

## 靶向 Neuropilin-1 的抗肿瘤研究进展

曾凡伟, 曹 畅, 吕 莎, 颜江华, 罗芳洪

(厦门大学 医学院 抗癌研究中心, 福建 厦门 361005)

**摘 要:** Neuropilin-1 (NRP-1) 又称神经鞭毛素蛋白, 是一个大小为 130 ~ 140 kD 的非酪氨酸激酶跨膜蛋白, 参与脊椎动物胚胎的神经和心血管系统发育。它作为一个多功能受体调节 VEGF(血管内皮生长因子)、PDGF(血小板衍生生长因子)、bFGF(成纤维生长因子) 等细胞因子的信号通路, 与肿瘤血管新生和肿瘤转移密切相关。NRP-1 被认为是一个新的肿瘤治疗靶点, 近年来针对 NRP-1 为靶点的药物研究有不少新进展。本文主要介绍 NRP-1 的生物学特征, 对肿瘤作用以及相关药物研究。

**关键词:** Neuropilin-1; 癌症; 靶点; 信号通路

**中图分类号:** R730.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-1678(2012)05-0679-04

### The anti-tumour research progress in targeting neuropilin-1

ZENG Fan-wei, CAO Chang, LU Sha, YAN Jiang-hua, LUO Fang-hong

(Cancer Research Center of Medical School, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Neuropilin-1 (NRP-1) 又称神经鞭毛素蛋白, 由 Takagi 等<sup>[1]</sup> 在 1987 年通过冰冻切片免疫荧光染色首次在非洲爪蟾蝌蚪的神经组织中鉴定发现。1997 年 Kitsukawa 等<sup>[2]</sup> 发现在 NRP-1 基因敲除的小鼠的神经生长轨迹紊乱, 后肢不受神经控制, 这表明 NRP-1 在神经系统发育过程中起着重要作用。紧接着有学者通过 NRP-1 基因转染和敲除技术在斑马鱼中证实了它在胚胎神经和心血管系统中的重要作用<sup>[3]</sup>。NRP-1 基因敲除的小鼠在胚胎发育的 12.5 ~ 13.5 d 时因严重的神经及心血管系统异常而致死。

伴随着 NRP-1 对神经突触发育和血管新生作用的研究, NRP-1 在肿瘤发生发展过程中的重要作用也得到了进一步认识, NRP-1 除了在肿瘤相关的新生血管中表达, 它在多种人类肿瘤中显著高表达也有广泛报道, 其中包括乳腺癌<sup>[4]</sup>、神经胶质瘤<sup>[5]</sup>、胃癌<sup>[6]</sup>和急性髓细胞性白血病<sup>[7]</sup>等。

NRP-1 首先被鉴定为是一个 Sema3A 的共受体<sup>[2]</sup>, 与 plexin3A 形成二聚体, 共同调节神经突触的生长。随后有报道表明 NRP-1 作为一个多功能受体, 参与血管内皮生长因子(VEGF)<sup>[8]</sup>、肝素结合蛋白(HGF)<sup>[9]</sup>、成纤维生长因子(bFGF)<sup>[10]</sup>、胎盘生长因子(PIGF)<sup>[11-12]</sup>、血小板生长因子(PDGF)<sup>[13]</sup>和纤维结合蛋白(FN)<sup>[14]</sup>等多种细胞因子的信号传递, 调节血管内皮细胞和肿瘤细胞生长、迁移、侵袭、凋亡, 与肿瘤的发生发展以及患者的预后密切相关。靶向

NRP-1 抗体有效的抑制肿瘤生长, 已进入临床 I 期药物研究阶段。

#### 1 NRP-1 生物学特征

##### 1.1 基因

NRP-1 的基因定位于人类染色体 10q12, 基因全长为 112 kb, 由 17 个外显子构成, 它是在脊椎动物中高度保守, 在鸡、小鼠、大鼠等动物中广泛分布<sup>[15]</sup>。NRP 家族中另外一成员 NRP-2, 是一个与淋巴系统密切相关的跨膜蛋白, 它与 NRP-1 具有 44% 同源性<sup>[16]</sup>。

