

DOI: 10.13376/j.cblls/2016008

文章编号: 1004-0374(2016)01-0064-06



白占涛, 2002年获西北农林科技大学硕士学位, 2006年获中科院上海生命科学研究院(原上海生理研究所)博士学位, 2011-2012年香港大学李嘉诚医学院访问研究员。基于陕北高原富产特产之资源药物, 聚焦电压门控钠通道、缝隙连接通道、TRP通道, 从事疼痛等神经性疾病的离子通道调控机制与靶向离子通道多肽类探针药物(蝎毒素多肽等)的研究。现为延安大学学术委员会副主任兼学科专业规划与建设专门委员会主任、学位委员会委员、细胞生物学重点学科带头人、《延安大学学报(自然科学版)》编委会副主任, 兼任中国毒理学会生物毒素专业委员会委员、中华医学会疼痛学分会基础科学委员会委员、中国生理学会疼痛转化研究专业委员会委员等。2008年获第七届陕西青年科技奖。

## 蝎毒素多肽致/抗痛的靶离子通道机制

刘霞, 袁琛皓, 杨清湖, 白占涛\*

(延安大学生命科学学院/多肽资源药物研究中心, 延安 716000)

**摘要:** 疼痛调控是多通道、多受体和多系统介导的复杂生命医学热点问题。诸多靶通道特异性工具药的普遍缺乏, 致使其机制解析和临床诊疗转化任重道远。蝎毒是多种毒素多肽的集合体, 用于捕食和防御天敌, 蛰伤诱致长时程炎症和疼痛。通常认为, 类 $\alpha$ 长链肽类蝎毒素作用于钠通道, 延缓钠通道失活, 产生致痛效应, 而类 $\beta$ 长链多肽蝎毒素则相反。短链肽类蝎毒素作用于钾通道、氯通道和钙通道, 呈现疼痛相关的功能多样化。因此, 开发应用极具潜力的靶向蝎毒素, 是解析疼痛调制新机制的重要工具分子。现对蝎毒素与疼痛相关离子通道互作的工作做一综述, 并探讨蝎毒素多肽致/抗痛的分子功能多样性。

**关键词:** 蝎毒素; 致痛; 镇痛; 离子通道

**中图分类号:** Q71; R99 **文献标志码:** A

## Pain induction and analgesia mechanisms of scorpion toxins targeting to ion channels

LIU Xia, YUAN Chen-Hao, YANG Qing-Hu, BAI Zhan-Tao\*

(Research Center for Resource Polypeptide Drugs & College of Life Sciences, Yanan University, Yanan 716000, China)

**Abstract:** Pain is still a popular biomedical problem involving plenty of ion channels, receptors and signal systems. So far, our understanding of pain induction and therapy is delayed by lack of specific drugs for pain-related ion channels. Scorpion venom is composed of diverse peptides for preying and defending. Generally, long-chain  $\alpha$ -like toxins induce pain by activating peak currents and delaying inactivation of sodium channels. On the contrary, long-

收稿日期: 2015-10-27

基金项目: 国家自然科学基金项目(81470051, 81171038); 陕西省科技厅项目(2010JM4041, 2011K17-01-04, 2012K01-12); 陕西省教育厅项目(12JS121; 15JF034); 延安大学陕西省高水平大学建设项目(2012SXSTS06); 延安市科技创新团队和榆林市科技计划项目(2015CXY-21); 国家大学生创新创业训练计划项目(201510719264, 201510719285)

\*通信作者: E-mail: ztbai@yau.edu.cn; Tel: 0911-2332030

chain  $\beta$ -like toxins always show anti-pain effects. Furthermore, short-chain toxins binding to potassium, chloride and calcium channels demonstrate complex activities. Many reports indicated that target-specific scorpion toxins would be the available molecular tools for elucidating pain mechanism and for developing novel analgesic drugs. The paper reviews these molecular, cellular and behavioral evidence, and thus attempts to further our understanding to the scientific and medicinal potential of scorpion toxins.

