

中国动物多肽毒素

Peptide Toxins of Chinese Animals

梁宋平 张云等著



科学出版社

中国动物多肽毒素

Peptide Toxins of Chinese Animals

梁宋平 张云等著

科学出版社

北京

内 容 简 介

动物多肽毒素是动物界亿万年进化过程中产生的具有高活性、高专一性的肽类分子, 具有重要学术研究价值和应用前景。本书介绍了我国主要的有毒动物资源, 以及我国动物多肽毒素领域研究人员近年的研究成果, 着重介绍了我国的蛇、蜘蛛、两栖类、蝎、昆虫、蜈蚣、芋螺等资源有毒动物多肽毒素领域代表性的研究成果。其中包括这些动物毒素分子多样性的规模与形成机制, 具有重要活性的动物多肽毒素的结构与功能, 相关多肽毒素的作用靶点和作用机制, 以及具有药用前景的多肽毒素的药理药效学等应用基础研究的成果。本书内容也对诠释我国传统中医药利用动物毒治疗疾病的现代分子生物学机制有一定参考价值。

本书可供从事生物化学与分子生物学, 神经生物学, 动物学, 药理学, 以及从事天然活性产物研究的科研与教学人员参考, 也适合于综合性大学和医学院校高年级本科生及研究生阅读。

图书在版编目(CIP)数据

中国动物多肽毒素 / 梁宋平等著. —北京: 科学出版社, 2016.9

ISBN 978-7-03-048558-8

I. ①中… II. ①梁… III. ①动物—多肽—毒素—研究—中国
IV. ①R996.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 123113 号

责任编辑: 王 静 矫天扬 / 责任校对: 张怡君
责任印制: 张 伟 / 封面设计: 北京图阅盛世文化传媒有限公司

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京京华虎彩印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016 年 9 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2016 年 9 月第一次印刷 印张: 32

字数: 738 000

定价: 180.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

著者名单

主 编 梁宋平 张 云

著 者 (以姓氏笔画为序)

王春光 吕秋敏 向 阳 刘中华

李文辉 杨仕隆 张 云 胥 诚

贺权泽 唐 城 容明强 梁宋平

曾雄智 赖 仞 戴秋云

(著者信息见书后作者简介)

序 一

大约 10 年前，我曾提议我国研究生物毒素的同仁组织出版一本综合性学术专著，以反映当前我国生物毒素领域的研究水平和最新进展。近年来，我国在此领域已取得令人瞩目的科研成果，与国外的差距逐渐缩小，有些工作已达到国际先进水平，有的甚至处于领先地位。若有这样一本学术专著，将对我国今后生物毒素研究起到承前启后的推动作用。令人欣慰的是，由梁宋平教授、张云教授等所著的《中国动物多肽毒素》一书正是我所企盼的。

我国疆域辽阔，地形复杂，气候各异，有着极其丰富的有毒动物资源。这些有毒动物在亿万年的进化过程中为了自己的生存（防卫和捕食），形成了特有的毒腺器官，储存与分泌各种活性高、专一性强的多肽与蛋白质类生物活性物质，包括各种作用于细胞膜离子通道和受体的阻断剂或激动剂、各种酶类、激肽、抗菌肽、凝集素等具有不同生物活性的毒素分子。不同来源的毒素有不同的结构却具有相似的功能，或有相似的结构却具有完全不同的功能。此结构和功能的多样性使毒素成为不可取代的理想材料，可用于生化、生理、药理学的基础研究和创新药物的开发。我国与先进国家在科技上的竞争，多肽毒素是可以利用的极其宝贵而又难得的资源优势。我们极有可能从我国独特的物种中找到结构与功能全新的毒素，且具有重要的应用开发价值。

我国动物毒素的研究自 20 世纪 80 年代改革开放以来，经不懈努力已获得了一批有重要影响的科研成果，并建立了研究不同动物毒素的科研队伍。在蛇毒、蝎毒、蜘蛛毒、芋螺毒、蜈蚣毒及两栖类动物毒的研究领域中已取得了长足进步，有的已接近或达到当前国际先进水平，在国际同行中占有一席之地，具有冲击国际最高水平的潜力。机遇转瞬即逝，目前正是我国科研发展的最佳时期。值得庆幸的是，在国内生命科学学术界的呼吁和推动下，在国内研究生物毒素同仁的共同努力下，“我国特有产毒动物多肽毒素的基础与应用基础研究”项目被列入 973 计划，并于 2010 年获得批准实施。该项目的首席科学家为梁宋平教授，承担单位有中国科学院昆明动物研究所、中国军事医学科学院、湖南师范大学、同济大学、武汉大学、上海交通大学、上海大学。经过 5 年多的团结协作和辛勤工作，出色完成了该项目的原定计划目标，获得了一批国际上有影响力的研究成果，使我国的生物毒素研究上了一个新的台阶，获得 973 计划项目评审委员会的好评。

