



## شناسایی فرآورده‌های فعال زیستی و مؤثر بر سیستم ایمنی نرمتان خلیج فارس

آرزو نجفی<sup>۱</sup>، امیررضا بوالخیر<sup>۱</sup>، کتابیون وحدت<sup>۲</sup>، ایرج نبی‌پور<sup>۱\*</sup>

<sup>۱</sup>مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

<sup>۲</sup>مرکز تحقیقات طب عفونی و گرمسیری، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

### چکیده

**زمینه:** پژوهش در ویژگی‌های فارماکولوژیک فرآورده‌های طبیعی دریایی موجب کشف مواد فعال زیستی، که می‌توانند کاربرد بالینی داشته‌باشند، گردیده است. محیط زیست دریایی، منبع فرآورده‌های طبیعی زیستی و فعال استثنایی است که خصوصیات ساختاری-شیمیایی آنها در دیگر محصولات طبیعی گیاهان و جانوران خشکی زی دیده نمی‌شوند.

**مواد و روش‌ها:** تعداد ۶۱۱ گونه‌ی 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 کتابخانه‌ی 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 ضدعوامل عفونی در ۱۶ جنس/گونه نرمتن خلیج فارس گزارش شده بود. عصاره‌ی این نرمتنان یا مواد استخراجی و تلخیص شده‌ی آنها دارای فرآورده‌های مؤثر و سیستم ایمنی (شش نرمتن)، ضدتوکسیکولوژیک (چهار نرمتن)، ضد درد و آنالژیک (یک نرمتن)، کاردیوتونیک و مؤثر بر سیستم عروقی (دو نرمتن)، کاهنده‌ی چربی خون (چهار نرمتن)، مؤثر بر پوکی استخوان و فعال‌ساز استئوپلاست‌ها (دو نرمتن) و درمانیت (یک نرمتن) بوده‌اند.

**نتیجه‌گیری:** نرمتنان خلیج فارس دارای فرآورده‌های مؤثر بر سیستم ایمنی و فعال زیستی بوده و رشد فزاینده‌ی 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، سیستم ایمنی، کاهنده‌ی چربی خون، پوکی استخوان، ضد توکسیکولوژیک

دریافت مقاله: ۸۹/۱/۱۴ - پذیرش مقاله: ۸۹/۲/۷

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

## مقدمه

نخستین آذرخش‌های حیات در ۳۵۰۰ میلیون سال پیش، از دریا برخاست و تکامل زیستی، ارگانسیم‌های دریایی را با مکانسیم‌های مناسبی برای تنازع بقا در شرایط ناگوار گرمایی، درجه‌ی شوری و فشار و نیز اثرات موتاسیون، باکتری‌ها و پاتوژن‌های ویروسی مجهز نمود. از ۲۸ شاخه‌ی جانوری عمده، تنها دو شاخه در دریا زندگی نمی‌کنند. این تنوع زیستی به شکوفایی اکوسیستم دریایی کامبرین در ۶۰۰ میلیون سال پیش باز می‌گردد؛ به طوری که گونه‌های دریایی تقریباً نیمی از کل تنوع زیستی را به خود اختصاص می‌دهند و از این رو منبع بزرگی برای کشف داروهای جدید و سودمند می‌باشند. اما با این وجود، همانگونه که اشاره شد، داروشناسی دریایی هنوز دوران نوزادی خود را در گذران است (۱).

هرچند که هم‌اکنون تنها چند داروی با منشاء دریا در بازار دارویی جهان است ولی ترکیبات جدید نیرومندی که از فرآورده‌های طبیعی دریایی هستند هم‌اکنون در حال گذران فازهای بالینی خود هستند و در آینده شاهد پویایی بازار دارویی با ترکیبات با منشاء دریا خواهیم بود (۲). اکنون اعتقاد جامعه‌ی پزشکی بر آن است که محصولات طبیعی دریایی، منبع بی‌انتهایی از مواد فعال دارویی بوده که در خود تنوع شیمیایی و پیچیدگی عظیمی را نهفته دارند و می‌توانند در راه‌گشایی درمان بسیاری از بیماری‌ها چاره‌ساز باشند.

