

# Upotreba zmijskih toksina u medicini

---

**Mavrović, Martina**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2010**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/um:nbn:hr:217:368194>

*Rights / Prava:* [In copyright/Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



**SVEU ILIŠTE U ZAGREBU**  
**PRIRODOSLOVNO-MATEMATI CI FAKULTET**  
**BIOLOŠKI ODSJEK**

**UPOTREBA ZMIJSKIH TOKSINA U MEDICINI**

**THE USE OF SNAKE VENOM TOXINS IN MEDICINE**

**SEMINARSKI RAD**

Martina Mavrovi  
Preddiplomski studij biologije  
(Undergraduate Study of Biology)  
Mentor: doc.dr.sc. Zoran Tadi

Zagreb, 2010.

## SADRŽAJ

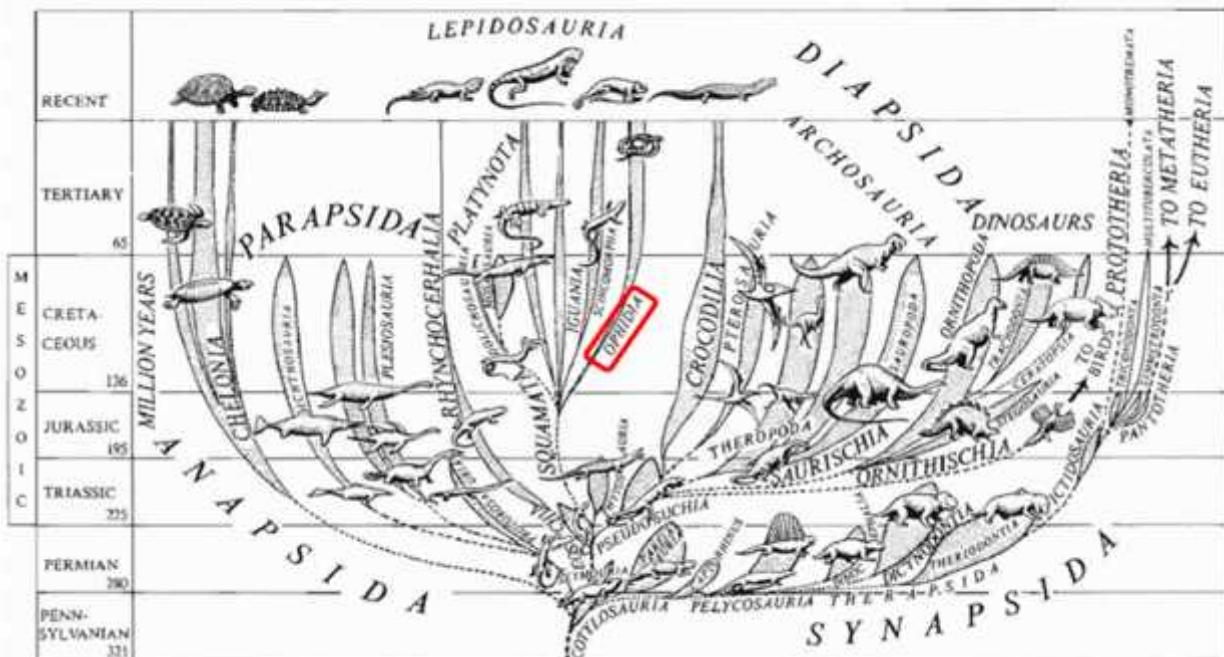
1.	UVOD.....	2
2.	BIOLOGIJA ZMIJA.....	4
3.	ZMIJE OTROVNICE.....	6
4.	ZMIJSKI OTROVI.....	8
4.1.	Toksi ni elementi otrova .....	9
5.	MEDICINSKA UPOTREBA TOKSINA.....	11
5.1.	Antivenini.....	11
5.2.	Lijekovi oblikovani prema toksinima.....	12
5.3.	Toksini u medicinskim istraživanjima.....	13
6.	SAŽETAK.....	15
7.	SUMMARY.....	15
8.	LITERATURA.....	16

## 1. UVOD

Do rekonstrukcije evolucijske povijesti zmija došlo se pomnim ispitivanjem fosilnih nalaza te usporedbom anatomije zmija i njihovih srodnika. Fosili zmija su rijetki jer su zmijski kosturi krhki i teško se okamenjuju.

Gmazovi su se razvili iz skupine drevnih vodozemaca poznate kao *Labyritnhodontia* (prvi se put javlja u Devonu, geološkom razdoblju iz ere Paleozoika koje je trajalo od prije 416 do prije 359,2 milijuna godina). Najstariji fosil za kojeg se definitivno može reći da je gmaz je *Hyolonomus* kojeg klasifikacija smješta u skupinu *Cotylosauria*. Prvi se put pojavljuje u Permu (geološko razdoblje Paleozoika koje je trajalo od prije 299 do prije 251 milijuna godina) i smatra se pretkom svih recentnih porodica gmazova.

