



王龙, 冯群, 高嘉敏, 等. 昆虫抗菌肽分类及在医学中应用 [J]. 环境昆虫学报, 2017, 39 (6): 1387–1396.

昆虫抗菌肽分类及在医学中应用

王 龙, 冯 群, 高嘉敏, 孙丽娜, 余运运, 夏 婧*

(遵义医学院珠海校区/贵州省免疫学研究生教育创新基地, 广东珠海 519041)

摘 要: 昆虫是地球上种类最为繁多的生物, 其抗菌肽的种类和应用范围也远多于其他生物产生的抗菌肽。随着越来越多昆虫抗菌肽的发现及其深入的研究, 昆虫抗菌肽的结构和作用机制也被逐一阐明, 并广泛应用于畜牧、食品工业及医药等领域。然而, 由于某些限制因素, 昆虫抗菌肽还未应用于临床。为了加快昆虫抗菌肽在临床中的应用, 本文将从昆虫抗菌肽的结构分类、潜在的医学应用以及昆虫抗菌肽的生产研究现状等方面作一综述, 以期昆虫抗菌肽在抗细菌、抗病毒、抗肿瘤及抗寄生虫药物等方面的医用研发提供文献支持。

关键词: 抗菌肽; 昆虫; 种类; 医学应用

中图分类号: R93; S476

文献标识码: A

文章编号: 1674-0858 (2017) 06-1387-10

Classification of insect antimicrobial peptides and its applications in medicine

WANG Long, FENG Qun, GAO Jia-Min, SUN Li-Na, YU Yun-Yun, XIA Qiang* (Zhuhai Campus of Zunyi Medical University/ Graduate Student Education Innovation Base of Immunology in Guizhou, Zhuhai 519041, Guangdong Province, China)

Abstract: Insects are the most diverse biological species on earth, and insect antimicrobial peptides also exhibited more biological activities than those produced by other organisms. Furthermore, the structure, and its effects and mechanisms were gradually elucidated with the increasing research on antibacterial peptides. Recently, they were widely used in the field of animal husbandry, food industry and medicine. However, insect antibacterial peptides were not applied to the patients till now. In order to progress the application of insect antibacterial peptides in clinical application, this manuscript reviewed the structure, the classification, its potential medical applications and the production of insect antibacterial peptides. We hope it could provide the theoretical support for the research and development of insect antibacterial peptides used for antibacterial, antiviral, antitumor and antiparasitic drugs.

Key words: Antimicrobial peptides; insect; classification; medical applications

自 1974 年人类首次从惜古比天蚕蛹内分离出 (Cecropins) 以来, 抗菌肽研究一直是研究的热点问题。通过数十年的探索研究, 证实昆虫抗菌肽是与机体免疫系统密切相关的小分子蛋白质, 对

细菌、病毒、肿瘤细胞和寄生虫都有一定的抑制作用 (苗璐等, 2014; Vale *et al.*, 2014)。它是由细胞中的核糖体合成的一类碱性小分子多肽, 有增强机体固有免疫系统从而提高抑菌活性的能力

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31260528); 贵州省教育厅创新群体重大项目 (黔教合 KY 字 [2016] 037); 广东省医学科研基金 (A2012621); 贵州省科学技术基金 (黔科合 J 字 [2009] 2295 号)

作者简介: 王龙, 男, 1988 年生, 安徽亳州人, 硕士研究生, 研究方向为生物免疫学; E-mail: 414110094@qq.com

* 通讯作者 Author for correspondence, E-mail: xiaqiang1973@126.com

收稿日期 Received: 2017-09-21; **接受日期** Accepted: 2017-10-20

(Lee *et al.*, 2016)。如今,世界范围的抗生素滥用以及耐药细菌的不断产生,迫切要求人们找寻能替代传统抗生素的药物,而昆虫抗菌肽因其种类多样和具有较理想的抑菌效果成为具有巨大潜在应用价值的抗生素替代品 (Chowański *et al.*, 2017; Fratini *et al.*, 2017)。目前为止,科研人员对昆虫抗菌肽的研究已有较为系统的认知。

1 昆虫抗菌肽的分类

昆虫属节肢动物门,是世界上种类最多且分布最广的生物种群,其数量约占整个动物界的90%以上。昆虫机体在感染性损伤或免疫性刺激后,可诱导脂肪体和其他组织的上皮细胞快速产生抗菌肽,并将抗菌肽释放到血淋巴中以抵抗病原生物的入侵 (Yi *et al.*, 2014)。这些抗菌肽抗菌谱广,对多种微生物均表现有抑制作用。昆虫产生的抗菌肽种类繁多,且每种昆虫产生的抗菌肽的种类及数目亦有很大不同,如异色瓢虫 *Harmonia axyridis* 可产生 50 多种抗菌肽 (Vilcinskis, 2013),而豌豆长管蚜 *Acyrtosiphon pisum* 体内却没有发现任何一种抗菌肽 (Gerardo *et al.*, 2010)。

大多数昆虫抗菌肽是带有正电荷且具有两亲性的阳离子型多肽,一般由几十个氨基酸残基构成,其空间结构为线性或带有环状的结构。昆虫抗菌肽根据其结构序列可人为的分为 3 类,分别为无半胱氨酸残基的线性 α -螺旋肽 (天蚕素类)、具有二硫键桥的 β -折叠结构多肽 (防御素类)、富含特定氨基酸残基如脯氨酸和甘氨酸等的多肽。其中,二级结构和二硫键桥的存在是抗菌肽发挥功能作用的关键 (Pretzel *et al.*, 2013)。由于结构不同,昆虫抗菌肽的抑菌效果亦不同。有些抗菌肽抑制病菌的范围较广,而有些抗菌肽则显示出对不同的革兰阳性菌、革兰阴性菌、真菌、寄生虫以及病毒有不同的抑制效果 (Ezzatitabrizi *et al.*, 2013)。

1.1 天蚕素

以天蚕素为代表的的天蚕素类不含半胱氨酸残基的抗菌肽是第一类昆虫抗菌肽的主要结构。天蚕素 (Cecropin) 是人们发现的第一种昆虫抗菌肽,由瑞典科学家 Boman 等在注射阴沟杆菌及大肠杆

菌诱导的比天蚕素产生具有抗菌活性的多肽时发现。随后, Boman 等在柞蚕、麻蝇和烟草天蛾体内也发现了天蚕素或类似天蚕素的抗菌肽。目前,在鳞翅目和双翅目昆虫体内已分离出了 20 多种天蚕素类似物 (表 1)。通常,天蚕素类抗菌肽含有 37–39 个氨基酸残基, N 端区域具有强碱性,多含一个色氨酸残基,可形成近乎完美的双亲螺旋结构; C 端区域可形成疏水螺旋,两者之间有甘氨酸和脯氨酸形成的铰链区,多数多肽的 C 端被酰胺化,这在其抗菌活性方面发挥重要作用 (Yi *et al.*, 2014), 此类抗菌肽对革兰阳性菌和革兰阴性菌的抑菌效果较显著 (Pöppel *et al.*, 2015), 但对真菌没有抑菌活性。

