

# 胡蜂蜂毒肽 Mastoparan 的研究概况\*

和七一,余晓东

(重庆师范大学 生命科学学院,重庆市动物生物学重点实验室,重庆 400047)

**摘要** 胡蜂毒液中存在多种活性物质,经蜇刺后进入动物机体,往往造成剧痛、水肿、局部损伤等一系列生理病理反应。阳离子十四肽 mastoparan (MP) 是胡蜂毒液中极为重要的一个组份,它具有诱导肥大细胞脱颗粒释放组胺,激活 G 蛋白、磷脂酶 C (PLC)、磷脂酶 D (PLD)、磷脂酸酶 A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>)、改变胞内外 Ca<sup>2+</sup> 浓度等多种活性,可以应用于科学研究、抗原检测、临床治疗等多个领域。与 MP 家族其它成员在序列和构象上进行比较分析后,通过对其结构进行修饰加工,可以产生新的、特异性好的 MP 类似物。

**关键词** mastoparan (MP)、阳离子十四肽、G 蛋白、胡蜂、蜂毒

中图分类号: Q965.9、Q969.554.3

文献标识码: A

文章编号: 1672-6693(2007)01-0076-05

## A General Survey of the Study of Mastoparan (MP) from Wasp Venom

HE Qi-yi, YU Xiao-dong

(College of Life Science, Chongqing Normal University, Chongqing Key

Laboratory of Animal Biology, Chongqing 400047, China)

**Abstract** There are many kinds of active substances in wasp venom, which would evoke a series of physiological and pathological reactions including pain, edema, local damage, etc. Cationic tetradecapeptide mastoparan is an important active factor from wasp venom which showed a variety of activities including activation of G-protein, phospholipase C (PLC), phospholipase D (PLD) and phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), the change of Ca<sup>2+</sup> concentration in cells as well as histamine release after inducing mast cell degranulation. Mastoparan can be applied to many fields including research, antigen-detection and clinical therapy and so on. Comparing mastoparan with others from MP families in sequence and conformation, we can develop new and specific mastoparan analogues by modifying its structure.

**Key words** mastoparan (MP), cationic tetradecapeptide, G protein, vespidae wasps, wasp venom

胡蜂又称黄蜂、大黄蜂、虎头蜂、长脚蜂,是一种分布广泛、种类繁多、飞翔迅速的昆虫,隶属于膜翅目胡蜂科。胡蜂毒液中含有大量的化学组份,如乙酰胆碱、复合胺、去甲肾上腺素、透明质酸酶、组氨脱羧酶、磷脂酸酶 A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>)、阳离子多肽以及蛋白质等,毒液进入动物体内后,各组份往往共同起作用而引起一系列临床症状,如剧痛、水肿、局部损伤、甚至造成大型脊椎动物(包括人类)的死亡。Mastoparan (MP) 是胡蜂毒液中极为重要的一类两性阳离子多肽,能诱导肥大细胞脱颗粒并释放组胺,引发炎症;

并具有活化 G 蛋白、磷脂酸酶 A<sub>2</sub> (phospholipase A<sub>2</sub>, PLA<sub>2</sub>)、磷脂酶 D (phospholipase D, PLD)、磷脂酶 C (phospholipase C, PLC)、改变细胞内外 Ca<sup>2+</sup> 的浓度,诱导血小板聚集<sup>[1]</sup>,促进胰岛素分泌和肾上腺皮质激素释放等多种生物功能。早在 20 世纪 80 年代,国外就分离纯化出了胡蜂蜂毒肽 MP,并对其结构功能进行了深入研究,根据它所具有的多种生物学活性,已经将其应用于科研、治疗、检测等多个方面。本文主要就 MP 基本性质、生物活性、作用机制及其研究应用进行了综述,并对胡蜂蜂毒肽 MP 家族部

\* 收稿日期 2006-02-23 修回日期 2006-11-16

资助项目:重庆师范大学科研基金重点项目(956207)