**Key words:** scorpion toxin; pain; analgesics; ion channels

蝎是生活在地球上的最古老的子遗物种之一,距今已有4亿年的进化历史,有超过1500多种,广泛分布于世界各地<sup>[1]</sup>。我国约有15种蝎品种,其中优势品种为广泛分布在我国淮河以北地区并延伸到蒙古和朝鲜半岛的东亚钳蝎(*Buthus martensii* Karsch, BmK),是中药全蝎的主药源。在长期自然选择过程中,蝎为捕食和御敌逐渐进化出含有多种毒素多肽的毒液,展示不同的靶器官特异性和药理活性。

我国传统中医应用“以毒攻毒”理论,采用全蝎入药。《本草纲目》和《中国药典》记载,全蝎具有熄风镇痉、消炎攻毒、通络止痛功能,主治小儿惊风、抽搐痉挛、皮肤病、心脑血管病、炎症、乙肝、肿瘤等病,而现代研究逐渐明确了全蝎主要药用成分为蝎毒素的基本认知。另一方面,现实中被蝎蛰伤会出现局部红肿、急性阵发性严重疼痛,甚至出现心力衰竭等,严重危害人们的健康。因此,探明蝎毒素镇痛与致痛“矛与盾”的关系,极具极高的学术与应用价值。

疼痛提醒人们真实的或即将发生的伤害,并触发相应的机体保护性反应。然而,事实往往并非如此简单,疼痛慢性化和持续化给人们的生活和精神带来严重困扰。更甚的是,疼痛往往会产生焦虑、抑郁、失眠等精神心理疾病。疼痛慢性化和持续化涉及外周和中枢蛋白激酶信号、神经生长因子、胶质源性神经营养因子等<sup>[2-6]</sup>多种调制因子。而膜离子通道在疼痛发生、发展、维持过程发生具有重要作用,但由于离子通道特异工具药的普遍缺乏,致使疼痛调控机制仍任重道远。本实验室及其他实验室前期在蝎毒素多肽与诸多膜离子通道选择性结合产生激活或抑制效应的研究清晰表明,蝎毒素多肽作为众多膜受体及膜通道靶向性调制分子,是致(抗)痛机制研究的重要分子工具之一。随着精细分离鉴定技术、晶体成像及计算机生物模拟技术等的发展,毒素世界的神秘面纱将逐渐揭开。

因此,本文将着重从近年来有关蝎毒素致痛与抗痛的论述来探讨蝎毒素与疼痛调控。

## 1 蝎蛰致痛

蝎蛰致痛是较为普遍的自然临床现象。盛产于非洲、南美、以色列、巴基斯坦等地的剧毒性蝎子,其蛰伤导致极度疼痛、抽搐、瘫痪,甚至心跳停止或呼吸衰竭等严重公共健康问题。相比而言,我国广布的东亚钳蝎,为非致死性蝎种,蛰伤主要表现为疼痛。模拟自然蝎蛰致痛的临床病例,外周足底皮下注射蝎毒后,迅速出现局部红肿炎症现象<sup>[7-8]</sup>,剂量依赖性诱发双侧脊髓背角神经元电活动长时程增强、兴奋性递质谷氨酸释放增加、双侧c-Fos长时程高表达,不同类型谷氨酸受体参与了这些中枢敏化过程<sup>[9-12]</sup>。蝎蛰伤致使促炎因子和抗炎因子过量产生<sup>[13]</sup>。蝎蛰诱致血浆致炎因子和促炎因子的释放,从而应对损伤应答与恢复过程。目前的研究大多仅限于粗毒的研究,而粗毒是一个毒素多肽的集合体,故难以阐明具体机制。随着分离纯化鉴定技术发展及空间拓扑结构的不断解析,更多使用BmK I(东亚马氏钳蝎毒素主要致痛多肽)等单组分蝎毒素,将有助于蝎毒致痛机制的探明。

