

DOI: 10.13376/j.cbls/2014156

文章编号: 1004-0374(2014)10-1090-06

## 蜘蛛抗菌肽研究进展

唐兴\*, 陈连水, 李江

(东华理工大学化学生物与材料科学学院, 南昌 330013)

**摘要:** 蜘蛛活性多肽研究主要集中于蜘蛛毒液中作用于离子通道的神经毒素多肽。但近年来, 一些蜘蛛抗菌肽不断被分离纯化, 其结构和抗菌活性也被广泛深入研究, 这将成为蜘蛛活性多肽研究领域的一个新热点。在蜘蛛毒液和血液中, 存在不同种类的抗菌肽, 其多肽长度、结构、抗菌作用各不相同。而且, 有些抗菌肽甚至具有抗肿瘤作用。概述了蜘蛛抗菌肽在结构和功能方面的研究进展。

**关键词:** 蜘蛛; 活性多肽; 抗菌肽; 肿瘤

**中图分类号:** Q516; Q71 **文献标志码:** A

## Advances in spider antimicrobial peptides

TANG Xing\*, CHEN Lian-Shui, LI Jiang

(College of Chemistry, Biology, and Material Science, East China Institute of Technology, Nanchang 330013, China)

**Abstract:** Researches in spider active peptides are mainly focused on venom peptides that affect neuronal ion channels. However, in recent years, some spider antimicrobial peptides have been isolated and purified, and their structures and antibacterial activities have been widely and deeply studied. Spider antimicrobial peptides will be a new hotspot in this field. Various antimicrobial peptides are isolated from spider venom and blood with different peptide length, structure, and antibacterial effect. Moreover, some spider antimicrobial peptides exhibit cytotoxic activity against tumor cells. This review presents the research progress on structure and function of spider antimicrobial peptides.

**Key words:** spider; active peptides; antimicrobial peptides; tumor

抗菌肽是生物体免疫防御系统的一个重要组成部分, 能够抑制和杀灭入侵的病原微生物<sup>[1-2]</sup>, 也一直被认为可替代常规抗生素而成为新型的抗感染药物<sup>[3]</sup>。在过去的30年中, 人们相继从各种生物中发现并分离获得了大量抗菌肽, 现已报道过的抗菌肽超过2300多种(<http://aps.unmc.edu/AP/main.php>)。

分类学上蜘蛛属于节肢动物门、有螯亚门、蛛形纲、蜘蛛目。目前已鉴定的蜘蛛种类为44540种, 隶属于112个科(<http://research.amnh.org/iz/spiders/catalog/COUNTS.html>)。蜘蛛活性多肽研究主要集中于蜘蛛神经毒素多肽, 但近些年来国内外已有多篇研究文献报道蜘蛛毒液和血液中的抗菌活性肽。本文就蜘蛛抗菌肽的研究进展作一简要介绍。

### 1 来自于蜘蛛毒液的抗菌肽

蜘蛛毒液是极其复杂的化学混合物, 主要含有多种生物活性多肽<sup>[4-7]</sup>。绝大多数的蜘蛛毒素是具有3~5对二硫键的多肽毒素, 它们特异地作用于电压门控离子通道<sup>[8-11]</sup>和配体门控离子通道<sup>[12-15]</sup>, 起着抑制、阻断、激动和兴奋等调节作用。

蜘蛛毒液中也存在抗菌肽(表1)。这些抗菌肽

收稿日期: 2014-03-19; 修回日期: 2014-07-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(31201718); 江西省自然科学基金项目(20114BAB214015, 20142BAB204011); 江西省教育厅青年科学基金项目(GJJ12389); 东华理工大学博士科研启动基金项目(DHBK1008)

