دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال نوزدهم، شماره ۳، صفحه ۴۸۱ –۴۵۷ (مرداد و شهریور ۱۳۹۵)

Iran South Med J 2016;19(3): 457-481

ساختار و مکانیسم عمل مهم‌ترین توکسین‌های دینوفلاژله‌ها

اکرم نجفی [۱*]، ایرج نبی‌پور [۱]

[۱] مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

(دریافت مقاله: ۹۵/۳/۱۷- پذیرش مقاله: ۹۵/۴/۲۰)

چکیده

زمینه: دینوفلاژله‌ها از عوامل اصلی شکوفایی جلبکی مضر می‌باشند. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که بسیاری از گونه‌های دینوفلاژله‌ها، توانایی تولید انواع مختلفی از سموم طبیعی را دارا می‌باشند. از مهم‌ترین این سموم می‌توان به نوروتوکسین‌هایی مانند ساکسی‌توکسین، برِوتوکسین، یسوتوکسین و غیره اشاره نمود. در این مطالعه مروری، مهم‌ترین سموم تولید شده توسط گونه‌های مختلف دینوفلاژله‌های دریایی، منشأ، ساختار و مکانیسم اثر آنها مورد بررسی قرار گرفتند.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، مقالات نمایه شده در **Pubmed**، **Science Direct**، **Google Scholar** و **Scirus** مورد بررسی قرار گرفتند. واژگان مورد جستجو شامل دینوفلاژله، توکسین‌های دریایی، نوروتوکسین، مکانیسم فعالیت و ساختار بودند. در مجموع از میان ۹۵ مقاله و گزارش، با حذف موارد مشابه، در نهایت تعداد ۶۸ مقاله ارزیابی گردید.

یافته‌ها: توکسین‌های دینوفلاژله‌ها معمولاً ترکیبات اتری چندحلقه‌ای یا پلی‌کتایدی هستند که مکانیسم‌های عمل متفاوتی شامل تغییر در کانال و یا پمپ‌های یونی غشا سلولی، اثر بر عملکرد طبیعی بافت‌های عصبی، مهار سرین/ ترئونین فسفوپروئتین فسفاتازها، اختلال در مکانیسم کنترل سلولی و تغییر در اسکلت سلولی را دارا می‌باشند. از طرف دیگر، مکانیسم‌های دقیق برخی از توکسین‌ها نیز هنوز شناخته نشده‌اند.

نتیجه‌گیری: شواهد به دست آمده از مطالعات پیشین نشان می‌دهد که آگاهی از ساختار شیمیایی و مکانیسم عمل این توکسین‌ها می‌تواند ابزار مفیدی در طراحی داروهای جدید، درمان بیماری‌ها و نیز مبارزه با مسمومیت‌های دریایی باشد.

واژگان کلیدی: دینوفلاژله، توکسین‌های دریایی، مسمومیت‌های دریایی، توکسینولوژی دریایی

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

Email: akna85@gmail.com

[*] این پروژه با حمایت‌های کرسی پژوهشی پزشکی دریایی، (مصوب صندوق حمایت از پژوهشگران و فناوران کشور) معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری به انجام رسید.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]

مقدمه

در طول چند دهه گذشته، وقوع شکوفایی (بلوم) مضر جلبکی از نظر فراوانی و توزیع جغرافیایی در بسیاری از مناطق جهان افزایش یافته است. این امر به دلیل اثر بر سلامت عمومی و اقتصاد، به یک نگرانی جهانی تبدیل شده است (۱). اهمیت این موضوع از این جهت است که این موجودات با تولید سموم قوی و ورود آن به زنجیره غذایی سخت پوستان، ماهی‌ها و صخره‌های مرجانی و در نهایت سلامت انسان را تحت تأثیر قرار می‌دهند. هر ساله در سطح جهان، توکسین‌های جلبکی باعث بیش از ۵۰ هزار تا پانصد هزار مورد مسمومیت می‌شوند و میزان مرگ ومیر کلی ۱/۵ درصد می‌باشد (۲).

از میان این موجودات، دینوفلاژله‌ها گروه بسیار بزرگ و متنوعی از جلبک‌های دریایی هستند؛ به طوری که بیش از ۲۰۰۰ گونه زنده از آنها شناسایی شده است. این موجودات از اصلی‌ترین تولید کنندگان سموم در محیط دریا به شمار می‌آیند (۳ و ۴).

توکسین‌های دینوفلاژله‌ها از نظر ساختار شیمیایی و مکانیسم عمل متفاوت بوده و مطالعات گسترده‌ای بر روی اثرات زیستی آنها با کاربرد بالقوه در داروشناسی و سم‌شناسی انجام شده است. سموم دینوفلاژله‌ها از نظر عملکردی به دو گروه نوروتوکسین و هپاتوتوکسین تقسیم‌بندی می‌شوند. از این میان، سهم نوروتوکسین‌ها بسیار بیشتر می‌باشد (۱). دینوفلاژله‌ها قادر به تولید انواع مختلفی از توکسین‌ها با مکانیسم‌های فعالیت مجزا از یکدیگر می‌باشند. برای مثال ساکسی‌توکسین، سیگواتوکسین، بِروتوکسین، پالی توکسین‌ها، کانال‌های یونی و یا پمپ‌های موجود در سطح غشای سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. اوکادائیک اسید و ترکیبات مشتق از آن مهار کننده سرین و ترئونین فسفاتازها هستند و مکانیسم‌های اصلی کنترل عملکردهای سلولی را مختل می‌کنند. مکانیسم دقیق فعالیت یسوتوکسین و آزاسپیراسید هنوز نامشخص است (۵ و ۶).

در این مطالعه مروری، مهم‌ترین سموم تولید شده توسط گونه‌های مختلف دینوفلاژله‌ها، ساختار و مکانیسم اثر آنها مورد بررسی قرار خواهند گرفت.

دینوفلاژله (Dinoflagellate)

دینوفلاژله‌ها گروه بزرگی از آغازیان تاژکدار هستند که شاخه دینوفلاژلاتا (Dinoflagellata) را تشکیل می‌دهند. این اصطلاح از کلمه یونانی dinos به معنای چرخان و کلمه لاتین flagellum به معنای تاژک گرفته شده است. دینوفلاژله‌ها می‌توانند در تمامی محیط‌های آبی مانند دریا، آب شور، آب شیرین و نیز محیط‌های کفی (بنتیک) و یخ دریا حضور داشته باشند. این موجودات با توجه به دما، شوری و یا عمق در این محیط‌ها توزیع شده‌اند (۷). بسیاری از دینوفلاژله‌ها به عنوان موجودات فتوسنتزی شناخته شده‌اند. اما در حقیقت بخش زیادی از آنها میکسوتروف (ترکیب فتوسنتز و بلع طعمه (فاگوتروفی)[1]) می‌باشند (۴).

از نظر تعداد گونه، دینوفلاژله‌ها یکی از بزرگ‌ترین گروه یوکاریوت‌های دریایی را تشکیل می‌دهند؛ به طوری که آخرین برآوردها پیشنهاد می‌کند که در مجموع ۲۲۹۴ گونه زنده دینوفلاژله شامل فرم‌های دریایی، آب شیرین و فرم انگلی وجود دارد (۸ و ۹). برخی از این گونه‌ها همزیست جانوران دریایی بوده و نقش مهمی در زیست‌شناسی صخره‌های مرجانی ایفا می‌نمایند. سایر دینوفلاژله‌ها شکارچیان بی‌رنگ

[1] Phagotrophy

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]

(colorless) بر روی دیگر تک یاخته‌ها بوده و برخی دیگر فرم‌های انگلی هستند (۴ و ۹).

فیکوتوکسین‌ها[۲] متابولیت‌های طبیعی هستند که توسط ریز جلبک‌هایی مانند دینوفلاژله‌ها تولید می‌شوند. این توکسین‌ها با تجمع در زنجیره غذایی قادر به تراکم در اندام‌های مختلف موجودات دریایی می‌باشند (۶). از نظر اندازه، فیکوتوکسین‌ها محصولات طبیعی کوچک تا متوسطی هستند که دارای جرم مولکولی ۳۰۰ تا ۳۰۰۰ دالتون می‌باشند. این توکسین‌ها می‌توانند از جنس اسیدهای آمینه، آلکالوئیدها و پلی‌کتایدها باشند (۶). عوامل مؤثر بر تولید توکسین در دینوفلاژله‌ها به خوبی شناخته نشده‌اند. اما نقش مهم عوامل محیطی، ویژگی‌های ژنتیکی و باکتری‌های همزیست تا حد زیادی می‌تواند توجیه کننده این عمل باشد (۱۰). سموم دینوفلاژله‌ها به طور کلاسیک بر اساس نحوه تأثیر بر انسان به ۵ گروه طبقه‌بندی می‌شوند: مسمومیت با آزاسپیراسید (AZP)[۳]، مسمومیت با ماهی سیگواترا (CFP)[۴]، مسمومیت اسهالی با صدف‌های خوراکی (DSP)[۵]، مسمومیت نوروتوکسیک با صدف‌های خوراکی (NSP)[۶] و مسمومیت فلج کننده با صدف‌های خوراکی (PSP)[۷] (۴).

اهمیت کانال‌های یونی

کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ از اعضاء بالا خانواده (سوپر فامیلی) پروتئین کانال یونی هستند و برای عملکرد طبیعی سلول‌های عصبی ضروری می‌باشند (۱۱). در موجوداتی مانند انسان‌ها، کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ، مانند کانال‌های سدیم، کلسیم و پتاسیم، مولد سیگنال‌های الکتریکی هستند و انقباض عضلات، ترشح هورمون‌ها، حساسیت محیطی، پردازش اطلاعات در مغز و خروجی از مغز به بافت‌های محیطی را کنترل می‌کنند (۱۲).

این کانال‌ها، پروتئین‌های بزرگ جدایی‌ناپذیر غشایی هستند که از یک زیر واحد آلفا (۲۶۰ کیلو دالتون) و یک یا چند زیر واحد کمکی β تشکیل شده‌اند (۱۳). زیر واحد آلفا برای بیان عملکرد، تشکیل منفذ، تعیین خواص بیوفیزیکی کانال کافی است و حاوی فیلتر انتخابی یون می‌باشد (۱۱). زیر واحدهای بتا می‌توانند صفات وابسته به ولتاژ و حرکت (کینتیک)[۸] کانال‌ها را تغییر دهند. از طرفی در محلی‌سازی کانال‌ها و برهمکنش با مولکول‌های چسبنده سلول، ماتریکس خارج سلولی و اسکلت داخل سلولی نقش ایفا می‌نمایند (۱۴).

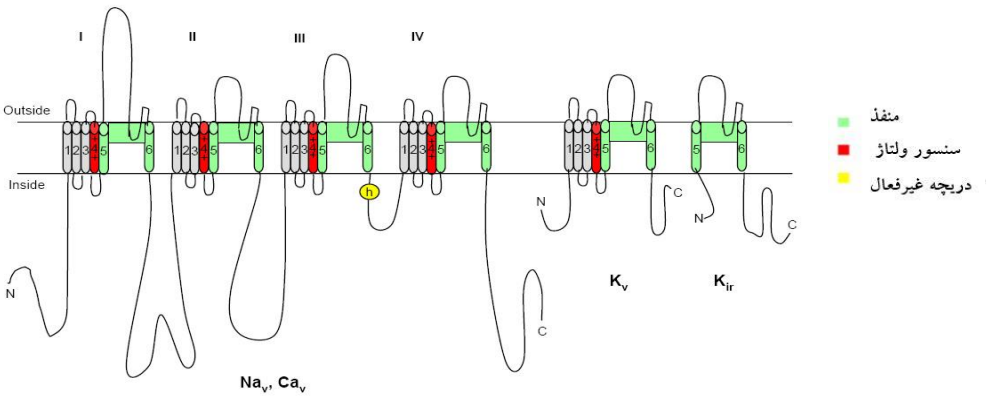
نه ایزوفرم از زیر واحد آلفا در پستانداران شناسایی شده است. این زیر واحدها توسط ژن‌های مختلف کدگذاری می‌شوند و ۹ زیر گروه VGSC[۹] را ایجاد می‌کنند (Nav1.1–Nav1.9). یک ایزوفرم دهم (NaX) نیز شناسایی شده است که به عنوان یک پروتئین مرتبط عمل می‌کند و VGSC را کد نمی‌کند. این کانال‌ها یک موتیف ساختاری مشترک را به اشتراک می‌گذارند. به طوری که حاوی شش قطعه تراپوسته‌ای (ترانس ممبران) (S1-S6) و یک حلقه منفذ می‌باشند (شکل ۱). دامنه سنسور ولتاژ شامل بخش‌های S1-S4 می‌شود و بخش S4 به عنوان ورودی شارژ مثبت می‌شود. در حالی که منفذ از بخش‌های S5/S6 و حلقه منفذ بین آنها تشکیل شده است. در تمام این موارد، سیگنال‌های الکتریکی توسط اعضای پروتئین‌های کانال یونی (مجموعه‌ای بیش از

[2] Phycotoxins
[3] Azaspiracid Shellfish Poisoning
[4] Ciguatera Fish Poisoning
[5] Diarrheic Shellfish Poisoning
[6] Neurotoxic Shellfish Poisoning
[7] Paralytic Shellfish Poisoning

[8] Kinetic
[9] Voltage-gated sodium channels

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]

۱۴۰ پروتئین ساختاری تشکیل دهنده منفذ) انتقال داده می‌شوند (۱۱).



