

تجزیه و تحلیل آماری پپتیدهای ضدسرطان گیاهی با استفاده از محیط R

لیلا زرنندی میان‌دوآب* و الهه زاده‌حسینقلی

ایران، تبریز، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی

تاریخ دریافت: ۹۷/۹/۱۷

تاریخ پذیرش: ۹۷/۱۰/۲۳



چکیده

به رغم پیشرفت‌های چشمگیر در زمینه درمان سرطان، علاقه به طراحی داروهای جدید افزایش یافته‌است. برخی از پپتیدهای گیاهی طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های سیتوتوکسیک را در برابر سلول‌های سرطانی نشان می‌دهند. هدف این مطالعه تجزیه و تحلیل آماری پپتیدهای ضدسرطان گیاهی شناخته شده و همچنین یافتن مهمترین ویژگی‌های مشترک بین آنها بود. در این راستا لیستی از پپتیدهای ضدسرطان گیاهی موجود در پایگاه داده (The Antimicrobial Peptide Database) تهیه و اطلاعات مربوط به هر پپتید استخراج شد. آنالیزهای آماری در محیط نرم‌افزار R Studio صورت گرفت. نتایج بیانگر آن بود که ۵۵ مورد ثبت شده اغلب از نظر تاکسونومی متعلق به رده Malpighiales بودند. تقریباً ۴۴ درصد پپتیدها طولی در بازه ۲۵ الی ۳۰ اسیدآمینو داشتند. هیستیدین و متیونین کمترین فراوانی را در بین اسیدآمینوهای تشکیل‌دهنده پپتیدها داشتند. سیستئین، سرین و گلیسین فراوانترین اسیدآمینوها بودند. ۹۱ درصد پپتیدها کمتر از ۱۰ اسیدآمینو اسیدی و ۷۱ درصد پپتیدها کمتر از ۱۰ اسیدآمینو بازی داشتند. شارژ خالص ۷۶ درصد پپتیدها بین ۲- الی ۲ بود. ۶۴ درصد پپتیدها اندکس بومن کمتر از ۱ داشتند. پایین بودن این اندکس نشانگر هیدروفوبیسیته بالای این پپتیدها و افزایش احتمال برهم‌کنش آنها با سایر پروتئین‌هاست. همچنین مهمترین ساختار سه بعدی شناخته شده برای پپتیدهای ضدسرطان گیاهی حضور ۳ پل دی‌سولفیدی بود. بنابراین تولیدکنندگان و طراحان دارو می‌توانند با استفاده از این ویژگی‌ها که از آنالیزهای آماری پیشرفته استخراج می‌شوند، نسبت به سنتز یا کشف داروهای موثر جدید با اثرات جانبی کمتر اقدام نمایند.

واژه‌های کلیدی: پپتیدهای ضدسرطان گیاهی، تجزیه و تحلیل آماری، محیط R Studio

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۴۱۳۳۸۱۶۸۵۶، پست الکترونیکی: ac.zarandi@azaruniv.ac.ir

مقدمه

انواع تهدیدکننده سرطان تاکنون موفق نبوده‌است. همچنین علاقه به طراحی داروهای جدید به علت افزایش مقاومت سلول‌های سرطانی به داروهای ضدسرطان فعلی افزایش یافته‌است. یافتن راهکار فعال و پویا برای درمان سرطان اولویت پژوهش دانشمندان علوم پایه، علوم پزشکی، داروسازان، متخصصین بیوتکنولوژی، ژنتیک و البته سیاست‌گزاران عرصه بهداشت جوامع بشری است (۱۴). با توجه به اینکه بشر راه‌حل اغلب مشکلات خویش را در ارتباط با محیط طبیعی اطراف خود یافته‌است، به نظر می‌رسد گیاهان می‌توانند مخزن باارزشی برای درمان سرطان

سرطان بیماری مهلک و بزرگترین معضل بهداشتی نسل بشر امروزی است. علی‌رغم پیشرفت‌های چشمگیر در زمینه پزشکی، در قرن ۲۱ سرطان بیش از سایر علل منجر به مرگ و میر می‌شود و احتمالاً تعداد قربانیان تا سال ۲۰۳۰ به حدود ۲۱ میلیون نفر خواهد رسید (۱۳). تکثیر غیرکنترل شده سلول طبیعی باعث ایجاد بی‌ثباتی ژنتیکی و تغییرات ناخواسته‌ای می‌شود که در نهایت سلول طبیعی را به یک سلول بدخیم تبدیل می‌کند. به تعبیر دیگر انباشت تغییرات ژنی و بی‌ثباتی کروموزومی در پاسخ به آسیب DNA سلولی منجر به سرطان می‌شود (۱۹). درمان موثر

باشند. اغلب راه‌های فعلی کنترل و احتمالاً درمان سرطان تهاجمی هستند. به کار بستن اغلب چنین درمان‌هایی با عوارض جانبی ناخواسته فراوانی همراه است. این در حالی است که به نظر می‌رسد گیاهان و محصولات مشتق شده گیاهی مزایایی همچون ساده، ایمن، کمتر سمی، کم هزینه، سریع و سازگار با محیط زیست را در مقایسه با روش‌های معمول درمان سرطان دارند. جستجو برای یافتن کاندیداهای بالقوه که بتوانند رشد سلول‌های سرطانی را بدون عوارض جانبی کُند یا مهار کنند از بین مواد و ترکیبات گیاهی (Phytochemicals) نشان می‌دهد که تعدادی از ترکیبات گیاهی از جمله (Taxanes و Colchicine) (۸؛ ۱۳؛ ۲۲) و همچنین برخی پپتیدهای گیاهی این قابلیت را دارند. تا جایی که در حدود ۶۰ درصد داروهای ضدسرطان موجود، بصورت مستقیم یا غیرمستقیم از سلسله گیاهی مشتق شده‌اند. مطالعات اخیر حاکی از آن است که تعدادی از پپتیدهای ضد میکروبی (Anti-Microbial Peptides) طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های سیتوتوکسیک را در برابر سلول‌های سرطانی دارا هستند.

پپتید به ترکیبات با بیش از دو اسید آمینه که با پیوند پپتیدی به هم متصل شده‌اند گفته می‌شود که به فراوانی در همه موجودات زنده وجود دارند. هزاران پپتید از جانوران، گیاهان و میکروارگانیسم‌ها استخراج شده‌اند (۱۶). در اوایل دهه ۱۹۹۰ پپتیدهای کوتاه (در حدود ۳۰ اسید آمینه) که با یا بدون نیاز به انرژی قادر به عبور از غشاهای سلولی بودند، کشف شدند که اغلب بار مثبت داشتند ولی تعدادی پپتید آنیونی یا هیدروفوب نیز در بین آنها وجود داشت. ویژگی دوگانه‌دوستی اگرچه دیده می‌شود ولی برای ورود به سلول ضروری نیست (۲). علی‌رغم پیشرفت‌های بسیار در مورد کشف پپتیدهای ضدسرطان هنوز هم جستجوی آنها از منابع زیستی جدید مورد توجه دانشمندان علوم پزشکی و دارویی است (۷؛ ۱۴). به عنوان مثال جستجوی پپتیدهای ضدسرطان پستان از موکوس ترش‌حی حلزون آفریقایی موفقیت‌آمیز بوده است (۲۵).

