



شناسایی فرآورده‌های زیستی ضد عوامل عفونی در نرمتن خلیج فارس

کایون وحدت^۱، ایرج نبی‌پور^{۲*}، آرزو نجفی^۳، امیر رضا بالخیر^۳

^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 نایجای عوامل ضدعفونی و ظهور ارگانیسم‌های 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 نرمتن هند - آرام (OBIS) مورد بررسی قرار گرفتند. سپس اسامی این نرمتن 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: نرمتن خلیج فارس دارای مواد فعال زیستی ضد عوامل عفونی بوده و رشد فزاینده جداسازی این ترکیبات، نشانگر آن است که پژوهش بر روی نرمتن 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

Email :inabipour@gmail.com

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 پژوهشکی بی می‌بریم که طی سال ۲۰۰۵-۲۰۰۶ حداقل ۷۸ ترکیب شیمیایی دریایی با خواص ضد باکتریایی، ضد مالاریایی، ضد پرتوزوایی، ضد سلی و ضد ویروسی تحت بررسی بوده‌اند (۳).

پیتیدهای ضد میکروبی، بخش عمده‌ای از شبکه دفاعی اینمنی درونزاد را در بی‌مهرگان دریایی تشکیل می‌دهند؛ این ملکول‌ها کمتر از ۱۰ کیلوالتون وزن داشته و کنش اینمنی و دفاعی تندر و فوری را به ارگانیسم‌های نفوذی از خود نشان می‌دهند. نقش و کارایی این پیتیدها در دفاع ضد میکروبی در ارگانیسم‌های دریایی بخشی برخاسته از خصوصیات این پیتیدها است که دارای فعالیت بالایی بدون داشتن سطح بالای ویژگی و حافظه‌ای، اندازه کوچک و آسانی سنتز، ویژگی چشمگیر برای سلول‌های پروکاریوتیک و سطح پایین سمیت برای یوکاریوتیک‌ها می‌باشدند (۴). این ویژگی‌ها موجب شده است که پیتیدهای دریایی، به عنوان 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 نرمتنان دریایی می‌باشد که جنس‌ها و یا گونه‌هایی از این نرمتنان در سواحل خلیج فارس نیز یافت می‌شوند.

همیشه فرآورده‌های زیستی نقش مهمی در پژوهشکی داشته‌اند و متابولیت‌های دریایی در این گستره نقش روز افزون‌تری را یافته‌اند، زیرا ساختار این متابولیت‌ها نه تنها به عنوان یک مدل مورد استفاده قرار می‌گیرند بلکه خود این مواد دارای توان بسیار بالای دارویی هستند. این ملکول‌ها برای دفاع ارگانیسم در محیط پرچالش دریایی طی میلیون‌ها سال تکامل یافته‌اند تا به سطح پایه فعالیت قابل قبول برای زیست و دفاع ارگانیسم 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، نرمتنان، خارپستان و برویزوئها^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 بدنه پایه بوده و به دلیل بدن نرم و نبود خار و پوسته، وابسته به مکانیسم‌های دفاع شیمیایی هستند (۲).

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

¹ Tunicates

² Bryozoa

یافته‌ها

از ۶۱ گونه نرمتن خلیج فارس، ۱۱ جنس/گونه دارای ترکیبات ضد عوامل عفونی بودند.

جنس آنادارا

Anadara rhombea

خون آنادارا (عصاره متابولی خون)، به صورت نیرومندی بر منع رشد کاندیدا آلبیکن، موکور ریسموسوس و پنی سیلیوم اکسپانسوم مؤثر بوده است (۷).

Anadara granosa

لکتین اتصال یافته هپارین از پلاسمای آنادارا گرانوسا، پس از خالص‌سازی، پروماستیگوت‌های لیشمانيا دونووانی را آلگوتینه کرده و به عنوان یک نشانگر سطحی بیوشیمیایی جدید برای این پارازیت مطرح می‌باشد (۸).

