالورونیداز، استافیلوکیناز، لپاز، Dnase) (۵) ۵- ادهسین (۵) ۶- سیدروفور (۵)	۱- سندروم فلسی شدن پوست (۵) ۲- سندروم شوک سمی (۵) ۳- مسمومیت غذایی (۵) ۴- بیماری کاوازاکی (۵) ۵- عفونت های جلدی مانند زرد زخم، کورک، کفگیر (۵) ۶- پنومونی (۵) ۷- عفونت های چرکی مانند آرتریت، آندوکاردیت و انتريت (۵)	۱- <i>hla</i> -۸ ۲- <i>pvl</i> -۹ ۳- <i>aacA-aphD</i> -۱۰ ۴- <i>addA,E,D</i> -۱۰ ۵- <i>aphA,C</i> -۱۰ ۶- <i>asa</i> -۱۰ ۷- <i>asi-ant</i> -۱۰ ۸- <i>biS</i> -۱۰ ۹- <i>blaZ</i> -۱۰ ۱۰- <i>cadA,B,C</i> -۱۰ ۱۱- <i>dfrA,B</i> -۱۰ ۱۲- <i>erm A,B,C</i> -۱۰ ۱۳- <i>fus A,b</i> -۱۰ ۱۴- <i>leae</i> -۱۰ ۱۵- <i>mec</i> -۱۰ ۱۶- <i>merA,B</i> -۱۰ ۱۷- <i>nov</i> -۱۰ ۱۸- <i>qacA,B,C</i> -۱۰ ۱۹- <i>rif</i> -۱۰ ۲۰- <i>sg a,b</i> -۱۰ ۲۱- <i>spc</i> -۱۰ ۲۲- <i>strA,B</i> -۱۰ ۲۳- <i>sul A,B</i> -۱۰ ۲۴- <i>tet</i> -۱۰	۱- پنی سیلین G (۵) ۲- متی سیلین (۵) (۶) ۳- نفی سیلین (۵) ۴- اگزاسیلین (۵) (۶) ۵- ونکومايسين (۵) ۶- لینزولاید (۵) (۶) ۷- مویبروسین (۵) ۸- Tigecycline (۷) ۹- سفترالین (۵)
استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس	۱- بیوفیلیم (۶) ۲- ادهسین پلی ساکاریدی (۶) ۳- PIA (۶) ۴- Bap/Bhp (۶) ۵- Poly-γ-glutamic acid (PGA) (۶) ۶- توکسین ها (۶) ۷- Phenol-soluble modulins (PSMs) (۶) ۸- Delta-Toxin (۶) ۹- ClpXP (۶) ۱۰- Embp (۶)	۱- آندوکاردیت (۵) ۲- مننژیت (۵) ۳- عفونت های ادراری (۵) ۴- عفونت های چشمی (۵)	۱- <i>emrA,B,C</i> -۱۱ ۲- <i>aac (6')-aph (2'')</i> -۱۱ ۳- <i>mecA</i> -۱۱ ۴- <i>msrA</i> -۱۱ ۵- <i>blaZ</i> -۱۱	۱- نوویوسین (۵) ۲- نالیدیکسیک اسید (۵) ۳- وانکومايسين (۶) ۴- لینزولاید (۶) ۵- داپتومايسين (۶) ۶- tigecycline (۶) ۷- کوینوپریستین/دالفوپریستین (۶) ۸- دالیاوانسین (۶)
استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس	۱- همگلوتینین ها ۲- پروتئین مرتبط با سطح S. saprophyticus (۱۲) (۱۳) ۳- اوره آز (۱۲) ۴- بیوفیلیم (۱۲) (۱۳) ۵- فاکتور A uro-aderence (۱۳) ۶- دی-سرین دامیناز (Dsd) (۱۳)	۱- عفونت ادراری (۵) ۲- عفونت های پوستی (۵) ۳- پیلونفریت (۵)	۱- <i>dsdA</i> (۱۲) (۱۴) ۲- <i>ureC</i> -۱۲ ۳- <i>Ssp</i> -۱۲ ۴- <i>Aas</i> -۱۲ ۵- <i>UafA</i> (۱۳) (۱۴) ۶- <i>SssF</i> -۱۳ ۷- <i>SdrI</i> -۱۳	۱- پلی میکسین B (۵) ۲- کوتریموکسازول ۳- مانگوستین فعالیت هم افزایی با اگزاسیلین را در برابر ORSS-27055 نشان می دهد (۱۴).

