



راز بی مزه صخره‌های مرجانی

مهین سلطانی
کارشناس ارشد شیمی آلی

اشاره

توکسین‌ها موادی سمی هستند که در طول سوخت‌وساز یا رشد برخی ریزموجودات زنده، گیاهان عالی و جانوران تولید می‌شوند و منشأ مهم بسیاری از بیماری‌ها در سراسر جهان معرفی شده‌اند. این سم‌های قوی می‌توانند سودمند یا زیان‌آور باشند. جای شگفتی نیست که از آن‌ها در جنگ‌افزارهای ضد بشری استفاده می‌شود. در حالی که براساس دانسته‌های به‌دست‌آمده از طبیعت سمی این مولکول‌ها، می‌توان زمینه مبارزه با بیماری‌های باکتریایی را فراهم کرد و حتی اثرهای این مواد سمی را در شیوه‌های جدید درمان سرطان به خدمت گرفت. مایتوتوکسین یکی از هزاران مواد سمی است که از کف دورترین اقیانوس‌ها به زندگی انسان راه یافته است. در مقاله پیش‌رو با این مولکول شگفت‌انگیز بیشتر آشنا می‌شوید.

کلیدواژه‌ها: مایتوتوکسین، مسمومیت غذایی، سم‌شناسی، سامانه عصبی، آیزبان

مقدمه

بسیاری از بی‌مهرگان دریایی هنگام خطر، سم‌هایی قوی تولید می‌کنند و با این شیوه به دفاع از خود می‌پردازند. پس از این

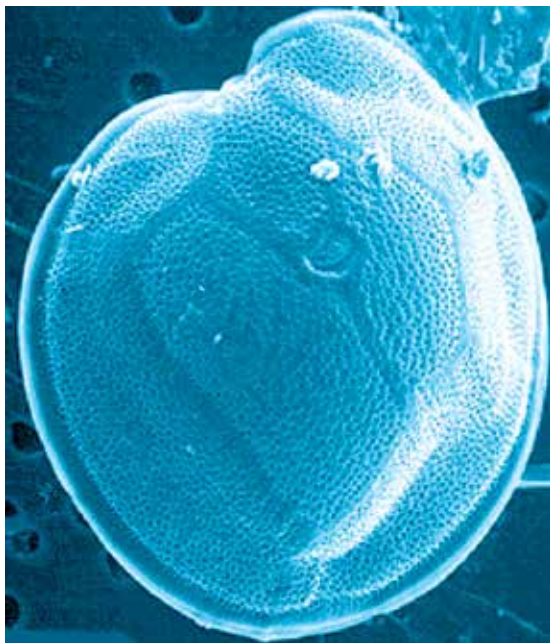
واکنش دفاعی، برخی از پالیده‌خواران مانند نرم‌تنان دوکفه‌ای، سم تولید شده را جذب و در بافت‌های خود ذخیره می‌کنند. این آیزبان با عبور دادن آب از اندام‌های ویژه خود و غریبال کردن مواد غذایی شناور در آن تغذیه می‌کنند. اگرچه این سموم هیچ‌گونه پیامد جانبی روی این دسته از جانداران ندارد، باعث مسموم شدن شکارچیان آن‌ها از جمله ماهی‌ها و پستانداران دریایی می‌شود و بنابراین، از ورود به چرخه غذایی انسان نیز باز نمی‌ماند.

سیگواترا^۱ رایج‌ترین مسمومیت غذایی ناشی از مصرف ماهی‌های آلوده مناطق گرمسیری و نیمه‌گرمسیری است که سالانه افراد زیادی را به کام مرگ می‌کشاند. در مطالعه پیشینه آن، گزارش‌هایی مبنی بر یک بیماری همه‌گیر با نشانه‌های سیگواترا در ۶۰۰ سال

کمیابی نسبی مایتوتوکسین، ناتوانی در سنتز و در دست نداشتن اطلاعات کافی از زیست سنتز آن، پژوهش‌های علمی این مولکول را محدود کرده است تا همچنان راز عجیب مایتوتوکسین سر بسته بماند

تک سلولی هستند که در سطح جلبک‌های مناطق گرمسیری جهان یافت می‌شوند. گامبیر دیسکوس توکسیکوس^۶ گونه‌ای از دینوفلاژله‌ها است که سم‌های مایتو و سیگوا را تولید می‌کند. بیشترین مقدار مایتوتوکسین از مسیر زنجیره غذایی، در کبد و اندام‌های داخلی ماهی‌های گوناگون انباشته می‌شود. گفتنی است گوشت ماهی از نفوذ سم، ایمن می‌ماند. غلظت سم در ماهیان شکارچی بزرگ‌تر از جمله کوثر ماهیان (باراکودا)، عنبر ماهی، کوسه ماهی، ماهی سرخو و هامور بیشتر است. از آنجا که صنعت ماهی حد و مرزی ندارد، فرآورده‌های دریایی در بسیاری از کشورها مصرف دارند. بنابراین بیماری سیگواترا را در هر نقطه از جهان می‌توان دید.

