

模拟天然抗菌多肽高分子抗菌药物的研究进展

潘 帅¹, 唐建斌^{2*}

(1. 浙江理工大学化学系, 杭州 310018; 2. 化学工程联合国家重点实验室;
浙江大学生物纳米工程中心 化学工程与生物工程学系, 杭州 310027)

摘要: 由于传统抗生素类药物容易使细菌产生耐药性而成为超级细菌, 新型的抗菌药物亟待开发。通过模拟天然抗菌多肽设计合成的高分子抗菌剂, 具有很高的抗菌活性和生物选择性, 而且由于其合成方法简单, 结构易于控制, 且可实现大规模工业生产, 有望成为代替传统抗生素和抗菌多肽的新一代抗菌药物。本文介绍了天然抗菌多肽的抗菌机理与模拟天然抗菌多肽的概念, 综述了高分子抗菌药物的研究进展, 并探讨了它们结构与性能, 以及影响高分子药物抗菌活性和生物选择性的因素。

关键词: 天然抗菌多肽; 抗菌活性; 生物选择性; 高分子抗菌药物

引言

从 1943 年人类发明大规模批量生产青霉素的方法开始, 链霉素、庆大霉素、卡那霉素、四环素、土霉素、金霉素、红霉素等抗生素类药物已被广泛用作杀菌消炎药物。但抗生素的过度使用, 容易导致细菌产生耐药性, 成为“超级细菌”。而此种情况下人们只能转而培育下一代抗生素。长此以往, 超级细菌的耐药能力就会越来越强大。近年来, “超级细菌”的侵袭已经严重影响到全球公众的健康安全^[1], 而新生代抗生素的研制与开发也已经进入了一个低潮期^[2]。显然使用抗生素作为抗菌药物已经进入了一个瓶颈, 必须寻找新的突破口。近年来抗菌多肽成为研究热点, 但合成多肽困难, 容易水解等缺点限制了它们的应用。通过模拟抗菌多肽合成高分子抗菌药物于 2007 年被 Tew 提出以后, 很快吸引了大量研究者的兴趣, 成为一个新的研究热点。本文将介绍模拟抗菌多肽高分子抗菌药物的概念和研究进展。

1 天然抗菌多肽

细菌等微生物无处不在, 任何自然界中的生命物质, 都会受到微生物的攻击。然而许多动植物却可以正常地进行生命活动。例如, 没有任何抗体或者淋巴细胞的昆虫拥有旺盛的繁衍能力, 植物种子可以在充满微生物的环境中生根发芽, 哺乳动物的眼角同样很少受到细菌感染。这说明长期的自然进化过程赋予动植物本身拥有抵抗微生物侵袭的本领。研究发现, 这是因为它们体内含有可以杀灭细菌、真菌或者病毒等微生物的天然抗菌多肽^[3,4]。动植物体内的抗菌多肽种类繁多, 结构各不相同。研究发现它们都具有一些共同的特点: (1) 都是分子量较小的多肽 (通常小于 40aa); (2) 都同时带大量的阳离子基团和疏水基团; (3) 当与细胞结合的时候, 它们都折叠成两亲性的面状二级结构^[5]。目前对于抗菌多肽的抗菌机理仍存在一定的争论。普遍认同的观点是抗菌多肽的两亲性结构可以对细菌细胞膜产生破坏作用, 导致细胞通透性的改变, 使得细胞内部营养物质泄露而杀灭细菌^[6]。根据 Shai-Matsuzaki-Huang 模型^[7~9], 抗菌多肽抗菌过程分为六步: (1) 通过多肽上的正电荷与细胞膜表面的负电荷相互作用, 多肽吸附到细胞膜表面; (2) 多肽通过疏水链段融合进细胞膜外层; (3) 细胞膜出现“融洞”; (4) 多肽进入细胞膜

收稿: 2011-01-20; 修回: 2011-05-02;

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (20904046), 国家重点基础研究发展计划 (973 计划) 资助项目 (2009CB526403), 浙江省“钱江人才计划”资助项目 (2010R10050), 教育部博士基金 (20090101120159);

作者简介: 唐建斌, 男, 副教授, 硕士生导师, 主要从事高分子合成和生物医用高分子的研究;

* 通讯联系人: E-mail: jianbin@zju.edu.cn.