\*通信作者: E-mail: xtang2011@sina.com

表1 蜘蛛毒液中的抗菌肽

抗菌肽	蜘蛛种类	序列*
Lycotoxin-1	<i>H. carolinensis</i>	IWLTALKFLGKHAACKHLAKQQLSKL-NH <sub>2</sub>
Lycotoxin-2	<i>H. carolinensis</i>	KIKWFKTMKSIAKFIAKEQMKKHLGGE
Lycocitin-1	<i>L. singoriensis</i>	GKLQAFLLAKMKEIAAQTL-NH <sub>2</sub>
Lycocitin-2	<i>L. singoriensis</i>	GRLQAFLLAKMKEIAAQTL-NH <sub>2</sub>
Lycocitin-3	<i>L. singoriensis</i>	KIKWFKTMKSLAKFLAKEQMKKHLGGE
Lycosin-I	<i>L. singoriensis</i>	RKGWFKAMKSIAKFIAKEKLEHL-NH <sub>2</sub>
Oxyopinin-1	<i>O. takobius</i>	FRGLAKLLKIGLKSFAFVRLKVKLPKAAKAGKALAKSMADENAIQQNQ
Oxyopinin-2a	<i>O. takobius</i>	GKFSVFGKILRSIAKVFVKGVGKVRKQFKTASDLDKNQ
Oxyopinin-2b	<i>O. takobius</i>	GKFSGFALKLSIAKFFKGVGKVRKQFKEASDLDKNQ
Oxyopinin-2c	<i>O. takobius</i>	GKLSGSKVLRRAIAKFFKGVGKARKQFKEASDLDKNQ
Oxyopinin-2d	<i>O. takobius</i>	GKFSVFSKILRSIAKVFVKGVGKVRKQFKTASDLDKNQ
Cupiennin-1a	<i>C. salei</i>	GFGALFKFLAKKVAKTVAKQAAKQGAKYVVNKQME-NH <sub>2</sub>
Cupiennin-1b	<i>C. salei</i>	GFGSLFKFLAKKVAKTVAKQAAKQGAKYIANKQME-NH <sub>2</sub>
Cupiennin-1c	<i>C. salei</i>	GFGSLFKFLAKKVAKTVAKQAAKQGAKYIANKQTE-NH <sub>2</sub>
Cupiennin-1d	<i>C. salei</i>	GFGSLFKFLAKKVAKTVAKQAAKQGAKYVANKHME-NH <sub>2</sub>
Latarcin-1	<i>L. tarabaevi</i>	SMWSGMWRRRLKLLRNALKKKLKGGE
Latarcin-2a	<i>L. tarabaevi</i>	LFGKLIKFKGRKAISYAVKKARGKH
Latarcin-3a	<i>L. tarabaevi</i>	SWKSMAKKLKEYMEKLEKQRA-NH <sub>2</sub>
Latarcin-3b	<i>L. tarabaevi</i>	SWASMAKKLKEYMEKLEKQRA-NH <sub>2</sub>
Latarcin-4a	<i>L. tarabaevi</i>	GLKDKFKSMGEKLEKQYIQTWKAKF-NH <sub>2</sub>
Latarcin-4b	<i>L. tarabaevi</i>	SLKDKVKSMGEKLEKQYIQTWKAKF-NH <sub>2</sub>
Latarcin-5	<i>L. tarabaevi</i>	GFFGKMKEYFKKFGASFKRRFANLKKRL-NH <sub>2</sub>
Latarcin-6a	<i>L. tarabaevi</i>	QAFQTFKPDWKNIRYDAMKMQTSLGQMKKRFLNL
Latarcin-6b	<i>L. tarabaevi</i>	QAFKTFKPDWKNIRNDAKRMQDNLEQMKKRFLNLNL
Latarcin-7	<i>L. tarabaevi</i>	GETFDKLEKLEKTFYQKLVKAEADLKGDLEKAKLS
LyeTx I	<i>L. erythrognatha</i>	IWLTALKFLGKLNLGKHLAKQQLAKL-NH <sub>2</sub>

注: \*-NH<sub>2</sub>表示C末端残基酰胺化修饰, 正电荷残基(K和R)用灰色阴影表示, 负电荷残基(E和D)用黑体表示。

主要分离于6种蜘蛛 (*Hogna carolinensis*、*Lycosa singoriensis*、*Oxyopes takobius*、*Cupiennius salei*、*Lachesana tarabaevi*、*Lycosa erythrognatha*) 的毒液中, 它们能够杀灭革兰氏阳性细菌、革兰氏阴性细菌、真菌、寄生虫、昆虫等, 甚至某些类型的肿瘤细胞。

