دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال نوزدهم، شماره ۳، صفحه ۵۱۰ –۴۸۲ (مرداد و شهریور ۱۳۹۵)

Iran South Med J 2016;19(3): 482-510

مهم‌ترین توکسین‌های باکتریایی دریا؛ یک مطالعه مروری

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: ۹۵/۳/۱۰– پذیرش مقاله: ۹۵/۴/۸)

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

چکیده

زمینه: توکسین‌های میکروبی، ترکیبات سمی هستند که با هدف ایجاد بیماری و یا در پاسخ به سیستم ایمنی میزبان به منظور بقا، تولید می‌گردند. شواهد زیادی مبنی بر منشاء باکتریایی توکسین‌های شناخته شده دریایی مانند تترودوتوکسین، پالی توکسین، نئوسوروگاتوکسین و غیره وجود دارد. در این مطالعه مروری، مهم‌ترین سموم دریایی تولید شده توسط گونه‌های مختلف باکتری‌های دریایی، منشأ، ساختار و مکانیسم اثر آنها بررسی شدند.

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 باکتری، توکسین‌های دریایی، مکانیسم فعالیت و ساختار بودند. در مجموع از میان ۱۲۰ مقاله و گزارش، با حذف موارد مشابه، در نهایت تعداد ۱۰۳ مقاله ارزیابی گردید.

یافته‌ها: بیشتر توکسین‌های باکتریایی دریایی در یکی از گروه‌های نوروتوکسین‌ها، هپاتوتوکسین‌ها و سیتوتوکسین‌ها قرار می‌گیرند. این توکسین‌ها با انسداد کانال‌های سدیمی در سلول‌های عصبی، عمل به صورت آگونیست گیرنده‌های استیل کولین، مهار پمپ‌های غشایی، مهار فعالیت آنزیمی پروتئین فسفاتازهای نوع ۱ و 2A و مهار سنتز پروتئین نقش عملکردی خود را ایفا می‌نمایند.

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 بیماری‌زایی آنها باشد.

واژگان کلیدی: باکتری‌های دریایی، 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.

مقدمه

دریا بیش از ۷۰ درصد از سطح کره زمین را پوشانده است. این محیط از تنوع زیستی خارق العاده‌ای برخوردار است به طوری که بیش از ۹۵ درصد از کل بیوسفر (زیست کره) را در خود جای داده است. تنوع میکروبی در این محیط منبع بی‌نهایتی از ترکیبات شیمیایی جدید را ایجاد نموده است. اگرچه ۹۹ درصد از ترکیبات میکروبی مانند آنتی بیوتیک‌ها و متابولیت‌ها از میکروارگانیسم‌های خاکی مشتق شده‌اند، با این وجود از اواخر دهه ۱۹۸۰، تلاش‌ها برای دستیابی به ترکیبات جدید و مهم زیستی از منابعی مانند دریا که کمتر مورد بررسی قرار گرفته‌اند، آغاز گردید (۱ و ۲). تجزیه و تحلیل ساده داده‌های مطالعات گذشته، نشان می‌دهد که یک جستجو با عنوان "دارو از دریا"، با افزایش ۱۳ درصدی در هر سال مواجهه بوده است و این میزان در حال افزایش می‌باشد. بنابراین به جرأت می‌توان گفت اقیانوس‌ها، کتابخانه عظیمی از ترکیبات و محصولات طبیعی منحصر به فرد و مواد فعال زیستی امیدوار کننده و شگفت‌آور می‌باشند، که هرگز در محیط زیست زمینی یافت نمی‌گردند (۳ و ۴).

توکسین‌های میکروبی، ترکیباتی هستند که به وسیله میکروارگانیسم‌هایی مانند باکتری‌ها، ویروس‌ها و قارچ‌ها تولید می‌شوند. این ترکیبات از عوامل مهم بیماری‌زایی میکروبی بوده و با هدف ایجاد بیماری و یا در پاسخ به سیستم ایمنی میزبان به منظور بقا تولید می‌گردند (۵). از طرف دیگر، توکسین‌های میکروبی دارای کاربردهای دیگری در علم پزشکی نیز می‌باشند. از این میان می‌توان به استفاده از آنها به عنوان ابزاری در نوروبیولوژی و زیست‌شناسی سلولی، مبارزه با بیماری‌زایی میکروبی و توسعه داروهای ضد سرطانی جدید و سایر داروها اشاره نمود (۶).

در این مطالعه مروری، مهم‌ترین سموم دریایی تولید شده توسط گونه‌های مختلف باکتری‌های دریایی، ساختار و مکانیسم اثر آنها را مورد بررسی قرار خواهیم داد.

تعریف توکسین

کلمه سم (توکسین) از یک واژه در یونان باستان به نام توکسیکون[1] گرفته شده است. توکسین، یک ماده سمی تولید شده توسط سلول‌های زنده و ارگانیسم‌ها می‌باشد. این اصطلاح برای اولین بار توسط یک شیمیدان آلی به نام لودویگ برایگر (Ludwig Brieger) (۱۸۴۹–۱۹۱۹) مورد استفاده قرار گرفت. اصطلاح بیوتوکسین[2] گاهی برای نشان دادن منشا زیستی سم استفاده می‌شود. بیشتر بیوتوکسین‌ها در گروه بیوتوکسین‌های قارچی (مایکو توکسین)، میکروبی، گیاهی (فیکوتوکسین) و جانوری قرار می‌گیرند (۶).

توکسین‌ها به صورت مولکول‌های کوچک، پپتیدها و یا پروتئین‌هایی می‌باشند که می‌توانند از طریق تماس یا جذب توسط بافت‌های بدن و بر همکنش با ماکرومولکول‌های زیستی از جمله آنزیم‌ها و یا گیرنده‌های سلولی ایجاد بیماری کنند.

توکسین‌های باکتریایی

سموم تولید شده توسط باکتری‌های بیماری‌زا موجب تداخل عملکردهای فیزیولوژیکی سلول‌ها شده و گاهاً کشنده می‌باشند. این سموم بر روی غشاء سلولی (همولیزین، لیزین، فسفولیپاز) یا برخی از مکان‌های درون سلولی اثرگذار هستند. در اغلب موارد، سموم همگام با دیگر عوامل بیماری‌زا که باکتری‌ها را قادر به

[1] Toxikon
[2] Biotoxin

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

استقرار در میزبان، مقاومت و یا فرار از مکانیسم دفاعی میزبان می‌سازند، عمل می‌نمایند (۷).

اگرچه سموم باکتریایی برای سال‌های زیادی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، اما تنها تعداد کمی از آنها به طور کامل شناخته شده و مکانیسم فعالیت آنها در سطح مولکولی تعیین شده‌اند.

توکسین‌های باکتری‌ها را به طور کلی می‌توان به دو دسته تقسیم‌بندی نمود:

۱) اندوتوکسین‌ها[3]: از اجزای دیواره سلولی باکتریایی مانند غشاء خارجی می‌باشند و پس از لیز باکتری، به درون محیط آزاد می‌شوند. از بارزترین اندوتوکسین باکتریایی می‌توان به لیپوپلی ساکارید (LPS)[4] موجود در باکتری‌های گرم منفی اشاره نمود (۵).

۲) اگزوتوکسین‌ها[5]: به طور عمده از جنس پروتئین و گاهی اوقات قطعه‌ای پلی پپتیدی هستند و از طریق غشاء باکتریایی و یا با لیز باکتری به درون محیط ترشح می‌شوند (۷).

اسامی توکسین‌ها معمولاً به محل اثرگذاری آنها برمی‌گردد. برای مثال انتروتوکسین (اثرگذاری بر روی روده و دستگاه گوارش)، نوروتوکسین (اثرگذاری بر روی سلول‌های عصبی)، لوکوسیدین (اثرگذاری بر روی لوکوسیت‌ها)، همولیزین (اثرگذاری بر روی سلول‌های گلبول قرمز خون)، سیتوتوکسین (اثرگذاری بر روی دامنه گسترده‌ای از سلول‌های بدن میزبان) و غیره (۶ و ۷).

این اختصاصیت مربوط به حضور گیرنده‌های غشایی اختصاصی یک سم ویژه بر روی سطح سلول است. این گیرنده‌ها که معمولاً به طور تصادفی بر روی سطح غشاء توزیع شده‌اند ممکن است از جنس‌های گلیکوپروتئین، گانگلیوزید، استرول و مولکول‌های ناشناخته دیگر باشند (۷).

توکسین‌ها برای ورود به سلول میزبان حداقل از دو نوع مکانیسم استفاده می‌کنند:

۱- ورود مستقیم: برخی از سموم پروتئینی با وزن مولکولی بالا از دو پروتومر A و B ساخته شده‌اند. در این مکانیسم، بخش B از توکسین به گیرنده اختصاصی خود در سطح سلول میزبان متصل می‌شود. سپس با ایجاد یک منفذ در غشاء سلول میزبان، بخش A که سمیت اصلی را دارا می‌باشد، از این حفره به درون سلول انتقال می‌یابد (۸).

۲- ورود توسط اندوسیتوز وابسته به گیرنده: در این مکانیسم پس از اتصال توکسین به سطح سلول میزبان، فرآیند اندوسیتوز در سلول القا می‌گردد. توکسین به صورت یک اندوزوم به درون سلول وارد می‌شود. در این هنگام یون‌های H^+ به درون اندوزوم وارد شده و pH درون آن به سرعت پایین می‌آید. شرایط اسیدی تولید شده بخش B را از بخش A جدا می‌کند. در این فرآیند بخش A از درون غشاء عبور داده می‌شود و به سمت سیتوپلاسم سلول آزاد می‌گردد. اما بخش B درون اندوزوم باقی می‌ماند و از طرف دیگر سلول خارج می‌شود (۹).

نقش باکتری‌های همزیست در تولید متابولیت‌های ثانویه

در گذشته به منظور جستجوی محصولات طبیعی دریایی، مطالعات بر روی گیاهان دریایی و بی‌مهرگان نرم تن متمرکز بوده است. با توجه به اینکه تقریباً تمام موجودات جمع‌آوری شده برای مطالعه شیمیایی دارای میکروارگانیسم‌های همراه بوده‌اند، باید به این سؤال در مورد منشاء واقعی بیوسنتز مولکول‌های جدا شده از

[3] Endotoxins
[4] Lipopolysaccharide
[5] Exotoxins

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

بی‌مهرگان و گیاهان پاسخ داده شود. پرداختن به این سؤال زمانی اهمیت پیدا می‌کند که مشخص شده است که در مهرگان دریایی به عنوان مثال اسفنج‌ها، اجتماعات باکتری‌های همزیست حدود ۵۰ درصد از کل توده زیستی (بیوماس) آنها را تشکیل می‌دهند (۱۰).

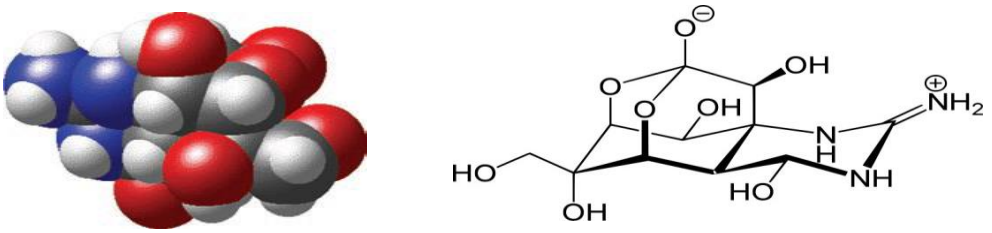
شواهد زیادی مبنی بر منشاء باکتریایی متابولیت‌های دریایی وجود دارد. قابل توجه‌ترین مثال برای تولید باکتریایی یک متابولیت که در اصل به موجود زنده دیگری نسبت داده شده است، مربوط به یک توکسین عصبی به نام تترودوتوکسین (Tetrodotoxin)(TTX) می‌باشد. تحقیقات در مورد منشاء این سم نشان داد که TTX به عنوان یک محصول تخمیری از باکتری *ویبریو* و *سودوموناس* تولید می‌گردد (۱۱). مطالعات اخیر نشان داده اند که TTX توسط انواع مختلف دیگری از باکتری‌های دریایی با تاکسونومی‌های متنوع تولید می‌شوند. از این میان می‌توان به *باسیلوس* (۱۲ و ۱۳)، *فتوباکتریوم* (۱۲)، *شیوانلا* (۱۲ و ۱۴)، *استرپتومایسز* (۱۵)، *موراکسلا*، *آلتروموناس*، *اسینتوباکتر* و *اروموناس* اشاره نمود (۱۳).

این اطلاعات پیشنهاد می‌کند که باکتری‌ها تنها منشا TTX هستند که ممکن است از طریق زنجیره غذایی در بی‌مهرگان تجمع یابند. از طرف دیگر با افزایش مطالعات در این زمینه، توکسین‌های دیگری نیز با منشا باکتری‌های دریایی شناسایی شده‌اند. از این میان می‌توان به توکسین‌های دریایی نئوسوروگاتوکسین (Neosurugatoxin)، ساکسی‌توکسین (STX) (Saxitoxin) و سیانوتوکسین‌ها اشاره نمود (۱۶).

تترودوتوکسین (TTX)

این توکسین عصبی (نوروتوکسین) با فرمول شیمیایی $C_{11}H_{17}N_8O_3$ یک مولکول هتروسیکلیک است که برای اولین بار در سال ۱۹۰۹ توسط دانشمند ژاپنی یاشی‌زومی تاهارا (Yashizumi Tahara) از بادکنک ماهی (Puffer fish) جداسازی و شناسایی گردید (۱۲). این سم به طور انتخابی کانال‌های سدیم را در سلول‌های عصبی و عضلانی منع می‌کند (۱۷).

TTX دارای شش گروه هیدروکسیل، یک گروه گوانیدینیوم و یک حلقه پیریدین با سیستم حلقه متصل اضافی است (شکل ۱) (۱۸). با وجود اینکه در حال حاضر این توکسین با موفقیت در آزمایشگاه سنتز می‌شود اما هنوز مسیر سنتز آن در ارگانیسم‌ها به طور کامل شناخته شده نمی‌باشد. این توکسین در pH فیزیولوژیکی دارای بار مثبت می‌باشد. از ویژگی‌های فیزیکی متمایز این سم در هنگام خالص بودن می‌توان به پودر سفید و بی‌بو، بدون طعم و محلول در آب، مقاوم در برابر حرارت (تا دمای حدود ۲۲۰ درجه سلیسیوس) آن اشاره نمود (۱۱ و ۱۲). همچنین این سم ۲۵۰ بار بیشتر از سیانور سمی می‌باشد (۱۲).



