دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست- پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال هجدهم، شماره ۳، صفحه ۶۲۹ - ۶۰۷ (مرداد و شهریور ۱۳۹۴)

ISMJ 2015; 18(3): 607-629

پپتیدهای زیست فعال دریایی با پتانسیل ضد سرطان

محمد نظریان [۱]، سید جواد حسینی [۱ و ۲]، ایرج نبی‌پور [۳]، غلامحسین محبی [۳*]

[۱] گروه علوم سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه خلیج فارس، بوشهر
[۲] گروه بیوتکنولوژی، مرکز مطالعات و پژوهش‌های خلیج‌فارس، دانشگاه خلیج‌فارس، بوشهر
[۳] بخش توکسینولوژی، مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

(دریافت مقاله: ۹۳/۱۱/۲۰- پذیرش مقاله: ۹۴/۲/۱۰)

چکیده

در جهان در حال توسعه، سرطان به‌عنوان یکی از عوامل اصلی مرگ ومیر، به یکی از بزرگ‌ترین چالش‌های علوم پزشکی و دارویی تبدیل شده است. محیط زیست دریایی به عنوان یک منبع غنی از فرآورده‌های طبیعی با کاربردهای درمانی گسترده، مورد توجه است. بسیاری از پپتیدهای زیست فعال و دپسی پپتیدهای با توانایی و پتانسیل ضد سرطانی، از موجودات دریایی مختلف نظیر تونیکات‌ها، اسفنج‌ها، نرم‌تنان و دیگر ارگانیسم‌های دریایی استخراج شده‌اند. آن‌ها می‌توانند ترکیبات پیچیده ضد توموری تولید نمایند که به مراتب، مؤثرتر از ترکیبات موجود می‌باشند. برخی از این پپتیدهای دریایی تحت مراحل مختلف کارآزمایی‌های بالینی هستند. آن‌ها، متابولیت‌های ثانویه حاصل از این موجودات می‌باشند. بر طبق مطالعات مختلف، پتانسیل ضد سرطانی آن‌ها، عمدتا ناشی از عملکرد آنتی‌اکسیدانی، ضد تکثیری و ضد جهش آن‌ها است. این پپتیدهای کشف شده از موجودات دریایی، با مکانیسم‌های مختلفی چون آپوپتوزیس، تأثیر بر توازن توبولین- میکروتوبول (ضد میکروتوبول)، مهار رگزایی، ضد تکثیر و سیتوتوکسیک، موجب تحریک مرگ سلولی می‌گردند. تحقیقات بیشتری بر روی حالات واکنش این ترکیبات بر روی چرخه سلولی و یا آپوپتوز سلول‌های سرطانی ضروری است. آینده دارو، از آن دریاست و دریا سهم عمده‌ای را در کشف داروها و به‌ویژه داروهای ضد سرطان، خواهد داشت.

واژگان کلیدی: پپتیدهای زیست فعال، داروهای ضد سرطان، ارگانیسم‌های دریایی

* بوشهر، مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر
E-mail:mohebbihsn@yahoo.com

مقدمه

دریاها ۷۰ درصد از سطح زمین را پوشانیده‌اند. تنوع زیستی دریاها به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر از سطح خشکی است و تقریباً ۷۵ درصد از همه‌ی موجودات زنده را در خود جای می‌دهد (۱). محیط زیست دریایی به عنوان یک منبع غنی از فرآورده‌های طبیعی با کاربردهای درمانی گسترده مورد توجه است (۲).

پی بردن به نقش تنظیمی- زیستی پپتیدهای درونی متفاوت در موجودات، با ارزیابی مکانیسم‌های مولکولی عملکرد بعضی از پپتیدهای زیست فعال به‌دست آمده از منابع طبیعی، برروی سلول‌های هدف خاص، به خوبی قابل فهم است. مشارکت برای توسعه‌ی پپتیدها با هدف پیشرفت‌های نویدبخش در تولید دارو و درمان صورت گرفت. اخیراً پپتیدهای دریایی یک زمینه جدیدی را برای توسعه داروسازی فراهم نموده‌اند (۱).

پپتیدهای کشف شده از موجودات دریایی، موجب تحریک مرگ سلولی با مکانیسم‌های مختلفی شامل آپوپتوزیس، تأثیر بر توازن توبولین – میکروتوبول (ضدمیکروتوبول)، مهار رگزایی، ضد تکثیر و سیتوتوکسیک می‌شوند (۲ و ۳). این یافته‌ها مرزهای دانش را در مورد توانایی‌های جدید اثرات ضد سمی آن‌ها افزایش داد. شناسایی بسیاری خواص دیگر و بدنبال آن ساختارهای شیمیایی جدید و همین طور مکانیسم‌های اصلی فعالیت این پپتیدها در داروسازی افزایش یافت. این حقایق، پپتیدهای دریایی را به عنوان یک انتخاب جدید جهت به‌دست آوردن ترکیبات جدید در زمینه تحقیقات زیست پزشکی معرفی نموده‌اند (۷–۴). در جهان در حال توسعه، سرطان به‌عنوان یکی از عوامل اصلی مرگ ومیر تبدیل گشته است. برخی جهش‌ها در DNA با ایجاد اختلال در فرآیندهای تنظیمی برنامه‌ریزی شده منجر به بروز سرطان می‌شوند. سرطان زایی، فرآیندی است که طی آن سلول‌های عادی به سلول‌های سرطانی تبدیل می‌شوند و مشخصه آن، پیشروی و گسترش تغییرات در هر دو سطح مولکولی و ژنتیکی است که یک سلول را دستخوش تقسیم‌های کنترل نشده می‌کند. درنتیجه یک توده‌ی سرطانی (بدخیم) ایجاد می‌شود که می‌تواند در جایگاه‌های دورتر هم گسترش یابد (۲).

در سال‌های اخیر، تمرکز بر پپتیدهای زیست فعال به‌دست آمده از منابع غذایی دریایی (که به‌طور طبیعی یا آنزیمی)، افزایش یافته که علاوه بر ارزش غذاییآنها، اثرات فیزیولوژیکی مؤثری در رشد بدن ایفا می‌کنند (۸). آن‌ها دارای عوامل شیمیایی مختلفی چون فنول‌ها، آلکالوئیدها، ترپنوئیدها، پلی‌استرها و دیگر متابولیت‌های ثانویه می‌باشند که در جانداران دریایی اسفنج‌ها، باکتری‌ها، دینوفلاژلات‌ها و جلبک‌های دریایی وجود دارند (۹). از آنجا که محیط زیست دریایی دارای تنوع زیستی بیشتری نسبت به محیط زیست خشکی است؛ پژوهش در مورد استفاده از محصولات دریایی به عنوان عوامل دارویی، پیوسته درحال افزایش است. در طول تکامل، موجودات دریایی به سیستم‌های تصفیه‌ی فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی دست یافته‌اند. سازگاری منحصر به فرد این موجودات، آن‌ها را قادر ساخته است تا در محیط‌های تاریک، سرد و تحت فشار زیاد زنده بمانند. متابولیت‌های ثانویه که به‌ویژه، توسط بی‌مهرگان دریایی و باکتری‌ها تولید می‌شوند، دارای اثراتی چون ضدالتهاب، ضد سرطان و آنتی‌بیوتیکی می‌باشند (۳ و ۱۰).

بسیاری از پپتیدهای زیست فعال و دپسی پپتیدهای با توانایی و پتانسیل ضد سرطانی از موجودات دریایی مختلف مثل تونیکات‌ها، اسفنج‌ها، نرم‌تنان و دیگر ارگانیسم‌های دریایی استخراج شده‌اند (۱۴–۱۱).

برخی از این فرآورده‌ها در فازهای مختلف

کارآزمایی‌های بالینی و نیز برخی دیگر مانند آپلیدین (Aplidine) اکنون از نظر تجاری قابل دسترسی هستند (۱۴ و ۱۵).

پپتیدهای زیست فعال حاصل از موجودات دریایی، دارای فعالیت‌های متنوعی نظیر اثرات تنظیم کنندگی سیستم ایمنی، ضدمیکروبی، آنتی‌اکسیدانی، ضدانعقادی، هیپوکلسترولمی و ضد فشارخون می‌باشند (۱۶ و ۱۷). این مقاله، مشتمل بر مرور آخرین مطالعات مربوط به پپتیدهای دریایی و چشم‌اندازهای اخیر توسعه ترکیبات جدید با هدف دستیابی به داروهای بیشتر و استفاده درمانی آن‌ها در درمان سرطان می‌باشد.

منابع پپتیدهای دریایی زیست فعال

انواعی از پپتیدهای دارای فعالیت‌های زیستی به طور عمده از موجودات دریایی مختلفی نظیر تونیکات‌ها، اسفنج‌های دریایی و نرم‌تنان استخراج شده اند. گروه‌های وسیعی از پپتیدهای زیست فعال که در مطالعات اخیر گزارش شده‌اند؛ حاوی ترکیباتی چون استیلایسن (Stylisin) از اسفنج *Stylissa caribia* (۱۸) و ترکیبات پاپوامیدها (Papuamides) از اسفنج جنس Melophelus جمع‌آوری شده از جزایر سلیمان، می‌باشند (۱۹). بسیاری از این ترکیبات، جداسازی و تشخیص داده شده و به منظور بهبود فعالیت‌شان، تغییرات زیادی برای توسعه آنالوگ‌های آن‌ها انجام گردیده است (۲۳-۲۰). در میان این پپتیدهای زیست فعال و دپسی پپتیدها، موارد زیادی بررسی شده و حتی به سطوح مختلف کارآزمایی بالینی هم رسیده‌اند (جدول ۱) .

جدول ۱) برخی پپتیدهای دارای پتانسیل ضد سرطان استخراج شده از موجودات دریایی

فعالیت زیستی	ارگانیسم دریایی	منبع دریایی	نام پپتید	منبع
ضد تومور- ضدلوسمی	*Aplidium albicans*	اسیدیان	Aplidine	(۲۴ و ۱۵)
ضد میکروتوبول	*Dysidea arenaria*	اسفنج	Arenastatin A	(۲۸-۲۵)
ضد تومور	*Dolabella auricularia*	تونیکات	Aurilide	(۲۹ و ۳۰)
ضد تومور	*Trididemnum sp.*	تونیکات	Didemnin	(۳ و ۳۱)
ضد سرطان	*Dolabella auricularia*	نرم تنان	Dolastatin	(۳۲)
ضد تکثیر	*Geodia sp.*	اسفنج	Geodiamolide H	(۲۸ و ۳۳)
ضد تومور	*Homophymia sp.*	اسفنج	Homophymines.	(۳۴)
ضد تکثیر	*Jaspis sp., Hemiastrrella sp.*	اسفنج	Jaspamide	(۳۵ و ۳۶)
ضدمیکروتوبول	*Elysia rufescens, Spisula polynyma*	نرم تنان	Kahalalide F	(۲۸)
ضد تومور	*Pleurobranchus forskalii*	نرم تنان	Keenamide A	(۳۷)
ضد تکثیر	*Didemnum molle*	اسیدیان	Mollamide	(۳۰ و ۳۸)
ضد تکثیر	*Phakellia carteri*	اسفنج	Phakellistatins	(۳۰ و ۳۹)
ضد تومور	*.Didemnum sp*	اسیدیان	Tamandarins A and B	(۳۰ و ۴۰)
ضد تومور	*.Lissoclinum sp*	اسیدیان	Trunkamide A	(۳۰ و ۴۱)

