



Derleme Makale / Review Article Bütünleyici ve Anadolu Tıbbi Dergisi, 1(1): 42-54, 2019

Journal of Integrative and Anatolian Medicine, 1(1): 42-54, 2019

## Deniz Yumuşakçalarından Elde Edilen Doğal Bileşiklere Dair Güncel Gelişmeler

Tuğba Buse AVCI<sup>1,2\*</sup> , Zafer Ömer ÖZDEMİR<sup>1,3</sup> 

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

<sup>2</sup>Acıbadem Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Eczacılık Fakültesi

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Tuğba Buse AVCI, e-mail: tugbabaseavci34@gmail.com

### ÖZET

Mollusca (Yumuşakça) Arthropoda'dan sonra en zengin tür sayısına sahip filumdur. Tür sayısındaki çeşitlilik, çok çeşitli morfolojileri ve ekolojik nişleri, kazanılmış immünolojik hafızaları bulunmadığı için çeşitli savunma mekanizmaları geliştirmeleri ve aydınlatılmamış çok sayıda aktif bileşiği bu grubu doğal ürün kimyası araştırmaları ve yeni ilaç keşfi için iyi bir aday haline getirmektedir. Deniz canlıları, özellikle yumuşakçalar, henüz keşfedilmemiş pek çok sekonder metabolit barındırdıkları için, büyük bir potansiyel barındırmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, yumuşakça kimyası bilgimizdeki ana boşlukları tamamlamak için yumuşakça sekonder metabolitleri hakkındaki güncel literatürü incelemektir. Bu sayede, doğal ürün kimyası alanında gelecekte yapılacak araştırmalara katkı sağlanarak, hedeflerin iyileştirilmesine yardımcı olma imkânı doğacaktır.

Anahtar kelimeler: Yumuşakça, Sekonder metabolit, Antimikrobiyal peptitler, Doğal Ürün Kimyası

## Recent Developments in Natural Compounds Obtained from Marine Molluscs

### ABSTRACT

Mollusca is the phylum which has the richest number of species after Arthropoda. Diversity in species number, diverse morphology and ecological niches, lack of acquired immunological memories and the development of various defense mechanisms and a large number of unexplored active compounds make this group a good candidate for natural product chemistry research and new drug discovery. Marine organisms, especially mollusca, have great potential as they contain many secondary metabolites that have not yet been discovered.

The aim of this study is to examine the current literature on mollusca secondary metabolites to complement the main gaps in our knowledge of mollusca chemistry. In this way, by contributing to future research in the field of natural product chemistry, it will be possible to help improve the targets.

**Key words:** Mollusca, Secondary metabolites, Antimicrobial peptides, Natural product chemistry



## GİRİŞ

Mollusca filumu, sekiz ayrı sınıfa sahip muazzam bir tür çeşitliliğini temsil etmektedir. Çoğunluğu sucul olup, deniz ve okyanuslarda yaşarlar. Bazıları ise karasaldir.

Yumuşakçaların çeşitli taksonlardaki aktif maddeleri tipik olarak bilinmese de, çok çeşitli geleneksel doğal ilaçlarda belirgin olarak bulunmaktadır (A. Kumar & Jaitak, 2019). Genel sekonder metabolitler, sadece küçük bir oranda (<% 1) yumuşakça türlerinde araştırılmıştır. Bugün ise yumuşakçalardan keşfedilen moleküllerin biyoaktivitesine ilgi gittikçe artmaktadır (Ganesan et al., 2019).

Tarih boyunca yumuşakçalar, çok çeşitli alanlarda (yiyecek, kabuk, boya, tıbbi ürün vs.) kaynak olarak kullanılmışlardır. Birçok kültürde kabuklu Gastropodlar ve çift kabuklular, leziz veya sağlıklı bir yiyecek olarak kabul edilirler ayrıca çeşitli geleneksel doğal çözümlere sahiptirler. Birkaç tür, çevre temizliğinde temizleyici ve kirlilik indikatörü olarak görev yapmaktadır (Kimbrough, Johnson, Lauenstein, Christensen, & Apeti, 2008; Pati, Sahu, & Panigrahy, 2015).

Tüm omurgasızlar gibi, yumuşakçaların da kazanılmış bir immünolojik hafızası yoktur. Bu durum, yumuşakçaların kendilerini mikrobik istila saldırılarına karşı korumak için alternatif savunma stratejileri geliştirdiğini göstermektedir. Doğal seleksiyon baskısı altında, yumuşakçalarda bir dizi farklı antibakteriyel, antifungal, antiparaziter ve antiviral sekonder metabolit gelişmiştir (Sousa & Hinzmann, 2019).

Yumuşakçaların ayrıca iletişim sistemlerinin ve savunma salgılarının bir parçası olarak sekonder metabolitleri kullandıkları gösterilmiştir. Farklı çevresel ve biyolojik baskılar altında gelişen yumuşakça gruplarında farklı kimyasal yapıların oluşacağı tahmin edilebilir. Bu durum, gelecekteki ilaç keşfi için çok fazla alan yaratmaktadır (Sousa & Hinzmann, 2019).

Bu makale gelecekteki araştırmalara ışık tutabilmek adına yumuşakçalar ile yapılan çalışmaların ve mevcut potansiyelin bir değerlendirmesini sunulmaktadır.

### 1. Molluscan Biyolojik Çeşitliliği

Yumuşakçalar, canlı hayvanların yaklaşık % 7'sini oluşturan, dünyadaki en büyük ikinci hayvan filumudur. Şu anda, yaklaşık 52.000 adlandırılmış deniz yumuşakça türü ve tahminen 100.000–200.000 tür çeşitliliği bulunmaktadır.

Filogenetik olarak yumuşakçaların sınıfları: Gastropoda, Bivalvia, Scaphopoda, Cephalopoda, Polyplacophora, Monoplacophora, Caudofoveata ve Solenogastres'dir. Yumuşakça çeşitliliğinin yaklaşık % 90'ı, tahmini 75.000-150.000 tür bulunan Gastropoda'da bulunur. Bivalvialar, deniz ve tatlı su habitatlarında bulunan yaklaşık 10.000-20.000 tür içeren bir sonraki en çeşitli sınıftır (Benkendorff, 2010).



## 1. 1. Küçük sınıflar

Monoplacophorans ve Aplacophorans, bugüne kadar herhangi bir kimyasal çalışmaya tabi tutulmamıştır.

