温州大学高艺恬团队：亚洲蝎源短肽作为天然活性多肽宝库 | MDPI Toxins

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/40326.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

温州大学高艺恬团队：亚洲蝎源短肽作为天然活性多肽宝库 | MDPI Toxins。论文标题：Short Peptides from Asian Scorpions: Bioactive Molecules with Promising Therapeutic Potential

论文链接：www.mdpi.com/2072-6651/17/3/114

期刊名：Toxins

期刊主页：https://www.mdpi.com/journal/toxins

作者简介

• 第一作者

姓名：辛凯云

机构：温州大学生命与环境科学学院

研究方向：天然活性多肽开发

• 通讯作者

姓名：高艺恬

机构：温州大学生命与环境科学学院

研究方向：天然多肽开发及基于靶点多肽设计

背景

动物毒液是天然活性药物的重要来源，蝎子作为我国传统名贵中药材，自古便用于镇痛、抗炎、抗惊厥等病症治疗，现代研究进一步证实，以亚洲蝎毒为代表的动物毒液富含结构多样的活性短肽，是天然多肽新药研发的重要资源，全球已有多款毒液来源多肽药物获批上市，也印证了其重

要开发价值；这类蝎毒短肽主要通过靶向钠、钾、钙等离子通道发挥作用，在镇痛、抗肿瘤、抗菌、抗凝等领域展现出突出药理潜力。2025年2月，温州大学高艺恬研究团队在Toxins期刊上发表了题目为Short Peptides from Asian Scorpions: Bioactive Molecules with Promising Therapeutic Potential的论文，该综述系统梳理了亚洲蝎毒短肽的最新研究进展，阐明其作用靶点与机制，并总结了相应优化改造策略，为天然多肽药物的创新研发与临床转化提供了重要参考。

研究内容

亚洲蝎毒短肽分类

自 20 世纪中期起，科研人员便持续从蝎子毒液中分离肽类物质，从早期 Miranda 团队分离神经毒素肽、周新华团队获得抗癫痫活性肽 AEP，到如今依托先进分离鉴定技术不断发现新的蝎毒肽，这类肽可按骨架结构分为二硫键桥连肽（DBPs）与非二硫键桥连肽（NDBPs），DBPs 含 13 – 70 个氨基酸及 3 – 4 个二硫键，主要靶向离子通道且多具神经毒性；NDBPs 含 13 – 56 个氨基酸，结构多样，具备抗菌、抗炎、镇痛等广谱活性；同时按肽链长度可分为作用于钾、钙、氯离子通道的短链肽，以及靶向钠通道的长链肽，长链肽还可根据对电压门控钠通道的作用位点与电生理特性分为延长动作电位的 α - 蝎毒肽和改变激活电位的 β - 蝎毒肽，整体而言蝎毒肽的结构直接决定了其靶点选择性与生物活性。

核心生物活性和作用机制

镇痛活性：

主要通过调控电压门控钠通道（VGSC）、钾通道（VGPC）等多种疼痛相关离子通道发挥镇痛作用，其中Nav1.7、Nav1.8 是核心靶点；Nav1.7/1.8 的突变与人体疼痛感知异常直接相关，钾通道功能异常则会引发神经性疼痛。目前已有 Makatoxin-3、DKK-SP2 等多种靶向肽进入临床研究，部分肽镇痛效果优于吗啡或阿司匹林，且无成瘾性，经定点突变还能降低毒性，少数作用于钾通道的蝎毒肽研究尚处早期。总体来看，蝎毒多肽是开发高效、非成瘾性镇痛药物的重要天然资源。

