

蜘蛛毒素的研究进展及其相关应用*

王梧霖^{1,2} 史小军² 米锡阳² 侯天德^{1△}

(1 西北师范大学生命学部 甘肃 兰州 730000 2 清华大学深圳研究生院生命科学与海洋生物学实验室 广东 深圳 518055)

摘要 蜘蛛毒素含有多种化学成分,除毒性作用外这些物质对机体产生多重影响并具有多种活性。近年来,大量新的毒性组分不断被分离纯化,其结构和功能性作用被广泛深入研究,蜘蛛毒素成为了生物毒素领域新的研究热点。本文对蜘蛛毒素在离子通道作用机制方面的最新研究进展进行了阐述,同时还探讨了蜘蛛毒素在医学实践中新的应用和发展。

关键词 蜘蛛毒素;离子通道;应用

中图分类号:R282.74,S852.747 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2009)15-2989-03

The development in spider toxins research and application*

WANG Wu-lin^{1,2}, SHI Xiao-jun², MI Xi-yang², HOU Tian-de^{1△}

(1 northwest normal university life strand, Gansu lanzhou 730000, China;

2 Life science and ocean biology laboratory of Graduate School at Shenzhen, Tsinghua University, Shenzhen 518055, China)

ABSTRACT: Spider toxins, which contain a variety of chemical compositions, have multiple influences on organism with a variety of activities besides toxic effects. In recent years, a large number of new toxic components are separated and purified, the structure and function of them have been widely studied. Spider toxins become a new hot subject of biological toxins field. This review presents the latest development in ion channel mechanism of spider toxins, and also discusses the medical application and development of spider toxins.

Key words: Spider toxins; Ion channels; application

Chinese Library Classification: R282.74, S852.747 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2009)15-2989-03

前言

蜘蛛在全世界达 40024 余种^[1],我国已记载的约有 3000 种。在众多蜘蛛种类中,仅有少数种类的毒性较大,如间斑寇蛛(俗称黑寡妇蜘蛛)、中华狼蛛、虎纹捕鸟蛛、海南捕鸟蛛、雷氏大疣蛛和漏斗网蛛等。而我国剧毒蜘蛛有 10 多种^[2]。蜘蛛毒素含有多种化学成分,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。此外蜘蛛毒液中还含有多胺类以及 ATP、核苷酸、氨基酸、单胺类等低分子量物质和无机盐等^[3,4]。蜘蛛的种类繁多且蜘蛛毒素成分具有多样性和多功能性,蜘蛛毒素已在神经生物学、分子药理学和分子毒理学等领域得到广泛应用^[5,6],并且在临床和农业中也有着广泛的应用前景。对蜘蛛毒素病理机制进行深入研究,可以用于神经系统相关的新药开发,目前已经有蜘蛛毒素用于镇痛和神经损伤修复的报道。因此,蜘蛛毒素已经成为国际生物毒素领域继蛇毒、蝎毒之后的又一研究热点。

2 蜘蛛毒种类及作用

蜘蛛毒素按照作用和功能分为神经毒、坏死毒、混合毒三类,其中 2/3 以上是神经毒类。而大多神经毒素可通过作用于 Na⁺、K⁺、Ca²⁺ 等离子通道而产生相应效应。

作者简介:王梧霖(1983-)男,硕士研究生,
主要研究方向:生物毒素对神经损伤的修复作用
电话:13809312834,E-mail:wwlin_happy@163.com
△ 通讯作者:侯天德,E-mail:htd0147@sina.com
(收稿日期:2009-06-16 接受日期:2009-07-08)

2.1 作用于钠离子通道的毒素

毒素能选择性与电压门控钠通道 α 亚基的不同部位结合,而引起通道的动力学特征发生相应的改变,如阻塞通道口、通道去失活、失活延缓、易化激活等。这些毒素的化学本质都为多肽类或有机小分子类钠通道毒素。其中,多肽类钠通道毒素具有专一性强、活性高等特点。

