



شناسایی فرآورده‌های زیستی ضد عوامل عفونی در نرمتنان خلیج فارس

کتایون وحدت^۱، ایرج نبی‌پور^{۲*}، آرزو نجفی^۲، امیر رضا بوالخیر^۲

^۱ مرکز تحقیقات طب عفونی و گرمسیری، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۲ مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

چکیده

زمینه: خودنمایی سویه‌های مقاوم چند دارویی باکتری‌ها در سطح جهان، کاربرد نابجای عوامل ضد عفونی و ظهور ارگانسیم‌های بازپدید، موجب گردیده است که پژوهشگران به صورت ژرف به شناسایی و کشف مواد جدید ضد عوامل عفونی از گستره دریا، تمایل از خود نشان دهند.

مواد و روش‌ها: تعداد ۶۱۱ گونه نرمتن شناسایی شده در سواحل و جزایر خلیج فارس، جهت تاکسونومی و یافت اسامی هم نام (Synonymy) در بانک اطلاعاتی نرمتنان هند - آرام (OBIS) مورد بررسی قرار گرفتند. سپس اسامی این نرمتنان همراه با اسامی هم نام آنها، در بانک اطلاعاتی پزشکی کتابخانه ملی کنگره آمریکا (PubMed) جهت یافت فرآورده‌های زیستی آنها جستجو شدند.

یافته‌ها: از ۶۱۱ گونه نرمتن خلیج فارس، ۱۷۲ جنس/گونه دارای ترکیبات فعال زیستی بوده که جداسازی و تلخیص مواد ضد عوامل عفونی در ۱۱ جنس/گونه نرمتن خلیج فارس گزارش شده بود. عصاره این نرمتنان یا مواد استخراجی و تلخیص شده آنها بر علیه باکتری‌های گرم مثبت (در پنج نرمتن)، گرم منفی (چهار نرمتن)، ویروس (دو نرمتن)، قارچ و لیشمونیا (هریک، یک نرمتن)، مؤثر بوده‌اند و در دو نرمتن نیز ملکول‌های شناساگر جهت عوامل عفونی نفوذی یافت شده است.

نتیجه‌گیری: نرمتنان خلیج فارس دارای مواد فعال زیستی ضد عوامل عفونی بوده و رشد فزاینده جداسازی این ترکیبات، نشانگر آن است که پژوهش بر روی نرمتنان خلیج فارس می‌تواند گنجینه‌ای از مواد فعال زیستی ضد عوامل عفونی را برای ما نوید دهد.

واژگان کلیدی: نرمتنان، باکتریایی، قارچی، ویروسی، دریایی

دریافت مقاله: ۸۹/۱/۸ - پذیرش مقاله: ۸۹/۲/۴

* بوشهر، خیابان امام خمینی، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، کد پستی: ۷۵۱۴۷۶۳۴۴۸

مقدمه

ضد عوامل عفونی از گستره دریا، تمایل از خود نشان دهند (۱). در یک بررسی سیستماتیک در مقالات چاپ شده در سطح مطبوعات بین المللی پزشکی پی می‌بریم که طی سال ۲۰۰۵-۲۰۰۶ حداقل ۷۸ ترکیب شیمیایی دریایی با خواص ضد باکتریایی، ضد مالاریایی، ضد پرتوزدایی، ضد سلی و ضد ویروسی تحت بررسی بوده‌اند (۳).