作者简介:和七一(1979-)男,西安市人,硕士研究生,研究方向为动物毒素结构与功能。

分成员进行了汇总。

## 1 Mastoparan 的基本性质

MP 是胡蜂毒液致毒、致死的主要因子之一。1979 年 Hirai 等<sup>[2]</sup>首次从黄胡蜂(*Vespa lewisii*)毒液中分离出一种含有 14 个氨基酸残基的阳离子多肽类毒素,因其具有诱导肥大细胞脱颗粒并释放组胺的功能,所以称之为“组胺释放因子”-mastoparan(MP)。其一级结构为 COOH-Ile-Asn-Leu-Lys-Ala-Leu-Ala-Ala-Leu-Ala-Lys-Lys-Ile-Leu-NH<sub>2</sub>, C-端至第 10 个氨基酸残基表现出强的疏水性, N-端因含有 2 个 Lys 残基而具有强的亲水性,所以 MP 表现出两性,即亲水性和亲脂性<sup>[3]</sup>。在水溶液中,随着盐离子浓度的不同,MP 所形成的肽分子往往表现出明显的无序和单体性结构,而在脂质溶液或与 Gi/Go 相互作用时可形成稳定的  $\alpha$  螺旋构象。研究发现,当 MP 与脂质双分子层相结合时,其亲脂性残基与脂双层内膜亲水部分相作用,所以即使在水介质中,也可形成稳定的  $\alpha$  螺旋构象<sup>[4]</sup>。磷脂膜结合 MP 后,脂双层分子结构和膜通透性发生改变,引起胞内外 Ca<sup>2+</sup>、K<sup>+</sup> 离子强度及相关信号通路发生改变<sup>[5]</sup>;同时,MP 可不依赖于受体同 G 蛋白相互作用,引发一系列与 G 蛋白活化相关的生物效应。

## 2 Mastoparan 的生物活性及作用机制

### 2.1 作为促分泌素

MP 是许多哺乳动物细胞胞外分泌的有效刺激物。它能引起肥大细胞分泌组胺,血小板分泌 5-羟色胺(血管收缩素),嗜铬细胞分泌儿茶酚胺,垂体前叶分泌催乳激素等等。实验证明,MP 是 TH<sub>2</sub> 细胞相关免疫反应的辅助因子<sup>[6]</sup>,能诱导炎症因子(如 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ )快速释放并进入免疫小鼠的腹腔分泌物中<sup>[7]</sup>,这些生物活性往往与异源 PLA<sub>2</sub>、PLC、PLD 以及 G 蛋白的活化相关。研究发现,MP 是通过作用于与 PLC 相关的一组或几组结合 GTP 的调节蛋白(或 G 蛋白),激活质膜上的 PLC,水解 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP<sub>2</sub>)产生胞内第二信使 1,4,5-三磷酸肌醇(inositol-1,4,5-triphosphate, IP<sub>3</sub>),后者的增加可动员胞内源钙到胞质,使胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度升高,从而诱发肥大细胞脱颗粒分泌组胺的。Chahdi 等<sup>[8]</sup>发现,细胞中鸟苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factor, GEF)— $\beta_1$ Pix 的表达可以增加

MP 诱导的 IP<sub>3</sub> 的生成,并且是在其刺激细胞的早期阶段,说明 MP 是通过活化 G 蛋白来激活 PLC,进而导致肥大细胞分泌组胺的。

百日咳毒素能特异性地催化 Gi 和 Go 蛋白  $\alpha$  亚基 ADP-核糖基化,抑制 GTP 从核苷二磷酸激酶(nucleoside diphosphate kinase, NDPK)向 G 蛋白转移,使得 G 蛋白不能正常被活化<sup>[9]</sup>;同时,MP 诱导肥大细胞释放组胺 80% 以上都会受到百日咳毒素的抑制,进一步表明组胺释放与 MP 对 G 蛋白的活化是直接相关的。几种 MP 类似物诱导组胺释放时,其结构-活性关系和对 G 蛋白活性的影响也说明 MP 诱发的胞外分泌活性与 G 蛋白活化相关<sup>[10,11]</sup>。