1.2 防御素

以防御素、死亡素为代表的富含半胱氨酸残基的碱性多肽是第二类昆虫抗菌肽的主要结构,广泛分布于不同种类的昆虫。昆虫防御素是 Masturyama 于 1988 年在肉蝇 *Phormia terranova* 中首次发现,后来 Dimarcq 等发现了果蝇的防御素基因是单拷贝且无内含子,据此推测昆虫的防御素是独立进化而来的。大多数昆虫防御素的一级和二级结构相似,都是由 34–51 个氨基酸组成的阳离子型小分子多肽,其分子结构中都含有 6 个保守的半胱氨酸残基,具有 N 端 loop、单个 α -螺旋和两个反向平行的 β -片层结构域,构成半胱氨酸组成稳定的 α - β 模块 CS- $\alpha\beta$ 或 α 螺旋和 β 折叠结构,其分子内的 3 对二硫键配对与其他防御素截然不同,是由分子内的二硫键桥以 Cys1-Cys4、Cys2-Cys5、Cys3-Cys6 等连接 (Koehbach, 2017)。如表 2 所示,迄今已发现的昆虫防御素类抗菌肽来自于 6 个目, 31 种昆虫 (Schuhmann *et al.*, 2010), 昆虫防御素与哺乳动物防御素的抑菌范围有所不同,昆虫防御素多数只对革兰阳性菌具有抑菌作用,如烟芽夜蛾防御素、意大利蜂防御素、天牛防御素和冈比亚按蚊防御素等 (Ueda *et al.*, 2005; Seufi *et al.*, 2011)。而对革兰阴性菌、真菌和真核细胞具有抑制作用的较少,仅见丝光绿蝇产生的富含半胱氨酸残基的碱性多肽对革兰阴性菌具有抑制作用 (Pöppel *et al.*, 2015); 大蜡螟体内的 Gallerimycin 只对丝状真菌具有抑菌活性 (Langen *et al.*, 2006)。

表 1 天蚕素类抗菌肽
Table 1 Cecropins and cecropin-like peptides

昆虫种类	昆虫名称	抗菌肽名称	抑菌范围	参考文献
Insect species	Common name	Peptide name	Activity	References
鳞翅目 Lepidoptera	刻克罗普斯蚕 <i>Hyalophora cecropia</i>	Cecropin A	G ⁻ , G ⁺ , fungi	Hultmark <i>et al.</i> , 1983
		Cecropin B	G ⁻ , G ⁺	
		Cecropin C	G ⁻ , G ⁺	
		Cecropin D	G ⁻ , G ⁺	
		Cecropin E	G ⁻ , G ⁺	
	烟芽夜蛾 <i>Heliothis virescens</i>	Cecropin B	G ⁻	Lockey & Ourth, 1996
	美国白蛾 <i>Hyphantria cunea</i>	Cecropin A	G ⁻ , G ⁺	Park <i>et al.</i> , 1997
	白薯天蚕 <i>Agrius convolvuli</i>	Cecropin D	G ⁻ , G ⁺	Kim <i>et al.</i> , 2000
	菜青虫 <i>Artogeia rapae</i>	Hinnavin I	G ⁻ , G ⁺	Yoeet <i>al.</i> , 2006
	棉铃虫 <i>Helicoverpa armigera</i>	Cecropin D	G ⁻ , G ⁺	Dong <i>et al.</i> , 2007
	柑橘凤蝶幼虫 <i>Papilio xuthus</i>	Papiliocin	G ⁻ , G ⁺ , fungi	Kim <i>et al.</i> , 2010
	棉贪夜蛾 <i>Spodoptera littoralis</i>	SpliCec	N/A	Seufi <i>et al.</i> , 2011
双翅目 Diptera	麻蝇 <i>Sarcophaga peregrine</i>	Sarcotoxin IA, IB, IC	G ⁻ , G ⁺	Okada & Natori, 1985
	埃及伊蚊 <i>Aedes aegypti</i>	Cecropin A	G ⁻ , G ⁺ , fungi	Lowenberger <i>et al.</i> , 1996
	黑腹果蝇 <i>Drosophila melanogaster</i>	Cecropin A, B, C	G ⁻ , G ⁺ , fungi	Ekengren & Hultmark, 1999
	厩螫蝇 <i>Stomoxys calcitrans</i>	Stomoxyn	G ⁻ , G ⁺ , fungi,	Boulanger <i>et al.</i> , 2002
	白纹伊蚊 <i>Aedes albopictus</i>	Cecropin A, B, C	<i>E. coli</i> D31	Sun <i>et al.</i> , 1998
	冈比亚按蚊 <i>Anopheles gambiae</i>	Cecropin A	G ⁻ , G ⁺ , fungi	Vizioli <i>et al.</i> , 2000
鞘翅目 Coleoptera	奢锦天牛 <i>Acalolepta luxuriosa</i>	Cecropin	<i>E. coli</i> , M.	Ueda <i>et al.</i> , 2005

注: G⁺,革兰阳性菌; G⁻,革兰阴性菌; N/A,无抗菌活性。下表同。G⁺, Gram-positive bacteria; G⁻, Gram-negative bacteria; N/A, not available. The same below.

表 2 昆虫防御素类抗菌肽
Table 2 Insect defensins and defensin-like peptides

昆虫种类	昆虫名称	抗菌肽名称	抑菌范围	参考文献
Insect species	Common name	Peptide name	Activity	References
鳞翅目 Lepidoptera	烟芽夜蛾 <i>Heliothis virescens</i>	Heliomycin	fungi	Lamberty <i>et al.</i> , 1999
	甘蓝夜蛾 <i>Mamestra brassicae</i>	Defensin	G ⁺ , G ⁻	Mandrioli <i>et al.</i> , 2003
	大蜡螟 <i>Galleria mellonella</i> G	Defensin	Fungi	Lee <i>et al.</i> , 2004
	蓖麻蚕 <i>Samia cynthia ricini</i>	Scr-gallerimycin	N/A	Hashimoto <i>et al.</i> , 2008
	家蚕 <i>Bombyx mori</i>	Defensin A	N/A	Kaneko <i>et al.</i> , 2008
	大蜡螟 <i>Galleria mellonella</i>	Gallerimycin	Fungi	Schuhmann <i>et al.</i> , 2003
	棉贪夜蛾 <i>Spodoptera littoralis</i>	SpliDef	G ⁺ , G ⁻	Seufi <i>et al.</i> , 2011
	斜纹夜蛾 <i>Spodoptera litura</i>	Sl-gallerimycin	N/A	Wang <i>et al.</i> , 2012
双翅目 Diptera	褐尾麻蝇 <i>Sarcophaga peregrina</i>	Sapecin A, C	G ⁺ , G ⁻	Matsuyama & Natori, 1988
	新陆原伏蝇 <i>Phormia terranovae</i>	Defensin A, B	G ⁺	Lambert <i>et al.</i> , 1989

