

## 昆虫抗菌肽诱导进展

涂涛田<sup>1</sup>, 吴建伟<sup>2\*</sup>

**摘要** :昆虫作为无脊椎动物的一种,体内形成了强大的免疫防御系统。当被各种病原诱导后脂肪体能迅速产生抗菌活性物质释放到血液循环中,以抵抗病原的侵袭,其中以抗菌肽作用最为突出。现将近年来昆虫抗菌肽诱导的方法,诱导动力学,机理等进行简述,以探讨昆虫体内的免疫机制,为新型药物研发提供理论基础。

**关键词** :昆虫;抗菌肽;进展

中图分类号 R384 文献标识码 A 文章编号 :1009-9727(2012)11-1408-04

Progress in research of antimicrobial peptides induced by insects. TU Tao-Tian<sup>1</sup>, WU Jian-Wei<sup>2</sup> (1. Institute of Disinfection and the Control of Vector Biology, Chongqing Center for Disease Control and Prevention, Chongqing 400042, Sichuan; 2. School of Medicine, Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou, P. R. China. Corresponding author: WU Jian-wei, E-mail: wjw@gmc.edu.cn)

**Abstract**: Strong immune function is a sign of insects to resist attacks of pathogen. After induced by various kinds of pathogen, fat body of insects quickly produce antimicrobial activity substances which released into the bloodstream to resist attacks of pathogen, of which the antibacterial peptides plays the most prominent role. The production, dynamics and mechanisms of insect antibacterial peptide are introduced in this article. The immune mechanism of the insect antibacterial peptide could provide a theoretical basis for the research and development of new antimicrobial drug.

**Key words**: Insect; Antimicrobial peptides; Progress

昆虫是世界上最大的生物类群,为适应各种不同的生存环境,它们形成了独特的免疫系统,即缺乏B、T淋巴系统,不能产生免疫球蛋白和补体。近年来研究发现昆虫体内有许多活性物质,具有高等动物免疫分子类似的功能,如抗菌肽(Antibacterial peptide, ABP)就是典型代表<sup>[1]</sup>。抗菌肽是生物机体在抵御病原微生物的防御反应过程中所产生的一类抗微生物与一些恶性细胞的短肽。具有抗菌、抗原虫、抗病毒、抗真菌和抑制或杀伤肿瘤细胞等作用<sup>[2-3]</sup>。它们在抗病原微生物药物开发中具有较大的发展潜力,日本和美国已投巨资积极研究开发天然抗菌肽,把昆虫特别是蝇类资源开发列为高新技术产业<sup>[4-5]</sup>。我国在该领域的研究还处在起步阶段。目前国内主要是在对家蝇及少数绿蝇、蜚蠊进行诱导研究,比较不同的诱导源以寻求最佳诱导方式,最佳诱导时间等,并对诱导表达蛋白进行初步分离纯化、鉴定,并在基因水平跟踪诱导前后变化,并比较诱导前后生化改变以进一步探讨诱导机理<sup>[6-7]</sup>。国外主要以果蝇为研究对象,现主要以细菌细胞壁成分脂多糖或肽聚糖为诱导源针刺诱导为主,以研究诱导信号转导通路,IMD通路、Toll通路、JAS/STAT通路,探索果蝇免疫机制及与脊椎动物的进化同源性<sup>[8]</sup>。尚未解决的问题:1)关于诱导源选择现在多数学者普遍认为细菌诱导较好,超声波次

之,但细菌针刺诱导部位很难掌握,容易造成昆虫死亡,针刺后损伤体壁本身要修复,会使新的细胞生长,于是表达对抗菌活性有负作用的肽或蛋白,这将不利于我们观察抗菌活性的变化;2)目前对诱导源的特异性有不同的观点,多数认为昆虫对不同的诱导源产生的免疫应答具有特异性,并认为昆虫受外界因素诱导下才产生抗菌肽,因为平时实验时光照、温度变化、移动等都会成为轻微的诱导源。但少数学者认为抗菌肽是昆虫体内组成性表达的物质,诱导后表达量增加,同时会有新蛋白的产生,相关的机制还有待进一步明确。

