

抗菌肽作用机制研究进展

罗晓^{1#}, 蔡欣阳^{1#}, 吴慧艳¹, 姜苗¹, 陈轲¹, 李凤娇^{2*}, 刘中华¹,
吴尧晶³, 张鹏^{1*}

1 湖南师范大学 生命科学学院 动物多肽药物创制国家地方联合工程实验室, 湖南 长沙 410081

2 湖南第一师范学院基础生物学实验室, 湖南 长沙 410205

3 怀化师范高等专科学校, 湖南 怀化 418500

罗晓, 蔡欣阳, 吴慧艳, 姜苗, 陈轲, 李凤娇, 刘中华, 吴尧晶, 张鹏. 抗菌肽作用机制研究进展[J]. 微生物学通报, 2026, 53(1): 35-50.

LUO Xiao, CAI Xinyang, WU Huiyan, JIANG Miao, CHEN Ke, LI Fengjiao, LIU Zhonghua, WU Yaojing, ZHANG Peng. Research advances in the mechanisms of action of antimicrobial peptides[J]. Microbiology China, 2026, 53(1): 35-50.

摘要: 细菌感染对世界公共卫生安全造成严重威胁, 亟待开发出新型抗菌药物。抗菌肽 (antimicrobial peptides, AMPs) 作为先天免疫系统产物, 具备广谱抗菌、膜靶向作用及耐药性诱导低等优势, 成为应对细菌感染的前景性替代疗法。AMPs 来源广泛, 包括动物、植物、微生物等。近年来, 伴随着 AI 等技术的发展, 人工从头设计也成为 AMPs 的重要来源。AMPs 作用于细菌膜引发膜裂解被认为是其主要的抗菌机制, 膜裂解模型主要包括“桶板”“地毯”“环孔”模型。AMPs 可通过多种方式靶向细胞壁、作用于胞内靶点和调节体内免疫发挥抗菌作用。AMPs 还可通过抑制细菌群体感应、黏附和合成等机制发挥抗生物膜活性。本文通过概述 AMPs 的来源, 进而对这些 AMPs 发挥抗菌以及抗生物膜活性的机制展开详细综述, 为 AMPs 作用机制研究提供参考, 同时对基于其作用机制设计改造新型 AMPs 具有一定意义。

关键词: 抗菌肽; 生物来源; 抗菌活性; 作用机制

资助项目: 2024 年度湖南省大学生创新训练计划(S202410542197X); 湖南师范大学 2024 年大学生创新创业训练计划(2024024); 湖南省教育厅优秀青年项目(24B0856); 国家自然科学基金(32201044)

This work was supported by the Hunan Provincial Undergraduate Innovation Training Program 2024 (S202410542197X), the Hunan Normal University 2024 Undergraduate Innovation and Entrepreneurship Training Program (2024024), the Hunan Provincial Education Department Excellent Youth Program (24B0856), and the National Natural Science Foundation of China (32201044).

[#]These authors contributed equally to this work.

*Corresponding authors. E-mail: LI Fengjiao, fengjiaoli@hnfnu.edu.cn; ZHANG Peng, Pengzhang@hunnu.edu.cn

Received: 2025-05-22; Accepted: 2025-06-16; Published online: 2025-07-10

Research advances in the mechanisms of action of antimicrobial peptides

LUO Xiao^{1#}, CAI Xinyang^{1#}, WU Huiyan¹, JIANG Miao¹, CHEN Ke¹, LI Fengjiao^{2*}, LIU Zhonghua¹, WU Yaojing³, ZHANG Peng^{1*}

1 The National and Local Joint Engineering Laboratory of Animal Peptide Drug Development, College of Life Sciences, Hunan Normal University, Changsha 410081, Hunan, China

2 Laboratory of Basic Biology, Hunan First Normal University, Changsha 410205, Hunan, China

3 Huaihua Normal College, Huaihua 418500, Hunan, China

Abstract: Bacterial infections pose a serious threat to global public health, underscoring the urgent need for the development of novel antimicrobial agents. Antimicrobial peptides (AMPs), as natural products of the innate immune system, offer promising alternative therapies due to their broad-spectrum antibacterial activity, membrane-targeting mechanisms, and low propensity for inducing resistance. AMPs are derived from diverse sources, including animals, plants, and microorganisms. In recent years, with advances in technologies such as artificial intelligence, *de novo* design has also emerged as an important source of AMPs. The primary antibacterial mechanism of AMPs is believed to involve membrane disruption, with barrel-stave, carpet, and toroidal pore models proposed to explain this process. Beyond membrane disruption, AMPs can target bacterial cell walls, interact with intracellular targets, and modulate host immunity. In addition, AMPs exhibit antibiofilm activity through inhibition of quorum sensing, adhesion, and biofilm matrix synthesis of bacteria. This review provides a comprehensive overview of the sources and the antibacterial and antibiofilm mechanisms of AMPs, offering a reference for delving into the mechanisms of action of AMPs and guiding the rational design of novel AMPs based on the mechanisms.

Keywords: antimicrobial peptides; biological sources; antibacterial activity; mechanisms of action

近年来, 细菌感染引发的公共卫生问题日益严峻, 尤其是在医疗情况不发达的地区, 其引发的败血症、肺炎和尿路感染等病症仍具有高发病率与高致死率。与此同时, 抗菌药物耐药性(antimicrobial resistance, AMR)正在以前所未有的速度加剧, 导致传统抗生素在治疗感染性疾病方面的疗效迅速下降。根据 *The Lancet* 2022 年发布的系统回顾研究, 2019 年全球约有 495 万人死于与 AMR 相关的感染, 其中 127 万人为耐药菌感染直接导致的死亡, 这一数字已超过艾滋病和疟疾的死亡人数总和^[1]。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistance

Staphylococcus aureus, MRSA)、耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)及多重耐药铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)等“超级细菌”广泛存在于医院和社区中, 严重威胁免疫功能低下者和重症患者的生命安全^[2]。面对这一严峻形势, 世界卫生组织于 2024 年更新了其“抗菌药物耐药重点病原体清单”, 强调对新型抗菌手段的迫切需求, 特别是针对那些对现有药物几乎无响应的“关键优先病原体”开发替代治疗方案。

面对传统抗生素治疗效果逐渐下降和易产生耐药性的局面, 抗菌肽(antimicrobial

peptides, AMPs)作为新型抗感染分子,受到了广泛关注。AMPs 是广泛存在于动物、植物和微生物体内的一类具有广谱抗菌活性的小分子多肽,通常由 20–50 个氨基酸残基组成,分子量介于 2 000–7 000 Da。AMPs 没有高度保守的序列,但大多数都是两亲性且带正电荷的短肽^[3]。AMPs 的两亲性通常是由于其 N 端富含亲水性氨基酸,而 C 端则以疏水性氨基酸为主,这种两亲性结构有助于 AMPs 插入细菌细胞膜的疏水区域,破坏膜完整性^[4]。AMPs 的正电荷主要来自多肽序列中的 Lys 和 Arg,携带的正电荷使 AMPs 能够通过静电相互作用与带负电荷的细菌细胞膜相结合,进而导致细菌细胞膜的破损,引发细菌死亡^[3,5]。作为一种天然免疫系统的重要效应分子,AMPs 能够在感染初期快速响应并抵御病原微生物入侵,对多种细菌、真菌及病毒都有很强的活性^[6]。相较于传统抗生素,AMPs 具有起效迅速、作用机制多样、不易诱导耐药、广谱抗菌及免疫调节等优势,能够有效弥补传统抗生素在应对耐药菌方面的不足^[5]。这些特性使其成为应对多种细菌及多重耐药病原体的潜在替代治疗手段。本综述系统探讨 AMPs 在细菌感染治疗中的作用机制最新进展,以期新型抗感染多肽药物的研发提供理论参考。

1 AMPs 的来源

AMPs 可分为天然来源和人工设计两大类。天然来源 AMPs 主要包括动物来源、植物来源及微生物来源;人工设计的抗菌肽(synthetic antimicrobial peptides, sAMPs)则是基于天然来源 AMPs 结构设计改造或通过计算方法新设计的功能肽。

1.1 动物源 AMPs

动物是天然 AMPs 的主要来源之一,据报道约 75%的 AMPs 来自动物^[7]。1980 年,科学家从鳞翅目昆虫的血淋巴中首次分离出天蚕素(cecropins),它是一类由 29–42 个氨基酸组成的

小分子阳离子肽,对多种革兰氏阳性菌与革兰氏阴性菌有抑菌活性,是最早发现的抗菌肽^[8-9]。这一发现标志着 AMPs 系统研究的开始。尽管天然 AMPs 作为一类先天免疫效应分子是在 20 世纪 80 年代才被系统定义,其历史却可追溯得更为久远。20 世纪 50 年代科学家就从欧洲蜜蜂(*Apis mellifera*)的毒液中发现了蜂毒肽(melittin),它由 26 个氨基酸组成,占蜂毒干重的 50%左右^[10]。后续研究证明, Melittin 可以充当磷脂酶,与带负电的细胞膜结合,形成跨膜孔道破坏膜的完整性^[10]。Melittin 已被证明具有抗癌、抗炎、抗糖尿病、抗微生物、抗生物膜和佐剂的特性^[11]。Melittin 的发现也促使后续一系列毒液来源 AMPs 的发现,包括狼蛛来源的 lycotoxins、蝎毒肽 stigmurin,以及蛇毒肽 crotamine 等^[12-14]。非洲爪蟾(*Xenopus laevis*)皮肤分泌的 magainin 家族是两栖动物 AMPs 研究的经典模型。Magainin 的分类包括 magainin I、magainin II、雨蛙素前体片段(caerulein precursor fragment, CPF)和抗菌肽 Peptide Glycine-Leucinamide (PGLa)^[15]。其中含 23 个氨基酸残基的 magainin II 和含 21 个氨基酸残基的 PGLa 是该家族中研究最为充分的肽,两者通过静电相互作用与脂质双层结合,进而引发膜裂解、膜透化等反应。Magainin II 和 PGLa 的结合还可形成异二聚体,协同作用增强溶细胞、抗菌、抗肿瘤等作用^[16]。哺乳动物 AMPs 主要包括防御素、组蛋白和 cathelicidins 家族三大类^[17]。LL-37 是人体内唯一的 cathelicidins 家族 AMP,由 37 个氨基酸构成^[18]。LL-37 不仅可以直接杀死细菌、真菌和病菌,还具有双向免疫功能,通过在不同免疫疾病中的不同表达实现促炎或抗炎作用^[17-18]。

