

生物资源教学

DOI:10.14188/j.ajsh.2022.03.013

以蝎子为例动物毒素资源通识教育的思考

吴英亮

(武汉大学 生命科学学院,湖北 武汉 430072)

摘要: 在大学通识教育重要性取得共识的时代背景下,持续不断地提炼现代科学技术成果,充实大学通识教育课程内容,对提升大学生的科学素养具有重要意义。有毒动物是一类重要的生物资源,对人类社会影响久远。在一万多年前人类认识了有毒动物对生命健康的危害,在一千多年前人类运用有毒动物作为药物治疗疾病。本文以有毒动物蝎子为例,探讨动物毒素资源的通识教育,促进对生物资源的认识、保护与可持续利用。

关键词: 通识教育;有毒动物;毒素资源

中图分类号: G642

文献标志码: A

文章编号: 2096-3491(2022)03-0329-05

Liberal arts education thinking on the animal toxin resources: an example from the scorpion

WU Yingliang

(College of Life Science, Wuhan University, Wuhan 430072, Hubei, China)

Abstract: When the importance of the liberal arts education has been widely recognized, it is becoming essential to continuously refine the modern science and technology achievements for updating the courses of the liberal arts education, which would be more valuable to improve the scientific literacy. The venomous animals are important biological resources, which has remarkably influenced the human society for a long history. More than 10 000 years ago, human beings realized the health hazard produced by the venomous animals. More than 1 000 years ago, human beings utilized the venomous animals as the medicinal materials for treating diseases. The scorpion is used in this paper to discuss the liberal arts education of the animal toxin resources to promote the understanding, protection and sustainable utilization of biological resources.

Key words: liberal arts education; venomous animal; toxin resource

0 引言

当前,大学通识教育的重要性已经深入人心,如何更好地开展通识教育依然具有挑战性。一个重要的挑战是如何结合新的时代讲好新的故事。对于通识教育中科学精神的熏陶和科学素养的提升,我们教育工作者更擅长讲解经典科学故事。在新的时代下,这种教育方式有时难以激发学生的学习兴趣,主

要原因在于学生在接受大学教育之前充分利用了信息时代的资源阅读了诸多经典科学故事。可见,在现代科技快速发展的今天,教育工作者要持续不断地提炼现代科学技术成果,与时俱进地充实大学通识教育的课程内容。这些新时代的新故事对拓宽大学生的知识视野,激发大学生的学习兴趣,陶冶大学生的科学情操,提升大学生的科学素养,促进大学生的科学思考,引导大学生的未来发展方向等具有重

收稿日期: 2022-01-15 修回日期: 2022-02-24 接受日期: 2022-04-08

作者简介: 吴英亮(1971-),男,博士,教授,主要从事动物资源保护与利用研究。E-mail: ylwu@whu.edu.cn

引用格式: 吴英亮. 以蝎子为例动物毒素资源通识教育的思考[J]. 生物资源, 2022, 44(3): 329-333.

Wu Y L. Liberal arts education thinking on the animal toxin resources: an example from the scorpion [J]. Biotic Resources, 2022, 44(3): 329-333.

要意义。

有毒动物是一类重要的生物资源^[1,2]。常见有毒动物包括陆地动物如蝎子、蛇、蜈蚣、蜘蛛、蟾蜍等,海洋动物如海葵、芋螺、水母、海蛇等。这些有毒动物对人类社会影响悠久而深远。在一万多年前,尽管最初的文字可能尚未诞生,但是人类已认识了有毒动物。大约11 500多年前在土耳其的哥贝克力石阵遗址(它比英国巨石阵和埃及金字塔早五六千年,是人类至今在地球上发现最早的文明遗迹之一),一些巨型石块上已雕刻了有毒动物蝎子和蛇。鉴于有毒动物对人类社会的重要影响,在漫长的历史长河中,在科技不断发展的时代下,如何将有毒动物资源的认识、保护与利用的科学研究进展加以提炼归纳,促进科学研究与本科教学的互动,充实大学通识教育的课程内容,这些工作成为了科研教学工作者的一个新任务。本文将以有毒动物蝎子为例,从不同的角度讲述动物毒素,探讨推进通识教育的内容创新。

1 动物毒素是生存与斗争的产物

众所周知,有毒动物是经过长期自然演化产生的一类特殊动物,它们的毒液对其天敌和猎物产生不同程度的危害。但是这些有毒动物是如何演化产生毒液器官和动物毒素一直是令人着迷的故事。

