دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال هجدهم شماره ۶، صفحه ۱۲۸۶ - ۱۲۷۰ (بهمن و اسفند ۱۳۹۴)

ISMJ 2016; 18(6): 1270-1286

برایوزوان‌ها، گنج‌های پنهان دارویی اقیانوس‌ها: متابولیت‌های ثانویه

غلامحسین محبی [۱]، ایرج نبی‌پور [۱]، سیده سمیرا ارشدی [۱*]

[۱] مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، پژوهشکده‌ی علوم زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

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

چکیده

بریوزوان‌ها عموماً تحت عنوان "حیوانات خزه‌ای"، جانداران دریایی هستند که به‌طور معمول، آبزی، تغذیه کننده از راه فیلتر، بدون پایه و به‌صورت کلونی می‌باشند. با وجودی که، آن‌ها یک منبع غنی از متابولیت‌های ثانویه فعال زیستی جدید هستند، اما مطالعات بر روی متابولیت ثانویه آن‌ها محدود بوده است. اگر چه بیش از ۸۰۰۰ گونه از آن‌ها شناخته شده است، لکن کمترین تعداد ترکیبات جدید از شاخه بریوزواها جدا شده‌اند. علاوه بر این، در حال حاضر هیچ چیز در مورد منشاء ترکیبات فعال زیستی جدا شده بریوزوان‌ها 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، آماتاسپیرامید، 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: بریوزوان، بریوستاتین، فلوسترامین، متابولیت‌های ثانویه

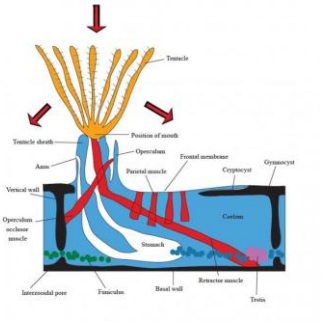
* بوشهر، مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس، پژوهشکده‌ی علوم زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

Email: samiraarshadi@ymail.com

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 خزدار را "moss animals" نیز می گویند (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) اناتومی پایه یک برایوزوان را نشان می‌دهد.



شکل ۱) اناتومی پایه یک برایوزوان

سرعت آهکی شدن متناظر عمدتاً حدود ۱۰۰-۱۰ 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، ارگانیسم‌های کلنی شکل تشکیل یافته از طرح‌های مشابه تکراری هستند که می‌توانند فرم‌های قشری، عمودی یا توده‌ای داشته باشند (۲ و ۴)

طبقه‌بندی برایوزوان‌ها

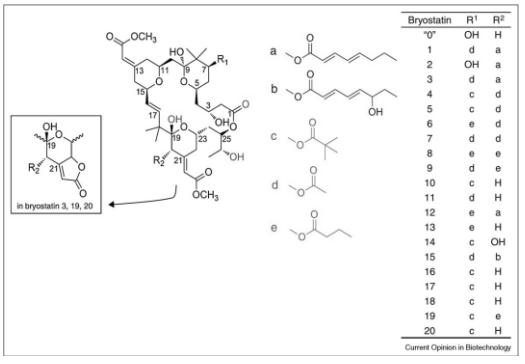
از ۲۰۰۰۰ گونه شناخته شده برایوزوان‌ها، حدود ۵۸۶۹ گونه باقی مانده اند (۵) که به سه دسته تقسیم می‌شوند. دسته فیلاکتولماتا (Phylactolaemata) که غیر آهکی است و در آب‌های شیرین یافت می‌شود. قدیمی‌ترین دسته، استنولماتا (Stenolaemata) است که اکنون فقط یک شاخه از آن باقی مانده است که همان سیکوستوماتیداها (Cylostomatida)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

