

ترکیبات زیست فعال ثانویه میکروارگانیسم‌های دریایی و کاربرد آن‌ها

خانمناز عبادی^{۱*}، احمد شادی^۲

Khanomnaz.ebadi@gmail.com

۱- کارشناسی ارشد زیست فناوری دریا، دانشکده علوم و فنون دریایی، دانشگاه خلیج فارس بوشهر

۲- استادیار گروه زیست فناوری دریا، دانشکده علوم و فنون دریایی، دانشگاه خلیج فارس بوشهر

چکیده

ترکیبات زیست فعال به دو نوع اولیه و ثانویه تقسیم می‌شوند. ترکیبات زیست فعال اولیه برای رشد موجودات زنده ضروری بوده اما ترکیبات زیست فعال ثانویه برای زندگی موجودات ضروری نبوده و از ترکیبات زیست فعال اولیه به وجود می‌آیند. بیشتر ترکیبات زیست فعال ثانویه بقا جاندار را موجب می‌شوند. میکروارگانیسم‌های دریایی به صورت آزادی و یا همزیست با گیاهان و حیوانات دریایی زندگی می‌کنند و بسیاری از ترکیبات زیست فعال دریایی اغلب توسط میکروارگانیسم‌های همزیست تولید می‌شوند. میکروارگانیسم‌های همزیست با اسفنج، ریز جلبک‌ها، باکتری‌ها و قارچ‌های دریایی از منابع عمده ترکیبات زیست فعال می‌باشند. ترکیباتی که توسط اسفنج‌ها تولید می‌شوند شامل: استروئیدها و نوکلئوزیدهای غیر معمول، ترکیبات ضد التهاب مانند کلاتریول و هالی پپتین است. اسیدهای چرب دارای امگا ۳، انواع توکسین‌ها، رنگدانه‌ها و استرول‌ها از ریز جلبک‌ها به دست می‌آید. باکتری‌های دریایی تولید کننده ترکیباتی مانند لوبوفورین، بربوستاتین، ماکرولاکتین، سالیین آمید، استئوجنین و آستاگزانتین می‌باشند. قارچ‌های دریایی ترکیباتی مانند دندروفیلین، پستالون اسکالوسماید، ارموفیلین و غیره تولید می‌کنند. ترکیباتی مانند بربوستاتین نیز از بربوزواها به دست می‌آید. تنوع موجودات و محصولات دریایی در مقایسه با منابع خشکی بسیار بالا بوده و میکروارگانیسم‌های دریایی منابع مهم ترکیبات جدید محسوب می‌شوند. در نتیجه کشف ترکیبات زیست فعال جدید از منابع دریایی ضرورت تحقیق بر روی موجودات دریایی را نشان می‌دهد.

واژگان کلیدی: ترکیبات زیست فعال ثانویه- میکروارگانیسم‌های دریایی- صنایع داروسازی

تاریخ دریافت مقاله: ۹۸/۰۴/۲۲

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۸/۰۹/۰۴

۱ - مقدمه

اقیانوس‌ها و دریاها بیشتر از ۷۰٪ از سطح زمین را فراگرفته‌اند و منبع غنی و متنوع از موجودات زنده و ترکیبات جدید با پتانسیل دارویی، غذایی، مواد آرایشی، آرایشی و غیره هستند (۱). گزارش شده است که اقیانوس‌ها نزدیک ۳۰۰۰۰۰ گونه شناخته شده را در خود جای داده‌اند و این مقدار تنها درصد کوچکی از تعداد کل گونه‌ها می‌باشد (۲-۴). میکروارگانیسم‌هایی که در اکوسیستم‌های دریایی وجود دارند، در زیستگاه‌های منحصر به فردی زندگی می‌کنند و معمولاً ترکیبات زیست فعالی تولید می‌کنند که از انواع ترکیبات خشکی متفاوت هستند (۵). ترکیبات زیست فعال طبیعی شامل ترکیبات زیست فعال میکروبی می‌باشند و برای تولید محصولات طبیعی یا تخمیری در زمینه‌های پزشکی و کشاورزی، مواد اولیه برای ایجاد تغییرات شیمیایی یا میکروبی و سنتز شیمیایی مواد جدید در تولید داروها مورد استفاده قرار می‌گیرند (۶). از میان ترکیبات زیست فعال شناخته شده تقریباً ۵۰٪ از آن‌ها شامل مشتقات پلی‌کتیدها بوده و از میکروارگانیسم‌های خشکی و دریایی جداسازی شده‌اند. پلی‌کتیدها خانواده‌ای بزرگ از ترکیبات متنوع و مهم در پزشکی هستند و نمونه آن‌ها شامل: اریترومايسين (ضد باکتری)، سینتاتین (ضد قارچ) و اورمکتین (ضد انگل) می‌باشد (۷). باکتری‌ها و قارچ‌ها منابع ارزشمندی برای کشف عوامل ضد میکروبی هستند و اغلب در خاک، گیاهان در حال فساد و یا به صورت همزیست با موجودات دریایی یافت می‌شوند. میکروارگانیسم‌های دریایی شامل: باکتری-ها، سیانوباکتری‌ها، دینوفلاژله‌ها و غیره بوده و معمولاً به صورت همزیست با گیاهان و حیوانات دریایی هستند. در طول ۴ دهه گذشته بیش از ۱۰۰۰۰ ترکیب از موجودات دریایی جداسازی شده است و در حال حاضر رشد چشمگیری در مورد محصولات طبیعی دریا یا ترکیبات زیست فعال ثانویه وجود دارد. ترکیبات زیست فعال به دو نوع اولیه و ثانویه تقسیم می‌شوند: ترکیبات زیست فعال اولیه برای رشد موجودات زنده ضروری بوده و شامل واحدهایی مانند اسیدهای آمینه، اسیدهای چرب، مونوساکاریدها برای سنتز ماکرومولکول‌ها، پروتئین‌ها، اسید نوکلئیک‌ها، کربوهیدرات‌ها و لیپیدها می‌باشند و در همه موجودات زنده وجود دارند اما ترکیبات زیست فعال ثانویه برای زندگی موجودات ضروری نبوده و از ترکیبات

زیست فعال اولیه به وجود می‌آیند. بیشتر ترکیبات زیست فعال ثانویه بقا جاندار را موجب شده و به عنوان سلاح شیمیایی در مقابل باکتری‌ها، قارچ‌ها، حشرات و حیوانات مورد استفاده قرار می‌گیرد (۸). بیشتر محصولات طبیعی که در صنایع داروسازی مورد توجه هستند از ترکیبات زیست فعال ثانویه می‌باشند و شامل: آلکالوئیدها، تریپتوئیدها، پلی‌ساکاریدهای حاوی سولفات، پپتیدها و ترکیبات شیمیایی جدید هستند. ترکیبات زیست فعال ثانویه دارای ساختار و مسیر بیوسنتزی پیچیده‌ای هستند اما دارای ارزش بالایی در صنایع پزشکی هستند و گرایش روزافزون جوامع بشری برای استفاده از داروها با منشا طبیعی موجب افزایش تقاضا برای مواد موثر ترکیبات طبیعی گردیده است. همچنین مطالعه و کشف ترکیبات زیست فعال ارزشمند می‌تواند ما را در سرمایه‌گذاری هر چه بیشتر بر روی منابع طبیعی بومی کشورمان یاری کند و گویای ضرورت انجام تحقیق بر روی ترکیبات با منشا طبیعی می‌باشد. (۹، ۱۰).

۲- ترکیبات زیست فعال ثانویه میکروارگانیسم‌های

دریایی

۲-۱ جلبک‌ها

بیش از ۵۰۰۰۰ گونه مختلف از ریزجلبک‌ها وجود دارد که تنها تعداد کمی از آن‌ها شناسایی شده‌اند. ریزجلبک‌ها از پتانسیل ژنتیکی بالایی برای عوامل زیست‌فعال و بیوشیمیایی برخوردار می‌باشند و یک جنبه تجاری از کاربرد ریزجلبک‌ها، استفاده از آن‌ها در تولید لیپیدهای ویژه است. اسیدهای چرب امگا ۳ که در ماهیان دریایی خاصی وجود دارند، برای کاهش شیوع بیماری‌های کرونری قلب مورد توجه زیادی هستند. منشاء این اسید-های چرب احتمالاً از فیتوپلانکتون‌های موجود در زنجیره غذایی می‌باشد و بیشتر گونه‌های فیتوپلانکتون منبع غنی از روغن‌های حاوی میزان مختلف از ایکوزاپنتانویک اسید و دوکوزاهگزانویک اسید هستند. دوکوزاهگزانویک اسید، یک افزودنی غذایی مهم مورد نیاز برای رشد مغز است و توسط چندین گونه از دینوفلاژله‌ها تولید شده است. گونه-های بین‌المللی، غیرفوتوسنتزی به‌ویژه *Cryptocodinium cohnii*، برای تولید تجاری موفق این اسید، توسط ژاپن و ایالات متحده مورد استفاده قرار

مسیرهای عصبی به عنوان عوامل درمانی، ابزاری سودمند بوده و همچنین از پتانسیل تجزیه‌پذیری زیستی برخوردار می‌باشند (۱۰).

در حال حاضر توجه عمده در مورد ریز جلبک‌های سبز بر روی ترکیب پیچیده دونالیلا^۶ متمرکز شده است. این ترکیب اساس تولیدات صنعتی، در تولید بتاکاروتن بوده و یک ماده محلول در چربی است و به‌عنوان جاذب رادیکال آزاد از کیفیت بهتری برخوردار است و گزینه مناسبی برای گرفتن تدریجی کل بازار به‌عنوان یک افزودنی غذایی است. (۱۲).

