

## Najważniejsze składniki toksyczne jadów zwierzęcych

---

### The most important toxic elements of animal venoms

DARIA SHUKURBEKOVA<sup>1</sup>, JULIA LEVICKAJA<sup>1</sup>,  
ULUGBEK MIRKHODJAEV<sup>1</sup>, BOGUSŁAW WIŁKOMIRSKI<sup>2</sup>

**Summary.** A lot of animal venoms is a complex mixture of structurally complicated compounds. Detailed data on the composition of the venoms, the chemical structure of components and their mechanisms of action allow for effective medical treatment in cases of intoxication. The study of toxins from biochemical and biophysical standpoint also allows characterization of receptors in cells and tissues (Ravdin, Darwin, 1979; Bradley et al., 2001; Hille, 2001, Smith et al., 2004). Toxins act in an antagonistic manner with respect to the endogenous physiological controls, thus disturbing the operation of the system, organ or the whole organism. The high specificity of toxin action manifests itself in many cases with the competitive nature of their antagonism towards endogenous compounds (mediators).

**Key words:** toxins, venoms, animals, chemical structure, mechanisms of action.

<sup>1</sup> *Daria Shukurbekova, Julia Levickaja, Ulugbek Mirkhodjaev, Narodowy Uniwersytet Uzbekistanu, Vuzgorodok, Taszkient.*

<sup>2</sup> *Bogusław Wilkomirski, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Katedra Ochrony i Kształtowania Środowiska, ul. Świętokrzyska 15, 25-406 Kielce, ios@ujk.kielce.pl.*

#### WPROWADZENIE

Produkcja toksyn jest jednym ze stosunkowo uniwersalnych zjawisk w świecie organizmów żywych. W świecie zwierząt jadowite gatunki pojawiają się praktycznie we wszystkich taksonach wyższej rangi (Karalliedde, 1995). Badanie toksyn prowadzi się przede wszystkim w dwóch kierunkach:

- określenia ich struktury chemicznej,
- wyjaśnienia mechanizmu działania toksycznego.

Oba te kierunki badawcze są związane pod względem biochemicznym i patomorfologicznym, gdyż mechanizm działania jakiegokolwiek związku chemicznego zależy przede wszystkim od jego struktury chemicznej. Wiele jądów zwierzęcych stanowi złożone mieszaniny skomplikowanych strukturalnie związków, zatem poznanie ich natury chemicznej wymaga stosowania zaawansowanych metod instrumentalnych, służących do rozdziału i określania szczegółów budowy cząsteczek. Nowoczesne metody badawcze umożliwiają również poznanie szczegółowych mechanizmów biofizycznych związanych z aktywnością jądów w natywnej formie oraz ich składników. Coraz bardziej szczegółowe dane dotyczące składu, jądów, struktury chemicznej ich składników oraz mechanizmów działania pozwalają na coraz skuteczniejsze postępowanie medyczne w przypadkach intoksykacji.

Badanie toksyn z biochemicznego i biofizycznego punktu widzenia umożliwia również charakterystykę receptorów w tkankach i komórkach (Ravdin, Darwin, 1979; Bradley i in., 2001; Hille, 2001; Smith i in., 2004). W przypadku, gdy efekt działania toksyn na receptory jest analogiczny do fizjologicznego, określamy go jako agonistyczny. Takie działanie może stymulować lub hamować funkcję fizjologiczną. Z drugiej strony toksyny często działają w sposób antagonistyczny w stosunku do endogennych regulatorów fizjologicznych, powodując zakłócenie funkcjonowania układu, organu czy całego organizmu.

Wysoka specyficzność działania toksyn przejawia się w wielu przypadkach konkurencyjnym charakterem ich antagonizmu w stosunku do związków endogennych (mediatorów). Wysoka specyficzność działania powoduje, iż toksyna upośledza działanie określonych komórek, pozostawiając inne w stanie nienaruszonym, nawet jeśli oba typy komórek znajdują się w bezpośrednim kontakcie (MacKenzie i in., 1997).