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

ترکیبات زیست فعال برایوزوان‌ها

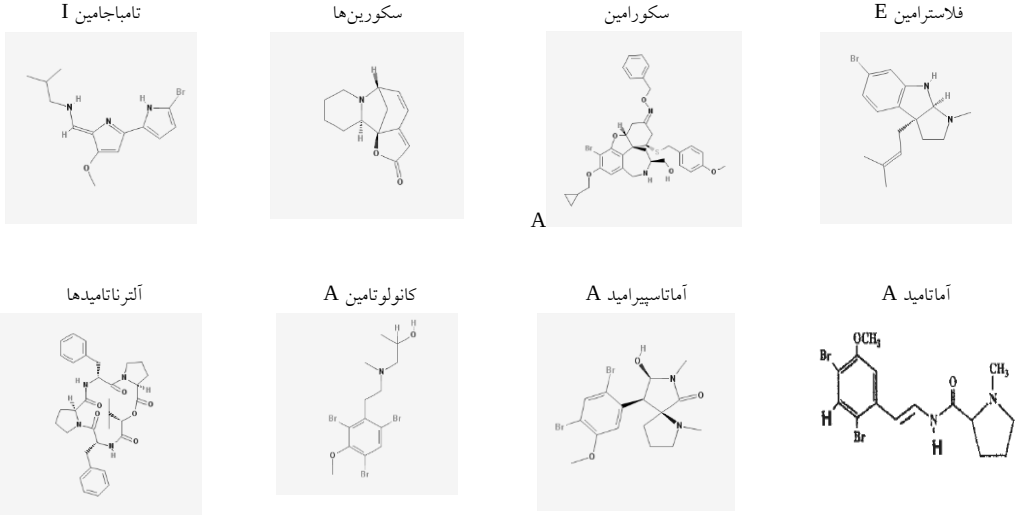
مطالعات بر روی برایوزون‌ها از آنجا شتاب گرفت که دو آلکالوئید از آن‌ها در سال ۱۹۷۹ (۶)، نه ترکیب در سال ۱۹۸۲ (۷) و ۱۵ ترکیب نیز در سال ۱۹۸۳ (۸) شناخته شدند.

مطالعات اخیر نشان داده که برایوزوان‌ها منابع غنی و عالی از متابولیت‌های ثانویه زیست فعال و جدید هستند (۹). مشهورترین این ترکیبات برایواستاتین‌ها (شکل ۲) هستند (۱۰).



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

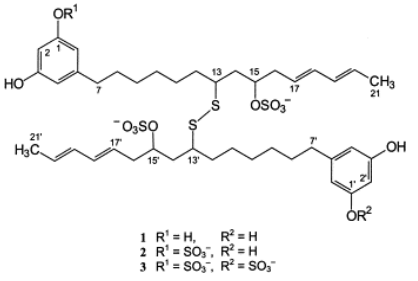
نمونه‌های دیگر شامل فلاسترامین‌ها (۱۲)، سکورامین‌ها، سکورین‌ها (۱۳)، تامباجامین‌ها (۱۴)، آماتامیدها (۱۵)، آماتاسپیرامیدها (۱۶)، کانولوتامیدین‌ها (۱۷) و آلترناتامیدها(۱۸) می‌باشند (شکل ۳).



شکل ۳) برخی از گروه‌های متابولیت‌های ثانویه زیست فعال به‌دست آمده از برایوزوان‌ها

پنتاپورین‌های A، B و C

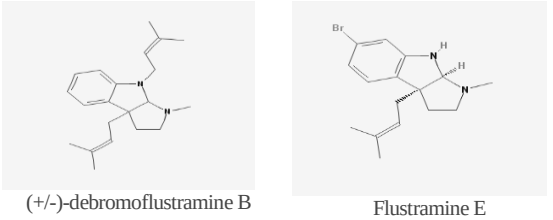
از برایوزوان مدیترانه‌ای به نام پنتاپورا فاسیالیس (*Pentapora fascialis*)، سه ترکیب دی سولفیدی جدید به نام‌های پنتاپورین A، B و C (شکل ۴) استخراج گردیدند که در محیط *In Vitro* اثرات ضد کرمی (آنتی‌هلمینتیک) داشته است. پنتاپورین‌ها علیه تریچینلا اسپرالیس (*Trichinella spiralis*) فعال هستند (۱۹).



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

آلکالوییدهای ایندول برمید خانواده فلاستریده

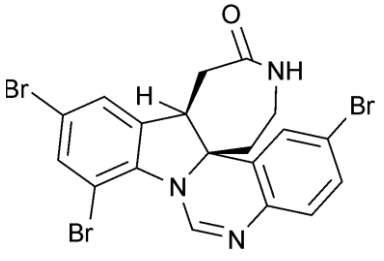
در سال‌های اخیر تعدادی از آلکالوییدهای ایندول برمید از برایوزوان‌های خانواده فلاستریده (Flustridea) استخراج شده است. در این میان آلکالوییدهای دریایی دی‌هیدروفلوسترامین C و فلوسترامین E از فلوسترامین فولیاسه (*Flustramine foliacea*) واقع در دریای شمال استخراج گردیدند (شکل ۵). اثر ضد باکتریایی این آلکالوییدها،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