شکل ۱) نمایی شماتیک از زیر واحدهای کانال‌های وابسته به ولتاژ. این ساختار دارای ۴ دامنه همولوگ (DI-DIV) می‌باشد. هر دامنه حاوی ۶ قطعه آلفا- مارپیچی تراپوسته‌ای (transmembrane) است که توسط لوپ‌های خارج سلولی و داخل سلولی به یکدیگر متصل می‌شوند. رنگ سبز (S5-S6) بخش‌های تشکیل دهنده منفذ، رنگ قرمز (S4) سنسور ولتاژ و رنگ خاکستری (S1-S3) بخش‌های تراپوسته‌ای (ترانس ممبران) را نشان می‌دهند (۱).

مطالعات فارماکولوژیک نشان داده است که عملکرد پروتئین کانال یونی وابسته به ولتاژ را می‌توان به سه جنبه مکمل طبقه‌بندی نمود: انتقال یونی، ورودی منفذ و تنظیم کنندگی. این پروتئین‌های کانالی، اهداف مولکولی طیف گسترده‌ای از نوروتوکسین‌های قوی می‌باشند. به طوری که این توکسین‌ها از طریق اتصال به گیرنده‌های اختصاصی، عملکردهای کانال را به شدت تغییر می‌دهند (۱).

در حال حاضر، ۶ جایگاه مختلف گیرنده نوروتوکسین بر روی کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ شناسایی شده‌اند. سموم آبدوست با جرم مولکولی کم و سموم پلی‌پپتیدی بزرگ به صورت فیزیکی، منافذ کانال را مسدود می‌کنند. در نتیجه از انتقال یون جلوگیری به عمل می‌آید. سموم آلکالوئیدی و سموم محلول در چربی با اتصال به گیرنده‌های درون غشایی قادر به تغییر دریچه[10] وابسته به ولتاژ هستند. در مقابل، سموم پلی‌پپتیدی با اتصال به جایگاه‌های خارج سلولی دریچه کانال را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۱ و ۱۵).

ساکسی توکسین (Saxitoxin) (STX)

این توکسین در گروه مسمومیت فلج کننده با صدف (PSP) قرار دارد. ساکسی‌توکسین با فرمول شیمیایی $C_{10}H_{17}N_7O_4$، غیرپروتئینی، بسیار محلول در آب و پایدار در مقابل حرارت بوده و به عنوان یکی از قوی‌ترین توکسین‌های طبیعی انسانی شناخته می‌شود (۶). اعضای سه جنس دینوفلاژله‌ها شامل *الکساندریوم*[11]، جیمنودینیوم *کتناتوم*[12] و *پایرودینیوم باهامنس*[13] به عنوان مهم‌ترین منابع تولید کننده ساکسی‌توکسین شناخته شده‌اند (۱۵ و ۱۶).

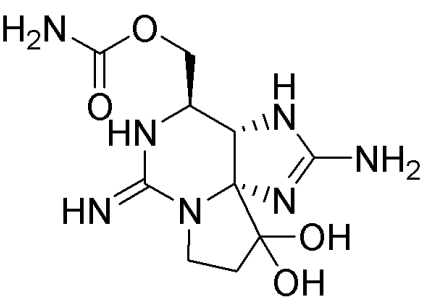
ساختارهای بنیادی این توکسین‌ها از سیستم‌های سه حلقه‌ای ۳ و۴- پروپینوپرهیدروپورین پیروی می‌کنند (شکل ۲). تاکنون بیش از ۵۷ آنالوگ STX شناخته

[10] Gating

[11] *Alexandrium* spp.
[12] *Gymnodinium catenatum*
[13] *Pyrodinium bahamense*

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]

شده است که می‌توان آنها را به سه گروه اصلی تقسیم‌بندی نمود: گروه STX (شامل ساکسی‌توکسین (STX)، نئوساکسی توکسین (NEO)[14] و دکربامویل ساکسی‌توکسین (dcSTX)[15])، گروه GTXs[16] (شامل گونیاتوکسین‌های ۱ تا ۶ (GTX1-6)، دکربامویل گونیاتوکسین ۲-۳ (dcGTX2، dcGTX3) و گروه C (N- سولفوکربامویل-گونیاتوکسین ۱-۴ (C1-4)[17] (۱۶ و ۱۷).

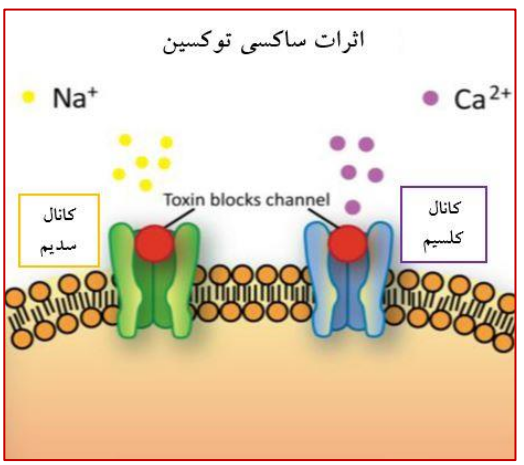


شکل ۲) ساختار شیمیایی ساکسی‌توکسین، سم عصبی تولید شده توسط دینوفلاژله‌ها (۱۵)

مکانیسم فعالیت ساکسی‌توکسین

این توکسین با میل جذبی بالا به طور اختصاصی و انتخابی به گیرنده کانال‌های سدیمی موجود در سلول‌های قابل تحریک متصل و این کانال‌ها را مسدود می‌نماید. بخش‌های خارج سلولی لوپ S2-S1 (P- لوپ) از کانال سدیمی وابسته به ولتاژ به عنوان جایگاه اتصال ساکسی‌توکسین در نظر گرفته می‌شوند. ساکسی‌توکسین اتصال محکمی با جایگاه ۱ گیرنده موجود در سطح خارجی غشاء (بسیار نزدیک به روزنه خارجی کانال‌های سدیم) برقرار می‌نماید و به طور موقت مانع از نفوذپذیری یون‌های سدیم می‌گردد. در نتیجه، از عبور یون‌های سدیم از غشاء سلول‌های عصبی جلوگیری به عمل می‌آید و در نهایت انتقال سیگنال در طول این اعصاب با مشکل مواجهه می‌گردد (۱۵ و ۱۷).

ساکسی توکسین‌ها همچنین می‌توانند به کانال‌های کلسیم و پتاسیم متصل شوند و در سرعت باز و بسته شدن این کانال‌ها تداخل ایجاد نمایند (شکل ۳). این امر به نوبه خود می‌تواند منجر به تغییر در ورود یون‌ها به سلول شود (۱۸). علاوه بر این، انسداد کانال سدیم ممکن است خاصیت نفوذپذیری انتخابی غشاء و در نتیجه جریان یون‌ها را تغییر دهد. این امر باعث آسیب‌رسانی به هموستاز سلولی می‌گردد (۱۹).



شکل ۳) مکانیسم اثر ساکسی توکسین. انسداد کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ

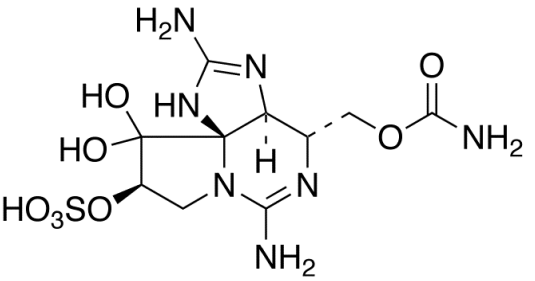
گونیا توکسین (Gonyautoxin) (GTX)

این توکسین در گروه مسمومیت فلج کننده با صدف خوراکی (PSP) قرار دارد. گونیا توکسین با فرمول شیمیایی $C_{10}H_{17}N_7O_8S$ بخشی از گروه ساکسی‌توکسین می‌باشد و به طور طبیعی توسط چند

[14] Neo-saxitoxin
[15] Decarbamoyl saxitoxin
[16] Gonyautoxins
[17] *N*-sulfocarbamoyl gonyautoxins

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]

گونه دینوفلاژله دریایی مانند *الکساندریوم*[18]، *گونیالاکس*[19] و *پروتوگونیالاکس*[20] تولید می‌گردد. ساختار گونیاتوکسین دارای اسکلت ۲ و ۶- دی آمینو- ۴- متیل- پیرولو (۱، ۲ و c)- پورین- ۱۰- ال[21] می‌باشد (شکل ۴). در حال حاضر ۸ گروه مولکولی از گونیاتوکسین شناسایی شده است (GTX-1 تا GTX-8). این مولکول‌های مختلف تنها از نظر گروه‌های استخلافی خود با یکدیگر متفاوت می‌باشند. برخی نیز مانند GTX-2 و GTX-3 ایزومر فضایی انحصاری یکدیگر هستند (۱).



شکل ۴) ساختار شیمیایی گونیاتوکسین

گونیاتوکسین سیستم عصبی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این توکسین با میل ترکیبی بالا و به صورت برگشت‌پذیر به زیر واحد آلفا در جایگاه ۱ کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ در سلول‌های تحریک‌پذیر متصل می‌گردد (۲۰). این کانال‌ها مسئول آغاز پتانسیل عمل، پس از سیناپس هستند. این اتصال مانع از ورود یون سدیم به این سلول‌ها شده و از تولید پتانسیل عمل در سلول‌های عصب و ماهیچه جلوگیری به عمل می‌آورد. بنابراین، انتقال عصبی مسدود شده و فلج موقت عضلات اتفاق می‌افتد (۲۰ و ۲۱).

برِوتوکسین (Brevetoxins) (PbTx)

این توکسین در گروه مسمومیت نوروتوکسیک با صدف خوراکی (NSP) قرار دارد. برِوتوکسین‌ها مجموعه‌ای از ترکیبات حلقوی پلی اتری محلول در چربی هستند که برای اولین بار از یک گونه دینوفلاژله به نام *کارنیا بورویس*[22] جداسازی گردید (۲۲ و ۲۳).

برِوتوکسین همانند بسیاری از سموم دریایی خواصی شامل بی‌مزه و بدون بو بودن، مقاوم به حرارت (زنده ماندن در ۳۰۰ درجه سانتی‌گراد) و پایداری در برابر اسید را دارا می‌باشد (۱).

این توکسین بر اساس ساختار اسکلتی خود دارای دو تایپ مختلف A (تایپ ۱ شامل PbTx-1، ۷ و ۱۰) و B (تایپ ۲ شامل PbTx-2، ۳، ۵، ۶، ۸ و ۹) می‌باشد (۱) (شکل ۵). این تایپ‌ها از نظر جایگزین‌های زنجیره جانبی موجود در در حلقه انتهایی لاکتون، با یکدیگر تفاوت دارند. بنابراین می‌توانند حدود ۱۲ ساختار منحصر به فرد را ایجاد نمایند (۲۲). از این میان PbTx-2T عمده‌ترین توکسینی است که توسط *کارنیا بورویس* تولید می‌گردد (۲۲).

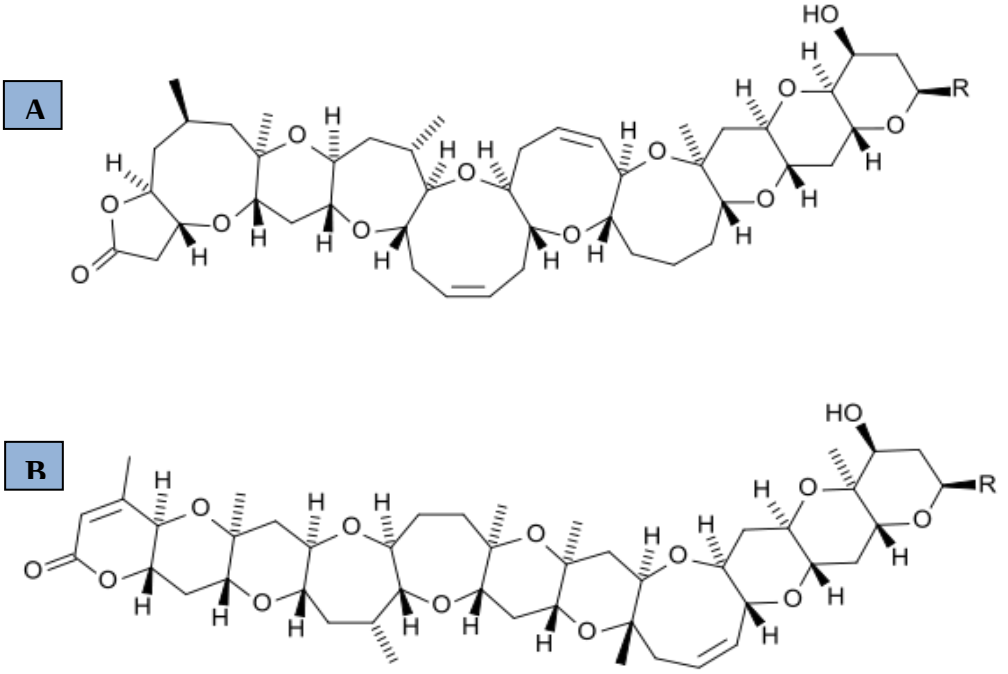
مکانیسم فعالیت برِوتوکسین

این توکسین دپلاریزه کننده موادی است که کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ را در دیواره‌های سلولی باز می‌کنند. این امر موجب ورود کنترل نشده یون سدیم به درون سلول می‌گردد. مطالعات نشان داده‌اند که این توکسین به جایگاه ۵ در زیر واحد آلفا کانال سدیم وابسته به ولتاژ متصل می‌شود (۲۴) (شکل ۶). این فعالیت نسبت به روش‌های اعمال شده توسط سموم دیگری مانند ساکسی‌توکسین (انسداد کانال سدیمی و جلوگیری از عبور یون سدیم از غشاء سلول‌های

[18] *Alexandrium* sp.
[19] *Gonyaulax* sp.
[20] *Protogonyaulax* sp.
[21] 2,6-diamino-4-methyl-pyrollo[1,2-c]-purin-10-ol
[22] *Karenia brevis*

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]

عصبی) متفاوت است (۱). این توکسین با تغییر خواص غشا در سلول‌های قابل تحریک، جریان یون‌های سدیم را به درون سلول افزایش می‌دهد. در این حالت برخلاف شرایط نرمال، پتانسیل عمل به سمت منفی سوق داده می‌شود، میانگین زمان باز بودن کانال افزایش می‌یابد و غیرفعال شدن کانال نیز مهار می‌گردد (۲۴).



