فصلنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال شانزدهم، شماره ۵، صفحه ۳۷۹ - ۳۵۹ (آذر و دی ۱۳۹۲)

ISMJ 2013; 16(5): 359-79

توکسینولوژی عروس دریایی (Jellyfish)؛ یک مطالعه مروری ساختار یافته

نگار طاهری [۱]، غلامحسین محبی [۱]، امیر وزیری‌زاده [۲]، ایرج نبی پور [۳*]

[۱] مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
[۲] گروه زیست‌شناسی دریا، مرکز مطالعات و پژوهش‌های خلیج‌فارس، دانشگاه خلیج‌فارس
[۳] مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی خلیج فارس، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

(دریافت مقاله: ۹۱/۴/۳۰- پذیرش مقاله: ۹۲/۵/۲۷)

چکیده

زمینه: عروس‌های دریایی، شکل مدوز کلاس کاونتان هستند که از اندازه ۲۲ سانتی‌متر تا ۲/۵ متر در تمام دریاها و اقیانوس‌ها به‌صورت پلانکتونیک شناور بوده و شامل بیش از نُه هزار گونه‌اند که تقریباً صد گونه آن برای انسان خطرساز هستند. ونوم این جانوران حاوی ملکول‌های زیستی با فعالیت گسترده بوده که می‌توانند منشاء تحقیقات و کشف داروهای جدید در آینده باشند.

مواد و روش‌ها: با جستجوی واژه عروس دریایی **Jellyfish** در بانک اطلاعات پزشکی **PubMed**، ۱۶۷۷ مقاله یافت گردید و پس از گزینش مقالات در زمینه توکسینولوژی و گستره زیست پزشکی (۴۰۰ مقاله)، به سه گروه اصلی بالینی، زیست پزشکی و بیوتکنولوژیک تقسیم‌بندی گردیدند. طبقه‌بندی مقالات گروه پزشکی به زیر گروه‌های تظاهرات سیستمیک، تظاهرات پوستی و درمان انجام گردید. سپس ۱۷۸ مقاله حاوی موضوعات زیست پزشکی به زیر گروه‌های ژنومیکس (۱۱ مقاله)، پروتئومیکس (۲۴ مقاله)، بیولوژی ونوم (۳۱ مقاله)، مکانیسم اثر ونوم (۳۱ مقاله)، مطالعات بیولوژیک و کاربردی ونوم (۱۶ مقاله) و بررسی ونوم روی جانوران آزمایشگاهی (۳۷ مقاله) تقسیم‌بندی گردیدند. در این مطالعه سیستماتیک به بررسی اثرات زیست‌پزشکی و نیز کاربردهای بیوتکنولوژی ونوم‌های عروس های دریایی گوناگون پرداخته می شود.

یافته‌ها: زهر تعداد ۲۴ گونه عروس دریایی تعیین ساختار پروتئینی یا مورد بررسی ژنومیک قرار گرفته‌اند. ویژگی‌های بیولوژیک و مکانیسم اثر ۲۳ گونه عروس دریایی نیز در سطح بافتی، سلولی یا ملکولی نشانگر آن بوده است که زهر آنها می‌توانند دارای اثرات هماتولوژیک (به‌صورت همولیتیک)، سمیت قلبی،سمیت عصبی، درمونکروتیک و ایمنولوژیک باشند. گونه‌های متنوع عروس دریایی با مکانیسم‌های مختلفی می‌توانند اثرات بیولوژیک یکسانی را به‌وجود آورند. مواد فعال زیستی با اثرات سیتوتوکسیسیتی، ضد سرطان، آنتی‌باکتریال و آنتی‌اکسیدانت نیز از زهر عروس‌های دریایی استخراج شده‌اند.

نتیجه‌گیری: زهرهای عروس‌های دریایی شامل بسته‌هایی از مواد فعال زیستی است که با مکانیسم‌های پیچیده و متنوعی بر واکنش‌های درون سلولی اثر خود را ایفاء می‌نمایند، بنابراین پژوهش در ونومیکس و مکانیسم اثر زهر آنها، علاوه‌بر کمک به روش‌های درمانی، می‌توانند نویدگر یافت داروهای آینده با منشأ دریایی باشند.

واژگان کلیدی: عروس دریایی، ونوم، پروتئومیک، ژنومیک، همولیتیک، سیتوتوکسیک، آنتی‌باکتریال

* بوشهر، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج‌فارس، مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس

E-mail :inabipour@gmail.com

مقدمه

شاخه سنیداریا (که پیش از این کاوتنان نامیده می‌شد) شامل بیش از نه هزار گونه است که تقریباً صد گونه آن برای انسان خطرساز هستند. این شاخه را معمولاً عروس دریایی می‌نامند. این جانوران، دارای تقارن شعاعی با بخش‌های همسان هستند که حول یک محور مرکزی، ساختاربندی و تکرار گشته‌اند (۱).

تیپ‌های سنیداریا شامل Cubozoa (عروس‌های دریایی *Chironex fleckeri* و *Carukia barnesi*)، Hydrozoa (*Physalia physalis* یا رزمناو پرتقالی)، Scyphozoa (*Cyanea copillata* یا یال شیری) و Anthozoa مانند مرجان‌ها و شقایق‌های دریایی می‌باشند (۱ و ۲).

سنیداریاها یک دهان مرکزی با تعدادی بازوی دهانی کشیده (تانتاکول) و انگشت مانند دارند که غذا و شکارهای کوچک خود را با پرتاب نماتوسیت‌ها (Cnidae)، صید و هدایت می‌کنند. نماتوسیت‌ها سامانه‌های گزشی منحصر به فردی بوده که در درون سلول‌های ویژه‌ای در تانتاکول‌ها به نام سنیدوسیت قرار دارند. هر نماتوسیت شامل کپسولی پر از مایع است که حاوی یک رشته بوده که می‌تواند با شتاب پرتاب گردد. بعضی از نماتوسیت‌ها حاوی سم هستند. نماتوسیت‌ها با تحریک مکانیکی یا شیمیایی سم خود را آزاد می‌کنند (۳-۱).

گزش با برخی از گونه‌های عروس دریایی ممکن است واکنش موضعی یا سیستمیک داشته باشند (۳ و ۴) و یک مشکل جدی برای سلامت انسان‌ها تلقی گردند (۵). صدمات ناشی از جانوران دریایی از جمله عروس‌های دریایی معمولاً فصلی است و به‌دنبال گزش آنها، مرگ و میر نیز گزارش شده است. علایم بسته به گونه و نوع توکسین متفاوت است که شامل علایم موضعی درد، تورم، تاول و نکروز و علایم سیستمیک مثل سردرد، استفراغ، درد شکم، افزایش و کاهش فشار خون، آریتمی، تشنج و شوک می‌باشند (۱۱-۶).

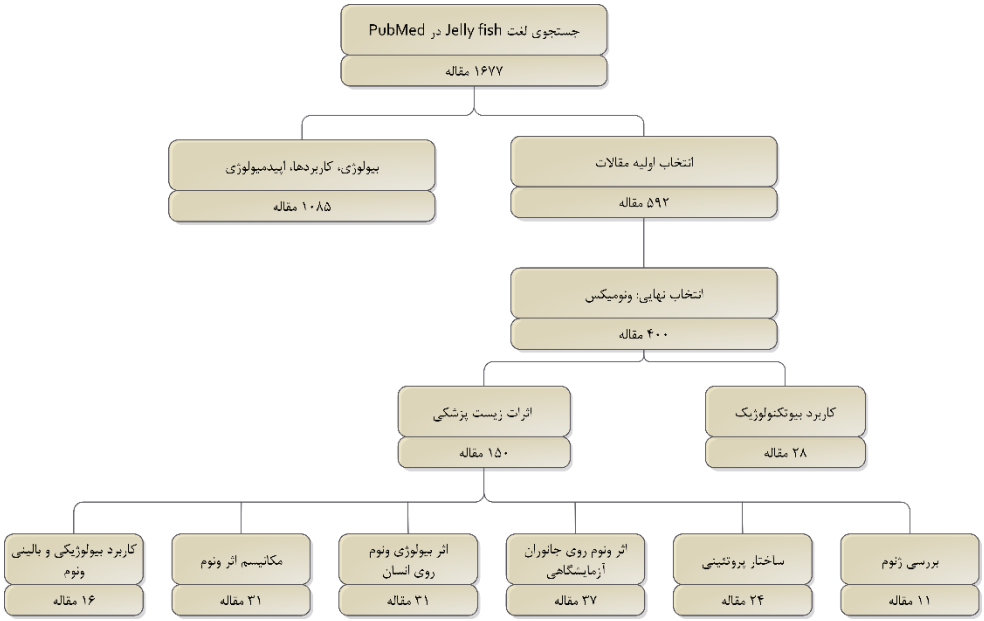
ونوم عروس دریایی شامل توکسین‌های پروتئینی مختلفی است که طیف وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی همانند فعالیت‌های همولیتیک، درمونکروتیک، میوتوکسیک، نوروتوکسیک و کاردیوواسکولار را از خود نشان می دهند (۱۲). این موجودات دریایی علیرغم تنوع بسیار، کاربردهای دارویی محدودی داشته‌اند (۱۳). ونوم عروس دریایی *Pelagia noctiluca* با خاصیت سیتوتوکسیسیتی و مکانیسم آسیب اکسیداتیو و تخریب DNA می‌تواند در تولید داروهای ضدسرطان در آینده مورد استفاده قرار گیرد (۱۴).

در برخی مطالعات، فعالیت‌های آنتی اکسیدانتی، آنتی میکروبیال، اثرات کاهنده فشار خون و چربی، منقبض کننده عروق و ضد درد آن‌ها نیز گزارش گردیده است که در آینده می‌توانند مورد استفاده دارویی قرار گیرند (۱۳، ۱۷-۱۵). از آنجا که مطالعه مروری ساختار یافته‌ای به شکل اختصاصی جهت بررسی جنبه‌های توکسینولوژی این موجودات صورت نگرفته است، بنابراین این مطالعه به جنبه‌های توکسینولوژی و نیز برآورد اثرات دارویی و پزشکی ونوم آنها می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

در موتور جستجوی بانک اطلاعات پزشکی PubMed با جستجوی لغت Jellyfish تعداد ۱۶۷۷ مقاله، به‌دست آمد که در مرحله ابتدایی، از بین آن‌ها ۵۹۲ مقاله مرتبط با موضوع انتخاب گردید، سپس ۴۰۰ مقاله در زمینه ونومیکس و اثرات زیست پزشکی ونوم

مورد بررسی قرار گرفتند و این مقالات به سه دسته پزشکی (۲۲۲ مقاله) کاربرد بیوتکنولوژیک (۲۸ مقاله) و اثرات زیست پزشکی (۱۵۰ مقاله) تقسیم گردیدند. مقالات زیست پزشکی به زیر گروه‌های ژنومیکس (۱۱ مقاله)، پروتئومیکس (۲۴ مقاله)، بیولوژی ونوم (۳۱ مقاله)، مکانیسم اثر ونوم (۳۱ مقاله)، مطالعات بیولوژیک و کاربردی ونوم (۱۶ مقاله) و بررسی ونوم روی جانوران آزمایشگاهی (۳۷ مقاله) تقسیم‌بندی گردیدند. مقالات گروه پزشکی نیز به زیر گروه‌های تظاهرات سیستمیک (۷۸ مقاله)، تظاهرات پوستی (۵۹ مقاله) و درمان (۸۵ مقاله) طبقه‌بندی گردیدند. در این مطالعه سیستماتیک به بررسی اثرات زیست پزشکی و نیز کاربردهای بیوتکنولوژیک ونوم‌های عروس دریایی گوناگون پرداخته می‌شود. شکل ۱ الگوریتم نحوه عملکرد و روش کار در مطالعه حاضر را نشان می‌دهد (شکل ۱).



