Archive of SID

مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۶، شماره ۳، خرداد ۱۳۹۸ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله مروری

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 9:00 IRDT on Saturday August 3rd 2019

توکسین‌های حیوانات و خاصیت ضددردی آن‌ها

زینب دهقان: گروه ژنتیک، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

هدا آیت: گروه ژنتیک، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران (*نویسنده مسئول) ayat-h@sci.sku.ac.ir

چکیده

احساس درد مسئله اصلی بسیاری از بیماری‌ها است که از لحاظ اجتماعی، روانی و جسمی اثرات مخرب بر افراد دارد. اثر ناقص و عوارض جانبی داروهای ضد درد، نیاز به بررسی ترکیبات جدید تسکین‌دهنده را ایجاد کرده است. کانال‌های یونی، رسپتورهای استیل کولین و گاما آمینوبوتریک اسید و مولکول‌هایی همچون نیتریک اکساید در مسیرهای درد درگیر هستند. مطالعات متعدد بر سموم حیوانات و حشرات نشان داده است که بسیاری از این سموم حاوی مولکول‌های کوچک با خواص درمانی و اثرات ضد درد هستند. پپتیدهای مسکن کارآمدی از زهر عقرب، مار، عنکبوت و حلزون دریایی جدا شده‌اند که اثر مهارکننده بر کانال‌ها و مولکول‌های درگیر در درد نشان داده‌اند. این مقاله مروری بر توکسین‌های کاربردی زهر حیوانات در تسکین درد دارد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

کلیدواژه‌ها

زهر،

ضد درد،

توکسین،

کانال‌های یونی

تاریخ دریافت: ۹۷/۹/۱۸

تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۱/۱۸

شیوه استناد به این مقاله:

Dehghan Z, Ayat H. Animal toxins and their analgesic properties. Razi J Med Sci. 2019;26(3):40-50.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 1.0 صورت گرفته است.

www.SID.ir

Archive of SID

Razi Journal of Medical Sciences.2019;26(3):40-50. http://rjms.iums.ac.ir

Review Article

Animal toxins and their analgesic properties

Zeinab Dehghan, Genetics Department, Shahrekord University, Sharekord, Iran
Hoda Ayat, Genetics Department, Shahrekord University, Sharekord, Iran (*Corresponding author) ayat-h@sci.sku.ac.ir

Abstract

One of the main problems in many diseases is pain which has social, psychological and physical symptoms on patients. Due to the side effects of analgesic drugs, new effective compounds to reduce pain are needed. Ionic channels, acetylcholine and gamma aminobutyric acid receptors and molecules such as nitric oxide are involved in pain paths. Animal venoms contain small molecules with various pharmaceutical and analgesic properties. Anti-pain peptides isolated from the scorpions, snakes, spiders and cone snails may block channels and molecules involved in pain pathways. This article reviewed animal venoms and their use in pain treatment learning of nursing students as well as accepting responsibility professionals in medical sciences.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Keywords
Venom,
Pain,
Toxin,
Ion channels

Received: 09/12/2018
Accepted: 07/04/2019

Cite this article as:
Dehghan Z, Ayat H. Animal toxins and their analgesic properties. Razi J Med Sci. 2019;26(3):40-50.

*This work is published under CC BY-NC-SA 1.0 licence.

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 9:00 IRDT on Saturday August 3rd 2019

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 9:00 IRDT on Saturday August 3rd 2019

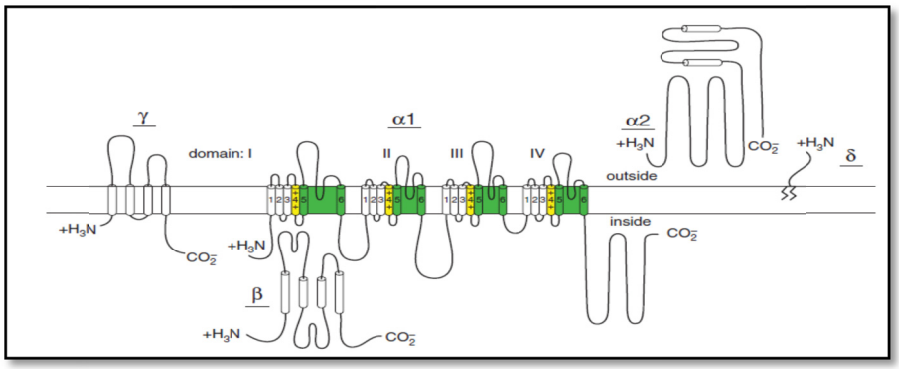
مقدمه

درد احساس ناخوشایندی است که اغلب با محرک‌های شدید و یا مخرب همراه می‌باشد. فاکتورهای متعددی در ایجاد درد نقش دارند. دردهای مزمن با میزان بالایی از افسردگی و اضطراب همراه هستند، همچنین کاهش فعالیت بدنی به دلیل ترس از تشدید درد، اغلب باعث مشکلات دیگر سلامتی نظیر افزایش وزن در افراد بیمار می‌شود(۱). دردهای مزمن شدید مربوط به بیماری‌های قلبی و تنفسی با افزایش مرگ و میر همراه هستند(۲). دردهای مزمن از مغز یا نخاع منشأ می‌گیرند و مدیریت و درمان این‌گونه از دردها سخت است. برای درمان این نوع دردها از داروهای اوپیوئیدی استفاده می‌شود که می‌توانند عوارض جانبی در بیماران ایجاد کنند(۳، ۴). درد همچنین یکی از مسائل مهم بیماران سرطانی می‌باشد. موانع و مشکلات زیادی برای جلوگیری از کاهش درد در این بیماران وجود دارد، همچنین اثرات روانی مربوط به درد، عوارض سوئی بر آنان دارد(۵). احتمال بروز درد در مراحل پیشرفته سرطان نزدیک به ۸۰-۷۰٪ می‌باشد(۶، ۷). همچنین در ۹۰ درصد از بیماران سرطانی که دچار متاستاز شده‌اند درد دیده می‌شود(۸). درک اصول درد و انتخاب دارویی برای مدیریت درد در این بیماران ضروری است.

