

抗菌肽作用机制研究进展

李云香, 姚倩, 任玫, 杨帆, 邹敏, 张雨西, 林青*

(西北农林科技大学动物医学院, 陕西杨凌 712100)

摘要: 抗菌肽是由生物体产生的一种小分子阳离子型活性肽, 在先天性免疫中发挥着重要作用, 能够抵御细菌、真菌、病毒、寄生虫等病原体以及肿瘤细胞对生物体的侵害。抗菌肽通过在细胞膜形成孔洞, 使膜内物质流出而导致细胞死亡, 也能通过作用于细胞内的蛋白质、核酸来杀死细胞, 但对宿主细胞的毒性极低。近年来, 越来越多研究人员投身到抗菌肽作用机理、抗微生物活性和开发应用的研究领域。论文综述了抗菌肽的作用及其机制, 以及动物类抗菌肽的研究现状, 以期为抗菌肽的深入研究和应用提供参考。

关键词: 抗菌肽; 作用机制; 抗微生物活性

DOI: 10.16437/j.cnki.1007-5038.2019.09.019

中图分类号: S852.2

文献标识码: A

文章编号: 1007-5038(2019)09-0098-06

20世纪80年代, 瑞典科学家 Boman 将蜡样芽胞杆菌注射到惜古比天蚕 (*Hyalophora cecropia*) 蛹中, 经诱导后, 在惜古比天蚕蛹内分离到了一种小分子肽类, 并命名为天蚕素 (cecropins), 这是人类首次发现的抗菌肽 (antimicrobial peptide, AMP)。目前, 已在植物、昆虫、鱼类、鸟类、哺乳动物、真菌、细菌等体内发现了上千种抗菌肽。抗菌肽的分子质量较小, 一般由 20 个~60 个氨基酸残基组成, 结构复杂多样。有些抗菌肽形成线性 α 螺旋肽结构, 具有亲水性的-N 端和亲脂性的-C 端, 这种两亲性是抗菌肽与病原微生物细胞膜结合产生杀菌作用的结构基础, 有助于抗菌肽分子与膜双分子层结合并形成孔洞。线性 α 螺旋抗菌肽的-N 端富含精氨酸、赖氨酸等阳离子型氨基酸残基, 分子整体带正电荷, 有助于抗菌肽与带负电荷的细胞膜结合, 这类抗菌肽有蜂毒肽 (melittin)、蛙皮素 (cerulein) 及分离自牛中性粒细胞胞质颗粒的抗菌肽 indolicidin 等。有些抗菌肽会形成具有 β -折叠结构的环状肽, 并在分子内部形成二硫键, 如多黏菌素 B (polymyxin B)、螫肽素 (tachyplesin) 等。还有一些抗菌肽具有 β 发夹结构, 分子内也存在二硫键, 羊毛硫抗生素 (lantibiotics)、禽类 β 防御素 (avian β -defensin, AvBD) 是这类结构的典型代表。最后一类抗菌肽是无定型肽, 这类抗菌肽在游离的溶液中是没有特定结构的, 阳离子氨基酸和疏水氨基酸在空间上呈不连续排列, 当它们进入膜时, 会形成具有特定结构的分子。

1 抗菌肽的作用机制

1.1 对细胞膜的作用

目前, 对 α -螺旋肽的作用机制研究较多, 此种结构的抗菌肽通过分子的两亲性与脂质膜发生融合, 形成孔洞, 由于理化性质的不同, 成孔的方式各有不同, 但相互联系。目前主要有四种成孔模型假说。

(1)“地毯样”模型假说 抗菌肽分子在膜表面大量聚集, 形成类似地毯的状态。之后与细胞膜上的磷脂双分子层结合, 亲水一端朝向溶液, 疏水一端朝向磷脂双分子层, 当浓度达到一定阈值时, 抗菌肽分子渗透到膜的磷脂分子之间, 形成双层的亲水性抗菌肽分子壁。这种成孔方式要求达到一定的浓度阈值, 因此, 所需抗菌肽浓度较高。如从非洲爪蛙 (*Xenopus laevis*) 皮肤分泌物中分离得到的 α 螺旋抗菌肽甘氨酸-亮氨酸-酰胺肽 (peptide glycine-leucine-amide, PGLa), 从惜古比天蚕蛹中分离的 cecropins, 来自哺乳动物抗菌肽 cathelicidins 家族的 ovispirin。

