



## تونیکات دریایی، معجون میتریداتس

غلامحسین محبی<sup>۱\*</sup>، سیده سمیرا ارشدی<sup>۱</sup>، ایرج نبی‌پور<sup>۱</sup>، خلیل پورخیلی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی پزشکی خلیج فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

<sup>۲</sup> گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

(دریافت مقاله: ۹۴/۳/۲۱ - پذیرش مقاله: ۹۴/۴/۱۵)

### چکیده

تونیکات‌ها گروه بزرگی از جانوران دریایی هستند و به جهت پوشش سلولی خارجی‌شان (tunic)، به این نام شهرت یافته‌اند. آن‌ها به چهار دسته عمده اسیدیان‌ها، تالیاسین‌ها، اپندیکولارین‌ها و سوربراسه تقسیم گردیده‌اند و متنوع‌ترین دسته آن‌ها اسیدیان‌ها هستند. آن‌ها منابع غنی از متابولیت‌های ثانویه هستند. گروه بزرگی از این ترکیبات، دارای ساختار آلکالوئیدی هستند که اکثراً دارای فعالیت‌های بیولوژیکی هستند. آلکالوئیدهای پیریدواکریدینی، دارای فعالیت‌های قابل توجه بیولوژیکی مختلف هستند و مکانیسم اصلی آن‌ها را مهار جداسازی رشته‌های DNA بواسطه گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) عنوان نموده‌اند. آلکالوئیدهای پیرولوواکریدینی عمدتاً سیتوکسیک و آلکالوئیدهای ایندولی دارای فعالیت‌های متعددی چون ضد ویروسی، ضد التهابی و سیتوکسیکی قوی هستند. آلکالوئیدهای پیرولوی، خواص زیستی مختلفی چون آنتاگونیستی قوی کالmodولین، ضد لوسومی، مهار کنندگی  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPase و فعال کنندگی اکتومیوزین ATPase، القاء آزادسازی  $\text{Ca}^{2+}$  از رتیکولوم سارکوپلاسمی را نشان داده‌اند. تونیکات‌ها منبع غنی از پیتیدها، الیگوپیتیدهای سیکلیک و دپسی پیتیدهایی چون پاتلامیدها، دیدمنین، یدوسیونین، آپلیامیدها، هالوسیدین، دیسیتاورین و یا کلاواوین‌ها با فعالیت‌های بیولوژیکی قابل توجه هستند. برخی از ترکیبات استخراج شده از تونیکات‌ها مانند گلابروکینون‌ها، پرنیل هیدروکینون، ژرaniel هیدروکینون، لانجیدورون‌ها، اسکابلون‌ها، کوتینیتاکینون‌ها دارای ساختارهای متفاوت هیدروکوئینونی و کینونی خطی یا حلقوی هستند. آن‌ها دارای طیف وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی چون خواص ضد‌تومری، آنتی لوکمیابی، آنتی اکسیدانتی، ضد‌ویروسی و اثرات سیتوکسیستی انتخابی هستند. ترکیبات مختلف دیگری با ساختارهای منحصر بفرد و فعالیت‌های بیولوژیکی متفاوت چون فالوسیاسترول‌ها با خصوصیت تعديل کنندگی گیرنده (PXR)، لپادین‌ها با اثرات آنتی ترپیانوزومی و آنتی پلاسمودیومی، کوپرووردین با فعالیت‌های سیتوکسیتی و ضد‌تومری و نینگالین با اثر مهاری قوی بر CK1 $\alpha$ , CK5 و GSK3 $\beta$  کیناز، از این جانوران استخراج شده‌اند. تنوع بسیار بالای ترکیبات زیست فعال این موجودات دریایی، گواه این واقعیت است که این موجودات ظرفیت بالایی جهت کشف و شناسایی ترکیبات دارویی جدید از دریا را دارند. امید به این که در آینده داروهای دریایی سهم بیشتری از فضسه داروخانه‌ها را به خود اختصاص دهند.

**واژگان کلیدی:** تونیکات، متابولیت ثانویه، آلکالوئید، پیتید، هیدروکوئینون، کینون، فعالیت‌های بیولوژیکی

\* بوشهر، مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

## مقدمه

اقیانوس‌ها سهم عظیمی از سیاره ما را با نظم زیستی بسیار بالایی پوشانیده و مجموعه‌ای بینظیر و متنوع از جاندارانی چون اسفنج‌ها، بریوزوان‌ها، جلبک‌ها، نرم‌تنان، سیانوبکترها و تونیکات‌ها را در خود جای داده‌اند (۱).

تونیکات‌ها گروه متنوعی از جانوران، با پوشش سلولزی‌اند که به آن‌ها ساختار متعددالشكلی را می‌دهد و به خاطر همین پوشش خارجی (tunic)، به این نام شهرت یافته‌اند (شکل ۱) (۲).



شکل ۱) یک تونیکات با یک پوشش سلولزی خارجی موسم به تونیک (tunic) آن‌ها همچنین به عنوان اوروکورودات‌ها شناخته می‌شوند که همان مهره‌داران متصب از زیر شاخه‌ای متعلق به شاخه طناب‌داران می‌باشند.

تونیکات‌ها در دوران لاروی خود نتوکورد (notochord) یا طناب پشتی دارند (مشابه ستون فقرات انسان‌ها) که در اکثر آن‌ها، در زمان بلوغ به غده عصبی ساده کوچک تبدیل می‌گردد. تونیک آن‌ها، جانور را از شکار شدن و آسیب‌های فیزیکی محافظت می‌نماید. نام تونیکات (Tunicate) توسط لامارک (Lamarck) انتخاب گردید (۳).

### طبقه‌بندی تونیکات‌ها

تونیکات‌ها به طور سنتی به سه دسته عمده اسیدیان‌ها (ascidians)، تالیاسین‌ها (thaliaceans) و اپنديکولارین‌ها (appendicularians) تقسیم می‌گردد (۴). تقریباً حدود ۲۸۰۰ گونه اسیدیان، ۷۲ گونه تالیاسین و ۶۹ گونه اپنديکولاریان شناسایی شده‌اند (۵). علاوه بر این، دسته سوربراسه (Sorberacea) از تونیکات‌ها نیز وجود دارد. بزرگ‌ترین دسته آن‌ها اسیدیان‌ها هستند. آن‌ها تونیکات‌های اقیانوس‌نشین هستند و به لایه‌های سختی چون لنگرهای، صخره‌ها، مرجان‌های مرده، بدنه حلزون‌ها، کف قایق‌ها می‌چسبند و به همین دلیل در اصطلاح عمدتاً به آن‌ها جانوران رسوب‌کننده می‌گویند (۶).

جنین اغلب گونه‌های اسیدیان‌ها، اپنديکولاریان‌ها و همچنین بعضی از گونه‌های تالیاسین‌ها به لارو شبه بچه وزغ تکامل پیدا می‌کنند که در واقع طرح اولیه‌ای از بدن طنابداران را نشان می‌دهند (۷). این مسئله، فرضیه‌ای که این حیوانات از بستگان نزدیک مهره‌داران هستند را حمایت می‌کند. علاوه بر این، ارزیابی‌های نژادی-ژنتیکی از اطلاعات مربوط به توالی ژنومی این جانداران، از این نظریه حمایت می‌کند که تونیکات‌ها منشعب از دودمانی هستند که به سمت مهره‌داران پیش می‌روند تا طنابداران (۸). در مجموع، گرچه فرم بالغ آن‌ها بدون مهره است ولی به شاخه‌ی مهره‌داران تعلق دارند (۹).

اسیدیان‌ها که فواره دریا یا آبدزدک دریایی نیز نامیده می‌شوند، از متنوع‌ترین گروه این نیامداران بوده و دارای مدل‌های توسعه یافته‌ای چون سیونا اینتستینالیس (*Ciona intestinalis*), هالوسيتیا رورتیزی (*Halocynthia roretzii*) و بوتریلوس اسکلوسری (*Botryllus schlosseri*). می‌باشند (۱۰).

تونیکات‌ها به عنوان شایع‌ترین بی‌مهرگان دریایی و با حدود ۳۰۰۰ گونه (۱۱ و ۱۴)، یک سیستم قدرتمند برای بررسی تکامل طنابداران و چگونگی تنوع شدید در توالی ژنوم و معماری شبکه ژن‌های تنظیم کننده با حفظ یک برنامه بدنی طنابداران آباء و اجدادی‌شان هستند. آن‌ها به طور گسترده به عنوان یک مدل، در زمینه مباحث تشخیصی تکامل مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۱۵). اگر چه گاهی اوقات شواهد فسیلی بحث برانگیز، پیشنهاد می‌نمایند که اجداد این طنابداران، بیش از ۵۵۰ میلیون سال پیش فرمانروای اقیانوس‌های کامبرین بوده‌اند (۱۱).

### ویژگی تاکسونومی تونیکات‌ها

ویژگی تاکسونومی تونیکات‌ها بر اساس سیستم (Integrated Taxonomic Information System) به قرار زیر است:

تونیکات‌ها مجموعه‌ای از جانداران دریایی از فرمانرو جانوران (Animalia)، از شاخه طنابداران (Chordata) و زیر شاخه اوروکروdat (Urochordata) یا تونیکاتا (Tunicata) می‌باشند که مشتمل بر مهره‌داران و طنابداران می‌شوند (۱۶ و ۱۷).

### تونیکات‌های منزوی و یا کلونی

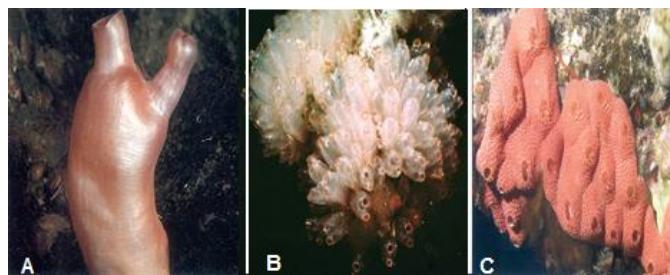
تونیکات‌ها ممکن است به صورت منزوی و یا کلونی دیده شوند (شکل ۲) (۱۸). تونیکات‌های منزوی و کلونی، هر چند که به نسبت اهمیتشان، توجه نسبتاً کمی از شیمیست‌های دریایی را به خود معطوف نموده‌اند؛ با این وجود، از این جانواران نیامدار تاکنون بیش از ۵۰ متابولیت ثانویه که تعدادی از آن‌ها نیز پیتیدهای با فعالیت‌های بیولوژیکی قابل توجه هستند جدا گردیده‌اند (۱۹-۲۲).

نامگذاری آن‌ها به صورت فواره دریا "sea squirts" به این دلیل است که اکثر غذای خود را از طریق فیلتر نمودن آب از راه یک سیفون ورودی "فواره کوچک" و سپس خروج آب فیلتر شده از سیفون به دست می‌آورند. لغت اسیدیان 'ascidian' مشتق شده از کلمه askidion یونانی به معنی گلدان کوچک است. معمولاً این فیلترفیدرها زندگی بلوغ خود را با اتصال به لایه‌های جامد سپری می‌نمایند (۱۱).

لغت تالیا "Thalia" در یونان، به معنی گل دهی و بلومینگ، اشاره به تکثیر سریع آن‌ها تحت شرایط مطلوب زیست محیطی دارد.

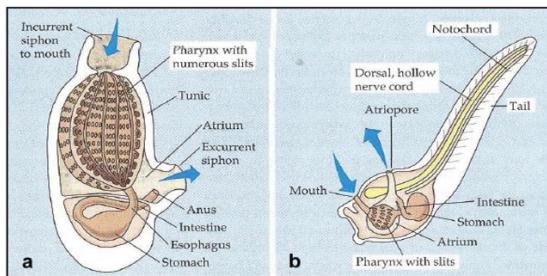
تالیاسین‌ها شامل سه گروه عمده سالپ‌ها (salps)، دولیولیدها (doliolids) و پیروزومها (pyrosomes) هستند که از نظر فیلوزنیک ریشه در اسیدیان‌ها دارند. آن‌ها با نیروی پیشرانش جت مانند در اقیانوس و در مناطق دریایی به صورت آزادانه شنا می‌کنند.

اپنديکولارین‌ها شامل مدل ارگانیسم‌های اویکوپیلیورا دیوسا "Oikopleura dioica" هستند. آن‌ها همچنین به لارواسین‌ها (larvaceans) نیز معروفند؛ چرا که یک طرح لارو بچه قورباغه دارند که در سراسر زندگی کوتاه پلانکتونی خود آن را حفظ می‌نمایند. آن‌ها تابع یک الگوی لوکوموتوری از دم بچه قورباغه هستند که مواد غذایی خود را می‌ربایند (۱۲) و بدون نشاندادن دگردیسی مؤثّری که در اسیدیان‌ها رخ می‌دهد؛ آن‌ها را به فرم بی‌پایه و یا چسبیده تبدیل می‌کند (۵). توزیع جهانی اپنديکولاریان‌ها و اهمیت آن‌ها در شبکه غذایی دریایی پیشنهاد می‌دهد که آن‌ها احتمالاً یک واسطه مهم در انتقال فلزات در آبهای اقیانوس‌ها هستند. آن‌ها در واقع تونیکات‌های دریانشین پالوده‌خوار هستند (۱۳).



شکل ۲) تونیکات‌های متزودی (A) و یا کلونیال (B و C)

همانگونه که اشاره گردید بسیاری از فضای بدن نیام دار توسط دهلیز (یک حفره بزرگ) گرفته شده است. این دهلیز شامل یک حلق گشاد "pharynx" دارای تعداد زیادی منافذ کوچک و یا شکاف در دیواره‌های آن است که آب از طریق آن می‌تواند عبور کند و در انتهای آن به دستگاه گوارش و از طرفی به سیفون استنشاقی متصل است (شکل ۴).



شکل ۴). یک تونیکات در مراحل بلوغ (a) و لاروی (b)

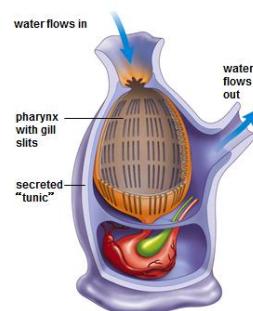
در فارینکس این نیام دار، موهای ریز (سلول‌های مژه‌دار) اجازه می‌دهند که مواد غذایی به مری هدایت شود. دستگاه گوارش U شکل است و از طریق مقعد تخلیه به طور مستقیم به خارج راه دارد. اغلب این فیلتر فیدرها، روزانه صدها لیتر آب را از طریق لوله یا سیفون فیلتر می‌نمایند.

آب می‌تواند از طریق حفره دهلیزی توسط انقباضات عضلانی تونیک تحت فشار قرار گیرد. ذرات کوچک پلانکتون، وغیره، در یک لایه متحرک از مخاط به دام می‌افتدند. این مخاط که توسط سلول‌های ویژه‌ای رها

تونیکات‌های مربوط به دسته تالیسه‌ها به صورت دریابشین (شناور در آب) هستند که اغلب به صورت رنگین‌کمانی یا ارگانیسم‌های شناور کیسه‌ای شفاف توسط غواصان رویت می‌شوند. بعضی از این کلني‌ها چندین فوت طول دارند (۲۳).

#### آناتومی

در طول توسعه لارو، یک دم، طناب عصبی پشتی، ساختار سفت پشتی غیر استخوانی به نام نوتوکورد (notochord) و شکاف‌های آبششی (gill slits) در ناحیه حلق گلو (throatpharynx) تشکیل می‌گردند (شکل ۳).



شکل ۳) شکل شماتیک شکاف‌های آبششی (gill slits) در ناحیه حلق گلو (throatpharynx) یک تونیکات بالغ

نام فواره کوچک دریا "sea squirt" برای تونیکات‌ها نیز به دلیل پرتاب آب تحت فشار از طریق لوله یا سیفون به بیرون می‌آید.

جانوران نیام دار که یک سال زندگی کنند؛ بالغ محسوب می‌شوند.

آن‌ها ممکن است در این زمان شکار کوسه‌ها، اسکات‌ها و سایر حیوانات دیگر نظری پراوونشها (*periwinkles*) گردند. هر چند که بسیاری از آن‌ها برای شکارچیان خود سمی محسوب می‌شوند.<sup>(۹)</sup>

دگردیسی فرم‌های شنا آزاد تونیکات‌ها، بدون اتصال به سطوح صورت می‌گیرد. در این نمونه از تانیکات‌ها کلونی‌ها توسط تولید مثل غیرجنسی که عمدهاً جوانه زدن می‌باشد تولید می‌شوند. در دو کلاس تالیاسه‌ها یک سیستم پیچیده‌ای از چرخه تناوبی وجود دارد که در فاز اول تولید مثل توسط جوانه زدن است و این جوانه‌های اختصاصی تولید شده ممکن است اسپرم و تخم برای تولید مثل جنسی آزاد کنند.<sup>(۲۴)</sup>

### زیستگاه نیام‌داران و توزیع آن‌ها

زیستگاه نیام‌داران می‌تواند تمام محیط‌های دریایی باشد. آن‌ها قادرند هم در اعمق دریاهای، هم در آب‌های کم عمق و عمیق اقیانوس‌ها زندگی کنند.<sup>(۲۵)</sup>

آن‌ها در آب‌های اقیانوسی از بخش‌های قطبی تا حارهای پراکنده‌اند. تونیکات‌های آزاد شناگر به مانند پلانکتون‌ها درون اقیانوس‌ها یافته می‌شوند؛ در حالی که فرم‌های چسبیده آن معمولاً به سطوح جامد از قبیل توده‌های اسکله، بدنه کشته هاف سنگ‌ها و صدف جانوران مختلف دریایی و تجهیزات آبزی‌پروری، رشد می‌نمایند.<sup>(۲۶)</sup>

علاوه بر زیستگاه طبیعی، حمل و نقل جهانی و گرم شدن کره زمین به گسترش بسیاری از آن‌ها به محیط‌های غیر بومی منجر شده است. برخی از گونه‌های مهاجم نظری دیدمنوم و کسیلوم (*Didemnum vexillum*)، توانته‌اند به شدت بر اکوسیستم محلی و صنعت آبزی‌پروری تأثیرگذار باشند.<sup>(۲۶)</sup>

می‌شوند در سراسر سطح حلق توسط حرکت بسیاری از مژه کوچک انتقال می‌یابند و در اثر عبور از دستگاه گوارش موجب هضم ذرات غذا گردیده و خود نیز هضم می‌شود. آن‌ها خود را با استفاده از چسب مخصوص که از غدد جلوی سر خود ترشح می‌نمایند به کف دریا متصل می‌گردند.

### تولید مثل و دگردیسی

برخلاف انتظار، تونیکات‌ها دوجنسی‌اند، اما تولید مثل آن‌ها می‌تواند به روش جنسی یا غیرجنسی باشد. به‌طور کلی جانوران دوجنسی به تنها یک تولید مثل ندارند (خود باروری ندارند).

در فرم‌های بدبوی، تخم‌ها بارور می‌شوند و در محیط آبی اطراف تکامل و سپس جنین در حفره‌ی جنس ماده یا جای دیگر تا تکامل لارو باقی می‌مانند.

دوره‌ی لاروی کوتاه است و لارو تغذیه نمی‌کند ولی برای یافتن مکان مناسب برای دوران بلوغ، تجمع می‌یابد. در این سیکل از چرخه حیات، دم ماهیچه‌ای که حدود دو سوم بدن لارو را شامل می‌شود پدید می‌آید. این دم توسط طناب پشتی که دارای شاخه عصبی است هدایت می‌شود. وزیکول‌های سنسوری حساس به نور و جاذبه موجود در سطح پشتی بدن لارو به جهت‌گیری جاندار حین شنا کردن کمک می‌کند. لارو، پس از گذشت چند روز توسط ۳ عدد پاپیلا (برامدگی نوک‌دار) قدامی چسبنده، خود را به سطوح می‌چسباند.<sup>(۲۶)</sup> آن‌ها هنگامی که تحت دگردیسی قرار می‌گیرند دم خود و توانایی شنا کردن را از دست می‌دهند و مانند این است که بدن آن‌ها به منظور تبدیل شدن به یک نیام‌دار کوچک، ۱۸۰ درجه پیچ خورده و یک حفره غذایی را برای جاندار تکامل یافته، فراهم می‌نماید. حاصل پیچ خوردن ۱۸۰ درجه یک نیام‌دار کوچک است (شکل ۴). بیشتر

جدید از موجودات دریایی، به جداسازی بیش از ۱۰/۰۰۰ متابولیت، با خواص فارماکولوژیک شگفت‌انگیز منتج گردیده بود (۲۸).

### ترکیبات فعال زیستی از تونیکات‌ها

دیدمنین-B از تونیکات تریدیدمنوم سولیدوم (*Trididemnum solidum*) اولین ترکیب دریایی بود که به عنوان یک محصول طبیعی خالص برای درمان سرطان در انسان استخراج شد که توانست به کارآزمایی بالینی راه یابد (۲۹). دیدمنین-B فعالیت‌های بیولوژیکی مختلفی از جمله مهار رشد RNA و DNA ویروسی و همچنین نقش مهاری در شرایط *in vivo* و *in vitro* علیه ملانومای B16، در *in vivo* علیه لوسمی P<sub>۳۸۸</sub> و در *in vitro* در برابر لوسمی لفوسیتیک L1210 را ارائه داده‌اند (۳۰ و ۳۱).

هر چند که دیدمنین-B در مسیر کارآزمایی‌های بیشتر، ناموفق بود (۳۱)، با این وجود، این دسته از پیتیدهای ساختار حلقوی مهم، راه را برای شناسایی برخی از ترکیبات مشابه، با اثرات ضد ویروسی، ضد سرطانی و فعالیت‌های مهارکننده سیستم ایمنی را هموار نمودند (۳۲).

در بعضی از موارد، منبع تهیه ترکیب سیتو توکسیک مشتق شده از جانوران دریایی در واقع همان باکتری‌های همزیست با آن‌ها می‌باشد. علاوه بر ترکیبات فعال زیستی تونیکات‌ها، این باکتری‌ها می‌توانند منابع مناسبی برای ترکیبات فعال زیستی باشند. برای مثال، تونیکات لیسوکلینیوم پاتلا (*Lissoclinum patella*) همزیست با سیانوباکتر *Prochloron* sp. می‌باشد که این سیانوباکتر، پتالامیدهای A و C را تولید می‌نماید که هر کدام، اثرات کلینیکی بالقوه‌ای را دارا هستند (۳۳-۳۵).

گاهی اوقات متابولیت‌های مشابهی هم در میکروارگانیسم‌ها و هم در مهره‌داران دریایی یافت

گزارش‌هایی از پراکنده‌گی آن‌ها از دریای مدیترانه گرفته تا خلیج ماین (Maine)، در امتداد سواحل جنوبی فلوریدا، سواحل غربی امریکای شمالی در خلیج‌های سان فرانسیسکو، در بنادر جنوب کالیفرنیا، سواحل غربی امریکای شمالی در خلیج‌های سان فرانسیسکو، در نیوزیلند، استرالیا، در آبهای آسیا مانند ژاپن، هنگ کنگ، سواحل غربی شمال امریکا از جنوب آلاسکا تا انسندا مکزیکو، در آبهای اروپا در تالاب‌های ونیز (ایتالیا)، انگلیس، پرتغال، اسپانیا، دانمارک، آلمان، سوئد و هلند وجود دارند. آن‌ها در سراسر جهان از محیط‌های قطب شمال تا آبهای معتدل نیز توزیع گشته و به طیف گسترده‌ای از شرایط محیطی سازگاری یافته‌اند (۱۵).

با توجه به اهمیت این جانوران تقریباً ناشناخته ولی سودمند و از طرفی، جای خالی یک منبع فارسی مدون که بتواند علاقه‌مندان این حوزه از علم را به سمت خود سوق دهد و همچنین نیاز به ایجاد ایده جدید به عنوان سر نخی جهت مطالعات آتی، علاوه بر مروری مختصر بر حیات این جانداران، خواص زیست‌پژوهیکی و ترکیبات فعال زیستی به دست آمده از آن‌ها نظیر آلکالوئیدها، پیتیدها و توکسین‌های فعال، مورد مطالعه قرار گرفت.

### متابولیت‌های جانوران دریایی

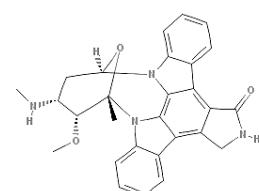
متابولیت‌های مختلفی با ساختارهای غیرمعمول و فعالیت‌های بیولوژیکی متفاوت از حیوانات دریایی جدا شده‌اند. برخی از این متابولیت‌های فعال دارای پتانسیل زیست‌پژوهیکی هستند. متابولیت‌های فعال مورد علاقه محققان، عمدها از اسفنج‌های دریایی، عروس دریایی، شقایق‌های دریایی، مرجان‌ها، بریوزوآن‌ها، حلزون‌ها، خارپوستان، نیامداران (تونیکات‌ها) و سختپوستان جدا شده‌اند (۲۷). تا سال ۲۰۰۴ جستجو برای متابولیت‌های

گذشته دور مورد توجه و تفکر بوده است. با توجه به اینکه بسیاری از مهره‌داران دریایی پالوده‌خواری که باکتری‌ها و اجسام ریز را از آب دریا هضم می‌کنند؛ این احتمال وجود دارد که بسیاری از این متابولیت‌ها که در گذشته از اسفنج‌ها یا تونیکات‌ها استخراج شده‌اند در حقیقت منشاء میکروبی داشته و توسط زنجیره غذایی به دست آمده باشند (۳۸).

تونیکات‌ها متعلق به جنس *Eudistoma* به عنوان منبعی غنی از متابولیت‌های ثانویه هستند. آلالکالوئیدهای بتا-کربولینی ( $\beta$ -carboline) یک دسته ساختاری غالب است که از جنس مشخصی تا به امروزه استخراج شده است (۴۰) با این حال ماکرولیدها (۴۱)، ایندول‌ها (۴۲)، پلی‌سولفیدهای حلقوی (۴۳) نیز گزارش شده‌اند. در سال ۱۹۹۰ کوبایاشی (Kobayashi) و همکاران، استخراج ریجیدین (Rigidin) را از اوکیناوا از تونیکات استخراج ریجیدین (Rigidin) را از اوکیناوا از تونیکات *Eudistoma cf. rigidia* ترکیب جدید نقش انتاگونیستی کالمودولین ایفاء نموده و اولین آلالکالوئید پیرولوپیرimidینی استخراج شده از منابع دریایی بود. اخیراً ریجیدین‌های (B-D) مشابه از تونیکات *Cystodytes* sp. استخراج شده است. روہان *Eudistoma* sp. (Rohan) و همکاران از تونیکات (Rohan) جدیدی که از گینه نو جمع‌آوری شده ریجیدین E متعلق به همان متابولیت معروف ریجیدین و ۱-متیل هریپولین (1-methylherbipoline) است را استخراج نمودند. ریجیدین‌های B-D اثرات سیتوکسیک متوضطی علیه سلول‌های لوکمی موشی L1210 نشان داده بودند (۴۵).

