دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال هفدهم، شماره ۲، صفحه ۲۰۰ – ۱۹۱ (خرداد و تیر ۱۳۹۳)

ISMJ 2014; 17(2): 191-200

بررسی دستگاه تولید سم و روند شکل‌گیری گرانول‌های کونوتوکسین‌دار در نرم تن *Conus coronatus* از خلیج‌فارس

فریال منصف [۱]، صابر خدابنده [۱*]، ایرج نبی‌پور [۲]

[۱] گروه زیست‌شناسی دریا، دانشکده منابع طبیعی و علوم دریایی، دانشگاه تربیت مدرس

[۲] مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

(دریافت مقاله: ۹۲/۶/۴- پذیرش مقاله: ۹۲/۸/۲۷)

چکیده

زمینه: کاربرد کونوتوکسین‌ها به‌عنوان نوروکسین و سیتوتوکسین در علم پزشکی امروزی کاملاً مشهود است. این توکسین‌ها توسط دستگاه تولید سم حلزون‌های دریایی تولید شده و به شکارشان تزریق می‌گردند. برای به‌دست آوردن و شناخت این توکسین‌ها شناخت ساختار اندام تولید کننده و روند ساخت آن‌ها در این اندام لازم است.

مواد و روش‌ها: تعداد شش نمونه ***Conus coronatus*** در زمستان ۱۳۹۱ در سواحل بین جزر و مدی جزیره قشم جمع‌آوری شدند. دستگاه تولید سم پس از جداسازی به مدت ۲۴ ساعت در محلول بوئن فیکس شده و سپس به اتانول ۷۰ درصد انتقال داده شد. پس از آبگیری و پارافینه کردن و قالب‌گیری، توسط میکروتوم برش زده شد و پس از تهیه لام و رنگ‌آمیزی با استفاده از روش بافت‌شناسی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: بررسی مقاطع تهیه شده نشان داد که حباب سم دارای ساختار عضلانی می‌باشد و در وسط، مجرایی دارد که موادی در حال خروج از سلول‌های پوششی آن دیده می‌شود. مجرای سم شامل لایه‌ی خارجی از بافت هم‌بند همراه با عضله، لایه‌ی داخلی از یک لایه سلول اپیتلیالی استوانه‌ای با هسته‌ی قاعده‌ای و بخش داخلی لومن که با گرانول‌ها پر شده‌اند. پس از بررسی تصاویر مشاهده شد که گرانول‌ها در قسمت منتهی به حلق دارای تعداد بیشتر اما سایز کوچک‌تری هستند. هسته‌های جدا شده و رها شده به لومن در هر سه بخش مجرای سم مشاهده شد. در برش‌های کیسه‌ی رادولا، تعداد زیادی رادولا مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: حباب سم نقش ترشحی ضعیفی دارد و مجرای سم، در قسمت منتهی به حباب سم، دارای گرانول‌های درشت تر و بالغ‌تر است و ترشح هولوکرین در سراسر مجرای سم انجام می‌شود. مناسب‌ترین بخش برای استخراج کونوتوکسین‌ها قسمت منتهی به حباب سم تشخیص داده شد.

واژگان کلیدی: حلزون مخروطی، حباب سم، مجرای سم، جزیره قشم، رادولا، سم

[*] مازندران، دانشکده منابع طبیعی و علوم دریایی، دانشگاه تربیت مدرس

E-mail:skhoda@modares.ac.irsurp78@gmail.com

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-07]

مقدمه

حلزون‌های دریایی شکارگر از جنس *کونوس*[1]، به خاطر استراتژی‌های بسیار تکامل یافته‌ی شکار، که از توکسین‌های پپتیدی با تعداد محدود اسید آمینه برای فلج کردن طعمه استفاده می‌کردند، به مدت طولانی مورد توجه بوده‌اند. سموم این جانوران به کونوتوکسین[2] یا کونوپپتید[3] معروف‌اند (۱).

کونوتوکسین‌ها نوروتوکسین‌اند[4] که سم مؤثر بر دستگاه عصبی بوده و کانال‌های خاصی را در سیستم عصبی شکار مهار می‌کنند که باعث می‌شود ارتباط در سیستم عصبی متوقف و این عمل باعث فلج شدن شکار می‌شود (۵-۲). مطالعات نشان داده‌اند که فرایند تولید سم در یک مجرای پیچ خورده اتفاق می‌افتد. قسمت ابتدایی این مجرا به یک حباب عضلانی مجهز شده است و بخش انتهایی در ابتدای مرز بین حلق با مری وارد حلق می‌شود. بخش ابتدایی و انتهایی مجرا تفاوت فاحشی در ساختار و محتوا دارند (۸-۶). این نرم‌تنان شکارچی بوده و به‌طور کلی بر اساس نوع شکارشان در سه گروه ماهی‌خوار، نرم‌تن‌خوار و کرم‌خوار قرار می‌گیرند که قوی‌ترین سموم را گونه‌های ماهی‌خوار تولید می‌کنند. سموم این جانوران درون گرانول‌هایی قرار دارند که با وجود سمیت بالای آن‌ها در دوز پایین می‌توانند در طیف وسیعی از داروها استفاده شوند (۹). این کونوتوکسین‌ها در درمان دردهای مزمن و صرع مؤثر بوده و آزمایش بر روی بیماری‌های دیگر نیز همچنان ادامه دارد (۱۰ و ۱۱). گرانول‌های سم عمدتاً پس از تولید در سلول‌های اپیتلیالی مجرای سم، به لومن مجرا رها شده و سپس از طریق رادولا به شکار تزریق می‌شوند. رادولاها در بازوی بلند کیسه رادولا ساخته شده و دندان‌های بالغ در بازوی کوتاه ذخیره می‌شوند که لومن آن‌ها به مرز بین حلق با مری در نزدیکی مجرای تولید سم باز می‌شود (۱۵-۱۲).