التهاب یک مرحله اولیه در پاسخ سیستم ایمنی در برابر عفونت‌ها و زخم می‌باشد و بیشتر داروهای ضد التهابی که مورد استفاده قرار می‌گیرند، مهار کننده‌های سیکلواکسیژناز^۷ هستند. پاسیفنول یک ترپنوئید جدا شده از جلبک دریایی *Laurencia clariformis* است و به عنوان مهار کننده مسیر سیکلواکسیژناز شناخته شده است. به طور کلی فعالیت ضد التهابی این ترکیب از طریق کاهش لوکوترین‌ان B4 و ترومبوکسان B2 صورت می‌گیرد. همچنین فعالیت ضد التهابی آن از طریق مهار آنزیم کلیدی فسفولیپاز A2 و تغییر مسیر سیکلواکسیژناز می‌باشد. (۱۵).

اپتادیول نیز یک ترپنوئید جدا شده از جلبک دریایی *Stypodium flabelliforme* است و دارای اثرات دارویی در سیستم قلبی-عروقی و همچنین اثر ضد التهابی از طریق مهار آزادسازی ایکوزانوئیدهای مثل لوکوترین‌ان B4 و ترومبوکسان B2 و تغییر مسیر سیکلواکسیژناز می‌باشد. این تغییر مسیر از طریق مهار آنزیم فسفولیپاز A2 که نقش عمده در آزادسازی آراشیدونیک‌اسید و تشکیل واسطه‌های لیپیدی را داشته، صورت می‌گیرد و فعالیت ضد التهابی آن قوی‌تر از ایندومتاسین می‌باشد. اپتادیول همچنین فعالیت حفاظتی از معده را دارا بوده و این اثر دوگانه می‌تواند روش درمان موثر و بدون عوارض جانبی برای داروهایی که معمولاً برای درمان بیماری‌های التهابی وجود دارد، باشد. این ماده همچنین اثر ضد میکروبی در مقابل باکتری‌های گرم منفی و مثبت به ویژه *Escherichia ifaecalis* را دارا می‌باشد (۱۵، ۱۶).

گرفته‌اند. جلبک‌های دریایی ترکیبات هتروسیکلیک حاوی نیتروژن تولید می‌کنند که از جمله آن‌ها می‌توان داموئیک‌اسید^۱ و کاینیک‌اسید^۲ را نام برد. داموئیک‌اسید برای اولین بار از جلبک *Chondria armata* جداسازی شده است و دارای خاصیت کرم‌کشی بوده و در خارج کردن آسکاریس و کرمک موثر بوده و بدون عوارض جانبی می‌باشد (۱۱، ۱۲).

دینوفلاژله‌ها همچنین ماکرولیدهایی را با ارزش دارویی تولید می‌کند. هر دو نوع گونه همزیست و آزاد *Amphidinium sp.*، آمفیدینولیدهای^۳ با سمیت یاخته-ای را تولید می‌کنند، که بالاترین پتانسیل را در مقابل لوسمی L1210، سرطان پوست KB و رده یاخته‌ای HCT روده بزرگ را دارند اما ساختارشان به‌طور کامل روشن نشده است و بیوسنتز آن‌ها موفق نبوده است. در کشت دینوفلاژله *Goniodoma pseudogonyaulax* ماکرولیدهایی به دست آمده است که گونیودومین^۴ نام دارد و در شرایط آزمایشگاهی فعالیت ضد قارچی از خود نشان می‌دهند (۱۲).

بعضی از موجودات دریایی از قبیل ریزجلبک‌ها حاوی توکسین هستند و تمایز بین توکسین‌های سمی و دارویی در تولید داروهای جدید دارای اهمیت می‌باشد. (۱۳). توکسین‌های جلبک‌های دریایی بر اثر شکوفایی جلبکی به وجود می‌آیند و بیشتر آن‌ها ساکسیتوکسین^۵ نامیده می‌شوند و دارای وزن مولکولی پایین، محلول در آب و حاوی ترکیبات نیتروژن‌دار هستند (۱۴). به طور مثال توکسین‌های جدا شده از *Cone-shell* گروهی از پپتیدهای غنی از پیوندهای دی‌سولفیدی هستند که کانتوتوکسین نامیده می‌شوند و اگرچه چندین گونه از آن‌ها باعث مرگ و میر در انسان می‌شود اما توکسین‌های خاصی از آن‌ها پتانسیل دارویی داشته و در تسکین درد، صرع و پیشگیری از سکنه موثر می‌باشند. آلفا توکسین گونه‌های مختلف از *Conus* نسبت به گیرنده‌های مغز و ماهیچه انتخاب‌پذیر بوده و بیشتر پپتیدهای فعال جدا شده از این سموم برای کانال‌های یونی و انواع گیرنده‌ها اختصاصی هستند. در بررسی

¹ Domoic acid

² Kainic acid

³ Amphidinolides

⁴ Goniodomins

⁵ Saxitoxin (STx)

⁶ Dunaliella

⁷ Cyclooxygenase (COX)

پایداری اسکلت اسفنج شده و دفاع در مقابل عوامل بیماری‌زا و شکارچی را موجب می‌شوند (۲۲). استروئیدها داروهای سنتزی هستند که به طور گسترده برای درمان تنگی نفس، پسوریازیس و انواع التهاب‌ها استفاده می‌شوند. اسفنج‌ها منبع غیر معمول از استروئیدها بوده و فعالیت ضد التهابی دارند. کانتیگناسترو^۱ یک استروئید پلی‌اکسیژن‌دار می‌باشد که از اسفنج دریایی *Petrosia contignata* جداسازی شده است و مطالعات صورت گرفته نشان داده که می‌تواند در درمان تنگی نفس و بیماری‌های التهابی مورد استفاده قرار بگیرد. این استروئید آزاد شدن هیستامین از بازوفیل‌ها و بافت شش را کاهش می‌دهد و احتمالاً برهم‌کنش غیرمستقیم با سیستم‌های پیام‌رسانی یاخته‌ای برای مهار فعالیت فسفولیپاز C از خود نشان می‌دهد (۲۳).

سس‌توبریسترو^۲ یک پلی‌هیدروژنه ۵ حلقه‌ای می‌باشد که از اسفنج *Xestospongia bergquisti* جداسازی شده و مهارکننده قوی آزادسازی هیستامین وابسته به ایمونوگلوبین E از ماستوسل‌های فعال شده می‌باشد. سسس‌توبریسترو^۳ A تولید اینوزیتول تری‌فسفات و فعالیت فسفولیپاز C را مهار می‌کند و از جریان ذخیره کلسیم درون یاخته‌ای که از فرایندهای اولیه آزادسازی واسطه‌های وابسته به ایمونوگلوبین E می‌باشد، جلوگیری می‌کند.

کلاتریول^۳ A و B استروئیدهای پلی‌اکسیژنه جدید جدا شده از اسفنج *Clathria lissosclera* می‌باشد و نه تنها از مولکول‌های ضد حساسیت هستند، بلکه ترکیبات ضد-التهابی نیز محسوب می‌شوند (۲۴، ۲۵). کلاتریول B از تولید سوپراکسید از نوتروفیل‌ها که در بیماری‌زایی و اختلال التهابی نقش دارند، جلوگیری می‌کند. در این خصوص این استروئید باید به طور دقیق مورد مطالعه قرار بگیرد، چون ممکن است در کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو توصیف شده در چندین بیماری تحلیل رونده مزمن مفید باشد (۱۵).

اسفنج‌های دریایی منبع بسیار خوبی از استروئیدهای غیر-معمول بوده و چندین آلکالوئید پپتیدی و پروتئینی از آن‌ها جداسازی شده است. برخی از این استروئیدها مثل استروئیدهای آلکالوئیدی و سولفاتیدی فعالیت ضد میکروبی

جلبک *padina* از جلبک‌های قهوه‌ای است و تا کنون ۸۰ گونه از جنس پادینا در سطح دنیا شناسایی شده است. در سواحل شمالی خلیج فارس ۶ گونه از جنس پادینا از جمله *Padina borergesenii* تا کنون شناسایی شده است. جمیلی و همکاران در سال ۹۴ در مطالعات خود بر روی این جلبک خلیج فارس ترکیبات استروئیدی که از ترکیبات زیست فعال ثانویه می‌باشند را شناسایی کردند. این ترکیبات شامل کلسترول، فوکوسترول، ۲۲-دهیدروکلسترول، بتاسیتوسترو^۲، استیگمااسترو^۱، اوستراسترو^۱ و دو اپیمهیدروکسی استرو^۱ می‌باشد. فوکوسترول از استروئیدهای اصلی جلبک‌های قهوه‌ای است که در این گونه جلبک نیز وجود دارد. این ترکیب اثر ضد دیابت دارد و مصرف ۳۰ گرم/کیلوگرم در موش‌های دیابتی باعث کاهش شدید غلظت گلوکز در سرم خون می‌شود. وجود فوکوسترول علاوه بر اثر ضد دیابت، اثر آنتی‌اکسیدانی را نیز در این جلبک‌ها تایید می‌کند. استیگما استرو^۱ و بتاسیتواسترو^۲ دو استروئید اصلی هستند که در این جلبک گزارش شده است. استروئیدهای گیاهی برای جذب از طریق روده با کلسترول خون رقابت می‌کنند و باعث کاهش غلظت کلسترول پلاسما می‌شوند. این مطالعه نشان می‌دهد که این گونه از جلبک‌های قهوه‌ای به وفور ترکیبات استروئیدی کلسترول، ۲۲-دهیدروکسی کلسترول و فوکوسترول را دارا می‌باشند و قابل استفاده در صنایع دارویی می‌باشند (۱۷).

