

医学贝类及相关软体动物肽聚糖模式识别蛋白的研究进展

张宗禄^{1,2}, 郭云海², 罗泰昌¹, 张仪^{2*}

【摘要】 肽聚糖模式识别蛋白 (Peptidoglycan recognition proteins, PGRPs) 是一类高度保守的模式识别受体, 参与宿主早期对病原微生物的识别作用, 可识别肽聚糖和含有肽聚糖的细菌, 进而激发和调节下游系列宿主免疫反应。PGRPs 广泛存在于昆虫、软体动物、棘皮动物和脊椎动物中。本文对医学贝类和相关软体动物 PGRPs 的基因、类型、结构、表达分布、功能和进化进行综述。

【关键词】 医学贝类; 先天免疫; 肽聚糖模式识别蛋白

中图分类号: Q959.1 文献标识码: A

Research Progress on Peptidoglycan Recognition Proteins of Medical Shells and Molluscs

ZHANG Zong-lu^{1,2}, GUO Yun-hai², LUO Tai-chang¹, Zhang Yi^{2*}

(1 School of Life Sciences, Guizhou Normal University, Guiyang 550001, China; 2 National Institute of Parasitic Diseases, Chinese Center for Disease Control and Prevention; Key Laboratory of Parasite and Vector Biology, MOH; WHO Collaborating Centre for Malaria, Schistosomiasis and Filariasis, Shanghai 200025, China)

【Abstract】 Peptidoglycan recognition proteins (PGRPs) are highly conserved pattern recognition receptors in evolution, and they can recognize peptidoglycan (PGN) and bacteria that contain PGN in their cell wall component in early immune process of host, then provide signal transduction and activate a series of immune proteins. PGRPs are extensively present in insects, molluscs, echinoderms and vertebrates. Research progress and frontiers on PGRPs gene, type, structure, express localization, function, and evolution in medical molluscs and other snails were briefly reviewed in this article.

【Key words】 Medical molluscs; Innate immunity; Peptidoglycan recognition proteins

Supported by the National Major Special Science and Technology Project of China (No. 2008ZX10004-011)

* Corresponding author, E-mail: zhang1972003@yahoo.com.cn

先天免疫系统是无脊椎动物和脊椎动物古老的宿主防御形式, 尤其针对无脊椎动物, 由于缺乏获得性免疫, 机体完全依赖先天免疫系统来识别和抵御外来物质的入侵, 从而维持正常生命活动^[1]。随着无脊椎动物免疫学的广泛深入研究, 无脊椎动物免疫相关因子不断被发现并阐明其分子机制。当前, 研究媒介生物抵御病原微生物入侵与寄生免疫相关机制已发展成为一个新的热点方向。医学贝类为重要媒介生物, 在多种备受关注的寄生虫病传播过程中起到关键性作用,

如传播血吸虫病的钉螺、光滑双脐螺和水泡螺, 传播华支睾吸虫病的纹沼螺、赤豆螺和长角涵螺, 以及传播广州管圆线虫病的福寿螺、尖膀胱螺和褐云玛瑙螺等。本文关注宿主对病原体的识别机制, 综述了重要模式识别受体——肽聚糖模式识别蛋白 (peptidoglycan recognition proteins, PGRPs) 在整个软体动物类群中的研究进展, 以期对医学贝类研究提供理论参考。

1 肽聚糖 (Peptidoglycan, PGN)

PGN 是一种重要的病原相关分子模式 (pathogen associated molecular patterns, PAMPs), 是革兰氏阳性菌细胞壁的主要成分, 而真核生物细胞不含 PGN, 因此 PGN 成了真核生物免疫系统识别外源微生物的理想靶分子^[2]。PGN 基本结构是由肽和碳链聚糖两部分

基金项目: 国家科技重大专项 (No. 2008ZX10004-011)

作者单位: 1 贵州师范大学生命科学学院, 贵阳 550001;