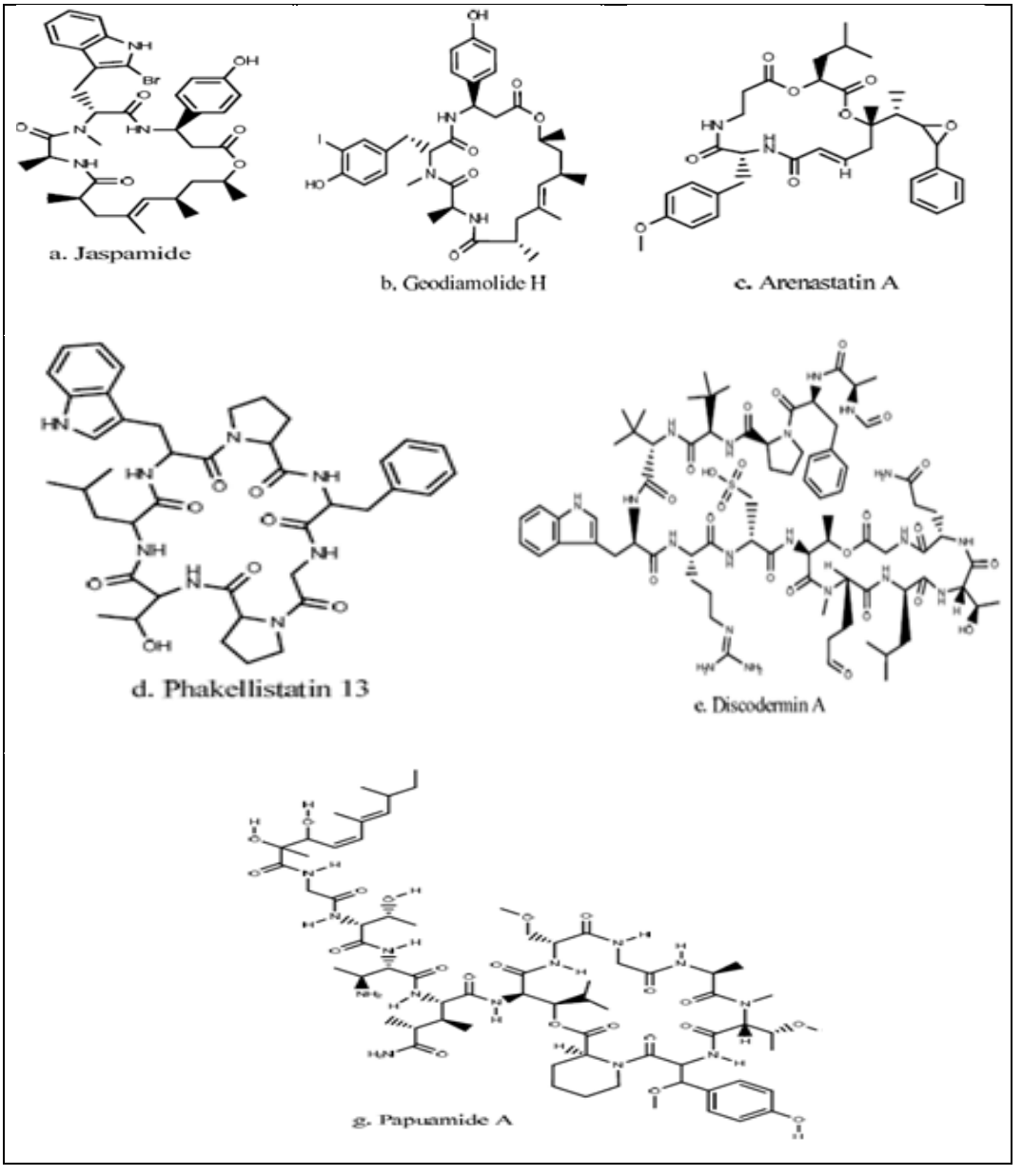
بسیاری از آن‌ها فعالیت‌های زیستی متعددی دارند و در نتیجه دارای پتانسیل‌های مفیدی جهت استفاده در ارتقاء سطح سلامت و یا درمان بیماری‌ها می‌باشند (۱۰ و ۱۱). اخیراً توجه زیادی به کشف ویژگی‌های ساختاری، ترکیب‌بندی و ویژگی‌های مربوط به توالی پپتیدهای زیست فعال از منابع دریایی شده است.

سه روش استخراج با حلال، هیدرولیز آنزیمی و تخمیر میکروبی پروتئین‌های دریایی برای تولید پپتیدهای زیست فعال دریایی استفاده می‌شود. روش هیدرولیز آنزیمی به‌ویژه در صنایع مواد غذایی و دارویی به دلیل فقدان

بقایای حلال‌های آلی یا مواد شیمیایی سمی ترجیح داده می‌شوند (۱۱). حدود ۱۰۰۰۰ نوع اسفنج در سراسر جهان یافت شده که در محیط دریا زندگی می‌کنند (۴۲ و ۴۳). طیف وسیعی از ترکیبات فعال زیستی در ۱۱ جنس اسفنج یافت شده است. سه جنس آن‌ها پتروسیا (Petrosia)، دیسکودرما (Discondemia) و هالیکلنا (Haliclena) ترکیبات مؤثر ضد سرطانی و ضدالتهابی می‌سازند (۴۴).

مطالعات تحقیقاتی متعددی در مورد پپتیدهای زیست فعال مشتق از اسفنج‌ها (عمدتاً Cyclo depsipeptides) وجود دارند که دارای متابولیت‌های ثانویه‌ای همراه با آمینواسیدهای غیرمعمول و بخش‌های غیرآمینواسیدی می‌باشند. این ترکیبات طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های زیستی را دارا هستند؛ با این حال جداسازی آن‌ها در مقادیر کافی برای آزمایش‌های دارویی دشوار است (۳۰). جاسپامید (Jaspamide) یک دپسی پپتید حلقوی است که از اسفنج‌های جنس Jaspis و Hemiastrella جداسازی شده است و دارای یک حلقه‌ی بزرگ ۱۵ کربنی حاوی ۳ اسید آمینه، می‌باشد (شکل a–۱) که اثبات گردیده است که یک ترکیب فعال زیستی القاء کننده‌ی آپوپتوز در سلول‌های لوسمی پرومیلوستتیک HL-60 انسانی می‌باشد(۷، ۳۵ و ۴۵). حدود ۹ دپسی پپتید حلقوی جدید هوموفیمینکس‌های B–E (Homophyminics B–E) و A1–E1 از اسفنج Hamophymia جداسازی گردیده‌اند که دارای یک فعالیت قوی سیتوتوکسیک با IC_{50} در حد نانو مولار می‌باشند. این فعالیت، علیه چندین رده سرطان انسانی گزارش شده است (۲۸، ۳۴ و ۴۶). Homophymins A1–E1 که دارای ریشه ۴- آمینو- ۶- کربامویل- ۲ و ۳ دی هیدروکسی هگزانوئیک اسید می‌باشند، دارای قدرت اثر بیشتری نسبت به ترکیبات متناظر A-E با همان ریشه ولی در فرم کربوکسی آن، می‌باشد (۳۴). جیودیامولید H(Geodiamolide H) (شکل b–۱) از اسفنج *Geodia Corticostylifera* جداسازی شده و فعالیت ضدتکثیری علیه سلول‌های سرطان سینه از طریق ایجاد تغییر در اکتین اسکلت سلولی، نشان داده است (۳۳). دیسکودرمینس تترادکاپپتیدها (Discodermins tetradecapeptides) یک گروه دیگر از پپتیدهای سیتوتوکسیک‌اند که از اسفنج Discodermia SP. به‌دست آمده اند (شکل e–۱). دیسکودرمین A-H (Discodermin A-H) علیه A549 متعلق به رده سلولی ریه‌ی انسانی و سلول‌های P388 سرطان خون موش مورد آزمایش قرار گرفتند. همه‌ی آن‌ها خاصیت سیتوتوکسیک را از خود نشان دادند (۳). آرییناستاتین A (Arenastatin A) (شکل C–۱) یک دپسی پپتید حلقوی است که از Dysida arenaria جدا شده و یک خاصیت سیتوتوکسیک قوی بر ضد سلول‌های KB از خود نشان داده است (۳). پاپوامیدهای A-D (Papoamides A-D) از جنس Theonella جداسازی (شکل g–۱) و اثبات شده است که پاپوامیدهای B و A آلوده شدن سلول‌های لنفوسیت T انسانی را توسط HIV در *In vitro* مهار می‌نمایند (۳ و ۴۷). فاکلاستاتین (Phakellastatine) جداسازی شده از اسفنج *Phakellia carteri*، از رشد سلول‌های سرطان خون جلوگیری می‌کند (۳۹). یکی دیگر از ترکیبات مرتبط، فاکلاستاتین ۱۳ (شکل d–۱) از اسفنج جنس *Phakellia fusca* به‌دست آمده است. این پپتید

نیز علیه سلول‌های BEL-7404 تومور کبدی انسان، خاصیت سیتوتوکسیک دارد (۴۸ و ۳۰).



شکل ۱) ساختارهای شیمیایی برخی از پپتیدها و دپسی پپتیدهای استخراج شده از اسفنج‌های دریایی دارای پتانسیل ضد سرطان

تونیکات‌ها و اسیدیان (کوزه‌داران)

پپتیدهای زیست فعال با ساختارهای جدید نیز در اسیدیان مشاهده شده‌اند. برخی از آن‌ها که در کف دریا ساکن هستند؛ یک ترکیب پیچیده ضد توموری تولید می‌نمایند که صدها هزار بار مؤثرتر از ترکیبات موجود ضد سرطان هستند (۱۰). یکی از این ترکیبات قوی دیدمنین (Didemnin) است که برای اولین بار از تونیکات کارائیبی جنس *Tridemnum* solidum جداسازی گردید. ولی بعدها از دیگر گونه‌های همان جنس هم به‌دست آمد (۳، ۴۶ و ۴۹). از بین این

ترکیبات، دیدمنین B (شکل h-۲) بیشترین اثر فعالیت ضد توموری را دارد و همچنین فعالیت ضد تکثیری علیه سلول‌های سرطان پروستات انسانی از خود نشان می‌دهد (۳ و ۳۱). دیدمنین B سنتز DNA، RNA و پروتئین را مهار می‌نماید (۵۰). مدارک و شواهد قابل توجهی از فعالیت مدل‌های بالینی همراه با مشخصات وابسته به دوز و تحمل مسمومیت، منجر به انجام فاز I کارآزمایی‌های بالینی شده و این پپتید را به اولین فرآورده طبیعی دریایی برای ارزیابی‌های کارآزمایی‌های بالینی تبدیل کرده است (۵۱ و ۵۲). فاز II کارآزمایی‌های بالینی با استفاده Didemnin B در دوزهای پیشنهادی، ناکارآمد بود و استفاده از رژیم‌های تهاجمی بیشتر، منجر به سطوح بالاتری از مسمومیت شد (۵۳ و ۵۵).

آپلیدین (Aplidine) (شکل i-۲) یک دپسی‌پپتید حلقوی است که از تونیکات *Aplidium albicans* جداسازی شده است و نشان داده شده که فعالیت ضدسرطانی، علیه سلول‌های سرطانی مختلف از جمله سرطان‌های سینه، ریه و پوست در انسان دارد (۲۸ و ۵۶). فعالیت این پپتد، شامل چندین مسیر مختلف از جمله توقف چرخه سلولی، مهار سنتز پروتئین و القاء آپوپتوز در سلول‌های سرطانی می‌باشد (۵۷ و ۵۸). علاوه بر این، آپلیدین دارای یک مکانیسم منحصر به فرد و افتراقی سیتوتوکسیتی مهار اورنیتین دکربوکسیلاز است که آنزیم اصلی در روند شکل‌گیری و رشد تومور می‌باشد (۲۴). آپلیدین همچنین از بیان ژن فاکتورهای رشد عروق اندوتلیال جلوگیری نموده و اثرات ضدرگزایی نیز دارد (۲۵ و ۵۸). آپلیدین در فاز I کارآزمایی بالینی، فعالیت ضدتوموری از خود نشان داد و در حال حاضر در فاز II در تومورهای جامد تحت مطالعه می‌باشد (۶۲-۶۰).

تاماندارین‌های A و B (Tamandarin A, B) دپسی‌پپتیدهای حلقوی هستند که از اسیدیان دریایی خانواده Didemnidae به‌دست آمده‌اند و علیه بسیاری از سلول‌های سرطانی انسانی مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۳۰ و ۴۰).

مولامید (Mollamide) یک دپسی پپتید حلقوی است که از اسیدیان *Didemnum molle* به‌دست آمده و یک فعالیت سیتوتوکسیک علیه طیف وسیعی از سلول‌های سرطانی از جمله P388 لوسمی موشی، A549 سرطان ریه‌ی انسانی و HT29 سرطان روده‌ی بزرگ نشان داده است. ترانکمید A (Trankamid A)، یک پپتید حلقوی دارای حلقه‌ی تیازولین شبیه Mollamide می‌باشد که از جنس Lissoclinum (از اسیدیان) به‌دست آمده است که تحت شرایط آزمایشگاهی و بالینی، فعالیت ضدتوموری آن نشان داده شده است (۳۱ و ۴۰). جدول (۲) پپتیدهای حاصل از منابع دریایی با پتانسیل ضدسرطان و نحوه‌ی عملکرد آن‌ها را نشان می‌دهد.

