



ساختار و مکانیسم عمل مهم‌ترین توکسین‌های دینوفلاژله‌ها

اکرم نجفی^{۱*}، ایرج نبی‌پور^۱

^۱ مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

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

چکیده

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

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

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

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

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

* بوشهر، مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

Email: akna85@gmail.com

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

مقدمه

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

از میان این موجودات، دینوفلاژله ها گروه بسیار بزرگ و متنوعی از جلبک های دریایی هستند؛ به طوری که بیش از ۲۰۰۰ گونه زنده از آنها شناسایی شده است. این موجودات از اصلی ترین تولید کنندگان سموم در محیط دریا به شمار می آیند (۳ و ۴).

توکسین های دینوفلاژله ها از نظر ساختار شیمیایی و مکانیسم عمل متفاوت بوده و مطالعات گسترده ای بر روی اثرات زیستی آنها با کاربرد بالقوه در داروشناسی و سم شناسی انجام شده است. سموم دینوفلاژله ها از نظر عملکردی به دو گروه نوروتوکسین و هپاتوتوکسین تقسیم بندی می شوند. از این میان، سهم نوروتوکسین ها بسیار بیشتر می باشد (۱). دینوفلاژله ها قادر به تولید انواع مختلفی از توکسین ها با مکانیسم های فعالیت مجزا از یکدیگر می باشند. برای مثال ساکسی توکسین، سیگواتوکسین، پروتوکسین، پالی توکسین ها، کانال های یونی و یا پمپ های موجود در سطح غشای سلولی را تحت تأثیر قرار می دهند. اوکادائیک اسید و ترکیبات مشتق از آن مهار کننده

سرین و ترئونین فسفاتازها هستند و مکانیسم های اصلی کنترل عملکردهای سلولی را مختل می کنند. مکانیسم دقیق فعالیت یستوتوکسین و آزاپیپراسید هنوز نامشخص است (۵ و ۶).

در این مطالعه مروری، مهم ترین سموم تولید شده توسط گونه های مختلف دینوفلاژله ها، ساختار و مکانیسم اثر آنها مورد بررسی قرار خواهند گرفت.

دینوفلاژله (Dinoflagellate)

دینوفلاژله ها گروه بزرگی از آغازیان تازکدار هستند که شاخه دینوفلاژلاتا (Dinoflagellata) را تشکیل می دهند. این اصطلاح از کلمه یونانی dinos به معنای چرخان و کلمه لاتین flagellum به معنای تازک گرفته شده است. دینوفلاژله ها می توانند در تمامی محیط های آبی مانند دریا، آب شور، آب شیرین و نیز محیط های کفی (بنتیک) و یخ دریا حضور داشته باشند. این موجودات با توجه به دما، شوری و یا عمق در این محیط ها توزیع شده اند (۷). بسیاری از دینوفلاژله ها به عنوان موجودات فتوسنتزی شناخته شده اند. اما در حقیقت بخش زیادی از آنها میکسوتروف (ترکیب فتوسنتز و بلع طعمه فاگوتروفی)^۱ می باشند (۴).

از نظر تعداد گونه، دینوفلاژله ها یکی از بزرگ ترین گروه یوکاریوت های دریایی را تشکیل می دهند؛ به طوری که آخرین برآوردها پیشنهاد می کند که در مجموع ۲۲۹۴ گونه زنده دینوفلاژله شامل فرم های دریایی، آب شیرین و فرم انگلی وجود دارد (۸ و ۹). برخی از این گونه ها همزیست جانوران دریایی بوده و نقش مهمی در زیست شناسی صخره های مرجانی ایفا می نمایند. سایر دینوفلاژله ها شکارچیان بی رنگ

¹ Phagotrophy

(colorless) بر روی دیگر تک یاخته‌ها بوده و برخی دیگر فرم‌های انگلی هستند (۴ و ۹). فیکوتوکسین‌ها^۲ متابولیت‌های طبیعی هستند که توسط ریز جلبک‌هایی مانند دینوفلاژله‌ها تولید می‌شوند. این توکسین‌ها با تجمع در زنجیره غذایی قادر به تراکم در اندام‌های مختلف موجودات دریایی می‌باشند (۶). از نظر اندازه، فیکوتوکسین‌ها محصولات طبیعی کوچک تا متوسطی هستند که دارای جرم مولکولی ۳۰۰ تا ۳۰۰۰ دالتون می‌باشند. این توکسین‌ها می‌توانند از جنس اسیدهای آمینه، آلکالوئیدها و پلی‌کتایدها باشند (۶). عوامل مؤثر بر تولید توکسین در دینوفلاژله‌ها به خوبی شناخته نشده‌اند. اما نقش مهم عوامل محیطی، ویژگی‌های ژنتیکی و باکتری‌های همزیست تا حد زیادی می‌تواند توجه کننده این عمل باشد (۱۰). سموم دینوفلاژله‌ها به طور کلاسیک بر اساس نحوه تأثیر بر انسان به ۵ گروه طبقه‌بندی می‌شوند: مسمومیت با آزاسپیراسید (AZP)^۳، مسمومیت با ماهی سیگواترا (CFP)^۴، مسمومیت اسهالی با صدف‌های خوراکی (DSP)^۵، مسمومیت نوروتوکسیک با صدف‌های خوراکی (NSP)^۶ و مسمومیت فلج کننده با صدف‌های خوراکی (PSP)^۷ (۴).

اهمیت کانال‌های یونی

کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ از اعضاء بالا خانواده (سوپر فامیلی) پروتئین کانال یونی هستند و برای عملکرد طبیعی سلول‌های عصبی ضروری می‌باشند (۱۱). در موجوداتی مانند انسان‌ها، کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ، مانند کانال‌های سدیم، کلسیم و

پتاسیم، مولد سیگنال‌های الکتریکی هستند و انقباض عضلات، ترشح هورمون‌ها، حساسیت محیطی، پردازش اطلاعات در مغز و خروجی از مغز به بافت‌های محیطی را کنترل می‌کنند (۱۲). این کانال‌ها، پروتئین‌های بزرگ جدایی‌ناپذیر غشایی هستند که از یک زیر واحد آلفا (۲۶۰ کیلو دالتون) و یک یا چند زیر واحد کمکی β تشکیل شده‌اند (۱۳). زیر واحد آلفا برای بیان عملکرد، تشکیل منفذ، تعیین خواص بیوفیزیکی کانال کافی است و حاوی فیلتر انتخابی یون می‌باشد (۱۱). زیر واحدهای بتا می‌توانند صفات وابسته به ولتاژ و حرکت (کینتیک)^۸ کانال‌ها را تغییر دهند. از طرفی در محلی‌سازی کانال‌ها و برهمکنش با مولکول‌های چسبنده سلول، ماتریکس خارج سلولی و اسکلت داخل سلولی نقش ایفا می‌نمایند (۱۴).

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

² Phycotoxins

³ Azaspiracid Shellfish Poisoning

⁴ Ciguatera Fish Poisoning

⁵ Diarrhetic Shellfish Poisoning

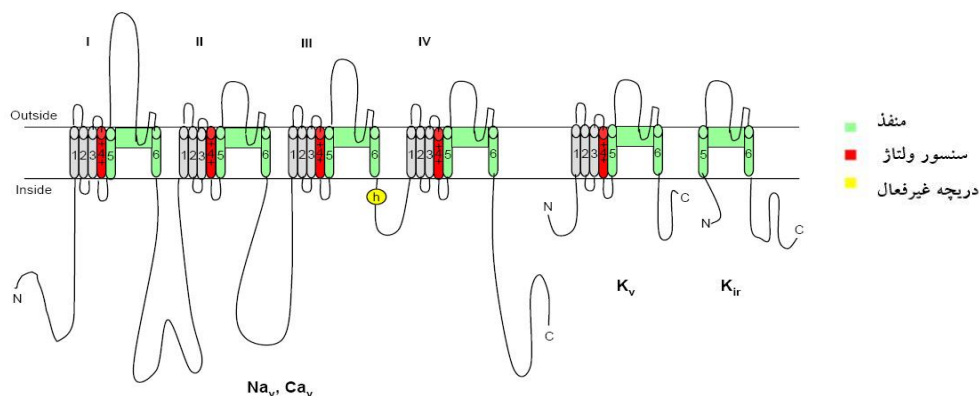
⁶ Neurotoxic Shellfish Poisoning

⁷ Paralytic Shellfish Poisoning

⁸ Kinetic

⁹ Voltage-gated sodium channels

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



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

پلی‌پپتیدی با اتصال به جایگاه‌های خارج سلولی دریچه کانال را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۱ و ۱۵).