بی‌مهرگان دریایی فاقد سیستم ایمنی حافظه‌ای-اکتسابی بر پایه‌ی لنفوسیت‌های T و ایمونوگلوبین‌های برخاسته از یک کلن خاص می‌باشند؛ از این رو این ارگانسیم‌ها وابسته به مکانسیم‌های ایمنی درون‌زادی (innate) هستند که هم پاسخ سلولی و هم هومورال

را شامل می‌شود (۳). از این‌رو، از مواد فعال زیستی که در نرمتان دریایی، توجه پژوهشگران را به خود معطوف داشته است، جداسازی و آزمون فعالیت ایمنی و تنظیم سیستم ایمنی است که در این پژوهش، ما نیز به مواد برخاسته از نرمتان دارویی خلیج فارس خواهیم نگریم. همچنین از زمینه‌های گسترده‌ی پژوهشی پیرامون نرمتان، نقش آنها در فعالیت استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها و اثرات ضدپوکی استخوان برآمده از فرآورده‌های زیستی آنها است (۴).

از زمینه‌های پر جنجالی فرآورده‌های زیستی فعال نرمتان، بررسی خواص فارماکولوژیک و فیزیولوژیک سموم حلزون‌های مخروطی می‌باشد. بیش از ۲۶۰۰ مطالعه‌ی علمی طی ۲۰ سال گذشته بر روی اهمیت توکسین‌های جداسازی شده از این حلزون‌ها در پزشکی و بیولوژی سلولی انجام شده است (۵). گونه‌های نرمتن کونوس (Conus) دارای توکسین‌های عصبی‌کشنده و پپتیدهای کوچک ۳۰-۱۰ آمینواسیدی هستند که بعضی از این کونوتوکسین‌ها، کانال‌های تنظیم‌کننده‌ی جریان پتاسیم یا سدیم در دیواره‌ی سلولی اعصاب یا سلول‌های ماهیچه‌ای را تنظیم می‌کنند و بعضی دیگر به گیرنده‌های N-متیل-D-آسپارت اتصال یافته و اجازه می‌دهند که یون‌های کلسیم به درون سلول‌های اعصاب وارد شوند؛ بعضی نیز آنتاگونیست‌های اختصاصی گیرنده‌های استیل‌کولین که در انقباض ماهیچه‌ای نقش دارند، می‌باشند (۶). بنابراین حلزون‌های دریایی مخروطی، بخش بسیار مهمی از نرمتان را شامل می‌شوند که عمده‌ی پژوهش‌های نرمتان را به خود اختصاص داده‌اند، به طوری که چندین کونوپپتید در حال گذران فاز بالینی

جستجو، مورد استفاده قرار گرفت. سپس پژوهش‌های جنس/گونه‌ی نرمتان خلیج فارس به چهار زیرگروه نرمتان دارویی با خواص ضد میکروبیولوژیک، ضد سرطان و سیتوتوکسیک، تحریک‌کننده یا منع‌کننده‌ی ایمنی و فرآورده‌های فعال بیولوژیک تقسیم‌بندی شدند.

از ۶۱۱ گونه‌ی نرمتن خلیج فارس، ۱۷۲ جنس/گونه دارای ترکیبات فعال زیستی بودند که از این ۱۷۲ گونه، تعداد ۱۶ جنس/گونه، جهت جداسازی، و تلخیص مواد ضد سرطان و سیتوتوکسیک در سطح مطبوعات علمی بین‌المللی، مورد بررسی قرار گرفته بودند.

### یافته‌ها

از ۶۱۱ گونه نرمتن خلیج فارس، ۱۷۲ جنس/گونه دارای ترکیبات فعال زیستی بوده که جداسازی و تلخیص مواد ضد عوامل عفونی در ۱۶ جنس/گونه نرمتن خلیج فارس گزارش شده بود. عصاره‌ی این نرمتنان یا مواد استخراجی و تلخیص شده‌ی آنها دارای فراورده‌های مؤثر بر سیستم ایمنی (شش نرمتن)، ضدتوکسیکولوژیک (چهار نرمتن)، ضد درد و آنالژیک (یک نرمتن)، کاردیوتونیک و مؤثر بر سیستم عروقی (دو نرمتن)، کاهنده‌ی چربی خون (چهار نرمتن)، مؤثر بر پوکی استخوان و فعال‌ساز استئوبلاست‌ها (دو نرمتن) و درماتیت (یک نرمتن) بوده اند.

### *Anadara granosa*

مواد فعال زیستی ایمنی از عصاره‌ی این نرمتن در کشت سلولی مورد بررسی قرار گرفته است (۱۲).

### *Spondylus varius*

عصاره‌ی محلول در آب داغ این نرمتن موجب منع افزایش آنزیم‌های کبدی پس از تراکلریدکربن در

می‌باشند؛ یکی از این پتیدها نیز در سال ۲۰۰۴ موفق به دریافت تأییدیه FDA گردید (۷).

