

# 短肽蝎毒素的结构分类与功能特征\*

陈冰 吉永华\*\*

(中国科学院上海生理研究所, 上海生命科学研究中联系实验室, 上海 200031)

**摘要** 大量的资料已证实蝎毒中主要致死成分是一类由 60~70 个残基组成, 选择性地作用于电压门控  $\text{Na}^+$  通道的长肽毒素, 另一类由 30~40 个残基组成的短肽蝎毒素, 由于其具有结构致密, 易于合成改造的优点, 特别是具有选择性地阻遏  $\text{K}^+$  或  $\text{Cl}^-$  通道的特异药理功效, 近年来倍受学术界的关注, 并在结构与功能方面取得了很大的研究进展.

**关键词** 蝎毒素,  $\text{K}^+$  通道, 结构, 功能

**学科分类号** Q71

现代生命科学的发展改变着人们对生命获得过程的认识, 而离子通道的研究不仅与信号发生、传递、转导紧密关联, 同时也涉及到诱发各种遗传或非遗传性疾病的分子机制, 由此孕育出了“通道病理学”和“通道毒理和药理学”等新型学科. 相对于  $\text{Na}^+$  或  $\text{Ca}^{2+}$  通道而言,  $\text{K}^+$  通道更显示其多样性和复杂性, 而对  $\text{Cl}^-$  通道的研究也被日趋关注. 现在从各种异源天然物种中寻求离子通道的特异性配体、探讨它们作为新药或生物试剂开发利用的可能性、并将它们作为“有效探针”推动相关靶通道受体的分子调控机理的基础理论研究已成为众多科学家们的艰巨任务<sup>[1]</sup>.

以  $\text{K}^+$  通道配体为例: 除 verapamil、四氨基吡啶 (4-AP) 和四乙铵 (TEA) 等一大类有机化合物外, 另一大类则是来自于蛇毒、蜂毒、蜘蛛毒以及蝎毒等天然肽类毒素. 其中短肽蝎毒素在近几年倍受重视, 其中部分具代表性的成员已被开发为国际生物试剂市场上用于研究  $\text{K}^+$  或  $\text{Cl}^-$  通道的特异工具药物, 个别蝎毒素如 Chlorotoxin 已成为研究原发性脑肿瘤细胞中的小电导  $\text{Cl}^-$  通道独特配体. 某些  $\text{K}^+$  通道则直接用敏感的蝎毒素加以命名, 例如 Charybdotoxin 敏感的  $\text{K}^+$  通道 (即通常所指的大电导  $\text{Ca}^{2+}$  激活的  $\text{K}^+$  通道,  $\text{BK}_{\text{Ca}}$ ). 以下从四个方面简述短肽蝎毒素及其结构与功能特征.

## 1 短肽蝎毒素的结构与功能特征

短肽蝎毒素一般由 28~40 个氨基酸残基组成, 相对分子质量在 2 800~4 500 之间, 分子内碱性残基占多数, 含有 3 或 4 对二硫键. 根据序列结构的同源性, 它们大致可被分成 8 个组: 第一组以

Charybdotoxin (CTX) 为代表, 成员主要包括 Lq2、Iberitoxin (IbTX) 和 LbTX 等. 其特征是在分子的第 2 与第 14 位上均分别座落着保守的 Phe 和 Trp 残基, 主要的靶受体是大电导钙激活的钾通道 ( $\text{BK}_{\text{Ca}}$ )<sup>[2]</sup>; 第二组以 Noxiustoxin (NTX) 为代表, 主要包括 Margatoxin (MgTX)、CITX、TsKa 和 TyKa 等<sup>[2]</sup>; 第三组以 Kaliotoxin (KTX) 为代表, 主要包含 Agitoxin 1 (AgTX1)、Agitoxin 2 (AgTX2) 和 Agitoxin 3 (AgTX3) 等<sup>[3]</sup>; 第四组以 Scyllatoxin (Lei I) 为代表, 主要包含 P05 等, 特异作用于 apamin 敏感的小电导钙激活钾通道; 第五组 Maurotoxin (MTX) 组, 主要包含 Pi1、Pi2、Pi3 等, 分子含有与众不同的 4 对二硫键<sup>[4]</sup>; 第六组以 P01 为代表, 它们均由 28~29 个残基组成, 是迄今发现最小分子的蝎毒素组; 第七组为 TSK 毒素, 其分子主要特征是在 C 端含有独特的  $\text{-Cys-Asp-Cys-}$  三肽结构. 以上一至七组的毒素均已被验证是选择性作用于各种钾通道的配体, 包括  $\text{BK}_{\text{Ca}}$ 、小电导钙激活的钾通道 ( $\text{SK}_{\text{Ca}}$ )、apamin 敏感或不敏感的以及其他各种类型的电压门控钾通道 ( $\text{K}_v$ ). 而第八组则以 Chlorotoxin (CITX) 为代表, 成员包括 Be I 1、Be I 5、Amm P2 和 Bs II 等, 其分子含有特征的  $\text{-Cys-Cys-}$  二联肽结构, 其中 CITX 已被证明是小电导的  $\text{Cl}^-$  通道的阻断剂<sup>[5]</sup>; 第九组为 imperatoxin A (IpTXa) 短链蝎毒多肽, 它已被证明是骨骼肌型胞内 ryanodine