有研究表明,很多毒素在通道蛋白上有相同的亲和部位。竞争性结合实验发现,用一种毒素对电压门控钠通道进行预处理后,其它许多种毒素都将失去原有的亲和能力。到目前为止,在哺乳动物神经钠通道上已经发现六个部位能够与上百种毒素相结合。这些位点分布于细胞膜外侧、通道孔内侧和跨膜段上。这些电压门控钠通道部位依次被命名为位点 1~位点 6 (Site1~Site6),而分别结合于这些位点的毒素则相应称之为位点 1 毒素(Site 1 toxin)~位点 6 毒素(site 6 toxin)。

从 *Selonicosmia huwena* 分离得到的蛛毒 HWTX-VI,分子量 4108Da,由 35 个氨基酸残基组成,以 I-IV、-V、-VI 的方式配对形成 3 对二硫键。它特异性作用于河豚毒素(TTX)敏感型钠通道,对 TTX 不敏感型钠通道则不产生作用。它可能属于位点 1 钠通道毒素,作用方式可能和 TTX、石房蛤毒素(Saxitoxin)类似^[7]。

2.2 作用于钙离子通道的毒素

近年来,对 Ca²⁺ 通道进行了深入的研究^[8],陆续发现了很多与 Ca²⁺ 通道结合的蜘蛛毒素,如分离自 *Grammostola spatulata* 蜘蛛的 ω -grammotoxin SIA 毒素, *Phoneutria nigriventer* 的 PhTX 毒素, *Hadronyche spp* 的 ω -atracotoxins 毒素,穴居狼蛛(*Segestria florentina*)的 SNX325 毒素等。

ω -agatoxins 是从 *Agelenopsis aperta* 毒液中纯化的作用于突触前膜钙离子通道的毒素,其相对分子质量在 $5 \times 10^3 \sim 10 \times 10^3$ 间,根据其结构和功能特性它们可分为四型 ω -Aga-、 ω -Aga-、 ω -Aga-、 ω -Aga-。其中 ω -Aga-、 ω -Aga-、 ω -Aga- 可分别阻断 L 型、N 型、P 型 Ca^{2+} 通道电流,而 ω -Aga- 的选择性相对较低,对 N 型和 L 型都起作用^[9]。而且 ω -agatoxins 对不同物种的钙离子通道类型有不同的选择性。

梁宋平等从我国虎纹捕鸟蛛 *Selonocosmia huwena* 中分离到一种电压门控 Ca^{2+} 通道阻断剂 HWTX-。HWTX- 相对分子质量 3750 Da,含 33 个氨基酸残基,3 对二硫键,其二硫键连接方式为 1-4 2-5 3-6,具有抑制性半胱氨酸结(ICK)模体结构,作用于突触前膜影响自主性胆碱能神经和肾上腺素能神经质的释放,是 N 型 Ca^{2+} 离子通道阻断剂^[9]。

2.3 作用于钾离子通道的毒素

钾离子通道主要由两型功能域组成:即由 S5 至 S6 跨膜螺旋片段通过四聚排列构成的中央孔域和由 S1 至 S4 跨膜螺旋片段构成的电压敏感域。作用于钾离子通道的毒素也分为两类:一类通过阻塞离子通道孔的外部入口来阻断电压门控离子通道中离子的流动,称为孔道阻塞毒素,而另外一些通过与电压门控离子通道的电压敏感域作用来改变离子通道的电压依赖的门控,通常也称为门控调节毒素,门控调节毒素的作用具有浓度依赖性和电压依赖性的特点。从蜘蛛中分离出来的钾离子通道毒素大部分属于门控调节毒素。

从狼蛛(*Grammostola spatulata*)中分离的多肽毒素 Hantoxin I(HaTxI)是一个研究的非常深入的通道门控调节毒素。它由 35 个氨基酸残基组成的多肽,折叠成抑制剂胱氨酸结构模体(ICK),该毒素可以与钾离子通道 S3、S4 跨膜螺旋结合使钾离子通道关闭。

