



اکتینوباکترهای دریا: منبعی برای کشف داروهای جدید

محمد نظریان^۱، ایرج نبی پور^۲، اکرم نجفی^{۳*}

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشگاه خلیج فارس بوشهر، گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی، آستاد، مرکز تحقیقات زیست فن آوری دریایی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، ^۲ دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات زیست فن آوری دریایی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

چکیده

اکتینوباکترهای دریایی منبع ناتمامی از متابولیت های ثانویه جدید می باشند که از دیدگاه درمانی و صنعتی بسیار حائز اهمیت هستند. بیش از ۲۲ هزار متابولیت ثانویه میکروبی شناخته شده است که ۷۰ درصد آنها به وسیله اکتینوباکترها تولید می گردد. اکتینوباکترهای موجود در خاک از دهه ی ۱۹۵۰ مورد بررسی قرار گرفته اند و ترکیباتی از آن ها به دست آمده که دارای ویژگی های مهمی مانند اثرات ضد میکروبی، ضد توموری، ضد سرطانی و سرکوب کننده سیستم ایمنی می باشند. با این وجود به دلیل استخراج ترکیبات مشابه از اکتینوباکترهای موجود در خاک، در سال های اخیر مطالعه آنها با استقبال کمی مواجه شده است. ارزیابی نقش اکولوژیکی اکتینوباکترها در اکوسیستم دریا بسیار مورد کوتاهی قرار گرفته است. در حال حاضر اکتینوباکتریای جدا شده از محیط دریا به دلیل تولید متابولیت های ثانویه جدید که دارای تنوع ساختاری و فعالیت های زیستی منحصر به فرد می باشند و نیز افزایش نیاز به توسعه عوامل دارویی جدید و قوی، بسیار مورد توجه قرار گرفته اند. متابولیت های ثانویه جدیدی که از این گروه باکتریایی جداسازی شده است دامنه وسیعی از فعالیت های زیستی شامل ضد باکتریایی، ضد قارچی، ضد سرطان، ضد تومور، سیتوتوکسیک، ضد التهاب، ضد انگل، ضد مالاریا، ضد ویروس، آنتی اکسیدان، ضد رگ زایی و غیره را نشان می دهند. در این مقاله مروری پژوهش ها و زمینه های ارزشمند کاربردی بر روی اکتینوباکترهای دریایی در زمینه متابولیت های ثانویه فعال از نظر دارویی مورد ارزیابی قرار می گیرد. ترکیبات فعال زیستی حاصل از اکتینوباکترهای دریایی دارای ساختارهای شیمیایی متمایزی می باشند که می توانند مبنایی برای ساخت داروهای جدید به منظور مقابله با عوامل بیماری زای مقاوم باشند. با افزایش پیشرفت در علم و تکنولوژی در آینده تقاضای بسیار بیشتری برای ترکیبات فعال زیستی حاصل از اکتینوباکتریای دریایی وجود خواهد داشت.

واژگان کلیدی: اکتینوباکترهای دریایی، متابولیت های ثانویه، ترکیبات فعال زیستی.

دریافت مقاله: اردیبهشت ماه ۹۳

پذیرش برای چاپ: مرداد ماه ۹۳

مقدمه

غنی ترین و متنوع ترین منبع برای آنتی بیوتیک ها باقی مانده است (۲).

دریا بیش از ۷۰ درصد از سطح کره زمین را پوشانده است. این محیط از تنوع زیستی خارق العاده ای برخوردار است به طوری که بیش از ۹۵ درصد از کل بیوسفر (زیست کره) را در خود جای داده است. تنوع میکروبی در این محیط منبع بی نهایتی از ترکیبات شیمیایی جدید را ایجاد نموده است. اگرچه ۹۹ درصد از ترکیبات میکروبی مانند آنتی بیوتیک ها و متابولیت ها از

امروزه مطالعه بر روی داروهای جدید، به ویژه آنتی بیوتیک ها، که بتوانند از انتشار عوامل بیماری زای مقاوم به آنتی بیوتیک جلوگیری نمایند و یا با بیماری های تهدید کننده زندگی مانند سرطان مبارزه نمایند از اهمیت ویژه ای برخوردار می باشد (۱). با وجود پیشرفت های قابل توجه در سنتز شیمیایی و سنتز مهندسی شده ترکیبات ضد میکروبی، اما طبیعت هنوز به عنوان

(* آدرس برای مکاتبه: بوشهر، مرکز تحقیقات زیست فن آوری دریایی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر. تلفن: ۰۹۱۷۳۷۳۷۷۹ پست الکترونیک: akna85@gmail.com

به دست آمده است. در حقیقت جنس *استرپتومایسس* به تنهایی توانایی تولید بیش از ۸۰ درصد از فرآورده های طبیعی اکتینوباکتریایی که تاکنون گزارش شده است را دارا می باشد و از این نظر در دنیای میکروبیومها بدون رقیب باقی مانده است (۲).

در این مطالعه مروری مهم ترین متابولیت های ثانویه و ترکیبات فعال زیستی جدیدی که در اکتینوباکترهای دریایی شناسایی شده است را مورد بررسی قرار خواهیم داد.

اکتینوباکتریای دریایی: منبع جدیدی از فرآورده های فعال زیستی

اکتینوباکترها متعلق به خانواده اکتینومایستاسه (*Actinomycetaceae*) می باشند. این گروه از باکتری ها به دلیل توانایی تولید متابولیت های ثانویه متعدد در برابر میکرو ارگانسیم های بیماری زا، به خوبی شناخته شده اند. اگرچه این باکتری ها بیشتر از منابع خاکی استخراج شده اند، اما اولین گزارش جداسازی اکتینوباکتریوم تشکیل دهنده میسیلیوم از رسوبات دریایی به ده ها سال پیش مربوط می گردد. این گروه از باکتری های رشته ای با محیط زیست دریایی به خوبی سازگاری یافته اند و می توانند پلیمرهای پیچیده زیستی را تجزیه نمایند (۲).

اکتینوباکترهای دریایی اقتصادی ترین و از نظر بیوتکنولوژی با ارزش ترین پروکاریوت ها محسوب می شوند. اکتینوباکتریا شامل جنس های *استرپتومایسس* (*Streptomyces*)، *اکتینومایسس* (*Actinomyces*)، آرتروباکتر (*Arthrobacter*)، کورینه باکتریوم (*Corynebacterium*)، فرانکیا (*Frankia*)، میکروکوکوس (*Micrococcus*)، میکرومونوسپرا (*Micromonospora*) و چندین جنس دیگر می باشند (۱۱-۱۳). از این میان جنس *استرپتومایسس* به تنهایی تعداد زیادی از مولکول های فعال زیستی را تولید می نماید. این باکتری پتانسیل بالقوه ای در سنتز ترکیبات زیستی دارد و از این نظر در میان سایر گروه های میکروبی بی رقیب می باشد.

بیش از ۵۰۰ گونه موجود در جنس *استرپتومایسس* بین ۷۰ تا ۸۰ درصد از متابولیت های ثانویه را تولید می نمایند (۲). از

میکروارگانسیم های خاکی مشتق شده است. با این وجود از اواخر دهه ۱۹۸۰ تلاش ها برای دستیابی به ترکیبات جدید و مهم زیستی از منابعی مانند دریا که کمتر مورد بررسی قرار گرفته اند، آغاز گردید (۳ و ۴).

تجزیه و تحلیل ساده داده های مطالعات گذشته، نشان می دهد که یک جستجو با عنوان "دارو از دریا"، با افزایش ۱۳ درصدی در هر سال مواجهه بوده است و این میزان در حال افزایش می باشد. بنابراین به جرأت می توان گفت اقیانوس ها، کتابخانه عظیمی از ترکیبات و محصولات طبیعی منحصر به فرد و مواد فعال زیستی امیدوار کننده و شگفت آور می باشند، که هرگز در محیط زیست زمینی یافت نمی گردند (۵).

اخیراً به اثبات رسیده است که کف اقیانوس، اکوسیستمی است که فرم های منحصر به فردی از اکتینومایست ها را در خود جای داده است (۶). به نظر می رسد که اکتینومایست ها در تمام طول اقیانوس توزیع شده اند. به طوری که در مناطقی مانند نواحی جزر و مدی، آب دریا، ماهی ها، عروس های دریایی (۷ و ۸)، خزّه های دریایی، مانگروها (۸)، اسفنج ها (۹) و در رسوبات اقیانوسی (۱۰) یافت شده اند.

از آنجایی که شرایط محیطی دریا در مقایسه با محیط خشکی بسیار متفاوت است، به نظر می رسد که ممکن است اکتینومایست های دریا نسبت به فرم خاکی خود ویژگی های متفاوت تری داشته باشند. بنابراین آنها قادر خواهند بود که ترکیبات فعال زیستی و آنتی بیوتیک های جدید تولید نمایند (۷). تحقیقات انجام شده تاکنون این فرضیه را مورد حمایت قرار داده است. به طوری که مشخص شده اکتینومایست های دریا انواع مختلفی از متابولیت های ثانویه جدید با فعالیت زیستی منحصر به فرد را تولید می نمایند (۶). مطالعات نشان داده است که این ارگانسیم ها نه تنها از نظر اکولوژیک و تاکسونومیک مهم می باشند بلکه برای تولید ترکیبات فعال زیستی جدید مانند آنتی بیوتیک ها، ترکیبات آنتی تومور، ترکیبات سرکوب کننده سیستم ایمنی، آنزیم ها و مهارکننده های آنزیمی نیز حائز اهمیت هستند (۸).

