

Received: 2008.02.06
Accepted: 2008.09.24
Published: 2008.10.10

Defensyny – ważny wrodzony element układu odpornościowego u ssaków

Defensins: An important innate element of the immune system in mammals

Paulina Niedźwiedzka-Rystwej, Wiesław Deptuła

Katedra Mikrobiologii i Immunologii, Wydział Nauk Przyrodniczych, Uniwersytet Szczeciński

Streszczenie

W pracy scharakteryzowano grupę białek – defensyn charakterystycznych dla ssaków, stanowiących bardzo istotny element odporności, w tym odporności wrodzonej – naturalnej. Opisano w niej 12 α -defensyn (HNP1-4, HD5-6, NP1 i 5, kryptodyna 3 i 4, RMAD3-4), 25 β -defensyn (HBD1-4, SBD1-2, TAP, LAP, EBD, BNBD1-13, PBD1-2, mBD-1) oraz 5 θ -defensyn (retrocyklina 1,2, RTD1-3). Podano również ich rolę biologiczną, która – jak wykazano – nie tylko ogranicza się do działania przeciwbakteryjnego, ale także przeciwwirusowego, a w mniejszym stopniu, oddziaływania przeciwgrzybiczego i przeciw pasożytniczego.

Słowa kluczowe:

defensyny • odporność wrodzona (naturalna)

Summary

In this paper a group of proteins, defensins, is characterized as they seem to be a very important element of immunity, especially innate immunity. Twelve α -defensins (HNP1-4, HD5-6, NP1 and 5, criptidin 3 and 4, RMAD3-4), 25 β -defensins (HBD1-4, SBD1-2, TAP, LAP, EBD, BNBD1-13, PBD1-2, mBD-1), and 5 θ -defensins (retrocyklin 1,2, RTD1-3) are described. They display biological roles which are not only antibacterial, but also antiviral, antiparasitic, and antifungal.

Key words:

defensins • innate immunity

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=870087>

Word count:

2105

Tables:

2

Figures:

–

References:

36

Adres autora:

prof. Wiesław Deptuła, Katedra Mikrobiologii i Immunologii, Wydział Nauk Przyrodniczych, Uniwersytet Szczeciński, ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin; e-mail: kurp13@univ.szczecin.pl

WPROWADZENIE

Odporność ustroju to szczególnie nadzór przeciw naruszeniu integralności antygenowej organizmu, którą tworzą mechanizmy nieswoiste i swoiste, zarówno komórkowe, jak i humoralne. Obecnie odporność wrodzoną (naturalną) tworzy wiele elementów, w tym defensyny, którymi zajmowano się już bardzo dawno i do ich obecnego poznania doprowadziło wiele odkryć (tab. 1). Defensyny – zwane dawniej lizosomalnymi białkami kationowymi, to jeden z najstarszych filogenetycznie mechanizmów obronnych organizmów wielokomórkowych, a które stanowią ważny element odporności nieswoistej humoralnej, obecnie wrodzonej. Nazwę defensyny po raz pierwszy wprowadzono po ich zsekwencjonowaniu u ludzi i królików w 1985 r., choć już w 1956 r. proteiny z tej grupy były opisane pod nazwą leukiny i fagocytyny, a które w latach 1966–1971 określono jako kationowe białka antyzarazkowe – CAP (cationic antimicrobial proteins) (tab. 1). Należą one do grupy białek AMP (antimicrobial peptides), które m.in. wypełniają w komórce PMN u człowieka 5–30% zawartości ziarnistości peroksydazododatnich (pierwszorzędowych, pierwotnych, azurofilnych) [5,8,33]. Składają się one z 20–40 aminokwasów o ciężarze molekularnym 3–4 kDa i zawierają w swojej budowie sześć cystein połączonych mostkami siarczkowymi [14,20,25,31,32]. Synteza tych białek odbywa się w wielu komórkach (tab. 2), z tym że w komórkach PMN ich wytwarzanie następuje podczas fazy promielocytowej i mielocytowej w postaci prodefensyn, które dzięki działaniu swoistych proteaz w promielocytach, ulegają rozpadowi i w ten sposób stanowią zawartość ziarnistości azurofilnych komórek PMN [8,22].

