评述

毒液主导的动物生存适应

罗雷^{1,2,3†}, 靳林^{1,2,3†}, 吕秋敏^{1,2,3}, 赖仞^{1,2,3,4*}

1. 云南省天然活性多肽重点实验室/中国科学院动物模型与人类疾病机理重点实验室, 昆明 650223;

2. 中国科学技术大学-中国科学院昆明动物研究所, 天然活性多肽联合实验室, 昆明 650223;

3. 中国科学院昆明动物研究所-香港中文大学生物资源与疾病分子机理联合实验室, 昆明 650223;

4. 中国科学院中非联合研究中心, 武汉 430074

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: rlai@mail.kiz.ac.cn

收稿日期: 2019-08-14; 接受日期: 2019-11-28; 网络版发表日期: 2020-05-26

国家自然科学基金(批准号: 21761142002, 31900332)、中国科学院战略性先导科技专项(B类)(批准号: XDB31000000)、中非联合研究中心项目(批准号: SAJC201606)、中国科学院重大任务局项目(批准号: KGFZD-135-17-011)、中国科学院战略生物资源服务网络计划项目(批准号: KFJ-STIS-SCYD-304)、中国科学院西部之光项目(批准号: Y902421081)、中国科学院青促会项目(批准号: 2020000018)和云南省自然科学基金(批准号: 2015HA023, 2016FA008, 2019ZF003)资助

摘要 捕食与防御是物种生态适应及生理生态学的核心内容。动物毒液系统是动物实施捕食与防御功能的典型“生化武器系统”, 对理解动物生态适应的生理学机制具有重要意义。各种有毒动物的毒素分子具有高度的结构和功能多样性。人们从有毒动物毒液中鉴定到了丰富多样的生物学活性, 包括神经毒活性、酶活性、细胞毒活性、抗菌活性、凝集素活性、溶血活性、抗栓活性、凝血活性、免疫调节活性、酶类抑制剂活性、缓激肽增强活性和抗病毒活性等。有毒动物利用毒素的高亲和性和高选择性作用于细胞膜、离子通道、受体或酶影响神经系统、运动系统、心脑血管系统和免疫系统, 从而实施快速、高效的捕食和防御。而捕食者为了捕食有毒动物, 针对有毒动物的协同进化也一直在进行。本文对有毒动物捕食和防御的分子基础、药理学功能多样性和几类典型有毒动物的捕食和防御相关的适应机制进行了介绍。

关键词 捕食, 防御, 有毒动物, 毒液, 生存适应

“优胜劣汰、适者生存”是达尔文1859年提出的“自然选择学说”的核心内容之一^[1]。生存适应是自然界中每一个生物面临的最基本问题。要在残酷的自然界中获得生存权利, 都必须参与生存资源的残酷竞争。生存的压力推动适应进化, 使不同物种形成了复杂多样的生物性状参与其捕食、防御及竞争等生存适应的具体过程中。毒液系统就是这些生物性状之一^[2]。

动物界中存在大量的有毒动物, 从简单的刺胞动物水母、海葵、水螅, 软体动物芋螺, 环节动物水蛭, 棘皮动物海胆、海星, 节肢动物门唇足纲的蜈蚣, 蛛形纲的蜘蛛、蝎子、蜱虫, 昆虫纲的胡蜂、蜜蜂、牛虻、蚂蚁, 一直到脊椎动物中的有毒动物, 如辐鳍鱼纲的河豚, 两栖纲的蛙类, 爬行纲的蛇类、蜥蜴, 鸟纲的鸟类, 以及哺乳纲的吸血蝙蝠、鸭嘴兽、鼩鼱、针

引用格式: 罗雷, 靳林, 吕秋敏, 等. 毒液主导的动物生存适应. 中国科学: 生命科学, 2020, 50: 812–826

Luo L, Jin L, Lv Q M, et al. Venom-dominated animal survival adaptation (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2020, 50: 812–826, doi: 10.1360/SSV-2019-0165

鼯、沟齿鼠和灵长类动物蜂猴均能使用毒液进行生存适应. 毒液系统增强了它们的生存适应能力, 使得物种的生存竞争不再完全依靠体型、速度以及智力等因素^[3].

在纷繁复杂的自然界中, 有毒动物利用毒液进行捕食、防御和竞争等生存适应过程. 大多数的产毒哺乳动物、蛇类、蜥蜴、蜘蛛、蝎子、蜈蚣、部分产毒昆虫、头足纲动物、腹足纲动物和刺细胞动物等利用毒液进行捕食^[3], 如毒蛇使用与毒腺相连的管状毒牙, 可以在咬合时释放大毒液, 从而快速捕食猎物^[4]. 而毒蜥蜴、产毒鱼类、棘皮动物、鳞翅目幼虫和一些产毒昆虫等则利用毒液进行防御^[5,6], 如膜翅目胡蜂通过尾部的蛰针注射毒液, 可引起剧烈的疼痛反应, 具有典型的防御特性^[7]. 有毒动物还可以利用毒液进行种间

竞争, 如鸭嘴兽的每条后腿上都有毒刺, 在交配季节雄性鸭嘴兽会使用毒液进行交配权的竞争. 毒液的存在大大增加了有毒动物的生存竞争和环境适应能力^[8]. 在亿万年新物种形成过程中, 有毒动物毒腺中的活性分子呈现极大的分子多样性, 逐渐形成结构多样、功能各异的毒素分子阵列, 以适应复杂的生态环境和生存竞争的需要(图1).

1 动物毒素结构功能多样性

蜘蛛、芋螺、蝎、两栖类及蛇类的毒液或毒腺的毒素组学研究表明, 各种有毒动物多肽毒素分子具有高度多样性. 目前估计至少有17万种动物毒液, 每种动物毒液可以产生至少500种动物毒素. 现阶段观点

图 1 动物界中常见有毒动物. 毒液系统作为动物界的一种特殊生物性状, 在动物的生存适应过程中发挥着重要作用. 上图展示了动物界中常见的有毒动物. 水螅图片引自COLDWATER.SCIENCE; 海葵图片引自Dive Training; 海胆图片引自Ezdivers; 鲉鱼图片引自Fish4tomorrow; 黑头林鸚鵡图片引自维基百科; 其他图片, 如水母^[9]、海星^[10]、芋螺^[11]、蜈蚣^[12]、胡蜂^[13]、蝎子^[14]、蜈蚣^[15]、青蛙^[14]和鸭嘴兽^[16]均来自相关文献报道

Figure 1 Common poisonous animals in the animal kingdom. As a unique biological characteristic of the animal kingdom, the venom system plays an important role for the survival and adaptation of animals. The hydra picture is quoted from COLDWATER.SCIENCE; the sea anemone picture is quoted from Dive Training; the sea urchin picture is quoted from Ezdivers; the scorpion fish picture is quoted from Fish4tomorrow; the black-headed Pitohui dichrous picture is quoted from Wikipedia; other pictures such as jellyfish^[9], starfish^[10], conus^[11], centipede^[12], wasp^[13], scorpion^[14], viper^[15], frog^[14] and platypus^[16] are all cited from related literature

认为, 一种动物毒腺中成百上千种多肽毒素起源于少数几种原始基因。有毒动物在亿万进化过程中, 最早是招募(recruitment)少数原有基因, 这些基因原先是编码一些没有毒素活性的其他功能的多肽与蛋白质。通过基因复制和基因突变产生编码有毒活性多肽与蛋白质的新基因。成熟毒素编码区的核苷酸有更高的突变频率, 出现加速的氨基酸替代, 因而编码毒素的基因特别是毒素空间结构中的loop区和表面残基相应的核苷酸序列呈现明显的加速进化(accelerated evolution), 这可能是有毒动物毒素分子多样性的主要原因。另外, 导致毒素有更多分子多样性的机制还包括转录水平的可变剪切和拼接及转译后修饰等。源于基因的结构多样性也导致动物毒素产生各种各样生物学活性。人们在有毒动物毒素中鉴定到了丰富多样的生物学活性, 包括神经毒性、酶活性、细胞毒活性、抗菌活性、凝集素活性、溶血活性、抗栓活性、凝血活性、免疫调节活性、酶类抑制剂活性、缓激肽增强活性和抗病毒活性等。动物毒液通过高亲和性和高选择性作用于细胞膜、离子通道、受体或酶而影响神经系统、运动系统、心脑血管系统和免疫系统。

1.1 作用于神经系统的代表性动物毒素

在食物链博弈中处于主导地位的有毒动物为了增强其捕食和防御能力, 它们的毒液可作用于一系列的重要靶点^[17]。其中, 离子通道是有毒动物毒液的主要靶点。

(1) 作用于电压门控钠通道的毒素。电压门控钠通道(voltage-gated sodium channel, Nav)是控制神经元兴奋性的重要因素^[18], 这使其成为动物毒素最常见的离子通道靶点。靶向钠通道的蝎毒液神经毒素一般由60~76个氨基酸残基组成, 含3~4对二硫键。根据结合位点和药理学特征的差异, 蝎毒液神经毒素可分为 α -型和 β -型两类, 它们均通过影响钠通道的门控特性发挥功能^[19]。 α 蝎毒素以电压依赖方式作用于Nav通道上的位点3, 抑制钠通道的失活过程, 使钠通道电流衰减减慢, 动作电位时间延长^[20]。 β 蝎毒素作用于钠通道上的位点4, 使钠通道的激活相电压向超极化方向移动, 而对钠通道的失活无影响。蜘蛛毒液中已知的离子通道毒素约1/3作用于钠通道^[21]。海南捕鸟蛛毒素-III(Hainantoxin-III, HNTX-III)由33个氨基酸组成, 其中6个半胱氨酸以I-IV, II-V, III-VI的方式配对形成3对二