بیشتر این ترکیبات از جنس *استرپتومایسس* (*Streptomyces*)

مسیرهای سنتز NRPS (پلی کتاید سنتاز غیر ریپوزومی) و PKS (پلی کتاید سنتاز) هستند. حضور این آنزیم ها نشانه ای از تولید متابولیت ثانویه می باشد (۲).

با وجود پیشرفت های اخیر در روش های کشتی که برای جداسازی اکتینوباکترهای دریایی نادر وجود دارد، اما بسیاری از این ارگانیسیم ها هنوز غیرقابل کشت نمی باشند و برای شناسایی آنها باید از روش های مولکولی استفاده نمود. بنابراین روش های متاژنومیک برای شناسایی میکروبی های که قابل کشت نیستند و نیز برای جداسازی ژن های آنها مفید خواهند بود (۱۶).

متابولیت های ثانویه حاصل از اکتینوباکترهای دریایی

با کشف آنتی بیوتیک پنی سیلین در سال ۱۹۲۹ مشخص گردید که میکروارگانیسیم ها می توانند به عنوان منبع غنی از فرآورده های طبیعی در درمان مورد استفاده قرار گیرند. پس از آن در حدود ۵۰ هزار فرآورده طبیعی از میکروارگانیسیم ها جداسازی گردید که بیش از ۱۰ هزار مورد آن از نظر زیستی فعال می باشند (۷ و ۱۲). در حال حاضر بیش از ۱۰۰۰ فرآورده میکروبی به عنوان آنتی بیوتیک، عوامل ضد تومور و ... استفاده می شوند (۷).

در سال های اخیر اکثر آنتی بیوتیک هایی که منشا میکروبی دارند از یک گروه از باکتری های خاک زی که به راسته اکتینومایستالس (Actinomycetales) تعلق دارند به دست آمده اند (۱۲ و ۱۷). از میان میکروارگانیسیم های مختلف بدون شک اکتینوباکترها بزرگ ترین تولید کننده متابولیت های ثانویه هستند (۱۲). به طوری که هر سویه اکتینوباکتریایی به طور ژنتیکی توانایی تولید ۱۰ تا ۱۵ متابولیت ثانویه را دارا می باشد (۱۷ و ۱۸).

از میان متابولیت های میکروبی که تاکنون شناخته شده است، ۴۵ درصد (حدود ۱۰ هزار ترکیب) از راسته اکتینومایستالس جداسازی گردیده است (۲). از این میان سهم استرپتومایسس ها ۷۵ درصد و سهم بقیه اکتینومایست های نادر ۲۵ درصد بوده است (۱۲).

این جنس تاکنون ۱۳۳ آنتی بیوتیک مختلف مانند استرپتومایسین، اسپکتینومایسین، تتراسایکلین، کلروتتراسایکلین و اریترومایسین استخراج شده که در پزشکی، صنعت و کشاورزی مورد استفاده قرار می گیرند (۱۴).

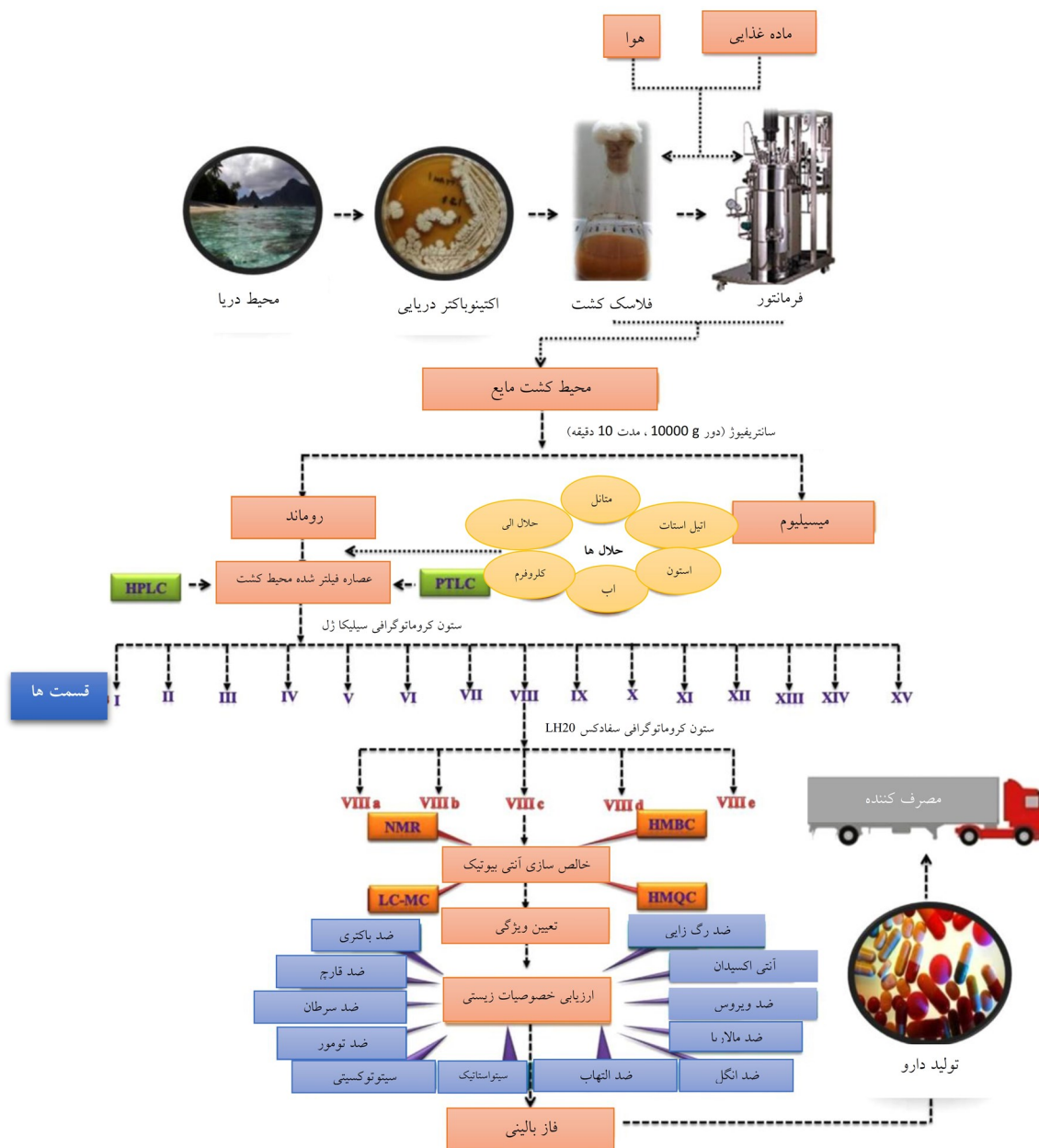
این ترکیبات گستره وسیعی از فعالیت ها مانند فعالیت ضد باکتریایی، ضد قارچی، ضد سرطان، ضد تومور، ضد التهاب، سیتوتوکسیک، ضد انگل، ضد مالاریا، ضد ویروس، آنتی اکسیدان، ضد رگ زایی و ... را شامل می شوند (۲).

یکی از دلایل مهم کشف متابولیت های ثانویه جدید، رفع مشکل درمان عوامل بیماری زای مقاومی است که دیگر به داروهای کنونی حساس نمی باشند. امروزه تعداد مرگ و میر های ناشی از این میکروارگانیسیم های باهوش در حال افزایش است. بنابراین متابولیت های ثانویه استخراج شده از اکتینوباکترهای دریایی ممکن است اساسی برای سنتز داروهای جدیدی باشند که کارایی لازم برای از بین بردن میکروبی های مقاوم را دارا باشند (۶).

با توجه به اهمیت بسیار بالای این باکتری ها در تولید آنتی بیوتیک و همچنین نظر به بروز پدیده مقاومت به آنتی بیوتیک های قدیمی، ضرورت زیادی برای پایش منظم این باکتری ها به منظور شناسایی و استخراج آنتی بیوتیک های جدید علیه عوامل بیماری زا وجود دارد (۱۴).

حضور اکتینوباکترها در اکوسیستم های مختلف خاک و دریا و سازگاری آن ها در این مناطق، از دلایل اساسی جلب توجه محققان به سمت کشف تولیدکننده های متابولیت های جدید می باشد. اکتینوباکترها تقریباً ۱۰ درصد از مجموع کلنی باکتری های دریایی را تشکیل می دهند و می توان آن ها را به راحتی از رسوبات دریایی جدا سازی نمود (۱۵).

