



DOI:10.14188/j.ajsh.2023.02.005

节肢动物毒素研究进展

刘亚祺^{1,2}, 任振涛^{1,2}, 薛堃^{1,2*}

(1. 中央民族大学 民族地区生态环境国家民委重点实验室, 北京 100081;

2. 中央民族大学 生命与环境科学学院, 北京 100081)

摘要: 节肢动物(arthropod)是动物界中种类数量最多、分布范围最广的类群, 现存110万~120万种。节肢动物毒素具有较强的生物学活性及独特的作用机制, 其毒素分子能够作用于离子通道、细胞膜、受体和酶等靶点, 影响神经、循环、免疫、肌肉等系统, 从而进行快速、高效的捕食和防御。本文总结了有毒节肢动物毒素的来源、成分及作用靶点等信息, 重点综述了毒素作用机制的分子基础, 以及毒素参与的捕食、防御和趋避等生物学作用。

关键词: 节肢动物; 毒素; 作用机制; 生物学作用

中图分类号: Q958

文献标志码: A

文章编号: 2096-3491(2023)02-0134-13

Research progress of arthropod toxins

LIU Yaqi^{1,2}, REN Zhentao^{1,2}, XUE Kun^{1,2*}

(1. Key Laboratory of Ecological Environment in Ethnic Areas of The State Ethnic Affairs Commission, Minzu University of China, Beijing 100081, China; 2. College of Life and Environmental Sciences, Minzu University of China, Beijing 100081, China)

Abstract: Arthropods are the most diverse and widely distributed group in the animal kingdom, with 1.1~1.2 million existing species. Arthropod toxins have strong biological activities and distinctive mechanisms of action, and their toxin molecules can act on ion channels, cell membranes, receptors and enzymes, affecting nervous, circulatory, immune and muscular systems, enabling rapid and efficient predation and defense. The sources, components and targets of arthropod toxins are summarized, focusing on the molecular basis of toxin mechanisms and the biological roles of toxins in predation, defense and avoidance.

Key words: arthropod; toxin; mechanism; biological role

0 引言

面对着不断变化的环境、食物资源的匮乏、生态位重叠、动物的竞争以及天敌捕食, 动物在巨大的生存压力下寻求各种办法来适应各种胁迫。产生毒素对于动物来说是应对很多生物学、生态学过程的有效策略。节肢动物约占所有动物总数的80%, 其毒

素的种类和作用方式也极具多样性。节肢动物毒素对于捕食和防御等生物学行为的作用方式有较多相似之处, 主要针对捕食者或猎物的神经系统、循环系统以及免疫系统等起作用。

1 节肢动物毒素的多样性

据推测, 目前动物界中至少有8500万种毒素,

收稿日期: 2022-11-14 修回日期: 2023-03-13 接受日期: 2023-04-20

作者简介: 刘亚祺(1999-), 男, 硕士生, 研究方向为动物毒素。E-mail: liuyaqi0306@163.com

* 通讯联系人: 薛堃(1980-), 男, 副教授, 研究方向为植物-昆虫相互作用。E-mail: xuekun@muc.edu.cn

基金项目: 民族地区生态环境国家民委重点实验室(中央民族大学)自主课题资助(KLEEMA202102)

引用格式: 刘亚祺, 任振涛, 薛堃. 节肢动物毒素研究进展[J]. 生物资源, 2023, 45(2): 134-146.

Liu Y Q, Ren Z T, Xue K. Research progress of arthropod toxins [J]. Biotic Resources, 2023, 45(2): 134-146.

现阶段认为动物毒素的多样性是由于进化过程中少数编码区基因的突变和复制、转录水平的可变剪切以及转录后修饰,产生具有不同生物学活性的毒素分子^[1]。节肢动物作为动物界最大的门,其中有毒节肢动物就有数万种,仅蜘蛛就有3万余种。昆虫纲中10个目60余科中包含的有毒种类以膜翅目(Hymenoptera)、鳞翅目(Lepidoptera)和鞘翅目(Coleoptera)昆虫为主^[2]。有毒节肢动物的种类庞杂,其毒素的活性成分及来源也有较大的差异(见表1)。

1.1 节肢动物毒素的主要活性成分

节肢动物毒素是有毒节肢动物分泌的毒液中起作用的、结构和功能丰富多样的蛋白质、多肽以及小分子化学物质等^[3]。蛋白质类毒素因具有结构多样性高、活性高^[4]等特点,被部分节肢动物所选择。如蝎毒,主要活性成分是蛋白质类物质,可更细致地分为酶类和非酶类。蝎毒中的酶类主要包含磷脂酶、胆碱酯酶、透明脂酸酶、明胶酶等10余种,不同蝎种所含酶类之间有微小差别;蝎毒素包括抗癫痫肽、膜毒素、昆虫及哺乳类动物神经毒素、蝎毒肽、镇痛活性肽、蝎毒素-3、蝎毒素镇痛因子等约30种。同属于蛛形纲(Arachnida)的蜘蛛,其毒素的主要成分为多肽和各种蛋白质,包括多肽神经毒素、激肽类似物、凝集活性肽和抗菌肽等^[5]。蜂类毒素的主要活性成分也属于蛋白质类,包括蜂毒肽、蜂毒明肽、肥大细胞脱粒肽等多肽类,以及磷脂酶A2和透明质酸酶等酶类^[6]。

非蛋白类毒素具有结构相对简单、专一性极强等特点,同样被部分有毒节肢动物所采用。典型的非蛋白质类毒素如斑蝥素,又称芫菁素,是由芫菁科(Meloidae)昆虫产生的单萜类防御物质^[7]。红火蚁(*Solenopsis invicta*)毒液的主要成分是一种生物碱类物质,由二羟哌啶组成^[8]。毒隐翅虫属(*Paederus*)已知种类超过250种,其毒素的主要成分主要有三种胺类,即毒隐翅虫素($C_{25}H_{45}O_9N$)、拟毒隐翅虫素($C_{24}H_{43}O_9N$)和毒隐翅虫酮($C_{25}H_{44}O_9N$)。毒隐翅虫毒素具有较强的溶血能力,其毒液与人的皮肤接触后可引起隐翅虫皮炎^[9]。

1.2 节肢动物毒素的来源

根据来源的不同,节肢动物毒素一般被分为原生毒素与次生毒素。原生毒素是指由有毒节肢动物特定的细胞合成,储存于动物体内的细胞、组织和器官的管、腔、囊中,可引起作用对象疼痛、麻痹、中毒的物质^[10]。如蜂毒是由膜翅目工蜂毒腺(venom gland)和副腺(accessory gland)合成,毒腺酸性

分泌物储存于毒囊(venom sac)中,与副腺碱性分泌物混合,从尾部螫针(lancets)排出^[11],是蜂用于螫刺敌害的武器。松树蜂(*Sirex noctilio*)雌性成虫在毒腺中制造昆虫毒素,毒腺分泌的毒素储存在毒素囊内,在松树蜂产卵时与卵一起通过产卵器注入寄主松树中^[12]。白蛾周氏啮小蜂(*Chouioia cunea*)的毒器官由一条毒腺和一个毒囊组成,毒腺内含有大量分泌细胞,分泌细胞内含有细胞核、分泌囊泡、线粒体、自噬小体、末端附器以及末端微绒毛,具有强大的分泌能力^[13]。蜈蚣毒素由蜈蚣头部颚肢内的毒腺分泌释放,其毒腺分泌单位由几丁质化上皮细胞、管状细胞、中央细胞和分泌细胞组成,通过胞吐作用释放到分泌小体中^[14]。蝎毒素是由蝎尾腺产生,其中腺泡腔褶皱的外壁使其表面积扩大了3~4倍,有利于腺上皮细胞从血液中获取合成毒素所需的原料,大大提高了效率^[15]。蜘蛛毒液则是由其头胸部螫肢末端的一对毒腺合成的,周围肌肉的收缩使毒液通过管道注射到猎物体体内,起到麻痹或杀死猎物的作用^[16]。

