

## CATHELICIDINS IN HUMANS AND ANIMALS

Jakub Deptuła<sup>1</sup>, Beata Tokarz-Deptuła<sup>2\*</sup>, Magdalena Malinowska-Borysiak<sup>2</sup>,  
Michał Stosik<sup>3</sup>, Wiesław Deptuła<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Genetics and Pathomorphology, International Hereditary Cancer Center,  
Pomeranian Medical University in Szczecin

<sup>2</sup>Department of Immunology, Faculty of Biology, University of Szczecin

<sup>3</sup>Department of Microbiology and Genetics, Faculty of Biological Sciences, University of Zielona Góra

<sup>4</sup>Centre for Veterinary Sciences at the Nicolaus Copernicus University in Toruń

Received in June, accepted in November 2018

**Abstract:** Cathelicidins are Important immunological peptides – HDPs (Host Defense Peptides) with high biological activity in mammals, including human and vertebrate animals. These evolutionary ancient molecules in these organisms are natural elements of antimicrobial, antiviral, antifungal and antiparasitic immunity against which germs and parasites have not developed immunity, which makes them alternatives to antibiotics. Cathelicidins in human and vertebrates affect the germs and parasites directly and indirectly by activating the immune system.

1. What are immune peptides. 2. Cathelicidins. 2.1. Cathelicidins in humans. 2.2. Cathelicidins in animals. 3. Summary

### KATELICYDINY U LUDZI I ZWIERZĄT

**Streszczenie:** Ważnymi peptydami odpornościowymi – HDP (Host Defence Peptides) o dużej aktywności biologicznej u ssaków, w tym człowieka i zwierząt kręgowych, są katelicydyny. Te stare ewolucyjnie cząsteczki efektorowe w tych organizmach, stanowią naturalne elementy odporności przeciwbakteryjnej, przeciwwirusowej, przeciwgrzybiczej i przeciw pasożytniczej, wobec których zarazki i pasożyty nie wykształciły oporności, co powoduje, że stają się one substancjami alternatywnymi dla antybiotyków. Katelicydyny u ludzi i zwierząt kręgowych, oddziałują na zarazki i pasożyty bezpośrednio oraz pośrednio poprzez aktywowanie układu odpornościowego.

1. Co to są peptydy odpornościowe. 2. Katelicydyny 2.1. Katelicydyny u ludzi 2.2. Katelicydyny u zwierząt. 3. Podsumowanie

**Key words:** human, cathelicidins, animals

**Słowa kluczowe:** człowiek, katelicydyny, zwierzęta

### 1. What are immune peptides

Peptides of immunity – HDPs (Host Defense Peptides), form a complex of old, evolutionarily preserved effector molecules synthesized by the organisms of mammals (humans, animals – including marsupials and monotremes), birds, reptiles, amphibians, fish, insects and plants. Even microorganisms have not developed a defence mechanism against these substances along their evolutionary path, hence HDPs are often referred to as natural antibiotics [36, 56, 60, 87, 89, 93, 94, 96, 108, 113, 118]. They are also an important element of natural immunity and they are referred to as endogenous antimicrobial peptides (AMPs – Antimicrobial Peptides), which mostly exhibit direct action against bacteria, viruses, fungi and *Protozoa*. For instance, they prevent DNA and RNA replication, synthesis of proteins and other nutrients, e.g. in the case of bacteria, it refers to the cell wall elements in particular. By stimulating

the immune system of mammals, these peptides indirectly affect the pathogens and parasites of mammalian macro-organisms, although this way of their action also determines their anti-cancer effectiveness [17, 18, 31, 33, 36, 47, 50, 56, 60, 64, 68, 89, 94, 108, 110, 118]. Generally, HDPs began to elicit interest in 1980, when A and B cecropins were discovered in the moth of the species *Hyalophora cecropia* [64, 94], although the research conducted in 1963 had already provided information on lysosomal cationic proteins with antimicrobial action [117]. In 1985, human  $\alpha$ -defensins were described [84], and in 1987, magainins were found in frogs [116]. Currently, about 2 900 natural HDPs are known, which are characterized by a very diverse structure (7). An example of HDPs may be cathelicidins, containing from 12 to 80 amino acid residues and molecular weights ranging from 2 to 80 kDa. Moreover, due to the presence of arginine and lysine residues, HDPs have a positive charge, hence they are also referred to as cationic

\* Corresponding author: dr hab. Beata Tokarz-Deptuła, professor of the US, Department of Immunology, Faculty of Biology, University of Szczecin, str. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin; phone: 91/4441610; e-mail: beata.tokarz-deptula@usz.edu.pl

peptides [7, 18, 28, 36, 42, 56, 60, 64, 82, 96, 103, 108, 115]. When analysing the structure of HDPs and the presence of disulphide bridges as well as the number of amino acid residues, we can distinguish: 1) linear peptides, having an  $\alpha$ -helical structure with no disulphide bonds, e.g. cathelicidin LL-37 in humans; 2) peptides with a  $\beta$ -sheet or hairpin structure, where there are three or more disulphide bridges, e.g. some  $\alpha$  and  $\beta$  defensins in mammals; 3) peptides with a loop structure with one disulphide bridge, e.g. some cathelicidins in ruminants; 4) amino acid-rich peptides such as tryptophan – e.g. indolicidin in cattle, or rich in proline and arginine, e.g., cathelicidin PR-39 in pigs [56, 69, 118, 119]. The division of HDPs regarding the biological activity is also known. The division distinguishes: 1) peptides which impact bacterial structures, e.g. serprocidines; 2) peptides which bind elements, e.g. calprotectin; 3) peptides disrupting the bacterial membrane, e.g. cathelicidin [69]. Based on the size of the molecule and tertiary structure, we distinguish the so-called “Classic” HDPs peptides, which include cathelicidins and defensins [7]. Natural immune peptides (HDPs), have an amphipathic structure which allows them to interact with the membrane of pathogens in particular, which has a negative electric charge ( $-150$  mV) while the presence of phospholipids in their membrane allows for their intense penetration, which causes change in their permeability and creation of pores in it [36, 42, 55, 56, 60, 64, 68, 82, 108, 118]. Research from recent years has shown that many HDPs appear abundantly in humans and animals, including farm animals. The skin and epithelial cells of the gastrointestinal tract and respiratory system are special locations (biotopes) of their occurrence [9, 11, 34, 36, 38, 45, 48, 58, 56, 63, 68, 69, 80, 87, 89, 118]. In these biotopes, mostly in the gastrointestinal tract, “classic” HDPs peptides in humans and vertebrate animals determine the correct homeostasis of these ecosystems, including their microbiome. Such state causes these peptides to affect the local immunity of these organisms (humans and vertebrate animals), it refers in particular to the intestines, where along with the defensins synthesized by *Panetha*, they form a strong anti-germ barrier [11, 12, 17, 28, 30, 38, 48, 49, 63, 68, 69, 75, 118].

## 2. Cathelicidins

Cathelicidins constitute the group of evolutionarily oldest proteins acting as precursor molecules, which release peptides after proteolysis. These peptides affect pathogens and parasites directly and indirectly by immunomodulating the immune system of mammals, also showing anti-cancer activity [2, 3, 15, 18, 28, 60, 64, 70, 89, 101, 107, 110, 118]. Their impact on bacteria and fungi is associated with disrupting of the cell mem-

branes of these microorganisms [69, 108, 110], and in the case of viruses, they affect their casings and replication [2, 21, 50, 69, 115]. The first cathelicidins in mammals were isolated from bovine neutrophilia as a small cyclic dodecapeptide, whose name was formed from *bacterium necare* i.e. “bacteria killer” and was called bactenecin [48, 108, 118]. An analogous substance in pigs was called protegrin [48, 108, 110, 118]. In humans, the first described cathelicidin was the peptide hCAP (human Cathelicidin Antibacterial Peptide) or hCAP18 (human Cationic Antimicrobial Protein), which is now called cathelicidin LL-37 [28, 110]. Cathelicidins are produced as inactive pre-pro-peptides, consisting of 128–143 amino acid residues. They have a highly conserved N-terminal domain – which is a signal peptide, a cathelin domain with a molecular weight of 11 kDa and a C-terminal variable region, which is a “mature” peptide, which determines protranscriptional regulation of their synthesis and protects them against uncontrolled activity [28, 96, 108, 110]. The N-terminal part of the signal sequence alone has 29–30 amino acid residues, whose task is to release a biologically active peptide [28, 108, 110]. In contrast, the cathelin domain composed of 94–144 amino acid residues is responsible for protection against proteolysis [48], which was first described in porcine leukocytes [48, 78]. It was recorded that the cathelin domain is connected to a mature peptide C-terminal section consisting of 12–100 amino acid residues, which jointly constitute a pro-peptide. As a result of the activity of endogenous proteases such as proteinase 3, azurophilin, or gastrin, a fully mature peptide is released [96]. It has been shown that the sequences of the cathelin domain in various mammalian species, including humans, are very similar to each other, which may suggest that these peptides could have evolved as a result of duplication and modification of the common gene [28].

Cathelicidins have been found and described in humans and monkeys, as well as in domestic and farm animals – i.e. cattle, sheep, goats, pigs, horses, dogs, cats; laboratory animals – rabbits, rats, mice, guinea pigs; wild animals – i.e. deer, oxen of the Bovidae family, asses, pandas, marsupials and monotremes, as well as birds, fish, reptiles, amphibians and insects [6, 10, 19, 25, 46, 48, 52, 53, 56, 64, 69, 75, 86, 88, 96, 97, 99, 100, 102, 108, 111, 114, 116, 118, 119]. Only one cathelicidin has been described in humans, while animals are assumed to have more. According to many authors [10, 24, 48, 52, 56, 62, 75, 86, 88, 96, 106, 108, 112, 113], there exist 11 cathelicidins in pigs, 7–10 in sheep, 4–8 in cattle, 2–6 in fish, 4–5 in chickens, in goats 2–4, 4 in monkeys, 3 in horses and rabbits, 2 in the platypus, with cats, dogs, mice, rats, guinea pigs, pandas and deer having 1 each. Two cathelicidins (HFIAP-1 and HFIAP-3) have also been shown to be present in primitive ani-

mals such as hagfish, in which the distribution of four cysteine residues is preserved in the cathelin domain, similarly as in mammals, birds and fish, although the cathelin domain in hagfish exhibits very low similarity to the cathelin domain in other animals [48, 99, 108, 111]. The best known cathelicidin in mammals is the cathelicidin in humans, which is different from those in immunity peptides in fish, amphibians and insects [96].

### 2.1. Cathelicidins in humans

These peptides in humans are represented by the cathelicidin LL-37, which is characterized by a linear structure with  $\alpha$ -helix structure [2, 118]. It may exist in the form of a monomer, dimer or tetramer [74, 76], creating cationic, amphipathic structures composed of three parts [74, 76]. These are: the N-terminal and C-terminal part of the  $\alpha$ -helix and the C-terminal region, where the  $\alpha$ -helix at the N-terminus, participates in the oligomerization of the peptide and provides the molecule with resistance to proteases, since the C-terminal section is important for the formation of tetramers [101, 110]. Initially, cathelicidin LL-37 was called hCAP18, which referred to a peptide with size up to 18 kDa, which contained two disulphide bonds between the cysteine residue C85-C96 and C107-C124, produced by extracellular proteolysis of the C-terminal human CAP (Cationic Antimicrobial Protein) [110]. When the peptide was found to consist of 37 amino acids starting with two leucines, the name was changed from hCAP18 to LL-37. Currently, hCAP18 refers only to the propeptide, whereas LL-37 alone denotes a mature peptide having pleiotropic properties upon release from the C-terminus of hCAP18. Human cathelicidin – the LL-37 peptide, is encoded by the CAMP gene (Cathelicidin Antimicrobial Peptide), which is found in the locus 21 of chromosome 3 (3p21.3) [110]. The LL-37 peptide is synthesized in the human body in response to bacterial, viral and fungal infections or is a result of neutrophil elastase, which does not activate its peptides accumulated in granular granulocytes, and breaks them down into active components secreted from these cells [97]. Human LL-37 peptide appears at a very early stage of development, because it has already been detected in new-borns in the skin and trachea [61, 81]. In adults, it undergoes expression, among others, in the gastrointestinal epithelium, including the epithelium of the oral cavity and intestines [28] and airways [11, 27, 28, 30, 32, 23, 34], as well as in keratinocytes [33, 66, 118]. It is also synthesized in neutrophils, monocytes-macrophages, NK cells, mast cells, dendritic cells and T and B lymphocytes, as well as conjunctival epithelial cells, urogenital and biliary tracts and in the liver, cervix, vagina, epididymis, testicles and is also found in blood plasma, saliva, sweat, semen and secretion in the trachea [4, 6, 8, 16, 22, 26,

28, 33, 48, 65, 66, 4, 92, 107, 118]. The LL-37 peptide in neutrophils, in response to bacteria or their products, is produced constitutively, while in monocytes-macrophages, NK cells, mast cells, T and B lymphocytes, enterocytes and keratinocytes, it arises only through the action of proinflammatory cytokines (TNF, IL1 $\alpha$ , IL-6, IL-17A, IFN- $\gamma$ ), growth factors (IGF-1) and due to the active form of vitamin D [2, 733, 92, 101, 118]. Studies have demonstrated that as a result of proteolytic activity of serine proteases, which represent the tissue kallikrein family, derivatives of the LL-37 peptide are formed, which indicates its heterogeneity [112]. It was found that as a result of SCTE (Stratum Corneum Trypsin Enzyme), three peptides are formed – that is KS30, KS22 and LL29, while under the influence of SCCE (Stratum Corneum Chymotryptic Enzyme) action, two peptides are formed – RK31 and KR20. Therefore, it is assumed that the LL-37 peptide is only 20% of the cathelicidins in humans, while the rest are its derivatives, which exhibit both antimicrobial and immune system-modifying properties, and affect epithelial cells and keratinocytes [18, 20, 33, 35, 54, 64, 96, 108, 112].