اکتینوباکترها بزرگ ترین ژنوم را در میان باکتری ها دارا می باشند. این ژنوم طولانی که درصد بالایی از G+C را دارد به وسیله هزاران عامل نسخه برداری و بسته به نیاز خاص موجود، بیان می گردند. به همین دلیل توانایی تولید انواع متابولیت های ثانویه را دارا می باشند (۱۴). بسیاری از اکتینوباکترهای جداسازی شده از اقیانوس های عمیق حاوی



شکل ۱: تکنیک های جداسازی و کشت اکتینوباکترهای دریا. عصاره ترکیبات و ویژگی های زیستی و شیمیایی آنها موجب پیشرفت در تولید دارو می گردد (۲).

امروزه بیش از ۳۰ هزار بیماری از نظر بالینی توصیف شده است که کمتر از یک سوم این بیماری ها می توانند بر اساس علایم بیماری شناسایی و درمان شوند (۱۹). فرآورده های طبیعی نقش اساسی در کشف دارو ایفا می نمایند. اگرچه بهره برداری از اکتینوباکترهای دریایی به عنوان منبع غنی از متابولیت های ثانویه جدید در مراحل ابتدایی قرار دارد، اما متابولیت های جدید بسیار زیادی در چند سال اخیر از آنها

انواع مختلفی از ترکیبات ضد میکروبی از اکتینوماست ها جداسازی شده است که برخی از آنها شامل آمینوگلیکوزیدها، آنتراسایکلین ها، گلیکوپپتیدها، بتالاکتام ها، ماکرولیدها، نوکلئوزیدها، پپتیدها، پلی ان ها، پلی استرها، پلی کتوئیدها، اکتینوماستین ها و تتراسایکلین ها می باشند (۱۲). بیشتر این ترکیبات متابولیت های خارج سلولی هستند که به طور معمول در محیط کشت ترشح می شوند (۷).

ساحل Kailua در هاوایی جداسازی گردید. بناکتین در برابر هر دو باکتری گرم مثبت و گرم منفی و همچنین برخی از قارچ‌ها دارای خاصیت ضد میکروبی می‌باشد (۲۳).
دیازپینومایسین (Diazepinomicin) (شکل ۲) یک دای بنزو دیازپینون فرانسیده است که به وسیله سویه میکرومونوسپرا (*Micromonospora*) تولید شده است. مشخص شده است که این ترکیب دارای خاصیت ضد باکتریایی، ضد التهابی و ضد توموری می‌باشد. همچنین در شرایط برون تن دارای گستره وسیعی از فعالیت سیتوتوکسیک و در شرایط درون تن در مدل‌های موشی دارای فعالیت‌هایی علیه تومورهای مغزی، سرطان سینه و سرطان پروستات است (۲).

لینامایسین (Lynamicin) (شکل ۲) ترکیبی است که از مارینوسپورا اس پی. جداسازی گردیده است. فعالیت ضد میکروبی گسترده این ترکیب در برابر ۱۱ عامل بیماری‌زا از جمله باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی به اثبات رسیده است. همچنین مشخص شده که این ترکیب می‌تواند به طور معناداری علیه عوامل بیماری‌زای مقاوم به دارو مانند *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین و *انتروکوکوس فاسیوم* مقاوم به ونکومایسین فعالیت نماید (۲۴).
کابوکسومایسین (Caboxamycin) (شکل ۲) یک آنتی‌بیوتیک بنزوغسازول جدید است که از *استرپتومایسس سویه NTK937* جداسازی شده از رسوبات ناحیه Canary Basin در اقیانوس اطلس جنوبی حاصل گردید. کابوکسامایسین مهارکننده فعالیت باکتری‌های گرم مثبت و نیز سلول‌های توموری رده گاستریک آدنوکارسینوما (AGS)، کارسینوما سلول‌های کبدی (Hep G2) و سلول‌های کارسینوما سینه (MCF7) می‌باشد. همچنین مشخص شده که این آنتی‌بیوتیک قادر است آنزیم فسفودی‌استراز را مهار نماید (۲۵).

بیس‌انتراکوینون (Bisanthraquinone) (شکل ۲) آنتی‌بیوتیک جدیدی است که از یکی از گونه‌های *استرپتومایسس* به دست آمده است. فعالیت‌های زیستی این آنتی‌بیوتیک علیه جدایه‌های بالینی مانند *انتروکوکوس فاسیوم* مقاوم به ونکومایسین، *استافیلوکوکوس اورئوس* حساس و مقاوم به

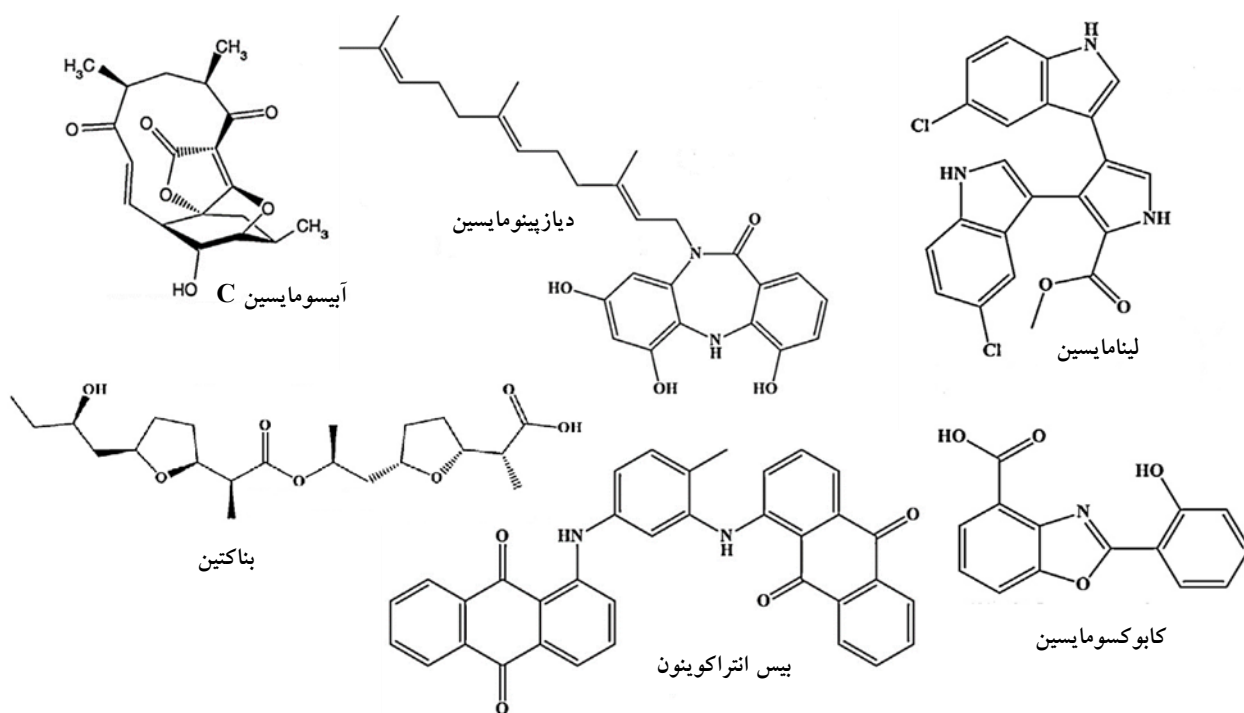
جداسازی شده است (۱۷).
تنوع بسیار زیاد محصولات اکتینوباکترها، یکی از دلایل اصلی می‌باشد که توجه محققان را به سوی جستجوی متابولیت‌های جدید از آنها معطوف نموده است. مراحل مختلفی که برای جداسازی، شناسایی و عرضه ترکیبات دارویی سپری می‌شود به صورت شماتیک در شکل ۱ نشان داده شده است (۲). در ادامه برخی از متابولیت‌های ثانویه جدید که در سال‌های ۲۰۰۴ تا ۲۰۱۴ از اکتینوباکترهای دریایی به دست آمده است و نیز نقش آنها در درمان برخی از بیماری‌ها را مورد بررسی قرار خواهیم داد.

فعالیت ضد باکتریایی

یک عامل ضدباکتریایی ماده‌ای است که یا مانع از رشد باکتری می‌گردد و یا آن را می‌کشد. در حال حاضر مرگ و میر در اثر بیماری‌های عفونی ایجاد شده توسط میکروارگانیسم‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک یکی از مشکلات اصلی بهداشت عمومی می‌باشد (۲۰). فراوانی مقاومت در عوامل بیماری‌زای میکروبی در سراسر جهان به طور هشدار دهنده‌ای رو به افزایش می‌باشد (۲). برای غلبه بر این مشکل توسعه داروهای موثر جدیدتر و بدون عوارض جانبی ضرورت اجتناب‌ناپذیر است. به طور کلی، اکتینوباکترهای دریایی در سطح وسیعی برای فعالیت ضد باکتریایی شان مورد مطالعه قرار گرفته‌اند.