Bu gruplar üzerindeki biyolojik bilginin yetersizliği ve hepsinin nispeten küçük beden büyüklüğüne sahip derin deniz organizmaları olduğu düşünülürse bu şaşırtıcı değildir. Az sayıdaki yaşam temsilcisiyle Monoplacophora, mevcut örnekler ilk keşfedildiğinde, kuramsal atalara en yakın oldukları öne sürüldüğü için çok fazla heyecan uyandırmıştır. Bununla birlikte, daha yeni yapılan araştırmalar, evrensel olarak kabul edilmese de ataların daha çok Aplacophoran benzeri olduğunu göstermektedir (Benkendorff, 2010).

Aplacophora, kabuğu olmayan solucan biçimli yumuşakçalardır ancak kalkerli spiküllerle gömülü bir kütikül ile kaplanmıştır. Diğer iki yumuşakça sınıfı olan Polyplacophora ve Scaphopoda da doğal ürünler literatüründe ihmal edilmiştir. Scaphopoda araştırma için zordur, çünkü tamamen tortuya gömülü olarak yaşamaktadır.

## 1. 2. Cephalopoda

Tür zenginliği açısından küçük sınıflardan biri olmasına rağmen, Cephalopoda birçok ilginç kimyasal çalışmaya tabi tutulmuştur.

Mürekkep salgılamak bir Cephalopod kimyasal savunma mekanizması olmasına rağmen, çok gelişmiş davranışları, kamufajları ve hızlı hareket etme yeteneklerinin, yırtıcılara karşı kimyasal savunma ihtiyacını azalttığı varsayılmıştır. Ayrıca, mikrobiyal yönden zengin deniz ortamındaki patojenlere karşı savunmasız kalırlar.

Bugüne kadar Cephalopod zehirinden izole edilen sekonder metabolitler arasında tetrodotoksin, peptidler ve biyojenik aminler bulunmaktadır (Lopes, Rosa, & Costa, 2018).

Zehirlere ek olarak, Cephalopoda'dan başka çeşitli doğal ürünler de izole edilmiştir. Bunlar arasında mürekkep balığı *Sepia officinalis* mürekkebinin sitotoksik tirozinazının yanı sıra yumurtalık jöle peptidleri ve ahtapot *Octopus vulgaris* beyninden izole edilen yeni kardiyoaktif peptit bulunur (Kanda & Minakata, 2006; P. Kumar, Kannan, ArunPrasanna, Vaseeharan, & Vijayakumar, 2018; Russo et al., 2003). Ayrıca *Octopus vulgaris*'in sindirim sistemi üzerindeki araştırmalarda oldukça ilgi çekicidir (Bastos, Fracalossi, Chimal, Sánchez, & Rosas, 2020).

## 1.3. Bivalvia

İkinci en büyük yumuşakça sınıfı Bivalvia, kimyasal çalışmalarda nispeten iyi temsil edilir. Antimikrobiyal savunma faktörlerinin çift kabuklular gibi kabuklu yumuşakçalarda tespiti, biyosentezi ve bu biyoaktif bileşiklerin regüle edilmiş ekspresyonunu son araştırmalara konu olmuştur. *Mytilus galloprovincialis* ile yapılan bir çalışmada, bu canlıdaki antimikrobiyal peptit (AMP) çeşitliliği ortaya konulmuştur (Lv, Zhao, Yang, Wu, & Cong, 2019) the tissue distribution and antimicrobial activities of mytimacin-4 were further investigated. A qRT-PCR analysis revealed that mytimacin-4 transcripts were constitutively expressed in all of the tested tissues of *M. galloprovincialis*, with the highest expression level in the posterior adductor muscle. After



challenge by *Vibrio anguillarum*, the expression level of mytimacin-4 gene was significantly increased at 24 h ( $P < 0.05$ ). İlginç bir şekilde, bu peptidlerin bazıları yapısal olarak ifade edilirken, bazıları sadece bakteri ile enfeksiyondan sonra uyarılmaktadır. Benzer şekilde, *Argopecten irradians*'larından gelen bir antimikrobiyal protein, bakteri tehdidinden sonra ivme kazanmaktadır (Wang, Wang, Liu, Jiang, & Wang, 2019).

#### 1.4. Gastropoda

Yüksek tür çeşitliliğine sahip Gastropodlar bu sayede doğal ürün çalışmalarında en çok çalışılan yumuşakça sınıfıdır. Nispeten fazla sayıda bileşik izole edilmiş olsa da çalışmalara dahil edilen türlerin sayısı olası havuzun sadece küçük bir kısmını temsil etmektedir.

Sürünerek hareket eden Gastropoda üyeleri su ortamındaki ağır metal kirliliği ve radyoaktivite çalışmaları için çalışılmaktadırlar (El-Sorogy, Alharbi, Almadani, & Al-Hashim, 2019)

### 2. Mollusca Kimyasal Çeşitliliği ve Sekonder Metabolitlere Dair Çalışmalar

Okyanuslarda, karasal mikroorganizma sayısından çok daha fazla, 200 milyon mikroorganizma türü olduğu ve sekonder metabolitlerin deniz mikroorganizmaları kaynaklı olanlarının da karasal olanlardan çok daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

Deniz yumuşakçaları, yeni doğal ürünlerin izole edilmesini ve tanımlanmasını amaçlayan birçok kimyasal çalışmanın odağı haline gelmiştir. Doğal ürünlerin sentetik ürünlere karşı avantajları; düşük geliştirme maliyetleri, yaygın erişilebilirlik ve azaltılmış yan etkiler olarak sayılabilir.

Son 30 yılda, molluscan sekonder metabolitleri üzerine 1000'in üzerinde araştırma makalesi yayınlanmıştır. Alam ve Thomson (1998), deniz yumuşakçalarından izole edilen 585 metabolitin ayrıntılarını içeren değerli bir referans kitabı derlemiştir. Bundan daha önce, Baker ve Murphy (1976, 1981), 'Deniz Organizmalarından Bileşikler' adlı kitapta 148 yumuşakça metaboliti hakkında bilgi toplamıştır. Faulkner, doğal deniz ürünleri yıllık incelemesine yumuşakçaları da ekleyerek 199 türden toplam 729 bileşik rapor etmiştir. Bu incelemelere son yıllarda Blunt ve arkadaşları 75 türden 190 ayrı bileşik daha bildirmiştir. Cimino ve Gavagnin (2006), Antarktika, Güney Afrika ve Güney Amerika'daki deniz Gastropodlarından sekonder metabolitler hakkındaki bölümler de dahil olmak üzere deniz yumuşakçalarının kimyası ve biyoteknolojisinin modern bir incelemesini sunmuştur (Avila, 2006; Benkendorff, 2010; Öztürk, Doğan, Bitlis-Bakir, & Salman, 2014).