پپتیدهای ضد میکروبی، بخش عمده‌ای از شبکه دفاعی ایمنی درون‌زاد را در بی‌مهرگان دریایی تشکیل می‌دهند؛ این ملکول‌ها کمتر از ۱۰ کیلودالتون وزن داشته و کنش ایمنی و دفاعی تند و فوری را به ارگانسیم‌های نفوذی از خود نشان می‌دهند. نقش و کارایی این پپتیدها در دفاع ضد میکروبی در ارگانسیم‌های دریایی بخشی برخاسته از خصوصیات این پپتیدها است که دارای فعالیت بالای بدون داشتن سطح بالای ویژگی و حافظه‌ای، اندازه کوچک و آسانی سنتز، ویژگی چشمگیر برای سلول‌های پروکاریوتیک و سطح پایین سمیت برای یوکاریوتیک‌ها می‌باشند (۴). این ویژگی‌ها موجب شده است که پپتیدهای دریایی، به‌عنوان آنتی‌بیوتیک‌های آینده مورد کاوش پژوهشگران صنعت ساخت داروهای جدید قرار گیرند. هدف این مطالعه، جستجو در صحنه مطبوعات علمی بین‌المللی، جهت آشکار نمودن نتایج آزمایشگاهی و بالینی کاربرد فرآورده‌های زیستی فعال ضد عوامل عفونی از نرمتان دریایی می‌باشد که جنس‌ها و یا گونه‌هایی از این نرمتان در سواحل خلیج فارس نیز یافت می‌شوند.

همیشه فرآورده‌های زیستی نقش مهمی در پزشکی داشته‌اند و متابولیت‌های دریایی در این گستره نقش روز افزون‌تری را یافته‌اند، زیرا ساختار این متابولیت‌ها نه تنها به‌عنوان یک مدل مورد استفاده قرار می‌گیرند بلکه خود این مواد دارای توان بسیار بالای دارویی هستند. این ملکول‌ها برای دفاع ارگانسیم در محیط پرچالش دریایی طی میلیون‌ها سال تکامل یافته‌اند تا به سطح پایه فعالیت قابل قبول برای زیست و دفاع ارگانسیم دست یابند (۱).

تاکنون، پژوهشگران توانسته‌اند ۷۰۰۰ فرآورده طبیعی دریایی را استخراج کنند که ۲۵ درصد آنها از جلبک‌ها، ۳۵ درصد از اسفنج‌ها، ۱۸ درصد از سلانترها و ۲۴ درصد از دیگر شاخه‌های بی‌مهرگان؛ مانند غلاف‌داران^۱، نرمتان، خارپوستان و بربوزئوها^۲ هستند. براساس یک محاسبه سرانگشتی، فرآیند استخراج دارو از دریا، با نرخ سالانه ده درصد افزایش برای ترکیبات جدید، در حال رشد است. در میان شاخه‌های زیستی دریایی، بی‌مهرگان توجه پژوهشگران را به خود جلب نموده‌اند؛ زیرا موجودات این شاخه آرام حرکت می‌کنند، فاقد ساختار بدنی پایه بوده و به دلیل بدن نرم و نبود خار و پوسته، وابسته به مکانسیم‌های دفاع شیمیایی هستند (۲).

امروزه با خودنمایی سویه‌های مقاوم چند دارویی باکتری‌ها در سطح جهان، کاربرد نابجای آنتی‌بیوتیک‌ها و استعداد روزافزون بیماران با نقص ایمنی، مانند ایدز، به عفونت با ارگانسیم‌های بازپدید، موجب گردیده است که پژوهشگران به صورت کاملاً عالمانه و ژرف به کشف مواد جدید

¹ Tunicates

² Bryozoa

مواد و روش کار

در جهان ۱۸ منطقهٔ نرمتن‌شناسی شناسایی شده است که خلیج فارس در منطقهٔ هند - آرام آن قرار دارد. ما برای شناسایی گونه‌های نرمتنان خلیج فارس از کتاب "بررسی تکمیلی سیستماتیک و انتشار نرمتنان سواحل خلیج فارس" شادروان دکتر مهدی تجلی‌پور (۵) و کلید شناسایی نرمتنان خلیج فارس - دریای عمان (۶) استفاده کردیم. دکتر مهدی تجلی‌پور ۲۶۱ گونهٔ متعلق به ۱۱۳ سرده و ۴ رده از نرمتنان را در سواحل خلیج فارس معرفی کرده بود. در رفرانس بوش (Bosch) و همکاران (۶) نیز به ۶۱۱ گونهٔ نرمتن از شاخه‌های زیر در بخش‌های گوناگون جغرافیایی خلیج فارس اشاره شده است. از بانک اطلاعاتی نرمتنان هند - آرام (OBIS) نیز جهت تاکسونومی نرمتنان خلیج فارس و یافت اسامی هم‌نام^۳ استفاده شد.

