



## پتیدهای زیست فعال دریایی با پتانسیل ضد سرطان

محمد نظریان<sup>۱</sup>، سید جواد حسینی<sup>۱ و ۲</sup>، ایرج نبی پور<sup>۳</sup>، غلامحسین محبی<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup> گروه علوم سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه خلیج فارس، بوشهر

<sup>۲</sup> گروه بیوتکنولوژی، مرکز مطالعات و پژوهش‌های خلیج فارس، دانشگاه خلیج فارس، بوشهر

<sup>۳</sup> بخش توکسینولوژی، مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج فارس، 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 و میر، به یکی از بزرگ‌ترین چالش‌های علوم پزشکی و دارویی تبدیل شده است. محیط زیست دریایی به‌عنوان یک منبع غنی از فرآورده‌های طبیعی با کاربردهای درمانی گسترده، مورد توجه است. بسیاری از پتیدهای زیست فعال و دپسی پتیدهای با توانایی و پتانسیل ضد سرطانی، از موجودات دریایی مختلف نظیر تونیکات‌ها، اسفنج‌ها، نرم‌تنان و دیگر ارگانسیم‌های دریایی استخراج شده‌اند. آن‌ها می‌توانند ترکیبات پیچیده ضد توموری تولید نمایند که به مراتب، مؤثرتر از ترکیبات موجود می‌باشند. برخی از این پتیدهای دریایی تحت مراحل مختلف کارآزمایی‌های بالینی هستند. آن‌ها، متابولیت‌های ثانویه حاصل از این موجودات می‌باشند. بر طبق مطالعات مختلف، پتانسیل ضد سرطانی آن‌ها، عمدتاً ناشی از عملکرد آنتی‌اکسیدانی، ضد تکثیری و ضد جهش آن‌ها است. این پتیدهای 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: پتیدهای زیست فعال، داروهای ضد سرطان، ارگانسیم‌های دریایی

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

## 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 به دست آمده از منابع طبیعی، بر روی 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 به دست آوردن ترکیبات جدید در زمینه تحقیقات زیست پزشکی معرفی نموده‌اند (۷-۴). در جهان در حال توسعه، سرطان به عنوان یکی از عوامل اصلی مرگ و میر 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. در نتیجه یک توده‌ی سرطانی (بدخیم) ایجاد می‌شود که می‌تواند در جایگاه‌های دورتر هم گسترش یابد (۲).

در سال‌های اخیر، تمرکز بر پپتیدهای زیست فعال به دست آمده از منابع غذایی دریایی (که به طور طبیعی یا آنزیمی)، افزایش یافته که علاوه بر ارزش غذایی آنها، اثرات فیزیولوژیکی مؤثری در رشد بدن ایفا می‌کنند (۸). آن‌ها دارای عوامل شیمیایی مختلفی چون فنول‌ها، آلکالوئیدها، تریپتوئیدها، 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 در حال 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 ارگانسیم‌های دریایی استخراج شده‌اند (۱۴-۱۱). برخی از این فرآورده‌ها در فازهای مختلف

عمده از موجودات دریایی مختلفی نظیر تونیکات‌ها، اسفنج‌های دریایی و نرم‌تنان استخراج شده‌اند. گروه‌های وسیعی از پپتیدهای زیست فعال که در مطالعات اخیر گزارش شده‌اند؛ حاوی ترکیباتی چون استیلاسن (Stylisin) از اسفنج *Stylissa caribia* (۱۸) و ترکیبات پاپوامیدها (Papuanides) 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 (۲۰-۲۳). در میان این پپتیدهای زیست فعال و دپسی پپتیدها، موارد زیادی بررسی شده و حتی به سطوح مختلف کارآزمایی بالینی هم رسیده‌اند (جدول ۱).

