دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال هجدهم، شماره ۵، صفحه ۱۱۱۴ - ۱۱۰۳ (آذر و دی ۱۳۹۴)

ISMJ 2015; 18(5): 1103-1114

فعالیت‌های زیستی متابولیت‌های ثانویه راسته زوآنتایدهای دریایی (Zoanthids)

زهرا امینی‌خوئی [۱*]، زینب جان‌احمدی [۱]، ایرج نبی‌پور [۱]

[۱] مرکز تحقیقات زیست‌فناوری دریایی خلیج‌فارس، پژوهشکده‌ی علوم زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

(دریافت مقاله: ۹۴/۷/۲۵- پذیرش مقاله: ۹۴/۸/۱۰)

چکیده

شاخه سنیدرایا، یک گروه بزرگ، متنوع و از نظر اکولوژیکی مهم از بی‌مهرگان دریایی هستند که سموم قوی تولید می‌کنند. تعداد بسیاری از ترکیبات طبیعی دریا شناخته شده از شاخه سنیداریا مربوط به کلاس آنتوزوا هستند. در میان آنتوزوا، راسته زوآنتایدها قرار گرفته‌اند که بی‌مهرگانی ساکن به شکل کلنی و اغلب رنگی هستند و ترکیبات متنوع سیتولیتیک، نورونوکسیک و کاردیوتوکسیک تولید می‌کنند. زوآنتایدها، با دارا بودن پالی توکسین‌ها، در میان سمی‌ترین موجودات دریایی شناخته شده هستند. علاوه بر این، غلظت بالایی از آلکالوئیدهای زوآنتامین از این گروه استخراج شده است. آلکالوئیدهای زوآنتامین که بیش از بیست سال از زمان شناسایی آن‌ها می‌گذرد، دامنه وسیعی از فعالیت‌های زیستی را از خود نشان می‌دهند. بهترین و شناخته شده‌ترین فعالیت زیستی مشتقات زوآنتامین، ممانعت از تحلیل استخوان و افزایش تشکیل توده استخوان است.

واژگان کلیدی: کلاس آنتوزوا، راسته زوآنتایدها، ترکیبات طبیعی دریا

*بوشهر، مرکز تحقیقات زیست‌فناوری دریایی خلیج‌فارس، پژوهشکده‌ی زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

E-mail: zamini.41@gmail.com

*این پروژه با حمایت‌های بنیاد ملّی نخبگان در قالب برنامهٔ پسادکتری جایزهٔ علامه طباطبایی انجام پذیرفت.

مقدمه

دریاها، بزرگ‌ترین اکوسیستم‌های طبیعی کره زمین بوده و زندگی دریایی به شدت تحت تأثیر عوامل فیزیکی بسیاری مانند جریان دریایی جزر و مد، موج، دما، فشار و شدت نور است (۱). رویارویی با شرایط متغیر و سخت دریایی، موجودات این اکوسیستم را به تولید مولکول‌های زیستی متنوع و پیچیده با عملکردهای ویژه مجبور کرده است (۲). سنیداریاها، اسفنج‌ها و بسیاری از نرم‌تنان ساکن دریا، جانوارنی با بدن نرم و فاقد دفاع فیزیکی سخت و محکم هستند که برای محافظت از خود اغلب دفاع شیمیایی را انتخاب می‌کنند. این جانوران از طریق تولید ترکیبات شیمیایی سمی، شکار خود را صید می‌کنند و یا در برابر شکارچیان از خود دفاع می‌کنند (۳). در میان سنیداریاها، تحقیقات وسیعی بر روی سموم و ترکیبات شیمیایی کلاس آنتوزوا (Anthozoa) صورت گرفته است و دامنه گسترده‌ای از متابولیت‌های ثانویه با فعالیت‌های زیستی منحصر به فرد از این گروه شناسایی شده است (۴). مقالات مروری مفصل از نتایج تحقیقات صورت گرفته روی راسته‌های مختلف کلاس آنتوزواها انتشار یافته است (۵)، این در حالی است که جمع‌بندی‌های صورت گرفته بر روی راسته زوآنتایدها (Zoanthidea) بسیار محدود است.

در این مطالعه ما سعی داریم تا مروری بر مطالعات اخیر انجام شده بر روی متابولیت‌های ثانویه و فعالیت‌های زیستی راسته زوآنتایدها داشته باشیم.

ویژگی‌های زیستی راسته زوآنتاید Zoanthidea

راسته زوآنتایدها، یکی از راسته‌های شاخه سنیداریاها، کلاس آنتوزوا، زیر کلاس هگزاکورالیا Hexacorallia، Class: Anthozoa، Phylum Cnidaria) هستند (۶). جانوران این راسته فاقد اسکلت و معمولاً به صورت کلنی‌های ساکن هستند. اعضاء این راسته در مناطق معتدل و گرمسیری اقیانوس هند، آرام و اطلس پراکنش دارند (۷). تولید مثل این جانوران به دو روش جنسی و غیرجنسی صورت می‌گیرد. پولیپ لوله‌ای شکل و تقارن شعاعی دارند (۸). تانتاکول‌ها در قسمت سر قرار گرفته و غذا را به سمت صفحه دهانی و دستگاه گوارش هدایت می‌کنند. در هنگام خطر، تانتاکول‌ها به داخل منقبض می‌شوند (۹). راسته زوآنتاید اغلب حاوی میکروجلبک‌های همزیست هستند که انرژی مورد نیاز این جانوران، از طریق فتوسنتز، در اختیارشان قرار می‌دهند. میکروجلبک‌های داینوفلاژله همچنین نقش مهمی در بیوسنتز بعضی از متابولیت‌های ثانویه موجود در این جانوران دارند (۱۰).