توکسین‌ها، بخشی از راهکارهای دفاعی و استراتژی‌هایی جهت شکار هستند که توسط حیوانات، گیاهان و میکروب‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند(۹). توکسین‌ها را می‌توان به دو دسته پپتیدی و غیر پپتیدی تقسیم‌بندی کرد. حیواناتی همچون مار، عنکبوت، عقرب، کرم، زنبور عسل، حشرات، زنبورها، مورچه‌ها، وزغ و قورباغه تولیدکننده سم هستند (۱۰-۱۲). سموم موجود در حیوانات دارای عملکردهای متنوعی می‌باشند، ازجمله این عملکردها می‌توان تأثیر آن‌ها روی سیستم عصبی، کانال‌های یونی، انتقال نوروترانسمیترها، فعالیت‌های ضدمیکروبی و آنتی توموری را نام برد(۱۳). در سال‌های اخیر مطالعات زیادی روی پروتئین‌های زهر انجام گرفته است، این مطالعات منجر به ایجاد ترکیباتی با خواص زیستی متعدد برای بررسی کانال‌ها، توسعه داروها و حشره‌کش‌ها شده است(۱۴). در این مطالعه ابتدا فاکتورهای درگیر در درد و سپس توکسین‌های جانوری مؤثر بر این فاکتورها و دخیل در درمان طبیعی درد بررسی خواهد شد.

فاکتورهای درگیر در درد

۱- کانال‌های کلسیمی: کانال‌های کلسیمی کمپلکسی از زیرواحدهای α1، α2، β، γ و δ می‌باشند. زیرواحد α1 قطعه‌ی غشایی، حاوی چهار دمین است. هر دمین شامل شش قطعه است که در شکل‌گیری منفذ غشایی نقش دارند. زیر واحد بتا به صورت آلفا هلیکس و درون سلولی می‌باشد و هیچ قطعه‌ی درون غشایی ندارد، زیرواحد γ دارای چهار قطعه‌ی درون غشایی است، زیرواحد α2 یک قطعه خارج سلولی دارد که از طریق باند دی سولفیدی به زیرواحد δ متصل می‌شود و زیرواحد δ نیز به صورت یک لنگر به غشا



شکل ۱- ساختار زیرواحدهای کانال‌های کلسیم (۱۵)

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 9:00 IRDT on Saturday August 3rd 2019

متصل می‌شود(۱۵). شکل ۱ تصویر شماتیکی از زیرواحدهای کانال‌های کلسیمی را نشان می‌دهد.

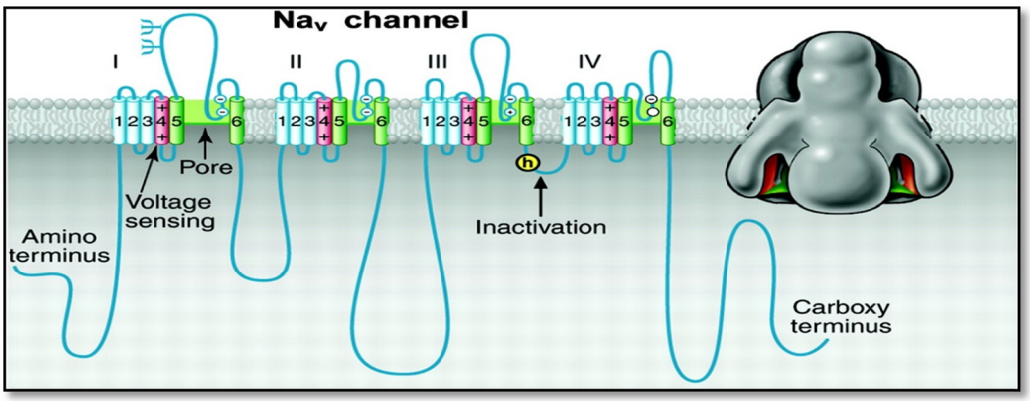
کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نقش مهمی در بسیاری از فرایندهای پاتولوژیکی و فیزیولوژی دارند. این کانال‌ها در رهاسازی انتقال‌دهنده‌های عصبی ازجمله گلوتامات، استیل کولین و گاما آمینو بوتریک اسید از سلول‌های پیش سیناپسی و انتقال سیناپسی آن‌ها نقش دارند. انواع مختلفی از کانال‌های کلسیم در سیستم عصبی محیطی (۱۶)، طناب نخاعی(۱۷)، مخچه (۱۸) و هیپوکامپ (۱۹) بیان می‌شوند که دارای این نقش هستند. کانال‌های کلسیمی نوع N(CaV2.2) و نوع P/Q (CaV2.2) در انتقال نوروترانسمیترها در بسیاری از سلول‌های عصبی نقش دارند(۲۰). مطالعات متعدد نشان داده است که کانال‌های کلسیمی نوع N و T نقش مهمی را در ایجاد دردهای التهابی ایفا می‌کنند. بنابراین مهار این کانال‌ها در کاهش درد بسیار مؤثر می‌باشد(۲۱).

۲-کانال‌های سدیمی: درد را می‌توان به دو دسته‌ی دردهای التهابی و دردهای نوروپاتیک طبقه‌بندی کرد. دردهای التهابی در اثر آسیب‌های بافتی و التهاب به وجود می‌آیند که می‌توان آن‌ها را با داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی درمان کرد، درحالی‌که آسیب‌های نورونی باعث ایجاد دردهای نوروپاتیک می‌شوند که کانال‌های وابسته به ولتاژ سدیمی در ایجاد این‌گونه از دردها مؤثر هستند.

نه خانواده از کانال‌های وابسته به ولتاژ سدیمی (Nav1.1-Nav1.9) وجود دارند. از این کانال‌ها، Nav1.1، Nav1.2، Nav1.3، Nav1.6 در سیستم عصبی مرکزی، Nav1.7، Nav1.8 و Nav1.9 در نورون‌های سیستم عصبی محیطی و کانال‌های Nav1.4 و Nav1.5 به ترتیب در ماهیچه‌های اسکلتی و قلبی بیان بالایی دارند. (۲۲، ۲۳). کانال‌های Nav1.8 و Nav1.9 در نورون‌های گانگلیونی، Nav1.3 در سیستم عصبی مرکزی و Nav1.7 در سیستم عصبی محیطی بیان بالایی داشته و در مسیر مولکولی درد درگیر هستند(۲۴). کانال‌های وابسته به ولتاژ سدیمی ترامر هستند، این کانال‌ها از چهار زیرواحد آلفا ساخته شده‌اند. هر زیر واحد آلفا شامل چهار دمین می‌باشد و هر دمین از شش قطعه درون غشایی ساخته شده است. این دمین‌ها یک منفذ مرکزی و یک منطقه حساس به ولتاژ را تشکیل می‌دهند. این کانال‌ها همچنین دارای یک یا چندین زیرواحد بتا می‌باشند که در تنظیم عملکرد زیرواحدهای آلفا و اتصالات سلولی نقش دارند(۲۵، ۲۶). ساختار کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ به شکل شماتیک در شکل ۲ نشان داده شده است.