آیسومایسین C (Abyssomicin) (شکل ۲) یک آنتی‌بیوتیک چند حلقه‌ای پلی‌کتوئید جدیدی می‌باشد که به وسیله سویه *وروکوسیسپورا (Verrucosipora)* دریایی تولید شده است (۲۱). این دارو مهارکننده قوی سنتز پارا-آمینو بنزوئیک اسید است. بنابراین می‌تواند سنتز اسید فولیک را در مراحل اولیه متوقف نماید. مطالعات نشان داده است که آیسومایسین C اثر قوی بر روی باکتری‌های گرم مثبت مقاوم به آنتی‌بیوتیک مانند *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به ونکومایسین دارد (۲۲).

ترکیب جدید دیگر بناکتین (Bonactin) (شکل ۲) است که از کشت مایع *استرپتومایسس سویه BD21-2* که از رسوب



شکل ۲: ساختار شیمیایی برخی از ترکیبات ضد باکتریایی حاصل از اکتینوباکترهای دریایی (۷).

آنتی بیوتیک علاوه بر فعالیت ضد قارچی در برابر موکور میه هیئی (*Mucor miehei*)، دارای فعالیت ضد جلبکی علیه جلبک های کلرولا ولگاریس (*Chlorella vulgaris*) و کلرولا سوروکینیانا (*Chlorella sorokiniana*) نیز می باشد. همچنین این آنتی بیوتیک دارای فعالیت ضد باکتریایی علیه *استافیلوکوکوس اورئوس* و *باسیلوس سوتیلیس* و نیز فعالیت ضد سرطانی می باشد (۲۸).

N- (۲- هیدروکسی فنیل)-۲- فنازینامین (NHP) (شکل ۳) آنتی بیوتیک جدید است که از نوکاردیا داسون ویلی (*Nocardia dassonvillei*) به دست آمده است. این ترکیب جدید دارای فعالیت ضد قارچی علیه قارچ های کاندیدا آلبیکنس می باشد (۲۹).

فعالیت ضد ویروسی

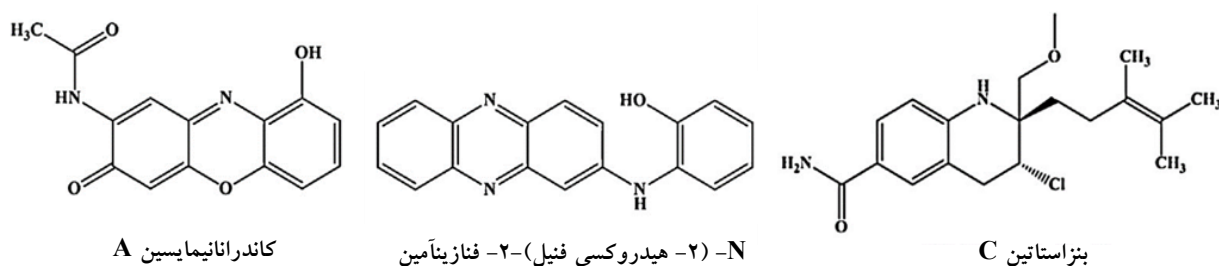
ترکیبات ضد ویروسی دریایی منبع طبیعی منحصر بفردی در دریا هستند که از کاربردهای متنوعی برخوردار می باشند مانند کنترل

متی سیلین و مقاوم به تتراسایکلین به اثبات رسیده است (۲۶).

فعالیت ضد قارچی

تاکنون آنتی بیوتیک های بسیار زیادی از انواع مختلف میکروارگانیسم ها جداسازی شده است. با این وجود هنوز مطالعات برای شناسایی آنتی بیوتیک های جدید که در برابر عوامل بیماری زای قارچی مقاوم باشند در حال انجام می باشد. اکتینوباکترهای دریایی از نظر تولید فرآورده های ضد قارچی بسیار مفید می باشند (۲). استرپتومایسس سویه DA11 جدا شده از اسفنج *Craniella australiensis* در جنوب چین، قادر به تولید آنزیم کیتینازی است که دارای فعالیت ضد قارچی علیه *آسپرژیلوس نایجر* (*Aspergillus niger*) و *کاندیدا آلبیکنس* (*Candida albicans*) می باشد (۲۷).

کاندرانانیمایسین A (*Chandrananimycin*) (شکل ۳) آنتی بیوتیک جدیدی است که از اکتینومادورا (*Actinomadura*) حاصل شده است. مطالعات نشان داده است که این



شکل ۳: ساختار شیمیایی برخی از ترکیبات ضد قارچی و ضد ویروسی حاصل از اکتینوباکترهای دریایی (۷).

دارویی ایفا می نمایند (۳۳). در حال حاضر مطالعات کمی بر روی نقش ضد سرطانی ترکیبات فعال زیستی حاصل از اکتینوباکترهای دریایی صورت گرفته است.

سالیئوسپورامید A (Salinosporamide) (شکل ۴) یک بتا لاکتون گاما لاکتام دو حلقه ای جدید و نادر است که از یک اکتینوباکتری دریایی به نام *استرپتومایسس تروپیکا* (*S. tropica*) جداسازی شده است (۳۴). سالیئوسپورامید A یک مهار کننده پروتئازوم فعال است که موجب القای آپوپتوز در سلول های توموری بدخیم مغز استخوان می گردد (۳۵).

پرودوم (Prudhomme) و همکاران در سال ۲۰۰۸ سالیئوسپورامید A را به عنوان داروی ضد سرطان، ضد مالاریا و ضد انگل مورد بررسی قرار دادند (۳۶). نکته جالب توجه این است که سویه های مقاوم به کلروکوئین هنوز به سالیئوسپورامید A حساس می باشند. هدف قرار دادن سیستم پروتئازوم کاربرد درمانی گسترده ای دارد. به طوری که می تواند موجب مهار رشد و بقای انواع مختلف سلول گردد (۳۶). این ویژگی ها باعث شده که استفاده از این دارو به عنوان کاندیدای بسیار مناسبی برای درمان های جایگزین داروهای با خاصیت ضد باکتریایی، ضد انگلی، ضد قارچی یا ضد ویروسی مطرح شود.

فعالیت ضد تومور

در نیم قرن گذشته هزاران آنتی بیوتیک به طور موفقیت آمیز برای درمان بیماری های ایجاد شده توسط میکروب ها مورد

زیستی ویروس های روده ای انسان موجود در آب های آلوده به فاضلاب، شیمی درمانی بیماری های ویروسی در انسان و حیوانات. در حال حاضر، تعداد کمی از ترکیبات به دست آمده از اکتینوباکترهای دریایی با فعالیت ضد ویروسی شناخته شده است (۲). بنزاستاتین C (Benzastatin) (شکل ۳) یک ۳-کلرو-تترا هیدرو کوئینولون آلکالوئید استخراج شده از باکتری *استرپتومایسس نیتروسپورئوس* (*Streptomyces nitrosporeus*) است که دارای خاصیت ضد ویروسی علیه هرپس سیمپلکس تایپ ۱ (HSV-1)، هرپس سیمپلکس تایپ ۲ (HSV-2) و ویروس ورم حفره دهانی (VSV) است (۳۰).

خواص ضد ویروسی یک *استرپتومایسس* دریایی (جدا شده از آب های ساحلی جنوب غرب هند) در برابر ویروس سندروم نقطه سفید (WSSV) در میگوهای خانواده پنائید (Penaeid) گزارش شده است (۳۱).

فعالیت ضد سرطان

سرطان یکی از جدی ترین مسائلی است که سلامت انسان را تهدید می کند و سرطان سینه دومین عامل مرگ و میر در زنان محسوب می شود (۳۲). از روش های درمانی مقابله با سرطان می توان به عمل جراحی، پرتو درمانی، ایمونوتراپی و شیمی درمانی اشاره نمود (۳۲).

بسیاری از فرآورده های دارویی حاصل از دریا که دارای خاصیت ضد توموری هستند از اکتینوباکترهای دریایی مشتق شده اند. این متابولیت ها نقش مهمی را در شناسایی ترکیبات

شده اند. یکی از این فرآورده ها آرینیکولید (Arenicolides) (شکل ۴) می باشد که از اکتینوباکتر دریایی مهمی به نام *سالینیسپورا آرینیکولا* (*Salinispora arenicola*) سویه CNR-005 موجود در رسوبات دریایی عمق ۲۰ متری آب های اطراف جزیره گوام استخراج شده است. مشخص شده است که آرینیکولید A دارای اثر سیتوتوکسیک بر رده سلولی آدنوکارسینومای کولون انسان HCT-116 می باشد (۴۲).

اورئولیک اسید (Aureolic acid) (شکل ۴) شامل کرومومایسین B، A2 و A3) آنتی بیوتیک های ضد توموری جدیدی هستند که از *استرپتومایسس اس پی*. WBF16 جداسازی شده است. این ترکیبات فعالیت سیتوتوکسیک قوی در برابر سلول های SGC7901، HEPG2، A549، HCT116، HUVEC و COC1 از خود نشان داده اند (۴۳).

فعالیت سیتوتوکسیک

رسیستوفلاوین (Resistoflavine) (شکل ۵) یک ترکیب سیتوتوکسیک است که از *استرپتومایسس چیبائیس* (*Streptomyces chibaensis*) سویه AUBN1/7 جداسازی گردید. فعالیت سیتوتوکسیک این ترکیب علیه رده های سلولی آدنوکارسینومای روده ای انسان HMO2 و کارسینومای کبدی HePG2 به اثبات رسیده است (۴۴).

