



Derleme

2022; 31: 107-112

HAYVAN VENOMLARI VE İLAÇ TASARIMINDA KULLANIMLARI
ANIMAL VENOMS AND THEIR USE IN DRUG DESIGN

Sinem ÇALIMLI¹, Feride KOÇ¹

¹ Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

ÖZ

Venom üreten organizmalar, yüzyıllardır Yunan, Çin ve Batı'nın geleneksel tıbbında önemli yerlere sahip canlılardır. Bu canlılar tarafından üretilen venomlar (toksinler) iyon kanallarını ve organizmanın kilit noktası olan bazı fizyolojik mekanizmaları etkilerler. Peptit yapısındadırlar ve ilaç keşfi için oldukça önemli adaylardır. Bu peptitler yılan, akrep, örümcek, bal arısı, yaban arısı, kertenkele, karınca gibi birçok canlıdan elde edilebilir. Bu canlılardan çeşitli izolasyon yöntemleriyle elde edilen peptitlerin araştırılması, tedavi ve teşhiste kullanılacak yeni ajanların tasarlanıp geliştirilmesinin yanı sıra venom zehirlenmelerinde antidotların araştırılmasında da kullanılabilir. Bu derlemede, venomların kaynaklarından ve günümüzde ilaç olarak kullanılan veya kullanılmaya aday peptitlerinden bahsedilmektedir.

ABSTRACT

Venom-producing organisms are living organism that have been an important place for centuries in Greek, Chinese and Western traditional medicine. The venoms (toxins) produced by these organisms affect to ion channels and some physiologic mechanisms that are key points for the organism. They are peptides in structure and very important candidates for drug discovery. These peptides can be obtained from many animals such as snakes, scorpions, spiders, honey bees, wasps, lizards, ants. Investigation of the peptides obtained by various isolation methods can be used to design and develop new agents to be used in treatment and diagnosis as well as to investigate antidotes in venom poisoning. This review deals with the sources of venoms and their peptides used as drug or candidate to be used in the future.

Anahtar kelimeler: İlaç keşfi, peptit, venom

Keywords: Drug discovery, peptide, venom

GİRİŞ

Venomlar, özel bir serömüköz salgı bezi tarafından üretilen, çeşitli biyolojik sistemleri etkileyen, hayvanlarda savunma ve avlanma amacıyla üretilen aktif peptit, proteain, tuz ve organik maddelerden oluşan karmaşık yapıya hayvansal zehirlerdir (1-3).

VENOMLARIN KAYNAKLARI

Akrep Venomları

Akrep venomları yüzyıllardır Asya ve Afrika'da geleneksel tıpta kullanılmaktadır. Bu venomlar, birçok biyolojik aktif bileşiğin değerli kaynaklarıdır. Akrep venomları; mukopolisakkaritler, fosfolipitler, enzimler, lipitler, hyaluronidazlar, proteaz inhibitörleri, serotonin, histamin, histamin salıveren peptitler, inorganik tuzlar, mukus, nörotoksik peptitler adı verilen temel küçük proteinler gibi düşük molekül ağırlıklı maddeleri içerirler (4-6).

Akrep zehirleri, K ve Na başta olmak üzere Ca ve Cl kanalları üzerinde de etkili olan birçok peptit nörotoksini

içerirler (7,8). Akrep venomlarının serin proteazları ve hyaluronidazlarının da antikanser etkinlikleri mevcuttur (9). Akrep venomlarının organizmaya etkileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tüm bu bahsedilen akrep venom peptitleri ilaç tasarımı moleküler modelleme çalışmalarıyla yeni ilaçların keşfedilmesinde kullanılabilir adaylardır (11).

Yılan Venomları

Yılanlar, reptiller sınıfının en büyük venomöz vertebrallerindendir ve birçok türü kaliteli potansiyel venomlar üretmektedir (13). Son yıllarda yapılan çalışmalara göre venom proteomlarının yapılarındaki ana proteinler; fosfolipaz A2'ler, metalloproteinazlar, serin proteazlar ve üç parmak toksinleridir. Sekonder protein sınıfları ise; sistein bakımından zengin salgı proteinleri, L-aminoasit oksidazları, Kunitz peptitleri, C tipi lektinler, disintegrinler ve natriüretik peptitlerdir (14,15,16). Bunların pıhtılaşma faktörleri, kan hücreleri ve dokular üzerine oldukça önemli etkileri mevcuttur (14). Yılan venomlarında bulunan hemostatik olarak

Corresponding Author: Prof. Dr. Feride KOÇ, 0000-0002-3963-5199, Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 38039, Kayseri, Türkiye.

