植物抗菌肽的研究进展及其应用

田野，王贵锋，张向前

（延安大学生命科学学院，陕西延安 716000）

摘要：抗菌肽是生物体先天免疫系统的重要组成部分，它们从广泛的生物体中分离得到，包括细菌、植物和动物。在过去的 20 年里，随着抗菌肽的不断被发现，抗菌肽的数量在快速的增长，它们的广谱抗菌活性也在被深入的研究。植物抗菌肽是从植物中分离得到的，与其他生命形式的抗菌肽存在许多不同点。常见的植物抗菌肽类型包括硫堇、植物防御素、橡胶蛋白、Knottins、脂转移蛋白和 Snakins。由于病原微生物对抗生素的耐药性不断增强，因此迫切需要找到可以替代传统抗生素的药剂。植物抗菌肽具有广泛的生物活性，包括抗细菌、抗真菌、抗病毒、杀虫和抗癌，所以它们有希望成为治疗由病原体引起动物和人类感染的药物的候选者。植物抗菌肽发挥生物活性的机制是我们研究的重要方向，有助于找到治疗疾病的新疗法。本文主要阐述了植物抗菌肽的分类、分布、功能和作用机制；微生物对植物抗菌肽的抵抗机制；植物抗菌肽的发展前景。

关键词：植物抗菌肽；抗菌活性；二硫键；作用机制；抵抗机制

文章篇号：1673-9078(2017)11-285-291 DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2017.11.041

Research Progress and Application of Plant Antimicrobial Peptides

TIAN Ye, WANG Gui-feng, ZHANG Xiang-qian

(College of Life Science, Yan'an University, Yan'an 716000, China)

Abstract: Antimicrobial peptides (AMPs) are an important part of innate immune system of organisms, which are isolated from a wide range of organisms, including bacteria, plants and animals. In the past 20 years, the number of antimicrobial peptides has been increasing rapidly and their broad spectrum antimicrobial activity is also being studied in depth with the continuous discovery of antimicrobial peptides, Plant AMPs are isolated from plants, showing many differences with other life forms of AMPs. Common types of plant AMPs include thionins, plant defensins, Heveins, Knottins, lipid transfer proteinsand and Snakins. Because of the increasing antibiotic resistance of pathogenic microorganisms, there is an urgent need to find alternatives of traditional antibiotic agents. Plant AMPs have the potential to be the drug candidates of animal and human's infection caused by pathogens for their wide range of biological activities including antibacterial, antifungal, antiviral, anticancer and insecticidal.. The mechanism of antibacterial activity of plant AMPs is an important direction of our research, which is helpful to find a new therapy for disease. In this study, we provide an overview of all plant AMPs with their classification types, distribution, function, mechanism of microbial resistance to plant AMPs and development prospects.

Key words: plant antimicrobial peptides; antimicrobial activity; disulfide bond; mechanism of action; resistance mechanisms

传染性疾病是导致世界上发病率和死亡率上升的主要原因，找到新型的抗菌药物迫在眉睫。在众多的抗菌药物中，抗菌肽有希望成为可以替代传统抗生素的药物。抗菌肽是从存在于生物体内对细菌和真菌等微生物有抑制或杀死作用的小分子多肽，是抵抗入侵病原体的第一道防线，并且在先天的免疫中扮演重要的角色。抗菌肽最初是从青蛙的皮和昆虫的淋巴中得到的，现已报道的 2000 多种抗菌肽分别从微生物、昆虫、两栖动物、植物和哺乳动物中分离得到。

1963 年，Zeya 和 Spitznagel 在白细胞溶酶体中发现了一组蛋白质具有抗菌活性[1]。随后，Hultmark 等人从被免疫的蚕蛹的血淋巴中分离得到了三种可诱导的杀菌蛋白[2]。被接种杀菌蛋白的昆虫在高剂量被感染的细菌中存活了较长时间，这表明了杀菌蛋白的相关性。进一步研究发现，起抗菌作用的是由 35 个氨基酸（aa）残基组成的多肽。后来，由 Boman 等证实抗菌肽广泛存在于无脊椎动物中，对学术研究产生了深远的影响。