The antibacterial activity of the LL-37 peptide is associated with its high concentration and the presence of divalent ions [18, 64]. In women in the reproductive tract (vagina), among its derivatives, the ALL-38 peptide has been described, which is a very important element in the defence of this section [21, 96, 108]. The LL-37 peptide, in addition to the mentioned anticarcinogenic effect and modulation of the immune system, is characterized by pro-inflammatory and anti-inflammatory activity, proangiogenic and anti-apoptotic as well as anti-carcinogenic activity [2, 15, 18, 28, 33, 41, 59, 64, 70, 89, 101, 107, 118]. It exhibits a strong direct effect against bacteria and viruses possessing a cell envelope as well as fungi, [50, 69, 104, 108, 110]. Gram-positive bacteria are particularly sensitive to this peptide, like i.a. *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Bacillus* spp., *Lactobacillus acidophilus*, *Listeria monocytogenes*, *Propionibacterium acnes*, as well as Gram-negative bacteria, i.a. *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Salmonella* Typhimurium, *Pseudomonas aureginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae* and *Neisseria gonorrhoeae* [1, 11, 14, 26, 28, 51, 60, 69, 90, 98, 101]. The impact of this peptide on the germs – mainly bacteria, is associated with its effect on their cell membrane, which leads to its fragmentation and the formation of pores therein. The LL-37 peptide can also induce the death of a bacterial cell by inhibiting the synthesis of its bacterial components, including the cell wall. It also has a neutralizing effect on bacterial LPS, which is important during infection with Gram-negative bacteria [60]. *In vitro* LL-37 exhibits an inhibitory effect on fibroblasts isolated from clinically healthy

gingiva in mammals which have been treated with LPS derived from *E. coli* [60], exerting an inhibitory influence on LPS. It is assumed that it can be used i.a. in the oral control of pathogens such as *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [44]. The inhibitory effect of this peptide on the formation of bacterial biofilm *Pseudomonas aeruginosa*, *Francisella novicida* or *Staphylococcus epidermidis* was also recorded, as well as its direct destructive effects on the biofilm of these bacteria [5, 24, 379, 58]. It also has a destructive effect against mycobacteria, and in particular *Mycobacterium (M.) smegmatis*, *M. bovis* and *M. tuberculosis*, which is probably due to its exogenous action after penetrating into infected macrophages through endocytosis, which leads to the inactivation of mycobacteria [79, 91]. Another way of LL-37 activity against mycobacteria is the endogenous pathway through its synthesis in macrophages, as a result of the stimulation of these cells with vitamin D [79, 91]. Its antimicrobial action through the activation of immune cells takes place through TLR receptors [18, 44], except that it works via TLR5 in keratinocytes, via TLR2 and TLR3 monocytes, and in B-lymphocytes, dendritic cells and neutrophils through TLR9 [3, 43, 71]. It has now been demonstrated, on the example of cathelicidin – CATH2 (chicken), that this peptide supplying signal through TLRs 2 and 4, points to a new mechanism of “tuning” the immune response, resulting in the reduction of inflammation, which allows the immune system to distinguish between live and dead Gram-negative bacteria (*E. coli*), which can be very important, e.g. in sepsis [59]. It has been demonstrated that the LL-37 peptide can also activate other receptors than TLRs, because in neutrophils and lymphocytes it also stimulates the G Protein-Coupled Receptor (GPCR) e.g. FPRL-1 (Formyl Peptide Receptor-like 1), receptor of tyrosine kinases e.g. EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), as well as the receptor channel  $P_2X_7R$ , which leads to a strong activation of innate immunity elements and activation of the pro-inflammatory signal cascade [3, 110]. It has been shown that the LL-37 peptide, acting on peripheral blood T and B lymphocytes, enhances the synthesis of, among others IL-6, IL-10 and chemokines CCL2 (CC-chemokine Ligand 2) and CCL7 (CC-chemokine Ligand 7) and increase the secretion of IL-1 $\beta$ , which is a potent inflammation activator [33, 44, 108, 110]. In contrast, induction with LL-37 peptide of FPRL-1 receptors in endothelial cells leads to an increase in their number, and in neutrophils increases the activation of FPRL-1 markers  $P_2X_7R$ . This results in the suppression of apoptosis of these cells and, as a result, prolongs their lifespan, resulting in a relative increase in the duration of neutrophil during infection [12, 67, 108, 110]. This peptide, by activating intracellular factors, induces autolysis of phospholipase A2 and

enhances natural immunity [83]. In the case of airway epithelial cells, it activates not only the EGFR receptor, but also affects many molecular elements associated with the membrane. An example is the activation of metalloproteinase and the MAPK/ERK pathway (Mitogen-Activated Protein Kinases/extracellular Signal-regulated Kinases) [110]. It has been shown that an increase in the concentration of sodium chloride in the airway epithelial cells, causes a four or fivefold decrease in the activity of the LL-37 peptide, resulting in a reduction in the activity of various factors in these cells, which leads to the defect of the transmembrane expression regulator CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) [74].

In the case of viral infection with the background of double-stranded viral RNA, the LL-37 peptide, increases the pro-inflammatory signalling in epithelial cells through TLR3 [20, 50]. However, when humans are infected with the HPV virus (*Human Papillomavirus*), this peptide seems to increase its activity in the epidermis, both in the development of normal and infectious warts, which proves that it is an important element of immunity during this infection [72]. This peptide is also active against HIV1 [104]. In the case of fungal infections with *Candida albicans* and *Trichophyton (T) mentagrophytes* and *T. rubrum*, increased expression of LL-37 has been recorded, which leads to inhibition of epidermal cell proliferation [28, 57, 110]. In non-infectious diseases, for example in the case of psoriasis, contact dermatitis and Lupus Erythematosus, the LL-37 peptide, as in the case of fungal infection, strongly activates keratinocytes [16]. It has been proven that the increased expression of this peptide in the case of psoriasis correlates with a low rate of secondary bacterial infections [16]. Although in people with atopic dermatitis, who are particularly susceptible to this type of bacterial and even viral infections, there is no secondary infection [22, 72]. In addition, the LL-37 peptide, acting as an inflammatory regulator, enhances wound healing and renewal of the superficial layer of the skin [28, 33], as it contributes to increased IL-8 and IL-6 synthesis in these cells cooperating in keratinocytes with IL-17 and IL-22, which leads to an increase in local immunity in the skin [20, 33]. The physiological concentration of LL-37 peptide in human plasma is 27.2 ng/ml, in saliva 30.5 ng/ml, in sweat 447 ng/ml, in sputum 3.0–5.0 ng/ml, in bronchial fluid – vesicles 4.8 ng/ml, while in the case of diseases such as tuberculosis and cystic fibrosis, it increases even 30–50 times [118].

## 2.2. Cathelicidins in animals

These peptides in monkeys, farm animals, carnivores, laboratory animals, wild animals and birds, fish, reptiles, amphibians and insects, occur in the cells of

lymphatic organs-bone marrow (mammals), bursa of Fabricius, (birds), in the cells of the immune system – neutrophils, although they also occur in the intestines, liver, showing large structural differences in relation to cathelicidins in humans, although in the field of biological activity, they are very similar to those occurring in humans [6, 10, 11, 19, 25, 46, 48, 52, 53, 56, 64, 69, 75, 86, 7, 88, 96, 97, 99, 100, 102, 108, 111, 114, 116, 118, 119].

In rhesus monkeys, cathelicidins rhLL-37 and rhCAP18 [10] or rhCAP18 – CAP18 [48] have been described, which occur in particular in gastrointestinal and respiratory epithelial cells, and have similar  $\alpha$ -helix structure in humans and are similar in biological activity to human cathelicidin LL-37, exhibiting anti-germ activity, including LPS of Gram-negative bacteria [10, 48]. These animals (rhesus monkeys) also have a cathelicidin RL-37 having an  $\alpha$ -helix structure, whereas in macaques and orangutans, an analogous structure of the ppp RL-37 has been recorded, which has also been described in gibbons, in which it was designated as a peptide hmd SL-37 [62,86].

However, in farm animals (cattle, sheep and goats), these peptides most often also have an  $\alpha$ -helix structure, although in pigs these substances not only have an  $\alpha$ -helical structure, e.g. cathelicidin PAMP (Porcine Antimicrobial Peptide), but also protegrins having a  $\beta$ -sheet structure. In sheep, cyclic cathelicidins, e.g. batenecin-Bac and cathelicidins rich in proline and arginine residues have been recorded analogously to Bac in cattle, sheep and goats and prophenins (PG1 and 2) in pigs, as well as tryptophan-rich peptides, e.g. indolicidin in cattle or PR protegrins in pigs were have been recorded. [48, 52, 56, 96, 108, 114]. Genes encoding cathelicidins in cattle, sheep, goats and pigs, have the same organization and are 2 kbp in size. They are characterized by a high percentage of identical nucleotides, which indicates their origin from the same gene, and which in part confirms their location in the chromosome (in cattle, sheep and pigs, they are located close to each other) [114].

In cattle, the best known cathelicidins occurring in neutrophils is batenecin 1 (Bac-1-cathelicidin 1), 5 (Bac5-cathelicidin 2) and 7 (Bac7-cathelicidin 3) – peptides rich in proline and arginine and indolicidin (cathelicidin 4) rich in tryptophan [48, 96]. These peptides have a strong antibacterial effect acting on the cell membrane and on their intracellular organelles, mainly against Gram-negative bacteria: *E. coli*, *S. Typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae* and *P. aeruginosa*, as well as in Gram-positive bacteria, although for *Enterobacter cloacae*, *Leptospira (L) interrogans* and *L. biflexa*, exhibit bacteriostatic activity [48, 96]. Furthermore, indolicidin, mentioned in cattle and occurring in neutrophilic granulomas, is characterized not only by antibacterial

but also anti-fungal activity, e.g. against *C. albicans*, *Cryptococcus neoformans* and anti-protozoan activity against *Leishmania donovani* and *Giardia lamblia*. In addition, it activates chemokine secretion, neutrophil autophagy, which is very important, in particular in the mammary gland in cattle during the drying period, where the neutrophil autophagy process is very intense [13, 85, 96]. In cattle a cathelicidins in a form of BMAP peptide have been described (bovine myeloid antimicrobial peptides) 27 (cathelicidin 6), 28 (cathelicidin 5) and 34 (cathelicidin 7) [48, 52, 56, 108] that affect mesosomes in bacteria and mitochondria in fungi and affect the secretion of TNF- $\alpha$  in mammary epithelial cells, which is valuable for mastitis in these animals, although they also have anti-carcinogenic effects [48, 56, 95, 108].

In sheep, the important cathelicidins are: a cyclic dodecapeptide under the names Oa Bac 5, 6, 7.5 and 11, (batenecin 5, 6, 7.5 and 11) and cathelicidin 1 (batenecin 1), 2 (batenecin 5) and 3 (batenecin 7), and also the SMAP peptide (sheep myeloid antimicrobial peptide) (SC5-cathelin related peptide) and MAP (myeloid antimicrobial peptides) 29 and 34, rich in proline and arginine [48, 52]. All these peptides in these animals are characterized by antibacterial (Gram-negative and positive) and antifungal activity (*C. albicans*) [48, 52]. These compounds in sheep are synthesized by neutrophils and mammary epithelial cells, exhibiting inhibitory activity against *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus uberis* and *Mycoplasma agalactiae* – germs which are a very common cause of infection of this gland [23]. In addition, cathelicidin in sheep activates PMN cells in the scope of their antimicrobial activity and NET network formation. This peptide is a specific marker indicating udder inflammation [23].

In goats, cathelicidins Bac 7.5, 3, 4 and cathelicidin 2 (Bac5) are known – peptides rich in proline and arginine, which are 50% similar in structure to Bac5 in cattle [48, 52, 108]. These peptides in goats, even in low and high concentration of sodium chloride, exhibit antibacterial activity against Gram-negative bacteria, e.g. *E. coli*, *P. aeruginosa*) and some Gram-positive ones, e.g. *Bacillus subtilis*, *S. aureus*, while in low concentration they only eradicate *C. albicans* [48, 52].

In contrast, in pigs, cathelicidins are represented by Pell (Porcine antimicrobial peptide), 23.36 and 37 ( $\alpha$ -helical structure), PR-39, prophenin 1 and 2 (PF 1 and 2) (rich in proline and arginine) and protegrin 1–5 (PG 1–5), which exhibit a  $\beta$ -sheet structure and have SS bridges. They are synthesized in neutrophils, bone marrow, and also occur in the bronchioles and tongue cells, small intestines, trachea and urogenital cells, demonstrating an activating effect on the elements and phenomena of the immune system, in particular the neutrophil phagocytosis [48, 52, 56, 75, 106, 108].

These peptides in pigs also show activity against Gram-negative bacteria such as *E. coli*, although for example: Prophenins 1 and 2 (PF 1 and 2) additionally combat Gram-positive bacteria, e.g. *L. monocytogenes*, and protegrins 1–5. (PG1–5) together with prophenins 1 and 2 (PF1 and 2), are particularly destructive towards *Chlamydia trachomatis*, *C. albicans*, *N. gonorrhoeae* and some viruses, as well as nematodes and flat worms [40, 48, 52, 56, 55, 105, 106]. In addition, protegrin 1 (PG1) in pigs impacts *M. tuberculosis* and bacteria which cause wound infections [77]. It has been reported that purified LPS of Gram-negative bacteria, increases the expression of PR-39 cathelicidin in bone marrow cells of these animals [109], and which peptide, affects wound healing and has an inhibitory effect on apoptosis [40, 77].

In horses, among the cathelicidins peptides called eCATH 1, 2 and 3 are known, which are synthesized in the bone marrow, are characterized by an  $\alpha$ -helical structure and are rich in lysine. In terms of the impact on germs, they are characterized by potent destructive effect on Gram-negative and Gram-positive bacteria and fungi, such as: *Cryptococcus neoformans* and *Rodotorula rubrum* [25, 48, 56, 88].

However, in carnivorous animals – dogs, cathelicidin K9CATH has been described, whereas in cats FeCates – peptides which have an  $\alpha$ -helical structure and occur in the bone marrow and neutrophils, and are characterized – mainly in dogs – by strong antibacterial properties, e.g. *N. gonorrhoeae* and *Ureaplasma* sp. This explains the low susceptibility of these animals to sexually transmitted diseases [48, 56, 62, 112].

In laboratory animals, cathelicidin was found in rabbits, rats, mice and guinea pigs [48, 56]. Cathelicidins in rabbits are represented by the CAP 18 peptide and PI5A and PI5B proteins present in their neutrophils and kidneys; in rats by the rCRAMP peptide, whose origin in available literature is not mentioned; in mice the Cramp peptide is indicated, which occurs in the testicles of males, spleen, liver and gastrointestinal tract; in guinea pigs cathelicidins are represented by CAP11 peptide, found in neutrophils and bone marrow [48, 56]. These peptides in these laboratory animals exhibit antibacterial activity, including inhibitory effect on LPS of Gram-negative bacteria [48, 56].

In wild animals, cathelicidins have been described in deer in the form of batenecin, which occurs in neutrophils and kidneys, characterized by antimicrobial activity against Gram-negative and Gram-positive bacteria [97]. Cathelicidin has also been described in these animals in the form of the P-9 peptide, which is rich in proline and arginine and has a bactericidal effect on many germs [29]. These compounds have also been recorded in buffaloes of the *Bovidae* family (*Bubalus bubalis*) in the form of a fragment of myeloid cathelicidin and a fragment of cathelicidin 4, found in the

bone marrow and genital tract, whose activity has been described as anti-germ [17, 97]. Cathelicidins called EACATH 1 have been described in donkeys, characterized by  $\alpha$ -helical structure [37] and in platypus in the form of PA1 and PA2 peptide [29], as well as in pandas in the form of the AM peptide [113]. The cathelicidins in these animals have not been well characterized yet in respect of their structure and biological activity.

The cathelicidins were also recorded in birds, in particular in chickens in which they are represented by cathelicidin 1 (CATH 1), 2 (CATH 2), 3 (CATH 3), cathelicidin B-1 (CATH B1) and peptide CMAP 27 (Chicken Myeloid Antimicrobial Peptide-27). These peptides have been found, among others, in their bursa of Fabricius, in the bone marrow, gastrointestinal tract, liver, respiratory system, kidneys, spleen, brain and muscles [48, 53, 56, 100, 107, 111]. They exhibit strong activity against Gram-negative and Gram-positive bacteria, including those resistant to antibiotics. It is assumed, however, that in chickens it is primarily the CMAP 27 peptide, which determines their natural immunity. According to Linde *et al.* [56] in chickens as well as turkeys, these peptides are observed in the bone marrow in the form of protegrin. It has also been reported [101, 111] that the cathelin region of cathelicidin in birds displays low homology in comparison to this region in mammalian vertebrates.

Cathelicidin has also been described in fish (Atlantic salmon, rainbow trout, Atlantic cod) in the form of peptide 29 (HFIAP-3) and 37 (HFIAP 1.2) and cathelin H and cathelicidin 2, which are found in the cells of the digestive tract, liver, kidneys, the skin and which are similar to some mammalian cathelicidins, because they have proline and cysteine in their structure and exhibit, in particular, antibacterial activity [19, 48, 52]. In addition, it is assumed [108] that in salmons there occurs a cathelicidin called rtCATH 1 – rich in glycine, while in the Atlantic cod there occurs the Cod Cath cathelicidin – rich in glycine and serine.

Cathelicidins have also been recorded in snakes in the form of the OHCATH peptide – king cobra, NACATH peptide – cobra and BF-CATH peptide and BF cathelicidin in the banded krait [102, 108].

Literature data [48, 64, 93, 96, 108] also indicate the existence of cathelicidins in amphibians and insects, but mainly in amphibians; details on the structure of these peptides and their biological activity is lacking. On the other hand, in 1980 it was demonstrated in insects that apart from the isolation of cecropins from the pupae of the *Hyalophora cypripia* moth, many peptides had been registered in various representatives of this cluster [64]. And thus in *Drosophila melanogaster*, 8 families of AMPs have been found, and in *Galleria mellonella* caterpillars 12 peptides which are synthesized in the fat body, haemocytes and epithelial cells have been

described. These peptides affect mainly Gram-negative bacteria, but also Gram-positive bacteria, and also have viricidal activity. Among the bactericidal peptides, melittin, cecropins A, alloferon 1 and 2 and the myristoylated peptide isolated from *Heliothis virescens* are distinguished. In contrast, viricidal peptides include representatives of four classes of AMPs and these are: linear,  $\alpha$ -helical peptides, peptides with a structure stabilized by disulphide bridges, peptides containing a significant amount of amino acid of one type and peptides containing rare, modified amino acids [64].