نرم‌تنان

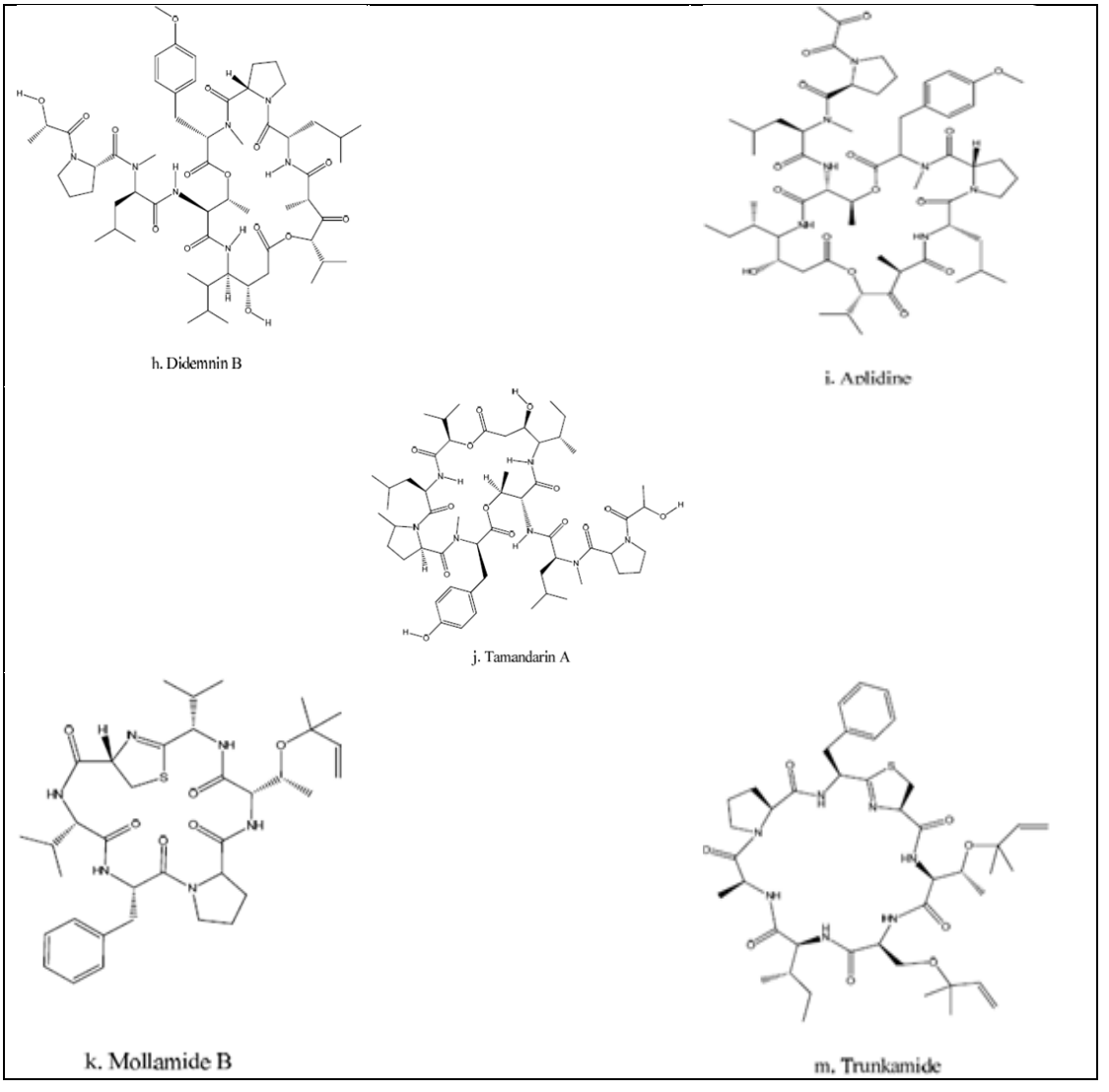
نرم‌تنان، گونه‌هایی هستند که کاربردهای وسیعی در فارماکولوژی دارند. خرگوش دریایی یکی از نرم تنانی است که متابولیت‌های فعال زیستی تولید می‌کند که در درمان تومورهای سرطانی استفاده می‌شوند (۲و ۱۰).

زیکونوتید (Ziconotide) یک پپتید با ۲۵ اسید آمینه و ۳ پیوند دی سولفیدی است. این پپتید، دارای یک فعالیت ضد درد قابل توجهی است که هزار بار فعال‌تر و مؤثرتر از مورفین عمل می‌کند (۶۳). حلزون‌های مخروطی متعلق به جنس Conus یک منبع ارزشمندی از پپتیدهای فعالی به نام کونوتوکسین (Conotoxin) می‌باشند که ترکیبی از پپتیدهای با زنجیره‌های آمینواسیدی کوتاه غنی از پیوندهای دی

سولفیدی می‌باشد. بر طبق ادعای مطالعات مختلف، این پپتیدها می‌توانند در درمان سرطان مورد توجه قرار گیرند (۳ و ۶۴).

جدول ۲) معرفی پپتیدهای حاصل از منابع دریایی با پتانسیل ضد سرطان و نحوه‌ی عملکردشان

نام پپتید	منابع دریایی	کلاس/ نوع پپتید	نحوه عملکرد و رفرنس
Jaspamide(Jasplakinolide)	اسفنج دریایی *Jaspis , johnstoni*	دپسی پپتید حلقوی	فعالسازی کاسپاز ۳ و کاهش بیان پروتئین Bcl2 (۶۱-۱۲۷)
Somocystinamide A(ScA)	*Lyngbya majuscula/ Schizothrix sp.*	لیپو پپتید	فعالسازی کاسپاز ۸ (۴۱ و ۵۹)
C-phycocyanin(C-PC)	سیانوباکتریای *Agmenellum quadruplicatum, Mastigocladus laminosus, Spirulina platensis*	کمپلکس پروتئینی تتراپیرول	آپوپتوز وابسته به کاسپاز (۶۸)
Aplidine(dehydrodidemnin B,DDB, Aplidin)	تونیکات *Aplidium albicans*	دپسی پپتید حلقوی	فعال سازی فسفریلاسیون p38 MAPK, JNK (۵۲-۷۱)
Didemnin B	تونیکات *Tridemnum solidum*	دپسی پپتید حلقوی	آپوپتوز، اما مسیر نامشخص (۱۲۸-۷۳)
Sansalvamide A	قارچ‌های دریایی	دپسی پپتید حلقوی	آپوپتوزیس، اما مسیر نامشخص (۱۲۹-۷۴)
Cycloxazoline	اسیدیان دریایی *Lissoclinum bistratum*	دپسی پپتید حلقوی	آپوپتوزیس، اما مسیر نامشخص (۸۳ و ۱۳۰)
Virenamides A–C	اسیدیان *Diplosoma virens*	تری‌پپتید خطی	آپوپتوزیس، اما مسیر نامشخص (۸۵)
Dolastatin 10	نرم‌تنان دریایی Dolabella auricularia	پپتید خطی	مهار پلیمریزاسیون توبولین ها (۹۱-۸۹)
Vitilevuamide	اسیدیان دریایی *Didemnum cuculiferum* و *Polysyncranton lithostrotum*	پپتید دو حلقه‌ای	مهار پلیمریزاسیون توبولین ها (۹۳)
Diazonamide	اسیدیان دریایی *Diazona angulata*	پپتید حلقوی	مهار پلیمریزاسیون توبولین‌ها (۹۴ و ۹۵)
Scleritodermin A	اسفنج *Scleritoderma nodosum*	پپتید حلقوی	مهار پلیمریزاسیون توبولین‌ها (۹۶ و ۹۸)
Hemiasterlin	اسفنج دریایی، *Auletta sp.* و *Siphonochalina sp*	تری پپتید	مهار پلیمریزاسیون توبولین‌ها (۱۰۴-۱۰۲)
DMMC	سیانوباکتری *Lyngbya majuscula*	دپسی پپتد حلقوی	مهار پلیمریزاسیون توبولین‌ها (۱۰۵)
Neovastat (AE-941)	غضروف کوسه *Squalus acanthias*	کمتر از ۵۰۰ KD	مهار مسیر VEGF and HIF2 alpha (۱۱۴-۱۱۲)
PG155	غضروف کوسه*Prionace glauca*	پلی پپتید	مهار رگزایی (۱۱۵)
Styelin D	اسیدیان *Styela clava*	وجود آمید در انتهای c ترمینال	نامشخص (۸۸)
Lissoclinamides	اسیدیان *Lissoclinum patella*	پپتید حلقوی	نامشخص (۵۴، ۱۱۵ و ۱۲۲)
Geodiamolides A–G	اسفنج *Geodia* sp.	پپتید حلقوی	نامشخص (۱۳۱ و ۱۳۲)
Orbiculamide A	اسفنج *Theonella* sp.	پپتید حلقوی	نامشخص (۱۳۳)
Koshikamide B	اسفنج *Theonella* sp.	لاکتون پپتید	نامشخص (۱۳۴)
Microcionamides A,B	اسفنج (Thalysias) *Clathria Abietina*	پپتید خطی	نامشخص (۱۳۵)
Keenamide A	نرم تنان *Pleurobranchus forskalii*	هگزاپپتید حلقوی	نامشخص (۱۳۶،۳۷)
Scopularides A and B	قارچ‌های *Scopulariopsis brevicaulis*	دپسی پپتید حلقوی	نامشخص (۱۳۷)
Symplocamide A	سیانوباکتری *Symploca* sp.	دپسی پپتید حلقوی	نامشخص (۱۳۹ و ۱۳۸)
Apratoxin D	سیانوباکتریای *Lyngbya majuscula* و *Lyngbya sordida*	پپتید حلقوی	نامشخص (۱۴۱ و ۱۴۰)
Mitsoamide	سیانوباکتری *Geitlerinema* sp.	پپتید خطی	نامشخص (۱۴۲)



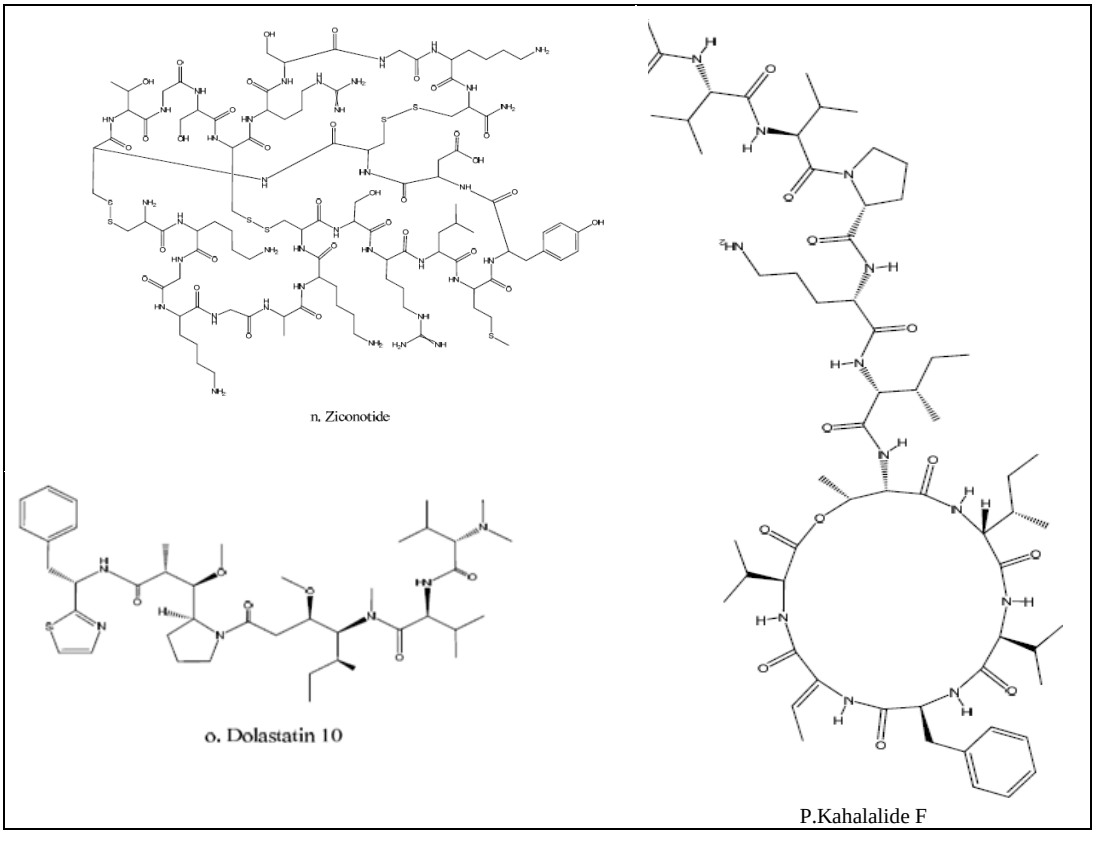
شکل ۲) ساختارهای شیمیایی برخی از پپتیدها و دپسی پپتیدهای استخراج شده از تونیکات‌ها و اسیدیان دارای پتانسیل ضد سرطان

دولاستاتین‌ها (Dolastatin) یک خانواده از پپتیدهای سیتوتوکسیک می‌باشند که از نرم‌تنان *Dollabella auricularia* جداسازی شده و نوید بخش‌ترین فعالیت ضد تکثیری از آن‌ها گزارش شده است (۶۵ و ۶۶).

کینامید A (Keenamide A) یک هگزاپپتید حلقوی سیتوتوکسیک است که از نرم‌تن *Pleurobranchus forskahii* جداسازی شده است که موجب اثر ضدتوموری از طریق یک مکانیسم ناشناخته می‌شود. این ترکیب، فعالیت قابل توجهی علیه سلول‌های توموری A549، MEL20، P388 و HT29 را نشان داده است (۳۷).