次生毒素则是由于摄入的有毒物质无法代谢而在体内富集所形成的毒素,常见于植食性昆虫,特别是取食有毒植物的昆虫。如黑脉金斑蝶(*Danaus plexippus*),俗称“帝王蝶”,幼虫早期喜食马利筋(*Asclepias curassavica*),其汁液成分中含有一种极具毒性的强心苷,强心苷进入黑脉金斑蝶幼虫体内后不参与代谢,而是直接富集到其毒腺中。黑脉金斑蝶幼虫体内的次生毒素会使取食它的鸟类产生呕吐,起到了对天敌的趋避和防御作用^[17]。另外,还有一些有毒节肢动物通过改变其食物中的成分而实现在体内合成毒素。如马利筋叶甲(*Chrysomelid cobaltinus*)通过取食马利筋和夹竹桃等植物,加工合成并释放出强心甙类毒素进行防御作用^[18];青翅蚁形隐翅虫(*Paederus fuscipes*)的毒素从食物成分中合成,呈中性,对动物和植物均有毒性,可抑制组培细胞的蛋白质和DNA的合成,并且约85%雌虫个体的毒素含量为雄虫的10倍^[19]。

2 节肢动物毒素的作用机制

在亿万年新物种形成的过程中,毒素作为有毒节肢动物的一种天然的“生化武器系统”,使得体型、力量、速度等处于下风的动物在弱肉强食的自然界中增加了一种生存本领。来自不同种类节肢动物的毒素在其捕食、防御和趋避等过程中,通过毒素的高亲和性和高选择性分别作用于细胞膜、离子通道和酶等靶点,进而影响捕食者和猎物的神经系统、循环

系统及免疫系统^[20]。作用于神经系统的毒素多来源于蝎、蜘蛛、蜈蚣等,作用于循环系统的毒素一般来源于蜘蛛、蜂(寄生蜂)等,作用于血液循环系统的毒素一般来源于蜱、蚊以及蜈蚣等。

表 1 有毒节肢动物及其毒素性质
Table 1 Toxic arthropods and their toxin properties

纲	目	科	属	种	毒素					文献来源
					来源	器官	活性成分	作用位点	功能	
蛛形纲 (Arachnida)	蝎目 (Scorpiones)	钳蝎科 (Buthidae)	正钳蝎属(<i>Mesobuthus</i>)	东亚钳蝎 (<i>Mesobuthus martensii</i>)	内源	尾腺	多肽、蛋白质	神经系统	捕食、防御	[25]
				条纹钳蝎 (<i>Mesobuthus eupeus</i>)	内源	尾腺	多肽、蛋白质	神经系统	捕食、防御	[24]
				金蝎属 (<i>Leiurus</i>)	内源	尾腺	多肽、蛋白质	神经系统	捕食	[22]
				墨西哥雕像木蝎(<i>Centruroides exilicauda</i>)	内源	尾腺	多肽、蛋白质	神经系统	捕食	[31]
				明澈似刺蝎(<i>Centruroides limpidus</i>)	内源	尾腺	多肽、蛋白质	神经系统	捕食、防御	[23]
				粗尾蝎属 (<i>Parabuthus</i>)	内源	尾腺	多肽、蛋白质	神经系统	捕食	[37]
				肥尾蝎属 (<i>Androctonus</i>)	内源	尾腺	多肽、蛋白质	神经系统	捕食	[87]
	蜘蛛目 (Araneae)	狒蛛科 (Theraphosidae)	捕鸟蛛属 (<i>Tarantula</i>)	虎纹捕鸟蛛(<i>Ornithoctonus huwena</i>)	内源	螯肢	多肽、蛋白质	神经系统	捕食	[26]
				<i>Phrixotrichus auratus</i>	内源	螯肢	多肽、蛋白质	神经系统	捕食	[28]
				敬钊缨毛蛛(<i>Chilobrachys jingzhao</i>)	内源	螯肢	多肽、蛋白质	神经系统	捕食	[34]
		狼蛛科 (Lycosidae)	狼蛛属 (<i>Lycosa</i> sp.)	村狼蛛 (<i>Lycosa ruberta</i>)	内源	螯肢	多肽、蛋白质	神经系统,免疫系统	捕食、防御	[29]
				绿色天鹅绒狼蛛 (<i>Thrixopelma pruriens</i>)	内源	螯肢	多肽、蛋白质	神经系统	捕食、防御	[39]
		球腹蛛科 (Theridiidae)	寇蛛属(<i>Latrodectus</i> Walckenaer)	间斑寇蛛(<i>Latrodectus tredecimguttatus</i>)	内源	螯肢	多肽、蛋白质	神经系统,免疫系统	捕食、防御	[49]
	蜱螨目 (Acarina)	硬蜱科 (Ixodidae)	花蜱属 (<i>Amblyomma</i>)	彩饰花蜱 (<i>Amblyomma variegatum</i>)	内源	颚体	多肽	循环系统,免疫系统	捕食	[62]
				中华硬蜱 (<i>Ixodes sinensis</i>)	内源	颚体	多肽、蛋白质	循环系统	捕食	[60]
			硬蜱属 (<i>Ixodes</i>)	肩突硬蜱 (<i>Ixodes scapularis</i>)	内源	颚体	多肽、蛋白质	循环系统	捕食	[61]
				微小牛蜱 (<i>Boophilus microplus</i>)	内源	颚体	多肽、蛋白质	循环系统	捕食	[63]

续表

			血蜱属(<i>Haemaphysalis</i>)	长角血蜱(<i>Haemaphysalis longicornis</i>)	内源	颚体	蛋白质	循环系统, 免疫系统	捕食	[70]		
唇足纲 (Chilopoda)	蜈蚣目 (Scolopendromorpha)	蜈蚣科 (Scolopendridae)	蜈蚣属(<i>Scolopendra</i>)	少棘蜈蚣(<i>Scoropendra subspinipes mutilans</i>)	内源	颚肢	多肽、蛋白质	神经系统, 循环系统	捕食	[30, 45]		
				哈氏蜈蚣(<i>Scolopendra subspinipes dehaani</i>)	内源	颚肢	多肽、蛋白质	神经系统	捕食	[35]		
			步甲科(Carabidae)	(<i>Brachinus</i>)	射炮步甲(<i>Brachinus explodens</i>)	内源	尾腺	醌类	免疫系统	趋避防御	[78]	
			隐翅甲科 (Staphylinidae)	毒隐翅虫属 (<i>Paederus</i>)	青翅蚁形隐翅虫(<i>Paederus fuscipes</i>)	外源	体表	隐翅虫毒素, 拟隐翅虫素, 毒隐翅虫酮	免疫系统	趋避防御	[19]	
			芫菁科 (Meloidae)	斑蝥属 (<i>Mylabris</i>)	斑蝥(<i>Lytta vesicatoria</i>)	内源	足关节	双环单萜	免疫系统	防御	[8, 79, 82]	
			鳞翅目 (Lepidoptera)	蛱蝶科 (Nymphalidae)	斑蝶属(<i>Danaus</i>)	黑脉金斑蝶(<i>Danaus plexippus</i>)	外源	毒腺	强心甘	循环系统	防御	[17]
			双翅目 (Diptera)	蚊科(Culicidae)	伊蚊属 (<i>Aedes</i>)	埃及伊蚊 (<i>Aedes aegypti</i>)	内源	口器	蛋白质	循环系统	捕食	[67]
					按蚊属 (<i>Anopheles</i>)	斯氏按蚊(<i>Subgenus stephensi</i>)	内源	口器	蛋白质	循环系统	捕食	[66]
昆虫纲 (Insecta)		姬蜂科 (Ichneumonidae)	姬蜂属(<i>Ichneumon</i>)	棉铃虫齿唇姬蜂(<i>Camptopletis chlorideae</i>)	内源	尾针	蛋白质	免疫系统	捕食	[59]		
		茧蜂科 (Braconidae)	柄腹茧蜂属 (<i>Spathius</i> sp)	白蜡吉丁柄腹茧蜂 (<i>Spathius agril</i>)	内源	尾针	蛋白质	免疫系统	捕食	[73]		
		金小蜂科 (Pteromalidae)	金小蜂属 (<i>Orena aurea</i>)	蝶蛹金小蜂(<i>Pteromalus puparum</i>)	内源	尾针	蛋白质	免疫系统	防御	[58]		
	膜翅目 (Hymenoptera)	姬小蜂科 (Eulophidae)	啮小蜂属 (<i>Chouioia</i>)	白蛾周氏啮小蜂 (<i>Chouioia cunea</i>)	内源	尾针	多肽、蛋白质	免疫系统	捕食	[13]		
				扁头泥蜂(<i>Ampulex compressa</i>)	内源	尾针	多肽、蛋白质	神经系统	捕食	[71]		
		树蜂科 (Siricidae)	树蜂属(<i>Sirex</i>)	松树蜂(<i>Sirex noctilio</i>)	内源	尾针	多肽、蛋白质	免疫系统	捕食	[12]		
		蚁科(Formicidae)	火蚁属(<i>Solenopsis</i>)	红火蚁(<i>Solenopsis invicta</i>)	内源	螫针	萜类、生物碱	免疫系统	防御	[75]		
				阿根廷火蚁(<i>Solenopsis saevissima</i>)	内源	螫针	萜类、生物碱	免疫系统	防御	[76]		
		胡蜂科 (Vespidae)	胡蜂属(<i>Vespa</i>)	黄腰胡蜂(<i>Vespa affinis</i>)	内源	尾针	多肽、蛋白质	免疫系统	防御	[52]		