ساکسی توکسین (Saxitoxin) (STX)

این توکسین در گروه مسمومیت فلج کننده با صدف (PSP) قرار دارد. ساکسی توکسین با فرمول شیمیایی $C_{10}H_{17}N_7O_4$ ، غیرپروتئینی، بسیار محلول در آب و پایدار در مقابل حرارت بوده و به عنوان یکی از قوی‌ترین توکسین‌های طبیعی انسانی شناخته می‌شود (۶). اعضای سه جنس دینوفلاژله‌ها شامل *الکساندریوم*^{۱۱}، *جیمنودینیوم کتناوم*^{۱۲} و *پایرودینیوم باهامنس*^{۱۳} به عنوان مهم‌ترین منابع تولید کننده ساکسی توکسین شناخته شده‌اند (۱۵ و ۱۶).

ساختارهای بنیادی این توکسین‌ها از سیستم‌های سه حلقه‌ای ۳ و ۴- پروپینوپریدروپورین پیروی می‌کنند (شکل ۲). تاکنون بیش از ۵۷ آنالوگ STX شناخته

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

در حال حاضر، ۶ جایگاه مختلف گیرنده نوروتوکسین بر روی کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ شناسایی شده‌اند. سموم آبدوست با جرم مولکولی کم و سموم پلی‌پپتیدی بزرگ به صورت فیزیکی، منافذ کانال را مسدود می‌کنند. در نتیجه از انتقال یون جلوگیری به عمل می‌آید. سموم آکالوئیدی و سموم محلول در چربی با اتصال به گیرنده‌های درون غشایی قادر به تغییر دریچه^{۱۰} وابسته به ولتاژ هستند. در مقابل، سموم

^{۱۱} *Alexandrium* spp.

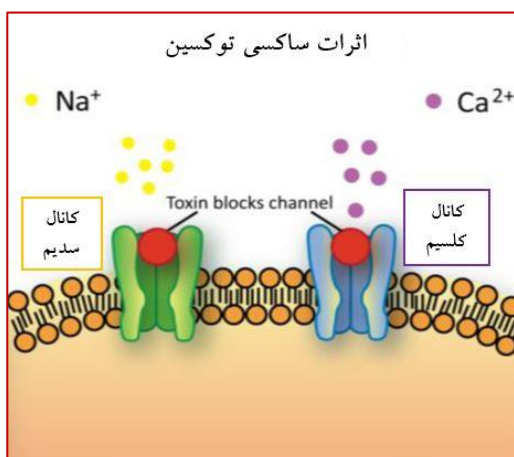
^{۱۲} *Gymnodinium catenatum*

^{۱۳} *Pyrodinium bahamense*

^{۱۰} Gating

موقت مانع از نفوذپذیری یون‌های سدیم می‌گردد. در نتیجه، از عبور یون‌های سدیم از غشاء سلول‌های عصبی جلوگیری به عمل می‌آید و در نهایت انتقال سیگنال در طول این اعصاب با مشکل مواجهه می‌گردد (۱۵ و ۱۷).

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

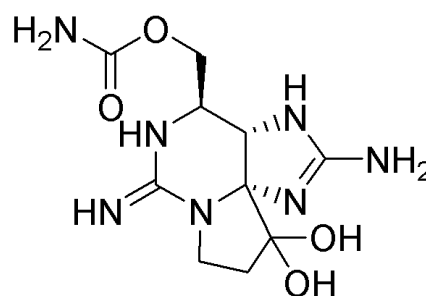


شکل ۳) مکانیسم اثر ساکسی توکسین. انسداد کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ

گونیا توکسین (Gonyautoxin) (GTX)

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

شده است که می‌توان آنها را به سه گروه اصلی تقسیم‌بندی نمود: گروه STX (شامل ساکسی توکسین (STX)، نئوساکسی توکسین (NEO)^{۱۴} و دکربامویل ساکسی توکسین (dcSTX)^{۱۵}، گروه GTXs^{۱۶} (شامل گونیاتوکسین‌های ۱ تا ۶ (GTX1-6)، دکربامویل گونیاتوکسین ۲-۳ (dcGTX2، dcGTX3) و گروه C (N)-سولفوکربامویل-گونیاتوکسین ۱-۴ (C1-4)^{۱۷} (۱۶ و ۱۷).



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

مکانیسم فعالیت ساکسی توکسین

این توکسین با میل جذبی بالا به طور اختصاصی و انتخابی به گیرنده کانال‌های سدیمی موجود در سلول‌های قابل تحریک متصل و این کانال‌ها را مسدود می‌نماید. بخش‌های خارج سلولی لوپ S1-S2 (P-لوپ) از کانال سدیمی وابسته به ولتاژ به عنوان جایگاه اتصال ساکسی توکسین در نظر گرفته می‌شوند.

ساکسی توکسین اتصال محکمی با جایگاه ۱ گیرنده موجود در سطح خارجی غشاء (بسیار نزدیک به روزنه خارجی کانال‌های سدیم) برقرار می‌نماید و به طور

¹⁴ Neo-saxitoxin

¹⁵ Decarbamoyl saxitoxin

¹⁶ Gonyautoxins

¹⁷ N-sulfocarbamoyl gonyautoxins

بروتوکسین (Brevetoxins) (PbTx)

این توکسین در گروه مسمومیت نورو توکسیک با صدف خوراکی (NSP) قرار دارد. بروتوکسین‌ها مجموعه‌ای از ترکیبات حلقوی پلی اتری محلول در چربی هستند که برای اولین بار از یک گونه دینوفلاژله به نام *کارنیا برویس*^{۲۲} جداسازی گردید (۲۲ و ۲۳).

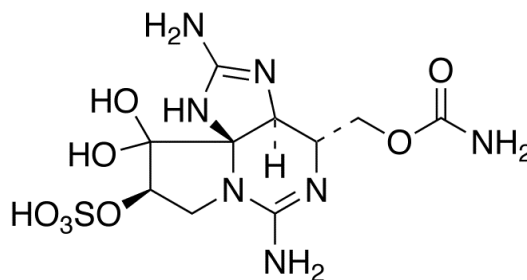
بروتوکسین همانند بسیاری از سموم دریایی خواصی شامل بی‌مزه و بدون بو بودن، مقاوم به حرارت (زنده ماندن در ۳۰۰ درجه سانتی‌گراد) و پایداری در برابر اسید را دارا می‌باشد (۱).

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

مکانیسم فعالیت بروتوکسین

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

گونه دینوفلاژله دریایی مانند *الکساندریوم*^{۱۸}، *گونیا لاکس*^{۱۹} و *پروتوگونیا لاکس*^{۲۰} تولید می‌گردد. ساختار گونیاتوکسین دارای اسکلت ۲ و ۶- دی آمینو-۴- متیل- پیرولو (۱، ۲ و c)- پورین-۱۰- ال^{۲۱} می‌باشد (شکل ۴). در حال حاضر ۸ گروه مولکولی از گونیاتوکسین شناسایی شده است (-GTX 1 تا GTX-8). این مولکول‌های مختلف تنها از نظر گروه‌های استخلافی خود با یکدیگر متفاوت می‌باشند. برخی نیز مانند GTX-2 و GTX-3 ایزومر فضایی انحصاری یکدیگر هستند (۱).



شکل ۴) ساختار شیمیایی گونیاتوکسین

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

¹⁸ *Alexandrium* sp.

¹⁹ *Gonyaulax* sp.

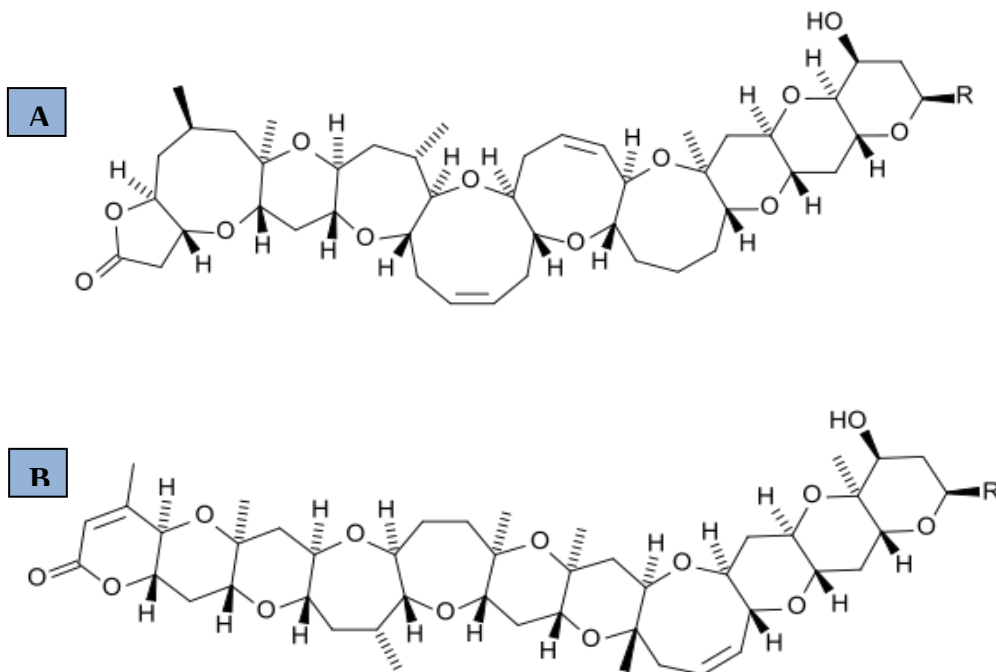
²⁰ *Protogonyaulax* sp.