(2)“环形”模型假说 抗菌肽分子与磷脂分子结合后, 诱导膜磷脂分子向内弯曲, 最终成孔。抗菌肽疏水区域始终与磷脂分子结合, 孔结构由抗菌肽分子与磷脂分子的疏水性头部集团一起构成, 两者共同控制成孔的大小。由于孔洞由抗菌肽与脂质分子共同构成, 因此即使微缩型的小分子肽也能通过这种途径形成孔洞。如分离自大黄蜂 (*Sespa xanthoptera*) 的抗菌肽 mastoparan、melittin。

收稿日期: 2018-11-28

作者简介: 李云香 (1997-), 榆林定边人, 本科生, 动物医学专业。* 通讯作者

(3)“桶形”模型假说 这种模型是指抗菌肽分子垂直插入细胞膜,疏水区域朝向膜内与磷脂分子结合,亲水区域朝向桶壁内侧,构成亲水性通道。理论上至少需要4条肽段才能形成一个桶形模型,随着抗菌肽分子数量的增多,形成的孔洞也会越来越大,内容物的渗出也会越来越严重。如丙甲菌素(al-amethicin)、两性霉素B(amphotericin B)。

(4)“聚集通道”模型假说 抗菌肽分子能竞争性地取代脂多糖与细菌表面的 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 结合,细菌细胞的稳定性因此被破坏。稳定性破坏后,抗菌肽会更进一步作用于细菌的外膜与内膜上的靶点,与膜上的脂质结合,形成一定结构,膜的稳定性也因此被破坏,膜发生溶解,形成孔洞。如短杆菌肽(gramicidins)、分离自北美蜚蠊(*Limulus polyphemus*)血细胞的抗菌肽 polyphemusin。

1.2 对细胞内物质的作用

抗菌肽分子进入细胞内后,会作用于核酸,影响DNA、RNA的合成和复制以及蛋白质的合成。同时能够作用于蛋白质分子,引起蛋白质结构发生变化,使许多胞内酶失去活性。还有一些抗菌肽能够进入线粒体内,影响线粒体内酶的活性,使物质代谢发生紊乱,最终导致细胞死亡。来自猪小肠中性粒细胞的一种富含脯氨酸、精氨酸的抗菌肽(proline-arginine-39, PR-39)能够作用于细胞内的酶,抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶复合物的组装,导致活性氧无法产生,细胞内的代谢无法进行,影响细胞的发育和分化^[1]。相关研究发现,由人的角质形成细胞合成的非溶血性抗菌肽(human β -defensin-3, HBD-3)能够抑制金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)的细胞壁合成,形成细胞壁穿孔现象^[2]。鱼类体内的抗菌肽 pardaxin 能够通过线粒体溶解效应抑制犬肛周腺腺瘤的活性^[3]。

2 各类动物抗菌肽的研究

2.1 哺乳动物抗菌肽

研究发现,哺乳动物的抗菌肽主要来源于中性粒细胞与上皮细胞,可分为 defensins、cathelicidins 两大类^[4]。defensins 类抗菌肽最早在鼠类多形核中性粒细胞的胞质中被发现,以分子内含有6个半胱氨酸和二硫键为特征。cathelicidins 类抗菌肽广泛存在于血液、皮肤、骨髓等组织中,最早是在骨髓细胞胞质中被发现的。

从猪的中性粒细胞中分离纯化得到的抗菌肽有 prophenin-1、prophenin-2、PR-39、protegrins 1 ~

5^[5]。抗菌肽具有攻击抗寄生虫的能力,对阴道毛滴虫(*Trichomonas vaginalis*)的作用近年来广受关注。一种来源于猪前列腺的抗菌肽 tritripticin 对阴道毛滴虫的生长发育有显著的抑制作用,它的合成物 tritripticin-NH₂ 可以致死体外的阴道毛滴虫^[6]。

Hernandez-Flores J L 等^[5]合成的加工肽 prophenin-2,能够有效减少阴道毛滴虫的完整率和生长,成为对抗阴道毛滴虫的协同物和替代物的有效候选者。prophenin-1 与 protegrins-2 仅第17位氨基酸不同,prophenin-1 的第17位氨基酸为苯丙氨酸,prophenin-2 为缬氨酸^[4]。研究发现,prophenin-1 在体外对大肠埃希菌(*Escherichia coli*)显示出高的生物抑制活性^[7]。

