

中国生物化学会专题讨论会文集 (4)

毒素的研究和利用

陈远聪 袁士龙 主编

科学出版社

内 容 简 介

本文集分专题介绍天然毒素的国内外研究新进展和利用情况,共21篇文章。其中动物毒素有蛇毒、蜜蜂毒、蝎毒、蜈蚣毒、昆虫毒和海葵毒素,植物毒素有川楝素、蓖麻毒素,微生物毒素有霉菌毒素、大肠杆菌肠毒素和黄曲霉毒素等。可供生物学、医学科研工作者、临床医生和有关大专院校师生参考。

中国生物化学会专题讨论会文集(4)

毒素的研究和利用

陈运瑞 袁士龙 主编

责任编辑 赵甘泉

科学出版社出版

北京朝阳门内大街137号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1988年8月第一版 开本: 787×1092 1/16

1988年8月第一次印刷 印张: 16 3/4

印数: 0001—2,300 字数: 382,000

ISBN 7-03-000325-X/Q·62

定价: 8.90元

前 言

中国生物化学会毒素专业委员会在筹备和召开“第一次毒素研究和利用”学术讨论会期间,组织了一些专题综述文章,介绍国内外有关这方面研究的进展。其中大多数已在1985年10月福建邵武举行的学术讨论会上作过报告。会议上宣读过的近一百篇学术论文,作者将分别向自己所喜爱的杂志投稿,不包括在本集之内。本集刊登的21篇综述文章,是由从事这方面研究的专家撰写的,他们着重介绍近年来毒素研究和利用的新进展,并附录了主要参考文献,以供有兴趣的读者深入探讨时查阅。

毒素即天然毒素,是由动物、植物和微生物产生的有毒物质。已经发现的毒素有数千种。从化学结构上划分为蛋白毒素和非蛋白毒素二类,前者为生物大分子,后者为分子量较小的有机化合物。毒素的研究和利用需要从事生物学、生物化学、化学、生理学、药理学和临床医学工作者的密切协作,才能得到发展。其研究成果对基础科学、工、农、医和国防等都有重要意义。毒素专业委员会组织这类跨学科的交流,无疑会大大促进研究的发展。需要指出的是,我国毒素研究的学术交流是在蛇毒研究交流基础上发展起来的。1981年中国科学院昆明动物研究所和中国生物化学会联合在昆明召开了“蛇毒研究和利用”学术讨论会。会后出版了中国生物化学会专题讨论会文集(2)《蛇毒的生化、毒理和应用》,已由科学出版社于1983年出版。因为蛇毒的研究已有较好基础,故在本集的21篇文章中有关蛇毒方面的占有一半,内容也更深入。其他动物毒素,本集介绍的有蜂毒、蝎毒、蜈蚣毒和其他昆虫毒素。海葵毒素是有毒海洋生物中研究比较深入的一类。植物毒素中介绍的蓖麻毒素是目前研究抗癌的“导弹毒素”组成部分,川楝素是能治肉毒素中毒的一种毒素。微生物毒素中的肠毒素、霉菌毒素和黄曲霉毒素都是目前国内研究较有基础的,因而其内容也较深入细致。在邵武学术交流会上,还介绍了许多重要的毒素,由于本集的篇幅限制,未能约稿,有待今后另行组织综述的编写。

编者深刻体会到毒素领域的研究和利用涉及的面非常广泛,由于自己的知识和工作经验的局限性,在本集的编辑过程中,难免有疏忽和差错,尚希读者批评指正。

陈远聪·袁士龙

1986年4月

目 录

天然毒素研究的展望	陈冀胜 潘心富 (1)
一、天然毒素的化学进展	(1)
二、天然毒素的作用机制研究	(11)
三、毒素应用研究	(14)
细菌毒素的分子生物学研究	黄翠芬 (17)
一、细菌毒素在机体各层次的作用	(17)
二、毒素的共同特性	(19)
三、细菌性腹泻肠毒素的研究	(21)
四、CT基因在大肠菌中表达的特征	(22)
五、LTA-B ⁺ 的DNA重组研究	(23)
六、小结	(25)
毒素蛋白质的空间结构研究	林政炯 桂璐璐 (27)
一、蛇毒的突触后神经毒素	(27)
二、蛇毒的突触前神经毒素与磷脂酶A ₂	(30)
三、蛇毒细胞毒素	(31)
四、蝎毒神经毒素	(32)
五、蜂毒毒素	(33)
圆斑蝥蛇毒的生化、药理研究进展	王晴川 刘广芬 (37)
一、毒蛇的排毒量和蛇毒的毒性	(37)
二、圆斑蝥蛇毒主要成分	(39)
三、具特殊药理活性成分及其作用	(39)
蛇毒膜毒素的分子生化研究进展	杜雨苍 (52)
一、膜毒素(MT)的基本功能特征	(52)
二、膜毒素的化学结构与功能关系	(56)
三、膜毒素在细胞膜上显效的对象	(59)
四、膜毒素的空间构象和作用机理的假说	(61)
蛇毒磷脂酶A ₂ 研究的新进展	武祥福 陈远聪 (68)
一、蛇毒PLA ₂ 结构与功能的关系	(68)
二、蛇毒PLA ₂ 与各种毒素的关系	(70)
三、蛇毒PLA ₂ 对血液系统的作用	(73)
四、蛇毒PLA ₂ 抑制剂	(76)
蛇毒的组织损伤作用与蛇毒中的肌肉毒素	曾广信 (79)
一、蛇毒对局部组织的损伤作用	(79)
二、检测肌肉坏死程度的定量方法	(80)
三、肌肉毒素的分离	(81)
蛇毒出血毒素的生物化学及生物效应	彭巧千 徐 洵 (85)
一、蛇毒出血毒素的生物化学	(85)

