نقش ساختارهای اتیلنی و استیلنی در کشف داروهای ضدمیکروبی: روابط ساختار–فعالیت، مکانیسم‌های اثر و کاربردهای بالقوه علیه عوامل بیماری‌زای باکتریایی و قارچی

پریسا آذرنگ [۱]*

[۱]- دکترای تخصصی بیوتکنولوژی دارویی، بخش تحقیقات بالینی، انستیتو پاستور ایران

*نویسنده مسئول : پریسا آذرنگ
نشانی برای مکاتبه: p.azerang@gmail.com
دریافت مقاله: پاییز ۱۴۰۴
پذیرش برای چاپ: زمستان ۱۴۰۴

چکیده

پیوندهای دوگانه کربن–کربن ($C=C$) و سه‌گانه کربن–کربن ($C\equiv C$) از ویژگی‌های ساختاری مهم در بسیاری از ترکیبات طبیعی و مولکول‌های زیست‌فعال سنتزی هستند که می‌توانند دارای خواص ضدمیکروبی باشند. این ساختارهای غیراشباع در گروه‌های شیمیایی متنوعی از جمله اسیدهای سینامیک و مشتقات آن‌ها، چالکون‌ها، فنیل‌پروپانوئیدها، اسیدهای چرب غیراشباع، پلی‌استیلن‌های طبیعی و ترکیبات سنتزی حاوی ساختارهای انین و دی‌این مشاهده می‌شوند. شواهد موجود نشان می‌دهد که فعالیت ضدمیکروبی این ترکیبات صرفاً به حضور پیوندهای اتیلنی یا استیلنی وابسته نیست، بلکه عوامل ساختاری و فیزیکوشیمیایی متعددی از جمله هندسه مولکولی، میزان کونژوگاسیون، طول زنجیره کربنی، چربی‌دوستی، توزیع الکترونی و ماهیت و موقعیت گروه‌های عاملی مجاور در تعیین ویژگی‌های زیستی آن‌ها نقش دارند.در ترکیبات اتیلنی، گروه‌های عاملی نظیر هیدروکسیل، متوکسی، کربونیل، کربوکسیل، استر، آمید، هالوژن و نیترو می‌توانند از طریق تغییر در واکنش‌پذیری مولکولی، ظرفیت ایجاد پیوندهای هیدروژنی، تمایل به برهم‌کنش با غشاهای میکروبی و سایر ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی، فعالیت ضدباکتریایی و ضدقارچی را تحت تأثیر قرار دهند. به همین ترتیب، ترکیبات استیلنی، به‌ویژه پلی‌استیلن‌های طبیعی و مشتقات سنتزی مرتبط با آن‌ها، گروه مهمی از مولکول‌های زیست‌فعال را تشکیل می‌دهند که برای برخی از آن‌ها فعالیت‌های ضدباکتریایی، ضدقارچی و در مواردی ضدبیوفیلم گزارش شده است. فعالیت زیستی این ترکیبات می‌تواند تحت تأثیر حضور گروه‌هایی مانند هیدروکسیل، کربونیل، اتر و الکل و همچنین تغییرات در طول زنجیره کربنی، الگوی غیراشباعی و آرایش فضایی مولکول قرار گیرد. با این حال، سمیت سلولی و انتخاب‌پذیری محدود برخی از این ترکیبات از جمله ملاحظات مهم در مسیر توسعه کاربردی آن‌ها محسوب می‌شود. در این مقاله مروری، ترکیبات اتیلنی و استیلنی با رویکردی مقایسه‌ای و با تمرکز بر خواص ضدباکتریایی و ضدقارچی آن‌ها بررسی می‌شوند. همچنین، نقش گروه‌های عاملی مجاور در ایجاد و تعدیل روابط ساختار–فعالیت مورد تحلیل قرار می‌گیرد. مکانیسم‌های پیشنهادی و مکانیسم‌هایی که به‌صورت تجربی مورد بررسی قرار گرفته‌اند، از جمله برهم‌کنش با غشاهای میکروبی، اختلال در عملکرد اهداف سلولی و مهار تشکیل بیوفیلم، بر اساس شواهد موجود مورد بحث قرار می‌گیرند.

واژگان کلیدی: *پیوند استیلنی، پیوند اتیلنی، فعالیت ضدباکتریایی، فعالیت ضدقارچی، رابطه ساختار–فعالیت، گروه‌های عاملی*

مقدمه

افزایش مقاومت میکروارگانیسم‌ها نسبت به عوامل ضدباکتریایی و ضدقارچی موجود، یکی از چالش‌های مهم پزشکی، داروسازی، صنایع غذایی و کشاورزی محسوب می‌شود. مقاومت میکروبی، به‌ویژه در باکتری‌های بیماری‌زای فرصت‌طلب و قارچ‌هایی نظیر گونه‌های *Candida*، *Aspergillus* ضرورت شناسایی ساختارهای شیمیایی جدید و توسعه ترکیباتی با مکانیسم‌های اثر متفاوت را افزایش داده است (۱–۳). در این زمینه، ترکیبات طبیعی و مشتقات سنتزی آن‌ها منابع مهمی برای کشف مولکول‌های زیست‌فعال به شمار می‌روند (۴,۵).

یکی از گروه‌های مهم ترکیبات مورد توجه در طراحی عوامل ضدمیکروبی، مولکول‌هایی هستند که در ساختار خود دارای پیوندهای غیراشباع کربن–کربن هستند. این پیوندها به دو گروه عمده تقسیم می‌شوند: پیوند دوگانه کربن–کربن یا اتیلنی C=C، یوند سه‌گانه کربن–کربن یا استیلنیC≡C.

دوگانه در ترکیباتی مانند اسید سینامیک، چالکون‌ها، فنیل‌پروپانوئیدها، اسیدهای چرب غیراشباع و بسیاری از متابولیت‌های گیاهی دیده می‌شود. پیوند سه‌گانه نیز در ساختار پلی‌استیلن‌های طبیعی، ترکیبات مشتق از قارچ‌ها، متابولیت‌های گیاهی و برخی ترکیبات دارویی سنتزی وجود دارد (۶–۹).

