

抗菌肽的来源、功能及其在 畜禽生产中的应用

郑邓祥

长江大学动物科学学院,湖北荆州 434025

抗菌肽又称抗微生物肽或肽抗生素,来源于微生物的抗菌肽又称细菌素,是机体先天防御系统的重要组成部分。自 20 世纪 70 年代,瑞典科学家 Boman 研究小组从惜古比天蚕中发现第一种抗菌肽“天蚕素”以来,每年都有大量新的抗菌肽被发现。目前发现的多数抗菌肽具有较宽的活性谱,可有效杀死细菌、真菌、寄生虫甚至包膜病毒。更为重要的是,抗菌肽可以有效抑制对抗生素产生耐药性的细菌,因此抗菌肽又被誉为“天然超级抗生素”^[1]。本文对抗菌肽的来源、功能和在畜禽生产中的应用进行了综述。

1 抗菌肽的来源

1.1 昆虫

迄今为止,约有 200 种昆虫抗菌肽被发现。昆虫抗菌肽多数为阳离子肽,氨基酸残基数一般不超过 100 个^[2]。根据其氨基酸序列和结构特点,可将昆虫抗菌肽分为 4 大类:两性分子 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及富含甘氨酸的抗菌肽。另外,还有一类抗真菌的抗真菌肽和一类既抗细菌又抗真菌的抗菌肽。

1.2 植物

thionins 是第 I 类从植物中分离的抗菌肽,能够抑制多种植物病原菌的生长。之后,陆续从植物的根、种子、花、茎、叶子等中发现许多抗菌肽,根据序列相似性和抗菌活性,将其分为几个主要的类别: defensins 家族、cyclotides 家族、hevein-like proteins 家族、knottins 家族、impatiens 家族和 snakins 家族。

1.3 哺乳动物

哺乳动物抗菌肽被发现存在于嗜中性粒细胞、

潘氏细胞、上皮细胞或蛋白质的降解产物中。这些抗菌肽包括 defensins、cathelicidins、bactenecins 和 indolicidins 几大家族。defensins 是研究最多的哺乳动物抗菌肽,其通过化学趋化因子受体作用于树状细胞和 T 细胞来调控宿主适应性免疫,以应对微生物的侵害。

1.4 两栖动物

迄今为止,已鉴定的两栖动物来源抗菌肽有 600 多种。这些抗菌肽一般由 10~46 个氨基酸组成,对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、真菌、原生动物和病毒均有抑制作用。蛙科是分布最广泛的两栖动物,几乎遍及各大洲,占据着重要的生态地位,从它们皮肤中分离到的抗菌肽无论在种类上还是数量上都极其惊人^[3]。

1.5 海洋动物

1)海洋无脊椎动物。海洋无脊椎动物抗菌肽根据来源分为几大类:一是甲壳动物抗菌肽。报道的抗菌肽主要存在于甲壳动物的血细胞和血浆中^[4-7]。从肝、胰脏中分离到抗菌肽的甲壳动物有美洲巨螯虾、蜘蛛蟹、本哈寄居蟹等^[5,8]。还有一类甲壳动物抗菌肽源自血蓝蛋白,包括从凡纳滨对虾血浆中和细角滨对虾血浆中分离到的小分子抗菌肽,对真菌具有抑菌活性^[9]。二是贝类抗菌肽。对此类抗菌肽研究较多的是贻贝类抗菌肽。分离自紫贻贝的抗菌肽有 defensin A、B,mytilin A、B 及 mytimycin。defensin A 和 B 具有抗细菌和真菌活性。mytimycin 能够抑制粗糙链孢霉的生长^[10]。

2)鱼类。已报道的鱼类抗菌肽大多是从表皮黏液中分离到的。此外还包括从其他组织脏器(肝脏、

脾脏、肾脏、鳃、血细胞、肠道等)中发现的 hepcidins、cathelicidins、LEAP-2、chrysopsins 等抗菌肽。

1.6 细菌

细菌抗菌肽也被称为细菌素。细菌素是由某些细菌在代谢过程中通过核糖体合成机制产生的一类具有抑菌活性的多肽或前体多肽。细菌素根据生物化学性质可分为三类: I 类细菌素, 被称为硫醚抗生素; II 类细菌素, 被称为乳酸细菌素, 可以作为很好的食品保藏剂; III 类细菌素, 由细菌的前蛋白转位酶分泌^[11-12]。

1.7 病毒

LLPs 是由人类缺陷病毒 1 型(HIV-1)跨膜蛋白的 C 末端序列编码的慢病毒细胞溶解肽, 具有很强的抗微生物和细胞毒性作用。LLPs 精氨酸含量高但不含赖氨酸^[13]。

2 抗菌肽的功能

抗菌肽具有广谱抗菌活性, 可以快速查杀靶标, 并且其中很多是纯天然的肽, 使其迅速成为潜在的治疗药物。抗菌肽的治疗范围为: 革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌、真菌、寄生虫、肿瘤细胞等。