二、蛇毒出血毒素的构象研究·····	(91)
三、蛇毒出血毒素的生物效应·····	(92)
抗蛇毒血清治疗蛇伤新 进 展·····	蒋克贤 (96)
一、抗蛇毒血清的概况·····	(96)
二、抗蛇毒血清的疗效·····	(98)
三、抗蛇毒血清的交叉中和反应·····	(103)
四、抗蛇毒血清的过敏反应·····	(105)
五、我国抗蛇毒血清的质量水平·····	(106)
六、快速鉴定蛇种——特异性抗蛇毒血清诊断技术的发展·····	(107)
变构蛇神经毒素的研究·····	毛庆武 (111)
一、运动神经元病及其治疗研究概况·····	(111)
二、变构蛇神经毒素的制备·····	(112)
三、变构蛇神经毒素的性质和构象·····	(114)
四、变构蛇神经毒素的药理作用·····	(117)
五、变构蛇神经毒素的临床疗效·····	(119)
蛇毒 α -神经毒素在重症肌无力研究中的应用·····	涂来慧 (122)
一、 α -神经毒素的特性及选择应用·····	(122)
二、 α -神经毒素用于确定重症肌无力作为受体病的病理特征·····	(123)
三、 α -神经毒素用于提纯nAChR, 制作动物实验性重症肌无力模型, 论证MG 自体免疫的发病机理·····	(123)
四、 α -神经毒素用于制备碘标记 α -神经毒素—乙酰胆碱受体复合物, 测定MG 患者nAChRab, 辅助临床诊断·····	(124)
五、用 α -神经毒素提纯nAChR亚单位, 制备单克隆抗体, 着手动物EAMG的 治疗研究·····	(125)
蜜蜂毒的研究与利用·····	房柱 杨毓麟 周邦训 (128)
一、蜂毒的特性和成分·····	(128)
二、蜂毒的药理与毒理·····	(132)
三、蜂毒的医药应用·····	(137)
四、展望·····	(142)
蝎毒与蝎神经毒素·····	吉永华 施玉樑 徐科 (145)
一、分类与分布·····	(145)
二、蝎蛰伤及其临床症状·····	(146)
三、蝎粗毒的采集和毒性·····	(146)
四、蝎毒的化学组成·····	(146)
五、蝎神经毒素的分离与纯化·····	(149)
六、蝎神经毒素的性质·····	(150)
七、蝎神经毒素的结构·····	(151)
八、蝎神经毒素的结构与功能关系·····	(155)
九、蝎神经毒素在研究离子通道中的应用·····	(156)
蜈蚣毒素·····	陈耀全 (159)
一、引言·····	(159)
二、蜈蚣毒的毒性·····	(159)

三、蜈蚣毒的生理作用·····	(161)
四、蜈蚣毒素的化学·····	(161)
五、结语·····	(162)
昆虫毒素和毒素的生物化学·····柯礼道	(164)
一、引言·····	(164)
二、昆虫毒素的来源·····	(165)
三、昆虫毒素的生物化学·····	(168)
四、昆虫多肽毒素的翻译后加工和cDNA克隆的研究进展·····	(177)
五、结语与展望·····	(180)
海葵毒素·····于力	(183)
一、 <i>Anemonia sulcata</i> 的毒素(ATX)·····	(183)
二、 <i>Anthopleura xanthogammica</i> 和 <i>A. elegantissima</i> 的毒素·····	(184)
三、 <i>Aiptasia pallida</i> 的毒素·····	(185)
四、 <i>Actinia equina</i> 和 <i>A. cari</i> 的毒素·····	(186)
五、 <i>Bolocera tuediae</i> 的毒素·····	(187)
六、 <i>Condylactis gigantea</i> 和 <i>C. aurantiaca</i> 的毒素·····	(187)
七、 <i>Epiactis prolifera</i> 和 <i>Gyrosoma helianthus</i> 的毒素·····	(187)
八、 <i>Metridium senile</i> 的毒素·····	(188)
九、 <i>Palythoa caridaeorum</i> , <i>P. toxica</i> , <i>P. vertitus</i> , <i>P. psamophilia</i> , <i>P. tuberculosa</i> , <i>P. mammosa</i> 的毒素·····	(183)
十、 <i>Stoichatis helianthus</i> 的毒素·····	(189)
十一、 <i>Rhodactis howesii</i> 的毒素·····	(190)
十二、 <i>Tealia felina</i> (L) 的毒素·····	(190)
川楝素, 一个新型的选择地作用于接头前的神经肌肉阻遏剂·····施玉樑	(192)
一、前言·····	(192)
二、一个新的接头前阻遏剂·····	(192)
三、乙酰胆碱的量子和非量子释放·····	(195)
四、抗肉毒作用·····	(199)
五、作为昆虫取食抑制剂·····	(202)
六、吸收、排泄及中毒体征·····	(204)
七、结语·····	(205)
蓖麻毒素的研究进展·····郑 硕	(207)
一、前言·····	(207)
二、制备·····	(207)
三、毒性·····	(208)
四、性质和结构·····	(209)
五、作用机制·····	(212)
六、结构与功能的关系·····	(214)
七、应用·····	(215)
霉菌毒素·····张树荣	(219)
一、肝毒素·····	(219)
二、肾毒素·····	(221)

三、神经毒素·····	(222)
四、生殖毒素·····	(223)
五、其他毒素·····	(224)
大肠杆菌肠毒素的研究进展·····赵 彪 戚正武	(232)
一、CT和LT的结构和功能·····	(232)
二、ST的结构和 功 能·····	(238)
三、肠毒素研究的意义和展望·····	(242)
黄曲霉毒素研究的进展·····居乃晓	(245)
一、黄曲霉毒素的分布和产生·····	(245)
二、黄曲霉毒素的结构和理化性质·····	(247)
三、黄曲霉毒素的毒害作用·····	(250)
四、黄曲霉毒素毒害作用的机制·····	(251)
五、黄曲霉毒素在新陈代谢过程中的变化·····	(252)
六、黄曲霉毒素的生物合成·····	(252)
七、黄曲霉毒素的预防、去除和解毒·····	(253)
八、结束语·····	(257)

天然毒素研究的展望

陈冀胜*、潘心富

(北京药物化学研究所)

