

抗菌肽理化性质的研究进展

陈武^{1a}, 黎定军^{2,1b}, 丁彦^{1b}, 肖启明^{1b}, 周清明^{1a*}

(1.湖南农业大学 a.农学院作物学博士后流动站;b.生物安全科学技术学院,湖南长沙 410128;2.湖南广播电视大学,湖南长沙 410004)

摘要: 抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)是生物先天免疫系统的重要组成部分,由核糖体或非核糖体肽合成酶合成,可协助宿主有效应对细菌、真菌、原生生物和病毒等病原生物的胁迫。AMPs 具有相对分子质量小、两亲性结构和携带正电荷等理化性质。综述抗菌肽构象、电荷及阳离子度、疏水性及疏水力矩、两亲性及其他属性等方面的研究进展。

关键词: 抗菌肽;理化性质;构象;阳离子度;疏水性;两亲性

中图分类号:Q516 文献标志码:A 文章编号:1007-1032(2012)02-0150-06

Recent progress in physicochemical characteristics of antimicrobial peptides

CHEN Wu^{1a}, LI Ding-jun^{2,1b}, DING Yan^{1b}, XIAO Qi-ming^{1b}, ZHOU Qing-ming^{1a*}

(1.a.Postdoctoral Research Station of Crops Science, College of Agronomy; b.College of Bio-Safety Science and Technology, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China; 2. Hunan Radio and Television University, Changsha 410004, China)

Abstracts: Antimicrobial peptides (AMPs) comprise an important part of the innate immunity system of host organism and provide effective protection for the host against bacteria, fungi, protozoa and viruses. They are synthesized either by ribosomal or non-ribosomal peptide synthetase. Usually, AMPs are positively charged small molecular weight proteins and have both a hydrophobic and hydrophilic side that enables the molecule to enter the membrane lipid bilayer. In this review, recent discoveries on such physicochemical characteristics of AMPs as conformation, cationicity, hydrophobicity, amphipathicity etc. are discussed.

Key words: antimicrobial peptides; physicochemical characteristics; conformation; cationicity; hydrophobicity; amphipathicity

细菌、真菌、植物和动物都能产生序列和结构各异的抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)^[1-2]。AMPs 大多长约 12~50 个氨基酸,根据合成途径的不同,可分为非核糖体合成抗菌肽和核糖体合成抗菌肽两类。非核糖体合成的 AMPs 主要来源于原核生物,由非核糖体肽合成酶(non-ribosomal peptide synthetases, NRPSs)直接合成,含有大量的非编码氨基酸,结构复杂并常含有大量的修饰,具有耐高温、对蛋白酶不敏感及持效期较长等特性;核糖体合成

的 AMPs 由基因编码并经 mRNA 翻译而来,含或不含翻译后修饰^[1-3]。迄今已有 1 700 多种 AMPs 被纯化和鉴定,而且还有越来越多的 AMPs 及其类似物被发现或合成(<http://aps.unmc.edu/AP/>)。

AMPs 的抑菌谱广,对病原微生物和癌细胞都有较好的抑制能力;它除了破坏细胞膜的完整性,还能被转运进入胞内破坏初级及次级代谢反应;部分 AMPs 兼具破坏膜完整性和抑制初级代谢反应的双重作用机制^[4]。AMPs 的作用机制与其理化属性

收稿日期:2011-08-24

基金项目:国家高技术研究发展计划项目(2009AA10Z403);国家自然科学基金项目(31101482);中国烟草总公司湖南省公司科技专项(11-13Aa12);湖南农业大学青年科学基金项目(11QN15);长沙市科技攻关专项(K1109008-21)

作者简介:陈武(1977—),男,湖南洞口人,博士;*通信作者,zqm0618@yahoo.com.cn

密切相关, 单个属性的变化即可导致其抑菌活性和抑菌谱发生明显的改变^[5-6]。笔者综述有关 AMPs 的构象、疏水性和疏水力矩、电荷及阳离子度、两亲性和其他理化属性的最新研究进展。