۲-۲ اسفنج‌ها

اسفنج‌های دریایی پناهگاه مهمی برای میکروارگانیسم‌های دریایی محسوب می‌شوند و منبع غنی از ترکیبات جدید با پتانسیل کاربردی بالا هستند و ممکن است گونه‌های میکروبی منحصر به فردی در اسفنج‌ها باشد که در زیستگاه‌های دریایی دیگر یافت نمی‌شود (۱۸). میکروارگانیسم‌های همزیست با اسفنج شامل باکتری‌ها، جلبک‌های تک‌سلولی، سیانوباکتری‌ها و دینوفلاژله‌ها می‌باشند. در این خصوص باکتری‌ها جمعیت غالب را تشکیل داده و حدود ۵۰-۴۰٪ از حجم اسفنج را تشکیل می‌دهند. برخی محصولات طبیعی در اسفنج‌ها یافت می‌شوند که منشاء باکتریایی دارند و توسط باکتری‌های همزیست با اسفنج تولید می‌شوند (۱۹-۲۱). باکتری‌های همزیست با اسفنج از طریق تولید ترکیبات زیست فعال ثانویه باعث

¹Contignasterol

²Xestoberrysterol

³Clathriol

فارس را ارزیابی کردند و نتایج نشان داد که عصاره‌های دی‌اتیل اتری روی باکتری‌های *Bacillus subtilis* و *Spizizenii ATCC6633* اثر ضدباکتری دارند. بنابراین ترکیبات زیست فعال ثانویه محلول در دی‌اتیل‌اتر با ساختار شیمیایی غیرقطبی-نیمه قطبی دارای اثر ضدباکتریایی بوده و می‌توانند به عنوان یکی از عصاره‌هایی که در راستای تولید داروهای آنتی‌بیوتیک مورد استفاده قرار می‌گیرند، کاربرد داشته باشد. (۲۹)

۲-۳ باکتری‌ها

برخی ترکیبات زیست فعال دریایی در واقع توسط میکروپهای همزیست با گونه‌ها تولید می‌شوند. به طور مثال تترودوتوکسین یک نوع نوروتوکسین می‌باشد که بر روی دستگاه عصبی تاثیر می‌گذارد و به صورت مسمومیت با ماهی پفکی به وجود می‌آید. مطالعات صورت گرفته نشان داده است که تترودوتوکسین توسط بیشتر سویه‌های باکتری‌های دریایی تولید شده و از طریق زنجیره غذایی در ماهی‌های گوناگون تجمع می‌یابد (۹).

ترکیبات مختلف ضد سرطان نیز از باکتری‌های دریایی جداسازی شده‌اند که عمدتاً به صورت همزیست با اسفنج زندگی می‌کنند. سالینوس پروماید A از باکتری‌های جنس *Salinospora*، که یک گروه از اکتینومیست‌های دریایی می‌باشند جداسازی شده است. فعالیت ضد توموری آن از عملکرد پروتازوم ۲۰ که در فیزیولوژی یاخته‌ای نقش مهمی دارد، جلوگیری می‌کند.

ماکرولیدهای دریایی، گروهی از محصولات طبیعی اکسیژن‌دار هستند که ساختار آن‌ها به صورت ماکروسایکلیک لاکتون بوده و دارای فعالیت سمیت یاخته-ای با هدف‌های مختلف مولکولی می‌باشند. به طور مثال لوبوفورین A و B دو ترکیب زیست‌فعال با فعالیت ضد-میکروبی، ضدسرطان و ضدالتهابی هستند و از اکتینومیست‌های دریایی جداسازی شده‌اند. بریوستاتین‌ها (شکل ۱) نیز گروهی از ماکرولیدها هستند که در گونه‌های دریایی یافت می‌شود و پتانسیل تعدیل‌کننده پروتئین کیناز C را دارا می‌باشند و در حال حاضر به عنوان عوامل ضدسرطان مورد مطالعه قرار می‌گیرند. عوامل ضد ویروس نیز از میکروارگانیسم‌های دریایی جداسازی شده-

را دارا بوده و به لحاظ فیلوژنتیکی قابل توجه هستند. به عنوان مثال هالیستانول و استرول‌های جداسازی شده از اسفنج‌های دریایی *Halichondria moriei* و *Toxadocia zumi* به ترتیب از رشد باکتری‌هایی مثل *Bacillus subtilis* و *Staphylococcus aureus* جلوگیری می‌کند (۹، ۱۱).

برخی از اسفنج‌ها حاوی نوکلئوزیدهای غیر معمول نیز هستند. به عنوان مثال اسپونگوبوری‌دین و اسپونگوتیمیدین از ترکیبات زیست فعال ثانویه مورد توجه هستند. آنالوگ آدنین، ویدارابین، اولین بار به عنوان عوامل ضد سرطان سنتز شدند و عملکرد DNA پلی‌مراز، ریبونوکلئوتیدردوکتاز، و آدنیل‌سیکلاز را مهار می‌کند. این ترکیب توسط سویه همزیست *Streptomyces antibioticus* تولید شده است و همچنین به عنوان عوامل ضد ویروس نیز شناخته شده است. از جمله نوکلئوزیدهای غیر معمول دیگر می‌توان به میکالسین A و B اشاره کرد که از عصاره چربی‌دوست اسفنج دریایی *Mycale sp.* جداسازی شده و از تقسیم یاخته‌ای تخم بارور شده ستاره دریایی جلوگیری می‌کند (۲۶، ۲۷).

هالی‌پپتین A-B-C-D از اسفنج دریایی *Haliclona* جداسازی شده و توجه عمده بر روی هالی‌پپتین نوع A می‌باشد چون دارای فعالیت ضد التهابی قوی در شرایط آزمایشگاهی و طبیعی بوده، حتی قوی‌تر از داروهای ضد التهابی معمول از قبیل ناپروکسین و ایندومتاسین عمل می‌کند و بدون عوارض جانبی می‌باشد (۱۵).

حیدری جامع بزرگی و همکاران در سال ۹۶ فعالیت سیتوتوکسیک عصاره متانولی اسفنج *Ircinia mutans* جدا شده از آب‌های جزیره لارک خلیج فارس را بر روی ۳ رده سلول سرطانی انسانی MOLT-4، MCF-7، HT-29 مورد مطالعه قرار دادند. این عصاره فعالیت سیتوتوکسیک متوسط تا قوی بر روی هر ۳ رده سلول سرطانی نشان داد و نتایج بیانگر آن بود که بخش دی-کلرومتانی نسبت به بخش هگزانی فعالیت سیتوتوکسیک قوی‌تری دارد. یافته‌های این تحقیق پتانسیل بالای اسفنج‌های خلیج فارس را به عنوان منابع ارزشمند دارای ترکیبات ضد سرطان جدید نشان می‌دهد. (۲۸)

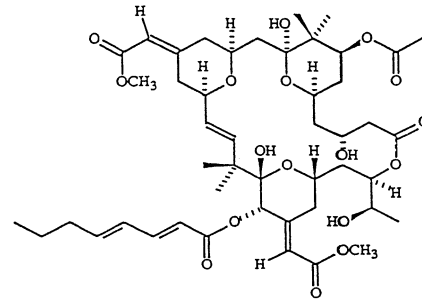
ناضمی و همکاران در سال ۹۱ خواص ضد باکتریایی عصاره اسفنج *Axinella sinoxea* جزیره لارک خلیج

سالین‌آمید E و C نیز به صورت یک پپتید یک حلقه‌ای نشان داده می‌شوند (۱۵).

کوراسین A12 یک استوجنین^۴ غیرمعمول است که از سیانوباکتری‌های دریازی جداسازی شده و شامل یک حلقه تiazولین است که سمیت یاخته‌ای قوی نسبت به رده یاخته‌ای لوسمی L1210 از خود نشان می‌دهد و با اتصال به مکان کلشیسین یا تداخل با آن مانع از پلیمریزاسیون توبولین و تقسیم یاخته‌ای می‌شود. آلتراموناس‌ها گروهی از باکتری‌های گرم منفی هس که در دریا به‌طور گسترده‌ای وجود دارد و در آب‌ها و گل و لای و یا حتی در ارتباط با موجودات زنده دیگر یافت می‌شوند. ترکیب زیست فعال ویژه آن‌ها شامل روبرنوئیک اسید^۵ C16 است که یک استوجنین معطر است و فعالیت متسع‌کنندگی نایژه‌ای و شل‌کنندگی عضلات را دارا می‌باشد. بهترین نمونه ایزوپروپونوئیدها شامل آستاگزانتین است که یک آنتی‌اکسیدان بسیار ارزشمند در افزودنی‌های غذایی و نیز به‌عنوان رنگدانه برای آبی‌پرووری به‌شمار می‌رود و توسط *Agrobacterium aurantiacum* تولید می‌شود (۱۲).

آرکی‌باکتری‌ها دارای اترهای گلیسرول ایزوپروپونوئید منحصر به فردی هستند که پایدارکننده دیواره یاخته‌ای است اما هیچ نمونه‌ای از مولکول‌های زیست‌فعال از آرکی‌باکتری‌ها جداسازی نشده است. علت این امر شاید عدم رقابت در شرایط سخت زیستگاه‌هایی باشد که این موجودات از آن‌ها جمع‌آوری شده‌اند. آرکی‌باکتری‌هایی که در اقیانوس‌های معتدل و آزاد زندگی می‌کنند، به لحاظ تولید ترکیبات زیست فعال طبیعی توسط شیمیدان‌ها مورد مطالعه قرار نگرفته است و اگر قابل کشت باشند، این میکروارگانیسم‌ها ممکن است یک حوزه جدید از ترکیبات را ارائه دهند. ارزشمندترین محصول آن‌ها، آنزیم‌های مقاوم در برابر حرارت است که در واکنش زنجیره‌ای پلیمرز PCR استفاده می‌شود و از آرکی‌باکتری‌های گرمادوست جدا شده است (۱۲).

