

动物源 抗菌肽



胡建和 杭柏林 徐彦召 孙亚伟 主编



科学出版社

动物源抗菌肽

胡建和 杭柏林 徐彦召 孙亚伟 主编



科学出版社

北京

内 容 简 介

本书主要介绍了抗菌肽的基本理论和多种不同动物源抗菌肽。全书内容主要包括总论和各论两大部分。总论部分主要包括抗菌肽概述、抗菌肽的作用机制、抗菌肽的研究方法；各论部分主要包括猪、牛、羊、禽类、蚕、蜂、水产动物、两栖动物等动物源的抗菌肽。

本书可作为国内动物科学专业、动物医学专业、生命科学专业、动物学专业、食品科学专业等相关专业的大专院校和科研院所的学生与教师的学习材料；同时对饲料企业、兽药企业、食品添加剂企业等相关单位的项目研发人员来说也是一本有益的案头书。

图书在版编目(CIP)数据

动物源抗菌肽 / 胡建和等主编. —北京: 科学出版社, 2015.2

ISBN 978-7-03-043367-1

I. ①动… II. ①胡… III. ①肽抗生素—研究 IV. ①Q516

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第030377号

责任编辑: 李秀伟 岳漫宇 / 责任校对: 彭 涛
责任印制: 徐晓晨 / 封面设计: 北京图阅盛世文化传媒有限公司

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京京华虎彩印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2015年2月第 一 版 开本: 720 × 1000 1/16

2015年2月第一次印刷 印张: 9 5/8

字数: 178 000

定价: 68.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

本书为国家自然科学基金(31372469)、河南省科技创新杰出青年基金(104100510024)、河南科技学院 2012 年度重大培育项目(2012ZD06)资助项目。

《动物源抗菌肽》编写人员

主 编：胡建和 杭柏林 徐彦召 孙亚伟

副主编：王 兰 王 青 李 杰

编 委：（以姓氏笔画为序）

王 兰 王 青 王秋霞 刘兴友

齐永华 孙亚伟 李 杰 杨雪峰

张庆华 杭柏林 尚田田 郑玉姝

赵志雨 胡建和 徐彦召 董永军

魏晓晓

前 言

人类的进化史也是人类与病原微生物进行斗争的历史。在这个战斗中，人类利用自己的聪明才智维护着人类的健康。约公元前 3000 年，人们就已经会使用某些食用真菌[如桦剥管菌(*Piptoporus betulinus*)]来治疗毛首鞭型线虫和结核分枝杆菌的感染。1928 年，弗莱明发现了青霉素，并基于这个伟大发现而获得了 1945 年诺贝尔生理学或医学奖。此后，其他多种类型的抗生素也被相继发现。抗生素的广泛应用使得许多既往难以治愈的传染性疾病得到了有效的控制。在当今社会，绝大多数抗生素及化学合成药仍被广泛使用，在人类与病原微生物的斗争中发挥着巨大作用。

随着时代的变迁、病原微生物的不断进化、生态环境的改变及抗生素的非正常使用，虽然世界科学技术在不断进步，但是在人类与病原微生物的斗争中，病原微生物似乎占据了上风，因为其变得越来越多样、越来越难被驯服，如细菌耐药谱的不断变化和一些超级耐药细菌的出现，使得人类在治疗这些病原引起的疾病时变得束手无策。如今，曾经较为有效的药物达菲在治疗某些变异流感病毒(如高致病性禽流感病毒 H7N9 亚型)引起的疾病时却毫无效果，曾经较为有用的一些猪蓝耳病疫苗也无法预防新基因型的猪蓝耳病病毒感染。同时，还有很多的病原微生物如人类免疫缺陷病毒(HIV)和禽白血病毒(ALV)仍在肆无忌惮地危害着人类和禽类的生命，但却没有很好的药物和(或)疫苗用于治疗或预防。