蝎子有2 000多种,在世界上分布广泛^[3]。蝎子尾部末端有一个含有坚硬锐利蜇刺(毒针)的袋状毒液器官,蝎毒液中的毒素能够使猎物或天敌快速产生疼痛、麻痹、瘫痪、甚至死亡。同其他有毒动物一样,蝎子毒液器官和它的毒素是长期生存与斗争的产物。

在4.4亿年前的奥陶纪时期,蝎子祖先(种类多样的海蝎)生存在海洋里^[4]。当时一部分体型很大的海蝎凭借头部前面2个有力的钳子曾经成为海洋动物中一代霸主。然而,当有颌类动物出现之后,海蝎就面临着越来越大的生存危机,因为它们的“钳子”武器敌不过有颌类动物口部更强大的咬合力。为了应对不断恶劣的生存环境,毫无疑问海蝎与对手展开了无数次的殊死搏斗。在此过程中,有一种海蝎偶然发现了通过尖锐的尾巴“刺伤”对手所带来的“好处”,尤其是极有可能注射了蝎子体内的血液给对手造成了“疼痛或难受”的感觉。近年来的实验发现,蝎子的血液像毒液一样具有神经毒性功能,1:10稀释的蝎子血液对钾离子通道Kv1.1、Kv1.2、Kv1.3和SKCa3电流抑制率分别为45.7%、82.8%、86.1%和52.8%,这表明了蝎子血液能够

作用于细胞膜不同的离子通道受体蛋白发挥毒性作用^[5]。于是,海蝎通过尖锐的尾巴“刺伤”对手的动作就得到越来越多的使用,并逐渐演化成为一种防御行为。已发现的化石证据表明了,在4.3亿年前志留纪中期的水生蝎子已成功地演化产生了与现在蝎子极其相似的毒液器官^[6],这有力地说明了毒液器官是蝎子持久的生存与斗争的产物。

蝎子毒液的毒性来自毒素,那么古老蝎子的毒素又从何而来?在物种起源与演化的漫长历史长河中,我们知道微生物可能在史前15亿年前是地球上的主要生物。在微生物产生之后,具有不同演化史的真菌、植物、无脊椎动物、脊椎动物为了演化和生存都“产生”了抗微生物的多肽防御素^[7]。因此,蝎子体内的多肽防御素是一类比毒液中毒素更加古老的分子。近年来的研究也发现了蝎子血液中多肽防御素像毒素一样具有神经毒性功能^[5,8],如蝎子防御素BmKDfsin3对钾离子通道Kv1.1、Kv1.2、Kv1.3和SKCa3均有不同程度的抑制活性,其中对钾离子通道Kv1.3电流的抑制活性为23.4 nmol/L;蝎子防御素BmKDfsin4对钾离子通道Kv1.1、Kv1.2、Kv1.3电流都具有一定的抑制效果,其中对钾离子通道Kv1.3电流的抑制活性为510.2 nmol/L;蝎子防御素BmKDfsin5只对钾离子通道SKCa3具有抑制活性,1 μmol/L BmKDfsin5可以抑制46.3%的SKCa3通道电流。在蝎子漫长的生存斗争过程中,这些多肽防御素作为“种子”与毒液器官一起逐渐演化为结构与毒性多样的蝎子毒素,从而对4.3亿年前志留纪中期的水生蝎子和随后的陆生蝎子的生存起了极其重要的作用^[6,9]。

基于蝎子毒液器官与毒素的演化故事,进一步提炼其他动物毒素的现代科学研究进展,挖掘它们在生存与斗争过程中的演化故事,这需要科研教育工作者的共同努力。

2 动物毒素是简单与复杂的统一

在不同的生存环境中,不同的有毒动物通常产生不同类型的毒素,从而导致不同的毒性作用。如果把这些动物毒素和它们作用的受体看作是“钥匙与锁”的关系,我们可以从众多的科研工作中提炼出动物毒素是简单与复杂统一的关系。

在蝎毒液中有一大类作用于蝎子天敌和猎物细胞膜上钾离子通道的毒素。这些蝎毒素主要识别细胞膜外钾离子通道中央钾离子出入口(通常也称为钾离子通道的孔区),从而调节钾离子进出细胞的电流大小^[10]。这种相互作用方式恰如一种简单的“钥

