

人源抗菌肽 LL-37*

杨应华^{1,2)} 马文儒²⁾ 郑国光¹⁾ 吴克复^{1)**}

(¹⁾中国医学科学院血液学研究所, 实验血液学国家重点实验室, 天津 300020;

²⁾海南师范学院生物系, 海口 571158)

摘要 LL-37 是迄今在人体中发现的抗菌肽 cathelicidin 家族中的唯一成员, 也是人体内唯一的双亲性 α 螺旋结构的抗菌肽. LL-37 在人体的血液细胞和上皮细胞中广泛分布, 具有广谱抗菌作用. 抗菌活性依赖其螺旋构象的形成, 通过“地毯样”机制杀灭细菌. LL-37 有中和内毒素的作用, 能与 LPS 和 CD14 结合, 中和 LPS 的生物活性, 还能利用 formyl peptide receptor-like 1 (FPR1) 作为受体介导趋化作用, 招募免疫细胞到感染部位, 清除病原体. 很多感染性疾病都与 LL-37 低表达或功能失活有关. LL-37 是一种多功能的抗菌肽, 有开发成为具有抗菌和增强免疫力双重作用药物的潜力.

关键词 LL-37, 抗菌肽, 抗菌活性, 趋化作用, 防御反应

学科分类号 Q518

内源性抗菌肽是机体天然免疫的重要组成部分, 在宿主防御反应中起着重要作用. 已从动植物分离出 500 多种抗菌肽, 根据生化和结构特点, 主要分为 α 螺旋和 β 折叠两大类, cathelicidin 是新发现的一类, 主要存在于哺乳动物中^[1]. hCAP-18 (human cathelicidin antimicrobial peptide with a molecular size 18 ku) 是迄今在人体发现的 cathelicidin 家族的唯一成员, hCAP-18 酶解后释放出的 C 端片段, 称为 LL-37, 因其 N 端前两个氨基酸残基为亮氨酸 (L) 和氨基酸残基总数为 37 而得名, 有的文献称之为 LL-37/hCAP-18. LL-37 在人体组织中广泛分布, 具有广谱抗微生物作用、中和内毒素作用和趋化作用, 是人体天然免疫的重要多功能分子^[2].

1 LL-37 的含量与分布

LL-37 最早发现于骨髓, 一般认为中性粒细胞是其主要的合成场所, 在血浆中与脂蛋白 A 结合, 浓度高达 1.18 mg/L, 10^6 个细胞中含量为 0.63 mg. 在 IL-2 刺激下, 原代培养的 T 细胞、NK 细胞和单核细胞上清液中有活性 LL-37 的存在. 在 B 细胞系 Raji、Ramos, 早幼粒细胞系 NB4、HL60, 单核细胞系 U937, 以及 $\gamma\delta$ T 细胞系, NK 细胞克隆等均有 hCAP-18 mRNA 水平的表达^[3]. 最近报道 LL-37 在肥大细胞中也有表达, 是肥大细胞直接杀菌作用的主要成分^[4].

LL-37 还存在于消化道如口腔、舌、食管、结肠和唾液腺的扁平上皮细胞, 呼吸道上皮细胞, 外

分泌腺的粘膜组织和肺泡巨噬细胞中也有表达. 在生殖道如子宫颈、阴道、睾丸、附睾的上皮细胞中, 无论在 mRNA 水平还是蛋白质水平的表达量都很高. LL-37 在精液与 prostasome 结合, 含量高达 86.5 mg/L, 是血浆中的 70 倍, 精子中的含量为 10^6 个细胞中有 196 ng LL-37, 相当于每个精子含 6.6×10^6 个 LL-37 分子^[5].

汗腺分泌部和导管的上皮细胞、炎症表皮的角质化细胞都能表达 LL-37, 汗液、牛皮癣的鳞片中能分离到活性 LL-37 多肽^[6]. 新生儿的胎脂、皮肤, 尤其是一种称为毒性红斑湿疹部位的皮肤中有高水平的表达^[7].

