

خدای دریاها - اسفنج‌ها: توکسین‌ها و متابولیت‌های ثانویه

ندا باغبان (PhD)^{۱*}، غلامحسین محبی (PhD)^۱، مسعود زارع (MSc)^۱، ایرج نبی‌پور (MD)^۱

^۱ مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

(دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۱/۲۰ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۶/۱)

چکیده

مقدمه: اسفنج‌ها طیف وسیعی از توکسین‌ها و متابولیت‌های ثانویه را تولید می‌نمایند. زهر بسیار کشنده برخی از آن‌ها شامل قوی ترین توکسین‌های شناخته شده در طبیعت بوده و حاوی مخلوط‌های پیچیده‌ای از ترکیبات زیست‌فعال با ساختارهای مختلف شیمیایی هستند. از اهداف این مطالعه مروری نظاممند، بررسی توکسینولوژی اسفنج‌های دریایی و مطالعه توکسین‌ها و ترکیبات زیست‌فعال و مکانیسم‌های عمل آن‌ها می‌باشد.

مواد و روش‌ها: به منظور یافتن مطالعات زهرشناسی اسفنج‌های دریایی و ترکیبات زیست‌فعال آن‌ها، در اوریل ۲۰۲۱، ابتدا واژه‌های کلیدی "توکسینولوژی، توکسین، متابولیت ثانویه، آکالوئید، پپتید، ترپن، آروماتیک، استروئید و لاکتون" به صورت مجزا به همراه واژه "اسفنج" یا "پوریفرا" در پایگاه‌های داده گوگل اسکالر و PubMed، در بازه زمانی ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱ جستجو گردیدند. از مجموع ۲۱۱ مقاله، پس از بررسی‌های اولیه بر اساس اهداف مطالعه، تعداد ۱۸۴ مقاله انتخاب شدند. جستجوی واژه پوریفرا و این ترکیبات، نتیجه‌ای در بر نداشت. با توجه به محدود بودن مطالعات اختصاصی مربوط به توکسین‌ها در اسفنج در جستجوی اولیه، با جستجوی مجدد کلید واژه‌های "اسفنج و توکسین" در بازه زمانی بین سال‌های ۱۹۸۰ تا ۲۰۲۱، در پایگاه‌های داده PubMed، سایفایندر (پایگاه داده برای بررسی ترکیبات شیمیایی) و پایگاه اطلاعاتی مارین‌لیت (تحقیقات ترکیبات طبیعی دریایی)، پس از حذف مقالات مشترک، در مجموع، ۲۷ مقاله مرتبط دیگر، انتخاب و همراه با سایر مقالات انتخابی مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: برخی توکسین‌ها و ترکیبات اصلی اسفنج‌های دریایی مختلف شامل گروه‌های مختلف شیمیایی نظری اوکادائیک اسید؛ مشتقات ترپنی نظری آگلازین‌ها، اوکسوفاسیوسپونجیا، دیزیویلوزین‌ها و هیپوسپونلچین‌ها؛ پپتیدی نظری پلی‌تونامیدهای، سوریتیسیدین، اسکلریتودرمین‌ها؛ گروه‌های بسیار مختلف آکالوئیدی شامل آکالوئیدهای گوانیدینی نظری مونانکوسیدین‌ها، میکالین‌ها، کرامبیسیدین‌ها، اونگوکولین‌ها، نتامین‌ها، زارزیسین، هاچی‌جودین‌ها؛ آکالوئیدهای آکریدینی نظری آمفیدین‌ها؛ آکالوئیدهای برومینه و بروموتیروزینی نظری‌آپلیزان‌ها؛ مشتقات بنزونافتريیدینی نظری آپتامین‌ها؛ مشتقات ایمیدازولی نظری نامیدین‌ها؛ مشتقات ایندولی نظری فاسکاپلیسین‌ها، دراگماسیدین‌ها و تاپستین‌ها؛ آکالوئیدهای پپریدینی نظری سارین‌ها، مادانجامین‌ها، هالیکلوناسیکلامین‌ها و آرتوسکلرین‌ها؛ آکالوئیدهای پیریمیدینی چون لانسوئیک اسید، هیرتینادین و واریولین‌ها؛ آکالوئیدهای پپریدینی نظری آمفیدازولیدهای و پیرینادین‌ها؛ آکالوئیدهای پیروولی و پیرولوامینوکینولینی همچون ماکالوامین، دیسکورهابدین‌ها، تیستیسیکامامین‌ها و باتزلین‌ها؛ ترکیبات پیروولی نظری هیمنیالدین‌ها و نیز آکالوئیدهای کینولینی چون آراغواسپونگیولیدهای، لاترونکولین‌ها، رنبرول و لیهودین؛ ترکیبات استروئیدی چون پلانکینامین‌ها؛ لاکتون‌هایی نظری تورکاندرول‌ها، پالانول‌ها، کوشیکامیدهای، پتروسپاسپونگیولیدهای، لاترونکولین‌ها و دیگر ترکیبات با ساختارها و اثرات بیولوژیک منحصر بفرد می‌باشند.

نتیجه‌گیری: تنوع بسیار زیادی در توکسین‌ها و ملکول‌های فعال زیستی در گونه‌های مختلف اسفنج‌های دریایی وجود دارد که طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های فارماکولوژیکی و بیولوژیک شگفت‌انگیزی را ارائه می‌دهند.

واژه‌های کلیدی: اسفنج دریایی، توکسین، متابولیت ثانویه، مکانیسم عمل، اثرات فارماکولوژیک

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

Email: inabipour@gmail.com

*ORCID: 0000-0002-3932-6978

**ORCID: 0000-0002-1785-0883

^۱ این پژوهه با حمایت‌های بنیاد ملی نخبگان در قالب برنامه پسادکتری انجام پذیرفت.

زیستگاه اسفنج‌ها

اعماق مختلف دریاها و اقیانوس‌ها، زیستگاه اصلی اکثر اسفنج‌ها است اما برخی از آن‌ها در آب شیرین نیز یافت می‌گردند. آن‌ها از ابعاد مختلف، جانورانی ساده و از ابتدایی‌ترین جانوران پر سلولی به شمار می‌آیند. اندازه این جانوران متنوع است، به طوری که از اندازه‌های میلی‌متری تا چند متری یافت می‌شوند. به طور کلی، این آبزیان قادر به حرکت نیستند و معمولاً به اجسام خارجی اتصال می‌یابند؛ هر چند، در نمونه‌های نادری از آن‌ها، حرکاتی به شکل خزیدن گزارش گردیده است (۱۲-۱۴).

مقدمه

مطالعات اکولوژیک شیمیایی زیست‌مندان دریایی در سال‌های اخیر به سرعت رو به گسترش است و ترکیبات طبیعی دریایی به صورت روزافزون مورد توجه قرار گرفته‌اند. در سال‌های اخیر، بسیاری از ترکیبات جدید از منابع گیاهی و جانوری دریایی استخراج شده‌اند که بسیاری از آن‌ها دارای اثرات فارماکولوژیک منحصر به‌فردي بوده‌اند. اسفنج که از نظر فیلوجنیکی از قدیمی‌ترین متازوان‌ها است (۱ و ۲)، یک منبع شگفت‌انگیز و ارزشمند از ترکیبات طبیعی دریایی است. این بی‌مهرگان دریازی، به شاخه اسپونجیارا^۱ (اسفنج تباران)، یا پوریفرا^۲ (روزنک تباران) تعلق دارند. اسفنج‌ها، از روی خصوصیات ظاهری به چهار رده شیشه‌ای^۳، آهکی^۴، شاخی^۵ و همگون‌سوزنه^۶ تقسیم‌بندی می‌گردند. اخیراً، رده جدیدی به نام پوریفرا اینسرتا سدیس^۷ نیز پذیرفته شده‌است. در حال حاضر، تعداد ۹۱۰۴ گونه اسفنج در بانک جهانی پوریفرا^۸ (<http://www.marinespecies.org/porifera>) (WPD) era) به ثبت رسیده است که از این تعداد، ۷۹۲ گونه آهکی، ۶۸۷ گونه شیشه‌ای، ۱۲۶ گونه همگون‌سوزنه، ۷۵۰ گونه شاخی و یک گونه نیز متعلق به پوریفرا اینسرتا سدیس می‌باشدند (۳ و ۴).

اسفنج‌ها قابلیت تولید طیف وسیعی از ترکیبات را از طریق مکانیسم‌های مختلف دارند (۵-۷). برخی از توکسین‌های این جانوران، موجب سمیت در گونه‌های دیگر می‌شوند و برخی نیز کاربردهای دارویی دارند (۸-۱۱).

برخی خصوصیات آناتومیکی و تغذیه‌ای اسفنج‌ها

اسفنج‌ها دارای شکل معینی نبوده و اغلب بی‌تقارن هستند. اسکلت خارجی اکثر اسفنج‌ها آهکی و اسکلت داخلی آن‌ها از جنس کلسیت یا سیلیس می‌باشد. بدن آن‌ها شبیه به یک کیسه توخالی است که در قاعده توسط یک پایه یا بدون پایه به جسمی متصل شده‌است. حفره میانی را اسپونوگوسل^۹ گویند که از بالا توسط منفذی به نام اسکولوم یا دهانه به خارج راه می‌یابد. اسفنج‌ها از نظر اندازه و شکل اسپونوگوسل بسیار متفاوتند و جانور شناسان اسفنج‌ها، آن‌ها را بر اساس شکل اسپونوگوسل، به سه دسته آسکون^{۱۰}، سیکون^{۱۱} و لوکون^{۱۲} تقسیم‌بندی نموده‌اند. لایه بیرونی اسپونوگوسل از سلول‌های چند ضلعی مسطح به نام پیناکوسیت^{۱۳} تشکیل شده است. بعضی از این سلول‌ها، به صورت سلول‌های منفذدار لوله‌ای تمایز یافته‌اند که در گردش آب در بدن جانور دارای نقش مؤثری می‌باشند. لایه میانی مزوھیل از مواد

⁸ World Porifera Database

⁹ Spongocoel

¹⁰ Asconoid

¹¹ Syconoid

¹² Leuconoid

¹³ Pinacocytes

¹ Spongaria

² Porifera

³ Hexactinellida

⁴ Calcarea

⁵ Demospongiae

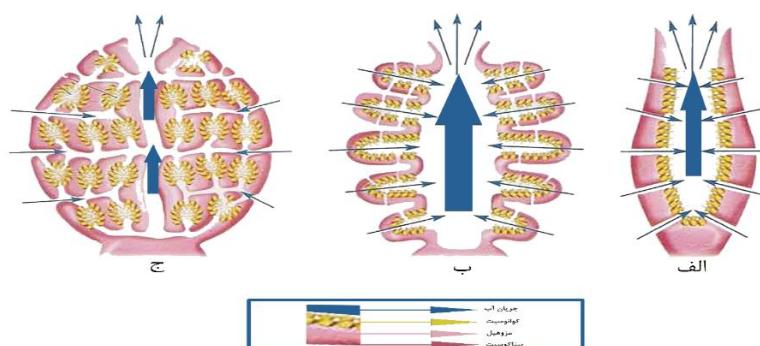
⁶ Homoscleromorpha

⁷ Porifera Incertae Sedis

واکوئل^{۱۴} (کریچه) محصور و هضم می‌شوند. ذرات غذایی بزرگ‌تر از ۰/۵ میکرون، توسط پیناکوسیت‌های پوشاننده شده در دیواره کanal‌های ورودی آب، بیگانه‌خواری می‌گردد. مواد مغذی محلول در آب دریا نیز ممکن است توسط انتقال فعال جذب شوند. مواد هضم نشده همراه آب خروجی به بیرون رها می‌شوند و غذای هضم شده نیز به صورت گلیکورژن، چربی و یا تودهای گلیکوپروتئین در تزوییت‌ها ذخیره می‌گردند. به‌دلیل سیستم کanalی متراکم و حجم گرداش زیاد آب درون اسفنج، همه سلول‌های اسفنج در تماس نزدیک با آب قرار دارند و دفع مواد زاید نیتروژنه و تبادل گازهای تنفسی از طریق نفوذ ساده انجام می‌گیرد. با توجه به سیستم تغذیه و تنفسی، این دسته از آبریان می‌توانند حاوی ترکیبات مختلف با خواص مختلف باشند (۱۶-۱۸).

پروتئینی یا کربوهیدرات‌زلاطینی و طیف وسیعی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی یا آمیبوسیت‌ها که آزادانه در آن جابجا می‌شوند، تشکیل شده‌اند. علاوه بر این، اجزاء اسکلتی و نگهدارنده‌هایی چون خارهای آهکی، سیلیسی یا الیاف پروتئینی الاستیک به نام الیاف اسفنجی در این لایه دیده می‌شود. لایه داخلی مشکل از سلول‌های تازک‌دار است که سلول‌های یقه‌ای یا کوانوسیت نامیده می‌شوند. اسفنج‌ها از راه جوانه زدن و یا تولید مثل جنسی تکثیر می‌یابند. در شکل (۱)، نمایی از ساختار اسفنج‌ها نشان داده شده است (۱۵).

اسفنج‌ها از ذرات مختلف معلقی شامل باکتری‌ها، ریزجلبک‌ها، آغازیان و مواد آلی با اندازه‌های متفاوت از ۰/۱ تا ۰/۵ میکرون تغذیه می‌نمایند. این ذرات، پس از فیلتر شدن توسط کوانوسیت‌ها و سپس ورود به اسپونگوسل، روی کوانوسیت به دام افتاده و در طول ریزپرزا به پایه کوانوسیت رانده و سرانجام در یک



شکل (۱) شمایی کلی از آناتومی یک اسفنج. (الف) آسکون: ساده و نادرترین شکل بدن؛ (ب) سیکون: فرم چین‌دار دیواره؛ (ج) لوکون: وجود انشعبات کanalی زیاد و به تبع، کوچک شدن اسپونگوسل و پیدایش بیش از یک اسکولو.

Fig 1) Basic schematic of a sponge anatomy. (A) Ascon: the simplest and rarest form of the body; (B) Sycon: Wrinkled form of the wall; (C) Leuconoid: the presence of many canal branches and, consequently, shrinkage of the spongocell and the appearance of more than one sculum.

گذشته شناسایی و جداسازی ترکیبات زیست فعال از اسفنج‌ها به دلیل علاقه به خواص دارویی آن‌ها افزایش یافته است. اما از بین این ترکیبات زیست فعال، جای

بیشتر مطالعات انجام شده بر روی اسفنج‌ها، بر روی جنبه‌های مختلفی چون طبقه‌بندی، توزیع و اکولوژی و حتی آناتومی آن‌ها انجام شده است. اما در چند دهه

^{۱۴} Vacuole

یافته‌ها

اطلاعات سمنشناستی مربوط به جانداران دریایی نسبت به موارد خشکی بسیار محدود است. بر اساس متون، اسفنج‌ها، حاوی ترکیبات زهری هستند که شرایط محیطی و جغرافیایی بر میزان سمیت آن‌ها تأثیرگذار است (۱۹ و ۲۰). برخی از سمی ترین ترکیبات شناخته شده از طبیعت، از اسفنج به دست آمده‌اند. فعالیت‌های بیولوژیکی چون اثرات ضدباکتری، ضدپیروزی، ضدقارچی، ضدمالاریا، ضدالتهابی، ضددردی و سرکوب عصبی این ترکیبات مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۹، ۲۱ و ۲۲). بیش از ۱۰ درصد از اسفنج‌های دریایی مورد بررسی، دارای فعالیت‌های سمیت سلولی بودند (۲۳-۲۶). سمیت سلولی برخی از ترکیبات آن‌ها نسبت به انواع خاصی از رده‌های سلول سرطانی بدخیم، آن‌ها را به اهداف دارویی بالقوه برای درمان بیماری‌های چند عاملی نظری سرطان تبدیل می‌کند.

بحث

منشاء ترکیبات زهری اسفنج‌ها

اسفنج‌ها دارای منشاء ترکیبات زهری متفاوتی می‌باشند. توكسین‌های دفع شده توسط سایر حیوانات و گیاهان، توسط اسفنج‌ها به عنوان غذا از طریق فیلتر نمودن آب دریا جذب می‌شوند و آن‌ها ممکن است این توكسین‌ها را ذخیره و برای عملکردهای متابولیکی خود (متabolیت‌های ثانویه) مجدد استفاده نمایند (۸). همچنین، اسفنج‌ها می‌توانند توكسین‌های خود را از طریق متابولیسم طبیعی تولید نمایند (۲۷). توكسین‌های تولید شده توسط موجودات دیگر، در درون یا روی سطح اسفنج‌ها قرار می‌گیرند (۲۸).

حالی مطالعه‌ای که منحصرًا به بررسی توكسینولوژی این جانداران و توكسین‌های آن‌ها پردازد برای علاقه‌مندان این حوزه، احساس می‌گردد. لذا، از اهداف از این مطالعه مروری نظاممند، بررسی توكسینولوژی اسفنج‌های دریایی و توكسین‌ها و ترکیبات استخراج شده از آن‌ها و مکانیسم‌های عمل آن‌ها می‌باشد.

مواد و روش‌ها

به منظور یافتن مطالعات زهرشناسی اسفنج‌های دریایی و ترکیبات زیست فعال استخراج شده از آن‌ها، ابتدا واژه‌های کلیدی توكسینولوژی، توكسین، متابولیت ثانویه، آکاللوئید، پیتید، ترپن، آروماتیک، استروئید، لاکتون هریک به صورت جداگانه به همراه واژه اسفنج یا پوریفرا در عنوان مقالات در پایگاه‌های داده گوگل اسکالر و PubMed در بازه زمانی ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱ جستجو گردیدند. از مجموع ۲۱۱ مقاله یافت شده، پس از بررسی اولیه بر مبنای هدف مورد نظر، تعداد ۱۸۴ مقاله انتخاب شدند. در جستجوی واژه پوریفرا و این ترکیبات، مقاله مرتبط یافت نشد. همچنین، با توجه به محدودیت بسیار مطالعات اختصاصی مربوط به توكسین‌ها در اسفنج، با جستجوی کلید واژه‌های "اسفنج و توكسین" در یک بازه بیشتر زمانی بین سال‌های ۱۹۸۰ تا ۲۰۲۱، در عنوان مقالات PubMed، سایفایندر^{۱۵} (پایگاه داده برای بررسی ترکیبات شیمیایی) و پایگاه اطلاعاتی مارین‌لیت^{۱۶} (تحقیقات ترکیبات طبیعی دریایی)، مورد بررسی و در این جستجو نیز در مجموع ۲۷ مقاله مرتبط دیگر انتخاب و همراه با سایر مقالات انتخابی، مورد بررسی قرار گرفتند.

^{۱۵} Scifinder
^{۱۶} Marin Lit

اسفنج‌ها ممکن است در برابر موجوداتی که به صورت انگل بر روی آن‌ها یا درون آن‌ها قرار می‌گیرند، ترکیبات شیمیایی خاصی را رها سازند. در فصلی که زوآنتیدهای سفید یا صورتی (*Palythoa*) بر روی اسفنج مایل به قرمز (*Trikentriion flabelliformis*) رشد می‌کند، غلظت ترکیبی به نام "تریکترین" در اسفنج افزایش می‌یابد تا این انگل از خود دفع نماید (۲۷ و ۳۳) (شکل ۲-ر). اسفنج‌ها دارای اثرات دافع باکتری هستند. آن‌ها توانایی شناخت سلول‌های غیرخودی را از خودی از طریق سیگنال‌های شیمیایی و دفع آن‌ها از طریق تولید ترکیباتی با خاصیت آنتی‌بیوتیکی دارند (۳۴) (شکل ۲-س). در مورد همزیست‌ها در هتل‌های اسفنجی،^{۲۴} قابل ذکر است که تعداد بیشماری از حیوانات، گیاهان و میکروب‌ها وجود دارند که بدون رابطه متقابل مفید (همزیستی) یا مضر (انگل و باکتری) در داخل و خارج بدن اسفنج‌ها زندگی می‌کنند. این موجودات فقط مهمان بوده و اسفنج‌های میزبان آن‌ها به "هتل‌های اسفنجی" نیز معروف شده‌اند. فعل و انفعالات این گونه‌ها ممکن است منجر به تولید مواد شیمیایی منحصر به‌فردی گردد که در درون یا سطح اسفنج‌ها به دام بیفتند (۲۸) (شکل ۲-ض). اسفنج یکی از ساده‌ترین ارگانیسم‌های چند سلولی است که برخی از آن‌ها ریشه‌های باستانی^{۲۵} داشته و قدمت طولانی بیش از چند صد سال دارند که به عنوان فسیل‌های زنده شناخته می‌شوند. در این مدت تکامل یافته‌اند و طی این سال‌ها وقت داشته‌اند تا از طریق مسیرهای بیوستزر متعدد، مواد شیمیایی جدید تولید کنند (۱ و ۳۵) (شکل ۲-ط).

برخی علل بیولوژیکی سمیت

دلایل بیولوژیکی متعددی نظیر دفاع شیمیایی^{۱۷}، حمله شیمیایی^{۱۸}، زیست فرسایش^{۱۹}، فعل و انفعالات شیمیایی در واکنش به همزیست، فعالیت‌های ضدانگلی^{۲۰} و ضدباکتری^{۲۱}، همزیستی در هتل‌های اسفنجی^{۲۲} و وجود منشاء باستانی^{۲۳}، موجب زهرآگین شدن اسفنج‌ها نسبت به سایر بی‌مهرگان دریایی شده است. از آنجا که اسفنج‌ها دارای سکون هستند و قادر به فرار از چنگال شکارچیان خود نیستند، برای دفع شکارچیان ممکن است از دفاع شیمیایی استفاده نمایند و زهر خود را به کار ببرند (۲۹) (شکل ۲-الف). در مناطق مناسب برای زیست اسفنج‌ها، نظیر صخره‌های مرجانی، فضا و منابع دیگر محدود هستند و بدین لحاظ، موجب رقابت بین انواع بی‌مهرگان دریایی می‌گردد. زهرآگین بودن اسفنج‌ها و حمله شیمیایی به رقبا، این مزیت را برای رقابت با سایر بی‌مهرگان دریایی فراهم می‌آورد (۱۹) (شکل ۲-ب). همچنین، برخی از گونه‌های اسفنج‌ها، کلسلیت‌های محل زندگی خود مانند صخره‌های مرجانی و دیگر ساختارهای کربنات کلسیمی را تجزیه نموده و مجددأ در اختیار حیوانات و گیاهان روی صخره‌ها قرار می‌دهند. این زیست فرسایش اسفنج‌ها و تجزیه کربنات کلسیم، منجر به تولید ترکیبات شیمیایی اسید فسفاتاز و آنزیم‌های لیزوژومی می‌گرددند (۳۰ و ۳۱) (شکل ۲-ج). علاوه بر این، برخی از گونه‌ها قادر به زندگی در اسفنج‌ها یا روی آن‌ها هستند و تولید مواد و فعل و انفعالات شیمیایی مناسب برای حیات آن‌ها توسط اسفنج انجام می‌شود (۳۲) (شکل ۲-د). علاوه بر این،

^{۱۷}Chemical defense

^{۱۸}Chemical offence

^{۱۹}Bio-erosion

^{۲۰}Anti-parasitic

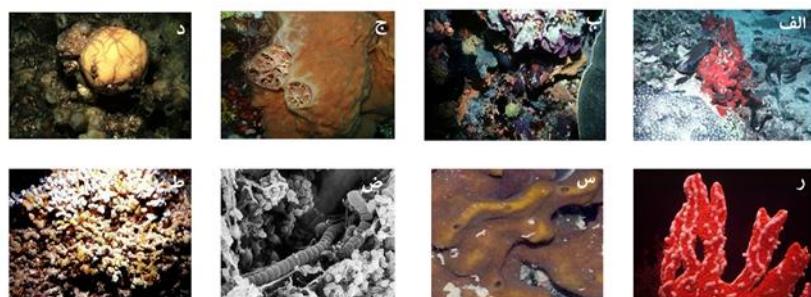
^{۲۱}Antibiotic

^{۲۲}Symbionts in sponge hotels

^{۲۳}Ancient Origins

^{۲۴}Symbionts in Sponge Hotels

^{۲۵}Ancient Origins



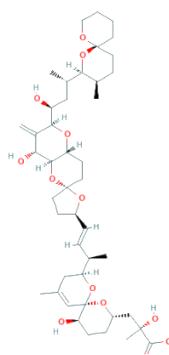
شکل ۲). برخی علل بیولوژیکی توكسیک بودن اسفنج‌های دریایی. (الف) ماهی‌ها در حال تغذیه از اسفنج *Monanchora unguiculata*. (ب) اسفنج *Myrmekioderma granulatum* و سایر بی‌مهرگان دریایی بی‌ حرکت که برای زندگی بر روی صخره‌های مرجانی رقابت می‌کنند؛ (ج) گونه‌های *Cliona* مسئول بیشتر فرسایش زیستی و بازیافت کریبات کلسیم در صخره‌های مرجانی هستند؛ (د) اسفنج *Suberites sp.* که ستاره‌های دریایی اکینودرم افیوروئید سطح آن را پوشانده‌اند؛ (ر) مرجان زوآتنید (انگل) که روی اسفنج مایل به قرمز (*Trikentriion flabelliformis*) در حال رشد است؛ (س) اسفنج آثر آنتی‌بیوتیکی دارد؛ (ض) تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی مربوط به سیانو باکتری‌های رشتهدی *Neopetrosia exigua* در برابر *S. aureus* است؛ (ط) اسفنج *Vaceletia sp.* که به عنوان مهمان در اسفنج *Dysidea* به عنوان یک هتل اسنجی زندگی می‌کنند؛ (ظ) اسفنج *Oscillatoria sp.* که در غارهای یک صخره مرجانی در دریا پیدا شده و جد آن در پایان دوره کرتاسه منقرض شده است.

Fig 2). Some biological causes of sea sponges toxicities; (A) Fish feeding on *Monanchora unguiculata* sponges; (B) *Myrmekioderma granulatum* sponges and other immobile marine invertebrates that compete for life on coral reefs; (C) *Cliona* species are responsible for most of the biodegradation and recycling of calcium carbonate in coral reefs; (D) *Suberites sp* sponge covered by echinoderm *Ophiuroidea* starfish; (E) Zoanthid coral (parasite) growing on red sponge (*Trikentriion flabelliformis*); (F) Sponge *Neopetrosia exigua* has antibiotic effect against *S. aureus*; (G) Scanning electron microscope image of *Oscillatoria sp.* who survives as symbiosis on the *Dysidea* sponge as a sponge hotel; (H) Sponge *Vaceletia sp.* is a "living fossil" found in the caves of a coral reef in the sea, and its ancestor is extinct end of the Cretaceous.

این، از منابع عمده دیگری، توسط دینوفلازلات‌های جنس‌های پروروستروم^{۲۸}، بیشتر شامل پروروستروم لیما^{۲۹} و پروروستروم کونکاویوم^{۳۰} و نیز دینوفیزیس^{۳۱} عمده‌اً شامل دینوفیزیس اکوتا^{۳۲}، دینوفیزیس اکومینات^{۳۳} و دینوفیزیس فورتی^{۳۴} نیز تولید می‌گردند (۳۷).

برخی از توكسین‌های استخراج شده از اسفنج‌ها اوکادائیک اسید

اوکادائیک اسید (شکل ۳)، $C_{44}H_{68}O_1$ ، نخستین بار در سال ۱۹۸۱، از اسفنج سیاه هالیکوندریا اوکادای^{۲۶} و نیز هالوکندریا ملانودوسیا^{۲۷} توصیف گردید (۳۶)؛ علاوه بر



شکل ۳ ساختار اوکادائیک اسید (منبع: پابکم)

Fig 3) Structure of okadaic acid (source: pubchem)

³¹ *Dynophysis*

³² *D. acuta*

³³ *D. acuminata*

³⁴ *D. fortii*

²⁶ *Halichondria okadai*

²⁷ *H. melanodocia*

²⁸ *Prorocentrum*

²⁹ *P. lima*

³⁰ *P. concavum*

PP2A هستند (۴۶). اخیراً، قدرت بازدارندگی آنالوگ اوکادائیک اسید، ۱۹-اپی اوکادائیک اسید^{۳۷}، یا بلیزینیک اسید^{۳۸} و به طور عمده روی PP1 نشان داده شده است (۴۷). غلظت ۱۵۰ نانومولار ۱۹-اپی اوکادائیک اسید، موجب القاء همان اثرات نوروتوكسیک بر روی موش صحرایی گردید که در ۰/۵ نانومولار مشاهده شده در اوکادائیک اسید مشاهده شده بود (۴۸). در چند دهه گذشته، اثرات سمیت بالقوه OA، فراتر از نقش آن به عنوان یک توکسین عامل سندروم اسهال صدفی (DSP)، مطرح بوده است. تغییرات در DNA و اجزای سلولی و همچنین تأثیرات آن بر سیستم ایمنی و عصبی و حتی رشد جنینی به طور فرایندهای گزارش شده است. علاوه بر این، اثرات بالقوه اوکادائیک اسید به عنوان یک عامل کارسینوژن و نیز اثرات آن بر سلامت انسان مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در این بررسی‌ها، نتایج حاصل از همه این مطالعات به منظور روشن شدن نقش این توکسین، نه تنها به عنوان یک القاء کننده DSP بلکه همچنین به عنوان علت تغییرات در سطح سلولی و مولکولی، جمع‌آوری و اصلاح گردیده و اهمیت نظارت بیولوژیکی آن را برجسته می‌نماید.

مهر پروتئین فسفاتاز، منجر به افزایش چشمگیر فسفوریلاسیون تعدادی از پروتئین‌ها و در نتیجه تغییرات مهم سلولی می‌گردد. برخی تغییرات سلولی مربوط به توانایی اوکادائیک اسید برای مهار PP گزارش شده است و فرآیندهای مکانیسمی ایجاد شده توسط این توکسین کاملاً درک نشده است زیرا همه اثرات مشاهده شده پس از مواجهه با این توکسین را نمی‌توان با این مهار توجیه نمود.

اوکادائیک اسید، همچون سایر فیکوتوكسین‌ها^{۳۵}، توسط صدف‌ها، عمدهاً صدف‌های دوکفه‌ای و برخی ماهی‌ها، با تغذیه فیتوپلانکتون‌ها تجمع می‌باید و مصرف آن توسط انسان موجب مسمومیت‌های غذایی شدیدی می‌گردد (۳۸)؛ به این مقوله به تفصیل، در مطالعه محبی و همکاران، پرداخته شده است (۳۹). دوز میانه مهلک (LD₅₀) آن در تجویز داخل صفاقی (۴۰) و نیز دوز بدون مشاهده عوارض سوء (LOAEL) در موش‌ها (۴۱)، به ترتیب ۱۹۲ و ۷۵ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن گزارش گردیده است. داده‌های انسانی شیوع مسمومیت در سال ۱۹۷۸ در ژاپن، میزان LOAEL را ۱/۶-۱/۲ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن برآورد نموده بود (۴۲).

رابطه توکسین‌های مرتبط با اوکادائیک اسید، با علائم گوارشی چند دهه پیش برقرار شد و اولین مورد ثبت شده DSP پس از مصرف صدف در سال ۱۹۶۱ در هلند رخ داد؛ هر چند که در آن زمان، هیچ ارتباطی با فیتوتوکسین‌ها یافت نشد (۴۳)؛ تا اینکه بیالوژان و تاکای (Bialojan & Takai) (۴۴)، کشف نمودند که در سندروم DSP، این اوکادائیک اسید است که می‌تواند موجب مهار برخی پروتئین فسفاتازها^{۳۶} (PP)، به ویژه پروتئین فسفاتاز نوع ۱ (PP1) و ۲A (PP2A) و ۲B (PP2B) و نیز پروتئین فسفاتازهای نوع ۴ و ۵ (PP4, PP5) گردد (۴۵). این ویژگی، منحصر به خود اوکادائیک اسید نیست و اکثر سموم گروه اوکادائیک کم و بیش توانایی مهار برخی از پروتئین فسفاتازها را نشان داده‌اند. در مطالعه تاکای و همکاران، اثبات گردید که اوکادائیک اسید، DTX-1 و DTX-2، مهارکننده‌های قوی PP1 و PP2A و با میل ترکیبی قابل توجه‌تر برای

³⁷ 19-epi-okadaic acid

³⁸ Belizeanic Acid

³⁵ Phycotoxins

³⁶ Protein Phosphatases (PP)

الكل‌ها، آلدھید یا کتون‌ها، دارای اکسیژن می‌باشند. ترپن‌های هیدروکربنی بر اساس تعداد واحد ایزوپرن (C₅H₈) شامل انواع گوناگونی هستند. همی‌ترپن^{۴۰}، مونوترپن^{۴۱}، سزکوئی‌ترپن^{۴۲}، دی‌ترپن^{۴۳}، سزترپن^{۴۴}، تری‌ترپن^{۴۵}، تتراترپن^{۴۶} و پلی‌ترپن^{۴۷} که به ترتیب از ۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷ و ۸ واحد ایزوپرن و زنجیره بلندی از ایزوپرن‌ها تشکیل شده‌اند (۵۳ و ۵۴).

آگلازین‌ها^{۴۸}

آگلازین‌ها گروه بزرگی از توكسین‌ها و متابولیت‌های ثانویه اسفنج دریایی گونه اگلاس^{۴۹} هستند. آگلازین‌های A، B، C و D (شکل‌های ۴-۱-۴-۹-a) دی‌ترپنوتیوئیدهای دو حلقی با یک واحد متیل‌آدنینیوم، با اثرات مهاری بر واکنش‌های آنزیمی میکروگرم^{۵۰} از اسفنج دریایی نارنجی اوکیناوایی گونه اگلاس، توسط ناکامورا (Nakamura) و همکاران، جدا گردیده و ساختارهای آن بر اساس داده‌های طیفی و شیمیایی آن‌ها تعیین شدند (۵۵). در طی مطالعه آن‌ها، مشخص گردید که عصاره این اسفنج دریایی دارای فعالیت‌های ضد اسپاسم، ضد میکروبی و اثرات مهاری بر واکنش‌های آنزیمی N⁺/K⁺ATPase می‌باشد. آن‌ها قبل از ارزشمند در مطالعه پیامدهی سلولی گشته است (۵۶).

پیمنتل (Pimentel) و همکاران، در جستجوی داروهای جدید با منشاء طبیعی با پتانسیل ضدسرطانی، عمل آگلازین B که یک ترکیب خالص شده از اسفنج دریایی سولفون^{۵۷} بود، به نام آگلاسیدین-A^{۵۱} (شکل ۴-۵)، معرفی نموده بودند.

آگلازین B که یک ترکیب خالص شده از اسفنج دریایی پیمنتل (Pimentel) و همکاران، در جستجوی داروهای جدید با منشاء طبیعی با پتانسیل ضدسرطانی، عمل آگلازین B که یک ترکیب خالص شده از اسفنج دریایی سولفون^{۵۷} بود، به نام آگلاسیدین-A^{۵۱} (شکل ۴-۵)، معرفی نموده بودند.

در سال‌های گذشته، تعداد فزاینده‌ای از مطالعات توکسینولوژی، اثرات سمی اوکادائیک اسید را در سطوح مختلف، از جمله سمیت سلولی، سمیت ژنی، سمیت سیستم ایمنی، سمیت جنینی، سمیت عصبی و سلطان‌زایی گزارش نموده‌اند و نشان داده شده است که سمیت این ترکیب محدود به خطرات حاد مربوط به پتانسیل اسهال‌زایی آن نیست بلکه شامل خطر قابل توجهی در سطوح سلولی، مولکولی و ژنتیکی است (۴۹). هیچ داده‌ای در مورد اثرات مزمن یا تحت مزمن اوکادائیک اسید در انسان گزارش نشده است. هرچند، بر اساس برخی مطالعات in vitro و in vivo مواجهه مزمن با آن، با تشکیل تومور در سیستم گوارشی مرتبط است (۴۹). مقررات ۸۵۳ مصوب اروپا در اوریل ۲۰۰۴ (Regulation (EC) No. 853/2004) مجاز ۱۶۰ میکروگرم معادل اوکادائیک اسید در هر کیلوگرم را تعیین نموده است (۵۰). چهار سال بعد، سازمان ایمنی مواد غذایی اروپا (EFSA)^{۳۹}، این سطح را به ۴۵ میکروگرم در کیلوگرم، کاهش داد تا از عوارض احتمالی این توكسین قوی جلوگیری نماید (۵۱). گذشته از عوارض ناخوشابند، این مکانیسم، دلیل اصلی تبدیل اوکادائیک اسید به یک ابزار فارماکولوژیکی بسیار ارزشمند در مطالعه پیامدهی سلولی گشته است (۵۲).

برخی توكسین‌های ترپنی

ترپن‌ها، گروهی از ترکیبات آلی هستند که در طبیعت گسترده‌گی فراوانی دارند. بسیاری از ترپن‌ها دارای ساختار ساده هیدروژن و کربن هستند اما ترکیباتی نیز وجود دارند که ساختمان مولکولی آن‌ها همچون

^{۴۶} Tetraterpene

^{۴۷} Polyterpene

^{۴۸} Agelasine

^{۴۹} Agelas sp.

^{۵۰} Guanidinylethylsulfone

^{۵۱} Agelasidine-A

^{۳۹} European Food Safety Authority

^{۴۰} Hemiterpene

^{۴۱} Monoterpane

^{۴۲} Sesquiterpene

^{۴۳} Diterpene

^{۴۴} Sesterterpene

^{۴۵} Triterpene

(Masayoshi) و همکاران، مشخص گردید که دیترپین‌های آکالالوئیدی آگلازین‌های B، C و D، از یک اسفنج دریایی اندونزیایی از جنس اگلاس، نسبت به مایکروبکتریوم در دوره غیرفعال آن بسیار مؤثر می‌باشند. از این میان، مشخص گردید که آگلازین D، مستقیماً به پروتئین نوترکیب BCG3185c متصل می‌شود. مشخص گردید که این پروتئین، یک هدف اصلی آگلازین D است.^{۵۸}

استوت (Stout) و همکاران، تعداد نه دیترپین آکالالوئیدی را از اسفنج کارائینی آگلاس سیترینا^{۵۴} جداسازی نمودند که در این میان تنها آگلازین E^{۵۵} (شکل ۴-۷)، سمیت سلولی قوی علیه رده سلولی CLL برابر 10IC_{50} میکرومولار را نشان داد.^{۵۹}

چو (Chu) و همکاران، سه آکالالوئید دیترپینی سیتو توکسیک ایزو-آگلازین C (شکل ۴-۸)، آگلازین J (شکل ۴-۹) و نموئکین G از آگلاس ناکاموری^{۶۰} جمع شده در دریای چین جنوبی بدست آوردنده ایزو-آگلازین C در برابر رده‌های سلولی K562، HCT-116، HL-60، با مقادیر IC_{50} به ترتیب $19/8$ ، 16 و $12/4$ میکرومولار دارای سمیت سلولی بود.^{۶۰}

سایر توکسین‌های ترپنی

یائو (Yao) و همکاران، آکالالوئید سزترپین سولفاته سیتو توکسیک A^{۱۹}-اوکسوفاسیوسپونجیا (شکل ۴-۱۰) را از اسفنج گونه فاسیوسپونجیا^{۵۷} جداسازی نمودند که در مقابل رده‌های سلولی LU-1 و MCF-7، IC_{50} برابر $21/8$ ، 5 و $13/4$ میکرومولار سیتو توکسیک بود.^{۶۱}

آگلاس کلاترودس بود^{۵۲} را برای سمیت سلولی توسط روش MTT، بر دو سلول سرطانی پستان انسانی SKBr3 (MCF-7) و (PC-3)، سلول‌های سرطان پروستات در غلظت‌های کلسیم داخل سلولی، مورد مطالعه قرار دادند. میزان زنده مانی سلولی با آگلازین B در هر دو رده سلول سرطانی پستانی IC_{50} و $3/22$ میکرومولار و در مقایسه با فیبروبلاست‌ها $32/91$ (میکرومولار) کمتر بود؛ همچنین، میزان IC_{50} برای PC-3 برابر $6/86$ میکرومولار بود. آگلازین B موجب افزایش چشمگیر غلظت کلسیم داخل سلولی در سلول‌های MCF-7، SKBr3 و PC-3 گردید. با استفاده از میکروسکوپ کانفوکال همراه با یک سیستم پروفیوژن، مشاهده گردید که این توکسین، موجب رهاسازی کلسیم از شبکه آندوپلاسمی می‌گردد. همچنین، نشان داده شد که آگلازین B، یک مهار قوی $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}^{\text{ase}}$ را در شبکه آندوپلاسمی ایجاد می‌نماید. این ترکیب موجب قطعه قطعه شدن DNA و کاهش بیان ضد آپوپتوزی پروتئین 2 و فعال‌سازی کاسپیاز می‌گردد.^{۵۶} در مطالعه کوبایاشی (Kobayashi) و همکاران، نیز نشان داده شده بود که آگلاسیدین C (شکل ۴-۶) و آگلازین B، موجب مهار قوی $\text{N}^{+}/\text{K}^{+}\text{ATP}^{\text{ase}}$ مغزی و کلیوی و همچنین، $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}^{\text{ase}}$ شبکه آندوپلاسمی توسط اسفنج دریایی می‌گردد.^{۵۷}

یکی از مهم‌ترین دلایل شیوع گستردگی سل، توانایی خاموش شدن عامل ایجاد کننده آن، مایکروبکتریوم توپرکلوزیس است. کشف ترکیبات جدید ضد مایکروبکتریوم، مؤثر در هر دو حالت فعل و خفتة از نیازهای مبرم دارویی بهشمار می‌آید. در مطالعه ماسایوشی

^{۵۵} Agelasine E

^{۵۶} Agelas nakamurai

^{۵۷} Fasciospongia sp

⁵² Agelas clathrodes

⁵³ Agelasidine C

⁵⁴ Agelas citrina

نتایج مطالعه حامد (Hamed) و همکاران، بر روی اثر ترکیب $(-)-N$ -متیل ملمئون- A بر روی سلول‌های H4IE نتایج مشابهی را نشان داد؛ ترکیب $(-)-N$ -متیل ملمئون- A ، فعالیت سیتو توکسیک ضعیفی را با مقدار IC₅₀ بیش از ۵۰ میکرومولار و $(-)-4$ -متیلامینوآوارون و $(-)-3$ -متیلامینوآوارون، مقادیر IC₅₀ به ترتیب ۴۰ و ۲۵ میکرومولار را نشان دادند (۶۵).

مطالعات انجام شده بر روی ترکیبات $2'$ -دیبروموفنوكسی) $3',4,5,6$ -ترتابروموفنول^{۶۴} (شکل ۴-۱۵)، $2'$ -دیبروموفنوكسی) $4,6$ -دیبروموفنول^{۶۵} (شکل ۴-۱۶) و $2'$ -دیبروموفنوكسی) $3,5$ -دیبروموفنول^{۶۶} (شکل ۴-۱۷) و ناکیجنول^{۶۷} G (شکل ۴-۱۸) استخراج شده از اسفنج‌های دریایی، نشان دادند که این ترکیبات با قابلیت مهار PTP1B می‌توانند برای کنترل چاقی و دیابت استفاده شوند.

نتایج مطالعات جیائو (Jiao) و همکاران، بر روی ترکیبات دیزیپولوزین^{۶۸} D-A (شکل ۴-۱۹) تا ۲۲ (۶۸) و نتایج مطالعات هونگ (Hong) و همکاران، بر روی ترکیبات هیپوسپونلاچین^{۶۹} A، B (شکل‌های ۴-۲۳-۲۴) (۶۹) نشان دادند که این ترکیبات بر اساس دوز مصرفی تولید IL-4 را سرکوب کرده و به طور قابل توجهی انتشار RBL-2H3 LTB4 را در سلول‌های فعال شده در مقایسه با شاهد مهار می‌کنند.

مطالعات لی (Li) و همکاران، بر روی ترکیبات استخراج شده از اسفنج گونه سپنگونی^{۷۰} داکتیلوسپونجنون^{۷۱} D,B,A (شکل ۴-۲۷) شامل داکتیلوسپونجنون^{۷۱} A به ترتیب ۹، ۴۵ و ۵۰ میکرومولار را نشان داد (۶۴).

بر اساس مطالعه سیاگلیا (Ciaglia) و همکاران، ترکیبات DHG^{۵۸} شکل ۴-۱۱ از طریق تداخل در ترشح سایتوکین‌ها، مسیرهای التهابی را مهار می‌کند و قابلیت استفاده به عنوان یک ماده ضد التهابی موضعی را دارد (۶۲). همچنین، مطالعه روابط ساختار فعالیتی مشتقات سزکویی ترپن‌های جدا شده از اسفنج دریایی گونه سربریفورمیس توسط وان کیم (Van Kiem) و همکاران، نشان می‌دهد که گروه هیدروکسیل در موقعیت C-14 نقش مهمی در مهار تولید NO دارد. بنابراین، این مطالعه ثابت کرد که ترکیب ایلیماکوئینون^{۵۹} با ساختار نشان داده شده در شکل ۴-۱۲ می‌تواند ماده ضد التهابی قوی‌ای باشد (۶۳).

اسفنج دیسیدئا اووارا^{۶۰} منبع سرشاری از سزکوئی ترپن الکالوئید کینونی یا هیدروکینونی است که فعالیت‌های مختلف ضدلشمانیایی، ضدپلاسموئیدی، ضدشیستوزومی و سیتو توکسیسیتی را نشان داده است. سزکوئی ترپن‌های $(-)-4$ -متیلامینوآوارون^{۶۱} (شکل ۴-۱۳) $(-)-N$ -متیل ملمئون- A ^{۶۲} و $(-)-3$ -متیلامینوآوارون^{۶۳} (شکل ۴-۱۴) جدا شده از دیسیدئا اووارای مدیرانه در فتحیه ترکیه جداسازی نمودند که مشخص گردید ترکیب $(-)-3$ -متیلامینوآوارون بسیار توکسیک است. هر چند، ترکیب $(-)-N$ -متیل ملمئون- A بر روی رده سلولی L5178Y فعالیت سمیت سلولی بسیار ضعیفی را نشان داد. نتایج حاصل از مطالعه اثر این ترکیبات بر روی رده سلولی HCT116 نیز به ترتیب سیتو توکسیسیته ضعیفی را برای سه ترکیب $(-)-4$ -متیلامینوآوارون، $(-)-N$ -متیل ملمئون- A و $(-)-3$ -متیلامینوآوارون با مقادیر IC₅₀ به ترتیب ۹، ۴۵ و ۵۰ میکرومولار را نشان داد (۶۴).

^{۶۵} 2-(2',4'-dibromophenoxy)-4,6-dibromophenol

^{۶۶} 2-(2',4'-dibromophenoxy)-3,5-dibromophenol

^{۶۷} Nakijinol

^{۶۸} Dysivillosin

^{۶۹} Hipposponlachnin

^{۷۰} Dactylospongia

^{۷۱} Dactylospongenone

^{۵۸} 9, 11-dihydrogracilin A

^{۵۹} Ilimaquinone

^{۶۰} Dysidea avara

^{۶۱} $(-)-4'$ -methylaminoavarone

^{۶۲} $(-)-N$ -methylmelemeleone-A

^{۶۳} $(-)-3'$ -methylaminoavarone

^{۶۴} 2-(2'-dibromophenoxy)-3,4,5,6-tetrabromophenol

گویی (Gu) و همکاران به بررسی فعالیت ضدالتهابی دیسیدینوئید B^{۸۴} (شکل ۴-۳۹) در سلول‌های ماکروفاز موش RAW264.7 تحریک شده با LPS و گورخر ماهی تحریک شده با CuSO₄ پرداختند و نشان دادند که این ترکیبات از طریق فعال‌سازی TNF-α و IL-6 نقش مهمی در تنظیم التهاب دارند (۷۴).

بر اساس مطالعات لuo (Luo) و همکاران، ترکیبات داکتیلوسپین A-E^{۸۵} (شکل‌های ۴-۴۰-۴۴)، اثرات ضدالتهابی قوی از طریق مهار تولید NO در غلاظت ۱۰ میکرومتر نشان داد. علاوه بر این، میزان تکثیر سلول‌های میکرومترا نشان داد. افزایش میکرومولا ر از این ترکیب RAW 264.7 تحت تأثیر ۱۰ میکرومولا ر از این ترکیب ۱۵۱/۲ درصد بود، که نشان می‌دهد اثر سیتوکسیتی ندارد. ارزیابی بیولوژیکی نشان داد که میزان R-7 متوكسی بوتنولید بر فعالیت این ترکیب تأثیر مثبت می‌گذارد (۷۵).

Tai (Tai) و همکاران، گزارش دادند که ترکیب ۱۷-دهیدروکسی‌سپونالاکتون^{۸۶} (شکل ۴-۴۵)، به طور قابل توجهی تولید آئیون سوپراکسید و انتشار الاستاز را در غلاظت ۱۰ میکرومولا ر کاهش می‌دهد و همچنین نتایج مطالعات آن‌ها نشان داد شد که ترکیب (-)-اسپونالیزولید B^{۸۷} (شکل ۴-۴۶) دارای فعالیت مهاری قوی در برابر تولید آئیون سوپراکسید در همان غلاظت است. با توجه به فعالیت غیرسیتوکسیک و اثر مهاری قوی نسبت به تولید آئیون سوپراکسید و آزادسازی الاستاز، این دو ترکیب را می‌توان از عوامل ضدالتهابی امیدوار کننده محسوب نمود (۷۶).

انانتیومر ململئون^{۷۲} B (شکل ۴-۲۸)، دیسیدامین^{۷۳} (شکل ۴-۲۹) و O-۱۹-متیل‌پلورول^{۷۴} (شکل ۴-۳۰) نشان داد که این ترکیبات اثرات مهاری قوی برای تولید سیتوکین‌های التهابی (IL-6، IL-1β، IL-8 و IL-2) در سلول‌های THP-1 تحت تأثیر LPS در غلاظت‌های ۲/۱-۹/۵ IC₅₀ میکرومولا ر دارند (۷۰).

مطالعات لی و همکاران بر روی پوپولوهونون H^{۷۵} (شکل ۴-۳۱) استخراج شده از اسفنج گونه داکتیلوسپونجیا الگانس نشان دادند که این ترکیب در غلاظت ۱۰ میکرومولا ر دارای فعالیت مهاری قوی در برابر IL-6 که یک سیتوکین التهابی است، دارا می‌باشد (۷۱). گویی (Gu) و همکاران، گزارش کردند که سپتووزون A^{۷۶} (شکل ۴-۳۲) در گورخر ماهی فلورستن تحریک شده با IL-6، فعالیت ضدالتهابی از طریق غیرفعال‌سازی CuSO₄ پیامدهی NF-kB نشان می‌دهد (۷۲).