۳-رسپتور استیل کولین: رسپتورهای استیل کولین، کانال‌های یونی دریچه دار وابسته به لیگاند می‌باشند که در سیستم‌های عصبی محیطی و مرکزی بیان می‌شوند. این گیرنده‌ها در انتقال یون‌های پتاسیم، سدیم و کلسیم نقش دارند و همچنین آزاد شدن نوروترانسمیترها را تنظیم می‌کنند. گیرنده‌های استیل کولین در نورون‌های پیش سیناپسی سلول‌های نورونی بیان شده و در انتقال نوروترانسمیترها در فضای سیناپسی نقش دارند(۲۷).

۴-گیرنده گاما آمینو بوتریک اسید: گاما



شکل ۲- ساختارکانال‌های وابسته به ولتاژ سدیمی. زیرواحدآلفا و دمین‌های تشکیل دهنده آن (۷۲)

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 9:00 IRDT on Saturday August 3rd 2019

آمینوبوتریک اسید از فراوان‌ترین مهارکننده‌های انتقال‌دهنده‌های عصبی در مغز هستند که بسیاری از عملکردهای فیزیولوژیک بدن را تنظیم می‌کنند. این مولکول آزاد شدن نوروترانسمیترها را از طریق کاهش جریان یون‌های Ca^{2+} نورون‌های پیش سیناپسی مهار می‌کند و جریان یون‌های پتاسیم را در نورون‌های پیش سیناپسی تعدیل می‌کنند(۲۸).

۵-نیتریک اکسید: نیتریک اکسید از L-آرژنین توسط آنزیم نیتریک اکسید سنتاز ساخته می‌شود و در کاهش دردهای التهابی و نوروپاتیکی نقش مؤثر دارد. نیتریک اکسید انتقال‌دهنده‌ی مهم درگیر در فرایند درد است. این مولکول اثرات ضددرد اپیوئیدها و دیگر داروهای مسکن را میانجیگری می‌کند؛ بنابراین به عنوان یک داروی ضددرد مورد توجه قرار گرفته است. افزایش نیتریک اکسید در نورون‌های گانگلیونی برای بقای آن‌ها بعد از آسیب نیز بسیار مهم می‌باشد(۲۹). نیتریک اکسید سیگنال‌هایی را توسط مکانیسم‌های متعددی ازجمله تولید cGMP توسط فعال شدن آنزیم گوانیلیل سیکلاز حساس به NO، S-نیتروزیلاسیون، نیتراسیون تیروزین و میانکنش با سوپراکساید ایجاد می‌کند(۳۰). cGMP بر روی کانال‌های دریچه دار وابسته به نوکلئوتید سیکلیک که در طناب نخاعی و نورون‌های گانگلیونی وجود دارند، اثرات خود را اعمال کرده و در کاهش درد مؤثر می‌باشد(۳۱).

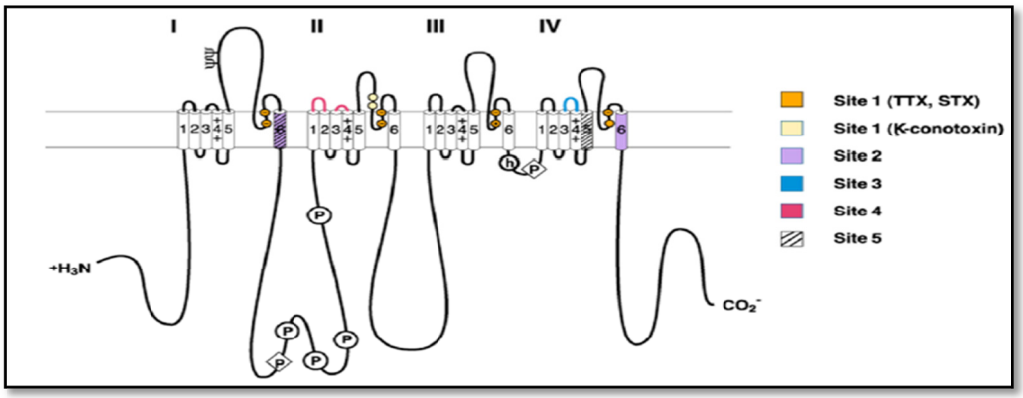
توکسین‌ها

۱- نوروتوکسین‌های عقرب و کانال‌های سدیم:

نوروتوکسین‌های مختلفی، کانال‌های سدیمی را هدف می‌گیرند. این توکسین‌ها عملکرد کانال‌ها را از طریق باند شدن به جایگاه‌های مختلفی از کانال‌ها تغییر می‌دهند(۳۲). توکسین‌های عقرب که بر کانال‌های سدیمی مؤثر هستند، براساس اثرات دارویی و ویژگی‌های باند شدن آن‌ها به دو گروه α و β توکسین طبقه‌بندی می‌شوند(۳۳). α-توکسین‌های موجود در عقرب و سموم شقایق دریایی و عنکبوت از طریق باند شدن به جایگاه ۳ کانال‌های سدیمی، سرعت غیرفعال شدن این کانال‌ها را کند می‌کنند(۳۴). α-توکسین‌ها همچنین با اتصال به لوپ خارج سلولی که بین قطعات داخل غشایی S5 و S6 در ناحیه I و IV کانال‌های سدیمی وجود دارد، بر روی این کانال‌ها اثر می‌گذارند(۳۵). β-توکسین‌های عقرب از طریق باند شدن به جایگاه ۴ این کانال‌ها فعالیت آن‌ها را تشدید می‌کنند، که موقعیت این جایگاه ۴ نیز در لوپ خارج سلولی S1-S2 و S3-S4 در دمین II می‌باشد(۳۶، ۳۷). تمامی جایگاه‌ها در شکل ۳ نشان داده شده‌اند.