شکل ۱) ساختار شیمیایی تترودوتوکسین، سم عصبی تولید شده توسط چندین گونه باکتریایی (۱۸)

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

در سال‌های اخیر توزیع گسترده TTX در میان گروه‌های متنوع از موجودات به اثبات رسیده شده است (۱۳). نوگوشی (Noguchi) و همکاران در سال ۱۹۸۶ اولین باکتری تولید کننده TTX که متعلق به جنس *ویبریو* بود را از روده خرچنگ دریایی (*آترگاتیس فلوریدوس*) (*Atergatis floridus*) جداسازی نمودند. در همین سال باکتری *سودوموناس* به عنوان دومین جنس تولید کننده TTX از جلبک‌های آهکی قرمز دریایی (*جانیا* اس پی.)[6] جداسازی و معرفی گردید (۱۱). تعداد سویه‌های باکتریایی تولید کننده این توکسین به سرعت در حال گسترش هستند؛ به طوری که از سال ۱۹۸۶ تاکنون بیش از ۲۳ جنس از باکتری‌های دریازی به عنوان تولید کنندگان میکروبی TTX معرفی شده‌اند.

بر همین اساس، باکتری‌های تولید کننده TTX از نظر تاکسونومی در ۴ شاخه پروتئوباکتریا[7]، اکتینوباکتریا[8]، فرمی‌کات[9] و باکتروئیدتس[10] قرار می‌گیرند. از این میان، شاخه پروتئوباکتر به عنوان شاخه غالب در تولید این سم شناخته شده است (۱۱).

گونه‌های موجود در جنس *ویبریو* به ویژه *ویبریو آلژینولایتیکوس*[11] به عنوان غالب‌ترین تولید کنندگان TTX مطرح می‌باشند (۱۷ و ۱۹). با توجه به تولید باکتریایی این سم (۱۳)، این فرضیه که باکتری‌ها تولید کنندگان اصلی این سم در طبیعت می‌باشند، منطقی به نظر می‌رسد. با این وجود، در برخی از مطالعات محدود، عدم وجود باکتری در موجودات دریایی تولید کننده تترودوتوکسین گزارش شده است (۲۰).

در مطالعات مختلف، حضور باکتری‌های تولید کننده تترودوتوکسین در رسوبات دریایی به اثبات رسیده است (۱۵). دو (Do) و همکاران در سال ۱۹۹۰ در ژاپن، رسوبات دریایی را با هدف شناسایی باکتری‌های تولید کننده تترودوتوکسین مورد بررسی قرار دادند. با توجه به نتایج آنها مشخص گردید که باکتری‌های تولید کننده TTX محدود به گروه تاکسونومیکی خاصی نمی‌باشند. گروه‌های مختلفی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی از جمله *باسیلوس*، *میکروکوکوس*، *اسینتوباکتر*، *اروموناس*، *آلکالیژنز*، *آلترومونا‌س*، *فلاوباکتریوم*، *موراکسلا*، *سودوموناس* و *ویبریو* توانایی تولید سم TTX را دارا بودند (۱۳).

همچنین این محقق در سال ۱۹۹۳ با بررسی رسوبات دریاچه سووا[12] در ژاپن، موفق به جداسازی ۵ جنس باکتریایی تولید کننده TTX گردید (۲۱). این باکتری‌ها شامل جنس‌های *باسیلوس*، *میکروکوکوس*، *کائولوباکتر*[13] و *فلاوباکتریوم* بودند.

سوشا (Sousa) و همکاران در سال ۲۰۱۱، باکتری‌های تولید کننده تترودوتوکسین جداسازی شده از دو گونه شکم پایان دریایی (گاستروپود) به نام‌های *مونودونتا توربینات*[14] و *جی بولا آمبیلیکالیس*[15] را در سواحل شمالی پرتغال مورد بررسی قرار دادند (۱۲). یافته‌های آنها نشان داد که باکتری‌های شناسایی شده متعلق به جنس‌های *ویبریو*، *سودوآلترومونا‌س*، *شیوانلا*، *فتوباکتریوم* و *باسیلوس* بوده‌اند.

سیمیدو (Simidu) و همکاران در سال ۱۹۹۰، تعداد ۳ سویه باکتری دریایی تولید کننده تترودوتوکسین را از سطح جلبک‌های قرمز و ماهی بادکنکی در ژاپن

[6] *Jania* sp.
[7] Proteobacteria
[8] Actinobacteria
[9] Firmicutes
[10] Bacteroidetes
[11] *Vibrio alginolyticus*

[12] Suwa
[13] *Caulobacter*
[14] *Monodonta turbinate*
[15] *Gibbula umbilicalis*

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

جداسازی و از نظر تاکسونومی مورد ارزیابی قرار دادند. نتایج آنها نشان داد که باکتری‌های جداسازی شده به دلیل عدم شباهت با جنس و گونه‌های شناخته شده در گروه‌های جدید قرار می‌گیرند. به همین دلیل این ۳ سویه را به صورت *Listonella plagia* sp. nov. بیووار II، *Alteromonas tetraodonis* sp. nov. و *Shewanella alga* sp. nov. نامگذاری نمودند (۱۴).

در جدول ۱ به طور خلاصه باکتری‌های تولید کننده TTX که از منابع مختلف مانند آب تازه و رسوبات دریایی و نیز از مصرف کنندگان اولیه و ثانویه مانند پلانکتون، جلبک قرمز دریایی، کرم‌های روبانی، گاستروپودها، ماهی ستاره، خرچنگ xanthid، هشت پا حلقه‌دار آبی و بادکنک ماهیان جداسازی شده‌اند، نشان داده شده است.

جدول ۱) تنوع باکتریایی دریایی تولید کننده توکسین تترودوتوکسین (TTX)

شاخه	ارگانیسم	منبع جداسازی	کشور	سال	رفرنس
پروتئوباکتریا	Vibrionaceae				
	Vibrio sp.	شکم پا (*Gibbula umbilicalis*)	پرتغال	۲۰۱۱	۱۲
		شکم پا (*Monodonta turbinate*)	پرتغال	۲۰۱۱	۱۲
		بادکنک ماهی (*Fugu vermicularis radiates*)	کره جنوبی	۲۰۰۰	۲۲
		رسوبات دریایی	ژاپن	۱۹۹۰	۱۳
		شکم پا (*Nassarius semiplicatus*)	چین	۲۰۰۸	۲۳
	Vibrionaceae strains				
	Vibrio splendidus	شکم پا (*Monodonta turbinate*)	پرتغال	۲۰۱۱	۱۲
	Vibrio gallaecicus	بیوفیلم	پرتغال	۲۰۱۱	۱۲
	Vibrio gigantis	شکم پا (*Gibbula umbilicalis*)	پرتغال	۲۰۱۱	۱۲
	Vibrio tasmaniensis	شکم پا (*Monodonta turbinate*)	پرتغال	۲۰۱۱	۱۲
	Vibrio tapetis	شکم پا (*Gibbula umbilicalis*)	پرتغال	۲۰۱۱	۱۲
	Vibrio cyclitrophicus	شکم پا (*Monodonta turbinate*)	پرتغال	۲۰۱۱	۱۲
	Vibrio alginolyticus	روده بادکنک ماهی (*Fugu vermicularis vermicularis*)	ژاپن	۱۹۸۷	۲۴
	Vibrio parahaemolyticus	شکم پا (*Niotha clathrata*)	تایوان	۱۹۹۵	۲۵
	Vibrio fuscheri	خرچنگ Xanthid	ژاپن	۱۹۸۷	۲۶
	Vibrio harveyi	بادکنک ماهی (*Arothron hispidus*)	آمریکا	۲۰۰۹	۲۷
	Photobacterium	شکم پا (*Monodonta turbinate*)	پرتغال	۲۰۱۱	۱۲
	Listonella plagia sp. nov. بیووار II	بادکنک ماهی	ژاپن	۱۹۹۰	۱۴
		جلبک قرمز (*Jania* sp.)	ژاپن	۱۹۹۰	۱۴
	Pseudomonadaceae				
	Pseudomonas sp.	پوست بادکنک ماهی (*Fugu poailonotus*)	ژاپن	۱۹۸۷	۲۸
		رسوبات دریایی	ژاپن	۱۹۹۰	۱۳
		شکم پا (*Niotha clathrata*)	تایوان	۱۹۹۵	۲۵
		جلبک قرمز (*Jania* sp.)	ژاپن	۱۹۸۶	۲۹
	Enterobacteriaceae				
	Serratia marcescens	بادکنک ماهی (*Chelonodon patoca*)	هنگ کنگ	۲۰۰۵	۳۰
		بادکنک ماهی (*Chelonodon patoca*)	هنگ کنگ	۲۰۰۴	۳۱
	Raoultella terrigena	روده بادکنک ماهی (*Takifugu niphobles*)	هنگ کنگ	۲۰۱۱	۳۲

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

شاخه	ارگانیسم	منبع جداسازی	کشور	سال	رفرنس
	Enterobacter cloaca	ماهی سمی (*Yongeichthys criniger*)	چین	۲۰۱۵	۱۷
	Rahnella aquatilis	ماهی سمی (*Yongeichthys criniger*)	چین	۲۰۱۵	۱۷
	Aeromonadaceae				
	Aeromonas sp.	رسوبات دریایی	ژاپن	۱۹۹۰	۱۳
		شکم پا (*Niotha clathrata*)	تایوان	۱۹۹۵	۲۵
		شکم پا (*Nassarius semiplicatus*)	چین	۲۰۰۸	۲۳
	Aeromonas molluscorum	بادکنک ماهی (*Takifugu obscurus*)	چین	۲۰۱۰	۳۳
	Shewanellaceae				
	Shewanella sp.	شکم پا (*Nassarius semiplicatus*)	چین	۲۰۰۸	۲۳
	Shewanella pacifica	شکم پا (*Monodonta turbinate*)	پرتغال	۲۰۱۱	۱۲
	Shewanella woodi	پاروپایان (*Pseudocaligus fugu*)	ژاپن	۲۰۰۷	۳۴
	Shewanella surugensis	شکم پا (*Monodonta turbinate*)	پرتغال	۲۰۱۱	۱۲
	Shewanella putrefaciens	بادکنک ماهی (*Takifugu niphobles*)	ژاپن	۱۹۸۹	۳۵
		بادکنک ماهی (*Lagocephalus lunaris*)	تایلند	۲۰۱۲	۳۶
	Shewanella alga sp. nov.	جلبک قرمز (*Jania* sp.)	ژاپن	۱۹۹۰	۱۴
	Oceanospirillaceae				
	Marinomonas	شکم پا (*Nassarius semiplicatus*)	چین	۲۰۰۸	۲۳
	Plesiomonaceae				
	Plesiomonas sp.	شکم پا (*Niotha clathrata*)	تایوان	۱۹۹۵	۲۵
	Alteromonadaceae				
	Alteromonas sp.	رسوبات دریایی	ژاپن	۱۹۹۰	۱۳
		اختاپوس (*Octopus maculosus*)	فیلیپین	۱۹۸۹	۳۷
	Alteromonas tetraodonis sp. nov.	بادکنک ماهی	ژاپن	۱۹۹۰	۱۴
	Moraxellaceae				
	Acinetobacter sp.	رسوبات دریایی	ژاپن	۱۹۹۰	۱۳
	Caulobacteraceae				
	Caulobacter sp.	رسوبات دریایی	ژاپن	۱۹۹۳	۲۱
	Pasteurellaceae				
	Pasteurella	شکم پا (*Niotha clathrata*)	تایوان	۱۹۹۵	۲۵
	Moraxellaceae				
	Moraxella	رسوبات دریایی	ژاپن	۱۹۹۰	۱۳
	Alcaligenaceae				
	Alcaligenes	رسوبات دریایی	ژاپن	۱۹۹۰	۱۳
	Pseudoalteromonadaceae				
	Pseudoalteromonas sp.	بیوفیلم و آب های شیرین	پرتغال	۲۰۱۱	۱۲
		توتیای دریایی (*Meoma ventricosa*)	هلند	۲۰۰۰	۳۸
	Pseudoalteromonas marina	بیوفیلم و آب‌های شیرین	پرتغال	۲۰۱۱	۱۲
	Rhodobacteraceae				
	Roseobacter sp.	پاروپایان (*Pseudocaligus fugu*)	ژاپن	۲۰۰۷	۳۴
اکتینوباکتریا	Microbacteriaceae				
	Microbacterium arabinogalactanolyticum	بادکنک ماهی (*Takifuguniphobles ovaryof*)	هنگ کنگ	۲۰۰۴	۳۹
	Micrococcaceae				
	Micrococcus sp.	رسوبات دریایی	ژاپن	۱۹۹۳	۲۱
		رسوبات دریایی	ژاپن	۱۹۹۰	۱۳

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

شاخه	ارگانیسم	منبع جداسازی	کشور	سال	رفرنس
	Dermacoccaceae				
	Kytococcus sedentarius	بادکنک ماهی (*Arothron hispidus*)	هند	۲۰۱۰	۴۰
	Cellulomonadaceae				
	Cellulomonas fimi	بادکنک ماهی (*Arothron hispidus*)	هند	۲۰۱۰	۴۰
	Actinomycetaceae				
	Actinomycete sp.	رسوبات دریایی	ژاپن	۱۹۹۱	۴۱
	Nocardiopsis dassonvillei	تخمدان بادکنک ماهی (*Fugu rubripes*)	چین	۲۰۰۵	۴۲
	Streptomycetacea				
	Streptomyces sp.	رسوبات دریایی	ژاپن	۱۹۹۱	۴۱
فرمیکات	*Bacillaceae*				
	Bacillus sp.	رسوبات آب شیرین	ژاپن	۱۹۹۳	۲۱
		رسوبات دریایی	ژاپن	۱۹۹۰	۱۳
		شکم پا (*Gibbula umbilicalis*)	پرتغال	۲۰۱۱	۱۲
		اختاپوس (*Octopus maculosus*)	فیلیپین	۱۹۸۹	۳۷
		بادکنک ماهی (*Fugu obscurus*)	چین	۲۰۱۰	۴۳
	Bacillus horikoshii	کبد بادکنک ماهی	چین	۲۰۰۹	۴۴
	Bacillus stratosphericus	شکم پا (*Gibbula umbilicalis*)	پرتغال	۲۰۱۱	۱۲
	Lysinibacillus fusiformis	کبد بادکنک ماهی (*Fugu obscurus*)	چین	۲۰۱۰	۴۵
باکتروئیدتس	Flavobacteriaceae				
	Flavobacterium sp.	رسوبات دریایی	ژاپن	۱۹۹۳	۲۱
	Tenacibaculum	رسوبات دریایی	ژاپن	۱۹۹۰	۱۳
		شکم پا (*Nassarius semiplicatus*)	چین	۲۰۰۸	۲۳

مکانیسم فعالیت تترودوتوکسین

جریان یون‌های سدیم به درون سلول‌های عصبی گامی ضروری در انتقال تکانه‌های عصبی در رشته‌های عصبی قابل تحریک و در امتداد آن آکسون است. سلول‌های عادی آکسون، دارای غلظت‌های بالای یون پتاسیم، غلظت‌های پایین یون سدیم و پتانسیل منفی هستند. آکسون با ورود یون‌های سدیم به درون سلول و به دنبال آن تولید یک پتانسیل غشائی مثبت تحریک می‌گردد (۱۸). کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ (VGSCs) (Voltage-gated sodium channels) از اعضاء بالا خانواده (سوپرفامیلی) پروتئین کانال یونی هستند. این کانال‌ها با اجازه دادن به ورود یون‌های سدیم نقش اساسی در عملکرد سلول‌های عصبی و غیرعصبی، شروع و انتشار پتانسیل‌های عمل در سلول‌های تحریک‌پذیر ایفا می‌کنند (۴۶).