ترکیبات طبیعی استخراج شده از راسته زوآنتایدها

ترکیبات طبیعی متنوعی از گونه‌های مختلف راسته زوآنتاید جداسازی شده است. این ترکیبات شامل: ۱. زوآنتامین‌ها (Zoanthamine)، که یک آلکالوئید جداسازی شده از زوآنتوس‌ها است (۱۱ و ۱۲). ۲. زوآنتوسترون (Zoanthusterone)، که یک اکدیستروئید ecdysteroid (هورمون پوست‌اندازی در طی نمو لاروی) است که از گونه‌های زوآنتوس استخراج شده است (۱۳). ۳. پروستاگلاندین‌ها (Prostaglandins)، مانند PGA2 که از گونه *Palythoa kochii* جداسازی شده و مشابه پاکلی‌تاکسل (paclitaxel)، پایدار کننده میکروتوبول‌ها است (۱۴). ۴. زوآنتوگزانتین (Zoanthoxanthin)، که از *Parazoanthus*

axinellae جداسازی شده و فعالیت آنتی کولین استراز دارد (۱۵). ۵. پالی توکسین (palytoxin)، معروف‌ترین ترکیب جداسازی شده از اعضاء راسته زوآنتاید که نخستین بار از گونه‌های *Palythoa* جداسازی شد و از معروف‌ترین ترکیبات سمی این راسته می‌باشد (۱۶).

زوآنتامین‌ها Zoanthamine

زوآنتامین‌ها، گروه‌های آلکالوئیدی هستند. آلکالوئیدها، ترکیبات نیتروژن‌دار هستند که از اسیدهای آمینه آروماتیک مانند تریپتوفان و تیروزین و یا آلیفاتیک مانند لیزین مشتق شده‌اند. زوآنتامین‌ها، نخستین بار در سال ۱۹۸۴ از یک گونه *Zoanthus* sp. از سواحل هند شناسایی شدند. در گام‌های بعدی، دانشمندان ژاپنی در سال ۱۹۹۵ پنج زوانتومین جدید به نام، نورزوآنتامین norzoanthamine، نورزوآنتامینون norzoanthaminone، اکسی‌زوآنتامین oxyzoanthamin، سایکلوزوآنتامین cyclozoanthamine و اپی‌نورزوآنتامین epinorzoanthamine را شناسایی کردند (۱۷). از این گروه‌ها فعالیت‌های سیتوتوکسیک قوی مشاهده شد. نورزوآنتامین‌ها به دلیل فعالیت مهارکنندگی IL-6 به عنوان دارو برای درمان پوکی استخوان مورد توجه قرار گرفته‌اند (۱۸). یکی از عواملی که درک بیوسنتز آلکالوئیدهای زوآنتامین‌ها را پیچیده‌تر می‌سازد، نقش جلبک دینوفلاژله همزیست در زوآنتایدها است. در آزمایشی از کشت خالص جلبک‌های همزیست زوگزانتلا، ترکیبی با نام زوزآنتلامین Zooxanthellamine جداسازی شد که آنالیزهای NMR نشان داد، این ترکیب ساختاری کاملاً مشابه با زوآنتامین‌ها دارد. تشابه قابل ملاحظه میان زوزآنتلامین و زوآنتامین‌ها این شبهه را ایجاد می‌کند که آیا زوآنتایدها مسئول اصلی تولید زوآنتامین‌ها هستند یا آن‌ها تنها میزبانی هستند که نقش کوچکی در تائید نهایی ترکیبات تکمیل شده دارند (۱۹).

زوآنتامین‌ها و فعالیت‌های زیستی آن‌ها

ضداستئوپروز

بیشترین مطالعات صورت گرفته بر روی فعالیت زیستی آلکالوئیدهای زوآنتامین مربوط به تأثیرات ضداستئوپروز آن‌ها است. استئوپروز، یک سری مکانیسم‌های پاتوژنز متعدد و همگراست که موجب از دست رفتن تراکم و زوال ساختمان استخوان می‌شود. اثرات آنتی استئوپروتیک آلکالوئیدهای زوآنتامین اولین بار در سال ۱۹۹۶ توسط ایمرا (Uemura)و همکاران گزارش شد (۲۰). نورزوآنتامین و نمک هیدروکلراید آن از بروز علائم استئوپروز در شرایط *In vivo* در موش‌های اوراکتومی جلوگیری کردند و باعث تضعیف روند کاهش تراکم استخوان و افزایش استحکام و توده استخوان شدند. چندین مکانیسم برای اثرات ضد استئوپروزی این ترکیبات مطرح شده است. این دو ترکیب مشابه عمل استروژن، تولید اینترلوکین ۶ (IL-6) را مهار می‌کنند. نورزوآنتامین و نمک هیدروکلراید آن در شرایط *In vitro*، ترشح IL-6 از سلول‌های پراستئوبلاست را به ترتیب در غلظت‌های ۱۳ و ۴/۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر مهار کردند. اگرچه، در شرایط In vitro نمک هیدروکلراید نورزوآنتامین تأثیری بر شکل‌گیری استئوکلاست نداشت و همچنین ترشح IL-6 نیز در شرایط *In vivo* مهار نشد. این دو نکته به همراه عدم افزایش وزن رحم در موش‌های اوراکتومی، این نکته را به ذهن می‌رساند که مکانیسم عمل آلکالوئیدهای زوآنتامین‌ها متمایز از استروژن است. مکانیسم دیگری که در اثرات آنتی استئوپروتیک این‌ها نقش دارد افزایش آزادسازی کلاژن و افزایش

غلظت آن به شکل کمپلکس کلاژن- هیدروکسی آپاتیت است (۲۱ و ۲۲). همچنین نورزوآنتامین و نورزوآنتامین هیدروکلراید پروتئین‌های استخوانی مثل کلاژن و الاستین را محافظت می‌کنند (۱۹).