سپس اسامی نرمتنان خلیج فارس همراه با اسامی هم‌نام ارائه شده، در بانک اطلاعاتی پزشکی کتابخانهٔ ملی کنگرهٔ آمریکا (PubMed) جهت یافت فرآورده‌های زیستی آنها مورد جستجو قرار گرفتند. از آنجا که ممکن بود در حد گونه نرمتن، اطلاعاتی در این بانک موجود نباشد، جنس آن نرمتن نیز به‌عنوان کلید جستجو، مورد استفاده قرار گرفت. سپس پژوهش‌های جنس/گونهٔ نرمتنان خلیج فارس به چهار زیر گروه نرمتنان دارویی با خواص ضد میکروبیولوژیک، ضدسرطان و سیتوتوکسیک، تحریک‌کننده یا منع‌کنندهٔ ایمنی و فرآورده‌های فعال بیولوژیک تقسیم‌بندی شدند. از ۶۱۱ گونهٔ نرمتن خلیج فارس، ۱۷۲ جنس / گونه دارای ترکیبات فعال زیستی بودند که از این ۱۷۲ گونه، تعداد ۱۱ جنس/گونه، دارای ترکیبات ضدعوامل عفونی بوده که در سطح مطبوعات علمی بین‌المللی، مورد بررسی قرار گرفته بودند.

یافته‌ها

از ۶۱۱ گونهٔ نرمتن خلیج فارس، ۱۱ جنس/گونه دارای ترکیبات ضد عوامل عفونی بودند.

جنس آنادارا

Anadara rhombea

خون آنادارا (عصارهٔ متانولی خون)، به‌صورت نیرومندی بر منع رشد کانیدیدا آلیکن، موکور ریسوسوس و پنی‌سیلیوم اکسپانسونم مؤثر بوده است (۷).

Anadara granosa

لکترین اتصال یافتهٔ هپارین از پلاسمای آنادارا گرانوسا، پس از خالص‌سازی، پروماستیگوت‌های لیسمانیا دونوانی را آلوگوتینه کرده و به‌عنوان یک نشانگر سطحی بیوشیمیایی جدید برای این پارازیت مطرح می‌باشد (۸).

Anadara broughtoni

باکتری‌های هتروتروفیک جدا شده از این گونه، دارای توان ضدباکتری و تولید مواد مؤثر بر سطح بوده‌اند و نشانگر آن است که میکروارگانسیم‌های توأم با این دو کفه‌ای می‌توانند منبع متابولیت‌های فعال زیستی باشند. یک سویه KMM 3882T جداسازی شده از این گونه دارای توان قابل چشمگیر منع‌کنندگی بر روی میکروارگانسیم‌های گرم مثبت بوده است (۹ و ۱۰).

جنس کلامیس

Chlamys farreri

یک پروتئین جدید دارای دامنهٔ C1q از این گونه جدا شده است که دارای فعالیت اتصال لیپولی ساکارییدی است و در شناسایی ارگانسیم‌های نفوذی به‌عنوان ملکول طرح شناسایی در این نرمتن

³ Synonymy

(۱۸). خصوصیات ملکولی یک دی‌فنسین^۴ نو ترکیب که بر روی باکتری‌های گرم مثبت اثرات فعالی داشته توصیف شده است (۱۹). پپتیدهای منع‌کننده پروتئاز HIV-1 از این نرمتن نیز جدا شده است که بسیار کارایی بالاتری نسبت به پپ استاتین A از خود نشان داده‌اند (۲۰).

Crassostrea virginica

یک پپتید ضد میکروبی از این نرمتن جدا شده است که بر روی باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی مؤثر بوده است (۲۱).

جنس لیتورینا

Littorina aspera

یک ماکروئید جدید تحت عنوان لیتورین از این نرمتن جدا شده است که بر روی اشیریشیا کلی، استافیلوکوکوس آئروس، زودوموناس آئروژینوزا و میکرواسپوریوم کانیس مؤثر بوده است (۲۲).