مزایای پپتیدها در مقایسه با سایر ترکیبات شیمیایی این است که بسیار انتخابی، با کارآیی بالا و از مسیرهای متنوعی عمل می‌کنند، نسبتاً امن هستند، به خوبی تحمل می‌شوند، وزن مولکولی کم، ساختار نسبتاً ساده، آنتی-ژیستی و عملکرد نامطلوب کم دارند و آسان جذب می‌شوند (۱۶). بنابراین در طراحی و ساخت پپتیدهای ضدسرطان باید به چندین ویژگی فوق‌العاده آنها مانند اندازه کوچک، فعالیت بالا، ایمونوژن کم، سازگاری خوب، تنوع توالی و تعداد زیاد سایت‌های قابل تغییر و دستکاری روی توالی توجه کرد. با این حال، پایداری کم و نیمه‌عمر کوتاه پپتیدها موانع اصلی برای کاربرد هستند (۱۲؛ ۱۸). اخیراً دانشمندان سعی در جمع‌آوری و طبقه‌بندی اطلاعات موجود در این زمینه دارند تا بتوانند بر پایه اطلاعات موجود مسیر یافتن داروهای جدید و موثر را بهتر و سریعتر پیمایند (۲۳). به نظر می‌رسد استفاده از پپتیدهای گیاهی دارای فعالیت ضدسرطانی بالا و پایدار در سرم به علت کاربرد آسان خوراکی گزینه مناسبی در موارد بالینی باشند. از نظر ساختار شیمیایی پپتیدها قابل تقسیم به دو گروه خطی و حلقوی می‌باشند. اغلب پپتیدهای جدا شده از گیاهان حلقوی هستند و سیکلوپپتید نامیده می‌شوند. در مقایسه با پپتیدهای خطی، سیکلوپپتیدها قابلیت بیشتری برای فعالیت‌های زیستی نشان می‌دهند که احتمالاً بدلیل شکل و وضعیت پایدارشان در نتیجه ساختار حلقوی آنها می‌باشد (۱۶). در اغلب مطالعات مروری در این زمینه توجهی به پپتیدهای درمانی با منشأ گیاهی نشده است (۲؛ ۷؛ ۱۴؛ ۲۵) بنابراین نویسندگان این مقاله سعی در معطوف کردن توجه محققین به پتانسیل بالای این نوع پپتیدها برای اهداف درمانی دارند. هدف این مطالعه تجزیه و تحلیل آماری پیشرفته پپتیدهای ضدسرطان گیاهی شناخته شده و همچنین یافتن مهمترین ویژگی‌های مشترک بین آنها بود. در این راستا، تلاش شد از طریق بررسی جامع تمام پپتیدهای شناخته شده گیاهی (تا دسامبر ۲۰۱۸) به چارچوبی مشترک برای بهره‌گیری مستقیم و یا الگوبرداری

حاوی اطلاعات مربوط به ۲۱۶۹ پپتید ضدباکتریایی، ۱۷۲ پپتید ضدویروسی، ۹۵۹ پپتید ضدقارچی و ۸۰ پپتید ضد-انگلی است. در مجموع ۱۸۵ مورد از این پپتیدها دارای تاثیرات ضدسرطانی بودند که از میان آن‌ها پپتیدهای با منابع تولید گیاهی به تعداد ۵۵ پپتید، استخراج و در مطالعه حاضر مورد بررسی قرار گرفتند (جدول ۱). تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها و اطلاعات مربوط به پپتیدها و همچنین رسم نمودارها با استفاده از نرم افزار RStudio انجام شد (۲۴). همچنین جهت بررسی درجه یا میزان حفاظت‌شدگی اسیدهای آمینه در توالی پپتیدهای مورد مطالعه با استفاده از نرم‌افزار MUSCLE اقدام به هم‌ردیفی ۵۰ توالی بدست آمده گردید. ۵ پپتید که طولی کمتر از ۱۴ اسیدآمینه داشتند مورد هم‌ردیفی قرار نگرفتند. نتیجه حاصله به Mview ارسال شد و نتیجه به صورت فایل تصویری ارائه گردید.

جهت طراحی داروی ضدسرطان، دست یافت. چنین پپتیدهایی به تنهایی یا در ترکیب با سایر داروهای متعارف می‌توانند یک راهکار درمانی امیدبخش در درمان سرطان در نظر گرفته شوند.

مواد و روشها

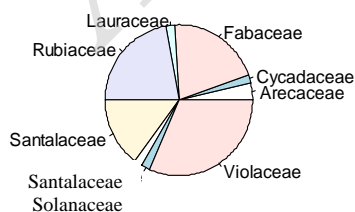
جهت دستیابی به ترادف پپتیدهای موجود گیاهی که ویژگی‌های ضدسرطان از خود نشان می‌دهند، به سایت پایگاه داده پپتیدهای ضد میکروبی The Antimicrobial Peptide Database (APD) به آدرس <http://aps.unmc.edu/AP/main.php> مراجعه شد. اطلاعات این پایگاه برای اولین بار در سال ۲۰۰۳ بصورت آنالین ارائه شده‌است و ارتقاء آن به نسخه‌های بعدی به ترتیب در سال‌های ۲۰۰۹ و ۲۰۱۵ انجام شده است (۲۹). در این مطالعه از اطلاعات نسخه سوم با نام APD3 استفاده شد که (تا زمان انجام پژوهش در دسامبر ۲۰۱۸)

جدول ۱- مشخصات پپتیدهای ضد سرطان گیاهی مورد آنالیز

APD ID	Name/Class	Sequence
1	AP00236 Pyricularia thionin	KSCCRNTWARNCYNVCRLPGTISREICAKKCDCKIISGTTCPSPDYPK
2	AP00532 Lunatusin (plants, ZZHp, BWQ)	KTCENLADTFRGPCFATSNC
3	AP00553 Sesquin (defensins, plants, ZZHp, BWQ)	KTCENLADTY
4	AP00984 TPP3 (defensins; 4S=S; UCSS1a; plants; BBMm)	QICKAPSQTFPGLCFMDSSCRKYCIKEKFTGGHCSKLRKCLCTKPC
5	AP01026 Varv peptide A (Varv A, kalata S; cyclotides; plants; XXC; 3S=S, UCBB1b;)	GLPVCGETCVGGTCNTPGCSCSWPVCTR
6	AP01031 Varv peptide F (Varv F, cyclotides; plants; XXC; 3S=S, UCBB1b; plants)	GVPIGGETCTLGTCYTAGCSCSWPVCTR
7	AP01036 Cycloviolacin O2 (CyO2; cyclotides; plants; XXC; 3S=S, UCBB1b; ZZZ)	GIPCGESCWIPCISSAIGCSCKSKVCYRN
8	AP01121 Vibi E (plant cyclotides; plants; 3S=S, UCBB1b; XXC)	GIPCAESCWIPCTVTALIGCGCSNKVCYN
9	AP01123 Vibi G (plant cyclotides; plants; 3S=S, UCBB1b; XXC)	GTFPCGESCVPFCLTSAIGCSCKSKVCYKN
10	AP01124 Vibi H (plant cyclotides; plants; 3S=S, UCBB1b; XXC)	GLLPCAESCVPFCLTTVIGCSCKSKVCYKN
11	AP01277 Viscotoxin A3 (VtA3, thionins; UCSS1a; plants, BBMmMOA; 3S=S)	KSCCPNTTGRNIYNACRLTGAPRPTCAKLSGCKIISGSTCPSPDYPK
12	AP01278 Viscotoxin 1-PS (Vt1-PS, thionins; UCSS1a; 3S=S, plants)	KSCCPNTTGRNIYNTCRFGGGSRVRCARISGCKIISASTCPSPDYPK
13	AP01279 Viscotoxin A1 (VtA1, thionins; UCSS1a; 3S=S, plants)	KSCCPNTTGRNIYNTCRLTGSSRETCAKLSGCKIISASTCPSPDYPK
14	AP01280 Viscotoxin C (Viscotoxin C1, VtC1, thionins; UCSS1a; 3S=S, plants)	KSCCPNTTGRNIYNTCRFAGGSRERCAKLSGCKIISASTCPSPDYPK
15	AP01281 Viscotoxin A2 (VtA2, thionins; UCSS1a; 3S=S, plants)	KSCCPNTTGRNIYNTCRFGGGSRQVCASLSGCKIISASTCPSPDYPK
16	AP01282 Viscotoxin B (VtB, thionins; UCSS1a; 3S=S, plants)	KSCCPNTTGRNIYNTCRLGGGSRERCAKLSGCKIISASTCPSPDYPK
17	AP01284 Viscotoxin B2 (VtB2, thionins; UCSS1a; 3S=S, plants)	KSCCKNTTGRNIYNTCRFAGGSRERCAKLSGCKIISASTCPSPDYPK
18	AP01342 Cn-AMP1 (C. nucifera antimicrobial peptide 1, plants)	SVAGRAQGM
19	AP01343 Cn-AMP2 (C. nucifera antimicrobial peptide 2, plants)	TESYFVFSVGM
20	AP01774 Clotide T1 (cT1; cyclotides; XXC; 3S=S, UCBB1b; Fabaceae, plants; Other possible AMPs? Clotide T5, Clotide T6, Clotide T8, Clotide T9, Clotide T11)	GIPCGESCVPFIPCTGAIGCSCKSKVCYRN
21	AP01775 Clotide T2 (cT2; cyclotides; XXC; 3S=S, UCBB1b; Fabaceae, plants; Others: cT5, cT6, cT7, cT8, cT9, cT10, cT11, cT12)	GEFLKCGESCVPQGEYTPGCSCDWPIKKN
22	AP01776 Clotide T3 (cT3; cyclotides; XXC; 3S=S, UCBB1b; Fabaceae, plants)	GLPTCGETCTLGTCYVPDCSCSWPICMKN
23	AP01777 Clotide T4 (cT4; cyclotides; XXC; 3S=S, UCBB1b;	GIPCGESCVPFIPCTAAIGCSCKSKVCYRN