### 3. Summary

Cathelicidins are natural elements of antimicrobial resistance, to which the microorganisms inhabiting mammals, including humans and animals, among others farm, laboratory and wild ones, as well as birds and fish, have not developed immunity in the course of evolution. These peptides participate mainly in bacterial and viral infections, although they are also active in fungal and protozoan infections, acting directly and indirectly, as they exert their influence on signalling pathways and immune cell activity, including i.a. the expression of cytokines, chemokines and growth factors, which causes them to become very important components of the natural resistance of mammals, including humans, in whom they are best known and are assumed to be a counterpart for other mammalian vertebrates in respect of their bactericidal activity.

#### Acknowledgements

The article was translated by EURO-ALPHABET from Polish into English under agreement 659 / P-DUN / 2018 and funded by the Ministry of Science and Higher Education.

#### References

1. Agerberth B., Gunne H., Odeberg J., Kogner P., Boman H.G., Gudmundsson G.H.: FALL-39, a putative human peptide antibiotic, is cysteine-free and expressed in bone marrow and testis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 195–199 (1995)
2. Agier J., Brzezińska-Błaszczuk E.: Katalicydyny i defensyny w regulacji aktywności przeciwdrobnoustrojowej komórek tucznych. *Post. Hig. Med. Dośw.* **70**, 618–636 (2016)
3. Agier J., Efenberger M., Brzezińska-Błaszczuk E.: Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Centr. Eur. J. Immunol.* **40**, 225–235 (2015)
4. Albrethsen J., Møller C. H., Olsen J., Raskov H., Gammeltoft S.: Human neutrophil peptides 1, 2 and 3 are biochemical markers for metastatic colorectal cancer. *Eur. J. Cancer*, **42**, 3057–3064 (2006)
5. Amer L.S., Bishop B.M., van Hoek M.L.: Antimicrobial and antibiofilm activity of cathelicidins and short, synthetic peptides against *Francisella*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **396**, 246–251 (2010)
6. Andersson E., Sorensen O.E., Frohm B., Borregaard N., Egesten A., Malm J.: Isolation of human cationic antimicrobial protein-18 from seminal plasma and its association with prostasomes. *Hum. Reprod.* **17**, 2529–2534 (2002)
7. Antimicrobial peptide database: <http://aps.unmc.edu/AP/main.php> (6.02.2018)
8. Bagnicka E., Strzałkowska N., Józwick A., Horbańczuk J.O., Krzyżewski J., Zwierzchowski L.: Peptydy przeciwdrobnoustrojowe w zwalczaniu patogenów opornych na powszechnie stosowane antybiotyki. *Medycyna Wet.* **67**, 512–516 (2011)
9. Bagnicka E., Strzałkowska N., Józwick A., Krzyżewski J., Horbańczuk J., Zwierzchowski L.: Expression and polymorphism of defensins in farm animals. *Acta Bioch. Pol.* **4**, 487–497 (2010)
10. Bals R., Lang C., Weiner D.J., Vogelmeier C., Welsch U., Wilson J.M.: Rhesus monkey (*Macaca mulatta*) mucosal antibacterial peptides are close homologues of human molecules. *Clin. Diagnost. Lab. Immunol.* **8**, 370–375 (2001)
11. Bals R., Wang X., Zasloff M., Wilson J.M.: The peptide antibiotic LL-37/hCAP-18 is expressed in epithelia of the human lung where it has broad antimicrobial activity at the airway surface. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 9541–9546 (1998)
12. Barlow P.G., Li Y., Wilkinson T.S., Bowdish D.M.E., Lau Y.E., Cosseau C., Haslett C., Simpson A.J., Hancock R.E., Davidson D.J.: The human cationic host defense peptide LL-37 mediates contrasting effects on apoptotic pathways in different primary cells of the innate immune system. *J. Leuk. Biol.* **80**, 509–520 (2006)
13. Benincasa M., Scocchi M., Pacor S., Tossi A., Nobili D., Basaglia G., Busetti M., Gennaro R.: Fungicidal activity of five cathelicidin peptides against clinically isolated yeasts. *J. Antimicrob. Chemother.* **58**, 950–959 (2006)
14. Bergman P., Johansson L., Asp V., Plant L., Gudmundsson G.H., Jonsson A.B., Agerberth B.: *Neisseria gonorrhoeae* downregulates expression of the human antimicrobial peptide LL-37. *Cell. Microbiol.* **7**, 1009–1017 (2005)
15. Bowdish D. M., Davidson D.J., Lau Y.E., Lee K., Scott M.G., Hancock R.E., Bowdish D.M.: Impact of LL-37 on anti-infective immunity. *J. Leuk. Biol.* **77**, 451–459 (2005)
16. Braff M.H., Bardan A., Nizet V., Gallo R.L.: Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides. *J. Invest. Dermatol.* **125**, 9–13 (2005)
17. Brogden K.A., Ackermann M., Mc Cray P.B. jr.: Antimicrobial peptides in animals and their role in host defences. *Int. J. Antimicrobial Agents*, **22**, 465–478 (2003)
18. Brown K.L., Hancock R.E.W.: Cationic host defense (antimicrobial) peptides. *Curr. Opin. Immunol.* **18**, 24–30 (2006)
19. Chang C.I., Zhang Y.A., Zou J., Nie P., Secombes C.J.: Two cathelicidin genes are present in both rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and atlantic salmon (*Salmo salar*). *Antimicrob. Agents Chemother.* **50**, 185–195 (2006)
20. Chen H., Takai T., Xie Y., Niyonsaba F., Okumura K., Ogawa H.: Human antimicrobial peptide LL-37 modulates proinflammatory responses induced by cytokine milieu and double-stranded RNA in human keratinocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **433**, 532–537 (2013)
21. Cole A.M.: Innate host defense of human vaginal and cervical mucosae. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **306**, 199–230 (2006)
22. Conner K., Nern K., Rudisill J., O'Grady T., Gallo R.L.: The antimicrobial peptide LL-37 is expressed by keratinocytes in condyloma acuminatum and verruca vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* **47**, 347–350 (2002)
23. Cubeddu T., Cacciotto C., Pisanu S., Tedde V., Alberti A., Pittau M., Dore S., Cannas A., Uzzau S., Rocca S., Addis M.F.: Cathelicidin production and release by mammary epithelial cells during infectious mastitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **189**, 66–70 (2017)

24. Dean S.N., Bishop B.M., van Hoek M.L.: Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm to alpha-helical peptides: D-enantiomer of LL-37. *Front. Microbiol.* **2**, <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2011.00128> (2011)
25. Di Na, Vitiello A., Gallo R.L.: Cutting edge: mast cell antimicrobial activity is mediated by expression of cathelicidin antimicrobial peptide. *J. Immunol.* **170**, 2274–2278 (2003)
26. Dorschner R.A., Pestonjamas V.K., Tamakuwala S., Ohtake T., Rudisill J., Nizet V., Agerberth B., Gudmundsson G.H., Gallo R.L.: Cutaneous injury induces the release of cathelicidin antimicrobial peptides active against group A *Streptococcus*. *J. Invest. Dermatol.* **117**, 91–97 (2001)
27. Dosler S., Karaaslan E.: Inhibition and destruction of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by antibiotics and antimicrobial peptides. *Peptides*, **62**, 32–37 (2014)
28. Dürr U.H.N., Sudheendra U.S., Ramamoorthy A.: LL-37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides. *Biochim. Biophys. Acta*, **1758**, 1408–1425 (2006)
29. Erdag G.: Interleukin-1 $\alpha$  and interleukin-6 enhance the antibacterial properties of cultured composite keratinocyte grafts. *Ann. Surg.* **235**, 113–124 (2002)
30. Ericksen B., Wu Z., Lu W., Lehrer R.I.: Antibacterial activity and specificity of the six human  $\{\alpha\}$ -defensins. *Antimicrob. Agents Chemother.* **49**, 269–275, (2005)
31. Feliucio M.R., Silva O.N., Goncalves S., Santos N.C., Franco O.L.: Peptides with dual antimicrobial and anticancer activities. *Front Chem.* Feb **21**, 5:5. Doi: 10.3389/fchem.2017.00005. eCollection 2017 (2017)
32. Findlay E.G., Currie S.M., Davidson D.J.: Cationic host defence peptides: potential as antiviral therapeutics. *Biodrugs*, **27**, 479–493 (2013)
33. Frohm N., Sandstedt B., Sorensen O., Weber G., Borregaard N., Stahle-Backdahl M.: The human cationic antimicrobial protein (hCAP-18), a peptide antibiotic, is widely expressed in human squamous epithelia and colocalizes with interleukin-6. *Inf. Immunity*, **67**, 2561–2566 (1999)
34. Gallo R.L., Hooper L.V.: Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat. Rev. Immunol.* **12**, 503–516 (2012)
35. Gorman S.P., Glimore B.F.: Clinical relevance of the escape pathogens. *Expert Rev. Anti-infect. Ther.* **11**, 297–308 (2013)
36. Hancock R.E.W., Haney E.F., Gill E.E.: The immunology of host defence peptides: Beyond antimicrobial activity. *Nat. Rev. Immunol.* **16**, 321–334 (2016)
37. Hase K., Eckmann L., Leopard J.D., Varki N., Kagnoff M.F.: Cell differentiation is a key determinant of cathelicidin LL-37/human cationic antimicrobial protein 18 expression by human colon epithelium. *Infect. Immunity*, **70**, 953–963 (2002)
38. Hazlett L., Wu M.: Defensins in innate immunity. *Cell Tissue Res.* **343**, 175–188 (2011)
39. Hell É., Giske C.G., Nelson A., Römling U., Marchini G.: Human cathelicidin peptide LL37 inhibits both attachment capability and biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis*. *Lett. Appl. Microbiol.* **50**, 211–215 (2010)
40. Henning-Pauka J., Jacobsen I., Blecha F.: Differential proteomic analysis reveals increased cathelicidin expression in porcine bronchoalveolar lavage fluid after an *Actinobacillus pleura pneumoniae* infection. *Vet. Res.* **37**, 75–87 (2006)
41. Hu Z., Murakami T., Suzuki K., Tamura H., Kawahara-Arai K., Ilba T., Nagoaka I.: Antimicrobial cathelicidin peptide LL-37 inhibits the LPS/ATP-induced pyroptosis of macrophages by dual mechanism. *PLoS ONE* **9**, p.e85765 (2014)
42. Huang W., Seo J., Willingham S.B., Gonzalgo M.L., Weissman I.L., Barron A.E.: Cationic, amphipathic peptides with potent anticancer activity. *PLoS ONE* **9**, e90397.
43. Hurtado P., Peh C. A.: LL-37 promotes rapid sensing of CpG oligodeoxynucleotides by B lymphocytes and plasmacytoid dendritic cells. *J. Immunol.* **184**, 1425–1435 (2010)
44. Into T., Inomata M., Shibata K., Murakami Y.: Effect of the antimicrobial peptide LL-37 on Toll-like receptors 2-,3- and 4-triggered expression of IL-6, IL-8 and CXCL10 in human gingival fibroblasts. *Cell Immunol* **264**, 104–109 (2010)
45. Jarczak J., Kościuczuk E.M., Lisowski P., Strzałkowska N., Józwick A., Horbańczuk J., Krzyżewski J., Zwierzchowski L., Bagnicka E.: Defensins: natural component of human innate immunity. *Hum. Immunol.* **74**, 1069–1079 (2013)
46. Jones E.A., Cheng Y., O’Meally D., Belov K.: Characterization of the antimicrobial peptide family defensins in the Tasmanian devil (sarcophilus harrissi), koala (Phasco9larctos cinereus), and tammar wallaby (macropus eugenii). *Immunogenetics*, **69**, 133–143 (2017)
47. Klotman M.E., Chang T.L.: Defensin in innate antiviral immunity. *Nat. Rev. Immunol.* **6**, 447–456 (2006)
48. Kościuczuk E.M., Lisowski P., Jarczak J., Strzałkowska N., Józwick A., Horbańczuk J., Krzyżewski J., Zwierzchowski L., Bagnicka E.: Cathelicidins: family of antimicrobial peptides. *Mol. Biol. Rep.* **39**, 10957–10970 (2012)
49. Kurashima Y., Kiyono H.: Mucosal ecological network of epithelium and immune cells for gut homeostasis and tissue healing. *Annu. Res. Immunol.* **35**, 119–241 (2017)
50. Lai Y., Adhikurakunnathu S., Bhardaj K., Ranjith-Kumar C.T., Wen Y., Jordan J.L., Wu L.H., Dragnea B., San Mateo L., Kao C.C.: LL37 and cationic peptides enhance TLR3 signaling by viral double-stranded RNAs. *PLoS ONE*, **6**, e26632 (2011)
51. Larrick J.W., Hirata M., Zhong J., Wright S.C.: Anti-microbial activity of human CAP18 peptides. *Immunotechnology*, **1**, 65–72 (1995)
52. Laube D.M., Yim S., Ryan L.K., Kisich K.O., Diamond G.: Antimicrobial peptides in the airway. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **306**, 153–182 (2006)
53. Lee M.O., Jang H.J., Rengaraj D., Yang S.Y., Han S.Y., Lamont S.J., Womack J.E.: Tissue expression and antibacterial activity of host defense peptides in chicken. *BMC Vet. Res.* **12**, 231–239 (2016)
54. Lehrer R.I.: Primate defensin. *Nat. Rev. Microbiol.* **2**, 727–738 (2004)
55. Li J., Koh J.J., Liu S., Lakshminarayanan R., Verma C.S., Beuerman R.W.: Membrane active antimicrobial peptides: translating mechanistic insights to design. *Front. Neurosci.* **11**, 73–98 (2017)
56. Linde A., Ross C.R., Davis E.G., Dib L., Blecha F., Melgarejo T.: Innate Immunity and host defense peptides in veterinary medicine. *J. Vet. Intern. Med.* **22**, 247–265 (2008)
57. Lopez-Garcia B., Lee P.H.A., Gallo R.L.: Expression and potential function of cathelicidin antimicrobial peptides in dermatophytosis and tinea versicolor. *J. Antimicrob. Chemother.* **57**, 877–882 (2006)
58. Luo Y., McLean D.T.F., Linden G.J., McAuley D.F., McMullan R., Lundy F.T.: The naturally occurring host defense peptide, LL-37, and its truncated mimetics KE-18 and KR-12 have selected biocidal and antibiofilm activities against *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, and *Escherichia coli* in vitro. *Front. Microbiol.* **8**, 1–11 (2017)
59. Coorens M., Schneider V.A.F., de Groot A.M., van Dijk A., Meijerink M., Wells J.M., Scheenstra M.R., Veldhuizen E.J.A., Haagsman H.P.: Cathelicidins inhibit *Escherichia coli* – induced TLR2 and TLR4 activation in a viability-dependent manner. *J. Immunol.* **199**, 1418–1428 (2017)
60. Mansour S.C., Pena O.M., Hancock R.E.W.: Host defense peptides: front-line immunomodulators. *Trends. Immunol.* **39**, 443–450 (2014)



