



برایوزوان‌ها، گنج‌های پنهان دارویی اقیانوس‌ها: متابولیت‌های ثانویه

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

^۱ مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، پژوهشکده‌ی علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، 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، آبی، 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 برایوزواها جدا شده‌اند. علاوه بر این، در حال حاضر هیچ چیز در مورد منشأ 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 کیناز C هستند. ترکیبات شگفت‌انگیزی چون فلوسترامین‌ها، هینکدنتین، کانولوتامین‌ها، کورامیدها، چاتلین‌ها، چارتلامیدها، کونولوتامین‌ها، کونولوتامیدین‌ها، یوتیرودیون، آماناسپیرامید، لوتامیدها، ولوتامیدها، تامبجامین‌ها، 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.

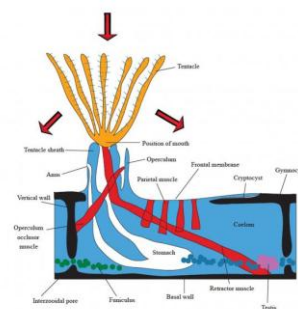
واژگان کلیدی: برایوزوان، بریوستاتین، فلوسترامین، متابولیت‌های ثانویه

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

مقدمه

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 خردار را "moss animals" نیز می‌گویند (۲).

کلنی‌های بسیار بزرگ آن‌ها بالغ بر ۵۰ سال دارند با این حال عمده‌ی برایوزوان‌های قدیمی عمری حدود ۲۰-۱۰ سال دارند. بسیاری از گونه‌های کوچک‌تر، تقریباً یک ساله‌اند (۱). توسعه شعاعی برایوزوان‌های پوسته‌ای (*encrusting brayozoans*) در سطح هموار به طور کلی حدود ۵-۱ میلی‌متر در سال است. گونه‌های عمودی آهکی، عمدتاً ۱۵-۲ 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 اعماق دریا، گاهی اوقات با اسفنج و یا حتی گیاهان اشتباه گرفته می‌شوند (۲). شکل (۱) آناتومی پایه یک برایوزوان را نشان می‌دهد.



شکل (۱) آناتومی 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).

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

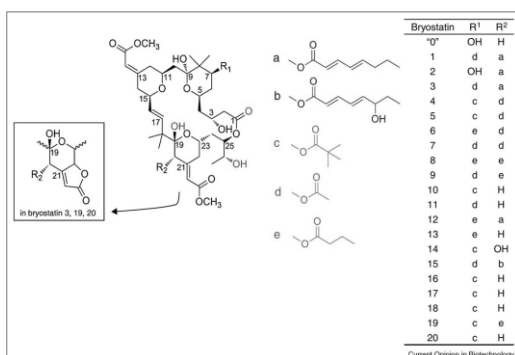
تغییرات جهانی آب و هوا منجر به افزایش دمای آب و متعاقب آن باعث افزایش میزان متابولیسم برایوزوان‌ها خواهد شد که می‌تواند منجر به افزایش منیزیم (Mg) در آهک آن‌ها شود. به عبارت دیگر، کاهش pH (اسیدی شدن اقیانوس‌ها) باعث فساد تدریجی، تغییر کانی‌ها و کاهش ابقاء آن‌ها می‌شود (۱).

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 مأنوس‌ترند تا زیست شناسان (۳). این جانداران، ارگانسیم‌های کلنی شکل تشکیل یافته از طرح‌های مشابه تکراری هستند که می‌توانند فرم‌های قشری، عمودی یا توده‌ای داشته باشند (۲ و ۴)