جدول ۲. خلاصه کاربردهای پیتیدهای ضد میکروبی علیه گونه ها استافیلوکوک

نام پیتید	سویه تولید کننده	عملکرد
استافیلوکوکسین	انواعی از استافیلوکوک ها	پاتوژن های متعلق به جنس های مختلف و درگیر در انواع بیماری های عفونی با اهمیت بالینی یا زراعی را مورد هدف قرار می دهند. این پیتیدها کاربرد بالقوه ای را به عنوان داروهای ضد عفونی در مناطق مختلف نشان می دهند (۳۳).
لوگدونین	استافیلوکوکوس لوگدوننسیس <i>IVK28</i>	فعالیت ضد میکروبی خود را با کاهش منابع انرژی باکتریایی اعمال کند. لوگدونین فعالیت مهاری قوی را علیه طیفی از ارگانیزم های گرم مثبت از جمله <i>MRSA</i> و استافیلوکوکوس اورئوس با گلیکوپپتید متوسط نشان می دهد. لوگدونین می تواند استافیلوکوکوس اورئوس را در مدل موش کاهش یا ریشه کن کند (۳۵).
WR12 و D-IK8	WR12، یک پیتید ۱۲ اسید آمینه ای که منحصراً از آرژنین و تریپتوفان تشکیل شده است، و D-IK8، متشکل از صفحات ۸ تایی بتا می باشد.	هر دو پیتید فعالیت ضد باکتریایی خوبی در برابر <i>MRSA</i> ، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به وانکومایسین، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به لینزولید و استافیلوکوکوس پیدرمیدیس مقاوم به متی سیلین نشان دادند. WR12 و D-IK8 برای استفاده به عنوان یک عامل ضد میکروبی موضعی برای درمان عفونت های پوستی استافیلوکوک به کار می رود (۳۷).
Tet213	Tet213 (KRWKKWRRRC) یک پیتید کاتیونی آمفی فیلیک مصنوعی است که با غربالگری با توان بالا از پایگاه داده با فعالیت و پایداری عالی به دست می آید.	رشد و تشکیل بیوفیلم استافیلوکوکوس اورئوس را در شرایط آزمایشگاهی به شدت کاهش می دهد (۳۸).
کاتلیسیدین LL-37	LL-37 در مکان های مختلفی از جمله لکوسیت ها (مونوسیت ها، نوتروفیل ها، سلول های T، سلول های NK و سلول های B، سلول های اپیتلیال بیضه، دستگاه گوارش، دستگاه تنفسی و پوست شناسایی شده است.	LL37 که اولین بار به عنوان CAP18 انسانی شناسایی شد، یک AMP انسانی است که ساختار آلفا-مارپیچ کاتیونی خنثی دارد. این ماده دارای فعالیت های ضد باکتری، ضد قارچی و ضد ویروسی است، رگ زایی و بهبود زخم را تقویت می کند و پاسخ های تعدیل کننده سیستم ایمنی و التهابی را واسطه گیری می کند (۴۰).
