

# 宿主防御肽的生物学功能、表达特性及调控机制

窦秀静 张嘉依 王怡茹 单安山\*

(东北农业大学动物科学技术学院,哈尔滨 150038)

**摘要:** 宿主防御肽是机体先天性免疫防御系统的重要组成部分,具有抗菌、抗病毒、抗寄生虫、免疫调节等多种生物学功能。宿主防御肽在动物机体的表达量可受多种因素调控,因此,透彻研究宿主防御肽的表达特性,对通过诱导宿主防御肽表达增强机体免疫力、抵御病原微生物感染具有重要意义。本文综述了宿主防御肽的概念、分类、生物学功能、表达特性及调控机制,为通过饲料调控宿主防御肽表达以替代饲用抗生素应用于畜牧生产提供重要理论基础。

**关键词:** 宿主防御肽;生物学功能;表达特性;调控机制

**中图分类号:** S816.7

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1006-267X(2021)02-0601-13

2019年7月9日,农业农村部发布“全面禁抗”公告,公告提出:为维护我国动物源性食品安全和公共卫生安全,决定停止生产、进口、经营、使用部分药物饲料添加剂,并对相关政策进行调整。研究表明,长期使用饲用抗生素,导致细菌的耐药性增强,使动物机体抵抗病原微生物感染的能力下降;此外,药物残留也严重影响了人类健康。因此,国内外科研人员正积极寻找可以增强动物机体免疫能力的饲用抗生素替代途径。宿主防御肽(host defense peptides, HDPs)作为机体先天性免疫防御系统的重要组成部分之一,发挥着极其重要的免疫作用<sup>[1]</sup>。透彻研究宿主防御肽的表达特性及调控规律为通过提高动物机体免疫力以替代饲用抗生素的使用提供重要思路。本文将综述宿主防御肽的概念、生物学功能及其表达特性和表达调控机制。

## 1 宿主防御肽的概念及分类

宿主防御肽是动物机体内组织细胞表达和分泌的一类具有多种功能的小分子多肽物质。宿主防御肽通常具有广谱的抗菌活性,又称抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs),是机体防御外来病原菌入侵的重要防线<sup>[2-3]</sup>。

宿主防御肽来源广泛<sup>[4]</sup>,最早在昆虫体内发现,随后陆续在水生动物、禽类以及哺乳动物体内发现<sup>[5]</sup>。当前,抗菌肽数据库(<http://apes.unmet.due/AP/main.hp>)已经收录了3 000余种宿主防御肽,其中有2 356种动物源宿主防御肽,如从蝇蛆中分离得到的抗菌肽MAP17<sup>[6]</sup>、从哺乳动物体内分离得到的抗菌肽人源 $\beta$ -防御素3(human  $\beta$ -defensin-3, HBD3)<sup>[7]</sup>以及从水生动物体内分离得到的抗菌肽Hymenochirin-5Pe<sup>[8]</sup>等。氨基酸的种类和多肽的排列方式影响宿主防御肽的结构,根据其二级结构分为 $\alpha$ -螺旋、 $\beta$ -折叠和无规则延伸3类<sup>[9]</sup>。 $\alpha$ -螺旋类宿主防御肽常见于有抗菌活性的宿主防御肽,如天蚕素家族和LL-37等。 $\beta$ -折叠类宿主防御肽根据半胱氨酸残基的空间结构还可以分为植物防御素、无脊椎动物防御素、 $\alpha$ -防御素、 $\beta$ -防御素和 $\theta$ -防御素5个亚类<sup>[9]</sup>。无规则延伸常见于富含甘氨酸或脯氨酸的宿主防御肽,如牛肠源性 $\beta$ -防御素(enteric beta defensin, EBD)<sup>[10]</sup>等。依据抗菌肽的三级结构还可以将其

收稿日期:2020-06-15

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(31802100);黑龙江省自然科学基金面上项目(C2018028);中国博士后科学基金面上资助项目(2017M621237);黑龙江省博士后资助项目(LBH-Z17013);东北农业大学东农学者计划青年才俊(18QC40);东北农业大学 SIPT 计划项目(202010224237)

作者简介:窦秀静(1987—),女,黑龙江哈尔滨人,讲师,博士,主要从事动物营养与免疫调控研究。E-mail: douxiujing@neau.edu.cn

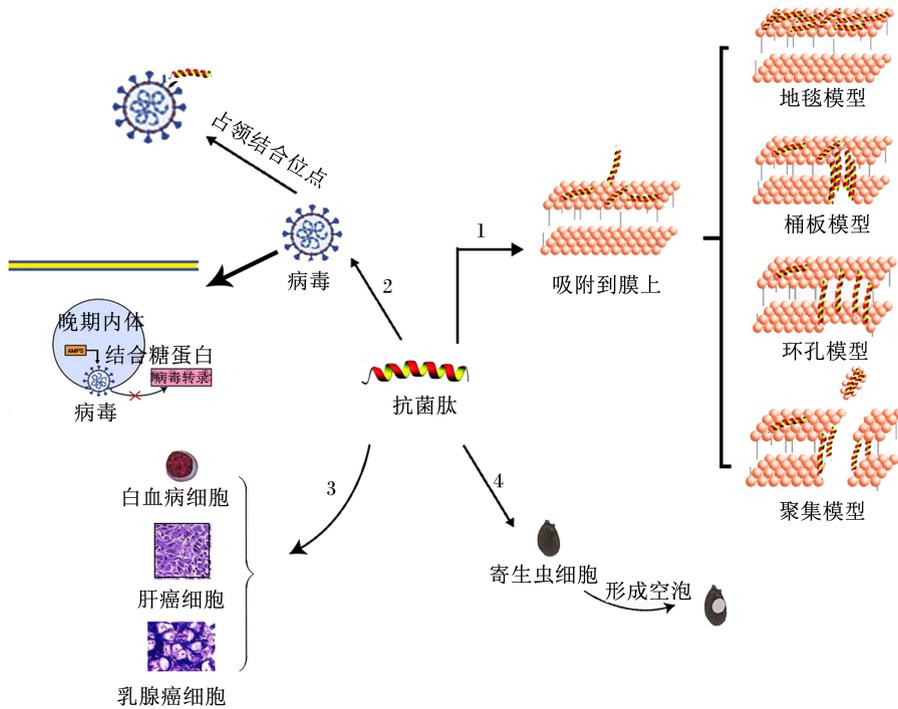
\*通信作者:单安山,教授,博士生导师,E-mail: asshan@neau.edu.cn

分为线性-螺旋肽、环肽以及通过二硫键维系的 $\alpha$ -螺旋结构和 $\beta$ -折叠结构、发卡结构、线性肽和无序的短肽<sup>[9]</sup>。结构的不同导致宿主防御肽的功能也有所不同,根据宿主防御肽对不同种类微生物具有的拮抗作用可将其分为抗病毒肽、抗菌肽、抗肿瘤肽、抗寄生虫肽和抗真菌肽等<sup>[11]</sup>。根据宿主防御肽所带电量可以分为阳离子抗菌肽、阴离子抗菌肽以及中性抗菌肽<sup>[11]</sup>。

子抗菌肽以及中性抗菌肽<sup>[11]</sup>。

## 2 宿主防御肽的生物学功能

宿主防御肽具有多种生物学功能,包括抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗寄生虫和免疫调节等,因此又称“多功能肽”<sup>[12]</sup>,其功能如图1所示。



1:抗菌模式 antibacterial pattern;2:抗病毒模式 anti-virus pattern;3:抗肿瘤模式 anti-tumor pattern;4:抗寄生虫模式 anti-parasitic pattern。