		Fabaceae, plants)	
24	AP01784	Vaby A (cyclotides; plants; 3S=S, UCBB1b; XXC; other AMPs?: Vaby B; VabyC; and VabyE)	GLPVCGETCAGGTCNTPGCSCSWPICTRN
25	AP01785	Vaby D (cyclotides; plants; 3S=S; XXC, UCBB1b;)	GLPVCGETCFGGTCNTPGCTCDPWPVCTR
26	AP01805	Cr-ACPI (C. revoluta anticancer peptide 1, plants)	AWKLFDDGV
27	AP01806	Viba 15 (cyclotides; plants; 3S=S, UCBB1b; XXC)	GLPVCGETCVGGTCNTPGCACSWPVCTR
28	AP01807	Viba17 (cyclotides; plants; 3S=S, UCBB1b; XXC)	GLPVCGETCVGGTCNTPGCGCSWPVCTR
29	AP01808	Viphi A (cyclotides; plants; 3S=S, UCBB1b; XXC)	GSIPCGESCVPFIPCISSVIGCACKSKVCYKN
30	AP01809	Viphi D (cyclotides; plants; 3S=S, UCBB1b; XXC)	GIPCGESCVPFIPCISSVIGCSCSSKVCYRN
31	AP01810	Viphi E (cyclotides; plants; 3S=S, UCBB1b; XXC)	GSIPCGESCVPFIPCISAVIGCSCSNKVCYKN
32	AP01811	Viphi F (cyclotides; plants; 3S=S, UCBB1b; XXC)	GSIPCGESCVPFIPCISAIIGCSCSSKVCYKN
33	AP01812	Viphi G (cyclotides; plants; 3S=S, UCBB1b; XXC)	GSIPCEGSCVPFIPCISAIIGCSCSNKVCYKN
34	AP01813	Mram 8 (cyclotides; plants; 3S=S, UCBB1b; XXC)	GIPCGESCVPFIPCLTSAIDCCKSKVCYRN
35	AP01983	Psyle A (cyclotides; plants; 3S=S, UCBB1b; XXC. Other AMPs? psyle B, D, F)	GIACGESCVPFLGCFIPGCSCKSKVCYFN
36	AP01984	Psyle E (cyclotides; plants; 3S=S, UCBB1b; XXC)	GVIPCGESCVPFIPCISSVVGCSCKNKVCYRD
37	AP01985	Psyle C (uncyclotides; UCSS1a; 3S=S, plants)	KLCGETCFKFKCYTPGCSCSYPFCK
38	AP01986	hybrid peptide of melittin and protamine.	GDACGETCFTGICFTAGCSCNPWPTCTR
39	AP01987	ChaC2 (chassatide C2, cyclotides; plants; 3S=S, UCBB1b; XXC; Variants: chaC2A, XXO)	GIPCAESCVPWIPCTTITMGCSCKNNVCYNN
40	AP01988	ChaC4 (chassatide C4, cyclotides; plants; 3S=S, UCBB1b; XXC)	GASCGETCFTGICFTAGCSCNPWPTCTR
41	AP01989	ChaC7 (chassatide C7, uncyclotides; UCSS1a; 3S=S, plants)	IPCGESCVPWIPCITAIAGCSCKNKVCYT
42	AP01990	ChaC8 (chassatide C8, uncyclotides; UCSS1a; 3S=S, plants)	AIPCGESCVPWIPCISTVIGCSCSNKVCYR
43	AP01991	ChaC10 (chassatide C10, cyclotides; plants; 3S=S, UCBB1b; XXC)	GEYCGESCYLIPCFTPGCYCVSRQCVNKN
44	AP01992	ChaC11 (chassatide C11, uncyclotides; UCSS1a; 3S=S, plants. Variants: chaC11A, XXO)	IPCGESCVPWIPCISGMFGCSCKDKVCYS
45	AP02325	Clotide T7 (CT7; cyclotides; XXC; 3S=S, UCBB1b; Fabaceae, plants)	GIPCGESCVPFIPCTVTALLGCSCDKKVCYKN
46	AP02326	Clotide T10 (CT10; cyclotides; XXC; 3S=S, UCBB1b; Fabaceae, plants)	GVPCAESCVPWIPCTVTALLGCSCDKKVCYLN
47	AP02327	Clotide T12 (CT12; cyclotides; XXC; 3S=S, UCBB1b; Fabaceae, plants)	GIPCGESCVPYIPCTVTALLGCSCDKKVCYKN
48	AP02328	Clotide T19 (CT19; cyclotides; XXC; 3S=S, UCBB1b; Fabaceae, plants)	GSVIKCGESLLGKCYTPGCTCSRPICKKD
49	AP02329	Lunasin (plants)	SKWQHQQDSRCKQLQGVNLTPEKHIMEKIQGRGDDDDDDDDDD
50	AP02332	PaDef (P. americana defensin; plants; UCSS1a; 4S=S)	CETPSKHFNGLCIRSSNCASVCHGEHFTDGRCCQGVRRRCMCLKPC
51	AP02340	Cyclosaplin (cyclic peptides; plants; XXC, UCBB1a)	RLGDGCTR
52	AP02657	Vigno 5 (cyclotides, plants; 3S=S, XXC; UCBB1b. More AMPs? Vigno 1-4, 6-10)	GLPLCGETCVGGTCNTPGCSCGWPVVRN
53	AP02659	DC1 (dissusa cyclotide 1, plants; 3S=S, XXC; UCBB1b)	GAFLKCGESCYYLPCLTTVVGCSCQNSVCYRD
54	AP02660	DC2 (dissusa cyclotide 2, plants; 3S=S, XXC; UCBB1b)	GAVPCGETCVYLPCLTDPIDGCSQNKVCYRD
55	AP02661	DC3 (dissusa cyclotide 3, plants; 3S=S, XXC; UCBB1b)	GTSCGETCVLLPCLSSVLGCTCQNKRCYKD

برخورداری از پپتیدهای ضدسرطان به خود اختصاص داد (شکل ۱).



شکل ۱- پراکندگی حضور پپتیدهای گیاهی در بین راسته‌های مختلف گیاهان.

