

几类新家族芋螺毒素研究进展^{△*}

朱翠^{1,2}, 李力¹, 戴秋云^{2*}

(1. 陕西师范大学 生命科学学院, 陕西 西安 710000; 2. 军事医学科学院 生物工程研究所, 北京 100071)

摘要:芋螺毒素由芋螺毒液管和毒囊内壁的毒腺所分泌, 每种芋螺的毒液中至少含 50~200 种活性多肽。根据芋螺毒素高度保守的信号肽序列及二硫键骨架, 芋螺毒素分为 A、B1、B2、B3、C、D、E、F、G、H、I1、I2、I3、J、K、L、M、N、O1、O2、O3、P、S、T、V、Y 等 26 个超家族。目前对 A、O、M 等超家族芋螺毒素研究较多, 但新近发现的 S、I、J、C、D、B1、B3、V、Y 等超家族芋螺毒素的结构及功能报道较少, 这些超家族具有复杂的翻译后修饰和独特的半胱氨酸骨架。本文对新近发现的 S、I、J、C、D、B1、B3、V、Y 等超家族芋螺毒素的序列、结构、作用靶点及功能进行简要综述。

关键词:芋螺毒素; 新家族; 半胱氨酸骨架; 靶点

中图分类号: R931 文献标志码: A 文章编号: 1002-3461(2014)02-084-07

DOI: 10.13400/j.cnki.cjmd.2014.02.015

Progress on the study of new superfamily conotoxins

ZHU Cui^{1,2}, LI Li¹, DAI Qiu-yun^{2*}

(1. College of Life Science Shanxi Normal University, Shanxi Xian 710062;

2. Beijing Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071)

Abstract: Conotoxins are secreted by the duct and theca of Cone snail, about 50~200 bioactive peptides exist in the venom of Cone snail. According to the highly conserved signal peptide sequences, conotoxins can be divided into A-, B1-, B2-, B3-, C-, D-, E-, F-, G-, H-, I1-, I2-, I3-, J-, K-, L-, M-, N-, O1-, O2-, O3-, P-, S-, T-, V- and Y-superfamilies, etc. A-, O-, M-superfamily conotoxins have been well characterized and reviewed. Some novel conotoxins, such as S-, I-, J-, C-, D-, B1-, B3-, V-, Y-superfamily, have been found recently, and exhibit complicated post-translational modifications and novel cysteine frameworks. This review briefly summarizes the progress of the studies on the sequence characters, structures, targets and functions of those novel conotoxins.

Key words: conotoxins; new superfamily; cysteine framework; target

芋螺属腹足纲前腮亚纲芋螺科的软体动物, 全世界约有 700~1 000 种, 多数生活在热带海洋的浅水区, 根据其食性可分为食鱼、食虫、食螺 3 种类型^[1-2]。芋螺毒素由芋螺毒液管和毒囊内壁的毒腺所分泌, 每种芋螺的毒液中至少含 50~200 种活性多肽(最近的研究结果显示活性多肽种类

更多), 能特异性地作用于钾、钠、钙等多种离子通道及细胞膜上的各种受体, 从而影响细胞或神经中的信号传递^[3]。芋螺毒素由含 70~120 个氨基酸残基的前体肽加工而来^[4], 前体肽含信号肽、Pro 区及成熟肽区。成熟肽一般含 13~46 个氨基酸及多对二硫键, 同一超家族的芋螺毒素信号肽

* [△]基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目(2010CB529802); 国家自然科学基金项目(81173035)资助

作者简介: 朱翠(1989-), 女, 硕士研究生

* 通讯作者: 戴秋云, 男, 研究员 Tel: 010-66948897; E-mail: qy_dai@yahoo.com

收稿日期: 2013-07-23

高度保守,成熟肽则超变异^[5]。根据芋螺毒素高度保守的信号肽序列及二硫键骨架,将芋螺毒素分为 A、B1、B2、B3、C、D、E、F、G、H、I1、I2、I3、J、K、L、M、N、O1、O2、O3、P、S、T、V、Y 等 26 个超家族,再根据每个成员保守的半胱氨酸骨架及其药理学作用靶点,进一步可分为 α 、 μ 、 ω 、 κ 、 δ 、 ψ 、 σ 、 ρ 、 γ 、加压素、惊厥剂和睡眠肽等家族^[6-7]。