VGSCs پروتئین‌های بزرگ جدایی‌ناپذیر غشایی هستند که از یک زیر واحد آلفا (۲۶۰ کیلو دالتون) و یک یا چند زیر واحد کمکی β تشکیل شده‌اند (۴۷). زیر واحد آلفا برای بیان عملکرد، تشکیل منفذ، تعیین خواص بیوفیزیکی کانال کافی است و حاوی فیلتر انتخابی یون می‌باشد (۴۶). زیر واحدهای بتا می‌توانند صفات وابسته به ولتاژ و حرکت (کینتیک) کانال‌ها را تغییر دهند. از طرفی در محلی سازی کانال‌ها و برهمکنش با مولکول‌های چسبنده سلول، ماتریکس خارج سلولی و اسکلت داخل سلولی نقش ایفا می‌نمایند (۴۸).

۹ ایزوفرم از زیرواحد آلفا در پستانداران شناسایی شده است. این زیرواحدها توسط ژن‌های مختلف کدگذاری می‌شوند و ۹ زیر گروه VGSC را ایجاد می‌کنند (Nav1.1–Nav1.9). یک ایزوفرم ۱۰ (NaX) نیز

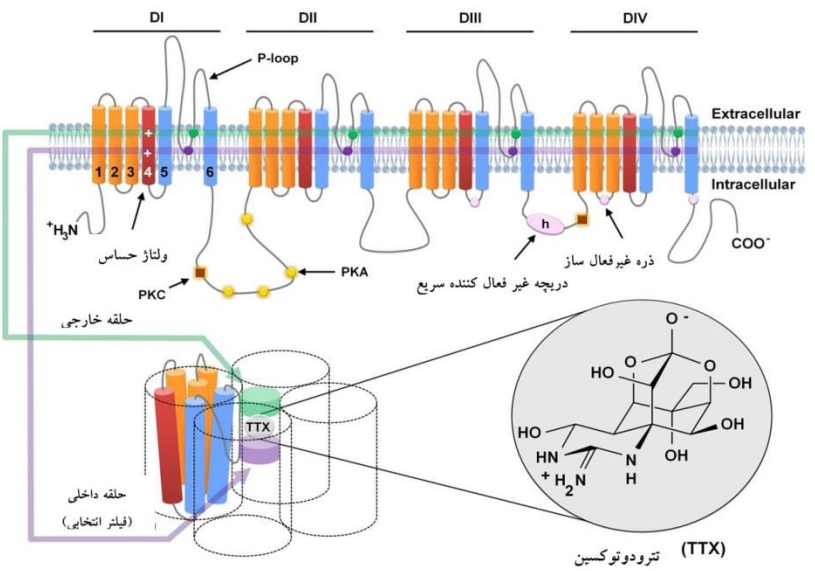
[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

شناسایی شده است که به عنوان یک پروتئین مرتبط عمل می‌کند و VGSC را کد نمی‌کند.

شکل ۲ نمایی شماتیک از زیرواحدهای آلفا می‌باشد. این زیرواحدها پلی پپتیدهای بزرگی هستند که همگی در مجموع از نظر ساختار کلی مشترک هستند. این ساختار دارای ۴ دامنه همولوگ (DI-DIV) می‌باشد. هر دامنه حاوی ۶ قطعه آلفا- مارپیچی تراپوسته‌ای (Transmembrane) (پروتئین غشا سرتاسری) است که توسط لوپ‌های خارج سلولی و داخل سلولی به یکدیگر متصل می‌شوند (۴۶).

توالی‌های اختصاصی اسید آمینه زیر واحد آلفا، دیواره منافذ کانال‌های یونی، حسگر ولتاژ، دریچه غیرفعال و جایگاه‌های فسفوریلاسیون پروتئین را تشکیل می‌دهند (۴۹). همچنین زیر واحد آلفا حاوی جایگاه اتصال برای بی‌حسی موضعی، ضد آریتمی (نامنظمی ضربان قلب) و داروهای ضد صرع (۵۰) می‌باشد. از طرفی، جایگاه اتصالی نیز برای گروه‌های مختلف نوروتوکسین‌ها دارند که می‌توانند به طور قابل توجهی عملکرد کانال را تغییر دهند (۵۱).

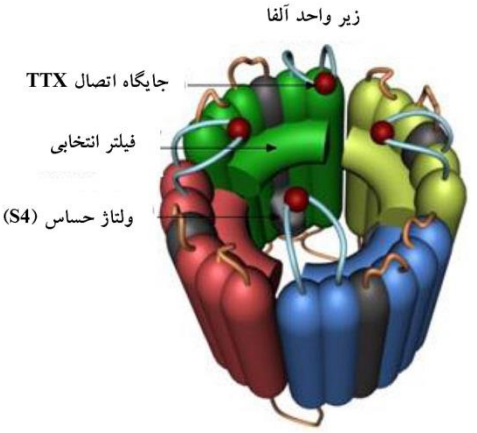
تترودوتوکسین به جایگاه ۱ گیرنده نوروتوکسین در زیرواحد آلفا (درون هشتی بیرونی VGSC) متصل می‌شود. و از آنجایی که TTX بزرگتر از سدیم می‌باشد با مسدود کردن منافذ بیرونی کانال، از ورود یون‌های سدیم جلوگیری می‌کند (شکل ۳). این اتصال مانع از انتشار پتانسیل‌های عمل شده و در نتیجه عملکرد ماهیچه و سلول عصبی فلج می‌شود (۴۶). تترودوتوکسین در مسدود کردن کانال یون سدیم و در نتیجه جریان یون‌های سدیم کاملاً اختصاصی عمل می‌کند. در حالی که تأثیری بر روی یون‌های پتاسیم ندارد (۱۲).



شکل ۲) حضور زیرواحدهای آلفا و جایگاه اتصال تترودوتوکسین (TTX) در کانال سدیمی وابسته به ولتاژ. زیرواحدهای آلفا در کانال سدیمی وابسته به ولتاژ از ۴ دامنه همولوگ (DI-IV) تشکیل شده اند. هر دامنه شامل ۶ قطعه تراپوسته آلفا هلیکس است (۱-۶) قطعه ۴ (قرمز تیره) مربوط به سنسور ولتاژ است. جایگاه‌های فسفوریلاسیون آنزیم‌های پروتئین کیناز A (PKA) و پروتئین کیناز C (PKC) به ترتیب با دایره زرد و مربع قهوه‌ای نشان داده شده است. دروازه غیر فعال سریع (موتیف IFM) در لوپ درون سلولی بین دامنه‌های ۳ و ۴ واقع شده است و با حرف H (در بیضی صورتی) مشخص شده است. دوایر صورتی جایگاه‌های درگیر در تشکیل گیرنده دروازه غیر فعال را نشان می‌دهند. لوپ‌های P بین مارپیچ‌های ۵ و ۶ (به رنگ آبی) واقع شده‌اند و قطعات ore-lining هستند. حلقه‌های خارجی (موتیف EEDD) و داخلی (موتیف DEKA) (به ترتیب باندهای سبز و بنفش) از اسیدهای آمینه (دایره‌هایی با رنگ‌های یاد شده) تشکیل شده‌اند. مولکول TTX با واحدهای اسید آمینه موجود در این دو حلقه در منفذ کانال، برهمکنش می‌دهد (۴۶).

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]



شکل ۳) ساختار کانال سدیمی وابسته به ولتاژ و محل اتصال تترودوتوکسین به آن

۹ زیرگروه VGSC که در پستانداران شناسایی شده است از نظر سینتیک و صفات وابسته به ولتاژ متمایز بوده و در محلی‌سازی بافتشان و حساسیت نسبت به TTX متفاوت می‌باشند. غلظت‌های نانومولار از TTX زیر گروه‌های Nav1.1 تا Nav1.4، Nav1.6 و Nav1.7 (VGSCsهای حساس به TTX) را بلوک می‌کند. در حالی که غلظت‌های بسیار بالاتر (میکرومولار) از TTX برای بلوک کردن زیر گروه‌های Nav1.5، Nav1.8 و Nav1.9 (VGSCsهای مقاوم به TTX) مورد نیاز است (۵۲).

بنابراین، در پستانداران، اثرات فیزیولوژیکی TTX در میان بافت‌های تحریک‌پذیر مختلف بسته به ایزوفرم‌های VGSC بیان شده در سلول‌هایشان، متفاوت می‌باشد (۴۶).

نقش‌های عملکردی VGSCهایی که توسط سلول‌های عصبی بیان می‌شوند به خوبی مشخص شده است (تشکیل و انتقال پتانسیل‌های عمل). VGSCs همچنین در بسیاری از سلول‌های غیرعصبی موجود در سیستم عصبی و خارج از سیستم عصبی وجود دارند. با این وجود نقش آنها در اعمال سلولی این سلول‌ها به طور کامل مشخص نشده است (۵۳).

به طور اختصاصی، VGSCsهای حساس و مقاوم به تترودوتوکسین در برخی از انواع سلول‌های موجود در سیستم عصبی مرکزی مانند آستروسیت بیان می‌شوند. علاوه بر این، به نظر می‌رسد که VGSCsها نقش مهمی در عملکرد و زنده ماندن این سلول‌ها ایفا نمایند. بنابراین، مطالعات بالینی که در آنها TTX و یا عوامل شبیه TTX به سیستم عصبی مرکزی معرفی می‌شوند باید به دقت از نظر تغییر در عملکرد عصبی مورد بررسی قرار گیرند (۴۶).

امروزه VGSCsها به دلیل پتانسیل درمانی‌شان بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. جهش در ژن‌های کد کننده VGSCs (به نام آسیب کانالی)(Channelopathies) به عنوان علت بیماری‌های متعدد ارثی مانند بیماری‌های قلبی، ماهیچه اسکلتی، مغز و اعصاب محیطی شناسایی شده‌اند. علاوه بر این، مشخص شده است که تغییر در بیان ژن‌های غیر جهش یافته VGSC می‌توانند در درمان برخی از اختلالات مانند درد و بیماری مالتیپل اسکلروز (Multiple sclerosis MS) نقش داشته باشند (۵۴).

اهمیت تترودوتوکسین در پزشکی

اگرچه تترودوتوکسین یک سم مهلک و کشنده است، به تازگی مطالعات بسیاری بر روی اثرات بالقوه

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

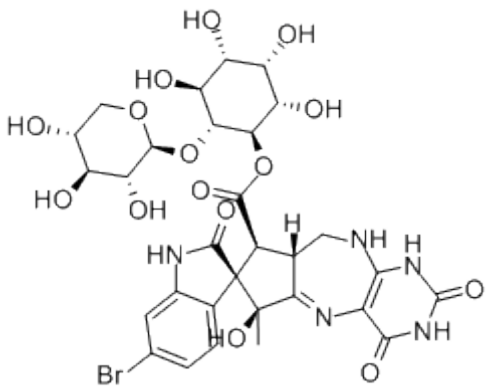
درمانی و بازاریابی TTX به عنوان دارو انجام شده است. همان‌گونه که قبلاً نیز ذکر گردید تترودوتوکسین یک نوروتوکسین قوی است که کانال سدیم وابسته به ولتاژ (VGSCs) را مسدود می‌نماید. این ویژگی دلیل استفاده از تترودوتوکسین در پزشکی می‌باشد. VGSCs نقش مهمی در عملکرد نورون‌ها در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک ایفا می‌کند. VGSCsها بر اساس حساسیت به TTX به دو گروه کانال‌های حساس و مقاوم به TTX تقسیم‌بندی می‌شوند. مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که تغییر در بیان و یا عملکرد برخی از VGSCsهای حساس به TTX در تعدادی از شرایط دردهای مزمن نقش دارند. امروزه تجویز TTX در دوزهای پایین‌تر از آنچه که در تولید و انتقال پتانسیل‌های عمل در سلول‌های عصبی نرمال (غیر آسیب دیده) تداخل ایجاد می‌نمایند، در انسان و حیوانات آزمایشگاهی تحت شرایط درد متفاوت مورد استفاده قرار گرفته است. این اطلاعات نقش TTX به عنوان یک عامل درمانی بالقوه برای درد را نشان می‌دهد (۴۶).

بر همین اساس، تترودوتوکسین ممکن است در آینده به منظور اهداف پزشکی مانند مقابله با درد بیماران مبتلا به سرطان، تسکین علایم ترک در معتادان مواد مخدر، استفاده در بیهوشی و پیشگیری از آسیب ایسکمیک مغز و به دنبال آن سکته مغزی مورد استفاده قرار گیرد.

محققان کمپانی WEX دریافته‌اند که دوز کمی از تترودوتوکسین می‌تواند به عنوان یک مسکن بسیار قوی عمل کند. این شرکت در حال آزمایش یک محصول به نام تترودین[16] است که مانع از علائم ترک هروئین می‌شود. در حال حاضر متادون رایج‌ترین درمان اعتیاد به هروئین است اما به خودی خود می‌تواند اعتیادآور باشد. ادعا می‌شود که تترودین اعتیادآور نیست و در فاز سوم آزمایش‌های بالینی خود قرار دارد (۵۵).