جنس مودیلوس

Modiolus modiolus

اثرات ضدباکتریایی از بافت‌های گوناگون این نرمتن گزارش گردید. که احتمالاً این اثرات برخاسته از پروتئین‌ها و یا پپتیدهای عصاره این نرمتن می‌باشند (۲۳). یک لکتین اتصال یافته به اسید سیالیک که دارای خواص ضدباکتریایی با تمایل به لیپوساکارید باکتریایی بوده از همولنف این نرمتن جداسازی و ساختار آن تا حد زیادی مورد بررسی قرار گرفت (۲۴).

جنس نرینا

Nerita albicilla

یک پیگمان ضدباکتریایی تحت عنوان fluvoplumierin در این نرمتن مشاهده شده است (۲۵).

نقش بازی می‌کند (۱۱). یک لکتین (CFlec-2) از این گونه نیز کلون گردید. این لکتین توانایی چسبندگی استافیلوکوکوس همولیتیکوس را از خود نشان داده است و از این رو در شناسایی و پاکسازی باکتری‌های پاتوژن در این نرمتن نقش ایفا می‌کند (۱۲).

یک پروتئین شناساگر پپتید و گلیکانی (CfPGRP-S1) مورد شناسایی و کلن‌سازی ملکولی از این گونه قرار گرفته است که به‌عنوان یک پروتئین فاز حاد القاء شونده بوده و در پاسخ ایمنی علیه عفونت باکتریایی نقش ایفا می‌کند (۱۳). بخش انتهایی N هسیتون H2A از این نرمتن دارای پتانسیل ضدباکتریایی بوده و به‌عنوان کاندید جهت غربالگری ضدباکتریایی معرفی شده است (۱۴). cDNA لیزوزیم گونه غازی کلون‌سازی شده این نرمتن، از خود فعالیت‌های منع‌کنندگی روی رشد باکتری‌های گرم مثبت و هم گرم منفی نشان داد (۱۵).

جنس مرتریکس

Meretrix petechialis

پلی‌ساکاریدهای این گونه از خود فعالیت منع‌کنندگی فسیون ویروس - سلول نشان دادند (۱۶). یک پلی‌ساکارید جدید، ساخته شده از سولفات گالاکتال با اتصال بتاگلیکوزیدی، از این نرمتن دارای فعالیت ضد ویروس HIV بوده است (۱۷).

جنس کراسوسترا

Crassostrea gigas

فعالیت ضد ویروس HSV-1 با عصاره‌های گوناگون این نرمتن مورد بررسی قرار گرفته است و فعالیت ضد ویروسی در همولنف فیلتر شده تازه بدست آمد

⁴ Defensin

جنس تلسکوپيوم

Telescopium telescopium

یک پروتئین رسوب یافته سولفات آمونیوم از این نرمتن بر ضد اشیریشیا کلی مؤثر بوده و توان آن با آنتی‌بیوتیک‌های آمیکاسین، کوتریماکسازول و جنتامایسین قابل مقایسه بوده است (۲۶).

بحث

از ۶۱۱ گونه نرمتن شناسایی شده خلیج فارس، تعداد ۱۱ جنس/گونه با خواص ضد عوامل عفونی گزارش شده‌اند. عصاره این نرمتنان یا مواد استخراجی و تلخیص شده آن‌ها بر علیه باکتری‌های گرم مثبت (در پنج نرمتن)، گرم منفی (چهار نرمتن)، ویروس (دو نرمتن)، قارچ و لیشمانیا (هر یک، یک نرمتن) مؤثر بوده‌اند و در دو نرمتن نیز ملکول‌های شناساگر جهت عوامل عفونی نفوذی یافت شده است. به صورت آشکار، نرمتنان عمدتاً به واکنش‌های دفاعی سلولی وابسته‌اند که در این واکنش‌ها میکروارگانیسم‌های نفوذی توسط سلول‌های خونی، پوشش داده شده یا فاگوسیتوز می‌شوند (۲۷).