植物抗菌肽是由 20~60 个氨基酸残基组成的多肽，分子量 2~7 ku，主要是带正电荷，电荷量+2~+9。植物中存在着多种具有药用价值的分子，已经报道了

收稿日期：2017-05-09

基金项目：延安市科技计划项目（2015CGZH-12）

作者简介：田野（1989-），女，硕士研究生，研究方向：生物化学与分子生物学；王贵锋（1989-），男，硕士研究生，研究方向：生物化学与分子生物学，并列第一作者

通讯作者：张向前（1973-），男，副教授，硕士研究生导师，研究方向：植物生物化学

300 多种抗菌肽序列[3]。植物生产小量富含半胱氨酸（Cys）的抗菌肽，这部分抗菌肽抵御病原体的侵入。植物抗菌肽在某些植物中含量丰富，这些富含半胱氨酸基因的表达可能达到植物基因组的 3%[4]。植物抗菌肽存在于植物的所有组织（根、茎、叶、花、果实和种子）中，并且多存在于植物外层，以更有利于抵抗外来病原体的侵入。植物抗菌肽在植物被感染后会立即释放，它们通过单个基因的表达，因此需要较少的生物量和能量消耗[5,6]。

1 植物抗菌肽的分类及简介

表 1 植物抗菌肽的分类[7~15]

Table 1 Classification of plant AMPs[7~15]

类别	二硫键	大小	生物活性
硫堇	3~4	45~47 个氨基酸残基	抗细菌，抗真菌，抗癌
植物防御素	3~4	45~54 个氨基酸残基，5 ku	抗细菌，抗真菌，抗癌
橡胶蛋白	3~5	29~43 个氨基酸残基，4.7 ku	抗革兰氏阳性菌，抗真菌
Knottins	3	30~37 个氨基酸残基	抗革兰氏阳性菌，抗真菌
脂转移蛋白	3~4	70~95 个氨基酸残基	抗细菌，抗真菌
Snakins	4~6	63 个氨基酸残基，6.9 ku	抗细菌，抗真菌
Cyclotides:kalataB1 和 B2	3	28~37 个氨基酸残基	抗细菌，抗真菌，杀虫，抗癌

根据氨基酸的排列顺序、数量、半胱氨酸基序和二硫键的位置，可将植物抗菌肽分为 12 类，常见的种类包括硫堇、植物防御素、橡胶蛋白、Knottins、脂转移蛋白和 Snakins[7~11](表 1)；不太常见的种类包括 cyclotide、2S albumins、β-Barrelins、Ib-AMPs、MBPs 和 shepherin[12,13]。植物抗菌肽的主要生物活性是抗细菌、抗真菌、抗病毒、抗寄生虫和抗癌。植物抗菌肽还具有酶抑制活性、重金属耐性、抵抗环境胁迫的作用。另外，一些植物抗菌肽对哺乳动物细胞有细胞毒性，也就是说对不同的肿瘤细胞具有抗癌活性。目前，已经发现 12 种植物抗菌肽中硫堇、防御素和 cyclotide 有抗癌作用。

1.1 硫堇（Thionins）

α-/β-Thionin 是植物抗菌肽的原型，是含有 45~47 个氨基酸残基、3 或 4 个二硫键的阳离子多肽。起初，它们被称为植物毒素，因为它们对细菌、真菌、植物、动物细胞和昆虫幼虫有毒性作用。α-嘌呤硫堇是硫堇的原型，是从小麦的胚乳中得到的。随后，从其它的植物中发现其它的硫堇，按照发现的顺序用希腊字母进行命名（例如：α-Thionin，β-Thionin 和 γ-thionin）。由于 γ-thionins 的结构特征与 thionins 不相关，而与哺乳动物和昆虫防御素的序列、结构和功能相似，因此它们被归为植物防御素的类别中。

1.1.1 分布及合成

Thionins 分布在单子叶植物和双子叶植物的不同组织中，如种子、叶和根。植物被微生物感染后可以诱导硫堇的表达，目前已经证明硫堇的表达与茉莉酮酸甲酯的释放有关。Thionins 是在核糖体上翻译并表达为蛋白质前体，前体硫堇的两端有两个保守的序列，即 N 端的信号肽和 C 端的酸性结构域[16]。由于进化的压力，成熟的硫堇序列比前原蛋白的保守末端发生了更多的变化。植物抗菌肽的三域前体在富含半胱氨酸的抗菌肽中是典型的结构。