问题提出之后，总有解决的方法。人们在比较了众多的抗病原微生物的制剂和(或)天然物质后发现抗菌肽具有很多的优越性，同时认为抗菌肽是未来抗病原微生物的主要理想药剂。抗菌肽(antimicrobial peptide, AMP)存在于多种生物体内，是宿主免疫防御系统的一个重要组成部分。它具有耐酸碱、对热稳定、广谱抗菌、抗病毒甚至抗肿瘤等特点。而且，在使用抗菌肽作为药物进行抗感染治疗时，病原基本上很少产生针对抗菌肽的耐药性。随着研究的不断深入，抗菌肽的研究数据不断积累，抗菌肽研究逐渐从幼稚走向成熟，为防治人类和动物疾病带来新的革命。基于抗菌肽研究具有理论意义和巨大的应用价值，我们深信抗菌肽将在人类和动物疾病防治领域占据重要地位，因为能产生良好的社会效益和生态效益，以及巨大的经济效益。关于抗菌肽的相关研究成果将给生物医药领域带来一场“绿色革命”。

动物(包括陆生动物和水生动物)物种资源非常丰富。据此有理由相信，动物体内分布的抗菌肽在种类上亦是相当丰富的。到目前为止，各国科学家已经在不

同的动物体内发现了 2000 多种抗菌肽(并且还在不断增加),而且一些抗菌肽已经在生产实践中得到了应用,并取得了不错的成绩。因此,我们广泛搜集了国内外的期刊论文、书籍、专利和网站数据库后对动物源抗菌肽的知识进行了梳理、概括、总结和提高,汇总成本书的内容。本书的主要内容包括总论部分和各论部分。总论部分主要讲述了抗菌肽的研究历史、作用机制和研究方法。各论部分主要讲述不同动物源的抗菌肽的一些生物学特性及其在生产实践中的应用。本书内容全面,理论联系实际,是一本有实际应用价值的书籍。本书既可以作为生命科学和医药学研究人员的参考书,也可以作为广大动物养殖高层人员的案头书,同时也可以作为大专院校相关专业的教学用书。我们深信,本书的出版为丰富我国抗感染药物的理论、推广抗菌肽知识、提高人类和动物的健康水平尽一份绵薄之力。

在本书中,有些抗菌肽名称是用英文表示的,主要是因为有的还没有中文名称,有的虽然已有中文名称,但是将其翻译为中文的时候总觉得不够贴近英文原有的意思,仍然保留英文用法。在本书的编写过程中,我们参考了大量的文献,在此,本书的全体编写人员向文献的作者和版权持有者致以最衷心的感谢。同时,由于编写人员的水平有限,加之新方法和新技术的不断产生,新观念和新思路的不断涌现,书中难免存在一些遗漏和不妥之处,我们恳请有关专家和广大读者批评指正,在此,我们向您致以诚挚的谢意。

编 者

2014 年 10 月

目 录

前言

第一章 抗菌肽概述	1
第一节 抗菌肽的研究简史	1
第二节 抗菌肽的分类	3
第三节 抗菌肽的理化性质	9
第四节 抗菌肽的结构特征	9
参考文献	11
第二章 抗菌肽的作用机制	12
第一节 抗菌肽的抗菌作用机制	12
第二节 抗菌肽的抗病毒作用机制	16
第三节 抗菌肽的抗寄生虫作用机制	17
第四节 抗菌肽的抗肿瘤和抗癌作用机制	18
第五节 抗菌肽的免疫调节作用机制	19
第六节 影响抗菌肽作用的因素	20
第七节 抗菌肽作用机制与抗生素的差异	24
第八节 抗菌肽的耐药性	25
参考文献	26
第三章 抗菌肽的研究方法	28
第一节 抗菌肽的人工提取	28
第二节 抗菌肽的人工合成	30
第三节 基因工程抗菌肽的研究方法	32
第四节 转抗菌肽基因生物	38
第五节 抗菌肽的人工改造与设计	40
第六节 抗菌肽活性检测方法	42
第六节 抗菌肽数据库简介	45
参考文献	47
第四章 猪源抗菌肽	50
第一节 猪源抗菌肽的类型	50
第二节 猪源抗菌肽的抗菌活性	53
第三节 猪源抗菌肽的制备	55