2 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所, 卫生部寄生虫病原与媒介生物学重点实验室, 世界卫生组织疟疾、血吸虫病和丝虫病合作中心, 上海 200025

* 通讯作者, E-mail: zhang1972003@yahoo.com.cn

组成, 其中碳链聚糖包括 N-乙酰葡萄糖胺 (GlcNA) 和 N-乙酰胞壁酸 (MurNAc) 两种单糖, 通过 β -1,4 糖苷键相互间连接成长链^[3]; 而肽包括四肽链和肽间桥两部分, 一般根据四肽链的第 3 个残基的不同可以把 PGN 分为两大类, 一类为 L-赖氨酸型 (Lys 型), 另一类为二氨基庚二酸型 (Dap 型)。Lys 型 PGN 肽链第 3 位为 L-赖氨酸, 对称的肽链由第 3 条肽 (变化的) 链连接, 主要存在于革兰氏阳性菌中, Dap 型 PGN 是由肽链直接连接, 是革兰氏阴性菌的主要组成成分^[3,4]。当含有 PGN 成分的外源物质入侵机体时, 能被宿主的 PGRPs 识别, 进而激发和调节下游系列宿主免疫反应。

2 PGRPs 基因

PGRPs 是一种重要的模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs), 其主要作用在于识别细菌细胞壁成分 PGN, 进而识别并抵抗病原体入侵。PGRPs 研究始于 1996 年, Youshida 等^[5]在家蚕血淋巴中发现并纯化出一种相对分子质量 (M_r) 约 19 000 的蛋白, 首次命名为 PGRP。随后, PGRPs 在多种无脊椎动物和脊椎动物中相继被发现, 例如昆虫^[6,7]、棘皮动物^[7] 和脊椎动物^[8], 但线虫类和植物中至今未见报道^[7]。目前, 软体动物中已经报道的 PGRPs 有 19 种 (表 1)。根据 PGRPs 氨基酸序列结构特点, 分为两种亚型: 短型 PGRP (PGRP-S) 和长型 PGRP (PGRP-L)。PGRP-S 约 200 个氨基酸, 通常含有一个信号肽序列和一个 PGRP 结构域, 约 M_r 20 000, 是一类小分子胞外蛋白^[6], 软体动物短型 PGRPs 有 12 个, 包括 *Ai*PGRP、*Es*PGRP2、*Es*PGRP3、*Cf*PGRP-S1、*Bg*PGRP-SA、*Cg*PGRP-S1S、*Cg*PGRP-S1L、*Cg*PGRP-S2、*Cg*PGRP-S3、*Cg*PGRP-L、*Cg*PGRP-L2 和 *Pa*PGRP 等, 其中 *Cg*PGRP-L 虽属于短型 PGRPs 分子, 但相对分子质量却达到 M_r 54 000; 长型 PGRPs 7 个, 包括 *Es*PGRP1、*Es*PGRP4、*Bg*PGRP-LA、*Bg*PGRP-LA1、*Bg*PGRP-LA2、EF079962 和 EF079963 等。PGRP-L 比 PGRP-S 复杂, 蛋白 M_r 30 000~90 000, 除含有一个 C-端 PGRP 结构域外, 还含有一个长度可变、不保守的氨基末端序列^[8], 与其他 PGRPs 和非 PGRPs 序列都没有同源性, 目前未发现其功能作用^[7]。PGRP-LA 常具多种剪接形式, 如光滑双脐螺 *Bg*PGRP-LA 有 3 种亚型 (-LA、LA1 和 LA2), 两种不同的剪接类型^[9]。乌贼长型 *Es*PGRP1 是一种胞内蛋白, 而长型 *Es*PGRP4 却是一个完整的跨膜蛋白分子^[10]。