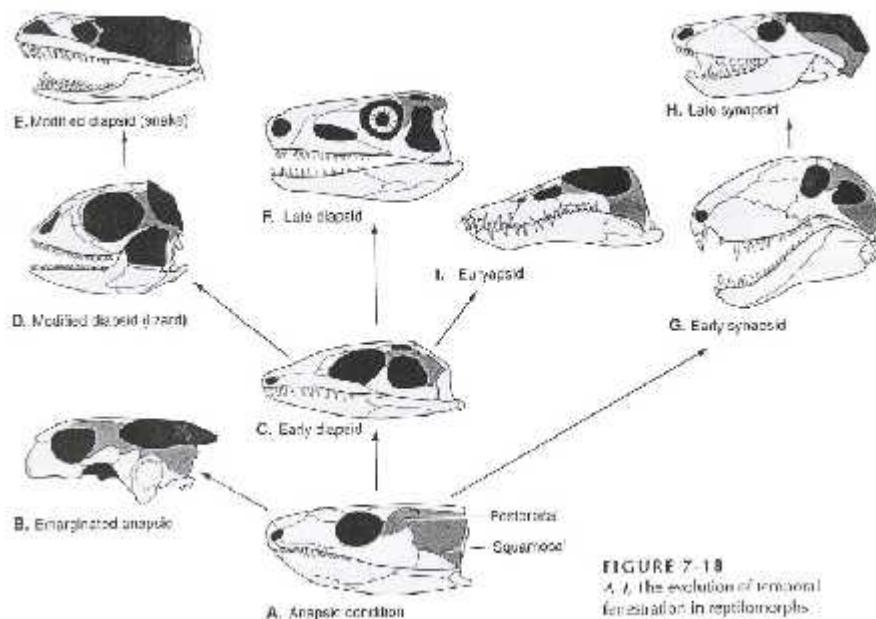
*Cotylosauria* dalnjom evolucijom divergiraju u tri različite skupine gmazova koje razlikujemo po morfologiji i strukturi na lubanji (postojanje otvora u temporalnom dijelu lubanje). (Slika 1.)



Slika 1. Evolucija gmazova od Perma do danas

(Young, J.Z., The Life of Vertebrates, Clarednon Press, Oxford, 1981)

Prvo se odvojila skupina *Anapsida*, koja nije imala niti jedan otvor u temporalnom dijelu. Predstavnici ove skupine preci su današnjih kornjača. Slijede a se odvaja skupina *Synapsida* koja u temporalnom dijelu lubanje ima jedan otvor. Predstavnici su preci današnjih sisavaca. Treća skupina, *Diapsida*, ima dva otvora u temporalnom dijelu lubanje. Predstavnici te skupine razvili su se u dinosaure, a zatim u današnje guštere i zmije (Slika 2.).



**FIGURE 7-18**  
A. I. The evolution of temporal fenestration in reptiliomorphs.

### Slika 2. Razvoj temporalnih otvora u ranih gmazova

(nepoznat izvor)

Evolucijska prednost koja je zmije odvojila od ostalih gmazova je između ostalog i mogunost proizvodnje otrova koji zmija unosi ugrizom. Mogućnost stvaranja otrova zmije su razvile tijekom Miocena (geološko razdoblje Neogena koje je trajalo od prije 23.03 do prije 5.33 milijuna godina). Prije toga bismo zmije mogli svrstati u glomazne predatore koji su napadali iz zasjede i konstrikcijom usmrtivali svoju žrtvu. Promjenom klime otvorene livade zamjenjuju šume. Paralelno se razvijaju manje, brže zmije. Takve životinje teško bi svoju žrtvu mogle ugušiti konstrikcijom, pa su se kod njih razvili drugi mehanizmi imobilizacije plijena, kao što je stvaranje toksina.

U novije se vrijeme zmijski toksini koriste u liječenju. A. Calmette je prije oko 100 godina dokazao da je moguće imunizirati životinju protiv zmijskog otrova i u njoj je otpornost na njega. Time je počela era moderne protuotrovne seroterapije, kao i drugih medicinskih upotreba zmijskih toksina.

## 2. BIOLOGIJA ZMIJA

Zmije su gmazovi prekriveni ljskama, bez nogu, sa izduženim cilindri nim tijelom koji pripadaju redu *Squamata*, podredu *Ophidia* (Ménez 2004).

Imaju sve zna ajke kopnenih kralježnjaka: kralježnicu, optjecajni, živ ani i probavni sustav, respiracijski i ekskretorni aparat te miši e. Ektotermne su poput ostalih gmazova. Tjelesnu temperaturu održavaju razli itim ‘tipi nim ponašanjima’ poput grijanja na osun anim površinama ili hla enja zakopavanjem u zemlju (Ménez 2004).