硫键。该毒素可以完全抑制大鼠背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)细胞TTX敏感钠通道, 半数抑制浓度(IC₅₀)为1.1 nmol/L^[22]。敬钊缨毛蛛毒素-I(Jingzhao-toxin-I, JZTX-I)同样由33个氨基酸组成, 采取和HNTX-III相同的抑制剂胱氨酸结(inhibitor cystine knot, ICK)二硫键配对方式。JZTX-I能抑制棉铃虫幼虫神经元钠通道、DRG细胞TTX敏感钠通道和心肌细胞钠通道的快速失活^[23]。按照作用于钠通道的位点不同, 可以将芋螺毒素分为四类: μ 芋螺毒素(μ -conotoxin)抑制钠通道的孔区, 如GIIIA-C, PIIIA, BuIIIA-C等; μ O芋螺毒素(μ O-conotoxin)抑制钠通道的电压敏感元件, 如MrVIA和MrVIB; δ 芋螺毒素(δ -conotoxin)通过延缓钠通道的失活而引起细胞的过度兴奋, 如PVIA, SVIE, GmVIA, EVIA等; ι 芋螺毒素(ι -conotoxin)通过将钠通道的激活阈值向超极化方向移动而引起细胞兴奋毒性, 如 ι -RXIA。本研究组^[24]对少棘蜈蚣毒液的研究挖掘发现了大量靶向钠通道的蜈蚣毒素, 其中由46个氨基酸组成的 μ -SLPTX-Ssm6a可以高效地抑制Nav1.7通道, 其IC₅₀为25 nmol/L。该毒素在化学诱导的啮齿类动物疼痛模型中镇痛效果强于吗啡, 可以作为镇痛药物研发的候选分子^[12]。

(2) 作用于电压门控钙通道的毒素。电压门控钙通道(voltage-gated calcium channel, Cav)负责调节钙流入可兴奋细胞, 从而触发体内的关键生理过程, 如神经兴奋、神经递质释放、开放下游通道、肌肉收缩和基因表达等^[25]。许多捕食性有毒动物, 如蛇、蝎、蜘蛛和蜈蚣等毒液中富含靶向钙通道的调控分子。黑曼巴蛇毒素Calciseptine由60个氨基酸和4对二硫键组成, 该毒素特异性地抑制心肌和平滑肌细胞L型钙通道^[26]。Calcicludeine分离自曼巴蛇, 由60个残基和3对二硫键组成, 该毒素对N型和L型钙通道均有显著的抑制活性^[27]。黑粗尾蝎毒素Kurtotoxin由63个氨基酸组成, 该肽可高效地结合T型钙通道, 并且是迄今唯一一个选择性门控T型钙通道的多肽毒素^[28]。智利狼蛛毒素 ω -grammotoxin SIA含有36个氨基酸, 该毒素可高效抑制N型和P/Q型钙通道^[29]; 智利绿丝绒狼蛛毒素ProTx-I和ProTx-II分别由35和30个氨基酸组成, 而且这两个毒素均能有效地抑制T型和L型钙通道^[30]; 另外一种纯化自智利绿丝绒狼蛛的毒素SNX-482由41个氨基酸和3对二硫键组成, 该毒素选择性抑制R型钙离子通道^[31]; 巴西漫游蜘蛛毒素 ω -phonotoxin-IIA由76个氨基酸和7对二硫键组成,

该毒素可以高效地抑制N型和L型钙通道^[32], 漏斗形蜘蛛毒素 ω -agatoxin由一组大小在5~10 kD之间的多种多肽组成, 这类多肽是众所周知的电压激活钙通道拮抗剂, 它们通过不同的机制抑制钙通道^[33]. 由25个氨基酸和3对二硫键组成 ω 芋螺毒素(ω -conotoxin)MVIIA纯化自*Conus magus*芋螺, 能够不可逆地特异性抑制N型钙通道, 目前作为临床上鞘内注射的镇痛药剂. 分离自地纹芋螺的 ω 芋螺毒素GVIA由27个氨基酸和3对二硫键组成, 同样选择性地抑制N型钙通道, 它是N型钙通道研究的重要工具分子. 本研究组^[24]在对蜈蚣毒液进行系统研究过程中发现, 少棘蜈蚣毒液中也富含电压门控钙通道调节剂, 包括钙通道激动剂(如 ω -SLPTX-Ssm1a)和钙通道抑制剂 ω -SLPTXSsm2a等. 此外, 本研究组^[34]通过对两栖类动物毒素的挖掘发现了首个作用于电压门控钠通道的神经毒素anntoxin, 该毒素由60个氨基酸和两对胞内二硫键组成, 通过对TTX敏感钠通道的抑制有效地抵御各种入侵者或捕食者.

(3) 作用于电压门控钾通道的毒素. Hanatoxin (HaTx)是钾通道研究的一个重要工具分子, 由35个氨基酸和3对二硫键组成. HaTx通过结合Kv2.1通道的电压敏感元件将该钾通道稳定在关闭态, 从而抑制该通道的开放^[35]. 少棘蜈蚣毒素SsmTx-I由36个氨基酸组成, 该毒素同样可以抑制Kv2.1通道^[36]. 本研究组^[37]对少棘蜈蚣毒液深入挖掘发现, 蜈蚣毒素SsTx可以靶向KCNQ通道家族(KCNQs)从而快速高效地猎物. 进一步研究发现, 由53个氨基酸和两对分子内二硫键组成的SsTx对Kv1.3通道也有抑制活性, 该结果进一步拓展了SsTx的生理作用. 黑背以色列金蝎毒素charybdoxin(CTX)是经典的孔区堵塞型毒素, 该毒素直接作用于电压门控钾通道的孔区堵塞钾离子通道^[38].

(4) 作用于TRPV1通道的毒素. 少棘蜈蚣毒素RhTx由27个氨基酸和两对分子内二硫键组成, RhTx的发现帮助本研究组首次解析了少棘蜈蚣叮咬引发剧烈疼痛反应的分子机制^[39]. RhTx可以结合在TRPV1通道的孔区, 通过降低TRPV1通道的热激活阈值, 高效激活该通道并且引发剧烈的疼痛反应. 传统有毒动物蝎子同样可以靶向TRPV1通道引发剧烈疼痛反应. 蝎毒液处于pH 6.5的弱酸性环境, 蝎毒素BmP01可以利用蝎毒液的弱酸性环境高效地激活TRPV1通道从而达到防御捕食者的目的^[40]. 虎纹捕鸟蛛毒素DkTx由两个抑制剂ICK基序组成, DkTx以逆时针方向结合到

TRPV1外孔区的边缘, 从而不可逆地激活TRPV1通道^[41]. 神经毒素VaTx(*VaTx1*, *VaTx2*, *VaTx3*)纯化自千里达老虎尾蜘蛛毒液, 这3个毒素均含有6个半胱氨酸, 属于ICK基序. VaTxs的氨基酸序列相似性约为53%~82%, 且这3个毒素都可以高效激活TRPV1通道^[42].

(5) 作用于其他离子通道的毒素. 烟碱乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)是配体门控离子通道的典型代表, 对神经肌肉信号传递至关重要, 是神经传递的重要调节因子. 在丰富的毒液系统中, 蛇毒素(α -neurotoxins)和芋螺毒素(α -conotoxins)均可高效地调控nAChR受体. 眼镜王蛇、银环蛇、眼镜蛇和海蛇等均可以利用 α -neurotoxin进行捕食和防御. α -银环蛇神经毒素(α -bungarotoxin)是分离自银环蛇的由74个氨基酸组成长链神经毒素. 该神经毒素特异性结合乙酰胆碱位点, 不可逆地阻断烟碱乙酰胆碱受体, 进而抑制神经-肌肉信号传导和通道开放^[43]. 芋螺毒素含有大量的 α -conotoxin毒素靶向nAChR. 每一种芋螺中至少发现一种 α -conotoxin毒素. 织锦芋螺中发现的Tx1B是目前国际上对 $\alpha 6/\alpha 3\beta 2\beta 3$ nAChR亚型选择性最好的特异拮抗剂^[44]; α -conotoxin GI, MI和SI等主要作用于肌肉型nAChR; α -conotoxin ImI和PnIA等主要作用于神经元nAChR各亚型^[45]. 芋螺毒素中还含有作用于其他受体的毒素. 芋螺毒素Conantokin G由17个氨基酸组成, 该毒素可以高效地抑制谷氨酸受体(N-methyl-D-aspartate, NMDA) NR2B亚型. 同芋螺毒素Conantokin T相同, Conantokin G正在进行II期临床试验, 以期可以将这两种毒素用于神经疼痛治疗^[46].

1.2 作用于血液系统的代表性动物毒素

血液系统在体内起运输营养物质、氧气、废物和免疫细胞等的作用, 因此血液系统的稳态维持对于包括人类在内的脊椎动物而言至关重要. 经典的凝血通路分为内源性凝血途径、外源性凝血途径和共同凝血途径, 这些凝血级联反应中包含了多个与血小板聚集、血管收缩和纤溶系统活化相关的因子. 机体在受到伤害时, 通过对凝血系统相关因子的精确调控来控制止血和失血过程, 保持血液系统的平衡.