匙与锁”的关系。非常有趣的是,蝎子在几亿年的演化过程中,不同种蝎子的毒液中作用于钾离子通道的毒素空间结构具有显著的相似性^[11,12]。那么,这些具有相似空间结构的毒素又是如何演绎“钥匙与锁”的关系呢?目前,科学研究发现了蝎毒素能够以不同的姿态“对接”钾离子通道的孔区。蝎毒素的空间结构主要由1个螺旋模块、1个处于螺旋对侧的折叠模块、2个处于螺旋模块-折叠模块之间的连接模块等4个模块组成。当不同的蝎毒素与钾离子通道孔区“对接”时,有的蝎毒素会用螺旋模块“对接”钾离子通道的孔区^[13],有的蝎毒素会用折叠模块“对接”钾离子通道的孔区^[14,15],有的蝎毒素会采用螺旋模块-折叠模块之间的连接模块“对接”钾离子通道的孔区等^[16]。这些蝎毒素仅仅通过调整自己的“姿态”形成了不同的“钥匙”,对蝎子天敌和猎物产生了不同的毒性作用^[17]。蝎毒素与钾离子通道的多样性作用方式体现了蝎毒素是简单与复杂的统一。

当前,我们需要从不同动物毒素的基础研究成果中凝练动物毒素与受体蛋白相互作用方式的共性与差异,从而挖掘更多类型动物毒素“简单与复杂统一关系”的新故事。

3 动物毒素是古典与现代的融合

有毒动物的毒性令人生畏,但在古代和现代的医家眼中却是治病良药。我国长期使用“以毒攻毒”的治病策略使动物毒素完美地演绎了“古典与现代融合”的故事。

在一千多年前,我国先辈们已经把有毒蝎子作为药材使用。在公元935—960年间,当时医家已把蝎子药材记载于《蜀本草》。在600多年以后,明朝的李时珍通过博览群书和辨疑订误编撰了《本草纲目》。在考古证今的基础上,他对蝎子的形态和药用进行了描述:“形如水龟,八足而长尾……其毒在尾,今入药有用全者,谓之全蝎,有用尾者,谓之蝎梢,其力尤紧”。这句“其力尤紧”是指出了蝎子毒腺部分具有更好的疾病治疗效果。近代中医张寿颐在《本草正义》中也明确指出“观古方多用蝎尾,盖以此虫之力,全在于尾……”。当时,蝎尾曾经一度单独作为药材使用。可见,有毒的蝎子在我国具有千年药用历史,先辈们大量的临床实践表明了蝎子主要药效部位是含有毒腺的蝎尾部分。

当今,有毒蝎子仍是治疗众多疑难杂症的药材。2020年出版的《中华人民共和国药典》明确记载了中药材蝎子具有治疗痉挛抽搐、小儿惊风、中风口喎、半身不遂、破伤风、风湿顽痹、偏正头痛、疮疡、瘰

病等疾病的功效^[18]。常见含蝎子药材的临床使用药物有小儿惊风散、小儿解热丸、中风回春丸、牛黄千金散、风湿马钱片、医痫丸、癫痫平片、复方牵正膏、脉络舒通丸等^[18]。尽管这些药物的现代药理学作用过程与机制仍有待深入的科学研究,但是有毒动物蝎子作为药材的历史与现状有力地体现了动物毒素是古典与现代融合的范例。

毫无疑问,不同动物毒素的药用历史与现状可以使我们更多地体会动物毒素“古典与现代融合”的味道。

4 动物毒素是继承与创新的园地

动物毒素不仅是亿年演化的产物,而且是千年药用的材料。这个独特的特征激发了科研工作者认识和利用动物毒素的兴趣,使其成为了科技领域里一个继承与创新的园地。

借鉴我国有毒蝎子千年药用的历史与现状,不同国家的科研工作者对我国和其他国家蝎子毒素开展了分离和鉴定工作,发现了蝎子毒素大多是一类数量众多且结构多样的神经毒素,它们主要作用于天敌和猎物细胞膜上钾离子通道、钠离子通道、钙离子通道、氯离子通道等受体^[19]。这些基础性数据为蝎子毒素的创新工作奠定了坚实基础。

基于蝎子毒素的基础数据,发现了抗神经胶质瘤的蝎毒素多肽。蝎毒素CTX和BmKCT是分别来自以色列和中国蝎子毒液中作用于细胞膜上氯离子通道的毒素。在动物水平上,蝎毒素CTX和BmKCT能够像“导弹”一样靶向神经胶质瘤组织,抑制肿瘤增殖和转移^[20,21]。同位素标记的蝎毒素¹³¹I-CTX在美国进入了临床试验^[22],为抗神经胶质瘤的多肽新药研发带来了新希望。

