

综述

海洋生物毒素的损伤机制

李金倩^{1#}, 尚欣瑞^{2#}, 彭蕾², 樊哲哲², 马裕清², 黄宁^{3*}, 孙铭娟^{3*}¹海军军医大学基础医学院学员四大队, 上海 200433; ²海军军医大学基础医学院学员三大队, 上海 200433;³海军军医大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室, 上海 200433)

摘要: 海洋生物毒素来源于有毒海洋生物, 是一类具有高活性的特殊代谢成分。独特新颖的化学结构造就了其对生物体特殊的损伤机制和剧烈的毒性效应。目前, 海洋生物毒素损伤机制的研究特别是靶向离子通道方面已经取得了一定的成果, 但仍有许多机制尚不清楚。因此, 进一步探索海洋生物毒素的损伤机制十分必要, 既有助于防治海洋毒素中毒, 又有望将其转化为新型“海洋药物”。本文综述了目前已有报道的海洋生物毒素对生物的损伤机制, 包括直接影响细胞膜各类离子通道活性、干扰胞内蛋白磷酸化过程、扰乱线粒体功能、诱发炎症免疫反应, 甚至造成细胞死亡等, 为后续深入研究海洋生物毒素的其他损伤机制提供参考。

关键词: 海洋生物毒素; 损伤机制; 离子通道; 蛋白磷酸化; 线粒体功能

Damage mechanism of marine biotoxins

LI Jinqian^{1#}, SHANG Xinrui^{2#}, PENG Lei², FAN Zhezhe²,
MA Yuqing², HUANG Ning^{3*}, SUN Mingjuan^{3*}

(¹Four Students Brigade, School of Basic Medical Science, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; ²Three Students Brigade, School of Basic Medical Science, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; ³Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medical Science, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Marine biotoxins are a type of highly active special metabolic component that originates from toxic marine organisms. Its unique and novel chemical structure has resulted in its special damage mechanism to organisms and severe toxic effects. Although some progress has been made in the study of the mechanisms underlying marine biotoxin-induced damage, particularly with regard to ion channels, there are still many mechanisms that remain unclear. Therefore, further exploration of the mechanisms underlying marine biotoxin-induced damage is essential. This will not only help to prevent marine biotoxin poisoning but also have the potential to transform these toxins into new “marine drugs”. This article provides an overview of the reported mechanisms of marine biotoxin toxicity, including their direct effects on various ion channels on cell membranes, interfering with the intracellular protein phosphorylation process, disrupting mitochondrial functions, inducing inflammatory and immune responses, and even causing cell death, which can serve as a reference for future in-depth research.

Key Words: marine biotoxins; damage mechanism; ion channel; protein phosphorylation; mitochondrial function

收稿日期: 2023-07-24

基金项目: 国家自然科学基金项目(82173732); 国家重点研发计划项目(2019YFC0312603)

#共同第一作者: 李金倩, E-mail: 2028038935@qq.com; 尚欣瑞, E-mail: 535466169@qq.com

*通信作者: 孙铭娟, E-mail: sunmj@smmu.edu.cn; 黄宁, E-mail: huangning.bio@foxmail.com

近年来, 由于全球气候变化和人类活动的双重胁迫, 海洋浮游生态受到破坏, 有害藻类种类明显增多, 并且大量繁殖、持续释放有害代谢产物, 对海洋生态、沿海生物资源均造成了极大的损害。此外, 误食有毒贝类、鱼类的频发也对人类健康造成了极大危害。因此, 研究海洋生物毒素的损伤机制对于毒素的预防和治疗具有深远意义^[1-2]。大部分海洋毒素属于神经毒素, 目前已知的毒素损伤机制包括影响离子通道活性、干扰蛋白磷酸化、扰乱线粒体功能、诱发炎症免疫反应, 甚至造成细胞死亡等。本文就近年来海洋生物毒素损伤相关研究进行综述, 以期为后续探索新的毒素损伤机制提供依据。

