

## TỔNG QUAN ĐỘC TỐ SINH HỌC BIỂN

Phạm Quốc Long<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Sơn<sup>1</sup> và Phạm Minh Quân<sup>2</sup>

1- Viện Hoá học các Hợp chất thiên nhiên, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam

2- Trường Đại học Bách khoa Hà Nội, Bộ Giáo dục và Đào tạo

### I. MỞ ĐẦU

Lĩnh vực độc tố, đặc biệt là độc tố biển đã thu hút được sự quan tâm đặc biệt của các nhà khoa học biển trên khắp thế giới. Độc tố biển một mặt là hiểm họa nguy hiểm đến sức khỏe của con người và động thực vật, mặt khác các chất độc sinh học này lại có thể được sử dụng để giải mã các cơ chế sinh học, tấn công các tế bào ung thư hay dùng làm thuốc giảm đau. Nghiên cứu độc tố học có thể giải quyết các vấn đề có liên quan đến cấu trúc, tính chất hoá học, hoạt tính sinh học, nguồn sản xuất cũng như các ảnh hưởng kinh tế của chúng. Phần lớn những vụ ngộ độc sinh vật biển là do ăn cá hoặc các động vật biển khác bị nhiễm độc, mặc dù vậy cũng có trường hợp bị ngộ độc thông qua tiếp xúc da và ngay cả thông qua hô hấp.

Phần lớn các chất độc biển là sản phẩm được tạo ra từ vi tảo (microalgae), được biết là tảo giáp (dinoflagellates). Có một số ít được tạo ra từ khuẩn biển (marine bacteria), và rất ít được tạo ra từ tảo lớn (macroalgae). Ngoài ra, một số động vật biển có thể sinh tổng hợp ra các độc tố peptit và protein và sử dụng như những vũ khí sinh học để tự vệ cũng như tấn công con mồi. Các độc tố có mặt khắp nơi trong hệ sinh thái biển, phần lớn chúng là những hợp chất phân tử nhỏ và không chứa liên kết peptit, bền với nhiệt và axit. Do đó, nó gần như không bị phân hủy bởi quá trình chế biến thông thường như xào nấu hay ngay cả trong các thực phẩm đông lạnh [1,2]. Một lượng rất nhỏ độc tố biển có thể gây ngộ độc, ví dụ liều lượng gây ngộ độc của Ciguatoxin đối với người là 70ng/kg [3]. Maitotoxin còn được cho là có độc tính mạnh hơn Ciguatoxin với giá trị LD<sub>50</sub> trên chuột thí nghiệm là 50ng/kg. Nguồn gốc sinh ra độc tố là vô cùng đa dạng và nó có thể tác dụng lên hàng loạt các chức năng sinh học khác nhau [4]. Các độc tố này chủ yếu tấn công vào các kênh vận chuyển ion hoặc ức chế các thụ thể nhận biết nicotin, tuy nhiên cũng có một vài trường hợp là các chất độc tác động đến quá trình trao đổi oxy hay phá hủy hồng cầu...

Cho đến nay đã có nhiều độc tố biển được sử dụng để nghiên cứu các cơ chế gây độc đối với động vật, đặc biệt là nghiên cứu sự hoạt động của các kênh vận chuyển ion. Ví dụ điển hình là Tetrodotoxin được sử dụng rộng rãi trong việc nghiên cứu kênh vận chuyển Natri [9], hay việc sử dụng axit okadaic trong việc nghiên cứu các enzym protein phosphatase [10]. Ngoài ra, cũng đã có vài chục hợp chất đang được thử nghiệm trong các giai đoạn lâm sàng và tiền lâm sàng phát triển thuốc, trong đó đã có một vài chất đang lưu hành trên thị trường như **Trabectedin<sup>TM</sup>** (Ecteinascidin 743) [11], **Aplidine** [12] và **Ziconotide<sup>TM</sup>**, conotoxin đầu tiên được lưu hành trên thị trường làm thuốc giảm đau [14].

Một nhóm độc tố được nghiên cứu đặc biệt trong suốt 20 năm qua đó là các độc tố peptit (conotoxin) được tạo ra bởi loài ốc cối *Conus* sp. [13]. Có khoảng trên 500 loài ốc cối khác nhau có khả năng tổng hợp conopeptit, trong nọc độc của mỗi loài lại phát hiện trên dưới 100 conopeptit riêng biệt, do đó có ít nhất khoảng 50,000 conopeptit độc được sinh tổng hợp bởi các loài ốc cối này. Các conotoxin không những đa dạng về cấu trúc hoá học và chúng còn có phổ tác động rộng lên các kênh vận chuyển ion khác. Do kích thước phân tử tương đối nhỏ (<5kDa), dễ tổng hợp, phân tử bền và có phổ ứng dụng rộng, các

conopeptit được nghiên cứu rộng rãi trong việc phát triển thuốc. Năm 2007, qua nhiều năm nghiên cứu lâm sàng và tiền lâm sàng, conotoxin đầu tiên đã được lưu hành trên thị trường làm thuốc giảm đau, tên thương mại của nó là Ziconotide™ [14].

Nhận thấy tầm quan trọng của hoá học độc tố biển, trong thời gian gần đây đã có những đầu tư thích đáng cho lĩnh vực này. Đã có hàng chục nghìn công trình khoa học có liên quan đến độc tố biển, trong đó phải kể đến hàng trăm bài tổng quan toàn diện và hệ thống về độc tố biển và các tác động của chúng lên sức khoẻ con người và động thực vật được công bố [15]. Leone và cs. Từ Italia và LB Nga [16] đề cập đến cấu trúc phân tử của các nội độc tố (endotoxin) từ vi khuẩn biển Gram (-) và thảo luận tiềm năng của chúng làm chất dẫn đường trong việc phát triển các loại thuốc chống nhiễm trùng mới. Có một bài về yessotoxin tương đối hoàn chỉnh của Paz và cs. từ Tây Ban Nha [17] thảo luận về nguồn gốc, cấu trúc hoá học, nguồn gốc sinh tổng hợp và độc tính cũng như những hiểm hoạ của độc tố này đối với sức khoẻ con người. Berry và cs. từ Miami, Florida [18] tổng quan về độc tố tảo lam và khả năng ứng dụng của chúng làm chất diệt tảo, diệt cỏ và diệt côn trùng. Đặc biệt, có một bài tổng quan rất hệ thống của Noguchi và Arakawa từ Nhật Bản [19] về sự phân bố và hàm lượng của Tetrodotoxin trong các loài động vật biển khác nhau và trong các cơ quan của chúng. Deeds và cs. Từ Nam Phi và Hoa Kỳ [20], lại có một bài tổng quan về tầm quan trọng của phương thức cho ăn và quá trình nhiễm độc của một số loài sinh vật biển đối với Saxitoxin và những chỉ dẫn đặc biệt về độc tố PSP tác động đến con người. Đối với Brevetoxin, một chất độc thần kinh được tạo ra chủ yếu từ loài tảo giáp *Karenia brevis*, đã có một bài tổng quan về dịch tễ học và những đề xuất về việc ngăn chặn sự nhiễm độc từ Brevetoxin được viết bởi Watkins và cs. từ Florida [21]. Ngoài ra còn một loạt các bài tổng quan về độc tố biển khác như azaspiracid, mycosporine, axit domoic, axit akadaic, microcystin...

Ở Việt Nam, các nghiên cứu về tảo độc và các độc tố biển còn tản mạn và chưa có hệ thống. Tảo biển độc hại cũng đã được khảo sát tại một số nơi như vùng biển Thừa Thiên - Huế, vịnh Bắc Bộ. Ngoài ra còn có một số nghiên cứu về các độc tố riêng rẽ như Tetrodotoxin và Saxitoxin và các trường hợp ngộ độc có liên quan đến các độc tố này [5]. Các vi tảo biển độc hại thường phân bố trên các rạn san hô [6].

## II. ĐỘC TỐ TỪ SINH VẬT BIỂN

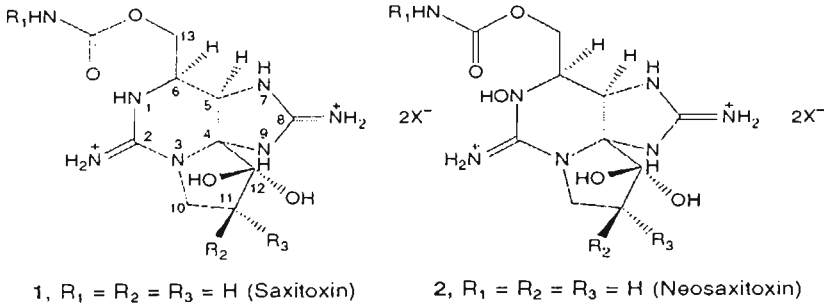
### 1. Độc tố từ Tảo Giáp

Tảo giáp là các sinh vật nhân thật có khả năng quang hợp và được phân chia vào giới sinh vật nguyên sinh [22]. Các sinh vật này sản sinh ra hàng loạt các chất độc chuyển hoá thứ cấp, rất nhiều trong số chúng hoàn toàn không được tìm thấy trong các sinh vật trên cạn [23]. Các độc tố được sinh ra từ tảo giáp cùng với Tetrodotoxin là nguyên nhân chính gây ra các vụ ngộ độc trên phạm vi toàn thế giới [24].

#### 1.1. Saxitoxin

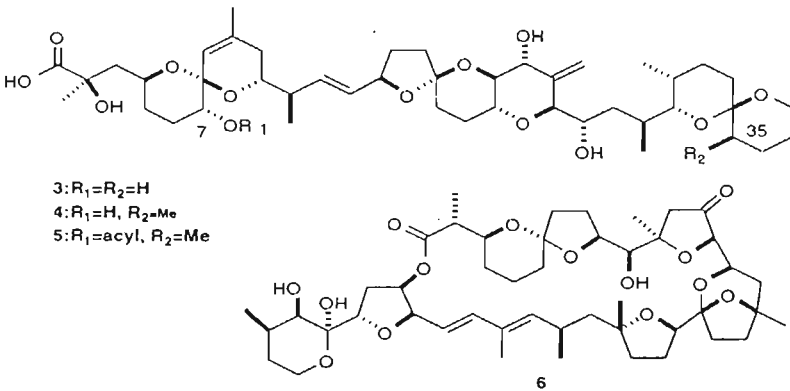
Saxitoxin (1), Neosaxitoxin (2) và các dẫn xuất của chúng là các hoạt chất chính gây ra các vụ ngộ độc tê liệt do ăn phải các loài nhuyễn thể hai mảnh vỏ (PSP). Saxitoxin lần đầu tiên được phân lập từ loài trai Alaska *Saxidomas giganteus*, cho đến nay đã có hơn 30 dẫn xuất Saxitoxin khác nhau được phân lập từ động vật hai mảnh vỏ, từ tảo giáp và cả từ tảo lam. Ngoài ra Saxitoxin cũng được tìm thấy là thành phần chính trong chất độc của loài cá nóc nước ngọt [19,20]. Các loài tảo giáp chính sản sinh ra saxitoxin bao gồm *Alexandrium*

*catenella*, *A. tamarensis*, *Gymnodinium catenatum* và *Pyrodinium bahamense* [20]. Saxitoxin là một chất độc mạnh đối với động vật có vú, giá trị  $LD_{50}$  trên chuột của nó là  $10\mu\text{g}/\text{kg}$ . Chất độc này ức chế kênh vận chuyển Natri bằng liên kết tại vùng 1.