دیفنسین	دیفنسین ها به طور گسترده در گیاهان، حشرات و پستانداران کشف شده اند.	عملکردهای مختلف دیفنسین ها شامل تشکیل منافذ، خنثی سازی یا غیرفعال سازی سموم ترشح شده، تعدیل سیستم ایمنی و افزایش اثرات ضدباکتریایی و القای بیان سیتوکین و کموکین برای مبارزه با باکتری ها می باشد. تا به امروز، شش آلفا-دیفنسین انسانی گزارش شده است، از جمله پیتیدهای نوتروفیل انسانی ۱-۴ (HNP1-4) و دیفنسین های روده ای انسانی ۵-۶ (HD5) و HD6. در میان HNP2، HNP1-4 و دیفنسین های روده ای انسانی ۵-۶ (HD5) و HD6، فعالیت ضد باکتریایی قدرتمندی را علیه استافیلوکوکوس اورئوس نشان داد و از سه HNP دیگر پیشی گرفت. HD5 و HNP2 فعالیت قابل مقایسه ای را علیه استافیلوکوکوس اورئوس نشان دادند، در حالیکه HD6 فعالیت ضد باکتریایی نشان نداد (۴۱).
هیستاتین	هیستاتین ها پروتئین های غنی از هیستیدین هستند که توسط غدد پاروتید و تحت فکی انسان به غدد بزاقی ترشح می شوند	نشان داده شده است که هیستاتین ۵ (Hst5) ۶۰ تا ۷۰ درصد از استافیلوکوکوس اورئوس را در بافر فسفات سدیم ۱۰ تا ۱۰۰ میلی مولار (NaPB) از بین می برد. اما فعالیت محدودی در برابر بیوفیلم های استافیلوکوکوس اورئوس دارد. Hst 5 ممکن است از طریق اهداف متعدد و مکانیزم های مستقل از انرژی به استافیلوکوکوس اورئوس حمله کند (۴۲).
نایسین	نایسین یک لانتی بیوتیک ۳۴ اسید آمینه ای است که توسط باکتری های گرم مثبت، از جمله گونه های لاکتوکوکوس، استافیلوکوکوس و استرپتوکوکوس تولید می شود.	نایسین دارای اثر ضد باکتریایی بر روی طیف وسیعی از باکتری های گرم مثبت از جمله استافیلوکوک ها، استرپتوکوک ها، اترکوک ها، باسیل ها و لیستریا است. نایسین به لیپید II متصل می شود، که یک جزء غشایی مورد نیاز برای بیوسنتز پپتیدوگلیکان است و سپس غشای سلولی را نفوذپذیر کرده و سنتز دیواره سلولی را مهار می کند. نایسین A فعالیت ضد باکتریایی بالایی را در برابر سلول های پلانکتونی و بیوفیلیمی استافیلوکوکوس اورئوس نشان داده است (۴۳).
اپیدرمین	اپیدرمین یک لانتی بیوتیک ۲۱ اسید آمینه ای است که توسط استافیلوکوکوس پیدرمیدیس تولید می شود.	اپیدرمین با مهار سنتز دیواره سلولی از طریق تعامل با لیپید II پیش ساز دیواره سلولی و گاهی اوقات با ایجاد تشکیل منافذ، باکتری ها را از بین می برد. اپیدرمین به طور قابل توجهی سلول های استافیلوکوکوس پیدرمیدیس متصل به کانتیرهای سیلیکونی را در یک مدل کلونیزاسیون کانتیر در شرایط آزمایشگاهی کاهش داده است. اپیدرمین همچنین اثرات ضد باکتریایی علیه