فعالیت ضد التهابی

همان‌طور که ذکر شد، فعالیت‌های متعدد زیستی برای اعضاء مختلف دیگر خانواده زوآنتامین کشف شده است. برای مثال زوآنتنامین، زوآنتنامینون و زوآنتنامید مهار کننده phorbol myristate acetate (PMA)، عامل التهاب گوش موش‌ها بود (۲۳).

فعالیت سیتوتوکسیک

در مطالعه ایمرا و همکاران نورزوآنتامینون، نورزوآنتامین، اکسی زوآنتامین، اپی نورزوآنتامین و اکسی زوآنتامین فعالیت سیتوتوکسیک در برابر سلول‌های لوسمی موش P388 نشان دادند (۱۷).

فعالیت ضد باکتری

زوآنتامین‌ها همچنین فعالیت ضدباکتری بر علیه باکتری گرم منفی مانند *Salmonella typhimurium* و *Escherichia coli* و گرم مثبت مانند *Bacillus sphaericus* و *Staphylococcus aureus* نشان دادند (۲۴).

مهار کننده تجمع پلاکتی

اخیراً تحقیقاتی در مورد تأثیر آلکالوئیدهای زوآنتامین بر تجمع پلاکت‌های انسانی صورت گرفته است. آزمایشات نشان داده است که 11β–hydroxyzoanthamine تجمع پلاکتی را که به وسیله کلاژن، اسید آراشیدونیک و ترومبین ایجاد می‌شود را مهار می‌کند. Oxyzoanthamine و zoanthenol مهار کننده‌های بسیار انتخابی بودند و مهار تجمع پلاکتی را تنها در حضور کلاژن ۰/۵ میکرومولار انجام دادند و در حضور اسید آراشیدونیک و ترومبین فعالیت نداشتند. چنین فعالیت انتخابی نقش بسیار مهمی در درمان بیماری‌های قلبی و عروقی دارد (۲۵).

پروستاگلاندین‌ها Prostaglandins و فعالیت‌های زیستی آن‌ها

پروستاگلاندین‌ها، یک کلاس از چربی‌ها با پتانسیل کاربرد دارویی هستند. این ترکیبات از اسید پروستانوئیک مشتق شده‌اند. هان (Han) و همکاران در سال ۲۰۰۶، هنگامی که به دنبال ترکیبات شبه پاکلی‌تاکسل بودند دو پرستاگلاندین PGA2 و PGB2 را در یک گونه *Palythoa kochii* شناسایی کردند. پاکلی‌تاکسل‌ها دارای اثر پایدارکننده میکروتوبول‌ها است و از دپلیمریزاسیون مجدد رشته‌های دوکی که حین تقسیم سلولی تشکیل می‌شوند جلوگیری می‌کند. این عمل سبب مهار دوباره‌سازی شبکه توبولی و تشکیل دسته‌های غیرعادی میکروتوبولی در سلول می‌شود. غلظت ۳۰ میکرومولار از PGA2، از طریق تجزیه فاکتور رشد عصبی در طول ۲۴ ساعت سبب القاء فرآیندهای نورونی در سلول‌های pheochromocytoma cell (PC12) line موش شد. این فعالیت PGA2، مشابه معرف Taxol و epothilone A، تثبیت کننده میکروتوبول‌ها است (۱۴).

آلفا اسید آمینه‌های لیپیدی Lipidic α-(LAAs) amino Acid و فعالیت‌های زیستی آن‌ها

آلفا اسید آمینه‌های لیپیدی، اسیدهای آمینه با زنجیره اشباع و غیراشباع آلیفاتیک هستند. در سال ۲۰۱۰ ویلکا (Wilke) و همکاران دو LAAs سیتوتوکسیک

از زوآنتاید *Protopalythoa variabilis* جدا کردند. این دو ترکیب طبیعی LAAs، رشد لاین‌های سلول‌های سرطانی MDA-MB-435، SF-295، HCT-8، HL-60 را کاملاً مهار کردند. سلول‌های مورد آزمون میتوکندری خود را از دست داده و DNA آن‌ها قطعه قطعه شد (۲۶).

زوآنتوگزانتین Zoanthoxanthins و فعالیت‌های زیستی آن‌ها

آلکالوئیدهای زوانتوگزانتین، ترکیباتی دارای فلورسنت زرد هستند که از کلنی‌های دو خانواده Epizoanthidae و Zoanthidae از راسته زوآنتایدها جداسازی شده‌اند (۲۷). عصاره اتانولی گونه *Parazoanthus axinellae*، با مهار کولین استراز باعث مرگ در موش و خرچنگ شد. مهم‌ترین ترکیب شناخته شده از این گونه، ترکیب Pseudozoanthoxanthin متعلق به سری شیمیایی Tetrazacyclopentazulene می‌باشد که در جنس‌های *Zoanthus*، *Epizoanthus*، *Parazoanthus* و *Palythoa* نیز مشاهده شده است. این عامل بازدارنده دارای فعالیت آنتی کولین استراز، وزن مولکولی ۲۴۲ و به عنوان رقیب مهاری برای عامل aKi ۴ میکرومولار عمل می‌کند (۲۸ و ۲۹). استفاده از آتروپین در حیوان آزمایشگاهی، قبل از تزریق این عامل مهار کننده، اثر آن را کاملاً خنثی کرد. گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین، نقش مهمی در بیماری‌های مرتبط با سیستم اعصاب دارند. در بسیاری موارد غیرفعال کردن این گیرنده‌ها می‌تواند عامل بهبود بیماری شود. از آنجا Parazoanthoxanthin A عامل بازدارنده استل کولین استرازاست، احتمالاً با گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین باند تشکیل می‌دهد (۳۰). یک آلکالوئید زوانتوگزانتین استخراج شده از گونه *Epizoanthus* sp. در شرایط *In vitro* در برابر آدنوکارسینوم روده بزرگ انسانی HCT ۸، با غلظت IC۵۰ =۱/۶۱ میکروگروم بر میلی‌لیتر ، در برابر کارسینوم ریه انسانی A ۵۴۹، با غلظت IC ۵۰=۲/۳۸ میکروگروم بر میلی‌لیتر، در برابر آدنوکارسینوم روده بزرگ انسانی HT۲۹، با غلظت IC ۵۰=۰/۸۲۴ میکروگروم بر میلی‌لیتر و در برابر لوسمی لنفوستیک موشی P-۳۸۸ با غلظت IC ۵۰=۱/۷۷میکروگرم بر میلی‌لیتر فعالیت سیتو توکسیک نشان داد (۲۷).