نئوسوروگاتوکسین (Neosurugatoxin) (NSTX)

این سم با فرمول شیمیایی $C_{30}H_{34}N_5O_{15}Br.\ H_2O$ یک ترکیب چند حلقه‌ای است (شکل ۴) که برای اولین بار در سال ۱۹۸۴ توسط تاکو کوشوج (Takuo Kosuge) و همکاران از یک باکتری کورینه فرم موجود در غدد گوارشی نوعی حلزون دریایی شکم پا (*بابیلونیا ژاپونیکا*)[17] در ژاپن جداسازی شد (۵۶).



شکل ۴) ساختار شیمیایی نئوسوروگاتوکسین. سم تولید شده توسط یک باکتری کورینه فرم دریایی (۵۶)

هایاشی (Hayashi) و همکاران در سال ۱۹۸۴ نشان دادند که این توکسین میل جذبی بالایی برای اتصال به گیرنده‌های نیکوتینی موجود در مغز موش و نیز ایلئوم خوکچه هندی دارد. در حالی که این سم تمایلی به اتصال به گیرنده‌های موسکارینی از خود نشان نداد. به همین دلیل می‌توان گفت که این توکسین یک آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های استیل کولین نیکوتینی می‌باشد (۵۷).

[16] Tetrodin

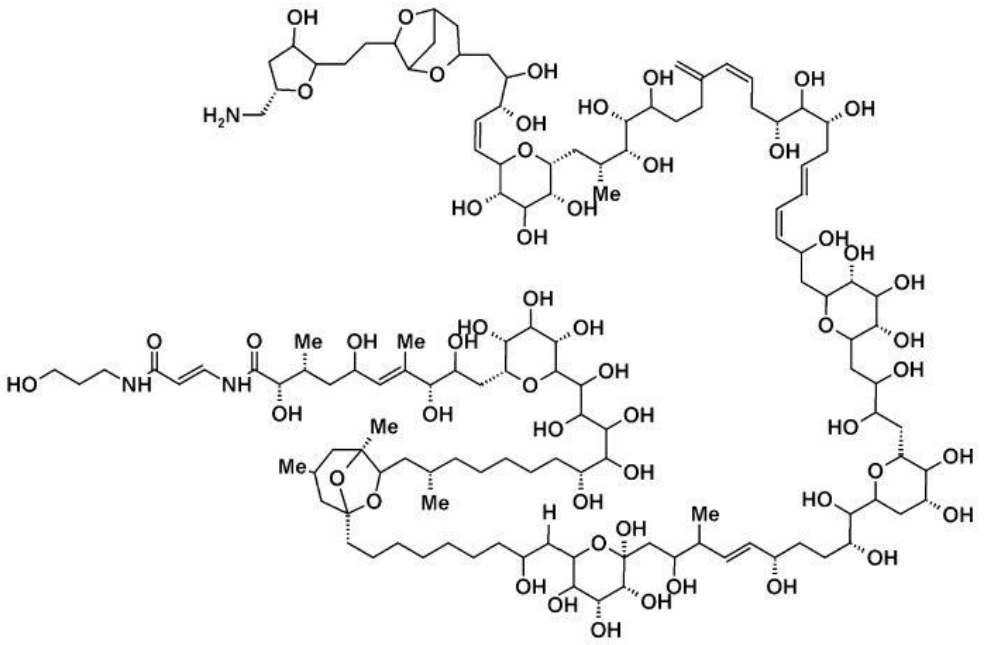
[17] *Babylonia japonica*

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

پالی توکسین (Palytoxin) (PITX)

این توکسین با فرمول شیمیایی $C_{129}H_{223}N_3O_{54}$ برای اولین بار در سال ۱۹۷۱ از یک مرجان (Zoanthid) به نام *پالی توا توکسیکا (Palythoa toxica)* جداسازی گردید. PTX یک مولکول پلی‌کتاید پیچیده است که دارای ۱۱۵ اتم کربن به هم پیوسته و ۶۴ استرئوسنتر می‌باشد (شکل ۵). PTX یکی از سمی‌ترین و از نظر شیمیایی پیچیده‌ترین توکسین دریایی غیر پروتئینی است که عمدتاً در مرجان‌ها و دینوفلاژلات‌ها شناسایی شده است (۵۸).



شکل ۵) ساختار شیمیایی پالی توکسین (۶)

پیشنهاد منشاء باکتریایی این توکسین در سال ۲۰۰۰ توسط فرولوا (Frolova) و همکاران با بررسی نمونه‌های سمی *پالی توا* مطرح گردید. نتایج آنها نشان داد که باکتری‌های گرم منفی *آروموناس* و *ویبریو* تولید کننده ترکیباتی بودند که از نظر آنتی ژنی مربوط به PTX بودند (۵۹). پس از آن سی‌من (Seemann) و همکاران در سال ۲۰۰۹ در مطالعه دیگری که با هدف ارزیابی منشاء باکتریایی PTX در دو گونه مرجانی (*پالی توا کریبائروم (Palythoa caribaeorum)* و *زوانتوس پالچلوس زوانتید (Zoanthus pulchellus zoanthid)*) و یک گونه اسفنج انجام گرفت، حضور *باسیلوس سرئوس* و جنس‌های *بروی باکتریوم (Brevibacterium)* و *اسینتوباکتر* در این موجودات دریایی تأیید گردید (۵۸).

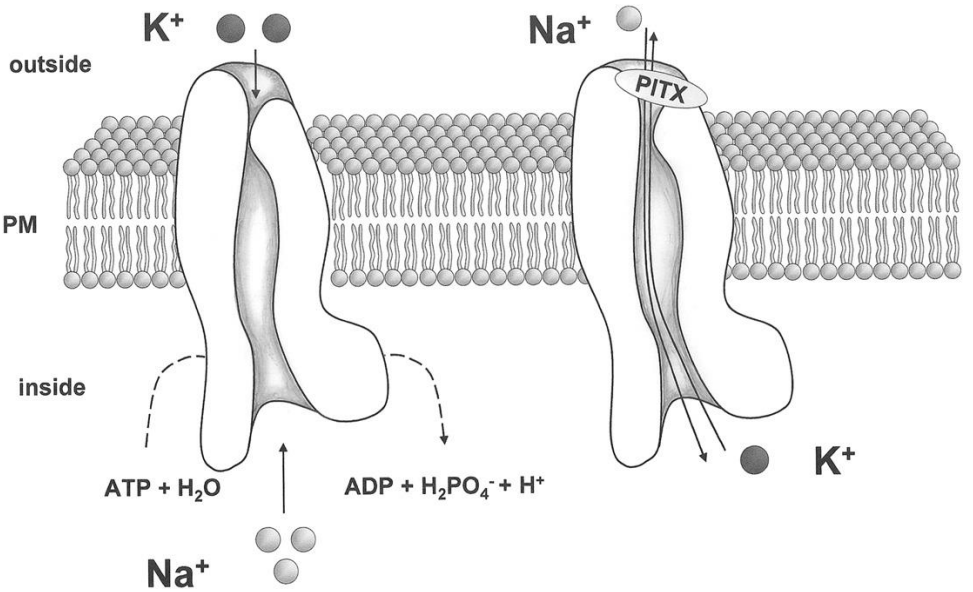
مکانیسم فعالیت پالی توکسین

پمپ سدیم - پتاسیم ATPase عضوی از پروتئین تراپوسته‌ای P-type ATPases است که کاتالیز (تسریع) کننده انتقال کاتیون‌ها می‌باشد (۶۰). این پمپ نقش مهمی در انتقال سه یون سدیم از درون سلول به فضای خارج سلولی و نیز وارد کردن دو یون پتاسیم به سیتوزول سلول ایفا می‌کند (شکل ۶). این انتقال با صرف یک مولکول ATP انجام می‌شود (۶۱). این پمپ بر روی سطح سلول هر مهره‌داری

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

وجود دارد و برای زیست‌پذیری تمام سلول‌ها لازم می‌باشد (۶۲).



شکل ۶) مکانیسم عمل پالی‌توکسین. سمت چپ: عملکرد طبیعی پمپ سدیم، پتاسیم –ATPase را در سلول نشان می‌دهد. این عمل شامل انتقال فعال (در جهت شیب غلظت) ۳ یون سدیم از داخل به خارج از سلول و وارد کردن ۲ یون پتاسیم به داخل سلول می‌باشد. سمت راست: اتصال یک مولکول پالی توکسین به بخش خارجی زیر واحد آلفا از پمپ سدیم، پتاسیم –ATPase موجب تبدیل پمپ به یک کانال کاتیونی می‌گردد. در نتیجه یون‌های سدیم وارد سلول شده و یون‌های پتاسیم از داخل سلول به خارج هدایت می‌شوند (۶۱).

سمیت پالی‌توکسین به دلیل میل اتصالی بسیار بالای آن به بخش خارج سلولی زیر واحد آلفا پمپ سدیم – پتاسیم ATPase می‌باشد. این امر موجب تشکیل یک منفذ (کانال) کاتیونی نسبتاً غیرانتخابی در درون و یا نزدیک پمپ پروتئینی می‌گردد (۶۱ و ۶۲). 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 (۶۱). 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 (۶۳) (شکل ۶).

توکسین‌های سیانوباکتری‌ها

سیانوباکتری‌ها (جلبک‌های سبز – آبی) اعضا معمول فیتوپلانکتون‌های آب‌های دریایی، لب شور و آب شیرین در سرتاسر دنیا هستند (۶۴). سیانوباکترها ترکیبات فعال زیستی بسیار متنوعی را تولید می‌کنند. از این میان می‌توان به ترکیباتی با فعالیت ضد سرطانی و ضد ویروسی، محافظت کننده از اشعه UV، مهارکننده‌های اختصاصی آنزیم‌ها و هپاتوتوکسین‌ها و نوروتوکسین‌ها اشاره نمود (۶۵).

توکسین‌های سیانوباکتریایی سموم طبیعی تولیدی ذخیره شده در سلول‌های گونه‌های معین سیانوباکترها است. از نقطه نظر توکسیکولوژیکی، سیانوتوکسین‌ها در محدوده چهار دسته اصلی قرار می‌گیرند: نوروتوکسین‌ها، هپاتوتوکسین‌ها، سیتوتوکسین‌ها، و درماتوکسین‌ها (توکسین‌های محرک) (۶۶). با این وجود، سیانوتوکسین‌ها از نظر ساختاری کاملاً متنوع می‌باشند. در دهه گذشته، مسیرهای بیوسنتز چهار سیانوتوکسین اصلی شامل میکروسیستین، نودولارین، ساکسی توکسین

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

آناتوکسین a، آناتوکسین S(a) و سیلندرواسپرموپسین[18] از لحاظ ژنتیکی و بیوشیمیایی مشخص شده‌اند (۶۴). این ترکیبات به طور عمده باعث آلودگی آب‌های آشامیدنی می‌شوند. با این وجود، حضور این توکسین‌ها در آبهای شیرین و نرم‌تنان دریایی نیز شناسایی شده است (۶۷).

این سموم بر اساس اندام‌های هدف به ۴ خانواده طبقه‌بندی می‌شوند: نوروتوکسین (سیستم عصبی)، هپاتوتوکسین (کبد)، سیتوتوکسین (اندام‌های کبد، کلیه، غدد آدرنال، روده کوچک) و (سموم محرک) (۶۸). نوروتوکسین‌های سیانوباکتریایی به سه گروه آناتوکسین‌ها (آناتوکسین a، هومو آناتوکسین a و آناتوکسین a (s))، ساکسی‌توکسین‌ها و اسید آمینه نوروتوکسیک L- بتا- N- متیل آمینو- L- آلانین (BMAA) تقسیم می‌شوند. از این میان آناتوکسین‌ها و BMAAها، مختص سیانوباکتری‌ها هستند. در حالی که ساکسی‌توکسین‌ها توسط برخی از داینوفلاژلاهای دریایی نیز سنتز می‌شوند. برخلاف نوروتوکسین‌هایی که تولیدشان وابسته به فیلوژنی گونه‌ها است، BMAA می‌تواند توسط تقریباً تمام گروه‌های سیانوباکتری موجود در آب شیرین، لب شور و محیط‌های دریایی تولید گردد (۶۹).

هپاتوتوکسین‌ها به دو گروه میکروسیستین (MCS) و نورولارین تقسیم می‌شوند. میکروسیستین یک هپتاپپتید حلقوی است که به عنوان فراوان‌ترین سیانوتوکسین تولیدی با توزیع گسترده جهانی شناخته می‌شود. در حال حاضر بیش از ۸۰ واریانت MC گزارش شده است (۷۰). نودولارین از پنج اسید آمینه تشکیل شده است که تنها دارای ۹ آنالوگ طبیعی مختلف می‌باشد.

سیلیندروسپرموپسین یک سیتوتوکسین آلکالوئیدی هیدروفیلی است که از گونه‌های مختلف سیانوباکترهای آب شیرین مانند *سیلیندروسپرموپسین راکی بورسکی*[19]، *آمیزاکیا ناتانس*[20]، *آفانیزومنون اووالیسپوروم*[21]، *آنابنا* اس پی.[22] و *رافیدیوپسیس* اس پی.[23] جداسازی شده است. سموم محرک سیانوباکتری‌های آب شیرین مانند لیپوپلی ساکارید (LPS) یا اندوتوکسین‌ها اجزای اصلی دیواره سلولی در بیشتر باکتری‌های گرم منفی از جمله سیانو باکتری‌ها می‌باشند (۶۸).

نحوه اثر توکسین‌های سیانوباکتریایی

نوروتوکسین‌ها

الف) آناتوکسین a

این سم با فرمول شیمیایی $C_{10}H_{15}NO$ یک آلکالوئید آمینی دو حلقه‌ای است که به نام عامل کشنده بسیار سریع (VFDF)[24] نیز شناخته شده است (شکل ۷).

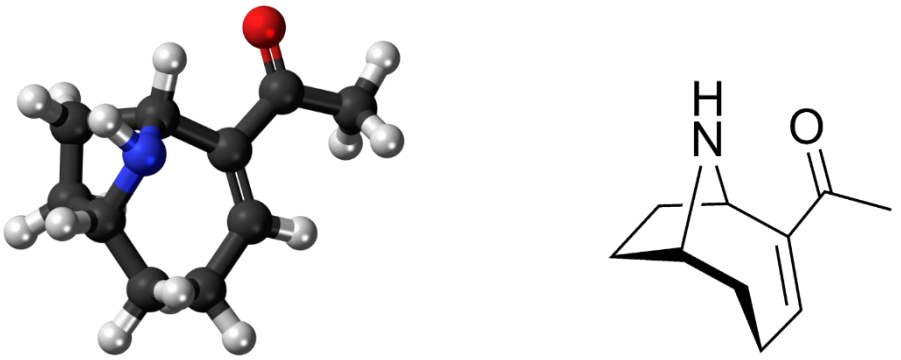
آناتوکسین a برای اولین بار در اوایل دهه ۱۹۶۰ از دریاچه ساسکاچ وان[25] در کانادا جداسازی شد و پس از آن در سال ۱۹۷۲ در سیانوباکتری *(آنابنا فلاس اکوا)*[26] گزارش گردید (۷۱).