1 新家族芋螺毒素前体肽及二硫键骨架特征

目前对典型的 A、O、M-超家族芋螺毒素(α 、

μ 、 ω 、 δ 等)结构、半胱氨酸骨架及靶点等已有较多研究,但对最近发现的几类新超家族芋螺毒素,如 S、I、J、C、D、B1、B3、V、Y 等研究较少。表 1 总结了新近发现的新家族芋螺毒素的信号肽序列、半胱氨酸骨架及作用靶点。一些新家族芋螺毒素的翻译后修饰非常复杂,如 α C-PrXA 具有独特的脯氨酸残基的翻译后修饰模式,3 个被修饰及另 2 个未被修饰的脯氨酸残基成对出现^[2];D-超家族芋螺毒素则有较多的谷氨酸羧基化;J-、V-超家族芋螺毒素的 C 末端酰胺化修饰比较多。

表 1 新家族芋螺毒素分类^{[3]*}

Table 1 The classification of new superfamily conotoxins

超家族 Gene super family	信号肽 Signal peptide	半胱氨酸框架 Framework	家族 Family	靶点 Target	参考文献 Reference
S	(1) MMSKMGAMFVLLLLFTLASS	VIII	σ	5-HT3	[8-9]
	(2) MMSKMGAMFVLLLLFTLAS		α	nAChR	
I1	(1)MKLCATFLLVLVTLPLVTG	VI/VII, XI	ι	Na ⁺ 通道	[10]
	(2)MKLSVTFLILVILPSVTG				
I2	(1)MMFRVSVGCLLLVIVFLNLVVPTSA	XI, XII, XIV	κ	K ⁺ 通道	[10]
	(2)MMFRLTSVSCFLLVIACLNLQVVL				
I3	(1)MKLVLAIVVILMLLSLSTGA	VI/VII, XI	—	—	[10]
	(2)MKLVLAIIILMLISLSTG				
J	MPSVRSVTCCCLLWMMFSVQLVTP	XIV	κ	K ⁺ 通道 nAChR	[11]
C	MQTAYWVMVMMVWIAAPLSEG	—	α	nAChR	[12]
D	(1)MPKLEMLLVLLIFPLSYFIAAGG	V, XX	α	nAChR	[13]
	(2)MPKLAVVLLVLLIFPLSYFDVAGG				
V	(1)MMPVILLLLLSLAIRCADG	V	—	—	[14]
	(2)MMPVILPLLLSLAIRGGDG				
Y	MQKATVLLALLLLPLSTA	XVII	—	—	[15]
B1	(1)MHLYTYLYLLVPLVTFHLILG	—	—	—	[16]
	(2)MQLYTYLYLLVPLVTFHLILG				
B2	MLRLITAAVLVSACLA	VIII	—	—	[18]
B3	METLTLWRASSCLLWLSHSLRLLG	XXIV	—	nAChR	[19]
E	MMTRVFFAMFFMALTEG	XXII	—	—	[18]
F	MQRGAVLLGVVALLVLWPQAGA	—	—	—	[18]
G	MSGMGVLLLVLLVMPLAA	XIII	—	—	[20]
H	(1)MNTAGRLLLLCLALGLVFESLG	VI/VII	—	—	[18]
	(2)MNTAGRLLLLCLTLGLVFELG				
K	MIMRMTLTLFVLVVMFTAASAG	XXIII	—	—	[21-22]
N	MSTLKMMLLILLLLPLATFSDGQA	XV	—	—	[18]

*注:表 1 部分内容来自 ConoServer 网站。

Note: A part of sequences in Table 1 were from the ConoServer website.