1.1.2 作用机制

硫堇可能是通过疏水残基或阳性表面电荷与病原体膜的相互作用，对细菌、真菌、植物和动物细胞产生毒性作用。Stec 提出硫堇－磷脂相互作用模型来解释细胞膜的溶解与增溶[17]。硫堇可以与除了蛋白质受体以外的膜脂作用。美洲檀梨果仁中提取的檀梨硫堇能够调节某些细胞反应中 Ca^{2+}的进入，而酪氨酸碘化降低了檀梨硫堇的溶血、磷脂酶 A2 的活化和细胞毒性。结构研究表明除了无细胞毒性和细胞溶解素的 crambin 之外，高度保守的 Lys1 和 Tyr13 thionins 可能对细胞毒性有至关重要的作用，但是 crambin 包含 Thr1 和 Phe13 残基[17]。此外，Arg10 对所有硫堇折叠结构的稳定性有重要的作用，因为它是产生于 β1、α1 和 C 端螺旋的氢键的主要来源。

1.2 植物防御素（Defensins）

植物防御素的分子量为 5 ku，与硫堇相当，一般有 45~54 个氨基酸残基，是含有 6 个或 8 个半胱氨酸的阳离子肽。尽管植物防御素氨基酸序列具有多样性，但是个别氨基酸的位置是高度保守的。重要氨基酸的序列变化改变了防御素抗细菌和真菌的生物活性，而没有改变蛋白和酶的抑制活性。植物防御素可以形成 3~4 个二硫键来稳定它的结构。植物防御素的三维结构中包含了一个 α-螺旋和一条三链的反平行的 β-折

叠，并形成 *βαββ* 的结构[18]。

1.2.1 分布及合成

目前已知的植物防御素已经超过 100 多种，它们来源广泛，包括小麦、大麦、烟草、萝卜、芥菜、拟南芥、土豆、高粱、大豆、豇豆和菠菜等[19]。它们存在于植物的多种组织中，包括块茎、叶、花和豆荚，大多数存在于种子和根中。在植物防御素中已经找到了两种类型的前体，主要的类型是由一个 N 端信号肽分子和一个成熟的植物防御素域组成；次要的类型是由一个额外的 C 端酸性前域组成，而这个前域是由 33 个氨基酸组成。据报道，这些可能与液泡的排列机制有关，因为人们发现含有这个前域的防御素存在于液泡中，而不存在于植物外层细胞层[20]。

1.2.2 作用机制

植物防御素的结构与功能的关系与它们的正电荷和两性分子的性质有关。植物防御素最初通过与微生物膜上的特殊受体相互作用达到与微生物结合的目的。结合后，会导致 Ca^{2+}和 K^{+}的流入和流出。最后，阻止 Ca^{2+}通道，这种方式类似于 Ca^{2+}通道阻滞剂。研究证实，在哺乳动物肿瘤细胞和真菌细胞中 Nicotiana alata Defensin 1 (NaD1)的膜透化活性与质膜上 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP2)相互作用形成一个寡聚物，从而介导细胞的溶解。NaD1 和 PIP2 生物学的研究表明，这种脂质介导的相互作用能够破坏肿瘤细胞膜，导致急性细胞的损伤和原发性坏死[21]。Amy A Baxter 等人证明了 NaD1 介导的细胞死亡不是一个线粒体依存过程，相反，由于质膜破裂的次生效应和渗透平衡的合成损失，观察到线粒体膜电位（MMP）的损失从而导致细胞器的损伤[22]。Hayes 等人已经报道了高甘油血症（HOG)通路会保护细胞免受 NaD1 的伤害[23]，表明 HOG 通路的抑制增加了抗菌肽对抗白色念珠菌的活性。

1.3 橡胶蛋白（Heveins）

Heveins 包含 29~45 个氨基酸，3~5 个二硫键。在凝集素的橡胶蛋白域中发现了橡胶蛋白，橡胶蛋白中包含保守的芳香残基和丰富的甘氨酸。橡胶蛋白域的主要目标是与几丁质结合。

橡胶蛋白是橡胶树乳胶中最丰富的蛋白成分，并且在体外表现出了高效的抗真菌活性。橡胶蛋白是乳胶中主要的过敏原，而乳胶能使人患上乳胶－水果综合症。与橡胶蛋白类似的 Hevein-like 肽也能抑制含有几丁质的真菌的生长。

1.3.1 分布及合成

由于橡胶蛋白域中包含几丁质结合域，所以在一些植物凝集素中发现了它。橡胶蛋白类似于其他种类的抗菌肽，是由三个结构域的前体形成的。例如，Ar-AMP 前体的 cDNA 包含一条含 25 个氨基酸的 N 端信号序列，30 个氨基酸的成熟肽和 34 个氨基酸的 C 端序列，其中，C 端序列在后加工过程中断开[24]。

