دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال نوزدهم، شماره ۴، صفحه ۷۳۵ - ۷۰۴ (مهر و آبان ۱۳۹۵)

Iran South Med J 2016;19(4): 704-735

توتیای دریایی: توکسینولوژی، ترکیبات فعال زیستی و مدیریت درمان آن

غلامحسین محبی [1*]، امیر وزیری‌زاده [2]، ایرج نبی‌پور [1]

[1] مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، پژوهشکدهٔ علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

[2] گروه زیست شناسی دریا، مرکز مطالعات و پژوهش‌های خلیج‌فارس، دانشگاه خلیج فارس، بوشهر، ایران

(دریافت مقاله: ۹۵/۵/۲۵- پذیرش مقاله: ۹۵/۶/۱۰)

چکیده

زمینه: توتیاهای دریایی به‌دلیل پوست خاردار خود در شاخه خارپوستان (**Echinoderm**) طبقه‌بندی می‌گردند. ساپونین‌ها، عمده متابولیت‌های مسئول فعالیت‌های بیولوژیکی خارپوستان هستند. گفته می‌شود حدود ۸۰ گونه از توتیای دریایی برای انسان زهری می‌باشند. خار، پدیسلاریا و برخی از اندام‌های دیگر نظیر غدد جنسی و مایع سلومیک این جانوران، حاوی توکسین‌ها و ترکیبات فعال می‌باشند. در این مطالعه مروری، توکسینولوژی، ترکیبات فعال زیستی عصاره‌های آنها و مدیریت درمان آسیب با این جانوران زهرآگین، مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند.

یافته‌ها: کنتراکتین **A**، اکینوکروم **A**، اکینومترین، پروتئین عمده زرده (**MYP**)، سنتروسین‌های ۱ و ۲، کاتپسین **B/X**، استرونگیلوستاتین‌های ۱ و ۲، ویتلوجنین، توکسین **UT841**، اسپینوکروم‌ها و گروه پروستاتیک پدیتوکسین به نام پدوکسین از مهم‌ترین ترکیبات به‌دست آمده از این جانوران می‌باشند. بعضی افراد به دنبال خوردن غدد جنسی توتیای دریایی، به‌ویژه در طول فصل تولید مثل، علائم مسمومیت را از خود نشان می‌دهند. برخی از این علائم شامل علائم آلرژی به عنوان اولین علامت، حالت تهوع، اسهال، استفراغ، دیسترس اپی گاستر، سردرد شدید، تورم لب، تورم دهان، ایجاد بزاق، درد شکمی و برخی علایم سیستمیک نظیر افت فشار خون، بی‌حسی و ضعف هستند. اکثر آسیب‌زایی با توتیاهای دریایی می‌تواند از مواجهه با خارهای آنها ایجاد گردد که می‌توانند تولید عوارض متعددی مانند گرانولوما، آرتریت سینویت، ادم، هیپرکراتوز و حتی نورمای عصب نمایند. آسیب با پدیسلاریاها ممکن است ایجاد درد شدید، ادم موضعی، خونریزی، بی‌حالی، ضعف، مورمور شدن، درد مفاصل، آفونی، گیجی، سنکوپ، فلج عضلانی عمومی، دیسترس تنفسی، هیپوتانسیون و به ندرت مرگ کند. پس از آسیب با توتیای دریایی، حذف خارها و پدیسلاریا جهت به حداقل رساندن تماس با منبع زهر و متعاقباً درمان زخم‌ها و علایم مسمومیت با حداکثر سرعت ممکن بایستی انجام گردد.

نتیجه‌گیری: زهرهای برخی از توتیای دریایی شامل توکسین‌ها و ملکول‌های فعال زیستی هستند که با مکانیسم های متنوع، اثرات سمیت خود را بر قربانیان خود اعمال می‌نمایند. با وجود مطالعات مختلف در زمینه توکسینولوژی این جانوران، مطالعات جامعی که منجر به شناسایی توکسین خالص، از زهر خام آنها گردیده باشد، انگشت شمار و ناتمام بوده که جای انجام مطالعات بعدی در آینده را باز گذاشته است.

واژگان کلیدی: توتیای دریایی، زهر، توکسین، مسمومیت، درمان

---

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

Email: mohebbihsn@yahoo.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

صدمات ناشی از جانوران آبزی زهراگین ممکن است عوارض مهمی در انسان ایجاد نمایند (۱ و ۲). امروزه، مشغولیت انسان به اکوسیستم‌های آبی، به دلایل تجاری (نظیر ماهیگیری) و تفریح (چون شنا و ورزش‌های آبی) افزایش یافته است. نتیجه این فعالیت‌ها، افزایش خطر سوانح و صدمات ناشی از این جانوران بوده است که به نوبه خود ارزش آگاهی از مدیریت بالینی این صدمات و درمان مرتبط با آنها، توجه جامعه پزشکی را جلب نموده است (۱، ۳ و ۴). مطالعات و گزارش‌های متعدد بومی، منطقه‌ای و اپیدمیولوژیک غم‌انگیز آسیب با این جانوران آبزی، در منابع به چشم می‌خورد (۷-۵). طیف گسترده‌ای از جراحات، ممکن است از طریق تماس با بی‌مهرگانی چون عروس دریایی، توتیای‌های دریایی، مرجان‌ها و نرم‌تنان به وجود آید. هر یک از این موجودات زنده با روش‌های منحصر به فرد خود، آسیب‌زایی می‌کنند. بنابراین، شناخت علائم و نشانه‌های بی‌شمار این صدمات و مسمومیت‌های ناشی از مواجهه با آنها به منظور آغاز درمان، ضرورت می‌یابد. آسیب‌های این آبزیان و نیز، آمادگی مدیریت درمان آنها صرفاً به محل زندگی بومی این گونه‌ها در مناطق مختلف جهان محدود نمی‌شود (۸). با ظهور امکان سفر سریع گرداگرد جهان و سرگرمی آکواریوم حتی در منازل شخصی، متخصصین زهرشناسی دریا، نقش کلیدی را در تشخیص زودرس و درمان این صدمات بازی می‌نمایند.

توکسینولوژی دریایی مشتمل بر هر دو موارد تزریق سموم دریایی نظیر گزش‌های عروس‌های دریایی و صدمات جانوران زهرآگین و مسمومیت‌های دریایی مانند مصرف ماهی‌های دریایی سمی است. آسیب‌های دریایی به صورت تزریق زهر شایع است، اما اکثریت آنها، مانند گزش عروس دریایی فیزالیا، تنها عوارض جزئی ایجاد می‌نماید و نیاز به درمان پزشکی خاصی نیست. جراحات ناشی از لقمه ماهی‌ها و توتیاهای دریایی نگران کننده می‌باشند در حالی که گزش عروس دریایی جعبه‌ای، خطرناک‌ترین بوده و ممکن است باعث اثرات شدید و بالقوه کشنده گردند. برخی از جانوران دریایی نیز ترکیبات سمی محیط خود را در بدن انباشته می‌کنند و هنگام مصرف آنها، اثرات سمی و یا مسمومیت ممکن است روی دهد (۹).

هر چند که توکسین‌های این جانوران، مشکلاتی در قربانیان خود وجود می‌آورند، با یک نگرش مثبت، با استفاده از شناخت بیشتر، می‌توان از آنها در گستره‌های گوناگون علوم استفاده‌های فراوان نمود. ضرب‌المثل معروف "سم، سم را می‌کشد" اساس تلاش محققان در پیدا نمودن متابولیت‌های پزشکی از این موجودات زنده دریایی که در بر دارنده مقادیر زیادی از توکسین‌ها، ونوم‌ها، متابولیت‌ها و منابع دیگری هستند، شده است. اسفنج‌ها، کوالنتراها و میکروارگانیسم‌ها و پس از آن جلبک‌ها، خارپوستان، تونیکات‌ها، نرم‌تنان، بریوزوان‌ها و غیره، از منابع اصلی مواد زیست پزشکی، معرفی گردیده‌اند. تأکید اصلی در جستجوی داروها، بر بیماری‌های مرگبار انسان به ویژه سرطان و ایدز است. در سال‌های اخیر، دانشمندان در نقاط مختلف جهان داروهای گوناگونی را برای چنین بیماری‌هایی از این منابع استخراج نموده‌اند (۱۰).

شاخه خارپوستان (Echinoderma)

شاخه خارپوستان شامل بیش از ۶۰۰۰ گونه است که برخی از آنها عامل آسیب‌های گوناگون به انسان بوده‌اند (۲).

واژه اکینودرم "Echinoderm" یک لغت یونانی به معنی پوست خاردار "Spiny-skinned" می‌باشد. همه خارپوستان چند ویژگی را به اشتراک گذارده‌اند. آنها دارای استخوان بندی درونی (اسکلت داخلی) ساخته شده از استخوانچه‌ها؛ یک نوع ساختار آهکی؛ پاهای لوله‌ای (Tube feet)؛ تقارن شعاعی در بالغین (تقارن حول یک محور مرکزی، الگوی تقارن پنج تایی (پنج یا مضربی از پنج) می‌باشند (۹ و ۱۱).

شاخه خارپوستان به دو زیر شاخه، پلماتوزوا (Pelmatozoa) و آزادزیان تقسیم شده‌اند. خارپوستان در همه بخش‌های اقیانوس‌ها در گستره‌ای از زیستگاه‌ها یافت می‌شوند. آنها مشتمل بر پنج رده لاله وشان (Crinoidea)، ستاره آساها (Asteroidea)، مارسانان (Ophiuroidea)، خارداران (Echinoidea) و خیارهای دریایی (Holothuroidea) هستند (۱۲). شکل (۱) برخی زیر شاخه‌های شاخه بزرگ خارپوستان را نشان می‌دهد.

ستاره‌های دریایی (Sea stars)

ستاره‌های شکننده (Brittle stars)

توتیای دریایی (sea urchin)

سکه دریایی (Sand dollars)

خیارهای دریایی(Sea cucumbers)

کرینوئیدها (Crinoids)

شکل۱) برخی زیر شاخه‌های شاخه خارپوستان (Echinoderma)

ساپونین‌ها، عمده متابولیت‌های مسئول فعالیت‌های بیولوژیکی خارپوستان می‌باشند. در مطالعات پیشین، شیمی و فعالیت زیستی ساپونین‌ها مرور گردیده‌اند (۱۳). ساپونین‌های توتیا و ستاره دریایی، به طور قابل توجهی از یکدیگر متفاوتند. ساپونین ستاره سانان مشتقات استرول هستند، در حالی که ساپونین خیار دریایی طبیعت ترپنوئیدی دارند. هر دو گروه، استر سولفات‌ها و نیمه قند کوئینووز (quinovose) وجود دارد. با این حال، در آستروساپونین‌ها (asterosaponins) گروه عاملی سولفات به یک آگلیکون (aglycone) متصل است، حال آنکه در خیار دریایی، برخی از ساپونین‌ها به نیمه کربوهیدراتی متصل گردیده است. ساپونین موجود در منابع دیگر، فاقد گروه عاملی سولفاته می‌باشند (۱۴).

تعدادی ترکیبات سربروزیدی، نوکلئوزید پیریمیدین‌ها، دئوکسی ریبوز تیمین‌ها و اوراسیل دئوکسی ریبوز از ستاره دریایی *Acanthester planei* جدا گردیده‌اند (۱۵).

برخی از پتانسیل‌های درمانی و ترکیبات فعال خالص شده از اکینودرماتا و برخی از فعالیت‌های زیستی مربوط به این شاخه از موجودات دریایی در جدول (۱)، مشخص شده‌اند. متابولیت‌های ثانویه تولید شده توسط کرینوئیده (Crinoidea) معمولاً پیگمان‌های آنتراکینونی سولفاته هستند، در حالی آزادزیان، تولید پیگمان کینونی (quinonic)، نفتاکینونی (naphthoquinones) یا ساپونین سولفاته‌ای چون استراساپونین‌ها (asterosaponins)، و یا هالوتورین‌ها (holothurins) می‌نمایند (۱۶).

جدول ۱) تعدادی از ترکیبات فعال خالص‌سازی شده از خارپوستان و برخی از فعالیت‌های زیستی آنها

گونه	ترکیب	کلاس شیمیایی		فعالیت بیولوژیکی
Gymnochrinus richeri	ژیمنوکروم B	پیگمان فنانتروپریلن- کینون	آنتی ویروسی	$RF_{50\%}$** برای DENV* برابر یک میکروگرم بر میلی لیتر
	ژیمنوکروم D			$RF_{50\%}$** برای DENV کمتر از یک میکروگرم بر میلی‌لیتر
	ایزوژیمنوکروم D			IC_{50}† برای HIV-1 برابر ۰/۱۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر
Celerina heffernani	پتیلومایکالین A	آلکالوئید گوانیدین	آنتی ویروسی	IC_{50} برای HIV-1 برابر ۰/۳۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر
	سلرومیکالین			IC_{50} برای HIV-1 برابر ۰/۱۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر
Fromia monolis	فرومیامیکالین			IC_{50} برای HIV-1 برابر ۰/۱۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر
	کرامبسیدین ۸۰۰			
Rosaster sp.	(۲۵S)- ۵ آلفا- کلستان ۳ بتا، ۴ بتا، ۶ بتا، ۷ آلفا، ۸، ۱۵ آلفا، ۱۶ بتا، ۲۶- اوکتول	استرول	ضد قارچی	۵µg علیه *Clodosporium cucumerinum* *فعال در غلظت*

*DENV: dengue virus;HIV-1: human immunodeficiency virus type 1; **$RF_{50\%}$: reduction factor 50%;
†IC_{50}: half maximal inhibitory concentration

توتیای دریایی (sea urchin)

توتیای دریایی به اکینوئیده (Echinoidea)، یکی از کلاس‌های شاخه خارپوستان، وابسته است. بیش از ۸۰۰ گونه از توتیاهای دریایی در جهان شناسایی شده‌اند (۱۷)، که از این میان در حدود ۲۰۰ گونه گوناگون از توتیای دریایی در همه اشکال و اندازه‌های متنوع شناخته شده‌اند. گفته می‌شود حدود ۸۰ گونه از توتیای دریایی برای انسان زهری می‌باشند. آنها با حرکتی آهسته و غیرتهاجمی، در امتداد کف سنگی و صخره‌های مرجانی اقیانوس‌های سراسر جهان در نواحی گرمسیری و معتدل، در دریاهای کم ژرفا و ژرف و به ندرت در آب‌های مناطق سرد و قطبی یافت می‌شوند (۲). برخی از آنها مانند توتیای دریایی قرمز با بیش از ۲۰۰ سال عمر، طولانی عمرترین موجود زنده بر روی زمین هستند. این موجودات کفزی (Benthic)، همانند هم شاخه‌های خود، اسکلت داخلی از نوع کربنات کلسیمی دارا بوده و در طول چرخه زندگی، تقارن شعاعی دارند (۱۸).

توتیاهای دریایی، جانوران همه چیز خوارند. آنها گیاهان و بقایای جانوران را می‌خورند و عمدتاً از جلبک‌ها، ماهی‌های مرده در حال فساد، صدف‌ها و اسفنج‌ها تغذیه می‌نمایند. شکارچیان اصلی توتیای دریایی، خرچنگ، ماهی‌های بزرگ، سمور دریایی، مارماهی، پرندگان و انسان هستند. در برخی از

کشورها، گونه‌های خاصی از توتیای دریایی، شکار و به عنوان یک غذای لوکس ارائه می‌گردد.

توتیاهای دریایی به دلیل شرایط خاص زیستگاهی و استقرار در مناطق جزر و مدی و نیز همجواری با زیستگاه سنگفرش‌های مرجانی، در مطالعات بوم‌شناسی و پایش زیست محیطی نواحی ساحلی-دریایی، به عنوان گونه‌های شاخص و دیده‌بان زیستی مورد بررسی و مطالعه قرار می‌گیرند. وجود آنها دارای مزایا و معایبی در این اکوسیستم می‌باشد. آنها به واسطه چرا بر روی سنگفرش‌های مرجانی و کنترل رشد جلبک‌ها، نقش مهمی در بوم شناسی سنگفرش‌های مرجانی ایفاء نموده (۱۹) و به حفظ سلامتی آنها کمک می‌کنند (۲۰).

از طرفی، مرگ ومیر توده‌ای آنها به گسترش جلبک‌های رشته‌ای روی سنگفرش‌های مرجانی می‌انجامد. توتیای دریایی، به عنوان فرسایشگرهای زیستی، در زمان بلوم، با ایجاد شکاف‌هایی در صخره‌ها، جهت زندگی و چرا در آن، موجب فرسایش سنگفرش‌های مرجانی می‌گردند (۲۱).