1.2 植物源 AMPs

植物 AMPs 已从多个物种的根、茎、叶、花、种子等器官中被分离出来,表现出对植物病原体以及人类致病菌、肿瘤细胞等的高活性^[19]。不同于其他 AMPs,植物 AMPs 通常包含多个 Cys 残基,肽分子内能够形成多个二硫键,这

些二硫键赋予了 AMPs 极高的化学、热和蛋白酶解稳定性^[20]。植物 AMPs 可根据其 Cys 基序、序列结构相似性分为以下几类：硫素(thionins)、防御素(defenseensins)、hevein 样肽、knottin 型肽、脂质转移蛋白(lipid transfer proteins, LTPs)、snakins 和大环寡肽(cyclotides)^[21]。

1.3 微生物源 AMPs

微生物源 AMPs 通常由 5–200 个氨基酸组成, 分子量多在 2–30 kDa 之间, 根据结构和功能可分为微球蛋白样小肽、 α 螺旋主导的中型肽、复杂结构的大分子肽三类^[22]。事实上, 目前临床使用的 AMPs 都来源于微生物, 包括万古霉素(vancomycin)和多黏菌素 E (colistin), 主要用于治疗耐药菌感染^[23]。此外, 微生物源 AMPs 在食品防腐(如乳酸链球菌素 nisin)和农业病害防治中也展现出良好应用前景^[24]。

1.4 人工设计的抗菌肽

近年来, sAMPs 因其更高的生物稳定性、靶向性及可控性, 成为新型抗感染与免疫调节药物的研究热点。相较于天然 AMPs, sAMPs 可通过序列改造、构象优化或引入非天然氨基酸等方式, 改善或克服天然 AMPs 的生物学限制。计算机辅助设计(computer-aided drug design, CADD)与高通量筛选技术的结合, 可实现根据靶点结构与肽段性质改造氨基酸序列、优化氨基酸排列, 对多肽电荷、疏水性和空间构型进行精细调控。该方法不仅可以显著提升抗菌效能, 还有助于克服天然肽稳定性差的缺陷。

双敏感抗菌肽 pHly-1 改造自天然蜘蛛毒素肽 lycosin-I, 通过对模板肽进行 Lys 残基替换、His 残基添加等策略, 成功完成了电荷、疏水性、空间结构等性质的优化, 对变形链球菌(*Streptococcus mutans*)等多种菌株表现出良好活性, 展现出良好的龋齿预防与治疗前景。在酸性环境中, pHly-1 主要通过破坏细胞膜对变形链球菌显示出可靠的抗菌活性, 并可抑制生物膜的形成。而在正常生理条件下, pHly-1 采用 β 片构象并形成纳米纤维, 对口腔微生物的

细胞毒性可以忽略不计^[25]。

此外, 在抗癌肽研究中广泛应用的修饰策略, 如糖基化、脂化修饰、聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)修饰及纳米载体系统, 为 AMPs 的优化提供了重要借鉴。糖基化可增强 AMPs 的稳定性与靶向性; 脂化修饰有助于提高 AMPs 细菌膜的亲和力, 增强抗菌效能; PEG 修饰则显著改善了其血液稳定性, 降低毒性; 而纳米载体系统可实现 AMPs 的靶向递送与控释, 提升其在复杂体内环境中的治疗效果^[26–29]。

2 AMPs 的作用机制

AMPs 通过多种复杂机制实现其抗菌功能, 这些机制具有多靶点、多层次的特点, 包括细胞膜靶向、细胞壁靶向、胞内靶向、机体免疫系统调节等。生物膜是细菌感染过程中一个关键的生物学机制, 主要指细菌通过分泌胞外聚合物(extracellular polymeric substances, EPS), 在生物或非生物表面形成的具有黏附性的细胞群体结构。大量研究表明 AMPs 除具有抗菌作用外, 还能以多种机制发挥抗生物膜作用。

2.1 细胞膜靶向机制

细胞膜是大多数 AMPs 的重要靶向位点。细菌和宿主细胞的细胞膜组成差异是 AMPs 能选择性杀死细菌的重要原因。AMPs 在细胞膜表面不断聚集, 达到一定阈值后通过多种作用方式作用于细菌, 增加膜的通透性, 导致细胞膜裂解和细胞内容物释放^[30]。在 AMPs 和细胞膜相互作用的过程中, 构象变化和肽脂比是影响相互作用的主要因素。有研究表明, α 螺旋 AMPs 在水性环境中为无序结构, 然而, 在与磷脂双分子层结合以后, 它们会迅速形成两亲性 α 螺旋构象, 从而促进与膜的相互作用^[31]。肽脂比是影响 AMPs 与细胞膜相互作用的另一个主要因素。当肽脂比较低时, AMPs 与质膜表面平行, 随着肽脂比不断增加, AMPs 会垂直定向插入细胞膜的疏水中心使膜通透性增加^[32]。

AMPs 的膜靶向机制依赖其带正电荷的物

理属性和两亲性分子结构。细菌细胞膜具有很高的阴离子脂质成分，包括磷脂酰甘油、心磷脂和磷脂酰丝氨酸，这些成分能够极大地吸引阳离子肽与细胞膜的结合^[30]。在作用过程中，AMPs 还会利用其疏水性片段插入细胞膜脂质双分子层。这种双重作用模式导致膜结构稳定性被破坏，最终引发细胞内物质泄漏并最终导致死亡。目前已知的细胞膜破坏模式主要为以下三类不同模型(图 1)。

2.1.1 “桶板”模型

“桶板”模型是 AMPs 作用机制中膜裂解的经典理论模型。带正电荷的 α 螺旋 AMPs 通过静电作用吸附于带负电的微生物膜表面，由此形成一处供更多 AMPs 结合的成核位点^[33]。当 AMPs 的数量达到一定密度时，它们会通过疏水结构域插入脂质双分子层，自组装形成跨膜 β -桶状孔道结构，AMPs 的疏水区与膜脂中的酰基链相结合，而亲水区负责形成孔道内壁^[32]。理论上该孔道需要由 3 个及以上 AMPs 分子组成，并且 AMPs 分子必须具有 α 螺旋或 β 折叠或同时具有 α 螺旋与 β 折叠结构^[34]。Alamethicin 是“桶板”模型最早和最具代表性的抗菌肽之一。该肽来源于真菌绿色木霉 (*Trichoderma*

viride)，具有稳定的 α 螺旋结构，能够在膜表面自组装并垂直插入膜内，形成电压依赖性的跨膜孔道。电生理研究表明，Alamethicin 在人工脂质双层中表现出离散的导电状态，直接验证其通过“桶板”模型形成离子通道的机制^[35]。Protegrin-1 (PG-1)为来源于猪白细胞的 β 折叠型抗菌肽，具有稳定的 β -发卡结构，并通过二硫键维持刚性构象，能够在膜中形成 β -桶样的四聚体或八聚体孔道，直接破坏细胞膜结构^[36]。

2.1.2 “地毯”模型

“地毯”模型也是 AMPs 作用机制领域的经典模型。该模型的最大特点在于无需特定的 AMPs 结构也无需形成孔道即可导致膜的破裂。AMPs 以类似地毯的方式覆盖在膜表面，并在单体 AMP 之间形成寡聚体。当 AMPs 达到较高浓度时，膜曲率的变化会导致膜结构向内弯曲并崩解，类似于洗涤剂的机理^[37]。Cecropins、LL-37 是“地毯”模型机制的代表肽。Cecropins 在膜表面平行排列，亲水残基与膜磷脂头部相互作用，疏水残基嵌入膜的疏水核心。当达到临界浓度时，这种“地毯”结构表现出类似去污剂的溶解作用，导致膜的破裂和细胞死亡^[38]。

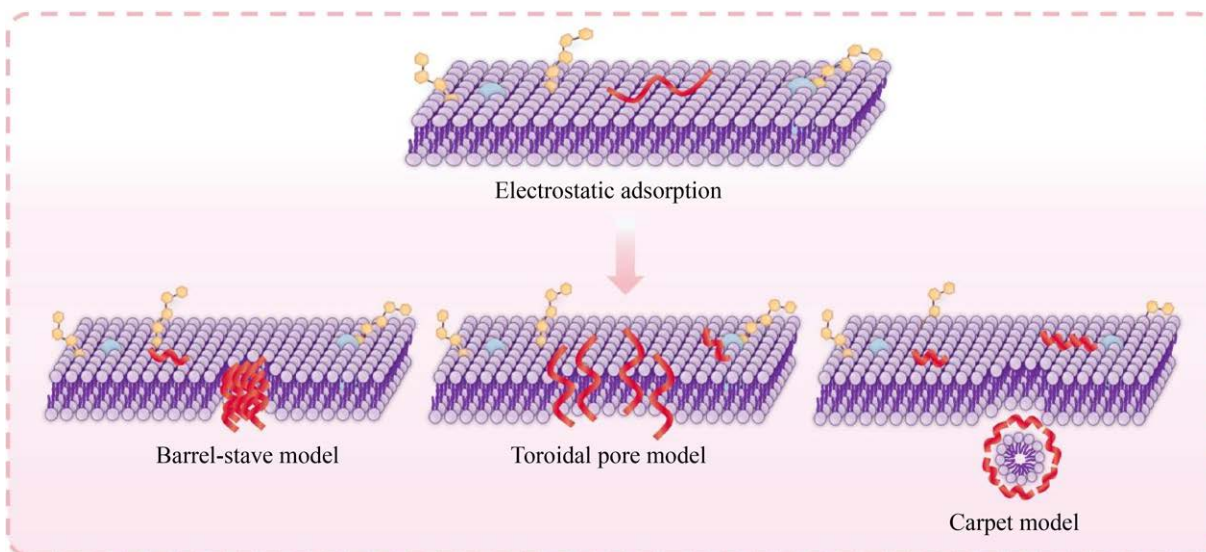


图 1 AMPs 膜靶向机制图

Figure 1 Schematic diagram of the membrane-targeting mechanisms of AMPs.