پالی توکسین Palytoxin (PTX)

پالی توکسین، که یک پلی اتر دریایی با مولکول بسیار بزرگ و پیچیده است، نخستین بار از مرجان نرم *Palythoa toxica* جداسازی شد (۳۱). ساختار این سم، دارای بلندترین زنجیره اتم کربن در بین ترکیبات طبیعی است. فرمول شیمیایی PLTX، C129H233N3O54 است که ۱۱۵ اتم از ۱۲۹ اتم کربن آن در زنجیره بلند آن جای گرفته‌اند. پالی‌توکسین‌ها و مشتقات آن‌ها علاو بر *Palythoa* در دیگر گونه‌های زوآنتایدها، جلبک‌های قرمز، شقایق‌های دریایی و دینوفلاژله‌ها شناسایی شده‌اند (۳۲ و ۳۳). این سموم، ترکیبات پلی هیدرواکسالات هستند که هر دو موقعیت آب دوست و چربی دوست را دارند و غیرمحلول در حلال‌های قطبی مانند کلروفرم، اتر و استون و محلول در پیریدین، دی متیل سولفوکساید و آب هستند. این سم مقاوم به حرارت و در محیط‌های آبی پایدار است در حالی‌که شرایط اسیدی و یا قلیایی باعث تجزیه شدن و از دست دادن سمیت آن می‌شود. تاکنون حداقل ۸ آنالوگ متفاوت پالی توکسین شناخته شده است:

PLTX، Ostreocin D، Ovatoxin-A، Homopalytoxin، Bishomopalyloxin، Deoxypalytoxin، Neopalytoxin و 42-hydroxypalytoxin (۳۴). این ترکیبات در

دینوفلاژله‌های جنس *Ostreopsis* به وفور دیده شدند. در سال‌های اخیر، بلوم دینوفلاژله *Ostreopsis ovata* در نواحی مدیترانه سبب ایجاد بیماری‌های تنفسی از طریق استنشاق ذرات آزاد شده از این میکروجلبک‌ها در زمان بلوم شد (۳۵ و ۳۶). اخیراً در یک مطالعه در سال ۲۰۰۹، زیمان (Seemann) و همکاران بیان کردند، باکتری‌ها ممکن است عامل اصلی تولید پالی توکسین‌ها باشند (۳۷).

فعالیت‌های زیستی پالی‌توکسین

نتایج تحقیق جورج (Gorogh) در سال ۲۰۱۳، نشان داد سم پالی توکسین استخراج شده از گونه *Palythoa caribaeorum* فعالیت ضد سرطانی علیه لاین‌های سلولی کارسینوم اسکلواموس سر و گردن HNSCC دارد. PTXها در این سلول‌های سرطانی، بر ترشح LDH و بیان ژن زیر واحد آلفا ۱ پمپ سدیم- پتاسیم ATPase اثر داشتند که باعث از بین بردن تنظیم حیاتی سلول‌ها شد (۳۸). اخیراً تأثیر PTXها بر سلول‌های فئوکروموستیوم PC12 موش مطالعه شد. نتایج نشان داد فعالیت سیتوتوکسیک وابسته به غلظت سم بوده و مرتبط با اختلال ایجاد شده در غشاء پلاسما و آسیب نکروزی و آپوپتوزیس ایجاد شده است (۳۹). همچنین در مواجهه با PTX، آزاد سازی لاکتات دهیدروژناز در کشت سلولی اتفاق افتاد. PTXها، همچنین قادرند آبشار پروتئین کیناز فعال شده با عامل میتوژن را تحریک کرده و باعث فعالسازی c-Jun N-terminal kinase (JNK) در فیبروبلاست‌های ۳T۳ موش شوند (۴۰). علاوه بر این، سم PTXها، اسکلت سلولی را نیز هدف قرار می‌دهد. این سم مقدار قابل توجهی از فیلامنت‌های اکتین را از بین برده و ساختار سلول را دگرگون می‌سازد. کاهش پلیمریزاسیون رشته‌های اکتین می‌توان نتیجه ثانویه تغییرات ایجاد شده در کانال‌های یونی و مقدار یون کلسیم Ca^{2+} باشد. این یون نقش بسیار مهمی در تغییرات ساختار اسکلت سلولی دارد. اما این تنها دلیل نقش پالی توکسین‌ها در اسکلت سلولی نیست (۴۱).