با توجه به اهمیت نتایج تحقیقات زیست فناوری بنیادی در تحقیقاتی همچون داروسازی و پژوهش‌های مغز و اعصاب، نیاز به تحقیق و بررسی ساختار اندام تولید سم در این جانوران را نمایان‌تر می‌سازد. این تحقیقات در جهان در حال پیشرفت است و از آنجایی که روی حلزون‌های مخروطی خلیج‌فارس مطالعات مشابهی صورت نگرفته، در این تحقیق تلاش شد ساختار اندام تولید سم در *C. coronatus* بررسی شود این تحقیق کاری نو در این زمینه بوده و مطالعه مکان ساخت، ذخیره و خروج سم در این غده، می‌تواند کمکی مؤثر برای سایر مطالعات زیست فناوری دریایی در آینده باشد.

مواد و روش‌ها

نمونه برداری در زمستان ۱۳۹۱ از ساحل جزیره قشم (سینما دریا) در هنگام جزر کامل دریا انجام شد. تعداد ۶ نمونه از*C. coronatus* با طول صدف بین ۱/۵ تا ۲ سانتی‌متر جمع‌آوری شد. پس از بی‌حسی موضعی توسط یخ، صدف آن توسط گیره شکسته و جاندار خارج شد و به‌صورت تازه تشریح و دستگاه تولید سم آن جدا و برای تثبیت به مدت ۲۴ ساعت در بوئن قرار گرفت.

جهت مطالعات بافت‌شناسی، نمونه‌ها بعد از ۲۴ ساعت تثبیت شدن در بوئن به الکل ۷۰ درصد انتقال و تا خارج شدن کامل فیکساتیو آبکشی شدند. مراحل آبگیری توسط سری افزایشی الکل اتانول و نهایتاً با بوتانول (۶ ساعت) انجام شد. نمونه‌ها سپس توسط حلال آلی زایلن شفاف‌سازی شده، در سری پارافین مایع، پارافینه و سپس توسط پارافین قالب‌گیری گردید. برای اطمینان از تمیز بودن لام‌ها ابتدا ۲۴

[1] Conus
[2] Conotoxin
[3] Conopeptide
[4] Neurotoxin

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-07]

ساعت در محلول ۹۰ میلی‌لیتر اتانول ۹۰ درصد به اضافه ۱۰ میلی‌لیتر اسید کلریدریک قرار گرفتند؛ و سپس لام‌ها توسط آب مقطر شستشو و به‌مدت ۲۴ ساعت در آون با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد خشک شدند. با استفاده از میکروتوم مدل Microds 4055 برش‌های ۴ میکرومتری از بلوک‌ها تهیه و پس از قرار دادن بر روی لام، به روش هماتوکسیلین–ائوزین و گرین‌لایت رنگ‌آمیزی و با میکروسکوپ نوری مدل Nikon3200 مطالعه و با دوربین Olympus DP72 عکس‌برداری شدند (۱۶ و ۱۷).

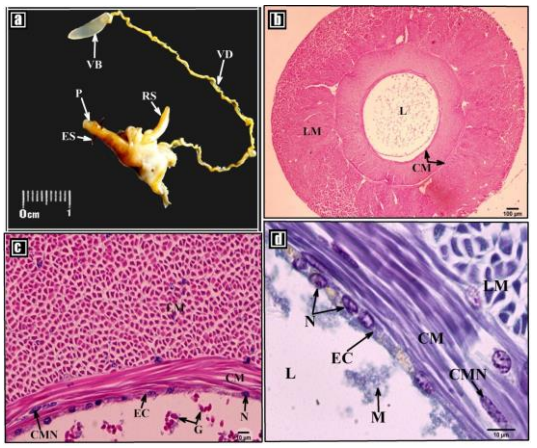
بررسی تصاویر با نرم‌افزار Imagej

شمارش تعداد گرانول‌ها با استفاده از تصاویر بافت شناسی انجام گرفت، به این صورت که تعداد گرانول‌ها در سطح معینی شمرده و با استفاده از نرم‌افزار Imagej مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سایر نتایج مربوط به طول نیز با همین نرم‌افزار اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها

به‌طور کلی می‌توان ساختار خارجی دستگاه تولید سم در این گونه را به سه بخش اصلی تقسیم کرد: ۱– حباب سم که همان‌طور که در شکل نشان داده شده ساختار حبابی یا لامپ مانند و نسبتاً شفاف به طول تقریباً ۸ میلی‌متر دارد و در ابتدای دستگاه تولید سم قرار گرفته است (شکل ۱–a).

– مجرای سم که قسمت اعظم دستگاه تولید سم را تشکیل می‌دهد، به‌صورت پیچ خورده و به رنگ کرم متمایل به نارنجی و به طول تقریبی ۱۲ سانتی‌متر بین حباب سم و حلق قرار گرفته است (شکل ۱–a). ۳– کیسه رادولا که در بخش انتهایی دستگاه تولید سم قرار گرفته است، به رنگ زرد و به طول تقریبی ۶ میلی‌متر بوده که در محل اتصال حلق با مجرای تولید سم قرار دارد (شکل ۱–a).