Selektywność toksyn w stosunku do określonego typu receptorów jest określona strukturalno-przestrzenną organizacją cząsteczek i ich aktywnych grup funkcyjnych, odpowiedzialnych za oddziaływanie z centrum aktywnym receptora. Specyficzne oddziaływanie na określone biostruktury przejawia się wysoką toksycznością określonych jądów (Hoch i in., 1985). Przykładami mogą być neurotoksyny zmij zaburzające przekazywanie wzbudzenia na synapsach (Rigoni i in., 2008; Paoli i in., 2009), toksyny płazów (batrachotoksyna) i ryb (tetrodoksyna), blokujące przenoszenie się impulsów nerwowych (Daly, 1995; Talmadge, 2000; Zimmer 2010), czy też enzymy jadu grzechotników (Markland 1998; McCue., 2005).

Jady wielu zwierząt są źródłem substancji o dużym znaczeniu farmakologicznym i terapeutycznym (Dhananiaya, D'Souza, 2010; Palatty, Saldanha, 2013). Dlatego też wszelkie badania natury chemicznej, mechanizmów działania oraz potencjalnych

możliwości zastosowania pełnych jadów albo ich składników stanowią bardzo obiecującą gałąź współczesnej medycyny i farmakologii. Celem obecnego przeglądu jest syntetyczne przedstawienie danych literaturowych dotyczących jadów wybranych grup zwierząt.

#### TOKSYCZNE SKŁADNIKI JADU PAJĘCZAKÓW.

Pajęczaki (Arachnida) są gromadą (klasą) stawonogów z grupy szczękoczułkowców, do której należy ponad 61 tysięcy gatunków. Pajęczaki pojawiły się na Ziemi około 400 milionów lat temu i były pionierami życia na lądzie. Zgodnie ze współczesną systematyką gromada pajęczaków dzieli się na 11 lub 12 rzędów, wśród których dwa, tzn. skorpiony i pająki, grupują ważne zwierzęta jadowite.

Skorpiony należą do zwierząt drapieżnych zamieszkujących obszary tropikalne i pustynne. Charakteryzują się obecnością kolca jadowego na ostatnim segmencie (telsonie) odwłoku. Wykazują duże zróżnicowanie rozmiarów od 9 mm (*Typhlochactas mitchelli*) do 20 cm (*Hadogenes troglodytes*). Jad skorpionów ma złowrogą reputację, jednak tylko kilkanaście spośród około 1500 gatunków skorpionów produkuje toksyny mogące stanowić zagrożenie dla człowieka (Polis, 1990). Niemniej zagrożenie ukąszeniem skorpionów jest istotnym problemem, gdyż w rejonach występowania tych zwierząt zamieszkuje 2,3 miliarda ludzi. Według najnowszych danych rocznie ukąszeniu przez skorpiony ulega ponad 1,2 miliona osób, z czego umiera około 3250 (0,27%). Odsetek śmiertelnych przypadków jest wyższy u dzieci (Chippaux, Goyffon, 2008).

Ważnymi składnikami jadu skorpionów są polipeptydy o działaniu neurotoksycznym. Ich działanie polega na specyficznym blokowaniu błonowych kanałów potasowych i wykazuje specyficzność gatunkową (Blaustein i in., 1991). Dokładniejsze badania wykazały, że polipeptydy jadu skorpionów można podzielić na dwie grupy. Te o dłuższym łańcuchu aminokwasowym (60–70 reszt aminokwasowych) blokują specyficznie kanały Na<sup>+</sup>, te o mniejszej długości łańcucha (poniżej 40 reszt aminokwasowych) są aktywne w stosunku do kanałów K<sup>+</sup> (Catteral, 1995; Miller, 1995). Interakcje z kanałami jonowymi powoduje pojawienie się wielu reakcji patologicznych, takich jak: porażenie włókien mięśniowych, zmiany tonusu naczyń krwionośnych i zaburzenia akcji serca, objawy epilepsji, upośledzenie działania układu nerwowego, zaburzenia w gospodarce hormonalnej. Badania oddziaływań składników jadu skorpionów mają duże znaczenie w biofizyce i są bardzo pomocne w określaniu molekularnej architektury kanałów jonowych.

Ciekawym efektem działania jadu skorpionów jest zaburzenie gospodarki węglowodanowej w wyniku upośledzenia prawidłowego działania dwunastnicy i trzustki.

Toksyny obecne w jadzie stymulują trzustkę i dwunastnicę do intensywnego wydzielania enzymów, przede wszystkim amylazy (Chen i in., 2004).