PODZIAŁ I WYSTĘPOWANIE DEFENSYN

Obecnie w obrębie tych substancji opisano 12 α -defensyn (HNP1-4, HD5-6, NP1 i 5, kryptodyna 3 i 4, RMAD3-4), 25 β -defensyn (HBD1-4, SBD1-2, TAP, LAP, EBD, BNBD1-13, PBD1-2, mBD-1) oraz 5 θ -defensyn (retrocyklina 1,2, RTD1-3) [5,10,15,18].

Alfa-defensyny u ludzi są reprezentowane przez: HNP1-4 (human neutrophil peptide), występujące w łożysku, błonie śluzowej jelit, szyjce macicy oraz ziarnistościach pierwszorzędowych komórek PMN i innych komórkach układu odpornościowego (UO), białka HD5 (human defensin) i HD6 zarejestrowane w gruczołach ślinowych, nabłonku przewodu pokarmowego, moczowego, śluzówce oka, mleku i narządzie rozrodczym żeńskim (tylko HD5), a także NP5 (neutrophil peptide) występujący tylko w komórkach Panetha (tab. 2). Natomiast u świnki morskiej, szczura, myszy i królika reprezentowane są przez NP1 i 5 oraz kryptodynę 3 i 4, które uwiadcniają się głównie w komórkach Panetha [18]. U małp α -defensyny reprezentowane są przez RMAD3 i 4 (rhesus macaque myeloid α -defensin) [5,10,14,15,18] i głównie występują w komórkach fagocytyjących oraz komórkach jelit [31].

Beta-defensyny u ludzi to białka HBD1-4 (human β -defensin) występujące głównie HBD1-3, w błonach śluzowych jamy ustnej i nosowej, w osoczu, gruczołach ślinowych, przewodzie pokarmowym, gruczole mlekowej, drogach moczowych i moczu, w skórze, oczach, w migdałkach, a także w jądrach (tylko HBD4) (tab. 2). Defensyny HBD1-4, występują także w komórkach nabłonkowych,

a tylko HBD1-3 w monocytach i makrofagach (MN), komórkach dendrytycznych (DC) i keratynocytach (tab. 2). Wykazano [1], że defensyna HBD4 jest zbudowana przez 72 aminokwasowy prepeptyd i jest identyczna z HBD1-3 tylko w 20–25%. Udowodniono, że największą koncentrację HBD1 stwierdza się w moczu u kobiet w ciąży, mniejszą ilość u kobiet bez ciąży, zaś najmniejszą koncentrację u mężczyzn [32]. Wykazano, że HBD1 występuje zarówno w nabłonku gruczołu mlekowego u kobiet karmiących, jak i niekarmiących, a jego stężenie w mleku u kobiet wynosi 1–10 $\mu\text{g/mL}$ [13,31]. Dowiedziono również, że wśród β -defensyn, zwłaszcza HBD2 u ludzi, działa hamująco na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, *Candida albicans*, a także wpływa na wytwarzanie TNF- α [31]. Wykazano [29], że β -defensyny u człowieka są kodowane przez cztery geny i związane z nimi pseudogen, mający nietypowy wzór rozwoju w procesie ewolucji [29]. U owiec i kóz β -defensyny są reprezentowane przez SBD1 i 2, których geny kodujące charakteryzują się monofiletycznością, co najprawdopodobniej jest rezultatem kilkukrotnej ich duplikacji w czasie ewolucji [5,15,20]. U owiec białko SBD1 stwierdzono na błonie śluzowej nosa, w osoczu, gruczołach ślinowych, żołądka, jelitach, gruczole mlekowej, drogach moczowych i nerkach oraz skórze i oczach, zaś SBD2 zarejestrowano tylko w jelitach, płucach i układzie rozrodczym [7]. U bydła β -defensyny reprezentowane są przez białka TAP (tracheal antimicrobial peptide), LAP (lingual antimicrobial peptide), EBD (enteric β -defensin) oraz BNBD1-13 (bovine neutrophil β -defensin), o których niewiele wiadomo [6,14,25,26]. Podano jedynie, że białko TAP u bydła ma pewne cechy wspólne z α -defensynami, z wyjątkiem typowego dla β -defensyn uformowania motywu cysteinowego i dużego intronu kodującego gen tego białka, co pozwala na dokonanie podziału tych protein na dwie klasy. Pierwszą, dla której prototypem jest białko TAP i drugą, której typowym przedstawicielem jest u ludzi np. β -defensyna HBD1 [6,14]. Wykazano ponadto, że β -defensyna LAP u bydła występuje w komórkach nabłonkowych języka i przełyku, zaś defensyna EBD w jelicie cienkim i grubym [6,25]. Udowodniono także, że β -defensyny BNBD-4 i BNBD-5 (bovine neutrophil β -defensin) występują głównie na komórkach nabłonkowych oraz w zwiększonej ilości na komórkach pochodzenia mieloidalnego, które nazwano BAM (bovine alveolar macrophages) [26]. U świń w obrębie β -defensyn opisano PBD1-2 (porcine β -defensin) [33], zaś u myszy defensynę mBD-1 (mice β -defensin), która występuje głównie w nerkach [36].