بیش از این جداسازی ترکیبات فعال زیستی از نرمتنان خلیج فارس که دارای توان ضد میکروارگانسمی و باکتریایی و نیز اثرات ضد سرطان و سیتوتوکسیک بوده‌اند را مورد بررسی قرار داده‌ایم (۸ و ۹). این پژوهش مروری نیز به خواص بیولوژیک و فارماکولوژیک فرآورده‌های زیستی فعال این نرمتنان در گستره‌های دیگر خواهد پرداخت.

### مواد و روش کار

در جهان ۱۸ منطقه‌ی نرمتن‌شناسی شناسایی شده است که خلیج فارس در منطقه‌ی 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 (۱۰) و کلید شناسایی نرمتنان خلیج فارس - دریای عمان (۱۱) استفاده کردیم. دکتر مهدی تجلی‌پور ۲۶۱ گونه‌ی متعلق به ۱۱۳ سرده و ۴ رده از نرمتنان را در سواحل خلیج فارس معرفی کرده بود. در منبع بوش و همکاران (۱۱) نیز به ۶۱۱ گونه‌ی نرمتن از شاخه‌های زیر در بخش‌های گوناگون جغرافیایی خلیج فارس اشاره شده است. از بانک اطلاعاتی نرمتنان هند-پاسیفیک (OBIS) نیز جهت تاکسونومی نرمتنان خلیج فارس و یافت اسامی هم نام (synonymy) استفاده شد.

سپس اسامی نرمتنان خلیج فارس همراه با اسامی هم‌نام ارائه شده، در بانک اطلاعاتی پزشکی کتابخانه‌ی ملی کنگره‌ی 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

موش‌های آزمایشگاهی گردید (۱۳).

ایفا می‌کند (۲۰). مصرف اجزاء چربی‌دار و غیرچربی این نرمتن، در جانوران آزمایشگاهی چربی‌های خون را نسبت به مصرف پروتئین سویا بیشتر کاهش داد (۲۱). عصاره‌ی این نرمتن بر روی صرع با زایش شنوایی در موش‌های با کمبود منیزیم اثر حفاظتی داشته است (۲۲). عصاره‌ی این نرمتن به صورت کپسول خوراکی در نمونه‌های داوطلب انسانی موجب اثرات ضد اکسیدانی در سرم خون این افراد شده است (۲۳).

#### **Haliotis discus hannai**

پلی‌ساکارید آبالون جدا شده از این نرمتن، موجب فرونی فعالیت فاگوسیتوزی ماکروفاژهای پری‌توال و فرا حساسیت فاز تأخیری در موش‌های حامل S180 گردید (۲۴). این نرمتن بر روی آسیب کبدی حاصل از تتراکلریدکربن در موش‌های آزمایشگاهی، اثرات حفاظتی از خود نشان داد (۲۵).

#### **Haliotis tuberculata**

اثرات مثبت بر روی سطح کلسترول خون با مصرف این نرمتن در جانوران آزمایشگاهی مشاهده شد (۲۶). آنزیم‌های کبدی و روده‌ای با مصرف تغذیه‌ای این نرمتن در سطح جانوران آزمایشگاهی نیز مورد پژوهش قرار گرفته است (۲۷).

#### **Ostrea gigas**

پودر پوسته‌ی این نرمتن در شرایط *in vitro* و *in vivo*، از پوکی استخوان در شرایط پوکی استخوان مصنوعی ایجاد شده با برداشت تخمدان‌ها، از طریق فعال‌سازی استئوبلاست‌ها، مؤثر بوده است (۴).

#### **Pinctada maxima**

پوسته‌ی این صدف می‌تواند در تولید استخوان از طریق فعال‌سازی استئوبلاست‌ها عمل کرده و اکنون

#### **Chlamys farreri**

ملکولی از خانواده پروتئین‌های دارای دامنه‌ی C1q (C1qDC) از این نرمتن بدست آمده است که در سیستم ایمنی نقش شناساگر را در شناسایی میکروارگانسیم‌های نفوذی به عهده دارد (۱۴).

#### **Meretrix lusoria**

عصاره‌ی این نرمتن موجب افزایش ترشح IgM هیپریدمای HB4C5 و SI102 گردید (۱۵).

#### **Conus striatus**

یک کونوپتید با ۲۵ آمینواسید و ۳ اتصال دی‌سولفیدی که دارای اثرات ضد درد غیراعتیادآور و همراه با خصوصیات آنالژیک بود از این نرمتن جدا شد (۱۶). مکانیسم فعالیت کاردیوتونیک یک پلی‌پتید جدید تحت عنوان استریاتوکسین این نرمتن مورد بررسی قرار گرفته است (۱۷). همچنین یک پلی‌پتید ۲۵ هزار کیلو دالتونی از آن بدست آمده است که بر روی گیرنده‌ی جدید کانال‌های سدیم حساس به ولتاژ خارج سلولی اثر نموده و آن را غیر فعال می‌سازد (۱۸).

