

ترجمه: دکتر بهنام اسماعیلی

واحد علمی شرکت سهامی دارویی کشور

## چشم سمندر

### و

## شست قورباغه

این گروه که وارد مراحل پیشرفته مطالعات بالینی نیز شده ترکیبی است با نام MSI-78 که از پوست قورباغه استخراج می‌شود. ترکیبات حیوانی مورد بحث در این مقاله ممکن است علاوه بر اثرات ضد میکروبی خواص دیگری نیز نظیر اثر بر روند تمایز یاخته‌ها داشته باشند. تصور می‌شود که مواد دارای اثر اخیر بتوانند نقشی در توسعه و تکامل یک روش جدید درمان ضد سرطان برعهده گیرند. ترکیبات مشابهی نیز از بافت‌های پستانداران مانند نای خوک یا گویچه‌های سفید خون انسان جداسازی شده‌اند که ممکن است در نحوه پاسخگویی به عفونت تأثیر شگرفی داشته باشند. فنسینها (Defensins) و پروتئین

آیا تاکنون فکر کرده‌اید که پوست قورباغه، کبد کوسه ماهی و اندام تولید مثل مگس در چه چیز مشترکند؟ بر اساس مطالعات جدید تمامی آنها حاوی ترکیباتی هستند که موجودات ریز و یا بهتر بگوییم میکروبها را می‌کشند. در حال حاضر توان اثر بخشی و درمان بسیاری از این ترکیبات که معمولاً از جنس پپتیدند، در دست تحقیق و بررسی قرار دارد. مزیت مهم ترکیبات مذکور نسبت به مواد پادزی (آنتی‌بیوتیکها) کنونی در طیف بسیار وسیع اثر آنها نهفته است زیرا این مواد علاوه بر باکتریها بر قارچها و تک‌یاخته‌ها (پروتوزوا) نیز مؤثرند. اولین ترکیب شناخته شده در این زمینه سکروپین (Cecropin) است که از مگس به دست می‌آید و جدیدترین عضو

باکتری‌کش افزایش‌دهنده نفوذپذیری یا BPI (Bactericidal / Permeability Increasing Protein) از جمله این پروتئینها و پپتیدها هستند.

### روشهای درمانی برگزیده

پروهورگان معتقدند که این یافته‌ها در ۲۰-۱۰ سال آینده ما را به خط مشی‌های درمانی برجسته‌ای خواهند رساند که بر فعال ساختن ژنهای انسانی کدگذاری شده برای این ترکیبات متکی هستند. بدین منظور باید بتوان فعالیت ژنهای کدگذاری شده را در محل عفونت برانگیخت و یا تشدید کرد. این امر موجب بروز اثرات ضد میکروبی طبیعی و خاصی می‌شود که فاقد هرگونه عوارض جانبی در سایر نقاط بدن می‌باشند.

### سیستمهای دفاعی ساده و ابتدایی

با روشن شدن و کشف اثرات ضد میکروبی ترکیبات به دست آمده از حیوانات، این سؤال در ذهن محققین نقش بست که: با توجه به محیط زندگی بسیار آلوده و انباشته از موجودات بیماری‌زا نظیر قارچها، تک یاخته‌ها و باکتریها، این حیوانات چگونه به بقاء خود ادامه می‌دهند؟ در حالی که از یک دستگاه دفاعی پیشرفته و کارآمد همانند انسانها بی‌بهره‌اند.

اگر از نردبان تکامل به سمت پایین حرکت کنید درمی‌یابید که ماهیها دستگاه دفاعی دارند که در برابر مواد بیماری‌زا بسیار کند پاسخ می‌دهد، کوسه‌ها فاقد تک یاخته‌های آ بوده و

ماهیهایی وجود دارند که فاقد هرگونه پادتن (آنتی بادی) هستند و در واقع در اشکال ساده‌تر حیات تنها یاخته‌های بیگانه‌خوار ابتدایی (Primitive phagocytic cells) وجود دارند. به راستی این موجودات چگونه در محیطی دوام می‌آورند که انسان در آن قادر به دفاع از خود نبوده و به شدت آسیب می‌بیند؟ اخیراً دانشمندان موفق شده‌اند سکروپینها را جدا سازند. سکروپینها پپتیدهای ساده‌ای هستند که در پاسخ به آلودگی باکتریایی در بعضی حیوانات تولید شده و اثرات قوی ضد میکروب ایجاد می‌کنند. سکروپینها بر خلاف آنتی بیوتیکهای مرسوم که اغلب تنها مانع رشد باکتریها می‌شوند، به شدت علیه باکتریها مؤثر بوده و طی چند دقیقه آنها را از بین می‌برند. از آنجایی که هر دو نوع ایزومر نوری راست گرد و چپ گرد سکروپینها مؤثر واقع می‌شوند، احتمالاً این ترکیبات گیرنده‌ای نداشته و به نحوی که در حال حاضر ناشناخته است، اثر می‌کنند. طیف وسیعی از ترکیبات با ساختمان پپتیدی مشابه با سکروپینها در حیوانات مختلف شناسایی شده‌اند که نشان می‌دهند احتمالاً این گروه از پپتیدها بخشی از مکانیسم دفاعی بدن حیوانات را تشکیل می‌دهند.