经过多年的共同进化, 许多吸血动物, 如吸血蝙蝠、蜱虫、水蛭和蚊子等利用其体内毒素对抗取食对

象的凝血系统, 成功获得血餐^[47-50]。而包括许多毒蛇在内的捕食动物利用其毒素靶向捕食对象的心血管系统, 引起捕食对象血压降低、心跳异常等多重病理特征, 帮助自身取食。这些动物毒素作用靶点涵盖了血液系统的多个因子, 下文将选择一些有代表性的动物毒素, 阐述它们的来源、结构和功能。

(1) 蛇毒金属蛋白酶。蛇毒金属蛋白酶(snake venom metalloproteinases, SVMPs)是一类主要来源于蝰蛇属和响尾蛇属蛇毒中的具有溶血活性的动物毒素^[51,52]。根据蛇毒金属蛋白酶的分子量和结构多样性, 可以将它们分为三大类^[53]。第一类P-I蛇毒金属蛋白酶分子量约为20~30 kD, 只含有单个金属蛋白酶结构域; 第二类P-II分子量介于30~60 kD, 包含一个金属蛋白酶结构域和一个去整合素结构域; 第三类P-III分子量在60~100 kD, 包含金属蛋白酶结构域、去整合素结构域和富含半胱氨酸结构域^[53]。

毒蛇撕咬时可同时将多种金属蛋白酶注入猎物体内, 这些金属蛋白酶影响猎物血液系统的多种生理功能, 可作用于凝血系统、纤溶系统、抑制血小板聚集, 导致出血^[54]。第三类P-III蛇毒金属蛋白酶可引起严重的血管内皮损伤, 因此导致出血的活性最强^[54]。Atrolysin (P-II)和Atrolysin C (P-I)是大响尾蛇*Crotalus atrox*中发现较早的蛇毒金属蛋白酶。在尖吻蝮蛇*Agkistrodon acutus*中发现的金属蛋白酶Acutolysin-A (P-I)含有多达3对的二硫键^[55]。在蝮蛇*Trimeresurus flavoviridis*中发现了分子量相对较大金属蛋白酶HR1a和HR1b (P-III)^[56]。

除引起出血外, 一些蛇毒金属蛋白酶还能通过水解纤维蛋白原的作用方式引起凝血障碍^[57]。如在红菱纹响尾蛇*C. ruber ruber*中分离得到的金属蛋白酶Hemorrhagic toxin 2, HT-2 (P-I)。HT-2由202个氨基酸残基组成, 含有两对二硫键, 可水解纤维蛋白原的 α 链导致出血^[58,59]。地中海钝鼻蝰*Macrovipera lebetina*金属蛋白酶Fibrolase^[60,61]和西部菱斑响尾蛇*C. atrox*金属蛋白酶Atroxase^[62]可水解纤维蛋白原的 α 和 β 链。

(2) Kunitz型毒素。Kunitz型毒素通常含有多对二硫键, 约由50~60个氨基酸残基组成, 因含有牛胰蛋白酶抑制剂Kunitz型结构而得名^[63]。Kunitz型毒素已在蛇、海葵、蝎子、蜘蛛和胡蜂等多种有毒动物内分离得到, 如在澳洲东部棕蛇*Pseudonaja textilis*中分离得到的包含83个氨基酸残基的textilins 1和textilins 2可

抑制血液系统中纤溶酶和凝血酶的活性^[64]。除了广泛报道的在凝血系统的作用外, Kunitz型毒素还可作用于离子通道和纤溶系统。

(3) 磷脂酶A₂。磷脂酶A₂是一类分子量大于10 kD的毒素, 通常由115~133个氨基酸残基构成, 能够形成7对稳定的二硫键^[65]。此类动物毒素广泛存在于昆虫、蜘蛛和部分爬行类动物中, 对机体具有神经毒性、溶血毒性、肌肉毒性和心脏毒性, 能够通过影响血小板的功能作用于凝血系统^[66]。在圆斑蝰中发现的RVA-PLA₂和在巴西矛头蝮蛇中发现的bothropstoxin-II分别具有抑制或促进血小板聚集的功能。

血液系统异常是毒液注入机体后引起的常见生理反应, 主要作用靶点包括多个凝血系统中的关键因子, 但目前对毒液中毒素与凝血系统的作用机制研究仍不足。为了进一步了解有毒动物毒液引起猎物血液系统异常的机制, 从中发现有应用价值的多肽毒素, 仍需要更多的研究和投入。

1.3 作用于免疫系统的代表性动物毒素

(1) 作用于细胞膜和炎症相关毒素。免疫反应涉及一系列复杂的生物过程, 这些过程可对异己成分作出防御反应。动物毒液在自然界中无处不在, 它们能在中毒后有效诱导炎症反应和组织损伤。动物毒液中富含靶向猎物急性毒性和炎症反应的成分, 这些成分可引起细胞毒性反应, 并且可以通过磷脂双层的渗透或破坏来破坏质膜^[67]。例如, 从蜜蜂毒液中分离的蜂毒肽(melittin)是一种高效的细胞毒性阳离子肽, 由26个氨基酸残基组成疏水的N端和亲水的C端。蜂毒液中毒后引起局部疼痛, 并通过孔洞形成有效破坏细胞膜, 包括红细胞^[68]。此外, 膜翅目昆虫螫伤的典型特征是局部炎症反应, 表现为肿胀、剧烈疼痛、发红和发热, 并导致许多过敏症状。本研究组^[69]对金环胡蜂毒液进行挖掘, 发现肥大细胞脱颗粒肽和趋化肽能导致细胞膜的迅速裂解, 这两种多肽对细胞膜的破坏作用是通过孔道形成而引起的。

虽然现阶段已知的蜘蛛毒素大多通过抑制神经传递影响神经系统, 但一些蜘蛛毒液可以破坏细胞膜并引发急性的局部炎症。例如, 狼蛛毒素lycotoxin是一类双亲性 α -螺旋肽, 通过在细胞膜上形成孔洞破坏细胞膜的完整性^[70]。同样, 几种蛇毒毒素也具有膜穿孔活性。例如, 黑颈喷毒眼镜蛇毒素Naniproin和舟山眼镜

蛇毒素Cytotoxin 4均可结合细胞膜并诱导成孔, 还使心肌细胞内化去极化, 并破坏线粒体膜等^[71]. 其他具有细胞膜溶解活性的蛇毒素包括唾蛇毒素hemachatoxin和南美响尾蛇毒素Crotamine等^[72,73].

(2) 抵御病原微生物的毒素. 两栖动物皮肤裸露、无保护, 其生活环境有大量微生物滋生, 它们在进化过程中产生一系列的生存适应. 本研究组^[74-76]从大蹼铃蟾(*Bombina maxima*)、微蹼铃蟾(*Bombina microdeladigitora*)、无指盘臭蛙(*Rana grahami*)、绿臭蛙(*Odorrana margaratae*)、滇蛙(*Nidirana pleuraden*)、华南雨蛙(*Hyla simplex*)、大头蛙(*Rana kuhlii*)、景东湍蛙(*Amolops jingdongensis*)、棕点湍蛙(*Amolops loloensis*)、黑带水蛙(*Hylarana nigrovittata*)、广西棱皮树蛙(*Theloderma kwangsiensis*)、黑带蛙(*Rana nigrovittata*)、海陆蛙(*Fejervarya cancrivora*)、哥伦比亚角蛙(*Ceratophrys calcarata*)等两栖动物皮肤分泌液中识别了近500种新型抗菌肽, 占目前世界报道两栖动物抗菌肽总数的30%以上. 两栖动物为了适应生存环境, 其皮肤抗菌肽分子呈现出多样性及对复杂微生物环境的响应机制, 比如不同两栖动物抗菌肽靶向作用于微生物的不同部位而发挥抗菌功能, 有的作用于细胞壁、有的作用于细胞膜或者作用于核区发挥重要的防御功能.

抗菌肽除了能直接对微生物产生抑制或杀灭作用外, 还能提高机体的先天性微生物防御反应. 作用机理是通过引起如肥大细胞等的先天免疫的嗜菌细胞的脱粒和组胺释放来提高免疫系统的防御功能. 很多两栖动物毒素还具有蛋白酶抑制功能, 从而抵御微生物或自身蛋白酶的破坏以保持良好的稳定性进而有利于其生存^[74].

两栖动物大蹼铃蟾中分离和克隆的第一个细菌毒素样蛋白和三叶因子复合物 $\beta\gamma$ -CAT与微生物感染密切相关. $\beta\gamma$ -CAT由产气单胞菌溶素样蛋白(两个 $\beta\gamma$ 晶体蛋白结构域和一个产气单胞菌溶素孔区形成结构域)和两个三叶因子亚基组成, 该蛋白质复合物通过宿主细胞受体介导的复合物内吞、溶酶体膜寡聚化及通道形成, 造成细胞炎症小体的激活, 进而迅速而有效地激发体内天然免疫响应清除体内微生物的感染^[77]. 从无指盘臭蛙中纯化到的迄今为止最小的凝集素odorranalectin由17个氨基酸和一对二硫键组成, 该毒素的发现揭示了两栖类抗感染的新策略^[78].

2 动物毒素的药理学作用多样性

有毒动物对毒液系统的进化造就了复杂而高效的毒液系统. 动物毒素中的这些复杂而高效的多肽/蛋白毒素能通过作用于多种受体影响其猎物或者天敌的神经、循环、免疫、肌肉等系统的功能. 如吸血类有毒动物牛虻、蜱虫等能通过分泌作用于凝血系统的多肽毒素, 造成血液无法凝固而持续进食血餐. 这些物种利用多肽/蛋白毒素产生的生理功能往往比较温和. 相比之下, 某些有毒动物通过离子通道的作用往往可快速影响猎物的神经、心血管以及肌肉等系统而剧烈影响猎物移动、协调能力以完成捕食, 特别是作用于心血管往往导致强烈的致死效果^[79]. 人类与有毒动物也有大量的交互, 有毒动物的叮咬会导致人的各大统受到影响或破坏. 比如常见的蜜蜂蜇人, 往往会导致剧烈的疼痛、皮肤发炎水肿及过敏反应. 如果是被毒蛇咬伤就比较危险, 蛇毒中含有心脏毒性成分, 能在短时间内就导致死亡.