E-mail: feridekoc@yahoo.com

Telefon: 03522076666-29973

Vet. Hek. Sinem ÇALIMLI, calimlisinem@gmail.com, 0000-0003-2615-0675.

Makale Geliş Tarihi : 16.11.2020

Makale Kabul Tarihi: 05.02.2021

Tablo I. Bazı akrep venomları ve organizmadaki etkiledikleri kanal ve sistemler

Akrep Venomu	Etkilediği Kanal ve Sistemler
Noxiustoxin	K _v 1 kanallarının blokajı (9,10)
Charybdotoxin ve Maurotoxin	Voltaj kapılı ve Ca ile aktive olan K kanallarının blokajı (9,10)
Leiurotoksin	Ca ile aktive olan K kanallarının blokajı (9,10)
Agitoxin-2 ve Kaliotoksin	K kanallarının blokajı (11)
Hadrurin, Parabutopirin, Scorpine, Pandadinin 1 ve 2	Antimikrobiyal aktivite (5,6)
Heterometrus bengalensis venomu	Lösemi hücrelerinde apoptozisi indükler (9)
Çin Kırmızı Akrebi venomu	Hyaluronidaz homoloğu, apoptozisi indükleyici, Glioma ve astrositoma hücrelerinin klor akışını engelle-yici etki (5,6,9)
Klorotoksin	
İnsektotoksin	Na kanalları ve klor kanallarının blokajı (5)
Hg-1	K _v 1.3 kanallarının blokajı (8)
BmKTT-1 ve 2	Kunitz tip serin proteaz inhibitörü, antimikrobiyel et-kinlik (8)
Pandidin-2, Meucin-18, Meucin-24, Meucin-25	Antifungal aktivite (6)
Mucropirin	Coronavirus ve H5N1 virusa antiviral etki (6)
Bradikinin	Voltaj kapılı K kanallarının blokajı ile immunsupresyon (6)
Margatoxin	K _v 1.3 kanallarının blokajı (6,10,11)
Biyomühendislik ürünü OSK-1	K _v 1.2 kanallarının blokajı (12)
TsAP1 ve TsAP2	Antimikrobiyal ve antikarsinojenik etkinlik (6,11)
İberiotoksin	Ca ile aktive olan K kanallarının blokajı (6,11)

aktif bileşenler; fibrinojeni kaplayan enzimler, fibrinojeni bozan enzimler, plazminojen aktivatörleri, protrombin aktivatörleri, Faktör V aktivatörleri, Faktör X aktivatörleri, protorombinaz kompleksi oluşumunu inhibe eden antikoagülant aktivatörler, hemorajik akti-vitesi olan enzimler, serin proteaz inhibitörlerinin inaktivatörleri, platelet kümeleşmesine yardımcı olan enzimler, platelet kümeleşmesini inhibe eden bileşiklerdir (17).

Yılan venomlarında bulunan hemostatik olarak aktif bileşenler; fibrinojeni kaplayan enzimler, fibrinojeni bozan enzimler, plazminojen aktivatörleri, protrombin aktivatörleri, Faktör V aktivatörleri, Faktör X aktivatörleri, protorombinaz kompleksi oluşumunu inhibe eden antikoagülant aktivatörler, hemorajik akti-vitesi olan enzimler, serin proteaz inhibitörlerinin inaktivatörleri, platelet kümeleşmesine yardımcı olan enzimler, platelet kümeleşmesini inhibe eden bileşiklerdir (17).