61. Marchini G., Lindow S., Brismar H., Stabi B., Berggren V., Ulf-gren A.K., Lonne-Rahm S., Agerberth B., Gudmundsson G.H.: The newborn infant is protected by an innate antimicrobial barrier: peptide antibiotics are present in the skin and vernix caseosa. *Br. J. Dermatol.* **147**, 1127–1134 (2002)
62. Midorikawa K., Ouhara K., Komatsuzawa H., Kawai T., Yamada S., Fujiwara T., Yamazaki K., Sayama K., Taubman M.A., Kurihara H., Hashimoto K., Sugai M.: Staphylococcus aureus susceptibility to innate antimicrobial peptides, beta-defensins and CAP18, expressed by human keratinocytes. *Inf. Immunity*, **71**, 3730–3739 (2003)
63. Mirski T., Gryko R., Bartoszcze M., Bielawska-Drozd A., Tyszkiewicz W.: Peptydy przeciwdrobnoustrojowe – nowe możliwości zwalczania infekcji u ludzi i zwierząt. *Medycyna Wet.* **67**, 517–521 (2011)
64. Mizerska-Dudka M., Andrejko M., Kandafer-Szerszeń M.: Przeciwwirusowe peptydy kationowe człowieka i owadów. *Post. Mikrobiol.* **50**, 209–216 (2011)
65. Murakami M., Ohtake T., Dorschner R.A., Gallo R.L.: Cathelicidin antimicrobial peptides are expressed in salivary glands and saliva. *J. Dent. Res.* **81**, 845–850 (2002)
66. Murakami M., Ohtake T., Dorschner R.A., Schitteck B., Garbe C., Gallo R.L.: Cathelicidin anti-microbial peptide expression in sweat, an innate defense system for the skin. *J. Invest. Dermatol.* **119**, 1090–1095 (2002)
67. Nagaoka I., Tamura H., Hirata M.: An antimicrobial cathelicidin peptide, human CAP18/LL-37, suppresses neutrophil apoptosis via the activation of formyl-peptide receptor-like 1 and P2X7. *J. Immunol.* **176**, 3044–3052 (2006)
68. Niedźwiedzka-Rystwek P., Deptuła W.: Defensyny – ważny wrodzony element układu odpornościowego u ssaków. *Post. Hig. Med. Dośw.* **62**, 524–529 (2008)
69. Niedźwiedzka-Rystwek P., Mękal A., Deptuła W.: Peptydy przeciwdrobnoustrojowe – ważny element odporności naturalnej. *Astma Alergia Immunol.* **15**, 35–41 (2010)
70. Nijnik, A., Hancock, R. E. W. The roles of cathelicidin LL-37 in immune defences and novel clinical applications. *Curr. Opin. Hematol.* **16**, 41–47 (2009)
71. Nijnik, A., Pisticic, J., Filewod, N.C.J., Hancock, R. E. W.: Signaling pathways mediating chemokine induction in keratinocytes by cathelicidin LL-37 and flagellin. *J. Innate Immun.* **4**, 377–386 (2012)
72. Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C et al.: Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.* **347**, 1151–1160 (2002)
73. Oppenheim J.J., Yang D.: Alarmins: chemotactic activators of immune response. *Curr. Opin. Immunol.* **17**, 359–365 (2005)
74. Polcyn-Adamczyk M., Niemir Z.I.: Katelicydyna – budowa, funkcja i rola w chorobach autoimmunologicznych. *Post. Biol. Kom.* **41**, 315–330 (2014)
75. Pomorska-Mól M., Markowska-Daniel I.: Katelicydyny i defensyny u świń. *Medycyna Wet.* **67**, 20–24 (2011)
76. Porcelli F., Verardi R., Shi L., Henzler-Wildman K.A., Ramamoorthy A., Veglia G.: NMR structure of the cathelicidin-derived human antimicrobial peptide LL-37 in dodecylphosphocholine micelles. *Biochemistry*, **47**, 5565–5572 (2008)
77. Ramanathan B., Davis E.G., Ross C.R., Blecha F.: Cathelicidins: microbicidal activity, mechanisms of action, and roles in innate immunity. *Microbes Infect.* **4**, 361–372 (2002)
78. Ritonja A., Kopitar R., Jerela R., Turk V.: Primary structure of a new cysteine proteinase inhibitor from pig leukocytes. *FEBS Letters*, **255**, 211–214 (1989)
79. Rivas-Santiago B., Hernandez-Pando R., Carranza C., Juarez E., Contreras J.L., Aguilar-Leon D., Torres M., Sada E.: Expression of cathelicidin LL-37 during Mycobacterium tuberculosis infection in human alveolar macrophages, monocytes, neutrophils, and epithelial cells. *Infect. Immun.* **76**, 935–941 (2008)
80. Robinson K., Deng Z., Hou Y., Zhang G.: Regulation of the intestinal barrier function by host defense peptides. *Front. Vet. Sci.* doi:0.3389/fvets.2015.00057 (2015)
81. Schaller-Bals S., Schulze A., Bals R.: Increased levels of antimicrobial peptides in tracheal aspirates of newborn infants during infection. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* **165**, 992–995 (2002)
82. Scott M.G., Hancock R.E.: Cationic antimicrobial peptides and their multifunctional role in the immune system. *Crit. Rev. Immunol.* **20**, 407–431 (2000)
83. Seil M., Nagant C., Dehaye J.P., Vandenbranden M., Len-sink M.F.: Spotlight on human LL-37, an immunomodulatory peptide with promising cell-penetrating properties. *Pharmaceuticals*. **3**, 3435–3460 (2010)
84. Selsted M.E., Harwig S.S., Ganz T., Schilling J.W., Lehrer R.I. Primary structures of three human neutrophil defensins. *J. Clin. Invest.* **76**, 1436–1439 (1985)
85. Selsted M.E., Novotny M.J., Morris W.L., Tang Y.Q., Smith W., Cullor J.S.: Indolicidin, a novel bactericidal tridecapeptide amide from neutrophils. *J. Biol. Chem.* **267**, 4292–4295 (1992)
86. Selsted M.E., Ouellette A.J.: Mammalian defensins in the antimicrobial immune response. *Nat. Immunol.* **6**, 551–557 (2005)
87. Sima P., Trebichavsky I., Sigler K.: Mammalian antibiotic peptides. *Folia Microbiol. (Praha)*, **48**, 123–137 (2003)
88. Skerlavaj B., Scocchi M., Gennaro R., Risso A., Zanetti M.: Structural and functional analysis of horse cathelicidin peptides. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45**, 715–722 (2001)
89. Śliwa-Dominiak J., Witkowska M., Deptuła W.: Biologiczne alternatywy dla antybiotyków. *Przegl. Epidemiol.* **64**, 399–403 (2010)
90. Smeianov V., Scott K., Reid G.: Activity of cecropin P1 and FA-LL-37 against urogenital microflora. *Microbes Infect.* **2**, 773–777 (2000)
91. Sonawane A., Santos J.C., Mishra B.B., Jena P., Progida C., Sorensen O.E., Gallo R., Appelberg R., Groffiths G.: Cathelicidin is involved in the intracellular killing of mycobacteria in macrophages: the role of cathelicidin in mycobacteria killing. *Cell. Microbiol.* **13**, 1601–1617 (2013)
92. Sorensen O.E., Borregaard N., Cole A.M.: Antimicrobial peptides in innate immune responses. *Contrib. Microbiol.* **15**, 61–77 (2008)
93. Steiner H., Hultmark D., Engström Å., Bennich H., Boman H.G. Sequence and specificity of two antibacterial proteins involved in insect immunity. *Nature*, **292**, 246–248 (1981)
94. Thomma B.P., Cammue B.P., Thevissen K.: Plant defensins. *Planta*, **216**, 193–202 (2002)
95. Tomasinsig L., Conti G., Skerlavaj B., Piccinini R., Mazzilli M., D'Este F., Tossi A., Zanetti M.: Broad-spectrum activity against bacterial mastitis pathogens and activation of mammary epithelial cells support protective role of neutrophil cathelicidins in bovine mastitis. *Inf. Immun.* **78**, 1781–1788 (2010)
96. Tomasinsig L., Zanetti M.: The cathelicidins – structure, functions and evolution. *Curr. Protein. Pept. Sci.* **6**, 23–34 (2005)
97. Treffers C., Chen L., Anderson R.C., Yu P.L.: Isolation and characterisation of antimicrobial peptides from deer neutrophils. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **26**, 165–169 (2005)
98. Turner J., Cho Y., Dinh N.N., Waring A.J., Lehrer R.I.: Activities of LL-37, a cathelin-associated antimicrobial peptide of human neutrophils. *Antimicrob. Agents Chemother.* **42**, 2206–2214 (1998)
99. Uzzell T., Stolzenberg E.D., Shinnar A.E., Zasloff M.: Hagfish intestinal antimicrobial peptides are ancient cathelicidins. *Peptides*, **24**, 1655–1667 (2003)
100. Van Dijk A., Veldhuizen E.J., van Asten A.J., Haagsman H.P.: CMAP27, a novel chicken cathelicidin-B1, an antimicrobial guardian at the mucosal M cell gateway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 15063–15068 (2005)

101. Vandamme D., Landuyt B., Luyten W., Schoofs L.: A comprehensive summary of LL-37, the factotum human cathelicidin peptide. *Cell Immunol.* **280**, 22–35 (2012)
102. Wang Y., Hong J., Liu X., Yang H., Liu R., Wu J., Wang A., Lin D., Lai R.: Snake cathelicidin from *Bungarus fasciatus* is a potent peptide antibiotics. *PLoS ONE* **3**, e3217.
103. Wang G., Li X., Wang Z.: APD3: the antimicrobial peptide database as a tool for reaserch and education. *Nucleic Acids Res.* **44**, 1087–1093 (2016)
104. Wang G, Watson K.M., Buckheit R.W.Jr.: Anti-human immunodeficiency virus type 1 activities of antimicrobial peptides derived from human and bovine cathelicidins. *Antimicrob. Agents Chemother.* **52**, 3438–3440 (2008)
105. Wangl Y., Walter G., Herting E., Agerberth B., Johansson J.: Antibacterial activities of the cathelicidins prophenin (residues 63 to 79) and LL-37 in the presence of a lung surfactant preparation. *Antimicrob. Agents Chemother. J.* **48**, 2097–2100 (2004)
106. Wiechuła B.E., Tustanowski J.P., Martirosian G.: Peptydy antybrobnoustrojowe. *Wiad. Lek.* **59**, 542–547 (2006)
107. Witkowska D., Bartyś A., Gamian A.: Defensyny i katelicydyny jako naturalne antybiotyki peptydowe. *Post. Hig. Med. Dośw.* **62**, 694–707 (2008)
108. Wódcz K., Brzezińska-Błaszczak E.: Katelicydyny – endogenne peptydy przeciwdrobnoustrojowe. *Post. Biochemii*, **61**, 93–101 (2015)
109. Wu H., Zhang G., Minton J.E., Ross C.R., Blecha E.: Regulation of cathelicidin gene expresie: induction by lipopolysaccharide, interleukin-6, retinoic acid, and Salmonella enterica serovar typhimurium infection. *Infect. Immunity*, **68**, 5552–5558 (2000)
110. Xhindoli D., Pacor S., Benincasa M., Scocchi M., Gennaro R., Tossi A.: The human cathelicidin LL-37 – a pore-forming antibacterial peptide and host-cell modulator. *Biochim. Biophys. Acta*, **1858**, 546–566 (2016)
111. Xiao Y, Cai Y., Bommineni Y.R., Femando S.C., Prakash O., Gilliland S.E., Zhang G.: Identifikation and functional characterization of three chicken cathelicidins with potent antimicrobial activity. *J. Biol. Chem.* **281**, 2858–2867 (2006)
112. Yamasaki K., Schaubert J., Coda A., Lin H., Dorschner R.A., Schechter N.M., Bonnart C., Descargues P., Hovnanian A., Gallo R.L.: Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. *FASEB J.* **20**, 2068–2080 (2006)
113. Yang D., de la Rosa G., Tewary P., Oppenheim J.J.: Alarmins link neutrophils and dendritic cells. *Trends Immunol.* **30**, 531–537 (2009)
114. Zanetti M.: The role of cathelicidins in the innate host defenses of mammals. *Curr. Issues Mol. Biol.* **17**, 179–196 (2005)
115. Zasloff M.: Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*, **415**, 389–395 (2002)
116. Zasloff M.: Magainins, a class of antimicrobial peptides from Xenopus skin: isolation, characterization of two active forms, and partial cDNA sequence of a precursor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 5449–5453 (1987)
117. Zea H.I., Spitznagel J.K.: Antibacterial and enzymic basic proteins from leukocyte lysosomes: separation and identifications. *Science*, **142**, 1085–1087 (1963)
118. Żelechowska P., Agier J., Brzezińska-Błaszczak E.: Endogenous antimicrobial factors in the treatment of infectious diseases. *Cent. Europ. J. Immunol.* **41**, 419–425 (2016)
119. Żyłowska M., Wyszynska A., Jagusztyn-Krynicka K.: Defensyny – peptydy o aktywności przeciwbakteryjnej. *Post. Mikrobiol.* **50**, 223–234 (2011)

## KATELICYDINY U LUDZI I ZWIERZĄT

Jakub Deptuła<sup>1</sup>, Beata Tokarz-Deptuła<sup>2\*</sup>, Magdalena Malinowska-Borysiak<sup>2</sup>,  
Michał Stosik<sup>3</sup>, Wiesław Deptuła<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Zakład Genetyki i Patomorfologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Nauczania w języku angielskim, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

<sup>2</sup>Katedra Immunologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński

<sup>3</sup>Katedra Mikrobiologii i Genetyki, Wydział Nauk Biologicznych, Uniwersytet Zielonogórski.

<sup>4</sup>Centrum Weterynarii UMK w Toruniu

Wpłynęło w czerwcu, zaakceptowano w listopadzie 2018 r.

**Streszczenie:** Ważnymi peptydami odpornościowymi – HDP (Host Defence Peptides) o dużej aktywności biologicznej u ssaków, w tym człowieka i zwierząt kręgowych, są katelicydyny. Te stare ewolucyjnie cząsteczki efektorowe w tych organizmach, stanowią naturalne elementy odporności przeciwbakteryjnej, przeciwwirusowej, przeciwgrzybiczej i przeciw pasożytniczej, wobec których zarazki i pasożyty nie wykształciły oporności, co powoduje, że stają się one substancjami alternatywnymi dla antybiotyków. Katelicydyny u ludzi i zwierząt kręgowych, oddziałują na zarazki i pasożyty bezpośrednio oraz pośrednio poprzez aktywowanie układu odpornościowego.

Co to są peptydy odpornościowe. 2. Katelicydyny. 2.1. Katelicydyny u ludzi. 2.2. Katelicydyny u zwierząt. 3. Podsumowanie

### CATELICIDINS IN HUMANS AND ANIMALS

**Abstract:** Cathelicidins are Important immunological peptides – HDP (Host Defence Peptides) with major biological activity in mammals, including human and vertebrate animals. These evolutionary ancient molecules in these organisms are natural elements of antimicrobial, antiviral, antifungal and antiparasitic immunity against which germs and parasites have not developed immunity, therefore making them alternatives to antibiotics. Cathelicidins in human and vertebrates affect the germs and parasites directly and indirectly by activating the immune system.

1. What are immune peptides? 2. Cathelicidins. 2.1. Cathelicidins in humans. 2.2. Cathelicidins in animals. 3. Summary

**Słowa kluczowe:** człowiek, katelicydyny, zwierzęta

**Key words:** human, cathelicidins, animals

### 1. Co to są peptydy odpornościowe

Peptydy odpornościowe – HDP (Host Defence Peptides), tworzą kompleks starych, ewolucyjnie zachowanych cząsteczek efektorowych, syntetyzowanych przez organizm ssaków (ludzie, zwierzęta – w tym torbacze i stekowce), ptaków, gadów, płazów, ryb, owadów i roślin. Na te substancje nawet mikroorganizmy na drodze ewolucji, nie wykształciły mechanizmu oporności, stąd HDP są określane często jako naturalne antybiotyki [36, 56, 60, 87, 89, 93, 94, 96, 108, 113, 118]. Stanowią one także ważny element odporności naturalnej będąc określane jako endogenne peptydy przeciwdrobnoustrojowe (AMP – Antimicrobial Peptides), które wykazują głównie bezpośrednie działanie wobec bakterii, wirusów, grzybów i *Protozoa*. Hamują u nich min. replikację DNA i RNA, syntezę białek i innych składników, np. w przypadku bakterii tyczy to w szczególności elementów ściany komórkowej.