2.1 抗细菌功能

抗菌肽的抗细菌功能包括抗革兰氏阳性细菌、革兰氏阴性细菌等。大部分抗菌肽均具有抗革兰氏阳性细菌的功能, 但不同抗菌肽的抗菌活性有较大差异, 且抗菌谱也不同。最近研究表明, 在抗菌时不同的抗菌肽之间甚至抗菌肽与传统的抗生素之间有协同和辅助作用, 将抗菌肽和抗生素连用可以提高药物疗效, 或者拓宽传统抗生素的抗菌谱^[14]。

2.2 抗真菌功能

许多抗菌肽除了抗细菌之外还有抗真菌的功能, 其中一个重要因素就是抗菌肽与质膜的相互作用^[15]。研究证明, 抗菌肽抗真菌能力与真菌的属、种和孢子的状态有关。

2.3 抗寄生虫功能

有些抗菌肽可以有效地杀死寄生于人类或动物体内的寄生虫。如: cecropins 类似物 shiva-I、蛙皮抗菌肽爪蛙素等可以杀死疟原虫^[16]; 来自蛔虫体内的抗菌肽可以杀死利什曼鞭毛虫^[17]; 柞蚕抗菌肽 cecropins D 对阴道毛滴虫有杀伤作用^[18]。抗菌肽靶目标是寄生虫的质膜, 从而间接引起细胞内部结构和细胞器改变, 干扰细胞正常代谢^[19]。

2.4 抗病毒功能

研究表明, 多种抗菌肽都具有抗病毒活性, 这些病毒的共同特点是拥有膜结构, 如艾滋病病毒、疱疹病毒、疱疹病毒型口炎病毒等^[10]。抗菌肽可能通过多种机制发挥抗病毒作用, 与病毒的包膜相结合、抑制病毒的繁殖或者干扰病毒的组装合成^[20]。

2.5 抗肿瘤功能

一些阳离子抗菌肽对肿瘤细胞有广谱杀灭活性效果, 这为癌症患者提供了一类新型的抗癌药物。其抗肿瘤机制主要有: 溶解肿瘤细胞膜、破坏细胞内线粒体、对细胞 DNA 造成损伤、破坏细胞骨架、促进机体免疫效应、诱导细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成等^[21]。

3 抗菌肽在畜禽生产中的应用

抗菌肽普遍被应用到畜禽生产中, 在农牧业生产中发挥着积极的作用。在畜牧生产中, 抗菌肽的应用主要有 3 个方面。

1) 抗菌肽在提高畜禽生产性能方面的应用。抗菌肽具有促进畜禽生长的作用, 其原因可能与抗菌肽的台联结构和功能有关。具有特殊生理活性的抗菌肽参与到机体的生理活动, 促进了生产性能的提高^[22]。陈晓生等^[23]将蚕抗菌肽 AD 混入鸭料中使用, 发现于肉鸭日粮中使用抗菌肽制剂能达到与使用金霉素相同的促生长效果, 且具有提高产肉率、降低腹脂率的作用。

2) 抗菌肽在畜禽疾病防治中的作用。抗菌肽同时作为兽用药物用于畜禽生产, 抗菌肽的使用可以增强畜禽免疫力, 作为药物使用可以减少抗生素的临床用量。温刘发等^[24]应用抗菌肽饲料添加于断奶仔猪饲料中, 发现抗菌肽可以减轻断奶仔猪的腹泻。屈军梅等^[25]以 O1 型大肠杆菌感染岭南黄肉用雏鸡, 用家蚕抗菌肽及环丙沙星混饮给药, 结果发现: 抗菌肽组、环丙沙星组与感染对照组相比, 死亡率显著降低, 抗菌肽的有效率、治愈率与环丙沙星组差异不显著, 表明抗菌肽可以替代抗生素治疗雏鸡 O1 型大肠杆菌感染。马卫明等^[26]报道, 猪小肠抗菌肽对鸡大肠杆菌、鸡白痢沙门氏菌、金黄色葡萄球菌、白色葡萄球菌、猪致病性沙门氏菌、绿脓杆菌、鱼致病性嗜水气单胞菌等细菌均有不同程度的抑制作用。

3) 基因工程技术表达抗菌肽的应用。Yams 等^[27]

用显微注射法将牛气管 AMP 基因转入小鼠, 在小鼠中成功地表达了牛气管 AMP。将特异的抗菌肽基因转入畜禽特定细胞, 是细胞表达抗菌肽, 从而产生抗病的新品种, 发展抗菌肽在禽畜生产中的应用的一个新思路。