شیوع سیگواترا با افزایش دمای سطح دریا در اقیانوس آرام جنوبی رابطه‌ای مستقیم دارد. پیش‌بینی می‌شود دمای مناطق



▲ شکل ۲ دینوفلاژله گامبیر دیسکوس توکسیکوس [۵]

شمالی کاراییب و جنوب شرقی خلیج مکزیک طی سال‌های آینده ۲/۵ تا ۳/۵ درجه سلسیوس افزایش یابد. دمای بالاتر، زمینه رشد دینوفلاژله‌های سمی را هموارتر می‌کند و الگوی مهاجرت ماهی‌ها را تغییر می‌دهد و چون هیچ راه قابل اعتمادی برای تشخیص ماهی‌های آلوده، از روی شکل یا بوی آن‌ها وجود ندارد، افرادی که

پیش از میلاد در چین مشاهده می‌شود و البته پیش‌تر نیز به سمی با ویژگی‌های سیگواترا در اودیسه هومر اشاره شده است. سیگواتوکسین^۲ (CT_x) و مایتوتوکسین^۳ (MT_x) دو نمونه از سمی‌ترین مواد طبیعی شناخته شده در ایجاد بیماری سیگواترا هستند.

مایتوتوکسین در سال ۱۹۶۵ به وسیله ریموند بنیس^۴ کشف شد. وی بیان کرد نشانه‌های بیماری در انسان در اثر مصرف ماهی‌های گیاه‌خوار آلوده به سم سیگوا، با ماهی‌های گوشت‌خوار متفاوت است و در مقایسه با اختلال‌های سامانه عصبی، دستگاه گوارش را بیشتر درگیر می‌کند. براساس بررسی اجزای سمی، مولکولی که موجب شد پیامدهای بیماری، به‌ویژه ناراحتی‌های گوارشی آشکار شود، مایتوتوکسین نام گرفت. مایتو در زبان تاهیتی - که بزرگ‌ترین جزیره پلی‌نزی^۵ فرانسه است - به گونه‌ای از ماهیان صخره‌ای گیاه‌خوار به نام جراح‌ماهیان گفته می‌شود که توکسین نخستین بار به کمک آن‌ها شناسایی شده است. [۲]

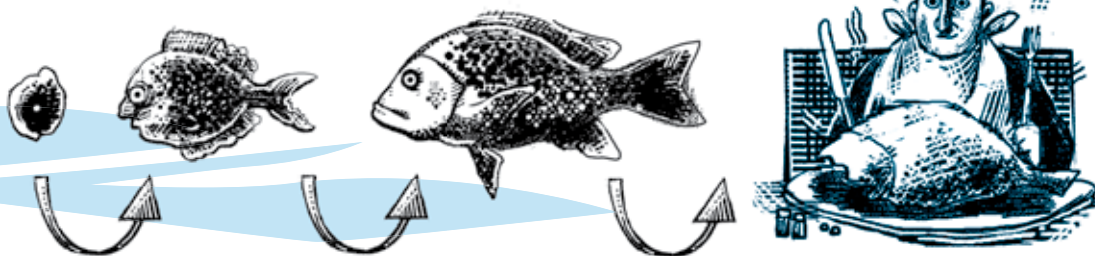
سیگواتوکسین‌ها پلی‌ترهای چندحلقه‌ای محلول در چربی هستند که همراه با توکسین‌های محلول در آب، مانند مایتوتوکسین از دستگاه گوارش ماهیان گیاه‌خوار جدا می‌شوند اما غلظت آن‌ها در بافت‌های عضلانی ماهی چنان پایین است که به نظر نمی‌رسد علت اصلی بیماری در افراد مصرف‌کننده باشند. [۳]

سرچشمه مایتوتوکسین‌ها کجاست؟

چرخان تاژکداران یا دینوفلاژله‌های دریایی، فیتوپلانکتون‌های



▲ شکل ۱ جراح‌ماهی راه‌راه؛ نخستین منشأ توکسین. خطوط آبی موج‌دار روی بدن و نقطه‌های نارنجی رنگ اطراف چشم‌ها از ویژگی‌های این گونه است. [۴]



▲ شکل ۳ ماهی‌های بزرگ از ماهی‌های کوچک آلوده به سم‌های دریایی تغذیه می‌کنند و سرانجام سم، به چرخه غذایی انسان وارد می‌شوند.