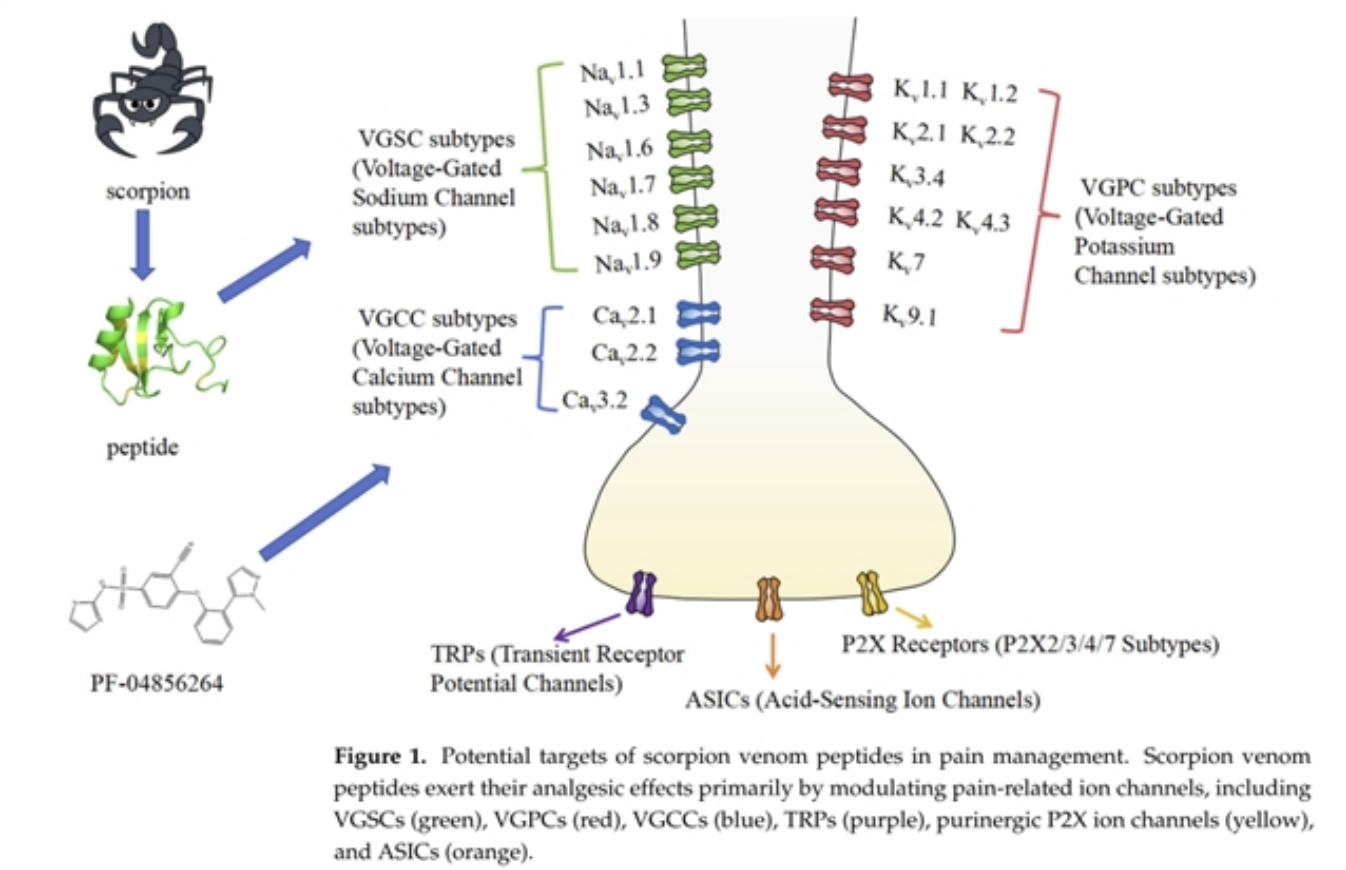


Figure 1. Potential targets of scorpion venom peptides in pain management. Scorpion venom peptides exert their analgesic effects primarily by modulating pain-related ion channels, including VGSCs (green), VGPCs (red), VGCCs (blue), TRPs (purple), purinergic P2X ion channels (yellow), and ASICs (orange).