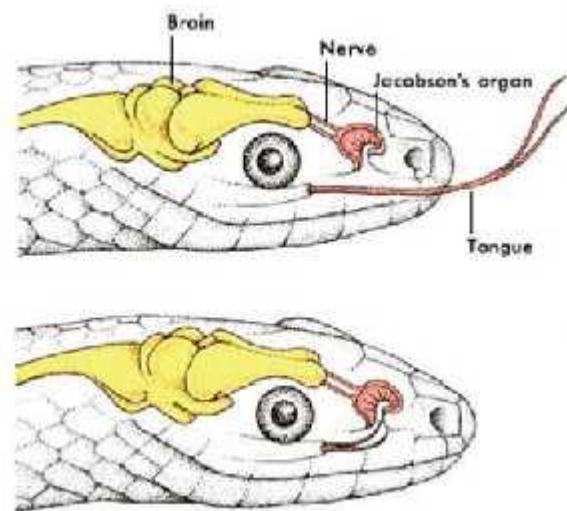
Oko 3000 postoje ih vrsta zmija varira u rasponu veli ina od 10 cm do 10 m dužine, koju dostižu samo rijetki primjerici. Kozmopolitski su rasprostranjene i morfološki prilago ene razli itim staništima (Pough i sur. 2005).

Na in kretanja zmija odražava morfološke razlike vezane uz stanište i na in predacije. Kod lateralne undulacije zmijsko tijelo je u obliku slova ‘S’, sa više ili manje zavoja, od kojih svaki gura životinju naprijed. Rektilinearno kretanje koriste zmije teška tijela. Alterniraju i dijelovi tijela se odignu od tla i guraju naprijed pomo u rebrenih miši a. Koncertina kretanje koristi se u uskim prolazima, odgurivanjem od stijenki. Postrano kretanje koriste zmije vru ih podneblja (u pustinjama), valovitim kretnjama sa uporištem u 3 to ke. Arborealne vrste kombiniraju razli ite tipove kretanja (Pough i sur. 2005).

Što se ti e hrانjenja, zmije kao skupinu možemo nazvati mesojednim generalistima. Me utim, zasebne porodice i rodovi mogu biti specijalizirane poput vrsta koje se hrane isklju ivo truplima u raspodu.ime god da se hratile, zmije svoj plijen ne žva u ve ga gutaju. To im omogu uje spoj izrazito fleksibilnih elemenata gornje i donje eljusti. Pljen se naj eš e guta od glave, a kad do e do jednjaka snažni miši i vrata ga potisnu prema želucu (Pough i sur. 2005).

Glavne zna ajke predatorstva u zmija jesu konstrikcija i otrov. Te tehnike omogu avaju savladavanje plijena uz vrlo maleni rizik od ozljede. Konstrikcija je karakteristi na za pitone, udave i predstavnike porodice *Colubridae*. Pljen umire zbog nemogu nosti širenja ošta (ne može udahnuti), ali naj eš e zbog cirkulacijskog kolapsa. Zmije koje mogu injicirati otrov razvile su vrlo sigurnu metodu lova. Kontakt sa plijenom je sveden na minimum. Ovu tehniku lova primjenjuju zmije iz porodica *Viperidae*, *Elaphidae* i neke zmije porodice *Colubridae*. Pojedine su vrste razvile relativno sedentarni tip predacije, pa sakrivene ekaju pljen (Pough i sur. 2005).

Zmije posjeduju sva uobi ajena osjetila (vid, miris, okus, dodir, sluh). Za zmije je karakteristi no palucanje ra vastim jezikom, koji im omogu uje 'mirisanje' okolnog prostora. Jezik hvata hlapljive molekule u zraku koje prepoznae Jakobsonov (vomeronazalni) organ smješten na krovu usne šupljine (Ménez 2004) (Slika 3.).



**Slika 3.** Smještaj Jakobsonovog organa  
(nepoznat izvor)

Pripadnici skupine udavki imaju receptore osjetljive na infracrvenu svjetlost. Ti su receptori smješteni u dubokim brazdama izme u nosnica i oka. Pomo u njih zmije 'vide' toplinu koji isijava tijelo toplokrvnih životinja, njihovog estog plijena.

Vid je kod zmija manje naglašeno osjetilo. Le a njihova oka ne koristi cilijarne miši e za akomodaciju, ve miši e šarenice tako da pove ava tlak intaokularne teku ine. Poput ve ine gmazova zmije nemaju vanjsko uho. Srednje uho je tako er slabo razvijeno. Njihov rudimanterni slušni aparat detektira frenencije od 100-1000 Hz.