2 新超家族芋螺毒素的结构与功能

2.1 S-超家族芋螺毒素

目前报道的 S-超家族芋螺毒素(见表 2)约有 7 个,确定功能靶位的主要是 σ -GⅧA 及 α S-RVⅧA,2 个亚家族的半胱氨酸骨架均为 C-C-C-C-C-C-C-C-C-C,含有 5 对二硫键,但作用靶位却不同^[23]。

σ -GⅧA 是 S 超家族中被发现的唯一一位 σ 家族成员,是从食鱼芋螺地纹芋螺(*C. geographus*)毒液中得到,含 41 个氨基酸残基,能高度选择性并竞争性拮抗 5-HT₃ 受体^[24]。5-HT₃ 受体广泛分布于外周和中枢神经系统,可诱发疼痛和

恶心呕吐,调节胃肠道平滑肌的紧张性和血管的舒张及腺体的分泌,还与焦虑症及药物戒断症状等相关^[25]。

α S-RVⅧA 是从食鱼芋螺光环芋螺(*C. radiatus*)毒液中得到的含有 47 个氨基酸残基的多肽,可抑制神经型 nAChRs 及非竞争性拮抗肌肉型 nAChRs,如可逆性作用于 α 3 β 2 亚基及 α 6/ α 3 β 2 β 3 嵌合体。相比作用于 nAChRs 的其他毒素而言,该毒素作用广泛^[23]。目前,还有多个 S-超家族芋螺毒素功能未被研究,如唐草芋螺毒素(*C. characteristicus*)Ca8a、Ca8. 2、Ca8. 3,织锦芋螺毒素 Tx8. 1 及玛瑙芋螺毒素(*C. achatinus*)Ac8. 1。

表 2 典型的 S-超家族芋螺毒素序列及作用靶点

Table 2 The typical sequences and targets of S-superfamily conotoxins

名称 Name	序列 Sequence	靶点 Target	参考文献 Reference
GVⅧA	GCTRTCGGPKCTGTCTCTNSSKCGCRYNVHPSGWGCGCAC	5-HT ₃	[8]
RVⅧA	KCNFDKCKGTGVYNCGESCCEGLHSCRCTYNIGSMKSGCACICTYY	nAChRs	[9]
Mr8. 1	CTDSCEFQGVLCRGTCDCYGTNNCYCAINHNCQICVCTN	—	[18]
G8. 5	ALADVGECTHCGGADCTGSCTCTNWSSCVCKYFSSGAGECGCACYD	—	[16]
Cco S c	GCTLVNNCRKRNGACNGDCHCKGKICKCSSARPWKPGCACTCRNA	—	[26]

2.2 I-超家族芋螺毒素

I-超家族芋螺毒素是芋螺毒素中较复杂的超家族,分布广,在食虫性、食螺性和食鱼性芋螺中都有发现,目前已发现了几十个 I-超家族芋螺毒素(I-CTx)。该家族毒素由 33 ~ 46 个氨基酸、4 对二硫键组成,含有 3 种不同的信号序列,成熟肽超变异,可进一步划分为 I1-、I2-和 I3-超家族^[3]。

目前对 I1-超家族(见表 3)中的 r11a 研究比较清楚,其作用于钠离子通道,已测定三级结构^[27]。r11a 具有抑制剂半胱氨酸绳结模体(inhibitor cysteine knot motif, ICK motif)的结构,r11a、r11b 和 r11c 中都有 D-型氨基酸,而且氨基

酸的异构现象对芋螺毒素的功能活性有很大影响^[28]。

I2 超家族中 2 个毒素(ViT_x 和 κ -BtX,表 4)的作用靶点已得到初步阐明。 κ -BtX 为钾离子通道的激活剂,并且选择性地作用于钙激活的、电压门控的 BK 通道,但还不清楚 κ -BtX 与 BK 通道的具体结合位点^[29]。 κ -BtX 毒素并不影响单通道的电流或电导,但可增加通道的开放概率及整体开放时间,从而表现出激活活性^[28]。I2-超家族的 ViT_x(见表 4)可选择性抑制哺乳动物钾离子通道^[28]。I3-超家族芋螺毒素(见表 5)的作用靶点及作用机理目前还未见报道。