图1 宿主防御肽的“多功能”模式图

Fig.1 “Multifunctional” model diagram of host defense peptides<sup>[12]</sup>

### 2.1 抗菌

宿主防御肽通常具有广谱的抗菌活性。Nils-son<sup>[13]</sup>研究发现,LL-37、猪 $\beta$ -防御素2(porcine  $\beta$ -defensin-2, PBD2)和蜂毒素均对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌有很好的抑制作用。Casciar等<sup>[14]</sup>发现,蛙体内分离得到的抗菌肽 Esculentin-1a (1-21)NH<sub>2</sub>具有广谱抗菌活性,特别是对铜绿假单胞菌和白色念珠菌等。其抗菌机制可分为直接杀灭和间接杀灭。生理状态下,带正电荷的宿主防御肽以物理的方式吸附于细菌细胞膜,导致胞质外露,破坏细胞膜<sup>[15]</sup>。其机制分为4种模型,包括:1)地毯模型;2)桶板模型;3)聚集模型;4)环

孔模型<sup>[3]</sup>。例如 mBjAMP1,一种分离于日本分枝杆菌的抗菌肽,能够穿透细菌细胞膜,且不会引起膜破裂,对病原菌显示出有效的生长抑制和杀菌活性<sup>[16]</sup>。檀磊<sup>[17]</sup>研究表明,蛙吞噬细胞中分离的蛙皮素可以应用于革兰氏阳性细菌的治疗中。另外,抗菌肽亦可通过与细胞内阴离子结合,作用于细菌基因组,引起细胞结构破坏,达到抑菌效果。Scocchi等<sup>[18]</sup>发现,猪源抗菌肽 PR-39 可以通过阻止蛋白质的生物合成,诱导在 DNA 复制过程中的关键蛋白质降解,从而抑制细菌的繁殖生长。有些宿主防御肽虽不能直接杀灭细菌,但可以通过免疫调控发挥作用,破坏细菌细胞的生命进程<sup>[7]</sup>,

如鲨体内分离纯化的抗菌肽 GFP-2<sup>[19]</sup>、存在于人体呼吸道内的 LL-37<sup>[20]</sup>,它们作为受体参与机体的免疫反应过程,竞争性抑制细菌与宿主细胞结合,起到抑菌作用。

## 2.2 抗病毒

宿主防御肽具有抗病毒活性,能有效抑制病毒的传播,提高机体抵抗病原感染的能力,例如宿主防御肽 Protegrins 可以增强人类抵抗先天性免疫缺陷 (human immunodeficiency virus, HIV)<sup>[21]</sup>、家禽抵抗甲型流感<sup>[22]</sup>等疾病的能力。宿主防御肽抗病毒的作用机制可分为竞争性以及非竞争性两大类。病毒粒子侵入宿主细胞内,宿主防御肽抢先占领受体上的结合位点,导致病毒粒子无法与受体结合,进而抑制病毒粒子的活性。Casanova 等<sup>[23]</sup>研究发现,富含甘氨酸的宿主防御肽 LL-37 主要对人轮状病毒起到直接的抗病毒作用。付杰等<sup>[24]</sup>研究发现,从红头丽蝇蛆血淋巴中分离纯化的抗病毒肽 Alloferon1 通过诱导机体产生干扰素 (interferon, IFN),并激活自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK),阻断病毒吸附于宿主细胞,遏制病毒的代谢过程,阻断病毒的传播。鸡血抗菌肽能有效中和鸡痘病毒,在一定程度上抑制其增殖<sup>[25]</sup>。牛髓系抗菌肽 BMAP27 对淋巴结感染急性牛疱疹病毒具有潜在的抑制作用<sup>[26]</sup>。另外,宿主防御肽可以干扰病毒粒子的组装,使其在宿主细胞内无法形成完整结构,阻碍病毒粒子增殖,抑制病毒活性<sup>[27]</sup>。因此,通过营养干预提高宿主防御肽的表达以抵抗病毒感染宿主细胞是动物机体预防病毒感染性疾病的有效手段。

## 2.3 抗寄生虫

寄生虫病使得动物食欲减退、体力透支,长期危害动物机体健康,严重的可能致死,如猪疥螨病<sup>[28]</sup>、弓形体病<sup>[29]</sup>等。有些宿主防御肽可以直接作用于寄生虫的细胞膜,使虫体内部产生大空泡,内部形态遭到破坏而死亡,这一点体现在昆虫源宿主防御肽对疟原虫的抑制作用,如由叶水蛙体内分离得到的抗菌肽 Dermatitis 家族<sup>[30]</sup>以及 Dermatitis 衍生物 S3、S4<sup>[31]</sup>等;另外,宿主防御肽还可以改变寄生虫细胞内线粒体的膜电位,影响寄生虫体内核酸和蛋白质的形成,导致寄生虫细胞凋亡,抑制寄生虫的活力<sup>[32]</sup>。

## 2.4 抗肿瘤

宿主防御肽具有显著的抗肿瘤活性,如人白

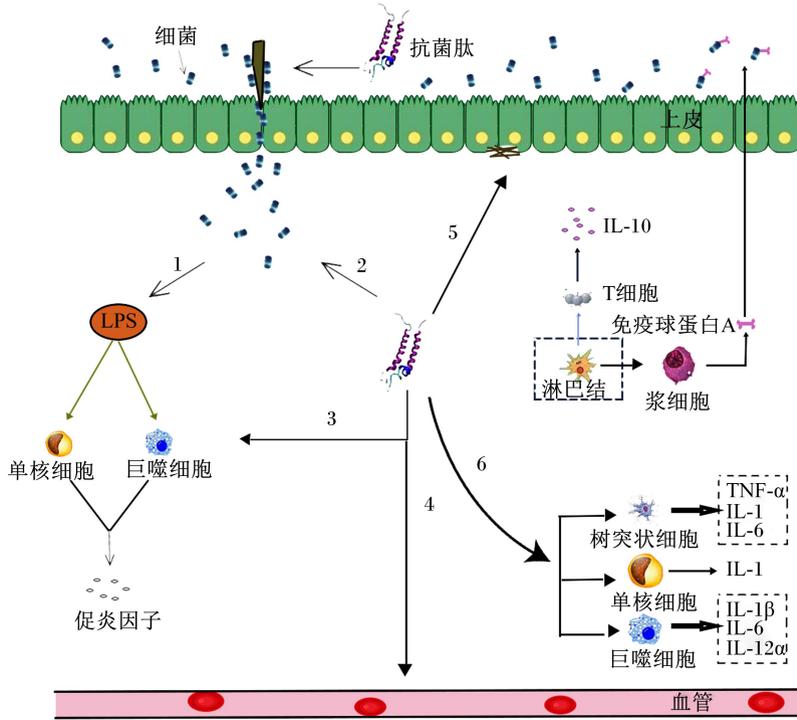
血病细胞、肝癌细胞和乳腺癌细胞等。宿主防御肽可通过促使肿瘤细胞膜上形成多个孔洞,导致细胞内容物溢出,以直接抑制肿瘤细胞增殖,发挥抗肿瘤作用,如抗菌肽 SK84<sup>[33]</sup>。除此之外,宿主防御肽亦可通过抑制肿瘤细胞内染色体 DNA 的合成,使其无法正常代谢,诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[34]</sup>。抗菌肽 HBD3 还可通过旁分泌的方式抑制结肠癌细胞的转移和侵袭能力<sup>[5]</sup>,同时抑制血管内皮因子诱导的癌细胞的迁移能力<sup>[35]</sup>。

## 2.5 免疫调节作用

宿主防御肽的免疫调节作用是近年来研究的热点,通过宿主防御肽的免疫调控,机体内固有免疫及获得性免疫均显著增强<sup>[36]</sup>。宿主防御肽除了通过杀灭病原体防止病原微生物进入宿主细胞内,还能通过分泌多种细胞因子抑制动物机体炎症发生<sup>[37]</sup>,如唾液腺分泌富组蛋白和白细胞介素 8、胰腺分泌  $\beta$ -防御素和牛乳腺上皮细胞分泌乳清蛋白等。Shan 等<sup>[38]</sup>报道指出,乳铁蛋白也可以促进断奶仔猪的外周血和脾淋巴增殖,有效提高仔猪血清中免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM) 和白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2) 的水平,提高机体免疫能力。此外,宿主防御肽还可以抑制内毒素 (lipopolysaccharide, LPS) 引起的炎症反应。宿主防御肽可通过与 LPS 结合发挥抗炎作用。Dou 等<sup>[39]</sup>研究发现,抗菌肽具有结合 LPS 的能力,如蜂毒素通过与 LPS 结合,从而降低肿瘤坏死因子- $\alpha$  的表达和分泌,减少一氧化氮等促炎因子的产生,继而降低 LPS 诱导的促炎反应。另外,宿主防御肽还可通过免疫调节作用调节细胞内促炎信号的激活来发挥抗炎作用,如抗菌肽 LTP-20 通过作用于核转录因子- $\kappa$ B (nuclear transcription factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 受体激活蛋白通路和促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路降低 LPS 刺激产生的促炎因子水平<sup>[40]</sup>。LL-37 对体内多种细胞具有免疫调节作用,如单核细胞、上皮细胞和树突状细胞等,与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 及白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 有协同作用,前者通过激活单核细胞并产生白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8),后者通过激活光束纤维 (aktinofibrils, AKT)、cAMP 应答元件结合蛋白质

