



برایوزوان‌ها، گنج‌های پنهان دارویی اقیانوس‌ها: متabolیت‌های ثانویه

غلامحسین محبی^۱، ایرج نبی‌پور^۱، سیده سمیرا ارشدی^{*}

^۱ مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، ایران

(دریافت مقاله: ۹۴/۶/۶ - پذیرش مقاله: ۹۴/۷/۲۰)

چکیده

برایوزوان‌ها عموماً تحت عنوان "حیوانات خزه‌ای"، جانداران دریایی هستند که به‌طور معمول، آبزی، تغذیه کننده از راه فیلتر، بدون پایه و به‌صورت کلونی می‌باشند. با وجودی که، آن‌ها یک منبع غنی از متابولیت‌های ثانویه فعال زیستی جدید هستند، اما مطالعات بر روی متابولیت ثانویه آن‌ها محدود بوده است. اگر چه بیش از ۸۰۰۰ گونه از آن‌ها شناخته شده است، لکن کمترین تعداد ترکیبات جدید از شاخه برایوزوان‌ها جدا شده‌اند. علاوه بر این، در حال حاضر هیچ چیز در مورد منشاء ترکیبات فعال زیستی جدا شده برایوزوان‌ها شناخته شده نیستند. معروف‌ترین ترکیبات به دست آمده از این موجودات لاکتون‌های ماکرولیدی بریوستاتین هستند. آن‌ها تعدیل کننده‌های قوی از پروتئین کیتاز C هستند. ترکیبات شگفت‌انگیزی چون فلوسترامین‌ها، هینکنکنین، کانولوتامین‌ها، کورامیدها، چاتلین‌ها، چارتلامیدها، کونولوتامین‌ها، کونولوتامیدین‌ها، بوتیرودیون، آماتاسپیرامید، لوتمیدها، ولوتمیدها، تامیجانین‌ها، فیدولوپین‌ها و ده‌ها ترکیب دیگر، با خواص بیولوژیکی مختلف به دست آمده‌اند. مطالعات بسیار محدودی روی این گنجینه‌های عمق دریا انجام شده است و ضرورت می‌یابد که برای دسترسی به متابولیت‌های ثانویه، مطالعات بیشتری بر روی آن‌ها انجام شود.

واژگان کلیدی: برایوزوان، بریوستاتین، فلوسترامین، متابولیت‌های ثانویه

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

مقدمه

برایوزوان‌های چند شاخه می‌توانند بالغ بر ۲۴ گرم کلسیم کربنات در سال تولید کنند. این کربنات تولید شده توسط برایوزوان‌ها می‌تواند کلسیت، آرگونیت یا ترکیبی از هر دو باشد. املاح‌شناسی اسکلت کربناتی برایوزوان‌ها بسیار پیچیده است و به نظر می‌رسد به شدت تحت کنترل رژیمی باشد (۱).

تغییرات جهانی آب و هوا منجر به افزایش دمای آب و متعاقب آن باعث افزایش میزان متابولیسم برایوزوان‌ها خواهد شد که می‌تواند منجر به افزایش منیزیم (Mg) در آهک آن‌ها شود. به عبارت دیگر، کاهش pH (اسیدی شدن اقیانوس‌ها) باعث فساد تدریجی، تغییر کانی‌ها و کاهش ابقاء آن‌ها می‌شود (۱).

برایوزوان‌ها به عنوان شاخه‌ای کوچک، همچنین غیرقابل خوردن، به سختی قابل تشخیص و عمدتاً در زیستگاه‌های مرموز و پنهانی هستند. فسیلهای ثبت شده از برایوزوانها وسیع (بسیط) است و دیرینه شناسان با آن‌ها مأتوس ترند تا زیست شناسان (۳).

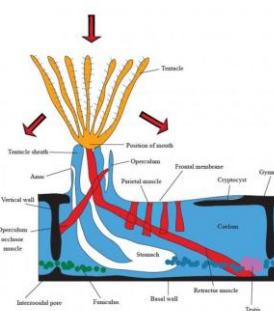
این جانداران، ارگانیسم‌های کلنی شکل تشکیل یافته از طرح‌های مشابه تکراری هستند که می‌توانند فرم‌های قشری، عمودی یا توده‌ای داشته باشند (۲ و ۴).

طبقه‌بندی برایوزوان‌ها

از ۲۰۰۰۰ گونه شناخته شده برایوزوان‌ها، حدود ۵۸۶۹ گونه باقی مانده اند (۵) که به سه دسته تقسیم می‌شوند. دسته فیلاکتولماتا (Phylactolaemata) که غیر آهکی است و در آب‌های شیرین یافت می‌شود. قدیمی‌ترین دسته، استنولماتا (Stenolaemata) است که اکنون فقط یک شاخه از آن باقی مانده است که همان سیکوستوماتیداهای (Cylostomatida) هستند که نمونه‌های آهکی دریایی بوده و کلنی لوله‌ای شکل این جانورسانان می‌تواند فرم‌های پوششی، خوش‌های و یا توده‌ای داشته باشد. دسته ژیمنولماتا

برایوزوان‌ها، کلنی‌هایی آهکی از بی‌مهرگان یکجانشین دریایی هستند. این موجودات با اهمیت به صورت فراوان و متنوع در مناطق حاره‌ای جنوبی قرار دارند (۱). این جانوران خزدار را "moss animals" نیز می‌گویند (۲).

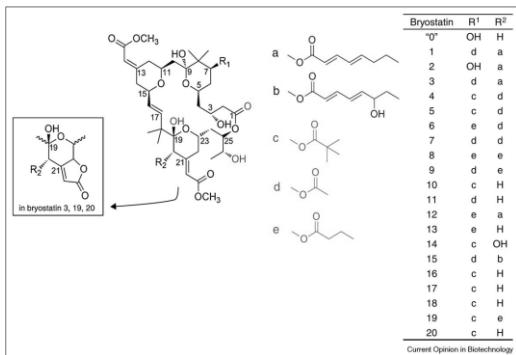
کلنی‌های بسیار بزرگ آن‌ها بالغ بر ۵۰ سال دارند با این حال عمده‌ی برایوزوان‌های قدیمی عمری حدود ۱۰-۲۰ سال دارند. بسیاری از گونه‌های کوچک‌تر، تقریباً یک ساله‌اند (۱). توسعه شعاعی برایوزوان‌های پوسته‌ای (encrusting brayozoans) در سطح هموار به طور کلی حدود ۱-۵ میلی‌متر در سال است. گونه‌های عمودی آهکی، عمدتاً ۲-۱۵ میلی‌متر در سال به طور عمودی رشد می‌کنند اگرچه گونه‌های بندبندی (articulated species) مثل سلاریا (Cellaria) می‌تواند بالغ بر ۴۰ میلی‌متر در سال برسد (۱). این موجودات اعمق دریا، گاهی اوقات با اسفنج و یا حتی گیاهان اشتباہ گرفته می‌شوند (۲). شکل (۱) انatomی پایه یک برایوزوان را نشان می‌دهد.



شکل (۱) انatomی پایه یک برایوزوان

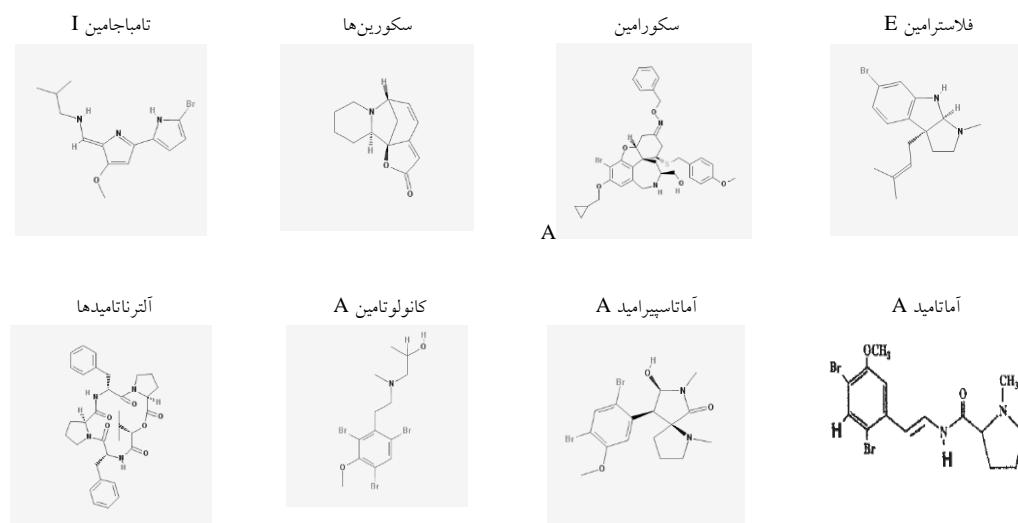
سرعت آهکی شدن متناظر عمدتاً حدود ۱۰-۱۰۰ میلی‌گرم در سال است که می‌تواند تنوع زیادی در این میزان در سال وابسته به عرض جغرافیایی متنوع برایوزوان‌ها داشته باشد (۱).