图 1 蝎毒肽在疼痛管理中的潜在作用靶点

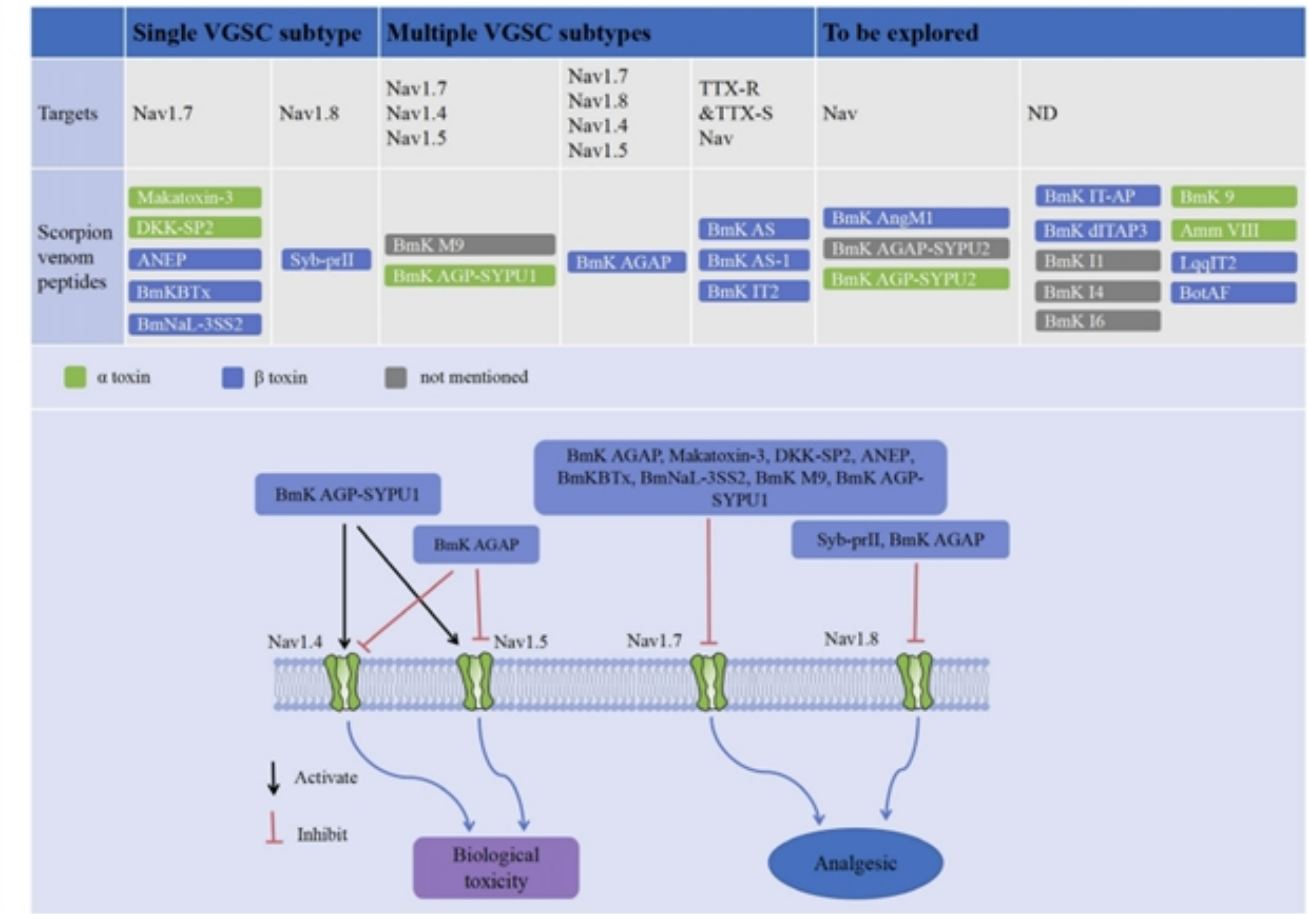


图 2 具有镇痛作用的蝎毒肽及其作用机制

抗菌活性：

以非二硫键桥连肽（NDBPs）为主，多为阳离子两亲性结构，通过破坏细菌细胞膜完整性发挥杀菌作用，对多重耐药菌有效且不易诱导耐药性，天然肽存在溶血毒性强、靶向性差等问题，而通过增加正电荷、优化疏水性等分子改造（如 Kn2-7k、Hp1404-T1e、CeHS-1 GPK 及 Kn2-7）可提升活性、降低毒性，部分改造肽还可与抗生素联用增效；此外，含半胱氨酸的蝎毒肽（如 Bactridine 1）可通过调控细菌钠通道发挥抗菌作用且安全性高。结合结构优化、电荷调控、靶向递送及纳米制剂等策略，将进一步推动其在抗感染治疗中的临床转化。

抗癌活性：

主要通过离子通道调控与细胞膜破坏两种方式发挥作用，既可通过阻断肿瘤细胞的钾、钠、氯离子通道抑制细胞增殖、迁移与侵袭，也能靶向癌细胞膜上的负电磷脂破坏膜结构，诱导凋亡、坏死等多种死亡方式，对多种肿瘤均有抑制作用，且其活性受净电荷、疏水性及两亲性影响，增加正电荷可提升抑瘤效果。代表性肽段有BmK AGAP、Margatoxin、BmKCT、Smp24等。

抗凝活性：

近期研究发现蝎毒多肽具有抗凝活性，已从多种蝎子中鉴定出 TanP、P8

(HA18-3-B-8)、LeuTrp、IleTrp 等具备抗凝作用的肽段；其中 TanP 在体外呈现显著抗凝活性，而 LeuTrp 与 IieTrp 即使在高浓度下也未在人血浆中表现出体外抗凝效果，但可延长小鼠尾部出血时间与体外凝血时间，推测其通过抑制血小板功能发挥作用，但这类二肽的具体作用机制仍有待深入研究。