²¹ 2,6-diamino-4-methyl-pyrrolo[1,2-c]-purin-10-ol

²² *Karenia brevis*

سمت منفی سوق داده می‌شود، میانگین زمان باز بودن کانال افزایش می‌یابد و غیرفعال شدن کانال نیز مهار می‌گردد (۲۴).

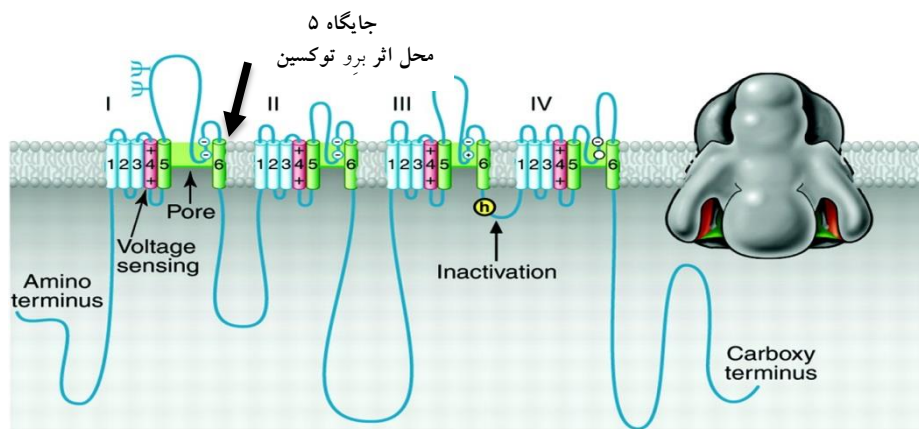
عصبی) متفاوت است (۱). این توکسین با تغییر خواص غشا در سلول‌های قابل تحریک، جریان یون‌های سدیم را به درون سلول افزایش می‌دهد. در این حالت برخلاف شرایط نرمال، پتانسیل عمل به



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

PbTx-1، PbTx-2 و PbTx-3 یک افزایش سریع و وابسته به غلظت یون کلسیم را در سیتوزول نشان دادند. این امر بیان کننده این است که آنالوگ‌های پروتوکسین طیف وسیعی از اثرات را بر روی لیگاندهای سایت ۲ نوروپروتوکسین نمایان می‌سازند. همچنین این آنالوگ‌ها فعال کننده جایگاه ۵ نوروپروتوکسین نیز هستند. به طوری که PbTx-1 یک آگونیست کامل و دیگر مشتقات آگونیست‌های ناقص می‌باشند (۲۶).

گزارش شده است که ترکیب پروتوکسین با یک مکان جداگانه در ورودی کانال سدیم باعث آزادسازی انتقال دهنده‌های عصبی از انتهای عصب خودکار می‌شود. به‌طور خاص، این عمل می‌تواند موجب آزادسازی استیل کولین و در نتیجه انقباض عضلات صاف نای و همچنین دگرانوله شدن ماست سل عظیم گردد (۲۵). به تازگی، لپیچ (LePage) و همکاران نشان دادند که پروتوکسین همچنین باعث تحریک ورود کلسیم به نوروپروتوکسین‌های گرانولی مخچه در موش می‌شود. مشتقات



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

نردبانی شکل هستند که دارای ۱۱ حلقه اتری مجاور یکدیگر می‌باشند. این ساختار در فیکوتوکسین‌های دیگری مانند پروتوکسین، سیگواتوکسین یا گامبیرون نیز وجود دارد. علاوه بر این، YTX حاوی یک زنجیره جانبی غیراشباع در کربن شماره ۹، گروه‌های عملکردی مختلف و یک یا چند سولفات می‌باشد. این امر باعث افزایش قطبیت این مولکول نیز می‌گردد (شکل ۷) (۲۸). تاکنون بیش از ۹۰ آنالوگ مختلف از این توکسین در گونه دینوفلاژله پروتوسراتیوم رتیکولاتوم شناسایی شده است (۲۷). با این وجود، تنها ساختار برخی از این آنالوگ‌ها تعیین شده است.

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

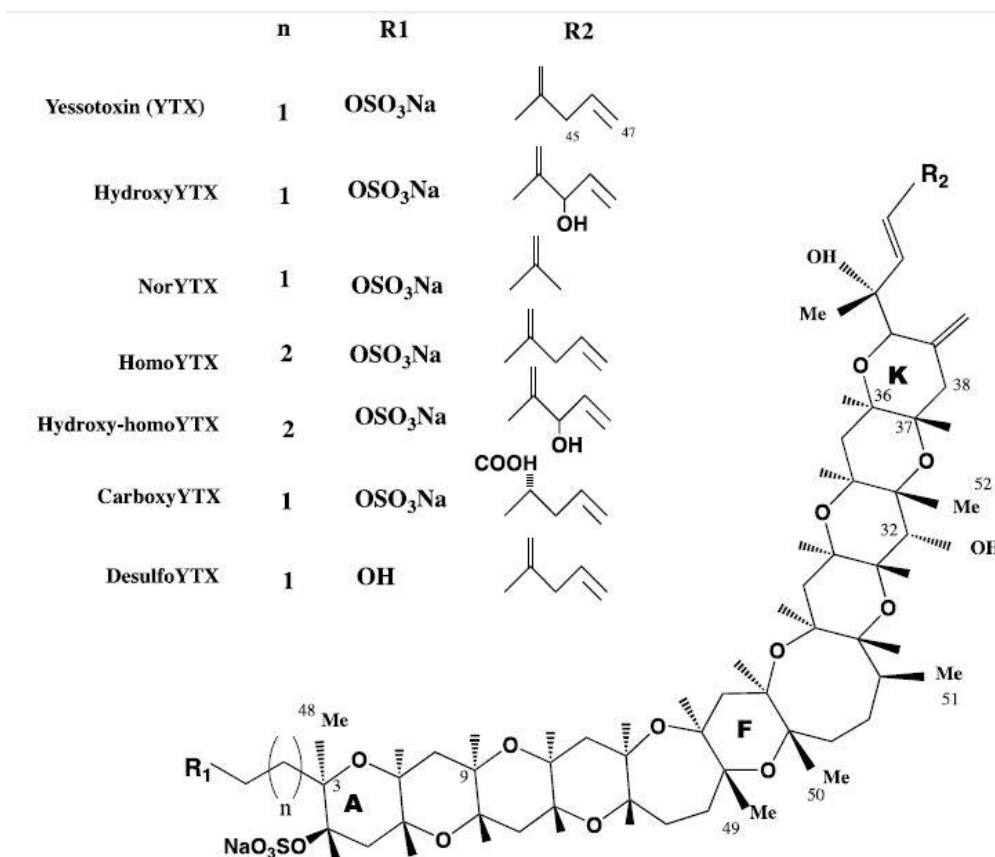
بوردلایس (Bourdelaïs) و همکاران در سال ۲۰۰۴ موفق به شناسایی یک مولکول پلی اتری غیر سمی با زنجیره کوتاه به نام برونال (Brevenal) شدند. این ترکیب بر سر جایگاه اتصال با پروتوکسین رقابت کرده و بنابراین مهارکننده طبیعی فعالیت این توکسین در کانال سدیمی حساس به ولتاژ می‌باشد (۲۴).

یسوتوکسین (Yessotoxins) (YTX)

این توکسین در گروه مسمومیت نوروپارالیتیک با صدف‌های خوراکی (NSP) قرار دارد. یسوتوکسین با فرمول شیمیایی $C_{55}H_{82}O_{21}S_2$ برای اولین بار در سال ۱۹۸۶ از غدد گوارشی حلزون اسکالوپ به نام پاتینوپکتین یسونسینس (*Patinopecten yessoensis*) از خلیج Mutsu در ژاپن جداسازی شد. پس از آن ۳ گونه از دینوفلاژله شامل پروتوسراتیوم رتیکولاتوم (*Protoceratium reticulatum*)، لینگولودینیوم پلی ادروم (*Lingulodinium polyedrum*) و گونیالاکس اسپینی فرا (*Gonyaulax spinifera*) به عنوان تولید کنندگان این توکسین معرفی گردیدند (۱) و (۲۷). یسوتوکسین‌ها ترکیبات پلی اتری چند حلقه‌ای

آنجایی که YTXs دارای مکانیسم عمل مشابه سموم اسید اوکادائیک و مشتقات آن (یعنی مهار پروتئین فسفاتازها) نمی‌باشند، این توکسین به تازگی در گروه مسمومیت نوروپاتیک با صدف‌های خوراکی (NSP) قرار گرفته است (۲۷ و ۲۸).