#### **Conus tessulatus**

یک پروتئین با فعالیت روی عروق از سم این نرمتن بدست آمده است که موجب انقباض آئورت جدا شده‌ی خرگوش شده و اثر آن با وراپامیل منع می‌شود (۱۹).

#### **Crassostrea gigas**

یک پتید ضد اکسیدانت از این نرمتن بدست آمده است که به صورت چشمگیری رادیکال‌های آزاد سلولی را نابود کرده و اثر حفاظتی بر صدمه‌ی DNA که توسط رادیکال‌های هیدروکسیل بدست آمده است،

سیستم ایمنی به خود جلب نموده است؛ در سال ۲۰۰۶-۲۰۰۵، چند ترکیب مؤثر بر سیستم ایمنی از هیدروئید، خیار دریایی (تحریک‌کننده‌ی لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها)، اسفنج (تحریک سلول‌های طحال برای تکثیر)، جلبک (منع آپوپتوز لنفوسیتی، تحریک سلول‌های T) و قارچ‌ها (منع اینترلوکین ۸) جدا شده‌اند (۳۶).

ایمنی هومورال در بی‌مهرگان دریایی، با عوامل ضد میکروبی که در سلول‌های خونی و پلازما وجود دارد، همراه با واکنش‌هایی مانند کواگلوسیون همولنف یا ملانیزاسیون توأم بوده و ایمنی سلولی نیز در این ارگان‌ها توسط هموسیت‌ها که سلول‌های متحرکی هستند و میکروب‌ها را فاگوسیتوز کرده و مواد محلول سیتوتوکسیک و ضدباکتریایی را به درون همولنف ترشح می‌کنند، اعمال می‌شود (۳).

بعضی از خصوصیات تحرکی‌کنندگی یا تنظیم‌کنندگی سیستم ایمنی نرمتان خلیج فارس نیز مورد پژوهش قرار گرفته‌اند. مواد فعال زیستی ایمنی عصاره‌ی نرمتن آنادارا در محیط کشت مورد بررسی قرار گرفت (۱۲). کلامیس نیز، ملکولی از خانواده‌ی پروتئین‌های دارای دامنه‌ی Clq (C1q Dc) بدست آمد که در سیستم ایمنی نقش شناساگر را در شناسایی میکروارگانیزم‌های نفوذی به‌عهده دارد (۱۴). عصاره‌ی مرتیکس نیز موجب افزایش ترشح IgM هیبریدومایی گردید (۱۵).

هموسیانین راپانا نیز از خود اثرات غیراختصاصی تحریک‌کنندگی سیستم ایمنی و اختصاصی تنظیم‌کنندگی سیستم ایمنی نشان داد و به‌عنوان یک adjuvant یا حامل پروتئین مطرح شده است (۳۲). یک فاکتور نیز از اسکارفارسا جدا شد که می‌تواند موجب منع تولید اینترلوکین-۱۲ ماکروفاژی در موش شود

به‌عنوان یک ماده‌ی زیستی محسوب می‌شود که می‌تواند ساخت استخوان را القاء کند (۲۸).

### *Pinctada margaritifera*

لیپیدهای استخراجی از پوسته‌ی این صدف در درمان علائم درماتیت اثر داشته است (۲۹).

### *Rapana venosa*

رپارین یک ماده‌ی مشابه هیپارین است که از این نرمتن جدا شده است (۳۰). لیپیدهای جداشده از این نرمتن، خواص ترمیم‌سازی در پوست جانوران آزمایشگاهی را از خود نشان داده اند (۳۱).

### *Rapana thomasiana*

هموسیانین این نرمتن دارای اثرات غیراختصاصی تحریک‌کنندگی سیستم ایمنی و اختصاص تنظیم‌کنندگی سیستم ایمنی بوده و در پروتکل‌های ایمن‌سازی به‌عنوان adjuvant یا حامل پروتئین قابل مطرح می‌باشد (۳۲).

### *Scapharca broughtonii*

منع تولید اینترلوکین ۱۲ ماکروفاژی موش توسط فاکتور جدا شده از این نرمتن میسر گردید (۳۳). یک پروتئین ضدلخته‌ای نیز از این نرمتن گزارش شده است (۳۴).

### *Tapes japonica*

در موش‌های آزمایشگاهی، مصرف این نرمتن موجب کاهش کلسترول خون (از طریق بخش لیپیدی آن) و کاهش کلسترول کبدی و افزایش دفع مدفوعی اسیدهای صفراوی (از طریق بخش غیرلیپیدی آن) گردید (۳۵).