آناتوکسین a در شرایط درون تن (in vivo) به وسیله گونه *آنابنا فلاس اکوا* و چندین جنس دیگر سیانوباکتری سنتز می‌گردد. این توکسین و ساختارهای شیمیایی مربوط به آن با استفاده از استات و گلوتامات تولید می‌گردد. احیا بیشتر آنزیمی این پیش‌سازها موجب تشکیل آناتوکسین a می‌شود (۷۲).

[18] Cylindrospermopsin

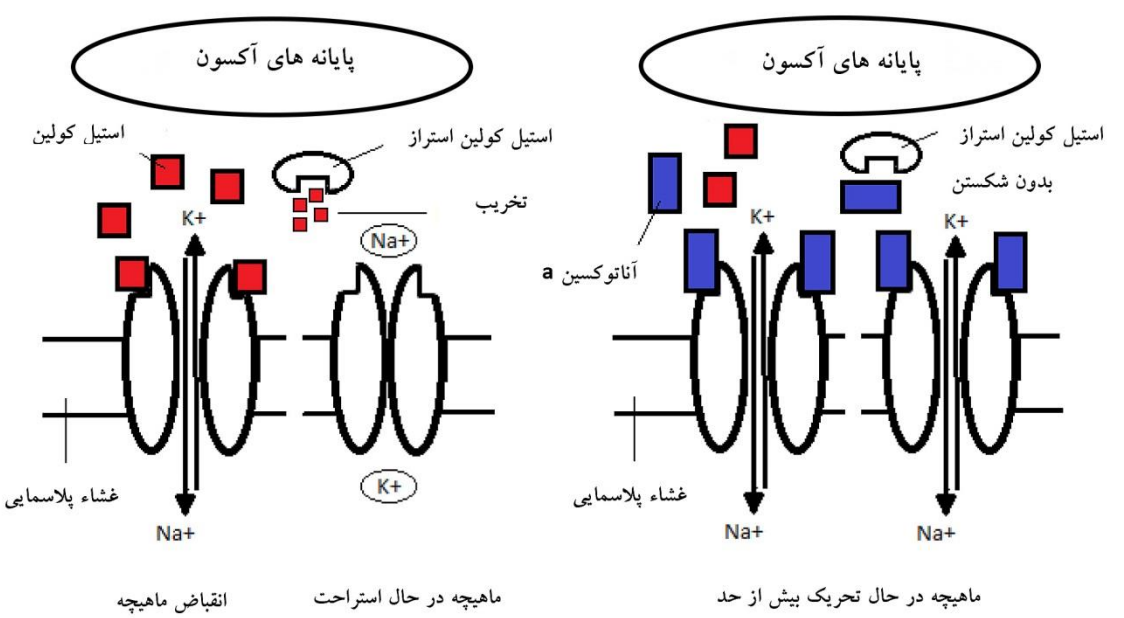
[19] *Cylindrospermopsis raciborskii*
[20] *Umezakia natans*
[21] *Aphanizomenon ovalisporum*
[22] *Anabaena* sp.
[23] *Raphidiopsis* sp.
[24] Very Fast Death Factor
[25] Saskatchewan
[26] *Anabaena flos aquae*

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]



شکل ۷) ساختار شیمیایی آناتوکسین a. سم عصبی تولید شده توسط چندین گونه سیانوباکتریایی (۷۲)

در شرایط عادی، استیل کولین به گیرنده‌های عصبی موجود در غشای نورون پس سیناپسی متصل می‌شود. این امر موجب تغییر ساختار فضایی در دامنه خارج سلولی گیرنده‌ای می‌شود که باز کننده منافذ کانال می‌باشد. این کانال به یون‌های سدیم و کلسیم اجازه می‌دهد تا به درون سلول‌های عصبی وارد شوند و موجب دپلاریزاسیون سلول و القای پتانسیل عمل و در نتیجه انقباض عضله گردند. پس از آن انتقال دهنده عصبی استیل کولین از گیرنده سیستم عصبی جدا می‌شود و توسط آنزیم استیل کولین استراز به سرعت به استات و کولین تجزیه می‌گردد (شکل ۸) (۷۳).



شکل ۸) مقایسه وضعیت ماهیچه در حالت عادی و در حالت فعالیت آناتوکسین a.

آناتوکسین a آگونیست گیرنده‌های عصبی و گیرنده‌های استیل کولین نیکوتینی موجود در سیستم عصبی مرکزی می‌باشد (۷۲). تمایل آناتوکسین a برای اتصال به این گیرنده‌ها حدود ۲۰ برابر استیل کولین

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

می‌باشد (۷۱). این در حالی است که سیانوتوکسین اثر کمی بر روی گیرنده‌های استیل کولین موسکارینی دارد (۷۴). آناتوکسین a، گیرنده‌های استیل کولین نیکوتینی را در محل اتصال عصبی عضلانی تحت تأثیر قرار می‌دهد (۷۵). این توکسین به گیرنده‌های یاد شده متصل می‌شود و موجب اثرات مشابه در سلول‌های عصبی می‌گردد. با این تفاوت که اتصال آناتوکسین a به گیرنده‌ها غیر قابل برگشت می‌باشد و این کمپلکس توسط آنزیم استیل کولین استراز شکسته نمی‌شود (شکل ۸). بنابراین، گیرنده سیستم عصبی به طور موقت باز شده و پس از یک دوره زمانی، حساسیت خود را از دست می‌دهد. در این حالت، گیرنده دیگر اجازه عبور کاتیون‌ها را صادر نمی‌کند و در نهایت انتقال ماهیچه‌های عصبی مسدود و عضلات از کار می‌افتند (فلج می‌شوند) (۷۴ و ۷۶). ایست تنفسی ناشی از عدم عرضه اکسیژن به مغز، آشکارترین اثر کشنده آناتوکسین a می‌باشد (۶۸ و ۷۴).

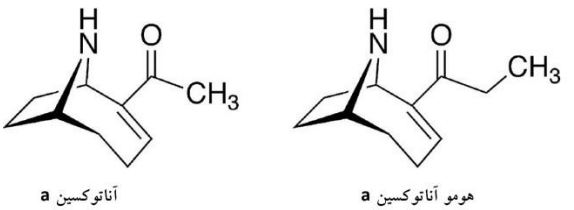
نشان داده است که تزریق دوز کشنده آناتوکسین a به موش، رت، پرندگان، سگ و گوساله موجب مرگ با علایم دنباله‌ای شامل فاسیکولاسیون عضلانی، کاهش حرکت، کلاپس، تنفس بیش از حد شکمی، سیانوز و تشنج می‌شود (۷۱).

استفاده پزشکی آناتوکسین a

آناتوکسین a یک آگونیست بسیار قدرتمند گیرنده استیل کولین نیکوتینی است و به طور گسترده به منظور اهداف دارویی مورد مطالعه قرار گرفته است. این توکسین عمدتاً به عنوان کاوشگر دارویی در راستای بررسی بیماری‌هایی که با سطوح پایین استیل کولین توصیف می‌شوند مانند دیستروفی عضلانی، میاستنیا گراویس، بیماری آلزایمر و پارکینسون مورد استفاده قرار می‌گیرد. امروزه تحقیقات بیشتر بر روی آناتوکسین a و دیگر آنالوگ‌های ضعیف‌تر آن به عنوان جایگزین‌های احتمالی استیل کولین انجام شده است (۷۱).

ب) هوموآناتوکسین a

این سم یک آگونیست نیکوتینی قوی است که همولوگی از آناتوکسین a می‌باشد. هومو آناتوکسین a به وسیله سیانوباکتری رشته‌ای *آسیلاتوریا فورموسا* (*Oscillatoria formosa*) تولید می‌شود و دارای پیش سازهای مشابه آناتوکسین a می‌باشد. با این وجود، هومو آناتوکسین a توسط S- آدنوزیل– L- متیونین به جای یک الکترون اضافی دارای یک گروه متیل دیگر می‌شود. در نتیجه یک آنالوگ مشابه ایجاد می‌گردد (شکل ۹) (۷۲).



شکل ۹) شباهت ساختاری آناتوکسین a و هومو آناتوکسین a (۷۲).

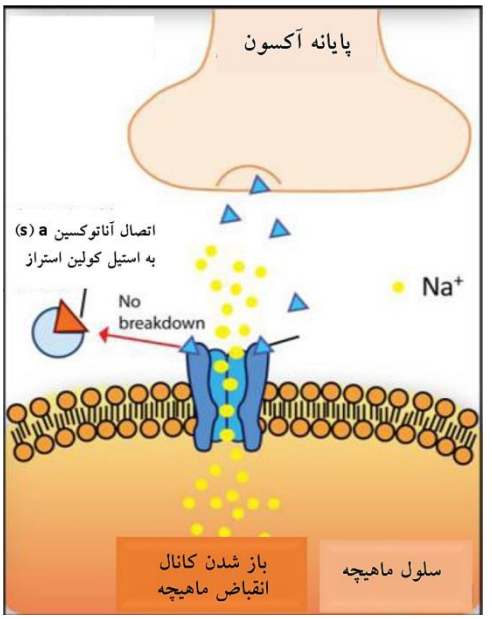
این نوروتوکسین موجب افزایش رهایش استیل کولین از اعصاب کولینرژیک (هر سلول عصبی که توانایی ایجاد، تغییر و یا آزادکردن استیل کولین را دارد) محیطی می‌گردد. این عمل از طریق باز شدن ولتاژ درونی کانال‌های کلسیم نوع L عصبی انجام می‌گیرد (۷۶).

ج) آناتوکسین a (s)

این توکسین با وجود شباهتی که در نام با آناتوکسین a دارد، اما از نظر ساختاری مشابه یکدیگر نیستند و

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

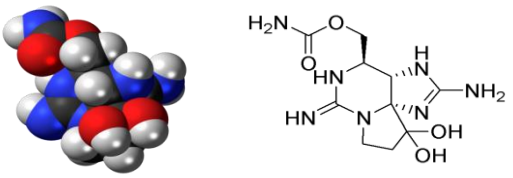
صفات فیزیولوژیکی متفاوتی از خود نشان می‌دهند. آناتوکسین a (s) متعلق به کلاس ارگانوفسفات بوده و از نوروتوکسین‌ها می‌باشد و به عنوان یک مهار کننده برگشت‌ناپذیر آنزیم استیل کولین استراز در سیناپس‌های عصبی عمل می‌کند (شکل ۱۰) (۷۷).



شکل ۱۰) مکانیسم اثر آناتوکسین a (s) (۱۰)

د) ساکسی توکسین (Saxitoxin)

این توکسین تتراهیدروپورینی با فرمول شیمیایی $C_{10}H_{17}N_7O_4$ برای اولین بار از نوعی صدف کره‌ای[۲۷] گونه آلاسکایی *ساکسیدوموس گیگانتئوس*[۲۸] جداسازی گردید. به همین دلیل نام STX به آن داده شد. ساختارهای بنیادی این توکسین‌ها از سیستم‌های سه حلقه‌ای ۳ و ۴- پروپینوپرهیدروپورین پیروی می‌کنند (شکل ۱۱) (۷۸).



شکل ۱۱) ساختار شیمیایی ساکسی توکسین، سم عصبی تولید شده توسط چندین گونه سیانوباکتریایی (۱۰)

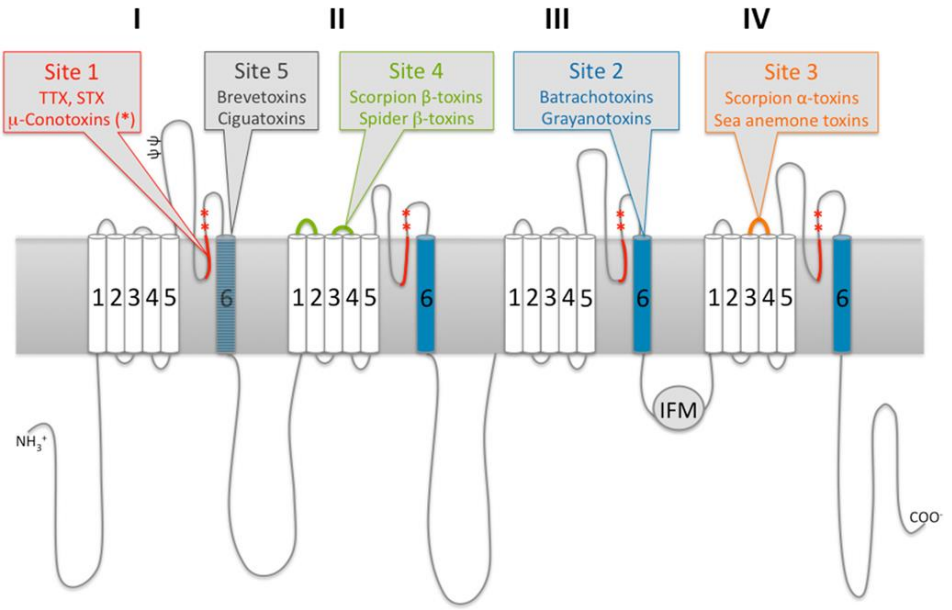
ساکسی توکسین، محلول در آب و پایدار در مقابل حرارت بوده و به عنوان یکی از قوی‌ترین توکسین‌های طبیعی انسانی شناخته می‌شود. این سم عصبی مسدود کننده انتخابی کانال سدیم می‌باشد. ساکسی توکسین کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ را در سلول‌های عصبی تحت تأثیر قرار می‌دهد و از عملکرد طبیعی سلولی جلوگیری می‌نماید و در نهایت موجب فلج شدن می‌گردد (۷۹). کانال سدیمی وابسته به ولتاژ برای عملکرد طبیعی سلول‌های عصبی ضروری است. این کانال‌ها به صورت پروتئین‌های غشای جدایی ناپذیر (integral) در طول آکسون یک سلول عصبی پراکنده هستند و دارای چهار دامنه می‌باشند که در سرتاسر غشای سلولی گسترش یافته‌اند. باز شدن این کانال‌ها وابسته به تغییر در ولتاژ و یا برخی از اتصالات صحیح لیگاندی می‌باشد. این شرایط برای عملکرد صحیح کانال‌های سدیمی در درجه اول اهمیت قرار دارند. زیرا این کانال‌ها برای گسترش پتانسیل عمل ضروری می‌باشند (۴۶).