طبقه‌بندی برایوزوان‌ها

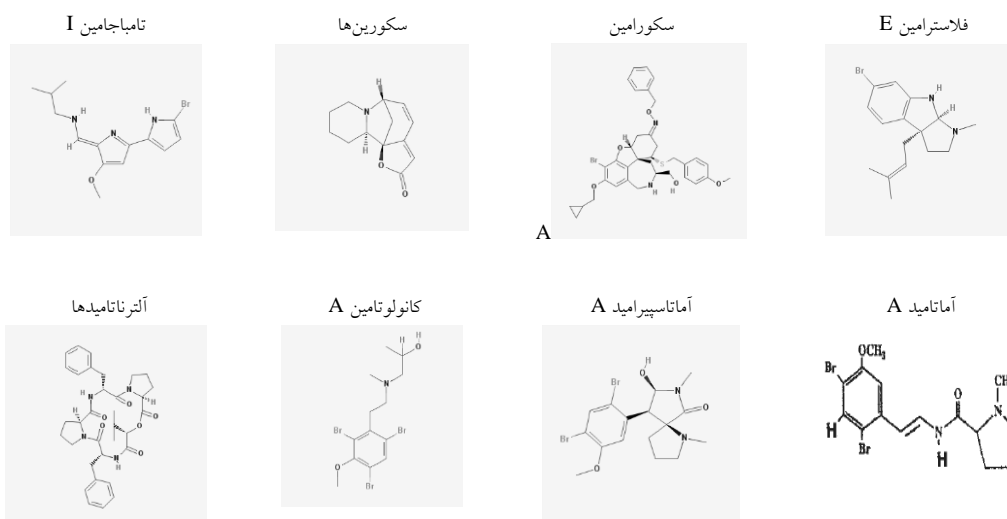
از ۲۰۰۰۰ گونه شناخته شده برایوزوان‌ها، حدود ۵۸۶۹ گونه باقی مانده اند (۵) که به سه دسته تقسیم می‌شوند. دسته فیلاکتولماتا (*Phylactolaemata*) که غیر آهکی است و در آب‌های شیرین یافت می‌شود. قدیمی‌ترین دسته، استنولماتا (*Stenolaemata*) است که اکنون فقط یک شاخه از آن باقی مانده است که همان سیکوستوماتی‌داها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

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



شکل ۲) متابولیت‌های ثانویه زیست فعال و جدید برایواستاتین‌ها به دست آمده از برایوزان‌ها (۱۱)

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



شکل ۳) برخی از گروه‌های متابولیت‌های ثانویه زیست فعال به دست آمده از برایوزان‌ها

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

(Gymnolaemata) دارای شاخه‌ی غیرآهکی ستنوستوما (*Ctenostoma*) و جوان‌ترین شاخه به 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).

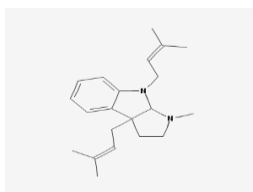
ترکیبات زیست فعال برایوزان‌ها

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

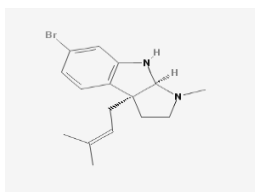
مطالعات اخیر نشان داده که برایوزان‌ها منابع غنی و عالی از متابولیت‌های ثانویه زیست فعال و جدید

پنتاپورین‌های A، B و C

از برایوزان مدیترانه‌ای به نام پنتاپورا فاسیالیس (*Pentapora fascialis*)، سه ترکیب دی سولفیدی جدید به نام‌های پنتاپورین A، B و C (شکل ۴)



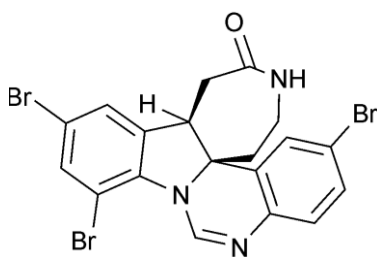
(+/-)-debromoflustramine B



Flustramine E

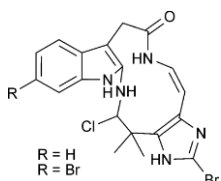
شکل ۵) آلکالوئیدهای ایندول برآمده دی‌هیدروفلوسترآمین C و فلوسترآمین E استخراج شده از فلوسترآمین فولیاسه (*Flustramine foliaceae*) در دریای شمال

تنها یک متابولیت هینکدمتین (*Hinckdentine*) از گونه هینکسینوفلوسترآ دنتیکولاتا (*Hincksinoflustra denticulata*) از خانواده فلوستریده (*Flustridae*) جدا شده است (شکل ۶).

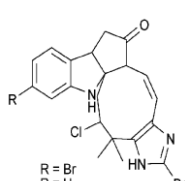


شکل ۶) ترکیب هینکدمتین (*hinckdentine*) استخراج شده از گونه هینکسینوفلوسترآ دنتیکولاتا (*Hincksinoflustra denticulata*)

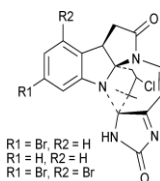
یک عضو فلوستریده یعنی سکوریفلوسترآ سکوریفرونس (*Securiflustra securifrons*)، ترکیبات جالب سکورین‌های A و B (۲۱) و همچنین سکورامین‌های A-G (۱۳ و ۲۲) را تولید نموده است (شکل ۷).



