



动物黏液: 屏障效应及黏附机制

程晓航^①, 易华伟^①, 白秀琴^②, 袁成清^②, 谢浩^{①*}

① 武汉理工大学理学院生物科学与技术系, 武汉 430070;

② 武汉理工大学能源与动力工程学院可靠性工程研究所, 武汉 430063

* 联系人, E-mail: drxiehao@126.com

2012-02-06 收稿, 2012-04-01 接受

国家自然科学基金(51079116)和武汉理工大学自主创新基金(2011-II-010, 116814005)资助

摘要 动物黏液是动物分泌和黏附于体内或体表(外)各种表面的湿滑液体, 多为浓稠的胶状体, 主要成分为黏蛋白、无机盐, 并含有抗菌物质如溶菌酶、免疫球蛋白, 在作为生物体保护性屏障和润滑作用方面具有重要作用. 近五年来, 随着现代生物学理论和研究技术的快速发展, 对于动物黏液的生物效应和作用机制尤其是屏障效应和黏附机制等方面的研究取得了长足的进步. 这些研究表明, 在分子层面决定动物黏液屏障效应和黏附机制的关键在于黏液的化学成分如黏蛋白以及相应的物理特性. 本文介绍了近年来与动物黏液的屏障效应和黏附机制相关的研究, 主要包括动物黏液的生物效应、研究方法、化学组成、物理性质、作用机理等方面的研究进展.

关键词

动物黏液
黏蛋白
黏附机制
屏障效应

黏液(mucus)是动物或植物分泌的湿滑液体, 一般是比较浓稠的胶状体. 对于动物而言, 黏液的主要成分为黏蛋白(mucins)及无机盐, 并含有抗菌物质如溶菌酶、免疫球蛋白等, 主要黏附于有机体的各种表面发挥功能, 在作为生物体保护性屏障和润滑作用方面有重要作用, 是一种常见的生理现象. 早在公元前5世纪, 古希腊希波克拉底就认识到黏液的重要性(<http://baike.baidu.com/view/5711.htm>). 近代的科学家也对黏液进行了深入的研究, 早期文献, 如美国PUBMED数据库收录的发表于1905年对呼吸道黏液(痰)中肺炎球菌的研究^[1]及Web of Knowledge数据库收录的发表于1950年对猪胃黏液中糖成分的研究^[2,3]等. 近5年来, 随着现代生物学理论和技术尤其是生物化学和分子生物学研究技术的发展, 对于动物黏液的研究也从早期的成分分析和功能研究发展到在分子水平研究黏液的活性机制及相关应用, 尤其对于黏液屏障效应和黏附机制的研究取得了长足的进步, 并在实践中也得到了一定的应用, 如药物释放过程中药物及载体穿透黏液层的研究. 决定动物黏液的屏障效应和黏附机制等生物效应的关键在于动物

黏液的化学成分, 如黏蛋白以及黏液的物理、力学特性. 本文围绕动物黏液的屏障效应和黏附机制, 对近年来与动物黏液相关的生物效应、研究方法、化学组成、物理性质、作用机理等方面的研究进行了介绍.

1 动物黏液的产生和生物效应

根据发生部位的不同, 动物黏液可以分为体表(外)黏液和体内黏液(表1). 体表黏液, 如鹦嘴鱼和湫鱼等硬骨鱼类体表黏液由鳃盖骨区域大杯状细胞所分泌, 可引导躯体周围卵囊的形成. 体内黏液, 如人体消化道黏液主要由食道的囊状细胞、胃表面的上皮细胞以及肠道上皮的杯状细胞所分泌. 动物黏液的发生、分泌以及黏附对维持动物体的生命活动有重要意义: 一方面, 通过屏障效应为细胞和组织提供防卫、保湿、润滑等功能; 另一方面, 通过黏附作用附着于有机体表面并黏附环境物质, 为动物提供良好的体表微环境, 在信息传递、免疫方面发挥重要作用, 利于动物生存.