ترکیب غالب عصاره استخراج شده از کلنی‌های آبی رنگ اسیدیان سیستودیتس دلچیاجنی (*Cystodytes dellechiaiei*) آلالکالوئیدهای پیریدوآکریدینی (Pyridoacridine) هستند که در

می‌شود. به طور مثال اخیراً ترکیب استاوروسپورین (staurosporine) از یک تونیکات میکرونزی (در شرق فلیپین) به نام ائودیستوما تویالنسیس (*Eudistoma toealensis*) و جانور درنده سودوسروس (*Pseudoceros* sp). استخراج شده است (۳۶).



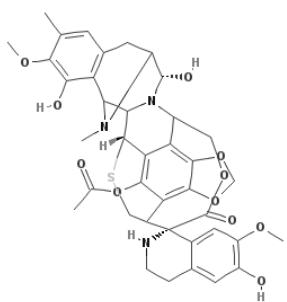
شکل ۵) ساختار استاوروسپورین به دست آمده از تونیکات میکرونزی شرق فلیپین

استاوروسپورین (شکل ۵) متابولیتی از اکتینومایستهایی *Saccharo thrix aerocolonigenes* چون *Eudistoma toealensis* است. این ترکیب یک آلالکالوئید ایندول-کاربازول با خاصیت سیتوکسیستی بالا است که مهارکننده پروتئین کیناز C می‌باشد (۳۷). مشتقات این آلالکالوئید نیز با توجه به فعالیت سیتوکسیستی خود -که بخشی از آن ناشی از مهار پروتئین کیناز است- مورد توجه قرار گرفته‌اند (۳۸).

از تونیکات ائودیستوما وانامی (*Eudistoma vannamei*) که بومی سواحل شمال برزیل است دو استاوروسپورین جدید به نام‌های ۲-هیدروکسی- ۷- اکسوستاوروسپورین و ۳-هیدروکسی- ۷- اکسوستاوروسپورین استخراج گردیدند که مخلوطی از این دو ترکیب با IC<sub>50</sub> در محدوده نانومولار حدود ۱۴ برابر سیتوکسیستی بیشتری نسبت به استاوروسپورین نشان داد (۳۹). شباهت قابل توجه بعضی از متابولیت‌های میکروبی و منشاء فراورده‌های طبیعی این جانوران دریایی از

اکثر این دسته از ترکیبات، دارای فعالیت‌های بیولوژیکی هستند (۵۶).

**اکتیناسیدین ۷۴۳** یا **(Trabectedin (ET-743)** با ساختار ملکولی پیچیده‌ی آلالالوئیدهای اکتیناسیدین‌های ۷۲۹، ۷۴۵، ۷۵۹A، ۷۵۹B و ۷۷۰ اولین بار از تونیکات اکتیناسیدیا *turbinata* ( *Ecteinascidia turbinata* ) استخراج شدند (۵۷). علاوه بر این موارد، اکتیناسیدین-۷۴۳ (شکل ۶) که یک آلالالوئید تراهیدروایزوکینولینی است از تونیکات‌های دریابی اکتیناسیدیا *turbinata* کارائیب و مدیترانه به دست آمدند. این متابولیت عمدۀ اکتیناسیدین‌ها، از همان آغاز، فعالیت‌های بسیار قوی را علیه طیف گسترده‌ای از انواع تومور در مدل‌های حیوانی نشان داد (۵۸).



شکل ۶) ساختار اکتیناسیدین ۷۴۳ بدست آمده از تونیکات

*Ecteinascidia turbinata*

توسعه ET-۷۴۳ بهره زیادی را برای جامعه پزشکی به عنوان یک ترکیب فعال ضد توموری در بیماران مبتلا به مراحل پیشرفته سرطان‌های سینه، تخمدان و سرطان ریه، ملانوما، مزوتیلیوما به دنبال داشت (۵۹). اکتیناسیدین ۷۴۳ یا ترابکتیدین (trabectedin)، تقریباً ۴۰ سال پس از کشف و ۱۷ سال پس از انتشار ساختار آن، به عنوان داروی مشتق دریابی ضد سرطان روانه بازار گردید (۶۰).

محیط آزمایشگاه (*In Vitro*) اثرات ضد تکثیری این آلالالوئیدها در سلول‌های مختلف سرطانی نشان داد که این عصاره با IC<sub>50</sub> کمتر از ۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر، بر روی سلول‌های کارسینومای ریه انسان A-۵۴۹، آدنوکارسینومای آدنوکارسینومای کولون H-۱۱۶، SKBR3 پانکراس PSN-1، و کارسینومای SKBR3 مؤثر است. مطالعات بیشتر همچنین نشان دادند که بیشترین قسمت مؤثر تونیکات، همان قسمت تونیک یا پوشش بیرونی که محل تجمع میکروب‌هاست؛ می‌باشد (۴۶). تونیک همچنین دارای شاخک‌های کلسیم کربنات است که از جانور در کلونی محافظت نموده و محل تجمع ترکیهای مختلف سیتو توکسیک از جمله آلالالوئیدهای پیریدوآکریدین (۴۷) و همچنین دی‌ترپین‌ها (۴۸)، اسفنگوگوزین‌ها و سرامیدهای (۴۹) که بعضی از آن‌ها دارای خواص ضد لوکمیا هستند (۵۰). این مکانیسم‌های اسیدیته و سایتو توکسیسیته تونیک *C. dellechiajei* در واقع استراتژی‌های دفاعی برای مقابله با شکارچی‌ها و رقبا است (۵۱ و ۵۲).

ترکیبات سیتو توکسیک بسیاری از اسیدیان‌های ائودیستوما استخراج شده که شامل آلالالوئیدهای ائودیستومین A-T (eudistomine A-T) A-T، ائودیستومین (eudistomine) (۵۳) و ماکرولیدهای ایجیمالید (ejimalides A-D) (۵۴) هستند.

برایان (Bryan) و همکاران (۲۰۰۳) نشان دادند که تونیک گونه‌های خاص مانند بوتریلوس پلانوس (*Botryllus planus*) دارای خواص آنتی فولانت شیمیابی هستند (۵۵).

### آلالالوئیدها

ترکیبات آلى شیمیابی که حداقل یک اتم نیتروژن در حلقه هتروسیکلیک خود دارا باشند را آلالالوئید گویند.

ترابکتدين، تحت نام تجاری Yondelis<sup>®</sup> برای درمان سارکومای بافت نرم مقاوم داروها توسط کمیسیون اروپا در ژوئیه ۲۰۰۷ مورد تأیید قرار گرفت (۱ و ۶۰). آنالوگی با ساختاری ساده‌تر، با ستر آسان‌تر و با ثبات‌تر از ET-۷۴۳ به نام فتالاسیدین (PT650)، طراحی گردیده است که نسبت به کامپوتوتین و اتوپوزید، در خطوط سلولی مقاوم به مهار کننده‌های توپوایزومراز، بی‌نقص و دارای قدرت بیشتر از ET-۷۴۳ هستند (۶۳).

### زالپیسیس-۱ (Zalypsis1) PM00104

زالپیسیس-۱، یک آکالولئید پیوند شونده با DNA مرتبط با ژورومایسین که علاوه بر اسفنج‌ها و نودیرانچ‌های اقیانوس آرام، از تونیکات‌های ژورنا فونبریس (*Joruna funebris*) و رنیرامایسین‌ها (renieramycins) جدا شده است. زالپیسیس به گوانین‌ها در DNA متصل و با شکستن دو رشته، موجب مهار فاز S و سپس آپوپتوز در سلول‌های سرطانی می‌گردد. سلول‌های با ژن p53 جهش یافته یا فاقد p53 به درمان با داروی زالپیسیس حساس‌تر هستند (۶۴).

مطالعات پیش بالینی *in vivo* نشان دهنده فعالیت ضدتوموری قوی در سرطان‌های پستان، پروستات، کلیه و یک فعالیت ضد توموری متوسط، در برابر سرطان کولون بوده‌اند. سمیت‌های اصلی مشاهده شده در طول فاز I شامل اختلالات خونی و یا افزایش آنزیم‌های کبدی عمدتاً برگشت‌پذیر بودند. اخیراً زالپیسیس توسط شرکت Pharmamar در فاز II توسعه بالینی است (۶۴).

### فاسیکولارین (Fasicularin)

یک ترکیب آکالولئید سه حلقوی که از اسیدیان‌ها استخراج شده به نام فاسیکولارین که از نفتیس

تحقیقات اخیر نیز احتمال می‌دهند که ET-۷۴۳ قادر به مهار برخی تومورهای مقاوم در برابر دارو باشد. ترکیب ET-۷۴۳، مانع از شکل‌گیری P-گلیکوپروتئین‌ها، که یک پروتئین مرتبط با مقاومت به چند داروی سرطانی است می‌گردد (۶۱). اولین سترز کل مولکول اکتیناسیدین-۷۴۳ در سال ۱۹۹۶ به دست آمد (۶۲).

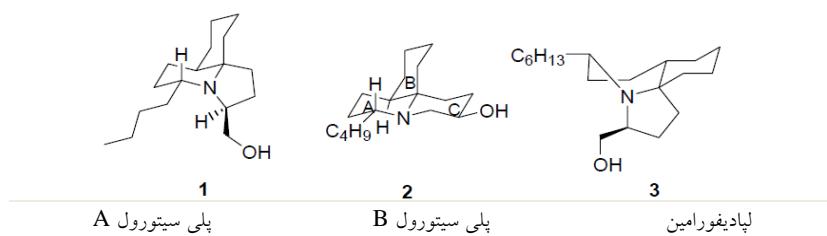
به طور کلی، آزمایش‌های کارآزمایی مرحله I نشان دادند که تومورهای پیشرفته تخمدان، پستان و مزانشیمال به ET-۷۴۳ نسبت به پلاتین یا تاکسان با شدت بیشتری پاسخ می‌دهند (۵۸). نتایج امیدوار کننده‌ای در مطالعات کارآزمایی بالینی فاز II برای سرطان پستان و آندومتر و سرطان سلول‌های کوچک ریه به دست آمده و تا به امروز، بیش از ۱۶۰۰ نفر تحت درمان با ET-۷۴۳ قرار گرفتند (۶۳). علاوه بر این، نتایج فاز II برای Ewing (برای سارکومای اوینگ) و سارکومای بافت نرم، سرطان روده بزرگ، سرطان تخمدان و دیگر سرطان‌ها، آشکار شده است. مطالعات فاز II در برابر سرطان پروستات پیشرفته نیز در حال انجام می‌باشد (۱). خلاصه نتایج مطالعات فاز I و II نشان می‌دهند که ET-۷۴۳ فعالیت آنتی‌توموری قابل توجهی در برابر تومورهای جامد، به ویژه سرطان پستان و سرطان کلیه و سارکومای بافت نرم (مزوتلیوما، لیومیوسارکوم) داشتند. با توجه به قدرت فوق العاده آن، برای مهار رشد تومور حساس در رده‌های سلولی انسان، استخراج دارو با یک استراتژی مناسبی برای دست آوردن مقدار کافی برای آزمایش‌های بالینی، انجام گرفت. دستیابی به موقیتی از طرف شرکت PharmaMar پس از اخذ مجوز ET-۷۴۳ طبیعی، توسعه زیادی را در مقیاس نیمه صناعی آن از سیانوسافراسین B (cyanosafracin B) که به صورت عمده از طریق تخمیر باکتری‌های دریابی سودوموناس فلورسنس به دست آمد؛ موجب گردید.

اسیدیان‌های خانواده پلی سیتوریده (*Polycitoridae*) که قبلاً ترکیب لپادیفورامین (*lepadiforamine*) (شکل ۷) از آن به دست آمده بود استخراج شدند (۶۶). ترکیب لپادیفورامین خاصیت سمیت سلولی بر روی چندین نمونه سلول سرطانی داشته است (۶۷) و همچنین در محیط بیولوژیکی و آزمایشگاهی دارای فعالیت قلبی-عروقی است (۶۸).

فاسیکولاریس (*Nephteis fasicularis*) به دست آمده و بر روی سلولهای Vero در محیط کشت بافت دارای سمیت است. این ترکیب باعث تخریب DNA شده و در مطالعات بر روی گونه‌های مخمری قادر ترمیم DNA استفاده می‌شود (۶۵).

### پلی سیتورول‌ها (Polycitorol)

دو نمونه آلالوئید سه حلقه‌ای جدید به نام‌های پلی‌سیتورول‌های A و B (Polycitorol) از



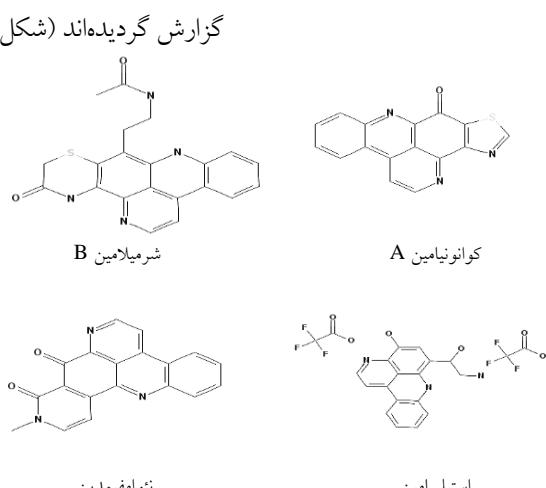
شکل ۷) ساختار آلالوئیدهای پلی‌سیتورول‌های A و B (۱ و ۲) و لپادیفورامین (۳) از اسیدیان‌های خانواده *Polycitoridae*

در طول چند سال گذشته، ترکیبات زیادی از این خانواده، جدا شد و برخی مشتقات مختلف با استخلاف‌های متنوع در ساختار چند حلقه‌ای آن‌ها مانند مشتقات شرمیلامین‌ها (shermilamine) و یا کوانونیامین‌ها (kuanoniamine) و یا خود ساختار اصلی آن‌ها نظیر نئوامفیمدین (neoamphimedine)، آرنومامین‌ها (styelsamines)، استیلسامین‌ها (arnoamines) گزارش گردیده‌اند (شکل ۸).

ترکیبات حاصل از تونیکات‌ها و اسیدیان‌ها را می‌توان بر اساس ساختارهای شیمیابی آن‌ها دسته‌بندی نمود.

### آلکالوئیدهای پیریدواکریدینی (Pyridoacridine)

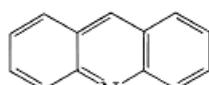
آلکالوئیدهای پیریدواکریدینی دریابی با توجه به فعالیت‌های قابل توجه بیولوژیکی آن‌ها موضوع مطالعات بسیار جالبی بوده‌اند (۶۹ و ۷۰).



شکل ۸) ساختارهای چند آلالوئید پیریدواکریدینی دریابی

(ROS) (۷۲) یا تولید گونه‌های اکسیژن فعال (DNA را دارا هستند (۷۲، ۷۳ و ۷۶). برخی از آن‌ها دارای اثرات ضد ویروسی، ضد قارچی، ضد باکتری، ضد تومور و ضد انگلی قوی هستند (۷۶). در اکثر ترکیبات این گروه، خاصیت سمیت سلولی دیده شده است (۷۲، ۷۳ و ۷۶).

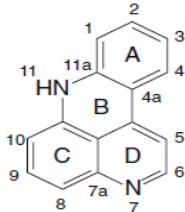
پیریدواکریدین‌ها دارای یک سیستم ساختاری هتروسیکلیک چهار حلقه ای هستند (شکل ۹). pyrido [4,3,2-m,n] acridine



اکریدین

با وجود ابهام در مکانیسم پیریدواکریدین‌ها، به نظر می‌رسد یک مکانیسم اصلی آن‌ها جلوگیری از جداسازی DNA به‌واسطه گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) (۷۲) باشد (۷۱ و ۷۲).

علاوه بر این، تقریباً همه آلکالوئیدهای شناخته شده پیریدواکریدینی، دارای سیتو توکسیسیتی قابل توجهی هستند. ترکیبات این گروه چندین خواص ویژه بیولوژیکی دیگر مانند مهار توپوایزومراز II (۷۳)، فعالیت ضد HIV (۷۴)، فعالیت آزاد سازی  $\text{Ca}^{+2}$  (۷۵)، خصوصیات شلات‌کنندگی فلزات و اتصال

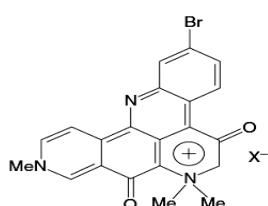


پیریدواکریدین

شکل ۹) ساختار شیمیایی اکریدین و پیریدواکریدین

diplamine (cytodytin-A) و دیپلامین (diplamine) مشاهده نمی‌شود. به نظر می‌رسد پتانسیل قابل توجه این ترکیبات به عنوان عوامل ضد توموری مربوط به همین ویژگی ساختاری ایمینوکیتونی آن‌ها است (۷۷).

در مورد خواص اندیکاتوری، در محلول قلیایی از باز آزاد به طور کلی نارنجی و یا قرمز ظاهر می‌شوند؛ در حالی که در محلول اسیدی سبز-آبی به رنگ ارغوانی می‌باشند. برخی از آلکالوئیدهای آمینی نوع چهارم، مانند پتروسامین‌ها (petrosamine) نمک‌های آبی یا بنفسن می‌دهند (شکل ۱۰).



شکل ۱۰) ساختار آلکالوئید پیریدواکریدینی آمینی نوع چهارم پتروسامین

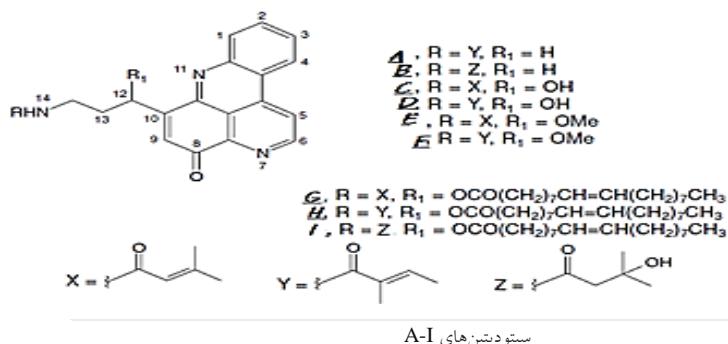
پیریدواکریدین‌ها علاوه بر تونیکات‌ها از اسفنج‌های دریایی، شقایق و حلزون‌هایی که اغلب پر زرق و برق بوده و با رنگ‌های روشن و الگوهای تزئین شده دارند نیز استخراج شده‌اند. به طور خاص تونیکات‌های گرم‌سیری (اسیدیان‌ها)، غنی از پیگمان‌های رنگی متنوعی، از زرد تا قرمز عمیق، نارنجی، آبی و بنفش می‌باشند.

پیریدواکریدین‌های جدا شده از تونیکات‌ها، رنگدانه‌هایی (zoochromes) هستند که مسئول رنگ آن‌هاست. پیریدواکریدین‌ها به عنوان یک شاخص pH عمل می‌نمایند. خواص اندیکاتوری با حضور حداقل دو پیریدین بازی نیتروژن مانند و احتمالاً با آشفتگی الکترونی یک کروموفور طولانی ساختار با خواص انتقال بار مرتبط است. هر چند که خواص ساده اندیکاتوری در ایمینوکیتون‌های کمتر بازی، مانند سیتودیتین A

**آلکالوئیدهای چهار حلقوی (Tetracyclic cystodytins)**

تونیکات‌های زرد سیستودیتینس دلیچیاجه (Cystodytes dellechiaje) اوکیناوایی حاوی ۹ آلکالوئید چهار حلقوی سیتوتوکسیک (شکل ۱۱) به نام‌های سیتودیتین‌های A-I (cystodytins A-I) بودند (۷۵ و ۷۶).

پیریدواکریدین‌ها از نظر ساختاری با تغییر در زنجیره‌های جانبی یا تلفیق حلقه‌ها با حلقه C و بهندرت با نیتروژن اکریدین دارای تنوع زیادی می‌گردند و حتی استخلافهای هالوژنی نیز در آن‌ها به ندرت دیده می‌شود. برم همیشه در جایگاه C<sub>2</sub> حلقه A جای دارد.



سیتودیتین‌های A-I

شکل ۱۱) ساختارهای آلکالوئیدهای تتراسیکلیک سیتودیتین‌های زرد Cystodytes dellechiajei

پیگمان قرمز روشن وارامین A (varamine-A) و وارامین B (varamine-B) به دست آمده‌اند که همچون آلالکالوئید شناخته شده دیگر یعنی واراسین (varacin) (شکل ۱۲) دارای خاصیت ضدتوموری هستند (۷۰ و ۸۰).

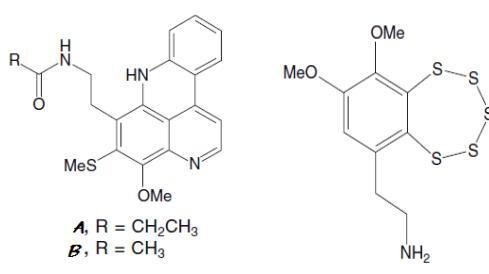
در سال ۲۰۱۱ نشان داده شد که آلالکالوئیدهای وارامین به دست آمده از اسیدیان‌های دریایی، به شدت سایوتوتوكسیک هستند (۸۲).

سیتودیتین‌ها علیه سلول‌های KB انسانی و سلول‌های L1220 موشی، اثرات سیتوتوکسیسیته را از خود نشان داده‌اند (۷۸).

علاوه بر فعالیت سیتوتوکسیسیته قوی، نشان داده شده است که سیتودیتین‌ها آزادکننده‌های قدرتمند Ca<sup>++</sup> در رتیکولوم سارکوپلاسمیک هستند.

**وارامین‌های A و B و واراسین**

از اسیدیان بنفس رنگ روشن لیسوکلینیوم وارنو (Lissoclinum variegatum) (۷۹) دو



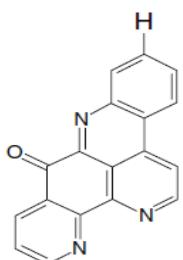
واراسین

شکل ۱۲) ساختارهای آلالکالوئیدهای تتراسیکلیک وارامین‌های A و B و واراسین به دست آمده از اسیدیان بنفس رنگ روشن Lissoclinum variegatum

جنوبی به دست آمده است. این آلالوئیدها از دیگر بی‌مهرگان دریایی از آب‌های گرم‌سیری نیز به دست آمده بودند (۸۵).

### اسیدیدمنین (ascididemin)

کوبایاشی (Kobayashi) و همکاران در سال ۱۹۸۸ (۷۵)، ترکیب اسیدیدمنین (ascididemin) (۸۶) را از گونه دیدمنون (*Didemnum*) جمع‌آوری شده در اوکیناوا (شکل ۱۴) جداسازی نمودند (۷۸).

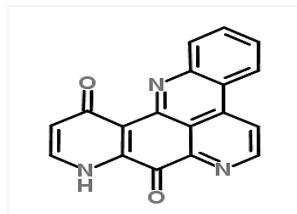


شکل ۱۴) ساختار آلالوئید پیریدوакریدین پنج حلقوی اسیدیدمنین از تونیکات گونه *Didemnum* جمع‌آوری شده در اوکیناوا

شواهد طیفی اتصال آن‌ها به DNA وجود دارد و مطالعات نشان داده‌اند که آن‌ها دارای خواص سیتوکسیسیته قوی هستند (۸۷).

### مریدین (meridine)

آلالوئید بسیار سایتوکسیک مریدین (meridine) (۸۵) نیز از آمفیکارپا مریدیانا (شکل ۱۵) به دست آمد.

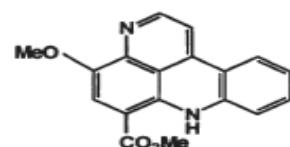


شکل ۱۵) ساختار آلالوئید پیریدوакریدین پنج حلقوی مریدین از تونیکات *Amphicarpa meridiana*

عصاره متابولی خام تونیکات قرمز روشن لیسوکلینیوم وارئو (*Lissoclinum vareau*)، جمع‌آوری شده از مجتمع الجزایر یاساو، در جزیره فیجی دارای اثرات ضد قارچی قوی و همچنین سیتوکسیسیته قوی علیه خطوط سلولی لوکمی موش L1220 بود (۸۰). آنالوگ صناعی واراسین (varacin) یا -۸- (تری فلوئورومتیل)-۱،۲،۳،۴ و ۵-بنزوپیتاپین-۶-آمین هیدروکلرید (TC- ۲۱۵۳) موجب کاهش بیان ژن BDNF در هیپوکامپ موش گردیده است (۸۳).

### نورسگولین (norsegoline)

نورسگولین (norsegoline) به دست آمده از گونه *Eudistoma* sp. (شکل ۱۳) دارای خواص آنتی‌لوکمیک بسیار قوی (antileukemic) علیه سلول‌های فیلادلفیا- مثبت می‌باشد (۸۴).



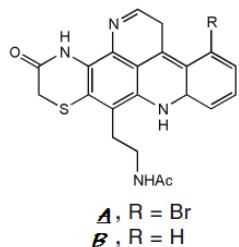
norsegoline

شکل ۱۳) ساختارهای آلالوئید تراسیکلیک نورسگولین (norsegoline) به دست *Eudistoma* sp. آمده از گونه.

### آلالوئیدهای پیریدوакریدین پنج حلقوی (Pentacyclic)

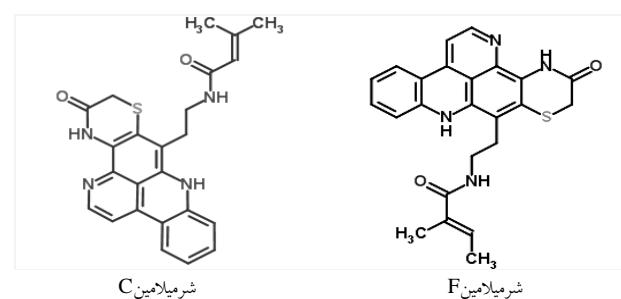
آلالوئیدهای پیریدوакریدین پنج حلقوی را می‌توان به دو گروه طبقه‌بندی کرد: آنهایی که در حلقه C<sub>8</sub> و C<sub>9</sub> زاویه‌دار هستند و آن‌هایی که بین C<sub>8</sub> و C<sub>9</sub> در حلقه C یک ساختار خطی دیده می‌شود. یک آلالوئید پیریدوакریدین فولیک پنج حلقوی از تونیکات‌های آمفیکارپا مریدیانا (Amphicarpa meridiana) آب‌های معتمد استرالیای (Amphicarpa meridiana)

رنگ تریدیدمنون (*Trididemnum* sp) (۹۱) به دست آمده‌اند (شکل ۱۶).