这些抗菌肽结构类似, 几乎都是 $\alpha$ -螺旋阳离子抗菌肽。它们带有较高的正电荷, 不含有半胱氨酸, 且肽链长度不超过50个氨基酸残基。这种抗菌肽的两亲性体现在二级结构上——亲水性和疏水性氨基酸残基分别排布在 $\alpha$ -螺旋空间结构的两侧, 形成明显的亲水面和疏水面。正因为这些抗菌肽能形成 $\alpha$ -螺旋结构, 才导致能与细胞膜相互作用并进一步使细胞膜通透性增大或膜裂解以致细菌死亡。另外, 一些氨基酸残基的分布也具有独特的性质: 在碱性氨基酸残基的分布中, 赖氨酸残基明显超过精氨酸残基; 在成熟肽C末端常常被酰胺化修饰(在前体肽中存在额外的甘氨酸残基, 它是C

末端酰胺化信号, 在翻译后加工过程中会被切除); 甘氨酸或丝氨酸残基常常分布在肽链N端, 这可能与蛋白酶的酶切特性有关<sup>[16]</sup>。

### 1.1 Cupiennins

狼蛛 *C. salei* 分布于中美洲, Kuhn-Nentwig等<sup>[17]</sup>从其毒液中分离到一个抗菌肽家族, 包括4个分子: Cupiennin-1a、1b、1c、1d。它们的序列高度保守, 均由35个氨基酸残基构成, 且具有疏水性N端和亲水性C端。每个多肽分子带8个正电荷, 且C末端的谷氨酸残基被酰胺化。构象分析显示它们形成了高度螺旋结构。抗菌活性实验表明, 它们均能抑制枯草芽孢杆菌、大肠杆菌、肠球菌、假单胞菌和化脓性葡萄球菌等的生长, 而且Cupiennin-1a和Cupiennin-1d具有较低的抑菌浓度(亚微摩尔)。这一组抗菌肽还具有昆虫致死活性和红细胞溶血活性。Cupiennin-1a对几种白血病细胞株、人宫颈癌HeLa细胞株等也有抑制作用, 还能杀灭锥虫和恶性疟原虫等原生动植物类寄生虫<sup>[18]</sup>。另外, Cupiennin-

1a 具有协同作用, 可以增强该蜘蛛毒液中的神经毒素 CSTX-1、CSTX-9、CSTX-13 的毒素活性<sup>[19]</sup>。

### 1.2 Oxyopinins

Corzo 等<sup>[20]</sup> 从狼蛛 *O. takobius* 的毒液中分离得到 5 种抗菌肽: Oxyopinin-1、Oxyopinin-2a、Oxyopinin-2b、Oxyopinin-2c、Oxyopinin-2d。其中, 后 4 种多肽具有较高的序列相似性(约 73%)。圆二色性分析显示这组抗菌肽具有两性  $\alpha$ -螺旋的二级结构。它们对大肠杆菌、枯草芽孢杆菌和金黄色葡萄球菌有抑菌活性, 并且对羊、猪和豚鼠红细胞有溶血活性。它们能破坏细胞膜和人工脂质囊泡, 尤其是对富含磷脂酰胆碱的细胞膜作用明显。电生理实验显示, Oxyopinins 通过开放昆虫细胞膜上的非选择性离子通道而导致膜电阻降低; 此外, Oxyopinins 可以协助其他神经毒素到达受体位点, 从而有效地增强神经毒素的昆虫致死活性。

### 1.3 Lycotoxins

抗菌肽 Lycotoxin-1 和 Lycotoxin-2 分离于狼蛛 *H. carolinensis* 的毒液中, 其中 Lycotoxin-1 的 C 末端亮氨酸残基被酰胺化。这两种抗菌肽都能够有效地抑制细菌、酵母菌和利什曼原虫的生长, Lycotoxin-2 还能导致鳞翅目幼虫死亡。它们也能促进突触体钙离子外流, 导致红细胞的溶血以及肌肉膜电压梯度的消除。通过二级结构分析发现, Lycotoxins 是典型的两性  $\alpha$ -螺旋抗菌肽结构<sup>[21]</sup>。