研发瓶颈及改进策略

亚洲蝎源短肽虽具备优异的生物活性，但目前在临床转化中仍面临多重共性瓶颈，主要体现在靶向特异性不足、体内毒性偏高、溶血性较强、稳定性差等方面。

针对上述瓶颈，蝎毒短肽的分子改造以提升靶点选择性、降低毒性、增强稳定性、改善成药性为核心目标，围绕结构与功能进行精准优化。目前主流策略包括：通过定点氨基酸突变替换关键残基，通过定点突变关键氨基酸降低非特异性结合，提升靶点选择性；优化肽链净电荷与疏水性，在增强抗菌、抗癌活性的同时减少溶血与细胞毒性；借助末端修饰、骨架改造提高体内稳定性，延长半衰期；此外，还可通过联合用药、靶向递送系统进一步降低毒副作用、增强疗效，为蝎源短肽的成药性优化提供可行路径。此外，还可通过片段截短、嵌合设计精简功能结构域，提升选择性与生物利用度，综合实现蝎毒短肽从高活性天然分子向安全、高效、可临床转化的候选药物升级。

研究价值及意义

本综述系统整合亚洲蝎源短肽的结构、功能与机制研究，明确了蝎源短肽在镇痛、抗菌、抗肿瘤、抗凝四大领域的治疗潜力，为天然活性肽的分子设计、候选药物筛选提供翔实参考，有力推动蝎源生物资源向临床创新药物转化。

期刊介绍

主编：Jay Fox, University of Virginia, USA

期刊主要涵盖了由生物体产生的各类毒素领域的相关研究。

2024 Impact Factor 4.0 2025 CiteScore 8.3 Time to First Decision 19.5 Days Acceptance to Publication 2.8 Days
来源：Toxins

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发