2.1 作用于神经系统的毒素

大多数作用于神经系统的节肢动物毒素都以离子通道作为主要靶点,这类毒素能够起到延缓神经元细胞膜上动作电位的传导速度、阻断动作电位传导、调控神经元细胞末梢神经递质的释放以及动作电位产生后的复极化平衡等效果^[21],使作用对象麻痹甚至死亡。主要的作用靶点为电压门控 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、辣椒素受体TRPV1通道等离子通道。

2.1.1 作用于电压门控 Na^+ 通道的毒素

电压门控 Na^+ 通道(voltage-gated sodium channel, Nav)是控制神经元兴奋性的重要靶点,以色列金蝎(*Leiurus quinquestriatus*)体内分离出来的一种突变的长链毒素,具有高亲和力,能够特异性抑制蟑螂轴突中的 Na^+ 电流失活,并诱导静息电位去极化^[22]。刺尾蝎属(*Centruroides*)蝎子的毒素,与受体位点结合后,能使 Na^+ 电流峰值明显降低,并将电压门控 Na^+ 通道激活的电压依赖性向超极化的膜电位通道转移^[23]。条斑钳蝎(*Mesobuthus eupeus*)的毒素MeuNaTx α -12对DmNav1通道具有极高的特异性抑制作用, EC_{50} 为20 nmol/L,亲和力明显高于哺乳动物Nav1.1亚家族的其他部分^[24]。东亚钳蝎(*Buthus martensii*)的毒素Bmk AGP-SYPU1对Nav1.4和Nav1.5具有高亲和力,在100 pmol/L浓度下起抑制作用^[25]。虎纹捕鸟蛛(*Ornithoctonus huwena*)毒液中的有效成分虎纹捕鸟蛛毒素-I(Huwentoxin-I, HWTX-I)能够通过阻断小型哺乳动物神经膈肌接头的突触传递作用,抑制其神经系统中的河豚毒素敏感性(tetrodotoxin-sensitive, TTX-S) Na^+ 通道^[26]。捕鸟蛛(*Phlogiellus* sp.)蜘蛛的毒素肽Phlo-toxin-1的主要靶点是Nav1.7,能够抑制小鼠的急性疼痛和参与细胞兴奋性反应^[27]。蜘蛛(*Phrixotrichus auratus*)毒液中的毒素肽rPaurTx-3对Nav1.4、Nav1.5和Nav1.7均有抑制效果,且对Nav1.7的抑制不可逆^[28]。澳大利亚狼蛛(*Lycosa* sp.)的毒液中发现有三个多肽段 μ -TRTX-Phlo1a, μ -TRTX-Phlo1b和 μ -TRTX-Phlo2a,能够特异性结合并引起通道周围神经亚型Nav1.7激活的电压去极化^[29]。少棘蜈蚣(*Scolopendra subspinipes mutilans*)毒素能够抑制Nav1.7通道,并在体内实验中证明能够抑制大鼠背根神经节的河豚毒素敏感型TTX-S电压门控 Na^+ 通道电流,致使电位去极化从80 mV降低至10 mV^[30]。同样,在少棘蜈蚣体内还发现了一种主要作用于骨骼肌纤维膜神经毒素LMWM,能够引起肌纤维膜破裂和血清肌酸酶增加,致肌坏死的同时,作用于电压门控 Na^+ 通道导致

骨骼肌纤维膜去极化,进而导致猎物的骨骼肌麻痹。

2.1.2 作用于电压门控 K^+ 通道的毒素

电压门控 K^+ 通道(voltage-gated potassium channel, Kv)是由4个相同亚单位构成的四聚体通道,墨西哥雕像木蝎(*Centruroides exilicauda*)毒液中的 α -KScTx23能够单一阻断人淋巴细胞Kv1.3通道,可作为Kv1.3通道的有效阻断剂^[31]。不同蝎毒素的选择性不同,如多肽 α -KScTx3.15对电压门控 K^+ 通道中的Kv1.1、Kv1.3和Kv1.6通道的影响与其所在亚家族的其他多肽相似,均能有效抑制。当 α -KScTx9.11毒素浓度为1 $\mu\text{mol/L}$ 时,能够阻断Kv1.1、Kv1.2和Kv1.3通道,而 α -KScTx16.7则只能单独对Kv1.3通道产生影响,浓度值为112 nmol/L时表现为半抑制状态^[32]。来自珠粒似刺尾蝎(*Centruroides margaritatus*)的Margatoxin对Kv1.2的抑制效果最明显,但选择性不强,也可作用于Kv1.1和Kv1.3通道^[33]。敬钊缨毛蜘蛛(*Chilobrachys jingzhao*)粗毒液中的一种肽类神经毒素——敬钊毒素-V(Jingzhaotoxin-V, JZTX-V),能降低大鼠背根神经节细胞上的瞬时外向 K^+ 电流,其机制是抑制能产生瞬时外向电流的Kv4家族成员^[34]。哈氏蜈蚣(*Scolopendra subspinipes dehaani*)毒素中的神经毒素和离子通道抑制剂占92.5%,其中SSD609毒素专一性作用于KCNQ1电压门控型 K^+ 通道,能够致使家蝇躁动、翅膀和腿快速运动,并伴有唾液不受控分泌等,毒液中的SSD559能够显著抑制小鼠背神经根节Kv通道^[35]。蜈蚣毒素SsTx能够结合内部整流 K^+ 通道(inwardly rectifying potassium channels Kirs)的Kir1.1、Kir4.1和Kir6.2/SUR1,通过物理封闭该通道的 K^+ 传导通路^[36]。

2.1.3 作用于电压门控 Ca^{2+} 通道的毒素

电压门控 Ca^{2+} 通道(voltage-gated calcium channel, Cav)负责调节神经兴奋、神经递质释放、肌肉收缩等关键生理过程。黑粗尾蝎(*Parabuthus transvaalicus*)是一种尾巴极其粗壮的半沙漠蝎,其体内的毒素是一种作用于T型电压门控 Ca^{2+} 通道的神经毒素,毒素分子的结构包含一个 α -螺旋和三个 β -螺旋,由4个二硫键稳定连接,该毒素能够以高亲和力结合并抑制T型电压门控 Ca^{2+} 通道^[37]。狼蛛毒液分离出的一种毒素肽PsPTx3也能作用于T型电压门控 Ca^{2+} 通道并产生抑制,同时对Cav3.2具有一定的选择性^[38]。而另一种狼蛛(*Thrixopelma pruriens*)毒液中的原毒素I能优先阻断Cav3.1通道,原毒素II则优先作用于Cav3通道域III位点并产生抑制效果^[39]。澳大利亚漏斗网蜘蛛(*Hadronyche ver-*

suta)的毒素 ω -agatoxin家族能通过不同的机制抑制电压门控 Ca^{2+} 通道。例如 ω -agatoxin-III A能够激活或阻断N型和L型电压门控钙通道,而 ω -conotoxin-M VII C和 ω -agatoxin-IV A能够阻断P型和Q型 Ca^{2+} 通道上的电流^[40]。此外,漏斗网蜘蛛毒液中的两种毒素肽 ω -ACTX-Hv1a和 ω -ACTX-Hv2a,作用于昆虫的电压门控 Ca^{2+} 通道,且对大部分的昆虫具有致死性,如鞘翅目、直翅目(Orthoptera)、鳞翅目和双翅目(Diptera)昆虫^[41]。