نتایج و بحث

نتایج بررسی جامع آماری ۵۵ پپتید گیاهی دارای اثرات ضد سرطانی اثبات شده نشان داد که از نظر تاکسونومی اغلب پپتیدها متعلق به رده Malpighiales بودند. رده Malpighiales از بزرگترین رده‌های گیاهان گلدار می‌باشد که ۷/۸ درصد کل دولپه‌ای‌ها را از بید تا بنفشه و کاکائو شامل می‌شود. بعد از این رده، رده‌های Gentianales، Fabales و Santalales در رتبه‌های بعدی قرار داشتند. همچنین راسته Violaceae (بنفشه) بیشترین سهم را در

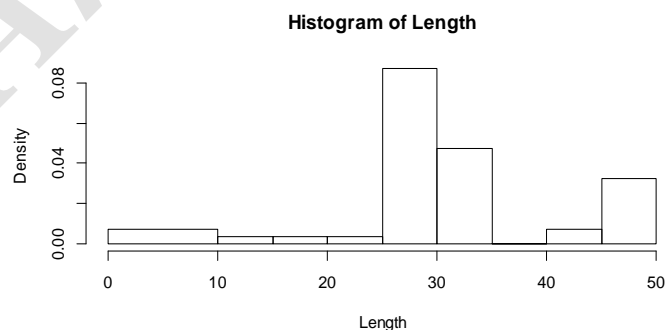
برخی گیاهان دیگر مثل پاپاور *Papaver* و *Viscum album L.* پیتیدهای خطی با خاصیت ضدتومور جدا شده‌است (۱۶). با توجه به اهمیت لزوم استفاده از پیتیدهای پایدار با نیمه‌عمر طولانی‌تر، ویژگی‌های پیتیدهای حلقوی گیاهی و تمرکز روی آنها می‌تواند مفید باشد.

تقریباً ۴۴ درصد پیتیدها طولی در بازه ۲۵ الی ۳۰ اسیدآمینه داشتند (شکل ۲). وزن مولکولی میانگین پیتیدهای مورد مطالعه (ضد سرطان) در حدود ۳ کیلودالتون می‌باشد. ولی پیتیدهایی با حدود ۵۰ اسیدآمینه هم در زمره پیتیدهای ضدسرطان گیاهی قرار گرفته‌اند (۱۰). اغلب پیتیدهای ضد میکروب گیاهی وزنی در حدود ۲ الی ۱۰ کیلودالتون دارند.

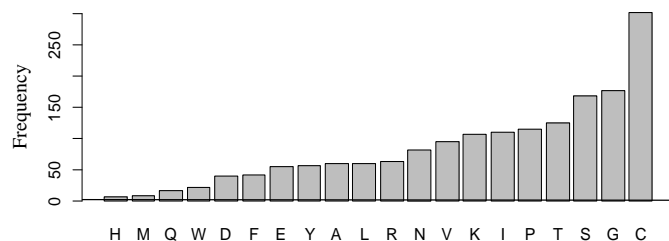
شکل ۳ فراوانی حضور اسیدآمین‌های متفاوت را در توالی پیتیدهای ضدسرطان نشان می‌دهد. هر اسیدآمین و ویژگی‌های خاصی دارد که به زنجیره جانبی آن مربوط است و منجر به انحصاری بودن نقش هر اسیدآمین در ساختار پروتیین می‌گردد. هیستیدین و متیونین کمترین فراوانی را در بین اسیدآمین‌های پیتیدها داشتند. سیستئین، سرین و گلیسین فراوانترین اسیدآمین‌ها بودند (شکل ۳). بسیاری از پیتیدهای زیست‌فعال با توالی اسیدآمین‌های منحصر به فرد خود در یکی از سه گروه غنی از پرولین، غنی از سیستئین و یا دارای آرژینین/لیزین قرار می‌گیرند.

قابل‌توجه اینکه همه قسمت‌های بنفشه‌ها (ریشه، ساقه، برگ، گل و دانه) دارای اثر ضدسرطانی بودند. راسته‌های *Rubiaceae*، *Fabaceae* و *Santalaceae* در رتبه‌های بعدی قرار داشتند. انواع نخود و لوبیا، *Chassalia chartacea*، برخی انواع داروآش، قهوه وحشی، آب نارگیل سبز، میوه آووکادو و *Hedyotis diffusa* (گیاه دارویی چینی) قادر به مهار انواع تومور و سرطان بودند.

سیکلوپیتیدهای گیاهی را می‌توان به دو گروه عمده تقسیم کرد. گروه اول سیکلوپیتیدهایی که کمتر از ۱۴ اسیدآمینه دارند و بند دی‌سولفیدی نیز ندارند. این گروه از پیتیدها در خانواده‌های متعلق به راسته‌های *Caryophyllaceae* و *Rhamnaceae* فراوان‌اند. ظاهراً پیتیدهای ردیف‌های ۸، ۱۸، ۱۹، ۲۶ و ۵۱ از این نوع پیتیدها هستند (جدول ۱). گروه دیگر سیکلوپیتیدها شامل سیکلوپیتیدهای اخیراً کشف شده‌ای هستند که متعلق به خانواده بزرگی از مینی‌پروتیین‌ها می‌باشند. ۲۸ الی ۳۷ اسیدآمینه با پیوندهای دی‌سولفیدی دارند و مانند پروتیین‌های درشت به ساختار سوم نیز می‌روند. سیکلوپیتیدها بصورت قابل‌ملاحظه‌ای پایدارند و در مقابل دناتوره شدن دمایی، شیمیایی و تیمارهای آنزیمی مقاومت می‌کنند. سیکلوپیتیدها در گیاهان راسته‌های *Rubiaceae*، *Violaceae* و *Cucurbitaceae* به فراوانی یافت می‌شوند و *Violaceae* تنها راسته‌ای است که همه گونه‌های آن و بویژه جنس *Viola* دارای پیتیدهای ضدسرطان می‌باشند. از



شکل ۲- تراکم (Density) پیتیدها بر اساس تعداد اسیدآمین‌های آمینه (Length) در هر پیتید. بیشترین فراوانی مربوط به پیتیدهای با طول ۲۵ الی ۳۰ اسیدآمینه است.



شکل ۳- فراوانی اسیدهای آمینه (طبق سیستم نامگذاری یک حرفی) در ترکیب پپتیدهای ضد سرطان گیاهی مورد مطالعه.

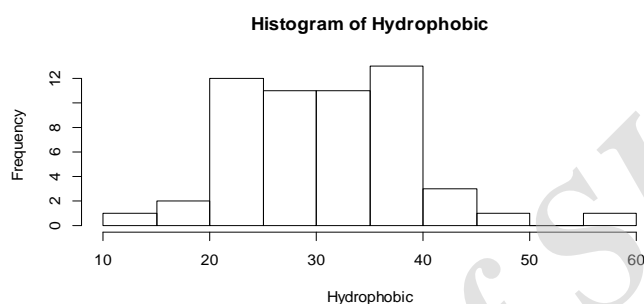
در محیط با اسیدیته بالاتر عمل نمایند. به نظر می‌رسد دلیل فراوانی کم هیستیدین در پپتیدهای ضد سرطان گیاهی مکانیسم عمل درون سلولی آنها باشد. ممکن است اهداف درون سلولی پپتیدهای مورد نظر، DNA و یا چارونین‌ها باشند (۳۰).

