

# 抗菌蛋白在生物科技上的應用

彭及忠

國立虎尾科技大學 生物科技系

電子郵件: bocky@sunws.nfu.edu.tw; 傳真: +886-5-6315502

接受日期: 中華民國 95 年 5 月 4 日

## 摘要

彭及忠. 2006. 抗菌蛋白在生物科技上的應用. 植病會刊 15:69-75

抗菌蛋白又稱為抗菌肽 (Antimicrobial peptides, AMPs), 也稱為肽類抗生素 (Peptide antibiotics) 或天然抗生素 (Natural antibiotics), 是一類具有抗微生物活性的小分子短肽蛋白質, 其廣泛存在於細菌、植物、脊椎和無脊椎動物中, 是一道天然的防禦系統, 當生物體受到病原菌的侵害時, 首先產生的防禦機制便是抗菌蛋白。抗菌蛋白可作用範圍, 包括革蘭氏陽性菌、革蘭氏陰性菌、黴菌、原蟲、寄生蟲及含有外套膜的病毒。並有少數可毒殺腫瘤細胞。抗菌蛋白主要是通過與帶負電的微生物細胞膜直接作用, 改變其通透性, 造成膜的物理性損傷, 導致細胞內容物外滲而死亡。其與傳統抗生素作用涉及到細菌細胞膜上或胞內特異的受體結合進而中斷大分子合成機制完全不同, 且受體類型有限, 細菌容易通過變異而產生抗藥性, 抗菌蛋白的作用不涉及特定的受體, 完全是陰陽離子的物理作用, 它可以很快殺滅微生物而不產生耐藥性。由於抗菌蛋白作用機制的特殊且不易產生抗藥性, 因此, 抗菌蛋白將適合開發為新型的抗菌製劑廣泛應用在醫藥、農牧及生物科技產業上。

關鍵詞: 抗菌蛋白、抗菌肽、抗生素、抗藥性、防禦系統

## 緒言

在大自然環境中, 各種生物均有一套自我保護的系統, 這樣的系統能夠避免生物體本身遭受病原菌的侵害。由最低等的單細胞生物利用產生毒素殺死競爭者, 到高等的動物, 如人類擁有完整的免疫系統來對抗病原菌。

抗菌蛋白為先天免疫的一部份, 廣泛的存在於自然界許多生物體中, 像是植物、無脊椎和脊椎動物都能發現其蹤跡<sup>(3, 12)</sup>, 是一道天然的防禦系統, 當生物體受到病原菌的侵害時, 首先產生的防禦機制便是抗菌蛋白<sup>(24)</sup>。抗菌蛋白是小分子的蛋白質, 大小介於 14 到 40 個胺基酸分子, 此種抗菌蛋白具有殺死或抑制病原菌生長的功能。其可作用範圍, 包括革蘭氏陽性菌、革蘭氏陰性菌、黴菌、原蟲、寄生蟲及含有外套膜的病毒<sup>(1, 10, 22)</sup>, 而且最近更有研究報告指出此類抗菌蛋白甚至於可以抑制腫瘤細胞的生長和 HIV-1 反轉錄酶的活性

<sup>(21)</sup>。世界上第一個抗菌蛋白-Cecropin 由瑞典科學家 Boman 等人於 1980 年在蝴蝶蟲蛹上發現<sup>(20)</sup>, 後來科學家們陸陸續續在蒼蠅、蜜蜂及蝴蝶等昆蟲上發現許多種不同抗菌蛋白質, 昆蟲與人不是一樣, 對於外來侵染物, 不可能產生抗體免疫。但它對異物的侵入也並非視若無睹, 當細菌感染後, 在昆蟲的脂肪體、血球等組織裡能形成特異的抗菌蛋白質<sup>(4)</sup>。迄今為止, 已有 100 多種抗菌蛋白質被分離, 其大部分來自雙翅目及鱗翅目昆蟲 (表一)。由於抗菌蛋白質能殺死特異的細菌、真菌等有害微生物而倍受醫藥界的關注。