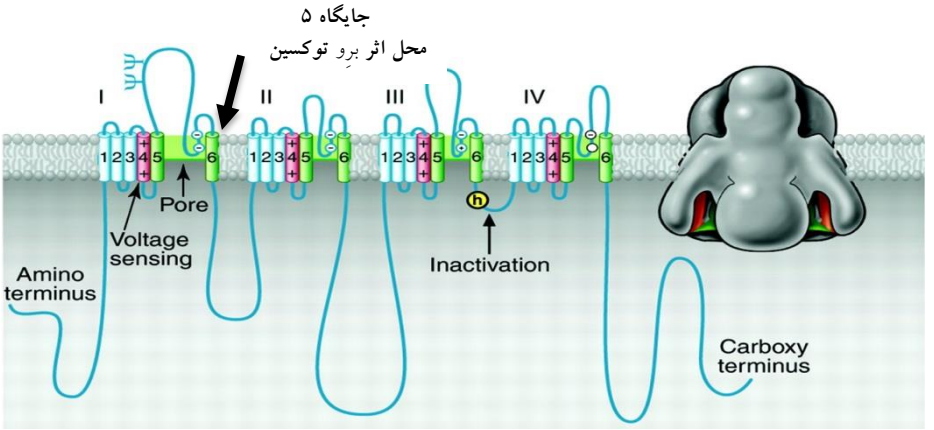
شکل ۵) ساختار شیمیایی برِوتوکسین نوع A و B (۲۲)

گزارش شده است که ترکیب برِوتوکسین با یک مکان جداگانه در ورودی کانال سدیم باعث آزادسازی انتقال دهنده‌های عصبی از انتهای عصب خودکار می‌شود. به‌طور خاص، این عمل می‌تواند موجب آزادسازی استیل کولین و در نتیجه انقباض عضلات صاف نای و همچنین دگرانوله شدن ماست سل عظیم گردد (۲۵).

به تازگی، لپیج (LePage) و همکاران نشان دادند که برِوتوکسین همچنین باعث تحریک ورود کلسیم به نورون‌های گرانولی مخچه در موش می‌شود. مشتقات PbTx-1، PbTx-2 و PbTx-3 یک افزایش سریع و وابسته به غلظت یون کلسیم را در سیتوزول نشان دادند. این امر بیان کننده این است که آنالوگ‌های برِوتوکسین طیف وسیعی از اثرات را بر روی لیگاندهای سایت ۲ نوروتوکسین نمایان می‌سازند. همچنین این آنالوگ‌ها فعال کننده جایگاه ۵ نوروتوکسین نیز هستند. به طوری که PbTx-1 یک آگونیست کامل و دیگر مشتقات آگونیست‌های ناقص می‌باشند (۲۶).

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]



شکل ۶) محل اثر بروتوکسین. اتصال به جایگاه ۵ از کانال سدیمی وابسته به ولتاژ و ورود کنترل نشده یون سدیم به درون سلول

بوردلیاس (Bourdelais) و همکاران در سال ۲۰۰۴ موفق به شناسایی یک مولکول پلی اتری غیر سمی با زنجیره کوتاه به نام برونال (Brevenal) شدند. این ترکیب بر سر جایگاه اتصال با بروتوکسین رقابت کرده و بنابراین مهارکننده طبیعی فعالیت این توکسین در کانال سدیمی حساس به ولتاژ می‌باشد (۲۴).

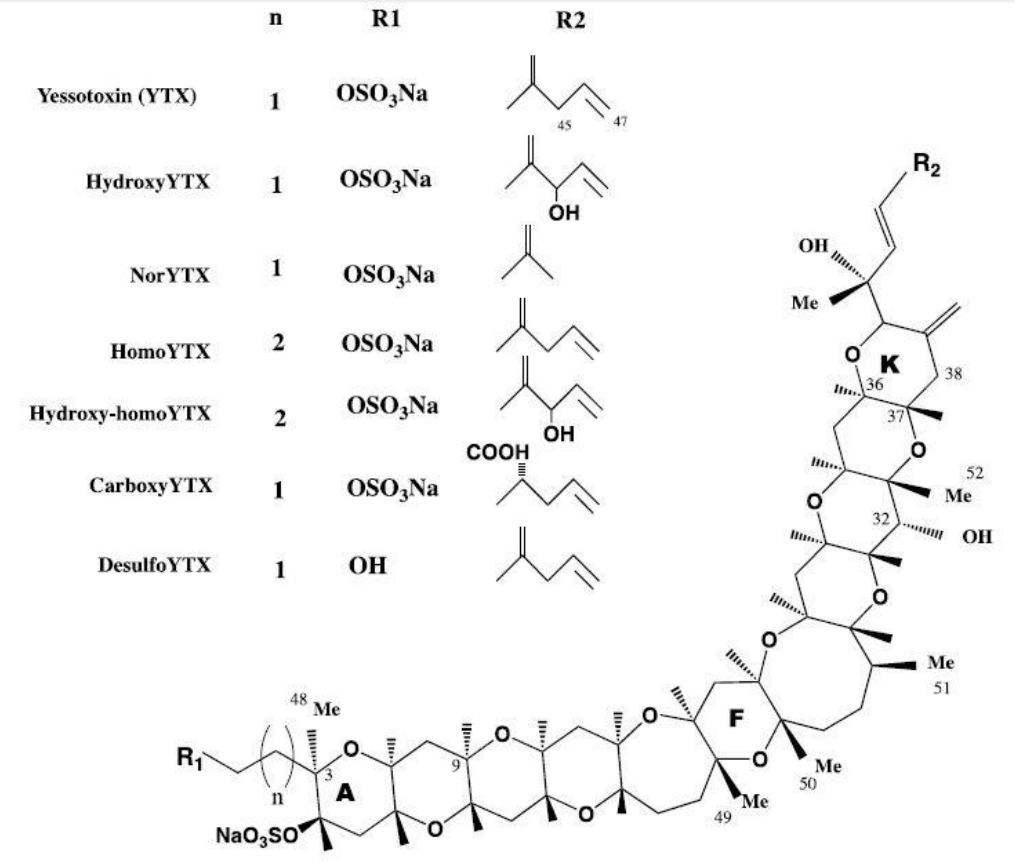
یسوتوکسین (Yessotoxins) (YTX)

این توکسین در گروه مسمومیت نوروتوکسیک با صدف‌های خوراکی (NSP) قرار دارد. یسوتوکسین با فرمول شیمیایی $C_{55}H_{82}O_{21}S_2$ برای اولین بار در سال ۱۹۸۶ از غدد گوارشی حلزون اسکالوپ به نام *پاتینوپکتن یسوئنسیس* (*Patinopecten yessoensis*) از خلیج Mutsu در ژاپن جداسازی شد. پس از آن ۳ گونه از دینوفلاژله شامل *پروتوسراتیوم رتیکولاتوم* (*Protoceratium reticulatum*)، *لینگولودینیوم پلی ادروم* (*Lingulodinium polyedrum*) و *گونیالاکس اسپینی فرا* (*Gonyaulax spinifera*) به عنوان تولید کنندگان این توکسین معرفی گردیدند (۱ و ۲۷). یسوتوکسین‌ها ترکیبات پلی اتری چند حلقه‌ای نردبانی شکل هستند که دارای ۱۱ حلقه اتری مجاور یکدیگر می‌باشند. این ساختار در فیکوتوکسین‌های دیگری مانند بروتوکسین، سیگواتوکسین یا گامبیرون نیز وجود دارد. علاوه بر این، YTX حاوی یک زنجیره جانبی غیراشباع در کربن شماره ۹، گروه‌های عملکردی مختلف و یک یا چند سولفات می‌باشد. این امر باعث افزایش قطبیت این مولکول نیز می‌گردد (شکل ۷) (۲۸). تاکنون بیش از ۹۰ آنالوگ مختلف از این توکسین در گونه دینوفلاژله *پروتوسراتیوم رتیکولاتوم* شناسایی شده است (۲۷). با این وجود، تنها ساختار برخی از این آنالوگ‌ها تعیین شده است.

هنگامی که شرایط محیطی برای رشد دینوفلاژله‌های تولید کننده YTX فراهم باشد، این توکسین در بافت‌های خوراکی نرم تنان دو کفه از جمله صدف‌ها، حلزون‌های اسکالوپ، و غیره تجمع می‌یابد و از این طریق به زنجیره غذایی وارد می‌گردد (۲۷). با این وجود، تاکنون گزارشی مبنی بر مسمومیت غذایی ناشی از این توکسین در انسان‌ها به ثبت نرسیده است (۲۷ و ۲۸).

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]

در ابتدا YTX و آنالوگ‌های آن به همراه اوکادائیک اسید و سایرتوکسین‌های چربی دوست از صدف‌های خوراکی مسبب مسمومیت اسهالی با صدف‌های خوراکی (DSP) جداسازی شدند. به همین دلیل، این توکسین در گروه سموم DSP طبقه‌بندی گردید. اما از آنجایی که YTXs دارای مکانیسم عمل مشابه سموم اسید اوکادائیک و مشتقات آن (یعنی مهار پروتئین فسفاتازها) نمی‌باشند، این توکسین به تازگی در گروه مسمومیت نوروتوکسیک با صدف‌های خوراکی (NSP) قرار گرفته است (۲۷ و ۲۸).



شکل ۷) ساختار شیمیایی یسوتوکسین و آنالوگ‌های مربوط به آن (۲۸)

اخیراً مشخص شده است که سلول‌های عصبی هدف اصلی این نوروتوکسین قوی می‌باشند. با این وجود، جایگاه عمل و مکانیسم اثر YTX ناشناخته است (۲۹). مطالعات نشان داده است که YTX موجب افزایش دو برابری میزان کلسیم سیتوزولی در سلول‌های عصبی مخچه‌ای گردید که به کمک آنتاگونیست‌های کانال کلسیمی حساس به ولتاژ مانند نیفدیپین و وراپامیل مهار شده بود (۱، ۲۷ و ۲۹). این نتایج پیشنهاد می‌نماید که YTX ممکن است به طور مستقیم با کانال‌های کلسیمی و یا کانال‌های سدیمی برهمکنش داشته باشد (۳۰).

تغییرات سطوح داخل سلولی کلسیم، تغییر در سطوح پیام رسان ثانویه AMP حلقوی (Cyclic adenosine monophosphate)، تغییر

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]

اسکلت سلولی و مولکول چسبنده، فعال‌سازی کاسپازها، مرگ سلولی و باز کردن منافذ نفوذپذیر میتوکندری از اثرات دیگر در معرض قرار گرفتن با YTX می‌باشند (۲۷).

چندین مطالعه تأیید کننده نقش YTX بر روی ترکیبات اسکلت سلولی (به ویژه F- اکتین) و نیز مسیر تخریب مولکول‌های چسبان مانند E- کادهرین (این مولکول‌های چسبان در سلول‌های اپی تلیال به کمک پروتئین‌های بتا و گاما کاتنین به F- اکتین متصل می‌شوند) می‌باشند (۲۹ و ۳۱).

E- کادهرین‌ها، پروتئین‌های ترانس ممبران (تراپوسته) هستند که نقش مهمی در اتصالات سلول به سلول وابسته به کلسیم و سلول به سوبسترا ایفا می‌نمایند. تغییر بیان در این مولکول‌ها ارتباط مستقیمی با گسترش تومور و تشکیل متاستاز در چندین سرطان انسانی دارد (۳۲). مکانیسم دقیقی که YTX در غلظت نانومولار خود قادر به تخریب مسیر E- کادهرین می‌باشد هنوز ناشناخته باقی مانده است. اما فرضیه‌ها حاکی از تغییر دوره‌ای پروتئین‌های غشای پلاسما و به دنبال آن مهار ساخت درونی و تخریب E- کادهرین می‌باشد (۳۳). با این روش، سم می‌تواند تقریباً تمام فرآیندهای زیستی دخیل در عملکرد طبیعی سلول را تحت تأثیر قرار دهد و منجر به اختلال در چسبندگی و مرگ سلول شود.