شکل ۱) الگوریتم جستجوی مقالات اثرات زیست پزشکی و کاربردهای بیوتکنولوژیک ونوم‌های عروس دریایی و تقسیم بندی موضوعی آنها

یافته‌ها

اثرات زیست پزشکی

بررسی ژنوم و ساختار پروتئینی ونوم

مطالعات بسیار محدودی در مورد ژنومیک و تعیین ساختار پروتئینی ونوم‌های عروس دریایی انجام شده است. آمین‌های بیوژنیک، پپتیدها و آنزیم‌ها از ساختارهای شایع زهر عروس دریایی هستند (۱۸). جدول یک به بررسی ژنومیک و تعیین ساختار پروتئینی ۲۴ گونه عروس دریایی که از این جنبه مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، می‌پردازد (جدول ۱).

اثرات بیولوژیکی و سلولی – مولکولی ونوم

یکی از اثرات بیولوژیک شایع در بسیاری از ونوم‌ها، اثر هولیتیک آن‌ها می‌باشد که در عروس‌های دریایی مختلف دارای مکانیسم‌های منحصر به فردی می‌باشند. مثلاً در گونه عروس‌های دریایی *Cyanea capillata*

نفوذ به غشای سلول و پراکسیداسیون لیپید عامل اثر همولیتیک این ونوم (۵۶) یا در عروس دریایی *Carybdeam arsupialis* علاوه‌بر نفوذ به غشای سلول، دارای فعالیت فسفولیپازی می‌باشند (۵۷).

جدول۱) بررسی ژنومیک و تعیین ساختار پروتئینی ۲۴ گونه عروس دریایی

عروس دریایی	پروتئومیک	ژنومیک
Rhizostoma pulmo	ریزولیزین (۱۹)	-
Stomolophus nomurai	کلاژن (۲۰)	-
Polyorchhis penicillatus	پروتئین ریبوزومی اسیدی (۲۱)	-
Cyanea lamarcki	گلیکوپروتئین سیتوتوکسیک (۲۲) نوروپپتید (۲۳) سرپین (۲۴)	-
Cyanea capillata	Na-کانال (۲۵) سیستاتین (۲۶)	+(۲۷)
Chironex fleckeri	ونوم (۲۸، ۲۹ و ۳۰)	-
Cyanea nazokii	اندوگلیکوسرامیداز اسیدیتیک (۳۱ و ۳۲)	-
Carybdea rastonii	ونوم (۳۳)	-
Carybdea alata	ونوم (۳۴)	-
Chiropsalmus quadrigatus	ونوم (۳۵)	-
Carukia barnesi	ونوم (۳۶)	-
Phyllorhiza punctate	ونوم (۳۷)	-
Stomolophus meleagris	ونوم (۳۸)	-
Aequoria victoria	پروتئین فلورسنت سبز (۳۹)	-
Clytia homisphaerica	نوروگلوبین (۴۰)	-
Olindias sambaquiensis	ونوم (۴۱)	-
Aurelia aurita	اثورلین (۴۲)	+(۴۳، ۴۴، ۴۵ و ۴۶)
Nemopilema nomurai	لکتین (۴۷)	-
Aurelia sp	-	+(۴۸ و ۴۹)
Chrysaora quinquecirrha	-	+(۴۵، ۵۰ و ۵۱)
Rhizostoma octopus	-	+(۵۲)
Craspedacusta sowerbyi	-	+(۵۳)
Spirocodon saltarix	-	+(۴۵)
Nemopsis dofleini	-	+(۴۵)

همچنین در دو مطالعه ونوم عروس دریایی *Carybdea rastonii* دارای اثر بیولوژیک تجمع پلاکت است که مکانسیم اثر آن ورود کلسیم به داخل سلول‌ها ذکر گردیده است (۵۴ و ۵۵).

اثرات بیولوژیک و مکانیسم اثر ونوم‌های ۲۳ گونه مختلف عروس دریایی که در مطالعات مختلف مورد بررسی شده‌اند، در جدول ۲ نشان شده است (جدول ۲).

واکنش آلرژیک ممکن است نقشی پاتوفیزیولوژیک در گزش عروس دریایی در انسان داشته باشد. افزایش ایمنوگلوبولین‌های اختصاصی علیه آنتی‌ژن عروس دریایی، ممکن است برای چند سال باقی بمانند (۱۰۹ و ۱۱۰) .

بسیاری از ونوم‌ها سیستم مونوآمینرژیک را تحریک می‌کنند. یکی از عملکردهای مهم مونوآمین‌ها در ونوم،

ایجاد درد و بعضی نیز ایجاد پارالیزی یا هیپوکینزی می‌کنند (۱۱۱).

پپتید Vanillotoxin کانال TRPV1را فعال می‌کند که یک کانال غیرانتخابی در نورون‌های nociceptive است و در دپلاریزاسیون سلول و ایجاد درد نقش دارد (۱۱۲ و ۱۱۳).

جدول ۲) اثر بیولوژیک و مکانیسم اثر سلولی- مولکولی ۲۳ گونه عروس دریایی

عروس دریایی	مکانیسم اثر	اثر بیولوژیک
Chironex fleckeri	همولیتیک(۵۹و۵۸) درمونکرتیک(۶۱ و ۵۹) نوروتوکسیسیتی(۶۴ و۶۳ و۶۲) کاردیوتوکسیسیتی(۶۳)	نفوذ به غشای سلولی(۶۰) - - جدا شدگی سلول ها از هم(۶۵) تغییر نفوذ پذیری غشا وافزایش سدیم داخل سلولی(۶۶) و متعاقب آن کلسیم داخل سلول(۶۷ و ۶۳)
Cyanea capillata	سیتوتوکسیسیتی(۶۸ و ۶۱) میوتوکسیسیتی(۶۹ و ۶۴) ایمنولوژیک(۶۸)	افزایش کلسیم در سلول میوسیت (۶۰) - تحریک ایمنی سلولی و همورال(۶۸)
Cassiopea xamachana	همولیتیک(۷۰) سیتوتوکسیسیتی(۷۱)	افزایش هدایت غشای سلول(۷۰ و۶۰) فعالیت فسفولیپاز A_2(۷۱)
Stomolophus meleagri	همولیتیک(۷۲) کاردیوتوکسیسیتی(۷۳) آنتی آکسیدانت(۷۴)	- - -
Cyanea capillata	همولیتیک(۷۷ و۷۶ و۷۵) کاردیوتوکسیسیتی(۸۰و۷۹و۷۸و ۷۶) نوروتوکسیسیتی(۸۱) ایمنولوژیک(۸۲)	افزایش نفوذ پذیری غشا(۵۶) پراکسیداسیون لیپید(۵۶) - بلاک کانال وابسته به ولتاژ سدیم(۸۱) آزاد سازی هیستامین(۸۲) اختلال در عملکرد ماست سل(۸۲)
Cyanea nazokii	همولیتیک(۸۴ و ۸۳) سیتوتوکسیستی(۸۵)	- فعالیت متالوپروتئیناز(۸۵)
Rhopilema esculentum	همولیتیک(۸۶) پروتئیناز(۸۷)	- -
Rhopilema nomadica	درمونکروتیک(۸۸) کاردیوتوکسیسیتی(۸۸) همولیتیک(۸۹)	فعالیت فسفو لیپاز A_2(۸۸) - فعالیت فسفو لیپاز A_2(۹۰ و ۸۹)
Nemopilema nomurai	همولیتیک(۹۱) سیتوتوکسیسیتی(۹۱)	- فعالیت متالوپروتئیناز(۸۵)
Catostylus masaiaus	همولیتیک(۹۲)	-
Carybdea alata	همولیتیک(۹۳) نوروتوکسیسیتی(۹۴) سیتوتوکسیسیتی(۹۴)	- - -
Carybdae marupialis	همولیتیک(۵۷)	نفوذ به غشای سلول(۵۷) فعالیت فسفو لیپاز(۵۷)
Carybdea xaymacana	همولیتیک(۶۰) سیتوتوکسیسیتی(۶۰)	نفوذ به سلول(۶۰) افزایش غلظت کلسیم داخل سلول(۶۰)
Carybdea rastonii	چسبندگی پلاکت ها به هم(۵۵ و۵۴) کاردیو توکسیسیتی(۹۵)	افزایش نفوذ پذیری سلول و ورود کلسیم(۵۵ و ۵۴) آسیب به برداشت یا مکانیسم ذخیره نورآدرنالین(۹۵)
Carybdea arborifera	سیتوتوکسیسیتی(۶۲) نوروتوکسیسیتی(۶۲)	نفوذ به غشای سلول(۶۲) -
Carukia barnesi	سیتوکسیتی(۶۲) نوروتوکسیسیتی(۶۳ و ۶۲)	نفوذ به غشای سلول(۶۲) آزاد شدن کاته کولامین ها(۶۳)
Chiropsalmus sp	نوروتوکسیسیتی(۶۴)	-

عروس دریایی	مکانیسم اثر	اثر بیولوژیک
	میوتوکسیسیتی(۶۴)	-
	همولیتیک(۶۰)	نفوذ به غشای سلول(۶۰)
	سیتوتوکسیتی(۶۰)	افزایش کلسیم داخل سلولی(۶۰)
	سیتوتوکسیسیتی(۹۶ و ۶۸)	-
Chrysaora quinquecirrha	ایمنولوژیک(۸۹ و ۹۷)	فعال شدن سلول T(۹۸)
		فعالیت لنفوکاتین ها(۹۸)
		فعال کردن سیستم کمپلمان (c5b9) (۹۹)
Linuche unguilata	ایمنولوژیک(۱۰۰)	تولید IgG اختصاصی(۱۰۰)
	نوروتوکسیسیتی(۶۲)	-
	سیتوکسیسیتی(۶۲)	نفوذ به غشای داخلی(۶۲)
Pelagia noctiluca	سیتوتوکسیسیتی(۱۰۱)	آسیب به DNA(۱۰۲)
	آنالیژزیک(۱۰۵)	نفوذ به غشای سلول(۱۰۳ و ۶۲)
	همولیتیک(۱۰۶)	استرس اکسیداتیو(۱۰۴)
	نوروتوکسیسیتی(۶۲)	-
		-
		-
Aurelia aurita	آنتی کوآگولانت(۱۰۷)	فعالیت فیبرینوژنولیتیک(۱۰۷)
	سیتوتوکسیسیتی(۸۵)	فعالیت متالوپروتئیناز(۸۵)
Physalia sp	سیتوتوکسیسیتی(۶۲)	نفوذ به غشای سلول(۶۲)
	نوروتوکسیسیتی(۶۲)	
Alatina moseri	سیتوتوکسیسیتی(۶۲)	نفوذ به غشای سلول(۶۲)
	نوروتوکسیسیتی(۶۲)	-
Cyanea lamarckii	همولیتیک(۱۰۸)	-
	سیتوتوکسیسیتی(۱۰۸)	فعالیت فسفو لیپاز A2(۱۰۸)

تأثیرات ونوم در جانوران آزمایشگاهی

مطالعه روی ونوم (*Chiropsalmus quadrigatus*) در موش نشان داده است که این ونوم ممکن است موجب افزایش انقباض سلول‌های قلبی و ماهیچه‌ای صاف در آئورت و با مکانیسم افزایش کلسیم درون سلول‌ها گردد. دوزهای بالاتر این ونوم ممکن است به‌علت کلسیم زیاد در داخل سلول‌های ماهیچه‌ای، موجب انقباضات بیش از حد شود (۱۱۴). در بررسی این ونوم روی خرگوش، اثرات کاهش فشار خون و به‌دنبال آن افزایش فشار خون گذرا، کاهش ناگهانی فشار متوسط شریانی فمورال و افزایش مقاومت عروق فمورال مشاهده گردیده است. کاهش ضربان قلب و افزایش فشار انتهای دیاستول بطن چپ نیز گزارش شده است. این بررسی نشان داد که ونوم این عروس دریایی، هر دو اثر انقباض عروقی و دپرس کننده قلبی را دارد و مکانیسم آن فعال شدن کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ و ورود بیش از حد کلسیم به داخل سلول است (۱۱۵).