鱼类体表黏液是研究最多的动物体表黏液. 自然状态下鱼类分泌黏液是连续进行的, 对鱼类呼吸、

表 1 几种代表性动物黏液分布及生物学效应

动物	发生部位	黏液名称	生物学效应	文献
无脊椎动物	体表	表皮黏液	免疫, 减阻, 屏障, 保湿, 辅助运动, 导航, 捕猎, 消化, 辅助交配, 为卵提供保护和锚定位点, 固定身体	[7,28]
鱼类	体表	鱼类黏液	抗菌, 抑菌, 呼吸, 维持离子和渗透平衡, 繁殖, 排泄, 防止异物入侵	[5,6]
人	体内	消化道黏液、胃肠黏液	屏障, 免疫应答, 防止毒物侵入	[12]
人	体内	呼吸道黏液	黏附空气中尘粒	[8]
人	体内	子宫颈黏液	抑制细菌和大分子扩散, 防御微生物侵入	[10]

维持离子和渗透平衡、繁殖、排泄、防止微生物、毒物、污染物等过程非常重要。许多鱼类黏液除含有肽聚糖酶、溶菌酶等抑菌剂外, 还含有其他免疫分子如免疫球蛋白、补体、干扰素、凝集素和卵黄生成素, 这些成分构成鱼类抵御病原体入侵的第一道防线, 为鱼类提供即时保护, 防止鱼类受到病原体的侵害^[4,5]。鱼类在生理状态异常或受到刺激时会分泌大量黏液, 如盲鳗在吃食、紧张或者愤怒时会分泌大量因受到刺激而产生的黏液, 在防御捕食者或者驱逐其他的食腐动物方面有重要意义^[6]。鱼类受外力挤压而分泌的黏液与正常分泌的表皮黏液有很大的不同。例如盲鳗被挤压后产生的黏液溶解酶活性比正常表皮黏液高大约两倍, 所含碱性磷酸酶、组织蛋白酶和蛋白酶分别比正常表皮黏液增加 3~5 倍, 丝氨酸胰蛋白酶与金属蛋白酶含量比也有所提高^[6]。黏液中免疫活性物质水平的提升, 提高了鱼类抵御病原体的入侵的能力。

陆生动物体表黏液研究较多的是腹足类动物蛞蝓和蜗牛所产生透明的尾部黏液, 其功能在于对附着物的吸附和通过黏附进行运动, 也可能提供方向信息, 用于交配、归巢和捕食^[7]。蛞蝓的黏液在保湿和威慑潜在掠食者方面也有作用。很多陆生变形虫的透明黏液层也可防止软体动物干燥, 促进对附着物的接触或穿越土壤的运动。肉食性新西兰扁虫的黏液不仅含有防护剂阻止其他掠食者的袭击, 还含有水解酶帮助消化所捕食的蚯蚓^[7]。

人体黏液是研究较多的体内黏液, 广泛分布于器官和组织中, 如眼睛、鼻腔、颈椎、消化道、呼吸道、胃、肠以及女性的子宫颈中都有大量的黏液, 是保护肺部、呼吸道、胃肠系统、阴道、眼睛及其他黏膜结构表面的具有黏弹力和黏着性的凝胶层, 可以提供物理和生物化学上的屏障, 具有选择透过性^[8]。人体黏液覆盖在上皮细胞表面, 在作为保护性屏障和起润滑作用两方面有重要作用^[9~11]。分隔内脏和外界环境的黏膜表面常常都被连续的黏液层覆盖^[12]。

根据分布的位置, 黏液可以分为鼻腔黏液、颈椎黏液、消化道黏液、呼吸道黏液、胃肠黏液、子宫颈黏液等。人体内大多数黏液被分泌到胃肠道和呼吸道, 其中胃黏膜表面的黏液层可以分为两层, 表面是松散结合层, 底层与上皮细胞紧密结合^[13]。整个食道上皮细胞层几乎都是由黏液细胞构成的, 充满了中性黏蛋白和非硫酸化的酸性黏蛋白^[14]。胃肠黏液具有免疫分子, 能对病原体做出保护性免疫应答, 并防止有毒物质由消化道腔进入到下层的肠道表面和循环系统。另外, 黏液中的黏蛋白与上皮细胞膜的顶端结合, 在细胞通讯中发挥重要作用。呼吸道黏液、消化道黏液以及其他位置的黏液是粒子接触表皮前的一道屏障, 是口服药物、基因载体必须穿越的一道关卡, 可对药物载体的运输产生有效地屏障作用^[15]。对于呼吸道黏液而言, 空气中的微粒在到达肺泡之前常常会黏附在呼吸道黏液中, 滤过的微粒由呼吸道中黏膜纤毛除去并经胃酸消毒, 小的微粒可以被黏蛋白纤维吸收^[8]。子宫颈黏液也是目前现在黏液研究热点, 其核心蛋白黏液糖蛋白(黏蛋白)是黏液的结构框架, 通过疏水作用抑制细菌和大分子的扩散; 其他的子宫颈黏液蛋白质, 如乳铁蛋白、溶菌酶、嗜中性粒防御素、结合珠蛋白、白细胞弹性蛋白酶抑制剂等都参与宿主的防御功能^[16]。