### 2.2 选择性激活质膜上的磷脂酶 D<sub>2</sub>

研究发现,PLD 具有两种异构物:PLD<sub>1</sub> 和 PLD<sub>2</sub>。PLD<sub>2</sub> 主要位于质膜上,而 PLD<sub>1</sub> 主要在微粒细胞膜上表达。当仅有磷脂酰肌醇-4,5-磷酸盐存在时,PLD<sub>2</sub> 即能表现出很强的活性,而 PLD<sub>1</sub> 的活化还依赖于 ADP-核糖基化作用因子 1(ARF-1)和蛋白酶 C 等其它因子的存在。MP 活化 PLD 的敏感部位在质膜上,PLD<sub>2</sub> 的大量表达,可以导致 MP 诱导的 PLD 活性的大大增强,尤其是富集在质膜上的 PLD 活性,而 PLD<sub>1</sub> 则没有类似的作用。动力学研究表明,MP 与磷脂酰肌醇-4,5-磷酸盐和油酸盐相互作用时,低浓度的油酸盐是 PLD<sub>2</sub> 的弱刺激物,而高浓度的油酸盐则会抑制 PLD<sub>2</sub> 的活性,可见油酸盐是 MP 激活 PLD<sub>2</sub> 的竞争性抑制剂<sup>[12]</sup>。Way 等<sup>[13]</sup>发现在培养的肥大细胞 RBL-2H3 中,MP 能单独激活 PLD<sub>2</sub>。结合百日咳毒素和其它肽类的研究也表明,MP 激活 PLD<sub>2</sub> 并不受 Gi、ARF-1、蛋白酶 C(PKC)、Ca<sup>2+</sup> 浓度等因素的影响。可见,MP 对 PLD 的活化具有一定的选择性,并且不依赖于其它因子的存在,因此可用于研究 PLD 在信号传递中的调节机制,尤其是用于研究 PLD<sub>2</sub> 参与的信号通路时具有重要意义<sup>[14]</sup>。

### 2.3 活化 G 蛋白

G 蛋白在信号转导过程中起着分子开关的作用,亦称信号转换蛋白,由 G 蛋白偶连受体所介导的细胞信号通路主要包括:cAMP 信号通路和磷脂酰肌醇信号通路。不同的 G 蛋白均由  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  亚基组成,其  $\beta$ 、 $\gamma$  亚基相同,而  $\alpha$  亚基各不相同, $\beta\gamma$  二聚体通过共价键结合锚于膜上起稳定  $\alpha$  亚基的作用,而  $\alpha$  亚基本身具有 GTP 酶活性<sup>[15]</sup>。MP 可以诱导 ATP 的释放,证实其对 G 蛋白具有活化作用<sup>[16]</sup>。

MP 活化 G 蛋白与激素结合受体的作用机制极其相似,说明其与 G 蛋白的相互作用很可能发生在一个保守的结构域,这一区域类似于激素受体的结构和功能。当 MP 结合到磷脂膜时,在水相中形成稳定的  $\alpha$  螺旋结构,使其所带的阳离子电荷暴露出来,并按一定规律靠近膜双分子层排列,这很可能是 MP 和 G 蛋白偶联受体共同具有的突出特征<sup>[17]</sup>。Kikkawa 等<sup>[18]</sup>研究证实,MP 对 G 蛋白的活化主要是通过与其  $\alpha$  亚基羧基端相结合,催化 GDP/GTP 发生交换,激活 GTP 酶来实现的。Chahdi 等<sup>[8]</sup>发现,Rac/Cdc42 鸟苷酸交换因子(GEF)— $\beta_1$ Pix 的大量表达,可以增加 MP 诱导的己糖胺酶分泌和 PLD、PLC 活性,证明 MP 活化 G 蛋白是通过激活 GTP 酶实现的。在对植物细胞信号网络研究时发现,MP 能不依赖于异源三聚体 G 蛋白活化中央信号系统,揭示还存在其它的信号转导途径<sup>[19]</sup>;而在动物细胞中是否也存在类似的途径,还有待进一步研究。