### 1 诱导方式

1.1 生物因子 许多学者采用带菌(活菌、死菌)针刺,诱导昆虫幼虫,并对不同菌源诱导的效果进行了研究,如金黄色葡萄球菌、大肠埃希氏菌、绿脓杆菌、白色念珠菌等,均能产生抗菌肽,并且表达量比未诱导时增加<sup>[9,10]</sup>。未经诱导的家蝇幼虫,本身就具有许多组成性的抗微生物活性肽,发挥着抗病原体的作用<sup>[11]</sup>,但多种生物诱导源能使家蝇幼虫体内的抗菌肽、抗真菌肽等的表达量提高,或者在经诱导后,产生一些新的诱导性抗菌肽,对革兰氏阴性菌 *Escherichia coli* 和革兰氏阳性菌 *Staphylococcus aureus* 均有较强抗性<sup>[12]</sup>,不同的诱导源都能使家蝇产生抗微生物

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No.30960343)

作者单位 1.重庆市疾病预防控制中心消毒与媒介生物控制所 重庆 400042;2.贵阳医学院基础医学院,贵州 贵阳 550004

作者简介 涂涛田(1982~),男,河南人,硕士,医师,主要从事病媒生物预防与控制。

\*通讯作者 :E-mail: wjw@gmc.edu.cn

肽,但不同的诱导源诱导产生的生物活性物质却不尽相同,并且不同的活性物质对不同的病原体作用效果也不同。进一步的实验表明诱导分离出的蛋白抗菌活性具有专一性,不同细菌诱导表达样品对于相应的诱导菌均表现很高的抗菌活性,与 $G^+$ 细菌相比, $G^-$ 细菌具有更强的诱导效应。家蝇幼虫对不同的细菌刺激有特异性反应,免疫后的昆虫再受到病原微生物感染时,机体具有较强的抗病力<sup>[13]</sup>。

昆虫滞育蛹是研究该昆虫体液免疫的极好模型系统,优点之一就是在受到刺激时有关免疫的基因被选择性激活,而其它基因仍然保持休眠<sup>[14]</sup>。激活蛹免疫系统的最好方法是注射非致病菌。目前,用单一菌种针刺诱导较多,党向利等<sup>[15]</sup>用革兰氏阴性菌(大肠杆菌)和革兰氏阳性菌(金黄色葡萄球菌)的混合菌液,对家蝇蛹实施带菌针刺以诱导抗菌肽的大量表达,提取的家蝇蛹粗提液抗菌谱较广,对多种微生物具有不同程度的抗菌作用,这种诱导方法可以避免单一菌种刺激对抗菌肽表达诱导的不充分性,为后期研究打下了基础。有学者将白蛉背部注射细菌及寄生虫或由它们喂养诱导后分离出的抗菌肽属于昆虫防御素家族,值得注意的是,这种诱导肽还有抗寄生虫活性<sup>[16]</sup>。

脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)即内毒素,作为革兰阴性菌细胞壁中的组分,是革兰阴性菌引起脊椎动物产生获得性免疫应答的主要生物活性部分。实验中用LPS诱导昆虫,发现所得抗菌蛋白抗菌活性较好,也具有较明显的抗肿瘤作用。表明LPS也是革兰阴性菌作用于昆虫后引起免疫反应的生物学活性部分,同样也是昆虫抗菌蛋白产生的有效刺激诱导源<sup>[17]</sup>。有学者用大肠杆菌诱导的抗菌肽对大肠杆菌的抑菌活性和通透性均比对金黄色葡萄球菌的高,推测这可能由于大肠杆菌属于革兰氏阴性细菌,其细胞壁的结构含有大量的带负电荷的LPS,而金黄色葡萄球菌属于革兰氏阳性细菌,细胞壁的结构含有大量的肽聚糖,且细胞壁较大肠杆菌的厚,这也进一步解释诱导的特异性问题。

有学者在实验中用带菌针刺诱导分离出一种37 kD的蛋白对抗菌活性有负作用,推测它可能是促进细胞生长的物质,它出现的可能原因是:在对家蝇幼虫进行针刺、热激和超声处理时,不仅与抗菌活性相关的基因会加强表达,而且体内一系列相关防御体系也会开始表达,家蝇幼虫在处理过程中受到了伤害,在诱导下所作的首要反应是促进新的细胞生长,消除外界刺激所造成的损伤,于是表达出对抗菌活性有负作用的蛋白/多肽<sup>[13]</sup>。