2 动物黏液的研究方法

对动物黏液研究主要涉及对黏液的化学成分、物理性质以及生物效应的研究, 经常利用常规的生物、物理、化学手段。例如, 蛋白质组学技术被广泛用于黏液中黏蛋白及其他蛋白质成分的测定, 只是样品需要经过多步纯化和预处理^[4,17]。此外, 对动物黏液屏障效应及黏附作用的研究手段, 尤其是黏液的取材及物理、力学性能分析方面也有自己的特点。就动物黏液取材而言, 从动物体获取的天然黏液可以从新鲜组织上分离得到。例如, 猪胃肠道内表面黏液可

以在屠宰后特定时间内从肠道的特定区段上刮取^[18], 而鱼类体表黏液则可以使用适当方式从预先处死的鱼体表刮取. 流变学研究方法在黏液物理和力学性质分析得到广泛应用. 例如, 黏度计被用于测定天然黏液或人工黏蛋白水溶液的黏度. 而通过测量黏液或黏蛋白溶液与其他界面的接触角可以研究黏液的表面吸附作用^[11,19-21].

新技术的发展和应用也促进了对动物黏液屏障效应及黏附作用的研究. 例如, 微石英天平技术被用于研究黏蛋白制剂中提取出的牛颌下腺黏蛋白和牛血清白蛋白在聚苯乙烯表面的吸附作用^[22,23]. 原子力显微镜也被用于无损伤研究黏液或黏膜样品表面形貌和黏液样品的弹性特征, 通过利用多聚物微球体连接在 AFM 悬臂上可制成胶体探针, 测出它与黏液层间的力-距离曲线可直观得出分子水平上黏液与其他物质黏附的作用力强弱和机制^[23]. 一些研究人员利用实时多粒子示踪技术观察和记录了单个聚苯乙烯纳米粒子穿过消化道黏液的扩散运动, 所使用的视频显微镜技术可同时跟踪微观状态下数以百计的单个纳米粒子的运动, 具有很高的时空分辨率^[18].

3 动物黏液的化学组成

动物黏液的化学成分决定了动物黏液独特的物理学及生物学特性. 虽然动物黏液的发生和功能不尽相似, 但其化学组成基本类似, 都是由高度分支的黏液糖蛋白(黏蛋白)、脂质、细胞及血清中的大分子、水、电解质、细胞及细胞碎片形成的复杂网状结构^[15](图 1). 其中水大约占黏液质量的 95%, 黏蛋白

的含量一般不超过 5%, 无机盐、糖类和脂质大约占 1%. 黏液的功能和性质是黏蛋白与小分子蛋白质、盐类、免疫球蛋白和水共同作用的结果, 其中黏蛋白起决定性作用, 赋予黏液润滑性和黏弹性, 降低黏液表面张力^[9]. 黏液中其他成分的作用也不可忽略, 如水分对于适当的水化作用和扩大黏液黏附网络是非常重要的. 黏液网络具有可形成化学键的黏附位点, 能产生容纳高分子链的孔隙, 阻碍高分子聚合物的穿过^[24].

黏蛋白是黏液有机物质中含量超过 80% 的主要成分, 也是确保黏液优良的润滑性能和屏障效应的关键成分^[25]. 黏蛋白在结构上差别很大, 但具有一些共同特征, 如高度的 O-糖基化、富含脯氨酸、苏氨酸、丝氨酸的糖基化区域以及在黏蛋白相互作用中发挥作用的非糖基化结构元件^[9,26,27]. 黏蛋白单体线性主链上富含丝氨酸、苏氨酸等极性氨基酸的片段, 通过 O-糖苷键与寡糖链连接, 形成高度糖基化的蛋白质^[18,28]. 多个黏蛋白单体相互连接形成黏液糖蛋白大分子^[8], 并相互重叠、渗透, 最终形成具有黏液物理特性的网状结构^[12](图 1). 就功能和分布而言, 黏蛋白可以被分为两类, 一种长度在 100~500 nm 之间, 含有跨膜区域的细胞连接蛋白; 另一种是长度达几微米的分泌黏蛋白^[8]. 膜连接蛋白多存在于上皮细胞外膜, 发挥细胞间信号传导的作用. 形成凝胶的分泌黏蛋白有形成低聚物的能力, 在有黏弹力黏液凝胶的形成中发挥重要的作用^[29,30].