لوسنتامایسین (Lucentamycins) (شکل ۵) پپتیدی است که به وسیله نوکاردیوپسیس لوسنتنسیس (*Nocardopsis lucentensis*) سویه CNR-712 جدا شده از رسوبات دریاچه نمکی جزیره Little San Salvador در باهاماس تولید می گردد. این ترکیب بر اساس ساختار دارای انواع مختلف A تا D می باشد. از این میان لوسنتامایسین های A و B در شرایط آزمایشگاهی دارای فعالیت سیتوتوکسیک علیه رده سلولی کارسینومای روده انسان HCT116 بودند. اما لوسنتامایسین های C و D فاقد فعالیت سیتوتوکسیک بودند. این یافته پیشنهاد می نماید که حضور حلقه آروماتیک برای فعالیت زیستی این کلاس از ترکیبات ضروری می باشد (۴۵).

منسورامایسین C (Mansouramycin) (شکل ۵) یکی از

استفاده قرار گرفته اند. بنابراین جای تعجب نیست که تعداد زیادی از سلول های توموری و باکتریایی به داروهای ضد میکروبی مقاوم شده اند. در گذشته راه حل این مشکل استفاده از داروهای ضد سرطان و یا ضد میکروبی جدید از منابع رایج بود. با این وجود در سال های اخیر تعداد این آنتی بیوتیک های جدید به دلیل فرسودگی منابع رایج به شدت کاهش یافته است (۳۷).

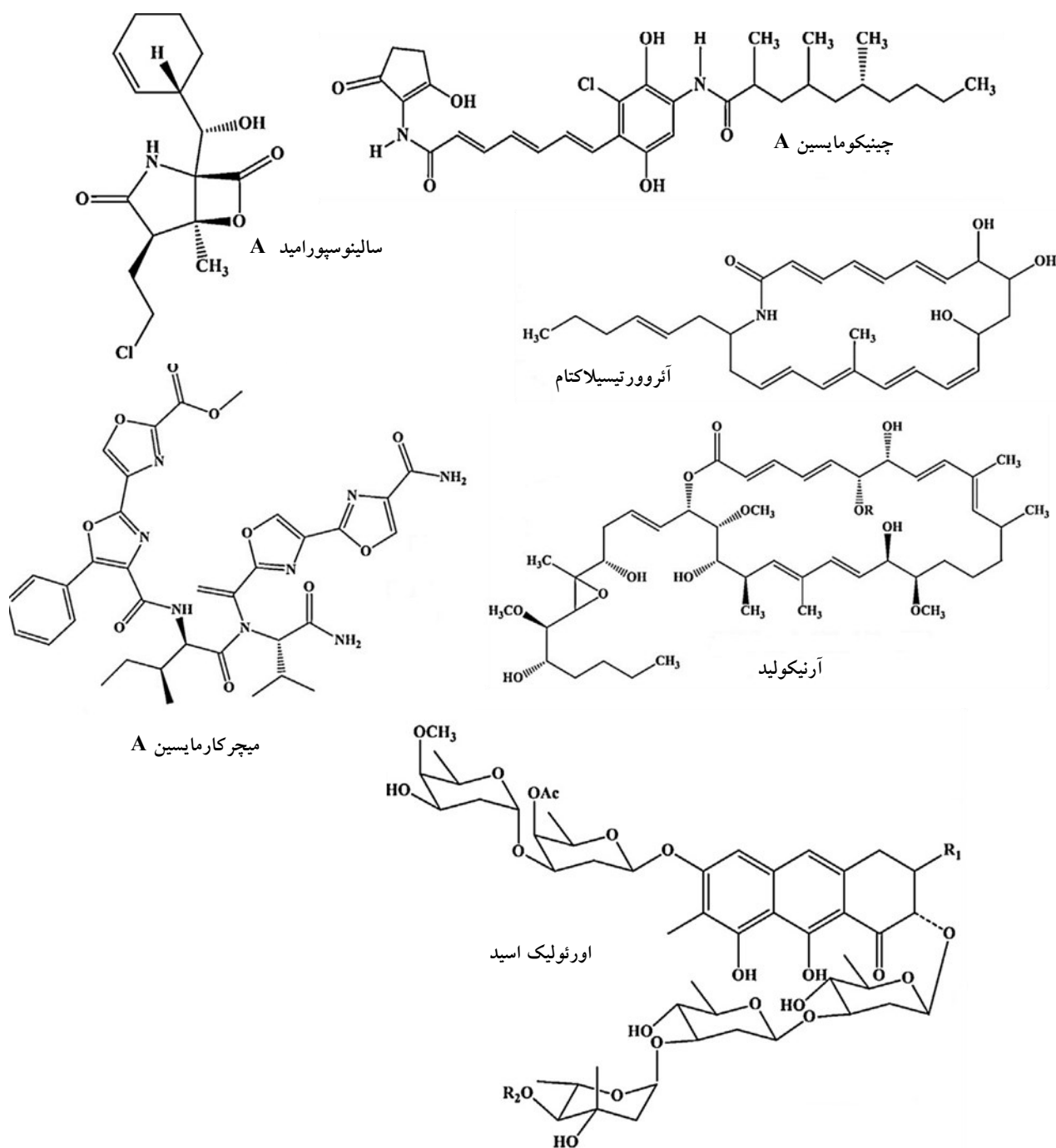
به همین دلیل تمرکز بر روی منابع نادری مانند اکتینوباکترهای دریایی توجه خاصی را به خود جلب نموده است. این باکتری ها توانایی تولید متابولیت های ثانویه فعال از نظر زیستی را دارند. به طوری که بسیاری از آن ها به عنوان آنتی بیوتیک عمل می کنند و از طرفی دیگر این ترکیبات تاکنون در سایر میکروارگانیسم های خاکی شناسایی نشده اند (۳۸).

چینیکومایسین A (Chinikomycin) (شکل ۴) یک آنتی بیوتیک ضد تومور جدید است که از یک گونه *استرپتومایسس* به دست آمده و دارای فعالیت ضد توموری علیه رده های متفاوت سلول های سرطانی انسان می باشد (۳۹).

آئروورتیسیلاکتام (Aureoverticillactam) (شکل ۴) یکی از ۲۲ عضو ماکروسیکلیک لاکتام است که از رسوبات دریایی حاوی *استرپتومایسس آئروورتیسیلاتوس* (*Streptomyces aureoverticillatus*) سویه NPSOO1583 جداسازی شده است. آئروورتیسیلاکتام دارای فعالیت مهارکنندگی علیه آدنوکارسینوما کلورکتال انسانی و لوکمی Jurkat و ملانوما در موش می باشد (۴۰).

میچرکارمایسین A (Mechercharmycin) (شکل ۴) یک ترکیب سیتوتوکسیک جدید است که از *ترموآکتینومایسس* (*Thermoactinomyces*) سویه دریایی YM-251 به دست آمده است. میچرکارمایسین A فعالیت ضد توموری قوی دارد. در حالی که میچرکارمایسین B فاقد همچنین فعالیتی است (۴۱).

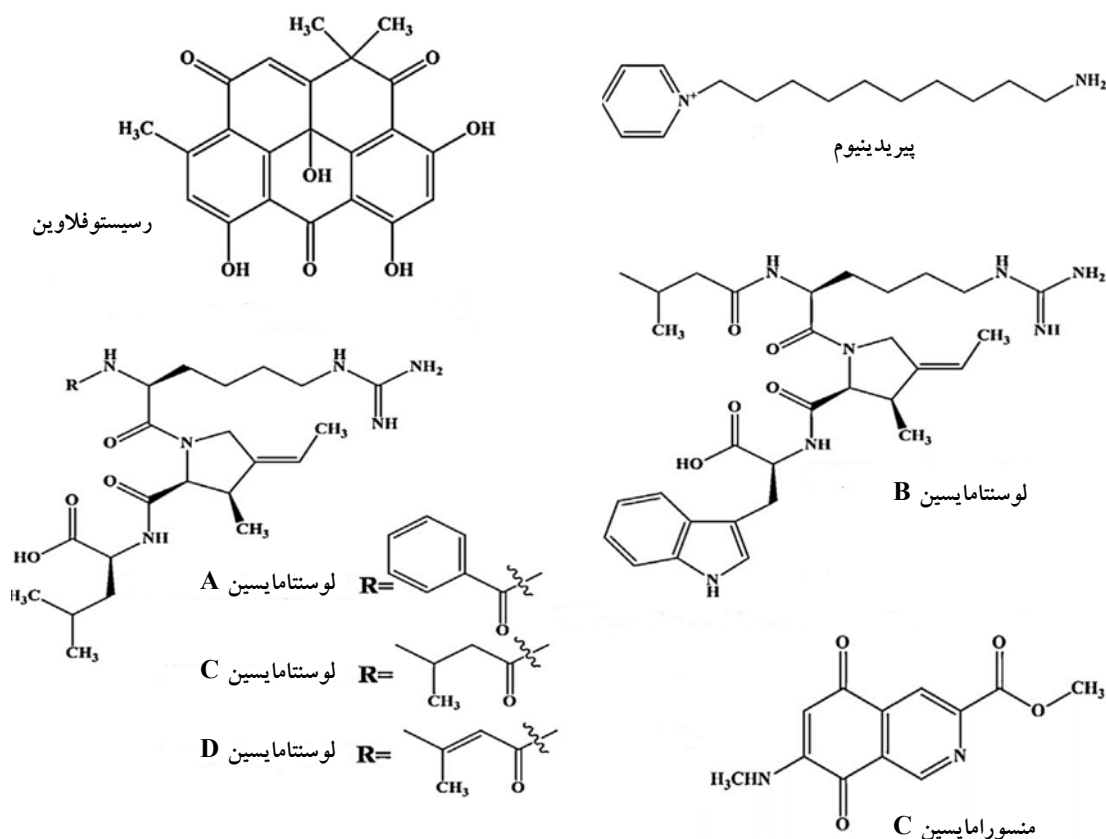
تعداد زیادی از پلی کتیدهای نوع ۱ که دارای فعالیت ضد تومور هستند از اکتینوباکترهای دریایی جداسازی



شکل ۴: ساختار شیمیایی برخی از ترکیبات ضد سرطان و ضد تومور حاصل از اکتینوباکترهای دریایی (۲).