شکل ۱) تصاویری از دستگاه تولید سم و برش‌های عرضی حباب سم در *C. Coronatus*(H&E&Greenlight) a: دستگاه تولید سم، که حباب سم (VB) در آن قابل مشاهده است. b: برش عرضی حباب سم که لایه‌هایی عضلات طولی و حلقوی در آن قابل مشاهده است (4x). c: برش عرضی حباب سم که در آن لایه عضلات حلقوی، طولی و سپس داخلی‌ترین لایه و گرانول‌ها دیده می‌شوند (40x). d: برش عرضی حباب سم که در آن هسته‌ی سلول‌های ماهیچه‌ای و سلول‌های لایه‌ی داخلی حباب سم دیده می‌شوند (100x). CM: ماهیچه حلقوی، CMN: هسته ماهیچه حلقوی، EC: سلول اپیتلیالی، ES: ساقه چشمی G: گرانول سم، L: لومن، LM: ماهیچه طولی، M: مواد ترشحی، N:هسته، P: خرطوم، RS: کیسه رادولا، VD: مجرای سم.

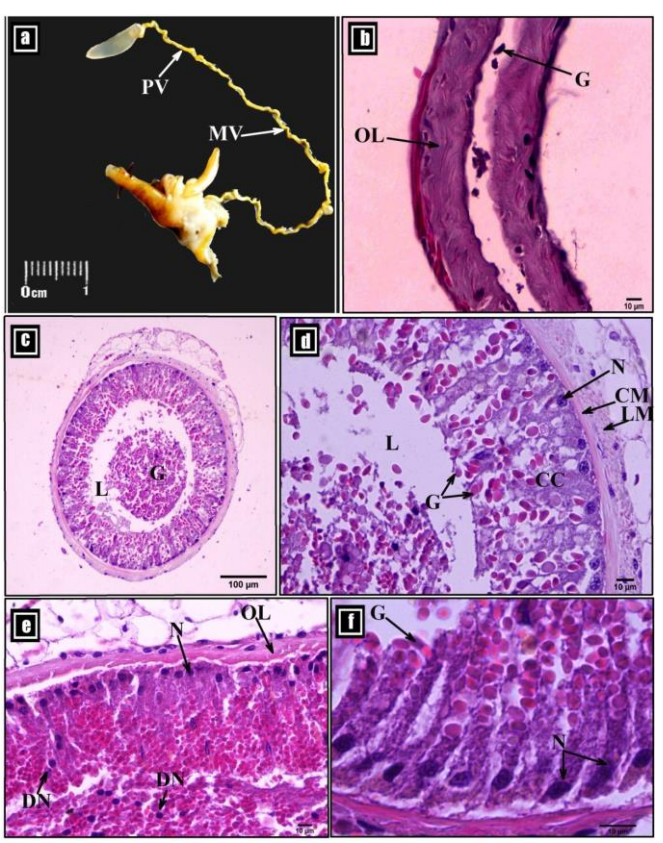
همچنین نتایج حاصل از بافت‌شناسی دستگاه تولید سم، ساختار سلولی بخش‌های مختلف این دستگاه را به‌خوبی نشان داد که در ذیل به آن پرداخته شده است:

حباب سم: دارای ساختاری عضلانی است که به‌ترتیب در برش عرضی و از خارج به داخل از ماهیچه‌های طولی– حلقوی– طولی– حلقوی تشکیل شده و در داخلی‌ترین لایه دارای یک ردیف سلول پوششی مکعبی با هسته‌های گرد تا بیضی شکل می‌باشد. هسته‌ها نسبتاً درشت و قطر هسته تقریباً به اندازه طول سلول می‌باشد (شکل ۱–d). قطر حباب سم در این گونه حدود ۱/۳ میلی‌متر و قطر لومن حدود ۰/۴ میلی‌متر می‌باشد که هم‌راستا با تغییر قطر حباب سم قطر لومن هم تغییر می‌کند و به نظر می‌رسد که

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-07]

شکل لومن نیز مانند شکل خارجی حباب سم لوبیایی شکل باشد. بیشتر فضای حباب سم از ماهیچه‌های طولی تشکیل شده و ماهیچه‌های حلقوی و سلول‌های لایه‌ی داخلی فقط قسمت کوچکی از آن را تشکیل می‌دهند (شکل۱-b). در اکثر مقاطع تهیه شده از حباب سم، گرانول‌های حاوی سم در لومن حباب سم دیده شده (شکل۱-c) اما در بعضی قسمت‌ها نیز موادی در حال ترشح شدن به میزان کم از سلول‌های پوششی مشاهده گردید (شکل۱-d).