2 LL-37 的分子生物学特征

LL-37 以前肽原的形式合成, 前体为分子质量 19.3 ku 的蛋白质, 切除 30 个氨基酸残基的信号肽后称为 hCAP-18, 它包含保守的 cathelin 序列和 C 端抗菌结构域 LL-37, 储存于中性粒细胞的特殊颗粒. Cathelin 是从猪中性粒细胞分离出的由 96 个氨基酸残基组成的蛋白质, 因其结构与组织蛋白酶 L 的抑制剂 (cathepsin L inhibitor) 相似而命名. hCAP-18、cathelin 序列、LL-37 的等电点分别为 9.63、6.18、11.3, cathelin 部分中和了 LL-37 的

* 天津市科技发展计划资助项目 (003119311).

** 通讯联系人.

Tel: 022-27230400, E-mail: kfwu@public.tpt.tj.cn

收稿日期: 2003-05-05, 接受日期: 2003-06-28

正电荷, 从而封闭了 LL-37 的活性, 使机体细胞免遭毒害. 机体感染或炎症时, 在丝氨酸蛋白酶-3 和其他蛋白水解酶的作用下释放出有活性的 LL-37, 参与宿主的防御反应^[8]. LL-37 的氨基酸序列为 LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLVPRTES, 分子质量为 4.5 ku, 有 6 个静正电荷, N 端疏水性很高, 分子的中央部分 (残基 13 ~ 34) 形成典型的双亲性螺旋结构.

LL-37 基因定位于 3p21.3, 由 4 个外显子和 3 个内含子组成, 长约 2 kb. 外显子 1 为 216 bp, 含一个 15 bp 的 5' 端非翻译序列, 编码 30 个氨基酸残基的信号肽和 cathelin N 端的 37 个氨基酸. 外显子 2 和外显子 3 分别为 108 bp 和 72 bp, 编码 cathelin. 外显子 4 长 171 bp, 编码 43 个氨基酸残基, 包括 LL-37 和 cathelin C 端 6 个氨基酸残基, 以及多聚腺苷酸的 3' 端非翻译区.

LL-37 表达调控的研究不多. 对其基因 5' 端上游序列分析发现, 在启动子区域 -28 位点, 有一 TAAA 序列, 可能有 TATA 盒功能. 另外, 启动子区域还含有一个 NF-IL6 结合位点、三个急性期反应因子 (APRF) 结合位点, APRF 又称信号传导和转录活化因子 (STAT) 3, 参与急性期反应、炎症和造血. IL-6、IFN- γ 可能通过 JAK/STAT 通路或 RAS 依赖的 MAPK 级联活化 NF-IL-6, 从而调节 LL-37/hCAP-18 基因的表达.

3 LL-37 的生物学活性

LL-37 是目前在人体内发现的唯一双亲性 α 螺旋结构的抗菌肽, 在人体血细胞和表皮细胞中组成型或诱导型表达, 与其他抗菌物质一起构成宿主防御微生物的第一道化学防线, 成功突破这一防线的病原体又进一步刺激表皮角质细胞、上皮细胞和巨噬细胞产生 LL-37、防御素等抗菌物质, 从而在局部形成一个浓度梯度, 产生多种生物学效应: a. 直接杀死入侵的微生物, 中和内毒素; b. 招募中性粒细胞, 产生、释放更多的 LL-37, 增强机体对入侵病原物的固有性免疫反应; c. 活化巨噬细胞, 更有效地消除病原体; d. 促进肥大细胞的脱颗粒作用, 释放组胺提高血管通透性, 有利于中性粒细胞向感染部位聚集; e. 为 T 细胞尤其是 CD4 T 细胞的移动、活化提供起始信号, 介导机体的细胞免疫和体液免疫. 同时, CD4 T 细胞分泌的 IL-2、IL-12、IFN- γ 又能强有力地激活单核-巨噬细胞、NK 细胞, 增强它们的吞噬或杀伤功能, 总之, LL-37

可以通过多种途径清除病原体.

3.1 抗菌作用

LL-37 具有广谱抗菌作用, 对革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌均具杀伤力, 相对而言, 它对革兰氏阴性菌的杀伤能力更强. 多种外界因素, 如溶液 pH 值、离子强度、温度、细菌细胞膜成分等都会影响对细菌的杀伤作用. 体外实验表明, LL-37 随盐浓度的升高抗菌活性下降, NaCl 的浓度由 60 mmol/L 升到 155 mmol/L 时, LL-37 的抗菌活性下降至约 20%. 进一步研究指出: 无论在高浓度盐还是低浓度盐培养基中, LL-37 对绿脓杆菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、伤寒杆菌 (*Salmonella typhimurium*)、大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、单包李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、抗万古霉素的乳酸球菌 (*Enterococcus faecalis*) 都具有相当的活性, 对它们的最小抑菌浓度 (MIC) 均小于 10 mg/L (相当于 $2 \mu\text{mol/L}$)^[9]. 当 LL-37 与其他抗菌蛋白如溶菌酶、乳铁蛋白、防御素联合作用时, 能降低其对细菌的 MIC 或对 NaCl 浓度的敏感性.