با وجود شباهت ظاهری این دو گروه از نظر برخورداری از غیراشباعیت، ویژگی‌های الکترونی و فضایی آن‌ها متفاوت است. پیوند دوگانه معمولاً امکان ایزومری هندسی E/Z را فراهم می‌کند و در صورت مجاورت با گروه‌های کربونیل یا حلقه‌های آروماتیک می‌تواند در سامانه‌های مزدوج شرکت کند. در مقابل، پیوند سه‌گانه دارای هندسه خطی است و به دلیل حضور دو پیوند π، ویژگی‌های الکترونی و واکنش‌پذیری متفاوتی دارد. این تفاوت‌ها می‌توانند بر نحوه برهم‌کنش مولکول با غشای سلولی، پروتئین‌ها، آنزیم‌ها و سایر اجزای سلولی اثر بگذارند (۱۰).

با این حال، یک نکته اساسی در تحلیل فعالیت ضدمیکروبی این ترکیبات وجود دارد: وجود پیوند C=C یا C≡C به‌تنهایی تضمین‌کننده فعالیت ضدباکتریایی یا ضدقارچی نیست. در بسیاری از موارد، گروه‌های عاملی متصل به این پیوندها تعیین‌کننده اصلی میزان فعالیت هستند. برای مثال، در مشتقات اسید سینامیک، تغییر گروه کربوکسیلیک اسید به استر یا آمید می‌تواند ویژگی‌های ضدمیکروبی را تغییر دهد. همچنین، جایگاه گروه‌های هیدروکسیل و متوکسی روی حلقه آروماتیک ممکن است باعث تفاوت قابل توجه در فعالیت ضدقارچی مشتقات مختلف شود (۱۱–۱۳). مطالعه Bisogno و همکاران روی ۲۲ مشتق اسید سینامیک نشان داد که تغییرات ساختاری در این ترکیبات می‌تواند فعالیت ضدقارچی آن‌ها را علیه گونه‌های *Aspergillus flavus*، *Aspergillus terreus* و Aspergillus niger تغییر دهد. در این مجموعه، یک مشتق متوکسی‌دار و پرنیله اسید سینامیک فعالیت قابل توجهی نشان داد و اثر آن علیه *A. niger* با میکونازول قابل مقایسه گزارش شد (۱۱). همچنین، Narasimhan و همکاران نشان دادند که استرها، آمیدها و مشتقات استخلاف‌شده اسید سینامیک دارای فعالیت ضدباکتریایی و ضدقارچی هستند و ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی ساختار با فعالیت زیستی ارتباط دارند (۱۲). از سوی دیگر، ترکیبات استیلنی طبیعی نیز در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته‌اند. پلی‌استیلن‌های گیاهی و ترکیبات استیلنی جداشده از قارچ‌ها دارای طیف متنوعی از فعالیت‌های زیستی هستند. مرور Qi و همکاران در سال ۲۰۲۳ نشان داد که ترکیبات استیلنی قارچ‌ها شامل متابولیت‌هایی با فعالیت‌های ضدقارچی و ضدباکتریایی هستند و برخی از آن‌ها در غلظت‌های پایین فعالیت قابل توجهی نشان می‌دهند (۸). همچنین، مرور Chin و همکاران در سال ۲۰۲۴ بر ظرفیت زیستی پلی‌این‌های باکتریایی، مسیرهای زیست‌ساخت و امکان تولید پایدار این ترکیبات تأکید کرده است (۹). بنابراین، بررسی هم‌زمان پیوندهای دوگانه و سه‌گانه و گروه‌های عاملی اطراف آن‌ها می‌تواند به درک بهتر رابطه ساختار–فعالیت و طراحی مولکول‌های جدید با فعالیت ضدمیکروبی کمک کند.

۱- ویژگی‌های شیمیایی پیوندهای اتیلنی و استیلنی و ارتباط آن‌ها با فعالیت زیستی

۱-۱- پیوند دوگانه کربن–کربن C=Cپیوند دوگانه کربن–کربن از یک پیوند سیگما و یک پیوند پی تشکیل شده است. وجود پیوند π موجب محدودیت چرخش آزاد حول محور پیوند و ایجاد آرایش فضایی مشخص در مولکول می‌شود. در ترکیباتی که دو گروه جانشین متفاوت در اطراف پیوند دوگانه قرار دارند، امکان ایجاد ایزومرهای هندسی E و Z وجود دارد. این ویژگی از نظر زیستی اهمیت دارد؛ زیرا دو ایزومر هندسی یک ترکیب ممکن است از نظر اتصال به هدف زیستی، عبور از غشا یا توزیع الکترونی تفاوت داشته باشند. در ترکیباتی مانند اسید سینامیک و مشتقات آن، آرایش هندسی پیوند دوگانه می‌تواند بر شکل فضایی مولکول و در نتیجه بر فعالیت زیستی تأثیر بگذارد. از نظر الکترونی، پیوند دوگانه زمانی اهمیت بیشتری پیدا می‌کند که با یک گروه الکترون‌کشنده مانند کربونیل در مجاورت باشد. برای مثال، در ساختار چالکون‌ها، پیوند دوگانه C=C با گروه کربونیل C=O مزدوج است. این آرایش می‌تواند توزیع بار الکترونی را تغییر دهد و در برخی مشتقات، امکان برهمکنش با گروه‌های نوکلئوفیل زیستی را فراهم کند. با این حال، نمی‌توان نتیجه گرفت که هر ترکیب دارای پیوند دوگانه مزدوج الزاماً فعالیت ضدمیکروبی بیشتری دارد. نوع گروه‌های جانشین، میزان آب‌گریزی، حلالیت و دسترسی مولکول به هدف زیستی نیز اهمیت دارند.