Dio tijela koji je u izravnom dodiru sa tлом je osjetljiv na vibracije, tako da zmije putem vibracija tla i okolnog zraka mogu osjetiti da im se neka životinja približava.

Koža je suha i nepropusna, prekrivena ljudskama. U odre enim vremenskim intervalima gornji rožnati sloj kože gmazovi presvla e, ali ne presvla e i ljudske.

U društvenom životu zmija koristi se cijeli spektar vizualnih, kemijskih, auditornih i taktilnih signala, s naglaskom na kemijske. Zmije se u komunikaciji najviše služe feromonima (Ménez 2004).

### 3. ZMIJE OTROVNICE

Zmije pripadaju koljenu *Chordata*, potkoljenu *Vertebrata*, razredu *Reptilia*, podrazredu *Squamata* te redu *Ophidia (Serpentes)*. Nadporodica *Colubridae* sadrži porodice zmija: *Elapidae*, *Colubridae*, *Viperidae* i *Atractospididae*. Svaka od navedenih porodica posjeduje predstavnike koji mogu biti otrovni.

Postoji više metoda klasifikacije zmija. Sredinom 19. stoljeća predložena je klasifikacija na temelju denticije. Takva klasifikacija je jednostavna i je bila korištena (Ménez, 2004).

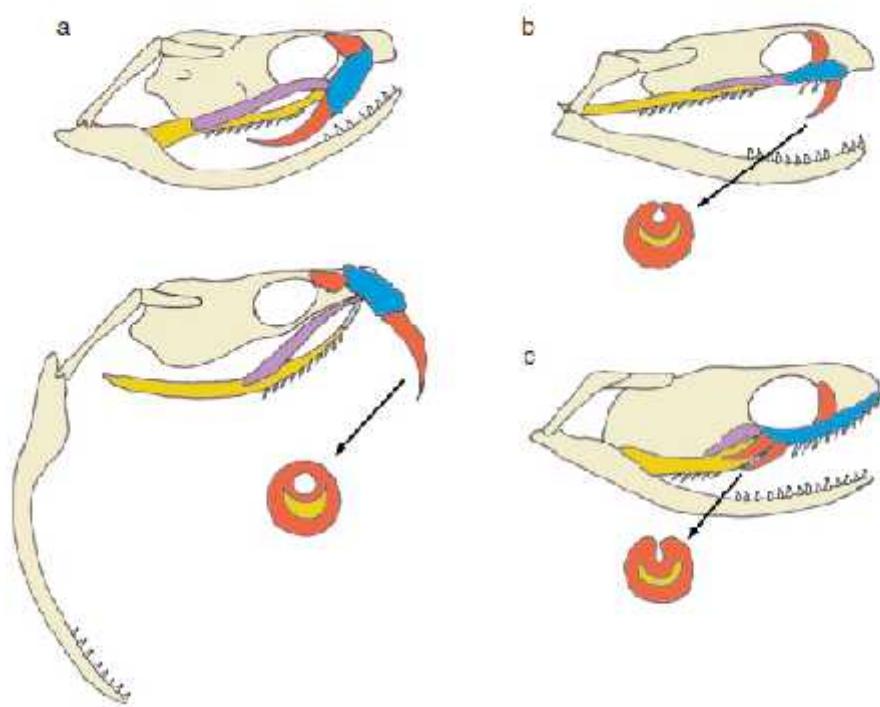
Podjela zuba kod zmija (Slika 4.):

1. Neotrovnice (*Aglypha*): svi su zubi iste veličine. Poredani su na gornjoj eljusti i nepovezane kosti i okrenuti prema natrag.
2. Trovnice: dolazi do diferencijacije zuba gornje eljusti. Otrovni zubi su tvrdi, krhki i oštiri.
  - a) Žljebasti zubi: otrov protječe niz žlijeb
    - Prednježljezbubice (*Proteroglypha*): otrovni zube se nalaze na prednjem dijelu gornje eljusti. Otrov protječe niz žlijeb na zubu.
    - Stražnježljebozubice (*Opistoglypha*): otrovni zubi smješteni straga na gornjoj eljusti. Otrov protječe niz žlijeb u zubu.
  - b) Cijevasti zubi
    - Cjevozubice (*Solenoglypha*): otrov protječe kroz cjev u zubu. Cijevasti zubi su ujedno i jedini koji se nalaze na gornjoj eljusti.

Porodice *Viperidae* i *Atractospididae* spadaju u skupinu *Solenoglypha*. Uz brojne male zube duž nepovezanih kostiju, ove porodice posjeduju i dva cijevasta zuba koja provode otrov. Ti zubi mogu biti dugi i do 5 cm. Otrovni zubi su u stanju mirovanja polegnuti, a za vrijeme napada stoje uspravno.