متیونین یک اسید آمینه هیدروفوب است و ترجیح می‌دهد در هسته‌های هیدروفوب پروتیین دفن شود. همچنین زنجیره جانبی متیونین نسبتاً غیرواکنشی است و بنابراین به ندرت به طور مستقیم در عملکرد پروتیین دخالت دارد. متیونین برخلاف اسید آمینه آلیفاتیک، یک اتم گوگرد دارد که می‌تواند در اتصال به اتم‌ها مانند فلزات دخیل باشد. درحالی‌که اتم گوگرد سیستمین به یک اتم هیدروژن متصل است و آنرا کاملاً واکنش‌گر نموده است. در پپتیدهای حاضر دخالت سیستمین‌ها در شکل‌دهی به پل‌های دی-سولفیدی بوضوح مشاهده می‌شود (شکل ۱۰)، ولی گوگرد متیونین به یک گروه متیل متصل است و این بدان معنی است که نقش‌هایی که متیونین می‌تواند در عملکرد پروتیین بازی کند، بسیار محدود است. این موضوع می‌تواند دلیل فراوانی کم متیونین در توالی پپتیدهای ضدسرطان باشد (۳). اغلب پپتیدهای لیزکننده با ایجاد تغییرات در غشاء سلول‌ها و ایجاد منفذ به سلول وارد می‌شوند و از این طریق موجب مرگ سلول‌ها می‌شوند. ولی Axelsen تغییرات در رونویسی چندین ژن میکروارگانسیم‌های بیمار شده با cecropin A در غلظت‌های کمتر از نفوذکننده به

نتیجه تجزیه و تحلیل فراوانی اسید آمینه‌های پپتیدهای ضدسرطان گیاهی نشان می‌دهد ظاهراً این پپتیدها به گروه دوم تعلق دارند. پپتیدهای لیزکننده یک گروه از پپتیدها هستند که سایت‌های هدف اولیه خود را بر روی غشاء سلولی قرار می‌دهند و فعالیت‌های ضدباکتری قوی و ضد-سرطان نشان می‌دهند. در پپتیدهای لیزکننده دارای محتوای آرژینین و لیزین بالا، این دو اسید آمینه که نقش کلیدی اساسی در پپتید دارند، به شدت به فعالیت زیستی پپتیدها و تخریب غشاء کمک می‌کنند. با این حال، یک اسید آمینه اساسی دیگر، هیستیدین است که در پپتیدهای زیست فعال به سختی یافت می‌شود. تا کنون فقط دو مورد از پپتیدهای ضد میکروبی غنی از هیستیدین به نام‌های هیستادین و کلاوانین معرفی شده‌اند (۲۶). هیستیدین یک اسید آمینه قطبی است که در تشکیل پیوند هیدروژنی به‌عنوان دهنده یا گیرنده پروتون شرکت می‌کند. در پروژه‌های تحقیقاتی متفاوتی که دانشمندان طی آنها درصدد سرکوب رشد سلول‌های سرطانی بودند با جایگزین کردن هیستیدین به جای لیزین، موفق به افزایش فعالیت پپتید در محیط‌های اسیدی شدند (۱۷؛ ۲۶؛ ۲۷). در تومورهای سفت اسیدیته برون سلولی کاهش ولی اسیدیته درون سلولی افزایش می‌یابد (۵). پپتیدهای لیزکننده‌ای که با تاثیر بر غشاء سلولی اقدام به انهدام سلول سرطانی می‌کنند باید قادر به فعالیت در محیط اسیدی باشند ولی پپتیدهایی که مکانیسم‌های درون سلولی را برای انهدام به خدمت می‌گیرند باید بتوانند

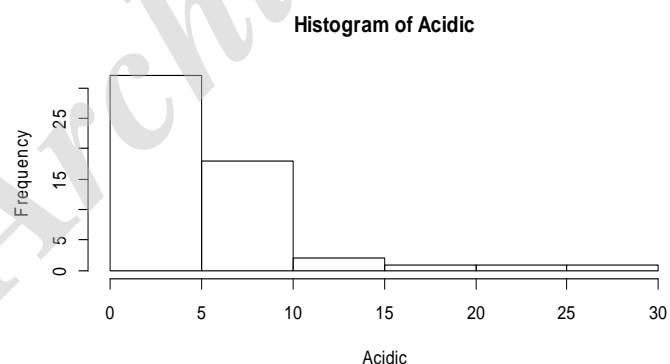
جانبی ندارد. اغلب در سطح پروتئین‌ها و در مناطق درون حلقه یا کویل (بدون ساختار ثانویه) یافت می‌شود. حضور گلیسین منجر به انعطاف‌پذیری بالا در ساختار پلی‌پپتیدها در این مناطق منجر می‌شود. بنابراین فراوانی بالای آن در پپتیدهای ضدسرطان می‌تواند در ارتباط با این ویژگی گلیسین باشد. حدود ۸۵/۵ درصد کل پپتیدها شامل ۲۰ الی ۴۰ درصد از اسیدآمینه‌های هیدروفوب بودند (شکل ۴).

سلول را گزارش و نتیجه‌گیری کرد که قبل از نفوذپذیری به غشاء، اثرات متابولیک سیستمیک اتفاق می‌افتد (۱۱). این کار پیشنهاد کرد که تغییرات حتی در غلظت‌هایی که باعث نفوذپذیری نمی‌شوند، رخ می‌دهد. همچنین نتایج لی و وانگ نیز حاکی از بالا بودن سهم اسیدآمینه لیزین، گلیسین و لوسین در ترکیب پپتیدهای ضدسرطان است (۱۵). گلیسین یک اسیدآمینه هیدروفیل است و زنجیره



شکل ۴- فراوانی پپتیدهای ضدسرطان گیاهی مورد مطالعه براساس دارا بودن تعداد اسیدهای آمینه هیدروفوب (آب‌گریز). اغلب پپتیدها دارای ۲۰ الی ۴۰ اسیدآمینه آب‌گریز هستند.

۹۱ درصد پپتیدها کمتر از ۱۰ اسیدآمینه اسیدی (شکل ۵) و داشتند. اغلب پپتیدهای ضد میکروبی گیاهی بازی هستند که نتایج سایر محققین نیز تاییدی بر این مسئله است (۱۰؛ ۹۶ درصد پپتیدها بیش از ۴۰ درصد اسیدآمینه خنثی (۲۸).



شکل ۵- فراوانی پپتیدهای ضدسرطان گیاهی مورد مطالعه براساس دارا بودن تعداد اسیدهای آمینه اسیدی. اغلب پپتیدها کمتر از ۵ اسیدآمینه اسیدی دارند.

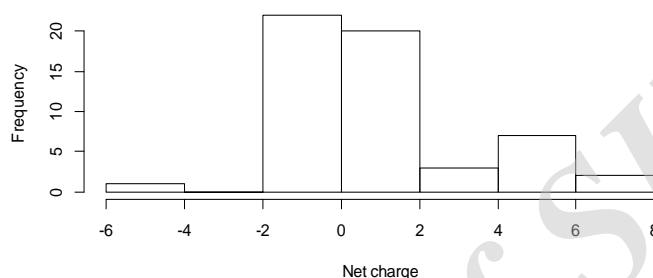
مورد پپتیدهای دوگانه‌دوست اتصال به غشاء و ورود نیز مهم است که می‌تواند منجر به مسیرهای اندوسیتوزی یا انتقال مستقیم شود. برهم‌کنش با اجزای غشاء پلاسمایی، به شدت توسط تعداد بار مثبت و تراکم آن، پیوندهای

اولین گام برای ورود پپتید به سلول (اگر چه به طور خاص برای جذب سلولی مورد نیاز نیست)، برهم‌کنش الکترواستاتیک پپتید با بارهای منفی پروتئوگلیکان‌ها و فسفولیپیدهای سطح سلول است. علاوه بر آن، به‌ویژه در

با استفاده از چنین اطلاعاتی در مورد ساختار پپتیدهای ضدسرطان دانشمندان قادر به دستکاری و تولید پپتیدهای جدید ضدسرطان خواهند شد. به‌عنوان مثال با افزودن اسیدآمینه‌های باردار مثبت به انتهای آمینی پپتید S1 انتخاب گری و ضدسرطانی آنرا در موش افزایش دادند (۴). شارژ خالص ۷۶ درصد پپتیدها بین ۲- الی ۲ بود (شکل ۶).