مجرای سم: لایه‌ی خارجی این بخش از عضله‌های طولی در خارج، حلقوی در داخل و بافت هم‌بند تشکیل شده است و قطر لایه‌ی عضلات طولی تقریباً سه برابر لایه‌ی عضلات حلقوی می‌باشد (شکل۲-d). مقاطع عرضی مجرای سم نشان داد که این مجرا دارای یک لومن وسیع است و دیواره‌ی لومن با یک لایه از سلول‌های پوششی استوانه‌ای طویل که بر روی غشای پایه قرار گرفته‌اند، پوشانده شده است. سلول‌های استوانه‌ای دارای طول تقریباً ۰/۱ میلی‌متر و هسته‌های قاعده‌ای کروی هستند که در بسیاری از تصاویر کروماتین‌های هسته نیز در آن قابل مشاهده‌اند (شکل۳-c). گرانول‌های حاوی سم، دوکی شکل هستند و در قسمت اعظم فضای سلول‌ها، لومن مجرا و حتی در لومن حباب سم نیز دیده می‌شوند (شکل۲-f).



شکل ۲) تصاویری از دستگاه تولید سم و برش‌های طولی عرضی مجرای سم در قسمت ابتدایی و میانی در (*C. coronatus*)،(H&E). a: دستگاه تولید سم، که قسمت ابتدایی (PV) و میانی (MV) مجرای سم در آن قابل مشاهده است. b: برش عرضی قسمت ابتدایی مجرای سم که فقط از عضله تشکیل شده و تعدادی گرانول هم در آن قابل مشاهده است (10xو 40x). c و d و f: برش عرضی مجرای سم که در آن لایه عضلات حلقوی، طولی و سلول‌های استوانه‌ای و هسته‌های آن‌ها و گرانول‌ها دیده می‌شوند (10x و 40x). e: برش طولی مجرای سم که در آن لایه عضلات حلقوی، طولی و سلول‌های استوانه‌ای و هسته‌های آن‌ها در قاعده سلول‌ها و گرانول‌ها در سلول‌ها و لومن و همچنین هسته‌های جدا شده توسط ترشح هولوکرین به‌صورت دانه‌های بنفش در لومن دیده می‌شوند (40x). CC: سلول استوانه‌ای، CM: ماهیچه حلقوی، DN: هسته‌های جدا شده، EC: سلول اپیتلیالی، G: گرانول سم، L: لومن، LM: ماهیچه طولی، OL: لایه خارجی، N: هسته.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-07]

هسته‌ی سلول‌های ترشحی در قسمت‌هایی که بر اثر ترشح هولوکرین از غشای پایه جدا شده‌اند، از شکل خود خارج شده و به اشکال مختلفی در قسمت‌های مختلف سلول و حتی در لومن مجرا دیده می‌شوند (شکل های۲-e، ۳-c). در تعدادی از برش‌های بسیار نزدیک به حباب سم، مشاهده شد که سلول‌های پوششی ترشحی معمول در مجرای سم وجود نداشته و فقط از لایه‌ای عضلانی و ضخیم تشکیل شده است و گرانول‌های سم نیز در این قسمت موجود می‌باشند (شکل ۲-b).

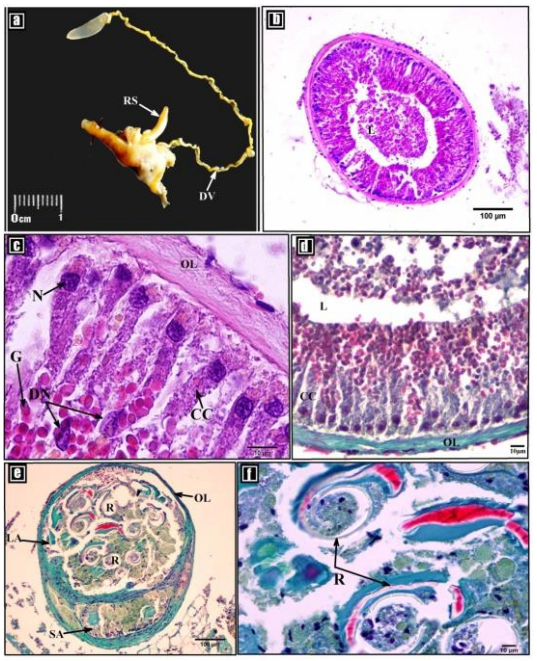
بررسی تعداد و طول گرانول‌ها با نرم‌افزار Imagej نشان داد که متوسط تعداد گرانول‌ها در هر میلی‌متر مربع در بخش انتهایی ۳±۶۰، در بخش ابتدایی ۲±۳۴ و در بخش میانی ۴±۸۶ می‌باشد. متوسط طول گرانول در بخش انتهایی مجرا ۰/۵±۴/۴ میکرومتر، در بخش میانی ۰/۵±۴/۷ میکرومتر و در بخش ابتدایی ۰/۵±۶ میکرومتر می‌باشد.

همان‌طور که مشاهده می‌گردد (جدول ۱) میانگین طول گرانول‌های سم در قسمت ابتدایی مجرای سم بیشتر است، ولی تعداد آن‌ها در واحد سطح کمتر از قسمت انتهایی مجرای سم می‌باشد. این گرانول‌ها معمولاً در دو سوم انتهایی سلول‌های اپیتلیالی مشاهده می‌شوند.

کیسه‌ی رادولا: در برش‌های عرضی، کیسه‌ی رادولا در خارجی‌ترین لایه عضله و در قسمت میانی رادولاها قرار داشت. در بازوی بلند کیسه رادولا تعداد زیادی رادولا به‌صورت حلقه‌های توخالی و در اندازه‌های مختلف مشاهده شد (شکل‌های ۳-e، ۳-f).