抗菌肽 PR-39 最初是在猪小肠细胞裂解物中发现的,后来研究发现,PR-39 主要在骨髓和淋巴组织中表达。PR-39 具有广谱抗菌活性,可以穿透细胞膜,阻碍核酸和蛋白质的合成,能有效抑制大肠埃希菌、枯草芽胞杆菌(*Bacillus subtilis*)、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)等,它在体内的抗菌活性也已经得到证实^[8]。此外,PR-39 还能够作为趋化因子诱导炎症过程中细胞因子和白细胞向炎症部位迁移,但其机制尚不明确。PR-39 的抗凋亡作用也已经得到证实。研究发现,PR-39 可以通过分别激活血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor-basic, FGF-2)依赖性途径抑制肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)介导的滋养细胞凋亡^[8]。

已发现的牛抗菌肽至少有38种^[4]。从牛的中性粒细胞胞质中分离到的抗菌肽 indolicidin,是目前已知最小的天然线性肽,仅由6种氨基酸组成,其中色氨酸和脯氨酸含量高,分别为39%和23%^[9]。研究表明,它能够对抗革兰阴性菌、革兰阳性菌、真菌和原生生物。除了具有广谱的抗菌活性,发现 indolicidin 具有抵抗人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)和隐孢子虫(*Cryptosporidium*)等活性。

牛源抗菌肽乳铁素是将牛乳铁蛋白(lactoferrin)用胃蛋白酶水解后分离得到的,通过对乳铁素(lactoferricin)的结构分析发现,其二级结构主要由 α -螺旋和无规则卷曲构成^[10]。乳铁素具有广谱的抗菌活性和免疫调节作用,有研究者提出,在婴幼儿配方奶粉中可考虑添加一定浓度的牛乳源抗菌肽乳铁素,能提高婴儿对病原微生物的抵抗力,降低感染性疾病的发生率^[11]。

2.2 禽类动物抗菌肽

禽类动物的抗菌肽以 β -防御素(β -defensin)为代表, β -防御素是一种小分子的阳离子型抗菌肽,其主要特征是分子内形成由6个半胱氨酸组成的3对二硫键。 β -defensin在禽类体内分布广泛,在骨髓、法氏囊、肝脏、肺脏、皮肤、呼吸道等组织中均有表达,是禽类抵御病原微生物入侵的主要武器。

1994年,Evans E W等^[12]从禽类嗜中性粒细胞中纯化出5种抗菌肽,分别是鸡嗜中性肽 CHP1 和 CHP2,火鸡嗜中性肽 THP1、THP2 和 THP3。这5种抗菌肽均属于阳离子抗菌肽,富含半胱氨酸、精氨酸和赖氨酸。其中,抗菌肽 THP2 和 THP3 彼此同源,但与其他三者不同源,并且具有独特的半胱氨酸基序。抗菌肽 CHP1、CHP2、THP1 在体外可以杀死大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌。1995年,Evans E W等^[13]再次研究发现,在浓度为16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,CHP1、CHP2、THP1 和 THP3 等4种禽类抗菌肽能使白色念珠菌(*Monilia albican*)、沙门菌(*Salmonella*)和空肠弯曲杆菌(*Campylobacter jejuni*)的存活率均降低90%以上。

鸡的禽类 β -防御素-8(avian β -defensin-8, AvBD-8)具有抵抗大肠埃希菌、产单核细胞李氏杆菌(*Listeria monocytogenes*)、鼠伤寒沙门菌、酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)等微生物的活性,Higgs R等^[14]通过对 AvBD-8 氨基酸序列特定氨基酸的修饰,改变了 AvBD-8 的所带电荷总量,形成4种肽,分别是正电荷量增加的 AvBD8ps⁺ 和 AvBD8ns⁺,与正电荷量减少的 AvBD8ps⁻ 和 AvBD8ns⁻。通过对氨基酸序列的修饰,增加其正电荷量可以改善相对无活性肽的抗微生物活性。

