

# Katelicydyny i defensyny świń<sup>\*)</sup>

MAŁGORZATA POMORSKA-MÓL, IWONA MARKOWSKA-DANIEL

Zakład Chorób Świń Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego,  
Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Pomorska-Mól M., Markowska-Daniel I.

## Porcine cathelicidins and defensins

### Summary

Hundreds of antimicrobial peptides (AMP) have been described in vertebrates, invertebrates, plants and even fungi. The present article describes the cathelicidins and defensins of pigs. Antimicrobial peptides possess direct antimicrobial activity against a wide spectrum of microorganisms (bacteria, fungi, viruses ect.) and the ability to modulate immunological response. The activity of AMP consists mainly in disrupting the microbial membrane. Defensins and cathelicidins are two main classes of AMP. To date, several AMP have been isolated from porcine tissues. The presence of AMP was confirmed in the bone marrow, tongue, trachea, kidneys, reproductive tract, urinary tract and small intestine. Porcine cathelicidins are the first cathelicidins isolated from mammals. So far, eleven porcine cathelicidins have been described: PR-39 (proline-rich 39-amino-acid peptide), PF-1 (proline-phenylalanine-rich prophenin-1), PF-2, cysteine-rich proteins called protegrins (PG) (from PG-1 to PG-5), three porcine myeloid antimicrobial peptides PMAP-23, PMAP-36 and PMAP-37. As yet, no  $\alpha$ -defensins have been found in pigs; however, thirteen isoforms of porcine  $\beta$ -defensins (pBD) have been identified, including pBD-1, -2, -3, -4, -104, -108, -114, -123, -125, -126, -129 and pEP2C and pEP2E. In recent years, when the increasing bacterial resistance to antimicrobial agents has been observed, the studies of AMP are necessary, especially with respect to their role as an alternative to antibiotics.

**Keywords:** antimicrobial peptides, cathelicidins, defensins, pigs

W dobie intensywnego stosowania chemioterapeutyków i szybkiego narastania lekooporności drobnoustrojów istnieje realna potrzeba opracowania nowych leków, które staną się skutecznym narzędziem do walki z patogenami. Intensywność badań w tym zakresie, w odniesieniu do zwierząt, uległa nasileniu, kiedy w 2006 r. wprowadzono zakaz stosowania antybiotykowych stymulatorów wzrostu. W ostatnich latach daje się zauważyć znaczący wzrost liczby publikacji dotyczących naturalnych oligo- i polipeptydów o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, zwanych peptydami przeciwdrobnoustrojowymi (PPD), antybiotykami peptydowymi lub peptydami kationowymi (3, 7, 17, 18, 24, 29, 30, 32, 34).

Dotyychczas u kręgowców, bezkręgowców, roślin, a nawet grzybów zostało opisanych setki PPD (18, 29). Związki te są syntetyzowane i wydzielane głównie przez eksponowane na działanie czynników zewnętrznych komórki skóry i błon śluzowych, w celu zapewnienia natychmiastowej odpowiedzi i obrony przeciwko patogenom. Ta miejscowa ochrona jest wzmacniana przez szereg mechanizmów wewnątrzustrojowych,

w tym także przez systemowe PPD, pochodzące najczęściej z ziarnistości granulocytów obojętnochłonnych.

### Funkcje peptydów przeciwdrobnoustrojowych

Do PPD zalicza się dwie główne klasy, tj. defensyny i katelicydyny oraz peptydy, takie jak: histatyna, katepsyna G, azurocydyna, laktoferryna oraz wiele innych (29). Znaczna część z wymienionych białek odgrywa rolę nie tylko w odporności nieswoistej, ale także może wywierać wpływ na procesy fizjologiczne w ustroju (27, 36).