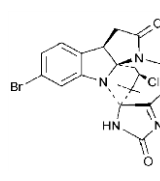
سکورین‌های A و B



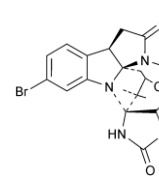
سکورامین‌های A, B



سکورامین‌های C-E



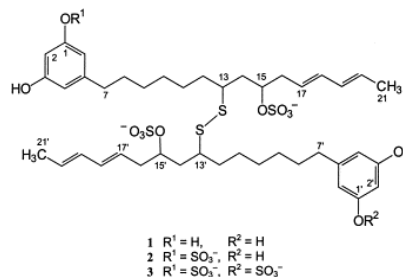
سکورامین F



سکورامین G

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

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



شکل ۴) پنتاپورین A, B, C استخراج شده از برایوزوان مدیترانه‌ای پنتاپورا فاسیالیس (*Pentapora fascialis*)

آلکالوئیدهای ایندول برآمد خانواده فلاستریده

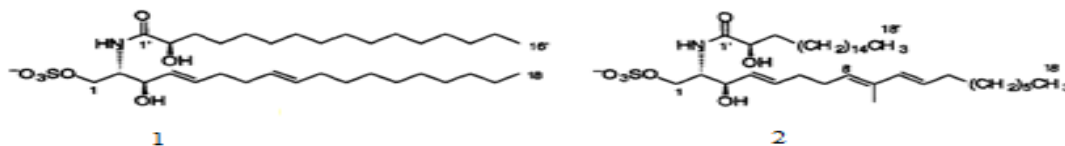
در سال‌های اخیر تعدادی از آلکالوئیدهای ایندول برآمد از برایوزوان‌های خانواده فلاستریده (*Flustridea*) استخراج شده است. در این میان آلکالوئیدهای دریایی دی‌هیدروفلوسترآمین C و فلوسترآمین E از فلوسترآمین فولیاسه (*Flustramine foliaceae*) واقع در دریای شمال استخراج گردیدند (شکل ۵). اثر ضد باکتریایی این آلکالوئیدها، علیه باسیلوس سابیلیس، بوتریتیس سینرا، ریزوتونیا سولانی، انتروباکتر کولاسه، اشیریشیا کلی، کلبسیلا نومونیه، پروتئوس وولگاریس، سودوموناس اثرورینازا، سالمونلا تریفیموریوم، سراشیا مارسیسنس، استافیلوکوکوس اورئوس، و استافیلوکوکوس اپیدرمیس به اثبات رسیده است (۱۲ و ۲۰).

سرامید سولفات‌های خانواده واترسیپورا

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

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

به دست آمدند (۲۳).



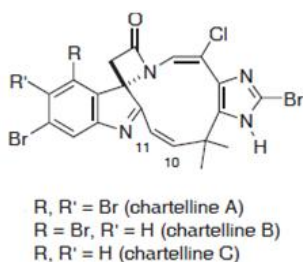
شکل ۸) دو ترکیبات سرامید-۱- سولفات جدید با فرمول های مولکولی (شکل ۱-۸) $C_{34}H_{65}NO_7S$ و $C_{37}H_{69}NO_7S$ استخراج شده از گونه واترسیپورا کولاتا (*Watersipora cuellata*)

متابولیت های تری برمه

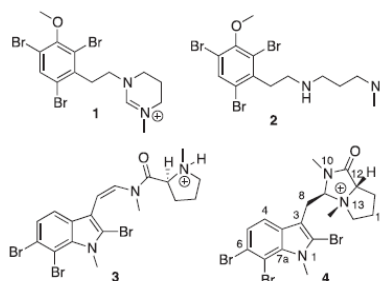
شناسایی متابولیت های موجود در عصاره برایوزوان آماتیا تورتوسا (*Amathia tortuosa*)، توسط NMR منجر به شناسایی سه ترکیب شناخته شده کانولوتامین های J و I و کوروسامید A (ترکیبات ۳-۱ از شکل ۹) و یک ترکیب جدید از متابولیت های تری برمه شد. ترکیب جدید توسط آنالیزورهای NMR و Mass شناسایی و تعیین ساختمان گردید و کوروامید B (Kororamide B) (ترکیب ۴ از شکل ۹) نام گرفت (شکل ۹). تمام این ترکیبات، طی ارزیابی های چندجانبه بر روی سلول های hONS مشتق شده از بیماران پارکینسونی مؤثرند (۲۴).

آلکالوئیدهای بتا-لاکتامی

از برایوزوان ها ترکیبات دارای بتا-لاکتام (β -lactam) از جمله گروه کوچکی از ایندول-ایمیدازول آلکالوئیدها استخراج شده اند. از این جمله می توان چاتلین های A، B و C (*Chatelline*) را نام برد (شکل ۱۰) که از برایوزوان چارتلا پاپیراسه (*Chartella papyracea*) به دست آمده از دریای شمال استخراج شده اند (۲۵).