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 تنظیم‌کنندگی سیستم ایمنی، ضد میکروبی، 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

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

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

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

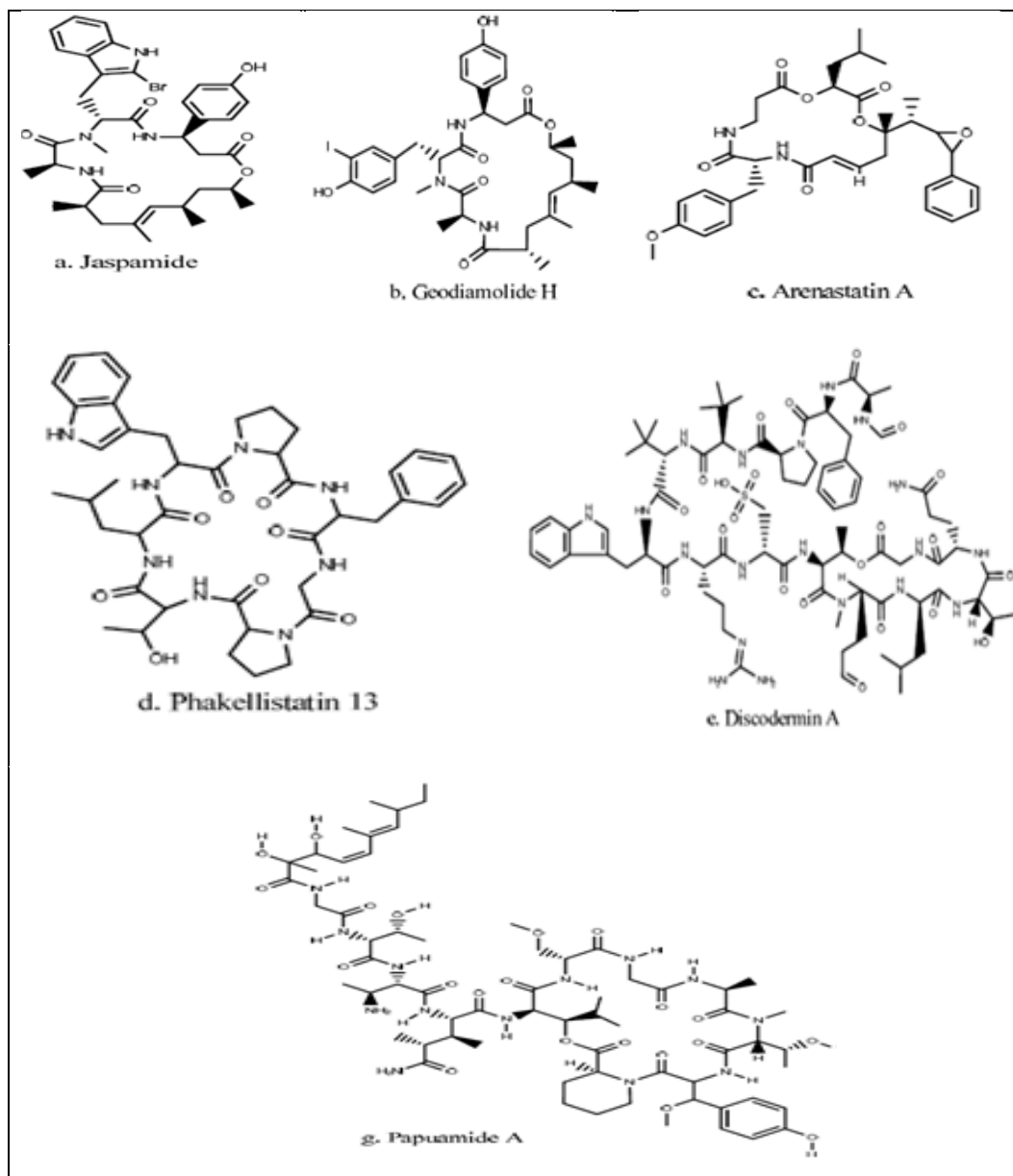
بسیاری از آن‌ها فعالیت‌های زیستی متعددی دارند و در نتیجه دارای پتانسیل‌های مفیدی جهت استفاده در ارتقاء سطح سلامت و یا درمان بیماری‌ها می‌باشند (۱۰ و ۱۱). اخیراً توجه زیادی به کشف ویژگی‌های ساختاری، ترکیب‌بندی و ویژگی‌های مربوط به توالی