LL-37 的抗菌活性依赖其螺旋构象的形成. 在水中, LL-37 为无规卷曲, 无抗菌活性. 在 Medium E 培养基中, 有 30% 的肽形成螺旋构象, 抗菌活性显著提高. 在血浆、黏液中, 螺旋构象超过 50%. 与细胞膜结合后, 螺旋构象超过 85%. LL-37 分子 N 端并不参与形成螺旋构象, 对其抗菌活性也无影响, 但由于有较强疏水性, 使得 LL-37 在溶液中即使浓度很低, 也能形成寡聚体, 从而免受蛋白水解酶的降解作用, 增强了 LL-37 在体内的稳定性. Oren 等^[10] 研究认为, LL-37 抗菌机制不符合 Ehrenstein 等提出的“桶-桶板” (barrel-stave) 模型, 而是通过多聚体的 N 端与双亲性磷脂分子相互作用, 扰乱膜脂分子排列, 影响细胞膜的结构和功能, 从而起到杀菌作用, 即所谓的地毯式 (carpet-like) 模型.

尽管 LL-37 的抗菌机制独特, 细菌难以产生抗性, 但在长期的生物进化过程中, 细菌还是产生了一些逃逸机制^[11]. 志贺菌属某些种 (*Shigella. Spp*) 通过释放质粒 DNA 下调肠道表皮细胞表达 LL-37 和 HBD-1, 破坏肠道表面的黏液保护层, 而侵入细胞. 流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenza*) 感染人体呼吸道后, 能表达原核细胞少有的成分磷脂酰胆碱, 改变细胞膜的性质, 干扰

LL-37 对细胞膜的作用, 降低其杀伤力. 绿脓杆菌 (*P. aeruginosa*) 能产生弹性蛋白酶, 在 R-I 位点裂解 LL-37. 化脓性链球菌 (*S. pyogenes*) 能分泌一种称为 SIC 的蛋白质, 能够使 LL-37 和防御素失活.

3.2 中和内毒素作用

天然免疫的一个重要功能是识别和清除体内的内毒素 (LPS), LPS 是革兰氏阴性细菌细胞外膜的主要成分, 是引起脓毒症和脓毒性败血症的关键分子. LPS 是带负电荷的双亲分子, 通过急性期反应蛋白 LBP (LPS-binding protein) 与细胞表面抗原 CD14 形成 LPS-CD14 复合体, 该复合体与细胞表面的 TOLL 样受体结合后, 激活 NF- κ B 转录因子, 释放炎症因子, 引起炎症反应.

LL-37 是体内唯一具有中和 LPS 作用的抗菌肽. 在体外, LL-37 能够阻止 LPS 与大鼠巨噬细胞系 RAW264.7 细胞的结合, 抑制 LPS 诱导的 TNF- α 表达. 在体内, LL-37 能降低内毒素休克模型大鼠的死亡率, CD-1 小鼠, 注射半乳糖胺后, 对 LPS 十分敏感, 3 μ g 的剂量能使小鼠在 4~6 h 内死亡, 如果注入 200 μ g 的 LL-37, 则有 50% 的存活率^[2,12]. 进一步研究表明, LL-37 能够与 LPS 中带负电荷的基团结合, 抑制 LPS 和 LBP 的相互作用, 阻止 LPS 向 CD14 传递, 消除 LPS 的生物学活性. 提高分子的疏水性和净电荷可增强 LL-37 中和 LPS 的能力^[13]. 此外, LL-37 也可以与 CD14 分子的两个负电荷结构域 D⁵⁷ADPRQYA⁶⁴ 和 D⁹DEDF¹³ 相互作用, 部分阻断 LPS 与 CD14 阳性细胞结合^[12].