Theta-defensyny (θ -defensyny) powstają w wyniku cykliczacji dwóch α -defensyn w procesie potranslacyjnym i zalicza się do nich u ssaków retrocyklinę 1 i 2 oraz charakterystyczne tylko dla małp białka RTD1-3 (rhesus θ -defensin), których rola nie jest do końca poznana [15,20], choć wiadomo, że cykliczna struktura tych białek determinuje ich skuteczność wobec drobnoustrojów i odporność na hamujące działanie soli fizjologicznej [1].

ROLA BIOLOGICZNA DEFENSYN

Defensyny to bardzo aktywne białkowe substancje antyzarazkowe [5,10]. Wykazano, że ich działanie antymikrobowe ujawnia się po około 3–4 godzinach, a mechanizm działania jest wielostopniowy i polega na związaniu się defensyn z błoną atakowanej komórki, a następnie z jej internalizacją

Tabela 1. Odkrycia, które doprowadziły do scharakteryzowania defensyn [14,18]

Rok	Wydarzenie
1883	Pierwsza praca Miecznikowa dotycząca fagocytozy
1922	Fleming odkrywa lizozym
1956	Skarnes i Watson odkrywają leukiny w komórkach PMN królika, a Hirsch opisuje fagocyty w tych komórkach
1960	Hirsch i Cohn opisali występowanie fagocytyn w granulach komórek PMN królika
1964	Hirsch i Zucker-Franklin dokumentują, że granulki komórek PMN wyrzucają swoją zawartość do fagosomów
1966–1971	Zeya i Spitznagel charakteryzują leukiny i fagocyty w króliczych komórkach PMN i nadają im nazwę CAP (cationic antimicrobial proteins)
1985	królicze i ludzkie CAP zostają zsekwencjonowane i nazwane defensynami
1985–1986	opisano wirusobójcze właściwości ludzkich i króliczych α -defensyn
1991	zidentyfikowano pierwszą β -defensynę w komórkach nabłonkowych i neutrofilach bydła
1992–1994	zidentyfikowano kryptydyny w ludzkich i mysich komórkach Panetha
1995–2001	doniesiono o istnieniu ludzkich β -defensyn
1997	odkryto pierwszą ludzką katelicydynę
1999	opisano pierwszą θ -defensynę u małp
2002	rozpoczęto badania dotyczące wpływu defensyn na HIV-1
2003	θ -defensyny i niektóre α -defensyny zostają określane jako lektyny

Tabela 2. Występowanie i pochodzenie α - i β -defensyn u człowieka [12,15]