هستند (۹). مشهورترین این ترکیبات برایواستاتین‌ها (شکل ۲) هستند (۱۰).



شکل ۲ متابولیت‌های ثانویه زیست فعال و جدید برایواستاتین‌ها بدست آمده از برایوزوان‌ها (۱۱)

نمونه‌های دیگر شامل فلاسترامین‌ها (۱۲)، سکورامین‌ها، سکورین‌ها (۱۳)، تامباجامین‌ها (۱۴)، آماتامیدها (۱۵)، آماتاسپیرامیدها (۱۶)، کانولوتامیدین‌ها (۱۷) و آترناتامیدها (۱۸) می‌باشند (شکل ۳).



شکل ۳ برخی از گروه‌های متابولیت‌های ثانویه زیست فعال بدست آمده از برایوزوان‌ها

استخراج گردیدند که در محیط *In Vitro* اثرات ضد کرمی (آنٹی‌هلمیتیک) داشته است. پتاپورین‌ها علیه تریچینلا اسپرالیس (*Trichinella spiralis*) فعال هستند (۱۹).

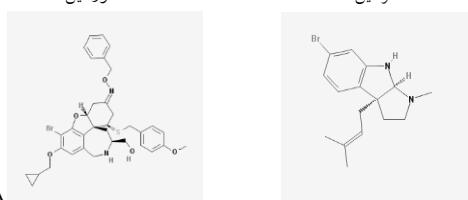
(Gymnolaemata) دارای شاخه‌ی غیرآهکی (Ctenostoma) و جوانترین شاخه‌ی نام چیلوستوماتیدا (Cheilostomatida) هستند که عمدتاً شامل شبه جانوران جعبه‌ای شکل می‌باشند. به وضوح مشخص است که این شاخه (۴۹۲۱ گونه پایدار) بیشترین تنوع معدنی را فراهم می‌کند (۵).

ترکیبات زیست فعال برایوزوان‌ها

مطالعات بر روی برایوزون‌ها از آنجا شتاب گرفت که دو آلkalوئید از آن‌ها در سال ۱۹۷۹ (۶)، نه ترکیب در سال ۱۹۸۲ (۷) و ۱۵ ترکیب نیز در سال ۱۹۸۳ (۸) شناخته شدند.

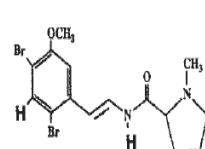
مطالعات اخیر نشان داده که برایوزوان‌ها منابع غنی و عالی از متابولیت‌های ثانویه زیست فعال و جدید

فلاسترامین



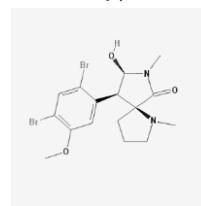
A

آماتامید



A

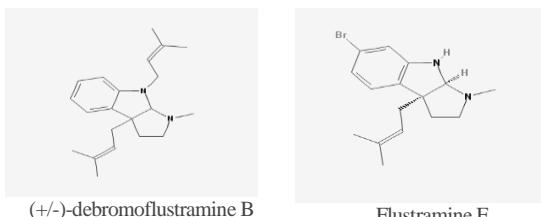
آماتاسپیرامید



A

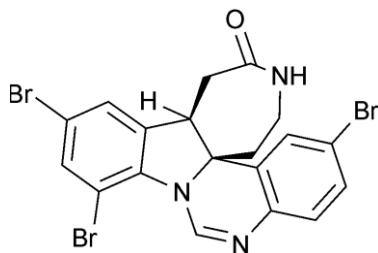
پتاپورین‌های A، B و C

از برایوزوان مدیترانه‌ای به نام پتاپورا فاسیالیس (*Pentapora fascialis*، سه ترکیب دی سولفیدی جدید به نام‌های پتاپورین A، B و C (شکل ۴)



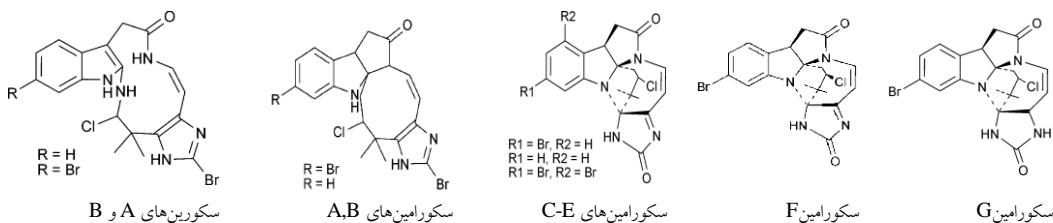
شکل ۵) آکالوییدهای ایندول برミله دی‌هیدروفلوسترامین C و فلوسترامین E استخراج شده از فلوسترامین فولیاسه (*Flustramine foliacea*) در دریای شمال

تنها یک متابولیت هینکدمنین (Hinckdentine) از گونه هینکسینوفلوسترای دنیکولا (Hincksinoflustra denticulata) از خانواده Flustridae (شکل ۶).)



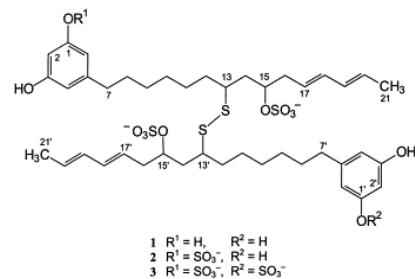
شکل ۶) ترکیب هینکدمنین (hinckdentine) استخراج شده از گونه هینکسینوفلوسترای دنیکولا (Hincksinoflustra denticulata)

یک عضو فلوستریده یعنی سکوریفلوسترای سکوریفرولوس (Securiflustra securifrons)، ترکیبات جالب سکورین‌های A و B (۲۱) و همچنین سکورامین‌های A-G (۱۳ و ۲۲) را تولید نموده است (شکل ۷).



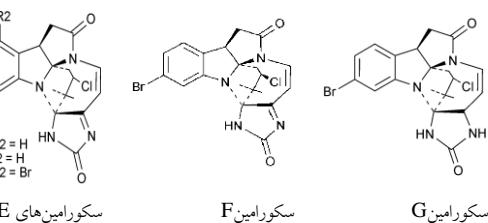
شکل ۷) ترکیبات سکورین‌های A و B و همچنین سکورامین‌های A-G استخراج شده از گونه سکوریفلوسترای سکوریفرولوس (*Securiflustra securifrons*)

توپوایزومراز I را دارد. توپوایزومراز I یک آنزیم هسته‌ای است که وضعیت DNA را کترل می‌نماید و در بسیاری از فرایندهای ژنتیکی از جمله رونویسی، ترجمه و بازآمیزی نقش دارد. از این برایوزوا، دو سرامید-۱-



شکل ۸) پتاپورین A و C استخراج شده از برایوزوان مدیرانه‌ای پتاپورا فاسیالیس (*Pentapora fascialis*)

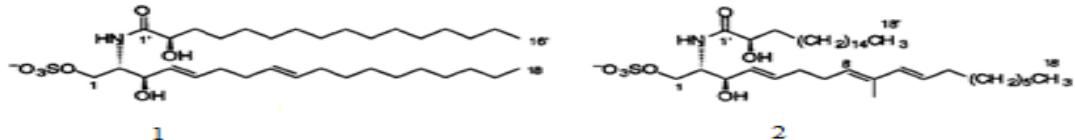
آلکالوییدهای ایندول برミله خانواده فلاستریده در سال‌های اخیر تعدادی از آلکالوییدهای ایندول برミله از برایوزوان‌های خانواده فلاستریده (Flustridea) استخراج شده است. در این میان آلکالوییدهای دریایی دی‌هیدروفلوسترامین C و فلوسترامین E از دریایی فولیاسه (*Flustramine foliacea*) واقع در دریای شمال استخراج گردیدند (شکل ۵). اثر ضد باکتریایی این آلکالوییدها، علیه باسیلوس سابتیلیس، بوتریتیس سینرا، ریزوتونیا سولانی، انتروباکتر کولاسه، اشریشیا کلی، کلیسیلا نومونیه، پروتئوس ولگاریس، سودوموناس ائروژیناز، سالمونلا تریفیموریوم، سراشیا مارسیسنس، استافیلوكوکوس اورئوس، و استافیلوكوکوس اپیدرمیس به اثبات رسیده است (۱۲ و ۲۰).