پیشنهاد گردیده است که بلاک کننده‌های کانال کلسیم می‌توانند در مقابل اثرات قلبی عروقی و کشنده این ونوم مؤثر واقع شوند (۱۱۶).

ونوم *Fleckeri chironex* خاصیت میوتوکسیسیتی دارد که موجب انقباض دیافراگم و بافت ماهیچه‌ای صاف نظیر ایلئوم و وازودفران در موش و انقباض سلول‌های عضلانی موجود در آئورت در موش و خوکچه هندی می‌شود (۱۱۷ و ۱۱۸). این ونوم، همچنین موجب افزایش فشار خون گذرا و به‌دنبال آن کلاپس قلبی عروقی در موش شده است که PH، جوشاندن و خشک و فریز کردن در تغییر اثر بخشی آن مؤثر واقع گردیده‌اند (۱۱۹). در بررسی ونوم این عروس دریایی، درگیری اعصاب اتونوم،

آدرنورسپتورهای α1 و β2 پس سیناپسی یا موسکارینی دیده نشده و آنتی ونوم عروس دریایی جعبه ای در کاهش اثرات قلبی عروقی آن، مؤثر بوده است (۱۲۰).

ترکیب آنتی ونوم و منیزیم سولفات در جلوگیری از تغییرات فشار خون با این عروس دریایی تأثیری نداشته است اما از عوارض قلبی عروقی ونوم جلوگیری می‌کند. این مطالعه نشان داد که تأثیرات قلبی عروقی این ونوم، می‌تواند با درمان کمکی منیزیم سولفات کاهش یابد (۱۲۱).

در مطالعه‌ای، کاهش کسر جهشی و جدایی الکترومکانیکی و تغییرات الکتروکاردیوگرافی به همراه هایپر کالمی از اثرات این ونوم بر روی موش ذکر گردیده است. همچنین در این مطالعه بیان شد که گلوکونات روی، می‌تواند از اثرات مضر پتاسیم بالا جلوگیری کند (۱۲۲).

ونوم خالص شده از نماتوسیت این عروس دریایی و ماده استخراج شده از بازوهای آن، با دو مکانیسم و فارماکولوژی متفاوت، بر روی موش، دارای عوارض قلبی عروقی می‌باشند (۱۲۳). همچنین مطالعه ای روی عضله صاف آئورت موش نشان داد که تفاوت جغرافیایی در علایم ونوم این عروس‌های دریایی وجود دارد (۱۲۴).

اثرات کشندگی *Chironex fleckeri* و *Chiropsalmus sp* متفاوت هستند. در بررسی ونوم عروس دریایی جعبه‌ای (*Chiropsalmus sp*) روی موش، پاسخ افزایش فشار خون گذرا و به‌دنبال آن کاهش فشار خون و کلاپس قلبی عروقی دیده شده و آنتی ونوم *Chironex fleckeri* هیچ اثری روی آن ندارد. حتی ترکیب آنتی ونوم و منیزیم سولفات در جلوگیری از عوارض قلبی عروقی این ونوم بی‌تأثیر است (۱۲۵). هر دو ونوم *Chironex fleckeri* و *Chiropsalmus sp* اثرات قلبی و کشندگی روی ماهی داشتند که این اثرات در ونوم *Chironex fleckeri* قوی‌تر از ونوم دیگر بوده است (۱۲۶).

مطالعه روی ونوم عروس‌های دریایی *A latina nr mordens* ایجاد کننده سندرم ایروکنجی نشان داد که این ونوم موجب افزایش آدرنالین و نورآدرنالین پلاسما و انقباض در وازودفران در موش می‌گردند. در این مطالعه مشخص شد که اثرات قلبی این عروس دریایی به علت آزاد شدن کاتکولامین می‌باشد (۱۲۷).

یکی دیگر از عروس‌های دریایی که سندرم ایروکنجی ایجاد می‌کند *Malo maxima Jelyfish* است که در دهلیز چپ موش موجب پاسخ انقباضی و اینوتروپیک می‌شود. این ونوم، سیستم سمپاتیک را فعال می‌کند ولی پاراسمپاتیک، سیستم عصبی حسی و مقاومت شریان‌ها را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد. این مطالعه نیز دلیل تأثیرات قلبی را آزاد شدن کاتکولامین‌ها می‌داند (۱۲۸).

ونوم *Carukia barnesi* در موش، موجب افزایش ضربان قلب و به‌دنبال آن کلاپس قلبی عروقی و افزایش فشار خون می‌شود. علاوه‌بر تأثیر کاتکولامینی ونوم روی قلب، ماده استخراج شده از بازوهای این عروس دریایی بدون نماتوسیت، می‌تواند ایجاد عوارض قلبی عروقی و در خوک باعث تاکی کاردی پایدار و افزایش فشار خون ریوی و سیستمیک و افزایش آدرنالین و نورآدرنالین در گردش خون نماید(۱۲۹). همچنین نشان داده شده است که این سم دارای یک فعال کننده کانال سدیم است که می‌تواند موجب آزاد شدن کاتکولامین‌ها گردد (۱۳۰).

در بررسی ونوم *Cyanea capillata* روی قلب موش، آنزیم‌های قلبی افزایش و آنالیز

هیستوپاتولوژیکال، آسیب ایسکمیک زودرس روی میوکارد را نشان می‌دهد. بلاک کننده‌های کانال کلسیم نظیر نیفدیپین و وراپامیل موجب بهبود عملکرد قلب شامل ضربان قلب، فشار بطن چپ، جریان خون کرونری، فشار انتهای دیاستول بطن چپ و تغییرات الکتروکاردیوگرافی می‌گردند. ماده استخراج شده از بازوهای این عروس دریایی با ایجاد اختلال در گره SA، موجب آسیب سلول‌های قلبی و اسپاسم عروق کرونر می‌شود. این مکانیسم‌ها می‌توانند به فعالیت بیش از حد کانال‌های کلسیم و رسپتورهای الفا و بتای آدرنرژیک نسبت داده شوند، ولی در فعالیت رسپتورهای کولینرژیک اثری ندارند (۱۳۱). ونوم و ماده استخراج شده از بازوهای این گونه، عوارض قلبی عروقی را در موش ایجاد می‌نمایند. ماده استخراج شده از بازوها، موجب تأثیرات دپرس کننده قلبی می‌شود که علت اصلی مرگ و نارسائی حاد قلبی در موش می‌باشد (۱۳۲). ماده استخراج شده از بازوها، موجب کاهش فشار خون بیشتری نسبت به ونوم آن می‌گردد (۱۳۳).

در بررسی هماتولوژیک و فعالیت‌های ونوم این عروس دریایی بر روی موش، تغییرات پارامترهای گازهای خونی شامل PH، دی اکسیدکربن، بیکربنات و Base Excess دیده شده است. اکسیژن خون افزایش می‌یابد در حالی که درصد اشباع اکسیژن تغییری نمی‌کند. سدیم و کلسیم کاهش و پتاسیم افزایش می‌یابند. آنزیمهای کبدی و ماهیچه ای و نیز کراتینین افزایش می‌یابند و BUN نرمال می‌ماند. لاکتیک اسید به‌مقدار زیادی افزایش می‌یابد در حالی که گلوکز، هماتوکریت و هموگلوبین به‌طور موقت افزایش می‌یابند و سپس به حالت طبیعی برمی‌گردند. این ونوم ممکن است دارای سمیت‌های نورونی، کبدی و عضلانی باشد ولی روی کلیه و پانکراس تأثیری نداشته است (۱۳۴) .

Nemopilema nomurai در موش موجب کاهش فشارخون، برادی کاردی و ایجاد انقباضات در آئورت، به‌علت فعالیت کانال‌های کلسیم، می‌شود. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که علت اثرات قلبی این ونوم، تأثیرات اینوتروپ منفی و کرونوتروپ آن می‌باشد (۱۳۵). ونوم این عروس دریایی در سگ، کاهش فشار متوسط شریانی، موجب کاهش برون ده قلبی و کاهش ضربان قلب و همچنین افزایش آنزیمهای کبدی، آلکالین فسفاتاز و کراتین فسفوکیناز نیز گردیده است. در این مطالعه تأثیرات چند ارگانی ونوم این عروس دریایی روی قلب، کبد و عضلات نشان داده شده است (۱۳۶).

اثرات قلبی، تنفسی، کلیوی، کبدی و ایمنی ونوم Sea Nettle (*Chrysaora quinquecirrha*) شناخته شده است. در بررسی این ونوم روی سلول‌های کبد موش نشان داده شده که کلسیم نقش مهمی در مکانیسم ایجاد عوارض این ونوم دارد (۱۳۷). عوارض کبدی، همولیتیک و کشندگی ونوم *Chrysaora achlyos* در موش دیده شده است (۱۳۸).

در بررسی ونوم *Genus aurelia* روی سلول‌های ماهیچه‌ای قورباغه، بلاک کامل و غیر قابل برگشت در انقباض عضله و دپولاریزاسیون غیرقابل برگشت غشای عضله دیده شده است که مکانیسم آن افزایش نفوذپذیری یون سدیم در غشا و کاهش مقاومت غشا بیان گردیده است (۱۳۹).

ونوم *Carybdea rastonii* در خوکچه هندی و موش به‌دلیل آزاد شدن پروستاگلاندین موجب انقباض آئورت می‌شود (۱۴۰). در بررسی این ونوم در آئورت خرگوش، دلیل انقباض ایجاد شده علاوه‌بر آزاد شدن

پروستاگلاندین‌ها، آزاد شدن کاتکولامین‌های اندوژن و همچنین افزایش کلسیم درون عضلات صاف گزارش گردیده است (۱۴۱) .

ونوم *Aurelia aurita*، نفروزگلومرولو- توبولار می‌دهد و موجب عوارض درمونکروتیک، افزایش نفوذپذیری عروقی، عوارض همولیتیک، و کشندگی در موش می‌گردد (۱۴۲ و ۱۴۳).

ونوم *Acromitus rabanchatu* موجب کاهش فشار خون گربه، موش و خوکچه هندی می‌شود. در خوکچه هندی، موجب کاهش ضربان قلب و قدرت انقباضی و در نتیجه ایست قلبی می‌شود. در گربه و موش تعداد تنفس و قدرت تنفس کاهش می‌یابد و ممکن است موجب آپنه موقتی شود. انقباض عروقی و نفوذپذیری عروق پوستی را افزایش می‌دهد. عوارض نکروز عضلانی و همولیتیک نیز گزارش شده است (۱۴۴). این ونوم موجب مهار انقباض عضله دیافراگم موش و اثرات پارالیتیک به‌علت تأثیر بر روی غشای سلول‌های عضلانی و در نتیجه افزایش سدیم و کاهش کلسیم داخل سلولی می‌شود (۱۴۵). ماده استخراج شده از بازوهای این عروس دریایی در خرگوش، موجب افزایش سریع گلوکز و به‌دنبال آن کاهش گلوکز خون می‌شود (۱۴۶).

در بررسی ونوم *Rhizostoma pulmo* روی پستانداران، اثرات همولیتیک سیتوتوکسیک و کلاستوژنیک مشاهده شده است (۱۴۷). ونوم *Pelagia noctiluca* فعالیت همولیتیک روی ماهی، خرگوش و مرغ داشته است. این ونوم در برابر تغییرات PH و پروتئولیز مقاوم است، ولی قدرت همولیتیک آن با درجه حرارت تغییر می‌کند (۱۴۸).

اثرات بیولوژیک ونوم با کاربرد بالینی

در مطالعات، ونوم *Chrysaora quinquecirrha*، اثر ضد تومور و فعالیت آنتی اکسیدانت داشته است (۱۵).