\* 国家自然科学基金杰出青年基金资助项目 (39625010).

\*\* 通讯联系人.

Tel: 021-64370080-125, E-mail: yhji@sever.shnc.ac.cn

收稿日期: 2000-01-09, 接受日期: 2000-02-29

敏感的  $Ca^{2+}$  释放通道激动剂, 其分子中也存在着特异的-Cys-Cys-二联肽结构<sup>[6]</sup>.

它们的一级结构、分类和功能特征. 但这种分类并不是绝对的, 各类毒素之间不论在结构上, 特别是

表 1 简列了具代表性短肽蝎毒素的概况, 包括

表 1 部分短分子蝎毒素多肽的类型及其氨基酸序列和相关靶受体

Table 1 Classification of some short-chain scorpion toxic peptides, their amino acid sequences and their ion channels targets

组	毒素	氨基酸序列	靶受体
1	CTX	Z F T N V S C T T S K E C W S V C Q R L H N T S R G K C M N K K C R C Y S	大电导 $Ca^{2+}$ 激活的 $K^+$ 通道、电压依赖性 $K^+$ 通道 (如淋巴细胞和果蝇 Shaker $K^+$ 通道)、A 型 $K^+$ 通道 (卵母细胞), 小电导 $Ca^{2+}$ 激活的 $K^+$ 通道 (Aplysia) 等
	Lq2	--- Q E --- A - N Q --- I - K --- N ---	
	IbTX	--- D - D - S V --- K D - F G V D --- G --- Q	
	LbTX	-- I D --- S V --- A P - K A A V G - D --- G --- K - •	
	BmTX2	--- N --- S A - S Q --- P - K K - F G - Y --- G ---	
	BmTX1	--- D - K - G - K Q --- P - K Q M F G K P N --- G ---	
2	NTX	T I I N V K C T S P K Q C S K P C K E L Y G Q S A G A K C M N G K C K C Y N N	电压依赖性 $K^+$ 通道. 如 NTX 对 $Ca^{2+}$ 激活的 $K^+$ 通道( $K_{Ca}$ )有弱抑制
	MgTX	--- L P --- A Q F --- P H	
	CITX	I T --- Q --- R --- D R --- H --- G --- I --- •	
	TsKa	V F - - A - - R G S P E - - K - - - A I - K A - - • - - - - - •	
	TyKa	V F - - A - - R G S P E - L • - - - - A I - K A - - • - - - - - C - P •	
3	KTX	G V E I N V K C S G S P Q C L K P C K D A G M R F G K C M N R K C H C T P K	大电导 $Ca^{2+}$ 激活的 $K^+$ 通道 (BK $_{Ca}$ )
	AgTX2	-- P --- S - T --- I ---	
	AgTX3	-- P --- P - T --- I ---	
	AgTX1	-- P --- T --- I - G ---	
	KTX2	• - R - P - S - K H T G --- G ---	
	BmKTX	• - G --- K H - G --- I - G --- D ---	
4	Lei1	A F C N L R M C Q L S C R S L G L L G K C I G D K C E C V K H	Apamin 敏感的小电导 $Ca^{2+}$ 激活的 $K^+$ 通道 (SK $_{Ca}$ )
	P05	T V --- R --- V ---	
	BmP05	- V --- K R ---	
5	MTX	• V S C T G S K D C Y A P C R K Q T G C P N A K C I N K S C K C Y G C	电压依赖性 $K^+$ 通道, 如果蝇的 Shaker $K^+$ 通道. Apamin 或 KTX-敏感的 $K^+$ 通道
	Pi1	L - K - R - T S - - G R - - Q Q - - - - S - - - - R M - - - - -	
	Pi2	T I - - - N P - Q - - P H - K - E - - Y - - - - M - R K - - - F - R	
	Pi3	T I - - - N E - Q - - P H - K - E - - Y - - - - M - R K - - - F - R	
6	P01	V S C E D C P E H C S T Q K A Q A K C D N D K C V C E P I	Apamin 敏感的 SK $_{Ca}$ , 但相对结合能力较弱
	BmP01	A T - - - - - A - - N - R - - - - - - - - K	
	BmP02	- G - - E - - M - - K G K N - K P T - - D G V - N - N V •	
	BmP03	- G - - E - - M - - K G K N - N P T - - D G V - N - N V •	
7	TSK	V V I G Q R C Y R S P D C Y S A C K K L V G K A T G K C T N G R C D C	Apamin 敏感的 SK $_{Ca}$
8	CITx	M C M P C F T T D H Q M A R K C D D C C G G K G R G K C Y G P Q C L C • R	小电导 $Cl^-$ 通道
	BeI 1	--- R P D - - Q Q - R A - - • - - - - - F - - - - - G Y D	
	BeI 5	--- P N - - N - R - - - - • - K • - - F - - - - - N R	
	Amm P2	• - G - - - - - P Y T E S - - A T - - - - • - - - - V - - - - - N R I	
	Bs II	R - K - - - - - P - - S - - - - - - - - K - - - - - - •	
9	ITxa	G D C L P H L K R C K A D N D C C G K K C K R R G T N A E K R C R	骨骼肌型 ryanodine 受体