Pająki są najliczniejszym rzędem gromady pajęczaków, gdyż należy do nich ponad 40 tysięcy opisanych gatunków tej gromady. Są to zwierzęta typowo lądowe, o wielkości od 0,5 mm do 12 cm ciała i do ok. 32 cm rozstawu odnóży, przy czym często samice są większe od samców. Pająki są aktywnymi myśliwymi, polującymi na swoje ofiary, które uśmiercają za pomocą produkowanego jadu. Ukąszenia zwierząt niemogących być ofiarami pajaków (także ludzi) zdarzają się, gdy pająk broni się przed atakiem. Jedynie pająki odpowiednio dużych rozmiarów mają szczękoczułki zdolne penetrować ludzką skórę. Tylko około 200 gatunków pajaków (spośród ponad 40 tysięcy) stwarza potencjalne zagrożenie dla zdrowia – i czasami życia – ludzi (Diaz, 2004). Śmiertelność wśród ludzi po ukąszeniach pajaków jest obecnie znikoma. Dla przykładu, ukąszenia najbardziej niebezpiecznego pajaka amerykańskiego – czarnej wdowy – powodują śmiertelność poniżej 1%, choć przed wyprodukowaniem skutecznej surowicy sięgała 5% (Louisiana Office of Public Health, 2007).

W skład jadu pajaków wchodzi przede wszystkim neurotoksyny natury peptydowej i białkowej, wiele enzymów, a także organiczne związki drobnocząsteczkowe. Ich toksyczne działanie związane jest z interakcją określonych składników jadu z receptorami komórkowymi, w szczególności z kanałami jonowymi. Wykazano, że jad pajaków jest źródłem wielu wysoce specyficznych ligandów peptydowych dla określonych kanałów potasowych, sodowych i wapniowych. Toksyny te wykorzystuje się w badaniach struktury i roli fizjologicznej kanałów jonowych w komórkach (Escoubas i in., 2000).

#### TOKSYCZNE SKŁADNIKI JADU PŁAZÓW

Skóra płazów bogata jest w różnorodne substancje czynne o silnym działaniu farmakologicznym, takich jak: peptydy antymikrobiologiczne, peptydy opioidowe, steroidy oraz alkaloidy (Całkosiński i in., 2009). Płazy wykorzystują wiele toksyn do obrony przed drapieżnikami. Związki zawarte w tych toksynach wywierają różnorodne działanie fizjologiczne, np. (Lazarus i in., 1994; Daly, 1995; Schwartz, 2000). Obok białek i peptydów w jadach płazów pojawiają się także aminy biogenne, pochodne katecholamin i indoloalkiloamin. Ze skóry madagaskarskich żab z rodziny Mantellidae oraz neotropikalnych z rodziny Dendrobatidae wyizolowano do tej pory ponad 800 lipofilnych alkaloidów, między innymi batrachotoksynę, alkaloid steroidowy – jedną z najsilniejszych neurotoksyn na świecie (Wang i in., 2006). Batrachotoksyna działa na obwodowy układ nerwowy. Działanie batrachotoksyny polega na depolaryzacji błony neuronu, co powoduje zwiększenie przepływu jonów sodu poprzez błonę komórkową

nerwu. W eksperymentach naukowych batrachotoksynę stosuje się do badania błonowych kanałów sodowych, receptorów komórkowych i do analizy transbłonowego transportu jonów. Peptydy opioidowe, stanowią grupę substancji aktywnych biologicznie, które w znaczących ilościach znajdują się w wydzielinach gruczołów skórnych niektórych płazów. Dwie główne grupy peptydów opioidowych to dermorfiny i deltorfiny. Związki te mają działanie przeciwbólowe (Erspamer, 1992). Bardzo ciekawą klasą związków niewystępujących w jadach innych – poza płazami – zwierząt są pochodne steroidowe, będące aglikonami glikozydów nasercowych. Takimi związkami steroidowymi są bufogeniny i bufotoksyny, które przyspieszają pracę układu naczyniowo-krwionośnego, powodując zwiększenie siły uderzeń serca i zmniejszenie jednocześnie częstotliwości akcji serca. Wykazują one działanie silnie kardiotoxyczne (Schwartz, 2000). Niektóre bufogeniny mają działanie halucynogenne, a wiele z nich wykazuje działanie miejscowego środka znieczulającego.