## بحث

به شکل روزافزون، ارگانیزم‌های دریایی توجه پژوهشگران را جهت جداسازی ترکیبات مؤثر بر

ولتاژ ولیگاند را هدف قرار می‌دهند (۳۷) به دلیل وجود خصوصیات فارماکوژیک خارق‌العاده‌ی کونوپتیدها، آنها طی سال‌های اخیر بسیار مورد پژوهش قرار گرفته‌اند و چندین نوع از آنها درحال گذران فازهای بالینی می‌باشند و روش‌های بیوتکنولوژیک پیشرفته‌ای برای تولید کونوپتیدها جهت کاربردهای تحقیقاتی و پزشکی در حال تکوین هستند (۳۷).

از سه گونه حلزون مخروطی خلیج فارس، مواد فعال زیستی گزارش شده است. از یک گونه کونوس خلیج فارس، یک کونوپتید با ۲۵ آمینواسید و ۳ اتصال دی‌سولفیدی که دارای اثرات ضددرد غیراعتیادآور و همراه با خصوصیات آنالژتیک بود جدا شده است (۱۶). مواد کاردیوتونیک (۱۷) و فعال عروقی (۱۹) نیز از حلزون‌های مخروطی خلیج فارس مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

از زمینه پژوهش‌های دیگر نرم‌تنان خلیج فارس، اثرات مصرف خوراکی آنها بر روی سطح لیپیدهای خون در جانوران آزمایشگاهی است. اثرات مصرف گوشت نرم‌تن کراسواستراگیگاز و نیز گوشت فاقد چربی آن بر روی سطوح لیپیدی در موش‌های صحرایی با سویا و کازئین مورد مقایسه قرار گرفت که نتایج نشانگر اثر کاهنده این نرم‌تن بر روس سطوح چربی خون به نسبت پروتئین سویا بود (۲۱). اثرات مصرف نرم‌تنان دیگر نیز بر روی سطح کلسترول خون در جانوران آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت (۲۶).

عصاره‌ی آبی استرا نیز سطوح اسیدهای چرب، تری‌گلیسرید، پروکسید چربی و کلسترول کبدی را در جانوران آزمایشگاهی کاهش داد (۳۸). مصرف تاپیس ژاپونیکا نیز موجب کاهش کلسترول خون و کاهش کلسترول کبدی و افزایش دفع مدفوعی اسیدهای صفراوی گردید (۳۵). مصرف پودر صدف

(۳۳). یک پلی‌ساکارید نیز که از یک گونه هالیوتیس جدا شده است، موجب فزونی فعالیت فاگوسیتوزی ماکروفاژهای صفافی و ایجاد واکنش حساسیت تأخیری در موش‌های حامل S180 شد (۲۴). از خصوصیات دیگر نرم‌تنان خلیج فارس، اثر حفاظتی آنها بر روی آسیب‌های کبدی حاصل از تراکلریدکربن در موش‌های آزمایشگاهی می‌باشد؛ که به‌ویژه در مورد گونه‌ی هالیوتیس (۲۵) و اسپاندیلوس (۱۳) این اثر گزارش شده است.

اثرات ضداکسیدانی و اثر حفاظتی بر روی صدمه‌ی DNA که توسط رادیکال‌های هیدروکسیل ایجاد شده بود، از یک پپتید جدا شده از کراسوسترا توصیف شد (۲۰). عصاره‌ی همین نرم‌تن، به‌صورت کپسول خوراکی، به نمونه‌های داوطلب انسانی داده شد و اثر افزایش چشمگیری در قدرت بافری سرم این افراد بر علیه آزادسازی LDH و هموگلوبین از سلول‌های خونی که در معرض ماده‌ی زاینده‌ی رادیکال‌های آزاد قرار گرفته بودند، مشاهده شد. در همین افراد، کاهش گلوکاتایون سرمی تا ۱/۵ برابر افزایش یافت (۲۳).

زیکونوتید (Ziconotid) که یک معادل سنتز یافته‌ی کونوپتید در حلزون‌های مخروطی دریایی است، برای درمان درد مزمن شدید، در سال ۲۰۰۴ از FDA آمریکا، تأییدیه دریافت نمود و این دارو از انگشت شمار مواد دریایی است که این مجوز را دریافت داشته است (۷) و این خود نشانگر آن است که نرم‌تنان دریایی، به‌ویژه حلزون‌های مخروطی، از ارگانسیم‌های دریایی می‌باشند که پتانسیل بسیار بالایی برای ورود به بازار دارویی را دارند. حلزون‌های مخروطی، شکارچیان دریایی هستند که از سم خود برای بی‌حرکی شکار استفاده می‌کنند. سموم این نرم‌تنان حاوی بسته‌ای از پپتیدهایی هستند که بر روی کانال‌های یونی وابسته به