2014 年由梁宋平教授主持的第 10 届亚太毒素会议在长沙湖南师范大学举行，有不少著名国际同行参加，他们对我国的毒素研究给予了高度赞赏，并确定 2017 年下一届国际毒素会议在我国海口举行，由海南大学罗素兰教授主持。这也是我国首次承办国际毒素会议，说明我国的毒素研究在国际上已有重要地位。

该书主要内容来源于 5 年内已完成的 973 科研项目成果，以及各研究团队近 20 年

来在动物多肽毒素领域所取得的有代表性的科研成果。所取的有毒动物资源包括蛇、蝎、蜘蛛、蜈蚣、芋螺及两栖类动物等。内容涉及这些动物多肽毒素的生物分子多样性及其形成机制，它们的结构与功能关系，以及其作用靶点和作用机制，具有药用前景的动物多肽毒素的药理药效学及应用基础研究的成果。此外，还介绍了动物多肽毒素的研究策略和技术方法。该书反映了我国目前动物多肽毒素的研究水平，并提供了有关的重要文献。该书内容在一定意义上可诠释我国传统中医药利用动物毒素治疗疾病的现代分子生物学机制。这是一部极有参考价值的学术著作，也是一本生物毒素研究领域的重要工具书。无疑，《中国动物多肽毒素》一书的出版将对我国今后生物毒素的研究起到很大的推动作用。

戚正武

中国科学院院士
中国科学院生物化学与细胞生物学研究所研究员

序 二

生物毒素是一种重要生命现象，是自然界有特殊意义的进化结果，它蕴涵着大量奥妙复杂的重要生物学信息，生物毒素本身也是探讨生命现象的重要工具。无论从化学角度还是生物功能角度来说，它们都是极为独特的自然界的产物。对生物毒素的现代研究已不局限于对毒素个体的化学、生物学、毒理学工作，而是从多学科角度对其进行综合化、系统化的深度研究，并形成生命科学中十分活跃的重要领域。同时，生物毒素也是一个极有开拓价值的自然资源宝库，有广泛的实际应用价值。其研究发展对于农业、畜牧、医学、药理学、环境、灾害防治等多方面都有重要意义。

我国研究与利用生物毒素的历史悠久，尤其是 20 世纪 80 年代改革开放以来，生物毒素研究取得了多方面的重要进展，其中动物多肽毒素研究的发展尤其引人注目，在多年研究的基础上，2010 年“我国特有产毒动物多肽毒素的基础与应用基础研究”项目被列入国家重点基础研究发展计划(973 计划)，在首席科学家梁宋平教授的主持与组织下，参与单位与科研人员团结协作、勇于创新，历时 5 年，出色完成了项目计划，获得 973 计划项目评审委员会的好评。该项目立足于我国有毒动物的丰富资源，进行了深入的科学探索，在动物多肽毒素基础与应用基础研究中取得了一批国际上有影响的高水平成果，标志着我国生物毒素研究又有了重要的新发展。

以此项目研究成果为主要内容，并集成了各参与研究团队近年在动物多肽毒素领域的相关丰硕研究成果，以湖南师范大学梁宋平教授与中国科学院昆明动物研究所张云教授为主编，著成《中国动物多肽毒素》一书，该书对动物多肽毒素的特征和科学问题进行了深入阐述，系统地介绍了蛇、蝎、蜂类、蜘蛛、蜈蚣、芋螺及两栖类动物等我国丰产、特有产毒动物的多肽毒素研究进展，涵盖了所研究发现的动物多肽毒素分子多样性，形成与进化机制，毒素分子化学结构、生物功能、作用靶位、作用机制，以及若干具有开发前景的多肽毒素的药物化学、药理学、药效学研究结果。此外，还介绍了动物多肽毒素的研究策略及动物毒素数据库(ATDB)。该书多方面、多角度的丰富知识可为相关科学研究提供重要的帮助与启示。