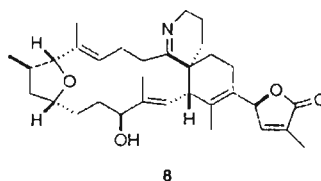
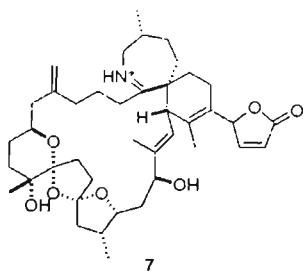
### 1.2. Axit Okadaic

Axit Okadaic (3) và các dẫn xuất của nó bao gồm **Dinophysistoxin-1** (4), **dinophysistoxin-3** (5) và **pectenotoxin** (6) là các hoạt chất chính gây nên các vụ ngộ độc tiêu chảy xảy ra khá phổ biến trên thế giới, các độc tố này đều được sinh ra từ tảo giáp loài *Dinophysis* sp. [22,26,27]. Tất cả các độc tố trên, trừ Pectenotoxin, ức chế enzyme protein phosphatase 1 và 2A rất mạnh, tuy nhiên độc tố của axit Okadaic và các dẫn xuất của chúng trên động vật có vú chỉ ở mức trung bình, giá trị  $LD_{50}$  trên chuột là  $160\text{-}500\mu\text{g}/\text{kg}$ . Hiện nay đã có trên 20 dẫn xuất của axit Okadaic được phân lập từ nhuyễn thể và các loài tảo Giáp thuộc hai giống *Dinophysis* và *Prorocentrum* [26].



### 1.3. Spirolit và các imin vòng

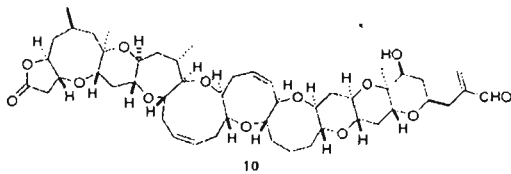
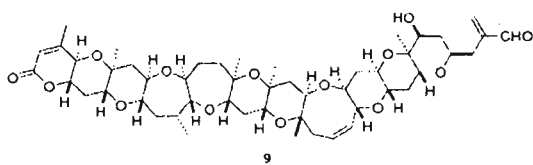
**Spirolit A** (7) lần đầu tiên được phát hiện trong tuyến tiêu hoá của con vẹm và con điệp tại Nova Scotia, sau đó được tìm thấy trong loài tảo giáp *Alexandrium ostenfeldii* [30]. Spirolit và các dẫn xuất của nó tấn công vào các thụ thể nhận biết nicotin và carinic. **Gymnodiamin** (8) là một hoạt chất chính gây nên các vụ ngộ độc thần kinh do ăn phải loài hải bào tử New Zealand [30], độc tố này được tạo ra bởi loài tảo giáp *Karenia selliformis*. Gymnodiamin có giá trị  $LD_{50}$   $96\mu\text{g}/\text{kg}$  trên chuột và nó tấn công vào một loạt các thụ thể nhận biết nicotin axetylcholin khác nhau (Molgo và cs. 2007).



#### 1.4. Các Polyete độc

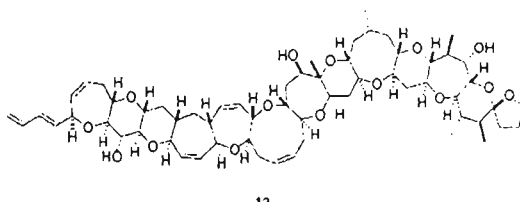
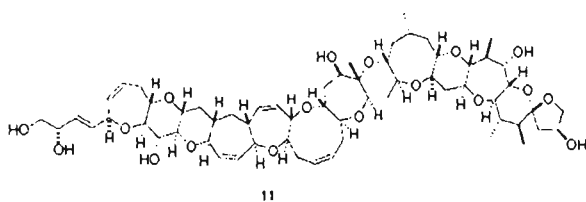
Cấu trúc hình chiếc thang trong độc tố biển được phát hiện lần đầu tiên vào năm 1981 bằng tia X bởi Lin khi nghiên cứu cấu trúc của **Brevetoxin B (9)** [31], kể từ đó cho đến nay đã có rất nhiều độc tố polyete được phân lập từ tảo giáp và các động vật ăn tảo giáp.

**Brevetoxin A (10)** được phát hiện sau đó còn thể hiện độc tính mạnh hơn Brevetoxin B. Cả hai hợp chất trên đều thể hiện độc tính cao ở chuột, giá trị  $LD_{50}$  vào khoảng  $50\mu\text{g}/\text{kg}$ , đặc biệt chúng thể hiện độc tính với cá rất cao ( $LC_{50s} \sim 3\text{-}15\text{ng}/\text{ml}$ ). Đã có tất cả 15 Brevetoxin được phân lập từ loài *Karenia Brevis* cho đến nay [32]. Brevetoxin hoạt hoá kênh vận chuyển Natri bằng liên kết tại vùng 5.

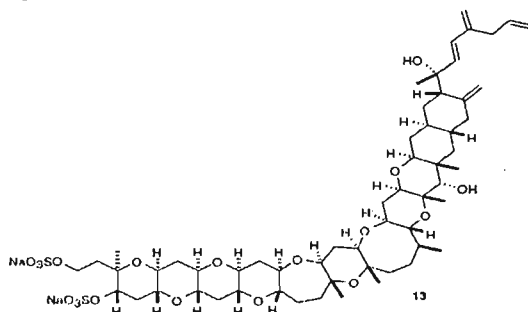


Brevetoxin và các dẫn xuất của chúng là nguyên nhân gây ra các vụ ngộ độc thần kinh do ăn phải các loài nhuyễn thể hai mảnh vỏ nhiễm độc (NSP).

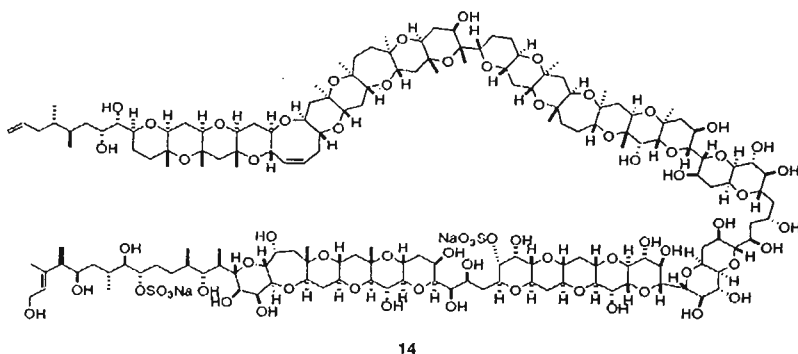
**Ciguatoxin** là hoạt chất chính gây nên các vụ ngộ độc Ciguatera do ăn phải một số loài động vật biển nhiệt đới và cận nhiệt đới tại một số thời điểm và thời gian nhất định. Ciguatoxin lần đầu tiên được phân lập từ loài cá chi vàng đỏ Thái Bình Dương *Lutjanus bohar* [33,34]. Chất này sau đó được phân lập dưới dạng tinh khiết từ lươn biển Moray, loài *Gymnothorax javanicus*, và được xác định cấu trúc là một polyete có cấu trúc chiếc thang khá phức tạp (11) [23,34,35]. Trên thực tế Ciguatoxin là một sản phẩm chuyển hoá của **Ciguatoxin 4B (12)**, trong đó Ciguatoxin 4B được tạo ra từ loài *Gambierdiscus toxicus*, độc tố này được chuyển hoá thành Ciguatoxin trong các động vật biển độc theo chuỗi thức ăn [35]. Cho tới nay đã có trên 30 Ciguatoxin được phát hiện và phân lập từ cá và tảo giáp. Giá trị  $LD_{50}$  của Ciguatoxin trên chuột  $0.25\mu\text{g}/\text{kg}$  và nó hoạt hoá kênh vận chuyển Natri bằng liên kết tại vùng 5.



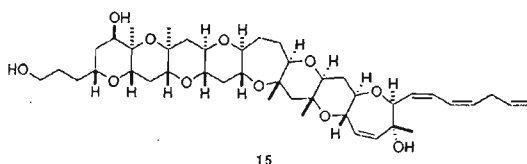
**Yessotoxin (13)** là một polyete được phân lập từ loài điệp *Patinopecten yessoensis* và đã từng được cho là một hoạt chất chính trong độc tố gây bệnh tiêu chảy [36]. Tuy được phát hiện đầu tiên trong con điệp, Yessotoxin lại được tạo ra từ tảo giáp loài *Protoceratium reticulatum* và *Lingulodinium polyedrum*, cho tới nay đã có 22 dẫn xuất khác nhau của Yessotoxin được phân lập. Chất độc này có thể giết chết chuột trong vài giờ với liều lượng 100-200 $\mu$ g/kg và cũng là một độc tố tế bào rất mạnh. Yessotoxin hoạt hoá một số loại kênh vận chuyển canxi nhất định. Gần đây thì yessotoxin không còn được cho là độc chất chính gây nên DSP do độc tính của chúng qua đường uống thấp và không có hoạt tính gây tiêu chảy đối với chuột nghiên cứu [27].



**Maitotoxin (14)** được phân lập từ loài tảo giáp *Gambierdiscus toxicus* và một số loài động vật ăn tảo giáp. Chất này được đặt tên theo tiếng Tahiti của loài cá đuôi gai *Ctenochaetus striatus*, loài cá thường xuyên sinh ra các vụ ngộ độc Ciguatera tại Tahiti [7]. Maitotoxin là một polyete có cấu trúc phức tạp nhất và cũng là hợp chất không phải protein có độc tính mạnh nhất được phân lập từ tự nhiên cho tới nay, giá trị LD<sub>50</sub> trên chuột là 50ng/kg (gấp 160 lần so với Tetrodotoxin). Maitotoxin làm tăng sự thấm thấu của màng tế bào đối ion canxi thông qua một cơ chế vẫn chưa được biết.



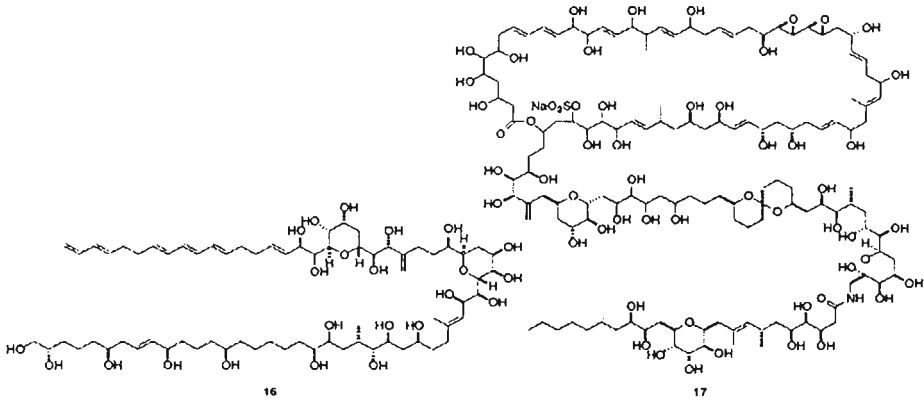
Loài *G. toxicus* tạo ra một loạt các polyete khác nhau với các hoạt tính sinh học rất mạnh, trong số đó **Gambierol (15)** là một chất ức chế rất mạnh kênh vận chuyển Kali với giá trị IC<sub>50</sub> là 1,8ng/ml và gây độc tính trên chuột với giá trị LD<sub>50</sub> là 50 $\mu$ g/kg [37].