第四节 猪源抗菌肽的应用	55
参考文献	57
第五章 牛源抗菌肽	59
第一节 牛源抗菌肽的类型	59
第二节 牛源抗菌肽的基因工程简介	63
第三节 牛源抗菌肽转基因生物简介	64
参考文献	65
第六章 羊源抗菌肽	67
第一节 羊源抗菌肽的类型	67
第二节 羊源抗菌肽的基因工程简介	70
第三节 羊源抗菌肽的应用	70
参考文献	71
第七章 禽源抗菌肽	73
第一节 禽源抗菌肽概述	73
第二节 鸡源抗菌肽	76
第三节 鸭源抗菌肽	80
第四节 鹅源抗菌肽	83
第五节 鸵鸟源抗菌肽	85
第六节 鹌鹑源抗菌肽	86
第七节 鸽源抗菌肽	87
第八节 企鹅源抗菌肽	87
参考文献	87
第八章 蚕源抗菌肽	90
第一节 蚕源抗菌肽的分类	90
第二节 蚕源抗菌肽的基因工程简介	94
第三节 蚕源抗菌肽的临床应用	95
参考文献	98
第九章 蜜蜂源抗菌肽	101
第一节 蜜蜂源抗菌肽	101
第二节 蜜蜂源抗菌肽的进化	102
参考文献	103
第十章 水产动物源抗菌肽	104
第一节 水产动物源抗菌肽的来源与结构	104
第二节 鱼类抗菌肽	105
第三节 水生甲壳动物源抗菌肽	107

第四节 水生软体动物源抗菌肽	111
第五节 水产动物源抗菌肽的基因工程简介	113
参考文献	114
第十一章 两栖动物源抗菌肽	117
第一节 两栖动物源抗菌肽的分类	117
第二节 两栖动物源抗菌肽的生物学活性	118
第三节 两栖动物源抗菌肽举例	119
第四节 两栖动物源抗菌肽的临床应用	126
参考文献	126
第十二章 其他动物源抗菌肽	129
第一节 兔源抗菌肽	129
第二节 鹿源抗菌肽	130
第三节 鳄鱼源抗菌肽	130
第四节 家蝇源抗菌肽	131
第五节 蚯蚓源抗菌肽	134
第六节 蛇源抗菌肽	134
第七节 骆驼源抗菌肽	135
参考文献	135
第十三章 动物源抗菌肽的展望	138
第一节 存在的问题	138
第二节 解决途径	139
参考文献	140

第一章 抗菌肽概述

抗菌肽(antimicrobial peptide, AMP), 又称抗微生物肽或宿主防御肽(host defensive peptide, HDP), 是自然界生物体内广泛存在的小分子多肽, 具有抵抗外源病原体感染的活性, 是宿主天然免疫系统的重要组成部分。抗菌肽广泛分布于动物、植物和人的体内, 同时因其高活性、低毒性、抗菌谱广和低耐药性等特点而成为抗生素替代品的后起之秀。

起初分离的抗菌活性多肽对细菌具有广谱、高效的抗菌活性, 被人们称为“antibacterial peptide, ABP”, 中文译为抗细菌肽, 简称抗菌肽。但是, 随着研究的深入, 人们发现抗菌肽还具有抗病毒、抗真菌、抗寄生虫、抗癌细胞、免疫调节等功能, 故将这类活性多肽称为“peptide antibiotics”, 中文译为多肽抗生素或肽抗生素。“肽抗生素”较好地概括了这类活性多肽的功能特征, 被多数学者所推崇。在国内, 各种期刊文章中关于这类活性多肽均称为抗菌肽。同时, 在国外的期刊和书籍等文献中, 抗菌肽的英文为“antimicrobial peptide, AMP”。因此, 为了与国际接轨, 本书将抗菌肽的英文译为“antimicrobial peptide, AMP”。

第一节 抗菌肽的研究简史

一、寻找抗生素替代品的必然性

自 20 世纪 40 年代第一个抗生素——青霉素被发现后, 人类迎来了治疗传染病的曙光。随着研究的深入和临床的需要, 人类又相继开发了多种抗菌药物。这些抗菌药物在治疗人类和动物疾病方面作出了不可磨灭的历史贡献。