بر اساس مطالعات چتو (Cheu) و همکاران، ترکیبات اسپونالاکتون^{۷۷} (شکل ۴-۳۳)، O-۱۷-استیل اسپیسپونجیاتریول^{۷۸} (شکل ۴-۳۴)، O-۱۷-استیل اسپونجیاتریول^{۷۹} (شکل ۴-۳۵)، α-۱۵، α-۱۶ دی ماتوکسی-۱۵،۱۶-دی هیدروپیسپونگیاتریول^{۸۰} (شکل ۴-۳۶)، α-۱۵-اتوکسی اپی اسپونجیاتریول-۱۶-(H۱۵)-وان^{۸۱} (شکل ۴-۳۷) و اپیسپونجیاتریول^{۸۲} (شکل ۴-۳۸) با مهار تولید NO فعالیت ضدالتهابی از خود نشان می‌دهند که فعالیت‌های ضعیفتر اسپونالاکتون در مقایسه با سایر ترکیبات نشان می‌دهد که حلقه A^{۸۳}-A₂-oxo-3-هیدروکسی سیکلوهگزان برای فعالیت مهاری ضروری است (۷۳).

^{۸۰} 15α,16α-dimethoxy-15,16-dihydroepispongiatriol

^{۸۱} 15α-ethoxyepispongiatriol-16(15H)-one

^{۸۲} Epispongiatriol

^{۸۳} 2-oxo-3-hydroxycyclohexane ring A

^{۸۴} Granulosane

^{۸۵} Dactylospene

^{۸۶} 17-dehydroxysponalactone

^{۸۷} Sponalisolide

^{۷۲} Ent-melemeleone

^{۷۳} Dysidaminone

^{۷۴} 19-O-methylpelorol

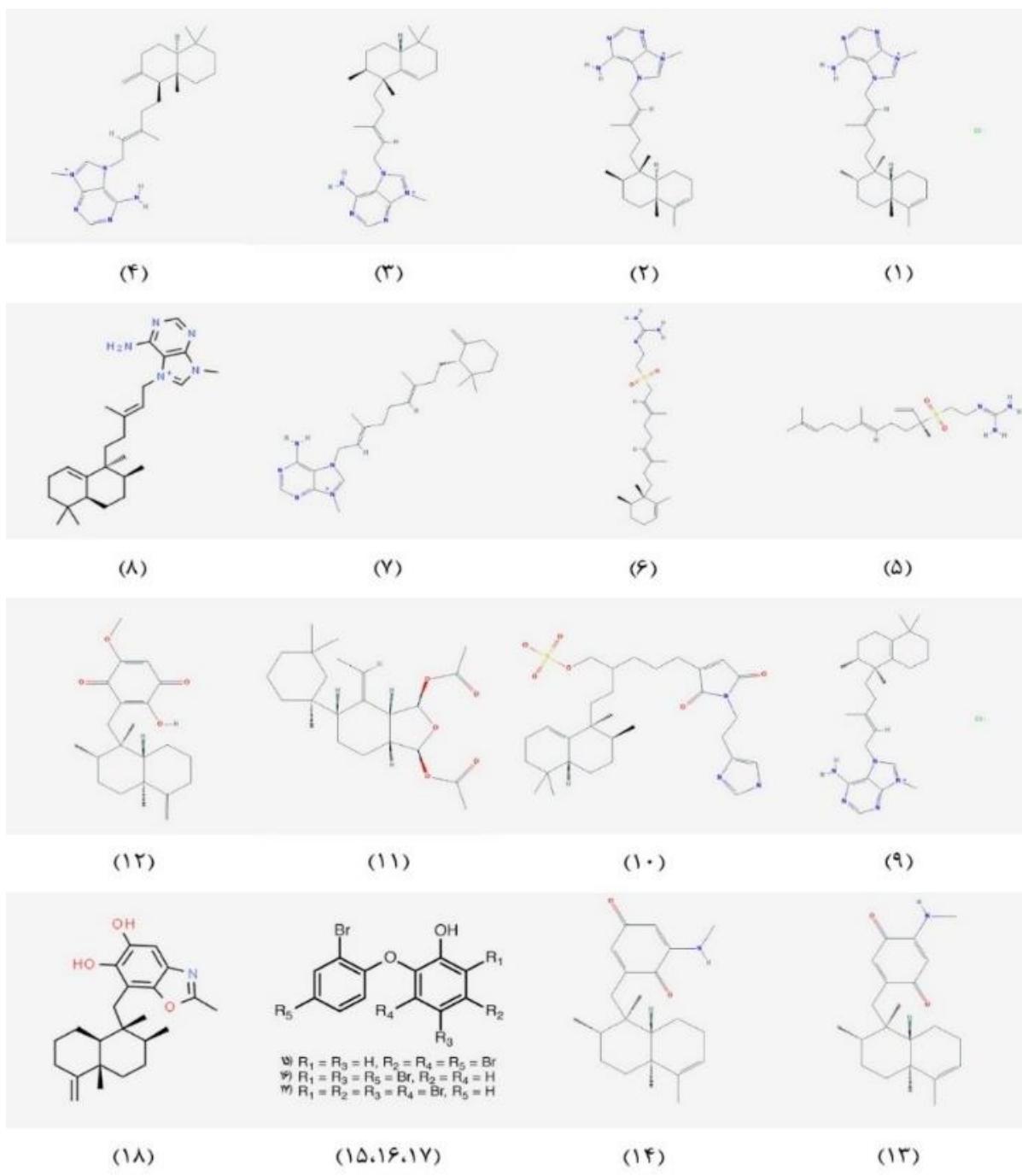
^{۷۵} Popolohuanone

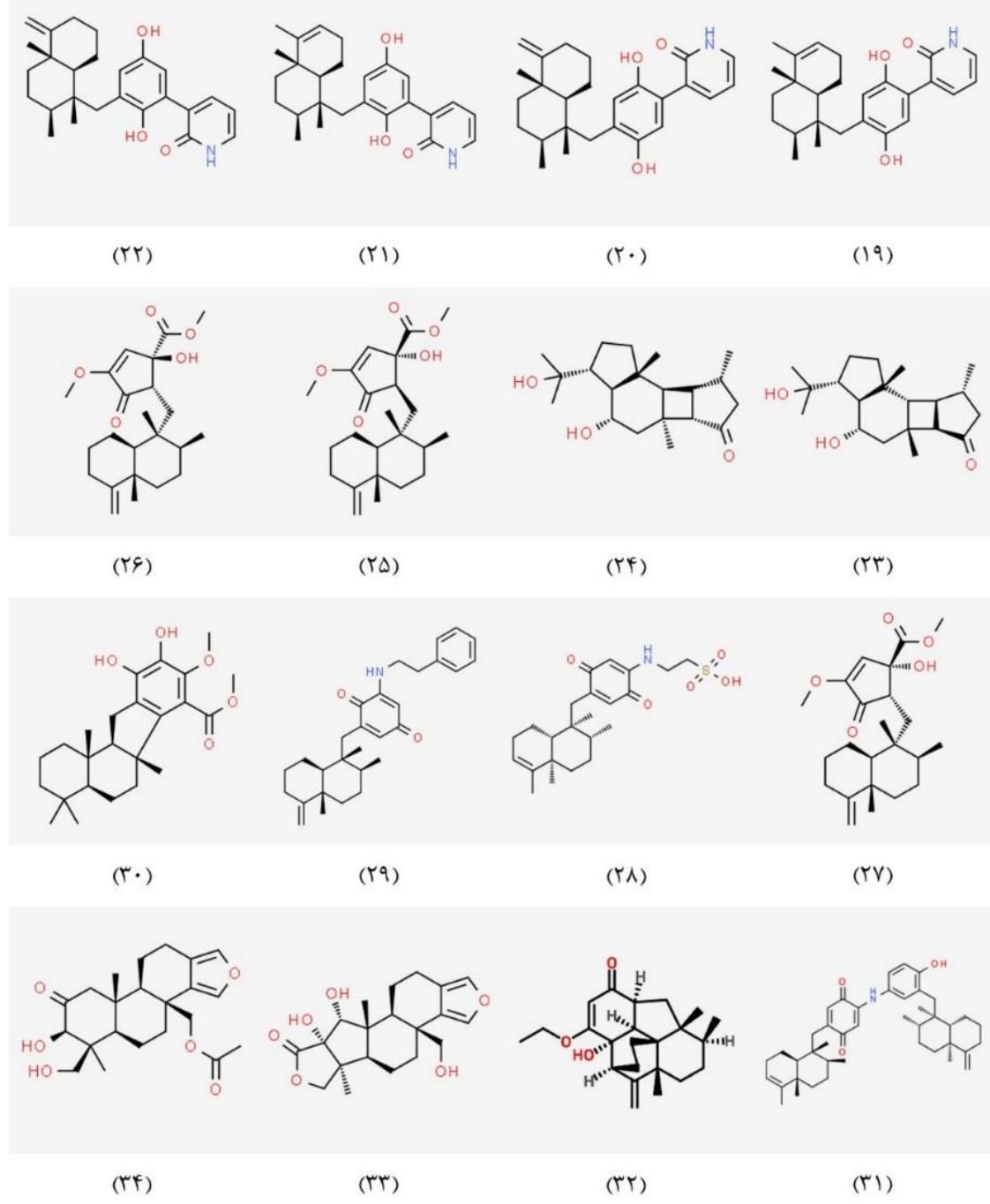
^{۷۶} Septosone

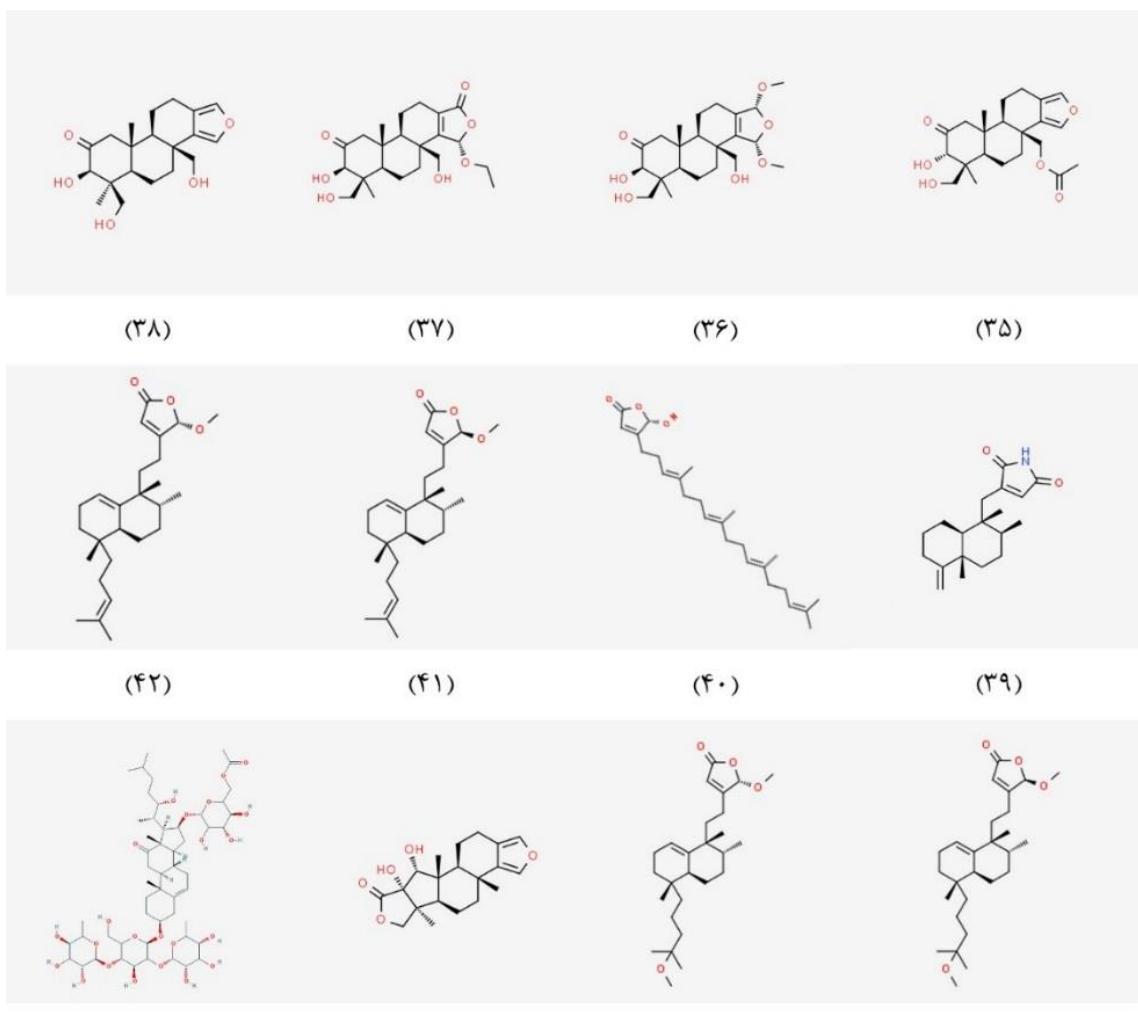
^{۷۷} Sponalactone

^{۷۸} 17-O-acetyleneplispongiatriol

^{۷۹} 17-O-acetylspomniatriol







شکل ۴) ساختارهای برخی از ترپن‌ها و ترپنوتیدهای استخراج شده از اسفنج‌های دریایی

Fig 4) The structures of some terpenes and terpenoids extracted from marine sponges

۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱ لحاظ شده است. بیشترین ترکیبات ترپنی، مربوط به اسفنج هرتیوس ارکتوس بود که از آب‌های کشورهای مختلف چین، تایلند و ترکیه جمع‌آوری شده‌اند.

در جدول (۱)، مثال‌های بیشتر از ترکیبات ترپنی و ترپنوتیدی استخراج شده از گونه‌های مختلف اسفنج دریایی و یا همزیست‌های آن‌ها، بر اساس مطالعات انجام گردیده در مناطق مختلف دنیا، طی سال‌های

جدول ۱) برخی از ترپین‌ها و ترپنوتیدهای استخراج شده از اسفنج‌های دریایی و یا همزمیت‌های آن‌ها بر اساس مطالعات طی سال‌های ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱^{۸۸}

منبع	محل نمونه برداری	ترکیب	اسفنج
(۷۷)	اسپانیا	۳- بتا- استوکسی- ۱۵- هیدروکسیاسپونجیا- ۱۲- ان- ۳- متیلاسپونجیا- ۳ و ۱۶- دی- ان- ۱- وان ^{۸۹} B ^{۹۰} - آ- اوکسو- آگلاسین C ^{۹۱} - آ- اوکسو- آگلاسین B ^{۹۲} - آگلاسین E ^{۹۳} - آ- اوکسو- آگلاسین D ^{۹۴} - آ- اوکسو- آگلاسین D.V آگلاسین	گونه آکانتودندریلا ^{۹۰}
(۷۸)	چین	G ^{۹۵} آگلاسین B ^{۹۶} آگلین	آگلاس موریتانیا ^{۹۳}
(۷۹)	ژاین	C.B ^{۹۷} ایزو- آگلاسین J.B آگلاسین G ^{۹۸} نموکن B ^{۹۹} - ۲- اکسی- آگلاسیدین C ^{۱۰۰} - آگلاسیدین	آگلاس ناکامورای ^{۹۵}
(۸۰)		D ^{۱۰۱} - آگلامید B-A ^{۱۰۲} ژلاماسین	گونه آگلاس ^{۱۰۱}
(۸۱)	اوکنیاوا	D-A ^{۱۰۳} اکسیریاپیلین انانتیومر استیلو- تین ^{۱۰۴} سلین ^{۱۰۵} کاوز- نوزین ^{۱۰۶} ۱۰۷- ۱۳- اسکو- کاور- نوزین ^{۱۰۷} E ^{۱۰۸} - هیپولید ^{۱۰۸} ۱۰۹- (E6)- (Z) ^{۱۰۹} - نومانو- آلید ^{۱۱۰} C ^{۱۱۱} - ۱۸، ۱۴- (R۴، R۳) سکولوفارپولید ^{۱۱۱}	
(۸۲)		A ^{۱۱۲} کاکوسپونجین C ^{۱۱۳} لوفارپولید (Z)- نومانو- آلید ^{۱۱۴} J هیپولید	اکسینیسا و ریپیلیز ^{۱۱۳}
(۸۳)	چین	L-A ^{۱۱۵} کاکولید C-A ^{۱۱۶} کاکولیک اسید	گونه کاکوسپونجیا ^{۱۱۶}
(۸۴)	استرالیا	ایزو- کوپالاتول ^{۱۱۷}	
(۸۵)	اندونزی	H.G.F.D ^{۱۱۸} ماکفارلنین ^{۱۱۸}	چلوناپلیسیلا ^{۱۱۹}
(۸۶)	نیوزلند	G.H.I.C.B ^{۱۱۹} پیپولوهونون ^{۱۱۹}	
(۷۱)	چین	V ^{۱۲۰} ناکچی- کوینون ^{۱۲۰} ایلیمیکوئینون ^{۱۲۱} سمنسوپونجین ^{۱۲۲} دایکیوسراین ^{۱۲۳} C	
(۷۸)	اندونزی	ایلیمیکوئینون ^{۱۲۴} سمنسوپونجین ^{۱۲۵} دایکیوسراین ^{۱۲۶} C	داکتیلوسپونجیا الگانس ^{۱۲۷}
(۸۸)	کاوای- هاوایی	ایلیمیکوئینون ^{۱۲۷} - اپی- ایلیمیکوئینون ^{۱۲۸}	

^{۱۱۴} *Cacospongia* sp.^{۱۱۵} *Cacolide*^{۱۱۶} *Cacolic acid*^{۱۱۷} *Isocopalanol*^{۱۱۸} *Macfarlandin*^{۱۱۹} *Chelonaplyssilla* sp.^{۱۲۰} *Popolohuanone*^{۱۲۱} *Dactylospongia elegans*^{۱۲۲} *Nakijiquinone*^{۱۲۳} *Illimaquinone*^{۱۲۴} *Smenospongine*^{۱۲۵} *Dyctioceratine*^{۱۰۱} *Agelas* sp.^{۱۰۲} *Gelamasine*^{۱۰۳} *Axirabilines*^{۱۰۴} *Ent-stylopelline*^{۱۰۵} *Selinene*^{۱۰۶} *Cavernosine*^{۱۰۷} 8, 13-secocavernosine^{۱۰۸} *Hippolide*^{۱۰۹} *Neomanaloide*^{۱۱۰} *Secoluffariolide*^{۱۱۱} *Cacospongine*^{۱۱۲} *Luffariolide*^{۱۱۳} *Axinyssa variabilis*^{۸۸} 3 β -acetoxyl-15-hydroxyspongia-12-en^{۸۹} 3-methylspongia-3, 12-dien-16-one^{۹۰} *Acanthodendrilla* sp^{۹۱} 8'-oxo-agelasine^{۹۲} *Agelasine*^{۹۳} *Agelas mauritiana*^{۹۴} *Ageline*^{۹۵} *Agelas nakamurae*^{۹۶} *Isoagelasine*^{۹۷} *Nemoechine*^{۹۸} 2-oxo-agelasine^{۹۹} (-)-agelasidine^{۱۰۰} (-)-Agelamide

		سمنوسبونجین سمنوسبونجین ^{۱۲۶} سمنوسبونجبارین سمنوسبونجبارین ^{۱۷} سمنوسبونجیدین دیکتیوسراتین ^{۱۲۸} کانوآمدید ^{۱۲۹}	
(۸۹)		۲۰-دمتوکسی-۲۰-ایزوپتیل آمینو داکتیل کوئینون ^{۱۳۰} ۲۰-دمتوکسی-۲۰-ایزوپوتیل آمینو داکتیل کوئینون ^{۱۳۱} ۱۹-دموکسی دیکتیوسرائین- ^{۱۳۲} -A	
(۹۰)	اندونزی	H.G پلورول ^{۱۳۴} ۵-ایپ-ایلیمیکوئینون ۵-ایپ-سمنوسبونجیدین ۵-ایپ-سمنوسبونجین ناکیچی کوینون G.D-A C سمنوسبونجین ایزوسبونجیا کوئینون ^{۱۳۵} ایزوسمنوسبونجین Q-۵-ناکیچی کوینون	
(۹۱)	چین	A ^{۱۳۶} الگاستنون	
(۷۵)		E-A ^{۱۳۷} لوفاریلولید ^{۱۳۸} B فروسبینوسولن ^{۱۳۹}	
(۹۲)		ثوايزوسمنوسبونجین ^{۱۴۰} G.N.I C(-)-دیکتیوسرائین ^{۱۳۱}	متاکرومی داکتیلوسبونگیا ^{۱۳۳}
(۷۰)		D-A داکتیلوسبونجون B اناتیومر مملوثون ^{۱۳۲} E-C مملوثون N دیسیدامین ^{۱۳۳} O-۱۹-متیل پلورول ^{۱۳۵} پلورول ۱۷-استیل آوارول ^{۱۳۶} ۲۰-استیل آوارول ^{۱۳۷} ۲۰-O-۲۰-استیل نثوا آوارول ^{۱۳۸}	گونه داکتیلوسبونگیا ^{۱۳۸}
(۹۳)	قطب جنوب	داروینولید ^{۱۴۹} اپلی سولفورین ^{۱۵۰} A دی هیدروگر اسیلین ^{۱۵۱} ۹-۱۱ تراهیدرو آپلی سولفورین ^{۱۵۲} ۱-ممبرانولید ^{۱۳۷} ۱-گلاسولید ^{۱۵۳} C کادلینولید ^{۱۵۴} D-A دندریلین ^{۱۵۶} ۸-کتو دی هیدروگر اسیلین ^{۱۵۷} ازویند ^{۱۵۸}	دندریل آنتارکتیکا ^{۱۶۰}

¹⁴⁸ *Dactylospongia* sp.¹⁴⁹ Darwinolide¹⁵⁰ Aplysulphurin¹⁵¹ Dihydrogracilin¹⁵² Tetrahydroaplysulphurin¹⁵³ Membranolide¹⁵⁴ Glaciolide¹⁵⁵ Cadlinolide¹⁵⁶ Dendrillin¹⁵⁷ Ketodihydrogracilin¹⁵⁸ Ozonide¹⁶⁰ *Dendrilla antarctica*¹³⁶ Eleganstone¹³⁷ Dactylospene¹³⁸ Luffariellolide¹³⁹ Furospinosulin¹⁴⁰ Neoisosmenospongine¹⁴¹ Dictyoceratin¹⁴² *Dactylospongia metachromia*¹⁴³ Ent-melemelone¹⁴⁴ Dysidaminone¹⁴⁵ 19-O-methylpelorol¹⁴⁶ Acetylavaro¹⁴⁷ Acetylneoavarol¹²⁶ Smenospongine¹²⁷ Smenospongidine¹²⁸ Dictyoceratin¹²⁹ Kauamide¹³⁰ 20-demethoxy-20-¹³¹ isopentylaminodactyloquinone¹³² 20-demethoxy-20-¹³³ isobutylaminodactyloquinone¹³⁴ 19-methoxy-dictyoceratin-A¹³⁵ Dactylospongenone¹³⁶ Pelorol¹³⁷ Isospongiaquinone

(۱۰۳)		C ^{۱۹۹} برکلیون A ^{۲۰۰} برکلی استال ^{۲۰۱} آسپرژیلوسن ^{۲۰۲} ۲-هیدروکسی-۱-(هیدروکسی متیل)-۸-متوكسی-۳-متیل-H _۹ -زانتن-۹-وان ^{۲۰۳} ۲-هیدروکسی-۱-(هیدروکسی متیل)-۷,۸-دی متوكسی-۳-متیل-۹-هگزانتن-۹-وان ^{۲۰۴} وان-۳ ^{۲۰۵} -دی متیل بنزو[d] ^{۲۰۶} [d] دی اکسول-۲-بنزو[d] ^{۲۰۷} پروپانوئیک اسید ^{۲۰۸} ۲-هیدروکسی-۴-متیل پنتيل-۲-متیل بنزو[d] ^{۲۰۹} دیکسول-۵-کربوکسیلیک ^{۲۱۰} اسید ^{۲۱۱}	قارچ آسپرژیلوس SCSIO ^{۲۰۱} سیدووی ^{۲۰۲} جدا شده از ^{۲۰۳} اسفنج فالکیا فوسکا ^{۲۰۴}
(۱۰۴)	ڈاین	H-F ^{۲۱۰} تریکودرمنین	قارچ تریکودرما هرزیونوم OUPS-۱۱۱D-۴ ^{۲۱۱} جدا شده از ^{۲۱۲} هالیکوندریا ^{۲۱۳} اوکادای ^{۲۱۴}
(۱۰۵)		E-C تریکودرمنین	قارچ تریکودرما هرزیونوم OUPS-۱۱۱D-۴ ^{۲۱۱} جدا شده از ^{۲۱۲} اسفنج دریابی
(۱۰۶)	چین	۲,۵-دی هیدروکسی-هوموروکروس (۳)-ان ^{۲۱۳} ۲-هیدروکسی-۵-اکسو-هوموروکروس (۳)-ان ^{۲۱۴} ۵,۱۸-دی هیدروکسی هوموروکوزان ^{۲۱۵} ۵-هیدروکسی-۱۸-آل-هید-هوموروکرسان ^{۲۱۶}	گونه هالیکندریا ^{۲۱۷}
(۱۰۷)		هیالورونیک اسید ^{۲۱۸} (S)-7۷, R۶-آمینو-۷۸-دی هیدرو-α-بیزابولن ^{۲۱۹}	
(۱۰۸)	نیوزلند	S.R ^{۲۲۰} همیگران	همیگرا ^{۲۲۱}
(۶۹)	چین	B.A ^{۲۲۲} هیپوسپونلاچن ^{۲۲۳} ۱۰,۱۸-(*R)۱۲, *S۱۱, *S۱۰, E۷, *R۴, E۲, *R۱) -۱۰-دی استوکسی دولابلا-۲,۷-دی این- ^{۲۲۴} ۶-وان ^{۲۲۵}	هیپوسپونیا لاج ^{۲۲۶}
(۱۰۹)		J ^{۲۲۷} (±) هیپولید	
(۱۱۰)	تایوان	۱۲-استیل-۱۲-اپی-اسکالارادیال ^{۲۲۸}	گونه هیپوسپونیا ^{۲۲۹}
(۱۱۱)	ڈاین	۱۴-هیدروکسیسپونیا-۱۳(۱۶), ۱۴-دی ان-۳-وان ^{۲۳۰} ۱۴-هیدروکسیسپونیا-۱۳(۱۶), ۱۴-دی ان-۳-وان ^{۲۳۱} ۱۴-دی استوکسی-۱۷, ۱۹-دی هیدروکسی سونگ-۱۳, α۲ ^{۲۳۲}	هیاتلا وابسته به روده ^{۲۳۰}
(۱۱۲)	چین	A ^{۲۳۳} هیمرهابدرین	هیمرابادیا ^{۲۳۴}
(۱۱۳)	کره	H-A ^{۲۳۵} هر تیوسکالارین ^{۲۳۶} ۱۲-استیل-۳-اکسوکالارین ^{۲۳۷} (S)-۱۸, (R)-۱۷ ^{۲۳۸} (S)-۱۸, (R)-۱۷ ^{۲۳۹} - دی هیدروکسی-۱۹- دی هیدروکسی-۱۹- دی متوكسیستاتین ۵ ^{۲۴۰} - دی هیدروکسی-۱۹- دی هیدروکسی-۱۹- دی متوكسیستاتین ۵ ^{۲۴۱} سامالاهیرتیسول B ^{۲۴۲}	هر تیوس ارکتوس ^{۲۴۳}
(۱۱۴)	تایلند	D-B ^{۲۴۴} ارکوزولید	

- ²²⁸ 3β-hydroxyspongia-13(16),14-diene-2-one
²²⁹ 2α,3α-diacepto-17,19-dihydroxyspongia-13(16),14-diene
²³⁰ *Hyattella aff. intestinalis*
²³¹ *Hymerhabdrin*
²³² *Hymerhabdia* sp.
²³³ *Hyrtioscalarin*
²³⁴ 12-deacetyl-3-oxoscalarin
²³⁵ 17(R),18(S)-dihydroxy-19(R),20(S)-dimethoxysesterstatin 5
²³⁶ 17(R),18(S)-dihydroxy-19(R),20(R)-dimethoxysesterstatin 5
²³⁷ *Salmahyrtisol*
²³⁸ *Hyrtios erectus*
²³⁹ *Erectusolide*

- ²¹⁴ 2-hydroxy-5-oxo-homoverrucos-(3)-ene
²¹⁵ 5, 18-dihydroxyhomoverrucosane
²¹⁶ 5-hydroxy-18-aldehyde-homoverrucosane
²¹⁷ *Halichondria* sp
²¹⁸ (6R,7S)-7-amino-7,8-dihydro-α-bisabolene
²¹⁹ *Hamigeran*
²²⁰ *Hamigera*
²²¹ *Hippoponlachnин*
²²² (1R*,2E,4R*,7E,10S*,11S*,12R*)-10,18-diacetoxydolabella-2,7-dien-6-one
²²³ *Hipposporgia lachne*
²²⁴ Hippolide
²²⁵ 12-Deacetyl-12-epi-scalaradial
²²⁶ *Hipposporgia* sp.
²²⁷ 2α-hydroxyspongia-13(16),14-diene-3-one

- ¹⁹⁹ *Berkeleyone*
²⁰⁰ *Berkeleyacetal*
²⁰³ *Aspergillususe*
²⁰⁴ 2-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)-8-methoxy-3-methyl-9H-xanthen-9-one
²⁰⁵ 2-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)-7,8-dimethoxy-3-methyl-9H-xanthen-9-one
²⁰⁶ 3-(2,5-Dimethylbenzo[d][1,3]dioxol-2-yl)propanoic acid
²⁰⁷ 2-(5-Hydroxy-4-methylpentyl)-2-methylbenzo[d][1,3]dioxole-5-carboxylic acid
²⁰⁸ *Aspergillus sydowii* SCSIO 41,301
²⁰⁹ *Phakellia fusca*
²¹⁰ *Trichodermanins*
²¹¹ *Trichoderma harzianum* OUPS-111D-4
²¹² *Halichondria okadae*
²¹³ 2, 5-dihydroxy-homoverrucos-(3)-ene

		سکو-منوآید-۲۵-متیل اتر ^{۲۴۰} ارکوسفورانون ^{۲۱۱} B-A -نومانوآید-۲۴-استات ^{۲۳۳} (Z۶) -O-۲۴(β و α)-متیل متیوآید ^{۲۳۳} B لوفاربولید ^{۲۲۵} مانوآید ^{۲۲۶} - و (Z۶) - نومانوآید ^{۲۲۶} (E۶) سکو مانوآید ^{۲۲۷} اسکالارافوران ^{۲۲۸} استیل اسکالارولید ^{۲۲۹} داستیل-۱۹-داوکسی اسکالارین ^{۲۵۰} -پی-اسکالارین ^{۲۵۱} ۱۲ داستیل-۱۲-پی-اسکالارین ^{۲۵۲} O-۱۲ ۵-هیدروکسی-H1-ایندول-۳-کاربیدهید ^{۲۵۳} A هیرتوسین ^{۲۵۴} B واریابن ^{۲۵۵} کاورنوزین ^{۲۵۶}	
(۱۱۵)	عربستان سعودی	B-A ^{۲۵۷}	ارکاسکالارن
(۱۱۶)	تایلند	ارکوزولید A F-A ^{۲۵۸} ارکوزنول لوفالاكتون E ^{۲۵۹} لوفاربولید -نومانوآید-۲۴-۲۵-استات ^{۲۶۰} (Z۶) ۶-دی متیلوبنداکان-۲-۲۵.۱-تریون ^{۲۶۱} ترثیو- و اریترو-کاورنوزین ^{۲۶۲} (E۶-E۴)-هیدرومانوآید ^{۲۶۳} A اکینوکلوردان ^{۲۶۴}	
(۶۷)	چین	هرشلاکتون A ^{۲۶۵} G.F.E.B ^{۲۶۶} داکتیلوكوئینون A ^{۲۶۷}	
(۱۱۷)	جزایر فیلیپین	سسترستاتین ^{۲۶۸} هتروترونین ^{۲۶۹} ۱۲-داستیل-۱۲-پی-دکسوسکالارین ^{۲۷۰} ۱۶-هیدروکسی سیکلارولید ^{۲۷۱} O-۱۶-داستیل-۱۶-پی-اسکالارول بوتنولید ^{۲۷۲} O-۱۲-داستیل-۱۶-داوکسی اسکالارولارین ^{۲۷۳} A هرشوسبین ^{۲۷۴} هرشوسال ^{۲۷۵}	گونه هرتیوس ^{۲۶۹}
(۱۱۸)	چین	J-H ^{۲۷۶}	جاسپیس استیلفرا ^{۲۷۶}
(۶۶)	اندونزی	لاکتولاتون B-A ^{۲۷۷} ۲-(۲'-دی بروموفنوكسی)-۳،۴،۵،۶-تربابروموفنول ^{۲۷۸}	گونه لاکلودیسیدیا ^{۲۷۸}

- ²⁶⁹ Hyrtios sp.
²⁷⁰ Sesterstatin
²⁷¹ Heteronemin
²⁷² 12-deacetyl-12-epi-deoxoscalarin
²⁷³ Hydroxyscalarolide
²⁷⁴ 16-O-deacetyl-16-epi-scalarolbutenolide
²⁷⁵ 12-O-deacetyl-19-deoxyscalarin
²⁷⁶ Hyrtiosin
²⁷⁷ Hyrtiosal
²⁷⁸ Jasiferin
²⁷⁹ Jaspis stellifera
²⁸⁰ Lamello lactone
²⁸¹ 2-(2-dibromophenoxy)-3,4,5,6-tetra-bromophenol
²⁸⁴ Lamelloydidea sp.

- ²⁵⁵ Variabine
²⁵⁶ Cavernosine
²⁵⁷ Erectasclarane
²⁵⁸ Erectuseneol
²⁵⁹ Luffalactone
²⁶⁰ Luffariolide
²⁶¹ (6E)- and (6Z)-neomanoalide 24,25-diacetate
²⁶² 6,6-dimethylundecane-2,5,10-trione
²⁶³ threo- and erythro-cavernosine
²⁶⁴ (4E,6E)-dehydromanoalide
²⁶⁵ Echinoclerodane
²⁶⁶ lyrtiolacton
²⁶⁷ Nakijinol
²⁶⁸ Dactyloquinone
- ²⁴⁰ Seco-manoalide-25-methyl ether
²⁴¹ Erectusfuranones
²⁴² (6Z)-neomanoalide-24-acetate
²⁴³ (α and β) 24-O-methylmanoalide
²⁴⁴ Luffariolide
²⁴⁵ Manoalide
²⁴⁶ (6E)- and (6Z)-neomanoalides
²⁴⁷ Seco-manoalide
²⁴⁸ Scalarafuran
²⁴⁹ 12-acetylscalarolide
²⁵⁰ 12-epi-O-deacetyl-19-deoxyscalarin
²⁵¹ 12-epi-scalarin
²⁵² 12-O-deacetyl-12-epi-scalarin
²⁵³ 5-hydroxy-1H-indole- 3-carbaldehyde
²⁵⁴ Hyrtiosine

(۱۱۹)		^{۷۸۲} -۴'-دی بروموفنوكسی) -۶-دی بروموفنول ^{۷۸۳} -۴'-دی بروموفنوكسی) -۳-دی بروموفنول بی‌سیکلولاملاکتون A ^{۷۸۵} لاملاکتون B-A	
(۱۲۰)		لاملاکزیدین B-A ^{۷۸۶} A ^{۷۸۷} -دی متیلینگشیوئولید O-O A ^{۷۸۸} -ای-O-O-ای-11-دی متیلینگشیوئولید لاملاکتون میل ناکافوران ۸۸-	لاملودیسیدیا هریاسیا ^{۷۸۹}
(۱۲۱)	ژاپن	کاکوفوران B-A ^{۷۹۰} ایزوسبونجین B-A ^{۷۹۱}	گونه لوفاریل ^{۷۹۲}
(۱۲۲)	چین	C-A ^{۷۹۳} -تری کوردرالولید G ^{۷۹۴} -آسپرڑیلوئید GE ^{۷۹۵} -رینومیلیسین	قارچ‌های گونه ^{۷۹۶} تریکوکردا SM16
(۱۲۳)		B-A ^{۷۹۷} -مولفولوزید	مولفلوس ساراسینوروم ^{۷۹۸}
(۱۲۴)	اندونزی	استوکسی-۳-پوکسی-۰۵-لانوتست-۲۴-آن-۹-اویلید-۳۷۹-هیدروکسی -۳۸۰-۹-ان-۲۴-اویلید-۳۰۰-nor-۲۹-پتاسترون ^{۳۱} پنترنون ^{۳۲} استل پنترول ^{۳۳}	گونه پنارس ^{۳۴}
(۱۲۵)	قطب جنوب	B ^{۷۹۵} -سوزوپیریتونون -۱۹-ای-سوزوپیریتونون ^{۳۰۶} ایزوکسانازپروزوپیریتونون ^{۳۰۷}	فورباس آرٹولاتوس ^{۳۰۸}
(۱۲۶)	ژاپن	I.G.H ^{۳۰۹} -فورباسین هیمنوئیک اسید ^{۳۱۰}	فورباس گوکولنسین ^{۳۱۱}
(۱۲۷)	برزیل	راسپایول ^{۳۱۱} راسپادین ^{۳۱۲} کرلنیک اسید ^{۳۱۳} متیل استر کرلنیک اسید ^{۳۱۵} آنون ^{۳۱۶} -۶-هیدروکساناتون ^{۳۱۷}	راسپالیا بوریستانائوتا ^{۳۱۸}
(۱۲۸)	ویتنام	G-A ^{۳۱۴} -رابدابروویدین	رابداستلا پروویدنتیا ^{۳۳۰}
(۱۲۹)		A ^{۳۱۵} -سیفولون E-A ^{۳۱۶} -سمونهایمیش	سیفونوجالینا سیفونولا ^{۳۳۳}
(۱۳۰)	دریای سیاه	B ^{۳۱۷} -هیدروکسی-پلی فیبروسبونگول ^{۳۳۴} C ^{۳۱۸} -دیکتو سیراتین B-A ^{۳۱۹} -پلی فیبروسبونگول ^{۳۳۵} ایلیماکوئینون ^{۳۳۶}	سمونسبونجا ^{۳۳۸} سربریفورمیس
(۱۳۱)	ویتنام	D-A ^{۳۳۷} -دکتیلوسپونگون	

- ³¹³ Raspadiene
³¹⁴ Kerlinic acid
³¹⁵ Kerlinic acid methyl ester
³¹⁶ Annonene
³¹⁷ Hydroxyannone
³¹⁸ *Raspailia bouryesnaultae*
³¹⁹ Rhabdaprovidine
³²⁰ *Rhabdastrella providentiae*
³²¹ Siphonolone
³²² *Siphonochalina siphonella*
³²³ Smenosaimien
³²⁴ 19-hydroxy-polyfibrospongol
³²⁵ Dictyoceratin
³²⁶ Polyfibrospongol
³²⁷ Ilimaquinone
³²⁸ *Smenospongia cerebriformis*
³²⁹ Dactylospongenone

- ²⁹⁸ *Melophlus sarasinorum*
²⁹⁹ 3 β -acetoxy-7 β ,8 β -epoxy-5 α -lanost-24-en-30,9 α -olide
³⁰⁰ 3 β -hydroxy-7 β ,8 β -epoxy-5 α -lanost-24-en-30,9 α -olide
³⁰¹ 29-nor-penasterone
³⁰² Penasterone
³⁰³ Acetylpenasterol
³⁰⁴ Penares sp.
³⁰⁵ Sosuberitenone
³⁰⁶ Episuberitenone
³⁰⁷ Isooxaspirosuberitenone
³⁰⁸ *Phorbas areolatus*
³⁰⁹ Phorbasin
³¹⁰ Hymenoic acid
³¹¹ *Phorbas gukulensis*
³¹² Raspailol

- ²⁸² 2-(2',4'-dibromophenoxy)-4,6-dibromo-phenol
²⁸³ 2-(2',4'-dibromophenoxy)-3,5-dibromo-phenol
²⁸⁵ Bicyclolamellolactone
²⁸⁶ Lamelloydysidine
²⁸⁷ O,O-dimethylingshuoliolide
²⁸⁸ O-methyl nakafulan-8 lactone
²⁸⁹ *Lamelloydysidea herbacea*
²⁹⁰ Cacofuran
²⁹¹ Isospongian
²⁹² *Luffariella* sp.
²⁹³ Trichodermaloid
²⁹⁴ Aspergilloid
²⁹⁵ Rhinomilisin
²⁹⁶ *Trichoderma* sp. SM16
²⁹⁷ Melophluosides

		B-A ^{۳۴۰} -اسمنوسرون C-دیکتو سیراتین B-A-پلی فیبرو سینگول B ^{۳۴۱} -هیدرو کسی-پلی فیبرو سینگول	
(۱۳۲)		T-S ^{۳۴۲} -آکرمين لو میکروم ^{۳۴۳} ار گو سترول ^{۳۴۴} ار گو سترول-ان-پراکسید ^{۳۴۵}	قارچ آکرمو نیوم پرسیکنیوم ^{۳۴۶}
(۱۳۳)		F-A ^{۳۴۷} -برازیا لایانید A2.D ^{۳۴۸} -پروستینوئید	قارچ پنسیلیوم برازیلایانوم ^{۳۴۹}
(۱۳۴)		D-A ^{۳۴۹} -اسکاندینین	آسپرژیلوس کاندیدوس ^{۳۵۱} HDN15-152
(۱۳۵)	چین	پور پور ژمو تائین ^{۳۵۲} A ^{۳۵۳} -ماکروفورین اکسو ماکروفورین ^{۳۵۴} A ^{۳۵۵} -دی استکسیانوتون A ^{۳۵۶} -هیدرو-دی استوکسیانوتون ^{۲۸۳} A ^{۳۵۷} -داستیل یانوتون ^{۳۳۷} انیسکول ^{۳۵۸} روکفورتین ^{۳۵۹} C ^{۳۶۰} -(S)-هیدرو کسی رکوفورتین ^{۳۶۰} C ^{۳۶۱} -(R)-هیدرو کسی رکوفورتین ^{۳۶۱} دی هیدرور سورسیلید ^{۳۶۱} نکتی پپرون ^{۳۶۲} متیل لینولنات ^{۳۶۳} فسفولیپاز ^{۳۶۴} متیل الیدات ^{۳۶۵}	قارچ گونه گلیوم اسیکس ^{۳۵۵} ZSDS1-F7 ^{۳۵۶} فاکیلا فوسکاتیله
(۱۳۶)		D-A ^{۳۶۷} -چارتارن A ^{۳۶۸} -میتوکسین E.L-2 ^{۳۶۹} -روریدن G-H ^{۳۷۰} -ساتراو توکسین B ^{۳۷۱} -موکونومایسین وروول ^{۳۷۲} تریکودرمادیابول ^{۳۷۳} B ^{۳۷۴} -ایزو تریچوثرول تریکودرومول ^{۳۷۵} تری-هیدرو کسی آپو تری شوتین ^{۲۸۴، ۱۱۲} G-I ^{۳۷۶} -سیلو نین	قارچ استاپیپو تریس ^{۳۷۷} چارتاروم
(۱۳۷)	اندونزی	اناتیوم-۱۳-نوریسو کوپالن-۱۵-آل-۱۸-اوئیک اسید ^{۳۷۸} اوکسوسینجی-۱۳-ان-۱۹-اوئیک اسید ^{۳۷۹} اوکسوسینجی-۱۳-ان-۱۹-اوئیک اسید ^{۳۸۰} B-A ^{۳۸۱} -اسپونجیا بو تولید F-A ^{۳۸۲} -سیلو نامید F-A ^{۳۸۳} -سیلو نین	اسپونجیا سیلاننسیس ^{۳۸۴}

- ³⁶⁰ Satratoxin
³⁶¹ Muconomycin
³⁶² Verrrol
³⁶³ Trichodermadienediol
³⁶⁴ Isotrichoverrol
³⁶⁵ Trihydroxyapotrithococene
³⁶⁶ Trichodermol
³⁶⁷ *Stachybotrys chartarum*
³⁶⁸ Ceylonin
³⁶⁹ ent-13-norisocopalen-15-al-18-oic acid
³⁷⁰ 15-oxospongi-13-en-19-oic acid
³⁷¹ Spongianbutenolide
³⁷² Ceylonamide
³⁷³ Ceylonin
³⁷⁴ *Spongia ceylonensis*

- ³⁴⁵ 7-deacetoxyyanuthone
³⁴⁶ 2,3-hydro-deacetoxyyanuthone
³⁴⁷ 22-deacetylyanuthone
³⁴⁸ Aniceequol
³⁴⁹ Roquefortine
³⁵⁰ Hydroxyroquefortine
³⁵¹ Dihydioresorcylide
³⁵² Nectriapyrone
³⁵³ Methyl linoleate
³⁵⁴ Methyl elaidate
³⁵⁵ Gliomastix sp.
³⁵⁶ *Phakellia fusca Thiele*
³⁵⁷ Chartarene
³⁵⁸ Mytoxin
³⁵⁹ Roridin

- ³³⁰ Smenocerone
³³¹ 19-hydroxy-polyfibrospongol
³³² Acremine
³³³ Lumichrome
³³⁴ Ergosterol
³³⁵ Ergosterol 5,8-endoperoxide
³³⁶ *Acremonium persicinum*
³³⁷ Brasilianoid
³³⁸ Preaustinoid
³³⁹ *Penicillium brasiliense*
³⁴⁰ Ascardinidine
³⁴¹ *Aspergillus candidus*
³⁴² Purpurogemutantin
³⁴³ Macrophorin
³⁴⁴ 4'-oxomacrophorin

(۱۳۸)		F-A سیلونن اسپونجیا ۱۴-دی-۱۹-اوئیک اسید ^{۳۷۵} ۱۳	
(۷۳)		اسپونالاکتون ^{۳۷۶} O-۱۷-استیل اسپیسپونجیاتریبول ^{۳۷۷} O-۱۷-استیل اسپونجیاتریبول ^{۳۷۸} ۱۵a-۱۶ دی ماتوکسی-۱۵a-هیدروپیسپونگیاتریبول ^{۳۷۹} ۱۵a-اتوکسی ابی اسپونجیاتریبول-۱۶-(H)-وان ^{۳۸۰} ایزو-سپونجیاتریبول ^{۳۸۱} ایسپونجیاتریبول ^{۳۸۲} اسپونجیا تریبول ^{۳۸۳} A ^{۳۸۴} -نور-اسپونجیولید ^۳ B-A ^{۳۸۵} -اسپونجیولید اسپونجیا-۳-۱۴،(۱۶)-دی ان ^۳ ۱۸-نور-۱۷-۳-دی هیدرو-کسی اسپونجیا-۱۳-تری ان-۲-وان ^{۳۸۶} اسپونجیا تریبول ایزو-سپونجیاتریبول اسپونجیا تریبول ^۸ ۱۹،۱۷-دی هیدرو-کسی اسپونجیا-۱۳،(۱۶)-۱۴-دی ان-۲-دیون ^{۳۸۷} B ^{۳۸۸} -نور-سپونجیانون ^۳ ۱۸-داسکی-۱۸-فرم-آمیدو-دیکوبوسراتین ^{۳۸۹} ۱۸-داسکی-۱۸-۲-هیدرو-کسی استیل آمند-دیکوبوسراتین ^{۳۹۰} D ^{۳۹۱} -دیکوبوسراتین N-متیل-آنثیومر-سمونسپونجین ^{۳۹۲} N-متیل-۵-ابی-سمونسپونجین ^{۳۹۳} ۲۰-دمتوکسی-۲۰-متیل آمن داکتیلوکوبینون ^{۳۹۴} D ^{۳۹۵} -دمتوکسی-۲۰-متیل آمنو-۵-ابی داکتیلوکوبینون B-E ^{۳۹۶} -۲۰-نمکسی-۲۰-اکتیلوکوبینون ^{۳۹۷} B ^{۳۹۸} -۲۰-دمتوکسی-۲۰-متیل آمند-اکتیلوکوبینون ^{۳۹۸} ۲۰-دمتوکسی-۲۰-اتوکسی سیکلوزو-نگارکوبینون-۱-یالازونول ^{۳۹۹} B ^{۴۰۰} -۵-ابی-سمونسپونجین ^{۴۰۰} سمونسپونجین ^{۴۰۱} سمونسپونجیدین ^{۴۰۲} ۱۷-دی هیدرو-کسیپونالاکتون ^{۴۰۲} A ^{۴۰۳} -اسپونجیا فورانو-هیدرو-کسامیک اسید ^{۴۰۴} A ^{۴۰۵} -اسپونجیا فورانو-هیدرو-کسامیک اسید ^{۴۰۵} G ^{۴۰۶} -۱۶-ابی-ایرسی فرمونین ^{۴۰۶} B ^{۴۰۷} -(-)-اسپونتیلولید ^{۴۰۷} ۱۸-نور-۱۷،۱۳-دی هیدرو-کسی-اسپونجیا-۱۸ ۱۴-تری ان-۲-وان ^{۴۱۱} کلستا-۷-ان-۲، ^{۴۱۲} ۱۵-دیول-۶-وان ^{۴۱۲}	
(۱۴۰)	چمن	اسپونجیا پرتوسا اسپر ^{۴۰۳}	
(۱۴۱)		(+)- و (-)- اسپونگتیرین ^{۴۰۴}	
(۷۶)	عربستان سعودی	گونه اسپونجیا ^{۴۰۵}	

- 398 20-Demethoxy-20-ethoxycyclo-spongiaquinone-1
399 Yahazunol
400 5-epi-smenospongine
401 Smenospongine
402 Smenospongiadine
403 *Spongia pertusa Esper*
404 Spongiterpene
405 *Spongia* Sp.
406 17-dehydroxysponalactone
407 Spongafuranic acid
408 Spongafuranohydroxamic acid
409 16-epi-irciformonin
410 Sponalisolide
411 14-trien-2-one
412 Cholesta-7-ene-3 β ,5 α -diol-6-one

- 388 Norspongianone
389 18-Deoxy-18-formamidodictyoceratin
390 18-Deoxy-2-(2-hydroxyacetyl)amino-dictyoceratin
391 Dictyoceratin
392 N-Methyl-ent-smenospongine
393 N-Methyl-5-epi-smenospongine
394 20-Demethoxy-20-methylaminodactyloquinone
395 20-Demethoxy-20-methylamino-5-epi-dactyloquinone
396 20-Demethoxy-20-ethoxydactyloquinone
397 20-Demethoxy-20-methylaminodactyloquinone
375 13(16),14-dien-19-oic acid
376 Sponalactone
377 17-O-acetyleneispongiatriol
378 17-O-acetylspongiatriol
379 15a,16a-dimethoxy-15,16-dihydroepispongiatriol
380 15a-ethoxyepispongiatriol-16(15H)-one
381 Isospongiatriol
382 Epispongiatriol
383 Spongiatriol
384 3-Nor-spongiolide
385 *Spongia*-13(16),14-diene
386 18-nor-3,17-dihydroxyspongia-3,13(16),14-trien-2-one
387 17,19-dihydroxyspongia-13(16),14-dien-2,3-dione