抗菌蛋白又稱為抗菌肽 (Antimicrobial peptides, AMPs) 是一類低分子量的胺基酸長鏈, 是單一基因的產物, 具有帶正電、雙極性分子 (amphipathic) 的特性。目前已經被發表遠超過 500 種自然產生的宿主防禦性多肽, 從昆蟲的淋巴液、兩生類的皮膚分泌物、胃黏液、腸道上皮組織等, 魚類體表黏液、蝦、蟹等甲殼類體液, 哺乳動物傷口、表皮、汗液及吞噬細胞的

液泡均可發現(表一),他們潛在的應用價值早在十年前從青蛙皮膚的分泌物中發現抗菌蛋白(magainin)後就已經被確認<sup>15)</sup>,目前已建立了第一間公司(Magainin Inc.),是以發展類似的多肽作為治療劑為目標。近十年來,隨著宿主防禦性多肽一個個被發現,對其生物學意義的興趣也大量地增加,不只因為它們有抗微生物的能力,而且它們也是免疫的調控者。

## 抗菌蛋白的種類

一般蛋白質如要具有功能都需要大量的胺基酸共同組合而成,但大部份的抗菌蛋白的架構卻是只有少於50個胺基酸所組合而成,其中含有大量的鹼性胺基酸和大約50%的疏水性胺基酸,促使整個形成一帶正電價的立體架構。就立體架構而言抗菌蛋白可分成五

大類:

1. 直鏈形多肽鏈的抗菌蛋白,此多肽鏈形成一雙極性的 $\alpha$ -螺旋架構如:mellittins, cecropins<sup>(13)</sup>。Cecropin最早從蝴蝶蟲蛹所發現。
2. 具有大量雙硫鍵之多肽鏈,形成一圈環或平行狀( $\beta$ -sheet),如植物和昆蟲所分泌的抗菌蛋白就屬於這一類<sup>(2,7,9)</sup>。
3. 具有扣環結構(loop-structural)的多肽鏈,如:bactenecin<sup>(14)</sup>。
4. 富含大量單一胺基酸,如:富含tryptophan及proline的indolicidin(牛白血球所分泌的蛋白質)<sup>(11,19)</sup>。
5. 具有少量特殊修飾胺基酸,如:Nisin,其胺基酸組成具有少量特殊修飾胺基酸像lanthionine, 3-methylanthionine、dehydroalanine和dehydrobutyrine<sup>(8)</sup>。

表一、各式不同的抗菌蛋白種類

Table 1. A comprehensive list of antimicrobial peptides.

Source	Peptide	Number of amino acids	Antibacterial activity
<b>Insect</b>			
<i>Stomoxys cacirans</i>	Smd 1	46	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>
	Smd2	40	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>
<i>Drosophila melanogaster</i>	Drosomycin	44	F
	Drosocin	19	G <sup>-</sup>
	Ditericin	82	G <sup>-</sup>
	Metchnikowin	26	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup> , F
<i>Phormia terranova</i>	Defensin	40	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>
<i>Sarcophaga peregrine</i>	Sapecin	40	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>
	Sapecin	34	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>
	Sapecin c	40	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>
<i>Aedes aegypti</i>	Defensin-a	40	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>
	Defensin-b	40	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>
<i>Apis mellifera</i>	Mellitin	26	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup> , H
	Defensin	51	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>
	Royalisin	51	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>
<i>Holotrichia diomphalia</i>	Holototricin	43	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>
<i>Acalolepa luxuriosa</i>	Acaloeptin	71	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>
<i>Hyalophora ceropia</i>	Ceropin	37	G <sup>-</sup>
<i>Lycosa carolinensis</i>	Lycotoxin	27	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>
<i>Cupiennius salei</i>	Cupiennin	35	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>
<i>Podisus maculiventris</i>	Thanatin	21	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup> , F
<i>Tenebrio molitor</i>	Tenicin 1	43	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>
<i>Mytilus edulis</i>	Defensin	35	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>
<i>Androctonus australis</i>	Defensin	37	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>