##### 1.2 蛋白

NRP-1 是一个大小为 130 ~ 140 kD, 全长为 923 个氨基酸的非酪氨酸激酶跨膜糖蛋白, 由胞内区、跨膜区和胞外区三部分组成, 其中胞外段可分为 a1/a2、b1/b2 和 c 等 3 个不同的结构域<sup>[17]</sup>。a1/a2 又称 CUB 结构域 (complement-binding protein homology), b1/b2 结构域与凝血因子 V 和 VIII 结构相似同源, 在 c 结构域的中部含有 MAM 结构域 (merprin, A5 receptor tyrosine phosphatase  $\mu$ )。NRP1 的胞外段各个区能和不同的分子结合介导不同的信号传导, Sema3A 通过 a1/a2/b1 区与 NRP1 结合, VEGF165 能与 NRP1 的 b1/b2 区结合, Heparin(肝素) 亦通过 b1/b2 区与 NRP1 结合, 所以 NRP1 具有多种功能。胞内区共有 44 个氨基酸, 不包含激酶序列, 因此它不能直接通过自身传递信号, 但是 C-末端包含有一个由三个氨基酸组成的 SEA (Ser-Glu-Ala) 序列, 这个序列可以与胞内含有 PDZ 区域的激酶蛋白相互结合, 比如 synectin, 又称 NIP1 蛋白 (neuropilin-interacting-protein-1) 或 GI-PC 蛋白<sup>[18]</sup>。

##### 1.3 表达

在人体内, NRP-1 能在多个组织细胞中检测到, 其中包

**收稿日期:** 2011-08-29

**基金项目:** 国家自然科学基金资助(30973485)

**作者简介:** 曾凡伟, 男, 药理学专业硕士研究生, E-mail: 547664364@qq.com; 颜江华, 通信作者, 男, 教授, 硕士研究生导师, 主要研究方向: 肿瘤血管靶向治疗, Tel: 0592-2180587, E-mail: jhyan@xmu.edu.cn.

括成骨细胞<sup>[19]</sup>、神经内分泌细胞、树突状细胞、T 细胞、骨髓成纤维细胞和脂肪细胞、肾小球间质细胞以及肾小球表皮细胞等<sup>[16]</sup>；但是在非血管正常组织中的表达是有限的，而它在肿瘤组织中却是广泛表达，比如：神经胶质瘤、胰腺癌、胃癌、结肠癌、急性髓性白血病、乳腺癌、非小细胞型肺癌、肺癌、黑色素瘤、前列腺癌、卵巢癌等<sup>[16]</sup>。局部缺氧或缺血能够促进 NRP-1 的表达，它的表达也受一些生长因子和炎症细胞因子调节，比如在胰腺癌细胞中白介素-6 (IL-6) 促进 NRP-1 的表达；在血管内皮细胞中肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 上调的 NRP-1 的表达，而转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ 1) 和白介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 则起抑制作用<sup>[12]</sup>。