1 海洋生物毒素概述

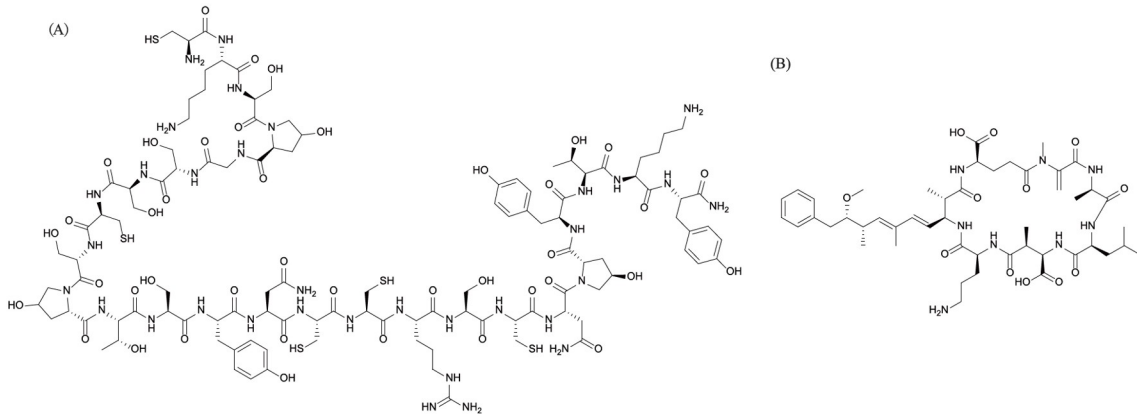
1.1 来源

海洋生物毒素是一类高活性的天然代谢成分,

主要来源于海洋中的藻类等浮游生物, 如海洋甲藻等, 通过食物链富集进入鱼类和贝类体内, 进而威胁人类健康甚至引起人类中毒或死亡^[3]。

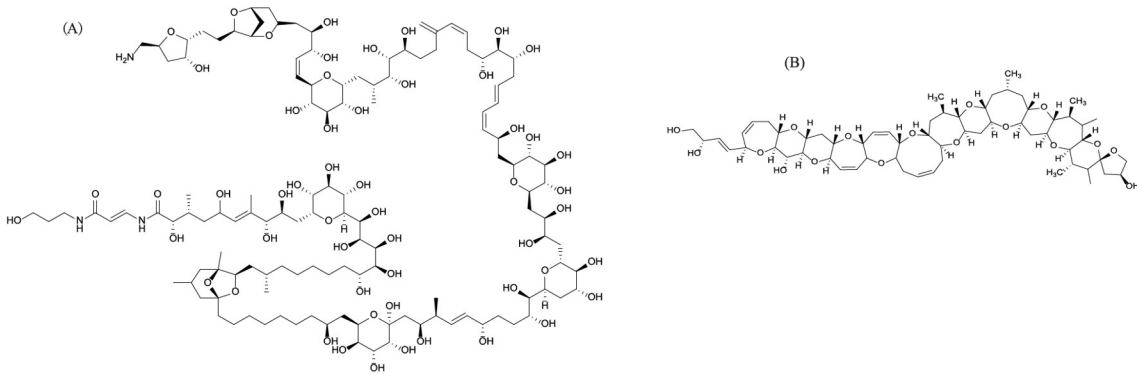
1.2 分类

依据化学结构划分, 海洋生物毒素分为多肽类毒素、聚醚类毒素、生物碱类毒素三大类^[4]。(1)多肽类毒素(代表结构见图1)包括芋螺毒素(conotoxin, CnTX)、海葵毒素(anthopleurin, AP)、微囊藻毒素-LR(microcystin-LR, MC-LR)等, 主要来源于芋螺、海葵、蓝藻, 其主要通过影响离子通道发挥毒性作用, 为海洋生物毒素毒性之最。(2)聚醚类毒素(代表结构见图2)包括岩沙海葵毒素(palytoxin, PLTX)、雪卡毒素(ciguatoxin, CTX)、短裸甲藻毒素(brevetoxin, BTX)、冈田酸(okadaic acid, OA)等, 主要来源于岩沙海葵、冈比亚属甲藻、短裸甲藻、利马原甲藻, 结构新颖, 主要影响神经和心血管系统。(3)生物碱类毒



A: Ω -芋螺毒素的结构; B: 微囊藻毒素-LR的结构

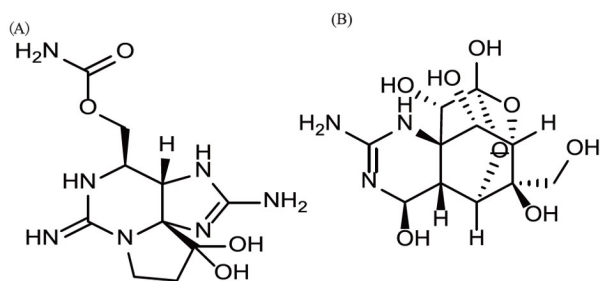
图1 多肽类毒素



A: 岩沙海葵毒素的结构; B: 雪卡毒素的结构

图2 聚醚类毒素

素(代表结构见图3)包括石房蛤毒素(saxitoxin, STX)、河豚毒素(tetrodotoxin, TTX),主要来源于膝沟藻、假单胞菌、弧菌。这类毒素可以在抗肿瘤、抗菌、抗病毒等方面发挥重要作用。依据其毒性作用特征,海洋生物毒素也可以划分为腹泻性贝毒、麻痹性贝毒、神经性贝毒和记忆缺损性贝毒4类^[5]。



A: 石房蛤毒素的结构; B: 河豚毒素的结构

图3 生物碱类毒素

1.3 特点

海洋生物毒素种类繁多,目前发现的海洋生物毒素已有一千多种,它们具有许多特点。(1)多样精巧的化学结构:海洋生物的多样性使得海洋生物毒素的化学结构种类远超陆生生物^[6]。(2)特殊的损伤机制:主要作用于细胞膜上的离子通道和神经受体^[7]。(3)剧烈的毒性:可特异选择受体并紧密结合,少量毒素即可产生剧烈毒性,例如1.5~2.0 mg的TTX摄入量即可致人死亡。