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

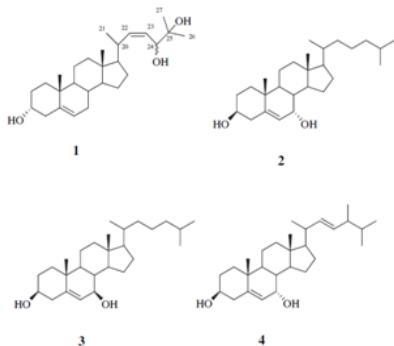


Kororamides A-۳ Convolutamine I-۲ Convolutamine J-۱
Kororamides B-۴

شکل ۹) متابولیت های کانولوتامین J و I و کوروسامید A (به ترتیب ۳-۱) و کوروامید B (Kororamide B) (۴) در عصاره برایوزوان *Amathia tortuosa*

علاوه بر آن دو آلکالوئید مشابه دارای حلقه های بتالاکتام نیز از این ارگانسیم به نام های چارتلامیدهای A و B (*Chartellamide A, B*) (شکل ۱۱) استخراج شده اند (۲۶).

لورنسیا اوکاموری (*Laurencia okamuri*) (۳۱) به‌دست آمدند (۳۲).



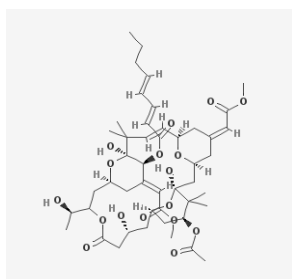
شکل ۱۲) چهار ترکیب استرول اکسیژنه استخراج شده از از برایوزوان دریایی بیفلوسترا گرانديسلا (*Biflustra grandicella*)

برخی متابولیت‌های موجود در جنس بوگولا (*Bugula*)

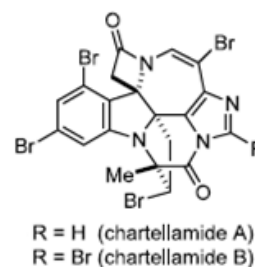
یک خانواده در زیراسته فلوسترینا (*Flustrina*) دارای یک بزرگ تعدادی از ترکیبات طبیعی بوده که پژوهش‌های مربوط به ترکیبات طبیعی را به خود معطوف داشته است. این جنس به خوبی برای تولید محصولات طبیعی بوگولا شناخته شده است که متعلق به خانواده بوگولیده (*Bugulidae*) (سر خانواده *Buguloidea*) است.

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 شیمیایی برایواستاتین ۱



شکل ۱۱) آلکالوئیدهای چارتلامیدهای A و B (Chartellamide A, B) استخراج شده از برایوزوان چارتلا پایراسه (*Chartella papyracea*) از دریای شمال

برخی متابولیت‌های موجود در جنس *Biflustra*

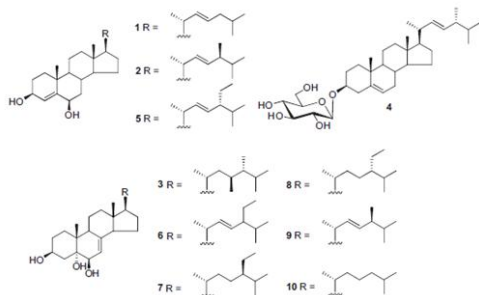
آلکالوئیدهای ایزوکوئینولین

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

ترکیبات استرول اکسیژنه

در مطالعه‌ی یانگ (Yang) و همکاران از برایوزوان دریایی بیفلوسترا گرانديسلا (*Biflustra grandicella*)، چهار ترکیب استرول اکسیژنه استخراج شدند که ترکیب (۱) از شکل ۱۲) آن استرول جدید است که زنجیره جانبی منحصر به فردی دارد به گونه‌ای که تمام استروئیدهای استخراج شده از برایوزوان‌ها ساختمان فضایی $3\beta\text{-OH}$ در حالی که این ترکیب ساختمان فضایی $3\alpha\text{-OH}$ دارد. از این رو به نظر می‌رسد این برایوزوان چشم‌انداز شیمیایی نسبتاً متفاوتی داشته باشد. استرول‌های دیگر استخراج شده از این برایوزوان (ترکیبات ۲-۴ از شکل ۱۲) نیز قبلاً توسط ارگانسیم‌های دیگر دریایی از جمله مرجان دندرونفتیلا ژیگانتیان (*Dendronephthya gigantean*) (۲۹)، اسفنج استلودوریکس (*Stelodoryx chlorophylla*) (۳۰) و جلبک قرمز

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



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

علاوه بر این متابولیت‌های ثانویه‌ای چون آلكالوئیدها (۴۴)، آلدئیدهای چرب (۴۵)، و استرول‌ها (۴۶) نیز از *B. neritina* استخراج شده‌اند.