۲-۱- پیوند سه‌گانه کربن–کربن C≡Cپیوند سه‌گانه از یک پیوند سیگما و دو پیوند پی تشکیل شده است. کربن‌های درگیر در پیوند سه‌گانه معمولاً دارای هیبریداسیون sp هستند و ساختار خطی ایجاد می‌کنند. پیوند سه‌گانه در ترکیبات آلی می‌تواند به‌صورت یک واحد استیلنی منفرد یا در قالب چند پیوند سه‌گانه در یک زنجیره کربنی ظاهر شود. ترکیبات دارای چند پیوند سه‌گانه، پلی‌استیلن یا پلی‌این نامیده می‌شوند. در ترکیبات طبیعی، پلی‌استیلن‌ها در برخی گیاهان خانواده *Apiaceae*، قارچ‌ها و میکروارگانیسم‌ها یافت می‌شوند. این ترکیبات ممکن است دارای گروه‌های عاملی دیگری مانند هیدروکسیل، کربونیل، استر، اتر یا گروه‌های نیتریل باشند (۸,۹). فعالیت زیستی پلی‌استیلن‌ها به طول زنجیره، تعداد پیوندهای سه‌گانه، موقعیت آن‌ها، آرایش فضایی و نوع گروه‌های انتهایی وابسته است. بنابراین، بررسی صرف تعداد پیوندهای سه‌گانه برای پیش‌بینی فعالیت کافی نیست.

۲- نقش پیوند دوگانه در فعالیت ضدباکتریایی و ضدقارچی

۲-۲- مشتقات اسید سینامیک یکی از شناخته‌شده‌ترین ساختارهای طبیعی دارای پیوند دوگانه مزدوج است. این ترکیب از یک حلقه آروماتیک متصل به زنجیره پروپنیک اسید تشکیل شده است.

وجود پیوند دوگانه بین حلقه آروماتیک و گروه کربوکسیلیک اسید، یک سامانه مزدوج ایجاد می‌کند. این ویژگی بر توزیع الکترونی مولکول و خواص فیزیکوشیمیایی آن تأثیر می‌گذارد. اسید سینامیک و مشتقات آن در مطالعات متعددی از نظر فعالیت ضدباکتریایی و ضدقارچی بررسی شده‌اند. فعالیت این ترکیبات به نوع جانشین‌های حلقه آروماتیک و گروه انتهایی زنجیره وابسته است(۱۳,۱۴).

در مطالعه Narasimhan و همکاران، مجموعه‌ای از استرها، آمیدها و مشتقات استخلاف‌شده اسید سینامیک سنتز و از نظر فعالیت ضدمیکروبی ارزیابی شدند. نتایج نشان داد که تغییر گروه کربوکسیلیک اسید و افزودن جانشین‌های مختلف می‌تواند فعالیت ترکیبات را تغییر دهد. در مدل‌های QSAR نیز برخی پارامترهای فیزیکوشیمیایی با فعالیت زیستی ارتباط داشتند (۱۲).

این یافته اهمیت دارد؛ زیرا نشان می‌دهد که پیوند دوگانه سینامیک اسید به‌تنهایی عامل تعیین‌کننده فعالیت نیست و تغییر گروه‌های متصل به آن می‌تواند ویژگی زیستی مولکول را تغییر دهد.

۲-۳- اثر پیوند دوگانه مزدوج با کربونیل از مهم‌ترین ساختارهای دارای پیوند دوگانه مزدوج، چالکون‌ها هستند. در این ساختار، گروه کربونیل و پیوند دوگانه در یک سامانه مزدوج قرار دارند. چالکون‌ها در بسیاری از مطالعات به‌عنوان ترکیبات دارای فعالیت ضدباکتریایی و ضدقارچی بررسی شده‌اند (۱۵–۱۷).

سامانه مزدوج چالکون می‌تواند بر توزیع الکترونی و واکنش‌پذیری مولکول اثر بگذارد. از نظر مکانیسمی، برخی چالکون‌ها ممکن است از طریق برهمکنش با پروتئین‌ها، آنزیم‌ها یا اجزای غشای سلولی اثر کنند. مطالعات ساختار–فعالیت نشان داده‌اند که نوع جانشین‌های حلقه‌های آروماتیک در کالکون‌ها اهمیت زیادی دارد. برای مثال، گروه‌های هیدروکسیل و متوکسی می‌توانند فعالیت ضدقارچی را تغییر دهند. Batovska و همکاران در بررسی مشتقات چالکون علیه *Candida albicans* نشان دادند که موقعیت گروه هیدروکسیل روی حلقه آروماتیک در فعالیت ضدقارچی اهمیت دارد و ایزومرهای دارای گروه هیدروکسیل در موقعیت‌های مختلف، فعالیت یکسانی ندارند (۱۸). همچنین، Marques و همکاران اثر گروه‌های متوکسی را در مشتقات کالکون بررسی کردند. در این مطالعه، برخی مشتقات متوکسی‌دار فعالیت ضدقارچی و ضدباکتریایی قابل توجهی نشان دادند. برای نمونه، یک مشتق تری‌متوکسی کالکون علیه *Candida krusei* دارای MIC گزارش‌شده ۳.۹ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود(۱۹).

این یافته‌ها نشان می‌دهد که افزودن گروه متوکسی ممکن است در برخی ساختارها فعالیت را افزایش دهد، اما اثر آن به تعداد و موقعیت گروه‌های متوکسی و ساختار کلی مولکول وابسته است.

۲-۴- فنیل‌پروپانوئیدها و نقش پیوند دوگانه فنیل‌پروپانوئیدها شامل ترکیباتی مانند سینام‌آلدهید، اوژنول و ایزواوژنول هستند. این ترکیبات دارای حلقه آروماتیک و زنجیره جانبی سه‌کربنی بوده و در بسیاری از موارد پیوند دوگانه در زنجیره جانبی آن‌ها حضور دارد.Xie و همکاران در مطالعه رابطه ساختار–فعالیت مشتقات سینام‌آلدهید و اوژنول علیه قارچ‌های بیماری‌زای گیاهی نشان دادند که پیوند دوگانه مزدوج و طول زنجیره کربنی جانبی می‌توانند در قدرت قارچ‌کشی نقش داشته باشند. همچنین، ویژگی آب‌گریزی ترکیبات بر فعالیت آن‌ها اثرگذار بود (۲۰).

۲-۵- گروه کربونیل C=O گروه کربونیل در ترکیباتی مانند کالکون‌ها، سینام‌آلدهیدها، کتون‌های غیراشباع و استرها وجود دارد. این گروه دارای ویژگی الکترون‌کشندگی است و در صورت قرار گرفتن در مجاورت پیوند دوگانه می‌تواند سامانه مزدوج ایجاد کند. در کالکون‌ها، گروه کربونیل به‌صورت مستقیم با پیوند C=C مزدوج است. این آرایش ممکن است واکنش‌پذیری الکترونی مولکول را افزایش دهد و بر نحوه برهم‌کنش آن با اهداف زیستی اثر بگذارد. در برخی ترکیبات، گروه کربونیل می‌تواند نقش مهمی در اتصال به جایگاه فعال آنزیم‌ها یا تغییر ویژگی‌های غشایی مولکول داشته باشد.