注: KTX (Kaliotoxin)、P01、P05 和 Amm P2 来自北非蝎 *Androctonus marteticus mauretanicus*; BeI 1 和 BeI 5 来自高加索蝎 *Buthus eupeus*; BmKTX1、BmKTX2、BmKTX、BmP01、Bm02 和 Bm03 来自中国产蝎 *Buthus martensi* Karsch; Bs II 来自北非蝎 *Buthus indicus*; IbTX (Iberiotoxin) 来自北非和中东蝎 *Buthus tamulus*; CITX 来自北中美洲蝎 *Centruroides limpidus limpidus*; MgTX (Margatoxin) 来自北中美洲蝎 *Centruroides margaritatus*; LbTX 来自北中美洲蝎 *Centruroides mararitatus*; NTX (Noxiustoxin) 来自北中美洲蝎 *Centruroides noxius hoffmann*; CTX (Charybdotoxin)、Lq2、Lei I (Scyllatoxin)、AgTX1、AgTX2、AgTX3 和 CITX (Chlorotoxin) 来自中东蝎 *Leiurus quinquestriatus herbraeus*; IpTxa (Imperatoxin A)、Pi 1、Pi2 和 Pi3 来自非洲蝎 *Pandinus imperator*; MTX (Maurotoxin) 来自北非蝎 *Scorpio maurus*; TsKa 和 TSK 来自南美洲蝎 *Tityus serrulatus*.

在生物活性方面都有交叉重叠现象，比如 CTX 除作用于 BK<sub>Ca</sub> 外，还作用于淋巴细胞中的 K<sub>v</sub>，果蝇 *shaker* 的 K<sub>v</sub>，爪蟾卵母细胞表达的 A 型通道 (K<sub>A</sub>) 以及来源于 *Aplysia* 的 SK<sub>Ca</sub> 等；NTX 除了抑制 K<sub>v</sub> 外，对钙激活钾通道 (K<sub>Ca</sub>) 也有弱抑制作用；MTX 除了抑制 *shaker* 钾通道以外，还抑制 apamin 和 KTX 与大鼠脑突触体膜的结合。空间结构研究表明：这些短链蝎毒素多肽大都在 C 端含有两个 β 折叠，靠近 N 端有一个 α 螺旋，一个 β 折叠或一个延伸结构，在含有 3 对二硫键的短链多肽毒素中，它们分别以 1~ 4、2~ 5 和 3~ 6 的方式配对；含有 4 对二硫键的配对方式为 1~ 5、2~ 6、3~ 4 和 7~ 8。目前已有二三十种短链多肽蝎毒素的空间结构被解析<sup>[7]</sup>。