蝎毒素中含有可特异性作用于钠离子、钾离子、氯离子和钙离子通道的多种活性多肽。按其相对分子质量大小可分为长链蝎毒素,60~70个残基,含有4对二硫键,它们主要作用于兴奋性细胞的钠离子通道;另一类是短链蝎毒素,20~40个残基,含有3~4对二硫键,它们可特异性地作用于钾离子通道、氯离子通道以及钙离子通道。此外,根据有无二硫键结构又可将蝎毒素多肽分为含有二硫键的多肽(disulfide-bridged peptides, DBPs)和不含二硫键的多肽(non-disulfide-bridged peptides, NDBPs)。DBPs与膜离子通道兴奋或抑制相关,参与各种生理病理调控过程;NDBPs具抗菌、抗癌、溶血、抗炎、免疫调节和缓激肽增效激活的作用<sup>[1]</sup>。

## 2 蝎毒素结构

蝎毒素是一类由20~70个氨基酸残基构成的多肽集合体,含有稳定的以半胱氨酸为中心的 $\alpha\beta$ 模体,即一个 $\alpha$ 螺旋通过2对二硫键与1个反向平行

$\beta$ 片层相连接,以及在N端具立体结构,或一个延伸结构,或 $\beta$ 片层<sup>[14]</sup>。不同类型蝎毒素多肽结构和作用位点具一定差异,如 $\text{Na}^+$ 通道 $\alpha$ 毒素以电压依赖方式作用于 $\text{Na}^+$ 通道上的位点3,延缓 $\text{Na}^+$ 通道的失活过程,使 $\text{Na}^+$ 通道电流衰减减慢,动作电位时间延长; $\beta$ 毒素作用于 $\text{Na}^+$ 通道上的位点4,使 $\text{Na}^+$ 通道的激活相电压向超极化方向移动,而对 $\text{Na}^+$ 通道的失活无影响<sup>[15]</sup>。在 $\text{K}^+$ 通道毒素中, $\alpha$ 螺旋和C端 $\beta$ 折叠的 $\alpha/\beta$ 转角中的疏水残基形成一个疏水核心,将N端与分子的其余部分联系起来。在 $\text{Cl}^-$ 通道毒素中, $\alpha/\beta$ 转角没有形成疏水区域,而是由甘氨酸-精氨酸(赖氨酸)重复形成正电荷富集区,可能是毒素活性结构域<sup>[16]</sup>。

### 3 长链肽类 $\alpha$ 蝎毒素与镇痛

$\alpha$ 蝎毒素通过减缓钠通道去激活,从而延长动作电位。基于不同药理特性和偶联特性, $\alpha$ 蝎毒素可分为经典 $\alpha$ 蝎毒素、类 $\alpha$ 蝎毒素和昆虫 $\alpha$ 蝎毒素3类。经典 $\alpha$ 蝎毒素具哺乳动物毒性;昆虫 $\alpha$ 蝎毒素具昆虫毒性;类 $\alpha$ 蝎毒素具哺乳动物和昆虫双重毒性<sup>[17]</sup>。已证明, $\alpha$ 和类 $\alpha$ 蝎毒素特异定位在钠通道第四结构域S3和S4胞外环的第三位点上<sup>[18]</sup>。足底皮下注射高剂量Amm VIII(另一 $\alpha$ 蝎毒素),诱发快速机械痛敏和热痛敏,原因可能是起到TTX-S钠通道伤害感受;此外,Amm VIII加强了TTX-S钠通道电流,降低快失活,从而应答伤害反应<sup>[19]</sup>。Rowe等<sup>[20]</sup>报道又一 $\alpha$ 蝎毒素CvIV4,能降低Nav1.2、Nav1.3、Nav1.4和Nav1.7电流快失活。皮下注射类 $\alpha$ 蝎毒素BmK I或粗毒均诱发自发痛、热痛和双侧机械痛<sup>[7-8]</sup>,BmK I线性剂量依赖性增加Nav1.8钠电流,预先鞘内或足底注射Nav1.8抑制剂,均显著抑制BmK I诱发的痛行为<sup>[21]</sup>,提示BmK I可能是Nav1.8的潜在调制分子。BmK I减慢TTX-S和TTX-R钠电流失活,加速活化以及降低TTX-S钠通道激活阈值,可能是BmK I诱发痛敏的原因<sup>[22]</sup>。此外,BmK I和BmK II对哺乳动物和昆虫都有强麻痹致死效应,可选择性地与螯虾神经纤维钠通道相互识别结合并阻遏其失活过程<sup>[23-24]</sup>。