۴- آمینو- ۶- کرباموئیل- 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 ۱-b) از اسفنج *Geodia Corticostylifera* جداسازی شده و فعالیت ضدتکثیر علیه سلول‌های سرطان سینه از طریق ایجاد تغییر در اکتین اسکلت سلولی، نشان داده است (۳۳). دیسکودرمنین تترادکاپپتیدها (*Discodermins tetradecapeptides*) یک گروه دیگر از پپتیدهای سیتوتوکسیک‌اند که از اسفنج *Discodermia SP.* به‌دست آمده‌اند (شکل ۱-e). دیسکودرمنین (*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). آریناستاتین *A* (*Arenastatin A*) (شکل ۱-C) 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 ۱-g) و اثبات شده است که پاپوامیدهای *A* و *B* 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 ۱-d) از اسفنج جنس *Phakellia fusca* به‌دست آمده است. این پپتید

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 *Hemiasstrella* جداسازی شده است و دارای یک حلقه‌ی بزرگ ۱۵ کربنی حاوی ۳ اسید آمینه، می‌باشد (شکل ۱-a) که اثبات گردیده است که یک ترکیب فعال زیستی القاء کننده‌ی آپوپتوز در سلول‌های لوسمی پرومیلوسستیک *HL-60* انسانی می‌باشد (۷، ۳۵ و ۴۵). حدود ۹ دپسی پپتید حلقوی جدید هوموفیمینکس‌های *B-E* (*Homophymins 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

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 دیدمین (Didemnin) است که برای اولین بار از تونیکات کارائیبی جنس *Trididemnum solidum* جداسازی گردید. ولی بعدها از دیگر گونه‌های همان جنس هم به‌دست آمد (۳، ۴۶ و ۴۹). از بین این

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

مولامید (Mollamide) یک دپسی‌پپتید حلقوی است که از اسیدیان *Didemnum molle* به دست 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 تiazولین شبیه Mollamide می‌باشد که از جنس *Lissoclinum* (از اسیدیان) به دست 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.

### نرم‌تان

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

زیکونوتید (Ziconotide) یک پپتید با ۲۵ اسید آمینه و ۳ پیوند دی‌سولفیدی 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

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 از Didemnin B در دوزهای پیشنهادی، ناکارآمد بود و استفاده از رژیم‌های تهاجمی بیشتر، منجر به سطوح بالاتری از مسمومیت شد (۵۳ و ۵۵).