کاهالالید (Kahalalid) خانواده‌ای از پپتیدها هستند که از نرم‌تن جنس *Elysia rufescens* جداسازی شده‌اند. از این میان، Kahalalide F یک پپتید حاوی دهیدرو آمینو- بوتیریک اسید است (شکل P-۳) که فعالیت ضد

توموری قابل توجهی را از خود نشان می‌دهد (۷۲). مشخص شده است که این پپتید علیه تومورهای سرطانی پروستات ایفای نقش می‌کند. از آنجا که کاهالالید F، موجب اختلال در عملکرد لیزوزوم می‌شود و از طریق اسیدی کردن داخل سلول، باعث مرگ سلول می‌شود لذا سلول‌های با فعالیت لیزوزومی بالا، مانند سلول‌های سرطان پروستات، به عنوان یک نوع تومور مناسب برای استفاده جهت کشف فعالیت این پپتید می‌باشند (۷۲). در فاز I کار آزمایی های بالینی کاهالالید F، مزایا و فواید درمانی بسیاری، در بیماران تحت درمان مشاهده شده است و عوارض جانبی آن‌ها، محدود به خستگی، سردرد، استفراغ و خارش‌هایی در ناحیه دست گزارش گردیده است. از آنجا که عوارض هماتولوژیک مشاهده نشده است، نتایج، مناسب بودن این ماده را در ترکیب با دیگر فاکتورهای ضد سرطان نشان می‌دهد (۷۵). در حال حاضر این فاکتور تحت کار آزمایی بالینی فاز II، برای درمان سرطان‌های پروستات، ریه و پوست می‌باشد (۷۶).



شکل ۳) ساختار شیمیایی برخی از پپتیدها و دپسی پپتیدهای دارای پتانسیل ضد سرطان استخراج شده از نرم‌تنان دریایی

تجزیه و هیدرولیز پروتئین‌های دریایی

در سال‌های اخیر، تعداد قابل توجهی از مطالعات بر جداسازی پپتیدهای زیست فعال موجود در پروتئین‌های غذایی معطوف شده است. این پپتیدها به عنوان ترکیبات غذایی عملکردی که باعث ارتقاء سطح سلامت می‌شوند و داروهای بالقوه‌ای برای درمان بیماری‌های مزمن می‌باشند. جالب اینکه در پروتئین اصلی، پپتیدها به صورت غیرفعال هستند و بنابراین برای اعمال یک اثر یا به عبارتی فعال شدن آن، باید آزاد گردند. این پپتیدهای زیست فعال، معمولاً شامل ۲۰-۲

اسید آمینه در طول ترکیب خود می‌باشند. با این حال برخی پپتیدهایی هم گزارش شده‌اند که بیش از ۲۰ اسید آمینه در طول خود دارند (۷۷). هیدرولیز پروتئین، روشی است که برای به‌دست آوردن پپتیدها از منابع غذایی پروتئینی با فعالیت‌های بیولوژیک مختلف مثل فعالیت آنتی‌اکسیدانی، ضد فشار خون، ضدمیکروبی و ضد تکثیری استفاده می‌شود (۷۸). روش هیدرولیز پروتئینی که معمولاً استفاده می‌شود، هیدرولیز آنزیمی است. هیدرولیز قلیایی، سبب راسمیک شدن و تخریب اسیدهای آمینه‌ی خاص در PH بالا می‌گردد؛ از طرفی اشکال هیدرولیز اسیدی نیز این است که ممکن است تریپتوفان به‌طور کامل تخریب و آسپارژین و گلوتامین به اسیدهای آمینه متناظر خود هیدرولیز گردند (۷۹ و ۸۰). لذا هیدرولیز آنزیمی، تحت شرایط کنترل شده‌ی PH و دما انجام می‌شود، تا تولید محصولات نامطلوب تا حد امکان کاهش یابد (۷۸). آنزیم‌هایی که برای به‌دست آوردن محصولات هیدرولیزی استفاده می‌شوند شامل پروتئازهای گوارشی و میکروبی شامل آلکالاز، تریپسین، پپسین و کیموترپسین می‌باشند (۸۱).

علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که هیدرولیز آنزیمی، احتمالاً فعالیت آنتی‌اکسیدانی ناشی از هیدرولیز را از طریق افزایش فعالیت مهار رادیکال‌های آزاد افزایش دهند (۸۲). فعالیت زیستی پپتیدهای حاصل از هیدرولیز پروتئین‌ها، وابسته به وزن مولکولی و توالی آمینو اسیدی آن‌هاست (۱۳ و ۴۰). هیدرولیز آنزیمی پروتئین‌های غذایی به عنوان یک روش کارآمد برای بازیابی پپتیدهای بالقوه فعال زیستی می‌باشد. چون چندین پپتید به‌دست آمده با این روش، فعالیت‌های زیستی مختلفی دارند لذا این ممکن است نشان دهنده یک روش بالقوه برای داروهای ضدسرطان باشد. تاکنون پپتیدهای زیست فعال با پتانسیل ضدسرطانی مانند ضد تکثیری و آنتی اکسیدانی از محصولات هیدرولیز شده‌ی پروتئین‌های دریایی یافت شده‌اند (۸۴ و ۸۷). پپتیدهای فعال زیستی از مواد زائد دریایی مختلف حاصل از هیدرولیز آنزیمی مانند استخوان‌های ماهی، زوائد و ضایعات میگو و سر تن ماهی شناسایی شده‌اند (۹۷ و ۹۸). پروتئین هیدرولیز شده از روده‌های ماهی برای به‌دست آوردن پپتیدهای زیست فعال مورد استفاده گرفته‌اند (۸۹). همچنین مواد زائد هیدرولیزی از ماهی Sardinelle، منبع خوبی از پپتیدهای با فعالیت بالای آنتی‌اکسیدانی بوده است (۱۰۰). مطالعات زیادی در مورد هیدرولیز آنزیمی کلاژن و یا ژلاتین برای تولید پپتیدهای زیست فعال وجود دارد. در میان آن‌ها، فرآورده‌های هیدرولیزی ژلاتین پوست ماهی اسکوید (Squid) تولید شده با روش‌های آنزیمی، فعالیت آنتی‌اکسیدانی نشان دادند که توسط کاهش ظرفیت آهن [FRAP] و روش‌های مهار کننده‌ی رادیکالی ABTS اندازه‌گیری گردیده‌اند (۸۲). جدول ۳ پپتیدهای زیست فعال حاصل از هیدرولیز آنزیمی پروتئین‌های دریایی با پتانسیل ضد سرطان، همراه با فعالیت زیستی توالی آمینواسیدی و منبع آن‌ها را نشان می‌دهد.

پپتیدهای محرک آپوپتوزیس

آپوپتوز یک شکل از مرگ برنامه‌ریزی شده سلول است که یکی از مکانیسم‌های اصلی مرگ سلول در پیشگیری از سرطان است (۲). آپوپتوز یک فرآیند طبیعی است که در طی تکامل حفظ شده است تا سلول‌هایی که مضر هستند یا مفید نیستند مستقیماً داوطلب مرگ شوند (۳). آپوپتوز یک فرآیند اساسی در کنترل هوموستازی و فیزیولوژی طبیعی بدن است (۴ و ۷). هرگونه شرایطی که سبب مهار سیگنال‌های محرک آپوپتوز شود یا تحریک سیگنال‌های

ضدآپوپتوز شود؛ ناهنجاری‌های متفاوتی همانند ایجاد سرطان و انواع معلولیت‌ها را به‌دنبال خواهد داشت (۹ و ۱۷). چون آپوپتوزیس معمولاً هیچ خطری و یا پاسخ ایمنی را به‌دنبال ندارد، راه بسیار مؤثری برای مرگ سلول‌های سرطانی و جلوگیری از سرطان محسوب می‌شوند. آپوپتوز مسیرهایی دارد که خوشبختانه می‌توان هریک از این مسیرها را به‌وسیله عوامل شیمیایی القاء نمود. این امر نگرش نویدبخشی را برای درمان سرطان پدید آورد (۶، ۵۱ و ۵۲).

جدول ۳) پپتیدهای زیست فعال حاصل از هیدرولیز آنزیمی پروتئین‌های دریایی با پتانسیل ضد سرطان

منبع	آنزیم	توالی آمینواسیدی	فعالیت زیستی	رفرنس
Alaska pollack collagen (*Theragra chalcogramma*)	تریپسین و Flavourzyme	نا مشخص	آنتی اکسیدان	(۸۸)
Croaker muscle (*Otolithes ruber*)	پپسن، تریپسین و الفا کیموتریپسین	GNRGFACRHA	آنتی اکسیدان	(۸۹)
Flyingfish (*Exocoetus volitans*)	تریپسین	نا مشخص	آنتی اکسیدان، ضد تکثیر	(۱۴)
Horse mackerel muscle (*Magalapsis cordyla*)	پپسین، تریپسین و الفا کیموتریپسین	NHRYDR	آنتی اکسیدان	(۸۹)
Jellyfish umbrella collagen (*Rhopilema esculentum*)	تریپسین و Flavourzyme	نا مشخص	آنتی اکسیدان	(۸۸)
Jumbo flying squid skin gelatin (*Dosidicus gigas*)	Esperase و Alcalase	نا مشخص	آنتی اکسیدان، ضد تکثیر و سیتوتوکسیک	(۸۲ و ۹۱)
Oyster(*Crassostrea gigas*)	پروتئاز	نامشخص	آنتی تومور	(۴۰)
Tuna dark muscle byproduct(*Thunnus tonggol*)	پاپائین و پروتئاز	LPHVLTPEAGATPTAEGGVYMVT	ضد تکثیر	(۸۳)
Tuna skin gelatin(*Thunnus spp)*	آلکالاز	نامشخص	آنتی اکسیدان	(۸۲)

در پستانداران دو مسیر اصلی برای فرآیند آپوپتوز وجود دارد که هر دو، با فعالسازی کاسپازها همراه هستند: یکی مسیر سیگنال دهنده خارجی و دیگری مسیر داخلی (میتوکندریایی). مولکول‌های زیادی وجود دارند که می‌توانند آپوپتوزیس را تحریک کنند و یا به عنوان مهار کننده آپوپتوز به‌کار گرفته شوند. با توسعه‌ی پپتیدهای ضد سرطانی که این مولکول‌ها را هدف قرار می‌دهند استراتژی مهمی برای پیشگیری از سرطان ایجاد گردیده است. مهار ژن Bcl2 (مهار کننده آپوپتوز) والقاء ژن Bax (القاء کننده آپوپتوز) استراتژی خوبی جهت به جریان انداختن فرایند آپوپتوز می‌باشد. علاوه بر این از انجا که کاسپازها در هر دو مسیر نقش مهم و تأثیرگذاری دارند لذا کشف ترکیبات فعال کننده کاسپازها نیز استراتژی دیگری است که برای راه اندازی آپوپتوز به‌کار می‌رود (۵۴). زمانی مرگ سلولی از مسیر میتوکندری اتفاق می‌افتد که یک سری مولکول‌های تحریک کننده آپوپتوز که در فضای بین غشای داخلی و خارجی میتوکندری وجود دارند، به سیتوزول آزاد می‌شوند و سبب نفوذپذیری غشای خارجی میتوکندری می‌شوند. آزادسازی فاکتورهای پروآپوپتوز همانند سیتوکروم c از میتوکندری، باعث شکل‌گیری کمپلکس آپوپتوزوم می‌شود و به‌دنبال آن، واکنش‌های آبشاری فعال نمودن کاسپازها صورت می‌گیرد (۵۱ و ۵۸). در مسیر میتوکندریایی آپوپتوز، حدود ۱۸ پروتئین از خانواده Bcl2 نقش محوری و اساسی را در تنظیم آپوپتوزیس ایفاء می‌کنند. بعضی از پروتئین‌های این خانواده پروآپوپتوز (مانند Bax) و بعضی دیگر مهار کننده

آپوپتوز (مانند Bcl2) هستند (۵۲ و ۵۹). جاسپامید یک دپسی پپتید حلقوی است که قبلاً نیز به آن اشاره گردید. در سلول‌هایی که جاسپامید به آن‌ها اضافه گردید بیشتر از سلول‌های معمولی که این پپتید به آن‌ها اضافه نشده بود، آپوپتوزیس صورت گرفت. در حقیقت جاسپامید از طریق فعالسازی کاسپاز ۳ و کاهش بیان پروتئین Bcl2 و همچنین افزایش سطوح پروتئین Bax، باعث القاء آپوپتوز می‌شود (۶۱).