至于短链蝎毒素多肽的功能机制，目前一般认为它们以其分布于分子表面的正电荷和靶通道分子膜外表面的负电荷通过静电作用结合，产生抑制作用，但不影响平均通道电导或改变单个通道的开放时间<sup>[2]</sup>。

## 2 短链蝎毒素多肽结构与功能的关系

目前主要通过三种途径对蝎毒素多肽结构和功能进行研究：a. 人工合成或基因突变的方法，改变毒素配体特异的氨基酸残基或片段，比较其前后生物活性，研究毒素活性位点；b. 基因突变的方法，改变其靶受体钾离子通道上特异氨基酸残基或片段，研究毒素的作用机制以及在钾通道上的作用位点；c. 将毒素和钾通道的特异氨基酸残基同时改变，探讨二者活性残基的相互作用关系。

对 CTX 的突变研究表明，其 C 端的 β 折叠中几个碱性残基 (Arg19、His21、Arg25、Lys27 和 Arg34)，对毒素抑制 BK<sub>Ca</sub> 的活性影响较大，其中 Lys27 影响最大，突变成中性残基时，活性下降 1 000 多倍，而其他部位残基的突变对活性影响不大<sup>[2]</sup>。此区域的氨基酸残基在短链蝎毒素多肽中高度保守。说明短链蝎毒素 C 端的 β 折叠中的几个碱性氨基酸残基可能组成其活性中心。另外对 KTX 的 C 端 β 折叠也进行了结构修饰和功能研究。结果同样证实了短链蝎毒素 C 端保守残基是毒素与靶器结合的重要活性位点。此外，其他结构域的残基也参与了毒素的生物活性。例如酰氨化的 P05 对 apamin 敏感的 SK<sub>Ca</sub> 具有明显的不可逆抑制作用，而非酰氨化的 P05 则对 apamin 敏感的 SK<sub>Ca</sub> 具有可逆的抑制作用<sup>[8]</sup>，说明酰氨基团可影响靶受

体的选择性以及抑制可逆性。

比较 P05 组毒素的序列发现 (表 1)，P05 与 P01 的 C 端残基很相似，只在 N 端区域有差异；当比较它们与 apamin 的序列结构时发现，apamin 的 C 端残基 -RRCQ- 在 P05 中却位于 N 端区域 (-RRCQ-)，而 P01 中 N 端相应位置却为 -EDCP-。但 P05 和 apamin 对其敏感的 SK<sub>Ca</sub> 抑制活性非常高 (~ pmol/L)<sup>[9]</sup>，而 P01 的抑制活性却很低 (~ μmol/L)<sup>[3]</sup>。这提示 P05 N 端残基 -RRCQ- 结构域可能对其生物活性具有重要意义。空间构象研究表明，P05 和 P01 都呈与其他类型短链蝎毒素相似的空间结构。以 P05 为例，N 端 α 螺旋与 C 端两个 β 折叠呈直角分布，两个碱性氨基酸残基 R6、R7 分布在分子之外，它们可能参与与靶受体的结合；而 P01 的 N 端 α 螺旋与 C 端两个 β 折叠呈平行分布 (图 1)，相应的两个酸性残基 D5、E4 伸出分子的空间结构之外，这些酸性残基的存在可能会使 P01 丢失生物活性，但其邻近的碱性残基 H9 可使它具有微弱的生物活性<sup>[9]</sup>。

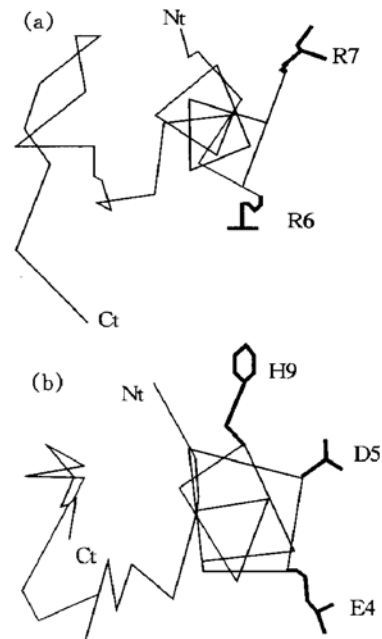


图 1 P05 (a) 和 P01 (b) 的立体结构示意图  
黑体为与药理特性相关的基团；Nt: 氨基端；Ct: 羧基端。

Fig. 1 Stereo view of the P05 (a) compared with that of P01 (b)