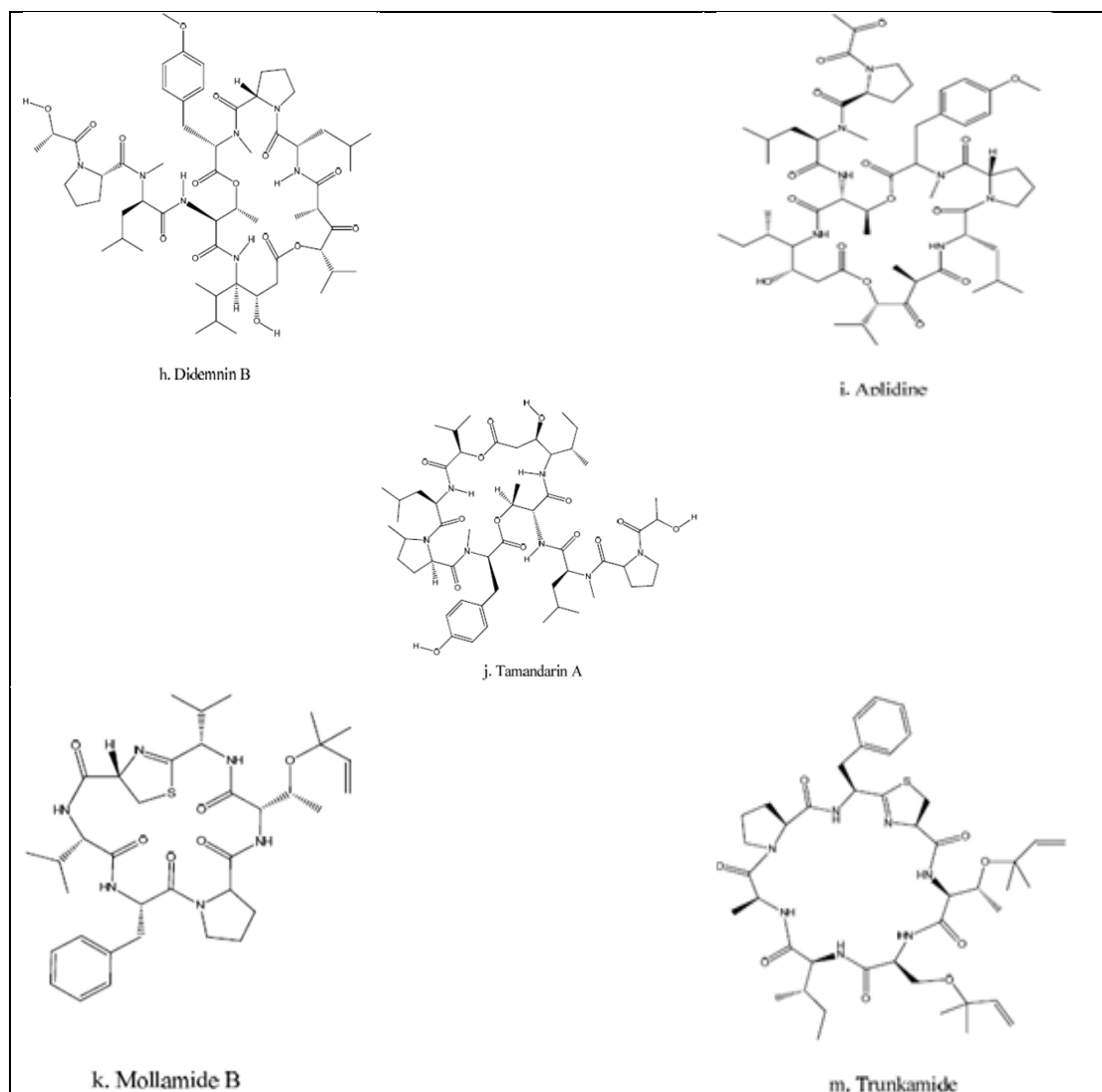
آپلیدین (Aplidine) (شکل i-۲) یک دپسی‌پپتید حلقوی است که از تونیکات *Aplidium albicans* جداسازی شده است و نشان داده شده که فعالیت ضدسرطانی، علیه سلول‌های سرطانی مختلف از جمله سرطان‌های سینه، ریه و پوست در انسان دارد (۲۸ و ۵۶). فعالیت این پپتید، شامل چندین مسیر مختلف از جمله توقف چرخه سلولی، مهار سنتز 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 ضدسرگزیایی 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 (۶۰-۶۲).

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 نحوه عملکردشان

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



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

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).