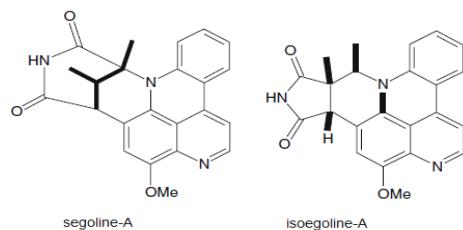
شکل ۱۶ ساختار دو آکالوئید پیریدواکریدینی شرمیلامین-A و B از تونیکات کولونی *Trididemnum* sp.

شرمیلامین‌ها دارای خواص آنتی توموری هستند (۴۶). این ترکیبات موجب مهار وابسته به دوز توپوایزومراز II می‌گردند (۹۲). آن‌ها همچنین دارای اثرات آنتی میکروبی نیز می‌باشند (۹۳). شرمیلامین‌های C و F نیز به دست آمده‌اند (شکل ۱۷).



شکل ۱۷ ساختار دو آکالوئید پیریدواکریدینی شرمیلامین C و F

جداسازی شده است دارای فرمول مولکولی  $C_{23}H_{19}N_3O_3$  می‌باشد (۹۴).

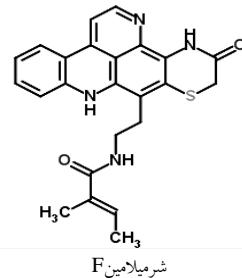


شکل ۱۸ ساختار دو آکالوئید پیریدواکریدینی شش حلقوی سگولین A و ایزوسگولین A از *Eudistoma* sp. به دست آمده از.

مریدین دارای فرمول مولکولی  $C_{18}H_{9}N_3O_2$  و نام ۸H-Benzo[b]pyrido[4,3,2-de][1,7]آیوپاک phenanthrolin-8,12(9H)-dion می‌باشد. مریدین موجب مهار رشد کاندیدا آلبیکانس (Candida albicans) و کریپتوکوکوس نووفورمنس (*Cryptococcus neoformans*) به علاوه، فعالیت در برابر تریکوفیتون مانتاگروفیتس (*Trichophyton mentagrophytes*) مشاهده شده است. مطالعات، مکانیسم عمل آن را، جلوگیری از بیوسیتر اسید نوکلئیک نشان داده‌اند (۸۸).

### شرمیلامین‌ها

دو باز مرتبط، به نام‌های شرمیلامین A- (shermilamine-A) (۸۹) و شرمیلامین -B (۹۰) از تونیکات کولونی بنش

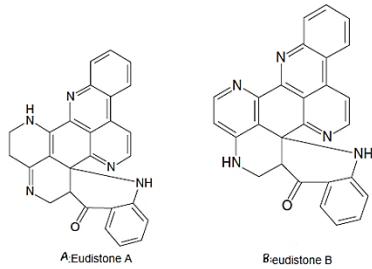


آکالوئیدهای پیریدواکریدین شش حلقوی سگولین A (segoline-A) و ایزوسگولین (isoegoline-A)

ایزومرهای سگولین (segoline-A) A و ایزوسگولین (isoegoline-A) A از دسته آکالوئیدهای پیریدواکریدین شش حلقوی می‌باشند (*Eudistoma* sp. A). سگولین A که از

کنفیگوراسیون خالص دو ترکیب هنوز ناشناخته مانده است (۹۹). *Eudiste* sp هستند (شکل ۲۰). هرچند که

سکولین‌های جدا شده از اسیدیان‌های ائودیستوما (*Eudistoma*) تنظیم کننده‌های قوی رشد و تمایز سلولی بوده و بر فرآیندهای واسطه‌ای cAMP تأثیر می‌گذارند (۸۴ و ۹۴).



شکل ۲۰) ساختار دو آلالوئید پیریدواکریدینی هشت حلقی ایودیستون A و ایودیستون B به دست آمده از تونیکات منابع و سمیت سلولی برخی از پیریدواکریدین‌های به دست آمده از اسیدیان‌ها مطابق مطالعه مارشال (Marshall) (۷۶) در جدول (۱) به صورت خلاصه آمده است.

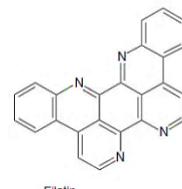
بیشتر آلالوئیدهای پیریدواکریدینی که تاکنون کشف شده‌اند در شرایط *in-vitro* دارای فعالیت سیتو توکسیک قوی بوده‌اند.

**شیشیجیمایسین‌ها (Shishijimicins) A-C** (شکل ۲۱) و به‌ویژه شیشیجیمایسین A به دست آمده از اسیدیان نارنجی دیدمنون پرولیفروم (*Didemnum proliferum*) جمع‌آوری شده در جنوب ژاپن، یک آنتی‌بیوتیک از گروه اندین‌ها (enediyne) بوده که به عنوان یک عامل آنتی تومور قوی تلقی می‌گرددن (۱۰۰).

شیشیجیمایسین، سمیت سلولی بسیار قوی را در برابر سلول‌های HeLa با  $IC_{50}$  برابر  $6/9-1/8$  پیکومولار نشان داده است.

### پیریدواکریدین‌ها هفت حلقی (heptacyclic) (Eilatin)

ایلاتین (Eilatin) (شکل ۱۹) تنها آلالوئید شناخته شده پیریدواکریدین هفت حلقی می‌باشد (۹۵).



شکل ۱۹) ساختار آلالوئید پیریدواکریدینی هفت حلقی ایلاتین به دست آمده از *Eudistoma* sp تونیکات

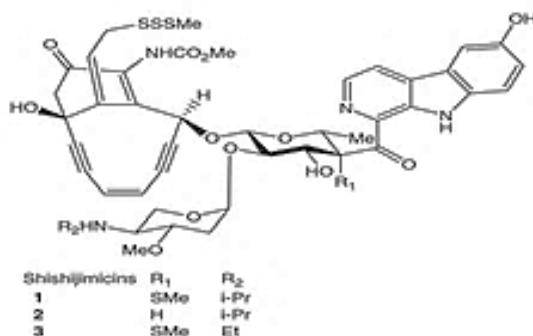
ایلاتین نیز همانند سکولین‌ها و ایودیستون‌ها (به‌ویژه ایودیستون A) که اشاره خواهد گردید) تنظیم کننده‌های قوی رشد و تمایز سلولی بوده و بر فرآیندهای واسطه‌ای cAMP مؤثر هستند (۹۶).

ایلاتین می‌تواند با یون‌های فلزی تشکیل کمپلکس دهد (۹۷) و این کمپلکس، نماینده یک خانواده جدید از ترکیبات با ویژگی اتصال غیرمعمول به اسید نوکلئیک است (۹۸).

### آلالوئیدهای پیریدواکریدینی هشت حلقی (Octacyclic)

ایودیستون A (Eudistone A) و ایودیستون (eudistone B)

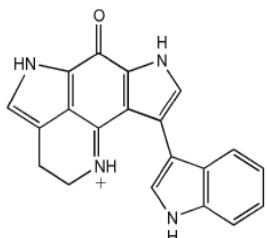
آلالوئیدهای پیریدواکریدینی کایرال نادر هستند. ایودیستون A (Eudistone A) و ایودیستون B (eudistone B)، دو آلالوئید فعال نوری اکتاسیکلیک به دست آمده از تونیکات گونه



شکل (۲۱) ساختار سه آلکالوئید پیریدواکریدینی هشت حلقی شیشیجیمایسین های A-C (به ترتیب ۱-۳) به دست آمده از اسیدیان *Didemnum proliferum*

جدول (۱) منابع و سمیت سلوی برخی از پیریدواکریدین های به دست آمده از اسیدیان ها مطابق مطالعه مارشال (Marshall) و همکاران (۷۶)

ردیف	پیریدواکریدین	منبع
۱	Lissoclin-A	<i>Lissoclinum</i> sp. ascidian (Australia)
۲	Lissoclin-B	<i>Lissoclinum</i> sp. ascidian (Australia)
۳	Lissoclin-C	<i>Lissoclinum</i> sp. ascidian (Australia)
۴	Lissoclinidine	<i>Lissoclinum notti</i> ascidian (New Zealand)
۵	Amoamine-A	<i>Cystodytes</i> sp. ascidian (Arno Atoll, Rep. Marshall Is.)
۶	Amoamine-B	<i>Cystodytes</i> sp. ascidian (Arno Atoll, Rep. Marshall Is.)
۷	Pantherinine	<i>Aplidium pantherinum</i> ascidian (S. Australia)
۸	Sebastianines-A	<i>Cystodytes dellechiaiei</i> ascidian (Brazil)
۹	Sebastianines-B	<i>Cystodytes dellechiaiei</i> ascidian (Brazil)
۱۰	2-Bromoleptoclinidinone	<i>Leptoclinides</i> sp. ascidian (Truk Lagoon)
۱۱	Meridine	<i>Amphicarpa meridiana</i> ascidian (S. Australia)
۱۲	Styelsamine-A	<i>Eusynstyela lateridus</i> ascidian (Indonesia)
۱۳	Styelsamine-B	<i>Eusynstyela lateridus</i> ascidian (Indonesia)
۱۴	Styelsamine-C	<i>Eusynstyela lateridus</i> ascidian (Indonesia)
۱۵	Styelsamine-D	<i>Eusynstyela lateridus</i> ascidian (Indonesia)
۱۶	Varamine-A	<i>Lissoclinum vareau</i> ascidian (Australia)
۱۷	Varamine-B	<i>Lissoclinum vareau</i> ascidian (Australia)
۱۸	Cystodytin-D	<i>Cystodytes dellechiaiei</i> ascidian (Okinawa)
۱۹	Cystodytin-E	<i>Cystodytes dellechiaiei</i> ascidian (Okinawa)
۲۰	Cystodytin-F	<i>Cystodytes dellechiaiei</i> ascidian (Okinawa)
۲۱	Cystodytin-G	<i>Cystodytes dellechiaiei</i> ascidian (Okinawa)
۲۲	Cystodytin-H	<i>Cystodytes dellechiaiei</i> ascidian (Okinawa)
۲۳	Cystodytin-I	<i>Cystodytes dellechiaiei</i> ascidian (Okinawa)
۲۴	Cystodytin-J	<i>Cystodytes</i> sp. ascidian (Fiji), <i>Lissoclinum, nollei</i> ascidian (New Zealand)
۲۵	Cystodytin-K	<i>Lissoclinum nollei</i> ascidian (New Zealand)
۲۶	Diplamine	<i>Diplosoma</i> sp. ascidian (Fiji), <i>Cystodytes</i> , sp. ascidian (Fiji), <i>Lissoclinum nollei</i> ascidian (New Zealand)
۲۷	Eilatin	<i>Cystodytes</i> sp. ascidian (Fijian), <i>Eudistoma</i> sp. ascidian (Eilat)
۲۸	Isodiplamine	<i>Lissoclinum nollei</i> ascidian (New Zealand)



شکل (۲۳) ساختار آلکالوئید پیرولواکریدینی واکاین (wakayin) استخراج شده از اسیدیان *Nippostrongylus brasiliensis*

همچنین، این آلکالوئید پیرولواکریدینی کینونی در شرایط *in vitro* خاصیت سیتوتوکسیستی قوی را علیه رده سلولی انسانی تومور روده بزرگ HCT116 با یک دوز  $50 \mu\text{M}$  برابر  $IC_{50} = 0.5 \mu\text{M}$  (میکروگرم بر میلی لیتر) از خود نشان داده است (۱۰۲). این ترکیب یکی از اولین مهارکننده‌های توپوایزومراز I شبه کامپتوڈسینی (like TOPO-I) (camptothecin (CPT)) مستخرج از ارگانیسم‌های دریایی بوده است. حلقه ایندولی چسبیده به هسته ایمینوکینونی (iminoquinone) نقش مهمی را در این فعالیت بازی می‌کند (۱۰۳). واکاین همچنین موجب مهار آنزیم توپوایزومراز II در دوز  $250 \mu\text{M}$  میکرومولار و بر اساس داده‌های بیولوژیکی دارای اثر سمیت بر روی رده‌های DNA سلولی CHO-EM9 از طریق آسیب به مقاوم به BCNU و همچنین فعالیت *BR16* ضد میکروبی علیه باسیلوس سابتیلیس (*Bacillus subtilis*) با  $MIC = 0.3 \mu\text{M}$  میکروگرم بر میلی لیتر گردیده است (۱۰۳).

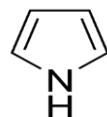
سترن تعدادی از آلکالوئیدهای این گروه مانند سیتودیتین A (cystodytin-A)، سیتودیتین B (cystodytin-B) (۱۰۴)، برومولپتوکلیندون (bromoleptocladinone) و اسیدمین (ascidemin) (۱۰۵) انجام گردیده است.

آنها شامل یک جزء قندی جدید شامل کنژوگاسیون یک هگزوز و بتا- کربولین، متصل به آگلیکون کلشیمیسینون (calicheamicinone) هستند.

شیشیجیماسین‌ها بسیار سیتوتوکسیک و در حد نامنامایسین (namenamicin) هستند. با این حال، شیشیجیماسین A تقریباً  $10 \mu\text{M}$  برابر فعال‌تر از نامنامایسین در سه رده سلولی مورد آزمون بودند. بسیار محتمل است که شیشیجیماسین‌های موجب شکستن DNA به شیوه‌ای مشابه با دیگر آنتی‌بیوتیک‌های اندیینی، از جمله نامنامایسین می‌گردند (۱۰۱).

## پیرولواکریدین‌ها (Pyrroloacridine) و آلکالوئیدهای مرتبط

ساختار حلقه پیرولواکریدین‌ها شبیه به آلکالوئیدهای پیریدواکریدین است ولی آنها شامل یک حلقه پیرول (شکل (۲۲)) متصل شده به جای حلقه آشنای پیریدین، در ساختار پیریدواکریدینی هستند. آلکالوئیدهای این گروه عمدهاً سیتوتوکسیک هستند.

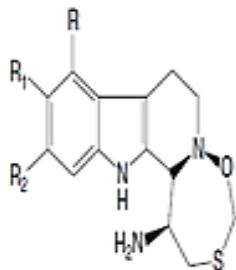


شکل (۲۲) ساختار یک حلقة پیرولی

## واکاین (wakayin)

از تونیکات گونه *Clavelina* sp. به دست آمده از فیجي، یک آلکالوئید منحصر به فرد به نام واکاین (wakayin) (شکل (۲۳)) به دست آمد. واکاین در شرایط *in vitro* علیه نیپوسترونژیلوس برازیلیتیزیس (*Nippostrongylus brasiliensis*) در دوز  $50 \mu\text{M}$  پیکوگرم بر میلی لیتر دارای خاصیت ضدانگلی بوده است (۱۰۲).

بسیار فعال از نظر فعالیت‌های ضد میکروبی و یا ضد ویروسی هستند. اما قوی‌ترین آن‌ها اثودیستومین‌های تتراسیکلیک با یک حلقه منحصر به فرد اکساتیازپین (oxathiazepine) هستند و اثودیستومینهای C، E، K و L را می‌سازند (۱۱۰-۱۱۷). اثودیستومین‌های C، E، K و L (شکل ۲۵) دارای ساختار تعریف شده زیر مه باشند (۴۰ و ۱۱۱).



شکل ۲۵) ساختار آلکالوئیدهای پیرولواکریدینی اندیستومین های L و K

هر چند که در مراحل بعدی ائودیستومین‌های A-Q با اثرات آنتی‌ویروسی نیز معرفی و حتی پس از آن، ائودیستومین‌های W و X (شکل ۲۶) نیز از تونیکات میکرونیزین به دست *Eudistoma* sp. آمدند (۱۰۸ و ۱۱۲).

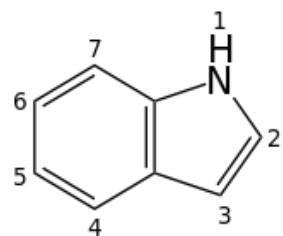
(Aplicidopsamine A) A اپلیدیپسامین

پیرولوکینولین A (aplidiopsamine A) یک ترکیب با اثر ضدمالاریایی است که از تونیکات آپلیدیوپسیس کونفلوواتا (*Aplidiopsis confluata*) استخراج شده است (۱۰۶).

آن‌ها موجب مهار قابل توجهی از رشد باکتری‌های مقاوم و حساس به کلروکین انگل مalaria، *falciparum*) پاروم فالسی پلاسمودیوم (*Plasmodium* با حداقل سمتی نسبت به سلول‌های انسانی، گرددیده‌اند (۱۰۶).

## آلکالوئیدهای ایندول (Indole Alkaloids)

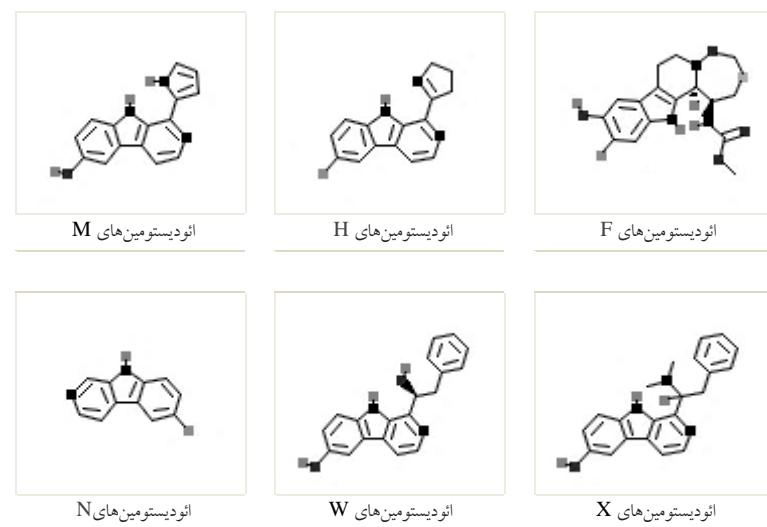
آلکالوئیدهای ایندولی دریابی، ترکیبات نسبتاً ساده و در عین حال یک ساختار منحصر بفرد هستند.



## شکل ۲۴) ساختار یک حلقه ایندولی

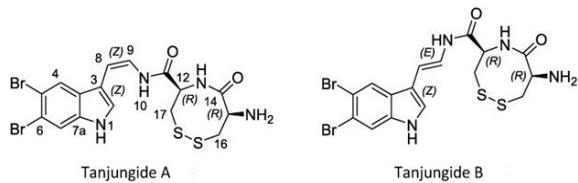
**آلکالوئیدهای کربولین (Carboline Alkaloids)**

عصاره تونیکات دریایی ائودیستوما اولیوسیوم (*Eudistoma olivaceum*) دارای فعالیت ضدویروسی در برابر ویروس هرپس سیمپلکس است. عصاره به دست آمده از گونه *Eudistoma* دارای استخلاف‌های بتا-کربولینی ( $\beta$ -carbolines) هستند. آن‌ها تحت عنوان ائودیستومین‌ها (*eudistomins*، ترکیباتی



شکل ۲۶ ساختار آکالالوئیدهای پیرولو اکریدینی ائودیستومین‌های F، N، W، M، H و X

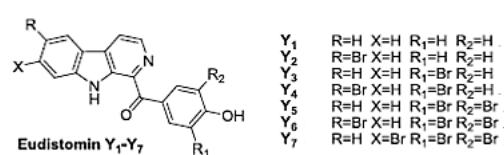
ترکیب جدید ایندول انامید دوبرمه هستند که از تونیکات *Diazona cf. Formosa* استخراج شده‌اند که اثرات سیتو توکسیسیته قوی با  $IC_{50}$  در محدوده نانومولار، علیه سلول‌های سرطانی انسانی از خود نشان دادند (۱۱۴).



شکل ۲۷ ساختار آکالالوئیدهای پیرولو اکریدینی تانزونجیدهای A و B

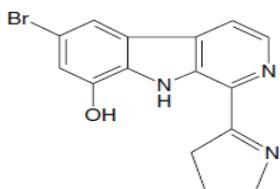
اسیدیان‌ها منابع غنی از متabolیت‌های مشتق از بروماینдол‌هایی چون ائودیستومین (eudistomin)، دیدمنیمید (didemnimeide) (۲۰)، دیدمنیمید (meridianin) (۱۱۶)، کاسینامید (rhopaladin) (۱۱۷)، روپالادین (coscinamide) (۱۱۸)، کوتامید (kottamide) (۱۱۹) و آپلیسیانین (aplycyanin) (۱۲۰) هستند. اغلب این ترکیبات

جالب اینکه هفت ائودیستومین نوع Y نیز ( $Y_1$ - $Y_7$ ) نیز شناسایی و حتی پس از آن سنتز گردیده‌اند (شکل ۲۷). مطالعات بیولوژیکی آن‌ها نشان دادند که همه این ترکیبات، فعالیت متوسط مهار رشد در برابر رده سلولی MDA-۲۳۱ سرطان پستان با  $IC_{50}$  حدود ۶۳-۱۵ میکرومولار نشان داده‌اند. حتی فعالیت مهار محصولات فنیل هیدروکسیل متیله، بالاتر از ترکیبات طبیعی ائودیستومین‌های  $Y_1$ - $Y_7$  بوده است (۱۱۳).

شکل ۲۸ ساختار آکالالوئیدهای پیرولو اکریدینی ائودیستومین‌های  $Y_1$ - $Y_7$ 

## تanzونجیدهای A و B

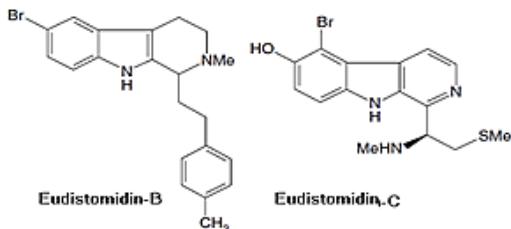
تanzونجیدهای A و B (*Tanjungides A* و *B*) (ایزومر Tanjungides A) (B) (ایزومر Tanjungides B) (z) و Tanjungides B (E) (ایزومر Tanjungides B) (z) دو



شکل ۳۰. ساختار آکالالوئید ائودیستومیدین A به دست آورده از تونیکات *Eudistoma glaucus* اکیناوایی

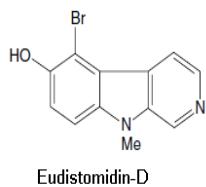
این ترکیب، آنتاگونیست قوی کالمودولین و اولین آنتاگونیست کالمودولین با منشاء دریابی است و حدود ۱۵ مرتبه قوی‌تر از W-۷، یک آنتاگونیست شناخته شده کالمودولین است (۱۱۲).

ایودیستومیدین‌های B و C (شکل ۳۱) دارای فعالیت ضد لوسمی هستند. علاوه بر این، ایودیستومیدین B مهار کننده  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase کننده ATPase هستند در حالی که اکتومیوزین C فعالیت آنتاگونیستی علیه ایودیستومیدین C می‌باشد (شکل ۳۱).



شکل ۳۱ ساختار دو آکالالوئید پیرولی ائودیستومیدین B و C به دست آمده از تونیکات *Eudistoma glaucus* اکیناوایی

ایودیستومیدین D (شکل ۳۲) موجب القاء آزادسازی  $\text{Ca}^{2+}$  از ریتیکولوم سارکوپلاسم می‌گردد.



شکل ۳۲ ساختار آکالالوئید پیرولی ائودیستومیدین-D

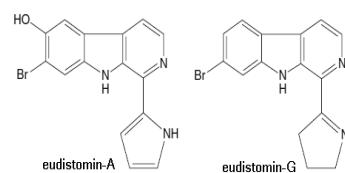
اثرات ضد ویروسی، ضد باکتریایی، ضد التهابی و همچنین سیتوتوکسیسیتی علیه سلول‌های سرطانی را از خود نشان داده‌اند.

### آلکالوئیدهای پیرولی (Pyrrole Alkaloids)

همان‌گونه که اشاره گردید تونیکات کلونی کارائیبی، *Eudistoma olivaceum* (ائودیستوما اولیواسیوم) حاوی تعدادی از آکالالوئیدهای بتا-کاربولینی ( $\beta$ -carboline) هستند. در مورد برخی از آکالالوئیدهای ایندولی از تونیکات مذکور در بخش فوق بحث گردید. برخی از این آکالالوئیدها، دارای ساختار پیرولی هستند.

### ائودیستومین‌های G و A

از میان ائودیستومینها، ائودیستومین A (eudistomin-A) دارای ساختار پیرول-بتا کاربولین (pyrrole- $\beta$ -carboline) و همچنین ائودیستومین G (eudistomin-G) دارای ساختار پیرولینیل- بتا کاربولین (pyrrolinyl- $\beta$ -carboline) می‌باشد (شکل ۲۹).

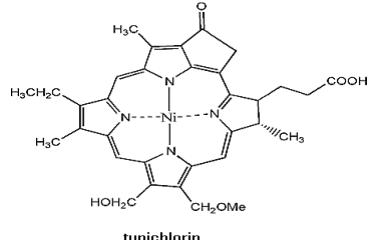


شکل ۲۹ ساختار آکالالوئیدهای پیرولی ائودیستومین A و G

### ائودیستومیدین‌ها

یک تونیکات اکیناوایی ائودیستوما گلاکوس (Eudistoma glaucus) منبع ترکیب (eudistomin-A) (شکل ۳۰) ائودیستومیدین A (eudistomidin-A) بوده است (۱۲۱).

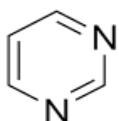
(*Trididemnum solidum*) جدا شده است (شکل ۳۵). این ترکیب دارای ساختار نیکل (II)-۲-دونیل-۲-هیدروکسی متیل پیرو فنوفوربید nickel(II) 2-devinyl-2-hydroxy methyl (pyro pheophorbide می‌باشد (۱۲۴).



شکل ۳۵ ساختار تونیکلرین، آلکالوئید شلاتور به دست آمده از تونیکات *Trididemnum solidum*

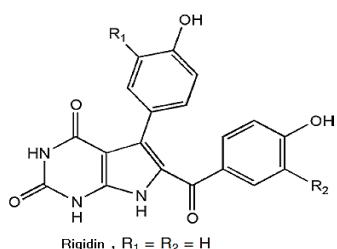
### ریجیدین‌ها

آلکالوئید پیرولوپیریمیدینی ریجیدین (rigidin) از تونیکات اوکیناوایی *Eudistoma cf. rigida* برای اولین بار توسط کوبایاشی در سال ۱۹۹۰ به دست آمد (۱۲۵). در ساختار آن‌ها یک حلقه پیریمیدینی (شکل ۳۶) قرار دارد.