比较 IbTX、CTX、KTX、NTX 等的生物活性发现，它们对 BK<sub>Ca</sub> 的抑制活性呈降低趋势，而对 K<sub>v</sub> 的抑制活性呈趋高走势<sup>[10]</sup>。观察它们的一级结构，只对 BK<sub>Ca</sub> 有抑制活性的 IbTX，其 N 端 α 螺旋

上没有 Pro 残基, 而其他三种则都含有 Pro 残基. 提示此 Pro 残基可能会改变毒素的空间构象, 进而影响其生物活性的选择性. 另以 CTX 和 KTX 为例, CTX 中 N 端区域和  $\alpha$  螺旋结构域分布于 C 端两个  $\beta$  折叠的一侧; 而在 KTX 中, 由于 Pro12 使得其  $\alpha$  螺旋缩短, 造成 N 端区域的延长, 使得 N 端区域和  $\alpha$  螺旋结构域分布于 C 端两个  $\beta$  折叠的两侧 (图 2)<sup>[10]</sup>, 这就在分子结构的水平上解释了 CTX 对  $BK_{Ca}$  较之  $K_v$  的更强作用, 而 KTX 的作用则与 CTX 相反. IbTX 中不含 Pro 残基, 它只对  $BK_{Ca}$  有抑制活性, 而 NTX 则只对  $K_v$  有抑制活性. 另一方面, 许多在 N 端  $\alpha$  螺旋区域含有 Pro 残基的毒素, 如 MgTX、TsK $\alpha$  等, 都表现出对  $K_v$  的高抑制活性<sup>[10]</sup>. 因此 Pro 残基对短链蝎毒素的选择特性具有重要作用.

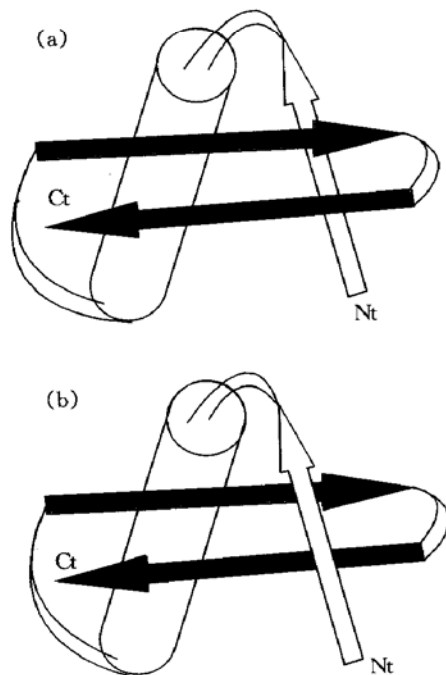


图 2 ChTX (a) 和 KTX (b) 的分子骨架图

圆筒表示  $\alpha$  螺旋, 带箭头的横条纹表示  $\beta$  折叠; Nt: 氨基端; Ct: 羧基端.

Fig. 2 Idealized drawing of the folding of ChTX (a) and KTX (b)

综上所述, 在短链蝎毒素的结构与功能研究中, C 端  $\beta$  折叠中的碱性氨基酸残基可能是其生物活性中心或者是其与靶受体的结合位点, 但其生物活性还需其他结构区域的参与, 其中三对二硫键维持的 N 端  $\alpha$  螺旋和 C 端两个  $\beta$  折叠所组成的稳定空间构象是维持其生物活性的前提.