综上, $\alpha$ 蝎毒素诱发疼痛机制可归结为:延缓TTX-S或TTX-R钠电流失活,增加动作电位发放,加速激活及降低激活阈值,即使得动作电位持续发放,从而敏化感觉神经元伤害感受器。值得注意的是,TRPV1亦是BmK I的作用靶点。BmK I可抑制辣椒素激活的TRPV1电流,呈现出与激活钠通

道致痛的相反效应<sup>[22]</sup>,提示毒素多肽多靶向致抗痛“双刃剑”功能的复杂性。

### 4 长链类 $\beta$ 蝎毒素与镇痛

$\beta$ -蝎毒素靶向结合在电压门控钠通道第四个位点上,其通过电压传感器俘获机制特异性调节电压依赖性钠通道激活,使钠电流向复极化方向移动,这可能是其抗痛机理。 $\beta$ -蝎毒素不仅可作为研究不同通道亚型的靶分子工具,而且也是研究通道门控机制及结构功能相互关系的必备工具<sup>[25]</sup>。 $\beta$ -蝎毒素被分为4类:抗哺乳动物 $\beta$ -蝎毒素、抗昆虫选择性兴奋 $\beta$ -蝎毒素、抗昆虫选择性抑制 $\beta$ -蝎毒素、抗昆虫和哺乳动物钠通道 $\beta$ -蝎毒素。

在瞬态去极化电压下,加入 $\beta$ -蝎毒素可引起钠通道敏化,使其在更低去极化膜电位下开放,从而致使激活曲线左移<sup>[26]</sup>。抗哺乳动物 $\beta$ -蝎毒素Css4和Cn2选择性结合不同钠通道亚型,Css4选择性地作用于Nav1.2和Nav1.6,而Cn2选择性作用于Nav1.2<sup>[27]</sup>,调控钠通道激活向复极化方向移动。以色列鳄黑背蝎(*Buthotus judaicus*)毒素(Bj-xtrIT)是一种抗昆虫选择性兴奋 $\beta$ -蝎毒素,激活钠电流至负的膜电位,致使绿头苍蝇的幼虫收缩麻痹引起运动神经重复激活<sup>[28]</sup>。抗昆虫选择性抑制 $\beta$ -蝎毒素注入昆虫体内引起迟缓性麻痹,抑制去极化过程,从而抑制动作电位的发放<sup>[25]</sup>。此外,抗昆虫选择性抑制 $\beta$ -蝎毒素竞争性抑制抗昆虫选择性兴奋 $\beta$ -蝎毒素与钠通道的结合,逐步抑制电压依赖性钠通道电导<sup>[29]</sup>。抗昆虫和哺乳动物钠通道 $\beta$ -蝎毒素集合抗哺乳和抗昆虫毒素特征,与之作用相同的钠通道位点上,但其并非通过去极化调控钠通道,而是对通道多重修饰进而参与调控<sup>[30-31]</sup>。因此,特异 $\beta$ -蝎毒素将有可能成为新的疼痛杀手,为低毒无污染抗虫农药提供亮点,也为临床镇痛药提供新的契机。

此外,Shao等<sup>[32]</sup>研究发现,BmK IT2、BmK IT-AP、BmK II,I4,I6、BmK dITAP3、BmK AS、BmK AS-1、BmK Ang P1、BmK AGAP、BmK Ang M1等多种蝎毒素多肽均具抗痛效应,如BmK IT对蜚蠊、蟋蟀和果蝇幼虫等昆虫具有强的快速收缩麻痹致死效应,但对哺乳动物无毒性<sup>[33-34]</sup>。BmK IT2可显著抑制福尔马林和角叉菜胶等炎症致痛效应<sup>[35]</sup>;BmK IT2作用于钠通道,易化钠通道的稳态激活,使钠通道稳态失活曲线向超极化方向移动<sup>[36]</sup>,使得失活化钠通道增加,可能是其抗痛机制。Cao等<sup>[37]</sup>报道,BmK Ang M1具镇痛活性,其机制可能是通