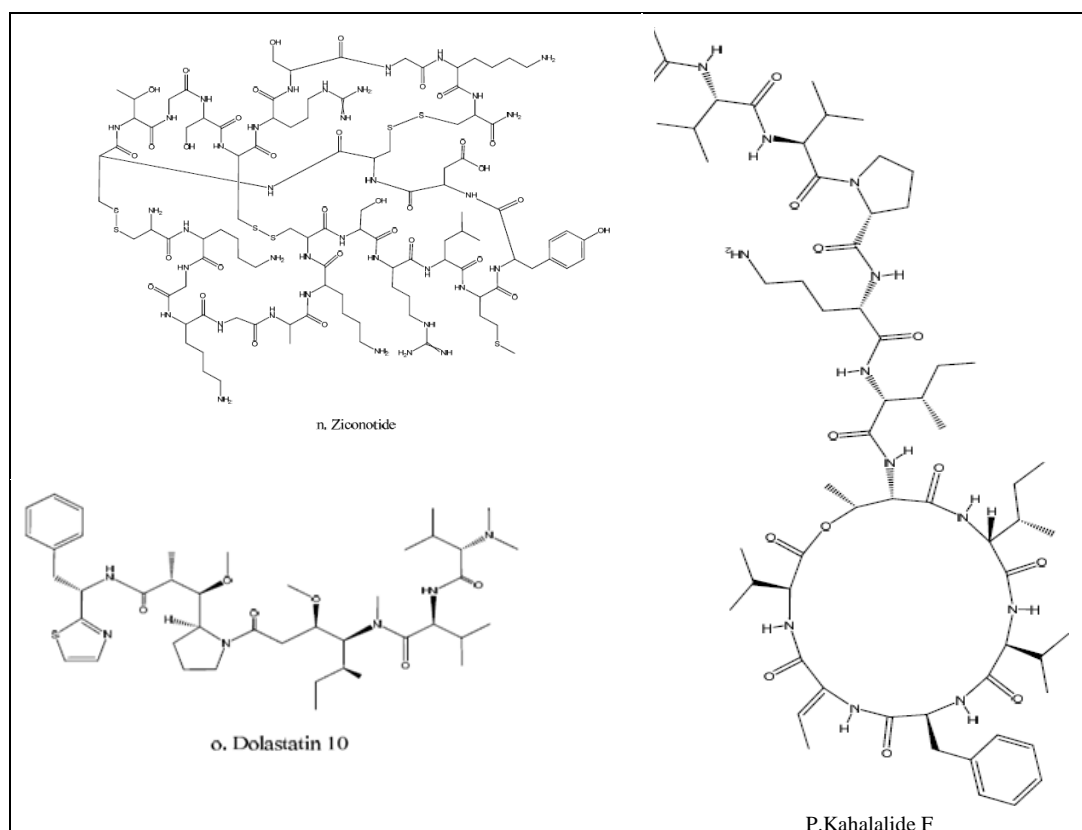
کاهالالید (Kahalalid) خانواده‌ای از پپتیدها هستند که از نرم‌تن جنس *Elysia rufescens* جداسازی شده‌اند. از این میان، Kahalalide F یک پپتید حاوی دهیدرو آمینو- بوتیریک اسید است (شکل ۳-P) که فعالیت ضد

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

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 آزمایشی بالینی فاز II برای درمان سرطان‌های پروستات، ریه و پوست می‌باشد (۷۶).

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 کاهالاید 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 آزمایشی‌های بالینی کاهالاید F، مزایا و فواید



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

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 ۲۰-۲۰۰

### 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

مانند ضد تکثیر 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 اسکویید (*Squid*) تولید شده با روش‌های آنزیمی، فعالیت آنتی‌اکسیدانی نشان دادند که توسط کاهش ظرفیت آهن [FRAP] و روش‌های مهارکننده‌ی 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 هموستازی و فیزیولوژی طبیعی بدن است (۴ و ۷). هرگونه شرایطی که سبب مهار سیگنال‌های محرک آپوپتوز شود یا تحریک سیگنال‌های

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، ضد میکروبی و ضد تکثیر 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 آلکالاژ، 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 بازایی 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

محسوب می‌شوند. آپوپتوز مسیرهایی دارد که خوشبختانه می‌توان هر یک از این مسیرها را به وسیله عوامل شیمیایی القاء نمود. این امر نگرش نویدبخشی را برای درمان سرطان پدید آورد (۶، ۵۱ و ۵۲).

ضد آپوپتوز شود؛ ناهنجاری‌های متفاوتی همانند ایجاد سرطان و انواع معلولیت‌ها را به دنبال خواهد داشت (۹ و ۱۷). چون آپوپتوزیس معمولاً هیچ خطری و یا پاسخ ایمنی را به دنبال ندارد، راه بسیار مؤثری برای مرگ سلول‌های سرطانی و جلوگیری از سرطان