2.1 动物毒素对神经系统的影响

神经毒素是有毒动物毒液中重要的毒素成分, 因为它能使猎物快速麻痹. 蜈蚣毒液富含Nav, Kv和Cav调节剂, 将蜈蚣粗毒注入蟑螂、家蝇和蟋蟀体内后, 能使它们瞬时麻痹, 快速致死. 蜘蛛毒液也利用Nav, Kv, Cav通道, 乙酰胆碱受体和谷氨酸受体等快速麻痹制服猎物. 眼镜蛇神经毒素属于短链突触后神经毒素, 能以极强的亲和力与突触后膜上的烟酰胺型乙酰胆碱受体结合, 阻止神经-肌肉通路的去极化, 阻碍神经冲动传导. 过量的神经毒素将神经传导完全阻碍时, 生物个体将会死亡. 芋螺神经毒素(δ -conotoxins)通过抑制Nav的失活和Kv的开放, 协同作用促进机体的外周神经系统和中枢神经系统动作电位不可控发放, 最终导致癫痫^[80]. 胡蜂毒液也富含作用于谷氨酸受体、 γ -氨基丁酸受体和烟碱乙酰胆碱受体的活性成分, 通过靶向外周神经系统引起剧烈的疼痛反应^[81]. 水蛭分泌液可对Nav通道高效特异性抑制, 减轻在取食过程中猎物的疼痛反应, 以方便其充分取食^[82].

2.2 动物毒素对循环系统的影响

机体血液指标异常是蛇毒侵入常见的生理反应. 蛇毒引起的凝血病由促凝血毒素引起的凝血途径激活,

导致凝血因子消耗和凝血病。蛇毒中干扰凝血的毒素包括促凝血蛋白酶(凝血酶原激活剂、类凝血酶、X因子和V因子激活剂)和抗凝血蛋白酶(IX因子和X因子抑制剂、蛋白C激活因子和抗凝血磷脂酶A2)。作用于纤维蛋白溶解的毒液成分是纤维蛋白溶解酶和纤维蛋白溶酶原激活剂^[83]。金属蛋白酶广泛分布于蛇毒中,在蛇咬伤后的止血障碍和局部组织损伤中发挥重要功能。一些金属蛋白酶直接作用于毛细血管导致出血^[84]。刺胞动物毒液富含溶血活性,箱式水母和海葵毒液可以利用其两亲性特点结合红细胞膜,进而导致严重的溶血现象^[85]。水母毒液通过电压门控钙通道的激活,儿茶酚胺的过度释放和胆碱能受体的过度结合等作用于猎物的心血管系统,导致猎物循环衰竭,严重者可导致死亡^[86]。蜈蚣毒液通过作用心血管KCNQ通道,引起猎物的血管收缩和心肌缺血,进而快速制服和捕食猎物^[37]。

2.3 动物毒素对免疫系统的影响

绝大多数膜翅目的叮咬反应都是红肿和疼痛,但是有些叮咬会导致严重的全身性并发症,包括毒液特异性IgE抗体介导的致命过敏反应^[87]。蜜蜂、火蚁和黄蜂叮咬会引起各种过敏反应,严重的还会危及生命。大黄蜂、胡蜂和小黄蜂代表性过敏原是磷脂酶A1(phospholipase A1, PLA1)、透明质酸酶和过敏原-5(antigen 5)。火蚁毒液包含4种已知的过敏原Sol i 1~4,而且Sol i 3与胡蜂毒液过敏原-5有约50%的序列相似性^[88]。对亚洲胡蜂毒液的过敏原分析和IgE反应性研究发现,对IgE有反应的主要致敏蛋白包括PLA1、精氨酸激酶、热休克蛋白、毒液过敏原-5、烯醇酶、3-磷酸甘油醛脱氢酶、透明质酸酶和果糖二磷酸醛缩酶等^[89]。

2.4 动物毒素对肌肉系统的影响

芋螺毒素可以靶向猎物的神经-肌肉连接,快速麻痹猎物的肌肉系统。 ω 芋螺毒素阻断突触前电压门控钙通道, α 芋螺毒素阻断突触后烟碱乙酰胆碱受体, μ 芋螺毒素则阻断肌肉表面表达的电压门控钠通道,上述毒素的注射会导致猎物快速麻痹。蜈蚣毒液中含有许多肌肉毒素,包括低相对分子质量的肌肉毒素LMWM和肌肉毒素PLA₂^[69,90]。LMWM会引起肌纤维膜破裂和随后的血清肌酸激酶的增加进而引起肌坏死。LMWM也常与电压门控的钠离子通道结合导致骨骼肌纤维膜去极化与收缩,从而致使骨骼肌麻痹。黑

寡妇蜘蛛毒液内的 α -latrotoxin会引发突触前膜乙酰胆碱的大量释放,进而导致猎物肌肉痉挛。海蛇毒液中的PLA可致肌坏死,从而导致肌肉崩溃、肌红蛋白尿、肌酸酐和肌酸激酶水平升高等症状^[91]。由于肌肉系统受到神经系统的支配,有毒动物在靶向神经系统发挥功能时对猎物的肌肉系统会有间接的支配作用,即快速麻痹和痉挛,所以在芋螺、蛇、蜘蛛和蝎子等常见有毒动物毒液中均能发现导致猎物神经系统和肌肉系统快速麻痹和痉挛的毒液成分。

毒液系统对有毒动物的生存适应过程进行了优化,使得物种之间的博弈不再全部依靠体型、速度及智力来取胜。正是毒液系统的存在使得有毒动物在纷繁复杂的自然界中进行捕食、防御和竞争等生存适应过程显得得心应手。

3 动物毒素相关的捕食与防御

毒液系统所带来的生态优势在有毒动物中显而易见。动物的毒液有多种生理功能,最重要的两种生理功能是捕食和防御。

3.1 动物毒素相关的捕食

毒液的进化是有毒动物掠夺性适应的典型表现^[66]。首先,有毒动物倾向于选择快速起效,并直接影响猎物运动性和协调性的毒液。神经毒素可以通过与神经系统的相互作用,快速、高效地麻痹猎物,影响猎物的运动和协调。因此,许多种类的有毒动物毒液中都富含神经毒素,它们通过破坏神经和肌肉的神经传递从而发挥生理功能。毒蛇、蝎子、蜘蛛、蜈蚣和芋螺等均可产生神经毒素,通过靶向神经传递的关键生理要素,如离子通道和膜受体等发挥功能。本研究组^[37]过去的研究发现,少棘蜈蚣毒液中富含靶向离子通道的神经毒素。蜈蚣毒素SsTx通过靶向重要离子通道KCNQ家族影响猎物的神经系统、呼吸系统和心血管系统,导致猎物发生痉挛、呼吸衰竭和心肌缺血等严重的临床症状。蜈蚣毒液靶向神经系统的高效性和特异性,使得蜈蚣可以在30 s内快速捕食体重大于自己15倍的猎物。蜘蛛是最成功的昆虫捕食者,它们利用毒液杀虫肽高效地捕食猎物。本研究组^[92]首次揭示,棒络新妇蜘蛛利用Nc1a靶向昆虫背侧不成对中间神经元(dorsal unpaired median, DUM)的钠通道和钾通

道, 从而高效地麻痹和捕食猎物。

其次, 破坏凝血系统是扰乱关键生理过程和促进捕食的另一种有效方式。血液毒素可以影响血细胞以及血小板的功能, 也可以直接影响凝血系统。蜱虫、水蛭、牛虻等有毒动物均含有RGD三肽类血液毒素, 它们通过抑制血小板的活性进而破坏猎物的凝血系统^[93]。蝮蛇毒液中也含有大量的血液毒素, 这些毒素几乎作用于血液凝固和纤维蛋白溶解系统的所有元件^[94]。吸血蝙蝠是高度特化的哺乳动物, 血液是它们唯一的食物和水源。为了快速高效地进行捕食, 它们进化出了锋利的牙齿、特殊的舌头和具有抗凝血特性的有毒唾液^[95]。

再者, 过度的促炎和免疫反应也会导致严重的生理毒性, 有毒动物利用免疫毒素靶向猎物的免疫系统从而发挥生理功能。有毒动物, 如蜱可通过毒液操纵宿主的防御机制, 蜱唾液腺提取物通过抑制脂多糖诱导的一氧化氮合成和促炎细胞因子的产生来抑制宿主补体激活和巨噬细胞功能。为了成功有效地吸血, 牛虻和水蛭毒液内含有许多对凝血和免疫系统起作用的成分^[93,96]。膜翅目昆虫蜜蜂、胡蜂和蚂蚁等毒液主要由小肽、酶和生物胺类等组成, 毒液成分由皮肤内的抗原呈递细胞呈递至T细胞, 进而导致严重的免疫反应。纳氏海蟾鱼也可以利用其毒液靶向猎物的免疫系统, 引起严重的生理反应^[97]。