过抑制电压依赖  $\text{Na}^+$  电流和延迟电压依赖内向整流  $\text{K}^+$  电流。生理状态下 BmK AS 和 BmK AS-1 可显著抑制大鼠热痛觉过敏, 炎症状态下这种抑制则更为明显。同时, 电生理记录发现 BmK AS 和 BmK AS-1 可显著抑制 TTX-R 和 TTX-S 钠电流<sup>[36,38]</sup>, 这可能是其抗痛觉过敏原因所在。

虽然已明了  $\beta$ -蝎毒素作用于膜离子通道(主要是钠通道), 易化钠通道激活使失活曲线向超极化方向移动, 膜电位更负, 进而使失活钠通道增加, 激活通道降低, 钝化伤害感受器敏感性, 从而达到延缓镇痛目的。但由于各类毒素与膜通道结合位点仍不甚明了, 其具体镇痛机制仍是今后一段时间的研究热点。更值得提醒的是, 尽管多数  $\beta$ - 或类  $\beta$ -蝎毒素抑制钠通道具有抗痛效应, 但其作用的剂量范围却相对较窄, 随着剂量浓度的提升, 反而出现易化钠通道的奇特颠转, 即所谓“U”型剂量效应<sup>[39]</sup>。

## 5 短链肽类蝎毒素与疼痛调控

不同于长链毒素, 短链肽类蝎毒素主要作用于钾通道<sup>[40-44]</sup>, 少量作用于氯通道<sup>[16,45]</sup>和钙通道<sup>[46]</sup>。短链蝎毒素卡律蝎毒素 (CTX)、伊比蝎毒素 (IbTX) 和短肽蝎毒素 (KTX) 对钙激活钾通道或绿窄头眼镜蛇毒素敏感型电压依赖  $\text{K}^+$  通道具高亲和性<sup>[40]</sup>。 $\alpha$ -KTx15.6 可作用于瞬时 A 型钾电流  $\text{Kv}4.3$ , 调控中枢神经系统神经元功能<sup>[41]</sup>, 这可能是治疗一些神经退行性疾病的潜在工具。Regaya 等<sup>[42]</sup>报道, 小鼠侧脑室注射腺苷酸 A2A 受体激动剂 CGS 21680 和钾通道阻断剂 KTX 显著延长热板和甩尾阈值, 提示 KTX 起镇痛效应。在骨癌痛中, A 型  $\text{K}^+$  通道  $\text{Kv}1.4$ 、 $\text{Kv}3.4$  和  $\text{Kv}4.3$  的表达呈时间依赖, 而非类固醇抗炎药双氯酚酸可提高 DRG 神经元 A 型  $\text{K}^+$  通道电流, 从而延缓骨癌痛, 但  $\text{K}^+$  通道选择性抑制剂帝王蟹毒素 (PiTX- $\text{K}\alpha$ ) 可反转或阻止这种镇痛效应<sup>[43]</sup>, 提示 PiTX- $\text{K}\alpha$  可能起致痛作用。此外, BmK TX 类似物人类防卫素 hBD2 作用于  $\text{Kv}1.3$  胞外 S1-S2 链和孔区, 抑制  $\text{Kv}1.3$  通道开放<sup>[47-48]</sup>。另外, 研究表明, 氯代毒素 (CITx) 可选择性阻断小电导上皮  $\text{Cl}^-$  通道<sup>[16]</sup> 和神经胶质瘤特异性  $\text{Cl}^-$  通道。T 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道选择性阻断剂 Kurtoxin(KT) 通过抑制钙调磷酸酶介导 NFAT3 的激活, 阻止心肌肥大过程<sup>[49]</sup>。另外, Olamendi-Portugal 等<sup>[46]</sup>报道了两个新的 kurtoxin-like I 和 II (KLI 和 KLII) 蝎毒素, 可抑制雄性小鼠生殖细胞 T 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道的激活。