该书既是一部生物毒素的重要学术专著，也是研究生物毒素的极佳工具书，并对普及生物毒素科学知识亦有裨益，期望该书出版有力推动我国生物毒素研究与利用的快速发展，促进我国生物毒素研究与利用取得更多更重要的创新成果。



中国工程院院士
北京药物化学研究所研究员

目 录

序一

序二

第 1 章 导论：动物多肽毒素的特征与科学问题	1
1.1 动物多肽毒素的概念与特征	1
1.1.1 动物多肽毒素惊人的分子多样性	3
1.1.2 动物多肽毒素的强活性和高专一性	4
1.2 动物多肽毒素研究的科学意义与应用价值	5
1.2.1 揭示有毒动物毒性的分子机制并为中毒救治提供指导	6
1.2.2 动物多肽毒素是解析膜通道及受体结构与功能的有力分子探针	7
1.2.3 动物多肽毒素是探究重要生理与病理机制的分子工具	9
1.2.4 动物多肽毒素是创新药物的宝贵资源	10
1.2.5 动物多肽毒素用于害虫防治	13
1.3 当前动物多肽毒素研究的主要科学问题及研究课题	15
1.3.1 发现具有新型生物学活性的动物多肽毒素	15
1.3.2 多肽毒素基因的起源和进化及分子多样性机制研究	16
1.3.3 重要多肽毒素与膜通道和受体及其他靶蛋白质的相互作用机制研究	16
1.3.4 在动物毒素资源中寻找药物先导分子	16
1.3.5 在动物毒素资源中寻找杀虫剂先导分子	19
1.3.6 有毒动物基因组和转录组及多肽与蛋白质毒素组学研究	20
1.3.7 动物多肽毒素的生物信息学	20
1.3.8 多肽毒素与生理性毒素样蛋白多肽 (TLP) 的交叉研究	21
1.3.9 多肽毒素与其他生物学问题的交叉研究	21
1.4 动物多肽毒素研究国家重点基础研究发展计划 (973 计划) 项目简介	22
1.5 结语	23
参考文献	24
第 2 章 我们为什么研究动物多肽毒素——毒素与生存竞争和人类疾病	31
2.1 前言	31
2.1.1 毒素是自然界生存竞争的产物	31
2.1.2 动物关键生理因子的分子生物多样性	31

2.1.3	共进化导致动物毒素巨大的分子生物多样性	32
2.1.4	进化造就动物毒素与人类的密切联系	32
2.1.5	动物毒素是重要的战略生物资源	33
2.2	动物毒素的生物学	33
2.2.1	毒液系统(毒器)是产毒动物的特殊复杂性状	33
2.2.2	毒液系统的生物学功能	37
2.2.3	动物毒液中的毒素	39
2.2.4	中国的产毒动物	47
2.3	毒素与人类疾病:从敌人到朋友	50
2.3.1	动物毒素中毒是严重的公共健康危害	50
2.3.2	动物毒素中毒的毒理学	51
2.3.3	毒素在解析人类生理病理中的贡献	52
2.3.4	毒素研究指导生理性毒素样蛋白多肽(TLP)的研究	58
2.3.5	产毒动物是重要的药用动物	60
2.3.6	现代临床药物创制	62
2.4	毒液系统和免疫系统的相似性	63
2.4.1	毒素和免疫效应因子具有类似的起源和进化模式	64
2.4.2	毒素和免疫效应分子共用同源的蛋白质构件	65
2.4.3	毒液和免疫中的孔道形成蛋白多肽(PFP)	65
2.4.4	毒液和免疫中的aerolysin类型孔道形成蛋白	66
2.5	未来的方向和挑战	75
2.5.1	毒素用以回答基本生物学问题	75
2.5.2	毒素用于与人类疾病斗争	78
2.6	结语	84
	参考文献	85
第3章	中国蜘蛛多肽毒素	92
3.1	蜘蛛生物学简述及我国代表性毒蜘蛛物种介绍	92
3.1.1	蜘蛛的系统发育	92
3.1.2	蜘蛛的外形及毒器结构简介	94
3.1.3	蜘蛛毒液的采集	97
3.1.4	蜘蛛毒液的理化性质与组成	99
3.1.5	中国代表性毒蜘蛛简介	105
3.2	中国蜘蛛多肽毒素的分子多样性	112
3.2.1	虎纹捕鸟蛛毒素组学研究	113
3.2.2	海南捕鸟蛛毒素组学研究	117
3.2.3	大腹园蛛毒素组学研究	119
3.2.4	蜘蛛多肽毒素分子多样性的机制	120