## 2 在肿瘤中的作用

NRP-1 特异性的在多种肿瘤组织中广泛表达，对肿瘤的发生发展起着重要作用，是一个良好的肿瘤标志物。它参与了血管新生以及肿瘤转移的两个过程。

### 2.1 NRP-1 参与血管新生

血管新生对肿瘤生长具有重要作用，它为肿瘤细胞的增殖提供营养，同时也带走肿瘤代谢废物。血管内皮生长因子 165 (VEGF<sup>165</sup>) 是肿瘤血管新生的重要因子，它诱导内皮细胞增殖、迁移，促进肿瘤组织中血管形成，这种作用主要由血管内皮生长因子受体-2 (VEGFR-2) 介导，在 NRP-1 存在时，二者形成复合物，Soker 等<sup>[20]</sup>报道在猪的主动脉内皮细胞中共表达 NRP-1 与 VEGFR-2 至少 4 倍提高 VEGF<sup>165</sup> 与 VEGFR-2 的结合能力，同时提高了此通路的下游信号及生物反应，提高 VEGF<sup>165</sup> 介导的内皮细胞趋化和有丝分裂，促进血管新生。NRP-1 拮抗剂 EG3287<sup>[21]</sup>、ATWLPPR 均为 VEGFR-2 相关肽，可抑制 VEGF<sup>165</sup> 与 NRP-1 结合，但并不影响 VEGF<sup>165</sup> 与 VEGFR-2 结合，二者均可抑制肿瘤血管生成及生长。

在生理和病理条件下，血管平滑肌细胞的迁移是血管新生的一个重要步骤，NRP-1 对这个过程起着调节作用。Banerjee 等<sup>[22-23]</sup>报道乳腺癌细胞如 MCF-7、MDA-MB-231 等能够分泌 PDGF (血小板衍生生长因子)，它对血管平滑肌的增殖和迁移起着促进作用；Cao 等<sup>[24]</sup>同过免疫荧光实验表明在 PDGF 与其受体 PDGFR 结合的时候，NRP-1 与 PDGFR 共定位，用特异性靶向 NRP-1 的 siRNA 可以抑制 PDGF 诱导的 PDGFR 激活，进而阻断 PDGF 诱导的血管平滑肌细胞的迁移，进一步研究表明，PDGF 是通过 p130Cas 酪氨酸磷酸酶信号通路调节血管平滑肌细胞的迁移，NRP-1 作为 PDGFR 的共受体参与这个过程<sup>[5]</sup>。

### 2.2 NRP-1 参与肿瘤转移

肿瘤的转移是肿瘤患者不良预后的一个重要因素，严重的影响患者的生存质量。NRP-1 的表达情况与肿瘤细胞的迁移能力相关，NRP-1 在转移性的乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 和 MDA-MB-435 中表达较高，而非转移的乳腺癌细胞系 MDA-MB-453 则无表达，转染 NRP-1 基因后的 MDA-MB-453 明显提高该乳腺癌细胞株的耐缺氧能力<sup>[17]</sup>。在肿瘤细胞过表达 NRP-1 时，能够促进 HGF (肝素生长因子) 与 c-Met 结合，提高 HGF/c-Met 信号，增加细胞的迁移能力；通过

shNRP-1 对细胞进行基因敲除后，肿瘤细胞的释放的基质金属酶 MMP-9 显著减少，Rac-1 活性显著下降，从而影响细胞的迁移和侵袭能力<sup>[24]</sup>；Evans 等<sup>[5]</sup>报道细胞因子 PDGF 和 HGF 依赖 NRP-1 的胞内区域通过调节 p130Cas 的磷酸化调节内皮细胞和肿瘤细胞的迁移，该信号通路主要由 FAK、Pyk2、p130Cas、Rac 等分子组成在多种细胞的迁移过程中起着重要的调节作用。

## 3 NRP-1 相关药物

NRP-1 选择性在肿瘤组织中表达，参与肿瘤的发生发展引起了国内外癌症研究学者的关注，针对 NRP-1 的药物研究也取得了一些进展。

### 3.1 单克隆抗体药物

Genentech 公司研发了多个靶向 NRP-1 的单克隆抗体。特别是其中靶向 NRP-1 的 CUB 区域 (anti-NRP1A) 以及 b1/b2 区域 (anti-NRP1B) 两株抗体首先被生产，它们对 NRP-1 具有高亲和力。这些靶向 NRP-1 的抗体可以减少 VEGF 诱导的血管内皮细胞迁移，同时在动物模型中也显示了很好的抑制肿瘤形成的能力。进一步研究表明，抗 NRP-1 抗体阻碍 VEGF 与 NRP-1 结合，与抗 VEGF 抗体联合使用可以有效的提高后者的肿瘤生长抑制作用。其中通过噬菌体表面展示筛选技术获得的人类全长 NRP-1 抗体 MNRPI685A 已进入临床 I 期药物研究阶段，有望成为一个新的抗癌药物。