### 3 短肽东亚钳蝎毒素

东亚钳蝎 (*Buthus martensi Karsch*, BmK) 广泛分布于中国西北、蒙古和朝鲜等地区, 一般认为不具致死的能力, 但有相当的毒性. 对东亚钳蝎毒素的研究结果表明, 其粗毒除含有特异作用于  $Na^+$  通道及  $Ca^{2+}$  通道的主要配体外<sup>[11, 12]</sup>, 还含有特异作用于  $K^+$  通道的配体<sup>[13]</sup>. 最近七种 BmK 短链蝎毒素已得到了分离纯化<sup>[3, 14]</sup>. 结构同源性比较提示, BmKTX 属于 KTX 组, BmKTX1 和 BmKTX2 属于 CTX 组, BmP01、BmP02、BmP03 属于 P01 组, 而 BmP05 则归属于 Lei 组 (表 1). 它们在粗毒中均含量甚微<sup>[3]</sup>. 通过标记和电生理实验表明, BmKTX、BmKTX1 和 BmKTX2 均能抑制卵母细胞表达的  $K_v1.3$ ; BmKTX1 和 BmKTX2 可抑制牛血管肌浆网膜的  $BK_{Ca}$ <sup>[14]</sup>; 而 BmP02、BmP03 似乎对 Apamin 敏感的  $K^+$  通道仅有微弱的抑制效应<sup>[3]</sup>. 近来我们组经改良生化手段获得了两个高得率的小分子活性肽 BmP02 和 BmP03 (得率分别为 0.45%、0.43%), 鉴定并分析了它们对成年大鼠心室肌细胞短暂外向钾通道的阻遏电生理效应及其作用机制<sup>[15]</sup>. 有关 BmP02 的 NMR 空间构象图谱解析工作正在进行中.

### 4 短链蝎毒素作为探针对钾通道的研究

许多短链蝎毒素作为特异有效的工具药物已被广泛地应用于钾通道结构和功能的研究, 包括发现新型的钾通道、探讨钾通道的生理功能、分类以及相互间的分子进化亲缘关系; 通道的门控特征、激活、失活和恢复动力学特征; 配体与通道结合的分子基础等. 如 MacKinnon 等<sup>[16]</sup>成功地利用 CTX 作为探针证明了 shaker 钾通道四个亚基中只有一个亚基具有完整的“失活门”. 此外, 他们以蝎毒素 AgTX2 为探针, 利用亲和层析和标记结合实验技术, 证实了原核生物和真核生物的钾通道结构上具有很高的保守性<sup>[17]</sup>. 随着研究的深入, 短链蝎毒素将如同 apamin, dendrotoxin (DTX) 一样<sup>[18, 19]</sup>, 作为有效工具药被广泛地应用在靶离子通道结构和功能的研究中, 体现出不可低估的学术价值与应用前景.

### 参 考 文 献

- 1 Thomsen W, Martin-Eauclaire M F, Rochat H, et al Reconstitution of high-affinity binding of a  $\beta$ -scorpion toxin to