3.2 动物毒素相关的防御

毒液的防御作用是有毒动物仅次于捕食的重要生理功能^[66]。一系列毒液成分可用于防御目的, 如多肽毒素、生物碱、蛋白酶抑制剂和其他导致机体损伤的化合物等。德克萨斯珊瑚蛇毒利用MitTx并通过激活辣椒素敏感的神经纤维上的ASIC1通道引发剧烈疼痛而进行防御^[98]。河豚毒素可以保护河豚及其幼体免于被捕食^[99]。芋螺也可以在不同的毒液之间进行快速切换以进行捕食或防御等不同的生存适应过程。昆虫的刺痛性防御可以防御比自身大几百到几百万倍的脊椎动物类捕食者^[100]。防御时, 昆虫使用毒针针对其天敌的皮肤、鼻子和嘴巴等软组织发动攻击, 能轻易地将导致疼痛的毒素成分注入对方体内而发挥功能^[101]。毒液性状的出现使得小小的蜂类昆虫具有了能够防御巨大捕食者的能力, 在自然界中进行博弈。本研究组过去的研究工作首次揭示了少棘蜈蚣毒液

通过降低TRPV1通道的热激活阈值, 进而高效地激活TRPV1通道, 从而引起严重的疼痛反应^[39]; 同时, 东亚钳蝎毒液呈现弱酸性环境, 蝎毒素可以利用毒液的弱酸性环境从而高效地激活TRPV1通道, 同蜈蚣毒液类似, 蝎毒液可引起剧烈的疼痛反应, 从而高效地防御捕食者^[39,102]。

两栖动物皮肤分泌液毒素成分中具有如下生物学功能的活性多肽, 包括致痛、催吐、诱导胃肠道平滑肌收缩和镇痛等功能, 这些功能有助于抵御捕食者^[74]。爪蟾皮肤分泌物中含有特殊的化合物, 这些化合物使得爪蟾的捕食者蛇类不可控地打哈欠和张嘴, 从而使爪蟾的蛇口脱险成为可能^[103]。两栖动物皮肤中包含缓激肽、铃蟾肽、速激肽、色氨酸、雨蛙素和胆囊收缩素^[104-111], 它们对两栖动物的防御机制至关重要。两栖动物皮肤神经肽通常具有宿主防御功能, 也是调控皮肤防御系统的必要组成部分。

3.3 动物毒素相关的耐受

针对有毒动物的捕食和防御是一场没有硝烟且不会停止的军备竞赛。捕食者为了捕食有毒动物, 针对有毒动物毒液的适应进化一直在发生。亚利桑那树皮蝎是叮咬疼痛反应最剧烈的有毒动物之一, 树皮蝎依靠其毒液导致的剧烈疼痛反应防御捕食者。相比于其他小鼠, 食蝗鼠可以取食树皮蝎, 且被树皮蝎叮咬后仅有轻微且极短暂的疼痛反应。究其原因, 食蝗鼠的Nav1.8通道发生了突变, 蝎毒液产生的疼痛信号无法传导到中枢神经系统, 从而避免了疼痛的产生^[112]。本研究组^[14]近期的研究发现, 两栖动物也存在类似的毒液主导的博弈机制。东亚钳蝎 α 毒素是蝎子可以高效捕食昆虫等猎物的关键分子, 该毒素可抑制钠通道的快失活, 从而麻痹猎物的神经和肌肉系统。蟾蜍等两栖类动物为了取食蝎子, 其钠通道发生了选择性进化, 这一突变使得 α 毒素对两栖动物钠通道无显著的活性。两栖动物钠通道的适应性进化使蟾蜍等两栖类动物可以捕食蝎子, 这大大增加了两栖类动物的食谱和它们的生存竞争力。

肌肉nAChR受体介导神经到肌肉的突触传递, 并且可以被眼镜蛇和海蛇毒液中的 α -神经毒素高效抑制^[113]。猫鼬为了更好地捕食眼镜蛇, 其nAChR受体发生了适应性进化, 使得 α -神经毒素不能结合猫鼬的nAChR受体, 从而可以不惧怕眼镜蛇的神经毒性^[114];

眼镜蛇之间也存在种内竞争, 眼镜蛇为了增加其种内竞争的抵抗力, 其nAChR受体也不结合蛇毒液 α -神经毒素^[113]; 其他的哺乳动物, 如刺猬和蜜獾等也采取类似的策略耐受 α -神经毒素的毒性。

毒素的存在大大增加了有毒动物的防御策略, 而为了更好地捕食有毒动物, 捕食者也在不断进行适应进化, 基于有毒动物的捕食和防御军备竞赛将一直持续下去。

3.4 环境驱使的动物毒素进化

为了更好地适应环境和提高生存能力, 有毒动物的毒素也在不断进化以满足不断提高的生存需求。有毒鱼类皮肤分泌液中含有鱼腺体毒素(ichthyocrinotoxins), 这种毒素具有抗菌和抗寄生虫活性。虾虎鱼的研究揭示了鱼腺体毒素还可以防御捕食者对虾虎鱼的取食, 这可能是毒素功能进化的结果^[115]。此外, 石鱼毒液中的致死因子石鱼毒素(stonustoxins)基因家族也是由一个古老的抗病毒蛋白超家族进化而来^[116]。毒素的进化增大了有毒动物的取食范围、捕食和防御能力, 大大优化了它们的生存。亚马逊黄腹膨蛇毒液中存在Sulditoxin毒素, 该毒素可高效致死蜥蜴, 但对哺乳动物无显著毒性; 黄腹膨蛇毒液中还存在另一种Sulditoxin 1毒素, 该毒素可高效致死哺乳动物, 但对蜥蜴无显著毒性^[117]。Sulditoxin毒素的进化增加了黄腹膨蛇对哺乳动物和蜥蜴的取食能力。袜带蛇可以取食蜈蚣, 而蜈蚣为了逃避捕食也逐渐进化出毒性——一只蜈蚣可以毒死几个成年人。而袜带蛇为了能继续取食蜈蚣, 部分袜带蛇的钠通道基因发生突变, 这使近1/3的美国西部袜带蛇能够承受蜈蚣的毒性^[118]。这是有毒动物根据生存环境的变化对其毒素进行协同进化的典型案例。有毒动物针对特定的选择压力进行适应进化, 从而实现高效的生存适应。另一方面, 进化更为广谱的毒素可以适应不同的捕食者和猎物。因此, 生态条件的变化, 选择压力的改变, 以及长期的毒素趋同进化共同产生了广泛多样的多肽和蛋白质毒素。

4 动物毒素与新药研发

有毒动物在数亿年的进化过程中, 为了捕食、防御等目的, 产生了特异性的可以作用于生理系统的各种毒素。这些毒素能够打破机体的平衡, 让猎物或者

捕食者在极短时间内产生血液凝固、疼痛、神经麻痹等, 从而使有毒动物可以成功捕食或者逃脱被捕食得以生存。有毒动物捕食和防御策略及动物毒素结构与功能为利用动物毒素研发新药提供了理论指导和物质基础。利用动物毒素抑制或者激活机体本身的调控机制, 或者利用动物毒素本身的“毒性”来帮助机体清除外界影响, 可使机体维持或者重建平衡。毒素作为药物研发的分子探针极大地拓展了人们对不同药物靶点的结构和功能理解, 特别是对于神经退行性疾病, 如帕金森综合征、阿尔兹海默症和脑缺血的药理学认识。毒液的高效性、特异性和多样性使其成为天然产物药物研发的宝贵来源, 许多毒液衍生的多肽分子已被证明是药物发现和研发的优良工具^[119]。

药用动物用于临床治疗有着悠久的历史, 其中有有毒动物占据着关键位置。迄今为止, 基于动物毒液的广泛研究已经揭示了一系列具有药理活性的生物活性分子。其中, 许多毒液衍生的活性分子正处于临床试验的不同阶段, 作为临床适应症的潜在治疗剂; 有些已经被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于心血管和神经系统疾病的治疗。目前, 市场上有6种FDA批准的毒液衍生药物, 包括来源于芋螺毒液的齐考诺肽(Prialt), 用于严重慢性疼痛的治疗; 来源于吉拉毒蜥毒液的艾塞那肽(Byetta和Bydureon), 用于II型糖尿病的治疗; 来源于巴西蝮蛇毒液的卡托普利(Capoten), 用于高血压的治疗; 来源于吸血水蛭唾液的水蛭素, 主要用于抗凝血的治疗; 来源于蝰蛇毒液的依替巴肽(Integrilin)和替罗非班(Ag-grastat), 用于阻断血小板交联。

此外, 某些毒蛇和产毒节肢动物毒液对多种癌细胞具有高选择毒性, 还被用作癌症治疗的附加疗法。例如, 对癌症晚期患者使用crotoxin(一种分离自南美响尾蛇毒液的神经毒素)可以最大限度地减少镇痛剂的使用, 表明该神经毒素具有镇痛作用^[120]。事实上, 许多毒液成分, 如磷脂酶A2、L-氨基酸氧化酶、去整合素(disintegrins)、蜂毒肽(melittin)、黄蜂多肽polybia-MPI和氯代毒素(chlorotoxin)对癌症治疗具有深远的影响。

5 问题和展望

5.1 同一有毒动物在不同生态系统中环境适应策略的异同性研究

同种有毒动物可能会处在不同的生态系统中。目

前, 针对有毒动物捕食和防御的分子机制开展的研究, 仅在所研究的物种分布最集中的地域取样. 另外, 处于幼年期的有毒动物仅能捕食小型食物, 成年期有毒动物可捕食大型猎物. 不同时期捕食对象的差异, 极有可能造成捕食和防御分子的差异. 今后这些研究将有利于系统理解有毒动物捕食和防御等生存策略与环境因素的互作及精确调控. 有毒动物在不同生态环境中对环境的识别、捕食和防御分子的表达调控机制等问题是今后需要研究的基本科学问题之一.