1.3.2 作用机制

由于橡胶蛋白中包含几丁质结合域，所以它成为研究糖类肽相互作用极好的模型，糖类肽的相互作用是通过氢键结合和范德华力调节。橡胶蛋白域的糖类诱导构型改变在伪橡胶蛋白、小麦胚芽凝集素和切去两端的橡胶蛋白突变体的 NMR 研究中发挥很小的作用[25~27]。研究表明，Pn-AMP 快速穿透真菌菌丝，导致菌丝的顶端破裂，从而破坏了真菌细胞膜使得细胞质渗出[28]。橡胶蛋白除了有几丁质结合功能外，Slavokhotova 等人发现 WAMPs 在 36 位点有一个额外的丝氨酸（Ser），它能够抑制隐藏的真菌蛋白酶 fungalysin (Fv-cmp)（是一种 Zn-金属蛋白酶）的水解活性。这种蛋白酶通过裂开位于植物几丁质酶的几丁质结合域上的 Gly-Cys 位点截断玉米和拟南芥第四类几丁质酶。Ser36 的存在可以阻止 WAMP 被 Fv-cmp 消化，允许 WAMP 与 fungalysin 结合并取代几丁质酶，从而使几丁质酶保持完整和活性[28]。

1.4 knottins

植物 knottins 包含大约 30 个氨基酸，是一个超级家族，包括胰蛋白酶家族、*α*-淀粉酶家族、羧肽酶家族和环肽类。一般来说，植物 knottins 是最小的，但它们的功能是最多样化的。knottins 典型的结构是由在 CysI-CysIV、CysII-CysV 和 CysIII-CysVI 之间形成保守的二硫键的半胱氨酸残基组成，最后形成胱氨酸结，植物 knottins 的半胱氨酸基序在不同亚科内不同。植物防御素和橡胶蛋白也包含一个胱氨酸结基序，但是它们的半胱氨酸间距不同。knottins 家族具有非常广泛的生物活性，包括类似激素功能、酶抑制活性、细胞毒素、抗细菌、杀虫和抗 HIV 活性。具有相同支架结构的某些胱氨酸结多肽具有多种生物学功能，把这种现象看作是“肽滥交”现象[29]。

1.4.1 分布及合成

在大环寡肽和胰蛋白酶抑制剂家族中发现两种分子形式，基于它们是否存在环化支柱（从头到尾），将他们分为环形与线性。线性 knottins 不仅在植物中发现，也存在于真菌、昆虫和蜘蛛内。环肽类和它们的非周期变异体在植物中分布广泛，例如双子叶植物茜草科、堇菜科、葫芦科、豆科、茄科和单子叶植物禾本科。胱氨酸结多肽在不同的生命形式有相同或不同

的支架结构，形成独特的三维结构，具有高耐热性和高抗酶降解性[30]。

1.4.2 作用机制

knottins 与其它的抗菌肽一样，具有两亲性，这种性质能引起膜的相互作用。例如，PAFP-S 和 kalata B1 的表面的疏水补丁被几个亲水残基包围。由于大多数环肽类在生理 pH 范围内表现为弱阳性或中性，因此它们不大可能像带强阳离子的硫堇和植物防御素一样与膜之间有强烈的静电作用。在环肽类与膜的相互作用的体外研究中[31]，当 kalata B1 结合在清洁剂十二烷基胆碱磷酸上面时，kalata B1 的结构没有显著的改变，十二烷基胆碱磷酸与 kalata B1 的结合主要通过两种方式调节，一种是在大环寡肽环和十二烷基胆碱磷酸的脂质尾部的强烈疏水作用，这是主要的调节方式；另一种是带正电荷的 kalata B1 与十二烷基胆碱磷酸的极性头部的弱相互作用。进一步研究表明，由于环肽类上疏水补丁位置的不同，所以不同的环肽类有不同的膜结合形式[32]。

1.5 脂质转移蛋白（Lipid Transfer Proteins，LTPs）

LTPs 是阳离子蛋白质，分子量大于 7 ku，大约包含 70~90 个氨基酸，8 个半胱氨酸残基。LTPs 的脂质转移活性与其他的富含半胱氨酸抗菌肽不同，LTPs 能结合广泛的脂质，如脂肪酸、磷脂质、前列腺素 B2、lyso-derivatives 和脂肪酰辅酶 A，因此它们被称为非特异的 LTPs。