Deniz organizmaları, karasal organizmalar arasında bulunmayan, tuz ve soğuğa karşı dayanıklılık, yüksek basınç ve geçirgenliğe karşı direnç, fotosentez, azot fiksasyonu, biyoluminesans ve biyomanyetizma gibi özelliklere ulaşmışlardır. Deniz biyoteknolojisi, bu eşsiz özellikleri incelemek için yeni araçlar ve zorlu koşullar altında yeni deniz biyolojik kaynaklarının keşfedilmesi için güçlü teknolojik destekleri sağlamıştır. Enzimler, ekopolimerler, sekonder metabolitler ve fermentasyon mühendisliği tarafından elde edilebilecek diğer değerli metabolitler gibi çok miktarda ürün nedeniyle deniz mikroorganizmalarının araştırılması ve kullanılması çok önemlidir.

Yumuşakçalardan izole edilen deniz doğal ürünleri (Marine Natural Products, MNP) pek çok tıbbi etki için çalışılmıştır. Bu çalışmaların en önemli basamaklarından birini kanser üzerine



yürütülen çalışmalar oluşturmaktadır. Kanser giderek artan sayıda insanı etkileyen ölümcül bir hastalıktır. Mevcut tedavilerin kanser için radikal tedavi sağlayamamaları ve sahip oldukları yan etkiler antikanser ajan arayışını güncel tutmaktadır. Birçok deniz sekonder metaboliti, antikanser ajanlar olarak kullanım için biyoaktivite göstermiştir (Wali et al., 2019).

Tyrindoleninone, bazı kanser hücrelerinde apoptozu indükleyerek antikanser etki gösteren bromlu bir indoldür. Gastropodlardan *Dicathis* türünden elde edilmektedir. *Dicathis orbita*, antikanser özelliklerine sahip biyoaktif bileşikler ürettiği bilinen büyük bir Avustralya deniz Gastropodudur (Esmaelian, Benkendorff, Johnston, & Abbott, 2013).

*Dicathis orbita*'dan elde edilen tyrindoleninone ve 6-bromoisotinin antikanser özellikleri, fizyolojik olarak normal primer insan granuloza hücreleri (Human Granulosa Cell, HGC) ve üreme kanseri hücre hatlarına karşı test edilmiştir (Kaviarasan, Siva, & Yogamoorthi, 2012) C.B., McIver, C.M., Abbott, C.A., Le Leu, R.K. and Benkendorff, K., Enhanced acute apoptotic response to azoxymethane-induced DNA damage in rodent colonic epithelium by Tyrian purple precursors: A potential colorectal cancer chemopreventative. *Cancer Biol Ther* 2010; 9(5).

Tümör büyümesinin hücrelerin, hücre proliferasyonu ve apoptozis arasındaki normal dengeyi kaybetmesi durumunda meydana geldiği genel olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, kanser kemoterapisi antiproliferatif stratejilere odaklanmıştır. Spisulosine ES-285, İspanya Pharmamar grubu tarafından *Spisula polynyma* istiridyesinden izole edilen antiproliferatif bir bileşiktir. 2008 yılında yapılan bir çalışmada prostat tümör hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Sánchez et al., 2008).

Hindistan okyanusundaki deniztavşanı *Dolabella auricularia*'dan 1987'de Pettit ve arkadaşları tarafından izole edilen Dolastatin 10, kanser için umut vadeden özellikler göstermektedir. Dolastatin 10 güçlü antiproliferatif aktiviteye sahiptir ve Dolastatin 15 ile kanser hücrelerini hedefleyerek mitotik hücre bölünmesini inhibe edebilmekte, göğüs ve karaciğer kanseri, katı tümörler ve bazı lösemiler için prelinik deneylerde kullanılmaktadır. Ancak güçlü yan etkiler nedeniyle henüz antikanser ajanlar olarak onaylanmamışlardır (Yokosaka et al., 2018).

Kahalalide F, Hawaii yumuşakçası *Elysia rufescens*den izole edilen antikanser bir ajandır. Yapısında oldukça aktif yaklaşık 7 peptid yer almaktadır. Klinik öncesi çalışmalar küçük hücreli akciğer kanseri, prostat, meme, yumurtalık ve kolon karsinomlarına karşı Kahalalide F'nin güçlü aktivitesini göstermiştir (M. Letizia Ciavatta et al., 2016).

Kanser hücrelerinde lizozomal indüksiyonla onkoz ve hücre membranı permeabilizasyonuna neden olmaktadır. Lizozomal zarların işlevini değiştirmesi onu bilinen tüm antitümör ajanlardan ayıran bir mekanizmadır. Ayrıca DNA replikasyonu ve hücre proliferasyonunu kapsayan bazı özel genlerdeki ekspresyonu inhibe etmektedir. Böylece tümör büyümesini engellemektedir.

Keenamide A, *Pleurobranchus forskalii* deniz yumuşakçasından elde edilen yeni sitotoksik heksapeptid bir ajandır. P-388, A-549, MEL-20 ve HT-29 tümör hücrelerine karşı önemli bir aktivite sergilemektedir. Yine aynı canlıdan ergosinin izole edilmiştir. Ergosinin, deniz yaşamında bulunan ilk ergot peptid alkaloididir (Wakimoto, Tan, & Abe, 2013).