3.3 重要蜘蛛多肽毒素的结构与功能	121
3.3.1 作用于钠离子通道的蜘蛛多肽毒素	123
3.3.2 作用于钙离子通道的蜘蛛多肽毒素	154
3.3.3 作用于钾离子通道的蜘蛛多肽毒素	163
3.3.4 虎纹捕鸟蛛毒素-II (Huwentoxin-II, HWTX-II)	166
3.3.5 胰蛋白酶抑制剂: 虎纹捕鸟蛛毒素-XI (Huwentoxin-XI, HWTX-XI)	171
3.3.6 虎纹捕鸟蛛凝集素-I (<i>S. huwena</i> lectin-I, SHL-I)	177
3.3.7 细胞毒活性肽 lycosin-I	179
3.4 药用前景多肽毒素的应用基础研究	184
3.5 结语	187
参考文献	188
第4章 中国两栖动物多肽毒素	200
4.1 两栖动物物种背景介绍	205
4.1.1 两栖动物具有特殊的进化地位	205
4.1.2 两栖动物的生理特征	207
4.1.3 中国两栖动物研究现状	213
4.2 两栖动物蛋白多肽的分子多样性	214
4.2.1 两栖动物皮肤是生物活性物质的天然宝库	215
4.2.2 两栖动物皮肤分泌的小分子非蛋白多肽类组分	217
4.2.3 两栖动物皮肤分泌的多肽	218
4.2.4 两栖动物皮肤分泌的蛋白质	227
4.3 重要两栖类天然活性分子结构功能研究	228
4.3.1 大蹼铃蟾三叶因子的药理学作用研究	229
4.3.2 大蹼铃蟾三叶因子为揭示哺乳动物生理病理的贡献	236
4.3.3 大蹼铃蟾孔道形成毒素类似蛋白 ALP 及其毒理学研究	240
4.3.4 大蹼铃蟾孔道形成毒素类似蛋白的生理作用研究	250
4.3.5 这些研究给我们的启示和未来的方向	254
4.4 药用前景两栖类多肽毒素应用基础研究	254
4.4.1 抗菌肽	255
4.4.2 抗氧化肽	261
4.4.3 其他肽类	262
4.4.4 未来的方向	264
参考文献	265
第5章 中国蛇类多肽毒素	277
5.1 我国常见有毒蛇类简介	277
5.1.1 我国的剧毒蛇类	277

5.1.2	后沟牙有毒蛇和常见无毒蛇	282
5.2	蛇类物种背景	283
5.2.1	蛇类分类简介	283
5.2.2	我国古代对蛇类的认识和贡献	285
5.3	蛇类多肽毒素功能及分子多样性	286
5.3.1	蛇类蛋白质肽类活性物质简介	286
5.3.2	蛇毒活性成分分类介绍	286
5.4	蛇毒研究展望	320
	参考文献	323
第6章	中国胡蜂多肽毒素	329
6.1	胡蜂简介	329
6.1.1	种类和分布	329
6.1.2	生长发育	329
6.1.3	外观特征	330
6.1.4	巢穴	331
6.1.5	生活习性	331
6.1.6	蜇针和毒素	332
6.2	胡蜂肽类活性物质	332
6.2.1	肥大细胞脱粒肽	333
6.2.2	缓激肽	336
6.2.3	金环胡蜂抗菌肽	339
6.2.4	金环胡蜂趋化肽	340
6.3	酶类活性物质和过敏原	342
6.3.1	磷脂酶	342
6.3.2	丝氨酸蛋白酶	344
6.3.3	过敏原	347
	参考文献	351
第7章	中国蜈蚣多肽毒素	354
7.1	蜈蚣简介	354
7.1.1	蜈蚣的分类和分布	354
7.1.2	蜈蚣的外形特征	355
7.1.3	蜈蚣的机体构造	356
7.1.4	生活习性	358
7.2	蜈蚣毒素概述	359
7.2.1	蜈蚣毒素化学成分分析	359
7.2.2	蜈蚣毒素功能	362