(+/-)-debromoflustramine B Flustramine E

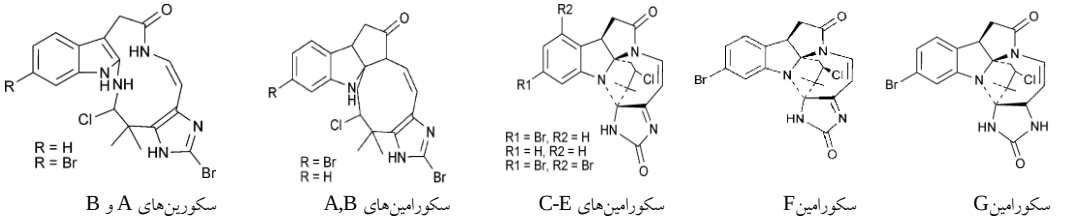
شکل ۵) آلکالوییدهای ایندول برمیده دی‌هیدروفلوسترامین C و فلوسترامین E استخراج شده از فلوسترامین فولیاسه (*Flustramine foliacea*) در دریای شمال

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



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

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



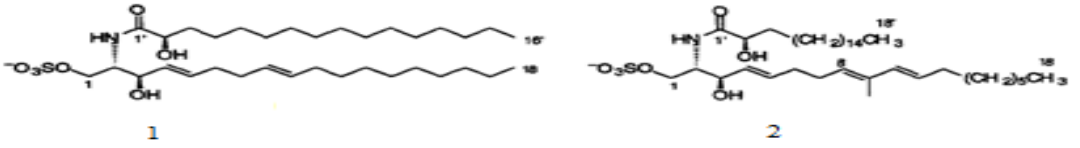
سکورین‌های A و B سکورامین‌های A,B سکورامین‌های C-E سکورامینF سکورامینG

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

سرامید سولفات‌های خانواده واترسیپورا

از برایوزای ژاپنی به نام واترسیپورا کوکلاتا (*Watersipora cucllata*) گروهی از سرامید-۱-سولفات‌هایی استخراج گردیده‌اند که خاصیت قوی مهار توپوایزومراز I را دارند. توپوایزمراز I، یک آنزیم هسته‌ای است که وضعیت DNA را کنترل می‌نماید و در بسیاری از فرایندهای ژنتیکی از جمله رونویسی، ترجمه و بازامیزی نقش دارد. از این برایوزوا، دو سرامید-۱-

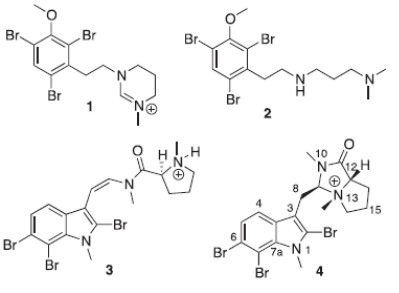
سولفات جدید با فرمول های مولکولی (شکل ۱–۸) $C_{34}H_{65}NO_7S$ و (شکل ۲–۸) $C_{37}H_{69}NO_7S$ به‌دست آمدند (۲۳).



شکل ۸) دو ترکیبات سرامید–۱– سولفاته جدید با فرمول‌های مولکولی (شکل ۱–۸) $C34H_{65}NO_7S$ و (شکل ۲–۸) $C_{37}H_{69}NO_7S$ استخراج شده از گونه واترسیپورا کوکلاتا (*Watersipora cucllata*)

متابولیت‌های تری برمه

شناسایی متابولیت‌های موجود در عصاره برایوزوان آماتیا تورتوسا (*Amathia tortuosa*)، توسط NMR منجر به شناسایی سه ترکیب شناخته شده کانوولوتامین‌های J و I و کوروسامید A (ترکیبات ۳–۱ از شکل ۹) و یک ترکیب جدید از متابولیت‌های تری برمه شد. ترکیب جدید توسط آنالایزورهای 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 ارزیابی‌های چندجانبه بر روی سلول‌های hONS مشتق شده از بیماران پارکینسونی مؤثرند (۲۴).

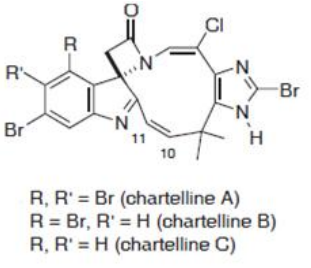


Kororamides A-۳ Convolutamine I-۲ Convolutamine J-۱
Kororamides B -۴

شکل ۹) متابولیت‌های کانوولوتامین J و I و کوروسامید A (به ترتیب ۳–۱) و کوروامید B (Kororamide B) (۴) در عصاره برایوزوان *Amathia tortuosa*

آلکالوییدهای بتا–لاکتامی

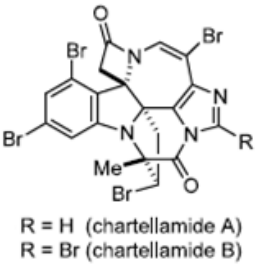
از برایوزوان‌ها ترکیبات دارای بتا–لاکتام (β-lactam) از جمله گروه کوچکی از ایندول–ایمیدازول آلکالوییدها استخراج شده‌اند. از این جمله می‌توان چاتلین‌های A، B و C (Chatelline) را نام برد (شکل ۱۰) که از برایوزوان چارتلا پاپیراسه (*Chartella papyracea*) به‌دست آمده از دریای شمال استخراج شده‌اند (۲۵).