### 3.2 小分子多肽类药物

Starzec 等<sup>[18]</sup>通过用抗 VEGF 抗体筛选突变的噬菌体文库到一段 7 个氨基酸的多肽 ATWLPPR，它能够抑制 VEGF<sup>165</sup> 与 NRP-1 的结合，但不抑制 VEGF<sup>165</sup> 与 VEGFR-2 的结合<sup>[9]</sup>，结果发现肿瘤血管的发生和肿瘤生长受到抑制<sup>[10]</sup>。基于 A7R 与 NRP-1 的特异性结合特征，Bechet 等<sup>[26]</sup>设计了 NRP-1 靶向性光动力治疗药物 TPC-Ahx-ATWLPPR，与非靶向性光敏剂相比，它可以特异性的靶向人类脐静脉内皮细胞，并可促进内皮细胞对其吸收。在裸鼠恶性神经胶质瘤移植模型中，在它的作用下可以通过诱导组织因子的释放，导致血管阻塞，从而抑制肿瘤生长。

EG3287 是 Jia 等<sup>[27]</sup>报道的一个二环多肽，它是基于 VEGF 的 C-末端最后 6 个氨基酸能够特异性的结合 NRP-1 的原理设计而成的，这个多肽可以阻碍 VEGF 与 NRP-1 结合，在人类脐静脉内皮细胞中它可以通过影响 VEGF、NRP-1、VEGFR-2 三聚体复合物形成，从而抑制 VEGFR-2 激活、PLC- $\gamma$  酪氨酸磷酸化、ERKs1/2 的激活以及前列腺素的生产。EG3287 对肿瘤的生存、生长、转移也具有明显作用，它对表达 NRP-1 而不表达 VEGFR-2 的人肺癌细胞 A549、人肾癌细胞 ACHN 的迁移具有明显抑制作用，这与靶向 NRP-1 的 siRNA 具有相似的效果。同时 EG3287 还可以抑制这两株细胞对细胞外基质 (ECM) 的黏附，提高整合素  $\beta$ 1 抗体的抗粘连效果，它也能增加 A549、DU145 细胞对化疗药 5-氟尿嘧啶、紫杉醇、顺铂等的化疗作用。是一个很有前景的小分子多肽抗肿瘤药物<sup>[21]</sup>。

### 3.3 可溶性 NRP-1 类药物

在基因转录过程中,通过不同的剪切方式会产生多种 NRP-1 的不同形式,其中可溶性 NRP-1 (sNRP-1) 缺乏跨膜区域和胞内区域,可以分泌到细胞外进入血液循环,这部分 sNRP-1 仍可以与 VEGF 相互结合,从而抑制 VEGF 与 NRP-1 结合,阻碍 VEGF 的信号通路。Gagnon 等<sup>[28]</sup>报道,过表达 sNRP-1 诱发前列腺癌细胞 AT2.1 或 AT3.1 产生的大面积肿瘤出血,减少细胞增殖,增加细胞凋亡。另外,在全身性白血病模型中,注射了用腺病毒转导 Fc-sNRP-1 (sNRP-1 二聚体) 与对照组比较,显著延长大鼠寿命<sup>[29]</sup>。