Nazwa defensyn	Miejsce występowania	Miejsce pochodzenia i syntezy
HNP1, HNP2, HNP3	łożysko, błona śluzowa jelit, czop śluzowy szyjki macicy	neutrofile*, monocyty, makrofagi, komórki NK, komórki B i limfocyty T $\gamma\delta$
HNP4	nie określono	neutrofile*
HD5 i HD6	gruczoły ślinowe, żołądek, jelito cienkie i grube, oko, narządy płciowe żeńskie (tylko HD5), mleko, światło cewki moczowej	komórki Panetha*, nabłonkowe komórki pochwy (tylko HD5)
NP5	komórki Panetha	komórki Panetha*
HBD1	błona śluzowa jamy ustnej i nosowej, osocze, gruczoły ślinowe, żołądek, jelito cienkie i grube, skóra, oczy, gruczoły mlekowe, drogi moczowe, nerki i mocz	komórki nabłonkowe*, monocyty, makrofagi, komórki DC pochodzenia mieloidalnego, keratynocyty
HBD2 i HBD3	błony śluzowe jamy ustnej i nosowej, osocze, gruczoły ślinowe, żołądek, jelito cienkie i grube, skóra, oczy, gruczoły mlekowe, drogi moczowe, nerki, migdałki	komórki nabłonkowe*, monocyty, makrofagi, komórki DC pochodzenia makrofagowego, keratynocyty
HBD4	żołądek, jądra	komórki nabłonkowe*

* główne źródło pochodzenia.

i endocytozą oraz uruchomieniem procesów metabolicznych prowadzących do apoptozy komórki [5]. Przyjmuje się, że defensyny wykazują działanie przeciwbakteryjne i przeciwirusowe, a po części przeciwwgrzybicze i przeciwpasożytnicze, np. u cieląt zarejestrowano wysoki poziom EBD w przebiegu zakażenia *Cryptosporidium parvum* [5,6,10].

Substancje te aktywizują układ odpornościowy, m.in. przez wzmaganie chemotaksji monocytów, komórek T i niedojrzałych komórek dendrytycznych [5,10,15,34]. Wykazano [9], że aktywność defensyn wzmagana jest poprzez receptory TLR (Toll-like receptors) i opisano to szczególnie w zakresie podnoszenia poziomu ekspresji HBD2 i 3, po-

przez TLR2,3,4,9. Wykazano, że właściwości chemotaktyczne defensyn wiążą się z ich budową [34]. Stwierdzono, że modyfikacja lub usunięcie mostków siarczkowych łączących cysteinę w cząsteczce defensyn, powoduje obniżenie lub całkowity zanik ich właściwości zarazkobójczych [34]. Ponadto, defensyny indukują wytwarzanie niektórych chemokin np. IL-8, aktywują dopełniacz, makrofagi i komórki tuczne oraz wiążą i neutralizują endotoksynę bakteryjną [5,10,15]. Są one także mitogenami dla fibroblastów [14], biorą również udział w procesie fibrynolizy i gojeniu się ran oraz zmniejszają stres w wyniku zahamowania syntezy glikokortykosteroidów [5,10]. Przyjmuje się, że białka te działają również przeciwnowotworowo [10].