سیتوتوکسیک در برابر سلول‌های سرطانی مختلف مانند سرطان ریه، سینه، کبد، پروستات و ملانوما می‌باشد (۴۶). پیریدینیوم (Pyridinium) (شکل ۵) یک آنتی بیوتیک جدا شده از *Amiclotopsis alba* است. این ترکیب در شرایط آزمایشگاهی فعالیت سیتوتوکسیک قوی

آنتی بیوتیک گروه ایزوکوئینولین کوئینون جدا شده از *استریتومایسس اس پی*. است که خاصیت سیتوتوکسیک این ترکیب در برابر ۳۶ رده سلولی توموری مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعات نشان می‌دهد که این آنتی بیوتیک دارای فعالیت



شکل ۵: ساختار شیمیایی برخی از ترکیبات سیتوتوکسیک حاصل از اکتینوباکترهای دریایی (۲).

موثر برای درمان بیماری های یاد شده ضروری است (۴۹). پیمنتل الاردو (Pimentel-Elardo) و همکاران در سال ۲۰۱۰ گونه ای از *استرپتومایسس* را از اسفنج های دریای مدیترانه جداسازی کردند و تولید متابولیت های ثانویه و فعالیت های ضد میکروبی آن را مورد بررسی قرار دادند.

پس از جداسازی و خالص سازی مشخص گردید که این باکتری قادر به تولید ۳ ترکیب شناخته شده شامل والینومایسین دپسی پپتید حلقوی (cyclic depsipeptide valinomycin)، بوتنولید (butenolide) و ایندولوکربازول آلکالوئید استاروسپورین می باشد. این ترکیبات فعالیت های ضد انگلی جدید به ویژه در برابر *لیشمانیا مازور* (*Leishmania major*) و *تریپانوزوما بروسئی بروسئی* (*Trypanosoma brucei brucei*) را از خود نشان دادند (۴۹).

آورمکتین (Avermectins) (شکل ۶) ترکیب شیمیایی پیچیده ای است که به وسیله یک گونه جدید از اکتینوباکتریوم

علیه رده های سلولی سرطانی رحم (HeLa)، سینه (MCF-7) و مغز (U87MG) را نشان داده است. علاوه بر این فعالیت ضد باکتریایی پیریدینیوم علیه باکتری های گرم مثبت و گرم منفی نیز به اثبات رسیده است (۴۷).

فعالیت ضد انگل

تری پانوزوماتیدهای انگلی موجب بروز بیماری های مهمی مانند لیشمانیوزیس و بیماری Chagas می گردند. این بیماری ها هر ساله موجب درگیری میلیون ها نفر و مرگ و میر هزاران نفر در سرتاسر جهان می گردند. متأسفانه هیچ درمان مناسبی به ویژه برای مرحله مزمن بیماری وجود ندارد و برخی از داروهای مورد استفاده برای درمان این بیماری ها دارای اثرات جانبی زیادی هستند (۴۸). با توجه به میزان هشدار دهنده مرگ ناشی از این انگل ها و نیز ظهور انگل های مقاوم به آنتی بیوتیک ها کشف داروهای جدید و

فعالیت های ضد باکتریایی و ضد توموری نیز می باشد. تری اوگزاکارسین A، B و C از استرپتومایسس اوگراسئوس (*Streptomyces ochraceus*) و استرپتومایسس بوتروپنسیس (*Streptomyces bottropensis*) به دست آمده اند (۵۱). برخی از این ترکیبات فعالیت آنتی پلاسمودیال بسیار قوی دارند که قابل مقایسه با داروی آرتیمیسین (*Artemisinin*) (فعال ترین ترکیب علیه عامل بیماری زای مالاریا) می باشد.

مطالعات انجام شده در ایران

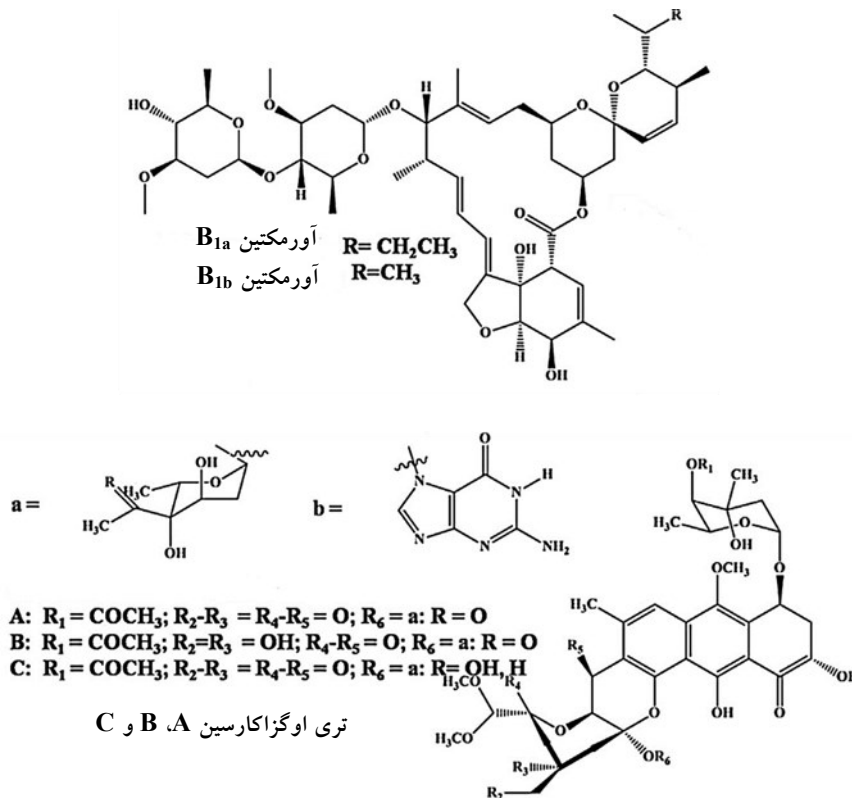
با وجود اهمیت بسیار زیاد اکتینوباکترهای دریایی در تولید متابولیت های ثانویه فعال، مطالعات بسیار کمی در این زمینه در ایران انجام شده است. برخی از این تحقیقات بسیار ابتدایی بوده و تنها به شناسایی سویه های جداسازی شده و بررسی خاصیت های ضد میکروبی آنها پرداخته است. صفاتیان (*Safaeian*) و همکاران سویه دریایی باکتری استرپتومایسس گریزکولوآلبوس (*Streptomyces*)

به نام استرپتومایسس آورمیتیلیس (*Streptomyces avermitilis*) تولید می گردد. این ترکیب دارای فعالیت قوی علیه نماتود های ایجاد کننده بیماری های گوارشی می باشد (۲).

فعالیت ضد مالاریا

مالاریا بیماری است که توسط جنس پلاسمودیوم (*Plasmodium*) ایجاد می گردد و هر ساله بیش از ۳۰۰ میلیون مورد درگیری و بیش از ۲ میلیون مرگ در اثر آن گزارش می شود. انگل پلاسمودیوم فالسی پاروم (*P. falciparum*) مسبب کشنده ترین فرم این بیماری است و میزان مقاومت آن نسبت به تمام داروهای ضد مالاریا در حال افزایش می باشد (۵۰). بنابراین روش های درمانی جدید برای مقابله جدی با این بیماری ضروری است.

تری اوگزاکارسین (*Trioxacarcins*) (شکل ۶) ترکیب پیچیده ای است که فعالیت ضد مالاریایی وسیعی علیه عوامل ایجاد کننده مالاریا از خود نشان می دهد. همچنین دارای



شکل ۶: ساختار شیمیایی برخی از ترکیبات ضد انگلی و ضد مالاریایی حاصل از اکتینوباکترهای دریایی (۲).