(cAMP response element binding protein, CREB) 和 NF- $\kappa$ B 等途径增强细胞因子和趋化因子活性, 抑制由 LPS 引起的炎症反应<sup>[40]</sup>。宿主防御肽通过

多种免疫调节机制维持和增强机体的免疫能力, 其作用模式如图 2 所示。



1:抑制内毒素活性 inhibition of endotoxin activity;2:直接杀灭微生物 kill microorganisms directly;3:中和巨噬细胞和单核细胞的释放 neutralizing pro-inflammatory factors released by macrophages and monocytes;4:促进血管生成 promote angiogenesis;5:促进伤口愈合 promotes wound healing;6:激活并趋化免疫细胞 activate and chemotactic immune cells。

LPS:内毒素 lipopolysaccharide; TNF- $\alpha$ :肿瘤坏死因子- $\alpha$  tumor necrosis factor- $\alpha$ ; IL-10:白细胞介素-10 interleukin-10; IL-6:白细胞介素-6 interleukin-6; IL-1:白细胞介素-1 interleukin-1; IL-1 $\beta$ :白细胞介素-1 $\beta$  interleukin-1 $\beta$ ; IL-12 $\alpha$ :白细胞介素-12 $\alpha$  interleukin-12 $\alpha$ 。

图 2 宿主防御肽的免疫调节机制

Fig.2 Immune regulation mechanism of host defense peptides<sup>[41]</sup>

### 3 宿主防御肽的表达及调控特性

大量科学研究证实, 动物机体分泌宿主防御肽的种类和水平依赖于动物的种属差异、组织差异以及生理状态、饲料调节等, 具有不同的表达特性。

#### 3.1 营养调控特性

一些功能性营养物质对宿主防御肽的表达具有调控作用, 如短链脂肪酸、氨基酸以及中草药、益生菌等, 如表 1 所示。短链脂肪酸对宿主防御肽具有很好的表达调节活性, 通过膳食纤维发酵产生乙酸、丙酸和丁酸等短链脂肪酸, 可以调节机

体内宿主防御肽的表达<sup>[42]</sup>; 丁酸钠及苯基丁酸钠<sup>[2,43]</sup>, 均可诱导猪肠上皮细胞及猪肾细胞中猪  $\beta$ -防御素 3 (porcine  $\beta$ -defensin-3, *PBD3*)、猪  $\beta$ -防御素 128 (porcine  $\beta$ -defensin-128, *PBD128*) 等宿主防御肽的表达<sup>[44]</sup>。饲料中添加异亮氨酸可有效促进猪空肠和回肠中猪  $\beta$ -防御素 1 (porcine  $\beta$ -defensin-1, *PBD1*)、*PBD2* 等防御素的表达<sup>[41]</sup>; 添加精氨酸亦可促进猪肠上皮细胞中  $\beta$ -防御素的表达<sup>[45]</sup>。断奶仔猪饲料中添加谷氨酰胺能显著促进骨髓及空肠黏膜抗菌肽 *PR-39* mRNA 表达的上调<sup>[46]</sup>。中草药的种类繁多, 从植物中分离出的物质, 如穿心莲内酯、冬凌草甲素和异黄体生成素, 诱导人结肠上皮细胞中 *HBD3* 的产生<sup>[47]</sup>。Gräber

等<sup>[48]</sup>研究表明,仙鹤草预处理的细胞中人源  $\beta$ -防御素 1 (human  $\beta$ -defensin-1, *HBD1*) 的表达量显著升高。何星等<sup>[49]</sup>发现,在饲料中添加不同剂量的四君子散,对家兔圆小囊组织中兔防御素 *RSRAH* 的表达有明显的促进作用。曾庆辉等<sup>[50]</sup>发现,在

饲料中添加德氏乳酸菌后,黄河鲤皮肤中的肝表达抗菌肽-1 (liver-expressed antimicrobial peptide-1, *Leap-1*) 和肝表达抗菌肽-2 (liver-expressed antimicrobial peptide-2, *Leap-2*) 的相对表达量显著升高。

表 1 功能性物质影响宿主防御肽表达

Table 1 Functional substances affect host defense peptides expression

| 种类<br>Species                    | 添加物质<br>Additive      | 试验对象<br>Test object         | 宿主防御肽<br>Host defense peptides                            | 文献<br>Literature     |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------------|---|----------------------|
| 短链脂肪酸<br>Short-chain fatty acids | 乙酸、丙酸、丁酸<br>丁酸钠、苯基丁酸钠 | 动物结肠上皮细胞<br>猪肠上皮细胞、猪肾细胞     | $\beta$ -防御素<br>PBD3、PBD128                               | [42]<br>[4, 43]      |
| 氨基酸<br>Amino acids               | 异亮氨酸<br>精氨酸<br>谷氨酰胺   | 猪空肠和回肠<br>猪上皮细胞<br>猪骨髓及空肠黏膜 | PBD1、PBD2、PBD3、<br>PBD114、PBD129<br>$\beta$ -防御素<br>PR-39 | [41]<br>[45]<br>[46] |
| 中草药<br>Chinese herbal medicine   | 仙鹤草<br>四君子散           | 人<br>家兔圆小囊组织                | $\beta$ -防御素 1<br>兔防御素 <i>RSRAH</i>                       | [48]<br>[49]         |
| 益生菌<br>Probiotics                | 德氏乳酸菌                 | 黄河鲤皮肤                       | <i>Leap-1</i> 、 <i>Leap-2</i>                             | [50]                 |

### 3.2 种属依赖性

目前,宿主防御肽在哺乳动物、鸟类、鱼类、两栖类、爬行动物以及昆虫中表达的种类以及水平各不相同,展现出明显的种属依赖性。

人源宿主防御肽主要分为  $\alpha$ -防御素家族、 $\beta$ -防御素家族以及 cathelicidin 家族。如 LL-37 是表达于人体内的典型 cathelicidin 家族宿主防御肽<sup>[11]</sup>。*PR-39*、*Protegrin-1* (*PG-1*) 是仅在猪体内高表达的猪源宿主防御肽 *PBD2*、*PBD3* 等在猪的各个组织中均有表达<sup>[51]</sup>。乳铁蛋白是典型的牛源宿主防御肽,由于其良好的抗肿瘤、增强机体免疫力活性,被应用于饲料及食品当中<sup>[52]</sup>,牛源宿主防御肽还包括 *Calisthenic*<sup>[53]</sup>、*BMAP-28*<sup>[54]</sup> 以及 *Bac1*<sup>[55]</sup> 等。绵羊  $\beta$ -防御素-1 (sheep  $\beta$ -defensin-1, *SBD-1*) 主要分布于绵羊的消化道、呼吸道、生殖道和脾脏当中<sup>[56]</sup>。另外,来自于兔圆虫圆形细胞中的兔宿主防御肽在体内各个部位均有表达<sup>[57]</sup>。*Bommineni* 等<sup>[58]</sup>发现了鸡源抗菌肽,如 *Fowlicidin-1*。鱼类宿主防御肽数目繁多,有鞘磷脂家族以及 cathelicidins 家族,如 *codCath1*<sup>[59]</sup>、*cathelicidin 5*<sup>[60]</sup> 等。*Conlon* 等<sup>[61]</sup>发现,蛙皮肤分泌物中存在 *Lithobates forreri*、*Hylarana luctuosa/signata*、*Tigerinin-1R* 等抗菌肽。*Sutomo*<sup>[62]</sup>在科莫