Venom metalloproteinazları, genellikle fibrinolitik ve ekstraselüler matriksi parçalayıcı hemorajik aktiviteler gösterir (13,14,18). Yılan venomlarının bileşiminde bulunan serin proteazlar, koagülasyon kombinasyonunu, kallikrein-kinini, komplement sistemi, endotelial hücreleri ve trombosit reaksiyonlarını katalize ederler. Disintegrinler, engerek yılanı zehir proteindir. Platelet kümeleşmesinde glikoprotein IIb/IIIa'ya bağlanarak

fibrinojeni bloke ederler (14,17,19). Saxatilin, bir engerek yılanı zehir proteini olan disintegrindir. Ovaryum kanserine karşı tümör nekrozis faktörü inhibe ederek tümör gelişmesini engellemiştir. Crotatroxin-2, fareler üzerine yapılan çalışmalarda trombosit kümeleşmesini, kanser hücrelerinin göçünü ve akciğer tümörünün yayılmasını engellemiştir (9). C tipi lektinlerden agkistin, insan entodelyal glikoprotein Ib ile von Willebrand faktörün etkileşimini ve anjiyogenezisi *in vivo* olarak engellemiştir (14). Bazı yılan venomları ve organizmaya etkileri Tablo II'de gösterilmiştir.

Örümcek Venomları

Örümcek venomları temelde açilpoliaminler ve peptitler olmak üzere iki sınıfı içerirler (21). Örümcek venomlarının ana bileşenleri oldukça stabil olan proteolitik bozulmalara dirençli küçük disülfid köprülerine sahip peptitlerdir (22,23). Bu örümcek venomlarının ağrı, inme, kanser gibi birçok bozukluğun tedavisinde kullanımları hala araştırılmaktadır. Örümcek venom peptitleri Na kanalları ile voltaj kapılı Ca kanallarını, proton kapılı ASIC (aside duyarlı iyon kanalları) kanallarını bloke edebilirler (23). Örümcek venomları ve etkiledikleri iyon kanalları Tablo III'te gösterilmiştir.

Örümcek nörotoksinleri Ca, Na, K ve Cl kanallarını etkileyerek nörotransmitter salınımını uyarır ve postsinaptik kolinerjik reseptörleri bloke eder.

Tablo II. Bazı yılan venomları ve organizmadaki aktiviteleri

Yılan Venomu	Aktivitesi
Albofibraz ve Leucurobin	Trombin benzeri enzim (20)
Harobin ve TLBm	Fibrinolitik enzim (20)
Pseutarin C	Protombin aktivatörü (20)
Serpin	Serin proteaz inhibitörü (20)
Oscutarin	Faktör VII aktivatörü (14,20)
ACC-C	Protein C aktivatörü (14,20)
TCV-PA	Plazminojen aktivatörü (14,20)
Batrosetin ve Bitisetin	C tipi lektin (20)
Katelisidin, Lektin	Antimikrobiyal ve yara onarıcı (20)

Tablo III. Örümcek venomları ve etkiledikleri iyon kanalları

Örümcek Venomu	Etkilediği İyon Kanalı
Purotoxin-1	Pürinerjik reseptörleri etkileyerek yangı, ağrı ve kanser tedavisi (23)
ω-agatoxin	Voltaj kapılı Ca kanal blokajı (23)
ω-grammotoxin ve Phonetoxin	N, P, Q tipi Ca kanal blokajı (21,23)
SNX-325	N tipi Ca kanal blokajı (23)
SNX-482	R tipi Ca kanal blokajı (21)
Tx-1, Tx-2, Tx-9, μ-agatoxin, Robostoxin ve Versutoxin	Na kanal blokajı (23,24)
Hanatoxin-1 ve Hanatoxin-2	K _v 2.1 blokajı (21,22)
Heteropodatoksin	K _v 4.2 blokajı (21,22)
Huwentoxin-I	Nikotik asetilkolin reseptörleri (21,22)
Phrixotoxin	K _v 4.3 ve K _v 4.2 blokajı ile kalpte Ito-1 akım blokajı (21)
Agelin	P tipi Ca kanal blokajı (25)