ساداتی (Sadati) و همکاران اکتینومایست های سواحل دریایچه ارومیه را جداسازی نمودند. تمامی سویه های جداسازی شده به جنس *استرپتومایسس* تعلق داشتند. این سویه ها فعالیت ضد باکتریایی مناسبی در برابر باکتری های بیماری زای انسانی مانند *سالمونلا تایفی (Salmonella typhi)*، *اشریشیا کلی (Escherichia coli)*، *باسیلوس سرئوس (Bacillus cereus)*، *استافیلوکوکوس اورئوس (Staphylococcus aureus)* و *کلبسیلا نمونیه (Klebsiella pneumoniae)* داشتند (۵۶).

نتیجه گیری

افزایش قابل توجه محصولات طبیعی به ویژه ترکیبات حاصل از ارگانسیم های دریایی و پتانسیل اکتینوباکترهای دریایی در سنتز انواع مختلف ترکیبات، این گروه از باکتری ها را به فهرست اولیه تحقیقات آورده است. ترکیبات فعال زیستی حاصل از اکتینوباکترهای دریایی دارای ساختارهای شیمیایی متمایزی می باشند که می توانند مبنایی برای ساخت داروهای جدید به منظور مقابله با عوامل بیماری زای مقاوم باشند. با افزایش پیشرفت در علم و تکنولوژی در آینده تقاضای بسیار بیشتری برای ترکیبات فعال زیستی جدید حاصل از اکتینوباکتریای دریایی وجود خواهد داشت.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از تمام پژوهشگرانی که در سرتاسر جهان و کشور عزیزمان نتایج مطالعه شان به ارائه این مقاله منجر گردید و به دلیل محدودیت های مقاله امکان استناد به تمامی آنها وجود نداشته است کمال امتنان را دارند.

griscoalbus را از یک مرجان نرم *Erecta sinularia* واقع در خلیج فارس جداسازی نمودند. این محققان اثر سیتوتوکسیک عصاره های مختلف الکلی این باکتری را بر روی سلول های سرطانی اپیدرمویید دهان (KB) مورد بررسی قرار دادند. نکروز و تغییرات هسته مشاهده شده در سرطانی موجب شد که عصاره استونی باکتری *استرپتومایسس* گریز کولواآلبوس به عنوان کاندیدی جهت داروهای سیتوتوکسیک معرفی گردد (۵۲).

محسنی (Mohseni) و همکاران در سال ۲۰۱۳ رسوبات دریای خزر را به منظور ارزیابی فعالیت ضد قارچی اکتینومایست ها مورد بررسی قرار دادند. نتایج آنها نشان داد که تمامی ۲۰ سویه جداسازی شده فعالیت ضد قارچی مناسبی در برابر گونه های *کاندیدا (Candida sp.)* و *آسپرژیلوس (Aspergillus sp.)* از خود نشان دادند (۵۳).

کفیل زاده (Kafilzadeh) و همکاران در سال ۲۰۱۳ اکتینومایست های سواحل جنگل های حرا در جنوب ایران را جداسازی نمودند. بیش از ۸۰ درصد از سویه های جداسازی شده دارای فعالیت ضدباکتریایی در برابر ۶ باکتری بیماری زای انسانی بودند (۵۴).

منادی (Monadi) و همکاران اکتینومایست های تولید کننده آنتی بیوتیک را از نمونه های آب و رسوبات نواحی شمالی خلیج فارس جداسازی نمودند. در این مطالعه ۵۷ درصد از سویه های جداسازی شده فعالیت ضد باکتریایی در برابر حداقل یکی از باکتری های بررسی شده از خود نشان دادند. اثر ضدباکتریایی عصاره اکتینومایست در باکتری های گرم منفی بیشتر از گرم مثبت گزارش گردید (۵۵).

References

1. Olano C, Méndez C, Salas JA. Antitumor compounds from marine actinomycetes. *Mar Drugs*. 2009; 7(2): 210-248.
2. Manivasagan P, Venkatesan J, Sivakumar K, Kim SK. Pharmaceutically active secondary metabolites of marine actinobacteria. *Microbiol Res*. 2014; 169: 262-278.

3. Nabipour I, Najafi A, Bolkheir A. Anticancer and cytotoxic compounds from seashells of the Persian Gulf. *Iran South Med J.* 2009; 12(3): 231-237. [In Persian]
4. Subramani R, Aalbersberg W. Marine actinomycetes: An ongoing source of novel bioactive metabolites. *Microbiol Res.* 2012; 167: 571- 580.
5. Mohebbi Gh, Nabipour I, Vazirizadeh A. The Sea, the Future Pharmacy. *Iran South Med J.* 2014; 17(4): 748-788. [In Persian]
6. Fenical W, Jensen PR. Developing a new resource for drug discovery: marine actinomycete bacteria. *Nat Chem Biol.* 2006; 2: 666-673.
7. Ramesh S, Mathivanan N. Screening of marine actinomycetes isolated from the Bay of Bengal, India for antimicrobial activity and industrial enzymes. *World J Microbiol Biotechnol.* 2009; 25: 2103-2111.
8. Dharmaraj S. Marine Streptomyces as a novel source of bioactive substances. *World J Microbiol Biotechnol.* 2010; 26(12): 2123-2139.
9. Sun W, Dai S, Jiang S, Wang G, Liu G, Wu H. Culture-dependent and culture independent diversity of actinobacteria associated with the marine sponge *Hymeniacidon perleve* from the south China sea. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2010; 98: 65-75.
10. Xiao J, Luo Y, Xie S, Xu J. *Serinicoccus profundus* sp. nov., a novel actinomycete isolated from deep-sea sediment and emended description of the genus *Serinicoccus*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2011; 61: 16-19.
11. Manivasagan P, Venkatesan J, Sivakumar K, Kim SK. Marine actinobacterial metabolites: current status and future perspectives. *Microbiol Res.* 2013; 168: 311-332.
12. Berdy J. Bioactive microbial metabolites. *J Antibiot.* 2005; 58(1): 1-26.
13. Mann J. Natural products as immunosuppressive agents. *Nat Prod Rep.* 2001; 18(4): 417-430.
14. Zaker Bostanabad S, Hashemi Shahraki AR, Heidarieh P, Hossinani M. Isolation and antimicrobial characteristics of actinomycetes isolated from Iran's deserts. *New Cell Mol Biotechnol.* 2014; 4(16): 92-97. [In Persian]
15. Ward AC, Bora N. Diversity and biogeography of marine actinobacteria. *Curr Opin Microbiol.* 2006; 9(3): 279-286.
16. Tringe SG, Von Mering C, Kobayashi A, Salamov AA, Chen K, Chang HW. Comparative metagenomics of microbial communities *Sci.* 2005; 308(5721): 554-557.
17. Lam KS. Discovery of novel metabolites from marine actinomycetes. *Curr Opin Microbiol.* 2006; 9: 245-251.
18. Bentley S, Chater K, Cerdeno-Tarraga A-M, Challis G, Thomson N, James K. Complete genome sequence of the model actinomycete *Streptomyces coelicolor* A3. *Nature.* 2002; 417 (6885): 141-147.
19. Schultz M, Tsaklakis C. *Nachr Chem Tech Lab.* 1997; 45: 159-165.

20. Ravikumar S, Gnanadesigan M, Saravanan A, Monisha N, Brindha V, Muthumari S. Antagonistic properties of seagrass associated *Streptomyces* sp., RAUACT-1: a source for anthraquinone rich compound. *Asian Pacific J Tropical Med.* 2012; 5(11): 887-890.
21. Riedlinger J, Reicke A, Zähler H, Krismer B, Bull AT, Maldonado LA. Abyssomicins, inhibitors of the para-aminobenzoic acid pathway produced by the marine *Verrucosipora* strain AB-18-032. *J Antibiot.* 2004; 57(4): 271-279.
22. Rath JP, Kinast S, Maier ME. Synthesis of the fully functionalized core structure of the antibiotic abyssomicin C. *Org Lett.* 2005; 7(14): 3089-3092.
23. Schumacher RW, Talmage SC, Miller SA, Sarris KE, Davidson BS, Goldberg A. Isolation and structure determination of an antimicrobial ester from a marine sediment-derived bacterium. *J Nat Prod.* 2003; 66(9): 1291-1293.
24. McArthur KA, Mitchell SS, Tsueng G, Rheingold A, White DJ, Grodberg J. Lynamycins A-E, chlorinated bisindole pyrrole antibiotics from a novel marine actinomycete. *J Nat Prod.* 2008; 71(10): 1732-1737.
25. Hohmann C, Schneider K, Bruntner C, Irran E, Nicholson G, Bull AT. Caboxamycin, a new antibiotic of the benzoxazole family produced by the deep-sea strain *Streptomyces* sp. NTK 937. *J Antibiot.* 2009; 62(2): 99-104.
26. Socha AM, LaPlante KL, Rowley DC. New bisanthraquinone antibiotics and semi-synthetic derivatives with potent activity against clinical *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium* isolates. *Bioorg Med Chem.* 2006; 14(24): 8446-8454.
27. Han Y, Yang B, Zhang F, Miao X, Li Z. Characterization of antifungal chitinase from marine *Streptomyces* sp., DA11 associated with South China Sea sponge *Craniella australiensis*. *Mar Biotechnol.* 2009; 11(1): 132-140.
28. Maskey RP, Li F, Qin S, Fiebig HH, Laatsch H. Chandrananimycins A approximately C: production of novel anticancer antibiotics from a marine *Actinomadura* sp. isolate M048 by variation of medium composition and growth conditions. *J Antibiot.* 2003; 56(7): 622-634.
29. Gao X, Lu Y, Xing Y, Ma Y, Lu J, Bao W. A novel anticancer and antifungus phenazine derivative from a marine actinomycete BM-17. *Microbiol Res.* 2012; 167: 616-622.
30. Lee JG, Yoo ID, Kim WG. Differential antiviral activity of benzastatin C and its dechlorinated derivative from *Streptomyces nitrosporeus*. *Biol Pharm Bull.* 2007; 30(4): 795-797.
31. Kumar SS, Philip R, Achuthankutty C. Antiviral property of marine actinomycetes against white spot syndrome virus in penaeid shrimps. *Curr Sci.* 2006; 91(6): 807-811.
32. Ravikumar S, Gnanadesigan M, Thajuddin N, Chakkaravarthi V, Banerjee B. Anti-cancer property of sponge associated actinomycetes along Palk Strait. *J Pharm Res.* 2010; 3(10): 2415-2417.
33. Ravikumar S, Fredimoses M, Gnanadesigan M. Anticancer property of sediment actinomycetes against MCF-7 and MDA-MB-231 cell lines. *Asian Pacific J Tropical Biomed.* 2012; 2(2): 92-96.