مشخص شده است که سوموسیستینامید A و فیکوسیانین C، دارای پتانسیل فعال نمودن کاسپازهای وابسته به آپوپتوز، در سلول‌های سرطانی مختلف می‌باشند. سوموسیستینامید هم مسیر داخلی و هم مسیر خارجی آپوپتوز را تحریک می‌کند. البته مکانیسم مؤثرتر آن از طریق فعالسازی کاسپاز ۸ صورت می‌گیرد (۶۷). فیکوسیانین C، در القاء آپوپتوز وابسته به کاسپازها ایفای نقش می‌نماید. افزودن این پپتید به سلول‌های سرطانی Hela باعث آزاد شدن سیتوکروم c از میتوکندری به سیتوزول و در نتیجه جریان آپوپتوز می‌گردد. افزودن فیکوسیانین c به سلول‌های Hela علاوه بر القاء ژن‌های پروآپوپتوز، کاسپازهای ۲، ۳، ۴، ۶، ۸ و ۹ را نیز فعال نموده بود (۶۸). N-JUN ترمینال کینازها و پروتئین کینازهای فعال شده به‌وسیله میتوژن (P38MAPK) نقش‌های محوری را در تنظیم و هماهنگ کردن پاسخ‌های سلولی در برابر انواع استرس‌های مختلف سلولی بر عهده دارند (۵۱ و ۶۹). تکثیر بیش از حد یا بدون برنامه، یکی از نشانه‌های سرطان است. JNK و p38MAPK و از طریق تنظیم پیشرفت چرخه سلولی در نقاط مختلف، از طریق مکانیسم‌های وابسته به رونویسی یا مستقل از رونویسی بر چرخه تقسیم سلولی نظارت می‌نمایند. از طرفی مشاهده شده است که تأثیرات عمیقی را در سرطان‌های ویروسی از خود بر جای می‌گذارند. به نظر می‌رسد تأثیری که JNK و P38MAPK در تنظیم آپوپتوزیس دارد نه تنها به نوع محرک، بلکه به قدرت سیگنال‌های ایجاد شده نیز وابسته است. مکانیسم اثر این ترکیبات نیز از طریق آسیب رساندن به غشای خارجی میتوکندری و آزاد شدن سیتوکروم C و به‌دنبال آن راه‌اندازی واکنش‌های آبشاری فعالسازی کاسپازها می‌باشد (۳۵). آپلیدین یک دپسی پپتید حلقوی است که از تونیکات مدیترانه‌ای *Aplidium albicans* استخراج شده است. مشاهده شده است که سلول‌های سرطانی پوست، سینه و ریه به غلظت‌های پایین آپلیدین، حساسیت نشان می‌دهند (۵۲ و ۷۰). این پپتید از طریق چندین مسیر ایفای نقش می‌نماید. از جمله، توقف چرخه سلولی و مهار پروتئین سازی را می‌توان نام برد. آپلیدین در ابتدا سبب القاء استرس اکسیداتیو می‌شود که نتیجه این عمل فعالسازی سریع و مستمر JNK و p38mapk است که این عمل، از طریق فعال نمودن همزمان و سریع پروتئین کینازهای مرتبط صورت می‌گیرد. در سلول‌های سرطانی Hela انسانی مشخص شده که پس از اعمال دارو ۱۰-۵ دقیقه، مسیر فعالسازی مذکور اتفاق می‌افتد. فعال شدن JNK و p38MAPK و سبب آزاد شدن سیتوکروم C از میتوکندری و فعال نمودن کاسپازهای ۳ و ۹ و به‌دنبال آن آپوپتوز مسیر میتوکندری اتفاق می‌افتد (۶۹).

آپلیدین دارای عملکرد سیتوتوکسیک است که این عمل با میانجی‌گری پروتئین کیناز c دلتا انجام می‌شود (۷۱). بعضی از پپتیدهای دریایی شناخته شده، سبب القاء آپوپتوز می‌شوند که از طریق یکسری شاخص‌هایی مانند، قطعه‌قطعه شدن DNA، چروکیدگی هسته و تورم یا آماس غشای سلولی قابل

بررسی هستند. با این حال مکانیسم دقیق عملکرد آن‌ها هنوز مشخص نشده است (۷۳). بعضی از پپتیدهای استخراج شده از منابع دریایی همانند سانسالوآمید A و سیکلواگزازولین و وایرنآمیدهای A-C مشاهده شدند که دارای پتانسیل‌های فعال کنندگی آپوپتوزیس در برخی از سلول‌های سرطانی هستند. اما مسیر هدف‌گذاری و اثرگذاری آن‌ها هنوز به روشنی تشخیص داده نشده است (۷۴).

سانسالوآمید A یک دپسی پپتید استخراج شده از یک قارچ دریایی است که فعالیت ضدسرطانی آن اثبات شده است. یکی از آنالوگ‌های این پپتید، باعث توقف چرخه سلولی در فاز G_1 ردیف‌های سلولی CD18 و ASPC-1 از سلول‌های سرطانی پانکراس انسان می‌شود (۵۳). توقف چرخه سلول‌های HL-60 سرطان خون در مرحله G_2 یا M چرخه سلولی و همین‌طور مهار سیتوکینز از فعالیت‌هایی است که سیکلواگزازولین باعث آن می‌باشد (۸۳). سه تری‌پپتید خطی جدید که دارای خاصیت سیتوتوکسیک هستند به نام وایرنامیدهای A-C از اسیدیان Diplosoma virens استخراج گردیده‌اند. اثبات گردیده است که وایرنامیدها مهارکننده توپوایزومراز II هستند (۸۵).

پپتیدهای مؤثر بر همترازی (تعادل) بین میکروتوبول‌ها و توبولین‌ها

میکروتوبول‌ها یکی از اندامک‌های درون سلولی‌اند که از واحدهای مونومری پروتئینی به نام توبولین ساخته می‌شوند. این اندامک‌ها چند نقش ضروری را ایفاء می‌نمایند از جمله این نقش‌ها می‌توان به تفکیک کروموزوم‌ها، حفظ شکل سلول، جابجایی، حرکت و توزیع اندامک‌ها در سلول اشاره نمود. داروهای مؤثر بر تعادل بین میکروتوبول‌ها و توبولین‌های سازنده آن‌ها یا به عبارتی دیگر داروهایی که پلیمریزاسیون و دپلیمریزاسیون میکروتوبول‌ها را هدف قرار می‌دهند یکی از انواع داروهای ضدسرطان محسوب می‌شوند (۸۶). برخی ترکیب‌ها با قابلیت اتصال به توبولین‌ها و حائز اهمیت از نظر پزشکی و تومورشناسی، در سطح وسیعی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. از جمله‌ی این ترکیبات تاکسین‌ها و آلکالوئیدهای وینکا مانند وینکریستین و وینبلاستین بودند. این ترکیبات سبب مهار تقسیم سلولی می‌شوند. به این صورت که به توبولین‌ها متصل شده و از پلیمریزاسیون رشته‌های میکروتوبولی و شکل‌گیری دوک تقسیم جلوگیری می‌کنند. این شیوه‌ی عمل، در دیگر عوامل طبیعی نیز مشاهده شده است. بنابراین ما قویاً نیازمند توسعه سنتز آنالوگ‌های طبیعی ضدمیتوزی هستیم که مانند الکالوئیدهای وینکا و تاکسین‌ها ضمن برهمکنش با توبولین‌ها، پلیمریزاسیون آن‌ها را متوقف نمایند (۸۸).

دولاستاتین ۱۰ یک پنتاپپتید خطی متشکل از چندین زیر واحد اسید آمینه‌ی مختلف است که از نرم‌تنان دریایی *Dolabella auricularia* استخراج گردید (شکل A3). آن‌ها یکی از اعضای رده نرم‌تنان هستند که بیشترین پتانسیل را در تولید پپتیدها دارند (۸۹ و ۹۰). بای (Bai) و همکاران گزارش دادند که دولاستاتین ۱۰ در محیط کشت، رشد سلول‌های L1210 سرطان خون را در موش مهار می‌کند (۶۲).

مطالعات اولیه نشان دادند که استفاده از دولاستاتین ۱۰ در غلظت بالا باعث تشکیل توده متراکمی ازتوبولین‌ها می‌شود و از سر هم‌بندی (assembly) توبولین‌ها به منظور تشکیل میکروتوبول‌ها جلوگیری می‌نماید. این کار را از طریق هیدرولیز GTP انجام می‌دهد (۹۱).

یک بخش تری‌پپتید، از دولاستاتین ۱۰به طور مؤثری پلیمریزاسیون توبولین‌ها را مهار می‌کند و سبب

هیدرولیز GTP می‌شود. مشخص نیست که این تری‌پپتید، اتصال وینکریستین به توبولین‌ها را مهار می‌کند یا باعث مهار تعویض نوکلوتید (nucleotide exchange) می‌شود (۹۲). ویتیلوامید B (Vitilevuamide B)، یک پپتید ۱۳ آمینواسیدی است (شکل ۳B). که از دو اسیدیان (کوزه‌داران) به نام‌های *Didemnum cuculiferum* و *Polysyncranton lithostrotum* استخراج شده‌اند. ویتلوامید تأثیر بسیار مثبتی بر مهار پلیمریزاسیون توبولین‌ها دارد. اثبات شده که ویتلوامید در اتصال به توبولین‌ها با وینبلاستین، دارای مهار غیر رقابتی است. ویتلوامید باعث پایداری اتصال کولشی سین به توبولین‌ها می‌شود در نتیجه از پلیمریزاسیون توبولین‌ها جلوگیری می‌شود (۹۳). پپتیدهای دیگری که از منابع دریایی به‌دست آمده‌اند شامل دیازونامید A (Diazonamide A) (۹۴ و ۹۵)، اسکلریتودرمین A (Scleritodermin A) (۹۶ و ۹۸)، همیاسترلین (Hemiasterlin) (۱۰۱ و ۱۰۴)، دسمتوکسی ماژوسکوالامید C (Desmethoxymajusculamide C (DMMC)) (۱۰۵) و میلنامید D (Milnamide D) (۱۰۶) مشاهده شده که دارای پتانسیل مهار پلیمریزاسیون توبولین‌ها در سلول‌های سرطانی مختلف شدند. دیازونامید A، یک پپتید سیتوتوکسیک است که از اسیدیان دریایی *Diazona angulate* استخراج شده است (۹۴). اسکلریتودرمین A، یک پپتید حلقوی جدیدی است که از اسفنج *Scleritoderma nodosum* استخراج شده است. این پپتید در شرایط آزمایشگاهی دارای خاصیت سیتوتوکسیک علیه سلول‌های توموری انسان و همچنین سبب مهار پلیمریزاسیون توبولین‌ها شد (۹۶ و ۹۸).

همیاسترلین یک تری‌پپتید طبیعی استخراج شده از اسفنج‌های دریایی *Auletta* و *Siphonochalina* sp. است که با اتصال به میکروتوبول‌های دینامیک طبیعی، آن‌ها را تخریب می‌کند و سبب دپلیمریزاسیون میکروتوبول‌ها می‌شود (۱۰۱ و ۱۰۲). یکی از آنالوگ‌های همیاسترلین، HTI-286 است که هم پلیمریزاسیون توبولین‌ها را مهار می‌کند و هم باعث تخریب میکروتوبول‌ها می‌شود.

HTI-286 به عنوان یک دارویی که پتانسیل مهار کننده تکثیرسلول است همراه با چندین داروی دیگر به عنوان آنتی میکروتوبول به‌کار گرفته می‌شوند (۱۰۳ و ۱۰۴). دسمتوکسی ماژوسکوالامید C، یک دپسی‌پپتید حلقوی جدید است که از سیانوباکتری *Lyngbya majuscule* استخراج شده است. نقش DMMC در فعالیت، علیه سلول‌های سرطانی کولون کارسینومای انسانی HCT-116 از طریق تخریب شبکه میکروتوبولی به اثبات رسیده است (۱۰۵).

پپتیدهای مهارکننده آنژیوژنز

رگزایی فرایندی است که طی آن رگ‌های خونی جدید حاصل می‌شوند. طی این فرایند مجموعه‌ای از تغییرات شامل، ناپایداری در رگزایی، تکثیر سلولی اندوتلیال، جابجایی و تشکیل لوله‌های جدید اتفاق می‌افتد. رگزایی نقش مهمی در رشد، توسعه و تحرک (متاستاز) اکثر تومورهای سرطانی ایفا می‌کند. رشد و جابجایی (متاستاز) تومور، وابستگی مستقیمی به توسعه عروق و رگزایی در سلول‌های میزبان دارد (۱۰۶ و ۱۰۷). فاکتور رشد اندوتلیال (VEGF) و گیرنده‌ی آن VEGFR-2(Flk-1/KDR)، نقش کلیدی را در رگزایی تومورها ایفا می‌کنند (۱۰۹ و ۱۰۸). رشد تومورها ممکن است از طریق مسیر

VEGF-VEGFR-2 و سیگنال‌های درون سلولی مهار شود. این مسیرها شامل القاء VEGF و فسفریلاسیون خارج سلولی، سیگنال‌های وابسته به کیناز ۲/۱ (ERK1/2)، خانواده پروتئین کیناز B سرین/ ترئونین پروتئین کیناز (Akt) و فاکتور آلفای القاء هیپوکسی (HIF1α) هستند (۱۱۰ و ۱۱۱).