### 3.4 Semaphorins 类药物

NRP-1 在肿瘤形成过程中的作用非常复杂, Semaphorins 与 VEGF 虽然结合的是不同的 NRP-1 亚基,但是在空间上仍然相互影响,相互竞争。Semaphorins 趋向于抑制肿瘤新生和增殖,甚至诱导癌症细胞凋亡;相反, VEGF 更多表现为促进血管新生和肿瘤生长。在一些肿瘤中 Semaphorins 常常低表达,过表达 Sema3 有望成为一个新的抑制肿瘤血管新生,肿瘤生长转移的方法<sup>[12]</sup>。另外,一些其他的 Semaphorins,比如 Sema3E、Sema4D 却起着促进血管新生和肿瘤生长的作用,中和这些分子或者它们的受体可能是一个新的癌症治疗方法,其中靶向 Sema4D 的单克隆抗体 VX15/2503 已进入临床 I 实验研究阶段,有望成为治疗实体瘤的靶向药物<sup>[12]</sup>。

### 4 展望

从 1942 年第一个化疗药物氮芥用于治疗非何杰金氏淋巴瘤以来,已有 70 年的历史,但肿瘤治愈率仍未有突破性提高,寻找新的药物,新的抗肿瘤方法,肿瘤靶向治疗已成为一个未来的趋势,新的靶点也不断的被发现<sup>[30]</sup>。NRP-1 是一个细胞膜表面糖蛋白,它在神经系统中首次被发现,对机体的神经系统和心血管系统的发育起着重要作用,同时在肿瘤和肿瘤新生血管中高表达,与肿瘤的生长,侵袭,转移密切相关,而在正常机体组织中则低表达或不表达。它是一个多功能受体,参与调节 VEGF、PDGF、bFGF 等细胞因子的信号通路,与肿瘤的发生发展以及患者的预后密切相关。近年来关于 NRP-1 的药物研究报道表明,基于 NRP-1 研发的单克隆抗体药物、小分子多肽类药物、可溶性 NRP-1 类药物、Semaphorins 类药物都具有较好的肿瘤细胞生长和血管生成抑制作用,其中 Genentech 公司研发的靶向 NRP-1 的单克隆抗体-MNRP1685A 已完成 I 期临床研究,结果显示对前列腺癌具有良好的效果,这也表明 Neuropilin-1 蛋白是一个很有前景的肿瘤治疗靶点。

### 参考文献:

[1] Takagi S, Tsuji T, Amagai T, et al. Specific cell surface labels in the visual centers of *Xenopus laevis* tadpole identified using monoclonal antibodies [J]. *Dev Biol*, 1987, 122: 90-100.  
 [2] Kitsukawa T, Shimizu M, Sanbo M, et al. Neuropilin-semaphorin III/D-mediated chemorepulsive signals play a crucial role in peripheral nerve projection in mice [J]. *Neuron*, 1997, 19(5): 995-1005.  
 [3] Kolodkin A L, Levengood D V, Rowe E G, et al. Neuropilin is a Semaphorin III receptor [J]. *Cell*, 1997, 90(4): 753-762.