多巨蜥基因组中鉴定出 66 个  $\beta$ -防御素基因、6 个卵防御素基因和 3 个 cathelicidin 基因。*Freire* 等<sup>[63]</sup>从昆虫黄蜂毒液中分离得到的抗菌肽 *Synocca-MP*。

### 3.3 组织依赖性

宿主防御肽的表达具有组织依赖性,在同种动物不同组织器官中的表达种类及水平有所差异。*LL-37* 在中性粒细胞和上皮细胞中呈构成性表达,在皮肤中呈诱导性表达<sup>[64]</sup>。*PBD2* 在骨髓、淋巴组织、舌、肾脏和大肠中均有表达,但在肾脏和肝脏中的表达量最高<sup>[65]</sup>;而 *PBD3*、*PBD4* 分别在口腔黏膜和肺泡组织中表达量较高,*PBD123*、*PBD125* 和 *PBD129* 主要在猪雄性生殖组织中表达<sup>[61]</sup>;猪源抗菌肽 *PR-39* 在骨髓和淋巴组织中表达,且具有抑菌活性<sup>[66]</sup>。有些牛源宿主防御肽,如牛气管抗菌肽 (tracheal antimicrobial peptide, *TAP*),在牛的气管和肺泡巨噬细胞中表达量最高<sup>[67]</sup>;牛源  $\beta$ -防御素 5 在牛的中性粒细胞中表达量较高<sup>[10]</sup>;  $\beta$ -防御素在牛的乳头黏膜、肾脏、阴道、卵巢、结肠中表达量较高<sup>[52]</sup>。

### 3.4 生理状态依赖性

宿主防御肽的表达量随生理状态下变化而发生变化,诸多特殊的生理状态或时期可诱导或抑

制机体宿主防御肽的表达。

#### 3.4.1 泌乳期

奶牛的乳腺是一种高度发达的腺体组织, Varshney 等<sup>[53]</sup>发现, 奶牛乳腺内抗菌肽 *Calisthenic* 基因在泌乳早期不表达, 但在中期检测时发现其表达量上调, 泌乳后期又检测到表达量下调。奶牛在第 1 次和第 2 次泌乳期间, 抗菌肽 *BMAP-28* 的表达量较第 3 次泌乳期高, 在第 4 次泌乳期间抗菌肽 *BMAP-27* 的表达量再次上调<sup>[52]</sup>。

#### 3.4.2 病理状态

研究表明, 心肌衰竭者血清中脑钠肽的表达量显著低于正常水平<sup>[68]</sup>。Al-Adwani 等<sup>[69]</sup>发现, *LL-37* 的表达与银屑病密切相关, 银屑病患者体内的 *LL-37* 的表达量较健康人群偏高。在龋齿患者的牙龈细胞中  $\alpha$ -防御素-1/3、 $\beta$ -防御素-2/3 和 *LL-37* 含量较高<sup>[70]</sup>。在肺结核和糖尿病患者体内, *HBD2* 基因的表达受到抑制, 表达量下降<sup>[71]</sup>。当机体感染炎症时, 也会影响宿主防御肽的表达。例如, 奶牛乳房炎的严重程度与宿主防御肽的表达量相关, 炎症较轻时, 奶牛体内抗菌肽 *Bac1* 基因的表达量上调, 炎症严重时, 抗菌肽 *Bac1* 和 *Bac5* 基因的表达量均上调<sup>[52]</sup>。奶牛乳房炎越严重, *Calisthenic* 基因的表达量就越高<sup>[52]</sup>。另外, 肠炎患者体内 *LL-37* 的表达量显著增加<sup>[72]</sup>。

#### 3.4.3 发育阶段

研究发现, *PBD2* 和 *PBD3* 都在猪的卵泡细胞中表达, *PBD3* 的 mRNA 表达量与卵泡发育无关, 但 *PBD2* 的 mRNA 表达量与卵泡发育有关, 在小卵泡细胞内的表达量最高, 在大卵泡细胞内的表达量最低<sup>[73]</sup>。另外, Zupin 等<sup>[74]</sup>发现, *HBD1* 在卵母细胞受精率高的女性体内的表达量高于卵母细胞受精率低的女性。Caverly 等<sup>[75]</sup>发现, 新生牛犊支气管肺泡洗液中阴离子抗菌肽的浓度是成年牛的 3 倍, 但是其杀死溶血曼海姆菌 (*Mannheimia haemolytica*) 的能力却明显比成年牛弱。有报道指出, 迟发性脓毒症早产儿体内  $\beta$ -防御素的表达量比足月儿低, 但是其杀菌活性却比足月儿高<sup>[76]</sup>。姚杨等<sup>[77]</sup>研究发现, 家蝇体内抗菌肽 *MAF-1* 的表达量随着家蝇的发育阶段而产生变化, *MAF-1* 在各个发育阶段的相对表达量为: 2 龄幼虫 > 1 龄幼虫 > 3 龄幼虫 > 雄蝇成虫 > 卵 > 雌蝇成虫 > 蛹。

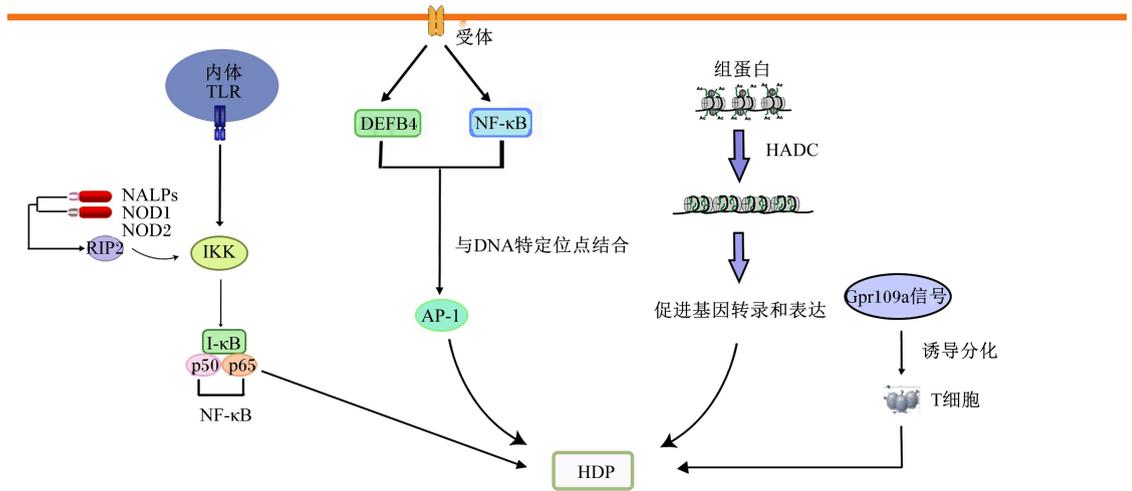
## 4 宿主防御肽的表达调控机制

宿主防御肽的表达受多种信号通路的精细调控, 如 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 信号通路、MAPK 信号通路、与 TLR 或 MAPK 相互作用的 NF- $\kappa$ B 信号通路、组蛋白去乙酰化修饰途径等<sup>[78]</sup>。