3 蜘蛛毒活性成分的功能开发与应用

3.1 抑菌、抗癌作用

目前抗菌肽由于其抗菌谱广,能杀死耐药菌株且不易产生耐药性突变,能抑杀一些病毒、寄生虫和癌细胞等优势,正在成为新一代抗菌、抗癌药物。而蜘蛛的毒液中含有抗菌肽,它是蜘蛛毒中固有的天然成分。

有研究发现从蜘蛛毒素中提取出的抗菌活性肽,对革兰氏阴性菌、阳性菌、霉菌等许多细菌有明显的抑菌作用。当肿瘤侵入组织时,周围的正常细胞变形,并释放能促进或加速肿瘤生长的生长因子,其中 Ca^{2+} 通道可能是正常细胞释放生长因子的信号,蜘蛛毒中含有的 Ca^{2+} 通道拮抗剂可阻断该通道,从而有助于肿瘤的治疗^[6]。已有实验证明蜘蛛毒素中提取的抑抗性多肽对肺癌和鼻咽癌传代细胞的生长具有抑制作用^[10]。

3.2 新药的研究开发

3.2.1 镇痛作用 传统的镇痛药物对人体有着较大的副作用,尤其是其成瘾性使得镇痛药物的应用受到很大的限制。在近年来人们在许多蜘蛛毒素中发现了具有镇痛作用的活性肽,从而使得镇痛药物有了一个新的发展方向。Zeneca 公司从智利狼蛛中分离得到的一种蛋白质,这种蛋白质是有效的镇痛剂,用于抑制严重疼痛。在临床试验中,此蛋白质可产生类似鸦片制剂的缓解疼痛作用,而其作用机制完全不同于鸦片制剂。从虎

纹捕鸟蛛毒中分离出一种多肽神经毒素,它有很强的镇痛作用,命名为虎纹镇痛肽(HWAP-I),可通过对 Ca^{2+} 通道的阻断,抑制痛觉的传递,起到镇痛作用。其分子空间结构中的活性部位与美国 FDA 即将批准的新镇痛药 SNX-III(ω -芋螺毒素)的活性部位具有极其相似的性质。梁宋平等应用离子交换色谱及反相色谱分析,从虎纹捕鸟蛛粗毒中分离出两种神经毒素:Huwentoxin (HWTX) 和 Huwentoxin (HWTX)。其中,HWTX 是粗毒中含量最大的成分。小鼠药理学实验证明,HWTX 常作用于突触前膜,是一种有效的 N-型钙离子通道阻断剂,能有效地阻断膈神经-膈肌接头神经递质的传递。HWTX 是从该毒液中纯化的另一种毒素,由 37 个氨基酸残基组成,其中第 10 位残基有形成杂二聚体的趋势。生物学活性的研究表明:HWTX 能使昆虫产生可逆的麻痹作用,对小鼠膈神经-膈肌接头传递有弱的阻断作用,通过与 HWTX 的协同作用,可加强 HWTX 对突触传递的阻断。HWAP-I 的作用机制不同于吗啡,因而没有吗啡类镇痛的成瘾性。同时也有研究表明,HWAP-I 镇痛持续时间长于吗啡,并未显示出明显的毒副作用,并且不会引起过敏反应,无肌肉震颤等副作用^{[11][12]}。因此,它对于癌症和术后疼痛患者的镇痛将是一种很有前景的多效低毒的镇痛药。

3.2.2 对心脑血管系统的作用 心房纤颤是一种十分常见的心律失常疾病,心房纤颤产生的原因与心脏细胞中的某些 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Na^+ 离子通道发生了变化有关。当发生心房纤颤时,心脏跳动极不规则,大大增加了血栓和中风的危险。从蜘蛛毒液中提取出抗心律失常药物,可为治疗心律失常药物的开发开辟新的途径。有研究者从智利狼蛛毒液中提取出的 Gs MtX-4 能有效地阻止离子通道的通透性,从而可以有效地抑制和缩短心房纤颤时间,减少血栓和中风的危险。从蛛蛛科(Uloboridae)蜘蛛的毒液中分离出一种毒性肽,并在细菌中对毒性肽进行基因表达。研究发现,重组肽和非重组肽都同样有效地阻断离子通道,缩短心房纤颤时间。