شاخه‌ی چیلوستوماتا (*Cheilostomata*) از کلاس جیمینولانماتا (*Gymnolaemata*)، در ساختارهای پوششی خود دارای کیتین هستند (۴۷). در مطالعه‌ی خواص فیزیکوشیمیایی کیتین حاصل از برایوزوان پلوماتلا رپنس (*Plumatella repens*) به‌دست 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 آلكالوئیدهای حاصل از آماتیا (*Amathia*) و فلوسترا (*Flustra*)

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

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

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

وقتی برای اولین بار برایوستاتین ۱ جدا شد، سطوح بالایی از فعالیت سیتوتوکسیک علیه لوسمی لنفوسیتی P388 و ملانوم B16 را به نمایش گذاشت (۳۴).

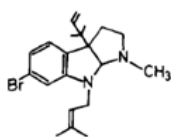
برایوستاتین ۱ هم به عنوان مهار کننده و هم تحریک کننده تولید پروتئین کیناز C و نیز محرک تولید اینترلوکین ۲ شناخته شده است (۳۵-۳۷).

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

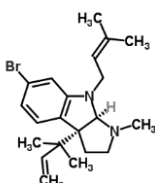
دیگر ترکیبات استرولی

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

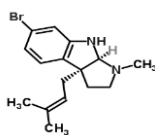
این الکلوییدها با ساختمان فیزوستیگمینی (۵۰) اثرات ضدباکتریایی علیه باسیلوس سابیلیس، بوتریتیس سینریا، رایزوتونیا سلوانی، انتروباکتر کلواسه، اشیریشیاکلائی، کلبسیلا نومونیا، پروتئوس وولگاریس، سودوموناس ایروژینازا، سالمونلا تریفیموریوم، سراشیا مارسیسنس، استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوکوس اپیدرمیس دارند (۱۲).



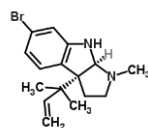
فلوسترابرومین



فلوسترامین A



فلوسترامین E



دی هیدروفلوسترآمین C

شکل (۱۵) آلکالوئیدهای برومه فلوسترآمین A (Flustramine A)،

فلوسترابرومین (Flustrabromin)، دی هیدروفلوسترآمین C

(dihydroflustramine C) و فلوسترآمین 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 آلکالوئیدهای دی بروم‌هیدروکسی ایندول دارای دو گروه اکسوپروپیل 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 ۵، 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-لاکتام، کانولوتامین‌های A-G، لوتامید A-C از بتا-فتیل‌آمین و کانولوتامیدین‌های A-F از بروم‌هیدروکسی ایندول به دست آمده‌اند.

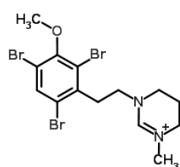
لوتامیدها

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

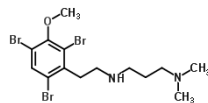
آلکالوئیدهای برومه فلوسترآمین و فلوسترابرومین

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

به‌علاوه، در سال‌های اخیر گروه‌های مختلفی از آلکالوئیدهای ایندول برمه از برایوزوان‌های خانواده فلاستریده (Flustridea) استخراج شده‌اند. در این میان دی هیدروفلوسترآمین C (dihydroflustramine C) و فلوسترآمین E (Flustramine E) از فلوسترا فولیاسه (*Flustra foliacea*) استخراج شده‌اند (شکل ۱۵).



Convolutamine J



Convolutamine I

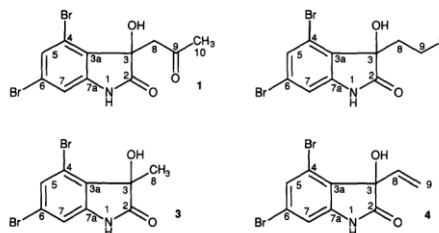
شکل ۱۸) آلکالوئیدهای کانولوتامیدین I و J استخراج شده از برایوزان آماتیا تورتوسا (*Amathia tortosa*)

بیشترین متابولیت‌های استخراج شده از برایوزان‌ها، الکل‌وئیدها هستند (۵۳) از جمله کانولوتامین‌ها (convolutamine) (۵۴)، یوتیروئیدون‌ها (euthyroideone) (۵۵)، آماتاسپیرامیدها (amathaspiramide) (۱۶)، فلاسترامین‌ها (flustramine) (۵۶) و همچنین لوتامیدها (lutamide) (۵۷).