هیدروژنی، اندازه و ساختار ثانویه پپتیدها کنترل می‌شود (۲). بار مثبت پپتید به حضور اسیدآمینه آرژینین و لیزین وابسته است. وجود حدود ۷ الی ۱۵ اسیدآمینه آرژینین در این پپتیدها به عبور از غشاء سلولی کمک می‌کند. آبدوستی پپتید بیش از همه به حضور اسیدآمینه تریپتوفان و لیزین در ترادف پپتید وابسته است.

Histogram of Net charge

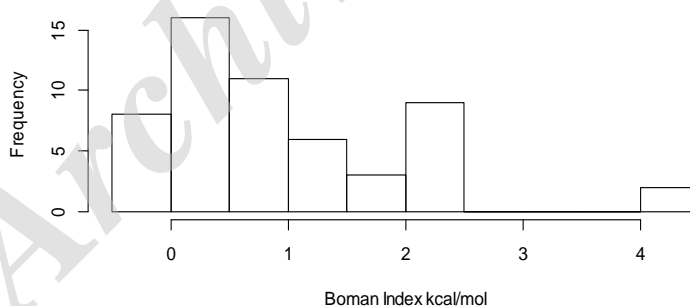


شکل ۶- فراوانی پپتیدهای ضدسرطان گیاهی مورد مطالعه براساس شارژ خالص آنها. اغلب پپتیدها شارژ خالص در بازه ۲- الی ۲ دارند.

این پپتیدها و افزایش احتمال برهم‌کنش آنها با سایر پروتئین‌هاست.

۶۴ درصد پپتیدها اندکس بومن کمتر از ۱ داشتند (شکل ۷). پایین بودن این اندکس نشانگر هیدروفوبیسیته بالای

Histogram of Boman Index kcal/mol



شکل ۷- فراوانی پپتیدهای ضدسرطان گیاهی مورد مطالعه براساس اندیکس بومن آنها. اغلب پپتیدها اندیکس بومن کمتر از ۱ دارند.

دهنده اهمیت تشکیل ۳ پل دی‌سولفیدی برای قابلیت تبدیل شدن یک پپتید به پپتید ضدسرطان می‌باشد. بیشتر پپتیدهای ضد میکروب گیاهی ۴،۶،۸ و یا ۱۲ اسیدآمینه سیستمین دارند که می‌توانند پل‌های دی‌سولفیدی تشکیل دهند. حضور این ساختار به پایداری ساختاری و

همچنین مهمترین ساختار سه‌بعدی شناخته شده برای پپتیدهای ضدسرطان گیاهی حضور ۳ پل دی‌سولفیدی بود. نتایج حاصل از هم‌ردیفی و جستجوی اسیدآمینه‌های حفاظت‌شده نیز این مورد را تایید می‌نماید (شکل ۷). حضور ۶ اسیدآمینه سیستمین در ۷۰ درصد پپتیدها، نشان

پتید و توان آن برای ورود به غشاء یافت‌نشده است. پلی-مورفسم ساختار ثانویه پتیدها با این واقعیت که پتیدها باید با محیط‌های مختلف چربی ارتباط برقرار کنند و از این رو برای سازش با آن محیط‌ها باید سازگاری پیدا کنند، همبستگی دارد (۲). اغلب پتیدهای ضد میکروب گیاهی از ساختار $\beta\alpha\beta\beta$ پیروی می‌کنند که این وضعیت در تعداد کمی از پتیدهای ضد سرطان دیده می‌شود (او ۱۰).

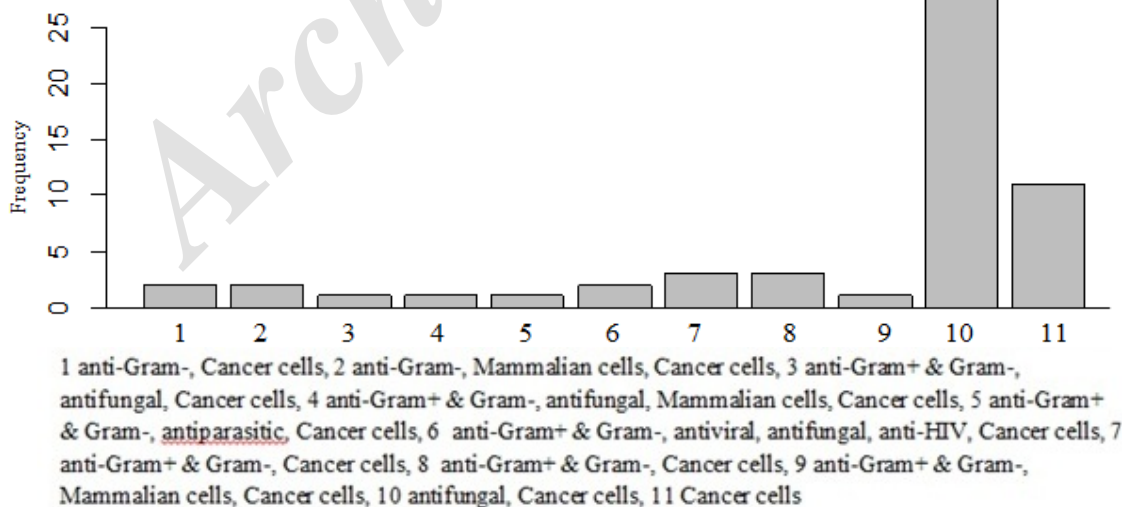
ترمودینامیکی پتید کمک می‌کند (۱۰). ساختار سه‌بعدی تعدادی از پتیدها هنوز شناسایی نشده بود با این وجود پتیدهایی با ساختار ترکیبی ماریچ-صفحه نیز در بین آنها حضور داشتند (شکل ۸). لی و وانگ (۲۰۱۶) گزارش کردند که اغلب پتیدهای ضد سرطان ساختار آلفا هلیکس و یا صفحه بتا دارند (۱۵). طبق بررسی‌های انجام شده این پتیدها می‌توانند هم ساختار آلفا هلیکس و هم ساختار صفحه بتا داشته باشند و ارتباط خاصی بین ساختار ثانویه



شکل ۸- فراوانی انواع ساختارهای سه بعدی پتیدهای ضد سرطان گیاهی مورد مطالعه. تقریباً نیمی از پتیدها دارای پل‌های دی‌سولفیدی می‌باشند.

میکروب، قارچ و سلول‌های پستانداران را نیز دارا بودند (شکل ۹).