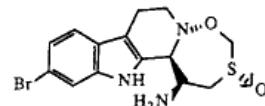
شکل ۳۶ ساختار یک حلقه پیریمیدینی

آلکالوئید ریجیدین A (شکل ۳۷) به عنوان آنتاگونیست کالmodولین عمل می‌نماید (۱۲۵ و ۱۲۶).



شکل ۳۷ ساختار آلکالوئید ریجیدین A به دست آمده از تونیکات اوکیناوایی *Eudistoma cf. rigida*

از اسیدیان نیوزیلنندی ریترلا سیگیلینویدس (Ritterella sigillinaoides) ترکیب ایودیستومین سولفوکسید K (شکل ۳۳) به دست آمده است که دارای فعالیت ضد ویروسی است (۱۲۲).



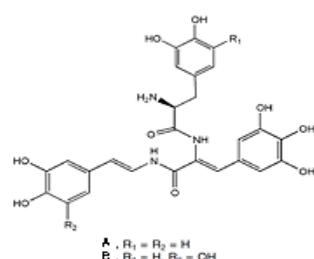
شکل ۳۳ ساختار آلکالوئید ایودیستومین سولفوکسید K به دست آمده از اسیدیان نیوزیلنندی *Ritterella sigillinaoides*

### برخی آلکالوئیدهای متفرقه و ویژگی‌های آن‌ها آلکالوئیدهای شلاتور

تونیکات‌ها به طور انتخابی موجب تجمع فلزاتی چون وانادیوم یا آهن در سلول‌های خونی تخصصی خود می‌گردند.

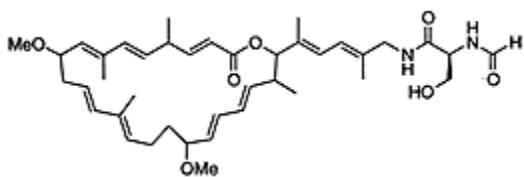
### تونیکروم‌های A و B

از تونیکات مانهاتنسیس مولگولا (Molgula manhattensis) دو تونیکروم (گزارش گردیده‌اند (شکل ۳۴) که موجب تجمع فلزات و شلاته شدن آن‌ها می‌گردند (۱۲۳).



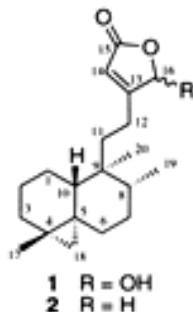
شکل ۳۴ ساختار تونیکروم‌های A و B. دو آلکالوئید شلاته کننده فلزات، به دست آمده از تونیکات *Molgula manhattensis*

تونیکلرین (tunichlorin) به عنوان شلاتور نیکل یک رنگدانه سبز-آبی تحت عنوان ترکیب تونیکلرین (tunichlorin) به عنوان شلاتور نیکل، از تونیکات کارائیسی تریدیدمنون سولیدوم

شکل (۳۹) ساختار ایجمالید A استخراج گردیده از تونیکات *Cystodytes sp.*

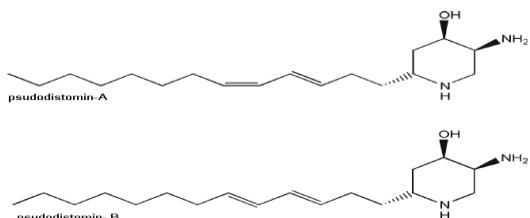
### دیتسینین‌های A و B

علاوه بر موارد یاد شده، از تونیکات *Cystodytes sp.* دو ترکیب به نام‌های دیتسینین A (شکل (۴۰) dytesinins A,B) و B (شکل (۴۰) dytesinins A,B) نیز استخراج شده‌اند (۴۸).

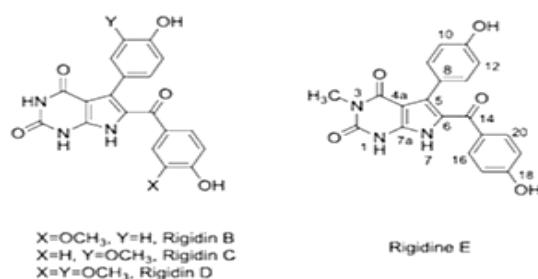
شکل (۴۰) ساختار دیتسینین‌های A و B استخراج گردیده از تونیکات *Cystodytes sp.*

### سودودیستومین‌های B و A

عصاره تونیکات اکیناوایی سودودیستوما کانوکو (Pseudodistoma kanoko) حاوی آلکالوئیدهای B و A سودودیستومین (pseudodistomin A,B) هستند (شکل (۴۱)) که فعالیت آنتاگونیستی کالمودولین را ارائه داده‌اند (۱۲۹).

شکل (۴۱) ساختار سودودیستومین‌های A و B به دست آمده از تونیکات *Pseudodistoma kanoko* اکیناوایی

پس از ریجیدین A، یک سری از آنالوگ‌های آن، ریجیدین‌های E-B (شکل (۳۸)، از گونه‌های دریابی مشابه جداسازی شدند که فعالیت بازدارنده‌گی قوی در برابر کالمودولین فسفودیاستراز مغز نشان دادند (۱۲۷). ریجیدین‌های B (rigidins B) با فرمول ملکولی (rigidin C)  $C_{20}H_{16}N_3O_6$  و ریجیدین (rigidin D) با فرمول ملکولی  $C_{20}H_{16}N_3O_7$  با فرمول ملکولی (rigidin D) با استفاده از تکنیک اسپکتروسکوپی جرمی بمباران اتمی سریع با رزوولوشن بالا (HR-FABMS) (HR-FABMS) شناسایی گردیده‌اند (۱۲۶).



شکل (۳۸) ساختار ریجیدین‌های E-B

از تونیکات *Cystodytes sp.* به دست آمده از جزیره ای (Ie) اوکیناوا نیز ترکیب ریجیدین استخراج گردیده است (۵۴).

### ایجمالیدها (iejimalides)

از تونیکات *Cystodytes sp.* به دست آمده از جزیره ای (Ie) اوکیناوا، ترکیب‌های ایجمالید A-D (iejimalides A-D) نیز استخراج گردیده‌اند (۴۱) و (۵۴).

ایجمالیدها، به ویژه نوع A (شکل (۳۹)، علاوه بر نقش خود به عنوان ساختارهای پروب زیست‌شیمی، امیدهای زیادی را برای توسعه عوامل جدید ضدسرطان به وجود آورده‌اند (۱۲۸).

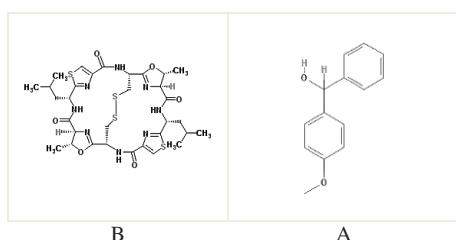
لپادیفورمین (شکل ۴۴)، فعالیت سیتو توکسیک خود را علیه خطوط سلولی تومورهای مختلف به نمایش گذاشته است. همچنین، مشخص شده است که لپادیفورمین در شرایط *in-vivo* و *in-vitro* سیستم قلبی و عروقی بسیار فعال بوده و دارای خواص ضد آریتمی است (۶۸).

همچنین این ترکیب، در شرایط *in-vitro* سمیت سلولی متosteپی را بر روی سلولهای سرطانی نازوفارنکس (KB) و سرطانی غیر سلول کوچک ریه (N6-NSCLC)، به ترتیب با مقادیر IC<sub>50</sub> برابر ۹/۲ و ۶/۱ میکروگرم بر میلی لیتر نشان داده است (۶۸).

#### برخی پپتیدها

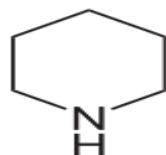
در میان جانوران دریایی، علاوه بر اسفنج‌ها، تونیکات و اسیدیان‌ها منبع غنی از پپتیدها هستند. جالب ترین ترکیبات حاصل از تونیکات‌ها، الیگوپپتیدهای سیکلیک می‌باشند. از لیسوکلینوم *Lissoclinum patella* شده‌اند (۱۳۱ و ۱۳۲).

پپتیدهای به دست امده از تونیکات‌ها دارای فعالیت‌های بیولوژیکی قابل توجهی هستند. پپتیدهای متعددی برای اولین بار در سال ۱۹۸۰ از لیسوکلینوم پاتلا جدا شدند (۱۳۳). این پپتیدهای متفاوت، دارای ساختارهای اوکسیکلامیدی (ulicyclamide)، اوکسیکلامیدی (ulithiacyclamide) هستند (شکل ۴۵).



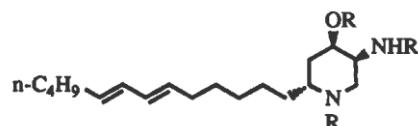
شکل ۴۵) ساختار ای اوکسیکلامید (A) و اوکسیکلامیدی (B)

آن‌ها اولین آلکالوئیدهای با ساختار پی پریدینی (شکل ۴۲) هستند که از موجودات دریایی به دست آمده‌اند.



شکل ۴۲) ساختار پیپریدین

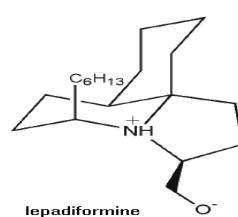
ساختار سودودیستومین B در سال ۱۹۹۲ توسط کیگوچی (Kiguchi) و همکاران اصلاح گردید (شکل ۴۳). این ترکیب به عنوان یک آلکالوئید آنتی‌ثوپلاستیک شناخته می‌شود (۱۳۰).



شکل ۴۳) ساختار اصلاح شده سودودیستومین B توسط Kiguchi و همکاران

#### لپادیفورمین (lepadiformine)

بیارد (Biard) و همکاران در سال ۱۹۹۴ به جداسازی و تعیین ساختار آلکالوئید لپادیفورمین (شکل ۴۴)، از تونیکات دریایی کلاولینا لپادیفورمیس (*Clavelina lepadiformis*) پرداختند (۶۷).



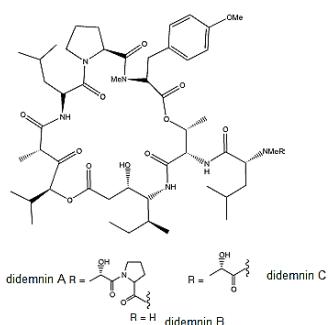
شکل ۴۴) ساختار لپادیفورمین به دست آمده از تونیکات دریایی کلاولینا *lepadiformis*

پاتلامیدهای E سیتو توکسیته خفیفی را در برابر سلول‌های تومور روود بزرگ انسان در شرایط *in vitro* نشان داده‌اند (۱۳۵).

### دیدمنین‌ها

کلاس‌های جدیدی از دپسی پپتیدها، از گونه تریدیدمنون (*Trididemnum*) خانواده دیدمنیده (*Didemnidae*) به دست آمده‌اند که برخی از آن‌ها DNA و RNA و فعالیت‌های بالای ضد ویروسی علیه L<sub>1210</sub>، لوکمیای ویروس‌ها و اثرات ضد توموری علیه P<sub>388</sub> و B<sub>16</sub> نشان داده‌اند (۱۳۴ و ۱۳۶).

ترکیب دیدمنین (شکل ۴۸) که متعلق به دسته دپسی‌پپتیدهای است، برای اولین بار از تونیکات دریایی کارائیب به نام تریدیدمنون سولیدوم (*Trididemnum solidum*) از خانواده دیدمنیده استخراج گردید (۱۳۷).



شکل (۴۸) ساختار دیدمنین‌های B، A و C به دست آمده از گونه *Didemnidae Trididemnum*

### دیدمنین B

دیدمنین B یکی از محدود دپسی پپتیدهای تونیکات (depsipeptides) جدا شده از *Trididemnum solidum* کارائیب جزایر

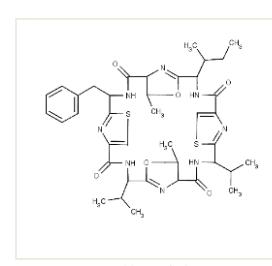
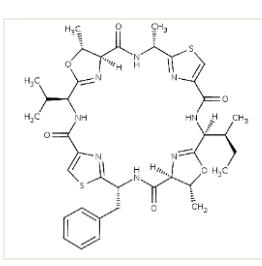
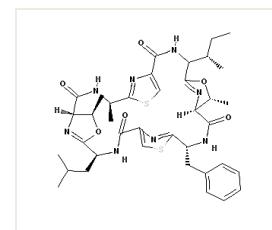
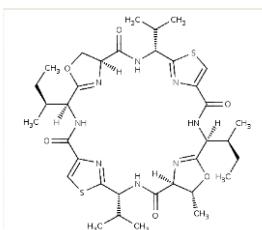
### پاتلامیدها

از اسیدیان‌های *L. patella* (شکل ۴۶) ترکیباتی چون (patellamides) A، B، C، E و شناسایی و استخراج گشته‌اند (شکل ۴۷) که فعالیت ضد توموری را در شرایط *in vitro* در برابر L1210 لوکمیای موشی را نشان داده‌اند (۳۵، ۱۳۳ و ۱۳۴).



شکل (۴۶) نمونه‌ای از اسیدیان *L. patella*

در بسیاری از این پپتیدهای حلقوی، حداقل یک تیازول و معمولاً یک اسید آمینه اکسازولین وجود دارد. حلقه اکسازولین ظاهراً نقش مهمی در فعالیت بیولوژیکی اولیتیاسیکلامید ایفاء می‌کند.



شکل (۴۷) ساختار برخی پاتلامیدهای به دست آمده از اسیدیان‌های *L. patella*

در تست‌های آزمایشگاهی ثابت شده است که دیدمنین B در برابر سرطان کولون، لنفاتیک و پروستات فعال است. این ترکیب حتی وارد فاز II نیز گردید. مطالعات فاز II بالینی، شامل بررسی اثر آن بر سرطان ریه سلول غیر کوچک (NSCLC)، سرطان پستان، در لنفوامی غیر هوچکین، ملانومای متاستاتیک، تومورهای گلیوبلاستوما مولتی فرم و تومورهای CNS بود که با سمیت عصبی عضلانی قابل توجهی همراه بود، صورت گرفت و پاسخ هدفمندی دیده نشد (۵۸ و ۶۰).

به علت شباهت ساختاری نزدیک دیدمنین‌های شناسایی شده توسط رینهارت (Rinehart) و همکاران با متابولیت‌های شناخته شده سیانوباکتریایی، عقیده بر این است که این سیتوتوکسین‌های قوی به احتمال زیاد با سیانوباکتریوم همزیست با تونیکات، دارای ارتباط می‌باشد. با وجود انوع پروتکل‌های دارویی و تست در برابر بسیاری از سرطان‌های مختلف، این ترکیب به‌دلیل سمیت بیش از حد، به سادگی، توسط مؤسسه ملی سرطان در سال ۱۹۹۰ از ترایال پایان پذیرفت (۵۸).

از عصاره تونیکات *Trididemnum solidum* چهار ترکیب دیگر از دسته دیدمنین نیز استخراج گردیده‌اند که در مطالعات *In Vitro* اثرات ضدالتهابی قوی را با مهار ستز نیتریک اکساید القاگر (iNOS) و فاکتور هسته‌ای-کاپا بی (NF-kP) از خود نشان دادند (۳۱). همچنین اثرات سیتوتوکسیستی این ترکیبات نیز در سلول‌های سرطانی نشان داد که نسبت به داروی دوکسوروبیسین اثرات ضدتکثیری بیشتری بر روی چهار رده سلول سرطانی (SK-MEL: ملانوما، KB: کارسینومای اپیدرمال، BT549: کارسینومای سینه، SK-OV-3: کارسینومای تخم‌دان) دارند (۳۱).

(*Didemnidae*) است که دارای فعالیت‌های آنتی‌ثانولاستیک، ضد ویروس و سرکوب کننده‌گی ایمنی می‌باشد (۵۸ و ۱۳۸).

از نظر مکانیسمی، دیدمنین B در فاکتور طولی سازی پروتئین باند شونده با GTP اعمال اثر می‌نماید (۱۳۹). این ترکیب بسیار سمی، یک عامل ضد ویروسی و یا سرکوب کننده سیستم ایمنی بوده و در فاز I مطالعات بالینی به عنوان یک عامل ضد سرطان مفید بوده است. فاز II مطالعات بالینی آن نیز در شرف انجام است (۵۹). مطالعات اولیه نشان داد که دیدمنین B موجب مهار پالمیتویل پروتئین تیواستراز "palmitoyl protein thioesterase" غیررقابتی می‌گردد (۱۴۰).

دیدمنین B مهار ستز پروتئین در غلظتی که متناسب با مهار رشد سلول است را القاء می‌نماید. با این حال، به نظر نمی‌رسد که مهار ستز پروتئین علت اصلی آپیتوز باشد. آپیتوز ناشی از دیدمنین B به پروتئین تیروزین کینازها وابسته است و می‌تواند با استفاده از مهارکننده‌های پروتئین تیروزین کیناز یا راپامایسین، احتمالاً از طریق تعامل راپامایسین با ایمینوفیلین FKBП25 مهار گردد (۶۰ و ۱۴۱).

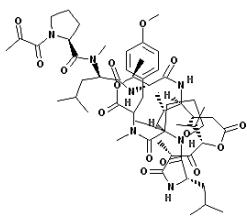
دیدمنین B، شاید فعالیت پروتئین‌های اتصالی FK-506 به عنوان بخشی از فرایندهای ایمونومدلاتوری آن تعديل نموده و موجب مرگ سلولی از طریق آپیتوز گردد (۵۸). در اوایل سال ۱۹۸۳، دیدمنین B در برابر ویروس هرپس سیمپلکس و پس از آن در برابر کارسینومای الریخ در موش فعالیت، نشان داد. ولی آزمایش‌های اولیه کارآزمایی نشان داد که دیدمنین B حداقل فعالیت را علیه مراحل سرطان از خود نشان می‌دهند (۶۰).

بسیاری از پپتیدهای حاصل از تونیکات و اسیدیان دریایی دارای پتانسیل ضد سرطانی

هستند (جدول ۲).

جدول ۲) برخی از پپتیدهای حاصل از تونیکات‌ها و اسیدیان دریایی با پتانسیل ضد سرطان و نحوهٔ عملکردشان بر اساس مطالعهٔ مروری محبی و همکاران (۱)

نام پپتید	منابع دریایی	کلاس/ نوع پپتید	نحوه عملکرد
dehydromedinin (Aplidine) )DDB, Aplidin,B	<i>Aplidium albicans</i> تونیکات	دپسی پپتید حلقوی	فعال‌سازی فسفری‌لاسینون JNK, p38 MAPK
Didemnin B	تونیکات <i>Trididemnum solidum</i>	دپسی پپتید حلقوی	آپوپتوز، اما مسیر نامشخص
Cyclohexazoline	اسیدیان دریایی <i>Lissoclinum bistratum</i>	دپسی پپتید حلقوی	آپوپتوزیس، اما مسیر نامشخص
Virenamides A-C	اسیدیان <i>Diplosoma virens</i>	تری‌پپتید خطی	آپوپتوزیس، اما مسیر نامشخص
	اسیدیان دریایی <i>Didemnum</i>		
Vitilevuamide	<i>Polysyncraton cuculliferum</i> و <i>lithostrotum</i>	پپتید دو حلقه‌ای	مهار پلیمریزاسیون توبولین‌ها
Diazonamide	اسیدیان دریایی <i>Diazona angulata</i>	پپتید حلقوی	مهار پلیمریزاسیون توبولین‌ها
Styelin D	اسیدیان <i>Styela clava</i>	وجود آمید در انتهای ۵ ترمینال	نامشخص
Lissoclinamides	اسیدیان <i>Lissoclinum patella</i>	پپتید حلقوی	نامشخص



شکل (۴۹) ساختار آپلیدین به دست آمده از تونیکات مدیرانه‌ای *Aplidium albicans*

آپلیدین ۱ یا پلیتیدپسین (Plitidepsin) یا dehydromedinin B (dehydromedinin B)، دپسی‌پپتیدی است که با مقادیر ۰.۱-۰.۵ نانومولار، القاء کننده بسیار قوی آپوپتوز است (۱۰۰). منبع طبیعی این پپتید با مشکلاتی چون جمع‌آوری موجودات زنده، توزیع کم و عدم وجود شرایط آبری‌پروری روبروست. در نتیجه، عرضه آن به طور کامل وابسته به سنتز چند مرحله‌ای پپتیدهای متشكل از اسیدهای آمینه‌ای است که برخی از آن‌ها در پروتئین‌ها هم یافت نمی‌شود (۶۰).

یک خویشاوند نزدیک دیدمنین B یعنی دهیدرودیدمنین B از تونیکات مدیرانه‌ای آپلیدیوم آلبیکانس (*Aplidium albicans*) جدا شده است که اخیراً در ایالات متحده و اروپا برای تعیین خواص ضد سرطانی آن در مرحله مطالعات II قرار دارد. مطالعات شرکت PharmaMar SA اسپانیا صاحب حقوق این ترکیب، نشان داده است که این ترکیب در آزمایشات حیوانی شش برابر مؤثرتر از دیدمنین B می‌باشد (۵۹).

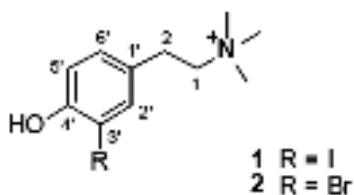
### آپلیدین (Aplidine)

آپلیدین (شکل (۴۹) برای اولین بار از تونیکات مدیرانه‌ای آپلیدیوم آلبیکانس (*Aplidium albicans*) به دست آمد و توسط رینهارت و لینگو- برتلونی (Rinehart & Lithgow-Bertelloni) در یک پنت (patent) گزارش گردید (۱۴۲).

موفقیت آپلیدین در مرحله I، موجب شد که جهت ارزیابی بر روی تومورهای سخت وارد فاز II گردد و فعالیتهای قابل توجهی در برابر انواع مدل‌های تومور جامد نشان دهد (۵۸). مطالعات بالینی فاز II که برای آپلیدین در حال انجام است عبارتند از: متاستاز ملانوم، مولتیپل میلوما، لنفوم غیر هوچکین، لوسمی لنفوبلاستی حاد، سرطان پروستات و سرطان مثانه (۶۰). در حال حاضر، پلیتیدپسین توسعه شرکت Pharmamar در حال توسعه بالینی است (۱۴۹).

### یدوسیونین (Iodocionin)

دو ترکیب به نام‌های یدوسیونین (Iodocionin) (مشتقی از تیروزین یده) (۱) و آنالوگ برمه آن (۲) (شکل ۵۰) که ترکیب دوم قبلاً نیز از اسفنج‌های دریای کارائیب ورونگولو گیگانته (*Verongula gigantea*) (۱۵۰) استخراج شده بود، از اسیدیان مدیترانه‌ای سیونا ادواردستی (*Ciona edwardsii*) به‌دست آمدند. این دو ترکیب برای بررسی سمیت سلولی در شرایط *in vitro* بر روی سلول‌های سرطانی مختلف از جمله L51۷۸Y (لنفوم ماوس) و PC-12 (فتوکروموسیتوم موش) مورد مطالعه قرار گرفتند. نتایج مطالعه نشان داد که ترکیب یدوسیونین دارای فعالیت انتخابی و مؤثری علیه سلول‌های لنفوما (L51۷۸Y) با IC<sub>50</sub> برابر ۷/۷۵ میکروگرم در میلی‌لیتر است (۱۵۱).

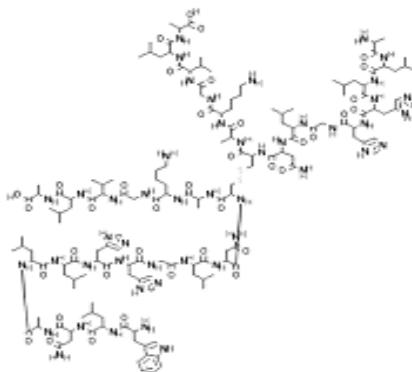


شکل ۵۰) ساختار یدوسیونین (مشتقی از تیروزین یده) (۱) و آنالوگ برمه آن (۲)  
از اسیدیان مدیترانه‌ای *Ciona edwardsii*

آپلیدین، فعالیت آنتی توموری را در سلول‌های توموری کشت شده نشان داده (۱۴۳) و با القاء استرس اکسیداتیو، موجب القاء آپوپتوز می‌شود که این آپوپتوز با واسطه میتوکندری صورت می‌گیرد (۱۴۴).

آپلیدین همچنین پروتئین کینازهای فعال شده با میتوژن (MAPKs) P38 و JNK را فعال (۱۴۵) و ترشح فاکتور رشد اندوتیال عروقی (VEGF) را در خطوط سلولی لوکمی و لوکمی میلولئید حاد، مهار می‌نماید (۱۴۶). به علاوه، آپلیدین در رده‌های سلولی لوسمی شدید عود شونده، چرخه سلولی در فازهای G1 و G2/M را مهار و آپیتوز غیر وابسته به P53 را القاء می‌نماید (۱۴۷). آپلیدین، در ستر DNA و پروتئین تداخل ایجاد نموده و باعث توقف چرخه سلولی می‌گردد (۱۴۷). علاوه بر این، آپلیدین ۱ (دییدرویدمنین) به‌دست آمده از تونیکات‌های مدیترانه‌ای دارای مکانیسم متفاوت و منحصر به فرد سیتوکسیسیتی مهار اورینتین دکبوکسیلاز- یک آنزیم مهم در فرآیند رشد تومور و آنتیوژن- و همچنین مهار سترن پروتئین در مرحله طویل شدن پلی‌پپتیدها می‌باشد (۱۴۸). پس از ورود در فاز I، مطالعات کارآزمایی بالینی در بیماران مبتلا به تومورهای جامد و لنفوم انجام و دارو به خوبی تحمل گردید. البته، رایج‌ترین عوارض جانبی گزارش گردیده شامل سستی و ضعف، تهوع، استفراغ بودند، بثورات پوستی و واکنش‌های افزایش حساسیت نیز گزارش گردید. وقوع مسمومیت عصبی و عضلانی همراه با افزایش سطح کراتین کیناز در محدود مطالعات، گزارش گردید (۵۸). در فاز I کارآزمایی بالینی، بیش از ۲۰۰ نفر برای درمان سرطان با داروی APL وارد مطالعه گردیدند (۶۳).