Yang M等^[15]对 AvBD-12 和 AvBD-6 的结构和功能进行分析,总结了电荷和二硫键对其功能的影响。研究发现,AvBD-6 和 AvBD-12 对大肠埃希菌、鼠伤寒沙门菌、金黄色葡萄球菌表现出很强的抗微生物活性。

鸡的内源性抗菌肽 LEAP-2 是鸡的肝脏中存在的阳离子型抗菌肽,由76个氨基酸残基组成,包含20种基本氨基酸,其二级结构包括 α -螺旋、 β -发夹和无规则卷曲^[16]。许冬梅等^[17]从鸡的肝脏中提取 mRNA,通过 PCR 扩增到 LEAP-2 目的基因,成功表达后进行了 LEAP-2 抑菌试验。结果表明,LEAP-2 对16株分离致病菌有抑制作用,对4株实验室保存菌株的抑菌圈均在6 mm左右。

2.3 两栖类动物抗菌肽

两栖类动物生活在潮湿的环境中,皮肤裸露并

协助执行呼吸功能,容易接触到环境中的病原微生物。但是其体内的淋巴系统不发达,淋巴细胞数量少,抵御病原微生物的特异性能力差,因此主要依靠其体表分泌的肽类物质通过非特异性途径来抵御病原微生物的侵害,其中的主力军就是抗菌肽。至今为止,在两栖动物体表分泌物中分离得到的抗菌肽已达1400多种^[18]。

两栖类动物的抗菌肽主要分为含 α 螺旋线性肽、含 β -折叠的环形肽和只含有10个~13个氨基酸的多肽^[19]。

来源于中国大蹼铃蟾(*Large webbed bombina*)的 Maximin-3 具有广谱的抗菌活性,当浓度达到1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,就可以完全抑制大肠埃希菌、巨大芽孢杆菌(*Bacillus megaterium*)以及痢疾杆菌(*Shigella dysenteriae*)的生长,当浓度达到15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时对白色念珠菌显示出抗真菌活性。除此之外,Maximin-3 在低浓度时就可以对肿瘤细胞选择性杀伤作用,对正常机体细胞无作用^[20]。来源于日本貂蛙(*Rana brevipoda porsa*)的 Brevinin 对其生存环境的多种细菌和真菌有抑菌活性,还能够使单纯疱疹病毒(Herpes simplex virus)失去活性^[19]。还有研究发现,来源于两栖动物的抗菌肽能够抑制 HIV 对 T 细胞的感染,试验中鉴定了 caerin1.1、caerin1.9、maculatin1.1 等3种抗菌肽具有抑制 HIV 感染 T 细胞的能力^[21]。

2.4 鱼类动物抗菌肽

研究表明,鱼类抗菌肽是鱼类天然防御系统的重要一员,其分子质量较小,结构复杂多样,从氨基酸种类来看,含有较多的精氨酸、赖氨酸和疏水氨基酸。对鱼类抗菌肽目前研究较少,已经确定的约有90种,分为5类,分别是 β -防御素、cathelicidins、piscidins、hepcidins、histone-derived peptides。

鱼类的 β -defensin 接近于哺乳动物的 β -defensin,最早是在斑马鱼(*Barchydanio rerio*)、河鲀(*Tetraodontidae*)体内发现的^[22]。 β -防御素主要存在于鱼类的黏膜组织和免疫器官中,如肠、腮、肾、脾、皮肤和肝脏。近年来,有研究发现,在鱼类的垂体、睾丸和膀胱中检测到 β -defensin,在鱼类的早期胚胎中也发现有较高水平的 β -defensin 存在^[23]。鱼类的 β -defensin 对革兰阴性菌、革兰阳性菌、真菌、病毒均有抑制活性^[24]。来自大西洋鲷鱼(*Sparus aurata*)的 β -防御素对枯草芽孢杆菌显示出很强的抑制作用^[25]。鱼类的 β -defensin 可以抵抗鱼类的特异性病毒,如新加坡石斑鱼虹彩病毒(Singapore grouper iridovirus, SGIV)、病毒性神经坏死病毒

(Viral nerve necrosis virus, VNNV)、出血性败血症病毒(Hemorrhagic sepsis virus, HSV)^[24]。除了抗微生物活性以外,鱼类的 β -defensin 还被证明有免疫调节功能,来自大西洋鲑鱼(*Gadus morhua*)的 β -defensin 能够刺激吞噬细胞的抗菌活性^[23]。来自大西洋鲑鱼的 β -defensin 表现出趋化活性,显示出吸引头肾白细胞的能力^[25]。