زمینه‌های مورد مطالعه، استفاده از AMPها برای کنترل باکتری‌ها، بیوفیلیم‌ها و مقاومت به آنتی‌بیوتیک است. این اهداف به آنتی‌بیوتیک‌های سنتی بسیار مقاوم هستند و نقش مهمی در عفونت‌ها ایفا می‌کنند. استفاده از AMPها با آنزیم‌های تجزیه‌کننده ماتریکس بیوفیلیم نیز ممکن است یک استراتژی خوب برای حذف بیوفیلیم‌ها باشد (۳۹). جدول ۲ خلاصه‌ای از کاربردهای پپتیدهای ضد میکروبی علیه گونه‌ها استافیلوکوک را نشان می‌دهد

مقاومت گونه‌های استافیلوکوکوس به انواع مختلفی از آنتی‌بیوتیک‌ها و نیاز فوری به دستیابی به داروهای ضد میکروبی جدید، باعث گسترش تحقیقات در رابطه با AMP شده است. با رشد سریع دانش مرتبط و ترکیبات سرب، AMPهای بیشتری ممکن است وارد آزمایش‌های بالینی و درمان در ویژگی‌های نزدیک شوند. با این حال، کنترل عفونت توسط AMP هنوز با چالش‌های متعددی از جمله ویژگی کم، هزینه تولیدکننده بالا، سمیت بالقوه برای سلول‌های حیوانی و عدم وجود یک دستورالعمل قوی مانع طراحی منطقی می‌شود. یکی دیگر از

نتیجه‌گیری

انسانی، β دفن‌سین-۳ انسانی، استافیلوکوکوسین، لوگدونین، WR۱۲، D-IK۸ و Tet۲۱ به عنوان یک کلاس جدید امیدوارکننده از آنتی‌بیوتیک‌ها اشاره شد که در درجه اول به غشای سلولی باکتری آسیب می‌زنند و در مقابله با گونه‌های استافیلوکوکوس مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های رایج موفق بوده‌اند. پپتیدهای ضد میکروبی به عنوان داروهای بسیار اثر بخشی در حال ورود به کاربردهای بالینی هستند. با وجود موانعی که وجود دارد، ثابت شده است داروهای پپتیدی نقش مهمی را در درمان بیماری‌های مختلف ایفا می‌کنند. AMPها نویدبخش کاربردهای درمانی هستند. برخی از AMPهای طبیعی نیز ممکن است در برابر عوامل بیماری‌زا اثر بخشی نشان دهند و می‌توانند به طور بالقوه به صورت هم‌افزایی با آنتی‌بیوتیک‌های سنتی مورد استفاده قرار گیرند.