DEFENSYNY A BAKTERIE

Dotąd rola defensyn była łączona głównie z niszczeniem i zwalczaniem bakterii, jako że niszczenie mikroorganizmów przez α -defensyny dotyczy wiązania się ich z kwasami teichowymi występującymi w ścianie komórkowej bakterii Gram-dodatnich [23]. Stwierdzono, że gen dlt odpowiedzialny za wbudowywanie D-alaniny w strukturę kwasu teichowego ściany komórkowej *Staphylococcus aureus* powoduje, że mutanty mające jego większą ilość, są bardziej wrażliwe na defensyny, w tym głównie α -defensyny [23,31]. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że np. β -defensyna HBD1 u ludzi nie ma bójczego działania wobec *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium (M.) tuberculosis*, *M. paratuberculosis*, *Pasteurella haemolytica*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterococcus faecalis* [13,14,16]. Udowodniono jednak, że ekspresja β -defensyny HBD-2 jest największa w wyniku łączenia się komórek nabłonkowych i bakterii lub takich cytokin jak TNF- α i IL-1 β [28]. Dowiedzono także, że w obrębie β -defensyn, białko HBD-3, którego dużą koncentrację stwierdzono w migdałkach, ma szeroki zakres oddziaływania bakteriobójczego, zarówno na bakterie Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne [12], choć nie wykazano jego działania wobec *Burkholderia cepacia* [27]. U bydła z zapaleniem płuc wywołanym bakteriami z rodzaju *Pasteurella sp.* stwierdza się podwyższoną ilość β -defensyn [6]. Inni badacze [25] podali, że bakteriobójcze działanie tych substancji wobec *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* oraz *Candida sp.* – patogenów wywołujących m.in. zapalenia wymienia u bydła, jest związane z białkami TAP, LAP oraz BNBD1-13. Wykazano *in vitro*, że α -defensyny królicze NP-1 (neutrophil peptide) i NP-5, wykazują bakteriobójcze działanie wobec wymienionych wyżej zarazków [25]. U owiec opisano, że β -defensyna SBD1 i SBD2, oddziałują modulująco na UO w czasie zakażenia płuc na tle *Mannheimia haemolytica* [7], natomiast u świń zainfekowanych bakterią *Arcobacter cryaerophilus* z rzędu *Campylobacteriales* oraz *Salmonella enteritidis*, nie notuje się zwiększonej aktywności β -defensyny PBD-2 [33]. Ponadto stwierdzono, że u świń w czasie infekcji *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* i *Candida albicans* dochodzi do wzrostu ekspresji PBD-2 [1], choć także wykazano [33], że zwiększona ekspresja genu kodującego PBD-2 u świń, w czasie infekcji *Salmonella typhimurium*, zależy od chorobotwórczości użytego do zakażenia szczepu bakteryjnego. Wykazano także, że wśród β -defensyn u ludzi, białko HBD-1 (human β -defensin-1), które jest blisko spokrewnione z β -defensyną mBD-1 występującą w nerkach u myszy, ma silne właściwości bak-

teriobójcze wobec *Escherichia coli* [36]. Niezależnie od wykazanej roli defensyn w zakażeniach bakteryjnych u ludzi i zwierząt, stwierdzono, że wiele bakterii wykształciło także system oporności na nie. Udowodniono, że w warunkach beztlenowych, by uruchomić oksydazę NADPH, powodującą włączenie mechanizmu działania α -defensyn, *Neisseria gonorrhoeae* jest odporna na działanie tych białek [24]. Natomiast w przypadku *Staphylococcus aureus* dowiedziono, że ich oporność na α -defensyny jest związana z genem *MprF* [17].