LL-37 也广泛被证明通过“地毯”模型作用,尤其是在高浓度下展现出类似去污剂样作用,破坏膜稳定性而非形成规则孔道^[39]。

2.1.3 “环孔”模型

在“环孔”模型中,AMPs 的疏水基团与细胞膜结合,插入磷脂双分子层中,当 AMPs 在膜表面聚集至临界浓度时,其与磷脂头部的结合诱导磷脂单分子层向内弯曲,形成由肽-脂质复合物共同构成的环形孔道,这种环形孔道破坏了膜的疏水中心,导致膜的破裂^[40]。这一动态过程无需抗菌肽形成固定寡聚体,而是通过肽-脂协同作用实现。研究表明, Magainin 就是通过“环孔”机制作用,插入细胞膜并诱导脂质层弯曲,形成由肽和脂质头部共同内衬的孔道,导致细胞内容物泄漏和细菌死亡^[41](图 1)。

2.2 非膜靶向机制

2.2.1 细胞壁靶向作用

细菌细胞壁的组成差异及其表面附属结构[如肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)的荚膜多糖]是决定 AMPs 作用效能和菌种选择性的核心因素。不同的细菌中细胞壁成分和结构有所不同。革兰氏阳性菌的细胞壁较厚,由 15–50 层肽聚糖(peptidoglycan, PGN)与大量的膜磷壁酸和壁磷壁酸构成。革兰氏阴性菌的细胞壁包含 1–2 层 PGN 和独特的外膜,外膜由脂蛋白、脂质双层和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)组成。PGN 是由糖苷键偶联的交替二糖-肽重复序列的线性聚糖链组成。这些二糖-肽重复序列是 N-乙酰葡萄糖胺和 N-乙酰胞壁酸残基通过 β -1,4 糖苷键偶联而成^[42]。AMPs 主要通过影响细胞壁成分的合成和破坏细胞壁结构来发挥抗菌作用,具体机制如图 2 所示。

2.2.2 AMPs 干扰细胞壁成分 PGN 的生物合成

细菌 PGN 层对细菌的完整性和生存至关重要,是许多抗生素作用于细菌的主要靶标。脂质 II 是合成 PGN 的重要成分,在合成 PGN 网状骨架的过程中,脂质 II 作为 PGN 前体的跨膜

转运载体,定位于细胞膜胞质侧,介导 PGN 单体等细胞壁亚基向胞外输送,最终完成细胞壁的延伸与加固^[43]。AMPs 可选择性与脂质 II 结合,进而干扰进一步的酶促反应过程,从而抑制 PGN 的形成,导致细胞壁结构缺失^[44]。例如, Vancomycin 和 奥利万星(oritavancin)通过结合脂质 II 的五肽部分,抑制转糖基化和转肽化反应; Nisin 则不仅靶向脂质 II 发挥抗菌作用,还可募集脂质 II 在细胞膜上形成孔洞,引发细胞内容物泄漏^[45–46]。

2.2.3 AMPs 破坏外膜完整性

外膜是革兰氏阴性菌细胞壁的特殊成分,作用于外膜的 AMPs 可发挥抗革兰氏阴性菌活性。细菌的外膜主要由 LPS 组成, LPS 的负电荷使其对阳离子的 AMPs 具有高度亲和力。AMPs 首先通过静电作用与 LPS 结合,取代 LPS 上稳定膜结构的 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 等二价阳离子,导致外膜稳定性降低;随后, AMPs 的疏水区域插入膜的脂肪酰链区域,进一步扰乱膜的结构完整性^[47]。Melittin 在与外膜相互作用时,其 C 末端的正电荷区域与 LPS 的磷酸基团形成氢键,锚定在膜表面,而 N 末端的疏水区域则插入膜的疏水核心,导致膜的渗透性增加和细菌死亡^[48]。此外,一些 AMPs 不仅破坏膜结构,还通过干扰 LPS 运输系统来阻断外膜重建。Thanatin 类肽通过与 LptA 蛋白和 LPS 结合,阻断脂多糖从细胞质膜向外膜的转运,导致膜组装失败^[49]。

2.2.4 AMPs 通过自溶素破坏细胞壁

AMPs 可通过诱导或激活细菌自身的自溶素(autolysins)破坏细菌细胞壁,导致细胞裂解和死亡。Autolysins 是细菌内源性的酶,参与细胞壁的重塑和降解。AMPs 可以通过与细菌细胞壁成分相互作用,释放或激活 autolysins,从而削弱细胞壁的完整性。例如, θ -防御素(θ -defensins)通过与葡萄球菌细胞壁相互作用,导致主要自溶素 AtI 的释放,进而引发细胞壁降解和细菌裂解^[50]。

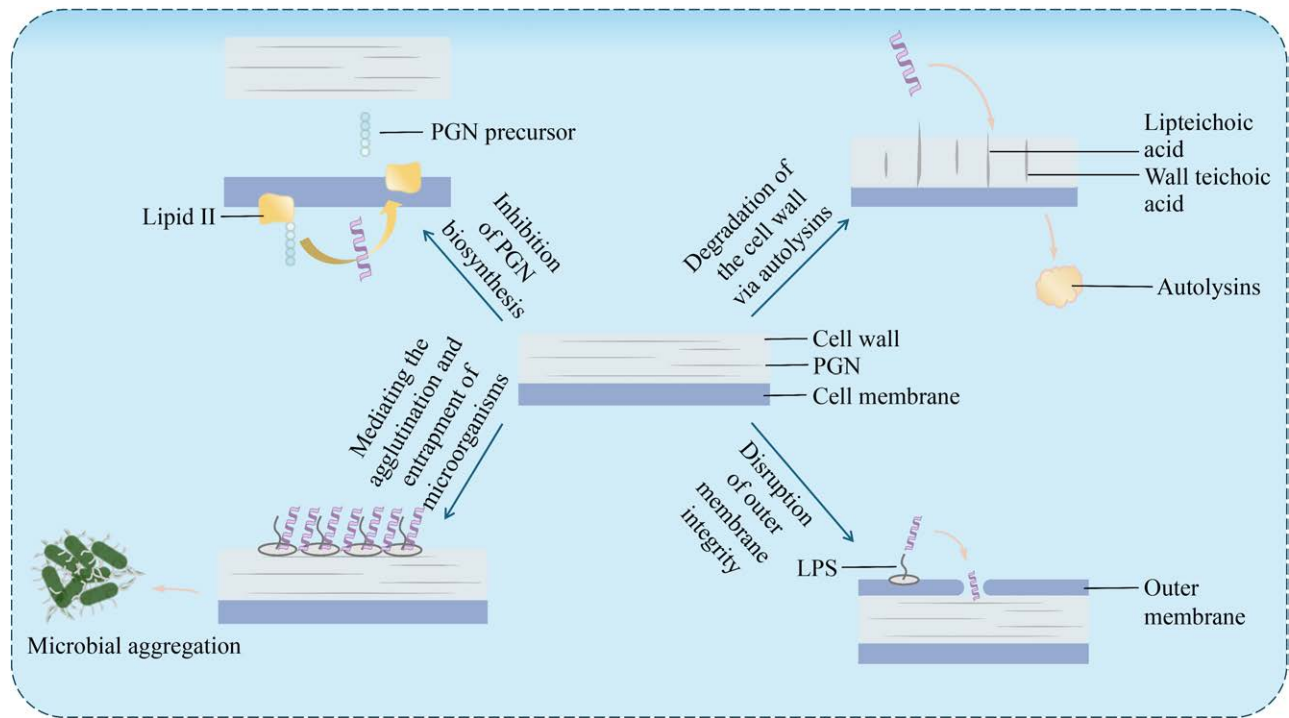


图 2 抗菌肽细胞壁靶向机制图

Figure 2 Schematic diagram of the cell wall targeting mechanisms of antimicrobial peptides (AMPs).