内层;(5)某些情况下多肽靶向细胞质内容物;(6)完全破坏细胞膜。由此可见,这些多肽与普通抗生素不同,不靶向具体的靶点而靶向微生物的细胞膜,如果微生物想要抵制抗菌多肽,必须改变细胞膜磷脂双分子层的结构或者组成,而这对微生物来说几乎是一件不可能的事情,因此微生物对它们很难产生耐药性。另外,如图 1 所示,细菌细胞膜和动植物细胞膜的磷脂双分子层结构不同。细菌细胞质膜外面一层磷脂层带有负电荷,而动植物或者人的细胞质膜外面不带负电荷。这样,当带正电荷抗菌多肽与不同细胞接触时,会选择性地吸附到细菌表面而不至于破坏人体细胞。

目前,很多模拟天然多肽的合成

抗菌多肽表现出了很好的抗菌性能和生物相容性^[10,11],但是合成多肽成本高,很难大规模生产,而且它们容易被蛋白水解酶水解,稳定性差,一般不能口服。同时,药代动力学实验表明它们的体内代谢周期太短^[12]。因此,它们很难实现大规模临床应用。

2 高分子抗菌药物的提出

从上世纪 80 年代开始,带正荷的两亲性高分子包括季铵盐类、吡啶盐类、季磷盐类等高分子已经被广泛用作普通抗菌剂。两亲性结构使它们可以像抗菌多肽那样破坏细胞膜的结构,引起细胞膜通透性的改变,导致细胞质内容物泄露,最终杀死细菌。但是普通的高分子抗菌剂一个巨大的缺点就是在细菌和人体细胞之间缺乏选择性,因此,不能用作临床抗菌药物。2007 年 Tew 综合了前人的研究成果^[13],在分析天然抗菌多肽抗菌机理的基础上,提出模拟天然抗菌多肽合成高分子抗菌药物的观点。自此人们通过选择不同的阳离子,调整正电荷密度与疏水性之间的平衡,或引入亲水基团,模仿天然抗菌多肽的结构设计合成出许多具有很高生物相容性的两亲性阳离子高分子抗菌药物。它们具有与抗菌多肽相同的功能,但是合成简单,易于大规模生产,因此具有极大的应用前景。

3 高分子抗菌药物的要求与评价标准

作为替代抗菌素的高分子抗菌药物必须对多种细菌具有良好的抗菌能力,同时必须具有良好的生物相容性和作为药物所需的安全性。目前对抗菌药物抗菌性能的表征主要是通过抗菌实验检测其最小抑菌浓度(MIC)或者最小杀菌浓度(MBC)。MIC 值或 MBC 值越小,抗菌性能越好。此前,由于缺乏统一的测试标准,很难定量比较不同文献报道的 MIC 或 MBC,以评价不同抗菌药物的抗菌能力。Wiegand 等于 2008 年制定了 MIC 测定的标准方法^[14]。严格按照统一的标准测量 MIC 对于比较不同结构抗菌药物的性能,推进高分子抗菌药物的研究具有重要意义。对于抗菌药物的生物相容性,目前大部分文献只表征了它们的血液相容性。通过测量高分子抗菌药物对人体血红细胞的溶血实验,定量检测半数溶血值(HC_{50}), HC_{50} 值越大,血液相容性越高。而 HC_{50} 与 MIC 的比值(HC_{50}/MIC)为溶血选择指数 SI,SI 越大,聚合物的生物选择性越好,能够用作抗菌药物的可能性越大^[15]。但是,人们必须认识到作为药物使用,仅仅表征抗菌能力和血液相容性是远远不够的。高分子抗菌剂的生物安全性包括毒性、致癌性、生物降解性以及体内的分布等等都必须经过详细的研究,并且在设计它们的时候就予以考虑。