鱼类的 cathelicidins 类抗菌肽首次发现于大西洋盲鳗(*Myxine glutinosa*)的肠组织中^[26]。近年来的研究发现,鱼类的 cathelicidins 结构存在多样性,有的呈线性结构,有的分子内含有二硫键,其生物活性也存在一些差异性。

Piscidins 是鱼类特有的抗菌肽,但与许多线性抗菌肽存在同源性。主要存在于鱼类的腮、皮肤和肠道,在肾和脾内也有表达,是一类小分子的线性 α -螺旋肽,具有广谱抗菌活性,对假单胞菌、链球菌、芽孢杆菌有显著抗菌活性^[24]。也有研究证明, piscidins 可以抗寄生虫、抗病毒、抗肿瘤。piscidins 也被证明有免疫调节作用,能够促进相关基因的表达。

抗菌肽 chrysopsin-3 是 piscidins 的一员,它能够抑杀芽孢状态的炭疽杆菌(*Bacillus anthracis*),在芽孢进行萌发的过程中体现出更显著的杀灭效果^[27]。

鱼类的 hepcidins 是一种诱导型抗菌肽,在机体受到细菌攻击后可出现高表达。2002年,首次在白鲈与条纹鲈鱼的杂交条纹鲈鱼的腮中分离出鱼类的 hepcidins,随后发现在肝脏中也有高表达^[28]。与其他动物的 hepcidins 相同,鱼类的 hepcidins 具有 β -发夹结构,分子内还有二硫键。hepcidins 可以在细菌、病毒、肿瘤细胞等的诱导下高表达。hepcidins 还显示出影响癌细胞活性的能力,如罗非鱼(*Oreochromis mossambicus*)的 hepcidins TH2-3 对人的纤维肉瘤细胞显示出强大的抗肿瘤活性^[29]。研究发现,hepcidins TH1-5 不仅具有抗肿瘤活性,还能够调节免疫相关基因的表达^[30]。

目前,已经在多种鱼类中鉴定出鱼类的 histone-derived peptides,且在鱼类的腮、皮肤和肠道中广泛存在,这些多肽针对鱼类和人类的多种病原体表现出相应的抗微生物活性。

2.5 昆虫类抗菌肽

昆虫类抗菌肽是昆虫受到外界的不良刺激后,由其免疫系统产生的一种具有广泛微生物活性的小分子肽。到目前为止,在昆虫体内发现的抗菌肽约有 200 多种,可以分为线型双亲 α -螺旋抗菌肽、分子内形成二硫键的抗菌肽、富含脯氨酸的抗菌肽、富含

甘氨酸的抗菌肽^[31]。

线型双亲 α -螺旋抗菌肽由 29 个~42 个氨基酸组成,分子内不含半胱氨酸,形成二硫键,总体呈线型,cecropins 是此类抗菌肽的主要代表。目前,在鳞翅目、双翅目和鞘翅目昆虫体内已相继发现 20 多种此类抗菌肽,如:刻克罗普斯蚕(*Hyalophora cecropia*)的 CecropinA-E,美国白蛾(*Hyphantria cunea*)的 CecropinA,柑橘凤蝶幼虫(*Papilio xuthus*)的 Papiliocin^[32]。此类抗菌肽对革兰阴性菌和革兰阳性菌有抑制作用,也有研究发现,天蚕素及其类似肽对引起人类和植物病变的霉菌有抑制作用。

分子内形成二硫键的的抗菌肽一般由 34 个~51 个氨基酸组成,富含半胱氨酸,在分子内形成二硫键。以昆虫防御素为代表,昆虫防御素首次被发现于肉蝇体内,目前已相继在鳞翅目、双翅目和鞘翅目昆虫体内发现 30 余种昆虫防御肽,如黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)的 drosomycin 和 defensin、白蚁(*Pseudacanthotermes spiniger*)的 terminin、无翅红蜻(*Pyrhocoris apterus*)的 defensin 等^[32]。此类抗菌肽对革兰阳性菌、革兰阴性菌和真菌都有抑菌效果,对革兰阳性菌效果较显著。