2.2.5 AMPs 介导微生物的凝集和捕获

Thanatin 类肽能与革兰氏阴性菌的外膜 LPS 结合, 形成胶束复合物, 导致细菌细胞的聚集或凝集^[51]。此外, β -淀粉样蛋白肽(A β)是一种在阿尔茨海默病的病理学中起关键作用的 AMP, A β 寡聚体通过其肝素结合结构域与微生物细胞壁的碳水化合物结合, 促进 β -淀粉样蛋白原纤维的形成, 进而介导未附着的微生物的凝集和捕获, 抑制病原体对宿主细胞的黏附^[52]。

2.2.6 胞内靶向作用

AMPs 的胞内靶向机制是近年来抗感染治疗领域的重要研究方向, 其核心在于通过穿透细菌细胞膜屏障并精准干扰胞内关键生物学过程以发挥杀菌效应。研究表明, AMPs 主要以非能量依赖性质膜直接渗透机制(包括瞬时孔隙的形成、通过膜的不稳定性实现的直接跨膜转运)和能量依赖性内吞机制进入胞内^[37]。进入胞内的 AMPs 可通过干扰细胞内关键生理过程

干扰导致细胞内稳态崩溃, 最终引发细胞凋亡或细胞坏死(图 3)。

2.2.7 AMPs 破坏核酸生物合成与代谢

Bufoforin I 是一种从亚洲蟾蜍(*Bufo bufo gargarizans*)的胃组织中分离并表征出的一种具有 39 个氨基酸残基的 AMP; Bufoforin II 来源于 Bufoforin I, 含有 21 个氨基酸残基, 具有比母肽更强的抗菌活性^[53]。众多研究表明 Bufoforin II 可以在体外与核酸结合, 其序列中丰富的 Lys 与 Arg 残基为多肽与核酸的结合提供了很好的亲和力^[54]。Bufoforin II 在 50% 三氟乙醇溶液中呈现出螺旋-铰链-螺旋结构, 两侧螺旋结构被位于残基第 11 位的 Pro 铰链所分隔^[55]。研究发现, Bufoforin II 以类似于 magainin II 的方式穿过磷脂双分子层, 即通过瞬时孔隙的形成——Pro 铰链使 Bufoforin II 的螺旋结构发生扭曲, 这种扭曲结构通过增强静电排斥作用破坏了孔道稳定性, 使得 Bufoforin II 可以高效转运进入胞内, 进而通过与核酸相互作用的方式杀死细菌^[56]。

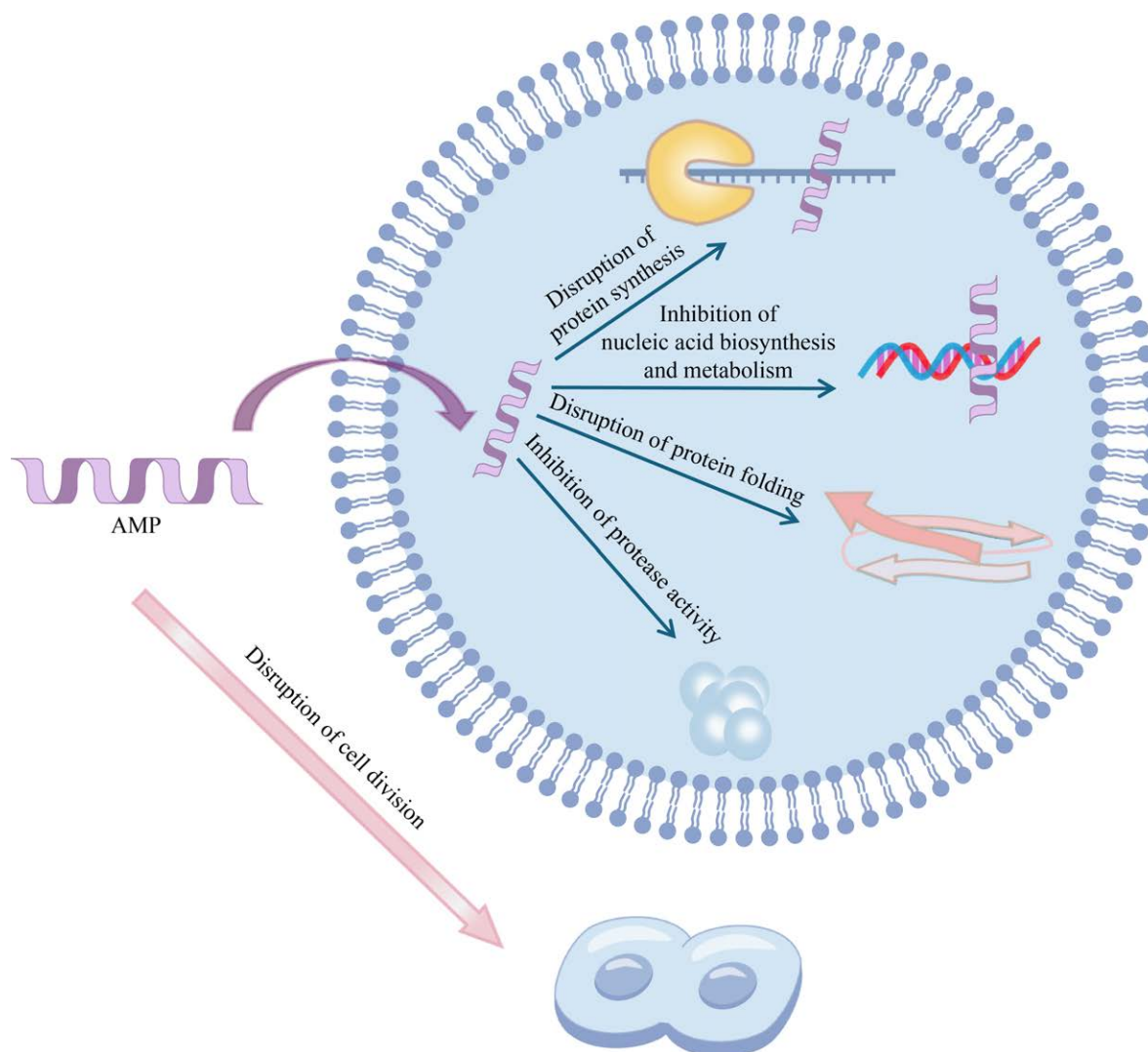


图3 抗菌肽胞内靶向机制图

Figure 3 Intracellular targeting mechanisms of antimicrobial peptides (AMPs).

Jelleine-Ic 是一种蜜蜂来源的天然抗菌肽 Jelleine 修饰而来的衍生物。Jelleine-Ic 作为一类富含阳离子残基的 AMP, 具有较强的穿透细菌细胞膜的能力。Jelleine-Ic 进入细胞后, 能够直接与细菌的 DNA 结合。研究表明, Jelleine-Ic 通过与 DNA 的磷酸骨架发生静电相互作用, 破坏 DNA 的正常结构; 此外, Jelleine-Ic 还能够特异性地抑制与 DNA 修复和复制相关的关键基因, 这些基因的抑制使得细菌对 DNA 损伤无法进行有效修复, 从而导致细菌死亡^[57]。在体

外试验中, Jelleine-Ic 对多种细菌, 特别是植物病原菌显示了显著的抑菌效果^[57]。

2.2.8 AMPs 破坏蛋白质生物合成

PR-39 是一种来源于猪的脯氨酸富集型抗菌肽(proline-rich antimicrobial peptide, PrAMP)^[58-59]。与多数通过破坏细胞膜的传统 AMPs 不同, PR-39 主要通过胞内靶点发挥作用, 尤其是抑制细菌蛋白质合成。PR-39 具有高度亲水性, 可通过内吞或跨膜转运的方式非溶菌性地进入细菌胞质, 在细胞内与核糖体蛋白和相关翻译

调控因子结合,阻碍核糖体的正常装配与翻译进程^[60]。体外研究显示,PR-39不会导致明显的膜破裂或细胞内容物泄漏,而是显著降低细菌总蛋白的合成速率,这表明其主要作用靶点位于细胞内^[59]。此外,PR-39也可通过抑制RNA聚合酶活性干扰转录,从而间接削弱蛋白质生物合成的基础原材料供给^[58]。

Api137是一种合成设计的PrAMP,源自蜜蜂产生的天然抗菌肽Apidaecin^[61]。它通过多重机制有效抑制革兰氏阴性菌的蛋白质合成,具有显著的抗菌活性。Api137能够穿透细菌细胞膜,进入胞质后与核糖体的多肽出口通道(polypeptide exit tunnel, PET)和释放因子RF1或RF2同时结合,形成稳定的三元复合物。这种结合阻止了释放因子的解离,导致核糖体在终止密码子处停滞,阻碍了蛋白质合成的正常终止过程,从而抑制细菌的生长^[62]。最新研究表明,Api137还能够干扰核糖体50S大亚基的组装过程^[62]。这种干扰阻止了功能性核糖体的形成,进一步抑制了蛋白质合成。

2.2.9 AMPs 破坏蛋白质折叠

AMPs靶向细菌细胞内的分子伴侣系统,扰乱新合成蛋白或受损蛋白的正确折叠,从而导致功能性蛋白缺失、错误聚集或细胞应激过载。DnaK是Hsp70家族真核蛋白折叠伴侣的细菌同源物,是维持蛋白质折叠稳态的关键蛋白,负责识别、结合未折叠或部分折叠的蛋白质,并在ATP驱动下协助其正确折叠^[63]。Pyrhocoricin是一种来源于红缘椿象(*Pyrhocoris apterus*)的由20个氨基酸残基组成的PrAMP。研究表明,pyrhocoricin可特异性地与DnaK蛋白结合,抑制其ATP酶活性,并阻止其协助蛋白质折叠的功能;该肽通过诱导DnaK的肽结合腔永久闭合,阻碍其与底物蛋白的正常交互,从而导致细菌内蛋白质折叠过程受阻,影响细菌的生长和存活^[64]。KLR-70是一种专门设计用于高亲和力结合细菌DnaK蛋白的AMP,其在纳摩尔浓度范围内即可与DnaK高效结合,并且