وجود فعالیت ضد میکروبی در نرمتنان، از موکوس حلزون غول‌آسا *Achatina fulica*، از توده تخم و مایع بنفش رنگ خرگوش دریایی *Aplysia kurodai* و از دیواره بدن خرگوش دریایی *Dolabella auricularia* گزارش شده است (۴). اما کار بر روی نرمتنان دریایی اکنون بر روی صدف خوراکی *Mytilus galloprovincialis* و *Mytilus edulis* معطوف شده است. شارلت (Charlet) و همکاران (۲۷) از نرمتن *Mytilus edulis*، پپتیدهای ضدباکتریایی و ضدقارچی جدا نمودند. دو پپتید ضد میکروبی به نام‌های دی‌فنسین A و B، خالص‌سازی

شده‌اند که از لحاظ توالی به یکدیگر نزدیک بوده و درجه بالایی از مشابهت را با دی‌فنسین‌های بند پایان که خانواده بزرگی از پپتیدهای کاتیونی غنی از سیستمین هستند را از خود نشان می‌دهند.

در این پژوهش نیز، ما یافتیم که دی‌فنسین Cg-Def که از مانتل نرمتن *Crassostrea gigas* جدا شده است، پژوهشگران توانسته‌اند با تولید پپتید نو ترکیب آن در اشیریشیا کلی، فعالیت ضد میکروبی آن را بررسی کنند. پژوهش‌های آنها نشان داد که این دی‌فنسین بر باکتری‌های گرم مثبت مؤثر بوده، ولی فعالیت محدودی بر علیه باکتری‌های گرم منفی و قارچ‌ها دارد. این دی‌فنسین در مانتل این نرمتن به صورت دائم بیان می‌شود و به‌عنوان خط اول دفاعی در مقابل کلنی زایی پاتوژن‌ها نقش ایفا می‌کند (۱۹).

یک لکتین که در شناسایی و پاکسازی باکتری‌های پاتوژن نقش دارد از نرمتن *Chlamys farreri* جدا شده است (۱۲). لکتین دیگر با اثر ضد باکتریایی و تمایل به لیپوساکارید باکتریایی نیز از نرمتن *Modiolus modiolus* گزارش گردید (۲۴). از پلاسمای *Anadara granosa* نیز لکتینی جدا شده است که پروماستیگوت‌های لیشمانیایی را آگوتینه می‌کند و به‌عنوان یک مارکر سطحی بیوشیمیایی جدید برای این پارازیت مطرح شده است (۸).

همان‌گونه که اشاره شد ملکول‌های پروتئینی و پپتیدی در بی‌مهرگان و نرمتنان، نقش بسیار حیاتی در دفاع سلولی آنها ایفا می‌کنند (۴) و ساختار این ملکول‌ها می‌تواند به‌عنوان آنتی‌بیوتیک‌های آینده مورد کنکاش قرار گیرند. یکی از پروتئین‌های جدا شده از نرمتن *Telescopium* بر ضد اشیریشیا کلی مؤثر بوده و توان آن با آنتی‌بیوتیک‌های آمیکاسین، کوتریماکسازول و جنتامایسین قابل مقایسه بوده است (۲۶). cDNA

بازار دارویی رهسپار شده است (۱ و ۲). پژوهش بر روی مواد فعال زیستی ضد ویروسی با منشأ دریایی طی سال‌های گذشته رشد پرشتابی داشته است و در سال‌های ۲۰۰۳-۲۰۰۴، ۷ ترکیب جدید دریایی ضد ویروسی بر علیه ویروس HIV که ملکول‌های هدف متنوعی را در این ویروس، هدف قرار می‌دهند گزارش شده‌اند (۲۸). در سال‌های ۲۰۰۵ - ۲۰۰۶ نیز در چهار مطالعه به اثرات ضد ویروسی ترکیبات دریایی بر علیه ویروس‌های هرپس سیمپلکس، سرخک و سیتومگالو ویروس اشاره شده است (۳).