در ابتدا YTX و آنالوگ‌های آن به همراه اوکادائیک اسید و سایر توکسین‌های چربی دوست از صدف‌های خوراکی مسبب مسمومیت اسهالی با صدف‌های خوراکی (DSP) جداسازی شدند. به همین دلیل، این توکسین در گروه سموم DSP طبقه‌بندی گردید. اما از



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

مهار شده بود (۱، ۲۷ و ۲۹). این نتایج پیشنهاد می‌نماید که YTX ممکن است به طور مستقیم با کانال‌های کلسیمی و یا کانال‌های سدیمی برهمکنش داشته باشد (۳۰).

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

اخیراً مشخص شده است که سلول‌های عصبی هدف اصلی این نوروپاتیک قوی می‌باشند. با این وجود، جایگاه عمل و مکانیسم اثر YTX ناشناخته است (۲۹). مطالعات نشان داده است که YTX موجب افزایش دو برابری میزان کلسیم سیتوزولی در سلول‌های عصبی مخچه‌ای گردید که به کمک آنتاگونیست‌های کانال کلسیمی حساس به ولتاژ مانند نیفدپین و وراپامیل

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

چندین مطالعه تأیید کننده نقش YTX بر روی ترکیبات اسکلت سلولی (به ویژه F-اکتین) و نیز مسیر تخریب مولکول های چسبان مانند E-کادهرین (این مولکول های چسبان در سلول های اپی تلیال به کمک پروتئین های بتا و گاما کاتنین به F-اکتین متصل می شوند) می باشند (۲۹ و ۳۱).

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

مطالعات بسیاری اثرات YTX بر روی فعالیت میتوکندری و نیز نقش آن در آپوپتوز را مورد بررسی قرار داده اند. YTX به عنوان یک بازکننده قوی منفذ می تواند به طور مستقیم منافذ نفوذپذیر مربوط به نقل و انتقال (PTP) (Permeability Transition Pore) را در میتوکندری تحت تأثیر قرار دهد. به طوری که زمان

مورد نیاز برای باز کردن PTP را به نصف کاهش داده و موجب القا دیپلاریزاسیون غشا می شود (۲۷). اخیراً، نقش مسیر میتوکندریایی در آپوپتوز ناشی از YTX در میوبلاست ماهیچه اسکلتی موش و رت به اثبات رسیده است. در این سلول ها، قرار گرفتن در معرض ۱۰۰ نانومولار YTX باعث القا کاهش پتانسیل غشای میتوکندری، باز شدن PTP و آزاد شدن سیتوکروم C و فاکتورهای پیش آپوپتوز (Smac / DIABLO) گردید (۳۴).

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

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

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

اثر درمانی یسوتوکسین

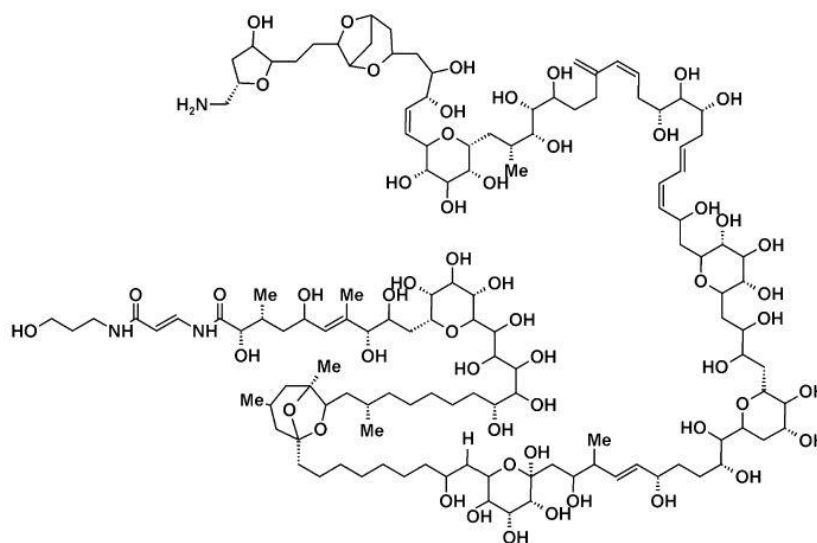
یسوتوکسین برای بیماران آلزایمری نقش درمانی دارد تا سمی. مشخص شده است که سطوح پروتئین کیناز C در بیماران مبتلا به آلزایمر کاهش می‌یابد. YTX در مدل آزمایشگاهی بیماری آلزایمر (نورون‌های قشری cortical) اولیه (3xTg-AD)، توانست از طریق مکانیسم مربوط به فعال‌سازی و انتقال به غشای پلاسمایی پروتئین کیناز C سیتوزولی،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

پالی توکسین (Palytoxin) (PTX)

این توکسین با فرمول شیمیایی $C_{129}H_{223}N_3O_{54}$ یکی از سمی‌ترین و از نظر شیمیایی پیچیده‌ترین توکسین دریایی غیر پروتئینی است که برای اولین بار در سال ۱۹۷۱ از

یک مرجان (zoanthid) به نام پالی تولا توکسیکا (*Palythoa toxica*) جداسازی گردید (۳۷ و ۳۸). پس از آن شواهدی مبنی بر شناسایی پالی توکسین در یک گونه از دینوفلاژله به نام *Ostreopsis siamensis* مطرح گردید (۳۹). امروزه حضور اوواتوکسین‌های a، d و e (Ovatoxins)، ماسکارنوتوکسین A و B (Mascarenotoxins) و اوستروکسین D (Ostreocin) به عنوان آنالوگی از پالی توکسین در *Ostreopsis siamensis* تأیید شده است (۴۱-۳۸).

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



شکل ۸) ساختار شیمیایی پالی توکسین (۴۰)

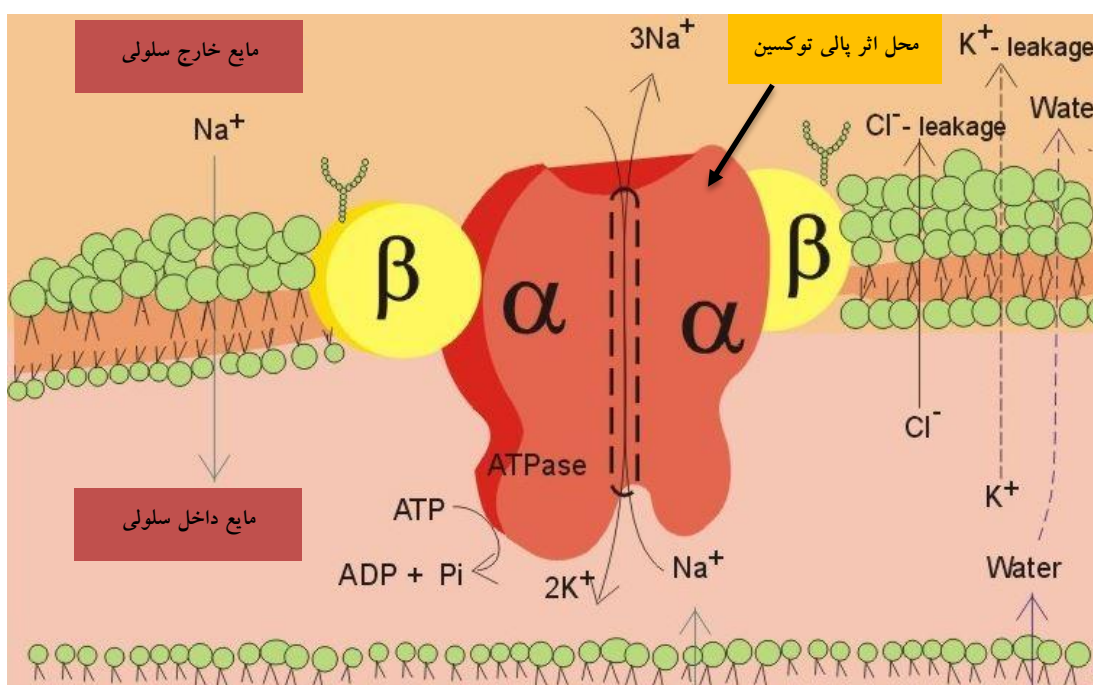
(تسریع) کننده انتقال کاتیون‌ها می‌باشد (۴۲). این پمپ نقش مهمی در انتقال سه یون سدیم از درون سلول به فضای خارج سلولی و نیز وارد کردن دو یون

مکانیسم فعالیت پالی توکسین

پمپ سدیم - پتاسیم ATPase عضوی از پروتئین تراپوسته‌ای P-type ATPases است که کاتالیز

پتاسیم به سیتوزول سلول ایفا می‌کند (شکل ۹). این انتقال با صرف یک مولکول ATP انجام می‌شود (۴۳ و ۴۴). این پمپ بر روی سطح سلول هر مهره‌داری وجود دارد و شیب الکتروشیمیایی تولید شده توسط پمپ سدیم برای نگهداری هموستاز سلولی ضروری است (۴۰ و ۴۵). سمیت پالی توکسین به دلیل میل اتصال بسیار بالای آن به بخش خارج سلولی زیر واحد آلفا پمپ سدیم - پتاسیم ATPase می‌باشد (۴۰). این امر موجب تشکیل یک منفذ (کانال) کاتیونی نسبتاً غیرانتخابی در