7.3	中国少棘蜈蚣毒液多肽组和转录组	363
7.3.1	少棘蜈蚣毒液多肽组学研究	363
7.3.2	中国少棘蜈蚣多肽转录组和 LC-MS/MS 研究	370
7.4	少棘蜈蚣活性多肽结构与功能研究	376
7.4.1	少棘蜈蚣钠离子通道 1.7 抑制剂 μ -SLPTX-Ssm6a 研究	376
	参考文献	382
第 8 章	中国芋螺多肽毒素	385
8.1	中国芋螺物种背景	385
8.2	芋螺毒素分子多样性	390
8.2.1	芋螺毒素分子多样性概述	390
8.2.2	A-conotoxin	391
8.2.3	Q-conotoxin	395
8.2.4	K-conotoxin	401
8.2.5	conomarphin-8	406
8.2.6	O2-conotoxin	407
8.2.7	芋螺毒素多样性分子机制	410
8.3	重要芋螺多肽毒素结构功能研究	419
8.3.1	BK 通道特异性毒素 Vt3.1	419
8.3.2	α D-芋螺毒素的结构与功能研究	428
8.3.3	登革热病毒蛋白酶抑制剂	433
8.4	药用前景——芋螺多肽毒素应用基础研究	440
8.4.1	新型 T-家族芋螺毒素 TxVC 作用于乙酰胆碱受体	440
8.4.2	新型 α -芋螺毒素 Mr1.7 的作用靶点鉴定及结构性能关系研究	444
8.4.3	一个新的 4/6 型 α -芋螺多肽 Vi1.6 作用于 nAChR α 3 β 2 受体	447
8.4.4	钙离子诱导含有 γ -羧基谷氨酸 (Gla) 多肽形成双螺旋结构	448
8.4.5	conantokin-T [M8Q] 抑制吗啡耐受	450
8.4.6	MVIIA 毒性来源分析	452
8.4.7	4 种中国南海芋螺毒素的多样性及进化特点	455
	参考文献	457
第 9 章	中国蝎多肽毒素的分子多样性及结构与功能研究进展	463
9.1	中国蝎子的种类	464
9.2	中国蝎的多肽毒素	466
9.3	东亚钳蝎多肽毒素的分子多样性	469
9.4	东亚钳蝎多肽毒素的结构与功能	470
9.4.1	离子通道毒素	470
9.4.2	抗菌肽	479

9.4.3 抗肿瘤多肽	479
9.5 蝎多肽毒素的研究展望	479
参考文献	480
第 10 章 动物（多肽）毒素数据库（ATDB）	486
10.1 数据收集	487
10.2 数据库结构	487
10.3 ATDB 2.0 注释系统	488
10.4 网站结构	489
10.5 信息查询和分析	490
参考文献	491
作者简介	494
后记	498

第1章 导论：动物多肽毒素的特征与科学问题

梁宋平 湖南师范大学生命科学学院

自古以来，人类与自然界的有毒动物相处在同一个地球上。在世界上不同文化的记载中，很多危险的有毒动物都长期激发着人类的神秘感甚至恐惧感，从古代的历史传记到现代的文艺作品，有毒动物常扮演着重要角色，如导致古埃及女王克拉巴特拉七世之死的毒蛇，好莱坞电影《天外魔蛛》中的食人蜘蛛。人类对神秘和令人恐惧的事物从来都会进行好奇的探索，求知欲是人类比其他动物更高贵的主因。人类对有毒动物的好奇与探索是这种求知欲的典型例子。最早对有毒动物进行探索的就有我们中国人。我国最早的药典《神农本草经》就有用蜈蚣治疗蛇咬伤的记载，我国最早的医典《黄帝内经》的《异法方宜论篇》就提出“毒药治邪”，即以毒攻毒的治疗理念。国外也很早就有利用动物毒治病的记载，如公元前的古罗马人就有用蜂毒治疗疼痛的报道。然而，对动物毒为什么具有毒性，为什么能够药用的问题，直到近代科学的发展，特别是近半个世纪现代生物化学与分子生物学技术发展以后才开始有科学的答案。现在人们认识到，有毒动物毒液中含有各种特定结构与功能的毒素分子是上述问题的答案，而且大量研究证明这些毒素分子主要是以氨基酸残基作为结构单元的多肽类毒素分子。本章将对动物多肽毒素的概念与特征，以及与它们相关的重要科学问题做一个简要的概述。