不影响DnaJ等共伴侣的功能^[65]。

2.2.10 AMPs 抑制蛋白酶活性

酰基脱肽类化合物(acyldepsipeptides, ADEPs)是一类天然来源的环状肽类抗生素,最早从放线菌属中分离获得^[66]。它们能够非依赖性地激活细菌中的蛋白酶ClpP,从而破坏蛋白质稳态并诱导细菌死亡。正常情况下,ClpP是一种天冬氨酸蛋白酶,需要与ClpX或ClpA等ATP酶伴侣形成复合体后才能识别并降解底物蛋白。这一系统在细菌中负责清除因氧化和热应激而受损的蛋白质,以及由内肽酶切割或翻译失败而产生的蛋白质片段来加强蛋白质质量控制,是维持胞内蛋白质质量控制的关键组成部分^[67]。ADEPs的特殊之处在于,它能够绕过辅因子直接激活ClpP,使之处于开放构象。激活会导致ClpP失去选择性,开始无差别地降解细菌中的大量功能性蛋白;这种激活还能够抑制ClpP与ATP酶伴侣蛋白的结合,从而无法继续实现对折叠蛋白底物的降解功能,最终导致细胞凋亡^[68]。

2.2.11 AMPs 破坏细胞分裂过程

Microcin B17是一种由大肠杆菌产生微型AMP,其主要通过干扰细菌DNA的拓扑调控过程来发挥抗菌活性。该肽由43个氨基酸残基组成,经过McbBCD酶系催化形成多种含噻唑和噻唑啉环的结构修饰,这些环状结构是其与靶标蛋白高亲和结合的关键^[69]。Microcin B17的主要靶标是细菌的DNA拓扑异构酶II(DNA gyrase)^[70]。正常情况下,gyrase会将DNA双链暂时切开,扭转之后再行重连。而Microcin B17使gyrase与被切割的DNA结合形成cleavable complex结构,阻止DNA链的重连,从而诱导双链断裂并激活SOS应答系统^[70-71]。Microcin B17的这一“陷阱机制”会导致染色体不可修复的损伤,干扰细菌DNA的复制、细胞周期进程,最终阻断细胞分裂,诱导细菌死亡。

2.3 免疫调节机制

2.3.1 免疫激活

AMPs可以增强免疫系统的活性,提升机体

的免疫应答能力。人源 cathelicidin 类肽 LL-37, 能够与特定的模式识别受体相互作用, 增强多种免疫细胞的趋化性。甲酰肽受体 2 (formyl peptide receptor 2, FPR2) 是一种 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCR), 广泛表达于多种免疫细胞中, 是 LL-37 的功能性受体, 介导人外周血中性粒细胞、单核细胞和 T 细胞趋化反应^[72]。LL-37 可通过结合 FPR2 激活下游的多种信号通路, 尤其是 MAPK/EKR 通路。这些信号通路的激活显著上调 IL-8 等多种趋化因子、细胞因子的表达^[73]。这些因子通过与其对应的受体结合增强了中性粒细胞、单核细胞及 T 细胞对感染或炎症部位的定向迁移, 从而在机体免疫中起到关键作用^[73-74]。除此之外, Verjans 等^[75]和 Wan 等^[76]在中性粒细胞中的研究表明, LL-37 激活 FPR2 抑制了中性粒细胞的凋亡, 并刺激白三烯 B4 (leukotriene B4, LTB4) 的产生, 可进一步增强中性粒细胞的活化和募集, 并刺激其产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)和中性粒细胞胞外诱捕网, 从而在清除病原体过程中发挥协同效应。

2.3.2 抗炎作用

AMPs 可以抑制过度活跃的免疫反应, 防止组织损伤或免疫紊乱, 从而维持免疫稳态。细菌在体内被杀死后会溶解并释放大量的 LPS, LPS 首先与血清中的 LPS 结合蛋白(LPS-binding protein, LBP) 结合, 并经 CD14 递送至 TLR4/MD-2 复合物, 引发信号转导^[77]。TLR4 通路激活后通过 MyD88 依赖和含 TIR 结构域的干扰素- β 诱导接头蛋白(TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β , TRIF) 依赖两条途径分别激活 NF- κ B 和干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3), 促使 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 IFN- β 等炎症因子大量表达, 引发局部炎症^[78]。因此, LPS 被认为是细菌感染的有效治疗靶点。LL-37 能直接与 LPS 结合, 阻断其与 TLR4 的结合, 从而抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活, 显著降低促炎因

子的释放^[79]。人 β -防御素 3 (human β -defensin 3, hBD-3) 可通过干扰 TLR4 及其辅助受体 CD14 的配体识别, 抑制 LPS 诱导的 NF- κ B 激活, 在牙龈上皮细胞等模型中显著减少炎症因子的产生^[80]。

2.4 AMPs 的抗生物膜活性机制

生物膜是指细菌细胞通过 EPS 黏附于生物或非生物表面的一种菌落群体结构^[81]。EPS 由细菌自身产生的胞外多糖、蛋白质和细胞外 DNA (extracellular DNA, eDNA) 组成^[82], 这些成分可以保护生物膜中的微生物免受不利环境条件的侵害, 并增加微生物对抗生素的抵抗力。生物膜的形成主要包括微生物的聚集和黏附、微生物的固着、生物膜的发育和成熟以及生物膜的扩散这 4 个阶段^[83]。根据生物膜的特点和形成过程, AMPs 可以通过以下几种方式来抑制生物膜的形成。

2.4.1 AMPs 抑制细菌群体感应系统

细菌群体感应(quorum sensing, QS) 系统是一种细菌依赖群体密度调节基因表达的通讯机制, 调控多种致病因子和生物膜的形成。通过抑制 QS 阻止生物膜形成是 AMPs 抗生物膜的重要机制之一。研究表明, LL-37 可在低于最小抑菌浓度通过下调 QS 关键调控因子 lasR 和 rhlR 的表达, 进而减少 QS 信号分子的生成, 削弱了群体感应系统的活性, 显著抑制铜绿假单胞菌生物膜的形成^[84]。同时, lasR 和 rhlR 表达的下调还可进一步减少其调控的 LasB 弹性蛋白酶、鼠李糖脂等下游毒力因子及 EPS 的合成, 抑制生物膜结构的形成与成熟^[85]。

2.4.2 AMPs 下调与生物膜形成相关的基因表达

生物膜的形成依赖于一系列特定基因的表达, 这些基因控制着细菌表面附着、EPS 的合成、结构蛋白的装配及细胞间通信等关键过程。AMPs 能够靶向这些环节, 通过基因调控干扰生物膜的正常发育。在表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*) 中, hBD-3 被证实可显著抑制 *ica* 操纵子中 *icaA*、*icaD* 和 *icaR* 等基因的表达^[86]。其

中 *icaA* 和 *icaD* 共同参与调控胞外多糖多-N-乙酰葡萄糖胺的合成, *icaA* 编码具有催化功能的多糖合成酶核心亚基, 而 *icaD* 编码产物作为关键的辅助亚基。这是 EPS 合成的关键步骤。hBD-3 通过下调 *icaA* 与 *icaD* 抑制了 EPS 的合成, 阻碍了细菌之间的聚集和生物膜基质的形成, 最终导致生物膜结构的稀疏甚至解体^[87]。

2.4.3 AMPs 抑制细菌的严格反应

严格反应是细菌在应对营养缺乏等逆境时启动的生理机制, 与生物膜的形成密切相关。在细菌处于氨基酸饥饿、脂肪酸限制等应激环境中, 五磷酸鸟苷(pppGpp)和四磷酸鸟苷(ppGpp)信号核苷酸会上调, 两者结合生成(p)ppGpp^[88]。此环境下, 细菌的生长和分解被暂停, 营养物质被转移以维持细菌的能力需求, 最终形成生

物膜^[89]。AMPs 如 1018 通过阻断 RelA 和 SpoT 酶合成(p)ppGpp 来抑制生物膜的形成, DJK-5 和 DJK-6 则能够通过消耗细胞中的(p)ppGpp 来抑制生物膜形成并提高细菌对 AMPs 的敏感性^[90]。

2.4.4 AMPs 嵌入生物膜干扰膜电位

AMPs 嵌入生物膜中干扰膜电位可以破坏已形成的生物膜。Nisin A 可以影响 MRSA 生物膜细胞的膜电位, 形成稳定的孔隙, 并导致 ATP 泄漏^[90]。来源于蛙皮的抗菌肽 esculentin-1a 通过膜扰动破坏铜绿假单胞菌的生物膜, 即通过破坏细胞膜来分解细胞外基质^[91]。

综上所述, AMPs 凭借多元协同机制, 实现高效抗菌活性。其独特的多靶点作用模式, 不仅拓宽了抗菌谱覆盖范围, 更为攻克耐药菌感染难题提供了创新路径。表 1 系统性呈现

表 1 抗菌肽机制总结表

Table 1 Summary table of antimicrobial peptides (AMPs) mechanisms

靶向位点 Target site	作用方式 Mechanisms of action	代表抗菌肽 Representative AMPs
细胞膜靶向机制 Membrane-targeting mechanisms	“桶板”模型 Barrel-stave model “地毯”模型 Carpet model “环孔”模型 Toroidal model	Alamethicin, PG-1 Cecropins, LL-37 Magainin
细胞壁靶向机制 Cell wall targeting mechanisms	干扰细胞壁成分 PGN 的生物合成 Inhibition of PGN biosynthesis 破坏外膜完整性 Disruption of outer membrane integrity 通过自溶素破坏细胞壁 Degradation of the cell wall via autolysins 介导微生物的凝集和捕获 Mediating the agglutination and entrapment of microorganisms	Vancomycin, oritavancin, Nisin Melittin, thanatin θ -defensins Thanatin, A β
胞内靶向机制 Intracellular targeting mechanisms	破坏核酸生物合成与代谢 Inhibition of nucleic acid biosynthesis and metabolism 破坏蛋白质生物合成 Disruption of protein synthesis 破坏蛋白质折叠 Disruption of protein folding 抑制蛋白酶活性 Inhibition of protease activity 破坏细胞分裂过程 Disruption of bacterial cell division	Buforin II, jelleine-Ic PR-39, Api137 Pyrrhocoricin, KLR-70 Acyldepsipeptides Microcin B17
免疫调节机制 Immunomodulatory mechanisms	免疫激活 Immune activation 抗炎作用 Anti-inflammatory effect	LL-37 LL-37, hBD-3
抗生物膜机制 Antibiofilm mechanisms	抑制细菌群体感应系统 Inhibit bacterial quorum sensing systems 下调与生物膜形成相关的基因表达 Downregulate the expression of biofilm-related genes 抑制细菌的严格反应 Suppress the bacterial stringent response 嵌入生物膜干扰膜电位 Insert into the biofilm matrix and disrupt membrane potential	LL-37 hBD-3 1018 Nisin A, esculentin-1a