(۱۴۲)	چین	F-A ^{۴۱۳} دینورسپونجیان F-A ^{۴۱۴} اپوکسینورسپونیک	
(۱۴۳)	کره	D-A ^{۴۱۵} اسکالارکاتام	
(۱۴۴)	مالزی	اسکلارولید استات ^{۴۱۶} اسکلارولید ^{۴۱۷} O-۱۲-داستیل-۱۲-اپی-O-۱۹-متیل اسکلارین ^{۴۱۸} متیل ۱۸-هیدروکسی-۱۹-نورسکالار-۱۶-ان-۲۰-کربوکسیلات ^{۴۱۹}	
(۱۴۵)	چین	G-A ^{۴۲۰} اسپانجین ^{۴۲۱}	
(۱۴۶)	اندونزی	G.I.F ^{۴۲۲} A ^{۴۲۳} سیلانامید اسپونجولاکاتام	
(۱۴۷)	ترکیه	B-A ^{۴۲۴} اسپیروآرترینول ^{۴۲۵} گریزوفولین ^{۴۲۶} مشقت دی کلورو ^{۴۲۷} ۷-هیدروکسی-۲-(۲-هیدروکسی پروپیل)-۵-متیل کرومون ^{۴۲۸} ایمودین ^{۴۲۹} کربوفانول ^{۴۳۰} اندوكروسین ^{۴۳۱} ۳-دی هیدروکسی-۶-متیکسی-۸-متیل گرانتون ^{۴۳۲} نورلیک هگزانتون ^{۴۳۳} ۲-(۴-هیدروکسی فنیل) اتیل استات ^{۴۳۴} ۲-(۴-هیدروکسی اتیل) فل (تیروزول) ^{۴۳۵} فومونیتروستر ^{۴۳۶} ۳-نیتروپروپیونیک اسید ^{۴۳۷} ۴-هیدروکسی بنزوئیک اسید ^{۴۳۸} ۳-فنیل پروپان-۱-دیول ^{۴۳۹} ۴-هیدروکسی فنیل اسٹیک اسید ^{۴۴۰} ۴-O-۸-دهیدرودیفرولیک اسید ^{۴۴۱} ۳-بتا، ۲۲-دی هیدروکسیلتوستا-۷,۹-تریان ^{۴۴۲} دانکاسترون ^{۴۴۳} B-A ^{۴۴۴} لامولاکتون ^{۴۴۵} لامولاکتون ^{۴۴۶} قارچ گونه آرتريینم ^{۴۴۷}	برخی توکسین‌های پپتیدی
(۱۴۸)	آمریکا	پوپنون ^{۴۴۸}	پپتیدها، شاید مهم‌ترین ترکیبات فعال بیولوژیکی در زیست‌مندان دریابی باشند. در سال‌های اخیر، تمرکز بر پپتیدهای زیست فعال به دست آمده از منابع دریابی افزایش یافته است. بر اساس مطالعات مختلف، پتانسیل

ضدسرطانی این پپتیدها و دپسی‌پپتیدهای کشف شده عمدها ناشی از عملکرد آنتی‌اکسیدانی، ضدتکثیری و ضدجهش آنها است. پپتیدهای کشف شده از موجودات دریابی، موجب تحریک مرگ سلولی با مکانیسم‌های مختلفی شامل آپوپتوزیس، تأثیر بر توازن توبولین-

پپتیدها، شاید مهم‌ترین ترکیبات فعال بیولوژیکی در زیست‌مندان دریابی باشند. در سال‌های اخیر، تمرکز بر پپتیدهای زیست فعال به دست آمده از منابع دریابی افزایش یافته است. بر اساس مطالعات مختلف، پتانسیل

- ^{۴۳۵} Nitropropionic acid
- ^{۴۳۶} Dimethoxybenzoic acid
- ^{۴۳۷} 3-phenylpropane-1,2-diol
- ^{۴۳۸} 4-hydroxyphenylacetic acid
- ^{۴۳۹} Dehydrodiferulic
- ^{۴۴۰} Dihydroxylanosta
- ^{۴۴۱} Triene
- ^{۴۴۲} Dankasterone
- ^{۴۴۳} Lamelloactone
- ^{۴۴۴} Arthrinium
- ^{۴۴۵} Puupehenone

- ^{۴۲۴} Griseofulvin
- ^{۴۲۵} Dechloroderivative
- ^{۴۲۶} 7-hydroxy-2-(2-hydroxypropyl)-5-methylchromone
- ^{۴۲۷} Emodin
- ^{۴۲۸} Chrysophanol
- ^{۴۲۹} Endocrocin
- ^{۴۳۰} 3,8-dihydroxy-6-methoxy-8-methylxanthone
- ^{۴۳۱} Norlichexanthone
- ^{۴۳۲} 2(4-hydroxyphenyl)ethylacetate
- ^{۴۳۳} 2-(4-hydroxyethyl)phenol (tyrosol)
- ^{۴۳۴} Phomonitroester

- ^{۴۱۳} Dinorspongian
- ^{۴۱۴} Epoxyngspongian
- ^{۴۱۵} Scalalactam
- ^{۴۱۶} Scalarolide acetate
- ^{۴۱۷} Scalarolide
- ^{۴۱۸} 12-O-deacetyl-12-epi-19-O-methylscalarin
- ^{۴۱۹} Methyl 18-hydroxy-19-norscalar-16-en-20-carboxylate
- ^{۴۲۰} Spongiain
- ^{۴۲۱} Ceylonamide
- ^{۴۲۲} Spongolactam
- ^{۴۲۳} Spiroarthrinol

پیتیدهای زیستفعال متعددی در مطالعات اخیر گزارش گردیده‌اند. ترکیباتی چون استیلایسین^{۴۴۶}، از اسفنج استیلیسا کاریبیا^{۴۴۷} و ترکیبات پاپامیدی^{۴۴۸}، از اسفنج جنس ملوفوئوس^{۴۴۹} به دست آمده‌اند (۱۵۷). مطالعات در مورد پیتیدهای زیست فعال مشتق از اسفنج‌ها نشان داده‌اند که متابولیت‌های ثانویه پیتیدی برخی آن‌ها دارای آمینواسیدهای غیرمعمول نیز هستند که طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های زیستی را دارا می‌باشد (۱۵۸). جاسپامید^{۴۵۰} (شکل ۵-۱)، یک دپسی‌پیتید حلقوی است که از اسفنج‌های جنس جاسپیس^{۴۵۱} و همیاسترا^{۴۵۲}، جداسازی شده است و دارای یک حلقه بزرگ ۱۷ کربنی حاوی سه اسید آمینه می‌باشد. مشخص گردیده است که این ترکیب زیست فعال، القاء کننده آپوپیتوز در سلول‌های لوسمی پرومیلوستیک HL-۶۰ انسانی می‌باشد (۱۵۹). حدود ۹ دپسی پیتید حلقوی جدید هوموفیمینکس‌های E-B^{۴۵۳} (شکل‌های ۵-۲-۵)، از اسفنج هاموفیمیا^{۴۵۴} جداسازی گردیده‌اند که دارای یک فعالیت قوی سیتو توکسیک با IC₅₀ در مقادیر نانومولار بودند و علیه چندین رده سلولی، دارای فعالیت سرطان بوده‌اند (۱۶۰). ترادرکاپیتیدهای دیسکودرمینس^{۴۵۵}، گروهی دیگر از پیتیدهای سیتو توکسیک هستند که از اسفنج گونه دیسکودرمیا جداسازی گردیده‌اند. تمام دیسکودرمین‌های A-H^{۴۵۶} (شکل‌های ۵-۵-۱۳)، علیه رده سلولی A549 ریه انسانی و سلول‌های P388 سرطان خون موش، دارای اثرات سیتو توکسیک بودند (۱۶۱). نشان داده شده است که از میان پاپامیدهای D-A جداسازی شده از جنس تئونلا^{۴۵۷}، پاپامیدهای B و A (شکل‌های ۱۴-۱۵) موجب مهار آلووده‌شدن سلول‌های لنفوسيت T انسانی به HIV^{۱۶۲}؛ یا ترکیب فاکلامستانین^{۴۵۸} (شکل ۱۶-۵) جداسازی شده از

میکروتوپول (ضدمیکروتوپول)، مهار رگزابی، ضد تکثیر و سیتو توکسیک می‌شوند (۱۴۹).

اسفنج‌های دریایی به عنوان منابع غنی از پیتیدهای فعال زیستی جدید شناخته شده‌اند (۱۵۰) که بیشتر شامل مولکول‌های حلقوی کوچکی با وزن مولکولی کمتر از ۲۰۰۰ و مت Shank از اسیدهای آمینه غیرپروتئینی یا حتی اجزای غیر اسید آمینه‌ای می‌باشند؛ بنابراین، تصور می‌شود که منشاء آن‌ها غیر ریبوزومی باشد. با این حال، چندین نمونه از پیتیدهای ریبوزومی با وزن متوسط (MW<6000)، از جمله پلی‌تونامیدها (۱۵۰)، آستروپین‌ها و مولکول‌های مرتبط (۱۵۱) و آکولین‌ها (۱۵۲) شناخته شده‌اند. این مولکول‌ها با متیلاسیون گسترده، تشکیل پیوندهای دی‌سولفیدی و افزودن پلی‌آمین، دارای اصلاحات پس ترجمه‌ای بسیاری می‌باشند. تغییرات منحصر به فرد، ممکن است ثبات و خصوصیات ساختاری اضافی را به مولکول‌ها اضافه نماید که منجر به فعالیت‌های بیولوژیکی اختصاصی و قوی مولکول‌ها می‌گردد. از جمله این موارد می‌توان به بروتئین‌های سیتو توکسیک، ضدپیروس، ضدمیکروبی، همولیتیک یا هماگلوبینه (لکتین‌ها) گزارش شده در اسفنج‌های مختلف اشاره نمود (۱۵۳-۱۵۵). وقوع این مولکول‌ها نشان می‌دهد که اسفنج‌ها، برای تولید پروتئین، نه تنها با عملکردهای فیزیولوژیکی بلکه با عملکردهای اکولوژیکی نیز تکامل یافته‌اند. پروتئین‌ها یا پیتیدهای اکولوژیکی نیز تکامل یافته‌اند. پروتئین‌ها می‌توانند برای تولید ترکیبات مفید زیست پزشکی استفاده گردند (۱۵۶).

^{۴۵۳} Homophyminics B-E

^{۴۵۴} Hamophymia

^{۴۵۵} Discodermins tetradecapeptides

^{۴۵۶} Discodermin A-H

^{۴۵۷} Theonella

^{۴۵۸} Phakellistatin

^{۴۴۶} Stylisin

^{۴۴۷} Styliissa caribia

^{۴۴۸} Papuamides

^{۴۴۹} Melophelus

^{۴۵۰} Jaspmamide

^{۴۵۱} Jaspis

^{۴۵۲} Hemimastrella

این است که این چین، کاتیون‌ها را از طریق لایه منفذی دو لایه پلیدی متقل می‌کند؛ بنابراین، به مثابه یک کانال یونی عمل می‌کند (۱۷۰).

این توکسین، پیتید ضد میکروبی، در برابر باکتری‌های گرم مثبت فعال است و ممکن است با تشکیل کانال‌های یونی غشایی عمل نماید، زیرا پیتید به سرعت، غشای سیتوپلاسمی باکتری را دپولاریزه می‌کند و به طور همزمان، پتانسیل غشاء و محتوای پتانسیم داخل سلولی را کاهش می‌دهد (۱۷۱). نام "پروتئوسین"^{۴۶۴} به این توکسین، از لغت یونانی پروتئوس^{۴۶۵}، خدای دریا الهام گرفته شده است (۱۷۱). پلی‌تئونامید A، در مقایسه با پلی‌تئونامید B دارای یک بخش سولفوکسید اضافی در طی Met-141 است که از اکسیداسیون خود به خودی در طی جداسازی پلی‌تئونامید ناشی می‌شود (۱۷۱).

اسفنج دریابی تئونلاسوبینه‌بی، یک ارگانیسم ترکیبی حاوی همزیست‌های باکتریابی کشت نشده متعدد و یک منبع غنی از متابولیت‌های فعال زیستی است (۱۷۱). در این میان، پلی‌تئونامیدهای A و B (شکل ۵-۱۹)، به ویژه به جهت پیچیدگی ساختاری آن‌ها، قابل توجه هستند. از ۱۹ اسید آمینه مختلف که این پیتیدهای ۴۸ بقایای غیرمعمول را تشکیل می‌دهند، ۱۳ مورد غیرپروتئینی هستند (۱۷۲). در نتیجه فرض بر این است که این ترکیبات، محصولات یک پیتید سنتاز غیرریبوزومی (NRPS)، باشند که یک مجموعه پروتئینی بزرگ چند منظوره با توانایی تولید پیتیدهایی با باقی‌ماندهای غیرمعمول می‌کنند (۱۷۳). با این حال، پلی‌تئونامیدها بزرگ‌تر از سایر متابولیت‌های ثانویه ستز شده توسط NRPS هستند.

اسفنج فاکلیا کارتی^{۴۵۹}، موجب مهار رشد سلول‌های سرطان خون گردیده‌اند (۱۶۳).

مشخص گردیده است که سمیت توکسین فوق العاده قوی سوریتسیدین، به طور شگفت‌انگیزی بالا است که با قدرت بالا و شروع آهسته آن مشخص می‌گردد. آن‌ها از نظر قدرت سیتو توکسیسیتی و کشنندگی موش بسیار بالا بوده و حتی از قوی‌ترین توکسین‌های دریابی شناخته‌شده پالی‌تئونامید (شکل ۵-۱۷) (۱۶۴) و مایوت‌تئونامید (شکل ۵-۱۸) (۱۶۵)، نیز پیشی گیرند. حتی در کشنندگی موش، از توکسین پروتئینی قوی شناخته‌شده زنبور دریابی^{۴۶۰} (CrTX-A) (۱۶۶) نیز بسیار بالاتر بود (۱۶۷).

پلی‌تئونامیدها^{۴۶۱}

پلی‌تئونامید B^{۴۶۲}، با فرمول ملکولی C₂₁₉H₃₇₆N₆₀O₇₂S و وزن ملکولی ۵۰۳۴ گرم بر مول (PubChem)، یک پیتید بسیار سیتو توکسیک است که در اصل توسط یک باکتری همزیست اسفنج دریابی تئونلاسوبینه‌بی^{۴۶۳} تولید می‌شود، یک منفذ غشایی مشکل از ۴۹ باقی‌ماندهای را تشکیل می‌دهد (۱۶۸ و ۱۶۹).

پلی‌تئونامید B، از بزرگ‌ترین پیتیدهای غیر ریبوزومی شناخته شده تاکنون است که یک سمیت سلولی P388 EC₅₀=68 پیکوگرم بر میلی‌لیتر برای سلول‌های لوسمی موشی فوق العاده را نشان می‌دهد. تعداد ۴۸ باقی‌مانده اسید آمینه آن شامل انواع اسیدهای آمینه D- و L- غیرپروتئینزیک است و استریو شیمی مطلق این اسیدهای آمینه در توالی، به ترتیب جایگزین می‌شوند. این ویژگی‌های ساختاری، موجب یک ساختار نوع β رشته‌ای پایدار می‌شود و ایجاد یک ساختار لوله‌ای کلی با طول بیش از ۳۰ Å می‌شود. در یک محیط بیولوژیکی، اعتقاد بر

^{۴۶۳} *Theonella swinhonis*

^{۴۶۴} 'proteusin'

^{۴۶۵} *Proteus*

^{۴۵۹} *Phakellia carteri*

^{۴۶۰} sea wasp toxin

^{۴۶۱} polytheonamide

^{۴۶۲} Polytheonamide B

خرگوش دریایی آپلازیا کورودای، موش و کشت سلول‌های پستانداران نشان داد. سمیت‌های سوریتیسیدین فوق العاده قوی بود و تزریق داخل مغزی بطنی (i.c.v.) را با ۵ نانوگرم در موش (ng/mouse)، به موش‌ها و ۰/۳۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر، به میگوهای نمکی، موجب مرگ آن‌ها گردید. سیتو توکسیسیته برای رده‌های سلولی کشت شده سرطان پستانداران در برابر سلول‌های HeLa و L1210 به ترتیب ۰/۰۶۲ و ۱۲/۱۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر، تعیین شد. در مطالعه آن‌ها، سمیت ثانی سوریتیسیدین نیز نشان داده شد. بر اساس داده‌های MALDI-TOF MS وزن مولکولی توکسین خالص برابر ۱۰۸/۷ کیلو Dalton را در نقطه ایزوکلتیریکی تقریباً ۴/۵ براورد گردید و اسید آمینه N-ترمینال تا ۲۵ باقی مانده توسط تخریب ادمون تعیین گردید. توالی اسیدهای آمینه داخلی برای پانزده پپتید جدا شده از هضم آنزیمی سوریتیسیدین نشان داد که هیچ یک از توالی‌های اسید آمینه شباهتی به پروتئین‌های موجود ندارد که نشان می‌داد سوریتیسیدین یک توکسین پروتئینی جدید است (۱۶۷).

اسکلریتودرمین A

در مطالعه اشمیت (Schmidt) و همکاران، اسکلریتودرمین A^{۴۷۱} (شکل ۵-۲۰) جداسازی گردید که یک هگزاپپتید سیکلیک تیازولی سولفوناته قوی از اسفنج دریایی اسکلریتودرما نودوزوم^{۴۷۲} جمع‌آوری شده از ضلع شمال غربی جزیره اولنگوی فیلیپین می‌باشد. ترکیب خالص، یک سمیت سلولی زیر میکرومولار را روی رده‌های سلولی IC₅₀ HCT116، A2780 و SKBR3 با به ترتیب ۱/۹، ۰/۹۴ و ۰/۶۷ میکرومولار نشان داد (۱۷۴).

اگرچه در حال حاضر، پلی‌تئونامیدها تنها اعضای پروتئوزین منسوب هستند، تعداد کمی از ترکیبات، ساختارهایی را نشان می‌دهند که ارتباط بیوسنتز نزدیک را نشان می‌دهند. این‌ها یا کوآمیده^{۴۶۶} و دیسکودمین‌های^{۴۶۷} جدا شده از اسفنج هستند که همه حاوی بقاوی با گروه‌های C-متیل اضافی و اتم‌های α-کربن با پیکربندی D هستند (۱۵۰).

همان‌گونه که ذکر گردید پلی‌تئونامیدهای A و B، پلی‌پپتیدهای بسیار سیتو توکسیک با ۴۸ بقاوی اسید آمینه‌ای جدا شده از اسفنج دریایی، تنولالسوینه‌ویی هستند. ساختار پلی‌تئونامید B با استفاده از روش‌های طیفی و شیمیایی، به ویژه روش‌های گستردۀ NMR دو بعدی، منجر به شناسایی ساختار پلی‌پپتیدی بی‌سابقه آن شد. گلیسین N-ترمینال با بقاوی ایک گروه ۵,۵-دی‌متیل-۲-اکسوهگرانویل^{۴۶۸} حضور هشت ترت-لوسین، سه بتا-هیدروکسی والین، شش گاما-N-متیل-اپیاراژین، دو گاما-N-متیل- بتا-هیدروکسی آپیاراژین و بتا، بتا-دی‌متیل‌متیونین سولفوکسید مسدود شده است. مهم‌تر این که توالی اسیدهای آمینه D و L تناوب دارد. پلی‌تئونامید A یک اپیمر پلی‌تئونامید B است که فقط در استریو شیمی سولفوکسید باقی‌مانده ۴۴، متفاوت است (۱۵۰).

سوریتیسیدین^{۴۶۹}

پروتئین جدید سوریتیسیدین با سمیت قوی از اسفنج دریایی گونه اسپونجوسوریتس^{۴۷۰} جداسازی گردید (۱۶۷). در مطالعه ساکای (Sakai) و همکاران، سوریتیسیدین، طیف وسیعی از سمیت‌ها را بر روی ارگانیسم‌ها و سلول‌های مختلف از جمله لارو میگویی شور آرتمیا سالینا، تخم

^{۴۷۰} *Spongisorites* sp

^{۴۷۱} Scleritodermín A

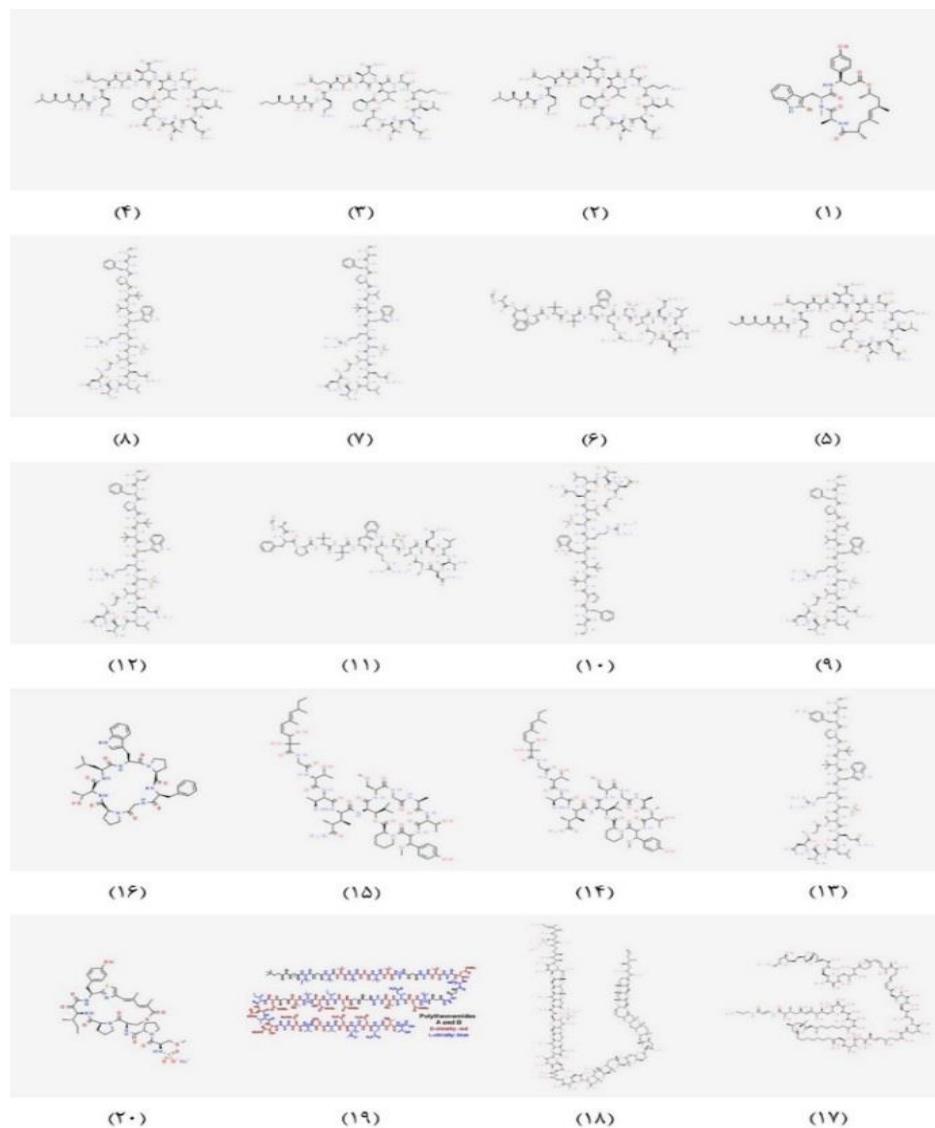
^{۴۷۲} *Scleritoderma nodosum*

^{۴۶۶} yaku'amides

^{۴۶۷} discodermins

^{۴۶۸} 5,5-dimethyl-2-oxo-hexanoyl

^{۴۶۹} Soritesidine



شکل ۵) ساختارهای برخی توکسین‌های پپتیدی استخراج شده از اسفنج‌های دریابی

Fig 5) The structures of some peptide toxins extracted from marine sponges.

یک انتخاب جدید جهت به دست آوردن ترکیبات جدید در زمینه تحقیقات زیست پژوهی معرفی نموده‌اند. در جدول (۲)، پپتیدهای استخراج شده از اسفنج‌های دریابی و یا همزیست‌های آن‌ها در مطالعات انجام شده طی سال‌های ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱، مورد بررسی قرار گرفتند.

این یافته‌ها مرزهای دانش را در مورد توانایی‌های جدید اثرات بیولوژیک آن‌ها افزایش داده است. شناسایی بسیاری از ساختارهای شیمیایی، فعالیت‌های زیستی و همین طور مکانیسم‌های اصلی فعالیت این پپتیدها در فارماکولوژی رو به افزایش است. این حقایق، پپتیدهای دریابی را به عنوان

جدول ۲) برخی از پیتیدهای استخراج شده از اسفنج‌های دریابی و یا همزیست‌های آن‌ها گزارش شده در مطالعات انجام شده در سال‌های ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱

منبع	محل نمونه‌برداری	ترکیب	گونه اسفنج
(۱۷۵)	اندونزی	A هالیرسین آمید ^{۴۷۴} A سریبونامید ^{۴۷۵}	گونه ایرچینیا ^{۴۷۳}
(۱۷۶)	اندونزی	D-A میکروسیون آمید ^{۴۷۶} D-C گومبامید ^{۴۷۷} -آمینو-۳-متیل-N-(E)-2-استریل بوتانامید ^{۴۷۸}	کلاتریا باسیلان ^{۴۷۹}
(۱۷۷)	چین	A-D آسپرژیلامید ^{۴۸۰} -Sیس-L-فیل آلائین آمید ^{۴۸۱} ترانس-L-فیل آلائین آمید ^{۴۸۲} C-B ^{۴۸۳} ترتریون ^{۴۸۴} سیکلو-(L-Pro-L-Phe) ^{۴۸۵} F ^{۴۸۶} برویانامید ^{۴۸۷} بوتیرولاکتون ^{۴۸۸} ۱-دی هیدروکسی-۳-متوكسی-۶-متیلانتراسن-۱۰-دیون ^{۴۸۹} کوئستین ^{۴۹۰} ۱-متیل ایمودین ^{۴۹۱} متیل-۶-استیل-۴-متوكسی-۵-۷-۸-تری هیدروکسینافتالین-۲-کربوکسیلات ^{۴۹۲} متیل-۶-استیل-۴-متوكسی-۵-دی هیدروکسینافتالین-۲-کربوکسیلات ^{۴۹۳} (S)-۶-دی متوكسی-۳-متیل ایزوکروم-۱-وان ^{۴۹۴}	قارچ آسپرژیلوس ترثوس ^{۴۸۰} SCSIO 41008 ^{۴۸۱} جدا شده از گونه کالیسپرونچیا
(۱۰۶)	ژاپن	N-O میکروسکلوردرمین ^{۴۸۵}	گونه پاچساترلا ^{۴۹۵}
(۱۷۸)	استرالیا	A-B اندولید ^{۴۹۶}	قارچ استاکلیدیم دو رنگ ^{۴۹۶} 293K04 ^{۴۹۷} جدا شده از گونه کایسپرونچیا
(۱۷۹)	استرالیا	A-B ^{۴۹۸} لاکونوزین ^{۴۹۹} دزامینوپورالین ^{۵۰۰}	آپلیسینا لاکونوسا
(۱۸۰)	مصر	A نوکاردیوپید ^{۵۰۰} تریپتوفان ^{۵۰۱} اسید کینورنیک ^{۵۰۲} -آمینو-۳-متوكسی بنزوئیک اسید ^{۵۰۳}	گونه کالیسپرونچیا
(۱۸۱)	ژاپن	تیونلامید آ ^{۵۰۵}	گونه تیونل ^{۵۰۶}
(۱۸۲)	هند	A ^{۵۰۷} بوریجانیسین	پرسوبریتر لافینی ^{۵۰۸}

⁴⁹⁶ *Stachyldium bicolor*⁴⁹⁷ Endolide⁴⁹⁸ Lacunosin⁴⁹⁹ Desaminopurealin⁵⁰⁰ Nocardiotide⁵⁰¹ Tryptophan⁵⁰² Kynurenic acid⁵⁰³ 4-amino-3-methoxy benzoic acid⁵⁰⁴ Theonella sp.⁵⁰⁵ Theonellamide A⁵⁰⁶ Prosuberites laughlini⁵⁰⁷ Euryjanicin⁴⁸⁶ Brevianamide⁴⁸⁷ Butyrolactone⁴⁸⁸ 1,8-dihydroxy-3-methoxy-6-methylanthra-cene-9,10-dione⁴⁸⁹ Questin⁴⁹⁰ 1-methyl emodin⁴⁹¹ Methyl 6-acetyl-4-methoxy-5,7,8-trihydroxynaphthalene-2-carboxylate⁴⁹² Methyl 6-acetyl-4-methoxy-5, 8-dihydroxynaphthalene-2-carboxylate⁴⁹³ (S)-6, 8-dimethoxy-3-methylisochroman-1-one⁴⁹⁴ Pachastrella sp.⁴⁹⁵ Microsclerodermin⁴⁷³ Ircinia sp.⁴⁷⁴ Haloirciniamide⁴⁷⁵ Seribunamide⁴⁷⁶ Clathria basilana⁴⁷⁷ Microcionamide⁴⁷⁸ Gombaride⁴⁷⁹ (E)-2-amino-3-methyl-N-styrylbutanamide⁴⁸⁰ Aspergillus terreus⁴⁸¹ Calyptospongia sp.⁴⁸² Aspergillamide⁴⁸³ Phenylalaninamide⁴⁸⁴ Terretrione⁴⁸⁵ Cyclo-(L-Pro-L-Phe)

آلکالوئیدهای موجود در اسفنج‌ها به کلاس‌های شیمیابی مختلفی چون آکریدینی، بتا-کاربولینی، بروموتیروزینی، برموتیروزینی، آپتامینی، گوانیدینی، ایمیدازولی، ایندولی، پپتیدی، پیپریدینی، پیریمیدینی، پیریدینی، پیرولی، کینولینی، کینوزینی، استروئیدی، ترپنوهای مترامینی و سسکوئیترین کینونی یا هیدروکینونی تعلق دارند. نشان داده شده است که جنس‌های مختلف متعلق به شاخه پوریفرا^{۵۰۸} از جمله اکلاس^{۵۱۰}، سوبرئا^{۵۱۱}، مایکاله^{۵۱۲}، هالیکلونا^{۵۱۳}، اپیپولازیس^{۵۱۴}، مونانکورا^{۵۱۵}، کرامبه^{۵۱۶}، رنیرا^{۵۱۷} و زستوسپونجیا^{۵۱۸}، منبع بسیار کارآمدی از مولکول‌های آلکالوئیدی هستند (۱۸۴).

آلکالوئیدها، یکی از مهم‌ترین گروه‌های فراورده‌های طبیعی برخی از جنس‌های اسفنجی هستند. اگرچه عملکرد دقیق فیزیولوژیکی آلکالوئیدها هنوز نامشخص است اما بسیاری از آن‌ها به عنوان سلاح‌های شیمیابی دفاعی در برابر شکار تولید شده‌اند که برای ارگانیسم‌های آسیب‌پذیر ساکنی چون اسفنج‌ها دارای اهمیت ویژه‌ای هستند. انتظار می‌رود سمیت این مولکول‌ها در دوزهای پایین بسیار زیاد باشد (۱۸۶). تاکنون، مطالعات بسیار زیادی بر روی ترکیبات اسخراج شده از اسفنج‌ها انجام شده است و به طور روزافزون ترکیبات جدیدی نیز معرفی می‌شوند بر اساس جداول ۲ و ۳، علاوه‌بر ترپن‌ها، ترکیبات آلکالوئیدی از عمدۀ ترین ترکیبات این زیست‌مندان دریایی با فعالیت‌های بیولوژیکی متنوعی نظیر اثرات ضدالتهابی، آنتی‌باکتریال، ضدقارچ، ضدانگلی و همچنین سمیت سلولی قابل ملاحظه‌ای هستند که پتانسیل ضد سرطانی آن‌ها را افزایش می‌دهد. علی‌رغم

آلکالوئیدها

آلکالوئیدها، ترکیبات آلی هستند که حداقل دارای یک اتم نیتروژن در حلقه هتروسیکلیک هستند. مشخصه آلکالوئیدها داشتن ترکیبات نیتروژنی هستند. تاکنون بیش از ۱۰۰۰۰ آلکالوئید در طبیعت شناسایی شده‌اند (۱۸۳). ثابت شده است که اسفنج‌های دریایی منبعی پرکار از متابولیت‌های ثانویه زیست فعال منحصر به فرد هستند، در این میان، آلکالوئیدها از نظر ساختارهای بی‌سابقه و فعالیت‌های بیولوژیکی برجسته، از جایگاه ویژه‌ای برخوردارند (۱۸۴). شناسایی آلکالوئیدهای سیتو توکسیک فعل استخراج شده از جانوران دریایی، به ویژه اسفنج‌ها، به دلیل عدم دانش کافی در مورد تحقیقات سنتی تجربی و انتوفارماکولوژی، یک تلاش ضروری است.

در کنار شناخت این ترکیبات، فعالیت‌های بیولوژیکی گروه‌های مختلفی از آن‌ها، به اثبات رسیده‌اند. آلکالوئیدهای پیریدواکریدینی، دارای فعالیت‌های قابل توجه بیولوژیکی مختلف هستند و مکانیسم اصلی آن‌ها را مهار جداسازی رشته‌های DNA بواسطه گونه‌های اکسیژن فعل، (ROS) عنوان نموده‌اند. آلکالوئیدهای پیرولواکریدینی، عمدهاً سیتو توکسیک و آلکالوئیدهای ایندولی، دارای فعالیت‌های متعددی چون اثرات ضدویروسی، ضدالتهابی و سیتو توکسیته قوی هستند. آلکالوئیدهای پیرولی، خواص زیستی مختلفی چون آنتاگونیستی قوی کالمودولین، ضد لوسمی، مهار کنندگی ATPase^{۵۰۹} و فعال کنندگی اکتومیوزین^{۵۱۰}، القاء آزادسازی Ca²⁺ از رتیکولوم سارکوپلاسمی را نشان داده‌اند (۱۸۵).

^{۵۰۸} Epipolais sp

^{۵۰۹} Monanchora sp

^{۵۱۰} Crambe sp

^{۵۱۱} Reniera sp

^{۵۱۲} Xestospongia sp

^{۵۱۳} porifera

^{۵۱۴} Agelas sp

^{۵۱۵} Suberea sp

^{۵۱۶} Mycale sp

^{۵۱۷} Haliclona sp

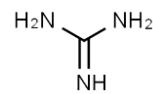
بر اساس مطالعات، اسفنج مونانکورا پولچرا^{۵۲۱} منبع بزرگی از آکالولئیدهای گوانیدینی است. در مطالعه شوبینا (Shubina) و همکاران، اسفنج مونانکورا پولچرا به دست آمده از جزایر اوروپ^{۵۲۲} اقیانوس آرام، منبع آکالولئید گوانیدینی مونانکوسیدین A^{۵۲۳} معرفی گردید که حلقه اسپایرو پنچ عضوی در یک هسته گوانیدینی پتاسیکلیک همراه با یک زنجیره بلند آکلیل شاخه‌ای غیرمعمول و یک قطعه مورفولینونی اکسیژنه شده بزرگ تشکیل شده است (۱۹۵). همچنین، آکالولئیدهای گوانیدینی پنچ حلقوی مونانکوسیدین B-E توسط ماکاریوا (Makarieva) و همکاران، گزارش شد. این ترکیبات، فعالیت‌های مهاری قوی در برابر سلول‌های HL-60 با مقادیر IC₅₀ به ترتیب ۵۴۰، ۲۰۰، ۱۱۰، ۸۳۰ و ۶۵۰ نانومولار را نشان داده‌اند و دارای اثرات ضدلوسیمی می‌باشند (۱۹۶).

در مطالعه دیشلووی (Dyshlovoy) و همکاران، مکانیسم عمل مربوط به سیتو توکسیتی، توانایی مهار تغییر شکل نئوپلاستی ناشی از EGF و اثرات آن بر پیامدهای MAPK/AP-1 هشت آکالولئید نادر گوانیدینی شامل مونانکوسیدین‌های A و B^{۵۲۴}، C^{۵۲۵}، D^{۵۲۶}، A^{۵۲۷}، B^{۵۲۸}، C^{۵۲۹}، D^{۵۳۰} اوروپوسیدین A^{۵۳۱}، نورمونانکوسیدین D^{۵۳۲} و پولکرانین A^{۵۳۳} جدا شده از اسفنج دریایی مونانکورا پولچرا مورد بررسی قرار گرفتند (شکل ۷). در مطالعه آن‌ها، باستانی اوروپوسیدین A، هر هفت ترکیب، موجب توقف چرخه سلولی و مرگ برنامه‌ریزی شده سلول‌های سرطانی شدند. ترکیبات آن‌ها پس از فعال‌سازی AP-1، موجب فعال‌سازی

این طیف وسیع از مطالعات، نمونه‌های تجاری انگشت‌شماری از این ترکیبات وارد بازار شده‌اند.

مونانکوسیدین‌ها^{۵۱۸} و برخی دیگر از آکالولئیدهای گوانیدینی

گوانیدین^{۵۱۹} ترکیبی با فرمول مولکولی CH₅N₃، وزن مولی ۵۹/۰۷ گرم بر مول و ساختار نشان داده شده در شکل (۶) می‌باشد (۱۸۷). آکالولئیدهای گوانیدینی استخراج شده از اسفنج‌های متعلق به تیره مونانکورا^{۵۲۰} نشان دهنده ترکیباتی با ساختارهای شیمیایی متنوع و طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی هستند (۱۸۸). برخی از این ترکیبات در برابر انواع مختلف سلول‌های سرطانی انسانی سیتو توکسیک هستند (۱۸۹).



شکل ۶) ساختار هسته گوانیدینی

Fig 6) The structure of the guanidine nucleus.

مونانکوسیدین با فرمول مولکولی C₄₉H₈₃F₃N₆O₁₀ و وزن مولکولی ۹۷۳/۲، از آکالولئیدهای گوانیدینی است (۱۹۰). آکالولئیدهای گوانیدینی از اسفنج گونه مونانکورا، ترکیبات زیست فعال متنوعی را نشان می‌دهند؛ هرچند، مکانیسم‌های اصلی فعالیت زیستی آن‌ها بسیار ناشناخته باقی مانده‌اند (۱۹۱). مونانکوسیدین A، یک ترکیب بی‌نظیر و بدیع از این خواص است. مکانیسم عمل غیرمعمول فعالیت سیتو توکسیک برخی از آن‌ها قابل توجه است (۱۹۲-۱۹۴).

⁵²⁴ Monanchocidin A, and B

⁵²⁵ Monanchomycalin B, and C

⁵²⁶ Ptilomycalin A

⁵²⁷ Urupocidin A

⁵²⁸ Normonanchocidin D

⁵²⁹ Pulchrannin A

⁵¹⁸ Monanchocidin

⁵¹⁹ Guanidine

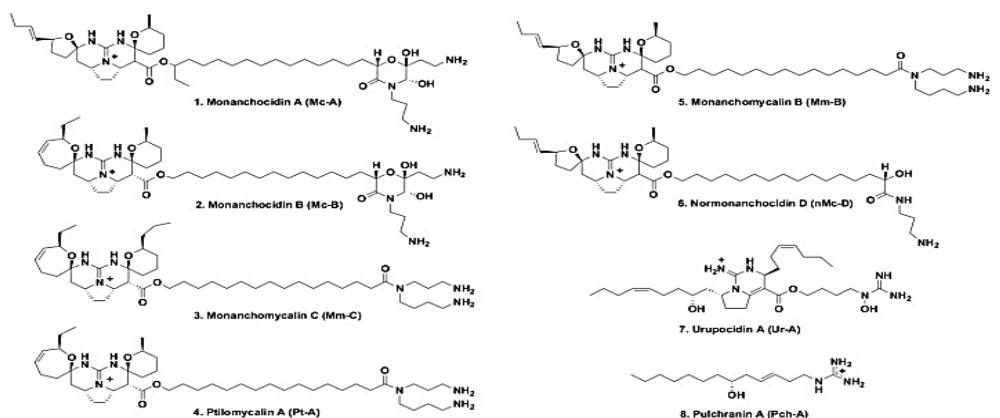
⁵²⁰ Monanchora

⁵²¹ Monanchora pulchra

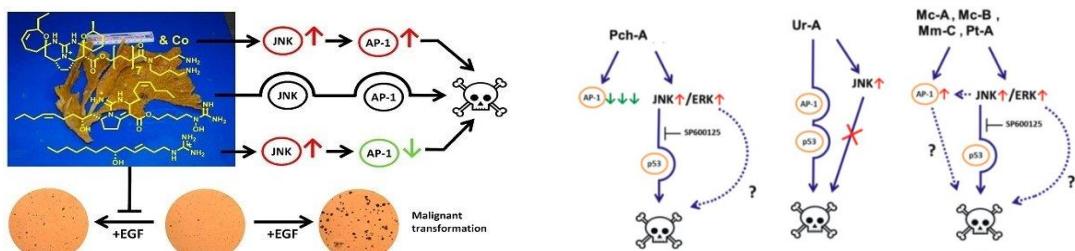
⁵²² Urup

⁵²³ Monanchocidin A

فعالیت AP-1 می‌شود. با استثنای مونانکوسیدین‌های A و B سایر آلکالوئید دیگر قادر به مهار ترانسفورماتیون نئوپلاستیک ناشی از EGF سلول‌های JB6 P⁺ Cl41 بودند. نتایج مطالعه آنها نشان داد که آلکالوئیدهای دریابی گوانیدین مورد بررسی، توانایی از بین بردن سلول‌های سرطانی انسانی و مهار تشکیل و گسترش سلول‌های سرطانی را دارند (۱۹۱).



الف



شکل ۷) هشت آلکالوئید گوانیدینی از اسفنج گونه Monanchora (الف): مکانیسم‌های عمل پیشنهادی برای این ترکیبات (۱۹۱).

Fig 7) Eight guanidine alkaloids from the sponge of the *Monanchora* species (A); Proposed mechanisms of action for these compounds (191).

سلولی غیربدخیم و رده‌های سلولی سرطان دستگاه ادراری پس از ۷۲ ساعت تیمار با روش MTT را نشان می‌دهد (۱۹۴).

JNK1/2 و ERK1/2 و مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده مستقل از p53 گردید. اوروپوسیدین A، بدون فعال‌سازی AP-1 یا کاسپاز-۳/۷ موجب مرگ سلولی مستقل از p53 شد و فعال‌سازی JNK1/2 مشاهده شده به اثر سیتوتوکسیک ترکیب، کمکی نکرد. آلکالوئید پولکرانین A، موجب فعال شدن JNK1/2 شده که منجر به مرگ سلولی مستقل از p53 و سرکوب شدید

مونانکوسیدین A، قادر به ایجاد اتوفازی سیتوتوکسیک (مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده نوع II) و نفوذپذیری غشای لیزوژومی^{۵۳۰} (LMP) در سلول‌های توموری سلول‌های زایای انسانی بوده است (۱۹۴). جدول (۳)، مقایسه IC₅₀ مونانکوسیدین A و سیس پلاتین در رده‌های

^{۵۳۰} Lysosomal Membrane Permeabilization (LMP)

جدول ۳ مقایسه IC_{50} مونانکوسیدین A و سیس پلاتین در رده‌های سلولی غیر بدخیم و رده‌های سلولی سرطان دستگاه ادراری پس از ۷۲ ساعت تیمار با روش MTT (۱۹۱)

مونانکوسیدین A									
سلول‌های GCT مقاوم به سیس پلاتین		سلول‌های سرطان پروستات		سلول‌های سرطان مثانه					
NCCIT-R	2102EP-R	PC3	DU145	LNCaP	RT112	RT4	486p	T24	خطوط سلولی
۰/۲۵۳	۰/۳۰۶	۰/۴۲۰	۰/۴۸۲	۰/۲۵۶	۰/۲۶۳	۰/۵۸	۰/۲۶۳	۰/۴۱۳	IC_{50} (μM)
سیس پلاتین									
۸/۹۳	۴/۹۳				۸/۹۹	۱۱/۸۷	۲۰/۷۹	۹/۰۷	IC_{50} (μM)
مونانکوسیدین A									
سلول‌های GCT حساس به سیس پلاتین				سلول‌های سرطان مثانه					
MRC-5	MRC-9	HEK 293T	HUVEC	NCCIT	2102EP	TCam-2			خطوط سلولی
۰/۷۵۶	۰/۷۰۸	۰/۶۷	۰/۸۳۸	۰/۲۱	۰/۳۴۱	۰/۴۴			IC_{50} (μM)
سیس پلاتین									
				۱/۵۶	۰/۶۴۴	۲/۴۸			IC_{50} (μM)

پتلومیکالین A و سایر میکالین‌ها

در سال ۱۹۸۹، پتلومیکالین A^{۵۳۳} (شکل ۸-۱) توسط کشممن (Kashman) و همکاران از اسفنج‌های کارائیبی پتیلوکائوتسیس اسپیکولیفر^{۵۳۴} و اسفنج گونه همیمایکاله^{۵۳۵} دریای سرخ جدا شده بود (۱۹۷). در مطالعات مختلف، سیتو توکسیته قوی این آلالکالوئید در برابر طیف گسترده‌ای از سلول‌های سرطانی انسانی نشان داده شده است (۱۹۸ و ۱۹۹). همچنین، فعالیت ضدویروسی این ترکیبات به دست آمده از اسفنج کارائیبی موناکورا اونگیفرا علیه HIV-1 در مطالعه هوا (Hua) و همکاران گزارش گردیده است (۲۰۰).

اهداف مولکولی و نحوه عملکرد پتلومایکالین A در سلول پستانداران مورد مطالعه زیادی قرار نگرفته است. در مطالعه تاباکماخر و همکاران، بر روی اسفنج مونانکورا پولچرای جمع‌آوری شده از جزیره کوناشیر خاور دور، دو آلالکالوئید گوانیدین پتاسیکلیک، یعنی مونانکومایکالین C^{۵۳۶} و پتلومایکالین A شناسایی گردید که به ترتیب با مقادیر IC_{50} برابر ۸/۲ و ۴/۳ میکرومولار، علیه سلول‌های

در مطالعه جوزی (Guzzi) و همکاران، ارزیابی مونانکوسیدین A در برابر رده‌های سلولی کم خونی مونوسیتیک JB6- Hela و THP-1 به ترتیب با مقادیر ۱/۵، ۱۱/۸ و ۱۲/۳ میکرومولار بود (۱۹۳). مونانکوسیدین، در غاظت‌های پایین‌تر از سیتو توکسیک، دارای فعالیت ضدمهاجری^{۵۳۱} بود (۱۹۳). همچنین در مطالعه آن‌ها، اپیتوز کلاسیک، به عنوان مکانیسم اصلی سمیت سلولی مونانکوسیدین A، پیشنهاد شده است (۱۹۳).

تحقیقات تاباکماخر (Tabakmakher) و همکاران، بر روی اسفنج مونانکورا پولچرای، موجب شناسایی سه آلالکالوئید گوانیدینی پتاسیکلیک نور مونانکوسیدین A^{۵۳۲} و مخلوط جدا نشده B و D گردید و فعالیت سیتو توکسیک آن‌ها در برابر THP-1، با مقادیر IC_{50} به ترتیب ۲/۱ و ۳/۷ میکرومولار، و در برابر سلول‌های HeLa برابر ۳/۸ و ۶/۸ میکرومولار، گزارش گردید (۱۹۶).

^{۵۳۴} *Ptilocaulis spiculifer*

^{۵۳۵} *Hemimycale* sp.

^{۵۳۶} *Monanchomycalin C*

^{۵۳۱} Anti-migratory

^{۵۳۲} Normonanchocidin

^{۵۳۳} ptilomycalin A

(شکل ۸-۷)، کرامبیسیدین ^{۵۴۴}۸۰۰ (شکل ۸-۸)، کرامبیسیدین ^{۵۴۵}۸۲۶ (شکل ۸-۹) و ^{۵۴۶} نورکرامبیسیدیک اسید (شکل ۸-۱۰) گردید. ارزیابی سمیت سلولی از همه این ترکیبات، علیه چند رده سلولی، فعالیت سمیت سلولی جالب توجهی را نشان داد (۲۰۴).

همچنین، کرامبیسیدین ^{۵۴۷}۸۱۶ (شکل ۸-۱۱) به دست آمده از اسفنج دریایی کرامبہ کرامبہ موجب مهار فعالیت کانال کلسیمی شده است (۲۰۵)؛ انسداد کانال‌های کلسیمی، سدیمی و پتاسیمی توسط کرامبیسیدین در مطالعه مارتین (Martin) و همکاران، نیز گزارش گردید (۲۰۶). ارزیابی بیولوژیکی آلkalوئید گوانیدینی پتاسیکلیک کرامبیسیدین ^{۵۴۸}۸۱۶ جدا شده از اسفنج صدف ^{۵۴۸} کرامبہ کرامبہ توسط روپیولو (Rubioolo) و همکاران، توانایی آن را در کاهش زنده مانی سلول رده سلولی تومور کبدی HepG2، در غلظت‌های بیش از ^{۵۱۰} ۱۵۰ نانومولار نشان داد. به علاوه، کرامبیسیدین ^{۵۱۰}۸۱۶ MCF-7، در سه غلظت بر روی تمام رده‌های بجز سلولی تومور انسانی تخدمان OVCA، کارسینومای ریوی MCF-7، HOP-92، سرطان پروستات PC3، ملانوم SK-MEL-28 کارسینوای کلیوی UO-31، و HT-29 با کاهش زنده مانی سلولی در رده‌های سلولی مؤثر واقع شد (۲۰۷). آنالیز رونویسی سلول‌های سرطانی کبد انسانی HepG2 تحت درمان با غلظت‌های زیر سمیت سلولی کرامبیسیدین ^{۵۱۰}۸۱۶ مطالعه آن‌ها، نشان داد آن‌ها با مهار چسبندگی سلول و ماتریس سلولی، کاهش تشکیل اتصالات محکم و تغییر پویایی اسکلت

سرطان پستان انسانی MDA-MB-231 دارای فعالیت سیتوکسیسیتی بود (۲۰۱).

مطالعه شوبینا و همکاران، نشان داد که آلkalوئید گوانیدینی پتاسیکلیک مونانکوکسی مایکالین C، به دست آمده از اسفنج دریایی مونانکورا پولچرای کرپوسیلن، قادر به مهار تشکیل کلونی سلول‌های HeLa در غلظت‌های بیش از ^{۱/۲۵} ۱۰۰ میکرومولار می‌باشد (۲۰۲).

کرامبیسیدین‌ها و ترکیبات مشابه

آلkalوئیدهای کرامبیسیدین ^{۵۳۷} گروهی از آلkalوئیدهای طبیعی گوانیدینی هستند که از نظر ساختاری مرتبط با پتلومایکالین A هستند. کرامبیسیدین‌ها علیه سلول‌های سرطانی انسانی مختلف، سلول‌های مخمرها سیتوکسیک هستند و موجب القای سرکوب چرخه سلولی می‌گردند. بر اساس مطالعه آوکای (Aoki) و همکاران، این آلkalوئیدهای گوانیدینی پنج حلقوی موجب القای تمایز سلول‌های لوکمی میلوژن مزمن K562 می‌گردند (۲۰۳).