3.2.3 对大脑缺血缺氧的作用 当大脑局部缺血和缺氧时,细胞外的谷氨酸浓度显著增加,而有研究者从黑腹带足蛛(*Phoneutria nigricans*)中分离的多肽毒素--Phoneutriatoxin 3-4 能抑制电压依赖的 Ca^{2+} 通道,导致 Ca^{2+} 的流入量减少,引起谷氨酸的释放,同时它也能抑制突触小体吸收谷氨酸而导致谷氨酸的释放量减少。因此,多肽毒素 Tx3-4 可作为研究治疗局部缺血症的重要工具。

3.2.4 神经保护作用 多种疾病都会对患者的神经系统产生一定的损伤,而神经系统的损伤则进一步影响并加重患者的病情。因此对神经系统的保护在疾病的治疗中也就显得尤为重要。Pulsinelli 通过往“四血管阻断”全脑缺血损伤模型的 SD 大鼠蛛网膜下腔注射 HWTX-I,发现 HWTX-I 可有效提高脑组织中 SOD 及 CAT 活力,降低 MDA 活力;并可显著的减轻全脑缺血大鼠海马 CA1 区锥体细胞的损伤。同时 HWTX-I 可以使海马神经细胞线粒体基本维持正常形态、稳定全脑缺血大鼠海马 CA1 区锥体细胞分布、下调全脑缺血再灌注大鼠海马组织 bax mRNA 及蛋白表达、上调 bcl-2 mRNA 及蛋白表达等作用,蛛网膜下腔注射 HWTX-I 对全脑缺血再灌注所致海马神经元损伤的大鼠有明显的保护作用^[13]。

巴西米纳斯吉拉斯联邦大学研究人员从一种巴西俗称“香蕉蜘蛛”的毒蜘蛛的毒液中提取出 PhTX3 毒素,并注射到实验鼠的脑病变部位。实验结果显示,这种毒素可有效阻止脑局部缺血的发展,减少因脑局部缺血引起的神经细胞死亡,使 82% 的健康神经细胞得到保护,产生较明显的减少细胞损伤的效果^[14]。

3.3 抗凝及纤溶酶活性

利用药物的抗凝及纤溶酶活性来治疗脑血栓是目前治疗脑血栓的有效途径。研究者从敬钊缨毛蛛粗毒中分离到一种新型多肽组分,其相对分子质量为 3631.42,对血小板具有明显抑制作用,拥有较好的抗凝作用^[15]。通过纤维蛋白平板法检测,发现敬钊缨毛蛛粗毒、雷氏大疣蛛毒素都存在较多的具纤溶酶活性的蛋白(多肽)组分,均具有良好的纤溶作用^[16]。

3.4 抑虫作用

传统杀虫是通过喷施化学农药,但该方法可产生多种的恶性循环,对环境产生负面影响。随着基因工程和分子生物学的飞速发展,培育抗虫转基因作物为害虫防治提供了一条新的途径。在抗虫基因中专一作用于昆虫的蜘蛛毒素基因作为一种新的基因来源不仅丰富了抗虫基因,同时也由于蜘蛛毒素基因来源丰富、种类庞大、基因较小、注射虫体引起麻痹和死亡所需剂量低于其它毒素,正在受到越来越多的关注,具有广阔的应用前景。澳大利亚 Deakin 公司从悉尼漏斗蛛中分离纯化出专一作用于昆虫的多肽毒素,有学者根据此肽的氨基酸序列采用植物偏爱的密码子,人工合成并克隆了此肽的基因,转入烟草后通过抗虫实验表明:转基因烟草的杀虫率可达 30.00~45%,并能明显的抑制昆虫蜕皮和生长发育,表现出显著的抗虫作用。美国科学家格伦·金等人从漏斗蛛体内提取 1 种毒素,将它移植到一种能感染某种蛾类和蝴蝶的病毒中,经过基因改造后它对害虫的杀伤力更强。我国也已从虎纹捕鸟蛛、海南捕鸟蛛毒中分离出多种杀虫肽,它们能使蟑螂等昆虫迅速麻痹致死。这些杀虫肽对农林业的生物防治有着非常重要的应用前景。