درون و یا نزدیک پمپ پروتئینی می‌گردد (۴۳ و ۴۵). پالی توکسین اولین ترکیب سمی است که باعث تشکیل کانال می‌شود. این امر موجب می‌شود که یون‌های تک ظرفیتی مثبت مانند سدیم و پتاسیم در خلاف شیب غلظت آزادانه انتشار یابند و در نتیجه گرادیانت یونی سلول تخریب گردد (۴۳ و ۴۴). در حالت عادی حدود ۱۰۰ یون از طریق این کانال عبور داده می‌شود. اما با حضور PTX در هر ثانیه میلیون‌ها یون از کانال منتشر می‌شوند (۴۶)



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

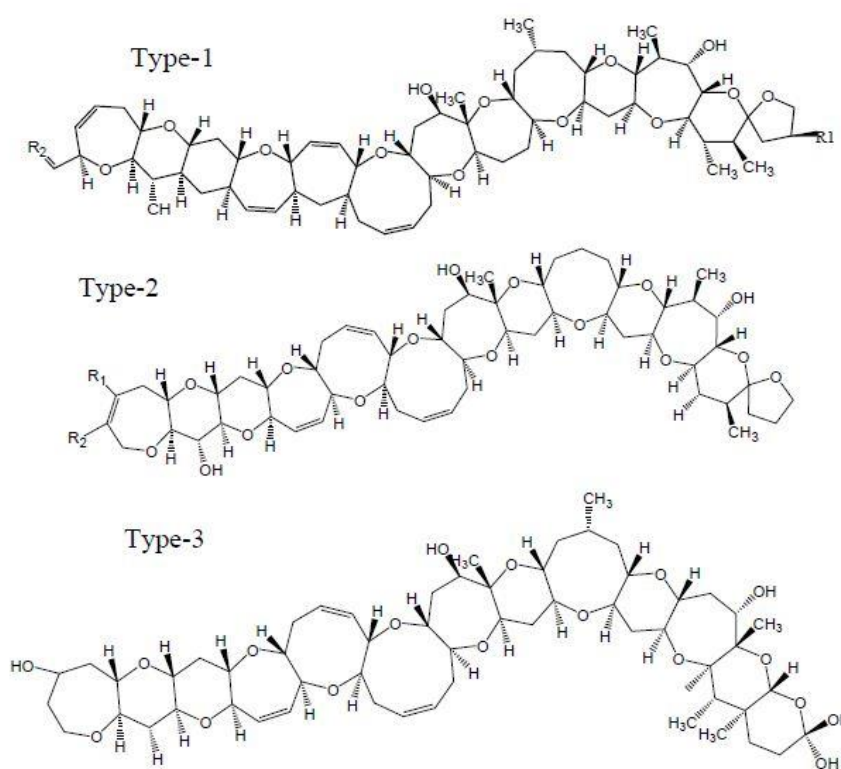
سیگواتوکسین (Ciguatoxins) (CTX)

این توکسین در گروه مسمومیت با ماهی سیگواترا (CFP) قرار دارد. سیگواتوکسین یک ترکیب سمی

چند حلقه‌ای پلی اتری محلول در چربی می‌باشد که توسط یک گونه اپی فیت از دینوفلاژله دریایی به نام گامبیردیسکوس توکسیکوس

(*Gambierdiscus toxicus*) تولید می‌گردد (۴۷) و (۴۸). این گونه همزیست ماکرو جلبک و یا متصل به مرجان مرده می‌باشد (۴۷ و ۴۹). چیناین (Chinain) و همکاران در سال ۲۰۱۰ موفق به جداسازی سیگواتوکسین از گونه دیگری از این دینوفلاژله به نام گامبیردیسکوس پلی‌نسی / انسین (*Gambierdiscus polynesiensis*) شدند (۱۰). بررسی‌ها نشان داده شده است که تولید سیگواتوکسین

توسط گامبیردیسکوس می‌تواند تحت تأثیر عوامل محیطی مانند نور، شوری (۵۰)، دما، مقدار مواد مغذی و مراحل رشد قرار گیرد (۱۰). این توکسین دارای ۱۳ حلقه اتر بوده (۵۱) و بر اساس ساختار شیمیایی دارای ۳ تایپ متفاوت می‌باشد. تایپ ۱ شامل CTX1-3 و CTX-4A,B، تایپ ۲ شامل CTX-2A1، CTX-3C و تایپ ۳ شامل C-CTX1 می‌باشد (۱) (شکل ۱۰).



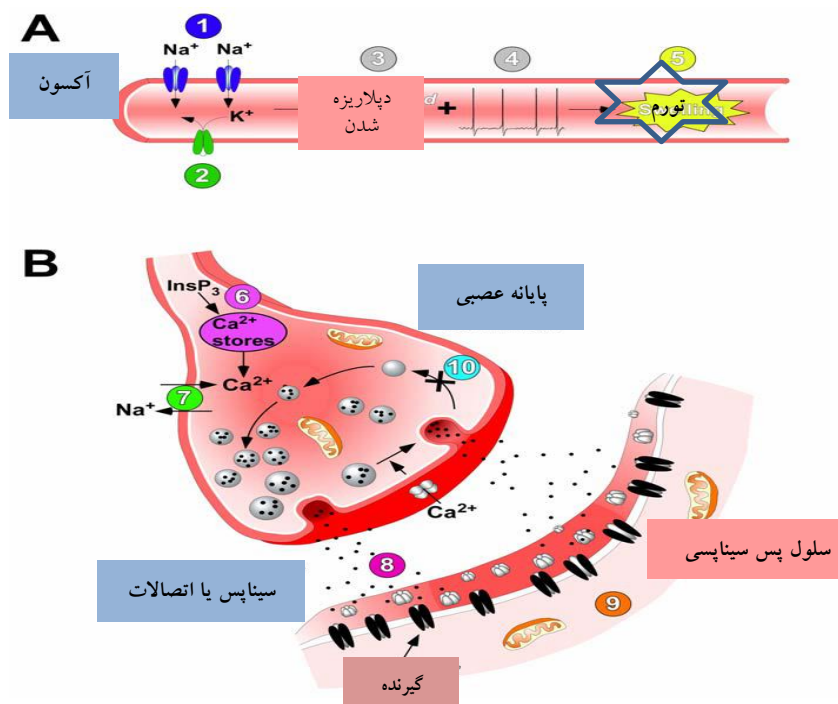
شکل (۱۰) ساختار شیمیایی CTX بر اساس تایپ‌های مختلف. تفاوت مربوط به زنجیره‌های جانبی ۱ و ۲ می‌باشد (۱).

سیگواتوکسین و متابولیت‌های آن در عضلات بیش از ۴۰۰ گونه ماهی مانند باراکودا، گروپر و اسنپر تجمع می‌یابد و هر ساله بیش از ۲۵۰۰۰ انسان (۵۲) با مصرف آنها دچار بیماری‌های عصبی (بی‌حسی اندام‌ها، دهان و لب، درد عضلات و مفاصل)، قلبی -

عروقی و گوارشی (اسهال و استفراغ) می‌شوند (۴۸ و ۵۱). سیگواتوکسین فعالیتی مشابه پروتوکسین از خود نشان می‌دهد و به طور انتخابی جایگاه اتصال از زیرواحد آلفا را در کانال‌های سدیمی عصبی مورد هدف قرار می‌دهد (۵۲). با این وجود، میل اتصال

به دنبال افزایش نفوذپذیری سدیم، غشای پلاسمایی توانایی خود در حفظ محیط داخلی سلول و یا کنترل حجم آن را از دست می‌دهد و موجب تغییر مکانیسم‌های انرژی زیستی، تورم سلول و میتوکندری و تشکیل برآمدگی بر سطح سلول می‌شود (۱ و ۴۹). از طرف دیگر، به نظر می‌رسد که فعال شدن کانال‌های سدیم توسط سیگواتوکسین و به دنبال آن ورود سدیم به پایانه‌های عصبی، مسئول افزایش ناهمزمان آزادسازی انتقال دهنده عصبی و کاهش وزیکول‌های سیناپسی باشد (۴۹).

سیگواتوکسین به این جایگاه بیشتر از پروتوکسین می‌باشد. سیگواتوکسین کانال‌های سدیمی مربوط به اعصاب محیطی (به خصوص گره رانویه) را باز می‌نماید اما تأثیری بر روی کانال‌های پتاسیمی ندارد (۵۱ و ۵۲). مطالعات فارماکولوژی نشان داده است که این توکسین در غلظت نانومولار و پیکومولار قوی‌ترین فعال کننده کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ بوده و باعث دیپلاریزاسیون سلول، تحریک خود به خودی عصب، بالا بردن غلظت درون سلولی کلسیم آزاد و تورم سلول‌های شوان و آکسون موجود در غشاهای تحریک پذیر می‌شوند (۱، ۴۷، ۴۹ و ۵۲) (شکل ۱۱).