3 PGRPs 结构和表达

PGRPs 基因通常 C-端含有一个高度保守的能识别

和结合 PGN 的 PGRP 结构域, 约 165 个氨基酸, 该结构域有 30% 序列与噬菌体 T7 溶菌酶高度同源^[11,12]。PGRP 结构域在 N-端也有报道, 如光滑双脐螺 PGRP 首次报道其结构域分布在 N-端^[11]。PGRPs 家族通常含有一个 PGRP 结构域, 少数 PGRPs 含有两个 PGRP 结构域串联组成, 如 PGLYRP3 和 PGLYRP4^[13], 而在软体动物 PGRPs 分子中只有一个 PGRP 结构域。通过多重序列比对, 预测贝类 PGRPs 家族三维结构与已知 PGRPs (如 PGRP-LB^[14]、PGLYRP3^[15,16]、PGRP-SA^[17,18]、PGLYRP1^[19]、PGRP-LCa^[20]、PGRP-LE^[21]和 PGRP-LCx^[22]) 晶体结构支架一致, 即外周由 3 个 α -螺旋 (α 1、 α 2 和 α 3) 组成, 中心由 5 个 β -折叠形成的功能活性域, 其中 4 个平行 β -折叠 (β 3、 β 4、 β 6 和 β 7), 和 1 个反平行 β -折叠 (β 5), 另外在 N 端还有两个 β 折叠 (β 1, β 2), 这些结构通过二硫键联接, 在空间上形成对称的花篮结构^[6]。多重序列比对分析还发现, 光滑双脐螺 PGRPs 缺少 β 2-折叠, 二级结构预测其他 6 个 β -折叠和 3 个 α -螺旋都高度保守。而预测 *Bg*PGRP-LA1 可能由于剪接作用而造成了其他同源片段 β 4, β 5 和 β 6 缺失^[9]。

所有 PGRPs 分子 (包括脊椎动物和无脊椎动物) 的 PGRP 结构域中间都有两个高度保守的密切相关的半胱氨酸 (Cys), 可形成稳定的二硫键, 是 PGRP 具有功能活性所必须的重要结构, 同时使 PGRPs 蛋白结构更加稳定^[8]。果蝇 PGRP-SA 的一个 Cys (Cys80) 突变成酪氨酸 (Tyr80), 从而不能激活 Toll 途径, 且不能产生抵抗革兰氏阳性菌的防御反应^[1]。人类 PGLYRP2 的 Cys (Cys419) 突变成丙氨酸 (Ala419) 后不再具有酰胺酶活性^[23]。此外, 有些 PGRPs 可形成多个二硫键, 例如, 经预测海湾扇贝 *Ai*PGRP 4 个 Cys (Cys-31, 70, 76, 156) 可形成两个稳定的二硫键^[24]。这些 Cys 位在尖膀胱螺 *Pa*PGRP 也高度保守, 预测同样能形成两对稳定的二硫键。

软体动物 PGRPs 在外套膜、血淋巴细胞、性腺、肾脏、闭壳肌、肝胰腺和鳃等组织中都有表达。不同物种中, PGRPs 表达组织和表达量存在差异, 如海湾扇贝 *Ai*PGRP 表达的主要组织有血淋巴细胞、生殖腺、肾脏、闭壳肌、鳃和外套膜, 其中表达量较高的是血淋巴细胞, 其次是生殖腺和肾脏, 在闭壳肌、鳃和外套膜表达量则相对较少^[24]。栉孔扇贝 *Cf*PGRP-S1 在血淋巴细胞、鳃、闭壳肌、生殖腺和肝胰腺中的表达量无明显差异^[25]。实时定量 PCR 分析表明, 长牡蛎血淋巴细胞及其他多种组织中均能检测到 *Cg*PGRP-L 和 *Cg*PGRP-S2 表达分布^[26,27], 意味着 *Cg*PGRP-L 和 *Cg*PGRP-S2 在机体中表达分布范围广泛, 这一点与扇贝

表 1 软体动物 19 种肽聚糖模式识别蛋白(PGRPs)