34. Jensen PR, Williams PG, Oh DC, Zeigler L, Fenical W. Species specific secondary metabolite production in marine actinomycetes of the genus *Salinispora*. Appl Environ Microbiol. 2007; 73(4): 1146-1152.
35. Chauhan D, Catley L, Li G, Podar K, Hideshima T, Velankar M. A novel orally active proteasome inhibitor induces apoptosis in multiple myeloma cells with mechanisms distinct from Bortezomib. Cancer Cell. 2005; 8(5): 407-419.
36. Prudhomme J, McDaniel E, Ponts N, Bertani S, Fenical W, Jensen P. Marine actinomycetes: a new source of compounds against the human malaria parasite. PLoS ONE. 2008; 3(6): e2335.
37. Demain AL, Sanchez S. Microbial drug discovery: 80 years of progress. J Antibiot. 2009; 62(1): 5-16.
38. Williams PG. Panning for chemical gold: marine bacteria as a source of new therapeutics. Trends Biotechnol. 2009; 27(1): 45-52.
39. Li F, Maskey RP, Qin S, Sattler I, Fiebig HH, Maier A. Chinikomycins A and B: Isolation, structure elucidation, and biological activity of novel antibiotics from a marine *Streptomyces* sp. isolate M045. J Nat Prod. 2005; 68(3): 349-353.
40. Mitchell SS, Nicholson B, Teisan S, Lam KS, Barbara C. Aureoverticillactam, a novel 22-atom macrocyclic lactam from the marine actinomycete *Streptomyces aureoverticillatus*. J Nat Prod. 2004; 67(8): 1400-1402.
41. Kanoh K, Matsuo Y, Adachi K, Imagawa H, Nishizawa M, Shizuri Y. Mechercharmucins A and B, cytotoxic substances from marine-derived *Thermoactinomyces* sp. YM3-251. J Antibiot. 2005; 58(4): 289-292.
42. Williams PG, Miller ED, Asolkar RN, Jensen PR, Fenical W, Arenicolides AC. 26-membered ring macrolides from the marine actinomycete *Salinispora arenicola*. J Org Chem. 2007; 72(14): 5025-5034.
43. Lu J, Ma Y, Liang J, Xing Y, Xi T, Lu Y. Aureolic acids from a marine-derived *Streptomyces* sp. WBF16. Microbiol Res. 2012; 167: 590-595.
44. Gorajana A, Vinjamuri S, Kurada BV, Peela S, Jangam P, Poluri E. Resistoflavine, cytotoxic compound from a marine actinomycete, *Streptomyces chibaensis* AUBN1/7. Microbiol Res. 2007; 162(4): 322-327.
45. Cho JY, Williams PG, Kwon HC, Jensen PR, Fenical W. Lucentamycins AD, cytotoxic peptides from the marine-derived actinomycete *Nocardioopsis lucentensis*. J Nat Prod. 2007; 70(8): 1321-1328.
46. Hawas UW, Shaaban M, Shaaban KA, Speitling M, Maier A, Kelter G. Mansouramycins A-D, cytotoxic isoquinolinequinones from a marine *Streptomyces* sp. J Nat Prod. 2009; 72(12): 2120-2124.
47. Dasari VRRK, Muthyala MKK, Nikku MY, Donthireddy SRR. Novel Pyridinium compound from marine actinomycete, *Amycolatopsis alba* var. nov., DVR D4 showing antimicrobial and cytotoxic activities in vitro. Microbiol Res. 2012; 167: 346-351.

48. Shukla AK, Singh BK, Patra S, Dubey VK. Rational approaches for drug designing against leishmaniasis. *Appl Biochem Biotechnol*. 2010; 160(8): 2208-2218.
49. Pimentel-Elardo SM, Kozytska S, Bugni TS, Ireland CM, Moll H, Hentschel U. Anti-parasitic compounds from *Streptomyces* sp. strains isolated from Mediterranean sponges. *Mar Drugs*. 2010; 8(2): 373-380.
50. Reynolds JM, El Bissati K, Brandenburg J, Günzl A, Mamoun CB. Antimalarial activity of the anticancer and proteasome inhibitor bortezomib and its analog ZL3B. *BMC Clin Pharmacol*. 2007; 7(1): 7-13.
51. Maskey RP, Helmke E, Kayser O, Fiebig HH, Maier A, Busche A. Anti-cancer and antibacterial trioxacarcins with high anti-malaria activity from a marine *Streptomyces* and their absolute stereochemistry. *J Antibiot*. 2004; 57(12): 771-779.
52. Safaiean S, Asmar M, Farahmand M. Study of the effect of the cytotoxic extract of bacterium *Streptomyces* on epidermoid malignant cells of the oral cavity. *J Shaeed Sdoughi Uni Med Sci Yazd*. 2004; 12(2): 80-86. [In Persian]
53. Mohseni M, Norouzi H. Antifungal Activity of Actinomycetes Isolated from Sediments of the Caspian Sea. *J Mazand Univ Med Sci*. 2013; 23(104): 80-87. [In Persian]
54. Kafilzadeh F, Dehdari F, Namdar N. Isolation and evaluation of marine actinomycetes from mangrove forests in South of Iran against some human bacterial pathogens. *J Ardabil Univ Med Sci*. 2013; 13(1): 69-77. [In Persian]
55. Monadi M, Roayaei M, Najafzadeh H. Isolation and characterization of antibiotic producer actinomycetes from the Persian Gulf. *Iran J Public Health*. 2014; 43(Suppl 2): 138.
56. Sadati R, Barghi A. Urmia hypersaline lake: a potential source of actinomycetes possessing. *Iran J Public Health*. 2014; 43(Suppl 2): 149.



Marine actinobacteria: a source for discovering of new drugs

Mohammad Nazarian¹, Iraj Nabipour², Akram Najafi³

¹MS.c. Student, Department of Molecular and Cellular Biology, Khalij Fars University, Bushehr, Iran.

²Professor, The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran.

³PhD. Student, The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran.

Abstract

Marine actinobacteria are virtually unlimited sources of novel secondary metabolites and are very important from therapeutic and industrial points of view. There are more than 22,000 known microbial secondary metabolites, 70% of which are produced by actinobacteria. Actinobacteria from terrestrial sources have been examined and identified since the 1950s, for many significant antibiotics, anticancer, anti-tumor and immunosuppressive activities. However, obtaining the previously discovered metabolites from terrestrial actinobacteria habitats attracted studies to different ecological habitats. The ecological role of actinobacteria in the marine environment is greatly neglected. Currently, the existence of marine actinobacteria have received considerable attention due to the structural diversity, unique biological activities of their secondary metabolites and a growing need for the development of new and potent therapeutic agents. In recent years, newly discovered secondary metabolites have shown a range of biological activities such as antibacterial, antifungal, anticancer, antitumor, cytotoxic, anti-inflammatory, anti-parasitic, anti malaria, antiviral, antioxidant, etc. In this review, an evaluation is made on the current status of research on marine actinobacteria yielding pharmaceutically active secondary metabolites. Bioactive compounds from marine actinobacteria possess distinct chemical structures that may form the basis for synthesis of new drugs that could be used to combat resistant pathogens. With the increasing advancement in science and technology, there would be a greater demand for new bioactive compounds synthesized by actinobacteria from various marine sources in future.

Keywords: Marine actinobacteria, Secondary metabolites, Bioactive compound.

Correspondence to: Akram Najafi

Tel: +989173736779

E-mail: akna85@gmail.com

Journal of Microbial World 2015, 8(1): 76-92.