اند که از جمله آن‌ها می‌توان ماکرولاکتین^۱ A-F را نام برد. این ترکیبات از باکتری‌های گرم مثبت عمق دریا و کاپرولاکتین^۲ A و B نیز از باکتری‌های دریایی *Pseudomonas sp.* جداسازی شده و ویروس سیمپلکس هرپس را مهار می‌کنند. به طور کلی ماکرولاکتین A در مقابل ویروس ایدز نیز موثر می‌باشد. (۱۴، ۱۵).



شکل (۱) ساختار بریوستاتین: فرمول شیمیایی $C_{47}H_{68}O_{17}$ وزن مولکولی $905.044 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ این ترکیب از باکتری‌های همزیست دریایی جداسازی شده است و خاصیت ضد سرطانی دارد. [۱۶]

اکتینومیست‌های دریایی منبع ترکیبات زیست فعال ثانویه هستند که دارای فعالیت ضدسرطان و ضد میکروبی هستند. سیکلومارین^۳ هپتاپپتیدهای ۳ حلقه‌ای A و B و C می‌باشند که از اکتینومیست‌های دریایی از قبیل *Streptomyces sp.* جدا شده‌اند. سیکلومارین A از ۳ آمینواسید معمول و ۴ آمینواسید غیرمعمول تشکیل شده است و فعالیت ضد التهابی و ضد تقسیم یاخته‌ای در مطالعات آزمایشگاهی و طبیعی از خود نشان داده است (۳۰، ۳۱).

سالین‌آمیدها نیز به صورت ۵ پپتید A-B-C-D-E بوده و از اکتینومیست‌های دریایی گونه *Streptomyces sp.* جداسازی شده‌اند. سالین‌آمید A و B دو ترکیب زیست فعال دو حلقه‌ای بزرگ هستند و دارای فعالیت ضد التهابی موضعی و ضد میکروبی در مقابل باکتری‌های گرم منفی بوده و در درمان التهاب بافتی و برخی عفونت‌ها استفاده می‌شوند. سالین‌آمیدهای C و D و E ترکیبات زیست فعال کوچکی هستند و از فعالیت ضد التهابی برخوردار هستند. ساختار نوع D مشابه A بوده اما حاوی باقیمانده والین در مکان ایزولوسین موجود در نوع A می‌باشد.

⁴ Acetogenin

⁵ Rubrenoic Acid

¹ Macrolactin

² Caprolactin

³ Cyclomarlin

کننده آنزیم متعلق به گونه *Pseudoalteromonas* بودند و بیشترین فعالیت آنزیمی آن‌ها در مرحله لگاریتمی بود. (۳۴)

آسپاراژیناز یک ماده ضد بدخیمی است که در شیمی درمانی لوسمی لنفوبلاستیک حاد به کار می‌رود. این آنزیم در بسیاری از جانوران، گیاهان و میکروارگانیسم‌ها وجود دارد اما میکروارگانیسم‌ها منابع مناسبی برای استخراج این آنزیم هستند زیرا توانایی تولید مقدار زیادی از آنزیم را دارند. ایزد پناه و همکاران در سال ۹۲ اکتینومیست‌های تولید کننده L-آسپاراژیناز را از خلیج فارس جداسازی کردند. از میان سویه‌های جداسازی شده، ۲۳ سویه تولید کننده آسپاراژیناز بودند و از میان آن‌ها سویه متعلق به جنس *Streptomyces* PG08 با فعالیت آنزیمی $2IU^{-1}$ 10×37 دارای بیشترین فعالیت آنزیمی بود. (۳۵)

۲-۴ بریوزوا

بریوزوها یا حیوانات خزّه مانند، موجوداتی غیر متحرک و صافی‌خوار بوده که به صورت کلنی در محیط‌های دریایی و آب‌های شیرین زندگی می‌کنند و حدود ۴۰۰۰ گونه از آن‌ها وجود دارد. بریوستاتین که در درمان برخی سرطان‌ها موثر می‌باشد توسط گونه‌ای از بریوزوا به نام *Bugulaneritina* تولید می‌شود و به طور انتخابی یاخته‌های سرطانی را از بین می‌برد و بر خلاف داروهای شیمی‌درمانی که از تولید یاخته‌های قرمز خون جلوگیری می‌کند، این ترکیب فرایند خون‌سازی را تحریک می‌کند و خطرات معمول و نیاز به انتقال خون را ندارد. اولین مورد از استفاده ترکیبات بریوستاتین در لوسمی ناشی از لنفوسیت P388 موثر بوده و ۹۶-۵۲ درصد از یاخته‌های سرطانی را از بین می‌برد. از گونه‌ای دیگر از بریوزوها به نام *zoobryon verticillatum* آکالوئیدی به نام 2,5,6 tribromo-N-methylgramine به دست آمده که تقسیم یاخته‌ای را در تخم بارور شده خارپوست دریایی مهار می‌کند.

اگرمای ناشی از قرار گرفتن در معرض گونه‌ای از بریوزوا به نام *Alcyonidium gelatinosum* از عوامل خطرناک برای ماهیگیران می‌باشد و واکنش شامل حساسیت فوق-العاده یاخته‌های واسطه نوع تاخیری بوده که این نوع از حساسیت برگشت‌ناپذیر و غیرقابل پیشگیری شناخته شده

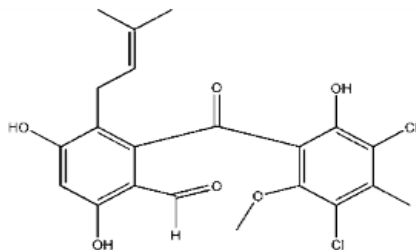
داراب‌پور و همکاران در سال ۲۰۱۰ سویه باکتری *Pseudomonas aeruginosa* PG-01 را از رسوبات خلیج فارس جداسازی و مورد مطالعه قرار دادند. این سویه توانایی تولید آنتی‌بیوتیک را دارا بود و عصاره خام به دست آمده از این باکتری در مقابل سویه‌های *Staphylococcus aureus* مقاوم به متیسیلین، *Streptococcus pyogenes*، *Staphylococcus epidermidis* و *Bacillus cereus* موثر بود. سویه‌های باکتری مورد آزمایش از انواع مقاوم به چند دارو بودند اما در مقابل این آنتی‌بیوتیک بسیار حساس بودند. این ترکیب ضد باکتری به دست آمده حتی در دمای ۱۲۰ درجه نیز فعال بوده و بهینه دما و زمان برای تولید ترکیب زیست فعال ضد باکتری در دمای ۳۷ درجه و ۷۲ ساعت می‌باشد. این آنتی‌بیوتیک به دست آمده می‌تواند برای درمان بیماری‌های باکتریایی مقاوم به دارو مورد استفاده قرار بگیرد. (۳۲)

بحری و همکاران در سال ۹۶ از رسوبات بستر جنگل‌های حرای خلیج فارس اکتینومیست‌هایی جداسازی کردند که پتانسیل تولید ترکیبات زیست فعال ضد سرطان سینه را دارا بودند. اثر کشندگی سلولی آن‌ها بر رده سلول سرطانی انسانی نشان داد که دارای فعالیت سمیت سلولی هستند و رشد سلول‌های سرطانی را مهار می‌کنند. نتایج نشان داد که رسوبات جنگل‌های حرا خلیج فارس غنی از اکتینومیست‌های فعال تولید کننده ترکیبات ضد سرطانی جدید است که نیازمند شناسایی و خالص‌سازی این دسته از باکتری‌ها می‌باشد. این نتایج شواهدی را مبنی بر ضرورت بررسی بر روی میکروبیوم‌های دریایی کشف شده به عنوان یک پتانسیل دارویی جدید در زمینه داروسازی را نشان می‌دهد. (۳۳)

آنزیم‌های خارج سلولی مانند آمیلاز، پروتئاز، لیپاز و DNA آزها کاربردهای متنوعی در زمینه‌های مختلف مانند صنایع غذایی، علوم زیست و پزشکی دارند. باکتری‌های هالوفیل منبع عمده‌ای از این قبیل آنزیم‌ها هستند زیرا نه تنها آنزیم‌های آن‌ها تحمل کننده نمک هستند بلکه مقاوم به دما نیز هستند. اردکانی و همکاران در سال ۲۰۱۲ باکتری‌های هالوفیل تولید کننده این آنزیم‌ها را از رسوبات خلیج فارس جداسازی کردند. سویه‌های تولید

مانند دندروفیلین 56 که هر دو مورد به عنوان گروه‌های غیرمعمول ترپنوئیدهای قارچی محسوب می‌شوند. همه دندروفیلین‌ها یک زنجیره جانبی استری را دارا می‌باشند که ممکن است به صورت یک ترپن تخریب شده و یا یک اسید چرب متیله شده باشد. مدت‌ها بعد ترکیب زیست فعال تقریباً یکسان با دندروفیلین E1 که بیوپولال^۶ نامیده می‌شود از دئوترومیست‌های زمینی جداسازی شد که فعالیت ضد باکتری، ضد قارچ و ضد خز را دارا بودند (۱۲).