ونوم *Chiropsalmus quadrigatus*، در سلول‌های بدخیم گلیوما در انسان و موش با مکانیسم افزایش بیان P_{53} ، ایجاد آپوپتوز می‌نماید (۱۴۹).

در عروس دریایی *Cotylorhiza tuberculata* خاصیت ضد سرطان با مکانیسم تداخل در فضای بین سلولی Gap junction دیده شده است (۱۵۰).

سیتوتوکسیسیتی ونوم *Pelagia noctiluca* با خاصیت آسیب اکسیدانت و تخریب DNA می‌تواند در سلول‌های سرطانی کولون انسان مؤثر واقع شود (۱۴). همچنین این ونوم با مکانیسم ضد تکثیر و ضد اتصال سلول به ماتریکس خارج سلولی، خاصیت ضد سرطانی دارد (۱۵۱).

سیتوتوکسیستی ونوم *Cyanea nazokii* با مکانیسم آسیب به غشای سلول، در نابودی سلول‌های هپاتوما و سلول‌های سرطانی کولون به اثبات رسیده است (۱۵۲).

ونوم *Cassiopea xamachana* بر تومورهای سیستم عصبی مرکزی، خاصیت ضد توموری داشته است (۱۵۳ و ۱۵۴).

اثر آنتی باکتریایی عروس دریایی Cassiopea sp علیه *Bacillua circulans* و *Pseudomonas putida* ثابت شده است (۱۵۵).

Cytochalasin موجود در قارچ Phoma sp که از عروس دریایی *Nemopilema nomurai* جدا شده است، اثر سیتوتوکسیک در از بین بردن سلول‌های سرطانی دارد (۱۵۶). همچنین قارچ جدا شده از عروس دریایی *Nemopilema nomurai* موسوم به *Paecilomycos variotti*، در مقابل استافیلوکوک

آرئوس مقاوم به متی سیلین و ویبریو پاراهمولیتیکوس مقاوم به چندین دارو، دارای اثرات آنتی باکتریایی می‌باشد (۱۵۷).

مشخص گردیده است که خوردن عروس دریایی *Rhopilema esculentum* دارای خواص جلوگیری کننده فعالیت آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین، ضد فشار خون، کاهنده کلسترول و تری‌گلیسرید و افزاینده کلسترول می‌باشد (۱۷).

در مطالعه دیگری نیز اثر ضد فشار خونی مصرف خوراکی این عروس دریایی در فشار خون بالای کلیوی ثابت شده است (۱۵۸).

پپتیدی از عروس دریایی *Rhopilema esculentum kishinouye*، خاصیت حشره‌کشی به‌ویژه در مقابل *Sopyri fabriciusa* دارد (۱۵۹).

از عروس دریایی *Aurelia aurita*، پپتیدی موسوم به Aurelin استخراج گریده است که علیه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی دارای خاصیت ضد میکروبی است (۱۶ و ۴۲).

کاربردهای بیوتکنولوژیک

کلاژن‌های فیبریلار، بیشترین پروتئین‌های خارج سلولی هستند که به‌دلیل خصوصیات ویژه ساختاری و فیزیولوژیکی، می‌توانند در صنعت غذا، زیبایی و داروسازی و پزشکی استفاده گردند. قابلیت کاربرد کلاژن عروس دریایی و خصوصیات بیولوژیک آن نشان می‌دهد که این کلاژن می‌تواند جایگزینی مناسب کلاژن‌های انسان یا گاو در کاربردهای زیست پزشکی باشد (۱۶۰). ترکیب هتروژن ساختارهای کلاژن می‌تواند در مکمل‌های غذایی یا به‌عنوان جزء ترکیبی اصلی در پمادهای درمانی برای بهبود زخم، مورد استفاده قرار گیرد (۱۶۱). کلاژن عروس دریایی موجب تحریک تولید ایمنوگلوبولین و سیتوکین از لنفوسیت‌های انسان می‌شود. مطالعات نشان داده است که کلاژن عروس دریایی می‌تواند پاسخ ایمنی را بدون واکنش آلرژیک تحریک نماید (۱۶۲ و ۱۶۳).

اثبات گردیده است که کلاژن عروس دریایی علاوه‌بر تحریک فعالیت رونویسی (Transcription)، خاصیت ترجمه (Translation) برای تولید ایمنوگلوبولین و سیتوکین را نیز دارد (۱۶۴). کلاژن عروس دریایی می‌تواند لیپیدها و کلاژن‌های پوست را از آسیب اشعه UV محافظت نماید و عاملی ضد پیری پوست ناشی از نور به حساب آید (۱۶۵ و ۱۶۶).

یک قابلیت کاربرد کلاژن عروس دریایی، تولید اجزای بسیار کوچک جهت آزادسازی کنترل شده پروتئین‌های دارویی می‌باشد (۱۶۷). نماتوسیت‌های عروس دریایی جهت کاربرد در انتقال دارو به‌علت انتقال بسیار سریع توکسین مورد توجه قرار گرفته‌اند.

نماتوسیت‌های جدا شده از عروس دریایی *Physalia physalis* برای این هدف به‌علت خاصیت رشته رشته شدن و توانایی سوارخ کردن پولک‌های سخت ماهی و ماندگاری آن برای سال‌ها، مورد استفاده قرار گرفته است (۱۶۸ و ۱۶۹).

در مطالعه ای تزریق داخل مفصلی موسین عروس دریایی (qniumucin) و تأثیر مثبت آن در دژنراسیون غضروف مفصلی در استئوآرتریت بررسی گردیده است (۱۷۲-۱۷۰).

عروس دریایی *Nemopilema nomurai* و بازوهای *Rhopilema esculentum* با جذب رادیکال‌های اکسیژن و از بین بردن رادیکال‌های هیدروکسیل، خاصیت آنتی اکسیدانی دارند (۱۷۳ و ۱۷۴).

در دسامبر ۲۰۰۸، اوسامو شیمومورا (Osamu Shimomura)، جایزه نوبل شیمی را برای کشف و استفاده از پروتئین حاوی فلوئورسنت سبز

(Green fluorescent protein) دریافت کرد (۱۷۵). عروس دریایی *Aequorea victoria* پروتئینی به‌نام Aequorin تولید می‌کند که متعلق به دسته فتوپروتئین‌های وابسته به کلسیم می‌باشد و می‌تواند تولید نورقابل رؤیت کند (۱۷۶). تولید نور از سیگنال‌های کلسیم با فتوپروتئین Aequorin نیازمند به ورود انرژی اضافی نیست (۱۷۷). Aequorin یا GFP می‌تواند به‌عنوان مارکر فلوئورسنت در تصویربرداری از سلول‌های زنده استفاده گردد (۱۷۸). انواع مختلفی از پروتئین‌های GFP می‌توانند در مطالعات پاتوژنز، بیولوژی سلولی و مطالعات میکروبی مورد استفاده قرار گیرند (۱۸۱-۱۷۹). همچنین می‌توانند یک شاخص اندازه‌گیری کلسیم داخل سلولی باشند (۱۸۲ و ۱۸۳).

از این پروتئین می‌توان در آنالیز عملکرد پروتئین‌ها، تصویربرداری از تومورها و عفونت HIV استفاده نمود (۱۸۶-۱۸۴).

بحث

در شاخه سنیداریا بیش از نه هزار گونه جانور وجود دارد که تقریباً ۱۰۰ گونه آن برای انسان خطرساز هستند. با این وجود شمار اندکی از گونه‌های عروس دریایی از دیدگاه ونومیکس مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و زهر تعداد ۲۴ گونه یا جنس عروس دریایی، تعیین ساختار و مورد بررسی ژنومیک قرار گرفته‌اند (۵۳-۱۹).

از لحاظ مکانیسم اثر در سطح بافتی، سلولی و یا مولکولی نیز زهر ۲۳ عروس دریایی مورد بررسی قرار گرفته‌اند که نتایج این پژوهش‌ها نشان می‌دهند که اثرات متنوعی از لحاظ مکانیسم اثر زهر عروس‌های دریایی را می‌توان مشاهده کرد که می‌توانند طیف وسیعی را از اثرات بر سیستم هماتولوژیک به‌صورت آثار همولیتیک (۶۰-۵۸، ۷۰، ۷۲، ۸۳، ۸۴، ۸۶، ۸۹، ۹۳-۹۱، ۱۰۶ و ۱۰۸)، کاردیوتوکسیسیتی (۶۳، ۷۳، ۷۶، ۸۰-۷۸، ۸۸ و ۹۵)، در مونکروتیک (۵۹، ۶۱ و ۸۸)، ایمنولوژیک (۶۸، ۸۲، ۹۷، ۹۸ و ۱۰۰)، سیتوتوکسیک (۶۰، ۶۱، ۶۸، ۷۱، ۸۵، ۹۱، ۹۴، ۹۶ و ۱۰۱) را شامل شوند.

بررسی مکانیسم اثر زهر تعدادی از زهرهای عروس‌های دریایی نشانگر آن بوده است که زهر گونه‌های گوناگون با مکانیسم‌های مختلفی می‌توانند اثرات بیولوژیک یکسان به‌وجود آورند. برای مثال اثر همولیتیک گونه‌های گوناگون می‌تواند از طریق نفوذ به غشاء سلولی تا افزایش هدایت غشاء سلولی (۶۰)، افزایش نفوذپذیری غشاء (۵۶، ۶۰، ۶۲ و ۷۰) و پراکسیداسیون لیپیدی (۵۶) و فعالیت فسفولیپاز A۲ (۵۷، ۸۹ و ۹۰) باشد. همچنین اثرات کاردیوتوکسیستی زهر عروس‌های دریایی می‌تواند شامل جدا شدگی سلول‌ها از هم (۶۵)، تغییر نفوذپذیری غشاء (۶۶)، افزایش سدیم داخل سلولی و متعاقب آن کلسیم داخل سلولی (۶۳ و ۶۷) را شامل شوند که این تنوع در اثرات و مکانیسم، می‌تواند ناشی از تنوع ساختار پروتئینی، پیچیدگی و منحصر به‌فرد بودن مکانیسم عمل هر زهر در گونه‌های مختلف عروس دریایی باشد.

از لحاظ مکانیسم اثرات ایمنولوژیک نیز در گونه *Chironex fleckeri* تحریک ایمنی سلولی و هومورال (۶۸)، در گونه *Cyanea capillata* آزادسازی هیستامین و اختلال در عملکرد ماست سل‌ها (۸۲)، در *Linuche unguilata* تولید ایمنوگلوبولین G اختصاصی (۱۰۰) و در گونه *Chrysaora quinquecirrha* فعال شدن سلول‌های

T، فعالیت لنفوکاین‌ها (۹۸) و فعال شدن سیستم کمپلمان (C۵b۹) ذکر گردیده‌اند(۹۹).

از آنجا که زهرآگین‌ترین عروس‌های دریایی، عروس دریایی جعبه‌ای (زنبور دریایی) است، بیشتر پژوهش‌های توکسینولوژی در مورد عروس دریایی، بر روی این گونه صورت گرفته است. این نوع عروس دریایی عموماً در سواحل شمالی استرالیا دیده می‌شود ؛ گر چه این عروس دریایی و دیگر گونه‌های زنبور دریایی را می‌توان در اقیانوس اطلس، خلیج مکزیک و دریای کارائیب نیز مشاهده نمود. علاوه‌بر درد و تورم سریع پس از نیش‌زدگی، زهر آنها سریعاً موجب نارسایی تنفسی، کلاپس قلبی عروقی و سپس مرگ می‌گردد. مرگ در صورت بروز، طی ده دقیقه واقع می‌شود. پاسخ قلبی عروقی می‌تواند به‌صورت علایمی از افت فشارخون و برادی کاردی و یا هیپرتانسیون همراه با تاکیکاردی روی دهد (۱).