短链肽类蝎毒素作用靶点众多, 具膜离子通道

高亲和性, 调控  $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  和  $\text{Ca}^{2+}$  通道的激活, 从而调控有机体生理和病理过程。且越来越多的证据表明, 短链蝎毒素在疼痛和机体调控中扮演重要角色, 但其具体调控过程及调控因子依然不清楚, 需要进一步研究探讨。

## 6 展望

受到外源或内源性刺激, 机体会做出疼痛应答。适当刺激下急性痛是对机体的保护机制, 而刺激过强将会产生持续慢性痛。伴随着遗传学、电生理学、药理学等研究技术的广泛普及, 人们对疼痛的分子、细胞机制系统性认识逐渐深入, 但针对疼痛调制分子的特异性药物仍普遍欠缺, 疼痛相关情绪、精神、心理与社会问题的凸显, 依然是疼痛研究和转化诊疗的重要问题。有关蝎毒素致痛与镇痛矛盾统一关系的明晰化, 计算机模拟改造、晶体结构及活体成像等新技术的更新, 将强力促进蝎毒素多肽类特异性抗痛药物的研究开发与医药应用成为可能, 贡献于人类健康事业。

### [参 考 文 献]

- [1] Almaaytah A, Albalas Q. Scorpion venom peptides with no disulfide bridges: a review. *Peptides*, 2014, 51: 35-45
- [2] Pang XY, Liu T, Jiang F, et al. Activation of spinal ERK signaling pathway contributes to pain-related responses induced by scorpion *Buthus martensi* Karch venom. *Toxicon*, 2008, 51: 994-1007
- [3] Niu QS, Jiang F, Hua LM, et al. Microglial activation of p38 contributes to scorpion envenomation-induced hyperalgesia. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 440: 374-80
- [4] Jiang F, Pang XY, Niu QS, et al. Activation of mammalian target of rapamycin mediates rat pain-related responses induced by BmK I, a sodium channel-specific modulator. *Mol Pain*, 2013, 9: 50
- [5] Jiang F, Hua LM, Jiao YL, et al. Activation of mammalian target of rapamycin contributes to pain nociception induced in rats by BmK I, a sodium channel-specific modulator. *Neurosci Bull*, 2014, 30: 21-32
- [6] Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, et al. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 2009, 139: 267-84
- [7] Bai ZT, Liu T, Chai ZF, et al. Rat pain-related responses induced by experimental scorpion BmK sting. *Eur J Pharmacol*, 2006, 552: 67-77
- [8] Bai ZT, Liu T, Jiang F, et al. Phenotypes and peripheral mechanisms underlying inflammatory pain-related behaviors induced by BmK I, a modulator of sodium channels. *Exp Neurol*, 2010, 226: 159-72
- [9] Bai ZT, Chen B, Zhang XY, et al. c-Fos expression in rat spinal cord induced by scorpion BmK venom via plantar subcutaneous injection. *Neurosci Res*, 2002, 44: 447-54