1.4 毒性效应

海洋生物毒素进入机体后作用广泛,可以产生众多毒性效应,包括神经毒性、心脏毒性、细胞毒性及消化道毒性等,对机体造成严重损失。近年来,因海洋生物毒素造成的中毒事件时有发生,比如由海洋细菌和放线菌产生的TTX在进入人体后会随血液传播,迅速阻断所有神经元和肌细胞动作电位,中毒者从开始的皮肤刺痒麻木到全身肌肉瘫痪,最终出现严重的呼吸衰竭、心律失常、昏迷,危及生命^[8]。

2 海洋生物毒素的损伤机制

2.1 影响离子通道活性

离子通道由镶嵌在细胞膜上的特殊蛋白质构成,是无机离子被动跨膜运输的通路,在调节膜

电位、物质传递、神经传导、肌肉收缩等活动中发挥着重要作用。海洋生物毒素作用的离子通道主要分为两种:电压门控离子通道、配体门控离子通道^[9]。

2.1.1 电压门控离子通道

海洋生物毒素可以与离子通道的不同亚基结合引起不同的毒理作用,根据毒素的作用效果,可将其分为激活剂、阻断剂以及修饰剂^[10]。

(1)激活剂。激活剂毒素与通道结合后可以使离子通道异常开放,促使相应离子跨膜流动。大部分激活剂毒素作用于电压门控钠通道。电压门控钠通道由形成孔道的 α 大亚基以及一个或多个辅助的 β 小亚基组成。根据 α 亚基的不同,钠通道可以分为9个亚型(分别命名为Nav1.1-1.9),不同亚型在不同组织中特异表达。常见的激活剂毒素比如CTX以及BTX等可以和钠通道的 α 亚基结合,更确切地说是, α 亚基I、IV区域的S1、S5跨膜片段,使感觉、运动纤维的钠通道在静息状态下打开,增强细胞膜对钠离子的通透性,产生强烈的去极化作用,降低神经肌肉的兴奋性,引起肌肉麻痹。同时,因为CTX对不同钠通道亚型的亲和力不同,对分布在中枢神经、外周神经、平滑肌、心脏组织的钠通道亚型(Nav1.2-1.8)有着特别强的亲和力,所以CTX中毒症状主要体现在神经、胃肠道、心血管方面,具体表现为麻木瘙痒、恶心呕吐、心动过缓等^[11-13]。

(2)阻断剂。阻断剂毒素与通道蛋白结合后使离子通道不能正常开放,而保持异常闭合状态,进而对细胞电活动产生不利影响。起阻断剂效果的海洋生物毒素较为常见,目前发现的阻断剂毒素能够影响不同类型电压门控离子通道,包括钠通道、钾通道和钙通道等,并且不同毒素存在相似的阻断机制。例如TTX和STX作为钠通道阻断剂,可以与钠通道 α 亚基特异性结合,堵塞Nav孔,阻止 Na^+ 进入细胞和动作电位产生,降低神经元兴奋性^[14]。海葵神经毒素(*Stichodactyla helianthus* neurotoxin, ShK)作为钾通道阻断剂,通过关键残基Lys22与电压门控钾通道Kv1结合,从而堵塞钾通道孔隙来阻断钾离子传导,导致动作电位时程延长^[15]。 ω -芋螺毒素(ω -conotoxin, ω -CnTX)作为钙通道阻断剂,能够与L-型钙通道结

合, 阻止其打开, 导致钙离子内流减少, 囊泡内的神经递质无法释放, 最终影响兴奋-收缩偶联^[16]。

(3)修饰剂。修饰剂与阻断剂不同, 修饰剂毒素与通道结合后通道仍然可以开放, 但是开放和闭合的速度会受到毒素的调控。如STX除阻塞Nav孔外, 还可以作为钾通道的修饰剂。STX能够在多个位点与钾通道的 α 亚基结合, 通过改变电压失活和电压激活过程的感应机制来降低通道激活速率, 同时提高通道失活速率, 即STX与钾通道结合后, 钾通道需要更强的去极化作用才能打开, 并且会在复极化过程中提前关闭^[17]。STX由此调节心脏的电位活性, 影响心肌复极化, 也可导致潜在的致命疾病——QT间期延长综合征。 δ -芋螺毒素(δ -conotoxin, δ -CnTX)和AP可作为钠通道的修饰剂, 两者均可与钠通道 α 亚基区域IV的电压传感器相互作用, 使其电压依赖性产生负性偏倚, 从而抑制钠通道的失活, 导致钠通道的持续激活, 持续的去极化会引起一系列毒理作用, 导致平滑肌、心肌及骨骼肌强直收缩^[18,19]。

2.1.2 配体门控离子通道

配体门控离子通道受体家族能够介导神经反应信号快速传递, 海洋生物毒素可以通过靶向离子通道受体和配体水解酶影响神经传导过程, 其中两个重要离子通道受体包括烟碱型乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)和谷氨酸受体。