تاخوردگی توکسین‌های عقرب مؤثر بر کانال‌های سدیمی

شش تاخوردگی متفاوت در توکسین‌های مؤثر بر کانال‌های سدیمی وجود دارد. این تاخوردگی‌ها شامل، ساختارهای صفحات β (βββββ،βββ،ββ)، ساختارهای α-هلیکس (αα) و کمپلکسی از ساختارهای αβ و (αβββ، βααββα، βαββ) هستند(۳۸)که گروهی از این توکسین‌ها با ساختارهای متفاوت در شکل ۴ نشان

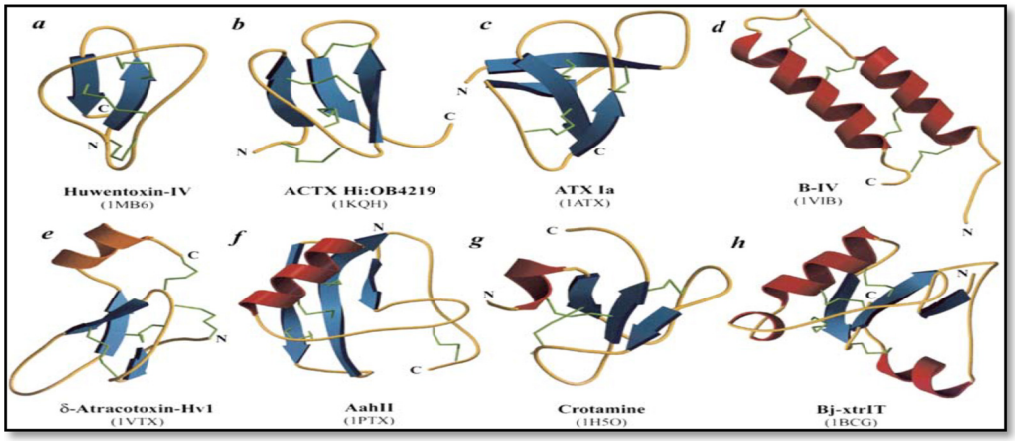


شکل ۳- جایگاه‌های اثرگذاری نوروتوکسین‌ها روی کانال‌های وابسته به ولتاژ سدیمی.موقعیت‌هاییکهنوروتوکسین‌ها رویکانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ در پستانداران اثر می‌گذارند، به صورت رنگی مشخص شده است (۷۳).

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 9:00 IRDT on Saturday August 3rd 2019



شکل ۴- ساختار سه بعدی توکسین‌های موجود در گونه‌های مختلف حیوانات که روی کانال‌های سدیمی اثر دارند.انواع مختلف تاخوردگی نشان داده شده است (۳۸).

داده شده‌اند. توکسین‌های عقرب مؤثر بر کانال‌های سدیمی درگیر در درد جزء توکسین‌های بلند زنجیر با چهار باند دی‌سولفیدی می‌باشند. این توکسین‌ها دارای تاخوردگی βαββ هستند که مارپیچ آلفا در آن‌ها توسط سه باند دی سولفیدی به صفحات بتا متصل می‌شود و پیوند دی‌سولفیدی چهارم، انتهای C-ترمینال و N– ترمینال این توکسین‌ها را به هم متصل می‌کند. همچنین موقعیت ریشه‌های سیستئین در این توکسین‌ها حفاظت شده می‌باشد. این توکسین‌ها از طریق یک سطح هیدروفوبیک که از اسیدهای آمینه آلیفاتیک و آروماتیک تشکیل شده است با کانال‌های سدیمی برهم‌کنش می‌دهند(۳۹، ۴۰).

نمونه‌هایی از این توکسین‌ها BmK I1 ,BmK IT-AP, BmK Ang ,BmK dITAP3 ,BmK I6 ,BmK I4, BmK M1 ,BmK M10BmK ITα, BmK AS ,BmK AGAP ,BmK TX11 ,BmK Ang ,AS-1 می باشند که از زهر عقرب چینی بوتوس مارتنسی (*Buthus martensii*) استخراج شده‌اند (۳۸، ۴۱). همه این توکسین‌ها در گروه β توکسین می‌باشند، به استثنای BmK AGAP، BmK M1 و BmK TX11 که در گروه α توکسین‌ها قرار می‌گیرند(۴۲).

توکسین AGAP دارای ۶۶ اسیدآمینه و چهار باند دی سولفیدی بوده و اثرات مهاری قوی بر دردهای سوماتیکی و احشایی دارد. این توکسین دارای یک دمین مرکزی، یک دمین NC که از اتصال ناحیه‌ی N–ترمینال و C- ترمینال تشکیل می‌شود و یک ناحیه C-ترمینال است. اسیدآمینه‌های گلایسین-۱۷، آرژنین-۱۸، تریپتوفان-۳۸ و آسپارژین-۴۴ تشکیل‌دهنده‌ی دمین مرکزی، اسیدهای آمینه ۱۲-۸ تشکیل‌دهنده‌ی دمین NC و اسیدهای آمینه ۶۴-۵۶ ناحیه C–ترمینال را تشکیل می‌دهند(۴۳). با استفاده از روش جهش‌زایی مشخص شده که باندهای دی‌سولفیدی بین سیستئین‌های ۳۶- ۱۶ و ۴۶- ۲۲ و ناحیه‌ی دمین مرکزی موجود در این توکسین خاصیت ضد درد دارند، موقعیت این نواحی در شکل ۵ بر روی ساختار پروتئین BmK AGAP نشان داده شده است(۴۱). MeI AGAP توکسینی است که از عقرب مزوبوتوس اوپئوس (*Mesobuthus eupeus*) گونه ایرانی استخراج شده و آنالیزهای مقایسه‌ای که بین توالی ژن این توکسین و BmK AGAP صورت گرفت، نشان داد که شباهت بالایی بین ناحیه کد کننده این دو توکسین وجود دارد(۴۴).

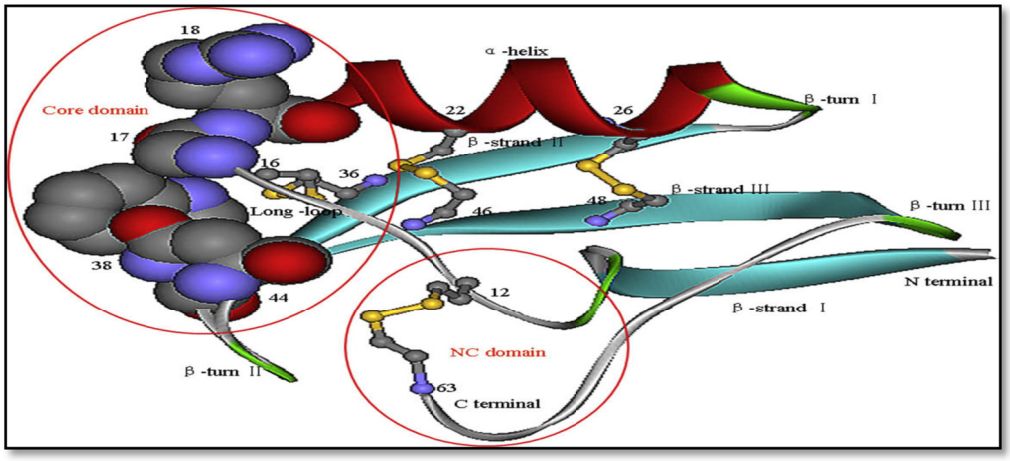
۲-توکسین‌های مؤثر بر درد موجود در حلزون دریایی