5.2 不同有毒动物捕食防御分子多样性的驱动力和产生机制

有毒动物利用多肽毒素进行捕食和防御, 表现出惊人的分子多样性. 其分子多样性至今仍然是各国学者正在深入探究的热门科学问题. 一种动物毒腺中成百上千种多肽毒素起源于少数几种原始基因. 什么机制使原始无毒动物产生出编码毒素的基因? 少数原始基因如何衍生出结构多样与功能各异的多肽阵列? 为什么多肽毒素具有较快的进化速率, 驱动力是什么, 产生和机制是什么? 上述这些问题是吸引人们的自然

之谜. 通过研究不同有毒动物在相同及不同生态系统中环境适应策略的异同性, 弄清在何种情况下, 有毒动物产生了哪些新的基因, 转录水平剪切和拼接及翻译后修饰等如何调控, 可为上述问题的解决提供有益的帮助.

5.3 有毒动物与环境其他生物因子的互作内涵

有毒动物生存的环境因素复杂, 有毒动物与其他生物因子的互作更令人着迷. 捕食者和猎物之间的生存竞争使得毒液的分子组成的进化与食性和营养生态紧密相关. 天敌及其猎物对蛇毒的抵抗使得产毒蛇面临选择性压力而发展出更具毒性的蛇毒成分, 导致在产毒蛇与猎物之间的协同进化. 而不同有毒动物物种的毒素的生理靶标和产生毒素分子的基础构件存在显著的趋同进化(convergent evolution). 通过研究有毒动物与环境其他生物因子的互作, 可以让人们深入理解有毒动物与其他生物因子的协同进化及不同有毒动物的趋同进化机制, 以及这两种机制之间的相互影响. 以功能特异的有毒动物为启示, 研究其他动物及人类自身与非生物因子的关系等基本科学问题也具有重大的科学意义.

参考文献

- 1 Darwin C. On the Origin of Species, 1859. London: Routledge, 2004
- 2 Zhang Y. Why do we study animal toxins? Zool Res, 2015, 36: 183–222
- 3 Rode-Margono J E, Nekaris K A I. Cabinet of curiosities: Venom systems and their ecological function in mammals, with a focus on primates. *Toxins*, 2015, 7: 2639–2658
- 4 Healy K, Carbone C, Jackson A L. Snake venom potency and yield are associated with prey-evolution, predator metabolism and habitat structure. *Ecol Lett*, 2019, 22: 527–537
- 5 Prashanth J R, Dutertre S, Lewis R J. Pharmacology of predatory and defensive venom peptides in cone snails. *Mol BioSyst*, 2017, 13: 2453–2465
- 6 Miller D W, Jones A D, Goldston J S, et al. Sex differences in defensive behavior and venom of the striped bark scorpion *Centruroides vittatus* (Scorpiones: Buthidae). *Integr Comp Biol*, 2016, 56: 1022–1031
- 7 Cheng Y N, Wen P, Dong S H, et al. Poison and alarm: the Asian hornet *Vespa velutina* uses sting venom volatiles as an alarm pheromone. *J Exp Biol*, 2017, 220: 645–651
- 8 Cabezas-Cruz A, Valdés J J. Are ticks venomous animals? *Front Zool*, 2014, 11: 47
- 9 Schifani E, Viviano A, Viviano R, et al. Different lineages of freshwater jellyfishes (Cnidaria, Olindiidae, *Craspedacusta*) invading Europe: Another piece of the puzzle from Sicily, Italy. *Limnology*, 2019, 20: 143–151
- 10 Rahman M A, Molla M H R, Megwalu F O, et al. The sea stars (Echinodermata: Asteroidea): Their biology, ecology, evolution and utilization. *SF J Biotechnol Biomed Eng*, 2018, 1: 1007
- 11 Fu Y, Li C, Dong S, et al. Discovery methodology of novel conotoxins from *Conus* species. *Mar Drugs*, 2018, 16: 417
- 12 Yang S, Xiao Y, Kang D, et al. Discovery of a selective NaV1.7 inhibitor from centipede venom with analgesic efficacy exceeding morphine in

- rodent pain models. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 17534–17539
- 13 Ombati R, Wang Y, Du C, et al. A membrane disrupting toxin from wasp venom underlies the molecular mechanism of tissue damage. *Toxicon*, 2018, 148: 56–63
- 14 Li B, Silva J R, Lu X, et al. Molecular game theory for a toxin-dominant food chain model. *Natl Sci Rev*, 2019, 10: 1191–1200
- 15 Sourabh S, Shivahre P R. Common poisonous snakes of India—A review. *World J Pharm Res*, 2019, 7: 431–442
- 16 Luo L, Wang Y, Li B, et al. Molecular basis for heat desensitization of TRPV1 ion channels. *Nat Commun*, 2019, 10: 2134
- 17 Lu Q M, Lai R, Zhang Y. Animal toxins and human disease: from single component to venomics, from biochemical characterization to disease mechanisms, from crude venom utilization to rational drug design. *Zool Res*, 2010, 31: 2–16
- 18 Catterall W A. Forty years of sodium channels: Structure, function, pharmacology, and epilepsy. *Neurochem Res*, 2017, 42: 2495–2504
- 19 Goudet C, Chi C W, Tytgat J. An overview of toxins and genes from the venom of the asian scorpion *buthus martensi karsch*. *Toxicon*, 2002, 40: 1239–1258
- 20 Martin-Eauclaire M F, Adi-Bessalem S, Hammoudi-Triki D, et al. Serotherapy against voltage-gated sodium channel-targeting α toxins from androctonus scorpion venom. *Toxins*, 2019, 11: 63
- 21 Pedraza Escalona M, Possani L D. Scorpion beta-toxins and voltage-gated sodium channels: interactions and effects. *Front Biosci*, 2013, 18: 572–587
- 22 Xiao Y, Bingham J P, Zhu W, et al. Tarantula huwentoxin-IV inhibits neuronal sodium channels by binding to receptor site 4 and trapping the domain ii voltage sensor in the closed configuration. *J Biol Chem*, 2008, 283: 27300–27313
- 23 Xiao Y, Tang J, Hu W, et al. Jingzhaotoxin-I, a novel spider neurotoxin preferentially inhibiting cardiac sodium channel inactivation. *J Biol Chem*, 2005, 280: 12069–12076
- 24 Yang S, Liu Z, Xiao Y, et al. Chemical punch packed in venoms makes centipedes excellent predators. *Mol Cell Proteomics*, 2012, 11: 640–650
- 25 Zamponi G W, Striessnig J, Koschak A, et al. The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential. *Pharmacol Rev*, 2015, 67: 821–870
- 26 de Wille J R, Schweitz H, Maes P, et al. Calciseptine, a peptide isolated from black mamba venom, is a specific blocker of the L-type calcium channel. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88: 2437–2440
- 27 Schweitz H, Heurteaux C, Bois P, et al. Calcicludine, a venom peptide of the Kunitz-type protease inhibitor family, is a potent blocker of high-threshold Ca^{2+} channels with a high affinity for L-type channels in cerebellar granule neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 878–882
- 28 Lee C W, Bae C, Lee J, et al. Solution structure of kurtotoxin: A gating modifier selective for Cav3 voltage-gated Ca^{2+} channels. *Biochemistry*, 2012, 51: 1862–1873
- 29 Piser T M, Lampe R A, Keith R A, et al. Omega-grammotoxin SIA blocks multiple, voltage-gated, Ca^{2+} channel subtypes in cultured rat hippocampal neurons. *Mol Pharmacol*, 1995, 48: 131–139
- 30 Pringos E, Vignes M, Martinez J, et al. Peptide neurotoxins that affect voltage-gated calcium channels: A close-up on ω -agatoxins. *Toxins*, 2011, 3: 17–42
- 31 Matthews E A, Bee L A, Stephens G J, et al. The $\text{Ca}_v 2.3$ calcium channel antagonist SNX-482 reduces dorsal horn neuronal responses in a rat model of chronic neuropathic pain. *Eur J Neurosci*, 2007, 25: 3561–3569
- 32 Cassola A C, Jaffe H, Fales H M, et al. ω -Phonetoxin-IIA: a calcium channel blocker from the spider *Phoneutria nigriventer*. *Pflugers Archiv Eur J Physiol*, 1998, 436: 545–552
- 33 Kastin A J. Handbook of Biologically Active Peptides. Boston: Academic Press, 2006
- 34 You D, Hong J, Rong M, et al. The first gene-encoded amphibian neurotoxin. *J Biol Chem*, 2009, 284: 22079–22086
- 35 Milescu M, Lee H C, Bae C H, et al. Opening the shaker K^+ channel with hanatoxin. *J Gen Physiol*, 2013, 141: 203–216
- 36 Chen M, Li J, Zhang F, et al. Isolation and characterization of SsmTx-I, a Specific Kv2.1 blocker from the venom of the centipede *Scolopendra Subspinipes Mutilans* L. Koch. *J Pept Sci*, 2014, 20: 159–164
- 37 Luo L, Li B, Wang S, et al. Centipedes subdue giant prey by blocking KCNQ channels. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: 1646–1651
- 38 Banerjee A, Lee A, Campbell E, et al. Structure of a pore-blocking toxin in complex with a eukaryotic voltage-dependent K^+ channel. *eLife*, 2013, 2: e00594
- 39 Yang S, Yang F, Wei N, et al. A pain-inducing centipede toxin targets the heat activation machinery of nociceptor TRPV1. *Nat Commun*, 2015, 6: 8297