3.3 趋化作用

LL-37 对外周血中性粒细胞、单核细胞、T 淋巴细胞有趋化作用, 与 CD4T 淋巴细胞的亲和力最高. 趋化活性与剂量的关系成典型的钟形曲线, 最适浓度为 5 μ mol/L, 与 MIC 相近, 但趋化活性不被血清所抑制. LL-37 对靶细胞的趋化作用可以被百日咳毒素所抑制, 提示与 G 蛋白耦联的跨膜蛇形受体参与了这一过程, Yang 等^[14]研究证实 LL-37 是利用 formyl peptide receptor-like 1 (FPRL1) 作为受体介导趋化作用的. LL37 还能诱导细胞分泌趋化因子. Scott 等^[2]最近发现 LL-37 能上调人 PBMC 的 MCP-1、IL-8、IL-8RB 和 CXCR-4 的表达, LL-37 作用于大鼠 RAW264.7 细胞时, 有 29 个基因上调, 20 个基因下调, 上调的基因主要是趋化因子及其受体.

LL-37 对组织中肥大细胞也有趋化作用, 最适

浓度为 1 μ mol/L. 趋化作用可被河豚毒素和磷脂酶 C 抑制剂 U-73122 所抑制, 说明 G 蛋白-PLC 信号通路参与了这一过程. Scatchard 分析显示肥大细胞表面有两种 LL-37 受体, 即高亲和力受体和低亲和力受体, 但并非 FPRL1 受体, 其结构和性质还不清楚^[15].

4 LL-37 与疾病

抗菌肽在皮肤抵抗微生物入侵中起着十分重要的作用. 鼠类 cathelicidin 家族成员 CRAMP, 是 hCAP-18 的同源物, 在上皮细胞和白细胞中表达, CRAMP 基因敲除小鼠对甲型链球菌高度易感, 野生型小鼠只能引起有限反应的剂量, 足以使 CRAMP 敲除小鼠产生大面积的皮肤坏死、溃疡, 对 CRAMP 敏感性差的链球菌突变株对小鼠的毒性也更强^[16]. 人体皮肤在炎症或感染状况下, 如牛皮癣、湿疣刺、寻常疣、慢性鼻炎, 能产生大量的 LL-37 和 HBD-2. 尤其是牛皮癣患者, 其表皮的角质化细胞分泌的 LL-37 浓度足以杀死常见的皮肤感染菌金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*), 这可能是患者不易患其他皮肤感染疾病的主要原因. 特异性皮炎是一种常见的慢性皮肤病, 患者有哮喘和过敏性鼻炎家族史, 容易遭到细菌、病毒、真菌尤其是金黄色葡萄球菌的感染, 机理尚不明确, 活检发现金黄色葡萄球菌能在患者的表皮角质化细胞间大量繁殖, 提示患者局部皮肤天然免疫系统失调, 免疫点杂交和定量 RT-PCR 分析发现, 特异性皮炎皮肤标本中 LL-37 和人 β -防御素 2 (human β -defensin-2, HBD-2) 的含量显著低于牛皮癣的标本, 可能是患者皮肤中升高的 IL-4 和 IL-13 抑制了 LL-37 和 HBD-2 的表达. 提示 LL-37 低表达是特异性皮炎患者容易遭到金黄色葡萄球菌感染的主要原因^[17].

呼吸道柱状上皮细胞表面覆盖着一层气道分泌物 (airway surface fluid, ASF), 富含 LL-37, HBD-1 等抗菌物质, 其电解质环境由一系列离子泵和离子通道调控. 如果负责氯离子运转的囊性纤维病跨膜调节器 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) 基因突变, ASF 中 NaCl 浓度升高, 抗菌能力下降, 细菌在呼吸道过度生长导致人肺囊性纤维化 (cystic fibrosis, CF). 比较正常和 CF 异种移植模型的 ASF, 两者 LL-37 含量没有差别, 为 1.7~1.8 mg/L, 但是后者对绿脓杆菌 (*P. aeruginosa*) 和金黄色葡萄球菌的杀伤活性较低, 通过腺病毒介导的基因治疗方法, 将正

常 CFTR 基因和 LL-37 基因分别导入 CF 异种移植模型, 其 ASF 又可恢复正常的抗菌活性, 这一结果显示 LL-37、HBD-1 等抗菌肽在 CF 发病过程中的重要作用^[18]。