در زهر حلزون دریایی انواع مختلفی از توکسین‌ها تولید می‌شود که به نام عمومی کونوتوکسین خوانده می‌شوند. کونوتوکسین‌ها بر اساس اهداف مولکولی و فعالیت دارویی خود در خانواده‌های مختلفی تقسیم‌بندی می‌شوند. این توکسین‌ها دارای ۳۰-۱۰ اسیدآمینه و پیوند دی سولفیدی می‌باشند. همچنین دارای عملکردهای مختلفی نظیر اثرگذاری بر روی کانال‌های گوناگون هستند(۴۵). پنج نوع مختلف از کونوتوکسین‌ها وجود دارد که به کانال‌های یونی و

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 9:00 IRDT on Saturday August 3rd 2019



شکل ۵– ناحیه دمین مرکزی و دمین NC موجود در BmK AGAP که با دایره قرمز مشخص شده است(۴۱).

گیرنده‌های دخیل در ایجاد درد متصل شده و باعث کاهش درد می‌شوند و می‌توانند لیگاندهای جدیدی برای توسعه درمان درد باشند. کونوتوکسین‌ها از طریق بلوکه کردن کانال‌های کلسیمی و سدیمی، رسپتورهای نیکوتینیک استیل کولین، نوروتنسین، NMDA و انتقال اپی‌نفرین مسیرهای درد را مهار کرده و باعث تسکین درد می‌شوند. این گروه از توکسین‌ها به عنوان کونوپپتید (Conopeptide) شناخته می‌شوند که دارای کاربردهای داروئی متعددی هستند و به عنوان ابزاری برای درمان درد و بسیاری از اختلالات مربوط به سیستم عصبی استفاده می‌شوند(۴۶-۴۹).

آلفا کونوتوکسین‌ها: این گروه از توکسین‌ها دارای ۱۲-۱۹ اسیدآمینه و دو باند دی سولفیدی می‌باشند. آن‌ها به رسپتورهای نیکوتینیک استیل کولین متصل شده و باعث مهار این رسپتورهای کانالی و کاهش درد می‌شوند. این رسپتورهای کانالی خانواده‌ای از کانال‌های دریچه دار وابسته به لیگاند می‌باشند(۵۰).

موکونوتوکسین‌ها: بین ۱۶-۲۶ اسید آمینه داشته و به ناحیه منفذ کانال‌های سدیمی متصل می‌شوند. دو سم مهم شناسایی شده در این دسته KIIIA و SIIIA می‌باشند که خاصیت مسکنی قوی داشته و به دلیل کوچکی و تمایل اتصالی بالا با کانال‌های سدیمی درگیر در درد به عنوان عوامل دارویی مهم مورد توجه ویژه قرار گرفته‌اند(۵۱).

امگا کونوتوکسین‌ها: این گروه، توکسین‌هایی غنی از باند دی‌سولفیدی با ۳۱-۲۴ اسیدآمینه می‌باشند(۵۲). در مقایسه با گروه‌های دیگر کونوتوکسین‌ها دارای تنوع فعالیتی و توالی کمتری هستند. آن‌ها با اتصال به کانال‌های کلسیمی نوع N یا P/Q در سلول‌های پیش سیناپسی که در مسیرهای انتقال درد دخیل هستند، باعث مهار عملکرد این کانال‌ها و انتقال نوروترانسمیترها و کاهش درد می‌شوند(۵۳). اثرات ضددرد این گروه از توکسین‌ها ۱۰۰-۱۰۰۰ برابر بیشتر از مورفین‌ها می‌باشد(۵۴).

زیکونوتید (Ziconotide) یک فرم سنتزی از پپتیدهای امگا کونوتوکسین می‌باشد که از کونوس ماگوس (*Conus magus*) به‌دست‌آمده است(۵۵). این مولکول آب‌دوست، کانال‌های کلسیم دریچه دار وابسته به ولتاژ از نوع N را مهار می‌کند(۵۶، ۵۷). این توکسین مانع آزاد شدن موادی شبیه گلوتامات، پپتیدهای وابسته به ژن کلسی تونین (CGRP) و سوبسترای P در مغز و طناب نخاعی شده و باعث تسکین درد می‌شوند(۵۷). اثرات ضددرد این توکسین در بیماران سرطانی بیشتر از بیماران ایدزی می‌باشد. زیکونوتید در تسکین درد بیماری‌های متاستاتیک و موضعی مؤثر است. درجه تأثیر با این توکسین تحت تأثیر سن، جنس و وضعیت بیمار است. این توکسین برای بیمارانی که به مورفین مقاوم هستند، می‌تواند مؤثر باشد. این توکسین علاوه بر بلوکه کردن کانال‌های کلسیم نوع N می‌تواند به صورت سینرژیک با مورفین برای مهار کانال‌های سدیم حساس به ولتاژ نیز عمل کند(۵۸).

۳-توکسین‌های عنکبوت مؤثر بر درد

هاینانوتوکسین ها (Hinanotoxins): تاکنون دو

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 9:00 IRDT on Saturday August 3rd 2019

گروه از هایناتوکسین‌ها شامل هاینانوتوکسین-III و هاینانوتوکسین-IV از عنکبوت پرنده‌ی چینی آرنیتوکتونوس هاینانا لیاتگ (*Ornithoctonus hainana Liang*) جداسازی شده‌اند. این توکسین‌ها دارای ۳۵-۳۳ اسیدآمینه، سه باند دی سولفیدی و ناحیه‌ی C–ترمینال آمیدی می‌باشند. این سموم بر کانال‌های سدیمی موجود در نورون‌های گانگلیونی اثر گذاشته و از غیرفعال شدن آن‌ها جلوگیری می‌کند، همچنین این توکسین‌ها انتقال توروترانسمیترها را در فضای سیناپسی مهار می‌کنند و باعث کاهش درد می‌شوند (۵۹).