بدون این توانایی، سلول‌های عصبی قادر به انتقال سیگنال‌ها نیستند و سیستم عصبی از منطقه‌ای از بدن که وابسته به تحریک توسط انرژی عصبی است قطع (cut off) می‌شود. این امر ممکن است منجر به فلج شدن منطقه تحت تأثیر قرار گرفته می‌شود. موارد یاد شده در مورد ساکسی توکسین صدق می‌نمایند.

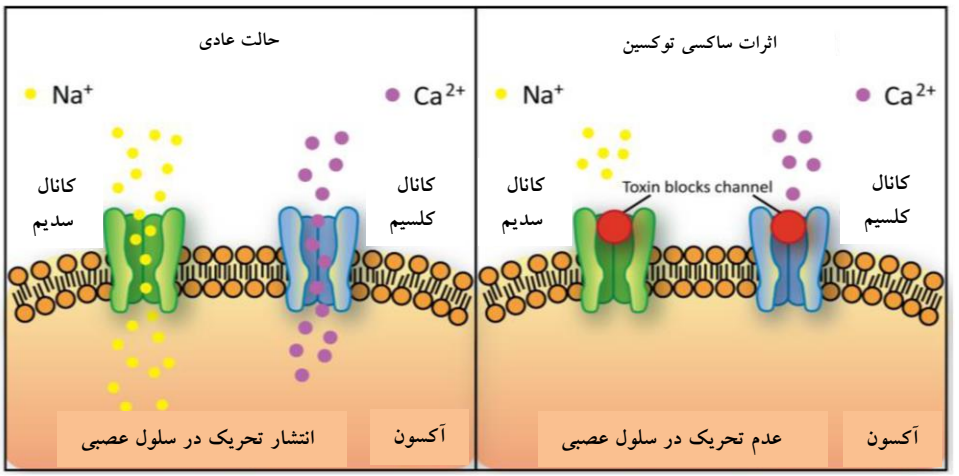
[27] Butter clam
[28] *Saxidomus giganteus*

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

به طوری که ساکسی توکسین به صورت برگشت‌پذیر به جایگاه ۱ زیر واحد آلفا در کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ متصل می‌گردد (شکل ۱۲). این توکسین به طور مستقیم به منافذ کانال پروتئینی متصل می‌شود، کانال باز شده را مسدود می‌کند و از جریان یافتن یون‌های سدیم در طول غشاء جلوگیری به عمل می‌آورد. این وقایع همانطور که در بالا ذکر گردید موجب خاموش شدن سیستم عصبی می‌گردد (۷۸ و ۸۰).



شکل ۱۲) محل اتصال ساکسی توکسین به جایگاه ۱ زیر واحد آلفا در کانال سدیمی وابسته به ولتاژ



شکل ۱۳) مکانیسم اثر ساکسی توکسین. بلوکه کردن کانال‌های سدیمی و کلسیمی در سلول‌های عصبی (۱۰)

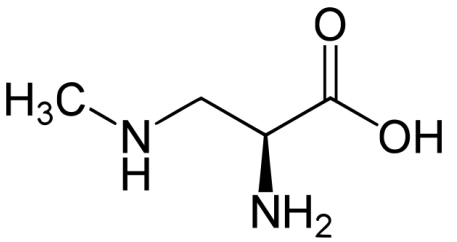
ساکسی توکسین‌ها همچنین می‌توانند به کانال‌های کلسیمی نیز متصل شوند و در سرعت باز و بسته شدن این کانال‌ها تداخل ایجاد نمایند (شکل ۱۳). این امر به نوبه خود می‌تواند منجر به تغییر در ورود یون‌ها به سلول شود (۸۱). علاوه بر این انسداد کانال سدیم ممکن است خاصیت نفوذپذیری انتخابی غشاء و در

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

نتیجه جریان یون‌ها را تغییر دهد. این امر باعث آسیب رسانی به هموستاز سلولی می‌گردد (۸۲).

ه) اسید آمینه نوروتوکسیک (BMAA)

این توکسین با فرمول شیمیایی $C_4H_{10}N_2O_2$، یک اسید آمینه غیر پروتئینوژنیک است که توسط سیانوباکتری‌ها تولید می‌گردد. این توکسین مشتقی از اسید آمینه آلانین است که یک گروه متیل آمینو در زنجیره جانبی آن قرار گرفته است (شکل ۱۴).



شکل ۱۴) ساختار شیمیایی اسید آمینه نوروتوکسیک (BMAA)، سم عصبی تولید شده توسط چندین گونه سیانوباکتریایی (۷۲)

اگر چه مکانیسم دقیق اختلال در نورون حرکتی و مرگ ایجاد شده به وسیله BMAA به طور کامل شناخته نشده است، اما مطالعات مختلف مکانیسم‌های متعدد اثرگذاری این توکسین را نشان می‌دهند.

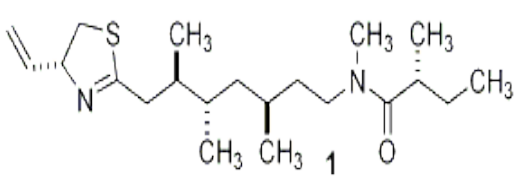
BMAA می‌تواند در پستانداران به عنوان آگونیست گلوتامات در گیرنده‌های AMPA (آلفا- آمینو- ۳- هیدروکسی- ۵- متیل- ۴- ایزوکسازول پروپیونیک اسید) وابسته به کلسیم، کاینیت (kainite) و NMDA (N- متیل- D- آسپارتات) عمل نماید. در نتیجه این امر، غلظت درون سلولی کلسیم در سلول‌های عصبی افزایش می‌یابد و فعالیت عصبی به طور بی‌رویه‌ای القا می‌گردد (۶۸).

عقیده بر این است که فعال شدن گیرنده گلوتامات متابوتروپیک ۵ موجب القا فشار اکسیداتیو در نورون‌ها از طریق تخلیه گلوتاتیون می‌گردد (۸۳).

BMAA می‌تواند در پروتئین‌های در حال ساخت به جای L- سرین قرار گیرد. این امر ممکن است موجب تاخوردگی اشتباه پروتئین و تجمع آن گردد. هر دو این وقایع از نشانه‌های بیماری‌های tangle مانند آلزایمر، پارکینسون، تصلب جانبی آمیوتروفیک (ALS)[29]، فلج فرا هسته‌ای پیش رونده (PSP)[30] و بیماری لوی[31] می‌باشد. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده است که تداخل BMAA در پروتئین سازی می‌تواند در حضور بیش از حد L- سرین مهار گردد (۸۴).

و) کالکی توکسین (Kalkitoxin) (KTX)

این توکسین یک تیازولین لیپوپپتید است که اولین بار در سال ۱۹۹۹ توسط یک سیانوباکتری دریایی به نام *لینگبیا مجسکول*[32] (*Lyngbya majuscule*) در مناطق گرمسیری تولید شده است (شکل ۱۵) (۸۵). مطالعات نشان داده که این سم قادر به القاء سمیت عصبی تأخیری در نورون‌های گرانول مخچه موش می‌باشد. با توجه به افزایش مهار کلسیم القا شده توسط وراتریدین در این سلول‌ها، عقیده بر این است که این سم مسدود کننده کانال‌های Nav می‌باشد (۸۶). با این وجود، جایگاه مولکولی دقیق برهمکنش کالکی توکسین و کانال‌های Nav ناشناخته مانده است (۴۷).



شکل ۱۵) ساختار شیمیایی کالکی توکسین (KTX)، سم عصبی تولید شده توسط سیانوباکتری *لینگبیا مجسکول* (۷۲)

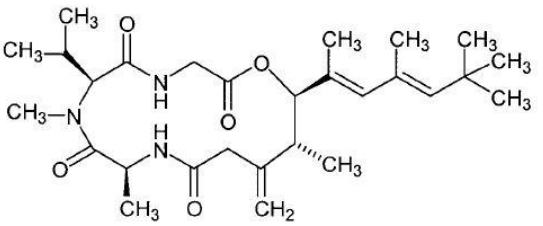
[29] Amyotrophic lateral sclerosis
[30] Progressive supranuclear palsy
[31] Lewy
[32] *Lyngbya majuscule*

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

ز) آنتیلاتوکسین (Antillatoxin) (ATX)

این توکسین با فرمول شیمیایی $C_{28}H_{45}N_3O_5$ یک نوروتوکسین لیپوپپتیدی قوی غیرمعمول است که توسط یک سیانوباکتری دریایی به نام *لینگبیا مجسکیول* تولید می‌گردد (شکل ۱۶) (۸۷).

با استفاده از روش NMR مشخص گردید که این سم حاوی یک تری پپتید به نام گلیسین- N- متیل والین- آلانین، یک هیدروکسی کربوکسیلیک اسید و یک ۹-t- بوتیل-۶، ۸- دی متیل-۶، ۸- دین (diene) متصل شده به کربن ۵ اسکلت پپتیدی حلقوی می‌باشد (۸۸).



شکل ۱۶) ساختار شیمیایی آنتیلاتوکسین (ATX)، سم عصبی تولید شده توسط سیانوباکتری *لینگبیا مجسکیول* (۸۷)

ATX زیرواحد آلفا کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ را فعال می‌کند (۸۹). این امر می‌تواند موجب افزایش ورود سدیم به داخل سلول، دپلاریزاسیون سلولی، بیش فعالی گیرنده NMDA (N- متیل- D- آسپارتیک اسید)، افراط در ورود کلسیم و نکروز سلول‌های عصبی شود (۸۷). عقیده بر این است که ATX این کار را از طریق تغییر در ویژگی کانال‌های وابسته به ولتاژ انجام می‌دهد.

با توجه به مطالب قبلی که در مورد مکانیسم فعالیت سایر سم‌های سیانوباکتریی ذکر گردید، قابل قبول به نظر می‌رسد که با استفاده از تترودوتوکسین و یا آنتاگونیست گیرنده NMDA می‌توان از این سمیت سلولی جلوگیری نمود؛ به شرطی که در مراحل اولیه برخورد با ATX تجویز شوند (۹۰).

گذشته از اثرات سمی، به نظر می‌رسد که ATX موجب افزایش برون رشدی آکسون در سلول‌های عصبی نابالغ در حال توسعه، وابستگی به ورود سدیم، فعالیت گیرنده NMDA، کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ و مسیر کالمودولین کیناز می‌گردد (۹۱).

هپاتوتوکسین‌ها

الف) میکروسیستین- LR

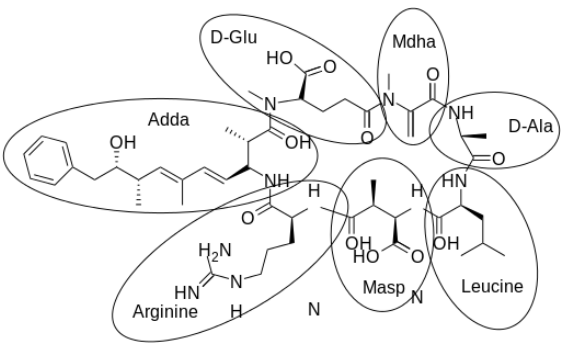
میکروسیستین‌ها با فرمول شیمیایی $C_{49}H_{74}N_{10}O_{12}$ هپتاپپتیدهای حلقوی می‌باشند که در آب بسیار پایدار بوده و در برابر هیدرولیز و اکسیداسیون مقاوم می‌باشند. نیمه عمر این سم در pH برابر ۱ و دمای ۴۰ درجه سلسیوس، معادل ۳ هفته است (۹۲).

هفت اسید آمینه‌ای که در ساختار یک میکروسیستین قرار دارند شامل یک اسید آمینه β منحصر به فرد (ADDA)، D- آلانین، β-D- متیل- ایزوآسپارتات و D- گلوتامیک اسید می‌باشند. علاوه بر این، میکروسیستین‌ها حاوی دو واحد متغیر نیز هستند که باعث تمایز بین واریانت‌های مختلف میکروسیستین‌ها می‌شوند. این دو عنصر متغیر همیشه اسیدهای آمینه استاندار نوع L می‌باشند. به طوری که در میکروسیستین- LR این اسیدهای آمینه از نوع لوسین و آرژنین می‌باشند (شکل ۱۷).

میکروسیستین‌ها رایج‌ترین هپاتوتوکسین‌های تولید شده توسط سیانوباکتری‌ها می‌باشند. میکروسیستین- LR، به طور کلی فاقد خاصیت نفوذ به غشاء سلول‌های مهره‌داران می‌باشند. بنابراین، برای نفوذ نیازمند جذب از طریق سیستم انتقال اسیدهای صفراوی موجود در سلول‌های کبدی و سلول‌های پوشاننده روده کوچک می‌باشند. به همین دلیل، سمیت این سیانوتوکسین تنها به اندام‌هایی محدود می‌گردد که

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

مانند کبد بیان کننده انتقال دهنده (ترانسپورتر) آنیونی آلی بر روی غشای سلولی خود باشند (۹۳).



شکل ۱۷) ساختار شیمیایی میکروسیستین- LR، هپاتوتوکسین تولید شده توسط سیانوباکتری‌ها

میکروسیستین- LR، فعالیت آنزیمی پروتئین فسفاتازهای نوع ۱ و نوع 2A (PP1 و PP2A) را در سیتوپلاسم سلول‌های کبدی مهار می‌کنند. این امر منجر به افزایش فسفوریلاسیون پروتئین‌ها در سلول‌های کبدی می‌گردد. برهمکنش بین میکروسیستین- LR و فسفاتازها با تشکیل یک پیوند کووالانسی بین گروه متیلن میکروسیستین- LR و واحد سیستین در زیر واحد کاتالیتیکی فسفوپروتئین فسفاتاز (PPP)[33] خانواده سرین / ترئونین مخصوص فسفاتاز، مانند PP1 و PP2A انجام می‌شود. هنگامی که میکروسیستین- LR به طور مستقیم به مرکز کاتالیزوری آنزیم‌های PPP متصل می‌شود، به طور کامل از دسترسی سوبسترا به جایگاه فعال آنزیم جلوگیری می‌نماید. در نتیجه فعالیت آنزیم پروتئین فسفاتاز مهار می‌شود و پروتئین‌های فسفریله بیشتری سلول‌های کبدی را ترک می‌کنند. این رویداد مسئول سمیت کبدی میکروسیستین- LR می‌باشد (۹۴).