Source	Peptide	Number of amino acids	Antibacterial activity
<b>Plant</b>			
<i>Raphanus sativus</i>	Rs-AFP1	44	F
	Rs-AFP2	44	F
<i>Nicotiana tabacum</i>	FST	45	F
<i>Petunia inflata</i>	PPT	46	F
<i>Hecuhera sanguinea</i>	Hs-AFP1	54	F
<i>Aesculus hippocastanum</i>	Ah-AMP1	49	F
<b>Marine animal</b>			
<i>Morone chrysops</i>	Hepcidin	21	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>
	Moronecidin	79	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>
<i>Pardachirus pavoninus</i>	Pardaxin	33	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>
<i>Penaeus monodon</i>	Penaeidin	74	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>
	Anti-LPS	101	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>
<i>Styela clava</i>	Clavanin	80	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>
	clavaspilin	19	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup> , H
<i>Tachyplesus tridentatus</i>	Tachyplesin I	54	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup> , F
	Tachycitin	73	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>
<i>Mytilus edulis</i>	Mytilin	41	G <sup>+</sup> , G <sup>-</sup>

G<sup>+</sup> : gram positive ; G<sup>-</sup> : gram negative ; F : antifungal ; H : haemolytic (Modified from ref. 3, 5, 15, 17)

## 抗菌蛋白的生化特性

大部分抗菌蛋白具有熱穩定性，在100°C下加熱 10~15 min 仍能保持其活性。多數抗菌蛋白的等電點大於 7，表現出較強的陽離子特徵。同時，抗菌蛋白對較大的離子強度和較高或較低的 pH 值的環境具有較強的耐受性。另外，部分抗菌蛋白具有抵抗胰蛋白酶或胃蛋白酶水解的能力。抗菌蛋白主要藉由本身所帶的大量正電荷，和外來病原菌細胞膜上的負電荷形成離子鍵互相結合，造成維持細胞膜的力量遭受破壞，細胞膜不再緊密結合，而讓抗菌蛋白能鑲在細胞膜中形成孔洞，造成細胞滲透壓失調，胞內物質大量外漏，最後造成標的生物死亡<sup>(6)</sup>。而這種穿孔模式對一般哺乳動物的細胞膜傷害影響較為輕微，因哺乳動物細胞膜較偏中性，一般病原菌的細胞膜為帶負電性，而正常的真核細胞的細胞膜膽固醇含量較高且較不對稱且較穩定，而且病原菌的細胞膜除疏水性作用外還受到靜電力的影響，因此抗菌蛋白會針對病原菌作用而不影響哺乳類動物細胞。抗菌蛋白質對瘧疾原蟲的卵囊期和孢子期會造成明顯的傷害<sup>(18)</sup>。在對癌細胞的作用上，抗菌蛋白質會造成核膜界面破損、核染色體 DNA 斷裂、抑制 DNA 的合成而殺死癌細胞<sup>(21)</sup>。

## 抗菌蛋白質在醫藥上的應用

以往人們大多以抗生素作為抵抗病原菌的優先選擇，抗生素可以抑制病菌生長和分泌毒性物質，但長時間使用抗生素將造成菌株突變，產生抗藥性而不再懼怕抗生素，抗生素的濫用已經使得一些病菌開始產生抗藥性，再加上生物鏈的累積作用，人類本身變成了抗生素最終累積的地方，人類將面臨絕大的危機。20 多年來，醫藥界沒有發現任何新的抗生素家族，但是抗藥性現象的發展卻極為迅速。更為可怕的是，對付金黃葡萄球菌的障礙剛剛克服，美國醫生就發現了對可有效抑制細菌的最新抗生素—萬古黴素具有抗性的菌株。面臨這樣的結果，科學家開始尋找並研究新一代的替代用藥—抗菌蛋白 (Antimicrobial Peptides ; AMPs)，它以殺死病菌為目標，並不會引起細菌的抗藥性，因此抗菌蛋白可為一對抗病原菌的新武器。抗菌蛋白是先天防禦系統的一個重要組成部分，具有熱穩定、水溶性好、殺菌圖譜廣甚至有的能殺真菌 (表二)、原蟲等優點，而且許多抗菌蛋白在 100°C 加熱 10 min 條件下仍能保持一定活性，且對較大的離子強度和較低或較高的 pH 都有較高的耐受性，而對真核細胞幾乎無作用，僅作用於原核細胞和發生病變的真核細