استخوان آلونولار ماگزیلاری در هشت بیمار، از پودر nacre استفاده شد (۴۳). بررسی‌های بافت‌شناسی، میکرورادیوگرافی و مطالعات نور پولاریزان بیوپسی‌ها در ۶ ماه بعد از عمل نشان داد که این ماده به‌خوبی به استخوان تازه ساخته شده اتصال یافته است (۴۳). مطالعات جدید نشان داده‌اند که این ماده دارای ملکول‌هایی است که می‌توانند فعالیت خوردگی حاصل از استئوبلاست‌ها را با منع فعالیت کاتپسین K انجام دهند (۴۴). توده‌ی صدف نرمتان نیز به هیدروکسی‌آپاتیت که سازش پذیری زیستی دارد (به‌عنوان کاشت استخوان) تبدیل شده است (۴۵). کاربرد این ماده‌ی زیست‌پذیر در نقص‌های فمور موش صحرایی، نشان داد که این کاشت‌ها حرکت نکرده و مطالعات بافت‌شناسی نیز حاکی از آن بود که استخوان جدید نیز در اطراف این نوع کاشت‌ها رشد نموده است (۴۵).

ماده‌ی nacre همچنین در پوست جانوران آزمایشگاهی کاشته شد تا اثر آن بر روی فیبروبلاست‌های پوستی بررسی شود (۴۶). کاشت آن با افزایش ماتریکس خارج سلولی و تولید اجزایی که در اتصال سلول به سلول و ارتباطات سلولی و رژنراسیون بافتی نقش دارند، توأم بود. به‌طور کلی، شرایط پاتوفیزیولوژیک در منطقه‌ی کاشت چنان فراهم آمد که برای کنش‌های پوست و اپیدرم جهت عملکرد فیزیولوژیک پوست اساسی هستند (۴۶). لپیدهای جدا شده از رایانا نیز دارای خواص ترمیم‌سازی در پوست جانوران آزمایشگاهی بوده و زمان ترمیم را در سوختگی‌های پوستی القاء شده در موش‌های صحرایی را کاهش دادند (۳۱). از این لحاظ، این تحقیقات نوید بخش کاربرد احتمالی این موارد استخراجی در فرآورده‌های محافظ پوست، مواد آرایشی و دارویی

اسکالوپ که حاوی ۹۸ درصد کربنات کلسیم و ۲ درصد ترکیبات ارگانیک می‌باشد، در موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت؛ نتایج این مطالعه نشان داد که ترکیبات ارگانیک پودر صدف اسکالوپ موجب کاهش وزن بافت چربی به‌دلیل تحریک لیپولیز می‌شود (۳۹).

نرمتان خلیج‌فارس، به‌عنوان گستره‌ای برای پژوهش‌های یافت ترکیبات فعال زیستی جهت جلوگیری از پوکی استخوان، استفاده گردیده‌اند و هر چند بسیاری از این پژوهش‌ها در شرایط تحقیقاتی بر روی جانوران آزمایشگاهی که پوکی استخوان در آنها با برداشت تخمدان‌ها القاء شده بود انجام گردیده است، اما می‌توانند نویدبخش تولید داروهای ضدپوکی استخوان در آینده‌ای نزدیک باشند. پودر پوسته‌ی استراگیگاز، از طریق فعال‌سازی استئوبلاست‌ها، از پوکی استخوان ایجاد شده‌ی مصنوعی جلوگیری کرد (۴). پوسته‌ی نرمتن پینکتادا ماگزیمما، توانست موجب استخوان‌سازی در استئوبلاست‌های انسانی شود و این عمل از طریق بخش محلول ماتریکس آن حاصل گردید که استخوان‌سازی را القاء کرده است (۲۸). این بخش محلول در آب این نرمتن نیز موجب ارتقاء تکثیر سلولی و فعالیت آلکالین فسفاتاز به‌صورت الگوی وابسته به دوزاژ گردید (۴۰).

مطالعات همچنین نشان داده‌اند که این ماده‌ی حاصله از این نرمتن (nacre) در مجاورت استخوان، اثرات استخوان‌سازی بسیار نیرومندی را در استئوبلاست‌های انسانی از خود نشان می‌دهد (۴۱). در حقیقت، یک فراکسیون ماتریکس محلول در آب این پودر (nacre)، تمایز سلول‌ها را در محیط آزمایشگاهی ارتقاء می‌دهد (۴۲).