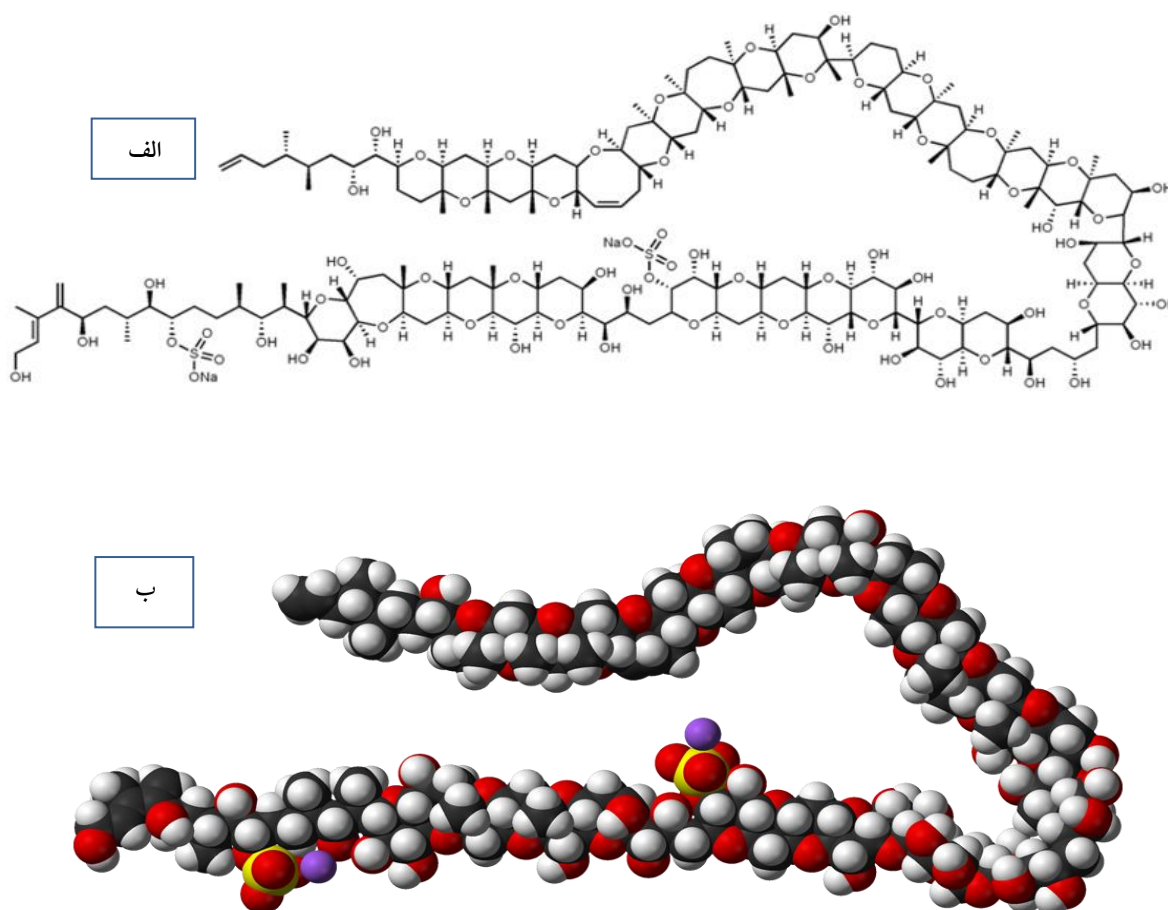


شکل ۱۱) جایگاه‌های اثر و مکانیسم‌های فعالیت سیگواتوکسین. (A): در موتور و نورون‌های حسی، سیگواتوکسین باعث فعال شدن مداوم کانال‌های سدیم (۱) و بلوکه شدن کانال‌های پتاسیم (۲) می‌شود. این امر موجب دیپلاریزاسیون غشا (۳) و پتانسیل‌های عمل خود به خودی در سلول‌های تحریک پذیر (۴) می‌گردد. به دنبال افزایش بار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

مایتوتوکسین (Maitotoxins) (MTX)

این توکسین در گروه مسمومیت با ماهی سیگواترا (CFP) قرار دارد. مایتوتوکسین با فرمول شیمیایی $C_{164}H_{256}O_{68}S_2Na_2$ یکی دیگر از ترکیبات سمی بسیار قوی و محلول در آب است که توسط دینوفلاژله گامبیردیسکوس توکسیکوس تولید می‌گردد (۵۳). این توکسین در بخشی از ساختار خود شبیه

سیگواتوکسین می‌باشد. اما دارای تعداد زیادی مولکول‌های چند حلقه‌ای اتری نردبانی شکل با گروه‌های متعدد هیدروکسیل و سولفات می‌باشد (۵۱) (شکل ۱۲). تاکنون سه شکل از مایتوتوکسین شامل MTX-1، MTX-2 و MTX-3 در این گونه دینوفلاژله شناسایی شده است.



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

است که تزریق داخل صفاقی ۰/۱۷ میکروگرم بر میلی‌لیتر از این توکسین می‌تواند در موش کشنده باشد (۵۴). مطالعات فارماکولوژیک نشان داده است که مایتوتوکسین فعال کننده قوی کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ خارج سلولی در بسیاری از بافت‌ها و اندام‌های مختلف

مایتوتوکسین با وزن مولکولی ۳۴۲۴ یکی از بزرگ‌ترین و قوی‌ترین سموم غیرستری دریایی است که تاکنون شناخته شده است (۵۱ و ۵۴). به طوری که این توکسین حداقل ۵ برابر سمی‌تر از تترودوتوکسین (Tetrodotoxin) می‌باشد (۱). بررسی‌ها نشان داده شده

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

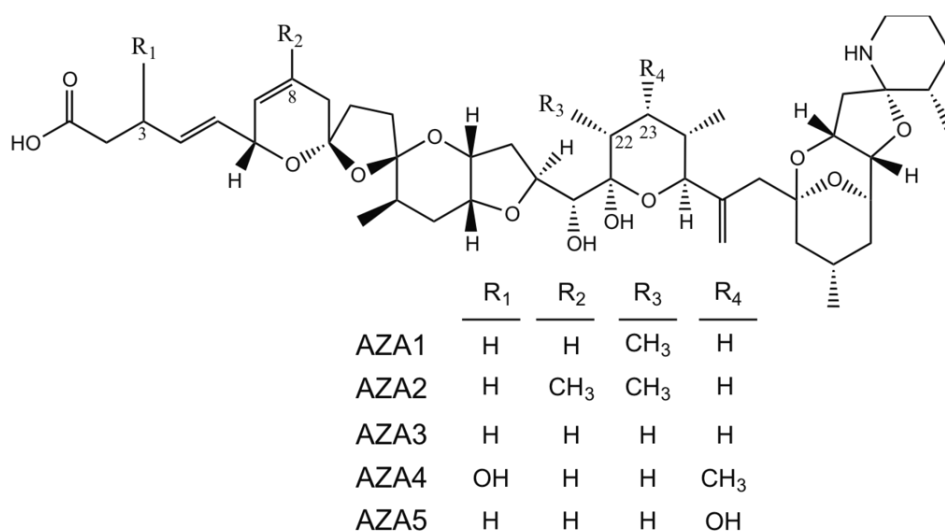
بنابراین به دنبال فعال شدن کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ و ورود یون کلسیم، مایتوتوکسین می‌تواند به طور غیرمستقیم باعث ترشح هورمون و انتقال دهنده‌های عصبی (۵۴)، شکست فسفوانیزیتاید، فعال‌سازی پروتئین کیناز و دیپلاریزاسیون غشا گردد (۱ و ۵۵). با این حال، مکان هدف اصلی MTX و مکانیسم مولکولی فعالیت آن هنوز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

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

آزاسپیراسید (Azaspiracids) (AZAs)

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

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

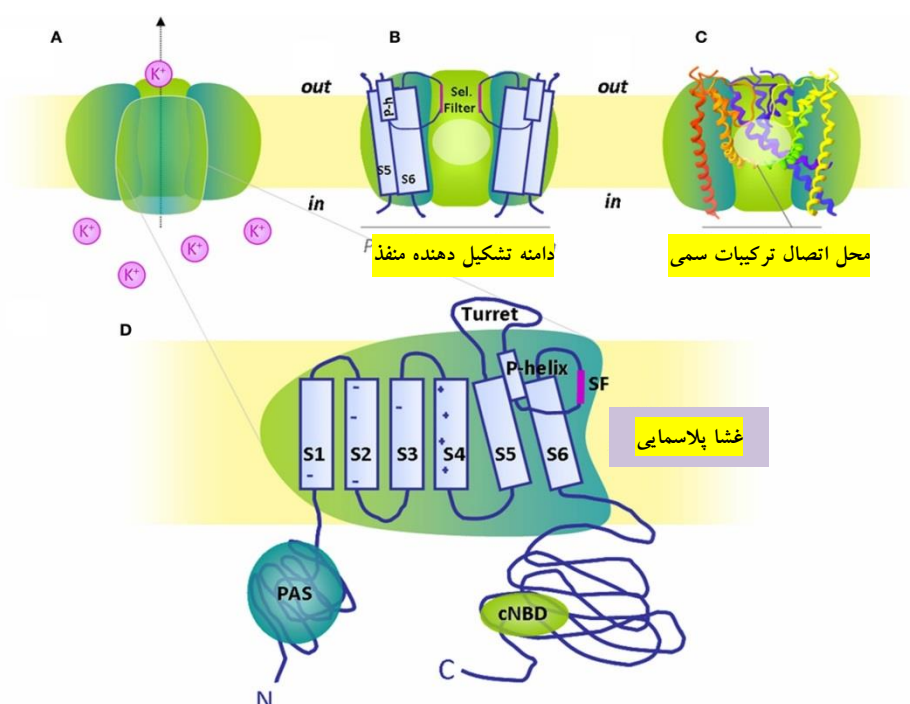


شکل ۱۳) ساختار شیمیایی آزاسپیراسید و آنالوگ‌های مربوط به آن (۱)