除黏蛋白外, 黏液还含有很多杀菌组分, 如溶菌酶、蛋白水解酶、黄素酶和抗菌肽链. 溶菌酶是一种在包括多种鱼类体表黏液的各种组织中广泛存在的

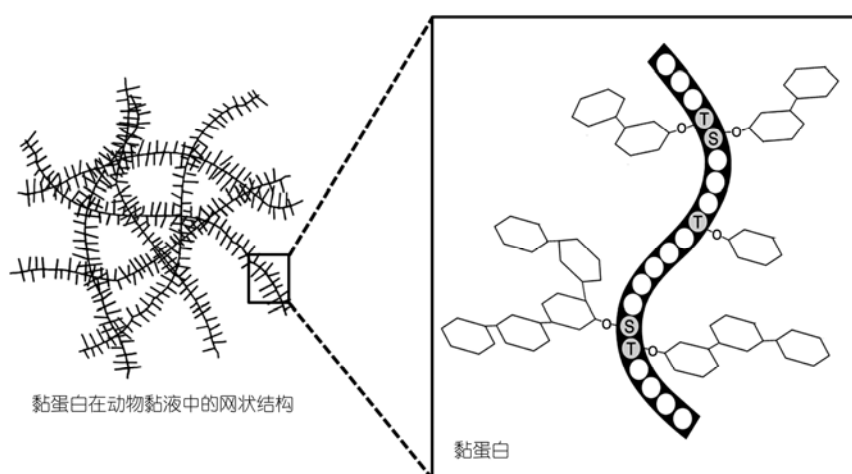


图 1 动物黏液中黏蛋白网络结构示意图

酶^[6]. 当有疾病威胁时, 鱼类体表黏液中溶菌酶等杀菌组分的浓度就会升高, 如鲑鱼海虱感染的鲑鱼体表黏液中碱性磷酸酶的浓度高于未感染的鲑鱼体表黏液, 而人工损伤的鲤鱼体表黏液中也观察到碱性磷酸酶的浓度上升, 表明碱性磷酸酶在抵抗疾病感染的先天性免疫反应中起重要作用^[6]. 鱼类体表黏液中还含有很多蛋白酶, 包括丝氨酸蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶、天冬氨酸蛋白酶以及金属结合蛋白酶, 在本体先天性免疫反应中和病原体感染时都会被激发^[6].

4 动物黏液的物理性质

黏液的黏弹性取决于黏蛋白的浓度, 由黏蛋白和水的比例所控制^[8]. 在剪切速率不变的情况下, 黏度随黏蛋白浓度增加, 以指数的形式增长, 即黏度 = $K \times [\text{黏蛋白}]^{2-3}$ (其中 K 为常数)^[18]. 但是, 通过改变脂质、蛋白质和离子含量也可以对黏弹性进行调节^[8]. 例如, 将三叶肽 TFF2 加入黏蛋白溶液中可以增强其黏性和弹性^[29]. 也有研究表明, 宫颈黏液易变的黏弹性取决于碳水化合物的组成和结构, 黏蛋白浓度的改变仅仅是对激素环境变化作出的反应^[16]. 黏蛋白同时含有亲水片段和疏水片段, 具有类似于表面活性剂的功能, 减少水相与气相之间表面张力, 进而减少流体的表面张力^[24]. 虽然黏蛋白是决定黏液性质的主要物质, 但是纯化的黏蛋白的物理、化学性质会发生很大的改变. 纯化黏蛋白制剂和天然黏液在屏障特性上存在差异, 不能提供精确的天然黏液模式系统^[12,15].

黏液是黏弹性凝胶, 兼具液体和固体的性质, 具有良好的流变学性质, 其流变学行为是由单个链状分子的分段, 多个链之间的物理缠结和分子间非共价相互作用, 如静电、疏水作用等共同作用形成的流动阻力所决定的, 如蛞蝓黏液独特流变学性质可能与特定蛋白质结构域的黏合性和构象中以链结构改变为基础的的改变有关^[12]. 在稳定的剪切条件下, 黏液的表观黏度受多种因素如时间、切边速率和温度共同决定, 如鼻涕虫黏液具有对剪应力不连续的反应, 低于临界应变值的黏液就像弹性固体, 但高于这个临界值转变成黏稠液体, 而且短时间的静置是水凝胶返回其初始状态的必要条件^[7,12].