表二、具有抗真菌能力的抗菌蛋白種類

Table 2. Antimicrobial peptides demonstrating activity against fungi

Peptide	Source	Mode of action	Antifungal activity
Gallinacin-1	Chicken	Lysis	<i>C. albicans</i>
Lactoferricin-B	Human, bovine	Lysis	<i>C. albicans</i>
Defensin NP-1	Rabbit granulocyte	Lysis	<i>C. neoformans</i>
Defensin NP-2	Rabbit granulocyte	Lysis	<i>A. fumigatus</i>
Defensin HNP-1	Human neutrophil	Lysis	<i>C. albicans</i>
Defensin HNP-3	Human neutrophil	Lysis	<i>C. neoformans</i>
Protegrin	Human, porcine	Lysis	<i>C. albicans</i>
Tripticin	Human, porcine	Lysis	<i>A. flavus</i>
Thanatin	<i>Podisus maculiventris</i>	Unknown	<i>A. fumigatus</i>
Magainin-2	<i>Xenopus laevis</i>	Lysis	<i>C. albicans</i>
Metchnikowin	<i>Drosophila melanogaster</i>	Lysis	<i>F. oxysporum</i>
Drosomycin	<i>Drosophila melanogaster</i>	Lysis	<i>F. oxysporum</i>
Dermaseptin	<i>Phyllomedusa sauvagii</i>	Lysis	<i>C. neoformans</i>
Rs-AFP1	<i>Raphanus sativus</i>	Lysis	<i>C. beticola</i>
Rs-AFP2	<i>Raphanus sativus</i>	Lysis	<i>F. culmorum</i>

Modified from ref. 3, 17

胞，並且與抗生素通過阻斷大分子生物合成的作用機制完全不同，病原菌不易對其產生抗藥性，由此顯示了它具有獨特的研究和應用價值。

隨著傳統抗生素的廣泛及長期的應用，許多病原菌對它們產生了抗藥性，而具有較廣抗菌圖譜且有獨特的抗菌機制的抗菌蛋白質顯然在這方面的應用研究中具明顯優勢。隨著對抗菌蛋白結構、抗菌蛋白作用機制及其基因表達調控機制研究的不斷深入，設計一種高效的、有利於人類健康的抗菌蛋白作抗生素替代品是完全可行的。目前已有 MBI 226 與 MBI 594AN 兩種新的抗菌蛋白質藥物由 Micrologix Biotech 生技公司開發，並已進行到 phase III 和 phase IIb 的臨床測試 (<http://www.mbiotech.com>) 相信為來將有更多的抗菌蛋白質藥物被開發問市。

### 抗菌蛋白在農、畜及水產上的應用

大部分植物抗菌蛋白是從植物種子中分離獲得的，它們可以保護植物組織和種子不受真菌病原菌的侵害，但是植物抗菌蛋白對大部分細菌無抑制活性。因此，可利用基因工程的方法將其他真核生物的抗菌蛋白基因來轉殖農作物，培育抗病新品種。目前已有利用抗菌蛋白 cecropin B 與蜂毒蛋白 melittin 的基因融合在一起，並將此融合基因轉殖到馬鈴薯表達，其轉

