

生物毒素研究与应用展望

陈冀胜

(防化研究院, 北京 102205)

[摘要] 生物毒素是一类具有重要意义的生物源化学物质, 已知化学结构的毒素可达数千种。生物毒素表现出生源、化学结构、作用机制等多方面的多样性。生物毒素研究已发展成为与多种学科交叉的新学科——毒素学, 其发展对于生命化学、生源合成化学、化学生物学、化学生态学、医学、药理学、环境科学均有重要意义, 对药物创新研究更具积极作用。许多生物毒素可作为临床药物或导向化合物, 并可为药物分子设计提供有价值的新药效模型和结构构架, 更能为发现药物新作用靶位发挥特殊作用。

[关键词] 生物毒素; 生物毒素多样性; 有毒生物公害防治; 生源合成化学; 化学生物学; 化学生态学; 创新药物研究

[中图分类号] Q10; Q819, R318; R136.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1009-1742 (2003) 02-0016-04

生物毒素亦称天然毒素, 是指生物来源不可复制的有毒化学物质, 包括了各种动物、植物、微生物产生的对其他生物物种有毒害作用的化学物质。自有生物界以来, 生物毒素就已经存在, 人类对生物毒素的研究和利用也已有久远历史, 但只是在近数十年间, 才急速发展成为一个新的重要交叉学科, 即毒素学 (Toxinology), 并形成了生命科学中十分活跃的新领域, 其研究发展对于农业、畜牧、医学、药理学、环境、灾害防治等多方面亦有重要意义。现就此作简要论述。

1 生物毒素的多样性

多样性是生物界的基本特征, 是生命世界的多彩展示, 生物世界中的生物毒素也不例外, 以多重方式显示出多样性特征: 生源多样性、化学结构多样性、功能与作用机制多样性等。生物毒素的多样性对于生物学、化学、医学、药理学以及生命科学的多方面研究发展都具有重大的吸引力。

生源多样性是生物毒素多样性的基础特征, 有

毒生物物种遍及大部分生物门类, 如细菌、真菌、植物、昆虫、爬行动物、两栖动物以及许多种属的海洋生物都可以产生或蓄积某些特定种类的生物毒素, 其数量难以具体统计, 构成了生物毒素的丰富资源基础。生物毒素展现了令人惊异的化学结构多样性, 已知结构的生物毒素可达数千余种, 它们的化学结构型式包括了由简单的小分子化合物到复杂结构的有机化合物和蛋白质大分子等几乎所有化学类型结构, 并且许多结构型式是尚不存在于合成化学中的有重要意义的新化学结构类型。(参见表1)。

各种生物毒素以多种方式参与生命系统与过程, 发挥不同的重要作用, 生物毒素常以高特异性选择作用于特定靶位分子, 例如具有重要意义的生命酶系、细胞膜、受体、离子通道、核糖体蛋白等, 产生各类不同的致死或毒害效应, 生物毒素中存在多类高强毒性的神经毒素、心脏毒素、细胞毒素以及致癌物质, (参见表2)。

表 1 生物毒素的主要种类
Table 1 Classification of natural toxins

类别	数量	主要有毒生物	主要结构类型	重要代表物
细菌毒素	200	病原性细菌	双组分蛋白毒素、脂多糖内毒素	肉毒毒素、霍乱毒素、肠毒素、内毒素
真菌毒素	200	真菌	环系有机化合物	黄曲霉毒素、杂色曲霉毒素、单端孢霉烯毒素、T-2 毒素
植物毒素	1200	广泛分布	生物碱、萜类、甙类、酚类、聚炔、非蛋白氨基酸、蛋白毒素	吗啡、箭毒、乌头碱、蓖麻毒素
昆虫毒素	600	毒蜂、黄胡蜂、斑蝥、刺蛾	多肽毒素	蜂毒、斑蝥毒素
动物毒素	500	毒蛇、蝎、毒蛙、毒蜘蛛	多肽毒素、蛋白毒素	银环蛇毒素、虎蛇毒素、箭毒蛙毒素、蝎毒、蜘蛛毒素
海洋生物毒素	400	藻类、毒贝、芋螺、河豚、西加鱼类	萜类、海洋生物碱、聚醚类、多肽	沙蚕毒素、鱼腥藻毒素、河豚毒素、刺尾鱼毒素、西加毒素、芋螺毒素