Glutamat reseptör antagonistleri olan örümcek toksinlerine argipin örnek verilebilir. Açılpoliaminlere etkiyen α -agatoxin ise memeli beyindeki NMDA (n-metil d-aspartat) reseptörlerinin yarışmalı antagonistidir (25). Genellikle postsinaptik glutamat reseptörlerini bloke ederek ligand kapılı iyon kanallarını bloke edici etkiye sahiptir. Glutamat; hipoksi, iskemi ve merkezi sinir sistemi travmaları ile amyotrofik lateral skleroz (ALS), Huntington, Alzheimer, Parkinson gibi kronik sinir dejenerasyonuna neden olan bozuklukların patogeneğinde önemlidir. Bu açılpoliamin homologları hipokampusu bağımlı epilepsinin tedavisinde kullanılmaktadır. Açılpoliaminler, beyni iskemiye karşı koruyan nöronlarda Ca birikimini sağlayarak eksitator postsinaptik akımı baskırlarlar. Açılpoliaminlerin ve diğer örümcek peptitlerinin araştırılmasının bu bileşiklerin ilaç tasarımında önemli molekül kaynakları olduklarının gösterilmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir (21).

Arı Venomları

Arı venomları ile apiterapi uygulamaları yüzyıllardır

Mısır, Yunan ve Çin tıbbında yapılmaktadır (26,27). Geleneksel olarak bu venomlar artrit, romatizma, ağrı, tümör ve deri hastalıklarında yıllardır kullanılmıştır (28). Arı venomlarında proteinler, uçucu alarm feromonları, böcek kovucu izopentil asetat gibi bileşenlere ek olarak fosfolipaz A2, fosfolipaz B, hyaluronidaz, serotonin, histamin, dopamin, nöradrenalin, adrenalın gibi özel peptitler bulunurlar. Ayrıca bal arıları melittin, apamin ve mastoparan gibi peptitleri, eşek arıları ise mastoparan ve bradikinin daha fazla içerir. Mastoparan, yaban arılarında bulunan mast hücrelerinden histamin salınmasına neden olarak antiinflamatuvar, antitümör, hemolitik ve antiviral özellikler gösteren peptittir. Bradikinin ise kronik ağrıda önemli rol oynar. Adolapin, ilk izole edilen peptitlerdendir (26). Mikrozomal siklooksijenazı inhibe edip prostaglandini bloke ederek analjezik ve antiinflamatuvar etkiler gösterir (26,29). Tertiapin, K kanal blokörüdür (27). Atriyoventriküler fibrilasyonun tedavisinde köpeklerde denemiş ve başarılı olmuştur (30). Melittin antimikrobiyal, antiviral, antifungal, antiparazitik,

antitümöral ve immun sistemi uyarıcı aktivite gösterir (5,8,26,28). Cardiopep, tüm arı venomlarında bulunan β -adrenerjik ve antiaritmik etkiye sahip peptittir. Apamin, merkezi sinir sisteminde Ca'a bağımlı K kanallarını inhibe eder ve hiperpolarizasyonu tetikler. Apamin beyinde substantia nigradaki dopaminerjik nöronların kaybı ile karakterize nondejeneratif bozukluk olan Parkinson hastalığında diğer tedavilere ek olarak uygulanabilir, eritrositlerin muhafazasını sağlar, kan beyin bariyerini geçer. Ancak farelerde LD50 2,5 μ mol/kg olduğundan oldukça toksiktir ve dikkatle kullanılmalıdır. Arı venomunda bulunan melittin, apamin ve mastoparan gibi terapötik açıdan önemli peptitlerin ağrı, romatoid artrit, tendinitis, immun bozukluklar, enfeksiyonlar ve kanser hücrelerinin tedavisinde ilaç olabilecek önemli potansiyelleri bulunmaktadır (26). Ancak uygulama bölgesinde ağrı ve alerjik reaksiyon gibi ciddi yan etkileri olduğundan klinik açıdan kullanımı oldukça sınırlıdır. Bu toksisitenin üstesinden gelebilmek için nanolipozom gibi nanopartikül denemeleri yapılmış ve bu nanolipozomların normal uygulanan melittine göre daha az yangı ve alerjik reaksiyona sebep olduğu ve karaciğer kanserinde etkili olduğu yapılan bir çalışmayla belirlenmiştir (28,31).

Arı venomları K kanallarını inhibe eden apamin ve mast hücre parçalıyıcı peptitleri de içerir (30). Arı venomları antikarsinojenik etkileriyle çok daha iyi bilinmektedirler. Yaban arısından elde edilen Polybia-MP-II ve Polybia-MP-III mastoparan içeren peptitlerdir, eritrositlerde hemolizi engellerler. Polybia-MP-I de yapılan çalışmalarda antitümöral etki göstermiştir (5).