表 3 典型的 I1-超家族芋螺毒素序列及作用靶点

Table 3 The typical sequences and targets of I1-superfamily conotoxins

名称 Name	序列 Sequence	靶点 Target	参考文献 Reference
RXIA	GPSFCKADEKPCEYHADCCNCLSGICAPSTNWILPGCSTSSFFKI	Na ⁺	[27、30-32]
Mr11. 1	DKWGTCSLLGKGRHSDCCWDLCTGKTCVMTVLPCLFLSLIVRWT	—	[18]
Pu11. 3	TCSSRGHRCTRDFHCCGGMCCYGYRCVVAFRPCYNHSV	—	[33]
Im11. 14	RCSDDTGATCSNRFDCESMCCIGGHCVISTVVGCP	—	[34]

表 4 典型的 I2-超家族芋螺毒素序列及作用靶点

Table 4 The typical sequences and targets of I2-superfamily conotoxins

名称 Name	序列 Sequence	靶点 Target	参考文献 Reference
BtX	CRAEGTYCENDSQCLNECCWGGCGHPCRHP	K ⁺	[29]
ViTx	SRCFPPGIYCTPYLPCCWGICCGTCRNVCHLRI	K ⁺	[28]
Lt12.4	WCSEVSDETCVMMCRCLNHECCPLPPSQNRCMPSDHCFMSGRT	—	[35]
Im11.7	YYHQCTLTEEGNPCTYDWQCCHMICCYNSCTFGCKRRRRFRLLD	—	[34]
Lt11.1	CHMDCSKMICCSGICCFYCGLPSCDDT		[36,本实验室 工作]
Gla-MrII	SCDSEFSSEFCEQPEERICSCSTHVCCHLSSSKRDQCMTWNRCLSAQTGN		[18]

表 5 典型的 I3-超家族芋螺毒素序列及作用靶点

Table 5 The typical sequences and targets of I3-superfamily conotoxins

名称 Name	序列 Sequence	靶点 Target	参考文献 Reference
Ca11.3	ASICYGTGGRCTKDKHCCGWLCCGGPSVGCVVSVAPCK	—	[37]
Ca11A	AWPCGGVRASCSRHDDCCGSLCCFGTSTGCRVAVRPCW	—	[37]
G11.1	CAVTHEKCSDDYDCGSLCCVGIKTIAPC	—	[16]

2.3 J-超家族芋螺毒素

J-超家族芋螺毒素由 Imperial 等于 2006 年首先发现,第一个 J-超家族毒素 p114a 从食虫芋螺 (*C. planorbis*) 中得到^[38]。p114a 不但作用于 Kv1.6 型的电压门控 K⁺ 通道,还作用于 $\alpha 3\beta 4$ 亚型的神经型 nAChR 和 $\alpha 1\beta 1\epsilon\delta$ 亚型的肌肉型 nAChR,最近发现 p114a 还对 Kv1.1 型的 K⁺ 通道

有部分抑制作用^[38-39]。p114a 是第一个同时作用于电压门控离子通道与配体门控离子通道的芋螺毒素。目前已从多种芋螺中分离得到 20 余种 J-芋螺毒素(其中包括 Imperial 克隆的 14 种 J-超家族毒素,已获得 NCBI 序列号),部分序列见表 6。目前大部分 J-超家族芋螺毒素的作用靶点未知。

表 6 典型的 J-超家族芋螺毒素序列及作用靶点

Table 6 The typical sequences and targets of J-superfamily conotoxins

名称 Name	序列 Sequence	靶点 Target	参考文献 Reference
PIXIVA	FPRPRICNLACRAGIGHKYPFCHCR	K ⁺ , nAChR	[11]
G14.1	SFRFIPGGIKEIACHRYCAKGIASAFNCNPKRDVSPRI	—	[16]
Eu14.1	VPAEPILLEEICPDMCNSGEGEIFCTCGSRQFVVTLPIVIE	—	[34]