LPS 感染宿主细胞后, TLR 和血管活性肽 (intermedin, IMD) 受体信号通路被激活, 肽聚糖识别受体蛋白 (peptidoglycan-recognition protein, PGRP) 将信号传递到细胞内, 与宿主细胞 TLR 以及核苷酸结合, 刺激核苷酸结合寡聚化结构域 (nucleotide-binding oligomerization domain, NOD) 和 NOD 样受体 (NOD-like receptors, NLRs) 实现病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMPs), 进而刺激机体分泌宿主防御肽, 增强机体的免疫作用<sup>[79]</sup>。组蛋白去乙酰化修饰途径是宿主防御肽营养调控过程中发挥促进机体免疫作用的重要靶点, 是免疫调控组蛋白修饰的重要途径<sup>[80]</sup>。组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 去除赖氨酸残基上的乙酰基, 组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferase, HAT) 将乙酰基转移至组蛋白 N 端赖氨酸残基上, 通过组蛋白乙酰化使得染色体结构打开, 促进动物肠道宿主防御肽表达<sup>[81]</sup>。Dou 等<sup>[82]</sup>发现, TLR2/4 可通过 p65 磷酸化和 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白激酶 (inhibitor of NF- $\kappa$ B kinase, IKK) 的延迟合成激活 NF- $\kappa$ B 途径, 促进宿主防御肽的表达。Johansen 等<sup>[83]</sup>研究表明, MAPK 信号通路可以通过刺激 *HBD2* 启动子与 NF- $\kappa$ B 和激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1) DNA 序列结合, 调控 *HBD2* 的表达。其他途径, 如 G 蛋白偶联受体 109A (G protein-coupled receptor 109A, Gpr109a) 信号通路能够诱导调节结肠上皮中产生白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18) 和白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 的 T 细胞分化, 促进结肠内宿主防御肽的表达, 增强机体的免疫作用, 抑制肠道炎症<sup>[42]</sup>。宿主防御肽的表达受多种信号分子的共同调控作用。正是由于不同刺激源对于宿主防御肽调控的机制有差异, 因而, 在同样调控宿主防御肽表达的情况下, 对动物机体产生了不同的影响。例如, Dou 等<sup>[43]</sup>研究表明丁酸钠可通过 TLR 或表皮生长因子受体等介导猪肠道上皮细胞宿主防御肽的表达, 但同

时对白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等促炎因子无增加效应,提示丁酸钠诱导该细胞宿主防御肽表达的同时不引起炎症反应,该结果可为通过增强动物机体免疫力预防病原微生物感染提供重要思路;但是,研究还表明宿主防御肽作为机体重要的免疫防御系统,可在机体遭受外源病原微生物刺激时迅速合成并分泌,以此作为动物机体应对外源刺激启动自身保护和防御机制的反应,但

同时该过程也引起了一系列的促炎因子产生,引起炎症反应,而且病原微生物的持续或严重感染可使动物体内的宿主防御肽水平降低,使病原微生物逃避机体的先天免疫反应,更加严重地感染动物机体,产生疾病<sup>[84-85]</sup>。综上所述,宿主防御肽的表达受多种信号分子的共同调控作用,部分机制如图3所示。



TLR: Toll 样受体 Toll-like receptor; NALPs: 嗜中性白细胞碱性磷酸酶 neutrophilic alkaline phosphatases; NF-κB: 核转录因子-κB nuclear transcription factor-κB; IκB: NF-κB 抑制蛋白 inhibitor of NF-κB; IKK: IκB 激酶 IκB kinase; AP-1: 激活蛋白-1 activator protein-1; RIP2: 受体相互作用蛋白 2 receptor-interacting protein 2; HDAC: 组蛋白去乙酰化酶 histone deacetylase; Gpr109a: G 蛋白偶联受体 109A G protein-coupled receptor 109A; NOD: 核酸结合寡聚化结构域 nucleotide-binding oligomerization domain; DEFB4: DEFB4 人源全长重组蛋白(P01) DEFB4 (human) recombinant protein (P01)。

图3 宿主防御肽的表达调控机制模式图

Fig.3 Diagram of mechanism of expression and regulation of host defense peptides<sup>[86]</sup>

## 5 小结与展望

宿主防御肽不仅具有很多优良的特性,且在动物产品的生产、畜牧业以及医疗各方面均发挥重要的作用。本文综述了宿主防御肽的抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗寄生虫和免疫调节功能及其作用机制,特别归纳了宿主防御肽在表达上的调控特性、种属依赖性、组织特异性和生理状态依赖性。目前,宿主防御肽的相关研究还有很多需要解决的问题,如宿主防御肽在动物其他生理时期的表达特性、受外源物质调控特性及机制等。透彻探明宿主防御肽的表达特性以及作用机制可为增强动物机体体内宿主防御肽表达以提高机体免疫力提供新思路,为宿主防御肽更明朗地应用于动物饲

料的研制和畜牧产业的发展中提供重要理论基础。

## 参考文献:

- [1] WANG M H, ODOM T, CAI J F. Challenges in the development of next-generation antibiotics: opportunities of small molecules mimicking mode of action of host-defense peptides [J]. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2020, 30(5): 303-305.
- [2] CHANU K V, THAKURIA D, KUMAR S. Antimicrobial peptides of buffalo and their role in host defenses [J]. *Veterinary World*, 2018, 11(2): 192-200.
- [3] WANG J J, DOU X J, SONG J, et al. Antimicrobial peptides: promising alternatives in the post feeding antibiotic era [J]. *Medicinal Research Reviews*, 2019, 39

- (3):831-859.
- [4] 窦秀静,韩俊兰,徐欣瑶,等.动物内源性宿主防御肽的表达调控[C]//中国畜牧兽医学动物营养学分会第十二次动物营养学术研讨会论文集.武汉:中国畜牧兽医学动物营养学分会,2016.
- DOU X, HAN J L, XU X Y, et al. Expression and regulation of animal endogenous host defense peptides [C]//Chinese Society of Animal Husbandry and Veterinary Medicine: Proceedings of the 12th Symposium on Animal Nutrition. Wuhan: Animal Nutrition Branch Chinese Association of Animal Science and Veterinary Medicine, 2016. (in Chinese)
- [5] 王可鑫,王鑫,姜宁,等.宿主防御肽在奶牛乳腺中的表达及应用[J].动物营养学报,2019,31(5):2038-2044.
- WANG K X, WANG X, JIANG N, et al. Expression and applications of host defense peptides in cow mammary gland[J]. Chinese Journal of Animal Nutrition, 2019, 31(5): 2038-2044. (in Chinese)
- [6] GUIJARRO M V, LEAL J F M, FOMINAYA J, et al. MAP17 overexpression is a common characteristic of carcinomas[J]. Carcinogenesis, 2007, 28(8): 1646-1652.
- [7] URAKI S, SUGIMOTO K, SHIRAKI K, et al. Human  $\beta$ -defensin-3 inhibits migration of colon cancer cells via downregulation of metastasis-associated 1 family, member 2 expression[J]. International Journal of Oncology, 2014, 45(3): 1059-1064.
- [8] CONLON J M, PRAJEEP M, MECHKARSKA M, et al. Characterization of the host-defense peptides from skin secretions of Merlin's clawed frog *Pseudhymenochirus merlini*: insights into phylogenetic relationships among the Pipidae[J]. Comparative Biochemistry and Physiology Part D: Genomics and Proteomics, 2013, 8(4): 352-357.
- [9] 唐馨,毛新芳,马彬云,等.抗菌肽的研究现状和挑战[J].中国生物工程杂志,2019,39(8):86-94.
- TANG X, MAO X F, MA B Y, et al. Antimicrobial peptides: current status and future challenges[J]. China Biotechnology, 2019, 39(8): 86-94. (in Chinese)
- [10] 张炜,杭柏林,董萌萌,等.牛源防御素类抗菌肽的生物信息学分析[J].现代畜牧兽医,2018(7):1-9.
- ZHANG W, KANG B L, DONG M M, et al. Bioinformatics analysis of antimicrobial peptide in bovine defensins[J]. Modern Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2018(7): 1-9. (in Chinese)
- [11] WANG G S, LI X, WANG Z. APD3: the antimicrobial peptide database as a tool for research and education [J]. Nucleic Acids Research, 2016, 44(D1): D1087-D1093.
- [12] GONG G L, WEI Y, WANG Z Z. Functional expression, purification, and antimicrobial activity of a novel antimicrobial peptide MLH in *Escherichia coli* [J]. Preparative Biochemistry & Biotechnology, 2018, 48(1): 57-63.
- [13] NILSSON B. What can we learn about functional importance of human antimicrobial peptide LL-37 in the oral environment from severe congenital neutropenia (Kostmann disease)? [J]. Peptides, 2020, 128: 170311.
- [14] CASCIARO B, CAPIELLO F, LOFFREDO M R, et al. The potential of frog skin peptides for anti-infective therapies: the case of esculentin-1a (1-21) NH2 [J]. Current Medicinal Chemistry, 2019, 27(9): 1405-1419.
- [15] ZONG X, SONG D G, WANG T H, et al. LFP-20, a porcine lactoferrin peptide, ameliorates LPS-induced inflammation via the MyD88/NF- $\kappa$ B and MyD88/MAPK signaling pathways [J]. Developmental & Comparative Immunology, 2015, 52(2): 123-131.
- [16] NAM J, YUN H, RAJASEKARAN G, et al. Structural and functional assessment of mBjAMP1, an antimicrobial peptide from *Branchiostoma japonicum*, revealed a novel  $\alpha$ -hairpinin-like scaffold with membrane permeable and DNA binding activity [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2018, 61(24): 11101-11113.
- [17] 檀磊. 抗菌肽作为饲料添加剂的研究[J]. 生物化工, 2019, 5(2): 163-166.
- TAN L. Research progress of antibacterial peptide as feed additive [J]. Biological Chemical Engineering, 2019, 5(2): 163-166. (in Chinese)
- [18] SCOCCHI M, MARDIROSIAN M, RUNTI G, et al. Non-membrane permeabilizing modes of action of antimicrobial peptides on bacteria [J]. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2016, 16(1): 76-88.
- [19] WU J, XU G Q, JIN Y Y, et al. Isolation and characterization of *Bacillus* sp. GFP-2, a novel *Bacillus* strain with antimicrobial activities, from Whitespotted bamboo shark intestine [J]. AMB Express, 2018, 8(1): 84.
- [20] MÜCKE P A, MAAB S, KOHLER T P, et al. Proteomic adaptation of *Streptococcus pneumoniae* to the human antimicrobial peptide LL-37 [J]. Microorganisms, 2020, 8(3): 413.