مطالعات توکسینولوژی روی زهر عروس جعبه‌ای *Chiropsalmus quadrigatus*، نشانگر اثرات قلبی عروقی آنها بوده است (۱۱۴) که به‌نظر می‌رسد مکانیسم اثر زهر و دلیل ایجاد انقباض عروقی و دپرس‌کنندگی قلبی از طریق فعال گشتن کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ و ورود بیش از حد کلسیم به داخل سلول باشد (۱۱۵).

از این رو پیشنهاد گردیده است که بلاک کننده‌های کانال کلسیم می‌توانند در مقابل اثرات قلبی عروقی و کشندگی این ونوم مؤثر واقع شوند (۱۱۶). اثرات قلبی عروقی ونوم *Chironex fleckeri* نیز به‌صورت گسترده مورد بررسی قرار گرفته است (۱۱۹، ۱۲۰ و ۱۲۴-۱۲۲).

ترکیب آنتی ونوم و منیزیم سولفات در جلوگیری از تغییرات فشار خون زهر این عروس دریایی تأثیری نداشته است. اما از عوارض قلبی عروقی آن جلوگیری می‌کند. این مطالعه همچنین نشان داد که تأثیرات قلبی عروقی این زهر می‌تواند با درمان کمکی منیزیم سولفات کاهش یابد (۱۲۱).

در مطالعه‌ای دیگر، ونوم این عروس در موش موجب کاهش کسر جهشی، جدایی الکترومکانیکال و تغییرات الکتروکاردیوگرافیک به همراه هیپرکالمی شده است و مشاهده گردید که گلوکونات روی می‌تواند از این اثرات نامطلوب جلوگیری کند (۱۲۲).

یافته‌های این مطالعات توکسینولوژیک نشانگر آن هستند که پژوهش‌های پایه و بررسی مکانیسم اثر زهر در سطح جانوران آزمایشگاهی چقدر می‌توانند در درمان و درک علایم بالینی بیماران آسیب دیده با جانوران زهرآگین مانند عروس‌های دریایی کمک کننده باشند.

گونه *Carukia barnesi* به‌عنوان عامل سندرم ایروکنجی معرفی شده است که خود را با درد شدید عمومی (اغلب کرامپی)، تهوع و استفراغ، تنفس دشوار، تعریق، بی‌قراری و احساس مشرف به بدحالی در بیمار نشان می‌دهد (۱). بخش مهمی از مطالعات توکسینولوژی زهر عروس‌های دریایی بر روی ونوم این گونه عروس دریایی متمرکز شده است (۱۳۰-۱۲۸). این ونوم باعث تاکی کاردی پایدار و افزایش فشار خون ریوی و سیستمیک و افزایش آدرنالین و نور آدرنالین در گردش خون می‌گردد.

مطالعات نشان داده‌اند که این سم حاوی یک فعال کننده کانال سدیم است که موجب آزاد شدن کاتکولامین‌ها می‌شود (۱۳۰).

هر چند که عمده مطالعات زهرشناسی عروس‌های دریایی بر روی دستگاه قلب و عروق و اثرات کاردیوتوکسیسیتی آنها متمرکز گردیده است. ولی باید خاطر نشان نمود که ونوم‌های آنها می‌توانند تأثیرات

چند ارگانی از خود نشان دهند و علاوه‌بر عضلات قلب، بر روی سایر عضلات (۱۳۴، ۱۳۶، ۱۳۹، ۱۴۲، ۱۴۳ و ۱۸۷)، کبد (۱۳۴، ۱۳۶ و ۱۳۸)، سیستم عصبی (۱۳۴) و کلیه‌ها (۱۳۷، ۱۴۲ و ۱۴۳) اثر گذارند.

زهر عروس دریایی *Acromitus rabanchatu* در حیوانات آزمایشگاهی موجب کاهش تعداد و قدرت تنفس و آپنه موقتی گردیده است (۱۴۴).

مانند دیگر جانوران زهرآگین دریا، در زهر عروس‌های دریایی، مواد فعال زیستی وجود دارد که می‌توانند به‌عنوان پایه مواد دارویی آینده مطرح شوند. بررسی مقالات و پژوهش‌های گزارش شده در این زمینه با توجه به ابعاد پیچیده و گسترده و متنوع ترکیبات شیمیایی موجود در زهر عروس‌های دریایی نشان‌دهنده آن است که پژوهش و تحقیق در این زمینه هنوز دوران جنینی خود را طی می‌کند. تاکنون اثرات ضد توموری و سیتوتوکسیسیتی (۱۴، ۱۵، ۴۰ و ۱۵۶-۱۵۰)، آنتی‌باکتریال (۱۶، ۴۲، ۱۵۵ و ۱۵۷) و فعالیت آنتی‌اکسیدانتی (۱۴ و ۱۵) در زهر عروس‌های دریایی گوناگون گزارش شده‌اند. همچنین از عروس دریایی Aurelia aurita یک پپتد آنتی‌میکروبیال علیه باکتری‌های گرم مثبت و منفی موسوم به Aurelin استخراج گردیده است (۱۶ و ۴۲).

در یک فراگرد کلی، چنین می‌نماید که در زهر عروس‌های دریایی بسته‌های فراوانی از مواد فعال زیستی وجود دارد که با مکانیسم‌های پیچیده و متنوع که بر واکنش‌های درون سلولی اثر خود را ایفا می‌نمایند، می‌توانند کشف ترکیبات دارویی بسیار کارآمد از این موجودات زنده دریاها را نوید دهند.

References:

1.Nabipour I, editor. The venomous animals of the Persian Gulf. 1st ed. Bushehr, Iran: Bushehr University of Medical Sciences Press 2012: p. 6-30.
2.Vera C, Kolbach M, Zegpi MS, et al. Jellyfish sting. An update. Rev Med Chil 2004; 132: 233-41.
3.Cegolon L, Heymann WC, Lange JH, et al. Jellyfish stings and their management: a review. Mar Drugs 2013; 11: 523-50.
4.Mariottini GL, Pane L. Mediterranean jellyfish venoms: a review on scyphomedusae. Mar Drugs 2010; 8: 1122-52.
5.Nimorakiotakis B, Winkel KD. Marine envenomations. Part 1-Jellyfish. Aust Fam Physician 2003; 32: 969-74.
6.Taylor DM, Ashby K, Winkel KD. An analysis of marine animal injuries presenting to emergency departments in Victoria, Australia. Wilderness Environ Med 2002; 13: 106-12.
7.Currie BJ. Marine antivenoms. J Toxicol Clin Toxicol 2003; 41: 301-8.
8.White J. Venomous animals: clinical toxinology. EXS 2010; 100: 233-91.
9.Fenner PJ. Dangers in the ocean: the traveler and marine envenomation. II. Marine vertebrates. J Travel Med 1998; 5: 213-6.
10.Fenner PJ. Dangers in the ocean: the traveler and marine envenomation. I. jellyfish. J Travel Med 1998; 5: 135-41.
11.Rual F. Marine life envenomations: example in New Caledonia. Med Trop 1999; 59: 287-97.
12.Brinkman DL, Burnell JN. Biochemical and molecular characterization of cubozoan protein toxins. Toxicon 2009; 54: 1162-73.
13.Mariottini GL, Pane L. Mediterranean jellyfish venoms: a review on schyphomedusae. Mar Drugs 2010; 8: 1122-52.
14.Ayed Y, Boussabbeh M, Zakhama W, et al. Induction of cytotoxicity of *Pelagia noctiluca* venom causes reactive oxygen species generation, lipid peroxydation induction and DNA damage in human colon cancer cells. Lipids Health Dis 2011; 10: 232.
15.Balamurugan E, Reddy BV, Menon VP. Antitumor and antioxidant role of *Chrysaora quinquecirrha* (sea nettle) nematocyst venom peptide against Ehrlich ascites carcinoma in Swiss Albino mice. Mol Cell Biochem 2010; 338: 69-76.
16.Shenkarev ZO, Panteleev PV, Balandin SV, et al. Recombinant expression and solution structure of antimicrobial peptide aurelin from jellyfish *Aurelia aurita*. Biochem Biophys Res Commun 2012; 42963-9.
17.Liu X, Zhang M, Zhang C, et al. Angiotensin

converting enzyme (ACE) inhibitory, antihypertensive and antihyperlipidaemic activities of protein hydrolysates from Rhopilema esculentum. Food Chem 2012; 134: 2134-40.
18.Hodgson WC. Pharmacological action of Australian animal venoms. Clin Exp Pharmacol Physiol 1997; 24: 10-7.
19.Cariello L, Romano G, Spagnuolo A, et al. Isolation and partial characterization of rhizolysin, a high molecular weight protein with hemolytic activity, from the jellyfish *Rhizostoma pulmo*. Toxicon 1988; 26: 1057-65.
20.Miura S, Kimura S. Jellyfish mesogloea collagen. Characterization of molecules as alpha 1 alpha 2 alpha 3 heterotrimers. J Biol Chem 1985; 260: 15352-6.
21.Gallin W. Sequence of an acidic ribosomal protein from the jellyfish *Polyorchis penicillatus*. Biochem Cell Biol 1991; 69: 211-5.
22.Helmhoz H, Naatz S, Lassen S, et al. Isolation of cytotoxic glycoprotein from the Scyphozoa Cynea Lamarckii by lectin-affinity chromatography and characterization of molecule interactions by surface plasmon resonance. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2008; 871: 60-6.
23.Moosler A, Rinehart KL, Grimmelikhuijzen CJ. Isolation of three novel neuropeptides, the Cyanea-RFamides I-III, from Scyphomedusae. Biochem Biophys Res Commun 1997; 236: 743-9.
24.Cole EB, Miller D, Rometo D, et al. Identification and activity of a lower eukaryotic serine proteinase inhibitor (serpin) from *Cyanea capillata*: analysis of a jellyfish serpin, jellypin. Biochemistr 2004; 43: 11750-9.
25.Anderson PA, Holman MA, Greenberg RM. Deduced amino acid sequence of a putative sodium channel from the scyphozoan jellyfish *Cyanea capillata*. Proc Natl Acad Sci U S A 1993; 90: 7419-23.
26.Yang Y, Cun S, Peng L, et al. cDNA cloning, identification and characterization of a novel cystatin from the tentacle of *Cyanea capillata*. Biochimie 2003; 85: 1033-9.
27.Yang Y, Cun S, Xie X, et al. EST analysis of gene expression in the tentacle of *Cyanea capillata*. FEBS Lett 2003; 538: 183-91.
28.Bloom DA, Burnett JW, Alderslade P. Partial purification of box jellyfish (*Chironex fleckeri*) nematocyst venom isolated at the beachside. Toxicon 1998; 36: 1075-85.
29.Brinkman D, Burnell J. Identification, cloning and sequencing of two major venom proteins from the box jellyfish, *Chironex fleckeri*. Toxicon 2007; 50: 850-60.
30.Brinkman DL, Aziz A, Loukas A, et al. Venom proteome of the box jellyfish *Chironex fleckeri*. PLoS One 2012; 7: e47866.
31.Horibata Y, Okino N, Ichinose S, et al. Purification, characterization, and cDNA cloning of a novel acidic endoglycoceramidase from the jellyfish, *Cyanea nozakii*. J Biol Chem 2000; 275: 31297-304.
32.Feng J, Yu H, Li C, et al. Isolation and characterization of lethal proteins in nematocyst venom of the jellyfish *Cyanea nozakii Kishinouye*. Toxicon 2010; 55: 118-25.
33.Nagai H, Takuwa K, Nakao M, et al. Novel proteinaceous toxins from the box jellyfish (sea wasp) *Carybdea rastoni*. Biochem Biophys Res Commun 2000; 275: 582-8.
34.Nagai H, Takuwa K, Nakao M, et al. Isolation and characterization of a novel protein toxin from the Hawaiian box jellyfish (sea wasp) *Carybdea alata*. Biochem Biophys Res Commun 2000; 275: 589-94.
35.Nagai H, Takuwa-Kuroda K, Nakao M, et al. A novel protein toxin from the deadly box jellyfish (Sea Wasp, Habu-kurage) *Chiropsalmus quadrigatus*. Biosci Biotechnol Biochem 2002; 66: 97-102.
36.Underwood AH, Seymour JE. Venom ontogeny, diet and morphology in Carukia barnesi, a species of Australian box jellyfish that causes Irukandji syndrome. Toxicon 2007; 49: 1073-82.
37.Carneiro RF, Nascimento NR, Costa PP, et al. The extract of the jellyfish *Phyllorhiza punctata* promotes neurotoxic effects. J Appl Toxicol 2011; 31: 720-9.
38.Li R, Yu H, Xing R, et al. Application of nanoLC-MS/MS to the shotgun proteomic analysis of the nematocyst proteins from jellyfish *Stomolophus meleagris*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2012; 899: 86-95.
39.von Stetten D, Noirclerc-Savoye M, Goedhart J, et al. Structure of a fluorescent protein from *Aequorea victoria* bearing the obligate-monomer mutation A206K. Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun 2012; 68: 878-82.
40.Lechauve C, Jager M, Laguerre L, et al. Neuroglobins, pivotal proteins associated with emerging neural systems and precursors of metazoan globin diversity. J Biol Chem 2013; 288: 6957-67.
41.Weston AJ, Chung R, Dunlap WC, et al. Proteomic characterisation of toxins isolated from nematocysts of the South Atlantic jellyfish