### 3 Mastoparan 的研究应用

#### 3.1 应用于 G 蛋白相关的研究

MP 是一种两性的阳离子多肽,最初是因它能刺激肥大细胞释放组胺而被发现的,后来发现它也是许多哺乳动物细胞分泌的有效刺激物。在脂质环境中,MP 可形成稳定的  $\alpha$  螺旋构型,并可结合到磷脂双分子层上,与 G 蛋白相互作用。研究表明,MP 所诱导的许多生物学效应都与 G 蛋白(Gi/Go)的活化相关。因此在进行 G 蛋白相关研究时,MP 无疑是一种很有用的分子工具<sup>[20-21]</sup>,用它作为探针来研究不同的生物毒素对 G 蛋白的影响,结果表明,这些毒素的作用目标是调控信号通道的 G 蛋白,如百日咳毒素、霍乱毒素、肉毒杆菌毒素等都能催化不同 G 蛋白的  $\alpha$  亚基 ADP-核糖基化。Armstead 等<sup>[22]</sup>发现,MP 激活一类对百日咳毒素敏感的 G 蛋白后,可诱发实验动物动脉血管直径增大,但这一影响可被  $K_{ATP}$  和  $K_{Ca}$  通路的拮抗剂所钝化或减弱,证明活化后的 G 蛋白可与  $K_{ATP}$  和  $K_{Ca}$  通路发生作用而引起脑血管舒张。

#### 3.2 应用于抗原检测和癌症治疗方面

MP 中含有赖氨酸残基,使得它能够很好地结合到多种待检测的半抗原上,加之 MP 较小,极易化学合成,因此它是一种方便的、廉价的、通用的溶脂片段,可应用于脂质体相似的免疫检测。Yamada

等<sup>[23]</sup>针对 MP 能渗透转位到线粒体上这一潜在特性,开发出经改造的转铁蛋白脂质体(Tf-L),带有一个对 pH 敏感的 fusogenic 肽(GALA),将 MP 装入其中,用于癌症治疗方面的研究,结果显示 MP 对癌症的治疗是有效的。

#### 3.3 应用于研究蛋白质功能和胞内信号通路

Hirata 等<sup>[24]</sup>在研究 MP 诱导骨骼肌肌浆原质网状结构释放  $Ca^{2+}$  时,发现一个分子量为 97-KDa 的蛋白质在骨骼肌收缩中起着重要作用,可用 MP 作为药理学探针来研究这一蛋白质的功能。通过修饰或电荷的离域作用可以产生 MP 的类似物,使其具有特异的生物功能,用于胞内不同靶蛋白的研究<sup>[25]</sup>。Transportan(TP)是 MP 氨基端经来源于 galanin(一种神经活性多肽)的序列修饰延伸后得到的一个细胞穿透肽(cell-penetrating peptides, CPP),它可以将生物活性肽运送至细胞内,并引起肥大细胞胞外分泌以及激活 PLD 的信号调控活性<sup>[26]</sup>。Jones 等<sup>[27]</sup>研究还发现,TP10-Gi3a<sup>346-355</sup>是一种极其重要的、无毒的工具,可用于研究由 G 蛋白和 MAP 激酶调控的信号转导通路。