نئوواستات (Neovastat (AE-941 یک ترکیبی است که از غضروف کوسه استخراج شده است. این ترکیب که از غضروف کوسه *Squalus acanthias* استخراج شده است به‌طور مستقیم سبب مهار رشد سلول‌های سرطانی و توقف رگزایی می‌شود (۱۱۳ و ۱۱۲). لی (Lee) و همکاران دریافتند که نیوواستات، سبب تغییر و مهار VEGF و مسیرآلفا HIF2 می‌شود (۱۱۴).

پلی‌پپتیدهای خطی جدید به‌دست آمده با وزن مولکولی۱۵۵۰۰ با پتانسیل فعالیت ضد رگزایی از غضروف کوسه *Prionace glauca* استخراج شده است (۱۱۵). میکوتیازول (Mycothiazole) ترکیبی از پلی کتاید- پپتید است که سیگنالینگ وابسته به هیپوکسیک HIF1 را در سلول‌های توموری که وابسته به HIF1 هدف بیان ژن VEGF است را مهار می‌کند. مطالعات نشان می‌دهند که میکوتیازول به طور انتخابی، تنفس میتوکندریایی را در کمپلکس NADH اوبیکینون اکسیدو ردوکتاز متوقف می‌کند (۱۱۶).

پپتیدهای دارای فعالیت ضد تومورزایی با مکانیسم‌های ناشناخته

پپتیدهای زیادی وجود دارند که با مکانیسم‌های ناشناخته‌ای مثل القاء سیتوتوکسیک سبب مهار تومورها می‌شوند. اما از آنجا که مکانیسم عمل آن‌ها پیچیده است مکانیسم دقیقی برای عملکردشان نمی‌توان ارائه داد (جدول ۲). پپتیدهای زیادی شامل پاتلامیدها (patellamides) از اسیدیان استخراج شدند (۱۱۷ و ۱۱۸). استیلین D (Styelin D)(۴۶، ۹۸ و ۹۹). ائوسینستیلامید (Eusynstyelamid)، لیسوکلینامیدها (Lissoclinamides) (۱۱۹)، بوتریلامیدها (botryllamides) (۱۲۰) و مولامیدها (Mollamides) (۱۲۴ و ۱۲۵) که دارای پتانسیل سیتوتوکسیک هستند، اما مکانیسم عملکرد واقعی آن‌ها ثبت نشده است. استیلین D، یک پپتید ضد میکروبی است که از سلول‌های خونی اسیدیان *Lissoclinum patella* استخراج گردیده و دارای فعالیت سیتوتوکسیک است (۱۱۹). در جدول (۱) پپتیدهای دریایی و عملکرد آن‌ها نشان داده شده است. بسیاری از پپتیدهای دریایی فعالیت آنتی‌تومور با چندین هدف مختلف را دنبال می‌کنند. به عنوان مثال دولاستاتین ۱۰ نه تنها سر هم‌بندی میکروتوبول‌ها را مهار می‌کند، بلکه با کاهش سطح Bcl2 و افزایش بیان p53 سبب القاء آپوپتوز می‌شود (۱۲۵)، یا مکانیسم عمل آپلیدین‌ها شامل چندین مسیر از جمله، شامل القاء توقف چرخه سلولی، مهار سنتز پروتئین و فعالیت ضد رگزایی می‌باشد (۱۲۶).

کاربردهای دارویی و چشم‌اندازهای پپتیدهای حاصل از موجودات دریایی با پتانسیل ضد سرطان

در حال حاضر تعداد فرآورده‌های طبیعی در حال افزایش است؛ با این حال تعداد بسیار کمی از این ترکیبات در بازار وجود دارند. تعداد محدودی از پپتیدهای شناسایی شده از موجودات دریایی در کارآزمایی‌های بالینی مورد بررسی قرار گرفته‌اند که در مقاله محبی و همکاران در سال ۲۰۱۴ (۲)، با تفصیل بیشتری به آن پرداخته شده است که بر حسب ضرورت به آن پرداخته می‌شود. برخی از آن‌ها نیز پس

از انجام کارآزمایی‌های بالینی و اثبات توانایی آن‌ها به عنوان داروهای ضدتومور معرفی شدند. سمادوتین (Cemadotin) که یک پپتید به‌دست آمده از یک نرم‌تن دریایی است و آپلیدین (Aplidine) که دپسی‌پپتید قوی القاء کننده‌ی آپوپتوز است و از تونیکات *Aplidine albicans* جداسازی شده، تحت فاز دوم کارآزمایی بالینی هستند (۹۰ و ۹۱). کاهالید (Kahalalid F) که فعالیت ضدتوموری نشان داده است (۷۲)؛ به تازگی برای درمان سرطان ریه، پروستات و پوست، تحت فاز سوم کارآزمایی‌های بالینی قرار گرفتند (۱۰۶). فقدان مقادیر کافی از ترکیبات، مشکلات دسترسی به منبع نمونه‌ها، مشکلات جداسازی و روش‌های تخلیص و همین‌طور ملاحظات اکولوژیک از جمله عواملی هستند که سبب محدود گشتن پژوهش‌ها بر روی پپتیدهای زیست فعال حاصل از موجودات دریایی شده اند. علاوه بر این، سنتز شیمیایی این پپتیدها یک نقش مهمی در تعیین ساختار ایفاء می‌کند. این از آنجایی چالش برانگیز است که سنتز مقادیر مورد نیاز از ترکیب، ممکن است مشکلی ایجاد کند. علاوه بر این، نشان داده شده که برخی از مسائل کانفورماسیونی، یک عامل تعیین کننده در فعالیت زیستی این مولکول‌ها می‌باشند. پپتیدهای تولید شده با هیدرولیز آنزیمی از پروتئین‌های دریایی، یک منبع جایگزین برای ترکیبات زیست فعال با فعالیت ضد سرطانی هستند. چون این‌ها فعالیت آنتی‌اکسیدانی و ضدتکثیری نشان داده‌اند. استفاده از آنزیم‌های خاص، انتخاب جایگاه‌های شکست (برش) در توالی پروتئینی را ممکن می‌سازد که می‌تواند یک عامل تعیین کننده در فعالیت زیستی پپتید باشد. با این حال به تحقیقات بیشتری به منظور نشان دادن ساختار پپتیدهای زیست فعال و تعیین نوع فعالیت آن‌ها و تعیین مسیری که این پپتیدها بر چرخه سلولی سرطان واکنش می‌دهد نیاز است. افزایش استفاده از ژنومیکس به همراه بیوسنتز، ممکن است یک استراتژی برای تولید پپتیدهای طبیعی دریایی باشد. پیشرفت در زمینه‌های ژنومیکس، پروتئومیکس و متابولومیک (Metabolomic) می‌توانند یک تأثیر زیادی بر شناسایی و تولید پپتیدها به عنوان فاکتورهای ضد سرطانی داشته باشند. یافتن توالی‌های رمزگذاری شده‌ی DNA که پپتیدهای زیست فعال را رمزگذاری می‌کنند، یک دستاورد مهم برای تولید این ترکیبات خواهد بود.

نتیجه‌گیری

یافتن یک درمان، برای سرطان یکی از بزرگ‌ترین چالش‌های واقعی برای پزشکی و داروسازی می‌باشد. تلاش‌های تحقیقاتی گسترده‌ای با هدف به‌دست آوردن ترکیبات کارآمد از منابع طبیعی صورت گرفته است. بسیاری از پپتیدهای دریایی که تحت کارآزمایی‌های بالینی هستند، در حقیقت متابولیت‌های ثانویه‌ی حاصل از موجودات مختلف هستند؛ اما یک حوزه‌ی ناشناخته گسترده‌ای برای به‌دست آوردن پپتیدهای زیست فعال، از طریق هیدرولیز پروتئین‌های دریایی وجود دارد. مطالعات بر روی پپتیدهای به‌دست آمده از فرآورده‌های هیدرولیزی پروتئین‌ها نشان داده‌اند که این مولکول‌ها، عملکرد آنتی اکسیدانی، ضدتکثیری و ضد جهش دارند که به آن‌ها توان ضدسرطانی می‌دهد. تحقیقات بیشتر بر روی حالت واکنش بر روی چرخه سلولی و یا آپوپتوز سلول‌های سرطانی ضروری است. با این حال یک نیاز اساسی برای مقیاس‌بندی کردن تولید این ترکیبات وجود دارد که می‌تواند با استفاده از محصولات فرعی دریایی

به‌دست آید. با همه موانع و مشکلات موجود، آینده دارو، از آن دریاست و دریا سهم عمده‌ای را در کشف داروها و به‌ویژه داروهای ضد سرطان، خواهد داشت.

References:

1.de Vries DJ, Beart PM. Fishing for drugs from the sea: Status and strategies. Trends Pharmacol Sci 1995; 16: 275–9.
2.Mohebbi GH, Nabipour I, Vazirizadeh A. The Sea, the Future Pharmacy. ISMJ 2014; 17 :748–88.
3.Glenn K. Venoms to Drugs: Translating Venom Peptides into Therapeutics. Aust Biochem 2013; 44(3):13-15.
4.Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. Science 1995; 267: 1456–62.
5.Rowinsky EK. Targeted induction of apoptosis in cancer management: The emerging role of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor activating agents. J Clin Oncol 2005; 23: 9394–407.
6.Call JA, Eckhardt SG, Camidge DR. Targeted manipulation of apoptosis in cancer treatment. Lancet Oncol 2008; 9: 1002–11.
7.Iannolo G, Conticello C, Memeo L, et al. Apoptosis in normal and cancer stem cells. Crit Rev Oncol Hematol 2008; 66: 42–51.
8.Vermeirssen V, Camp JV, Verstraete W. Bioavailability of angiotensin I converting enzyme inhibitory peptides. Br J Nutr 2004; 92: 357–66.
9.Fulda S, Pervaiz S. Apoptosis signaling in cancer stem cells. Int J Biochem Cell Biol 2010; 42: 31–8.
10.Chakraborty S, Ghosh U. Oceans: a store of house of drugs-A review. J Pharm Res 2010; 3: 1293–1296.
11.Bhatnagar I, Kim SK. Immense essence of excellence: Marine microbial bioactive compounds. Mar Drugs 2010; 8: 2673–701.
12.Haefner B. Drugs from the deep: Marine natural products as drug candidates. Drug Discov Today 2003; 8: 536–44.
13.Kim SM. Antioxidant and anticancer activities of enzymatic hydrolysates of solitary tunicate (*Styela clava*). Food Sci Biotechnol 2011; 20: 1075–85.
14.Naqash SY, Nazeer RA. Antioxidant activity of hydrolysates and peptide fractions of *Nemipterus* japonicus and *Exocoetus volitans* muscle. J Aquat Food Prod Technol 2010; 19: 180–92.
15.Holzinger A, Meindl U. Jasplakinolide, a novel actin targeting peptide, inhibits cell growth and induces actin filament polymerization in the green alga Micrasterias. Cell Motil Cytoskeleton 1997; 38: 365–72.
16.Kim SK, Wijesekara I. Development and biological activities of marine-derived bioactive peptides: A review. J Funct Foods 2010; 2: 1–9.
17.Burz C, Berindan-Neagoe I, Balacescu O, et al. Apoptosis in cancer: Key molecular signaling pathways and therapy targets. Acta Oncol 2009; 48: 811–21.
18.Mohammed R, Peng, J, Kelly, M, et al. Cyclic heptapeptides from the Jamaican sponge *Stylissa caribica*. J Nat Prod 2006; 69: 1739–44.
19.Prasad P, Aalbersberg W, Feussner KD, et al. Papuamides E and F cytotoxic depsipeptides from the marine sponge *Melophlus* sp. Tetrahedron 2011; 67: 8529–31.
20.Lee J, Currano JN, Carroll PJ, et al. Didemnins, tamandarins and related natural products. Nat Prod Rep 2012; 29: 404–24.
21.Shilabin AG, Hamann MT. In vitro and in vivo evaluation of select kahalalide F analogs with antitumor and antifungal activities. Bioorg Med Chem 2011; 19: 6628–32.
22.Adrio J, Cuevas C, Manzanares I, et al. Total synthesis and biological evaluation of tamandarin B analogues. J Org Chem 2007; 72: 5129–38.
23.Simmons T, Andrianasolo E, McPhail K, et al. Marine natural products as anticancer drugs. Mol Cancer Ther 2005; 4: 333–42.
24.Erba E, Bassano L, Di Liberti G, et al. Cell cycle phase perturbations and apoptosis in tumour cells induced by aplidine. Br J Cancer 2002; 86: 1510–17.
25.Broggini M, Marchini SV, Galliera E, et al. Aplidine, a new anticancer agent of marine origin, inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion and blocks VEGF-VEGFR-1 (flt-1) autocrine loop in human leukemia cells MOLT-4. Leukemia 2003; 17: 52–9.
26.Ghobrial IM, Witzig TE, Adjei AA. Targeting apoptosis pathways in cancer therapy. CA Cancer J Clin 2005; 55: 178–94.
27.Von SK, Vollmar AM. Targeting apoptosis