توتیای دریایی در بهار تخم‌ریزی می‌کند و میلیون‌ها تخم کوچک ژله پوش شده در آب با اسپرم توتیای دریایی نر بارور می‌گردند. مراحل باروری تخم توتیای دریایی در شکل (۲) آورده شده است.

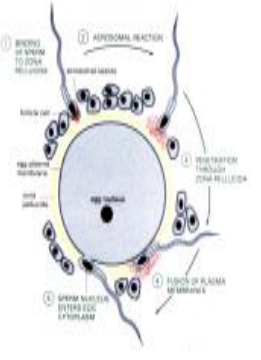
۱

تماس بین اسپرم و پوسته تخم

۲

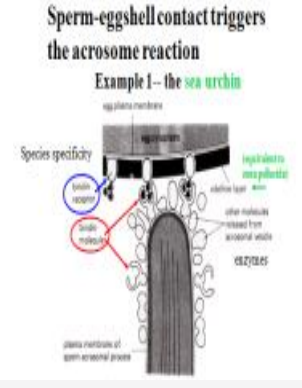
تماس بین اسپرم و غشای پلاسمایی تخم

۳



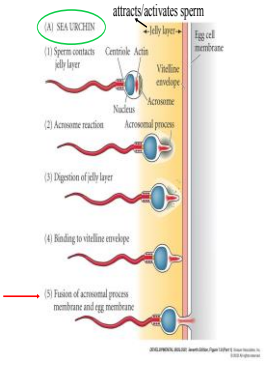
لقاح: فرآیندی چند مرحله‌ای

۴



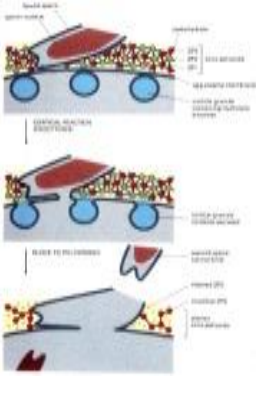
تماس اسپرم پوسته تخم سبب تحریک واکنش آکروزومی

۵



جذب / اسپرم فعال

۶



سایر مراحل باروری

شکل ۲) مراحل باروری تخم یک توتیای دریایی

با توجه به لایروبی کف اقیانوس‌ها و آلودگی آب، جمعیت توتیای دریایی در حال کاهش است و امروزه توتیای دریایی در پاره‌ای با خطر انقراض روبرو است.

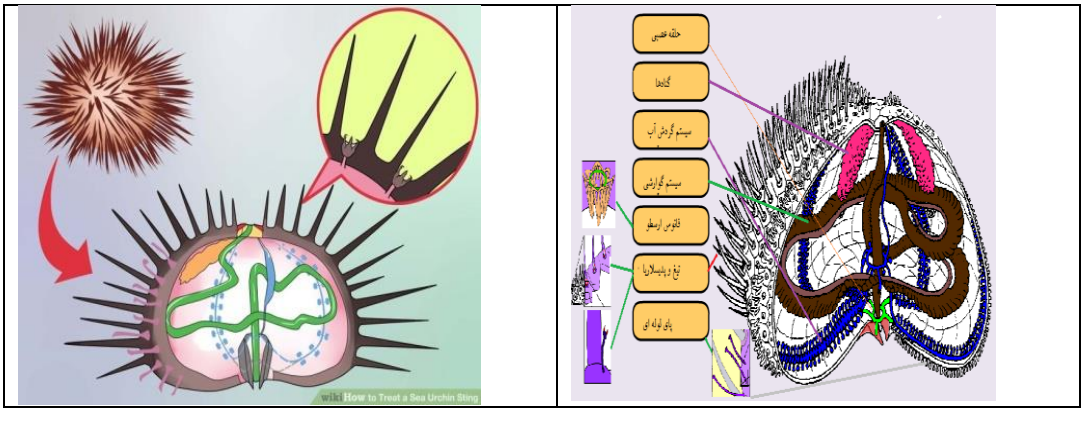
آناتومی

توتیاهای دریایی دارای بدنی کروی شکل بوده که دارای برآمدگی‌های درازی چون خار است که نقش محافظتی بدن را داشته و به حرکت جانور و به دام انداختن ذرات غذای شناور در آب کمک می‌کنند. توتیاهای دریایی دارای پنج ردیف جفت پاهای لوله‌ای کوچک در میان خارهای خود می‌باشند. پای توتیای دریایی حالت مکنده داشته که به حرکت جانور، جذب مواد غذایی و نگه داشتن آن بر روی کف اقیانوس کمک می‌نماید.

دهان توتیای دریایی مشهور به فانوس ارسطو (Aristotles lantern)، به صورت حفره‌ایی مدور بوده که در وسط در قسمت زیرین جانور قرار دارد. در داخل این دهان، پنج دندان وجود دارد که در یک سطح دایره وار در کنار هم قرار گرفته‌اند و قادرند هر چیزی را که در بستر دریاها قرار دارد به راحتی خرد کرده و فرو دهند. دندان‌ها برای کشیدن غذا به داخل، پاره کردن، خرد کردن و بلعیدن غذا استفاده می‌شوند. در واقع توتیاها، تمیز کننده بستر دریاها می‌باشند.

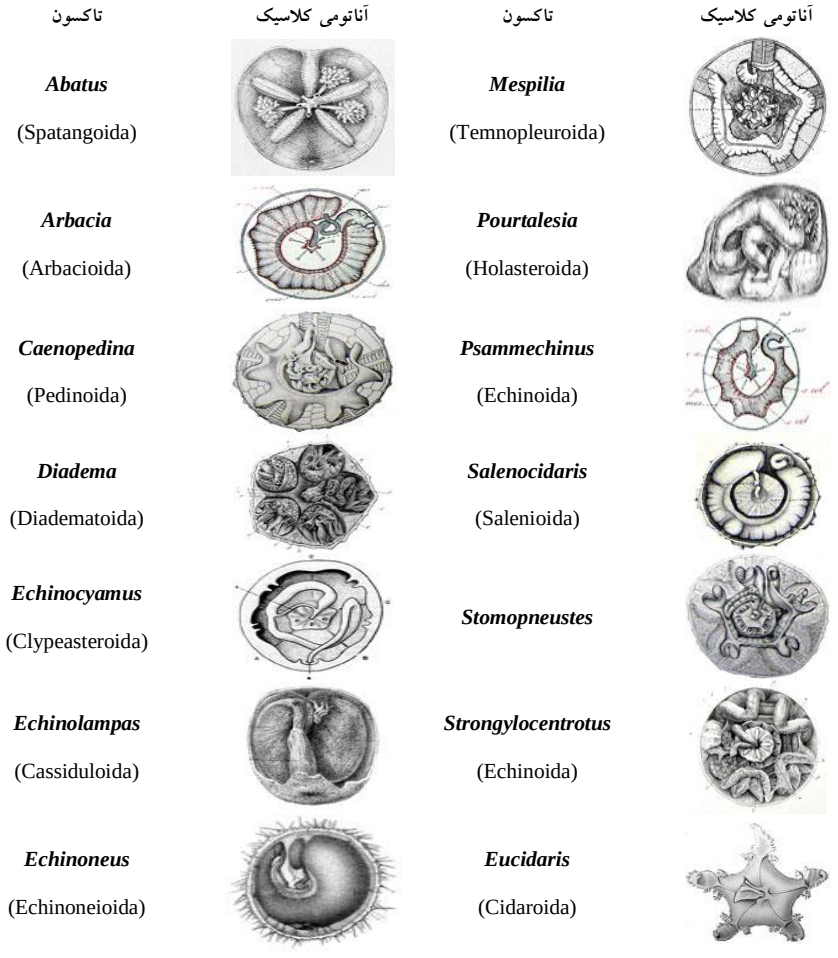
مخرج توتیا در قسمت فوقانی و بالایی جانور قرار دارد. تولید مثل توتیاها به صورت تخم‌ریزی در آب می‌باشد. ابتدا توتیای نر اسپرم‌های خود را خارج کرده و در آب می‌ریزد و سپس توتیای ماده تخم‌های خود را خارج کرده، اسپرم‌ها و تخم‌ها با یکدیگر در آب برخورد کرده و به هم می‌چسبند و از ترکیب آنها یک توتیای جدید به وجود می‌آید (شکل ۲) (۲۲).

توتیای دریایی همچنین دارای یک ساختار چنگاله مانند کوچکی در میان خارهای خود می‌باشند. این ساختارها تحت عنوان پدیسلارین‌ها (pedicellarines)، سازه سوزشی کوچکی هستند که نه تنها برای دفاع و به دست آوردن مواد غذایی استفاده می‌شوند، بلکه در تمیز نگه داشتن بدن توتیای دریایی حیاتی هستند. چندین توکسین از این قسمت جدا گردیده‌اند. شکل (۳)، شمای یک توتیای دریایی و برخی ارگان‌های مهم آن را نشان می‌دهد.



شکل ۳) شمای یک توتیای دریایی و برخی ارگان‌های مهم آن. تیغ (خار) و پدیسلاریا یکی ارگان‌های زهری و محل ونوم و برخی ترکیبات فعال زیستی.

همانند دیگر خارپوستان، توتیاهای دریایی دارای مغز نبوده و همچنین به جای سیستم گردش خون، آنها بر یک سیستم آب عروقی که مانند یک سیستم گردش خون عمل می‌کنند و شامل کانال‌های پر از آب در بدن توتیای دریایی هستند، تکیه می‌کنند (۲۳). شکل (۴) آناتومی کلاسیک چند گونه توتیای دریایی را نشان می‌دهد.



شکل۴) آناتومی چند گونه توتیای دریایی.

(منبع عکس: Ziegler, A., Faber, C.,www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html).

یافته‌ها

توکسین‌ها و دیگر ترکیبات فعال توتیای دریایی

گونه‌های مختلف توتیای دریایی، حاوی توکسین‌ها و ترکیبات فعال متعددی هستند (۲۴).

کنتراکتین A، اکینوکروم A، اکینومترین، پروتئین عمده زرده (MYP)، سنتروسین‌های ۱ و ۲، کاتپسین B/X، استرونگیلوستاتین‌های ۱ و ۲، ویتلوجنین، توکسین UT841، اسپینوکروم‌ها و گروه پروستاتیک

پدیتوکسین به نام پدوکسین از مهم‌ترین ترکیبات به‌دست آمده از این جانوران می‌باشند.

بحث

کنتراکتین A (Contractin A)

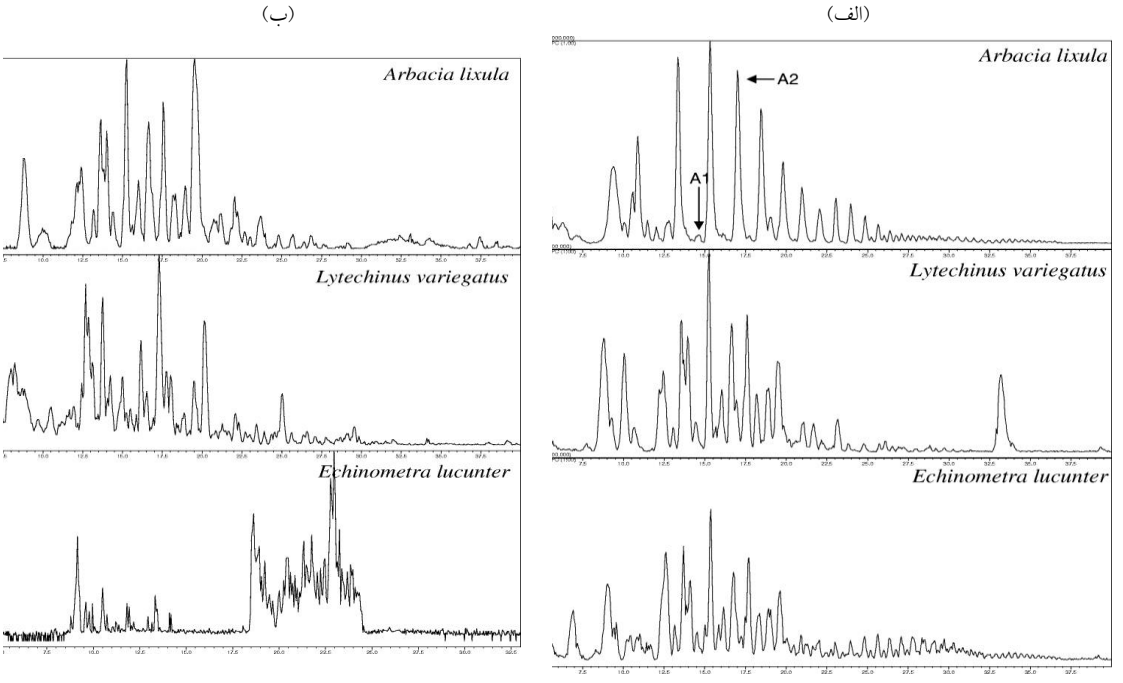
یک توکسین، از پدیسلاریای هموژن توتیای دریایی توکسوپنئوستس پیللوس (*Toxopneustes pileolus*) جدا گردید که موجب انقباض عضله صاف خوکچه هندی می‌شود. این توکسین ۱۸ کیلو دالتونی که کنتراکتین A (Contractin A) نام گرفت شامل ۱۳۸ اسیدهای آمینه و دارای اسید آمینه N ترمینال سرین است. در مقایسه، کنتراکتین A توتیای دریایی، هیچ شباهتی در توالی اسید آمینه به توکسین‌های جدا شده از دیگر تولید کنندگان توکسین‌های دریایی نظیر مارهای دریایی، شقایق‌های دریایی و یا کرم‌های دریایی نشان نمی‌دهد. کنتراکتین A، موجب انقباض عضلات صاف نای، به صورت وابسته به دوزاژ گردیده است. انقباض ناشی از کنتراکتین A آرام است. فعالیت انقباضی و استراحت ناشی از کنتراکتین A بر عضلات صاف، توسط یک مهارکننده سیکلواکسیژناز مانند ایندومتاسین کاهش می‌یابد. همچنین نتایج نشان داده شده‌اند که انقباض ناشی از کنتراکتین A توسط یک مهار کننده فسفولیپاز C (و نه با یک مهار کننده فسفولیپاز A_2) مهار می‌شود (۲۵).

در یک مطالعه در همین راستا، تغییرات فصلی در فعالیت عصاره پدیسلاریای این توتیای دریایی، در شرایط انقباض عضله طولی ایلئوم خوکچه هندی مورد بررسی قرار گرفت. سطح پروتئین عصاره خام پدیسلاریا، در ماه‌های مه، ژوئن و ژوئیه بالا رفته بود ولی فعالیت عصاره آن با فصل تابستان کم و در پاییز و زمستان بالاتر رفته بود. سطح پروتئین و فعالیت خاص عصاره نیز با هنگام نزدیک شدن به فصل تولید مثل، رابطه مستقیم داشتند. فعالیت خاص یکی از فراکشن‌های خالص عصاره (فراکشن II) نیز در فصل بهار (مه) بالاترین و در تابستان پایین‌ترین مقدار و مجدداً در پاییز و زمستان افزایش یافته بود (۲۶).

بیش از هشتاد سال پیش نیز فوجی وارا (Fujiwara) وجود یک ترکیب در عصاره پدیسلاریای این توتیای دریایی را عامل کوتاه شدن شدید نفس و سرگیجه در انسان، معرفی نموده بود (۲۷).

در یک مطالعه، دو جزء پروتئینی از این توتیای دریایی به دست آمدند (پیک I، از فراکشن ۱۰-۱۴) و پیک II، از فراکشن ۲۲-۲۸). بررسی فعالیت هر جزء، برای انقباض ایزوتونیک عضلات طولی ایلئوم خوکچه هندی نشانگر آن بود که فعالیت فراکشن اول کم، در حالی که فعالیت فراکشن دوم نسبت به غلظت عصاره پروتئین خام، بالاتر بود. انتشار هیستامین از ماست سل‌ها در مواجهه با پیک II، وابسته به دوز بود (ED_{50} برابر با $۸/۵\times۱۰^{-۴}$ گرم بر مول) (۲۵).