(1) nAChR。nAChR是乙酰胆碱门控阳离子通道, 在神经节突触后膜和骨骼肌终板膜均有分布。 α -芋螺毒素(α -conotoxin, α -CnTX)可以选择性拮抗不同类型的nAChR。 α -CnTX与乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)在nAChR中具有重叠的结合位点, 因此 α -CnTX与nAChR结合后会阻碍ACh与nAChR的正常结合, α -CnTX是nAChR的竞争性抑制剂^[20-21]。除此之外, 狮子鱼毒素(*pterois volitans* toxin, PVT)也可以影响nAChR, 其作用于细胞后可以激活乙酰胆碱酯酶(acetyl cholinesterase, AChE)基因的表达, 而AChE增多可以促进ACh降解, 减少ACh和nAChR的结合^[22]。两种毒素通过作用于nAChR, 可以阻断神经节的神经冲动和骨骼肌终板膜的去极化作用, 引起呕吐腹泻等消化道症状、四肢无力等神经系统症状、心动过速等心

血管系统症状。

(2)谷氨酸受体。软骨藻酸(domoic acid, DA)是由海洋中的拟菱形藻产生的一种记忆缺损性贝毒, 与兴奋性氨基酸谷氨酸结构相似。它可以与谷氨酸竞争性地结合谷氨酸受体, 其损伤机制是通过与谷氨酸受体紧密结合, 持续激活电压依赖性离子通道, 引起 Na^+ 、 K^+ 和 Ca^{2+} 等过量内流, 使神经细胞处于极化状态, 从而造成神经损伤。其他记忆缺损性贝毒也能够结合谷氨酸受体, 由于谷氨酸受体分布的特殊性, 可以推测记忆缺损性贝毒可能会导致大脑海马区等的损伤而导致记忆丧失以及影响胃肠道黏膜的吸收而引起腹泻、恶心与呕吐等^[23]。

综上, 海洋生物毒素通过与离子通道结合, 影响其正常的离子流动, 最终导致一系列的神经、心脏、肌肉毒性效应。

2.2 干扰胞内蛋白磷酸化

蛋白激酶负责蛋白质的磷酸化, 蛋白磷酸酶则能够催化蛋白质的去磷酸化, 两者共同调控蛋白质的磷酸化水平, 对体内大部分信号通路的激活或抑制起决定作用。研究发现, 从冈田软海绵中分离出的OA和来源于蓝藻的MC-LR是丝氨酸/苏氨酸磷酸酶PP2A、PP2B的选择性强效抑制剂^[24]。

OA可以通过抑制蛋白磷酸酶PP2A活性, 促使Tau蛋白过度磷酸化, 不能正常聚积和配对, 与微管蛋白结合力显著下降, 从而造成神经元微管受损, 引起神经退行性疾病, 通常表现为记忆障碍和认知缺陷^[25,26]。此外, OA还可以影响Wnt/ β -catenin信号通路。研究表明, Wnt/ β -catenin信号通路的靶基因可以调控细胞增殖、分化、迁移, 在肿瘤的发生、侵袭转移中起重要作用。OA进入细胞后通过抑制PP2A活性, 导致 β -连环蛋白(β -catenin)低磷酸化, 阻碍其降解。当 β -catenin在胞质中积累到一定程度时, 就会进入胞核并与转录因子TCF结合, 促使下游Wnt靶基因转录, 因此经常摄入OA可能会增加致癌风险^[27]。

MC-LR可以通过抑制PP2A来磷酸化AKT, 进而激活其下游的PI3K/AKT/mTOR/S6K1信号通路, 从而促进蛋白质合成、细胞增殖^[28]。MC-LR还可以通过激活PI3K/AKT/mTOR/SREBP1信号通路, 上调脂质合成的关键酶, 阻碍脂肪酸的 β 氧

化,造成肝细胞脂质的过度累积^[29]。

综上,海洋生物毒素可以通过抑制蛋白磷酸酶,调控胞内多条重要通路,导致神经元功能障碍、肿瘤发生、脂质积累等多种细胞损害。

2.3 扰乱线粒体功能

线粒体存在于大多数细胞,为细胞进行有氧呼吸提供场所,是细胞的能量站。同时,线粒体还可以参与细胞的增殖、分化以及信息传递,是细胞必不可少的一部分。因此,许多海洋生物毒素也能够通过影响线粒体活性来损伤机体,例如MC-LR和鞭毛藻提取物(dinoflagellate extracts, DE),这两种毒素损伤线粒体的机制包括以下几点。(1)降低线粒体膜电位:线粒体膜电位对线粒体氧化磷酸化和三磷酸腺苷(Adenosinetriphosphate, ATP)合成具有重要作用,MC-LR暴露会使线粒体膜电位降低,产生去极化作用。(2)增加线粒体通透性:MC-LR暴露使线粒体巨型通道(mitochondrial megachannel, MMC)打开,导致线粒体内膜对小于1500 Da的溶质的通透性突然升高,线粒体膜电位不可逆降低。(3)破坏线粒体氧化磷酸化:DE首先作用于呼吸链,通过抑制还原型辅酶I降低线粒体呼吸复合物I活性,造成质子H⁺内流增加。除此之外,DE还能够作用于磷酸化系统,显著降低了ATP合酶活性,阻碍ATP合成^[30]。(4)损伤线粒体结构:MC-LR进入细胞后会诱导线粒体持续产生活性氧ROS/活性氮RNS,过量的ROS/RNS会直接损伤线粒体DNA和破坏线粒体结构,引起线粒体凋亡。同时,MC-LR还会促使转录因子FOXMI增加,FOXMI可以与细胞核内的线粒体分裂因子(DPR1启动子)结合,造成线粒体嵴损伤和阻止线粒体内膜的重建,引起线粒体功能障碍^[31-33]。综上,海洋生物毒素既可以损伤线粒体基本结构,又可以阻碍其正常的能量转化。而线粒体损伤是毒素诱发细胞损伤,乃至机体损害的重要部分。