基于蝎子毒素的基础数据,建立了蝎子毒素与钾离子通道作用模式的人工控制分子识别新技术,并用于治疗自身免疫性疾病的新药研发。综合分析蝎子毒素与钾离子通道的不同作用模式,发现了蝎子毒素中少量酸性氨基酸残基像“定位器”一样决定蝎子毒素以特定的姿态“对接”钾离子通道。利用酸性氨基酸残基的“定位器”功能,建立了蝎子毒素与钾离子通道作用模式的人工控制分子识别新技术,实现了蝎子毒素能够按照人工设计的姿态“对接”钾离子通道^[23]。针对治疗自身免疫性疾病的药物靶标淋巴细胞膜上钾离子通道Kv1.3,这项分子识别技术可以推进治疗自身免疫性疾病的多肽药物研究与开发^[24~26]。

基于蝎子毒素的基础数据,发现了蝎子药材中

毒素结构的新特征。蝎子药材是通过将活蝎子经沸水或沸盐水煮制和阴干加工而成,活蝎子的毒素在100℃加热条件下肯定发生了不同程度的结构变化。运用多肽长片段解析的质谱技术,初步发现了活蝎子经过沸水煮制加工后,活蝎子毒液中43个作用钾离子通道的毒素通过热分解产生了300多个不同长度的多肽片段^[27~29]。初步的实验表明了一些新的多肽片段对钾离子通道Kv1.2具有更高的活性或选择性(比如毒素BmK86少了6个氨基酸残基的新多肽BmK86-P1的活性提高了约3倍)^[28,29]。这些新型结构特征的多肽不仅成为多肽药物研发的新资源,而且为蝎子药材的守正创新带来了新希望。

在人类与疾病的漫长斗争历史过程中,先辈们采用了“以毒攻毒”的策略使动物毒素作出了独特的贡献。在现代科技快速发展的新时代下,科研教育工作者不断总结动物毒素的现代研究进展,鼓舞更多的人加入到动物毒素的“继承与创新的园地”。

5 小 结

本文从动物毒素“生存与斗争的产物、简单与复杂的统一、古典与现代的融合、继承与创新的园地”四个方面力求探讨动物毒素资源的通识教育,尝试充实大学通识教育课程内容,拓宽大学生的知识视野,提升大学生的科学素养,促进对动物毒素乃至其他生物毒素资源的认识、保护与可持续利用^[30]。

参考文献

- [1] 李文鑫, 吴英亮, 曹志贱, 等. 蝎生物学与毒素[M]. 北京: 科学出版社, 2016.
Li W X, Wu Y L, Cao Z J, *et al.* Scorpion Biology and Toxins [M]. Beijing: Science Press, China, 2016.
- [2] 梁宋平, 张云. 中国动物多肽毒素[M]. 北京: 科学出版社, 2017.
Liang S P, Zhang Y. Chinese Animal Peptide Toxins [M]. Beijing: Science Press, China, 2017.
- [3] Di Z Y, Yang Z Z, Yin S J, *et al.* History of study, updated checklist, distribution and key of scorpions (Arachnida: Scorpiones) from China [J]. *Dongwuxue Yanjiu*, 2014, 35(1): 3-19.
- [4] Tetlie O E. Distribution and dispersal history of Euryptera (Chelicerata) [J]. *Palaeogeogr Palaeoclimatol, Palaeoecol*, 2007, 252(3/4): 557-574.
- [5] Meng L X, Zhao Y H, Qu D L, *et al.* Ion channel modulation by scorpion hemolymph and its defensin ingredients highlights origin of neurotoxins in telson formed in Paleozoic scorpions [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 148: 351-363.
- [6] Waddington J, Rudkin D M, Dunlop J A. A new mid-Silurian aquatic scorpion—one step closer to land? [J]. *Biol Lett*, 2015, 11(1): 20140815.
- [7] Shafee T M A, Lay F T, Phan T K, *et al.* Convergent evolution of defensin sequence, structure and function [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(4): 663-682.
- [8] Meng L X, Xie Z L, Zhang Q, *et al.* Scorpion potassium channel—blocking defensin highlights a functional link with neurotoxin [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(13): 7097-7106.
- [9] Dunlop J A, Erik Tetlie O, Prendini L. Reinterpretation of the Silurian scorpion *proscorpius osborin* (white-eld): integrating data from palaeozoic and recent scorpions [J]. *Palaeontology*, 2008, 51(2): 303-320.
- [10] Banerjee A, Lee A, Campbell E, *et al.* Structure of a pore-blocking toxin in complex with a eukaryotic voltage-dependent K⁺ channel [J]. *eLife*, 2013, 2: e00594.
- [11] Mouhat S, Andreotti N, Jouirou B, *et al.* Animal toxins acting on voltage-gated potassium channels [J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(24): 2503-2518.
- [12] Zhao Y H, Chen Z Y, Cao Z J, *et al.* Diverse structural features of potassium channels characterized by scorpion toxins as molecular probes [J]. *Molecules*, 2019, 24(11): 2045.
- [13] Feng J, Hu Y T, Yi H, *et al.* Two conserved arginine residues from the SK₃ potassium channel outer vestibule controls selectivity of recognition by scorpion toxins [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(18): 12544-12553.
- [14] Gan G L, Yi H, Chen M R, *et al.* Structural basis for toxin resistance of $\beta 4$ associated calcium-activated potassium (BK) channels [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(35): 24177-24184.
- [15] Yi H, Qiu S, Cao Z J, *et al.* Molecular basis of inhibitory peptide maurotoxin recognizing Kv1.2 channel explored by ZDOCK and molecular dynamic simulations [J]. *Proteins*, 2008, 70(3): 844-854.
- [16] Chen Z Y, Hu Y T, Hu J, *et al.* Unusual binding mode of scorpion toxin BmKTX onto potassium channels relies on its distribution of acidic residues [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 447(1): 70-76.
- [17] Zuo Z, Chen Z Y, Cao Z J, *et al.* Scorpion toxin-potassium channel interaction law and its applications [J]. *Venoms Toxins*, 2021, 1(1): 15-26.
- [18] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典一部 2020年版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
Chinese Pharmacopoeia Commission. Chinese Pharmacopoeia (Part I 2020) [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, China, 2020.
- [19] Cao Z J, Di Z Y, Wu Y L, *et al.* Overview of scorpion