要对毒素进行确切定义是很困难的。一般认为,毒素是指那些由动物、植物和微生物产生的对其他种生物有毒的化学物质。从化学上来讲,毒素包括了几乎所有类型的化合物;从毒理学方面来看,毒素可以对机体的各种器官和生物靶位产生化学和物理化学的作用,因而引起机体损伤、功能障碍以及致畸、致癌、甚至造成死亡等各种不良生理效应。似乎毒素难以成为独立的学术范畴,但事实上,毒素已经成为化学、生物化学、毒理学、生理学、生态学、药理学、生物学以及医学等许多方面具有很大大吸引力的新领域。近几十年来,毒素研究领域发展很快,已经成为与其他学科紧密联系的重要的综合性交叉学科。

一、天然毒素的化学进展

天然毒素的化学研究最早是从植物中所含的一些小分子量有毒化合物开始的,但近代化学研究已更多地转到海洋毒素和肽类毒素,发展最快的是近20年。首先是发现了一批高毒性的非蛋白毒素。50年代已知的最毒的非蛋白毒物是筒箭毒和毒蕈碱等,而现在从海洋毒素、两栖类毒素、植物毒素中已发现了多类更高毒性的毒素,毒性约提高了 10^3 倍。毒素的化学类型也有进一步发展,过去已知毒素多限于含氮的生物碱类,现在萜类和聚醚类等已成为更值得注意的新结构类型。肽类毒素的分离纯化及结构研究取得了重要进展,多种重要大分子毒素的一、二级结构已经阐明。

过去天然毒素研究最困难的工作是分离和结构测定,现在,由于应用了近代化学、物理和计算机技术,使之变得相对容易了,这不仅促使更迅速地发现了许多新的天然毒素,而且由于可以得到较多量的纯化样品,就有可能进一步深入加以研究,促使天然毒素的人工合成、毒理作用机制、生源合成、生态关系等研究的发展,从而形成一个蓬勃兴起的科学领域。

(一) 植物毒素

现在已知的植物毒素约有1000余种,绝大部分属于植物次生性代谢产物^[1]。早期认为它是植物无意义的代谢最终产物,但现在已较普遍地认为,许多有毒物质的存在与植物的生存斗争有关。一些对人、畜、昆虫和鸟类有毒的物质的存在是植物化学防御机制的表现;另一些有毒物质对异类植物有生长抑制作用。这些毒物的生成和存在是需要进一步探索的有意义的生物学现象。植物的有毒成分大部分属于生物碱、萜类、苷类、酚

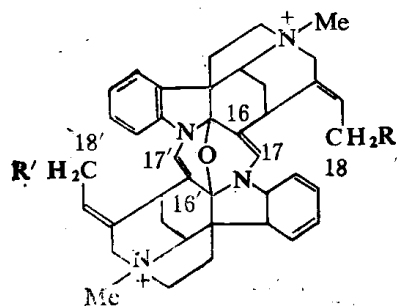
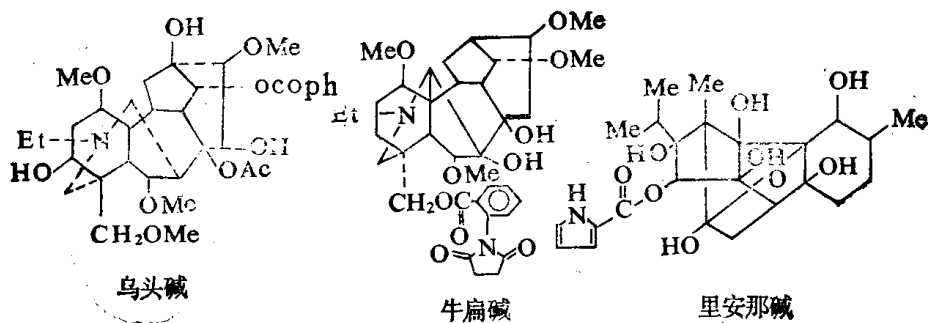
* 通讯地址:北京1044信箱

类和肽类等有机物^[2,3]，一些重要类别归纳于表1。

表1 植物毒素化合物类型分布情况

类 别	已知化合物数目	有毒化合物数目	分 布	重 要 代 表 物
生物碱	5,500	约占1/10	高等植物根, 叶, 果	乌头碱, 马钱子碱, 藜芦碱等
倍半萜	600	~60	大麻, 菊科, 真菌	野菊花内酯等
二 萜	1,000	~150	杜鹃花科, 大戟科等	闹羊花毒素, 木藜芦毒素, 瑞香毒素
苷	2,000	~250	广泛分布	强心苷, 芥子油苷, 苏铁苷
非蛋白氨基酸	400	~20	豆科种子, 蕈类等	低血糖氨酸, 刀豆氨酸, 毒蝇菌胺
酚 类	2,000	~20	广泛分布	四氢大麻酚, 漆酚, 鬼臼毒素等
聚炔类	300	~20	菊科, 伞形科	毒芹毒素, 洋甘菊醇