هموسيت‌های تونيکات‌های منزوی هالوسيانتيا ائورانتيوم (*Halocynthia aurantium*) جدا نمودند که دارای فعالیت ضد میکروبی علیه استافیلولکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین و سودوموناس اثروژینازا مقاوم به رژیم چنددارویی است. اين ترکیب پتانسیل بالایی نسبت به اين دو میکروارگانیسم در pH معادل ۷/۴ داشته است (۱۵۳). وزن ملکولی اين پپتید ضدمیکروبی ۳۴۴۳ دالتون براورد گردیده است (۱۵۴).



شکل ۵۳) ساختار پپتید هالوسیدین (Halocidin) از هموسيت‌های تونيکات‌های *Halocynthia aurantium* منزوی

### دي سينثaurin (Dicynthaurin)

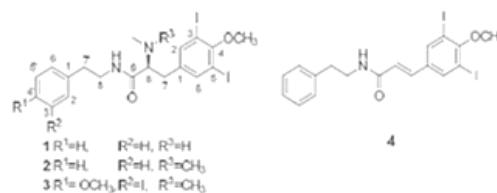
از هموسيت‌های تونيکات‌های منزوی هالوسيانتيا ائورانتيوم (*Halocynthia aurantium*) قبلانیز یک پپتید ضدمیکروبی بنام دیسينثaurin kDa (Dicynthaurin) و با وزن ملکولی حدود ۶/۲ نیز کشف گردیده بود (۱۵۵).

### کلاوانین‌ها

کلاوانین‌ها (Clavanin) (شکل ۵۴) از جمله کلاوانین A ترکیبات دیگری از دسته پپتیدها هستند که از تونيکات‌های استیلا کلاوا (*Styla clava*) استخراج شده‌اند. ساختار پپتیدکلاوانین B از تونيکات استیلا کلاوا در شکل (۵۵) دیده می‌شود.

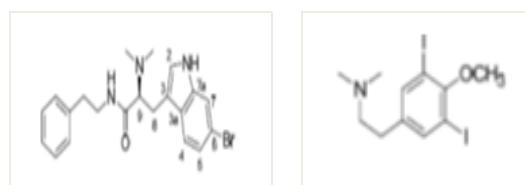
### آپلیامیدها

از اسیدیان *Aplidium sp.* در ساحل Chuja-do در کره متابولیت‌های آمینواسیدی استخراج شد که پس از شناسایی ۴ نمونه از این متابولیت‌های جدید ساختمانشان دی پپتیدهای دارای یدوبنزن، یک مورد دیپپتید بروم دار تریپتوفان و یک مورد یدوفنتیلامین A-D بود که به ترتیب آپلیامیدهای A-D (شکل ۵۱)، آپلیامید (Aplicamide A-D) (شکل ۵۱)، آپلیامین (Aplicamine) (Aplicamide E) و آپلیامین (Aplicamide E) (شکل ۵۲) نام‌گذاری شدند.



شکل ۵۱) ساختار آپلیامیدهای A-D (به ترتیب: ۱-۴) به دست آمده از اسیدیان *Aplidium sp.*

بعضی از این ترکیبات سیتوکسیستی متوسطی علیه رده‌های سلولی سرطانی K562 و A ۵۴۹ نشان دادند. ترکیب آپلیامید D به طور قابل ملاحظه‌ای باعث مهار فعالیت  $Na^+/K^+$ -ATPase گردید (۱۵۶).



آپلیامید E

آپلیامین

شکل ۵۲) ساختار آپلیامیدهای E و آپلیامین به دست آمده از اسیدیان *Aplidium sp.*

### هالوسیدین

جانگ (Jang) و همکاران در سال ۲۰۰۲، پپتیدی با نام هالوسیدین (Halocidin) (شکل ۵۳) را از

(*Styela clava*) استخراج شده است. این ترکیب دارای فعالیت ضد میکروبی علیه باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت است و به نظر می‌رسد در اینمنی ذاتی این جانور علیه باکتری‌های گرم منفی، قارچ‌ها، باکتری‌های دریایی و ویروس‌های RNA دار ماهی‌ها نقش دارد. برخلاف پپتید کلاوانین که یک پپتید غنی از هیستیدین ۲۳ آمینواسیدی است و در pH ۵/۵ بهترین فعالیت ضد باکتریایی را دارد؛ این پپتید غنی از فنیل آلانین بوده و دارای ۳۲ اسید امینه است و در طیف وسیعی از pH فعالیت ضد میکروبی بهینه دارد (۱۵۸).

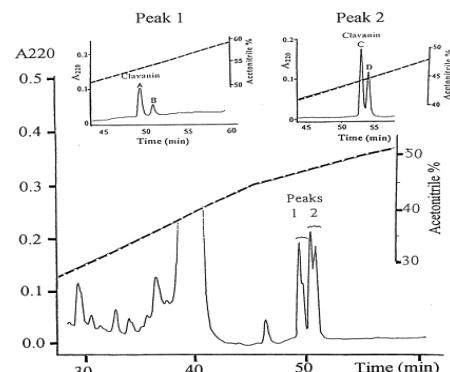
### لکتین‌ها

گروه دیگری از پروتئین‌ها که از تونیکات‌ها استخراج شده‌اند لکتین‌ها هستند. این ترکیب‌ها از تونیکات پلی‌اندروکارپا میساکینسیس (*Polyandrocarpa misakiensis*) از شاخه Prochordata استخراج شده‌اند که یک لکتین نوع C و متصل به گالاکتوز وابسته به کلسیم هستند. اگرچه اثرات فیزیولوژیک لکتین هنوز مشخص نشده است ولی به نظر می‌رسد با توجه به خواص ضد باکتریایی قوی‌ای که دارد در مکانیسم‌های دفاعی نقش دارد (۱۵۹).

### هردمانین (Herdmanin)

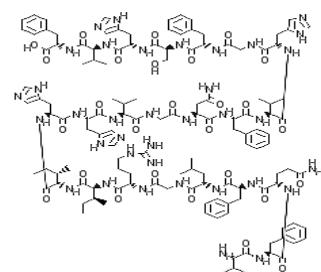
مطالعه بر روی عصاره تونیکات هردمانیا موموس (*Herdmania momus*) که دارای مشتقان آمینواسیدی فرم غیر معمول D-آرژینین به نام‌های هردمانین (Herdmanin) (شکل ۵۶) با خاصیت ضدالتهابی هستند نیز صورت گرفته است (۱۶۰).

این ترکیبات، با ساختمان شیمیایی مارپیچ  $\alpha$ -helical (α-helical) دارای فعالیت ضد میکروبی هستند. حضور این پپتیدهای ضد میکروبی در هموسیت‌های تونیکات‌ها نشانه‌ای از حضور اینمنی ذاتی در اجداد بی‌مهرگان است (۱۵۶ و ۱۵۷).



شکل ۵۴) کروماتوگرام مربوط به فرآشنوهای کلاوانین‌های A-D (پیک ۱ حاوی کلاوانین‌های A و B و پیک ۲ حاوی کلاوانین‌های C و D) توسط RP-HPLC (پیک ۱ حاوی کلاوانین‌های A-D) (تونیکات‌های (*Styela clava*)).

کلاوانین B (شکل ۵۵) علیه HIV1 (۵۵) در سلول‌های آلوه SS-CEM انسانی با استفاده از روش XTT پس از ۶ روز با مهار تکثیر ویروسی با EC<sub>50</sub> برابر ۷/۱ میکرومولار، دارای فعالیت ضد ویروسی و همچنین سمیت سلولی حدود ۳۷ میکرومولار را دارد.



شکل ۵۵) ساختار پپتید کلاوانین B از تونیکات *Styela clava*.

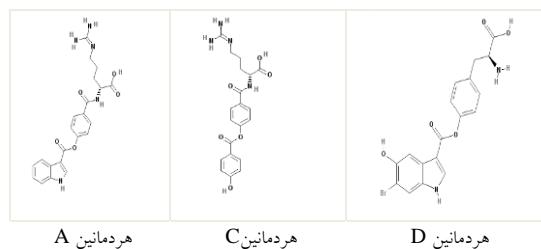
### استیلن D

استیلن D (Styleen D) پپتیدی است که از هموسیت‌های تونیکات استیلا کلاوا



شکل ۵۷) اسیدیان *Diazona angulate* جمع‌آوری شده از ساحل شمال غربی جزیره سیکیچور Siquijor در فیلیپین.

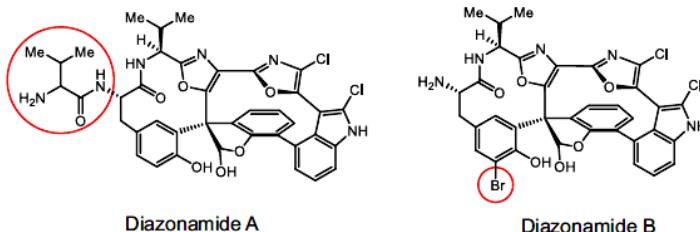
فرناندز (Fernandez) و همکاران انواع C-E ترکیب دیازونامید را استخراج و تعیین ساختمان نمودند و از لحاظ سمیت سلولی بر روی سلول‌های سرطانی با نوع آن مقایسه کردند. A دیازونامیدهای A و B (شکل ۵۸) شاید غیرمعمول‌ترین پیتیدهای جدا شده از اسیدیان‌ها باشد (۱۶۲).



شکل ۵۵). ساختار برخی هردمانین‌های (Herdmanin) به دست آمده از عصاره توپیکات هردمانیا موموس (Herdmania momus)

### دیازونامید

دیازونامیدها (Diazonamide) در واقع خانواده‌ای از پیتیدهای ماکروسیکلیک با خواص سیتوکسیسیته بالایی هستند که نوع A از اسیدیان دیازونا آنگولا (Diazona angulate) استخراج شده است (شکل ۵۷) (۱۶۱).



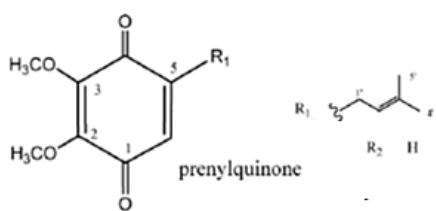
شکل ۵۸) ساختار پیتیدهای دیازونامیدهای A و B از اسیدیان *Diazona angulate*

ملانومای موش در IC<sub>50</sub> کمتر از ۱۵ نانوگرم در میلی‌لیتر سیتوکسیک بوده است (۱۶۲).

**هیدروکوئینون و کینون‌های خطی یا حلقوی**  
ترکیبات طبیعی استخراج شده از گونه آپلیدیوم (Aplidium) به دو گروه نیتروژن‌دار و غیرنیتروژن‌dar تقسیم می‌شوند.

شمار زیادی از متابولیت‌های غیرنیتروژن‌دار استخراج شده‌اند که عمدها شامل پرنیل‌هیدروکوئینون و

سیتوکسیسیتی این ترکیبات بر روی سلول‌های سرطانی ریه (A549)، کولون (HT) و سینه (MDA-MB-231) نشان داد که بیشترین سمیت مربوط به دیازونامید A بوده که با GI<sub>50</sub> در حد نانومولار بر روی این خطوط سلولی مؤثرترین بوده در حالی که انواع C-E نیز در حد میکرونولار مؤثر بودند (۱۶۳). دیازونامید A- in vitro در شرایط *in vitro* علیه رده‌های سلولی سرطان روده بزرگ انسانی HCT116 و B ۱۶

شکل ۵۹) ساختار پرنیل کینون بدست آمده از *Applidium californicum*

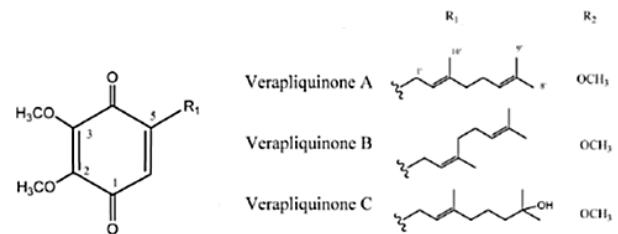
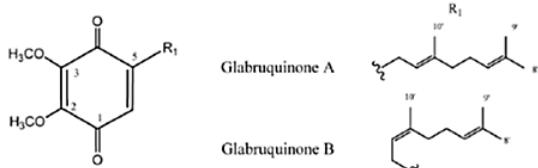
کینون‌های خطی یا حلقوی هستند که به عنوان مروترپن‌ها شناخته شده و دارای خواص سیتوکسیسیتی هستند که در ۱۶۴ و ۱۶۵). البته متابولیت‌های نیتروژن‌داری هم هستند که در گروه پرینیل کینون‌ها قرار می‌گیرند به عنوان مثال: کانیکاکینون A (coniquinone A).

### (Verapliquinones)

وراپلیکینون‌های Verapliquinone A-D (A-D) از یک گونه از *Applidium sp.* ناشناس (شکل ۶۰) است. این گونه از Breton (برتون) استخراج شده است. البته چن (Chan) و همکاران، وراپلیکینون A از آپلیدیوم اسکابلوم (*A. Scabellum*) استخراج کردند (۱۶۷).

### پرنیل کینون (Prenyl quinone)

پرنیل کینون (Prenyl quinone) (شکل ۵۹) خطی ساده از آپلیدیوم کالیفورنیکوم (*Applidium californicum*) استخراج شده است (۱۶۶).

شکل ۶۰) ساختار وراپلیکینون‌های A-C استخراج شده از گونه از *Applidium sp.*شکل ۶۱) ساختار گلابروکینون‌های A و B استخراج شده از تونیکات *Applidium glabrum*

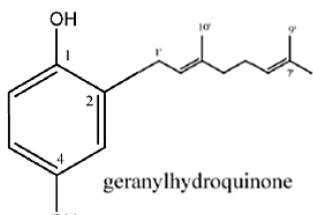
### گلابروکینون‌ها (Glabruquinonones)

گلابروکینون A و گلابروکینون B (شکل ۶۱) از تونیکات آپلیدیوم گلابروم (*Applidium glabrum*) استخراج شده‌اند. فرم A به عنوان یک جلوگیری کننده از فعالیت سلطان علیه سلول‌های JB6 P+Cl<sub>6</sub> عمل می‌نماید (۱۶۸). این ترکیب همچنین در محیط *in vivo* در موش‌های آزمایشگاهی تلقیح یافته با تومورهای کارسینومای ارلیش (Ehrlich) مورد ارزیابی قرار گرفت و باعث مهار رشد تومر شد (۱۶۹).

### کوینیدیون (Coinidine)

کوینیدیون (Coinidine) (شکل ۶۲) یک دی‌پرنیل کینون حلقوی است که از استخراج شده از *Applidium conicum* با توجه

همچنین علیه استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوکوس فکالیس (*S. fecalis*) نیز فعالیت ضد میکروبی دارد (۱۷۳).

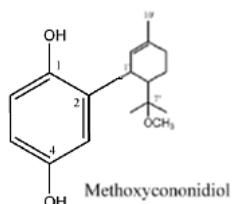


شکل ۶۴) ساختار ژرانیل هیدروکینون

ترکیب ژرانیل هیدروکینون با  $IC_{50}$  حدود ۹/۵ میکرومولار اثر ضد تکثیری علیه لوکمیای سلول موشی  $P388$  دارد. این ترکیب همچنین مانند پرنیل هیدروکینون، با مهار تولید سوپراکسید در محیط *In-vitro* اثر ضد التهابی را از خود نشان داده است (۱۷۲).

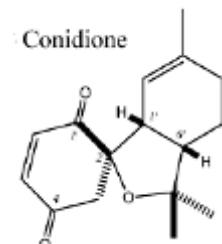
#### متوكسیکونیدیول (Methoxyconidiol)

متوكسیکونیدیول (Methoxyconidiol) (شکل ۶۵) با مقادیر  $IC_{50}$  برابر ۰,۸ و ۰,۳ میکرومولار به ترتیب باعث مهار تقسیم سلول تخم در پاراسترتوس لیویدوس (*Paracentrotus lividus*) و سفارکینوس گرانولاریس (*Sphaerechinus granularis*) می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که این ترکیب بر روی سلول‌های انسانی اثر سایتو توکسیستی ندارد ولی بر روی سلول‌های جوجه تیغی دریایی مؤثر است (۱۷۴).



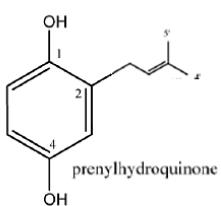
شکل ۶۵) ساختار متوكسیکونیدیول

به اینکه این ترکیب ناپایدار است؛ ارزیابی زیستی این ترکیب را با مشکل مواجه نموده است (۱۷۰).

شکل ۶۲) ساختار کوئینیدیون (Coinidione) استخراج شده از *A. conicum*

#### پرنیل هیدروکینون (prenylhydroquinone)

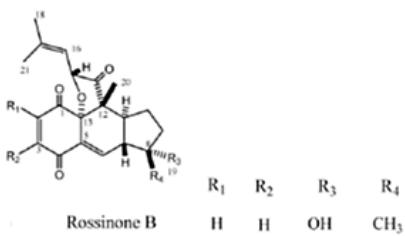
پرنیل هیدروکینون (prenylhydroquinone) (شکل ۶۳) استخراج شده از آپلیدیوم کالیفورنیکوم (*Aplidium californicum*) *in vivo* در محیط مهاری علیه لوکمیای لنفو بلاستیک  $P388$  فعالیت مهاری دارد. این ترکیب همچنین باعث کاهش موتازنیستیه ترکیبات کارسینوژن می‌شود (۱۶۶) و با مهار تولید آنیون سوپراکسید در ماکروفازهای آلوفلوری ریه و تأثیر در سیستم زانین-زانین اکسیداز فعالیت انتی اکسیدانتی (۱۷۱) و ضد التهابی دارد (۱۷۲).

شکل ۶۳) ساختار پرنیل هیدروکینون (prenylhydroquinone) استخراج شده از *Aplidium californicum*

#### ژرانیل هیدروکینون (geranylhydroquinone)

ژرانیل هیدروکینون (geranylhydroquinone) (شکل ۶۴) علیه لوکمیای Rous سارکوما و کارسینومای ماماری در *in-vivo* اثرات سینتو توکسیستی از خود نشان داده است. این ترکیب

روسینون B (شکل ۶۷) فعالیت ضد تکثیری نسبت به سلول‌های لوکمیایی موشی P388 از خود نشان داده است. این ترکیب از آپلیدیوم فوگینس، استخراج شده است. ترکیبات شیمیایی که توسط کلنی این جانور تولید می‌شود باعث دفع ستاره‌ها و آمفیپادها (دوگونه پا) می‌شوند. این ترکیب همچنین فعالیت بسیار خوبی را علیه رده سلولی نوروبلاستومای SH-SY5Y در IC<sub>50</sub> برابر ۱/۶ میکرومول و یک فعالیت متوسطی علیه رده‌های سلولی ۳۷۵ A549.A و HT-۲۹ به ترتیب با مقادیر IC<sub>50</sub> برابر ۱۱، ۳۰ و ۳۰ میکرومولار را نشان داده‌اند.

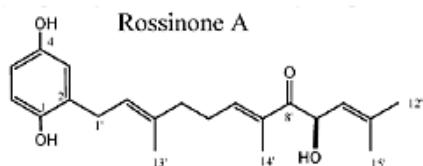


شکل ۶۷) ساختار روسینون B استخراج شده از گونه *Aplidium fuegiense*

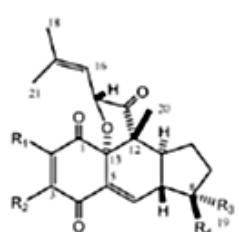
با گذشت زمان ترکیبات دیگری از این گروه نظیر ۳-اپوکسی روسینون B، و یا ۳-اپی روسینون B شناسایی گردیدند (شکل ۶۸).

### روزینون‌ها (Rossinones)

روزینون‌ها ترکیبات بسیار نادری از نظر ساختاری هستند و فقط تاکنون به صورت طبیعی از سه منشاء گیاهی گزارش گردیده‌اند. این ترکیبات اولین بار توسط گونه‌های ناشناس *Aplidium* و سپس به‌ویژه ترکیب روزینون B از آپلیدیوم فوگینس (*Aplidium fuegiense*) استخراج شده است. روزینون‌های A و B دارای اثر ضد التهابی در محیط *In vitro* هستند. این دو ترکیب همچنین دارای اثر ضادوپرسی انتخابی علیه DNA ویروس HSV-1 و همچنین RNA ویروس PV-1 هستند. این دو همچنین دارای اثر ضد میکروبی علیه باکتری باسیلوس سابتیلیس (*Bacillus subtilis*) و قارچ تریکوفیتون (*Trichophyton mentagrophytes*) متابگروفیتس هستند. روزینون A (شکل ۶۶) همچنین فعالیت ضد تکثیری علیه سلول‌های کبد نرم‌مال انسانی (WRL-68) را در غلظت‌های بالاتر از ۳۰ میکرومولار نشان داده است.

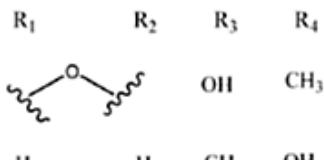


شکل ۶۶) ساختار روسینون A استخراج شده از گونه‌های *Aplidium*



2,3-Epoxy-rossinone B

3-Epi-rossinone B

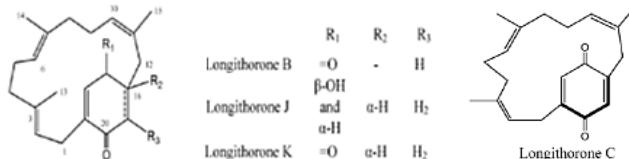


شکل ۶۸) ساختارهای ۳-اپوکسی روسینون B و ۳-اپی روسینون B استخراج شده از گونه *Aplidium fuegiense*

منحصر بفردی هستند که از آپلیدیوم لانجیدوراکس (*Aplidium longithorax*) استخراج شده‌اند (۱۶۵). از این گروه ترکیبات شکفت‌انگیز مختلفی نظیر (longithorones A–K) A-K شناسایی و یا سنتز گردیده‌اند (شکل ۶۹).

### لانجیدورون‌ها (Longithorones) و لانجیدورول‌ها (Longithorols)

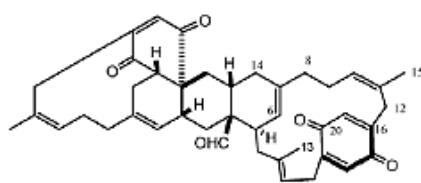
لانجیدورون‌ها (Longithorone) و لانجیدورول‌ها (Longithorol)، کینون یا هیدروکینون‌های فارنسیله



شکل ۶۹) ساختار انجیدورون‌های B، J، K و C استخراج شده از *Aplidium longithorax*

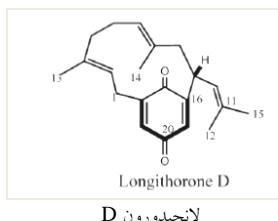
شکل ۷۱ ساختار لانجیدورون‌های I، H، G، F، D و E را نشان می‌دهد.

لانجیدورون A (Longithorone A) (شکل ۷۰) علیه سلول‌های لوکمی موشی P۳۸۸ با IC<sub>50</sub> حدود ۱۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر سیتو توکسیک است (۱۷۵).

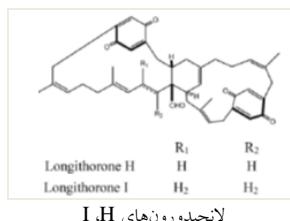


Longithorone A

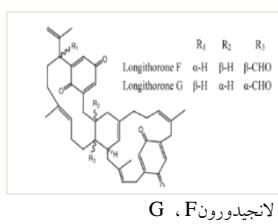
شکل ۷۰) ساختار انجیدورون A که از *Aplidium longithorax* استخراج شده است.



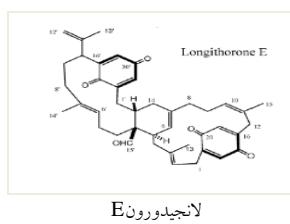
لانجیدورون D



لانجیدورون‌های I, H



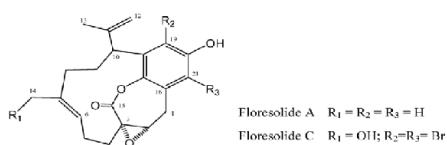
لانجیدورون F, G



لانجیدورون E

شکل ۷۱) ساختار لانجیدورون‌های E، I، H، G، F، D و E استخراج شده از *Aplidium longithorax*

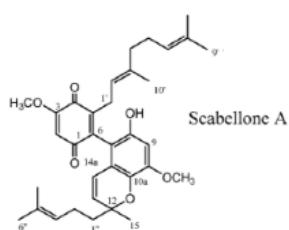
فلورسولیدها (Floresolides)، هیدروکینون (Hydroquinone) سیکلوفارنسیله مونومر با E-لادکتون اندوسیلیک هستند. آنها اعضای لانجیدورولها یا لانجیدورونها از کلاس مروترپینها (meroterpenes) هستند. تمام این فلورسولیدها سیتوکسیستی متوسطی علیه سلول‌های توموری KB را نشان داده‌اند (۱۷۶).



شکل ۷۴) ساختار فلورسولیدهای A و C استخراج شده از گونه‌های *Aplidium* اندونزی

### اسکابلون‌ها

یک داریست با هسته بنزو [c] کرومون ۷-دیونی، اسکابلون‌های (scabellones A–D) A–D در میان محصولات طبیعی بسیار نادر بوده و قبلاً دیده شده است که این ساختار با خواص بیولوژیکی ضدتکثیری یا القا آپوپتوزی ارتباط دارد (شکل ۷۵).

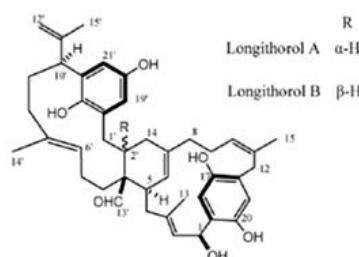


شکل ۷۵) ساختار اسکابلون A استخراج شده از اسیدیان نیوزلندي *Aplidium scabellum*

اسکابلون‌های A–D برای اولین بار توسط چان (Chan) و همکاران از اسیدیان نیوزلندي (*Aplidium scabellum*) استخراج شدند که فرم B آن در محیط آزمایشگاهی باعث مهار تولید سوپراکسید توپروفلیلهای محرک PMA انسانی با IC<sub>50</sub>.