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

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

علاوه بر آن دو آلکالوئید مشابه دارای حلقه‌های بتالاکتام نیز از این ارگانیسم به نام‌های چارتلامیدهای A و B (*Chartellamide A, B*) (شکل ۱۱) استخراج شده‌اند (۲۶).



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

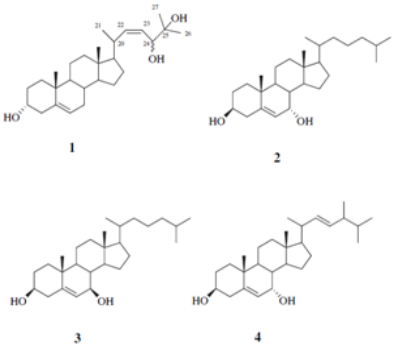
برخی متابولیت‌های موجود در جنس Biflustra

آلکالوئیدهای ایزوکوئینولین

در مطالعه بر روی متابولیت‌های حاصل از جنس بیفلوسترا (Biflustra)، آلکالوییدهای ایزوکوئینولین سولفوره (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 گراندیسلا (*Biflustra grandicella*)، چهار ترکیب استرول اکسیژنه استخراج شدند که ترکیب (ترکیب ۱ از شکل ۱۲) آن استرول جدید است که زنجیره جانبی منحصر به فردی دارد به گونه‌ای که تمام استرولیدهای استخراج شده از برایوزوان‌ها ساختمان فضایی 3β-OH در حالی که این ترکیب ساختمان فضایی 3α-OH دارد. از این‌رو به نظر می‌رسد این برایوزوان چشم‌انداز شیمیایی نسبتاً متفاوتی داشته باشد. استرول‌های دیگر استخراج شده از این برایوزوان (ترکیبات ۴-۲ از شکل ۱۲) نیز قبلاً توسط ارگانیسم‌های دیگر دریایی از جمله مرجان دندرونفتیلا ژیگانتیان (*Dendronephthya gigantean*) (۲۹)، اسفنج استلودوریکس کلروفیلا (*Stelodoryx chlorophylla*) (۳۰) و جلبک قرمز لورنسیا اوکاموری (*Laurencia okamuri*) (۳۱) به‌دست آمدند (۳۲).



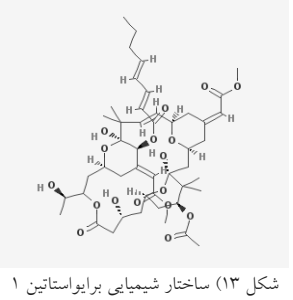
شکل ۱۲) چهار ترکیب استرول اکسیژنه استخراج شده از از برایوزوان دریایی بیفلوسترا گراندیسلا (*Biflustra grandicella*)

برخی متابولیت‌های موجود در جنس بوگولا (*Bugula*)

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

برایواستاتین‌ها

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



شکل ۱۳) ساختار شیمیایی برایواستاتین ۱

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).

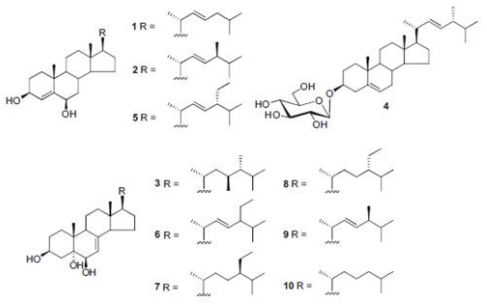
برایواستاتین ۱ هم به عنوان مهار کننده و هم تحریک کننده تولید پروتئین کیناز C و نیز محرک تولید اینترلوکین ۲ شناخته شده است (۳۷-۳۵).

همان‌گونه که اشاره گردید برایواستاتین 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 تعدیل کنندگی 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 6B-diol، 22diene-3B، 4-cholest-(22E) (ترکیب ۱ از شکل ۱۴) و 6B-، (23S ،24R)dimethylcholest-7-ene-triol، 5α، 3β برای اولین بار از منابع طبیعی استخراج کردند. از بین ده استرول استخراج شده از این برایوزوان بوگولا نریتینا (*Bugula neritina*) (شکل ۱۰)، بعضی از این استرول‌ها اثر مهاری بر روی رشد رده سلولی سرطانی $HepG_2$ داشتند (۴۳).