1.2 物理、化学因子 目前主要以超声诱导研究居

多,在对家蝇三龄幼虫进行了超声诱导时,从中分离到了一种热稳定的碱性抗菌多肽<sup>[18]</sup>,在超声波诱导后的第48 h收集血淋巴提取抗菌物质最为合适,以100 W超声波处理5 min的诱导效果和幼虫存活组合最佳,对阴沟肠杆菌、绿脓杆菌等革兰氏阴性杆菌的抑菌活性较强,而对金黄色葡萄球菌效果不显著<sup>[19]</sup>。

有学者以 $^{60}\text{Co}$ 、活的大肠杆菌、热灭活的金葡萄球菌及生理盐水对家蝇幼虫进行诱导比较,认为 $^{60}\text{Co}$ 辐射作诱导源,虽然抗菌谱较窄,但具有简便、快速、剂量精确、排除其他因子刺激、一次可完成大量昆虫诱导的优点<sup>[12]</sup>。化学诱导目前研究最少,渠晖等<sup>[20]</sup>以30%  $\text{H}_2\text{O}_2$ 诱导家蝇幼虫90 min,最后分离纯化后得到一种对大多数革兰氏阳性菌和阴性菌都有明显抑制作用的抗菌蛋白。

此外,对昆虫幼虫的诱导方法还有紫外线诱导、热诱导等,本课题组比较了真菌诱导、超声诱导和热诱导家蝇幼虫血淋巴粗提液的抗真菌效果,结果发现,真菌诱导效果最好,热诱导和超声诱导差异不大,但热诱导比真菌诱导后家蝇幼虫成活率高,并且操作方便,提示热诱导是一种方便、有效的诱导方式<sup>[21]</sup>。

## 2 抗菌肽的诱导动力学

天蚕素(Cecropins) A、B、D是应对细菌感染时表达的包含35~37个氨基酸的肽, $\mu\text{DNA}$ 克隆显示天蚕素作为一种前蛋白原,需要经历四个阶段才能成为成熟肽,Cecropins基因A、B、D活动时间并非同步,A和B基因的转录在感染细菌后2 h出现,48 h后达到峰值,此后数天持续高表达,D基因则延后48~96 h出现反应,而114 h后达到表达高峰。与以上结果相对应,感染后10~24 h血淋巴中可以检测到成熟的抗菌肽A和B,而48 h后才能检测到抗菌肽D<sup>[22]</sup>。对家蝇三龄幼虫进行诱导,分别取诱导前0 h和诱导后2 h、4 h、8 h、12 h、16 h、24 h、36 h、48 h的家蝇mRNA,进行RT-PCR,分析结果显示:家蝇三龄幼虫体内的攻击素(Attacin)基因在诱导前后均有表达,诱导后表达增强,16 h达到相对高水平,维持约24 h后开始下降。说明攻击素(Attacin)基因在家蝇三龄幼虫中是组成性表达,对进一步了解其在家蝇免疫系统中的作用,丰富对昆虫天然免疫的认识具有积极意义<sup>[23]</sup>。在蛋白质水平上研究发现,家蝇幼虫经诱导后产生的抗菌蛋白抗菌谱广,不同诱导源可诱导家蝇幼虫产生相同蛋白及不同的新蛋白但产生的高峰时间不同,产生抗菌蛋白达最大活性时间为诱导后36~48 h<sup>[24]</sup>。