2.4 诱发炎症免疫反应

炎症是机体在受到损伤和各种刺激影响时免疫系统做出的自我防御,适度的炎症有助于修复受损组织,维持机体正常功能,而过度的炎症则会对机体造成严重损伤,当生物体暴露于某些海洋生物毒素后可以产生一系列的炎症免疫效应。(1)募集免疫细胞:BTX和PLTX可以使暴露组织释放

具有趋化作用的炎症因子,诱导免疫细胞包括淋巴细胞、巨噬细胞、浆细胞和嗜中性粒细胞等迁移到毒素暴露部位,继而诱发炎症反应。其中,淋巴细胞、巨噬细胞是负责摄取BTX的主要细胞^[34,35]。(2)影响非特异性免疫:水华束丝藻毒素(*aphanizomenon flos-aquae* toxins, AFAT)暴露首先会上调促炎细胞因子TNF- α 、IL-1、IL-6和IL-8的表达,介导肝脏中的炎症反应,同时抗炎细胞因子IL-10、TGF- β 的表达也会增加,用于消减促炎因子造成的损害^[36]。BTX可以激活非特异性免疫细胞,如巨噬细胞和嗜中性粒细胞,诱导其产生细胞外活性氧,造成细胞外氧化损伤。此外,BTX还可以提高溶菌酶的含量和活性,溶菌酶在非特异性免疫过程中具有关键作用,能有效防御外源微生物的入侵。(3)影响特异性免疫:BTX对脾脏功能具有强烈的抑制作用,会导致抗体生成减少,体液免疫受损。不仅如此,BTX还可以降低有助于抗原提呈、加工的组织蛋白酶活性,抑制T淋巴细胞增殖并且诱导凋亡,从而损伤细胞的特异性免疫^[37]。综上,海洋生物毒素可以通过趋化免疫细胞、激活非特异性免疫导致毒素暴露组织炎症损伤;通过抑制特异性免疫导致机体对外界防御能力降低。

2.5 造成细胞死亡

细胞死亡是细胞生命周期的必然结果,包括细胞凋亡、坏死性凋亡、细胞自噬、细胞焦亡、铁死亡、细胞坏死等死亡机制^[38]。海洋生物毒素可以引发不同类型的细胞死亡,目前已有报道的包括以下几种。(1)细胞凋亡:细胞凋亡是在特定情况下由基因控制的细胞程序性死亡,在调控机体的生长、发育、防御、免疫等方面发挥着重要作用。Caspase家族在细胞凋亡中起重要作用,是主要的凋亡执行蛋白^[39]。研究表明,链状裸甲藻毒素(*Gymnodinium catenatum* toxin, GCT)、STX等可以通过激活Caspase3、Caspase8,裂解细胞骨架、破坏细胞膜结构,并活化核酸内切酶导致DNA断裂、染色质浓缩,诱导贝类动物血细胞凋亡,导致其微生物感染^[40,41]。此外,氮杂螺旋酸(azaspiracid, AZA)、果胶毒素(pectenotoxin, PTX)等还可以直接作用于肌动蛋白,影响其正常聚合和解离,干扰细胞运动、分裂、细胞连接等过

程, 促使细胞凋亡, 导致相应的胃肠道症状和肝脏损伤^[42,43]。(2)铁死亡: 铁死亡是由铁依赖性脂质过氧化物介导的细胞程序性死亡, 可能与肿瘤抑制、病毒免疫、神经元变性等过程相关。PLTX可以作为HaCaT细胞铁死亡启动因子, 激活铁死亡相关基因*VDAC3*、*ACSL4*和*NCOA4*等的表达, 促进细胞铁死亡^[44]。MC-LR也可以引发鼠卵巢颗粒细胞铁死亡, 对女性生殖毒性研究有重要意义。具体机制为MC-LR暴露使细胞内谷胱甘肽(glutathione, GSH)耗竭, 导致GPx(一种抗氧化酶)活性下降, 损害抗氧化系统, 为铁死亡提供了有利条件。另外, GPx表达量下降可调节膜过氧化物水平, 进而影响LOX(含铁的酶效应物)含量, 介导铁死亡过程中脂质双分子层的氧化^[45]。(3)细胞自噬: 细胞自噬是细胞利用溶酶体自发降解大分子或受损细胞器的过程。研究发现, MC-LR可以通过内质网应激来调控人神经母细胞瘤SK-N-SH细胞和小鼠卵巢细胞自噬过程, 最终导致中枢神经系