سیگواتوکسین به وجود می‌آیند. این در حالی است که مایتوتوکسین سهم کمتری در ایجاد نشانه‌های سیگواترا دارد. مایتوتوکسین در آب حل می‌شود از این رو، این مولکول در گوشت ماهی ذخیره نمی‌شود و تنها از راه دستگاه گوارش ماهی قابل دستیابی است. البته نباید فراموش کرد که اختلاف سمیت مشاهده شده، ممکن است در نتیجه تغییر شیمیایی سم‌ها، هنگام گذر از زنجیره غذایی باشد. بنابراین رابطه میان پیامدهای مختلف بیماری و یک سم خاص کاملاً روشن نیست. تشخیص سیگواترا، تنها براساس نشانه‌های عمومی آن امکان‌پذیر است و اقدام‌های پزشکی با توجه به آخرین مرتبه‌ای که فرد، ماهی مصرف کرده است پیش می‌رود.

مصرف دهانی مایتوتوکسین در مقایسه با تزریق داخل شکمی آن خطر کمتری در پی دارد. تزریق داخل شکمی سیگواتوکسین و مایتوتوکسین در موش‌ها ثابت کرد که MT_x خالص، بسیار سمی‌تر از CT_x رفتار می‌کند. با وجود این، تعیین دقیق مقدار کشنده سم به نژاد موش، منبع نمونه، اتصال‌های MT_x به ظرف نمونه و حتی روش‌های آماده‌سازی آن بستگی دارد. موش‌هایی که تزریق داخل شکمی MT_x را دریافت کرده بودند، دستخوش کاهش دمای بدن، تنگی نفس، رعشه‌های جزئی، تشنج و فلج پیش‌رونده شدند که سرانجام به مرگ آن‌ها انجامید. [۶ و ۲]

تلاش‌های بسیاری در زمینه توسعه روش‌های آزمایشگاهی^۸ و الایزا^۹ در سال‌های گذشته و با هدف تعیین سیگواتوکسین (CT_x) انجام شده است. تشخیص سیگواتوکسین و مایتوتوکسین موجود در ماهیان آلوده، به روش کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) و طیف‌سنجی جرمی (MS) امکان‌پذیر است اما به علت هزینه‌های زیاد این دستگاه‌ها، دسترسی به آن‌ها در مناطق پرخطر مانند جزیره‌های کوچک آسان نیست.

چنین پیداست که سیگواترا تا رسیدن به درمان قطعی

بومی مناطق بیماری‌زای سیگواترا هستند یا به آنجا سفر می‌کنند باید از مصرف احشای ماهیان مرجانی بپرهیزند. [۲]

سم شناسی

مصرف غذاهای آلوده به سم فیتوپلانکتون‌های دریایی در دراز مدت، گستره وسیعی از بیماری‌های شدید را نه تنها در انسان بلکه در دیگر جانداران مصرف‌کننده ایجاد می‌کنند. این ترکیب‌های بی‌مزه و بی‌بو از مقاومت بالایی در برابر گرما برخوردارند. مایتوتوکسین در متانول (MeOH)، استونیتریل (MeCN) و دی‌متیل‌سولفوکسید (DMSO)، محلول و در شرایط قلیایی - و نه در شرایط اسیدی - کم و بیش پایدار است. از این رو، روش‌های آزمایشگاهی هنوز این توانایی را ندارند که توکسین‌ها را شناسایی کنند و خطر آن‌ها را در مواد غذایی از بین ببرند. برآورد شده است نزدیک به چهارصد گونه ماهی با ترکیب و مقدار سم متفاوت وجود دارند که مصرف‌کنندگان خود را به دام سیگواترا می‌کشاند.