#### 3.4 其他方面的应用

MP 能通过一种不依赖于  $Ca^{2+}$  的方式诱导海胆卵细胞皮质层脱颗粒,活化卵细胞,经亲水性物质修饰后可以增强精子的穿膜活性,因此可作为一个理想的工具,用于诱导海胆卵细胞的人工受精<sup>[28]</sup>。MP 可以通过破坏 F-肌动蛋白网络屏障来增加胶质细胞胞外分泌蛋白酶 nexin-1(PN-1),无论处于发育阶段还是成熟阶段的神经系统,这一机制对于神经突触活性的调节都具有重要作用<sup>[29]</sup>。Bacigalupo 等<sup>[30]</sup>将一种除草剂莠去津(Atrazine, Atr)结合到 MP 上形成 Mast-Atr,后者可溶解包裹了 Tb/citrate 复合物的脂质体,加入过量 dipicolinic acid(DPA)后,可用荧光来检测其溶解活性,这一方法被应用于检测水中 Atr 的含量。目前,MP 的研究应用已相当深入,上述仅列举了其中的一部分内容。

### 4 Mastoparan 家族成员

MP 是最早从胡蜂毒液中纯化出来的具有 14 个氨基酸残基的阳离子多肽,随后人们又从其它胡蜂毒液中分离纯化出与 MP 功能类似的阳离子多肽类毒素,序列测定发现它们皆有 14 个左右氨基酸残基,但氨基酸残基的组成和序列不同,故将它们统称为胡蜂毒肽“MP 家族”<sup>[31,32]</sup>(见表 1)。

表 1 胡蜂蜂毒肽 mastoparan (MP) 家族成员

胡蜂物种学名	MP 氨基酸序列	名称
<i>Vespa mandarinia</i>	INLKAIAALAKKLL	Mastoparan-M
<i>Vespa xanthoptera</i>	INWKGIAAMAKKLL	Mastoparan-X
<i>Vespa analis</i>	IKWKAILDAVKKVI	Mastoparan-A
<i>Vespa tropica</i>	INLKAIAAFKAKLL	Mastoparan-T
<i>Vespa orientalis</i>	INLKAIAALVKKVL	Mastoparan-II
<i>Vespa basalis</i>	LKLKSIVSWAKKVL	Mastoparan-B
<i>Vespula lewisii</i>	INLKALAAALAKKIL	Mastoparan-L
<i>Polistes jadwigae</i>	VDWKKIGQHILSVL	Mastoparan-J
<i>Vespa crabo</i>	LNLKALLAVAKKIL	Mastoparan-C
<i>Vespula vulgaris</i>	INWKKIKSIKAAAMN	Mastoparan-V1
<i>Vespula vulgaris</i>	INWKKIKSLIKAAMS	Mastoparan-V2
<i>Agelaiia pallipes pallipes</i>	I/LLGTILGLLKG/L	Agelaiia-CP
<i>Agelaiia pallipes pallipes</i>	I/LNLWKLKGKAIIDAI/L	Agelaiia-MP
<i>Protopolybia exigua</i>	INWLKLGKKSAIL	Protopolybia MPI
<i>Protopolybia exigua</i>	INWKAIEAAKQAL	Protopolybia MPⅡ
<i>Protopolybia exigua</i>	INWLKLGKKAVIDAL	Protopolybia MPⅢ