Opublikowano szereg badań dotyczących roli PPD w odporności nieswoistej (1, 3, 4, 25, 31, 37). Wykazano, że ludzkie białka neutrofilne w stężeniach od  $10^{-8}$  do  $10^{-9}$  M stymulują ekspresję TNF-alfa oraz IL-1 beta w monocytach aktywowanych przy użyciu *Staphylococcus aureus* lub PMA (ester forbolu), obniżając jednocześnie ekspresję mRNA IL-10. Wyniki te wskazują, że omawiane białka mogą odgrywać potencjalną rolę w modulowaniu odpowiedzi zapalnej poprzez wpływ na produkcję niektórych cytokin. Ludzkie białka neutrofilne mają także właściwości chemo-taktyczne wobec limfocytów cytotoksycznych oraz

<sup>\*)</sup> Praca finansowana ze środków na naukę w latach 2010-2013 jako projekt badawczy N N308 235938.

niedojrzałych komórek dendrytycznych, ponadto wzmagają proliferację limfocytów (4). Oczyszczone i syntetyczne  $\alpha$ -defensyny hamują *in vitro* replikację wirusa nabytego braku odporności (HIV) (9).

Białka przeciwdrobnoustrojowe wykazują bezpośrednią aktywność w stosunku do szerokiego spektrum drobnoustrojów oraz zdolność do modulowania odpowiedzi immunologicznej przeciwko bakteriom, grzybom, pasożytom, a nawet wirusom (7, 29, 37). Immunomodulacyjne właściwości PPD są związane między innymi ze zdolnością do indukcji chemotaksji komórek biorących udział w odpowiedzi immunologicznej. Białka przeciwdrobnoustrojowe są chemoatraktantami dla wielu komórek układu odpornościowego. Ludzkie białka neutrofilne są czynnikiem chemotaktycznym dla makrofagów, monocytów, limfocytów T oraz niedojrzałych komórek dendrytycznych. Białko przeciwdrobnoustrojowe PR-39, występujące u świń, jest chemoatraktantem dla neutrofilii. Nasilenie procesu migracji neutrofilii jest uzależnione od dawki. Najsilniejszą odpowiedź obserwuje się przy stężeniach 0,5-2  $\mu$ M (11). Ponadto wykazano, że PPD posiadają zdolność aktywacji komórek prezentujących antygen oraz indukcji syntezy glikokortykosteroidów, stymulacji fagocytozy, degranulacji mastocytów, aktywacji dopełniacza oraz wpływ na sekrecję interleukiny 8 przez komórki nabłonka pęcherzyków płucnych, komórki nabłonka oskrzeli oraz monocyty (11, 29, 37). Wynika z tego, że PPD, poza bezpośrednim działaniem efektorowym, jako składniki odporności nieswoistej stanowią pomost pomiędzy odpornością wrodzoną a nabytą. Ponadto wykazano stymulujący wpływ omawianych białek na wzrost zwierząt (7).

### Mechanizm przeciwdrobnoustrojowego działania PPD

Aktywność przeciwdrobnoustrojową wybranych PPD przedstawiono w tabeli 1. Mechanizm ich działania polega głównie na dezintegracji ściany komórkowej drobnoustrojów. Co istotne, PPD nie działają na błony komórkowe gospodarza (32, 34). Wynika to ze specyfiki ich budowy, a konkretnie z kationowego charakteru PPD, który umożliwia ich oddziaływanie z ujemnie naładowaną powierzchnią ściany, jaką mają m.in. bakterie. Peptydy antydnobnoustrojowe są syntetyzowane w postaci trzydomenowego propeptydu z N-kończącą sekwencją sygnałową, fragmentem anionowym oraz C-kończącą, dojrzałą, kationową defensyną (34). Opisano kilka mechanizmów przenikania PPD przez błonę cytoplazmatyczną, wśród nich tzw. mechanizm klepek beczki (barrel stave), łączących się kanałów, dywanowy (carpet) oraz robakowego zagięcia błony (9, 34, 37). Wszystkie te mechanizmy poprzez tworzenie kanałów i szczelin doprowadzają w konsekwencji do przerwania ciągłości błony cytoplazmatycznej mikroorganizmów. Białka przeciwdrobnoustrojowe mogą także aktywować czynniki zewnątrzkomórkowe, tj.: autolizyny, wpływać na syntezę

Tab. 1. Aktywność przeciwbakteryjna wybranych peptydów przeciwdrobnoustrojowych trzody chlewnej (26)