جدول ۱) میانگین تعداد و طول گرانول‌ها در بخش‌های مختلف مجرای سم (*C. coronatus*)

میانگین / بخش	بخش ابتدایی	بخش میانی	بخش انتهایی
میانگین تعداد گرانول در mm2	۳۴±۲	۸۶±۴	۶۰±۳
میانگین طول گرانول (µm)	۶±۰/۵	۴/۷±۰/۵	۴/۴±۰/۵



شکل۳) تصاویری از دستگاه تولید سم و برش‌های عرضی مجرای سم در قسمت انتهایی و حباب سم در *C. coronatus*، (H&E& Green light). a: دستگاه تولید سم، که قسمت انتهایی مجرای سم (D) در آن قابل مشاهده است. b و c و d: برش عرضی مجرای سم که در آن لایه عضلات حلقوی، طولی و سلول‌های استوانه‌ای که در نیمی از آن‌ها گرانول‌ها مشاهده می‌شوند و هسته‌های قاعده‌ای سلول‌ها و هسته‌های جدا شده توسط ترشح هولوکرین و حتی کروماتین به‌صورت لکه‌های تیره درون هسته‌ها قابل مشاهده است (100x و40x و4x) e و f: برش عرضی کیسه‌ی رادولا که لایه‌ی خارجی کیسه و رادولاهای درون آن در مراحل مختلف تکامل به‌صورت حلقه‌های تو خالی قابل مشاهده است (10x و 100x). CC: سلول استوانه‌ای، DN: هسته‌های جدا شده، G: گرانول سم، L: لومن، LA: بازوی بلند، OL: لایه خارجی، R: رادولا، SA: بازوی کوتاه.

بحث

همان‌طور که در این تحقیق مشاهده گردید، آناتومی کلی دستگاه تولید سم *C. coronatus* مشابه دیگر گونه‌های حلزون‌های مخروطی است و از حباب سم، مجرای سم و کیسه‌ی رادولای مشابه دیگر گونه‌های

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-07]

مورد مطالعه قبلی، تشکیل شده است (۶ و ۸). در مقالات مختلف نحوه‌ی نام‌گذاری مجرای تولید سم ممکن است به‌صورت posterior (منتهی به حباب سم) و anterior (منتهی به حلق) (۶) و یا به‌صورت proximal (منتهی به حباب سم) و distal (منتهی به حلق) باشد (۸).

در این تحقیق با توجه به اینکه دستگاه تولید سم جدا از جانور مطالعه شده، حباب سم را ابتدای جاندار در نظر گرفته و قسمتی را که به حباب سم منتهی شده قسمت ابتدایی و قسمت منتهی به حلق قسمت انتهایی نام‌گذاری گردید.

حباب سم یکی از اجزای بسیار بحث برانگیز در دستگاه تولید سم این جانوران می‌باشد که باعث شده در طول زمان، کارهای مختلفی را به این بخش نسبت بدهند.

در مطالعات انجام گردید، بر روی گونه‌های *C. textile* و *C. tulipa* انجام گرفت پیشنهاد شده است، سم در حباب سم تولید می‌شود (۱۸ و ۱۹) اما در سال‌های بعد در طی مطالعاتی که انجام شد گفته شد که حباب سم از مایعی متفاوت از سم پر شده که این مایع فشار لازم برای خارج کردن سم از دستگاه تولید سم را تأمین می‌کند (۲۰). در مطالعه اخیر بر روی گونه‌های *C. novaehollandiae* و *C. victoriae* نقش حباب سم توسط روش‌های بافت‌شناسی و پروتئومیکس مورد بررسی قرار گرفت و مقایسه‌ی عضله‌های حباب سم با منتل[5] اسکوئید[6] نشان داد که این ترتیب قرارگیری عضله برای حرکات سریع جانور در هنگام شکار اختصاص یافته است، همچنین نتایج پروتئومیکس تحقیق مذکور نیز نقش پمپ مانند را برای این بخش از دستگاه تولید سم تائید کرد (۲۱).

طبق نتایج حاصل از این تحقیق، حباب سم در *C. coronatus* ساختار عضلانی دارد. همچنین و با توجه به نوع سلول‌های درونی‌ترین لایه که متفاوت با سلول‌های ترشحی مجرای سم بوده و دارای سلول‌های بسیار کوچک‌تر و هسته‌های نسبتاً کوچک‌تر هستند، استنباط می‌شود که این بخش از دستگاه تولید سم خاصیت ترشحی چشم‌گیری در رابطه با تولید سم نداشته باشد. ولی موادی در حال ترشح از سلول‌های آن به ندرت دیده می‌شود و ممکن است همان مایعی باشد که در گذشته به آن اشاره شده است. همان‌طور که در تصاویر نیز نشان می دهند، در تعدادی از برش‌های بخش ابتدایی مجرای سم (بسیار نزدیک به حباب سم) مشاهده شد که سلول‌های ترشحی معمول وجود نداشتند و دارای لایه عضلانی به نسبت ضخیم‌تر از سایر بخش‌های مجرای سم بودند. دلیل این امر ممکن است این باشد که در گذشته حباب سم نیز بخشی از مجرای سم بوده و نقش ترشحی داشته است که در طی زمان با تحلیل سلول‌های ترشح کننده سم، نقش ترشحی آن‌ها کمتر شده است. این در حالی است که سلول‌های عضلانی رشد بیشتری برای کمک به خروج سم پیدا کرده‌اند که این بخش از مجرای سم می‌تواند دلیلی بر صحت این ادعا باشد.