با وجود مکانیسم یاد شده، به تازگی مشخص شده است که میکروسیستین نه تنها با مهار مستقیم فعالیت پروتئین فسفاتاز نوع 2A، تعدیل کننده فعالیت این آنزیم است بلکه تنظیم کننده بیان آن نیز می‌باشد. به همین دلیل به نظر می‌رسد که مکانیسم‌های سمیت میکروسیستین‌ها پیچیده‌تر از آنچه انتظار آن می‌رفت، باشد.

القای برخی از مکانیسم‌های سلولی- مولکولی به نظر می‌رسد که وابسته به زمان و غلظت میکروسیستین و در بیشتر موارد مربوط به تشکیل ROS [34] باشد. این سطوح درون سلولی ROS باعث استرس اکسیداتیو، تغییر در چندین مارکر استرس اکسیداتیو القا شده توسط میکروسیستین- LR و در نهایت آپوپتوز یا آسیب سلولی و نیز سمیت ژنی[35] می‌گردد. از طرفی میکروسیستین می‌تواند القا کننده چندین تغییر در عناصر اسکلت سلولی مانند ریزرشته‌ها، رشته‌های حد واسط و میکروتوبول‌ها باشد. این امر منجر به تغییر در معماری اسکلت سلولی و زیست‌پذیری سلول می‌شود. همچنین نشانه‌هایی مبنی بر نقش پیام رسان‌های ثانویه در سمیت سلولی[36] و آپوپتوز ایجاد شده توسط میکروسیستین- LR وجود دارد. آنالوگ‌های مختلف این توکسین‌ها، درجات متفاوتی از پاسخ‌های سلولی به ظرفیت درونی سم، میل جذبی به سمت PP1 و PP2A و توانایی ایجاد استرس اکسیداتیو را القا می‌کنند (۹۵).

ب) نودولارین (Nodularin)

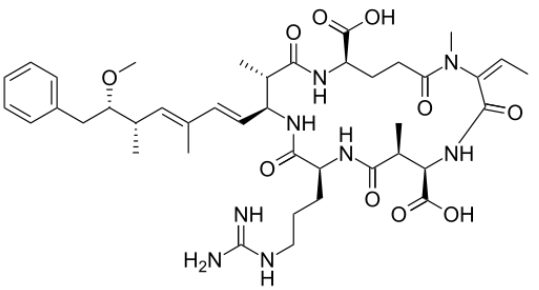
این هپاتوتوکسین با فرمول شیمیایی $C_{41}H_{60}N_8O_{10}$ یک پنتاپپتید حلقوی غیر ریبوزومی است که حاوی چند اسید آمینه غیر پروتئینوژنیک غیر معمول مانند

[33] Phospho Protein Phosphatase

[34] Reactive Oxigen Species
[35] Genotoxicity
[36] Cytotoxicity

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

اسید N- متیل- D- دهیدرو آمینو بوتریک اسید و β-آمینو اسید ADDA می‌باشد (شکل ۱۸).



شکل ۱۸) ساختار شیمیایی نودولارین، هپاتوتوکسین تولید شده توسط سیانوباکتری‌ها (۹۶)

نودولارین توسط یک گونه پلانکتونی سیانوباکتری به نام *نودولاریا اسپامیجنا*[۳۷] و نیز توسط گونه کف‌زی سیانوباکتریایی نودولاریا اسفروکارپا PCC7804[۳۸] تولید می‌گردد (۹۶). نودولارین نیز مانند میکروسیستین قادر به مهار آنزیم پروتئین فسفاتاز ۱ و 2A و نیز القاء هایپر فسفوریلاسیون پروتئین، کلاپس اسکلت سلولی و خونریزی شدید کبد می‌باشند (۹۶).

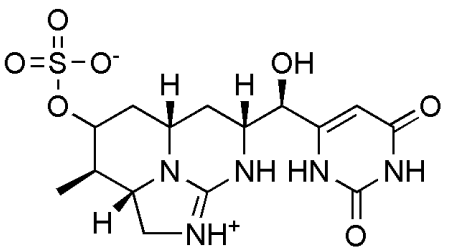
سیتوتوکسین

سیلیندروسپرموپسین آلکالوئید (CYN)

این توکسین با فرمول شیمیایی $C_{15}H_{21}N_5O_7S$ به عنوان یک سیتوتوکسین عمومی شناخته شده که سنتز پروتئین را در سلول‌های پستانداران مسدود می‌نماید (۹۷). این مولکول دارای یک گروه گوانیدین سه حلقه‌ای و یک حلقه اوراسیل می‌باشد (شکل ۱۹).

سیلیندروسپرموپسین توسط انواع سیانو باکتری‌های آب شیرین تولید می‌شود. CYN برای بافت‌های کبد و کلیه سمی است و سنتز پروتئین را مهار کرده و به صورت کووالانسی ساختار DNA و یا RNA را تغییر می‌دهد.

CYN اولین بار در سال ۱۹۷۹ پس از شیوع یک بیماری مرموز در جزیره پالم کوئینزلند، استرالیا کشف گردید. شیوع این بیماری مربوط به شکوفایی (بلوم) یک گونه سیانوباکتریایی به نام *سیلیندروسپرموپسین راکی بورسکی* در مناطق تأمین کننده آب آشامیدنی بود (۹۸).



شکل ۱۹) ساختار شیمیایی سیلیندروسپرموپسین آلکالوئید (CYN). سیتوتوکسین تولید شده توسط سیانوباکتری‌ها (۹۹)

در سال ۱۹۹۲ تجزیه و تحلیل توکسین منجر به شناسایی ساختار شیمیایی آن گردید. با این وجود، این ساختار در سال ۲۰۰۰ پس از سنتز آزمایشگاهی مورد بازبینی مجدد قرار گرفت (۹۹). تغییرات پاتولوژیک مرتبط با مسمومیت CYN در چهار مرحله مجزا گزارش شده است: مهار سنتز پروتئین، گسترش[۳۹] غشاء، تجمع چربی درون سلول‌ها و در نهایت مرگ. بررسی کبد موش نشان داد که در تزریق داخل صفاقی CYN، پس از ۱۶ ساعت ریبوزوم‌ها از شبکه اندوپلاسمی خشن (RER) جدا می‌شوند. در ۲۴ ساعت، ازدیاد سیستم‌های غشایی شبکه اندوپلاسمی صاف (SER) و دستگاه گلژی رخ می‌دهد. در ۴۸ ساعت، قطرات کوچک چربی در سلول‌های بدن انباشته می‌شوند و در ۱۰۰

[37] *Nodularia spumigena*
[38] *Nodularia sphaerocarpa* PCC7804
[39] Proliferation

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]
[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

ساعت، سلول‌های کبدی در لوبول کبدی تخریب می‌شوند (۱۰۰).

فرآیند مهار سنتز پروتئین توسط CYN غیر قابل برگشت می‌باشد؛ اما مکانیسم قطعی اثرگذاری این سیتوتوکسین نمی‌باشد. فراسیو (Froscio) و همکاران پیشنهاد کردند که CYN حداقل دارای دو مکانیسم فعالیت جداگانه می‌باشد: یکی مهار سنتز پروتئین و دیگری روشی نامشخص که باعث مرگ سلولی می‌شود. زیرا مشخص شده است که سلول‌ها می‌توانند برای مدت طولانی (تا ۲۰ ساعت) در حالی که ۹۰ درصد سنتز پروتئین‌شان مهار شده، زنده باقی بمانند (۱۰۱).

با توجه به ساختار CYN (شامل گروه‌های سولفات، گوانیدین و اوراسیل) گفته می‌شود که این توکسین می‌تواند DNA یا RNA را نیز تحت تأثیر قرار دهد. یافته‌های شوو (Shaw) و همکاران نشان دهنده اتصال کوالانسی CYN (یا متابولیت‌هایش) با DNA در موش بود (۱۰۲). از طرف دیگر نقش CYN در شکستگی رشته DNA نیز اثبات شده است (۱۰۳).

نتیجه‌گیری

توکسین‌های باکتریایی دارای ساختارهای شیمیایی و عملکردهای زیستی متنوعی می‌باشند. بیشتر این توکسین‌های در یکی از گروه‌های نوروتوکسین، هپاتوتوکسین و سیتوتوکسین قرار دارند. این توکسین‌ها از طریق انسداد کانال‌های سدیمی در سلول‌های عصبی، آگونیست گیرنده‌های استیل کولین، مهار پمپ‌های غشایی، مهار فعالیت آنزیمی پروتئین فسفاتازهای نوع ۱ و 2A و مهار سنتز پروتئین نقش عملکردی خود را ایفا می‌نمایند. 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 بیماری‌زایی آنها 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

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

References:

1.Nabipour I, Najafi A, Bolkheir A. Anticancer and cytotoxic compounds from seashells of the Persian Gulf. Iran South Med J 2009; 12: 231-7. (Persian)

2.Subramani R, Aalbersberg W. Marine actinomycetes: An ongoing source of novel bioactive metabolites. Microbiol Res 2012; 167: 571-80.

3.Mohebbi Gh, Nabipour I, Vazirizadeh A. The Sea, the Future Pharmacy. Iran South Med J 2014; 17: 748-88. (Persian)

4.Nazarian M, Nabipour I, Najafi A. Marine actinobacteria: a source for discovering of new drugs. J Microbial World 2015; 8: 76-92.

5.Agrawa A, Gopal K. Microbial Toxicity Studies. In: Biomonitoring of Water and Waste Water. India: Springer, 2012, 121-33.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

6.Rossini GP, Hess P. Phycotoxins: chemistry, mechanisms of action and shellfish poisoning. EXS 2010; 100: 65-122.
7.Lubran MM. Bacterial toxins. Ann Clin Lab Sci 1988; 18: 58-71.
8.Madani F, Lindberg S, Langel U, et al. Mechanisms of cellular uptake of cell-penetrating peptides. J Biophys 2011; 2011: 414729.
9.Miaczynska M, Stenmark H. Mechanisms and functions of endocytosis. J Cell Biol 2008; 180: 7-11.
10.Valério E, Chaves S, Tenreiro R. Diversity and impact of prokaryotic toxins on aquatic environments: a review. Toxins (Basel) 2010; 2: 2359-410.
11.Pratheepa V, Vasconcelos V. Microbial diversity associated with tetrodotoxin production in marine organisms. Environ Toxicol Pharmacol 2013; 36: 1046-54.
12.Sousa ML. Occurrence of Tetrodotoxin Producing Bacteria on Marine Gastropods of the Northern Coast of Portugal [dissertation]. Porto: Institute Biomedical Sciences Abel Salazar University of Porto, 2011.
13.Do HK, Kogure K, Simidu U. Identification of deep-sea-sediment bacteria which produce tetrodotoxin. Appl Environ Microbiol 1990; 56: 1162-3.
14.Simidu U, Kita-Tsukamoto K, Yasumoto T, et al. Taxonomy of four marine bacterial strains that produce tetrodotoxin. Int J Syst Bacteriol 1990; 40: 331-6.
15.Do HK, Kogure K, Imada C, et al. Tetrodotoxin production of actinomycetes isolated from marine sediment. J Appl Bacteriol 1991; 70: 464-8.
16.Jensen PR, Fenical W. Strategies for the discovery of secondary metabolites from marine bacteria: ecological perspectives. Annu Rev Microbiol 1994; 48: 559-84.
17.Wei F, Ma T, Gong X, et al. Identification of tetrodotoxin-producing bacteria from goby Yongeichthys criniger. Toxicon 2015; 104: 46-51.
18.Saoudi M, Abdelmouleh A, El Feki A. Tetrodotoxin: a potent marine toxin. Toxin Reviews 2010; 29: 60-70.
19.Simidu U, Noguchi T, Hwang DF, et al. Marine bacteria which produce tetrodotoxin. Appl Environ Microbiol 1987; 53: 1714-5.
20.Wakely JF, Fuhrman GJ, Fuhrman FA, et al. The occurrence of tetrodotoxin (tarichatoxin) in amphibia and the distribution of the toxin in the organs of newts (taricha). Toxicon 1966; 3: 195-203.
21.Do HK, Hamasaki K, Ohwada K, et al. Presence of tetrodotoxin and tetrodotoxin-producing bacteria in freshwater sediments. Appl Environ Microbiol 1993; 59: 3934-7.
22.Lee MJ, Jeong DY, Kim WS, et al. A tetrodotoxin-producing Vibrio strain, LM-1, from the puffer fish Fugu vermicularis radiatus. Appl Environ Microbiol 2000; 66: 1698-701.
23.Wang XJ, Yu RC, Luo X, et al. Toxin-screening and identification of bacteria isolated from highly toxic marine gastropod Nassarius semiplicatus. Toxicon 2008; 52: 55-61.
24.Noguchi T, Hwang DF, Arakawa O, et al. Vibrio alginolyticus, a tetrodotoxin-producing bacterium, in the intestines of the fish Fugu vermicularis vermicularis. Marine Biol 1987; 94: 625-30.
25.Cheng CA, Hwang DF, Tsai YH, et al. Microflora and tetrodotoxin-producing bacteria in a gastropod, Niotha clathrata. Food Chem Toxicol 1995; 33: 929-34.
26.Sugita H, Ueda1 R, Noguchi T, et al. Identification of a Tetrodotoxin-producing Bacterium Isolated from the Xanthid Crab Atergatis floridus. Nippon Suisan Gakkaishi 1987; 53: 1693.
27.Campbell S, Harada RM, DeFelice SV, et al. Bacterial production of tetrodotoxin in the pufferfish Arothron hispidus. Nat Prod Res 2009; 23: 1630-40.
28.Yotsu M, Yamazaki T, Meguro Y, et al. Production of tetrodotoxin and its derivatives by Pseudomonas sp. isolated from the skin of a pufferfish. Toxicon 1987; 25: 225-8.
29.Yasumoto T, Yasumura D, Yotsu M, et al. Bacterial Production of Tetrodotoxin and Anhydrotetrodotoxin. Agr Biological Chem 1986; 50: 793-5.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