سرامید سولفات‌های خانواده واترسیپورا از برایوزای ژاپنی به نام واترسیپورا کوکلاتا (*Watersipora cuclata*) گروهی از سرامید-۱-سولفات‌هایی استخراج گردیده‌اند که خاصیت قوی مهار

به دست آمدند (۲۳).

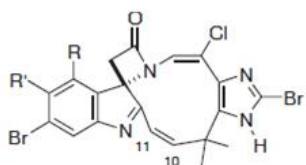
سولفات جدید با فرمول های مولکولی (شکل ۸-۱) و (شکل ۸-۲) $C_{37}H_{69}NO_7S$ و $C_{34}H_{65}NO_7S$



شکل ۸) دو ترکیبات سرامید-۱-سولفات جدید با فرمول های مولکولی (شکل ۸-۱) $C_{37}H_{69}NO_7S$ و (شکل ۸-۲) $C_{34}H_{65}NO_7S$ استخراج شده از گونه واترسیپورا کوکلاتا (*Watersipora cucillata*)

آلکالوئیدهای بتا-لاکتامی

از برایوزوانها ترکیبات دارای بتا-لاکتم (β-lactam) از جمله گروه کوچکی از ایندول-ایمیدازول آلکالوئیدها استخراج شده‌اند. از این جمله می‌توان چاتلین‌های A، B و C (Chatelline) را نام برد (شکل ۱۰) که از برایوزوان چارتلا پاپریساه (شکل ۱۰) به دست آمده از دریای شمال استخراج شده‌اند (۲۵).



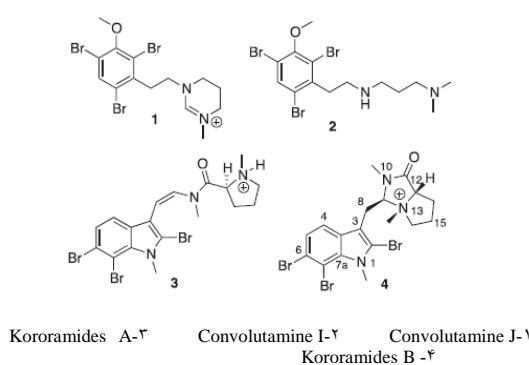
R, R' = Br (chartelline A)
R = Br, R' = H (chartelline B)
R, R' = H (chartelline C)

شکل ۱۰) آalkالوئیدهای ایندول-ایمیدازولی چاتلین‌های A، B و C استخراج شده از برایوزوان *Chartella papyracea* از دریای شمال

علاوه بر آن دو آalkالوئید مشابه دارای حلقه‌های بتا-لاکتم نیز از این ارگانیسم به نام‌های چارتلامیدهای (Chartellamide A, B) B و A استخراج شده‌اند (۲۶).

متabolیت‌های تری برم

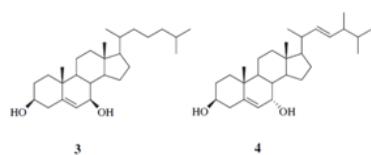
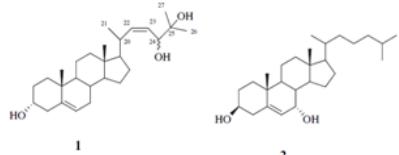
شناسایی متabolیت‌های موجود در عصاره برایوزوان آماتیا تورتوسا (*Amathia tortuosa*), توسط NMR منجر به شناسایی سه ترکیب شناخته شده کانولوتامین‌های J و I و کوروسامید A (ترکیبات ۳-۱ از شکل ۹) و یک ترکیب جدید از متabolیت‌های تری برم شد. ترکیب جدید توسط آنالایزورهای Mass و NMR شناسایی و تعیین ساختمان گردید و کوروامید B (Kororamide B) از شکل ۹ نام گرفت (شکل ۹). تمام این ترکیبات، طی hONS ارزیابی‌های چندجانبه بر روی سلول‌های مشتق شده از بیماران پارکینسونی مؤثrend (۲۶).



Kororamides A-۳ Convolutamine I-۲ Convolutamine J-۱
Kororamides B-۴

شکل ۹) متabolیت‌های کانولوتامین J و I و کوروسامید A (به ترتیب ۱-۳) و کوروامید B (Kororamide B) در عصاره برایوزوان (*Amathia tortuosa*)

(۳۱) لورنسیا اوکاموری (*Laurencia okamuri*)
به دست آمدند (۳۲).



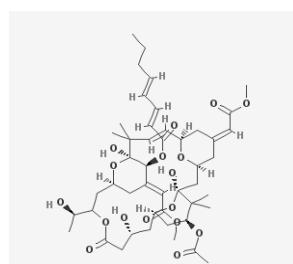
شکل (۱۲) چهار ترکیب استروول اکسیژنه استخراج شده از برایوزوان دریایی بیفلوسترا گراندیسلا (*Biflustra grandicella*)

برخی متابولیت‌های موجود در جنس بوگولا (*Bugula*)

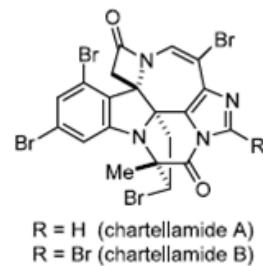
یک خانواده در زیرراسته فلوسترینا (*Flustrina*) دارای یک بزرگ تعدادی از ترکیبات طبیعی بوده که پژوهش‌های مربوط به ترکیبات طبیعی را به خود معطوف داشته است. این جنس به خوبی برای تولید محصولات طبیعی بوگولا شناخته شده است که متعلق به خانواده بوگولیده (*Bugulidae*) (سر خانواده *Buguloidea*) است.

برایواستاتین‌ها

برایوزوان بوگولا نریتینا (*Bugula neritina*) یکی از برایوزوان‌های دریایی است که به جهت داشتن برایواستاتین‌های ضد انعقادی توجه دانشمندان را به خود جلب کرده است (۱۰).



شکل (۱۳) ساختار شیمیابی برایواستاتین ۱



شکل (۱۴) آalkالوئیدهای چارتلامیدهای A و B استخراج شده از برایوزوان چارتلا پاپریسه (*Chartella papyracea*) از دریای شمال

برخی متابولیت‌های موجود در جنس *Biflustra*

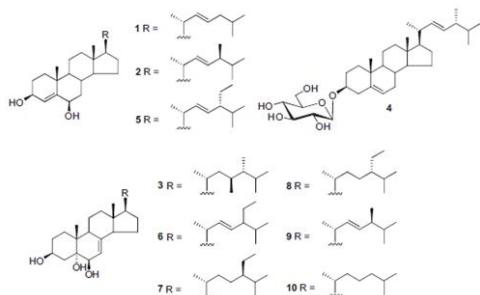
آلkalوئیدهای ایزوکوئینولین

در مطالعه بر روی متابولیت‌های حاصل از جنس بیفلوسترا (Biflustra)، آalkالوئیدهای ایزوکوئینولین سولفوره (۲۷) و همچنین ترکیبات فرار و بودار از برایوزوان بیفلوسترا (*Biflustra perfragilis*) استخراج شدند (۲۸).