PPD	Drobnoustrój	MIC ( $\mu$ M)
PR-39	<i>Escherichia coli</i>	0,3-1,0
	<i>Salmonella Typhimurium</i>	0,125-2,1
	<i>Salmonella Choleraesuis</i>	0,8
	<i>Streptococcus suis</i>	> 13,6
Profeniny	<i>Escherichia coli</i>	1,2
	<i>Listeria monocytogenes</i>	> 1,2
PMAP-23	<i>Escherichia coli</i>	2,0-4,0
	<i>Salmonella Typhimurium</i>	8,0
	<i>Pasteurella multocida</i>	4,3-6,8
PMAP-36	<i>Escherichia coli</i>	0,5-1,0
	<i>Salmonella Typhimurium</i>	1,0
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1,0-4,0
PMAP-37	<i>Escherichia coli</i>	1,0-2,0
	<i>Salmonella Typhimurium</i>	4,0
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,0
	<i>Staphylococcus aureus</i>	32-64
Protegryny	<i>Escherichia coli</i>	0,4-2,9
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,03-0,04
	<i>Leptospiras interrogans</i>	2,0-100 (MBC)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	5,8
	<i>Listeria monocytogenes</i>	0,4
pBD-1	<i>Bordetella pertussis</i>	0,24-1,2 (ED99)
	<i>Listeria monocytogenes</i>	> 9,7 (ED99)
pBD-2	<i>Escherichia coli</i>	8-16
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8-16
	<i>Listeria monocytogenes</i>	4-8 (ED99)
	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	4-8

Objaśnienia: PPD – peptydy przeciwdrobnoustrojowe; MIC – minimalne stężenie hamujące wzrost drobnoustrojów; MBD – minimalne stężenie bakteriobójcze; ED99 – 99% dawka efektywna (dawka, która powoduje założony efekt w 99% przypadków)

białek drobnoustroju (np. peryplazmatycznej  $\beta$ -galaktozydazy) oraz indukować degradację białek koniecznych do replikacji DNA patogenu (3).

**Defensyny** są to kationowe białka o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, zawierające od 29 do 42 aminokwasów (15, 25). Najczęściej mają one strukturę arkusza beta ( $\beta$ -sheet), stabilizowaną trzema mostkami dwusiarczkowymi. Ich ciężar cząsteczkowy waha się od 3,5 do 4,5 kDa. Na podstawie obecności określonej liczby cystein i mostków dwusiarczkowych wyróżnia się trzy rodzaje defensyn:  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\theta$ . Od świń wyizolowano dotychczas i opisano jedynie defensynę  $\beta$ . Defensyny  $\beta$  mają długość od 36 do 42 aminokwasów, a ich mostki siarczkowe rozmieszczone są w pozycjach C1-C5, C2-C4, C3-C6 (32). Defensynę  $\beta$  po raz pierwszy wyizolowano od bydła, z nabłonka wyściełającego tchawicę i nazwano ją TAP (tracheal antimicrobial peptide) (6). Białko to zawierało w swej budowie 6 cystein związanych mostkami dwusiarczkowymi. W późniejszym czasie wyizolowano defensynę  $\beta$  także z neutrofilów bydła. Okazały się one homologiczne do wcześniej wyizolowanego peptydu TAP (32). Defensyny są wytwarzane 100 razy szybciej niż immunoglobuliny (1). Oprócz działania przeciwdrobnoustrojowego wykazują także szereg innych

właściwości, w tym: hamowanie produkcji kortyzolu, hamowanie fibrynolizy, mitogenne działanie na fibroblasty, działanie chemotaktyczne na niedojrzałe komórki dendrytyczne, neutrofile i komórki T pamięci immunologicznej (10, 17, 25, 26, 32, 33).

**Katelicydyny** są peptydami kationowymi wykazującymi działanie podobne do defensyn, jednak ich budowa jest o wiele bardziej zróżnicowana. W obrębie katelicydyn wyróżnia się białka o strukturze  $\alpha$ -helikalnej, rozciągniętej (extender), pętli (loop) oraz arkusza beta, z 2-3 mostkami dwusiarczkowymi tzw. protegryny. Nazwa tej grupy wywodzi się od kateliny, białka występującego w leukocytach świń (26). Dotychczas katelicydyny zostały opisane jedynie u ssaków, w tym u: ludzi, małp, koni, bydła, owiec, kóz, świń, królików oraz myszy i świnek morskich. Duże ich ilości potwierdzono w ziarnistościach neutrofilów oraz w komórkach naskórka (25). Katelicydyny wykazują działanie bójcze wobec szeregu drobnoustrojów (25, 32).