Iznanovi porodice *Elapidae*, poput kobri i mambi, pripadaju prednježljebozubicama. One imaju par fiksnih zuba na prednjem dijelu gornje eljusti te nekolicinu malih zuba.

Otrovni pripadnici porodice *Colubridae* spadaju u skupinu stražnježljebozubica. Na stražnjem dijelu gornje željusti nalaze se otrovni zubi, a ispred njih imaju brojne zube.



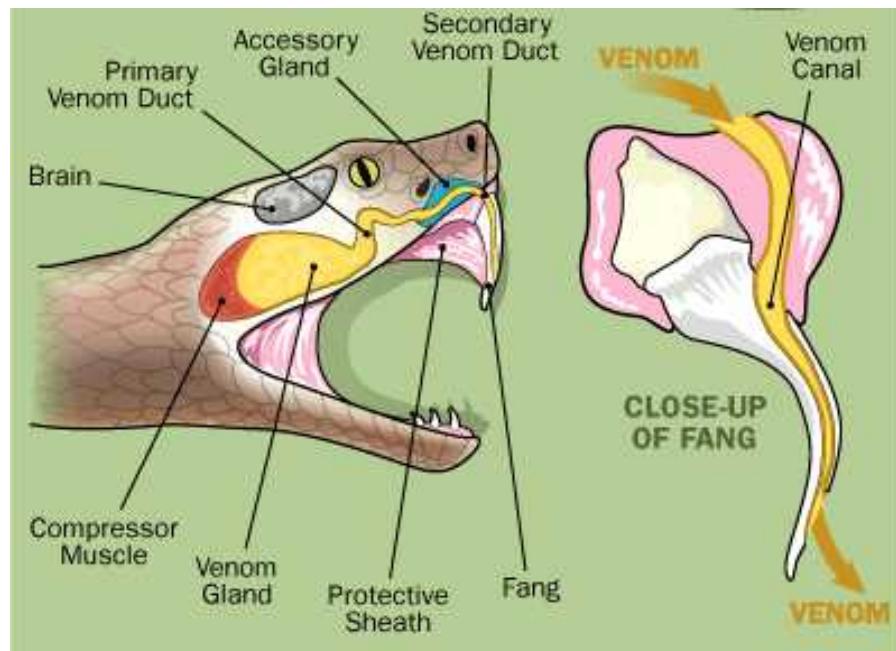
**Slika 4.** Podjela zuba kod zmija: a) porodica *Viperidae*, b) porodica *Elapidae*,  
c) porodica *Colubridae*

(Ménez, A., The Subtle Beast, Taylor & Francis, USA, 2003)

#### 4. ZMIJSKI OTROVI

Otrov je izlučak koja je evoluirala prvenstveno radi lova na plijen (jedini izuzetak - kobra pljuva ice). Razvio se iz probavnih enzima. Tijekom evolucije uvelike se izmjenio od originalnog oblika. Nastaje u žlijezdama koje su analogne slinovnicama u ljudi i prenosi se kanalima do velikih maksilarnih zuba, koji su zbog toga nazvani otrovnim zubima. Otrovne žlijezde imaju lumen i odvojen mišić za postizanje tlaka pri injiciranju otrova (Slika 5.).

Otrov je zapravo složena mješavina biološki aktivnih tvari koja ima dvije funkcije: paralizira žrtvu i započinje probavu.



Slika 5. Dijagram glave zmije otrovnice.

([www.howstuffworks.com](http://www.howstuffworks.com))

#### **4.1. Toksi ni elementi otrova**

Toksini, jedna od osnovnih komponenati zmijskog otrova, najzaslužniji su njegov za letalni u inak. Biokemijskom analizom utvrđeno da proteini su 90-95% suhe mase otrova. Ostatak su neproteinski sastojci kao što su metali, lipidi, amini itd. Otvor omogućuje brzo prodiranje toksičnih proteinova do ciljnih mesta. U tome mu pomažu enzimi koji razgrađuju i razaraju pojedine organe i sustave organa žrtve. Zmijski se otrovi najčešće dijele na hemotoksične, neurotoksične i miotoksične otrove.

1. Hemotoksični: izravno razaraju tkivo na mjestu ugriza i dalje od njega, utječu na krv i organe tako da razaraju krvne stanice, djeluju na sustav koagulacije krvi, a mogu oštetiti i srce, skeletne mišiće, bubrege i pluća.

Neki primjeri hemotoksina su:

- Citotoksični: enzimi koji uništavaju razne stanice. Mogu uzrokovati fatalne hemolize uništavanjem crvenih krvnih stanica.
- Serinske proteaze: enzimi koji stupaju u interakciju sa proteinima uključujući u hemostazu i fibrinolizu. Pretvaraju fibrinogen u ugruške fibrina.
- Metaloproteaze: enzimi koji uzrokuju teška krvarenja. Spriječavaju stvaranje ugruška.
- Mambini: spriječavaju stvaranje ugruška.
- Safarotoksični: djeluju kao snažni vazokonstriktori aorte i koronarnih arterija.