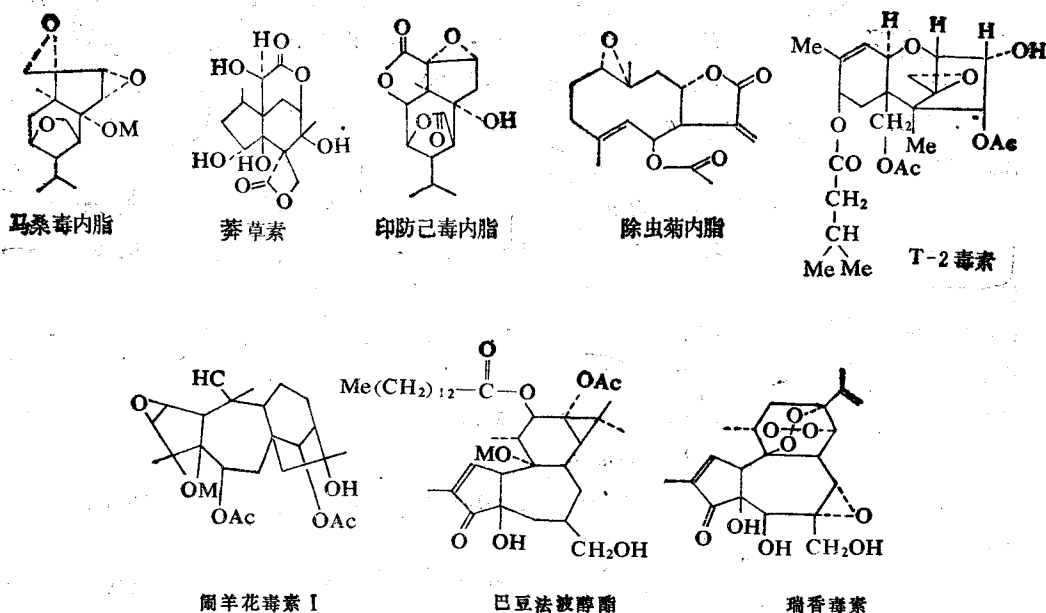
植物毒素中最重要的生物碱和萜类毒素^[1,2]。生物碱中包括箭毒、马钱碱、吗啡等类剧毒生物碱, 近期研究较多的是具有强神经毒性的二萜生物碱, 它们是毛茛科乌头属和飞燕草属植物的剧毒成分, 如乌头碱、牛扁碱以及美洲剧毒植物中的里安那碱等。千里光碱、野百合碱、天芥菜碱等双稠吡咯烷以及金雀儿碱、羽扁豆碱等双稠哌啶烷类生物碱是强烷基化剂, 具有强烈的肝脏毒性, 并有致癌、致畸作用, 其细胞毒性已引起广泛注意。马钱科植物中分离的双吡啶生物碱类的剧烈毒性在植物毒素中居首, 如箭毒碱E、G, 毒马钱碱I等, 它们对小鼠的LD₁₀₀($\mu\text{g}/\text{kg}$, iv) 分别为8、12和23, 甚至于在低于 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 时就能引起小鼠死亡。



$R = R' = \text{OH}; \text{C-Alkaloid E}$ 箭毒碱 G
 $R = \text{H}; R' = \text{OH}; \text{C-Alkaloid G}$ 箭毒碱 G

萜类毒素的研究近期发展很快。倍半萜类毒素中包括痉挛性神经毒素莽草素、马桑

内酯、印防己毒素等，它们是GABA触突后受体专一阻断剂。菊科植物中广泛存在的一些过敏性及细胞毒性的内酯化合物，真菌毒素中的镰菌烯素：T-2毒素等倍半萜内酯因具有极高的毒性而倍受重视。二萜类毒素主要有两大类，一类是杜鹃花科中广泛存在的神经和心脏剧毒毒素，如闹羊花毒素、马醉木毒素等，其作用机理主要是开放兴奋膜上的钠离子通道。另一类二萜毒素是大戟科和瑞香科植物中的法波醇酯，如巴豆法波醇酯（TPA）、瑞香毒素等，具有很强的皮肤刺激作用，并具有促癌作用，可能专一地作用于皮肤肾上腺皮质激素受体。



酚类化合物中包括黄酮、醌类、香豆素等类化合物，是植物常见的重要药理有效成分，一般毒性不大。但是，少数酚类化合物具有重要的生理活性，例如大麻的麻黄中所含的四氢大麻酚类化合物具有止咳、镇痛、镇静、镇痉、安眠和致幻作用。现在，这类物质已经成为西方世界吸毒的主要毒品之一。

其他类型的植物毒素还很多，如氰苷、强心苷、皂苷、有机酸、聚炔类等等，不再赘述。

(二) 海洋毒素

人类对陆生生物毒素的研究已有近200年的历史，对海洋生物毒素的研究仅20多年，但确已取得了现代知识，并且正以更快的速度发展^[4-7]。一些复杂结构的海洋毒素，例如岩沙海葵毒素（palytoxin, PTX）已经鉴定清楚，蓝藻门和甲藻门中的多种新毒素已经分离成功，而且确立了这类微型藻类毒素常常通过海洋食物链的传递而导致鱼、贝类染毒，如果染毒的鱼、贝类再由人、畜所食，则引起食物中毒。著名的西加中毒、麻痹性贝类中毒（paralytic shellfish poisoning, PSP）、下痢性贝类中毒（Diarrhetic shellfish poisoning, DSP）和神经性贝类中毒（neurotoxic shellfish poisoning, NSP）等等均属此列。20多年来，尽管海洋毒素的研究高潮迭起，但由于

表2 重 要 的 海 洋 毒 素

名 称	来 源	毒性LD ₅₀ μg/kg小鼠	化合物的类型	分 子 量
加勒比岩沙海葵毒素 C-PTX	<i>Palythoa</i> <i>caribaeorum</i>	0.05~0.1 (iv)	多羟基聚醚 Polyketid	~2500
岩沙海葵毒素 PTX	太平洋多种 <i>Palythoa</i> spp.	0.15 (iv) 0.45 (ip)	"	A, 2659 B, C, 2677
刺尾鱼毒素MTX maitotoxin	西加毒鱼, 岗比 甲藻	0.17 (MLD ip)	水溶性非蛋白	高分子
西加毒素CTX ciguatoxin	"	0.45 (ip)	酯溶性	1112
短裸甲藻毒素 brevetoxin, BTX	<i>Gymnodium</i> <i>breve</i>	3~30ng/ml LC100 (鱼)	线性聚醚	B, 894 C, 916
海兔毒素 aplysiatoxin	海兔及蓝藻类的 颤藻等	200 (ip)	聚 醚	
大田软海绵酸 okadaic acid	<i>Halichondria</i> <i>okadae</i> <i>H. melanodocia</i>	192	C ₃₈ 脂肪酸聚醚	
鹦嘴鱼毒素sca- ritoxin, SG-1	<i>Scarus gibbus</i>	30 (LD ₅₀)	类 脂	~800
河豚毒素 tetrodotoxin, TTX	河豚, 蜂蟾, 箭 毒蛙, 蓝环章东 风螺	10 (ip)	生物碱	319
石房蛤毒素 saxitoxin, STX	双壳类, 膝沟藻, 蓝藻类	10 (ip)	生物碱	299
膝沟藻毒素 gonyautoxin, GTX	蛤, 膝沟藻	~10 (ip)	STX类似物	~300
新石房蛤毒素 Neo-STX	"	~10 (ip)	"	315
鱼腥藻毒素 anatoxin, AnTX	<i>Anabaena</i> <i>flos-aquae</i>	200 (ip)	生物碱	165
鞘丝藻毒素A lyngbyatoxin A	<i>Lyngbya</i> <i>maiuscula</i>	300 (MLD, ip)	"	
沙蚕毒素 nereistoxin	<i>Lumbriconereis</i> <i>heteropoda</i>	1800 (兔)	二硫赶烷	
骏河毒素 surugatoxin	日本东风螺	20 (散腫MM)	吡啶啉啉	810