مطالعات بسیاری اثرات YTX بر روی فعالیت میتوکندری و نیز نقش آن در آپوپتوز را مورد بررسی قرار داده اند. YTX به عنوان یک بازکننده قوی منفذ می‌تواند به‌طور مستقیم منافذ نفوذپذیر مربوط به نقل و انتقال (Permeability Transition Pore) (PTP) را در میتوکندری تحت تأثیر قرار دهد. به طوری که زمان مورد نیاز برای باز کردن PTP را به نصف کاهش داده و موجب القا دپلاریزاسیون غشا می‌شود (۲۷).

اخیراً، نقش مسیر میتوکندریایی در آپوپتوز ناشی از YTX در میوبلاست ماهیچه اسکلتی موش و رت به اثبات رسیده است. در این سلول‌ها، قرار گرفتن در معرض ۱۰۰ نانومولار YTX باعث القا کاهش پتانسیل غشای میتوکندری، باز شدن PTP و آزاد شدن سیتوکروم C و فاکتورهای پیش آپوپتوز (Smac / DIABLO) گردید (۳۴).

چندین مطالعه توانایی YTX در آپوپتوز و مرگ سلول را در رده‌های مختلف سلولی نشان داده‌اند. بررسی رده سلولی نوروبلاستوما BE(2)-M17 نشان داد که حضور ۱۰ نانومولار از YTX باعث القا تغییرات مورفولوژیک و بیوشیمیایی خاص فرآیند آپوپتوز می‌گردد. برای مثال افزایشی در اتصال Annexin-V مشاهده شد. این ویژگی مخصوص سلول‌های آپوپتوتیک بوده و نشان دهنده انتقال فسفاتیدیل سرین از غشای پلاسمایی داخلی به غشا خارجی می‌باشد. همچنین در این غلظت پس از ۴۸ ساعت YTX باعث افزایش فعالیت کاسپاز ۳ و کاهش محتوای DNA گردید (۳۵).

YTX قادر به تغییر سطوح آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) به عنوان یک پیام رسان ثانویه می‌باشد. این عمل وابسته به حضور یا عدم حضور کلسیم می‌باشد. به طوری که در صورت وجود کلسیم خارج سلولی، افزایش موقتی در سطح AMP حلقوی ایجاد می‌شود. در حالی که با فقدان کلسیم خارج سلولی، افزایش مداوم و پایداری در سطح AMP حلقوی به وجود می‌آید. همچنین اثر این توکسین بر روی سطوح گوانین مونوفسفات حلقوی (cGMP)

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]

(Cyclic guanosine monophosphate) نیز تأیید شده است (۲۸).

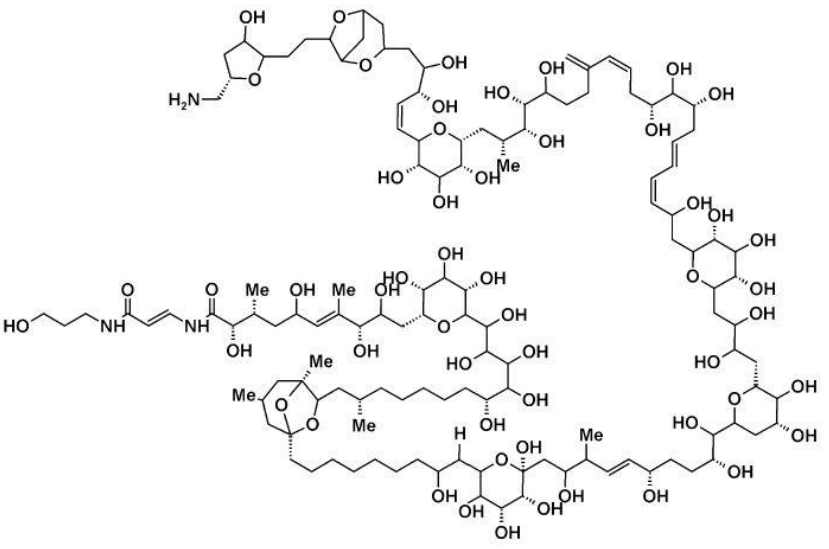
اثر درمانی یسوتوکسین

یسوتوکسین برای بیماران آلزایمری نقش درمانی دارد تا سمی. مشخص شده است که سطوح پروتئین کیناز C در بیماران مبتلا به آلزایمر کاهش می‌یابد. YTX در مدل آزمایشگاهی بیماری آلزایمر (نورون‌های قشری (cortical) اولیه 3xTg-AD)، توانست از طریق مکانیسم مربوط به فعال‌سازی و انتقال به غشای پلاسمایی پروتئین کیناز C سیتوزولی، بهبودی در سطوح Tau و بتا آمیلوئید ایجاد نماید (۳۶).

پالی توکسین (Palytoxin) (PTX)

این توکسین با فرمول شیمیایی $C_{129}H_{223}N_3O_{54}$ یکی از سمی‌ترین و از نظر شیمیایی پیچیده‌ترین توکسین دریایی غیر پروتئینی است که برای اولین بار در سال ۱۹۷۱ از یک مرجان (zoanthid) به نام *پالی توا توکسیکا* (*Palythoa toxica*) جداسازی گردید (۳۷ و ۳۸). پس از آن شواهدی مبنی بر شناسایی پالی توکسین در یک گونه از دینوفلاژله به نام *اوستریوپسیس سیامنسیس* (*Ostreopsis siamensis*) مطرح گردید (۳۹). امروزه حضور اوواتوکسین‌های a، d و e (Ovatoxins)، ماسکارنوتوکسین A و B(Mascarenotoxins) و اوسترئوسین D (Ostreocin) به عنوان آنالوگی از پالی‌توکسین در *اوستریوپسیس سیامنسیس* تأیید شده است (۴۱–۳۸).

PTX یک مولکول پلی‌کتاید بسیار پیچیده است که دارای ۱۱۵ اتم کربن به هم پیوسته و حاوی ۶۴ مرکز کایرال می‌باشد. این ویژگی به همراه هشت پیوند دوگانه که قادر به نمایش ایزومرهای سیس/ ترانس هستند باعث ایجاد بیش از ۱۰۲۱ استریوایزومر در این توکسین شده است. (شکل ۸) (۳۷ و ۴۰).



شکل ۸) ساختار شیمیایی پالی توکسین (۴۰)

مکانیسم فعالیت پالی‌توکسین

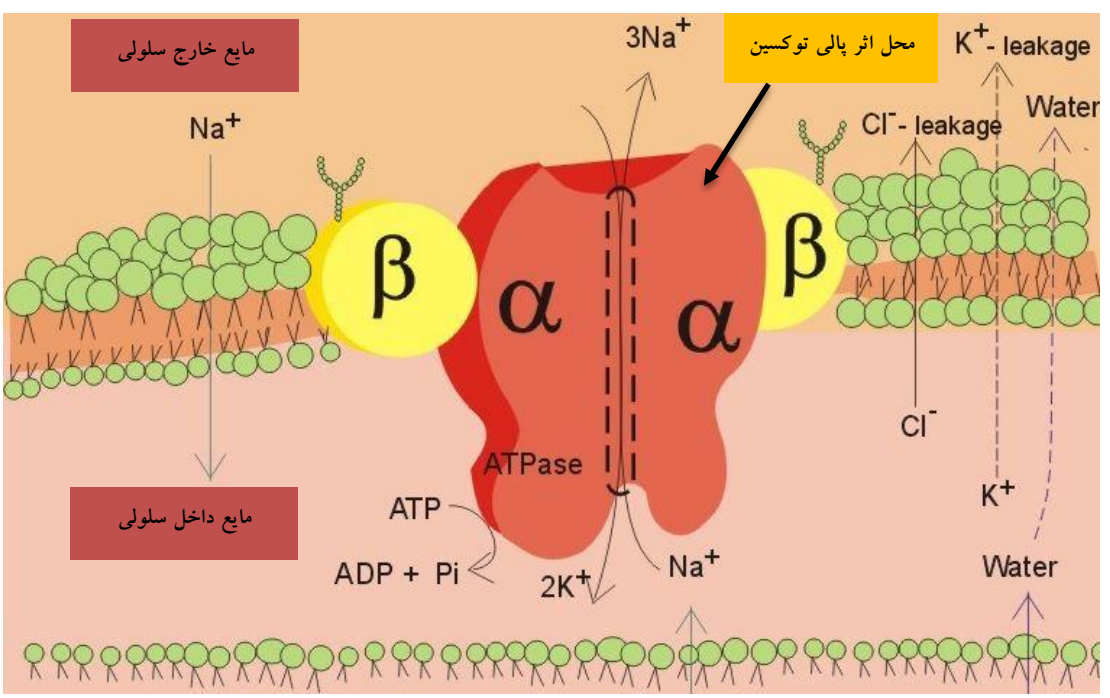
پمپ سدیم – پتاسیم ATPase عضوی از پروتئین تراپوسته‌ای P-type ATPases است که کاتالیز (تسریع) کننده انتقال کاتیون‌ها می‌باشد (۴۲). این پمپ نقش مهمی در انتقال سه یون سدیم از درون سلول به فضای خارج سلولی و نیز وارد کردن دو یون

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]

پتاسیم به سیتوزول سلول ایفا می‌کند (شکل ۹). این انتقال با صرف یک مولکول ATP انجام می‌شود (۴۳ و ۴۴). این پمپ بر روی سطح سلول هر مهره‌داری وجود دارد و شیب الکتروشیمیایی تولید شده توسط پمپ سدیم برای نگهداری هموستاز سلولی ضروری است (۴۰ و ۴۵).

سمیت پالی توکسین به دلیل میل اتصالی بسیار بالای آن به بخش خارج سلولی زیر واحد آلفا پمپ سدیم – پتاسیم ATPase می‌باشد (۴۰). این امر موجب تشکیل یک منفذ (کانال) کاتیونی نسبتاً غیرانتخابی در درون و یا نزدیک پمپ پروتئینی می‌گردد (۴۳ و ۴۵). پالی‌توکسین اولین ترکیب سمی است که باعث تشکیل کانال می‌شود. این امر موجب می‌شود که یون‌های تک ظرفیتی مثبت مانند سدیم و پتاسیم در خلاف شیب غلظت آزادانه انتشار یابند و در نتیجه گرادیانت یونی سلول تخریب گردد (۴۳ و ۴۴). در حالت عادی حدود ۱۰۰ یون از طریق این کانال عبور داده می‌شود. اما با حضور PTX در هر ثانیه میلیون‌ها یون از کانال منتشر می‌شوند (۴۶)



شکل ۹) پالی‌توکسین به بخش خارجی زیر واحد آلفا از پمپ سدیم، پتاسیم– ATPase متصل می‌شود و موجب تبدیل پمپ به یک کانال کاتیونی می‌گردد. در نتیجه یون‌های Na وارد سلول شده و یون‌های K از داخل سلول به خارج هدایت می‌شوند. دپلاریزاسیون غشا و افزایش کلسیم سیتوزولی باعث تداخل در برخی از عملکردهای حیاتی سلول‌ها می‌شود. تغییر غلظت کاتیون‌های درون سلولی، به ویژه افزایش کلسیم، به طور معمول با مرگ سلول همراه است. PTX علاوه بر تحریک آزادسازی پتاسیم از انواع مختلف سلول و دپلاریزاسیون تمام بافت‌های تحریک‌پذیر می‌تواند باعث طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های دارویی ثانویه نیز شود. از این میان می‌توان به انقباض شدید عضلات اسکلتی، صاف و قلبی، اثرات قلبی و عروقی، همولیز، آزادسازی هیستامین، پروستاگلاندین و نوراپی نفرین، تجمع پلاکت، تحلیل استخوان و مهار حرکت اسپرم اشاره نمود (۴۰).