续上表

昆虫种类 Insect species	昆虫名称 Common name	抗菌肽名称 Peptide name	抑菌范围 Activity	参考文献 References
	埃及伊蚊 <i>Aedes aegypti</i>	Defensin A, B, C	G ⁺ , G ⁻	Lowenberger <i>et al.</i> , 1996
	黑腹果蝇 <i>Drosophila melanogaster</i>	Drosomycin	Fungi	Michaut <i>et al.</i> , 1996
	厩螫蝇 <i>Stomoxys calcitrans</i>	Smd 1	N/A	Lehane <i>et al.</i> , 1997
	摇蚊幼虫 <i>Chironomus plumosus</i>	Defensin A, B	G ⁺	Lauthet <i>et al.</i> , 1998
	冈比亚按蚊 <i>Anopheles gambiae</i>	Defensin	G ⁺ , G ⁻ , fungi	Vizioli <i>et al.</i> , 2001
	黑腹果蝇 <i>Drosophila melanogaster</i>	Defensin	G ⁺	Imler & Bulet, 2005
	丝光绿蝇 <i>Lucilia sericata</i>	Lucifensin	G ⁺	Cerovsky <i>et al.</i> , 2010
鞘翅目 <i>Coleoptera</i>	大麦虫 <i>Zophob atratus</i>	Defensin B, C	G ⁺ , G ⁻	Bulet <i>et al.</i> , 1991
	黄粉虫 <i>Tenebrio molitor</i>	Tenecin-1	G ⁺	Moon <i>et al.</i> , 1994
	大黑金龟子 <i>Holotrichia diomphalia</i>	Holotricin-1	G ⁻	Lee <i>et al.</i> , 1996
	双叉犀金龟 <i>Allomyrina dichotoma</i>	Defensin	G ⁺	Miyano-shita <i>et al.</i> , 1996
	犀角金龟 <i>Oryctes rhinoceros</i>	Defensin	G ⁺	Ishibashi <i>et al.</i> , 1999
	铜绿金龟子 <i>Anomala cuprea</i>	Defensin A, B	G ⁺ , G ⁻	Yamauchi, 2001
	奢锦天牛 <i>Acalolepta luxuriosa</i>	Defensin 1	G ⁺ , G ⁻	Ueda <i>et al.</i> , 2005
	三开蜚螂 <i>Copris tripartitus</i>	Coprisin	G ⁺ , G ⁻ , fungi	Jaesam <i>et al.</i> , 2009
等翅目 <i>Isoptera</i>	白蚁 <i>Pseudacanthotermes spiniger</i>	Termicin	fungi	Da <i>et al.</i> , 2003
膜翅目 <i>Hymenoptera</i>	意大利蜂 <i>Apis mellifera</i>	Royalisin	G ⁺	Fujiwara <i>et al.</i> , 1990
	熊蜂 <i>Bombus pascuorum</i>	Defensin	G ⁺ , G ⁻ , fungi	Rees <i>et al.</i> , 1997
	红蚁 <i>Formica rufa</i>	Defensin	G ⁺	Taguchi <i>et al.</i> , 1998
	丽蝇蛹集金小蜂 <i>Nasonia vitripennis</i>	Navidefensin2-2	G ⁺	Gao & Zhu, 2010
半翅目 <i>Hemiptera</i>	无翅红椿 <i>Pyrrhocoris apterus</i>	Defensin	G ⁺ , G ⁻	Cociancich <i>et al.</i> , 1994
	长红椿椿 <i>Rhodnius prolixus</i>	DefensinA, B, C	G ⁺	Vieira <i>et al.</i> , 2014

1.3 富含特定氨基酸残基 (如脯氨酸和甘氨酸等) 的多肽

第三种结构的昆虫抗菌肽是富含特定氨基酸的抗菌肽。其分子结构内含有多个特性的脯氨酸或甘氨酸残基, 这些抗菌肽是由 15 – 39 个长度和功能不同的两个结构域组成, 其中一个高度保守的结构域, 具有抗菌活性; 另一个结构域有更多的变量, 起到特异性靶向的作用 (Li *et al.*, 2014)。富含脯氨酸的抗菌肽已在 4 个目的昆虫中发现 (表 3): 如从鳞翅目昆虫粉纹夜蛾中提取的 Lebecins; 双翅目昆虫果蝇体内分离出的 Drosocin 和 Metchnikowin; 从膜翅目昆虫体内分离出的 Apidaecins、Abaecins 和 Formaecins 以及从半翅目

昆虫体内分离出的 Pyrrhocoricin 和 Metalnikowins。富含脯氨酸的抗菌肽可以进一步分类为短链抗菌肽 (由 15 – 20 个氨基酸组成) 和长链抗菌肽 (超过 20 个氨基酸组成)。短链抗菌肽对革兰阴性菌的抑菌活性较好, 而长链抗菌肽对革兰阳性菌和真菌的抑菌作用效果较好, 这可能与它们和不同的脂多糖结合能力的强弱或穿透细菌细胞膜的能力不同有关。

目前已发现的富含甘氨酸的抗菌肽种类较多, 在 5 个目, 12 种昆虫中都有发现 (表 4), 如, 在鳞翅目昆虫体内分离出的鳞翅肽 Attacins 和 Gloverins; 在双翅目昆虫体内分离出双翅肽 Attacins、Sarcotoxin II 和 Diptericein 等; 在鞘翅目昆

虫体内分离出的鞘翅肽 Coleopterecin、Holotricin 2、Holotricin 3、Tenecin 3 和 Acaloleptin 等; 在膜翅目昆虫体内分离出的膜翅肽 Hymenoptaecins; 在半翅目昆虫体内分离出半翅肽 Hemiptericin 等。这些富含甘氨酸的抗菌肽大多对革兰阴性菌有着高度特异的抑菌作用。