Anadara broughtoni

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

جنس کلامیس

Chlamys farreri

یک پروتئین جدید دارای دامنه C1q از این گونه جدا شده است که دارای فعالیت اتصال لیپوپلی‌ساقاریدی است و در شناسایی ارگانیسم‌های نفوذی به عنوان ملکول طرح شناسایی در این نرمتن

مواد و روش‌کار

در جهان ۱۸ منطقه نرمتن‌شناسی شناسایی شده است که خلیج فارس در منطقه هند – آرام آن قرار دارد. ما برای شناسایی گونه‌های نرمتن خلیج فارس از کتاب "بررسی تکمیلی سیستماتیک و انتشار نرمتن سواحل خلیج فارس" شادروان دکتر مهدی تجلی‌پور (۵) و کلید شناسایی نرمتن خلیج فارس – دریای عمان (۶) استفاده کردیم. دکتر مهدی تجلی‌پور ۲۶۱ گونه متعلق به ۱۱۳ سرده و ۴ رده از نرمتن را در سواحل خلیج فارس معرفی کرده بود. در رفانس بوش (Bosch) و همکاران (۶) نیز به ۶۱ گونه نرمتن از شاخه‌های زیر در بخش‌های گوناگون جغرافیایی خلیج فارس اشاره شده است. از بانک اطلاعاتی نرمتن هند – آرام (OBIS) نیز جهت تاکسونومی نرمتن خلیج فارس و یافت اسامی همنام^۳ استفاده شد.

سپس اسامی نرمتن خلیج فارس همراه با اسامی هم نام ارائه شده، در بانک اطلاعاتی پژوهشکی کتابخانه ملی کنگره آمریکا (PubMed) جهت یافت فراورده‌های 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 به عنوان کلید جستجو، مورد استفاده قرار گرفت. سپس پژوهش‌های جنس/گونه نرمتن خلیج فارس به چهار زیر گروه نرمتن دارویی با خواص ضد میکروبیولژیک، ضدسرطان و سیتو توکسیک، تحریک‌کننده یا منع کننده ایمنی و فراورده‌های فعال بیولژیک تقسیم‌بندی شدند. از ۶۱ گونه نرمتن خلیج فارس، ۱۷۲ جنس / گونه دارای ترکیبات فعال زیستی بودند که از این ۱۷۲ گونه، تعداد ۱۱ جنس/گونه، دارای ترکیبات ضد عوامل عفونی بوده که در سطح مطبوعات علمی بین‌المللی، مورد بررسی قرار گرفته بودند.

³ Synonymy

(۱۸). خصوصیات ملکولی یک دی‌فنسین^۴ نوترکیب که بر روی باکتری‌های گرم مثبت اثرات فعالی داشته توصیف شده است (۱۹). پپتیدهای منع کننده پروتئاز HIV 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 ماکرولید جدید تحت عنوان لیتورین از این نرمتن جدا شده است که بر روی اشریشیا 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 می‌باشد (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 به عنوان 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 به عنوان کاندید جهت غربالگری ضدباکتریایی معرفی شده است (۱۴). cDNA لیزوژیم گونه غازی کلون‌سازی شده این نرمتن، از خود فعالیت‌های منع کننده گری روی رشد باکتری‌های گرم مثبت و هم گرم منفی نشان داد (۱۵).

جنس مرتریکس

Meretrix petechialis

پلی‌ساکاریدهای این گونه از خود فعالیت منع کننده گیسیون ویروس – سلول نشان دادند (۱۶). یک پلی‌ساکارید جدید، ساخته شده از سولفات گالاكتال با اتصال بتاگلیکوزیدی، از این نرمتن دارای فعالیت ضد ویروس HIV بوده است (۱۷).

جنس کراسوسترا

Crassostrea gigas

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

⁴ Defensin

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

در این پژوهش نیز، ما یافته‌یم که دی‌فنین Cg-Def که از مانتل نرمتن *Crassostrea gigas* جدا شده است، پژوهشگران توانسته‌اند با تولید پیتید نوترکیب آن در اشریشیاکلی، فعالیت ضدمیکروبی آن را بررسی کنند. پژوهش‌های آنها نشان داد که این دی‌فنین بر باکتری‌های گرم مثبت مؤثر بوده، ولی فعالیت محدودی بر علیه باکتری‌های گرم منفی و قارچ‌ها دارد. این دی‌فنین در مانتل این نرمتن به صورت دائم بیان می‌شود و به عنوان 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 پرستیگوت‌های لیشمایی را آگوتینه می‌کند و به عنوان یک مارکر سطحی بیوشیمیایی جدید برای این پارازیت مطرح شده است (۸).