بررسی نمونه‌های مختلف اسفنج گونه مونانکورا، جمع‌آوری شده از عمق ۲۰ متری ساحل جزیره هیوا اووا (پلینزی فرانسه)، توسط الدمرداش (El-Demerdash) و همکاران، منتج به جداسازی نه آلkalوئید گوانیدینی پتاسیکلیک سیتوکسیک مونانکورادین A ^{۵۳۸}A (شکل ۸-۲)، دهیدروکرامبیسین ^{۵۳۹}A_۲ ۴۱۸ (شکل ۸-۳)، کرامبیسیدین ^{۵۴۰}۷۸۶ (شکل ۸-۴)، (–)-کرامبیسیدین ^{۵۴۱}۸۱۴ (شکل ۸-۵)، (–)-کرامبیسیدین ^{۵۴۳}۴۰۶ (شکل ۸-۶)، (–)-کرامبیسین ^{۵۴۴}A (شکل ۸-۷)، (–)-کرامبیسین

^{۵۴۳} (-)-Crambescidin 406

^{۵۴۴} Crambescidin 800

^{۵۴۵} Crambescidin 826

^{۵۴۶} 20-Norcrambescidic Acid

^{۵۴۷} *Crambe crambe*

^{۵۴۸} Oyster Sponge

^{۵۳۷} Crambescidin

^{۵۳۸} Monanchoradin A

^{۵۳۹} Dehydrocrambescidin A2 418

^{۵۴۰} Crambescidin 786

^{۵۴۱} (-)-Crambescidin 814

^{۵۴۲} Monalidine A

سلول سلطانی KB، به ترتیب با IC₅₀ برابر ۰/۰۸ و ۰/۰۳ میکرومولار بسیار سیتو توکسیک بودند (۲۱۱).

نتمین‌ها

در سال ۲۰۱۴، هفت آکالوئید گوانیدینی سه حلقوی نتمین‌های N-H^{۵۵۳} از عصاره متیلن کلرید: متانولی (۱:۱) اسفنچ ییمنا لا بوئی خلیج سلاسی ماداگاسکار توسط گروس (Gros) و همکاران، جدا شد که از آن بین فقط ترکیب نتمین M^{۵۵۵}، (شکل ۲۲) یک سمیت سلوولی قوی در برابر رده سلوولی سلوول KB با IC₅₀ حدود یک میکرومولار نشان داد. این ترکیب دارای فعالیت ضدالاریابی بود (۲۱۲). مطالعه بیشتر این گروه بر روی اسفنچ ییمنا لا بوئی در سال ۲۰۱۵، منجر به جداسازی پنج مشتق نتمین دیگر یعنی نتمین‌های O-S^{۵۵۶} گردید که در این میان، فقط نتمین‌های O و Q (شکل‌های ۲۳-۲۴، ۸-۲۴) دارای سمیت سلوولی علیه سلوول‌های KB در محدوده ۱۰ میکرومولار بود (۲۱۳).

زارزیسین

بوایچا (Bouaicha) و همکاران، زارزیسین^{۵۵۷} (شکل ۲۵-۸) که یک آکالوئید ۴-گوانیدینو-پیریدینی دو حلقوی به دست آمده از اسفنچ انجیونه پورتای^{۵۵۸}، منطقه زارزیس تونس است را شناسایی نمودند که به ترتیب در برابر رده‌های سلوولی P-388 و NSCLC-N6 با IC₅₀ برابر ۱۲، ۱۰ و ۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر دارای فعالیت سمیت سلوولی بودند (۲۱۴).

هاچیجودین‌ها

تسوکاموتو (Tsukamoto) و همکاران از دو گونه اسفنچ مختلف زستوسپونجیا^{۵۵۹} و آمفیمدون^{۵۶۰}، جمع‌آوری شده

سلولی، موجب کاهش مهاجرت سلوول سلطانی می‌گردد (۲۰۷).

براساس مطالعه رویولو و همکاران، کرامبیسیدین ۸۱۶ دارای فعالیت قارچ‌کشی قوی‌تر از کرامبیسیدین‌های ۸۰۰ و ۸۳۰ (شکل‌های ۱۳-۱۲-۸) است و موجب القاء توقف چرخه سلوولی و افزایش اندازه سلوولی و آپیتوز در ساکارومایسس سرویزیه می‌گردد (۲۰۸).

در عصاره اسفنچ دریابی کلاتریا بالبو توکسا^{۵۴۹}؛ جمع‌آوری شده از جزیره سامالونای اندونزی توسط کاسمیاتی و همکاران، پنج آکالوئید سیتو توکسیک گوانیدینی کرامبیسیدین‌های ۳۴۵^{۵۵۰}، ۳۷۳، ۳۶۱، ۳۴۵ و ۳۵۹ (شکل-۱۸-۱۴-۸) شناسایی گردید. همه ترکیبات، فعالیت سیتو توکسیک کمتر از ۱۰ میکرومولار در برابر رده سلوول IC₅₀ را نشان دادند. کرامبیسیدین‌های ۳۵۹ و ۳۵۷ با IC₄₃₁ به ترتیب ۱۲ و ۴۸ نانومولار، قوی‌ترین سمیت سلوولی و کرامبیسیدین‌های ۳۴۵، ۳۶۱ و ۳۷۳ با IC₅₀ به ترتیب ۲/۵، ۷ و ۰/۹۴ میکرومولار دارای سیتو توکسیک متوسط بودند (۲۰۹). مطالعه بیولوژیکی دقیق مربوط به فعالیت کرامبیسیدین ۸۱۶ در بلوك کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ و کاهش زنده مانی در نورون‌های قشر مغز توسط منذر (Mendez) انجام گردید (۲۱۰).

اونگویکولین‌ها

مطالعه الدمرداش و همکاران، بر روی اسفنچ دریابی گونه مونانکورای جمع‌آوری شده از ساحل جزیره هیوا او^{۵۵۱} فرانسه، موجب شناسایی سه آکالوئید بیس- گوانیدینی سیتو توکسیک غیر‌حلقوی اونگویکولین A^{۵۵۲} C- (شکل‌های ۲۱-۱۹-۸) گردید. این ترکیبات، علیه رده‌های

^{۵۵۵} Netamine M

^{۵۵۶} Netamines O-S

^{۵۵۷} Zarzissine

^{۵۵۸} Anchinoe paupertia

^{۵۵۹} Xestospongia sp

^{۵۶۰} Amphimedon sp

^{۵۴۹} Clathria bulbtoxa

^{۵۵۰} Crambescidins

^{۵۵۱} Hiva Oa

^{۵۵۲} Unguiculins A-C

^{۵۵۳} Netamines H-N

^{۵۵۴} Biemna laboutei

قوی را در غاظت‌های نانومولار در برابر پانلی از رده‌های سلولی، نشان داده است (۲۱۶).

آپلیزانین‌ها و برخی آلکالوئیدهای برومینه و بروموتیروزینی

گوتل (Göthel) و همکاران، سه آلکالوئید بروموتیروزینی، آپلیزانین‌های^{۵۷۳} A (شکل ۸-۴۰) و B (شکل ۸-۴۱) و همچنین ۱۴-دبرومو-۱۱-دئوكسی فیستولارین^{۵۷۴} (شکل ۸-۴۲) را از اسفنج اپلیسانا لاکونوسا^{۵۷۵} کارائیی به‌دست آوردند. ترکیبات ۱۴-دبرومو-۱۱-دئوكسی فیستولارین-۳ و آپلیزانین A، یک حلقه اگسازاولی پنج عضوی منحصر به فرد با یک اتم اسپیرو مرتبط با حلقه بروموسیکلوهگزان-۳-دی ان را نشان دادند (۲۱۸).

مطالعه ترازونا (Tarazona) و همکاران، منجر به جداسازی و شناسایی آلکالوئید بروموتیروزینی آپلیزانین B^{۵۷۶} در نمونه‌های اسفنج اندونزیایی متعلق به جنس‌های جاسپیس^{۵۷۷} و بوباریس^{۵۷۸} و ترکیب آنومویان B^{۵۷۹} (شکل ۸-۴۳-۸) از جنس هگزادلا^{۵۸۰}، گردید. این ترکیبات دارای فعالیت سیتو توکسیک قوی در برابر سه رده سلولی تومور انسانی A549، HT-29 و MDA-MB-231 به ترتیب با مقادیر ۱/۶، ۱/۶، و ۷/۸ میکرومولار بودند (۲۱۹).

در یک مطالعه در سال ۲۰۱۵، کوریموتو (Kurimoto) و همکاران، آلکالوئیدهای بروموتیروزینه مائدامینس‌های^{۵۸۱} C و D (شکل‌های ۸-۴۴-۴۵) از اسفنج دریایی گونه سوبرئا^{۵۸۲} اوکیناوایی جدا نمودند. هر دو ترکیب دارای

از جزیره هاچیجیوی ژاپن، هفت آلکالوئید ۳-آلکیل پیریدینی گزارش نمودند. هاچیجیودین‌های^{۵۶۱} D-A (شکل‌های ۲۹-۲۶-۸) از گونه زستوسپونجیا و هاچیجیودین‌های E^{۵۶۲} (شکل‌های ۳۲-۳۰-۸) از گونه آمفیدون، به‌دست آمدند (۲۱۵).

آمفیدین‌ها و سایر آلکالوئیدهای آکریدینی^{۵۶۳} هسته آکریدینی (C₁₃H₉N)، یک هتروآرن چند حلقوی (شکل ۸-۳۳) است که در آن یکی از گروه‌های مرکزی توسط یک اتم نیتروژن جایگزین می‌شود (۲۱۶). محصول بررسی نمونه‌های مختلف اسفنجی متعلق به تیره زستوسپونجیای^{۵۶۴} اندونزیایی و گینه نو توسط تال (Thale) و همکاران، جداسازی نئواآمفیدین^{۵۶۵} (شکل ۸-۳۴)، ۵-متوكسی نئواآمفیدین^{۵۶۶} (شکل ۸-۳۵)، آمفیدین^{۵۶۷} (شکل ۳۶-۸)، نئواآمفیدین Z^{۵۶۸} (شکل ۸-۳۷) و آلپکینیدین^{۵۶۹} (شکل ۸-۳۸) بود. هر پنج ترکیب جزو آکریدین‌های بیسانوله^{۵۷۰} طبقه‌بندی می‌شوند. بر اساس نتایج آن‌ها، ترکیبات نئواآمفیدین، ۵-متوكسی نئواآمفیدین و آلپکینیدین فعالیت سمیت سلولی انتخابی بر سلول‌های تومورهای جامد را نشان دادند و نئواآمفیدین قوی‌ترین و ۵-متوكسی نئواآمفیدین بیشترین انتخابگری را برای تومورهای جامد داشتند (۲۱۷).

درکیتین

در مطالعه بورس (Burres) و همکاران، رنگدانه بنفش رنگ درکیتین^{۵۷۱} (شکل ۸-۳۹)، جداسازی شده از اسفنج دریایی گونه دکریتوس^{۵۷۲} باهاما، فعالیت سیتو توکسیک

^{۵۷۲} *Dercitus* sp.

^{۵۷۳} *Aplysinin*

^{۵۷۴} 14-debromo-11-deoxyfistularin-3

^{۵۷۵} *Aplysina lacunosa*

^{۵۷۶} *Aplyzantine B*

^{۵۷۷} *Jaspis* sp.

^{۵۷۸} *Bubaris* sp.

^{۵۷۹} *Anomoia B*

^{۵۸۰} *Hexadella* sp

^{۵۸۱} ma edamines

^{۵۸۲} *Suberea* sp.

^{۵۶۱} Hachijodines A-D

^{۵۶۲} Hachijodines E-G

^{۵۶۳} Polycyclic heteroarene

^{۵۶۴} *Xestospongia*

^{۵۶۵} Neoamphimedine

^{۵۶۶} 5-Methoxyneoamphimedine

^{۵۶۷} Amphimedine

^{۵۶۸} Neoamphimedine Z

^{۵۶۹} Alpinkidine

^{۵۷۰} Bisannulated Acridines

^{۵۷۱} Dercitin

(۸) شناسایی شدند و مشخص گردید که هر دو ترکیب در برابر سلول‌های KB با IC₅₀ معادل ۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر، دارای سمیت سلولی قوی هستند (۲۲۴). از گونه اسفنج ورونجید سوبرئائی جمع‌آوری شده از دریای سرخ در یابوی عربستان سعودی، آکالائوئید دی‌برومینه آئروتیونین^{۵۹۳} (شکل ۸-۶۲) شناسایی گردید که سیتو توکسیته قوی در برابر سلول‌های HeLa را نشان داد (۲۲۵). برخی از آکالائوئیدهای برمدار ایندولی زیست فعال نیز از اسفنج‌های مختلف به دست آمده‌اند که در قسمت ایندول‌ها به آن‌ها پرداخته می‌شود.

آپتامین‌ها^{۵۹۴} و مشتقات بنزو نافتریدینی آن‌ها
ارزیابی بیولوژیکی بر روی اسفنج اندونزیایی آپتوس سوبریتوبیدس^{۵۹۵}، توسط سوکاموتو (Tsukamoto)، موجب جداسازی سه مشتق بنزو نافتریدینی^{۵۹۶} با عناوین آپتامین^{۵۹۷}، آیزو آپتامین^{۵۹۸} و دی‌متیل آپتامین^{۵۹۹} (شکل‌های ۱ و ۲، آرالیسین‌های ۱ و ۲^{۵۸۹}) از اسفنج فیجیایی گونه درونلا^{۵۹۰} جداسازی شدند. در آثروفوبین‌های ۱ و ۲، و همچنین پورٹالیدین J، جایگزینی قسمت بروموبتن با یک حلقه ایمیدازول دیده می‌شود. همه این ترکیبات، در برابر دو سلولی دارای فعالیت-های سمیت سلولی قوی تا متوسط بودند؛ از این میان، پورپورامین J قوی‌ترین ترکیب سیتو توکسیک بود (۲۲۲).

رشدهای سلولی HeLa، نشان می‌دهند (۲۲۶). بررسی اسفنج آپتوس سوبریتوبیدس جمع‌آوری شده از جزایر زیشای دریای نایهای^{۶۰۱} چین، توسط لیو و همکاران، منتج به جداسازی چهار مشتق آپتامینی دیمری در بخش بنزو نافتریدین، تحت عناوین

سمیت سلولی انتخابی در برابر رده‌های سلول‌های لوسمی موش L1210 بودند (۲۲۰).

بررسی اسفنج دریایی گونه ساموکلمما^{۵۸۳} جمع‌آوری شده از خلیج بومیه کوئینزلند استرالیا، توسط بوشان (Buchanan) و همکاران، موجب جداسازی سامپلیسن‌های C^{۵۸۴} و D (شکل‌های ۸-۴۶-۴۷)، گردید. این ترکیبات بروموتیروزینی که به جای آرایش معمولی C₆C₂N، بخش C₆C₃N جایگزین شده است دارای فعالیت سیتو توکسیک قوی هستند (۲۲۱).

در مطالعه تابوداروو (Tabudravu) و همکاران، ده آکالائوئید بروموتیروزینی پورٹالیدین‌های J و S^{۵۸۵} پورپورامین‌های I^{۵۸۶} و J، آپلیزامین ۲^{۵۸۷}، آئروفوین‌های ۱ و ۲، آرالیسین‌های ۱ و ۲^{۵۸۹} (شکل‌های ۸-۴۸-۴۷) جداسازی شدند. در اسفنج فیجیایی گونه درونلا^{۵۹۰} جداسازی شدند. در آثروفوبین‌های ۱ و ۲، و همچنین پورٹالیدین J، جایگزینی قسمت بروموبتن با یک حلقه ایمیدازول دیده می‌شود. همه این ترکیبات، در برابر دو سلولی دارای فعالیت-های سمیت سلولی قوی تا متوسط بودند؛ از این میان، پورپورامین J قوی‌ترین ترکیب سیتو توکسیک بود (۲۲۲).

نشان داده شده است که دو آکالائوئید بروموتیروزینی سوبردامین‌های A^{۵۹۱} و B (شکل‌های ۸-۵۸-۵۹) به دست آمده از اسفنج گونه سوبرئا دارای فعالیت سیتو توکسیک قوی علیه سلول‌های L1210 و KB هستند (۲۲۳).

دو مشتق ایندولوسولفونیک اسید برمینه از آنالیز با NMR و LC/MS/MS ساموکلمما^{۵۹۲} جمع‌آوری شده از کالدونیای جدید تحت عناوین اکینوسولفونیک اسید B و D (شکل‌های ۶۰-۶۱) به دست آمده از اسفنج گونه سوبرئا دارای فعالیت سیتو توکسیک قوی علیه سلول‌های L1210 و KB هستند (۲۲۳).

^{۵۹۳} Aerothionin
^{۵۹۴} Aaptamines
^{۵۹۵} Aaptos suberitoides
^{۵۹۶} Benzonaphthyridine
^{۵۹۷} Aaptamine
^{۵۹۸} Isoaaptamine
^{۵۹۹} Demethylaaptamine
^{۶۰۰} Proteasome
^{۶۰۱} Xisha
^{۶۰۲} NaiHai

^{۵۸۳} Psammoclemma sp
^{۵۸۴} Psammaplysene
^{۵۸۵} Purealidin
^{۵۸۶} Purpuramine
^{۵۸۷} Aplysamine 2
^{۵۸۸} Aerophobin
^{۵۸۹} Araplysillin
^{۵۹۰} Druinella sp
^{۵۹۱} Suberedamine
^{۵۹۲} Psammoclemma sp

تانگ (Tang) و همکاران، ناامین ^{۶۰۶}J (شکل ۸-۷۲) را که یک آکالولوئید ایمیدازولی مبتنی بر گوانیدین بود در اسفنج گونه لئوکاندرا^{۶۰۷}، جزایر وودی دریای جنوب چین، جداسازی نموده و مورد ارزیابی فعالیت سیتو توکسیسیتی قرار دادند. اثر آن بر چهار رده سلولی MCF-7، A549، HeLa و PC9 نشان داد که این ترکیب دارای فعالیت مهاری با مقادیر IC₅₀ به ترتیب ۲۰/۱، ۲۳/۷، ۲۲/۲ و ۴۵/۳ میکرومولار است (۲۳۱).

مطالعه گروس (Gross) و همکاران، بر روی دو آکالولوئید ایمیدازولی ایزوناامین‌های C و E^{۶۰۸} (شکل ۸-۷۳-۷۴) به دست آمده از لیوستا چاگوسنیس^{۶۰۹} استرالیا نشان داد که هر دو ترکیب بر روی رده‌های سلولی HM02، HepG2 و Huh7 دارای اثرات سمیت سلولی هستند که ایزوناامین C به ترتیب با مقادیر GI₅₀ معادل ۱۵، ۱۵ و ۵/۹ به ترتیب با ایزوناامین E به ترتیب برابر ۱۵/۱، ۱۵/۱ و ۲/۸ میکرومولار دارای اثرات مهاری بود (۲۳۲).

در مطالعه رالیفو (Ralifo) و همکاران، از دو آکالولوئید ایمیدازولی لئوکوزولنامین A و B^{۶۱۰} (شکل ۷-۶-۷۶-۷۷)، به دست آمده از اسفنج گونه لئوکوزولنیای خلیج میلن در پاپوا گینه نو، لئوکوزولنامین B، اثر سیتو توکسیک قوی بر رده سلولی C-38 با IC₅₀ مقدار ۱۹/۶ میکرومولار بود (۲۳۳).

تانگ و همکاران، متابولیت‌های ایمیدازولی (-) - کالکاریدین^{۶۱۱} و (E، 9E) - پیرونامیدین-۹-N- (N-متیل آمین)^{۶۱۲} (شکل ۸-۷۷-۷۸) از اسفنج چینی لیوستا چاگوسنیس جمع‌آوری شده در جزایر یانگزینگ^{۶۱۳} در دریای جنوب چین را شناسایی نمودند.

سوبریتین‌های D-A (شکل ۸-۶۶-۶۹) گردید. از میان ارزیابی فعالیت‌های سیتو توکسیسیتی آنها، فقط سوبریتین‌های B و D، در برابر رده‌های سلولی HeLa، P388 و K562، یک فعالیت انتخابی قدرتمندی را با مقادیر IC₅₀ به ترتیب برابر ۱/۸ و ۳/۵ میکرومولار، علیه رده سلولی P388 نشان دادند (۲۲۷).

ناامین‌ها، ناامیدین‌ها و دیگر مشتقات آکالولوئیدی ایمیدازولی

ایمیدازول با فرمول شیمیایی C₃N₂H₄ یک ترکیب شیمیایی با جرم مولی ۶۸/۰۷۷ می‌باشد. شکل ظاهری این ترکیب، جامد زرد کمرنگ یا سفید است. بسیاری از ترکیبات ایمیدازولی دارای خواص دارویی و بیولوژیکی متنوع از جمله ضدقارچ، ضدالتهاب، ضددرد، ضدسل، ضدافسردگی، ضدسرطان و ضدویروس می‌باشند (۲۲۸ و ۲۲۹).

در مطالعه تسوكاماتو و همکاران، دو آکالولوئید ایمیدازولی سیتو توکسیک، ناامیدین‌های I و H^{۶۰۴} (شکل ۷-۷۰-۷۱) از اسفنج اندونزیایی لیوستا چاگوسنیس^{۶۰۵} جداسازی شدند. ارزیابی سیتو توکسیک این دو آکالولوئید، فعالیت قوی علیه رده‌های سلول سرطانی را نشان داد؛ ناامیدین I رشد رده سلولی K562 را با IC₅₀ برابر ۱۱/۳ میکرومولار و همچنین، ناامیدین H نیز رده‌های سلولی HeLa، A549 و K562 را با IC₅₀ برابر ۲۲/۴، ۲۱/۴ و ۹/۴ میکرومولار را مهار نمودند. اثر سیتو توکسیک ناامیدین HeLa I به دست آمده از این اسفنج، بر روی رده سلولی IC₅₀ برابر ۲۹/۶ میکرومولار نیز نشان داده شد (۲۳۰).

⁶⁰⁹ *Leucetta chagosensis*

⁶¹⁰ Leucosolenamines A and B

⁶¹¹ (-)-calcaridine

⁶¹² (2E, 9E)-pyronaamidine-9-(N-methylimine)

⁶¹³ Yongxing

⁶⁰³ Suberitine

⁶⁰⁴ Naamidines H and I

⁶⁰⁵ Pericharax heteroraphis

⁶⁰⁶ Naamine J

⁶⁰⁷ Leucandra sp.

⁶⁰⁸ Isonaamine

برخی مشتقات ایندولی آلکالوئیدی اسفنج‌ها
 ایندول (C₈H₇N)، دارای جرم مولی ۱۵/۱۱۷ می‌باشد (شکل ۸-۸۸). شکل ظاهری این ترکیب، جامد سفید است. واحد ایندول در ساختمان‌های طبیعی بسیاری وجود دارد. بیش از هزار آلکالوئید ایندول شناخته شده‌اند و بسیاری از این ترکیبات طبیعی خواص فیزیولوژیک مهمی دارند. ساختار هسته ایندولی (C₈H₇N) در ترکیبات دارویی مهمی وجود دارد مانند سوماتریپتان که در درمان میگرن به کار می‌رود و اوندانسترون که در درمان استفراغ ناشی از شیمی درمانی سرطان استفاده می‌شود. ایندول‌ها، از قوی‌ترین ترکیبات مؤثر موجود بر روی سرطان و بسیاری از اختلالات دیگر هستند (۲۳۸ و ۲۳۹). عصاره آبی اسفنج گونه تورکتاندرا^{۶۲۲}، منبعی از آلکالوئیدهای ایندول کواترنری شناخته شده به عنوان دمتوكسی فاسکاپلیسین^{۶۲۳}، ۱-دئوكسی سکوفاسکاپلیسین^{۶۲۴} A و فاسکاپلیسین^{۶۲۵} (شکل ۸-۹۱ و ۸-۹۰) بود (۲۴۰). بر اساس مطالعه چاران (Charan) و همکاران، ترکیب دمتوكسی فاسکاپلیسین، اثرات سمیت سلولی را بر روی رده سلولی سرطان پستان با IC₅₀ برابر ۲۰/۴ میکرومولار نشان داد. ترکیب ۱-دئوكسی- سکوفاسکاپلیسین A با IC₅₀ برابر ۴/۹، ۷/۲ و ۴۳/۲ میکرومولار رشد MCF-7، OVCAR-3 و A549 موجب مهار شد. گردید. فاسکاپلیسین نیز علیه MCF-7، OVCAR-3، MALME-3M و A549 به ترتیب با IC₅₀ بین ۰/۱۱ تا ۱/۴ میکرومولار دارای سمیت سلولی بود (۲۴۰). برخی از ترکیبات به دست آمده از اسفنج‌ها دارای هسته‌های بیس ایندولی هستند. در مطالعه

هر دو ترکیب به ترتیب سمیت سلولی انتخابی در برابر رده‌های سلولی MCF-7 با مقادیر IC₅₀ برابر ۲۵/۳ و ۲۴/۲ میکرومولار را بدون هیچ تأثیری بر رده‌های سلولی A549 و PC9 نشان دادند (۲۳۴).

ترکیب ۲-آمینوایمیدازولی لیسودندرین^{۶۱۴} B (شکل ۸-۷۹-۸) نیز از اسفنج لیسودندریکس فیبروزا^{۶۱۵} به دست آمد و سترن کامل آن نیز انجام شد (۲۳۵). مطالعات بیشتر بر روی لیوستا چاگوسنیس (An) جمع‌آوری شده از دریای جنوب چین توسط آن (An) و همکاران، آلکالوئیدهای ایمیدازولی چاگوسنیدین C-A^{۶۱۶} و پیرانوآمیدین^{۶۱۷} (شکل ۸-۸۰-۸۳) را موجب گردید که نتیجه ارزیابی سیتو توکسیک چاگوسنیدین B و C مهار قوی در برابر رده‌های سلولی IC₅₀، HepG2 و K562 چاگوسنیدین B بر روی این سلول‌ها، به ترتیب ۰/۶۲ و ۰/۱۹ او ۰/۵۸ میکرومولار و برای چاگوسنیدین C به ترتیب ۰/۶۲، ۰/۳۱ و ۰/۴۳ میکرومولار بود. در حالی که چاگوسنیدین A فعالیت سیتو توکسیته ضعیفی را با IC₅₀ بیش از ۱۰ میکرومولار نشان داد. پیرانوآمیدین نیز K562 و Hela را با IC₅₀ مقادیر ۶/۸۷ و ۵/۶۲ میکرومولار مهار نمود (۲۳۶).

بر اساس گزارش تیلوی (Tilvi) و همکاران، از سه آلکالوئید پیروول-۲-آمینو ایمیدازولی^{۶۱۸} اگلاستین‌های E^{۶۱۹} و F و بنزو سپتین C^{۶۲۰} (شکل ۸-۸۴-۸۷) از اسفنج دریایی آگلاس دندرومورفا^{۶۲۱} جمع‌آوری شده از کالدونیای جدید، تنها ترکیب اگلاستین E دارای اثرات سیتو توکسیک قابل ملاحظه بود (۲۳۷).

^{۶۲۰} Benzosceptrin C

^{۶۲۱} Agelas dendromorpha

^{۶۲۲} Thorectandra sp.

^{۶۲۳} Demethoxyfascaplysin

^{۶۲۴} 1-deoxysecofascaplysin A

^{۶۲۵} Fascaplysin

^{۶۱۴} Lissodendrin B

^{۶۱۵} Lissodendoryx (Acanthodoryx) fibrosa

^{۶۱۶} Chagosendines A-C

^{۶۱۷} Pyronaamidine

^{۶۱۸} Pyrrole-2-aminoimidazole

^{۶۱۹} Agelastatin

روی رده سلولی HeLa با IC_{50} برابر $20/3$ ، $20/4$ و $25/8$ میکرومولار دارای اثرات سیتوکسیستی بودند (۲۴۴). دو آکالولئید تریس ایندولی برمنه^{۶۳۸}-بروموتیریسیندولین^{۶۳۹} و $B1^{۶۴۰}$ -بروموتیریسیندولین^{۶۴۱} (شکل-های ۲-۱۰۱-۱۰۲)، از اسفنج کالیسپونجیا سیفونلا^{۶۴۰}، جمع آوری شده از منطقه هورقادای مصر در دریای احمر جداسازی گردید. بر اساس مطالعه الهواری (El-Hawary) و همکاران، این دو آکالولئید بر رده‌های سلولی HT-29، OVCAR-3 و MM.1S با مقادیر IC_{50} ، برابر 8 و 7 میکرومولار برای 5 -بروموتیریسیندولین و مقادیر $12/5$ ، 9 و 11 میکرومولار برای 6 -بروموتیریسیندولین دارای سمیت سلولی بودند (۲۴۵). چهار آکالولئید بروماینдолی ساده شامل 5 -برومو-۱-تریپوفان^{۶۴۱}، 5 -بروموآبرین^{۶۴۲}، $5,6$ -دی-بروموآبرین^{۶۴۳} و 5 -برومواینдол-۳-استیک اسید (شکل-های ۱۰۳-۱۰۶)، از اسفنج گونه اسمتوسپونجیا^{۶۴۴} جمع آوری شده از باتانس^{۶۴۵} فیلیپین جدا شد. در مطالعه تسدمیر (Tasdemir) و همکاران، هر چهار ترکیب با استفاده از روش MTT در برابر رده‌های سلولی HCT-116 مورد بررسی قرار گرفتند که سمیت سلولی p53 کمی را نشان دادند. کاهش فعالیت علیه رده سلولی ۵۳ توسط این ترکیبات مشهود بود (۲۴۶). مطالعه روی عصاره متابولی اسفنج گونه اسپونجوسوریتس سواحل جزیره جیجوی کره توسط بائو (Bao) و همکاران، متجه به جداسازی ایندول آکالولئیدهای $6''-1$ -دبروموهاماکانتین^{۶۴۶}، $(R)-6'-Dibromohamacanthin A$ ^{۶۴۷} و $(S)-6'-Dibromohamacanthin B$ ^{۶۴۸} (شکل-های ۱۰۹-۱۰۰) گردید که به ترتیب بر

هیتورا (Hitora) و همکاران، چهار آکالولئید بیس ایندولی دراگماسیدین^{۶۴۶}، $G^{۶۴۷}$ ، درگماسیدین^{۶۴۷}، $B2^{۶۴۸}$ (بروموتاپستین^{۶۴۹}) و تاپستین^{۶۴۰} (شکل-های ۹۲-۹۵) از یک اسفنج گونه لیپاستروتیدیا^{۶۴۱}، جمع آوری شده در شمال جزیره هاچیجوی ژاپن به دست آوردن. این ترکیبات به ترتیب علیه سلول‌های HeLa با مقادیر IC_{50} برابر $4/6$ ، $4/2$ ، $1/7$ و $4/4$ میکرومولار، توکسیک بودند (۲۴۱). تران (Tran) و همکاران، یک آکالولئید بیس ایندولی گوانیدینی تحت عنوان دامیرین^{۶۴۶} (شکل ۹۶-۹۵) را از اسفنج گونه دامیریای جزیره پوکت^{۶۴۳} در تایلند جداسازی و شناسایی نمودند. ارزیابی بیولوژیک این ترکیب بر رده‌های سلولی MALME-3M، Sw620، HCC-2998، MOLT-4، k562 نشان داد که با $2/2$ GI_{50} به ترتیب برابر $1/9$ ، $1/9$ ، $2/3$ ، $3/3$ و $1/9$ میکرومولار سیتو توکسیک است (۲۴۲). در مطالعه کیم (Kim) و همکاران، آکالولئید بیس ایندولی "۶-دبروموهاماکانتین^{۶۴۴} (شکل ۹۷-۹۸)، از اسفنج گونه اسپونجوسوریتس^{۶۴۵} شناسایی گردید که در IC_{50} برابر $28/5$ میکرومولار یک سمیت سلولی را در رده سلولی mES نشان داد (۲۴۳).

آکالولئیدهای ایندولی برمنه زیست‌فعال نیز از اسفنج‌های مختلف به دست آمده‌اند. مطالعه روی اسفنج هیرتیوس ارکتوس^{۶۴۶} جمع آوری شده از هورقاده مصر در دریای احمر، متجه به شناسایی ایندول آکالولئیدهای هیرتیوارکتین (شکل-های ۹۸-۱۰۰) گردید که به ترتیب بر

^{۶۳۸} 5-bromotrisindoline^{۶۳۹} 6-bromotrisindoline^{۶۴۰} *Callyspongia siphonella*^{۶۴۱} 5-bromo-l-tryptophan^{۶۴۲} 5-bromoabrine^{۶۴۳} 5,6-dibromoabrine^{۶۴۴} *Smenospongia* sp.^{۶۴۵} Batanes^{۶۴۶} $1-6''$ -debromohamacanthin A^{۶۴۷} $(R)-6'$ -debromohamacanthin A^{۶۴۸} $(S)-6'$ -debromohamacanthin B^{۶۴۶} Dragmacidin G^{۶۴۷} Dragmacidin H^{۶۴۸} Topsentin B₂^{۶۴۹} bromotopsentin^{۶۴۰} Topsentin B₁^{۶۴۱} *Lipastrotethya* sp.^{۶۴۲} Damirine A^{۶۴۳} *Damiria* sp.^{۶۴۴} $6''$ -Debromohamacanthin A^{۶۴۵} *Spongisorites* sp.^{۶۴۶} *Hyrtios erectus*^{۶۴۷} *Hyrtioerectines* A-C

(Caprioll) و همکاران، از رنیرا سارای^{۶۵۸} خلیج ناپل^{۶۵۹}، شش آلالوئید پیپریدینی با عناوین ساراین-A-C^{۶۶۰} و ساراین-1-۱۲۴ (شکل-های ۱۱۹-۱۲۴)، به دست آورده‌ند که همه این ترکیبات در سنجش سیتوتوكسیک میگوی آب شور، سمیت سلولی را نشان دادند؛ از این بین، ترکیبات ساراین-1-۳ از نظر قدرت سیتوتوكسیک، با LD₅₀ کمتر از ۶/۴ میکروگرم بر میلی لیتر قوی‌تر از سایرین بودند (۲۴۸).

فعالیت سمیت سلولی آلالوئیدهای آلالکیل پیپریدینی آرنوسکلرین‌های A-C^{۶۶۱} و هالیکلوناسیکلامین E^{۶۶۲} (شکل-های ۱۲۵-۱۲۸) سه حلقه از اسفنج آرنوسکلرا برازیلینسیس^{۶۶۳} سواحل جنوب شرقی برزیل در ایالت ریو دنیرو، نشان داد که هر سه ترکیب دارای اثرات سیتوتوكسیک بر روی رده سلول‌های سرطانی HL-60، B16، L929 و U138 در محدوده ۰/۵ تا ۲/۱ میکروگرم بر میلی لیتر است (۲۳۷). در مطالعه دی او لیورا (De Oliveira) و همکاران، ترکیبات اینجنامین G^{۶۶۴} و سیکلوستلتامین‌های G-I، K و L^{۶۶۵} (شکل-های ۱۲۹-۱۳۴) از اسفنج گونه پاکیکالینا^{۶۶۶} سواحل جزیره پدر در ریو دنیروی برزیل، جداسازی شدند. ارزیابی بیولوژیک آلالوئید ماکروسیکلیک دی پیپریدینی اینجنامین G در برابر رده‌های سلولی HCT-8، B16 و MCF-7، سمیت سلولی قوی را نشان داد (۲۴۹). آلالوئیدهای آلالکیل بیس پیپریدینی مادانجامین F^{۶۶۷} و هالیکلوناسیکلامین F^{۶۶۸}، آرنوسکلرین‌های D و E^{۶۶۹} (شکل-های ۱۳۵-۱۳۸)، از اسفنج پاکیکالینا

(۱۰۷-۸)، از کلاس هاماکانتین‌ها و آلالکالوئید بیس ایندول دی برومودئوکسی توپستین^{۶۴۹} (شکل ۸-۱۱۰) از کلاس توپستین‌ها و همچنین، ترانس ۳،۴-دی هیدروهاماکانتین^{۶۵۰} A، سیس-۳،۴-دی هیدروهاماکانتین^{۶۵۱} B، توپستین^{۶۵۲}، بروموموتوبوپستین^{۶۵۳}، دئوکسی-توپستین^{۶۵۴}، برومودئوکسی توپستین^{۶۵۵} و ایزو برومودئوکسی توپستین^{۶۵۶} (شکل-های ۱۱۱-۱۱۷) شد. این ترکیبات، علیه رده‌های سلول سرطانی A549، XF498، SK-MEL-2، SK-OV-3 و HCT15 مورد بررسی قرار گرفتند. ترکیبات ۱-۶-دبروموهاماکانتین A، ترانس ۳،۴-دی هیدروهاماکانتین^{۶۵۷} A، سیس-۳،۴-دی هیدروهاماکانتین B و ایزو برومودئوکسی توپستین سمیت سلولی متوسط تا قابل توجهی را برای تمام رده‌های سلول سرطانی مورد آزمون نشان دادند. ترکیبات توپستین و IC₅₀ بروموموتوبوپستین به ترتیب بر روی P388 با مقادیر ۱/۴ و ۱۶/۶ میکرومولار، سمیت سلولی را نشان دادند. به علاوه، ترکیبات برومومودئوکسی توپستین و ایزو برومودئوکسی توپستین به ترتیب سمیت سلولی در برابر رده‌های سلولی K-562 با مقادیر ۱/۴ و ۱/۵ میکرومولار، نشان دادند (۲۴۷).

آلالوئیدهای پیپریدینی

ساختار سیکلوهگزانی که در آن یکی از کربن‌ها با یک نیتروژن جایگزین گردد پیپریدین^{۶۵۷} (شکل ۸-۱۱۸) به دست می‌آید. این آزاسیکلوآلکان، دارای هسته‌ای با فرمول مولکولی C₅H₁₁N است (۱۹۰). کاپریول

^{۶۵۰} Saraines A-C

^{۶۵۱} Saraines 1-3

^{۶۵۲} Arenosclerins A-C

^{۶۵۳} Haliclonacyclamine E

^{۶۵۴} Arenosclera brasiliensis

^{۶۵۵} Ingenamine G

^{۶۵۶} Cyclostellatamines G-I, K, and L

^{۶۵۷} Pachychalina sp.

^{۶۵۸} Madangamine F

^{۶۵۹} Haliclonacyclamine F

^{۶۷۰} Arenosclerins D and E

^{۶۴۹} Dibromodeoxytopsentin

^{۶۵۰} trans-3,4-dihydrohamacanthin A

^{۶۵۱} cis-3,4-dihydrohamacanthin B

^{۶۵۲} Topsentin

^{۶۵۳} Bromotopsentin

^{۶۵۴} Deoxytopsentin

^{۶۵۵} Bromodeoxytopsentin

^{۶۵۶} Isobromodeoxytopsentin

^{۶۵۷} Piperidine

^{۶۵۸} Reniera sarai

^{۶۵۹} Naples Gulf

ضدالتهاب، ضد HIV، ضد سرطان، ضد سرطان، ضد پارکینسون و ضد قارچ و همچنین به عنوان داروی خواب آور ارائه شده است (۲۵۳-۲۵۶).

لانسوئیک اسید

آلکالوئید لانسوئیک اسید^{۶۷۵} (شکل ۸-۱۴۰) به دست آمده از اسفنج تنولای سوینه‌بوی اندوزیایی یک کاتیون غیرمعمول ۱، ۵، ۴- تراهیدروپیریمیدینی نادر در منابع طبیعی است. فعالیت‌های سیتوتوکسیک لانسوئیک اسید در برابر پانلی از رده‌های سلولی از جمله PSN1، PSN1، MD-MB-231، HT-29، A549، مورد بررسی قرار گرفتند که یک سمیت سلولی انتخابی را در برابر سلول‌های PSN1 با مقدار IC₅₀ برابر ۲۸/۲ میکرومول نشان داد (۲۵۷).

هیرتینادین

آنالیز LC-MS از عصاره یک اسفنج گونه هیرتیوس^{۶۷۶} اوکیناوایی توسط اندو (Endo) و همکاران، موجب شناسایی یک آلکالوئید پیریمیدینی بیس‌ایندولی هیرتینادین A^{۶۷۷} (شکل ۸-۱۴۱)، با سیتوتوکسیسیتی قوی روی رده‌های سلولی L1210 و KB با IC₅₀ برابر ۲/۹ و ۸/۷ میکرومولار گردید (۲۵۸).

واریولین B

فرستدا (Fresneda) و همکاران، ترکیب آلکالوئید هتروسیکلیک واریولین B^{۶۷۸} (شکل ۸-۱۴۲) را از اسفنج کیرکاتریکیا واریولوسای^{۶۷۹} قطب جنوب جداسازی و برای سمیت سلولی در برابر طیف وسیعی از رده‌های سلولی سرطانی مورد بررسی قرار دادند. واریولین B، فعالیت قوی را در برابر بسیاری از رده‌های

آلکالوئیدیفرا^{۶۷۱} به دست آمدند. نتایج مطالعه فعالیت سمیت سلولی این ترکیبات توسط دی‌اولیورا و همکاران، MDA-MB435، SF295، HL60 و HCT8 نشان داد که قوی‌ترین فعالیت علیه IC₅₀ MDA-MB435 با مقادیر ۵۰ به ترتیب ۱۶/۲، ۱، ۱/۲ و ۳/۱ میکروگرم در میلی‌لیتر است (۲۵۰). نئوپتروسیامین A^{۶۷۲} (شکل ۸-۱۳۹) جداسازی شده از اسفنج نئوپتروسیا پروکسیمای^{۶۷۳} متعلق به راسته هپلوسکلریدای^{۶۷۴} جزیره مونا پورتوريکو دریای کارائیب که یک آلکالوئید ۳-آلکیل پیپریدین است نقش مهاری خود را بر رده‌های سلولی MALME-3M و CCRF-CEM به ترتیب با IC₅₀ برابر ۲، ۱/۵ MCF7 و به ترتیب با ۳/۵ میکرومولار، نشان داده است (۲۵۱).

برخی آلکالوئیدهای پیریمیدینی

پیریمیدین یک ترکیب الی هتروسیکلیک معطر و مشابه پیریدین است که دارای دو اتم نیتروژن در موقعیت‌های ۱ و ۳ حلقه شش ضلعی خود است (۲۵۲). سه پیریمیدین رایج در طبیعت عبارتند از: اوراسیل، سیتوزین و تیمین. به‌طور کلی پیریمیدین‌ها از اهمیت بالایی برخوردار هستند، به دلیل اینکه در ساختمان پایه ترکیبات طبیعی متعددی وجود دارند. تحقیقات به عمل آمده بر روی مشتقات جوش خورده پیریمیدین با هتروسیکل‌ها، نشان دهنده آن است که این ترکیبات فعالیت، ضدقارچی خوبی دارند. مشتقات پیریمیدین دارای گستره وسیعی از کاربردهای داروئی هستند. مشتقات پیریمیدین در ترکیب تعدادی از داروهای مفید وجود دارند. گزارش‌هایی از مشتقات پیریمیدین به عنوان مواد ضدباکتری، ضددرد، ضدویروس،

^{۶۷۶} *Hyrtios* sp

^{۶۷۷} hyrtinadine A

^{۶۷۸} variolin B

^{۶۷۹} *Kirkpatrickia variolosa*

^{۶۷۱} *Pachychalina alcaloidifera*

^{۶۷۲} Neopetrosiamine A

^{۶۷۳} *Neopetrosia proxima*

^{۶۷۴} Haplosclerida

^{۶۷۵} Lanesoic acid

گردیدند. همه این ترکیبات اثرات سیتوتوکسیک قوی را بر روی رده سلولی L1210 با مقادیر IC₅₀ به ترتیب ۲۳، ۱۷/۳، ۱۶، ۱۱/۹ و ۱۱/۹ میکرومولار نشان دادند. آن‌ها تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر روی رده سلولی KB نداشتند (IC₅₀>20 میکروگرم بر میلی‌لیتر) (۲۶۳). ترکیب N-متیل‌نیفاتین A^{۶۸۵} (شکل ۸-۱۵۷)، یک آلکالوئید ۳-آلکیل پیریدینی، از اسفنج دریابی گونه زستوسپونجیا جمع‌آوری شده در جزیره جاوا اندونزی که جداسازی شده است. این ترکیب به عنوان مشتق N-متیله ترکیب نیفاتین A^{۶۸۶} (شکل ۸-۱۵۸) از اسفنج فیجیابی گونه نیفاتس^{۶۸۷} گزارش گردیده بود. در مطالعه آرای (Arai) و همکاران، ترکیب N-متیل‌نیفاتین A با یک سمیت قوی را در برابر سلول‌های PANC-1 با مقادیر IC₅₀ برابر ۱۶ میکرومولار و نیفاتین A اثر P388 سیتوتوکسیک برابر ۲ میکرومولار را بر سلول نشان دادند (۲۶۴). نمونه اسفنج گونه هالیکلونای اندونزیابی در مطالعه ژانگ (Zhang) و همکاران، حاوی آلکالوئید پیریدینی سیانو-۳-دوسدیل پیریدین (شکل ۸-۱۵۹) بود که سیتوتوکسیته متوسطی را در برابر رده‌های سلولی A549 و MCF-7 به ترتیب با مقادیر IC₅₀ معادل ۴۱/۸، ۴۸/۴ و ۳۳/۲ میکرومولار نشان داد (۲۶۵).

آلکالوئیدهای پیرولی و همسان‌های

پیرولوایمینوکینولینی آن‌ها

پیرول یک ترکیب آلی معطر هتروسیکل است با فرمول C₄H₄NH و جرم مولی ۶۷/۰۹۱ می‌باشد. این ترکیب یک مایع فرار بی‌رنگ است که در مواجهه با هوا به راحتی تیره می‌شود (۲۶۶). پیرول‌ها همچنین در چندین

سلولی مورد آزمون نشان داد. این ترکیب، علیه رده‌های سلولی ادنوکارسینومای پروستات حساس به آندرورژن با GI₅₀ حدود ۰/۰۵ میکرومولار دارای فعالیت سیتوتوکسیک است (۲۵۹).

برخی آلکالوئیدهای پیریدینی

پیریدین مایعی بیرنگ با بوی ناخوشایند، با فرمول H₅NC₅ است. این ماده یک ترکیب آلی هتروسیکل آروماتیک است که از لحاظ ساختاری شبیه بنزن است؛ با این تفاوت که یک گروه CH در حلقه ۶ عضوی، توسط یک اتم نیتروژن جایگزین شده است (۲۶۰). هیرانو (Hirano) و همکاران، پیرینودمین‌های^{۶۸۰} B-D (شکل -های ۱۴۳-۱۴۵) از اسفنج اوکیناوا ای گونه آمفیمدون اوکیناوا ای را جداسازی نمودند. این سه ترکیب یک سمیت سلولی قوی را بر روی رده‌های سلولی L1210 با مقادیر IC₅₀ به ترتیب ۰/۱۲، ۰/۱۲ و ۰/۱۴ میکرومولار و KB با مقادیر IC₅₀ به ترتیب ۰/۸۹، ۰/۸۹، ۰/۹۱ میکرومولار نشان دادند (۲۶۱). آلکالوئیدهای گلیکوزیدی پیریدینی آمفیمیدوزید A-E^{۶۸۱} (شکل -های ۱۴۶-۱۵۰)، از اسفنج گونه آمفیمدون^{۶۸۲} جمع‌آوری شده از جزیره هاچیجوی^{۶۸۳} ژاپن جداسازی گردید. نتایج IC₅₀ به دست آمده برای سمیت سلولی این ترکیبات در مطالعه تاکی‌کاوا (Takekawa) و همکاران، در برابر P388 به ترتیب برابر با ۹۰، ۹۰، ۱۰/۴، ۲۳، ۰/۹ و ۴/۵ میکرومولار بود (۲۶۲). در مطالعه کاریا (Kariya) و همکاران، پیرینادین‌های B-G^{۶۸۴} (شکل -های ۱۵۱-۱۵۶) آلکالوئیدهای بیس-۳-آلکیل پیریدینی با یک بخش آزوکسی، از اسفنج گونه کریبروکالینای سواحل بندر اونتن اوکیناوا شناسایی

^{۶۸۵} N-methylniphytene A

^{۶۸۶} niphytene A

^{۶۸۷} Niphates sp.

^{۶۸۸} Cyano-3-dodecyl pyridine

^{۶۸۰} Pyrinodemins B-D

^{۶۸۱} Amphimedosides A-E

^{۶۸۲} Amphimedon sp.

^{۶۸۳} Hachijo

^{۶۸۴} Pyrinadines B-G

دیسکورهابدین ^{۷۰۵}V (شکل-های ۱۶۱-۱۶۷) هستند که از اسفنج دریایی *Tsitsikammamine* پدونکولاتا شناسایی گردیدند. به علاوه، *Tsitsikammamine* A^{۷۰۶}, *Tsitsikammamine* N^{۷۰۷}-A, *Tsitsikammamine* B^{۷۰۸}, *Tsitsikammamine* BN^{۷۰۹} اکسیم^{۷۰۸}, *Tsitsikammamine* ۱۸-BN اکسیم (شکل-های ۱۶۸-۱۷۱) از اسفنج دریایی *Tsitsikammamine* فاووس و آکالوئیدهای ۱-متوكسی دیسکورهابدین D^{۷۱۰}, ۱-امینو دیسکورهابدین A^{۷۱۱}, دامیرون B^{۷۱۲}, ماکالویک اسید C^{۷۱۳}, دیسکورهابدین G^{۷۱۴} و ماکالوامین C^{۷۱۵}, دیسکورهابدین N^{۷۱۶} (شکل-های ۱۷۲-۱۷۸) از اسفنج دریایی لاترونکولیا بلايه؛ دیسکورهابدین A^{۷۱۷}, دیسکورهابدین D^{۷۱۸} و دیسکورهابدین H^{۷۱۹} (شکل-های ۱۷۹-۱۸۱) از اسفنج دریایی استرونگیلودسما آلگوانسیس به دست آمدند. تمام این ترکیبات، یک فعالیت سیتو توکسیک قوی را در برابر رده‌های سلول HCT-116 نشان دادند. از بین آن‌ها، دیسکورهابدین A, با IC₅₀ برابر ۰/۰۰۷ میکرومولار قوی ترین بود. *Tsitsikammamine* ها از طریق مهار توپوایزو مراز I موجب ورود به DNA و سپس شکافت آن می‌گردند (۲۶۹). دیسکورهابدین های L و I^{۷۲۰} (شکل-های ۱۸۲-۱۸۳) به دست آمده از اسفنج لاترونکولیا برویس، جمع‌آوری شده از پاتاگونیای آرژانتین توسط ریس (Reyes) و

دارو از جمله آتورواستاتین^{۶۸۹}, کتورولاک^{۶۹۰} و سونیتینیب^{۶۹۱} یافت می‌شوند (۲۶۷).

ماکالوامین P

گاساپولو (Casapullo) و همکاران، ماکالوامین P^{۶۹۲} (شکل-۸-۱۶۰)، از اسفنج گونه زیزایا cf *Zizyza fuliginos*^{۶۹۳} سواحل جزایر وانواتو گزارش دادند. این ترکیب پیرولوایمینوکینولینی، با IC₅₀ برابر ۱/۴ میکرومولار، اثر مهاری خود را بر روی رده سلولی KB نشان داد (۲۶۸).