Oddziałując stymulująco na układ odpornościowy ssaków, peptydy te pośrednio działają na zarazki i pasożyty makroorganizmów ssaczych, choć także ta droga ich działania warunkuje ich oddziaływanie przeciwnowotworowe [17, 18, 31, 33, 36, 47, 50, 56, 60, 64, 68, 89, 94, 108, 110, 118]. Zainteresowanie HDP rozpoczęło się w zasadzie w 1980 roku, kiedy odkryto cekropiny A i B u ćmy z gatunku *Hyalophora cecropia* [64, 94], choć badania w 1963 roku przyniosły już informacje o lizosomalnych białkach kationowych o działaniu przeciwdrobnoustrojowym [117]. W 1985 roku opisano ludzkie  $\alpha$ -defensyny [84], a w 1987 roku, stwierdzono magaininy u żaby [116]. Obecnie znanych jest około 2900 naturalnych HDP, które cechują się bardzo zróżnicowaną budową i strukturą [7]. Przykładem HDP mogą być katelicydyny, zawierające od 12 do 80 reszt aminokwasowych i masę cząsteczkową wahającą się od 2 do 80 kDa. Nadto ze względu na obecność argininy i reszt lizyny, HDP mają ładunek dodatni, stąd

\* Autor korespondencyjny: dr hab. Beata Tokarz-Deptuła, prof. US, Katedra Immunologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński, ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin, e-mail: beata.tokarz-deptula@usz.edu.pl, tel. 91 444 16 10

określone są także jako peptydy kationowe [7, 18, 28, 36, 42, 56, 60, 64, 82, 96, 103, 108, 115]. Analizując budowę HDP oraz obecność mostków dwusiarczkowych i liczbę reszt aminokwasowych, wyróżnia się: 1) peptydy liniowe, posiadające budowę  $\alpha$ -helikalną z brakiem wiązań dwusiarczkowych np.: katelicydyna LL-37 u ludzi; 2) peptydy o budowie  $\beta$ -kartki lub budowy szpilki do włosów, gdzie występują trzy lub więcej mostków dwusiarczkowych np.: niektóre  $\alpha$  i  $\beta$  defensyny u ssaków; 3) peptydy o strukturze pętli z jednym mostkiem dwusiarczkowym np.: niektóre katelicydyny u przeżuwaczy; 4) peptydy bogate w aminokwasy takie jak tryptofan – np. indolicydyna u bydła, czy bogate w prolinę i argininę np.: katelicydyna PR-39 u świń [56, 69, 108, 119]. Znany jest także podział HDP ze względu na aktywność biologiczną, który wyróżnia: 1) peptydy działające na struktury bakteryjne np.: serprocydyny; 2) peptydy wiążące pierwiastki np.: kalprotektyna; 3) peptydy przerywające błonę bakteryjną np.: katelicydyny [69]. Na podstawie wielkości cząsteczki i trzeciorzędowej struktury, wśród tych peptydów wyróżnia się tzw. „klasyczne” HDP, do których zaliczane są katelicydyny i defensyny [7]. Naturalne peptydy odpornościowe (HDP), mają amfipatyczną strukturę, która umożliwia im interakcję w szczególności z błoną patogenów – mającą ujemny ładunek elektryczny ( $-150$  mV) natomiast występowanie w ich błonie min. fosfolipidów, powoduje że mają one dużą możliwość ich intensywnej penetracji, przez co powodują min. zmianę ich przepuszczalności i tworzenia w niej por [36, 42, 55, 56, 60, 64, 68, 82, 108, 118]. Badania z ostatnich lat wykazały, że wiele HDP, są bogato reprezentowane u ludzi i zwierząt, w tym gospodarskich. Szczególnymi miejscami (biotopami) ich występowania jest skóra oraz komórki nabłonkowe przewodu pokarmowego i układu oddechowego [9, 11, 34, 36, 38, 45, 48, 56, 63, 68, 69, 80, 87, 89, 118]. W tych biotopach, a w szczególności w przewodzie pokarmowym, „klasyczne” peptydy HDP u ludzi i zwierząt kręgowych, warunkują właściwą homeostazę tych ekosystemów, warunkują ich mikrobiomu. Stan taki powoduje, że peptydy te wpływają na lokalną odporność tych organizmów (ludzi i zwierząt kręgowych), a w szczególności tyczy to jelit, gdzie wraz z defensynami syntetyzowanymi przez komórki *Panetha*, tworzą silną barierę przeciwzazwyczajową [11, 12, 17, 28, 30, 38, 48, 49, 63, 68, 69, 75, 118].

## 2. Katelicydyny

Katelicydyny, stanowią grupę najstarszych ewolucyjnie białek działających jako cząsteczki prekursorowe, które po proteolizie uwalniają peptydy oddziałujące bezpośrednio na zarazki i pasożyty oraz pośrednio, immunomodulując układ odpornościowy ssaków,

wykazują także działanie przeciwnowotworowe [2, 3, 15, 18, 28, 60, 64, 70, 89, 101, 107, 110, 118]. Ich oddziaływanie m.in. na bakterie i grzyby wiąże się z przerywaniem błon komórkowych tych mikroorganizmów [69, 108, 110], zaś w przypadku wirusów oddziałują na ich osłonki i replikację [2, 21, 50, 69, 115]. Pierwsze katelicydyny u ssaków izolowano z neutrofilii bydła, jako mały cykliczny dodekapeptyd, którego nazwę utworzono od *bacterium necare* tzn. zabijający bakterie i nazwano go baktenezyną [48, 108, 118]. Analogiczną substancję u świń nazwano protegryną [48, 108, 110, 118]. U ludzi pierwszą opisaną katelicydyną był peptyd hCAP (human Cathelicidin Antibacterial Peptide) albo hCAP18 (human Cationic Antimicrobial Protein), który obecnie nosi nazwę katelicydyna LL-37 [28, 110]. Katelicydyny są produkowane jako nieaktywne pre-pro-peptydy, składające się z 128–143 reszt aminokwasowych. Posiadają wysoce konserwatywną domenę N-końcową – będącą peptydem sygnałowym, domenę katelinową o masie cząsteczkowej 11 kDa oraz C-końcowy zmienny rejon, który jest „dojrzałym” peptydem, co warunkuje, min. protranskrypcyjną regulację ich syntezy i zabezpiecza je przed niekontrolowaną aktywnością [28, 96, 108, 110]. Sama część N-końcowa sekwencji sygnałowej, posiada 29–30 reszt aminokwasowych, której zadaniem jest uwalnianie aktywnego biologicznie peptydu [28, 108, 110]. Natomiast domena katelinowa zbudowana z 94–144 reszt aminokwasowych, jest odpowiedzialna za ochronę przed proteolizą [48], którą opisano po raz pierwszy w leukocytach świni [48, 78]. Zarejestrowano, że domena katelinowa łączy się ze stanowiącym dojrzały peptyd odcinkiem C-końcowym, składającym się z 12–100 reszt aminokwasowych, co razem stanowi pro-peptyd, a w wyniku działania endogennych proteaz, takich jak proteinaza 3, azurofilna, czy gastryny, uwalniany jest dojrzały peptyd [96]. Wykazano, że sekwencje domeny katelinowej u różnych gatunków ssaków, w tym ludzi, są bardzo do siebie podobne, co sugerować może, że peptydy te mogły ewoluować w wyniku powielania i modyfikacji wspólnego genu [28].

Katelicydyny stwierdzono i opisano u ludzi i małą, a także u zwierząt domowych i gospodarskich – to jest bydła, owiec, kóz, świń, koni, psów, kotów; zwierząt laboratoryjnych – królików, szczurów, myszy, świńek morskich; zwierząt dzikich – to jest jeleni, wołów z rodziny krętorogich, osłów, pand, torbaczy i stekowców, a także u ptaków, ryb, gadów, płazów i owadów [6, 10, 19, 25, 46, 48, 52, 53, 56, 64, 69, 75, 86, 88, 96, 97, 99, 100, 102, 108, 111, 114, 116, 118, 119]. U ludzi opisano tylko jedną katelicydynę, natomiast u zwierząt przyjmuje się, że jest ich więcej. Według wielu autorów [10, 24, 48, 52, 56, 62, 75, 86, 88, 96, 106, 108, 112, 113], u świń jest ich 11, u owiec 7–10, u bydła 4–8, u ryb po 2–6, u kur 4–5, u kóz 2–4, u małą – 4, u koni i królików – 3, u dziobaka – 2, zaś kotów, psów, myszy,

szczurów, świnek morskich, pand i jeleni po 1. Dwie katelicydiny (HFIAP-1 i HFIAP-3), wykazano także u takich prymitywnych zwierząt jak śluzice, u których w domenie katelinowej, podobnie jak u ssaków, ptaków i ryb, zachowane jest rozmieszczenie czterech reszt cysteiny, choć domena katelinowa u śluzic wykazuje bardzo niskie podobieństwo do domeny katelinowej u innych zwierząt [48, 99, 108, 111]. Najbardziej znanymi katelicydynami u ssaków jest katelicydina u ludzi, która jest odmienna od tych peptydów odpornościowych u ryb, płazów i owadów [96].

### 2.1. Katelicydiny u ludzi

Peptydy te u ludzi są reprezentowane przez katelicydynę LL-37, która charakteryzuje się strukturą liniową o budowie  $\alpha$ -helikalnej [2,118]. Może występować w postaci monomeru, dimeru lub tetrameru [74, 76], tworząc kationowe, amfipatyczne struktury, zbudowane z trzech części [74, 76]. Jest to: N-końcowa i C-końcowa część  $\alpha$ -helisy oraz regionu na C-końcu, przy czym  $\alpha$ -helisa na N-końcu, uczestniczy w oligomeryzacji peptydu oraz zapewnia cząsteczce oporność na działanie proteaz, gdyż odcinek C-końcowy, jest ważny dla powstawania tetramerów [101, 110]. Początkowo katelicydina LL-37 nazywana była hCAP18, co odnosiło się do peptydu o wielkości do 18 kDa, który zawierał dwa dwusiarczkowe wiązania pomiędzy resztą cysteiny C85-C96 i C107-C124, powstającego przez zewnątrzkomórkową proteolizę C-końcowego ludzkiego CAP (Cationic Antimicrobial Protein) [110]. W momencie kiedy stwierdzono, że peptyd ten składa się z 37 aminokwasów zaczynających się od dwóch leucyn, zmieniono nazwę z hCAP18 na LL-37. Obecnie hCAP18 odnosi się tylko do propeptydu, podczas gdy samo LL-37, oznacza dojrzały peptyd posiadający plejotropowe właściwości po uwolnieniu z C-końca hCAP18. Ludzka katelicydina – peptyd LL-37, jest kodowana przez gen CAMP (Cathelicidin Antimicrobial Peptide), który znajduje się w locus 21 chromosomu 3 (3p21.3) [110]. Peptyd LL-37 jest syntetyzowany w organizmie człowieka, w odpowiedzi na infekcje bakteryjne, wirusowe i grzybicze albo jest skutkiem działania elastazy neutrofilów, która nie aktywuje jego peptydów nagromadzonych w ziarnistościach granulocytów, a rozkłada je na aktywne składowe, wydzielane z tych komórek [97]. Peptyd LL-37 u ludzi pojawia się już na bardzo wczesnym etapie rozwoju, bo wykryto go już u noworodków w skórze i tchawicy [61, 81]. U dorosłych osobników ulega on ekspresji m.in. w nabłonku przewodu pokarmowego, w tym w nabłonku jamy ustnej i jelit [28] oraz dróg oddechowych [11, 27, 28, 30, 32, 33, 34], a także keratynocytach [33, 66, 118]. Jest on także syntetyzowany w neutrofilach, w monocytach – makrofagach, komórkach NK, tucznych, dendrytycznych i limfocytach T i B, a także ko-

mórkach nabłonka spojówek, dróg moczowo-płciowych i żółciowych oraz w wątrobie, szyjce macicy, pochwie, najądrzach, jądrach i jest stwierdzany także w osoczu krwi, ślinie, pocie, nasieniu oraz wydzielinie w tchawicy [4, 6, 8, 16, 22, 26, 28, 33, 48, 65, 66, 74, 92, 107, 118]. Peptyd LL-37 w neutrofilach, w odpowiedzi na bakterie lub ich produkty, jest wytwarzany konstytutywnie, zaś w monocytach-makrofagach, komórkach NK, tucznych, limfocytach T i B, enterocytach i keranocytach, powstaje dopiero wskutek oddziaływania cytokin prozapalnych (TNF, IL1 $\alpha$ , IL-6, IL-17A, IFN- $\gamma$ ), czynników wzrostu (IGF-1) oraz wskutek działania aktywnej postaci witaminy D [2, 73, 92, 101, 118]. Badania dowiodły, że w wyniku proteolitycznego działania proteaz serynowych, które reprezentują rodzinę kalikrein tkankowych, powstają pochodne peptydu LL-37, co wskazuje na jego niejednorodność [112]. Stwierdzono, że na skutek działania SCTE (Stratum Corneum Tryptic Enzyme), tworzą się trzy peptydy – to jest KS30, KS22 oraz LL29, zaś pod wpływem działania SCCE (Stratum Corneum Chymotryptic Enzyme), powstają dwa peptydy – RK31 i KR20. Stąd przyjmuje się, że peptyd LL-37, stanowi jedynie 20% katelicydyn u ludzi, natomiast reszta to jego pochodne, wykazujące tak właściwości przeciwdrobnoustrojowe jak i modulujące komórki układu odpornościowego oraz oddziałują na komórki nabłonkowe i keratynocyty [18, 20, 33, 35, 54, 64, 96, 108, 112].

Działanie przeciwbakteryjne peptydu LL-37, wiąże się z jego wysokim stężeniem i obecnością dwuwartościowych jonów [18, 64]. U kobiety w drogach rodnych (pochwa), wśród jego pochodnych, opisano peptyd ALL-38, który jest bardzo ważnym elementem obronności tego odcinka [21, 96, 108]. Peptyd LL-37, oprócz wspomnianego działania przeciwarzakowego i modulującego układ odpornościowy, cechuje się aktywnością pro- i przeciwzapalną, proangiogenną i antyapoptyczną oraz przeciwnowotworową [2, 15, 18, 28, 33, 41, 59, 64, 70, 89, 101, 107, 118]. Wobec bakterii i wirusów posiadających osłonkę, a także grzybów, wykazuje on silne działanie bezpośrednie [50, 69, 104, 108, 110]. Na ten peptyd, w szczególności są wrażliwe bakterie Gram-dodatnie m.in. *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Bacillus* spp., *Lactobacillus acidophilus*, *Listeria monocytogenes*, *Propionibacterium acnes*, a także bakterie Gram-ujemne m.in. *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Pseudomonas aureginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae* oraz *Neisseria gonorrhoeae* [1, 11, 14, 26, 28, 51, 60, 69, 90, 98, 101]. Oddziaływanie tego peptydu na zarazki – głównie bakterie, wiąże się z jego działaniem na ich błonę komórkową, co prowadzi do jej fragmentacji i powstania w niej por. Peptyd LL-37 może także indukować śmierć komórki bakteryjnej poprzez hamowanie syntezy jej składników bakterii, w tym ściany