پستالون یک ترکیب بنزوفنل کلردار می‌باشد که از قارچ دریایی *Pestalotia sp.* جداسازی شده است و در مقابل *S. aureus* مقاوم به متیسیلین و *Enterococcus faecium* مقاوم به ونکومايسين، دارای فعالیت ضد-میکروبی می‌باشد. نکته قابل توجه در مورد پستالون (شکل ۲) این است که این ترکیب تنها زمانی تولید می‌شود که باکتری دریایی CNJ-328 به صورت همزمان با قارچ کشت می‌شود و احتمال داده می‌شود که تولید این آنتی-بیوتیک توسط رقابت با باکتری آغاز می‌شود (۳۸)



شکل (۲) ساختار پستانول: فرمول شیمیایی: $C_{21}H_{20}Cl_{2}O_6$ وزن مولکولی: 439.2859 g/mol این ترکیب از قارچ دریایی *Pestalotia sp.* جداسازی شده است و دارای فعالیت ضد میکروبی می‌باشد. [۲۲]

۳ آلکالوئید اسکالوسماید^۷ A-B-C (شکل ۳) از کشت قارچ *Penicillium citrinum* به دست آمده است که این قارچ از دستگاه گوارش یک نوع ماهی جداسازی شده بود. آلکالوئید نوع A فعالیت ضد قارچی در مقابل *Cryptococcus neoformans* و ضد باکتری در مقابل *Micrococcus luteus* را دارا هستند (۷)

است. ساختار عاملی که باعث این حساسیت می‌شود. هاپتن بوده و محصول به دست آمده سولفوکولین می‌باشد. این ترکیب اولین نمونه طبیعی ترکیب سولفوکسونیوم شناخته شده است و به دست آوردن هاپتن خالص، مطالعه این نوع از حساسیت‌ها را امکان‌پذیر می‌سازد.

نوعی از بریوزواها که *Flustra foliacea* نام دارد، دارای فعالیت ضد میکروبی بوده و دو نوع آلکالوئید به نام فلوسترامین^۱ A و B از آن جداسازی شده است که جریان انقباضی تحریک شده دیافراگم را مهار می‌کند و همچنین عصاره اتری آن، تشکیل پلاک برای ویروس آنفولانزا سویه WSN را مهار می‌کند (۱۰، ۳۶).

۲-۵ قارچ‌ها

قارچ‌های دریایی در محیط‌های متنوع با شوری بالا و در ارتباط با مهره‌داران و گیاهان یافت می‌شوند و نسبت به محیط‌های کشت خیلی حساس می‌باشند. زیستگاه‌های غیرمعمول قارچ‌های دریایی، توانایی آن‌ها برای تولید ترکیبات زیست فعال ویژه را افزایش می‌دهد اما با این وجود ترکیبات زیست فعال آن‌ها شناخته نشده بوده و نیازمند کشف و شناسایی هستند (۷). تا کنون حدود ۲۷۲ ترکیب از قارچ‌های دریایی جداسازی شده است و تعداد این ترکیبات در حال افزایش است. این ترکیبات شامل پلی‌کتیدها، ترپن‌ها، استروئیدها و پپتیدها می‌باشند (۳۷). ریزقارچ‌های زمینی از نظر درمانی منبع مهم دسته‌هایی از ترکیبات زیست فعال مانند پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها و سایکلواسپورین‌ها هستند. در حال حاضر به نظر می‌رسد تنوع زیستی قارچی روی زمین تقریباً از بین رفته است، و در این خصوص دریا ممکن است تنوعی از قارچ‌های ناشناخته را ارائه دهد. عمده‌ترین ترکیبات زیست فعال غیر معمول به دست آمده از دئوترومیست‌های دریایی، سزکوئی‌ترپنوئیدهای^۲ مانند دندروفیلی^۳ ن^۳ از گونه *Phoma sp.* و فوماکتین‌های *Dendryphiella salina* می‌باشد که تنها در شوری بالای آب دریا هاگ تولید می‌کند. دندروفیلین‌ها به دو دسته تقسیم شوند: ارموفیلین-هایی^۴ مانند دندروفیلین E155 و تراینرارموفیلین‌هایی^۵،

¹ Flustramine

² Sesquiterpenoids

³ Dendryphiellins

⁴ Eremophilanes

⁵ Trinoreremophilanes

⁶ Bipolal

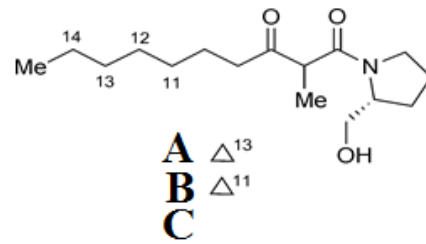
⁷ Scalusamides

می‌باشند. پپتیدهای زیست‌فعال معمولاً حاوی ۲-۳۰ آمینواسید هستند و فعالیت آن‌ها بر اساس ترتیب و توالی آمینواسیدها می‌باشد. بیشتر پپتیدهای دریایی نقش مهمی در جلوگیری و کنترل بیماری‌های مزمن از قبیل: بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت، سرطان و بیماری‌های مرتبط با چاقی دارند و می‌توانند به عنوان غذاهای عملکردی استفاده شوند. استفاده از ترکیبات طبیعی برای درمان و کنترل فشار خون در سال‌های اخیر توجه زیادی را به خود جلب کرده است. (۴۲)

ژلاتین‌ها به علت تجزیه‌پذیری و سازگاری زیستی در محیط‌های فیزیولوژیک، در پزشکی برای تهیه کپسول‌های سخت و نرم برای بسته‌بندی داروها، قرص‌ها، امولسیون‌ها، پماد، چسب، شربت و مولکول‌های زیست‌فعال مورد استفاده قرار می‌گیرند. پوست ماهیان آب گرم از قبیل تیلاپیا و ماهی تن، از پتانسیل خوبی برای تولید ژلاتین برخوردار می‌باشد و ژلاتین به دست آمده از این منابع در تولید ژل با استحکام بالا مورد استفاده قرار می‌گیرد. افزون بر این ژلاتین‌ها به عنوان کلوئید در محلول جایگزین پلاسما، برای کنترل جریان خون، در شوک ناشی از خون-ریزی و سوختگی کاربرد دارند. در این گونه موارد، اندازه مولکول‌های ژلاتین برای جلوگیری از تشکیل ژل کنترل شده و فشار اسمزی نیز حفظ می‌شود. ژلاتین ماهی به خصوص ژلاتین غیر-ژله‌ای یک ماده ایده‌آل برای این منظور می‌باشد. (۴۲)

ماهی سالمون همانند انسان هورمونی به نام کلسی‌تونین تولید می‌کند و به تنظیم کلسیم و کاهش میزان از دست رفتن توده استخوان کمک می‌کند. کلسی‌تونین ترشح شده از سالمون ۳۰ بار قوی‌تر از کلسی‌تونین ترشح شده از غده تیروئید انسان می‌باشد. کلسی‌تونین سالمون فعالیت یاخته‌های استئوکلاست (یاخته‌های تخریب کننده استخوان) را مهار می‌کند. در حال حاضر کلسی‌تونین سالمون به صورت مصنوعی نیز سنتز می‌شود و یک روش مقرون به صرفه برای ایجاد مقدار زیاد از محصول می‌باشد. (۱۰)

پروستاگلاندین‌ها مواد فعالی هستند که ابتدا در پلاسمای منی انسان و گوسفند شناسایی شدند. این مواد به میزان کمتری در بافت رحم، ریه، مغز، تیموس، پانکراس و عنبیه وجود دارند. پروستاگلاندین‌ها از اسیدهای چرب اشباع



شکل (۳) آلکالوئیدهای اسکالوسماید A-B-C جدا شده از قارچ *Penicillium citrinum* با فعالیت ضد قارچی و ضد باکتری [۷] پپتیدهای ضد میکروبی به دو نوع پپتیدهای غیر ریپوزومی و ریپوزومی تقسیم می‌شوند. پپتیدهای غیر ریپوزومی شامل: گرامیسیدین، پلی‌متیلین، باسیتراستین، گلیکوپپتید و غیره می‌باشند. این پپتیدها اغلب تغییر یافته بوده و توسط باکتری‌ها تولید می‌شوند. پپتیدهای ریپوزومی پپتیدهای طبیعی نامیده می‌شوند و توسط همه گونه‌ها از قبیل باکتری‌ها و قارچ‌ها تولید می‌شوند. این پپتیدها از فعالیت زیستی برخوردار بوده و به عنوان مولکول‌های دفاعی میزبان محسوب می‌شوند. دیکتیونامیس‌های A و B از قارچ‌های دریایی جدا شده از جلبک دریایی *Ceratodictyon spongisum* جداسازی شده‌اند و از جمله پپتیدهای خطی می‌باشند. دیکتیونامیس نوع A فعالیت کیناز ۴ وابسته به سیکلین را مهار می‌کند (۷). مطالعات صورت گرفته در مورد ترکیبات ضد ویروس از قارچ‌های دریایی، نیز نتایج امیدوارکننده‌ای داشته است. ترکیباتی مانند اکوستن، فوماستین و اینترگریک اسید فعالیت ضد ویروس قابل توجهی در مقابل HIV از خود نشان داده‌اند. به عنوان مثال سانسالوامید A یک دسی-پپتید جدا شده از قارچ دریایی *Fusarium sp.* می‌باشد و مهار کننده توپوایزومراز بیماری‌زای poxvirus *Molluscum contagiosum (MCV)* می‌باشد که باعث چندین آسیب جدی در مبتلایان به ویروس ایدز می‌شود (۳۹-۴۱)