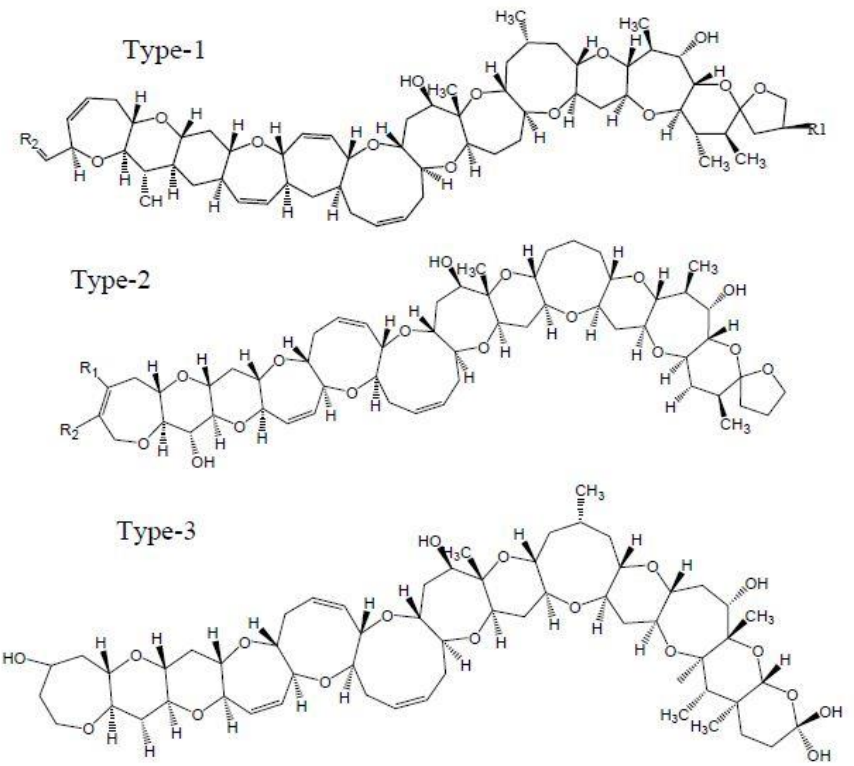
سیگواتوکسین (Ciguatoxins) (CTX)

این توکسین در گروه مسمومیت با ماهی سیگواترا (CFP) قرار دارد. سیگواتوکسین یک ترکیب سمی چند حلقه‌ای پلی اتری محلول در چربی می‌باشد که توسط یک گونه اپی فیت از دینوفلاژله دریایی به نام *گامبیردیسکوس توکسیکوس*

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]

(*Gambierdiscus toxicus*) تولید می‌گردد (۴۷ و ۴۸). این گونه همزیست ماکرو جلبک و یا متصل به مرجان مرده می‌باشد (۴۷ و ۴۹).

چینایین (Chinain) و همکاران در سال ۲۰۱۰ موفق به جداسازی سیگواتوکسین از گونه دیگری از این دینوفلاژله به نام *گامبیردیسکوس پلی نسی انسیس* (*Gambierdiscus polynesiensis*) شدند (۱۰). بررسی‌ها نشان داده شده است که تولید سیگواتوکسین توسط *گامبیردیسکوس* می‌تواند تحت تأثیر عوامل محیطی مانند نور، شوری (۵۰)، دما، مقدار مواد مغذی و مراحل رشد قرار گیرد (۱۰). این توکسین دارای ۱۳ حلقه اتر بوده (۵۱) و بر اساس ساختار شیمیایی دارای ۳ تایپ متفاوت می‌باشد. تایپ ۱ شامل CTX1-3 و CTX-4A,B، تایپ ۲ شامل CTX-2A1، CTX-3C و تایپ ۳ شامل C-CTX1 می‌باشد (۱) (شکل ۱۰).



شکل ۱۰) ساختار شیمیایی CTX بر اساس تایپ‌های مختلف. تفاوت مربوط به زنجیره‌های جانبی ۱ و ۲ می‌باشد (۱).

سیگواتوکسین و متابولیت‌های آن در عضلات بیش از ۴۰۰ گونه ماهی مانند باراکودا، گروپر و اسنپر تجمع می‌یابد و هر ساله بیش از ۲۵۰۰۰ انسان (۵۲) با مصرف آنها دچار بیماری‌های عصبی (بی‌حسی اندام‌ها، دهان و لب، درد عضلات و مفاصل)، قلبی - عروقی و گوارشی (اسهال و استفراغ) می‌شوند (۴۸ و ۵۱). سیگواتوکسین فعالیتی مشابه بروِتوکسین از خود نشان می‌دهد و به طور انتخابی جایگاه اتصال ۵ از زیرواحد آلفا را در کانال‌های سدیمی عصبی مورد هدف قرار می‌دهد (۵۲). با این وجود، میل اتصال

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]

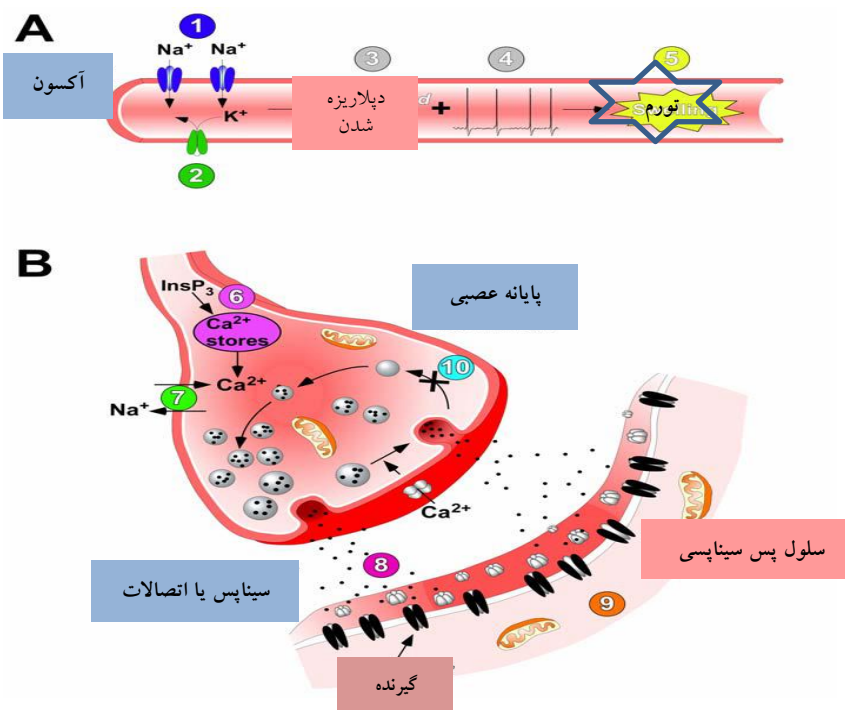
سیگواتوکسین به این جایگاه بیشتر از بروتوکسین می‌باشد.

سیگواتوکسین کانال‌های سدیمی مربوط به اعصاب محیطی (به خصوص گره رانویه) را باز می‌نماید اما تأثیری بر روی کانال‌های پتاسیمی ندارد (۵۱ و ۵۲).

مطالعات فارماکولوژی نشان داده است که این توکسین در غلظت نانومولار و پیکومولار قوی‌ترین فعال کننده کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ بوده و باعث دپلاریزاسیون سلول، تحریک خود به خودی عصب، بالا بردن غلظت درون سلولی کلسیم آزاد و تورم سلول‌های شوان و آکسون موجود در غشاهای تحریک‌پذیر می‌شوند (۱،۴۷، ۴۹ و ۵۲) (شکل ۱۱).

به دنبال افزایش نفوذپذیری سدیم، غشای پلاسمایی توانایی خود در حفظ محیط داخلی سلول و یا کنترل حجم آن را از دست می‌دهد و موجب تغییر مکانیسم‌های انرژی زیستی، تورم سلول و میتوکندری و تشکیل برآمدگی بر سطح سلول می‌شود (۱ و ۴۹).

از طرف دیگر، به نظر می‌رسد که فعال شدن کانال‌های سدیم توسط سیگواتوکسین و به دنبال آن ورود سدیم به پایانه‌های عصبی، مسئول افزایش ناهمزمان آزادسازی انتقال دهنده عصبی و کاهش وزیکول‌های سیناپسی باشد (۴۹).



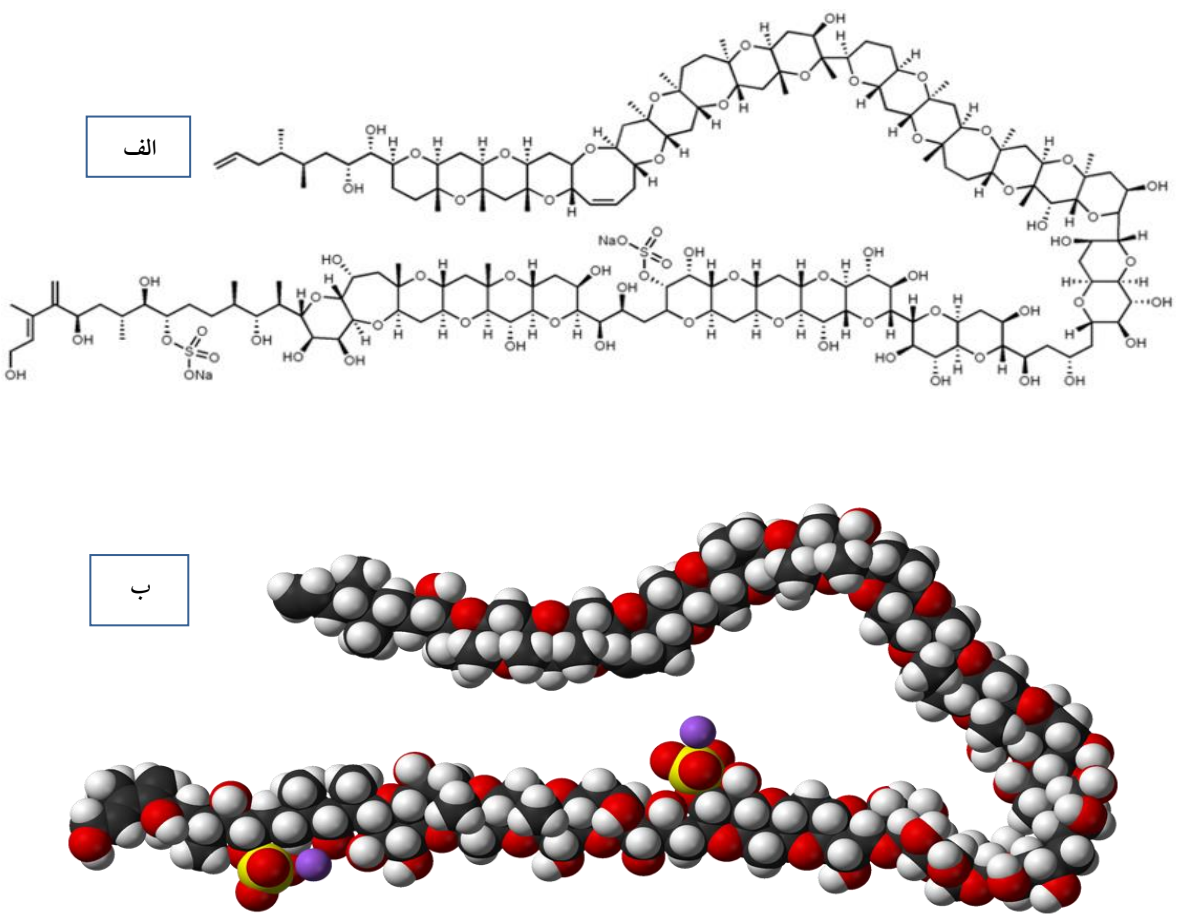
شکل ۱۱) جایگاه‌های اثر و مکانیسم‌های فعالیت سیگواتوکسین. (A): در موتور و نورون‌های حسی، سیگواتوکسین باعث فعال شدن مداوم کانال‌های سدیم (۱) و بلوکه شدن کانال‌های پتاسیم (۲) می‌شود. این امر موجب دپلاریزاسیون غشا (۳) و پتانسیل‌های عمل خود به خودی در سلول‌های تحریک‌پذیر (۴) می‌گردد. به دنبال افزایش بار سدیم آکسون‌ها، پایانه‌های عصبی و سلول‌های شوان (Schwann) پیش سیناپسی دچار تورم (۵) می‌شوند. (B): در سیناپس‌ها، سیگواتوکسین با آزادسازی کلسیم به واسطه InsP3 از مراکز داخلی (۶) و یا از طریق فعال سازی کانال‌های کلسیم به واسطه دپلاریزه شدن پایانه‌ها (۸) باعث بالا بردن غلظت کلسیم داخل سلولی می‌شود. همچنین غلظت‌های داخل سلولی کلسیم به دلیل تغییر در شیب غلظت سدیم و خروج آن از غشا افزایش می‌یابد (۷). پتانسیل عمل قوی آغاز شده در آکسون باعث تحریک آزادسازی مکرر، همزمان و ناهمزمان انتقال دهنده عصبی در سیناپس و اتصالات عصبی – عضلانی (۹) می‌شود. این امر موجب انقباضات عضلانی خود به خودی و کزازی (tetanic) (۱۰) می‌گردد. (۴۹).

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]

مایتوتوکسین (Maitotoxins) (MTX)

این توکسین در گروه مسمومیت با ماهی سیگواترا (CFP) قرار دارد. مایتوتوکسین با فرمول شیمیایی $C_{164}H_{256}O_{68}S_2Na_2$ یکی دیگر از ترکیبات سمی بسیار قوی و محلول در آب است که توسط دینوفلاژله *گامبیردیسکوس توکسیکوس* تولید می‌گردد (۵۳). این توکسین در بخشی از ساختار خود شبیه سیگواتوکسین می‌باشد. اما دارای تعداد زیادی مولکول‌های چند حلقه‌ای اتری نردبانی شکل با گروه‌های متعدد هیدروکسیل و سولفات می‌باشد (۵۱) (شکل ۱۲). تاکنون سه شکل از مایتوتوکسین شامل MTX-1، MTX-2 و MTX-3 در این گونه دینوفلاژله شناسایی شده است.