ولوتامیدها

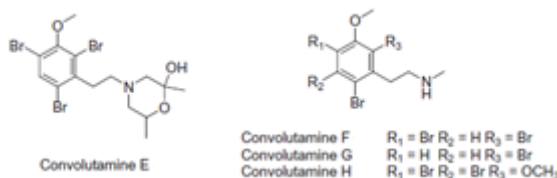
ولوتامیدها گروه دیگری از ترکیبات حاصل از برایوزان‌ها هستند که همان آلکالوئیدهای هالوژنه با منشاء آمینواسیدی هستند که ۵ نمونه از این ترکیب (Volutamide A-E) توسط منتاناری (Montanari) و همکاران از برایوزان آماتیا کونولوتا (*Amathia convoluta*) استخراج شدند (شکل ۱۹) (۵۸) و به نظر می‌رسد که از لحاظ بیوسنتتیک با آماتامیدها که همان پیرو آلکالوئیدهای به‌دست آمده از آماتیا ویلسونی (*Amathia wilsoni*) و آماتیا پیناتا (*Amathia pinnata*) مرتبط هستند (۳۳).

و القای فاگوسیتوز در غلظت‌های ۲۵-۰/۱ میکروگرم در میلی‌لیتر باعث تغییر در خصوصیات سلول‌های HL-60 می‌شود (۱۷).



شکل ۱۶) آلکالوئیدهای کانولوتامیدین D-A از برایوزان آماتیا کونولوتا (*Amathia convoluta*)

ترکیبات کانولوتامیدینی دیگری نیز شناخته شده‌اند (شکل ۱۷).



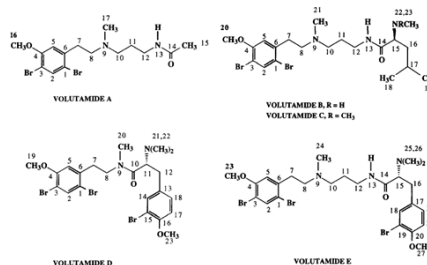
شکل ۱۷) آلکالوئیدهای کانولوتامیدین E-H

دو آلکالوئید 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 برایوزان آماتیا تورتوسا (*Amathia tortosa*) استخراج شده‌اند. هر دو ترکیب علیه تریپانوزوما بروسی بروسی با IC₅₀ به ترتیب ۱/۱ و ۱۳/۷ میکرومولار مؤثرند. ترکیب دوم همچنین با IC₅₀ برابر ۲۲ میکرومولار علیه سلول‌های HEK293 (human embryonic kidney cell line) اثرات سیتوتوکسیک از خود نشان داده است (۵۲).

مطالعه ترکیبات فرار و عطر بد ناشی از برایوزوانی بدبو به نام بیفلوسترا پرفرا ژیلیس (*Biflustra perfragilis*) واقع در استرالیا توسط GC-MS نشان داد که این برایوزون دارای دی متیل دی‌سولفید، در متیل سولفید، متانتیول، متانول، دی‌کلرومتان و کلرومتان است (۲۸).

برایوزون *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 برایوزون یک منبع عالی برای ماکرولیدهای ضدسرطانی برایوستاتین‌هاست. تا به امروز ۲۰ ماکرولید فعال به نام‌های برایوستاتین‌های ۱-۲۰ از این گونه‌ها یا همزیست‌های آن‌ها گزارش شده‌اند. همچنین یک آلکالوئید، سه آلدئید چرب، چندین استرول و دو پیریمیدین از *B. neritina* شناسایی شده‌اند (۴۶). همچنین دو سرامید و چهار سربروژید نیز از این برایوزون استخراج شده‌اند (۶۱). در مطالعه دیگری از تیان و همکاران پنج استرول جدید با هسته مرکزی 3b-hydroxy D5-steroid (۱-۵) و دو استرول شناخته شده با هسته 6b-dihydroxy D4-steroid (۶ و ۷) از تمام پیکره این برایوزون استخراج شده است (۶۲).

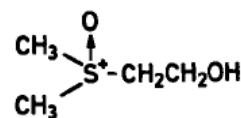
چهار احتمال برای منشاء این ترکیبات وجود دارد. این ترکیبات ممکن است متابولیت ثانویه حقیقی این جانوران، ترکیبات هضم شده و جدا شده توسط جانور، یا ترکیبات هضم شده و تغییر شکل یافته و یا ترکیبات مشتق شده از همزیستان این موجودات که ممکن است کمی در آن‌ها تغییرات ایجاد کنند (۶۳). در حقیقت مطالعه ساختمان ترکیبات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



شکل ۱۹) آلکالوئیدهای ولوتامیدهای (Volutamide A-E) استخراج شده از برایوزون آمتیا کونولوتا (*Amathia convoluta*)