در جراحی ترمیمی، نقایص نواحی پرمولار- مولار

(۲۹). یافت مواد ضد انعقادی نیز از گستره‌های دیگر کاوش در مواد زیستی فعال از نرم‌تنان است که دو ماده‌ی ضد انعقادی از یک گونه‌ی راپانا و یک گونه‌ی اسکارفارسا جدا شده‌اند (۳۰ و ۳۴).

آینده خواهند بود. لیپیدهای استخراجی از پوسته‌ی یک گونه پینکتادا، در درمان علائم درماتیت استفاده شد که نشان داد این لیپیدهای استخراجی می‌توانند در بازسازی سمنت (cement) استراتوم کورنوم پوست مؤثر باشند

## References:

- Nabipour I. Marine medicine. 1st ed. Iran: Bushehr Univ Med Sci; 2008;157.
- Kijjoo A, Sawangwong P. Drugs and Cosmetics from the Sea. *Mar Drugs* 2004; 2: 78-82.
- Tincu JA, Taylor SW. Antimicrobial Peptides from Marine Invertebrates. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3645-54.
- Han SY, Lee JR, Kwon YK, et al. *Ostrea* Testa prevent ovariectomy-induced bone loss in mice by osteoblast activations. *J Ethnopharmacol* 2007; 114: 400-5.
- Becker S, Terlau H. Toxins from cone snails: properties, applications and biotechnological production. *Appl Microbiol Biotechnol* 2008; 79: 1-9.
- Jha RK, Zi-rong X. Biomedical Compounds from Marine organisms. *Mar Drugs* 2004; 2: 123-46.
- Vahdat K, Nabipour I, Najafi, Bolkheir. Anti-infective agents from seashells of the Persian Gulf. *Ir South Med J* 2010; 13: 129-36.
- Vahdat K, Nabipour I, Najafi, Bolkheir. Anticancer and cytotoxic compounds from seashells of the Persian Gulf. *Ir South Med J* 2009; 12: 231-7.
- Glaser KB, Mayer AMS. A renaissance in marine pharmacology: From preclinical curiosity to clinical reality. *Biochem Pharmacol* 2009; 78: 440-8.
- 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.
- Koyama T, Chouan R, Uemura D, et al. Hepatoprotective effect of a hot-water extract from the edible thorny oyster *Spondylus varius* on carbon tetrachloride-induced liver injury in mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006; 70: 729-31.
- Zhang H, Song L, Li C, et al. A novel C1q-domain-containing protein from *Zhikong scallop Chlamys farreri* with lipopolysaccharide binding activity. *Fish Shellfish Immunol* 2008; 25: 281-9.
- Kong ZL, Chiang LC, Fang F, et al. Immune bioactivity in shellfish toward serum-free cultured human cell lines. *Biosci Biotechnol Biochem* 1997; 61: 24-8.
- Dai Q, Liu F, Zhou Y, et al. The synthesis of SO-3, a conopeptide with high analgesic activity derived from *Conus striatus*. *J Nat Prod* 2003; 66: 1276-9.
- Ohizumi Y, Kobayashi M, Muroyama A, et al. The mechanism of the inotropic action of striatoxin, a novel polypeptide toxin from a marine snail, in isolated cardiac muscle. *Br J Pharmacol* 1988; 95: 867-75.
- Gonoi T, Ohizumi Y, Kobayashi J, et al. Actions of a polypeptide toxin from the marine snail *Conus striatus* on voltage-sensitive sodium channels. *Mol Pharmacol* 1987; 32: 691-8.
- Kobayashi J, Nakamura H, Hirata Y, et al. Tessulatoxin, the vasoactive protein from the venom of the marine snail *Conus tessulatus*. *Comp Biochem Physiol B* 1983; 74: 381-4.
- Qian ZJ, Jung WK, Byun HG, et al. Protective effect of an antioxidative peptide purified from gastrointestinal digests of oyster, *Crassostrea gigas* against free radical induced DNA damage. *Bioresour Technol* 2008; 99: 3365-71;
- Tanaka K, Ikeda I, Kase A, et al. Effects of feeding oyster, *Crassostrea gigas*, on serum and liver lipid levels in rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 2003; 49: 100-6.
- Bac P, Pages N, Dhalluin S, et al. Protective effect of *Crassostrea gigas* extract on audiogenic seizures in magnesium deficient mice. *Biomed Pharmacother* 1998; 52: 162-5.
- Tapiero H, Gate L, Dhalluin S, et al. The antioxidant effects of *Crassostrea gigas* extract (JCOE) in human volunteers. *In Vivo* 1998; 12: 305-9.
- Xu D, Wang B, Xu S, et al. Effects of