در این پژوهش نیز ما به جداسازی پلی ساکاریدهایی از گونه *Meretrix petechialis* برخورداریم که از خود فعالیت منع‌کنندگی فسیون ویروس - سلولی نشان داده و پپتیدهای منع‌کننده پروتئاز HIV نیز از نرمتن *Crassostrea gigas* گزارش شد که بسیار کارایی بالاتری نسبت به پپ استاتین A از خود نشان داده‌اند (۲۰). یک پلی ساکارید ساخته شده از سولفات گالاتال با اتصال بتاگلیکوزیدی نیز از نرمتن *Meterix* دارای فعالیت ضد ویروس HIV بوده است (۱۷). این یافته‌ها نشان می‌دهد که نرمتنان خلیج فارس می‌توانند به‌عنوان سکوی پژوهش بی‌نظیری جهت یافت ترکیبات ضد ویروسی با منشأ دریایی باشند.

پروتئین‌های دارای دامنه C1q(C1qDC)، خانواده‌ای از پروتئین‌هایی هستند که دارای دامنه کروی (gC1q) در بخش ترمینال C- خود بوده و در فرآیندهای متنوعی در مهره‌داران نقش دارند و تصور می‌رود از گیرنده‌های شناساگر مهم در ایمنی درون‌زاد بی‌مهرگان باشند (۱۱). یکی از این پروتئین‌ها به نام (Cfc1qDC) از نرمتن *Chlamys farreri* که دارای فعالیت اتصال لیپولی ساکاریدی است جدا شده است که می‌تواند در شناسایی میکروارگانسیم‌های نفوذی کارایی داشته

لیزوزیم گونه غازی کلن‌سازی شده *Chlamys* از خود فعالیت منع‌کنندگی روی رشد باکتری گرم مثبت و هم گرم منفی از خود نشان داد که اثر روی باکتری گرم مثبت بسیار چشمگیر بوده و این موضوع نشانگر آن است که این ملکول در ایمنی درون‌زاد این نرمتن نقش دارد (۱۵). با روش آنالیز Northern blot، نسخه mRNA این ملکول در بافت‌های آبشش، هیپاتوپانکراس، گناد و به‌صورت ضعیف در همولنف و مانند این نرمتن مشاهده شد که نشانگر وجود خصوصیات توأمان ایمنی و لیزوزوم سازش‌گر دستگاه گوارشی آن است (۱۵). یک پپتید ضد میکروبی نیز از نرمتن *Crassostrea virginica* جدا شده است که بر روی باکتری‌های گرم مثبت و منفی مؤثر است (۲۱).

اثرات ضد باکتریایی نیز از بافت‌های گوناگون نرمتن *Modiolus* گزارش شده است که احتمالاً این اثرات برخاسته از پروتئین‌ها و یا پپتیدهای عصاره‌ای این نرمتن می‌باشند (۲۳).

بخش چشمگیر پژوهش‌ها برای یافت مواد فعال زیستی دریایی بر علیه عوامل قارچی و انگلی بر روی اسفنج‌ها، مرجان‌ها و جلبک‌های دریایی متمرکز است (۳) و تحقیقات بر روی نرمتنان در این زمینه بسیار نادر است. ما نیز به گزارشی در مورد اثرات ضد انگلی از نرمتنان خلیج فارس بر نخوردیم ولی تحقیقات انگشت‌شماری بر روی توان ضد قارچی این نرمتنان انجام شده بود که می‌توان به عصاره متانولی خون *Anadara rhombea* اشاره کرد که بر منع رشد کاندیدا آلبیکن، موکور و پنی‌سیلیوم اکسپانسون مؤثر بوده است (۷). یک ماکرولید نیز از *Littorina aspera* بر میکرواسپوریوم‌کانیس کارایی داشته است (۲۲). مواد ضد ویروسی دریایی نیز در کانون توجه قرار گرفته‌اند و نوکلئوزید Ara-A از اسفنج دریایی در

است. به عنوان مثال، باکتری‌های هتروتروفیک از نرمتن *Anadara broughtoni* جدا شده است که دارای توان ضدباکتریایی و تولید مواد مؤثر بر سطح بوده‌اند و نشانگر آن است که میکروارگانسیم توأم با این دو کفه‌ای می‌توانند منبع متابولیت‌های فعال زیستی ضد عوامل عفونی باشند (۱۰).