Katelicydyny są kodowane w genomie jako propeptydy. Propeptyd najczęściej pozbawiony jest właściwości bakteriobójczych. Anionowy prosegment zachowuje propeptyd w formie nieaktywnej podczas wewnątrzkomórkowego transportu i przechowywania. Katelicydyny występują więc w ustroju w postaci prekursorowej (proforma), a proces przekształcania w formę PPD jest związany z proteolitycznym usunięciem regionu pro podczas degranulacji aktywowanych neutrofilów (25). Jak wykazały szczegółowe badania, u trzody chlewnej za przekształcenie formy prokatelicydyny we właściwy PPD odpowiada elastaza, natomiast u ludzi proteaza-3 (20). Niektóre PPD są jednak uwalniane do osocza także w postaci propeptydów, jak ma to miejsce w przypadku proformy baktencyny 7 (proBac 7). Ponadto potwierdzono, że białko proBac 7 jest czynnikiem chemotaktycznym dla monocytów oraz hamuje aktywność neutrofilów (31).

Podobnie jak defensyny, katelicydyny charakteryzują się szerokim spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego (25). Ponadto, co potwierdzono w przypadku katelicydyn ludzkich i króliczych, mają one zdolność wiązania liposacharydu (LPS) oraz neutralizowania *in vitro* niektórych efektów jego działania. Wykazują także zdolność ochrony przed niekorzystnym działaniem LPS, co wykazano na modelu mysim (14).

### **Katelicydyny trzody chlewnej – aktualny stan wiedzy**

Z tkanek trzody chlewnej wyizolowano dotychczas kilkanaście PPD. Ich obecność potwierdzono m.in. w szpiku, tkankach języka, w tchawicy, nerkach, układzie rozrodczym i moczowym oraz w jelitach cienkich (2).

Katelicydyny trzody chlewnej należą do pierwszych katelicydyn wyizolowanych od ssaków (2, 25). Dotychczas opisano 11 białek z tej grupy: PR-39 (proline-rich 39-amino-acid peptide), PF-1 (proline-phenyl-

alanine-rich prophenin-1), PF-2, bogate w cysteinę białka tzw. protegryny (PG) (od PG-1 do PG-5), trzy katelicydyny szpikowe (porcine myeloid antimicrobial peptide) PMAP-23, PMAP-36 i PMAP-37.

**Katelicydyna PR-39** została wyizolowana z przedniego odcinka jelita cienkiego (ekstrakt) oraz z ziarnistości neutrofilów (2). Wykazano, że PR-39 może indukować syntezę syndekanu-1 i syndekanu-4 (proteoglikany związane z błonami komórkowymi), czynników biorących udział m.in. w gojeniu ran (8). W badaniach przeprowadzonych przez Huang i wsp. (11) wykazano, że PR-39 w stężeniach od 0,5 do 2  $\mu$ M może być czynnikiem chemotaktycznym dla granulocytów obojętnochłonnych, natomiast w stężeniach nieznacznie wyższych może hamować aktywność NADPH fagocytów. W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* prowadzonych z wykorzystaniem myszy wykazano, że PR-39 stymuluje angiogenezę (16). Mechanizm działania przeciwbakteryjnego PR-39 nie jest związany z lizą komórki docelowej, pomimo że katelicydyna ta wykazuje zdolność migracji przez błony biologiczne i penetrowania do wnętrza komórki (26). PR-39 działa poprzez inhibicję oksydazy NADPH, blokowanie HIF-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ ) oraz indukcję ekspresji syndekanów (17, 33). Duża zawartość proliny powoduje, że peptyd ten jest stosunkowo odporny na degradację w wyniku działania proteaz, elastaz czy aminopeptydaz (25). Ekspresja katelicydyny PR-39 w narządach mieloidalnych i limfatycznych u świń wydaje się zależna od wieku zwierząt (25, 35).