DEFENSYNY A WIRUSY

Działanie defensyn na wirusy opisano znacznie później w stosunku do ich działania bakteriobójczego. Stwierdzono, że w stosunku do wirusów otoczkowych, substancje te oddziałują bezpośrednio na otoczki wirusów oraz na same wirusy [15]. Przyjmuje się, że działanie przeciwwirusowe defensyn polega na łączeniu się ich z błoną atakowanej komórki, ich internalizacji i endocytozy zależnej od receptorów i uruchomienia procesów metabolicznych prowadzących do apoptozy komórki zakażonej wirusem [15]. Taka bezpośrednia interakcja defensyn z potencjalną komórką docelową prowadzi do zakłócania ścieżek sygnałnych warunkujących replikację wirusa [15]. Efekt tego procesu ujawnia się po 3–4 godzinach [15]. Wykazano ponadto, że inne mechanizmy sterują wirusobójczym działaniem na powierzchniach błon śluzowych, a inne we krwi i efekt we krwi zależy od koncentracji soli i obecności surowicy, w której jest wiele elementów odpornościowych. Niektórzy sugerują [18], że obecność surowicy zmniejsza bezpośredni skutek działania defensyn wobec wirusa, podobnie jak koncentracja jonów sodu. Daher i wsp. [4] dowiedli, że α -defensyna HNP1 u ludzi wykazuje działanie inhibicyjne wobec wirusa HSV-1, HSV-2 (herpes simplex virus-1 i 2), VSV (vesicular stomatitis virus) oraz wirusa grypy i CMV (cytomegalovirusa). Opisano także *in vitro* [21], inhibicyjne działanie syntetycznej α -defensyny świnki morskiej, królika i szczura na replikację wirusa HIV. Badania dotyczące wpływu α -defensyn (HNP-1, HNP-2, HNP-3) u ludzi dowodzą, że białka te mają co najmniej dwa mechanizmy aktywności anty-HIV – bezpośredni i pośredni, które nie są jeszcze do końca wyjaśnione. Badanie wirusobójcze wobec wirusa HIV potwierdzono dla α -defensyn: HD5, kryptydiny 3 i 4 u myszy oraz RMAD3 i 4 u małpy [21]. Sugeruje się, że antywirusowe działanie defensyn, takich jak retrocyklina i inne θ -defensyny, może być związane ze zdolnością do łączenia się ich za pomocą węgla zawartego w cząsteczce z epitopami na powierzchni wirusów [3]. W taki sposób działa retrocyklina na wirus HIV, gdyż doprowadza do zmian w glikoproteinie gp120 i gp41, zapobiegając w ten sposób łączeniu się aminokwasów, co prowadzi do „przedostania” się wirusa do komórki przez błonę komórkową [3]. W przypadku wirusa HSV wykazano, że defensyny HNP1-4 u ludzi oraz RTD i retrocykliny u małp, a także NP1 u królika, wpływają inhibicyjnie na jego replikację, z tym że α -defensyna HNP1 oraz HNP2 i 3, mają bezpośredni wpływ na wiriony HSV [30,35]. Wykazano, że retrocyklina 2 działa krótko, bo tylko w początkowej fazie replikacji wirusów HSV, natomiast HNP-4 działa długotrwale [30,35]. Odmienny mechanizm oddziaływania defensyn zarejestrowano przy wirusie influenzy, jako że dotyczy on hamowania fuzji wirusa, mediowanej przez hemaglutyninę do komórek gospodarza [19].

Badania dotyczące wirusa parainfluenzy 3 u owiec, wykazały, że w czasie infekcji tym zarazkiem wzrasta poziom β -defensyny SBD-1 oraz elementów miejscowej odporności płuc, to jest SP-A i SP-D (surfactant protein) [11]. Mechanizm ten nie jest wyjaśniony, chociaż przypuszcza się, że wzrost poziomu SP-A i SP-D, może być warunkowany różnymi czynnikami, np. VEGGF (vascular endothelial cell growth factor) i, co jest zaskakujące, TNF- α , który – jak wykazano – obniża poziom SP-A, choć wiadomo, że TNF- α jest czynnikiem stymulującym odpowiedź immunologiczną [11]. Wykazano, że α -defensyny HNP1-4 u ludzi, nie mają bezpośredniego wpływu na wirusy bezotoczkowe, np. wirusy ECHO czy reowirusy [4], choć istnieje hipoteza, że defensyny mogą wpływać na komórki zainfekowane przez wirusy bez otoczki i w ten sposób hamować dalszą replikację tych zarazków [2]. Takie działanie potwierdzono u ludzi w przypadku oddziaływania α -defensyn HNP1 i HD5, wobec wirusów z rodziny

Papillomaviridae. Stwierdzono, że substancje te blokują wydostanie się wirionów z endosomów komórek gospodarza, w których replikują [2].