۲-۶- گروه کربوکسیلیک اسید COOHگروه کربوکسیلیک اسید در اسید سینامیک و بسیاری از مشتقات آن وجود دارد. این گروه می‌تواند در pH فیزیولوژیک به شکل یونیزه‌شده حضور داشته باشد و بر حلالیت، توزیع و نفوذپذیری مولکول اثر بگذارد. حالت یونیزه گروه کربوکسیلیک اسید ممکن است ورود مولکول به غشاهای لیپیدی را محدود کند؛ از سوی دیگر، می‌تواند بر برهم‌کنش‌های یونی و پیوندهای هیدروژنی اثرگذار باشد. تبدیل گروه کربوکسیلیک اسید به استر یا آمید، یکی از روش‌های مهم تغییر ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی مشتقات سینامیک اسید است. Narasimhan و همکاران نشان دادند که استرها و آمیدهای مشتق از سینامیک اسید می‌توانند فعالیت ضدباکتریایی و ضدقارچی داشته باشند (۱۲).

۲-۷- گروه استر COOR استریفیکاسیون گروه کربوکسیلیک اسید می‌تواند بار یونیزه مولکول را کاهش دهد و معمولاً بر آب‌گریزی و نفوذپذیری غشایی اثر می‌گذارد. در مطالعه Zhou و همکاران، مشتقات استری اسید سینامیک علیه چند قارچ بیماری‌زای گیاهی بررسی شدند. نتایج نشان داد که هم نوع جانشین‌های حلقه آروماتیک و هم نوع گروه آلکیلی بخش الکلی استر بر فعالیت ضدقارچی اثر دارند. در این مطالعه، برخی مشتقات دارای فعالیت قابل توجهی بودند و برای تعدادی از آن‌ها EC50 در محدوده ۱۷.۴ تا ۲۸.۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر گزارش شد (۲۱). این یافته اهمیت دو بخش مولکول را نشان می‌دهد: حلقه آروماتیک و گروه استری انتهایی. بنابراین، تغییر بخش الکلی استر نیز می‌تواند به اندازه تغییر جانشین حلقه اهمیت داشته باشد.

۲-۸- گروه آمید ($CONH_2$–) و مشتقات آن) گروه آمید نسبت به استر، قابلیت متفاوتی برای تشکیل پیوند هیدروژنی دارد. وجود گروه آمید می‌تواند قطبیت، حلالیت و جهت‌گیری مولکول در محیط زیستی را تغییر دهد. در مشتقات سینامیک اسید، تبدیل گروه کربوکسیلیک اسید به آمید، یکی از راهبردهای متداول برای ایجاد ترکیبات جدید است. مطالعه Narasimhan و همکاران نشان داد که آمیدهای سینامیک اسید می‌توانند فعالیت ضدمیکروبی داشته باشند و پارامترهای فیزیکوشیمیایی در پیش‌بینی فعالیت این ترکیبات اهمیت دارند (۱۲). از نظر طراحی دارویی، آمیدها می‌توانند امکان ایجاد پیوند هیدروژنی با اهداف زیستی را فراهم کنند؛ اما افزایش بیش از حد قطبیت ممکن است عبور از غشای سلولی را محدود کند. بنابراین، طراحی آمیدهای فعال نیازمند ایجاد تعادل بین قطبیت و لیپوفیلیسیته است.

۲-۹- گروه‌های هالوژن اتم‌های فلوئور، کلر و برم می‌توانند ویژگی‌های الکترونی و آب‌گریزی مولکول را تغییر دهند. در بسیاری از ترکیبات آروماتیک ضدمیکروبی، جانشینی هالوژنی با تغییر قدرت برهم‌کنش مولکول با غشا یا جایگاه اتصال هدف زیستی همراه است. در مشتقات کالکون و سینامیک اسید، گروه‌های هالوژن در موقعیت‌های مختلف حلقه آروماتیک بررسی شده‌اند. با این حال، اثر هالوژن به نوع اتم، موقعیت جانشینی و ساختار کلی ترکیب وابسته است و نمی‌توان یک ترتیب ثابت برای اثر همه هالوژن‌ها ارائه کرد (۱۵,۱۶,۲۱).

۲-۱۰- گروه نیترو (NO_2 –) گروه نیترو یک گروه الکترون‌کشنده قوی است و می‌تواند توزیع الکترونی حلقه آروماتیک را تغییر دهد. در برخی مشتقات فنیل‌پروپانوئیدی، حضور گروه نیترو با افزایش فعالیت ضدقارچی همراه بوده است. مطالعه مربوط به آنالوگ‌های اوژنول نشان داد که موقعیت گروه‌های نیترو و ترکیب آن‌ها با گروه‌های آلکیل، هیدروکسیل و متوکسی می‌تواند بر فعالیت ضدقارچی علیه قارچ‌های فرصت‌طلب انسانی اثر بگذارد ([۲۲]). با این حال، ترکیبات نیترو باید از نظر سمیت سلولی و ایمنی نیز بررسی شوند.

۲-۱۱- گروه‌های آمین و آمونیوم گروه‌های آمین می‌توانند با تغییر pKa و بار مولکول، ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی و برهم‌کنش‌های الکترواستاتیک آن را تغییر دهند. در محیط‌های زیستی، برخی آمین‌ها پروتونه می‌شوند و بار مثبت پیدا می‌کنند. بار مثبت می‌تواند در برخی ترکیبات موجب افزایش جاذبه الکترواستاتیک با سطح منفی غشای باکتریایی شود. این اصل در طراحی بسیاری از پپتیدهای ضدباکتریایی کاتیونی اهمیت دارد (۲۳,۲۴). با این حال، افزودن گروه آمین به یک ترکیب دارای پیوند دوگانه یا سه‌گانه الزاماً فعالیت را

افزایش نمی‌دهد. میزان پروتونه‌شدن، طول زنجیره، موقعیت آمین و تعادل آب‌دوستی و آب‌گریزی تعیین‌کننده‌اند.