#### TOKSYCZNE SKŁADNIKI JADU GADÓW.

Pomijając helodermy (jadowite jaszczurki), jady w gromadzie gadów są produkowane jedynie przez węże. Oczywiście nie wszystkie. Spośród około 3000 gatunków jadowitych jest jedynie około 600. Niewiele zwierząt przyciąga uwagę ludzi bardziej niż węże. Symbolizują one z jednej strony życie, zdrowie, miłość, mądrość i nieśmiertelność, z drugiej – są postrzegane jako uosobienie nienawiści, grzechu i śmierci (Gold i in., 2004). W porównaniu z omawianymi poprzednio grupami zwierząt jadowite węże stanowią znacznie większe zagrożenie zdrowia ludzi, a ukąszenia są częstym zjawiskiem (Gold i in., 2002). W 1998 roku Chippaux opublikował obszerny raport, z którego wynikało, iż każdego roku ukąszonym przez węże zostaje około 2,5 miliona ludzi, z czego ponad 100 tysięcy umiera (Chippaux, 1998).

Wśród węży jadowitych wyróżnia się pięć głównych rodzin: węże właściwe (Colubridae), zdradnicowate (Elapidae), węże wodne (Hydrophidae), żmijowate (Viperidae), oraz grzechotnikowate (Crotalidae). Najciekawsze składniki znajdują się w jadach zdradnicowatych i żmijowatych. Głównymi składnikami tych jadów są toksyczne polipeptydy i białka (w tym enzymatyczne), mające specyficzne właściwości biologiczne.

Jady wytwarzane przez węże z rodziny Elapidae zawierają toksyny działające na poziomie neuromięśniowym, presynaptycznym i postsynaptycznym (Yang, Li, 2009). Powodują one zwiotczenie mięśni, oftalmoplegię (np. porażenie przywodzenia gałki ocznej, oczopląs), zaburzenie przełykania, nadmierne wydzielanie śliny, a w następstwie niedowład oraz zaburzenia funkcji oddechowej. Specyficzna postać fosfolipazy A<sub>2</sub> (beta-bungarotoksyna), jest zdolna do blokowania kanałów potasowych. Natomiast

alfa-bungarotoksyna blokuje wiązanie acetylocholinę przez receptory. Dendrotoksyny, obecne w jadzie mamb, wiążą się z przewężeniami Ranviera i blokują kanały potasowe. Jad kobr zawiera natomiast kardiotoksyny powodujące np. blokadę skurczów naczyń krwionośnych (Całkosiński i in., 2010). Enzymy cytotoksyczne, wliczając fosfolipazę A<sub>2</sub> i metaloproteinazy, aktywują mechanizmy prozapalne, powodując obrzęk, powstawanie pęcherzy i lokalnych nekroz. Metaloproteinazy wykazują aktywność zarówno fibrynogenolityczną, jak i fibrynolityczną.

Następną ważną grupą związków z jadu węży są białkowe hemotoksyny antykoagulacyjne, które hamują proces krzepnięcia w wyniku bezpośredniej interakcji z określonymi czynnikami krzepnięcia. Jady wielu żmij zawierają toksyny, które w wyniku skurczu naczyń wieńcowych, przyczyniają się do niewydolności serca. Niektóre toksyny syntetyzowane przez węże z rodziny żmijowatych wywołują hemolizę wewnątrznaczyniową, która może doprowadzić do dysfunkcji nerek. Złogi kolejnych mikroskrzepów w nerce przyczyniają się do ostrej nekrozy kanalików nerkowych, co powoduje śmierć ukąszonego organizmu.