生物体	蛋白名称	序列号	基因长度/bp	蛋白长度/aa	功能
海湾扇贝 <i>Argopecten irradians</i> (Ai) ^[24]	AiPGRP	AY437875	1 018	205	别和结合(G+) 预测酰胺酶活性
夏威夷短尾乌贼 <i>Euprymna scolopes</i> (Es) ^[10]	EsPGRP1	AY956811	1 362	207	预测酰胺酶活性 Toll/NF-κB 信号转导因子
	EsPGRP2	AY956812	949	201	预测酰胺酶活性 Toll/NF-κB 信号转导因子
	EsPGRP3	AY956813	2 154	243	预测酰胺酶活性 Toll/NF-κB 信号转导因子
	EsPGRP4	AY956814	1 527	270	Toll/NF-κB 信号转导因子
栉孔扇贝 <i>Chlamys farreri</i> (Cf) ^[25]	CfPGRP-S1	AY987008	1 073	252	酰胺酶活性 抑菌和杀菌活性(G+和G-)
光滑双脐螺 <i>Biomphalaria glabrata</i> (Bg) ^[9]	BgPGRP-SA	EF452346	808	183	预测酰胺酶活性 预测识别 DAP-PGN
	BgPGRP-LA	EF452347	1 807	512	预测酰胺酶活性 预测识别 DAP-PGN
	BgPGRP-LA1	EF452348	1 669	466	预测酰胺酶活性 预测识别 DAP-PGN
	BgPGRP-LA2	EF452349	1 555	428	-
	未发表	EF079962	1 646	466	-
	未发表	EF079963	1 596	466	-
长牡蛎 <i>Crassostrea gigas</i> (Cg) ^[26, 27]	CgPGRP-S1S	AB425335	1 039	308	预测 β-防御素活性、酰胺酶活性 预测识别 DAP-PGN
	CgPGRP-S1L	AB425336	1 150	348	预测 β-防御素活性、酰胺酶活性 预测识别 DAP-PGN
	CgPGRP-S2	AB425337	930	200	预测酰胺酶活性 预测识别 DAP-PGN
	CgPGRP-S3	AB425338	834	236	预测酰胺酶活性 预测识别 DAP-PGN
	CgPGRP-L	AB473552	1 862	489	预测酰胺酶活性、溶菌酶活性 预测识别 DAP-PGN
	CgPGRP-L2	AB473553	1 637	489	预测酰胺酶活性、溶菌酶活性 预测识别 DAP-PGN
尖膀胱螺 <i>Physa acuta</i> (Pa)	PaPGRP	JF831447	708	183	预测酰胺酶活性 抑菌和杀菌活性(G+)

注：“-”作用功能不清楚。 **Note:** “-” the function unclear.

PGRPs较相似^[24, 25]；相应地，CgPGRP-S1、CgPGRP-S1L和CgPGRP-S3表达量却有很大差异，CgPGRP-S1只在外套膜和鳃被检测到，CgPGRP-S1L和CgPGRP-S3分别只在外套膜和消化盲囊组织中表达^[26]。同一个物种中各个PGRPs在不同器官中选择性表达，这可能与各个PGRPs在机体中发挥不同功能作用相关。

4 PGRPs 功能

PGRPs在无脊椎动物和脊椎动物的先天免疫反应中起着非常重要的作用，参与了对病原体感染的各种反应，比如病原体识别作用^[5]、降解PGN的酰胺酶活性^[28, 29]、吞噬作用^[30]、信号和效应分子（激活丝氨酸蛋白酶原级联反应，proPO^[5]和Toll/IMD通路^[1]等重要途径。然而，对软体动物PGRPs功能的研究和了解却非常有限。