مکانیسم فعالیت آزا سپیراسید

تا به امروز، مکانیسم عمل AZA مشخص نشده است، اما آزمون‌های غربالگری اولیه نشان داده است که AZA1 توانایی تأثیر بر روی پروتئین فسفاتازهای مختلف، کینازها، گیرنده‌های همراه با G- پروتئین و کانال‌های یونی را دارد. در مجموع این اثرات را می‌توان به اثر سوء AZA1 بر عضوی از خانواده کانال پتاسیمی ERG نسبت داد. هو مولوگ انسانی این کانال (hERG) (Human ether-a-go-go-related gene) در طیف وسیعی از سلول‌ها و بافت‌ها مانند مغز، کبد، کلیه، پستان، پانکراس و کلون بیان می‌شوند. این بیان وابسته به چرخه سلولی است و می‌تواند به طور معمول در آپوپتوز و افزایش سطح تنظیمی سلول‌های سرطانی

نقش ایفا نماید. حداقل سه زیر گروه از این کانال وجود دارد. از این میان زیر گروه ۱ (ERG1) در مرحله رپلاریزاسیون پتانسیل عمل قلب بسیار مهم است (۵۸). hERG کد کننده زیر واحد α (تشکیل دهنده منفذ) در کانال پتاسیم وابسته به ولتاژ می‌باشد. این کانال شامل چهار زیر واحد α است که هر کدام دارای شش دامنه ترانس ممبران (تراپوسته‌ای یا سرتاسری) (S1-S6) می‌باشند. این دامنه‌ها توسط لوپ‌های خارج سلولی و داخل سلولی به یکدیگر متصل می‌شوند. دامنه‌های S5 و S6 منافذ مرکزی کانال را تشکیل می‌دهند (۵۸) و زیر واحد آلفا برای بیان عملکرد، تشکیل منفذ، تعیین خواص بیوفیزیکی کانال کافی است و حاوی فیلتر انتخابی یون می‌باشد (۱۱) (شکل ۱۴)



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

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

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

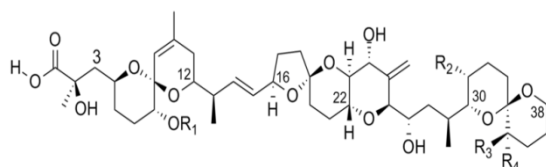
مطالعات *in vivo* (درون تن) در موش نشان داد که AZA1 باعث تغییر شکل ویلی اپی تلایل روده، آسیب به لنفوسیت‌های T و B، تجمع رسوبات اسید چرب در کبد، افزایش شیوع تومورهای ریه و هیپرپلازی در بافت پوششی معده می‌شود (۵۷). از طرف دیگر مطالعات آزمایشگاهی اثر بسیار سیتوتوکسیک AZAs را بر روی اسکلت سلولی و نیز خاصیت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

اوکادائیک اسید (Okadaic acid) (OA)

این توکسین در گروه مسمومیت اسهالی صدف‌های خوراکی (DSP) قرار دارد (۶۲). اوکادائیک اسید با

فرمول شیمیایی $C_{44}H_{68}O_{13}$ یکی از سموم دریایی چربی دوست تولید شده توسط گونه‌های مختلف دینوفلاژله‌ها مانند پروروستروم لیمّا^{۲۳}، پروروستروم کونکاوویوم^{۲۴}، دینوفیزیس آکاتا^{۲۵} و دینوفیزیس فورتنی^{۲۶} می‌باشد (۶۲ و ۶۳). اوکادائیک اسید و آنالوگ آن (دینوفیزیس توکسین (DTXs)^{۲۷})، از اعضا گروه مولکول‌های پلی‌کتاید هستند که حاوی حلقه‌های اتری فوران و پیران و یک آلفا هیدروکسی کربوکسیل می‌باشند (۶۳). ساختار پیچیده این مولکول‌ها شامل چندین اسپروکتال است که به حلقه‌های اتری متصل می‌باشند (شکل ۱۵).

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



OA: $R_1=H$ $R_2=CH_3$ $R_3=H$ $R_4=H$
 DTX-1: $R_1=H$ $R_2=CH_3$ $R_3=CH_3$ $R_4=H$
 DTX-2: $R_1=H$ $R_2=H$ $R_3=H$ $R_4=CH_3$
 DTX-3: $R_1=Acyl$ $R_2=CH_3$ $R_3=CH_3$ $R_4=H$

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

در ابتدا تصور می‌شد که اوکادائیک اسید و آنالوگ‌های آن به طور اختصاصی تنها پروتئین فسفاتازهای ۱ (PP1)^{۲۸} و ۲A (PP2A) را مورد هدف قرار می‌دهند (۶۴). اما امروزه اثر این توکسین‌ها بر روی پروتئین

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

فسفاتازهای دیگر (PP2B, PP4 و PP5) نیز به اثبات رسیده است (۶۲). پروتئین فسفاتازها، آنزیم‌های کلیدی در دفسفریلاسیون پروتئین‌های سلولی می‌باشند (۶۳). اتصال اوکادائیک اسید به گیرنده پروتئین فسفاتاز باعث هایپرفسفریلاسیون (فرافسفرگیری) پروتئین‌های خاص در داخل سلولی می‌شود که تحت تأثیر این توکسین قرار گرفته است. این امر به نوبه خود موجب کاهش کنترل ترشح سدیم و نفوذپذیری املاح سلول می‌شود (۶۳).

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

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

بر همین اساس پروتئین‌های فسفریله انباشته شده و موجب درون رفت کلسیم می‌گردند. cAMP یا پروستاگلاندین تولید می‌شود و باعث افزایش ترشح پایدار مایع به درون روده و در نتیجه اسهال می‌گردد (۶۲). در مجموع اطلاعات کمی در مورد مکانیسم‌های مولکولی و اجزای درگیر در پاسخ‌های سلولی ناشی از اوکادائیک اسید وجود دارد. گسترده‌ترین اثر سیتوتوکسیک OA مربوط به القای پدیده آپوپتوز است. این توکسین باعث مهار رشد یا آپوپتوز در بسیاری از

انواع سلول‌ها مانند سلول‌های روده، سلول‌های عصبی، سلول‌های کبدی، سلول‌های ریه، سلول‌های خونی و غیره می‌شود (۶۵). مکانیسم‌های درگیر در این فرآیند شامل تغییرات در بیان ژن‌های خاص، کاهش پتانسیل غشای میتوکندری، فعال شدن چندین ایزوفرم کاسپاز، آزادسازی سیتوکروم C از فضای بین غشاء میتوکندری به سیتوزول، مهار سنتز پروتئین و اختلال در اسکلت سلولی می‌باشند (۶۲ و ۶۵).