ترکیبات استروول اکسیژنه

در مطالعه‌ی یانگ (Yang) و همکاران از برایوزوان دریایی بیفلوسترا (*Biflustra grandicella*)، چهار ترکیب استروول اکسیژنه استخراج شدند که ترکیب (ترکیب ۱ از شکل (۱۲) آن استروول جدید است که زنجیره جانبی منحصر به فردی دارد به گونه‌ای که تمام استروئیدهای استخراج شده از برایوزوان‌ها ساختمان فضایی 3β -OH در حالی که این ترکیب ساختمان فضایی 3α -OH دارد. از این رو به نظر می‌رسد این برایوزوان چشم‌انداز شیمیابی نسبتاً متفاوتی داشته باشد. استروول‌های دیگر استخراج شده از این برایوزوان (ترکیبات ۲-۴ از شکل (۱۲) نیز قبلاً توسط ارگانیسم‌های دیگر دریایی از جمله مرجان دندرونفتیلا ژیگانتیان (*Dendronephthya gigantean*) (۲۹)، استلودوریکس کلروفیلا (Stelidothyx chlorophylla) اسفنج (۳۰) و جلیک قرمز (Stelidothyx chlorophylla)

(شکل ۱۰)، بعضی از این استروول‌ها اثر مهاری بر روی رشد رده سلولی سرطانی HepG₂ داشتند (۴۳).



شکل ۱۴) ده ترکیب استروولی استخراج شده از برایوزوان بوگولا نریتینا (*Bugula neritina*)

علاوه بر این متabolیت‌های ثانویه‌ای چون آکالولیدها (۴۴)، آلدھیدهای چرب (۴۵)، و استروول‌ها (۴۶) نیز از *B. neritina* استخراج شده‌اند.

شاخه‌ی چیلوستوماتا (Cheilostomata) از کلاس جیمنولائماتا (Gymnolaemata)، در ساختارهای پوششی خود دارای کیتین هستند (۴۷). در مطالعه‌ی خواص فیزیکوشیمیایی کیتین حاصل از برایوزوان پلوماتلا رپنس (*Plumatella repens*) به دست آمد که کیتین برایوزوان‌ها مشابه بندپایان و قارچ‌ها به فرم آلفا (α) می‌باشد و سطح آن به مانند کیتین حشرات دارای نانوفیبرها و منافذ است (۴۸).

برخی آکالولیدهای حاصل از آماتیا (*Amathia*) و فلوسترا (*Flustra*)

آکالولیدهای مورد توجه دیگر آماتامیدهای حاصل از آماتیا ویلسونی (*Amathia wilsoni*) و فلاسترمین‌های به دست آمده از فلوسترا فولیاسه (*Flustra foliacea*) هستند (۳۳).

از برایوزوان آماتیا کونولوتا (*Amathia convoluta*) موجود در خلیج مکزیک

بیشتر مطالعات بر روی برایوساتین‌های ضدانعقادی ماکرولیدی استخراج یافته از بوگولا نریتینا (*Bugula neritina*) و آماتیا کونولوتا (*Amathia convoluta*) تمرکز دارند (۳۳).

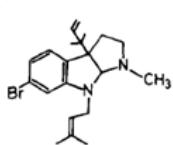
وقتی برای اولین بار برایوساتین ۱ جدا شد، سطوح بالایی از فعالیت سیتو توکسیک علیه لوسمی لتفوستیتی P388 و ملانوم B16 را به نمایش گذاشت (۳۴). برایوساتین ۱ هم به عنوان مهار کننده و هم تحریک کننده تولید پروتئین کیناز C و نیز محرک تولید ایترولوکین ۲ شناخته شده است (۳۵-۳۷).

همان‌گونه که اشاره گردید برایوساتین I اثر مهار انتخابی علیه لتفوما و لوکمیای سلول‌های B را دارند (۳۸) و مستقیماً باعث تحریک سلول‌های بنیادی مغز استخوان برای ایجاد به کلیه‌ی انداماتیک مغز عملکرد نوتروفیل‌ها می‌شوند (۳۹). علاوه بر این برایوساتین I، پروتئین کیناز C (۴۰) را فعال نموده و در محیط In-Vitro و In-Vivo اثر تعديل کننده‌ی سیستم ایمنی را دارد (۴۱). این ترکیب همچنین در ترکیب با داروی وینکریستین بدون ایجاد عارضه بر سلول‌های مغز استخوان باعث مهار رشد سلول‌های لتفوما می‌شود (۴۲). نظر به مجموعه‌ی این فعالیت‌ها و اثرات دیگر، برایوساتین‌ها در فاز ۳ مطالعات بالینی جهت شیمی درمانی در انواع مختلفی از سرطان‌ها هستند (۳۳).

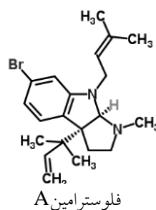
دیگر ترکیبات استروولی

در مطالعه تیان (Tian) و همکاران دو استروول جدید به نام‌های ۱ol-cholest-4,22diene-3B,6B-diol (22E) (ترکیب ۱ از شکل ۱۴) و 6B-,23S,24R(dimethylcholest-7-ene-3β,5a triol) از برایوزوان بوگولا نریتینا (*Bugula neritina*) استخراج کردند. از بین ده استروول استخراج شده از این برایوزوان بوگولا نریتینا

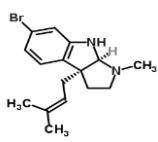
این الکالوئیدها با ساختمان فیزوستیگمینی (۵۰) اثرات ضدباکتریایی علیه باسیلوس سابتیلیس، بوتریتیس سینزیا، رایزوتونیا سولانی، انتروباکتر کلواسه، اشیریشیاکلای، کلبسیلا نومونیا، پروتوسوس وولگاریس، سودوموناس ایروژینازا، سالمونلا تریفیموریوم، سراشیا مارسیسنس، استافیلوكوکوس اورئوس و استافیلوكوکوس اپیدرمیس دارند (۱۲).



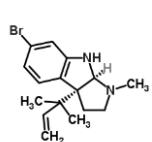
فلوسترابرومین



فلوسترامین



فلوسترامین



دی‌هیدروفلوسترامین C

شکل (۱۵) آکالوئیدهای برومی فلوسترامین A (Flustramine A)، فلوسترابرومین (Flustrabromine C)، دی‌هیدروفلوسترامین C (Dihydroflustramine C) و فلوسترامین E (Flustramine E) استخراج شده از *Flustra foliacea*

کانولوتامیدین‌های A-D

ترکیبات کانولوتامیدین‌های A-D (شکل ۱۶) از برایوزوان آماتیا کونولوتا (*Amathia convoluta*) استخراج شدند که آکالوئیدهای دی‌بروموهیدرولکسی ایندول دارای دو گروه اکسپروپیل هستند و نوع B آن، باعث مهار سلول‌های HL-60 (سلول‌های لوکمیای پرومیلوسیتیک انسانی) می‌شود. مکانیسم کانولوتامیدین B در مهار سلول‌های HL-60 جلوگیری از تمایز و افتراق این سلول‌ها در غلظت‌های ۱۲-۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر است (۵۱) در حالی که نوع A آن از طریق مهار رشد و چسبیدن به محیط کشت

آلکالوئیدهای مختلفی از جمله کانولوتامیدهای A-F گاما- لاکتم، کانولوتامین‌های A-G، لوتامید A-C از بتا-فتیل‌آمین و کانولوتامیدین‌های A-F از برموهیدرولکسی ایندول به دست آمدند.

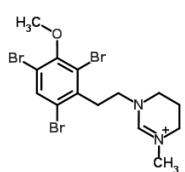
لوتاامیدها

از برایوزوان آماتیا کونولوتا (*Amathia convoluta*) موجود در خلیج مکزیک آکالوئیدهای لوتامید A-C به دست آمدند مطالعه آزمایشگاهی بر روی لوتامیدها نشان داد که لوتامید C دارای اثر مهار رشد سلولی علیه سلول‌های لوکمیای لنفوستیتیک U937 شبیه منوستیت انسانی دارند. همچنین این آمید اثر مهاری قوی علیه سلول‌های لوکمیای لنفوستیتیک P388 مقاوم به وینکریستین داشتند (۱۷).

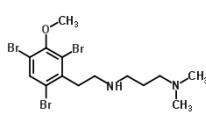
آلکالوئیدهای برومی فلوسترامین و فلوسترابرومین

از فلوسترا فولیاسه (*Flustra foliacea*) آکالوئیدهای برومی استخراج شده که ساختمان بسیاری از آن‌ها مشتقی از اسکلت اولیه فیزوستیگمین A سه حلقه‌ای است مانند فلوسترامین (Flustramine A) و بعضی از آن‌ها مانند فلوسترابرومین (Flustrabromin) مشتق ساده‌ای از تریپتامین هستند (شکل ۱۵) (۴۹).