۲-۱۲- گروه‌های گوگرددار گروه‌هایی مانند تیول، تیواتر و سولفونامید می‌توانند از طریق تغییر قطبیت، قابلیت اتصال به فلزات یا ایجاد برهم‌کنش‌های اختصاصی با پروتئین‌ها، فعالیت زیستی ترکیبات را تغییر دهند. در طراحی مشتقات غیراشباع، افزودن گروه‌های گوگرددار می‌تواند یک راهبرد برای تغییر ویژگی‌های اتصال و توزیع مولکول باشد؛ اما برای نتیجه‌گیری درباره اثر ضدباکتریایی یا ضدقارچی هر مشتق باید داده‌های آزمایشگاهی مستقل وجود داشته باشد.

۳- نقش پیوند سه‌گانه در فعالیت ضدباکتریایی و ضدقارچی

3-۱- پلی‌استیلن‌های طبیعی پلی‌استیلن‌ها گروهی از متابولیت‌های طبیعی هستند که دارای یک یا چند پیوند سه‌گانه کربن–کربن در زنجیره کربنی خود هستند. این ترکیبات در برخی گیاهان، قارچ‌ها و میکروارگانیسم‌ها یافت می‌شوند. از نظر ساختاری، پلی‌استیلن‌ها می‌توانند به شکل زنجیره‌های خطی با درجات متفاوتی از غیراشباعیت وجود داشته باشند. برخی از آن‌ها دارای گروه‌های هیدروکسیل یا کربونیل هستند و برخی دیگر ساختارهای پیچیده‌تری دارند. مطالعات نشان داده‌اند که برخی پلی‌استیلن‌ها فعالیت ضدباکتریایی، ضدقارچی و ضدبیوفیلم دارند. با این حال، فعالیت زیستی آن‌ها به ساختار دقیق مولکول و نوع میکروارگانیسم وابسته است (۹,۲۵).

ترکیبات استیلنی مشتق از قارچ‌ها قارچ‌ها منبع مهمی از متابولیت‌های ثانویه هستند و برخی از این متابولیت‌ها دارای پیوندهای سه‌گانه کربن–کربن هستند. مرور Qi و همکاران در سال ۲۰۲۳ تعداد زیادی از ترکیبات استیلنی جداشده از قارچ‌ها را بررسی کرده و فعالیت‌های زیستی آن‌ها را گزارش کرده است (۸). از جمله نمونه‌های مورد توجه، ترکیب ۱-hydroxy-2-nonyn-4-one است که فعالیت ضدقارچی علیه برخی مخمرها و قارچ‌های رشته‌ای نشان داده است. همچنین، برخی ترکیبات استیلنی نیتریل‌دار دارای فعالیت ضدباکتریایی قابل توجه هستند. در این مجموعه، برای یک ترکیب دیاترِتین نیتریل، MIC بسیار پایین علیه *Staphylococcus aureus* گزارش شده است (۸). این یافته‌ها نشان می‌دهد که ترکیبات استیلنی طبیعی می‌توانند ساختارهای مناسبی برای طراحی عوامل ضدمیکروبی جدید باشند؛ با این حال، اطلاعات مربوط به سمیت سلولی، انتخاب‌پذیری و مکانیسم اثر بسیاری از این ترکیبات هنوز محدود است.

۳-۲- نقش گروه هیدروکسیل در ترکیبات استیلنی گروه هیدروکسیل در ترکیبات استیلنی می‌تواند ویژگی‌های قطبی و توانایی تشکیل پیوند هیدروژنی را افزایش دهد. این ویژگی ممکن است بر حلالیت و برهم‌کنش ترکیب با اهداف زیستی اثر بگذارد. در پلی‌استیلن‌های طبیعی، ترکیباتی مانند فالکارینول و فالکاراندیول دارای گروه‌های هیدروکسیل در کنار زنجیره پلی‌استیلنی هستند. این تفاوت ساختاری می‌تواند بر فعالیت زیستی و ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی آن‌ها اثرگذار باشد. در مطالعه‌ای درباره مشتقات پلی‌استیلنی الکلی و استریوایزومرهای آن‌ها، آنالوگ‌های فالکارندیول علیه هشت گونه قارچ بیماری‌زای گیاهی بررسی شدند. برخی از مشتقات سنتزی فعالیت ضدقارچی قابل توجهی نشان دادند و تفاوت استریوشیمیایی نیز بر قدرت اثر تأثیر داشت (۲۶). این مطالعه اهمیت سه عامل را به‌خوبی نشان می‌دهد: تعداد و موقعیت پیوندهای سه‌گانه؛ حضور گروه‌های هیدروکسیل؛ آرایش فضایی و استریوشیمیایی مولکول.

۳-۳- نقش گروه کربونیل در ترکیبات استیلنی گروه کربونیل در برخی ترکیبات استیلنی طبیعی در مجاورت زنجیره کربنی غیراشباع قرار دارد. حضور این گروه می‌تواند قطبیت و واکنش‌پذیری مولکول را تغییر دهد. ترکیباتی که دارای پیوند سه‌گانه و گروه کتون یا آلدهید هستند ممکن است از نظر ویژگی‌های الکترونی و زیستی با ترکیبات فاقد کربونیل متفاوت باشند. در مطالعه ترکیبات استیلنی قارچی، برخی مولکول‌های دارای گروه کربونیل فعالیت ضدقارچی قابل توجهی نشان داده‌اند؛ اما برای نسبت دادن اثر به گروه کربونیل به‌تنهایی، لازم است مشتقات هم‌ساختار فاقد این گروه نیز مقایسه شوند (۸).

۳-۴-نقش گروه نیتریل گروه نیتریل C≡Nاز نظر ظاهری دارای پیوند سه‌گانه است، اما نباید آن را با پیوند استیلنی کربن–کربن C≡Cیکسان دانست. نیتریل دارای پیوند سه‌گانه کربن–نیتروژن است و خواص الکترونی متفاوتی دارد. برخی ترکیبات طبیعی استیلنی دارای گروه نیتریل هستند. فعالیت ضدباکتریایی برخی از این ترکیبات گزارش شده است (۸). بنابراین، در بررسی رابطه ساختار–فعالیت باید میان پیوند C≡C و گروه C≡N تمایز قائل شد.