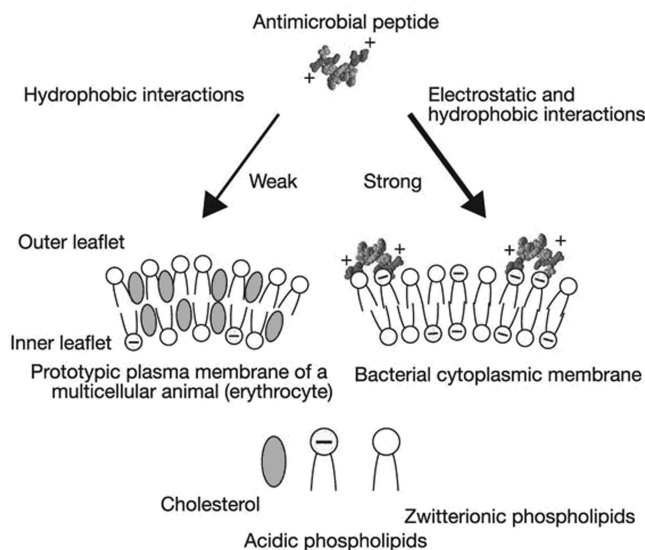


图 1 抗菌多肽的抗菌选择性^[3]

Figure 1 The antimicrobial selectivity of natural antimicrobial peptides

4 高分子抗菌药物的结构与性能

近年来人们通过模拟天然抗菌肽的结构, 合成了大量的高分子抗菌药物主要包括甲基丙烯酸酯类共聚物、甲基丙烯酰胺类共聚物、 β -内酰胺类共聚物、降冰片烯类聚合物、4-乙烯基吡啶盐类共聚物等。

4.1 甲基丙烯酸酯类共聚物

Kuroda 等^[16]通过自由基共聚的方式将带疏水基团和亲水基团的甲基丙烯酸酯类衍生物合成出一系列两亲性聚甲基丙烯酸酯类共聚物(如图 2 所示), 并研究共聚物的抗菌活性和生物相容性。抗菌实验表明, 抗菌活性随共聚物中疏水组分所占比率(f_{HB})的增加呈现出 S 形变化趋势。当 f_{HB} 较小时($<40\%$), MIC 值随着 f_{HB} 的增大而减小; 当 f_{HB} 较大时($>40\%$), MIC 值随着 f_{HB} 的增大变化不大。溶血实验表明, 共聚物中疏水侧链长度对共聚物溶血性能影响很大。疏水侧链长度越大, HC_{50} 越小。实验发现分子量为 3300 的带甲基侧链的共聚物当 f_{HB} 为 50% 时, 对大肠杆菌(*E. coli*)的 MIC 为 $10\mu\text{g/mL}$, 对 RBC 的 HC_{50} 为 $100\mu\text{g/mL}$, SI 为 10, 生物选择性最好。

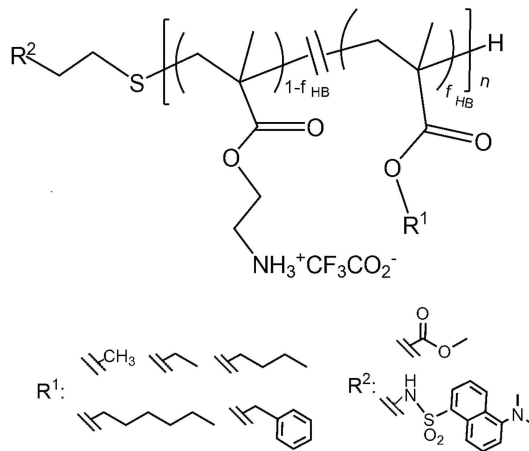


图 2 甲基丙烯酸酯类聚合物的结构^[16]