## 5 结 语

MP 类似物及其家族成员除具有类似于 MP 的活性外,还具有很多自身的特性,如来源于基胡蜂 (*Vespa basalis*) 毒液中的 MP-B,能够引起动物产生溶血和短期的低压症状,具有较弱溶血性的 [D-Lys<sup>12,13</sup>]MP-B 的类似物可以用来研究 MP-B 引起心血管阻塞的作用机制,同时,在出现高血压危险时,它可以作为一种有用的降压药物<sup>[33]</sup>。Yibin 等<sup>[34]</sup>合成的类似物 MP-1 能破坏细菌膜结构而具有抗 G<sup>+</sup> 和 G<sup>-</sup> 菌的作用,尤其对脂多糖和脂质 A 有较强的结合能力,可以明显地减少 TLR4, TNF- $\alpha$  和 IL-6 mRNA 的表达,因此可用于治疗因外源细菌和脂多糖引起的败血症。来源于胡蜂 *Agelaiia pallipes pallipes* 的两个肽—Protonectin 和 Agelaiia-MP,前者是多形核磷酸盐细胞的非溶血型趋化肽,具有诱导肥大细胞脱颗粒活性和潜在的抗 G<sup>+</sup>、G<sup>-</sup> 菌的功能;而后者除诱导溶血型肥大细胞脱颗粒外,既不表现出抗菌功能,对多形核磷酸盐细胞也无趋化作用<sup>[35]</sup>。这些肽类虽然大小及其氨基酸残基组成与 MP 相近,但功能却有所不同,因此可以通过序列比较、构象分析,找出决定多肽构象的重要氨基酸残基,并对 MP 进行氨基酸替换或在结构上进行修饰,就可以产生新的、特异性好的肽类,应用于科研、医疗、环保等多个领域。

## 参考文献:

[1] 余晓东,熊郁良. 意大利蜜蜂毒 Melittin 组分的研究

(II)—活化家兔血小板聚集作用机制[J]. 重庆师范学院学报(自然科学版),1996,13(1):15-20.

- [2] HIRIA Y, YASUHARA T, YOSHIDA H, et al. A New Mast Cell Degranulating Peptide "Mastoparan" in the Venom of *Vespula Lewisii* [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1979, 27(8):1942-1944.
- [3] HIGASHIJIMA T, UZU S, NAKAJIMA T, et al. Mastoparan, a Peptide Toxin from Wasp Venom, Mimics Receptors by Activating GTP-binding Regulatory Proteins (G-proteins) [J]. J Biol Chem, 1988, 263(14):6491-6494.
- [4] ARBUZOVA A, SCHWARZ G. Pore-forming Action of Mastoparan Peptides on Liposomes. A Quantitative Analysis [J]. Biochim Biophys Acta, 1999, 1420(1-2):139-152.
- [5] BLUMENSTEIN I, GERHARD R, RIES J, et al. Regulation of Mastoparan-Induced Increase of Paracellular Permeability in T84 Cells by RhoA and Basolateral Potassium Channels [J]. Biochemical Pharmacology, 2003, 65(7):1151-1161.
- [6] KING T P, JIM S Y, WITTKOWSKI K M. Inflammatory Role of Two Venom Components of Yellow Jackets (*Vespula Vulgaris*): a Mast Cell Degranulating Peptide Mastoparan and Phospholipase A<sub>1</sub> [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2003, 131(1):25-32.
- [7] WU T M, CHOU T C, DING YA, LI M L. Stimulation of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and Nitrite Release from Mouse Cultured Spleen Cells and Lavaged Peritoneal Cells by Mastoparan [J]. Immunol Cell Biol, 1999, 77(6):476-482.
- [8] CHAHDI A, SOROKIN A, DUNN M J, et al. The Rac/Cdc42 Guanine Nucleotide Exchange Factor Beta1Pix Enhances Mastoparan-activated Gi-dependent Pathway in Mast Cell [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 317(2):384-389.
- [9] KLINKER J F, LAUGWITZ K L, HAGELTIKEN A, et al. G-protein Activation Via Nucleoside Diphosphate Kinase, a Possible General Mechanism of Mastoparan Action [J]. Biochemical Pharmacology, 1996, 51(3):217-223.
- [10] MOUSLI M, BRONNER C, LANDRY Y, et al. Direct Activation of GTP-binding Regulatory Proteins (G-proteins) by Substance P and Compound 48/80 [J]. FEBS Lett, 1990, 259(2):260-262.
- [11] FERRY X, BREHIN S, KAMEL R, et al. G Protein-dependent Activation of Mast Cell by Peptides and Basic Secretagogues [J]. Peptides, 2002, 23(8):1507-1515.
- [12] CHAHDI A, CHOI W S, KIM Y M, et al. Mastoparan Selectively Activates phospholipase D<sub>2</sub> in Cell Membranes [J]. J Biol Chem, 2003, 278(14):12039-12045.
- [13] WAY G, O'LUANAIGH N, COCKCROFT S. Activation of Exocytosis by Cross-linking of the IgE Receptor is Dependent on ADP-ribosylation Factor 1-regulated Phospholipase D in RBL-2H3 Mast Cells: Evidence that the Mechanism of Activation is Via Regulation of Phosphati-