### 1.4 LyeTx I

LyeTx I 是从狼蛛 *L. erythrogna* 的毒液中分离的抗菌肽, 它对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌有较强抑制活性, 对克鲁斯氏念珠菌、新生隐球菌有中等强度抑制活性, 而对兔红细胞仅有较低溶血活性。圆二色性分析和核磁共振技术研究显示, 其二级结构在 N 末端自由卷曲, 而 C 端形成  $\alpha$ -螺旋, 这样可能有利于抗菌肽与生物膜的相互作用<sup>[22]</sup>。

### 1.5 Lycocitins 和 Lycosin-I

Budnik 等<sup>[23]</sup> 从穴居狼蛛 *L. singoriensis* 的毒液中分离出几种抗菌肽。其中, Lycocitin 1 和 Lycocitin 2 的序列高度保守, 均由 18 个氨基酸残基构成, 仅第二位的氨基酸残基不同。它们均能抑制金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、假单胞菌、白念珠菌的生长。

我国梁宋平教授课题组从该蜘蛛的毒液中分离到抗菌肽 Lycosin-I。二级结构分析表明, Lycosin-I 也能够形成双亲性的  $\alpha$ -螺旋。该肽具有广谱抗菌的特点, 可抑制 27 种不同种类的细菌或真菌, 并且与传统化学抗生素还存在协同抗菌作用。

Lycosin-I 抗菌活性大多在微摩尔浓度, 与 Magainin 2 (一种爪蟾抗菌肽) 相比, 具有更好的抑菌效果和应用价值<sup>[24]</sup>。值得注意的是, 通过体外抗肿瘤细胞活性实验发现, 40  $\mu\text{mol/L}$  Lycosin-I 对 7 种癌细胞株 (HeLa、HT1080、H1299、A549、DU145、HCT116 和 HepG2) 都有明显的生长抑制作用, 能杀死 90% 的肿瘤细胞, 而对 3 种人正常组织细胞株毒性较低。在 3 种小鼠体内肿瘤 (A549、HeLa、H1299) 模型中, Lycosin-I 能有效抑制体内肿瘤生长。研究者还探讨了 Lycosin-I 抑制肿瘤细胞的信号通路, 发现 Lycosin-I 可激活线粒体凋亡通路和上调抑癌基因 p27 表达, 从而抑制细胞增殖或诱导凋亡<sup>[25]</sup>。综上所述, Lycosin-I 是一种新型抗菌和抗肿瘤多肽, 具有很好的药物开发潜力, 这也说明蜘蛛抗菌肽将可能成为新型抗癌药物的一个重要来源。

### 1.6 Latarecins

除了以上 5 种狼蛛科蜘蛛毒液中分离到的抗菌肽以外, Kozlov 等<sup>[26]</sup> 从拟平腹蛛科蜘蛛 *L. tarabaevi* 的毒液中鉴定到一个抗菌肽家族——Latarecins。这类抗菌肽能有效抑制球形节杆菌、枯草芽孢杆菌、大肠杆菌、绿脓杆菌、毕赤酵母、酿酒酵母的生长, 但其中 Latarecin-1、Latarecin-2a、Latarecin-5 的广谱抗菌性最好。而且, Latarecin-2a 还具有很强的细胞溶血活性, Latarecin-1 和 Latarecin-5 具有中等强度的细胞溶血活性, 而其他抗菌肽只具有很低或几乎没有细胞溶血活性。此外, 这些抗菌肽在昆虫致死实验中 (浓度为 10 mg/kg) 并未引起昆虫死亡, 仅仅导致昆虫出现麻痹和坏死斑等现象。

## 2 来自于蜘蛛血液的抗菌肽

现已发现的蜘蛛血液中的抗菌肽主要分离和鉴定于血细胞中 (表 2), 由于其结构和氨基酸长度的差异, 可将其分为短链环状肽、富含甘氨酸的抗菌肽和防御素。

### 2.1 短链环状肽

从捕鸟蛛 *Acanthoscurria gomesiana* 的血细胞中分离纯化到一个短链抗菌肽, 命名为 Gomesin。其相对分子质量为 2 270.4 Da, 具有 18 个氨基酸, 包括 4 个半胱氨酸且形成两对二硫键, 其空间结构类似于  $\beta$ -发夹结构。该肽存在两处氨基酸修饰——焦谷氨酸位于 N 末端, 而酰胺化的精氨酸 (R) 位于 C 末端。Gomesin 的序列与其他节肢动物抗菌肽 (马蹄蟹抗菌肽 Tachyplesin 和 Polyphemusin, 蝎抗菌肽 Androctonin) 具有一定的同源性。Gomesin 能够强