حضور چند پپتید در مایع سلومیک و عصاره‌های تیغ (به جز *E. lucunter*) از سه گونه گوناگون توتیای دریایی از برزیل به نام‌های اکینومترا لوکونتر (*Echinometra lucunter*)، لیتچینوس واریگاتوس (*Lytechinus variegatus*) و آرابیکا لیکسولا (*Arbacia lixula*) که فراوان‌ترین گونه در این منطقه هستند، گزارش گردید (۲۸). شکل (۵)، کروماتوگرام‌های مربوط به آنالیز RP-HPLC مایع‌های سلومیک و (استخراج فاز جامد ۲۵ درصد (SPE)) و خارهای (SPE ۵۰ درصد) سه توتیای دریایی و روش استخراج از نوع (SPE) را نشان می‌دهد (۲۸).



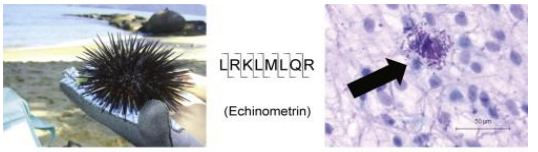
شکل ۵) به ترتیب کروماتوگرام‌های مربوط به RP-HPLC مایع‌های سلومیک (الف) (SPE ۲۵ درصد) و خارهای (ب) (۵۰ درصد SPE) سه توتیای دریایی به نام‌های *Echinometra lucunter*، *Lytechinus variegatus* و *Arbacia lixula* و روش استخراج فاز جامد. (۲۸) .

توتیای دریایی *E. lucunter* معمولاً در آب‌های کم عمق در نواحی جزر و مدی و دامنه صخره‌ها (۲۹) و توتیاهای دریایی، *A. lixula* و *L. variegatus* نیز در دامنه صخره‌ها و به طور عمده در زیر شن‌ها یافت می‌شوند (۳۰). برخی اثرات بیولوژیک پپتیدهای این جانوران، در مطالعات پیشین مشخص شده‌اند.

اکینومترین (Echinometrin)

توتیای دریایی *Echinometra lucunter* در آب‌های برزیل به فراوانی دیده می‌شود. صدمات ناشی از این جانور، در قسمت نفوذ خار و واکنش‌های التهابی ناشی از ترومای مکانیکی بوده و علاوه بر این، گزارش‌هایی از واکنش التهابی پس از مصرف تخم خام این توتیای دریایی موجود است. در مطالعه سیانی (Sciani) و همکاران در سال ۲۰۱۴ بر روی جداسازی و شناسایی ترکیبات شیمیایی توتیای دریایی *E. lucunter*، یک پپتید به نام اکینومترین "Echinometrin" از مایع سلومیک این توتیای دریایی جدا گردید که قادر به آغاز یک واکنش التهابی در پستانداران بود (۳۱).

این پپتید جدید از این توتیای معروف به (Rock-boring urchin)، علاوه بر واکنش‌های التهابی و ادماتیک، موجب افزایش لکوسیت‌ها، کاهش آستانه درد و دگرانولاسیون ماست سل‌ها در موش در شرایط *in vivo*، (در یک حالت دوز- پاسخ) بوده است (شکل ۶) (۳۱).



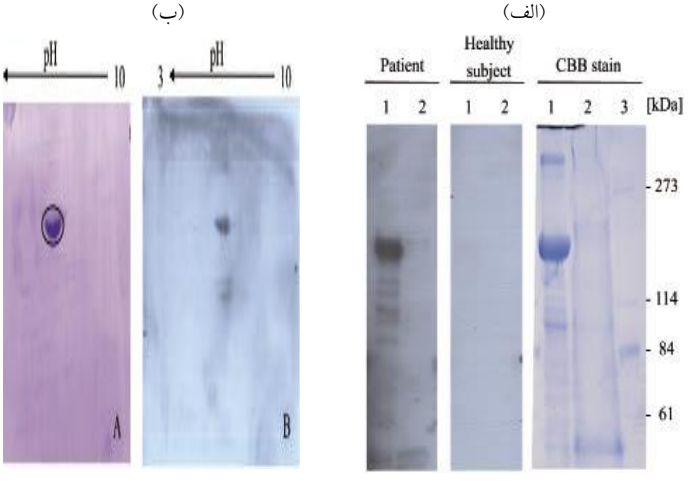
شکل ۶) پپتید اکینومترین (echinometrin) از مایع سلومیک توتیای دریایی *Echinometra lucunter* منشاء واکنش‌های التهابی نظیر واکنش‌های ادماتیک، افزایش لکوسیت، کاهش آستانه درد و دگرانولاسیون ماست سل‌ها در موش در شرایط *in vivo* (۳۱). (منبع تصویر: http://www.uniprot.org/taxonomy/105361)

پپتیدهایی که موجب دگرانولاسیون ماست سل‌ها می‌شوند قبلاً نیز در زهر زنبورهای عسل و برخی زنبورهای دیگر شناسایی گردیده بودند (۳۲ و ۳۳).

پروتئین‌های آلرژن

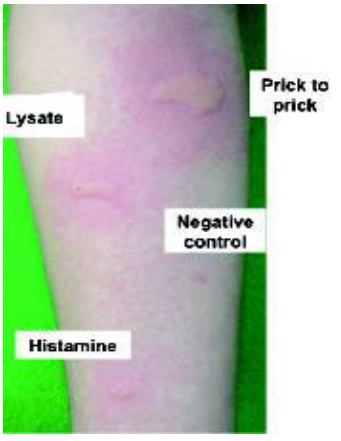
پروتئین‌های عمده زرده (MYP)

در مطالعه یاماساکی (Yamasaki) و همکاران (۲۰۱۰)، از عصاره اندام تولید مثلی (ROE) توتیای دریایی یک ترکیب گلیکوپروتئینی آلرژن معروف به پروتئین عمده زرده (MYP) با وزن ۱۵۲ کیلو دالتونی شناسایی گردید که قادر به افزایش غلظت سرمی IgE بود (شکل ۷).



شکل ۷) الف- ایمونوگلوبولینE (IG) ایمونوبلاتینگ با استفاده از لیزات‌های توتیای دریایی. پروتئین‌های محلول (لاین ۱) و جزء نامحلول (لاین ۲) جدا شده توسط ژل الکتروفورز SDS-PAGE. واکنش IgE با آزمایش ایمونوبلات با استفاده از سرم فرد بیمار و سالم. مجموع پروتئین‌ها و مارکر (لاین ۳) با رنگ‌آمیزی با کوماسی برلیانت بلو R-250 ب- ایمونوبلاتینگ الکتروفورز دو بعدی. جداسازی پروتئین محلول تخم توتیای دریایی توسط الکتروفورز دو بعدی و رنگ آمیزی با کوماسی برلیانت بلو R-250. (A) یک پروتئین ۱۶۰ کیلو دالتونی شناسایی شده با IgE بیمار (B) فلش خطوط عمودی در ژل الکتروفورز SDS-PAGE دو بعدی. دایره نشان دهنده این پروتئین است.

نتیجه آزمون خراش به خراش (prick-to-prick test) با عصاره تخم توتیای دریایی، قویاً مثبت بود (کهیر، ۲۷×۱۶ میلی‌متر و گرگرفتگی، ۶۵×۴۰ میلی‌متر)، همچنین آزمون پوستی نیز نتیجه مثبت نشان داد (کهیر ۱۵×۹ میلی‌متر و ۴۰×۳۰ میلی‌متر گرگرفتگی) (شکل ۸). در این مطالعه، برای گروه کنترل منفی، دو نفر از افراد سالم بدون مواجهه، در نظر گرفته شد (۳۴).



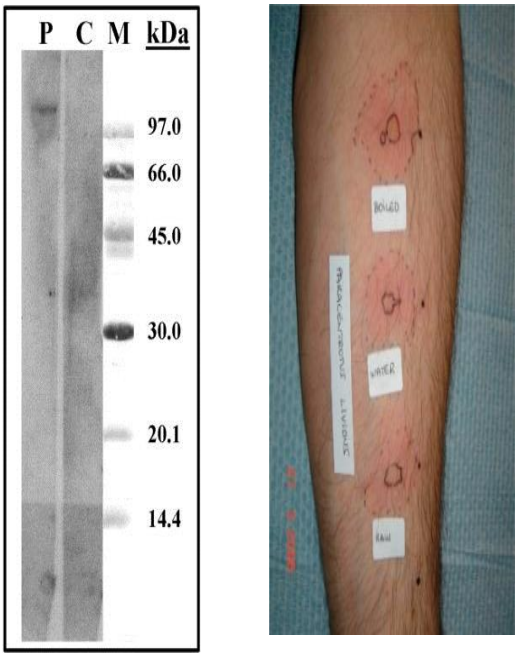
شکل ۸) آزمون‌های خراش به خراش (prick-to-prick test) و پوستی با عصاره تخم توتیای دریایی در مقابل گروه کنترل. آزمون prick-to-prick) به‌طور قابل توجهی مثبت (۲۷ × ۱۶ میلی‌متر کهیر و ۶۵ × ۴۰ میلی‌متر گرگرفتگی) و نتیجه آزمون پوستی (کهیر ۱۵×۹ میلی‌متر و ۴۰×۳۰ میلی‌متر گرگرفتگی) نیز مثبت بودند (۳۴).

ترکیب MYP، در اصل به عنوان جزء غالب گرانول زرده تخم توتیای دریایی شناسایی شده است و برای تغذیه جنین ضروری است. در توتیای‌های دریایی دیگری، MYP در مایع سلومیک با یک جرم مولکولی بالاتر (۱۸۰ کیلو دالتون) و از غدد جنسی (۱۷۰ کیلو دالتون) مشاهده گردیده است (۳۴).

پروتئین آلرژن ۱۱۸ کیلو دالتونی

یک پروتئین ۱۱۸ کیلو دالتونی از تخم توتیای دریایی *Paracentrotus lividus* که به واسطه IgE سبب آلرژی گردیده بود، شناسایی شده است. گزارش یک مورد مسمومیت یک مرد ۴۰ ساله با سابقه خارش و کهیر، تنگی نفس، خس خس سینه ۱۰ دقیقه پس از خوردن تخم بخار پز و آب پز توتیای دریایی، در شناسایی این پروتئین دخیل بود. در این مورد، نتایج حاصل از آزمون پوستی با آلرژن، منفی و پاسخ همه تست‌های خراش با عصاره توتیای دریایی خام، پخته شده و آب پز مثبت بودند. پنج دقیقه بعد از تماس مخاط دهان با عصاره توتیای دریایی پخته، خارش لب دیده شد. غلظت‌های IgE اختصاصی در مواجهه با توتیای دریایی پخته، آب پز و خام به ترتیب مقادیر ۱/۱، ۰/۶ و ۰/۴ بودند. در عصاره آب پز توتیای دریایی، باند ۱۱۸ کیلو دالتونی به عنوان آنتی ژن منحصر به فرد مرتبط با IgE ظاهر گردید (شکل ۹) (۳۵).

(الف) (ب)



شکل ۹) الف. نتایج حاصل از آزمون‌های خراش- خراش (prick-prick tests) با نمونه‌های آب پز، خام و پخته توتیای دریایی ب- ژل الکتروفورز SDS- PAGE و وسترن بلات. لاین P نشان دهنده سرم بیمار؛ لاین C، سرم کنترل (سرم فرد غیر مواجه)؛ و لاین M، جرم مولکولی نشانگر (۳۵).

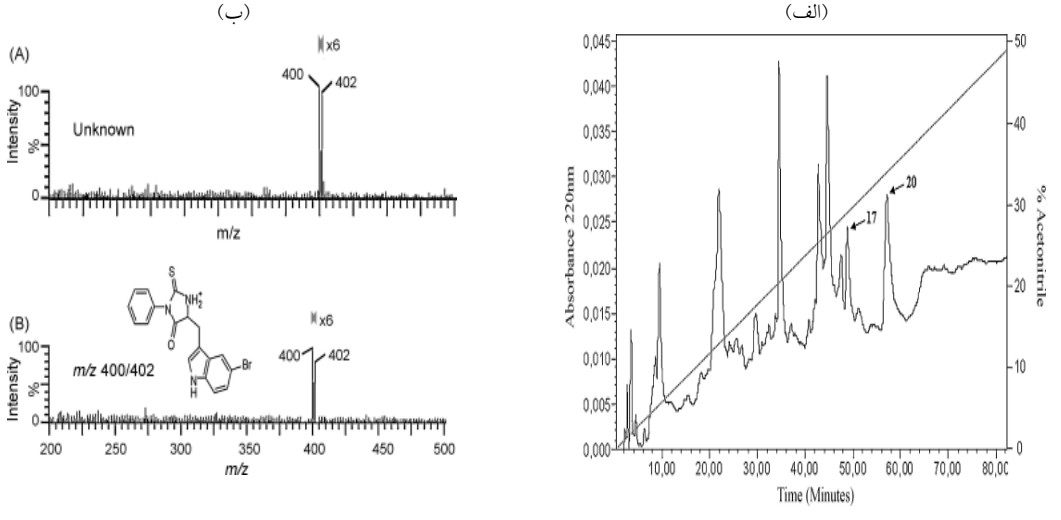
نکته قابل بحث اینکه اکینومترین، دارای یک مکانیسم به وضوح متفاوت بوده که شامل دخالت IG نمی‌باشد (۳۶).

پپتیدهای کولینومیمتیک

یک ترکیب پپتیدی قابل دیالیز در هموژنات پدیسلاریای توتیای دریایی *Lytechinus variegatus* یافت شد که خصوصیات فارماکولوژیکی آن بر اساس آزمون‌های پاسخ ایلئوم خوکچه هندی، رحم موش، فشار خون در سگ، قلب دوزیستان و عضلات طولی هالوتورین‌ها به دست آمد. به عنوان بارزترین اثر، این ترکیب یک فعالیت شبه استیل کولینی از خود نشان داد (۳۷).

سنتروسین‌های ۱ و ۲ (Centrocins)

دو پپتید، به نام‌های سنتروسین ۱ و ۲ (centrocins I، II) به ترتیب با وزن ملکولی ۴/۵ و ۴/۴ کیلودالتون از عصاره سلومیک توتیای دریایی سبز استرونجیلوسنتروس دروباچیننسیس (*Strongylocentrotus droebachiensis*) به دست آمدند که دارای فعالیت‌های قوی علیه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی بودند. سنتروسین I شامل ۱۱۹ و سنتروسین II شامل ۱۱۸ اسید آمینه هستند. این مولکول‌های مؤثر بر ایمنی، نقش مهمی را در سیستم ایمنی بدن بی‌مهرگان بازی می‌کنند (شکل ۱۰).



شکل ۱۰) الف. تخلیص سنتروسین‌ها از عصاره سلومیک توتیای دریایی سبز *Strongylocentrotus droebachiensis*، بروش RP-HPLC. ب: طیف جرمی آنها توسط ESI-MS مثبت.

جدول (۲)، اثر این دو ترکیب طبیعی و سنتز شده آنها را بر روی برخی از از سویه‌های میکروبی نشان می‌دهد.

جدول ۲) ارزیابی سطح حساسیت برخی از سویه‌های میکروبی به عصاره جدا شده (طبیعی) و پپتیدهای سنتز شده سنتروسین در سلومیک توتیای دریایی سبز *Strongylocentrotus droebachiensis*

ارگانیسم	MIC[a] (میکرومولار)				
	سنتروسین ۱ طبیعی	سنتروسین ۲ طبیعی	سنتروسین ۱ سنتزی سنگین زنجیر	سنتروسین ۱ سنتزی سبک زنجیر	سنتروسین ۱ درون زنجیر (interchain)
باکتری‌های گرم منفی					
L. anguillarum	۲/۵	۲/۵	۰/۸	>۱۰۰	N.D.
E. coli	۱/۳	۲/۵	۱/۶	>۱۰۰	>۱۰۰
باکتری‌های گرم مثبت					
C. glutamicum	۱/۳	۱/۳	۰/۴	>۱۰۰	>۱۰۰
S. aureus	۲/۵	۵/۰	۳/۱	>۱۰۰	>۱۰۰
قارچ فیلامنتوس					
B. cinerea	N.D.[b]	N.D.	۵۰	>۱۰۰	>۱۰۰
P. rogveforti	N.D.	N.D.	۶/۳	>۱۰۰	N.D.
مخمرها					
S. cerevisiae	N.D.	N.D.	۶/۳	>۱۰۰	N.D.
C. albicans	N.D.	N.D.	۶/۳	>۱۰۰	N.D.

[a] MIC: Minimal inhibitory concentration; [b] N.D.: not determined

برخی پپتیدهای دارای فعالیت‌های بیولوژیک

جدول (۳) برخی از پپتیدهای موجود در مایع سلومیک و یا خارهای توتیای دریایی و برخی فعالیت‌های بیولوژیک آنها را نشان می‌دهد (۲۸).