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

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

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

آلکالوییدهای 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

آلکالوییدهای مختلفی از جمله کانولوتامیدهای A-F، گاما- لاکتام، کانولوتامین‌های A-G، لوتامید A-C از بتا-فنتیل‌آمین و کانولوتامیدین‌های A-F از برموهیدروکسی ایندول به‌دست آمده‌اند.

لوتامیدها

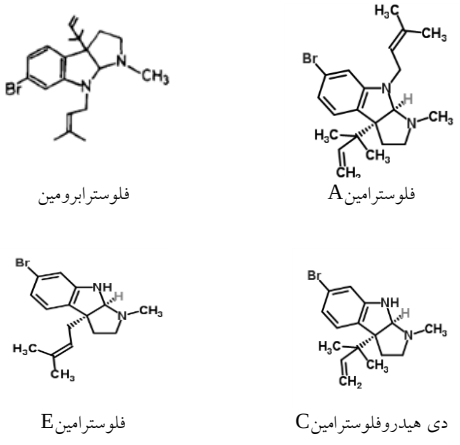
از برایوزوان آماتیا کونولوتا (*Amathia convoluta*)، موجود در خلیج مکزیک آلکالوییدهای لوتامید A-C به‌دست آمده‌اند مطالعه آزمایشگاهی بر روی لوتامیدها نشان داد که لوتامید C دارای اثر مهار رشد سلولی علیه سلول‌های لوکمیای لنفوسیتیک U937 شبه منوسیت انسانی دارند. همچنین این آمید اثر مهاری قوی علیه سلول‌های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

آلکالوییدهای برومه فلوسترامین و فلوسترابرومین

از فلوسترا فولیاسه (*Flustra foliacea*)، آلکالوییدهای برومه استخراج شده که ساختمان بسیاری از آن‌ها مشتقی از اسکلت اولیه فیزوستیگمین سه حلقه‌ای است مانند فلوسترامین 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 آلکالوییدهای ایندول برمه از برایوزوان‌های خانواده فلاستریده (Flustridea) استخراج شده‌اند. در این میان دی هیدروفلوسترامین C (dihydroflustramine C) و فلوسترامین E (Flustramine E) از فلوسترا فولیاسه (*Flustra foliacea*) استخراج شده‌اند (شکل ۱۵).

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

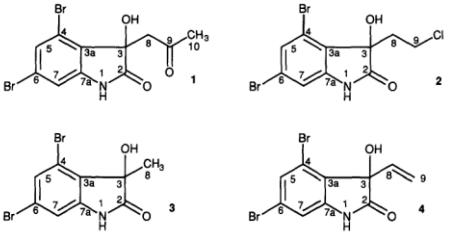


شکل ۱۵) آلکالوییدهای برومه فلوسترامین A (Flustramine A)، فلوسترابرومین (Flustrabromin)، دی هیدروفلوسترامین C (dihydroflustramine C) و فلوسترامین E (Flustramine E) استخراج شده از *Flustra foliacea*

کانولوتامیدین‌های A-D

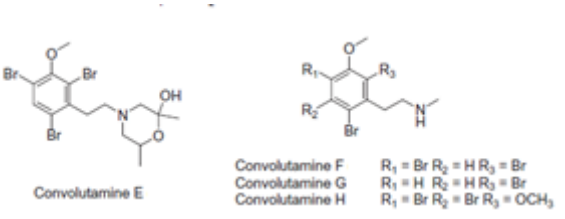
ترکیبات کانولوتامیدین‌های A-D (شکل ۱۶) از برایوزوان آماتیا کونولوتا (*Amathia convoluta*) استخراج شدند که آلکالوییدهای دی برموهیدروکسی ایندول دارای دو گروه اکسوپروپیل هستند و نوع B آن، باعث مهار سلول‌های HL-60 (سلول‌های لوکمیای پرومیلوسیتیک انسانی) می‌شود. مکانیسم کانوولوتامیدین B در مهار سلول‌های HL-60 جلوگیری از تمایز و افتراق این سلول‌ها در غلظت‌های ۵، ۲۵-۱۲ میکروگرم در میلی‌لیتر است (۵۱) در حالی که نوع A آن از طریق مهار رشد و چسبیدن به محیط کشت

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



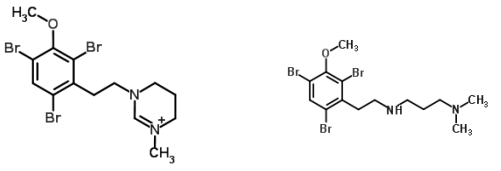
شکل ۱۶) آلکالوییدهای کانوولوتامیدین D–A از برایوزوان آماتیا کونولوتا (*Amathia convoluta*)

ترکیبات کانولوتامیدینی دیگری نیز شناخته شده‌اند (شکل ۱۷).