شکل ۱۲) الف) ساختار شیمیایی مایتوتوکسین، ب) ساختار سه بعدی مایتوتوکسین می‌باشد (۵۵).

مایتوتوکسین با وزن مولکولی ۳۴۲۴ یکی از بزرگ‌ترین و قوی‌ترین سموم غیرسنتزی دریایی است که تاکنون شناخته شده است (۵۱ و ۵۴). به طوری که این توکسین حداقل ۵ برابر سمی‌تر از تترودوتوکسین (Tetrodotoxin) می‌باشد (۱). بررسی‌ها نشان داده شده است که تزریق داخل صفاقی ۰/۱۷ میکروگرم بر میلی‌لیتر از این توکسین می‌تواند در موش کشنده باشد (۵۴).

مطالعات فارماکولوژیک نشان داده است که مایتوتوکسین فعال کننده قوی کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ خارج سلولی در بسیاری از بافت‌ها و اندام‌های مختلف

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]

می‌باشد. به طوری که با تحریک حرکت یون‌های کلسیم در سراسر غشا دولایه‌ای در طیف گسترده‌ای از موجودات زنده، موجب افزایش سطح سیتوزولی یون‌های کلسیم می‌شود (۱ و ۵۳).

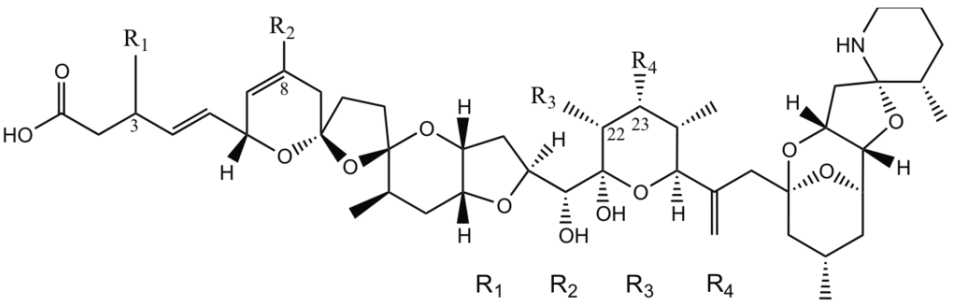
بنابراین به دنبال فعال شدن کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ و ورود یون کلسیم، مایتوتوکسین می‌تواند به‌طور غیرمستقیم باعث ترشح هورمون و انتقال دهنده‌های عصبی (۵۴)، شکست فسفواینوزیتاید، فعال‌سازی پروتئین کیناز و دپلاریزاسیون غشا گردد (۱ و ۵۵). با این حال، مکان هدف اصلی MTX و مکانیسم مولکولی فعالیت آن هنوز نامشخص است.

از طرف دیگر، عقیده بر این است که مایتوتوکسین منافذی را بر روی کانال‌های یونی تشکیل می‌دهد. این امر موجب فعال شدن آبشار مرگ سلولی شده و در نتیجه برآمدگی غشاء و لیز سلول ایجاد می‌گردد. همچنین مایتوتوکسین می‌تواند به طور غیرمستقیم پروتئازهای متصل به کلسیم (کالپین-۱ و کالپین-۲) که در پدیده نکروز نقش دارند را فعال نماید (۵۴).

آزاسپیراسید (Azaspiracids) (AZAs)

این توکسین در گروه مسمومیت با آزاسپیراسید (AZP) قرار دارد. آزاسپیراسید با فرمول شیمیایی $C_{47}H_{71}NO_{12}$ سموم پلی اتری هستند که توسط گونه‌های مولد توکسین *آزادینیوم* (*Azadinium*) و دینوفلاژله *پروتوپریدینیوم کراسیپس* (*Protoperidinium crassipes*) تولید می‌شوند (۱). AZAs از نظر ویژگی‌های ساختاری تفاوت قابل توجهی نسبت به سایر سموم تولید شده توسط دینوفلاژله‌ها دارند. به طوری که این توکسین حاوی آرایش سه اسپیرو، یک حلقه آزازپیپرو (azazpiro) که با ۲، ۹- دایونوکسابی سیکلو نونان (2,9-dinoxabicyclo[3.31] nonane) ادغام شده و نیز یک گروه کربوکسیلیک اسید انتهایی می‌باشد (شکل ۱۳) (۵۶).

AZA در صدف‌های خوراکی تجمع می‌یابند و با مصرف آنها توسط انسان‌ها باعث ایجاد بیماری‌های گوارشی می‌شوند. تاکنون بیش از ۲۰ آنالوگ طبیعی AZA در فیتوپلانکتون‌ها و صدف‌ها شناسایی شده است. از این میان تنها AZA1، AZA2 و AZA3 سلامت انسان‌ها را تهدید می‌کنند (۵۷).



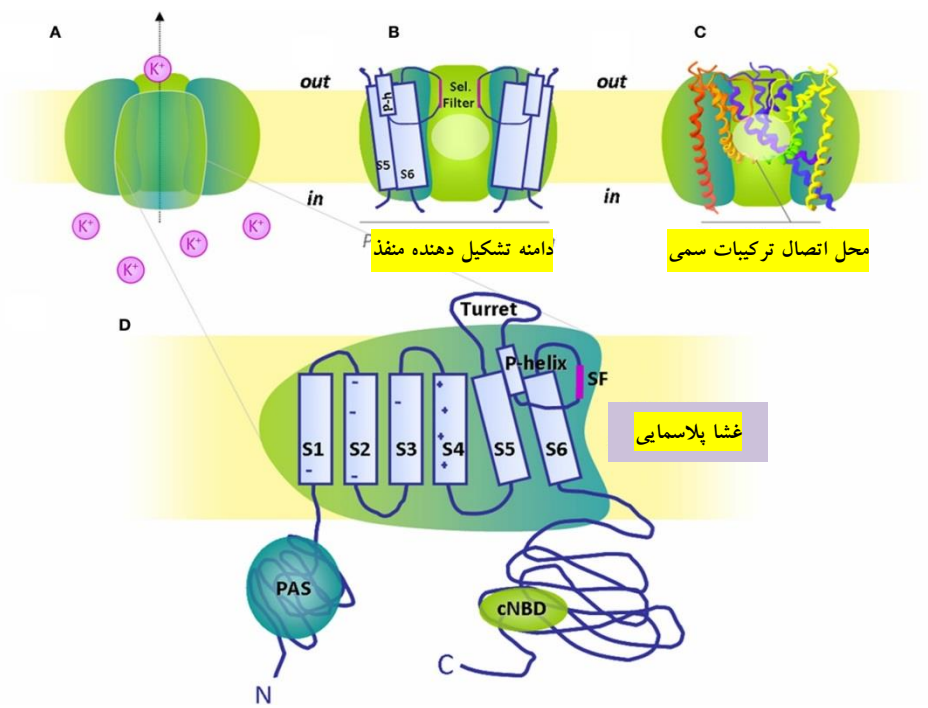
	R_1	R_2	R_3	R_4
AZA1	H	H	CH_3	H
AZA2	H	CH_3	CH_3	H
AZA3	H	H	H	H
AZA4	OH	H	H	CH_3
AZA5	H	H	H	OH

شکل ۱۳) ساختار شیمیایی آزاسپیراسید و آنالوگ‌های مربوط به آن (۱)

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]

مکانیسم فعالیت آزاسپیراسید

تا به امروز، مکانیسم عمل AZA مشخص نشده است، اما آزمون‌های غربالگری اولیه نشان داده است که AZA1 توانایی تأثیر بر روی پروتئین فسفاتازهای مختلف، کینازها، گیرنده‌های همراه با G- پروتئین و کانال‌های یونی را دارد. در مجموع این اثرات را می‌توان به اثر سوء AZA1 بر عضوی از خانواده کانال پتاسیمی ERG نسبت داد. هو مولوگ انسانی این کانال (Human ether-a-go-go-related gene) (hERG) در طیف وسیعی از سلول‌ها و بافت‌ها مانند مغز، کبد، کلیه، پستان، پانکراس و کلون بیان می‌شوند. این بیان وابسته به چرخه سلولی است و می‌تواند به طور معمول در آپوپتوز و افزایش سطح تنظیمی سلول‌های سرطانی نقش ایفا نماید. حداقل سه زیر گروه از این کانال وجود دارد. از این میان زیر گروه ۱ (ERG1) در مرحله رپلاریزاسیون پتانسیل عمل قلب بسیار مهم است (۵۸). hERG کد کننده زیرواحد α (تشکیل دهنده منفذ) در کانال پتاسیم وابسته به ولتاژ می‌باشد. این کانال شامل چهار زیر واحد α است که هر کدام دارای شش دامنه ترانس ممبران (تراپوسته‌ای یا سرتاسری) (S1-S6) می‌باشند. این دامنه‌ها توسط لوپ‌های خارج سلولی و داخل سلولی به یکدیگر متصل می‌شوند. دامنه‌های S5 و S6 منافذ مرکزی کانال را تشکیل می‌دهند (۵۸ و ۵۹). زیر واحد آلفا برای بیان عملکرد، تشکیل منفذ، تعیین خواص بیوفیزیکی کانال کافی است و حاوی فیلتر انتخابی یون می‌باشد (۱۱) (شکل ۱۴)



شکل ۱۴) ساختار شماتیک کانال hERG1 و محل اتصال ترکیبات بلوکه کننده. (A) کانال تترامری hERG1 در غشای پلاسمایی، (B) منطقه تشکیل منفذ، (C) قسمت تاشو (ribbon representation). دایره کمرنگ در حفره ایجادی توسط دامنه تشکیل دهنده منفذ (یعنی دامنه‌های ترانس ممبران S5 و S6، منافذ مارپیچ (P-h) و فیلتر انتخابی (SEL Filter)) نشان دهنده جایگاه اتصال عمومی ترکیبات مهار کننده زیر واحدهای آلفای کانال پتاسیمی می‌باشند. برای وضوح بهتر تنها سه زیر واحد به تصویر کشیده شده است. (D) تصویر بزرگ شده یکی از زیرواحدهای آلفا به همراه ۶ دامنه ترانس ممبران (S1-S6)، S5-P لینکر، منافذ مارپیچ (P-h) و فیلتر انتخابی (SF) است. نواحی درون سلولی N و C- ترمینال به ترتیب دامنه Per-Arnt-Sim (PAS) و دامنه اتصال نوکلئوتیدهای حلقوی (cNBD) می‌باشند (۵۹).

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]

انواع مختلفی از سموم طبیعی شناخته شده‌اند که می‌توانند کانال‌های hERG را مورد هدف قرار دهند. از این میان می‌توان به زهر عقرب، زهر عنکبوت، سموم شقایق دریایی و سموم جلبکی مانند سیگواتوکسین، گامبریول اشاره نمود (۵۸).

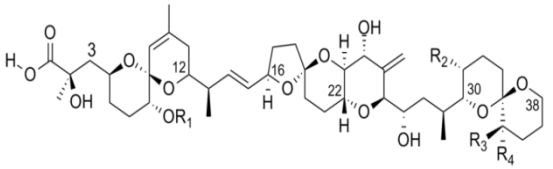
توینر (Twiner) و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان دادند که AZA1 نیز مهار کننده کانال‌های پتاسیمی وابسته به ولتاژ hERG می‌باشد (۵۷). این عمل از طریق بلوکه کردن قسمت خارجی منفذ هدایت کننده یون و یا با اتصال فیزیکی به دامنه سنسور ولتاژ در دهانه کانال hERG انجام می‌گیرد (۵۷ و ۵۸). بر همین اساس می‌توان گفت که این سموم می‌توانند ابزاری مفید برای درک بهتر ویژگی‌های ساختاری و عملکردی این کانال های یونی باشند.

مطالعات in vivo (درون تن) در موش نشان داد که AZA1 باعث تغییر شکل ویلی اپی تلیال روده، آسیب به لنفوسیت‌های T و B، تجمع رسوبات اسید چرب در کبد، افزایش شیوع تومورهای ریه و هیپرپلازی در بافت پوششی معده می‌شود (۵۷). از طرف دیگر مطالعات آزمایشگاهی اثر بسیار سیتوتوکسیک AZAs را بر روی اسکلت سلولی و نیز خاصیت تحریک کنندگی تولید cAMP و آزادسازی کلسیم سیتوزولی را نشان می‌دهند (۵۷ و ۶۰). یافته‌های اخیر پیشنهاد می‌نماید که اگرچه این کلاس توکسین ممکن است مکان هدف مولکولی متعدد داشته باشد و همچنین مسیرهای نکروتیک را به صورت همزمان القا کند، اما باعث ایجاد آپوپتوز نیز می‌شود (۶۱).

اوکادائیک اسید (Okadaic acid) (OA)

این توکسین در گروه مسمومیت اسهالی صدف‌های خوراکی (DSP) قرار دارد (۶۲). اوکادائیک اسید با فرمول شیمیایی $C_{44}H_{68}O_{13}$ یکی از سموم دریایی چربی دوست تولید شده توسط گونه‌های مختلف دینوفلاژله‌ها مانند *پروروسنتروم لیما*[23]، *پروروسنتروم کونکاویوم*[24]، *دینوفیزیس آکاتا*[25] و *دینوفیزیس فورتی*[26] می‌باشد (۶۲ و ۶۳). اوکادائیک اسید و آنالوگ آن (دینوفیزیس توکسین (DTXs)[27])، از اعضا گروه مولکول‌های پلی‌کتاید هستند که حاوی حلقه‌های اتری فوران و پیران و یک آلفا هیدروکسی کربوکسیل می‌باشند (۶۳). ساختار پیچیده این مولکول‌ها شامل چندین اسپیروکتال است که به حلقه‌های اتری متصل می‌باشند (شکل ۱۵).