جدول ۳) برخی از پپتیدهای موجود در مایع سلومیک و یا خارهای توتیای دریایی و برخی فعالیت‌های بیولوژیک آنها (۲۸)

پپتید	منشاء	عملکرد
DVKL	مایع سلومیک *A. lixula*	آنتی‌بیوتیک و ضد سرطان
FLSY	مایع سلومیک *L. variegatus*	مهار کننده فسفولیپاز A2
LDLR	پپتید مایع سلومیک در ترومبین *A. lixula*	پپتید در ترومبین، فعالیت مهار کنندگی بر لوکوسیت الاستاز انسانی، کاتپسینG ، پورسین پانکراتیک الاستاز و آلفا- کیموتریپسین
LGSR	مایع سلومیک *E. lucunter*	پپتید مغزی برای، فعال سازی غده پورتوراسیک، فعالیت فاکتورVIII، توکسین Tc61 (عقرب)، نوتروفیل انسانی NADPH اکسیداز فاکتور ۲
LLLL	مایع سلومیک *A. lixula*	آنتی میکروبی، محافظت کننده نورونی (neuroprotective)
LPPP	مایع سلومیک *E. lucunter*	سوبسترای دی پپتیدیل کربوکسی پپتیداز
LVAL	اسپین *L. variegatus*	آنتی ویروسی
PESL	مایع سلومیک *A. lixula*	امینوپپتیداز P باند شده به غشاء، پروتئین ترپسین کینازها

پاپیلوسین (Papilosin) و هالوسینتین (halocyntin)

پاپیلوسین (Papilosin) و هالوسینتین (halocyntin)، پپتیدهای ضد میکروبی به دست آمده از هموسیت‌های اسیدیان دریای سرخ *Halocynthia papillosa* بوده که مسئول فاگوسیتوز و درگیری سیستم ایمنی آنها می‌باشند و در مایع سلومیک برخی از توتیاهای دریایی نیز به وفور یافت می‌شوند (۳۸). پپتیدهای مشابه

پاپیلوسین (Papilosin) و هالوسینتین (halocyntin) در مایع سلومیک از *L. variegatus* نشان داده شده است (۲۸).

کاتپسین X/ B

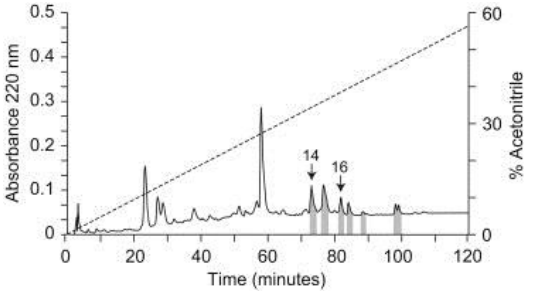
کاتپسین سیستئین پپتیدازها متعلق به خانواده C_1 سیستئین پپتیدازها از دسته CA، مشهور به خانواده پاپائین‌ها بوده و شامل تعدادی از آنزیم‌ها، (در پروکاریوت‌ها و یوکاریوت) هستند (۳۹).

این آنزیم‌ها از اجزای اصلی سیستم پروتئولیتیک لیزوزومی و مسئول تخریب و نوسازی پروتئین بوده و نقش مهمی را در حفظ هموستاز موجودات ایفاء می‌نمایند. حرکت لیزوزومی کاتپسین‌ها به طرف غشای سلولی و یا ترشحات خود به خارج از سلول ممکن است به تخریب ماتریکس خارج سلولی منجر شود. این فرایند معمولاً پاتولوژیک بوده و به پیشرفت بسیاری از بیماری‌های جدی بشر نظیر سرطان، آرتریت، پوکی استخوان، آلزایمر، بیماری MS، التهاب و نظایر آن کمک می‌نماید (۴۰).

در یک مطالعه نشان داده شد که عصاره آبی تیغ توتیای دریایی *Echinometra lucunter* دارای یک فعالیت سیستئین پپتیدازی است. این فعالیت سیستئین پپتیدازی منحصر به فرد کاتپسین (به عنوان یک آنزیم واحد) تحت عنوان کاتپسین B/X (*Cathepsin B/X*) نامیده شد. گفته می‌شود که این ترکیب دارای فعالیت پروتئولیتیک بوده و در روند بازسازی و رشد خارها و نیز به عنوان یک وسیله دفاعی جانور نقش مهمی را بازی می‌کند. این آنزیم به این دلیل منحصر بفرد است که دارای هر دو فعالیت کربوکسی مونو و دی پپتیدیل پپتیدازی بوده و تقریباً هیچ فعالیت اندوپپتیدازی ندارد (۴۱ و ۴۲).

استرونگیلوستاتین‌ها

جداسازی یک گلیکوپروتئین آنتی‌نئوپلاستیک به نام استرونگیلوستاتین ۱ (Strongylostatin I) از توتیای دریایی *Strongylocentrotus droebachiensis* (مولر) انجام گرفته است. همچنین عصاره این توتیای دریایی سبز شامل یک جزء دوم پروتئینی با اثرات ضد سرطانی بنام استرونگیلوستاتین ۲ (strongylostatin II) بوده است (شکل ۱۱)، که موجب درمان لوکمی لنفوسیتی موشی P388 با با دوز ۴/۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم و یک افزایش طول عمر ۴۲-۳۹ درصدی گردیده است (۴۵-۴۳).



شکل ۱۱) جداسازی گلیکوپروتئین استرونگیلوستاتین ۱ (strongylostatin I) و استرونگیلوستاتین ۲ (strongylostatin II) از توتیای دریایی *Strongylocentrotus droebachiensis* (مولر) به روش RP-HPLC

ترکیبات کاتیونی استرونگیلوسین‌های ۱ و ۲، غنی از پپتیدهای سیستئینی هستند و به ترتیب شامل ۴۸ اسید آمینه (۵/۶ کیلو دالتون) و ۵۱ اسید آمینه (۵/۸ کیلو دالتون) می‌باشند. آنها همچنین دارای فعالیت همولیتیک خفیف بوده و در برابر باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی، فعال می‌باشند (۴۴ و ۴۶).

استرونگیلوسین‌های غنی از سیستئین (SpStrongylocin)، اولین پپتیدهای ضد میکروبی (AMPS) کشف شده از گونه توتیای دریایی، *Strongylocentrotus droebachiensis* بوده‌اند.

حاصل استرونگیلوسین‌های نوترکیب ۱ و ۲ نیز در برابر باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت، فعالیت ضد میکروبی را نشان داده‌اند (جدول ۴). نتایج حاصل از تست سلامت غشاء در غشاء سیتوپلاسمی باکتری *E. Coli*، نشان دادند که استرونگیلوسین‌های نوترکیب ۱ و ۲ فعالیت‌های ضد باکتری خود را با مکانیزم‌های کشتن درون سلولی انجام می‌دهند، زیرا هیچ افزایش نفوذپذیری غشاء تشخیص داده نشد. شواهدی وجود دارد که هر دو پپتید SpStrongylocin به تنهایی قادر به مهار رشد باکتری، بدون اخلال در غشاء آنها هستند.

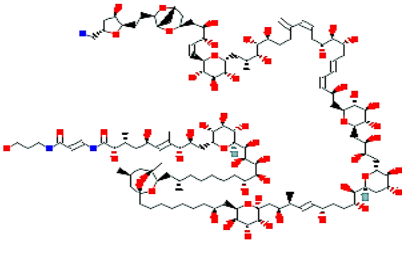
مطالعات نشان داده‌اند که هر دو استرونگیلوسین، یک فعالیت قوی را در برابر تمام باکتری‌های مورد آزمون، و حتی قوی‌تر از پپتیدهای مرجع، در برابر استافیلوکوکوس اورئوس ازخود نشان می دهند (۴۴). هر دو پپتید SpStrongylocin حاوی شش سیستئین هستند که به احتمال زیاد به شکل پل دی سولفیدی درون مولکولی آرایش یافته‌اند. این پیوندهای دی سولفیدی برای پپتیدهای غنی از سیستئین برای ایجاد ثبات ساختار سوم خود در طول بیوسنتز و حفاظت از پروتئولیز هنگام وجود پروتئازها باکتریایی و انعطاف‌پذیری ملکول و فعالیت آن، بسیار مهم هستند (۴۷).

جدول ۴) فعالیت قوی استرونگیلوسین‌های نوترکیب ۱ و ۲ در برابر باکتری‌های *L. anguillarum* ، *E. coli* ، *S.aureus* و *C. glutamicum*

پپتید	MIC (میکرومولار)			
	L. anguillarum	*E. coli*	*C. glutamicum*	*S.aureus*
استرونگیلوسین نوترکیب ۱	۱۵	۷/۵	۷/۵	۱۵
استرونگیلوسین نوترکیب ۲	۱۵	۷/۵	۳/۸	۱۵
سکروپین P1 (کنترل)	/۸	/۸	/۴	۱۰۰
سکروپین B (کنترل)	/۴	/۴	/۴	۱/۶

پالی‌توکسین (PLTX)

پالی‌توکسین (PLTX) (شکل ۱۲)، یک ترکیب دریایی غیر پروتئینی قوی تولید شده توسط یک مرجان جنس پالی توا (Palythoa) و دینوفلاژلات جنس اوستروپسیس (Ostreopsis) است (۴۸).

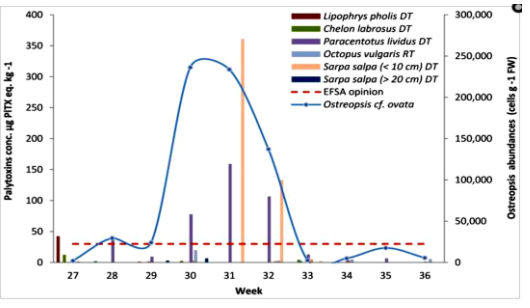


شکل۱۲) ساختار پالیتوکسین.

مطالعات متعددی برای تعیین میزان آلودگی به PLTX و آنالوگ‌های آن در موجودات مختلف دریایی، نظیر صدف‌ها، توتیاهای دریایی، سخت پوستان، گاستروپودها، سرپایان و گونه‌های مختلفی از ماهی‌ها انجام شده است (۴۹ و ۵۰).

نتایج یک مطالعه بر روی بیش از ۳۱ گونه موجود دریایی گیاه‌خوار، گوشت خوار و همه چیز خوار صید شده در روچامبیوی فرانسه (Rochambeau) که بین هفته ۳۰ و ۳۲ در معرض این توکسین قرار گرفتند نشان دادند که از این میان، توتیای دریایی نیز دارای بالاترین سطح توکسین بوده است (شکل ۱۳)، به طوری که غلظت آن در اواخر ماه جولای ۳/۵ برابر بیشتر از ماکزیمم حد پیشنهاد شده EFSA بود. در

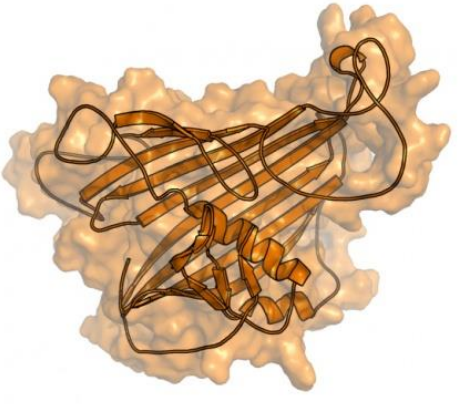
سال ۲۰۰۹ در روچامبیو، آلودگی توتیاهای دریایی به PLTX، غلظتی معادل ۱۷۹/۶ میکروگرم را نشان داد. خوردن توتیاهای دریایی، در بین مردم برخی از مناطق دنیا رایج است. در حالی که برداشت توتیای دریایی خوراکی در بسیاری از کشورهای شمال غربی مدیترانه ممنوع است. با این حال شکار غیر قانونی امکان‌پذیر است. بنابراین بایستی مخاطرات مسمومیت با PLTX در توتیاهای دریایی خوراکی را مدنظر داشت (۴۸).



شکل ۱۳) غلظت پالی توکسین (PLTX) در برخی از گونه‌های موجود دریایی. توتیای دریایی یکی از بالاترین جانوران جاذب سطح توکسین پالی توکسین.

ویتلوجنین (Vitellogenin)

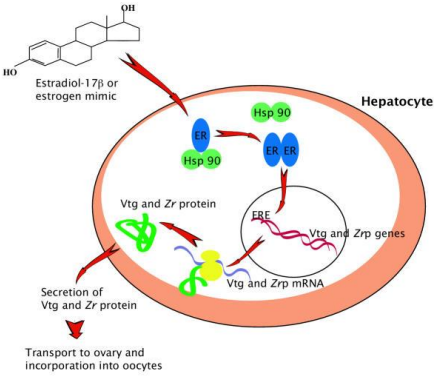
ویتلوجنین (VTG) توتیای دریایی یک گلیکوپروتئین با وزن مولکولی بالا است (شکل ۱۴) (۵۱).



شکل۱۴) ساختار سه بعدی گلیکوپروتئین ویتلوجنین (VTG) یک توتیای دریایی.

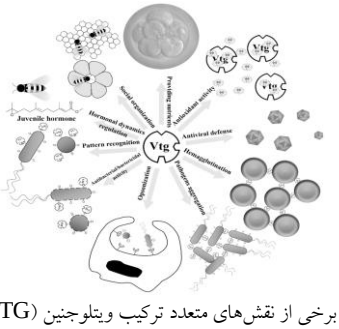
این ترکیب پیش‌ساز تولید MYP در تخم بارور نشده است. عملکرد ویتلوجنین در بالغین، که در مایع سلومیک هر دو جنس ماده و نر یافت شده است، هنوز ناشناخته است. هر چند نقش آن در چسبندگی سلول‌های جنینی نشان داده شده است. در مطالعه‌ای، ویتلوجنین در عصاره مایع سلومیک هر دو جنس ماده و نر توتیاهای دریایی نر و ماده از گونه *Paracentrotus lividus* شناسایی گردید. ویتلوجنین‌ها در درون سلول‌های کلیوی شکل کوچک بی‌رنگ تحت عنوان "سلوموسیت" (coelomocyte)، به شکل دانه‌های بسته‌بندی شده در اطراف هسته شناسایی شده‌اند که در پاسخ به شرایط تنش‌زا، از این سلوموسیت‌ها به محیط تخلیه می‌گردند. مشاهدات، خصوصیت چسب مولکولی ویتلوجنین را در پدیده لخته شدن (پس از تهاجم به میزبان) نشان می‌دهند (۵۱ و ۵۲).

گفته می‌شود، پیش‌سازهای ویتلوجنین، پروتئین‌های عمده زرده تخم، منبع مواد مغذی در طول اوایل شکل‌گیری مهره‌داران تخم‌گذار و بی‌مهرگان را مهیا می‌کنند. ویتلوجنین، یک پیش‌ساز لیپوپروتئین‌ها و فسفوپروتئین‌ها (تشکیل دهنده عمده پروتئین زرده) می‌باشند (شکل ۱۵). به طور خاص، دامنه N- ترمینال به عنوان یک پپتید سیگنال عمل کرده که به خروج کمک می‌کند. پیش‌سازهای ویتلوجنین آپولیپوپروتئین‌های چند دامنه‌ای هستند که به پروتئین زرده تمایزیافته تقسیم می‌شوند.



شکل ۱۵) یکی از عملکردهای ویتلوجنین. ویتلوجنین، یک پیش‌ساز لیپوپروتئین‌ها و فسفوپروتئین‌ها در تشکیل عمده پروتئین زرده.

هر چند که نقش‌های متعددی از این ترکیب در منابع دیگر گزارش گردیده‌اند (شکل ۱۶). ویتلوجنین، افزون بر مهیا نمودن مواد مغذی پروتئینی و چربی، برای جنین در حال توسعه و لارو، نقش خود را فراتر از عملکرد تغذیه‌ای گسترش داده است. در زنبور عسل، نشان داده شده است ویتلوجنین در سازماندهی اجتماعی، تقسیم زمانی و جستجوگری تخصصی، تنظیم دینامیک هورمونی و تغییر در پاسخ چشایی، نقش به سزایی دارد. همچنین مطالعات اخیر نشان داده‌اند که ویتلوجنین با ایمنی مرتبط است. ویتلوجنین قادر به تشخیص میکروب‌های مهاجم به عنوان یک گیرنده شناسایی الگوی چند بنیانی (Multivalent Pattern Recognition Receptor)، به عنوان یک مولکول مؤثر در کشتن باکتری‌ها و یا خنثی نمودن ویروس به عنوان یک افزایش دهنده فاگوسیتوز تحت عنوان یک اپسونین نقش ایفاء می‌نماید (۵۳).