软体动物PGRPs能识别并结合PGN和含PGN的

细菌，但不同软体动物中不同PGRPs对PGN的识别作用有差异（表1）。海湾扇贝AiPGRP和尖膀胱螺PaPGRP只识别和结合Lys-PGN，在免疫反应中抑制和抵御革兰氏阳性菌入侵^[24]。光滑双脐螺BgPGRP-LA、-LA1和-SA，长牡蛎CgPGRP-S1S、-S1L、-S2、-S3、-L和-L2进行多重序列比对分析发现，序列中都含有保守的Dap-PGRP识别位点精氨酸（Arg）(DmPGRP-SC1a, Arg100)^[26]，预测这些PGRPs可识别和结合Dap-PNG。有些PGRPs除了能识别PGN外，还能识别其他PAMPs分子，例如栉孔扇贝在PGN和LPS诱导刺激作用下血细胞CfPGRP-S1 mRNA表达量均明显上调，表明该蛋白既能识别和结合革兰氏阳性菌，也能识别和结合革兰氏阴性菌，同时CfPGRP-S1重组蛋白在有Zn²⁺存在时对大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌生长表现出强烈的抑制和抗菌活性^[31]。

PGRPs酰胺酶活性可以避免机体免疫系统被入侵

病原过度激活^[31], 其作用机制是水解细菌 PGN 中 N-乙酰胞壁酸与 L-丙氨酸之间的酰胺键, 将活性肽聚糖分子转变为没有活性的肽聚糖片段, 起到清除肽聚糖分子和杀死细菌的作用^[14,31,323]。栉孔扇贝 C/PGRP-S1 和 Zn²⁺共同存在时能水解 PGN 而具有酰胺酶活性^[31]。经过多重序列比对分析, 软体动物大多数 PGRPs 分子氨基酸序列中酰胺酶活性关键位点 His42、His152 和 C160 (DmPGRP-LB) 高度保守 (表 1), 预测这些分子可能具有酰胺酶活性, 在免疫过程中发挥重要作用。

另外, 软体动物 PGRPs 家族在进化过程中也形成了一些特殊功能作用。例如, 乌贼 PGRPs 分子中, *EsPGRP4* 酰胺酶活性位的 C160 被丝氨酸 (Ser) 取代而不具有酰胺酶活性, 但 *EsPGRP* (1、2、3 和 4) 能诱导触发 Toll/NF- κ B 的磷酸化催化级联反应, 具有信号转导功能^[10]。长牡蛎 *CgPGRP-S1S* 和 *S1L* 除了含有 C-端 PGRP/Ami 结构域外, N-端还含有相似 β -防御素结构域, 与哺乳动物 β -防御素进行多重序列比对发现所有 Cys (AAN64161; C32, 39, 44, 54, 61, 62) 活性位点均高度保守, 推测这两种蛋白具有识别和杀菌的能力, 同时表明部分长牡蛎 PGRPs 跟脊椎动物一样演变发展形成抗菌肽功能^[26]。此外, 长牡蛎 *CgPGRP-L* 除具有 PGRP/Ami 结构域外, 兼有一个溶菌酶结构域 (343~473 aa), 其中, 溶菌酶 3 个关键催化位点 Glu71、Asp84 和 Asp101^[27,33], 以及美洲鸵鸟 (*Rhea americana*) G 型溶菌酶的 3 个 α -螺旋结构^[34]均存在于 *CgPGRP-L* 中并且高度保守。同源性比对结果表明 *CgPGRP-L* 与扇贝、鸟类和鳍鱼类 G 溶菌酶有很高同源性, 其中海湾扇贝 (*Argopecten irradians*, AAX09979) 52%, 食火鸡 (*Casuaris casuaris*, Q7LZR3) 43% 和斑马鱼 (*Danio rerio*, AAH76099) 44%^[27]。基于结构和功能相似性和保守性, 推测 *CgPGRP-L* 具有 G 型溶菌酶相关功能, 是一个同时具有 PGRP 和溶菌酶功能的双功能蛋白^[27]。该蛋白也是目前整个 PGRPs 家族中惟一发现既具有 PGRP/Ami 结构域又具有溶菌酶结构域分子。