pathways by natural compounds in cancer: Marine compounds as lead structures and chemical tools for cancer therapy. Cancer Lett 2013; 332: 295–303.
28.Andavan GSB, Lemmens-Gruber R. Cyclodepsipeptides from marine sponges: Natural agents for drug research. Mar Drugs 2010; 8: 810–34.
29.Suenaga K, Mutou T, Shibata T, et al. Isolation and stereostructure of aurilide, a novel cyclodepsipeptide from the Japanese sea hare Dolabella auricularia. Tetrahedron Lett 1996; 37: 6771–4.
30.Hamada Y, Shioiri T. Recent progress of the synthetic studies of biologically active marine cyclic peptides and depsipeptides. Chem Rev 2005; 105: 4441–82.
31.Geldof AA, Mastbergen SC, Henrar RE. et al. Cytotoxicity and neurocytotoxicity of new marine anticancer agents evaluated using in vitro assays. Cancer Chemother Pharmacol 1999; 44: 312–8.
32.Gupta S, Kass GE, Szegezdi E, et al. The mitochondrial death pathway: A promising therapeutic target in diseases. J Cell Mol Med 2009; 13: 1004–33.
33.FreitasVM, Rangel M, Bisson L, et al. The geodiamolide H, derived from Brazilian sponge *Geodia corticostylifera*, regulates actin cytoskeleton, migration and invasion of breast cancer cells cultured in three-dimensional environment. J Cell Physiol 2008; 216: 583–94.
34.Zampella A, Sepe V, Luciano P, et al. Homophymine A, an anti-HIV cyclodepsipeptide from the sponge Homophymia sp. J Org Chem 2008; 73: 5319–27.
35.Nakazawa H, Kitano K, Cioca D, et al. Induction of polyploidization by jaspamide in HL-60 cells. Acta Haematol 1999; 104: 65–71.
36.Kang MH, Reynolds CP. Bcl-2 inhibitors: Targeting mitochondrial apoptotic pathways in cancer therapy. Clin Cancer Res 2009; 15: 1126–32.
37.Wesson K, Hamann M, Keenamide A. A bioactive cyclic peptide from the marine mollusk *Pleurobranchus forskalii*. J Nat Prod 1996; 59: 629–31.
38.Wong W, Puthalakath H. Bcl-2 family proteins: The sentinels of the mitochondrial apoptosis pathway. IUBMB Life 2008; 60: 390–7.
39.Li WL, Yi YH, Wu HM, et al. Isolation and structure of the cytotoxic cycloheptapeptide Phakellistatin 13. J Nat Prod 2003; 66: 146–8.
40.Wang YK, He HL, Wang GF, et al. Oyster (Crassostrea gigas) hydrolysates produced on a plant scale have antitumor activity and immunostimulating effects in BALB/c Mice. Mar Drugs 2010; 8: 255–68.
41.Wrasidlo W, Mielgo A, Torres VA, et al. The marine lipopeptide somocystinamide A triggers apoptosis via caspase 8. Proc Natl Acad Sci 2008; 105: 2313–8.
42.Bergquist RM. The Porifera. In Anderson DT editor. Invertebrate Zoology. 2nd ed. UK, Oxford: Oxford University Press. 2001, pp. 10–27.
43.Van Soest RWM. Demosponge Distribution Patterns. In Van Soest RWM, van Kempen TMG, Braekman JC editors. Sponges in Time and Space. The Netherlands: Balkema: Rotterdam. 1994, pp. 213–23.
44.Blunt J, Copp B, Munro M, et al. Marine natural products. Nat Prod Rep 2010; 27: 165–237.
45.Kijjoa A, Sawangwong P. Drugs and Cosmetics from the Sea. Mar Drug 2004; 2(2):73-82.
46.Rinehart KL, Gloer JB, Hughes RG, et al. Didemnins: Antiviral and antitumor depsipeptides from a caribbean tunicate. Science 1981; 212: 933–5.
47.Ford PW, Gustafson KR, McKee TC, et al. Papuamides A–D, HIV-inhibitory and cytotoxic depsipeptides from the sponge *Theonella mirabilis* and *Theonella swinhoei* collected in Papua New Guinea. J Am Chem Soc 1999; 121: 5899–909.
48.Napolitano A, Rodriquez M, Bruno I, et al. Synthesis, structural aspects and cytotoxicity of the natural cyclopeptides yunnanins A, C and phakellistatins 1, 10. Tetrahedron 2003; 59: 10203–11.
49.Shrikant S, Raghvendar S, Shashank R. Bioactive Peptides: A Review. Int J Bio Aut 2011; 15(4): 223-250. New York: Plenum Press 1993, pp.197–308.
50.Vera MD, Joullié MM. Natural products as probes of cell biology: 20 years of didemnin research. Med Res Rev 2002; 22: 102–45.
51.Wagner EF, Nebreda AR. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development. Nat Rev Cancer 2009; 9: 537–49.
52.Depenbrock H, Peter R, Faircloth GT, et al. In vitro activity of aplidine, a new marine-derived anti-cancer compound, on freshly explanted clonogenic human tumour cells and haematopoietic precursor cells. Br J Cancer 1998; 78: 739–44.
53.Kucuk O, Young ML, Habermann TM, et al.

Phase II trial of didemnin B in previously treated non-Hodgkin's lymphoma: An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study. Am J Clin Oncol 2000; 23: 273–7.
54.Schmitz F, Bowden B, Toth S. Antitumor and cytotoxic compounds from marine organisms. Mar Biotechnol 1993; 1: 197–308.
55.Shin DM, Holoye PY, Murphy WK, et al. Phase I/II clinical trial of didemnin B in non-small-cell lung cancer: Neuromuscular toxicity is dose-limiting. Cancer Chemother Pharmacol 1991; 29: 145–9.
56.Amador ML, Jimeno J, Paz-Ares L, et al. Progress in the development and acquisition of anticancer agents from marine sources. Ann Oncol 2003; 14:1607-1615.
57.Bacus SS, Gudkov AV, Lowe M, et al. Taxol-induced apoptosis depends on MAP kinase pathways (ERK and p38) and is independent of p53.*Oncogene* 2001; 20: 147-155.
58.Faivre S, Chieze S, Delbaldo C, et al. Phase I and pharmacokinetic study of aplidine, a new marine cyclodepsipeptide in patients with advanced malignancies. J Clin Oncol 2005; 23: 7871–7880.
59.Nogle LM, Gerwick WH. Somocystinamide A, a novel cytotoxic disulfide dimer from a Fijian marine cyanobacterial mixed assemblage. Org Lett 2002; 4: 1095–1098.
60.Moneo V, Serelde BG, Leal JF, et al. Levels of p27(kip1) determine Aplidin sensitivity. Mol Cancer Ther 2007; 6:1310–6.
61.Braekman JC, Daloze D, Moussiaux B, et al. Jaspamide from the marine sponge *Jaspis johnstoni*. J Nat Prod 1987; 50: 994–5.
62.Bhatnagar I, Kim SK. Marine antitumor drugs: Status, shortfalls and strategies. Mar Drugs 2010; 8: 2702–20.
63.Olivera BM. w-Conotoxin MVIIA: From Marine Snail Venom to Analgesic Drug. In Fusetani, N editor. Drugs from the Sea. Switzerland :Karger, Basel, 2000; pp 74–85.
64.Shen GS, Layer RT, McCabe RT. Conopeptides: From deadly venoms to novel therapeutics. Drug Discov Today 2000; 5: 98–106.
65.Pettit GR, Srirangam JK, Barkoczy J, et al. Antineoplastic agents 337. Synthesis of dolastatin 10 structural modifications. Anticancer Drug Des 1995; 10: 529–44.
66.Pettit GR, Flahive EJ, Boyd MR, et al. Antineoplastic agents 360. Synthesis and cancer cell growth inhibitory studies of dolastatin 15 structural modifications. Anticancer Drug Des 1998; 13: 47–66.
67.Rotolo JA, Zhang J, Donepudi M, et al. Caspase-dependent and -independent activation of acid sphingomyelinase signaling. J Biol Chem 2005; 280:26425–34.
68.Li B, Gao MH, Zhang XC, et al. Molecular immune mechanism of C-phycocyanin from Spirulina platensis induces apoptosis in HeLa cells in vitro. Biotechnol Appl Biochem 2006; 43: 155–64.
69.Dhanasekaran DN, Reddy EP. JNK signaling in apoptosis. Oncogene 2008; 27: 6245–51.
70.Urdiales J, Morata P, de Castro IN, et al. Antiproliferative effect of dehydrodidemnin B (DDB), a depsipeptide isolated from Mediterranean tunicates. Cancer Lett 1996; 102: 31–7.
71.Garcia-Fernandez LF, Losada A, Alcaide V, et al. Aplidin induces the mitochondrial apoptotic pathway via oxidative stress-mediated JNK and p38 activation and protein kinase C delta. Oncogene 2002; 21: 7533–44.
72.García-Rocha M, Bonay P, Avila J. The antitumoral compound Kahalalide F acts on cell lysosomes. Cancer Lett 1996; 99, 43–50.
73.Johnson KL, Lawen A. Rapamycin inhibits didemnin B-induced apoptosis in human HL-60 cells: Evidence for the possible involvement of FK506-binding protein 25. Immunol Cell Biol 1999; 77, 242–8.
74.Pan PS, Vasko RC, Lapera SA, et al. A comprehensive study of Sansalvamide A derivatives: The structure-activity relationships of 78 derivatives in two pancreatic cancer cell lines. Bioorg Med Chem 2009; 17: 5806–25.
75.Pardo B, Paz-Ares L, Tabernero J, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of kahalalide F administered weekly as a 1-hour infusion to patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res 2008; 14: 1116–23.
76.Martín-Algarra S, Espinosa E, Rubió J, et al. Phase II study of weekly Kahalalide F in patients with advanced malignant melanoma. Eur J Cancer 2009; 45:732–5.
77.Erdmann K, Cheung BW, Schröder H. The possible roles of food-derived bioactive peptides in reducing the risk of cardiovascular disease. J Nutr Biochem 2008; 19: 643–54.
78.Vioque J, Clemente A, Pedroche J, et al. Obtención y aplicación de hidrolizados protéicos. Grasas Aceites 2001; 52: 132–6.
79.Neklyudov AD, Ivankin AN, Berdutina AV. Properties and uses of protein hydrolysates (Review). Appl Biochem Microbiol 2000; 36: 452–9.
80.Walker JM, Sweeney PJ. Production of