- [21] 徐君, 周长林, 窦洁. 抗病毒多肽药物的研究进展 [J]. 药物生物技术, 2017, 24(3): 249-254.  
XU J, ZHOU C L, DOU J. The research progress of antiviral peptides [J]. Pharmaceutical Biotechnology, 2017, 24(3): 249-254. (in Chinese)
- [22] 刘瑞寒, 朱汝南, 钱渊. 甲型流感病毒非结构蛋白 NS1 功能研究进展 [J]. 微生物与感染, 2019, 14(1): 39-45.  
LIU R H, ZHU R N, QIAN Y. Research progress on NS1 protein of influenza A viruses [J]. Journal of Microbes and Infections, 2019, 14(1): 39-45. (in Chinese)
- [23] CASANOVA V, SOUSA F H, SHAKAMURI P, et al. Citrullination alters the antiviral and immunomodulatory activities of the human cathelicidin LL-37 during rhinovirus infection [J]. Frontiers in Immunology, 2020, 11: 85.
- [24] 付杰, 宋京易, 任冠朋, 等. 蝇蛆抗菌肽及其在动物生产中的应用 [J]. 中国饲料, 2018(17): 11-17.  
FU J, SONG J Y, REN G P, et al. Antimicrobial peptides of maggot larvae and its application in animal production [J]. China Feed, 2018(17): 11-17. (in Chinese)
- [25] 胡凤姣. 鸡血源抗菌肽分离鉴定及其生物活性的研究 [D]. 博士学位论文. 北京: 中国农业大学, 2017.  
HU F J. Studies on isolation, identification and activities of chicken hemoglobin antimicrobial peptides [D]. Ph. D. Thesis. Beijing: China Agricultural University, 2017. (in Chinese)
- [26] BURUCÚA M M, QUINTANA S, LENDEZ P. Modulation of cathelicidins, IFN $\beta$  and TNF $\alpha$  by bovine alpha-herpesviruses is dependent on the stage of the infectious cycle [J]. Molecular Immunology, 2019, 111: 136-144.
- [27] CHANG T L, VARGAS JR J, DELPORTILLO A, et al. Dual role of  $\alpha$ -defensin-1 in anti-HIV-1 innate immunity [J]. Journal of Clinical Investigation, 2005, 115(3): 765-773.
- [28] 张娜, 李中利. 猪疥螨病的临床症状和防治措施 [J]. 中国畜禽种业, 2020, 16(1): 71.  
ZHANG N, LI Z L. The clinical symptoms and prevention measures of swine scabies [J]. The Chinese Livestock and Poultry Breeding, 2020, 16(1): 71. (in Chinese)
- [29] 郑文琪, 苏秀兰. 抗菌肽的抗疟原虫活性及作用机制的研究进展 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2018, 36(6): 643-647.  
ZHENG W Q, SU X L. Anti plasmodium activity and mechanisms of antimicrobial peptides [J]. Chinese Journal of Parasitology and Parasitic Diseases, 2018, 36(6): 105-109. (in Chinese)
- [30] KRUGLIAK M, FEDER R, ZOLOTAREV V Y, et al. Antimalarial activities of dermaseptin S4 derivatives [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000, 44(9): 2442-2451.
- [31] 刘泽华, 赵俊龙. 抗菌肽抗寄生虫作用研究进展 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2014, 32(5): 377-379, 384.  
LIU Z H, ZHAO J L. Progress on parasiticidal activity of antimicrobial peptides [J]. Chinese Journal of Parasitology and Parasitic Diseases, 2014, 32(5): 377-379, 384. (in Chinese)
- [32] LU J, CHEN Z W. Isolation, characterization and anti-cancer activity of SK84, a novel glycine-rich antimicrobial peptide from *Drosophila virilis* [J]. Peptides, 2010, 31(1): 44-50.
- [33] CHEN Y X, XU X M, HONG S G, et al. RGD-Tachyplesin inhibits tumor growth [J]. Cancer Research, 2001, 61(6): 2434-2438.
- [34] GHOSH S K, MCCORMICK T S, WEINBERG A. Human beta defensins and cancer: contradictions and common ground [J]. Frontiers in Oncology, 2019, 9: 341.
- [35] 陈叶雨. 鱼类  $\beta$ -防御素的生物学活性研究及其互作蛋白的筛选 [D]. 硕士学位论文. 北京: 中国农业科学院, 2013.  
CHEN Y Y. Biological activity analysis and protein interaction screening of fish  $\beta$ -defensin [D]. Master's Thesis. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2013. (in Chinese)
- [36] AFACAN J N, YEUNG A T Y, PENA O M, et al. Therapeutic potential of host defense peptides in antibiotic-resistant infections [J]. Current Pharmaceutical Design, 2012, 18(6): 807-819.
- [37] 刘安平, 段海真, 汪松. 抗菌肽 LL-37 的生物学活性及其作用 [J]. 医学信息, 2019, 32(24): 13-15.  
LIU A P, DUAN H Z, WANG S. Biological activity and effect of antibacterial peptide LL-37 [J]. Medical Information, 2019, 32(24): 13-15. (in Chinese)
- [38] SHAN T, WANG Y, WANG Y, et al. Effect of dietary lactoferrin on the immune functions and serum iron level of weanling piglets [J]. Journal of Animal Science, 2007, 85(9): 2140-2146.
- [39] DOU X J, ZHU X, WANG J J, et al. Novel design of