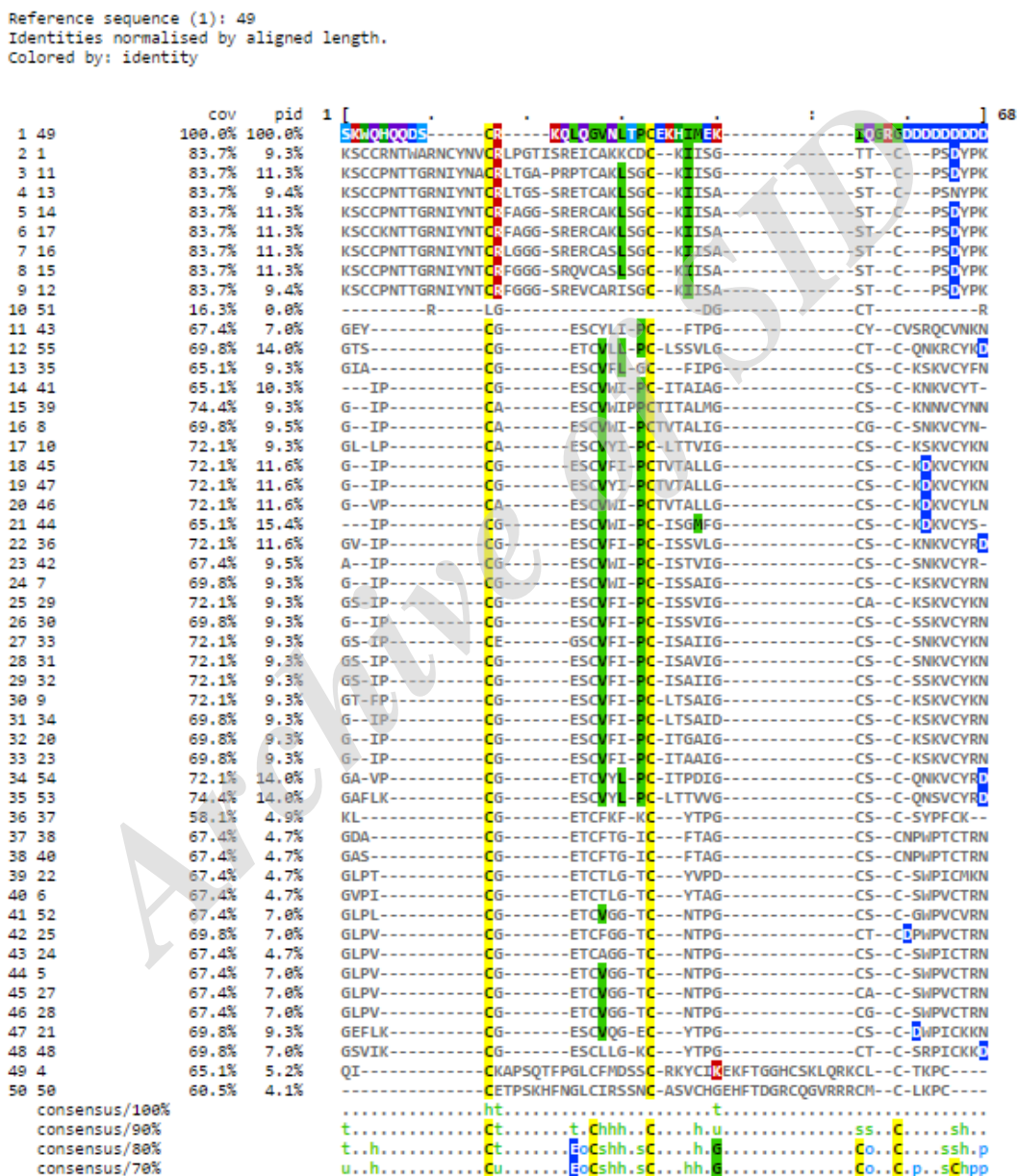
۵۱ درصد پتیدها فقط خاصیت ضدسرطانی داشتند ولی ۴۹ درصد علاوه بر اثر ضدسرطانی، اثرات ضد ویروس،



شکل ۹- فراوانی پتیدهای ضد سرطان گیاهی مورد مطالعه براساس اثر آنها بر سایر سلول‌های زنده. بیش از نیمی از پتیدها فقط اثر ضدسرطانی دارند ولی سایر پتیدها بیش از دو نوع ارگانسیم زنده (پروکاریوتی و یا یوکاریوتی) را از بین می‌برند.

شده‌اند اثرات ضدسرطانی نیز دارند مخصوصاً با ویژگی کاتیونی و آمفی‌پاتیک بودن (۶ و ۲۰). به‌نظر می‌رسد هدف اولیه گیاهان جهت بیوسنتز و انباشتگی چنین پپتیدهایی در کنار متابولیت‌های ثانویه، ایجاد ارتباط و برهم‌کنش مناسب گیاه با سایر ارگانیسم‌ها باشد.

هرچند که منبای انتخاب اولیه این پپتیدها اثرات ضدسرطانی آنها بود، ولی جالب است که این اثر سمی و کشندگی بر سلول زنده منحصر به سلول‌های سرطانی نیست و سایر ارگانیسم‌ها و انواع سلول‌ها نیز تحت تاثیر این پپتیدها مورد آسیب و مرگ سلولی قرار می‌گیرند. شمار زیادی از پپتیدهایی که به‌عنوان ضد میکروب شناخته



MView 1.63, Copyright © 1997-2018 Nigel P. Brown

شکل ۱۰- نتیجه هم‌ردیفی و جستجوی اسیدآمین‌های حفاظت‌شده در بین پپتیدهای ضدسرطان گیاهی.

اسیدآمینه‌های خنثی، فراوانی کم هیستیدین و عدم وابستگی فعالیت پپتید به اسیدیته، ساختارهای متنوع ثانویه و بالا بودن احتمال برهم‌کنش با سایر پروتئین‌ها می‌تواند شواهدی برای مدعا باشد که پپتیدهای ضدسرطان گیاهی پس از ورود به سلول و برهم‌کنش با برخی بیومولکول‌ها (احتمالاً چارپرونین‌ها، پروتئین‌ها و شاید DNA) مقدمات مرگ و نابودی سلول سرطانی را فراهم می‌آورند. روند رو به رشد سرطان و محدودیت‌های مختلف در درمان متعارف شامل هزینه‌های بالا و سمیت بالای داروهای ضد-سرطان فعلی یک چالش جدی برای بشریت محسوب می‌شود. محققان برای طراحی و توسعه یک جایگزین مناسب، سازگار با محیط‌زیست، که استحصال و استعمال آن مقرون به‌صرفه باشد به فیتومولکول‌ها رسیده‌اند. در این مسیر سبز انتظار می‌رود یافتن مولکول معجزه‌گر انقلابی در درمان سرطان در دهه آینده ایجاد کند. زیست تخریب‌پذیری بالا و سازگاری با سیستم‌های زنده باعث افزایش کارایی این فیتومولکول‌ها در درمان سرطان می‌شود. این مقاله ویژگی‌های عمومی پپتیدهای گیاهی را آشکار نموده و راه را برای مطالعات آینده در راستای ایجاد پپتیدهای نو ترکیب با ویژگی‌های چند پپتید ارایه‌شده در این مقاله، باز نموده است. عدم ارتباط مستقیم بین ساختار ثانویه و عملکرد پپتیدهای ضد سرطان نیز موضوع قابل توجهی است که دست طراحان دارو را در این زمینه باز می‌گذارد. برنامه‌های کاربردی برای طراحی و آزمایشات بیوتکنولوژیک تولید و استخراج، آزمودن در مرحله آزمایشگاهی، پری-کلینیکی و مدل حیوانی و انسان، این پپتیدها تلاش هماهنگ دانشمندان همه علوم مرتبط را می‌طلبد.

پپتیدهای ضد میکروبی جزء فراگیر و تکاملی باستانی از دفاع میزبان ذاتی هستند که تقریباً در همه اشکال حیات وجود دارند. شواهد سال‌های اخیر نشان می‌دهد که مکانیسم عمل پپتیدهای ضد میکروبی در محدود کردن تکثیر سلول‌های سرطانی نیز موثر هستند. بنابراین علاقه-مندی زیادی به توجه به آن‌ها به عنوان عوامل جدید بیولوژیک و ایمونوتراپی در برابر سرطان‌های بوجود آمده است (۲۱).

داروهای مورد استفاده در طب چینی مانند *Foeniculum vulgare* از Apiaceae از جمله مثال‌های موفق پپتیدهای ضدسرطان گیاهی هستند که ترکیب ضد-میکروبی آنیونی می‌باشد (۹). همچنین بررسی بازه زمانی کشف و معرفی پپتیدها نشان داد که اغلب پپتیدها در سال‌های ۲۰۱۱ و ۲۰۱۲ کشف شده‌اند.