## 3 抗菌肽的诱导机理

用显微解剖的方法解剖并收集家蝇成蝇中肠,用超声破壁低温离心等技术提取、纯化抗菌肽,发现提

取的中肠抗菌肽抑菌活性优于蝇蛆血淋巴抗菌肽的抑菌活性,且细胞毒性低<sup>[25]</sup>。抗菌物质生物合成的调控有了进一步的研究,认为昆虫体内的肽聚糖虽然不能增强血淋巴内抗菌蛋白的合成,但在幼虫体内肽聚糖具有对抗菌蛋白进行调控的功能,而最重要的功能似乎是为昆虫体内抗菌蛋白的启动合成提供培养信号。在家蚕脂肪体培养过程中,加入大肠杆菌细胞壁中提取的肽聚糖可诱导分泌抗菌蛋白和抗菌肽,但与肽聚糖结构相近的糖原和肽类物质却不能有效的刺激诱导。这样看来,注射细菌入昆虫体内之后,细胞壁很可能部分交接,产生了肽聚糖分子,从而和脂肪体细胞上的受体起作用,诱导抗菌蛋白的形成。昆虫抗菌肽诱导免疫是触发性的,通过基因启动,DNA转录,再翻译成抗菌蛋白或抗菌肽等,以抵制病原体的侵入。最引人注意的是,以白僵菌自然感染果蝇,果蝇体内编码抗真菌肽(Drosomycin)的基因持续地强烈表达,而编码抗细菌肽的基因不表达<sup>[26]</sup>。果蝇编码抗菌肽的基因由2条不同的信号转换途径进行调节<sup>[27]</sup>。Toll途径,主要是在真菌和革兰氏阳性细菌感染时被激活及免疫缺乏途径(IMD途径),研究已确定了IMD途径的6个成分:Imd, dTAK1, Ird5, Kenny, Dredd-caspase和rel因子Relish。诱导后30min~3h已能产生足够的抗菌物mRNA或其前体产物及抗菌肽。

#### 4 结束语

在大约4亿年间,昆虫仍未屈服病原体对它们的免疫体系的抵抗进化,同时发现其对感染微生物的清除是极其迅速的,有学者研究发现只有当99.5%的细菌被清除后,昆虫体内诱导的抗菌活性物质才开始迅速增加,实验结果证明,幸存下来的细菌对昆虫有更强的免疫力,这些结果表明诱导的抗菌肽只是来抵御昆虫体内持续存在的病原菌,而不是清除感染,这些发现为研究诱导机制提供新的启发<sup>[28]</sup>。这是对抗菌肽诱导研究的一个发现之一,也是我们对该课题不断研究的动力所在。目前,昆虫的免疫学研究已经进入分子生物学领域,果蝇免疫基因组学的研究已为其它昆虫研究提供了非常有价值的线索。在果蝇中,通过诱导表达谱芯片和蛋白质组学检测差异表达基因,已经鉴定了大量的免疫相关基因和相关信号传导途径,这些研究已经成为昆虫免疫学研究的重要参考模式<sup>[26, 29, 30]</sup>。果蝇免疫系统与其它无脊椎动物类似,没有适应性免疫系统,体液免疫和细胞免疫是果蝇的主要防御系统,它也代表着昆虫先天免疫的基本模式。因此,以果蝇研究模式为重要参考,应用同源性较近的家蝇或其他昆虫基因组和功能基因组研究新成果,从比较基因组学大规模探索其免疫系统相关基因和防

御机制是十分重要的科学问题。但是,昆虫体内一般都含有多种不同的抗菌肽,且其编码基因存在不同程度的多拷贝现象,例如,果蝇基因组含有7类抗菌肽,而其编码基因至少有21个<sup>[31]</sup>。其他昆虫基因组究竟含有多少个编码抗菌肽的基因?它们的诱导免疫信号通路是否保守及和人的同源性有多少?这些基因表达的抗菌肽如何协同作用?等等,这些问题值得探索。