2.4 C-超家族芋螺毒素

α C-芋螺毒素是肌肉型乙酰胆碱受体 (nAChR) 的高活性及选择性竞争性拮抗剂(表 7)。 α C-PrXA 从菲律宾苏禄海域 (Philippine, Sia Sulu Sea) 食鱼的黄石芋螺 (*C. parius*) 毒液中发现的,由 32 个氨基酸及 1 个二硫键构成, α C-PrXA 可高选择性及高活性作用于肌肉型乙酰胆

碱受体 (nAChR)。 α C-PrXA 具有独特的脯氨酸残基的翻译后修饰模式^[12],所含有的 5 个脯氨酸残基中,有 3 个被修饰,2 个未被修饰的脯氨酸残基与修饰后的脯氨酸成对出现,这与其他芋螺毒素如 α A-EIVB 与 μ -GIIIA 毗邻的脯氨酸全被修饰的模式完全不同^[12]。 α C-PrXA 具有麻痹效应,对于肌肉型 nAChRs 的 α/δ 界面具有很高的亲和

力,但对 α/ϵ 界面的亲和力却很低^[12]。

表 7 典型的 C-超家族芋螺毒素序列及作用靶点

Table 7 The typical sequences and targets of C-superfamily conotoxins

名称 Name	序列 Sequence	靶点 Target	参考文献 Reference
α C-PrXA	TYGIYDAKPOFSCAGLRGGCVLPONLROKFKE-NH ₂	nAChRs	[12]
contulakin-G	QSEEGGSNATKKPYIL	—	[40]
contulakin-Lt1	IPVCIWKVCPIPW	—	[41]
contulakin-Lt2	IPICAWKVCPTPW	—	[41]

2.5 D-超家族芋螺毒素

D-超家族芋螺毒素(见表 8)首先由 Marion Loughnan^[42]等人发现。最先发现的 V_xXXA, V_xXXB 和 V_xXXC 能选择性的作用于神经型 nAChRs,被定义为 α D-超家族毒素。 α D-芋螺毒素前体信号肽包括 23~24 个氨基酸残基,pro 区包括 21 个氨基酸残基,而成熟肽区包括 47~49

个氨基酸残基,其保守的半胱氨酸骨架为 C-CC-C-CC-C-C-C-C,含有 10 个半胱氨酸。 α D-芋螺毒素前体具有至少 2 种信号肽,一种为 MXKLEMM,一种为 MPKLAVV,成为继 O-、F-、M-超家族之后第四个具有不止 1 种信号肽的芋螺毒素超家族^[43]。本课题组已从中国南海芋螺中克隆了 7 种 D-超家族毒素,并已获得 NCBI 序列号。

表 8 典型的 D-超家族芋螺毒素序列及作用靶点

Table 8 The typical sequences and targets of D-superfamily conotoxins

名称 Name	序列 Sequence	靶点 Target	参考文献 Reference
V _x XXA	DVQDCQVSTPGSKWGRCCLNRCVCGPMCCPASHCYCVYHRGRGHGCSC	nAChRs	[42]
V _x XXB	DDESECIINTRDSPWGRCCRTRMCGSMC-CPRNGCTCVYHWRRGHGCSCPG	—	[42]
Im20.2	NCDSPNFQAWAMCCLESRCGTGGCCSQEVCDCNGPQSKECNCP	—	[34]
Cp20.1	DRDVQDCQVSTPGSKWGRCCLNRCVCGPMC-CPASHCYCVYHRGRGHGCSC	—	[43]
Rt20.1	DARECQVNTPGSRWKGKCCLNRCVCGPMCCPESHCYCVYHRRRGHGCSC	—	[43]

2.6 其他超家族芋螺毒素

目前还发现 B1、B2、B3、E、F、G、V、Y 等超家族芋螺毒素,其中 B1 超家族的 Conantokin-RI2 及 Conantokin-RI3(见表 9)拮抗性的作用于 NMDA 的 NR2B 亚型。B3 超家族的 V_xXXIVA(见表

10)可拮抗性的作用于 nAChRs 的 α 9 α 10 亚型,其他超家族芋螺毒素如 V-、Y-超家族芋螺毒素(见表 11、表 12),这些毒素的二硫键连接方式、作用靶点功能还不明确,有待进一步研究。