نتیجه‌گیری

با توجه به این نکته که اغلب نرم افزارها و ابزارهای تجزیه و تحلیل آماری موجود قادر به جمع‌بندی داده‌های وسیع نیستند، استفاده از محیط نرم‌افزار R نویسندگان این مقاله را قادر ساخت تا بتوانند به اطلاعات طبقه‌بندی شده‌ای از ویژگی‌های کیفی پپتیدهای ضدسرطان موجود گیاهی برسند. نتایج بررسی حاضر از جمله طول ۲۵ الی ۳۰ اسیدآمینه، فراوانی بالای سیستئین، سرین و گلیسین، قابلیت بالا در برهم‌کنش با سایر پروتئین‌ها و حضور حداقل ۳ بند دی‌سولفیدی، حاکی است که می‌توان از آن به عنوان مرحله امیدبخش و موثر تحقیقاتی با آینده‌ای روشن یاد کرد. به نظر میرسد پپتیدهای گیاهی به روش متفاوتی از پپتیدهای لیزکننده، سلول سرطانی را نابود می‌کنند. فراوانی

منابع

- 1- Andres E, Dimarcq J. 2004. Cationic antimicrobial peptides: update of clinical development. *Journal of internal medicine* 255:519-20
- 2- Bechara C, Sagan S. 2013. Cell-penetrating peptides: 20 years later, where do we stand? *FEBS letters* 587:1693-702
- 3- Brosnan JT, Brosnan ME, Bertolo RF, Brunton JA. 2007. Methionine: a metabolically unique amino acid. *Livestock Science* 112:2-7

- 4- Chu H-L, Yip B-S, Chen K-H, Yu H-Y, Chih Y-H, et al. 2015. Novel antimicrobial peptides with high anticancer activity and selectivity. *PLoS One* 10:e0126390
- 5- Damaghi M, Wojtkowiak JW, Gillies RJ. 2013. pH sensing and regulation in cancer. *Frontiers in physiology* 4:370
- 6- Felício MR, Silva ON, Gonçalves S, Santos NC, Franco OL. 2017. Peptides with dual antimicrobial and anticancer activities. *Frontiers in chemistry* 5:5
- 7- Fosgerau K, Hoffmann T. 2015. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug discovery today* 20:122-8
- 8- Fridlender M, Kapulnik Y, Koltai H. 2015. Plant derived substances with anti-cancer activity: from folklore to practice. *Frontiers in plant science* 6:799
- 9- Galdiero S, Gomes PA. 2017. Peptide-Based Drugs and Drug Delivery Systems. Multidisciplinary Digital Publishing Institute
- 10- Guzmán-Rodríguez JJ, Ochoa-Zarzosa A, López-Gómez R, López-Meza JE. 2015. Plant antimicrobial peptides as potential anticancer agents. *BioMed research international* 2015
- 11- Hong RW, Shchepetov M, Weiser JN, Axelsen PH. 2003. Transcriptional profile of the *Escherichia coli* response to the antimicrobial insect peptide cecropin A. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 47:1-6
- 12- Hu C, Chen X, Zhao W, Chen Y, Huang Y. 2016. Design and modification of anticancer peptides. *Drug Des* 5:2169-0138.1000138
- 13- Iqbal J, Abbasi BA, Mahmood T, Kanwal S, Ali B, Khalil AT. 2016. Plant-derived anticancer agents: A green anticancer approach. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*
- 14- Lau JL, Dunn MK. 2018. Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorganic & medicinal chemistry* 26:2700-7
- 15- Li F-M, Wang X-Q. 2016. Identifying anticancer peptides by using improved hybrid compositions. *Scientific reports* 6:33910
- 16- Ma X, Wu C, Wang W, Li X. 2006. Peptides from plants: a new source for antitumor drug research. *Asian Journal of Traditional Medicines* 1:85-90
- 17- Makovitzki A, Fink A, Shai Y. 2009. Suppression of human solid tumor growth in mice by intratumor and systemic inoculation of histidine-rich and pH-dependent host defense-like lytic peptides. *Cancer research* 69:3458-63
- 18- Marqus S, Pirogova E, Piva TJ. 2017. Evaluation of the use of therapeutic peptides for cancer treatment. *Journal of biomedical science* 24:21
- 19- Mir Mohammadrezaei F. 2015. The Role of chk2 in Response to DNA Damage in Cancer Cells. *Journal of Genetic Resources* 1:31-4
- 20- O'Brien-Simpson NM, Hoffmann R, Chia C, Wade JD. 2018. Antimicrobial and Anticancer Peptides. *Frontiers in Chemistry* 6:13
- 21- Roudi R, Syn NL, Roudbary M. 2017. Antimicrobial peptides as biologic and immunotherapeutic agents against cancer: A comprehensive overview. *Frontiers in immunology* 8:1320
- 22- Shandiz S, Ataollah S, Salehzadeh A, Ahmadzadeh M, Khalatbari K. 2017. Evaluation of cytotoxicity activity and NM23 gene expression in T47D breast cancer cell line treated with glycyrrhiza glabra extract. *Journal of Genetic Resources* 3:47-53
- 23- Shoombuatong W, Schaduanrat N, Nantasenamat C. 2018. Unraveling the bioactivity of anticancer peptides as deduced from machine learning. *EXCLI journal* 17:734
- 24- Studio R. 2012. RStudio: integrated development environment for R. *RStudio Inc, Boston, Massachusetts*:74
- 25- Teerasak E, Thongararm P, Roytrakul S, Meesuk L, Chumnanpuen P. 2016. Prediction of anticancer peptides against MCF-7 breast cancer cells from the peptidomes of *Achatina fulica* mucus fractions. *Computational and structural biotechnology journal* 14:49-57
- 26- Tu Z, Volk M, Shah K, Clerkin K, Liang JF. 2009. Constructing bioactive peptides with pH-dependent activities. *Peptides* 30:1523-8
- 27- Tu Z, Young A, Murphy C, Liang JF. 2009. The pH sensitivity of histidine-containing lytic peptides. *Journal of peptide science: an official publication of the European Peptide Society* 15:790-5
- 28- Tyagi A, Kapoor P, Kumar R, Chaudhary K, Gautam A, Raghava G. 2013. In silico models for designing and discovering novel anticancer peptides. *Scientific reports* 3:2984
- 29- Wang G, Li X, Wang Z. 2015. APD3: the antimicrobial peptide database as a tool for

research and education. *Nucleic acids research*
44:D1087-D93

interfacial activity model. *ACS chemical biology*
5:905-17

30- Wimley WC. 2010. Describing the mechanism
of antimicrobial peptide action with the

Statistical analysis of plant anticancer peptides using the R environment

Zarandi-Miandoab L. and Zade-hoseingoli E.

Dept. of Biology, Faculty of Basic Science, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, I.R. of Iran

Abstract

Despite significant advances in cancer treatment, interest in the design of new drugs has increased. Some plant peptides show a wide range of cytotoxic activity against cancer cells. The purpose of this study was to investigate the recognition of plant anti-cancer peptides and also to find the most important common features among them. In this regard, a list of the antimicrobial peptides and information about each peptide was extracted. Statistical analyzes were performed using R Studio software. The results showed 55 plant anticancer peptides were taxonomically belonging to the Malpighiales. Approximately length of 44% of peptides was in the range of 25 to 30 amino acids. Histidine and methionine had the lowest abundance among peptide amino acids. Cysteine, serine and glycine were the most abundant amino acids. 91% of peptides had less than 10 acidic amino acids and 71% peptides had less than 10 basic amino acids. A pure charge of 76% peptides was between 2 and -2. 64% of peptides had a Bowman index of less than 1. The low index indicates high hydrophobicity of these peptides and increases their chances for interaction with other proteins. Also, the most important three-dimensional structure of plant anti-cancer peptides was the presence of 3 disulfide bridges. Therefore, pharmaceutical manufacturers and drug designers can use these features extracted from advanced statistical analyzes to synthesize or discover new effective drugs with less side effects.

Key words: Plant anticancer peptides, Statistical analysis, R studio environment