胃肠道感染也与 LL-37 的表达有关。志贺菌属某些种 (*Shigella spp S. dysenteriae*、*S. flexneri*、*S. boydii* 和 *S. sonnei*) 传染性很强, 引起严重的细菌性痢疾, 婴儿和儿童患者很容易死亡。它们感染肠道细胞的第一步是如何面对肠道表面的化学防御系统, 研究表明, 这些细菌的质粒 DNA 能够下调甚至关闭 LL-37 和 HBD-1 的表达, 破坏肠道表面保护层, 提高自身的黏附能力和感染能力。

Morbus Kostman (MK) 是一种严重的先天性粒细胞减少症, 患者往往死于复杂感染。现在使用抗生素和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 能维持生命, 患者虽然白细胞数目恢复正常, 但仍容易感染, 尤其是易患严重的牙周疾病。Putsep 等^[19]发现唾液中 LL-37 主要来自中性粒细胞, 正常情况下, 人牙周中性粒细胞分泌的 LL-37 足以控制牙周致病菌伴放线放线杆菌 (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*) 的生长, MK 患者由于粒细胞减少或功能异常, 唾液中 LL-37 的含量很低, 伴放线放线杆菌过度生长, 激活炎症反应, 引发组织损伤和口腔感染。我们实验室发现 LL-37 在白血病细胞中的表达水平很低, 可能是白血病患者容易感染的原因之一^[3]。

5 LL-37 的应用前景

尽管抗生素的发现已有半个多世纪, 并已在临床上得到广泛的应用, 但革兰氏阴性菌感染仍然有较高的发病率和死亡率, 原因一方面是抗生素不能有效地中和内毒素, 另一方面是抗药病菌日益增多。因此, 研究和开发新型抗生素是一项十分紧迫的任务^[20]。LL-37 作为人源肽抗生素, 抗菌谱广、抗菌活性高, 病原菌难以产生抗性突变, 还能中和内毒素, 应当成为开发新型抗生素的理想模板和分子骨架。因此选择合适的表达系统, 利用基因重组技术大量生产 LL-37 及其类似物, 可能使其成为感染的预防剂和治疗剂, 也可以开发成一种天然食品防腐剂, 具有很高的经济效益。如果将 LL-37 及其类似物基因转到动植物体内高效表达, 增强动植物的抗感染能力, 就可以减少化学药品在农业上的使用, 有利于保护生态环境, 提高人们的生活质量。