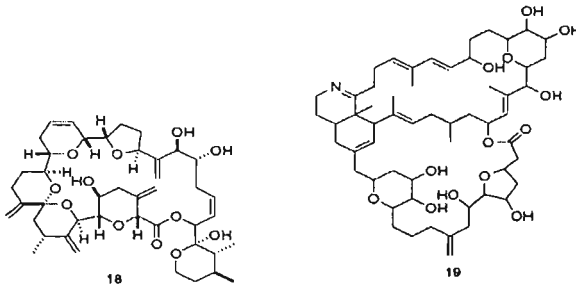
Ngoài ra còn rất nhiều các polyete độc khác được sản xuất bởi tảo giáp, di chuyển dọc theo chuỗi thức ăn và thường được tích lũy trong cơ thể của các loài nhuyễn thể hai mảnh vỏ gây ra các vụ ngộ độc trên người và động vật do ăn phải các loài nhuyễn thể nhiễm độc.

### 1.5. Polyketit mạch dài

Tảo giáp loài thuộc giống *Amphidinium* có thể sản sinh ra những Polyketit mạch siêu dài, ví dụ như **Amphidinol-3 (16)**, đây là chất độc gây phá hủy hồng cầu rất mạnh [23]. Các loài tảo giáp sống cộng sinh thuộc giống *Symbiodinium* lại có thể sinh ra các Polyhydroxi macrolit như **Zooxanthellatoxin, Zooxanthelamit và Symbiodinolit (17)**, các hợp chất trên hoạt hoá kênh vận chuyển Natri và gây độc thần kinh [38,40].



Trong số các macrolit được tạo ra bởi tảo giáp, đặc biệt phải kể tới **Goniodomin A (18)** được phân lập từ loài *Alexandrium hiraoui* (chất này trước đó được phân lập từ loài *Goniodoma pseudogonyaulax*) có độc tính rất mạnh với cá và kìm thích sự hoạt động của enzyme ATPase cơ bắp [41]. **Prorocentrolit (19)**, được tạo ra bởi loài *Prorocentrum* sp., là một macrolit đặc biệt với nhóm chức imin, hợp chất này độc trung bình với chuột với giá trị LD<sub>50</sub> 400μg/g [42].

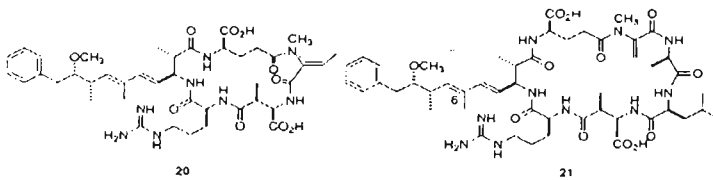


## 2. Độc tố từ Tảo lam

Tảo lam biển sinh ra những độc tố rất mạnh, tuy nhiên chưa có nhiều công bố về các trường hợp ngộ độc do tảo lam gây ra. Trên thực tế một số loài tảo lam, đặc biệt loài *Lyngbya majuscula*, sản sinh ra hàng loạt các hợp chất chuyển hoá thứ cấp có độc tính rất cao, trong đó rất nhiều chất được tìm thấy trong hải miên và ốc biển [43,44].

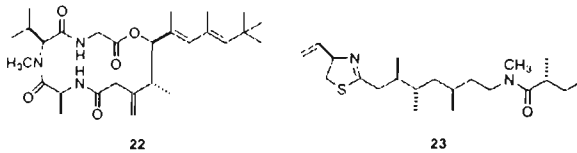
## 2.1. Microcystin

**Nodularin (20)** là một Pentapeptit độc mạch vòng đầu tiên được phân lập từ loài tảo lam nước lợ, loài *Nodularia spumigena*. Cùng với một số Heptapeptit vòng khác các Nudolarin được gọi chung là các Microcystin. Một chất tương tự với Nodularin là Motuporin được tìm thấy trong loài hải miên *Theonella swinhoei*, thực chất độc tố này được tạo ra bởi loài tảo lam sống cộng sinh với hải miên. Một độc tố Microcystin phổ biến nhất và cũng được cho là có độc tính mạnh nhất là **Microcystin-LR (21)**, liều lượng LD<sub>50</sub> của nó trên chuột là khoảng 50-60µg/kg. Microcystin là các chất hoạt hoá rất mạnh trong thuốc điều trị ung thư, hoạt động dựa trên cơ chế ức chế các enzyme protein phosphatase 1 và 2A [45,46].



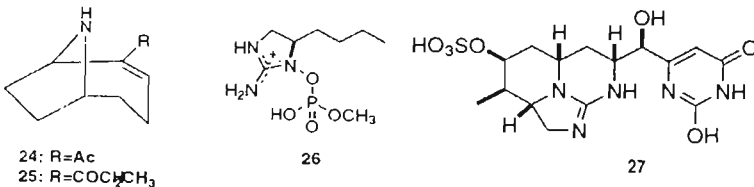
## 2.2. Antilatotoxin và Kalkitoxin

Trong số các hợp chất chuyển hoá từ loài *L. mauscula* thì có hai độc tố được quan tâm đặc biệt là **Antilatotoxin (22)** và **Kalkitoxin (23)**, hợp chất 3 hoạt hoá kênh vận chuyển Natri trong khi đó hợp chất 4 lại có hoạt tính ức chế kênh vận chuyển này [47].



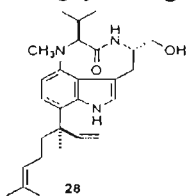
## 2.3. Alkaloid

**Anatoxin-a (24)** và **Homoanatoxin (25)** là những chất độc thần kinh được tạo ra bởi các loài tảo lam thuộc các giống *Anabaena*, *Oscillaria*, *Cylindrospermum* và *Aphanizomenon* [48]. Các chất độc này kích thích các thụ thể nhận biết nicotin acetylcholin cơ bắp. Giá trị LD<sub>50</sub> trên chuột của chúng khoảng 200-300µg/kg. **Anatoxin-a (S) (26)** được tạo ra từ loài *Anabaena* sp. ức chế enzym cholinease và giá trị LD<sub>50</sub> trên chuột khá lớn, 31 mg/kg.



**Cylindrospermopsin (27)** là một alkaloid đặc biệt lần đầu tiên được phân lập từ một chủng tảo lam Australia *Cylindrospermopsis raciborskii*. Chất độc này ngăn cản sự tổng hợp protein và gây rối loạn hoạt động của gan và thận [49].

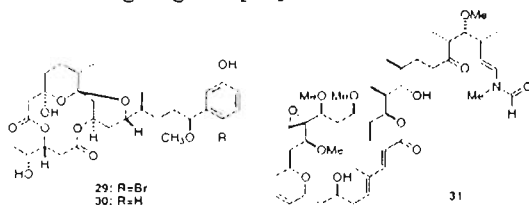
Loài tảo lam *Lyngbya majuscula* là nguyên nhân chính gây nên những dị ứng trên da khá phổ biến ở vùng biển Hawaii, các triệu chứng này sau đó được giải thích do các Lyngbyatoxin và Aplysiatoxin gây ra [50]. **Lyngbyatoxin A (28)** trên thực tế chính là Teleocidin được tạo ra bởi giống tảo lam *Streptomyces* và là một chất hoạt hoá mạnh trong điều trị ung thư. Ngoài ra lyngbyatoxin cũng được cho là nguyên nhân gây dị ứng trong các vụ ngộ độc rùa biển [51].



Ngoài các độc tố trên thì các loài tảo lam thuộc các giống *Anabaena*, *Aphanizomenon* và *Lyngbya* cũng được biết đến với khả năng sản sinh ra Saxitoxin, một độc tố rất nổi tiếng được tạo ra từ tảo giáp và có liên quan đến hàng loạt các vụ ngộ độc PSP.

#### 2.4. Polyketit

**Aplysiatoxin (29)** và **Debromoaplysiatoxin (30)** lần đầu tiên được phát hiện trong tuyến tiêu hoá của loài thò biển Hawaii *Stylochaelus longicauda*, sau đó được chứng minh là được tạo ra từ loài tảo lam *L. majuscula* chính là thức ăn của loài thò biển này [48]. Một vài dẫn xuất khác của Aplysiatoxin cũng được phân lập từ các loài tảo lam biển khác nhau [43]. Các chất độc này là các hoạt chất kháng sinh và chống ung thư [52].



Ngoài ra còn một số polyketit khác được công bố phân lập từ tảo lam thuộc các giống *Lyngbya*, *Symploca* và *Scytonema* [43,47]. **Scytophycin (31)** là một macrolit đặc biệt được phân lập từ loài *Scytonema pseudohofmanni*, có hoạt tính ức chế quá trình trùng hợp actin [43].

### 3. Độc tố từ Vi khuẩn biển

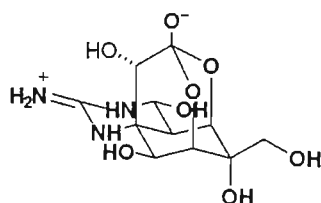
Các hợp chất chuyển hoá thứ cấp từ vi khuẩn biển, đặc biệt là các độc tố sinh học biển, được tập trung nghiên cứu trong khoảng hai thập kỷ gần đây. Sau khi phát hiện ra nguồn gốc sinh tổng hợp của Tetrodotoxin từ vi khuẩn biển, rất nhiều hợp chất quan trọng khác phân lập từ động vật biển cũng được chứng minh là có nguồn gốc từ vi khuẩn và di chuyển dọc theo chuỗi thức ăn của sinh vật.

#### 3.1. Độc tố Tetrodotoxin

**Tetrodotoxin (32)** là một trong những độc tố biển được nghiên cứu nhiều nhất cho đến nay, độc tố này có liên quan đến hàng loạt các vụ ngộ độc cá nóc trên thế giới. Tetrodotoxin được phân lập chính từ cá nóc họ Tetraodontidae và được tạo ra từ khuẩn biển thuộc các giống *Vibrio*, *Pseudoalteromonas* và một số giống khác [35]. Cho đến nay đã có trên mười dẫn xuất



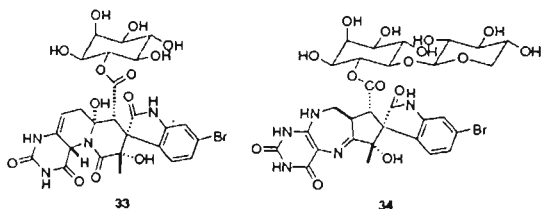
của tetrodotoxin được phân lập từ rất nhiều loài động vật khác nhau như sa giông *Taricha* sp. [54], cóc Costa Rica *Atelopus roads* [55], bạch tuộc đốm xanh *Hapalochlaena* sp. [56], sao biển [57], cua xanthid [59]. Tetrodotoxin có tính bền vững rất cao, Cho vào dung dịch HCl 0,3% sau 8 giờ mới bị phân hủy, đun sôi ở 100°C thì sau 6 giờ mới giảm được một nửa độc tính, muốn phá hủy hoàn toàn độc tính của Tetrodotoxin phải đun sôi ở 200°C trong 10 phút [60]. Giá trị LD<sub>50</sub> của nó trên chuột là 8µg/kg [61] và nó ức chế kênh vận chuyển natri bằng liên kết tại vùng 1. Thú vị là cá nóc nước ngọt lại chứa Saxitoxin thay vì Tetrodotoxin [61].