表2 (续)

名 称	来 源	毒性LD ₅₀ μg/kg小鼠	化合物的类型	分 子 量
蜂海绵毒素	<i>Haliclona</i>	3000	吡啶盐	500~
halitoxin	spp.			1000
奇里基斑足蟾毒素	<i>Atelopus</i>	13	TTX	391
chiriquitoxin, CTX	<i>chiriquiensis</i>		类似物	
金箭斑足蟾毒素	<i>A. zeteki</i>	A, B 11	生物碱	~500
zetekitoxin, ZTX		C 80		
(哥伦比亚箭毒) 蛙毒素	<i>Phyllobates</i>	2	甾体生物碱	538
batrachotoxin, BTX	spp.	(iv)		
矮箭毒蛙毒素	<i>Dendrobates</i>	A 2,500 (sc)	吲哚并嘧啶	307
pumiliotoxin,	<i>pumilo</i>	B 1,500 (sc)	"	323
		C 20,000 (ip)	十氢喹啉	195
新热带蛙毒素	<i>D. histrionicus</i>	5000产生运动障	嘧啶	283
histrionicotoxin, HTX		碍		
桥箭毒蛙毒素	"	10,000活动减	嘧啶类生物碱	287
gephyrotoxin, GTX		少		
海参毒素	海 参	~10,000	甾体皂苷	
holotoxin		(ip)		
蟾蜍毒素	<i>Bufo</i> 属	6,100	强心甘	
bufotoxin		(iv)		
骨螺素	骨 螺	8,000	胆碱酯类	
murexine		(iv)		
箱鲍毒素	<i>Ostracion</i>	200,000	"	
pahutoxin	<i>lentiginous</i>	(ip)		
焦脱镁叶绿酸盐a	鲍鱼, 泥螺	50,000 (猫口	叶绿素类似物	
pyropheophorbide a		服) 引起光敏症		
海帆毒素	<i>Lophogorgia</i>	8,000	大环二萜内酯	
lophotoxin	ap.			

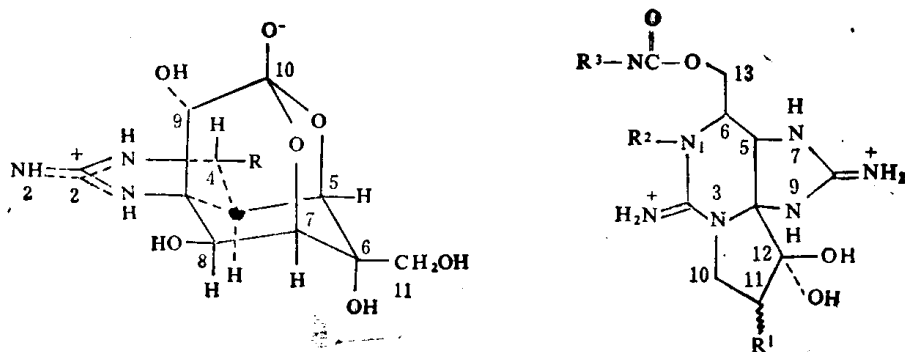
研究历史毕竟很短, 加上采集样品的困难, 研究条件的欠缺, 以及人们对广阔无垠的海洋研究还相当有限, 目前对其化学结构和药理作用方面研究比较深入的海洋毒素仅50多种。但是, 海洋毒素往往具有一些特异的、在陆生生物中极为罕见的化学结构特征。而结构的新颖性往往是海生毒素引人注目的重要原因之一, 这是特殊的海洋化学环境和复杂的生态变化所导致的重要结果。例如, 海洋中卤素离子和硫酸根离子含量很高, 海洋生物代谢产物中常常有卤化物和硫化物生成。卤代萜类、卤代氨基酸以及含磷-碳键胺类化合物是海洋天然物所特有的结构。

一些重要的海洋毒素列于表 2，表中还包括了一些两栖类动物毒素。

1. 麻痹性神经毒素 很古以来人们就已知道河豚、蝶蛎以及某些双壳类、蟹类能引起麻痹性食物中毒，已经有人将河豚中毒和麻痹性贝类中毒作为“公害”提出。

河豚毒素在脊椎动物门的河豚、虾虎鱼、蝶蛎、斑足蟾，软体动物门的蓝环章、东风螺、法螺、蛙贝等，棘皮动物门的槭海星，节肢动物门的爱洁蟹等近百种动物中分布，1964年美、日等国四个实验室报道了其化学结构，1972年已全合成成功。过去日本三共公司在国际上独家提取和销售河豚毒素，现在我国提取河豚毒素也获成功并已在国际市场试销^[8]。河豚毒素能专一地阻断兴奋组织钠通道，因而成为研究膜通道的重要工具药。其结构比较特殊，根据已知结果，胍基是其与受体结合的主要活性中心，而邻近的C-4位上的羟基以及半缩醛内酯环对毒性影响很大，这些结构特征的破坏能导致毒性锐降。最近从月腹兔鲍和星点东方鲍中首次分离得到了河豚酸、脱水河豚毒素及4-表河豚毒素等天然存在的河豚毒素类似物，后两个化合物具有一定毒性；另外还从豹纹东方鲍肝脏中分离得到石房蛤毒素。这些研究结果否定了过去认为河豚体内仅存在河豚毒素一种有毒物质的传统观念^[9]。