یون‌های سولفوکسونیم و دیگر سولفیدی

بعضی از جانوران دریایی می‌توانند منجر به آگزمای وابسته به یون‌های سولفوکسونیم شوند. به عنوان مثال تماس‌های مکرر با برایوزون آلسیونیدیوم ژلاتینوئوم (*Alcyonidium gelatinosum*) باعث آگزمای آلرژیک ناشی از درماتیت تماسی می‌شود که به Dogger Bank Itch معروف است. این درماتیت 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 آلرژیک در واقع یک حساسیت شدید سلولی (نوع تأخیری) است (نوع ۴). هاپتن (پادتن ناقص) شناسایی شده در این واکنش حساسیتی شدید، یون دی-۲-هیدروکسی اتیل (متیل سولفوکسونیم (di-methylsulfoxonium)(hydroxyethyl) شکل ۲۰) است. این درماتیت نه تنها در صیادان که در افرادی که در تماس غیرمستقیم با این برایوزون، همچون کارگران اسکله نیز دیده می‌شود (۶۰)



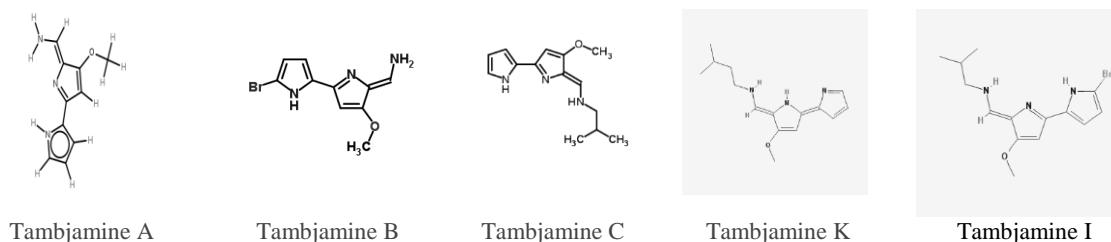
شکل ۲۰) یون‌های سولفوکسونیم استخراج شده از برایوزون آلسیونیدیوم (*Alcyonidium gelatinosum*) ژلاتینوئوم

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

متابولیت‌های مربوط به پروکاریوت‌ها و احتمالاً یوکاریوت‌های هتروتروفیک آشکار می‌نماید (۶۳).

تامبجامین‌ها

برایوزوان سبز سسیبوگولا ترانسلوسنس (*Sessibugula translucens*) (Cheilostomata)

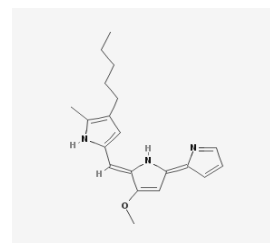


شکل ۲۱) تامبجامین‌های I و A-C, K (tambjamines) استخراج شده از برایوزوان سبز سسیبوگولا ترانسلوسنس (*Sessibugula translucens*)

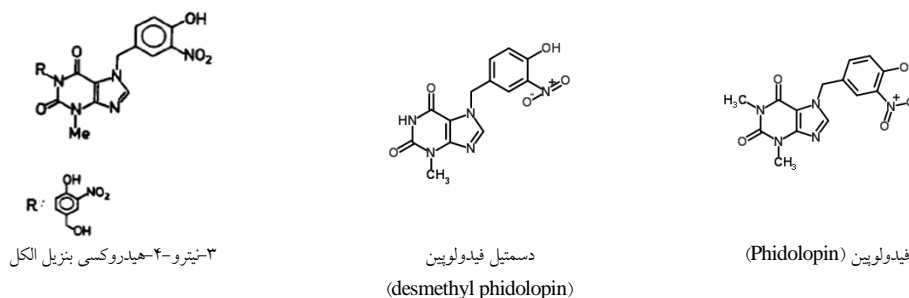
دیگر متابولیت‌های حاصل از برایوزوان

فیدولوپین (Phidolopin)، دسمتیل فیدولوپین (desmethyl phidolopin) و ۳- نیترو -۴- هیدروکسی بنزیل الکل نیز از برایوزوان فیدولوپورا پاسیفیکا (*Phidolopora pacifica*) (Cheilostomata) 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 بای‌پیرول پرودیگیوزین (prodigiosin) (شکل ۲۲) به‌دست آمده از باکتری‌های دریایی جنس بنکیه (*Beneckea*) باشند (۶۴).



شکل ۲۲) ترکیب پرودیگیوزین منشأ تامبجامین‌ها



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

ایندول آلکالوئیدهایی نیز از هینکسینوفلوسترا دنتیکولاته (*Hincksinoflustra denticulate*)، سکوریفلروسترا (*Securiflustra securifrons*) و چارتلا پاپیراسه (*Chartella papyracea*) استخراج شده‌اند (۲۶ و ۶۶).

بحث

اکثر تحقیقات مربوط به متابولیت‌های دریایی 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 دریایی از سال ۱۹۸۶ به بررسی و تشریح متابولیت‌های دریایی 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 میکروارگانیزم‌ها جدا شده‌اند (۶۹). در مقابل، کمترین تعداد متابولیت‌های ثانویه از شاخه بربوزوا (*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 بربوزوان‌ها را با گیاهان اشتباه گرفته‌اند به طوری که اغلب آن‌ها هنوز در مجموعه گیاهان خشک در موزه‌ها در سرتاسر جهان یافت می‌شوند (۷۰).