Figure 2 Structure of amphiphilic polymethacrylate derivatives

为了考察不同阳离子结构对抗菌剂抗菌活性及生物相容性的影响, Palermo 和 Kuroda^[17]通过氨基化的甲基丙烯酸单体与甲基丙烯酸酯类单体共聚的方式制备了一系列两亲性无规阳离子共聚物(结构式如图 3 所示), 考察不同氨基基团(伯胺、叔胺、季胺)对聚合物抗菌活性和生物相容性的影响。实验结果表明, 含伯胺结构的共聚物在 $f_{HB} = 0.47$ 左右时, 对 *E. coli* 的 MIC 为 $16\mu\text{g/mL}$, 对 RBC 的 $HC_{50} > 2000\mu\text{g/mL}$, $SI > 125$; 叔胺结构的共聚物在 $f_{HB} = 0.46$ 左右时, 对 *E. coli* 的 MIC 为 $260\mu\text{g/mL}$, 对 RBC 的 $HC_{50} > 2000\mu\text{g/mL}$, $SI > 8$, 二者均表现出高效的抗菌活性和良好的生物相容性; 而含季胺结构的共聚物 MIC 值($>2000\mu\text{g/mL}$)相对较高, 没有生物选择性。

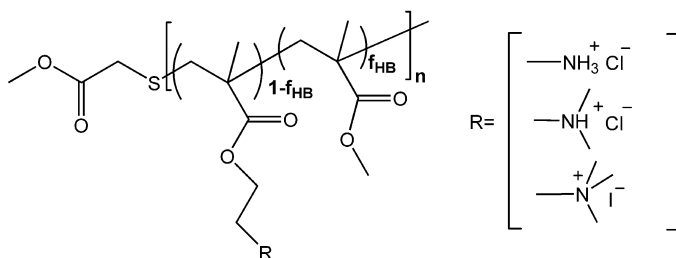


图 3 含不同阳离子结构的甲基丙烯酸酯类共聚物^[17]

Figure 3 Copolymers of polymethacrylate with different amines

4.2 甲基丙烯酰胺类共聚物

Palermo 等^[18]合成了一系列低分子量的甲基丙烯酰胺类无规共聚物(结构式如图 4 所示), 并考察了它们对大肠杆菌(*E. coli*)、金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)、人类红细胞(RBC)的破坏活性。实验表明, 当烷基侧链比例(f_{alkyl})在 $0 \sim 0.2$ 范围时, 共聚物对 *E. coli* 的抗菌活性逐渐降低, 但当 $f_{alkyl} > 0.2$ 时, 其抗菌活性急剧增加, 然而它对 *S. aureus* 的抗菌活性随 f_{alkyl} 增大, 反而减小; 共聚物对 RBC 的溶血能力随 f_{alkyl} 增大而不断递增。综合来看, 当 $f_{alkyl} = 0$ 时, 即阳离子均聚物对 *E. coli* 的 MIC 为 $120\mu\text{g/mL}$, 对

S. aureus 的 MIC 为 $10.2 \mu\text{g/mL}$, 对 RBC 的 $HC_{50} > 2000 \mu\text{g/mL}$, 展示了良好的抗菌活性和生物相容性。

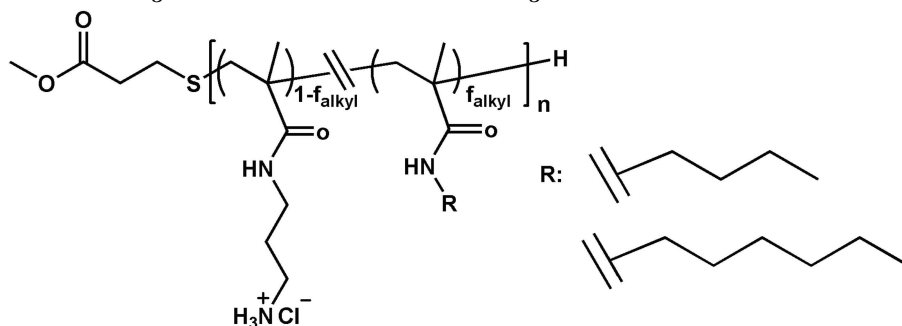


图 4 甲基丙烯酰胺类无规共聚物^[18]