1 AMPs 的构象

大多数 AMPs 的序列相似性非常低, 构象也不尽相同。根据已有研究, 通常倾向于将 AMPs 分为 α 螺旋、 β 折叠以及富含某种特定氨基酸的线形 3 种构象, 其中 α 螺旋和 β 折叠是最主要的类型^[5-6]。 α -AMPs 通常不含半胱氨酸, 呈线状, 长约 12~25 个氨基酸, 部分还含有铰链状区域(hinge region)。 β -AMPs 都含半胱氨酸, 肽链由几个反向平行的 β 折叠组成, 肽链内的半胱氨酸之间形成二硫键(最多 6 个)以维持其构象稳定^[7]。另外, 部分 β -AMPs 还可以形成环状(gramicidins, θ -defensins), 这种结构可能意味着它们由 2 个独立的基因编码, 翻译成多肽后再连接在一起构成活性形式^[8]。富含色氨酸、脯氨酸和精氨酸等特定氨基酸的 AMPs 的构象有别于典型的 α 螺旋和 β 折叠, 而且相互之间缺乏共性, 这类 AMPs 的长度约 15 氨基酸左右, 通常呈线状^[9-10]。

AMPs 在与磷脂双层膜互作之前通常呈松散的卷曲状或无序的结构, 一旦与膜接触, 或者在模拟生物膜的溶液中, 即快速折叠成活性构象, 以 α -AMPs 的表现尤其突出^[11-12]。AMPs 与膜互作过程中的构象表现出高度的分子动力学变化及异质性^[13]。导致 AMPs 的选择性构象的原因可能有二: 第一, 磷脂双层膜上磷脂质固有的排列模式在与 α -AMPs 互作时促使其快速折叠成活性构象; 第二, 在不同相位的选择性构象折叠可能有助于防止或降低 AMPs 对宿主细胞的毒害^[5]。

影响 AMPs 构象形成的因素比较复杂, 除了脂质可以辅助 AMPs 的折叠外, 溶液和膜表面的 pH 的差异对 AMPs 构象的形成也有影响^[14]。此外, 影响溶液热力学参数的因素, 如离子类型和浓度等, 也影响 AMPs 构象的形成, 如 LL-37, 在水中为无序结构, 但在 15 mmol/L HCO_3^- 和 CF_3CO_2^- 等溶液中即折叠成 α -螺旋^[15]。

β -AMPs 的构象较 α -AMPs 的稳定。由于二硫键的存在和/或其环状的肽链架构, 使得 β -AMPs 无论在水溶液中还是在磷脂双层膜表面的构象都

相对一致。但是也有例外, 如部分四聚体 β -AMPs 的情况与 α -AMPs 相似, 它们在水中解离成单体存在, 在膜表面才组装成活性四聚体构象^[16]。

2 AMPs 的电荷及阳离子度

电荷性质及数量被认为是影响 AMPs 活性的主要因素。根据 AMPs 携带的电荷性质, 可将其分为阳离子抗菌肽(cationic AMPs, cAMPs)、阴离子抗菌肽(anionic AMPs, aAMPs)和中性抗菌肽(neutral AMPs, nAMPs)^[17]。cAMPs 所占比率最大, 肽链中含大量带正电荷的氨基酸, 如精氨酸、赖氨酸和/或组氨酸。cAMPs 在生理 pH7.0 条件下带净正电荷, 正电荷数为 2~9, 但大多数为 2~5^[5,18]。通常在一定范围内, 净正电荷数的增加往往伴随着抑菌活性的增强。但超过这一范围后, 尽管 AMPs 与靶标生物细胞膜的结合能力也随之增强, 但抑菌活性却并未增加。这被认为可能与带高净正电荷的 AMPs 在细胞膜上形成的孔洞不稳定有关^[19], 或者是由于过高的净正电荷虽然增强了 AMPs 与磷脂质(phospholipid)头部基团的结合能力, 但同时也降低了 AMPs 进入细胞内部的概率^[5]。aAMPs 在生理 pH 条件下带负电荷, 富含谷氨酸和天门冬氨酸, 主要分离自人和反刍动物的肺的表面, Zn^{2+} 是其活性所必需的辅助因子。除了有效抑制革兰氏阴性菌和阳性菌外, aAMPs 还可以杀死真菌^[17]。nAMPs 在生理 pH 条件下所带电荷为中性, 主要存在于人和其他动物的嗜中性粒细胞中, 在宿主的先天免疫系统中扮演抵御微生物侵入、促进伤口愈合及消除炎症等角色^[20-21]。