مطالعهٔ مروری حاضر نشانگر آن است که جداسازی ترکیبات فعال زیستی از نرمتنان گسترهٔ وسیعی را به خود اختصاص داده است و شامل جداسازی میکروب‌های توأم با این نرمتنان جهت جداسازی مواد فعال زیستی تا معرفی ملکول‌های شناساگر زیستی که در سیستم ایمنی بر علیه عوامل عفونی نقش دارند را شامل می‌شود. از این رو پژوهش بر روی نرمتنان خلیج فارس می‌تواند گنجینه‌ای از مواد فعال زیستی ضد عوامل عفونی را برای ما نوید دهد.

باشد (۱۱). لکتین‌ها نیز خانواده‌ای از پروتئین‌های مارکر کربوهیدرات‌ها هستند که در ایمنی درون‌زاد نقش حیاتی دارند (۱۲). یک لکتین نیز از همین گونه نرمتن، کلون گردیده که می‌تواند به استافیلوکوکوس همولیتیکوس بچسبد و از این رو در شناسایی و پاکسازی باکتری‌های پاتوژن در این نرمتن نقش مهمی ایفا می‌کند (۱۲).

بسیاری از مواد فعال زیستی جدا شده از جانوران دریایی بی‌مه‌ره، از خود شباهت‌های بسیار فراوانی در ساختار شیمیایی با متابولیت‌های جدا شده از میکروب‌های دریایی نشان می‌دهند که این شباهت‌ها این نظریه را برمی‌انگیزد که بسیاری از بی‌مه‌رگان دریایی که آب دریا را فیلتر و باکتری‌های موجود را هضم می‌کنند، از خود مواد زیستی را نشان می‌دهند که در حقیقت وابسته به این میکروارگانسیم‌ها می‌باشند (۲۹). بنابراین بخشی از کارهای تحقیقاتی معطوف بر روی میکروب‌های توأم با این بی‌مه‌رگان دریایی شده

References:

- Mancini I, Defant A, Guella G. Recent synthesis of marine natural products with antibacterial activities. *Anti-infect Agents in Medicinal Chem* 2007;6:17-48.
- Nabipour I. *Marine medicine*. 1st ed. Iran: Bushehr Univ Med Sci; 2008,157.
- Mayer AM, Rodriguez AD, Berlinck RG, Hamann MT. *Marine pharmacology in 2005-6. Marine compounds with anthelmintic, antibacterial, anticoagulant, antifungal, anti-inflammatory, antimalarial, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the cardiovascular, immune and nervous systems, and other miscellaneous mechanisms of action*. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:283-308.
- Tincu JA, Taylor SW. *Antimicrobial Peptides from Marine Invertebrates*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3645-3654.
- Tajalipour M. *Systematic complimentary investigation on marine mollusks of the Persian Gulf coasts*. 1st ed. Research and Education of Iranian Fishery publications, 1990.
- Bosch DT, Dance SP, Moolenbeek RG, et al. *Seashells of eastern Arabia*. Motivate Publishing, Dubai, 1995, 296.
- Rajaganapathi J, Rajagopal K, Edward JK. *Antifungal and cytotoxic effects of methanol extracts of three marine molluscs*. *Indian J Exp Biol* 2001; 39: 85-6.
- Dam TK, Bandyopadhyay P, Sarkar M, et al. *Purification and partial characterization of a heparin-binding lectin from the marine clam *Anadara granosa**. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;203:36-45.
- Romanenko LA, Uchino M, Frolova GM, et al. *Sphingomonas molluscorum sp. nov., a novel marine isolate with antimicrobial activity*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2007; 57: 358-63.
- Romanenko LA, Uchino M, Kalinovskaya NI, et al. *Isolation, phylogenetic analysis and screening of marine mollusk-associated bacteria for antimicrobial, hemolytic and surface activities*. *Microbiol Res* 2008; 163: 633-44.