- neurotoxin receptor site 4 on purified sodium channels. *J Neurochem*, 1995, **65** (3): 1358~ 1364
- 2 Miller C. The Charybdotoxin family of K<sup>+</sup> channel-blocking peptides. *Neuron*, 1995, **15** (1): 5~ 10
  - 3 Romi-Lebrun R, Martin-Eauclaire M F, Escoubas P, *et al.* Characterization of four toxins from *Buthus martensi* scorpion venom, which act on apamin-sensitive Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup>-channels. *Eur J Biochem*, 1997, **245** (2): 457~ 464
  - 4 Gomez-Lagunas F, Olamendi-Portugal T, Possani L D. Block of shaker BK<sup>+</sup> channels by Pi1, a novel class of scorpion venom. *FEBS Lett*, 1997, **400** (2~ 3): 197~ 200
  - 5 Debin J A, Maggio J E, Strichartz G R. Purification and characterization of chlorotoxin, a chloride channel ligand from *Androctonus mauretanicus* mauretanicus venom. *Am J Physiol*, 1993, **264** (2, Pt 1): C361~ C369
  - 6 Zamudio F Z, Yang D, Zhang J H, *et al.* Primary structure and synthesis of Imperatoxin A (IpTXa), a peptide activator of Ca<sup>2+</sup> release channels/ryanodine receptors. *FEBS Lett*, 1997, **405** (3): 385~ 389
  - 7 Blanc E, Leconte C, Rietschoten J Van, *et al.* Solution structure of Tskapa, a charybdotoxin-like scorpion toxin from *Tityus serrulatus* with high affinity from apamin-sensitive Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels. *Protein: Structure, Function, and Genetics*, 1997, **29** (3): 359~ 369
  - 8 Sabatier J-M, Zerrouk H, Darbon H, *et al.* P05, a new leurotoxin I-like scorpion: synthesis and structure-activity relationships of the alpha-amidated analog, a ligand of Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels with increased affinity. *Biochemistry*, 1993, **32** (11): 2763~ 2770
  - 9 Blanc E, Fremont V, Sizun P, *et al.* Solution structure of P01, a nature scorpion peptide structurally analogous to scorpion toxins specific for apamin-sensitive potassium channel. *Protein: Structure, Function, and Genetics*, 1996, **24** (3): 359~ 369
  - 10 Fernandez I, Tou R, Szendeffy S, *et al.* Kaliotoxin (I-37) show structural differences with related potassium channel blockers. *Biochemistry*, 1994, **33** (47): 14256~ 14263
  - 11 吉永华. 肽类蝎神经毒素及其离子通道靶受体. 见: 寿天德主编. 复旦神经生物学讲座 (XV). 上海: 复旦大学生命科学学院, 1999, 91~ 104
  - Ji Y H. Scorpion neurotoxic polypeptides and their ion channel targets. In: Shuo T D ed. *Fudan Lectures in Neurobiology (XV)*. Shanghai: College of Life Science, Fudan University, 1999, 91~ 104
  - 12 Akihiko K, Seiko K, Yoshiyuki H, *et al.* A new scorpion toxin (BmK-PL) stimulates Ca<sup>2+</sup>-release channels activity of the skeletal muscle ryanodine receptor by an indirect mechanism. *Biochem J*, 1999, **339** (Pt 2): 343~ 350
  - 13 Liu Y, Zhao Q, Ji Y H, *et al.* The venom of scorpion *B. martensi* selectivity inhibits transient outward K<sup>+</sup> currents in neonatal rat ventricular cells and K<sub>v</sub><sup>+</sup> channel currents in NG108-15 cells. *Biomedical Res*, 1997, **18** (5): 383~ 388
  - 14 Romi-Lebrun R, Lebrun B, Martin-Eauclaire M-F, *et al.* Purification, characterization, and synthesis of three novel toxins from the Chinese scorpion *Buthus martensi*, which act on K<sup>+</sup> channels. *Biochemistry*, 1997, **36** (44): 13473~ 13482
  - 15 Tong Q C, Zhang Y, Ji Y H, *et al.* BMPO2, One short-chain scorpion peptide selectively blocks transient outward K<sup>+</sup> channel of adult rat ventricular myocyte. *Regulatory Peptides*, 2000, **9**: 85~ 92
  - 16 MacKinnon R, Richard W A, Alice W L. Functional stoichiometry of Shaker potassium channel inactivation. *Science*, 1993, **262** (5134): 757~ 759
  - 17 MacKinnon R, Steven L C, Anling K, *et al.* Structural conservation in prokaryotic and eukaryotic potassium channels. *Science*, 1998, **280** (5360): 106~ 109
  - 18 August P, Hugues M, Lazdunski M. Polypeptide constitution of receptors for apamin, a neurotoxin which blocks a class of Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels. *FEBS Lett*, 1989, **248** (1~ 2): 150~ 154
  - 19 Parcej D, Dolly J D. Dendrotoxin acceptor from bovine synaptic plasma membranes binding properties, purification and subunit composition of a putative constituent of certain voltage-activated K<sup>+</sup> channels. *Biochem J*, 1989, **257** (3): 899~ 903

## Structural Classification and Functional Characterization of Short-Chain Scorpion Toxic Peptides\*

CHEN Bing, JI Yong-Hua\*\*

(Shanghai Institute of Physiology, The Chinese Academy of Sciences, Shanghai Research Center of Life Science, Shanghai 200031, China)

**Abstract** Recent research has revealed that scorpion venom contains short-chain peptides with the specificity on K<sup>+</sup> or Cl<sup>-</sup> channels, in addition to the knowledge of many kinds of long-chain peptides with the specificity on Na<sup>+</sup> channels. According to the similarity of molecular structure and/or function, they have been classified into several groups. These short-chain scorpion peptides are playing more and more important role in studying the structure and function of K<sup>+</sup> or Cl<sup>-</sup> channels. The advance of structure and function of short-chain scorpion peptides in recent years was briefly introduced.

**Key words** scorpion toxin, K<sup>+</sup> channels, structure, function

\* This work was supported by a grant from National Natural Sciences Foundation of China (39625010).

\*\* Corresponding author. Tel: 86-21-64370080-125, E-mail: yhji@sever.shnc.ac.cn

Received: January 9, 2000 Accepted: February 29, 2000