表 2 某些代表性生物毒素
Table 2 The representative natural toxins

毒素	分子量	化学类型	作用靶位	毒性 LD ₅₀ (小鼠) / $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$
肉毒毒素 D	150 000	蛋白毒素	神经细胞膜	0.001
霍乱毒素	84 000	蛋白毒素	肠黏膜上皮细胞	0.002
白喉毒素	62 000	蛋白毒素	细胞膜	0.1
相思子毒素	65 000	蛋白毒素	核糖体	0.7
蓖麻毒素	64 000	蛋白毒素	核糖体	3.0
乌头碱	647	生物碱	钠离子通道	100
箭毒蛙毒素	539	生物碱	钠离子通道	2.0
泰攀蛇毒素	46 000	多肽毒素	胆碱受体	5.0
黄曲霉毒素 B ₁	310	有机环系化合物	抑制核酸合成	300
T-2 毒素	466	有机环系化合物	血液系统	1210
刺尾鱼毒素	3 400	梯形聚醚	钙离子通道	0.05
岩沙海葵毒素	2 700	链式聚醚	心肌细胞膜	0.15
α -芋螺毒素	1 500	多肽毒素	钠离子通道	5.0
河豚毒素	319	有机胍胺分子	钠离子通道	8.0
石房蛤毒素	299	有机胍胺分子	钠离子通道	8.0

2 生物毒素与有毒生物公害

人类对生物毒素的最早了解来自生活中的生物源中毒，但时至今日，生物毒素中毒救治与公害防治仍然是世界性问题。据统计，天然毒素引起的真菌性中毒、植物中毒、鱼贝中毒等食物中毒发生率远高于化学中毒。蛇类及其他动物咬伤依然是热带

和亚热带地域常见中毒事件。随着人类对海洋生物利用程度的增长，海洋三大生物公害：赤潮、西加中毒、麻痹神经性中毒的发生率有日趋增大之势，例如，西加中毒海域范围已大为扩展，年中毒人数已达 10 000~15 000 人次。由于癌症严重威胁人类健康与生命，生物源致癌物日益引人关注，黄曲霉毒素 (aflatoxin)、赭曲霉毒素 (ochratoxin) 等

常污染谷类、玉米、花生等作物的真菌毒素已证明是地区性肝、胃、食道癌的主要诱导物质。已发现的可致癌植物毒素达百余种,如千里光碱(senecifoline)、羽扇豆碱(lupinine)、野百合碱(monocrotaline)等。现代研究又在自然界中发现了与细胞癌变有关的多种强促癌作用的化学物质,如巴豆有毒成分佛波醇酯(phorbol esters)、海洋生物毒素海兔毒素(aplysinatoxin)、大田软海绵酸(okadaic acid)、端孢菌肽(teleoicidin)等。

生物毒素对人类的危害除直接中毒外,还可以造成农业、畜牧业、水产业损失和环境危害,如棘豆、紫茎泽兰与楝属等有毒植物对我国西部畜牧业危害严重,年年屡屡发生的赤潮也常造成渔业重大经济损失。总之,不论在任何时代,人类都必然生存在与其他生物共存的自然体系之内,其他生物对人类既有利关系,也会存在危害人类的一面,生物界存在种种可能有害于人类的生物源化学物质,是不足为奇的,只有加深对这些物质的了解,才能更有效地保护自己和化害为利。