Olindias sambaquiensis. Toxicon 2013; 71: 11-7.
42.Ovchinnikova TV, Balandin SV, Aleshina GM, et al. Aurelin, a novel antimicrobial peptide from jellyfish *Aurelia aurita* with structural features of defensins and channel-blocking toxins. Biochem Biophys Res Commun 2006; 348: 514-23.
43.Shao Z, Graf S, Chaga OY, et al. Mitochondrial genome of the moon jelly *Aurelia aurita* (Cnidaria, Scyphozoa): A linear DNA molecule encoding a putative DNA-dependent DNA polymerase. Gene 2006; 381: 92-101.
44.Matveev IV. Differential gene expression in the jellyfish Aurelia aurita. Tsitologiia 2005; 47: 431-5.
45.Hori H, Ohama T, Kumazaki T, et al. Nucleotide sequences of 5S rRNAs from four jellyfishes. Nucleic Acids Res 1982; 10: 7405-8.
46.Goldberg RB, Crain WR, Ruderman JV, et al. DNA sequence organization in the genomes of five marine invertebrates. Chromosoma 1975; 5: 225-51.
47.Imamichi Y, Yokoyama Y. Purification, characterization and cDNA cloning of a novel lectin from the jellyfish *Nemopilema nomurai*. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol 2010; 156: 12-8.
48.Wang JY, Zhen Y, Wang GS, et al. Molecular identification and detection of moon jellyfish (*Aurelia sp.*) based on partial sequencing of mitochondrial 16S rDNA and COI. Ying Yong Sheng Tai Xue Bao 2013; 24: 847-52.
49.Hwang DS, Park E, Won YJ, et al. Complete mitochondrial genome of the moon jellyfish, *Aurelia sp*. nov. (Cnidaria, Scyphozoa). Mitochondrial DNA 2013: 14.
50.Hwang D, Park E, Won Y, et al. Complete mitochondrial genome of the jellyfish, *Chrysaora quinquecirrha* (Cnidaria, Scyphozoa). Mitoch. l DNA 2013: 14.
51.Sun H, Rodin A, Zhou Y, et al. Evolution of paired domains: isolation and sequencing of jellyfish and hydra Pax genes related to Pax-5 and Pax-6. Proc Natl Acad Sci U S A 1997; 94: 5156-61.
52.Lee PL, Dawson MN, Neill SP, et al. Identification of genetically and oceanographically distinct blooms of jellyfish. J R Soc Interface 2013; 10: 20120920-31.
53.Zou H, Zhang J, Li W, et al. Mitochondrial genome of the freshwater jellyfish *Craspedacusta sowerbyi* and phylogenetics of Medusozoa. PLoS One 2012; 7: e51465.
54.Azuma H, Sekizaki S, Satoh A, et al. Platelet aggregation caused by *Carybdea rastonii* toxins (CrTX-I, II and III) obtained from a jellyfish, *Carybdea rastonii*. Proc Soc Exp Biol Med 1986; 182: 34-42.
55.Azuma H, Sekizaki S, Satoh A, et al. Platelet aggregation caused by a partially purified jellyfish toxin from *Carybdea rastonii*. Toxicon 1986; 24: 489-99.
56.Wang T, Wen XJ, Mei XB, et al. Lipid peroxidation is another potential mechanism besides pore-formation underlying hemolysis of tentacle extract from the jellyfish *Cyanea capillata*. Mar Drugs 2013; 11: 67-80.
57.Rottini G, Gusmani L, Parovel E, et al. Purification and properties of a cytolytic toxin in venom of the jellyfish *Carybdea marsupialis*. Toxicon 1995; 33: 315-26.
58.Crone HD. Chemical modification of the haemolytic activity of extracts from the box jellyfish *Chironex fleckeri* (cnidaria). Toxicon 1976; 14: 97-107.
59.Calton GJ, Burnett JW. Partial purification of Chironex fleckeri (sea wasp) venom by immunochromatography with antivenom. Toxicon 1986; 24: 416-20.
60.Bailey PM, Bakker AJ, Seymour JE, et al. A functional comparison of the venom of three Australian jellyfish-*Chironex fleckeri*, Chiropsalmus sp., and Carybdea xaymacana on cytosolic Ca^{2+}, haemolysis and Artemia sp. lethality. Toxicon 2005; 45: 233-42.
61.Brinkman D, Burnell J. Partial purification of cytolytic venom proteins from the box jellyfish, *Chironex fleckeri*. Toxicon 2008; 51: 853-63.
62.Tibballs J, Yanagihara AA, Turner HC, et al. Immunological and toxinological responses to jellyfish stings. Inflamm Allergy Drug Targets 2011; 10: 438-46.
63.Burnett JW, Weinrich D, Williamson JA, et al. Autonomic neurotoxicity of jellyfish and marine animal venoms. Clin Auton Res 1998; 8: 125-30.
64.Ramasamy S, Isbister GK, Seymour JE, et al. The in vitro effects of two chirodropid (*Chironex fleckeri* and *Chiropsalmus sp.*) venoms: efficacy of box jellyfish antivenom. Toxicon 2003; 41: 703-11.
65.Saggiomo SL, Seymour JE. Cardiotoxic effects of venom fractions from the Australian box jellyfish *Chironex fleckeri* on human myocardiocytes. Toxicon 2012; 60: 391-5.
66.Freeman SE, Turner RJ. A pharmacological study of the toxin in a Cnidarian, *Chironex fleckeri* Southcott. Br J Pharmacol 1969; 35: 510-20.
67.Mustafa MR, White E, Hongo K, et al. The mechanism underlying the cardiotoxic effect of

the toxin from the jellyfish *Chironex fleckeri*. Toxicol Appl Pharmacol 1995; 133: 196-206.
68.Bloom DA, Radwan FF, Burnett JW. Toxinological and immunological studies of capillary electrophoresis fractionated Chrysaora quinquecirrha (Desor) fishing tentacle and *Chironex fleckeri* Southcott nematocyst venoms. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol 2001; 128: 75-90.
69.Endean R, Monks SA, Cameron AM. Toxins from the box-jellyfish *Chironex fleckeri*. Toxicon 1993; 31: 397-410.
70.Torres M, Aguilar MB, Falcón A, et al. Electrophysiological and hemolytic activity elicited by the venom of the jellyfish *Cassiopea xamachana*. Toxicon 2001; 39: 1297-307.
71.Radwan FF, Román LG, Baksi K, et al. Toxicity and mAChRs binding activity of *Cassiopea xamachana* venom from Puerto Rican coasts. Toxicon 2005; 45: 107-12.
72.Li R, Yu H, Xing R, et al. Isolation and in vitro partial characterization of hemolytic proteins from the nematocyst venom of the jellyfish *Stomolophus meleagris*. Toxicol In Vitro 2013; 27: 1620-5.
73.Toom PM, Larsen JB, Chan DS, et al. Cardiac effects of *Stomolophus meleagris* (cabbage head jellyfish) toxin. Toxicon 1975; 13: 159-64.
74.Li R, Yu H, Xing R, et al. Isolation, identification and characterization of a novel antioxidant protein from the nematocyst of the jellyfish *Stomolophus meleagris*. Int J Biol Macromol 2012; 51: 274-8.
75.Wang Q, Xiao L, He Q, et al. Comparison of haemolytic activity of tentacle-only extract from jellyfish *Cyanea capillata* in diluted whole blood and erythrocyte suspension: diluted whole blood is a valid test system for haemolysis study. Exp Toxicol Pathol 2012; 64: 831-5.
76.Liang X, Beilei W, Ying L, et al. Cardiovascular effect is independent of hemolytic toxicity of tentacle-only extract from the jellyfish *Cyanea capillata*. PLoS One 2012; 7: e43096.
77.Xiao L, Zhang J, Wang QQ, et al. In vitro and in vivo haemolytic studies of tentacle-only extract from jellyfish *Cyanea capillata*. Toxicol In Vitro 2010; 24: 1203-7.
78.Walker MJ. The cardiac actions of a toxin-containing material from the jellyfish, *Cyanea capillata*. Toxicon 1977;15: 15-27.
79.Walker MJ, Martinez TT, Godin DV. Investigations into the cardiotoxicity of a toxin from the nematocysts of the jellyfish, *Cyanea capillata*. Toxicon 1977; 15: 339-46.
80.Lassen S, Helmholz H, Ruhnau C, et al. A novel proteinaceous cytotoxin from the northern Scyphozoa *Cyanea capillata* (L.) with structural homology to cubozoan haemolysins. Toxicon 2011; 57: 721-9.
81.Lassen S, Wiebring A, Helmholz H, et al. Isolation of a Nav channel blocking polypeptide from *Cyanea capillata* medusae - a neurotoxin contained in fishing tentacle isorhizas. Toxicon 2012; 59: 610-6.
82.Hogberg B, Sudow G, Thon IL, et al. The inhibitory action of a compound obtained from hip seeds on the release of histamine and the disruption of mast cells produced by compound 48/80 and extracts from jellyfish (*Cyanea capillata*) and eelworm of swine (Ascaris lumbricoides). Acta Physiol Scand 1957; 38: 265-74.
83.Li R, Yu H, Feng J, et al. Two-step purification and in vitro characterization of a hemolysin from the venom of jellyfish *Cyanea nozakii* Kishinouye. Int J Biol Macromol 2011; 49: 14-9.
84.Feng J, Yu H, Xing R, et al. Partial characterization of the hemolytic activity of the nematocyst venom from the jellyfish *Cyanea nozakii* Kishinouye. Toxicol In Vitro 2010; 24: 1750-6.
85.Lee H, Jung ES, Kang C, et al. Scyphozoan jellyfish venom metalloproteinases and their role in the cytotoxicity. Toxicon 2011; 58: 277-84.
86.Yu H, Xing R, Liu S, et al. Studies on the hemolytic activity of tentacle extracts of jellyfish *Rhopilema esculentum* Kishinouye: application of orthogonal test. Int J Biol Macromol 2007; 40: 276-80.
87.Li C, Yu H, Liu S, et al. Factors affecting the protease activity of venom from jellyfish *Rhopilema esculentum* Kishinouye. Bioorg Med Chem Lett 2005; 15: 5370-4.
88.Lotan A, Fishman L, Zlotkin E. Toxin compartmentation and delivery in the Cnidaria: the nematocyst's tubule as a multiheaded poisonous arrow. J Exp Zool 1996; 275: 444-51.
89.Gusmani L, Avian M, Galil B, et al. Biologically active polypeptides in the venom of the jellyfish *Rhopilema nomadica*. Toxicon 1997; 35: 637-48.
90.Nevalainen TJ, Peuravuori HJ, Quinn RJ, et al. Phospholipase A2 in cnidaria. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol 2004; 139: 731-5.
91.Kang C, Munawir A, Cha M, et al. Cytotoxicity and hemolytic activity of jellyfish *Nemopilema nomurai* (Scyphozoa: Rhizostomeae) venom. Comp Biochem Physiol