Su Ürünlerinin Venomları

Taş balıklarından elde edilen stonustoksin, verrucotoxin ile benekli akrep balığından elde edilen sitolitik toksin olan Sp-CTx gibi büyük protein yapıları toksinler hücre

duvarında porlar oluşturarak hücre ölümüne neden olurlar. Kurbağa balığındaki natterinler ise kininojenaz aktivitesi gösterir (32). *Synaneca* cinsi taş balıklarından elde edilen stonustoksin (SNTx) damar endotelinde güçlü genişleme sonucu hipotansiyona neden olur (33). Koni salyangozlarından elde edilen bu konotoksinler veya konopeptitler antinositif, antiepileptik, sinir koruyucu, kalp koruyucu, antikarsinojenik etkiler ile nöromuskuler ve psikiyatrik bozukluklarda önemli aktivite göstermiştir (34). Koni salyangozlarının venomları ile yapılan bir çalışmada vasopressin/oksitosin homoloğu oldukları bulunmuştur (35). Bu venomlar, iyon kanalı çalışmalarında teşhis ve tedaviye yönelik kullanılmaktadırlar. ω -conotoxin'ler Ca kanallarını, α -conotoxin'ler nikotinik reseptörleri, μ -conotoxin'ler ve δ -conotoxin'ler Na kanallarını hedef alırlar (36). Tüm bu toksinlerin prelinik çalışmaları yapılmaya devam edilmekte ve yeni ilaçlar olmaya aday gösterilmektedirler (34).

SONUÇ

Hayvan venomlarının peptitleri, uygun konsantrasyonlarda kullanıldığında, önemli terapötik ajanlara dönüştürülebilirler. Tablo IV'te bazı hastalıkların teşhis ve tedavilerinde kullanılan peptitler gösterilmiştir. Son zamanlarda Parkinson gibi nörodejeneratif bozuklukların tedavisinde diğer tedavilere ek olarak arı venomu 63 hastaya 12 hafta akupunktur şeklinde uygulanmış ve başarılı olmuştur (42).

Macrovipera lebetina obtusa yılan venomunun farelerde oluşturulan S-180 sarkoma hücreleri üzerine 10 μ g/fare dozunda antitümöral etki gösterdiği bulunmuştur (43). Bu peptitler ya da toksinler hedefe doğrudan seçici ve güçlü etki göstermeleriyle oldukça güvenilir ticari preparatlar olabilirler (39). Venom peptitlerinin teşhis ve

Tablo IV. Bazı hastalıkların teşhis ve tedavisinde kullanılan venom peptitleri

Venom Peptidi	Kullanıldığı Durumlar
Eksenatide	Tip 2 diyabet tedavisi (37)
Kaptopril	Bradikini güçlendiren peptit (6,38,39)
Eptifibatid ve Echistatin	Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü (38,39)
Lepirudin ve Bivalirudin	Trombin inhibitörü (38,39)
Ziconotide	Kronik ağrı tedavisi (38,39)
Linaklotid ve Plekonotid	Kabızlık tedavisi (38,39)
Conkunitzin-S1	Tip 2 diyabet tedavisi (40)
α-conotoxin Vc1.1, Contulakin-G, Conantokin-G	Ağrı tedavisi (39)
Waglerin-1	Kozmetik yapımı (39)
ω-HxTx-Hv2a	Zirai ilaç olarak kullanım (39)
Textarin ve Ecarin	Sistemik lupus eritematozus teşhisi (5)
Hirudin	Trombin inhibitörü (41)
Batroxobin ve Defibrax	Trombozis tedavisi (5)
Reptilaz	Plazmadaki fibrinojen seviyelerini ölçme (5)
Ancrod	Fibrinolitik etkili ilaç (5)

tedavi amaçlı kullanımlarının geliştirilmesi çok uzun klinik öncesi dönemler gerektirir. Bu süreci hızlandırmak için bilgisayar destekli ilaç tasarımından faydalanılabilir (30). Venomlar, yeni ilaç öncülerinin ve fizyolojik araçların gelişiminde olağanüstü kaynaklar olarak kabul edilmektedir. Moleküler hedefleri için oldukça seçici olan bu bileşenler, aynı zamanda zengin bir potansiyel terapötik ajan kaynağıdır (32,40,44).