دیسکورهابدین ها و *Tsitsikammamine* ها

چهار گونه مختلف *Tsitsikammamine* پدونکولاتا^{۶۹۴}, *Tsitsikammamine* فاووس^{۶۹۵}, لاترونکولیا بلايه^{۶۹۶}, استرونگیلودسما آلگوانسیس^{۶۹۷}, در خلیج آلگوای آفریقای جنوبی، توسط آتنونس (Antunes)، برای آکالوئیدهای سیتو توکسیک مورد بررسی قرار گرفتند. آکالوئیدهای کلاس پیرولوایمینوکینون یا پیرولوآکریدینی مورد شناسایی شامل ۱۴-برومو دیسکورهابدین C^{۶۹۹}, ۱۴-برومو-۳-دی-هیدرودیسکورهابدین C^{۷۰۰}, ۳-دی-هیدرودیسکورهابدین C^{۷۰۱}, ۳-دی-هیدرودیسکورهابدین C^{۷۰۲}, ۱۴-برومو-۳-دی-هیدرودیسکورهابدین C^{۷۰۳}, ۱۴-هیدرودیسکورهابدین V^{۷۰۴}, ۱۴-برومو-۱-هیدرودیسکورهابدین -

⁷⁰⁵ 14-Bromo-1-Hydroxydiscorhabdin V
⁷⁰⁶ Tsitsikammamine A
⁷⁰⁷ Tsitsikammamine B
⁷⁰⁸ Tsitsikammamine A N-18 Oxime
⁷⁰⁹ Tsitsikammamine B N-18 Oxime
⁷¹⁰ 1-Methoxydiscorhabdin D
⁷¹¹ 1-Aminodiscorhabdin D
⁷¹² Damirone B
⁷¹³ Makaluvic Acid A
⁷¹⁴ Makaluvamine C
⁷¹⁵ Discorhabdin G
⁷¹⁶ Discorhabdin N
⁷¹⁷ Discorhabdin A
⁷¹⁸ Discorhabdin D
⁷¹⁹ Discorhabdin H
⁷²⁰ discorhabdin L and I

⁶⁸⁹ Atorvastatin
⁶⁹⁰ Ketorolac
⁶⁹¹ Sunitinib
⁶⁹² Makaluvamine P
⁶⁹³ *Zizyza* cf. *fuliginosa*
⁶⁹⁴ *Tsitsikamma Pedunculata*
⁶⁹⁵ *Tsitsikamma Favus*
⁶⁹⁶ *Latrunculia Bellae*
⁶⁹⁷ *Strongylodesma Algoaensis*
⁶⁹⁸ Algoa
⁶⁹⁹ 14-Bromodiscorhabdin C
⁷⁰⁰ 14-Bromo-3-Dihydrodiscorhabdin C
⁷⁰¹ 3-Dihydrodiscorhabdin C
⁷⁰² 3-Dihydro-7,8-Dehydrodiscorhabdin C
⁷⁰³ 14-Bromo-3-Dihydro-7,8-Dehydrodiscorhabdin C
⁷⁰⁴ Discorhabdin V

ایزوپاتزلین‌های A، C و E، علیه رده‌های سلولی سرطان پانکراتیک BxPC3، AsPC-1 و IC₅₀ مقدار ۱۰ میکرومولار و حتی قوی‌تر از داروی فعلی سرطان پانکراس (۵-فلورواوراسیل) را نشان می‌دهند. باتزلین‌ها سمیت سلولی کمتری در سلول‌های Vero را نشان دادند که نشان از توانایی سیتو توکسیک ترجیحی نسبت به رده‌های سلول توموری است (۲۷۲).

اورویدین

اورویدین^{۷۳۱} (شکل ۱۹۶-۸)، یک آلکالوئید پیرولی از اگلاس اورویدس^{۷۳۲}، فعالیت سیتو توکسیک را با حدود ۴۲ میکرومولار بر روی MCF-7،^{۷۳} GI₅₀^{۷۴} و میکرومولار بر روی سلول‌های A2780^{۷۵} و بیش از ۵۰ میکرومولار بر روی رده‌های سلولی HT29^{۷۶}،^{۷۷} BE2-C^{۷۸}،^{۷۹} Du145^{۷۹}،^{۸۰} H460^{۷۹}،^{۸۱} SW480^{۷۹}،^{۸۲} SMA^{۷۹}،^{۸۳} MIA^{۷۹}،^{۸۴} G2^{۷۹} و U87^{۷۹} نشان دادند (۲۷۳).

هیمنیالدسين‌ها و سایر ترکیبات پیرولی

ماستیلیسا کارتی^{۷۳۳} جمع آوری شده از دریای سرخ، هورقده مصر، توسط حامد و همکاران، منبع (-) کلاترامید C^{۷۳۴}،^{۷۳۵} (+)-دیبروموفاکلین^{۷۳۵}،^{۷۳۶} (Z)-اسپونجیاسیدین D^{۷۳۶}،^{۷۳۷} (Z)-هیمنیالدسين^{۷۳۷}،^{۷۳۸} (Z)-۳-بروموهیمنیالدیسین^{۷۳۸}،^{۷۳۹} (Z)-۳-پیرو-۲-کربامید^{۷۳۹} بود. این ترکیبات، برای فعالیت سمیت سلولی خود در برابر رده‌های سلولی L5178Y^{۷۴۰} و HCT116^{۷۴۱} مورد بررسی قرار گرفتند. ترکیبات دیبروموفاکلین^{۷۳۵} و (Z)

همکاران، به ترتیب اثرات سیتو توکسیک را در رده سلولی HT-29 با مقادیر GI₅₀ برابر ۰/۱۲ و ۰/۳۵ میکرومولار نشان دادند (۲۷۰).

مطالعات التجار (El-Naggar)^{۷۲۱}، بر روی اسفنج گونه هیگینسیای^{۷۲۲} جمع آوری شده از جزیره دیل^{۷۲۲} استرالیا منجر به خالص‌سازی (+)-دی-هیدرودیسکورهابدین^{۷۲۳} A^{۷۲۳} A و دبرومودیسکورهابدین^{۷۲۴} A^{۷۲۴} A و اسفنج گونه اسپنوجوسوریتس^{۷۲۵} جمع آوری شده از بندر کمپبل، (+)-دیسکورهابدین X^{۷۲۵}، ماکالووامین J^{۷۲۵} دارمیرون A^{۷۲۵} و (+)-دی هیدرودیسکورهابدین L^{۷۲۶} شدنده. ترکیبات (+)-دی هیدرودیسکورهابدین A^{۷۲۶} دبرومودیسکورهابدین A^{۷۲۶}، ماکالووامین J^{۷۲۶} دی هیدرودیسکورهابدین L^{۷۲۶} (شکل ۱۸۴-۱۸۷) تحت آزمایش سیتو توکسیک در لاین‌های سلولی قرار گرفتند. ترکیب (+)-دی-هیدرودیسکورهابدین A^{۷۲۶}، قوی‌ترین سمیت سلولی را با حدود ۰/۰۵ IC₅₀ داد (۲۷۱). تا ۱۰ میکروگرم در میلی‌لیتر نشان داد (۲۷۱).

باتزلین‌ها

در بررسی اسفنج گونه باتزلای^{۷۲۷} کارائیبی توسط جوزمن (Guzmán)^{۷۲۷} و همکاران، هشت آلکالوئید سیتو توکسیک پیرولوایمینوکینونی باتزلین‌های A و B^{۷۲۸}، ایزوپاتزلین‌های A، C، D و E^{۷۲۹} و سکوباتزلین‌های A و B^{۷۳۰} (شکل ۱۹۵-۱۸۸) به دست آمدند. نتایج فعالیت سمیت سلولی همه ترکیبات نشان داد که هر چهار ترکیب

^{۷۳۱} Oroidin

^{۷۳۲} Agelas oroides

^{۷۳۳} Stylissa carteri

^{۷۳۴} (-) clathramide C

^{۷۳۵} (+)-dibromophakelline

^{۷۳۶} (Z)-spongiacidin D

^{۷۳۷} (Z)-hymenialdisine

^{۷۳۸} (Z)-3-bromohymentaldisine

^{۷۳۹} 3,4-dibromo-1H-pyrrole-2-carbamide

^{۷۲۱} Higginsia sp.

^{۷۲۲} Deal Island

^{۷۲۳} (+)-dihydrodiscorhabdin A

^{۷۲۴} (+)-debromodiscorhabdin A

^{۷۲۵} Spongisorites sp

^{۷۲۶} Makaluvamine J

^{۷۲۷} Batzella sp.

^{۷۲۸} Batzellines A, B

^{۷۲۹} Isobatzellines A, C, D, E

^{۷۳۰} Secobatzellines A, B

خاصیت سیتو توکسیسیتی متoste با IC₅₀ حدود ۳ میکرو گرم بر میلی لیتر، در برابر رده سلولی P388D نشان داده است (۲۷۹).

آراغو اسپونجین ها

دونگ (Dung)، و همکاران، هشت آلالوئید ماکرو سایکلیک بیس - کینولیزیدینی سیتو توکسیک شامل مزو- آراغو اسپونجین C^{۷۴۴} و N-P^{۷۴۵} آراغو اسپونجین های A, C, E, L و (شکل های ۲۰۸-۲۰۱) را از اسفنج زستوسپونجیا موتای^{۷۴۶} صخره های مرجانی کوانگ تری ویتنام شناسایی نمودند. نتیجه آزمون های سیتو توکسیک این ترکیبات، فعالیت های سیتو توکسیک آن ها را در برابر سلول های سرطانی انسانی HL-60, HepG-2, MCF-7 و SK-Mel-2 اثبات نمود؛ بر اساس این نتایج، فعالیت های سیتو توکسیک بر جسته ای با مقادیر IC₅₀ درحدوده ۰/۴۳-۰/۰۲ تا ۱/۰۲ میکرومولار در مقایسه با گروه کنترل الپتیسین^{۷۴۷} (میانگین مقدار IC₅₀ از حدود ۱/۵ میکرومولار)، دارا بودند (۲۸۰).

رنیراما میسین و ترکیبات مشابه

بر اساس مطالعه سیریمانگ کالا کیتی (Sirimangkalakitti) و همکاران، آلالوئیدهای بیس ترا هیدرو ایزو کینولینی، از جمله رنیراما میسین M^{۷۴۸} (شکل ۲۰۹-۸)، عمدتاً از اسفنج های جنس رینیرا^{۷۴۹}، هالیکلونا^{۷۵۰}، زستوسپونجیا^{۷۵۱}، نئوپتروسیا^{۷۵۲} و کریبرو کالینا^{۷۵۳} شناسایی شده اند. سایر آلالوئیدهای شبه - رنیراما میسین جورونامیسین

بروموهیمنیالدیسین (شکل های ۱۹۷-۱۹۸) دارای اثرات سیتو توکسیک بر رده سلولی L5178Y^{۷۴۰} به ترتیب با مهار رشد ۵۷ و ۶۰/۵ درصد (۱۰ میکرو گرم بر میلی لیتر)، بودند؛ سایر ترکیبات دارای سمیت سلولی قوی نبودند (۲۷۴).

آلالوئیدهای کینولینی و مشتقات آنها

کوینولین یا کینولین با فرمول شیمیایی C₉H₇N^{۷۴۱} یک ترکیب شیمیایی است که جرم مولی آن ۱۲۹/۱۶ ۱۲۹/۱۶ می باشد. کوینولین ها ترکیبات هترو سیکل جوش خورده ای هستند که در ساختمان بسیاری از ترکیبات فعال بیولوژیکی مانند ترکیبات ضد باکتری، ضد قارچ، ضد تومور، ضد ویروس HIV و پذیرنده هیستامین H3 وجود دارند (۲۷۵-۲۷۷).

رنیرون

مک کی و ایرلند (McKee & Ireland)، یک آلالوئید سیتو توکسیک کینولینی رنیرون^{۷۴۰} (شکل ۱۹۹-۸)، از اسفنج سخت آبی رنگ گونه زستوسپونجیا کایسدوی^{۷۴۱} جمع آوری شده در جزیره ساند فیجی جداسازی نمودند. این ترکیب، یک فعالیت سیتو توکسیک قوی علیه رده سلولی L1210 با IC₅₀ ۹/۵ میکرومولار نشان داده بود. به علاوه، رنیرون دارای اثرات ضد باکتری قابل ملاحظه ای بود (۲۷۸).

لیهویدین

لیهویدین^{۷۴۲} (شکل ۲۰۰-۸)، آلالوئید اسپایرو سیتو توکسیک پلی آروماتیک جداسازی شده از اسفنج گونه سوبرئای^{۷۴۳} منطقه لیهوی دریای مرjan،

^{۷۴۷} Ellipticine

^{۷۴۸} Renieramycin M

^{۷۴۹} Reniera

^{۷۵۰} Haliclona

^{۷۵۱} Xestospongia

^{۷۵۲} Neopetrosia

^{۷۵۳} Cribrochalin

^{۷۴۰} Renierol

^{۷۴۱} Xestospongia caycedoi

^{۷۴۲} Lihoudine

^{۷۴۳} Suberea sp

^{۷۴۴} Meso-araguspongine C

^{۷۴۵} Araguspongines A, C, L, E, N - P

^{۷۴۶} Xestospongia muta

و همکاران، آلکالوئیدهای دی‌آمینی چند حلقوی پاپوامین^{۷۶۱} و هالیکلونادیامین^{۷۶۲} (شکل-های ۲۱۴-۲۱۳-۸) جداسازی شده از نئوپتروزیا cf اگزوپیوا^{۷۶۳} اندونزیایی شناسایی شدند. این دو متابولیت ثانویه، بر روی رده سلولی گلیوبلاستومای انسانی (SF-295) و رده‌های سلولی سرطانی کلیه انسانی (UO-31 و A498) اثرات سمیت سلولی را نشان دادند. همچنین، دیگر آلکالوئیدهای دی‌آمینی چند حلقوی نئوپتروسیکلامین‌های A و B نیز در این مطالعه شناسایی گردیدند (۲۸۴). در مطالعه کانو (Kanno) و همکاران، نشان داده شده بود که پاپوامین موجب آتروفی و کاهش زنده مانع از طریق آسیب میتوکندریایی و فعالسازی JNK در سلول‌های سرطان پستان انسانی MCF-7 می‌گردد (۲۸۵).

بنا-کاربولین‌ها^{۷۶۴}

آلکالوئیدهای بنا-کاربولینی ۱، ۲، ۳، ۴ تتراهیدرونورهارمان-۱-اون^{۷۶۵}، آکانتومین A^{۷۶۶} آنومونتین^{۷۶۷} و اینجنین^{۷۶۸}E (شکل-های ۲۱۵-۲۱۸-۸) به دست آمده از اسفنج اندونزیایی آکانتوسترونگیلوفورا^{۷۶۹} اینجنس قوی‌ترین سمیت سلولی را نشان داده‌اند (۲۸۶).

A^{۷۵۴} (شکل ۲۱۰-۸)، از جانور نودبیرانچ اسفنج خوار جوروناف انبریس^{۷۵۵} خالص‌سازی شدند. هر دو ترکیب، نیز از اسفنج آبی گونه زستوسپونجیا^{۷۵۶}، جمع‌آوری شده در جزیره سیچانگ، خلیج تایلند گزارش گردیدند. آن‌ها به ترتیب فعالیت سیتوتوکسیک برجسته‌ای را در مقابل رده سلولی IC₅₀ H292 حدود ۲۲۰±۴ و ۲۲۳±۴ نانومولار و بر رده سلولی H460 به ترتیب با ۸/۳±۰/۶ و ۱۰±۱۶۰ نانومولار نشان دادند (۲۸۱). رنیرمایسین J^{۷۵۷} (شکل ۲۱۱-۸) به دست آمده از گونه نئوپتروسیای^{۷۵۸} جمع‌آوری شده در جزیره کوچینوئرا بو-جیما، سمیت سلولی بسیار قابل ملاحظه‌ای را در رده‌های سلولی HeLa 3Y1 و P388 با مقادیر IC₅₀ ۰/۵۳ و ۱۲/۳ به ترتیب با ۰/۵۳ نانومولار نشان دادند (۲۸۲).

آلکالوئیدهای دی‌آمینی ماکروسیکلیک

کوئلو (Coello) و همکاران، متابولیت سیتوتوکسیک ۱-دی‌ازاسیکلوهنیکوزان^{۷۵۹} (شکل ۲۱۲-۸) جدا شده از اسفنج دریایی کنیایی گونه مایکاله^{۷۶۰} که یک آلکالوئید دی‌آمینی ماکروسیکل است را شناسایی نمودند (۲۸۳). همچنین، در مطالعه لیانگ (Liang)

^{۷۶۲} Haliclonadiamine
^{۷۶۳} *Neopetrosia cf exigua*

^{۷۶۴} β-carboline

^{۷۶۵} 1,2,3,4-tetrahydronorharman-1-one

^{۷۶۶} Acanthomine A

^{۷۶۷} Annomantine

^{۷۶۸} Ingenine E

^{۷۶۹} Acanthostrongylophora ingens

^{۷۵۴} Jorunnamycin A

^{۷۵۵} Jorunnaf unebris

^{۷۵۶} Xestospongia sp

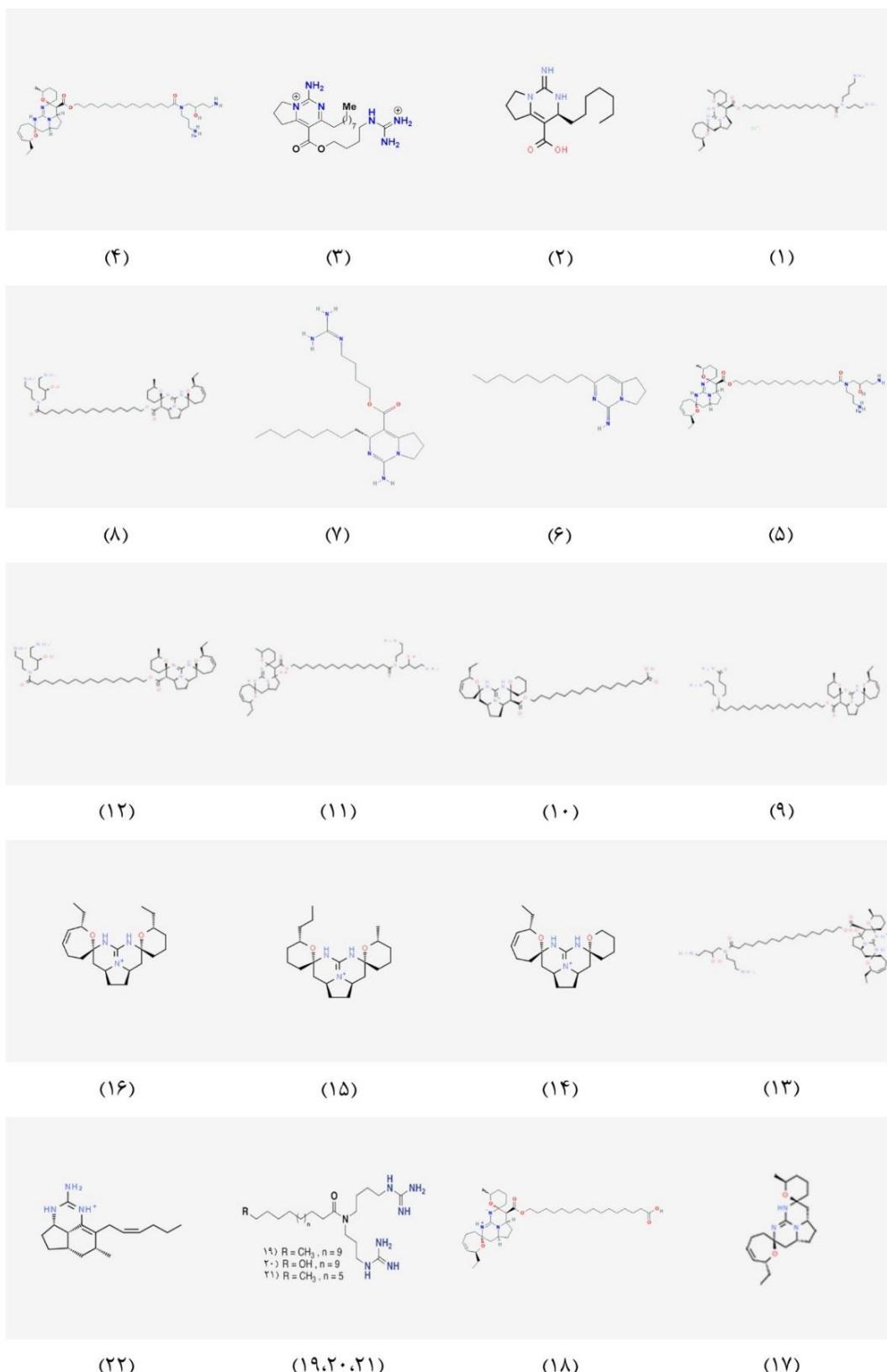
^{۷۵۷} Renieramycin J

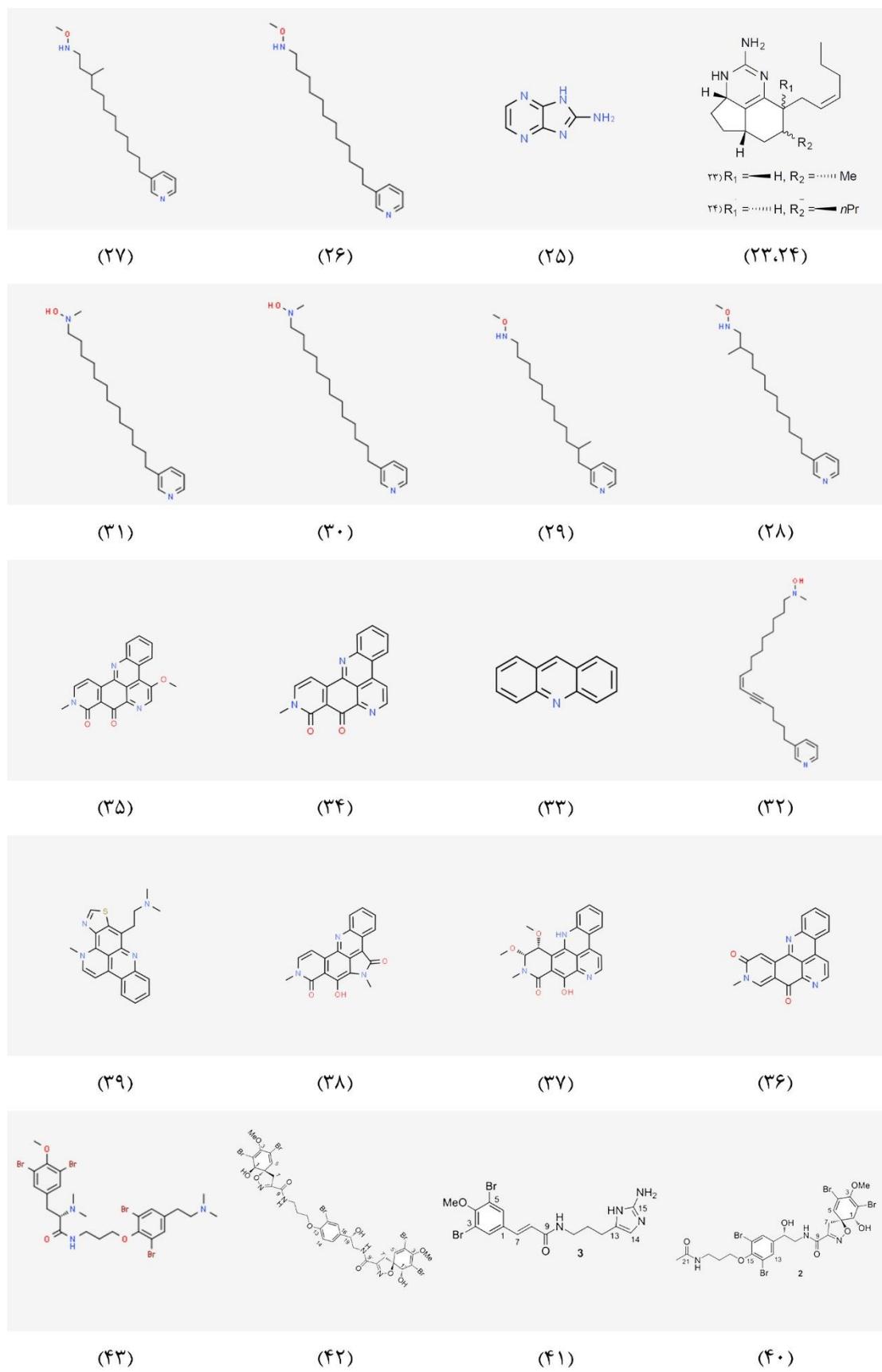
^{۷۵۸} *Neopetrosia* sp.

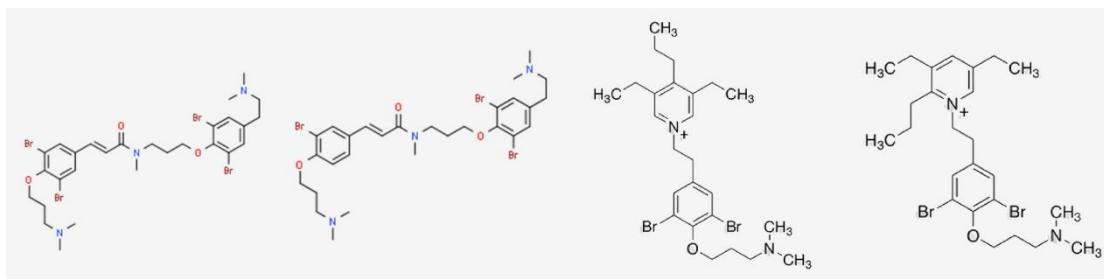
^{۷۵۹} 1,5-diazacycloheicosane

^{۷۶۰} Mycale sp.,

^{۷۶۱} Papuamine





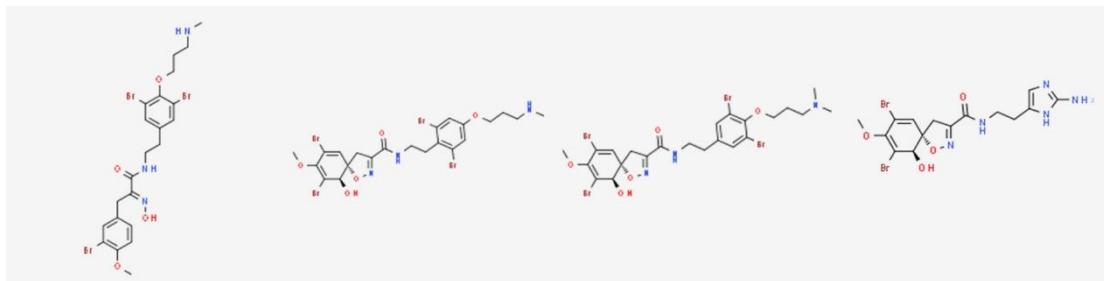


(47)

(48)

(49)

(44)

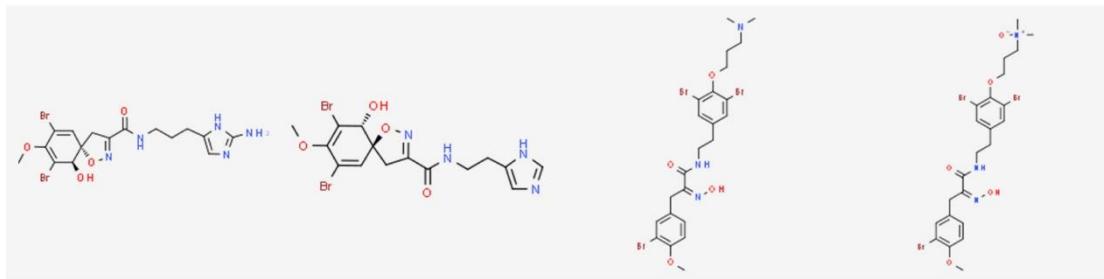


(51)

(50)

(49)

(48)

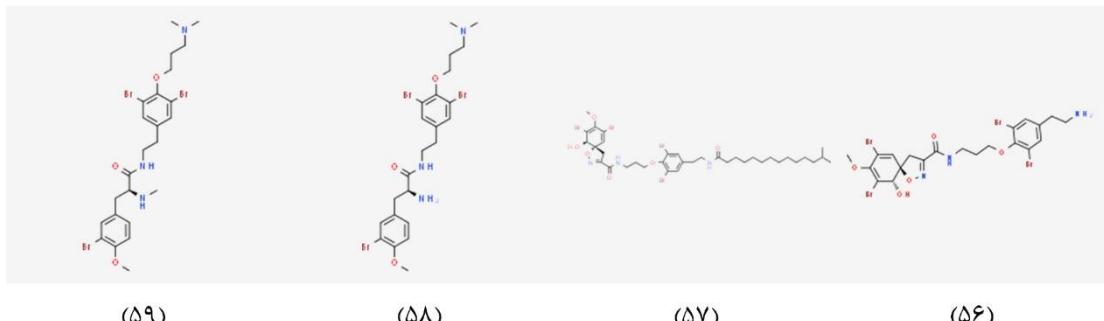


(55)

(54)

(53)

(52)

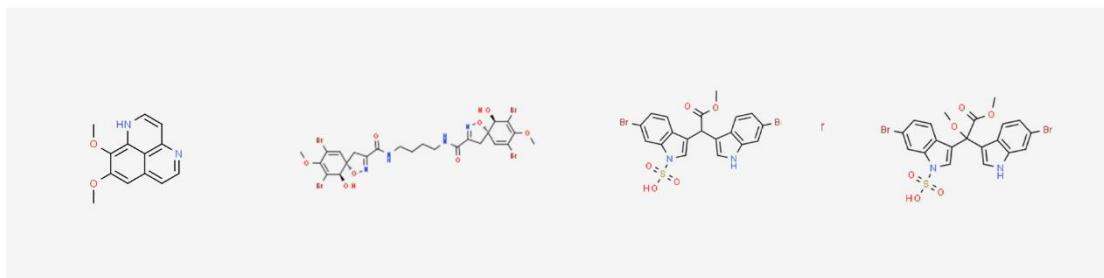


(59)

(58)

(57)

(56)

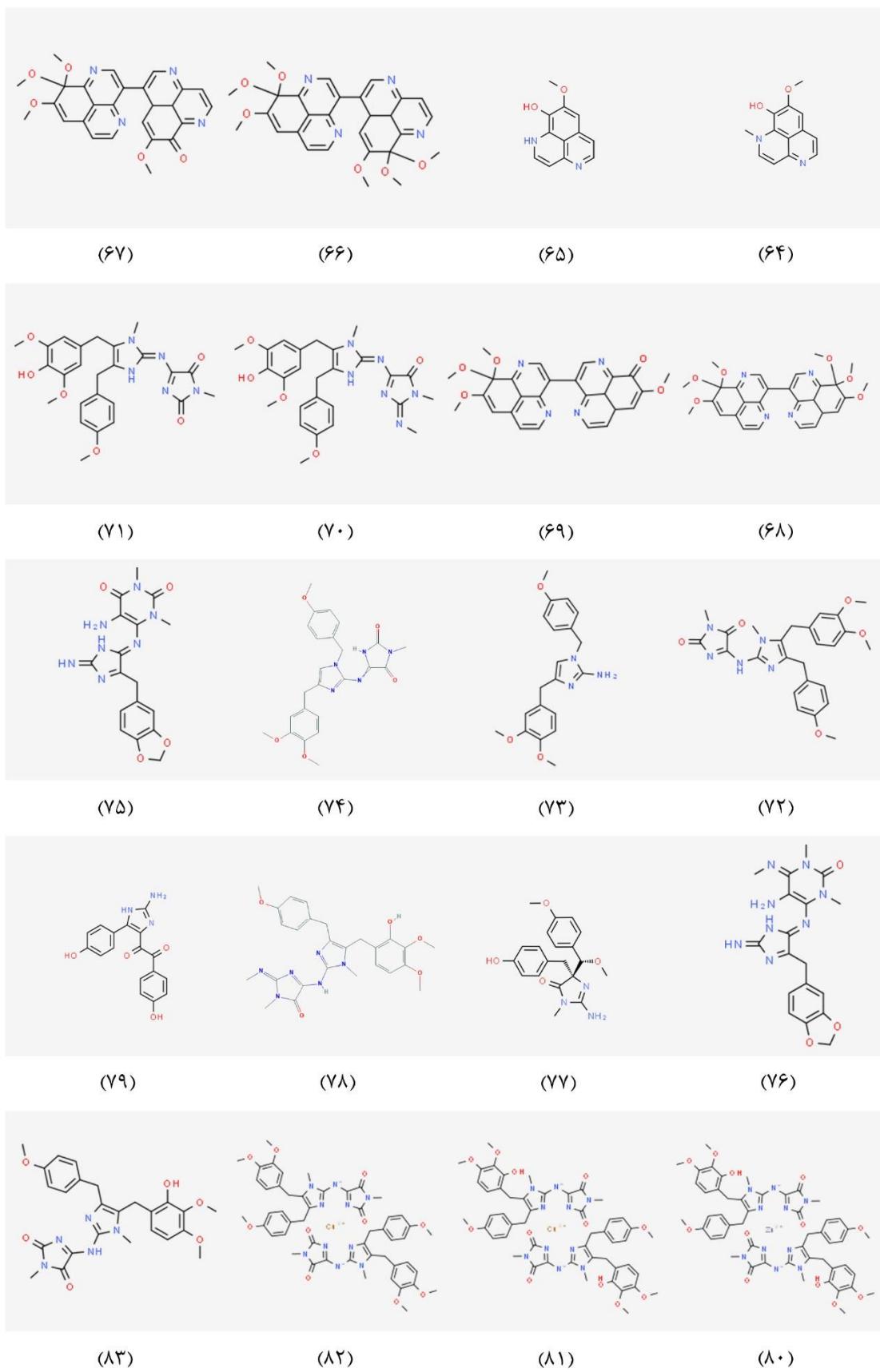


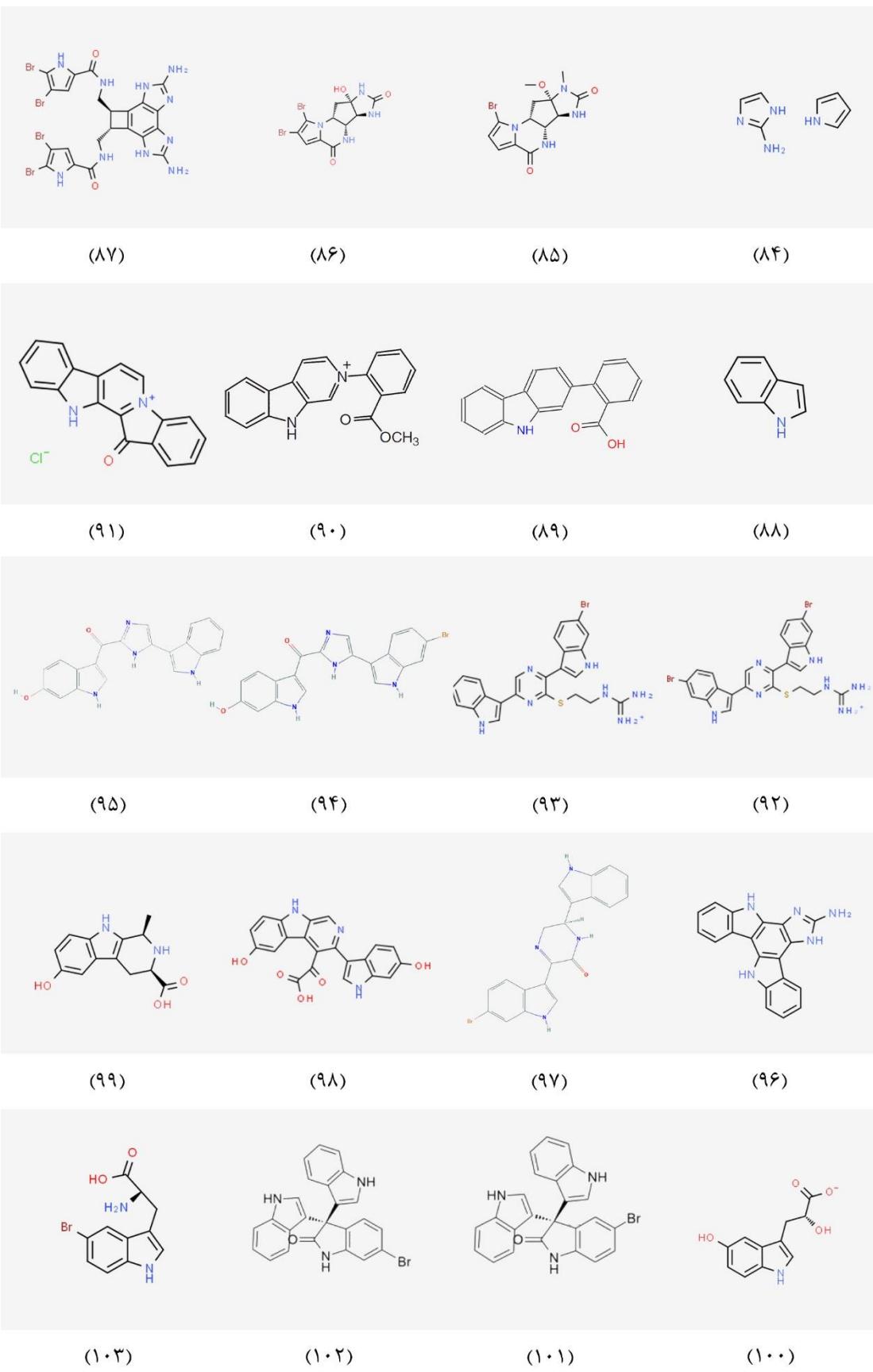
(83)

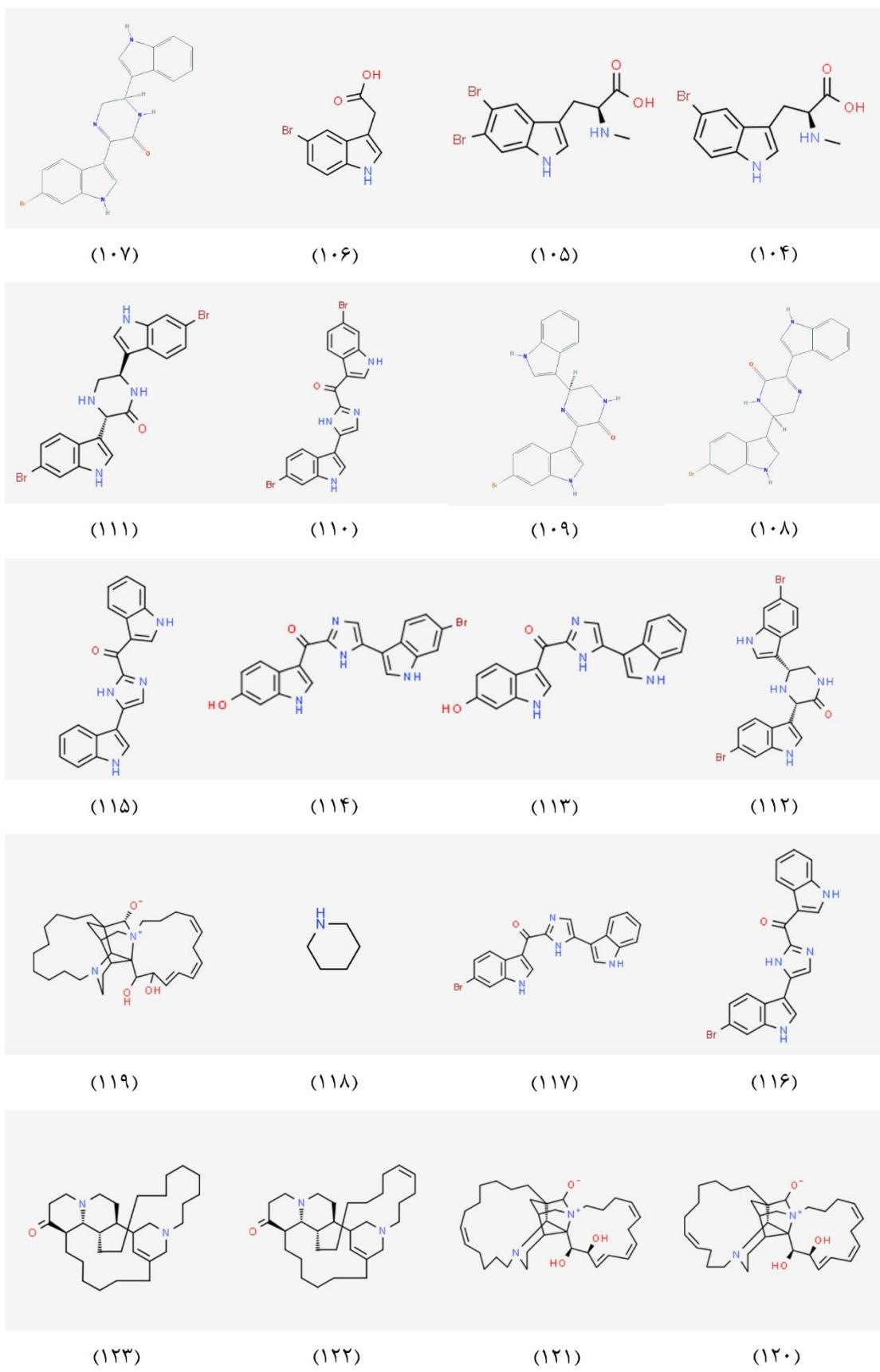
(82)

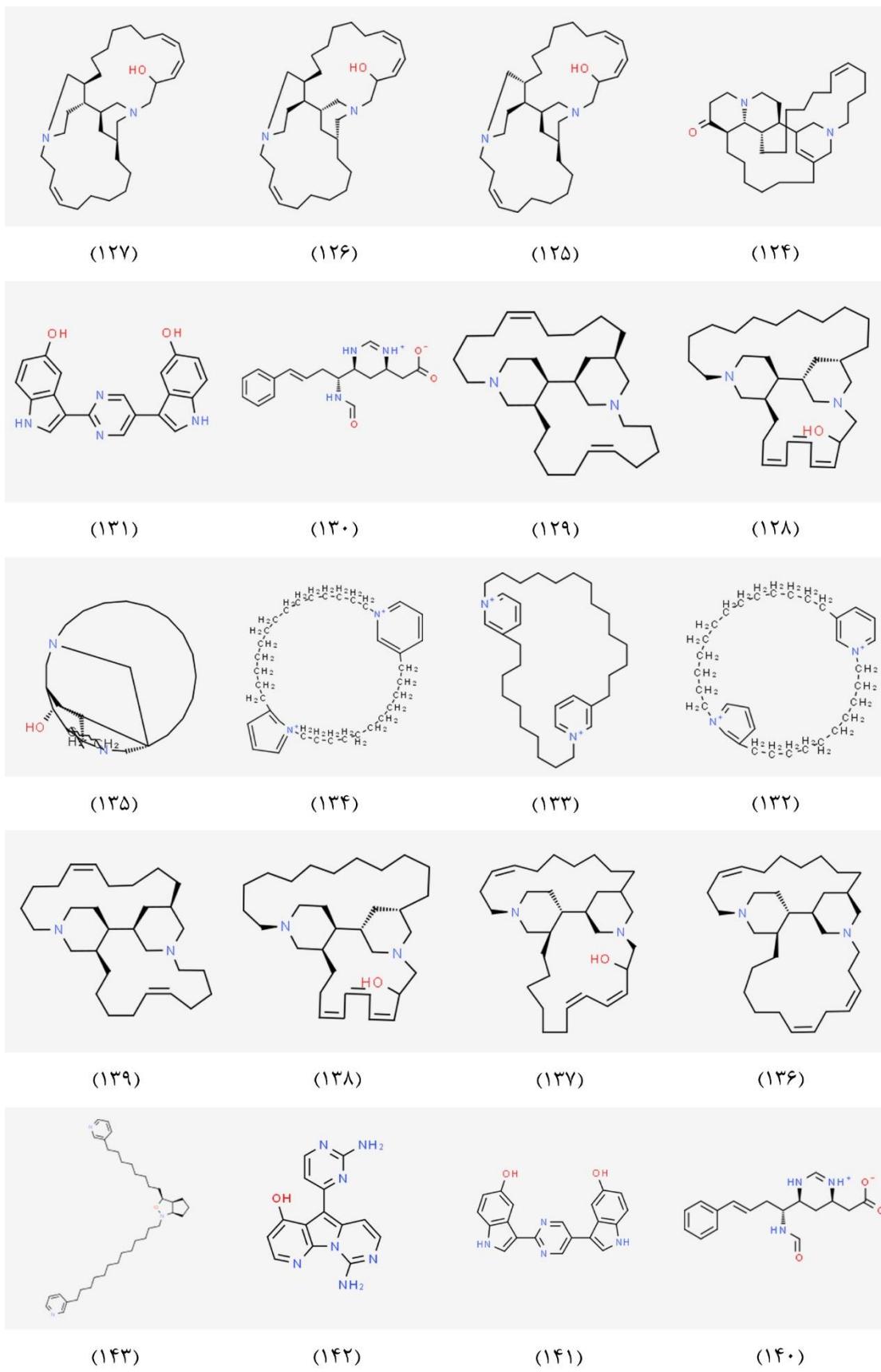
(81)

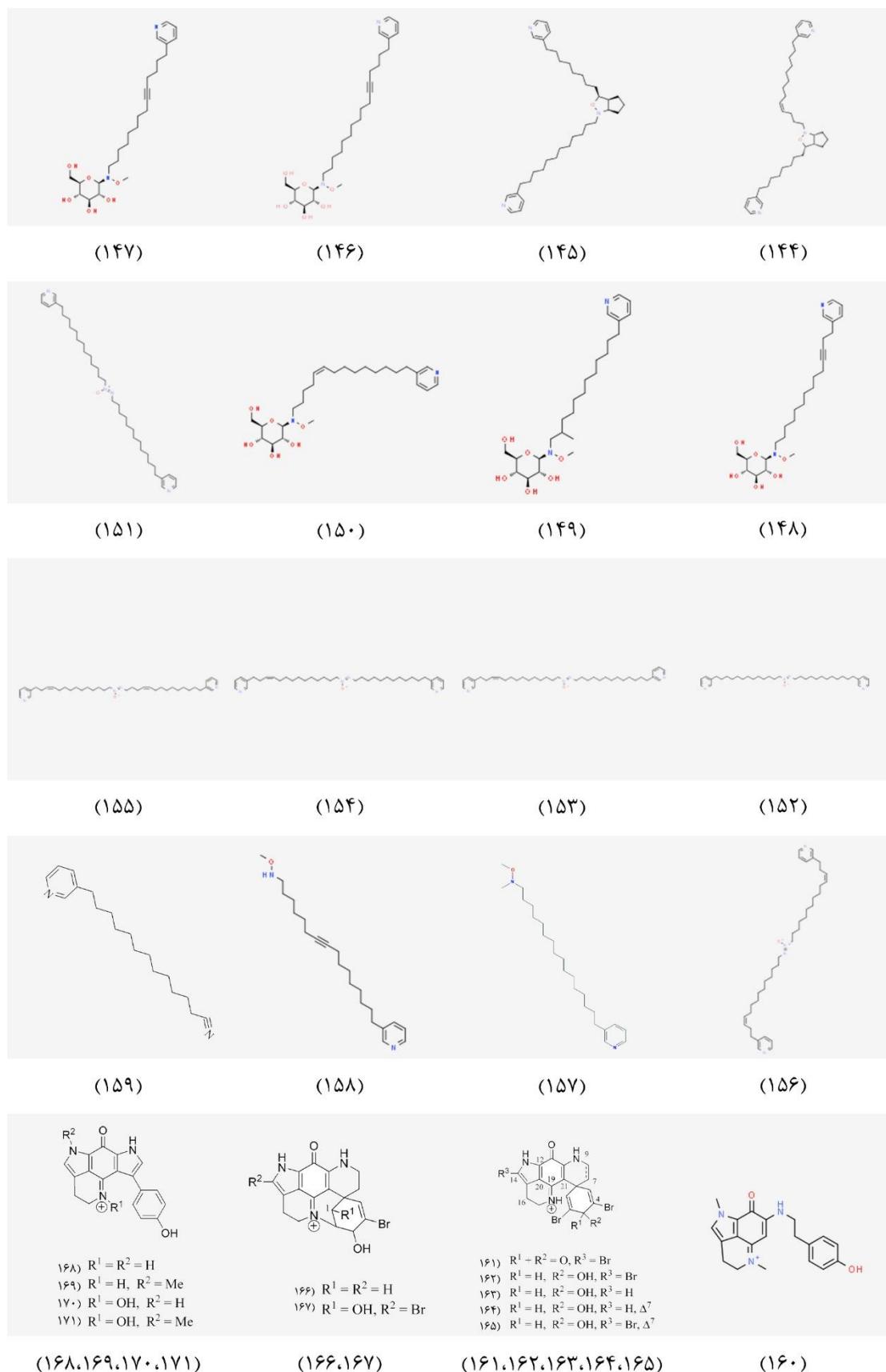
(80)