- heptad amphiphiles to enhance cell selectivity, salt resistance, antibiofilm properties and their membrane-disruptive mechanism [ J ]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, 60 ( 6 ) : 2257–2270.
- [ 40 ] 王家俊.非完美两亲性  $\alpha$  螺旋肽的构效关系及其抗酶解活性的研究 [ D ]. 博士学位论文. 哈尔滨: 东北农业大学, 2019.
- WANG J J. Studies on structure-function relationship and protease-resistant activity of imperfectly amphiphilic  $\alpha$ -helical peptides [ D ]. Ph.D. Thesis. Harbin: Northeast Agricultural University, 2019. ( in Chinese )
- [ 41 ] DOU X J, GAO N, LAN J, et al. TLR2/EGFR are two sensors for pBD3 and pEP2C induction by sodium butyrate independent of HDAC inhibition [ J ]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68 ( 2 ) : 512–522.
- [ 42 ] SINGH N, GURAV A, SIVAPRAKASAM S, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis [ J ]. *Immunity*, 2014, 40 ( 1 ) : 128–139.
- [ 43 ] DOU X J, HAN J L, SONG W T, et al. Sodium butyrate improves porcine host defense peptide expression and relieves the inflammatory response upon toll-like receptor 2 activation and histone deacetylase inhibition in porcine kidney cells [ J ]. *Oncotarget*, 2017, 8 ( 16 ) : 26532–26551.
- [ 44 ] REN M, CAI S, ZHOU T, et al. Isoleucine attenuates infection induced by *E. coli* challenge through the modulation of intestinal endogenous antimicrobial peptide expression and the inhibition of the increase in plasma endotoxin and IL-6 in weaned pigs [ J ]. *Food & Function*, 2019, 10 ( 6 ) : 3535–3542.
- [ 45 ] LAN J, DOU X J, LI J W, et al. *L*-arginine ameliorates lipopolysaccharide-induced intestinal inflammation through inhibiting the TLR4/NF- $\kappa$ B and MAPK pathways and stimulating  $\beta$ -defensin expression *in vivo* and *in vitro* [ J ]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68 ( 9 ) : 2648–2663.
- [ 46 ] 赵玉蓉.仔猪抗菌肽基因的发育表达和谷氨酰胺对其表达及肠道保护作用的研究 [ D ]. 博士学位论文. 长沙: 湖南农业大学, 2007.
- ZHAO Y R. Study on developmental rules of antibacteria peptide gene expression of pigs and the effect of glutamine on its expression and intestinal tract protection role [ D ]. Ph.D. Thesis. Changsha: Hunan Agriculture University, 2007. ( in Chinese )
- [ 47 ] SECHET E, TELFORD E, BONAMY C, et al. Natural molecules induce and synergize to boost expression of the human antimicrobial peptide  $\beta$ -defensin-3 [ J ]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115 ( 42 ) : E9869–E9878.
- [ 48 ] GRÄBER T, KLUGE H, GRANICA S, et al. *Agrimonia procera* exerts antimicrobial effects, modulates the expression of defensins and cytokines in colonocytes and increases the immune response in lipopolysaccharide-challenged piglets [ J ]. *BMC Veterinary Research*, 2018, 14 : 346.
- [ 49 ] 何星, 李英伦, 李晓芬, 等. 四君子散对断奶仔兔宿主防御肽 *RSRAH* mRNA 表达的影响 [ J ]. *中国兽医杂志*, 2019, 55 ( 11 ) : 60–63, 67.
- HE X, LI Y L, LI X F, et al. Effect of *Sijunzi* powder on host defense peptide *RSRAH* mRNA expression in weaned rabbits [ J ]. *Chinese Journal of Veterinary Medicine*, 2019, 55 ( 11 ) : 60–63, 67. ( in Chinese )
- [ 50 ] 曾庆辉, 刘敏, 姚玉红, 等. 德氏乳酸菌对黄河鲤鱼皮肤黏液中免疫和抗氧化指标以及皮肤中抗菌肽基因表达的影响 [ J ]. *动物营养学报*, 2018, 30 ( 7 ) : 2872–2878.
- ZENG Q H, LIU M, YAO Y H, et al. Effects of *Lactobacillus delbrueckii* on immune and antioxidant indexes in skin mucous and antibacterial peptide gene expression in skin of *Cyprinus carpio* Huanghe var [ J ]. *Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2018, 30 ( 7 ) : 2872–2878. ( in Chinese )
- [ 51 ] 王文辉. 猪源抗菌肽 PG-1 的表达及其生物活性的初步研究 [ D ]. 硕士学位论文. 洛阳: 河南科技大学, 2013.
- WANG W H. Expression and biological activity evaluation of porcine protegrin-1 [ D ]. Master's Thesis. Luoyang: Henan University of Science and Technology, 2013. ( in Chinese )
- [ 52 ] 弓磊, 张溪. 抗菌肽对肿瘤细胞的机制: 选择性膜破坏和非膜溶解 [ J ]. *中国组织工程研究*, 2020, 24 ( 4 ) : 643–649.
- GONG L, ZHANG X. Antineoplastic mechanism of antimicrobial peptides: selective membrane destruction and non-membrane dissolution [ J ]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2020, 24 ( 4 ) : 643–649. ( in Chinese )
- [ 53 ] VARSHNEY N, MOHANTY A K, KUMAR S, et al. Selection of suitable reference genes for quantitative gene expression studies in milk somatic cells of lacta-

- ting cows (*Bos indicus*) [J]. Journal of Dairy Science, 2012, 95(6): 2935–2945.
- [54] KOŚCIUCZUK E M, LISOWSKI P, JARCZAK J, et al. Expression patterns of  $\beta$ -defensin and cathelicidin genes in parenchyma of bovine mammary gland infected with coagulase-positive or coagulase-negative *Staphylococci* [J]. BMC Veterinary Research, 2014, 10(1): 246.
- [55] YANG Y X, CAO S Z, ZHAO X W, et al. Determination of changes in bovine plasma and milk proteins during naturally occurring *Escherichia coli* mastitis by comparative proteomic analysis [J]. Animal Production Science, 2016, 56(11): 1888–1896.
- [56] 金鑫, 张曼, 杨银凤. 脾酪氨酸激酶参与酿酒酵母甘露聚糖诱导绵羊瘤胃上皮细胞  $\beta$ -防御素-1 (*SBD-1*) 的表达 [J]. 畜牧兽医学报, 2019, 50(5): 1082–1090.
- JIN X, ZHANG M, YANG Y F. Syk is involved in the expression of *SBD-1* in ovine ruminal epithelial cells induced by *Saccharomyces cerevisiae* mannan [J]. Chinese Journal of Animal and Veterinary Sciences, 2019, 50(5): 1082–1090. (in Chinese)
- [57] FU G, ZHANG Y, LI Y L, et al. The effect of *Atractylodes macrocephala* polysaccharides on rabbit's host defense peptide (RSRAH) mRNA expression [J]. International Journal of Peptide Research and Therapeutics, 2019, doi:10.1007/s10989-019-09988-z.
- [58] BOMMINENI Y R, PHAM G H, SUNKARA L T, et al. Immune regulatory activities of fowlicidin-1, a cathelicidin host defense peptide [J]. Molecular Immunology, 2014, 59(1): 55–63.
- [59] CHEN C, WANG A L, ZHANG F, et al. The protective effect of fish-derived cathelicidins on bacterial infections in zebrafish, *Danio rerio* [J]. Fish & Shellfish Immunology, 2019, 92: 519–527.
- [60] XIE Q, LIU Y, LUO F M, et al. Antiviral activity of cathelicidin 5, a peptide from *Alligator sinensis*, against WSSV in caridean shrimp *Exopalaemon modestus* [J]. Fish & Shellfish Immunology, 2019, 93: 82–89.
- [61] CONLON J M, KOŁODZIEJEK J, MECHKARSKA M, et al. Host defense peptides from *Lithobates forreiri*, *Hylarana luctuosa*, and *Hylarana signata* (Ranidae): phylogenetic relationships inferred from primary structures of ranatuerin-2 and brevinin-2 peptides [J]. Comparative Biochemistry and Physiology Part D: Genomics and Proteomics, 2014, 9: 49–57.
- [62] SUTOMO S. Vegetation composition of savanna ecosystem as a habitat for the komodo dragon (*Varanus komodoensis*) on padar and komodo islands, flores east Nusa Tenggara Indonesia [J]. Journal of Tropical Biodiversity and Biotechnology, 2020, 5(1): 10–15.
- [63] FREIRE D O, DA CUNHA N B, LEITE M L. Wasp venom peptide, synoeca-MP, from *Synoeca surinama* shows antimicrobial activity against human and animal pathogenic microorganisms [J]. Peptide Science, 2020, 112(3): e24141.
- [64] AGIER J, EFENBERGER M, BRZEZI Ń SKA-BŁASZCZYK E. Cathelicidin impact on inflammatory cells [J]. Central European Journal of Immunology, 2015, 40(2): 225–235.
- [65] 刘璨颖, 陈志胜, 林裕锋, 等. 猪源  $\beta$ -防御素 2 和 3 的研究进展 [J]. 中国畜牧杂志, 2019, 55(8): 30–34.
- LIU C Y, CHEN Z S, LIN Y F, et al. Research progress and application prospect of porcine  $\beta$ -defensin 2 and  $\beta$ -defensin 3 [J]. Chinese Journal of Animal Science, 2019, 55(8): 30–34. (in Chinese)
- [66] TAHA-ABDELAZIZ K, PEREZ-CASAL J, SCHOTT C, et al. Bactericidal activity of tracheal antimicrobial peptide against respiratory pathogens of cattle [J]. Veterinary Immunology and Immunopathology, 2013, 152(3/4): 289–294.
- [67] 李云香, 姚倩, 任玫, 等. 抗菌肽作用机制研究进展 [J]. 动物医学进展, 2019, 40(9): 98–103.
- LI Y X, YAO J, REN M, et al. Progress on action mechanisms of antimicrobial peptides [J]. Progress in Veterinary Medicine, 2019, 40(9): 98–103. (in Chinese)
- [68] 涂为民. 脑钠肽、肌红蛋白在慢性心力衰竭患者诊断中的临床价值 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(21): 3184–3186.
- TU W M. The clinical value of brain natriuretic peptide/myoglobin in the diagnosis of patients with chronic heart failure [J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2019, 16(21): 3184–3186. (in Chinese)
- [69] AL-ADWANI S, WALLIN C, BALHUIZEN M D, et al. Studies on citrullinated LL-37: detection in human airways, antibacterial effects and biophysical properties [J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 2376.
- [70] NIEMIROWICZ K, PROKOP I, WILCZEWSKA A Z, et al. Magnetic nanoparticles enhance the anticancer activity of cathelicidin LL-37 peptide against colon cancer cells [J]. International Journal of Nanomed-