Lamellarins gibi alkaloidler heksasiklik pirol alkaloid ailesinin üyeleri olup deniz yumuşakçalarından elde edilmektedirler. Potansiyel sitotoksik ajan olarak antitümoral aktivite için umut vaat edici bileşiklerdir. Araştırmalar topoizomeras 1 inhibisyonu, direkt mitokondriyi et-



kilemek gibi multipl bir mekanizma ile apoptotik hücre ölümünü indüklediklerini göstermiştir. Yine Asya deniz yumuşakçası Turbo stenogyrusdan izole edilen Turbostatins 1-4 in antikanser potansiyele sahip olduğu bulunmuştur (Maria Letizia Ciavatta et al., 2017)

Fucoidan, farklı kahverengi alg türlerinde ve bazı hayvanlarda bulunan, antikanser özellikleri dikkat çeken doğal bir bileşiktir. Polimer ilk olarak 1913'te Kylin tarafından izole edilmiştir. Birçok rapor, fucoidanın hücre döngüsünün G1 fazını durdurarak kanser hücrelerini öldürme yeteneğini doğrulamıştır (Etman, Elnaggar, & Abdallah, 2019). Bazı türlerde, sülfatlanmış fucans omurgası farklı şekerler, fukoz veya üronik asitten oluşan dallanma içerir. Dallanma ve heterojen biyokimyasal özellikler nedeniyle molekülü bir bütün olarak incelemek ve tek bir molekül olarak çalışmak çok zordur. Çalışmaların çoğu, tüm molekülün biyolojik aktivitesini anlamayı engelleyerek kendilerini yüksek oranda saflaştırılmış fraksiyonlarla sınırlandırır. Bununla birlikte, tam olarak etki mekanizması bilinmemektedir. Multipotent karakteri gelecekteki antikanser tedavisinde umut vericidir. Fucoidan'ın deniz yosunu türlerinden yapı-aktivite ilişkisine dair daha spesifik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Polisakkarit ayrıca antimikrobiyal, antiviral, antienflamatuar ve antiplakta aktivitesi gibi çeşitli aktiviteler göstermiştir. Bu faaliyetlerin kapsamının esas olarak moleküler yapı, şeker tipi, sülfatlama derecesi ve konumu, molekül ağırlığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Etman et al., 2019).

Deniz organizmalarında antimikrobiyal aktiviteyi belirlemeye yönelik çalışmalar 1950'lerde başlamıştır. Tüm deniz organizmaları antimikrobiyal etkili sekonder metabolitler üretme potansiyeline sahip olmalarına rağmen, özellikle Gastropodlar, umut verici antimikrobiyal sekonder metabolitlere sahip yumurta kapsüllerinden dolayı oldukça değerlidir. Prosobranchlar yumurta kapsülü üreten gastropodlar arasında en göze çarpan gruptur. Gastropod yumurta kapsülü, kapsül içindeki embriyoları koruma fonksiyonu nedeniyle antimikrobiyal aktivite gösteren çok sayıda aktif sekonder metabolit içermektedir. Kabiramid C, Aplysianin E, Aplysianin A, Thisaplysianin E ve Tyrian moru, çeşitli gastropodların yumurta kapsülünde belgelenmiştir (Kaviarasan et al., 2012)C.B., McIver, C.M., Abbott, C.A., Le Leu, R.K. and Benkendorff, K., Enhanced acute apoptotic response to azoxymethane-induced DNA damage in rodent colonic epithelium by Tyrian purple precursors: A potential colorectal cancer chemopreventative. Cancer Biol Ther 2010; 9(5).

İki Gastropod Conus betulinus ve Conus inscriptus'un etanol, metanol ve aseton özü, patojen bakterilere karşı antibakteriyel aktivite açısından test edilmiştir. İki gastropod arasında Conus betulinus, Conus inscriptus'unkinden daha fazla antibakteriyel aktivite göstermiştir. Bu araştırma, gastropod Conus betulinus dokusunun, yüksek kaliteli antibakteriyel bileşikler nedeniyle tıbbi değere sahip olduğunu göstermektedir (Periyasamy, Arularasan, & Gayathri, 2012).

Muricidae, Tyrian moru ve biyoaktif öncü bileşiklerin üretimi için bilinen deniz yumuşakçalarıdır. Fenikeliler ünlü "Tyrian mor" isimli boyayı üretmek için 500 yıldan fazla bir süredir Gastropod yumuşakçaları kullanmaktadır. Bu boya karışık brom ikame edilmiş indigo ve indirubin izomerlerinden oluşmaktadır (Kaviarasan et al., 2012)C.B., McIver, C.M., Abbott, C.A., Le Leu, R.K. and Benkendorff, K., Enhanced acute apoptotic response to azoxymethane-induced DNA damage in rodent colonic epithelium by Tyrian purple precursors: A potential colorectal cancer chemopreventative. Cancer Biol Ther 2010; 9(5).



Muricidae kolin esterleri, belirgin nöromusküler blokaj aktivitesi göstermektedir ve bu yırtıcı yumuşakçalar tarafından avın felç edilmesinde rol oynamaktadır. Muricidae ekstreleri gibi ticari kullanım ve klinik denemeler için, yeni deniz doğal ürünlerinin kalite kontrolü, onaylanmış ölçüm kapasitesine sahip ve yeniden üretilebilir analitik yöntemleri gerektirmektedir (Valles-Regino, Mouatt, Rudd, Yee, & Benkendorff, 2016).

Murexine veya urocanylcholine, Murex trunculus ve diğer prosobranchiate yumuşakçalarının hipobranşiyal bezlerinde büyük miktarlarda bulunan, doğal olarak oluşan bir kolin esteridir. Omurgalılarda ve omurgasızlarda, belirgin nöromusküler blokaj ve nikotinik etkilere sahip olduğu, ancak neredeyse muskarinik etkilerden yoksun olduğu bulunmuştur. Murexine'nin bloke edici etkisi, deneysel ve klinik kanıtlara dayanarak, "depolarizing" tipinde kabul edilmiştir. Bununla birlikte, bu bileşik güçlü bir kas gevşetici olduğundan, yumurta biriktirme sırasında üreme kanalını gevşetmeye yardımcı olabilmektedir (Rudd et al., 2015).

Deniz organizmaları, bazı kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları da dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisine yardımcı olabilecek çok çeşitli biyoaktif madde rezervini temsil etmektedir (Prokopov et al., 2019)

Osteoporoz, geniş hastalık yükü ve mevcut tedavi seçeneklerinin verimsizliği nedeniyle yeni ve etkili bir deniz bazlı tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Osteojenik biyoaktifler, birçok deniz organizmasından izole edilmiştir. Genellikle kahverengi alglerden elde edilen sülfatlanmış polisakkarit fucoidan bunlardan biridir. Bu tür ekstrelerin ve bileşiklerin, osteoblast aktivite ve mineralizasyonun uyarılmasının yanı sıra osteoklast rezorpsiyonunun bastırılması dahil çeşitli osteojenik etkileri olduğu bilinmektedir (Carson & Clarke, 2018).