1.5.1 分布及合成

LTPs 存在于不同的植物中，如萝卜的种子、咖啡的种子[33]、大麦、玉米、拟南芥、菠菜、葡萄、小麦和洋葱。它们的前体包括一个含有 20~25 个氨基酸的信号肽和一个含有 8 个半胱氨酸的蛋白质。

1.5.2 作用机制

LTPs 能抑制真菌和一些细菌的生长。起初，体外实验表明，LTPs 促进脂质在囊泡膜或细胞器膜之间的转移。然而，后来发现分子量等于 9 ku 的 LTPs 是胞外的细胞壁蛋白，所以不大可能进行胞内脂质转移。因此，LTPs 促进病原体的膜透化作用而非宿主细胞的。虽然结构研究表明 LTPs 能把脂质分子“关进”疏水腔内，但是通过脂质转移来调节抗菌活性的详细机制仍然不清楚[34]。

1.6 Snakins

Snakin-1 (63 aa)和 snakin-2 (66 aa)从马铃薯块茎中分离得到，含有 8 个半胱氨酸，对 1~20 μM 的细菌和真菌病原体有抗性。Snakins 诱导革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌的聚合，因此被认为是基本的、可诱导的植物防御屏障的组成部分。Snakins 的结构可能含有 2 个长的 α-螺旋和 6 个二硫键，与硫堇的结构相似。

从法国菜豆中分离出来的 snakin-2 的一个同位体，含 64 个氨基酸的，12 个半胱氨酸，分子量 42 ku，富含脯氨酸，具有几丁质结合能力。几丁质结合能力意味着能与植物病原体相互作用。从枣中分离出来的 Snakin-Z (31 aa)，包含一个类似 Snakin-2 的 C 端区域的序列。它对不同种的细菌和真菌有抗菌活性，最小抑菌浓度为 7.65~28.8 μg/mL。在溶血试验中，人血红细胞对 Snakin-Z 有高效的耐药性，并且在 TritonX-100 对照下，高浓度的 Snakin-Z 没有溶血活性[35]。

2 微生物对植物抗菌肽的抵抗

由于微生物暴露在许多生物体不同组织的抗菌肽中，使得微生物抵抗抗菌肽是困难的或不可能的，微生物突变抵抗抗菌肽也是罕见的。通过人类病原体抵抗抗菌肽被认为是微生物毒力因子之一，据报道菌株对抗菌肽也有很高的耐药性。微生物抵抗抗菌肽有两个机制，即本能抵抗和诱导抵抗。微生物抵抗抗菌肽策略是通过微生物膜中带有阴性电荷的多肽的静电吸附导致细胞膜的破裂。

微生物的本能抵抗指由于抵抗因子的存在，微生物对抗菌肽的永久抵抗。微生物对抗菌肽的本能抵抗通过很多机制实现，如抗性葡萄球菌株含有 D-丙氨酰化（D-alanylation）的磷壁酸和带正电荷的氨基导致膜表面负电荷的降低，从而使得抗菌肽对微生物膜缺乏静电吸引力。另一个机制是微生物膜能量的改变，发生能量改变的微生物膜比正常能量状态下的膜对抗菌肽有更强的耐受性。例如一个呼吸不足的真菌白色念珠菌突变体通过降低线粒体合成 ATP 能力来改变膜能量；金黄色葡萄球菌通过减少跨膜电位来改变膜能量[36]。微生物还通过静电屏蔽机制抵抗抗菌肽的作用，微生物膜覆盖着高度阴离子糖蛋白复合物或特殊的保护仓导致保护微生物的磷脂双分子层免受抗菌肽的抗菌作用[37]。

诱导抵抗是指抗菌肽暴露时耐药机制临时开启以帮助微生物存活下来。诱导抵抗包括很多机制，例如，胞外的结构修饰，蛋白酶介导的微生物抵抗，外排阻力机制和胞内靶向修饰。诱导抵抗涉及两个调节系统组件，例如，在革兰氏阴性菌中，Pho P/Pho Q 是的两个调节系统组件，这两个系统参加微生物的诱导抵抗。在抵抗过程中当抗菌肽结合细菌的感受激酶 Pho Q