شکل ۱۶) برخی از نقش‌های متعدد ترکیب ویتلوجنین (VTG) در منابع مختلف آن (۵۳).

علاوه بر این، VTG همچنین فعالیت هماگلوتیناسیون گلبول‌های قرمز و جمع‌آوری عوامل بیماری‌زا را از خود نشان داده است. علاوه بر نقش‌های ایمنی در بدن، یکی دیگر از نقش جدید ویتلوجنین خواص آنتی‌اکسیدانی آن است (۵۳).

توکسین فزاینده فرکانس MEPP

یک ترکیب سمی قابل دیالیز از توتیای دریایی خانواده دیادماتیده (Diadematidae) جمع‌آوری شده در فیجی، استخراج و اثر آن بر روی تناوب پتانسیل پایانه مینیاتوری (Miniature Endplate Potentials (MEPPs)) در عضله سارتوریوس قورباغه مورد بررسی قرار گرفت. افزایش فرکانس MEPP توسط توکسین، دارای اهمیت زیاد و وابسته به دوز بود. این افزایش، بلافاصله پس از افزایش غلظت آغاز و پس از شستشو به حالت عادی بازگشت. فرکانس MEPP با افزایش غلظت کلسیم افزایش و تقویت شد. همانند کلسیم، عمل توکسین، وابسته به غلظت منیزیم بود. همچنین مشخص شد عمل سم به طور قابل توجهی به غلظت سدیم بستگی دارد. توکسین، پتانسیل غشاء عضله را تغییر زیادی نمی‌دهد. بنابراین دپلاریزاسیون پایانه عصبی، به عنوان اثر اصلی سم در فرکانس MEPP در نظر گرفته نمی‌شود. افزایش عمل توکسین، در فرکانس MEPP، نتیجه افزایش نفوذپذیری پایانه عصبی به کاتیون‌های دو ظرفیتی و Na^+ تفسیر گردید (۵۴).

توکسین توتیای دریایی (SUT)

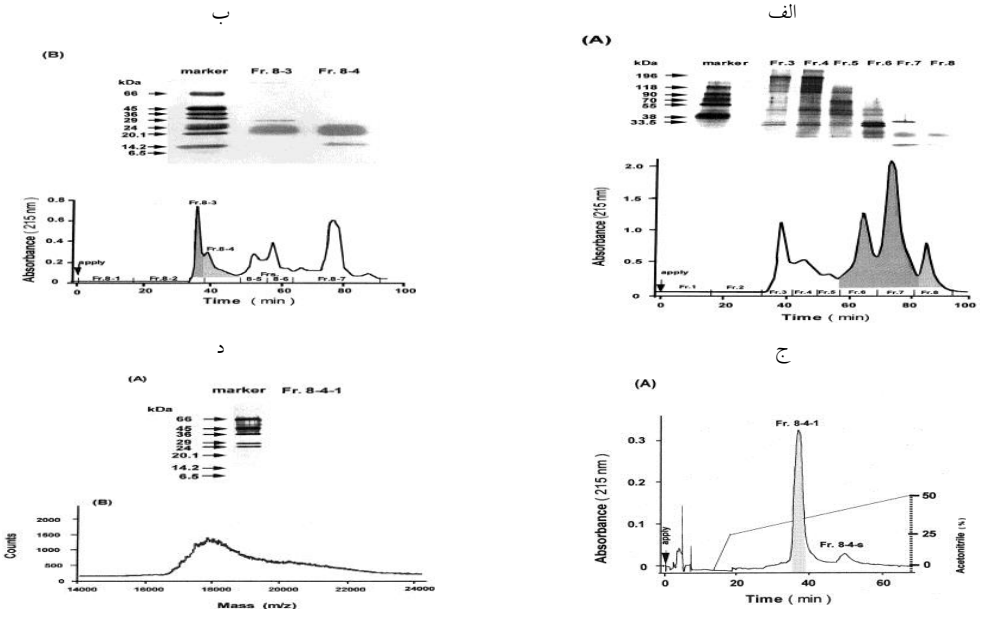
یک توکسین پروتئینی حساس به گرما با وزن مولکولی ۲۵ کیلودالتون از پداسیلاریای توتیای دریایی *Tripneustes gratilla* با LD_{50}:۰/۸۵ (میلی‌گرم/ کیلوگرم (تزریق i.p به موش)) جداسازی گردید. تجویز

آنتی هیستامین بین ۱۰ تا ۳۰ دقیقه قبل، تأثیری در زمان مرگ یا LD_{50} به موش‌ها در مواجهه با غلظت‌های مختلف سم نداشت و از اثرات سمی آن جلوگیری ننمود (۵۵ و ۵۶).

توکسین UT841

پروتئین UT841 یک پروتئین اسیدی با وزن مولکولی حدود ۱۸ کیلو دالتون است که از زهر پدیسلاریای توتیای دریایی *Toxopneustes pileolus* پس از یک سری مراحل، از جمله تبادل یونی (ژل DEAE–سفادکس– A_{25})، ژل فیلتراسیون (با ستون‌های Superdex-200 و Superdex-peptide) و کروماتوگرافی فاز معکوس (ستون Sephasil-C_{18}) خالص‌سازی شد (شکل ۱۷). این جزء مؤثر از زهر که موجب مهار وابسته به زمان جذب Ca^{+2} گردید دارای IC_{50} کمتر از ۳۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود. همچنین نشان داده شده است که تأثیر UT841 خالص از زهر توتیای دریایی ممکن است از طریق برخی از لیپیدها و اکسید نیتریک، بر جذب وابسته به زمان Ca^{+2} باشد (۵۹).

اثر ترکیبات زهر توتیای دریایی توکسوپنئوستس پیللوس (*Toxopneustes pileolus*)، بر جذب Ca^{+2} در مطالعات دیگر نیز گزارش گردیده است هر چند که در هیچ مورد، خالص سازی کامل و شناسایی ترکیب مهار کننده Ca^{+2} انجام نگرفته است (۵۸ و ۵۹).



شکل ۱۷) خالص سازی PPUT توسط فیلتراسیون ژل و آنالیز SDS-PAGE (الف) خالص سازی PPUT توسط یک ستون-Superdex۲۰۰ (حدود ۱۰۰ میکروگرم پروتئین) مارکر SDS-7N. سیگما. (ب) خالص سازی فراکشن ۸ توسط یک ستون Superdex-peptide. (حدود ۱۰ میکروگرم پروتئین) مارکر M3913. سیگما. رنگ آمیزی نقره‌ای پس از الکتروفورز ژل انجام شد. (ج). (ج)خالص سازی فراکشن ۸-۴ بروش کروماتوگرافی فاز معکوس توسط یک ستون C18–Sephasil. (حدود ۳.۵ میکروگرم پروتئین جرم استفاده شد. فراکشن های ۱-۴-۸ و s-۴-۸ (د). تعیین وزن مولکولی فراکشن ۸-۴-۱. (A) آنالیز SDS-PAGE (نشانگر M3913، سیگما) اجرا شد. رنگ‌آمیزی ژل با نقره انجام شده بود. (B) آنالیز MALDI-TOF-MS نمونه:

وزن مولکولی فراکشن‌های ۸-۴-۱ توسط SDS-PAGE و MALDI-TOF MS حدود ۲۰/۰۰۰ و ۱۸۰۰۰ تعیین گردید. با قیاس با مواد درونزا (با توجه به توالی آمینواسیدها) UT841، یک ماده شبه فسفولیپاز A_2 است (۶۰).

جدول (۵) مقادیر IC_{50} فراکشن‌های به دست آمده از خالص‌سازی زهر پدیسلاریای توتیای دریایی *Toxopneustes pileolus* را نشان می‌دهد.

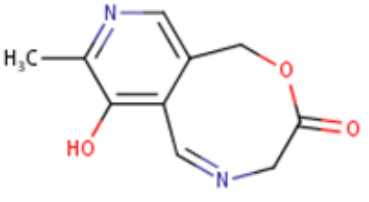
جدول ۵) مقادیر IC_{50} (میلی‌گرم بر مول) فراکشن‌های به دست آمده از خالص‌سازی شده از زهر UT841 پدیسلاریای توتیای دریایی *Toxopneustes pileolus*

متد	فراکشن	IC_{50} (میلی‌گرم / میلی‌لیتر)
ژل DEAE-سفادکس-A25)	PPUT	۱/۳
سوپردکس- ۲۰۰ (کروماتوگرافی)	فراکشن ۸	۰/۲
سوپردکس- پپتید (کروماتوگرافی)	فراکشن ۳-۸	۰/۰۵۹
سوپردکس- پپتید (کروماتوگرافی)	فراکشن ۴-۸	۰/۰۶
سفاسیل C-18	فراکشن ۱-۴-۸	<۰/۰۳۵

پدیتوکسین (peditoxin) و پدوکسین (pedoxin)

یک توکسین پروتئینی حاوی یک گروه پروستاتیک فعال به نام پدیتوکسین (peditoxin) از پدیسلاریای گلوبیفروس توتیای دریایی *Toxopneustes pileolus* (لامارک) جدا و خالص سازی شد. گروه پروستاتیک آن شامل یک ترکیب کوچک به نام پدوکسین (pedoxin) با جرم مولکولی (۲۰۶ دالتون) و فرمول تجربی $C_{۱۰}H_{۱۰}N_{۲}O_{۳}$ است و دارای یک ساختار هتروسیکلیک لاکتونی متشکل از پیریدوکسال و گلایسین می‌باشد. تجویز زیر جلدی یا داخل عضلانی پدوکسین به موش در دوزهای کشنده، دمای پایه بدن را به طور قابل توجهی کاهش و منجر به آرام بخشی، بی‌حسی، همراه با شلی عضلانی و در دوزهای بالاتر، منجر به تشنج و مرگ ($LD_{۵۰}$ ۲۰۰ میلی‌گرم /کیلوگرم) گردید.

آپوپروتئین آن نیز یک پروتئین هم شبه *b*- سیتوکروم به نام پدین (pedin) با جرم مولکولی ۱۰۰۰۰ دالتون غیر توکسیک می‌باشد، اما هولوپروتئین خالص، بسیار توکسیک بوده و باعث شوک آنافیلاکسی مانند و در نهایت موجب مرگ در حیوانات آزمایشگاهی (در دوزهای LD_{50} حدود ۷۰ میکروگرم/ کیلوگرم) گردید. افزودن مقدار کمی از این گروه پروستاتیک به هولوپروتئین، موجب افزایش سمیت تا حد زیادی می‌شود. ساختار پدوکسین، ۳- هیدروکسی-۲- متیل-۵- متوکسی- ۴- پیریدین فورمیل گلیسن استر تعیین و با سنتز کل تأیید شد (شکل ۱۸) (۶۱).

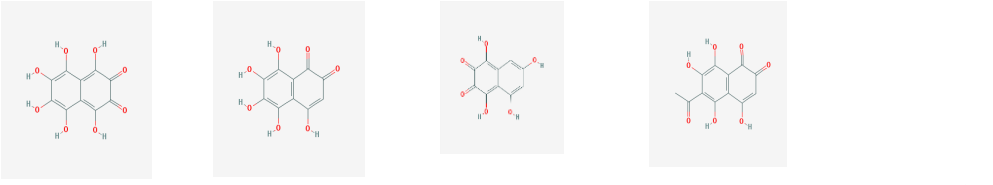


شکل ۱۸) ساختار پدوکسین (pedoxin)

کروموفورهای تیغ توتیای دریایی و ترکیبات فعال آن

اسپینوکروم‌ها (Spinochromes)

بسیاری از توتیاهای گوناگون، دارای رنگ‌های متفاوتی دارا هستند. در واقع، رنگ **تیغ** توتیای‌های دریایی، برای چند دهه، موضوع پروژه‌های متعددی بوده و ترکیبات این پیگمانت‌ها به عنوان یک مجموعه نسبتاً جدیدی از کروموفورها معرفی گردیده‌اند (شکل ۱۹). تعدادی از آنها دارای ساختارهای شیمیایی همولوگ هستند که به اسپینوکروم‌ها (Spinochromes) معروف شده‌اند. برخی از ترکیبات جدا شده از توتیای‌های دریایی، پیش از نیز در متن توضیح داده شده‌اند (۶۲ و ۶۳).

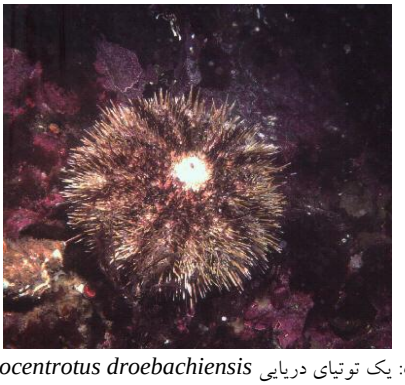


پیگمان	اسپینوکروم A	اسپینوکروم B	اسپینوکروم D	اسپینوکروم E
فرمول ملکولی	$C_{12}H_8O_7$	$C_{10}H_6O_6$	$C_{10}H_6O_7$	$C_{10}H_6O_8$
وزن ملکولی (گرم/ مول)	۲۶۴/۱۸۷۷۲	۲۲۲/۱۵۱۰۴	۲۳۸/۱۵۰۴۴	۲۵۴/۱۴۹۸۴

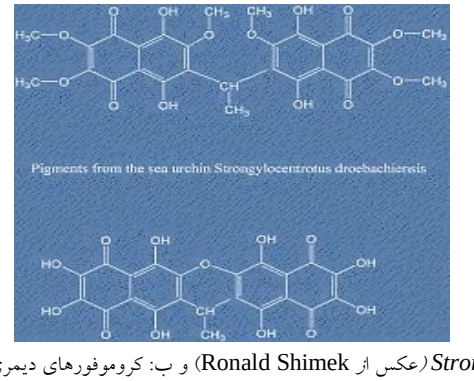
شکل ۱۹) برخی از اسپینوکروم‌های به دست آمده از تیغ توتیای‌های دریایی همراه با فرمول و وزن ملکولی آنها (منبع: pubchem)

هر گونه از توتیای‌های دریایی ممکن است دارای کروموفورهای مختلفی بوده که به آنها یک رنگ مجزا می‌دهند و حتی مخلوط رنگدانه‌های مختلف نیز رنگ‌های مختلفی را ایجاد می‌نمایند. تیغ توتیای دریای سرخ استرونجیلوسنتروس فرانسیسکانوس (*Strongylocentrotus franciscanus*) دارای اسپینوکروم‌های B، E و اکینوکروم A بوده است (۶۴). تیغ توتیاهای دریایی، دیامدا ستوسوم (*Diadema setosum*) و دیامدا ساویجنجه (*Diadema savignije*) که دارای رنگ‌های ارغوانی تیره یا سیاه و سفید هستند حاوی پیگمان‌های اکینوکروم A، اسپینوکروم A و متیل اتر اکینوکروم A بودند (۶۵). توتیای دریایی *Strongylocentrotus droebachiensis* حاوی پیگمان‌های کینوئیدی اسپینوکروم‌های A، C، D و E و همچنین دو ترکیب دیمری بوده که می‌توانند رنگ‌های قرمز، سبز، یا بنفش اغلب با نوک سفید داشته باشند (شکل ۲۰) (۶۶).

(الف)

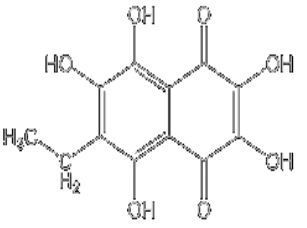


(ب)



شکل ۲۰) الف: یک توتیای دریایی *Strongylocentrotus droebachiensis* (عکس از Ronald Shimek) و ب: کروموفورهای دیمری جدا شده از تیغ این توتیای دریایی.

در تیغ توتیای دریایی سترونجیلوسنتروس نودوس (*Strongylocentrotus nudus*)، حداقل ۱۱ پیگمان مختلف (از جمله اسپینوکروم‌های A، B، C، E و اکینوکروم A) (شکل ۲۱) یافت شده است (۶۷).