1.1 动物多肽毒素的概念与特征

自然界亿万年进化过程中，一些动物如蛇、蝎、蜘蛛、蜂、蜈蚣、芋螺等，为适应特定的生态环境，保证物种的生存和发展，特别是防卫和捕食及制服竞争对手的需要，逐渐进化形成能产生毒液（venom）的毒腺（venom gland）。各种动物毒腺分泌的毒液中含有很多结构不同、性质各异，且通常情况下对其他生物呈现毒性的化合物分子，这些化合物分子即称为毒素（toxin）。英国《牛津生物化学与分子生物学词典》中将毒素定义为“通过生物途径产生的具有各种特定毒性的化合物”（Any of various specific poisonous substances that formed biologically）（Smith, 1997）。上述定义中的“特定毒性”并无十分严格的界限，动物毒液中含有众多不同活性的分子，有的对哺乳动物有毒性，有的对昆虫有毒性，有的对鱼类或其他动物有毒性，有的则对一般动物基本没有毒性，但有其他生物学活性。学术界通常把有毒动物毒腺产生的毒液中含有特定生物学活性的化合物分子皆称为毒素。

很多实验证明，动物毒液中主要的毒素成分是多肽类（polypeptide）化合物，多肽是一类由不同数目的氨基酸残基通过肽键（peptide bond）逐个连接成的线状分子，因而多肽和蛋白质（protein）的化学结构在本质上是一样的，不同之处在于蛋白质含有更多的氨基酸残基（一般 100 个残基以上）。动物毒液中发现的多肽毒素多数是几十个残基的多肽毒素，但也有含上百个甚至数百个残基的蛋白质毒素，它们在化学结构上基本为同类化合物，因而也在本书介绍的范围之内。大多数动物多肽毒素虽然分子质量较小（与蛋白质分子相比），只含有十几个到几十个氨基酸残基，但它们都有确定的三维结构，大多数多肽毒素含有数对二硫键，形成非常稳定的结构框架（图 1.1，图 1.2），这对它们的生物活性十分关键。虽然对大多数有毒动物而言，多肽毒素主要由有毒动物的毒腺产生，但也可能产生于有毒动物机体的其他器官和组织。例如，研究发现，南美洲毒蜥蜴的唾液中，间斑寇蛛的卵粒中都发现有多肽毒素。一些有毒动物的毒液中还含有一些非肽类的毒素，如多胺类、烯醇类等有机小分子毒素，虽然它们也有重要的学术研究价值，但不在本书讨论的范围内。

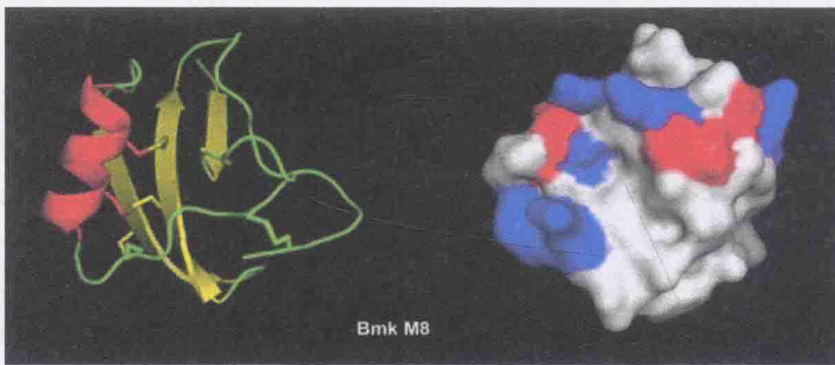


图 1.1 从我国东亚钳蝎中分离的多肽神经毒素 Bmk M8 的三维结构

这是我国学者采用晶体学方法测定的首个动物多肽毒素三维结构。左图为主链折叠图，显示出二级结构和二硫键。右图为分子表面结构图，显示分子表面的带电荷残基，蓝色表示碱性残基，红色表示酸性残基（Li et al., 1996）。该毒素是一种作用于钠离子通道位点 3 的钠电流抑制剂