3.5 其它作用

蜘蛛毒素由于其成分的多样性使得其具有很多的功能,除了上述的功能以外,蜘蛛毒还具有抗原性,可根据其抗原作用生产出抗毒血清。例如,将 *L.reclusa* 的毒汁反复注入兔子体内,即会产生抗毒汁损害作用。巴西和美国研究人员近年来发现巴西的香蕉蜘蛛毒素还有可促进性欲的化合物 Tx2-6,并已将其成功分离。科学家通过老鼠对这种化学物质进行试验后,发现它与普通勃起功能紊乱药物的作用方式不同,对那些服用可促进性欲的药物后出现不良反应的人来说,这无疑是一个选择。

4 结语

蜘蛛毒素曾经因为采集非常困难且量少,对蜘蛛毒素的研究难以深入进行。随着分子生物学和生物工程技术的发展,使得人们对蜘蛛毒素进行深入的研究成为可能,蜘蛛毒素的研究成为继蛇毒、蝎毒后生命科学领域中又一研究热点。蜘蛛毒素的神经作用机制,尤其是与离子通道相关的作用机制是蜘蛛毒素的一个研究重点,并且蜘蛛毒素中含有的某些蛋白是与离子通道或 Ach 受体密切相关的,因此蜘蛛毒素可以为神经生物学的基础理论研究提供了强有力的研究工具。同时蜘蛛毒素利用

生物体内所潜在的酶、受体、离子通道、核酸等作为药物靶点,具有天然、安全性大、副作用小、依赖性低、选择性好、活力强及多功能性等自身优势,使得不论是天然的蜘蛛毒素还是结合基因工程改造后的蜘蛛毒素都成为了新药的热门首选,有望在人类的疑难杂症治疗中发挥巨大、广泛的作用。

参考文献(References)

- [1] Songping Liang. Proteome and peptidome profiling of spider venoms. *Expert Rev [J]. Proteomics*, 2008,5(5), 731~746
- [2] 刘岱岳,余传隆,刘鹤华,等.生物毒素开发与利用[M].北京:北京化学工业出版社,2007.246~247
Liu Dai-yue, Yu Chuan-long, Liu Que-hua, et al. The development and utilization of biologic toxin [M]. Bei Jing: Chemical industry press, Beijing, 2007.246~247(In Chinese)
- [3] Ori M, Ikeda H. Spider venoms and spider toxins [J]. *Journal of Toxicology*, 1998,17(3):405~411
- [4] Rash L.D, Hodgson W C. Pharmacology and biochemistry of spider venoms [J]. *Toxicon*, 2002,40(3): 225~ 229
- [5] Pan JY, Hu WJ, Liang SP. Purification, Sequencing and Characterization of Hainantoxin- , a Neurotoxin from the Chinese Bird Spider *Selenocosmia hainana* [J]. *Zoological Research*, 2002,33(4):280~283
- [6] Xu X, Xiong X, Liang SP, et al. Solid-phase Synthesis and Biological Characterization of S12A-HNTX-IV and R29A-HNTX-IV: Two Mutants of Hainantox-in-IV [J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2005, 21(1):92~96
- [7] Songping Liang. An overview of peptide toxins from the venom of the Chinese bird spider *Selenocosmia huwena* Wang [J]. *TOXICON*, 2004,43(5):575~585
- [8] Pierre Escoubasa, Sylvie Diochotb, Gerardo Corzoc. Structure and pharmacology of spider venom neurotoxins [J]. *BIOCHIMIE*, 2000,82(9-10):893~907
- [9] liang sp, zhang dy, pan x, etal. properties and amino-acid-sequence of huwentoxin- , a neurotoxin purified from the venom of the chinese bird spider *selenocosmia-huwena* [J]. *TOXICON*, 1993,31 (8): 969~978
- [10] 封巍,祝淑钗,高莉.蜘蛛毒素对食管癌细胞株作用机制的初步研究 [J].*实用肿瘤杂志*,2005,20(4):318~320
Feng Wei, Zhu Shu-chai, Gao Li. Effect of macrothele raveni toxin on the esophageal carcinoma cells [J]. *Journal of practical oncology*, 2005,20(4):318~320(In Chinese)
- [11] 潘建义.海南捕鸟蛛毒素的结构与功能研究及虎纹镇痛肽-(HWAP-)的一般药理学研究 [J].*湖南师范大学学报*, 2002, 25 (2): 65
Pan Jian-yi. The research on the structure and funtion of the bird spider *Selenocosmia hainana* and the pharmacology of HWAP- [J]. *Journal of Hunan normal university*, 2002, 25(2): 65(In Chinese)
- [12] Liang SP, Chen P. Application of tigroid spider toxic extract in preparing analgesic. China, ZL00104254.8. 2001-8-15
- [13] 毛海峰,陈嘉勤,梁宋平等.虎纹捕鸟蜘蛛毒素对全脑缺血大鼠海马神经元细胞形态及 bax, bcl-2 mRNA 和蛋白表达的影响 [J].*中国运动医学杂志*, 2006,25(6): 678~683
Mao Hai-feng, Cheng Jia-qin, Liang Song-ping, et al. The effect of HWTX- on morphology of neurons and the expression of bax, bcl-2 in the hippocampus of rats with cerebral Ischemia [J]. *Chinese journal of sports medicine*, 2006,25(6): 678~683(In Chinese)