殖株則可提高對細菌性及真菌性病原菌的抗性而降低發病率<sup>(16)</sup>。

動物抗菌蛋白和干擾素、抗體一樣都是天然防禦系統的重要組成。當身體受損傷或病原微生物入侵時，能迅速產生抗菌蛋白來殺傷入侵者，它對正常真核細胞幾乎沒有作用。另外，因為抗菌蛋白的合成速度非常快，而且小分子肽的擴散比大的蛋白質和免疫細胞更加迅速，作用更顯靈活，因此抗菌蛋白是一種理想的一線防禦物質。在畜牧業中細菌性疾病如小豬的腹瀉疾病、乳牛乳房炎及各種病毒性疾病如豬瘟、新城雞瘟等一直是棘手的疾病，不利於畜牧業的發展。由於目前已成功的將昆蟲抗菌蛋白轉基因到馬鈴薯、水稻等，故將特定的抗菌蛋白基因轉入畜禽特定細胞讓其表達，從而產生新抗病品種，不失為一條發展畜牧生產的新思維。最近科學家已成功利用小鼠表達牛氣管抗菌蛋白<sup>(23)</sup>。而在水產應用上，由於養殖水產動物的生活環境中富含各種微生物，抗菌蛋白被認為是魚、蝦、貝等免疫防禦系統的主要成分之一。隨著對水產養殖動物有益的抗菌蛋白分離、結構與功能的研究，改造並合成即具有穩定高效抗菌活性又具有特異抗菌能力且對宿主無害的抗菌蛋白基因，並通過基因工程在原核細胞、真核細胞或某些藻類中進行表達，以利大量生產，有希望成為水產養殖動物對抗病原體特別是抗藥菌的新型藥物。目前已成功將抗菌蛋白轉

殖到魚和蝦中表達，如陳鐵雄教授將 cecropin 與 pleurocidin 轉殖到稻田魚中，中央研究院細胞與個體研究所吳金洌研究員與海洋大學水產養殖系陸振岡博士將 cecropin 轉殖到白蝦中，抗菌蛋白在這些轉殖魚和蝦中表達並提高對病原菌的抗性<sup>(5)</sup>。

## 抗菌蛋白的表達調控與抗菌蛋白 添加劑研究

抗生素添加劑的使用嚴重破壞了動物腸道的微生物平衡，並容易在動物體內殘留，嚴重影響了畜產品的品質和人類的健康。抗菌蛋白具有較廣的抗菌作用，對畜禽具有促進生長和治療疾病的功能，是無毒、無害、無殘留的綠色產品，有望成為抗生素的替代品，在畜牧生產上發揮重要的作用。因此利用基因工程方法生產環保型抗菌蛋白添加劑，或者，利用飼料作物來調控抗菌蛋白基因的表達而達到畜產品無抗生素化是值得進一步研究發展。然而，由於抗菌蛋白分子小，動物體內含量少，分離純化存在一定的困難，目前主要體外生產的抗菌蛋白是利用基因工程或藉由人工合成。基因工程是利用細菌或酵母菌生產所需蛋白質，這個方法的好處是可以製造出正確結構且具有功能的抗菌蛋白。而人工合成則是利用機器生產，好處是可以控制單一胺基酸的正確性，或修改單一胺基酸使其更具毒殺微生物的能力，但化學合成的生產成本昂貴，目前還無法投入大規模的生產。抗菌蛋白代替抗生素作為飼料添加劑的研究最近幾年才發展起來的，還處於探索階段，到成熟的技術及大規模的應用到動物生產中還有很多問題需要解決：如抗菌蛋白的種類很多，哪些種類作為飼料添加劑效果較好而且又比較經濟；不同種類的抗菌蛋白之間是否有相互作用，有待於進一步研究。用基因工程的方法大規模的生產抗菌蛋白，或者利用糧食作物調控抗菌蛋白基因的表達生產是值得進一步研究發展的。目前國內有中央研究院細胞與個體研究所吳金洌研究員發展以酵母菌生產重組草蝦抗菌蛋白應用在生產水產、畜產動物之新型抗生素及化妝品防腐劑。

## 結 論

與抗生素相比，抗菌蛋白的“抗菌圖譜”更廣，除了抗細菌外，有的抗菌蛋白還能作用於真菌、原蟲、有包膜的病毒及癌細胞，同時能加速免疫和傷口癒合過程。這表示抗菌蛋白在治療及預防癌症和抗病毒、抗感染等方面具有很好的應用前景。更重要的

是，由於抗生素的濫用導致菌株產生了抗藥性，人們需要尋找新的抗菌藥劑。抗菌蛋白這種從生物體中獲得的物質恰巧具有獨特的抗菌機制，不是像一般的抗生素那樣通過阻斷生物大分子的生物合成來發揮作用，因而極有希望開發成為一類新型的高效抗菌藥物。它的出現為人們尋找理想的抗菌藥物提供新的領域，由於基因工程技術的發展，促進了抗菌蛋白的研究和開發，相信未來抗菌蛋白將在醫藥、農業及畜產上發揮重要作用。