به علاوه، در سال‌های اخیر گروه‌های مختلفی از آکالوئیدهای ایندول برمی از برایوزوان‌های خانواده فلاستردیده (*Flustridea*) استخراج شده‌اند. در این میان دی‌هیدروفلوسترامین C (Dihydroflustramine C) و فلوسترامین E (Flustramine E) از فلوسترا فولیاسه (*Flustra foliacea*) استخراج شده‌اند (شکل ۱۵).



Convolutamine J



Convolutamine I

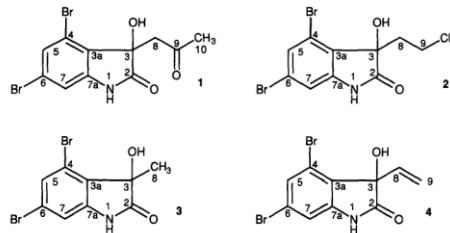
و القای فاگوسیتوز در غلظت‌های ۰-۲۵ میکروگرم در میلی لیتر باعث تغییر در خصوصیات سلول‌های HL-60 می‌شود (۱۷).

شکل ۱۸) آalkالوئیدهای کانولوتامیدین I و J استخراج شده از برایوزوان (Amathia tortusa)

بیشترین متabolیت‌های استخراج شده از برایوزوان‌ها، الکالوئیدها هستند (۵۳) از جمله (۵۴)، (convolutamine) کانولوتامین‌ها (۵۵)، (euthyroxideone) یوتیروئیدون‌ها (۵۶)، (amathaspiramide) آماتاسپیرامیدها (۵۷)، (flustramine) فلاسترامین‌ها (۵۸) و همچنین (lutamide) لوتابامیدها (۵۹).

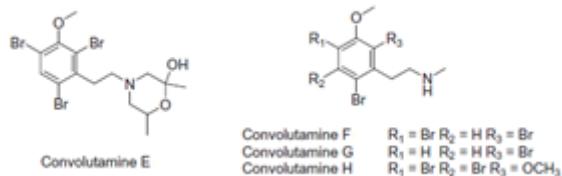
ولوتامیدها

ولوتامیدها گروه دیگری از ترکیبات حاصل از برایوزوان‌ها هستند که همان آalkالوئیدهای هالوژنه با منشاء آمینواسیدی هستند که ۵ نمونه از این ترکیب (Volutamide A-E) توسط متانری (Montanari) و همکاران از برایوزوان آماتیا کونولوتا (Amathia convoluta) استخراج شدند (شکل ۱۹) (۵۸) و به نظر می‌رسد که از لحاظ بیوستتیک با آماتامیدها که همان پیرول آلکالوئیدهای به دست آمده از آماتیا ویلسونی (Amathia wilsoni) و آماتیا پیناتا (Amathia pinnata) مرتبط هستند (۳۳).



شکل ۱۶) آalkالوئیدهای کانولوتامیدین A-D از برایوزوان آماتیا کونولوتا (Amathia convoluta)

ترکیبات کانولوتامیدینی دیگری نیز شناخته شده‌اند (شکل ۱۷).



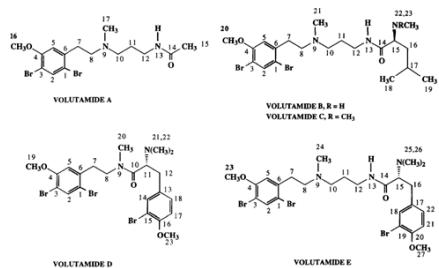
شکل ۱۷) آalkالوئیدهای کانولوتامیدین E-H

دو آalkالوئید برمه جدید به نام‌های کانولوتامیدین I و J (Convolutamine I, J) (شکل ۱۸). طی فرایند شناسایی ترکیبات جدید دارویی به هدف آثار ضد تریپانوزومی از برایوزوان آماتیا تورتوسا (Amathia tortusa) استخراج شده‌اند. هر دو ترکیب علیه تریپانوزوما بروسی بروسی با IC_{50} به ترتیب ۱/۱ و ۱۳/۷ میکرومولار مؤثرند. ترکیب دوم همچنین با IC_{50} برابر ۲۲ میکرومولار علیه سلول‌های HEK293 (human embryonic kidney cell line) اثرات سیتوکسیک از خود نشان داده است (۵۲).

مطالعه ترکیبات فرار و عطر بد ناشی از برایوزوانی بدببو به نام بیفلوسترا پرفرا ژیلیس (Biflustra perfragilis) واقع در استرالیا توسط GC-MS نشان داد که این برایوزوان دارای دی متیل سولفید، در متیل سولفید، متانیول، متانول، دی کلورو متان و کلورو متان است (۲۸).

برایوزوان *B. neritina* یک میکروارگانیسم مهم جهانی است که بخاطر برایوستاتین‌های قوی ضدسرطانی استخراج یافته از جانوران، به عنوان کانون توجه علاقه‌مندان بسیاری قرار گرفته است (۶۱). این برایوزوان یک منبع عالی برای ماکرولیدهای ضدسرطانی برایوستاتین‌هاست. تا به امروز ۲۰ ماکرولید فعال به نام‌های برایوستاتین‌های ۲۰-۱ از این گونه‌ها یا همزیست‌های آن‌ها گزارش شده‌اند. همچنین یک آلکالوئید، سه آلدید چرب، چندین استرونول و دو پیریمیدین از *B. neritina* شناسایی شده‌اند (۴۶). همچنین دو سرامید و چهار سربروزید نیز از این برایوزوان استخراج شده‌اند (۶۱). در مطالعه دیگری از تیان و همکاران پنج استرونول جدید با هسته مرکزی 3b-hydroxy D5-steroid و دو 6b-dihydroxy D4-steroid استرول شناخته شده با هسته 3b و 7) از تمام پیکره این برایوزوان استخراج شده است (۶۲).

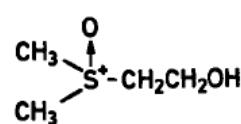
چهار احتمال برای منشاء این ترکیبات وجود دارد. این ترکیبات ممکن است متابولیت ثانویه حقیقی این جانوران، ترکیبات هضم شده و جدا شده توسط جانور، یا ترکیبات هضم شده و تغییر شکل یافته و یا ترکیبات مشتق شده از همیستان این موجودات که ممکن است کمی در آن‌ها تغییرات ایجاد کنند (۶۳). در حقیقت مطالعه ساختمان ترکیبات به دست آمده از برایوزوان‌ها، تشابه بسیار زیاد این ترکیبات را با



شکل (۱۹) آلالکالوئیدهای وولتامیدهای (Volutamide A-E) استخراج شده از برایوزوان آماتیا کونولوتا (*Amathia convoluta*)

یون‌های سولفوکسونیم و دیگر سولفیدی

بعضی از جانوران دریایی می‌توانند منجر به اگزما وابسته به یون‌های سولفوکسونیم شوند. به عنوان مثال تماس‌های مکرر با برایوزوان آلسیونیدیوم ژلاتینوئیوم (*Alcyonium gelatinosum*) باعث اگزما آرژیک ناشی از درماتیت تماسی می‌شود که به در واقع یک بیماری وابسته به شغل است که به ویژه در صیادان شاغل در نواحی Dogger bank واقع در دریای شمال دیده می‌شود و علت نام‌گذاری آن نیز همین است (۵۹). این واکنش آرژیک در واقع یک حساسیت شدید سلوالی (نوع تأخیری) است (نوع ۴). هاپتن (پادتن ناقص) شناسایی شده در این واکنش حساسیتی شدید، یون دی-۲-هیدروکسی اتیل (متیل 2- سولفوکسونیوم) (hydroxyethyl methylsulfoxonium) (hydroxyethyl شکل ۲۰) است. این درماتیت نه تنها در صیادان که در افرادی که در تماس غیرمستقیم با این برایوزوان، همچون کارگران اسکله نیز دیده می‌شود (۶۰).