**Profeniny 1 i 2** zostały wyizolowane z leukocytów oraz z tkanki płucnej trzody chlewnej i opisane jako PF-1 (79 aminokwasów) oraz PF-2 (80 aminokwasów). Dodatkowo wyróżnia się dwie izoformy PF-2. Należą one do katelicydyn o strukturze helikalnej rozciągniętej. Ich mechanizm działania jest analogiczny jak w przypadku PR-39.

**Protegryny** są krótkimi peptydami, zawierającymi od 16 do 18 aminokwasów. Wykazują one szerokie spektrum aktywności przeciwbakteryjnej (38). Ich budowa zbliżona jest do struktury defensyn (26). Poniważ dotychczas nie potwierdzono u świń występowania  $\alpha$ -defensyn, spekuluje się, że protegryny mogą być odpowiednikami tych związków u trzody chlewnej i zapewne z tego powodu są one określane przez niektórych autorów mianem minidefensyn (5). Dotychczas u świń potwierdzono występowanie 5 protegryn. Protegryny spełniają rolę przeciwendotoksyzną (10, 21). Mają zdolność interakcji z lipidem A oraz LPS, co może być wykorzystane w terapii wstrząsu septycznego.

**Katelicydyny PMAP** należą do katelicydyn o strukturze  $\alpha$ -helikalnej (23). Na podstawie przepisania puli RNA (pochodzącego ze szpiku kostnego świń) na cDNA zidentyfikowano trzy PMAP: PMAP-23, PMAP-36, PMAP-37. Liczba umieszczona w nazwie danego białka oznacza liczbę aminokwasów wchodzących w jego skład. Wszystkie trzy peptydy mają struk-

ture  $\alpha$ -helisy oraz konformację amfipatyczną. Charakteryzują się silnymi właściwościami przeciwbakteryjnymi (MIC 1-5  $\mu\text{g/ml}$ ) (26). Potwierdzono, że PMAP-23 oddziałuje na komórkę bakteryjną poprzez interakcję z błoną komórkową drobnoustroju, doprowadzając do jej uszkodzenia (26). Peptyd ten wykazuje także właściwości przeciwrzybcie i przeciwplazińcowe (22).

### **$\beta$ -defensyny trzody chlewnej – aktualny stan wiedzy**

Jak już wspomniano, u trzody chlewnej dotychczas nie potwierdzono występowania  $\alpha$ -defensyn. Zidentyfikowano natomiast 13 izoform  $\beta$ -defensyn (pBD), w tym: pBD-1, -2, -3, -4, 104, -108, -114, -123, -125, -126, -129 oraz pEP2C i pEP2E (26). Niestety, większość z nich nie została jeszcze dobrze poznana.

Ekspresję świńskiej pBD-1 potwierdzono w komórkach nabłonka języka, układu oddechowego oraz przewodu pokarmowego, a także w innych narządach. Co interesujące, nie wykryto ekspresji tego białka w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (PBMC). Białko pBD-1 wykazuje bezpośrednią aktywność bójczą w stosunku do wielu patogenów, w tym: *Listeria monocytogenes*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Streptococcus suis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Ponadto wykazano, że moduluje ona aktywność PBMC i komórek jednojądrzastych z węzłów chłonnych (7).

W badaniach przeprowadzonych przez Elahi i wsp. (7) analizowano ochronną rolę pBD-1, która jest homologiem ludzkiej  $\beta$ -defensyny-2, w przebiegu infekcji wywołanej przez *Bordetella pertussis*. Badania zostały przeprowadzone na modelu świńskim z użyciem prosiąt noworodków, które są w pełni wrażliwe na zakażenia *B. pertussis*. Stwierdzono, że prosięta w wieku powyżej 4 tygodni nie były podatne na zakażenie tym patogenem, a oporność była wynikiem ekspresji pBD-1 w górnych drogach oddechowych starszych prosiąt. Potwierdzono silne działanie przeciwbakteryjne pBD-1 *in vitro* w stosunku do *B. pertussis*. Ponadto okazało się, że podanie zwierzętom doświadczalnym bezpośrednio do drzewa oskrzelowego pBD-1 w ilości 500  $\mu\text{g}$  było wystarczające do zabezpieczenia prosiąt przed zachorowaniem. Co szczególnie interesujące, pBD-1 nie wykazuje *in vitro* żadnej aktywności bójczej w stosunku do *B. bronchiseptica*, patogenu trzody chlewnej. Przeprowadzone badania wykazały potencjalną możliwość użycia pBD-1 w terapii krztuśca u ludzi, szczególnie niebezpiecznego dla niemowląt i dzieci.