32

### 3.2. Surugatoxin

Tiêu thụ loài ốc hương Nhật Bản *Babylonia japonica* đã tạo ra một số vụ ngộ độc ở Nhật Bản với triệu chứng chính là giảm chức năng thị lực. Hoạt chất gây ra các vụ ngộ độc này sau đó được phát hiện ra chính là bởi độc tố **Surugatoxin** (33), tuy nhiên sau đó người ta còn phân lập được **Neosurugatoxin** (34) độc gấp 100 lần so với Surugatoxin. Surugatoxin là các chất đối kháng của các thụ thể nhận biết nicotin axetylcholin [63]. Neosurugatoxin và Surugatoxin được sinh ra bởi một loài vi khuẩn phân lập từ trầm tích trong khu vực sinh sống của loài ốc hương *Babylonia japonica* [64].



33

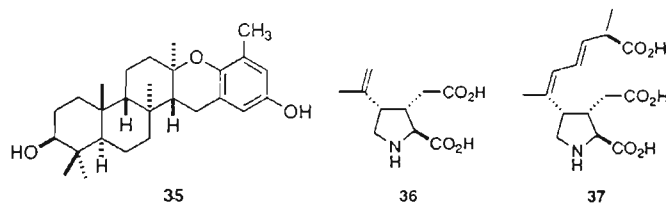
34

## 4. Độc tố từ Tảo lớn

Rong, tảo biển được sử dụng rộng rãi ở các nước Châu Á và nhiều nước khác trên khắp thế giới. Trong các độc tố biển được phân lập từ tảo lớn, đầu tiên phải kể đến Tetrodotoxin phân lập từ loài tảo san hô loài *Jania* sp. [65]. Ngoài ra trong rong nâu cũng thường có chứa các meroditerpenoit [66], trong đó **2β,3α-Epitaondiol** (35) và một số terpenoit khác phân lập từ loài *Styopodium flabelliforme* được thông báo là có hoạt tính tác động lên sự hoạt động của kênh vận chuyển Natri [67].

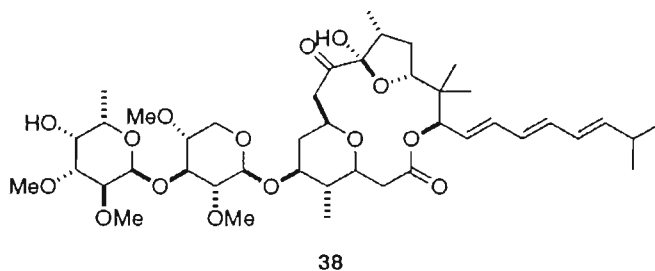
### 4.1. Axit Kainic và axit Domoic

Axit  $\alpha$ -Kainic (36) được phân lập từ loài rong đỏ *Digenea simplex* và axit Domoic (37) phân lập từ loài rong đỏ *Chondria armata* là các chất kích thích thụ thể nhận biết glutamat. Ngoài ra axit domoic còn là một tác nhân gây ra các vụ ngộ độc gây mất trí nhớ do ăn phải các loài nhuyễn thể bị nhiễm độc [35].



#### 4.2. Polycavernosit

Đã có một vài công bố về các trường hợp ngộ độc do ăn phải loài rong đỏ *Gracilaria* sp. tại một số khu vực trên thế giới [33,68]. **Polycavernosit A (38)** và các dẫn xuất của nó được phân lập từ loài *G. edulis* và có liên quan đến một số vụ ngộ độc gây chết người tại khu vực Guam và Philippin [65]. Giá trị  $LD_{50}$  của Polycavernosit A trên chuột là 0,2-0,4mg/kg và nó là kích hoạt sự tiếp cận ngoại bào của ion canxi. Độc tố trên được cho là có nguồn gốc từ một loài tảo lam, tuy nhiên vẫn còn chưa được khẳng định rõ ràng.



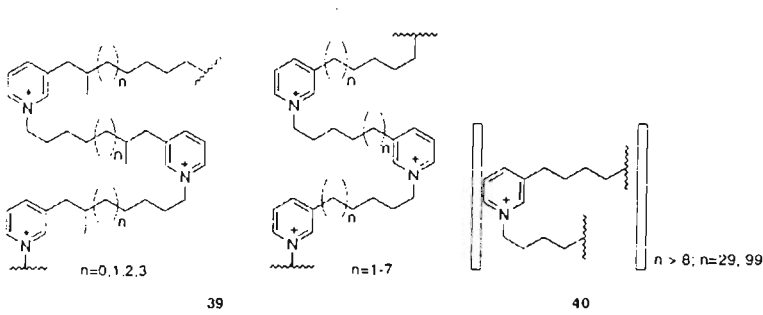
Ngoài ra còn rất nhiều terpenoit gây độc đối với cá đã được phân lập từ tảo lớn [66], tuy nhiên độc tính của chúng đối với con người và động vật có vú vẫn còn chưa được đánh giá.

### 5. Độc tố từ Hải miên

Hải miên là ngành sinh vật biển cung cấp nhiều hợp chất thiên nhiên nhất, trong đó đã có vài chục chất độc tế bào được đang trong các giai đoạn thử nghiệm lâm sàng và tiền lâm sàng trong điều trị bệnh ung thư [59]. Các sinh vật này là vật chủ cho rất nhiều vi sinh vật cộng sinh mà các vi sinh vật cộng sinh mới được cho là các loài sản sinh ra các hợp chất chuyển hoá có hoạt tính sinh học của hải miên [69].

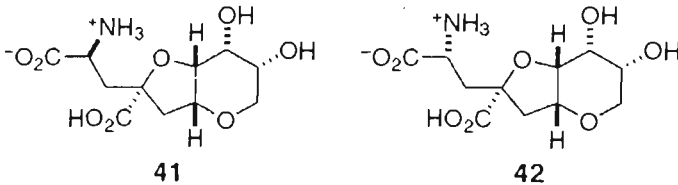
#### 5.1. Polyalkylpyridinium

Các loài hải miên thuộc bộ Haplosclerida thường chứa các muối 3-alkylpyridinium [70,71], một vài trong số chúng thể hiện độc tính đối với động vật có vú. Ví dụ đầu tiên cho lớp chất này là **Halitoxin (39)** phân lập từ hải miên loài *Haliclona* sp., thực tế độc tố này chính là hỗn hợp các muối oligo và poly của 3-alkylpyridinium [72,73]. Halitoxin là một chất độc gây phân huỷ hồng cầu, ngoài ra nó còn là chất độc với cá, giá trị  $LD_{50}$  của halitoxin trên chuột là 1,4mg/kg. Một hợp chất khác có cấu trúc tương tự halitoxin là một polyme (40) được phân lập từ loài hải miên Địa Trung Hải *Reniera sarai* và được gọi chung là các **poly-APs** (polymeric alkylpyridinium salts). Các hợp này thể hiện nhiều hoạt tính sinh học khác nhau bao gồm hoạt tính gây phân huỷ hồng cầu, gây chết ( $LD_{50}$  trên chuột 2,7mg/kg), và ức chế enzym acetylcholinesterase [74,75].



### 5.2. Các chất chủ vận của thụ thể Kainat, Dysiherbaine và Neodysiherbaine

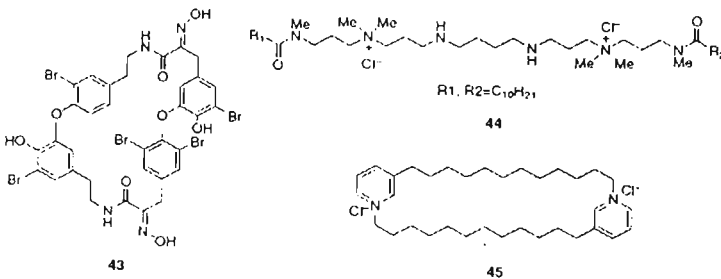
Dysiherbaine (41) và Neodysiherbaine (42) là các chất chủ vận của thụ thể Kainat nhận biết glutamat được phân lập từ loài *Dysidea harbasea* [77].



### 5.3. Các độc tố khác từ Hải miên

Từ loài Hải miên *Lanthella basata* còn phân lập được các bastadin như **Bastadin 5** (43) và các dẫn xuất bromotyrosin, chúng đều là những chất điều hoà chọn lọc kênh vận chuyển canxi [78]. Một axylpolyamin mới, **Penaramit** (44), được phân lập từ loài *Penares aff. incrustans* ức chế sự liên kết giữa  $\omega$ -conotoxin GVIA với kênh vận chuyển canxi dạng N ở nồng độ  $\mu\text{M}$  [79]. **Cyclostelletamin A-F (A-45)**, là các 3-alkylpyridin mạch vòng được phân lập từ loài hải miên *Stelletta maxima*, đây là những chất đối kháng của thụ thể nhận biết acetylcholine cơ [76].

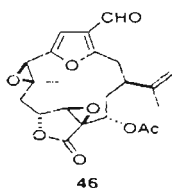
Ngoài ra, một dãy các isocyanoterpenoit và các terpenoit khác được phân lập từ hải miên, đặc biệt là loài *Acanthella* sp. Chúng thể hiện rất nhiều hoạt tính sinh học khác nhau bao gồm độc với cá và độc tế bào, tuy nhiên cơ chế gây độc cũng như độc tính của chúng đối với động vật có vú vẫn còn chưa được đánh giá.



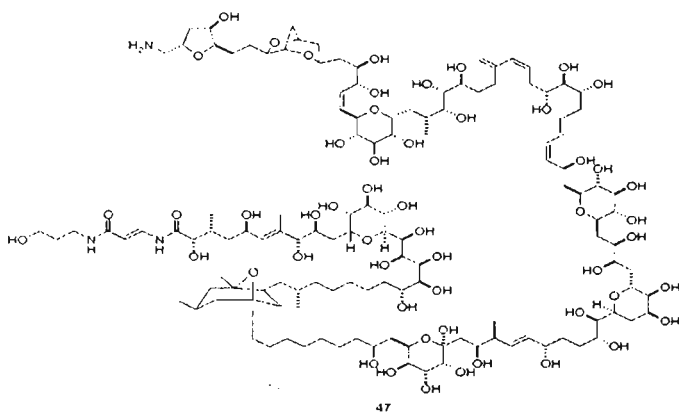
## 6. Độc tố từ Ruột khoang

San hô mềm là một trong số ít những đối tượng được nghiên cứu tập trung và có hệ thống, kết quả là một số lượng lớn các hợp chất chuyển hóa đã được phân lập và xác định cấu trúc trong đó có các terpenoit, đặc biệt là các diterpenoit [66]. Cembranoit, một lớp điển hình của các

diterpenoit của san hô mềm, thể hiện rất nhiều hoạt tính sinh học khác nhau [80]. **Lophotoxin (46)** và các dẫn xuất cembranoit phân lập từ các loài san hô cứng giống *Lophogorgia* và *Pseugopterogorgia* là các chất đối kháng của thụ thể nhận biết nicotin. Pophotoxin là một chất độc với giá trị  $LD_{50}$  trên chuột là 8mg/kg và khoá sự liên kết của a-toxin với thụ thể nhận biết nicotin của tế bào BC3H-1 với giá trị  $IC_{50}$  1-2  $\mu$ M [81,82].