参 考 文 献

- 1 Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*, 2002, **415** (6870): 389 ~ 395
- 2 Scott M G, Davidson D J, Gold M R, *et al.* The human antimicrobial peptide LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses. *J Immunol*, 2002, **169** (7): 3883 ~ 3891
- 3 Yang Y H, Zheng G G, Li G, *et al.* Expression of LL-37/hCAP18 gene in human leukemia cells. *Leukemia Res*, 2003, **27** (10): 947 ~ 950
- 4 Di Nardo A, Vitiello A, Gallo R L. Cutting edge: mast cell antimicrobial activity is mediated by expression of cathelicidin antimicrobial peptide. *J Immunol*, 2003, **170** (5): 2274 ~ 2278
- 5 Andersson E, Sorensen O E, Frohm B, *et al.* Isolation of human cationic antimicrobial protein-18 from seminal plasma and its association with prostasomes. *Hum Reprod*, 2002, **17** (10): 2529 ~ 2534
- 6 Murakami M, Ohtake T, Dorschner R A, *et al.* Cathelicidin antimicrobial peptide expression in sweat, an innate defense system for the skin. *J Invest Dermatol*, 2002, **119** (5): 1090 ~ 1095
- 7 Dorschner R A, Lin K H, Murakami M, *et al.* Neonatal skin in mice and humans expresses increased levels of antimicrobial peptides: innate immunity during development of the adaptive response. *Pediatr Res*, 2003, **53** (4): 566 ~ 572
- 8 Sorensen O E, Follin P, Johnsen A H, *et al.* Human cathelicidin, hCAP-18, is processed to the antimicrobial peptide LL-37 by extracellular cleavage with proteinase 3. *Blood*, 2001, **97** (12): 3951 ~ 3959
- 9 Turner J, Cho Y, Dinh N N, *et al.* Activities of LL-37, a cathelin-associated antimicrobial peptide of human neutrophils. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, **42** (9): 2206 ~ 2214
- 10 Oren Z, Lerman J C, Gudmundsson G H, *et al.* Structure and organization of the human antimicrobial peptide LL-37 in phospholipid membranes: relevance to the molecular basis for its non-cell-selective activity. *Biochem J*, 1999, **341** (3): 501 ~ 513
- 11 Frick I M, Akesson P, Rasmussen M, *et al.* SIC - a secreted protein of *Streptococcus pyogenes* that inactivates antibacterial peptides. *J Biol Chem*, 2003, **278** (19): 16561 ~ 16566
- 12 Nagaoka I, Hirota S, Niyonsaba F, *et al.* Cathelicidin family of antibacterial peptides CAP18 and CAP11 inhibit the expression of TNF-alpha by blocking the binding of LPS to CD14 (+) cells. *J Immunol*, 2001, **167** (6): 3329 ~ 3338
- 13 Nagaoka I, Hirota S, Niyonsaba F, *et al.* Augmentation of the lipopolysaccharide-neutralizing activities of human cathelicidin CAP18/LL-37-derived antimicrobial peptides by replacement with hydrophobic and cationic amino acid residues. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2002, **9** (5): 972 ~ 982
- 14 Yang D, Chertov O, Oppenheim J J. Participation of mammalian defensins and cathelicidins in anti-microbial immunity: receptors and activities of human defensins and cathelicidin (LL-37). *J Leukoc Biol*, 2001, **69** (5): 691 ~ 697
- 15 Niyonsaba F, Iwabuchi K, Someya A, *et al.* cathelicidin family of human antibacterial peptide LL-37 induces mast cell chemotaxis. *Immunology*, 2002, **106** (1): 20 ~ 26
- 16 Nizet V, Ohtake T, Lauth X, *et al.* Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature*, 2001, **414** (6862): 454 ~ 457
- 17 Ong P Y, Ohtake T, Brandt C, *et al.* Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med*, 2002, **347** (15): 1151 ~ 1160
- 18 Bals R, Weiner D J, Meegalla R L, *et al.* Transfer of a cathelicidin

- peptide antibiotic gene restores bacterial killing in a cystic fibrosis xenograft model. *J Clin Invest*, 1999, **103** (8): 1113 ~ 1117
- 19 Putsep K, Carlsson G, Boman H G, *et al.* Deficiency of antibacterial peptides in patients with morbus Kostmann: an observation study. *Lancet*, 2002, **360** (9340): 1144 ~ 1149

- 20 周庆军, 邵健忠, 项黎新. 鱼类抗菌肽的研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2002, **29** (5): 682 ~ 685
- Zhou Q J, Shao J Z, Xiang L X. *Prog Biochem Biophys*, 2002, **29** (5): 682 ~ 685

Human Antimicrobial Peptide LL-37 *

YANG Ying-Hua^{1,2)}, MA Wen Ru²⁾, ZHENG Guo-Guang¹⁾, WU Ke-Fu¹⁾ **

(¹⁾ *National Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300020, China;*

(²⁾ *Department of Biology, Hainan Teacher's College, Haikou 571158, China)*

Abstract The antimicrobial peptide LL-37 belongs to the cathelicidin family and is the unique amphipathic α -helical peptide identified in humans up to date. LL-37 is not only a major protein of blood cells, but is also present in epithelial cells. This peptide has a broad spectrum of antimicrobial activity, which kills bacteria by disrupting membrane according to the “carpet like” mechanism. LL-37 possesses the ability to bind lipopolysaccharide (LPS) and neutralizes its biological activity via its binding activities for LPS and CD14. In addition, LL-37 acts as a chemoattractant to recruit immune cells to site of infection by binding to formyl peptide receptor-like 1 FPRL1. Taken together, LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses and might have the therapeutic potential for the treatment of bacterial infection and immunocompromise.

Key words LL-37, antimicrobial peptide, antimicrobial activity, chemotaxis, defense reaction

* This work was supported by a grant from Tianjin Science and Technology Development Project (003119311).

** Corresponding author. Tel: 86-22-27230400, E-mail: kfwu@public.tpt.tj.cn

Received: May 5, 2003 Accepted: June 28, 2003