## 引用文獻 (LITERATURE CITED)

1. Boman, H. G. 1995. Peptide antibiotics and their role in innate immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 13: 61-92.
2. Bonmatin, J. M., Bonnat, J. L., Gallet, X., Vovelle, F., Ptak, M., Reichart, J. M., Hoffmann, J. A., Keppi, E., Legrain, M., and Achstetter, T. 1992. Two-dimensional <sup>1</sup>H NMR study of recombinant insect defensin A in water: resonance assignments, secondary structure and global folding. *J. Biomol. NMR* 2: 235-256.
3. Broekaert, W. F., Terras, F. R., Cammue, B. P., and Osborn, R. W. 1995. Plant defensins: Novel antimicrobial peptides as components of the host defense system. *Plant Physiol.* 108: 1353-1358.
4. Bulet, P., Hetru, C., Dimarcq, J. L., and Hoffmann, D. 1999. Antimicrobial peptides in insects; structure and function. *Dev. Comp. Immunol.* 23: 329-344.
5. Chen, C. I. 2005. Development and application of antibacterial protein from fish and shirp. *Agric. Biotechnol.* 4: 47-50 (in Chinese).
6. Cociancich, S., Ghazi, A., Hetru, C., Hoffmann, J. A., and Letellier, L. 1993. Insect defensin, an inducible antibacterial peptide, forms voltage-dependent channels in *Micrococcus luteus*. *J. Biol. Chem.* 268: 19239-19245.
7. Cornet, B., Bonmatin, J. M., Hetru, C., Hoffmann, J. A., Ptak, M., and Vovelle, F. 1995. Refined three-dimensional solution structure of insect defensin A. *Structure* 3: 435-448.
8. deVos, W. M., Mulder, J. W., Siezen, R. J., Hugenholtz, J., and Kuiper, O. P. 1993. Properties of nisin Z and distribution of its gene, nisZ, in *Lactococcus lactis*. *Appl. Environ. Microbiol.* 59: 213-218.
9. Hanzawa, H., Shimada, I., Kuzuhara, T., Komano, H., Kohda, D., Inagaki, F., Natori, S., and Arata, Y. 1990. <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance study of the solution conformation of an antibacterial protein, sapecin. *FEBS Lett.* 269: 413-420.
10. Hetru, C., Hoffmann, D., and Bulet, P. 1998. Antimicrobial peptides from insects. Pages 40-66 in: *Molecular Mechanisms of Immune Responses in Insects*. Brey, P. T., and Hultmark, D. (eds.), Chapman & Hall, London.