- 40 Yang S, Yang F, Zhang B, et al. A bimodal activation mechanism underlies scorpion toxin-induced pain. *Sci Adv*, 2017, 3: e1700810
- 41 Geron M, Kumar R, Zhou W, et al. TRPV1 pore turret dictates distinct DkTx and capsaicin gating. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: E11837–E11846
- 42 Bohlen C J, Julius D. Receptor-targeting mechanisms of pain-causing toxins: How ow? *Toxicon*, 2012, 60: 254–264
- 43 Samson A O, Scherf T, Eisenstein M, et al. The mechanism for acetylcholine receptor inhibition by α -neurotoxins and species-specific resistance to α -bungarotoxin revealed by NMR. *Neuron*, 2002, 35: 319–332
- 44 Wu X, Wu Y, Zhu F, et al. Optimal cleavage and oxidative folding of α -conotoxin Tx1B as a therapeutic candidate peptide. *Mar Drugs*, 2013, 11: 3537–3553
- 45 Wu R J, Wang L, Xiang H. The structural features of α -conotoxin specifically target different isoforms of nicotinic acetylcholine receptors. *Curr Topics Med Chem*, 2015, 16: 156–169
- 46 Malmberg A B, Gilbert H, McCabe T R, et al. Powerful antinociceptive effects of the cone snail venom-derived subtype-selective NMDA receptor antagonists conantokins G and T. *Pain*, 2003, 101: 109–116
- 47 Koh C Y, Kini R M. Anticoagulants from hematophagous animals. *Expert Rev Hematol*, 2008, 1: 135–139
- 48 Cheng R M, Tang X P, Long A L, et al. Purification and characterization of a novel anti-coagulant from the leech *hirudinaria manillensis*. *Zool Res*, 2019, 40: 205–210
- 49 Liu W H, Chen Y, Bai X W, et al. Identification and characterization of a novel neuropeptide (neuropeptide Y-HS) from leech salivary gland of *Haemadipsa sylvestris*. *Chin J Nat Meds*, 2016, 14: 677–682
- 50 Wang L J, Gao G F, Bai S P, et al. A thrombin inhibitor from Ixodid Tick, *Ixodide sinensis* (in Chinese). *Zool Res*, 2005, 26: 328–331 [王利菊, 高国富, 柏士平, 等. 中华硬蜱凝血酶抑制剂的分离纯化与活性. *动物学研究*, 2005, 26: 328–331]
- 51 Markland Jr. F S, Swenson S. Snake venom metalloproteinases. *Toxicon*, 2013, 62: 3–18
- 52 Sousa L F, Nicolau C A, Peixoto P S, et al. Comparison of phylogeny, venom composition and neutralization by antivenom in diverse species of bothrops complex. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013, 7: e2442
- 53 Yee K T, Pitts M, Tongyoo P, et al. Snake venom metalloproteinases and their peptide inhibitors from myanmar Russell's viper venom. *Toxins*, 2017, 9: 15
- 54 Paes Leme A F, Sherman N E, Smalley D M, et al. Hemorrhagic activity of HF3, a snake venom metalloproteinase: Insights from the proteomic analysis of mouse skin and blood plasma. *J Proteome Res*, 2012, 11: 279–291
- 55 Liu Q, Xu W, Cheng X, et al. Molecular cloning and sequence analysis of cDNA encoding haemorrhagic toxin acutolysin A from *Agkistrodon acutus*. *Toxicon*, 1999, 37: 1539–1548
- 56 Kishimoto M, Takahashi T. Molecular cloning of HR1a and HR1b, high molecular hemorrhagic factors, from *Trimeresurus flavoviridis* venom. *Toxicon*, 2002, 40: 1369–1375
- 57 Fox J W, Serrano S M T. Structural considerations of the snake venom metalloproteinases, key members of the M12 repolysin family of metalloproteinases. *Toxicon*, 2005, 45: 969–985
- 58 Mori N, Nikai T, Sugihara H, et al. Biochemical characterization of hemorrhagic toxins with fibrinogenase activity isolated from *Crotalus ruber ruber* venom. *Arch Biochem Biophys*, 1987, 253: 108–121
- 59 Takeya H, Onikura A, Nikai T, et al. Primary structure of a hemorrhagic metalloproteinase, HT-2, isolated from the venom of *Crotalus ruber ruber*. *J Biochem*, 1990, 108: 711–719
- 60 Markland F S. Fibrinase, an active thrombolytic enzyme in arterial and venous thrombosis model systems. In: Singh B R, Tu A T, eds. *Natural Toxins 2. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Boston: Springer, 1996. 427–438
- 61 Bolger M B, Swenson S, Markland F S. Three-dimensional structure of fibrinase, the fibrinolytic enzyme from southern copperhead venom, modeled from the X-ray structure of adamalysin II and atrolysin C. *AAPS PharmSci*, 2001, 3: 78–90
- 62 Willis T W, Tu A T. Purification and biochemical characterization of atroxase, a nonhemorrhagic fibrinolytic protease from western diamondback rattlesnake venom. *Biochemistry*, 1988, 27: 4769–4777
- 63 Zhao R, Dai H, Qiu S, et al. Sdpi, the first functionally characterized kunitz-type trypsin inhibitor from scorpion venom. *PLoS ONE*, 2011, 6: e27548
- 64 Flight S M, Johnson L A, Du Q S, et al. Textilinin-I, an alternative anti-bleeding agent to aprotinin: Importance of plasmin inhibition in controlling blood loss. *British J Haematol*, 2009, 145: 207–211

- 65 Fernández M L, Quartino P Y, Arce-Bejarano R, et al. Intravascular hemolysis induced by phospholipases A₂ from the venom of the Eastern coral snake, *Micrurus fulvius*: Functional profiles of hemolytic and non-hemolytic isoforms. [Toxicol Lett](#), 2018, 286: 39–47
- 66 Fry B G, Roelants K, Champagne D E, et al. The toxicogenomic multiverse: Convergent recruitment of proteins into animal venoms. [Annu Rev Genom Hum Genet](#), 2009, 10: 483–511
- 67 Wang Y, Zhang Z, Chen L, et al. Cathelicidin-BF, a snake cathelicidin-derived antimicrobial peptide, could be an excellent therapeutic agent for acne vulgaris. [PLoS ONE](#), 2011, 6: e22120
- 68 Terwilliger T C, Eisenberg D. The structure of melittin. II. Interpretation of the structure. *J Biol Chem*, 1982, 257: 6016–6022
- 69 Ombati R, Luo L, Yang S, et al. Centipede envenomation: Clinical importance and the underlying molecular mechanisms. [Toxicon](#), 2018, 154: 60–68
- 70 Yan L, Adams M E. Lycotoxins, antimicrobial peptides from venom of the wolf spider *Lycosa carolinensis*. *J Biol Chem*, 1998, 273: 2059–2066
- 71 Jang J Y, Kumar T K S, Jayaraman G, et al. Comparison of the hemolytic activity and solution structures of two snake venom cardiotoxin analogues which only differ in their N-terminal amino acid. [Biochemistry](#), 1997, 36: 14635–14641
- 72 Girish V M, Kumar S, Joseph L, et al. Identification and structural characterization of a new three-finger toxin hemachatoxin from hemachatus haemachatus venom. [PLoS ONE](#), 2012, 7: e48112
- 73 Kerkis A, Kerkis I, Rádis-Baptista G, et al. Crotamine is a novel cell-penetrating protein from the venom of rattlesnake *Crotalus durissus terrificus*. [FASEB J](#), 2004, 18: 1407–1409
- 74 Xu X, Lai R. The chemistry and biological activities of peptides from amphibian skin secretions. [Chem Rev](#), 2015, 115: 1760–1846
- 75 Lai R, Liang J G, Zhang Y. Antimicrobial Peptides in Amphibian Skins and Their Application (in Chinese). *Zoo Res*, 2004, 465–468 [赖仞, 梁建国, 张云. 两栖类皮肤抗菌多肽及其应用. *动物学研究*, 2004, 465–468]
- 76 Lai R, Zhao Y, Yang D M, et al. Comparative study of the biological activities of the skin secretions from six common Chinese amphibians. *Zool Res*, 2002, 23: 113–119 [赖仞, 赵宇, 杨东明, 等. 六种常见两栖类动物皮肤分泌物的生物活性比较(英文). *动物学研究*, 2002, 23: 113–119]
- 77 Xiang Y, Yan C, Guo X, et al. Host-derived, pore-forming toxin-like protein and trefoil factor complex protects the host against microbial infection. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2014, 111: 6702–6707
- 78 Li J, Wu H, Hong J, et al. Odorranalectin is a small peptide lectin with potential for drug delivery and targeting. [PLoS ONE](#), 2008, 3: e2381
- 79 Lewis R J, Garcia M L. Therapeutic potential of venom peptides. [Nat Rev Drug Discov](#), 2003, 2: 790–802
- 80 Terlau H, Shon K J, Grilley M, et al. Strategy for rapid immobilization of prey by a fish-hunting marine snail. *Nature*, 1996, 381: 148–151
- 81 Dongol Y, L. Dhananjaya B, K. Shrestha R, et al. Wasp venom toxins as a potential therapeutic agent. [Protein Pept Lett](#), 2016, 23: 688–698
- 82 Wang G, Long C, Liu W, et al. Novel sodium channel inhibitor from leeches. [Front Pharmacol](#), 2018, 9: 186
- 83 Du X Y, Sim D S, Lee W H, et al. Blood cells as targets of snake toxins. [Blood Cells Mol Dis](#), 2006, 36: 414–421
- 84 Gutiérrez J M, Burnouf T, Harrison R A, et al. A multicomponent strategy to improve the availability of antivenom for treating snakebite envenoming. [Bull World Health Organ](#), 2014, 92: 526–532
- 85 Mariottini G L, Pane L. Cytotoxic and cytolytic cnidarian venoms. A review on health implications and possible therapeutic applications. [Toxins](#), 2013, 6: 108–151
- 86 Morabito R, La Spada G, Crupi R, et al. Crude venom from nematocysts of the jellyfish pelagia noctiluca as a tool to study cell physiology. [Cent Nerv Syst Agents Med Chem](#), 2015, 15: 68–73
- 87 Mingomataj E Ç, Bakiri A H, Ibranjic A, et al. Unusual reactions to hymenoptera stings: What should we keep in mind? [Clinic Rev Allerg Immunol](#), 2014, 47: 91–99
- 88 Hoffman D. Allergens in hymenoptera venom XXIV: The amino acid sequences of imported fire ant venom allergens II, III, and IV. [J Allergy Clin Immunol](#), 1993, 91: 71–78
- 89 Sookrung N, Wong-din-Dam S, Tungtrongchitr A, et al. Proteome and allergenome of Asian wasp, *Vespa affinis*, venom and IgE reactivity of the venom components. [J Proteome Res](#), 2014, 13: 1336–1344
- 90 Hakim M A, Yang S, Lai R. Centipede venoms and their components: Resources for potential therapeutic applications. [Toxins](#), 2015, 7: 4832–4851
- 91 Scheer H, Madeddu L, Dozio N, et al. Alpha latrotoxin of black widow spider venom: An interesting neurotoxin and a tool for investigating the process of neurotransmitter release. *J Physiol*, 1984, 79: 216–221
- 92 Jin L, Fang M, Chen M, et al. An insecticidal toxin from *Nephila clavata* spider venom. [Amino Acids](#), 2017, 49: 1237–1245