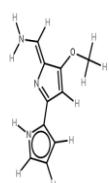


شکل (۲۰) یون‌های سولفوکسونیم استخراج شده از برایوزوان آلسیونیدیوم (*Alcyonium gelatinosum*)

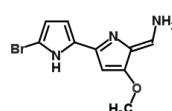
دارای متابولیت ثانویه تحت عنوان تامبجامین‌ها (tambjamines) هستند. تامبجامین‌ها در واقع با پیرولهایی هستند که در کروماتوگرافی به رنگ سبز تبدیل می‌شوند و به نظر می‌رسد که پیش سازهای رنگدانه سبز در برایوزوان‌ها هستند (شکل ۲۱).

متabolیت‌های مربوط به پروکاریوت‌ها و احتمالاً بیوکاریوت‌های هتروتروفیک آشکار می‌نماید (۶۳).

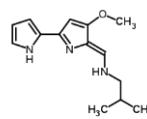
تامبجامین‌ها
برایوزوان سبز سسیبوجولا ترانسلوسننس (Cheilostomata) (*Sessibugula translucens*)



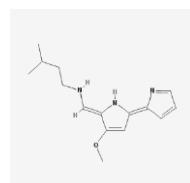
Tambjamine A



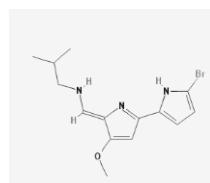
Tambjamine B



Tambjamine C



Tambjamine K

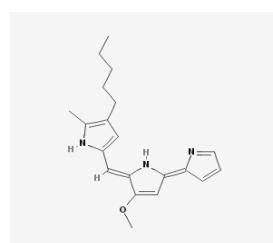


Tambjamine I

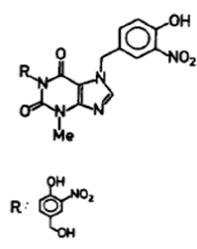
شکل ۲۱) تامبجامین‌های I و A-C, K از برایوزوان سبز سسیبوجولا ترانسلوسننس (Sessibugula translucens) استخراج شده از برایوزوان سبز سسیبوجولا ترانسلوسننس (tambjamines)

دیگر متابولیت‌های حاصل از برایوزوان
فیدولوپین (Phidolopin)، دسمتیل فیدولوپین (desmethyl phidolopin) و ۳-نیترو-۴-هیدروکسی بنزیل الکل نیز از برایوزوان فیدولوپورا پاسیفیکا (*Phidolopora pacifica*) استخراج شده‌اند (شکل ۲۳). به نظر می‌رسد که این متابولیت‌ها از میکروارگانیسم‌های همزیست با این برایوزوان منشاء گرفته‌اند و این متابولیت‌های داری نیترو از قارچ‌ها منشاء یافته‌اند (۶۵).

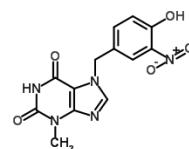
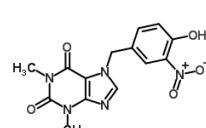
این فرضیه وجود دارد که تامبجامین‌ها منشأ گرفته از قطعات غذایی با پیرول پرودیگیوزین (prodigiosin) (شکل ۲۲) به دست آمده از باکتری‌های دریایی جنس بنکیه (Beneckea) باشند (۶۴).



شکل ۲۲) ترکیب پرودیگیوزین منشاء تامبجامین‌ها



۳-نیترو-۴-هیدروکسی بنزیل الکل

دسمتیل فیدولوپین
(desmethyl phidolopin)

فیدولوپین (Phidolopin)

شکل ۲۳) متابولیت‌های فیدولوپین (Phidolopin)، دس متیل فیدولوپین (desmethyl phidolopin) و ۳-نیترو-۴-هیدروکسی بنزیل الکل به دست آمده از برایوزوان فیدولوپورا پاسیفیکا (*Phidolopora pacifica*)

علاوه بر این دسترسی ناکافی به زیستگاه‌های مختلف و در معرض قرارگیری آن‌ها به استرس‌های زیست محیطی نیز بی‌تأثیر نبوده‌اند. همچنین برنامه‌های کاربردی بالینی در بسیاری از مطالعات، اغلب مشمول هزینه و نیازمند به محرک‌ها و مشوق‌هایی، برای تحقیق بر روی ترکیبات طبیعی و نهایتاً به دست آمدن نتایج رضایت‌بخش همراه بوده است که، بسیاری از مطالعات ظاهراً بی‌نتیجه، تحقیقات بر روی این جانوران را به انزوا کشیده است. با وجود همه این موانع، حدود ۲۰۰ ترکیب از بین چهارده گونه برایوزوان‌ها در مطالعات مختلف تشریح گردیده‌اند. این جانداران منابع غنی و عالی از متابولیت‌های ثانویه زیست فعال و جدیدی چون برایوستاتین‌ها هستند (۱۰). وقتی برای اولین بار برایوستاتین ۱ جدا شد، میزان بالایی از فعالیت سیتو توکسیک علیه لوسومی لنفوسمی P388 و ملانوم B16 را به نمایش گذاشت (۳۴).

متabolit هینکدنتین (hinckdentine) از گونه *Hincksinoflustra denticulata* از ترکیبات سکورین‌های A و B و سکورامین‌های A-G از گونه *Securiflustra securifrons* جداسازی شده‌اند (۲۱).

گروهی از سرامید-۱-سولفات‌ها با خاصیت قوی مهار توپایوزمراز I از برایوزای ژاپنی به نام *Watersipora cucllata*، متابولیت‌های تری برمه به نام کورورامید B با تأثیر چندجانبه بر روی سلول‌های *Amathia* hONS بیماران پارکینسونی از گونه *tortuosa* (۲۴)، آلکالوئیدهای بتالاکتم ایندول-ایمیدازولی چاتلین‌های A و C (۲۵)، چارتلامیدهای A و B از برایوزوان *Chartella papyracea* (۲۶)، آلکالوئیدهای ایزوکوئینولین سولفوره از برایوزوان *Biflustra perfragilis* (۲۷)، استرول‌های جدید

ایندول آلکالوئیدهایی نیز از هینکسینوفلوستراینکولا (Hincksinoflustra denticulate)، سکوریفلوستراینکولا (Securiflustra securiflrons) و چارتلا پاپیراسه (Chartella papyracea) استخراج شده‌اند (۲۶ و ۶۶).

بحث

اکثر تحقیقات مربوط به متابولیت‌های دریابی با محوریت جلبک‌ها و اسفنج‌ها صورت گرفته است، اگر چه تأکید بر تحقیق بر روی دیگر شاخه‌های موجودات دیگر نیز در حال افزایش است. در اهمیت این موضوع می‌توان عنوان نمود که انجمن سالانه سلطنتی ترکیبات طبیعی دریابی از سال ۱۹۸۶ به بررسی و تشریح متابولیت‌های دریابی منتشر شده در مقالات مربوط به سال قبل پرداخته است (۶۷ و ۶۸).

بررسی سالانه ۲۰۰۴ نشان داد که بیشترین تعداد ترکیبات جدید از اسفنج‌ها و پس از آن کوالترات‌ها و سپس میکروارگانیسم‌ها جدا شده‌اند (۶۹). در مقابل، کمترین تعداد متابولیت‌های ثانویه از شاخه برایوزوا (Bryozoa) جدا شده بودند. اگر چه بیش از ۸۰۰۰ گونه شناخته شده است، تاکنون تنها ۱ درصد از محصولات طبیعی از این جانوران شناخته شده‌اند (۶۹) که این آمار و ارقام، ما را به این موضوع که دنیای ترکیبات فعال این جانداران کماکان بکر و ناشناخته مانده‌اند هدایت می‌نماید و هر کار بر روی این جانداران کاری جدید و ارزشمند خواهد بود.

یکی از مشکلات عمده سر این راه، طبقه‌بندی این جانوران بوده است. از لحاظ تاریخی، مدت‌ها برایوزوان‌ها را با گیاهان اشتباه گرفته‌اند بهطوری که اغلب آن‌ها هنوز در مجموعه گیاهان خشک در موزه‌ها در سرتاسر جهان یافت می‌شوند (۷۰).