### **Oporność drobnoustrojów na defensyny i katelicyny**

Oporność bakterii na PPD narasta bardzo powoli. Jeżeli porównamy okres kontaktu mikroorganizmów z defensynami i katelicynami (istnieją tak długo, jak długo istnieją organizmy je wytwarzające) do okresu kontaktu z antybiotykami po ich wprowadzeniu do

lecznictwa oraz częstotliwość tych oddziaływań, okaże się, że oporność na PPD w zasadzie nie istnieje lub jest minimalna, podczas gdy szereg antybiotyków jest dziś nieskutecznych.

Jednym z mechanizmów, który potencjalnie może spowodować oporność bakterii na PPD, jest zmiana polaryzacji błony drobnoustrojów. Jeżeli dojdzie do modyfikacji anionowych składników ściany komórkowej na kationowe, PPD przestaną być skuteczne. Dotychczas potwierdzono występowanie tego zjawiska u drobnoustrojów z rodzaju *Staphylococcus* i *Salmonella* (19, 23). U gronkowca złocistego potwierdzono także inny sposób obrony przed defensynami. Bakteria ta wytwarza stafylokinazy, które indukują wydzielanie  $\alpha$ -defensyn z jednojądrzastych komórek krwi obwodowej, a następnie wiążą się z nimi w nieaktywne kompleksy (13). W badaniach *in vitro* i *in vivo* potwierdzono, że patogenne szczepy pałeczek *Shigella* mają zdolność obniżania w komórkach nabłonka okrężnicy ekspresji mRNA dla ludzkiej katelicyny LL-37 oraz ludzkiej  $\beta$ -defensyny 1, a tym samym zmniejszenia produkcji tego białka (12). Wykazano ponadto, że niektóre bakterie, mające otoczkę polisacharydową (np. *Klebsiella pneumoniae*), mogą być odporne na działanie PPD. Kolejnym możliwym mechanizmem nabywania oporności na PPD jest produkcja enzymów mających zdolność degradacji tych biologicznie aktywnych związków (28). Zjawisko takie potwierdzono u bakterii z rodzaju *Proteus*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* i *Streptococcus* (28).

Pomimo wspomnianych powyżej ograniczeń, PPD mogą okazać się cenną alternatywą, zarówno dla antybiotykowych stymulatorów wzrostu, jak i dla terapii antybiotykami u zwierząt. Poza skutecznością i powolnym narastaniem oporności na PPD, niewątpliwą zaletą tych substancji byłoby także brak konieczności wyznaczania okresu karencji, gdyż są to związki naturalnie występujące w organizmach zwierząt rzeźnych.

Niewątpliwie do osiągnięcia tego hipotetycznego celu jest jeszcze bardzo daleka droga. Wydaje się jednak, że temat ten jest szczególnie interesujący w dobie narastającej oporności bakterii na stosowane środki przeciwdrobnoustrojowe oraz w kontekście dbałości o ochronę tych antybiotyków, które są jeszcze skuteczne.