#### 参考文献:

- [1] Hoffmann JA, Kafatos FC, Janeway CA, et al. Phylogenetic perspectives in innate immunity[J]. Science, 1999, 284(2): 1313-1318.
- [2] Hancock R E W. Cationic peptide: effectors in innate immunity and novel antimicrobials[J]. Lancet Infectious Dis, 2001, 1: 156-164.
- [3] Koczulla AR, Bals R. Antimicrobial peptides: Current status and therapeutic potential[J]. Drugs, 2003, 63: 389-460.
- [4] Brahmachary M, Krishnan S P, Koh J L, et al. A database of antimicrobial sequences[J]. Nucleic Acids Res, 2004, 32(1): 586-589.
- [5] Prates M V, Sforza M L, Regis W C. The NMR derived solution structure of a new cationic antimicrobial peptide from the skin secretion of the anuran *Hyla punctata* [J]. Biol Chem, 2004, 279(13): 13 018-13 026.
- [6] Lan JL, Wu ZQ, Zhang LX. Change on protein and amino acids of cockroach, *Periplaneta americana* L. immunized with *E. coli* K88[J]. Acta Parasitologica Sin, 2007, 14(1): 59-63. (In Chinese) (蓝江林, 吴珍泉, 张李香. 免疫诱导后美洲大蠊体内蛋白质、氨基酸的变化研究[J]. 寄生虫与医学昆虫学报, 2007, 14(1): 59-63.)
- [7] Liu FS, Sun LL, Tang T, et al. Cloning, sequence analysis and induced expression of attacin-2 gene in housefly (*Musca domestica*) [J]. Acta Entomologica Sinica, 2011, 54(1): 27-33. (In Chinese) (柳峰松, 孙玲玲, 唐婷, 等. 家蝇抗菌肽 Attacin-2 基因的克隆、序列分析和诱导表达[J]. 昆虫学报, 2011, 54(1): 27-33.)
- [8] Narbonne-Reveau K, Charroux B, Royet J. Lack of an Antibacterial Response Defect in *Drosophila* Toll-9 Mutant[J]. PLoS ONE, 2011, 6(2): 1-11.
- [9] Zhou YW, Ji SY, Shen P, et al. Study on immune inducement and antimicrobial activity of *Musca domestica* antibacterial peptide[J]. Chin J Clin Lab Sci, 2008(26): 24-26. (In Chinese) (周义文, 姬尚义, 申萍, 等. 家蝇抗菌肽的免疫诱导及抗菌活性研究[J]. 临床检验, 2008(26): 24-26.)
- [10] Cheng JX, Fan HY, Zhao RJ. Mass concentration threshold of *Musca domestica* larvae antimicrobial peptides in K562 cell membrane[J]. Chin J Vector Biol and Control, 2012, 23(1): 42-47. (In Chinese) (程璟侠, 樊宏英, 赵瑞君. 家蝇幼虫抗菌肽对 K562 细胞膜的质量浓度阈值作用[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2012, 23(1): 42-47.)
- [11] Guo HP, Lin Y, Mo XY, et al. Study on the Immunological and Antibacterial Activity of Hemolymph from Housefly Larva[J]. J Trop Med, 2006(04): 385-387. (In Chinese) (郭海萍, 林媛, 莫秀英, 等. 家蝇免疫血淋巴的抑菌作用及其免疫活性的研究[J]. 热带医学杂志, 2006(04): 385-387.)
- [12] Qi JJ, Qu CZ. Dynamics studies on antibacterial substances from the haemolymph of *Musca domestica* induced by several factors[J]. Chin J Zoonoses, 2004(06): 554-555. (In Chinese) (齐静皎, 曲传智. 不同诱导源诱导家蝇抗菌物质的动力学研究[J]. 中国



人兽共患病杂志, 2004(06):554-555.)