#### LITERATURA

- Blaustein M. P., Rogowski R. S., Schneider M. J., Krueger B. K., 1991. Polypeptide toxins from the venoms of Old World and New World scorpions preferentially block different potassium channels. *Molecular Pharmacology*. 40(6): 932-942.
- Blum M. S., 1992. *Ant Venoms: Chemical and Pharmacological Properties*. 11(2): 115-164
- Bogdanov S., 2011. Bee Venom: Composition, Health, Medicine: A Review. *Bee Product Science*, 11: 1-16.
- Bradley K. A., Mogridge J., Mourez M., Collier R. J., Young J. A., 2001. Identification of the cellular receptor for anthrax toxin. *Nature*. 8;414(6860):225-9.
- Całkosiński I., Zasadowski A., Bronowicka-Szydełko A., Dzierzba K., Seweryn E., Dobrzyński M Gamian A., 2009. Substancje wydzielane przez gruczoły skórne płazów jako nowe źródło antybiotyków i związków biologicznie czynnych. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 63: 537-548
- Całkosiński I., Seweryn E., Zasadowski A., Małolepsza-Jarmołowska K., 3, Dzierzba K., Bronowicka-Szydełko A., Mierzchała M., Ceremuga I., Rosińczuk-Tonderys J., Maciej Dobrzyński M., Andrzej Gamian A., 2010. Skład i właściwości biochemiczne oraz toksyczność jadów węży. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 64: 262-272
- Chippaux J. P. 1998. Snake-bites: Appraisal of the global situation. *Bulletin of World Health Organisation*. 76: 515-524.

- Catterall W. A. 1995. Structure and function of voltage-gated ion channels. *Annual Review of Biochemistry*. 64: 493–531.
- Chen L, Fadamiro HY. 2009a. Re-investigation of venom chemistry of *Solenopsis* fire ants. I. Identification of novel alkaloids in *S. Richteri*. *Toxicon* 53:469–478.
- Chen L, Fadamiro HY. 2009b. Re-investigation of venom chemistry of *Solenopsis* fire ants. II. Identification of novel alkaloids in *S. Invicta*. *Toxicon* 53:479–486.
- Chen J. W. C., Shi C. X., Teng M. J., Schloithe A. C., Toouli J., Saccone G. T. P. 2004. Scorpion venom stimulates biliary/duodenal motility and pancreatic exocrine secretion. *Neurogastroenterology and Motility* 16(4): 447-454.
- Chippaux J. P., Goyffon M. 2008. Epidemiology of scorpionism: A global appraisal. *Acta Tropica*, 107(2): 71-79.
- Daly J. W. 1995. The chemistry of poisons in amphibian skin. *Proceedings of National Academy of Sciences, USA*. 92: 9-13.
- Dhananiya B., D'Souza D. J., 2010. The pharmacological role of nucleotidases in snake venoms. *Cell Biochemistry and Function*. 28(3): 171-177.
- Diaz J. H., 2004. The global epidemiology, syndromic classification, management, and prevention of spider bites. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 71 (2): 239-250.
- Erspamer V., 1992. The opioid peptides of the amphibian skin. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 10(1): 3-30.
- Escoubas P., Diochot S., Corzo G., 2000. Structure and pharmacology of spider venom neurotoxins. *Biochimie* 82(9-10): 893-907.
- Gold B. S., Dart R. C., Barish R. A., 2002. Bites of venomous snake. *The New England Journal of Medicine*. 347: 347-356.
- Gold B. S., Barish R. A., Dart R. C., 2004. North American Snake envenomation: diagnosis, treatment and envenomation. *Emergency Medicine Clinic of North America* 22: 423-443.
- Higashijima T, Uzu S, Nakajima T, Ross E. M., 1988. Mastoparan, a peptide toxin from wasp venom, mimics receptors by activating GTP-binding regulatory proteins (G proteins). *Journal of Biological Chemistry*. 263(14): 6491–4.
- Hille B., 2001. *Ion Channels of Excitable Membranes*. (Third Edition) Sinauer Associates Inc. Publishers Sunderland, Massachusetts U.S.A.
- Hoch H. D., Romero-Mira M., Ehrlich B. E., Finkelstein A., Dasgupta B. R., Simpson L.L., 1985. Channels formed by botulinum, tetanus, and diphtheria toxins in planar lipid bilayers: Relevance to translocation of proteins across membranes. *Proceedings of National Academy of Sciences, USA*, 82: 1692-1696.