效杀灭多种革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌, 以及丝状真菌和酵母菌, 而且对利什曼原虫的生长也有一定的抑制作用。此外, 在体外抗肿瘤细胞活性实验中, Gomesin 能抑制小鼠黑色素瘤细胞 B16-F10-Nex2 以及 5 种人源癌细胞株 (SKBr3、LS180、HeLa、SKMel19、A2058) 的生长, 其  $IC_{50}$  值均低于  $5 \mu\text{mol/L}$  [27-29]。

## 2.2 富含甘氨酸的抗菌肽

除了上文提到的 Gomesin 外, Lorenzini 等 [30] 从蜘蛛 *A. gomesiana* 的血细胞中也分离到一类新型的抗菌肽 Acanthoscurrins。通过 Edman 降解、质谱技术结合 cDNA 克隆, 获得了该类抗菌肽的全序列。这两个抗菌肽 Acanthoscurrin-1 和 Acanthoscurrin-2 的成熟肽长度分别为 132 和 130 个氨基酸残基, 且它们的 C 末端赖氨酸残基均被酰胺化; 所不同的是, 前者比后者仅仅多 2 个甘氨酸残基。这两个抗菌肽均属于阳离子抗菌肽, 含有大量的甘氨酸残基, 含量大于 72%。Acanthoscurrins 具有抑制白色念珠菌和大肠杆菌的活性, 但对藤黄微球菌无抑制活性。

分离于蜘蛛 *C. salei* 血细胞的 Ctenidin 1~3 也是一类富含甘氨酸残基 (含量大于 70%) 的抗菌肽。它们具有抑制大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的活性, 但对白色念珠菌无抑制活性。通过质谱分析、Edman 降解、cDNA 克隆、基因组 DNA 克隆等研究显示, 这类抗菌肽前体包括 19 个氨基酸残基的信号肽, 以及 109、119 或 120 个氨基酸残基的成熟肽, 且这类抗菌肽的基因中不包含内含子 [31]。

## 2.3 防御素

防御素 (Defensin) 是无脊椎动物免疫防御系统的一个重要组成部分, 也是抗菌肽的主要家族之一。Baumann 等 [32] 根据已知蜘蛛 *Argiope* spp. 和蝎子、钩虫的防御素序列同源性, 设计了特异性引物, 并通过 5'-RACE 和 3'-RACE 克隆了 5 种不同蜘蛛 (*C. salei*、*Phoneutria reidy*、*Polybetes pythagoricus*、*Tegenaria atrica* 以及 *Meta menardi*) 的血细胞抗菌肽。这些防御素的前体均长 60~61 个氨基酸, 其成熟肽中均含有 6 个半胱氨酸, 且与蝎子、钩虫防御素序列具有 70% 的相似性。这些蜘蛛防御素属于“古老”的无脊椎动物防御素家族。它们具有保守的半胱氨酸残基, 与其他节肢动物的防御素一样, 遵循 C1-C4、C2-C5 和 C3-C6 的二硫键配对方式。另外, 除蜘蛛血细胞外, 通过 RT-PCR 分析发现, 防御素基因在蜘蛛 *C. salei* 的卵巢、食道下神经簇、肝胰腺、肌肉中也有表达。

## 3 总结与展望

目前, 蜘蛛抗菌肽主要分离于毒液和血液中, 这些抗菌肽的氨基酸序列和空间结构类似于已发现的其他动物抗菌肽。

大多数蜘蛛种类的毒液主要成分是毒素多肽, 其作用是捕获猎物和防御天敌。毒液中存在的抗菌肽分子基本都是  $\alpha$ -螺旋阳离子抗菌肽, 由于其两性亲性结构而能够结合并裂解细胞膜, 具有细胞毒性功能。而且, 其广谱抗菌作用能使毒腺抵抗感染。不仅如此, 蜘蛛毒液中的抗菌肽还能增强蜘蛛毒素多肽的神经毒素活性, 具有协同作用 [19, 20]。