**Palytoxin (47)** là một hợp chất chuyển hoá dị thường xuất hiện trong các zoanthids của loài *Palythoa* sp. [35]. Đây là một chất độc mạnh với giá trị  $LD_{50}$  trên chuột là 0.45 $\mu$ g/kg (độc gấp 20 lần so với Tetrodotoxon). Palytoxin liên kết với các enzyme Na,K-ATPase màng tế bào và chuyển hoá chúng từ bơm thành kênh ion, làm tăng mạnh sự thẩm thấu của Natri màng tế bào và dẫn đến các dòng ion lớn di chuyển vào trong [83,84]. Palytoxin là một chất hoạt hoá mới trong điều trị ung thư da.



**Palytoxin** được cho là nguyên nhân gây nên các vụ ngộ độc cá Trích [85], ngộ độc của xanthid [65] và ngộ độc cá filefish [33]. Các dẫn xuất của Palytoxin đã được phân lập từ rong Đỏ *Chondria armata* [86], từ tảo giáp *Osteropsis* sp. [87], và từ rất nhiều động vật sống trong rạn san hô từ các cụm xanthid.

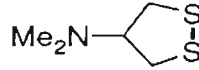
## 7. Độc tố từ Giun biển

Các độc tố trong các ngành giun biển chủ yếu được phân lập trong dịch độc của các loài giun sần mồi. Phần lớn các chất độc tố biển này có cấu trúc giống với nicotin và có cơ chế gây độc giống với nicotin, tuy nhiên nhiều chất còn độc hơn nicotin rất nhiều lần và tấn công lên tất cả các thụ thể nhận biết nicotin được biết cho đến nay.

### 7.1. Alkaloit từ Giun đốt biển

Loài giun nhiều tơ *Lumbriconereis brevicirra* tiết ra một chất nhầy có chứa độc tố khi chúng bị quấy rầy. Thành phần hoá học mang độc tố trong dịch nhầy này được xác định là **Nereistoxin (48)**, một dimetylamin có chứa vòng 1,2-dithiolan. Đây là một chất độc đối với

động vật có vú, LD<sub>50</sub> trên chuột là 30mg/kg, chất này đồng thời độc đối với cá và có hoạt tính diệt côn trùng. Nereistoxin ức chế thụ thể nhận biết nicotin axetylcholin và trực tiếp khoá kênh vận chuyển này.

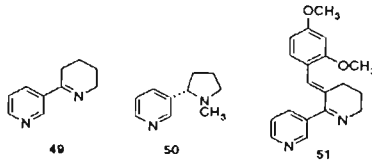


48

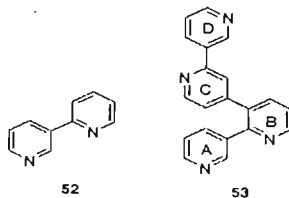
## 7.2. Alkaloit từ Giun vòi biển

Gần đây các nhà khoa học phát hiện ra rằng trong nọc độc của loài giun vòi săn mồi chứa các pyridine alkaloit có chức năng là những chất độc tê liệt khi chúng săn mồi. Các độc tố alkaloit này tấn công vào thụ thể nhận biết nicotin axetylcholin gây tê liệt và mất chức năng vận động của con mồi.

Anabaseine, 2-(3-pyridyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridin (49) là alkaloit đầu tiên trong nhóm này được phân lập và nhận dạng từ các loài giun vòi săn mồi, trong đó nồng độ của độc tố này khá cao trong loài *Paranemertes peregrina* [89]. Một anabaseine khác (50) có cấu trúc giống nicotin có khả năng kích thích tất cả các thụ thể nhận biết nicotin axetylcholin được biết cho tới nay, trong khi đó nicotin mới chỉ kích thích các thụ thể nhận biết nicotin thuộc não bộ [89]. Dẫn xuất 3-benzyliden anabaseine, GTS-21 (51), đã được chỉ ra là có khả năng tăng cường khả năng trí nhớ và học tập của động vật thí nghiệm trong các thử nghiệm lâm sàng và tiền lâm sàng [91]. Đây là hợp chất đầu tiên được phát hiện có khả năng kích thích chọn lọc thụ thể nhận biết nicotin axetylcholin dạng  $\alpha 7$ .



Một loài giun vòi săn mồi khác được tìm thấy ở biển Tây bắc Atlantic và Thái Bình Dương, loài *Amphiporus angulatus*, chứa ít nhất 15 pyridin alkaloit khác nhau [92]. 2,3'-Bipyridyl (52) có thể làm tê liệt con mồi chỉ với lượng vết trong nọc độc của giun vòi. Nemertellin (53) là một pyridin alkaloit có hàm lượng lớn nhất trong giun vòi là một tetrapyridyl có nhiều điểm tương đồng với tripyridyl nicotin (Nicotellin) có trong thuốc lá, trong đó Nicotellin có cấu trúc 3 vòng B,C,D của nemertellin [91]. Hoạt tính sinh học của Nemertellin vẫn còn chưa được hiểu rõ ràng, tuy nhiên nó đã được chứng minh có khả năng ức chế quá trình bám giá của ấu trùng động vật chân tơ [93].



Có 6 loài trong ngành giun Hàm Tơ có thể tạo ra Tetrodotoxin [94]. Có giả thiết cho rằng giun Hàm Tơ tích lũy độc tố tetrodotoxin từ loài khuẩn Phẩy *Vibrio alginolyticus* sống cộng sinh với nó.

## 8. Độc tố từ Nhuyễn thể

Các loài hai mảnh vỏ và các loài ốc là các động vật ăn lọc (filter-feeding) do đó chúng có thể ăn toàn bộ các loài vi sinh vật bao gồm các loài tảo giáp, tảo lam hay tảo cát mà chúng lọc được, trong đó có cả các loài có mang độc tố. Các độc tố này sau đó được tích lũy trong các cơ quan tiêu hóa của nhuyễn thể và đã gây nên hàng loạt các vụ ngộ độc đối với con người và động vật [22,33,95]. Các độc tố vi sinh vật đã được trình bày chi tiết trong các phần trước do đó chúng tôi chỉ điếm qua những độc tố quan trọng trong ngành nhuyễn thể.

### 8.1. PSP (*Paralytic shellfish poisoning, sự ngộ độc gây tê liệt*)

Saxitoxin, Neosaxitoxin và hơn hai mươi dẫn xuất của chúng được tạo ra từ tảo giáp và tích lũy trong tuyến tiêu hóa của nhuyễn thể được cho là nguyên nhân chính gây nên các vụ ngộ độc tê liệt trên thế giới do tiêu thụ các loài động vật có vỏ bị nhiễm độc. Các vụ ngộ độc có liên quan đến động vật bị nhiễm độc Saxitoxin trên nên khá phổ biến và có xu hướng ra tăng trong thời gian gần đây. Sự ngộ độc tê liệt có thể dẫn tới tử vong trong một số trường hợp và hiện tại vẫn chưa có một phương pháp thích hợp trong việc phân huỷ độc tố và điều trị bệnh nhân.

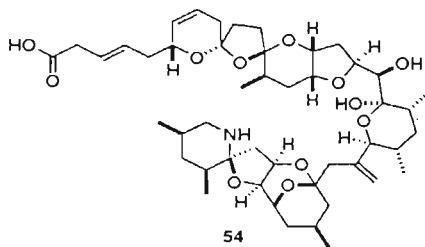
### 8.2. DSP (*Diarrhetic shellfish poisoning, sự ngộ độc gây tiêu chảy*)

Kể từ lần đầu tiên được công bố vào năm 1976 ở Nhật Bản, rất nhiều trường hợp ngộ độc tiêu chảy có liên quan đến quá trình tiêu thụ động vật biển có vỏ bị nhiễm độc đã được thông báo trên phạm vi toàn thế giới. Axit Okadaic và các dẫn xuất của nó chính là các độc tố chính gây nên các vụ ngộ độc trên. Ngoài ra, Yessotoxin cũng bị cho là nguyên nhân của các vụ ngộ độc này, tuy nhiên độc tố này sau đó được loại ra khỏi danh sách các hoạt chất gây ngộ độc chính do độc tính của chúng qua đường uống thấp và không có hoạt tính gây tiêu chảy đối với chuột nghiên cứu.

### 8.3. AZP (*Azaspiracid shellfish poisoning, sự ngộ độc Azaspiracid*)

Sự ngộ độc Azaspiracid có các biểu hiện giống với sự ngộ độc gây tiêu chảy (DSP) sau khi ăn nhuyễn thể nhiễm độc tố Azaspiracid. Sự ngộ độc Azaspiracid lần đầu tiên được công bố năm 1995 tại Châu Âu. Sở dĩ gọi là sự ngộ độc Azaspiracid do độc tố chính gây ra các vụ ngộ độc trên là các azaspiracid. Cho tới nay đã có trên 30 dẫn xuất của azaspiracid được công bố [96]. Azaspiracid mới chỉ được phân lập từ các loài thân mềm, tuy nhiên trong các vụ ngộ độc azaspiracid đều thấy có liên quan tới loài tảo giáp *Protoperidinium crassipes*.

**Azaspiracid-1 (54)**, là một polyete có chứa Nitơ, chất này là một chất độc với động vật có vú, giá trị LD<sub>50</sub> trên chuột là 110-200μg/kg, ngoài ra nó còn là một chất độc tế bào, IC<sub>50</sub> khoảng 10<sup>-9</sup>-10<sup>-8</sup> M, và gây quái thai [97]. Cơ chế hoạt động của azaspiracid tương đối giống với Yessotoxin, tác động lên kênh vận chuyển Canxi.



#### 8.4. NSP (*Neurotoxic shellfish poisoning, sự ngộ độc thần kinh*)

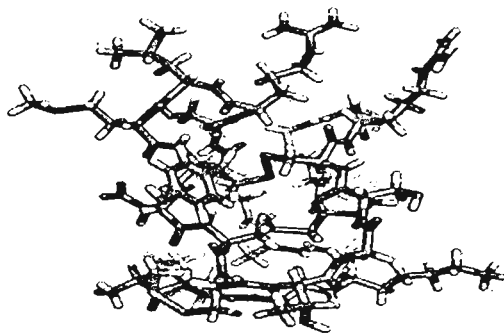
Sự ngộ độc thần kinh do ăn phải các loài nhuyễn thể hai mảnh vỏ có các biểu hiện giống với sự ngộ độc Ciguatera. Hoạt chất chính gây ra các vụ ngộ độc thần kinh được chứng minh là do là Brevetoxin và các dẫn xuất của nó, được tích lũy trong cơ thể động vật nhuyễn thể hai mảnh vỏ loài *Karenia brevis*.

#### 8.5. ASP (*Amnesic shellfish poisoning, sự ngộ độc gây mất trí*)

Các vụ ngộ độc đặc biệt mất trí nhớ trong một thời gian ngắn do tiêu thụ các loài nhuyễn thể lần đầu tiên được ghi nhận ở Canada năm 1987 [98,99]. Độc chất chính gây nên các vụ ngộ độc này là axit Domoic và các dẫn xuất của nó được sản sinh ra từ loài tảo cát *Pseudonitzschia multiseries* và một số loài tảo cát cùng chi khác [41]. Trên thế giới cũng có ghi nhận một số trường hợp động vật bị chết hàng loạt do ăn phải các con mồi bị nhiễm độc axit domoic [98].