شکل ۲۱) ساختار اکینوکروم A، کروموفور جدا شده از تیغ توتیای دریایی *Strongylocentrotus.nudus*

اسپینوکروم‌ها ممکن است برای اهداف کاملاً متفاوت در توتیای دریایی تکامل یافته باشند. برخی رنگ‌ها ممکن است برای هشدار به شکارچیان و یا همان‌گونه که ذکر گردید برخی از آنها سمیت ویژه‌ای را دارا هستند که برای قربانیان خود، به شدت خطر آفرین هستند (۶۸). اسپینوکروم‌های برخی از توتیاهای دریایی با رنگ‌های مختلف و ترکیبات مهم خصوصیات بیولوژیک مفید و شگفت‌انگیزی دارا می‌باشند. برخی از آنها به عنوان جاذب رادیکال به عنوان آنتی‌اکسیدان عمل می‌کنند (۶۹).

رنگدانه پوسته توتیای دریایی بنفش نه تنها خاصیت آنتی‌اکسیدانی قابل توجهی در برابر پراکسیداسیون لیپیدی دارد بلکه در برابر DPPH و رادیکال آنیون سوپر اکسید و پراکسید هیدروژن و زدودن رادیکال آنیون دیسموتاز نیز همین اثر را داراست. علاوه بر این، به نظر می‌رسد توانایی مهار رادیکال DPPH توسط رنگدانه قوی‌تر از آنتی اکسیدان شناخته شده، α توکوفرول باشد (۶۸).

افزون بر این، نشان داده شده است که غدد جنسی بسیاری از گونه‌های توتیای دریایی، غنی از ترکیبات فعال زیستی ارزشمند نظیر اسیدهای چرب اشباع نشده (PUFAها) و β کاروتن‌ها هستند. اسیدهای چرب اشباع نشده، به خصوص ایکوزاپنتانوئیک اسید و دکوزاهگزاانوئیک اسید (docosahexaenoic acid)، اثرات پیشگیرانه قابل توجهی در آریتمی‌ها، بیماری‌های قلبی و عروقی و سرطان دارند. β کاروتن و برخی گزانتوفیل‌ها دارای یک فعالیت پیش ویتامین A قوی بوده و می‌تواند در موارد جلوگیری از رشد تومور و حساسیت به نور مورد استفاده قرار گیرد (۷۰).

عصاره رنگدانه از توتیای دریایی سبز *Strongylocentrotus droebachiensis* بر روی مدل‌های حیوانی اثرات ضد آلرژیک از خود نشان داد (۷۱).

رنگدانه قرمز تیره اکینوکروم A از کلاس پلی‌هیدروکسی نفتاکینون (polyhydroxy naphthoquinone) جدا شده از توتیای دریایی *Scaphechinus mirabilis*، مهار کننده قوی آنزیم استیل کولین استراز بوده است (۷۶).

مسمومیت و درمان

غدد جنسی توتیای‌های دریایی در برخی از مناطق اروپا و هند و اقیانوس آرام خورده می‌شود. این غدد جنسی در طول فصل تولید مثل آنها یک ماده شیمیایی سمی تولید می‌نمایند. مصرف غدد جنسی سمی می‌تواند موجب بروز نشانه‌های مختلف مسمومیت گردد. بعضی افراد علائم آلرژی به دنبال خوردن غدد جنسی را به عنوان اولین علامت نشان می‌دهند. حالت تهوع، اسهال، استفراغ، دیسترس اپی گاستر، سردرد شدید، تورم لب، تورم دهان، علائم آلرژی، ایجاد بزاق و درد شکمی از جمله این علائم هستند (۷۲).

اکثر آسیب‌زایی با توتیاهای دریایی در نتیجهٔ پا گذاشتن اشتباهی بر روی خارهای آنها و یا با دست زدن به آنها ایجاد می‌شود (۷۳). نخستین آسیب با درد،

سرخی، سوزش، تورم و التهاب در مکان ورود خار توأم است بلافاصله پس از آسیب توتیای دریایی، بیماران معمولاً از درد قابل توجهی در محل آسیب شکایت دارند. علایم سیستمیک از جمله افت فشار خون، بی‌حسی و ضعف دیده شده است (۷۵-۷۳).

خارها شکننده بوده و می‌توانند در دست و یا پا شکسته شوند. برداشت کامل خار شکسته شده این واکنش‌ها را به اتمام می‌رساند ولی خارهای بر جای مانده می‌توانند تولید عوارض فراوانی مانند گرانولوما، آرتریت و سینویت نمایند؛ حتی نورمای عصب در نتیجهٔ یک خار بر جا مانده در انگشتان نیز گزارش شده است (۷۳ و ۷۷).

درد و ادم اندام آسیب دیده می‌تواند تا یک هفته پا برجای بماند. گاهی اوقات، خارها طی چند روز ناپدید می‌شوند، ولی در مواردی نیز آنها روکش داده شده و برای ماه‌ها پابرجا می‌مانند و در مکان‌هایی دور از زخم اولیه پدیدار می‌شوند. از آنجا که خارها با رنگدانه سیاهی پوشیده شده‌اند، این رنگدانه‌ها ممکن است در پوست مانده و با خود خار اشتباه شوند. در هر صورت، وجود تکه‌های شکسته خار در تولید عفونت و واکنش جسم خارجی مؤثر است. از این رو، عوارض دیررس شامل ساخت گرانولوما، آرتروپاتی مزمن، نوروپاتی پابرجا، تخریب استخوان به صورت موضعی و واکنش وزیکولر در نتیجه حساسیت تأخیری، در مورد توتیای دریایی قابل پیگیری می‌باشند (۷۳).

مکانیسم واکنش‌های گرانولوما در نتیجه جسم خارجی، برخاسته از واکنش نسبت به مواد غیرارگانیک خارها شامل کربنات کلسیم، کربنات منیزیوم، سولفات کلسی، فسفات‌ها و سلیکات می‌باشد. ضایعات گرانولومایی پاپول‌ها و ندول‌هایی به رنگ صورتی-آبی به اندازه ۲ تا ۵ میلی‌متری بوده که سپس به رنگ قهوه‌ای تغییر می‌یابند. ادم و هیپرکراتوز شایع بوده ولی علائم بسیار متغیر است .از آنجا که عفونت با مایکوباکتریوم مارینوم توأم با خار در تماس با عصب محیطی می‌باشد درد ممکن است چنان شدید باشد که بیمار به هذیان دچار شود. پلی نوروپاتی بولبار (bulbar) همراه با نارسایی تنفسی و نیز سندرم گیلان باره و آنسفالیت پس از ۶ ساعت تا ۱۰ روز پس از آسیب با توتیای دریایی گزارش شده‌اند که این یافته‌ها نشانگر پدیده خود ایمنی در واکنش با گزش توتیای دریایی می‌باشند.

یک واکنش حساسیت تأخیری در مکان آسیب، به صورت آریتم و خارش پس از ۷ تا ۱۰ روز بعد از بهبودی اولیه ممکن است روی دهد. آسیب با پدیسلاریاها بسیار شدیدتر از خارها بوده و ممکن است ایجاد درد انتشار یابنده شدید و سریع، ادم موضعی، خونریزی، بی‌حالی، ضعف، مورمور شدن، درد مفاصل، آفونی، گیجی، سنکوپ، فلج عضلانی عمومی، دیسترس تنفسی، هیپوتانسیون و به ندرت مرگ کند. در بعضی از موارد، درد طیّ چند ساعت از بین می‌رود ولی ضعف عضلانی موضعی یا فلج تا ۶ ساعت پا برجا می‌ماند (۷۳).

عکس‌برداری با تکنیک بافت نرم ممکن است جسم خارجی حاجب (خار) را نشان دهد. از این رو تصویربرداری برای ارزیابی جسم خارجی ممکن است کمک کننده باشد. MRI نیز برای یافتن مکان خارهای شکسته بسیار کمک کننده است (۶۳).

جهت تسکین درد، اندام آسیب دیده را می‌بایست با شتاب در آب گرم غیر سوزاننده (حداکثر تا ۴۵ درجه سانتی‌گراد) در حد تحمل برای ۳۰ تا ۹۰ دقیقه، فرو برد.

هر پدیسلاریای چسیبیده به پوست را باید برداشت نمود تا از زهری شدن بیشتر جلوگیری کرد. این کار را می‌توان با کفِ ریش تراشی و کشیدن آرام یک تیغ انجام داد.

از آنجا که خارهای دراز به آسانی شکسته می‌شوند، نیاز است که آنها را عمودی و بدون هیچگونه حرکت افقی برداشت نمود. تغییر رنگ‌های سیاه یا بنفش که در اطراف زخم، بعد از برداشت خار، بر جا می‌مانند، اغلب تنها رنگ به جا مانده از خارها هستند و پیامدی به دنبال نخواهند داشت.

گرچه بعضی از خارهای باریک زهری ممکن است طیّ ۲۴ ساعت تا ۳ هفته جذب شوند، امّا بسیار پسندیده است که آنهایی که قابل دسترس هستند را برداشت نمود. روش برداشت شکسته خار از بند انگشت با تزریق ۱/۵ سی سی لیدوکائین زیر پوستی در هر طرف از بند انگشت انجام می‌پذیرد. نوک زخم تورم یافته یا مکانی که بیشترین تغییر رنگ و یا حداکثر درد را دارد باید به آرامی با تیغ بیستوری شکاف داد.

شکسته خار ممکن است خود به خود در برش ایجاد شده به پیش رانده شده و بیرون آید. می‌بایست تمام خارهای کلفت را به دلیل خطر عفونت و تشکیل گرانولوما یا کیست درموئیدی برداشت نمود. همچنین این خارها ممکن است به مفصل مهاجرت کرده و یا بر روی عصب جای گرفته و تولید درد مداوم کنند و در این صورت جراح می‌بایست با کمک میکروسکوپ این خارها را خارج کند. باید در نظر داشت که چنانچه خار در مفصل بین بند انگشتی وارد شده باشد، می‌بایست انگشت را تا بیرون آوردن خار ثابت نگه داشت تا از شکسته شدن و نفوذ بیشتر خار پیشگیری شود. این کار همچنین ممکن است تورم دوکی شکل انگشت که بعد از ورود خار در مجاورت مفصل بند انگشتی میانی و یا ابتدایی روی می‌دهد را کنترل نماید.

گرچه کربنات کلسیم خارها، خنثی هستند ولی از آنجا که این خارها با لجن، گِل، باکتری و بازمانده‌های اپیدرمال ارگانیک توأم هستند، عفونت‌های ثانویه شایع بوده و در صورت وجود زخم‌های عمیق، تجویز آنتی‌بیوتیک پیشگیرانه توصیه می‌شود (۷۳ و ۷۴).

گرانولوما که ۲ تا ۱۲ ماه بعد از آسیب اولیه یافت می‌شود را می‌توان با جراحی برداشت نمود. تزریق درون ضایعه‌ای با کورتیکواستروئید اثر کمی دارد ولی ممکن است با موفقیت توأم شود. واکنش تأخیری گسترده که شامل سفتی سیانوتیک، تورم دوکی شکل در انگشتان و یا خوردگی موضعی استخوان بندهای انگشت است را شاید بتوان با کورتیکواستروئید سیستمیک و آنتی‌بیوتیک درمان کرد (۷۴ و ۷۵).

کاربرد آب گرم و بی‌حس کننده موضعی برای درمان نیش زدگی تاج خار در مراحل اولیه کمک کننده است.

به طور خلاصه مراحل مدیریت درمان آسیب با توتیای دریایی را می‌توان بصورت زیر بیان نمود:

۱- خارج نمودن خارها

الف- تشخیص آسیب توتیای دریایی: به منظور درمان نیش توتیای دریایی، ابتدا باید مطمئن شد که قربانی، توسط توتیای دریایی و نه با سایر حیوانات دریایی دیگر مورد گزش قرار گرفته است (شکل A ۲۲).

ب- اطمینان از وجود قطعات سمی: توتیای دریایی معمولاً از طریق تیغ و پدیسلاریای خود، سم را آزاد می‌نمایند. خارها تولید زخم کرده و می‌توانند در

پوست باقی بمانند که بلافاصله باید این قطعات را حذف نمود. پدیسلاریای آن‌ها همچنین باید به سرعت پس از آسیب برداشته شوند (شکل B ۲۲).

ج- **حذف تیغ:** پس از آسیب، حذف خار با حداکثر سرعت ممکن جهت به حداقل رساندن تماس با زهر بایستی انجام گردد. خارهای بزرگ با استفاده از موچین به صورت عمود با حرکت آرام، به طوری که تیغ نشکند به سمت جلو بیرون آورده می‌شوند (شکل C ۲۲). برای برداشت تیغ، به خصوص اگر فرورفتگی عمیق باشد و نتوان با تیغ برداشت می‌توان از موم داغ نیز استفاده نمود. موم داغ را در محل، ریخته و پس از خشک شدن، خار با موم بیرون کشیده می‌شود. اگر تیغ به درستی حذف نشود مشکلات پزشکی دراز مدت می‌تواند رخ دهد (شکل D ۲۲).

د- **حذف پدیسلاریا:** پدیسلاریا نیز باید به سرعت حذف شود. می‌توان آن را با استفاده خمیر اصلاح در منطقه آلوده و سپس خراش دادن با یک تیغ ریش تراشی برداشت نمود. تیغ باید با ملایمت به زخم کشیده شود تا باعث ناراحتی بیشتر نگردد (شکل C ۲۲).

۲- شستشوی منطقه آلوده

الف- تمیز کردن زخم با آب و صابون: به محض حذف تیغ و پدیسلاریا، زخم نیازمند به تمیز کردن و جستجو می باشد. لمس مکان آسیب ناراحت کننده و همراه با درد خواهد بود. همچنین می‌توان از پراکسید هیدروژن یا بتادین به جای صابون استفاده کرد و سپس به طور کامل با آب پاک آشامیدنی، شستشو داد (شکل E ۲۲).

ب- **نبستن زخم:** زخم را به هیچ وجه نباید با باند و نوار، محکم بست (شکل F ۲۲).

ج- **استحمام زخم:** برای درمان درد و به حداقل رساندن احتمال عفونت، باید پس از تمیز کردن اولیه، استحمام نمود. می‌توان زخم را در آب گرم غوطه‌ور نمود. آب باید گرم باشد اما جوش نباشد. نگه داشتن زخم در آب به مدت حداقل یک ساعت یا تا زمانی که می‌توان گرما را تحمل کرد به کاهش درد و حل شدن بقایای تیغ باقی مانده، کمک خواهد کرد. می‌توان از سولفات منیزیم یا اضافه نمودن ترکیب منیزیم سولفات به آب به این روند، کمک کرد. سعی برخی از افراد، از حمام سرکه گرم - مقدار کمی از سرکه در یک وان آب داغ- و گذاشتن ناحیه آسیب دیده به مدت ۲۰ تا ۴۰ دقیقه استفاده می‌کنند. افزودن سولفات منیزیم به آب، به حل شدن بقایای تیغ باقی مانده، کمک خواهد کرد (شکل G ۲۲).

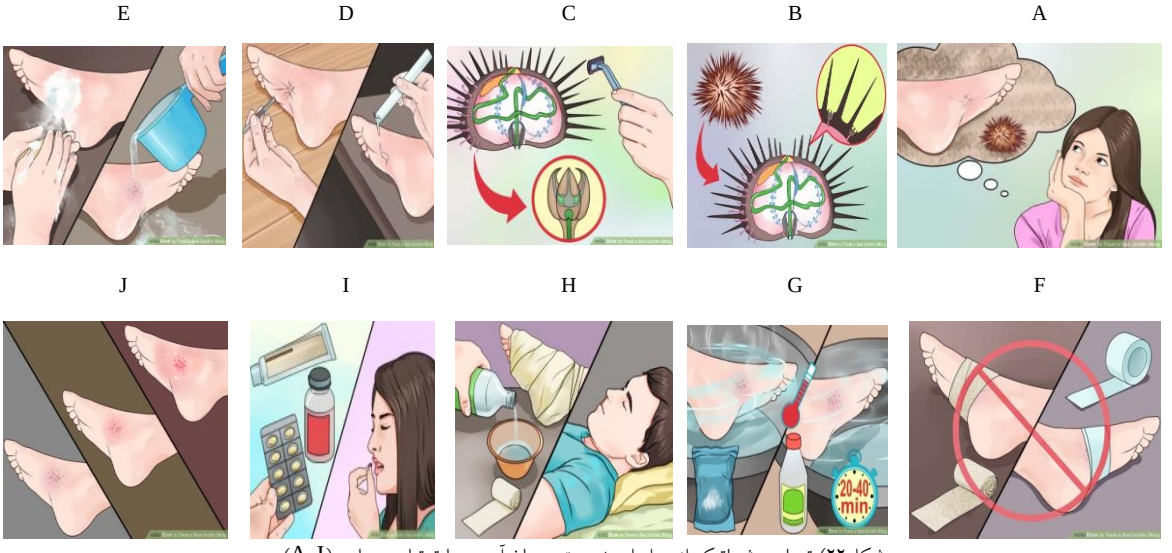
۳- درمان زخم‌ها و درد

الف- درمان زخم قبل از خواب: قبل از خواب، باید برای اجتناب از تحریک زخم، یک پانسمان کوچک بر آن نهاده و با یک پارچه خیس با سرکه روی زخم در بسته‌های پلاستیکی قرار داده شود. پانسمان شل نگه داشته می‌شود (شکل H ۲۲).