另一方面, 蜘蛛血液中的血细胞抗菌肽的主要类型分为短链环状肽、富含甘氨酸的抗菌肽和防御素。与其他无脊椎动物类似, 蜘蛛血细胞抗菌肽是作为免疫系统的一部分, 主要功能是抗菌或防御作用 [28, 32]。

迄今为止, 已鉴定的蜘蛛抗菌肽约为 40 种。与之相比, 已鉴定的蜘蛛神经毒素约有上千种, 这可能是因为蜘蛛毒液和血液中大多数抗菌肽的含量较低导致难以鉴定。尽管如此, 现已发现的 Lycosin-I 和 Gomesin 等抗菌肽具有广谱抗菌和抗肿瘤特性, 具有广阔的应用前景。其中, Lycosin-I 是我国科学家从穴居狼蛛 *L. singoriensis* 的毒液中鉴定的抗菌肽, 说明我国蜘蛛抗菌肽研究已步入国际前列。相信随着分离纯化和筛选效率的提高, 今后能鉴定到更多的蜘蛛抗菌肽, 这也将为治疗感染性疾病和癌症提供重要的候选药物分子。

## [参 考 文 献]

- [1] Maróti G, Kereszt A, Kondorosi E, et al. Natural roles of antimicrobial peptides in microbes, plants and animals. *Res Microbiol*, 2011, 162(4): 363-74
- [2] Cederlund A, Gudmundsson GH, Agerberth B. Antimicrobial peptides important in innate immunity. *FEBS J*, 2011, 278(20): 3942-51
- [3] Baltzer SA, Brown MH. Antimicrobial peptides: promising alternatives to conventional antibiotics. *J Mol Microbiol Biotechnol*, 2011, 20(4): 228-35
- [4] Rash LD, Hodgson WC. Pharmacology and biochemistry of spider venoms. *Toxicon*, 2002, 40(3): 225-54
- [5] Corzo G, Escoubas P. Pharmacologically active spider peptide toxins. *Cell Mol Life Sci*, 2003, 60(11): 2409-26
- [6] Estrada G, Villegas E, Corzo G. Spider venoms: a rich source of acylpolyamines and peptides as new leads for CNS drugs. *Nat Prod Rep*, 2007, 24(1): 145-61
- [7] Natalie JS, Sebastian S, Jonas EJ, et al. Spider-venom peptides as therapeutics. *Toxins*, 2010, 2: 2851-71
- [8] Mintz IM, Venema VJ, Swiderek KM, et al. P-type