参 考 文 献

- [1] 苗建银, 柯畅, 郭浩贤, 等. 抗菌肽的提取分离及抑菌机理研究进展[J]. 现代食品科技, 2014, 30(1): 233-240.
- [2] BULET P, STOCKLIN R. Insect antimicrobial peptides: structures, properties and gene regulation [J]. Protein & Peptide Letters, 2005, 12(1): 3-11.
- [3] 谢锋, 叶昌媛, 费梁, 等. 中国东北地区林蛙属物种的分类学研究 (两栖纲: 蛙科)[J]. 动物分类学报, 1999, 24(2): 225-231.
- [4] NOGA E J, ARROLL T A, FAN Z. Specificity and some physicochemical characteristics of the antibacterial activity from blue crab *Callinectes sapidus* [J]. Fish & Shellfish Immunology, 1996, 6(6): 403-412.
- [5] HAUG T, KJUUL A K, STESVAG K, et al. Antibacterial activity in four marine crustacean *Decapods*[J]. Fish & Shellfish Immunology, 2002, 12(5): 371-385.
- [6] HOQ M I, SERAJ M U, CHOWDHURY S. Isolation and characterization of antibacterial peptides from the mud-crab, *Scylla serrata* [J]. Pakistan Journal of Biological Sciences, 2003, 6(15): 1345-1353.
- [7] 黄文树, 王克坚, 李少菁. 甲壳动物抗菌肽研究进展[J]. 海洋科学, 2005, 29(2): 64-68.
- [8] STEWART J E, ZWICKER B M. Natural and induced bactericidal activities in the hemolymph of the lobster, *Homarus americanus*: products of hemocyte-plasma interaction[J]. Canadian Journal of Microbiology, 1972, 18(9): 1499-1509.
- [9] 潘鲁青, 金彩霞. 甲壳动物血蓝蛋白研究进展 [J]. 水产学报, 2008, 32(3): 484-491.
- [10] CHARLET M, CHERNYSH S, PHILIPPE H, et al. Innate immunity: isolation of several cysteine-rich anti-microbial peptides from the blood of a mollusc, *Mytilus edulis*[J]. Journal of Biological Chemistry, 1996, 271(36): 21808-21813.
- [11] DRIDER D, FIIM LAND G, HECHARD Y, et al. The continuing story of class IIa bacteriocins[J]. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2006, 70(2): 564-582.
- [12] TODOROV S D. Bacteriocins from *Lactobacillus plantarum* production, genetic organization and mode of action [J]. Brazilian Journal of Microbiology, 2009, 40(2): 209-221.
- [13] PHADKE S M, LAZAREVIC V, BAHR C C, et al. Lentiviral lytic peptide I perturbs both outer and inner membranes of *Serratia marcescens* [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002, 46(6): 2041-2045.
- [14] 刘倚帆, 徐良, 朱海燕, 等. 抗菌肽与抗生素对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌的体外协同抗菌效果研究 [J]. 动物营养学报, 2010, 22(5): 1457-1463.
- [15] IJIMA R, KURATA S, NATOR S. Purification, characterization, and cDNA cloning of an antifungal protein from the hemolymph of *Sarcophaga peregrina* (flesh fly) larvae[J]. The Journal of Biological Chemistry, 1993, 268(16): 12055-12061.
- [16] BOMAN H G, WADE D, BOMAN I A, et al. Antibacterial and antimalarial properties of peptides that are cecropin-melittin hybrids[J]. FEBS Letters, 1989, 259(1): 103-106.
- [17] 仲维霞, 屈金辉, 王洪法, 等. 蛔虫抗菌肽酵母发酵产物对杜氏利什曼原虫杀伤作用的研究[J]. 国际医学寄生虫病杂志, 2011, 38(3): 154-157.
- [18] 黎观红, 红智敏, 贾永杰, 等. 抗菌肽的抗菌作用及其机制[J]. 动物营养学报, 2011, 23(4): 546-555.
- [19] 刘红珍. 兔肠源抗菌蛋白的分离纯化及其生物活性研究 [D]. 泰安: 山东农业大学, 2007.
- [20] 赵洁, 孙燕, 李晶, 等. 动物抗菌肽的抗病毒活性[J]. 医学分子生物学杂志, 2008, 5(5): 466-469.
- [21] 胡荣贵, 李改瑞, 陆家海. 抗菌肽在抗肿瘤方面的研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2010, 25(2): 227-230.
- [22] 高鹏, 单安山, 冯兴军. 抗菌肽在畜牧生产中的应用[J]. 畜牧科学, 2009(3): 44-45.
- [23] 陈晓生, 张辉华, 田允波, 等. 抗菌肽作饲料添加剂对肉鸭生长性能的影响[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2005(3): 64-65.
- [24] 温刘发, 黄自然, 黄达华, 等. 新型饲料添加剂抗菌肽饲养肉猪的效果[J]. 广东蚕业, 2007(1): 39-42.
- [25] 屈军梅, 陈平洁, 李文平, 等. 莫家蝇抗菌肽提取及对鸡大肠杆菌病药效试验[J]. 中国畜牧兽医, 2006, 33(3): 56-58.
- [26] 马卫明, 余锐萍, 靳红, 等. 猪小肠抗菌肽的抗菌作用研究[J]. 中国兽医杂志, 2005, 41(1): 3-7.
- [27] YAMS S, ROSEN J M, COLE A M, et al. Production of active bovine tracheal antimicrobial peptide in milk of transgenic mice [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93: 14118-14121.