阳离子度(cationicity)指 AMPs 的所有氨基酸中带正电荷氨基酸的比例, 是用以衡量正电荷数量及氨基酸类型对其理化性质的影响的重要指标。Zou 等^[22]以人类防御素 α -defensin 1(HNP1)和 β -defensin1(hBD1)为研究对象, 发现将肽链中的 Arg 和 Lys 相互替换, 或者用它们的非编码同源氨基酸分别替换 Arg 和 Lys 后, 对其抑菌活性及抑菌谱均产生了一系列复杂的影响: ①对抑菌活性的影响不一, 虽然同为带正电荷的氨基酸, 但 Arg-HNP1/hBD1 的抑菌活性优于 Lys-HNP1/hBD1, 而且对 α -defensin 1(HNP1)的影响比对 β -defensin 1(hBD1)更明显, 在低盐离子浓度下的影响比在高盐离子浓度下更明显; ②发现

Arg/Lys-HNP1 抑制 *Staphylococcus aureus* 时表现出明显的活性上的差异,但在抑制 *Escherichia coli* 时未发现明显的差异;而且 Arg-HNP1 杀灭靶细菌比 Lys-HNP1 更快;③人为截短或延长 AMPs 肽链的长度对其功能有负面效果。虽然暂时还未能明确导致上述差异的分子机理,但该研究结果不仅对于探索 AMPs 中特定的氨基酸种类及其数量对抑菌活性、抑菌谱和稳定性的影响具有重要的参考价值,而且对以天然 AMPs 为模板合成选择性活性和/或抑菌活性更佳的合成肽也具有重要意义。

3 AMPs 的疏水性

AMPs 的疏水性是指组成 AMPs 的所有氨基酸中疏水性氨基酸所占的比例,它被认为是主导 AMPs 与膜结合并插入和破坏膜完整性的属性之一。大多数 AMPs 的疏水性在 50%左右,疏水性的增加往往伴随着 AMPs 活性的增强,但这通常是以牺牲其选择性作为代价的,最直接的表现是对哺乳动物溶血性毒性的增强^[23]。Chen 等^[24]以 V₁₃KL (α -AMPs)为对象的研究发现,过高的疏水性除导致严重的溶血毒性外,还促使 V₁₃KL 分子之间出现明显的自缔合(self-association),削弱了被动穿透原核生物细胞壁的能力。当与真核生物细胞膜互动时,V₁₃KL 的疏水性对其性质的影响也很复杂,Jiang 等^[25]在研究 V₁₃KL 的类似物 D-V₁₃K(D1)时发现,D4(D-V₁₃K/A12L/A20L/A23L,疏水性比 D1 强)对接合菌门真菌的抑菌活性比 D1 低 6 倍,但抑制子囊菌门真菌的能力却比 D1 高出 5 倍,推测出现这种现象可能与不同种类真菌细胞膜的组成成分的差异有关。

在人工合成膜模型上的研究有助于理解疏水性与不同成分的膜的互动机制。Eisenberg 等^[26]在人工合成的囊泡上的研究发现,当囊泡全由带负电荷的 PG(phosphateidylglycerol,模拟革兰氏阳性菌,G⁺菌)组成时,AMPs 疏水性的强弱对其与囊泡的结合能力及其导致的膜通透性的能力未表现出明显的变化;当囊泡由 3:1 的 PC:PG(模拟革兰氏阴性菌,G⁻菌)组成时,疏水性强的 AMPs 导致的通透性比疏水性弱的要高 60 倍;而当囊泡全由 PC(phosphateidylcholine,模拟人或哺乳动物细胞膜)组成时,上述差异甚至可高达 300 倍。更进一步的

研究发现,磷脂双层膜疏水性成分的厚度及 PC/PG 的修饰类型还影响 AMPs 的插入深度及形成孔洞的类型^[27]。在人工合成囊泡上的试验结果对于丰富和深入理解 AMPs 与膜互作的分子机制具有重要意义,但类似的试验结果对活体试验(*in vivo*)到底具有多大的参考价值,科学家们对此持谨慎态度,因为研究发现,很多基于人工合成膜的体外试验和基于计算生物学的推演结果与活体试验结果的相关性并不明显^[28-29]。