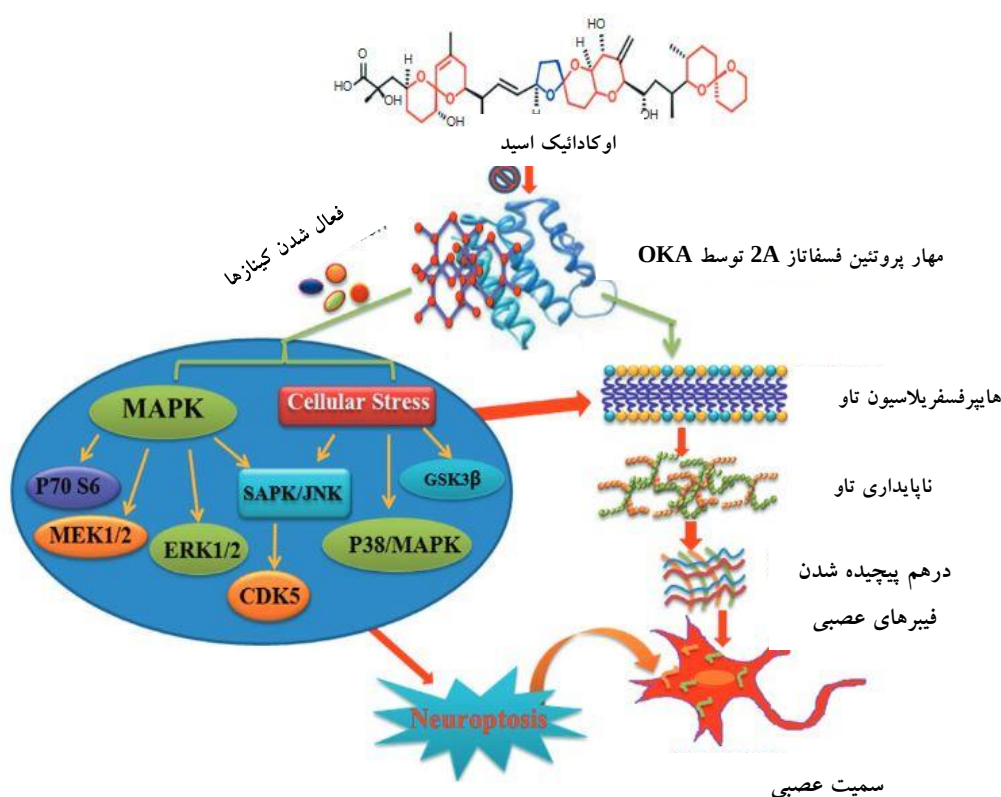
یکی از اهداف اصلی OA اسکلت سلولی است. مطالعات نشان داده است که این توکسین باعث القاء تغییرات مورفولوژیکی قابل توجه، ناپایداری میکروتوبول‌ها، گرد شدن سلول، از دست رفتن ثبات اتصالات مرکزی به دنبال از دست رفتن سازمان دهی اسکلت سلولی و نیز از دست دادن خواص ممانعتی در انواع سلول‌های مختلف می‌شود. پیشنهاد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

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

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

رویداد یکی از نشانه‌های آسیب شناختی بیماری آلزایمر است (۶۴ و ۶۸) (شکل ۱۶). از آنجایی که اوکادائیک اسید مهار کننده PP2A می‌باشد، امروزه به عنوان ابزاری مفید در غربالگری داروهای دخیل در پیشگیری و درمان بیماری آلزایمر، مطالعه پاتولوژی آلزایمر و شناخت مکانیسم تنظیم دژنراسیون سلول‌های عصبی، شناخته شده است (۶۴ و ۶۸).

حافظه است. فسفوریلاسیون تاو معمولاً توسط پروتئین کیناز و دفسفوریلاسیون آن توسط پروتئین فسفاتازها PP2A انجام می‌شود. اعتقاد بر این است هایپرفسفریلاسیون غیر طبیعی تاو مسئول سمیت سلول‌های عصبی و از دست دادن فعالیت نورونی است که باعث پیشرفت تجمع PHFs (Paired helical filaments) می‌شود (۶۷). این



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

مانند تغییر در کانال و یا پمپ‌های یونی غشا سلولی، اثر بر عملکرد طبیعی بافت‌های عصبی، مهار سرین / ترئونین فسفوپروتئین فسفاتازها، اختلال در مکانیسم کنترل سلولی و تغییر در اسکلت سلولی نقش عملکردی خود را ایفا می‌نمایند. آگاهی از ساختار و مکانیسم اثر این توکسین‌ها می‌تواند روشی مفید در

نتیجه‌گیری

توکسین‌های دینوفلاژله‌های دریایی دارای ساختارهای شیمیایی و عملکردهای زیستی متنوعی می‌باشند. بیشتر این توکسین‌های در یکی از گروه نوروپروتوکسین‌ها قرار دارند. این توکسین‌های چند حلقه‌ای اتری و یا پلی کتایدی از طریق مکانیسم‌هایی

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

مقاله امکان استناد به تمامی آنها وجود نداشته است کمال امتنان را دارند.

سپاس و قدردانی

نویسندگان این مقاله از تمام پژوهشگرانی که در سرتاسر جهان و کشور عزیزمان نتایج مطالعه‌شان به ارائه این مقاله منجر گردید و به دلیل محدودیت‌های

تضاد منافع

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

References:

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

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

42. Bellocchi M, Sala GL, Prandi S. The cytolytic and cytotoxic activities of palytoxin. *Toxicon* 2011; 57: 449-59.
43. Rossini GP, Bigiani A. Palytoxin action on the Na(+),K(+)-ATPase and the disruption of ion equilibria in biological systems. *Toxicon* 2011; 57: 429-39.
44. Braz FAF, Cruz JS, Faria-Campos AC, et al. Palytoxin Inhibits the Sodium-Potassium Pump—An Investigation of an Electrophysiological Model Using Probabilistic Model Checking. In: Gheyi R, Naumann D (eds.). Springer, Heidelberg. LNCS 2012;7498: 35-50.
45. Wu CH. Palytoxin: membrane mechanisms of action. *Toxicon* 2009; 54: 1183-9.
46. Gadsby DC, Takeuchi A, Artigas P, et al. Review. Peering into an ATPase ion pump with single-channel recordings. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009; 364: 229-38.
47. Lehane L, Lewis RJ. Ciguatera: recent advances but the risk remains. *Int J Food Microbiol* 2000; 61: 91-125.
48. Dickey RW, Plakas SM. Ciguatera: a public health perspective. *Toxicon* 2010; 56: 123-36.
49. Nicholson GM, Lewis RJ. Ciguatoxins: cyclic polyether modulators of voltage-gated ion channel function. *Mar Drugs* 2006; 4: 82-118.
50. Roeder K, Erler K, Kibler S, et al. Characteristic profiles of Ciguatera toxins in different strains of *Gambierdiscus* spp. *Toxicon* 2010; 56: 731-8.
51. Martin V, Vale C, Antelo A, et al. Differential effects of ciguatoxin and maitotoxin in primary cultures of cortical neurons. *Chem Res Toxicol* 2014; 27: 1387-400.
52. Pérez S, Vale C, Alonso E, et al. A comparative study of the effect of ciguatoxins on voltage-dependent Na⁺ and K⁺ channels in cerebellar neurons. *Chem Res Toxicol* 2011; 24: 587-96.
53. Yokoyama A, Murata M, Oshima Y, et al. Some chemical properties of maitotoxin, a putative calcium channel agonist isolated from a marine dinoflagellate. *J Biochem* 1988; 104: 184-7.
54. Gusovsky F, Daly JW. Maitotoxin: a unique pharmacological tool for research on calcium-dependent mechanisms. *Biochem Pharmacol* 1990; 39: 1633-9.
55. Murata M, Iwashita T, Yokoyama A, et al. Partial structures of maitotoxin, the most potent marine toxin from the dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus*. *J Am Chem Soc* 1992; 114: 6594-6.
56. Twiner MJ, Rehmann N, Hess P, et al. Azaspiracid Shellfish Poisoning: A Review on the Chemistry, Ecology, and Toxicology with an Emphasis on Human Health Impacts. *Mar Drugs* 2008; 6: 39-72.
57. Twiner MJ, Doucette GJ, Rasky A, et al. Marine algal toxin azaspiracid is an open-state blocker of hERG potassium channels. *Chem Res Toxicol* 2012; 25: 1975-84.
58. Jiménez-Vargas JM, Restano-Cassulini R, Possani LD. Toxin modulators and blockers of hERG K(+) channels. *Toxicon* 2012; 60: 492-501.
59. Grilo LS, Carrupt PA, Abriel H. Stereoselective inhibition of the hERG1 potassium channel. *Front Pharmacol* 2010; 1: 137.
60. Román Y, Alfonso A, Vieytes MR, et al. Effects of azaspiracids 2 and 3 on intracellular cAMP, [Ca²⁺], and pH. *Chem Res Toxicol* 2004; 17: 1338-49.
61. Cao Z, LePage KT, Frederick MO, et al. Involvement of caspase activation in azaspiracid-induced neurotoxicity in neocortical neurons. *Toxicol Sci* 2010; 114: 323-34.
62. Valdiglesias V, Prego-Faraldo MV, Pásaro E, et al. Okadaic acid: more than a diarrhetic toxin. *Mar Drugs* 2013; 11: 4328-49.
63. Garibo D, de la Iglesia P, Diogène J, et al. Inhibition equivalency factors for dinophysistoxin-1 and dinophysistoxin-2 in protein phosphatase assays: applicability to the analysis of shellfish samples and comparison with LC-MS/MS. *J Agric Food Chem* 2013; 61: 2572-9.
64. Kamat PK, Nath C. Okadaic acid: a tool to study regulatory mechanisms for neurodegeneration and regeneration in Alzheimer's disease. *Neural Regen Res* 2015; 10: 365-7.

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

Review Article

The structure and mode of action of the dinoflagellate toxins

A. Najafi ^{1*}, I. Nabipour ¹

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

(Received 6 Jun, 2016

Accepted 10 Jul, 2016)

Abstract

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

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

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

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

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

©Iran South Med J. All rights reserved.

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

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

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

Website: <http://bpums.ac.ir>

Journal Address: <http://ismj.bpums.ac.ir>