(下转第 2988 页)

蛋白相似 $\alpha V\beta 8$ 整联蛋白也主要分布在上皮细胞,说明它们有可能在感染的最初阶段发挥着重要的作用。

在四种口蹄疫病毒的受体中 $\alpha V\beta 1$ 、 $\alpha V\beta 6$ 与 A 型 FMDV 具有较高的亲和力,而 $\alpha V\beta 3$ 与 O 型 FMDV 具有较高亲和力^[17]。

4 小结

一些研究表明 FMDV 除了通过整联蛋白和硫酸乙酰肝素作为病毒受体进入细胞外,还存在着第 3 类受体的假设。同样,就病毒本身而言,除 RGD 基序外人们又发现了几种新的细胞吸附位点。这些新的发现,要求人们从新的角度来研究 FMDV 与受体的相互作用。到目前为止,虽然人们对整联蛋白在 FMDV 与宿主细胞相互作用中做了一些研究,但有许多问题依然没有解决。如:①在 FMDV 不同血清型中对不同整联蛋白的利用效率;②在发病的各个阶段,病毒可能利用的不同受体;③与病毒相互作用的受体,除了进入和感染细胞外,是否会导致其他病理学变化;④ RGD 序列附近氨基酸残基对 FMDV 的受体识别有什么重要的影响。这些问题的研究,将为 FMDV 致病机制的研究提供很好的切入点,并且为控制和消灭 FMDV 提供有力的判断和合适的策略。

参考文献(References)

[1] Hynes RO. Integrins: bidirectional,allostericsignalingmachines. Cell, 2002, 110: 673-687

[2] Coppolino M G, Dedhar S. Bi-directional signal transduction by integrin receptors. Int J Biochem Cell Biol, 2000, 32(2): 171-188

[3] Domingo E, Verdagner N, Ochoa W F, et al. Biochemical and structural studies with neutralizing antibodies raised against foot-and-mouth disease virus [J].Virus Res.1999, 62: 169-175

[4] Jackson T, Kingam Q, Stuart I. Structure and receptor binding [J]. Virus Res, 2003, 91(1): 33-46

[5] Jackson T, Mould A P, Sheppard D, et al. The integrin $\alpha V\beta 1$ is a receptor for foot-and-mouth disease virus [J]. J Viol, 2002, 76 (3): 935-941

[6] Berinstein A, Roivainen M, Hovi T, et al. Antibodies to the vitronectin receptor (integrin alpha V beta 3)inhibit binding and infection of foot-and-mouth disease virus to cultured cells [J]. J Virol, 1995, 69 (4): 2664-2666