Figure 4 Methacrylamide random copolymers

4.3 β -内酰胺共聚物

Mowery 等^[19]模仿天然抗菌肽合成了一系列 β -内酰胺共聚物(结构如图 5 所示), 研究发现共聚物的抗菌活性随聚合物分子链长度变化不大, 当聚合度 n 从 10 增加到 60 时, MIC (对 *E. coli*) 仅仅在 $40 \sim 300 \mu\text{g/mL}$ 范围内波动。而共聚物的溶血能力随聚合物分子链长度剧烈变化, 当分子链长度从 10 增加到 60 时, MHC (最小溶血浓度)从 $800 \mu\text{g/mL}$ 下降到 $12.5 \mu\text{g/mL}$ 。该研究说明, 必须将聚合物分子量控制在合适的范围, 才能使其有良好的生物选择性。

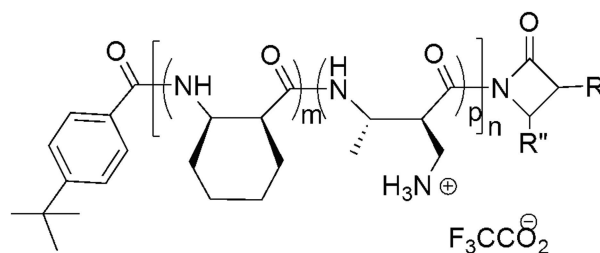


图 5 β -内酰胺共聚物的结构^[19]

Figure 5 Structure of β -lactam copolymers

4.4 降冰片烯类聚合物

Ilker 等^[20]制备了一系列基于降冰片烯的两亲性阳离子均聚物(结构如图 6 所示), 并研究它们的抗菌活性和生物相容性。结果表明, 聚合物中疏水基团的改变可以对聚合物的抗菌能力和溶血性能产生巨大变化。随着疏水链的增长, MIC 减小, HC_{50} 增加。其中 **poly2** 对 *E. coli* 的 MIC 为 $200 \mu\text{g/mL}$, 对 *S. aureus* 的 MIC 为 $300 \mu\text{g/mL}$, 对 RBC 的 $HC_{50} > 4000 \mu\text{g/mL}$, 展示了良好的抗菌活性和生物相容性。因此通过调整两亲性分子的疏水链段和阳离子链段的比例, 可以获得具有高选择性的高效抗菌剂。

AL-Badri 等^[21]合成了一系列带不同数量伯胺基团的降冰片烯聚合物(结构如图 7 所示), 研究阳离子电荷密度对两亲性高分子抗菌药物的抗菌活性和生物相容性的影响。结果发现带一个伯胺的聚合物生物毒性很大(HC_{50} 为 $1 \mu\text{g/mL}$), 带两个或三个伯胺的聚合物生物毒性急剧下降(HC_{50} 分别为 $600 \mu\text{g/mL}$ 和 $400 \mu\text{g/mL}$)。另外, 三种类型聚合物对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抗菌活性相差不大。这说明阳离子电荷密度的增加可以提高抗菌药物的生物相容性, 而不会降低其抗菌活性。

Tew 等^[22]分别合成了两亲性的带胍盐基团的降冰片烯聚合物(A)和带伯胺基团的降冰片烯聚合物(B)(如图 8 所示), 为考察胍盐基团对抗菌剂抗菌活性及生物相容性的影响, 对其进行了抗菌实验和溶血实验。实验结果表明, A 对 *E. coli* 的 MIC 为 $400 \mu\text{g/mL}$, 对 *S. aureus* 的 MIC 为 $400 \mu\text{g/mL}$, 对 RBC 的 HC_{50} 为 $2150 \mu\text{g/mL}$, HC_{50}/MIC 为 5; B 对 *E. coli* 的 MIC 为 $6 \mu\text{g/mL}$, 对 *S. aureus* 的 MIC 为 $12 \mu\text{g/mL}$, 对 RBC 的 HC_{50} 为 $1500 \mu\text{g/mL}$, HC_{50}/MIC 为 125 或者 250。对比 A、B 实验结果, 不难发现引入胍盐基