ایزوله‌های استافیلوکوکوس نسبت به بتالاکتام‌های رایج مقاومت پیدا کرده‌اند. پپتیدهای ضد میکروبی (AMP) اغلب به عنوان گزینه‌های نوین درمانی، به ویژه برای مقابله با عفونت‌های مرتبط با بیوفیلیم که نسبت به عوامل باکتریواستاتیک بسیار مقاوم هستند، مطرح شده‌اند. پپتیدها قابلیت بالقوه‌ای برای استفاده به عنوان داروهای ضد عفونی‌کننده در حوزه‌های مختلف نشان داده‌اند. پپتیدهای ضد میکروبی در ترکیب با سایر عوامل ضد میکروبی مانند نانوذرات بسیار قوی تر عمل می‌کنند زیرا نانوذرات عوامل ضد میکروبی مانند پپتید را در خود جا داده و سبب افزایش کارایی ضد میکروبی آنها می‌شود. همچنین پپتیدهای ضد میکروبی در هم‌افزایی با آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان یک استراتژی درمانی پیشنهاد شده‌اند. در این مطالعه به کاربرد انواعی از پپتیدهای ضد میکروبی مانند پپتید β دفن‌سین-۱

References

1. Yamazaki Y, Ito T, Tamai M, SN& YN. The role of *Staphylococcus aureus* quorum sensing in cutaneous and systemic infections. Springer Nat. 2024;44(9). doi:10.1038/s41387-024-00299-x
2. Rasquel-Oliveira FS, Ribeiro JM, Martellosi-Cebinelli G, Costa FB, Nakazato G, WAV RC. *Staphylococcus aureus* in Inflammation and Pain: Update on Pathologic Mechanisms. Natl Libr Med. 2025;14(2). doi:10.1016/j.nmni.2025.102225
3. Olearo F, Schoppmeier CP, Both A, Citak M, Maschkowitz G, Schubert S, et al. Is the isolation of *S. epidermidis* from pre-operative synovial fluid culture a predictor of *S. epidermidis* prosthetic joint infection? Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2025;44:1147–54. doi:10.1007/s10096-025-04867-0
4. Djawadi B, NH and MM. UTI Caused by *Staphylococcus saprophyticus*. IntechOpen; 2023. doi:10.5772/intechopen.112345
5. Esmaili D. Microbiology book. In: microbiology book. Chapter eight. 2014. * (ندارد DOI، کتاب)*
6. Ebrahimzadeh Namvar A, Bastarahang S, Abbasi N, Sheikhi Ghehi G, Farhadbakhtiaran S, Arezi P, et al. Clinical characteristics of *Staphylococcus epidermidis*: a systematic review. GMS Hyg Infect Control. 2014;9(3). doi:10.3205/dgkh000243
7. Chen XW, Chen HQ, Wu JH, Wang ZH, Zhou YQ, ST. Isoniazid potentiates tigecycline to kill methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Emerg Microbes Infect. 2024. doi:10.1080/22221751.2024.2349971
8. Rasmi AH, Ahmed EF, AMAD& GFMG. Virulence genes distributed among *Staphylococcus aureus* causing wound infections and their correlation to antibiotic resistance. Springer Nat. 2022;22(652). doi:10.1038/s41598-022-10289-7
9. Vittorakis E, Vică ML, Zervaki CO, Vittorakis E, Maraki S, Mavromanolaki VE, et al. Examining the Prevalence and Antibiotic Susceptibility of *S. aureus* Strains in Hospitals: An Analysis of the pvl Gene and Its Co-Occurrence with Other Virulence Factors. Microorganisms. 2023;11(4). doi:10.3390/microorganisms11040876
10. Lyon BR, Skurray R. Antimicrobial Resistance of *Staphylococcus aureus*: Genetic Basis. Microbiol Rev. 1987;51:88–134
11. Martineau F, Picard FJ, Lansac N, Ménard C, Roy PH, Ouellette M. Correlation between the Resistance Genotype Determined by Multiplex PCR Assays and the Antibiotic Susceptibility Patterns of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44(2). doi:10.1128/AAC.44.2.231-238.2000
12. de Paiva-Santos W, de Sousa VS, MG. Occurrence of virulence-associated genes among *Staphylococcus saprophyticus* isolated from different sources. Microb Pathog. 2019;11(9):9–11. doi:10.1016/j.micpath.2019.103543
13. Mortimer TD, Annis DS, O'Neill MB, Bohr LL, Smith TM, Poinar HN, et al. Adaptation in a Fibronectin Binding Autolysin of *Staphylococcus saprophyticus*. ASM Journals. 2017;2(6). doi:10.1128/mSphere.00372-17
14. Phitaktim S, Chomnawang M, Sirichaiwetchakoon K, Dunkhunthod B, GH& GE. Synergism and the mechanism of action of the combination of α -mangostin isolated from *Garcinia mangostana* L. and oxacillin against an oxacillin-resistant *Staphylococcus saprophyticus*. Springer Nat. 2016;16(195). doi:10.1186/s12906-016-1184-z
15. Nazli A, Tao W, You H, XH and YH. Treatment of MRSA Infection: Where are We? Curr Med Chem. 2024;31(28). doi:10.2174/0109298673289451240513055825
16. Shields KE, Ranava D, Tan Y, Zhang D, M-NFY. Epitranscriptional m6A modification of rRNA negatively impacts translation and host colonization in *Staphylococcus aureus*. PLoS Pathog. 2024. doi:10.1371/journal.ppat.1012345
17. Arya SSP. A Cell-Based Screening Assay for rRNA-Targeted Drug Discovery. ACS Publ. 2024;10(12). doi:10.1021/acssynbio.4c00321
18. Schito GC. The importance of the development of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect. 2006;12 Suppl 1:3-8. doi:10.1111/j.1469-0691.2006.01343.x
19. Kanwar SS, Vicky, Kumari V, Sharma S, SA. Oral Microbiome and Drug Resistance. oral microbiome. 2025;23. doi:10.1016/j.om.2025.100123
20. Panda AC, Siva S. DNA Gyrase as a Target for Quinolones. Biomedicines. 2023;11(2). doi:10.3390/biomedicines11020546
21. Cao Q, ZXLLLJLSL. Current Landscape and Future Perspective of Oxazolidinone Scaffolds Containing Antibacterial Drugs. ACS Publ. 2021;64(15). doi:10.1021/acs.jmedchem.1c00985