اسپیروکتال‌ها ساختارهای شیمیایی غیر متعارفی هستند که در آنها دو اکسیژن قرار دارد و مجهز به حلقه‌هایی هستند که هر کدام به یک اتم کربن متصل می‌باشد (۶۲). تفاوت بین آنالوگ‌ها تنها مربوط به تعداد و یا موقعیت قرارگیری گروه‌های متیل است (۶۳).



شکل ۱۵) ساختار شیمیایی اوکادائیک اسید و آنالوگ آن DTX1-3

در ابتدا تصور می‌شد که اوکادائیک اسید و آنالوگ‌های آن به طور اختصاصی تنها پروتئین فسفاتازهای ۱ (PP1)[28] و 2A (PP2A) را مورد هدف قرار می‌دهند (۶۴). اما امروزه اثر این توکسین‌ها بر روی پروتئین

[23] *Prorocentrum lima*
[24] *Prorocentrum concavum*
[25] *Dynophysis acuta*
[26] *Dynophysis fortii*
[27] Dinophysis toxin
[28] Protein phosphatases 1

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]

فسفاتازهای دیگر (PP2B، PP4 و PP5) نیز به اثبات رسیده است (۶۲). پروتئین فسفاتازها، آنزیم‌های کلیدی در دفسفریلاسیون پروتئین‌های سلولی می‌باشند (۶۳).

اتصال اوکادائیک اسید به گیرنده پروتئین فسفاتاز باعث هایپرفسفریلاسیون (فرافسفرگیری) پروتئین‌های خاص در داخل سلولی می‌شود که تحت تأثیر این توکسین قرار گرفته است. این امر به نوبه خود موجب کاهش کنترل ترشح سدیم و نفوذپذیری املاح سلول می‌شود (۶۳).

بررسی میل اتصالی بین اوکادائیک اسید و مشتقات آن با پروتئین فسفاتاز ۲A نشان داده است که میل اتصالی DTX1 ۱/۶ برابر بیشتر از بقیه و میل اتصالی OA دو برابر بیشتر از DTX2 است (۶۲ و ۶۳).

اوکادائیک اسید و آنالوگ آن دینوفیزیس، مهار کننده قوی پروتئین فسفاتازها، به ویژه سرین و ترئونین فسفاتاز (۶۴) می‌باشند که نقش مرکزی در تنظیم فرآیندهای مهم سلولی مانند رشد، تقسیم، مرگ، ترمیم و حفظ ساختار اسکلت سلولی دارند (۶۲). مهار فسفاتاز باعث تغییرات شدید در وضعیت فسفریلاسیون بسیاری از پروتئین‌های سلولی می‌شوند. این امر موجب متلاشی شدن فرآیندهای تنظیمی و اختلالات مختلف سلولی می‌گردند.

بر همین اساس پروتئین‌های فسفریله انباشته شده و موجب درون رفت کلسیم می‌گردند. cAMP یا پروستاگلاندین تولید می‌شود و باعث افزایش ترشح پایدار مایع به درون روده و در نتیجه اسهال می‌گردد (۶۲). در مجموع اطلاعات کمی در مورد مکانیسم‌های مولکولی و اجزای درگیر در پاسخ‌های سلولی ناشی از اوکادائیک اسید وجود دارد. گسترده‌ترین اثر سیتوتوکسیک OA مربوط به القای پدیده آپوپتوز است. این توکسین باعث مهار رشد یا آپوپتوز در بسیاری از انواع سلول‌ها مانند سلول‌های روده، سلول‌های عصبی، سلول‌های کبدی، سلول‌های ریه، سلول‌های خونی و غیره می‌شود (۶۵). مکانیسم‌های درگیر در این فرآیند شامل تغییرات در بیان ژن‌های خاص، کاهش پتانسیل غشای میتوکندری، فعال شدن چندین ایزوفرم کاسپاز، آزادسازی سیتوکروم c از فضای بین غشاء میتوکندری به سیتوزول، مهار سنتز پروتئین و اختلال در اسکلت سلولی می‌باشند (۶۲ و ۶۵).

یکی از اهداف اصلی OA اسکلت سلولی است. مطالعات نشان داده است که این توکسین باعث القاء تغییرات مورفولوژیکی قابل توجه، ناپایداری میکروتوبول‌ها، گرد شدن سلول، از دست رفتن ثبات اتصالات مرکزی به دنبال از دست رفتن سازمان دهی اسکلت سلولی و نیز از دست دادن خواص ممانعتی در انواع سلول‌های مختلف می‌شود. پیشنهاد شده است که این تغییرات می‌تواند به دلیل مکانیسم‌های مختلفی مانند اختلال در F- اکتین و یا هایپر فسفریلاسیون و فعال شدن کیناز باشد. این رویدادها باعث تحریک تجزیه اتصالات محکم، تغییرات در سطوح بیان ژن‌های دخیل در حفظ ساختار سلول و یا فعالسازی عمومی مسیرهای پیام‌دهی سلولی که موجب تجزیه اکتین و در نتیجه جدا شدن سلول می‌شوند (۶۲ و ۶۶).

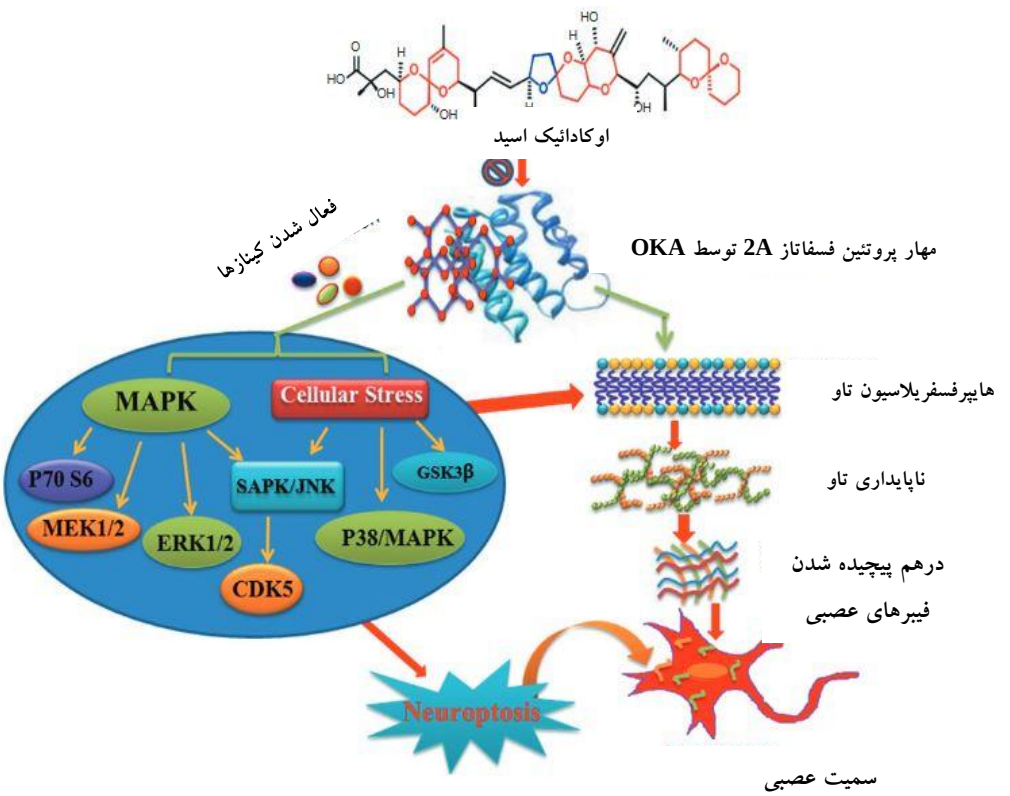
با وجود اینکه اوکادائیک اسید در گروه نوروتوکسین‌ها طبقه‌بندی نشده است، اما مطالعات بسیاری نقش این توکسین را در آپوپتوز نورونی، هایپرفسفریلاسیون پروتئین tau و تغییرات مورفولوژیکی سلول‌های عصبی و سیستم‌های جانوری نشان داده‌اند (۶۲).

تاو، فسفو پروتئین اصلی در سیستم عصبی مرکزی است که معمولاً حاوی دو تا سه گروه فسفات در هر مولکول خود است. این پروتئین مسئول پایداری میکروتوبول، حفظ طولانی مدت توانایی، یادگیری و

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]

حافظه است. فسفوریلاسیون تاو معمولاً توسط پروتئین کیناز و دفسفریلاسیون آن توسط پروتئین فسفاتازها PP2A انجام می‌شود. اعتقاد بر این است هایپرفسفریلاسیون غیر طبیعی تاو مسئول سمیت سلول‌های عصبی و از دست دادن فعالیت نورونی است که باعث پیشرفت تجمع PHFs (Paired helical filaments) می‌شود (۶۷). این رویداد یکی از نشانه‌های آسیب شناختی بیماری آلزایمر است (۶۴ و ۶۸) (شکل ۱۶). از آنجایی که اوکادائیک اسید مهار کننده PP2A می‌باشد، امروزه به عنوان ابزاری مفید در غربالگری داروهای دخیل در پیشگیری و درمان بیماری آلزایمر، مطالعه پاتولوژی آلزایمر و شناخت مکانیسم تنظیم دژنراسیون سلول‌های عصبی، شناخته شده است (۶۴ و ۶۸).



شکل ۱۶) مکانیسم احتمالی اوکادائیک اسید در القا سمیت عصبی از طریق مهار فعالیت پروتئین کینازها و پروتئین فسفاتازها (۶۴)

نتیجه‌گیری

توکسین‌های دینوفلاژله‌های دریایی دارای ساختارهای شیمیایی و عملکردهای زیستی متنوعی می‌باشند. بیشتر این توکسین‌های در یکی از گروه نوروتوکسین‌ها قرار دارند. این توکسین‌های چند حلقه‌ای اتری و یا پلی کتایدی از طریق مکانیسم‌هایی مانند تغییر در کانال و یا پمپ‌های یونی غشا سلولی، اثر بر عملکرد طبیعی بافت‌های عصبی، مهار سرین/ ترئونین فسفوپروتئین فسفاتازها، اختلال در مکانیسم کنترل سلولی و تغییر در اسکلت سلولی نقش عملکردی خود را ایفا می‌نمایند. آگاهی از ساختار و مکانیسم اثر این توکسین‌ها می‌تواند روشی مفید در

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]

مبارزه با بیماری‌زایی آنها و یا ابزاری برای طراحی داروهای جدید باشد.

سپاس و قدردانی

نویسندگان این مقاله از تمام پژوهشگرانی که در سرتاسر جهان و کشور عزیزمان نتایج مطالعه‌شان به ارائه این مقاله منجر گردید و به دلیل محدودیت‌های مقاله امکان استناد به تمامی آنها وجود نداشته است کمال امتنان را دارند.