- [10] Bai ZT, Zhang XY, Ji YH. Fos expression in rat spinal cord induced by peripheral injection of BmK I, an  $\alpha$ -like scorpion neurotoxin. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2003, 192: 78-85
- [11] Zhang XY, Zhang JW, Chen B, et al. Dynamic determination and possible mechanism of amino acid transmitter release from rat spinal dorsal horn induced by the venom and a neurotoxin (BmK I) of scorpion *Buthus martensi* Karsch. *Brain Res Bull*, 2002, 58: 27-31
- [12] Liu T, Pang XY, Bai ZT, et al. Intrathecal injection of glutamate receptor antagonists/agonist selectively attenuated rat pain-related behaviors induced by the venom of scorpion *Buthus martensi* Karsch. *Toxicol*, 2007, 50: 1073-84
- [13] Petricevich VL. Scorpion venom and the inflammatory response. *Mediators Inflamm*, 2010, 2010: 903295
- [14] 柴志芳, 吉永华. 利用蝎毒素分子骨架的蛋白质工程. *生命科学*, 2003, 15: 317-20
- [15] 左小潘, 吉永华. 电压门控钠通道与相关调制剂相互作用的分子机制. *中国神经科学杂志*, 2002, 18: 736-39, 48
- [16] Lippens G, Najib J, Wodak SJ, et al. NMR sequential assignments and solution structure of chlorotoxin, a small scorpion toxin that blocks chloride channels. *Biochemistry*, 1995, 34: 13-21
- [17] Feng XH, Chen JX, Liu Y, et al. Electrophysiological characterization of BmK I, an  $\alpha$ -like scorpion toxin, on rNav1.5 expressed in HEK293t cells. *Toxicol In Vitro*, 2008, 22: 1582-7
- [18] Cestele S, Catterall WA. Molecular mechanisms of neurotoxin action on voltage-gated sodium channels. *Biochimie*, 2000, 82: 883-92
- [19] Abbas N, Gaudio-Tyzra C, Bonnet C, et al. The scorpion toxin Amm VIII induces pain hypersensitivity through gain-of-function of TTX-sensitive  $\text{Na}^+$  channels. *Pain*, 2013, 154: 1204-15
- [20] Rowe AH, Xiao Y, Scales J, et al. Isolation and characterization of CvIV4: a pain inducing  $\alpha$ -scorpion toxin. *PLoS One*, 2011, 6: e23520
- [21] Ye P, Jiao Y, Li Z, et al. Scorpion toxin BmK I directly activates Nav1.8 in primary sensory neurons to induce neuronal hyperexcitability in rats. *Protein Cell*, 2015, 6: 443-52
- [22] Chen J, Tan ZY, Zhao R, et al. The modulation effects of BmK I, an  $\alpha$ -like scorpion neurotoxin, on voltage-gated  $\text{Na}^+$  currents in rat dorsal root ganglion neurons. *Neurosci Lett*, 2005, 390: 66-71
- [23] Ji YH, Mansuelle P, Terakawa S, et al. Two neurotoxins (BmK I and BmK II) from the venom of the scorpion *Buthus martensi* Karsch: purification, amino acid sequences and assessment of specific activity. *Toxicol*, 1996, 34: 987-1001
- [24] Terakawa S, Kimura Y, Hsu K, et al. Lack of effect of a neurotoxin from the scorpion *Buthus martensi* Karsch on nerve fibers of this scorpion. *Toxicol*, 1989, 27: 569-78
- [25] Pedraza Escalona M, Possani LD. Scorpion  $\beta$ -toxins and voltage-gated sodium channels: interactions and effects. *Front Biosci: Landmark Ed*, 2013, 18: 572-87
- [26] Catterall WA, Cestele S, Yarov-Yarovoy V, et al. Voltage-gated ion channels and gating modifier toxins. *Toxicol*, 2007, 49: 124-41
- [27] Chen R, Chung SH. Conserved functional surface of antimammalian scorpion $\beta$ -toxins. *J Phys Chem B*, 2012, 116: 4796-800
- [28] Oren DA, Froy O, Amit E, et al. An excitatory scorpion toxin with a distinctive feature: an additional  $\beta$  helix at the C terminus and its implications for interaction with insect sodium channels. *Structure*, 1998, 6: 1095-103
- [29] Zlotkin E, Kadouri D, Gordon D, et al. An excitatory and a depressant insect toxin from scorpion venom both affect sodium conductance and possess a common binding site. *Arch Biochem Biophys*, 1985, 240: 877-87
- [30] Campos FV, Chanda B, Beirao PS, et al.  $\beta$ -Scorpion toxin modifies gating transitions in all four voltage sensors of the sodium channel. *J Gen Physiol*, 2007, 130: 257-68
- [31] Bosmans F, Martin-Eauclaire MF, Swartz KJ. Deconstructing voltage sensor function and pharmacology in sodium channels. *Nature*, 2008, 456: 202-8
- [32] Shao J Zhan R, Ge X, et al. Analgesic peptides in *Buthus martensii* Karsch: a traditional chinese animal medicine. *Asian J Trad Med*, 2007, 2: 45-50
- [33] Ji YH, Kimura Y, Hsu K, et al. Purification and the partial amino acid sequence of an insect neurotoxin from the venom of scorpion *Buthus martensi* Karsch. *Comp Biochem Physiol C*, 1988, 90: 237-40
- [34] Ji YH, Mansuelle P, Xu K, et al. Amino acid sequence of an excitatory insect-selective toxin (BmK IT) from venom of the scorpion *Buthus martensi* Karsch. *Sci Chn B*, 1994, 37: 42-9
- [35] Zhang XY, Bai ZT, Chai ZF, et al. Suppressive effects of BmK IT2 on nociceptive behavior and c-Fos expression in spinal cord induced by formalin. *J Neurosci Res*, 2003, 74: 167-73
- [36] Tan ZY, Xiao H, Mao X, et al. The inhibitory effects of BmK IT2, a scorpion neurotoxin on rat nociceptive flexion reflex and a possible mechanism for modulating voltage-gated  $\text{Na}^+$  channels. *Neuropharmacology*, 2001, 40: 352-7
- [37] Cao ZY, Mi ZM, Cheng GF, et al. Purification and characterization of a new peptide with analgesic effect from the scorpion *Buthus martensi* Karch. *J Pept Res*, 2004, 64: 33-41
- [38] Chen B, Ji Y. Antihyperalgesia effect of BmK AS, a scorpion toxin, in rat by intraplantar injection. *Brain Res*, 2002, 952: 322-6
- [39] Zhu MM, Tao J, Tan M, et al. U-shaped dose-dependent effects of BmK AS, a unique scorpion polypeptide toxin, on voltage-gated sodium channels. *Br J Pharmacol*, 2009, 158: 1895-903
- [40] Harvey AL, Vatanpour H, Rowan EG, et al. Structure-activity studies on scorpion toxins that block potassium channels. *Toxicol*, 1995, 33: 425-36
- [41] Picco C, Corzo G, Possani LD, et al. Interaction of the scorpion toxin discrepin with Kv4.3 channels and A-type  $\text{K}^+$  channels in cerebellum granular cells. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840: 2744-51