- cine, 2015, 10(1):3843-3853.
- [71] 刘楠,毛辉青.青海地区藏族肺结核患者血清 *SIL-2R*、*IFN- $\gamma$* 、*HBD-2*、*MCP-1* 的表达及意义[J].中华疾病控制杂志,2015,19(6):590-592.
- LIU N, MAO H Q. Expression and clinical significance of *SIL-2R*, *IFN- $\gamma$* , *HBD-2* and *MCP-1* in serum samples of Tibetan patients with tuberculosis in *Qinghai* district[J]. Chinese Journal of Disease Control & Prevention, 2015, 19(6):590-592. (in Chinese)
- [72] KOOIJ K W, SCHOUTEN J, WIT F W N M, et al. Difference in aortic stiffness between treated middle-aged HIV type 1-infected and uninfected individuals largely explained by traditional cardiovascular risk factors, with an additional contribution of prior advanced immunodeficiency[J]. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2016, 73(1):55-62.
- [73] 陈代文,毛湘冰,余冰,等.猪抗病营养研究进展[J].动物营养学报,2014,26(10):2992-3002.
- CHEN D W, MAO X B, YU B, et al. Research progress of pig disease resistance nutrition[J]. Chinese Journal of Animal Nutrition, 2014, 26(10):2992-3002. (in Chinese)
- [74] ZUPIN L, POLESELLO V, MARTINELLI M, et al. Human  $\beta$ -defensin 1 in follicular fluid and semen: impact on fertility[J]. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2019, 36(4):787-797.
- [75] CAVERLY J M, RADI Z A, ANDREASEN C B, et al. Comparison of bronchoalveolar lavage fluid obtained from *Mannheimia haemolytica*-inoculated calves with and without prior treatment with the selectin inhibitor TBC1269[J]. American Journal of Veterinary Research, 2001, 62(5):665-672.
- [76] BERKESTEDT I, HERWALD H, LJUNGGREN L, et al. Elevated plasma levels of antimicrobial polypeptides in patients with severe sepsis[J]. Journal of Innate Immunity, 2010, 2(5):478-482.
- [77] 姚杨,王兵,韦鹏威,等.家蝇抗菌肽 *MAF-1* 的表达模式及响应微生物刺激研究[J/OL].基因组学与应用生物学[2020-06-24].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/45.1369.Q.20200514.1455.002.html>.
- YAO Y, WANG B, WANG P W, et al. The expression pattern of housefly antimicrobial peptide *MAF-1* and its response to microbial stimulation[J/OL]. Genomics and Applied Biology [2020-06-24] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1262.F.20200622.1108.012.html>. (in Chinese)
- [78] PARKER A, LAWSON M A E, VAUX L, et al. Host-microbe interaction in the gastrointestinal tract[J]. Environmental Microbiology, 2018, 20(7):2337-2353.
- [79] VAISHNAVA S, YAMAMOTO M, SEVERSON K M, et al. The antibacterial lectin Reg III  $\gamma$  promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine[J]. Science, 2011, 334(6053):255-258.
- [80] XIONG H T, GUO B X, GAN Z S, et al. Butyrate up-regulates endogenous host defense peptides to enhance disease resistance in piglets via histone deacetylase inhibition[J]. Scientific Reports, 2016, 6(1):27070.
- [81] SCHULTHESS J, PANDEY S, CAPITANI M, et al. The short chain fatty acid butyrate imprints an antimicrobial program in macrophages[J]. Immunity, 2019, 50(2):432-445.e7.
- [82] DOU X J, HAN J L, MA Q Y, et al. TLR2/4-mediated NF- $\kappa$ B pathway combined with the histone modification regulates  $\beta$ -defensins and interleukins expression by sodium phenyl butyrate in porcine intestinal epithelial cells[J]. Food & Nutrition Research, 2018, 62:1493.
- [83] JOHANSEN C, BERTELSEN T, LJUNGBERG C, et al. Characterization of TNF- $\alpha$ - and IL-17A-mediated synergistic induction of *DEFB4* gene expression in human keratinocytes through I $\kappa$ B $\zeta$ [J]. Journal of Investigative Dermatology, 2016, 136(8):1608-1616.
- [84] WANG B J, MCHUGH B J, QURESHI A, et al. IL-1 $\beta$ -induced protection of keratinocytes against *Staphylococcus aureus*-secreted proteases is mediated by human  $\beta$ -defensin 2[J]. Journal of Investigative Dermatology, 2017, 137(1):95-105.
- [85] LI Y X, ØSTERHUS S, JOHNSEN I B. Human metapneumovirus infection inhibits cathelicidin antimicrobial peptide expression in human Macrophages[J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9:902.
- [86] SUN S M, WANG X L, WU X P, et al. Toll-like receptor activation by helminths or helminth products to alleviate inflammatory bowel disease[J]. Parasites & Vectors, 2011, 4:186.

## Biological Function, Expression Characteristics and Regulation Mechanism of Host Defense Peptides

DOU Xiuqing ZHANG Jiayi WANG Yiru SHAN Anshan\*

(College of Animal Science and Technology, Northeast Agricultural University, Harbin 150038, China)

**Abstract:** As an important component of the innate immune defense system, the host defense peptides (HDPs) have various biological functions such as antibacterial, antiviral, antiparasitic, and immune regulation. The expression level of the HDPs in the animal body can be regulated by various factors. Therefore, a thorough study of the expression characteristics of the HDPs is of great significance to induce its expression to strengthen organism immunity and resist against pathogens and microbial infection. In this paper, the concept, classification, biological function, expression characteristics and regulation mechanism of HDPs were reviewed, providing an important theoretical basis for regulating its expression through diet as an alternative to forage antibiotics in animal production. [*Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2021, 33(2):601-613]

**Key words:** host defense peptides; biological function; expression characteristics; regulatory mechanism