٤- مکانیسم‌های احتمالی اثر ترکیبات دارای پیوند دوگانه و سه‌گانه

اثر بر غشای سلولی باکتری‌ها: غشای سلولی باکتری‌ها از فسفولیپیدها و پروتئین‌ها تشکیل شده است. ترکیبات آب‌گریز می‌توانند در لایه لیپیدی غشا توزیع شوند و بر نظم و عملکرد آن اثر بگذارند. برخی اسیدهای چرب غیراشباع و مشتقات آن‌ها دارای فعالیت ضدباکتریایی هستند. مطالعات نشان داده‌اند که اسیدهای چرب آزاد می‌توانند از طریق اختلال در غشای سلولی، تغییر نفوذپذیری و اثر بر فرایندهای متابولیک باکتری‌ها فعالیت کنند (۲۷,۲۸). وجود پیوند دوگانه در زنجیره اسید چرب می‌تواند بر شکل فضایی زنجیره و نحوه بسته‌بندی آن در غشا اثر بگذارد. البته اثر ضدباکتریایی به طول زنجیره، تعداد پیوندهای دوگانه، موقعیت آن‌ها و نوع گروه انتهایی وابسته است.

اثر بر غشای قارچ‌ها : غشای سلولی قارچ‌ها حاوی ارگوسترول است؛ بنابراین، ترکیباتی که بر ساختار غشا یا بیوسنتز ارگوسترول اثر می‌گذارند می‌توانند فعالیت ضدقارچی داشته باشند. برخی ترکیبات آروماتیک غیراشباع و مشتقات کالکون در مطالعات آزمایشگاهی با تغییرات غشایی و کاهش رشد قارچ‌ها همراه بوده‌اند. با این حال، اثبات اثر مستقیم بر ارگوسترول نیازمند آزمایش‌هایی مانند اندازه‌گیری محتوای ارگوسترول یا بررسی اثر ترکیبات در حضور پیش‌سازهای مسیر بیوسنتز ارگوسترول است.

مهار آنزیم‌های میکروبی : ترکیبات دارای سامانه‌های مزدوج ممکن است با برخی جایگاه‌های فعال آنزیم‌ها برهم‌کنش داشته باشند. در مورد برخی ترکیبات دارای گروه کربونیل مزدوج، احتمال واکنش با گروه‌های نوکلئوفیل پروتئین‌ها مطرح است. با این حال، نباید بدون داده‌های تجربی، مهار یک آنزیم مشخص را به همه مشتقات کالکون یا سینامیک اسید نسبت داد. برای اثبات این مکانیسم، آزمایش‌های آنزیمی، مطالعات سینتیکی و در صورت امکان مطالعات ساختاری لازم است.

مهار تشکیل بیوفیلم: بیوفیلم ساختاری سازمان‌یافته از سلول‌های میکروبی است که در ماتریکس خارج‌سلولی قرار گرفته‌اند. تشکیل بیوفیلم می‌تواند مقاومت میکروبی را نسبت به عوامل ضدعفونی‌کننده و داروها افزایش دهد. برخی مشتقات سینامیک اسید و چالکون‌ها از نظر اثر بر تشکیل بیوفیلم بررسی شده‌اند. در مورد *Candida albicans*، برخی مشتقات سینامویل دارای فعالیت ضدبیوفیلم گزارش شده‌اند (۲۹).

اثر بر دیواره سلولی قارچ: دیواره سلولی قارچ‌ها از اجزایی مانند کیتین، بتاگلوکان تشکیل شده است. اختلال در ساخت یا سازمان‌دهی این اجزا می‌تواند رشد قارچ را مختل کند (۳۰,۳۱).

تفاوت حساسیت باکتری‌های گرم‌مثبت و گرم‌منفی یکی از عوامل مهم در ارزیابی ترکیبات ضدمیکروبی، تفاوت ساختاری دیواره و غشای باکتری‌های گرم‌مثبت و گرم‌منفی است. باکتری‌های گرم‌مثبت دارای لایه ضخیم پپتیدوگلیکان هستند، اما غشای خارجی حاوی لیپوپلی‌ساکارید ندارند. در مقابل، باکتری‌های گرم‌منفی علاوه بر غشای داخلی، دارای غشای خارجی هستند که می‌تواند ورود برخی ترکیبات آب‌گریز را محدود کند. این تفاوت ساختاری ممکن است موجب شود یک ترکیب غیراشباع علیه باکتری گرم‌مثبت فعالیت بیشتری نسبت به باکتری گرم‌منفی نشان دهد؛ البته این الگو عمومی و قطعی نیست. برای مثال، برخی مشتقات سینامیک اسید در مطالعات آزمایشگاهی علیه باکتری‌های گرم‌منفی نیز فعالیت نشان داده‌اند (۱۲,۱۳). در طراحی مشتقات جدید، باید توجه داشت که افزایش آب‌گریزی ممکن است ورود ترکیب به غشای لیپیدی را تسهیل کند، اما در باکتری‌های گرم‌منفی، عبور از غشای خارجی و محدودیت‌های ناشی از پمپ‌های خروجی نیز مطرح هستند.

۵- تفاوت فعالیت ضدقارچی علیه قارچ‌های بیماری‌زای انسانی و قارچ‌های بیماری‌زای گیاهی

در تفسیر نتایج مطالعات ضدقارچی، تفکیک قارچ‌های بیماری‌زای انسانی از قارچ‌های بیماری‌زای گیاهی اهمیت زیادی دارد. مطالعات روی *Candida albicans*، Cand*ida krusei*، *Cryptococcus neoformans* و گونه‌های *Aspergillus* می‌توانند در ارزیابی ظرفیت ترکیبات برای توسعه داروهای ضدقارچی انسانی مفید باشند. در مقابل، قارچ‌هایی مانند Fusarium oxysporum، *Rhizoctonia solani*، *Phytophthora capsici* و *Monilia fructigena* بیشتر در مطالعات مرتبط با حفاظت گیاهان و توسعه قارچ‌کش‌های کشاورزی بررسی می‌شوند.