C Toxicol Pharmacol 2009; 150: 85-90.
92.Azila N, Siao FK, Othman I. Haemolytic, oedema and haemorrhage inducing activities of tentacular extract of the blubber jellyfish (*Catostylus mosaicus*). Comp Biochem Physiol C 1991; 99: 153-6.
93.Chung JJ, Ratnapala LA, Cooke IM, et al. Partial purification and characterization of a hemolysin (CAH1) from Hawaiian box jellyfish (*Carybdea alata*) venom. Toxicon 2001; 39: 981-90.
94.Sánchez-Rodríguez J, Torrens E, Segura-Puertas L. Partial purification and characterization of a novel neurotoxin and three cytolysins from box jellyfish (*Carybdea marsupialis*) nematocyst venom. Arch Toxicol 2006; 80: 163-8.
95.Azuma H, Ishikawa M, Nakajima T, et al. Calcium-dependent contractile response of arterial smooth muscle to a jellyfish toxin (pCrTX: *Carybdea rastonii*). Br J Pharmacol 1986; 88: 549-59.
96.Cao CJ, Eldefrawi ME, Eldefrawi AT, et al. Toxicity of sea nettle toxin to human hepatocytes and the protective effects of phosphorylating and alkylating agents. Toxicon 1998; 36: 269-81.
97.Russo AJ, Calton GJ, Burnett JW. The relationship of the possible allergic response to jellyfish envenomation and serum antibody titers. Toxicon 1983; 21: 475-80.
98.Burnett JW, Hepper KP, Aurelian L. Lymphokine activity in coelenterate envenomation. Toxicon 1986; 24: 104-7.
99.Ishikawa T, Vucenik I, Shamsuddin A, et al. Two new actions of sea nettle (*Chrysaora quinquecirrha*) nematocyst venom: studies on the mechanism of actions on complement activation and on the central nervous system. Toxicon 2004; 44: 895-9.
100.Burnett JW, Kumar S, Malecki JM, et al. The antibody response in seabather's eruption. Toxicon 1995; 33: 99-104.
101.Mariottini GL, Sottofattori E, Mazzei M, et al. Cytotoxicity of the venom of *Pelagia noctiluca forskål* (Cnidaria: Scyphozoa). Toxicon 2002; 40: 695-8.
102.Ayed Y, Bouaziz C, Brahmi D, et al. Cell death in relation to DNA damage after exposure to the jellyfish *Pelagia noctiluca* nematocysts. Environ Toxicol 2012; 13: 1-8.
103.Ayed Y, Chayma B, Hayla A, et al. Is cell death induced by nematocysts extract of medusa Pelagia noctiluca related to oxidative stress?. Environ Toxicol 2011; 28: 498-506.
104.Morabito R, Condello S, Currò M, et al. Oxidative stress induced by crude venom from the jellyfish Pelagia noctiluca in neuronal-like differentiated SH-SY5Y cells. Toxicol In Vitro 2012; 26: 694-9.
105.Ayed Y, Dellai A, Ben Mansour H, et al. Analgesic and antibutyrylcholinestrasic activities of the venom prepared from the Mediterranean jellyfish Pelagia noctiluca (Forsskal, 1775). Ann Clin Microbiol Antimicrob 2012; 11: 15.
106.Marino A, Morabito R, Pizzata T, et al. Effect of various factors on *Pelagia noctiluca* (Cnidaria, Scyphozoa) crude venom-induced haemolysis. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 2008; 151: 144-9.
107.Rastogi A, Biswas S, Sarkar A, et al. Anticoagulant activity of Moon jellyfish (*Aurelia aurita*) tentacle extract. Toxicon 2012; 60: 719-23.
108.Helmholz H, Ruhnau C, Schütt C, et al. Comparative study on the cell toxicity and enzymatic activity of two northern scyphozoan species *Cyanea capillata* (L.) and *Cyanea lamarckii* (Péron & Léslieur). Toxicon 2007; 50: 53-64.
109.Burnett JW, Cobbs CS, Kelman SN, et al. Studies on the serologic response to jellyfish envenomation. J Am Acad Dermatol 1983; 9: 229-31.
110.Burnett JW, Calton GJ, Fenner PJ, et al. Serological diagnosis of jellyfish envenomations. Comp Biochem Physiol C 1988; 91: 79-83.
111.Weisel-Eichler A, Libersat F. Venom effects on monoaminergic systems. J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol 2004; 190: 683-90.
112.Cuypers E, Yanagihara A, Karlsson E, et al. Jellyfish and other cnidarian envenomations cause pain by affecting TRPV1 channels. FEBS Lett 2006; 580: 5728-32.
113.Cromer BA, McIntyre P. Painful toxins acting at TRPV1. Toxicon 2008; 5: 163-73.
114.Sakanashi M, Matsuzaki T, Nakasone J, et al. Effects of diltiazem on in vitro cardiovascular actions of crude venom obtained from Okinawan box-jellyfish (*Habu-kurage*), Chiropsalmus quadrigatus. Anaesth Intensive Care 2002; 30: 570-7.
115.Koyama T, Noguchi K, Matsuzaki T, et al. Haemodynamic effects of the crude venom from nematocysts of the box-jellyfish *Chiropsalmus quadrigatus* (Habu-kurage) in anaesthetized rabbits. Toxicon 2003; 41: 621-31.
116.Noguchi K, Sakanashi M, Matsuzaki T, et al.

Cardiovascular effects and lethality of venom from nematocysts of the box-jellyfish *Chiropsalmus quadrigatus* (Habu-kurage) in anaesthetized rats. Toxicon 2005; 45: 519-26.
117.Endean R. Separation of two myotoxins from nematocysts of the box jellyfish (*Chironex fleckeri*). Toxicon 1987; 25: 483-92.
118.Winter KL, Fernando R, Ramasamy S, et al. The in vitro vascular effects of two chirodropid (*Chironex fleckeri* and *Chiropsella bronzie*) venoms. Toxicol Lett 2007; 16: 13-20.
119.Winter KL, Isbister GK, Seymour JE, et al. An in vivo examination of the stability of venom from the Australian box jellyfish *Chironex fleckeri*. Toxicon 2007; 49: 804-9.
120.Hughes RJ, Angus JA, Winkel KD, et al. A pharmacological investigation of the venom extract of the Australian box jellyfish, *Chironex fleckeri*, in cardiac and vascular tissues. Toxicol Lett 2012; 209: 11-20.
121.Ramasamy S, Isbister GK, Seymour JE, et al. The in vivo cardiovascular effects of box jellyfish *Chironex fleckeri* venom in rats: efficacy of pre-treatment with antivenom, verapamil and magnesium sulphate. Toxicon 2004; 43: 685-90.
122.Yanagihara AA, Shohet RV. Cubozoan venom-induced cardiovascular collapse is caused by hyperkalemia and prevented by zinc gluconate in mice. PLoS One 2012; 7: e51368.
123.Ramasamy S, Isbister GK, Seymour JE, et al. Pharmacologically distinct cardiovascular effects of box jellyfish (*Chironex fleckeri*) venom and a tentacle-only extract in rats. Toxicol Lett 2005; 155: 219-26.
124.Winter KL, Isbister GK, McGowan S, et al. A pharmacological and biochemical examination of the geographical variation of *Chironex fleckeri* venom. Toxicol Lett 2010; 192: 419-24.
125.Ramasamy S, Isbister GK, Seymour JE, et al. The in vivo cardiovascular effects of an Australasian box jellyfish (*Chiropsalmus sp.*) venom in rats. Toxicon 2005; 45: 321-7.
126.Kintner AH, Seymour JE, Edwards SL. Variation in lethality and effects of two Australian chirodropid jellyfish venoms in fish. Toxicon 2005; 46: 699-708.
127.Winter KL, Isbister GK, Schneider JJ, et al. An examination of the cardiovascular effects of an 'Irukandji' jellyfish, *Alatina nr mordens*. Toxicol Lett 2008; 179: 118-23.
128.Li R, Wright CE, Winkel KD, et al. The pharmacology of Malo maxima jellyfish venom extract in isolated cardiovascular tissues: A probable cause of the Irukandji syndrome in Western Australia. Toxicol Lett 2011; 201: 221-9.
129.Ramasamy S, Isbister GK, Seymour JE, et al. The in vivo cardiovascular effects of the Irukandji jellyfish (*Carukia barnesi*) nematocyst venom and a tentacle extract in rats. Toxicol Lett 2005; 155: 135-41.
130.Winkel KD, Tibballs J, Molenaar P, et al. Cardiovascular actions of the venom from the Irukandji (*Carukia barnesi*) jellyfish: effects in human, rat and guinea-pig tissues in vitro and in pigs in vitro. Clin Exp Pharmacol Physiol 2005; 32: 777-88.
131.Beilei W, Lin Z, Qian H, et al. Direct cardiac toxicity of the tentacle-only extract from the jellyfish *Cyanea capillata* demonstrated in isolated rat heart. J Cardiovasc Pharmacol 2012; 59: 331-8.
132.Xiao L, Liu GS, Wang QQ, et al. The lethality of tentacle-only extract from jellyfish *Cyanea capillata* is primarily attributed to cardiotoxicity in anaesthetized SD rats. Toxicon 2010; 55: 838-45.
133.Xiao L, He Q, Guo Y, et al. *Cyanea capillata* tentacle-only extract as a potential alternative of nematocyst venom: its cardiovascular toxicity and tolerance to isolation and purification procedures. Toxicon 2009; 53: 146-52.
134.Xiao L, Liu S, He Q, et al. The acute toxicity and hematological characterization of the effects of tentacle-only extract from the jellyfish *Cyanea capillata*. Mar Drugs 2011; 9: 526-34.
135.Kim E, Lee S, Kim JS, et al. Cardiovascular effects of *Nemopilema nomurai* (Scyphozoa: Rhizostomeae) jellyfish venom in rats. Toxicol Lett 2006; 167: 205-11.
136.Kang C, Kim YK, Lee H, et al. Target organ identification of jellyfish envenomation using systemic and integrative analyses in anesthetized dogs. J Pharmacol Toxicol Methods 2011; 64: 173-9.
137.Houck HE, Lipsky MM, Marzella L, et al. Toxicity of sea nettle (*Chrysaora quinquecirrha*) fishing tentacle nematocyst venom in cultured rat hepatocytes. Toxicon 1996; 34: 771-8.
138.Radwan FF, Gershwin L, Burnett JW. Toxinological studies on the nematocyst venom of *Chrysaora achlyos*. Toxicon 2000; 38: 1581-91.
139.Kihara H, Anraku M, Ohno M, et al. Tetrodotoxin-unaffected depolarization of frog muscles induced by the venom of jellyfish (*Genus aurelia*). Jpn J Physiol 1988; 38: 839-49.
140.Nagase H, Karaki H, Ozaki H, et al.