[4] Bachelder R E, Crago A, Chung J, et al. Vascular endothelial growth factor is an autocrine survival factor for neuropilin-expressing breast carcinoma cells [J]. *Cancer Res*, 2001, 61: 5736-5740.  
 [5] Evans I M, Yamaji M, Britton G, et al. Neuropilin-1 signaling through p130Cas tyrosine phosphorylation is essential for growth factor-dependent migration of glioma and endothelial cells [J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(6): 1174-1185.  
 [6] Akagi M, Kawaguchi M, Liu W, et al. Induction of neuropilin-1 and vascular endothelial growth factor by epidermal growth factor in human gastric cancer cells [J]. *Br J Cancer*, 2003, 88: 796-802.  
 [7] Kreuter M, Woelke K, Bieker R, et al. Correlation of neuropilin-1 overexpression to survival in acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2006, 20(11): 1950-1954.  
 [8] Kawasaki T, Kitsukawa T, Bekku Y, et al. A requirement for neuropilin-1 in embryonic vessel formation [J]. *Development*, 1999, 126(21): 4895-4902.  
 [9] Matsushita A, Götze T, Korc M. Hepatocyte growth factor-mediated cell invasion in pancreatic cancer cells is dependent on neuropilin-1 [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(21): 10309-10316.  
 [10] Gao Y, Li M, Chen W, et al. Synectin, syndecan-4 cytoplasmic domain binding PDZ protein, inhibits cell migration [J]. *J Cell Physiol*, 2000, 184(3): 373-379.  
 [11] Chaballe L, Schoenen J, Franzen R. Placental growth factor: a tissue modelling factor with therapeutic potentials in neurology [J]. *Acta Neurol Belgica*, 2011, 111(1): 10-17.  
 [12] Grandclement C, Borg C. Neuropilins: A new target for cancer therapy [J]. *Cancers*, 2011, 3: 1899-1928.  
 [13] Cao S, Yaqoob U, Das A, et al. Neuropilin-1 promotes cirrhosis of the rodent and human liver by enhancing PDGF/TGF-beta signaling in hepatic stellate cells [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(7): 2379-2394.  
 [14] Fukasawa M, Matsushita A, Korc M. Neuropilin-1 interacts with integrin beta 1 and modulates pancreatic cancer cell growth, survival and invasion [J]. *Cancer Biol Ther*, 2007, 6(8): 1173-1180.  
 [15] Pan Q, Chanthery Y, Liang W C, et al. Blocking neuropilin-1 function has an additive effect with anti-VEGF to inhibit tumor growth [J]. *Cancer Cell*, 2007, 11(1): 53-67.  
 [16] Ellis L M. The role of neuropilins in cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(5): 1099-1107.  
 [17] Pellet-Many C, Frankel P, Jia H, et al. Neuropilins: structure function and role in disease [J]. *Biochem J*, 2008, 411: 211-226.  
 [18] Starzec A, Ladam P, Vassy R, et al. Structure-function analysis of the antiangiogenic ATWLPPR peptide inhibiting VEGF (165) binding to neuropilin-1 and molecular dynamics simulations of the ATWLPPR/neuropilin-1 complex [J]. *Peptides*, 2007, 28(12): 2397-2402.  
 [19] Furumatsu T, Shen Z N, Kawai A, et al. Vascular endothelial growth factor principally acts as the main angiogenic factor in the early stage of human osteoblastogenesis [J]. *J Biochem (Tokyo)*, 2003, 133: 633-639.  
 [20] Soker S, Takashima S, Miao H Q, et al. Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for

- vascular endothelial growth factor [J]. *Cell*, 1998, 92(6): 735-745.
- [21] Jia H, Cheng L, Tickner M, et al. Neuropilin-1 antagonism in human carcinoma cells inhibits migration and enhances chemosensitivity [J]. *Br J Cancer* 2010, 102(3): 541-552.
- [22] Banerjee S, Mehta S, Haque I, et al. VEGF-A(165) induces human aortic smooth muscle cell migration by activating neuropilin-1-VEGFR1-PI3K axis [J]. *Biochemistry* 2008, 47(11): 3345-3351.
- [23] Pellet-Many C, Frankel P, Evans I M, et al. Neuropilin-1 mediates PDGF stimulation of vascular smooth muscle cell migration and signalling via p130Cas [J]. *Biochem J* 2011, 435: 609-618.
- [24] Cao Y, Wang L, Nandy D, et al. Neuropilin-1 upholds dedifferentiation and propagation phenotypes of renal cell carcinoma cells by activating akt and sonic hedgehog axes [J]. *Cancer Res* 2008, 68(21): 8667-8672.
- [25] Tirand L, Frochet C, Vanderesse R, et al. A peptide competing with VEGF165 binding on neuropilin-1 mediates targeting of a chlorin-type photosensitizer and potentiates its photodynamic activity in human endothelial cells [J]. *J Controlled Release* 2006, 111: 153-164.
- [26] Bechet D, Tirand L, Faivre B, et al. Neuropilin-1 targeting photosensitization-induced early stages of thrombosis via tissue factor release [J]. *Pharm Res* 2010, 27: 468-479.
- [27] Jia H, Bagherzadeh A, Hartzoulakis B, et al. Characterization of a bicyclic peptide neuropilin-1 (NP-1) antagonist (EG3287) reveals importance of vascular endothelial growth factor Exon 8 for NP-1 binding and role of NP-1 in KDR signaling [J]. *J Biol Chem* 2006, 281(19): 13493-13502.
- [28] Gagnon M L, Bielenberg D R, Gechtman Z, et al. Identification of a natural soluble neuropilin-1 that binds vascular endothelial growth factor: *In vivo* expression and antitumor activity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97(6): 2573-2578.
- [29] Schuch G, Machluf M, Bartsch G, et al. *In vivo* administration of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its antagonist soluble neuropilin-1 predicts a role of VEGF in the progression of acute myeloid leukemia *in vivo* [J]. *Blood* 2002, 100: 4622-4628.
- [30] 安莲效, 李慧, 顾月清. RGD 肽作为药物靶向配体的研究进展 [J]. *中国生化药物杂志* 2010, 31(1): 66-69.