富含脯氨酸的抗菌肽一般由 14 个~39 个氨基酸组成,呈线性。目前已从鳞翅目、半翅目、膜翅目、双翅目昆虫体内分离得到 13 种此种抗菌肽,如眉纹天蚕蛾(*Samiacynthia*)的 Leboicin、家蚕(*Bombyx mori*)的 Leboicins、熊蜂(*Bombus pascuorum*)的 Apidaecin 和 Abaecin^[32]。依据氨基酸数目的多少,将此类抗菌肽分为长链抗菌肽和短链抗菌肽。研究发现,短链抗菌肽对肠杆菌科的革兰阴性菌有显著的杀伤作用,但对革兰阳性菌几乎无效。而长链抗菌肽抑菌作用比较广泛,对革兰阴性菌、革兰阳性菌和丝状真菌均有抑菌效果。

富含甘氨酸的抗菌肽分子质量一般为 9 ku~30 ku,已在鳞翅目、双翅目、鞘翅目、膜翅目和半翅目等多种昆虫的体内发现 10 余种此类抗菌肽,如:惜古比天蚕的 attacins、*Hyalophora moths* 的 gloverins 和麻蝇(*Sarcophaga peregrina*)的 sarcotoxin 等^[32]。此类抗菌肽抗菌活性较低,大多数只对革兰阴性菌有抑制作用,少数对革兰阳性菌和真菌有抑制作用。

3 展望

基于其自身广泛的抗微生物活性,抗菌肽受到越来越多科研人员的青睐。在医药行业中,抗菌肽取代抗生素已逐渐成为可能,相较于抗生素,抗菌肽不会使细菌产生耐药性,抗菌肽在杀死肿瘤细胞的同

时对机体正常细胞不产生毒性,对机体自身无伤害,因此,抗菌肽在抗癌药物的开发方面具有很大潜力。此外,抗菌肽已被证明可以抵抗艾滋病病毒,诱导血管生成,促进伤口修复。在养殖领域,抗菌肽作为饲料添加剂,能够改善动物肠道的微生物菌群结构,抑制病原微生物繁殖,提高动物生产性能。在食品领域,抗菌肽可以作为食品的防腐剂和增效剂,同时,为功能性食品的开发提供了新途径。但是要将抗菌肽真正地应用到临床治疗与生产实践中来,还有以下几个问题需要解决:①天然抗菌肽含量低,提取难,无法满足市场应用的需求量。化学合成的抗菌肽,其二级结构与天然抗菌肽的二级结构存在差异,无法保留其完整活性,而且,目前化学合成抗菌肽的技术还不够成熟;②抗菌肽的作用机理、体内作用效果和药物代谢规律尚不明确,需要进一步的探究;③抗菌肽的安全性还有待考量;④与传统的抗生素相比,抗菌肽的抗菌活性还不够理想。相信随着研究的不断深入与技术的不断进步,一定能够克服难关,解决问题,让抗菌肽一步步成为造福人类的宝藏。

参考文献:

- [1] 单安山,田昊天,邵长轩,等. 抗菌肽抗细菌机理研究进展[J]. 东北农业大学学报,2018,49(3):84-94.
- [2] Jürgen Harder, Bartels J, Christophers E, et al. Isolation and characterization of human δ -defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic[J]. J Biol Chem, 2001, 276(8): 5707-5713.
- [3] 冯群,夏婧. 基于细胞凋亡信号通路的抗菌肽抗肿瘤机制的研究进展[J]. 广东医学, 2018, 39(03): 466-469.
- [4] 苏华锋,雷战,郭中坤,等. 哺乳动物抗菌肽的研究进展[J]. 山东畜牧兽医, 2016, 37(02): 56-58.
- [5] Hernandez-Flores J L, Rodriguez M C, Gastelum Arellanez A, et al. Effect of recombinant prophenin 2 on the integrity and viability of *Trichomonas vaginalis* [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 430436.
- [6] Infante V V, Miranda-Olvera A D, De Leon-Rodriguez L M, et al. Effect of the antimicrobial peptide tritripticin on the *in vitro* viability and growth of *Trichomonas vaginalis* [J]. Curr Microbiol, 2011, 62(1): 301-306.
- [7] Harwig S S L, Kokryakov V N, Swiderek K M, et al. Prophe-nin-1, an exceptionally proline-rich antimicrobial peptide from porcine leukocytes [J]. Febs Lett, 1995, 362(1): 65-69.
- [8] Holani R, Shah C, Haji Q, et al. Proline-arginine rich (PR-39) cathelicidin: Structure, expression and functional implication in intestinal health [J]. Comp Immunol Microb, 2016, 49: 95-101.
- [9] Falla R J, Hancock R D, Karunaratne D. Mode of action of the antimicrobial peptide indolicidin [J]. J Biol Chem, 1996, 271(32): 19298-19303.
- [10] 杭柏林,张炜,李杰,等. 牛源抗菌肽乳铁素的生物信息学分析[J]. 河南科技学院学报:自然科学版, 2018, 46(4): 40-44, 49.
- [11] 梁曹雯,曹庸. 牛乳源生物活性肽研究与应用进展[J]. 食品安全导刊, 2018(23): 75-77.
- [12] Evans E W, Beach G G, Wunderlich J, et al. Isolation of anti-microbial peptides from avian heterophils [J]. J Leukocyte Biol, 1994, 56(5): 661-665.
- [13] Evans E W, Beach F G, Moore K M, et al. Antimicrobial activity of chicken and turkey heterophil peptides CHP1, CHP2, THP1, and THP3 [J]. Vet Microbiol, 1995, 47(3-4): 295-303.
- [14] Higgs R, Lynn D J, Cahalane S, et al. Modification of chicken avian β -defensin-8 at positively selected amino acid sites enhances specific antimicrobial activity [J]. Immunogenetics, 2007, 59(7): 573-580.
- [15] Yang M, Zhang C Y, Zhang X H, et al. Structure-function analysis of Avian β -defensin-6 and β -defensin-12: role of charge and disulfide bridges [J]. BMC Microbiol, 2016, 16(1): 210.
- [16] 杭柏林,徐军,胡建和. 鸡内源性抗菌肽 LEAP-2 的生物信息学分析[J]. 江苏农业科学, 2018, 46(6): 46-50.
- [17] 许冬梅,武晋孝,田文霞,等. 鸡 II 型抗菌肽 LEAP-2 的原核表达及抑菌研究[J]. 山西农业科学, 2017, 45(12): 1998-2000.
- [18] 陈雯,叶书培,李秋燕,等. 两栖类动物抗菌肽对病原微生物作用研究进展[J]. 广东农业科学, 2012, 39(16): 175-178.
- [19] 肖冰,和七一,张康,等. 两栖类动物皮肤分泌抗菌肽的研究进展[J]. 重庆师范大学学报:自然科学版, 2012, 29(2): 24-29.
- [20] 王爱丽. 两栖类动物抗菌肽活性研究[J]. 生物技术世界, 2012, 10(7): 15-16.
- [21] Vancompernelle S E, Taylor R J, Oswald-Richter K, et al. Antimicrobial peptides from amphibian skin potently inhibit human immunodeficiency virus infection and transfer of virus from dendritic cells to T cells [J]. J Virol, 2005, 79(18): 11598-11606.
- [22] Zou J, Mercier C, Koussounadis A, et al. Discovery of multiple beta-defensin like homologues in teleost fish [J]. Mol Immunol, 2007, 44(4): 638-647.
- [23] Ruangsri J, Kitani Y, Kiron V, et al. A novel beta-defensin antimicrobial peptide in atlantic cod with stimulatory effect on phagocytic activity [J]. PLoS One, 2013, 8(4): e62302.
- [24] Massosilva J A, Diamond G. Antimicrobial peptides from fish [J]. J Labelled Compd Rad, 2014, 7(3): 265-310.
- [25] Cuesta A, Meseguer J, Esteban M Á. Molecular and functional characterization of the gilthead seabream β -defensin demonstrate its chemotactic and antimicrobial activity [J]. Mol Immunol, 2011, 48(12): 1432-1438.
- [26] Uzzell T, Stolzenberg E D, Shinnar A E, et al. Hagfish intestinal antimicrobial peptides are ancient cathelicidins [J]. Peptides, 2003, 24(11): 1655-1667.
- [27] Pinzónarango P A, Nagarajan R, Camesano T A. Interactions of antimicrobial peptide chrysopsin-3 with bacillus anthracis in sporulated, germinated, and vegetative states [J]. J Phys Chem B, 2013, 117(21): 6364-6372.