#### 8.6. Độc tố peptit từ Ốc cối

Độc tố conopeptit từ loài ốc cối là độc tố peptit duy nhất được đề cập trong bài tổng quan này do những tính chất lý thú của nó. **Conotoxin** (Hình 01) được nghiên cứu đặc biệt trong suốt 20 năm qua, chất này được tạo ra bởi loài ốc cối *Conus* sp. [13]. Hiện nay đã phát hiện có khoảng trên 500 loài ốc cối khác nhau có khả năng sinh tổng hợp Conopeptit, trong nọc độc của mỗi loài lại phát hiện trên dưới 100 Conopeptit riêng biệt, do đó có ít nhất khoảng 50,000 Conopeptit độc được sinh tổng hợp bởi các loài ốc cối này. Các Conotoxin không những đa dạng về cấu trúc hoá học và chúng còn có phổ tác dụng rộng lên các kênh vận chuyển ion khác. Thêm vào đó do có kích thước phân tử tương đối nhỏ, (10-30 đơn vị amino axit) lại dễ tổng hợp, các conopeptit được nghiên cứu rộng rãi trong việc phát triển thuốc. Năm 2007, qua nhiều năm nghiên cứu lâm sàng và tiền lâm sàng, conotoxin đầu tiên đã được lưu hành trên thị trường làm thuốc giảm đau, tên thương mại của nó là Ziconotide<sup>TM</sup> [14].



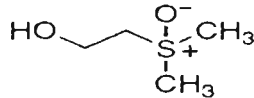
Hình 1. Cấu trúc không gian của  $\omega$ -conotoxin

Các Conotoxin được phân chia thành  $\alpha$ -conotoxin, ức chế thụ thể nhận biết nicotin acetylcholin [108];  $\delta$ -conotoxin ức chế sự phân hoạt hoá kênh vận chuyển natri [109];  $\kappa$ -conotoxin ức chế kênh vận chuyển kali [110];  $\mu$ -conotoxin ức chế kênh vận chuyển natri trong cơ [111] và  $\omega$ -conotoxin ức chế kênh vận chuyển canxi dạng N [112]. Độc tính cũng như tác dụng của các conotoxin cũng rất khác nhau.  $\omega$ -conotoxin có tác dụng lớn gấp khoảng 100-1000 lần so với morphin [113].

## 9. Độc tố từ động vật Chân đốt, Rêu biển và động vật Da gai

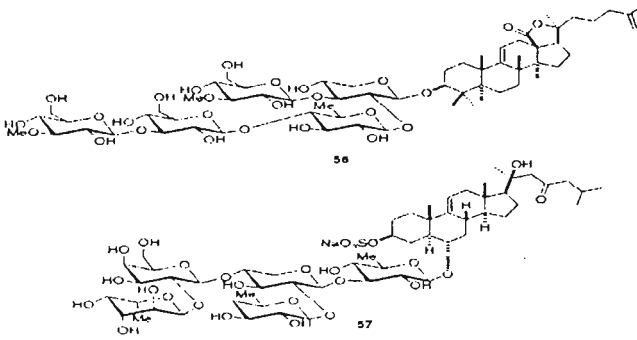
Trong khi cua Xanthid chứa Palytoxin, Saxitoxin và/hoặc Tetrodotoxin [35,100] thì cua móng ngựa lại chứa Saxitoxin hoặc Tetrodotoxin [101], các độc tố trên đều có nguồn gốc từ vi sinh vật. Loài sao biển *Astropecten polyacanthus* cũng được thông báo là có chứa Tetrotoxin [102].

Từ loài Rêu biển *Alcyonidium gelatinosum* phân lập được một chất độc tố có chứa lưu huỳnh (2-hydroxietyl)dimetylsulfoxonium (55), đây là một hoạt chất gây dị ứng khá phổ biến tại khu vực biển Bắc [103]. Ngoài ra hợp chất trên cũng được phân lập từ hải miên [90].



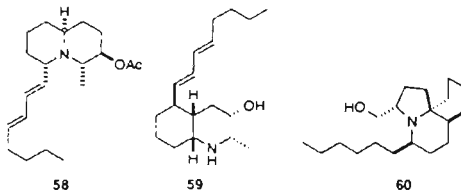
55

Hợp chất saponin (độc tố glycosit) đầu tiên tên **Holothurin** được phân lập từ loài dưa chuột biển *Holothuria vagabunda* năm 1955 [104], cấu trúc của **Holothurin A** (56) được làm sáng tỏ vào năm 1978 [33]. Holothurin là các triterpenoit tạo bởi một aglycon liên kết với một vài phân tử đường [105] và thể hiện nhiều hoạt tính sinh học rộng bao gồm hoạt tính gây phân hủy hồng cầu, độc đối với cá và kháng vi sinh vật [33]. **Asterosaponin A** (57) là một steroidal saponin được phân lập từ sao biển và thể hiện nhiều hoạt tính tương tự các Holothurin [105]. Trong vài thập niên trở lại đây một số lượng lớn các saponin đã được phân lập từ hải miên, ruột khoang và da gai.



## 10. Độc tố từ ngành Có áo và Cá

Lớp hải tiêu có chứa rất nhiều hợp chất chuyển hoá thứ cấp, một vài trong số chúng thể hiện độc tính đối với động vật có vú [66]. **Pictamin** (58), một quinolizidin alkaloit phân lập từ loài hải tiêu *Clavelina picta* và **Lepadin B** (59), một Decahydroquinolin alkaloit từ loài *C. lepadiformis* khoá thụ thể nhận biết nicotin axetylcholin thần kinh tại nồng độ  $\mu\text{M}$  [106], trong khi đó **Lepadiformin** (60) phân lập từ loài *Clavelina* sp. lại ức chế kênh vận chuyển kali [107].





Cũng phải nói lại rằng Tetrodotoxin được phát hiện trong cá nóc và nhiều loại động vật khác. Độc tính của chất này đã khá rõ ràng, tuy nhiên hàng năm trên thế giới vẫn xảy ra nhiều vụ ngộ độc do ăn cá nóc, chủ yếu là do sự chủ quan của người dân cũng như sự quản lý kém của các nhà quản lý. Chi riêng tại Nhật Bản con số thống kê trong 10 năm (1954-1963) cho thấy nước Nhật có tới 1.962 người bị ngộ độc do ăn cá nóc, trong đó 1153 người bị tử vong (87,76% số người mắc) [60].

### III. KẾT LUẬN

Sự ngộ độc thực phẩm biển và sự chết hàng loạt động vật biển đang là mối quan tâm của toàn thế giới. Đây là những hiểm họa thực sự đối với sức khỏe cộng đồng và gây thiệt hại nặng nề cho các ngư trường. Những phát triển gần đây của công nghệ sinh học và hoá học đã góp phần nhận dạng ra nguồn gốc gây độc trong các vụ ngộ độc thực phẩm biển. Tính cho đến nay thì các nhà khoa học đã nhận ra tầm quan trọng của vi sinh vật biển trong hệ sinh thái biển. Sự đa dạng về hoá học của các hợp chất thiên nhiên là vượt trội so với các hợp chất thiên nhiên trên cạn, tuy nhiên vẫn còn một số vấn đề còn bỏ ngỏ.

- Thứ nhất, do sự khó khăn trong việc lấy mẫu cộng với nồng độ rất nhỏ của các hợp chất chuyển hoá thứ cấp từ biển đã làm cho số lượng các hợp chất thiên nhiên biển được phân lập còn quá nhỏ so với tiềm năng (khoảng 20.000 hợp chất so với hơn 200.000 tổng số các hợp chất thiên nhiên được phân lập).

- Thứ hai, nghiên cứu nguồn gốc thực sự của các hợp chất chuyển hoá này, các nghiên cứu gần đây đều chỉ ra rằng các độc tố phân tử lượng nhỏ phần lớn có nguồn gốc từ vi sinh vật và được di chuyển dọc theo chuỗi thức ăn của sinh vật.

Tiềm năng của tài nguyên sinh vật biển vô cùng đa dạng phong phú và giàu có. Các sinh vật biển sinh ra toxin là một trong những tiềm năng ấy. Các toxin, có ý nghĩa đặc biệt trong y dược, coi như là một dược liệu quý và là những hoạt chất khuôn mẫu dẫn đường lý tưởng cho công nghệ tổng hợp biệt dược. Tuy rằng, cho tới nay, việc sử dụng toxin chưa được rộng rãi, nhưng những hoạt chất sinh học này có một triển vọng trong tương lai đầy hứa hẹn. Do đó, chúng ta cần phải quan tâm đúng mức, để có chiến lược khai thác, sử dụng một cách có hiệu quả những nguồn gen quý hiếm ấy, đưa những giá trị đó vào thực tế đời sống kinh tế quốc dân.

### IV. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Teitelbaum JS, Zatorre RJ, Carpenter S, Gendron D, Evans AC, Gjedde A, Cashman NR (1990) Neurologic sequelae of domoic acid intoxication due to the ingestion of contaminated mussels. *N Engl J Med* 322:1781-1787.
2. Perl TM, Bedard L, Kosatsky T, Hockin JC, Todd EC, McNutt LA, Remis RS (1990a) Amnesic shellfish poisoning: a new clinical syndrome due to domoic acid. *Can Dis Wkly Rep* 16 (Suppl. 1E):7-8.
3. Miller DM (1991) *Ciguatera Seafood Toxins*, CRC Press, Corporate Blvd, N. W., Boca Raton, Florida, 33431, United State.
4. Florian Lang (2009) A Novel Platform for Research on Toxins, *Toxins* 1(1), 1-2.
5. Nguyễn Văn Lệ, Nguyễn Hữu Hoàng, Bùi Thị Thu Hiền (2006) Kết quả phân tích độc tố cá nóc biển Việt Nam, *Tuyển tập Nghiên cứu nghề cá* 04, tr. 256-264.
6. Trần Đình Toại, Châu Văn Minh (2004) *Tiềm năng rong biển Việt Nam*, Nxb KH & KT Hà Nội, Việt Nam.
7. Murata M, Yasumoto T (2000) The structure elucidation and biological activities of high molecular weight algal toxins: maitotoxin, prymnesins and zooxanthellatoxins. *Nat*

Prod Rep17:293-314.