表 3 富含脯氨酸的抗菌肽
Table 3 Proline-rich antimicrobial peptides

昆虫种类 Insect species	昆虫名称 Common name	抗菌肽名称 Peptide name	抑菌范围 Activity	参考文献 References
鳞翅目 Lepidoptera	家蚕 <i>Bombyx mori</i>	Lebocins 1,2	G ⁻	Hara & Yamakawa,1995
	眉纹天蚕蛾 <i>Samia cynthia</i>	Lebocin	N/A	Bao <i>et al.</i> ,2005
	大豆小夜蛾 <i>Pseudoplusia includens</i>	Lebocin	N/A	Lavine <i>et al.</i> , 2005
	粉纹夜蛾 <i>Trichoplusia ni</i>	Lebocin	N/A	Tamezguerra <i>et al.</i> ,2008
	烟草天蛾 <i>Manduca sexta</i> L.	Lebocin-Ba	G ⁻ ,G ⁺ ,fungi	Rayaprolu <i>et al.</i> ,2010
双翅目 Diptera	果蝇 <i>Drosophila melanogaster</i>	Drosocin	<i>E. coli</i>	Bulet <i>et al.</i> ,1993
		Metchnikowin	G ⁺ , fungi	Levashina <i>et al.</i> ,1995
膜翅目 Hymenoptera	意大利蜂 <i>Apis mellifera</i>	Abaecin	G ⁻	Casteel <i>et al.</i> ,1990
		Apidaecin Ia, Ib, II	G ⁻	Neil & Andrew,1993
	熊蜂 <i>Bombus pascuorum</i>	Apidaecin	G ⁻	Rees <i>et al.</i> ,1997
		Abaecin	G ⁺ ,G ⁻	
	斗牛犬蚁 <i>Myrmecia gulosa</i>	Formaecin	<i>E. coli</i>	Mackintosh <i>et al.</i> ,1998
	凤蝶金小蜂 <i>Pteromalus puparum</i>	Abaecin – like	G ⁻ ,G ⁺	Shen <i>et al.</i> ,2010
半翅目 Hemiptera	红尾碧螳 <i>Palomena prasina</i>	Metchnikowin I, IIA	G ⁻	Chernysh <i>et al.</i> ,2015
	长螳 <i>Oncopeltus fasciatus</i>	Pyrrhocoricin	G ⁻ , G ⁺	Kragol <i>et al.</i> ,2002

表 4 富含甘氨酸的抗菌肽
Table 4 Glycine-rich antimicrobial peptides

昆虫种类 Insect species	昆虫名称 Common name	抗菌肽名称 Peptide name	抑菌范围 Activity	参考文献 References
鳞翅目 Lepidoptera	天蚕 <i>Hyalophora cecropia</i>	Attacins	G ⁻	Hultmark <i>et al.</i> ,1983
	惜古比天蚕 <i>Hyalophora moths</i>	gloverins	G ⁻	Hultmark <i>et al.</i> ,1983
双翅目 Diptera	果蝇 <i>Drosophila melanogaster</i>	Attacins	G ⁻	Bakula,1970
	麻蝇 <i>Sarcophaga peregrina</i>	Sarcotoxin II	G ⁻ , G ⁺	Ando <i>et al.</i> ,1987
	新陆原伏蝇 <i>Phormia terranova</i>	Diptericin	G ⁻	Dimarcq <i>et al.</i> ,1990
鞘翅目 Coleoptera	东北大黑鳃金龟 <i>Holotrichia diomphalia</i> Bates	Holotricin 2	G ⁻	Lee <i>et al.</i> ,1994
	大麦虫 <i>Zophobas atratus</i>	Coleopterecin	G ⁻ , G ⁺	Bulet <i>et al.</i> ,1995
	东北大黑鳃金龟 <i>Holotrichia diomphalia</i> Bates	Holotricin3	fungi	Lee <i>et al.</i> ,1995
	黄粉虫 <i>Tenebrio molitor</i>	Tenecin 3	G ⁻ , G ⁺ ,fungi	Lee <i>et al.</i> ,1996
	灰黄锦天牛 <i>Acalolepta luxuriosa</i>	Acaloleptin	G ⁻	Imamura <i>et al.</i> ,1999
膜翅目 Hymenoptera	蜜蜂 Honeybee	Hymenoptaecins	G ⁻	Casteels <i>et al.</i> ,1994
半翅目 Hemiptera	无翅红螳 <i>Pyrrhocoris apterus</i>	Hemiptericin	G ⁻	Cociancich <i>et al.</i> ,1994

昆虫抗菌肽的种类多样性是与每一种昆虫在进化过程中所面临的环境和生存威胁息息相关的,当昆虫接触到更多的病原体和更多样化的病原种类后,产生抗菌肽的种类数量亦越多 (Vilcinskis *et al.*, 2013)。昆虫抗菌肽的种类繁多也显示了昆虫在进化过程中对可塑性基因编码的增益、损失以及功能的选择。这种基因编码新的功能化,使昆虫可以适应新出现的病原体,也能帮助虫体切换免疫和非免疫之间相关的功能 (Waterhouse *et al.*, 2007)。

2 昆虫抗菌肽潜在的医学应用

因抗菌肽有着不同的作用机制,包括抑制基因的表达和蛋白质合成、对细胞壁合成的抑制作用以及对细菌的细胞表面负电荷基团的作用 (Tonk & Vilcinskis, 2017),使得抗菌肽在医疗方面有着潜在的应用价值 (Lakshmaiah *et al.*, 2015)。一些抗菌肽已经证明了可以通过诱导细胞迁移、细胞增殖或诱导细胞因子和趋化因子的释放来刺激机体的免疫系统 (Kruse and Kristensen, 2008),从而发挥其抑菌、抗病毒、抑癌及抗炎作用。

2.1 抑菌作用

昆虫抗菌肽抑菌机制是抗菌肽的分子在病原菌的细胞质膜上穿孔,形成离子孔道,从而对细菌细胞膜的结构造成破坏,影响细菌细胞能量转运和代谢,并损害细菌的呼吸链,进而引起胞内水溶物的大量渗出,抑制病原菌蛋白质和 DNA 的合成,最终导致病原菌的死亡。随着对抗菌肽研究的深入,人们发现越来越多的昆虫抗菌肽可对人类病原体的增殖起到抑制作用,如黄粉虫 Tenecin-1, 大黑金龟子 Holotricin-1, 斜纹夜蛾 Gallerimycin, 麻蝇 Sapecins, 果蝇 Drosomycin 及蜜蜂 Royalisin 等,可对包括耐药鲍氏不动杆菌、凝固芽胞杆菌、大肠杆菌、土拉杆菌、军团菌、普通变形杆菌、金黄色葡萄球菌和嗜血链球菌等病原菌产生抑菌活性 (Ursicbedoya *et al.*, 2011; Rajamuthiah *et al.*, 2015; Jayamani *et al.*, 2015)。昆虫抗菌肽还具有广谱的抗菌活性,如蜂毒肽 Melittin, 对 20 多种革兰阴性菌和革兰阳性菌都有很好的抑菌活性,尤其对青霉素具有耐药性的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌具有非常显著的抑制作用 (Dosler *et al.*, 2016); Lee 等 (1995) 从鞘翅