但是, 由于抗生素的广泛使用, 临床上不断出现耐药菌甚至多重耐药菌, 使得细菌性疾病的预防和治疗成为一大难题。这已引起了科学家的广泛关注。目前, 这个问题越来越严重, 已经成为治疗感染性疾病的最大障碍。据报道, 耐药菌引起的医院感染人数已达到住院感染患者总人数的 30% 左右。近年来, 细菌的耐药性和耐药谱仍在以惊人的速度增长和扩展。特别是具有多药物抗性(multidrug resistance, MDR)的超级细菌在世界范围内的相继出现, 严重威胁着人类和动物的生命安全与健康。因此, 人类迫切需要开发新抗生素来解决细菌的耐药性问题。人类开始对传统抗生素进行改造以降低耐药性, 并不断开发新型抗生素。然而,

新抗生素的研发速度远远跟不上耐药菌的出现速度,而且新抗生素的开发不仅花费高,还需要经过漫长临床试验的验证。另外,从2006年1月开始,欧盟全面禁止食品动物使用抗生素类促生长饲料添加剂。在这种形势下,寻找具有安全、有效及不易产生耐药性的抗生素替代物成为必然选择。

在寻找抗生素替代物的过程中,人们逐渐把目光投向抗菌肽,认为抗菌肽有望成为传统抗生素的替代物。因为,抗菌肽的作用机制完全不同于传统抗生素,其能杀死耐药菌及其突变株,而且在使用过程中不易形成具有耐药性的突变株。再者,抗菌肽在使用过程中无不良作用。因此,对抗菌肽的研究成为必然趋势。20世纪90年代以来,对抗菌肽的研究、开发和利用一直是国际生物医学界关注的热点之一。

二、抗菌肽研究简况

1922年,Flaming(弗莱明)在急性鼻炎患者的鼻腔分泌物中分离出一种具有杀菌功能的溶菌酶,是首次在人体内分离的可溶性抗菌物质(朱钧萍等,2013)。1939年,Dubos从芽胞杆菌的培养上清中发现了短杆菌肽(gramicidin),对革兰阳性菌具有极强的杀伤作用,这个短杆菌肽后来被证实是一种由L-型及D-型氨基酸交替组成的N-甲酰化多肽,是首个明确一级结构的抗菌肽(朱钧萍等,2013)。1962年,国外科学家在研究蟾蜍的皮肤分泌物时,发现了一种未知的可以抗菌的物质,经分析是一种肽类物质。1963年,首次从酿酒酵母中发现嗜杀毒素。1972年,瑞典科学家Boman等在惜古比天蚕(*Hyalophora cecropia*)中发现了一类肽类物质,称为天蚕素(cecropin),并确定了天蚕素A和天蚕素B的一级结构顺序(Boman, 1995)。此后,人们又相继在细菌、真菌、两栖动物、哺乳动物、植物和人类中发现并分离得到了相似的抗菌肽类物质,并称为抗菌肽(antimicrobial peptide, AMP)。Lee等(1997)从柄海鞘(*Styela clava*)的血细胞中分离得到的clavanin是 α 螺旋抗菌肽的典型代表。clavanin含有1~2个 α 螺旋结构,不含半胱氨酸残基,其抗菌活性很高,对哺乳动物无细胞毒性。杜卫等(2000)利用RP-HPLC从栉孔扇贝中分离得到4个小分子多肽。

到目前为止,已经鉴定出来2000多种抗菌肽,并且每年都以很高的速度增长。这些抗菌肽来自脊椎动物、无脊椎动物、微生物和人类。据统计,在所发现的抗菌肽中,绝大多数为阳离子型抗菌肽,这些阳离子型抗菌肽具有广谱的抗微生物活性,包括抗细菌、抗真菌、抗寄生虫、抗病毒、抗肿瘤等。

随着科学界对抗菌肽研究的不断深入,人们发现抗菌肽是自然界长期进化而来的,存在于很多生物体内的一种天然物质,具有非特异性抗病原微生物作用、天然免疫调节作用和其他多种生物活性功能,是生物非特异性免疫防御系统的一个重要组成部分,是一种天然抗病因子。随着对抗菌肽作用与功能研究和发现的