统损伤和生殖毒性^[46]。MC-LR进入细胞后, 内质网应激标记蛋白GRP78的表达量显著上调, 表明内质网应激被激活。随后, 内质网应激激活IRE1和CaMKK β 通路。IRE1通路可以显著上调自噬标志蛋白LC3 II、BECLIN1和下调自噬降解标志p62在体内外的表达; CaMKK β 通路可以激活AMPK, 进而抑制自噬负性调控因子mTOR, 两者共同介导自噬体的形成^[47,48]。

由上述死亡机制发现, 海洋生物毒素主要通过作用于执行细胞凋亡的关键蛋白酶、启动铁死亡的相关基因、激活细胞自噬的关键通路, 来诱发细胞死亡, 产生相应毒性效应。

3 小结及展望

综上所述, 海洋生物毒素具备多样的损伤机制(图4)。早期对于海洋生物毒素损伤机制的研究多集中在离子通道方面。近年来, 随着研究手段的不断进步, 研究人员开始逐步探索海洋生物毒素

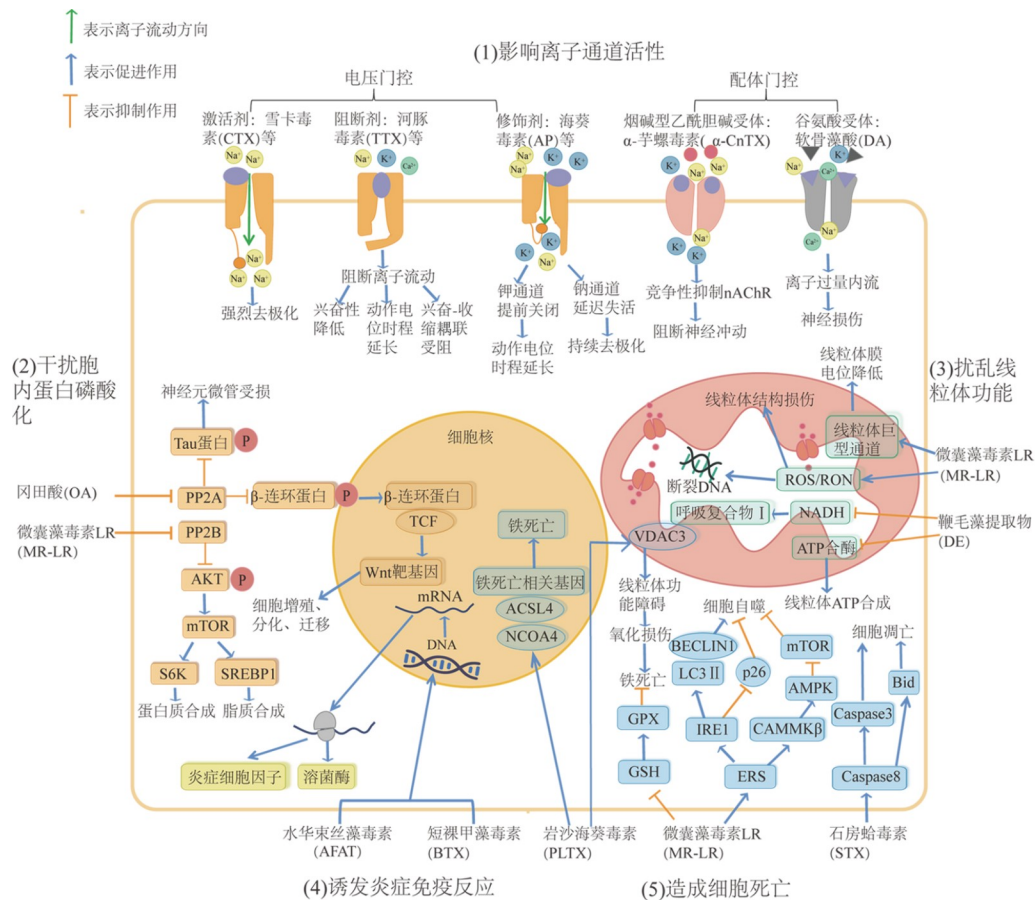


图4 海洋生物毒素损伤机制总结图

是否存在离子通道之外的损伤机制,发现海洋生物毒素还可以通过干扰蛋白磷酸化、扰乱线粒体功能、诱发炎症免疫反应、造成细胞死亡等多种机制发挥其毒性作用。

通过深入研究毒素的损伤机制,我们可以更好地了解毒素对生物体的影响,一方面为预防、治疗毒素相关疾病提供理论指导,另一方面为食品安全、环境保护等领域提供科学依据。基于上述机制研究,未来我们还可以人为地对海洋生物毒素进行结构改造,使其转化为治疗某些疾病的、新型特效的“海洋药物”。总之,进一步探索海洋生物毒素损伤机制不仅对防治其危害具有深远意义,而且为我们从海洋中寻求新药物提供了广阔思路。