2.1.4 作用于辣椒素受体 TRPV1 离子通道的毒素

辣椒素受体 TRPV1 是一种非选择性阳离子通道,当它被激活时, Na^+ 和 Ca^{2+} 通过 TRPV1 进入细胞,使伤害性神经元去极化,导致动作电位放电,最终产生刺痛和灼烧感^[42]。如东亚钳蝎毒液中的 BmP01 肽毒素能够与 TRPV1 通道的一个结构蛋白结合,保护肽毒素免受酸性毒液的干扰,激活感觉神经末梢的 TRPV1 通道,并依靠该肽毒素的生物活性进行防御^[43]。狼蛛毒素中的 DkTx 和 VaTx 两种肽毒素能够分别通过热激活途径,与感觉神经纤维上特殊的辣椒素受体 TRPV1 通道相互作用,使动物产生疼痛,以此来起到警示作用^[44]。少棘蜈蚣的毒液含有一种由 27 个氨基酸残基组成的新型肽毒素 RhTx,具有对辣椒素受体 TRPV1 离子通道的高亲和力,当该毒素有效激活 TRPV1 离子通道后,能够使猎物或捕食者产生强烈的热疼痛^[45]。毒液中的毒素肽 RhTx2 由 31 个氨基酸构成,能够迅速激活 TRPV1 离子通道,但长时间注入会使 TRPV1 离子通道脱敏^[46]。

2.2 作用于免疫系统的毒素

节肢动物毒素也可以作用于细胞膜和炎症反应相关的免疫系统,毒素中含有能够特异性引起作用对象急性毒性和炎症反应的成分,引起细胞毒性反应,并且还可以通过渗透作用破坏质膜^[47],有效诱导炎症反应和组织损伤。作用于免疫系统的动物毒素包括来源于蜘蛛、蜂、寄生蜂等节肢动物的毒素。

部分蜘蛛目(Araneae)动物的毒液能够通过酶的作用导致细胞膜破坏、组织坏死并引发急性的局部坏死^[48]。如间斑寇蛛(*Latrodectus tredecimguttatus*)的毒液中有一种毒素 α -latrotoxin(LTX)形成的四聚体能够插入细胞膜磷脂双分子层,在细胞膜上形成一种离子通道和有机小分子孔道的类似结构,在二价离子特别是 Mg^{2+} 的帮助下激活非钙离子依赖性的细胞分泌功能^[49]。蜘蛛毒液中还有一种鞘磷脂酶 D,能够催化如鞘磷脂等细胞膜磷脂的降解,以

释放胆碱并产生神经酰胺 1-磷酸;鞘磷脂酶 D 还能以 Mg^{2+} 依赖的方式降解溶血磷脂酰胆碱,释放溶血磷脂酸,以损伤皮肤组织,增加血管通透性,产生强烈的炎症反应,促进血小板聚集^[50]。

昆虫纲膜翅目动物如蜂类在叮咬宿主后,被叮咬处表现发热、红肿、疼痛,并伴随着过敏反应,严重时可能危及生命。蜂毒肽(melittin)作为蜂毒素的主要毒性成分,是一种由 26 个氨基酸残基组成的短肽。带正电荷的蜂毒素分子可与脂质中的磷酸基相互作用,结合到细胞膜上,影响细胞膜的脂质结构,破坏细胞膜,引起局部红肿疼痛,使被叮咬动物的免疫系统受到破坏^[51]。另外,从蜂毒中提取出的肥大细胞脱粒肽是一种含有 22 个氨基酸残基的多肽,低浓度的肥大细胞脱粒肽可促使肥大细胞产生脱粒反应,而引发炎症^[6]。蜂毒中的活性物质除了蜂毒肽和肥大细胞脱粒肽之外,还有其他的成分,如中华蜜蜂(*Apis cerana*)和黄腰胡蜂(*Vespa affinis*)的毒液中都含有磷脂酶 A1(phospholipase A1, PLA1)、磷脂酶 A2(phospholipase A2, PLA2)、透明质酸酶、过敏原-5(antigen 5)以及其他蛋白质等,共同构成了毒液的过敏原,影响被叮咬动物的免疫系统^[52]。蜂毒中的磷脂酶 A2,能够水解甘油磷脂分子中的第 2 位酯酰键,分解产物为溶血磷脂和脂肪酸。当 PLA2 与蜂毒肽协同作用时,能产生强溶血活性,促使红细胞溶解^[53]。

蜂类中还有一类特殊群体——寄生蜂,其毒液的主要成分是蛋白质、有机化合物和抗菌活性肽。其中,毒液中含有量最高的蛋白成分对寄主的影响最大,有机化合物和抗菌活性肽是毒液中的辅助作用因子。毒液蛋白包含酶、蛋白酶抑制剂、具有麻痹作用的蛋白和其他蛋白,它们往往无法单独作用于寄主,而是相互协同起作用^[54]。寄生蜂为使其后代在寄主体内存活发育,将毒液等寄生因子与其卵或幼虫一起注入寄主,毒液能够影响调控寄主的神经系统,同时还具有抑制寄主免疫系统,调节寄主生长发育、营养组成及代谢等功能^[55],寄主细胞免疫能力的强弱取决于血细胞的种类、数量和组成波动等^[56]。而寄生蜂抑制寄主免疫能力的机制则是通过使寄主成熟血细胞的死亡以及造血器官的坏死来实现的^[57]。如蝶蛹金小蜂(*Pteromalus puparum*)毒液中的钙网蛋白能够抑制其寄主菜粉蝶(*Pieris rapae*)幼虫的血细胞的包裹反应,并抑制免疫系统相关基因的表达^[58]。棉铃虫齿唇姬蜂(*Camponotus chloridea*)的寄生可以显著减少其寄主棉铃虫(*Helicoverpa armigera*)的血细胞总数、浆细胞数,以此来抑制寄主血细胞的免疫反应^[59]。

2.3 作用于循环系统的毒素

循环系统是分布于动物全身各部的或连续的、或封闭的、或开放的管道系统。其中血液系统在动物体内起到运输氧气、营养物质、代谢废物等作用。血管收缩、血小板聚集、凝血和纤维蛋白溶解等过程对于动物的正常生命活动起着至关重要的作用。作用于循环系统的动物毒素包括蜱虫、蚊虫以及蜈蚣等毒素,会对上述生物学过程产生影响。

对于吸血节肢动物来说,当进行血餐时,需要克服宿主体内一系列保护机制,因此吸血节肢动物在结构上进化出了刺吸式口器、可以产生特殊抗凝毒素的唾液腺以及容积达正常体积数十倍的储食器官等。吸血节肢动物如中华硬蜱(*Ixodes sinensis*),往往需要在宿主体表连续吸食两周才能完成血餐过程^[60],因此唾液中的抗凝血毒素十分重要。在肩突硬蜱(*Ixodes scapularis*)的唾液腺提取物中发现了一种抗凝血物质——腺苷三磷酸双磷酸酶,能够通过水解血浆中的ADP和ATP等产能物质,来抑制血小板的凝集从而达到抗凝血的作用^[61]。除间接影响宿主的凝血过程外,蜱螨目(Acaridae)中的其他种类体内还含有能够直接作用于宿主凝血因子的抗凝毒素。如在彩饰花蜱的唾液腺提取物中发现一种新型凝血酶抑制剂 varigin,是一种由32个氨基酸残基组成的小肽,它通过氨基酸残基上的N-端和C-端分别与凝血酶活性位点和外源性位点结合来发挥作用^[62]。微小牛蜱(*Boophilus microplus*)作为一种广泛分布的害虫,其唾液腺提取物中分离出的一种独特的抗凝抑制剂 boophilin,由两个典型的 kunitz 型结构域组成,不仅能够抑制主要的促凝酶凝血酶,而且还能够显著干扰其他丝氨酸蛋白酶如胰蛋白酶和纤溶酶的蛋白水解活性^[63]。

除了蜱螨目的动物体内含有抗凝血毒素外,在其他节肢动物的毒液中也找到抗凝血物质。当成年雌蚊在吸食血液时,会将唾液中的吸血功能因子混合物注入宿主体内,抑制宿主的凝血反应,否则会造成血液凝结而引起宿主注意到进食部位^[64]。蚊虫唾液组分中具有抗凝血酶或抗凝血抑制剂。凝血酶的分子结构主要包括3个功能性位点,即激活位点、纤维蛋白原识别位点和肝素结合位点。蚊虫唾液中的凝血酶抑制剂能将其N-末端插入凝血酶激活位点,使该衔接区域包被在凝血酶内部,丧失功能;抑制剂的C-末端能与凝血酶的纤维蛋白原识别位点结合,最终实现其抗凝血作用^[65]。从斯氏按蚊(*Anopheles stephensi*)唾液中分离到一种抗血小板凝集因子(anopheline anti-platelet protein, AAPP),它