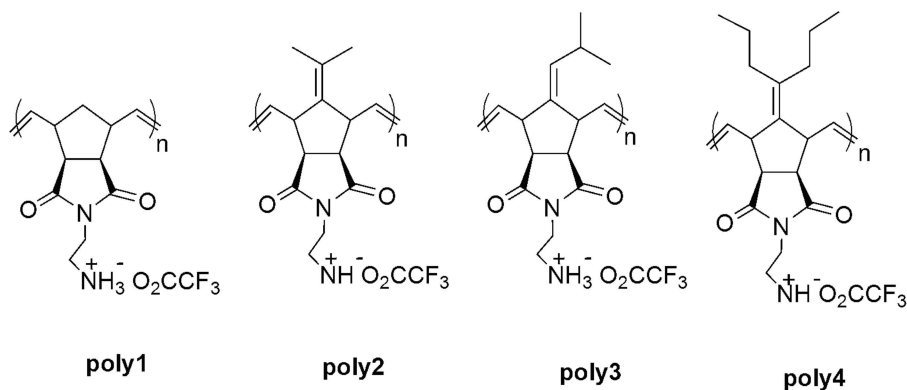
图 6 降冰片烯类聚合物^[20]

Figure 6 Polynorbornene derivatives

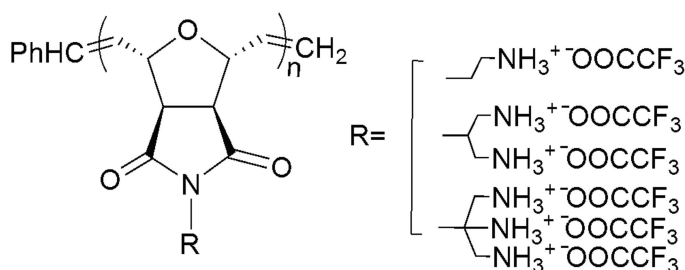
图 7 含不同数量伯胺基团的降冰片烯类聚合物^[21]

Figure 7 Polynorbornene derivatives with different numbers of primary amine

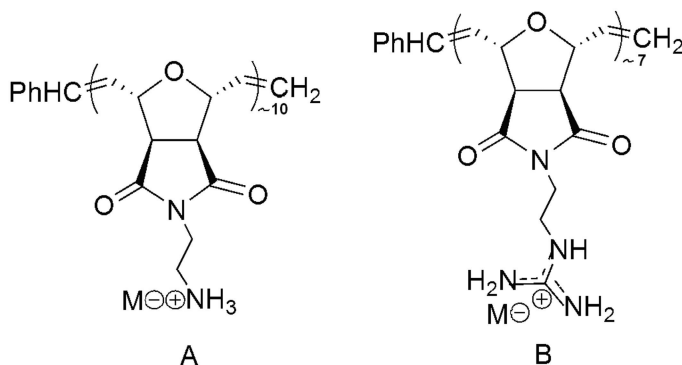
图 8 带不同阳离子的降冰片烯类聚合物(A)、(B)^[22]

Figure 8 Polynorbornene derivatives with different cation: A, B

团可以提高聚合物的生物选择性。

4.5 4-乙烯基吡啶盐类共聚物

Youngblood 等^[23,24]通过聚乙二醇(PEG)与 4-乙烯基吡啶盐(VP)共聚的方法合成了一系列两亲性无规共聚物(如图 9 所示),希望通过引入拥有高生物相容性的 PEG 以改善传统 PVP 生物选择性差的缺点。溶血实验表明,共聚物的生物相容性与 PEG 链长无关,而与共聚物中 PEG 的含量成正比例关系。进一步研究其抗菌活性发现共聚物的抗菌活性随着 PEG 含量的增大而减小。因此通过调整共聚物中 PEG 的含量,Youngblood 等最终发现最佳理论配比为 PEG 含量为 50%。此时共聚物最小杀菌浓度(MBC)为 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$,半数溶血值(HC_{50})为 10000 $\mu\text{g}/\text{mL}$,溶血选择指数($\text{HC}_{50}/\text{MBC}$)为 140,说明此类共聚物拥有良好的生物选择性。

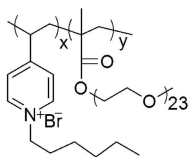
图 9 4-乙烯基吡啶盐类共聚物^[23]