pH 的变化会影响黏蛋白的结构, 如猪胃黏蛋白的构象从 pH 为 7 时的同方向随机卷曲变为了 pH 为 1.2 时的各方向无规则延伸, 从而也会影响黏液的物

理状态和性质^[31]. 人体内黏液凝胶的物理状态与 pH 密切相关, 强酸性环境能够聚集黏液纤维, 使黏液黏弹性增强. 不同黏膜表面的黏液 pH 差别很大, 如肺黏液和鼻黏液 pH 一般呈中性, 眼黏液 pH 约为 7.8, 口腔黏液的 pH 为 6.2~7.4^[8]. 胃黏液有一个广泛的 pH 范围, 在同一横截面上的黏液层可存在很大的 pH 梯度, 从腔内 pH 为 1~2 到黏膜表面 pH 为 7, 并且受食物存在的影响^[8]. 胃部黏蛋白也会经历由 pH 决定的溶胶/凝胶转换, 从中性 pH 下有黏弹力的溶液变为酸性 pH 下的软胶状物, 从而保护胃部上皮细胞不被自身分泌的胃酸所消化^[32]. 阴道黏液呈酸性, 是由乳酸菌在厌氧条件下酸化反应产生乳酸造成的^[8]. 成年女性阴道的 pH 在 4.0~5.0 之间, 与所处的月经周期和生理期有关, 怀孕期间阴道黏液的 pH 降低到 3.9~4.4, 而绝经后增加到 7.0~7.4^[32].

5 动物黏液的作用机制

5.1 动物黏液的屏障机制

动物黏液是阻挡外界物质进入有机体的屏障, 在研究动物免疫、药物释放方面有重要研究价值: 一方面, 动物黏液的屏障效应主要取决于黏液中的抗菌成分, 如溶菌酶、蛋白水解酶、黄素酶和抗菌肽链^[6]; 另一方面, 动物黏液屏障机制主要由黏蛋白构成的网状结构组成的物理屏障所提供, 目前这方面的研究主要体现在对不同粒径、表面的粒子在不同条件下对于黏液的穿越特性及移动速率的研究.

在黏液中, 粒子可以穿过高弹力黏蛋白网状结构中黏附性低的小孔. 当纳米粒子穿过黏液层时, 要避免黏附到黏蛋白纤维上, 并且粒子粒径明显小于黏液网络的孔径, 以防止高密度纤维网造成的空间位阻作用. 如果小孔中液体与水有相同的黏弹力, 那么粒子在黏液和水中具有相似的移动速率^[8]. 随着黏液黏弹性的提高, 黏液网状结构的孔隙倾向于变大, 粒子的扩散效率有所提高^[8].

黏液中粒子移动速率与表面电势成负相关. 在胃肠道黏液中观察到了阴离子的扩散速度是阳离子的 20~30 倍, 羧基化和磺基化的负电性粒子比中性和胺基化的正电性粒子具有较高的运动速率^[15]. 粒子聚集和与黏蛋白纤维之间的静电黏附作用可能是带有胺基的粒子的运动被抑制的原因. 经羧基和磺基修饰的粒子具有穿过 35 mm 厚黏液层的能力, 可

应用于制备口服药物的速溶纳米载体系统^[15]。

5.2 动物黏液的黏附机制

黏液可以通过特异性和非特异性两种方式黏附基底。非特异性黏附不需要生物分子对黏液或黏膜上皮的化学基团进行特异性识别和结合。特异性黏附则通过配体对黏蛋白的结合来实现^[8]。能同黏液黏附的材料,如卡波姆和壳聚糖等亲水性大分子含有许多氢键形成基团。与黏附相关的分子作用力包括离子键、共价键、氢键、范德华力、疏水相互作用^[33,34]。黏附物和黏液间的静电引力是由于两者相互接近时分别带上电荷而形成,当两者远离时又分别恢复中性状态^[31]。黏蛋白的糖基化基团带有丰富的负电荷,也能够与高活性的带正电的粒子结合^[8]。不含水的高聚物吸收黏液层中的水分,容易使黏液层发生断裂,从而和断裂表面的氢键发生相互作用^[33]。此外,黏液还可通过疏水作用和静电作用与粒子形成多价黏附作用。卡波姆与黏蛋白的黏附是由于卡波姆解离的羧基与黏蛋白的唾液酸都带负电,形成静电斥力使分子中的卷曲结构舒展,延伸了的分子结构有助于分子间的相互缠结而形成黏附^[31,34]。关于动物黏液的黏附机制,目前有6种基本理论能够较好地解释黏液对于物质的黏附过程,即电子理论、润湿理论、吸附理论、扩散理论、机械理论、断裂理论^[32]。电子理论认为相互黏附的两个表面具有不同的带电基团,在黏附过程中会发生电子的转移并引起黏附^[35,36];润湿理论认为,液体自发地在表面上润湿是发生黏附的先决条件^[38];吸附理论认为,范德华力和氢键是黏附过程的主要作用力^[38];扩散理论强调不同高聚物分子链在黏附界面上相互渗透导致黏附^[38-40];机械理论认为液态黏合剂在不规则表面上的咬合作用引起黏附作用^[40,41];断裂理论则主要关注黏液层断裂表面的作用力^[42]。