[7] Sharma A, Rao Z, Fry E, et al. Specific interactions between human in-

tegrin alpha v beta 3 and chimaric hepatitis B virus core particles bearing the receptor-binding epitope of foot-and-mouth disease virus[J]. J Virol, 1997, 239(1): 150-157

[8] Neff S, Sa-Carvalho D, Rieder E, et al. Foot-and-mouth disease virus virulent for cattle utilizes the integrin alpha (v) beta 3 as its receptor[J]. J Virol, 1998, 72(5): 3587-3594

[9] Jackson T. Arginine-Glycine-Aspartic acid-specific binding by foot-and-mouth disease virus to the purified integrin $\alpha V\beta 3$ in vitro[J]. J Virol, 1997, 70: 5282-5287

[10] Jackson T, Sheppard D, Denyer M, et al. The epithelial integrin $\alpha V\beta 6$ is a receptor for foot-and-mouth disease virus [J]. J Virol, 2000, 74: 4949-4956

[11] Williams CH, Kajander T, Hyypia T, et al. Integrin alpha v beta 6 is an RGD-dependent receptor for coxsackievirus A9 [J]. J Virol, 2004, 78(13): 6967-6973

[12] 独军政,常惠芸,高闪电,等.牛 FMDV 受体整合素 $\beta 6$ 亚基 LBD 的多克隆抗体制备及初步应用[J].细胞与分子免疫学杂志, 2008, 24(7) :696-698

Du Jun-zheng, Chang Hui-yun, Gao Shan-dian, et al. Preparation and preliminary application of the polyclonal antibody against ligand binding domain of cattle integrin $\beta 6$ subunit of foot and mouth disease virus[J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2008, 24(7) :696-698

[13] Jackson T, Kingam Q, Stuart I. Structure and receptor binding[J]. Virus Res, 2003, 91(1): 33-46

[14] Monaghan P, Gold S, Simpson J, et al. The $\alpha V\beta 6$ integrin receptor for foot-and-mouth disease virus is expressed constitutively on the epithelial cells targeted in cattle [J]. J Gen Virol, 2005, 86 (10): 2769-2780

[15] Berryman S, Clark S, Monaghan P, et al. Early events in integrin $\alpha V\beta 6$ mediated cell entry of foot-and-mouth disease virus [J]. J Virol, 2005, 79: 8519-8534

[16] Jackson T, Clark S, Berryman S, et al. Integrin alphavbeta8 functions as a receptor for foot-and-mouth disease virus:role of the beta chain cytodomain in integrin-mediated infection [J]. Virol, 2004, 78 (9): 4533-4540

[17] Duque H, Larocco M, Golde W T, et al. Interactions of foot-and-mouth disease virus with soluble bovine $\alpha V\beta 3$ and $\alpha V\beta 6$ integrin [J]. J Virol, 2004, 78: 9773-9781

(上接第 2991 页)

[14] Ana C.N, Pinheiro, Rodrigo S. et al. Neuroprotective effect on brain injury by neurotoxins from the spider Phoneutria nigriventer [J]. Neurochemistry International, 2006,49(5), 543~547

[15] 曾雄智,徐敏,梁宋平.一种新型人血小板聚集抑制剂的纯化与初步活性鉴定 [J].湖南中医药大学学报,2008.28(1):19~21

Zeng Zhi-xiong, Xu Min, Liang Song-ping. Purification and preliminary activities characterization of novel inhibitor of human platelet

aggregation [J]. journal of traditional chinese medicine university of Hunan, 2008.28(1):19~21(In Chinese)

[16] 张园,刘春燕,李海涛,等.雷氏大疣蛛毒素溶栓活性测定及纤溶蛋白的分离 [J].现代预防医学,2008, 35(14):2746~2748

Zhang Yuan, Liu Chun-yan, Li Hai-tao, et al. Isolation of Fibrinolysin and determination of the spider venom from macrothele raven [J]. modern preventive medicine, 2008, 35(14):2746~2748(In Chinese)