Figure 9 Copolymers of alkylated 4-vinylpyridine

4.6 影响高分子抗菌剂性能的因素

从上面的研究我们可以看出,人们在设计高分子抗菌药物时,总是面对一对矛盾,即增加它们的抗菌性,就会导致其血液相容性下降,反之亦然。如何平衡两者的关系,提高高分子抗菌药物对细菌和正常细胞之间的选择性是成功研制高分子抗菌药物的关键。很多高分子抗菌药物的结构因素包括亲疏水性、阳离子的结构和电荷密度,亲水链的存在与否以及分子量都会影响高分子抗菌药物的性能。

4.6.1 亲疏水平衡 抗菌剂要想杀灭细菌必须保持亲疏水性或者说正电荷密度和疏水性的平衡。一方面,过于丰富的正电荷可以使抗菌剂更加容易与细胞膜表面带负电荷的细菌接触,但是却使其难以进入疏水的细胞膜内部,影响了抗菌剂的活性;另一方面,若疏水基团过多,使得抗菌剂不需要与细胞膜静电作用的协助就能起到破坏细胞膜的作用,这会导致抗菌剂缺乏选择性,将细菌与人类细胞同时杀死^[5]。只有当抗菌剂上的亲水阳离子基团和疏水基团保持合适的比例,抗菌剂才能只杀死细菌而不破坏人类细胞。目前主要有三种方式使聚合物获得两亲性平衡:(1)通过调整无规共聚物中的亲水组分与疏水组分的比例来达到两亲性平衡;(2)通过调整两亲性均聚物中疏水链段与亲水链段的比例;(3)通过引入亲水链段如 PEG,引入亲水的 PEG 可以极大地提高高分子抗菌药物的生物相容性^[5]。

4.6.2 阳离子结构与电荷密度 阳离子结构与电荷密度对高分子抗菌药物的性能影响也很大。在天然抗菌多肽中,阳离子组分大多为伯胺盐或者胍盐类,而普通的高分子抗菌剂大都为季铵盐类、季磷盐类、吡啶类、咪唑类等。阳离子结构的不同导致抗菌多肽与普通高分子抗菌剂具有不同的抗菌活性及生物相容性。上述的研究表明,伯胺盐或者胍盐聚合物相对季铵盐类聚合物拥有更好的生物相容性。同时,阳离子电荷密度对两亲性高分子抗菌药物的抗菌活性和生物相容性也有很大影响。增加阳离子电荷密度可以提高抗菌药物的生物相容性,而不会降低其抗菌活性。这可能是因为电荷密度的增加有助于聚合物吸附到带负电荷的细菌细胞膜表面,从而增加选择性。

4.6.3 分子量 高分子抗菌药物的分子量也是影响抗菌药物的一个重要因素。对普通的高分子杀菌剂来说,提高分子量可以提高聚合物分子链的电荷密度以增强聚合物对细菌的破坏作用。对于用作抗菌药物的高分子杀菌剂来说,过高的分子量会破坏其生物相容性。这说明对于用作抗菌药物的高分子抗菌剂来说,分子量必须控制在合适的范围,以免引起细胞毒性。

5 结论与展望

从模拟天然抗菌多肽设计高分子抗菌药物这一概念提出到现在短短的三年时间,高分子抗菌药物已引起了大量研究者的兴趣。多种不同结构的高分子抗菌药物被设计合成,它们在展示优良抗菌能力的同时,也展现了很好的生物选择性,证明模拟天然抗菌多肽设计高分子抗菌药物的这一概念的可行性。同时,通过比较不同结构高分子抗菌药物的性能,初步探明了影响高分子抗菌药物性能的因素,为今后设计新的高分子抗菌药物提供了依据。但是,我们必须认识到高分子抗菌药物的研究只处在初级阶段,目前所有的研究只是简单检查它们的抗菌能力和生物选择性。作为药物仅仅考察这两个方面是远远不够的。未来设计新的高分子抗菌药物需要从药物学的角度综合考虑抗菌效率(药效)及其生物安全性。但是,总的来说,高分子抗菌药物已经展示了巨大的发展潜力,有望形成一个新的研究热点,开发出替代抗生素能克服细菌耐药性的新一代抗菌药物。

参考文献:

- [1] Hogberg L D, Heddini A, Cars O. Trends Pharmacol Sci, 2010, 31, 509~515.
- [2] Cars O, Hogberg L D, Murray M. Br Med J, 2008, 337, a1438.
- [3] Zasloff M. Nat, 2002, 415, 389~395.
- [4] Dathe M, Wieprecht T. Biochim Biophys Acta-Biomembr, 1999, 1462, 71~87.
- [5] Palermo E F, Kuroda K. Appl Microbiol Biot, 2010, 87, 1605~1615.
- [6] Westerhoff H V, Juretic D, Hendler R W, Zasloff M. Proc Natl Acad Sci USA, 1989, 86, 6597~6601.
- [7] Matsuzaki K. Biochim Biophys Acta-Biomembr, 1999, 1462, 1~10.
- [8] Yang L, Weiss T M, Lehrer R I, Huang H W. Biophys J, 2000, 79, 2002~2009.
- [9] Shai Y. Biochim Biophys Acta-Biomembr, 1999, 1462, 55~70.
- [10] Hamuro Y, Schneider J P, DeGrado W F. J Am Chem Soc, 1999, 121, 12200~12201.
- [11] Patch J A, Barron A E. J Am Chem Soc, 2003, 125, 12092~12093.
- [12] Marr A K, Gooderham W J, Hancock R E W. Curr Opin Pharmacol, 2006, 6, 468~472.
- [13] Gabriel G J, Som A, Madkour A E, Eren T, Tew G N. Mat Sci Eng R, 2007, 57, 28~64.
- [14] Wiegand I, Hilpert K, Hancock R E W. Nat Protoc, 2008, 3, 163~175.
- [15] Kuroda K, DeGrado W F. J Am Chem Soc, 2005, 127, 4128~4129.
- [16] Kuroda K, Caputo G A, DeGrado W F. Chem Eur J, 2009, 15, 1123~1133.
- [17] Palermo E F, Kuroda K. Biomacromolecules, 2009, 10, 1416~1428.
- [18] Palermo E F, Sovadinova I, Kuroda K. Biomacromolecules, 2009, 10, 3098~3107.
- [19] Mowery B P, Lindner A H, Weisblum B, Stahl S S, Gellman S H. J Am Chem Soc, 2009, 131, 9735~9745.
- [20] Ilker M F, Nusslein K, Tew G N, Coughlin E B. J Am Chem Soc, 2004, 126, 15870~15875.
- [21] Al-Badri Z M, Som A, Lyon S, Nelson C F, Nusslein K, Tew G N. Biomacromolecules, 2008, 9, 2805~2810.
- [22] Gabriel G J, Madkour A E, Dabkowski J M, Nelson C F, Nusslein K, Tew G N. Biomacromolecules, 2008, 9, 2980~2983.
- [23] Stratton T R, Rickus J L, Youngblood J P. Biomacromolecules, 2009, 10, 2550~2555.
- [24] Allison B C, Applegate B M, Youngblood J P. Biomacromolecules, 2007, 8, 2995~2999.

Polymeric Antimicrobial Agents Mimicking the Natural Antimicrobial Peptides

PAN Shuai¹, TANG Jian-bin^{2*}

(1. Department of Chemistry, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China;

2. State Key Laboratory of Chemistry Engineering; Center for Bionanoengineering, Department of Chemical and Biological Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

Abstract: Since the traditional antimicrobial drugs are prone to trigger the drug resistance of bacteria and turn the bacteria into so called super-bacteria, novel antimicrobial drugs with different antimicrobial mechanism are desired. Polymeric antimicrobial agents mimicking the natural antimicrobial peptides with high antibacterial capability and good bio-selectivity, plus their simple synthesis, easy control of chemical structure and applicability of large scale industrial production, have been regarded as the next generation of antimicrobial drugs to replace the antibiotics. In this review, the concept of mimicking natural antimicrobial peptides and the development of polymeric antimicrobial drugs are introduced, and the structures, properties, and the factors determining the antimicrobial and bio-selective properties of polymeric antimicrobial drugs are discussed.

Key words: Natural antimicrobial peptide; Antimicrobial activity; Bio-selectivity; Polymeric antimicrobial drug