时，抗菌肽就成为配体，从而启动多个适应性反应和毒性机制。

3 植物抗菌肽的治疗应用

据报道，病原微生物已经对传统抗生素产生耐药性。例如，能引起医院内感染的菌株的 70%可以抵抗一种或更多种传统抗生素，这些菌株中的一些被报道可以抵抗多种抗生素，也有其他报道显示这些菌株能抵抗已发现的几乎所有抗生素[37]。因为植物肽结构和化学性质的多样性，微生物对抗菌肽产生耐药性的概率远低于对抗生素产生耐药性的概率，这使得抗菌它们成为能抗细菌、真菌、病毒、寄生虫、癌症和 HIV 的新型药物的候选者。例如，培西加南（蛙皮素-2 的衍生物）对糖尿病患者的足部溃疡有高效的活性，在 III 期临床试验中用培西加南治疗的患者有 90%得到治愈或改善[38]，但培西加南并未被批准用于临床[39]。另外，具有抗癌活性的植物抗菌肽为癌症的治疗提供了良好的机会，然而植物抗菌肽还存在许多治疗挑战，解决植物抗菌肽的稳定性差、易受蛋白水解消化的方法有氨基酸替换，功能肽的结构融合，与化疗药物结合。尽管有了这么多的限制，抗菌肽依然是分子新型药物设计的重要来源。植物阳离子肽能选择性的对抗癌细胞，例如 coccinin 和 phaseococcin 的抗癌作用。在其余植物抗菌肽家族逐渐被发现的过程中，具有抗癌活性的植物抗菌肽的数量也随之不断增加。植物抗菌肽作为抗癌药研究的重要借鉴是利用植物抗菌肽的作用机制发现新的抗癌药物。此外，这些天然分子的新型合成衍生物能提高它们的活性，并促进新型药物的发展。随着蛋白质组学、生物信息学、肽库和修饰策略的快速发展，这些植物抗菌肽有希望成为未来临床应用的抗癌药物。

许多药物研究者已经将抗菌肽引进市场，在药物开发中主要有几个问题，第一个是因为抗菌肽把细胞膜的磷脂双分子层作为目标，它们没有特殊的受体，使得我们不能精确的预测对正常细胞的毒性；第二个是在临床实验的医药研究中，对抗菌肽的研究没有实现理想的预期。例如，人工合成的 indolicidin 类似物奥米加南，在体外有着广泛的抗细菌、真菌活性。但是在 III 期临床试验中奥米加南未能被批准用于临床。临床实验面临的另一个困难是药品的生产成本，如每克 indolicidin 的成本在 600~5000 元。虽然可以通过化学合成或借助基因重组技术合成抗菌肽降低成本，但是对于生化合成的抗菌肽的药效学、动力学、作用的稳定性方面及其本身的毒副作用和代谢物的毒副作用尚不是很清楚[40]。

4 植物抗菌肽存在的问题和前景

在抗生素耐药性日益严重，癌症仍旧无法攻克的今天，植物抗菌肽有望开发新的领域。虽然植物抗菌肽药物的开发潜力巨大，但真正应用于临床仍然存在一些需要解决的问题。植物抗菌肽的不稳定性，易被蛋白水解酶水解，从而大大降低其抗菌活性。采用氨基酸替换、结构功能肽的融合和与化疗药物结合使用的方法，虽然能够解决植物抗菌肽的稳定性差、易被蛋白水解酶消化的问题，但这些方法还需评估。目前植物抗菌肽的体内外毒性的相关研究较少。许多天然植物抗菌肽的溶血作用很高。目前关于基因工程和化学合成抗菌肽的药效学、药动学及体内应用稳定性方面研究较少。尚不确定抗菌肽作为全身用药时，其代谢产物是否对人体有害。从植物中获取的天然抗菌肽量有限，不能满足药物用药，需要通过人工合成和基因工程的方法来实现批量生产。此外，新合成植物抗菌肽的类似物可以提高它们的生物活性，促进新药的开发。在食品领域，植物抗菌肽可以作为天然防腐剂。在畜牧业领域，植物抗菌肽可以作为饲料添加剂，抑制病菌繁殖，改善动物肠道菌群结构，提高动物机体免疫力。

5 总结

植物抗菌肽具有高效、广谱的抗菌、抗病毒和抗肿瘤活性。植物抗菌肽与传统抗生素的作用机制不同，产生耐药性的速度不同，作用速度不同，合成速度不同，生物活性谱不同。植物抗菌肽较传统抗生素有许多优点，因此有希望成为传统抗生素的理想替代品。近些年来植物抗菌肽的发现和设计越来越受到人们的关注，人们相信随着科学技术的不断发展，更多的植物抗菌肽及其衍生物，会被广泛的应用于医药业、食品业、工业、农业和畜牧业等领域。

参考文献

[1] Zeya H I, Spitznagel J K. Antibacterial and enzymic basic proteins from leukocyte lysosomes: separation and identification [J]. Science, 1963, 142(3595): 1085-1087

[2] Hultmark D, Steiner H, Rasmuson T, et al. Insect immunity. Purification and properties of three inducible bactericidal proteins from hemolymph of immunized pupae of Hyalophora cecropia [J]. European Journal of Biochemistry, 1980, 106(1): 7-16

[3] Wang G, Li X, Wang Z. APD2: the updated antimicrobial peptide database and its application in peptide design [J].