表 9 典型的 B1-超家族芋螺毒素序列及作用靶点

Table 9 The typical sequences and targets of B1-superfamily conotoxins

名称 Name	序列 Sequence	靶点 Target	参考文献 Reference
Conantokin-RI2	GEEELA EK APEFARELAN	NR2B	[17]
Conantokin-RI3	GEEELSENAVEFARELAN	NR2B	[17]

表 10 典型的 B3-超家族芋螺毒素序列及作用靶点

Table 10 The typical sequences and targets of B3-superfamily conotoxins

名称 Name	序列 Sequence	靶点 Target	参考文献 Reference
VxXXIVA	VRCLEKSGAQPNKLFPPCCQKGPSFARHSRCVYYTQSRE	nAChRs	[19]

表 11 典型的 V-超家族芋螺毒素序列及作用靶点

Table 11 The typical sequences and targets of V-superfamily conotoxins

名称 Name	序列 Sequence	靶点 Target	参考文献 Reference
ViXVA	DCTTCAGEECCGRCTCPWGDNCSCIEW	—	[14]
Vt15.1	ACHTCDDGTECCDSRCSPPWNTCTCIPW	—	[14]

表 12 典型的 Y-超家族芋螺毒素序列及作用靶点

Table 12 The typical sequences and targets of Y-superfamily conotoxins

名称 Name	序列 Sequence	靶点 Target	参考文献 Reference
CaXVIIA	CGGTGDCNEPAGELCCRRLKCVNSRCCPTTDGC	—	[15]

3 展望

近几年新芋螺毒素的发现速度很快,但只有少数毒素的作用靶点及其半胱氨酸骨架被确定。与 A、O、M-超家族芋螺毒素的结构、靶点相比,一些新超家族芋螺毒素具有多种作用靶点,如 J-超家族的 Pl14a 既可以作用于 K⁺ 离子通道也可以作用于 nAChR 受体。新家族芋螺毒素中还发现作用于钾离子通道及 5-HT₃ 受体,如 I₂-超家族的 BeTX (BtX) 和 ViTx 及 J-超家族的 JPlXIVA (Pl14a)。前期发现的芋螺毒素二硫键多为 2 对或 3 对,而新发现的芋螺毒素二硫键增多至 4 对到 5 对,最近本研究组发现 1 种含 20 个半胱氨酸的新家族芋螺毒素。

新家族芋螺毒素的作用靶点、二硫键排列的新颖性,已引起药理学家及药物学家的强烈兴趣。预计今后的发展方向是:(1)继续开展芋螺毒素的作用靶点研究,挖掘其药物发展潜力;(2)新家族芋螺毒素的发现;(3)利用新毒素的二硫键骨架,进行分子改造,使之具有新的活性及功能。

参考文献

- [1] Norton R S and Olivera B M. Conotoxins down under [J]. *Toxicon*, 2006, 48(7): 780-798.
- [2] Gayler K, Sandall D, Greening D, et al. Molecular prospecting for drugs from the sea. Isolating therapeutic peptides and proteins from cone snail venom [J]. *IEEE Eng Med Bi-*

ol Mag, 2005, 24(2): 79-84.