ب- **مصرف آنتی‌بیوتیک و مسکن:** برای حل مشکلات عفونی و درد شدید و طولانی مدت، درمان آنتی‌بیوتیکی و مسکن باید انجام گیرد. استامینوفن و ایبوپروفن انتخاب‌های خوبی برای مدیریت درد هستند (شکل I ۲۲).

ج- **بازدید و پیگیری علائم عفونت:** زخم‌های توتیای دریایی اگر درمان شوند معمولاً به خوبی التیام می‌یابند. باید مواظب نشانه‌هایی از عفونت شامل قرمزی، چرک، تورم منطقه آسیب دیده و یا غدد لنفاوی که در منطقه آسیب دیده (گردن، زیر بغل یا

کشاله ران) نیز بود. در صورت هر گونه مشکلات تنفسی یا درد قفسه سینه و عفونت شدید باید به نزدیکترین اورژانس مراجعه نمود. در صورت وجود یک خار، نزدیک یک مفصل، ممکن است برای برداشت آن عمل جراحی نیاز باشد. در صورت سوراخ‌های متعدد زخم، خستگی، ضعف، درد عضلانی و یا اختلال در حرکت بازوها و پاها و همچنین، پیشرفت نشانه‌های واکنش آلرژیک جدی نظیر مشکلات تنفسی، درد قفسه سینه، کهیر، قرمزی پوست، یا تورم لب‌ها و یا زبان فوراً باید به پزشک مراجعه نمود (شکل J ۲۲) (۷۶).



شکل۲۲) تصاویر شماتیک از مراحل مدیریت درمان آسیب با توتیای دریایی (A-J)

فراگرد کلی

از زمان‌های دور، پوسته خشک آهکی توتیای دریایی در طب سنتی چینی مورد استفاده قرار می‌گرفته است. در کتاب "داروهای گیاهی چینی" استفاده آن جهت از بین بردن تورم و خلط‌آوری به ثبت رسیده است. حدود ۸۰ گونه از توتیای دریایی برای انسان سمی شناخته شده است (۲). آنها دارای یک ساختار چنگاله مانند کوچکی تحت عنوان پدیسلارین‌ها (Pedicellarines)، بوده که حاوی توکسین‌ها و ترکیبات فعال زیستی مختلفی می‌باشند. خار توتیاهای دریایی نقش محافظ بدن این جانوران را داشته، به حرکت جانور و به دام انداختن ذرات غذای شناور در آب کمک می‌کند. خار برخی از گونه‌های توتیای دریایی نیز حاوی توکسین‌ها و ترکیبات فعال متعددی هستند. تیغ توتیای دریایی حاوی مواد معدنی، پروتئین‌ها، پلی‌ساکاریدها و رنگدانه‌ها هستند، در حالی که غدد جنسی توتیای دریایی حاوی، پلی‌ساکارید، اسید چرب و پروتئین است (۷۸).

مطالعات دارویی مدرن نشان داده اند که عصاره توتیای دریایی دارای تأثیرات متعدد بیولوژیکی، مانند اثرات ضدسرطانی (ضد سرطان خون)، آنتی اکسیدانی، ضد خستگی و اثرات ضد التهابی می‌باشند (۷۹). رنگدانه نفتوکینونی پلی‌هیدروکسیله از پوسته توتیای دریایی بنفش (*Anthocidaris crassispina*) دارای یک فعالیت ضد رادیکال قوی در برابر ۱، ۱- دی فنیل- ۲- پیکریل هیدرازیل (DPPH)،

آنیون رادیکال سوپراکسید و پروکسید هیدروژن می‌باشد (۶۸).

یک جزء توکسین ۱۸ کیلودالتونی بنام کنتراکتین A (Contractin A)، از هموژن پدیسلاریای توتیای دریایی توکسوپنئوستس پیللوس (*Toxopneustes pileolus*) جدا گردیده است که موجب انقباض عضله صاف خوکچه هندی شده است (۲۵). عصاره پدیسلاریای این توتیای دریایی را عامل کوتاه شدن شدید نفس و سرگیجه در انسان، دانسته‌اند (۲۷). رنگدانه قرمز تیره اکینوکروم A از کلاس پلی‌هیدروکسی نفتاکینون (polyhydroxy naphthoquinone) جدا شده از توتیای دریایی *Scaphechinus mirabilis* مهار کننده قوی آنزیم استیل کولین استراز است (۷۶)

یک پپتید به نام اکینومترین "echinometrin" از مایع سلومیک توتیای دریایی *E. lucunter* جدا گردیده است که قادر به آغاز یک واکنش التهابی در پستانداران، واکنش‌های ادماتیک، افزایش لکوسیت، کاهش آستانه درد و دگرانولاسیون ماست سل‌ها در موش در شرایط *in vivo* (در یک حالت دوز- پاسخ) بوده است (۳۱). از عصاره اندام تولید مثلی توتیای دریایی یک ترکیب پروتئینی آلرژن معروف به پروتئین عمده زرده (MYP) با وزن ۱۵۲ کیلو دالتونی شناسایی گردیده است که قادر به افزایش غلظت سرمی IgE، کهیر و گرگرفتگی است (۳۴). یک پروتئین ۱۱۸ کیلو دالتونی از تخم توتیای دریایی *Paracentrotus lividus*، در یک مرد ۴۰ ساله، سبب آلرژی به واسطه IgE، با علائم خارش و کهیر، تنگی نفس، خس خس سینه ۱۰ دقیقه پس از خوردن تخم آب‌پز با توتیای دریایی، گردیده است (۳۵). یک ترکیب پپتیدی در هموژنات پدیسلاریای توتیای دریایی *Lytechinus variegates* اثرات شبه استیل کولینی داشته است (۳۷). دو پپتید، به نام‌های سنتروسین ۱ و ۲ به ترتیب با وزن ملکولی ۴/۵ و ۴/۴ کیلو دالتون از عصاره سلومیک توتیای دریایی *Strongylocentrotus droebachiensis* دارای فعالیت‌های قوی علیه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی بودند (۲۸). پپتیدهای ضد میکروبی پاپیلوسین (Papilosin) و هالوسینتین (Halocyntin) در مایع سلومیک *L. Variegatus* یافت گردیده است. کاتپسین X/ B(Cathepsin B/X) به دست آمده از عصاره آبی خار توتیای دریایی *Echinometra lucunter*، دارای فعالیت پروتئولیتیک (هر دو فعالیت کربوکسی مونو و دی پپتیدیل پتیدازی) می‌باشد (۴۱ و ۴۲). گلیکوپروتئین‌های استرونگیلوستاتین‌های ۱ (strongylostatin 1) و ۲ (strongylostatin 2) از توتیای دریایی *Strongylocentrotus droebachiensis* دارای اثرات ضد سرطانی بوده و موجب درمان لوکمی لنفوسیتی موشی P388 گردیده است (۴۳ و ۴۴). آنها همچنین، دارای فعالیت همولیتیک خفیف بوده و در برابر باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی فعال می‌باشند (۴۴ و ۴۶).

ویتلوجنین، یک گلیکوپروتئین با وزن مولکولی بالا است (۵۱) که از سلوموسیت‌های گونه *Paracentrotus lividus* به محیط آزاد می‌گردند و دارای فعالیت هماگلوتیناسیون گلبول‌های قرمز بوده و با به عنوان چسب مولکولی، در پدیده لخته شدن، پس از تهاجم به میزبان، نقش ایفاء می‌نمایند (۵۱ و ۵۲). یک توکسین، از توتیای دریایی خانواده دیادماتیده (Diadematidae) بر روی تناوب پتانسیل پایانه مینیاتوری (miniature endplate potentials(MEPPs) در عضله سارتوریوس

قورباغه، موجب افزایش نفوذپذیری پایانه عصبی به کاتیون‌های دو ظرفیتی و Na^+ گردیده است (۵۴). یک توکسین پروتئینی ۲۵ کیلودالتونی حساس به دما، از پداسیلاریای توتیای دریایی *Tripneustes gratilla* با LD_{50} برابر ۰/۸۵ (میلی‌گرم/ کیلوگرم) در تزریق i.p به موش)) جداسازی شده است (۵۵ و ۵۶).

پروتئین اسیدی UT841 حدود ۱۸ کیلو دالتونی، خالص سازی شده از زهر پدیسلاریای توتیای دریایی *Toxopneustes pileolus* با IC_{50} کمتر از ۳۵ نانوگرم/ میلی‌لیتر، موجب مهار وابسته به زمان جذب Ca^{+2} گردیده است (۵۷).

یکی از فراکشن‌های UT841، با توجه به توالی امینواسیدها، یک ماده شبه فسفولیپاز A_2 است (۶۰). تجویز زیر جلدی یا داخل عضلانی گروه پروستاتیک توکسین پروتئینی پدیتوکسین (peditoxin) از پدیسلاریای گلوبیفروس توتیای دریایی *Toxopneustes pileolus* (لامارک)، به نام پدوکسین (pedoxin) با جرم مولکولی (۲۰۶ دالتون) و فرمول تجربی $C_{۱۰}H_{۱۰}N_۲O_۳$ و با ساختار ۳-هیدروکسی-۲- متیل- ۵- متوکسی- ۴- پیریدین فورمیل گلیسین استر، به موش در دوزهای کشنده، موجب کاهش دمای قابل توجه پایه بدن، آرام بخشی، بی‌حسی، همراه با شلی عضلانی و در دوزهای بالاتر، منجر به تشنج و مرگ ($LD_{۵۰}$ حدود ۲۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم) گردیده است (۶۱).

پیگمان‌های خار توتیای‌های دریایی یک مجموعه نسبتاً جدیدی از کروموفورها هستند که به اسپینوکروم‌ها (Spinochromes) معروفند (۶۲ و ۶۳). برخی از اسپینوکروم‌ها ممکن است برای هشدار به شکارچیان و یا برخی از آنها دارای سمیت ویژه‌ای بوده (۶۸) و برای قربانیان خود به شدت خطر آفرین باشند. رنگدانه پوسته توتیای دریایی بنفش نه تنها خاصیت آنتی اکسیدانی قابل توجهی در برابر پراکسیداسیون لیپیدی دارد (۶۹) بلکه در برابر DPPH (قوی‌تر از α- توکوفرول) و رادیکال آنیون سوپر اکسید و پراکسید هیدروژن و زدودن رادیکال آنیون دیسموتاز نیز همین اثر را دارا است (۶۸). غدد جنسی بسیاری از گونه‌های توتیای دریایی، غنی از ترکیبات فعال زیستی ارزشمند نظیر اسیدهای چرب اشباع نشده (PUFAها) و β کاروتن‌ها هستند (۷۰). عصاره پیگمان توتیای دریایی سبز (*Strongylocentrotus droebachiensis*) بر روی مدل‌های حیوانی دارای اثرات ضد آلرژیک بودند (۷۱). مصرف غدد جنسی سمی می‌تواند به نشانه‌های گوناگون مسمومیت منجر شود. بعضی از افراد، علائم آلرژی به دنبال خوردن غدد جنسی را به عنوان اولین علامت نشان می‌دهند. حالت تهوع، اسهال، استفراغ، دیسترس اپی گاستر، سردرد شدید، تورم لب، تورم دهان، علائم آلرژی، ایجاد بزاق و درد شکمی از جمله این علائم هستند. برداشت کامل خار شکسته شده در دست و یا پا، این واکنش‌ها را به اتمام می‌رساند ولی خارهای بر جای مانده می‌توانند تولید عوارض فراوانی مانند گرانولوما، آرتریت سینویت، ادم، هیپرکراتوز و حتی نورمای عصب نمایند. آسیب با پدیسلاریاها ممکن است ایجاد درد انتشار یابنده شدید و سریع، ادم موضعی، خونریزی، بی‌حالی، ضعف، مورمور شدن، درد مفاصل، آفونی، گیجی، سنکوپ، فلج عضلانی عمومی، دیسترس تنفسی، هیپوتانسیون و به ندرت مرگ شود. عکس‌برداری با تکنیک بافت نرم و MRI برای یافتن مکان خارهای شکسته، بسیار کمک کننده است (۷۵). جهت تسکین درد، اندام آسیب دیده را می‌بایست در آب گرم (حداکثر تا ۴۵ درجه سانتی‌گراد) برای ۳۰تا ۹۰ دقیقه فرو برد. برداشت خار شکسته از بند انگشت با تزریق ۱/۵ سی سی لیدوکائین زیر پوستی در هر طرف از

بند انگشت انجام می‌پذیرد. از آنجا که خارها با لجن، گِل، باکتری و بازمانده‌های اپیدرمال ارگانیک توأم هستند، تجویز آنتی‌بیوتیک پیشگیرانه توصیه می‌شود. گرانولوما که ۲ تا ۱۲ ماه بعد از آسیب اولیه یافت می‌شود را می‌توان با جراحی برداشت نمود. واکنش تأخیری گسترده که شامل سفتی سیانوتیک، تورم دوکی شکل در انگشتان و یا خوردگی موضعی استخوان‌بندهای انگشت است را شاید بتوان با کورتیکواستروئید سیستمیک و آنتی‌بیوتیک، درمان کرد (۷۳).

نتیجه‌گیری

برخی از گونه‌های توتیای دریایی حاوی توکسین‌ها و ترکیبات فعال متعددی هستند. آنها معمولاً از طریق تیغ و پدیسلاریای خود، سم را آزاد می‌نمایند. همچنین مصرف خوراکی غدد جنسی سمی می‌تواند به مسمومیت منجر شود. پوسته توتیای دریایی، که هنوز هم به عنوان زباله‌های مواد غذایی در نظر گرفته می‌شود، می‌تواند یک منبع جدید آنتی اکسیدان طبیعی باشد. افزون بر این، می‌توان بیان نمود که با وجود مطالعات مختلف در زمینه سم‌شناسی این جانوران، مطالعاتی که منجر به شناسایی ترکیب توکسین خالص سازی شده از زهر خام گردیده باشد، انگشت شمار بوده و تقریباً تمام مطالعات تا مرحله خالص‌سازی پیش رفته و ناتمام رها گردیده‌اند که جای انجام مطالعات بعدی در آینده را باز گذاشته است.

تضاد منافع

هیچ گونه تضاد منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

References:

1.Haddad JV, Novaes SPMS, Miot HA, et al. Accidents caused by sea urchins-the efficacy of precocious removal of the spines in the prevention of complications. An Bras Derm 2001; 76: 677-81.

2.Rossetto AL, de Macedo Mora J, Haddad Junior V. Sea Urchin Granuloma. Rev Inst Med Trop S Paulo 2006; 48(5): 303-6.

3.Guilherme CR, Flávio SD, Domingos GN, et al. Injuries caused by aquatic animals in Brazil: an analysis of the data present in the information system for notifi able diseases. Rev Soc Bras Med Trop 2015; 48(4): 460-7.

4.Haddad V Jr, da Silveira FL, Cardoso JL, et al. A report of 49 cases of cnidarian envenoming from southeastern Brazilian coastal waters. Toxicon 2002; 40(10): 1445-50.

5.Haddad Junior V. Observation of initial clinical manifestations and repercussions from the treatment of 314 human injuries caused by black sea urchins (Echinometra lucunter) on the southeastern Brazilian coast. Rev Soc Bras Med Trop 2012; 45(3): 390-2.

6.Jafari M, Mohebbi GH, Vazirizadeh A, et al. Medical Management in Stonefish Envenomation in Bushehr Port. Iran South Med J 2014; 17(3): 496-505. (Persian)

7.O'neal RL, Halstead BW, Howard LD Jr. Injury to human tissues from sea urchin spines. Calif Med 1964; 101(3): 199-202.

8.Haddad V Jr. Environmental dermatology: skin manifestations of injuries caused by invertebrate aquatic animals. An Bras Dermatol 2013; 88(4): 496-506.

9.Isbister GK, Marine Toxinology. Menzies School of Health Research Darwin and Calvary Mater Newcastle, Australia. (Accessed June 1, 2016, at http://www.asiatox.org/6th%20APAMT%20pdf/Marine%20Toxinology.pdf.)