مطالعه مشتقات سینامیک اسید توسط Bisogno و همکاران روی گونه‌های *Aspergillus* انجام شده است(۱۱)، در حالی که مطالعه Zhou و همکاران به قارچ‌های بیماری‌زای گیاهی اختصاص دارد (۲۱). همچنین مطالعه مشتقات فالکارندیول بر گونه‌های قارچی و اوومیستی بیماری‌زای گیاهان متمرکز بوده است(۲۶). بنابراین، نتایج این مطالعات را می‌توان برای

شناخت رابطه ساختار–فعالیت و طراحی ترکیبات جدید به کار برد.

٦- روش‌های ارزیابی فعالیت ضدباکتریایی و ضدقارچی

برای بررسی دقیق رابطه ساختار–فعالیت، انتخاب روش آزمایشگاهی مناسب اهمیت اساسی دارد. روش‌های رایج شامل انتشار در آگار، رقت‌سازی در محیط مایع، تعیین MIC، تعیین MBC یا MFC، آزمون زمان–کشتار و بررسی فعالیت ضدبیوفیلم هستند (۳۲). تعیین حداقل غلظت مهارکننده MIC (MIC) پایین‌ترین غلظت ترکیب است که در شرایط استاندارد، از رشد قابل مشاهده میکروارگانیسم جلوگیری می‌کند. این شاخص برای مقایسه قدرت ترکیبات مختلف بسیار مهم است. در مقایسه مشتقات استیلنی و اتیلنی باید موارد زیر یکسان باشند: سویه میکروبی؛ محیط کشت؛ زمان و دمای انکوباسیون؛ غلظت تلقیح میکروبی؛ حلال مورد استفاده؛ روش خوانش نتیجه. تعیین MBC و MFC MIC تنها مهار رشد را نشان می‌دهد و لزوماً به معنی کشته شدن میکروارگانیسم نیست. برای بررسی اثر کشندگی باید حداقل غلظت باکتری‌کش یا قارچ‌کش نیز تعیین شود. این موضوع به‌ویژه در مورد ترکیبات آب‌گریز و غیراشباع اهمیت دارد؛ زیرا ممکن است برخی ترکیبات رشد میکروبی را موقتاً مهار کنند، اما اثر کشنده نداشته باشند. آزمون ضدبیوفیلم برای بررسی اثر ترکیبات روی بیوفیلم باید دست‌کم دو وضعیت مجزا ارزیابی شود: جلوگیری از تشکیل بیوفیلم؛ اثر بر بیوفیلم تشکیل‌شده و بالغ. روش کریستال ویوله برای سنجش زیست‌توده بیوفیلم مفید است. بررسی مکانیسم اثر برای مشخص کردن اینکه ترکیبات دارای پیوند C=C یا C≡C از چه مسیری اثر می‌کنند، می‌توان از آزمون‌های زیر استفاده کرد: بررسی نشت مواد داخل‌سلولی؛ اندازه‌گیری تغییرات نفوذپذیری غشا؛ بررسی تغییرات پتانسیل غشایی؛ اندازه‌گیری ارگوسترول در قارچ‌ها؛ بررسی تغییرات مورفولوژیک با میکروسکوپ الکترونی؛ سنجش ROS در صورت وجود فرضیه استرس اکسیداتیو؛ بررسی بیان ژن‌های مرتبط با بیوفیلم و پاسخ استرس؛ آزمون‌های آنزیمی برای تأیید هدف مولکولی. تأکید می‌شود که تغییرات مورفولوژیک در تصاویر SEM به‌تنهایی مکانیسم اثر را اثبات نمی‌کند. برای مثال، مشاهده فرورفتگی یا تخریب سطح سلول می‌تواند با آسیب غشایی سازگار باشد. ارزیابی سمیت و انتخاب‌پذیری ترکیبی که MIC پایینی دارد، برای بررسی قابلیت توسعه دارویی باید سمیت سلولی، همولیز، پایداری شیمیایی و انتخاب‌پذیری آن نسبت به سلول‌های میزبان بررسی شود. به همین دلیل، نسبت فعالیت ضدمیکروبی به سمیت سلولی باید در کنار MIC گزارش شود.

بحث و نتیجه گیری:

مطالعات ساختار–فعالیت نشان داده‌اند که حتی تغییر موقعیت یک گروه هیدروکسیل یا متوکسی می‌تواند موجب تفاوت قابل توجه در فعالیت ضدقارچی یا ضد باکتریایی شود. در ترکیبات دارای پیوند سه‌گانه، پلی‌استیلن‌های طبیعی و متابولیت‌های استیلنی قارچی منابع ارزشمندی برای شناسایی ساختارهای زیست‌فعال هستند. حضور گروه‌های هیدروکسیل و کربونیل، تعداد پیوندهای سه‌گانه، طول زنجیره و استریوشیمی می‌توانند بر فعالیت این ترکیبات اثر بگذارند. در مجموع، طراحی ترکیبات ضدمیکروبی جدید باید بر اساس رویکرد نظام‌مند رابطه ساختار–فعالیت انجام شود. بررسی هم‌زمان پیوند غیراشباع و گروه‌های عاملی اطراف آن، همراه با ارزیابی دقیق MIC، MBC/MFC، فعالیت ضدبیوفیلم، مکانیسم اثر و سمیت سلولی، می‌تواند مسیر مناسبی برای توسعه ترکیبات جدید با فعالیت ضدباکتریایی و ضدقارچی فراهم خواهد نمود.