تضاد منافع

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

References:

1.Wang DZ. Neurotoxins from marine dinoflagellates: a brief review. Mar Drugs 2008; 6: 349-71.
2.Quod JP, Turquet J. Ciguatera in Réunion Island (SW Indian Ocean): epidemiology and clinical patterns. Toxicon 1996; 34: 779-85.
3.Van Dolah FM. Diversity of marine and freshwater algal toxins. In: Seafood toxicology: pharmacology, physiology and detection. In: Botana L, editors. New York: Marcel Dekker, 2000, 19-43.
4.Gallardo-Rodríguez J, Sánchez-Mirón A, García-Camacho F, et al. Bioactives from microalgal dinoflagellates. Biotechnol Adv 2012; 30: 1673-84.
5.Gessner BD. Neurotoxic toxins. In: Seafood and freshwater toxins: pharmacology, physiology and detection. Botana LM, editors. New York: Marcel Dekker, 2000, 65-90.
6.Rossini GP, Hess P. Phycotoxins: chemistry, mechanisms of action and shellfish poisoning. EXS 2010; 100: 65-122.
7.Stoecker DK. Mixotrophy among Dinoflagellates. J Eukaryotic Microbiol 1999; 46: 397-401.
8.Gómez F. A checklist and classification of living dinoflagellates (Dinoflagellata, Alveolata). CICIMAR Océanides 2012; 27: 65-140.
9.Guiry MD. How many species of algae are there. J Phycol 2012; 48: 1057-63.
10.Chinain M, Darius HT, Ung A, et al. Growth and toxin production in the ciguatera-causing dinoflagellate Gambierdiscus polynesiensis (Dinophyceae) in culture. Toxicon 2010; 56: 739-50.
11.Nieto FR, Cobos EJ, Tejada MA, et al. Tetrodotoxin (TTX) as a Therapeutic Agent for Pain. Mar Drugs 2012; 10: 281-305.
12.Catterall WA, Cestèle S, Yarov-Yarovoy V, et al. Voltage-gated ion channels and gating modifier toxins. Toxicon 2007; 49: 124-41.
13.Mattei C, Legros C. The voltage-gated sodium channel: a major target of marine neurotoxins. Toxicon 2014; 91: 84-95.
14.Chahine M, O'Leary ME. Regulatory Role of Voltage-Gated Na Channel β Subunits in Sensory Neurons. Front Pharmacol 2011; 2: 70.
15.Cusick KD, Sayler GS. An overview on the marine neurotoxin, saxitoxin: genetics, molecular targets, methods of detection and ecological functions. Mar Drugs 2013; 11: 991-1018.
16.Silva M, Rey V, Botana A, et al. Determination of gonyautoxin-4 in echinoderms and gastropod matrices by conversion to neosaxitoxin using 2-mercaptoethanol and post-column oxidation liquid chromatography with fluorescence detection. Toxins (Basel) 2015; 8: pii: E11.
17.Wang DZ, Zhang SF, Zhang Y, et al. Paralytic shellfish toxin biosynthesis in cyanobacteria and dinoflagellates: A molecular overview. J Proteomics 2016; 135: 132-40.
18.Su Z, Sheets M, Ishida H, et al. Saxitoxin blocks L-type ICa. J Pharmacol Exp Ther 2004; 308: 324-9.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]

19.Jablonski EM, Mattocks MA, Sokolov E, et al. Decreased aquaporin expression leads to increased resistance to apoptosis in hepatocellular carcinoma. Cancer Lett 2007; 250: 36-46.
20.Garrido R, Lagos N, Lagos M, et al. Treatment of chronic anal fissure by gonyautoxin. Colorectal Dis 2007; 9: 619-24.
21.Garrido R, Lagos N, Lattes K, et al. Gonyautoxin: new treatment for healing acute and chronic anal fissures. Dis Colon Rectum 2005; 48: 335-43.
22.Cassell RT, Chen W, Thomas S, et al. Brevetoxin, the Dinoflagellate Neurotoxin, Localizes to Thylakoid Membranes and Interacts with the Light-Harvesting Complex II (LHCII) of Photosystem II. Chembiochem 2015; 16: 1060-7.
23.Nakanishi K. The chemistry of brevetoxins: a review. Toxicon 1985; 23: 473-9.
24.Bourdelais AJ, Campbell S, Jacocks H, et al. Brevenal is a natural inhibitor of brevetoxin action in sodium channel receptor binding assays. Cell Mol Neurobiol 2004; 24: 553-63.
25.Fleming LE, Baden DG. Neurotoxic shellfish poisoning: Public health and human health effects. White Paper for the Proceedings of the Texas Conference on Neurotoxic Shellfish Poisoning, Proceedings of the Texas NSP Conference, Corpus Christi (Texas), 1998, pp. 27-34.
26.LePage KT, Baden DG, Murray TF. Brevetoxin derivatives act as partial agonists at neurotoxin site 5 on the voltage-gated Na+ channel. Brain Res 2003; 959: 120-7.
27.Tubaro A, Dell'ovo V, Sosa S, et al. Yessotoxins: a toxicological overview. Toxicon 2010; 56: 163-72.
28.Alfonso A, Vieytes MR, Botana ML. Yessotoxin, a promising therapeutic tool. Mar Drugs 2016; 14: pii: E30.
29.Pérez-Gómez A, Ferrero-Gutierrez A, Novelli A, et al. Potent neurotoxic action of the shellfish biotoxin yessotoxin on cultured cerebellar neurons. Toxicol Sci 2006; 90: 168-77.
30.Pang M, Qu P, Gao CL, et al. Effect of yessotoxin on cytosolic calcium levels in human hepatocellular carcinoma cells in vitro. Biomed Rep 2014; 2: 93-6.
31.Ronzitti G, Hess P, Rehmann N, et al. Azaspiracid-1 alters the E-cadherin pool in epithelial cells. Toxicol Sci 2007; 95: 427-35.
32.Stemmler MP. Cadherins in development and cancer. Mol Biosyst 2008; 4: 835-50.
33.Callegari F, Rossini GP. Yessotoxin inhibits the complete degradation of E-cadherin. Toxicology 2008; 244: 133-44.
34.Korsnes MS, Hetland DL, Espenes A, et al. Induction of apoptosis by YTX in myoblast cell lines via mitochondrial signalling transduction pathway. Toxicol In Vitro 2006; 20: 1419-26.
35.Leira F, Alvarez C, Vieites JM, et al. Characterization of distinct apoptotic changes induced by okadaic acid and yessotoxin in the BE(2)-M17 neuroblastoma cell line. Toxicol In Vitro 2002; 16: 23-31.
36.Alonso E, Vale C, Vieytes MR, et al. Translocation of PKC by yessotoxin in an in vitro model of Alzheimer's disease with improvement of tau and β-amyloid pathology. ACS Chem Neurosci 2013; 4: 1062-70.
37.Seemann P, Gernert C, Schmitt S, et al. Detection of hemolytic bacteria from Palythoa caribaeorum (Cnidaria, Zoantharia) using a novel palytoxin-screening assay. Antonie Van Leeuwenhoek 2009; 96: 405-11.
38.Usami M, Satake M, Ishida S, et al. Palytoxin analogs from the dinoflagellate Ostreopsis siamensis. J Am Chem Soc 1995; 117: 5389-90.
39.Uchida H, Taira Y, Yasumoto T. Structural elucidation of palytoxin analogs produced by the dinoflagellate Ostreopsis ovata IK2 strain by complementary use of positive and negative ion liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom 2013; 27: 1999-2008.
40.Ramos V, Vasconcelos V. Palytoxin and analogs: biological and ecological effects. Mar Drugs 2010; 8: 2021-37.
41.Ukena T, Satake M, Usami M, et al. Structure elucidation of ostreocin D, a palytoxin analog isolated from the dinoflagellate Ostreopsis siamensis. Biosci Biotechnol Biochem 2001; 65: 2585-8.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]

42.Bellocci M, Sala GL, Prandi S. The cytolytic and cytotoxic activities of palytoxin. Toxicon 2011; 57: 449-59.
43.Rossini GP, Bigiani A. Palytoxin action on the Na(+),K(+)-ATPase and the disruption of ion equilibria in biological systems. Toxicon 2011; 57: 429-39.
44.Braz FAF, Cruz JS, Faria-Campos AC, et al. Palytoxin Inhibits the Sodium-Potassium Pump–An Investigation of an Electrophysiological Model Using Probabilistic Model Checking. In: Gheyi R, Naumann D (eds.). Springer, Heidelberg. LNCS 2012;7498: 35-50.
45.Wu CH. Palytoxin: membrane mechanisms of action. Toxicon 2009; 54: 1183-9.
46.Gadsby DC, Takeuchi A, Artigas P, et al. Review. Peering into an ATPase ion pump with single-channel recordings. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2009; 364: 229-38.
47.Lehane L, Lewis RJ. Ciguatera: recent advances but the risk remains. Int J Food Microbiol 2000; 61: 91-125.
48.Dickey RW, Plakas SM. Ciguatera: a public health perspective. Toxicon 2010; 56: 123-36.
49.Nicholson GM, Lewis RJ. Ciguatoxins: cyclic polyether modulators of voltage-gated iion channel function. Mar Drugs 2006; 4: 82-118.
50.Roeder K, Erler K, Kibler S, et al. Characteristic profiles of Ciguatera toxins in different strains of Gambierdiscus spp. Toxicon 2010; 56: 731-8.
51.Martin V, Vale C, Antelo A, et al. Differential effects of ciguatoxin and maitotoxin in primary cultures of cortical neurons. Chem Res Toxicol 2014; 27: 1387-400.
52.Pérez S, Vale C, Alonso E, et al. A comparative study of the effect of ciguatoxins on voltage-dependent Na+ and K+ channels in cerebellar neurons. Chem Res Toxicol 2011; 24: 587-96.
53.Yokoyama A, Murata M, Oshima Y, et al. Some chemical properties of maitotoxin, a putative calcium channel agonist isolated from a marine dinoflagellate. J Biochem 1988; 104: 184-7.
54.Gusovsky F, Daly JW. Maitotoxin: a unique pharmacological tool for research on calcium-dependent mechanisms. Biochem Pharmacol 1990; 39: 1633-9.
55.Murata M, Iwashita T, Yokoyama A, et al. Partial structures of maitotoxin, the most potent marine toxin from the dinoflagellate Gambierdiscus toxicus. J Am Chem Soc 1992; 114: 6594-6.
56.Twiner MJ, Rehmann N, Hess P, et al. Azaspiracid Shellfish Poisoning: A Review on the Chemistry, Ecology, and Toxicology with an Emphasis on Human Health Impacts. Mar Drugs 2008; 6: 39-72.
57.Twiner MJ, Doucette GJ, Rasky A, et al. Marine algal toxin azaspiracid is an open-state blocker of hERG potassium channels. Chem Res Toxicol 2012; 25: 1975-84.
58.Jiménez-Vargas JM, Restano-Cassulini R, Possani LD. Toxin modulators and blockers of hERG K(+) channels. Toxicon 2012; 60: 492-501.
59.Grilo LS, Carrupt PA, Abriel H. Stereoselective inhibition of the hERG1 potassium channel. Front Pharmacol 2010; 1: 137.
60. RománY, Alfonso A, Vieytes MR, et al. Effects of azaspiracids 2 and 3 on intracellular cAMP, [Ca 2+], and pH. Chem Res Toxicol 2004; 17: 1338-49.
61.Cao Z, LePage KT, Frederick MO, et al. Involvement of caspase activation in azaspiracid-induced neurotoxicity in neocortical neurons. Toxicol Sci 2010; 114: 323-34.
62.Valdiglesias V, Prego-Faraldo MV, Pásaro E, et al. Okadaic acid: more than a diarrheic toxin. Mar Drugs 2013; 11: 4328-49.
63.Garibo D, de la Iglesia P, Diogène J, et al. Inhibition equivalency factors for dinophysistoxin-1 and dinophysistoxin-2 in protein phosphatase assays: applicability to the analysis of shellfish samples and comparison with LC-MS/MS. J Agric Food Chem 2013; 61: 2572-9.
64.Kamat PK, Nath C. Okadaic acid: a tool to study regulatory mechanisms for neurodegeneration and regeneration in Alzheimer's disease. Neural Regen Res 2015; 10: 365-7.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]

65.Valdiglesias V, Laffon B, Pásaro E, et al. Okadaic acid induces morphological changes, apoptosis and cell cycle alterations in different human cell types. J Environ Monit 2011; 13: 1831-40.
66.Opsahl JA, Ljostveit S, Solstad T, et al. Identification of dynamic changes in proteins associated with the cellular cytoskeleton after exposure to okadaic acid. Mar Drugs 2013; 11: 1763-82.
67.Murray PS, Kirkwood CM, Gray MC, et al. Hyperphosphorylated tau is elevated in Alzheimer's disease with psychosis. J Alzheimers Dis 2014; 39: 759-73.
68.Ferrer I, Gomez-Isla T, Puig B, et al. Current advances on different kinases involved in tau phosphorylation, and implications in Alzheimer's disease and tauopathies. Curr Alzheimer Res 2005; 2: 3-18.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]

Iran South Med J 2016; 19(3): 457-481

Review Article

The structure and mode of action of the dinoflagellate toxins

A. Najafi [1*], I. Nabipour [1]

[1] The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

(Received 6 Jun, 2016 Accepted 10 Jul, 2016)

Abstract

Background: Dinoflagellates are the major causative agents of harmful algal blooms. In different studies, it has been shown that many dinoflagellate species produce various natural toxins. Saxitoxin, brevetoxin, yessotoxin, etc can be considered as the most important neurotoxins. The most important dinoflagellate toxins structures, their origin, structure and mechanisms of action were evaluated in a systematic review.

Materials & Methods: Marine dinoflagellates, marine toxins, and their mechanisms of action and structure were keywords for a comprehensive search in online databases including Pubmed, Science Direct, Google Scholar and Scirus. A total of 95 papers were evaluated, however, by omitting similar reports, 68 papers were included in the study.

Results: Dinoflagellates toxins are usually polycyclic ether and polyketaide compounds that have distinct mechanisms of action including alteration in different ion channels and/or pumps at cell membrane, effect on the normal functioning of neuronal and other excitable tissues, inhibition of serine/threonine phosphoprotein phosphatases, disrupting major mechanisms of controlling cellular functions, and alteration in cellular cytoskeleton. However, the precise mechanisms of action of few toxins are not determined yet.

Conclusion: The clarification of the dinoflagellate toxins structures and their mechanisms of action may be helpful for novel drug design, therapeutic measures and to overcome against marine toxicity.

Key words: Dinoflagellates, Marine toxins, Marine toxicity, Marine toxinology

©Iran South Med J. All rights reserved.

Cite this article as: Najafi A, Nabipour I. The structure and mode of action of the dinoflagellate toxins. Iran South Med J 2016; 19(3): 457-481

Copyright © 2016 Najafi, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

[*] *Address for correspondence*: The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran. Email: akna85@gmail.com

Website: http://bpums.ac.ir
Journal Address: http://ismj.bpums.ac.ir

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.457]