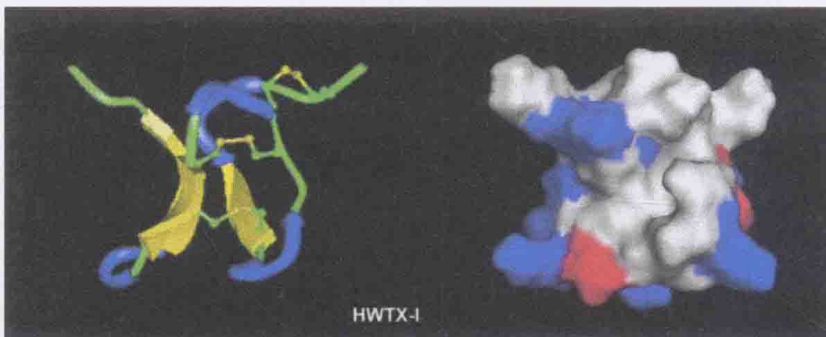


图 1.2 从我国虎纹捕鸟蛛中分离的多肽神经毒素 Huwentoxin-I (HWTX-I) 的三维结构

这是我国学者采用核磁共振方法测定的首个动物多肽毒素三维结构。左图为主链折叠图，显示出二级结构和二硫键。右图为分子表面结构图，显示分子表面的带电荷残基，蓝色表示碱性残基，红色表示酸性残基（Qu et al., 1997）。该毒素是一种 N-型钙离子通道的抑制剂，多种动物模型实验表现出镇痛活性

实际上,除上文提到的几类有毒动物外,几乎所有的动物门类都包含有产毒的物种,如哺乳动物中的鸭嘴兽,鱼类中的石鱼,无脊椎动物中的海葵、水母等,保守地估计,世界上能产生毒素的动物物种至少有170 000种(Kupferschmidt, 2013)。这是一个极其巨大的动物毒素研究资源,而绝大部分产毒动物,人类尚未涉足其毒素研究。更值得关注的是,产毒动物在亿万年进化过程中为防卫和捕食及与其他物种竞争,面临不断变化的生态环境和长期激烈的生存斗争,特别是在与捕食对象和竞争对手长期博弈的进化过程中,不仅形成了极其高效的毒液产生、分泌和输送系统,而且产生的多肽毒素具备其他生物活性物质通常没有的显著特征,即惊人的分子多样性、强活性和高专一性。

1.1.1 动物多肽毒素惊人的分子多样性

根据近年对蜘蛛、芋螺、蝎、两栖类及蛇类的毒液或毒腺的毒素组学研究数据,惊人的多肽毒素分子多样性普遍存在于各种产毒动物中。例如,在一种蜘蛛的毒液中用多肽组学的方法鉴定到不同序列多肽类分子可达到600种以上(Yuan et al., 2007; Escoubas, 2006; Escoubas et al., 2006b),一种蜘蛛毒腺的转录组分析可以鉴定到编码多肽毒素的mRNA达到600~1000种(Zhang et al., 2014)。芋螺多肽毒素的分子多样性更为惊人,一种芋螺的毒腺可以鉴定到上千种多肽毒素(Olivera et al., 2007; Davis et al., 2009)。蝎毒液中不同序列的多肽毒素也超过500种(Vega et al., 2010)。一种毒蛙皮肤毒腺中鉴定到的抗菌肽多达700种以上(Yang et al., 2012)。这些多肽毒素化学结构的差别还体现在肽链的长短、二硫键的数目与配对方式,以及部分氨基酸残基的不同修饰方面。这些多肽毒素化学结构上的分子多样性,是这些动物毒液中出现各种各样不同生物学活性多肽毒素的基本原因。动物多肽毒素的分子多样性不仅表现在不同类有毒动物如蛇、蝎、蜘蛛、芋螺的毒液组分有天壤之别,而且即使是同类动物的不同物种之间,它们的毒液组分也差别显著。例如,属于同一个属的虎纹捕鸟蛛(*Haplopelma huwenum*)与海南捕鸟蛛(*Haplopelma hainana*)两种动物的毒液中几乎没有序列完全相同的多肽毒素(Zhang et al., 2015; Yuan et al., 2008; Tang et al., 2010)。

究竟是什么机制导致动物多肽毒素出现如此惊人的分子多样性,至今仍然是生物毒素领域各国学者正在深入探索的热门科学问题。已有实验数据表明,一种动物毒腺中成百上千种多肽毒素起源于少数几种原始基因(Tang et al., 2010; Zhang et al., 2014)。学者们现在认为,有毒动物在亿万年进化过程中,最早是征用(recruitment)少数原有基因,这些基因原先是编码一些没有毒素活性的其他功能的多肽与蛋白质,如激素、蛋白酶抑制剂、神经生长因子、凝集素等,在漫长的生存斗争压力下,通过基因复制和基因突变产生出编码有毒活性多肽与蛋白质的新基因(Fry and Wüster, 2004; Fry et al., 2009; Sunagar et al., 2013),而且通过很多不同物种毒素的基因序列分析证明,成熟毒素编码区的核苷酸有更高的突变频率,出现加速的氨基酸替代,因而编码毒素的基因特别是毒素空间结构中的loop区和表面残基相应的核苷酸序列呈现明显的加速进化(accelerated evolution)(Ohno et al., 1998; Duda and Palumbi, 1999)。这可能是有毒动