增多,也有将抗菌肽重新命名为“抗微生物肽”、“防御素”和“宿主防御肽”的情况。

近几年来,抗菌肽的研究在理论和应用上不断得到拓展,抗菌肽的高效广谱抗病原微生物作用和对提高动物免疫力的显著作用,得到了实验室及临床使用的大量验证。目前,Genarea 公司的 Pexiganan 已用于治疗糖尿病足部溃疡,Xoma 公司开发的 XMP.629 和 Neuprex 分别用于治疗痤疮、脑膜炎,这几个抗菌肽均已通过临床Ⅲ期试验。抗菌肽的优越性能显示了其巨大的应用前景。

但是,常态下动物体内抗菌肽的含量极低,分离提取难度极高,仅适合实验室研究使用,无法大规模工业化生产,高昂的天然抗菌肽获得成本制约了抗菌肽的实际应用。而通过基因工程技术进行抗菌肽的大规模表达,获得效价高、性能稳定的抗菌肽产品是一条切实可行的途径。

第二节 抗菌肽的分类

一、根据抗菌肽结构与氨基酸序列分类

1. β 折叠抗菌肽

β 折叠型抗菌肽具有反平行的 β 折叠结构,在分子内含有 2~6 个二硫键,二硫键存在于两个构成 β 折叠的肽段之间,起到稳定抗菌肽结构的作用,也有助于抗菌肽穿过细胞膜,但对抗菌肽的抗菌活性没有影响[图 1-1(a)]。利用 X 射线晶体衍射研究人中性粒细胞中分离到的防御素(HNP-2)的结构时发现,在晶体状态下,防御素是以二聚体形式存在的,每个单体都有 3 股反平行的 β 折叠片以二硫键连接,不对称的 2 个单体分子紧密靠近,并与二次旋转轴对称。

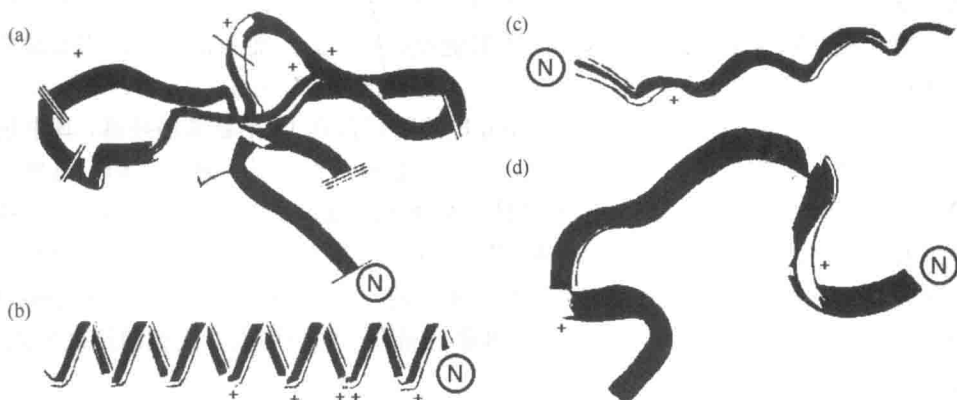


图 1-1 抗菌肽的结构示意图

(a) β 折叠结构; (b) α 螺旋结构; (c) 伸展螺旋结构; (d) 环状结构

具代表性的 β 折叠型抗菌肽是鲨素，它是从日本鲨红细胞中提取的，由17~18个氨基酸残基组成，在残基3~8和16~11之间构成反平行 β 折叠结构，残基3和16及7和12之间形成两个二硫键。