- dylinositol 4,5-Bisphosphate Synthesis[ J ]. *Biochem J* , 2000 ,346 :63-70.
- [ 14 ] WANG Y ,ORAM J F. Unsaturated Fatty Acids Phosphorylate and Destabilize ABCA1 Through a Phospholipase D<sub>2</sub> Pathway[ J ]. *J Biol Chem* 2005 ,280( 43 ) :35896-35903.
- [ 15 ] SPRAGUE R ,BOWLES E ,STUMPF M , et al. Rabbit Erythrocytes Possess Adenylyl Cyclase Type III That is Activated by the Heterotrimeric G Proteins G<sub>s</sub> and G<sub>i</sub>[ J ]. *Pharmacol Rep* ,2005 ,57 :222-228.
- [ 16 ] GRUENHAGEN J A ,YEUNG E S. Investigation of G Protein-initiated Ca<sup>2+</sup>-dependent Release of ATP from Endothelial Cells[ J ]. *Biochim Biophys Acta* ,2004 ,1693( 2 ) :135-146.
- [ 17 ] JONES S ,HOWL J. Charge Delocalisation and the Design of Novel Mastoparan Analogues :Enhanced Cytotoxicity and Secretory Efficacy of [ Lys<sup>5</sup> ,Lys<sup>8</sup> ,Aib<sup>10</sup> ] MP[ J ]. *Regulatory Peptides* 2004 ,121( 1-3 ) :121-128.
- [ 18 ] KIKKAWA S ,TAKAHASHI K ,TAKAHASHI K ,et al. Activation of Nucleoside Diphosphate Kinase by Mastoparan , a Peptide Isolated from Wasp Venom[ J ]. *FEBS Lett* ,1992 ,305( 3 ) :237-240.
- [ 19 ] MILES G P ,SAMUEL M A ,JONES A M ,et al. Mastoparan Rapidly Activates Plant MAP Kinase Signaling Independent of Heterotrimeric G Proteins[ J ]. *Plant Physiol* ,2004 ,134( 4 ) :1332-1336.
- [ 20 ] DI CESARE MANNELLI L ,PACINI A ,TOSCANO A , et al. Gi/o Proteins : Expression for Direct Activation Enquired[ J ]. *Protein Expr Purif* 2006 ,47( 1 ) :303-310.
- [ 21 ] LENTSCHAT A ,KARAHASHI H ,MICHELSEN K S , et al. Mastoparan , a G Protein Agonist Peptide , Differentially Modulates TLR4- and TLR2-mediated Signaling in Human Endothelial Cells and Murine Macrophages[ J ]. *J Immunol* 2005 ,174( 7 ) :4252-4261.
- [ 22 ] ARMSTEAD W M. G Protein Activation Elicits Cerebrovasodilation Through Interaction with K<sub>ATP</sub> and K<sub>Ca</sub> Channels [ J ]. *Brain Research* 2002 ,957( 2 ) :369-372.
- [ 23 ] YAMADA Y ,SHINOHARA Y ,KAKUDO T ,et al. Mitochondrial Delivery of Mastoparan with Transferrin Liposomes Equipped with a pH-sensitive Fusogenic Peptide for Selective Cancer Therapy[ J ]. *Int J Pharm* 2005 ,303( 1-2 ) :1-7.
- [ 24 ] HIRATA Y ,NAKAHATA N ,OHIZUMI Y. Identification of a 97-kDa Mastoparan-Binding Protein Involving in Ca<sup>2+</sup> Release from Skeletal Muscle Sarcoplasmic Reticulum [ J ]. *Molecular pharmacology* 2000 ,57( 6 ) :1235-1242.