REFERENCE

1. Cowan MM. Plant products as antimicrobial agents. Clin Microbiol Rev. 1999;12(4):564–582. doi:10.1128/CMR.12.4.564.
2. Fisher MC, Gurr SJ, Cuomo CA, et al. Threats posed by the fungal kingdom to humans, wildlife, and agriculture. mBio. 2020;11(3):e00449-20. doi:10.1128/mBio.00449-20.
3. Cowen LE, Sanglard D, Howard SJ, Rogers PD, Perlin DS. Mechanisms of antifungal drug resistance. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(7):a019752. doi:10.1101/cshperspect.a019752.
4. Atanasov AG, Zotchev SB, Dirsch VM, et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. Nat Rev Drug Discov. 2021;20:200–216. doi:10.1038/s41573-020-00114-z.
5. Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. J Nat Prod. 2020;83(3):770–803. doi:10.1021/acs.jnatprod.9b01285.
6. Talele TT. Acetylene Group, Friend or Foe in Medicinal Chemistry. J Med Chem. 2020;63(11):5625–5663. doi:10.1021/acs.jmedchem.9b01617.
7. Chin WC, Zhou YZ, Wang HY, Feng YT, Yang RY, Huang ZF, Yang YL. Bacterial polyynes uncovered: a journey through their bioactive properties, biosynthetic mechanisms, and sustainable production strategies. Nat Prod Rep. 2024;41:977–989. doi:10.1039/D3NP00059A.
8. Qi JS, Duan Y, Li ZC, Gao JM, Qi J, Liu C. The alkynyl-containing compounds from mushrooms and their biological activities. Nat Prod Bioprospect. 2023;13:50. doi:10.1007/s13659-023-00416-w.
9. Negri R. Polyacetylenes from terrestrial plants and fungi: Recent phytochemical and biological advances. Fitoterapia. 2015;106:92–109. doi:10.1016/j.fitote.2015.08.011.
10. Leeson PD, Springthorpe B. The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry. Nat Rev Drug Discov. 2007;6:881–890. doi:10.1038/nrd2445.
11. Bisogno F, Mascoti L, Sanchez C, et al. Structure-antifungal activity relationship of cinnamic acid derivatives. J Agric Food Chem. 2007;55(26):10635–10640. doi:10.1021/jf0729098.
12. Narasimhan B, Belsare D, Pharande D, Mourya V, Dhake A. Esters, amides and substituted derivatives of cinnamic acid: synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations. Eur J Med Chem. 2004;39(10):827–834. doi:10.1016/j.ejmech.2004.06.013.
13. Guzman JD. Natural cinnamic acids, synthetic derivatives and hybrids with antimicrobial activity. Molecules. 2014;19(12):19292–19349. doi:10.3390/molecules191219292.
14. Lima TC, Ferreira AR, Silva DF, Lima EO, de Sousa DP. Antifungal activity of cinnamic acid and benzoic acid esters against Candida albicans strains. Nat Prod Res. 2018;32(5):572–575. doi:10.1080/14786419.2017.1317776.
15. Dan W, Dai J. Recent developments of chalcones as potential antibacterial agents in medicinal chemistry. Eur J Med Chem. 2020;187:111980. doi:10.1016/j.ejmech.2019.111980.
16. de Oliveira AS, Cenci AR, Gonçalves L, Thedy MEC, Justino A, Braga AL, Meier L. Chalcone derivatives as antibacterial agents: An updated overview. Curr Med Chem. 2024;31(17):2314–2329. doi:10.2174/0929867330666230220140819.
17. Andrade JT, Santos FRS, Lima WG, et al. Design, synthesis, biological activity and structure-activity relationship studies of chalcone derivatives as potential anti-Candida agents. J Antibiot. 2018;71:702–712. doi:10.1038/s41429-018-0048-9.
18. Batovska D, Parushev S, Slavova A, Bankova V, Tsvetkova I, Ninova M, Najdenski H. Study on the substituents' effects of a series of synthetic chalcones against the yeast Candida albicans. Eur J Med Chem. 2007;42(1):87–92. doi:10.1016/j.ejmech.2006.08.012.

19. Marques BC, Santos MB, Anselmo DB, et al. Methoxychalcones: Effect of Methoxyl Group on the Antifungal, Antibacterial and Antiproliferative Activities. Med Chem. 2020;16(7):881–891. doi:10.2174/1573406415666190724145158. 20. Xie Y, Huang Q, Wang Z, Cao H, Zhang D. Structure-activity relationships of cinnamaldehyde and eugenol derivatives against plant pathogenic fungi. Ind Crops Prod. 2017;97:388–394. doi:10.1016/j.indcrop.2016.12.043.
21. Zhou K, Chen D, Li B, Zhang B, Miao F, Zhou L. Bioactivity and structure-activity relationship of cinnamic acid esters and their derivatives as potential antifungal agents for plant protection. PLoS One. 2017;12(4):e0176189. doi:10.1371/journal.pone.0176189.
22. Antifungal activity of eugenol analogues. Influence of different substituents and studies on mechanism of action. PubMed record. PMID:22262200.
23. Hancock REW, Sahl HG. Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies. Nat Biotechnol. 2006;24:1551–1557. doi:10.1038/nbt1267.
24. Hancock REW, Rozek A. Role of membranes in the activities of antimicrobial cationic peptides. FEMS Microbiol Lett. 2002;206(2):143–149. doi:10.1111/j.1574-6968.2002.tb11000.x.
25. Minto RE, Blacklock BJ. Biosynthesis and function of polyacetylenes and allied natural products. Prog Lipid Res. 2008;47(4):233–306. doi:10.1016/j.plipres.2008.02.002.
26. Design, Synthesis, and Antifungal Activity of Polyacetylenic Alcohol Derivatives and Stereoisomers against Phytopathogenic Fungi. PubMed record. PMID:37261403.
27. Desbois AP, Smith VJ. Antibacterial free fatty acids: activities, mechanisms of action and biotechnological potential. Appl Microbiol Biotechnol. 2010;85(6):1629–1642. doi:10.1007/s00253-009-2355-3.
28. Casillas-Vargas G, Ocasio-Malavé C, Medina S, et al. Antibacterial fatty acids: An update of possible mechanisms of action and implications in the development of the next-generation of antibacterial agents. Prog Lipid Res. 2021;82:101093. doi:10.1016/j.plipres.2021.101093.
29. Exploring the anti-biofilm activity of cinnamic acid derivatives in Candida albicans. PubMed record. PMID:27838185.
30. Odds FC, Brown AJP, Gow NAR. Antifungal agents: mechanisms of action. Trends Microbiol. 2003;11(6):272–279. doi:10.1016/S0966-842X(03)00117-3.
31. Gow NAR, Lenardon MD. Architecture of the dynamic fungal cell wall. Nat Rev Microbiol. 2023;21:248–259. doi:10.1038/s41579-022-00796-9.
32. Balouiri M, Sadiki M, Ibnsouda SK. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. J Pharm Anal. 2016;6(2):71–79. doi:10.1016/j.jpha.2015.11.005.