参考文献

- [1] Farabegoli F, Blanco L, Rodriguez L, et al. Phycotoxins in marine shellfish: origin, occurrence and effects on humans. *Mar Drugs*, 2018, 16(6): 188
- [2] Morabito S, Silvestro S, Faggio C. How the marine biotoxins affect human health. *Nat Product Res*, 2018, 32(6): 621-631
- [3] 周宁, 黄莉冰, 叶晓莹, 等. 海洋生物毒素研究现状与进展. *岭南急诊医学杂志*, 2020, 25(4): 425-427
- [4] 陈巧莉, 杨兵, 洪晴悦, 等. 海洋生物毒素的分类、毒害作用机制及检测技术研究进展. *食品科学*, 2021, 42(5): 321-331
- [5] 邴晖, 高炳森, 于海鹏, 等. 海洋生物毒素研究新进展. *海南大学学报: 自然科学版*, 2011, 29(1): 78-85
- [6] Hort V, Abadie E, Arnich N, et al. Chemodiversity of brevetoxins and other potentially toxic metabolites produced by *karenia* spp. and their metabolic products in marine organisms. *Mar Drugs*, 2021, 19(12): 656
- [7] 袁建辉, 誉倩文, 杨慧, 等. 作用钠离子通道海洋生物毒素的研究及检测进展. *中国热带医学*, 2011, 11(12): 1541-1543
- [8] Bucciarelli GM, Lechner M, Fontes A, et al. From poison to promise: the evolution of tetrodotoxin and its potential as a therapeutic. *Toxins (Basel)*, 2021, 24: 13(8): 517
- [9] Lewis RJ. Ion channel toxins and therapeutics: from cone snail venoms to ciguatera. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2000, 22(1): 61-64
- [10] Dettbarn WD, Higman H, Rosenberg P, et al. Rapid and reversible block of electrical activity by powerful marine biotoxins. *Science*, 1960, 132(3422): 300-301
- [11] Mattei C, Legros C. The voltage-gated sodium channel: A major target of marine neurotoxins. *Toxicon*, 2014, 91: 84-95
- [12] Touska F, Sattler S, Malsch P, et al. Ciguatoxins evoke potent CGRP release by activation of voltage-gated sodium channel subtypes NaV1.9, NaV1.7 and NaV1.1. *Mar Drugs*, 2017, 15(9): 269
- [13] Konoki K, Baden DG, Scheuer T, et al. Molecular determinants of brevetoxin binding to voltage-gated sodium channels. *Toxins*, 2019, 11(9): 513
- [14] Durán Riveroll LM, Cembella AD. Guanidinium toxins and their interactions with voltage-gated sodium ion channels. *Mar Drugs*, 2017, 15(10): 303
- [15] Iwakawa N, Baxter NJ, Wai DCC, et al. Conformational exchange in the potassium channel blocker ShK. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19307
- [16] Hillyard DR, Monje VD, Mintz IM, et al. A new conus peptide ligand for mammalian presynaptic Ca^{2+} channels. *Neuron*, 1992, 9(1): 69-77
- [17] Wang J, Salata JJ, Bennett PB. Saxitoxin Is a Gating Modifier of hERG K^+ Channels. *J Gen Physiol*, 2003, 121(6): 583-598
- [18] Tosti E, Boni R, Gallo A. Pathophysiological responses to conotoxin modulation of voltage-gated ion currents. *Mar Drugs*, 2022, 20(5): 282
- [19] Niklas B, Jankowska M, Gordon D, et al. Interactions of sea anemone toxins with insect sodium channel-insights from electrophysiology and molecular docking studies. *Molecules*, 2021, 26(5): 1302
- [20] Dutertre S, Nicke A, Tyndall JDA, et al. Determination of α -conotoxin binding modes on neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *J Mol Recognit*, 2004, 17(4): 339-347
- [21] Dutertre S, Nicke A, Tsetlin VI. Nicotinic acetylcholine receptor inhibitors derived from snake and snail venoms. *Neuropharmacology*, 2017, 127: 196-223
- [22] Becerra-Amezcu MP, Hernández-Sámano AC, Puch-Hau C, et al. Effect of *pterois volitans* (lionfish) venom on cholinergic and dopaminergic systems. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2020, 77: 103359
- [23] Nishizawa S, Ouchi H, Suzuki H, et al. Total synthesis of (-)-domoic acid, a potent ionotropic glutamate receptor agonist and the key compound in oceanic harmful algal blooms. *Org Biomol Chem*, 2023, 21(8): 1653-1656
- [24] Gehringer MM. Microcystin-LR and okadaic acid-induced cellular effects: a dualistic response. *FEBS Lett*, 2004, 557(1-3): 1-8
- [25] Jouanne M, Rault S, Voisin-Chiret AS. Tau protein aggregation in Alzheimer's disease: An attractive target for the development of novel therapeutic agents. *Eur J*