- [3] Kaas Q, Westermann J C, Craik D J. Conopeptide characterization and classifications: An analysis using ConoServer [J]. *Toxicon*, 2010, 55: 1491-1509.
- [4] Olivera B M. Conus peptides: biodiversity-based discovery and exogenomics [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(42): 31173-31177.
- [5] 刘娜,刘珠果,孙婷,等.中国南海新型 α -芋螺毒素 Im1.6 的克隆及合成 [J]. *军事医学*, 2011, 35(8): 570-572.
- [6] 肖彩,包锐,林原斌,等.中国南海织锦芋螺毒素的分离及鉴定 [J]. *中国海洋药物*, 2006, 25(3): 22-27.
- [7] 于津鹏,沈立姿,房立丛,等.作用于电压门控钠离子通道的芋螺毒素研究进展 [J]. *中国海洋药物*, 2013, 32(3): 82-88.
- [8] Liu L, Wu X, Yuan D, et al. Identification of a novel S-superfamily conotoxin from wermivorous *Conus* characteristic [J]. *Toxicon*, 2008, 51(8): 1331-1337.
- [9] Biggs J S, Watkins M, Puillandre N, et al. Evolution of *Conus* peptide toxins: analysis of *Conus californicus* Reeve, 1844 [J]. *Mol Phylogenet Evol*. 2010, 56(1): 1-12.
- [10] Zamora-Bustillos R, Aquilar M B, Falcon A. Identification by molecular cloning of a novel type of I₂-superfamily conotoxin precursor and two novel I₂-conotoxins from the worm-hunter snail *Conus spuriosus* from the Gulf of Mexico [J]. *Peptides*, 2010, 31(3): 384-393.
- [11] Imperial J S, Bansal P S, Alewood P F, et al. A novel conotoxin inhibitors of Kv1.6 channel and nAChR subtypes defines a new superfamily of conotoxins [J]. *Biochemistry*, 2006, 45: 8331-8340.
- [12] Jimenez E C, Olivera B M, Teichert R M. AlphaC-Conotoxin PrXA: A new family of nicotinic acetylcholine receptor antagonists [J]. *Biochemistry*, 2007, 46(30): 8717-8724.