komórkowej. Oddziałuje on także neutralizująco na bakteryjny LPS, co jest ważne w trakcie zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi [60]. *In vitro* LL-37 wykazuje hamujący wpływ na fibroblasty wyizolowane z klinicznie zdrowych dziąseł u ssaków, które poddano działaniu LPS pochodzącego z *E. coli* [60], oddziałując hamująco na LPS. Przyjmuje się, że może on być wykorzystywany min. w zwalczaniu w jamie ustnej patogenów takich jak *Porphyromonas gingivalis* i *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [44]. Zarejestrowano również hamujący wpływ tego peptydu na powstawanie biofilmu bakteryjnego *P. aeruginosa*, *Francisella novicida* czy *Staphylococcus epidermidis*, jak też wykazano jego bezpośrednie niszczące działanie na biofilm tych bakterii [5, 24, 27, 39, 58]. Działa on także bójczo wobec mykobakterii, a w szczególności *Mycobacterium (M.) smegmatis*, *M. bovis* oraz *M. tuberculosis*, co prawdopodobnie następuje poprzez jego egzogenne działanie po dostaniu się na drodze endocytozy, do zainfekowanych makrofagów, a co prowadzi do inaktywacji prątków [79, 91]. Inną drogą działania LL-37 na prątki, jest droga endogenna poprzez jego syntezę w makrofagach, w wyniku stymulacji tych komórek witaminą D [79, 91]. Jego przeciwdrobnoustrojowe działanie poprzez aktywację komórek odpornościowych, następuje poprzez receptory TLR [18, 44], z tym że w keratynocytach działa poprzez receptor TLR5, w monocytach przez TLR2 i TLR3, a w limfocytach B, komórkach dendrytycznych i neutrofilach poprzez TLR9 [3, 43, 71]. Obecnie wykazano, na przykładzie katolicydyny – CATH2 (kura), że peptyd ten dostarczając sygnał przez TLR 2 i 4, wskazuje na nowy mechanizm „dostrajania” odpowiedzi immunologicznej, skutkującej ograniczeniem zapalenia, dzięki której układ odpornościowy może rozróżnić działanie między żywymi i nieżywymi bakteriami Gram-ujemnymi (*E. coli*), a co może być bardzo ważne np. w sepsie [59]. Dowiedziono, że peptyd LL-37 może aktywować także inne receptory niż TLR, bo w neutrofilach i limfocytach pobudza także znacznik błonowy sprzężony z białkami G (GPCR – G Protein-Coupled Receptor) np. FPRL-1 (Formyl Peptide Receptor-like1), receptor kinaz tyrozynowych np. EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), a także kanał receptorowy  $P_2X_7R$ , co prowadzi do silnej aktywacji elementów odporności wrodzonej i uruchomienia prozapalnej kaskady sygnałowej [3, 110]. Wykazano, że peptyd LL-37, działając na limfocyty T i B krwi obwodowej, wzmacnia syntezę min. IL-6, IL-10 oraz chemokin CCL2 (CC-chemokine Ligand 2) i CCL7 (CC-chemokine Ligand 7) oraz zwiększa sekrecję IL-1 $\beta$ , która jest silnym aktywatorem zapalenia [33, 44, 108, 110]. Natomiast indukcja peptydem LL-37 receptorów FPRL-1 w komórkach śródbłonna, prowadzi do podwyższenia ich ilości, a w neutrofilach zwiększa aktywację znaczników FPRL-1 i  $P_2X_7R$ . To powoduje zahamowanie apoptozy tych komórek i w efekcie pro-

wadzi do przedłużenia ich czasu życia, czego efektem jest relatywne zwiększanie okresu działania neutrofilii podczas infekcji [12, 67, 108, 110]. Peptyd ten, aktywując czynniki wewnątrzkomórkowe, indukuje autolizę fosfolipazy A2 oraz wzmacnia odporność naturalną [83]. W przypadku komórek nabłonkowych dróg oddechowych, aktywuje on nie tylko receptor EGFR, ale także oddziałuje na wiele elementów molekularnych związanych z błoną. Przykładem może być aktywacja metaloinoproteazy i szlak MAPK/ERK (Mitogen-Activated Protein Kinases/extracellular Signal-regulated Kinases) [110]. Wykazano, że np.: wzrost stężenia chlorku sodu w komórkach nabłonka dróg oddechowych, powoduje czterokrotny lub pięciokrotny spadek aktywności peptydu LL-37, czego efektem jest zmniejszenie aktywności różnych czynników w tych komórkach, co prowadzi m.in. do defektu międzybłonowego regulatora ekspresji CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) [74].

W przypadku infekcji wirusowej na tle dwuniciowego wirusowego RNA, peptyd LL-37 poprzez TLR3, zwiększa prozapalną sygnalizację w komórkach nabłonkowych [20, 50]. Natomiast w czasie infekcji u ludzi wirusem HPV (*Human Papillomavirus*), stwierdza się jego zwiększoną aktywność w naskórku, tak w zakresie procesu rozwoju brodawek zwykłych jak i zakaźnych, co dowodzi, że jest on ważnym elementem odporności w czasie tego zakażenia [72]. Peptyd ten aktywny jest także wobec wirusa HIV1 [104]. W przypadku infekcji grzybiczych na tle *Candida albicans* oraz *Trichophyton (T) mentagrophytes* i *T. rubrum*, zarejestrowano zwiększoną ekspresję LL-37, co prowadzi do hamowania proliferacji komórek naskórka [28, 57, 110]. W schorzeniach nieinfekcyjnych np. w przypadku łuszczycy, kontaktowego zapalenia skóry oraz tocznia rumieniowatego, peptyd LL-37, tak jak w przypadku zakażenia grzybiczego, silnie aktywuje keratynocyty [16]. Udowodniono, że zwiększona ekspresja tego peptydu w przypadku łuszczycy, koreluje z niskim współczynnikiem wtórnych infekcji bakteryjnych [16]. Chociaż u osób z atopowym zapaleniem skóry, będących szczególnie podatnych na tego typu infekcje bakteryjne, a nawet wirusowe, nie dochodzi do infekcji wtórnych [22, 72]. Nadto peptyd LL-37, pełniąc rolę regulatora zapalenia, wzmacnia gojenie się ran i odnowę warstwy powierzchniowej skóry [28, 33], gdyż współdziałając w keranocytach z IL-17 i IL-22, przyczynia się do zwiększonej syntezy IL-8 i IL-6 w tych komórkach, co prowadzi do podwyższenia poziomu odporności lokalnej w skórze [20, 33]. Fizjologiczne stężenie peptydu LL-37 u ludzi wynosi w osoczu 27,2 ng/ml, w ślinie 30,5 ng/ml, w pocie 447 ng/ml, w płwocinie 3,0–5,0 ng/ml, w płynie oskrzelowym – pęcherzykach 4,8 ng/ml, zaś w przypadku takich chorób jak gruźlica i mukowiscydoza, wzrasta on nawet 30–50-krotnie [118].

## 2.2. Katelicydiny u zwierząt

Peptydy te u małąp, zwierząt gospodarskich, mięsożernych, laboratoryjnych, dzikich oraz ptaków, ryb, gadów, płazów i owadów, występują min. w komórkach narządów limfatycznych – szpik kostny (ssaki), czy Torba Fabrycjusza (ptaki), w komórkach układu odpornościowego – neutrofilach, choć także występują one w jelitach, wątrobie, wykazując duże zróżnicowanie strukturalne, w stosunku do katelicydyn u ludzi, choć w zakresie działania biologicznego, są one bardzo zbliżone do tych występujących u człowieka [6, 10, 11, 19, 25, 46, 48, 52, 53, 56, 64, 69, 75, 86, 87, 88, 96, 97, 99, 100, 102, 108, 111, 114, 116, 118, 119].

U małąp – rezus, opisano katelicydiny rhLL-37 i rhCAP18 [10] lub rhCAP18 – CAP18 [48], które występują w szczególności w komórkach nabłonkowych przewodu pokarmowego i układu oddechowego, wykazują podobnie jak u człowieka  $\alpha$ -helikalną strukturę i są podobne w działaniu biologicznym do ludzkiej katelicydiny LL-37, wykazując działanie antyzarazkowe, w tym wobec LPS bakterii Gram-ujemnych [10, 48]. U zwierząt tych (małąpy rezus), opisano także katelicydynę RL-37, posiadającą także strukturę  $\alpha$ -helisy, zaś u makaka i u orangutana, zarejestrowano o analogicznej strukturze peptyd ppp RL-37, który także opisano u gibbona, u którego określono go jako peptyd hmd SL-37 [62, 86].

Natomiast u zwierząt gospodarskich (bydło, owce i kozy), peptydy te najczęściej mają także strukturę  $\alpha$ -helikalną, choć u świń opisano te substancje nie tylko o strukturze  $\alpha$ -helikalnej np.: katelicydyna PAMP (*Porcine Antimicrobial Peptide*), ale także zarejestrowano protegryny posiadające strukturę  $\beta$ -kartki. U owiec zarejestrowano katelicydiny cykliczne np.: baktencynę – Bac oraz katelicydiny bogate w reszty proliny i argininy, analogiczne jak Bac u bydła, owiec i kóz i profeniny (PG1 i 2) u świń, a także peptydy bogate w tryptofan np. indolicydyna u bydła czy protegryny PR 39 u świń [48, 52, 56, 96, 108, 114]. Geny kodujące katelicydiny u bydła, owiec, kóz i u świń, posiadają jednakową organizację i są wielkości 2 kbp. Cechuje je wysoki procent identycznych nukleotydów, co wskazuje na ich pochodzenie z tego samego genu, a co po części potwierdza ich umiejscowienie na chromosomie (u bydła, owiec i świń, są położone blisko siebie) [114].

U bydła najbardziej poznanymi katelicydynami występującymi m.in. w neutrofilach jest baktencyna 1 (Bac-1- katelicydyna 1), 5 (Bac5- katelicydyna 2) i 7 (Bac7- katelicydyna 3) – peptydy bogate w prolinę i argininę oraz indolicydyna (katelicydyna 4) bogata w tryptofan [48,96]. Peptydy te wykazują silne działanie antibakteryjne działając na błonę komórkową i na ich organelle wewnątrzkomórkowe, głównie wobec bakterii Gram-ujemnych m.in.: *E. coli*, *S. enterica*, *K. pneumo-*

*niae* i *P. aeruginosa*, a także u bakterii Gram-dodatnich, choć wobec *Enterobacter cloace*, *Leptospira (L) interrogans* i *L. biflexa*, wykazują działanie bakteriostatyczne [48, 96]. Nadto wspomniana u bydła indolicydyna występująca w ziarnistościach neutrofilii, cechuje się nie tylko działaniem przeciwbakteryjnym, ale także przeciwgrzybicznym np. wobec *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* oraz przeciwpiętowniczym wobec *Leishmania donovani* i *Giardia lamblia*. Ponadto działa aktywizująco na wydzielanie chemokin, autofagię neutrofilii, co jest bardzo ważne, w szczególności w gruczole mlekowym u bydła w okresie zasuszania, gdzie proces autofagii neutrofilii jest bardzo intensywny [13, 85, 96]. U bydła opisano także katelicydiny w postaci peptydu BMAP (*Bovine Myeloid Antimicrobial Peptides*) 27 (katelicydyna 6), 28 (katelicydyna 5) i 34 (katelicydyna 7) [48, 52, 56, 108], które oddziałują na mezosomy u bakterii i mitochondria u grzybów oraz wpływają na sekrecję TNF- $\alpha$  w komórkach nabłonkowych gruczołu mlekowego, co jest wartościowe przy zapaleniu wymienia u tych zwierząt, choć także działają przeciwnowotworowo [48, 56, 95, 108].

U owiec ważnymi katelicydynami są: cykliczny dodekapeptyd pod nazwą Oa Bac 5, 6, 7.5 i 11, (baktencyny 5, 6, 7.5 i 11) oraz katelicydyna 1 (baktencyna 1), 2 (baktencyna 5) i 3 (baktencyna 7), a także peptyd SMAP (*Sheep Myeloid Antimicrobial Peptide*) (SC5-*Cathelin Related Peptide*) i MAP (*Mieloid Antomicrobial Peptides*) 29 i 34, bogate w prolinę i argininę [48, 52]. Wszystkie te peptydy u tych zwierząt cechują się działaniem przeciwbakteryjnym (bakterie Gram-ujemne i Gram-dodatnie) i przeciwgrzybicznym (*Candida albicans*) [48, 52]. Związki te u owiec są syntetyzowane przez neutrofile i komórki nabłonka gruczołu mlekowego, wykazując działanie hamujące wobec *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus uberis* i *Mycoplasma agalactiae* – zarazki, które są bardzo powszechną przyczyną infekcji tego gruczołu [23]. Nadto katelicydiny u owiec aktywują komórki PMN w zakresie ich bójczości i powstawania sieci NET i peptyd ten jest specyficznym markerem wskazującym na stan zapalny wymienia [23].

U kóz znane są katelicydiny Bac 7.5, 3, 4 oraz katelicydyna 2 (Bac5) – peptydy bogate w prolinę i argininę, a które są w 50% podobne w strukturze do Bac5 u bydła [48, 52, 108]. Peptydy te u kóz, nawet w niskim i wysokim stężeniu chlorku sodu, wykazują działanie przeciwbakteryjne wobec bakterii Gram-ujemnych np.: *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *P. aeruginosa*) i niektórych Gram-dodatnich np.: *Staphylococcus aureus*, zaś w niskim stężeniu tylko działają bójczo jedynie wobec *C. albicans* [48,52].

Natomiast u świń katelicydiny są reprezentowane przez katelicydynę PAMP (*Porcine Antimicrobial Peptide*), 23, 36 i 37 (struktura  $\alpha$ -helikalna), PR-39, profeniny 1 i 2 (PF 1 i 2) (bogate w prolinę i argininę) oraz

protegryny 1–5 (PG 1–5), które wykazują strukturę  $\beta$  kartki i posiadają mostki S-S. Są one syntetyzowane w neutrofilach, szpiku kostnym, a także występują w surfaktancie oskrzelików oraz komórkach języka, jelit cienkich, tchawicy oraz komórkach układu moczowo-płciowego, wykazując aktywujące działanie wobec elementów i zjawisk układu odpornościowego, w tym w szczególności procesu fagocytozy neutrofilii [48, 52, 56, 75, 106, 108]. Te peptydy u świń wykazują także działanie wobec bakterii Gram-ujemnych jak *E. coli*, choć np.: profeniny 1 i 2 (PF 1 i 2) dodatkowo działają bójczo na bakterie Gram-dodatnie np.: *L. monocytogenes*, zaś protegryny 1–5 (PG1-5) łącznie z profeninami 1 i 2 (PF1 i 2), działają bójczo w szczególności wobec *Chlamydia trachomatis*, *C. albicans*, *N. gonorrhoeae* i niektórych wirusów, a także nicieni i robaków płaskich [40, 48, 52, 56, 75, 105, 106]. Nadto protegryna 1 (PG1) u świń działa na *M. tuberculosis* oraz bakterie wywołujące zakażenia przyranne [77]. Zarejestrowano, że oczyszczone LPS bakterii Gram-ujemnych, zwiększa ekspresję katelicydyny PR-39 w komórkach szpiku tych zwierząt [109], a który to peptyd, wpływa na gojenie się ran i oddziałuje hamująco na apoptozę [40, 77].

U koni, wśród katelicydyn znane są peptydy o nazwie eCATH 1,2 i 3, które syntetyzowane są w szpiku kostnym, cechują się strukturą  $\alpha$ -helikalną i są bogate w lizynę. Pod względem oddziaływania na zarazki, cechują się silną bójczością wobec bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich oraz grzybów jak np.: *Cryptococcus neoformans* i *Rodotorula rubrum* [25, 48, 56, 88].

Natomiast u zwierząt mięsożernych – psów, opisano katelicydynę K9CATH, zaś u kotów FeCates, które to peptydy, posiadają strukturę  $\alpha$ -helikalną, występują w szpiku i neutrofilach i głównie u psów cechują się silnymi właściwościami przeciwbakteryjnymi np.: *N. gonorrhoeae* i *Ureaplasma* sp. Tłumaczy to fakt małej podatności zapadania tych zwierząt na choroby przenoszone drogą płciową [48, 56, 62, 112].

U zwierząt laboratoryjnych katelicydyny stwierdzono u królików, szczurów, myszy oraz świnek morskich [48, 56]. Katelicydyny u królików reprezentuje peptyd CAP 18 oraz białko PI5A i PI5B, występujące w ich neutrofilach i nerkach; u szczurów przez peptyd rCRAMP, a którego miejsce powstania w dostępnej literaturze nie jest wymieniane; u myszy wskazuje się na peptyd Cramp, występujący w jądrach samców, śledzionie, wątrobie i przewodzie pokarmowym; u świnek morskich katelicydyny reprezentowane są przez peptyd CAP11, stwierdzany w neutrofilach i szpiku kostnym [48, 56]. Peptydy te u tych zwierząt laboratoryjnych wykazują działanie przeciwbakteryjne, w tym także hamujące oddziaływanie na LPS bakterii Gram-ujemnych [48, 56].