شکل ۱۷) آلکالوییدهای کانوولوتامیدین E–H

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



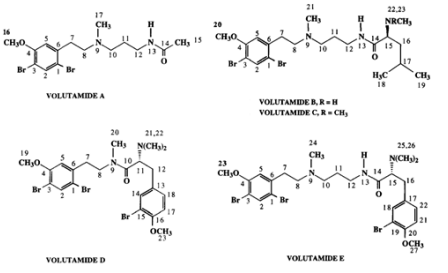
Convolutamine J Convolutamine I

شکل ۱۸) آلکالوییدهای کانوولوتامیدین I و J استخراج شده از برایوزوان آماتیا تورتوسا (*Amathia tortusa*)

بیشترین متابولیت‌های استخراج شده از برایوزوان‌ها، الکالوییدها هستند (۵۳) از جمله کانوولوتامین‌ها (convolutamine) (۵۴)، یوتیروییدون‌ها (euthyroideone) (۵۵)، آماتاسپیرامیدها (amathaspiramide) (۱۶)، فلاسترامین‌ها (flustramine) (۵۶) و همچنین لوتامیدها (lutamide) (۵۷).

ولوتامیدها

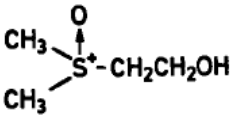
ولوتامیدها گروه دیگری از ترکیبات حاصل از برایوزوان‌ها هستند که همان آلکالوییدهای هالوژنه با منشاء آمینواسیدی هستند که ۵ نمونه از این ترکیب (Volutamide A-E) توسط منتانری (Montanari) و همکاران از برایوزوان آماتیا کونولوتا (*Amathia convoluta*) استخراج شدند (شکل ۱۹) (۵۸) و به نظر می‌رسد که از لحاظ بیوسنتتیک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



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

یون‌های سولفوکسونیم و دیگر سولفیدی

بعضی از جانوران دریایی می‌توانند منجر به اگزمای وابسته به یون‌های سولفوکسونیم شوند. به عنوان مثال تماس‌های مکرر با برایوزوان آلسیونیدیوم ژلاتینوئیوم (*Alcyonidium gelatinoeum*) باعث اگزمای 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 واکش حساسیتی شدید، یون دی- ۲- هیدروکسی اتیل (متیل سولفوکسونیوم (di- 2-) methylsulfoxonium)(hydroxyethyl (شکل ۲۰) است. این درماتیت نه تنها در صیادان که در افرادی که در تماس غیرمستقیم با این برایوزوان، همچون کارگران اسکله نیز دیده می‌شود (۶۰)



شکل ۲۰) یون‌های سولفوکسونیم استخراج شده از برایوزوان آلسیونیدیوم ژلاتینوئیوم (*Alcyonidium gelatinoeum*)

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 برایوزوان دارای دی متیل دی‌سولفید، در متیل سولفید، متان‌تیول، متانول، دی‌کلرومتان و کلرومتان است (۲۸).

برایوزوان *B. nerritina* یک میکروارگانیسم مهم جهانی است که بخاطر برایوستاتین‌های قوی ضدسرطانی استخراج یافته از جانوران، به عنوان کانون توجه علاقه‌مندان بسیاری قرار گرفته است (۶۱). این برایوزوان یک منبع عالی برای ماکرولیدهای ضدسرطانی برایوستاتین‌هاست. تا به امروز ۲۰ ماکرولید فعال به نام‌های برایوستاتین‌های ۱-۲۰ از این گونه‌ها یا همزیست‌های آن‌ها گزارش شده‌اند. همچنین یک آلکالوییید، سه آلدهید چرب، چندین استرول و دو پیریمیدین از *B. neritina* شناسایی شده‌اند (۴۶). همچنین دو سرامید و چهار سربروزید نیز از این برایوزوان استخراج شده‌اند (۶۱). در مطالعه دیگری از تیان و همکاران پنج استرول جدید با هسته مرکزی 3b-hydroxy D5-steroid (۱-۵) و دو استرل شناخته شده با هسته 6b-dihydroxy D4-steroid، 3b (۶ و ۷) از تمام پیکره این برایووان استخراج شده است (۶۲).