30.Yan Q, Hoi-Fu Yu P, Li HZ. Detection of Tetrodotoxin and Bacterial Production by Serratia Marcescens. World J Microbiol Biotechnol 2005; 21: 1255-58.
31.Yu CF, Yu PH, Chan PL, et al. Two novel species of tetrodotoxin-producing bacteria isolated from toxic marine puffer fishes. Toxicon 2004; 44: 641-7.
32.Yu VC, Yu PH, Ho KC, et al. Isolation and identification of a new tetrodotoxin-producing bacterial species, Raoultella terrigena, from Hong Kong marine puffer fish Takifugu niphobles. Mar Drugs 2011; 9: 2384-96.
33.Yang G, Xu J, Liang S, et al. A novel TTX-producing Aeromonas isolated from the ovary of Takifugu obscurus. Toxicon 2010; 56: 324-9.
34.Maran BA, Iwamoto E, Okuda J, et al. Isolation and characterization of bacteria from the copepod Pseudocaligus fugu ectoparasitic on the panther puffer Takifugu pardalis with the emphasis on TTX. Toxicon 2007; 50: 779-90.
35.Matsui T, Taketsugu S, Kodama K, et al. Production of Tetrodotoxin by the Intestinal Bacteria of a Puffer Fish Takifugu niphobles. NIPPON SUISAN GAKKAISHI 1989; 55: 2199-2203.
36.Auawithoothij W, Noomhorm A. Shewanella putrefaciens, a major microbial species related to tetrodotoxin (TTX)-accumulation of puffer fish Lagocephalus lunaris. J Appl Microbiol 2012; 113: 459-65.
37.Hwang DF, Arakawa O, Saito T, et al. Tetrodotoxin-producing bacteria from the blue-ringed octopus Octopus maculosus. Marine Biol 1989; 100: 327-32.
38.Ritchie KB, Nagelkerken I, James S, et al. Environmental microbiology: A tetrodotoxin-producing marine pathogen. Nature 2000; 404: 354.
39.Chulanetra M, Sookrung N, Srimanote P, et al. Toxic marine puffer fish in Thailand seas and tetrodotoxin they contained. Toxins (Basel) 2011; 3: 1249-62.
40.Bragadeeswaran S, Therasa D, Prabhu K, et al. Biomedical and pharmacological potential of tetrodotoxin-producing bacteria isolated from marine pufferfish Arothron hispidus (Muller, 1841). J Venom Anim Toxins incl Trop Dis 2010; 16: 421-31.
41.Botana LM. Seafood and freshwater toxins: Pharmacology, physiology, and detection. 3rd ed. Florida: CRC Press, 2014, 20-1215.
42.Wu Z, Xie L, Xia G, et al. A new tetrodotoxin-producing actinomycete, Nocardiopsis dassonvillei, isolated from the ovaries of puffer fish Fugu rubripes. Toxicon 2005; 45: 851-9.
43.Wang J, Fan Y. Isolation and characterization of a Bacillus species capable of producing tetrodotoxin from the puffer fish Fugu obscurus. World J Microbiol Biotechnol 2010; 26: 1755-60.
44.Lu Y, Yi R. Bacillus horikoshii, a tetrodotoxin-producing bacterium isolated from the liver of puffer fish. Annals Microbiol 2009; 59: 453.
45.Wang J, Fan Y, Yao Z. Isolation of a Lysinibacillus fusiformis strain with tetrodotoxin-producing ability from puffer fish Fugu obscurus and the characterization of this strain. Toxicon 2010; 56: 640-3.
46.Nieto FR, Cobos EJ, Tejada MA, et al. Tetrodotoxin (TTX) as a Therapeutic Agent for Pain. Mar Drugs 2012; 10: 281-305.
47.Mattei C, Legros C. The voltage-gated sodium channel: a major target of marine neurotoxins. Toxicon 2014; 91: 84-95.
48.Chahine M, O'Leary ME. Regulatory role of voltage-gated Na channel β Subunits in sensory neurons. Front Pharmacol 2011; 21: 70.
49.Ulbricht W. Sodium channel inactivation: molecular determinants and modulation. Physiol Rev 2005; 85: 1271-301.
50.Ragsdale DS, McPhee JC, Scheuer T, et al. Common molecular determinants of local anesthetic, antiarrhythmic, and anticonvulsant block of voltage-gated Na+ channels. Proc Natl Acad Sci U S A 1996; 93: 9270-5.
51.Catterall WA, Cestèle S, Yarov-Yarovoy V, et al. Voltage-gated ion channels and gating modifier toxins. Toxicon 2007; 49: 124-41.
52.Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG. International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

relationships of voltage-gated sodium channels. Pharmacol Rev 2005; 57: 397-409.
53.Black JA, Waxman SG. Sodium channels and microglial function. Exp Neurol 2012; 234: 302-15.
54.Waxman SG. Transcriptional channelopathies: an emerging class of disorders. Nat Rev Neurosci 2006; 2: 652-9.
55.Tetrodotoxin-WEX Pharmaceuticals. (Accessed December 01, 2015, at http://adisinsight.springer.com/drugs/800016242)
56.Kosuge T, Tsuji K, Hirai K, et al. First evidence of toxin production by bacteria in a marine organism. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1985; 33: 3059-61.
57.Hayashi E, Isogai M, Kagawa Y, et al. Neosurugatoxin, a specific antagonist of nicotinic acetylcholine receptors. J Neurochem 1984; 42: 1491-4.
58.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.
59.Frolova GM, Kuznetsova TA, Mikhailov VV, et al. Immunoenzyme method for detecting microbial producers of palytoxin. Bioorg Khim 2000; 26: 315-20.
60.Bellocci M, Sala GL, Prandi S. The cytolytic and cytotoxic activities of palytoxin. Toxicon 2011; 57: 449-59.
61.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.
62.Wu CH. Palytoxin: membrane mechanisms of action. Toxicon 2009; 54: 1183-9.
63.Gadsby DC, Takeuchi A, Artigas P, et al. Peering into an ATPase ion pump with single-channel recordings. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2009; 364: 229-38.
64.Pearson L, Mihali T, Moffitt M, et al. On the chemistry, toxicology and genetics of the cyanobacterial toxins, microcystin, nodularin, saxitoxin and cylindrospermopsin. Mar Drugs 2010; 8: 1650-80.
65.Herrero A, Flores E. The cyanobacteria: molecular biology, genomics and evolution. Norfolk: Caister Academic Press, 2008, 335-82.
66.Calteau A, Fewer DP, Latifi A, et al. Phylum-wide comparative genomics unravel the diversity of secondary metabolism in Cyanobacteria. BMC Genomics 2014; 15: 977.
67.Whittle K, Gallacher S. Marine toxins. Br Med Bull 2000; 56: 236-53.
68.Corbel S, Mougin C, Bouaïcha N. Cyanobacterial toxins: modes of actions, fate in aquatic and soil ecosystems, phytotoxicity and bioaccumulation in agricultural crops. Chemosphere 2014; 96: 1-15.
69.Banack SA, Johnson HE, Cheng R, et al. Production of the neurotoxin BMAA by a marine cyanobacterium. Mar Drugs 2007; 5, 180-96.
70.del Campo FF, Ouahid Y. Identification of microcystins from three collection strains of Microcystis aeruginosa. Environ Pollut 2010; 158, 2906-14.
71.Botana LM, James KJ, Crowley J, et al. Phycotoxins: Chemistry and Biochemistry. Hoboken: Blackwell Publishing, 2007, 65-122.
72.Aráoz R, Molgó J, Tandeau de Marsac R. Neurotoxic cyanobacterial toxins. Toxicon 2010; 56: 813-28.
73.Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al. Neuroscience. 5th ed. Massachusetts: Sinauer Associates, Inc., 2012, 115-28.
74.Osswald J, Rellan S, Gago A, et al. Toxicology and detection methods of the alkaloid neurotoxin produced by cyanobacteria, anatoxin-a. Environ Int 2007; 33: 1070-89.
75.Spivak CE, Witkop B, Albuquerque EX. Anatoxin-a: a novel, potent agonist at the nicotinic receptor. Mol Pharmacol 1980; 18: 384-94.
76.Lilleheil G, Andersen RA, Skulberg OM, et al. Effects of a homoanatoxin-a-containing extract from Oscillatoria formosa (Cyanophyceae/cyanobacteria) on neuromuscular transmission. Toxicon 1997; 35: 1275-89.
77.Mahmood NA, Carmichael WW. Anatoxin-a(s), an anticholinesterase from the

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

cyanobacterium Anabaena flos-aquae NRC-525-17. Toxicon 1987; 25: 1221-7.
78.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.
79.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.
80.Mohebbi Gh, Nabipour I, Vazirizadeh A. Neurotoxic Syndromes in Marine Poisonings a Review. Iran South Med J 2014; 17: 451-75. (Persian)
81.Su Z, Sheets M, Ishida H, et al. Saxitoxin blocks L-Type ICa. J Pharmacol Exp Ther 2004; 308: 324-9.
82.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.
83.Rush T, Liu X, Lobner D. Synergistic toxicity of the environmental neurotoxins methylmercury and β-N-methylamino-L-alanine. Neuroreport 2012; 23: 216-9.
84.Dunlop RA, Cox PA, Banack SA, et al. The non-protein amino acid BMAA is misincorporated into human proteins in place of L-serine causing protein misfolding and aggregation. PLOS One 2013; 8: e75376.
85.Berman FW, Gerwick WH, Murray TF. Antillatoxin and kalkitoxin, ichthyotoxins from the tropical cyanobacterium Lyngbya majuscula, induce distinct temporal patterns of NMDA receptormediated neurotoxicity. Toxicon 1999; 37: 1645-8.
86.LePage KT, Goeger D, Yokokawa F, et al. The neurotoxic lipopeptide kalkitoxin interacts with voltage-sensitive sodium channels in cerebellar granule neurons. Toxicol Lett 2005; 158: 133-9.
87.Li WI, Berman FW, Okino T, et al. Antillatoxin is a marine cyanobacterial toxin that potently activates voltage-gated sodium channels. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98: 7599-604.
88.Inoue M. Chemical construction and structural permutation of neurotoxic natural product, antillatoxin: importance of the three-dimensional structure of the bulky side chain. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2014; 90: 56-66.
89.Cao Z, Gerwick WH, Murray TF. Antillatoxin is a sodium channel activator that displays unique efficacy in heterologously expressed rNav1.2, rNav1.4 and rNav1.5 alpha subunits. BMC Neurosci 2010; 11: 154.
90.Berman FW, Gerwick WH, Murray TF. Antillatoxin and kalkitoxin, ichthyotoxins from the tropical cyanobacterium Lyngbya majuscula, induce distinct temporal patterns of NMDA receptor-mediated neurotoxicity. Toxicon 1999; 37: 1645-8.
91.Jabba SV, Prakash A, Dravid SM, et al. Antillatoxin, a novel lipopeptide, enhances neurite outgrowth in immature cerebrocortical neurons through activation of voltage-gated sodium channels. J Pharmacol Exp Ther 2010; 332: 698-709.
92.World Health Organization. Cyanobacterial toxins: microcystin-LR in drinking-water. Background document for preparation of WHO Guidelines for drinking-water quality. 2nd ed. Geneva: WHO, 2003, 407-8.
93.Fischer WJ, Altheimer S, Cattori V, et al. Organic anion transporting polypeptides expressed in liver and brain mediate uptake of microcystin. Toxicol Appl Pharmacol 2005; 203: 257-63.
94.Pereira SR, Vasconcelos VM, Antunes A. Computational study of the covalent bonding of microcystins to cysteine residues--a reaction involved in the inhibition of the PPP family of protein phosphatases. FEBS J 2013; 280: 674-80.
95.Valério E, Vasconcelos V, Campos A. New insights on the mode of action of microcystins in animal cells-a review. Mini Rev Med Chem 2016; 16: [Epub ahead of print].
96.Gehringer MM, Adler L, Roberts AA, et al. Nodularin, a cyanobacterial toxin, is synthesized in planta by symbiotic Nostoc sp. ISME J 2012; 6: 1834-47.
97.Froscio SM, Humpage AR, Wickramasinghe W, et al. Interaction of the cyanobacterial toxin

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

cylindrospermopsin with the eukaryotic protein synthesis system. Toxicon 2008; 51, 191-8.
98.Byth S. Palm Island mystery disease. Med J Australia 1980; 2: 40-2.
99.Poniedziałek B, Rzymski P, Kokociński M. Cylindrospermopsin: water-linked potential threat to human health in Europe. Environ Toxicol Pharmacol 2012; 34: 651-60.
100.Terao K, Ohmori S, Igarashi K, et al. Electron microscopic studies on experimental poisoning in mice induced by cylindrospermopsin isolated from blue-green alga Umezakia natans. Toxicon 1994; 32: 833-43.
101.Froscio SM, Humpage AR, Burcham PC, et al. Cylindrospermopsin-induced protein synthesis inhibition and its dissociation from acute toxicity in mouse hepatocytes. Environ Toxicol 2003; 18: 243-51.
102.Shaw GR, Seawright AA, Moore MR, et al. Cylindrospermopsin, a cyanobacterial alkaloid: evaluation of its toxicologic activity. Ther Drug Monit 2000; 22: 89-92.
103.Shen X, Lam PK, Shaw GR, et al. Genotoxicity investigation of a cyanobacterial toxin, cylindrospermopsin. Toxicon 2002; 40: 1499-501.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-07-13]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]

Review Article

The most important marine bacterial toxins; a review

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 30 May, 2016 Accepted 20 Jun, 2016)

Abstract

Background: Bacterial toxins are toxic compounds which are produced in order to present microbial pathogenicity or to combat with the host immune system response. There is a cumulating evidence indicating bacterial origin for marine toxins such as tetrodotoxin, palytoxin, neosurugatoxin, etc. The most important marine toxins produced by different marine bacteria, their origin, structure and mechanisms of action were evaluated in a systematic review.

Materials & Methods: Marine bacteria, marine bacterial 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 120 papers were evaluated, however, by omitting similar reports, 103 papers were included in the study.

Results: The most of marine bacterial toxins are classified in one of the following groups: neurotoxins, hepatotoxins and cytotoxins. These toxins have distinct mechanisms of action including blocking of sodium channels in nerve cells, functioning as agonists of acetylcholine receptors, inhibiting of membrane pumps, the inhibition of protein phosphatases 1 and 2A types' enzyme activities and inhibiting of protein synthesis.

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

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

©Iran South Med J. All rights reserved.

Cite this article as: Najafi A, Nabipour I. The most important marine bacterial toxins; a review. . Iran South Med J 2016; 19(3): 482-510

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 2025-07-13]

[DOI: 10.18869/acadpub.ismj.19.3.482]