AMPs 的疏水性并不简单地表现为单个氨基酸残基的疏水性之和。在维持 AMPs 总体疏水性不变的前提下,特定位点氨基酸残基疏水性的变化对其理化特性也有复杂的影响。Magainin 2(GIGKWLHS AKKFGKAFVGEIMNS)与以其为模板合成的 MG-H1(GIKKFLHIIWKFIKAFVGEIMNS)和 MG-H2 (IIKKFLHSIWKFGKAFVGEIMNI)的电荷、疏水性和疏水力矩几乎一致,但三者的生物学活性却存在明显差异:与 Magainin 2(MG-2)相比,MG-H2 显示出与两性膜(zwitterionic membranes)和红细胞更强的结合力,而 MG-H1 在与磷脂双层膜互动时表现出的实际疏水性更是远高于它的理论计算值(估计与其构象有关);该研究同时还发现疏水性除了影响 AMPs 在膜上形成孔洞的效率外,还影响着形成孔洞的大小和稳定性^[30]。

4 AMPs 的两亲性与疏水力矩

几乎所有 AMPs 在与靶标生物细胞膜互动时均形成两亲结构,而 α -螺旋或许是最简单、最巧妙的两亲性结构^[5]。在 α -AMPs 上,亲水性和疏水性氨基酸侧链或分别排列在螺旋的两侧,形成明显的亲水面和疏水面;或分别集中在肽链的 N-或 C-端,形成明显的亲水端和疏水端。在 β -AMPs 上,两亲性主要集中于相对较少或无螺旋结构的 β -strands 上。在与靶标生物膜互作的过程中, β -strands 的疏水性面插入磷脂双层膜,带正电荷的精氨酸侧链与脂质的极性头部基团相连,一旦锚定在膜上, β -AMPs 即倾向于在膜上形成跨膜孔洞。对 α -AMPs 而言,两亲性使其在抑菌活性和对哺乳动物细胞的毒性之间获得微妙平衡。两亲性程度的升高往往伴随着抑菌效率的增强和对哺乳动物细胞两性离子膜破坏能力的提高^[31]。而在两亲性基本一致的情况

下,肽的结构就成为影响其活性的主要因素。研究发现,氨基酸组成相当的 α -AMPs 具有比 β -AMPs 更强的裂解细胞膜的能力^[32]。

两亲性反映的是肽链疏水性和亲水性结构域的相对丰度和极性,为了更精确地定量 AMPs 的两亲性以及比较 AMPs 侧链的亲水性与疏水性差异,研究者提出了疏水力矩(hydrophobic moment, M_H)这个概念。 M_H 是一个用以描述肽链内单个氨基酸的疏水性之和的矢量值,具体的计算方法为某个氨基酸 $0^\circ \sim 180^\circ$ 各个旋转角度的疏水性之和即为该氨基酸的 M_H ,某一特定构象下所有氨基酸残基的 M_H 之和即为该蛋白质/肽的 M_H 。 M_H 直接影响着 AMPs 的生物学活性, M_H 的增加可直接导致 AMPs 对哺乳动物红细胞的溶血毒性和对靶标生物细胞膜通透能力的增强^[33-34];因此,对 M_H 的计算与调整将有助于设计靶向性更强和活性更好的 AMPs。按传统方法计算 M_H ,计算量过于庞大,借助高速发展的计算生物学,目前已经开发出了相对简单且精确的计算方法和计算机程序(Moment⁽⁺⁾),<http://www.hku.hk/bru/hk/gcgdoc/moment.html#local>。

5 AMPs 的其他理化特性

研究表明,在一定范围内,部分 AMPs 的抑菌效率随着肽链长度的增加而提高。Deslouches 等^[35]以 12 个氨基酸的 LBU(lytic base unit)为研究对象时发现,其抑菌活性随肽链长度的增加而增强,但超过 1 倍(24 aa)时,其抑菌活性的增加不再明显。除了影响抑菌活性,AMPs 长度的增减还影响其溶血毒性和抑制微生物生物膜形成的能力^[36-37]。研究发现,不同长度的 AMPs 在抑制生物膜形成或驱散已形成的生物膜时表现出明显的活性差异:分别将 6 聚体肽和 8 聚体肽加入预先形成的 *E.coli* 生物膜中,3 h 后,6 聚体肽除能抑制生物膜的继续形成外,还大量杀死生物膜上的细菌个体;而 8 聚体肽除了驱散生物膜外,并不杀死生物膜中的细菌,但对解聚的细菌个体表现出较强的杀伤能力。

最近,Schroeder 等^[38]研究发现,在体外有氧的环境条件下人类防御素 hBD1(human β -defensin 1)对皮肤上的共生/寄生的真菌(*Candida albicans*)和细菌(*Bifidobacterium* 和 *Lactobacillus*)只有非常有限的抑制作用,但在厌氧条件下,它对上述真菌和