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

جنس *Telescopium*

Telescopium telescopium
یک پروتئین رسوب یافته سولفات آمونیوم از این نرمتن بر ضد اشریشیا کلی مؤثر بوده و توان آن با آنتی‌بیوتیک‌های آمیکاسین، کوتیریماکسازول 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 لیشماییا (هر یک، یک نرمتن) مؤثر بوده‌اند و در دو نرمتن نیز ملکول‌های شناساگر جهت عوامل عفونی نفوذی یافت شده است. به صورت آشکار، نرمتنان عمده‌تاً به واکنش‌های دفاعی سلولی وابسته‌اند که در این واکنش‌ها میکروارگانیسم‌های نفوذی توسط سلول‌های خونی، پوشش داده شده یا فاگوسیتوز می‌شوند (۲۷).

وجود فعالیت ضدمیکروبی در نرمتنان، از موکوس حلزون غول‌آسا *Achatina fulica* از توده تخم و مایع بنفس 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* پیتیدهای صد باکتریایی و ضدقارچی جدا نمودند. دو پیتید ضد میکروبی به نام‌های دی‌فنین A و B، خالص‌سازی

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

در این پژوهش نیز ما به جداسازی پلی ساکاریدهایی از گونه Meretrix petechialis برخوردمیم که از خود فعالیت منع کنندگی فیسیون ویروس- سلولی نشان داده و پیتیدهای منع کننده پروتئاز HIV نیز از نرمتن Crassostrea gigas شد که بسیار کارایی بالاتری نسبت به پپ استاتین A از خود نشان داده‌اند (۲۰). یک پلی ساکارید ساخته شده از سولفات‌گالاكتال با اتصال بتاگلیکوزیدی نیز از نرمتن Meterix دارای فعالیت ضدویروس HIV بوده است (۱۷). این یافته‌ها نشان می‌دهد که نرمتنان خلیج فارس می‌توانند به عنوان سکوی پژوهش بی‌نظیری جهت یافتن ترکیبات ضد ویروسی با منشاء دریایی باشند. پروتئین‌هایی 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 گیرندهای شناساگر مهم در اینمی درون‌زاد بی‌مهرگان باشند (۱۱). یکی از این پروتئین‌ها به نام (Cfc1qDC) از نرمتن Chlamys farreri که دارای فعالیت اتصالی لیپوپلی‌ساکاریدی است جدا شده است که می‌تواند در شناسایی میکروارگانیسم‌های نفوذی کارایی داشته

لیزوژیم گونه غازی کلن‌سازی شده Chlamys از خود فعالیت منع کنندگی 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 اینمی درون زاد این نرمتن نقش دارد (۱۵). با روش آنالیز Northern blot این ملکول در بافت‌های آبیشن، هپاتوپانکراس، گناد و به صورت ضعیف در همولنف وجود ماند این نرمتن مشاهده شد که نشانگر وجود خصوصیات توأمان اینمی و لیزوژوم سازش‌گر دستگاه گوارشی آن است (۱۵). یک پیتید 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 احتملاً این اثرات برخاسته از پروتئین‌ها و یا پیتیدهای 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 مرکز 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 متابولی خون Anadara rhombea اشاره کرد که بر منع رشد کاندیدا آلبیکن، موکور و پنی‌سیلیوم اکسپانسوم مؤثر بوده است (۷). یک ماکرولید نیز از Littorina aspera بر میکرواسپوریوم کانیس کارایی داشته است (۲۲). مواد ضدویروسی دریایی نیز در کانون توجه قرار گرفته‌اند و نوکلئوزید Ara-A از اسفنج دریایی در

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

مطالعه مروری حاضر نشانگر آن است که جداسازی ترکیبات فعال زیستی از نرمتنان گستره 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 شbahت‌های بسیار فراوانی در ساختار شیمیایی با متابولیت‌های جدا شده از میکروب‌های دریایی نشان می‌دهند که این شbahت‌ها این نظریه را بر می‌انگیزد 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 میکرووارگانیسم‌ها 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, antimarial, 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 molluse *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.