هوونتوکسین‌ها (Huwentoxins): این سموم گروهی از پپتیدهای نوروتوکسیک جداسازی شده از عنکبوت چینی هاپلوپلما چمیدتی (*Haplopelma schmidti*) می‌باشند. توکسین‌های مربوط به این خانواده از طریق تأثیر بر روی کانال‌های وابسته به ولتاژ سدیمی و کلسیمی باعث کاهش درد می‌شوند(۶۰). هوونتوکسین-I شامل ۳۳ اسیدآمینه و سه باند دی سولفیدی می‌باشد. این توکسین بر روی کانال‌های کلسیمی نوع N نورون‌های پیش سیناپسی، دارای اثر مهارکننده می‌باشد. میزان بیش از حد کلسیم سیتوزولی یکی از عوامل اصلی برای فعال شدن سلول‌های التهابی است، بنابراین مسدود کردن کانال‌های کلسیمی می‌تواند نقش بالقوه‌ای به عنوان یک داروی ضد التهابی و کاهش دردهای التهابی داشته باشد. همچنین تحقیقات نشان داده که این توکسین از طریق کاهش فاکتور نکروز تومور α(TNF-α)، اینترلوکین یک β و اینترلوکین ۶ می‌تواند برای درمان آرتریت روماتوئید استفاده شود(۶۱, ۶۲). هوونتوکسین-X کوچکترین پپتید از توکسین‌های خانواده ی هوونتوکسین می‌باشد که دارای ۲۸ اسیدآمینه و سه باند دی سولفیدی است و با تأثیر بر روی کانال‌های کلسیمی نوعN در سلول‌های گانگلیونی و مهار این کانال‌ها باعث کاهش درد می‌شود(۶۳). هوونتوکسین-IV دارای ۳۵ اسیدامینه و سه باند دی سولفیدی می‌باشد که بر روی کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ و حساس به تترودوتوکسین که در مسیرهای درد درگیر هستند اثر دارند(۶۴، ۶۵). این توکسین به جایگاه ۴ در دمین II کانال‌های سدیمی متصل می‌شود و بسته شدن این کانال‌ها را مهار می‌کنند(۶۵).

پروتوکسین (Protoxin): شامل دو نوع یک و دو می‌باشد. این توکسین‌ها که از عنکبوت تریوکسپلما پروینز (*Thrixopelma pruriens*) استخراج شده‌اند، بر روی کانال Na1.8 که در مسیرهای درد درگیر است، اثر می‌گذارند و فعالیت این کانال را مهار می‌کنند(۶۶). همچنین دیده شده که پروتوکسین-II بر روی کانال‌های Na1.7 نیز دارای اثرات مهاری می‌باشد و پتانسیل عمل را در رسپتورهای درد بلوکه می‌کند (۶۷).

۴-توکسینهای مار و کاهش درد

هانالجسین (Hannalgesin) از مار کبری افیوفاگوس هنه (*Ophiophagus hannah*) جداسازی شده است. این توکسین از طریق افزایش فعالیت آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز و تولید نیتریک اکسید، اثرات ضد درد خود را اعمال می‌کند(۶۸، ۶۹). مامبالجین ها (Mambalgins) از مار افریقایی مامبای سیاه دندرواسپیس لپسیس (*Dendroaspis polylepsis*) جداسازی شده‌اند و دارای خاصیت ضددرد هستند. دو ایزوفرم از این گروه، توکسینهای مامبالجین-۱ومامبالجین-۲ می‌باشند که دارای ۵۷ اسیدآمینه هستند. این پپتیدها به کانال‌های یونی حساس به اسید که در سیستم عصبی مرکزی و محیطی بیان می‌شوند و در مسیرهای ایجاد درد دخیل هستند، متصل شده و آن‌ها را مهار می‌کنند (۷۰، ۷۱).

نتیجه‌گیری

موانع و مشکلات زیادی برای کاهش درد در بیماری‌های مختلف وجود دارد؛ بنابراین درک اصول مولکولی درد و انتخاب داروی مناسب برای مدیریت آناهمیت دارد. براساس محدودیت های درمان های موجود، استفاده از رویکردهای درمانی جدید در تسکین درد و درمان بسیاری از بیماریها ضروری می‌باشد. امروزه توجه بسیار زیادی به ترکیبات جدید طبیعی با خاصیت درمانی شده است. کیسه زهر حیوانات دارای پپتیدهایی با خاصیت درمانی مختلفی ازجمله اثربر کانال‌ها و گیرنده‌های دخیل در درد هستند که مورد توجه قرار گرفته‌اند. مطالعه و آنالیز ترکیبات جدید

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 9:00 IRDT on Saturday August 3rd 2019

شناخته شده ازسموم حیوانات می‌تواند در آینـده، افـق جدیدی را در علم پزشکی برای تسکین درد ایجاد کند.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از تمامی همکاران در دانشـگاه شـهرکرد جهت فراهم آوردن امکانات مورد نیاز برای انجام تحقیق کمال قدردانی و تشکر را داریم.