3 生物毒素与生命科学

须要指出,将生物毒素单纯视为一类化学毒物的认识并不符合实际,从科学意义上讲,重要的是要从生物学观点去认知和解读生物毒素,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,它蕴涵有大量奥妙复杂的重要生物学信息,是探讨生命现象的重要工具。

生命体系中的化学问题研究是当前化学学科的前沿,生物大分子结构、功能与组装是生命化学过程的核心问题之一,生物毒素正是研究酶、受体、离子通道、基因、核酸等生物大分子的最有效的工具,生物毒素常以某种高特异性作用方式作用于这些靶位。因此,利用生物毒素可以鉴定和分离这些物质以及探索其作用方式与生理机制,在这一方面已有许多成功示例。如1972年利用 α -银环蛇毒素(α -bungarotoxin)分离N-胆碱受体成功,证实了胆碱受体和胆碱酯酶并非同一分子,推进了胆碱神经系统的广泛研究。河豚毒素(TTX, tetrodotoxin)、箭毒蛙毒素(BTX, batrachotoxin)、乌头碱、藜芦碱、 α -蝎毒、黄海葵毒素(ATX, anemone toxin)等一系列天然毒素对于钠离子通道的结构功能研究作出了突出贡献,鉴定出多种通道亚型与不同功能的作用位点,基本阐明了其调控机

制。近年来在钾、钙离子通道的研究中,各类蝎毒、芋螺毒素(conotoxins)、刺尾鱼毒素(MTX, maitotoxin)等毒素也已成为最有成效的工具。

利用化学理论和手段来探索生物学问题的化学生物学正日益成为重要的前沿学科,如生物毒素与生物物种发育、进化和生命过程有密切内在联系,生物物种含有的特定毒素成分及其变异性可以反映生物自然分类和系统进化的踪迹,比较不同物种的毒素成分组成、分子结构、丰度等可以提供广泛的相关信息。又如使用蝰蛇毒素研究血友病的过程中,发现了可活化凝血因子X的酶系,阐明了凝血机制中一系列内因性及外因性因子的作用,证实凝血作用是一个多因子梯次性激活过程,称为凝血瀑布学说。生物毒素蛋白质组学与基因组学的发展将更有可能对化学生物学提供有力支持。

生物毒素研究极有力地推动了立体化学、多肽与蛋白质化学等学科的发展,一些具有复杂立体结构的毒素如石房蛤毒素(STX, saxitoxins)、岩沙海葵毒素(PTX, palytoxins)、刺尾鱼毒素的合成都是有机合成化学中可与维生素B₁₂合成相媲美的重大成就。生物毒素的生源合成研究则更具有开拓意义,岩沙海葵毒素是一个由128个碳原子组成的化学结构非常复杂的链式聚醚分子,有64个手性中心,可以生成 2×10^{21} 个立体异构体,合成难度可想而知,但它却是由乙酸、氨基酸等简单化合物在生物催化条件下生成的,如果对这些现在还处于了解甚少状态的生源合成过程的精确调控机制得以揭秘,将是重大的科学突破。

生物毒素的生态学意义更是显而易见,生物物种之间的化学生态作用是普遍现象,化学防御机制是保持生物物种分布平衡的基本因素。微生物、植物、与无脊椎动物等低等生物在生态关系中属于下位生物,往往是产生生物毒素的主要物种,许多在生态链中作为转载者的物种也会含有丰富的毒素,它们从下位生物摄取毒素并且通过特殊适应机制闭锁或阻抗毒素而不致中毒,以特殊途径储留、浓集毒素转化为自身的化学防御物质,以应付其上位的捕食者物种。

捕食者物种也常利用多种毒素成分组合的毒液猎取被捕食者,例如,毒蛇毒液含有多种神经毒素、心脏毒素、肌肉毒素、出血毒素及磷脂酶A等,每一种芋螺毒液中都常存在50~100种具有不同生物活性的多肽毒素,可以有效地利用它们组合