动物防御素也是 β 折叠型抗菌肽。 β -防御素广泛存在于不同的上皮组织中，可能参与上皮和黏膜的抗感染防御。

2. α 螺旋抗菌肽

α 螺旋抗菌肽含有一个跨膜的 α 螺旋结构[图 1-1(b)],这个跨膜的 α 螺旋结构自身或者螺旋结构聚合体介导抗菌肽诱发细菌内容物的泄漏，使细胞死亡。在螺旋结构中间含有小的弯曲。 α 螺旋抗菌肽不含半胱氨酸，不形成分子内二硫键，N端富含亲水性碱性氨基酸残基，如赖氨酸和精氨酸，所带正电荷有利于与细菌膜上的酸性磷脂头负电荷作用而吸附到细菌膜上，C端含较多的疏水性氨基酸残基，疏水性的尾部有利于抗菌肽插入细菌膜的双层脂质膜中。分子的两端各形成一个两亲性 α 螺旋，2个 α 螺旋之间有甘氨酸和脯氨酸形成的铰链区，这种 α 螺旋是破坏、裂解细菌的主要结构，当抗菌肽结合到细菌细胞膜上时， α 螺旋相互聚集使细胞膜形成孔洞，细胞质外溢而致细菌死亡。

这类抗菌肽的代表是 magainin(根据读音翻译为“马盖宁”；其他译名还有爪蟾抗菌肽、蛙皮素，容易使人混淆，故后文均使用英文表示)，它是从蟾蜍皮肤中分离得到的，由23个氨基酸残基组成，其中在12及13位氨基酸残基附近出现一个弯曲结构。在目前发现的所有的抗菌肽中， α 螺旋抗菌肽的数量是最多的。

3. 伸展螺旋型抗菌肽

这类抗菌肽的氨基酸序列中不含半胱氨酸，但富含脯氨酸、精氨酸、色氨酸和甘氨酸，一般含有15~34个氨基酸残基[图 1-1(c)],在两性分子内部形成分子内的 α 螺旋，不含取代基结构，含有糖基化位点，这些位点与其生物功能密切相关。这类抗菌肽主要通过肽与膜脂间的氢键或范德华力，而不是残基间的氢键来发挥抗菌作用。

从牛中性粒细胞中分离的 indolicidin 抗菌肽只含有13个氨基酸残基，其中包含5个色氨酸，它们位于多肽结构的中心，对抗菌活性起着关键的作用。另外，蜂毒肽(melittin)富含甘氨酸。从蜜蜂体内分离到的蜜蜂源抗菌肽(apidaecin)中脯氨酸和精氨酸的含量分别高达33%和17%。昆虫防御素首先从肉蝇中分离得到，当时认为与哺乳动物的防御素具有高度同源性而命名为昆虫防御素(insect defensin)。但后来的研究表明，昆虫防御素与哺乳动物防御素二硫键的连接方式，以及三维空间构型是截然不同的。

4. 具环状结构型抗菌肽

这类抗菌肽在C端有一个分子内二硫键，形成一个环链结构，而N端则为线状结构[图 1-1(d)]。这一类抗菌肽有较强的抗菌活性。

青蛙皮肤细胞产生的 brevinin 和牛的抗菌肽 bactenecin 均属于此类。但是,牛中性粒细胞分泌的 bactenecin 是在分子的中部形成一个环链,两端有 1 或 2 个游离的残基。

5. 无规则结构的抗菌肽

这类抗菌肽的结构与规则的 α 螺旋或 β 折叠不同,呈现无规则卷曲,富含一个或多个特殊氨基酸,有的呈伸展螺旋状。例如,从凡纳滨对虾血细胞中分离的 penaeidin(一种类型的对虾肽)富含脯氨酸,这些脯氨酸无规则地排列,形成一个无规则的卷曲结构。

二、根据是否为天然来源分

1. 天然来源抗菌肽

从生物体内分离到的抗菌肽为天然来源抗菌肽。迄今,科学家已经从细菌、真菌、高等植物、昆虫、两栖动物、软体动物、甲壳动物、鱼类、鸟类、哺乳动物乃至人类中分离出上千种抗菌肽,这些都是天然来源的抗菌肽,产量极低。

2. 合成抗菌肽

通过化学合成技术或基因工程技术获得的抗菌肽属于合成抗菌肽。这类抗菌肽比天然抗菌肽的活性高、稳定性强和抑菌谱广。

三、根据电荷分

按照抗菌肽分子表面的电荷的不同,主要将抗菌肽分为阳离子抗菌肽和阴离子抗菌肽。

1. 阳离子抗菌肽

阳离子抗菌肽在抗菌肽中占绝大多数。不同多肽的精氨酸和赖氨酸的数目不同,但至少有一个净的二价正电荷。阳离子多肽在正常 pH 条件下均带有正电荷。阳离子抗菌肽如 LL-37、cecropin、magainin、凡纳滨对虾抗菌肽 penaeidin-1~penaeidin-3 等。