对于动物黏液黏附过程和机制的比较有代表性的研究如黏液对果胶以及不含水药物剂型的黏附机制,在药物载体的研究方面要重要意义。果胶是可控释药物递送的一种黏液黏附性高分子聚合物载体。胃肠道黏液对多种果胶的黏附作用可以通过润湿理论和吸附理论来描述,在果胶层和黏液界面所观察到的相互渗透的现象支持黏液黏附基质的扩散理论^[24]。果胶和黏蛋白之间的疏水相互作用可以促进化学键的形成,其不带电的基团可与黏蛋白形成氢

键,带电集团有利于卷曲结构的展开并形成缠结^[31]。带有胺基和羧基的果胶比只带有羧基的果胶分子容易与黏蛋白形成氢键,而且酰胺化对低酯化的果胶与黏液的黏附有促进作用^[23,31]。另有研究表明,提高果胶网状结构的电荷含量能够促进对猪结肠组织黏液的黏附作用^[24]。黏液对于不含水的药物剂型的黏附作用是步进式的过程。在第一阶段,被黏附物质和黏液层之间形成空间上的紧密接触;在第二阶段,多种分子形成物理上或化学上的相互作用,巩固并加强黏附作用。第一阶段会包含至少2个促进黏附作用的典型过程:(1)药剂自身的膨胀和高分子链的释放过程,在最佳情况时可以形成总体的黏附作用,达到有强度的固定效果;(2)药剂从下层黏膜中吸出水分的过程,通过毛细作用形成黏附,或通过减少水分提高黏液强度,增强相对黏性^[23]。随着药剂吸水量增多,如果没有其他过程补充黏附的形成,那么通过第一阶段形成的黏附效应就会降低。因而需要增强第二阶段的黏附反应,实现长时间的黏附作用,有利于提高药效^[23]。

6 小结及展望

动物黏液作为一种特殊的生理现象,其独特的屏障效应和黏附机制得到了研究人员的重视,对于黏液的生物效应、化学成分、物理性质以及作用机制的研究取得了长足的进步,但是在动物黏液仿生及应用方面的理论和技术仍然有待提高,如利用纯化黏蛋白制剂复制精确的天然黏液模式系统仍然是一个极具挑战性的课题^[15]。

目前对于黏液的应用研究主要在于2个方面。一方面是对黏液性质尤其是黏液屏障效应和黏附机制的应用和仿生研究。许多学者认为陆生腹足类动物黏液在美容、医疗、护肤方面具有潜在应用价值,另外一些科学家则将蛞蝓和蜗牛黏液流变学性能用于研究依赖于黏附作用移动的机器人探针、制造智能生物材料、开发定向刺激控制的技术^[7]。基于蛞蝓黏液制备的生物可降解黏合剂在黏合木材,织物和纸制品上也有一定的效果^[7]。另一方面是对决定黏液屏障效应和黏附机制的主要功能成分黏蛋白的应用研究,例如基于黏蛋白的黏液可以作为一系列人体植入材料的保护性外包物。而黏蛋白和牛血清白蛋白的混合物的物理性质会随牛血清白蛋白的比例不同而改变,表明小分子量生物材料与黏蛋白具有协同作用。

此外,牛血清白蛋白对其吸附的黏液层的络合作用使其具有调整黏液层表面特性的能力,为使用混合黏蛋白作为选择性生物涂料的研究设想提供了有力支持^[9].

除了直接基于动物黏液及其组分的应用和仿生研究外,模仿黏液屏障效应和黏附机制理论的应用研究受到研究人员的关注.例如利用人造高分子材

料借鉴黏蛋白所提供的黏液结构框架制备了柔性水凝胶涂料,在大型船体防污损方面取得了一定效果(<http://www.hempel.dk>).随着研究手段的进步,尤其是质谱技术以及研究生物表界面的新技术如原子力显微镜技术、微石英天平技术的应用,对于动物黏液屏障效应和黏附机制的研究会更加深入,针对和基于动物黏液的应用也会更加广泛.