- abalong polysaccharide on the activity of the peritoneal macrophages and delayed-type hypersensitivity in mice bearing S180. *Zhong Yao Cai* 1999; 22: 88-9.
25. Li X, Wu Z, Gao Y, et al. Comparison on the effects of ALI acute liver injury of three species of concha haliotidis in mice. *Zhong Yao Cai* 1997; 20: 521-3.
26. Gonzalez M, Caride B, Lamas A, et al. Nutritional value of the marine invertebrates *Anemonia viridis* and *Haliotis tuberculata* and effects on serum cholesterol concentration in rats open star. *J Nutr Biochem* 2001; 12: 512-7.
27. Gonzalez M, Caride B, Lamas A, et al. Dietary effects of marine food intake on intestinal and hepatic enzyme activities in rats. *Int J Vitam Nutr Res* 2001; 71: 128-32.
28. Moutahir-Belqasmi F, Balmain N, Lieberherr M, et al. Effect of water soluble extract of nacre (*Pinctada maxima*) on alkaline phosphatase activity and Bcl-2 expression in primary cultured osteoblasts from neonatal rat calvaria. *J Mater Sci Mater Med* 2001; 12: 1-6.
29. Rousseau M, Bedouet L, Lati E, et al. Restoration of stratum corneum with nacre lipids. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2006; 145: 1-9.
30. Guven KC, Ozsoy Y, Ozturk B, et al. Raparin, a new heparinoid from *Rapana venosa* (Valenciennes). *Pharmazie* 1991; 46: 547-8.
31. Badiu DL, Balu AM, Barbes L, et al. Physico-chemical characterisation of lipids from *Mytilus galloprovincialis* (L.) and *Rapana venosa* and their healing properties on skin burns. *Lipids* 2008; 43: 829-41.
32. Tchobanov A, Idakieva K, Mihaylova N, et al. Modulation of the immune response using *Rapana thomasiana* hemocyanin. *Int Immunopharmacol* 2008; 8: 1033-8.
33. Kim SH, Kim TS, Lee JW, et al. Inhibition of mouse macrophages interleukin-12 production: suppression of nuclear factor-kappaB binding activity by a specific factor isolated from *Scapharca broughtonii*. *Arch Pharm Res* 2007; 30: 350-4.
34. Jung WK, Je JY, Kim HJ, et al. A novel anticoagulant protein from *Scapharca broughtonii*. *J Biochem Mol Biol* 2002; 35: 199-205.
35. Tanaka K, Fukuda M, Ikeda I, et al. Effects of dietary short-necked clam, *Tapes japonica*, on serum and liver cholesterol levels in mice. *J Nutr Sci Vitaminol* 1994; 40: 325-33.
36. 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.
37. Becher A, Terlau H. Toxins from cone snails: properties, applications and biotechnological production. *Appl Microbiol Biotechnol* 2008; 79: 1-9.
38. Kimura Y, Ohminami H, Okuda H. Effects of extract of oyster on lipid metabolism in rats. *J Ethnopharmacol* 1998; 59: 117-23.
39. Liu YC, Hasegawa Y. Reducing effect of feeding powdered scallop shell on the body fat mass of rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006; 70: 86-92.
40. Almeida MJ, Pereira L, Milet C, et al. Comparative effects of nacre water-soluble matrix and dexamethasone on the alkaline phosphatase activity of MRC-5 fibroblasts. *J Biomed Mater Res* 2001; 57: 306-12.
41. Silve C, Lopez E, Vidal B, et al. Nacre initiates biomineralization by human osteoblasts maintained in vitro. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 363-9.
42. Almeida MJ, Milet C, Peduzzi J, et al. Effect of water-soluble matrix fraction extracted from the nacre of *Pinctada maxima* on the alkaline phosphatase activity of cultured fibroblasts. *J Exp Zool* 2000; 288: 327-34.
43. Atlan G, Balmain N, Berland S, et al. Reconstruction of human maxillary defects with nacre powder: histological evidence for bone regeneration. *C R Acad Sci III* 1997; 320: 253-8.
44. Duplat D, Gallet M, Berland S, et al. The effect of molecules in mother-of-pearl on the decrease in bone resorption through the inhibition of osteoclast cathepsin K. *Biomaterials* 2007; 28: 4769-78.
45. Vecchio KS, Zhang X, Massie JB, et al. Conversion of bulk seashells to biocompatible hydroxyapatite for bone implants. *Acta Biomater* 2007; 3: 910-8.
46. Lopez E, Le Faou A, Borzeix S, et al. Stimulation of rat cutaneous fibroblasts and their synthetic activity by implants of powdered nacre (mother of pearl). *Tissue Cell* 2000; 32: 95-101.