5 软体动物 PGRPs 进化

利用生物软件 CLUSTALW 和 MEGA5.01 构建 N-J (Neighbor-joining) 进化树, 分析来自软体动物光滑双脐螺、尖膀胱螺、长牡蛎、夏威夷短尾乌贼、海湾扇贝和栉孔扇贝等 6 个物种 19 个 PGRPs 的进化关系。结果显示, 同属于腹足纲物种光滑双脐螺与尖膀胱螺聚类于一分支, 同属于双壳纲物种长牡蛎、海湾扇贝和栉孔扇贝 3 个物种聚于一分支, 而头足纲 4 个 PGRPs 则独立形成另一分支。结果同时表明, 在上述

3 个纲中, 腹足纲与头足纲 PGRPs 首先聚类在一起, 然后与双壳纲物种聚类, 推测前两种类群 PGRPs 进化关系更近。

研究表明, PGRPs 在哺乳动物中的进化具有特殊形式, 哺乳动物不同物种 PGRPs 短型与长型各自独立进化^[7,35], 如鼠类长型 PGRP (AAP22283) 与人长型 PGRP (NP-443122) 同源性高达 96%, 而与本类群的其他短型 PGRP 同源性相对较低。软体动物 PGRPs 进化树结果显示与上述进化形式相反, 其不依据 PGRP 长型或短型聚类, 而首先依据不同类群物种进行聚类, 如头足纲长型 *EsPGRP1* 与短型 *EsPGRP2*、*EsPGRP3* 和 *EsPGRP4* 最先聚为一个分支。

6 软体动物 PGRPs 研究展望

PGRPs 在先天免疫中发挥重要作用, 目前对昆虫和哺乳动物 PGRPs 结构和功能研究取得了不少重要研究成果, 但相对于整个生物类群还只是“冰山一角”。在目前已经发现的 PGRPs 中, 长型 PGRPs 结构域外的序列同源性低, PGRPs 是否具有直接杀菌作用, 哺乳动物 PGLYRPs 抗菌活性机制等仍需进一步研究。尽管不少新的 PGRPs 基因陆续被发现, 但主要还是分布在节肢动物和脊椎动物中。动物种类仅次于节肢动物的软体动物报道甚少, 目前发现的 19 个 PGRPs 仅分布于 6 种软体动物中, 其中包括光滑双脐螺及尖膀胱螺两种重要医学贝类。研究结果显示, 利用曼氏血吸虫 (*Schistosoma mansoni*) 和接辜棘口吸虫 (*Echinostoma paraulum*) 感染光滑双脐螺后, 在 2d 内 *BgPGRP-SA1* 没有变化, 甚至表达量稍有下调, 但在第 12 和 17 天能观察到 *BgPGRP-SA* 表达量上调, 并维持一个正常水平^[9], 说明在寄生虫入侵宿主早期过程中, 机体内 PGRPs 对寄生虫起到一定的防御和抵制作用, 同时推测 PGRPs 家族不单针对细菌真菌等病原微生物, 也可能参与到宿主与寄生虫相互作用过程中。以上发现为医学贝类模式识别受体研究提供了重要线索和启示。此外, 在软体动物中, 预测绝大多数 PGRPs 具有酰胺酶活性并具有特殊结构域, 但这些功能结构域是否具有生物学活性, 以上问题均有待进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] Michel T, Reichhart JM, Hoffmann JA, et al. *Drosophila* toll is activated by Gram-positive bacteria through a circulating peptidoglycan recognition protein[J]. Nature, 2001, 414(6865): 756-759.
- [2] Lv CW, Chen ZL. Peptidoglycan recognition proteins[J]. Immunol J, 2002, 18(3): 88-90. (in Chinese)
(吕成伟, 陈政良. 肽聚糖识别蛋白[J]. 免疫学杂志, 2002, 18(3): 88-90.)
- [3] Jiang L, Zhang ZH, Wang Y. The role of peptidoglycan in in-