PODSUMOWANIE

Defensyny należą do filogenetycznie najstarszego mechanizmu obronnego i są obecnie zaliczane do elementów tworzących odporność wrodzoną – naturalną. Białka te ze względu na właściwości bakteriobójcze znane były od wielu lat, jednakże najnowsze dane dowodzą, że rola ich jest znacznie bardziej złożona i dotyczy nie tylko właściwości przeciwbakteryjnych, ale także przeciwwirusowych oraz w nieco mniejszym stopniu grzybo- i pasożytniczo-bójczych. Wykazano także, że ze względu na ich aktywizujący i modulujący wpływ na elementy UO, stają się one bardzo ważnym elementem odporności, głównie odporności naturalnej, nadal stosunkowo mało poznanej.

PIŚMIENICTWO

- [1] Bagnicka E., Józwiak A., Strzałkowska N., Krzyżewski J., Zwierzchowski L.: Defensyny – alternatywa dla antybiotyków? *Medycyna Wet.*, 2007; 63: 763–767
- [2] Buck C.B., Day P.M., Thompson C.D., Lubkowski J., Lu W., Lowy D.R., Schiller J.T.: Human α -defensins block papillomavirus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 1516–1521
- [3] Cole A.M.: Innate host defense of human vaginal and cervical mucosae. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2006; 306: 199–230
- [4] Daher K.A., Selsted M.E., Lehrer R.I.: Direct inactivation of viruses by human granulocyte defensins. *J. Virol.*, 1986; 60: 1068–1074
- [5] Deptuła W., Stosik M., Tokarz-Deptuła B.: *Immunologia dla biologów – wydanie nowe*. Wyd. US Szczecin 2006
- [6] Diamond G., Bevins C.L.: β -Defensins: endogenous antibiotics of the innate host defense response. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1998; 88: 221–225
- [7] Entrican G., Wheelhouse N.M.: Immunity in the female sheep reproductive tract. *Vet. Res.*, 2006; 37: 295–309
- [8] Faurischou M., Borregaard N.: Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation. *Microbes Infect.*, 2003; 5: 1317–1327
- [9] Froy O.: Regulation of mammalian defensin expression by Toll-like receptor-dependent and independent signalling pathways. *Cell. Microbiol.*, 2005; 7: 1387–1397
- [10] Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W., Stokłosa T.: *Immunologia*. Wyd. Nauk. PWN, Warszawa 2007
- [11] Gruber B., Gallup J.M., Meyerholz D.K., Crouch E.C., Evans R.B., Brogden K.A., Lehmkuhl H.D., Ackermann M.R.: Enhanced surfactant protein and defensin mRNA levels and reduced viral replication during parainfluenza virus type 3 pneumonia in neonatal lambs. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2004; 11: 599–607
- [12] Harder J., Bartels J., Christophers E., Schroder J.M.: Isolation and characterisation of human β -defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 5707–5713
- [13] Jia H.P., Starner T., Ackermann M., Kirby P., Tack B.F., McCray P.B.Jr.: Abundant human β -defensin-1 expression in milk and mammary gland epithelium. *J. Pediatr.*, 2001; 138: 109–112
- [14] Kaiser V., Diamond G.: Expression of mammalian defensin genes. *J. Leukoc. Biol.*, 2000; 68: 779–784
- [15] Klotman M.E., Chang T.L.: Defensins in innate antiviral immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006; 6: 447–456
- [16] Koprivnjak T., Peschel A., Gelb M.H., Liang N.S., Weiss J.P.: Role of charge properties of bacterial envelope in bactericidal action of human group IIA phospholipase A2 against *Staphylococcus aureus*. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 47636–47644
- [17] Kristian S.A., Durr M., Van Strijp J.A., Neumeister B., Peschel A.: MprF-mediated lysinylation of phospholipids in *Staphylococcus aureus* leads to protection against oxygen-independent neutrophil killing. *Infect. Immun.*, 2003; 71: 546–549