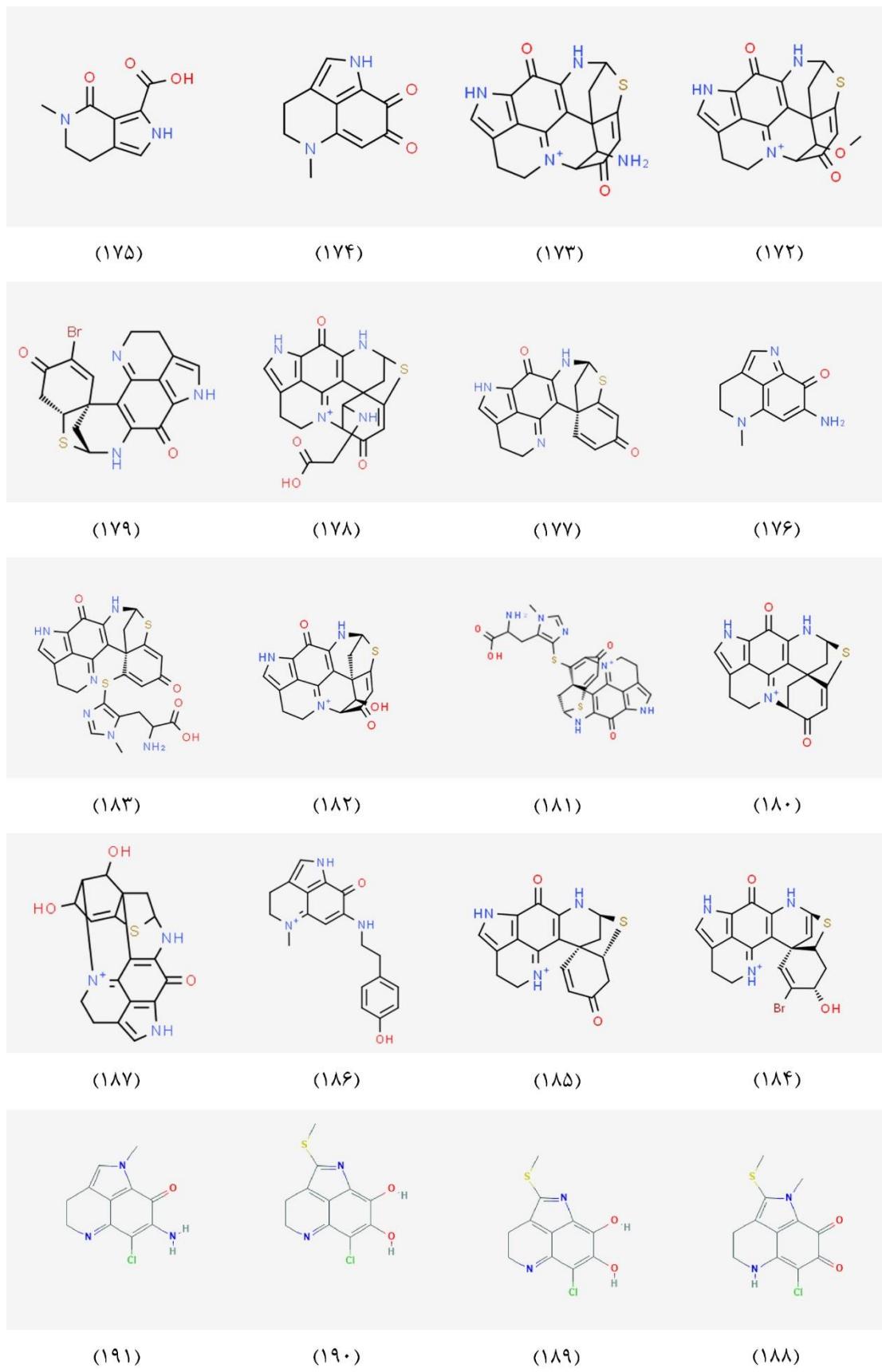


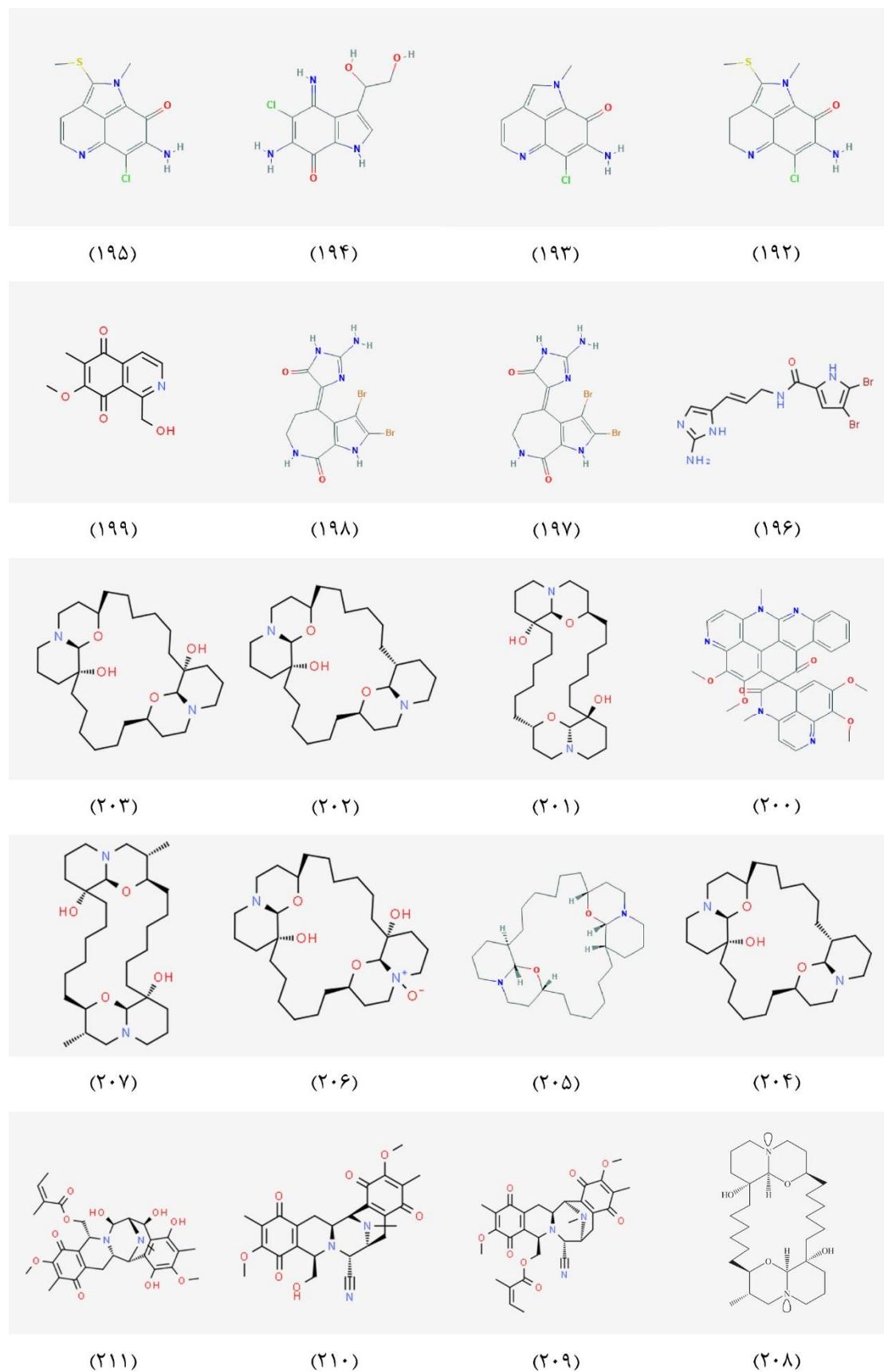


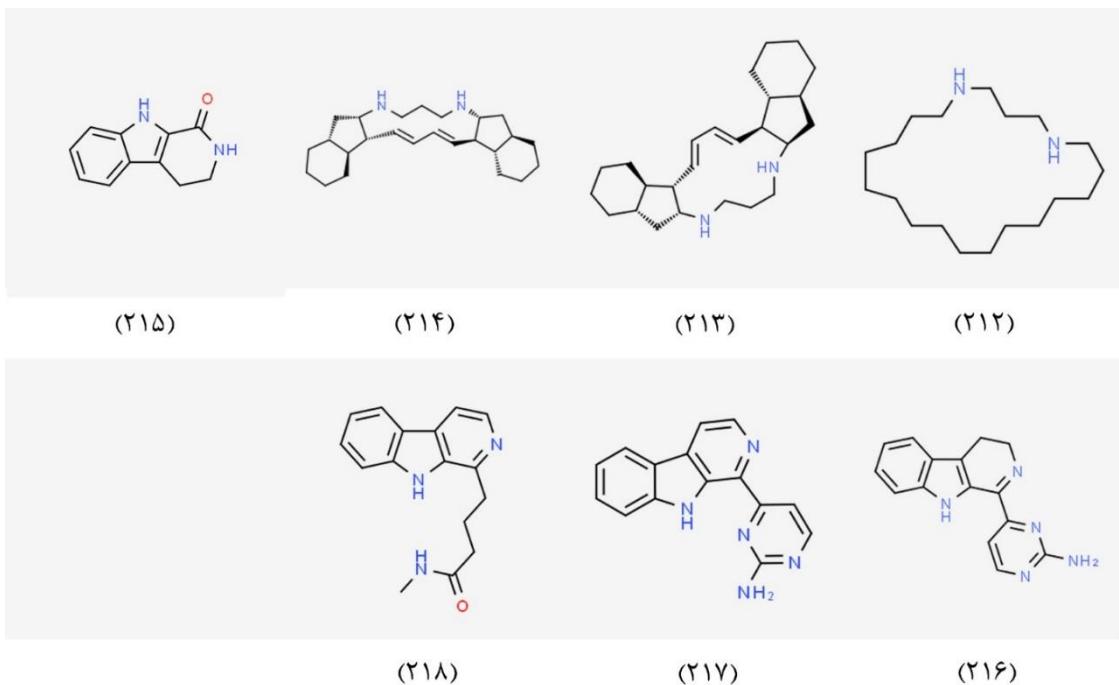












شکل ۸) ساختارهای برخی توکسین‌های آکالالوئیدی استخراج شده از اسفنج‌های دریایی
Fig 8) The structures of some alkaloid toxins extracted from sea sponges

در مناطق مختلف، طی سال‌های ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱ در جدول (۴) آورده شده‌اند.

برخی آلکالوئیدهای استخراج شده از اسفنجهای دریایی و با هم بسته‌های آنها بر اساس مطالعات انجام شده

جدول ۴) آکالوویدهای استخراج شده از برخی استضجع های دریابی و یا همزیست های آن ها بر اساس مطالعات انجام شده در مناطق مختلف، ط سال های ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱

گونه اسفنجه	منبع	محل نمونه برداری	ترکیب
(۲۸۷)	چین		B آپولین و A ^{۷۷۰}
(۲۸۸)	مالزی		H ^{۹۴} -بنزو [de] -۶-نفتیریدین ^{۷۷۴} -تریمتوکسی-
(۲۸۹)			D-A ^{۷۷۳} -آپوریدین
(۲۹۰)	اندونزی		A ^{۷۷۶} -آنوتین ^{۷۷۵} A ^{۷۷۶} -آکانتومین E-F ^{۷۷۸} -اینجینین ^{۷۷۷} -ترابیدرونورهارمن-۱-وان-۴،۳،۲،۱-
(۱۸۰)			A ^{۷۷۶} -آنوموتین A ^{۷۷۶} -آکانتومین اوکسو-۱،۲،۳-TH β CS ^{۷۸۰}
(۲۹۱)	جاکارتا		A ^{۷۸۱} -کپرولوآمین ^{۷۸۱} B N-اکسید-منزامین ^{۷۸۷}

779 *Acanthostrongylonphora* *ingen*

⁷⁸⁰ 1=oxo-1,2,3,4-THBCs

⁷⁸¹ Kepulauamine

782 Manzamine B N-oxide

794 Acanthostrongylophora sp.

774 Aantos suberitoides

775 *Annonmontina*

776 Acanthomine

777 1,2,3,4-tetrahydronorharman-1-one

778 Inqenine

770 Aantoline

771 Aaptonne

⁷⁷² 8,9,9-trimethoxy-9H-benzo [de]-1,6-naphthyridine

Naphthyram
773 Aaptodine

(۲۹۱)	نام	۴-دی هیدرومنزامین-اکسید-J N HCl-Acid
(۲۹۲)	چین	<p>گلیسین، N-(H1)-پیروول-۲-یل کربنیل)-، متیل استر H1-پیروول-۲-کربوکسامید، N-(H1)-هیدروکسی پروپیل -پیروول-۲-کربوکسامید، N-(H1)-امینواتیل) -پیروول-۲-کربوکسامید نمو تکینین</p> <p>دکاهیدرو-۵، ۶-تری متیل-۲-متیلین-۱-فنتالین-۳-متیل-۲-پتیل-۱-yl هیدرو-۹-متیل استر، (Z2)- نموکوتیوسید</p> <p>استیک اسید، -۲-(R5)-۳-دی اتیل-۵-(S2)-۲-اتیل هکسیل []- فورانیلیدین [] ، متیل استر، (Z2)- استیک اسید، -۲-(R5)-۳-دی اتیل-۵-[(S1)-۲-متیل هکسیل]-۲- (H5)-۲- فورانیلیدین [] استیک اسید، -۲-(R5)-۳-اتیل-۵-[(S2)-۲-اتیل هکسیل]-۵-متیل- (H5)-۲- فورانیلیدین [] استیک اسید، -۲-(R5)-۳-اتیل-۵-[(E3), R2]-۷-هکسین-۱-yl-۵-متیل- (H5)-۲- فورانیلیدین []، متیل استر، (Z2)-</p>
(۲۹۳)	مکریک	<p>آفلوفرین^{۸۰۸} بروماؤگلیفرین^{۸۰۹} دیبروماؤگلیفرین^{۸۱۰} اسپتیرین^{۸۱۱} اسید ناکاموریک^{۸۱۲} -برومو-H1-پیروول-۲-اسیدکربوکسیلیک^{۸۱۳} -دی پرمونیپیروول-۲-اسیدکربوکسیلیک^{۸۱۴} -دی متلیسوگوآنین^{۸۱۵}</p>
(۲۹۴)	میکرونزی	<p>دیوکسی بیسپتیرین^{۸۱۷} C ایجاد است</p>
(۲۹۵)	چین	C-A ^{۸۱۸} -ناکامورین-N-۹
(۲۹۶)		A ^{۸۱۹} -متیل سیلیندرادین-N-۱
(۲۹۷)	اسرائیل	N-۱-متیلوجیبوولین H ^{۸۱۸} نموکین -ایزوفاکلین متیلپیرومو ^{۸۲۲} اگرلنوموژین ^{۸۲۳}
(۲۹۸)		C ^{۸۲۴} ایچمنین A ^{۸۲۵} دیبوروثید آمید

810	Dibromoageliferin	801	8-oxo-agelasine D 8H-purin-8-one, 6-amino-7-[(2E)-5-[(1R,4aR,8aR)-decahydro-5,5,8a-trimethyl 2-methylene-1-naphthalenyl]-3-methyl-2-penten-1-yl]-7,9-dihydro-9- methyl ester, (2Z)	783	3,4-Dihydromanzamine B N-oxide
811	Sceptrin	802	Nemoechinoxide	784	11-Hydroxymanzamine
812	Nakamuric acid	803	Acetic acid, 2-[(5R)-3,5-diethyl-5-[(2S)-2-ethylhexyl]-2(5H)-furanylidene]-, methyl ester, (2Z)	785	31-Hydroxymanzamine
813	4-bromo-1H-pyrrole-2-carboxylic acid	804	Acetic acid, 2-[(5R)-3,5-diethyl-5-[(2S)-2-methylhexyl]-2(5H)-furanylidene]-, methyl ester	786	Manzamine J N-oxide-HCl
814	4,5-dibromopyrrole-2-carboxylic acid	805	Etic acid, 2-[(5R)-3-ethyl-5-[(2S)-2-ethylhexyl]-5-methyl-2(5H)-furanylidene]-, methyl ester, (2Z)	787	3,4-Dihydromanzamine J N-oxide-HCl
815	3,7-dimethylisoguanine	806	Acetic acid, 2-[(5R)-3-ethyl-5-[(2R,3E)-2-ethyl-3-hexen-1-yl]-5-methyl-2(5H)-furanylidene]-, methyl ester, (2Z)	788	32,33-dihydro-31-hydroxymanzamine
816	Agelas dilatata	807	Agelas aff. nemoechinata	789	Manzamine
817	Dioxysceptrin	808	Ageliferin	790	6-deoxymanzamine
818	Ageleste	809	Bromoageliferin	791	Manzamine
819	Agelas kosrae			792	Neo-kauluaamine
820	Nakamurine			793	Xestomanzamine
821	9-N-methylcylindradine			795	Nemoechine
822	1-N-methylugibohlin			796	glycine, N-(1H-pyrrol-2-ylcarbonyl)-, methyl ester
823	Nemoechine			797	1H-pyrrole-2-carboxamide, N-(3-hydroxypropyl)
824	N-methyl dibromoisorphakellin			798	1H-pyrrole-2-carboxamide, N-(2-aminoethyl)
825	Agelanomoechine			799	1H-pyrrole-2-carboxamide
826	Agelas nakamurai			800	Nemoechine
827	Agelas nemoechinata				
828	Agesamine				
829	Dioriodamide				
830	Agelas oroidae				

		D ^{۸۷۰} اسلامین (-)-مونابرموماژولاسپینجن ^{۸۷۱} (-)-۱۱-دی اکسی مونابرموماجلاسپینجن ^{۸۷۲} (-)-۱۱-دی اکسی مونابرموماجلاسپینجن ^{۸۷۳} E ^{۸۷۴} دیسپامید ^{۸۷۵} پروولوزین ^{۸۷۶}	
(۲۹۹)	جهن	هگوازوسپترين ^{۸۷۷} -A B ^{۸۷۸} ایجلسترن ^{۸۷۹} - (R ^{۹۰} , S ^{۹۱} , R ^{۹۰} , S ^{۹۱}) - اسید ناکاموریک ^{۹۲}	
(۳۰۰)	اندونزی	A ^{۸۸۰} لوستامول ^{۸۸۱} -۵-بروموفاکلين ^{۸۸۲} مونو-بروموفاکلين ^{۸۸۳} دیبروموفاکلين ^{۸۸۴} A ^{۸۸۵} سیلدرادین ^{۸۸۶} B ^{۸۸۷} (-)-لونگ آمید ^{۸۸۸} -لونگ آمید B مثیل استر ^{۸۸۹} سیکلوروثیدین ^{۸۹۰} اوروثیدین ^{۸۹۱} کرامادین ^{۸۹۲} -۵-دی برومپیرول-۲-اسید کربوکسیلیک ^{۸۹۳} -۵-دی برومپیرول-۲-متیل کربوکسیلات ^{۸۹۴} -۵-دی برومپیرول-۲-کربامید ^{۸۹۵}	گونه آگلاس ^{۸۹۰}
(۳۰۱)	اوکیناوا	D ^{۸۹۶} زاما میدین	گونه آمفیدون ^{۸۹۵}
(۳۰۲)	جزایر فیجی	P.O.D-A ^{۸۹۷} پسامابین ^{۸۹۸} -۳-برومو-۲-هیدروکسی-۵-(متوكسی کربومیل) اسید بنزوئیک ^{۸۹۹} -۳-برومو-۴-هیدروکسی فیلی اساوانیتریل ^{۹۰۰} -۳-برومو-۴-اسید هیدروکسی بنزوئیک ^{۹۰۱} بیسپارازین ^{۹۰۲}	آپلیسینلا رکس ^{۸۹۱}
(۳۰۳)	مصر	-۵-بروموتريستنولین ^{۹۰۳} -۶-بروموتريستنولین ^{۹۰۴}	کالیسپونجیا سیفونلا ^{۹۰۴}
(۱۷۶)	اندونزی	D-A ^{۹۰۵} اسید های سیناکلینیک ^{۹۰۶} C-A ^{۹۰۷} سیناچرازول ^{۹۰۸}	گونه سیناچیرلا ^{۹۰۷}
(۳۰۴)	استرالیا	A ^{۹۰۸} سیترونیا آسترا ^{۹۰۹} سسکوپیترپنس (Z ^{۹۱۰}) - دندرولاسین-۵-استات ^{۹۱۱} (-)-هریادسیدولید ^{۹۱۲} (-)-لاکتون فورودایسینین ^{۹۱۳}	سیترونیا آسترا ^{۹۰۹}
(۲۰۹)	اندونزی	۸۰۰, ۶۵۷, ۳۵۹, ۳۷۳, ۳۶۱, ۳۴۵ ^{۹۱۴}	کلاتریا بلبو توکسا ^{۹۱۴}
(۳۰۵)	مالدیو	G-D ^{۹۱۵} دنگرین ^{۹۱۶} C-A ^{۹۱۷} داکتیل پیرول ^{۹۱۸} F ^{۹۱۹} دیکتابوندرین ^{۹۲۰}	گونه داکتیلیا ^{۹۱۸}
(۳۰۶)	-	اسپیروداکتیلون ^{۹۲۱}	

- ۸۶۵ Cinachylenic Acid
 ۸۶۶ Cinachyrazole
 ۸۶۷ Cinachyrella sp.
 ۸۶۸ Citronamine
 ۸۶۹ Sesquiterpenes (6Z)-dendrolasin-5-acetate
 ۸۷۰ (-)-herbadysidolide
 ۸۷۱ (-)-furodysinin lactone
 ۸۷۲ Citronia astra
 ۸۷۳ Crambescidin
 ۸۷۴ Clathria bulbotoxa
 ۸۷۵ Denigrin
 ۸۷۶ Dactylypyrrole
 ۸۷۷ Dictyodendrin
 ۸۷۸ Dactylia sp.
 ۸۷۹ Spirodactylone
- ۸۴۹ Oroidin
 ۸۵۰ Keramadine
 ۸۵۱ 4,5-dibromopyrrole-2-carboxylic acid
 ۸۵۲ 4,5-dibromopyrrole-2-methylcarboxylate
 ۸۵۳ 4,5-dibromopyrrole-2-carbamide
 ۸۵۴ Zamamidine
 ۸۵۵ Amphimedon sp.
 ۸۵۶ Psammaphlin
 ۸۵۷ 3-bromo-2-hydroxy-5-(methoxycarbonyl)benzoic acid
 ۸۵۸ 2-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)acetone-trile
 ۸۵۹ 3-bromo-4-hydroxybenzoic acid
 ۸۶۰ Bisaprasin
 ۸۶۱ Aplysinella rhax
 ۸۶۲ 5-bromotrisindoline
 ۸۶۳ 6-bromotrisindoline
 ۸۶۴ Callyspongia siphonella
- ۸۳۰ Slagenin
 ۸۳۱ (-)-monobromoagelaspongion
 ۸۳۲ (-)-11-deoxymonobromoagelaspongion
 ۸۳۳ (-)-11-O-methylmonobromoagelaspongion
 ۸۳۴ E-dispacamide
 ۸۳۵ Pyrrolospine
 ۸۳۷ Hexazosceptrin
 ۸۳۸ Ageleste
 ۸۳۹ (9S, 10R, 9'S, 10'R)-nakamuric acid
 ۸۴۰ Agelas sp.
 ۸۴۱ Leucettamol
 ۸۴۲ 5-Bromophakelline
 ۸۴۳ Monobromophakelline
 ۸۴۴ Dibromophakelline
 ۸۴۵ Cylindradine
 ۸۴۶ (-)-longamide
 ۸۴۷ (-)-longamide B methyl ester
 ۸۴۸ Cycloooroidin

(۳۰۷)	برزیل	$\text{--D}-\text{بروموروتیلیدین}^{\text{۸۸}}\text{--}$ $\text{--D}-\text{بروموگیبولین}^{\text{۸۸}}$ $\text{--D}-\text{بروموگیبولین}^{\text{۸۸}}$ $\text{--D}-\text{بروموپالائو آمن}^{\text{۸۸}}$ $\text{--هیمینیدین}^{\text{۸۸}}$ $\text{--مونوبرومایزوفالکلین}^{\text{۸۸}}$	گونه دیکتونلا ^{۸۶}
(۳۰۸)	چین	$\text{G-A}^{\text{۸۸}}\text{--(-)-اکسولیپسیناپسین}$ $\text{--Z}^{\text{۸۸}}\text{--D}-\text{دیمینو-}^{\text{۸۹}}\text{-کسوپلیسیناپسین}$ $\text{--E}^{\text{۸۹}}\text{--D}-\text{دیمینو-}^{\text{۸۹}}\text{-کسوپلیسیناپسین}$ $\text{ایندولیل-}^{\text{۸۹}}\text{-اسید استیک متیل استر}$ $\text{--متوكسی کاربونیلیدول}^{\text{۸۹}}$ $\text{--C}^{\text{۸۹}}\text{--فرمیتیناول}^{\text{۸۹}}$ $\text{--D}-\text{برومورنگیکنول دی متیل کتال}^{\text{۸۹}}$ $\text{R}^{\text{۸۹}}\text{--پورلیدین}$ $\text{--A}^{\text{۸۹}}\text{--ایروتیونین}$ $\text{--B}^{\text{۸۹}}\text{--هموآروتیونین}$ $\text{C-D}^{\text{۸۹}}\text{--ساپرملینز}$	فاسکاپلیسیناپسین رتیکولا ^{۸۹}
(۳۰۹)	-	فاسپلیسین ^{۹۰}	گونه ^{۹۰} فاسکاپلیسیناپسین ^{۹۰}
(۳۱۰)		A ^{۹۰,۲} میسزترن	گونه قارچ ^{۹۰,۲} SCSIO XWS03F03
(۳۱۱)	چین	$\text{(S)-متیل-}^{\text{۹۰}}\text{2-استامیدو-}^{\text{۹۰}}\text{-}(\text{متیل آمینو})\text{فنیل)-}^{\text{۹۰}}\text{-اکسوبوتانوات}^{\text{۹۰}}$ $\text{E}^{\text{۹۰}}\text{--کینولاکتابین}$ $\text{O}^{\text{۹۰}}\text{--ژرمیدین}$ $\text{B}^{\text{۹۰}}\text{--کینولاکتابین}$ $\text{--کینولونیمید}^{\text{۹۰}}$ $\text{اسید کینولونیک}^{\text{۹۰}}$ $\text{--هیدروکسی-}^{\text{۹۰}}\text{3-متیل-}^{\text{۹۰}}\text{-}(\text{H1)-کینولینون}^{\text{۹۰}}$ $\text{A}^{\text{۹۱}}\text{--سدوروینین}$ $\text{--پنسیلین}^{\text{۹۱}}$ $\text{B}^{\text{۹۱}}\text{--دیورسونولیک استر}$ $\text{J}^{\text{۹۱}}\text{--کویوکتون}$ $\text{دی هیدروستیریون}^{\text{۹۱}}$ $\text{A}^{\text{۹۱}}\text{--استولونیفرول}$ $\text{--D}-\text{هیدروکسی-}^{\text{۹۱}}\text{3-،}^{\text{۹۱}}\text{4-،}^{\text{۹۱}}\text{5- تری متیلزوفکرون}^{\text{۹۱}}$ $\text{مانیلی فنون}^{\text{۹۱}}$ $\text{فرانگولا-امودین}^{\text{۹۱}}$ $\text{متیل-}^{\text{۹۱}}\text{2-}(\text{استیل-}^{\text{۹۱}}\text{3-}(\text{5-}(\text{D}-\text{هیدروکسی-}^{\text{۹۱}}\text{4-،}^{\text{۹۱}}\text{6- دی متیل فنیل) استات}^{\text{۹۱}})$ $\text{A}^{\text{۹۱}}\text{--فنول}$ $\text{C}^{\text{۹۱}}\text{--لایغولیسین}$ $\text{A}^{\text{۹۱}}\text{--پنی سیتریون}^{\text{۹۱}}$ $\text{A}^{\text{۹۱}}\text{--استیلزوسیکول کلیتینول}^{\text{۹۱}}$	گونه قارچ ^{۹۱} SCSIO41015 شده از کالیسپونجا ^{۹۱}
(۳۱۲)	تازرانیا	G-I ^{۹۵} نجاتوآمین	گونه هالیکلونا ^{۹۶} (رنیرا) ^{۹۶}
(۳۱۳)	چین	$\text{--H-}^{\text{۹۷}}\text{پورین-}^{\text{۹۷}}\text{6-}(\text{yI-}^{\text{۹۷}}\text{1-،}^{\text{۹۷}}\text{9- دی هیدرو-}^{\text{۹۷}}\text{H6-}^{\text{۹۷}}\text{پورین-}^{\text{۹۷}}\text{6-وان}^{\text{۹۷}})$ $\text{--H-}^{\text{۹۷}}\text{پورین-}^{\text{۹۷}}\text{7-}(\text{yI-}^{\text{۹۷}}\text{1-،}^{\text{۹۷}}\text{7- دی هیدرو-}^{\text{۹۷}}\text{H6-}^{\text{۹۷}}\text{پورین-}^{\text{۹۷}}\text{6-وان}^{\text{۹۷}})$ $\text{--H-}^{\text{۹۷}}\text{پورین-}^{\text{۹۷}}\text{6-}(\text{yI-}^{\text{۹۷}}\text{1-،}^{\text{۹۷}}\text{9- دی هیدرو-}^{\text{۹۷}}\text{H6-}^{\text{۹۷}}\text{پورین-}^{\text{۹۷}}\text{6-وان}^{\text{۹۷}})$	هالیکلونا ^{۹۱} سایمافرمیس ^{۹۱}

- ۹۱۷ Monilipheneone
 ۹۱۸ Frangula-emodin
 ۹۱۹ Methyl-2-(2-acetyl-3,5-dihydroxy-4,6-di-methylphenyl) acetate
 ۹۲۰ Phenol
 ۹۲۱ Latifolicinin
 ۹۲۲ Penicitrinone
 ۹۲۳ 22-acetyliscyclocitrinol
 ۹۲۴ Callyspongia sp.
 ۹۲۵ Njaoamine
 ۹۲۶ Haliclona (Reniera) sp.
 ۹۲۷ 9-(4'-oxopentan-2'-yl)-1,9-dihydro-6H-purine-6-one
 ۹۲۸ 7-(4'-oxopentan-2'-yl)-1,7-dihydro-6H-purine-6-one
 ۹۲۹ 9-(5'-oxohexan-3'-yl)-1,9-dihydro-6H-purine-6-one
 ۹۳۱ Haliclona cymaeformis
- ۸۹۹ Fascaplysinopsis reticulata
 ۹۰۰ Fascaplysin
 ۹۰۱ Fascaplysinopsis sp.
 ۹۰۲ Missrtine
 ۹۰۳ (S)-methyl 2-acetamido-4-(2-(methylaminophenyl)-4-oxobutanoate
 ۹۰۴ Quinolactacin
 ۹۰۵ Germicidin
 ۹۰۶ Quinolactacin
 ۹۰۷ Quinolonomide
 ۹۰۸ Quinolonic acid
 ۹۰۹ 4-hydroxy-3-methyl-2(1H)-quinolinone
 ۹۱۰ Sydowinin
 ۹۱۱ Pinselin
 ۹۱۲ β -diversonolic ester
 ۹۱۳ Coniochaetone
 ۹۱۴ Dihydrocitrinone
 ۹۱۵ Stoloniferol
 ۹۱۶ 6,8-dihydroxy-3,4,5-trimethylisochroman
- ۸۸۰ 4-debromoordin
 ۸۸۱ 4-debromougibolin
 ۸۸۲ 5-debromougibolin
 ۸۸۳ 5-bromopalau'amine
 ۸۸۴ Hymenidin
 ۸۸۵ (+)-monobromoiosphakellin
 ۸۸۶ Dictyonella sp.
 ۸۸۷ (+)- and (-)-oxoaplysinopsin
 ۸۸۸ (Z)-3'-deimino-3'-oxoaplysinopsin
 ۸۸۹ (E)-3'-deimino-3'-oxoaplysinopsin
 ۸۹۰ (E)-3-indolylpropenoate
 ۸۹۱ Indolyl-3-acetic acid methyl ester
 ۸۹۲ 3-methoxycarbonylindole
 ۸۹۳ 3-formylindole
 ۸۹۴ 3,5-dibromoverongiaquinol dimethyl ketal
 ۸۹۵ Purealidin
 ۸۹۶ Aerothionin
 ۸۹۷ Homoaerothionin
 ۸۹۸ Subereumolline

		۷-۵'-اکسپتتان-۳-۱-، ۷-دی هیدرو-۶-پورین-۶-وان ^{۹۳۰}	
(۳۱۴)	ژاپن	C ^{۹۳۲} هالیکوندریامین C ^{۹۳۳} ا-بی-هالیکوندریامین C ^{۹۳۴} هالیکوندریامین پاپوامین ^{۹۳۵}	گونه هالیکلونا ^{۹۳۶}
(۳۱۵)	اندونزی	C-A ^{۹۳۷} هالیکوندریامین A-F ^{۹۳۸} سیکلولستاتامین	
(۳۱۶)	جزیره ونو، جزیره چوک	۶-هیدرو کسی-β-کربولین ^{۹۳۹} B وریابیتزر ^{۹۴۰} ۶-هیدرو کسی-۱-اسید کربوکسیلیک ^{۹۴۱} ۶-هیدرو کسی-β-کربولین ^{۹۴۲} ۶-هیدرو کسی-۱-۴،۳،۲-تراتاهیدرو-۳-اسید کربوکسیلیک ^{۹۴۳} ۶-هیدرو کسی-۴-هیدرو-۱-اکسو-β-کربولین ^{۹۴۴} ۱-کربوکسی-۶-هیدرو کسی-۲-هیدرو-۱-هیدرو-۳-کربولین ^{۹۴۵} ۶-هیدرو کسی-۴-هیدرو هیرتیوسلاوتین ^{۹۴۶} A ^{۹۴۷} هیرتیوسین ^{۹۴۸} B ^{۹۴۹} β-کتوسروتونین ^{۹۴۹} B ^{۹۵۰} هیرتیوسین ^{۹۵۰} ۵-هیدرو کسی-۱-ایندول-۳-اسید کربوکسیلیک متیل استر ^{۹۵۱} سروتونین ^{۹۵۲} C ^{۹۵۳} هرتیورستین ^{۹۵۴} B ^{۹۵۵} هیرتیوسین ^{۹۵۵} هیرتیازپین ^{۹۵۶}	گونه هرتیوس ^{۹۵۷}
(۳۱۷)	ژاپن	A ^{۹۵۶} ایشیگادین	
(۳۱۸)	مصر	A ^{۹۵۷} هیرتیودولین	
(۳۱۹)	نیوزیلند	D ^{۹۵۸} -کوسینامید D ^{۹۵۹} -کوسینامید D-A ^{۹۶۰} لاملومورفامید B ^{۹۶۱} -کوسینامید B ^{۹۶۲} -کوسینامید D ^{۹۶۳} دی اکستوپستین ۹۶۴ ازوبرومودئوكسیتوپستین برومودئوكسیتوپستین ^{۹۶۵} ۹۶۶ دی برومودئوكسیپستین ^{۹۶۷} ۶-دی برومودئول-۱-اسید کربوکسیلیک ^{۹۶۸} ۶-برومو-۱-(y-ایندول-۳-ی)-اکسو استامید ^{۹۶۹} A ^{۹۶۹} -اسکو-۶-(R _۸) ^{۹۷۰} ۶-دبروموهاماکانتین ^{۹۷۱} A ^{۹۷۱} -اسکو-۶-(RA) ^{۹۷۲} ۶-دبروموهاماکانتین ^{۹۷۳} A-B ^{۹۷۳} -اسکو-۶-(S _۸) ^{۹۷۴} ۶-دبروموهاماکانتین ^{۹۷۵} B ^{۹۷۵} -اسکو-۶-(R _۸) ^{۹۷۶} ۶-دبروموهاماکانتین ^{۹۷۷} B ^{۹۷۷} -اسکو-۶-(R _۸) ^{۹۷۸} ۶-دبروموهاماکانتین ^{۹۷۹}	لاملومورفا ^{۹۷۵} استرانکیلاتا

- 962 (Z)-coscinamide
963 Deoxytopsentin
964 Isobromodeoxytopsentin
965 Bromodeoxytopsentin
966 Dibromodeoxytopsentin
967 6-bromoindole-3-carboxylic acid
968 [12], and (6-bromo-1H-indol-3-yl) oxo-acetamide
969 3,4-seco-(8R)-6"-debrumohamacanthin
970 3,4-seco-(8R)-6',6"-didebrumoham-acanthin
971 3,4-seco-(8S)-hamacanthin
972 3,4-seco-(8S)-6"-debrumohamacanthin
973 3,4-seco-(8R)-6"-debrumohamacanthin
974 3,4-seco-(8R)-6',6"-didebrumoham-acanthin
975 Lamellomorpha strongylata

- 946 1-carboxy-6-hydroxy-3,4-dihydro-β-carboline
947 3,4-Dihydrohyrtiosulawesine
948 Hyrtiosins
949 β-ketoserotonin
950 Hyrtiosins
951 5-hydroxy-1H-indole-3-carboxylic acid
methyl ester
952 Serotonin
953 Hyrtioectines
954 Hyrtiosin
955 Hyrtiazepine
956 Ishigadine
957 Hytioldoline
958 (Z)-coscinamide
959 (E)-coscinamide
960 Lamellomorphamide
961 (E)-coscinamide
- 930 7-(5'-oxohexan-3'-yl)-1,7-dihydro-6H-purine-6-one
932 Halichondriamine C (1)
933 1-epi-halichondriamine
934 Haliclonadiamine
935 Papuamine
936 Haliclona sp.
937 Haliclocyclamine
938 Cyclostellettamine
939 6-hydroxy-β-carboline
940 Hyrtios sp.
941 Variabines
942 6-hydroxy-carboline-1-carboxylic acid
943 6-hydroxytetrahydro-β-carboline
944 6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-β-carbo-line-3-carboxylic acid
945 6-hydroxy-3,4-dihydro-1-oxo-β-carbo-line

(۳۲۰)	قطب جنوب	(-) - دیسکورابدین ^{۹۷} + - دیسکورابدین ^{۹۸} (-) - دیسکورابدین ^{۹۹} D ^{۱۱۸} - سبرومو - دیسکورابدین ^{۱۱۹} L ^{۹۹} - (-) - استیل - دیسکورابدین ^{۱۲۰} L ^{۹۸} - (+) - آکاساترینول - دیسکورابدین ^{۱۲۱}	لاترونکولای ^{۹۸۱} باپورمیس
(۳۲۱)		A ^{۹۸۲} - لوسانون J ^{۹۸۳} - نامین	گونه لوساندراء ^{۹۸۴}
(۳۲۱)		A-B ^{۹۸۵} - لوچاگودین D ^{۹۸۶} - کوالینین ^{۹۸۷} Bis (ناامن J) زینکی ^{۹۸۷} نامین J پیرونامیدین ^{۹۸۸}	
(۳۲۴)	چین	B ^{۹۸۹} - (-) - کلکاریدین ^{۹۹۰} E ^{۹۹۰} - لوساتامین ^{۹۹۱} مشتق شده از (E۹، E۲) - پیرونامیدین - (N - متیلین) ^{۹۹۱}	لوستا چاکو سنتیسیس ^{۹۸۸}
(۳۲۲)		A ^{۹۹۱} - پلینول B ^{۹۹۲} - پلینول I ^{۹۹۳} - پلینول D ^{۹۹۴} - پلینول B ^{۹۹۵} - پلاکوه پاپورین ^{۹۹۵} E ^{۹۹۶} - پلاکوه پاپورین ^{۹۹۶} ۴ - بروم - پیروول - ۳ - کربوکسامید ^{۹۹۵} ۲ - پلین استامید ^{۹۹۶}	
(۳۲۳)	اوهوتسک	B-A ^{۹۹۷} - اسید لیسوذوریک ^{۹۹۸}	لیسودندوریکس ^{۹۹۸} فلوریدا
(۳۲۴)	جزیره برینگ	H-G ^{۹۹۹} - نورمنانکوسیدین ^{۱۰۰۰}	م. پوچرا ^{۱۰۰۰}
(۲۱۱)	فرانسه	C-A ^{۱۰۰۱} - آنگوییکولین ^{۱۰۰۱}	گونه مانانچوران ^{۱۰۰۲}
(۳۲۵)	جزایر کوریل	B ^{۱۰۰۳} - موناشومیکالین ^{۱۰۰۴} A ^{۱۰۰۴} - موناهوسیاسیدین ^{۱۰۰۵} A ^{۱۰۰۵} - نرمونانوسیدین ^{۱۰۰۵}	مانانچورا پوچرا ^{۱۰۰۵}
(۳۲۶)	ماداگاسکار	A ^{۱۰۰۷} - آنگوییکولین ^{۱۰۰۸} H-E ^{۱۰۰۸} - بتلومایکالین ^{۱۰۰۹} کرامبیسیدین ^{۱۰۱۰} کرامبیسیدین ^{۱۰۱۱} آسید کرامبیسیدین ^{۱۰۱۱} فرویامیمیکالین ^{۱۰۱۲}	مانانچورا ^{۱۰۱۳} آنگوکولا تا ^{۱۰۱۴}
(۳۲۷)	ماندایام، تامیل نادو	K ^{۱۰۱۳} - پورپورالیدین ^{۱۰۱۴} Q ^{۱۰۱۵} - پورالیدین ^{۱۰۱۶} آبروفورین ^{۱۰۱۶} آپلیسامین ^{۱۰۱۷}	ساماپلیسیا پورپوره ^{۱۰۱۸}
(۳۲۸)	ژاپن	E-F ^{۱۰۱۹} - سراتینادین ^{۱۰۲۰} F ^{۱۰۲۰} - سماپلیسین ^{۱۰۲۱} A ^{۱۰۲۱} - سماپلیسین	گونه سودوسراتینا ^{۱۰۲۱}
(۳۲۹)	آمریکا	C-A ^{۱۰۲۲} - سوبرتامید	گونه ^{۱۰۲۳} سودوزبرینس

- 1009 Crambescidin 800
 1010 Crambescidin 359
 1011 C rambescidic acid
 1012 Fromiamycalin
 1013 *Monanchora unguiculata*
 1014 Purpurealidin
 1015 Purealidin
 1016 Perophobin 2
 1017 Aplysamine 2
 1018 *Psammaphysilla purpurea*
 1019 Ceratinadins
 1020 Psammaphysin
 1021 Pseudoceratina sp.
 1022 Suberitamides
 1023 Pseudosuberites sp.
- 992 Pellynol
 993 Plakohypaphorine
 994 Plakohypaphorine
 995 4-bromo-1H-pyrrole-3-carboxamide
 996 2-phenylacetamide
 997 Lissodendoric acid
 998 *Lissodendoryx florida*
 999 Normonanchocidin
 1000 *M. pulchra*
 1001 Unguiculins
 1002 Monanchora n. sp
 1003 Monanchomycalin
 1004 Monanhocicidin
 1005 N ormonanhocidin
 1006 Monanchora pulchra
 1007 Unguiculin
 1008 Ptilomycalin
- 976 (-)-discorhabdin
 977 (+)-discorhabdin
 978 (-)-2-bromo-discorhabdin
 979 (-)-1-acetyl-discorhabdin
 980 (+)-1-octacosatrienoyl-discorhabdin
 981 *Latrunculia biformis*
 982 Leucanone
 983 Naamine
 984 Leucandra sp.
 985 Leuchagodine
 986 Kealiinine
 987 Bis(naamidine J) zinc
 988 *Leucaeta chagosensis*
 989 (-)-calcaridine
 990 Leucettamine
 991 Derivative (2E, 9E)-pyronaamidine-9-(N-methylimine)

(۳۳۰)	ایرلند شمالی	کلسیکامید A و B (۲-۱)۱۰۲۴ ترنس-۳،۴-دی هیدرو هاماکاتین A ۱۰۲۵(۳) برومودوكسیتوپسنتین ۱۰۲۶ بروموتیپستین ۱۰۲۷ اسفنجین A ۱۰۲۸ ۱-ایندول-۳-۲-(yl)-۲-اکسواستات متیل استر ۱۰۲۹ ۶-برومو-۱-ایندول-۳-(yl)-۲-اکسواستات متیل استر ۱۰۳۰	اسپونگوسوریتین ۱۰۳۱ کلسیکولا
(۳۳۱)	کره	تاپستین ۱۰۳۲	اسپونگوسوریتین ۱۰۳۳ جینتریکس
(۳۳۲)		D-A ۱۰۳۴ B-A ۱۰۳۵ اسپونگوسوریتین اسپونگوکربامید	گونه ۱۰۳۶ اسپونگوسوریتین
(۳۳۳)	جزایر والیس و فوتونا	فوتونامین ۱۰۳۷ دیبروموکونیوسیدین ۱۰۳۸ دیبروماکارتامین ۱۰۳۹ A ۱۰۴۰ منزاسیدین ۱۰۴۱ همینیدین ۱۰۴۲ اوروفلیدین ۱۰۴۳	استیلیسا واپسته به ۱۰۳۳ کارتی
(۳۳۴)	مصر	C (۲-کلرتامید ۱۰۴۴ اکلانگین ۱۰۴۵ A ۱۰۴۶ (+) منزاسیدین (-) ۳-برومو منزاسیدین D هم گام سازی N -متیل منزاسیدین C ۱۰۴۷) (+) دیبرومافاکلین ۱۰۴۸ E -دروموهیمنالالزین ۱۰۴۹ Z -اسپونگیاسیدین D (همکام سازی اسپونگوگیاسیدین) ۱۰۵۰ Z -هیمبیالالزین ۱۰۵۱ Z -بروموهیمبیالالزین (همگام سازی اسپونگوگیاسیدین A) ۱۰۵۲ Z -بروموماستونسین (هم گام سازی ۲-دیبرومودیلین) ۱۰۵۳ (±) الکلیفرین ۱۰۵۴ ۳-دیبرومو-۴-دیبرومو-۲-پیرون-۲-کربوآمید ۱۰۵۵ الالزین ۱۰۵۶ ۲-بروموالالزین ۱۰۵۷ ۴-برومو-۱-پیرون-۲-کربوآمید ۱۰۵۸ D ۱۰۵۹ سمالپلیدن I-F سمالپلیدین ۱۰۶۰ F-C ۱۰۶۱ آنوموئی ۱۰۶۲ N-D ۱۰۶۳ -دی متیل دی برومو تیرامین ۱۰۶۴ -اسید هیدروکسی گرانثورنیک ۱۰۶۵ -اسید گرانثورنیک ۱۰۶۶	استیلیسا کارتی ۱۰۵۹
(۳۳۵)	فرانسه		سابره ۱۰۶۵ آیانتلیفورمیس
(۲۲۰)	اوکیناوا	D - C ۱۰۶۶ ماندامین	گونه سابره ۱۰۶۷

- 1053 2-debromostevensine (syn. 2-debromoodiline)
 1054 Ageliferin
 1055 3,4-dibromo-1H-pyrrole-2-carbamide
 1056 Aldisine
 1057 2-bromoaldisine
 1058 4-bromo-1H-pyrrole-2-carbamide
 1059 *Styliissa carteri*
 1060 Psammaphysene
 1061 Anomoian
 1062 N,N-dimethylidibromotyramine
 1063 5-hydroxy xanthurenic acid
 1064 Xanthurenic acid
 1065 *Suberea ianthelliformis*
 1066 ma'edamines
 1067 *Suberea* sp.

- 1039 Didebromocarteramine
 1040 Manzacidin
 1041 Hymenidin
 1042 Oroidin
 1043 *Styliissa aff. carteri*
 1044 (-) clathramide
 1045 Agelongine
 1046 (+) manzacidin
 1047 (-) 3-bromomanzacidin D (syn. N-methylmanzacidin C)
 1048 (+) dibromophakelline
 1049 E-debromohyamenaldidine
 1050 Z-Spongaciadin D (syn. axinohydantoin)
 1051 Z-hymentaldidine
 1052 Z-3-bromohymentaldidine (syn. Spongaciadin A)

- 1024 Calcicamides
 1025 Trans-3,4-dihydrohamacanthin
 1026 6-bromodeoxytopsentin
 1027 6-bromotpsentin
 1028 Spongotine
 1029 2-(1H-indol-3-yl)-2-oxoacetate methyl ester
 1030 2-(6-bromo-1H-indol-3-yl)-2-oxoacetate methyl ester
 1031 *Spongisorites calcicola*
 1032 Topsentin
 1033 *Spongisorites genitrix*
 1034 Spongosoritins
 1035 Spongocarbamides
 1036 Spongisorites sp.
 1037 Futunamine
 1038 Debromokonbu'acidan

(۳۳۶)	ایالت ریودوژانیرو	سودوسرا-تیدین ^{۱۰۶۸} ۱۲N-استیلپسوسودوسرا-تیدین ^{۱۰۶۹} ۱۲N-فرمیلپسوسودوسرا-تیدین ^{۱۰۷۰} ۳-دیبروموسودوسرا-تیدین ^{۱۰۷۱} ۲۰-دیبروموسودوسرا-تیدین ^{۱۰۷۲} ۴-بروموسودوسرا-تیدین ^{۱۰۷۳} ۱۹-بروموسودوسرا-تیدین ^{۱۰۷۴} ۴-دیبروموسودوسرا-تیدین ^{۱۰۷۵} تادامید ^{۱۰۷۶} D-A ^{۱۰۷۷}	تادانیا براسیلیتیسیس ^{۱۰۷۸}
(۳۳۷)	استرالیا	تادانیوفوریباس ^{۱۰۷۸} A و B	تادانیوفوریباس ^{۱۰۷۹} کراتوتیزس
(۳۳۸)		A ^{۱۰۸۰} تورکاندرین	تورکاندرنا ^{۱۰۸۱} کوانوئیدها
(۳۳۹)	پالانو	C ^{۱۰۸۱} تولونین ^{۱۰۸۲} دی‌هیدرو‌سپیتچوتین ^{۱۰۸۳} C ^{۱۰۸۴} اسفنگین ^{۱۰۸۵} دیبرومودی اکسیتین ^{۱۰۸۶} دراگماسیدین ^{۱۰۸۷} G ^{۱۰۸۸}	گونه تاپستیا ^{۱۰۸۹}
(۳۴۰)	پاہاما		

استیگستان‌ها، لانوستان‌ها، کاردانولیدها، بوفانولیدها و اسپیروستان‌ها دسته‌بندی نموده‌اند. ثابت شده است که همه ارگانیسم‌های دریایی یک کورنوكوئی^{۱۰۸۸} واقعی از متابولیت‌های استروئیدی غیرمعمول هستند، اما برخی بر این باورند که اسفنج‌های دریایی، متنوع‌ترین مجموعه استروئیدهای غیر متعارف را در کل جانوران فراهم می‌نمایند (۳۴۱). برخی استروئیدهای جدا شده از اسفنج‌ها، مخلوط‌های بسیار پیچیده‌ای از ترکیبات بسیار کاربردی هستند که بسیاری از آن‌ها در هیچ نوع زمینی یافت نمی‌گردند (۳۴۲). معمولاً این ترکیبات شامل اکسیترناسیون اضافی هسته و زنجیره جانی هستند، زنجیره‌های جانی به طور گستره‌ای توسط آلکیلاسیون و تخریب و اصلاح ساختاری اسکلت کردن اصلی اصلاح می‌گردند. وقوع استرهای سولفاته استرول‌های پلی اکسیژنه در اسفنج‌ها نیز به خوبی اثبات شده است (۳۴۳). فرضیه‌ای ارائه و تا حدی مستند شده است که منحصر به‌فرد بودن استرول‌ها در غشای سلول اسفنج مربوط به سایر اجزای غشا، به ویژه فسفولیپیدها است. به نظر می‌رسد این

برخی توکسین‌ها و متابولیت‌های ثانویه استروئیدی اسفنج‌ها

استروئیدها، ترکیبات فعال بیولوژیکی هستند که ساختار هسته آن‌ها به طور معمول از هفده کربن تشکیل شده است. ویژگی اصلی ساختاری آن‌ها وجود ۴ حلقه متصل به یکدیگر سیکلوپتانپر‌هیدروفناتنرنی است که به نام‌های C تا D نامگذاری می‌شوند. حلقه‌های A تا C سیکلوهگزانی و حلقه D دارای ساختار سیکلوپتانی هستند. استروئیدها با گروه‌های عملکردی متصل به این هسته چهار حلقه‌ای و با حالت اکسیداسیون حلقه‌ها متفاوت هستند. ساختار چهار حلقه‌ای سیکلوپتان-پریدروفناتنرن مشترک در همه استروئیدها، امکان صدها تغییر در هر موقعیت را فراهم می‌نماید که طبقه‌بندی آن‌ها را بسیار دشوار می‌سازد. چندین طبقه‌بندی برای استروئیدها وجود دارد. ساده‌ترین طبقه‌بندی، آن‌ها را به دو نوع طبیعی و مصنوعی دسته‌بندی می‌کند. در طبقه‌بندی جدید، آن‌ها را به یازده گروه استران‌ها، آندروستان‌ها، پرگنان‌ها، کلان‌ها، کلستان‌ها، ارگوستان‌ها،

¹⁰⁸² Tulongicin

¹⁰⁷⁵ 4,19-dibromopseudoceratidine

¹⁰⁶⁸ Pseudoceratidine

¹⁰⁸³ Dihydrospongotine

¹⁰⁷⁶ Tedamide

¹⁰⁶⁹ N12-Acetylpsuedoceratidine

¹⁰⁸⁴ Spongotine

¹⁰⁷⁷ Tedania brasiliensis

¹⁰⁷⁰ N12-formylpsuedoceratidine

¹⁰⁸⁵ Dibromo-deoxytopsentin

¹⁰⁷⁸ Tedaniophorbasins A and B

¹⁰⁷¹ 3-debromopseudoceratidine

¹⁰⁸⁶ Topsentia sp.