Contractile and relaxant effects of jellyfish toxin on the vascular and intestinal tissues. Comp Biochem Physiol C 1987; 86: 411-4.
141.Ozaki H, Karaki H, Nagase H, et al. Contractile effects of jellyfish toxin extracted from *Carybdea rastonii* on isolated rabbit aorta. Jpn J Pharmacol 1986; 42: 425-30.
142.Nomura JT, Sato RL, Ahern RM, et al. A randomized paired comparison trial of cutaneous treatments for acute jellyfish (*Carybdea alata*) stings. Am J Emerg Med 2002; 20: 624-6.
143.Helmholz H. Selective toxin-lipid membrane interactions of natural, haemolytic Scyphozoan toxins analyzed by surface plasmon resonance. Biochim Biophys Acta 2010; 1798: 1944-52.
144.Ghosh TK, Gomes A, Chaudhuri AK. Pharmacological actions of tentacle extract of the jellyfish, *Acromitus rabanchatu*, occurring in the Bay of Bengal. Indian J Exp Biol 1990; 28: 39-42.
145.Ghosh TK, Gomes A, Chaudhuri AK. Isolation of a toxin from jellyfish *Acromitus rabanchatu* and its effect on skeletal muscle. Toxicon 1993; 31: 873-80.
146.Ghosh TK, Gomes A, Nag Chaudhuri AK. Glycaemic effects of tentacle extract of the jellyfish *Acromitus rabanchatu* (Annandale). Indian J Exp Biol 1990; 28: 441-3.
147.Allavena A, Mariottini GL, Carli AM, et al. In vitro evaluation of the cytotoxic, hemolytic and clastogenic activities of *Rhizostoma pulmo* toxin(s). Toxicon 1998; 36: 933-6.
148.Marino A, Crupi R, Rizzo G, et al. The unusual toxicity and stability properties of crude venom from isolated nematocysts of *Pelagia noctiluca* (Cnidaria, Scyphozoa). Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) 2007; 53: 994-1002.
149.Sun LK, Yoshii Y, Hyodo A, et al. Apoptosis induced by box jellyfish (*Chiropsalmus quadrigatus*) toxin in glioma and vascular endothelial cell lines. Toxicon 2002; 40: 441-6.
150.Leone A, Lecci RM, Durante M, et al. Extract from the zooxanthellate jellyfish *Cotylorhiza tuberculata* modulates gap junction intercellular communication in human cell cultures. Mar Drugs 2013; 11: 1728-62.
151.Ayed Y, Bousabbeh M, Mabrouk HB, et al. Impairment of the cell-to-matrix adhesion and cytotoxicity induced by the Mediterranean jellyfish *Pelagia noctiluca* venom and its fractions in cultured glioblastoma cells. Lipids Health Dis 2012; 11: 84.
152.Cuiping L, Pengcheng L, Jinhua F, et al. Cytotoxicity of the venom from the nematocysts of jellyfish *Cyanea nozakii* Kishinouye. Toxicol Ind Health 2012; 28: 186-92.
153.Orduña-Novoa K, Segura-Puertas L, et al. Possible antitumoral effect of the crude venom of *Cassiopea xamachana* (Cnidaria: Scyphozoa) on tumors of the central nervous system induced by N-ethyl-N-nitrosourea (ENU) in rats. Proc West Pharmacol Soc 2003; 46: 85-7.
154.Orduña-Novoa K, Segura-Puertas L, Sánchez-Rodríguez J, et al. Possible antitumoral effect of the crude venom of *Cassiopea xamachana* (Cnidaria: Scyphozoa) on tumors of the central nervous system induced by N-ethyl-N-nitrosourea (ENU) in rats. Proc West Pharmacol Soc 2003; 46: 85-7.
155.Bhosale SH, Nagle VL, Jagtap TG. Antifouling potential of some marine organisms from India against species of Bacillus and Pseudomonas. Mar Biotechnol (NY) 2002; 4: 111-8.
156.Kim EL, Li JL, Dang HT, et al. Cytotoxic cytochalasins from the endozoic fungus Phoma sp. of the giant jellyfish *Nemopilema nomurai*. Bioorg Med Chem Lett 2012; 22: 3126-9.
157.Liu J, Li F, Kim EL, et al. Antibacterial polyketides from the jellyfish-derived fungus *Paecilomyces variotii*. J Nat Prod 2011; 7: 1826-9.
158.Zhuang Y, Sun L, Zhang Y, et al. Antihypertensive effect of long-term oral administration of jellyfish (*Rhopilema esculentum*) collagen peptides on renovascular hypertension. Mar Drugs 2012; 10: 417-26.
159.Yu H, Liu X, Dong X, et al. Insecticidal activity of proteinous venom from tentacle of jellyfish *Rhopilema esculentum* Kishinouye. Bioorg Med Chem Lett 2005; 15: 4949-52.
160.Addad S, Exposito JY, Faye C, et al. Isolation, characterization and biological evaluation of jellyfish collagen for use in biomedical applications. Mar Drugs 2011; 9: 967-83.
161.Stötzel S, Schurink M, Wienk H, et al. Molecular organization of various collagen fragments as revealed by atomic force microscopy and diffusion-ordered NMR spectroscopy. Chemphyschem 2012; 13: 3117-25.
162.Morishige H, Sugahara T, Nishimoto S, et al. Immunostimulatory effects of collagen from jellyfish in vivo. Cytotechnology 2011; 63: 481-92.
163.Sugahara T, Ueno M, Goto Y, et al. Immunostimulation effect of jellyfish collagen. Biosci Biotechnol Biochem 2006; 70: 2131-7.
164.Nishimoto S, Goto Y, Morishige H, et al. Mode of action of the immunostimulatory effect

of collagen from jellyfish. Biosci Biotechnol Biochem 2008; 72: 2806-14.
165.Fan J, Zhuang Y, Li B. Effects of collagen and collagen hydrolysate from jellyfish umbrella on histological and immunity changes of mice photoaging. Nutrients 2013; 5: 223-33.
166.Zhuang Y, Hou H, Zhao X, et al. Effects of collagen and collagen hydrolysate from jellyfish (Rhopilema esculentum) on mice skin photoaging induced by UV irradiation. J Food Sci 2009; 74: 183-8.
167.Calejo MT, Almeida AJ, Fernandes AI. Exploring a new jellyfish collagen in the production of microparticles for protein delivery. J Microencapsul 2012; 29: 520-31.
168.Oppegard SC, Anderson PA, Eddington DT. Puncture mechanics of cnidarian cnidocysts: a natural actuator. J Biol Eng 2009; 3: 17.
169.Shaoul E, Ayalon A, Tal Y, et al. Transdermal delivery of scopolamine by natural submicron injectors: in-vivo study in pig. PLoS One 2012; 7: e31922.
170.Ohta N, Sato M, Ushida K, et al. Jellyfish mucin may have potential disease-modifying effects on osteoarthritis. BMC Biotechnol 2009; 9: 98.
171.Urai M, Nakamura T, Uzawa J, et al. Structural analysis of O-glycans of mucin from jellyfish (Aurelia aurita) containing 2-aminoethylphosphonate. Carbohydr Res 2009; 344: 2182-7.
172.Masuda A, Baba T, Dohmae N, et al. Mucin (qniumucin), a glycoprotein from jellyfish, and determination of its main chain structure. J Nat Prod 2007; 70: 1089-92.
173.Harada K, Maeda T, Hasegawa Y, et al. Antioxidant activity of the giant jellyfish Nemopilema nomurai measured by the oxygen radical absorbance capacity and hydroxyl radical averting capacity methods. Mol Med Rep 2011; 4: 919-22.
174.Zhuang YL, Zhao X, Li BF. Optimization of antioxidant activity by response surface methodology in hydrolysates of jellyfish (Rhopilema esculentum) umbrella collagen. J Zhejiang Univ Sci B 2009; 10: 572-9.
175.Zimmer M. GFP: from jellyfish to the Nobel prize and beyond. Chem Soc Rev 2009; 38: 2823-32.
176.Lewis JC, Cullen LC, Daunert S. Site-specifically labeled photoprotein-thyroxine conjugates using aequorin mutants containing unique cysteine residues: applications for binding assays (Part II). Bioconjug Chem 2000; 1: 140-5.
177.Bakayan A, Vaquero CF, Picazo F, et al. Red fluorescent protein-aequorin fusions as improved bioluminescent Ca^{2+} reporters in single cells and mice. PLoS One 2011; 6: e19520.
178.Wiedenmann J, Oswald F, Nienhaus GU. Fluorescent proteins for live cell imaging: opportunities, limitations, and challenges. IUBMB Life 2009; 6: 1029-42.
179.Bongaerts RJ, Hautefort I, Sidebotham JM, et al. Green fluorescent protein as a marker for conditional gene expression in bacterial cells. Methods Enzymol 2002; 358: 43-66.
180.Kapoor M, Liu S, Huh K, et al. Connective tissue growth factor promoter activity in normal and wounded skin. Fibrogenesis Tissue Repair 2008; 1: 3.
181.Low A, Okeoma CM, Lovsin N, et al. Enhanced replication and pathogenesis of Moloney murine leukemia virus in mice defective in the murine APOBEC3 gene. Virology 2009; 385: 455-63.
182.Ho JA, Huang MR. Application of a liposomal bioluminescent label in the development of a flow injection immunoanalytical system. Anal Chem 2005; 77: 3431-6.
183.Haruta M, Monshausen G, Gilroy S, et al. A cytoplasmic Ca^{2+} functional assay for identifying and purifying endogenous cell signaling peptides in Arabidopsis seedlings: identification of AtRALF1 peptide. Biochemistry 2008; 4: 6311-21.
184.Yamano K, Mori K, Nakano R, et al. Identification of the functional expression of adenosine A_3 receptor in pancreas using transgenic mice expressing jellyfish apoaequorin. Transgenic Res 2007; 16: 429-35.
185.Page KA, Liegler T, Feinberg MB. Use of a green fluorescent protein as a marker for human immunodeficiency virus type 1 infection. AIDS Res Hum Retroviruses 1997; 13: 1077-81.
186.McCann J. Jellyfish protein gives new glow to tumor imaging. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 976-7.
187.Nabipour I. Venomous animals of the Persian Gulf. ISMJ 1997; 1: 35-41.

Review Article

The toxinology of jellyfishes; a systematic review

N. Taheri [1], GH. Mohebbi [1], A. Vazirizadeh [2], I. Nabipour [3*]

[1]The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Center, Bushehr University of Medical Sceince, Bushehr, IRAN
[2]Department of Marine Biotechnology, The Persian Gulf Research and Studies Center, The Persian Gulf University
[3] The Persian Gulf Tropical Medicine Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Center, Bushehr University of Medical Sceinecs, Bushehr, IRAN

(Received 21 Jul, 2013 Accepted 18 Aug, 2013)

Abstract

Background: Jellyfishes belong to the phylum Cnidarians with a wide range of size, from 22 centimeters to 2.5 meters. Jellyfishes have a worldwide distribution comprising over nine thousands species that approximately, 100 species are dangerous for humans. The venoms of these organisms contain biomolecules with extensive activities which could be used as a source of novel drugs in the future.

Materials and Methods: The PubMed data bank was searched for the term "Jellyfish". A total of 1677 papers were found. These papers were divided into three categories: medical, biomedical and biotechnological fields. The medical category was further divided into three subcategories comprising systemic manifestations, cutaneous manifestations and treatments for the stings of jellyfishes. The biomedical category was further subdivided into genomics, proteomics, and biology of venoms, mechanisms of actions and products of biomedical significance. In this part of systematic review, the biomedical and biotechnological and biotechnological fields were evaluated.

Results: The genomics and proteomics of 24 species of jellyfishes had been studied in details. The mechanisms of actions of the venoms of 23 species were under investigations. The hematologic (hemolytic effects), cardiotoxic, neurotoxic, dermonecrotic, immunologic and cytotoxic presentations for the venoms were reported. Similar clinical presentations could be produced by different species of jellyfishes with a vast of molecular action mechanisms. Bioactive molecules with cytotoxic, anticancer, antibacterial and antioxidant effects were isolated from the venoms.

Conclusion: The venoms of jellyfishes have bioactive molecules that produce a variety of complex intracellular interactions. Hence, the studies on the venomics of jellyfishes and the mechanisms of actions of their venoms could progress the therapeutic interventions and promise novel marine drugs.

Keyword: jellyfish, venom, proteomics, genomics, hemolytic, cytotoxic, antibacterial

**Address for correspondence*: The Persian Gulf Tropical Medicine Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Center, Bushehr University of Medical Sceinecs, Bushehr, IRAN; E-mail: inabipour@gmail.com