نشانه‌های بیماری سیگواترا خفیف تا شدید گزارش شده است و ممکن است از چند روز تا چند سال ادامه یابد. مهم‌ترین پیامد بالینی آن، اختلال‌های عصبی است. احساس واریونگی گرما نیز از جدی‌ترین تهدیدهای سیگواترا به شمار می‌آید که آسیب‌های آن بسیار شبیه به لمس کردن یخ خشک است. درد مفاصل، تنگ شدن مردمک، تحریک‌پذیری، خستگی شدید، کبود شدن پوست، ناراحتی‌های گوارشی، استفراغ، اختلال‌های قلبی - عروقی، فشار خون پایین و کاهش ضربان قلب، دیگر پیامدهای ثبت‌شده سیگواترا هستند. گفتنی است این سم از جفت به جنین، و از شیر مادر به نوزاد منتقل می‌شود.

بررسی‌های علمی سیگواترا نشان داده است که اختلال‌های سامانه عصبی در بدن در اثر ترکیب محلول در چربی

توصیه‌های پزشکی به بیماران این است که دست کم تا شش ماه پس از مسمومیت از مصرف آجیل و روغن دانه‌های آن خودداری کنند

سنتز شیمیایی مایتوتوکسین

در سال ۱۹۹۸، یاسوموتو و همکارانش در دانشگاه توهوکوی ژاپن برای نخستین بار موفق شدند مایتوتوکسین را از گونه‌ای دینوفلاژله جدا کنند و در سال ۱۹۹۳ در پی خالص‌سازی گونه گامبیر دیسکوس از جزایر پلی‌نزی فرانسه، ساختار شیمیایی کامل آن روشن شد.

مایتوتوکسین توجه‌های بسیاری را به خود جلب کرده است که برخی دلایل آن به این قرارند:

- با وزن مولکولی ۳۴۲۲ دالتون به‌عنوان یک نمک دی سدیم، بیش از فراورده‌های طبیعی دیگر - البته به جز زیست‌پلیمرها - شناخته شده است.

- احتمالاً نقش مهمی در پیامدهای مختلف سیگواترا بازی می‌کند.

- یک مولکول زیست‌فعال بسیار قوی است که به شدت روی موجودات زنده اثر می‌گذارد چنان‌که، یک میلی‌گرم مایتوتوکسین می‌تواند یک میلیون موش را از بین ببرد. این رفتار، آن را به‌عنوان قوی‌ترین توکسین غیر پروتئینی معرفی کرده است. [۷۰]

بنابراین، ساختارهای شیمیایی توکسین‌های دریایی به‌ویژه مایتوتوکسین از چالش‌های دشوار و هیجان‌انگیز شیمی مواد آلی شمرده می‌شوند. شکل ساختاری نخستین اتر چندحلقه‌ای دریایی با نام پروتوکسین-ب^۱ نیز علاقه زیادی به سنتز این مواد را خلق کرد.

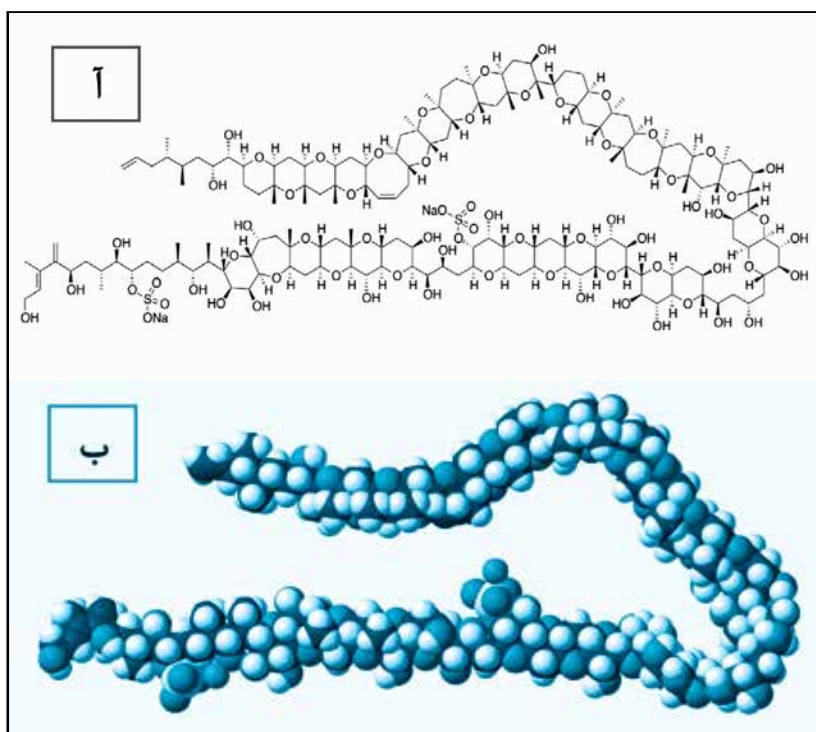
فاصله زیادی دارد. به هر حال، استفاده از داروهایی همچون آمی‌تریپتیلین در کاهش برخی از پیامدهای بیماری، از جمله خستگی و احساس سوزش کارساز است. مردم نزدیک به اقیانوس هند و آرام و حوزه کارائیب نیز از چای‌های دارویی در درمان مسمومیت‌های ناشی از غذاهای دریایی کمک می‌گیرند. در این میان، توصیه‌های پزشکی به بیماران این است که دست کم تا شش ماه پس از مسمومیت از مصرف آجیل و روغن دانه‌های آن خودداری کنند. [۲]