¹⁰⁷⁹ Tedaniophorbas ceratosis

¹⁰⁷² 20-debromopseudoceratidine

¹⁰⁸⁷ Dragmacidin

¹⁰⁸⁰ Thorectandrin

¹⁰⁷³ 4-bromopseudoceratidine

¹⁰⁸⁸ cornucopia

¹⁰⁸¹ Thorectandra choanoides

¹⁰⁷⁴ 19-bromopseudoceratidine

پلانکینامین‌ها

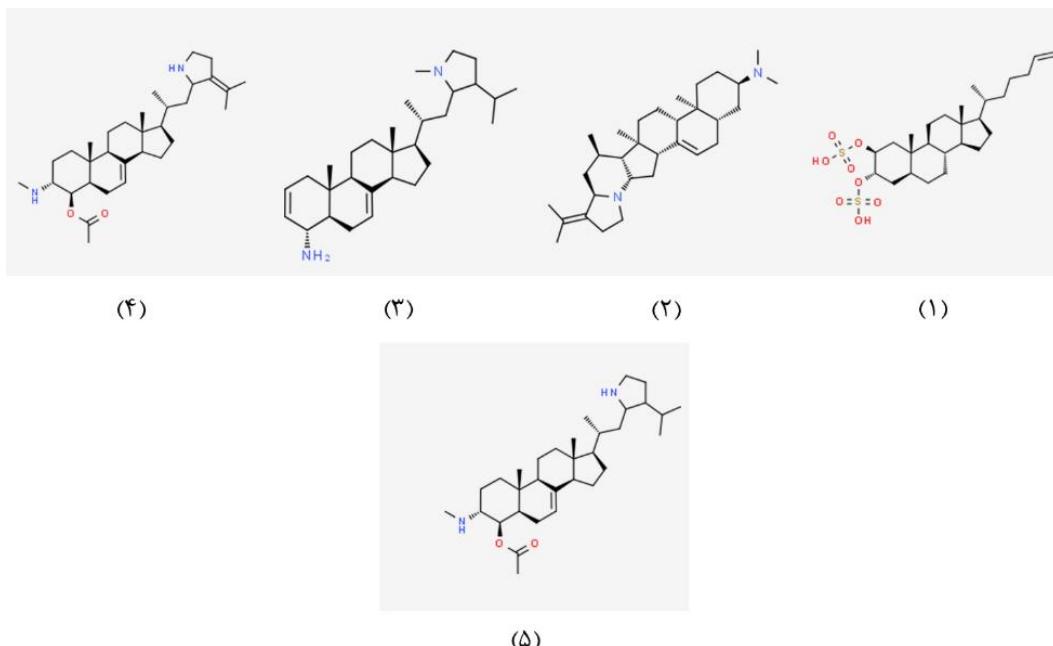
یریدلی و فاکنر (Ridley & Faulkner)، چهار آکالوئید استروئیدی پلانکینامین‌های K-I¹⁰⁹⁷ (شکل ۲-۹) و دی‌هیدرو پلانکینامین K¹⁰⁹⁸ (شکل ۹-۵) از اسفنج فیلیپینی کورتیکوم نایجر¹⁰⁹⁹ جداسازی نمودند. این ترکیبات، سمیت سلولی قوی را در برابر رده‌های سلولی HCT-116 نشان دادند. IC₅₀ هر دو ترکیب پلانکینامین K و دی‌هیدرو پلانکینامین K معادل ۱/۴ میکرومولار و برای هر دو ترکیب پلانکینامین I و J به ترتیب ۱۰/۶ و ۶/۱ میکرومولار، نشان دادند (۳۴۹).

در مطالعه سوناسی (Sunassee) و همکاران بر روی همان اسفنج نیز آکالوئیدهای استروئیدی پلانکینامین‌های N و O¹¹⁰⁰، شناسایی گردیدند که برای فعالیت ضد پرولیفراتیو بر روی NCI-60 نیز مورد آزمون قرار گرفتند و اثرات مهاری با میانگین مقادیر GI₅₀ به ترتیب ۱۱/۵ و ۲/۴ میکرومولار نشان دادند (۳۵۰).

ترکیبات اخیر دارای گروه‌های بسیار متفاوت از ترکیبات جانوران بالاتر هستند. بنابراین، تغییرات مدیفیکاسیون‌های استرول‌های اسفنجی ممکن است نوعی تنظیمات ساختاری برای سازگاری بهتر با سایر اجزای غشاء باشد (۳۴۴). این استروئیدهای بسیار عملکردی، به دلیل فعالیت‌های بیولوژیکی و فارماکولوژیکی، توجه قابل توجهی را به خود جلب نموده‌اند. هرباسترول¹⁰⁸⁹ به دست آمده از اسفنج دیسیدئا اریاسئا¹⁰⁹⁰، یک ایکتیوتوكسیک است که شناسایی آن قدمت طولانی دارد (۳۴۵)، گزستوبرگسترون‌ها¹⁰⁹¹ (۳۴۶) به دست آمده از اسفنج‌های دریابی گونه ایرسینیا¹⁰⁹² و کونتیگناسترون¹⁰⁹³ (۳۴۷)، به دست آمده از اسفنج‌های دریابی پتروسیا کونتیگناتا¹⁰⁹⁴، مهارکننده‌های قوی ترشح هیستامین از ماستسل‌های موش ناشی از ضد IgE، بوده و هالیستانول دی سولفات¹⁰⁹⁵ (شکل ۹-۱) (۳۴۸)، از اسفنج گونه پاچاسترلا¹⁰⁹⁶، یک مهارکننده آنزیم مبدل اندوتلین هستند. نشان داده شده است که بیشتر مشتقات کلسترول اکسیژن‌دار دارای فعالیت سمیت سلولی بر روی سلول‌های سرطانی انسان در شرایط آزمایشگاهی هستند.

¹⁰⁹⁵ Halistanol disulfate B
¹⁰⁹⁶ *Pachastrella*
¹⁰⁹⁷ Plakinamine I-K
¹⁰⁹⁸ Dihydroplakinamine K
¹⁰⁹⁹ *Corticium niger*
¹¹⁰⁰ Plakinamine N,O

¹⁰⁸⁹ Herbasterol
¹⁰⁹⁰ *Dysidea erbacea*
¹⁰⁹¹ Xestobergsterols
¹⁰⁹² *Ircinia*
¹⁰⁹³ Contignasterol
¹⁰⁹⁴ *Petrosia contignata*



شکل ۹) برخی ساختارهای توکسین‌های استروئیدی مشتق شده از اسفنجهای دریابی

Fig 9) some steroid toxin Structures derived from sea sponges.

مورد مطالعه بین سال‌های ۲۰۱۷ و ۲۰۲۱، در جدول (۵) آمده شده‌اند.

غنه از است و بئدها، حلید و شگفتانگ هستند.

تعدادی از استروئیدهای مشتق شده از اسفنجهای دریاچه

جدول ۵) برخی ترکیبات استروئیدی استخراج شده از اسفلنج های دریایی و یا همزیست های آنها، گزارش شده در مطالعات انجام شده در سال های ۲۰۱۷-۲۰۲۱

گونه اسفنج	ترکیب	محل نمونه برداری	منبع
لوفاریلا وربیلیز ^{۱۱۰}	A ^{۱۱۰} -دی-هیدرو-۲۴-نورداکسترون ^{۱۱۰} E ^{۱۱۰} -۱۸،۱۰،۶-تری استوکسی-۷E ^{۱۱۰} -دوپلا دین ^{۱۱۰} ۱-متیلوکسی-۳-هوردر وکسی-۴-متیل-۵-هپتادیسل فتل ^{۱۱۰}	چین	(۳۵۱)
هالیکندریا ^{۱۱۱}	J ^{۱۱۱} -هالیستاتون سولفات ^{۱۱۱}	ژاپن	(۳۵۲)
گونه دیکتوکنولا ^{۱۱۲}	دیکتینولون ^{۱۱۲}	کره جنوبی	(۳۵۳)
هالیکلکونا گریسلیس ^{۱۱۳}	G-A ^{۱۱۳} -گ اسیلو سولفات ^{۱۱۳}	روسیه	(۳۵۴)
کلاتریا گلباؤپونسیس ^{۱۱۴}	F-A ^{۱۱۴} -گومیاسترون ^{۱۱۴} کلاتریبول ^{۱۱۴}	کره جنوبی	(۳۵۵)
پلاکورتیس ^{۱۱۵}	D-A ^{۱۱۵} -پلاکسرون ^{۱۱۵}		(۳۵۶)
قارچ پنیسیلیوم سیترینوم ^{۱۱۶} SCSIO 41017	ار گوست-۶-β-متوکسی-۲۲،۲۰-دی-۳-α-تری اول ^{۱۱۶} ار گوست-۶-β-متوکسی-۲۲،۲۰-α-۵،۳-تری اول ^{۱۱۵}	چین	(۳۵۷)

¹¹¹⁶ Ergosta-6 β -methoxy-7,22-diene-3 β ,5 α -diol

**3 β ,5 α -diol
1117 *Penicillium citrinum***

1118 Penicitrinol

¹¹¹⁹ Penicitrinom

1120 Coniochaetone

¹¹²¹ 8- demethoxy-10-methoxy-wentiquinone

1108 Dictyoneolone

¹¹⁰⁹ *Haliclona gracilis*

1110 *Gracilosulfate*

1111 *Clathria gombawuiensis*

1112 Gombastero

1113 Plakortis

1114 Plaksterol

¹¹¹⁵ Ergost-7,9(11),22-trien-3 β ,5 α ,6 α -triol

1101 *Luffariella variabilis*

1102 *Luffanella variabilis*

1103 6,10,18-triacetoxy-2E,7E-

$\delta, 10, 10$ triacetoxy $\text{Z}\text{E}, \text{Z}$
dolabelladien

1104 1-methyloxy

heptadecylphenol

1105 Halichondria

1106 Halistanol sulfate

		۱- دی هیدروکسی-۳-(هیدروکسی متیل)-۱۰-ستوکسی دی بنزو [۶,۷] اکسپین ۱۱۶-دیون ^{۱۱۳} ۱۱۶-متیل پریگا، ۱۹-دی هیدروکسی-۴-پوکسی-۴-آن-۳,۸-دیون-۲۰-استوکسی ترتوین ^{۱۱۴}	
(۳۵۸)	ویتنام	H.G.D برومو تاپستیاسترول سولفات ^{۱۱۷} D کلرو تاپستیاسترول سولفات ^{۱۱۸} D ایدو تاپستیاسترول سولفات ^{۱۱۹} Dی کلرو تاپستیاسترول سولفات ^{۱۱۹} برومو کلرو تاپستیاسترول سولفات ^{۱۱۹} C هیدروکسی هالستانول سولفات ^{۱۱۹} - β ۴	هالیکندریا وانسوئستی ^{۱۱۵}
(۳۵۹)	چین	R۲۲، S۲۴، R۲۰، R۱۷، R۱۳، S۱۰، R۹، R۵، S۳ - ارگوستا-۶-ترین-۲۲,۸,۶-دیول ^{۱۱۳} (E۲۲، S۲۴، R۲۰، R۱۷، R۱۳، S۱۰، R۹، R۵، S۳) - ارگوستا-۲۲,۸,۶-ترین-۳-سولفونات ^{۱۱۳} ۳ β -اپیدوکسی-کلست-۶-ان-۰۸، ۰۵	داکتیلوسپونجیا الگانس ^{۱۱۳}
(۳۶۰)	اندونزی	A-nor-5 α -کلستان ^{۱۱۸} - β ۳-(بوتیریلوکسی متیل)-A-nor-5 α -کلستان ^{۱۱۹} - β ۳-(استوکسی متیل)-A-nor-5 α -کلستان ^{۱۱۹} - β ۳-(هیدروکسی متیل)-A-nor-5 α -کلستان ^{۱۱۹} - β ۳-(هیدروکسی متیل)-A-nor-5 α -کلستان ^{۱۱۹} - β ۳	کاتریا ^{۱۱۷}
(۳۶۱)	چین	B-A زیداسترول ^{۱۱۱} - β -سیتوستون ^{۱۱۲} B-(R۲۴)-اپیلکلست-۴-ان-۳,۶-دیون ^{۱۱۵} ۶-هیدروکسی سیگماست-۴-ان-۳-وان ^{۱۱۶}	نوتپتروزیا چالینیفورمیز ^{۱۱۲}

تورکاندرول‌ها و پالائول‌ها

لاکتون‌ها

در یک مطالعه، تمام تورکاندرول‌های (A-E) (شکل ۱-۱۰-۱-۵)، پالائولید^{۱۱۴۸} (شکل ۱۰-۶) و پالائولول^{۱۱۴۹} (شکل ۱۰-۷)، از نظر فعالیت ضد پرولیپرایوی در مقابل ۱۲ رده سلول سلول تومور انسانی مورد آزمایش قرار گرفتند. پالائولول در برابر تمام رده‌های سلولی آزمایش شده به جز سرطان ریه سلول غیر کوچک A549 با مقادیر IC₅₀ در محدوده ۱/۷-۱/۲ میلی مولار فعال و پالائولید فعالیت کمتری را نشان داد. تورکاندرول‌های (A-E) نیز در برابر رده‌های سلولی مورد آزمون (فقط با IC₅₀ بین ۷۰-۱۰۰ میلی مولار) دارای سمیت سلولی ضعیف بود. نتایج نشان دادند که علاوه بر گروه ۱۶-هیدروکسیل، وجود

لاکتون‌ها، استرهای حلقوی هستند که گروه الكل و استر را در یک حلقه تجمعی نموده‌اند. در طبیعت، حلقه‌های لاکتون به‌طور گسترده به عنوان واحدهای سازنده ترکیباتی چون اسکوربیک اسید، هورمون اسپیرونولاکتون، آنزیم اکتوناز، انتقال دهنده‌های عصبی (بوتیرولاکتون، آورمکتین)، آنتی‌بیوتیک (ماکرولید مانند اریتروماکسین، آمفوتريسین (B)، داروهای ضدسرطان (ورنولپین، اپوتیلون‌ها)، فیتواستروژن‌ها (رزورسیلیک اسید لاکتون، گلیکوزیدهای قلبی) شناخته شده‌اند. برخی ترکیبات لاکتونی در موجودات دریایی از ترکیبات متداول با فعالیت ضد توموری چشمگیر می‌باشند (۱۸۷ و ۳۶۲).

^{۱۱۴۰} 3 β -(hydroxymethyl)-A-nor-5 α -cholest-15-ene

^{۱۱۴۱} 3 β -(hydroxymethyl)-A-nor-5 α -cholestane

^{۱۱۴۲} *Neopetrosia chaliniformis*

^{۱۱۴۳} Xidaosterol

^{۱۱۴۴} Sitostenone

^{۱۱۴۵} (24 R)-24-ethylcholest-4-en-3,6-dione

^{۱۱۴۶} 6-hydroxystigmast-4-en-3-one

^{۱۱۴۷} Thorectandrols A-E

^{۱۱۴۸} Palauolide

^{۱۱۴۹} Palauolol

^{۱۱۳۲} 4 β -hydroxyhalistanol sulfate

^{۱۱۳۳} *Dactylospongia elegans*

^{۱۱۳۴}

(3S,5R,9R,10S,13R,17R,20R,24S,22E)-ergosta-6,8,22-triene-3,25-diol

^{۱۱۳۵}(3S,5R,9R,10S,13R,17R,20R,24S,22E)-ergosta-6,8,22-triene-25-ol-3-sulfonate

^{۱۱۳۶} 5 α ,8 α -epidioxy-cholest-6-en-3 β -ol

^{۱۱۳۷} Clathria

^{۱۱۳۸} 3 β -(butyryloxy methyl)-A-nor-5 α -cholestane

^{۱۱۳۹} 3 β -(acetoxymethyl)-A-nor-5 α -cholestane

^{۱۱۲۲} 1,9-dihydroxy-3-(hydroxymethyl)-10-methoxydibenzo[b,e]oxepine 6,11-dione

^{۱۱۲۳} 16 α -methylpregna-17 α ,19-dihydroxy-(9,11)-epoxy-4-ene-3,18-dione-20-acetoxyl(13)

^{۱۱۲۴} Terretonin

^{۱۱۲۵} *Halichondria vansoestii*

^{۱۱۲۶} Topsentiaesterol sulfate

^{۱۱۲۷} Bromotopsentiaesterol sulfate

^{۱۱۲۸} Chlorotopsentiaesterol sulfate

^{۱۱۲۹} Iodotopsentiaesterol sulfate

^{۱۱۳۰} Dichlorotopsentiaesterol sulfate

^{۱۱۳۱} Bromochlorotopsentiaesterol sulfate

سپس به عنوان یک جنس جدید و یک گونه جدید پتروساسپونجیا نیگرا^{۱۱۶۰} تعیین شد (۳۶۶ و ۳۶۷).

لاترونکولین‌ها^{۱۱۶۱}

لاترونکولین A (شکل ۱۰-۱۲)، یک ترکیب طبیعی ماکرولیدی دو حلقوی است که از یک لاکتون دو حلقوی ۱۶ عضوی، متصل به قسمت نادر ۲-تیازولیدینون تشکیل شده است. این ترکیب از اسفنج‌های لاترونکولیا مگنیفیکا^{۱۱۶۲} دریای سرخ و کاکوسپونژیا مایکوفیجنیسیس^{۱۱۶۳} جزایر فیجی به دست آمده است. این توکسین موجب مهار پلیمریزاسیون اکتین، تشکیل میکروفیلامنت و فرآیندهای واسطه میکروفیلامنت می‌گردد. لاترونکولین A، به مونومرهای اکتین متصل و آن‌ها را از پلیمریزاسیون جدا می‌کند. غلظت‌های کم لاترونکولین A، منجر به جدا شدن سریع (دها ثانیه) رشته‌های اکتین در سلول‌های جانوری و مخمر می‌گردد (۳۶۸). لاترونکولین A، پرکاربردترین معرف برای دپلیمریزاسیون رشته‌های اکتین در مطالعات روی سلول‌های زنده است (۳۶۹). لاترونکولین A، یک همیکتاب حلقوی، یک اوکسابی‌سیکلوآلکان، یک تیازولیدینون و یک ماکرولید است. این ترکیب بدليل اختلال در پلیمریزاسیون اکتین، جلوگیری از تشکیل دوک میتوزی و همانندسازی سلول، در حال بررسی برای درمان سرطان است (۳۷۰). تولید سلول‌های β پانکراس از سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی (hPSCs)،

ساختر لاکتون همی‌استال، در پالائولول، سمیت سلولی را در مقایسه با سایر ترکیبات افزایش می‌دهد (۳۶۳).

کوشیکامیدها

کوشیکامیدهای A₁ و A₂^{۱۱۵۰} (شکل -های ۱۰-۸-۹) پیتیدهای خطی هستند که از اسفنج گونه *Theonella* sp.^{۱۱۵۱} جمع‌آوری شده در جزیره کوشیکی- جیمای^{۱۱۵۲} ژاپن جداسازی شده‌اند. کوشیکامید B (شکل ۱۰-۱۰)، از دو مجموعه جداگانه اسفنج دریایی *Theonella* جدا شد. کوشیکامی B^{۱۱۵۳}، یک پیتید لاکتون^{۱۱۵۴} است که از شش اسید آمینه پروتئینزیک، دو ایزومر D-آمینو اسیدهای پروتئین‌زا، هفت اسید آمینه N-متیله شده و دو باقی‌مانده اسید آمینه غیرمعمول Nd-کارموئیلاسپارژین^{۱۱۵۵} و ۲- (۳-آمینو-۲-هیدروکسی-۵-اکسوپروپرولیدین-۲- یل) پروپیونیک اسید^{۱۱۵۶} تشکیل شده است. کوشیکامیدهای A₁ و A₂ و B سمیت سلولی را علیه سلول‌های لوسمی موشی P388 در شرایط *in vitro* IC₅₀ با مقادیر به ترتیب ۱/۷، ۴/۶ و ۰/۲ میلی‌مولار نشان دادند (۳۶۴ و ۳۶۵).

پتروساسپونگیولیدها

پتروساسپونگیولیدهای A^{۱۱۵۷} (شکل ۱۰-۱۱) و B، اولین لاکتون‌های سترترپن کیلانتان^{۱۱۵۸} بودند که از یک اسفنج کالدونیایی جدید که به اشتباه به جنس^{۱۱۵۹} داکتیلوسپونجیا اختصاص داده شده بود، جدا شد و

^{۱۱۵۰} Koshikamides A1, A2

^{۱۱۵۱} *Theonella* sp

^{۱۱۵۲} *Koshiki-jima*

^{۱۱۵۳} Koshikamide B

^{۱۱۵۴} Peptide lactone

^{۱۱۵۵} Nd-carbamoylasparagine

^{۱۱۵۶} 2-(3-amino-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2- yl) propionic acid

^{۱۱۵۷} Petrosaspongiolide

^{۱۱۵۸} Cheilantane Sesterterpene Lactones

^{۱۱۵۹} Dactylospongia

^{۱۱۶۰} *Petrosaspongia nigra*

^{۱۱۶۱} Latrunculin

^{۱۱۶۲} *Latrunculia magnifica*

^{۱۱۶۳} *Cacospongia mycofijiensis*

در مطالعه سید (Sayed) و همکاران، مشخص گردید که لاترونکولین‌های A و B (شکل ۱۰-۱۳) ماکرولیدی از اسنج نگومباتا مگنیفیکا^{۱۶۶}، دریای سرخ، به‌طور برگشت‌پذیر به مونومرهای اکتین پیوند یافته و با تشکیل یک کمپلکس با G-اکتین^{۱۶۷}، موجب اختلال در پلیمریزاسیون می‌شوند. میکروفیلامنت پروتئین اکتین، مسئول چندین عملکرد اساسی، همچون سیتوکینزیس و مهاجرت سلولی است. لاترونکولین A دارای یک فعالیت ضدتهاجمی قوی علیه سلول‌های سرطان پروستات بسیار متاستاتیک انسانی PC-3M در یک روش ماتریژل^{۱۶۸} در محدوده غلظت ۵۰ نانومولار تا ۱ میکرومولار است. لاترونکولین A، با غلظت ۵۰۰ نانومولار موجب کاهش ۳ برابری تجزیه و مهاجرت سلولی اسپروتیدهای PC-3M-CT شده است. همچنین، لاترونکولین A، با IC₅₀ حدود ۶/۷ میکرومولار، فعال‌سازی HIF-1 ناشی از هیپوکسی را در سلول‌های تومور پستان سرکوب می‌نماید (۳۷۷). همچنین در یک مطالعه مقایسه‌ای، برای درمان شیمیابی رده‌های سلولی RMS انسانی و موشی با بورتزومیب^{۱۶۹}، UA62784، لاترونکولین A و سورافنیب^{۱۷۰} نشان داده شد که غلظت‌های EC₅₀ تقریبی ۱۵-۳۰ نانومولار برای بورتزومیب، ۲۵-۸۰ نانومولار برای UA62784 و ۸۰-۲۲۰ نانومولار برای لاترونکولین A، موجب مهار رشد سلول‌ها می‌شوند. لاترونکولین A با اختلال بیشتری در اسکلت سلولی اکتین و کاهش فسفوریلاسیون ERK1/2 همراه بود. مطالعه آن‌ها نشان داد که اختلال اسکلت سلولی^{۱۷۱} اکتین در سلول‌های سارکوما توسط

نویدبخش درمان جایگزین سلولی برای دیابت است. در مطالعه هاگرب (Hogrebe) و همکاران، با کمک لاترونکولین A، ارتباطی بین حالت اسکلت سلولی اکتین و بیان فاکتورهای رونویسی پانکراس ایجاد گردید و دیابت شدید موجود در موش‌ها را به سرعت معکوس و به مدت حداقل ۹ ماه سطح طبیعی قندخون را حفظ نمود (۳۷۱).

بسیاری از گاستروپردهای نودیبرانچ، ضمن تغذیه با برخی اسنج‌ها، از برخی توکسین‌های آن‌ها به عنوان وسیله دفاعی خود استفاده می‌نمایند. در بررسی و جداسازی ترکیب سمی لاترونکولین A، از پیج گونه نرم تن از جنس کرومودوریس^{۱۶۴}، نشان داده شد که لاترونکولین A فقط در لبه گوشه (متل) آن‌ها که مخزن ذخیره‌سازی متابولیت‌های ثانویه است یافت می‌شود. جهت محافظت جانور در برابر سمیت این ترکیب که برای اهداف دفاعی استفاده می‌شود، لاترونکولین A در لبه گوشه تجمع می‌یابد (۳۷۲). لاترونکولین A، موجب دپلاریزاسیون تخمک‌های ستاره دریابی استروپکتن ارانسیاکوس^{۱۶۵} شده است (۳۷۳). فعال‌سازی اووسیت‌ها توسط این توکسین، قبل از نیز گزارش گردیده بود (۳۷۴). بر اساس مطالعه تراشیتا (Terashita) و همکاران، لاترونکولین A می‌تواند با مهار آرام پلیمریزاسیون اکتین، میزان زاد و ولد موش‌های کلون شده را بهبود بخشد و پروتکل انتقال هسته‌ای را تسهیل نماید (۳۷۵). به علاوه، بهبود رشد جنین موش‌های کلون شده سلول سوماتیک توسط لاترونکولین A همراه با ویتامین C نیز دیده شده است (۳۷۶).

^{۱۶۴} Chromodoris

^{۱۶۵} *Astropecten aranciacus*

^{۱۶۶} *Negombata magnifica*

^{۱۶۷} G-actin

^{۱۶۸} Matrigel

^{۱۶۹} Bortezomib

^{۱۷۰} sorafenib

^{۱۷۱} Cytoskeleton

طی تعامل با گامت در مدل حیوانی (۳۸۴) نشان داده شده است. در مطالعه‌ای، میکروپر فیوژن لاترونکولین A در هیپوکامپ موش صحرایی موجب القای تشنج گردید (۳۸۵؛ لکن بر اساس مطالعه فریک- کوبو (Freire-Cobo) و همکاران، بازدارنده کلسی‌نورین اسکومیسین^{۱۱۷۷}، در مرحله اولیه فرایند صرع ناشی از میکروپر فیوژن لاترونکولین A در هیپوکامپ موش، دخالت می‌کند (۳۸۶).

گزارش سنتز برخی از مشتقات لاترونکولین و باصطلاح ترکیبات سنتزی "شبه لاترونکولین"^{۱۱۷۸}^۱ نیز وجود دارد. گرچه موارد گزارش شده تمام مشتقات قبلی لاترونکولین A و لاترونکولین B سنتزی اساساً فاقد هرگونه ظرفیت اتصال اکتین بودند، لکن ترکیبات صناعی ارائه شده در مطالعه فورستنر (Fürstner) و همکاران، کاملاً کاربردی باقی‌مانده بودند. یکی از مولکول‌های طراحی شده آن‌ها با هسته کلان ماکرولیدی، یعنی ترکیب لاترونکولین B، علاوه بر سنتز بسیار آسان، حتی از اثر لاترونکولین B بر روی اکتین پیشی گرفت. آنالیز محاسباتی ساختار سایت اتصال اشغال شده توسط لیگاندهای جداگانه بر روی میزان G-actin، جهت منطقی‌سازی اثرات مشاهده شده در مطالعه فورستنر و همکاران، نشان داد که لاترونکولین A و لاترونکولین B هر دو دارای قدرت شبکه پیوند هیدروژنی برابر و بیش از شبکه پیوند هیدروژنی برای لاترونکولین B هستند که با داده‌های تجربی مورد مطالعه آن‌ها، مطابقت داشت (۳۸۷).

لاترونکولین A، با کاهش رشد سلول RMS همراه بوده است (۳۷۸). قبلاً پیشنهاد شده بود که لاترونکولین A، یک بازدارنده پلیمریزاسیون اکتین، شروع آنافاز را با ایجاد تغییر جهت اسپیندل در فیسیون مخمر به تأخیر می‌اندازد. میدو و مایلار (Meadows & Millar)، نشان دادند که لاترونکولین A با بر هم زدن ثبات میکروتوبولین قطبی، شروع آنافاز را به تأخیر می‌اندازد (۳۷۹). در مطالعات دیگری نیز مکانیسم اثر این توکسین بر اکتین مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۳۸۰ و ۳۸۱). در مطالعه لیو (Liu) و همکاران، دوز پایین لاترونکولین A موجب مهار تغییرات ناشی از دگرامتاژون در اسکلت سلولی اکتین شده و بیان پروتئین ماتریکس خارج سلول را در سلول‌های شبکه‌ای تراکولار انسانی^{۱۱۷۲} تغییر می‌دهد (۳۸۲). در یک مطالعه، اسدی (Asadi) و همکاران، با هدف کشف محصولات ثانی با نقش در دفاع در برابر اغتشاشات سیتواسکلتی ناشی از لاترونکولین A، عضو فاکتور رونویسی شبیه Pap1p AP-1^{۱۱۷۳}، Caf5p^{۱۱۷۴} و پمپ خروجی α-ایمپورتین^{۱۱۷۴} Imp1p^{۱۱۷۵} از مسیر پاسخ استرس اکسیداتیو شناسایی شدند. نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد که در مدل مطالعه آن‌ها، اغتشاشات سیتواسکلتی با واسطه لاترونکولین A احساس می‌شود و مستقل از استرس اکسیداتیو موجب ایجاد انتقال وابسته به Pap1p از Imp1p به هسته و القای ژن Caf5 می‌شود (۳۸۰).

اثرات حاد سمیت لاترونکولین A بر روی خصوصیات الکتروفیزیولوژیکی نورون‌های گانگلیونی ریشه پشتی (۳۸۳) و یا اثرات آن در جابجایی اسپرم IZUMO1 در

^{۱۱۷۲} Human Trabecular Meshwork Cells

^{۱۱۷۳} Pap1p AP-1-like transcription factor

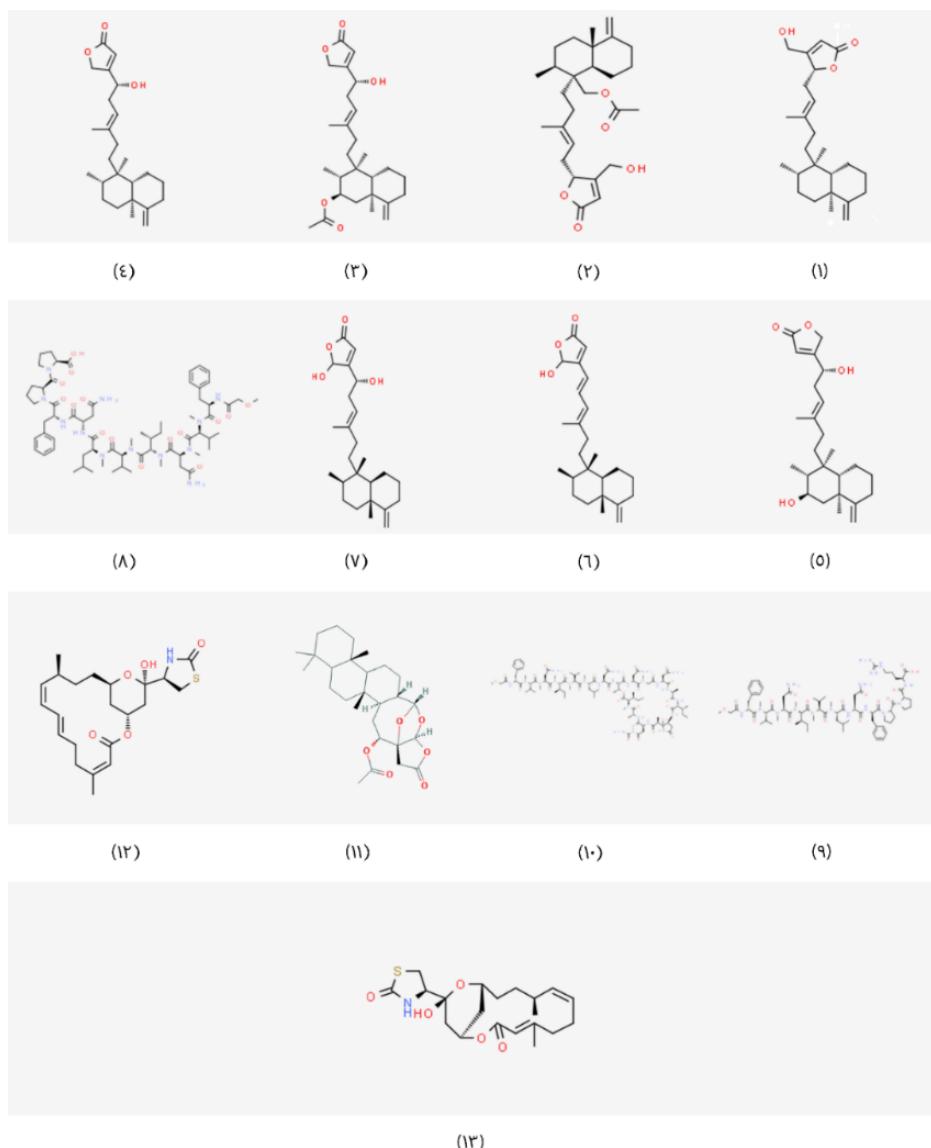
^{۱۱۷۴} Imp1p α-importin

^{۱۱۷۵} Caf5p efflux pump

^{۱۱۷۶} Perturbations

^{۱۱۷۷} Calcineurin Inhibitor Ascomycin

^{۱۱۷۸} Latrunculin-Like



شکل ۱۰) ساختارهای برخی توکسین‌های لاكتونی استخراج شده از اسفنج‌های دریایی
Fig 10) The structures of some lactone toxins extracted from marine sponges.

انجام شده بین سال‌های ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱ آورده شده‌اند.

در جدول ۶، برخی لاكتون‌های استخراج شده از اسفنج‌های دریایی و یا همزیست‌های آن‌ها در مطالعات

جدول ۶) برخی لاكتون‌های استخراج شده از اسفنج‌های دریایی و یا همزیست‌های آن‌ها در مطالعات انجام شده در سال‌های ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱

منبع	محل نمونه‌برداری	ترکیب	گونه اسفنج
(۱۰۰)	استرالیا	A-B دیسیدالاکتون ^{۱۱۷۹}	گونه دیسیدیا
(۳۸۸)	هند	B-A پروسرولید ^{۱۱۸۰}	لانتریا پروسررا ^{۱۱۸۱}
(۳۸۹)	چین	H استالتلتوئید ^{۱۱۸۲}	گونه دیسکودرمیا ^{۱۱۸۳}
		لاكتون اسید n-بوتیل استر ^{۱۱۸۴} -متوكسی لاكتون اسید n-بوتیل استر ^{۱۱۸۵} لاكتون دی اسید ۷-n-O- ۷-بوتیل استر ^{۱۱۸۶} لاكتون دی اسید ^{۱۱۸۷}	
(۳۹۰)	مدیترانه‌ای	(S۳)- سیس-رزورسیلاید ^{۱۱۸۸} ۷-(S۷)۵ هیدروکسی رورسیلاید ^{۱۱۸۹} ۷-(S۷)۵-متوكسیسورسیلاید ^{۱۱۹۰} n-O- ۷-(S۷)۵-بوتیل رسورسیلاید ^{۱۱۹۱} B-A تالارودیلاکتون ^{۱۱۹۲} B-A تالومارین ^{۱۱۹۳} آسپریلولومارین ^{۱۱۹۴}	
(۳۹۱)	چین	A پنسلیلیاکتون ^{۱۱۹۵} A روگولوسین ^{۱۱۹۶}	قارچ گونه پنی‌سیلیوم LS54 جدا شده از گونه هالیکلولوتیا

انواع مختلفی از ترکیبات آромاتیک مشتق شده از اسفنج‌ها شامل پلی‌کتیدها، آلفا-پیرون، آنتراکوینن‌ها، اترها، گزانتون‌ها گزارش شده‌اند. به‌طور کلی طیف وسیعی از ترکیبات که در گروه‌ای فوق‌الذکر طبقه‌بندی شده‌اند، در دسته آراماتیک‌ها نیز قرار می‌گیرند. مطالعات انجام شده بر روی ترکیبات آراماتیک استخراج شده از اسفنج‌های گونه دندریلا آنتارکیکا از جمله آپلی‌سولفورین، ممبرانولید، دندریلین B (شکل‌های ۳-۱۱-۱) که هر یک حاوی نوعی از سیستم ایزوپنزوفوران و استر در موقعیت C-6 می‌باشد، نشان دادند که این ترکیبات در غلظت کمتر از ۱۰ مولار در برابر انگل سالک، فعالیت ضدانگلی دارند. تتراهیدروآپلی‌سولفورین-۱ (شکل ۱۱-۴) و دندریلین B و همچنین تریول همین مشخصات را در برابر انگل‌های

آراماتیک‌ها

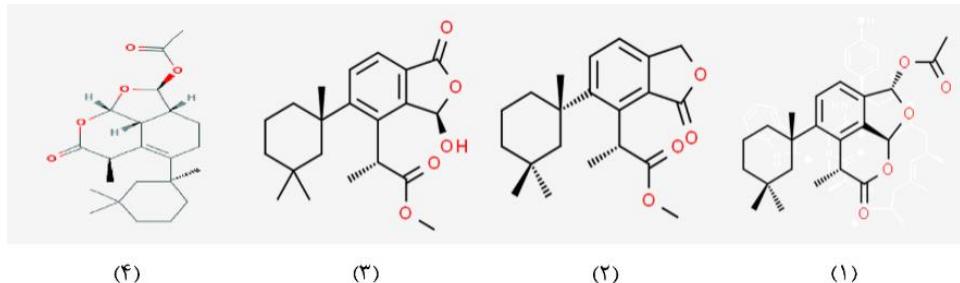
آراماتیک‌ها، دسته وسیعی از ترکیبات را تشکیل می‌دهند که شامل بنزن و ترکیباتی هستند که از نظر رفتار شیمیابی مشابه بنزن می‌باشند. فزون بر بنزن و ترکیبات هم خانواده آن مثل نفتالین و آنتراسین، مواد دیگری نیز وجود دارند که به‌ظاهر هیچ شباهتی به بنزن ندارند ولی رفتاری مشابه بنزن دارند. برخلاف آلن‌ها و آلنین‌ها، بنزن و سایر ترکیبات آراماتیک، تمایلی برای انجام واکنش‌های افزایش از خود نشان نمی‌دهند ولی در واکنش‌های جانتینی شرکت می‌کنند که این یکی از صفات شاخص این دسته از ترکیبات می‌باشد (۳۹۲).

^{۱۱۸۸} (3S)-cis-Resorcylide
^{۱۱۸۹} (3S,7S)-7-Hydroxyresorcylide
^{۱۱۹۰} (3S,7S)-7-Methoxyresorcylide
^{۱۱۹۱} (3S,7R)-7-O-n-Butylresorcylide
^{۱۱۹۲} Talarodilactone
^{۱۱۹۳} Talumarin
^{۱۱۹۴} Aspergilllumarin
^{۱۱۹۵} Penicillilactone
^{۱۱۹۶} Rugulosin

^{۱۱۷۹} Dysidealacton
^{۱۱۸۰} Procerolide
^{۱۱۸۱} Clathria proceria
^{۱۱۸۲} Stellatolide
^{۱۱۸۳} Discodermia sp.
^{۱۱۸۴} Lactone acid n-butyl ester
^{۱۱۸۵} 4-Methoxylactone acid n-butyl ester
^{۱۱۸۶} Lactone diacid 7-O-n-butyl ester
^{۱۱۸۷} Lactone diacid

می‌دهد. این می‌تواند به دلیل صلبیت زیاد سیستم حلقه فوروپیرانون باشد که در آپلی‌سولفورین به یک حلقه بنزن مسطح تبدیل می‌شود (۹۳ و ۹۴).

مالاریا در مرحله کبدی نشان دادند. تریول بهترین فعالیت ضدانگلی برای انگل مalaria در کبد (۱۰۰ درصد مهار انگل در غلظت‌های میکرومولار و بدون سمیت سلولی) نشان



شکل ۱۱) ساختارهای چهار توکسین آромاتیک استخراج شده از اسفنج‌های دریایی
Fig 11) The structures of four aromatic toxins extracted from sea sponges

جدول ۷) برخی ترکیبات آромاتیک استخراج شده از اسفنج‌های دریایی و یا همزیست‌های آنها، موجود در مطالعات انجام شده در سال‌های ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱

منبع	محل نمونه برداشی	ترکیب	گونه اسفنج
(۳۵۷)	چین	زروسیترینین A ^{۱۱۷} زروسیترینیک اسید A ^{۱۱۸}	قارچ پنیسلیوم سیترینوم SCSIO 41017
(۱۷۸)	استرالیا	ماریلین A1/A2 ^{۱۱۹}	قارچ استاکیلیدم دو رنگ K04 293 جدا شده از گونه کالیسپورنجیا
(۳۹۳)	اندونزی	کاریموونون رودولامپرمترین ^{۱۲۰} ۷-متیلرودولامپرمترین ^{۱۲۱} ۶-O-۶-متیل SMA93 ^{۱۲۲} اسید تریسیتونوبیک ^{۱۲۳} سیکلولنزو دیول ^{۱۲۴}	قارچ گونه فروزاریوم KJMT.FP.4.3 جدا شده از گونه گرستو سپونجیا
(۳۹۴)		-۱-دی‌هیدروکسی-۵-متیل فنیل) اتان-۱-وان-۱۲۵ -۲-(۵'-دی-متیل همگرا-۱-۴'-دی‌ایتل)-۵-متیل بنزن-۴-۱-دی‌او ^{۱۲۶} -۶-۳-هیدروکسی-۶-متیل-۱-هیتاپین-۲-یل)-۳-متیل بنزن-۴-دیول ^{۱۲۷} -۴-هیدروکسی-۳-۷-دی متیل-۷-(۳-متیل بوت-۲-آن-۱-یل) بنزو فوران-۱۵-وان ^{۱۲۸} -۱-آپکسی-۱-(۶،۲،۴،۷،۱۰،۸،۴-بیس ابوا اپтан-۴-او ^{۱۲۹} -۶-۲-متوکسی-۵-متیل هپت-۴-آن-۲-یل)-۳-متیل بنزن-۴-دیول ^{۱۳۰} -۹-دی متیل اکسیران-۲-ایل)-۷-کروم-۷-او ^{۱۳۱} -۱۴-او ^{۱۳۲}	گونه میرمکیو درما ^{۱۲۵}
(۳۹۵)	ویتنام	-(-) (R)-۳-دی هیدروکسی فنیل) بوتان-۲-وان ^{۱۳۳} AGI-7 B-سکانالین ^{۱۳۴} -۴-هیدروکسی بنزالدهید ^{۱۳۵} اسید هیدروکسی سایا ونیک ^{۱۳۶}	قارچ گونه آسکومیکوتا ^{۱۳۳} VK1

¹²¹¹ 6-(2-methoxy-5-methylhept-4-en-2-yl)-3-methylbenzene-1,4-diol

¹²¹² 9-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)-1,7-dimethyl-7-chromen-4-ol

¹²¹³ Ascomycota sp.

¹²¹⁴ (3R)-(3',5'-dihydroxyphenyl)butan-2-one

¹²¹⁵ 4-hydroxybenzaldehyde

¹²¹⁶ Hydroxysydonic acid

¹²⁰⁶ 1-(2,4-dihydroxy-5-methylphenyl)ethan-1-one

¹²⁰⁷ (1)-2-(1',5'-dimethylhexa-1',4'-diényl)-5-methylbenzene-1,4-diol

¹²⁰⁸ 6-(3-hydroxy-6-methyl-1,5-heptadien-2-yl)-3-methylbenzene-1,4-diol

¹²⁰⁹ 4-hydroxy-3,7-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzofuran-15-one

¹²¹⁰ 1,8-epoxy-1(6),2,4,7,10-bisaborapentaen-4-ol

¹¹⁹⁷ Xerucitrinin

¹¹⁹⁸ Xerucitrinic acid

¹¹⁹⁹ Mariline A1/A2

¹²⁰⁰ Rhodolamprometrin

¹²⁰¹ 7-O-methylrhodolamprometrin

¹²⁰² 6-O-methylSMA93

¹²⁰³ Tricinonoic acid

¹²⁰⁴ Cyclonerodiol

¹²⁰⁵ Myrmekioderma sp.

ضدالتهابی، ضدبacterی، ضدقارچ، ضدانگلی و سمیت سلولی می‌باشند که در این میان، ترکیبات با اثرات سمیت سلولی بالا به دلیل ظرفیت احتمالی برای کاربرد به عنوان داروهای ضدسرطان بیشتر مورد توجه قرار گرفته‌اند. قابل ذکر است، علی‌رغم این طیف وسیع از مطالعات و علاقه دانشمندان به تجاری‌سازی ترکیبات طبیعی، تعداد انگشت‌شماری از این ترکیبات، تجاری شده‌اند. از این‌رو، با توجه به موارد مطرح شده، هم‌راستا با مطالعات آزمایشگاهی، نیاز به انجام کارآزمایی‌های بالینی جهت تجاری‌سازی و بهره‌برداری هر چه بیشتر از این ترکیبات، احساس می‌شود.

تضاد منافع

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسنده‌گان بیان نشده است.

برخی از ترکیبات آروماتیک استخراج شده از اسفنج‌های دریابی و یا همزیست‌های آن‌ها مربوط به مطالعات بین سال‌های ۲۰۱۷ و ۲۰۲۱، در جدول ۷ آورده شده‌اند.

نتیجه‌گیری

تاکنون مطالعات بسیار زیادی بر روی ترکیبات استخراج شده از اسفنج‌ها انجام شده‌اند. با وجودی که تعداد ترکیبات شناخته شده فراوان هستند اما هر ساله ترکیبات جدیدی نیز معرفی می‌شوند و مطالعات جهت شناخت ترکیبات جدید به صورت فرایندی ادامه دارد؛ به گونه‌ای اسفنج‌ها را خدای دریا لقب داده‌اند. در کتاب شناخت ترکیبات، بررسی، شناخت اثرات و خاصیت‌های بیولوژیکی آن‌ها، به منظور کاربردهای دارویی، دارای اهمیت زیادی می‌باشد. همان‌طور که مشاهده می‌شود، تعداد زیادی از این ترکیبات شامل ترپین‌ها و آلکالوئیدها با خاصیت‌های بیولوژیکی از قبیل

References:

- Müller WE. Origin Of Metazoa: Sponges As Living Fossils. *Naturwissenschaften* 1998; 85(1): 11-25.
- Borchiellini C, Manuel M, Alivon E, et al. Sponge Paraphyly And The Origin Of Metazoa. *J Evol Biol* 2001; 14(1): 171-9.
- Hooper JN, Van Soest RW. Systema Porifera. A Guide To The Classification Of Sponges. The End Of Begning. *Boll Mus Ist Biol Univ Genova* 2004; 68: 19-38.
- Morrow C, Cárdenas P. Proposal For A Revised Classification Of The Demospongiae (Porifera). *Front Zool* 2015; 12: 7.
- Sagar S, Kaur M, Minneman KP. Antiviral Lead Compounds From Marine Sponges. *Mar Drugs* 2010; 8(10): 2619-38.
- Müller WE, Böhm M, Batel R, et al. Application Of Cell Culture For The Production Of Bioactive Compounds From Sponges: Synthesis Of Avarol By Primmorphs From *Dysidea avara*. *J Nat Prod* 2000; 63(8): 1077-81.
- Müller WE, Grebenjuk VA, Le Pennec G, et al. Sustainable Production Of Bioactive Compounds By Sponges—Cell Culture And Gene Cluster Approach: A Review. *Mar Biotechnol* 2004; 6(2): 105-17.
- Proksch P. Defensive Roles For Secondary Metabolites From Marine Sponges And Sponge-Feeding Nudibranchs. *Toxicon* 1994; 32(6): 639-55.
- Mohebbi GH, Nabipour I, Vazirizadeh A. The Sea, the Future Pharmacy. *Iran South Med J* 2014; 17(4): 748-88. (Persian)
- Sipkema D, Franssen MC, Osinga R, et al. Marine Sponges As Pharmacy. *Mar Biotechnol* 2005; 7(3): 142-62.
- Bakus GJ, Green G. Toxicity In Sponges And Holothurians: A Geographic Pattern. *Science* 1974; 185(4155): 951-3.
- Gross M. Magical Mysteries Of Marine Sponges. *Curr Biol* 2021; 31(2): R51-4.