目昆虫东北大黑鳃金龟 *Holotrichia dioraphalia* 幼虫血淋巴中提取出的抗菌肽 Holotricin 3, 对白色假丝酵母菌 *C. albicans* 具有良好的抑菌活性; 而由刺肩蟾产生的 Thanatin, 不仅具有广谱的抗菌活性,且抑菌效果良好,在给药浓度 8 $\mu\text{g/mL}$ 时就可对革兰阴性菌、革兰阳性菌、丝状真菌和酵母等起抑制作用,且不具有溶血活性并对真核生物细胞无毒害作用 (Ma *et al.*, 2016)。进一步探究这些昆虫抗菌肽的作用机理,无疑为抗生素耐药性这一难题的解决提供了新的方案。

2.2 抗病毒作用

昆虫抗菌肽不仅对细菌的抑菌作用效果显著,对某些人类易感染的病毒也可起到抑制作用。研究表明,昆虫抗菌肽可通过直接与病毒粒子相结合、抑制病毒的繁殖,从而起到抗病毒的作用,如蜂毒肽 Melittin 可抑制人免疫缺陷病毒 (HIV) 基因的表达,从而降低病毒基因转录水平,减少病毒在细胞内的增殖和进一步感染,达到抵御病毒在体内扩散的效果; 蜂毒肽 Melittin 也可作用于单纯疱疹病毒的衍生病毒 HSV-1, 对 HSV-1 病毒的吸附、合成和释放均有明显的抑制作用; 此外,蜂毒肽还能干扰烟草花叶病毒 (tobacco mosaic virus) 的病毒粒子组合而使病毒颗粒无法正常组装,达到抗病毒的效果 (Raghuraman, 2007); 动物实验发现从红头丽蝇 *Calliphora vicina* 中分离出的抗菌肽 Alloferon1 可与流感病毒 A 和 B 的血凝素蛋白进行竞争,从而干扰病毒正常代谢,阻止病毒吸附于正常细胞,进而抑制流感病毒 A 和 B 的活性,降低感染流感病毒 A 和 B 小鼠的死亡率 (Chernysh & Bulet, 2002)。这些抗病毒实验表明,昆虫抗菌肽可为一些病毒传染病防治药物的研发提供更为理想的导向和素材。

2.3 抗寄生虫作用

初步研究表明,昆虫抗菌肽可杀灭一些引起人类寄生虫病的寄生虫,如疟疾、丝虫、锥虫等 (Bell, 2011; Pretzel *et al.*, 2013)。其作用机制为抗菌肽分子的亲水端吸附于细胞膜的表面后,疏水端再插入脂膜中而形成通道,导致胞内容物外泄,使得细胞的内部结构和细胞器发生变化 (线粒体发生解偶联,微管、微丝发生收缩等),从而达到干扰寄生虫正常代谢的作用 (Yi *et al.*, 2014)。天蚕素和防御素已被证实可有效对抗寄生虫 (Fieck *et al.*, 2010)。另外,也可通过昆虫抗菌肽转基因载体表达来达到杀灭寄生虫和阻断寄

生虫传播的目的,如,冈比亚按蚊作为一种人类疟疾寄生虫的载体,通过对其体内的抗菌肽 Cecropin-A 进行转基因表达,可降低疟原虫卵囊数 (Kim *et al.*, 2004); 而埃及伊蚊体内的抗菌肽 Cecropin-A 和防御素 Defensin-A 成功进行转基因表达后则可阻断疟原虫的传播 (Kokoza *et al.*, 2010)。

2.4 抑癌作用

近年来,关于昆虫抗菌肽对肿瘤细胞影响的研究有诸多报道,研究发现超过 55% 的昆虫抗菌肽具有抑癌作用。关于抗菌肽抑制肿瘤细胞的作用机制目前尚不清楚,但一些研究表明,其作用机制可能与“溶膜”和“非溶膜”相关。抗菌肽可直接结合细胞膜磷脂(如磷脂酰肌醇 4, 5 -二磷酸)通过诱导细胞膜的通透性来溶解肿瘤细胞 (Hoskin & Ramamoorthy, 2008; Ikh *et al.*, 2014)。溶膜活性可引起癌细胞内线粒体的通透性和肿胀、细胞色素 C 的释放以及细胞凋亡的诱导。抗菌肽的这种溶膜活性的强弱与其固有特性以及目标膜的净负电荷等性能密切相关。尽管抗菌肽迅速杀死癌细胞可能表明了非受体介导的作用方式,但一些非溶膜活性的研究也阐述一些机制,如抗菌肽可抑制与肿瘤生长密切相关的血管生成,抗菌肽能阻断血管内皮细胞表达的受体功能,从而干扰肿瘤内血管的形成进而抑制肿瘤细胞的分裂增殖 (Lee *et al.*, 2011; Rosca *et al.*, 2011)。源自异色瓢虫体内的抗菌肽 HaA4, 可诱导人白血病细胞株 U937 和 Jurkat 等细胞的凋亡 (Kim *et al.*, 2013); Lee 等 (2015) 从蜚蠊体内分离出了抗菌肽 Coprisin, 它的分型 Copa3 也具有抗白血病癌细胞的活性,也可通过与磷脂酰丝氨酸相互作用而抑制胃癌细胞增殖; Wu 等 (2015) 研究发现,家蚕分离出的抗菌肽 Cecropin_{xj} 可在体外通过增加活性氧 (ROS) 的产生、破坏线粒体的膜电位以及释放细胞色素 C 来抑制胃癌 BGC823 细胞的生长,体内实验研究也表明, Cecropin_{xj} 可通过诱导细胞凋亡和抑制血管生成来显著抑制移植瘤在 BGC823 裸鼠体内的生长; Azevedo 等 (2014) 研究表明,蜂毒肽可诱导肥大细胞释放组胺,引发线粒体进行有效的通透性转换以达到对小鼠黑色素瘤细胞的抑制作用;邢佳欣等 (2017) 研究发现,从家蝇体内粗提的抗菌肽可通过增加人肝癌 HepG2 细胞内钙离子的浓度,使肝癌细胞内线粒体的膜电位降低,进而诱导人肝癌 HepG2 细胞发生凋亡。

昆虫抗菌肽能选择性地抑制肿瘤细胞的增殖,对人体正常细胞无致畸作用,也无蓄积毒性,是研发新型抗癌药巨大的潜在资源,是临床常用的肿瘤化疗药物不可比拟的。因此,昆虫抗菌肽可为新型肿瘤药的研发制备提供新的方向,并有可能成为人类攻克肿瘤疾病的一把利剑。