سمیت و مکانیسم عمل پالی توکسین‌ها

پالی توکسین‌ها حتی در مقادیر بسیار ناچیز فعالیت‌های زیستی ویژه‌ای را نشان می‌دهند. مقدار حد کشنده پالی توکسین‌ها از طریق داخل وریدی به موش، خوک، سگ و میمون‌ها از ۰/۰۳ تا ۰/۴۵ میکروگرم در کیلوگرم متغییر بود. حد کشنده در انسان نیز در دامنه ۲/۳ تا ۳۱/۵ میکروگرم گزارش شده است. بنابراین به دلیل خطر این سم و آنالوگ‌های آن برای حیوانات و همچنین انسان‌ها بسیار مورد توجه جهانی قرار گرفته است. موارد مرگ و میر انسانی از طریق مصرف غذاهای دریایی آلوده به این سم مانند ماهی ساردین، پاروت فیش و خرچنگ‌های دریایی رو به افزایش است. یک از عوارض شایع مصرف غذاهای دریایی آلوده به این سم در انسان سندرم لیز عضلات مخطط است (۴۲). تحقیقات مختلف نشان داد که، پالی توکسین‌ها در شرایطی که به صورت داخل وریدی یا داخل صفاقی در معرض مدل‌های حیوانی قرار می‌گیرند بسیار سمی‌تر از حالتی هستند که در معرض تماس مستقیم چشمی قرار گیرند. موارد منجر به مرگ انسانی تنها از طریق خوردن و هضم این سموم بوده است (۴۰). مکانیسم عملکرد پالی‌توکسین‌ها به این صورت است که اتصال پالی‌توکسین‌ها با پمپ سدیم- پتاسیم ATPase سبب غیر فعال شدن این پمپ و موجب انتقال غیر فعال پتاسیم به خارج و ورورد سدیم به داخل و در نتیجه از

بین بردن شیب یونی طبیعی و مورد نیاز سلول‌های غشاء پلاسما می‌شوند. این تغییر در پمپ سدیم-پتاسیم ATPase انتقال یون‌های دیگر سلول مانند کلسیم را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد و به طور کلی این تغییرات باعث دپلاریزه شدن غشاء و انقباض بافت می‌شوند. در ضمن تغییرات ایجاد شده در کاتیون‌های داخل سلولی و به ویژه افزایش کلسیم سبب مرگ سلول می‌شود. به دنبال تغییر در شیب یونی، بسیاری از پروتئین‌های سیتوزولی نیز دچار تغییر می‌شوند (۴۱ و ۴۳).

گزارش‌های مسمومیت‌های انسانی و نشانه‌های کلینیکی با سم پالی‌توکسین‌ها

همان‌طور که اشاره شد PTXها، در غذاهای دریایی مورد استفاده انسان مانند ماهی‌ها و خرچنگ‌ها وارد شده و از این طریق می‌توانند باعث ایجاد بیماری و مرگ انسان شوند (۴۴). چهل سال است از اولین گزارش مسمومیت با پالی توکسین‌ها گذشته است. بسیاری از مسمومیت‌های انسانی مربوط به مصرف غذاهای دریایی آلوده به پالی توکسین‌ها بوده است. برخی نیز از طریق تماس پوستی، چشمی و یا حتی مواجه با ذرات معلق در هوا و یا آکواریم‌های نگهداری زوآنتایدها بوده است (۴۵). متأسفانه تنها بعضی از این گزارش‌ها به صورت مستند علمی ثبت شده است.

مصرف غذاهای دریایی (ماهی و سخت‌پوستان)

اولین حضور پالی توکسین‌ها، در ماهی‌های خوراکی در سال ۱۹۶۹ از روده ماهی *Altera scripta* گزارش شد (۴۶). در گزارش دیگری وجود این سم در دستگاه گوارش و فیله ماهی *Melichtys vidua* تأیید شد که برخلاف گونه اول غذای مورد استفاده این ماهی، جلبک‌های رشته‌ای است و نه *Palythoa* spp. مطالعه تانایما (Taniyama) و همکاران در سال ۲۰۰۳ نشان داد که، فعالیت شبه پالی توکسین‌ها به وسیله آنتی پالی توکسین و اوبائین مهار می‌شود (۳۵). علاوه بر ماهی‌ها، مسمومیت با سم پالی توکسین از طریق مصرف خرچنگ‌های Xanthid نیز مشاهده شد. گونه‌های *Lophozozymus pictor*، *Demania alcalai*، *Demania reynaudii* حاوی این سم بودند (۴۷).

تماس پوستی

در حالی‌که تعداد بسیار زیادی گزارش‌های غیر مستند از بی‌حسی انگشتان دست و بازو در هنگام تماس با زوآنتایدهای آکواریم وجود داشته است. هافمن (Hoffmann) و همکاران در سال ۲۰۰۸ اولین گزارش مستند علمی در این باره را منتشر کردند. این گروه گزارش کردند یک مرد آلمانی ۱۶ ساعت پس از زخمی شدن انگشتان دستش، در هنگام رسیدگی به آکواریم خانگی و تماس باکلنی زوآنتایدهای آن، غش کرد. نشانه‌های اولیه که دو ساعت پس از تماس بروز کرد شامل لرزش، درد ماهیچه و ضعف عمومی بود که با سرگیجه و اختلال تکلم و سرانجام غش ادامه پیدا کرد. این بیمار ۲۰ ساعت پس از حادثه به بیمارستان مراجعه کرد. بیشتر تست‌های کلینیکی اولیه به جز الکتروکاردیوگرام نرمال بود. درمان شامل تزریق مایعات داخل وریدی انجام شد. عملکرد قلب ۲۴ ساعت بعد نرمال شد. اما ضعف و درد عضلانی تا ۴۸ ساعت بعد ادامه داشت. در مرحله بعد، کلنی‌های موجود در آکواریم

Palythoa sp. *Parazoanthus* sp. برای فعالیت پالی توکسین با روش همولیز و مهار آن با اوبائین مورد آزمون قرار گرفتند. کلنی *Palythoa* sp. فعالیتی خاصی را نشان نداد؛ در حالی‌که کلنی زوآنتوس *Parazoanthus* sp. حاوی ۳-۲ میلی‌گرم پالی توکسین بودند (۴۸).