AMPs 作用机制的整体架构与作用路径,为后续研究提供了清晰的理论框架参考。

3 总结与展望

AMPs 作为广泛存在于生物体内的重要天然免疫效应分子,因其广谱高效的抗菌活性、低诱导耐药性以及良好的免疫调节能力,在应对多重耐药菌感染方面展现出广阔的应用前景。当前研究表明,AMPs 的作用机制主要包括细胞膜靶向、细胞壁靶向、胞内靶向、免疫调节以及抗生物膜五大类,呈现出多靶点、复合型的抗菌模式。AMPs 通常带正电荷,能与细菌膜结合并插入其中,形成孔洞或破坏膜结构,导致细胞内容物泄漏。部分 AMPs 还能进入细胞内部,抑制 DNA、RNA 或蛋白质的生物合成,从而干扰细菌的代谢与增殖。此外,AMPs 还可抑制生物膜形成,并具有一定的免疫调节作用,有助于清除病原体并促进感染部位的恢复。

尽管部分 AMPs 产品已进入临床试验阶段,但其实际应用仍面临诸多挑战,如稳定性差、易被血浆蛋白酶降解、体内毒性较高以及生产成本较高等问题。随着人工智能技术的不断发展,sAMPs 已经成为优化改造的核心手段,并逐渐从传统经验法过渡到依托计算模拟与人工智能驱动的理性设计阶段。未来应加强高质量 AMPs 数据库的建设,结合深度学习、多目标优化算法、分子动力学模拟等手段,实现对 AMPs 序列、构象、理化性质的系统预测与调控。

多年来,研究者不断通过化学修饰、结构环化、非天然氨基酸引入等手段对 AMPs 进行结构优化,以提升其抗菌活性和稳定性;人工智能辅助设计和高通量筛选平台加速了新型功能肽的开发进程;纳米载体等递送系统与联合治疗策略的构建也为 AMPs 的应用提供了有力支持。然而,长期以来该领域研究主要聚焦于 AMPs 的发现、设计改造等应用基础研究,而对其作用分子机制等基础理论研究仍有待深入:

AMPs 结构、物化性质、活性(抗菌和哺乳动物细胞毒性)三者之间的关系尚存争议;AMPs 的抗菌机制主要集中在作用细胞膜导致其通透性增加或者裂解,但对是否会影响膜蛋白及复合物,甚至与细菌膜蛋白质直接相互作用并影响细菌的物质运输、代谢、信号传导等研究较少;AMPs 选择性识别细菌和哺乳动物细胞的影响因素及其机制仍有待深入阐明。这些问题在一定程度上限制了 AMPs 的设计、改造以及应用。换言之,对于具有高药物开发潜力的 AMPs,若能从多个层次深入阐明其作用分子机制以回答上述问题,不仅能有效推动其应用开发,而且能深化 AMPs 的基础理论研究。未来,随着生物工程、材料科学与计算生物学等多学科技术的融合,AMPs 有望突破现有瓶颈,成为应对细菌感染的有效治疗手段。深入解析其作用机制、优化药代动力学参数、建立标准化评价体系并推动系统性的临床前研究,将是实现其临床转化的关键路径,为公共卫生安全与感染防控提供重要支撑。

总体而言,AMPs 的研究正处于从基础机制向智能设计、从实验验证向临床转化的关键阶段。未来应进一步推动合成生物学、纳米递送技术、免疫学及人工智能等多学科交叉融合,构建从序列设计、功能预测到制备应用的完整技术链条,助力新一代高效、安全、可控的 AMPs 药物的开发与产业化。

作者贡献声明

罗晓、蔡欣阳:执行调研,方法论,提供资源,撰写文章;吴慧艳:执行调研,提供资源;姜苗、陈轲:提供资源;李凤娇:获取基金,方法论,提供资源;刘中华:提供资源;吴尧晶:提出概念,方法论,提供资源;张鹏:提出概念,获取基金,方法论,提供资源,撰写文章。

作者利益冲突公开声明

作者声明绝无任何可能会影响本文所报告工作的已知经济利益或个人关系。

REFERENCES

- [1] MURRAY CJL, IKUTA KS, SHARARA F, SWETSCHINSKI L, ROBLES AGUILAR G, GRAY A, HAN C, BISIGNANO C, RAO P, WOOL E, JOHNSON SC, BROWNE AJ, CHIPETA MG, FELL F, HACKETT S, HAINES-WOODHOUSE G, KASHEF HAMADANI BH, KUMARAN EAP, McMANIGAL B, ACHALAPONG S, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis[J]. *The Lancet*, 2022, 399(10325): 629-655.
- [2] DUHANIUC A, PĂDURARU D, NASTASE EV, TROFIN F, IANCU LS, SIMA CM, DORNEANU OS. Multidrug-resistant bacteria in immunocompromised patients[J]. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(9): 1151.
- [3] CHEN N, JIANG C. Antimicrobial peptides: structure, mechanism, and modification[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2023, 255: 115377.
- [4] MWANGI J, KAMAU PM, THUKU RC, LAI R. Design methods for antimicrobial peptides with improved performance[J]. *Zoological Research*, 2023, 44(6): 1095-1114.
- [5] ZHANG R, XU LJ, DONG CM. Antimicrobial peptides: an overview of their structure, function and mechanism of action[J]. *Protein and Peptide Letters*, 2022, 29(8): 641-650.
- [6] REDDY KR, YEDERY RD, ARANHA C. Antimicrobial peptides: premises and promises[J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2004, 24(6): 536-547.
- [7] WANG GS, ZIETZ CM, MUDGAPALLI A, WANG SN, WANG Z. The evolution of the antimicrobial peptide database over 18 years: milestones and new features[J]. *Protein Science*, 2022, 31(1): 92-106.
- [8] HULTMARK D, STEINER H, RASMUSON T, BOMAN HG. 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.
- [9] YI HY, CHOWDHURY M, HUANG YD, YU XQ. Insect antimicrobial peptides and their applications[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2014, 98(13): 5807-5822.
- [10] HEJNÍKOVÁ M, TOMČALA A, ČERNÝ J, KODRÍK D. Melittin: the principal toxin of honeybee venom: is also produced in the honeybee fat body[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Toxicology & Pharmacology*, 2024, 281: 109928.
- [11] MEMARIANI H, MEMARIANI M, MORAVVEJ H, SHAHIDI-DADRAS M. Melittin: a venom-derived peptide with promising anti-viral properties[J]. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2020, 39(1): 5-17.
- [12] YAN L, ADAMS ME. Lycotoxins, antimicrobial peptides from venom of the wolf spider *Lycosa carolinensis*[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1998, 273(4): 2059-2066.
- [13] PARENTE AMS, DANIELE-SILVA A, FURTADO AA, MELO MA, LACERDA AF, QUEIROZ M, MORENO C, SANTOS E, ROCHA HAO, BARBOSA EG, CARVALHO E, SILVA-JÚNIOR AA, SILVA MS, de F FERNANDES-PEDROSA M. Analogs of the scorpion venom peptide stigmurin: structural assessment, toxicity, and increased antimicrobial activity[J]. *Toxins*, 2018, 10(4): 161.
- [14] RÁDIS-BAPTISTA G, KERKIS I. Crostamine, a small basic polypeptide myotoxin from rattlesnake venom with cell-penetrating properties[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2011, 17(38): 4351-4361.
- [15] McMILLAN KAM, COOMBS MRP. Review: examining the natural role of amphibian antimicrobial peptide Magainin[J]. *Molecules*, 2020, 25(22): 5436.
- [16] PINO-ANGELES A, LEVERITT JM 3rd, LAZARIDIS T. Pore structure and synergy in antimicrobial peptides of the Magainin family[J]. *PLoS Computational Biology*, 2016, 12(1): e1004570.
- [17] 吴梦静, 张大启, 李其富, 廖小平. 抗菌肽 LL-37 与自身免疫性疾病的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2025, 41(3): 756-759.
- WU MJ, ZHANG DQ, LI QF, LIAO XP. Research progress of antimicrobial peptide LL-37 and autoimmune diseases[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2025, 41(3): 756-759 (in Chinese).
- [18] 喻钢, 田万红. 抗菌肽 LL-37 功能研究综述[J]. *药物分析杂志*, 2014, 34(10): 1890-1896.
- YU G, TIAN WH. Review of the function of cathelicidin LL-37[J]. *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2014, 34(10): 1890-1896 (in Chinese).
- [19] NAWROT R, BARYLSKI J, NOWICKI G, BRONIARCZYK J, BUCHWALD W, GOŹDZICKA-JÓZEFIAK A. Plant antimicrobial peptides[J]. *Folia Microbiologica*, 2014, 59(3): 181-196.
- [20] TAM JP, WANG SJ, WONG KH, TAN WL. Antimicrobial peptides from plants[J]. *Pharmaceuticals*, 2015, 8(4): 711-757.
- [21] 刘敏, 黄湘宇, 吴昊, 文李, 程云辉, 陈茂龙. 植物源抗菌肽的筛选及其在食品中的应用进展[J]. *食品与机械*, 2024, 40(7): 200-207, 215.
- LIU M, HUANG XY, WU H, WEN L, CHENG YH, CHEN ML. Screening of antimicrobial peptides from plants and their application in food[J]. *Food & Machinery*, 2024, 40(7): 200-207, 215 (in Chinese).
- [22] CHEN JW, WANG W, HU XB, YUE YJ, LU XY, WANG CJ, WEI B, ZHANG HW, WANG H. Medium-sized peptides from microbial sources with potential for antibacterial drug development[J]. *Natural Product Reports*, 2024, 41(8): 1235-1263.
- [23] ROJAS V, RIVAS L, CÁRDENAS C, GUZMÁN F. Cyanobacteria and eukaryotic microalgae as emerging sources of antibacterial peptides[J]. *Molecules*, 2020, 25(24): 5804.
- [24] GAN LP, ZHAO YZ, MAHMOOD T, GUO YM. Effects of dietary vitamins supplementation level on the production performance and intestinal microbiota of aged laying hens[J]. *Poultry Science*, 2020, 99(7): 3594-3605.
- [25] ZHANG P, WU SZ, LI JT, BU XS, DONG XP, CHEN NL, LI FJ, ZHU JY, SANG LK, ZENG YL, LIANG SP, YU ZL, LIU ZH. Dual-sensitive antibacterial peptide nanoparticles prevent dental caries[J]. *Theranostics*, 2022, 12(10): 4818-4833.
- [26] ZHANG P, JIAN C, JIAN SD, ZHANG QQ, SUN XL, NIE LQ, LIU BB, LI FJ, LI JT, LIU MY, LIANG SP, ZENG YL, LIU ZH. Position effect of fatty acid modification on the cytotoxicity and antimetastasis