References

1. Pruimboom L, Van Dam A. Chronic pain: a non-use disease. Med hypothes; 2007. 68(3):506-11.
2. Torrance N, Elliott AM, Lee AJ, Smith BH. Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality. A cohort record linkage study. Eur J Pain; 2010. 14(4):380-6.
3. Reuben DB, Alvanzo AA, Ashikaga T, Bogat GA, Callahan CM, Ruffing V, et al. National Institutes of Health Pathways to Prevention workshop: The role of opioids in the treatment of chronic painthe role of opioids in the treatment of chronic pain. Ann Intern Med; 2015. 162(4):295-300.
4. Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, et al. The Effectiveness and Risks of Long-Term Opioid Therapy for Chronic Pain: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention WorkshopEffectiveness and Risks of Long-Term Opioid Therapy for Chronic Pain. Ann Intern Med; 2015. 162(4):276-86.
5. Hanks W, Justins D. Cancer pain: management. Lancet; 1992. 339(8800):1031-6.
6. Fine PG. The evolving and important role of anesthesiology in palliative care. Anesth Analg; 2005. 100(1):183-8.
7. Wootton M. Morphine is not the only analgesic in palliative care: literature review. J Adv Nurs; 2004. 45(5):527-32.
8. Haegerstam GA. Pathophysiology of bone pain: a review. Acta Orthop Scand; 2001, 72(3):308-17.
9. Lewis RJ, Garcia ML. Therapeutic potential of venom peptides. Nat Rev Drug Discov; 2003. 2(10):790-802.
10. Bogin O. Venom peptides and their mimetics as potential drugs. Modulator; 2005. 19(9):14-20.
11. Gomes A, Bhattacharjee P, Mishra R, Biswas AK, Dasgupta SC, Giri B, et al. Anticancer potential of animal venoms and toxins. Indian J Exp Biol; 2010. 48(2):93-103.
12. Kang TS, Georgieva D, Genov N, Murakami MT, Sinha M, Kumar RP, et al. Enzymatic toxins from snake venom: structural characterization and mechanism of catalysis. FEBS J; 2011. 278(23):4544-76.
13. Jungo F, Estreicher A, Bairoch A, Bougueleret L, Xenarios I. Animal toxins: how is complexity represented in databases? Toxins; 2010. 2(2):262-82.
14. King GF, Gentz MC, Escoubas P, Nicholson GM. A rational nomenclature for naming peptide toxins from spiders and other venomous animals. Toxicon; 2008. 52(2):264-76.
15. Catterall WA. Voltage-gatedcalcium channels. Cold Spring Harb Perspect Biol; 2011. 3(8):a003947.
16. Wright CE, Angus JA. Effects of N□, P□and Q□type neuronal calcium channel antagonists on mammalian peripheral neurotransmission. Br J Pharmacol; 1996. 119(1):49-56.
17. Takahashi T, Momiyama A. Different types of calcium channels mediate central synaptic transmission. Nature; 1993. 366(6451):156.
18. 18- Regehr WG, Mintz IM. Participation of multiple calcium channel types in transmission at single climbing fiber to Purkinje cell synapses. Neuron; 1994. 12(3):605-13
19. Wheeler DB, Randall A, Tsien RW. Roles of N-type and Q-type Ca2+ channels in supporting hippocampal synaptic transmission. Science; 1994. 264(5155):107-11.
20. Olivera BM, Miljanich GP, Ramachandran J, Adams ME. Calcium channel diversity and neurotransmitter release: the ω-conotoxins and ω-agatoxins. Ann Rev Biochem; 1994. 63(1):823-67.
21. Kang SJ, Liu MG, Shi TY, Zhao MG, Kaang BK, Zhuo M. N-type voltage gated calcium channels mediate excitatory synaptic transmission in the anterior cingulate cortex of adult mice. Mol Pain; 2013. 9(1):58.
22. Krzemien DM, Schaller KL, Levinson SR, Caldwell JH. Immunolocalization of sodium channel isoform NaCh6 in the nervous system. J Comp Neurol; 2000. 420(1):70-83.
23. Caldwell JH, Schaller KL, Lasher RS, Peles E, Levinson SR. Sodium channel Nav1. 6 is localized at nodes of Ranvier, dendrites, and synapses. Proc Natl Acad Sci USA; 2000. 97(10): 5616-20.
24. McCleskey EW, Gold MS. Ion channels of nociception. Ann Rev Physiol; 1999, 61(1):835-56.
25. Frank HY, Catterall WA. Overview of the voltage-gated sodium channel family. Genome Biol; 2003. 4(3):207.
26. Payandeh J, Scheuer T, ZhengN, Catterall WA. The crystal structure of a voltage-gated sodium channel. Nature; 2011. 475(7356):353-8.
27. Wonnacott S. Presynaptic nicotinic ACh receptors. Trends neurosci; 1997. 20(2):92-8.
28. Wise A, Green A, Main MJ, Wilson R, Fraser N, Marshall FH. Calcium sensing properties of the GABA B receptor. Neuropharmacology; 1999.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 9:00 IRDT on Saturday August 3rd 2019

38(11):1647-56.
29. Naik AK, Tandan SK, Kumar D, Dudhgaonkar SP. Nitric oxide and its modulators in chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats. Eur J Pharmacol; 2006. 530(1):59-69.
30. Martínez□Ruiz A, Lamas S. Two decades of new concepts in nitric oxide signaling: from the discovery of a gas messenger to the mediation of nonenzymatic posttranslational modifications. IUBMB life; 2009. 61(2):91-8.
31. Francis SH, Busch JL, Corbin JD. cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action. Pharmacol Rev; 2010. 62(3):525-63.
32. Cestele S, Qu Y, Rogers JC, Rochat H, Scheuer T, Catterall WA. Voltage sensor–trapping: enhanced activation of sodium channels by β-scorpion toxin bound to the S3–S4 loop in domain II. Neuron; 1998. 21(4):919-31.
33. Jover E, Couraud F, Rochat H. Two types of scorpion neurotoxins characterized by their binding to two separatereceptor sites on rat brain synaptosomes. Biochem Biophys Res Commun; 1980. 95(4):1607-14.
34. Catterall WA. Neurotoxins that act on voltage-sensitive sodium channels in excitable membranes. Annu Rev Pharmacol Toxicol; 1980. 20(1):15-43.
35. Rogers JC, QY TT ST, Catterall WA. Molecular determinants of high affinity binding of alpha-scorpion toxin and sea anemone toxin in the S3-S4 extracellular loop in domain IV of the Na+ channel alpha subunit. J BiolChem; 1996. 271:15950-62.
36. Wheeler KP, Watt DD, Lazdunski M. Classification of Na channel receptors specific for various scorpion toxins. Pflugers Arch; 1983. 397(2):164-5.
37. Rogers JC, Qu Y, Tanada TN, Scheuer T, Catterall WA. Molecular determinants of high affinity binding of α-scorpion toxin and sea anemone toxin in the S3-S4 extracellular loop in domain IV of the Na+ channel α subunit. J Biol Chem; 1996. 271(27):15950-62.
38. Mouhat S, Jouirou B, Mosbah A, DeWaard M, Sabatier J-M. Diversity of folds in animal toxins acting on ion channels. Biochem J; 2004. 378(3):717-26
39. Possani LD, Becerril B, Delepierre M, Tytgat J. Scorpion toxins specific for Na+□channels. FEBS J; 1999. 264(2):287-300.
40. Possani LD, Becerril B, Tytgat J, Delepierre M. High affinity scorpion toxins for studying potassium and sodium channels. Ion Channel Localization; 2001:145-65.
41. Ma R, Cui Y, Zhou Y, Bao YM, Yang WY, Liu YF, et al. Location of the analgesic domain in Scorpion toxin BmK AGAP by mutagenesis of disulfide bridges. Biochem Biophys Res Commun; 2010. 394(2):330-4.
42. Goudet C, Chi C-W, Tytgat J. An overview of toxins and genes from the venom of the Asian scorpion Buthus martensi Karsch. Toxicon; 2002. 40(9):1239-58.
43. Karbat I, Frolow F, Froy O, Gilles N, Cohen L, Turkov M, et al. Molecular basis of the high insecticidal potency of scorpion α-toxins. J Biol Chem; 2004. 279(30):31679-86.
44. Dehghan Z, Ayat H, Ahady A. Bioinformatics analysis of analgesic-antitumor like peptide from Iranian scorpion Mesobuthus eupeus. J Shahrekord Univ Med Sci; 2016. 18(3): 98-108.
45. Terlau H, Olivera BM. Conus venoms: a rich source of novel ion channel-targeted peptides. Physiol Rev; 2004. 84(1):41-68.
46. Nicke A, Wonnacott S, Lewis RJ. α□ Conotoxins as tools for the elucidation of structure and function of neuronal nicotinic acetylcholine receptor subtypes. FEBS J; 2004. 271(12):2305-19.
47. Ekberg J, Jayamanne A, Vaughan CW, Aslan S, Thomas L, Mould J, et al. μO-conotoxin MrVIB selectively blocks Nav1. 8 sensory neuron specific sodium channels and chronic pain behavior without motor deficits. Proc Natl Acad Sci USA; 2006. 103(45):17030-5.
48. Malmberg AB, Gilbert H, McCabe RT, Basbaum AI. Powerful antinociceptive effects of the cone snail venom-derived subtype-selective NMDA receptor antagonists conantokins G and T. Pain; 2003. 101(1):109-16.
49. Sharpe IA, Gehrmann J, Loughnan ML, Thomas L, Adams DA, Atkins A, et al. Two new classes of conopeptides inhibit the α1-adrenoceptor and noradrenaline transporter. Nat Neurosci; 2001. 4(9):902-7.
50. Dutton JL, Craik DJ. alpha Conotoxins Nicotinic Acetylcholine Receptor Antagonists as Pharmacological Tools and Potential Drug Leads. Curr Med Chem; 2001. 8(4):327-44.
51. Knapp O, McArthur JR, Adams DJ. Conotoxins targeting neuronal voltage-gated sodium channel subtypes: potentialanalgesics? Toxins; 2012. 4(11):1236-60.
52. Adams DJ, Berecki G. Mechanisms of conotoxin inhibition of N-type (Cav2. 2) calcium channels. Biochim Biophys Acta; 2013. 1828(7):1619-28
53. Motin L, Yasuda T, Schroeder CI, Lewis RJ, Adams DJ. ω□Conotoxin CVIB differentially inhibits native and recombinant N□and P/Q□type calcium channels. Eur J Neurosci; 2007. 25(2):435-44.
54. Bowersox SS, Luther R. Pharmacotherapeutic potential of omega-conotoxin MVIIA (SNX-111)an N-type neuronal calcium channel blocker found in the venom of Conus magus. Toxicon; 1998. 36(11):1651-8.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 9:00 IRDT on Saturday August 3rd 2019