能够特异性抑制由胶原暴露引起的小血小板凝集^[66]。埃及伊蚊(*Aedes aegypti*)作为一种流行性登革热和黄热病的主要传播动物,唾液中含有许多与吸血相关的功能因子,如AFXa基因编码的抗凝血因子Xa,APY基因编码的抗血小板凝集因子Apyrase以及舒血管物质唾液腺激肽Sialokinin等,其中的速激肽类物质除了具有舒血管活性,还能调节免疫细胞的功能,引起肥大细胞释放组氨、抑制巨噬细胞的吞噬作用等^[67]。

3 节肢动物毒素的生物学作用和生态学效应

有毒节肢动物进化出了毒腺和毒液,为其生存提供特殊的适应机制和显著的优势。

3.1 节肢动物利用毒素进行捕食

蜈蚣、蜘蛛、蝎子等有毒节肢动物在捕食过程中,由于“猎手”体型较小,无法直接捕捉并杀死猎物,而是通过叮、咬、刺等方式,将毒素注入猎物体内,破坏神经系统与肌肉系统的电信号传递,破坏血液系统,造成过度炎症以及免疫反应等,影响猎物的运动协调性,干扰关键生理过程,从而实现捕捉猎杀。

蜈蚣的毒液系统作为陆生动物中现存最古老的毒液系统之一,能够通过毒腺释放毒液来麻痹猎物的运动系统,使猎物的行动迟缓甚至死亡,因此可以制服比自己体积大得多的猎物^[68]。东亚钳蝎的毒液无色透明,呈中性,内含对鞘翅目以外的大部分昆虫有致死作用的蝎毒素(buthotoxin)。在捕食较大或者有反抗能力的食物时,东亚钳蝎先用螫针内的毒液将猎物杀死,然后用钳撕裂食物,进行吞咽和吸食^[69];若遇到无力反抗的猎物时,东亚钳蝎用螫肢将捕获物夹住举起,再用毒针螫刺将毒液注入,待毒液将猎物杀死后,再用螫肢把食物慢慢撕开,先吸食捕获物的体液,再吐出消化液将其组织进行体外消化后慢慢吸入。

美洲钝眼蜱(*Amblyomma americanum*)、长角血蜱(*Haemaphysalis iongicornis*)等蜱螨目(Arachnoidea)节肢动物受到捕食者威胁时,能够利用口器攻击捕食者的表皮等组织,将能够抑制捕食者疼痛的毒素注入并迅速产生反应,以此来降低宿主的免疫反应,进行取食^[70]。

寄生蜂中的扁头泥蜂(*Ampulex compressa*)能够将毒液注射到猎物蟑螂头部的神经节,引起猎物长时间的麻痹^[71]。一些其他种类的寄生蜂能够通过麻痹寄主的免疫系统来提高后代的成活率,改善后代的生存环境。如一种内寄生型的黑卵蜂属(*Tele-*

nomus sp.) 寄生蜂的毒液, 能够抑制寄主的免疫反应以及胚胎发育过程, 从而提高寄生在寄主体内幼虫个体的成活率^[72]。另外, 营外寄生的蜂类, 如白蜡吉丁柄腹茧蜂 (*Spathius agrili*), 体内的毒液还有“保鲜”作用, 在寄主体表的蛀道周围, 通常能够发现未取食完的寄主组织在 30 天后依然保持新鲜。这能够使寄主麻痹并防止体表组织腐烂, 持续为寄生在寄主体表的幼虫个体提供食物^[73]。而从中华硬蜱的唾液中分离纯化出的神经肽 a 具有很强的镇痛活性, 神经肽 b 具有一定的肌肉舒张活性。在硬蜱吸食血餐过程中, 神经肽 a 和 b 协同作用降低宿主的防御反应^[74]。

3.2 节肢动物毒素的趋避与防御作用

有毒节肢动物能够利用毒素产生的痛感, 对它们的竞争对手以及捕食者进行趋避、防御或警告。

在自然条件下, 蝎毒中含有高浓度 K^+ 通道肽毒素, 会引起疼痛并给予捕食者警告或使其瞬间麻痹, 分散捕食者的注意力, 大大增加蝎子逃跑的机会。因此, 对于蝎子来说, 毒液的防御作用比捕食作用更加明显。红火蚁作为典型的入侵型有毒节肢动物, 其毒液主要由生物碱组成, 能够造成局部组织损伤, 并伴随着严重的过敏反应以及水肿, 当受到干扰时, 红火蚁能够利用毒液保护它们的巢穴, 抵抗天敌的入侵^[75]。还有一种阿根廷火蚁 (*Solenopsis saevissima*), 其毒素能够致人死亡, 毒液中含有如 2-甲基-6-十一碳六氢吡啶 (2-methyl-6-undecylpiperidine) 的生物碱物质, 具有很强的溶血和坏死作用^[76]。

当受到天敌的胁迫时, 膜翅目青翅蚁形隐翅虫 (*Paederus fuscipes* Curtis) 的腹部末端的肛门腺能够释放毒液, 天敌中毒后通常表现出疼痛、红肿以及脓疱等^[77]。射炮步甲 (*Brachinus explosens*) 遇到危险时, 尾腺内的贮液涌入反应室小囊, 氢醌立即被过氧化物酶氧化为醌。由于压力的增大, 一股高达 100 °C 的有毒气体伴有爆破声从尾部喷射出来, 射程最远可达 40 cm。热的气浪、响声和醌的刺激等足以吓跑其他动物或给它们带来伤害^[78]。斑蝥素 (cantharidin) 是芫菁科斑蝥 (*Lytta vesicatoria*) 的防御性物质, 是一种双环单萜, 存在于血淋巴中, 含量约为体重的 0.2%~0.4%。当斑蝥遇到危险时, 以反射性出血的方式从足关节释放出斑蝥素, 鸟或两栖类吞下一只斑蝥就足以引起中毒^[79]。瓢虫科瓢虫属 (*Coccinella*) 的昆虫能合成三环的生物碱, 即瓢虫素 (coccinelline), 贮藏在血淋巴中, 当受到骚扰时从足关节处随血淋巴释放出, 对捕食者有趋避作用^[80]。

4 毒素的未来应用及展望

节肢动物的毒素能够对猎物、竞争对手、天敌以及人类造成伤害的同时, 也具有极高的生物学活性, 具有非常宝贵的药用价值。利用如蝎毒、蜈蚣毒素、红火蚁毒素、隐翅虫毒素等毒素的高效性、特异性和多样性等特点进行针对性的开发利用, 是目前的主要应用思路。

有毒节肢动物毒素在医学应用中有悠久的历史, 如早在《神农本草经》中就记载有利用蛭螬治疗目疾的说法, 现代医学通过对蛭螬的研究, 也证明了其对于白内障、角膜炎和角膜溃疡等眼科疾病有很好的疗效^[81]。另外, 斑蝥素能通过抑制 PI3K/AKT (phosphoinositide-3-kinase/protein kinase B) 信号通路, 降低 MMP-2 的活性, 从而减少细胞外基质的降解, 对抗肺癌细胞 A549 的转移^[82]。蜂毒液中的磷脂酶 A2 是其主要作用成分之一, 对心血管疾病有一定的作用, 同时还对神经系统作用显著, 可以调节脑皮层活动, 促进神经系统的恢复^[83]。而蜂毒中起主要作用的蜂毒肽能够有效抑制骨肉瘤细胞、肺癌细胞、肝癌细胞等细胞增殖分化, 并诱导肿瘤细胞凋亡; 还能够促进 IL-2 生成、NK 细胞增殖, 诱导 T 细胞增殖分化, 增强细胞免疫功能, 因此来源于蜂类的原生毒素具有极高的应用前景^[84]。位列“五毒”的蜈蚣, 其毒素能够对肝、脑、肺等癌症细胞进行高选择性抑制, 在中医的临床治疗中, 被较高频率地应用于治疗癌症引起的疼痛, 取得良好的治疗效果。蜈蚣多肽类毒素 μ -SLPTX-Ssm6a 对于电压门控 Na^+ 通道 Nav1.7 亚型具有抑制作用, 并对其有高选择性, 在临床表现中具有比吗啡更强的镇痛作用^[85]。来源于蜘蛛毒液中的 PcTx1 能够抑制 ASIC1a 酸敏感通道, 可以用于开发镇痛药物^[86]。而蝎毒毒素, 同样被应用于临床及药物生产中。如黄肥尾蝎 (*Androctonus australis*) 的毒液中含有一种 Na^+ 通道肽 Aa-HIV, 半抑制浓度为 15 mmol/L, 能够显著抑制 DU145 前列腺癌细胞增殖^[87]。从印度红蝎 (*Buthus tumulus*) 中分离出来的蝎毒肽 Iberitoxin (IbTX), 能够通过抑制由 Ca^{2+} 激活的 K^+ 通道来降低宫颈癌 HeLa 细胞和卵巢癌 A2780 细胞的增殖^[88] (见表 2)。