### علاوه بر پپتیدها و استروئیدها،

سایر گروههای شیمیایی نیز ممکن

است اثرات ضد عفونی کننده قابل

توجهی داشته باشند. ۶۶

محققین ژاپنی از مواد شبه خون یا همولنف (Haemolymph) حشرات پپتیدی را شناسایی و جدا کرده‌اند به نام ساپسین (Sapecin) که همانند سکروپینها اثر ضد میکروب دارد. تحقیقات بعدی نشان دادند که ساپسین در روند کنترل بلوغ حشره نیز نقش دارد. این یافته شکفت آور این واقعیت را روشن می‌سازد که طبیعت منابع ارزشمند خود را هرگز از دست نمی‌دهد و به طور مثال زمانی که وظیفه پپتید در روند بلوغ حشره به پایان رسید به آن وظیفه

و نقش کاملاً متفاوتی مانند دفاع بر علیه عوامل بیماری‌زا را واگذار می‌کند.

پژوهشگران ژاپنی هم چنین در هموسیت‌های (یاخته‌هایی شبیه اریتروسیت‌های انسان) نوعی خرچنگ پپتیدهایی یافته‌اند به نام تاکی پلسینها (Tachy plesins) که نه تنها رشد باکتریهای گرم - مثبت و گرم - منفی را متوقف می‌کنند بلکه بر قارچ‌هایی مانند کاندیدا آلبیکن نیز مؤثرند.



دانشمندان هم چنین در اندام تولید مثل مکس میوه پپتیدی کشف کرده‌اند که آندروپین (Andropin) نامیده می‌شود. آندروپین پس از جفت گیری مکس میوه در اندام تناسلی تجمع یافته و موجب سترون سازی مواد باقیمانده می‌شود. این عمل به محافظت دستگاه تناسلی در برابر انواع عفونت‌ها کمک می‌کند.

## براساس مطالعات جدید، پوست قورباغه، کبد کوسه ماهی و اندام تولید مثل مکس حاوی ترکیباتی هستند که موجودات ریز یا بهتر بگوئیم میکروبها را می‌شکند.

### مگائینها:

آیا چنین کشفیاتی روزی برای بیماریهای عفونی در انسان به کار گرفته خواهند شد؟ پژوهشگران حداقل در مورد یک گروه از این پپتیدها یعنی مگائینها (Magainins) بسیار امیدوارند. چند سال قبل دانشمندان دریافتند که

زخمهای ایجاد شده در پوست نوعی قورباغه (Xenopus Laevis) حتی اگر قورباغه در آب مملو از باکتریهای بیماری‌زا زندگی کند نیز بدون هرگونه عفونتی بهبود می‌یابند. بدیهی است که ذهن محققین متوجه ماده یا مواد احتمالی شد که در پوست قورباغه وجود داشته و اثر ضد میکروبی قوی بر جای می‌گذارند. چندی بعد دو ترکیب با طیف اثر ضد میکروبی مشابه سکروپینها جداسازی شده و مگائین I و II نامگذاری شدند. تاکنون بالغ بر ۲۵۰۰ مورد مشابه مگائین I و II توسط پژوهشگران ساخته شده و تحت مطالعه قرار گرفته‌اند. مگائینها علاوه بر طیف اثرات ضد باکتری، ضد قارچ و ضد تک یاخته خود که وسیعتر از آنستی‌بیوتیکهای فعلی است علیه هر دو محیطهای کشت میکروبی در حال رشد و فاقد رشد نیز مؤثر واقع می‌شوند. اهمیت و ارزش دیگر این ترکیبات در تأثیر اندک آنها بر غشاء یاخته‌های انسانی از جمله پلاکتها، اریتروسیتها و گویچه‌های سفید خون نهفته است. مطالعات و تحقیقات بعدی نشان دادند که مگائینها و سایر ترکیبات به دست آمده از حیوانات منافذی را در غشاهای باکتری، ایجاد می‌کنند که انجام آن مستلزم وجود فسفولیپیدهای با بار منفی در سطح خارجی این غشاهاست. مقدار فسفولیپیدهای یاخته‌های پستانداران کمتر از باکتریها بوده مضافاً این که این مقدار نیز در سطح داخلی غشا قرار دارد. غشاهای پستانداران بیشتر حاوی کلسترول هستند که احتمالاً آنها را از اثر مخرب پپتیدها محافظت می‌کند.