- [18] Lehrer R.I.: Primate defensins. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2004; 2: 727–738
- [19] Leikina E., Delanoe-Ayari H., Melikov K., Cho M.S., Chen A., Waring A.J., Wang W., Xie Y., Loo J.A., Lehrer R.I., Chernomordik L.V.: Carbohydrate-binding molecules inhibit viral fusion and entry by crosslinking membrane glycoproteins. *Nat. Immunol.*, 2005; 6: 995–1001
- [20] Luenser K., Fickel J., Ludwig A.: Evolution of caprine and ovine β -defensin genes. *Immunogenetics*, 2005; 57: 487–498
- [21] Nakashima H., Yamamoto N., Masuda M., Fujii N.: Defensins inhibit HIV replication *in vitro*. *AIDS*, 1993; 7: 1129
- [22] Pham C.T.: Neutrophil serine proteases: specific regulators of inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006; 6: 541–550
- [23] Poyart C., Lamy M.C., Boumaila C., Fiedler F., Trieu-Cuot P.: Regulation of D-alanyl-lipoteichoic acid biosynthesis in *Streptococcus agalactiae* involves a novel two-component regulatory system. *J. Bacteriol.*, 2001; 183: 6324–6334
- [24] Qu X.D., Harwig S.S., Oren A.M., Shafer W.M., Lehrer R.I.: Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to protegrins. *Infect. Immun.*, 1996; 64: 1240–1245
- [25] Roosen S., Exner K., Paul S., Schröder J.M., Kalm E., Looft C.: Bovine β -defensins: identification and characterization of novel bovine β -defensin genes and their expression in mammary gland tissue. *Mamm. Genome*, 2004; 15: 834–842
- [26] Ryan L.K., Rhodes J., Bhat M., Diamond G.: Expression of β -defensin genes in bovine alveolar macrophages. *Infect. Immunity*, 1998; 66: 878–881
- [27] Sahly H., Schubert S., Harder J., Rautenberg P., Ullmann U., Schröder J., Podschun R.: *Burkholderia* is highly resistant to human β -defensin 3. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003; 47: 1739–1741
- [28] Schröder J.M., Harder J.: Human β -defensin-2. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 1999; 31: 645–651
- [29] Semple C.A., Rolfe M., Dorin J.R.: Duplication and selection in the evolution of primate β -defensin. *Genome Biol.*, 2003; 4: R31
- [30] Sinha S., Cheshenko N., Lehrer R.I., Herold B.C.: NP-1, a rabbit α -defensin, prevents the entry and intercellular spread of herpes simplex virus type 2. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003; 47: 494–500
- [31] Tunzi C.R., Harper P.A., Bar-Oz B., Valore E.V., Semple J.L., Watson-MacDonell J., Ganz T., Ito S.: β -defensin expression in human mammary gland epithelia. *Pediatr. Res.*, 2000; 48: 30–35
- [32] Valore E.V., Park C.H., Quayle A.J., Wiles K.R., McCray P.B.Jr., Ganz T.: Human β -defensin-1: an antimicrobial peptide of urogenital tissues. *J. Clin. Invest.*, 1998; 101: 1633–1642
- [33] Veldhuizen E.J., Hendriks H.G., Hogenkamp A., van Dijk A., Gastra W., Tooten P.C., Haagsman H.P.: Differential regulation of porcine β -defensins 1 and 2 upon Salmonella infection in the intestinal epithelial cell line IPI-2I. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2006; 114: 94–102
- [34] Wu Z., Hoover D.M., Yang D., Boulcgue C., Santamaria F., Oppenheim J.J., Lubkowski J., Lu W.: Engineering disulfide bridges to dissect antimicrobial and chemotactic activities of human β -defensin 3. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 8880–8885

[35] Yasin B., Wang W., Pang M., Cheshenko N., Hong T., Waring A.J., Herold B.C., Wagar E.A., Lehrer R.I.: θ -defensins protect cells from infection by herpes simplex virus by inhibiting viral adhesion and entry. *J. Virol.*, 2004; 78: 5147–5156

[36] Zhao C., Wang I., Lehrer R.I.: Widespread expression of β -defensin hBD-1 in human secretory glands and epithelial cells. *FEBS Lett.*, 1996; 396: 319–322