党参多糖对动物免疫调节作用研究进展

郜艳雪, 时 坤, 李健明, 孙志博, 栾美慧, 徐 宁, 宫庆龙, 刘 艺, 冷 雪*, 杜 锐*

(吉林农业大学中药材学院, 吉林长春 130118)

摘 要:党参是我国传统中药材, 主要成分有多糖、内酯、三萜、生物碱、甾醇和党参苷等。相关药理学研究表明, 党参具有免疫调节、健脾、抗癌、补中益气 and 益肺等功效。党参所含的多糖与其他药用植物多糖相同, 均具有降血糖, 免疫调节等作用。论文就党参多糖对免疫器官、免疫细胞、免疫分子及分子修饰等方面的免疫调节功能进行综述, 为党参多糖在动物免疫调节方面的应用提供参考。

关键词:党参多糖; 免疫器官; 免疫细胞; 免疫分子; 分子修饰; 免疫调节

DOI: 10.16437/j.cnki.1007-5038.2019.09.020

中图分类号: S853.72

文献标识码: A

文章编号: 1007-5038(2019)09-0103-04

党参入药部位为桔梗科植物党参(*Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf.)、川党参(*C. tangshen* Oliv.)或素花党参(*C. pilosula* var. *modesta* (Nannf.) L. T. Shen)的干燥根。党参在动物临床中被广泛应用, 常被用于治疗动物体倦无力、少食气虚等。

主要分布在东亚、东南亚和中亚地区, 自古以来, 一直被用作传统中药。同时关于党参化学成分的研究也不断加深, 已经分离得到多种化学成分, 包括有机酸及其糖苷、聚乙炔、多烯及其糖苷、氨基酸、类黄酮及其糖苷、木脂素及其糖苷、香豆素、糖类和

收稿日期: 2018-09-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(31372436); 吉林省科技厅科技支撑计划项目(20190304004YY); 国家重点研发计划(2018YFC1706600)

作者简介: 郜艳雪(1994—), 女, 吉林松原人, 硕士研究生, 主要从事生药学研究。*通讯作者

- [28] Shike H, Lauth X, Westerman M E, et al. Bass hepcidin is a novel antimicrobial peptide induced by bacterial challenge[J]. Eur J Biochem, 2002, 269(8): 2232-2237.
- [29] Chen J Y, Lin W J, Lin T L. A fish antimicrobial peptide, tilapia hepcidin TH2-3, shows potent antitumor activity against human fibrosarcoma cells[J]. Peptides, 2009, 30(9): 1636-1642.
- [30] Chang W T, Pan C Y, Rajanbabu V, et al. Tilapia (*Oreochromis*

- mis mossambicus*) antimicrobial peptide, hepcidin 1-5, shows antitumor activity in cancer cells[J]. Peptides, 2011, 32(2): 342-352.
- [31] 王义鹏, 赖 仞. 昆虫抗菌肽结构、性质和基因调控[J]. 动物学研究, 2010, 31(1): 27-34.
- [32] 王 龙, 冯 群, 高嘉敏, 等. 昆虫抗菌肽分类及在医学中应用[J]. 环境昆虫学报, 2017, 39(6): 1387-1396.

Progress on Action Mechanisms of Antimicrobial Peptides

LI Yun-xiang, YAO Qian, REN Mei, YANG Fan, ZOU Min, ZHANG Yu-xi, LIN Qing
(College of Veterinary Medicine, Northwest A&F University, Yangling, Shaanxi, 712100, China)

Abstract: Antimicrobial peptide, a small cationic active peptide produced by organisms, plays an important effect in innate immunity, which is able to help organisms resist the infections from bacteria, fungi, virus, parasites and cancer cells. Antimicrobial peptide can kill cells by forming holes on cell membrane and making the material in cells outflow, and by effecting on the protein and the nucleic acid in cells, but it plays a little damage to host cells. In recent years, more and more researchers have devoted themselves to the research of the mechanism, anti-microbial activity, development and application of antimicrobial peptides. The biological action, the mechanism and the research status of antimicrobial peptides is reported in this paper to provide reference for research and application of antimicrobial peptides.

Key words: antimicrobial peptide; mechanism of action; anti-microbial activity