- potential of the cytotoxic peptide lycosin-I[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, 62(24): 11108-11118.
- [27] ZHANG P, LUO W, ZHANG ZX, LV MC, SANG LK, WEN YH, WANG LX, DING CH, WU K, LI FJ, NIE YQ, ZHU JY, LIU XF, YI Y, DING XF, ZENG YL, LIU ZH. A lipid-sensitive spider peptide toxin exhibits selective anti-leukemia efficacy through multimodal mechanisms[J]. *Advanced Science*, 2024, 11(32): e2404937.
- [28] ZHAO XX, ZHANG P, LI YQ, WU SZ, LI FJ, WANG Y, LIANG SP, HE X, ZENG YL, LIU ZH. Glucose-lipopeptide conjugates reveal the role of glucose modification position in complexation and the potential of malignant melanoma therapy[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2021, 64(15): 11483-11495.
- [29] ZHANG P, MA J, ZHANG QQ, JIAN SD, SUN XL, LIU BB, NIE LQ, LIU MY, LIANG SP, ZENG YL, LIU ZH. Monosaccharide analogues of anticancer peptide R-lycosin-I: role of monosaccharide conjugation in complexation and the potential of lung cancer targeting and therapy[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, 62(17): 7857-7873.
- [30] BÜYÜKKIRAZ ME, KESMEN Z. Antimicrobial peptides (AMPs): a promising class of antimicrobial compounds[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2022, 132(3): 1573-1596.
- [31] EHRENSTEIN G, LECAR H. Electrically gated ionic channels in lipid bilayers[J]. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 1977, 10(1): 1-34.
- [32] JI SQ, AN FY, ZHANG TW, LOU MX, GUO JW, LIU KX, ZHU Y, WU JR, WU RN. Antimicrobial peptides: an alternative to traditional antibiotics[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2024, 265: 116072.
- [33] 胡维, 刘科, 朱毅, 张传涛. 鲍曼不动杆菌生物被膜防治进展[J]. *中国抗生素杂志*, 2023, 48(2): 144-151. HU W, LIU K, ZHU Y, ZHANG CT. Advances in the prevention and treatment of *Acinetobacter baumannii* biofilms[J]. *Chinese Journal of Antibiotics*, 2023, 48(2): 144-151 (in Chinese).
- [34] SHAI Y, OREN Z. From “carpet” mechanism to de-novo designed diastereomeric cell-selective antimicrobial peptides[J]. *Peptides*, 2001, 22(10): 1629-1641.
- [35] YANG L, HARROUN TA, WEISS TM, DING L, HUANG HW. Barrel-stave model or toroidal model? A case study on melittin pores[J]. *Biophysical Journal*, 2001, 81(3): 1475-1485.
- [36] RIZZETTO G, de SIMONI E, MOLINELLI E, BUSIGNANI C, TAGLIATI C, GAMBINI D, OFFIDANI A, SIMONETTI O. Protegrin-1 and analogues against *Acinetobacter baumannii*: a narrative review[J]. *Pharmaceuticals*, 2025, 18(3): 289.
- [37] LUO Y, SONG YZ. Mechanism of antimicrobial peptides: antimicrobial, anti-inflammatory and antibiofilm activities[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(21): 11401.
- [38] BRADY D, GRAPPUTO A, ROMOLI O, SANDRELLI F. Insect cecropins, antimicrobial peptides with potential therapeutic applications[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(23): 5862.
- [39] BHATTACHARJYA S, ZHANG ZZ, RAMAMOORTHY A. LL-37: structures, antimicrobial activity, and influence on amyloid-related diseases[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(3): 320.
- [40] KUMAR P, KIZHAKKEDATHU JN, STRAUS SK. Antimicrobial peptides: diversity, mechanism of action and strategies to improve the activity and biocompatibility *in vivo*[J]. *Biomolecules*, 2018, 8(1): 4.
- [41] LUDTKE SJ, HE K, HELLER WT, HARROUN TA, YANG L, HUANG HW. Membrane pores induced by Magainin[J]. *Biochemistry*, 1996, 35(43): 13723-13728.
- [42] VOLLMER W, BLANOT D, de PEDRO MA. Peptidoglycan structure and architecture[J]. *FEMS Microbiology Reviews*, 2008, 32(2): 149-167.
- [43] VOLLMER W, HÖLTJE JV. Morphogenesis of *Escherichia coli*[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2001, 4(6): 625-633.
- [44] MALANOVIC N, LOHNER K. Antimicrobial peptides targeting gram-positive bacteria[J]. *Pharmaceuticals*, 2016, 9(3): 59.
- [45] MÜNCH D, ENGELS I, MÜLLER A, REDER-CHRIST K, FALKENSTEIN-PAUL H, BIERBAUM G, GREIN F, BENDAS G, SAHL HG, SCHNEIDER T. Structural variations of the cell wall precursor lipid II and their influence on binding and activity of the lipoglycopeptide antibiotic oritavancin[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2015, 59(2): 772-781.
- [46] PANINA I, KRYLOV N, NOLDE D, EFREMOV R, CHUGUNOV A. Environmental and dynamic effects explain how nisin captures membrane-bound lipid II[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 8821.
- [47] SMART M, RAJAGOPAL A, LIU WK, HA BY. Opposing effects of cationic antimicrobial peptides and divalent cations on bacterial lipopolysaccharides[J]. *Physical Review E*, 2017, 96(4/1): 042405.
- [48] STEPHANI JC, GERHARDS L, KHAIRALLA B, SOLOV'YOV IA, BRAND I. How do antimicrobial peptides interact with the outer membrane of gram-negative bacteria? Role of lipopolysaccharides in peptide binding, anchoring, and penetration[J]. *ACS Infectious Diseases*, 2024, 10(2): 763-778.
- [49] ABDULLAH SJ, YAN BTS, PALANIVELU N, DHANABAL VB, BIFANI JP, BHATTACHARJYA S. Outer-membrane permeabilization, LPS transport inhibition: activity, interactions, and structures of thanatin derived antimicrobial peptides[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(4): 2122.
- [50] WILMES M, STOCKEM M, BIERBAUM G, SCHLAG M, GÖTZ F, TRAN DQ, SCHAAL JB, OUELLETTE AJ, SELSTED ME, SAHL HG. Killing of staphylococci by θ -defensins involves membrane impairment and activation of autolytic enzymes[J]. *Antibiotics*, 2014, 3(4): 617-631.
- [51] SINHA S, ZHENG LZ, MU YG, NG WJ, BHATTACHARJYA S. Structure and interactions of a host defense antimicrobial peptide thanatin in lipopolysaccharide micelles reveal mechanism of bacterial cell agglutination[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 17795.
- [52] KUMAR DKV, CHOI SH, WASHICOSKY KJ, EIMER WA, TUCKER S, GHOFrani J, LEFKOWITZ A, McCOLL G, GOLDSTEIN LE, TANZI RE, MOIR RD. Amyloid- β peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease[J].