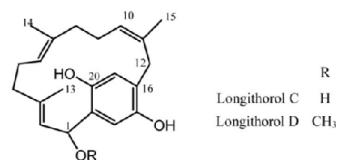
### لانجیدورول‌ها

لانجیدورول‌های A (Longithorols A) و پاراسیکلوفان‌های پرنیلاته و هیدروکینون‌های متاسیکلوفان (شکل ۷۲) و همچنین لانجیدورول‌های (longithorols C,D) C و D سیکلوفارنسیله استخلاف شده در موقعیت پارا هستند. این هیدروکینون نیز از *longithorax Aplidium* جداسازی شده‌اند و به دلیل بی‌ثباتی شان به فرم پتاستاتی موجود هستند.



شکل ۷۲) ساختار لانجیدورون‌های A و B استخراج شده از *Aplidium longithorax*

ساختار لانجیدورول‌های C و D در شکل ۷۳ دیده می‌شوند.



شکل ۷۳) ساختار لانجیدورول‌های C و D استخراج شده از *Aplidium longithorax*

### فلورسولیدها

فلورسولیدهای (Floresolides A–C) A–C از گونه‌های *Aplidium* اندونزی (شکل ۷۴) جمع‌آوری شده‌اند (۱۷۶).

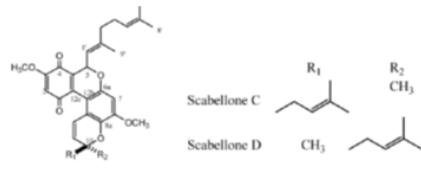
تریپانوزوما برسئی رودنسینس (*Trypanosoma brucei*) و پلاسمودیوم فالسی پاروم (*rhodesiense*) مورد ارزیابی قرار گرفته (*Plasmodium falciparum*) است که علیه *P. falciparum* به صورت انتخابی عمل نموده و با  $IC_{50}$  برابر ۴/۸ میکرومولار به عنوان یک مهار کننده نسبتاً قوی غیرتوکسیک بر روی پلاسمودیوم فالسی پاروم مؤثر است (۱۶۷).

این ترکیب همچنین سمیت سلولی ضعیفی علیه رده سلولی میلویاست  $IC_{50}$  رت با یک  $IC_{50}$  برابر ۶۵ میلیمولار از خود نشان داده است (۱۶۷).

#### کونیتیاکینون‌ها

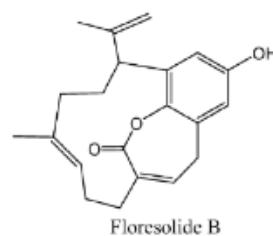
مروترپین‌های چهار حلقوی کونیتیاکینون‌های A و B (conithiaquinones A and B) از (conithiaquinones A and B) جمع‌آوری شده در سواحل سارдинیا (*A. conicum*) (شکل ۷۸)، ایتالیا جدا شد و اثربان در شرایط *in vitro* بر رشد و زندگانی رده‌های سلولی کراتینوسیت‌های پوست انسانی (رده HaCaT) و آدنوکارسینوم پستان انسانی (رده MCF-7) بررسی گردید. کونیتیاکینون A یک سمیت سلولی متوسطی را با مقادیر  $IC_{50}$  از ۴۴/۵ میکرومولار برای سلول MCF-7،  $IC_{50}$  از ۴۴/۵ میکرومولار نشان داد.

۱۲۵ میکرومولار می‌شود (۱۶۷). اسکابلون‌های C و D نیز در شکل دیده می‌شوند (شکل ۷۶).



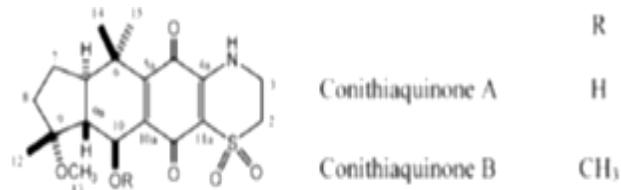
شکل ۷۶) ساختار اسکابلون‌های C و D استخراج شده از اسیدیان نیوزلندی *Aplidium scabellum*

اسکابلون B (شکل ۷۷) همچنین با  $IC_{50}$  برابر ۴/۸ میکرومولار به عنوان یک مهار کننده نسبتاً قوی غیرتوکسیک علیه پلاسمودیوم فالسی پاروم مؤثر است (۱۶۷).



شکل ۷۷) ساختار اسکابلون B استخراج شده از اسیدیان نیوزلندی *Aplidium scabellum*

اسکابلون B علیه انگل‌های لیشمانیا دونوانی (*T. cruzi*)، تی کروزی (*Leishmania donovani*)

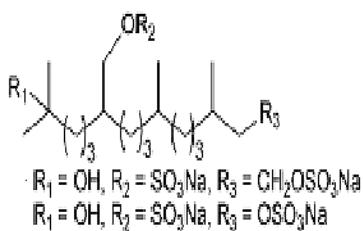


شکل ۷۸) ساختار کونیتیاکینون‌های A و B استخراج شده از *A. conicum* در سواحل سارdinیا ایتالیا

سولفاته (sulfated sterol) به نام‌های فالوسياسترول‌های A و B (شکل ۷۹) خالص سازی شد که به عنوان یک تعديل کننده گیرنده شناخته شد (۱۷۷). ترکیبات PXR (pregnane-X

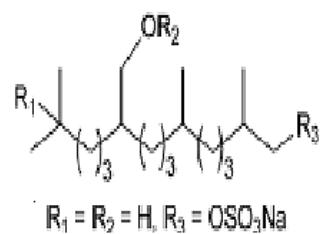
#### دیگر ترکیبات

فالوسياسترول‌ها (Phallusiasterols) از عصاره غیرقطبی اسیدیان دریایی فالوسيا فومیگاته (*Phallusia fumigate*) دو ترکیب استرول



شکل ۸۱) ساختار دو ترکیب الکیل سولفاته از اسیدیان‌های *Aplidium elegans*

از دسته الکیل سولفات‌ها ترکیب دیگری از اسیدیان سیونا ادواردسی (Ciona edwardsii) گزارش شده (۱۸۰) که این اثر را ندارد و با توجه به ساختمان شیمیایی، اهمیت گروه سولفات را در فعالیت بیولوژیکی این ترکیب نشان می‌دهد (شکل ۸۲).

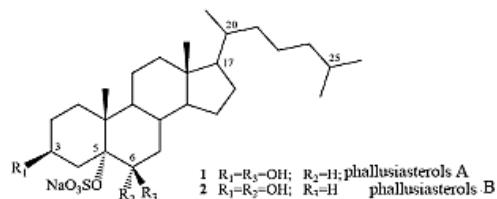


شکل ۸۲) ساختار یک ترکیب الکیل سولفاته از اسیدیان *Ciona edwardsii*

### لیسوکلیپادین‌ها (Lissoclibadins)

هفت ترکیب به نام‌های لیسوکلیپادین‌های ۱، ۲ و ۳ (با ساختمان آمین حلقی پلی سولفور) و لیسوکلیپادین‌های E و F و همچنین ۳ و ۴-دی متوكسی-۶-N-دی متیلامینو اتیل-۵-متیل (تیو) بنزوتری تیان و همچنین از اسیدیانی به نام لیسوکلیپادینس با یوم (Lissoclibadins cf. baium) استخراج شده‌اند. اثر این هفت ترکیب بر روی تولید IL-۸ در سلول‌های PMA-۶۰ محرك-HL-۸ بررسی قرار گرفت (شکل ۸۳) (۱۸۱).

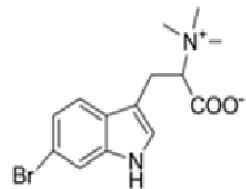
آگونیست انتخابی PXR (طبیعی و یا سنتزی) به طور مؤثری باعث کاهش فعالیت NF- $\kappa$ B و التهابات روده‌ای می‌شوند. شناسایی این دو ترکیب امید به کشف ترکیبات مناسبی جهت درمان اختلالات کبدی و روده‌ای را افزایش داده‌اند (۱۷۸).



شکل ۷۹) ساختار فالوسیاسترول‌های A و B استخراج شده از اسیدیان دریایی *Phallusia fumigata*

### بروموهیپافورین

ترکیب ۶-Bromohypaphorine (شکل ۸۰) از تونیکات آپلیدیوم کونیکوم (Aplidium conicum) استخراج شده و آگونیست رسپتور نیکوتینی استیل کولین (nAChR) است. این ترکیب همچنین از حلزون دریایی هرمیسندای کراسیکورنیس (Hermissenda crassicornis) استخراج شده است (۱۷۹).



شکل ۸۰) ساختار ۶-بروموهیپافورین استخراج شده از تونیکات *Aplidium conicum*

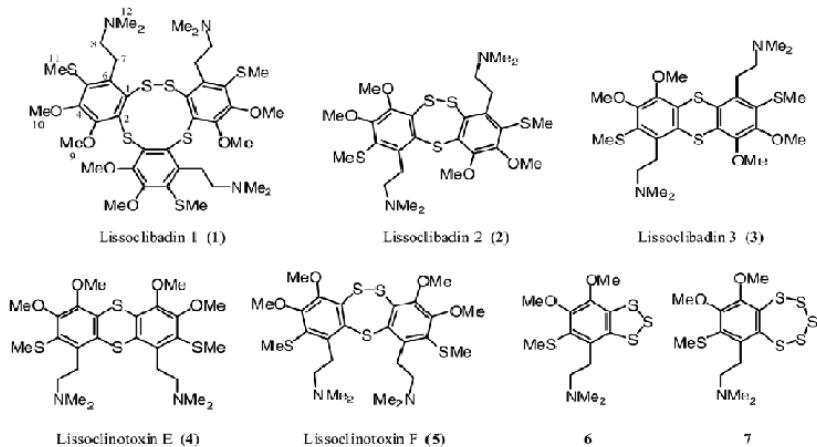
ترکیبات الکیل سولفاته جالبی (شکل ۸۱) از اسیدیان‌های آپلیدیوم الگانس (Aplidium elegans) خلیج نپال استخراج شده‌اند که نسبت به سلول‌های ماکروفائز موشی سیتو توکسیکاند.

دوز باعث افزایش تولید IL-۸ می‌شوند (۱۰-۳). میکرومولار) گرچه لیسوکلیبادین‌های E ایزومر فضایی لیسوکلیبادین‌های ۳ است ولی بر روی تولید IL-۸ تأثیر ندارد.

از اینجا می‌توان نتیجه گرفت که تغییر ساختمان فضایی این ترکیبات بر روی میزان تولید IL-۸ و به تبع آن تکثیر سلولی و حیات سلول‌های HL-60 باشد. بدین ترتیب است که تنظیم تولید IL-۸ یک چالش مهم درمانی است (۱۸۱).

IL-۸ یک سایتوکاین التهابی از خانواده بزرگ کموکاین‌های C-X-C و یک فاکتور جاذب شیمیایی برای سلول‌های T cell (T)، نوتروفیل و بازوفیل‌هاست (۱۸۲). در تومورهای زیادی بیان ایترلوکین-۸ مشاهده شده است و به نظر می‌رسد که یک فاکتور مهم در پیشرفت و متاستاز (جهش) تومور باشد. بدین ترتیب است که تنظیم تولید IL-۸ یک چالش مهم درمانی است (۱۸۳).

مطالعه بر روی آن‌ها نشان داد که لیسوکلیبادین‌های ۲ و لیسوکلیبادین‌های ۳ و لیسوکلیبادین‌های F با افزایش



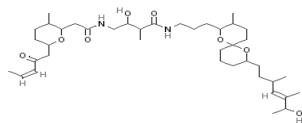
شکل (۸۳) ساختار لیسوکلیبادین‌ها استخراج شده از اسیدیان *Lissoclibadins cf. baium* در اندونزی

### لپادین‌ها (Lepadins)

گروهی از این ترکیبات از اسیدیان‌های شناسایی گردیده‌اند. لپادین‌های (Lepadins D) D از یک گونه ناشناس و آلالکلولئیدهای لپادین E و F از یک گونه ناشناس اسیدیان *Didemnum* spp. جمع‌آوری شده از استنبلي ریف دارای خاصیت آنتی‌تریپانوزومی و آنتی‌پلاسمودیومی بودند (۱۵۴ و ۱۸۴).

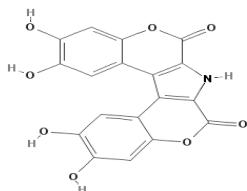
تحقیقات شیمیایی بر روی اسیدیان آپلیدیوم تاباسکوم (*Aplidium tabascum*) استرالیایی، منجر

فوجیتا (Fujita) و همکاران در سال ۲۰۰۲، از آنالیز اسیدیان‌هایی (ascidian) از خانواده Polyclinidae که در غرب ژاپن جمع‌آوری نموده بودند، ترکیبی را به نام سدیم-۱ (۱۲-هیدروکسی) اکاداکانیل سولفات به دست آورده که دارای اثری مهار کنندگی بر متابولپروتئاز (MMP<sub>2</sub>) بود (۸۹). تورس (Torres) و همکاران از تونیکات‌های *Cystodytes dellechiajei* جمع‌آوری شده از سواحل بربازیل، متابولیت‌های فعال زیستی پیریدواکریدینی تحت عنوان سbastianin‌های A و B جدا نمودند که فعالیت‌های سیتو توکسیک را در سلول‌های سرطانی کولون اعمال می‌نمایند (۹۰).

شکل ۸۵) ساختار بیستراتن A استخراج شده از *Lissoclinum bistratum*

### نینگالین‌ها (Ningalin)

نینگالین (شکل ۸۶) استخراج شده از *Didemnin Sp.* اثر مهاری قوی بر CK1 $\delta$ , CDK5 و GSK3 $\beta$  کیناز دارد (۱۸۸).

شکل ۸۶) ساختار نینگالین A استخراج شده از *Lissoclinum bistratum*

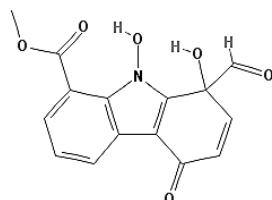
### بحث

تونیکات‌ها گروه بزرگی از جانوران دریایی، که به جهت پوشش سلولی خارجی‌شان (tunic)، به این نام شهرت یافته‌اند (۲). آن‌ها در دوران لاروی خود نوتوكورد (notochord) یا طناب پشتی دارند (مشابه ستون فقرات انسان‌ها) که در اکثر آن‌ها، در زمان بلوغ به غده عصبی ساده کوچک تبدیل می‌گردد. (۳). تونیکات‌ها به چهار دسته عمده اسیدیان‌ها (ascidians)، تالیاسینها (thaliaceans) و اپنديکولارین‌ها (appendicularians) تقسیم می‌گردند که بزرگ‌ترین دسته آن‌ها اسیدیان‌ها هستند. تونیکات‌ها ممکن است به صورت منزوی یا کلونی دیده شوند (۱۸).

به جداسازی سه آکالالوئید سیس دکاهیدروکینولینی جدید، بنام‌های لپادین‌های H-F گردیده‌اند (۱۸۵). این ترکیبات جداسازی شده، ممکن است گرینه‌های مناسبی برای توسعه داروهای جدید ضد مalaria باشند.

### کوپرووردین (Coproverdine)

کوپرووردین (Coproverdine) (شکل ۸۴) یک آکالالوئید جدا شده از فراکشن‌های به دست آمده از یک اسیدیان ناشناس جمع‌آوری شده در جزایر کینگ آیلند نیوزیلند دارای خاصیت سیتوکسیک بود. در مطالعه‌ای مشخص گردید که کوپرووردین (۱) مسئول فعالیت ضد توموری عصاره خام است (۱۸۶).



شکل ۸۴) ساختار کوپرووردین به دست آمده از یک اسیدیان ناشناس جمع‌آوری شده در جزایر کینگ آیلند

### بیستراتن (bistratene)

بیستراتن (شکل ۸۵) ترکیب جدا شده از لیسوکلینیوم بیستراتوم (*Lissoclinum bistratum*) باعث افزایش فعالیت واپسته به فسفولیپید PKC می‌گردد. گفته شده است که این پروتئین به سیتوپلاسم ترجمه شده است و می‌تواند یک ابزار مفید برای مطالعه مکانیسم‌های مولکولی رشد و تمایز سلولی و همچنین مکانیسم داروهای ضد سرطانی باشد (۱۸۷).

بیولوژیکی آنها موضوع مطالعات بسیار جالبی بوده‌اند (۶۹ و ۷۰).

با وجود ابهام در مکانیسم پیریدواکریدین‌ها، به نظر می‌رسد یک مکانیسم اصلی آنها جلوگیری از جداشدن رشته‌های DNA به‌واسطه گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) باشد (۷۱ و ۷۲). تقریباً همه آلکالوئیدهای شناخته شده پیریدواکریدینی، دارای سیتوتوکسیستی قابل توجهی هستند. ترکیبات این گروه خواص ویژه بیولوژیکی دیگری چون مهار توپوایزومراز II (۷۳)، فعالیت ضد HIV (۷۴)، فعالیت آزاد سازی  $\text{Ca}^{+}$  (۷۵) DNA خصوصیات شلات کنندگی فلرات و اتصال (۷۶) و یا اثرات ضدویروسی، ضد قارچی، ضد باکتری، ضد تومور و ضد انگلی فعالیت قوی را دارا هستند (۷۶). پیریدواکریدین‌های جدا شده از تونیکات‌ها، رنگدانه‌هایی هستند (zoochromes) که مسئول رنگ آنها بوده و به عنوان یک شانحص pH عمل می‌نمایند.

آلکالوئیدهای پیریدواکریدینی چهار حلقه‌ای (Tetracyclic) به‌دست آمده از انواع تونیکات‌ها و به‌ویژه اسیدیان‌ها، گروه بزرگی از آلکالوئیدها هستند. سیتودیتین‌ها (cystodytins) و به‌ویژه سیتودیتین‌های علیه سلول‌های KB انسانی و سلول‌های L۱۲۱۰ موشی (۷۷) و رها سازی قوی  $\text{Ca}^{+}$  در رتیکولوم سارکوپلاسمیک؛ وارامین‌های A و B به همراه واراسین (varacin) با خاصیت ضد توموری (۸۰ و ۸۱)؛ واراسین (varacin) با کاهش کاتالاپسی ارشی و کاهش بیان ژن BDNF در هیپوکامپ (۸۲) و نورسگولین (norsegoline) با خواص آنتی‌لوكمیک بسیار قوی (۸۳) نمونه‌هایی از این نوع آلکالوئیدها هستند.

از نمونه‌های آلکالوئیدهای پیریدواکریدین پنج حلقه‌ای می‌توان، ترکیب اسیدیدمنین (ascididemin) (۸۴) با

زیستگاه این نیامداران می‌تواند در تمام محیط‌های دریابی هم در اعماق دریاهای، آب‌های کم عمق و عمیق اقیانوس‌ها باشد (۲۵).

جنس‌های مختلف تونیکات‌ها منابع غنی از متابولیت‌های ثانویه هستند. دیدمنین-B از تونیکات *Trididemnum solidum* اولین ترکیب دریابی بود که به عنوان یک محصول طبیعی خالص به هدف درمان سرطان در انسان به کارآزمایی بالینی راه یافت (۲۶).

ترکیبات حاصل از تونیکات‌ها و اسیدیان‌ها را می‌توان بر اساس ساختارهای شیمیایی آنها دسته‌بندی نمود. هر چند که با توجه به ساختار جالب و پیچیده آنها برخی از ترکیبات در طبقه‌بندی‌های مختلف قرار می‌گیرند و یا برخی با ساختاری عجیب و غریب، جزو هیچ کدام از گروه‌های معمول شناخته شده قرار نمی‌گیرند و ساختار منحصر بفرد خود را دارند. گروه بزرگ و مهمی از این ترکیبات، دارای ساختار آلکالوئیدی هستند. اکثر این دسته از ترکیبات دارای فعالیت‌های بیولوژیکی هستند (۵۶). توسعه برخی از آنها چون ET-۷۴۳ بهره زیادی را برای جامعه پزشکی به عنوان یک ترکیب فعال ضدتوموری در بیماران مبتلا به مراحل پیشرفته سرطان‌های سینه، تخمدان و سرطان ریه، ملانوما، مزوتیلوما به دنبال داشته است (۵۹) و به عنوان داروی مشتق دریابی ضد سرطان روانه بازار گردیده است (۶۰).

آلکالوئیدهای پیریدواکریدینی (Pyridoacridine) دریابی مانند مشتقان شرمیلامین‌ها (shermilamine)، کوانونیامین‌ها (kuanoniamine) و یا خود ساختار اصلی آنها (neoamphimedine)، نظیر نثامفیدین (arnoamines)، آرنومامین‌ها (arnoamines)، استیلسامین‌ها (styelsamines) با توجه به فعالیت‌های قابل توجه

توپوایزومراز I شبه کامپتوتسینی است که با خاصیت ضدانگلی نیپوسترونژیلوس برازیلینزیس (*Nippostrongylus brasiliensis*) (۱۰۲) و سیتو توکسیسیتی قوی علیه رده سلولی انسانی تومور روده بزرگ HCT116، مهارکنندگی آنزیم توپوایزومراز II و سمیت بر روی رده‌های سلولی ۹ BR ۱۶ CHO-EM از طریق آسیب به DNA مقاوم به BCNU و همچنین فعالیت ضد میکروبی علیه *Bacillus subtilis* (۱۰۳) نمونه‌ای از این دسته از آلالکالوئیدهاست.

از آلالکالوئیدهای ایندولی دریایی می‌توان ترکیبات بسیار فعال ضد میکروبی و ضد ویروسی ائودیستومین‌ها (eudistomins) (۱۰۷-۱۱۰)؛ تانژونجیدها با اثرات سیتو توکسیسیتی قوی علیه سلول‌های سرطانی انسانی، برومایندول‌هایی چون دیدمنیمید (didemnimeide) (۱۱۵)، مریدیانین (coscinamide) (۱۱۶)، کاسینامید (meridianin) (۱۱۷)، روپالادین (rhopaladin) (۱۱۸)، کوتامید (aplycyandin) (۱۱۹) و آپلیسانین (kottamide) (۱۲۰) با اثرات ضد ویروسی، ضد باکتریایی، ضد التهابی و همچنین سیتو توکسیسیتی علیه سلول‌های سرطانی را بر شمرد.

برخی از آلالکالوئیدهای به دست آمده از این جانداران، دارای ساختار پیرولی هستند. از این گروه ترکیباتی چون ائودیستومین‌ها به ویژه ائودیستومین A به عنوان اولین آنتاگونیست کالمودولین با منشاء دریایی با خاصیت آنتاگونیستی قوی کالمودولین (۱۱۲)، ایودیستومیدین‌های B و C با فعالیت ضد لوسی، ایودیستومیدین B با خاصیت مهار کنندگی  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase و فعال کنندگی اکتومیوزین ATPase، ایودیستومیدین C با فعالیت آنتاگونیستی

خاصیت اتصال به DNA و اثرات سیتو توکسیسیتی قوی (۸۷)؛ آلالکالوئید بسیار سایتو توکسیک مریدین (meridine) با اثر مهارکنندگی رشد میکرووارگانیسم‌هایی *Cryptococcus* و *Candida albicans* و *Trichophyton neoformans* به علاوه فعالیت در برابر *Epidermophyton floccosum* (۸۸) و اپیدرموفایتون فلوکوزوم (*mentagrophytes*) و *Trichophyton floccosum*) عمل جلوگیری از بیوسنتر اسیدینوکلئیک (۸۸)؛ شرمیلامین‌های A و B با خصوصیات آنتی توموری (۴۶) و مهار وابسته به دوز توپوایزومراز II (۹۲) و همچنین دارای اثرات آنتی میکروبی (۹۳)؛ را نام برد.

از دسته آلالکالوئیدهای پیریدواکریدین شش حلقوی می‌توان به ایزومرهای سگولین A (Segoline-A) و ایزو سگولین A (Isoegoline-A) با قدرت تنظیم کنندگی قوی رشد و تأثیر بر تمایز سلولی و فرآیندهای واسطه‌ای cAMP اشاره نمود.

ایلاتین (Eilatin) یک آلالکالوئید منحصر بفرد پیریدواکریدینی هفت حلقوی است که علاوه بر تنظیم کنندگی قوی رشد و تمایز سلولی و تأثیر بر فرآیندهای واسطه ای cAMP می‌تواند با یونهای فلزی نیز کمپلکس تشکیل دهد (۹۷).

از آلالکالوئیدهای پیریدواکریدینی هشت حلقوی می‌توان ایودیستون A و ایودیستون B با فعالیت سیتو توکسیتی قوی؛ شیشیجیماسین‌ها و به ویژه شیشیجیماسین A با خاصیت آنتی بیوتیکی و آنتی توموری قوی (۱۰۰) و اثر سمیت سلولی بسیار قوی علیه سلول‌هایی نظیر سلول‌های HeLa را نام برد.