除医学领域外, 动物毒素还广泛应用于生物学研究中。通过对狼蛛毒液研究, 了解到其中的肽毒素能够与电压门控 Na^+ 通道相互作用, 因此筛选出了针对神经元电压门控 Na^+ 通道的特异性探针, 使得我们能够选择性靶向研究电压门控 Na^+ 通道的分

表 2 节肢动物毒素在医学领域的应用
Table 2 Application of arthropod toxin in medical field

毒素来源	活性成分	治疗疾病	参考文献
蛱蝶(<i>Holotrichia diomphalia</i> Bates)	蛋白质	白内障、角膜炎、角膜溃疡	[81]
斑蝥(<i>Mylabris phalerata</i> Pallas)	斑蝥素	肝癌、病毒性疣	[82]
蜂(Apoidea)	磷脂酶 A2	心血管疾、神经退行性疾病	[83, 84]
	蜂毒肽	骨肉瘤、肺癌、肝癌	
	酚类、黄酮类	神经退行性疾病	
蜈蚣(<i>Scolopendridae</i>)	多肽	肝癌、脑癌、肺癌、镇痛	[85]
蜘蛛(<i>Araneida</i>)	多肽	镇痛	[86]
蝎(<i>Scorpion</i>)	多肽	宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌	[87, 88]

布和不同的生理功能^[26]。

另外,节肢动物毒素在病虫害防治中有着广阔的前景,如隐翅虫毒素虽然能够造成“隐翅虫皮炎”,但同时也能够利用隐翅虫毒素的生物学功能来捕食稻飞虱、稻叶蝉、蚜虫等多种小型害虫,有效地保护农作物。来自澳大利亚漏斗网蜘蛛毒液的 ω -Hexatoxin-Hv1a能够毒杀多种昆虫,但在极高浓度下对脊椎动物和蜜蜂无害,因此被认为是目前已知最有效的杀虫肽之一^[89]。而通过分离纯化无脊椎动物特异性蝎毒素 AaHIT 蛋白,能够诱导小菜蛾基因表型的改变,降低小菜蛾成虫的寿命和雌性繁殖力^[90]。因此,可以通过研究毒素介导的动物相互作用关系来发展生物农药防控病虫害。

生物毒素是大自然赋予的一种宝贵的自然资源,它一旦为人们所掌握,就可以化害为利,造福人类。由于有毒节肢动物种类繁多,不少动物的可利用价值尚未被发现,因此对于有毒节肢动物在开发新药源、临床治疗、农业保护以及生物学作用研究领域等方面有着巨大的潜力。

参考文献

[1] Luo L, Jin L, Lü Q M, *et al.* Venom-dominated animal survival adaptation [J]. *Sci Sin-Vitae*, 2020, 50(8): 812-826.

[2] 王林, 李文辉, 朱建国. 中国有毒动物数据集[J]. *中国科学数据*, 2017, 2(4): 26-33.

Wang L, Li W H, Zhu J G. A dataset of venomous animals in China [J]. *Chinese Scientific Data*, 2017, 2 (4): 26-33.

[3] Tambourgi D V, van den Berg C W. Animal venoms/toxins and the complement system [J]. *Mol Immunol*, 2014, 61(2): 153-162.

[4] Yan S, Wang X C. Recent advances in research on widow spider venoms and toxins [J]. *Toxins*, 2015, 7(12): 5055-5067.

[5] Rojas - Azofeifa D, Sasa M, Lomonte B, *et al.* Biochemical characterization of the venom of Central American scorpion *Didymocentrus krausi* Francke, 1978 (Diplocentridae) and its toxic effects *in vivo* and *in vitro* [J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2019, 217: 54-67.

[6] 张冰清, 刘晓波. 蜂毒的主要成分及药理作用的研究进展[J]. *药学研究*, 2016, 35(3): 172-174.

Zhang B Q, Liu X B. Advances in main compositions and pharmacological effects of bee venom [J]. *Journal of Pharmaceutical Research*, 2016, 35(3): 172-174.

[7] 袁礼, 钟思雨, 夏新华. 斑蝥素的研究现状[J]. *中医药导报*, 2017, 23(3): 79-82.

Yuan L, Zhong S Y, Xia X H. Research status of cantharidin [J]. *Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2017, 23(3): 79-82.

[8] Wu X Q, Wang G Y, Xu G X, *et al.* Synthesis and insecticidal activity of fire ant venom alkaloid-based 2-methyl-6-alkyl- $\Delta^{1,6}$ -piperidine [J]. *Molecules*, 2022, 27(3): 1107.

[9] 刘志萍, 王进军. 毒隐翅虫素生物合成的分子基础[J]. *中草药*, 2009, 40(3): 500-503.

Liu Z P, Wang J J. Molecular basis of pederin biosynthesis [J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2009, 40(3): 500-503.

[10] 王香萍, 雷朝亮, 牛长缨. 昆虫的体外化学防卫物质简介[J]. *昆虫知识*, 2001, 38(5): 392-395.

Wang X P, Lei C L, Niu C Y. The defensive secretion from insects [J]. *Chinese Bulletin of Entomology*, 2001, 38(5): 392-395.

[11] Wood C L, Hoffman D R. Two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis of Hymenoptera venom and venom sac extracts [J]. *Toxicon*, 1983, 21(2): 291-299.

[12] 王郑通, 杨华巍, 李碧鹰, 等. 松树蜂毒素腺解剖结构和毒素成分[J]. *东北林业大学学报*, 2021, 49(3): 148-153.