参考文献

- Wood F C. The viability of the pneumococcus after drying: A study of one of the factors in pneumonic infection. *J Exp Med*, 1905, 5: 591–625
- Masamune H, Yosizawa Z. A further study on the structure of the A group-specific carbohydrate from hog stomach mucus. *Tohoku J Exp Med*, 1950, 53: 10
- Yosizawa Z. Biochemical studies on carbohydrates. CXXXII. Paper partition chromatograms of blood group substances. First paper. Those of the group substances from pig stomach mucus and human gastric juice. *Tohoku J Exp Med*, 1950, 53: 125–135
- Easy R H, Ross N W. Changes in Atlantic salmon (*Salmo salar*) epidermal mucus protein composition profiles following infection with sea lice (*Lepeophtheirus salmonis*). *Comp Biochem Physiol Part D Genomics Proteomics*, 2009, 4: 159–167
- Subramanian S, Ross N W, MacKinnon S L. Comparison of antimicrobial activity in the epidermal mucus extracts of fish. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 2008, 150: 85–92
- Subramanian S, Ross N W, MacKinnon S L. Comparison of the biochemical composition of normal epidermal mucus and extruded slime of hagfish (*Myxine glutinosa* L.). *Fish Shellfish Immun*, 2008, 25: 625–632
- Li D, Graham L D. Epidermal secretions of terrestrial flatworms and slugs: *Lehmannia valentiana* mucus contains matrilin-like proteins. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 2007, 148: 231–244
- Lai S K, Wang Y Y, Hanes J. Mucus-penetrating nanoparticles for drug and gene delivery to mucosal tissues. *Adv Drug Deliver Rev*, 2009, 61: 158–171
- Feiler A A, Sahlholm A, Sandberg T, et al. Adsorption and viscoelastic properties of fractionated mucin (BSM) and bovine serum albumin (BSA) studied with quartz crystal microbalance (QCM-D). *J Colloid Interf Sci*, 2007, 315: 475–481
- Lai S K, Wang Y Y, Cone R, et al. Altering mucus rheology to “solidify” human mucus at the nanoscale. *PLoS One*, 2009, 4: e4294
- Pemberton A D, Verdon B, Inglis N F, et al. Sheep intelectin-2 co-purifies with the mucin Muc5ac from gastric mucus. *Res Vet Sci*, 2011, 91: e53–7
- Kocevar-Nared J, Kristl J, Smid-Korbar J. Comparative rheological investigation of crude gastric mucin and natural gastric mucus. *Bio-materials*, 1997, 18: 677–681
- Phillipson M, Johansson M E, Henriksnäs J, et al. The gastric mucus layers: Constituents and regulation of accumulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 295: G806–812
- Leknes I L. Histochemical studies on mucin-rich cells in the digestive tract of a teleost, the Buenos Airestetra (*Hyphessobrycon anisitsi*). *Acta Histochem*, 2011, 113: 353–357
- Crater J S, Carrier R L. Barrier properties of gastrointestinal mucus to nanoparticle transport. *Macromol Biosci*, 2010, 10: 1473–1483
- Lee D C, Hassan S S, Romero R, et al. Protein profiling underscores immunological functions of uterine cervical mucus plug in human pregnancy. *J Proteomics*, 2011, 74: 817–828
- Mall A S, Chirwa N, Govender D, et al. MUC2, MUC5AC and MUC5B in the mucus of a patient with pseudomyxoma peritonei: Biochemical and immunohistochemical study. *Pathol Int*, 2007, 57: 537–547
- Cone R A. Barrier properties of mucus. *Adv Drug Deliv Rev*, 2009, 61: 75–85
- Liu D M, Tao X F, Wang Y F, et al. Rheological behavior of loach surface mucus. *Acta Polim Sin*, 2010, 1: 468–473
- Hasana A, Langea C F, King M L. Effect of artificial mucus properties on the characteristics of airborne bioaerosol droplets generated during simulated coughing. *J Non-Newtonian Fluid Mech*, 2010, 165: 1431–1441
- Park M S, Chung J W, Kim Y K, et al. Viscosity and wettability of animal mucin solutions and human saliva. *Oral Dis*, 2007, 13: 181–186
- He J A, Fu L, Huang M, et al. The development of quartz crystal microbalance. *Sci Sin Chim*, 2011, 41: 1679–1698
- Joergensen L, Klosgen B, Simonsen A C, et al. New insights into the mucoadhesion of pectins by AFM roughness parameters in combination with SPR. *Int J Pharm*, 2011, 411: 162–168