۲-۶ سایر گونه‌ها

محیط‌های دریایی منابع وسیعی از ترکیبات زیست‌فعال را دارا می‌باشد. تعداد زیادی از ترکیبات نیتروژن‌دار (پروتئین، پپتید، آمینواسید) با فعالیت زیستی متنوع از موجودات دریایی شناسایی شده است. درشت جلبک‌ها و ماهی‌ها حاوی مقادیر بالایی از پروتئین (۴۷-۱۰٪) هستند و گزینه مناسبی از مواد خام برای پپتیدهای زیست‌فعال

رسانی و بارگهی در سال ۲۰۰۷ تأثیر ضد رگ زایی پروتئین‌های استخراج شده از غضروف کوسه ماهی *Carcharhinus sorrah* از آب‌های سواحل بوشهر را بر روی غشا کوریوآلانتوئیک جنین جوجه بررسی کردند. نتایج نشان داد که گروه تیمار در مقایسه با گروه شاهد از فعالیت ضد رگ‌زایی بیشتری برخوردار بودند. در نتیجه غضروف این کوسه ماهی دارای فاکتورهای ضد رگ‌زایی قوی از جمله پروتئین‌هایی با وزن مولکولی کم می‌باشد. (۴۵)

۳- بحث و نتیجه‌گیری

در سال‌های اخیر نیاز به داروهای جدید برای کنترل بیماری‌های جدید و آسیب‌های ناشی از میکروارگانیسم‌ها افزایش یافته است. این امر نیازمند منابع جدید از محصولات طبیعی زیست‌فعال می‌باشد. در این خصوص اقیانوس‌ها مورد توجه قرار گرفته و تلاش‌های زیادی در سرتاسر جهان با هدف جداسازی ترکیبات زیست‌فعال جدید از موجودات دریایی صورت گرفته است. مطالعات صورت گرفته بر روی زیست‌داروهای جدید به‌دست آمده از موجودات دریایی منجر به جداسازی ترکیبات زیست‌فعالی شده است که بسیاری از آنها از خواص دارویی برخوردار هستند و طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های زیستی مانند ضد میکروبی، ضد قارچی، سیتوتوکسیک، نوروٹوکسیک، ضدتقسیم یاخته‌ای، ضد ویروسی و ضدسرطان شناسایی شدند در سال‌های اخیر مشخص شد که منابع جلبکی، مرجانی و اسفنجی کمتر مورد مطالعه قرار می‌گیرند، چون تعداد مقالات مرتبط با این گونه‌ها به حداکثر مقدار خود رسیده است. در مقابل ترکیبات زیست‌فعال ناشی از میکروارگانیسم‌های دریایی در حال افزایش می‌باشند (۴۶). باکتری‌ها و قارچ‌های زمینی به عنوان منابع ترکیبات زیست‌فعال، بیش از نیم قرن مورد توجه قرار گرفته‌اند. بیش از ۱۲۰ مورد از داروهای مهم مورد استفاده در پزشکی (پنی‌سیلین‌ها، سیکلوسپورین A، آدریامایسین و غیره) از میکروارگانیسم‌های زمینی به‌دست آمده است اما تنوع زیستی بسیار زیاد میکروارگانیسم‌های دریایی ممکن است دلیلی برای علاقه به مطالعه آنها باشد. جداسازی آنتی‌بیوتیک سفالوسپورین C1 و P1، همراه با ترکیبات زیست‌فعال دیگر، از قارچ *SP. Cephalosporium* توسط براتزیو در اواخر دهه چهل که

نشده سنتز می‌شوند و در بافت‌ها توزیع می‌شوند. در مقایسه با هورمون‌ها، پروستاگلاندین‌ها در بافت‌ها ذخیره نمی‌شوند و به صورت موضعی سنتز نمی‌شوند. این ترکیبات عملکرد بافتی خاصی را انجام می‌دهند و سپس توسط سوخت و ساز آنزیمی به سرعت غیر فعال می‌شوند. در میزان نانوگرم در فعالیت‌های تولید مثلی، سیستم تنفسی، قلبی-عروقی و دستگاه گوارش عمل می‌کنند و اهمیت آن‌ها در سقط جنین، تنظیم قاعدگی و باروری به خوبی شناخته شده است. استفاده از آن‌ها در درمان زخم معده، ترومبوز و کنترل فشار خون پیش‌بینی شده است و به علت نقش آن‌ها در سیستم‌های زیستی و کاربرد دارویی به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. بیشتر پروستاگلاندین‌های دریایی از بی‌مهرگان دریایی به ویژه مرجان‌های نرم و گورگونیا به دست می‌آیند. کلارولون^۱ گروهی از پروستاگلاندین‌ها هستند که از مرجان‌های *Stolonifer viridis* جداسازی شده است و به علت ساختار ویژه و فعالیت ضد سرطان، توجه زیادی را به خود جلب کرده است. (۱۱)

امینی و همکاران در سال ۲۰۱۴ بر روی ستاره شکننده *Ophiocoma erinaceus* جدا شده از خلیج فارس، فعالیت همولیتیک ترکیبات ساپونین را مورد مطالعه قرار دادند. ساپونین‌ها و سرامیدهای گلیکوزیده به دست آمده از خارپوستان تا حد زیادی مسئول فعالیت زیستی آن‌ها می‌باشند. ساپونین‌ها از ترکیبات زیست‌فعال ثانویه هستند که به وفور در موجودات دریایی به خصوص ستاره دریایی و خیار دریایی یافت می‌شوند. این مطالعه نشان داد که عصاره اتانولی ستاره شکننده خلیج فارس دارای فعالیت همولیتیک می‌باشد و به راحتی توسط روش فتوشیمیایی شناسایی می‌شود. و می‌تواند برای مطالعات ضد سرطان مورد استفاده قرار بگیرد. (۴۳)

زندگی و همکاران در دانشگاه علوم پزشکی بوشهر پروتئین ۶۰ کیلودالتونی از ماده بنفش مترشح از خرگوش دریایی *Aplysia dactylomela* را جداسازی کردند که دارای اثرات ضد سرطانی بود. این پروتئین در غلظتی معادل ۵/۵-۰/۱ میکروگرم در میلی‌لیتر از رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی به ویژه رده NB4 جلوگیری می‌کند. (۴۴)

^۱Clavulones

مسئله منجر به دستیابی محصولات طبیعی اصلاح شده از نظر کمی یا کیفی می‌شود. در نهایت اینکه مواد شیمیایی بسیار مشابهی می‌تواند توسط میکروارگانیسم‌های کاملاً متفاوت از هم تولید شود، برعکس، یک گونه ممکن است موادی را وابسته به منشأ میکروارگانیسم تولید کند که از مسیرهای بیوسنتز غیرمرتبط نشأت گرفته باشد (۴۶).

ثابت شده است که فراهم کردن مقادیر کافی از بسیاری از بی‌مهرگان و یا جلبک‌های بزرگ به علت تعداد محدود خود موجودات زنده و یا به دلیل موقعیت جغرافیایی، تغییرات فصلی و جنسی در مقدار و ماهیت ترکیبات زیست فعال ثانویه تولید شده، بسیار دشوار و در برخی موارد غیر ممکن است. از سوی دیگر، پیچیدگی ساختاری بسیاری از مواد زیست‌فعال مانع از توسعه سنتز تجاری باکتری‌ها و یا قارچ‌ها اثبات این مطلب است که میکروارگانیسم‌های مربوطه منابع واقعی ترکیبات زیست فعال جدا شده می‌باشند. در مورد منشأ میکروبی، به دست آوردن مقدار مناسب مواد با ارزش از طریق تخمیر در مقیاس بزرگ ممکن می‌باشد (۵۰). برخی از ترکیبات زیست فعال ثانویه که به لحاظ پزشکی مهم هستند، می‌توانند توسط مسیرهای سنتزی و نیمه‌سنتزی از طریق تخمیر و یا فناوری ژنومی و کلون کردن ژن، تولید شوند (۵۱). فرایندای تخمیر در چند سال گذشته برای تولید ترکیبات زیست فعال ثانویه، اهمیت قابل توجهی داشته است (۵۲) و تخمیر حالت جامد به طور گسترده برای تولید ترکیبات زیست فعال ثانویه از قارچ‌ها استفاده شده است. باریوس گنزالز^۱ و همکاران نشان دادند که تکنولوژی تخمیر حالت جامد می‌تواند برای تولید با کیفیت آنتی-بیوتیک‌های بتالاکتام مانند پنی‌سیلین، در مدت زمان کوتاه مورد استفاده قرار بگیرد (۵۳، ۵۴).