- Joshi Y. N., Gore P. S., Chakre G. D., Vinod P. S., Katti A. K. S., 2012. Sequence analysis and antigenic prediction of alpha and beta neurotoxin in scorpion. *Solapur University Research Journal*. 2: 1-10.
- Karalliedde L., 1995. Animal toxins. *British Journal of Anaesthesia*. 74: 319-327.
- Lazarus L.H., Bryant S.D., Attila M., Salvadori S., 1994. Frog skin opioid peptides: a case for environmental mimicry. *Environ. Health Perspect.*, 102: 648-654 Louisiana Office of Public Health. 2007. Spider bites 1-14.
- MacKenzie C. R., Hiramata T., Lee K. K., Altman E., Young N. M., 1997. Quantitative Analysis of Bacterial Toxin Affinity and Specificity for Glycolipid Receptors by Surface Plasmon Resonance. *The Journal of Biological Chemistry* 72:5533-5538.
- MacConnel J. G., Blum M. S., 1971. The chemistry of fire ant venom. *Tetrahedron* 27(6): 1129-1139
- McCue M. D., 2005. Enzyme activities and biological functions of snake venoms. *Applied Herpetology* 2: 109-123.
- Markland F. S., 1998. Snake Venom Fibrinogenolytic and Fibrinolytic Enzymes: An Updated Inventory. *Thrombosis and Haemostasis* 79: 668-674.
- Miller C., 1995. The charybdotoxin family of K<sup>+</sup> channel-blocking peptides. *Neuron*. 15: 5-10.
- Paoli M., Rigoni M., Koster G., Rossetto O., Monteruccio C., Postle A. D., 2009. Mass spectrometry analysis of the phospholipase A2 activity of snake pre-synaptic neurotoxins in cultured neurons. *Journal of Neurochemistry*, 111: 737-744.
- Palatty P., Saldanha E., 2013. The medicinal use of venoms and toxins. *Journal of Indian Medical Association*. 111(1): 51-53.
- Pałgan K., Bartuzi Z., 2009. Alergia Astma. *Immunologia* 2009, 14 (1): 17-19
- Polis G. A., 1990. *Biology of scorpions*. Stanford University Press. California, USA.
- Ravdin P. M., Darwin K. B., 1979. Inhibition of neuronal acetylcholine sensitivity by a-toxins from *Bungarus multicinctus* venom. *Proceedings of National Academy of Sciences, USA*. 76(4): 2072-2076.
- Rigoni M., Paoli M., Milanesi E., Caccin P., Rasola A., Bernardi P., Monteruccio C., 2008. Snake Phospholipase A2 Neurotoxins Enter Neurons, Bind Specifically to Mitochondria, and Open Their Transition. *The Journal of Biological Chemistry* 283(49): 34013-20.
- Ruppert E. E., Fox R. S., Barnes R. D., 2004. *Invertebrate Zoology*. Brooks/Cole
- Rybak-Chmielewska H., Szczęśna T., 2004. HPLC study of chemical composition of honey bee (*Apis mellifera*) venom. *Journal of Apicultural Science*. 48(20): 103-109.
- Salamanca G. G., Perez C. R., 2001. Characteristics and properties of the *Apis mellifera* apitoxin as therapeutical potential: Use and limits. *Apiacta*.



- Sample C. J., Hudak K. E., Barefoot B. E., Koci M. D., Wanyonyi M. S., Abraham S., Staats H. F., Ramsburg E. A., 2013. A mastoparan-derived peptide has broad-spectrum antiviral activity against enveloped viruses. *Peptides* 48: 96-106.
- Schwartz E.N., 2000. A review on the occurrence of bioactive compounds in amphibian skin secretion. *Toxicon*, 38: 500-501
- Smith D. C., Lord J. M., Roberts L. M., Johannes L., 2004. Seminars in Cell and Developmental Biology. Glycosphingolipids as toxin receptors. 15(4):397-408
- Talmadge, R. J., 2000. Myosin heavy chain isoform expression following reduced neuromuscular activity: Potential regulatory mechanisms. *Muscle Nerve*, 23: 661-679.
- Wang, S. Y.; Mitchell, J.; Tikhonov, D. B.; Zhorov, B. S.; Wang, G. K., 2006. How Batrachotoxin Modifies the Sodium Channel Permeation Pathway: Computer Modeling and Site-Directed Mutagenesis. *Molecular Pharmacology*. 69(3): 788-795.
- Yang L., Li Q., 2009. Prediction of presynaptic and postsynaptic neurotoxins by the increment of diversity. *Toxicology in vitro*, 23: 346-348
- Zasloff M., 2002. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*. 24: 389-395.
- Zimmer T., 2010. Effects of Tetrodotoxin on the Mammalian Cardiovascular System. *Marine Drugs*. 8: 741-762.