- [13] An CJ, Shi M, Hao YJ, et al. Inducement and activity analysis of antibacterial-related proteins / peptides in housefly larvae[J]. Acta Entomologica Sinica, 2003(04):545-548. (In Chinese)  
(安春菊, 石明, 郝友进, 等. 家蝇幼虫抗菌相关蛋白/多肽的诱导及抗菌活性分析[J]. 昆虫学报, 2003(04):545-548.)
- [14] Hultmark D, Engstrom A, Bennich H, et al. Insect immunity: Isolation and structure of cecropin A and four minor antibacterial components from cecropia pupae[J]. Eur J Biochem, 1982, 127, 207-217.
- [15] Dang XL, Chai YQ, Weng HB, et al. Isolation and purification of four antibiotics from immunized housefly, *Musca domestica* (Diptera: Muscidae)[J]. J Environ Entomol, 2011, 33(2):166-172. (In Chinese)  
(党向利, 柴一秋, 翁宏飏, 等. 细菌诱导家蝇蛹抗菌物质的分离纯化[J]. 环境昆虫学报, 2011, 33(2):166-172.)
- [16] Boulanger N, Lowenberger C, Volf P, et al. Characterization of a Defensin from the Sand Fly *Phlebotomus duboscqi* Induced by Challenge with Bacteria or the Protozoan Parasite *Leishmania major*[J]. Infection Immunity, 2004, 72, 7140-7146.
- [17] Zhao PS, Jing N, Zhang AZ. Cloning and bioinformatic analysis of antibacterial peptide gene Cec Md from *Musca domestica* larvae challenged by lipopolysaccharide (LPS) and construction of its recombinant expression vector[J]. Chin J Vet Sci Jan. 2010, 30(1):74-81.
- [18] Sheng CZ, An CJ, Geng H, et al. Separation and purification of a heat-stable antibacterial peptide of the larvae of housefly[J]. Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Nankaiensis, 2002(04):6-10 (In Chinese)  
(盛长忠, 安春菊, 耿华, 等. 一种家蝇幼虫热稳定抗菌肽的分离纯化[J]. 南开大学学报(自然科学版), 2002(04):6-10.)
- [19] Xu BH, Zeng LP, Sun F. A dynamic observation on antibacterial activity of housefly induced by ultrasonic treatment [J]. J Pathogen Biol, 2006(05):372-376 (In Chinese)  
(许兵红, 曾莉萍, 孙斐. 家蝇抗菌物质超声波诱导效果的动态观察[J]. 中国病原生物学杂志, 2006(05):372-376.)
- [20] Qu H, Hao YJ, Jing YJ, et al. Purification of a New Antibacterial Protein from Housefly (*Musca domestica*) Larvae[J]. China Biotechnol, 2007 (09):74-80. (In Chinese)  
(渠晖, 郝友进, 荆迎军, 等. 家蝇幼虫体内一种抗菌蛋白的分离纯化[J]. 中国生物工程杂志, 2007(09):74-80.)
- [21] Gao S, Wu JW, Fu P, et al. Effect of different inducible agents on antifungal peptides of housefly larvae and their antifungal activity[J]. Acta Entomologica Sinica, 2007(10):1009-1015 (In Chinese)  
(高松, 吴建伟, 付萍, 等. 家蝇幼虫血淋巴中抗真菌肽的诱导方法比较及抗真菌活性[J]. 昆虫学报, 2007(10):1009-1015.)
- [22] Gudmundsson G H, Lidholm D A, et al. The Cecropin Locus cloning and expression of a gene cluster encoding three antibacterial peptidases in *hyalophora cecropia*[J]. J Biol Chem, 1991, 266, 11 510-11 517.
- [23] Wang Y, Jin XB, Zhu JY. Expression pattern of Attacin genes in larvae of *Musca domestica*[J]. China Tropical Medicine, 2007(07):862-864. (In Chinese)  
(王艳, 金小宝, 朱家勇. 家蝇 Attacin 基因在家蝇三龄幼虫中的时间表达模式研究[J]. 中国热带医学, 2007(07):862-864.)
- [24] Liu H, Wan QH, He LF, et al. Study on inducement and antibacterial characterization of antibacterial proteins in *Musca domestica* larvae [J]. Chin J Public Health, 2006(05):568-569 (In Chinese)  
(刘晖, 万启惠, 贺莉芳, 等. 家蝇幼虫抗菌蛋白的诱导及抗菌特性[J]. 中国公共卫生, 2006(05):568-569.)
- [25] Liu R, Meng HW, Yang F, et al. Study on the biological activity of antibacterial peptides from digestive glands of houseflies[J]. J Pathogen Biol, 2011, 6(3):213-214 (In Chinese)  
(刘瑞, 孟华伟, 杨帆, 等. 家蝇消化腺抗菌肽生物活性的研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2011, 6(3):213-214.)
- [26] Irving P, Troxler L, Heuer TS, et al. A genome-wide analysis of immune responses in *Drosophila*[J]. Proc Natl Acad Sci USA 2001, 98 (26):15 119-15 124.
- [27] Immler J L, Hoffmann J A. Signaling mechanisms in the antimicrobial host defense of *Drosophila*[J]. Curr Opin Microbiol, 2000, 3:16-22.
- [28] Haine E R, Moret Y, Siva-Jothy M T, et al. Antimicrobial Defense and Persistent Infection in Insects[J]. Science, 2008, 322, 1 257-1 259.
- [29] Levy F, Bulet P, Ehret-Sabatier L. Proteomic analysis of the systemic immune response of *Drosophila*[J]. Mol Cell Proteomics, 2004, 3(2): 156-166.
- [30] Levitin A, Whiteway M. *Drosophila* innate immunity and response to fungal infections[J]. Cell Microbiol, 2008, 10(5):1021-1026.
- [31] Hetru C, Troxler L, Hoffmann JA. *Drosophila melanogaster* antimicrobial defense[J]. J Infect Dis, 2003, 187(Suppl2):S327-334.

收稿日期: 2012-08-24 编辑: 崔宜庆