- calcium channels blocked by the spider toxin  $\omega$ -Aga-IVA. *Nature*, 1992, 355(6363): 827-9
- [9] Lee HC, Wang JM, Swartz KJ. Interaction between extracellular Hanatoxin and the resting conformation of the voltage-sensor paddle in Kv channels. *Neuron*, 2003, 40(3): 527-36
- [10] Lee SY, MacKinnon R. A membrane-access mechanism of ion channel inhibition by voltage sensor toxins from spider venom. *Nature*, 2004, 430(6996): 232-5
- [11] Phillips LR, Milesu M, Li-Smerin Y, et al. Voltage-sensor activation with a tarantula toxin as cargo. *Nature*, 2005, 436(7052): 857-60
- [12] Pinheiro AC, da Silva AJ, Prado MA, et al. Phneutria spider toxins block ischemia-induced glutamate release, neuronal death, and loss of neurotransmission in hippocampus. *Hippocampus*, 2009, 19(11): 1123-9
- [13] Siemens J, Zhou S, Piskorowski R, et al. Spider toxins activate the capsaicin receptor to produce inflammatory pain. *Nature*, 2006, 444(7116): 208-12
- [14] Bohlen CJ, Priel A, Zhou S, et al. A bivalent tarantula toxin activates the capsaicin receptor, TRPV1, by targeting the outer pore domain. *Cell*, 2010, 141(5): 834-45
- [15] Escoubas P, De Weille JR, Lecoq A, et al. Isolation of a tarantula toxin specific for a class of proton-gated Na<sup>+</sup> channels. *J Biol Chem*, 2000, 275(33): 25116-21
- [16] Vassilevski AA, Kozlov SA, Grishin EV. Molecular diversity of spider venom. *Biochemistry: Mosc*, 2009, 74(13): 1505-34
- [17] Kuhn-Nentwig L, Mueller J, Schaller J, et al. Cupiennin 1, a new family of highly basic antimicrobial peptides in the venom of the spider *Cupiennius salei* (Ctenidae). *J Biol Chem*, 2002, 277(13): 11208-16
- [18] Kuhn-Nentwig L, Willems J, Seebeck T, et al. Cupiennin 1a exhibits a remarkably broad, non-stereospecific cytolytic activity on bacteria, protozoan parasites, insects, and human cancer cells. *Amino Acids*, 2011, 40(1): 69-76
- [19] Wullschleger B1, Nentwig W, Kuhn-Nentwig L. Spider venom: enhancement of venom efficacy mediated by different synergistic strategies in *Cupiennius salei*. *J Exp Biol*, 2005, 208: 2115-21
- [20] Corzo G, Villegas E, Gomez-Lagunas F, et al. Oxyopinins, large amphipathic peptides isolated from the venom of the wolf spider *Oxyopes kitabensis* with cytolytic properties and positive insecticidal cooperativity with spider neurotoxins. *J Biol Chem*, 2002, 277(26): 23627-37
- [21] Yan L, Adams ME. Lycotoxins, antimicrobial peptides from venom of the wolf spider *Lycosa carolinensis*. *J Biol Chem*, 1998, 273 (4): 2059-66
- [22] Santos DM, Verly RM, Piló-Veloso D, et al. LyeTx I, a potent antimicrobial peptide from the venom of the spider *Lycosa erythrognatha*. *Amino Acids*, 2010, 39(1): 135-44
- [23] Budnik BA, Olsen JV, Egorov TA, et al. De novo sequencing of antimicrobial peptides isolated from the venom glands of the wolf spider *Lycosa singoriensis*. *J Mass Spectrom*, 2004, 39(2): 193-201
- [24] Tan H, Ding X, Meng S, et al. Antimicrobial potential of lycosin-I, a cationic and amphiphilic peptide from the venom of the spider *Lycosa singorensis*. *Curr Mol Med*, 2013, 13(6): 900-10
- [25] Liu Z, Deng M, Xiang J, et al. A novel spider peptide toxin suppresses tumor growth through dual signaling pathways. *Curr Mol Med*, 2012, 12(10): 1350-60
- [26] Kozlov SA, Vassilevski AA, Feofanov AV, et al. Latarcin, antimicrobial and cytolytic peptides from the venom of the spider *Lachesana tarabaevi* (Zodariidae) that exemplify biomolecular diversity. *J Biol Chem*, 2006, 281(30): 20983-92
- [27] Silva PI Jr, Daffre S, Bulet P. Isolation and characterization of gomesin, an 18-residue cysteine-rich defense peptide from the spider *Acanthoscurria gomesiana* hemocytes with sequence similarities to horseshoe crab antimicrobial peptides of the tachyplesin family. *J Biol Chem*, 2000, 275(43): 33464-70
- [28] Lorenzini DM, da Silva PI Jr, Soares MB, et al. Discovery of immune-related genes expressed in hemocytes of the tarantula spider *Acanthoscurria gomesiana*. *Dev Comp Immunol*, 2006, 30(6): 545-56
- [29] Rodrigues EG, Dobroff AS, Cavarsan CF, et al. Effective topical treatment of subcutaneous murine B16F10-Nex2 melanoma by the antimicrobial peptide gomesin. *Neoplasia*, 2008, 10(1): 61-8
- [30] Lorenzini DM, da Silva PI Jr, Fogaça AC, et al. Acanthoscurrin: a novel glycine-rich antimicrobial peptide constitutively expressed in the hemocytes of the spider *Acanthoscurria gomesiana*. *Dev Comp Immunol*, 2003, 27(9): 781-91
- [31] Baumann T, Kämpfer U, Schürch S, et al. Ctenidins: antimicrobial glycine-rich peptides from the hemocytes of the spider *Cupiennius salei*. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(16): 2787-98
- [32] Baumann T, Kuhn-Nentwig L, Largiadèr CR, et al. Expression of defensins in non-infected araneomorph spiders. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(15): 2643-51