Wang Z T, Yang H W, Li B Y, *et al.* Anatomical

- structure of venom gland and venom composition analysis of *Sirex noctilio* [J]. Journal of Northeast Forestry University, 2021, 49(3): 148-153.
- [13] 辛蓓. 白蛾周氏啮小蜂毒器官结构和毒液组分及部分生理功能[D]. 沈阳: 沈阳农业大学, 2016.
- Xin B. Venom apparatus and component and partial physiological function of *Chouioia cunea* Yang's venom [D]. Shenyang: Shenyang Agricultural University, 2016.
- [14] 罗雷, 杨仕隆, 赖仞. 蜈蚣毒素研究进展[J]. 生命科学, 2016, 28(1): 27-32.
- Luo L, Yang S L, Lai R. Progress on centipede toxins [J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2016, 28(1): 27-32.
- [15] 苏丽萍. 东亚钳蝎毒腺组织结构的观察[J]. 河北能源职业技术学院学报, 2004, 4(2): 50-51.
- Su L P. Observation the poison gland tissue in the *Buthus martsii* Karshi [J]. Journal of Hebei Energy Institute of Vocation and Technology, 2004, 4(2): 50-51.
- [16] 王梧霖, 史小军, 米锡阳, 等. 蜘蛛毒素的研究进展及其相关应用[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(15): 2989-2991, 2988.
- Wang W L, Shi X J, Mi X Y, et al. The development in spider toxins research and application [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2009, 9(15): 2989-2991, 2988.
- [17] Gegear R J. Exploring the role of cognition in the annual fall migration of the monarch butterfly (*Danaus plexippus*) [J]. Insects, 2021, 12(8): 760.
- [18] Dobler S, Daloze D, Pasteels J M. Sequestration of plant compounds in a leaf beetle's defensive secretion: cardenolides in *Chrysochus* [J]. Chemoecology, 1998, 8(3): 111-118.
- [19] Kellner R L L, Dettner K. Allocation of pederin during lifetime of *Paederus* rove beetles (Coleoptera: Staphylinidae): evidence for polymorphism of hemolymph toxin [J]. J Chem Ecol, 1995, 21(11): 1719-1733.
- [20] Rode-Margono J E, Nekaris K A I. Cabinet of curiosities: venom systems and their ecological function in mammals, with a focus on primates [J]. Toxins, 2015, 7(7): 2639-2658.
- [21] Torrente A G, Mesirca P, Bidaud I, et al. Channelopathies of voltage-gated L-type Cav1.3/ α_{1D} and T-type Cav3.1/ α_{1G} Ca^{2+} channels in dysfunction of heart automaticity [J]. Pflugers Arch - Eur J Physiol, 2020, 472(7): 817-830.
- [22] Kahn R, Karbat I, Ilan N, et al. Molecular requirements for recognition of brain voltage-gated sodium channels by scorpion α -toxins [J]. J Biol Chem, 2009, 284(31): 20684-20691.
- [23] Olamendi-Portugal T, Restano-Cassulini R, Riaño-Umbarila L, et al. Functional and immuno-reactive characterization of a previously undescribed peptide from the venom of the scorpion *Centruroides limpidus* [J]. Peptides, 2017, 87: 34-40.
- [24] Zhu L M, Peigneur S, Gao B, et al. Two recombinant α -like scorpion toxins from *Mesobuthus eupeus* with differential affinity toward insect and mammalian Na^{+} channels [J]. Biochimie, 2013, 95(9): 1732-1740.
- [25] Meng X X, Xu Y J, Zhao M Y, et al. The functional property changes of muscular $Na(v)_{1.4}$ and cardiac $Na(v)_{1.5}$ induced by scorpion toxin BmK AGP-SYPU₁ mutants Y42F and Y5F [J]. Biochemistry, 2015, 54(19): 2988-2996.
- [26] Xiao Y C, Bingham J P, Zhu W G, et al. Tarantula huwentoxin-IV inhibits neuronal sodium channels by binding to receptor site 4 and trapping the domain II voltage sensor in the closed configuration [J]. J Biol Chem, 2008, 283(40): 27300-27313.
- [27] Valanne S, Salminen T S, Järvelä-Stölting M, et al. Correction: immune-inducible non-coding RNA molecule lincRNA-IBIN connects immunity and metabolism in *Drosophila melanogaster* [J]. PLoS Pathog, 2019, 15(10): e1008088.
- [28] Chen M Z, Peng S J, Wang L, et al. Recombinant PaurTx-3, a spider toxin, inhibits sodium channels and decreases membrane excitability in DRG neurons [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 533(4): 958-964.
- [29] Chow C Y, Cristofori-Armstrong B, Undheim E A B, et al. Three peptide modulators of the human voltage-gated sodium channel 1.7, an important analgesic target, from the venom of an Australian tarantula [J]. Toxins, 2015, 7(7): 2494-2513.
- [30] Yang S L, Liu Z H, Xiao Y, et al. Chemical punch packed in venoms makes centipedes excellent predators [J]. Mol Cell Proteom, 2012, 11(9): 640-650.
- [31] Gurrola G B, Hernández-López R A, Rodríguez de la Vega R C, et al. Structure, function, and chemical synthesis of *Vaejovis mexicanus* peptide 24: a novel potent blocker of Kv1.3 potassium channels of human T lymphocytes [J]. Biochemistry, 2012, 51(19): 4049-4061.
- [32] Diego-García E, Peigneur S, Debaveye S, et al. Novel potassium channel blocker venom peptides from *Mesobuthus gibbosus* (Scorpiones: Buthidae) [J]. Toxicon, 2013, 61: 72-82.
- [33] Bartok A, Toth A, Somodi S, et al. Margatoxin is a non-selective inhibitor of human Kv1.3 K^{+} channels [J]. Toxicon, 2014, 87: 6-16.

- [34] 蔡丽君, 徐德宏, 罗吉, 等. 敬钊毒素-V对Kv4.3通道的抑制作用[J]. 生理学报, 2010, 62(3): 255-260.
Cai L J, Xu D H, Luo J, *et al.* Inhibition of Jingzhao-toxin-V on Kv4.3 channel [J]. Acta Physiologica Sinica, 2010, (3): 255-260.
- [35] Rates B, Bemquerer M P, Richardson M, *et al.* Venomic analyses of *Scolopendra viridicornis nigra* and *Scolopendra angulata* (Centipede, Scolopendromorpha): shedding light on venoms from a neglected group [J]. Toxicon, 2007, 49(6): 810-826.
- [36] Tang D F, Xu J H, Li Y P, *et al.* Molecular mechanisms of centipede toxin SsTx-4 inhibition of inwardly rectifying potassium channels [J]. J Biol Chem, 2021, 297(3): 101076.
- [37] Lee C W, Bae C, Lee J, *et al.* Solution structure of kurtotoxin: a gating modifier selective for Cav3 voltage-gated Ca^{2+} channels [J]. Biochemistry, 2012, 51(9): 1862-1873.
- [38] Bourinet E, Zamponi G W. Block of voltage-gated calcium channels by peptide toxins [J]. Neuropharmacology, 2017, 127: 109-115.
- [39] Salari A, Vega B S, Milesu L S, *et al.* Molecular interactions between tarantula toxins and low-voltage-activated calcium channels [J]. Sci Rep, 2016, 6: 23894.
- [40] Little M J, Wilson H, Zappia C, *et al.* δ -Atracotoxins from Australian funnel-web spiders compete with scorpion α -toxin binding on both rat brain and insect sodium channels [J]. FEBS Lett, 1998, 439(3): 246-252.
- [41] Herzig V, King G F. The cystine knot is responsible for the exceptional stability of the insecticidal spider toxin ω -hexatoxin-Hv1a [J]. Toxins, 2015, 7(10): 4366-4380.
- [42] Yang F, Zheng J. Understand spiciness: mechanism of TRPV1 channel activation by capsaicin [J]. Protein Cell, 2017, 8(3): 169-177.
- [43] Yang S L, Yang F, Zhang B, *et al.* A bimodal activation mechanism underlies scorpion toxin-induced pain [J]. Sci Adv, 2017, 3(8): e1700810.
- [44] Bae C, Anselmi C, Kalia J, *et al.* Structural insights into the mechanism of activation of the TRPV1 channel by a membrane-bound tarantula toxin [J]. elife, 2016, 5: e11273.
- [45] Zhu A Q, Aierken A, Yao Z H, *et al.* A centipede toxin causes rapid desensitization of nociceptor TRPV1 ion channel [J]. Toxicon, 2020, 178: 41-49.
- [46] Tominaga M. Nociception and TRP channels [J]. Handb Exp Pharmacol, 2007(179): 489-505.
- [47] Wang Y P, Zhang Z Y, Chen L L, *et al.* Cathelicidin-BF, a snake cathelicidin-derived antimicrobial peptide, could be an excellent therapeutic agent for acne Vulgaris [J]. PLoS One, 2011, 6(7): e22120.
- [48] Lüddecke T, Paas A, Talmann L, *et al.* A spider toxin exemplifies the promises and pitfalls of cell-free protein production for venom biodiscovery [J]. Toxins, 2021, 13(8): 575.
- [49] Davletov B, Ferrari E, Ushkaryov Y. Presynaptic neurotoxins: an expanding array of natural and modified molecules [J]. Cell Calcium, 2012, 52(3/4): 234-240.
- [50] Chaves - Moreira D, Matsubara F H, Schemczszen - Graeff Z, *et al.* Brown spider (*Loxosceles*) venom toxins as potential biotools for the development of novel therapeutics [J]. Toxins, 2019, 11(6): 355.
- [51] Jamasbi E, Mularski A, Separovic F. Model membrane and cell studies of antimicrobial activity of melittin analogues [J]. Curr Top Med Chem, 2016, 16(1): 40-45.
- [52] Sookrung N, Wong-din-Dam S, Tungtrongchitr A, *et al.* Proteome and allergenome of Asian wasp, *Vespa affinis*, venom and IgE reactivity of the venom components [J]. J Proteome Res, 2014, 13(3): 1336-1344.
- [53] Wang L, Fang Q, Qian C, *et al.* Inhibition of host cell encapsulation through inhibiting immune gene expression by the parasitic wasp venom calreticulin [J]. Insect Biochem Mol Biol, 2013, 43(10): 936-946.
- [54] 朱家颖, 叶恭银, 胡萃. 寄生蜂毒液蛋白的研究进展 [J]. 植物保护学报, 2008, 35(3): 270-278.
Zhu J Y, Ye G Y, Hu C. Research progress on venom proteins of parasitic Hymenoptera [J]. Acta Phytolacica Sinica, 2008, 35(3): 270-278.
- [55] Zhu J Y, Ye G Y, Hu C. Venom of the endoparasitoid wasp *Pteromalus puparum*: an overview [J]. Psyche A J Entomol, 2011, 2011: 1-7.
- [56] Lu J F, Hu J, Fu W J. Levels of encapsulation and melanization in two larval instars of *Ostrinia furnacalis* Guenee (Lep., Pyralidae) during simulation of parasitization by *Macrocentrus cingulum* Brischke (Hym., Braconidae) [J]. J Appl Entomology, 2006, 130(5): 290-296.
- [57] Huang F, Shi M, Yang Y Y, *et al.* Changes in hemocytes of *Plutella xylostella* after parasitism by *Diadegma semiclausum* [J]. Arch Insect Biochem Physiol, 2009, 70(3): 177-187.
- [58] Yang L, Wang B B, Qiu L M, *et al.* Functional characterization of a venom protein calreticulin in the ectoparasitoid *Pachycrepoideus vindemiae* [J]. Insects, 2019, 11(1): 29.
- [59] 王雄雅. 寄生蜂对棉铃虫凝集素和溶血素的调控及宿主新免疫因子的鉴定[D]. 郑州: 河南农业大学, 2015.
Wang X Y. Regulation of lectin and hemolysin in *Helio-*