KAYNAKLAR

1. Chippaux JP, Goyffon M. Venoms, antivenoms and immunotherapy. *Toxicon* 1998; 36(6):823-846.
2. Gopalakrishnakone P. Venom genomics and proteomics (1st ed). In: Calvete JJ (ed), *Deadly Innovations: Unraveling The Molecular Evolution of Animal Venoms*. Springer Reference, London 2016; p 2.
3. Wu Y, Ma H, Zhang F, et al. Selective voltage-gated sodium channel peptide toxins from animal venom: Pharmacological probes and analgesic drug development. *ACS Chem. Neurosci* 2018; 9:187-197.
4. Inceoglu B, Lango J, Jing J, et al. One scorpion, two venoms: Prevenom of *Parabuthus transvaalicus* acts as an alternative type of venom with distinct mechanism of action. *PNAS* 2003; 100(3):922-927.
5. Heinen TE, Veiga ABG. Arthropod venoms and cancer. *Toxicon* 2011; 57:497-511.
6. Ortiz E, Gurrola GB, Schwartz EF, et al. Scorpion venom components as potential candidates for drug development. *Toxicon* 2015; 93:125-135.
7. Yang S, Liu Z, Xiao Y, et al. Chemical punch packed in venoms makes centipedes excellent predators. *Molecular & Cellular Proteomics* Sep 2012; 11(9):640-650.
8. Samy RP, Stiles BG, Franco OL, et al. Animal venoms as antimicrobial agents. *Biochem Pharmacol* 2017; 134:127-138.
9. Gomes A, Bhattacharjee P, Mishia R, et al. Anticancer potential of animal venoms and toxins. *Indian J Exp Biol* 2010; 48:93-103.
10. Tytgat J, Chandy KG, Garcia ML, et al. A unified nomenclature for short-chain peptides isolated from scorpion venoms: a-KTx molecular subfamilies. *TiPS* 1999; 20:444-447.
11. Garcia ML, Gao YD, McManu OB, et al. Potassium channels: from scorpion venoms to high-resolution structure. *Toxicon* 2001; 39:739-748.
12. Dudina EE, Korokova YV, Bocharova NE, et al. OsK2, a New selective inhibitor of Kv1.2 potassium channels purified from the venom of the scorpion orthochirus scrobiculosus. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 286:841-847.
13. Mackessy SP. *Handbook of Venoms and Toxins of Reptiles* (1st ed). Mackessy SP, CRC Press, New York 2010; 3-393.
14. Lu Q, Clemetson JM, Clemetson KJ. Snake venoms and hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005; 3:1791-1799.
15. Casewell NR, Wüster W, Vonk FJ, et al. Complex cocktails: the evolutionary novelty of venoms. *Trends in Ecology and Evolution* 2013; 28(4):219-229.
16. Tasoulis T, Isbister GK. A review and database of snake venom proteomes. *Toxins* 2017; 9:290.
17. Markland FS. Snake venoms and the hemostatic system. *Toxicon* 1998; 36(12):1749-1800.
18. Matsui T, Fujimura Y, Titani K. Snake venom proteases affecting hemostasis and thrombosis. *Biochimica et Biophysica Acta* 2000; 1477:146-156.
19. Bjarnason JB, Fox JW. Hemorrhagic metalloproteinases from snake venoms. *Pharmac Ther* 1994; 62(3):325-372.
20. Sajevec T, Leonardi A, Krizaj I. Haemostatically active proteins in snake venoms. *Toxicon* 2011; 57:627-645.
21. Estrada G, Villegas E, Corzo G. Spider venoms: a rich source of acylpolyamines and peptides as new leads for CNS drugs. *Nat Prod Rep* 2007; 24:145-161.
22. Grichin E. Polypeptide neurotoxins from spider venoms. *Eur J Biochem* 1999; 264:276-280.
23. Pineda SS, Undheim E, Ikonopoulou MP, et al. AB, Rupasinghe D. B, et al. Spider venomomics: implications for drug discovery. *Future Med Chem* 2014; 6(15):1699-1714.
24. Fletcher JI, Chapman BE, Mackay JP, et al. The structure of versutoxin (d-atracotoxin-Hv1) provides insights into the binding of site 3 neurotoxins to the voltage-gated sodium channel. *Structure* 1997; 5(11):1525-1535.
25. Rash L, Hodgson WC. Pharmacology and biochemistry of spider venoms. *Toxicon* 2002; 40:225-254.
26. Moreno M, Giral E. Three valuable peptides from bee and wasp venoms for therapeutic and biotechnological use: melittin, apamin and mastoparan. *Toxins* 2015; 7:1126-1150.
27. Komi DEA, Shafaghat F, Zwiener RD. Immunology of bee venom. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2018; 54:386-396.
28. Rady I, Siddiqui IA, Rady M, et al. Melittin, a major peptide component of bee venom, and its conjugates in cancer therapy. *Cancer Lett* 2017; 402:16-31.
29. Shkenderov S, Koburova K. Adolapin - A newly isolated analgetic and anti-inflammatory polypeptide from bee venom. *Toxicon* 1982; 20(1):317-321.
30. Doupnik CA. Venom-derived peptides inhibiting Kir channels: past, present, and future. *Neuropharmacology* 2017; 127:161-172.
31. Ma R, Mahadevappa R, Kwok HF. Venom-based peptide therapy: insights into anti-cancer mechanism. *Oncotarget* 2017; 8(59):100908-100930.
32. Ziegman R, Alewood P. Bioactive components in fish venoms. *Toxins* 2015; 7:1497-1531.
33. Gwee MCE, Gopalakrishnakone P, Yuen R, et al. A review of stonefish venoms and toxins. *Pharmac Ther* 1994; 64:509-528.
34. Han TS, Teichert RW, Olivera BM, et al. Conus Venoms - A rich source of peptide-based therapeutics. *Current Pharmaceutical Design* 2008; 14:2462-2479.
35. Cruz LJ, Santos V, Zafaralla GC, et al. Invertebrate vasopressin/oxytocin homologs; characterization