- 93 Ma D, Wang Y, Yang H, et al. Anti-thrombosis repertoire of blood-feeding horsefly salivary glands. *Mol Cell Proteomics*, 2009, 8: 2071–2079
- 94 Kini R M. Toxins in thrombosis and haemostasis: Potential beyond imagination. *J Thrombs Haemost*, 2011, 9 Suppl 1: 195–208
- 95 Schondube J E, Herrera-M L G, Martínez del Rio C. Diet and the evolution of digestion and renal function in phyllostomid bats. *Zoology*, 2001, 104: 59–73
- 96 Min G S, Sarkar I N, Siddall M E. Salivary transcriptome of the North American medicinal leech, *Macrobdella decora*. *J Parasitol*, 2010, 96: 1211–1221
- 97 Lopes-Ferreira M, Grund L Z, Lima C. *Thalassophryne nattereri* fish venom: From the envenoming to the understanding of the immune system. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis*, 2014, 20: 35
- 98 Bohlen C J, Chesler A T, Sharif-Naeini R, et al. A heteromeric texas coral snake toxin targets acid-sensing ion channels to produce pain. *Nature*, 2011, 479: 410–414
- 99 Itoi S, Yoshikawa S, Asahina K, et al. Larval pufferfish protected by maternal tetrodotoxin. *Toxicon*, 2014, 78: 35–40
- 100 Schumacher M J, Egen N B, Lowry J E, et al. Quantity, analysis, and lethality of European and Africanized honey bee venoms. *Am J Trop Med Hygiene*, 1990, 43: 79–86
- 101 Mukai K, Tsai M, Starkl P, et al. IgE and mast cells in host defense against parasites and venoms. *Semin Immunopathol*, 2016, 38: 581–603
- 102 Hakim M A, Jiang W, Luo L, et al. Scorpion toxin, BmP01, induces pain by targeting TRPV1 channel. *Toxins*, 2015, 7: 3671–3687
- 103 Brodie Iii E D. Toxins and venoms. *Curr Biol*, 2009, 19: R931–R935
- 104 Lee W H, Liu S B, Shen J H, et al. Cloning of bradykinin precursor cDNAs from skin of *Bombina maxima* reveals novel bombinakinin M antagonists and a bradykinin potential peptide. *Regul Pept*, 2005, 127: 207–215
- 105 Lai R, Liu H, Lee W H, et al. A novel proline rich bombesin-related peptide (PR-bombesin) from toad *Bombina maxima*. *Peptides*, 2002, 23: 437–442
- 106 Shen J H, Liu S B, Zhang Y X, et al. Cloning of novel bombesin precursor cDNAs from skin of *Bombina maxima*. *Regul Pept*, 2005, 132: 102–106
- 107 Liang J, Han Y, Li J, et al. A novel bradykinin-like peptide from skin secretions of rufous-spotted torrent frog, *Amolops loloensis*. *Peptides*, 2006, 27: 2683–2687
- 108 Liu X, You D, Chen L, et al. A novel bradykinin-like peptide from skin secretions of the frog, *Rana nigrovittata*. *J Pept Sci*, 2008, 14: 626–630
- 109 Li J, Liu T, Xu X, et al. Amphibian tachykinin precursor. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 350: 983–986
- 110 Liu X, Wang Y, Cheng L, et al. Isolation and cDNA cloning of cholecystokinin from the skin of *Rana nigrovittata*. *Peptides*, 2007, 28: 1540–1544
- 111 Yan H, Wei L, He X, et al. A novel myotropic peptide from the skin secretions of the tree frog, *Polypedates pingbianensis*. *Biochimie*, 2012, 94: 1718–1723
- 112 Rowe A H, Xiao Y, Rowe M P, et al. Voltage-gated sodium channel in grasshopper mice defends against bark scorpion toxin. *Science*, 2013, 342: 441–446
- 113 Barchan D, Ovadia M, Kochva E, et al. The binding site of the nicotinic acetylcholine receptor in animal species resistant to alpha-bungarotoxin. *Biochemistry*, 1995, 34: 9172–9176
- 114 Barchan D, Kachalsky S, Neumann D, et al. How the mongoose can fight the snake: The binding site of the mongoose acetylcholine receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 7717–7721
- 115 Gratzner B, Millesi E, Walzl M, et al. Skin toxins in coral-associated *Gobiodon* species (Teleostei: Gobiidae) affect predator preference and prey survival. *Mar Ecol*, 2015, 36: 67–76
- 116 Ellisdon A M, Reboul C F, Panjekar S, et al. Stonefish toxin defines an ancient branch of the perforin-like superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 15360–15365
- 117 Modahl C M, Mrinalini C M, Fietze S, et al. Adaptive evolution of distinct prey-specific toxin genes in rear-fanged snake venom. *Proc R Soc B*, 2018, 285: 20181003
- 118 Hanifin C T, Brodie E D, Brodie E D. Phenotypic mismatches reveal escape from arms-race coevolution. *PLoS Biol*, 2008, 6: e60
- 119 Lai R, Zhao Y, Liu H, et al. Bioactive substance of amphibian skin and a study on exploitation and utilization of Chinese amphibian resources (in Chinese). *Zool Res*, 2002, 23: 65–70 [赖仞, 赵宇, 刘衡, 等. 两栖类动物皮肤活性物质的利用兼论中国两栖类资源开发的策略. 动物学研究, 2002, 23: 65–70]

- 120 Muller S P, Silva V A O, Silvestrini A V P, et al. Crotoxin from *Crotalus durissus terrificus* venom: *In vitro* cytotoxic activity of a heterodimeric phospholipase A₂ on human cancer-derived cell lines. *Toxicon*, 2018, 156: 13–22

Venom-dominated animal survival adaptation

LUO Lei^{1,2,3}, JIN Lin^{1,2,3}, LV QiuMin^{1,2,3} & LAI Ren^{1,2,3,4}

1 Key Laboratory of Bioactive Peptides of Yunnan Province/Key Laboratory of Animal Models and Human Disease Mechanisms of Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, China;

2 USTC-KIZ Joint Engineering Laboratory of Natural Peptides, Kunming Institute of Zoology, Kunming 650223, China;

3 KIZ-CUHK Joint Laboratory of Bioresources and Molecular Research in Common Diseases, Kunming 650223, China;

4 Sino-African Joint Research Center, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430074, China

Predation and defense are the core contents of ecological adaptation and physiological ecology of species. Animal venom system is a typical “biochemical weapon system” for animals to implement predation and defense functions, which is of great significance for understanding the physiological mechanism of animal ecological adaptation. Toxin molecules from various venomous animals have high structural and functional diversity. A variety of biological activities have been identified from the venom of poisonous animals, including neurotoxic activity, enzyme activity, cytotoxic activity, antibacterial activity, agglutinin activity, hemolytic activity, antithrombotic activity, coagulation activity, immunomodulatory activity, enzyme inhibitor activity, bradykinin enhancing activity, and antiviral activity. Toxins with high affinity and high selectivity are used by venomous animals to act on cell membranes, ion channels, receptors or enzymes to affect the nervous system, skeletal system, cardiovascular and cerebrovascular system and immune system, thus implementing fast and efficient predation and defense. In order to prey on poisonous animals, predators have been undergoing coevolution with poisonous animals. In this review, we introduce the molecular basis of predation and defense of venomous animals, the diversity of pharmacological functions and the adaptive mechanisms related to predation and defense of several typical venomous animals.

predation, defense, venomous animals, venom, survival adaptation

doi: [10.1360/SSV-2019-0165](https://doi.org/10.1360/SSV-2019-0165)