İnflamasyon vasküler sistemin kompleks bir yanıtıdır ve birçok hastalıkla ilişkilidir (dermatit, artrit, kalp ve koroner rahatsızlıklar vs). Enflamuar süreçlere çoğunlukla ağrı eşlik etmektedir. Bu nedenle piyasadaki ilaçlar bazı yan etkilere sahip steroid ve nonsteroid ağrı kesici ve antiinflamatuvar ilaçlardır. Daha az yan etkiye sahip ilaç arayışı için son 30 yılda iyi bir ilerleme kaydedilmiştir.

Conus magus isimli gastropodun koni kabuklarından elde edilen sekonder metabolit yan etki oluşturmadan morfinden 1000 kez fazla analjezik potansiyele sahiptir (Pati et al., 2015).

Deniz tavşanları, kabuksuz yumuşakçalar olarak kabul edilmektedir. Fiziksel koruma olarak bir kabuğun yokluğu çeşitli davranışsal, anatomik ve fizyolojik adaptasyonlarla telafi edilmektedir. Bütün yumuşakçalar arasında Aplysia cinsinin deniztavşanları, doğal ürün kimyagerleri tarafından en çok araştırılan gruptur. Dünya Deniz Türleri Kayıtları (World Register of Marine Species, WoRMS) veritabanına göre, bu cins 36 geçerli tür içermektedir ve 2011 yılına kadar 58 yeni doğal ürün üretmiştir. Aplysia dactylomela bunların neredeyse yarısının kaynağı olmuştur. En çok temsil edilen grup terpenlerdir (Pereira, Andrade, & Valentão, 2016).

Aplysina cinsinin süngerleri, Karayip resiflerindeki en yaygın bentik hayvanlar arasındadır. Çok çeşitli morfoloji ve renk çeşitliliği gösterirler. Bu süngerlerin dokuları mineralleşmiş iskeletten yoksundur, ancak yoğun bir spongin iskelet ve yırtıcı balıklara karşı kimyasal savunma işlevi gören ayrıntılı bir dizi tirozin türevi brominatdalkaloid metabolitleri içerir. Tüm omurgasızlar arasında süngerler, doğal deniz ürünleri kimyacıları tarafından izole edilmiş ve tarif edilmiş olan en fazla sayıda sekonder metabolit vermiştir. Bu bileşiklerin birçoğu, antitü-



mör, antifungal, antiviral ve antibakteriyel etkiler dahil olmak üzere güçlü farmakolojik özelliklere sahiptir (Puyana, Pawlik, Blum, & Fenical, 2015).

Karayip süngeri *Tedania ignis*, batma özellikleri nedeniyle, deniz doğal ürünleri kimyasının başlangıcından beri incelenmiştir. Ateş süngeri olarak da bilinen bu canlı, temas sonucu oluşturduğu dermatitten dolayı bu ismi almıştır. 1984 yılında sitotoksik etkiye sahip makrolid tedonolid varlığı gösterilirken, 2009 yılında yapılan çalışmada güçlü antienflamatuar etkiye sahip tedanol varlığı bildirilmiştir. Antienflamatuar aktivite, güçlü bir COX-2 ekspresyonunun inhibisyonu, myeloperoksidaz (MPO) seviyeleri olarak ölçülen hücresel infiltrasyon inhibisyonu ve indüklenen nitrik oksid sentetaz (iNOS) ekspresyonunun inhibisyonu ile gerçekleşmiştir. Bu özellikler, doğal diterpenlerde sıkça karşılaşılmayan sudaki çözünürlük ile birlikte, düşük gastrointestinal toksisiteye sahip yeni antienflamatuar moleküllerin geliştirilmesi için tedanolü umut verici bir ajan haline getirmektedir (Costantino et al., 2009).

Deniz kaynaklarından elde edilen birçok bileşiğin klinik öncesi aşamalarda güçlü anjiyostatik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. *Telescopium telescopium*'un metanolik ekstraktı ile yapılan çalışmalarda oküler neovasküler hastalıklar için potansiyel bir aday olduğunu ve daha fazla çalışılması gerektiği ortaya konulmuştur (Gupta et al., 2014).

Sünger mikrobiyomunun, sünger dokusunda bulunan sekonder metabolitlerin üretimi veya değiştirilmesinden sorumlu olup olmadığı, doğal ürün kimyacıları ve sünger biyologları için büyük ilgi konusu olmuştur. Metabolit sentezi ve değişimi, süngerin metabolit üretiminden neredeyse veya tamamen sorumlu olduğunu gösteren X-ışını mikroanaliz kanıtları ile Akdeniz türleri *A. aerophoba* için özel bir çalışma konusu olmuştur (Puyana et al., 2015).

Midye, kalamar gibi yumuşakçalar kirliliğe maruz kaldıklarında bazı gıda alerjenleri oluşabilmektedir. Kabuklu deniz ürünlerinde görülen 'tropomyosin' majör alerjenlere örneklerden biridir. Ayrıca yumuşakçalarda myosin ağır zinciri, hemosyanin ve amilaz gibi alerjenlerde tespit edilmiştir (Kocatepe et al., 2012).

Yakın zamanlarda, deneyler biyosentetik süreçleri tanımlamayı amaçlayan genetik çalışmalar veya histokimya ile tamamlanmıştır. Yumuşakçalardan izole edilen sekonder metabolitler çok çeşitli yapısal sınıflara ayrılır ve bazı bileşikler belirli taksonlarda daha baskın hale gelir.

### 3. Mollusca Sekonder Metabolitlerinin Terapötik Önemi

1960'lı yılların başlarında, yeni hastalıkları veya dirençli mikroorganizma türlerini kontrol edebilen ilaçlara duyulan artan ihtiyaç, yeni biyoaktif doğal ürün kaynakları aramaya teşvik etmiştir. Okyanuslar bu dönemde oldukça ilgi çekici hale gelmiştir. Öncü araştırmalar, II. Dünya Savaşı sırasında, Amerikan askerlerinin Pasifik'teki çok sayıda besin zehirlenmesi nedeniyle, kısmen deniz toksinleri ile ilgili olmuştur.