- [ 25 ] JONES S ,HOWL J. Charge Delocalisation and the Design of Novel Mastoparan Analogues : Enhanced Cytotoxicity and Secretory Efficacy of [ Lys<sup>5</sup> ,Lys<sup>8</sup> ,Aib<sup>10</sup> ] MP[ J ]. *Regul Pept* 2004 ,121( 1-3 ) :121-128.
- [ 26 ] BARANY-WALLJE E ,ANDERSSON A ,GRASLUND A , et al. NMR Solution Structure and Position of Transportan in Neutral Phospholipid Bicelles[ J ]. *FEBS Lett* , 2004 ,567 ( 2-3 ) :265-269.
- [ 27 ] JONES S ,FARQUHAR M ,MARTIN A ,et al. Intracellular Translocation of the Decapeptide Carboxyl Terminal of G<sub>3a</sub> Induces the Dual Phosphorylation of p42/p44 MAP Kinases[ J ]. *Biochim Biophys Acta* ,2005 ,1745( 2 ) :207-214.
- [ 28 ] LOPEZ-GDDINEZ J ,GARAMBULLO T I ,MARTINEZ-CADENA G ,et al. Mastoparan Induces Ca<sup>2+</sup>-independent Cortical Granule Exocytosis in Sea Urchin Eggs[ J ]. *Biochemical and Biophysical Research Communications* , 2003 ,301( 1 ) :13-16.
- [ 29 ] GIAU R ,CARRETTE J ,BOCKAERT J ,et al. Constitutive Secretion of Protease Nexin-1 by Glial Cells and Its Regulation by G-protein-coupled Receptors[ J ]. *J Neurosci* , 2005 ,25( 39 ) :8995-9004.
- [ 30 ] BACIGALUPO M A , IUS A , LONGHI R ,et al. Homogeneous Immunoassay of Atrazine in Water by Terbium-entrapping Liposomes as Fluorescent Markers[ J ]. *Talanta* , 2003 ,61( 4 ) :539-545.
- [ 31 ] KING T P , JIM S Y , WITTKOWSKI K M. Inflammatory Role of Two Venom Components of Yellow Jackets ( *Vespa vulgaris* ) a Mast Cell Degranulating Peptide Mastoparan and Phospholipase A1[ J ]. *Int Arch Allergy Immunol* 2003 ,131( 1 ) :25-32.
- [ 32 ] MENDES M A , SOUZA B M , PALMA M S. Structural and Biological Characterization of Three Novel Mastoparan Peptides From the Venom of the Neotropical Social Wasp *Protopolybia Exigua* ( Saussure ) [ J ]. *Toxicon* ,2005 ,45 ( 1 ) :101-106.
- [ 33 ] HO C L ,SHIH Y P ,WANG K T ,et al. Enhancing the Hypotensive Effect and Diminishing the Cytolytic Activity of Hornet Mastoparan B by D-amino Acid Substitution[ J ]. *Toxicon* ,2001 ,39( 10 ) :1561-1566.
- [ 34 ] YI B G ,JIANG Z ,HONG Z ,et al. A Synthesized Cationic Tetradecapeptide from Hornet Venom Kills Bacteria and Neutralizes Lipopolysaccharide in Vivo and in Vitro[ J ]. *Biochemical Pharmacology* 2005 ,70( 2 ) :209-219.
- [ 35 ] MENDES M A , SOUZA B M , MARQUES M R ,et al. Structural and Biological Characterization of Two Novel Peptides from the Venom of the Neotropical Social Wasp *Agelaia Pallipes Pallipes*[ J ]. *Toxicon* ,2004 ,44( 1 ) :67-74.