U zwierząt dzikich katelicydyny opisano u jeleni w postaci baktencyny, która występuje w neutrofilach i nerkach, cechując się działaniem bójczym wobec bak-

terii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich [97]. Opisano także u tych zwierząt, katelicydyny w postaci peptydu P-9, który bogaty jest w prolinę i argininę, a która wykazuje działanie bójcze wobec wielu zarazków [29]. Związki te zarejestrowano także u wołów z rodziny krętorogich (*Bubalus bubalis*) w postaci fragmentu mielo-katelicydyny i fragmentu katelicydyny 4, stwierdzone w szpiku kostnym i drogach rodnym, a których działanie określono jako przeciwarzaskowe [17, 97]. Opisano katelicydyny u osła o nazwie EACATH 1, cechujące się strukturą  $\alpha$ -helikalną [37] i u dziobaka w postaci peptydu PA1 i PA2 [29] oraz u pandy w postaci peptydu AM [113]. Katelicydyny te u tych zwierząt, od strony struktury i działania biologicznego nie zostały jeszcze dobrze scharakteryzowane.

Katelicydyny zarejestrowano także u ptaków, w szczególności u kur, u których są reprezentowane przez katelicydynę 1 (CATH 1), 2 (CATH 2), 3 (CATH 3), katelicydynę B-1 (CATH B1) oraz peptyd CMAP 27 (Chicken Myeloid Antimicrobial Peptide- 27). Peptydy te stwierdzono m.in. w ich Torebce Fabrycjsza, w szpiku kostnym, przewodzie pokarmowym, wątrobie, układzie oddechowym, nerkach, śledzionie, mózgu i mięśniach [48, 53, 56, 100, 107, 111]. Wykazują one silne działanie wobec bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich, w tym wobec szczepów opornych na antybiotyki. Przyjmuje się jednak, że u kur głównie to peptyd CMAP 27, warunkuje u nich odporność naturalną. Według Linde i wsp. [56] tak u kur jak i indyków, wyróżnia się te peptydy w szpiku kostnym w postaci protegryny. Podano także [101, 111], że katelinowy region katelicydyn u ptaków, wykazuje małą homologię w porównaniu do tego regionu u kręgowców – ssaków.

Katelicydyny opisano także u ryb (łosos atlantycki, pstrąg tęczowy, dorsz atlantycki) w postaci peptydu 29 (HFIAP-3) i 37 (HFIAP 1,2) oraz katepsyny H i katelicydyny 2, które występują w komórkach przewodu pokarmowego, wątrobie, nerkach, skórze i które podobne są do niektórych katelicydyn ssaczyc, gdyż mają w swojej strukturze prolinę i cysteinę i wykazują w szczególności działanie przeciwbakteryjne [19, 48, 52]. Ponadto przyjmuje się [108], że u łososi występuje katelicydyna o nazwie rtCATH 1 – bogata w glicynę, zaś u dorsza atlantyckiego katelicydyna Cod Cath – bogata w glicynę i serynę.

Katelicydyny zarejestrowano również u węży w postaci peptydu OHCATH – kobra królewska, peptydu NACATH – kobra pospolita oraz peptydu BF-CATH i katelicydynę BF u niemrawca pospolitego [102, 108].

Dane piśmiennictwa [48, 64, 93, 96, 108] wskazują także na istnienie katelicydyn u płazów i owadów, jednakże głównie u płazów, brak szczegółów dotyczących struktury tych peptydów i ich działania biologicznego. Natomiast u owadów wykazano w 1980 roku, że oprócz izolacji cekropin z poczwarki ćmy z gatunku *Hyalophora*



cektopia, zarejestrowano wiele peptydów u różnych przedstawicieli tej gromady [64]. I tak u *Drosophila melanogaster* stwierdzono 8 rodzin AMPs, a u gąsienic *Galleria mellonella* opisano 12 tych peptydów, które syntetyzowane są w ciałku tłuszczowym, hemocytach i komórkach nabłonkowych. Peptydy te działają głównie na bakterie Gram-ujemne, ale i Gram-dodatnie, a także działają wirusobójczo. Wśród peptydów bakteriobójczych wyróżnia się melitynę, cerkopinę A, allofero 1 i 2 oraz mirystylowany peptyd wyizolowany z *Heliothis virescens*. Natomiast do peptydów wirusobójczych należą przedstawiciele czterech klas AMPs i są to: peptydy liniowe,  $\alpha$ -helikalne, peptydy o strukturze stabilizowanej mostkami dwusiarczkowymi, peptydy zawierające znaczną ilość aminokwasu jednego typu oraz peptydy zawierające rzadkie, modyfikowane aminokwasy [64].

### 3. Podsumowanie

Katelicydyny są naturalnymi elementami odporności przeciwdrobnoustrojowej, na które patogeny ssaków, w tym człowieka i zwierząt m.in. gospodarskich, laboratoryjnych i dzikich oraz ptaków i ryb, na drodze ewolucji nie wykształciły oporności. Peptydy te, uczestnicząc głównie w infekcjach bakteryjnych i wirusowych, choć także grzybiczych i zarażeniach pierwotniaczych, działając bezpośrednio oraz pośrednio, jako że wpływają na szlaki sygnalizacyjne i aktywność komórek odpornościowych, w tym m.in. ekspresję cytokin, chemokin i czynników wzrostu. W rezultacie stają się one bardzo ważnymi składnikami odporności naturalnej ssaków, w tym człowieka, u którego są najbardziej poznane i przyjmuje się, że stanowią pod względem działania bakteriobójczego odnośnik dla innych kręgowców – ssaków.

### Piśmiennictwo

- Agerberth B., Gunne H., Odeberg J., Kogner P., Boman H.G., Gudmundsson G.H.: FALL-39, a putative human peptide antibiotic, is cysteine-free and expressed in bone marrow and testis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 195–199 (1995)
- Agier J., Brzezińska-Błaszczuk E.: Katelicydyny i defensyny w regulacji aktywności przeciwdrobnoustrojowej komórek tucznych. *Post. Hig. Med. Dośw.* **70**, 618–636 (2016)
- Agier J., Efenberger M., Brzezińska-Błaszczuk E.: Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Centr. Eur. J. Immunol.* **40**, 225–235 (2015)
- Albrethsen J., Møller C. H., Olsen J., Raskov H., Gammeltoft S.: Human neutrophil peptides 1, 2 and 3 are biochemical markers for metastatic colorectal cancer. *Eur. J. Cancer*, **42**, 3057–3064 (2006)
- Amer L.S., Bishop B.M., van Hoek M.L.: Antimicrobial and antibiofilm activity of cathelicidins and short, synthetic peptides against *Francisella*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **396**, 246–251 (2010)
- Andersson E., Sorensen O.E., Frohm B., Borregaard N., Egesten A., Malm J.: Isolation of human cationic antimicrobial protein-18 from seminal plasma and its association with prostasomes. *Hum. Reprod.* **17**, 2529–2534 (2002)
- Antimicrobial peptid database: <http://aps.unmc.edu/AP/main.php> (6.02.2018r)
- Bagnicka E., Strzałkowska N., Józwiak A., Horbańczuk J.O., Krzyżewski J., Zwierzchowski L.: Peptydy przeciwdrobnoustrojowe w zwalczaniu patogenów opornych na powszechnie stosowane antybiotyki. *Medycyna Wet.* **67**, 512–516 (2011)
- Bagnicka E., Strzałkowska N., Józwiak A., Krzyżewski J., Horbańczuk J., Zwierzchowski L.: Expression and polymorphism of defensins in farm animals. *Acta Bioch. Pol.* **4**, 487–497 (2010)
- Bals R., Lang C., Weiner D.J., Vogelmeier C., Welsch U., Wilson J.M.: Rhesus monkey (*Macaca mulatta*) mucosal antibacterial peptides are close homologues of human molecules. *Clin. Diagnost. Lab. Immunol.* **8**, 370–375 (2001)
- Bals R., Wang X., Zasloff M., Wilson J.M.: The peptide antibiotic LL-37/hCAP-18 is expressed in epithelia of the human lung where it has broad antimicrobial activity at the airway surface. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 9541–9546 (1998)
- Barlow P.G., Li Y., Wilkinson T.S., Bowdish D.M.E., Lau Y.E., Cosseau C., Haslett C., Simpson A.J., Hancock R.E., Davidson D.J.: The human cationic host defense peptide LL-37 mediates contrasting effects on apoptotic pathways in different primary cells of the innate immune system. *J. Leuk. Biol.* **80**, 509–520 (2006)
- Benincasa M., Scocchi M., Pacor S., Tossi A., Nobili D., Basaglia G., Busetti M., Gennaro R.: Fungicidal activity of five cathelicidin peptides against clinically isolated yeasts. *J. Antimicrob. Chemother.* **58**, 950–959 (2006)
- Bergman P., Johansson L., Asp V., Plant L., Gudmundsson G.H., Jonsson A.B., Agerberth B.: *Neisseria gonorrhoeae* downregulates expression of the human antimicrobial peptide LL-37. *Cell. Microbiol.* **7**, 1009–1017 (2005)
- Bowdish D. M., Davidson D.J., Lau Y.E., Lee K., Scott M.G., Hancock R.E., Bowdish D.M.: Impact of LL-37 on anti-infective immunity. *J. Leuk. Biol.* **77**, 451–459 (2005)
- Braff M.H., Bardan A., Nizet V., Gallo R.L.: Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides. *J. Invest. Dermatol.* **125**, 9–13 (2005)
- Brogden K.A., Ackermann M., Mc Cray P.B. jr.: Antimicrobial peptides in animals and their role in host defences. *Int. J. Antimicrobial Agents*, **22**, 465–478 (2003)
- Brown K.L., Hancock R.E.W.: Cationic host defense (antimicrobial) peptides. *Curr. Opin. Immunol.* **18**, 24–30 (2006)
- Chang C.I., Zhang Y.A., Zou J., Nie P., Secombes C.J.: Two cathelicidin genes are present in both rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and atlantic salmon (*Salmo salar*). *Antimicrob. Agents Chemother.* **50**, 185–195 (2006)
- Chen H., Takai T., Xie Y., Niyonsaba F., Okumura K., Ogawa H.: Human antimicrobial peptide LL-37 modulates proinflammatory responses induced by cytokine milieu and double-stranded RNA in human keratinocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **433**, 532–537 (2013)
- Cole A.M.: Innate host defense of human vaginal and cervical mucosae. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **306**, 199–230 (2006)
- Conner K., Nern K., Rudisill J., O'Grady T., Gallo R.L.: The antimicrobial peptide LL-37 is expressed by keratinocytes in condyloma acuminatum and verruca vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* **47**, 347–350 (2002)
- Cubeddu T., Cacciotto C., Pisanu S., Tedde V., Alberti A., Pittau M., Dore S., Cannas A., Uzzau S., Rocca S., Addis M.F.: Cathelicidin production and release by mammary epithelial cells during infectious mastitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **189**, 66–70 (2017)

24. Dean S.N., Bishop B.M., van Hoek M.L.: Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm to alpha-helical peptides: D-enantiomer of LL-37. *Front. Microbiol.* **2**, <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2011.00128> (2011)
25. Di Na, Vitiello A., Gallo R.L.: Cutting edge: mast cell antimicrobial activity is mediated by expression of cathelicidin antimicrobial peptide. *J. Immunol.* **170**, 2274–2278 (2003)
26. Dorschner R.A., Pestonjamas V.K., Tamakuwala S., Ohtake T., Rudisill J., Nizet V., Agerberth B., Gudmundsson G.H., Gallo R.L.: Cutaneous injury induces the release of cathelicidin anti-microbial peptides active against group A *Streptococcus*. *J. Invest. Dermatol.* **117**, 91–97 (2001)
27. Dosler S., Karaaslan E.: Inhibition and destruction of *Pseudomonas aureginosa* biofilms by antibiotics and antimicrobial peptides. *Peptides*, **62**, 32–37 (2014)
28. Dürr U.H.N., Sudheendra U.S., Ramamoorthy A.: LL-37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides. *Biochim. Biophys. Acta*, **1758**, 1408–1425 (2006)
29. Erdag G.: Interleukin-1 $\alpha$  and interleukin-6 enhance the antibacterial properties of cultured composite keratinocyte grafts. *Ann. Surg.* **235**, 113–124 (2002)
30. Ericksen B., Wu Z., Lu W., Lehrer R.I.: Antibacterial activity and specificity of the six human {alpha}-defensins. *Antimicrob. Agents Chemother.* **49**, 269–275, (2005)
31. Feliucio M.R., Silva O.N., Goncalves S., Santos N.C., Franco O.L.: Peptides with dual antimicrobial and anticancer activities. *Front Chem. Feb*, **21**, 5:5. Doi: 10.3389/fchem.2017.00005. eCollection 2017 (2017)
32. Findlay E.G., Currie S.M., Davidson D.J.: Cationic host defence peptides: potential as antiviral therapeutics. *Biodrugs*, **27**, 479–493 (2013)
33. Frohm N., Sandstedt B., Sorensen O., Weber G., Borregaard N., Stahle-Backdahl M.: The human cationic antimicrobial protein (hCAP-18), a peptide antibiotic, is widely expressed in human squamous epithelia and colocalizes with interleukin-6. *Inf. Immunity*, **67**, 2561–2566 (1999)
34. Gallo R.L., Hooper L.V.: Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat. Rev. Immunol.* **12**, 503–516 (2012)
35. Gorman S.P., Glimore B.F.: Clinical relevance of the escape pathogens. *Expert Rev. Anti-infect. Ther.* **11**, 297–308 (2013)
36. Hancock R.E.W., Haney E.F., Gill E.E.: The immunology of host defence peptides: Beyond antimicrobial activity. *Nat. Rev. Immunol.* **16**, 321–334 (2016)
37. Hase K., Eckmann L., Leopard J.D., Varki N., Kagnoff M.F.: Cell differentiation is a key determinant of cathelicidin LL-37/human cationic antimicrobial protein 18 expression by human colon epithelium. *Infect. Immunity*, **70**, 953–963 (2002)
38. Hazlett L., Wu M.: Defensins in innate immunity. *Cell Tissue Res.* **343**, 175–188 (2011)
39. Hell É., Giske C.G., Nelson A., Römling U., Marchini G.: Human cathelicidin peptide LL37 inhibits both attachment capability and biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis*. *Let. Appl. Microbiol.* **50**, 211–215 (2010)
40. Henning-Pauka J., Jacobsen I., Blecha F.: Differential proteomic analysis reveals increased cathelicidin expression in porcine bronchoalveolar lavage fluid after an *Actinobacillus pleura pneumoniae* infection. *Vet. Res.* **37**, 75–87 (2006)
41. Hu Z., Murakami T., Suzuki K., Tamura H., Kawahara-Arai K., Ilba T., Nagoaka I.: Antimicrobial cathelicidin peptide LL-37 inhibits the LPS/ATP-induced pyroptosis of macrophages by dual mechanism. *PLoS ONE* **9**, p.e85765 (2014)
42. Huang W., Seo J., Willingham S.B., Gonzalgo M.L., Weisman I.L., Barron A.E.: Cationic, amphipathic peptides with potent anticancer activity. *PLoS ONE* **9**, e90397. Doi.org/10.1371/journal.pone.0090397
43. Hurtado P., Peh C. A.: LL-37 promotes rapid sensing of CpG oligodeoxynucleotides by B lymphocytes and plasmacytoid dendritic cells. *J. Immunol.* **184**, 1425–1435 (2010)
44. Into T., Inomata M., Shibata K., Murakami Y.: Effect of the antimicrobial peptide LL-37 on Toll-like receptors 2-,3- and 4-triggered expression of IL-6, IL-8 and CXCL10 in human gingival fibroblasts. *Cell. Immunol.* **264**, 104–109 (2010)
45. Jarczak J., Kościuczuk E.M., Lisowski P., Strzałkowska N., Józwick A., Horbańczuk J., Krzyżewski J., Zwierzchowski L., Bagnicka E.: Defensins: natural component of human innate immunity. *Hum. Immunol.* **74**, 1069–1079 (2013)
46. Jones E.A., Cheng Y., O’Meally D., Belov K.: Characterization of the antimicrobial peptide family defensins in the Tasmanian devil (*Sarcophilus harrissi*), koala (*Phascogaleolarctos cinereus*), and tammar wallaby (*Macropus eugenii*). *Immunogenetics*, **69**, 133–143 (2017)
47. Klotman M.E., Chang T.L.: Defensin in innate antiviral immunity. *Nat. Rev. Immunol.* **6**, 447–456 (2006)
48. Kościuczuk E.M., Lisowski P., Jarczak J., Strzałkowska N., Józwick A., Horbańczuk J., Krzyżewski J., Zwierzchowski L., Bagnicka E.: Cathelicidins: family of antimicrobial peptides. *Mol. Biol. Rep.* **39**, 10957–10970 (2012)
49. Kurashima Y., Kiyono H.: Mucosal ecological network of epithelium and immune cells for gut homeostasis and tissue healing. *Annu. Res. Immunol.* **35**, 119–241 (2017)
50. Lai Y., Adhikurakunnathu S., Bhardaj K., Ranjith-Kumar C.T., Wen Y., Jordan J.L., Wu L.H., Dragnea B., San Mateo L., Kao C.C.: LL37 and cationic peptides enhance TLR3 signaling by viral double-stranded RNAs. *PLoS ONE*, **6**, e26632 (2011)
51. Larrick J.W., Hirata M., Zhong J., Wright S.C.: Anti-microbial activity of human CAP18 peptides. *Immunotechnology*, **1**, 65–72 (1995)
52. Laube D.M., Yim S., Ryan L.K., Kisich K.O., Diamond G.: Antimicrobial peptides in the airway. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **306**, 153–182 (2006)
53. Lee M.O., Jang H.J., Rengaraj D., Yang S.Y., Han S.Y., Lamont S.J., Womack J.E.: Tissue expression and antibacterial activity of host defense peptides in chicken. *BMC Vet. Res.* **12**, 231–239 (2016)
54. Lehrer R.I.: Primate defensin. *Nat. Rev. Microbiol.* **2**, 727–738 (2004)
55. Li J., Koh J.J., Liu S., Lakshminarayanan R., Verma C.S., Beuerman R.W.: Membrane active antimicrobial peptides: translating mechanistic insights to design. *Front. Neurosci.* **11**, 73–98 (2017)
56. Linde A., Ross C.R., Davis E.G., Dib L., Blecha F., Melgarejo T.: Innate Immunity and host defense peptides in veterinary medicine. *J. Vet. Intern. Med.* **22**, 247–265 (2008)
57. Lopez-Garcia B., Lee P.H.A., Gallo R.L.: Expression and potential function of cathelicidin antimicrobial peptides in dermatophytosis and tinea versicolor. *J. Antimicrob. Chemother.* **57**, 877–882 (2006)
58. Luo Y., McLean D.T.F., Linden G.J., McAuley D.F., McMullan R., Lundy F.T.: The naturally occurring host defense peptide, LL-37, and its truncated mimetics KE-18 and KR-12 have selected biocidal and antibiofilm activities against *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, and *Escherichia coli* in vitro. *Front. Microbiol.* **8**, 1–11 (2017)
59. Coorens M., Schneider V.A.F., de Groot A.M., van Dijk A., Meijerink M., Wells J.M., Scheenstra M.R., Veldhuizen E.J.A., Haagsman H.P.: Cathelicidins inhibit *Escherichia coli* – induced TLR2 and TLR4 activation in a viability-dependent manner. *J. Immunol.* **199**, 1418–1428 (2017)
60. Mansour S.C., Pena O.M., Hancock R.E.W.: Host defense peptides: front-line immunomodulators. *Trends. Immunol.* **39**, 443–450 (2014)