- nate immunity[J]. Feed Industry, 2006, 13: 54-56. (in Chinese) (江蕾, 张朝晖, 王圆. 肽聚糖在天然免疫中的作用研究[J]. 饲料工业, 2006, 13: 54-56.)
- [4] Schleifer KH, Kandler O. Peptidoglycan types of bacterial cell walls and their taxonomic implications[J]. Bacteriol Rev, 1972, 36(4): 407-477.
- [5] Yoshida H, Kinoshita K, Ashida M. Purification of a peptidoglycan recognition protein from hemolymph of the silkworm, *Bombyx mori*[J]. J Biol Chem, 1996, 271(23): 13854-13860.
- [6] Wei S, Song XL, Li Y, et al. Research progress on peptidoglycan recognition proteins [J]. Pro Veter Med, 2007, 28(1): 61-64. (in Chinese) (韦嵩, 宋晓玲, 李赞, 等. 肽聚糖识别蛋白研究进展[J]. 动物医学进展, 2007, 28(1): 61-64.)
- [7] Dziarski R, Gupta D. The peptidoglycan recognition proteins (PGRPs) [J]. Genome Biol, 2006, 7(8): 232.
- [8] Guan R, Mariuzza RA. Peptidoglycan recognition proteins of the innate immune system[J]. Trends Microbiol, 2007, 15(3): 127-134.
- [9] Zhang SM, Zeng Y, Loker ES. Characterization of immune genes from the schistosome host snail *Biomphalaria glabrata* that encode peptidoglycan recognition proteins and Gram-negative bacteria binding protein[J]. Immunogenetics, 2007, 59(11): 883-898.
- [10] Goodson MS, Kojadinovic M, Troll JV, et al. Identifying components of the NF-kappaB pathway in the beneficial *Euprymna scolopes-Vibrio fischeri* light organ symbiosis [J]. Appl Environ Microbiol, 2005, 71(11): 6934-6946.
- [11] Cheng X, Zhang X, Pflugrath JW, et al. The structure of bacteriophage T7 lysozyme, a zinc amidase and an inhibitor of T7 RNA polymerase [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91(9): 4034-4038.
- [12] Dziarski R. Peptidoglycan recognition proteins (PGRPs)[J]. Mol Immunol, 2004, 40(12): 877-886.
- [13] Guan R, Malchiodi EL, Wang Q, et al. Crystal structure of the C-terminal peptidoglycan-binding domain of human peptidoglycan recognition protein I alpha [J]. J Biol Chem, 2004, 279(30): 31873-31882.
- [14] Kim MS, Byun M, Oh BH. Crystal structure of peptidoglycan recognition protein LB from *Drosophila melanogaster* [J]. Nat Immunol, 2003, 4(8): 787-793.
- [15] Guan R, Roychowdhury A, Ember B, et al. Structural basis for peptidoglycan binding by peptidoglycan recognition proteins [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(49): 17168-17173.
- [16] Guan R, Brown PH, Swaminathan CP, et al. Crystal structure of human peptidoglycan recognition protein I alpha bound to a muramyl pentapeptide from Gram-positive bacteria [J]. Protein Sci, 2006, 15(5): 1199-1206.
- [17] Chang CI, Pili-Floury S, Herve M, et al. A *Drosophila* pattern recognition receptor contains a peptidoglycan docking groove and unusual L, D-carboxypeptidase activity[J]. PLoS Biol, 2004, 2(9): e277.
- [18] Reiser JB, Teyton L, Wilson IA. Crystal structure of the *Drosophila* peptidoglycan recognition protein (PGRP)-SA at 1.56 Å resolution [J]. J Mol Biol, 2004, 340(4): 909-917.
- [19] Guan R, Wang Q, Sundberg EJ, et al. Crystal structure of human peptidoglycan recognition protein S (PGRP-S) at 1.70 Å resolution[J]. J Mol Biol, 2005, 347(4): 683-691.