پروتوکسین - ب با ۲۳ مرکز کایرال از اترهای چندحلقه‌ای به هم جوش خورده، شامل حلقه‌های اتر ۶، ۷ و ۸ واحدی تشکیل شده است. بی‌شک سنتز شیمیایی آن شهادت بالایی می‌طلبد. [۲]

مایتوتوکسین با فرمول مولکولی $C_{164}H_{286}O_{68}S_3Na_4$ دیگر پلی‌اثر حلقه‌ای نردبانی شکل است که در ساختار آن ۳۲ حلقه اتری جوش خورده، ۲۸ گروه هیدروکسیل، ۲۱ گروه متیل، ۲ مولکول سولفات و ۹۸ مرکز کایرال مشاهده می‌شود. [۷]

با وجود تلاش‌های بسیار و به‌کارگیری روش‌های جدید، تنها

شکل ۴ مایتوتوکسین: آ. ساختار شیمیایی ب. ساختار سه بعدی



بخشی از این مولکول‌ها سنتز شده‌اند. در سال ۱۹۹۸، گروه پژوهشی دکتر نیکلاو^{۱۱} سنتز کامل پروتوکسین - آ را گزارش کرد. با توجه به این اطلاعات و براساس سنتزی مشابه، این گروه توانست بخش عمده‌ای از مایتوتوکسین را نیز سنتز کند. اگرچه تاکنون سنتز شیمیایی کامل مایتوتوکسین تحقق نیافته است، سنتز کامل برخی از توکسین‌های استری چندحلقه‌ای نردبانی شکل با موفقیت انجام شده است.

افزون بر این، شباهت‌های ساختاری در میان توکسین‌های پلی‌اتری نردبانی شکل شامل پروتوکسین، سیگواتوکسین، یسوتوکسین^{۱۲} و مایتوتوکسین، که از دینوفلاژله‌ها تولید می‌شوند، به این نکته اشاره می‌کند که مسیرهای زیست سنتز آن‌ها ممکن است راهبرد مشترکی را به کار گرفته باشند.^[۲]

مایتوتوکسین از نگاه زیست‌شیمیایی

هم‌اکنون پذیرفته شده است که نخستین اقدام مایتوتوکسین در بدن، فعال کردن کانال‌های کاتیونی غیر انتخابی (NSCC) است که به سدیم، پتاسیم و البته کلسیم و دیگر کاتیون‌های دوظرفیتی اجازه عبور می‌دهند. کانال‌های کاتیونی غیرانتخابی، مجموعه گوناگونی از کانال‌های یونی هستند که بین کاتیون‌های ضروری و سمی تفاوت ناچیزی در نظر می‌گیرند.

فعال شدن این کانال‌ها موجب کاهش قطبیت غشا و افزایش چشمگیر غلظت یون‌های کلسیم درون سلولی می‌شود. [۹و۶] تغییرات به وجود آمده پیامدهایی به این شرح دربردارد:

فعال‌سازی آنزیم مهم پروتئین کیناز؛ شکست فسفولینوزیتید - فسفولینوزیتیدها، گروه کوچکی از فسفولیپیدهای اسیدی در غشای سلول که با پروتئین‌ها ارتباط برقرار می‌کنند و نقش اصلی آن‌ها انتقال پیام است؛ ترشح هورمون‌ها مانند انسولین؛ ترشح انتقال‌دهنده‌های عصبی مانند دوپامین و نورآدرنالین؛ ترشح واسطه‌های التهابی مانند اسید آراشیدونیک و هیستامین؛ انقباض ماهیچه‌های صاف.