۴- نتیجه گیری نهایی

ترکیبات طبیعی زیست‌فعال نقش مهمی در علوم پزشکی و دارویی ایفا می‌کنند. ترکیبات زیست فعال با منشأ دریایی در سال‌های اخیر از اهمیت بسیاری برخوردار است زیرا ترکیبات سنتز شده توسط موجودات دریایی در

از آب دریای کشت شده در نزدیکی خروجی فاضلاب در سواحل ساردینیا جمع آوری شده بود، به عنوان اولین کار قطعی در این زمینه محسوب می‌شود. (۴۷) توجه به این نکته که تعدادی از ترکیبات زیست فعال به دست آمده از جلبک‌ها و بی‌مهرگان می‌توانند توسط میکروارگانیسم‌های مرتبط ساخته شوند بسیار مهم است. در واقع، به کرات پیشنهاد شده که میکروارگانیسم‌ها در بیشتر موارد منشأ تولید واقعی تعدادی از ترکیبات زیست فعال ثانویه دریایی هستند. به عنوان مثال دی‌بروموتیروزین به دست آمده از اسفنج‌های گونه *Dysidea*، ماکرولاکتون‌ها و ترکیبات حاوی گوگرد احتمالاً توسط موجودات زنده مرتبط با اسفنج ساخته شده است. (۴۸). مطالعات انجام شده بر روی میکروارگانیسم‌های دریایی با برخی مشکلات روبرو هستند. رده‌بندی باکتری‌های دریایی و قارچ‌های دریایی بسیار ضعیف تعریف شده است، به طوری که تعریف‌های دو جمله‌ای غالباً به آسانی انجام نشده است. این وضعیت منجر به عدم امکان استفاده از طبقه‌بندی برای تحقیقات آینده و یا حتی برای کار مقایسه‌ای شده و بدتر از آن، مطالعات ممکن است بدون تشخیص آن تکرار شود. همچنین الزامات مورد نیاز برای این که یک میکروارگانیسم به‌عنوان یک گونه دریایی در نظر گرفته شود مشخص نشده است. باکتری اغلب به آب دریا یا کلر نیاز دارد تا رشد کند، اما بسیاری از قارچ‌ها بدون نیاز به همه این موارد رشد می‌کنند. گونه‌های کاملاً دریایی وجود دارد و گونه‌هایی که تنها در طول بخشی از چرخه زندگی خود نیاز ویژه‌ای به رشد دارند و همچنین گونه‌هایی که از محیط دریایی جدا شده‌اند و به‌صورت گونه زمینی به خوبی تعریف شده‌اند. (۴۹). باکتری‌های دریایی از کشت آسانی برخوردار نیستند و محیط خاصی باید وجود داشته باشد و این منطقی به نظر می‌رسد که سخت‌ترین موجودات برای رشد، آنهایی هستند که کاملاً دریایی هستند. در نتیجه آنهایی که ممکن است اصلی‌ترین متابولیت‌های جدید را تولید کنند، در بسیاری از موارد معمولاً از بین رفته و بنابراین ساختار شیمیایی آنها نیز از بین می‌رود. علاوه بر این، با جدا کردن یک میکروارگانیسم از محیط زیست طبیعی و کشت آن، ممکن است تغییرات متابولیک رخ دهد که احتمالاً به علت عدم وجود ریزمغذی‌ها در محیط کشت می‌باشد و در نهایت این

¹ Barrios-González

وجود دارد زیرا محیط‌های دریایی محیط‌هایی متنوع با دما، شوری و فشار بالا هستند و ترکیبات به دست آمده از این محیط‌ها دارای خواص زیستی بالاتری است.

۵- پیشنهاد

- ۱- بررسی عصاره‌های مختلف از گونه‌هایی متفاوت دریایی مانند اسفنج‌ها و جلبک‌ها موجب شناسایی ترکیبات دارای خواص دارویی در راستای تولید داروهای جدید می‌شود.
- ۲- ترکیبات زیست‌فعال با منابع دریایی جایگزین مناسبی برای داروهای به دست آمده از منابع خشکی هستند که نسبت به آن‌ها مقاومت دارویی ایجاد شده است
- ۳- محیط‌های دریایی نسبت به خشکی بیشترین سطح از کره زمین را به خود اختصاص داده‌اند و حاوی ترکیبات ناشناخته و کشف نشده هستند که نیاز به تحقیق و بررسی بیشتر را تایید می‌کند.

۶- منابع

- [1] Colwell, RR. "Fulfilling the promise of biotechnology", *Biotechnology advances*, vol.20, pp.215-228, 2002.
- [2] Fautin, DG. "Biomedical importance of marine organisms", *California Academy of Sciences*, 1988.
- [3] Gianni, M. "High seas bottom trawl fisheries and their impacts on the biodiversity of vulnerable deep-sea ecosystems: options for international action, IUCN, 2004.
- [4] Pomponi, SA. "The bioprocess-technological potential of the sea", *Journal of Biotechnology*, vol.70, pp. 5-13, 1999.
- [5] Fenical, W. Jensen, PR. "Marine microorganisms: a new biomedical resource. In: *Pharmaceutical and Bioactive Natural Products*", Springer, pp. 419-457, 1993.
- [6] Berdy, J. "Bioactive microbial metabolites", *The Journal of antibiotics*, vol.58, pp.1-26, 2005.
- [7] Saleem, M. Ali, MS. Hussain, S. Jabbar, A. Ashraf, M. Lee, YS. "Marine natural products of fungal origin", *Nat. Prod. Rep.*, vol.24, pp.1142-1152, 2007.
- [8] Demain, AL. Fang, A. "The natural functions of secondary metabolites. In: *History of Modern Biotechnology I*", Springer, pp. 1-39, 2000.
- [9] Gudbjarnason, S. "Bioactive marine natural products", *Rit Fiskideild*, vol.16, pp.107-110, 1999.

مقایسه با جانداران خشکی‌زی خواص زیستی بالایی دارند که علت آن فرصت تکامل بیشتر آبریان نسبت به جانداران خشکی می‌باشد. اسفنج‌ها و ریز جلبک‌ها بسیار مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و ترکیبات بسیاری از آن‌ها گزارش شده است. ریزجلبک‌ها حاوی اسیدهای چرب امگا ۳ مانند ایکوزاپنتانوئیک اسید و دوکوزاهگزانوئیک اسید، داموئیک اسید و کاینیک اسید با خاصیت کرم‌کشی، توکسین‌ها، دونالیل‌ها برای تولید بتاکاروتن، پاسیفنول با فعالیت ضد التهابی، اپتادیول با اثرات دارویی در سیستم قلبی عروقی و استرول‌های جلبکی هستند. اسفنج‌های دریایی و میکروارگانیسم‌های همزیست با آن‌ها بیشتر از سایر گونه‌ها مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. اسفنج‌ها منبع غیرمعمول استروئیدهایی مانند کانتیگناستروول بوده و دارای ترکیباتی مانند کلاتریول با خاصیت ضد حساسیت و ضد التهاب، نوکلئوزیدهای غیر معمول مانند ویدارابین و میکاسین و هالیپتین با خاصیت ضد التهاب هستند. از بین میکروارگانیسم‌ها باکتری‌های به علت قابلیت تخمیر و تکثیر بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. باکتری‌های دریایی حاوی ترکیباتی مانند سالی‌نوس پروماید با خاصیت ضد تومور، لوبوفورین با خاصیت ضد میکروبی و ضد سرطان و ضد التهاب، بریوستاتین با خاصیت ضد سرطان، ماکرولاکتین و کاپرولاکتین با اثرات ضد ویروس، سیکلومارین جدا شده از اکتینومیست با فعالیت ضد التهابی و ضد تقسیم یاخته‌ای، سالی‌ن آمیدها با فعالیت ضد میکروبی و ضد التهابی، کوراسین سیانو باکتری‌ها با سمیت یاخته‌ای و روبرنوئیک اسید با فعالیت شل‌کنندگی عضلات، آستاگزانتین و اسپاراژیناز با فعالیت ضد بدخیمی هستند. برونوزوهای دریایی دارای ترکیباتی مثل بریوستاتین با اثرات دارویی ضد سرطان و فلوسترامین با فعالیت مهار جریان انقباضی تحریک شده دیافراگم و مهار تشکیل پلاک ویروس آنفولانزا می‌باشند. قارچ‌های دریایی دارای ترکیباتی مانند سزکوئی ترپنوئید مانند دندروفیلین و فوماکتین‌ها با فعالیت ضد باکتری و ضد قارچ، پستالون با فعالیت ضد میکروبی، دیکتیونامین با فعالیت کیناز ۴ وابسته به سیکلین، اکوستین، فوماستین و اینتگریک اسید با فعالیت ضد ویروس هستند. به دلیل مقاومت دارویی ایجاد شده در مقابل ترکیبات داروی منابع خشکی، نیاز اساسی به مطالعه و کشف ترکیبات جدید از منابع دریایی