10.Harvey A. Strategies for discovering drugs from previously unexplored natural products. Drug Discov Today 2000; 5(7): 294-300.

11.Sea Urchin available. (Accessed 5 June, 2016, at http://a-z-animals.com/animals/sea-urchin/.)

12.Khaleghi M, Safahieh A, Savari A, et al. Study of density and the distribution pattern and the sustainability of Sea urchin, (Stomopneustes variolaris: Echinoidea) In the intertidal zone Chabahar Gulf. Oceanolog 2012; 3(9): 9-15. (Persian)

13.Scheuer PJ. Bioorganic marine chemistry. New York: Springer-Verlag, 1988; 2: 28-34.

14.Stonik VA. Some terpenoid and steroid derivatives from echinoderms and sponges. Pure Appl Chem 1986; 58(3): 423-36.
15.Komori T, Sanechika Y, Ito Y, et al. Biologisch aktive Glykoside aus Asteroidea, I. Strukturen eines neuen Cerebrosidgemischs und von Nucleosiden aus dem Seestern Acanthaster planci Liebigs. Ann Chem 1980; 1980(5): 653-68.
16.Kornprobst JM. Encyclopedia of marine natural products. 2nd ed. USA: Wiley-Blackwell, Oxford, 2014, 1499-1599. (vol 3)
17.Jiao H, Shang X, Dong Q, et al., Polysaccharide constituents of three types of sea urchin shells and their anti-inflammatory activities. Mar Drugs 2015; 13(9): 5882-900.
18.Arasaki E, Muniz P, Pires-Vanin AM. A functional analysis of benthic macrofauna of the sao channel (southern Brazil). Mar Ecol 2004; 25(4): 249-63.
19.Coppard SE, Campbell AC. Toxonomic significance of test morphology in the echinoid genera Diadema Gray, 1825 and Echinothrix Peters, 1835 (Echinodermata). Zoosystema 2006; 28(1): 93-112.
20.Macfarlane K. Distribution of the benthic marine habitats in the northern region of the West Coast of Dominica. Inst Trop Mar Ecol Res 2007; 20: 30-48.
21.Fjukmoen Y. The shallow-water macro echinoderm fauna of nha trang bay (vietnam). status at the onset of protection of habitats. [dissertation]. Germany: University of Bergen, 2006.
22.Zarezadeh R. Dangerous marine animals of the Persian Gulf and Oman Sea. Tehran: Aquaculture Scientific Publisher, 2010, 12-40. (Persian)
23.Ziegler A, Faber C, Mueller S, Bartolomaeus T. Systematic comparison and reconstruction of sea urchin (Echinoidea) internal anatomy: a novel appraoch using magnetic resonance imaging. BMC Biology 2008; 6: 33.
24.Kimura A, Nakagawa H. Action of an extract from the sea urchin Toxopneustes pileolus on isolated smooth muscle. Toxicon 1980; 18(5-6): 689-93.
25.Nakagawa H, Kimura A. Partial purification and characterization of a toxic substance from pedicellariae of the sea urchin Toxopneustes pileolus. Jpn J Pharmacol 1982; 32(5): 966-8.
26.Kimura A, Nakagawa H, Hayashi H, et al. Seasonal changes in contractile activity of a toxic substance from the pedicellaria of the sea urchin Toxopneustes pileolus. Toxicon 1984; 22(3): 353-8.
27.Fujiwara T. On the poisonous pedicellariae of Toxopneustes pileolus. Annot Zool Jap 1935; 15: 62-69.
28.Sciani JM, Emerenciano AK, Cunha da Silva JR, et al. Initial peptidomic profiling of Brazilian sea urchins: Arbacia lixula, Lytechinus variegatus and Echinometra lucunter. J Venom Anim Toxins incl Trop Dis 2016; 22: 17.
29.McPherson BF. Studies on the biology of the tropical sea urchins Echinometra lucunter and Echinometra viridis. B Mar Sci 1969; 19(1): 194-213.
30.Moore HB, Jutare T, Bauer JC, et al. The biology of Lytechinus variegatus. B Mar Sci 1963; 13(1): 23-53.
31.Sciani JM, Sampaio MC, Zychar BC, et al. Echinometrin: A novel mast cell degranulating peptide from the coelomic liquid of Echinometra lucunter sea urchin. Peptides 2014; 53: 13-21.
32.Hirai Y, Yasuhara T, Yoshida H, et al. A new mastcell degranulating peptide “mastoparan” in the venom of Vespula lewisii. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1979; 27(8): 1942-4.
33.Hider RC. Honeybee venom: a rich source of pharmacologically active peptides. Endeavour 1988; 12(2): 65-5.
34.Yamasaki A, Higaki H, Nakashima K, et al. Identification of a major yolk protein as an allergen in sea urchin roe. Acta DermVenereol 2010; 90(3): 235-8.
35.Rodriguez V, Bartolomé B, Armisén M, et al. Food allergy to Paracentrotus lividus (sea urchin roe). Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 98(4): 393-6.
36.Macedo MS. Hipersensibilidade imediata. In: Calich V, Vaz C, editors. Imunologia. Rio de Janeiro: Brazil, 2009, 17-39.
37.Mendes EG, Abbud L, Umiji S. Cholinergic action of homogenates of sea urchin pedicellariae. Science 1963; 139(3553): 408-9.
38.Galinier R, Roger E, Sautiere PE, et al. Halocyntin and papillosin, two new antimicrobial peptides isolated from hemocytes of the solitary tunicate, Halocynthia papillosa. J Pept Sci 2009; 15(1): 48-55.
39.Rawlings ND, Waller M, Barrett AJ, et al. MEROPS: the database of proteolytic enzymes, their substrates and inhibitors. Nucleic Acids Res 2014; 40(D1): D503-9.
40.Brix K, Dunkhorst A, Mayer K, et al. Cysteine cathepsins: cellular roadmap to

different functions. Biochimie 2008; 90(2): 194-207.
41.Sciani JM, Antoniazzi MM, Neves Ada C, et al. Cathepsin B/X is secreted by Echinometra lucunter sea urchin spines, a structure rich in granular cells and toxins. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis 2013; 19(1): 33.
42.Sciani JM, Antoniazzi MM, Neves Ada C, et al. Cathepsin B/X is secreted by Echinometra lucunter sea urchin spines, a structure rich in granular cells and toxins. J Venom Anim Toxins incl Trop Dis 2013, 19(1): 33.
43.Pettit GR, Hasler JA, Paull KD, et al. Antineoplastic agents. 76. The sea urchin Strongylocentrotus droebachiensis. J Nat Prod 1981; 44(6): 701-4.
44.Li C, Haug T, Styrvold OB, et al. Strongylocins, novel antimicrobial peptides from the green sea urchin, Strongylocentrotus droebachiensis. Dev Comp Immunol 2008; 32(12): 1430-40.
45.Li C, Blencke HM, Smith LC, et al. Two recombinant peptides, SpStrongylocins 1 and 2, from Strongylocentrotus purpuratus show antimicrobial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. Dev Comp Immunol 2010; 34(3): 286-92.
46.Rast JP, Smith LC, Loza-Coll M, et al. Genomic insights into the immune system of the sea urchin. Science 2006; 314(5801): 952-6.
47.Selsted ME, Ouellette AJ. Mammalian defensins in the antimicrobial immune response. Nat Immunol 2005; 6(6): 551-7.
48.Biré R, Trotereau S, Lemée R, et al. Hunt for Palytoxins in a Wide Variety of Marine Organisms Harvested in 2010 on the French Mediterranean Coast. Mar Drugs 2015; 13(8): 5425-46.
49.Arizza V, Giaramita FT, Parrinello D, et al. Cell cooperation in coelomocyte cytotoxic activity of Paracentrotus lividus coelomocytes.Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 2007; 147(2): 389-94.
50.Haddad V Jr, Lupi O, Lonza JP, et al. Tropical dermatology: marine andaquatic dermatology. J Am Acad Dermatol 2009; 61(5): 733-50.
51.Cervello M, Arizza V, Lattuca G, et al. Detection of vitellogenin in a subpopulation of sea urchin coelomocytes. Eur J Cell Biol 1994; 64(2): 314-9.
52.Havukainen H, Underhaug J, Wolschin F, et al. A vitellogenin polyserine cleavage site: highly disordered conformation protected from proteolysis by phosphorylation. J Exp Biol 2012; 215(Pt 11): 1837-46.
53.Sun C, Zhang S. Immune-relevant and antioxidant activities of vitellogenin and yolk proteins in fish review. Nutrients 2015; 7(10): 8818-29.
54.Anraku M, Kihara H, Hashimura S. A new sea urchin toxin and its effect on spontaneous transmitter release at frog neuromuscular junctions. Jpn J Physiol 1984; 34(5): 839-47.
55.Alender CB, Feigen GA, Tomita JT. Isolation and characterization of sea urchin toxin. Toxicon 1965; 3(1): 9-17.
56.Mebs D. A toxin from the sea urchin Tripneustes gratilla. Toxicon 1984; 22(2): 306-7.
57.Zhang Y, Abe J, Siddiq A, et al. UT841 purified from sea urchin (Toxopneustes pileolus) venom inhibits time-dependent (45)Ca(2+) uptake in crude synaptosome fraction from chick brain. Toxicon 2001; 39(8): 1223-9.
58.Nakagawa H, Tu AT, Kimura A. Purifcation and characterization of contractin A from the pedicellarial venom of sea urchin Toxopneustes pileolus. Arch Biochem Biophys 199; 284(2): 279-84.
59.Nakagawa H, Yanagihara N, Izumi F, et al. Inhibition of nicotinic acetylcholine receptor-mediated secretion and synthesis of catecholamines by sea urchin toxin in cultured bovine adrenal medullary cells. Biochem Pharmacol 1992; 44(9): 1779-85.
60.Chen J, Engle SJ, Seilhamer JJ, et al. Cloning and characterization of novel rat and mouse low molecular weight Ca21-dependent phospholipase A2s containing 16 cysteines. J Biol Chem 1994; 269(37): 23018-24.
61.Kuwabara S. Purification and properties of peditoxin and the structure of its prosthetic group, pedoxin, from the sea urchin Toxopneustes pileolus (Lamarck). J Biol Chem 1994; 269(43): 26734-8.
62.Shestak OP, Anufriev VP, Novikov VL. Preparative production of spinochrome E, a pigment of different sea urchin species. Nat Prod Commun 2014; 9(7): 953-6.
63.Shikov AN, Ossipov VI, Martiskainen O, et al. The offline combination of thin-layer chromatography and high-performance liquid chromatography with diode array detection and micrOTOF-Q mass spectrometry for the separation and identification of spinochromes from sea urchin (Strongylocentrotus droebachiensis) shells. J Chromatogr A 2011; 1218(50): 9111-4.

64.Amarowicz, R, Synowiecki J, Shahidi F. Sephadex LH-20 separation of pigments from shells of red sea urchin (Strongylocentrotus franciscanus). Food Chem 1994; 51(2): 227-9.
65.Utkina NK, Maksimov OB. Quinoid pigments of echinodermata VII. Anthraquinones of the starfish Henricia leviuscula. Chem Nat Comp 1979; 15(2): 124-7.
66.Kol'tsova EA, Denisenko VA, Maksimov OB. Quinoid pigments of echinodermata V. Pigments of the sea urchinStrongy locentrotus dröebachiensis. Chem Nat Compd 1978; 14(4): 371-4.
67.Kol'tsova EA, Chumak GN, Maksimov OB. Quinoid pigments of echinodermata III. Minor pigments of the sea urchin Strongylocentrotus nudus. Chem Nat Comp 1977; 13(2): 174-7.
68.Kuwahara R, Hatate H, Yuki T, et al. Antioxidant property of polyhydroxylated naphthoquinone pigments from shells of purple sea urchin Anthocidaris crassispina. LWT-Food Sci Technol 2009; 42(7): 1296-300.
69.Hatate H, Murata H, HamaY, et al. Antioxidative activity of spinochromes extracted from shells of sea urchins. Fisher Sci 2002; 68(2): 1641-2.
70.Datta D, Talapatra SN, Swarnakar S. Bioactive compounds from marine invertebrates for potential medicines - an overview. Int Lett Natur Sci 2015; 7: 42-61.
71.Pozharitskaya ON, Shikov AN, Makaroca MN, et al. Antiallergic effects of pigments isolated from green sea urchin (*Strongylocentrotus droebachiensis*) shells. Planta Med 2013; 79(18): 1698-704.
72.Sea urchin poisoning. (Accessed June 3, 2016, at http://www.rightdiagnosis.com/s/sea_urchin_poisoning/intro.htm1.)
73.Nabipour I. The venomous animals of the Persian Gulf. Bushehr: Bushehr University of Medical Sciences Press, 2012, 32-46. (Persian)
74.How to Treat a Sea Urchin Sting (Accessed June 3, 2016, at http://www.wikihow.com/Treat-a-Sea-Urchin-Sting.)
75.William JD, Peter J, Dean SL. Sea urchin injuries to the hand: a case report and review of the literature. Iowa Orthop J 2010; 30: 153-6.
76.Lee SR, Pronto JR, Sarankhuu BE, et al. Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of Pigment Echinochrome A from Sea Urchin Scaphechinus mirabilis. Mar Drugs 2014; 12(6): 3560-73.
77.Mahon N, Chan JC, Nizar B, et al. Sea urchin spine arthritis of the proximal interphalangeal joint of the hand: radiological, intraoperative and histopathological findings Nicola. Hand Surg 2014; 19(2): 261-4.
78.Shang XH, Liu XY, Zhang JP et al. Traditional Chinese medicine-sea urchin. Mini Rev Med Chem 2014; 14(6): 537-42.
79.Jiao H, Shang X, Dong Q4, et al. Polysaccharide constituents of three types of sea urchin shells and their anti-inflammatory activities. Mar Drugs 2015; 13(9): 5882-900.

Review Systematic Article

Sea urchin: toxinology, bioactive compounds and its treatment management

GH. Mohebbi [1*], A. Vazirizadeh [2], 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
[2] Department of Marine Biotechnology, The Persian Gulf Research and Studies Center, The Persian Gulf University, ,Bushehr,Iran

(Received 15 Aug, 2016 Accepted 31 Aug, 2016)

Abstract

Background: The sea urchins are classified in the echinoderms category because of their spiny skin. Saponins are the major responsible metabolites for Echinodermata biological activities . As mentioned before, about 80 species of sea urchins are venomous for human. Their spine, pedicellariae, and some other organs such as gonads and coelomic fluids contain different toxins and bioactive compounds. This review study have evaluated toxinology and bioactive compounds from the extracts, and treatment management of these venomous animals.

Results: Contractin A, echinochrome A, echinometrin, major yolk protein (MYP), centrocins (I, II), cathepsin B/X, strongylostatins (I,II), vitellogenin, UT841 toxin, spinochrome, and pedoxin as the prosthetic group of peditoxin are the most important compounds obtained from these animals.

Some people show poisoning symptoms following the ingestion of sea urchin gonads, especially during the breeding season. Some of these symptoms included allergies symptoms, as the first symptoms, nausea, diarrhea, vomiting, epigastric distress, severe headache, swelling of the lips and mouth, salivation, abdominal pain and some systemic symptoms such as hypotension, numbness and weakness. The most injuries by sea urchin can cause by contact to spines, which can create the various complications such as granuloma, synovitis, arthritis, edema, hyperkeratosis and even neuroma. Injuries by pedicellaria may cause severe pain, local edema, bleeding, lethargy, weakness, tingling, joint pain, aphonia, dizziness, syncope, general muscle paralysis, respiratory distress, hypotension and, infrequently death. After the injury by sea urchin, removing the spines and pedicellariae should be done to minimize the contact with the venom source, and subsequently the management of wounds and poisoning symptoms, as quickly as possible.

Conclusion: The venoms of some sea urchins have toxins and bioactive molecules that produce toxicity effects on their victims by a variety of mechanisms. Despite the various studies in toxinology field, on these animals, the comprehensive studies that led to the identification of pure toxins from their crude venoms are handful and unfinished and it is important to do further studies on this field, in the future.

Key words: sea urchin, venom, toxin, poisoning, treatment

©Iran South Med J. All rights reserved.

Cite this article as: Mohebbi GH, Vazirizadeh A, Nabipour I,. Sea urchin: toxinology, bioactive compounds, and its treatment management. . Iran South Med J 2016; 19(4): 704-735

Copyright © 2016 Mohebbi, 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: mohebbihsn@yahoo.com