به جز چند مورد، همه اثرهای MT_x که در سلول‌های مختلف بررسی شده است، به حضور یون‌های کلسیم برون سلولی بستگی دارند. بیشتر پیامدها از یون‌های افزایش یافته کلسیم ناشی می‌شوند، در حالی که برخی از پیامدهای مایتوتوکسین، نیازمند یک یون پایه کلسیم بوده‌اند.

با آنکه تشخیص اثرهای مایتوتوکسین در سطح سلولی، پیشرفت‌های قابل قبولی داشته است، هنوز هویت گیرنده MT_x ، پیوندهای MT_x و سازوکار فعال شدن نفوذ کاتیون‌های کلسیم درک نشده است. از سوی دیگر، پژوهشگران بر این باورند که ممکن است مایتوتوکسین، گیرنده‌ای را درگیر کند که تاکنون شناخته نشده است و چون هدف مولکول ویژه MT_x مشخص نیست، رابطه میان ساختار و فعالیت آن، تنها براساس اطلاعات به دست آمده از روش طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی هسته‌ای (NMR) و مقایسه آن با دیگر توکسین‌های پلی‌اتری نردبانی شکل حدس زده می‌شود. [۱۰و۷و۶]

اهمیت مطالعه مایتوتوکسین

مایتوتوکسین، مولکولی سمی، مهم با کاربردهای سودمند در زیست‌پزشکی است. از جمله جنبه‌های مهم آن می‌توان این موارد را برشمرد:

● کانال‌های کاتیونی غیرانتخابی که به وسیله مایتوتوکسین فعال می‌شوند روی تنظیم ترشح انسولین سلول‌های بتا، در لوزالمعده اثر می‌گذارند.

● مایتوتوکسین در انواع سلول‌ها، کانال‌هایی را فعال می‌کند که ممکن است در تکثیر سلولی دخالت داشته باشند.

● به سلول‌های اصلی کبد، هیپاتوسیت گفته می‌شود. این سلول‌ها ۸۰ درصد بافت کبد را تشکیل می‌دهند. کانال‌های فعال شده مایتوتوکسین در هیپاتوسیت‌ها به‌طور ناچیزی با فرایند دوباره پر کردن مخزن کاتیون‌های کلسیم چفت می‌شوند. بنابراین باید عملکرد متفاوتی داشته باشند، احتمالاً در تنظیم حجم کارایی دارند.

● به نظر می‌رسد کانال‌های حساس به MT_x در واکنش آکروزم در سلول‌های اسپرم نقش داشته باشند.

● کانال‌های کاتیونی غیرانتخابی حساس به MT_x ممکن است نقش مهمی در مرگ سلولی بازی کنند. چنانچه به تازگی مایتوتوکسین به‌عنوان ابزار ارزشمند در بررسی فرایندهای مرگ سلولی و پاسخ‌های استرس اکسایشی در انواع سلول‌ها استفاده شده است.

کیمیایی نسبی مایتوتوکسین، ناتوانی در سنتز و در دست نداشتن اطلاعات کافی از زیست‌سنتز آن، پژوهش‌های علمی این مولکول را محدود کرده است تا همچنان راز عجیب مایتوتوکسین سر بسته بماند. [۱۱و۶]

* پی‌نوشت‌ها

1. ciguatera
2. ciguatoxin
3. maitotoxin
4. Bagnis, R.
5. Polynesia
6. dinoflagellate
7. Gambierdiscus excentricus
8. radioimmunoassay
9. ELISA
10. brevetoxin-B
11. Nicolau
12. yessotoxin

* منابع

1. Pisapia, F. et al. "Maitotoxin-4, a Novel MTX Analog Produced by Gambierdiscus excentricus" Mar Drugs, 2017,15, 220.
2. Ramachandran, M. S. "Heart and toxins" Elsevier, 2014.
3. Haschek, W.M. et al. "Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology/drugs" Elsevier Science, 2013.
4. Falkenburger, B. H. "Phosphoinositides: lipid regulators of membrane proteins" J Physiol, 2010, 588, 3179.
5. Botana, L.M. "Seafood and Freshwater toxins: Pharmacology, Physiology, and Detection, Second Edition" CRC Press, 2008.
6. Botana, L.M. "Phycotoxins: Chemistry and Biochemistry" John Wiley & Sons, 2008.
7. Lax, A.J. "Toxin: The cunning of bacterial poisons" OUP Oxford, 2005.
8. www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.arplant.53.091901.161540
9. species-identification.org/species.php?species-group=dinoflagellates
10. www.chemistryworld.com/podcasts/maitotoxin/3008759.article
11. www.fishbase.se/summary/Ctenochaetus-striatus