Bugüne kadar, deniz organizmalarından elde edilen 25.000'den fazla yeni bileşik bildirilmiştir. Yeni aktif deniz doğal ürünlerinin yaklaşık %56'sının antikanser aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bu rakamı %13 ile antibakteriyel aktivite izlemektedir. Antikanser özellik sunan 18 deniz yumuşakça türevi bileşik, ilaç geliştirmenin I, II veya III. Faz aşamalarında (Pereira,





Andrade, & Valentão, 2016).

Yumuşakçalar pek çok bulaşıcı ya da bulaşıcı olmayan ölümcül hastalıklara karşı yeni ilaç geliştirmek için eşsiz sekonder metabolitler üretirler. Şu an aktif bileşikler deniz organizmalarından izole edilmekte, tanımlanmakta ve antikanser, antienflamatuar ve antimikrobiyal etkileri test edilmektedir. Dolastatin 10-15, Kahalalide F, Keenamide A, Spisulosine-Es-285 antikanser, Ziconide antienflamatuar özellikleri ile önemli bileşiklerdir (Pati et al., 2015).

Koni salyangozlarının zehrinden elde edilen Ziconotide, kronik ağrı tedavisinde klinik kullanım için onaylanan ilk deniz kaynaklı ilaçtır. İntratekal olarak uygulanan Ziconotide'nin klinik denemeleri hem kronik hem de kansere bağlı ağrılarda iyi etkinlik göstermiştir. Klinik olarak, Ziconotide, nispeten yüksek maliyeti ve intratekal pompanın gerekliliği nedeniyle sık sık "son çare" olarak kullanılır. Bununla birlikte, yeni kılavuzlar Ziconotide'nin nöropatik ve nosiseptif ağrı dahil olmak üzere çeşitli ağrı koşullarında birinci basamak ajan olarak kullanılmasını desteklemektedir (Safavi-Hemami, Brogan, & Olivera, 2019).

Hint okyanusunda yer alan deniztavşanı olarak bilenen *Dolabella auriculata*'dan elde edilen Dolastatin 10 ve sentetik analoglar şu anda antikanser ajanlar olarak Faz II klinik deneylerinde yer almaktadır. 2011 yılında, bir dolastatin 10 konjugat antikoru olan brentuximab vedotin (Adcetris®), Hodgkin lenfomasının tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (Pereira et al., 2016).

Yumuşakçalar uzun zamandır dünyadaki birçok kültür için tıbbi olarak yararlı ürünler sunmaktadır. Eski Girit'te *Bivalvia* midyeleri terapi amaçlı kullanılmış ve yakın zamanda antimikrobiyal ve antiviral peptidlerin kaynağı olarak çeşitli patentlere konu olmuştur. Yumuşakçalar ayrıca Güney Afrika, Hindistan ve Çin'den gelen birçok geleneksel ilaca da sahiptir.

Nispeten daha az kimyasal araştırmalar olmasına karşın Cephalopoda çok çeşitli geleneksel ilaçlarda kullanılmaktadır.

Güney Afrika ilaçlarının araştırılmasında 4 Cephalopode türü listelenmiştir. *Spirula spirula* türü, iç kabukları Durbandaki geleneksel tıp pazarında satılan en pahalı deniz omurgasızlarıdır.

Güney Afrika geleneksel ilaçlarının araştırmasında bildirilen en değerli deniz omurgasızlar taksonları arasında birkaç tür kiton da bulunmaktadır. Bu kitonların ayrıca kadınlarda vajinal spazma neden olduğu ve çocuklarda idrar kaçırmayı engellediği raporlanmıştır.

*Perna canaliculus* türlerinden elde edilen doğal ilaçlar genellikle eklem ve bağ dokusu problemlerinin ilerlemesini durdurmada ve artrit semptomlarını hafifletmede etkili olan antienflamatuar ajanlar olarak teşvik edilir. *P. canaliculus* ekstrelerinden birkaç yeni antienflamatuar Omega 3 çoklu doymamış yağ asidi tanımlanmıştır (Benkendorff, 2010).

Şimdiye kadar, hiçbir Yeni Perna türü veya Yeni Zelanda dışındaki diğer ilgili çift kabuklu maddeler antienflamatuar aktivite açısından test edilmemiştir. Bununla birlikte, *Mytilus galloprovincialis*'den elde edilen bir lipit ekstraktının, *Rapa venosa* sonuçlarına benzer şekilde, kemirgen modelinde uyarılmış cilt yanıkları için iyileşme süresini azalttığı bulunmuştur.

Abalone (Haliotidae), sağlık için değerli ve doğal tedavilerde belirgin özelliklere sahip başka bir gastropod ailesidir. Geleneksel Çin tıbbında, Abalone kabuğu ve tozu, karaciğer toniği,



görüşü geliştirmek için katarakt tedavisinde, hipertansiyon, baş dönmesi ve ekstremitelerde konvülsiyonunu tedavi etmek için olarak kullanılır. Yeni Zelanda'dan kurutulmuş abalone tozu nutrasötik olarak satılmaktadır. Abalone tozu genel olarak sağlık ve cinsel yaşamı arttırmak, ayrıca bağışıklık sistemini ve kan dolaşımını desteklemek, anemiyi önlemek ve mineraller, vitaminler ve omega 3 doymamış yağ asitleri sağlamak için önerilmektedir. Abalone kabuğunun tozu, acısız ve skarsız yanıkları tedavi etmek için patentli bir formüle dahil edilmiştir (Benkendorff, 2010).

Bazal grup Architaenoglossadaki bazı karasal ve tatlı su caenogastropodları geleneksel Hint tıbbında yer almaktadır.

İnci istiridye *Pteria margaritifera*'dan türetilmiş Çin ilaçları baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması ve katarakt tedavisinde kullanılmaktadır. İstiridye ve istiridye özütlerinin, abalone benzer antibakteriyel ve antiviral özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Benkendorff, 2010).

Ampullariodoidae (*Pila spp.*) familyasından karasal elma salyangozlarının yumurtaları raşitizm tedavisinde kullanılırken, tatlı su salyangozlarından (*Bellamya spp.*) elde edilen ekstraktlar konjunktivit tedavisinin yanı sıra astım, artrit ve romatizma gibi enflamatuar problemler için kullanılmaktadır.