نشانه‌های مسمومیت با پالی توکسین‌ها بسته به نوع در معرض قرار گرفتن متغیر است. مرگ در جانوران آزمایشگاهی از طریق تزریق و در انسان با مصرف خوراکی گزارش شده است (۴۹). همچنین نشانه‌های دیگر در نتیجه تماس پوستی و مواجه مستقیم چشمی نیز دیده شده است. بر اساس برخی از اطلاعات محدود کلینیکی، یکی از نشانه‌های بارز در بیماران مسموم با سم پالی توکسین، سندرم لیز عضلات مخطط است. لیز عضلات مخطط، سندرمی است که با آسیب عضلات اسکلتی، تجزیه عضلات، ورود مقدار بسیار زیاد میوسیت به داخل پلاسما ایجاد می‌شود. به نظر می‌رسد که عامل ایجاد این سندرم، اختلال در سارکولوم به همراه آزاد شدن ترکیبات میوسیت‌های مانند کلسیم به فضای خارج سلولی است (۴۲). افزایش سطح کلسیم خارج سلولی سبب بیش فعالی آنزیم‌های پروتئاز و پروتئولیتیک و همچنین تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌شود. این آنزیم‌ها و رادیکال‌های آزاد میوفیلامنت‌ها و فسفولیپیدهای غشاء را تجزیه کرده تعداد بیشتری از محتویات خارج سلولی مانند پتاسیم، فسفات، کراتین کیناز، اسید اوریک و میوگلوبین به پلاسما راه پیدا می‌کنند. افزایش بیش از حد میوگلوبین باعث رسوب آن در گلومرول و توبول‌های کلیوی و مسدود شدن آن‌ها و سرانجام نارسایی کلیه می‌گردد. نشانه عمومی لیز عضلات مخطط شامل درد ماهیچه و ضعف عمومی و نشانه‌های غیر اختصاصی شامل تب، تهوع و استفراغ است (۳۵).

فعالیت‌های زیستی عصاره تام و یا بعضی از دیگر ترکیبات استخراج شده از راسته زوآنتاید

عدم تحمل به گلوگز

عصاره تام و بعضی مولکول‌های با وزن پایین (کمتر از ۷ کیلو دالتون) یک گونه زوآنتوس با نام *Zoanthus sociatus*، سبب مهار ترشح انسولین از سلول‌های بتا شد. مکانیسم عمل آن‌ها به واسطه جلوگیری از افزایش کلسیم داخل سلولی در پاسخ به گلوگز و پتاسیم بالا است. تزریق داخل صفاقی این عصاره محتوی مولکول‌های با وزن پایین، عدم تحمل به گلوگز را در موش‌های جوان باعث شد. مهار ترشح انسولین به اندازه‌ای قوی هست که بتواند ایجاد هیپوگلیسمی (بالا رفتن قند خون) شود (۵۰).

فعالیت ضد انگلی

اولین گزارش از فعالیت ضد انگلی زوآنتوس‌ها در سال ۲۰۰۴ منتشر شد. عصاره خام کلروفرم- متانول (۱:۱) یک گونه ناشناخته از زوآنتوس‌ها *Zoanthus* sp. با غلظت ۱۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر در شرایط *In vitro* اثر کشندگی بر نماتودهای بالغ و در مطالعات *In vivo* اثرات کشندگی روی میکروفیلرهای *Brugia malayi* داشت و همچنین روی سیستم تولید مثل انگل ماده هم اثرات سوء داشت و منجر به استریل کردن درصد قابل ملاحظه‌ای از انگل‌های ماده شد (۵۱).

فعالیت آنتی اکسیدانی

عصاره خام زوآنتاید *Palythoa caribaeorum* فعالیت آنتی اکسیدانی و سیتوتوکسین در *Artemia* nauplii نشان داد (۵۲).

فعالیت‌های ضد سرطانی

از جنس *Palythoa* ترکیبات دیگری مانند پپتیدهای مهار کننده رشد جداسازی شده است. Palystatin A-D با وزن مولکولی پایین (۳۰۰۰-۵۰۰۰) از *Palythoa liscia* جدا شد که دارای خواص سیتوتوکسین در برابر لوسمی لنفوسیتیک موشی P۳۸۸ به ترتیب با غلظت‌های A=۰/۰۰۲۳ ، B=۰/۰۲۰ ،C=۰/۰۰۱۸، D=۰/۰۲۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. همچنین ترکیب Palysterol F، جدا سازی شده از یک گونه *Palythoa tuberculosa* باعث القاء بالا آپوپتوز (>%۷۵) در سلول‌های سرطان سینه MCF-7 انسان شدند (۵۳).

نتیجه‌گیری

راسته زوآنتایدها، یک گروه از پولیپ‌های دریایی هستند که پراکنش گسترده‌ای در مناطق معتدله و گرمسیری اقیانوس هند، اطلس و آرام دارند. این جانداران فاقد اسکلت، اما دارای رسوبات کربنات کلسیم در دیواره بدن خود می‌باشند. این کلنی‌ها به دلیل ظاهر زیبا و رنگانگشان در آکواریم‌های تزئینی نگهداری می‌شوند. این در حالی است که سموم بسیار قوی و خطرناکی از این موجودات جدا سازی شده است. پالی توکسین، معروف‌ترین ترکیب جداسازی شده از اعضاء راسته زوآنتاید که نخستین بار از گونه‌های *Palythoa* جداسازی شد، از معروف‌ترین ترکیبات سمی این راسته می‌باشد. از این راسته همچنین آلکالوئیدهای زوآنتامین‌ها شناسایی شدند که به دلیل فعالیت مهارکنندگی IL-6 به عنوان دارو برای درمان پوکی استخوان مورد توجه قرار دارند. همچنین پروستاگلاندین‌ها، مانند PGA2 که از گونه *Palythoa kochii* جداسازی شدند مشابه پاکلی‌تاکسل، پایدار کننده میکروتوبول‌ها است. زوآنتوگزانتین، که از *Parazoanthus axinellae* جداسازی شده و فعالیت آنتی کولین استراز دارد. زوآنتوسترون، که یک اکدیستروئید (هورمون پوست‌اندازی در طی نمو لاروی) است که از گونه‌های زوآنتوس استخراج شده است.