Protein Hydrolysates Using Enzymes. In Walker JM editor. The Protein Protocols Handbook. 2nd ed. UK: Humana Press, 2002.
81.Korhonen H, Pihlanto A. Bioactive peptides: Production and functionality. Int Dairy J 2006; 16: 945–60.
82.Aleman A, Gimenez B, Montero P, et al. Antioxidant activity of several marine skin gelatins. LWT Food Sci Technol 2011; 44: 407–13.
83.Watters DJ, Beamish HJ, Marshall KA, et al. Accumulation of HL-60 leukemia cells in G2/M and inhibition of cytokinesis caused by two marine compounds, bistratene A and cycloxazoline. Cancer Chemother Pharmacol 1994; 33: 399–409.
84.Mendis E, Rajapakse N, Kim SK. Antioxidant properties of a radical-scavenging peptide purified from enzymatically prepared fish skin gelatin hydrolysate. J Agric Food Chem 2005; 53: 581–7.
85.Carroll AR, Feng Y, Bowden BF, et al. Studies of Australian Ascidians. 5. Virenamides A–C, New Cytotoxic Linear Peptides from the Colonial Didemnid Ascidian Diplosoma virens. J Org Chem 1996; 61: 4059–61.
86.Hadfield JA, Ducki S, Hirst N, et al. Tubulin and microtubules as targets for anticancer drugs. Prog Cell Cycle Res 2002; 5:309–25.
87.Aleman A, Gimenez B, Perez-Santin E, et al. Contribution of Leu and Hyp residues to antioxidant and ACE-inhibitory activities of peptide sequences isolated from squid gelatin hydrolysate. Food Chem 2011; 125: 334–41.
88.Islam M, Iskander MN. Microtubulin binding sites as target for developing anticancer agents. Mini Rev Med Chem 2004; 4: 1077–104.
89.Pettit GR, Kamano Y, Fujii Y, et al. Marine animal biosynthetic constituents for cancer chemotherapy. J Nat Prod 1981; 44: 482–5.
90.Luesch H, Moore RE, Paul VJ, et al. Isolation of Dolastatin 10 from the Marine *Cyanobacterium Symploca* Species VP642 and Total Stereochemistry and Biological Evaluation of Its Analogue Symplostatin 1. J Nat Prod 2001; 64: 907–10.
91.Bai R, Petit GR, Hamel E. Dolastatin 10, a powerful cytostatic peptide derived from a marine animal. Inhibition of tubulin polymerization mediated through the Vinca alkaloid binding domain. Biochem Pharmacol 1990; 39: 1941–9.
92.Bai RL, Pettit GR, Hamel E. Binding of dolastatin 10 to tubulin at a distinct site for peptide antimitotic agents near the exchangeable nucleotide and Vinca alkaloid sites. J Biol Chem 1990; 265: 17141–9.
93.Edler MC, Fernandez AM, Lassota P, et al. Inhibition of tubulin polymerization by vitilevuamide, a bicyclic marine peptide, at a site distinct from colchicine, the Vinca alkaloids, and dolastatin 10. Biochem Pharmacol 2002; 63: 707–15.
94.Cruz-Monserrate Z, Vervoort HC, Bai R, et al. Diazonamide A and a synthetic structural analog: Disruptive effects on mitosis and cellular microtubules and analysis of their interactions with tubulin. Mol Pharmacol 2003; 63: 1273–80.
95.Lachia M, Moody CJ. The synthetic challenge of diazonamide A, a macrocyclic indole bis-oxazole marine natural product. Nat Prod Rep 2008; 25: 227–53.
96.Schmidt EW, Raventos-Suarez C, Bifano M, et al. Scleritodermin A, a cytotoxic cyclic peptide from the lithistid sponge *Scleritoderma nodosum*. J Nat Prod 2004; 67: 475–8.
97.Centenaro GS, Centenaro MS, Prentice-Hernández C. Antioxidant activity of protein hydrolysates of fish and chicken bones. Adv J Food Sci Technol 2011; 3: 280–8.
98.Dey SS, Dora KC. Antioxidative activity of protein hydrolysate produced by alcalase hydrolysis from shrimp waste (*Penaeus monodon* and *Penaeus indicus*). J Food Sci Technol 2014; 51:449–57.
99.Ovissipour M, Abedia A, Motamedzadegan A, et al. The effect of enzymatic hydrolysis time and temperature on the properties of protein hydrolysates from Persian sturgeon (*Acipenser persicus*) viscera. Food Chem 2009; 115: 238–42.
100.Bougatef A, Nedjar-Arroume N, Manni L, et al. Purification and identification of novel antioxidant peptides from enzymatic hydrolysates of sardinelle (*Sardinella aurita*) by-products proteins. Food Chem 2010; 118: 559–65.
101.Anderson HJ, Coleman JE, Andersen RJ, et al. Cytotoxic peptides hemiasterlin, hemiasterlin A and hemiasterlin B induce mitotic arrest and abnormal spindle formation. Cancer Chemother Pharmacol 1996; 39: 223–6.
102.Gamble WR, Durso NA, Fuller RW, et al. Cytotoxic and tubulin-interactive hemiasterlins from Auletta sp. and Siphonochalina spp. sponges. Bioorg Med Chem 1999; 7: 1611–5.
103.Loganzo F, Discafani CM, Annable T, et al. HTI-286, a synthetic analogue of the tripeptide

hemiasterlin, is a potent antimicrotubule agent that circumvents P-glycoprotein-mediated resistance in vitro and in vivo. Cancer Res 2003; 63: 1838–45.
104.Yamashita A, Norton EB, Kaplan JA, et al. Synthesis and activity of novel analogs of hemiasterlin as inhibitors of tubulin polymerization: Modification of the A segment. Bioorg Med Chem Lett 2004; 14: 5317–22.
105.Simmons TL, Nogle LM, Media J, et al. Desmethoxymajusculamide C, a cyanobacterial depsipeptide with potent cytotoxicity in both cyclic and ring-opened forms. J Nat Prod 2009; 72: 1011–6.
106.Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth. Semin Cancer Biol 1992; 3, 65–71.
107.Folkman J. Angiogenesis and angiogenesis inhibition: An overview. Birkhäuser Basel 1997; 79: 1–8.
108.Ferrara N. VEGF: An update on biological and therapeutic aspects. Curr Opin Biotechnol 2000; 11: 617–24.
109.Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med 2003; 9: 669–76.
110.NakamuraS, Chikaraishi Y, Tsuruma K, et al. Ruboxistaurin, a PKCbeta inhibitor, inhibits retinal neovascularization via suppression of phosphorylation of ERK1/2 and Akt. Exp Eye Res 2010; 90: 137–45.
111.Ushio-Fukai M. Redox signaling in angiogenesis: Role of NADPH oxidase. Cardiovasc Res 2006; 71: 226–35.
112.Lee A, Langer R. Shark cartilage contains inhibitors of tumor angiogenesis. Science 1983; 221: 1185–7.
113.Dupont E, Brazeau P, Juneau C. Extracts of shark cartilage having an anti-angiogenic activity and an effect on tumor regression: Process of making thereof. U.S. Patents 5,985,839, 8 April 1997.
114.Lee SY, Chung SM. Neovastat (AE-941) inhibits the airway inflammation via VEGF and HIF-2 alpha suppression. Vasc Pharmacol 2007; 47: 313–8.
115.Zheng L, Ling P, Wang Z, et al. A novel polypeptide from shark cartilage with potent anti-angiogenic activity. Cancer Biol Ther 2007; 6: 775–80.
116.Morgan JB, Mahdi F, Liu Y, et al. The marine sponge metabolite mycothiazole: A novel prototype mitochondrial complex I inhibitor. Bioorg Med Chem 2010; 18: 5988–94.
117.McDonald LA, Ireland CM. Patellamide E: A new cyclic peptide from the ascidian *Lissoclinum patella*. J Nat Prod 1992; 55: 376–9.
118.Fu X, Su J, Zeng L. Prepatellamide A, a new cyclic peptide from the ascidian *Lissoclinum patella*. Sci China Ser B Chem 2000; 43: 643–8.
119.Taylor SW, Craig AG, Fischer WH et al. Styelin D, an extensively modified antimicrobial peptide from ascidian hemocytes. J Biol Chem 2000; 275: 38417–26.
120.Swersey JC, Ireland CM, Cornell LM, et al. Eusynstyelamide, a highly modified dimer peptide from the ascidian Eusynstyela misakiensis. J Nat Prod 1994; 57: 842–5.
121.Degnan BM, Hawkins CJ, Lavin MF, et al. New cyclic peptides with cytotoxic activity from the ascidian *Lissoclinum patella*. J Med Chem 1989; 32: 1349–54.
122.Hawkins CJ, Lavin MF, Marshall KA, et al. Structure-activity relationships of the lissoclinamides: Cytotoxic cyclic peptides from the ascidian *Lissoclinum patella*. J Med Chem 1990; 33: 1634–8.
123.Donia MS, Wang B, Dunbar DC, et al. Mollamides B and C, Cyclic hexapeptides from the indonesian tunicate *Didemnum molle*. J Nat Prod 2008; 71: 941–5.
124.Carroll AR, Bowden BF, Coll JC, et al. Studies of Australian Ascidians. IV. Mollamide, a Cytotoxic Cyclic Heptapeptide from the Compound Ascidian *Diplosoma virens*. Aust J Chem 1994; 47: 61–9.
125.Maki A, Diwakaran H, Redman B, et al. The bcl-2 and p53 oncoproteins can be modulated by bryostatin 1 and dolastatins in human diffuse large cell lymphoma. Anticancer Drugs 1995; 6: 392–7.
126.Taraboletti G, Poli M, Dossi R, et al. Antiangiogenic activity of aplidine, a new agent of marine origin. Br J Cancer 2004; 90: 2418–24.
127.Cioca DP, Kitano K. Induction of apoptosis and CD10/neutral endopeptidase expression by jaspamide in HL-60 line cells. Cell Mol Life Sci 2002; 59: 1377–87.
128.Rinehart KL, Gloer JB, Cook JC, et al. Structures of the didemnins, antiviral and cytotoxic depsipeptides from a Caribbean tunicate. J Am Chem Soc 1981; 103: 1857–9.
129.Hwang Y, Rowley D, Rhodes D, et al. Mechanism of inhibition of a poxvirus topoisomerase by the marine natural product sansalvamide A. Mol Pharmacol 1999; 55: 1049–53.
130.Hambley TW, Hawkins CJ, Lavin MF, et al.

Cycloxazoline: A cytotoxic cyclic hexapeptide from the ascidian *lissoclinum bistratum*. Tetrahedron 1992; 48: 341–8.
131.Sonnenschein RN, Farias JJ, Tenney K, et al. A further study of the cytotoxic constituents of a milnamide-producing sponge. Org Lett 2004; 6, 779–82.
132.Coleman JE, van Soest R, Andersen RJ. New geodiamolides from the sponge *Cymbastela* sp. collected in Papua New Guinea. J Nat Prod 1999; 62: 1137–41.
133.Fusetani N, Sugawara T, Matsunaga S, et al. Orbiculamide A: A novel cytotoxic cyclic peptide from a marine sponge *Theonella* sp. J Am Chem Soc 1991; 113: 7811–2.
134.Araki T, Matsunaga S, Nakao Y, et al. Koshikamide B, a cytotoxic peptide lactone from a marine sponge *Theonella* sp. J Org Chem 2008; 73, 7889–94.
135.Davis RA, Mangalindan GC, Bojo ZP, et al. Microcionamides A and B, Bioactive Peptides from the Philippine Sponge *Clathria* (*Thalysias*) *abietina*. J Org Chem 2004; 69: 4170–6.
136.Dalsgaard PW, Larsen TO, Christophersen C. Bioactive cyclic peptides from the psychrotolerant fungus Penicillium algidum. J Antibiot (Tokyo). 2005 Feb; 58(2):141-4.
137.Yu Z, Lang G, Kajahn I, et al. Scopularides A and B, cyclodepsipeptides from a marine sponge-derived fungus, *Scopulariopsis brevicaulis*. J Nat Prod 2008; 71:1052–4.
138.Linington RG, Edwards DJ, Shuman CF et al. Symplocamide A, a potent cytotoxin and chymotrypsin inhibitor from the marine *Cyanobacterium Symploca* sp. J Nat Prod 2007; 71: 22–7.
139.Stolze SC, Meltzer M, Ehrmann M, et al. Solid phase total synthesis of the 3-amino-6-hydroxy-2-piperidone (Ahp) cyclodepsipeptide and protease inhibitor Symplocamide A. Chem Commun 2010; 46: 8857–9.
140.Gutierrez M, Suyama TL, Engene N, et al. Apratoxin D, a potent cytotoxic cyclodepsipeptide from papua new guinea collections of the marine cyanobacteria *Lyngbya majuscula* and *Lyngbya sordida*. J Nat Prod 2008; 71: 1099–103.
141.Liu L, Rein KS. New peptides isolated from Lyngbya species: A review. Mar Drugs 2010; 8: 1817–37.
142.Andrianasolo EH, Goeger D, Gerwick WH. Mitsoamide: A cytotoxic linear lipopeptide from the Madagascar marine cyanobacterium *Geitlerinema* sp. Pure Appl Chem 2007; 79: 593–602.

ISMJ 2015; 18(3): 607-629

Review Article

Marine bioactive peptides with anti-cancer potential

M. Nazarian [1], SJ. Hosseini [1, 2], I. Nabipour [3], GH. Mohebbi [3 *]

[1] Department of cellular and molecular sciences, faculty of basic sciences, the Persian Gulf University, Bushehr, Iran
[2] Department of Biotechnology, The Persian Gulf Research and Studies Center, The Persian Gulf University, ,Bushehr, Iran
[3] Department of toxinology, The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, the Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

(Received 9 Feb, 2015 Accepted 30 Apr, 2015)

Abstract

In the developing world, the cancer as a prevalent cause of mortality is a new emerging challenges in medical and pharmaceutical sciences. Marine environs are regarded as a rich source of natural products with broad of therapeutic uses. Numerous bioactive peptides and depsi-peptides have been extracted from various marine organisms such as tunicates, sponges, molluscs and other marine organisms, with anti-cancer potential. They can produce the complex compounds which are more effective than presented anti-cancer drugs. Some of these marine peptides are under different clinical trials phases; they are secondary metabolites that produced by these organisms**.** According to different studies, their anti-cancer potential is related to some properties like antioxidant, anti- proliferative and anti-mutations effects. These peptides can stimulate cell death by various mechanisms, such as apoptosis, affecting the balance tubulin-microtubules (antimicrotubules), inhibition of angiogenesis, antiproliferative and cytotoxicity effects. Further studies on the reaction states of these compounds on cell cycle or apoptosis in cancer cells, are essential. The future of remedies, belong to the sea; and the sea, will have the major percentage in drug discovery, particularly in anti-cancer drugs.

Key words: bioactive peptides, anti-cancer drugs, marine organisms

**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: mohebbihsn@yahoo.com