آلالکالوئیدهای پیرولواکریدینی نیز ترکیباتی عمده‌ای سیتو توکسیک هستند که در این جانوران یافت گردیده است. آلالکالوئید منحصر به فرد واکاین (wakayin) به عنوان یکی از اولین مهار کننده‌های

دپسی پپتیدهای دیدمنین با فعالیتهای بالای ضدویروسی علیه RNA و DNA ویروسها و اثرات ضد توموری علیه L1210؛ لوکمیای P388 و ملانومای B16 (۱۳۱ و ۱۳۶)، فعالیتهای آنتی نوپلاستیک، ضد ویروس و سرکوب کنندگی ایمنی (۵۸ و ۱۳۸)، اعمال اثر در فاکتور طولی سازی پروتئین باند شونده با GTP (۱۳۹)؛ و همچنین دپسی پپتید آپلیدین به عنوان القاء کننده بسیار قوی آپوپتوز (۱۰۰) با فعالیت آنتی توموری در سلول‌های توموری کشت شده (۱۴۲) و القاء آپوپتوز به موجب القاء استرس اکسیداتیو، و آپوپتوز با واسطه میتوکندری (۱۴۴)، فعال کننده پروتئین کینازهای فعال شده با میتوژن P38 و JNK (۱۴۵) و مهار ترشح فاکتور رشد اندوتیال عروقی (VEGF) در خطوط سلولی لوکمی و لوکمی میلوئید حاد (۱۴۶)، مهار چرخه سلولی در فازهای G1 و G2/M در رده‌های سلولی لوسی (۱۴۷) شدید عود شونده و القاء آپوپتوز غیر وابسته به P53 (۱۴۷) و تداخل در ستر DNA و پروتئین و توقف چرخه سلولی، از تونیکات‌ها به دست آمده‌اند (۱۴۷). پروتئین‌ها و پپتیدهای دیگری چون یدوسیونین (Iodocionin) با فعالیت انتخابی و مؤثر علیه سلول‌های لنفوما (L5178Y)؛ آپلیامیدهای A-E و آپلیامین (Aplicamine)، با اثرات سیتو توکسیستی متوسط علیه رده‌های سلولی سرطانی K562 و A549؛ مهار فعالیت  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase (آپلیامید D)؛ ترکیب هالوسیدین (Halocidin) با فعالیت ضد میکروبی علیه استافیلکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و سودوموناس اثروزینازا مقاوم به رژیم چندارویی؛ پپتید ضد میکروبی دیسیتائورین' Dicynthaurin؛ و یا کلادوینین‌ها (Clavanin) با فعالیتهای ضد میکروبی، و ضدویروسی و سمیت سلولی؛ پپتید

علیه کالمودولین، ایودیستومیدین -D با مکانیسم القاء آزادسازی  $\text{Ca}^{2+}$  از رتیکولوم سارکوپلاسم، ترکیباتی شناخته شده هستند. آکالولئیدهای مستخرج از تونیکات‌ها، ساختارهای متنوع و خواص متفاوتی را نشان داده‌اند. برخی از آکالولئیدهای به دست آمده از این جانداران مانند تونیکرومهای A و B (۱۲۲) و تونیکلرین (۱۲۴)، موجب تجمع فلزات و شلاته شدن آن‌ها می‌گردند. به علاوه آکالولئیدهای مختلف پیرولوپیریمیدینی مانند ریجیدین به عنوان آنتاگونیست کالمودولین (۱۲۵) و (iejjimalides A-D) A-D برای توسعه عوامل جدید ضد سرطان (۱۲۸) و به عنوان ساختارهای پروب زیست شیمی؛ دیتسینهای A و B و سودودیستومین های A و B خواص آنتی نوپلاستیک و فعالیت آنتاگونیستی کالمودولین (۱۲۹ و ۱۳۰)؛ و یا لپادیفورمین با فعالیت سیتو توکسیکی علیه خطوط سلولی تومورهای مختلف، فعالیت در سیستم قلبی و عروقی و خواص ضد آریتمی (۶۸) و با سمیت سلولی متوسط بر روی سلول‌های سرطانی نازوفارنکس (KB) و سرطانی غیرسلول کوچک ریه (N6-NSCLC) (۶۸) نیز از این موجودات به دست آمده‌اند.

پپتیدها دسته‌ای دیگر از ترکیبات دریابی هستند که علاوه بر اسفنج‌ها از تونیکات‌ها و اسیدیان‌ها نیز به دست آمده‌اند. جالب‌ترین ترکیبات حاصل از تونیکات‌ها، الیگوپپتیدهای سیکلیک می‌باشند و پپتیدهای به دست آمده از آن‌ها دارای فعالیتهای بیولوژیکی قابل توجهی هستند. پپتیدهایی چون پاتلامیدهای A, B, C و E با فعالیت ضد توموری علیه L1210؛ لوکمیای موشی (۳۵، ۱۳۳) و یا علیه سلول‌های تومور روده بزرگ انسانی؛

(۱۷۲)؛ متوكسی کونیدیول (*In vitro*) با قدرت مهاری تقسیم سلول تخم انگلهای پاراسترووس لیویدوس (*Paracentrotus lividus*) و اسفارچینوس؛ گرانولاریس (*Sphaerechinus granularis*) روزینون‌های A و B با اثر ضد التهابی در محیط DNA و اثر ضدویروسی انتخابی علیه HSV-1 و همچنین RNA ویروس PV-1 و همچنین اثرات ضدمیکروبی علیه باکتری باسیلوس سابتیلیس و قارچ تریکوفیتون متاگروفیتس (*Trichophyton mentagrophytes*) (۱۷۲) و نیز فعالیت انتی پرولیفراتیوی علیه سلول‌های کبد نرمال انسانی (روسینون A)، فعالیت ضد تکثیری نسبت به سلول لوکمیای موشی P<sub>۳۸۸</sub> و فعالیت قابل ملاحظه علیه رده سلولی نوروبلاستومای SH-SY5Y و فعالیت متوسط علیه رده‌های سلولی A ۳۷۵، A ۴۵۹ و HT۲۹ (روسینون B) در این گروه قرار داده شده‌اند.

علاوه بر این از جمله کینون و یا هیدروکینون‌های بهداشت آمده از تونیکات‌ها می‌توان به کینون یا هیدروکینون‌های فارنسیله منحصر بفرد لانجیدورون‌هایی (*Longithorone*) همچون لانجیدورون A (*Longithorone A*) با فعالیت علیه سلول‌های لوکمیای موشی P<sub>۳۸۸</sub> (۱۷۵) و لانجیدورون J (*longithorone J*) با توان سمتی سلولی علیه رده‌های سلولی SHSY5Y (نوروبلاستوم انسانی)، لانجیدورون A HEK293T (آنـتی زن T SV40 مبدل سلول‌های کلیه جنینی انسانی) و A ۵۴۹ (کارسینومای ریه سلول غیرکوچک انسانی) و همچنین لانجیدورول‌هایی (*Longithorol*) چون هیدروکینون سیکلوفارنسیله، مونومر فلوروسولیدها (*Floresolides*)، با خاصیت

استایلن D (Stylen D) با فعالیت ضدمیکروبی علیه باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت (۱۵۸)؛ پروتئین‌های لکتینی با خواص ضدبакتریایی قوی (۱۵۹)؛ پپتیدهای ماکروسیکلیک دیازونامیدها (Diazonamide) با خواص سیتوکسیسیتی بالا بر روی سلول‌های سرطانی ریه (A549)، کولون (HT29) و سینه (MDA-MB-۲۳۱) (بیشترین سمیت مربوط به A) (۱۶۲) نیز از گونه‌های مختلف این جانوران استخراج و شناسایی گردیده‌اند. از بین موارد ذکر شده دو داروی آپلیدین و دیدمنین قابل تأمل هستند (۱).

برخی از ترکیبات استخراج شده از تونیکات‌ها دارای ساختارهای گسترده و منفاوت هیدروکوئینونی و کینونی خطی یا حلقوی هستند.

گلابرودکینون‌های A و B به عنوان یک جلوگیری JB6 P<sup>+</sup> Cl<sup>-</sup> کننده فعالیت سرطانی علیه سلول‌های ۱۶۸) و مهار کننده رشد تومری (پرینیل هیدروکینون (prenylhydroquinone) با فعالیت مهاری علیه لوکمیای لنفوبلاستیک P<sub>۳۸۸</sub> و فعالیت انتی‌اکسیدانتی با مهار تولید آنیون سوپراکسید در ماکروفاژهای آلوئولی ریه و تاثیر در سیستم زانین-زانین اکسیداز (۱۷۱) و نیز اثر ضد تکثیری علیه لوکمیای سلول موشی P<sub>۳۸۸</sub> و اثر ضدالتهابی با مهار تولید سوپراکسید در محیط *In vitro* (۱۷۲)؛ ژرانیل هیدروکینون (geranylhydroquinone) با اثرات سیتوکسیسیتی علیه لوکمیای Rous سارکوما و کارسینومای ماماری در محیط *in vivo* و همچنین فعالیت ضد میکروبی علیه استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوکوس فکالیس (*S. fecalis*) (۱۷۳) و اثر ضد تکثیری علیه لوکمیای سلول موشی P<sub>۳۸۸</sub> و اثر ضد التهابی با مهار تولید سوپراکسید در محیط

CDK5 و GSK3 $\beta$  کیناز (۱۸۸) از جمله ترکیبات استخراج شده از این جانوران هستند.

بهطور قطع ترکیبات مورد اشاره در مطالعه، تنها ترکیبات بهدست آمده از این جانوران سودمند نبوده و نخواهند بود و هدف، نشان دادن گستردگی و تنوع ساختار متabolیت‌های ثانویه از یک ترکیب سولفوره نسبتاً ساده گرفته تا ترکیبات چند حلقوی پیچیده، از یک مخلوق نه چندان به ظاهر پیچیده آفریدگار بزرگ است. مطالعه ساختارهای مختلف و بررسی همزمان خصوصیات بیولوژیکی آنها و قرار دادن آنها در کنار هم، ما را به این نتیجه می‌رساند که ساختارهای مشابه - و نه همیشه - می‌توانند خصوصیات بیولوژیکی مشابهی را موجب شوند و این گمانه، مسیر ما را، در بررسی خصوصیات بیولوژیکی و به دنبال آن، استفاده‌های درمانی و دارویی وغیره. واضح تر می‌نمایاند.

### نتیجه‌گیری

در دهه‌های گذشته، تحقیقات برای پیدا کردن ترکیبات فعال زیستی جدید در میان موجودات دریایی نسبت به زمینی افزایش پیدا کرده است. در این میان تونیکات‌ها به طور قابل ملاحظه‌ای مورد توجه قرار گرفته‌اند. قابلیت بیوستز این موجودات دریایی شگفت‌انگیز است. از آنجا که تلاش‌ها و تجربیات پیشین منجر به تهیه ترکیبات دارویی چون آپلیدین و دیدمنین B شد به نظر می‌رسد این موجودات دریایی ظرفیت ویژه‌ای از نظر ترکیبات فعال زیستی داشته و بتوانند سهم بیشتری از قسمه داروخانه‌ها را به خود اختصاص دهند.

### References:

- 1.Mohebbi GH, Nabipour I, Vazirizadeh A. The Sea, the future pharmacy. Iran South Med J 2014; 17: 748-88.(Persian)
- 2.Nakashima K, Yamada L, Satou Y, et al. The evolutionary origin of animal cellulose synthase. Dev Genes Evol 2004; 214: 81-8.

سیتو توکسیستی متوسط علیه سلول‌های توموری KB (۱۷۶) را ذکر نمود.

از دیگر ترکیبات مهم این گروه متنوع می‌توان به اسکابلون‌های A-D از جمله فرم B آن با قدرت مهار تولید سوپراکسید توسط نوتروفیل‌های محرک PMA انسانی و همچنین به عنوان یک مهار کننده نسبتاً قوی غیر توکسیک علیه پلاسمودیوم فالسی پاروم، سمیت سلولی ضعیف علیه رده سلولی میلوبلست L6 رت (۱۶۷)؛ کونیتیاکینون‌های A و B با اثر بر رشد و زندگانی رده‌های سلولی کراتینوسیت‌های پوست انسانی (رده HaCaT) و آدنوکارسینوم پستان انسانی (رده MCF-7) و سمیت سلولی متوسط کونیتیاکینون A علیه سلول MCF-7 اشاره نمود.

ترکیبات مختلف دیگری با ساختارهای متفاوت از تونیکات‌ها و اسیدیان دریایی در دسترس هستند. دو ترکیب استرول سولفاته به نام‌های فالوسیاسترول‌های (PXR) A و B با خصوصیت تعديل کننده گیرنده (۱۷۷) و به تبع کاهش فعالیت NF-kB و التهابات روده‌ای (۱۷۸)؛ لیسوکلیبادین‌های ۱، ۲ و ۳ با ساختمان آمین حلقوی پلی‌سولفور و نیز لیسوکلیبادین‌های E و F، با هدف تولید IL-8 (۱۸۱)؛ لپادین‌های D، E و F با خاصیت آنتی‌تریپانوزومی و آنتی‌پلاسمودیومی (۱۵۴ و ۱۸۴). کوپرووردین (Coproverdine) با فعالیت سیتو توکسیستی و ضد توموری عصاره خام (۱۸۶)؛ بیستراتن با افزایش فعالیت وابسته به فسفولیپید PKC به عنوان یک پروب مفید برای مطالعه مکانیسم‌های مولکولی رشد سلول و تمایز و همچنین داروهای ضدسرطانی (۱۸۷) و همچنین ترکیب نینگالین با اثر مهاری قوی بر CK1δ

- 3.de Lamarck JBDM. *Histoire naturelle des animaux sans vertèbres: précédée d'une introduction offrant la détermination des caractères essentiels de l'animal, sa distinction du végétal et des autres corps naturels, enfin, l'exposition des principes fondamentaux de la zoologie*: Verdière; 1816.
- 4.Govindarajan AF, Bucklin A, Madin LP. A molecular phylogeny of the Thaliacea. *J Plankton Res* 2011; 33: 843-53.
- 5.Shenkar N, Swalla BJ. Global diversity of Ascidiacea. *PLoS One* 2011; 6: e20657.
- 6.Plough HH. Sea squirts of the Atlantic continental shelf from Maine to Texas: Johns Hopkins University Press; 1978.
- 7.Nishino A, Satoh N. The simple tail of chordates: phylogenetic significance of appendicularians. *Genesis* 2001; 29: 36-45.
- 8.Delsuc F, Brinkmann H, Chourrout D, et al. Tunicates and not cephalochordates are the closest living relatives of vertebrates. *Nature* 2006; 439: 965-8.
- 9.Marine Soceity of Education in Australasia, MESA. Tunicates. (Accessed 18 May 2015 at <http://www.mesa.edu.au/tunicates/2015>).
- 10.Tsagkogeorga G, Turon X, Hopcroft RR, et al. An updated 18S rRNA phylogeny of tunicates based on mixture and secondary structure models. *BMC Evol Biol* 2009; 9: 187.
- 11.Lemaire P. Evolutionary crossroads in developmental biology: the tunicates. *Development* 2011; 138: 2143-52.
- 12.Bone Q, Pulsford A, Amoroso E. The placenta of the salp (Tunicata: Thaliacea). *Placenta* 1985; 6: 53-63.
- 13.Alldredge A. Appendicularians. *Sci Amr* 1976; 253: 95-102.
- 14.Shu D-G, Morris SC, Zhang X-L. A Pikaia-like chordate from the lower Cambrian of China. *Nature* 1996; 384: 157-8.
- 15.Carver C, Mallet A, Vercaemer B. Biological synopsis of the colonial tunicates (Botryllus Schlosseri and Botrylloides Violaceus): Bedford Institute of Oceanography; 2006.
- 16.Brieggeman P, Wu N, Alexander S, et al. Underwater field guide to Ross Island & McMurdo Sound, Antarctica: Scripps Institution of Oceanography Library; 1999.
- 17.Nishida H, Stach T. Cell lineages and fate maps in tunicates: Conservation and modification. *Zoolog Sci* 2014; 31: 645-52.
- 18.Krishnaiah P, Reddy VN, Venkataramana G, et al. New lamellarin alkaloids from the Indian ascidian *Didemnum obscurum* and their antioxidant properties. *J Nat Prod* 2004; 67: 1168-71.
- 19.Rao MR, Faulkner DJ. Botryllamides EH, four new tyrosine derivatives from the ascidian *Botrylloides tyreum*. *J Nat Prod* 2004; 67: 1064-6.
- 20.Blunt JW, Copp BR, Keyzers RA, et al. Marine natural products. *Nat Prod Rep* 2013; 30: 237-323.
- 21.Blunt JW, Copp BR, Hu W-P, et al. Marine natural products. *Nat Prod Rep* 2008; 25: 35-94.
- 22.Jang WS, Kim CH, Kim KN, et al. Biological activities of synthetic analogs of halocidin, an antimicrobial peptide from the tunicate *Halocynthia aurantium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2481-6.
- 23.Cole L, Lambert G. *Tunicata (Urochordata) of the gulf of Mexico. Gulf of Mexico–Origins, Waters, and Biota Biodiversity* Texas A&M Press, College Station, Texas. 2009: 1209-16.
- 24.Encyclopædia Britannica Online, s. v. tunicate. (Accessed 18 May 2015 at <http://www.britannica.com/animal/tunicate>).
- 25.Kurabayashi A, Okuyama M, Ogawa M, et al. Phylogenetic position of a deep-sea ascidian, *Megalodicopia hians*, inferred from the molecular data. *Zoolog Sci* 2003; 20: 1243-7.
- 26.Lambert G. A global overview of ascidian introductions and their possible impact on the endemic fauna. *The biology of ascidians*: Springer; 2001. p. 249-57.
- 27.Faulkner DJ. Marine natural products. *Nat Prod Rep* 2001; 18: 1-49R.
- 28.McCarthy P, Pomponi S. A search for new pharmaceutical drugs from marine organisms. *Marine Biomed Res* 2004; 22: 1-2.
- 29.Rinehart Jr KL, Gloer JB, Wilson GR, et al. Antiviral and antitumor compounds from tunicates. *Fed Proc* 1983; 42: 87-90.
- 30.Jouin P, Poncet J, Dufour MN, et al. Antineoplastic activity of didemnin congeners: nordidemnin and modified chain analogs. *J Med Chem* 1991; 34: 486-91.
- 31.Ankisetty S, Khan SI, Avula B, et al. Chlorinated didemnins from the tunicate *Trididemnum solidum*. *Mar Drugs* 2013; 11: 4478-86.
- 32.Sakai R, Stroh JG, Sullins DW, et al. Seven new didemnins from the marine tunicate *Trididemnum solidum*. *J Am Chem Soc* 1995; 117: 3734-48.
- 33.Kühl M, Larkum AW. The microenvironment and photosynthetic

- performance of Prochloron sp. in symbiosis with didemnid ascidians. *Symbiosis*: Springer; 2002. p. 273-90.
34. Long PF, Dunlap WC, Battershill CN, et al. Shotgun cloning and heterologous expression of the patellamide gene cluster as a strategy to achieving sustained metabolite production. *Chembiochem* 2005; 6:1760-5.
35. Schmidt EW, Nelson JT, Rasko DA, et al. Patellamide A and C biosynthesis by a microcin-like pathway in Prochloron didemni, the cyanobacterial symbiont of *Lissoclinum patella*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 7315-20.
36. Schupp P, Eder C, Proksch P, et al. Staurosporine derivatives from the ascidian *Eudistoma toealensis* and its predatory flatworm *Pseudoceros* sp. *J Nat Prod* 1999; 62: 959-62.
37. Omura S, Iwai Y, Hirano A, et al. A new alkaloid AM-2282 of *Streptomyces* origin taxonomy, fermentation, isolation and preliminary characterization. *J Antibiot* 1977; 30: 275-82.
38. Proksch P, Edrada-Ebel R, Ebel R. Drugs from the sea-opportunities and obstacles. *Mar Drugs* 2003; 1: 5-17.
39. Jimenez PC, Wilke DV, Ferreira EG, et al. Structure elucidation and anticancer activity of 7-oxostaurosporine derivatives from the Brazilian endemic tunicate *Eudistoma vannamei*. *Mar Drugs* 2012; 10: 1092-102.
40. Rinehart Jr KL, Kobayashi J, Harbour GC, et al. Eudistomins AQ, beta.-carbolines from the antiviral Caribbean tunicate *Eudistoma olivaceum*. *J Am Chem Soc* 1987; 109: 3378-87.
41. Kobayashi J, Cheng J, Ohta T, et al. Iejimalides A and B, novel 24-membered macrolides with potent antileukemic activity from the Okinawan tunicate *Eudistoma* cf. *rigida*. *J Org Chem* 1988; 53: 6147-50.
42. Makarieva TN, Dmitrenok AS, Dmitrenok PS, et al. Pibocin B, the first N-O-methylindole marine alkaloid, a metabolite from the Far-Eastern ascidian *Eudistoma* species. *J Nat Prod* 2001; 64: 1559-61.
43. Compagnone RS, Faulkner DJ, Carté BK, et al. Pentathiepins and trithianes from two *Lissoclinum* species and a *Eudistoma* sp.: inhibitors of protein kinase C. *Tetrahedron* 1994; 50: 12785-92.
44. Kobayashi J, Cheng JF, Ohta T, et al. Eudistomidins B, C, and D: novel antileukemic alkaloids from the Okinawan marine tunicate *Eudistoma* cf. *rigida*. *J Org Chem* 1990; 55: 3666-70.
45. Davis RA, Christensen LV, Richardson AD, et al. Rigidin E, a new pyrrolopyrimidine alkaloid from a Papua New Guinea tunicate *Eudistoma* species. *Mar Drugs* 2003; 1: 27-33.
46. Martínez-García M, Díaz-Valdés M, Ramos-Esplá A, et al. Cytotoxicity of the ascidian *Cystodytes dellechiaiei* against tumor cells and study of the involvement of associated microbiota in the production of cytotoxic compounds. *Mar Drugs* 2007; 5: 52-70.
47. Rottmayr E-M, Steffan B, Wanner G. Pigmentation and tunic cells in *Cystodytes dellechiaiei* (Urochordata, Ascidiacea). *Zoomorphology* 2001; 120: 159-70.
48. Shimbo K, Tsuda M, Fukushi E, et al. Dylesinins A and B, New Clerodane-type Diterpenes with a Cyclopropane Ring from the Tunicate *Cystodytes* sp. *Tetrahedron* 2000; 56: 7923-6.
49. Loukaci A, Bultel-Ponce V, Longeon A, et al. New lipids from the tunicate *Cystodytes* cf. *dellechiaiei*, as PLA<sub>2</sub> inhibitors. *J Nat Prod* 2000; 63: 799-802.
50. Prado MPd, Torres Y, Berlinck R, et al. Effects of marine organisms extracts on microtubule integrity and cell cycle progression in cultured cells. *J Exp Mar Bio Ecol* 2004; 313: 125-37.
51. Turon X, López-Legentil S, Banaigs B. Cell types, microsymbionts, and pyridoacridine distribution in the tunic of three color morphs of the genus *Cystodytes* (Ascidiacea, Polycitoridae). *Invertebr Biol* 2005; 124: 355-69.
52. López-Legentil S, Dieckmann R, Bontemps-Subielos N, et al. Qualitative variation of alkaloids in color morphs of *Cystodytes* (Ascidiacea). *Biochem Syst Ecol* 2005; 33: 1107-19.
53. Kobayashi J, Harbour GC, Gilmore J, et al. Eudistomins A, D, G, H, I, J, M, N, O, P, and Q, bromo, hydroxy, pyrrolyl and iminoazepino. beta.-carbolines from the antiviral Caribbean tunicate *Eudistoma olivaceum*. *J Am Chem Soc* 1984; 106: 1526-8.
54. Kikuchi Y, Ishibashi M, Sasaki T, et al. Iejimalides C and D, new antineoplastic 24-membered macrolide sulfates from the Okinawan marine tunicate *Eudistoma* cf. *rigida*. *Tetrahedron lett* 1991; 32: 797-8.
55. Bryan P, Mcclintock J, Slattery M, et al. A comparative study of the non-acidic chemically mediated antifoulant properties of three sympatric species of ascidians associated

- with seagrass habitats. *Biofouling* 2003; 19: 235-45.
56. Evans WC. *Pharmacopeial and related drugs of biological origin. Trease and Evans pharmacognosy.* 16th ed. Elsevier Health Sciences, 2009.
57. Sunassee SN, Davies-Coleman MT. Cytotoxic and antioxidant marine prenylated quinones and hydroquinones. *Nat Prod Rep* 2012; 29: 513-35.
58. Rinehart JK, Gloer JB, Cook Jr, et al. Structures of the didemnins, antiviral and cytotoxic depsipeptides from a Caribbean tunicate. *J Am Chem Soc* 1981; 103: 1857-9.
59. Kijjoa A, Sawangwong P. Drugs and cosmetics from the sea. *Mar Drugs* 2004; 2: 73-82.
60. Molinski TF, Dalisay DS, Lievens SL, et al. Drug development from marine natural products. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 69-85.
61. Zewail-Foote M, Hurley LH. Ecteinascidin 743: a minor groove alkylator that bends DNA toward the major groove. *J Med Chem* 1999; 42:2493-7.
62. Corey EJ, Gin DY, Kania RS. Enantioselective total synthesis of ecteinascidin 743. *J Am Chem Soc* 1996; 118: 9202-3.
63. Haefner B. Drugs from the deep: marine natural products as drug candidates. *Drug Discov Today* 2003; 8: 536-44.
64. Leal JF, García-Hernández V, Moneo V, et al. Molecular pharmacology and antitumor activity of Zalypsis® in several human cancer cell lines. *Biochem Pharmacol* 2009; 78: 162-70.
65. Patil AD, Freyer AJ, Reichwein R, et al. Fasicularin, a novel tricyclic alkaloid from the ascidian Nephtesis fasicularis with selective activity against a DNA repair-deficient organism. *Tetrahedron lett* 1997; 38: 363-4.
66. Issa HH, Tanaka J, Rachmat R, et al. Polycitorols A and B, new tricyclic alkaloids from an ascidian. *Mar Drugs* 2005; 3: 78-83.
67. Biard J, Guyot S, Roussakis C, et al. Lepadiformine, a new marine cytotoxic alkaloid from *Clavelina lepadiformis* Mueller. *Tetrahedron lett* 1994; 35: 2691-4.
68. Jugé M, Grimaud N, Biard J-F, et al. Cardiovascular effects of lepadiformine, an alkaloid isolated from the ascidians *Clavelina lepadiformis* (Müller) and *C. moluccensis* (Sluiter). *Toxicon* 2001; 39: 1231-7.
69. Delfourne E, Kiss R, Le Corre L, et al. Synthesis and in vitro antitumor activity of an isomer of the marine pyridoacridine alkaloid ascididemin and related compounds. *Bioorg Med Chem* 2003; 11: 4351-6.
70. Torres YR, Bugni TS, Berlinck RG, et al. Sebastianines A and B, novel biologically active pyridoacridine alkaloids from the Brazilian ascidian *Cystodytes dellechiajei*. *J Org Chem* 2002; 67: 5429-32.
71. Molinski TF. Marine pyridoacridine alkaloids: structure, synthesis, and biological chemistry. *Chem Rev* 1993; 93: 1825-38.
72. Delfourne E, Bastide J. Marine pyridoacridine alkaloids and synthetic analogues as antitumor agents. *Med Res Rev* 2003; 23: 234-52.
73. Ding Q, Chichak K, Lown JW. Pyrroloquinoline and pyridoacridine alkaloids from marine sources. *Curr Med Chem* 1999; 6: 1-27.
74. Taraporewala IB, Cessac JW, Chanh TC, et al. HIV-1 neutralization and tumor cell proliferation inhibition in vitro by simplified analogs of pyrido [4, 3, 2-mn] thiazolo [5, 4-b] acridine marine alkaloids. *J Med Chem* 1992; 35: 2744-52.
75. Kobayashi J, Cheng J, Walchli MR, et al. Cystodytins A, B, and C, novel tetracyclic aromatic alkaloids with potent antineoplastic activity from the Okinawan tunicate *Cystodytes dellechiajei*. *J Org Chem* 1988; 53: 1800-4.
76. Marshall KM, Barrows LR. Biological activities of pyridoacridines. *Nat Prod Rep* 2004; 21: 731-51.
77. Dias N, Vezin H, Lansiaux A, et al. Topoisomerase inhibitors of marine origin and their potential use as anticancer agents. *Top Curr Chem* 2005; 253: 89-108.
78. Kobayashi Ji, Tsuda M, Tanabe A, et al. Cystodytins DI, new cytotoxic tetracyclic aromatic alkaloids from the Okinawan marine tunicate *Cystodytes dellechiajei*. *J Nat Prod* 1991; 54: 1634-8.
79. Molinski TF, Ireland CM. Dysidazirine, a cytotoxic azacyclopropene from the marine sponge *Dysidea fragilis*. *J Org Chem* 1988; 53: 2103-5.
80. Davidson BS, Molinski TF, Barrows LR, et al. Varacin: a novel benzopentathiepin from *Lissoclinum vareau* that is cytotoxic toward a human colon tumor. *J Am Chem Soc* 1991; 113: 4709-10.
81. Imperatore C, Aiello A, D'Aniello F, et al. Alkaloids from marine invertebrates as important leads for anticancer drugs discovery and development. *Molecules* 2014; 19: 20391-423.