همان‌طور که قبلاً اشاره شد، سم حلزون‌های مخروطی، پپتیدی بوده و به‌نام کونوتوکسین شناخته می‌شود که در سلول‌های اپیتلیالی مجرایی پیچ خورده و طولانی به‌نام مجرای سم ساخته می‌شوند و درون انواعی از گرانول‌ها، قبل از اینکه به درون لومن مجرا ترشح شوند، بسته‌بندی می‌شوند. پپتیدهای سمی در هر گونه از حلزون‌ها با دیگری متفاوت است که باعث شده تعداد زیادی از پپتیدهای فعال دارویی قابل تشخیص در سموم آن‌ها یافت شود (۲۲). یکی از معروف‌ترین ترکیبات دارویی

[5] Mantle
[6] Squid

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-07]

تولید شده از سم حلزون‌های مخروطی زیکونوتید[7] بوده که از *C. magus* به‌دست آمده و در درمان دردهای مزمن مؤثر است (۲۳).

در مطالعات گذشته مشاهده شده بود که بخش ابتدایی و انتهایی مجرای سم از لحاظ محتوا (نوع پپتیدها و ترکیبات دارویی) و ساختار (فرا ساختار سلول‌ها و شکل و اندازه گرانول‌ها) با یکدیگر تفاوت دارند (۸-۶).

در مطالعه انجام شده که بر روی گونه *C. magus*، اعلام گردید که گرانول‌های بخش ابتدایی درشت‌تر و بالغ‌تر از گرانول‌های بخش انتهایی، ولی دارای غلاف ضعیف می‌باشند. برخلاف قسمت انتهایی که دارای غلاف ضخیم می‌باشند (۶). سپس با مطالعه بر روی گونه *C. Spurius Atlanticus* نیز مشاهده شد که سم قسمت انتهایی مجرای سم، مایعی شیری رنگ و چسبناک، در صورتی که سم بخش ابتدایی بسیار چسبناک‌تر و حتی ژله مانند بود (۷).

همچنین در طی بررسی بر روی گونه *C. californicus* توسط میکروسکوپ الکترونی نیز این‌طور پیشنهاد شد که بخش ابتدایی مجرای سم دارای یک ساختار ویژه برای انتقال فعال و نه ترشح می‌باشد و بخش انتهایی دارای ساختاری است که نشان دهنده ترشح هولوکرین[8] می‌باشد. همچنین بیان شد که سلول‌های بخش ابتدایی دارای میتوکندری فراوان و انتهای سلول دارای میزان زیادی میکروویلی می‌باشد (۸). بر طبق یافته‌های ما هسته سلول‌های اپیتلیالی مجرای سم درشت و با کروماتین مشخص است که نشان دهنده‌ی فعالیت زیاد این سلول‌ها می‌باشد. این سلول‌ها که درون خود دارای گرانول‌های بسیار زیادی هستند و در مورد نقش ترشحی آن‌ها هیچ شکی وجود ندارد، بخش‌های ابتدایی و انتهایی مجرای سم تفاوت‌های قابل ملاحظه‌ای از خود نشان دادند. بخش ابتدایی مجرای سم، دارای گرانول‌های بزرگ‌تر اما با تعداد کمتر، ولی بخش انتهایی دارای گرانول‌ها کوچک‌تر اما با فراوانی بیشتری هستند که به‌نظر می‌رسد بخش ابتدایی از نظر ترشحی فعال‌تر و دارای گرانول‌های بالغ‌تری می‌باشد. همچنین تعداد کم‌تر گرانول‌ها در بخش ابتدایی ممکن است به‌دلیل ترشح بیشتر و سریع‌تر این بخش باشد که موجب انتقال زودتر گرانول‌ها به لومن می‌گردد و در لحظه تعداد کمتری از گرانول در سلول دیده شود.

البته در صورت استفاده از میکروسکوپ الکترونی، تفاوت‌های زیادی در ساختار سلول نیز مشاهده خواهد شد که در این مطالعه استفاده نشده است. سلول برای ساخت و ترشح مواد مختلف از جمله پروتئین‌ها، به آمینواسیدها، گلوکز و غیره نیاز دارد. مواد ساخته شده وارد گرانول‌ها شود که خود طی مراحلی صورت می‌گیرد؛ ابتدا مواد، مخصوصاً پروتئین‌های ساخته شده در شبکه آندوپلاسمی زبر، به‌صورت گرانول‌های کوچکی به دستگاه گلژی منتقل می‌شوند و در آنجا مواد فشرده شده، از دستگاه گلژی به‌صورت گرانول‌های ترشحی خارج می‌گردند. گرانول‌های ترشحی، گاهاً به کمک لیزوزوم‌ها کامل‌تر و بالغ‌تر می‌شوند. در نهایت گرانول‌ها در بخش رأسی سلول‌ها قرار گرفته و از طریق اگزوسیتوز خارج می‌شوند.

گرانول‌ها در سلول‌های مختلف توسط روش‌های مختلفی مانند هلوکرین، مروکرین، آپوکرین، اگزوکرین، آنوکرین خارج می‌شوند (۲۴). در سلول‌هایی که به‌روش هولوکرین ترشح انجام می‌شود، خود سلول همراه گرانول‌ها متلاشی شده، وارد لومن می‌گردد. در این جانوران خروج گرانول‌های سم توسط روش هولوکرین بوده و هسته‌های جدا شده بر اثر ترشح در هر سه بخش مجرای سم در سلول‌ها و لومن مجرا مشاهده شد.