2. 阴离子抗菌肽

阴离子抗菌肽在抗菌肽中为数不多,在生理 pH 条件下带负电荷,如从细角滨对虾血浆中分离的 PsHct1 和 PsHct2,以及羊呼吸道组织中的表面活性物质相关阴离子抗菌肽(surfactant-associated anionic peptide, SAAP)。

四、根据来源物种分

1. 微生物源抗菌肽

这类抗菌肽能杀死或抑制竞争菌,对抗菌肽产生者自身却无害,主要包括细菌素、酵母嗜杀毒素和病毒源抗菌肽。

细菌素 革兰阳性菌和革兰阴性菌均可产生细菌素。革兰阴性的肠杆菌科中的某些细菌可产生一种称为小菌素的抗菌肽。目前已发现 20 多种小菌素,其分子质量通常低于 5kU,结构紧密,具有良好的热稳定性,需要特定细胞表面受体才能进入细胞,以发挥其功能。根据作用机制,将小菌素分为三类:抑制代谢酶的 A 类、阻止 DNA 复制的 B 类和抑制细胞能量产生的 D 类。革兰阳性菌产生的细菌素主要包括乳酸菌细菌素和非乳酸菌细菌素。乳酸菌细菌素主要有两类:线型阳离子肽(如乳酸链球菌素),比较常见;小环形电中性肽(如肉桂霉素),少见。非乳酸菌细菌素也主要有两类:小型疏水的热稳定性肽(分子质量<13kU)和大型热不稳定性肽(分子质量>30kU)。非乳酸菌细菌素不含羊毛硫酸铵,疏水,热稳定,分子质量为 3.7~6.3kU。主要由乳杆菌科的乳酸菌如米酒乳杆菌、植物乳杆菌和嗜酸乳杆菌等产生。另外,杆菌肽、短杆菌肽 S、多黏菌素 E 等也是细菌素。目前,在 APD 数据库中收录的细菌素至少有 100 多种。

酵母嗜杀毒素 由嗜杀的酵母菌株分泌的肽或蛋白质类物质,酿酒酵母、假丝酵母属、隐球菌属、德巴利酵母属、汉逊酵母属、克鲁维酵母属、毕赤酵母属和圆酵母属中的菌株可分泌嗜杀毒素。在偏酸性条件下,嗜杀毒素具有活性。嗜杀菌株对自身分泌的毒素具有免疫性,但对其他嗜杀毒素敏感。在应用时,将产嗜杀毒素的酵母菌株加到发酵原料中,通过在发酵过程中分泌嗜杀毒素而抑制或杀灭污染的酵母。陈玉娟等(2007)从一株青霉菌中分离到一种抗菌肽 AF2 对金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)有很好的抗菌活性。

病毒源抗菌肽 病毒源抗菌肽具有抗微生物和溶解细胞的活性。最早发现于人 I 型免疫缺陷病毒(HIV- I)和其他病毒的跨膜蛋白中。

2. 植物源抗菌肽

植物中存在一些结构上与昆虫天蚕素和哺乳动物防御素结构相似的植物抗菌肽,称为植物防御素。最早从植物中分离到的抗菌肽是硫素(thionin),可抑制细菌和真菌,但对酵母及哺乳动物细胞有毒害作用。

3. 动物源抗菌肽

两栖动物源抗菌肽 目前,已从世界 600 多种两栖动物的皮肤中分离出 100 多种抗菌肽。Chen 等(2007)发现产婆蟾肽、雨蛙肽、爪蛙肽、叶水蛙肽等青蛙和蟾蜍皮肤的粒状腺体内存在抗菌肽,并在肾上腺激素、应激、外伤等因素刺激下释放。两栖动物源抗菌肽具有广谱的抑菌活性。