- Science Translational Medicine, 2016, 8(340): 340ra72.
- [53] PARK CB, KIM MS, KIM SC. A novel antimicrobial peptide from *Bufo bufo gargarizans*[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1996, 218(1): 408-413.
- [54] PARK CB, KIM HS, KIM SC. Mechanism of action of the antimicrobial peptide buforin II: buforin II kills microorganisms by penetrating the cell membrane and inhibiting cellular functions[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1998, 244(1): 253-257.
- [55] PARK CB, YI KS, MATSUZAKI K, KIM MS, KIM SC. Structure-activity analysis of buforin II, a histone H2A-derived antimicrobial peptide: the proline hinge is responsible for the cell-penetrating ability of buforin II[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2000, 97(15): 8245-8250.
- [56] KOBAYASHI S, CHIKUSHI A, TOUGU S, IMURA Y, NISHIDA M, YANO Y, MATSUZAKI K. Membrane translocation mechanism of the antimicrobial peptide buforin 2[J]. Biochemistry, 2004, 43(49): 15610-15616.
- [57] ZHANG MY, WANG LF, TANG W, XING Y, LIU P, DANG XL. Antibacterial mechanism of the novel antimicrobial peptide Jelleine-Ic and its efficacy in controlling *Pseudomonas syringae* pv. *actinidiae* in kiwifruit[J]. Pest Management Science, 2023, 79(10): 3681-3692.
- [58] SCOCCHI M, TOSSI A, GENNARO R. Proline-rich antimicrobial peptides: converging to a non-lytic mechanism of action[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2011, 68(13): 2317-2330.
- [59] AGERBERTH B, GUNNE H, ODEBERG J, KOGNER P, BOMAN HG, GUDMUNDSSON GH. PR-39, a proline-rich peptide antibiotic from pig, and FALL-39, a tentative human counterpart[J]. Veterinary Immunology and Immunopathology, 1996, 54(1/2/3/4): 127-131.
- [60] JR OL. Antibacterial peptides and proteins with multiple cellular targets[J]. Journal of Peptide Science, 2005, 11(11): 697-706.
- [61] FLORIN T, MARACCI C, GRAF M, KARKI P, KLEPACKI D, BERNINGHAUSEN O, BECKMANN R, VÁZQUEZ-LASLOP N, WILSON DN, RODNINA MV, MANKIN AS. An antimicrobial peptide that inhibits translation by trapping release factors on the ribosome[J]. Nature Structural & Molecular Biology, 2017, 24(9): 752-757.
- [62] LAUER SM, GASSE J, KRIZSAN A, REEPMEYER M, SPRINK T, NIKOLAY R, SPAHN CMT, HOFFMANN R. The proline-rich antimicrobial peptide Api137 disrupts large ribosomal subunit assembly and induces misfolding[J]. Nature Communications, 2025, 16: 567.
- [63] CELLITTI J, ZHANG Z, WANG S, WU B, GUINEY D, PELLECCIA M. Inhibitors of Protein Folding: DnaK[M]//National Center for Biotechnology Information (US). Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program. Bethesda (MD): NCBI, 2010.
- [64] KRAGOL G, LOVAS S, VARADI G, CONDIE BA, HOFFMANN R, JR LO. The antibacterial peptide pyrrolicin inhibits the ATPase actions of DnaK and prevents chaperone-assisted protein folding[J]. Biochemistry, 2001, 40(10): 3016-3026.
- [65] RICHARDS A, LUPOLI TJ. Peptide-based molecules for the disruption of bacterial Hsp70 chaperones[J]. Current Opinion in Chemical Biology, 2023, 76: 102373.
- [66] BRÖTZ-OESTERHELT H, BEYER D, KROLL HP, ENDERMANN R, LADEL C, SCHROEDER W, HINZEN B, RADDATZ S, PAULSEN H, HENNINGER K, BANDOW JE, SAHL HG, LABISCHINSKI H. Dysregulation of bacterial proteolytic machinery by a new class of antibiotics[J]. Nature Medicine, 2005, 11(10): 1082-1087.
- [67] OLIVARES AO, BAKER TA, SAUER RT. Mechanistic insights into bacterial AAA+ proteases and protein-remodelling machines[J]. Nature Reviews Microbiology, 2016, 14(1): 33-44.
- [68] KIRSTEIN J, HOFFMANN A, LILIE H, SCHMIDT R, RÜBSAMEN-WAIGMANN H, BRÖTZ-OESTERHELT H, MOGK A, TURGAY K. The antibiotic ADEP reprogrammes ClpP, switching it from a regulated to an uncontrolled protease[J]. EMBO Molecular Medicine, 2009, 1(1): 37-49.
- [69] COLLIN F, MAXWELL A. The microbial toxin microcin B17: prospects for the development of new antibacterial agents[J]. Journal of Molecular Biology, 2019, 431(18): 3400-3426.
- [70] PARKS WM, BOTTRILL AR, PIERRAT OA, DURRANT MC, MAXWELL A. The action of the bacterial toxin, microcin B17, on DNA gyrase[J]. Biochimie, 2007, 89(4): 500-507.
- [71] HERRERO M, MORENO F. Microcin B17 blocks DNA replication and induces the SOS system in *Escherichia coli*[J]. Journal of General Microbiology, 1986, 132(2): 393-402.
- [72] YANG D, CHEN Q, SCHMIDT AP, ANDERSON GM, WANG JM, WOOTERS J, OPPENHEIM JJ, CHERTOV O. LL-37, the neutrophil granule- and epithelial cell-derived cathelicidin, utilizes formyl peptide receptor-like 1 (FPR1) as a receptor to chemoattract human peripheral blood neutrophils, monocytes, and T cells[J]. The Journal of Experimental Medicine, 2000, 192(7): 1069-1074.
- [73] BOGDANOV IV, STRELTSOVA MA, KOVALENKO EI, SAPOZHNIKOV AM, PANTELEEV PV, OVCHINNIKOVA TV. Epithelial-immune cell crosstalk determines the activation of immune cells *in vitro* by the human cathelicidin LL-37 at low physiological concentrations[J]. Biomolecules, 2023, 13(9): 1316.
- [74] Van HARTEN RM, van WOUDEBERGH E, van DIJK A, HAAGSMAN HP. Cathelicidins: immunomodulatory antimicrobials[J]. Vaccines, 2018, 6(3): 63.
- [75] VERJANS ET, ZELS S, LUYTEN W, LANDUYT B, SCHOOLS L. Molecular mechanisms of LL-37-induced receptor activation: an overview[J]. Peptides, 2016, 85: 16-26.
- [76] WAN M, GODSON C, GUIRY PJ, AGERBERTH B, HAEGSTRÖM JZ. Leukotriene B4/antimicrobial peptide LL-37 proinflammatory circuits are mediated by BLT1 and FPR2/ALX and are counterregulated by lipoxin A4 and resolvin E1[J]. FASEB Journal, 2011, 25(5): 1697-1705.
- [77] LU YC, YEH WC, OHASHI PS. LPS/TLR4 signal

- transduction pathway[J]. *Cytokine*, 2008, 42(2): 145-151.
- [78] KAWAI T, AKIRA S. Signaling to NF-kappaB by toll-like receptors[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2007, 13(11): 460-469.
- [79] SCOTT MG, DAVIDSON DJ, GOLD MR, BOWDISH D, HANCOCK REW. The human antimicrobial peptide LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses[J]. *The Journal of Immunology*, 2002, 169(7): 3883-3891.
- [80] SEMPLE F, WEBB S, LI HN, PATEL HB, PERRETTI M, JACKSON IJ, GRAY M, DAVIDSON DJ, DORIN JR. Human beta-defensin 3 has immunosuppressive activity *in vitro* and *in vivo*[J]. *European Journal of Immunology*, 2010, 40(4): 1073-1078.
- [81] HEMMATI F, REZAEI MA, EBRAHIMZADEH S, YOUSEFI L, NOURI R, KAFIL HS, GHOLIZADEH P. Novel strategies to combat bacterial biofilms[J]. *Molecular Biotechnology*, 2021, 63(7): 569-586.
- [82] GALDIERO E, LOMBARDI L, FALANGA A, LIBRALATO G, GUIDA M, CAROTENUTO R. Biofilms: novel strategies based on antimicrobial peptides[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(7): 322.
- [83] ZHANG KY, LI X, YU C, WANG Y. Promising therapeutic strategies against microbial biofilm challenges[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2020, 10: 359.
- [84] OVERHAGE J, CAMPISANO A, BAINS M, TORFS ECW, REHM BHA, HANCOCK REW. Human host defense peptide LL-37 prevents bacterial biofilm formation[J]. *Infection and Immunity*, 2008, 76(9): 4176-4182.
- [85] DEAN SN, BISHOP BM, van HOEK ML. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm to alpha-helical peptides: D-enantiomer of LL-37[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2011, 2: 128.
- [86] ZHU C, TAN HL, CHENG T, SHEN H, SHAO JJ, GUO YY, SHI SF, ZHANG XL. Human β -defensin 3 inhibits antibiotic-resistant *Staphylococcus* biofilm formation[J]. *Journal of Surgical Research*, 2013, 183(1): 204-213.
- [87] ROHDE H, FRANKENBERGER S, ZÄHRINGER U, MACK D. Structure, function and contribution of polysaccharide intercellular adhesin (PIA) to *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation and pathogenesis of biomaterial-associated infections[J]. *European Journal of Cell Biology*, 2010, 89(1): 103-111.
- [88] CROSSE AM, GREENWAY DL, ENGLAND RR. Accumulation of ppGpp and ppGp in *Staphylococcus aureus* 8325-4 following nutrient starvation[J]. *Letters in Applied Microbiology*, 2000, 31(4): 332-337.
- [89] ABERG A, SHINGLER V, BALSALOBRE C. (p)ppGpp regulates type 1 fimbriation of *Escherichia coli* by modulating the expression of the site-specific recombinase FimB[J]. *Molecular Microbiology*, 2006, 60(6): 1520-1533.
- [90] deLa FUENTE-NÚÑEZ C, REFFUVEILLE F, HANEY EF, STRAUS SK, HANCOCK REW. Broad-spectrum anti-biofilm peptide that targets a cellular stress response[J]. *PLoS Pathogens*, 2014, 10(5): e1004152.
- [91] LUCA V, STRINGARO A, COLONE M, PINI A, MANGONI ML. Esculentin (1-21), an amphibian skin membrane-active peptide with potent activity on both planktonic and biofilm cells of the bacterial pathogen *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2013, 70(15): 2773-2786.