细菌却表现出强烈的抑制和杀灭作用。进一步的研究发现,厌氧条件下羧基端 2 个半胱氨酸之间的二硫键被还原反应破坏是导致 hBD1 抑菌活性显著升高的主要原因。这一发现提醒人们,在研究 AMPs 的构象与其活性的相互关系时不要囿于既有认识,或许在特定的环境条件下 AMPs 还具有暂时未被认识的全新的生化表型。

6 展 望

对 AMPs 的认识正处于一个不断丰富和快速更新的阶段,尽管有研究认为,AMPs 的两亲性对其生物学活性的影响大于疏水性,但也有研究认为静电作用是影响孔洞形成的最主要的因素^[39]。

抗生素的滥用已经导致病原微生物产生高水平的抗药性和多药物抗性(multidrug resistance, MDR)。近几年来,具有 MDR 的“超级病菌”在世界各地相继爆发,严重威胁着人类的生命和健康安全。如 2009 年在南亚发现的“超级耐药细菌 NDM-1”,该细菌的线粒体上携带了 1 个编码金属 β 内酰胺酶-1(metallo- β -lactamase, MBL1)的抗药基因簇^[40-41],MBL1 几乎能水解目前临床上所有的抗生素。2011 年 6 月德国爆发的肠出血性大肠杆菌疫情导致 46 人死亡,研究表明,致病菌通过基因的水平转移等机制获得了 MDR,可以抵抗多种临床一线使用的抗生素^[42]。为了应对来自“超级耐药细菌”日益严峻的挑战,人们除了对现有抗生素进行修饰改良和发掘新型抗生素外,更是寄希望于挖掘抗生素的替代物以缓解“超级耐药细菌”所造成的卫生安全危机^[43]。AMPs 具有与抗生素截然不同的作用机制,且只诱导产生低水平的选择性抗性,被认为是最具开发前景和应用潜力的抗生素替代物^[41, 43],动物试验已证明 AMPs 用于治疗细菌性感染的巨大潜力^[44];应用于治疗人类病原微生物感染的研究也正在进行中,目前已经有基于 AMPs 的药物被批准临床应用^[45];此外,AMPs 及其类似物还被广泛应用于农业有害生物防治^[46]和食品加工^[47]等行业。

构象、疏水性/疏水力矩、电荷/阳离子度和两亲性等理化属性直接影响着 AMPs 的抑菌活性、抑菌谱和作用机制,同时也影响着靶标病原微生物抗性的形成与进化;因此,加强理化属性的研究,将有助于深入了解 AMPs 的作用机制和病原微生物的

免疫机理,进而为设计更加安全和高效的 AMPs 产品奠定基础。理想的情况是随着研究的深入和分析方法的创新,可以在各个属性之间取得微妙的平衡,最终根据需要“定制”AMPs 产品。

参考文献:

- [1] Hancock R E W, Chapple D S. Peptide antibiotics[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43(6): 11317-11323.
- [2] Nissen-Meyer J, Nes I F. Ribosomally synthesized antimicrobial peptides: Their function, structure, biogenesis, and mechanism of action[J]. *Arch Microbiol*, 1997, 167(2/3): 67-77.
- [3] 黎定军, 陈武, 罗宽. 侧孢芽孢杆菌抑菌物质性质[J]. *湖南农业大学学报: 自然科学版*, 2007, 33(4): 471-474.
- [4] Hong R W, Shchepetov M, Weiser J N, et al. Transcriptional profile of the *Escherichia coli* response to the antimicrobial insect peptide cecroin A[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47: 1-6.
- [5] Yeaman M R, Yount N Y. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance[J]. *Pharmacol Rev*, 2003, 55(1): 27-55.
- [6] Yount N Y, Bayer A S, Xiong Y Q, et al. Advances in antimicrobial peptide immunobiology[J]. *Pept Sci*, 2006, 84(5): 435-458.
- [7] Ganz T. Defensins and other antimicrobial peptides: A historical perspective and an update[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2005, 8(3): 209-217.
- [8] Tang Y Q, Yuan J, Ösapay, et al. A cyclic antimicrobial peptide produced in primate leukocytes by the ligation of two truncated α -defensins[J]. *Science*, 1999, 286: 498-502.
- [9] Schibli D J, Ep R F, Vogel H J, et al. Tryptophan-rich antimicrobial peptides: Comparative properties and membrane interactions[J]. *Biochem Cell Biol*, 2002, 80(5): 667-677.
- [10] Shamova O, Brodgen K A, Zhao C Q, et al. Purification and properties of proline-rich antimicrobial peptides from sheep and goat Leukocytes[J]. *Infect Immu*, 1999, 67(8): 4106-4111.
- [11] Syvitski R T, Burton I, Mattatall N R, et al. Structural characterization of the antimicrobial peptide pleurocidin from winter flounder[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 44(19): 7282-7293.
- [12] Johansson J, Gudmundsson G H, Rottenberg M E, et al. Conformation-dependent antibacterial activity of the naturally occurring human peptide LL-37[J]. *Biol Chem*, 1998, 273: 3718-3724.
- [13] Dittmer J, Thøgersen L, Underhaug J, et al. Incorporation of antimicrobial peptides into membranes: A combined liquid-state NMR and molecular dynamics study of alamethicin in DMPC/DHPC bicelles[J]. *Physical Chemistry B*, 2009, 113(19): 6928-6937.
- [14] Chenal A, Savarin P, Nizard P, et al. Membrane protein insertion regulated by bringing electrostatic and hydrophobic interactions into play[J]. *Biol Chem*, 2002, 277(45): 43425-43432.
- [15] Wieprecht T, Beyermann M, Seelig J. Thermodynamics of the coil-alpha-helix transition of amphipathic peptides in a membrane environment: The role of vesicle curvature[J]. *Biophys Chem*, 2002, 96(2/3): 191-201.
- [16] Oishi O, Yamashita S, Nishimoto E, et al. Conformation and orientations of aromatic amino acid residues of tachyplesin I in phospholipid membranes[J]. *Biochemistry*, 1997, 36(14): 4352-4359.
- [17] Brogden K A. Antimicrobial peptides: Pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2005(3): 238-250.
- [18] Giangaspero A, Sandri L, Tossi A. Amphipathic α helical antimicrobial peptides[J]. *Eur Biochem*, 2001, 268(21): 5589-5600.
- [19] Matsuzaki K, Yoneyama S, Miyajima K. Pore formation and translocation of melittin[J]. *Biophys*, 1997, 73: 831-838.
- [20] Brogden K A, Ackermann M, Huttner K M. Small, anionic, and charge-neutralizing propeptide fragments of zymogens are antimicrobial[J]. *Antimicrob Agents Chem*, 1997, 41: 1615-1617.
- [21] Kobayashi M, Yoshida S, Jeschke M, et al. Decreased production of neutrophil defensins and increased bacterial translocation in severely burned patients[J]. *Immunology*, 2010, 184: 89.
- [22] Zou G Z, Leeuw E, Li C, et al. Toward understanding the cationicity of defensins[J]. *Biolog Chem*, 2007, 282(27): 19653-19665.
- [23] Dathe M, Schumann M, Wieprecht T, et al. Peptide helicity and membrane surface charge modulate the balance of electrostatic and hydrophobic interactions with lipid bilayers and biological membranes[J]. *Biochem*, 1996, 35: 12612-12622.
- [24] Chen Y X, Guarnieri M T, Vasil A I, et al. Role of peptide hydrophobicity in the mechanism of action of α -helical antimicrobial peptides[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 51(4): 1398-1406.
- [25] Jiang Z Q, Kullberg B J, Lee H V D, et al. Effects of hydrophobicity on the antifungal activity of α -helical antimicrobial peptides[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2008,