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 بربوزوان‌ها در مطالعات مختلف تشریح گردیده‌اند.

این جانداران منابع غنی و عالی از متابولیت‌های ثانویه زیست فعال و جدیدی چون برایواستاتین‌ها هستند (۱۰). وقتی برای اولین بار بربوستاتین ۱ جدا شد، میزان بالای فعالیت سیتوتوکسیک علیه لوسمی لئوسیتی P388 و ملانوم B16 را به نمایش گذاشت (۳۴).

متابولیت هینکدمنتین (*hinckdentine*) از گونه *Hincksinoflustra denticulata* و 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 توپوایزومراز I از برایوزای ژاپنی به نام *Watersipora cuclata*، متابولیت‌های تری برمه به نام کورورامید B با تأثیر چندجانبه بر روی سلول‌های hONS بیماران پارکینسونی از گونه *Amathia tortuosa* (۲۴)، آلکالوئیدهای بتالاکتام ایندول-ایمیدازولی چاتلین‌های A، B و C (۲۵)، چارتلامیدهای A و B از برایوزوان *Chartella papyracea* (۲۶)، آلکالوئیدهای ایزوکوئینولین سولفورده از برایوزوان *Biflustra perfragilis* (۲۷)، استرول‌های جدید

(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 دریاها و اقیانوس‌ها سری زد که شاید بتوان این ثروت بیکران را صرف آمل درمان دردهای بی‌درمان بیماران و طبیبان ناامید از منابع زمینی نمود.

نتیجه‌گیری

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

و 22E)-cholest-4, 22diene-3B, 6B-diol (23S, 24R)dimethylcholest-7-ene-3B, 5a, 6B-triol با اثر مهاری بر روی رشد رده سلولی سرطانی HepG2 از بربوزوان (*Bugula neritina*) (۲۳)، آلکالوئیدهای لوتامید C با اثر مهار رشد سلولی علیه سلول‌های لوکمیای لنفوسیتیک U937 شبه منوسیت انسانی و اثر مهاری قوی علیه سلول‌های لوکمیای لنفوسیتیک P388 مقاوم به وینکریستین از بربوزوان *Amathia convolute* (۱۷)، آلکالوئیدهای برومه فلوسترامین A، فلوسترابرومین (۴۹)، دی هیدرو فلوسترامین C و فلوسترامین E از بربوزوان *Flustra foliacea* با اثرات ضد باکتریایی (۱۲ و ۵۰). آلکالوئیدهای کانولوتامیدین A-D با اثر مهاری بر سلول‌های HL-60 سلول‌های لوکمیای پرومیلوسیتیک انسانی (نوع B) و مهار رشد و چسبیدن به محیط کشت و القای فاگوسیتوز (نوع A) از بربوزوان *Amathia convoluta* (۵۲)، آلکالوئیدهای برم دار کانولوتامین I و J با اثرات ضدتریپانوزومی از بربوزوان *Amathia tortusa* (۵۲)، آلکالوئیدهای هالوژنه ولوتامید A-E از بربوزوان *Amathia convoluta* استخراج شده‌اند (۵۸). متابولیت ثانویه تحت عنوان تامبجامین‌ها از بربوزوان سبز *Sessibugula translucens* (۶۴)، فیدولوپین و دسمتیل فیدولوپین از بربوزوان

References:

1. Smith AM. Growth and calcification of marine bryozoans in a changing ocean. *Biol Bull* 2014; 226: 203-10.
2. Sharp JH, Winson MK, Porter JS. Bryozoan metabolites: an ecological perspective. *Nat Prod Rep* 2007; 24: 659-73.
3. Wood A, Probert P, Rowden A, et al. Complex habitat generated by marine bryozoans: a review of their distribution, structure, diversity, threats and conservation. *Aquat Conserv* 2012; 22: 547-63.
4. Hageman SJ, Bock PE, Bone Y, et al. Bryozoan growth habits: classification and analysis. *J Paleontol* 1998; 72: 418-36.
5. 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.
6. 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 foliacea*. 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, Chevolut 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 okamurai* 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 isozymes 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 isozymes. *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. Mayzaudl P, Claustrez 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, Šatkauskienė 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 episcopalis*. *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. *Intervebrates. Poisonous and venomous marine animals of the world*. USA: US Government Printing Office 1988, p. 87-9.
60. Carlé JS, Christophersen 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 beneckea 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. Chevolut L, Chevolut 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 Aug, 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