- [13] Kaufenstein S, Kendel Y, Nicke A, et al. New conopeptides of the D-superfamily selectively inhibiting neuronal nicotinic acetylcholine receptors [J]. *Toxicon*, 2009, 54(3): 295-301.
- [14] Peng C, Liu L, Shao X, et al. Identification of a novel class of conotoxins defined as V-conotoxins with a unique cysteine pattern and signal peptide sequence[J]. *Peptides*, 2008, 29(6): 985-991.
- [15] Yuan D D, Liu L, Shao X X, et al. Isolation and cloning of a conotoxin with a novel cysteine pattern from *Conus characteristicus*[J]. *Peptides*, 2008, 29(9): 1521-1525.
- [16] Hu H, Bandyopadhyay P K, Olivera B M, et al. Elucidation of the molecular envenomation strategy of the cone snail *Conus geographus* through transcriptome sequencing of its venom duct[J]. *BMC Genomics*, 2012, 13: 284.
- [17] Gowd K H, Han T S, Twede V, et al. Conantokins derived from the *Asprella* clade impart conRI-B, an N-methyl D-aspartate receptor antagonist with a unique selectivity profile for NR2B subunits [J]. *Biochemistry*, 2012, 51(23): 4685-4692.
- [18] Dutertre S, Jin A H, Kaas Q, et al. Deep venomomics reveals the mechanism for expanded peptide diversity in cone snail venom[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2013, 12(2): 312-329.
- [19] Luo S, Christensen S, Zhangsun D, et al. A novel inhibitor of $\alpha 9\alpha 10$ nicotinic acetylcholine receptors from *Conus vexillum* delineates a new conotoxin superfamily[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54648.
- [20] Aguilar M B, Ortiz E, Kaas Q, et al. Precursor Del3.1 from *Conus delessertii* defines the novel G gene superfamily [J]. *Peptides*, 2013, 41: 17-20.
- [21] Ye M, Khoo K K, Xu S, et al. A helical conotoxin from *Conus imperialis* has a novel cysteine framework and defines a new superfamily[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(18): 14973-14983.
- [22] Puillandre N, Koua D, Favreau P, et al. Molecular phylogeny, classification and evolution of conopeptides[J]. *J Mol Evol*, 2012, 74(5-6): 297-309.
- [23] Teichert R W, Jimenez E C, Olivera B M. Alpha S-Conotoxin RVIIIA: A structurally unique conotoxin that broadly targets nicotinic acetylcholine receptors [J]. *Biochemistry*, 2005, 44(22): 7897-7902.
- [24] England L J, Imperial J, Jacobsen R, et al. Inactivation of a serotonin-gated ion channel by a polypeptide toxin from marine snails[J]. *Science*, 1998, 281(5376): 575-578.
- [25] Berger J V, Knaepen L, Janssen S P, et al. Cellular and molecular insights into neuropathy-induced pain hypersensitivity for mechanism-based treatment approaches[J]. *Science Direct*, 2011, 67(1-2): 282-310.
- [26] Terrat Y, Biass D, Dutertre S, et al. High-resolution picture of a venom gland transcriptome; case study with the marine snail *Conus consors*[J]. *Toxicon*, 2012, 59(1): 34-46.
- [27] Buczek O, Wei D, Babon J J, et al. Structure and sodium channel activity of an excitatory I1-superfamily conotoxin [J]. *Biochemistry*, 2007, 46(35): 9929-9940.
- [28] 黄丽君, 王春光, 戚正武. I-超家族芋螺毒素研究进展[J]. *生命科学研究*, 2007, 11(4): 283-288.
- [29] Fan C X, Chen X K, Zhang C, et al. A novel conotoxin from *Conus betulinus*, kappa-BtX, unique in cysteine pattern and in function as a specific BK channel modulator[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(15): 12624-12633.
- [30] Jimenez E C, Shetty R P, Lirazan M, et al. Novel excitatory *Conus* peptides define a new conotoxin superfamily [J]. *Neurochem*, 2003, 85(3): 610-621.
- [31] Buczek O, Yoshikami D, Bulaj G, et al. Post-translational amino acid isomerization; a functionally important D-amino acid in an excitatory peptide[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(6): 4247-4253.
- [32] Buczek O, Jimenez E C, Yoshikami D, et al. I(1)-superfamily conotoxins and prediction of single D-amino acid occurrence[J]. *Toxicon*, 2008, 51(2): 218-229.
- [33] Lluisma A O, Milash B A, Moore B, et al. Novel venom peptides from the cone snail *Conus pulicarius* discovered through next-generation sequencing of its venom duct transcriptome[J]. *Mar Genomics*, 2012, 5: 43-51.
- [34] Liu Z, Li H, Liu N, et al. Diversity and evolution of conotoxins in *Conus virgo*, *Conus eburneus*, *Conus imperialis* and *Conus marmoreus* from the South China Sea[J]. *Toxicon*, 2012, 60(6): 982-989.
- [35] Liu Z, Yu Z, Liu N, et al. cDNA cloning of conotoxins with framework XII from several *Conus* species[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2010, 42(9): 656-661.
- [36] Liu Z, Xu N, Hu J, et al. Identification of novel I-superfamily conopeptides from several clades of *Conus* species found in the South China Sea[J]. *Peptides*, 2009, 30(10): 1782-1787.
- [37] Yuan D D, Liu L, Shao X X, et al. New conotoxins define the novel I3-superfamily[J]. *Peptides*, 2009, 30(5): 861-865.
- [38] Mondal S, Babu R M, Bhavna R, et al. In silico detection of binding mode of J-superfamily conotoxin p114a with Kv1.6 channel[J]. *Biology*, 2007, 7(2): 175-186.
- [39] Han Y H, Wang Q, Jiang H, et al. Characterization of novel M-superfamily conotoxins with new disulfide linkage [J]. *FEBS J*, 2006, 273(21): 4972-4982.
- [40] Craig A G, Norberg T, Griffin D, et al. Contulakin-G, an O-glycosylated invertebrate neurotensin[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(20): 13752-13759.
- [41] Pi C, Liu J, Peng C, et al. Diversity and evolution of conotoxins based on gene expression profiling of *Conus litteratus*[J]. *Genomics*, 2006, 88(6): 809-819.
- [42] Loughnan M, Nicke A, Jones A, et al. Identification of a novel class of nicotinic receptor antagonists; Dimeric conotoxins VxXIIA, VxXIIB, and VxXIIC from *Conus vexillum*[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(34): 24745-24755.
- [43] Loughnan M, Nicke A, Lawrence N, et al. Novel D-conopeptides and their precursors identified by cDNA cloning define the D-Conotoxin superfamily[J]. *Biochemistry*, 2009, 48(17): 3717-3729.