55. Skov MJ, Beck JC, de Kater AW, Shopp GM. Nonclinical safety of ziconotide: an intrathecal analgesic of a new pharmaceutical class. Int J Toxicol; 2007. 26(5):411-21.
56. Miljanich G. Ziconotide: neuronal calcium channel blocker for treating severe chronic pain. Curr Med Chem; 2004. 11(23):3029-40.
57. McGivern JG. Ziconotide: a review of its pharmacology and usein the treatment of pain. Neuropsychiatr Dis Treat; 2007. 3(1):69.
58. http://www.cancernetwork.com.
59. Xiao Y, Liang S. Inhibition of neuronal tetrodotoxin-sensitive Na+ channels by two spider toxins: hainantoxin-III and hainantoxin-IV. Eur J Pharmacol; 2003. 477(1):1-7.
60. Wang M, Rong M, Xiao Y, Liang S. The effects of huwentoxin-I on the voltage-gated sodium channels of rat hippocampal and cockroach dorsal unpaired median neurons. Peptides; 2012. 34(1):19-25.
61. Chen JQ, Zhang YQ, Dai J, Luo ZM, Liang SP. Antinociceptive effects of intrathecally administered huwentoxin-I, a selective N-type calcium channel blocker, in the formalin test in conscious rats. Toxicon; 2005. 45(1):15-20.
62. Ying R, Lin L, Peng H, Qin CJ .The antinociceptive efficacy of HWTX-I epidurally administered in rheumatoid arthritis rats. Int J Sports Med; 2011. 32(11):869-74.
63. Liu Z, Dai J, Dai L, Deng M, Hu Z, Hu W, et al. Function and solution structure of Huwentoxin-X ,a specific blocker of N-type calcium channels, from the Chinese bird spider Ornithoctonus huwena. J Biol Chem; 2006. 281(13):8628-35.
64. Peng K, Shu Q, Liu Z, Liang S. Function and solution structure of huwentoxin-IV, a potent neuronal tetrodotoxin (TTX)-sensitive sodium channel antagonist from Chinese bird spider Selenocosmia huwena. J Biol Chem; 2002. 277(49):47564-71.
65. Xiao Y, Bingham J-P, Zhu W, Moczydlowski E, Liang S, Cummins TR. Tarantula huwentoxin-IV inhibits neuronal sodium channels by binding to receptor site 4 and trapping the domain ii voltage sensor in the closed configuration. J Biol Chem; 2008. 283(40):27300-13.
66. Middleton RE, Warren VA, Kraus RL, Hwang JC, Liu CJ, Dai G, et al. Two tarantulapeptides inhibit activation of multiple sodium channels. Biochemistry; 2002. 41(50):14734-47.
67. Schmalhofer WA, Calhoun J, Burrows R, Bailey T, Kohler MG, Weinglass AB, et al. ProTx-II, a selective inhibitor of NaV1. 7 sodium channels, blocks action potential propagation in nociceptors. Mol Pharmacol; 2008. 4(5):1476-84.
68. Pu X, Wong P, Gopalakrishnakone P. A novel analgesic toxin (hannalgesin) from the venom of king cobra (Ophiophagus hannah). Toxicon; 1995. 33(11):1425-31.
69. Gopalakrishnakone P. Hannalgesin from king cobra venom releases nitric oxide (NO) and activates nitric oxide synthase (NOS). Toxicon; 1996. 6(34):622.
70. Salinas M, Besson T, Delettre Q, Diochot S, Boulakirba S, Douguet D, et al. Binding site and inhibitory mechanism of the mambalgin-2 pain-relieving peptide on acid-sensing ion channel 1a. J Biol Chem; 2014. 289(19):13363-73.
71. Diochot S, Baron A, Salinas M, Douguet D, Scarzello S, Dabert-Gay A-S, et al. Black mamba venom peptides target acid-sensing ion channels to abolish pain. Nature; 2012. 490(7421):552-5.

www.SID.ir