- 82.Menna M, Fattorusso E, Imperatore C. Alkaloids from marine ascidians. *Molecules* 2011; 16: 8694-732.
- 83.Kulikov AV, Tikhonova MA, Kulikova EA, et al. A new synthetic varacin analogue, 8-(trifluoromethyl)-1, 2, 3, 4, 5-benzopentathiepin-6-amine hydrochloride (TC-2153), decreased hereditary catalepsy and increased the BDNF gene expression in the hippocampus in mice. *Psychopharmacology* 2012; 221: 469-78.
- 84.Einat M, Nagler A, Lishner M, et al. Potent antileukemic activity of the novel agents norsegoline and dibezine. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 823-9.
- 85.Schmitz FJ, DeGuzman FS, Hossain MB, et al. Cytotoxic aromatic alkaloids from the ascidian amphicarpa meridiana and leptoclinides sp.: meridine and 11-hydroxyascididemin. *J Org Chem* 1991; 56: 804-8.
- 86.Delfourne E, Kiss R, Le Corre L, et al. Synthesis and in vitro antitumor activity of ring C and D-substituted phenanthrolin-7-one derivatives, analogues of the marine pyridoacridine alkaloids ascididemin and meridine. *Bioorg Med Chem* 2004; 12: 3987-94.
- 87.Bonnard I, Bontemps N, Lahmy S, et al. Binding to DNA and cytotoxic evaluation of ascididemin, the major alkaloid from the Mediterranean ascidian *Cystodytes dellechiajei*. *Anticancer Drug Des* 1995; 10: 333-46.
- 88.McCarthy PJ, Pitts TP, Gunawardana GP, et al. Antifungal activity of meridine, a natural product from the marine sponge *Corticium* sp. *J Nat Prod* 1992; 55: 1664-8.
- 89.Cooray NM, Scheuer PJ, Parkanyi L, et al. Shermilamine A: a pentacyclic alkaloid from a tunicate. *J Org Chem* 1988; 53: 4619-20.
- 90.Carroll AR, Cooray NM, Poiner A, et al. A second shermilamine alkaloid from a tunicate *Trididemnum* sp. *J Org Chem* 1989; 54: 4231-2.
- 91.Townsend NO, Jackson YA. Synthesis of 9-methyl-1 H-[1, 4] thiazino [3, 2-g] quinoline-2, 5, 10 (3 H)-trione, the B, C, D ring core of the shermilamine alkaloids. *Org Biomol Chem* 2003; 1: 3557-63.
- 92.McDonald LA, Eldredge GS, Barrows LR, et al. Inhibition of topoisomerase II catalytic activity by pyridoacridine alkaloids from a *Cystodytes* sp. ascidian: a mechanism for the apparent intercalator-induced inhibition of topoisomerase II. *J Med Chem* 1994; 37: 3819-27.
- 93.Bontemps N, Bry D, López-Legentil S, et al. Structures and antimicrobial activities of pyridoacridine alkaloids isolated from different chromotypes of the ascidian *Cystodytes dellechiajei*. *J Nat Prod* 2010; 73: 1044-8.
- 94.Rudi A, Benayahu Y, Goldberg I, et al. Alkaloid metabolites of the marine tunicate eudistomasp.: Segoline a, isosegoline a and norsegoline. *Tetrahedron lett* 1988; 29: 3861-2.
- 95.Rudi A, Kashman Y. Six new alkaloids from the purple Red Sea tunicate *Eudistoma* sp. *J Org Chem* 1989; 54: 5331-7.
- 96.Shochet NR, Rudi A, Kashman Y, et al. Novel marine alkaloids from the tunicate *Eudistoma* sp. are potent regulators of cellular growth and differentiation and affect cAMP-mediated processes. *J Cell Physiol* 1993; 157: 481-92.
- 97.Murata O, Shigemori H, Ishibashi M, et al. Eudistomidins E and F, new  $\beta$ -carboline alkaloids from the Okinawan marine tunicate *Eudistoma glaucus*. *Tetrahedron lett* 1991; 32: 3539-42.
- 98.Luedtke NW, Hwang JS, Nava E, et al. The DNA and RNA specificity of eilatin Ru (II) complexes as compared to eilatin and ethidium bromide. *Nucleic Acids Res* 2003; 31: 5732-40.
- 99.He HY, Faulkner DJ. Eudistones A and B: two novel octacyclic alkaloids from a Seychelles tunicate, *Eudistoma* sp. *J Org Chem* 1991; 56: 5369-71.
- 100.Oku N, Matsunaga S, Fusetani N. Shishijimicins AC, novel enediyne antitumor antibiotics from the ascidian *Didemnum proliferum* 1. *J Am Chem Soc* 2003; 125: 2044-5.
- 101.Křen V, Řezanka T. Sweet antibiotics—the role of glycosidic residues in antibiotic and antitumor activity and their randomization. *FEMS Microbiol Rev* 2008; 32: 858-89.
- 102.Kokoshka JM, Capson TL, Holden JA, et al. Differences in the topoisomerase I cleavage complexes formed by camptothecin and wakayin, a DNA-intercalating marine natural product. *Anticancer Drugs* 1996; 7: 758-65.
- 103.Copp BR, Ireland CM, Barrows LR. Wakayin: a novel cytotoxic pyrroloiminoquinone alkaloid from the ascidian *Clavelina* species. *J Org Chem* 1991; 56: 4596-7.
- 104.Ciufolini MA, Byrne NE. The total synthesis of cystodynins. *J Am Chem Soc* 1991; 113: 8016-24.

- 105.Bracher F. Polycyclische aromatische alkaloide, V. Synthese von 2-Bromleptoclinidinon. Liebigs Ann Chem 1990; 1990: 205-6.
- 106.Carroll AR, Duffy S, Avery VM. Aplidiopsamine A, an antiplasmodial alkaloid from the temperate Australian ascidian, *Aplidiopsis confluata*. J Org Chem 2010; 75: 8291-4.
- 107.Rashid MA, Gustafson KR, Boyd MR. New cytotoxic N-methylated  $\beta$ -carboline alkaloids from the marine ascidian *Eudistoma gilboverde*. J Nat Prod 2001; 64: 1454-6.
- 108.van Maarseveen JH, Scheeren HW, De Clercq E, et al. Antiviral and tumor cell antiproliferative SAR studies on tetracyclic eudistomins—II. Bioorg Med Chem 1997; 5: 955-70.
- 109.Van Maarseveen JH, Hermkens PH, De Clercq E, et al. Antiviral and antitumor structure-activity relationship studies on tetracyclic eudistomines. J Med Chem 1992; 35: 3223-30.
- 110.Kobayashi Ji, Taniguchi M, Hino T, et al. Eudistomin derivatives, novel phosphodiesterase inhibitors: synthesis and relative activity. J Pharm Pharmacol 1988; 40: 62-3.
- 111.Rinehart K, Shaw P, Shield L, et al. Marine natural products as sources of antiviral, antimicrobial, and antineoplastic agents. Pure Appl Chem 1981; 53: 795-817.
- 112.Schupp P, Poehner T, Edrada R, et al. Eudistomins W and X, two new  $\beta$ -carbolines from the micronesian tunicate *Eudistoma* sp. J Nat Prod 2003; 66: 272-5.
- 113.Jin H, Zhang P, Bijian K, et al. Total synthesis and biological activity of marine alkaloid Eudistomins Y1-Y7 and their analogues. Mar Drugs 2013; 11: 1427-39.
- 114.Murcia C, Coello L, Fernández R, et al. Tanjungides A and B: new antitumoral bromoindole derived compounds from Diazona cf formosa, isolation and total synthesis. Mar Drugs 2014; 12: 1116-30.
- 115.Vervoort HC, Richards-Gross SE, Fenical W, et al. Didemnimides AD: novel, predator-deterrent alkaloids from the Caribbean mangrove ascidian *Didemnum conchyliatum*. J Org Chem 1997; 62: 1486-90.
- 116.Seldes A, Rodríguez Bracco M, Hernández Franco L, et al. Identification of two meridianins from the crude extract of the tunicate *Aplidium meridianum* by tandem mass spectrometry. Nat Prod Res 2007; 21: 555-63.
- 117.Bokesch HR, Pannell LK, McKee TC, et al. Coscinamides A, B and C, three new bis indole alkaloids from the marine sponge *Coscinoderma* sp. Tetrahedron Lett 2000; 41: 6305-8.
- 118.Sato H, Tsuda M, Watanabe K, et al. Rhopaladins A~D, new indole alkaloids from marine tunicate *Rhopalaea* sp. Tetrahedron 1998; 54: 8687-90.
- 119.Parsons TB, Spencer N, Tsang CW, et al. Total synthesis of kottamide E. Chem Commun 2013; 49: 2296-8.
- 120.Reyes F, Fernandez R, Rodríguez A, et al. Aplicyanins A-F, new cytotoxic bromoindole derivatives from the marine tunicate *Aplidium cyaneum*. Tetrahedron 2008; 64: 5119-23.
- 121.Kobayashi Ji, Nakamura H, Ohizumi Y, et al. Eudistomidin-A, a novel calmodulin antagonist from the Okinawan tunicate *Eudistoma glaucus*. Tetrahedron lett 1986; 27: 1191-4.
- 122.Lake RJ, Brennan MM, Blunt JW, et al. Eudistomin K sulfoxide—an antiviral sulfoxide from the New Zealand ascidian *Ritterella signillina*. Tetrahedron lett 1988; 29: 2255-6.
- 123.Bhakuni DS, Rawat DS. Bioactive marine natural products. 1st ed. New Dehli, India: Anamaya Publishers, 2005.
- 124.Bible KC, Buytendorp M, Zierath PD, et al. Tunichlorin: A nickel chlorin isolated from the Caribbean tunicate *Trididemnum solidum*. Proc Natl Acad Sci U S A 1988; 85: 4582-6.
- 125.Kobayashi Ji, Cheng J-f, Kikuchi Y, et al. Rigidin, a novel alkaloid with calmodulin antagonistic activity from the okinawan marine tunicate *Eudistoma* cf. *rigida*. Tetrahedron Lett 1990; 31: 4617-20.
- 126.Tsuda M, Nozawa K, Shimbo K, et al. Rigidins BD, new pyrrolopyrimidine alkaloids from a tunicate *Cystodytes* species. J Nat Prod 2003; 66: 292-4.
- 127.Cao B, Ding H, Yang R, et al. Total synthesis of a marine alkaloid—rigidin E. Mar Drugs 2012; 10: 1412-21.
- 128.Fürstner A, Nevado C, Waser M, et al. Total synthesis of iejimalide AD and assessment of the remarkable actin-depolymerizing capacity of these polyene macrolides. J Am Chem Soc 2007; 129: 9150-61.
- 129.Ishibashi M, Ohizumi Y, Sasaki T, et al. Pseudodistomins A and B, novel antineoplastic piperidine alkaloids with calmodulin antagonistic activity from the Okinawan

- tunicate Pseudodistoma kanoko. *J Org Chem* 1987; 52: 450-3.
130. Kiguchi T, Yuimoto Y, Ninomiya I, et al. Pseudodistomin B: revised structure and first total synthesis. *Tetrahedron lett* 1992; 33: 7389-90.
131. Bai R, Petit GR, Hamel E. Dolastatin 10, a powerful cytostatic peptide derived from a marine animal: inhibition of tubulin polymerization mediated through the vinca alkaloid binding domain. *Biochem Pharmacol* 1990; 39: 1941-9.
132. Bai R, Friedman SJ, Pettit GR, et al. Dolastatin 15, a potent antimitotic depsipeptide derived from Dolabella auricularia: interaction with tubulin and effects on cellular microtubules. *Biochem Pharmacol* 1992; 43: 2637-45.
133. Ireland C, Scheuer PJ. Ulicyclamide and ulithiacyclamide, two new small peptides from a marine tunicate. *J Am Chem Soc* 1980; 102: 5688-91.
134. Kohfuku K, Yuko O, Yutaka K, et al. Ulicyclamide is cytotoxic against L1210 cells in vitro and inhibits both DNA and RNA syntheses. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 4500-2.
135. McDonald LA, Ireland CM. Patellamide E: a new cyclic peptide from the ascidian *Lissoclinum patella*. *J Nat Prod* 1992; 55: 376-9.
136. Steube K, Grunicke D, Pietsch T, et al. Dolastatin 10 and dolastatin 15: effects of two natural peptides on growth and differentiation of leukemia cells. *Leukemia* 1992; 6: 1048-53.
137. Rinehart KL, Gloer JB, Hughes RG, et al. Didemnins: antiviral and antitumor depsipeptides from a Caribbean tunicate. *Science* 1981; 212: 933-5.
138. Rinehart KL, Kishore V, Bible KC, et al. Didemnins and tunichlorin: novel natural products from the marine tunicate *Trididemnum solidum*. *J Nat Prod* 1988; 51: 1-21.
139. de Vries DJ, Beart PM. Fishing for drugs from the sea: status and strategies. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16: 275-9.
140. Crews CM, Lane WS, Schreiber SL. Didemnin binds to the protein palmitoyl thioesterase responsible for infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 4316-9.
141. Vera MD, Joullie MM. Natural products as probes of cell biology: 20 years of didemnin research. *Med Res Rev* 2002; 22: 102-45.
142. Rinehart KL, Lithgow-Bertelloni AM. Dehydrididemnin B. US Patent No. 5,834,586. Washington, DC: US Patent and Trademark Office; 1998.
143. Nuijen B, Bouma M, Manada C, et al. Pharmaceutical development of anticancer agents derived from marine sources. *Anticancer Drugs* 2000; 11: 793-811.
144. García-Fernández LF, Losada A, Alcaide V, et al. Aplidin induces the mitochondrial apoptotic pathway via oxidative stress-mediated JNK and p38 activation and protein kinase C delta. *Oncogene* 2002; 21: 7533-44.
145. Cuadrado A, González L, Suárez Y, et al. JNK activation is critical for Aplidin™-induced apoptosis. *Oncogene* 2004; 23: 4673-80.
146. Biscardi M, Caporale R, Balestri F, et al. VEGF inhibition and cytotoxic effect of aplidin in leukemia cell lines and cells from acute myeloid leukemia. *Ann Oncol* 2005; 16: 1667-74.
147. Erba E, Serafini M, Gaipa G, et al. Effect of Aplidin in acute lymphoblastic leukaemia cells. *Br J Cancer* 2003; 89: 763-73.
148. Urdiales J, Morata P, De Castro IN, et al. Antiproliferative effect of dehydrididemnin B (DDB), a depsipeptide isolated from Mediterranean tunicates. *Cancer lett* 1996; 102: 31-7.
149. Mayer AM, Glaser KB, Cuevas C, et al. The odyssey of marine pharmaceuticals: a current pipeline perspective. *Trends Pharmacol Sci* 2010; 31: 255-65.
150. Ciminiello P, Dell'Aversano C, Fattorusso E, et al. Chemistry of verongida sponges. 10. Secondary metabolite composition of the Caribbean sponge *Verongula gigantea*. *J Nat Prod* 2000; 63: 263-6.
151. Aiello A, Fattorusso E, Imperatore C, et al. Iodocionin, a cytotoxic iodinated metabolite from the Mediterranean ascidian *Ciona edwardsii*. *Mar Drugs* 2010; 8: 285-91.
152. Won TH, Kim C-K, Lee S-H, et al. Amino acid-derived metabolites from the ascidian *Aplidium* sp. *Mar Drugs* 2015; 13: 3836-48.
153. Jang WS, Kim KN, Lee YS, et al. Halocidin: a new antimicrobial peptide from hemocytes of the solitary tunicate, *Halocynthia aurantium*. *FEBS lett* 2002; 521: 81-6.
154. Jha RK, Zi-rong X. Biomedical compounds from marine organisms. *Mar Drugs* 2004; 2: 123-46.
155. Lee IH, Lee YS, Kim CH, et al. Dicynthaurin: an antimicrobial peptide from hemocytes of the solitary tunicate, *Halocynthia aurantium*. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1527: 141-8.

- 156.Lee IH, Zhao C, Cho Y, et al. Clavanins,  $\alpha$ -helical antimicrobial peptides from tunicate hemocytes. *Febs Lett* 1997; 400: 158-62.
- 157.van Kan EJ, Ganchev DN, Snel MM, et al. The peptide antibiotic clavanin A interacts strongly and specifically with lipid bilayers. *Biochemistry* 2003; 42: 11366-72.
- 158.Taylor SW, Craig AG, Fischer WH, et al. Styelin D, an extensively modified antimicrobial peptide from ascidian hemocytes. *J Biol Chem* 2000; 275: 38417-26.
- 159.Suzuki T, Takagi T, Furukohri T, et al. A calcium-dependent galactose-binding lectin from the tunicate *Polyandrocarpa misakiensis*. Isolation, characterization, and amino acid sequence. *J Biol Chem* 1990; 265: 1274-81.
- 160.Li JL, Han SC, Yoo ES, et al. Anti-inflammatory amino acid derivatives from the ascidian *Herdmania momus*. *J Nat Prod* 2011; 74: 1792-7.
- 161.Lindquist N, Fenical W, Van Duyne GD, et al. Isolation and structure determination of diazonamides A and B, unusual cytotoxic metabolites from the marine ascidian *Diazona chinensis*. *J Am Chem Soc* 1991; 113: 2303-4.
- 162.Li J, Jeong S, Esser L, et al. Total synthesis of nominal Diazonamides—Part 1: convergent preparation of the structure proposed for (–)-Diazonamide A. *Angew Chem Int Ed Engl* 2001; 40: 4765-9.
- 163.Fernández R, Martín MJ, Rodríguez-Acebes R, et al. Diazonamides C–E, new cytotoxic metabolites from the ascidian *Diazona* sp. *Tetrahedron Lett* 2008; 49: 2283-5.
- 164.Zubia E, Ortega MJ, Salvá J. Natural products chemistry in marine ascidians of the genus *Aplidium*. *Mini Rev Org Chem* 2005; 2: 389-99.
- 165.Menna M, Imperatore C, D'Aniello F, et al. Meroterpenes from marine invertebrates: Structures, occurrence, and ecological implications. *Mar Drugs* 2013; 11: 1602-43.
- 166.Howard BM, Clarkson K, Bernstein R. Simple prenylated hydroquinone derivatives from the marine urochordate *aplidiumcalifornicum*. Natural anticancer and antimutagenic agents. *Tetrahedron Lett* 1979; 20: 4449-52.
- 167.Chan ST, Pearce AN, Januario AH, et al. Anti-inflammatory and antimalarial meroterpenoids from the New Zealand ascidian *Aplidium scabellum*. *J Org Chem* 2011; 76: 9151-6.
- 168.Shubina LK, Fedorov SN, Radchenko OS, et al. Desmethylubiquinone Q 2 from the Far eastern ascidian *Aplidium glabrum*: structure and synthesis. *Tetrahedron lett* 2005; 46: 559-62.
- 169.Fedorov SN, Radchenko OS, Shubina LK, et al. Anticancer activity of 3-demethylubiquinone Q2. In vivo experiments and probable mechanism of action. *Anticancer res* 2008; 28: 927-32.
- 170.Garrido L, Zubía E, Ortega MJ, et al. New meroterpenoids from the ascidian *Aplidium conicum*. *J Nat Prod* 2002; 65: 1328-31.
- 171.Cotelle N, Moreau S, Bernier J, et al. Antioxidant properties of natural hydroquinones from the marine colonial tunicate *Aplidium californicum*. *Free Radic Biol Med* 1991; 11: 63-8.
- 172.Appleton DR, Chuen CS, Berridge MV, et al. Rossinones A and B, biologically active meroterpenoids from the Antarctic ascidian, *Aplidium* species. *J Org Chem* 2009; 74: 9195-8.
- 173.Benslimane A, Pouchus Y, Le Boterff J, et al. Substances cytotoxiques et antibacteriennes de l'ascidie *Aplidium antillense*. *J Nat Prod* 1988; 51: 582-3.
- 174.Simon-Levert A, Menniti C, Soulère L, et al. Marine natural meroterpenes: synthesis and antiproliferative activity. *Mar Drugs* 2010; 8: 347-58.
- 175.Manners GD. The hydroquinone terpenoids of *Cordia elaeagnoides*. *J Chem Soc, Perkin Trans 1* 1983: 39-43.
- 176.Issa HH, Tanaka J, Rachmat R, et al. Floresolides, new metacyclophane hydroquinone lactones from an ascidian, *Aplidium* sp. *Tetrahedron lett* 2003; 44: 1243-5.
- 177.Imperatore C, D'Aniello F, Aiello A, et al. Phallusiasterols A and B: two new sulfated sterols from the Mediterranean tunicate *Phallusia fumigata* and their effects as modulators of the PXR receptor. *Mar Drugs* 2014; 12: 2066-78.
- 178.Fiorucci S, Distrutti E, Bifulco G, et al. Marine sponge steroids as nuclear receptor ligands. *Trends Pharmacol Sci* 2012; 33: 591-601.
- 179.Kasheverov IE, Shelukhina IV, Kudryavtsev DS, et al. 6-Bromohypaphorine from marine Nudibranch mollusk *Hermisenda crassicornis* is an agonist of human  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor. *Mar Drugs* 2015; 13: 1255-66.
- 180.Imperatore C, Aiello A, D'Aniello F, et al. New bioactive alkyl sulfates from Mediterranean tunicates. *Molecules* 2012; 17: 12642-50.

- 181.Oda T, Fujiwara T, Liu H, et al. Effects of lissoclibadins and lissoclinotoxins, isolated from a tropical ascidian *Lissoclinum cf. badium*, on IL-8 production in a PMA-stimulated promyelocytic leukemia cell line. *Mar Drugs* 2006; 4: 15-21.
- 182.Guan G, Jiang G, Koch RL, et al. Molecular cloning and functional analysis of the promoter of the human squalene synthase gene. *J Biol Chem* 1995; 270: 21958-65.
- 183.König B, Steinbach F, Janocha B, et al. The differential expression of proinflammatory cytokines IL-6, IL-8 and TNF-alpha in renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 1998; 19(2C): 1519-24.
- 184.Wright AD, Goclik E, König GM, et al. Lepadins DF: antiplasmodial and antitrypanosomal decahydroquinoline derivatives from the tropical marine tunicate *Didemnum sp.* *J Med Chem* 2002; 45: 3067-72.
- 185.Davis RA, Carroll AR, Quinn RJ. Lepadins FH, new cis-Decahydroquinoline alkaloids from the Australian ascidian *Aplidium tabascum*. *J Nat Prod* 2002; 65: 454-7.
- 186.Urban S, Blunt JW, Munro MH. Coproverdine, a novel, cytotoxic marine alkaloid from a New Zealand ascidian. *J Nat Prod* 2002; 65: 1371-3.
- 187.Watters DJ, Michael J, Hemphill JE, et al. Bistratene A: a novel compound causing changes in protein phosphorylation patterns in human leukemia cells. *J Cell Biochem* 1992; 49: 417-24.
- 188.Plisson F, Conte M, Khalil Z, et al. Kinase inhibitor scaffolds against neurodegenerative diseases from a Southern Australian ascidian, *Didemnum sp.* *ChemMedChem* 2012; 7: 983

**Review Article**

# Marine Tunicate, the Electuary of Mithridates

***GH. Mohebbi<sup>1\*</sup>, SS. Arshadi<sup>1</sup>, I. Nabipour<sup>1</sup>, KH. Pourkhalili<sup>3</sup>***

<sup>1</sup> *The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran*

<sup>2</sup> *Department of Physiology, Faculty of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran*

(Received 11 Jun, 2015      Accepted 6 Jul, 2015)

## ***Abstract***

Tunicates are a large group of marine animals; and have been named “tunicate” because of cellosic outer covering called a tunic. They are divided into four major classes of the ascidians, thaliaceans, appendicularians and Sorberacea. Ascidiants are the most diverse tunicate group. They are a rich source of secondary metabolites. Alkaloids are the major class of this compounds that mostly, display biological activity. Pyridoacridine alkaloids have a significant biological activities and their main mechanism is DNA cleavage inhibition by reactive oxygen species (ROS). The pyrroloacridine alkaloids are mostly cytotoxic; and also, indole alkaloids have numerous biological properties such as potent antiviral, anti-inflammatory and cytotoxicity activities. Pyrrole Alkaloids exhibited several biological properties, like strong calmodulin antagonistic, antileukemic, inhibiting  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, activating the octomyosin ATPase, and inducing release of  $\text{Ca}^{2+}$  from sarcoplasmic reticulum. Tunicates are a rich source of peptides, cyclic oligopeptides and depsipeptides such as patellamides, Didemnin, Iodocionin, Apliamides, Halocidin, Dicynthaurin or Clavanin, with significant biological activities. Some compounds extracted from tunicates such as, Glabruquionones, prenylhydroquinone, geranylhydroquinone, Longithorone, scabellones, and conithiaquinones have different structures of linear or cyclic hydroquinone and quinones. They possess a wide range of biological activities as strong anti-tumor, anti-leukemia, anti-oxidant, anti-viral, and selective cytotoxicity properties. Other numerous compounds with unique structures and different biological activities such as Phallusiasterols with modulating the PXR receptor; Lepadins with antiplasmoidal and antitrypanosomal properties; Coproverdine with cytotoxic and anti-tumor activity; and Ningalin with a strong inhibitory effects on CK1 $\delta$ , CDK5 and GSK3 $\beta$  kinase, have been extracted from these animals. A large diversity of biological active compoundes from marine tunicates explains this realty that they have a large capacity to search and devalopement new marine medicinal compounds. It is hoped that in the future, marine drugs, have a greater portion in the drugstore shelves.

**Key words:** Tunicate, Secondary metabolite, Alkaloid, Peptide, Hydroquinon, Quinon, Biological activity

\*Address for correspondence: The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran. Email: mohebbihsn@yahoo.com