2. Neurotoksični: utječu na živani sustav izazivajući pritom teže promjene u osjetilnim i motoričkim sustavima. Djeluju specifično na esencijalne biološke funkcije kao što su prijenos živčanog i mišićnog impulsa.

Neki primjeri neurotoksina su:

- N-nurotoksični (kurare oponašajući): blokiraju nikotinske receptore acetilkolina, spriječavaju prijenos živčanog impulsa do skeletnog mišića. Posljedica je paraliza.
- D-neurotoksični: presinaptički toksični koji spriječavaju otpuštanje acetilkolina. Posljedica je paraliza.
- K-neurotoksični: vežu se na nikotinske receptore. Uzrokuju paralizu.
- Fascikulini: inhibiraju acetilkolinesterazu (enzim zadužen za razgradnju acetilkolina). Njihovo djelovanje uzrokuje dugotrajno grčenje mišića.

3. Miotoksi: djeluju na miši no tkivo. Uzrokuju degeneracije i izlučivanje mioglobina u mokraći.

Iako postoji spomenuta podjela, nijedna zmija nema potpuno hemotoksin, neurotoksin, odnosno miotoksin otrov nego posjeduje kombinaciju otrova. U kojuemo je kategoriju zmiju svrstati, ovisi o količini pojedinih tvari koje prevladavaju u njezinu otrovu.

## **5. MEDICINSKA UPOTREBA TOKSINA**

Krajem 17. stolje a talijanski znanstvenik Francesco Redi otkriva da žu kasta teku ina sakupljena iz zuba zmije djeluje letalno. Po etkom 20. stolje a otkriven je mehanizam prijenosa otrova u žrtvu. Na eno je i da su toksini neu inkoviti ako se gutaju, a visoko u inkoviti ako se ubrizgaju u žilu (Ménez 2004).

### **5.1. Antivenini**

Albert Calmete je 1894. godine dokazao da je mogu e imunizirati životinju protiv zmijskog otrova i u initi je otpornom na njega. Time je po eli era moderne protuotrovne seroterapije. On je priredio prvi protuotrovni serum i dokazao da bilo koji imuniziraju i životinjski serum može spasiti i drugu životinju od ugriza iste zmije (Ménez 2004).

Antiserumi se obi no prie uju hiperimunizacijom konja (mogu se koristiti i ovca, koza, kuni ...), npr. antiserum za otrov egrtuša je derivat konjskog seruma.

Postupak imunizacije:

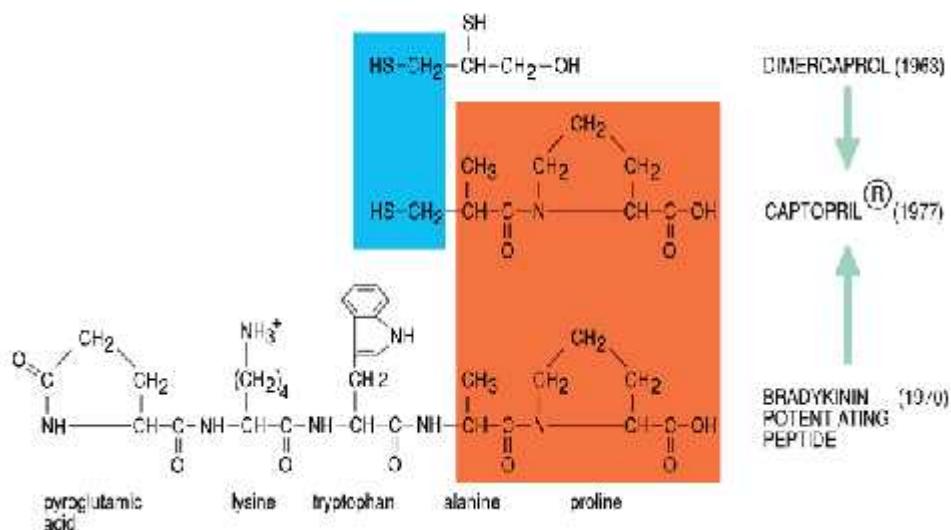
1. Ubrizgavanje malih doza otrova u životinju.
2. Doze se progresivno pove avaju kako ja a obrambeni sustav životinje.
3. Uzorci krvi za pripremanje seruma (krvna plazma bez fibrinogena, dobiva se centrifugiranjem) uzimaju se nekoliko dana nakon injekcije završnih doza otrova koje se ubrizgavaju u životinju kad ve stekne hiperimunost (2-3 puta na mjesec).