61. Marchini G., Lindow S., Brismar H., Stabi B., Berggren V., Ulfgren A.K., Lonne-Rahm S., Agerberth B., Gudmundsson G.H.: The newborn infant is protected by an innate antimicrobial barrier: peptide antibiotics are present in the skin and vernix caseosa. *Br. J. Dermatol.* **147**, 1127–1134 (2002)
62. Midorikawa K., Ouhara K., Komatsuzawa H., Kawai T., Yamada S., Fujiwara T., Yamazaki K., Sayama K., Taubman M.A., Kurihara H., Hashimoto K., Sugai M.: *Staphylococcus aureus* susceptibility to innate antimicrobial peptides, beta-defensins and CAP18, expressed by human keratinocytes. *Inf. Immunity*, **71**, 3730–3739 (2003)
63. Mirski T., Gryko R., Bartoszcze M., Bielawska-Drozd A., Tyszkiewicz W.: Peptydy przeciwdrobnoustrojowe – nowe możliwości zwalczania infekcji u ludzi i zwierząt. *Medycyna Wet.* **67**, 517–521 (2011)
64. Mizerska-Dudka M., Andrejko M., Kandafer-Szerszeń M.: Przeciwwirusowe peptydy kationowe człowieka i owadów. *Post. Mikrobiol.* **50**, 209–216 (2011)
65. Murakami M., Ohtake T., Dorschner R.A., Gallo R.L.: Cathelicidin antimicrobial peptides are expressed in salivary glands and saliva. *J. Dent. Res.* **81**, 845–850 (2002)
66. Murakami M., Ohtake T., Dorschner R.A., Schittek B., Garbe C., Gallo R.L.: Cathelicidin anti-microbial peptide expression in sweat, an innate defense system for the skin. *J. Invest. Dermatol.* **119**, 1090–1095 (2002)
67. Nagaoka I., Tamura H., Hirata M.: An antimicrobial cathelicidin peptide, human CAP18/LL-37, suppresses neutrophil apoptosis via the activation of formyl-peptide receptor-like 1 and P2X7. *J. Immunol.* **176**, 3044–3052 (2006)
68. Niedźwiedzka-Rystwek P., Deptuła W.: Defensyny – ważny wrodzony element układu odpornościowego u ssaków. *Post. Hig. Med. Dośw.* **62**, 524–529 (2008)
69. Niedźwiedzka-Rystwek P., Mękal A., Deptuła W.: Peptydy przeciwdrobnoustrojowe – ważny element odporności naturalnej. *Astma Alergia Immunol.* **15**, 35–41 (2010)
70. Nijnik A., Hancock, R.E.W.: The roles of cathelicidin LL-37 in immune defences and novel clinical applications. *Curr. Opin. Hematol.* **16**, 41–47 (2009)
71. Nijnik, A., Pistolic, J., Filewod, N. C. J., Hancock, R. E. W.: Signaling pathways mediating chemokine induction in keratinocytes by cathelicidin LL-37 and flagellin. *J. Innate Immun.* **4**, 377–386 (2012)
72. Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C et al.: Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.* **347**, 1151–1160 (2002)
73. Oppenheim J.J., Yang D.: Alarmins: chemotactic activators of immune response. *Curr. Opin. Immunol.* **17**, 359–365 (2005)
74. Polcyn-Adamczyk M., Niemir Z.I.: Katelicydyna – budowa, funkcja i rola w chorobach autoimmunologicznych. *Post. Biol. Kom.* **41**, 315–330 (2014)
75. Pomorska-Mól M., Markowska-Daniel I.: Katelicydyny i defensyny u świń. *Medycyna Wet.* **67**, 20–24 (2011)
76. Porcelli F., Verardi R., Shi L., Henzler-Wildman K.A., Ramamorthy A., Veglia G.: NMR structure of the cathelicidin-derived human antimicrobial peptide LL-37 in dodecylphosphocholine micelles. *Biochemistry*, **47**, 5565–5572 (2008)
77. Ramanathan B., Davis E.G., Ross C.R., Blecha F.: Cathelicidins: microbicidal activity, mechanisms of action, and roles in innate immunity. *Microbes Infect.* **4**, 361–372 (2002)
78. Ritonja A., Kopitar R., Jerela R., Turk V.: Primary structure of a new cysteine proteinase inhibitor from pig leukocytes. *FEBS Letters*, **255**, 211–214 (1989)
79. Rivas-Santiago B., Hernandez-Pando R., Carranza C., Juarez E., Contreras J.L., Aguilar-Leon D., Torres M., Sada E.: Expression of cathelicidin LL-37 during *Mycobacterium tuberculosis* infection in human alveolar macrophages, monocytes, neutrophils, and epithelial cells. *Infect. Immun.* **76**, 935–941 (2008)
80. Robinson K., Deng Z., Hou Y., Zhang G.: Regulation of the intestinal barrier function by host defense peptides. *Front. Vet. Sci.* doi:0.3389/fvets.2015.00057 (2015)
81. Schaller-Bals S., Schulze A., Bals R.: Increased levels of antimicrobial peptides in tracheal aspirates of newborn infants during infection. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* **165**, 992–995 (2002)
82. Scott M.G., Hancock R.E.: Cationic antimicrobial peptides and their multifunctional role in the immune system. *Crit. Rev. Immunol.* **20**, 407–431 (2000)
83. Seil M., Nagant C., Dehaye J.P., Vandenbranden M., Lensink M.F.: Spotlight on human LL-37, an immunomodulatory peptide with promising cell-penetrating properties. *Pharmaceuticals*. **3**, 3435–3460 (2010)
84. Selsted M.E., Harwig S.S., Ganz T., Schilling J.W., Lehrer R.I. Primary structures of three human neutrophil defensins. *J. Clin. Invest.* **76**, 1436–1439 (1985)
85. Selsted M.E., Novotny M.J., Morris W.L., Tang Y.Q., Smith W., Cullor J.S.: Indolicidin, a novel bactericidal tridecapeptide amide from neutrophils. *J. Biol. Chem.* **267**, 4292–4295 (1992)
86. Selsted M.E., Ouellette A.J.: Mammalian defensins in the antimicrobial immune response. *Nat. Immunol.* **6**, 551–557 (2005)
87. Sima P., Trebichavsky I., Sigler K.: Mammalian antibiotic peptides. *Folia Microbiol.* **48**, 123–137 (2003)
88. Skerlavaj B., Scocchi M., Gennaro R., Risso A., Zanetti M.: Structural and functional analysis of horse cathelicidin peptides. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45**, 715–722 (2001)
89. Śliwa-Dominiak J., Witkowska M., Deptuła W.: Biologiczne alternatywy dla antybiotyków. *Przegl. Epidemiol.* **64**, 399–403 (2010)
90. Smeianov V., Scott K., Reid G.: Activity of cecropin P1 and FA-LL-37 against urogenital microflora. *Microbes Infect.* **2**, 773–777 (2000)
91. Sonawane A., Santos J.C., Mishra B.B., Jena P., Progida C., Sorensen O.E., Gallo R., Appelberg R., Groffiths G.: Cathelicidin is involved in the intracellular killing of mycobacteria in macrophages: the role of cathelicidin in mycobacteria killing. *Cell. Microbiol.* **13**, 1601–1617 (2013)
92. Sörensen O.E., Borregaard N., Cole A.M.: Antimicrobial peptides in innate immune responses. *Contrib. Microbiol.* **15**, 61–77 (2008)
93. Steiner H., Hultmark D., Engström Å., Bennich H., Boman H.G. Sequence and specificity of two antibacterial proteins involved in insect immunity. *Nature*, **292**, 246–248 (1981)
94. Thomma B.P., Cammue B.P., Thevissen K.: Plant defensins. *Planta*, **216**, 193–202 (2002)
95. Tomasinsig L., Conti G., Skerlavaj B., Piccinini R., Mazzilli M., D'Este F., Tossi A., Zanetti M.: Broad-spectrum activity against bacterial mastitis pathogens and activation of mammary epithelial cells support a protective role of neutrophil cathelicidins in bovine mastitis. *Inf. Immun.* **78**, 1781–1788 (2010)
96. Tomasinsig L., Zanetti M.: The cathelicidins – structure, functions and evolution. *Curr. Protein. Pept. Sci.* **6**, 23–34 (2005)
97. Treffers C., Chen L., Anderson R.C., Yu P.L.: Isolation and characterisation of antimicrobial peptides from deer neutrophils. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **26**, 165–169 (2005)
98. Turner J., Cho Y., Dinh N.N., Waring A.J., Lehrer R.I.: Activities of LL-37, a cathelin-associated antimicrobial peptide of human neutrophils. *Antimicrob. Agents Chemother.* **42**, 2206–2214 (1998)
99. Uzzell T., Stolzenberg E.D., Shinnar A.E., Zasloff M.: Hagfish intestinal antimicrobial peptides are ancient cathelicidins. *Peptides*, **24**, 1655–1667 (2003)

100. Van Dijk A., Veldhuizen E.J., van Asten A.J., Haagsman H.P.: CMAP27, a novel chicken cathelicidin-B1, an antimicrobial guardian at the mucosal M cell gateway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 15063–15068 (2005)
101. Vandamme D., Landuyt B., Luyten W., Schoofs L.: A comprehensive summary of LL-37, the factotum human cathelicidin peptide. *Cell Immunol.* **280**, 22–35 (2012)
102. Wang Y., Hong J., Liu X., Yang H., Liu R., Wu J., Wang A., Lin D., Lai R.: Snake cathelicidin from *Bungarus fasciatus* is a potent peptide antibiotics. *PLoS ONE*, **3**, e3217.
103. Wang G., Li X., Wang Z.: APD3: the antimicrobial peptide database as a tool for reaserch and education. *Nucleic Acids Res.* **44**, 1087–1093 (2016)
104. Wang G., Watson K.M., Buckheit R.W.Jr.: Anti-human immunodeficiency voirus type 1 activities of antimicrobial peptides derived from human and bovine cathelicidins. *Antimicrob. Agents Chemother.* **52**, 3438–3440 (2008)
105. Wangl Y., Walter G., Herting E., Agerberth B., Johansson J.: Antibacterial activities of the cathelicidins prophenin (residues 63 to 79) and LL-37 in the presence of a lung surfactant preparation. *Antimicrob. Agents Chemother. J.* **48**, 2097–2100 (2004)
106. Wiechuła B.E., Tustanowski J.P., Martirosian G.: Peptydy antybrobnoustrojowe. *Wiad. Lek.* **59**, 542–547 (2006)
107. Witkowska D., Bartyś A., Gamian A.: Defensyny i katelicidyny jako naturalne antybiotyki peptydowe. *Post. Hig. Med. Dośw.* **62**, 694–707 (2008)
108. Wódcz K., Brzezińska-Błaszczak E.: Katelicidyny – endogenne peptydy przeciwdrobnoustrojowe. *Post. Biochemii*, **61**, 93–101 (2015)
109. Wu H., Zhang G., Minton J.E., Ross C.R., Blecha F.: Regulation of cathelicidin gene expresie: induction by lipopolysaccharide, interleukin-6, retinoic acid, and *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection. *Infect. Immunity*, **68**, 5552–5558 (2000)
110. Xhindoli D., Pacor S., Benincasa M., Scocchi M., Gennaro R., Tossi A.: The human cathelicidin LL-37 – a pore-forming antibacterial peptide and host-cell modulator. *Biochim. Biophys. Acta*, **1858**, 546–566 (2016)
111. Xiao Y, Cai Y., Bommineni Y.R., Femando S.C., Prakash O., Gilliland S.E., Zhang G.: Identifikation and functional characterization of three chicken cathelicidins with potent antimicrobial activity. *J. Biol. Chem.* **281**, 2858–2867 (2006)
112. Yamasaki K., Schaubert J., Coda A., Lin H., Dorschner R.A., Schechter N.M., Bonnart C., Descargues P., Hovnanian A., Gallo R.L.: Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. *FASEB J.* **20**, 2068–2080 (2006)
113. Yang D., de la Rosa G., Tewary P., Oppenheim J.J.: Alarmins link neutrophils and dendritic cells. *Trends Immunol.* **30**, 531–537 (2009)
114. Zanetti M.: The role of cathelicidins in the innate host defenses of mammals. *Curr. Issues Mol. Biol.* **17**, 179–196 (2005)
115. Zasloff M.: Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*, **415**, 389–395 (2002)
116. Zasloff M.: Magainins, a class of antimicrobial peptides from *Xenopus* skin: isolation, characterization of two active forms, and partial cDNA sequence of a precursor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 5449–5453 (1987)
117. Zea H.I., Spitznagel J.K.: Antibacterial and enzymic basic proteins from leukocyte lysosomes: separation and identifications. *Science*, **142**, 1085–1087 (1963)
118. Żelechowska P., Agier J., Brzezińska-Błaszczak E.: Endogenous antimicrobial factors in the treatment of infectious diseases. *Cent. Europ. J. Immunol.* **41**, 419–425 (2016)
119. Żyłowska M., Wyszynska A., Jagusztyn-Krynicka K.: Defensyny – peptydy o aktywności przeciwbakteryjnej. *Post. Mikrobiol.* **50**, 223–234 (2011)