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 ( <i>Theragra chalcogramma</i> )	تریپسین و Flavourzyme	نا مشخص	آنتی اکسیدان	(۸۸)
Croaker muscle ( <i>Otolithes ruber</i> )	پپسن، تریپسین و الفا کیموتریپسین	GNRGFACRHA	آنتی اکسیدان	(۸۹)
Flyingfish ( <i>Exocoetus volitans</i> )	تریپسین	نا مشخص	آنتی اکسیدان، ضد تکثیر	(۱۴)
Horse mackerel muscle ( <i>Magalapsis cordyla</i> )	پپسین، تریپسین و الفا کیموتریپسین	NHRYDR	آنتی اکسیدان	(۸۹)
Jellyfish umbrella collagen ( <i>Rhopilema esculentum</i> )	تریپسین و Flavourzyme	نا مشخص	آنتی اکسیدان	(۸۸)
Jumbo flying squid skin gelatin ( <i>Dosidicus gigas</i> )	Alcalase و Esperase	نا مشخص	آنتی اکسیدان، ضد تکثیر و سیتوتوکسیک	(۹۱ و ۸۲)
Oyster( <i>Crassostrea gigas</i> )	پروتناز	نامشخص	آنتی تومور	(۴۰)
Tuna dark muscle byproduct( <i>Thunnus tonggol</i> )	پاپائین و پروتناز	LPHVLTPEAGATPTAEGGVYMT	ضد تکثیر	(۸۳)
Tuna skin gelatin( <i>Thunnus spp</i> )	آلکالاز	نامشخص	آنتی اکسیدان	(۸۲)

است که برای راه اندازی آپوپتوز به کار 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 به دنبال 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

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 به کار گرفته شوند. با توسعه 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) و القاء ژن Bax (القاء کننده آپوپتوز) استراتژی خوبی جهت به جریان انداختن فرایند آپوپتوز می‌باشد. علاوه بر این از آنجا که کاسپازها در هر دو مسیر نقش مهم و تأثیرگذاری دارند لذا کشف ترکیبات فعال کننده کاسپازها نیز استراتژی دیگری

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 به دنبال 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 به دنبال 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

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 فیکوسیاینین 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). فیکوسیاینین 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 فیکوسیاینین 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 میتوزن (P38MAPK) نقش‌های محوری را در تنظیم و هماهنگ کردن پاسخ‌های سلولی در برابر انواع استرس‌های مختلف سلولی بر عهده دارند (۵۱ و ۶۹).

تکتیر 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

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 سیکلواگزاولین و وایرنامیدهای A-C مشاهده شدند که دارای پتانسیل‌های فعال‌کنندگی 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<sub>1</sub> ردیف‌های سلولی CD18 و ASPC-1 از سلول‌های سرطانی پانکراس انسان می‌شود (۵۳). توقف چرخه سلول‌های HL-60 سرطان خون در مرحله G<sub>2</sub> یا M چرخه سلولی و همین‌طور مهار سیتوکینز از فعالیت‌هایی است که سیکلواگزاولین 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 ضد میتوزی هستیم که مانند الکلوئیدهای 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 از توبولین‌ها می‌شود و از سرهم‌بندی (assembly) توبولین‌ها به منظور تشکیل میکروتوبول‌ها جلوگیری می‌نماید. این کار را از طریق هیدرولیز GTP انجام می‌دهد (۹۱).

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

همیاسترلین یک تریپتید طبیعی استخراج شده از اسفنج‌های دریایی *Auletta* و *Siphonochalina sp.* است که با اتصال به میکروتوبول‌های دینامیک طبیعی، آن‌ها را تخریب می‌کند و سبب دپلمیریزاسیون 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 تکثیر سلول است همراه با چندین داروی دیگر به عنوان آنتی میکروتوبول به کار گرفته می‌شوند (۱۰۳ و ۱۰۴). دسمتوکسی ماژوسکوالامید C، یک دپسیپتید حلقوی جدید است که از سیانو باکتری *Lyngbya majuscula* 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(Fik-1/KDR)، نقش کلیدی را در رگ‌زایی تومورها ایفا می‌کنند (۱۰۹ و ۱۰۸). رشد تومورها ممکن است از طریق مسیر

هیدرولیز GTP می‌شود. مشخص نیست که این تریپتید، اتصال وینکریستین به توبولین‌ها را مهار می‌کند یا باعث مهار تعویض نوکلئوتید (nucleotide exchange) می‌شود (۹۲). ویتیلوامید (Vitilevuamide B) B، یک پپتید ۱۳ آمینواسیدی است (شکل ۳B). که از دو اسیدیان (کوزه‌داران) به نام‌های *Didemnum cuculiferum* و *Polysyncranton lithostrotum* استخراج شده‌اند.