دستگاه گوارش قورباغه‌ها نیز یافت شده است و امروزه اعتقاد بر این است که قورباغه‌ها هراز گاهی با ترشح مگائینها در داخل دستگاه گوارش خود در واقع به سترون سازی و ضد عفونی کردن آن می‌پردازند. خواص شکفت آور دیگری نیز برای مگائینها کشف شده است که از جمله می‌توان به ساخت مجدد اپی تلیوم قرنیه در خرگوش و القاء تخریب تومور در موشهای مبتلاء به ملانوم بدخیم اشاره کرد. این یاخته‌ها حاکی از آنند که این ترکیبات هردو اثر تشدید و مهار روند تکثیر را دارا هستند. MSI-78 اولین مگائینی است که تحت مطالعات بالینی قرار گرفته است. البته نتایج حاصل از کاربرد آن در درمان زرد زخم (Impetigo) چندان امیدوار کننده نبوده‌اند که این شاید ناشی از پاسخ غیرقابل انتظار و بیش از حد این بیماری به دارونمای (Placebo) مورد استفاده در تحقیقات بوده است. در حال حاضر مطالعاتی در زمینه کاربرد MSI-78 در

○ به دنبال تحقیقات در مورد پوست قورباغه این نظریه قوت گرفته است که شاید سایر سطوح موکوسی مرطوب مانند دهان و ریه‌ها از روند دفاعی با واسطه پپتیدی نظیر پوست قورباغه برخوردار باشند.

دانشمندان معتقدند که در پوست دوزیستان از جمله قورباغه‌ها غددی وجود دارد که مگائینها را می‌سازند. این غدد نوعی ساختمان اپی تلیال و بخشی از دستگاه عصبی دوزیستان هستند. با مجروح شدن قورباغه‌ها این غدد فعال شده و با ترشح آنها پوست آسیب دیده با یک ژن آب گریز (هیدروفوب) حاوی مگائینها پوشیده می‌شود. چنین روندی در

درمان زخمهای عفونی ناشی از دیابت برنامه‌ریزی شده است.

### پپتیدهای پستانداران

به دنبال تحقیقات در مورد پوست قورباغه این نظریه قوت گرفته است که شاید سایر سطوح موکوسی مرطوب مانند دهان و ریه‌ها نیز از روند دفاعی با واسطه پپتیدی نظیر پوست قورباغه برخوردار باشند. زیرا این گونه سطوح نیز محل پرورش مناسبی برای میکروبیها هستند.

یک گروه تحقیقاتی در آمریکا یک پپتید ضد میکروب در نای خوک یافته‌اند که به آن TAP (Tracheal antimicrobial peptide) گفته می‌شود. TAP عضو گروه بزرگی از پپتیدها به نام بتادفنسینها (Beta - Defensins) است که در یاخته‌های روده پستانداران و گویچه‌های سفید خون از جمله نوتروفیلها وجود دارند. پژوهشگران آمریکایی یک نوع BPI را تحت عنوان Neuprex ساخته و کاربرد آن در بیماران مبتلا به نشانگان واماندگی تنفسی (بالغین Adult respiratory distress syndrome)، ذات‌الریه (پنومونی) گرم منفی و شوک تحت مطالعه دارند. بررسیهای اولیه با این ترکیب در داوطلبان سالم نتایج امیدوار کننده‌ای داشته است.

### اسکوالامین کوسه

آیا این ترکیبات ضد میکروب الزاماً باید پپتید باشند؟ دانشمندان چنین فکر نمی‌کنند زیرا توانسته‌اند ترکیب استروئیدی مهمی به

نام اسکوالامین (Squalamine) را از بافتهای کوسه جداسازی کنند. اسکوالامین نقش بسیار حیاتی در محافظت این حیوان علیه عفونت‌ها بر عهده دارد. در واقع کوسه در این ترکیب که طیف اثر وسیعی از جمله اثرات ضد باکتری و قارچ دارد، غوطه‌ور است.

مطالعات انجام شده حاکی از آنند که موش، تجویز خوراکی اسکوالامین را به خوبی تحمل می‌کند و ممکن است این ترکیب به عنوان یک داروی ضد قارچ با طیف اثر گسترده به کار گرفته شود.

### تحقیقات آینده

آینده این رشته از تحقیقات چگونه خواهد بود؟ بدون شک پپتیدهای ضد میکروب ناشناخته دیگری نیز در گونه‌های حیوانی و انسانی وجود دارند که هنوز تحت مطالعه قرار نگرفته‌اند. علاوه بر پپتیدها و استروئیدها سایر گروههای شیمیایی نیز ممکن است اثرات ضد عفونی کننده قابل توجهی داشته باشند. چگونگی کنترل فعالیت این ترکیبات تاکنون شناخته نشده است همان طور که در حال حاضر نمی‌دانیم آیا نقص در تولید یا عملکرد این مواد موجب افزایش حساسیت حیوان به عفونت یا سایر اختلالات می‌شود یا خیر؟ آن چه مسلم است آینده روشن و امیدوار کننده‌ای برای این ترکیبات می‌توان تصور کرد.

### منبع:

Davis, John "Eye of nowt and toe of frog..."  
Scrip Magazine: No 25, pp: 38-39 June 1994