8. Châu Văn Minh, Phạm Quốc Long, Một số nghiên cứu về các hợp chất có hoạt tính sinh học từ sinh vật biển Việt Nam, Hội nghị KHCN biển Nha Trang tháng 9/2007.
9. Kao CY, Levinson SR (1986) Tetrodotoxin, Saxitoxin and the Molecular Biology of the Sodium Channel. The New York Academy of Sciences, New York.
10. Bialojan C, Takai A (1988) Inhibitory effect of a marine-sponge toxin, okadaic acid, on protein phosphatases. Specificity and kinetics. *Biochem J* 256:283-290.
11. Carter NJ, Keam SJ (2007) Trabectedin: a review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 67, 2257.
12. Le Tourneau C, Faivre S, Ciruelos E, Domínguez MJ, López-Martín JA, Izquierdo MA, Jimeno J, Raymond E. (2009) Reports of Clinical Benefit of Plitidepsin (Aplidine), a New Marine-Derived Anticancer Agent, in Patients With Advanced Medullary Thyroid Carcinoma. *Am J Clin Oncol*. Epub ahead of print.
13. Dự án Hợp tác Viện HLKH Việt Nam-LB Nga nghiên cứu về hoạt chất biển 2006-2010.
14. Rauck RL, Wallace MS, Burton AW, Kapural L, North JM. (2009) Intrathecal Ziconotide for Neuropathic Pain: A Review. Epub ahead of print.
15. Mayer 2009.
16. Leone S, Silipo A, Nazarenko EL, Lanzetta R, Parrilli M, Molinaro A (2007) Molecular Structure of Endotoxins from Gram-negative Marine Bacteria: An Update. *Mar. Drugs* 5, 85-112.
17. Paz B, Daranas, AH, Norte M, Riobó P, Franco JM, Fernández JJ (2008) Yessotoxins, a Group of Marine Polyether Toxins: an Overview. *Mar. Drugs* 6, 73-102.
18. Berry JP, Gantar M, Perez MH, Berry G, Noriega FG (2008) Cyanobacterial Toxins as Allelochemicals with Potential Applications as Algacides, Herbicides and Insecticides. *Mar. Drugs* 6, 117-146.
19. Noguchi T, Arakawa O (2008) Tetrodotoxin - Distribution and Accumulation in Aquatic Organisms, and Cases of Human Intoxication. *Mar. Drugs* 6, 220-242.
20. Deeds JR, Landsberg JH, Etheridge SM, Pitcher GC, Longan SW (2008) Non-Traditional Vectors for Paralytic Shellfish Poisoning. *Mar. Drugs* 6, 308-348.
21. Watkins SM, Reich A, Fleming LE, Hammond R (2008) Neurotoxic Shellfish Poisoning. *Mar. Drugs* 6, 431-455.
22. Camacho FG, Rodríguez JG, Mirón As, García MCC, Belarbi EH, Chisti Y, Grima EM (2007) Biotechnological significance of toxic marine dinoflagellates. *Biotechnol Adv* 25:176-194. Cariello L, Zanetti L (1977)  $\alpha$ - and  $\beta$ -cephalotoxin: two paralyzing proteins from posterior salivary glands of *Octopus vulgaris*. *Comp Biochem Physiol* 57C:169-173.
23. Yasumoto T, Murata M (1993) Marine toxins. *Chem Rev* 93:1897-1909.
24. Cembella AD (2003) Chemical ecology of eukaryotic microalgae in marine ecosystems. *Phycologia* 42:420-447.
25. Đ.V.Hà, Những nghiên cứu gần đây về độc tố trong một số loài sinh vật biển Việt Nam, Hội nghị KH kỉ niệm 30 năm thành lập Viện KH&CN VN, Hà Nội 5.2005.
26. Daranas AH, Norte M, Fernández JJ (2001) Toxic marine microalgae. *Toxicon* 39:1101-1132. Dauplais M, Lecoq A, Song J, Cotton J, Jamin N, Gilquin B, Roumestand C, vita C, de Medeiros
27. Ciminello P, Fattorusso E (2004) Shellfish toxins - chemical studies on northern Adriatic mussels. *Eur J Org Chem* 2533-2551.
28. Châu Văn Minh và Cs. Đề tài KHCN cấp NN KC09.15 (2003-2005).
29. Rinehart, K. L., K. Harada, M. Namikoshi, C. Chen, and C. A. Harvis. 1988. Nodularin, microcystin and the configuration of Adda. *J. Am. Chem. Soc.* 110(25):8557-8558.

30. Molgo J, Girard E, Benoit E (2007) Cyclic imines: an insight into this emerging group of bioactive marine toxins. *Phycotoxins* 319-335.
31. Lin Y, Risk M, Ray SM, van Engen D, Clardy J, Golik J, James JC, Nakanishi K (1981) Isolation and structure of brevetoxin B from "red tide" dinoflagellate *Ptychodiscus brevis* (*Gymnodinium breve*). *J Am Chem Soc* 103:6773-6776.
32. Baden DG, Bourdelais AJ, Jacocks H, Michelliza H, Naar J (2005) Natural and derivative breve- toxins: historical background, multiplicity, and effects. *Environ Health Perspect* 113:621-625.
33. Hashimoto Y (1979) Marine toxins and other bioactive marine metabolites. Japan Scientific Societies Press, Tokyo.
34. Nicholson CM, Lewis RJ (2006) Ciguatoxins: cyclic polyether modulators of voltage-gated ion channel function. *Mar Drugs* 4:82-118.
35. Yasumoto T (2005) Chemistry, etiology, and food chain dynamics of marine toxins. *Proc Japan Acad Ser B* 81:43-51.
36. Bowden BF (2006) Yessotoxins - polycyclic ethers from dinoflagellates: relationships to diarrhetic shellfish toxins. *Toxin Rev* 25:137-157.
37. Ghiaroni V, Sasaki M, Fuwa H, Rossini GP, Scalera G, Yasumoto T, Pietra P, Bigiani A (2005) Inhibition of voltage-gated potassium currents by gambierol in mouse taste cells. *Toxicol Sci* 85:657-665.
38. Moriya T, Ishida Y, Nakamura H, Asari T, Murai A, Ohizumi Y (1998) Vasoconstriction induced by zooxanthellatoxin-B, a polyoxygenated long-chain product from a marine alga. *Eur J Pharmacol* 350:59-65.
39. Hoàng Thanh Hương và Cs., Đề tài KH-CN cấp NN KC09.21 (2003-2005)
40. Kita M, Ohishi N, Konishi K, Kondo M, Koyama T, Kitamura M, Yamada K, Uemura D (2007) Symbiodinolide, a novel polyol macrolide that activates N-type Ca<sup>2+</sup> channel, from the symbiotic marine dinoflagellate *Symbiodinium* sp. *Tetrahedron* 63:6241-6251.
41. Daranas AH, Norte M, Fernández JJ (2001) Toxic marine microalgae. *Toxicon* 39:1101-1132.
42. Torigoe K, Murata M, Yasumoto T (1988) Prorocentrolide, a toxic nitrogenous macrocycle from a marine dinoflagellate. *J Am Chem Soc* 110:7876-7877.
43. Burja AM, Banaigs B, Abou-Mansour E, Burgess JG, Wright, PC (2001) Marine cyanobacteria - a prolific source of natural products. *Tetrahedron* 57:9347-9377.
44. Yamada, K, Kigoshi, H (1997) Bioactive compounds from the sea hares of two genera: *Aplysia* and *Dolabella*. *Bull Chem Soc Jpn* 70:1479-1489.
45. Cheng YS, Yue Z, Irvin CM, Kirkpatrick B, Backer LC (2007) Characterization of Aerosols Containing Microcystin. *Mar. Drugs* 5, 136-150.
46. Backer LC, Carmichael W, Kirkpatrick B, Williams C, Irvin M, Zhou Y, Johnson TB, Nierenberg K, Hill VR, Kieszak SM, Cheng Y (2008) Recreational Exposure to Low Concentrations of Microcystins During an Algal Bloom in a Small Lake. *Mar. Drugs* 6, 389-406.
47. Gerwick WH, Tan LT, Sitachitta N (2001) Nitrogen-containing metabolites from marine cyanobacteria. *Alkaloids* 57:75-184.
48. van Apeldoorn ME, van Egmond HP, Speijers GJA, Bakker GJI (2007) Toxins of cyanobacteria. *Mol Nutr Food Res* 51:7-60.
49. Westrick JA. (2008) Cyanobacterial toxin removal in drinking water treatment processes and recreational waters. *Adv Exp Med Biol.* 619:275-90.
50. Osborne NJ, Webb PM, Shaw GR. (2001) The toxins of *Lyngbya majuscula* and their human and ecological health effects. *Environ Int.* 27(5):381-92

51. Ito E, Satake M, Yasumoto T (2002) Pathological effects of lyngbyatoxin A upon mice. *Toxicon* 40:551-556.
52. Fujiki H, Sugimura T (1987) New classes of tumor promoters: teleocidin, aplysiatxin, and palytoxin. *Adv Cancer Res* 49:223-264.
53. Sinniger F, Häussermann V (2009) Zoanthids (Cnidaria: Hexacorallia: Zoantharia) from shallow waters of the southern Chilean fjord region with the description of a new genus and two new species. *Org. Div. Evol.* 9:23-36.
54. Mosher HS, JF Wakely, GJ Fuhrman, FA Fuhrman, HG Fischer (1966) The occurrence of tetrodotoxin (tarichatoxin) in amphibia and the distribution of the toxin in the organs of newts (*Taricha*). *Toxicon* 3(3):195-203.
55. Mosher HS, Pavelka LA, Kim YH (1977) Tetrodotoxin and tetrodotoxin-like compounds from the eggs of the Costa Rican frog, *Atelopus Chiriquiensis*. *Toxicon* 15(2):135-9.
56. Sheumack DD, Howden MEH, Spence I (1984) Occurrence of a tetrodotoxin-like compound in the eggs of the venomous blue-ringed octopus (*Hapalochlaena maculosa*). *Toxicon* 22(5):811-2.
57. Shin-Jung Lin, Deng-Fwu Hwang (2001) Possible source of tetrodotoxin in the starfish *Astropecten scoparius*, *Toxicon* 39(4):573-9.
58. Hwang DF, Noguchi T (2007). "Tetrodotoxin poisoning". *Adv. Food Nutr. Res* 52: 141-236.
59. Blunt JW, Copp BR, Munro MHG, Northcote PT, Prinsep MR (2006) Marine Natural Products. *Nat. Prod. Rep.* 23, 26-78.
60. Hồng Phúc (2007) Đề phòng tránh ngộ độc cá nóc. Tạp chí - Ấn phẩm thông tin số 5, Tổng cục tiêu chuẩn đo lường chất lượng Việt Nam.
61. Noguchi T, Ito K, Hashimoto K, Miyazawa K, Higashiyama K, Hori K (1987) Distribution of tetrodotoxin in various organs of the starfish *Astropecten polyacanthus*. *Marine Biology* 96, 385-390.
62. Ngy L, Tada K, Yu CF, Takatani T, Arakawa O (2008) Occurrence of paralytic shellfish toxins in Cambodian Mekong pufferfish *Tetraodon turgidus*: selective toxin accumulation in the skin. *Toxicon* 51:280-288.
63. Hayashi E, Isogai M, Kagawa Y, Takayanagi N, Yamada S (1984) Neosurugatoxin, a specific antagonist of nicotinic acetylcholine receptors. *J Neurochem* 42:1491-1494.
64. Kosuge Y, Tsuji K, Hirai K (1982) Isolation of neosurugatoxin from the Japanese ivory shell, *Babylonia japonica*. *Chem Pharm Bull* 30:3255-3259.
65. Yasumoto T, Nagai H, Yasumura D, Michishita T, Endo A, Yotsu M, Kotaki Y (1986a) Interspecific distribution and possible origin of tetrodotoxin. *Ann NY Acad Sci* 479:44-51.
66. Blunt JW, Munro MYHG (2007) Dictionary of marine natural products. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton.
67. Al-Sabi A, McArthur J, Ostoumov V, French RJ (2006) Marine toxins that target voltage-gated sodium channels. *Mar Drugs* 4:157-192.
68. Paquette LA, Yotsu-Yamashita M (2007) Polycavernosides. *Phycotoxins* 275-296.
69. Piel J (2004) Metabolites of symbiotic bacteria. *Nat Prod Rep* 21:519-538.
70. Andersen RJ, van Soest RWM, Kong F (1996) 3-Alkylpiperidine alkaloids isolated from marine sponges in the order Haplosclerida alkaloids. *Chem Biol Perspect* 10:301-355.
71. Sepcic K (2000) Bioactive alkylpyridinium compounds from marine sponges. *J Toxicol Toxin Rev* 19:139-160.
72. Schmitz FJ, Hollenbeak KH, Campbell DC (1978) Marine natural products: halitoxin, toxic complex of several marine sponge of the genus *Haliclona*. *J Org Chem* 43:3916-3922.