References

1.Steele JH. A comparison of terrestrial and marine ecological systems. Nature 1985; 313: 355–58.
2.Sammarco PW, Coll JC. Chemical adaptations in the Octocorallia: evolutionary considerations. Mar Ecol Prog Ser 1992; 88: 93–104.
3.Jain R, Sonawane S, Mandrekar N. Marine organisms: potential source for drug discovery. Curr Sci 2008; 94: 292.
4.Torres-Ramos MNA, Aguilar MB. Recent advances in cnidarian neurotoxin research. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 2003; 9: 161–74.
5.Jouiaei M, Yanagihara AA, Madio B, et al. Ancient venom systems: a review on cnidaria toxins. Toxins 2015; 7: 2251-71.
6.Sinniger F, Montoya-Burgos JI, Chevaldonné P, et al. Phylogeny of the order Zoantharia (Anthozoa, Hexacorallia) based on the mitochondrial ribosomal genes. Mar Biol 2005; 147: 1121-8.
7.Ono S, Reimer JD, Tsukahara J. Reproduction of Zoanthus sansibaricus in the infra-littoral zone at

Taisho Lava Field, Sakurajima, Kagoshima, Japan. Zoolog Sci 2005; 22: 247-55.
8.Sinniger F, Reimer JD, Pawlowski J. The Parazoanthidae (Hexacorallia: Zoantharia) DNA taxonomy: description of two new genera. Mar Biodivers 2010; 40: 57–70.
9.Reimer JD, Takishita K, Ono S, et al. Diversity and evolution in the zoanthid genus *Palythoa* (Cnidaria: Hexacorallia) based on nuclear ITS-rDNA. Coral Reefs 2007; 26: 399–410.
10.Reimer JD, Ono S, Tsukahara J, et al. Molecular characterization of the zoanthid genus Isaurus (Anthozoa: Hexacorallia) and associated zooxanthellae (Symbiodinium spp.) from Japan. Mar Biol 2008; 153: 351–63.
11.Rao CB, Anjaneyula ASR, Sarma NS, et al. Zoanyhamine: a novel alkaloid from a marine zoanthid. J Am Chem Soc 1984; 106: 7983–4.
12.Fernández JJ, Souto ML, Daranas AH, et al. Alkaloids from marine zoanthids. Curr Top Phytochem 2000; 4: 106-19.
13.Suksamrarn A, Jankam A, Tarnchompoo B, et al. Ecdysteroids from a Zoanthus sp. J Nat Prod 2002; 65: 1194-7.
14.Han C, Qi J, Shi X, et al. Prostaglandins from a Zoanthid: paclitaxel-like neurite-degenerating and microtubule-stabilizating activities. Biosci Biotechnol Biochem 2006; 70: 706-11.
15.Sepcic K, Turk T, Macek P. Anticholinesterase activity of the fluorescent zoanthid pigment, parazoanthoxanthin A. Toxicon 1998; 36: 937–40.
16.Moore RE, Scheuer PJ. Palytoxin: a new marine toxin from a coelenterate. Science 1971; 172: 495-8.
17.Fukuzawa S, Hayashi Y, Uemura D, et al. The isolation and structures of five new alkaloids, norzoanthamine, norzoanthaminone, cyclozoanthamine, oxyzoanthamine and epinorzoanthamine. Heterocycl. Commun 1995; 1: 207–14.
18.Kuramoto M, Arimoto H, Uemura D. Bioactive alkaloids from the sea: a review. Mar Drugs 2004; 2: 39-54.
19.Behenna DC, Stockdill JL, Stoltz BM, et al. The biology and chemistry of the zoanthamine alkaloids. Angew Chem Int Ed. 2008; 47: 2365-86.
20.Kuramoto M, Hayashi K, Fujitani Y, et al. Absolute configuration of norzoanthamine, a promising candidate for an osteoporotic drug. Tetrahedron Lett 1997; 38: 5683-6.
21.Chambers TJ. Osteoblasts release osteoclasts from calcitonin-induced quiescence. J Cell Sci 1982; 57: 247–60.
22.Yamaguchi K, Yada M, Tsuji T, et al. Suppressive effect of norzoanthamine hydrochloride on experimental osteoporosis in ovariectomized mice. Biol Pharm Bull 1999; 22: 920–4.
23.Rao CB, Anjaneyula ASR, Sarma NS, et al. Zoanthamine; a novel alkaloid from a marine zoanthid. J Am Chem Soc 1984; 106: 7983–4.
24.Venkateswarlu Y, Ramesh P, Reddy NS, et al. Chemical reduction of zoanthamine and evaluation of antibacterial activity. Heterocycl Commun 1998; 4: 575-80.
25.Villar RM, Gil-Longo J, Daranas AH, et al. Evaluation of the effects of several zoanthamine-type alkaloids on the aggregation of human platelets. Bioorg Med Chem 2003; 11: 2301–6.
26.Wilke DV, Jimenez PC, Araújo RM, et al. Pro-apoptotic activity of lipidic α-amino acids isolated from Protopalythoa variabilis. Bioorg Med Chem 2010; 18: 7997–8004.
27.Jiménez C, Crews P. ^{13}C-nmr assignments and cytotoxicity assessment of zoanthoxanthin alkaloids from zoanthid corals. J Nat Prod 1993; 56: 9–14.
28.Turk T, Macek P, Suput D. Inhibition of acetylcholinesterase by a pseudozoanthoxanthin-like compound isolated from the zoanthid Parazoanthus axinellae (O. Schmidt). Toxicon 1995; 33: 133–42.
29.Sepcić K, Turk T, Macek P. Anticholinesterase activity of the fluorescent zoanthid pigment, parazoanthoxanthin A. Toxicon 1998; 36: 937–40.
30.Rozman KB, Araoz R, Sepcić K, et al. Parazoanthoxanthin A blocks Torpedo nicotinic acetylcholine receptors. Chem Biol Interact 2010; 87: 384-7.