### **Piśmiennictwo**

1. Bevins C. L.: The peneth cell and innate immune response. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2004, 20, 572-580.
2. Boman H. G.: Peptide antibiotic and their role in the innate immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 1995, 13, 61-92.
3. Brogden K. A.: Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat. Rev. Microbiol.* 2005, 3, 238-250.
4. Chaly Y. V., Paleolog E. M., Kolesnikova T. S., Tishonov I. I., Petrachenko E. V., Voitenok N. N.: Neutrophil alpha-defensin human neutrophil peptide modulates cytokine production in human monocytes and adhesion molecule expression in endothelial cells. *Eur. Cytokine Netw.* 2000, 11, 257-266.
5. Cole A. M., Lehrer R. I.: Minidefensins: antimicrobial peptides with activity against HIV-1. *Curr. Pharm. Des.* 2003, 9, 1463-1473.
6. Diamond G., Zasloff M., Eck H., Brasseur M., Maloy W. L., Bevins C. J.: Tracheal antimicrobial peptide, a novel cysteine-rich peptide form mamma-

- lian tracheal mucosa: peptide isolation and cloning of a cDNA. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991, 88, 3952-3956.
7. Elahi S., Buchanan R. M., Attah-Poku S., Townsend H. G. G., Babiuk L. A., Gerds V.: The host defense peptide beta-defensin 1 confers protection against *Bordetella pertussis* in newborn piglets. Infection and immunity 2006, 74, 2338-2352.
  8. Gallo R. L., Ono M., Povsic T., Page C., Erickson E., Klagsburn M., Bernifield M.: Syndecans, cell surface heparin sulfate proteoglycans, are induced by a proline-rich antimicrobial peptide from wounds. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 11035-11039.
  9. Ganz T.: Immunology. Versatile defensins. Science 2002, 298, 977-979.
  10. Giacometti A., Cirioni O., Ghiselli R., Mochcegianni F., Viticchi C., Orlando F.: Antiendotoxin activity of protegrin analog IB-367 alone or in combination with piperacillin in different animal models of septic shock. Peptides 2003, 24, 1747-1752.
  11. Huang H. J., Ross C. R., Leto T. L., Blecha F.: Chemoattractant properties of PR-39, a neutrophil antibacterial peptide. J. Leukoc. Biol. 1997, 61, 624-629.
  12. Islam D., Bandholtz L., Nilsson J., Wigzell H., Christensson B., Agerberth B., Gudmundsson G.: Downregulation of bactericidal peptides in enteric infections: a novel immune escape mechanism with bacterial DNA as a potential regulator. Nat. Med. 2001, 7, 180-185.
  13. Jin T., Bokarewa M., Foster T., Mitchell J., Higgins J., Tarkowski A.: *Staphylococcus aureus* resists human defensins by producing staphylokinase, a novel bacterial evasion mechanism. J. Immunol. 2004, 172, 1169-1176.
  14. Larrick J. W., Hirata M., Balint R. F., Lee J., Zhong J., Wright S. C.: Human CAP18: a novel antimicrobial lipopolysaccharide-binding protein. Infect. Immun. 1995, 63, 1291-1297.
  15. Lehrer R. I., Ganz T.: Cathelicidins: a family of endogenous antimicrobial peptides. Curr. Opin. Hematol. 2002, 9, 18-22.
  16. Li J., Post M., Volk R., Gao Y., Li M., Metais C., Sato K., Tsai J., Aird W., Rosenberg R.: Pr-39, a peptide regulator of angiogenesis. Nat. Med. 2000, 6, 49-55.
  17. Muinck E. D., Nagy N., Tirziu D., Murakami M., Gurusamy N., Goswami S. K., Ghatpande S., Engelman R. M., Simons M., Das D. K.: Protection against myocardial ischemia-reperfusion injury by angiogenic master switch protein PR-39 gene therapy: the roles of HIF 1 alpha stabilization and FGFR1 signaling. Antioxid Redox Signal 2007, 9, 437-445.
  18. Mygind H., Fischer R. L., Schnorr K. M., Hansen M. T., Sönksen C. P., Ludvigsen S., Raventós D., Buskov S., Christensen B., De Maria L., Taboureaux O., Yaver D., Elvig-Jørgensen S. G., Sørensen M. V., Christensen B. F., Kjærulff S., Frimodt-Møller N., Lehrer R. I., Zasloff M., Kristensen H. H.: Plectasin is a peptide antibiotic with therapeutic potential from a saprophytic fungus. Nature 2005, 437, 975-980.