[7] Ziconotide
[8] Holocrine secretion

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-07]

در این بررسی همچنین مشاهده شد که ترشح هولوکرین محدود به بخش خاصی نبوده و در سرتاسر مجرای سم وجود دارد. به نظر می‌رسد گرانول‌ها در نزدیکی هسته در قاعده سلول‌ها ساخته شده و در طول سلول توسط لیزوزوم‌های موجود در سلول بالغ نزدیک به انتهای سلول بالغ‌تر می‌شوند. پس از بلوغ تمام گرانول‌های موجود در یک سلول، کل سلول به همراه گرانول‌های داخل آن‌ها به لومن مجرا رها می‌شوند که به همین دلیل تعداد زیادی هسته در فضای لومن مشاهده گردیدند. بنابراین به نظر می‌رسد بررسی کونوتوکسین‌ها و روند بلوغ آن‌ها توسط مطالعات بافت‌شناسی نیز امکان‌پذیر بوده و بررسی‌های بیشتر در این زمینه را می‌طلبد.

با توجه به مطالعات گذشته، در کیسه‌ی رادولا در لحظه، فقط یک رادولا به‌صورت بالغ و آماده برای پرتاب قرار دارد. سایر رادولاها در مراحل بعدی رشد قرار دارند که بعد از خارج شدن یک رادولا از بازوی کوتاه کیسه رادولا، یک رادولای دیگر رشد کرده و وارد بازوی کوتاه می‌شود تا در مرحله آخر از سم پر شده و به شکار یا مهاجم تزریق شود (۲۵).

در این تحقیق نیز مشاهده شد که در برش‌های عرضی بازوی بلند کیسه رادولا، تعدادی رادولا به‌صورت حلقه‌های توخالی و با اندازه‌های مختلف وجود دارند که نشان می‌دهد این رادولاها در مراحل مختلف تکامل خود قرار دارند (شکل های۳-e، ۳-f).

نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که دستگاه تولید سم به‌طور کلی از سه قسمت اصلی حباب سم، مجرای سم و کیسه رادولا تشکیل شده است. حباب سم از ماهیچه‌های طولی و عرضی و یک ردیف سلول مکعبی با هسته‌های گرد تشکیل شده است، مجرای سم دارای سلول‌های استوانه‌ای کشیده با هسته‌های قاعده‌ای است و قسمت‌های ابتدایی و انتهایی آن از لحاظ بافت‌شناسی با یکدیگر متفاوت بوده و مواد مختلفی نیز ترشح می‌کنند. سلول‌های اپیتلیایی مجرای سم دارای گرانول‌های فراوانی‌اند که در این گونه قابل شمارش و اندازه‌گیری هستند. گرانول‌های قسمت ابتدایی درشت‌تر از گرانول‌های قسمت انتهایی بوده که به‌نظر می‌رسد به‌علت فعال‌تر بودن این بخش در ترشح سموم بالغ باشد.

همچنین هسته‌های جدا شده توسط ترشح هولوکرین در هر ۳ بخش مجرای سم مشاهده شد که به‌نظر می‌رسد دلیلی بر وجود ترشح هولوکرین در سراسر مجرای سم باشد. در بخش انتهایی نیز کیسه رادولای حاوی رادولاهایی با درجه رشد متفاوت، مشاهده شد.

سپاس و قدردانی

این تحقیق در آزمایشگاه دانشکده علوم دریایی دانشگاه تربیت مدرس و با همکاری پژوهشکده علوم زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس در بوشهر انجام شده است. از تمام کارکنان آزمایشگاه دانشگاه تربیت مدرس و همکاران پرتلاش در پژوهشکده علوم زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس، بابت همکاریشان و همچنین از خانواده محترم صابری و خانواده محترم عارفی بابت کمک‌های بی‌منتشان بسیار سپاسگزاریم.

References:

1.Terlau H, Olivera BM. *Conus* Venoms: A Rich Source of Novel Ion Channel-Targeted Peptides. Physiol Rev 2004; 84: 41-68.

2.Olivera BM, Rivier J, Clark C, et al. Diversity of *Conus* Neuropeptides. Science 1990; 249: 257-63.

3.Olivera BM. Conus Venom Peptides, Receptor and Ion Channel Targets, and Drug Design: 50 Million Years of Neuropharmacology. Mol Biol Cell 1997; 8: 2101-9.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-07]