贻贝、扇贝等多种软体动物常引起麻痹性贝类中毒，现已查明其毒素来源是几种原膝沟藻(*Protogonyaulax*——原属名膝沟藻*Gonyaulax*)。当原膝沟藻在环境因子适当时便旺盛繁殖，甚至可改变局部海面的颜色，形成赤潮，滤食性贝类则通过摄食藻类而将原膝沟藻所含毒素富集于体内。我国宁波、舟山等地曾发生过织纹螺食物中毒，其症状类似于麻痹性贝类中毒。现在已经从有关的贝类和藻类中分离鉴定了10多种结构类似于石房蛤毒素的麻痹性贝类毒素，其代表物为STX。这类毒素含有两个胍基，其母核为氢化嘌呤结构，并形成氨基甲酸酯类。其药理作用相似于TTX，也能专一地阻断细胞膜上的钠通道。



R = OH	河豚毒素		R ₁	R ₂	R ₃
R = H	脱氧河豚毒素	STX	H	H	H ₂
R = OMe	甲氧基河豚毒素	GTX I	α-OH	H	H ₂
R = OEt	乙氧基河豚毒素	GTX II	β-OH	H	H ₂
R = NH ₂	胺基河豚毒素				

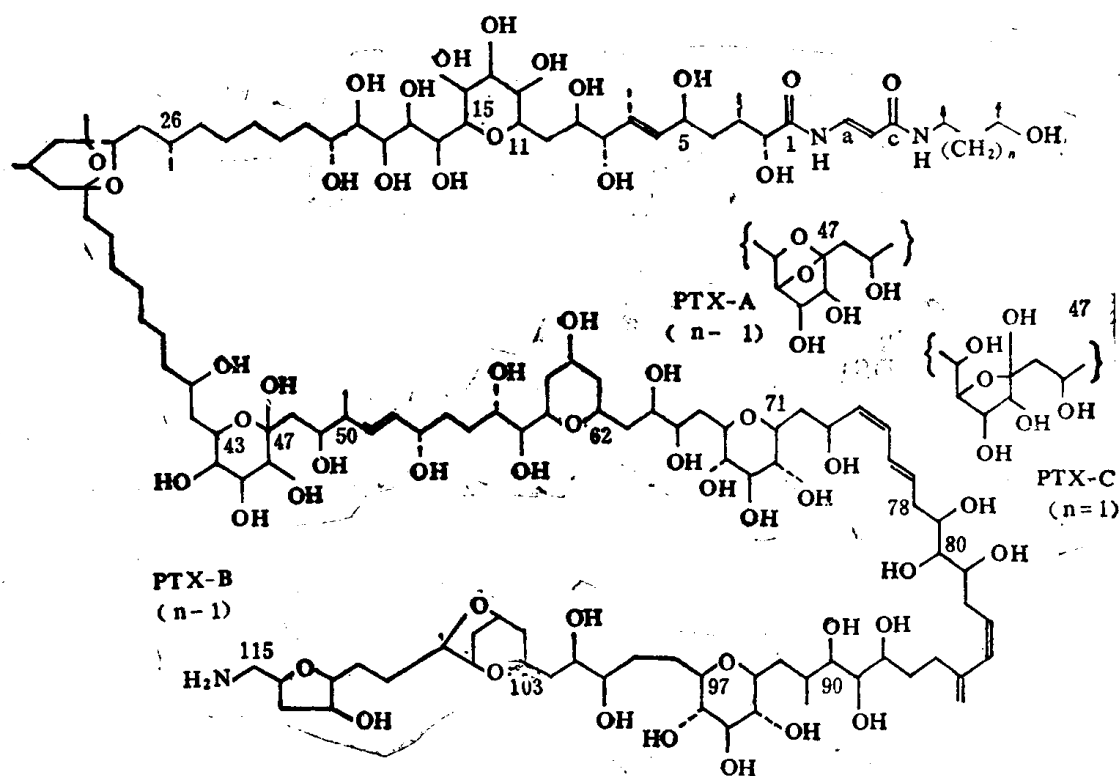
2. 聚醚类毒素 在海洋毒素中，新近陆续发现了一些分子量较大的剧毒性聚醚类毒素^[10—16]，如岩沙海葵毒素(Palytoxins, PTX)、短裸甲藻毒素、鳍藻毒素(Dinophysistoxins, DTX)、扇贝毒素(Pectenotoxins, PTX)以及西加毒素(cigu-atoin, CTX)等。

岩沙海葵(*Palythoa* Spp.) 广泛分布于热带和亚热带海域的珊瑚礁盘之上，我国南

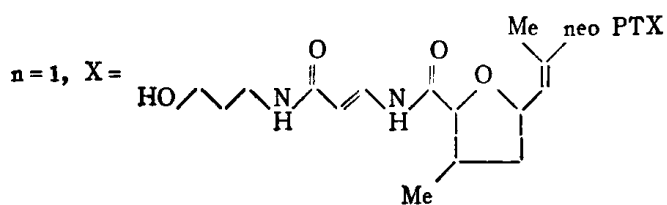
海诸岛资源丰富，经初步鉴定就有10余种之多。美、日科学家已经从夏威夷、塔希堤岛、社会群岛、琉球群岛和加勒比海等地的岩沙海葵中分离鉴定了7种PTX，毒性极强，对兔的LD₅₀为0.025μg/kg(iv)，是目前已知的最毒非蛋白毒素。PTX具有很强的心脏毒性和细胞毒性，急性中毒可引起冠状动脉强烈收缩，迅速引起动物死亡，作用机理的研究证明PTX在细胞膜上能形成一些小孔以离子载体而对膜发挥作用，PTX是目前所知道的最有效的细胞膜活化剂，PTX已经和正在成为细胞膜研究中的一种新型工具药。