- coverpa armigera* by parasitoid, and identification of the host novel immune - related factors [D]. Zhengzhou: Henan Agricultural University, 2015.
- [60] Law J H, Ribeiro J M, Wells M A. Biochemical insights derived from insect diversity [J]. Annu Rev Biochem, 1992, 61: 87-111.
- [61] Ribeiro J M, Makoul G T, Levine J, *et al.* Antihemostatic, antiinflammatory, and immunosuppressive properties of the saliva of a tick, *Ixodes dammini* [J]. J Exp Med, 1985, 161(2): 332-344.
- [62] Koh C Y, Kazimirova M, Trimmell A, *et al.* Variegin, a novel fast and tight binding thrombin inhibitor from the tropical bont tick [J]. J Biol Chem, 2007, 282(40): 29101-29113.
- [63] Macedo-Ribeiro S, Almeida C, Calisto B M, *et al.* Isolation, cloning and structural characterisation of boophilin, a multifunctional Kunitz-type proteinase inhibitor from the cattle tick [J]. PLoS One, 2008, 3(2): e1624.
- [64] Ribeiro J M C, Arcã B, Lombardo F, *et al.* An annotated catalogue of salivary gland transcripts in the adult female mosquito, *Aedes aegypti* [J]. BMC Genomics, 2007, 8: 6.
- [65] Urata J, Shoji H, Kaneko Y. Inhibition mechanisms of hematophagous invertebrate compounds acting on the host blood coagulation and platelet aggregation pathways [J]. Biochimie, 2003, 85(5): 493-500.
- [66] Yoshida S, Sudo T, Niimi M, *et al.* Inhibition of collagen-induced platelet aggregation by anopheline antiplatelet protein, a saliva protein from a malaria vector mosquito [J]. Blood, 2008, 111(4): 2007-2014.
- [67] Stark K R, James A A. Isolation and characterization of the gene encoding a novel factor Xa-directed anticoagulant from the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti* [J]. J Biol Chem, 1998, 273(33): 20802-20809.
- [68] Undheim E A B, King G F. On the venom system of centipedes (*Chilopoda*), a neglected group of venomous animals [J]. Toxicon, 2011, 57(4): 512-524.
- [69] 李钟杰, 吴文澜, 王勇. 东亚钳蝎多肽资源的药理活性研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(21): 5179-5190.
- Li Z J, Wu W L, Wang Y. Research progress on pharmacological activity of peptides from *Buthus martensii* [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2018, 49(21): 5179-5190.
- [70] Mukai K R, Tsai M, Starkl P, *et al.* IgE and mast cells in host defense against parasites and venoms [J]. Semin Immunopathol, 2016, 38(5): 581-603.
- [71] Moore E L, Arvidson R, Banks C, *et al.* Ampulexins: a new family of peptides in venom of the emerald jewel wasp, *Ampulex compressa* [J]. Biochemistry, 2018, 57(12): 1907-1916.
- [72] Guendalina B, Lucius T, Thomas O, *et al.* The egg parasitoid *Telenomus* sp. as a novel biocontrol agent to prevent the cabbage moth [J]. Acta Fytotechnica Zootechnica, 2015, 18(Special Issue): 47-49.
- [73] 王小艺, 杨忠岐. 寄生性膜翅目昆虫毒素的生态机制及应用前景[J]. 生态学报, 2006, 26(4): 1251-1260.
- Wang X Y, Yang Z Q. Ecological mechanisms and prospects for utilization of toxins from parasitic hymenopteran [J]. Acta Ecologica Sinica, 2006, 26(4): 1251-1260.
- [74] Liang J G, Zhang J, Lai R, *et al.* An opioid peptide from synganglia of the tick, *Amblyomma testudinarium* [J]. Peptides, 2005, 26(4): 603-606.
- [75] Zamith-Miranda D, Fox E G P, Monteiro A P, *et al.* The allergic response mediated by fire ant venom proteins [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 14427.
- [76] Chen L, Morrison L W. Importation biological control of invasive fire ants with parasitoid phorid flies—progress and prospects [J]. Biol Control, 2021, 154: 104509.
- [77] Khan M M, Guo C F, Peng J, *et al.* Screening and validation of reference genes using in RT-qPCR for gene expression studies in *Paederus fuscipes*, a medically and agriculturally important insect [J]. J King Saud Univ Sci, 2022, 34(1):101654.
- [78] Saska P, Honek A. Development of the beetle parasitoids, *Brachinus eximius* and *B. crepitans* (Coleoptera: Carabidae) [J]. J Zool, 2004, 262(1): 29-36.
- [79] Sierra J R, Woggon W D, Schmid H. Transfer of cantharidin (1) during copulation from the adult male to the female *Lytta vesicatoria* ('Spanish flies') [J]. Experientia, 1976, 32(2): 142-144.
- [80] Holloway G J, de Jong P W, Brakefield P M, *et al.* Chemical defence in ladybird beetles (Coccinellidae). I. Distribution of coccinelline and individual variation in defence in 7-spot ladybirds (*Coccinella septempunctata*) [J]. Chemoecology, 1991, 2(1): 7-14.
- [81] 李萍. 蛱蝶多糖的提取分离、结构特征与抗肿瘤作用的研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2016.
- Li P. Extraction, separation, structural characteristics and the anti-tumor effects of polysaccharides from *Holo-trichia diomphalia* Bates [D]. Xi'an: The Fourth Military Medical University, 2016.
- [82] Kim Y M, Ku M J, Son Y J, *et al.* Anti-metastatic effect of cantharidin in A549 human lung cancer cells [J]. Arch Pharm Res, 2013, 36(4): 479-484.
- [83] 严智超, 叶昕海, 王蓓蓓, 等. 寄生蜂毒液蛋白组成、

- 功能及进化的研究进展[J]. 中国生物防治学报, 2017, 33(1): 1-10.
- Yan Z C, Ye X H, Wang B B, *et al.* Research advances on composition, function and evolution of venom proteins in parasitoid wasps [J]. Chinese Journal of Biological Control, 2017, 33(1): 1-10.
- [84] 杨小浪, 董江涛, 陈文彬, 等. 蜂毒肽抗肿瘤研究新进展[J]. 中国蜂业, 2013, 64(21): 22-25.
- Yang X L, Dong J T, Chen W B, *et al.* New progress in anti-tumor research of melittin [J]. Apiculture of China, 2013, 64(21): 22-25.
- [85] Hakim M A, Yang S L, Lai R. Centipede venoms and their components: resources for potential therapeutic applications [J]. Toxins, 2015, 7(11): 4832-4851.
- [86] Klint J K, Senff S, Rupasinghe D B, *et al.* Spider-venom peptides that target voltage-gated sodium channels: pharmacological tools and potential therapeutic leads [J]. Toxicon, 2012, 60(4): 478-491.
- [87] BenAissa R, Othman H, Villard C, *et al.* AaHIV a sodium channel scorpion toxin inhibits the proliferation of DU145 prostate cancer cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 521(2): 340-346.
- [88] Ramírez A, Vera E, Gamboa-Domínguez A, *et al.* Calcium-activated potassium channels as potential early markers of human cervical cancer [J]. Oncol Lett, 2018, 15(5): 7249-7254.
- [89] Nakasu E Y T, Williamson S M, Edwards M G, *et al.* Novel biopesticide based on a spider venom peptide shows no adverse effects on honeybees [J]. Proc Biol Sci, 2014, 281(1787):20140619.
- [90] Harvey-Samuel T, Xu X J, Lovett E, *et al.* Engineered expression of the invertebrate-specific scorpion toxin AaHIT reduces adult longevity and female fecundity in the diamondback moth *Plutella xylostella* [J]. Pest Manag Sci, 2021, 77(7): 3154-3164.

□

(编辑: 杨晓翠)