Nucleic Acids Research, 2009, 37(1): D933-D937

[4] Silverstein K A, Moskal WA Jr, Wu H C, et al. Small cysteine-rich peptides resembling antimicrobial peptides have been under-predicted in plants [J]. Plant Journal, 2007, 51(2): 262-280

[5] Thomma B P, Cammue B P, Thevissen K. Plant defensins [J]. Planta, 2002, 216(2): 193-202

[6] Lay F T, Anderson M A. Defensins-components of the innate immune system in plants [J]. Current Protein & Peptide Science, 2005, 6(1): 85-101

[7] Nawrot P, Barylski J, Nowicki G, et al. Plant antimicrobial peptides [J]. Folia Microbiologica, 2014, 59(3): 181-196

[8] Selitrennikof C P. Antifungal Proteins [J]. Applied and Environmental Microbiology, 2001, 67(7): 2883-2894

[9] Stec B. Plant thionins: the structural perspective [J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2006, 63(12): 1370-1385

[10] Pelegrini P B, Quirino B F, Franco O L. Plant cyclotides: an unusual class of defense compounds [J]. Peptides, 2007, 28(7): 1475-1481

[11] Stotz H U, Tthomson J G, Wang Y. Plant defensins: defense, development and application [J]. Plant Signaling & Behavior, 2009, 4(11): 1010-1012

[12] Liu Y, Luo J, Xu C, et al. Purification, characterization, and molecular cloning of the gene of a seed-speciic antimicrobial protein from pokeweed [J]. Plant Physiology, 2000, 122(4): 1015-1024

[13] Segura A, Moreno, Molina A, et al. Novel defensin subfamily from spinach (*Spinacia oleracea*) [J]. Febs Letters, 1998, 435(2-3): 159-162

[14] Zottich U, Da Cunha M, Carvalho A O, et al. Purification, biochemical characterization and antifungal activity of a new lipid transfer protein (LTP) from *Coffea canephora* seeds with α-amylase inhibitor properties [J]. Biochim. Biophys. Acta, 2011, 1810(4): 375-383

[15] 赵德刚,赵懿琛,刘世会,等.植物抗菌肽研究,全国农业生物化学与分子生物学第十五届学术研讨会会议文集[C]// 2016
ZHAO De-gang, ZHAO Yi-chen, LIU Shi-hui, et al. Study on antimicrobial peptide of plant, the Special Edition of the 15th National Symposium of Agricultural Biochemistry and Molecular Biology [C]// 2016

[16] Ji H, Gheysen G, Ullah C. The role of thionins in rice defence against root pathogens [J]. Molecular Plant Pathology, 2015, 16(8): 870-881

[17] Stec B, Markman O, Rao U, et al. Proposal for molecular mechanism of thionins deduced from physico-chemical studies of plant toxins [J]. Journal of Peptide Research, 2004, 64(6): 210-224

[18] 王琼,何清君.植物抗菌肽研究进展[J].四川师范学院学报(自然科学版),2000,21(2):141-145
WANG Qiong, HE Qing-jun. Recent advances in antimicrobial peptides from plants [J]. Journal of Sichuan Teachers College (Natural Science), 2000, 21(2): 141-145

[19] Franco O L, Murad A M, Leite J R, et al. Identification of a cowpea gamma-thionin with bactericidal activity [J]. Febs Journal, 2006, 273(15): 3489-3497

[20] Lay F T, Anderson M A. Defensins-components of the innate immune system in plants [J]. Current Protein & Peptide Science,2005, 6(1): 85-101

[21] Poon I K, Baxter A A, Lay F T, et al. Phosphoinositide-mediated oligomerization of a defensin induces cell lysis [J]. Elife, 2014, 3

[22] Amy A Baxter, Ivan K H Poon, Mark D Hulett. The plant defensin NaD1 induces tumor cell death via a non-apoptotic, membranolytic process [J]. Cell Death Discov, 2017, 3

[23] Hayes B M, Bleackley M R, Wiltshire J L, et al. Identification and mechanism of action of the plant defensin NaD1 as a new member of the antifungal drug arsenal against *Candida albicans* [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2013, 57(8): 3667-3675