*Ostrea edulis*'ten elde edilen istiridye kabuğu lizati, osteoporoz hastaları için biyoyararlanabilen bir kalsiyum karbonat formu sağlar ve kemik eksikliğinin homeopatik tedavisinde kullanılmaktadır. Oyster kabuğunun, kemirgen modeli kullanarak in vivo olarak mide ülserlerini önlediği gösterilmiştir (Nie et al., 1994).

## SONUÇLAR

Yeni biyoaktif bileşiklerin izolasyonu ve tanımlanmasına yönelik doğal ürünler araştırması, bugüne kadar yumuşakça türlerinin sadece küçük bir kısmı üzerinde yapılmıştır.

Abalone gibi bilinen kültürlü yumuşakçaların biyoaktif faktörlerini tanımlamayı amaçlayan daha ileri çalışmalar, çeşitli tıbbi uygulamalar için geniş kullanımları dikkate alındığında değerli olacaktır.

Arama alanını karasal Gastropodları ve bazı küçük yumuşakça sınıflarını kapsayacak şekilde genişletmek, metabolik yolların farklı evrimi ve sekonder metabolitler için göz önüne alındığında da faydalı olabilir.

Özellikle, polyplacophoranslar mevcudiyetleri, bazı türlerin oldukça büyük boyları ve geleneksel Güney Afrika ilaçlarında görünür kullanımları göz önüne alındığında daha fazla araştırmaya değerlidir.

Genel olarak, yumuşakçaların biyoaktivitesi ve kabuklu yumuşakçaların savunma sistemleri ile ilgili belirli hipotezlere dayanarak daha ileri araştırmaların başarısını en üst seviyeye çıkarmak için daha hedefli araştırmalara ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

- Avila, C. (2006). Molluscan natural products as biological models: chemical ecology, histology, and laboratory culture. *Progress in Molecular and Subcellular Biology*. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-30880-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-540-30880-5_1)
- Bastos, P., Fracalossi, D. M., Chimal, M. E., Sánchez, A., & Rosas, C. (2020). Digestive enzymes and timing of digestion in *Octopus vulgaris* type II. *Aquaculture Reports*, *16*, 100262. <https://doi.org/10.1016/j.aq-rep.2019.100262>
- Benkendorff, K. (2010). Molluscan biological and chemical diversity: Secondary metabolites and medicinal resources produced by marine molluscs. *Biological Reviews*, *85*(4), 757–775. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2010.00124.x>
- Carson, M. A., & Clarke, S. A. (2018). Bioactive compounds from marine organisms: Potential for bone growth and healing. *Marine Drugs*, *16*(9). <https://doi.org/10.3390/md16090340>
- Ciavatta, M. Letizia, Devi, P., Carbone, M., Mathieu, V., Kiss, R., Casapullo, A., & Gavagnin, M. (2016). Kahalalide F analogues from the mucous secretion of Indian sacoglossan mollusc *Elysia ornata*. *Tetrahedron*, *72*(5), 625–631. <https://doi.org/10.1016/J.TET.2015.12.003>
- Ciavatta, Maria Letizia, Lefranc, F., Carbone, M., Mollo, E., Gavagnin, M., Betancourt, T., ... Kiss, R. (2017). Marine Mollusk-Derived Agents with Antiproliferative Activity as Promising Anticancer Agents to Overcome Chemotherapy Resistance. *Medicinal Research Reviews*, *37*(4), 702–801. <https://doi.org/10.1002/med.21423>
- Costantino, V., Fattorusso, E., Mangoni, A., Perinu, C., Cirino, G., De Gruttola, L., & Roviezzo, F. (2009). Tedanol: A potent anti-inflammatory ent-pimarane diterpene from the Caribbean Sponge *Tedania ignis*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *17*(21), 7542–7547. <https://doi.org/10.1016/J.BMC.2009.09.010>
- El-Sorogy, A. S., Alharbi, T., Almadani, S., & Al-Hashim, M. (2019). Molluscan assemblage as pollution indicators in Al-Khobar coastal plain, Arabian Gulf, Saudi Arabia. *Journal of African Earth Sciences*, *158*. <https://doi.org/10.1016/j.jafrearsci.2019.103564>
- Esmacelian, B., Benkendorff, K., Johnston, M. R., & Abbott, C. A. (2013). Purified brominated indole derivatives from *dicathais orbita* induce apoptosis and cell cycle arrest in colorectal cancer cell lines. *Marine Drugs*, *11*(10), 3802–3822. <https://doi.org/10.3390/md11103802>
- Etman, S. M., Elnaggar, Y. S. R., & Abdallah, O. Y. (2019). “Fucoidan, a natural biopolymer in cancer combating: From edible algae to nanocarrier tailoring.” *International Journal of Biological Macromolecules*, (xxxx). <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.11.191>
- Ganesan, A. R., Saravana, M., Mohanram, G., Balasubramanian, B., Ho, I., Seedeve, P., ... Ignacimuthu, S. (2019). Journal of King Saud University – Science Marine invertebrates ' proteins : A recent update on functional property. *Journal of King Saud University - Science*, (xxxx). <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2019.12.003>
- Gupta, P., Arumugam, M., Azad, R. V., Saxena, R., Ghose, S., Biswas, N. R., & Velpandian, T. (2014). Screening of antiangiogenic potential of twenty two marine invertebrate extracts of phylum Mollusca from South East Coast of India. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, *4*, S129–S138. <https://doi.org/10.12980/APJT-B.4.2014C701>
- Kanda, A., & Minakata, H. (2006). Isolation and characterization of a novel small cardioactive peptide-related peptide from the brain of *Octopus vulgaris*. *Peptides*, *27*(7), 1755–1761. <https://doi.org/10.1016/j.pepti>