- species from China and their toxins [J]. *Toxins*, 2014, 6 (3): 796-815.
- [20] Fan S Z, Sun Z B, Jiang D H, *et al.* BmKCT toxin inhibits glioma proliferation and tumor metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2010, 291(2): 158-166.
- [21] Yu X F, Sun Z B, Li M, *et al.* Neurotoxin-conjugated upconversion nanoprobe for direct visualization of tumors under near-infrared irradiation [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(33): 8724-8731.
- [22] Mamelak A N, Rosenfeld S, Bucholz R, *et al.* Phase I single-dose study of intracavitary-administered iodine-131-TM-601 in adults with recurrent high-grade glioma [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(22): 3644-3650.
- [23] Chen Z, Hu Y, Hong J, *et al.* Toxin acidic residue evolutionary function-guided design of *de novo* peptide drugs for the immunotherapeutic target, the Kv1.3 channel [J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 9881.
- [24] Han S, Yi H, Yin S J, *et al.* Structural basis of a potent peptide inhibitor designed for Kv1.3 channel, a therapeutic target of autoimmune disease [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(27): 19058-19065.
- [25] Li Z, Liu W H, Han S, *et al.* Selective inhibition of CCR7⁺ TEM cells activation by a novel peptide targeting Kv1.3 in a rat EAE model [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(35): 29479-29494.
- [26] Shen B Z, Cao Z J, Li W X, *et al.* Treating autoimmune disorders with venom-derived peptides [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2017, 17(9): 1065-1075.
- [27] Yang F, Wang D Y, Tong Y J, *et al.* Thermostable potassium channel-inhibiting neurotoxins in processed scorpion medicinal material revealed by proteomic analysis: implications of its pharmaceutical basis in traditional Chinese medicine [J]. *J Proteomics*, 2019, 206: 103435.
- [28] Qin C H, Wan X P, Li S, *et al.* Different pharmacological properties between scorpion toxin BmKcug2 and its degraded analogs highlight the diversity of K⁺ channel blockers from thermally processed scorpions [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 178: 143-153.
- [29] Qin C H, Yang X H, Zuo Z, *et al.* BmK86-P1, a new degradation peptide with desirable thermostability and Kv1.2 channel-specific activity from traditional Chinese scorpion medicinal material [J]. *Toxins*, 2021, 13 (9): 610.
- [30] 王景林, 李培武, 赖仞, 等. 生物毒素学[M]. 北京: 科学出版社, 2021.
- Wang J L, Li P W, Lai R, *et al.* *Biotoxinology* [M]. Beijing: Science Press, China, 2021.

□

(编辑: 杨晓翠)