

第一章 前言

自从1929年弗莱明发现了青霉素，在随后的几十年内，抗生素的发展进入了黄金时期。然而，抗生素的广泛应用对细菌感染性疾病的治疗产生了深远的影响。这导致了在新抗生素研究开发和细菌形成与之相适应的耐受能力上产生了持续的竞争。现在大多数抗生素都来源于自然微生物的代谢产物。第一个人工合成的抗生素药是 Prontosil，磺胺类药物的前身[1]。上个世纪七、八十年代，抗生素开发研究达到了顶盛时期。现在这种顶盛时期已经过去，取而代之的是对现有抗生素的改造。即使这样，越来越多的临床致病菌仍不断对传统抗生素产生了耐药性，对人类的生命健康构成了巨大威胁，这迫使人们花费大量人力和物力去开发新的抗菌化合物，以替代传统的抗生素。

肽疗法代表一类新的研究药物的方向，如能产生先天免疫机制的阳离子抗菌肽和肽聚糖识别蛋白。抗菌肽(Antimicrobial Peptides, AMPs)是生物体产生的防御性多肽类活性物质，其主要作用对抗外源性病原体的侵袭，是机体免疫防卫系统的重要组成部分。肽聚糖识别蛋白(Peptidoglycan Recognition Proteins, PGRPs)是一种先天免疫分子，其作用机制不是很清楚，它们的机制可能和阻止细胞壁合成的抗生素的作用机制相似。PGRPs可能结合在肽聚糖的片段上，或者是代谢的前体上从而阻止细胞壁的合成[2]。

本文重点讨论前者，大致地介绍抗菌肽的结构和功能。

1.1. 抗菌肽的结构

过去二十年来大约有 1500 个 AMPs 被鉴定出来[1]。AMPs 是一种广泛在不同生物中制造的生物免疫因子，显示出抗微生物的活性，包括革兰氏阴性细菌和革兰氏阳性细菌、真菌、寄生虫和病毒，其中有一些还被报道有抗肿瘤的活性。抗菌肽的结构和序列是多种多样的，大多数都是阳离子抗菌肽，它们的基本特点是：具有两亲性结构、分子量小(大约在 10 kDa 以内)、至少带有两个正电荷(如精氨酸或赖氨酸残基) [3]。习惯上，把抗菌肽(Antimicrobial Peptides, AMPs)就说成阳离子抗菌肽(cationic antibacterial-peptides, CAMPs)。根据阳离子抗菌肽的氨基酸序列和其结构的不同，我们把 CAMPs 分为四类： α -螺旋多肽、含二硫键的 β -折叠肽、环肽和具有伸展结构的多肽(图一) [4]。 α -螺旋多肽在水媒质中是一种没有严谨结构的线性分子。但是它们能在生物膜的超疏水性环境中形成两亲性的螺旋结构。比如 magainins [5]和 melittins [6]。 β -折叠肽通过分子内二硫键能维持一种更有序的结构, 比如 defensins [7]和 protegrins [8]。除了环肽中的环结构以外，环肽和具有伸展结构的多肽没有相对固定的结构。对抗菌肽更详细的研究表明，其空间结构对抑菌作用的影响是非常重要的，因此，许多抗菌肽并不能轻易地改变其序列中氨基酸残基而达到改造和优化[9]。对不同结构类型的抗菌肽如何使宿主产生快速的免疫反应仍然有待进一步深入的研究。

为了下面的说明，我们简要描述两个研究最广泛的 AMPs: cathelicidins 和 defensins。Cathelicidins 家族是根据高度保守的 N-末端区域 cathelin 域被

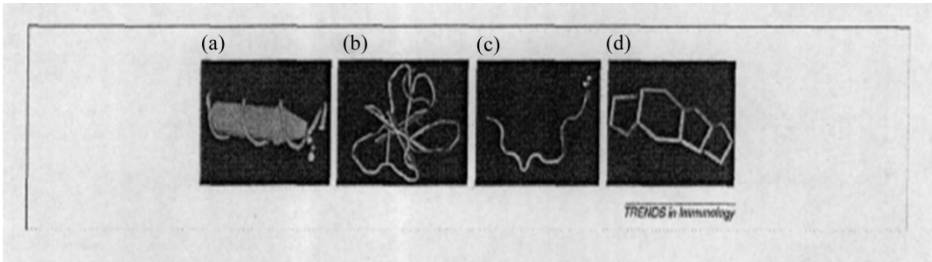


图 1. 几个典型的抗菌肽结构(AMPs)。AMPs 存在各种各样的空间结构,如 α -螺旋、由二硫键稳定的 β -折叠、以及具有延伸结构或环状结构的多肽。(a) α -螺旋 cathelicidins 的核心多肽 LL-37 结合了洗涤剂胶束的核磁共振结构(PDB ID: 2FBS)。(b) β -折叠防御素 Hbd2 溶液二维核磁共振光谱(PDB ID:1FQQ)。(c) 伸展结构牛抗菌肽 indolicidin 结合了十二烷基胆碱磷酸(DPC)胶束的核磁共振结构(PDB ID:1G89)。(d) 环形结构 称猴白细胞中环形防御素的三维结构(PDB ID:1HVZ)。PDB ID:蛋白质结构生物信息学(RCSB)数据银行 (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>)的多肽结构编号。[4]

Figure 1. Structure of selected antimicrobial peptides(AMPs). AMPs are present in a wide variety of structural conformations, such as peptides with α -helix structures, peptides with β -sheet structures stabilized by disulfide bridges or peptides with extended or loop structures. (a) α -helix. NMR-structures of the LL-37 core peptide of cathelicidin bound to detergent micelles (PDB ID:2FBS). (b) β -sheet. Solution structure of the defensin hBD2 by two-dimensional proton nuclear magnetic resonance spectroscopy (PDB ID:1FQQ). (c) Extended structure. NMRs structure of the bovine antimicrobial peptide indolicidin bound to dodecylphosphocholine (DPC) micelles (PDB ID:1G89). (d) Loop structure. 3D structure of a cyclic defensin from the leukocytes of rhesus macaques (PDB ID:1HVZ). PDB ID:ID of peptide structure in Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB) protein data bank (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>).

命名的,名称的由来是根据它能抑制蛋白酶 cathepsin-L 而起的,这种蛋白质在半胱氨酸残基 C85-C96 和 C107-C124 间含有两个二硫键。许多 cathellcidin 基因编码具有线性结构并富含色氨酸,脯氨酸或精氨酸的多肽,有的二硫键倾向于形成 β -折叠的多肽或具有 α -螺旋构象的多肽。所有的 defensins 都带正电荷,具有抑菌活性,侧链无糖基化或酰基化修饰,分子内含有 6 个高度保守的半胱氨酸残基构成的三对分子内二硫键[4]。