11. Zhang H, Song L, Zhao J, et al. A novel C1q-domain-containing protein from Zhikong scallop *Chlamys farreri* with lipopolysaccharide binding activity. *Fish Shellfish Immunol* 2008; 25: 281-9.
12. Zheng P, Wang H, Zhao, et al. A lectin (CfLec-2) aggregating *Staphylococcus haemolyticus* from scallop *Chlamys farreri*. *Fish Shellfish Immunol* 2008; 24: 286-93.
13. Su J, Ni D, Song L, et al. Molecular cloning and characterization of a short type peptidoglycan recognition protein (CfPGRP-S1) cDNA from Zhikong scallop *Chlamys farreri*. *Fish Shellfish Immunol* 2007; 23: 646-56.
14. Li C, Song L, Zhao J, et al. Preliminary study on a potential antibacterial peptide derived from histone H2A in hemocytes of scallop *Chlamys farreri*. *Fish Shellfish Immunol* 2007; 22: 663-72.
15. Zhao J, Song L, Li C, et al. Molecular cloning of an invertebrate goose-type lysozyme gene from *Chlamys farreri*, and lytic activity of the recombinant protein. *Mol Immunol* 2007; 44: 1198-208.
16. Leng B, Liu XD, Chen QX. Inhibitory effects of anticancer peptide from *Mercenaria* on the BGC-823 cells and several enzymes. *FEBS Lett* 2005; 579: 1187-90.
17. Amornrut C, Toida T, Imanari T, et al. A new sulfated beta-galactan from clams with anti-HIV activity. *Carbohydr Res* 1999; 321: 121-7.
18. Olicard C, Didier Y, Marty C, et al. In vitro research of anti-HSV-1 activity in different extracts from Pacific oysters *Crassostrea gigas*. *Dis Aquat Organ* 2005; 67: 141-7.
19. Gueguen Y, Herpin A, Aumelas A, et al. Characterization of a defensin from the oyster *Crassostrea gigas*. Recombinant production, folding, solution structure, antimicrobial activities, and gene expression. *J Biol Chem* 2006; 281: 313-23.
20. Lee TG, Maruyama S. Isolation of HIV-1 protease-inhibiting peptides from thermolysin hydrolysate of oyster proteins. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 253: 604-8.
21. Seo JK, Crawford JM, Stone KL, et al. Purification of a novel arthropod defensin from the American oyster, *Crassostrea virginica*. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338: 1998-2004.
22. Perez Gutierrez RM, Stawinski T, Osnaya Mendoza DR. Litorine: a new macrolide antimicrobial isolated from *Littorina aspera*. *Drugs Exp Clin Res* 1987; 13: 191-4.
23. Haug T, Stensvag K, Olsen M, et al. Antibacterial activities in various tissues of the horse mussel, *Modiolus modiolus*. *J Invertebr Pathol* 2004; 85: 1121-9.
24. Tunkijjanukij S, Olafsen JA. Sialic acid-binding lectin with antibacterial activity from the horse mussel: further characterization and immunolocalization. *Dev Comp Immunol* 1998; 22: 139-50.
25. Sanduja R, Weinheimer AJ, Euler KL, et al. Unusual occurrence of fulvoplumierin, an antibacterial pigment, in the marine mollusk *Nerita albicilla*. *J Nat Prod* 1985; 48: 335-6.
26. Pakrashi A, Roy P, Datta U. Antimicrobial effect of protein(s) isolated from a marine mollusc *Telescopium telescopium*. *Indian J Physiol Pharmacol* 2001; 45: 249-52.
27. Charlet M, Chernysh S, Philippe H, et al. Innate immunity: isolation of several cysteine-rich antimicrobial peptides from the blood of a mollusc, *Mytilus edulis*. *J Biol Chem* 1996; 271: 21808-13.
28. Mayer AM, Rodriguez AD, Berlinck RG, et al. Marine pharmacology in 2003-4: marine compounds with anthelmintic antibacterial, anticoagulant, antifungal, anti-inflammatory, antimalarial, antiplatelet, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the cardiovascular, immune and nervous systems, and other miscellaneous mechanisms of action. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2007; 145: 553-81.
29. Kijjoa A, Sawangwong P. Drugs and Cosmetics from the Sea. *Mar Drugs* 2004; 2: 73-82.