2.5 抗炎作用

昆虫抗菌肽不仅具有抑菌、抑癌及抗病毒作用,研究表明,其还具有抗炎作用。如,蜂毒肽 Melittin, 其抗炎活性约是同等计量的氢化可的松的 100 倍,是迄今为止人类已发现的抗炎活性最强的物质之一,它具有类激素样的作用,却无激素的毒副作用 (Raghuraman, 2007); 从丝光绿蝇中提取的抗菌肽添加到伤口的水凝胶敷料和绷带中可有效抑制皮肤伤口病原菌的产生 (Pöppel *et al.*, 2015); 大蜡螟衍生的 IMPI 也已应用于治疗慢性伤口感染的研究 (Rahnamaeian & Vilcinskis, 2015)。另外,昆虫源抗菌肽药物正在探索应用于抑制器官的感染研究,如大蜡螟抗菌肽可作用于嗜肺军团菌 (Marta *et al.*, 2012); 柞蚕抗菌肽 D 可对消化道常见的致病菌,如伤寒、副伤寒沙门菌、小肠结肠炎耶尔森菌、肠炎沙门氏菌等均有很好抑菌活性,可抑制消化道病原菌的快速增殖。研究发现,柞蚕抗菌肽 D 在给药浓度为 0.2 - 4.4 $\mu\text{mol/L}$ 时即可杀死消化道病原菌且对正常消化道上皮细胞无毒害损伤作用,因而成为可应用于治疗消化道疾病的理想药物 (Dai *et al.*, 2008)。此外,不同的抗菌肽之间还能相辅相成,通过相互作用达到协同增效的目的,进而能更好的为人类利用 (Moghaddam *et al.*, 2016), 如,蝇蛆分离出的抗菌肽以及大蜡螟产生的防御素,对肺部所感染病原体都有很好的抑制作用,通过雾化疗法将可吸入微粒与这两种抗菌肽共同传递到肺部,可达到药物协同作用,减少呼吸系统疾病在治疗方法中的局限性 (Palusińskaszysz *et al.*, 2012; Pöppel *et al.*, 2015)。

3 昆虫抗菌肽的生产研究现状

昆虫抗菌肽具有分子量小、热稳定性强、水溶性好、耐碱性强、无免疫原性及广谱抗菌,且对病毒、寄生虫及癌细胞具有良好的抑制作用,成为抗生素替代品的最佳选择 (Yi *et al.*, 2014; Lakshmaiah & Chen, 2015); 在畜牧业、农业、食

品添加剂等领域,也具有巨大研发价值和市场潜力 (Yi, 2014; Jozefiak & Engberg, 2017)。

昆虫来源的抗菌肽提取较难,化学合成和基因工程技术便成为获取抗菌肽的主要手段。分子量较小的昆虫抗菌肽,采用化学合成方法较好,所获得的人工抗菌肽纯度高,且与天然昆虫抗菌肽的结构和功能几近一致,因此,化学合成抗菌肽已成为研究小分子量昆虫抗菌肽结构和快速获得昆虫抗菌肽的重要手段。但由于许多抗菌肽的结构是长链且包含二硫键桥,导致化学合成的成本过高,不足以达到规模化工业生产而限制了抗菌肽的大量生产及广泛应用 (彭博等, 2012); 分子量较大的昆虫抗菌肽,特别是那些由二硫键稳定的具有复杂三维结构的复合物,我们需要高效的异源表达系统,虽然近年来研发出的解决方案具有一定的突破性,但仍远高于传统药物的制造成本 (Müller *et al.*, 2014)。如采用基因工程技术构建抗菌肽基因工程菌株。主要应用大肠杆菌的原核表达系统和毕赤酵母等真核表达系统进行抗菌肽的表达制备研究 (金小宝等, 2010; Wu *et al.*, 2014),但是在微生物体内直接表达抗菌肽基因,可能引起宿主死亡而不能获取抗菌肽,而不同种类的昆虫抗菌肽对宿主蛋白酶的敏感性有显著的差异。一般来说,在体内,线性抗菌肽比分子内由二硫键稳定结构组成的抗菌肽 (如防御素) 易降解 (Wilmes & Sahl, 2014),而后的抗菌活性阻碍了它们在细菌中的异源产生,且用于表达抗菌肽基因的微生物通常是原核生物,缺乏完备的基因表达调控机制及合成折叠功能肽的能力。加之,基因工程表达昆虫抗菌肽表达量较低、抗菌活性不理想,这些均导致基因工程抗菌肽不能大规模生产。然而近期研究发现,利用先进的昆虫细胞表达系统则可在一定程度上克服这些限制条件 (Kollewe & Vilcinskas, 2013; Druzinec *et al.*, 2013; Müller *et al.*, 2014),设计出功能类似物或比宿主蛋白酶更耐水解的抗菌肽 (Berthold *et al.*, 2013)。所以我们相信,基因工程技术在未来势必会成为昆虫抗菌肽生产研发的重要手段。

与传统抗生素相比,目前所生产的昆虫抗菌肽的抑菌活性还未达到理想效果,改造已有的抗菌肽并设计出新型抗菌肽分子是制造高活性抗菌肽的有效方法 (杨平等, 2016),也可有效应用抗菌肽之间以及抗菌肽与抗生素之间存在的协同作用来增强抑菌活性,如, Lee 等 (2012) 将天蚕

素 Attacin 与大麦虫抗菌肽 Coleoptericin 联合使用,显示对大肠杆菌、水稻细菌性谷枯病菌和枯草芽孢杆菌产生的抗菌活性要远远高于单独使用的效果; Park 等 (2006) 根据从天蚕体内分离出的 Cecropin A 而设计出的多肽 P5 与氯霉素联合使用,可明显提高对金黄色葡萄球菌和普通变形杆菌的抑菌活性。为了为昆虫抗菌肽分子的设计和改造提供足够的文献支持及理论依据,今后应深入研究昆虫抗菌肽的结构与活性的关系以及作用机理。

4 小结与展望

随着越来越多的昆虫源抗菌肽被发现,人们发现昆虫抗菌肽不仅能够参与机体防御病原菌,还可有效抑制病原体增殖、抗感染、中和内毒素以及调节机体免疫反应 (Yi, 2014)。但由于昆虫抗菌肽天然提取难度较大,化学合成成本过高、分离纯化抗菌肽活性欠佳等原因。到目前为止,对昆虫源性抗菌肽的研究仍停留在科学实验和临床前期观察阶段,还未出现关于昆虫抗菌肽的药品。但由于昆虫抗菌肽具有抗菌谱广、种类多、热稳定性强、水溶性好以及无致畸性、无蓄积毒性等特点 (Tonk & Vilcinskas, 2017),若能进一步深入研究昆虫抗菌肽的作用机理,并在保证其生物活性的前提下大幅度的降低生产成本,简化生产工艺,从而实现大规模的商品化生产,届时昆虫抗菌肽将作为现有抗生素的最佳有效替代品而被开发成为新型抗菌、抗病毒及抗肿瘤药物,为疾病的治疗提供更加有效且无毒副作用的药物,继而为人类的健康保驾护航。

参考文献 (References)