- [42] Regaya I, Pham T, Andreotti N, et al. Small conductance calcium-activated  $K^+$  channels, SkCa, but not voltage-gated  $K^+$  (Kv) channels, are implicated in the antinociception induced by CGS21680, a A2A adenosine receptor agonist. *Life Sci*, 2004, 76: 367-77
- [43] Duan KZ, Xu Q, Zhang XM, et al. Targeting A-type  $K^+$  channels in primary sensory neurons for bone cancer pain in a rat model. *Pain*, 2012, 153: 562-74
- [44] Zhang N, Li M, Chen X, et al. Solution structure of BmKK2, a new potassium channel blocker from the venom of chinese scorpion *Buthus martensi* Karsch. *Proteins*, 2004, 55: 835-45
- [45] Maertens C, Wei L, Tytgat J, et al. Chlorotoxin does not inhibit volume-regulated, calcium-activated and cyclic AMP-activated chloride channels. *Br J Pharmacol*, 2000, 129: 791-801
- [46] Olamendi-Portugal T, Garcia BI, Lopez-Gonzalez I, et al. Two new scorpion toxins that target voltage-gated  $Ca^{2+}$  and  $Na^+$  channels. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 299: 562-8
- [47] Feng J, Yang W, Xie Z, et al. Kv Channel S1-S2 linker working as a binding site of human  $\beta$ -defensin 2 for channel activation modulation. *J Biol Chem*, 2015, 290: 15487-95
- [48] Yang W, Feng J, Xiang F, et al. Endogenous animal toxin-like human  $\beta$ -defensin 2 inhibits own  $K^+$  channels through interaction with channel extracellular pore region. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72: 845-53
- [49] Horiba M, Muto T, Ueda N, et al. T-type  $Ca^{2+}$  channel blockers prevent cardiac cell hypertrophy through an inhibition of calcineurin-NFAT3 activation as well as L-type  $Ca^{2+}$  channel blockers. *Life Sci*, 2008, 82: 554-60