ویتیلوامید تأثیر بسیار مثبتی بر مهار پلیمریزاسیون توبولین‌ها دارد. اثبات شده که ویتیلوامید در اتصال به توبولین‌ها با وینبلاستین، دارای مهار غیر رقابتی است. ویتیلوامید باعث پایداری اتصال کولشی سین به توبولین‌ها می‌شود در نتیجه از پلیمریزاسیون توبولین‌ها جلوگیری می‌شود (۹۳). پپتیدهای دیگری که از منابع دریایی به دست آمده‌اند شامل دیازونامید A (Diazonamide A) (۹۴ و ۹۵)، اسکلریتودرین A (Scleritodermin A) (۹۶ و ۹۸)، همیاسترلین (Hemiasterlin) (۱۰۱ و ۱۰۴)، دسمتوکسی ماژوسکوالامید C (Desmethoxymajusculamide) (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). اسکلریتودرین 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).

(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 سرهم‌بندی 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

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 (HIF1 $\alpha$ ) هستند (۱۱۰ و ۱۱۱). نیوواستات (Neovastat (AE-941) یک ترکیبی است که از غضروف کوسه استخراج شده است. این ترکیب که از غضروف کوسه *Squalus acanthias* استخراج شده است به طور 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 مسیر آلفا HIF2 می‌شود (۱۱۴). پلی‌پپتیدهای خطی جدید به دست آمده با وزن مولکولی ۱۵۵۰۰ با پتانسیل فعالیت ضد رگزایی از غضروف کوسه *Prionace glauca* استخراج شده است (۱۱۵). میکوتیازول (Mycothiazole) ترکیبی از پلی‌کتاید- 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

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) می‌تواند 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 به دست 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 به دست آوردن پپتیدهای زیست فعال، از طریق هیدرولیز پروتئین‌های دریایی وجود دارد. مطالعات بر روی پپتیدهای به دست آمده از فرآورده‌های هیدرولیزی پروتئین‌ها نشان داده‌اند که این مولکول‌ها، عملکرد آنتی‌اکسیدانی، 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

از انجام کارآزمایی‌های بالینی و اثبات توانایی آن‌ها به عنوان داروهای ضدتومور معرفی شدند. سمادوتین (Cemadotin) که یک پپتید به دست 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 شده‌اند. 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

داروها و به‌ویژه داروهای ضد سرطان، خواهد داشت.

به‌دست آید. با همه موانع و مشکلات موجود، آینده دارو، از آن دریاست و دریا سهم عمده‌ای را در کشف

## 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 *Stylisha 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. Brogini 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. Freitas VM, 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 polyphosphorylation 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, Keenam 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. Kijjoo 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. Didemmins: 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, Rodriguez 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, Joullie 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-phycoerythrin 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, Lopera 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, Taberero 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 cyclozoxoline. *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. Virenamidases 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 antimetabolic 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. Bougateg 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 *Auleta* 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. Nakamura S, Chikaraishi Y, Tsuruma K, et al. Ruboxistaurin, a PKC $\beta$  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 Ascidiaceans. 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.

*Review Article*

# Marine bioactive peptides with anti-cancer potential

*M. Nazarian<sup>1</sup>, S.J. Hosseini<sup>1,2</sup>, I. Nabipour<sup>3</sup>, G.H. Mohebbi<sup>3\*</sup>*

<sup>1</sup> *Department of cellular and molecular sciences, faculty of basic sciences, the Persian Gulf University, Bushehr, Iran*

<sup>2</sup> *Department of Biotechnology, The Persian Gulf Research and Studies Center, The Persian Gulf University, Bushehr, Iran*

<sup>3</sup> *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

Website: <http://bpums.ac.ir>  
Journal Address: <http://ismj.bpums.ac.ir>