- Azevedo RA, Figueiredo CR, Ferreira AK, *et al.* Mastoparan induces apoptosis in B16F10 - Nex2 melanoma cells via the intrinsic mitochondrial pathway and displays antitumor activity *in vivo* [J]. *Peptides*, 2014, 68: 113 - 119.
- Bell A. Antimalarial peptides: The long and the short of it. [J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2011, 17 (25): 2719 - 2731.
- Berthold N, Czihal P, Fritsche S, *et al.* Novel apidaecin 1b analogs with superior serum stabilities for treatment of infections by gram - negative pathogens [J]. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 2013, 57 (1): 402 - 409.
- Chernysh S, Bulet P. Antiviral and antitumor peptides from insects [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2002, 99 (20): 12628 - 12632.
- Chowański S, Adamski Z, Lubawy J, *et al.* Insect peptides-perspectives

- in human diseases treatment [J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2017, 5 (24): 91–103.
- Dai H, Rayaprolu S, Gong Y, *et al.* Solution structure, antibacterial activity, and expression profile of *Manduca sexta* moricin [J]. *Journal of Peptide Science An Official Publication of the European Peptide Society*, 2008, 14 (7): 855–863.
- Dosler S, Karaaslan E, Gerciker AA. Antibacterial and anti-biofilm activities of melittin and colistin, alone and in combination with antibiotics against gram-negative bacteria [J]. *Journal of Chemotherapy*, 2016, 28 (2): 95–103.
- Druzinec D, Salzig D, Brix A, *et al.* Optimization of insect cell based protein production processes –online monitoring, expression systems, scale Up [J]. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, 2013, 136: 65–100.
- Ezzatitabrzi R, Farrokhi N, Talaiehasanloui R, *et al.* Insect inducible antimicrobial peptides and their applications [J]. *Current Protein & Peptide Science*, 2013, 14 (8): 698–710.
- Fieck A, Hurwitz I, Kang AS, *et al.* *Trypanosoma cruzi*: Synergistic cytotoxicity of multiple amphipathic anti-microbial peptides to *T. cruzi* and potential bacterial hosts [J]. *Experimental Parasitology*, 2010, 125 (4): 342–347.
- Fratini F, Cilia G, Turchi B, *et al.* Insects, arachnids and centipedes venom: A powerful weapon against bacteria. A literature review [J]. *Toxicon Official Journal of the International Society on Toxinology*, 2017, 130: 91–103.
- Gerardo NM, Altincicek B, Anselme C, *et al.* Immunity and other defenses in pea aphids, *Acyrtosiphon pisum* [J]. *Genome Biology*, 2010, 11 (2): 1–17.
- Hoskin DW, Ramamoorthy A. Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2008, 1778 (2): 357–375.
- Ikh P, Baxter AA, Lay FT, *et al.* Phosphoinositide-mediated oligomerization of a defensin induces cell lysis [J]. *Elife Sciences*, 2014, 3 (4): 01808.
- Jayamani E, Rajamuthiah R, Larkinsford J, *et al.* Insect-derived cecropins display activity against acinetobacter baumannii in a whole-animal high-throughput caenorhabditis elegans model [J]. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 2015, 59 (3): 1728–1737.
- Jin XB, Wang TT, Zhu JY, *et al.* Expression and activity analysis antibacterial peptide defensin in *Pichia pastoris* yeast [J]. *Biotechnology Bulletin*, 2010, (9): 194–197. [金小宝, 王婷婷, 朱家勇, 等. 家蝇抗菌肽 Defensin 在毕赤酵母中的表达及活性鉴定 [J]. *生物技术通报*, 2010 (9): 194–197.]
- Jozefiak A, Engberg RM. Insect proteins as a potential source of antimicrobial peptides in livestock production. A review [J]. *Journal of Animal & Feed Sciences*, 2017, 26 (2): 87–99.
- Kim CH, Lee JH, Kim I, *et al.* Purification and cDNA cloning of a cecropin-like peptide from the great wax moth, *Galleria mellonella* [J]. *Molecules & Cells*, 2004, 17 (2): 262–266.
- Kim IW, Lee JH, Kwon YN, *et al.* Anticancer activity of a synthetic peptide derived from harmoniasin, an antibacterial peptide from the ladybug *Harmonia axyridis* [J]. *International Journal of Oncology*, 2013, 43 (2): 622–628.
- Koehbach J. Structure-activity relationships of insect defensins [J]. *Frontiers in Chemistry*, 2017, 5 (12): 45.
- Kokoza V, Ahmed A, Shin SW, *et al.* Blocking of plasmodium transmission by cooperative action of cecropin and defensin in transgenic *Aedes aegypti* mosquitoes [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107 (18): 8111–8116.
- Kollewe C, Vilcinskas A. Production of recombinant proteins in insect cells [J]. *American Journal of Biochemistry & Biotechnology*, 2013, 9 (3): 255–271.
- Kruse T, Kristensen HH. Using antimicrobial host defense peptides as anti-infective and immunomodulatory agents [J]. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2008, 6 (6): 887–895.
- Lakshmaiah NJ, Chen JY. Antimicrobial peptides: Possible anti-infective agents [J]. *Peptides*, 2015, 72: 88–94.
- Langen G, Imani J, Altincicek B, *et al.* Transgenic expression of gallerimycin, a novel antifungal insect defensin from the greater wax moth *Galleria mellonella*, confers resistance to pathogenic fungi in tobacco [J]. *Biological Chemistry*, 2006, 387 (5): 549–557.
- Lee E, Rosca EV, Pandey NB, *et al.* Small peptides derived from somatotropin domain-containing proteins inhibit blood and lymphatic endothelial cell proliferation, migration, adhesion and tube formation. [J]. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2011, 43 (12): 1812–1821.
- Lee JH, Kim IW, Kim MA, *et al.* Pharmaco-medical application of antimicrobial peptides derived from insect [J]. *Peptides*, 2016, 26 (6): 737–748.
- Lee JH, Kim IW, Kim SH, *et al.* Anticancer activity of CopA3 dimer peptide in human gastric cancer cells [J]. *Bmb. Reports*, 2015, 48 (6): 324–329.
- Lee M, Bang K, Kwon H, *et al.* Enhanced antibacterial activity of an attacin-coleopteracin hybrid protein fused with a helical linker [J]. *Molecular Biology Reports*, 2012, 40 (6): 3953–3960.
- Lee SY, Moon HJ, Kurata S, *et al.* Purification and cDNA cloning of an antifungal protein from the hemolymph of *Holotrichia diomphalia* larvae [J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 1995, 18 (8): 1049.
- Li W, Tailhades J, O'Briensimpson NM, *et al.* Proline-rich antimicrobial peptides: Potential therapeutics against antibiotic-resistant bacteria [J]. *Amino Acids*, 2014, 46 (10): 2287–2294.
- Ma B, Niu C, Zhou Y, *et al.* The disulfide bond of the peptide thanatin is dispensable for its antimicrobial activity *in vivo* and *in vitro* [J]. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 2016, 60 (7): 4283–4289.
- Marta PS, Agnieszka ZB, Bożena PP, *et al.* Anti-legionella dumoffii activity of *Galleria mellonella* defensin and apolipoprotein III [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2012, 13 (12): 17048–17064.
- Miao L, Wu H, Jing W, *et al.* Bioinformatic prediction and analysis of