(Cheilostomata) *Phidolopora pacifica* (۶۵) و دهها ترکیبات دیگر از این جانداران سودمند و تقریباً ناشناس به دست آمده‌اند. با وجود پیشرفت علوم، تجهیزات و تکنیک‌های نمونه‌گیری، آنالیز و تشخیصی جدید به خصوص در سال‌های اخیر، معقولانه است که به جای تکرار نمودن مطالعات بر روی جانداران دریایی نسبتاً شناخته شده و یا دست کم در کنار مطالعات بر روی آن‌ها، به این گنج‌های دست نخورده دریاهای و اقیانوس‌ها سری زد که شاید بتوان این ثروت بیکران را صرف آمال درمان دردهای بی‌درمان بیماران و طبیبان نامید از منابع زمینی نمود.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه مروری، برخی از متابولیت‌های ثانویه به دست آمده از برایوزوان‌های دریایی با طیف وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. با وجود هزاران گونه شناسایی شده از این جانداران، همچنان کمترین تعداد ترکیبات فعل از شاخه از جانداران جدا شده‌اند. پیشنهاد بر این است که برای دسترسی به متابولیت‌های ثانویه آن‌ها، مطالعات بیشتری صورت پذیرد.

References:

- Smith AM. Growth and calcification of marine bryozoans in a changing ocean. *Biol Bull* 2014; 226: 203-10.
- Sharp JH, Winson MK, Porter JS. Bryozoan metabolites: an ecological perspective. *Nat Prod Rep* 2007; 24: 659-73.
- Wood A, Probert P, Rowden A, et al. Complex habitat generated by marine bryozoans: a review of its distribution, structure, diversity, threats and conservation. *Aquat Conserv* 2012; 22: 547-63.
- Hageman SJ, Bock PE, Bone Y, et al. Bryozoan growth habits: classification and analysis. *J Paleontol* 1998; 72: 418-36.
- Bock PE, Gordon DP. Phylum Bryozoa Ehrenberg, 1831. Zhang ZQ Ed. Animal biodiversity: An outline of higher-level classification and survey of taxonomic richness. *Zootaxa* 2013; 3703: 67-74.
- Christophersen C, Jacobsen N. Biological chemistry. Part (iv) Marine natural products. *Annu Rep Prog Chem Sect B: Org Chem* 1979; 76: 433-47.

- 7.Erickson K, Scheuer P. Marine natural products. Scheuer PJ Ed. New York: Academic Press, 1983, p. 131.
- 8.Strunz G, Findlay J. The Alkaloids. Brossi A Ed. New York: Academic Press Inc, 1985, p. 89.
- 9.Faulkner DJ. For a review, see. Nat Prod Rep 2001; 18: 1-49.
- 10.Mutter R, Wills M. Chemistry and clinical biology of the bryostatins. Bioorg Med Chem 2000; 8: 1841-60.
- 11.Trindade-Silva AE, Lim-Fong GE, Sharp KH, et al. Bryostatins: biological context and biotechnological prospects. Curr Opin Biotechnol 2010; 21: 834-42.
- 12.Holst PB, Anthoni U, Christophersen C, et al. Marine alkaloids, 15. Two alkaloids, flustramine E and debromoflustramine B, from the marine bryozoan Flustra foliacea. J Nat Prod 1994; 57: 997-1000.
- 13.Rahbaek L, Anthoni U, Christophersen C, et al. Marine alkaloids, 18. Securamines and securines, halogenated indole-imidazole alkaloids from the marine bryozoan Securiflustra securifrons 1. J Org Chem 1996; 61: 887-9.
- 14.Blackman AJ, Li C. New tambjamine alkaloids from the marine bryozoan Bugula dentata. Aust J Chem 1994; 47: 1625-9.
- 15.Blackman A, Eldershaw T, Garland S. Alkaloids from two further Amathia bryozoan species. Aust J Chem 1993; 46: 401-5.
- 16.Morris BD, Prinsep MR. Amathaspiramides AF, novel brominated alkaloids from the marine bryozoan Amathia wilsoni. J Nat Prod 1999; 62: 688-93.
- 17.Kamano Y, Zhang H-p, Ichihara Y, et al. Convolutamydine A, a novel bioactive hydroxyoxindole alkaloid from marine bryozoan Amathia convoluta. Tetrahedron lett 1995; 36: 2783-4.
- 18.Lee N-K, Fenical W, Lindquist N. Alternatamides AD: new bromotryptamine peptide antibiotics from the Atlantic marine bryozoan Amathia alternata. J Nat Prod 1997; 60: 697-9.
- 19.Eisenbarth S, Gehling M, Harder A, et al. Pentaporins A, B and C: disulfides from the marine bryozoan Pentapora fascialis. Tetrahedron 2002; 58: 8461-4.
- 20.Wright J. A new antibiotic from the marine bryozoan Flustra foliaceae. J Nat Prod 1984; 47: 893-5.
- 21.Blackman A, Hambley T, Picker K, et al. Hinckdentine-A: a novel alkaloid from the marine bryozoan Hincksinoflustra denticulata. Tetrahedron lett 1987; 28: 5561-2.
- 22.Rahbæk L, Christophersen C. Marine alkaloids, 19. Three new alkaloids, securamines EG, from the marine bryozoan Securiflustra securifrons. J Nat Prod 1997; 60: 175-7.
- 23.Ojika M, Yoshino G, Sakagami Y. Novel ceramide 1-sulfates, potent DNA topoisomerase I inhibitors isolated from the bryozoa Watersipora cucullata. Tetrahedron lett 1997; 38: 4235-8.
- 24.Dashti Y, Vial M-L, Wood SA, et al. Kororamide B, a brominated alkaloid from the bryozoan Amathia tortuosa and its effects on Parkinson's disease cells. Tetrahedron 2015; 71: 7879-84.
- 25.Lin X, Weinreb SM. Model studies on total synthesis of the chartellines, spirocyclic β -lactam alkaloids from a marine bryozoan. Tetrahedron Lett 2001; 42: 2631-3.
- 26.Anthoni U, Bock K, Chevrolot L, et al. Marine alkaloids. 13. Chartellamide A and B, halogenated beta-lactam indole-imidazole alkaloids from the marine bryozoan Chartella papyracea. J Org Chem 1987; 52: 5638-9.
- 27.Blackman A, Ralph C, Skelton B, et al. Two sulfur-containing isoquinoline alkaloids from the bryozoan Biflustra perfragilis. Aust J Chem 1993; 46: 213-20.
- 28.Blackman AJ, Davies NW, Ralph CE. Volatile and odorous compounds from the bryozoan Biflustra perfragilis. Biochem Syst Ecol 1992; 20: 339-42.
- 29.Li G, Deng Z, Guan H, et al. Steroids from the soft coral Dendronephthya sp. Steroids 2005; 70: 13-7.
- 30.de Riccardis F, Minale L, Iorizzi M, et al. Marine sterols. Side-chain-oxygenated sterols, possibly of abiotic origin, from the new Caledonian sponge Stelodoryx chlorophylla. J Nat Prod 1993; 56: 282-7.
- 31.Ji N-Y, Li X-M, Zhang Y, et al. Two new halogenated chamigrane-type sesquiterpenes and other secondary metabolites from the marine red alga Laurencia okamurae and their chemotaxonomic significance. Biochem Syst Ecol 2007; 35: 627-30.
- 32.Yang F, Zhang H-J, Liu X-F, et al. Oxygenated steroids from marine bryozoan Biflustra grandicella. Biochem Syst Ecol 2009; 37: 686-9.
- 33.Blackman A, Matthews D. Amathamide alkaloids from the marine bryozoan Amathia