22. Askari E, Soleymani F, Arianpoor A, Tabatabai SM, Amini A, MN. Epidemiology of mecA-Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Iran: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Basic Med Sci.* 2012;15(5):1010–9. doi:10.22038/IJBMS.2012.5015
23. Sarrou S, Malli E, Tsilipounidaki K, Florou Z, Medvecky M, Skoulakis A, et al. MLSB-Resistant *Staphylococcus aureus* in Central Greece: Rate of Resistance and Molecular Characterization. *Microb Drug Resist.* 2019;25(4). doi:10.1089/mdr.2018.0200
24. Sabzehali F, Goudarzi M, Goudarzi H, HA. Distribution of Aminoglycoside Resistance Genes in Coagulase-Negative *Staphylococci* Isolated From Hospitalized Patients. *Arch Pediatr Infect Dis.* 2017;5(3). doi:10.5812/pedinfec.1407
25. Huang H, Xie Y, Zhong J, Fu Z, Wu P, Chen X, et al. Antimicrobial peptides loaded collagen nanosheets with enhanced antibacterial activity, corneal wound healing and M1 macrophage polarization in bacterial keratitis. *Compos Part B Eng.* 2024;2(75):111–283. doi:10.1016/j.compositesb.2024.111283
26. Anand AA, Amod A, Anwar S, Sahoo AK, further author information V, Sethi G, et al. A comprehensive guide on screening and selection of a suitable AMP against biofilm-forming bacteria. *Crit Rev Microbiol.* 2023;50(5). doi:10.1080/1040841X.2023.2292079
27. Fan L, Sun J, Zhou M, Zhou J, Lao X, Zheng H, et al. DRAMP: a comprehensive data repository of antimicrobial peptides. *Sci Rep.* 2016;6:24482. doi:10.1038/srep24482
28. Oyama LB, Olleik H, Teixeira ACN, Guidini MM, Pickup JA, Hui BYP, et al. In silico identification of two peptides with antibacterial activity against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *npj Biofilms Microbiomes.* 2022;8(1):58. doi:10.1038/s41522-022-00318-8
29. Joo HS, MO. Mechanisms of resistance to antimicrobial peptides in staphylococci. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2015;1848(11 Pt B):3055–61. doi:10.1016/j.bbamem.2015.02.009
30. Lei XL, Li Y, Cheng XT, Zhuang J, FZ. Specifically targeted antimicrobial cyclic peptide to staphylococcal protein A for the treatment of *S. aureus* infection. *Elsevier.* 2025. doi:10.1016/j.biomaterials.2025.122456
31. Kumaresan V, Kamaraj Y, SS& GP. Understanding the Dynamics of Human Defensin Antimicrobial Peptides: Pathogen Resistance and Commensal Induction. *Springer Nat.* 2024;196:6993–7024. doi:10.1007/s00253-024-13242-y
32. Brdová D, Ruml T, Viktorová J. Mechanism of staphylococcal resistance to clinically relevant antibiotics. *Elsevier.* 2024;77. doi:10.1016/j.tim.2024.03.009
33. Bastos MCDF, de Farias FM, PCF& MLVC. Staphylococins: an update on antimicrobial peptides produced by staphylococci and their diverse potential applications. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020;104:10339–68. doi:10.1007/s00253-020-10998-x
34. Newstead LL, Varjonen K, TN and GKPGKP. Staphylococcal-Produced Bacteriocins and Antimicrobial Peptides: Their Potential as Alternative Treatments for *Staphylococcus aureus* Infections. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(2). doi:10.3390/antibiotics9020080
35. Reetz L, Schulze L, Kronenberger T, Selim KA, Schaeffle T, Dema T, et al. The human microbiome-derived antimicrobial lugdunin self-regulates its biosynthesis by a feed-forward mechanism. *ASM Journals.* 2025;16(4). doi:10.1128/mbio.03588-24
36. Zipperer A, Konnerth MC, Laux C, Berscheid A, Janek D, Weidenmaier C, et al. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. *Nature.* 2016;535(7613):511–6. doi:10.1038/nature18634
37. Mohamed MF, AA& MNS. Evaluation of short synthetic antimicrobial peptides for treatment of drug-resistant and intracellular *Staphylococcus aureus*. *Sci Rep.* 2016;6:29707. doi:10.1038/srep29707
38. Yuan Z, Kang J, Wu S, Dong A, RW. Advances in Antimicrobial Peptide-Based Biomaterials for Combating Multidrug-Resistant Bacterial Infections. *Macromol Rapid Commun.* 2025. doi:10.1002/marc.202500123
39. Kim JS, Lim MC, S-MK& J-YL. Extracellular matrix-degrading enzymes as a biofilm control strategy for food-related microorganisms. *Food Sci Biotechnol.* 2023;32:1745–61. doi:10.1007/s10068-023-01378-y
40. Komatsuzawa H, MN-TLK-MK-M. Efficiency of Antimicrobial Peptides Against Multidrug-Resistant Staphylococcal Pathogens. *Front Microbiol.* 2022;13:1023756. doi:10.3389/fmicb.2022.1023756
41. Gao X, Ding J, Liao C, Xu J, Liu X, Lu W. Defensins: the natural peptide antibiotic. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;179:114008. doi:10.1016/j.addr.2021.114008
42. Du H, Puri S, McCall A, Norris HL, Russo T, Edgerton M. Human salivary protein Histatin 5 has potent bactericidal activity against ESKAPE pathogens. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:41. doi:10.3389/fcimb.2017.00041

43. O'Sullivan JN, O'Connor PM, Rea MC, O'Sullivan O, Walsh CJ, Healy B, et al. A novel natural nisin variant, is produced by *Staphylococcus capitis* sourced from the human skin microbiota. *J Bacteriol.* 2020;202(14):e00112-20. **doi:10.1128/JB.00112-20**
44. Nakazono K, Le MNT, Kawada-Matsuo M, Kimheang N, Hisatsune J, Oogai Y, et al. Complete sequences of epidermin and nukacin encoding plasmids from oral-derived *Staphylococcus*

epidermidis and their antibacterial activity. *PLoS One.* 2022;17(10):e0275628. **doi:10.1371/journal.pone.0275628**

45. Watanabe A, Kawada-Matsuo M, Le MNT, Hisatsune J, Oogai Y, Nakano Y, et al. Comprehensive analysis of bacteriocins in *Streptococcus mutans*. *Sci Rep.* 2021;11(1):12963. **doi:10.1038/s41598-021-92289-7**