Životinjski serumi sadržavaju brojna protutijela za proteine koji su razli iti od onih u otrovu. Zato se pro iš avaju i time pove ava u inkovitost samog protuotrova.

## 5.2. Lijekovi oblikovani prema toksinima

Toksini se mogu koristiti u dizajniranju lijekova jer pružaju trodimenzionalni predložak za kreiranje malih molekula koje mogu oponašati djelovanje toksina. Ujedno su i veoma selektivni (Harvey i sur. 1998).

Komponente otrova netom izolirane ne mogu se koristiti kao lijek. Potrebno je odrediti kemijska svojstva ključna za djelovanje te komponente (Ménez 2004) (Slika 6.).



Slika 6. Peptid izoliran iz otrova zmije *Bothrops sp.*, skupine označene crveno i plavo bile su ishodišne za razvoj lijeka.

(Prema Ménez, A., The Subtle Beast, Taylor & Francis, USA, 2003)

Prvi lijek sintetiziran od nekog peptida iz zmijskog otrova je *Captopril®*, važan pri liječenju povišenog tlaka. Sintetiziran je iz otrova vrste *Bothrops jararaca* (porodica Viperidae). Peptid iz otrova navedene vrste poboljšava kontrakciju glatkih mišića odgovornih za vazokonstrikciju i vazodilataciju time što povećava djelovanje hormona odgovornih za širenje stijenki krvnih žila (vazodilataciju). Djeluje i na endotelijske sprjećivačne proteine (enzimi odgovorni za sužavanje stijenki krvnih žila, vazokonstrikciju), čime se dodatno naglašava u inak vazodilataciji (Ménez 2004).

Toksini izolirani iz zmijskog otrova mogu sprje avati ili poticati stvaranje krvnih ugrušaka. Enzim batroxobin izoliran iz vrste *Bothrops sp.* (porodica *Viperidae*) izašao je na tržište pod nazivom *Reptilase®*. On oponaša djelovanje enzima trombina (pretvara teku i fibrin u fibrinska vlakna). Takvo djelovanje pomaže brzo stvaranje ugruška na mjestu ozljede žile. Injiciranje manjih doza toga enzima tijekom duljeg vremenskog perioda dovodi do formiranja fibrina i poti u stvaranje ugrušaka. Klasični antikoagulanti poput hirudina i heparina ne djeluju inhibitorno na batroxobin. *Reptilase®* se koristi u liječenju krvarenja tijekom operacija, te u urologiji i ginekologiji (Ménez 2004).

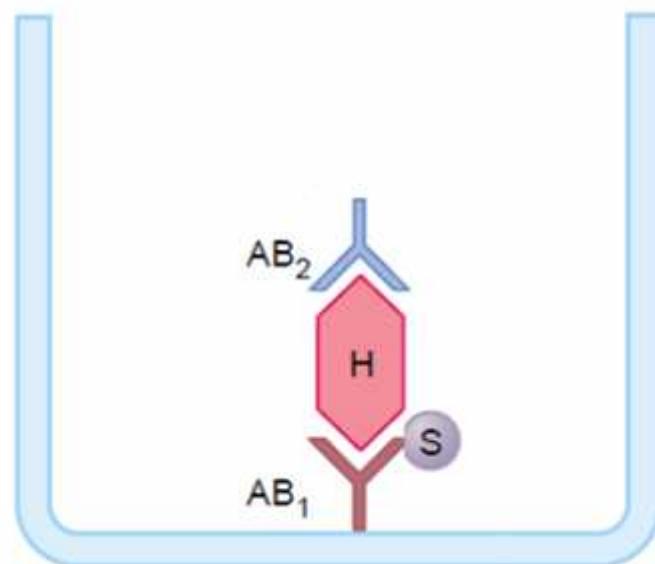
Isti enzim, batroxobin, koristi se i kao antikoagulans. Intravenozno (u samo žilu) ili subkutano (ispod kože) injiciranje batroxobina uklanja fibrinogen iz krvi te time sprječava trombozu, plužnu emboliju i anginu pectoris. Navedeni enzim, izoliran iz vrste *Calloselasma rhodostoma* (porodica *Viperidae*), već se koristi pod komercijalnim nazivom *Defibrase®* (Ménez 2004).