成为猎取被捕食者的多靶位导向攻击系统。生物毒素研究是构成化学生态学的重要基础。

4 生物毒素与新药研究

生物毒素也是一类重要的生物资源，许多生物毒素市场售价极其昂贵，在国际上已逐渐形成一种高效益的技术产业，但其研究更积极的意义在于创新药物研究。据统计，目前临床应用的药物中约有1/3直接或间接来自生物，当前从天然产物中寻找新药仍是颇具吸引力的方向，生物毒素实质上就是具有特异活性和高选择性的天然活性物质，因此往往是很有价值的药物或药物导向化合物。由植物有毒成分衍生的许多药物早已为人所熟知，例如抗疟药奎宁、青蒿素；镇痛药吗啡；强心药洋地黄；神经系统药物乌头碱、阿托品以及抗癌药长春花碱、喜树碱、三尖杉酯碱、鬼臼毒素（podophyllotoxin）等等。蛇毒毒液含有多种血纤溶酶及类凝血酶作为抗血栓药物在国内外均已引起重视并已实际临床应用。高毒性细胞毒素蓖麻毒素（ricin）等核糖体抑制蛋白可作为称为生物导弹的偶联蛋白类抗癌药的效应链，最毒的天然毒素肉毒毒素也可用于治疗眼睑痉挛和内斜视。

随着经济与社会发展，人类对健康要求不断提高，严重影响健康的疾病谱也在不断变化，对新药要求与日俱增，而生物毒素正是受人瞩目的发现新药物的潜在领域，研究方式也由广泛筛选转向多层

次深入研究。首先生物毒素的直接应用仍不失为一种简捷途径，如近期报道，剧毒的肉毒毒素已在美国用于脸部除皱，成为时髦风行的美容药物。海洋毒素膜海鞘环肽 B（didemnin B）、芋螺毒素 ω -MVIIA（ziconotide）均已进入后期临床实验。

其次，化学结构的修饰和改造与基于导向物的药物设计是长期以来寻找新药的基本途径，而生物毒素化学结构的特异性和多样性为此提供了广泛的机遇，农用杀虫剂巴丹（cartap, padan）即系源自沙蚕毒素（nereistoxin）的类似结构化合物。最经典的例子是吗啡类药物的发展历程，近百年来的有关结构改造工作诞生了数十类镇痛强度高于吗啡数百倍至数千倍的新结构的强效镇痛药，降低成瘾性及其他副作用的努力也取得了一定成功。许多基于生物毒素工作得到的新药效模型、结构构架对新药分子设计极有意义。

此外，应当注意到，现代新药发展已不仅依赖于化学研究，而更侧重于生物学的新发现，新药物靶位的出现对创新药物具有极其重要的启发和开拓意义。生物毒素在探讨毒理药理机制、疾病病因和建立新药物靶位方面均可发挥不可替代的特殊作用，如蝎毒素、 ω -芋螺毒素和钾、钙离子通道作用位点的阐明对研究治疗心血管系统疾病可能提供新的途径。简而言之，生物毒素的研究具有广泛的科学意义和应用价值，其未来发展应于关注。

A Prospect on Research and Application of Natural Toxins

Chen Jisheng

(Research Institute of Chemical Defense, Beijing 102205, China)

[Abstract] Toxins are biogenic chemical substances with meaningful value. They display plentiful diversities in many aspects such as biogenity, chemical structure, biological activity, etc. Toxinology, a novel disciplinary subject, develops rapidly in recent decades, the advances in which are pushing effect on chemical biology, chemical ecology, biogenic syntheses, life science, environment science and medicine. It is noteworthy that the toxin research gives impetus to drug discovery. Numerous useful clinical medicines are natural toxins or them derivatives. Meanwhile, the information from toxin researches could provide valuable pharmacophoric pattern and structure motif for drug design. Furthermore, toxins are outstanding toos to explain and to search new target site of drugs.

[Key words] natural toxins; diversity in natural toxins; control of biological toxicosis; biogenic syntheses; chemical biology; chemical ecology; new drug research