- wilsoni Kirkpatrick. *Heterocycles* 1985; 23: 2829-33.
- 34.Pettit G. Progress in the chemistry of organic natural products. The Bryostatins. Springer Vienna; 1991, p. 153-95.
- 35.Szallasi Z, Kosa K, Smith CB, et al. Differential regulation by anti-tumor-promoting 12-deoxyphorbol-13-phenylacetate reveals distinct roles of the classical and novel protein kinase C isoforms in biological responses of primary mouse keratinocytes. *Mol Pharmacol* 1995; 47: 258-65.
- 36.Kazanietz MG, Lewin NE, Gao F, et al. Binding of [26-3H] bryostatin 1 and analogs to calcium-dependent and calcium-independent protein kinase C isoforms. *Mol Pharmacol* 1994; 46: 374-9.
- 37.Berkow RL, Schlabach L, Dodson R, et al. In vivo administration of the anticancer agent bryostatin 1 activates platelets and neutrophils and modulates protein kinase C activity. *Cancer Res* 1993; 53: 2810-5.
- 38.Pettit GR, Herald CL, Doubek DL, et al. Isolation and structure of bryostatin 1. *J Am Chem Soc* 1982; 104: 6846-8.
- 39.Jones RJ, Sharkis SJ, Miller CB, et al. Bryostatin 1, a unique biologic response modifier: anti-leukemic activity in vitro. *Blood* 1990; 75: 1319-23.
- 40.Kortmansky J, Schwartz GK. Bryostatin-1: a novel PKC inhibitor in clinical development. *Cancer Invest* 2003; 21: 924-36.
- 41.Jayson GC, Crowther D, Prendiville J, et al. A phase I trial of bryostatin 1 in patients with advanced malignancy using a 24 hour intravenous infusion. *Br J Cancer* 1995; 72: 461.
- 42.Mayzaud P, Claustré H, Augier P. Enclosed experimental ecosystem. *Mar Ecol Prog Ser* 1990; 60: 123-40.
- 43.Tian X-R, Tang H-F, Li Y-S, et al. New 3 β , 6 β -dihydroxy and 3 β , 5 α , 6 β -trihydroxy sterols from marine bryozoan Bugula neritina in South China Sea and their cytotoxicity. *Phytochem Lett* 2014; 9: 1-6.
- 44.Anthoni U, Larsen C, Nielsen PH, et al. Hydrophilic organic nitrogenous metabolites from marine bryozoans. *Comp Biochem Physiol B* 1989; 92: 711-3.
- 45.Berdyshev E, Getmanova O, Svetashev V, et al. The heptadecanoic fatty aldehyde—one of the main aldehydes of the far-eastern Bryozoa. *Comp Biochem Physiol B* 1992; 102: 639-41.
- 46.Kerr RG, Vicchiarelli R, Kerr SS. Identification and biosynthetic origins of sterols in the marine bryozoan Bugula neritina. *J Nat Prod* 1999; 62: 468-70.
- 47.Lopanik NB, Targett NM, Lindquist N. Ontogeny of a symbiont-produced chemical defense in Bugula neritina (Bryozoa). *Mar Ecol Prog Ser* 2006; 327: 183-91.
- 48.Kaya M, Baublys V, Šatkuskiene I, et al. First chitin extraction from *Plumatella repens* (Bryozoa) with comparison to chitins of insect and fungal origin. *Int J Biol Macromol* 2015; 79: 126-32.
- 49.Wulff P, Carle J, Christophersen C. Marine alkaloids—5. Flustramide A and 6-bromo-Nb-methyl-Nb-formyltryptamine from the marine bryozoan Flustra foliacea. *Comp Biochem Physiol B* 1982; 71: 523-4.
- 50.Pauling P, Petcher TJ. Crystal and molecular structure of eserine (physostigmine). *J Chem Soc Perkin 1* 1973; 2: 1342-5.
- 51.Zhang H-p, Kamano Y, Ichihara Y, et al. Isolation and structure of convolutamydines B~D from marine bryozoan Amathia convoluta. *Tetrahedron* 1995; 51: 5523-8.
- 52.Davis RA, Sykes M, Avery VM, et al. Convolutamines I and J, antitrypanosomal alkaloids from the bryozoan Amathia tortusa. *Bioorg Med Chem* 2011; 19: 6615-9.
- 53.Chapman H. Dictionary of Natural Products on DVD (23: 1). CRC Press, Taylor & Francis Group, URL: <http://dnp.chemnetbase.com>; 2014.
- 54.Narkowicz CK, Blackman AJ, Lacey E, et al. Convolutindole A and convolutamine H, new nematocidal brominated alkaloids from the marine bryozoan Amathia convoluta. *J Nat Prod* 2002; 65: 938-41.
- 55.Morris BD, Prinsep MR. Euthyroideones, novel brominated quinone methides from the bryozoan Euthyroides episcopalensis. *J Org Chem* 1998; 63: 9545-7.
- 56.Rochfort SJ, Moore S, Craft C, et al. Further studies on the chemistry of the flustra alkaloids from the bryozoan Flustra foliacea. *J Nat Prod* 2009; 72: 1773-81.
- 57.Hashima H, Hayashi M, Kamano Y, et al. Synthesis and biological activities of the marine bryozoan alkaloids convolutamines A, C and F, and lutamides A and C. *Bioorg Med Chem* 2000; 8: 1757-66.
- 58.Montanari AM, Fenical W, Lindquist N, et al. Volutamides AE, halogenated alkaloids with antifeedant properties from the Atlantic bryozoan Amathia convoluta. *Tetrahedron* 1996; 52: 5371-80.

59. Halstead BW. *Intervertebrates. Poisonous and venomous marine animals of the world.* USA: US Government Printing Office 1988, p. 87-9.
60. Carlé JS, Christoffersen C. Dogger Bank Itch. 4. An eczema-causing sulfoxonium ion from the marine animal, *Alcyonidium gelatinosum* [Bryozoa]. *Toxicon* 1982; 20: 307-10.
61. Tian X-R, Tang H-F, Li Y-S, et al. Ceramides and cerebrosides from the marine bryozoan *Bugula neritina* inhabiting South China Sea. *J Asian Nat Prod Res* 2009; 11: 1005-12.
62. Tian X-R, Tang H-F, Li Y-S, et al. Sterols from marine bryozoan *Bugula neritina*. *Biochem Syst Ecol* 2010; 38: 435-7.
63. Anthoni U, Nielsen P, Pereira M, et al. Bryozoan secondary metabolites: a chemotaxonomical challenge. *Comp Biochem Physiol B* 1990; 96: 431-7.
64. Giovannoni S, Margulis L. A red beneckeia from Laguna figueroa, Baja California. *Microbios* 1980; 30: 47-63.
65. Tischler M, Ayer SW, Andersen RJ. Nitrophenols from northeast Pacific bryozoans. *Comp Biochem Physiol B* 1986; 84: 43-5.
66. Chevrolot L, Chevrolot AM, Gajhede M, et al. Marine alkaloids. 10. Chartelline A: a pentahalogenated alkaloid from the marine bryozoan *Chartella papyracea*. *J Am Chem Soc* 1985; 107: 4542-3.
67. Blunt JW, Copp BR, Hu W-P, et al. Marine natural products. *Nat Prod Rep* 2009; 26: 170-244.
68. Faulkner D. Marine natural products. *Nat Prod Rep* 1986; 3: 1-33.
69. Blunt JW, Copp BR, Keyzers RA, et al. Marine natural products. *Nat Prod Rep* 2013; 30: 237-323.
70. Ryland JS. *Bryozoans.* UK, London: Hutchinson University Library, 1970.

Review Article

Bryozoans, the remedy hidden treasures of oceans: secondary metabolites

GH. Mohebbi¹, I. Nabipour¹, SS. Arshadi^{1*}

¹ *The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran*

(Received 28 Agu, 2015 Accepted 12 Oct, 2015)

Abstract

Bryozoans, commonly known as “moss animals”, are typically aquatic, filter feeding, sessile, colonial marine animals. Although, they are a rich resource of new bioactive secondary metabolites, but studies on their secondary metabolite have been neglected. Although over 8000 species are known, the lowest numbers of novel compounds were isolated from the phylum *Bryozoa*. In addition, presently nothing is recognized regarding the origin of the bioactive compounds isolated by bryozoans. At present nothing is known regarding the origin of the natural products isolated by bryozoans. The most famous of compounds obtained from these organisms are macrolide lactones of Bryostatins. They are potent modulators of protein kinase C. The amazing compounds such as Flustramines, Hinckdentine, Convolutamines, Kororamides, Chatellines, Chartellamides, Convolutamines, Convolutamidines, euthyroideone, amathaspiramide, lutamides, Volutamides, tambjamines, Phidolopins, and dozens of other compounds with different biological properties have been obtained. Very few studies have been done on these treasures in the sea depth, and more studies need to be done on them for access to their secondary metabolites.

Key words: Bryozoans, Bryostatin, Flustramine, Secondary metabolites

*Address for correspondence: The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran. E mail: samiraarshadi@ymail.com