短裸甲藻毒素属神经性贝类毒物，已经分离和鉴定了多种这类脂溶性线性聚醚类毒素。它们除了具有极强的鱼毒性外，对人畜哺乳动物也有较高毒性。

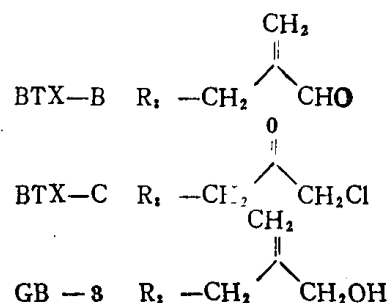
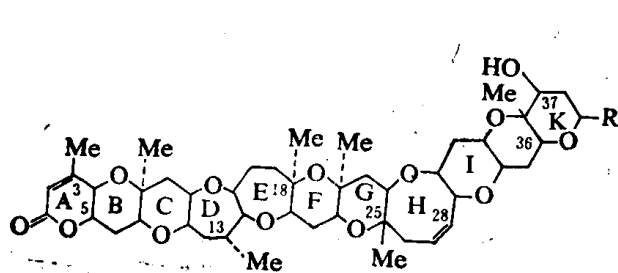
PTX的结构：



n=1, PTX
n=2, Homo PTX
n=3, Bishomo PTX



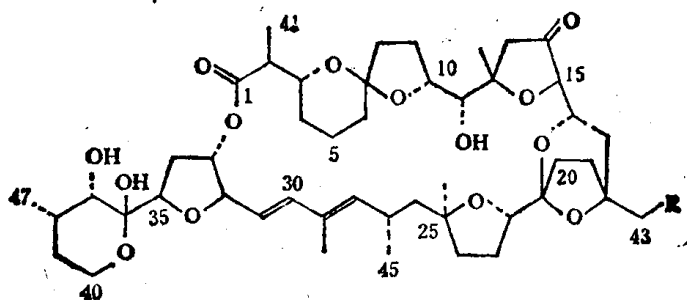
n=1, Y= $-\text{CH}_2\text{CH}^t=\text{CHCH}^c=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ Deoxy PTX



西加中毒是海洋食用鱼类所引起的常见食物中毒，已报道有400—500种鱼类可引起

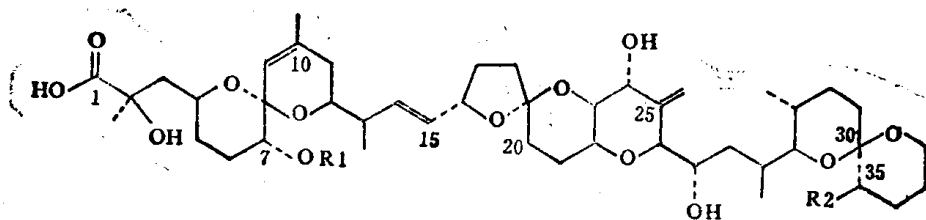
西加中毒,这种中毒已经作为“公害”问题提出,而且发现中毒范围越来越大,我国台湾和南海诸岛也曾发生多起。西加中毒的症状特殊,既有神经症状又有消化道症状,如知觉异常、温感颠倒、头晕、目眩、运动失调、关节疼痛、搔痒、腹泻、腹痛、血压下降等。罕见死亡病例,但恢复极慢。运动失调、知觉异常往往持续数周到数月。已经查明西加中毒的生物来源是一种新属新种的甲藻:剧毒岗比甲藻(*Gambierdiscus toxicus*)。引起西加中毒的毒素主要有西加毒素(CTX)、刺尾鱼毒素(maitotoxin, MTX)、鹦嘴鱼毒素(scaritoxin, SG)和西加毒肽等。这些毒素均具有极高毒性,但其中最重要的是CTX。这种脂溶性的毒素分子量为1112,分子式可能为 $C_{53}H_{77}NO_{24}$ 或 $C_{54}H_{78}O_{24}$,其中的氧绝大多数成环醚形式。这种聚醚毒素最近已经用HPLC分离成极性毒素PCTX和弱极性毒素LPCTX两种针状结晶,结构的最后阐明很可能要靠X射线衍射技术。其作用机理的研究认为CTX能增强细胞膜对钠离子的通透性。人口服的中毒剂量推定为0.1—0.3 μ g。精制的MTX对小鼠LD₅₀(μ g/kg, ip)为0.15,为高分子水溶性物质,分子量小于14万,分子中不含氨基酸,而含半乳糖、葡萄糖和脂肪酸,药理研究发现MTX能增强兴奋组织细胞膜的钙离子的通透性。

下痢性贝类中毒(DSP)新近研究的结果表明,其生源主要为两种鳍藻和利马原甲藻,这些藻不形成赤潮,但如果海水中密度接近每升200个,贝类的毒化就已超标,人吃染毒的贝类即引起DSP。所含毒素分为两类:鳍藻毒素和扇贝毒素,均为脂溶性聚醚结构。人中毒的主要症状是下泻、呕吐和腹痛。目前统计的7000例中毒病例未见死亡报道。流行病学调查推定人的中毒量约为12MU,大约相当于32 μ g的鳍藻毒素-1。



扇贝毒素-1; R = OH

扇贝毒素-2; R = H



大田软海绵酸; R₁ = H, R₂ = H

鳍藻毒素-1; R₁ = H, R₂ = CH₃

鳍藻毒素-3; R₁ = acyl, R₂ = CH₃

3. 箭毒蛙毒素 近年来,从两栖类动物中也得到了一些重要的非肽类毒素,其中对箭毒蛙科(*Dendrobatidae*)中的一些箭毒蛙毒素研究较多⁽¹⁷⁾。本科的毒蛙生长于热带美洲,颜色艳丽,成体很小。已经从其皮肤及生殖腺中分离鉴定了200余种箭毒蛙生物