- of peptides from conus geographus and conus striatus venoms. J Biol Chem 1987; 262(33):15821-15824.
36. Terlau H, Olivera BM. Conus Venoms: A rich source of novel ion channel-targeted peptides. Physiol Rev 2004; 84:41-68.
 37. Gadde KM, Vetter ML, Iqbal N, et al. Efficacy and safety of autoinjected exenatide once-weekly suspension versus sitagliptin or placebo with metformin in patients with type 2 diabetes: the duration-NEO-2 randomized clinical study. Diabetes Obes Metab 2017; 19:979-988.
 38. Jimenez R, Ikonomopoulou MP, Lopez JA, et al. Immune drug discovery from venoms. Toxicon 2018; 141:18-24.
 39. Pennington MW, Czerwinski A, Norton RS. Peptide therapeutics from venom: Current status and potential. Bioorg Med Chem 2018; 26:2738-2758.
 40. Robinson SD, Undheim EAB, Ueberheide B, et al. Venom peptides as therapeutics: advances, challenges and the future of venom-peptide discovery. Expert Rev Proteomics 2017; 14(10):931-939.
 41. Duruhan S, Biçer B, Tuncay MS, ve ark. Sülük uygulamasının komplikasyonları. Integr Tıp Derg 2015; 3(1):16-20.
 42. Cho SY, Lee YE, Doo KH, et al. Efficacy of combined treatment with acupuncture and bee venom acupuncture as an adjunctive treatment for parkinson's disease. J Altern Complement Med 2018; 24(1):25-32.
 43. Ghazaryan NA, Ghulikyan LA, Kishmiryan AV, et al. Anti-tumor effect investigation of obtustatin and crude *Macrovipera lebetina obtusa* venom in S-180 sarcoma bearing mice. Eur J Pharmacol 2015; 764:340-345.
 44. Zambelli VO, Picolo G, Fernandes CAH, et al. Secreted phospholipases A2 from animal venoms in pain and analgesia. Toxins 2017; 9:406.