31.Moore RE, Scheuer PJ. Palytoxin: a new marine toxin from a coelenterate. Science 1971; 172: 495-8.
32.Wu CH. Palytoxin: Membrane mechanisms of action. Toxicon 2009: 54: 1183–9.
33.Habermann E. Palytoxin acts through Na+, K+-ATPase. Toxicon 1989; 27: 1171–87.
34.Ukena T, Satake M, Usami M, et al. Structural confirmation of ostreocin-D by application of negative-ion fast-atom bombardment collision-induced dissociation tandem mass spectrometric methods. Rapid Commun Mass Spectrom 2002; 16: 2387–93.
35.Taniyama S,Arakawa O, Terada M, et al. Ostreopsis sp., a possible origin of palytoxin (PTX) in parrotfish Scarus ovifrons. Toxicon 2003; 42: 29–33.
36.Faimali M, Giussani V, Piazza V, et al. Toxic effects of harmful benthic dinoflagellate Ostreopsis ovata on invertebrate and vertebrate marine organisms. Mar Environ Res 2012; 76: 97–107.
37.Seemann P, Gernert C, Schmitt S, et al. Detection of hemolytic bacteria from *Palythoa caribaeorum* (Cnidaria, Zoantharia) using a novel palytoxin-screening assay. Anton Leeuw Int 2009; 96: 405–11.
38.Gorogh T, Beress L, Quabius ES, et al. Head and neck cancer cells and xenografts are very sensitive to palytoxin: Decrease of *C*-jun *N*-terminale kinase 3 expression enhances palytoxin toxicity. Mol Cancer 2013; 12: 12.
39.Sagara T, Nishibori N, Itoh M, et al. Palytoxin causes nonoxidative necrotic damage to PC12 cells in culture. J Appl Toxicol 2013; 33: 120–4.
40.Kuroki DW, Minden A, Sanchez I, et al. Regulation of a c-Jun amino-terminal kinase/stress-activated protein kinase cascade by a sodium-dependent signal transduction pathway. J Biol Chem 1997; 272: 23905-11.
41.Mariottini GL, Pane L. Cytotoxic and cytolytic cnidarian venoms. A review on health implications and possible therapeutic applications. Toxins 2014; 6: 108-51.
42.Okano H, Masuoka H, Kamei S, et al. Rhabdomyolysis and myocardial damage induced by palytoxin, a toxin of blue humphead parrotfish. Intern Med 1998; 37: 330–3.
43.Louzao MC, Ares IR, Cagide E, et al. Palytoxins and cytoskeleton: An overview. Toxicon 2011; 57: 460–469.
44.Onuma Y, Satake M, Ukena T, et al. Identification of putative palytoxin as the cause of clupeotoxism. Toxicon 1999; 37: 55–65.
45.Riobó P, Franco JM. Palytoxins: Biological and chemical determination. Toxicon 2011; 57: 368–75.
46.Yasumoto T, Murata M. Polyether toxins involved in seafood poisoning. In: Hall S, Strichartz G editors. Marine toxins: origin, structure, and molecular pharmacology. USA: American Chemical Society, Washington DC, 1990, p: 120–32.
47.Yasumoto T, Yasumura D, Ohizumi Y, et al. Palytoxin in two species of xanthid crab from the Philippines. Agric Biol Chem 1986; 50: 163-7.
48.Hoffmann K, Hermanns-Clausen M, Buhl C, et al. A case of palytoxin poisoning due to contact with zoanthid corals through a skin injury. Toxicon 2008; 51: 1535–7.
49.Ramos V, Vasconcelos V. Palytoxin and analogs: biological and ecological effects. Mar Drugs 2010; 8: 2021-37.
50.Diaz-Garcia CM, Sanchez-Soto C, Fuentes-Silva D, et al. Low molecular weight compounds from Zoanthus sociatus impair insulin secretion via Ca^{+2} influx blockade and cause glucose intolerance in vivo. Toxicon 2012; 59: 306–14.
51.Lakshmi V, Saxena A, Pandey K, et al. Antifilarial activity of Zoanthus species (Phylum Coelenterata, Class Anthzoa) against human lymphatic filaria, Brugia malayi. Parasitol Res 2004; 93: 268–73.
52.Alencar DB, Melo AA, Silva GC, et al. Antioxidant, hemolytic, antimicrobial, and cytotoxic activities of the tropical Atlantic marine zoanthid Palythoa caribaeorum. An Acad Bras Cienc 2015; 87: 1113-23.
53.Quinn RJ, Kashiwagi M, Moore R, et al. Anticancer activity of zoanthids and the associated toxin, palytoxin, against ehrlich ascites tumor and P-388 lymphocytic leukemia in mice. J Pharmaceut Sci 1974; 63: 257-60.

ISMJ 2015; 18(5): 1103-1114

Review Article

Biological activities of secondary metabolites of the order Zoanthids

Z. Aminikhoei [1*], Z. Janahmadi [1], I. Nabipour [1]

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

(Received 17 Oct , 2015 Accepted 1 Nov, 2015)

Abstract

The phylum Cnidaria is a large, diverse and ecologically important group of marine invertebrates, which produce powerful toxins and venoms. The number of marine natural product from cnidarians isolated from class Anthozoa. Among the Anthozoa, the order of zoanthids are sessile, clonal and mostly brightly colored invertebrate which produce high biodiversity of cytolitic, neurotoxic and cardiotoxic compounds. Zoanthids containing palytoxins are reportedly among the most toxic marine organisms known. In addition, a high concentration of zoanthamine alkaloids extracted from this group.The zoanthamine alkaloids were isolated over 20 years ago, exhibit a broad range of biological activities.The best studied and most well-known biological activity of zoanthamine derivative significantly suppressed bone resorption and enhanced bone formation.

Key words: Class Anthozoa, Order zoanthids, Marine natural product.

*Address for correspondence: The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran. E.mail: zamini.41@gmail.com