- 24 Sriamornsak P, Wattanakorn N, Nunthanid J. Mucoadhesion of pectin as evidence by wettability and chain interpenetration. *Carbohydr Polym*, 2008, 74: 458–467
- 25 Thirawong N, Kennedy R A, Sriamornsak P. Viscometric study of pectin-mucin interaction and its mucoadhesive bond strength. *Carbohydr Polym*, 2008, 71: 170–179
- 26 Rinaldi M, Dreesen L, Hoorens P R, et al. Infection with the gastrointestinal nematode *Ostertagia ostertagi* in cattle affects mucus biosynthesis in the abomasums. *Vert Res*, 2011, 42: 61
- 27 Hamera H M, Jonkers D M A E, Loof A, et al. Analyses of human colonic mucus obtained by an *in vivo* sampling technique. *Digest Liver Dis*, 2009, 41: 559–564
- 28 Davies J M, Viney C. Water±mucin phases: Conditions for mucus liquid crystallinity. *Thermochim Acta*, 1998, 315: 39–49
- 29 Neves J, Amaral M H, Bahia M F. Performance of an *in vitro* mucoadhesion testing method for vaginal semisolids: Influence of different testing conditions and instrumental parameters. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69: 622–632
- 30 Gouyer V, Gottrand F, Desseyn J L. The Extraordinarily Complex but Highly Structured Organization of Intestinal Mucus-Gel Unveiled in Multicolor Images. *PLoS One*, 2011, 6: e18761
- 31 Khutoryanskiy V V. Advances in Mucoadhesion and Mucoadhesive Polymers. *Macromol Biosci*, 2011, 11: 748–764
- 32 Sriamornsak P, Wattanakorn N, Takeuchi H. Study on the mucoadhesion mechanism of pectin by atomic force microscopy and mucin-particle method. *Carbohydr Polym*, 2010, 79: 54–59
- 33 Smart J D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005, 57: 1556–1568
- 34 Varuma F J O, Veiga F, Sousa J S, et al. An investigation into the role of mucus thickness on mucoadhesion in the gastrointestinal tract of pig. *Eur J Pharm Sci*, 2010, 40: 335–341
- 35 Derjaguin B V, Toporov Y P, Muller V M, et al. The hardness of solids. *J Colloid Interf Sci*, 1977, 58: 145–179
- 36 Derjaguin B V, Aleinikova I N, Toporov Y P. On the role of electrostatic forces in the adhesion of polymer particles to solid surfaces. *Prog Surf Sci*, 1994, 45: 119–123
- 37 Peppas N A, Buri P A. Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues. *J Control Release*, 1985, 2: 257–275
- 38 Kinloch A J. The science and adhesion. *J Mater Sci*, 1980, 15: 2141–2166
- 39 Peppas N A, Sahlin J J. Hydrogels as mucoadhesive and bioadhesive: A review. *Biomaterials*, 1996, 17: 1553–1561
- 40 Lafitte G. Structure of the gastrointestinal mucus layer and implications for controlled release and delivery of functional food ingredients. In: Garti N, ed. *Delivery and Controlled Release of Bioactives in Foods and Nutraceuticals*. Boca Raton: CRC Press, 2008. 26–52
- 41 Yang X, Robinson J R. Bioadhesion in mucosal drug delivery. In: Okano T, ed. *Biorelated Polymers and Gels: Controlled Release Applications in Biomedicine*. San Deigo: Academic Press, 1998. 135–192
- 42 Ponchel G, Touchard F, Duchene D, et al. Bioadhesive analysis of controlled release systems. I. Fracture and interpenetration analysis an poly(acrylic acid)-containing systems. *J Controlled Release*, 1987, 5: 129–141

Animal mucus: Barrier effects and adhesion mechanisms

CHENG XiaoHang¹, YI HuaWei¹, BAI XiuQin², YUAN ChengQing² & XIE Hao¹

¹Department of Biological Science and Biotechnology, Institute of Science, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, China;

²Reliability Engineering Institute, School of Energy and Power Engineering, Wuhan University of Technology, Wuhan 430063, China

In animals, mucus is a common slippery internal or external secretion. Mucus is mainly composed of mucins and inorganic salts. Some antibacterial agents, such as lysozymes and immunoglobulin are also found in mucus. Mucus plays an important role in body lubrication and defense. Early research focused on compositional and functional analysis of mucus. In the last 5 years, rapid development of theories and techniques in modern biology have enabled study of mucus and relevant applications at the molecular level, especially involving barrier effects and adhesion mechanisms. The chemical composition of mucus, such as mucins, contributes to the biological effects and physical properties of mucus in animals. In this article, we briefly introduce the latest approaches in barrier effect and adhesion mechanism research of mucus in animals, including biological generation and the function of mucus, research methodology, chemical composition, physical properties and mechanisms of mucus.

mucus, mucins, adhesion mechanism, barrier effect

doi: 10.1360/972012-215