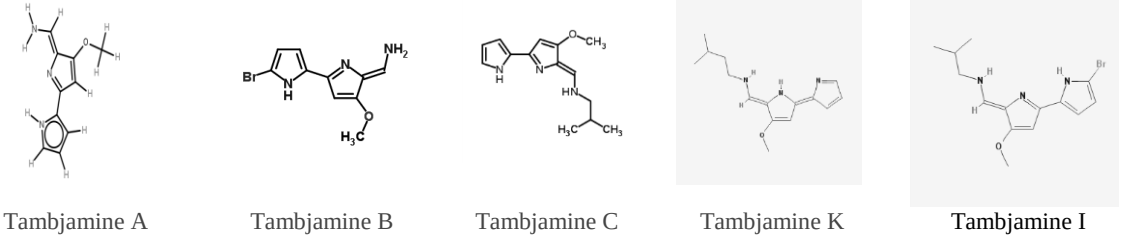
چهار احتمال برای منشاء این ترکیبات وجود دارد. این ترکیبات ممکن است متابولیت ثانویه حقیقی این جانوران، ترکیبات هضم شده و جدا شده توسط جانور، یا ترکیبات هضم شده و تغییر شکل یافته و یا ترکیبات مشتق شده از همزیستان این موجودات که ممکن است کمی در آن‌ها تغییرات ایجاد کنند(۶۳).

در حقیقت مطالعه ساختمان ترکیبات به‌دست آمده از برایوزوان‌ها، تشابه بسیار زیاد این ترکیبات را با

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

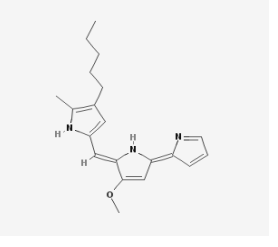
تامبجامین‌ها

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



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

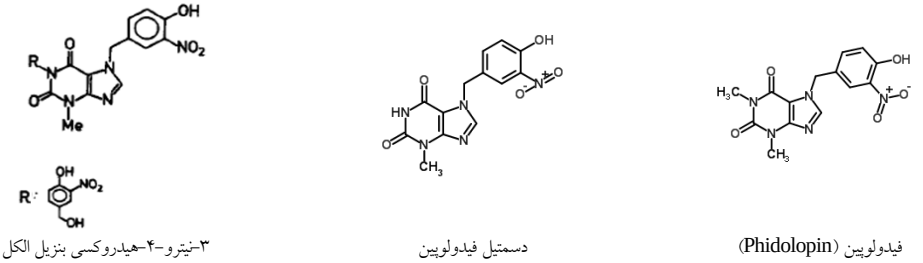
این فرضیه وجود دارد که تامبجامین‌ها منشأ گرفته از قطعات غذایی بای‌پیرول پرودیگیوزین (prodigiosin) (شکل ۲۲) به‌دست آمده از باکتری‌های دریایی جنس بنکیه (Beneckea) باشند (۶۴).



شکل ۲۲) ترکیب پرودیگیوزین منشاء تامبجامین‌ها

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).



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 آلکالوییدهایی نیز از هینکسینوفلوسترا دنتیکولاته (*Hincksinoflustra denticulate*)، سکوریفلوسترا سکوریفلرونس (*Securiflustra securiflrons*) 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 برروی 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 کوالنترات‌ها و سپس میکروارگانیسم‌ها جدا شده‌اند (۶۹). در مقابل، کمترین تعداد متابولیت‌های ثانویه از شاخه بریوزوا (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 بریوزوان‌ها را با گیاهان اشتباه گرفته‌اند به‌طوری 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 به‌دست 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 بریوزوان‌ها 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 بریوستاتین ۱ جدا شد، میزان بالایی از فعالیت سیتوتوکسیک علیه لوسمی لنفوسیتی P388 و ملانوم B16 را به نمایش گذاشت (۳۴).

متابولیت هینکدمتین (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 cucllata*، متابولیت‌های تری برمه به نام کورورامید B با تأثیر چندجانبه بر روی سلول‌های hONS بیماران پارکینسونی از گونه *Amathia tortuosa* (۲۴)، آلکالوییدهای بتالاکتام ایندول-ایمیدازولی چاتلین‌های A، B و C (۲۵)، چارتلامیدهای A و B از برایوزوان *Chartella papyracea* (۲۶)، آلکالوئیدهای ایزوکوئینولین سولفوره از برایوزوان *Biflustra perfragilis* (۲۷)، استرول‌های جدید