碱，其中绝大部分具有相当的毒性，这些毒物在热带美洲常当作箭毒使用，此外尚有斑足蟾类也常被作箭毒原料，故也称之为箭毒蛙。箭毒蛙毒素按其结构可分为六类（表3）。

表3 箭 毒 蛙 毒 素 的 类 型

名 称	化学结构类型	主要药理作用	毒性MLD mg/kg (sc, 小鼠)
(哥伦比亚箭毒)蛙毒素 BTX, batrachotoxin	甾 体	阻断神经肌肉Na ⁺ 通道	0.002 (LD ₅₀)
矮箭毒蛙毒素-C pumiliotoxin-C	十氢喹啉	阻断N-胆碱受体	20
新热带蛙毒素 HTX histrionicotoxin	螺吡啶	阻断神经肌肉K ⁺ 通路及 化学敏感通路	5 (产生显著症状剂量)
矮箭毒蛙毒素-A、B pumiliotoxin-A、B	吡啶吡啶啉烷	促进肌肉细胞Ca ⁺⁺ 释放	2.5 1.5
桥箭毒蛙毒素 gephyrotoxin	苯骈吡啶	阻断M-胆碱受体	>10
斑足蟾毒素 chiriquitoxin	TTX类似物	同时阻断Na ⁺ , K ⁺ 通道	13

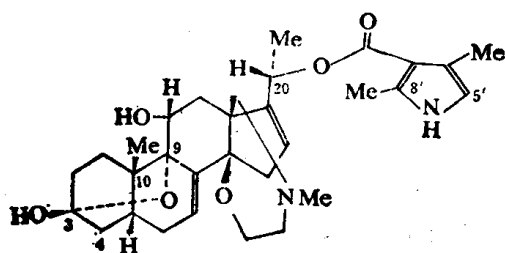
箭毒蛙毒素中毒性最大的是哥伦比亚箭毒蛙毒素 (BTX)，对人的致死剂量估计为0.2mg以下，具有极强的神经毒性和强心作用。对兴奋组织的钠通道具有开放作用，作用特点与乌头碱、藜芦碱、闹羊花毒素相似，但强度更大。BTX已于1972年全合成成功。在合成的BTX类似物中BTX-A-20- (3', 4', 5'-三甲基吡咯)-3'-羧酸酯毒性最高，LD₅₀为1 μg/kg。吡咯羧酸酯似乎是此类毒物极为重要的生理活性基，类似的结构在里安那碱中也存在，但是1981年合成的BTX-A-20-苯甲酸酯也保持了BTX的毒性水平，说明BTX的C-20位上的吡咯羧酸酯并不是不可以改变的。

表4 BTX及其有关化合物的毒性

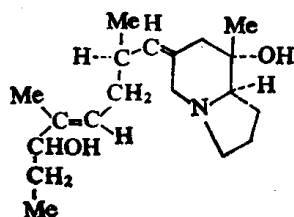
化 合 物	LD ₅₀ (μg/kg)
Batrachotoxin	2
Homobatrachotoxin	3
Batrachotoxinin A	1000
Batrachotoxinin A 20- (2', 5'-dimethylpyrrole- 3'-carboxylate)	2.5
Batrachotoxinin A 20- (4', 5'-dimethylpyrrole- 3'-carboxylate)	260
Batrachotoxinin A 20- (2', 4', 5'-trimethylpyrrole- 3'-carboxylate)	1

表4 (续)

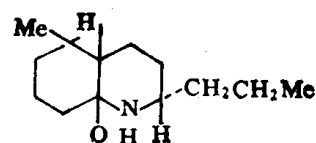
化 合 物	LD ₅₀ (μg/kg)
Batrachotoxinin A 20- (2', 4'-dimethyl-5-ethylpyrrole-3'-carboxylate)	8
Batrachotoxinin A 20- (2', 4'-dimethyl-5'-acetylpyrrole-3'-carboxylate)	280
Batrachotoxinin A 20- (N, 2', 4', 5'-tetramethylpyrrole-3'-carboxylate)	>1000
Batrachotoxinin A 20- (pyrrole-2'-carboxylate)	>1000
Batrachotoxinin A 20-p-bromobenzoate	>1000
Batrachotoxinin A 20-benzoate	2
Dihydrobatrachotoxin	250
Batrachotoxin methiodide	500
3-O-Methylbatrachotoxin	30



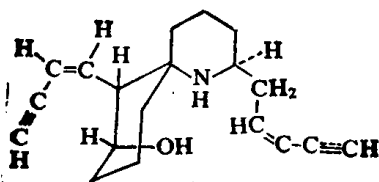
哥伦比亚箭毒蛙毒素 (BTX)



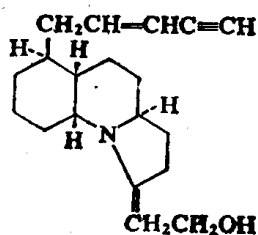
矮箭毒蛙毒素-A



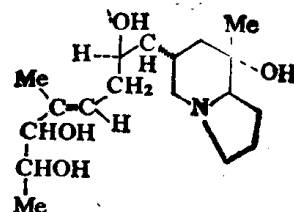
矮箭毒蛙毒素-C



新热带蛙毒素



桥箭毒蛙毒素



矮箭毒蛙毒素-B

(三) 肽类毒素

由氨基酸组成的分子化合物称为肽或蛋白质, 虽然曾经规定过50个氨基酸以下的分子称为肽。50个氨基酸以上称为蛋白质, 但两者在化学结构及性质上差别不大, 并没有太严格的界限, 因此亦常统称为多肽。我们把这类化合物中有毒的化合物称之为肽类毒素。

肽类毒素广泛分布于细菌、动物及部分植物中。由于蛋白质化学技术的进展, 肽类毒素现在正受到广泛研究, 从而成为毒素研究领域的一个兴奋点。近年来在细菌毒素中发现了大量超毒性毒素 ($LD_{50} < 1 \mu\text{g/kg}$), 目前已知的细菌毒素约200种, 已经纯化