### **5.3. Toksini u medicinskim istraživanjima**

Toksini izolirani iz zmijskog otrova korisni su u identifikaciji receptora vezanih uz pojedine bolesti. Otkriće acetilkolinskih receptora vezano je uz proučavanje djelovanja zmijskih toksina. Neki toksini su korisni u dijagnosticiranju bolesti poput, mijastenije gravis. To je neuromuskularna bolest koja nastaje zbog razaranja acetilkolinskih receptora. Podražaji se sa živca ne mogu prenjeti na miši koji zbog toga ostaje nekontrahiran. U istraživanju te bolesti bilo je važno prepoznati antitijela specifična za receptore (kod autoimunih bolesti tijelo stvara antitijela protiv tvari i tkiva normalno prisutnih u tijelu, u ovom slučaju receptora na neuromuskularnoj vezi). U tu svrhu sintetizirani su neurotoksini koji se vežu na acetilkolinske receptore označeni radioaktivnim bojama. Pomiješani su sa izoliranim acetilkolinskim receptorima. Zatim je taj kompleks, radioaktivni toksin-receptor, izložen antitijelima u krvnoj plazmi (*in vitro* uvjeti), čime je nastao veliki radioaktivni kompleks (toksin-receptor-antitijelo). (Slika 7.). Izolacija tog kompleksa omogućila je daljanja istraživanja, te je dala saznanja o koncentraciji antitijela u odnosu na receptore. Važna je injenica da se navedeni postupak može primijeniti u istraživanju bilo koje autoimune bolesti.

Ispituje se i utjecaj zmijskih toksina na stanice raka. U središtu istraživanja su citotoksični kemotoksini. Nigexin, citotoksični enzim iz otrova kobre, u inkovito uništava različite tipove tumorskih stanica. Problem nastaje zbog injenice da su primarni cilj tog toksina crvene krvne stanice,

tj. on uzrokuje tešku hemolizu. I kada se hemoliti ka aktivnost selektivno ukloni nigixin zadržava sposobnost uništavanja tumorskih stanica. Za sada se ispituje samo u laboratorijskim uvjetima.



**Slika 7.** Primjer medicinskih istraživanja: tvar H (receptor) vezala se na  $AB_1$ (toksin); na taj se kompleks vezala tvar  $AB_2$ (antitijelo). S je radioaktivna boja kojom je oznaen toksin  
(Prema Guyton i sur. 2006).

## **6. SAŽETAK**

Zmije se unutar skupine gmazova po nju odvajati u Kredi (geološko razdoblje Mezozoika koje je trajalo od prije 136 do pred 65 milijuna godina). Mogunost stvaranja otrova razvijaju tokom Miocena (geološko razdoblje Neogena koje je trajalo od prije 23.03 do prije 5.33 milijuna godina).

Prije stotinjak godina je dokazano da je moguće imunizirati životinju protiv zmijskog otrova i u inicijativi otpornom na njega. Time je počela era moderne protuotrovne seroterapije, kao i drugih medicinskih upotreba toksina iz zmijskog otrova.

Brojni lijekovi su sintetizirani na temelju toksina iz otrova zmija, mnogi se istražuju. Toksini su zanimljivi u proizvodnji lijekova jer pružaju trodimenzionalni predložak za kreiranje malenih molekula koje mogu oponašati djelovanje samog toksina. Izoliranje i proučavanje pojedinih komponenata zmijskog otrova utrli su put ka boljem razumijevanju patofiziologije trovanja, a time i pridonjeli poboljšanju liječenja raznih bolesti.

## **7. SUMMARY**

Snakes have started to diverge from the reptiles in Cretaceous (a geologic era of the Mesozoic which lasted from 136 million years ago until 65 million years ago). They have developed the possibility of producing venom in Miocene (a geologic era of the Neogene, which lasted from 23.03 million years ago until 5.33 million years ago).

One hundred years ago it was proved possible to immunise an animal against snake venom, and make it resistant to the venom. With that event started the era of modern serotherapy, as well as other medicinal uses of snake venom toxins.

Numerous drugs have already been synthesised based on toxins from snake venom, and numerous are still under research. Toxins are of interest in drug design because they provide a three-dimensional template for the creation of small molecules which can mimic the effects of the toxin. The isolation and study of snake venom components has paved the way for a deeper understanding of the pathophysiology of envenomings, as well as opened a possibility to improve therapeutic modalities.

## **8. LITERATURA**

1. Guyton, A.C., Hall, J.E., Textbook of Medical Physiology, 11<sup>th</sup> edition, Elesevier Saunders, 2006.
2. Ménez, A., The Subtle Beast, Taylor & Francis, USA, 2003.
3. Pough, F.H., Janis, C.M. i Heiser, J.B., Vertebrate Life, 7<sup>th</sup> edition, Prentice Hall, 2005.
4. Young, J.Z., The Life of Vertebrates, Clarednon Press, Oxford, 1981.
5. Zug, G.R., Vitt, L.J., Caldwell, J.P., Herpetology, 2<sup>nd</sup> edition, Academic Press, 2001.
6. Harvey, A.L., Bradley, K.N., Cochran, S.A., Rowan, E.G., Pratt, J.A., Quillfeldt, J.A., Jerusalinsky, D.A., 1998. What can toxins tell us for drug discovery?, *Toxicon*, **11**, 1635-1640.
7. [www.howstuffworks.com](http://www.howstuffworks.com)