11. Hsu, C. H., Chen, C., Jou, M. L., Lee, A. Y. L., Lin, Y. C., Yu, Y. P., Huang, W. T., and Wu, A. H. 2005. Structural and DNA-binding studies on the bovine antimicrobial peptide, indolicidin: evidence for multiple conformations involved in binding to membranes and DNA. *Nucleic Acids Research* 33: 4053-4064.
12. Lehrer, R. I., and Ganz, T. 1999. Antimicrobial peptides in mammalian and insect host defence. *Curr. Opin. Immunol.* 11: 23-27.
13. Lim, S. S., Kim, Y., Park, Y., Kim, J. I., Park, I. S., Hahm, K. S., and Shin, S. Y. 2005. The role of the central l- or d-Pro residue on structure and mode of action of a cell-selective alpha-helical IsCT-derived antimicrobial peptide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 334:1329-1335.
14. Radermacher, S. W., Schoop, V. M., and Schluesener, H. J. 1993. Bactenecin, a leukocytic antimicrobial peptide, is cytotoxic to neuronal and glial cells. *J. Neurosci. Res.* 36: 657-662.
15. Reddy, K. V. R., Yedery, R. D., and Aranha, C. 2004. Antimicrobial peptides: premises and promises. *J. Antimicrobial Agents* 24: 536-547.
16. Osusky, M., Zhou, G., Osuska, L., Hancock, R. E., Kay, W. W., and Misra, S. 2000. Transgenic plants expressing cationic peptide chimeras exhibit broad-spectrum resistance to phytopathogens. *Nat. Biotechnol.* 18: 1162-6.
17. Schroder, J. M. 1999. Epithelial peptide antibiotic. *Biochem. Pharmacol.* 57: 121-134.
18. Shahabuddin, M., Fields, I., Bulet, P., Hoffmann, J. A., and Miller, L. H. 1998. *Plasmodium gallinaceum*: differential killing of some mosquito stages of the parasite by insect defensin. *Exp. Parasitol.* 89: 103-12.
19. Sitaram, N., Subbalakshmi, C., and Nagaraj, R. 2003. Indolicidin, a 13-residue basic antimicrobial peptide rich in tryptophan and proline, interacts with Ca<sup>2+</sup>-calmodulin. *BBRC* 309: 879-884.
20. Steiner, H., Hultmark, D., Engstrom, A., Bennich, H., and Boman, H. G. 1981. Sequence and specificity of two antibacterial proteins involved in insect immunity. *Nature* 292: 246-248.
21. Wong, J. H., and Ng, T. B. 2005. Sesquin, a potent defensin-like antimicrobial peptide from ground beans with inhibitory activities toward tumor cells and HIV-1 reverse transcriptase. *Peptides* 26: 1120-6.
22. Yamauchi, H. 2001. Two novel insect defensins from larvae of the cupreous chafer, *Anomala cuprea*: purification, amino acid sequences and antibacterial activity. *Insect Biochem. Mol. Biol.* 32: 75-78.
23. Yarus, S., Rosen, J. M., and Cole, A. M. 1996. Production of active bovine tracheal antimicrobial peptide in milk of transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 14118-14121.
24. Zasloff, M. 2002. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 415: 389-395.



**Dr. C C Peng**

Dr. Peng is currently an assistant professor at the Department of Biotechnology, National Formosa University, Huwei, Yunlin, Taiwan. He received his B. S. degrees in Microbiology from Soochow University, Taipei, Taiwan, in 1995, and received his M. S. degrees in Agriculture Biotechnology from National Chung Hsing University (NCHU), Taichung, Taiwan, in 1997. In 2004, he earned a Ph. D degree in Biotechnology from NCHU, Taiwan. Dr. Peng's research interests are focused on protein engineering, protein purification system development and royal jelly proteins. He has developed protein purification system for bacterial express recombinant proteins via the artificial oil bodies. Currently, he is using this system to purify the royalisin, an anti-bacterial peptide from royal jelly. He has also developed a new bioreagent to replace the antibiotic used in the bee farm.

## ABSTRACT

Peng, C. C. 2006. Application of antimicrobial peptides in biotechnology. *Plant Pathol. Bull.* 15:69-75. (Department of Biotechnology, National Formosa University, Huwei, Yunlin, Taiwan; E-mail: bocky@sunws.nfu.edu.tw ; Fax: +886-5-6315502 )

Antimicrobial peptides (AMPs) are important components of the natural defenses of most living organisms against invading pathogens. They are relatively small (<10 kDa), cationic and amphipathic peptides of variable length, sequence and structure. AMPs have been isolated from a wide variety of animals, both vertebrates and invertebrates, and plants as well as from bacteria and fungi. These peptides exhibit broad-spectrum activity against a wide range of microorganisms including gram-positive and gram-negative bacteria, protozoa, yeast, fungi and viruses. A few peptides have also been found to be cytotoxic to sperm and tumour cells. These insights may provide novel strategies to improve the prevention or treatment of infections, particularly against the pathogens that are already resistant to antibiotics. Bases on the microbial structures or functions, the pharmacologic agents could be further developed to restore or potentiate the activities of conventional antibiotics by suppressing pathogen resistance to host defenses.

Key words: Antimicrobial peptides (AMPs); microorganisms; antibiotics; amphipathic; pharmacologic agents