甲壳动物源抗菌肽 目前发现的甲壳动物源抗菌肽主要有:penaeidin 家族抗菌肽、crustin 类抗菌肽、来自血蓝蛋白的抗菌肽。相对于陆地节肢动物而言,虽然对这类抗菌肽的研究较少,但是已有的研究表明,这类抗菌肽具有抗真菌和广谱抗细菌功能,以及独特的作用机制,极有可能成为抗病毒、抗细菌及抗肿瘤药物的新来源。

软体动物源抗菌肽 从栉孔扇贝中分离的扇贝多肽 (polypeptide from *Chlamys farreri*, PCF) 是一种具有生物活性的小分子水溶性八肽, 其分子质量为 800~1000Da。从贻贝等海洋软体动物分离的抗菌肽是重要抗微生物肽。根据一级结构、性质的不同, 贻贝的抗菌肽可以分为 4 种: 贻贝防御素 (defensin)、贻贝肽 (myticin)、贻贝素 (mytilin) 和贻贝霉素 (mytimycin), 均为小分子肽。毛文君等 (1996) 研究表明, 贻贝肽可抑制移植性肿瘤生长, 延长小鼠存活时间。

鱼类抗菌肽 鱼类抗菌肽的数目和种类繁多, 从鲤鱼体表黏液、虹鳟、丁鲷及鳗鲡皮肤黏液中均可分离到抗菌肽。不同鱼类的抗菌肽在分子结构和作用机制上有较大差异。已有的鱼类抗菌肽在氨基酸序列上同源性不大, 但都存在着如分子带正电, 含有较多精氨酸、赖氨酸和疏水氨基酸, 以及可折叠成 α 螺旋等共性特征。

哺乳动物源抗菌肽 这类抗菌肽广泛存在于中性粒细胞的颗粒、黏膜或皮肤上皮细胞分泌物中。主要包括防御素、cathelicidin 和铁调素 (hepcidin)。防御素 (defensin) 主要有 α -防御素和 β -防御素, 都有 3 个二硫键和稳定的 β 折叠结构, 但在氨基酸数量、Cys 的连接位置及各自的保守序列、N 端与 C 端空间上的距离、体内分布等方面有区别。 α -防御素由 29~35 个氨基酸残基组成, 存在于人、猴和某些啮齿类动物的嗜碱性粒细胞和巨噬细胞中。 β -防御素由 38~42 个氨基酸残基组成, 表达于器官的被覆上皮, 在呼吸道的自身防御中起重要作用。cathelicidin 是 N 端有一段 cathelin 结构域而 C 端含有高度特异的成熟肽段的一类抗菌肽。猪的 protegrin、绵羊的 SMAP-29、牛的 BMAP-27 和 BMAP-28 等都是中性粒细胞中含有的 cathelicidin。铁调素是一类富含半胱氨酸、具有二硫键、性质独特的多肽。Krause 等 (2000) 从人血液中分离纯化了一条多肽, 称为肝脏表达的抗菌多肽 (liver expressed antimicrobial peptide, LEAP-1), 后来被证明是铁调素。

节肢动物源抗菌肽 昆虫抗菌肽是节肢动物中研究的最多的抗菌肽, 在自然界中广泛存在。昆虫抗菌肽是昆虫在受到刺激或感染后由昆虫血淋巴产生的一类具广谱抗菌活性的多肽类物质。从昆虫中获得的抗菌肽数量很多, 目前已经发现有 200 多种昆虫抗菌肽。根据结构特点, 可将昆虫抗菌肽分为四类: ①以天蚕素为代表的不含半胱氨酸残基的抗菌肽, 现在已经从鳞翅目的蛾类、蝴蝶及双翅目的蝇类中分离纯化出 20 多种天蚕素类似物, 天蚕素具有广谱的对真菌和细菌的抗菌活性; ②以防御素、死亡素为代表的富含半胱氨酸残基的碱性多肽; ③以从双翅目昆虫中分离得到的双翅肽、攻击素、麻蝇毒素等为代表的富含甘氨酸残基的抗菌肽; ④以从膜翅目昆虫中发现的蜜蜂肽等为代表的富含脯氨酸残基的抗菌肽。

禽源抗菌肽 禽类品种丰富, 含有的抗菌肽也较多。目前, 已经从鸡、鸭、