[24] Lipkin A, Anisimova V, Nikonorova A, et al. An antimicrobial peptide Ar-AMP from amaranth (*Amaranthus retroflexus* L.) seeds [J]. Phytochemistry, 2005, 66(20): 2426-2431

[25] Asensio J L, Siebert H C, von Der Lieth C W, et al. NMR investigations of protein-carbohydrate interactions: studies on the relevance of Trp/Tyr variations in lectin binding sites as deduced from titration microcalorimetry and NMR studies on hevein domains. determination of the NMR structure of the complex between pseudohevein and n,n',n''-triacetylchitotriose [J]. Proteins, 2000, 40(2): 218-236

[26] Chavez M I, Vila-Perello M, Canada F J, et al. Effect of a serine-to-aspartate replacement on the recognition of chitin oligosaccharides by truncated hevein. a 3D view by using NMR [J]. Carbohydrate Research, 2010, 345(10): 1461-1468

[27] Espinosa J F, Asensio J L, Garcia J L, et al. NMR investigations of protein-carbohydrate interactions binding studies and refined three-dimensional solution structure of the complex between the domain of wheat germ agglutinin and n,n',n''-triacetylchitotriose [J]. European Journal of

Biochemistry, 2000, 267(13): 3965-3978

[28] Slavokhotova A A, Naumann T A, Price N P, et al. Novel mode of action of plant defense peptides-hevein-like antimicrobial peptides from wheat inhibit fungal metalloproteases [J]. Febs Journal, 2014, 281(20): 4754-4764

[29] Franco O L. Peptide promiscuity: An evolutionary concept for plant defense [J]. Febs Letters, 2011, 585(7): 995-1000

[30] Molesini B, Treggiari D, Dalbeni A, et al. Plant cystine-knot peptides: pharmacological perspectives [J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2017, 83(1): 63-70

[31] Shenkarev Z O, Nadezhdin K D, Sobol V A, et al. Conformation and mode of membrane interaction in cyclotides. spatial structure of kalata B1 bound to a dodecylphosphocholine micelle [J]. Febs Journal, 2006, 273(12): 2658-2672

[32] Wang C K, Colgrave M L, Ireland D C, et al. Despite a conserved cystine knot motif, different cyclotides have different membrane binding modes [J]. Biophysical Journal, 2009, 97(5): 1471-1481

[33] Bard G C, Zottich U, Souza T A, et al. Purification, biochemical characterization, and antimicrobial activity of a new lipid transfer protein from *Coffea canephora* seeds [J]. Genetics and Molecular Research, 2016, 15(4)

[34] Yeats T H, Rose J K. The biochemistry and biology of extracellular plant lipid-transfer proteins (LTPs) [J]. Protein Science, 2008, 17(2): 191-198

[35] Daneshmand F, Zare-Zardini H, Ebrahimi L. Investigation of the antimicrobial activities of snakin-z, a new cationic peptide derived from *Zizyphus jujuba* fruits [J]. Natural Product Research, 2013, 27(24): 2292-2296

[36] Yeaman M R, Bayer A S, Koo S P, et al. Platelet microbicidal proteins and neutrophil defensin disrupt the *Staphylococcus aureus* cytoplasmic membran by distinct mechanisms of action [J]. Journal of Clinical Investigation, 1998, 101(1): 178-187

[37] Palffy R, Gardlik R, Behuliak M, et al. On the physiology and pathophysiology of antimicrobial peptides [J]. Molecular Medicine, 2002, 15(1-2): 51-59

[38] Gordon Y J, Romanowski E G, Mc Dermott A M. A review of antimicrobial peptides and their therapeutic potential as anti-infective drugs [J]. Current Eye Research, 2005, 30(7): 505-515

[39] 徐泽奇,徐泽宇.抗革兰阴性细菌感染抗生素的研发新进展[J].药学学报,2013,48(7):993-1004
XU Ze-qi, XU Ze-yu. Recent progress in development of antibiotics against Gram-negative bacteria [J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2013, 48(7): 993-1004

[40] 温赛,刘怀然,韩煦,等.人工合成型抗菌肽及其药学应用研究进展[J].中国生物工程杂志,2016,36(8):89-98
WEN Sai, LIU Huai-ran, HAN Xu, et al. Research advances in the design of synthetic antimicrobial peptides with enhanced therapeutic potentials [J]. China Biotechnology, 2016, 36(8): 89-98

现代食品科技