  19. Nizet V., Gallo R. L.: Cathelicidins and innate defense against invasive bacterial infection. Scan. J. Infect. Dis. 2003, 35, 670-676.
  20. Panyutich A., Shi J., Boutz P. L., Zhao C., Ganz T.: Porcine polymorphonuclear leukocytes generate extracellular microbicidal activity by elastase-mediated activation of secreted propeptidases. Infect. Immunol. 1997, 65, 978-985.
  21. Papo N., Shai Y.: A molecular mechanism for lipopolysaccharide protection of Gram-negative bacteria from antimicrobial peptides. J. Biol. Chem. 2005, 18, 10378-10387.
  22. Park Y., Jang S. H., Lee D. G., Hahn K. S.: Antinematodal effect of antimicrobial peptide, PAMA-23, isolated from porcine myeloid against *Caenorhabditis elegans*. J. Pept. Sci. 2004, 10, 304-311.
  23. Philippott M. P.: Defensins and acne. Mol. Immunol. 2003, 40, 457-462.
  24. Qi S., Chen J., Guo R., Yu B., Chen D.:  $\beta$ -defensins gene expression in tissues of the crossbred and Tibetan pigs. Lives Sci. 2009, 123, 161-168.
  25. Ramanathan B., Davis E. G., Ross C. R., Blecha F.: Cathelicidins: microbicidal activity, mechanisms of action, and roles in innate immunity. Microb. Infect. 2002, 4, 361-372.
  26. Sang Y., Blecha F.: Porcine host defense peptides: Expanding repertoire and functions. Dev. Comp. Immunol. 2009, 33, 334-343.
  27. Scott M. G., Hancock R. E.: Cationic antimicrobial peptides and their multifunctional role in the immune system. Crit. Rev. Immunol. 2000, 20, 407-431.
  28. Schmidchen A., Frick I. M., Andersson E., Tapper H., Björck L.: Proteinases of common pathogenic bacteria degrade and inactivate the antibacterial peptide LL-37. Mol. Microbiol. 2002, 422, 157-168.
  29. Veldhuizen E. J. A., Dijk A., Tersteeg M. H. G., Kalkhove S. I. C., Meulen J., Niewold T. A., Haagsman H. P.: Expression of  $\beta$ -defensins pBD-1 and pBD-2 along the small intestinal tract of the pig: lack of upregulation in vivo upon *Salmonella typhimurium* infection. Mol. Immunol. 2007, 44, 276-283.
  30. Veldhuizen E. J., Koomen I., Ultee T., van Dijk A., Haagsman H. P.: Sallmonella serovar specific upregulation of porcine defensins 1 and 2 in a jejunal epithelial cell line. Vet. Microbiol. 2009, 136, 69-75.
  31. Verbanac D., Zanetti M., Romeo D.: Chemotactic and protease-inhibiting activities of antibiotic peptide precursors. FEBS Lett. 1993, 317, 255-258.
  32. Wiechula B. E., Tustanowski J. P., Martirosian G.: Peptydy antydrobnoustrojowe. Wiadomości Lekarskie 2006, LIX, 7-8.
  33. Williams H. C., Griendling K. K.: NADPH oxidase inhibitors: new anti-hypertensive agents? Cardiovasc. Pharmacol. 2007, 50, 9-16.
  34. Witkowska D., Bartyś A., Gamian A.: Defensyny i katelicyny jako naturalne antybiotyki peptydowe. Post. Hig. Med. Dośw. 2008, 62, 694-707.
  35. Wu H., Zhang C. R., Ross C. R., Blecha F.: Cathelicidin gene expression in porcine tissues: roles in ontogeny and tissue specificity. Infect. Immun. 1999, 67, 439-442.
  36. Yang D., Chertov O., Oppenheim J. J.: The role of mammalian antimicrobial peptides and proteins in awakening of innate host defenses and adaptive immunity. Cell. Mol. Life Sci. 2001, 58, 978-989.
  37. Yeaman M. R., Yount N. Y.: Mechanism of antimicrobial peptides action and resistance. Pharmacol. Rev. 2003, 55, 27-55.
  38. Zhao C., Ganz T., Lehrer R. I.: The structure of porcine protegrin genes. FEBS Lett. 1995, 368, 197-202.

Adres autora: dr Małgorzata Pomorska-Mól, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy; e-mail: mpomorska@piwet.pulawy.pl