4.Olivera BM. Conus Venom Peptides: Reflections from the Biology of Clades and Species. Annu Rev Ecol Syst 2002; 33: 25-47.
5.Olivera BM, *Conus* snail venom peptides. In: Abba Kastin, edithor. Biologically Active Peptides. 2nd ed. Waltham, Massachusetts: Academic Press; 2006: p. 381-8.
6.Endean R, Duchemin C. The Venom Apparatus of *Conus magus*. Toxicon 1967; 4: 275-8.
7.Songdahl JH, Lane CE. Some Pharmacological Characteristics of the Venom of the Alphabet Cone, *Conus Spurius Atlanticus*. Toxicon 1973; 8: 289-92.
8.Marshall J, Kelley WP, Rubakhin SS, et al. Anatomical Correlates of Venom Production in *Conus californicus*. Biol Bull 2002; 203: 27-41.
9.Kaas Q, Westermann J, Craik DJ. Conopeptide characterization and classifications: An analysis using ConoServer. Toxicon 2010; 55: 1491-509.
10.Jimenez EC, Donevan S, Walker C, et al. Conantokin-L, a new NMDA receptor antagonist: determinants for anticonvulsant potency. Epilepsy Res 2002; 51: 73-80.
11.McIntosh JM, Jones RM. Cone venom–from accidental stings to deliberate injection. Toxicon 2001; 39: 1447-51.
12.Marsh H. The Radular Apparatus of *Conus*. J Moll Stud 1977; 43: 1–11.
13.LeGall F, Favreau P, Richard G, et al. The Strategy Used by some Piscivorous Cone Snails to Capture Their Prey, the Efects of Their Venoms on Vertebrates and on Isolated Neuromuscular Preparations. Toxicon 1999; 985-98.
14.Kohn AJ, Wells FE, Walker DI, et al. Biology of *Conus* on Shores of the Dampier Archipelago, Northwestern Australia. The Marine Flora and Fauna of Dampier, Western Australia. Western Australian Museum, Perth 2003; 1: 90-100.
15.Wang CZ, Chi CW. *Conus* Peptides-A Rich Pharmaceutical Treasure. Acta Biochim Biophys Sin 2004; 36: 713-23.
16.Martoja R, Martoja-Pierson M, edithors. Initiation Aux Techniques de l Histologe Animale. Paris: Masson et Cie; 1967: p. 345.
17.Ghanizadeh E, Khodabandeh S. Effects of Ultraviolet Radiation on Skin Structure and Ultrastructure in Caspian Sea Salmon, *Salmo Trutta Caspius*, During Alevin Stage. Toxicol Environ Chem 2010; 92: 903-14.
18.Bergh R. Beitrage Zur Kenntnis der Coniden. Nova Acta 1896; 65: 67-214.
19.Shaw HQ. On the Anatomy of *Conus tulipa* Linn, and *Conus textile* Linn. Q J Microsc Sci 1914; 60: 1–60.
20.Hinegardner RT. The Venom Apparatus of the Cone Shell. Hawaii Med J 1958; 17: 533-6.
21.Safavi-Hemami H, Young ND, Williamson NA, et al. Proteomic Interrogation of Venom Delivery in Marine Cone Snails, Novel Insights Into The Role of The Venom Bulb. J Proteome Res 2010; 9: 5610-9.
22.Kaas Q, Westermann J, Craik DJ. Conopeptide characterization and classifications: An analysis using ConoServer. Toxicon 2010; 55: 1491-509.
23.Atanassoff PG, Hartmannsgruber MWB, Thrasher J, et al. Ziconotide, a new N-type calcium channel blocker, administered intrathecally for acute postoperative pain. Reg Anesth Pain Med 2000; 25: 274-8
24.Guyton AC, Hall JE. Membrane Physiology, Nerve, and Muscle. In: Schmitt W, Gruliow R, editors. Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Sounder; 2006; p. 45-56.
25.Jakubowski JA, Kelley wp, Sweedler JV, et al. Intraspecific Variation of Venom Injected by Fish-Hunting *Conus* Snails. J Exp Biol 2005; 208: 2873-83.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-07]

ISMJ 2014; 17(2): 191-200

Original Article

Venom Apparatus Structure and Conutoxins Granules formation in Cone Snail (*Conus coronatus*) of Persian Gulf

F. Monsef [1], S. Khodabandeh [1*], I. Nabipour [2]

[1] Department of Marine Biology, Tarbiat Modares University, Tehran, IRAN
[2] The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, the Persian Gulf Biomedical Research Center, Bushehr University of Medical Sceince, Bushehr, IRAN

(Received 26 Agu, 2013 Accepted 18 Nov, 2013)

Abstract

Background: Today use conotoxin as a neurotoxin and cytotoxin in medical science is obvious. These compounds are produced by venomous cone snails. Toxins produced by the venom apparatus of this snail and injected into the prey. To obtain and identification of these toxins, study of venom apparatus and the manufacture formation is necessary.

Materials and Methods: In order to study the organ, specimens of *C. coronatus* were collected from the Coast of Gheshm Island. After dissection were fixed in Bouin's for 48 hours and transferred to laboratory into 70% ethanol. After dehydration and Paraffin embedded were cutted by microtome and then collected on glass slides and stained then photographed and studied.

Results: Observation showed that, the venom bulb was muscular and in their middle part a channel with epithelial cells was observable that secreted some material. Venom duct walls composed of 3 parts including the outer layer of connective tissue with muscle an inner layer of columnar epithelial cells with basal nucleus and the inner lumens which filled by the. Departed nucleus by secretion exist in all 3 part of venom duct. In radula sac sections, lots growing radula were observed.

Conclusion: Venom bulb was a weak secretion role and venom duct near the pharynx have a more mature granule than the other part. Holocrine secretion happened in all part of venom duct. Most suitable part for extract the conotoxin was the venom bulb end part.

Keywords: *Conus*, Gheshm Island, Toxin, *C. coronatus*, Radula

**Address for correspondence:*, Faculty of Marine Sciences, Tarbiat Modares Uniersity, Mazandaran, Nour, IRAN, E.mail: surp78@gmail.com; skhoda@modares.ac.ir

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-07]