- [23] Lee, OO. Wong, YH. Qian, P-Y. "Inter- and intraspecific variations of bacterial communities associated with marine sponges from San Juan Island, Washington", Applied and environmental microbiology, vol.75. pp.3513-3521, 2009.
- [24] Izzo, I. Pironti, V. Della Monica, C. Sodano, G. De Riccardis, F. "Stereocontrolled synthesis of contignasterol's side chain", Tetrahedron Letters, vol. 42, pp.8977-8980, 2001.
- [25] Keyzers, RA. Northcote, PT. Berridge, MV. Clathriol, B. "A New 14 β Marine Sterol from the New Zealand Sponge Clathria lissosclera", Australian journal of chemistry, vol.56, pp.279-282, 2003.
- [26] Mayer, AM. Lehmann, VK. "Marine pharmacology in 1998: Marine compounds with antibacterial, anticoagulant, antifungal, antiinflammatory, anthelmintic, antiplatelet, antiprotozoal, and antiviral activities; with actions on the cardiovascular, endocrine, immune, and nervous systems; and other miscellaneous mechanisms of action", The Pharmacologist, 2000.
- [27] Rinehart, KL. "Secondary metabolites from marine organisms. In: Ciba Foundation Symposium 171-Secondary Metabolites: their Function and Evolution", Wiley Online Library, pp. 236-254, 1993.
- [28] Rouhi, A. "Supply issues complicate trek of chemicals from sea to market", Chemical & Engineering News, vol.73, pp.42-44, 1995.
- [29] [حیدری جامع بزرگی، فاطمه. یوسفزادی، مرتضی. فیروزی، امیدرضا. ناظمی، ملیکا. جاسبی، امیررضا. بررسی فعالیت سیتوتوکسیک بخش‌های هگزانی و دی‌کلرومتانی عصاره متانولی اسفنج *Ircinia mutans* بر سه رده سلول سرطانی انسانی، مجله علمی شیلات ایران، سال ۲۷، شماره ۲، صفحات ۱۱۴-۱۰۵، اسفند ۱۳۹۶.
- [۳۰] [ناظمی، ملیکا. پیشه‌ورزاد، فاطمه. مطلبی، عباسعلی. احمدزاده، امید. بررسی خواص ضد باکتریایی عصاره‌های اسفنج *Axinella sinoxea* از جزیره لارک خلیج فارس. فصلنامه بوم‌شناسی آبزیان، دوره ۱، شماره ۴، صفحات ۵۴-۶۵، مهر ۱۳۹۱.
- [31] Jensen, PR. Williams, PG. Oh, D-C. Zeigler, L. Fenical, W. "Species-specific secondary metabolite production in marine actinomycetes of the genus *Salinispora*", Applied and environmental microbiology, vol.73, pp. 1146-1152, 2007.
- [32] Renner, MK. Shen, Y-C. Cheng, X-C. Jensen, PR. Frankmoelle, W. Kauffman, CA. et al. "Cyclomarins AC, new antiinflammatory cyclic peptides produced by a marine bacterium
- [10] Venugopal, V. "Marine products for healthcare: functional and bioactive nutraceutical compounds from the ocean" CRC press, 2008.
- [11] Bhakuni, DS. Rawat, DS. "Bioactive marine natural products", Springer Science & Business Media, 2006.
- [12] Pietra, F. "Secondary metabolites from marine microorganisms: bacteria, protozoa, algae and fungi Achievements and prospects", Nat. Prod. Rep, vol.14, pp.453-464, 1997.
- [13] Singh, BR. Tu, AT. "Natural Toxins 2: Structure, Mechanism of Action, and Detection", Springer Science & Business Media, vol.391, 2012.
- [14] Cooper, R. Nicola, G. "Natural Products Chemistry: Sources, Separations and Structures", CRC Press, 2014.
- [15] D'Orazio, N. Gammone, MA. Gemello, E De Girolamo, M. Cusenza, S. Riccioni, G. "Marine bioactives: Pharmacological properties and potential applications against inflammatory diseases", Marine drugs, vol.10, pp. 812-833, 2012.
- [16] Gil, B. Ferrandiz, M. Sanz, M. Terencio, M. Ubeda, A. Roviroso, J. et al. "Inhibition of inflammatory responses by epitaondiol and other marine natural products", Life sciences, vol.57, pp.25-30, 1995.
- [۱۷] جمیلی، شهلا. گوهری کاخکی، احمدرضا. سعیدنیا، سودابه. پرمه، پریسا. استخراج و شناسایی استرول‌های جلبک قهوه-ای *padina boergesenii* از سواحل چابهار، مجله علمی شیلات ایران، سال بیست و چهارم، شماره ۳، صفحات ۴۴-۳۵، پاییز ۱۳۹۴.
- [18] Vacelet, J. Donadey, C. "Electron microscope study of the association between some sponges and bacteria", Journal of Experimental Marine Biology and Ecology, vol. 30, pp.301-314, 1977.
- [19] Fuerst, JA. "Diversity and biotechnological potential of microorganisms associated with marine sponges", Applied microbiology and biotechnology, vol.98, pp. 7331-7347, 2014.
- [20] Hentschel, U. Fieseler, L. Wehrl, M. Gernert, C. Steinert, M. Hacker, J. et al. "Microbial diversity of marine sponges", Prog Mol Subcell Biol, vol. 37, pp. 59-88, 2003.
- [22] Santos, O. Soares, A. Machado, F. Romanos, M. Muricy, G. Giambiagi-deMarval, M. et al. "Investigation of biotechnological potential of sponge-associated bacteria collected in Brazilian coast", Letters in applied microbiology, vol.60, pp.140-147, 2015.

- marine organisms", Current topics in medicinal chemistry, vol.3, pp.1512-1535, 2003.
- [42] Wang, G-Y. Keasling, JD. "Amplification of HMG-CoA reductase production enhances carotenoid accumulation in *Neurospora crassa*", Metabolic engineering, vol.4, pp.193-201, 2002.
- [43] Kim, S-K. "Marine proteins and peptides: biological activities and applications", John Wiley & Sons, 2013.
- [44] Amini, E. Nabiuni, M. Baharara, J. Parivar, K. Asili, J. "Hemolytic and cytotoxic effects of saponin like compounds isolated from Persian Gulf brittle star (*Ophiocoma erinaceus*)", J Coast Life Med, vol. 2, pp. 762-768, 2014.
- [45] Zandi, K. Farsangi, MH. Nabipour, I. Soleimani, M. Khajeh, K. Sajedi, RH. et al. "Isolation of a 60 kDa protein with in vitro anticancer activity against human cancer cell lines from the purple fluid of the Persian Gulf sea hare, *Aplysia dactylomela*", African Journal of Biotechnology, vol.6, pp. 1280-1283 2007.
- [46] Rabbani, O. Bargahi, A. "The effect of antiangiogenesis proteins, isolated from shark cartilage, on chick chorioallantoic membrane", ISMJ, vol. 10, pp. 1-8, 2007.
- [47] Kelecom, A. "Chemistry of marine natural products: Yesterday, today and tomorrow", Anais da Academia Brasileira de Ciencias, vol.71, pp.249-263, 1999.
- [48] Burton, H. Abraham, E. "Isolation of antibiotics from a species of *Cephalosporium*. Cephalosporins P1, P2, P3, P4 and P5", Biochemical Journal, vol.50, p 168, 1951.
- [49] Jensen, SL. "Recent advances in the chemistry of natural carotenoids", Pure and Applied Chemistry, vol.14, pp.227-244, 1967.
- [50] MacLeod, RA. "The question of the existence of specific marine bacteria", Bacteriological review, vol.29, p.9, 1965.
- [51] Kelecom, A. "Secondary metabolites from marine microorganisms. Anais da Academia", Brasileira de Ciências, vol.74, pp.151-170, 2002.
- [52] Salomon, CE, Magarvey, NA, Sherman, DH. "Merging the potential of microbial genetics with biological and chemical diversity: an even brighter future for marine natural product drug discovery", Natural product reports, vol.21, pp. 105-121, 2004.
- [53] Demain, AL. "Small bugs, big business: the economic power of the microbe", Biotechnology advances, vol.18, pp. 499-514, 2000.
- [54] Barrios-González, J. Castillo, TE. Mejía, A. "Development of high penicillin producing strains for solid state fermentation", Biotechnology advances, vol.11, pp.525-537, 1993.
- (*Streptomyces* sp.)", Journal of the American Chemical Society, vol.121, pp.11273-11276, 1999.
- [33] Darabpour, E. Ardakani, MR. Motamedi, H. Ghezelbash, G. Ronagh, MT. "Isolation of an antibiotic producer *Pseudomonas* sp. from the Persian Gulf", Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, vol. 3, pp 318-321, 2010.
- [۳۴] بحر، عارف. معظمیان، الهام. آذرپیرا، نگار. جداسازی و شناسایی مولکولی اکتینومیست‌های دریازی خلیج فارس و ارزیابی آن‌ها جهت تولید متابولیت‌های سیتوتوکسیک ضد سرطان سینه در شرایط آزمایشگاهی، مجله زیست‌شناسی دریا، سال نهم، شماره ۳۵، صفحات ۶۸-۵۹، پاییز ۱۳۹۶.
- [35] Ardakani, MR. Poshtkouhian, A. Amoozegar, M. Zolgharnein, H. "Isolation of moderately halophilic *Pseudoalteromonas* producing extracellular hydrolytic enzymes from Persian Gulf", Indian journal of microbiology, vol.52, pp.81-94, 2012.
- [۳۶] ایزدپناه قشمی، فاطمه. جوادپور، صدیقه. ملک‌زاده، کیانوش. تمدنی جهرمی، سعید. رحیم زاده، مهسا. جداسازی و شناسایی اکتینومیست‌های تولید کننده L-آسپاراژیناز از خلیج فارس، مجله پزشکی هرمزگان، سال هجدهم، شماره ۲، صفحات ۱۲۹-۱۲۱، خرداد و تیر ۱۳۹۳.
- [37] Christophersen, C. "Secondary metabolites from marine bryozoans. A review, Acta Chem. Scand, vol.39, pp. 517-529, 1985.
- [38] Bugni, TS. Ireland, CM. "Marine-derived fungi: a chemically and biologically diverse group of microorganisms", Natural Product Reports, vol.21, pp.143-163, 2004.
- [39] Cueto, M. Jensen, PR. Kauffman, C. Fenical, W. Lobkovsky, E. Clardy, J. "Pestalone, a new antibiotic produced by a marine fungus in response to bacterial challenge", Journal of Natural Products, vol.64, pp.1444-1446, 2001.
- [40] Mayer, AM. Hamann, MT. "Marine pharmacology in 1999: compounds with antibacterial, anticoagulant, antifungal, anthelmintic, anti-inflammatory, antiplatelet, antiprotozoal and antiviral activities affecting the cardiovascular, endocrine, immune and nervous systems, and other miscellaneous mechanisms of action. Comparative Biochemistry and Physiology Part C", Toxicology & Pharmacology, vol.132, pp.315-339, 2002.
- [41] Tziveleka, L-A. Vagias, C. Roussis, V. "Natural products with anti-HIV activity from

- [55] Barrios-González, J. Mejía, A. "Production of secondary metabolites by solid-state fermentation. *Biotechnology annual review* 199.۱ Colwell RR. Fulfilling the promise of biotechnology", *Biotechnology advances*, vol.20, pp.215-228, 2002.