- 72(6) : 483–495 .
- [26] Eisenberg D . Three-dimensional structure of membrane and surface proteins[J] . *Annu Rev Biochem* , 1984 , 53 : 595–623 .
- [27] Jones A , Geörg M , Maudsdotter , et al . Endotoxin , capsule , and bacterial attachment contribute to *Neisseria meningitidis* resistance to the human antimicrobial peptide LL-37[J] . *Bacteriol* , 2009 , 191(12) : 3861–3868 .
- [28] Friedrich C L , Moyles D , Beveridge T J , et al . Antibacterial action of structurally diverse cationic peptides on gram-positive bacteria[J] . *Antimicrob Agents Chemother* , 2000 , 44 : 2086–2092 .
- [29] Wimley W C . Describing the mechanism of antimicrobial peptide action with the interfacial activity model[J] . *Chem Biol* , 2010 , 5(10) : 905–917 .
- [30] Tachi T , Epanand R F , Epanand R M , et al . Position-dependent hydrophobicity of the antimicrobial magainin peptide affects the mode of peptide-lipid interactions and selective toxicity[J] . *Biochemistry* , 2002 , 41(34) : 10723–10731 .
- [31] Dathe M , Wieprecht T . Structural features of helical antimicrobial peptides : Their potential to modulate activity on model membranes and biological cells[J] . *Biochim Biophys Acta* , 1999 , 1462 : 71–87 .
- [32] Jin Y , Hammer J , Pate M , et al . Antimicrobial activities and structures of two linear cationic peptide families with various amphipathic β -Sheet and α -helical potentials[J] . *Antimicrob Agents Chemother* , 2005 , 49(12) : 4957–4964 .
- [33] Dathe M , Wieprecht T , Nikolenko H , et al . Hydrophobicity, hydrophobic moment and angle subtended by charged residues modulate antibacterial and haemolytic activity of amphipathic helical peptides[J] . *FEBS Letters* , 1997 , 403 : 208–212 .
- [34] Wieprecht T , Dathe M , Krause E , et al . Modulation of membrane activity of amphipathic , antibacterial peptides by slight modifications of the hydrophobic moment[J] . *FEBS Letters* , 1997 , 417(1) : 135–140 .
- [35] Deslouches B , Phadke S M , Lazarevic V , et al . *De novo* generation of cationic antimicrobial peptides : Influence of length and tryptophan substitution on antimicrobial activity[J] . *Antimicrob Agents Chemother* , 2005 , 49(1) : 316–322 .
- [36] Liu Z G , Brady A , Young A , et al . Length effects in antimicrobial peptides of the (RW)_n series[J] . *Antimicrob Agents Chemother* , 2007 , 51(2) : 597–603 .
- [37] Hou S Y , Liu Z G , Young A W , et al . Effects of Trp- and Arg-containing antimicrobial-peptide structure on inhibition of *Escherichia coli* planktonic growth and biofilm formation[J] . *Appl Environ Microbiol* , 2010 , 76(6) : 1967–1974 .
- [38] Schroeder B O , Wu Z H , Nuding S , et al . Reduction of disulphide bonds unmasks potent antimicrobial activity of human β -defensin 1[J] . *Nature* , 2011 , 469 : 419–425 .
- [39] Jean-Francois F , Castano S , Desbat B , et al . Aggregation of cateslytin beta-sheets on negatively charged lipids promotes rigid membrane domains . A new mode of action for antimicrobial peptides?[J] . *Biochemistry* , 2008 , 47 : 6394–6402 .
- [40] Kumarasamy K K , Toleman M A , Walsh T R , et al . Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India , Pakistan , and the UK : A molecular , biological , and epidemiological study[J] . *Lancet Infect Dis* , 2010 , 10(9) : 597–602 .
- [41] Bonomo R A . New Delhi metallo- β -lactamase and multidrug resistance : a global SOS?[J] . *Clin Infect Dis* . 2011 , 52(4) : 485–487 .
- [42] Kielstein J T . The German 2011 epidemic of Shiga toxin-producing *E . coli*-the nephrological view[J] . *Nephrol Dial Transplant* . 10. 1093/ndt/gfr462 , (2011)doi .
- [43] Jones D . The antibacterial lead discovery challenge[J] . *Nat Rev Drug Discov* , 2010 , 9(10) : 751–752 .
- [44] Toke O . Antimicrobial peptides : New candidates in the fight against bacterial infections[J] . *Biopolymers* , 2005 , 80(6) : 717–735 .
- [45] Venugopal D , Klapper D , Srouji A H , et al . Novel antimicrobial peptides that exhibit activity against select agents and other drug resistant bacteria[J] . *Bioorg Med Chem* , 2010 , 18(14) : 5137–5147 .
- [46] Oyston P C F , Fox M A , Richards S J . Novel peptide therapeutics for treatment of infections[J] . *Med Microbiol* , 2009 , 58(8) : 977–987 .
- [47] Mota-Meiral M , Morency H , Lavoie M C . *In vivo* activity of mutacin B-Ny266[J] . *Antimicrob Chemother* , 2005 , 56(5) : 869–871 .

责任编辑: 罗慧敏