- [20] Chang CI, Ihara K, Chelliah Y, et al. Structure of the ectodomain of *Drosophila* peptidoglycan-recognition protein LCa suggests a molecular mechanism for pattern recognition [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(29): 10279-10284.
- [21] Lim JH, Kim MS, Kim HE, et al. Structural basis for preferential recognition of diaminopimelic acid-type peptidoglycan by a subset of peptidoglycan recognition proteins [J]. J Biol Chem, 2006, 281(12): 8286-8295.
- [22] Chang CI, Chelliah Y, Borek D, et al. Structure of tracheal cyto-toxin in complex with a heterodimeric pattern-recognition receptor [J]. Science, 2006, 311(5768): 1761-1764.
- [23] Wang ZM, Li X, Cocklin RR, et al. Human peptidoglycan recognition protein-L is an N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase [J]. J Biol Chem, 2003, 278(49): 49044-49052.
- [24] Ni D, Song L, Wu L, et al. Molecular cloning and mRNA expression of peptidoglycan recognition protein (PGRP) gene in bay scallop (*Argopecten irradians*, Lamarck 1819)[J]. Dev Comp Immunol, 2007, 31(6): 548-558.
- [25] Su J, Ni D, Song L, et al. Molecular cloning and characterization of a short type peptidoglycan recognition protein (*CjPGRP-S1*) cDNA from Zhikong scallop *Chlamys farreri* [J]. Fish Shellfish Immunol, 2007, 23(3): 646-656.
- [26] Itoh N, Takahashi KG. Distribution of multiple peptidoglycan recognition proteins in the tissues of Pacific oyster, *Crassostrea gigas* [J]. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol, 2008, 150(4): 409-417.
- [27] Itoh N, Takahashi KG. A novel peptidoglycan recognition protein containing a goose-type lysozyme domain from the Pacific oyster, *Crassostrea gigas*[J]. Mol Immunol, 2009, 46(8/9): 1768-1774.
- [28] Mellroth P, Steiner H. PGRP-SB1: an N-acetylmuramoyl L-alanine amidase with antibacterial activity [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 350(4): 994-999.
- [29] Li X, Wang S, Qi J, et al. Zebrafish peptidoglycan recognition proteins are bactericidal amidases essential for defense against bacterial infections[J]. Immunity, 2007, 27(3): 518-529.
- [30] Ramet M, Manfrulli P, Pearson A, et al. Functional genomic analysis of phagocytosis and identification of a *Drosophila* receptor for *E. coli*[J]. Nature, 2002, 416(6881): 644-648.
- [31] Yang J, Wang W, Wei X, et al. Peptidoglycan recognition protein of *Chlamys farreri* (*CjPGRP-S1*) mediates immune defenses against bacterial infection[J]. Dev Comp Immunol, 2010, 34(12): 1300-1307.
- [32] Mellroth P, Karlsson J, Steiner H. A scavenger function for a *Drosophila* peptidoglycan recognition protein [J]. J Biol Chem, 2003, 278(9): 7059-7064.
- [33] Hikima J, Minagawa S, Hirono I, et al. Molecular cloning, expression and evolution of the Japanese flounder goose-type lysozyme gene, and the lytic activity of its recombinant protein[J]. Biochim Biophys Acta, 2001, 1520(1): 35-44.
- [34] Pooart J, Torikata T, Araki T. Enzymatic properties of rhea lysozyme[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2005, 69(1): 103-112.
- [35] Montaña AM, Tsujino F, Takahata N, et al. Evolutionary origin of peptidoglycan recognition proteins in vertebrate innate immune system[J]. BMC Evolutionary Biology, 2011, 11: 79.

(收稿日期: 2011-11-14 编辑: 衣凤芸, 盛慧锋)