物多肽毒素分子多样性的主要原因。另外发现的导致多肽毒素有更多分子多样性的机制，还包括转录水平的可变剪切和拼接及转译后修饰等，这些因素在亿万年新物种形成过程中使得有毒动物毒腺中的活性分子呈现极大的分子多样性，逐渐形成结构不同、功能各异毒素分子阵列，以适应复杂的生态环境和生存斗争的需要。这种主要源于基因的结构多样性，也导致有毒动物毒液中产生各种各样生物学活性的多肽与蛋白质。目前从有毒动物多肽毒素中鉴定到了丰富多样的生物学活性，包括神经生物学活性、酶活性、细胞毒活性、抗菌活性、凝集素活性、溶血活性、抗栓活性、凝血活性、免疫调节活性、酶类抑制剂活性、缓激肽增强活性和抗病毒活性等。一个代表性的例子是，几乎所有的哺乳动物和昆虫的钠、钾、钙和氯离子通道亚型，皆能从不同动物毒液中鉴定到与之相互作用的多肽与蛋白质毒素。正是这种分子多样性的特点，导致动物毒液成为发现新型离子通道和受体研究的分子工具和探针，以及发现创新药物和杀虫剂先导分子的“富矿区”。

1.1.2 动物多肽毒素的强活性和高专一性

在亿万年进化过程中，有毒动物与其捕食对象和天敌之间不断地相互斗争和相互适应，形成一种“道高一尺，魔高一丈”的协同进化 (coevolution)。在协同进化的驱使下，有毒动物需要不断产生编码更高活性、更高专一性毒素的基因，新产生的毒素基因通过长期进化修补 (evolutionary tinkering)，最终导致动物多肽毒素中部分成员具有高活性 (即很多多肽毒素作用通道和受体活性达到纳摩尔甚至皮摩尔水平，较其他一般生物活性物质高出几个数量级) 和强专一性 (很多多肽毒素能有效区分膜通道和受体亚型)。

例如，从芋螺毒液中分离的专一性作用于 N-型钙离子通道抑制剂 Ctx-MVIIA 的 IC_{50} 值仅约为 20pmol/L (Mould et al., 2004); 从蝎毒中分离的专一性作用于人类 T 细胞上的 Kv1.3 通道的多肽毒素 Vm24 的 IC_{50} 值仅为 2.9pmol/L (Varga et al., 2012); 从海葵中分离到的一种专一性作用于 Kv1.1 通道的多肽毒素 Shk 的 IC_{50} 值仅为 16pmol/L (Beeton et al., 2001); 从蜘蛛毒液中分离到的一种胰蛋白酶抑制剂 HWTX-XI，其 K_d 值达到皮摩尔水平，是目前发现的结合胰蛋白酶亲和力最强的肽类抑制剂 (Yuan et al., 2008)。上述毒素呈现很强活性的同时，其专一性也是很高的。很多时候多肽毒素的专一性比其活性强度在研究价值上更重要。很多多肽毒素的高专一性使它们在作为研究离子通道亚型的探针或工具试剂上更具价值。

例如，分离于南美狼蛛 (*Psalmopoeus cambridgei*) 毒液的多肽毒素 psalmotoxin1 (PcTx1)，由于其能够特异性地阻断酸敏感离子通道 1a (ASIC1a)，而对其他酸敏感通道亚型作用很小甚至几乎无作用，因而成为研究 ASIC1a 通道的专用试剂 (Escoubas et al., 2000); 来自绿曼巴 (*Dendroaspis angusticeps*) 蛇毒的毒素 δ -dendrotoxin，因其专一性抑制 Kv1.1 通道，成为研究 Kv1.1 通道结构与功能的专用工具试剂 (Jin and Wu, 2011)。分离于地纹芋螺 (*Conus geographus*) 毒液的多肽毒素 GVIIA 对于 N-型钙离子通道具有极强的专一性，可以将 N-型钙离子通道从其他钙离子通道亚型中区分出来，因而被广泛地应用于 N-型钙离子通道的分离和鉴定 (Olivera et al., 1984; Favreau et al., 2001)