(22E)-cholest-4 ،22diene-3B ،6B-diol و (23S ،24R)dimethylcholest-7-ene-، 6B-triol ،5a ،3B– با اثر مهاری بر روی رشد رده سلولی سرطانی HepG2 از برایوزوان (*Bugula neritina*) (۴۳)، 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 برایوزوان *Amathia convolute* (۱۷)، آلکالوییدهای برومه فلوسترمین A، فلوسترابرومین (۴۹)، دی هیدرو فلوسترامین C و فلوسترامینE از برایوزوان *Flustra foliacea* با اثرات ضد باکتریایی (۱۲ و ۵۰). آلکالوییدهای 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 برایوزوان *Amathia convoluta* (۵۲)، آلکالوییدهای برم دار کانولوتامین I و J با اثرات ضدتریپانوزومی از برایوزوان *Amathia tortusa* (۵۲)، آلکالوییدهای هالوژنه ولوتامید A-E از برایوزوان *Amathia convolta* استخراج شده‌اند (۵۸). متابولیت ثانویه تحت عنوان تامبجامین‌ها از برایوزوان سبز *Sessibugula translucens* (۶۴)، فیدولوپین و دسمتیل فیدولوپین از برایوزوان (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 آمال درمان دردهای بی‌درمان بیماران و طبیبان ناامید از منابع زمینی نمود.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه مروری، برخی از متابولیت‌های ثانویه به‌دست آمده از بریوزوان‌های 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.

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 its 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 Chem1996; 61: 887-9.
14.Blackman AJ, Li C. New tambjamine alkaloids from the marine bryozoan Bugula dentata. Aust J Chem 1994; 47: 1625-9.
15.Blackman A, Eldershaw T, Garland S. Alkaloids from two further Amathia bryozoan species. Aust J Chem 1993; 46: 401-5.
16.Morris BD, Prinsep MR. Amathaspiramides AF, novel brominated alkaloids from the marine bryozoan Amathia wilsoni. J Nat Prod 1999; 62: 688-93.
17.Kamano Y, Zhang H-p, Ichihara Y, et al. Convolutamydine A, a novel bioactive hydroxyoxindole alkaloid from marine bryozoan Amathia convoluta. Tetrahedron lett 1995; 36: 2783-4.
18.Lee N-K, Fenical W, Lindquist N. Alternatamides AD: new bromotryptamine peptide antibiotics from the Atlantic marine bryozoan Amathia alternata. J Nat Prod 1997; 60: 697-9.
19.Eisenbarth S, Gehling M, Harder A, et al. Pentaporins A, B and C: disulfides from the marine bryozoan Pentapora fascialis. Tetrahedron 2002; 58: 8461-4.
20.Wright J. A new antibiotic from the marine bryozoan Flustra foliaceae. J Nat Prod 1984; 47: 893-5.
21.Blackman A, Hambley T, Picker K, et al. Hinckdentine-A: a novel alkaloid from the marine bryozoan Hincksinoflustra denticulata. Tetrahedron lett 1987; 28: 5561-2.
22.Rahbæk L, Christophersen C. Marine alkaloids, 19. Three new alkaloids, securamines EG, from the marine bryozoan Securiflustra securifrons. J Nat Prod 1997; 60: 175-7.
23.Ojika M, Yoshino G, Sakagami Y. Novel ceramide 1-sulfates, potent DNA topoisomerase I inhibitors isolated from the bryozoa Watersipora cucullata. Tetrahedron lett 1997; 38: 4235-8.
24.Dashti Y, Vial M-L, Wood SA, et al. Kororamide B, a brominated alkaloid from the bryozoan Amathia tortuosa and its effects on Parkinson's disease cells. Tetrahedron 2015; 71: 7879-84.
25.Lin X, Weinreb SM. Model studies on total synthesis of the chartellines, spirocyclic β-lactam alkaloids from a marine bryozoan. Tetrahedron Lett 2001; 42: 2631-3.
26.Anthoni U, Bock K, Chevolot L, etal. 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 3β, 6β-dihydroxy and 3β, 5α, 6β-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.Chevolot L, Chevolot 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.

ISMJ 2016; 18(6): 1270-1286

Review Article

Bryozoans, the remedy hidden treasures of oceans: secondary metabolites

GH. Mohebbi [1], I. Nabipour [1], SS. Arshadi [1*]

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

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

Abstract

Bryozoans, commonly known as "moss animals", are typically aquatic, filter feeding, sessile, colonial marine animals. Although, they are a rich resource of new bioactive secondary metabolites, but studies on their secondary metabolite have been neglected. Although over 8000 species are known, the lowest numbers of novel compounds were isolated from the phylum *Bryozoa*. In addition, presently nothing is recognized regarding the origin of the bioactive compounds isolated by bryozoans. At present nothing is known regarding the origin of the natural products isolated by bryozoans. The most famous of compounds obtained from these organisms are macrolide lactones of Bryostatins. They are potent modulators of protein kin*ase 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