- [Medicinal Chem](#), 2017, 139: 153-167
- [26] Kamat PK, Rai S, Nath C. Okadaic acid induced neurotoxicity: An emerging tool to study Alzheimer's disease pathology. [NeuroToxicology](#), 2013, 37: 163-172
- [27] Dietrich J, Sommersdorf C, Gohlke S, et al. Okadaic acid activates Wnt/ β -catenin-signaling in human HepaRG cells. [Arch Toxicol](#), 2019, 93(7): 1927-1939
- [28] Liu J, Wang H, Wang B, et al. Microcystin-LR promotes proliferation by activating Akt/S6K1 pathway and disordering apoptosis and cell cycle associated proteins phosphorylation in HL7702 cells. [Toxicol Lett](#), 2016, 240 (1): 214-225
- [29] Chu H, Du C, Yang Y, et al. MC-LR aggravates liver lipid metabolism disorders in obese mice fed a High-Fat diet via PI3K/AKT/mTOR/SREBP1 signaling pathway. [Toxins](#), 2022, 14(12): 833
- [30] Varela AT, Neves RAF, Nascimento SM, et al. Exposure to marine benthic dinoflagellate toxins may lead to mitochondrial dysfunction. [Comp Biochem Physiol Part C Toxicol Pharmacol](#), 2021, 240: 108937
- [31] Wang X, Li Y, Xiao H, et al. Genotoxicity of microcystin-LR in mammalian cells: Implication from peroxynitrite produced by mitochondria. [Ecotoxicol Environ Saf](#), 2020, 195: 110408
- [32] Zhu J, Liu K, Pei L, et al. The mechanisms of mitochondrial dysfunction and glucose intake decrease induced by microcystin-LR in ovarian granulosa cells. [Ecotoxicol Environ Saf](#), 2021, 212: 111931
- [33] L X, Zhao Q, Zhou W, et al. Effects of chronic exposure to microcystin-LR on hepatocyte mitochondrial DNA replication in mice. [Environ Sci Technol](#), 2015, 49(7): 4665-4672
- [34] Pierre O, Misery L, Talagas M, et al. Immune effects of the neurotoxins ciguatoxins and brevetoxins. [Toxicol](#), 2018, 149: 6-19
- [35] Pelin M, Florio C, Ponti C, et al. Pro-inflammatory effects of palytoxin: an in vitro study on human keratinocytes and inflammatory cells. [Toxicol Res](#), 2016, 5(4): 1172-1181
- [36] Zhang D, Tang J, Zhang J, et al. Responses of pro- and anti-inflammatory cytokines in zebrafish liver exposed to sublethal doses of Aphanizomenon flosaquae DC-1 aphantoxins. [Aquat Toxicol](#), 2019, 215: 105269
- [37] Brammer-Robbins E, Costa KA, Bowden JA, et al. Putative high-level toxicity pathways based on evidence of brevetoxin immunotoxicity in marine fauna. [Aquat Toxicol](#), 2022, 252: 106298
- [38] Moujalled D, Strasser A, Liddell JR. Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases. [Cell Death Differ](#), 2021, 28(7): 2029-2044
- [39] Fan TJ, Han LH, Cong RS, et al. Caspase family proteases and apoptosis. [Acta Biochim Biophys Sin](#), 2005, 37(11): 719-727
- [40] Estrada N, Ascencio F, Shoshani L, et al. Apoptosis of hemocytes from lions-paw scallop *nodipecten subnodosus* induced with paralyzing shellfish poison from *Gymnodinium catenatum*. [Immunobiology](#), 2014, 219(12): 964-974
- [41] Abi-Khalil C, Finkelstein DS, Conejero G, et al. The paralytic shellfish toxin, saxitoxin, enters the cytoplasm and induces apoptosis of oyster immune cells through a caspase-dependent pathway. [Aquat Toxicol](#), 2017, 190: 133-141
- [42] Vilariño N. Marine toxins and the cytoskeleton: azaspiric acids. [FEBS J](#), 2008, 275(24): 6075-6081
- [43] Espiña B, Rubiolo JA. Marine toxins and the cytoskeleton: pectenotoxins, unusual macrolides that disrupt actin. [FEBS J](#), 2008, 275(24): 6082-6088
- [44] Cheng D, Deng B, Tong Q, et al. Proteomic studies of the mechanism of cytotoxicity, induced by palytoxin on HaCaT cells. [Toxins](#), 2022, 14(4): 269
- [45] Zhang Y, Wu D, Fan Z, et al. Microcystin-LR induces ferroptosis in intestine of common carp (*Cyprinus carpio*). [Ecotoxicol Environ Saf](#), 2021, 223: 112610
- [46] Liu H, Zhang X, Zhang S, et al. Oxidative stress mediates microcystin-LR-induced endoplasmic reticulum stress and autophagy in KK-1 cells and C57BL/6 mice ovaries. [Front Physiol](#), 2018, 9: 1058
- [47] Ma Y, Liu H, Du X, et al. IRE1 and CaMKK β pathways to reveal the mechanism involved in microcystin-LR-induced autophagy in mouse ovarian cells. [Food Chem Toxicol](#), 2021, 147: 111911
- [48] Yang Y, Wen C, Zheng S, et al. Influence of microcystins-LR (MC-LR) on autophagy in human neuroblastoma SK-N-SH cells. [J Toxicol Environ Health A](#), 2019, 82(21): 1129-1136