des.2005.12.006

- Kaviarasan, T., Siva, S. R., & Yogamoorthi, A. (2012). RETRACTED: Antimicrobial secondary metabolites from marine gastropod egg capsules and egg masses. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(11), 916–922. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60253-6](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60253-6)
- Kimbrough, K. L., Johnson, W. E., Lauenstein, G. G., Christensen, J. D., & Apeti, D. A. (2008). *An Assessment of Two Decades of Contaminant Monitoring in the Nation's Coastal Zone*. Silver Spring, MD. NOAA Technical Memorandum NOS NCCOS 74 (Vol. 105).
- Kocatepe, D., Turan, H., Üniversitesi, S., İşletmeciliği ve Otelcilik Yüksekokulu, T., İçecek İşletmeciliği Bölümü, Y., Ürünleri Fakültesi, S., ... su ürünleri, K. (2012). Su Ürünleri Alerjisi Sea Food Allergy. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 3(2), 46–51.
- Kumar, A., & Jaitak, V. (2019, August 15). Natural products as multidrug resistance modulators in cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*. Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.05.027>
- Kumar, P., Kannan, M., ArunPrasanna, V., Vaseeharan, B., & Vijayakumar, S. (2018). Proteomics analysis of crude squid ink isolated from *Sepia esculenta* for their antimicrobial, antibiofilm and cytotoxic properties. *Microbial Pathogenesis*, 116, 345–350. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.01.039>
- Lopes, V. M., Rosa, R., & Costa, P. R. (2018). Presence and persistence of the amnesic shellfish poisoning toxin, domoic acid, in octopus and cuttlefish brains. *Marine Environmental Research*, 133(December 2017), 45–48. <https://doi.org/10.1016/j.marenvres.2017.12.001>
- Lv, J., Zhao, J., Yang, D., Wu, H., & Cong, M. (2019). Tissue distribution and functional characterization of mytimacin-4 in *Mytilus galloprovincialis*. *Journal of Invertebrate Pathology*, 166. <https://doi.org/10.1016/j.jip.2019.107215>
- Nie, S. Q., Li, T. L., Jiang, W. J., Xue, B. Y., Liang, A. H., Li, G. Q., & Yang, Q. (1994). [A comparative study on anti-ulcer action of unprepared and calcined oyster shell]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi = Zhongguo Zhongyao Zazhi = China Journal of Chinese Materia Medica*, 19(7), 405–7, 446.
- Öztürk, B., Doğan, A., Bitlis-Bakir, B., & Salman, A. (2014). Marine molluscs of the Turkish coasts: An updated checklist. *Turkish Journal of Zoology*, 38(6), 832–879. <https://doi.org/10.3906/zoo-1405-78>
- Pati, P., Sahu, B. K., & Panigrahy, R. C. (2015). Marine molluscs as a potential drug cabinet: An overview. *Indian Journal of Geo-Marine Sciences*, 44(7), 961–970.
- Pereira, R. B., Andrade, P. B., & Valentão, P. (2016). Chemical diversity and biological properties of secondary metabolites from sea hares of *Aplysia* genus. *Marine Drugs*, 14(2). <https://doi.org/10.3390/md14020039>
- Periyasamy, N., Arularasan, S., & Gayathri, S. (2012). Antibacterial activity of the tissue extracts of *Conus betulinus* and *Conus inscriptus* Linnaeus, 1758 (Mollusca: Gastropoda) from Nagapattinam, Southeast coast of India. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2, S914–S919. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(12\)60291-6](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(12)60291-6)
- Prokopov, I. A., Kovaleva, E. L., Minaeva, E. D., Pryakhina, E. A., Savin, E. V., Gamayunova, A. V., ... Shikov, A. N. (2019, August 10). Animal-derived medicinal products in Russia: Current nomenclature and specific aspects of quality control. *Journal of Ethnopharmacology*. Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111933>
- Puyana, M., Pawlik, J., Blum, J., & Fenical, W. (2015). Metabolite variability in caribbean sponges of the genus *Aplysina*. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 25(6), 592–599. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2015.08.002>
- Rudd, D., Ronci, M., Johnston, M. R., Guinan, T., Voelcker, N. H., & Benkendorff, K. (2015). Mass spectrometry imaging reveals new biological roles for choline esters and Tyrian purple precursors in muricid molluscs. *Scientific Reports*, 5(March), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep13408>



- Russo, G. L., De Nisco, E., Fiore, G., Di Donato, P., D'Ischia, M., & Palumbo, A. (2003). Toxicity of melanin-free ink of *Sepia officinalis* to transformed cell lines: Identification of the active factor as tyrosinase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 308(2), 293–299. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)01379-2](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)01379-2)
- Safavi-Hemami, H., Brogan, S. E., & Olivera, B. M. (2019). Pain therapeutics from cone snail venoms: From Ziconotide to novel non-opioid pathways. *Journal of Proteomics*, 190(January 2018), 12–20. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2018.05.009>
- Sánchez, A. M., Malagarie-Cazenave, S., Olea, N., Vara, D., Cuevas, C., & Díaz-Laviada, I. (2008). Spisulosine (ES-285) induces prostate tumor PC-3 and LNCaP cell death by de novo synthesis of ceramide and PKC $\zeta$  activation. *European Journal of Pharmacology*, 584(2–3), 237–245. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2008.02.011>
- Sousa, H., & Hinzmann, M. (2019). Review: Antibacterial components of the Bivalve's immune system and the potential of freshwater bivalves as a source of new antibacterial compounds. *Fish & Shellfish Immunology*. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.10.062>
- Valles-Regino, R., Mouatt, P., Rudd, D., Yee, L. H., & Benkendorff, K. (2016). Extraction and quantification of bioactive Tyrian purple precursors: A comparative and validation study from the hypobranchial gland of a muricid *Dicathais orbita*. *Molecules*, 21(12). <https://doi.org/10.3390/molecules21121672>
- Wakimoto, T., Tan, K. C., & Abe, I. (2013). Ergot alkaloid from the sea slug *Pleurobranchus forskalii*. *Toxicon*, 72, 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2013.05.021>
- Wali, A. F., Majid, S., Rasool, S., Shehada, S. B., Abdulkareem, S. K., Firdous, A., ... Rehman, M. U. (2019, September 1). Natural products against cancer: Review on phytochemicals from marine sources in preventing cancer. *Saudi Pharmaceutical Journal*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.04.013>
- Wang, M., Wang, B., Liu, M., Jiang, K., & Wang, L. (2019). Comparative study of  $\beta$ -thymosin in two scallop species *Argopecten irradians* and *Chlamys farreri*. *Fish and Shellfish Immunology*, 86, 516–524. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.11.050>
- Yokosaka, S., Izawa, A., Sakai, C., Sakurada, E., Morita, Y., & Nishio, Y. (2018). Synthesis and evaluation of novel dolastatin 10 derivatives for versatile conjugations. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 26(8), 1643–1652. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.02.011>