## 蜂毒溶血肽及蜂毒主要功能成分研究进展

侯春生<sup>1,2,3</sup>, 郭丽琼<sup>1,2</sup>, 王建荣<sup>1,2</sup>, 温家明<sup>1,2</sup>, 林俊芳<sup>1,2</sup>

(1. 华南农业大学 食品学院, 广东 广州 510642; 2. 华南农业大学 生物质能研究所, 广东 广州 510642; 3. 广东省农业科学院 科技情报研究所, 广东 广州 510640)

**摘要:** 蜂毒是一种具有高度药理学和生物活性的天然生物毒素。本文结合本研究团队近期的研究, 从 4 个方面综述了近年来与蜂毒分子生物学相关的研究进展: (1) 蜂毒的组成成份; (2) 蜂毒作用的分子机制; (3) 蜂毒主要功能物质的分子生物学; (4) 蜂毒今后研究的方向及趋势。

**关键词:** 蜂毒; 分子机制; 磷酸酯酶 A; 透明质酸酶; 镇静肽

**中图分类号:** R282.74; R284.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-1678(2012)05-0682-04

### Advances in research on melittin and functional components of honey bee venom

HOU Chun-sheng<sup>1,2,3</sup>, GUO Li-qiong<sup>1,2</sup>, WANG Jian-rong<sup>1,2</sup>, WEN Jia-ming<sup>1,2</sup>, LIN Jun-fang<sup>1,2</sup>

(1. School of Food Science, South China Agricultural University, Guangzhou 510640, China; 2. Institute of Biomass Energy, South China Agricultural University, Guangzhou 510640, China; 3. Institute of Sci-tech Information, Guangdong Academy of Agricultural Science, Guangzhou 510640, China)

蜂毒是一种应用较广泛的天然生物毒素, 在抗菌、消炎、镇静、降压及提高免疫力等方面有较高的应用价值。蜂

毒肽分子质量小, 可直接进入细胞膜的脂质中间, 改变膜的通透性, 有效发挥生理活性作用, 具有传统免疫毒素无法比拟的优势, 这些特征为疾病防治、新药开发等方面提供了有利条件。近年来, 因蜂毒较强的穿透性及溶血性, 在肿瘤防治及抗药性方面的应用研究开展的较为活跃。本文从蜂毒的组成成分、分子作用机制、主要功能成份及未来研究趋势进行综述, 旨在了解蜂毒对于不同作用对象的机制与主要功能基因的研究方向, 有助于合理开发蜂毒资源。

**收稿日期:** 2011-09-26

**基金项目:** 国家自然科学基金项目 (No. 31071837, No. 30371000) 资助

**作者简介:** 侯春生, 男, 博士生, 研究方向为食品生物技术; 林俊芳, 通信作者, E-mail: linjf@scau.edu.cn.