73. Turk T, Frangez R, Sepcic K (2007) Mechanisms of toxicity of 3-alkylpyridinium polymers from marine sponge *Reniera sarai*. *Mar Drugs* 5:157-167.
74. Sepcic K, Batista U, Vacelet J, Maek P, Turk T (1997a) Biological activities of aqueous extracts from marine sponges and cytotoxic effects of 3-alkylpyridinium polymers from *Reniera sarai*. *Comp Biochem Physiol* 117C:47-53.
75. Sepcic K, Guella G, Mancini I, Pietra F, Dalla Serra M, Menestrina G, Tubbs K, Maek P, Turk T (1997b) Characterization of anticholinesterase-active 3-alkylpyridinium polymers from the marine sponge *Reniera sarai* in aqueous solutions. *J Nat Prod* 60:991-996.
76. Fusetani N, Asai N, Matsunaga S (1994) Cyclostelletamines A-F, pyridine alkaloids which inhibit binding of methyl quinuclidinyl benzilate (QNB) to muscarinic acetylcholine receptors, from the marine sponge *Stelletta maxima*. *Tetrahedron Lett* 35:3967-3970.
77. Sanders JM, Pentikäinen OT, Settimo L, Pentikäinen U, Shoji M, Sasaki M, Sakai R, Johnson MS, Swanson GT (2006) Determination of binding site residues responsible for the subunit selectivity of novel marine-derived compounds on kainate receptors. *Mol Pharmacol* 69:1849-1860.
78. Zucchi R, Ronca-Testoni S (1997) The sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> channel/ryanodine receptor: modulation by endogenous effectors, drugs and disease states. *Pharmacol Rev* 49:1-51.
79. Ushio-Sata N, Matsunaga S, Fusetani N, Honda K, Yasumuro K (1996) Penaramides, which inhibit binding of  $\omega$ -conotoxin GVIA to N-type Ca<sup>2+</sup> channels, from the marine sponge *Penares aff. incrustans*. *Tetrahedron Lett* 37:225-228.
80. Coll JC (1992) The chemistry and chemical ecology of octocorals (Coelenterata, Anthozoa, Octocorallia). *Chem Rev* 92:613-631.
81. Fenical W, Okuda RK, Bandurraga MM, Culver P, Jacobs RS (1981) Lophotoxin: a novel neuromuscular toxin from Pacific sea whip of the genus *Lophogorgia*. *Science* 212: 1512-1514.
82. Culver P, Burch M, Potenza C, Wasserman L, Fenical W, Taylor P (1985) Structure-activity relationships for the irreversible blockade of nicotinic receptor agonist sites by lophotoxin and congeneric diterpene lactones. *Mol Pharmacol* 28:436-444.
83. Artigas P, Gadsby DC (2003) Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-pump ligands modulate gating of palytoxin-induced ion channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:501-505.
84. Hilgemann DW (2003) From a pump to a pore: how palytoxin opens the gates. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:386-388.
85. Onuma Y, Satake M, Ukena T, Roux J, Chanteau S, Rasolofonirina, Ratsimaloto M, Naoki H, Yasumoto T (1999) Identification of putative palytoxin as the cause of clupeotoxism. *Toxicon* 37:55-65.
86. Maeda M, Kodama T, Tanaka T, Yoshizumi H, Nomoto K, Takemoto T, Fujita T (1985) Structures of insecticidal substances isolated from a red alga, *Chondria armata*. In: *Proceedings of 27th symposium on the chemistry of natural products*, pp. 616-623.
87. Riobo P, Paz B, Franco JM (2006) Analysis of palytoxin-like in *Ostreopsis* cultures by liquid chromatography with precolumn derivatization and fluorescence detection. *Anal Chim Acta* 566:217-223.
88. Lee SJ, Tomizawa M, Casida JE (2003) Nereistoxin and cartap neurotoxicity attributable to direct block of the insect nicotinic receptor/channel. *J Agric Food Chem.* 23;51(9):2646-52
89. Kem WR, Mahnir VM, Papke R, Lingle C (1997) Anabaseine is a potent agonist upon muscle and neuronal  $\alpha$ -bungarotoxin sensitive nicotinic receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 283:979-992.

90. Warabi K, Nakao Y, Matsunaga S, Fukuyama T, Kan T, Yokoshima S, Fusetani N (2001) Dogger Bank itch revisited: isolation of (2-hydroxyethyl) dimethylsulfoxonium chloride as a cytotoxic constituent from the marine sponge *Theonella aff. mirabis*. *Comp Biochem Physiol* 128B:27-30.
91. Kem WR (2008) Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor agonists as potential Alzheimer's drugs: their cognition enhancing, neuroprotective and anti-amyloid actions. In: Martinez A. (ed.) *Medicinal chemistry of Alzheimer's disease*. Research Signpost, pp. 135-159.
92. Kem WR (1976) Purification and characterization of a new family of polypeptide neurotoxins from the heteronemertine *Cerebratulus lacteus* (Leidy). *J Biol Chem* 251:4184-4192.
93. Kem WR, Soti F (2001) Amphiporus alkaloid multiplicity implies functional diversity: initial studies on crustacean pyridyl receptors. *Hydrobiology* 456:221-231.
94. Thuesen EV, Kogure K, Hashimoto K, Nemoto T (1988) Poison arrowworms: a tetrodotoxin venom in the marine phylum Chaetognatha. *J Exp Mar Biol Ecol* 116:249-256.
95. Halstead BW (1967) *Poisonous and venomous marine animals of the world* (Vol. 2). US Government Printing Office, Washington, DC.
96. Twiner MJ, Rehmann N, Hess P, Doucette GJ (2008) Azaspiracid Shellfish Poisoning: A Review on the Chemistry, Ecology, and Toxicology with an Emphasis on Human Health Impacts. *Mar. Drugs* 6, 39-72.
97. Ronzitti G, Hess P, Rehmann N, Rossini GP (2007) Azaspiracid-1 alters the E-cadherin pool in epithelial cells. *Toxicol Sci* 95:427-435.
98. Mos L (2001) Domoic acid: a fascinating marine toxin. *Environ Toxicol Pharmacol* 9:79-85.
99. Mosher HS, Fuhrman FA (1984) Occurrence and origin of tetrodotoxin. In: Ragelis EP (ed.) *Seafood toxins*. American Chemical Society, Washington, DC, pp. 333-344.
100. Sobel J, Painter J (2005) Illnesses caused by marine toxins. *Food Saf* 41:1290-1296.
101. Halstead BW (1984) Miscellaneous seafood toxicants. In: Ragelis EP (ed.) *Seafood toxins*. American Chemical Society, Washington, DC, pp. 37-51.
102. Miyazawa K, Noguchi T (2001) Distribution and origin of tetrodotoxin. *J Toxicol Toxin Rev* 20:11-33.
103. Mosher HS, Fuhrman FA (1984) Occurrence and origin of tetrodotoxin. In: Ragelis EP (ed.) *Seafood toxins*. American Chemical Society, Washington, DC, pp. 333-344.
104. Carlé JS, Christophersen C (1980) Dogger Bank Itch. The allergen is (2-hydroxyethyl)dimethylsulfonium ion. *J. Am Chem Soc* 102:5107-5108.
105. Yamanouchi T (1955) On the poisonous substance contained in holothurians. *Publ Seto Mar Biol Lab* 4:183-203.
106. Minale L, Riccio R, Zollo F (1993) Steroidal oligosaccharides and polyhydroxysteroids from echinoderms. *Fortschr Chem Org Naturst* 62:75-308.
107. Tsuneki H, You Y, Toyooka N, Sasaoka T, Nemoto H, Dani JA, Kimura I (2005) Marine alkaloids (-)-pictamine and (-)-lepadine B block neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Biol Pharm Bull* 28:611-614.
108. Sauviat MP, Vaucauteren J, Grimaud N, Nabil M, Petit JY, Biard JF (2006) Sensitivity of cardiac background inward recycling K<sup>+</sup> outward current (IK1) to the alkaloids lepadiformines A, B, and C. *J Nat Prod* 69:558-562.
109. Nicke A, Wonnacott S, Lewis RJ (2004) Alpha-conotoxins as tools for the elucidation of structure and function of neuronal nicotinic acetylcholine receptor subtypes. *Eur. J. Biochem.* 271 (12): 2305-19.
110. Leipold E, Hansel A, Olivera BM, Terlau H, Heinemann SH (2005) Molecular interaction

- of delta-conotoxins with voltage-gated sodium channels. FEBS Lett. 579 (18): 3881-4.
110. Shon KJ, Stocker M, Terlau H, Stühmer W, Jacobsen R, Walker C, Grilley M, Watkins M, Hillyard DR, Gray WR, Olivera BM (1998) kappa-Conotoxin PVIIA is a peptide inhibiting the shaker K<sup>+</sup> channel. J. Biol. Chem. 273 (1): 33-8.
  111. Li RA, Tomaselli GF (2004) Using the deadly mu-conotoxins as probes of voltage-gated sodium channels". Toxicon 44 (2): 117-22.
  112. Nielsen KJ, Schroeder T, Lewis R (2000) Structure-activity relationships of omega-conotoxins at N-type voltage-sensitive calcium channels. J. Mol. Recognit. 13 (2): 55-70.
  113. Bowersox SS, Luther R (1998) Pharmacotherapeutic potential of omega-conotoxin MVIIA (SNX-111), an N-type neuronal calcium channel blocker found in the venom of *Conus magus*. Toxicon 36 (11): 1651-8.
  114. Phạm Quốc Long CN đề tài: Dự án Hợp tác Quốc tế song phương Việt Nam-LB Nga nghiên cứu về các hoạt chất sinh vật biển (1998-2008).
  115. Châu Văn Minh và cs. Đề tài KHCN cấp NN KC09.09 (2006-2008).

## MARINE BIOTOXIN: A REVIEW

*Pham Quoc Long, Nguyen Van Son and Pham Minh Quan*

### SUMMARY

Oceans provide enormous and diverse space for marine life. Invertebrates are conspicuous inhabitants in certain zones such as the intertidal; many are soft-bodied, relatively immobile and lack obvious physical defenses. These animals frequently have evolved chemical defenses against predators and overgrowth by fouling organisms. Marine animals may accumulate and use a variety of toxins from prey organisms and from symbiotic microorganisms for their own purposes. Thus, toxic animals are particularly abundant in the oceans. The toxins vary from small molecules to high molecular weight proteins and display unique chemical and biological features of scientific interest. Many of these substances can serve as useful research tools or molecular models for the design of new drugs and pesticides. This chapter provides an initial survey of these toxins and their salient properties.