- insect antibacterial peptides [J]. *Guangdong Agricultural Sciences*, 2014, 41 (8): 181–184. 苗璐, 武慧, 王晶, 等. 昆虫抗菌肽的生物信息学预测及分析 [J]. *广东农业科学*, 2014, 41 (8): 181–184]
- Moghaddam MR, Tonk M, Schreiber C, *et al.* The potential of the *Galleria mellonella* innate immune system is maximized by the co-presentation of diverse antimicrobial peptides [J]. *Biological Chemistry*, 2016, 397 (9): 939.
- Müller H, Salz D, Czermak P. Considerations for the process development of insect-derived antimicrobial peptide production [J]. *Biotechnology Progress*, 2014, 31 (1): 1–11.
- Park Y, Park SN, Park SC, *et al.* Synergism of Leu—Lys rich antimicrobial peptides and chloramphenicol against bacterial cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1764 (1): 24–32.
- Peng B, Guo ZM, Lu JH. The commonly methods and application prospect of the artificial synthetic antibacterial peptide [J]. *Chinese Journal of Antibiotics*, 2012, 37 (3): 176–181. 彭博, 郭中敏, 陆家海. 人工合成抗菌肽的常用方法及应用前景 [J]. *中国抗生素杂志*, 2012, 37 (3): 176–181]
- Pöppel AK, Vogel H, Wiesner J, *et al.* Antimicrobial peptides expressed in medicinal maggots of the blow fly *Lucilia sericata* show combinatorial activity against bacteria [J]. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 2015, 59 (5): 2508–2514.
- Pretzel J, Mohring F, Rahlfs S, *et al.* Antiparasitic peptides [J]. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, 2013, 135: 157–192.
- Raghuraman HC. Melittin: A membrane-active peptide with diverse functions [J]. *Bioscience Reports*, 2007, 27 (4–5): 189.
- Rahnamaeian M, Vilcinskas A. Short antimicrobial peptides as cosmetic ingredients to deter dermatological pathogens [J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2015, 99 (21): 8847–8855.
- Rajamuthiah R, Jayamani E, Conery AL, *et al.* A defensin from the model beetle *Tribolium castaneum* acts synergistically with telavancin and daptomycin against multidrug resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *PLoS ONE*, 2015, 10 (6): e0128576.
- Rosca EV, Koskimaki JE, Rivera CG, *et al.* Anti-angiogenic peptides for cancer therapeutics [J]. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2011, 12 (8): 1101–1116.
- Schuhmann B, Seitz V, Vilcinskas A, *et al.* Cloning and expression of gallerimycin, an antifungal peptide expressed in immune response of greater wax moth larvae, *Galleria mellonella* [J]. *Archives of Insect Biochemistry & Physiology*, 2010, 53 (3): 125–133.
- Seufi AM, Hafez EE, Galal FH, *et al.* Identification, phylogenetic analysis and expression profile of an anionic insect defensin gene, with antibacterial activity, from bacterial-challenged cotton leafworm, *Spodoptera littoralis* [J]. *BMC Molecular Biology*, 2011, 12 (1): 41–47.
- Tonk M, Vilcinskas A. The medical potential of antimicrobial peptides from insects [J]. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2017, 17 (5): 554–575.
- Ueda K, Imamura M, Saito A, *et al.* Purification and cDNA cloning of an insect defensin from larvae of the longicorn beetle, *Acalolepta luxuriosa* [J]. *Applied Entomology and Zoology*, 2005, 40 (2): 335–345.
- Ursichedoya R, Buchhop J, Joy JB, *et al.* Prolixicin: A novel antimicrobial peptide isolated from *Rhodnius prolixus* with differential activity against bacteria and *Trypanosoma cruzi* [J]. *Insect Molecular Biology*, 2011, 20 (6): 775–786.
- Vale N, Aguiar L, Gomes P. Antimicrobial peptides: A new class of antimalarial drugs? [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2014, 5 (5): 270–275.
- Vilcinskas A. Evolutionary plasticity of insect immunity [J]. *Journal of Insect Physiology*, 2013, 59 (2): 123–129.
- Vilcinskas A, Mukherjee K, Vogel H. Expansion of the antimicrobial peptide repertoire in the invasive ladybird *Harmonia axyridis* [J]. *Proceedings of the Royal Society B Biological Sciences*, 2013, 280 (1750): 867–907.
- Waterhouse RM, Kriventseva EV, Meister S, *et al.* Evolutionary dynamics of immune-related genes and pathways in disease-vector mosquitoes [J]. *Science*, 2007, 316 (5832): 1738–1743.
- Wilmes M, Sahl HG. Defensin-based anti-infective strategies [J]. *International Journal of Medical Microbiology*, 2014, 304 (1): 93–99.
- Wu RJ, Wang Q, Zheng ZJ, *et al.* Design, characterization and expression of a novel hybrid peptides melittin (1–13)–LL37 (17–30) [J]. *Mol. Biol. Rep.*, 2014, 41: 4163–4169.
- Wu YL, Xia LJ, Li JY, *et al.* Cecropin XJ inhibits the proliferation of human gastric cancer BGC823 cells and induces cell death in vitro and in vivo [J]. *International Journal of Oncology*, 2015, 46 (5): 2181–2193.
- Xing JX, Guo S, Zhao RJ, *et al.* Effect of *Musca domestica* antimicrobial peptides on cell apoptosis, mitochondrial membrane potential and intracellular calcium concentration in HepG2 cells [J]. *Acta Parasitologica et Medica Entomologica Sinica*, 2017, 24 (1): 41–47. 邢佳欣, 郭姗, 赵瑞君, 等. 家蝇幼虫抗菌肽粗提物对人肝癌 HepG2 细胞凋亡、钙离子浓度及线粒体膜电位变化的影响 [J]. *寄生虫与医学昆虫学报*, 2017, 24 (1): 41–47]
- Yang P, Yuan YH, Yang XL, *et al.* Research progress of efficient expression and optimization of production of antimicrobial peptide [J]. *Biotechnology Bulletin*, 2016, 32 (3): 24–30. 杨平, 袁奕豪, 杨晓莉, 等. 抗菌肽高效表达及生产优化研究进展 [J]. *生物技术通报*, 2016, 32 (3): 24–30]
- Yi HY, Chowdhury M, Huang YD, *et al.* Insect antimicrobial peptides and their applications [J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2014, 98 (13): 5807–5822.