- 13.Lavrov AI, Kosevich IA. Stolonial Movement: A New Type Of Whole-Organism Behavior In Porifera. *Biol Bull* 2018; 234(1): 58-67.
- 14.Ereskovsky A, Lavrov A. Porifera. Invertebrate Histology, 2021, 19-54.
- 15.Renard E, Gazave E, Fierro-Constatin L, et al. Porifera (Sponges): Recent Knowledge and New Perspectives. eLS, John Wiley & Sons, Ltd, 2013.
- 16.Godefroy N, Le Goff E, Martinand-Mari C, et al. Sponge Digestive System Diversity And Evolution: Filter Feeding To Carnivory. *Cell Tissue Res* 2019; 377(3): 341-51.
- 17.Maldonado M, Zhang X, Cao X, et al. Selective Feeding By Sponges On Pathogenic Microbes: A Reassessment Of Potential For Abatement Of Microbial Pollution. *Mar Ecol Prog Ser* 2010; 403: 75-89.
- 18.Ruppert EE, Barnes RD, Fox RS. Invertebrate Zoology: A Functional Evolutionary Approach. 7th ed. Thomson-Brooks/Cole, 2004.
- 19.Becerro MA, Turon X, Uriz MJ. Natural Variation Of Toxicity In Encrusting Sponge *Crambe Crambe* (Schmidt) In Relation To Size And Environment. *J Chem Ecol* 1995; 21(12): 1931-46.
- 20.Turon X, Becerro MA, Uriz MJ. Seasonal Patterns Of Toxicity In Benthic Invertebrates: The Encrusting Sponge *Crambe crambe* (Poecilosclerida). *Oikos* 1996; 75(1): 33-40.
- 21.Andavan GSB, Lemmens-Gruber R. Cyclodepsipeptides From Marine Sponges: Natural Agents For Drug Research. *Mar Drugs* 2010; 8(3): 810-34.
- 22.Mehbub MF, Lei J, Franco C, et al. Marine Sponge Derived Natural Products Between 2001 And 2010: Trends And Opportunities For Discovery Of Bioactives. *Mar Drugs* 2014; 12(8): 4539-77.
- 23.Zhang W, Zhang X, Cao X, et al. Optimizing The Formation Of In Vitro Sponge Primmorphs From The Chinese Sponge *Stylorella agminata* (Ridley). *J Biotechnol* 2003; 100(2): 161-8.
- 24.Belarbi EH, Gomez AC, Chisti Y, et al. Producing Drugs From Marine Sponges. *Biotechnol Adv* 2003; 21(7): 585-98.
- 25.Dembitsky VM, Gloriozova TA, Poroikov VV. Novel Antitumor Agents: Marine Sponge Alkaloids, Their Synthetic Analogs And Derivatives. *Mini Rev Med Chem* 2005; 5(3): 319-36.
- 26.Zhang H, Zhao Z, Wang H. Cytotoxic Natural Products From Marine Sponge-Derived Microorganisms. *Mar Drugs* 2017; 15(3): 68.
- 27.Faulkner DJ. Marine Natural Products. *Nat Prod Rep* 2000; 17(1): 7-55.
- 28.Lopez JV. The Perfect Microbial Symbiosis Hotel: Marine Sponges. ISS Symbiosis International: The Voice Of The International Symbiosis Society 2004; (8): 2.
- 29.Kelman D, Kashman Y, Rosenberg E, et al. Antimicrobial Activity Of The Reef Sponge *Amphimedon viridis* From The Red Sea: Evidence For Selective Toxicity. *Aquat Microb Ecol* 2001; 24(1): 9-16.
- 30.Rützler K. The Role Of Burrowing Sponges In Bioerosion. *Oecologia* 1975; 19(3): 203-16.
- 31.Warburton FE. The Manner In Which The Sponge *Cliona* Bores In Calcareous Objects. *Can J Zool* 1958; 36(4): 555-62.
- 32.Hultgren KM, Duffy JE. Sponge Host Characteristics Shape The Community Structure Of Their Shrimp Associates. *Mar Ecol Prog Ser* 2010; 407: 1-12.
- 33.Carroll AR, Copp BR, Davis RA, et al. Marine Natural Products. *Nat Prod Rep* 2020; 37(2): 175-223.
- 34.Boehm M, Hentschel U, Friedrich A, et al. Molecular Response Of The Sponge *Suberites domuncula* To Bacterial Infection. *Mar Biol* 2001; 139: 1037-45.
- 35.Thakur NL, Müller WE. Biotechnological Potential Of Marine Sponges. *Curr Sci* 2004; 86(11): 1506-12.
- 36.Tachibana K, Scheuer PJ, Tsukitani Y, et al. Okadaic Acid, A Cytotoxic Polyether From Two Marine Sponges Of The Genus *Halichondria*. *J Am Chem Soc* 1981; 103(9): 2469-71.
- 37.Egmond HP. Marine biotoxins. Food & Agriculture Org, 2004.
- 38.Reboreda A, Lago J, Chapela MJ, et al. Decrease Of Marine Toxin Content In Bivalves By Industrial Processes. *Toxicon* 2010; 55(2-3): 235-43.
- 39.Mohebbi GH, Nabipour I, Vazirizadeh A. Neurotoxic Syndromes In Marine Poisonings A

- Review. *Iran South Med J* 2014; 17(3): 451-75. (Persian)
- 40.Aune T, Larsen S, Aasen JA, et al. Relative Toxicity Of Dinophysistoxin-2 (DTX-2) Compared With Okadaic Acid, Based On Acute Intraperitoneal Toxicity In Mice. *Toxicon* 2007; 49(1): 1-7.
- 41.EU/SANCO. Report Of The Meeting Of The Working Group On Toxicology Of DSP and AZP. Brussels, 21 to 23rd May, 2001.
- 42.Yasumoto T, Oshima Y, Yamaguchi M. Occurrence Of A New Type Of Shellfish Poisoning In The Tohoku District. *Nippon Suisan Gakk* 1978; 44(11): 1249-55.
- 43.Kat M. The Occurrence Of *Prorocentrum* Species And Coincidental Gastrointestinal Illness Of Mussel Consumers. *Toxic Dinoflag Blooms* 1979; 215-20.
- 44.Bialojan C, Takai A. Inhibitory Effect Of A Marine-Sponge Toxin, Okadaic Acid, On Protein Phosphatases. Specificity And Kinetics. *Biochem J* 1988; 256(1): 283-90.
- 45.Louzao MC, Vieytes MR, Botana LM. Effect Of Okadaic Acid On Glucose Regulation. *Mini Rev Med Chem* 2005; 5(2): 207-15.
- 46.Takai A, Murata M, Torigoe K, et al. Inhibitory Effect Of Okadaic Acid Derivatives On Protein Phosphatases. A Study On Structure-Affinity Relationship. *Biochem J* 1992; 284(2): 539-44.
- 47.Cruz PG, Fernandez JJ, Norte M, et al. Belizeanic Acid: A Potent Protein Phosphatase 1 Inhibitor Belonging To The Okadaic Acid Class, With An Unusual Skeleton. *Chem Eur J* 2008; 14(23): 6948-56.
- 48.Fernández-Sánchez MT, Cabrera-García D, Ferrero-Gutierrez A, et al. Comparative Toxicological Study Of The Novel Protein Phosphatase Inhibitor 19-Epi-Okadaic Acid In Primary Cultures Of Rat Cerebellar Cells. *Toxicol Sci* 2013; 132(2): 409-18.
- 49.Valdiglesias V, Prego-Faraldo MV, Pásaro E, et al. Okadaic Acid: More Than A Diarrheic Toxin. *Mar Drugs* 2013; 11(11): 4328-49.
- 50.European Commission. Regulation (EC) No 853/2004 Of The European Parliament And Of The Council Of 29 April 2004 Laying Down Specific Hygiene Rules For Food Of Animal Origin. *Off J Eur Union* 2004; L226: 22.
- 51.EFSA (European Food Safety Authority). Opinion Of The Scientific Panel On Contaminants In The Food Chain On A Request From The European Commission On Marine Biotoxins In Shellfish—Okadaic Acid And Analogues. *EFSA J* 2008; 589: 1-62.
- 52.Cruz PG, Norte M, Creus AH, et al. Self-Association Of Okadaic Acid: Structural And Pharmacological Significance. *Mar Drugs* 2013; 11(6): 1866-77.
- 53.Paduch R, Kandefer-Szerszeń M, Trytek M, et al. Terpenes: Substances Useful In Human Healthcare. *Arch Immunol Ther Exp* 2007; 55(5): 315-27.
- 54.Eggersdorfer M. Terpenes. *Ullmann's Encyclopedia Ind Chem* 2000.
- 55.Nakamura H, Wu H, Ohizumi Y, et al. Agelasine-A,-B,-C And-D, Novel Bicyclic Diterpenoids With A 9-Methyladeninium Unit Possessing Inhibitory Effects On Na⁺, K⁺-ATPase From The Okinawa Sea Sponge Agelas Sp. 1. *Tetrahedron Lett* 1984; 25(28): 2989-92.
- 56.Pimentel AA, Felibert P, Sojo F, et al. The Marine Sponge Toxin Agelasine B Increases The Intracellular Ca²⁺ Concentration And Induces Apoptosis In Human Breast Cancer Cells (MCF-7). *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69(1): 71-83.
- 57.Kobayashi M, Nakamura H, Wu HM, et al. Mode Of Inhibition Of Brain Na⁺, K⁺-ATPase By Agelasidines And Agelasines From A Sea Sponge. *Arch Biochem Biophys* 1987; 259(1): 179-84.
- 58.Arai M, Yamano Y, Setiawan A, et al. Identification Of The Target Protein Of Agelasine D, A Marine Sponge Diterpene Alkaloid, As An Anti-Dormant Mycobacterial Substance. *Chem Biochem* 2014; 15(1): 117-23.
- 59.Stout EP, Yu LC, Molinski TF. Antifungal Diterpene Alkaloids From The Caribbean Sponge Agelas Citrina: Unified Configurational Assignments Of Agelasidines And Agelasines. *Eur J Org Chem* 2012; 2012(27): 5131-5.
- 60.Chu MJ, Tang XL, Qin GF, et al. Pyrrole Derivatives And Diterpene Alkaloids From The South China Sea Sponge *Agelas nakamurai*. *Chem Biodivers* 2017; 14(7): e1600446.

- 61.Yao G, Kondratyuk TP, Tan GT, et al. Bioactive Sulfated Sesterterpene Alkaloids And Sesterterpene Sulfates From The Marine Sponge *Fasciospongia* sp. *J Nat Prod* 2009; 72(2): 319-23.
- 62.Ciaglia E, Malfitano AM, Laezza C, et al. Immuno-Modulatory And Anti-Inflammatory Effects Of Dihydrogracilin A, A Terpene Derived From The Marine Sponge *Dendrilla membranosa*. *Int J Mol Sci* 2017; 18(8): 1643.
- 63.Van Kiem P, Hang DT, Nghiem NX, et al. Sesquiterpene Derivatives From Marine Sponge *Smenospongia cerebriformis* And Their Anti-Inflammatory Activity. *Bioorg Med Chem Lett* 2017; 27(7): 1525-9.
- 64.Imperatore C, Gimmelli R, Persico M, et al. Investigating the Antiparasitic Potential of the Marine Sesquiterpene Avarone, Its Reduced Form Avarol, and the Novel Semisynthetic Thiazinoquinone Analogue Thiazoavarone. *Mar Drugs* 2020; 18(2): 112.
- 65.Hamed ANES, Wätjen W, Schmitz R, et al. A New Bioactive Sesquiterpenoid Quinone From The Mediterranean Sea Marine Sponge *Dysidea avara*. *Nat Prod Commun* 2013; 8(3): 289-92.
- 66.Kapojos MM, Abdjul DB, Yamazaki H, et al. Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitory Polybromobiphenyl Ethers And Monocyclofarnesol-Type Sesquiterpenes From The Indonesian Marine Sponge *Lamellodysidea Cf. herbacea*. *Phytochem Lett* 2018; 24: 10-4.
- 67.Wang J, Mu FR, Jiao WH, et al. Meroterpenoids With Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitory Activity From A Hyrtios Sp. Marine Sponge. *J Nat Prod* 2017; 80(9): 2509-14.
- 68.Jiao WH, Cheng BH, Shi GH, et al. Dysivillosins A-D, Unusual Anti-Allergic Meroterpenoids From The Marine Sponge *Dysidea villosa*. *Sci Rep* 2017; 7: 8947.
- 69.Hong LL, Yu HB, Wang J, et al. Unusual Anti-Allergic Diterpenoids From The Marine Sponge *Hippocratea lachne*. *Sci Rep* 2017; 7: 43138.
- 70.Li J, Yang F, Wang Z, et al. Unusual Anti-Inflammatory Meroterpenoids From The Marine Sponge *Dactylospongia* sp. *Org Biomol Chem* 2018; 16(36): 6773-82.
- 71.Li J, Wu W, Yang F, et al. Popolohuanones G-I, Dimeric Sesquiterpene Quinones With IL-6 Inhibitory Activity From The Marine Sponge *Dactylospongia elegans*. *Chem Biodivers* 2018; 15(6): e1800078.
- 72.Gui YH, Jiao WH, Zhou M, et al. Septosones A-C, In Vivo Anti-Inflammatory Meroterpenoids With Rearranged Carbon Skeletons From The Marine Sponge *Dysidea septosa*. *Org Lett* 2019; 21(3): 767-70.
- 73.Chen Q, Mao Q, Bao M, et al. Spongian Diterpenes Including One With A Rearranged Skeleton From The Marine Sponge *Spongia officinalis*. *J Nat Prod* 2019; 82(6): 1714-8.
- 74.Gui YH, Liu L, Wu W, et al. Discovery Of Nitrogenous Sesquiterpene Quinone Derivatives From Sponge *Dysidea septosa* With Anti-Inflammatory Activity In Vivo Zebrafish Model. *Bioorg Chem* 2020; 94: 103435.
- 75.Luo X, Wang Q, Tang X, et al. Cytotoxic Manoalide-Type Sesterterpenes from the Sponge *Luffariella variabilis* Collected in the South China Sea. *J Nat Prod* 2021; 84(1): 61-70.
- 76.Tai CJ, Huang CY, Ahmed AF, et al. An Anti-Inflammatory 2, 4-Cyclized-3, 4-Secospongian Diterpenoid And Furanoterpene-Related Metabolites Of A Marine Sponge Spongia Sp. From The Red Sea. *Mar Drugs* 2021; 19(1): 38.
- 77.Costa M, Fernández R, Pérez M, et al. Two New Spongian Diterpene Analogues Isolated From The Marine Sponge *Acanthodendrilla* sp. *Nat Prod Res* 2020; 34(8): 1053-60.
- 78.Hong LL, Sun JB, Yang F, et al. New Diterpene Alkaloids From The Marine Sponge *Agelas mauritiana*. *RSC Adv* 2017; 7(39): 23970-6.
- 79.Yamazaki H, Kanno SI, Abdjul DB, et al. A Bromopyrrole-Containing Diterpene Alkaloid From The Okinawan Marine Sponge Agelas Nakamurae Activates The Insulin Pathway In Huh-7 Human Hepatoma Cells By Inhibiting Protein Tyrosine Phosphatase 1B. *Bioorg Med Chem Lett* 2017; 27(10): 2207-9.
- 80.Chi C, Cho Y, Son A, et al. Therapeutic Potential of (-)-Agelamide D, a Diterpene Alkaloid from the Marine Sponge *Agelas* sp., as a Natural Radiosensitizer in *Hepatocellular* Carcinoma Models. *Mar Drugs* 2020; 18(10): 500.

- 81.Lee S, Tanaka N, Kobayashi J, et al. Agelamasines A And B, Diterpene Alkaloids From An Okinawan Marine Sponge Agelas sp. J Nat Med 2018; 72(1): 364-8.
- 82.Li XW, Chen SH, Ye F, et al. Axiriabilines AD, Uncommon Nitrogenous Eudesmane-Type Sesquiterpenes From The Hainan Sponge *Axinyssa variabilis*. Tetrahedron 2017; 73(34): 5239-43.
- 83.Zhang X, Li PL, Qin GF, et al. Isolation and Absolute Configurations of Diversiform C17, C21 and C25 Terpenoids from the Marine Sponge *Cacospongia* sp. Mar Drugs 2019; 17(1): 14.
- 84.Khushi S, Nahar L, Salim AA, et al. Cacolides: Sesterterpene Butenolides from a Southern Australian Marine Sponge, *Cacospongia* sp. Mar Drugs 2018; 16(11): 456.
- 85.Kurnianda V, Faradilla S, Karina S, et al. Polyoxygenated Diterpene Produced by The Indonesian Marine Sponge *Callyspongiasp.* as an Inhibitor of the Human Pancreatic Cancer Cells. Microbiol Indones 2019; 13(2): 70-4.
- 86.De Oliveira JAM, Williams DE, Bonnett S, et al. Diterpenoids Isolated From The Samoan Marine Sponge *Chelonaplysilla* Sp. Inhibit *Mycobacterium tuberculosis* Growth. J Antibiot 2020; 73: 568-73.
- 87.Balansa W, Mettal U, Wuisan ZG, et al. A New Sesquiterpenoid Aminoquinone From An Indonesian Marine Sponge. Mar Drugs 2019; 17(3): 158.
- 88.Neupane RP, Parrish SM, Bhandari Neupane J, et al. Cytotoxic Sesquiterpenoid Quinones And Quinols, And An 11-Membered Heterocycle, Kauamide, From The Hawaiian Marine Sponge *Dactylospongia elegans*. Mar Drugs 2019; 17(7): 423.
- 89.Yu HB, Yin ZF, Gu BB, et al. Cytotoxic Meroterpenoids From The Marine Sponge *Dactylospongia Elegans*. Nat Prod Res 2021; 35(10): 1620-6.
- 90.Ebada SS, De Voogd N, Kalscheuer R, et al. Cytotoxic Drimane Meroterpenoids From The Indonesian Marine Sponge *Dactylospongia elegans*. Phytochem Lett 2017; 22: 154-8.
- 91.Yu HB, Gu BB, Wang SP, et al. New Diterpenoids From The Marine Sponge *Dactylospongia elegans*. Tetrahedron 2017; 73(47): 6657-61.
- 92.Hitora Y, Sejiyama A, Honda K, et al. Fluorescent Image-Based High-Content Screening Of Extracts Of Natural Resources For Cell Cycle Inhibitors And Identification Of A New Sesquiterpene Quinone From The Sponge, *Dactylospongia metachromia*. Bioorg Med Chem 2021; 31: 115968.
- 93.Bory A, Shilling AJ, Allen J, et al. Bioactivity Of Spongian Diterpenoid Scaffolds From The Antarctic Sponge *Dendrilla antarctica*. Mar Drugs 2020; 18(6): 327.
- 94.Shilling AJ, Witowski CG, Maschek JA, et al. Spongian Diterpenoids Derived From The Antarctic Sponge *Dendrilla antarctica* Are Potent Inhibitors Of The Leishmania Parasite. J Nat Prod 2020; 83(5): 1553-62.
- 95.Hayton JB, Grant GD, Carroll AR. Three New Spongian Diterpenes From The Marine Sponge *Dendrilla Rosea*. Aust J Chem 2019; 72(12): 964-8.
- 96.Jiao WH, Li J, Wang D, et al. Cinerols, Nitrogenous Meroterpenoids From The Marine Sponge *Dysidea cinerea*. J Nat Prod 2019; 82(9): 2586-93.
- 97.Jiao WH, Xu QH, Cui J, et al. Spiroetherones A And B, Sesquiterpene Naphthoquinones, As Angiogenesis Inhibitors From The Marine Sponge *Dysidea etheria*. Org Chem Front 2020; 7(2): 368-73.
- 98.Wang Q, Sun Y, Yang L, et al. Bishomoscalarane Sesterterpenoids From The Sponge *Dysidea granulosa* Collected In The South China Sea. J Nat Prod 2020; 83(2): 516-23.
- 99.Luo X, Li P, Wang K, et al. Cytotoxic Sesquiterpenoid Quinones From South China Sea Sponge *Dysidea* sp. Nat Prod Res 2021; 35(17): 2866-71.
- 100.Khushi S, Salim AA, Elbanna AH, et al. Dysidealactams and Dysidealactones: Sesquiterpene Glycinyl-Lactams, Imides, and Lactones from a *Dysidea* sp. Marine Sponge Collected in Southern Australia. J Nat Prod 2020; 83(5): 1577-84.
- 101.Antonov AS, Kalinovsky AI, Afifyatullov SS, et al. Erylosides F8, V1-V3, And W-W2-New Triterpene Oligoglycosides From The Caribbean

- Sponge *Erylus goffrilleri*. Carbohydr Res 2017; 449: 153-9.
- 102.Gu BB, Wu W, Liu LY, et al. 3,5-Dimethylsorbinic Acid Derived Meroterpenoids From Eupenicillium Sp. 6A-9, A Fungus Isolated From The Marine Sponge *Plakortis simplex*. Eur J Org Chem 2018; 2018(1): 48-59.
- 103.Liu N, Peng S, Yang J, et al. Structurally Diverse Sesquiterpenoids And Polyketides From A Sponge-Associated Fungus *Aspergillus sydowii* SCSIO41301. Fitoterapia 2019; 135: 27-32.
- 104.Yamada T, Fujii A, Kikuchi T. New Diterpenes With A Fused 6-5-6-6 Ring System Isolated From The Marine Sponge-Derived Fungus *Trichoderma harzianum*. Mar Drugs 2019; 17(8): 480.
- 105.Yamada T, Suzue M, Arai T, et al. Trichodermanins C-E, New Diterpenes With A Fused 6-5-6-6 Ring System Produced By A Marine Sponge-Derived Fungus. Mar Drugs 2017; 15(6): 169.
- 106.Tian YQ, Gu BB, Jiao WH, et al. Four Homoverrucosane-Type Diterpenes From The Marine Sponge *Halichondria* sp. Tetrahedron 2020; 76(50): 131697.
- 107.Raiju K, Hitora Y, Kato H, et al. Halichonic Acid, A New Rearranged Bisabolene-Type Sesquiterpene From A Marine Sponge *Halichondria* sp. Tetrahedron Lett 2019; 60(15): 1079-81.
- 108.Woolly EF, Singh AJ, Russell ER, et al. Hamigerans R And S: Nitrogenous Diterpenoids From The New Zealand Marine Sponge *Hamigera tarangaensis*. J Nat Prod 2018; 81(2): 387-93.
- 109.Jiao WH, Hong LL, Sun JB, et al. (\pm)-Hippolide J-A Pair of Unusual Antifungal Enantiomeric Sesterterpenoids from the Marine Sponge *Hippospongia Lachne*. Eur J Org Chem 2017; 2017(24): 3421-6.
- 110.Zhou M, Peng BR, Tian W, et al. 12-Deacetyl-12-epi-Scalaradial, A Scalarane Sesterterpenoid From A Marine Sponge *Hippospongia* Sp., Induces Hela Cells Apoptosis Via MAPK/ERK Pathway And Modulates Nuclear Receptor Nur77. Mar Drugs 2020; 18(7): 375.
- 111.Ahmadi P, Haruyama T, Kobayashi N, et al. Spongian Diterpenes From The Sponge *Hyattella* Aff. *intestinalis*. Chem Pharm Bull 2017; 65(9): 874-7.
- 112.Fang ST, Yan BF, Yang CY, et al. Hymerhabdrin A, A Novel Diterpenoid with Antifouling Activity from the Intertidal Sponge Hymerhabdia sp. J Antibiot 2017; 70(11): 1043-6.
- 113.Kwon OS, Kim D, Kim CK, et al. Cytotoxic Scalarane Sesterterpenes From The Sponge *Hyrtios Erectus*. Mar Drugs 2020; 18(5): 253.
- 114.Kaweechipob W, Mahidol C, Tuntiwachwuttikul P, et al. Cytotoxic Sesterterpenes From Thai Marine Sponge *Hyrtios Erectus*. Mar Drugs 2018; 16(12): 474.
- 115.Francis P, Chakraborty K. Anti-Inflammatory Scalarane-Type Sesterterpenes, Erectasclaranes A-B, From The Marine Sponge *Hyrtios erectus* Attenuate Pro-Inflammatory Cyclooxygenase-2 And 5-Lipoxygenase. Med Chem Res 2021; 30: 886-96.
- 116.Kaweechipob W, Mahidol C, Wongbundit S, et al. Sesterterpenes And Phenolic Alkenes From The Thai Sponge *Hyrtios erectus*. Tetrahedron 2018; 74(2): 316-23.
- 117.Chi JH, Lee HS, Campos WL. Scalarane-type Sesterterpenes from the Philippines Sponge *Hyrtios* sp. Ocean Polar Res 2020; 42(1): 15-20.
- 118.Xu Wg, Wang J, Qiao W, et al. Jaspiferins H-J, New Isomalabaricane-Type Terpenoids From The South China Sea Marine Sponge *Jaspis stellifera*. Chem Nat Compd 2018; 54: 84-7.
- 119.Ohte S, Yamazaki H, Takahashi O, et al. Inhibitory Effects Of Sesquiterpene Lactones From The Indonesian Marine Sponge *Lamellodysidea* Cf. *herbacea* On Bone Morphogenetic Protein-Induced Osteoblastic Differentiation. Bioorg Med Chem Lett 2021; 35: 127783.
- 120.Torii M, Kato H, Hitora Y, et al. Lamellodysidines A And B, Sesquiterpenes Isolated From The Marine Sponge *Lamellodysidea herbacea*. J Nat Prod 2017; 80(9): 2536-41.
- 121.Faricha A, Ahmadi P, De Voogd NJ, et al. Two Isospongian Diterpenes From The Sponge *Luffariella* sp. Nat Prod Commun 2017; 12(7): 1011-2.

- 122.Cui J, Shang RY, Sun M, et al. Trichodermaloids A-C, Cadinane Sesquiterpenes from a Marine Sponge Symbiotic *Trichoderma* sp. SM16 Fungus. *Chem Biodivers* 2020; 17(4): e2000036.
- 123.Sadahiro Y, Hitora Y, Fukumoto A, et al. Melophluosides A And B, New Triterpene Galactosides From The Marine Sponge *Melophlus sarasinorum*. *Tetrahedron Lett* 2020; 61(20): 151852.
- 124.Yurchenko EA, Kolesnikova SA, Lyakhova EG, et al. Lanostane Triterpenoid Metabolites from a Penares sp. Marine Sponge Protect Neuro-2a Cells against Paraquat Neurotoxicity. *Molecules* 2020; 25(22): 5397.
- 125.Solanki H, Angulo-Preckler C, Calabro K, et al. Suberitane Sesterterpenoids From The Antarctic Sponge *Phorbas areolatus* (Thiele, 1905). *Tetrahedron Lett* 2018; 59(36): 3353-6.
- 126.Takahashi K, Ogura Y, Kuse M, et al. First Synthesis And Absolute Configuration Of Phorbasin H, A Diterpene Carboxylic Acid Isolated From The Sponge Phorbas Gukulensis. *Biosci Biotechnol Biochem* 2019; 83(12): 2198-201.
- 127.Lhullier C, De Oliveira Tabalipa E, Nienkötter Sardá F, et al. Clerodane Diterpenes from the Marine Sponge *Raspailia bouryesnaultae* Collected in South Brazil. *Mar Drugs* 2019; 17(1): 57.
- 128.Dung DT, Hang DTT, Nham NX, et al. Rhabdaprovidines D-G, Four New 6, 6, 5-Tricyclic Terpenoids from the Vietnamese Sponge *Rhabdastrella providentiae*. *Nat Prod Commun* 2018; 13(10): 1251-4.
- 129.Dung DT, Yen PH, Nham NX, et al. New Acetylated Terpenoids From Sponge *Rhabdastrella providentiae* Inhibit NO Production In LPS Stimulated BV2 Cells. *Nat Prod Commun* 2018; 13(6): 661-4.
- 130.Ali MS, Amina M, Al-Lohedan HA, et al. Elucidation Of The Interaction Of Human Serum Albumin With Anti-Cancer Siphonane Triterpenoid From The Red Sea Sponge. *Luminescence* 2017; 32(2): 223-30.
- 131.Le TH, Hang DTT, Nham NX, et al. Naphtoquinones And Sesquiterpene Cyclopentenones From The Sponge *Smenospongia cerebriformis* With Their Cytotoxic Activity. *Chem Pharm Bull* 2017; 65(6): 589-92.
- 132.Hang DTT, Nham NX, Tai BH, et al. Sesquiterpene Phenols From Marine Sponge *Smenospongia cerebriformis*. *Vietnam J Chem* 2017; 55(2): 148.
- 133.Alves AJ, Pereira JA, Dethoup T, et al. A New Meroterpene, A New Benzofuran Derivative And Other Constituents From Cultures Of The Marine Sponge-Associated Fungus *Acremonium persicinum* KUFA 1007 And Their Anticholinesterase Activities. *Mar Drugs* 2019; 17(6): 379.
- 134.Zhang J, Yuan B, Liu D, et al. Brasilianoids A-F, New Meroterpenoids From The Sponge-Associated Fungus *Penicillium Brasilianum*. *Front Chem* 2018; 6: 314.
- 135.Zhou G, Sun C, Hou X, et al. Ascandinines A-D, Indole Diterpenoids, from the Sponge-Derived Fungus *Aspergillus candidus* HDN15-152. *J Org Chem* 2021; 86(3): 2431-6.
- 136.He WJ, Zhou XJ, Qin XC, et al. Quinone/ Hydroquinone Meroterpenoids With Antitubercular And Cytotoxic Activities Produced By The Sponge-Derived Fungus *Gliomastix* sp. ZSDS1-F7. *Nat Prod Res* 2017; 31(5): 604-9.
- 137.Li Y, Liu D, Cheng Z, et al. Cytotoxic Trichotheccene-Type Sesquiterpenes From The Sponge-Derived Fungus *Stachybotrys Chartarum* With Tyrosine Kinase Inhibition. *RSC Adv* 2017; 7(12): 7259-67.
- 138.El-Desoky AH, Kato H, Tsukamoto S. Ceylonins G-I: Spongian Diterpenes From The Marine Sponge *Spongia ceylonensis*. *J Nat Med* 2017; 71(4): 765-9.
- 139.El-Desoky AH, Kato H, Kagiyama I, et al. Ceylonins A-F, Spongian Diterpene Derivatives That Inhibit RANKL-Induced Formation Of Multinuclear Osteoclasts, From The Marine Sponge *Spongia ceylonensis*. *J Nat Prod* 2017; 80(1): 90-5.
- 140.Han GY, Sun DY, Liang LF, et al. Spongian Diterpenes From Chinese Marine Sponge *Spongia officinalis*. *Fitoterapia* 2018; 127: 159-65.

- 141.Li J, Gu BB, Sun F, et al. Sesquiterpene Quinones/Hydroquinones From The Marine Sponge *Spongia pertusa Esper.* J Nat Prod 2017; 80(5): 1436-45.
- 142.Liang YQ, Liao XJ, Zhao BX, et al. (+)-And (-)-Spongiterpene, A Pair Of New Valerenane Sesquiterpene Enantiomers From The Marine Sponge Spongia Sp. Nat Prod Res 2021; 35(13): 2178-83.
- 143.Liang YQ, Liao XJ, Zhao BX, et al. Novel 3, 4-Seco-3, 19-Dinorspongian And 5, 17-Epoxy-19-Norspongian Diterpenes From The Marine Sponge Spongia sp. Org Chem Front 2020; 7(20): 3253-61.
- 144.Yang I, Lee J, Lee J, et al. Scalalactams A–D, Scalarane Sesterterpenes with a γ -Lactam Moiety from a Korean Spongia Sp. Marine Sponge. Molecules 2018; 23(12): 3187.
- 145.Phan CS, Kamada T, Hamada T, et al. Cytotoxic Sesterterpenoids From Bornean Sponge Spongia sp. Rec Nat Prod 2018; 12(6): 643-7.
- 146.Liang YQ, Liao XJ, Lin JL, et al. Spongians AC: Three New Spongian Diterpenes With Ring A Rearrangement From The Marine Sponge Spongia sp. Tetrahedron 2019; 75(27): 3802-8.
- 147.Jomori T, Setiawan A, Sasaoka M, et al. Cytotoxicity Of New Diterpene Alkaloids, Ceylonamides GI, Isolated From Indonesian Marine Sponge Of Spongia sp. Nat Prod Commun 2019; 14(6): 1-7.
- 148.Elissawy AM, Ebada SS, Ashour ML, et al. Spiroarthrinols A And B, Two Novel Meroterpenoids Isolated From The Sponge-Derived Fungus Arthrinium sp. Phytochem Lett 2017; 20: 246-51.
- 149.Nazarian M, Hosseini SJ, Nabipour I, et al. Marine Bioactive Peptides With Anti-Cancer Potential. Iran South Med J 2015; 18(3): 607-29. (Persian)
- 150.Gogineni V, Hamann MT. Marine Natural Product Peptides With Therapeutic Potential: Chemistry, Biosynthesis, And Pharmacology. Biochim Biophys Acta Gen Subj 2018; 1862(1): 81-196.
- 151.Li H, Bowling JJ, Fronczek FR, et al. Asteropsin A: An Unusual Cystine-Crosslinked Peptide From Porifera Enhances Neuronal Ca^{2+} Influx. Biochim Biophys Acta 2013; 1830(3): 2591-9.
- 152.Matsunaga S, Jimbo M, Gill MB, et al. Isolation, Amino Acid Sequence And Biological Activities Of Novel Long-Chain Polyamine-Associated Peptide Toxins From The Sponge *Axinyssa aculeata*. Chembiochem 2011; 12(14): 2191-200.
- 153.Gardères J, Bourguet-Kondracki ML, Hamer B, et al. Porifera Lectins: Diversity, Physiological Roles And Biotechnological Potential. Mar Drugs 2015; 13(8): 5059-101.
- 154.Mebs D, Weiler I, Heinke HF. Bioactive Proteins From Marine Sponges: Screening Of Sponge Extracts For Hemagglutinating, Hemolytic, Ichthyotoxic And Lethal Properties And Isolation And Characterization Of Hemagglutinins. Toxicol 1985; 23(6): 955-62.
- 155.Cheung RCF, Wong JH, Pan W, et al. Marine Lectins And Their Medicinal Applications. Appl Microbiol Biotechnol 2015; 99(9): 3755-73.
- 156.FitzGerald DJ, Kreitman R, Wilson W, et al. Recombinant Immunotoxins For Treating Cancer. Int J Med Microbiol 2004; 293(7-8): 577-82.
- 157.Prasad P, Aalbersberg W, Feussner KD, et al. Papuamides E And F, Cytotoxic Depsipeptides From The Marine Sponge *Melophlus* sp. Tetrahedron 2011; 67(44): 8529-31.
- 158.Hamada Y, Shioiri T. Recent Progress Of The Synthetic Studies Of Biologically Active Marine Cyclic Peptides And Depsipeptides. Chem Rev 2005; 105(12): 4441-82.
- 159.Nakazawa H, Kitano K, Cioca D, et al. Induction Of Polyploidization By Jaspamide In HL-60 Cells. Acta Haematol 2000; 104(2-3): 65-71.
- 160.Zampella A, Sepe V, Luciano P, et al. Homophymine A, An Anti-HIV Cyclodepsipeptide From The Sponge *Homophymia* sp. J Org Chem 2008; 73(14): 5319-27.
- 161.King G. Venoms To Drugs: Translating Venom Peptides Into Therapeutics. Aust Biochem 2013; 44(3): 13-6.
- 162.Ford PW, Gustafson KR, McKee TC, et al. Papuamides A–D, HIV-Inhibitory and Cytotoxic Depsipeptides from the Sponges *Theonella*

- m *irabilis* and *Theonella s winhoei* Collected in Papua New Guinea. J Am Chem Soc 1999; 121(25): 5899-909.
- 163.Li WL, Yi YH, Wu HM, et al. Isolation And Structure Of The Cytotoxic Cycloheptapeptide Phakellistatin 13. J Nat Prod 2003; 66(1): 146-8.
- 164.Riobó P, Paz B, Franco JM, et al. Mouse Bioassay For Palytoxin. Specific Symptoms And Dose-Response Against Dose-Death Time Relationships. Food Chem Toxicol 2008; 46(8): 2639-47.
- 165.Yokoyama A, Murata M, Oshima Y, et al. Some Chemical Properties Of Maitotoxin, A Putative Calcium Channel Agonist Isolated From A Marinedinoflagellate. J Biochem 1988; 104(2): 184-7.
- 166.Nagai H, Takuwa K, Nakao M, et al. Novel Proteinaceous Toxins From The Box Jellyfish (Sea Wasp) Carybdea Rastoni. Biochem Biophys Res Commun 2000; 275(2): 582-8.
- 167.Sakai R, Tanano K, Ono T, et al. Soritesidine, a Novel Proteinous Toxin from the Okinawan Marine Sponge Spongisorites sp. Mar Drugs 2019; 17(4): 216.
- 168.Hamada T, Matsunaga S, Yano G, et al. Polytheonamides A and B, Highly Cytotoxic, Linear Polypeptides With Unprecedented Structural Features, From The Marine Sponge, *Theonella Swinhoei*. J Am Chem Soc 2005; 127(1): 110-8.
- 169.Renevey A, Riniker S. The Importance Of N-Methylations For The Stability Of The $\beta^6\text{-}3$ -Helical Conformation Of Polytheonamide B. Eur Biophys J 2017; 46(4): 363-74.
- 170.Inoue M, Shinohara N, Tanabe S, et al. Total Synthesis Of The Large Non-Ribosomal Peptide Polytheonamide B. Nat Chem 2010; 2(4): 280-5.
- 171.Freeman MF, Gurgui C, Helf MJ, et al. Metagenome Mining Reveals Polytheonamides As Posttranslationally Modified Ribosomal Peptides. Science 2012; 338(6105): 387-90.
- 172.Hamada T, Matsunaga S, Fujiwara M, et al. Solution Structure of Polytheonamide B, a Highly Cytotoxic Nonribosomal Polypeptide from Marine Sponge. J Am Chem Soc 2010; 132(37): 12941-5.
- 173.Strioker M, Tanović A, Marahiel MA. Nonribosomal Peptide Synthetases: Structures And Dynamics. Curr Opin Struct Biol 2010; 20(2): 234-40.
- 174.Schmidt EW, Raventos-Suarez C, Bifano M, et al. Scleritodermin A, A Cytotoxic Cyclic Peptide From The Lithistid Sponge Scleritoderma N Odosum. J Nat Prod 2004; 67(3): 475-8.
- 175.Fernández R, Bayu A, Aryono Hadi T, et al. Unique Polyhalogenated Peptides from the Marine Sponge Ircinia sp. Mar Drugs 2020; 18(8): 396.
- 176.Mokhlesi A, Hartmann R, Kurtán T, et al. New 2-Methoxy Acetylenic Acids and Pyrazole Alkaloids from the Marine Sponge Cinachyrella sp. Mar Drugs 2017; 15(11): 356.
- 177.Luo XW, Lin Y, Lu YJ, et al. Peptides And Polyketides Isolated From The Marine Sponge-Derived Fungus Aspergillus Terreus SCSIO 41008. Chin J Nat Med 2019; 17(2): 149-54.
- 178.Almeida C, Bills G, González-Menéndez V, et al. Time-Dependent Production Of The Bioactive Peptides Endolides A And B And The Polyketide Mariline A From The Sponge-Derived Fungus *Stachyliodium bicolor* 293K04. Fermentation 2017; 3(3): 45.
- 179.Salib MN, Jamison MT, Molinski TF. Bromo-spiroisoxazoline Alkaloids, Including an Isoserine Peptide, from the Caribbean Marine Sponge *Aplysina lacunosa*. J Nat Prod 2020; 83(5): 1532-40.
- 180.Ibrahim S, Mohamed G, Al Haidari R, et al. Ingenine F: A New Cytotoxic Tetrahydro Carboline Alkaloid From The Indonesian Marine Sponge *Acanthostrongylophora ingens*. Pharmacogn Mag 2018; 14(54): 231-4.
- 181.Cornelio K, Espiritu RA, Hanashima S, et al. Theonellamide A, A Marine-Sponge-Derived Bicyclic Peptide, Binds To Cholesterol In Aqueous DMSO: Solution NMR-Based Analysis Of Peptide-Sterol Interactions Using Hydroxylated Sterol. Biochim Biophys Acta Biomembr 2019; 1861(1): 228-35.
- 182.Anand M, Alagar M, Ranjitha J, et al. Total Synthesis And Anticancer Activity Of A Cyclic Heptapeptide From Marine Sponge Using Water Soluble Peptide Coupling Agent EDC. Arab J Chem 2019; 12(8): 2782-7.
- 183.Pelletier SW. Alkaloids: Chemical And Biological Perspectives. 1983.

184. Elissawy AM, Soleiman Dehkordi E, Mehdinezhad N, et al. Cytotoxic Alkaloids Derived from Marine Sponges: A Comprehensive Review. *Biomolecules* 2021; 11(2): 258.
185. Mohebbi GH, Arshadi SS, Nabipour I, et al. Marine Tunicate, the Electuary of Mithridates. *Iran South Med J* 2015; 18(4): 845-97.
186. Rateb ME, Abdelmohsen UR. Bioactive Natural Products from the Red Sea. *Mar Drugs* 2021; 19(6): 289.
187. Book G. Compendium Of Chemical Terminology. International Union Of Pure And Applied Chemistry, 2014, 528.
188. Berlinck RG, Trindade-Silva AE, Santos MF. The Chemistry And Biology Of Organic Guanidine Derivatives. *Nat Prod Rep* 2012; 29(12): 1382-406.
189. Makarieva TN, Tabakmakher KM, Guzii AG, et al. Monanchomycalins A And B, Unusual Guanidine Alkaloids From The Sponge *Monanchora pulchra*. *Tetrahedron Lett* 2012; 53(32): 4228-31.
190. National Center for Biotechnology Information. "PubChem Compound Summary for CID 49794528. Monanchocidin A, rel-. PubChem. (Accessed October 11, 2021, at <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Monanchocidin-A-rel>)
191. Dyshlovoy SA, Tabakmakher KM, Hauschild J, et al. Guanidine Alkaloids From The Marine Sponge *Monanchora pulchra* Show Cytotoxic Properties And Prevent EGF-Induced Neoplastic Transformation In Vitro. *Mar Drugs* 2016; 14(7): 133.
192. Makarieva TN, Tabakmakher KM, Guzii AG, et al. Monanchocidins B-E: Polycyclic Guanidine Alkaloids With Potent Antileukemic Activities From The Sponge *Monanchora pulchra*. *J Nat Prod* 2011; 74(9): 1952-8.
193. Guzii AG, Makarieva TN, Denisenko VA, et al. Monanchocidin: A New Apoptosis-Inducing Polycyclic Guanidine Alkaloid From The Marine Sponge *Monanchora pulchra*. *Org Lett* 2010; 12(19): 4292-5.
194. Dyshlovoy SA, Hauschild J, Amann K, et al. Marine Alkaloid Monanchocidin A Overcomes Drug Resistance By Induction Of Autophagy And Lysosomal Membrane Permeabilization. *Oncotarget* 2015; 6(19): 17328-41.
195. Shubina LK, Makarieva TN, Guzii AG, et al. Absolute Configuration Of The Cytotoxic Marine Alkaloid Monanchocidin A. *J Nat Prod* 2018; 81(4): 1113-5.
196. Tabakmakher KM, Makarieva TN, Denisenko VA, et al. Normonanchocidins A, B And D, New Pentacyclic Guanidine Alkaloids From The Far-Eastern Marine Sponge *Monanchora pulchra*. *Nat Prod Commun* 2015; 10(6): 913-6.
197. Kashman Y, Hirsh S, McConnell OJ, et al. Ptilomycalin A: A Novel Polycyclic Guanidine Alkaloid Of Marine Origin. *J Am Chem Soc* 1989; 111(24): 8925-6.
198. Laville R, Thomas OP, Berrué F, et al. Bioactive Guanidine Alkaloids From Two Caribbean Marine Sponges. *J Nat Prod* 2009; 72(9): 1589-94.
199. Black GP, Coles SJ, Hizi A, et al. Synthesis And Biological Activity Of Analogues Of Ptilomycalin A. *Tetrahedron Lett* 2001; 42(19): 3377-81.
200. Hua HM, Peng J, Dunbar DC, et al. Batzelladine Alkaloids From The Caribbean Sponge *Monanchora unguifera* And The Significant Activities Against HIV-1 And AIDS Opportunistic Infectious Pathogens. *Tetrahedron* 2007; 63(45): 11179-88.
201. Tabakmakher KM, Denisenko VA, Guzii AG, et al. Monanchomycalin C, A New Pentacyclic Guanidine Alkaloid From The Far-Eastern Marine Sponge *Monanchora pulchra*. *Nat Prod Commun* 2013; 8(10): 1399-402.
202. Shubina LK, Makarieva TN, Von Amsberg G, et al. Monanchoxymycalin C With Anticancer Properties, New Analogue Of Crambescidin 800 From The Marine Sponge *Monanchora pulchra*. *Nat Prod Res* 2019; 33(10): 1415-22.
203. Aoki S, Kong D, Matsui K, et al. Erythroid Differentiation In K562 Chronic Myelogenous Cells Induced By Crambescidin 800, A Pentacyclic Guanidine Alkaloid. *Anticancer Res* 2004; 24(4): 2325-30.
204. El-Demerdash A, Moriou C, Martin MT, et al. Cytotoxic Guanidine Alkaloids from a French Polynesian *Monanchora* n. sp. sponge. *J Nat Prod* 2016; 79(8): 1929-37.

- 205.Berlinck RG, Braekman JC, Daloze D, et al. Polycyclic Guanidine Alkaloids From The Marine Sponge *Crambe crambe* And Ca⁺⁺ Channel Blocker Activity Of Crambescidin 816. *J Nat Prod* 1993; 56(7): 1007-15.
- 206.Martín V, Vale C, Bondu S, et al. Differential Effects Of Crambescins And Crambescidin 816 In Voltage-Gated Sodium, Potassium And Calcium Channels In Neurons. *Chem Res Toxicol* 2013; 26(1): 169-78.
- 207.Rubiolo JA, López-Alonso H, Roel M, et al. Mechanism Of Cytotoxic Action Of Crambescidin-816 On Human Liver-Derived Tumour Cells. *Br J Pharmacol* 2014; 171(7): 1655-67.
- 208.Rubiolo JA, Ternon E, López-Alonso H, et al. Crambescidin-816 Acts As A Fungicidal With More Potency Than Crambescidin-800 And -830, Inducing Cell Cycle Arrest, Increased Cell Size And Apoptosis In *Saccharomyces cerevisiae*. *Mar Drugs* 2013; 11(11): 4419-34.
- 209.Kasmiati K, Yoshioka Y, Okamoto T, et al. New Crambescidin-Type Alkaloids From The Indonesian Marine Sponge *Clathria bulbtoxa*. *Mar Drugs* 2018; 16(3): 84.
- 210.Mendez AG, Juncal AB, Silva SBL, et al. The Marine Guanidine Alkaloid Crambescidin 816 Induces Calcium Influx and Cytotoxicity in Primary Cultures of Cortical Neurons through Glutamate Receptors. *ACS Chem Neurosci* 2017; 8(7): 1609-17.
- 211.El-Demerdash A, Moriou C, Martin MT, et al. Unguiculins A-C: Cytotoxic Bis-Guanidine Alkaloids From The French Polynesian Sponge, *Monanchora n. sp.* *Nat Prod Res* 2018; 32(13): 1512-7.
- 212.Gros E, Al-Mourabit A, Martin MT, et al. Netamines H-N, Tricyclic Alkaloids From The Marine Sponge *Biemna Laboutei* And Their Antimalarial Activity. *J Nat Prod* 2014; 77(4): 818-23.
- 213.Gros E, Martin MT, Sorres J, et al. Netamines O-S, Five New Tricyclic Guanidine Alkaloids From The Madagascar Sponge *Biemna Laboutei*, And Their Antimalarial Activities. *Chem Biodivers* 2015; 12(11): 1725-33.
- 214.Bouaicha N, Amade P, Puel D, et al. Zarzissine, A New Cytotoxic Guanidine Alkaloid From The Mediterranean Sponge *Anchinoe paupertas*. *J Nat Prod* 1994; 57(10): 1455-7.
- 215.Tsukamoto S, Takahashi M, Matsunaga S, et al. Hachijodines A-G: Seven New Cytotoxic 3-Alkylpyridine Alkaloids from Two Marine Sponges of the Genera *Xestospongia* and *Amphimedon*. *J Nat Prod* 2000; 63(5): 682-4.
- 216.Burres NS, Sazesh S, Gunawardana GP, et al. Antitumor Activity And Nucleic Acid Binding Properties Of Dercitin, A New Acridine Alkaloid Isolated From A Marine Dercitus Species Sponge. *Cancer Res* 1989; 49(19): 5267-74.
- 217.Thale Z, Johnson T, Tenney K, et al. Structures and Cytotoxic Properties of Sponge-Derived Bisannulated Acridines. *J Org Chem* 2002; 67(26): 9384-91.
- 218.Göthel Q, Sirirak T, Köck M. Bromotyrosine-Derived Alkaloids From The Caribbean Sponge *Aplysina lacunosa*. *Beilstein J Org Chem* 2015; 11: 2334-42.
- 219.Tarazona G, Santamaría G, Cruz PG, et al. Cytotoxic Anomoian B and Aplyzazine B, New Bromotyrosine Alkaloids from Indonesian Sponges. *ACS Omega* 2017; 2(7): 3494-501.
- 220.Kurimoto S, Seino S, Fromont J, et al. Ma'edamines C and D, New Bromotyrosine Alkaloids Possessing a Unique Tetrasubstituted Pyridinium Moiety from an Okinawan Marine Sponge *Suberea sp.* *Org Lett* 2019; 21(21): 8824-6.
- 221.Buchanan MS, Carroll AR, Addepalli R, et al. Psammaphlysenes C And D, Cytotoxic Alkaloids From *Psammoclema sp.* *J Nat Prod* 2007; 70(11): 1827-9.
- 222.Tabudravu JN, Jaspars M. Purealidin S and Purpuramine J, Bromotyrosine Alkaloids from the Fijian Marine Sponge *Druinella sp.* *J Nat Prod* 2002; 65(12): 1798-801.
- 223.Tsuda M, Sakuma Y, Kobayashi J. Suberedamines A and B, New Bromotyrosine Alkaloids from a Sponge *Suberea* Species. *J Nat Prod* 2001; 64(7): 980-2.
- 224.Rubnov S, Chevallier C, Thoison O, et al. Echinosulfonic Acid D: An ESI MS N Evaluation Of A New Cytotoxic Alkaloid From The New-Caledonian Sponge *Psammoclema sp.* *Nat Prod Res* 2005; 19(1): 75-9.
- 225.Shaala LA, Youssef DTA, Badr JM, et al. Bioactive Secondary Metabolites from the Red

- Sea Marine Verongid Sponge Suberea Species. *Mar Drugs* 2015; 13(4): 1621-31.
- 226.Tsukamoto S, Yamanokuchi R, Yoshitomi M, et al. Aaptamine, An Alkaloid From The Sponge *Aaptos Suberitoides*, Functions As A Proteasome Inhibitor. *Bioorg Med Chem Lett* 2010; 20(11): 3341-3.
- 227.Liu C, Tang X, Li P, et al. Suberitine A-D, Four New Cytotoxic Dimeric Aaptamine Alkaloids from the Marine Sponge *Aaptos suberitoides*. *Org Lett* 2012; 14(8): 1994-7.
- 228.Rosemeyer H. The Chemodiversity Of Purine As A Constituent Of Natural Products. *Chem Biodivers* 2004; 1(3): 361-401.
- 229.Grimmett MR. Imidazole And Benzimidazole Synthesis. Academic Press, 1997.
- 230.Tsukamoto S, Kawabata T, Kato H, et al. Naamidines H and I, Cytotoxic Imidazole Alkaloids from the Indonesian Marine Sponge *Leucetta chagosensis*. *J Nat Prod* 2007; 70(10): 1658-60.
- 231.Tang WZ, Yang ZZ, Sun F, et al. Leucanone A And Naamine J, Glycerol Ether Lipid And Imidazole Alkaloid From The Marine Sponge *Leucandra* sp. *J Asian Nat Prod Res* 2017; 19(7): 691-6.
- 232.Gross H, Kehraus S, König GM, et al. New and Biologically Active Imidazole Alkaloids from Two Sponges of the Genus *Leucetta*. *J Nat Prod* 2002; 65(8): 1190-3.
- 233.Ralifo P, Tenney K, Valeriote FA, et al. A Distinctive Structural Twist in the Aminoimidazole Alkaloids from a Calcareous Marine Sponge: Isolation and Characterization of Leucosolenamines A and B. *J Nat Prod* 2007; 70(1): 33-8.
- 234.Tang WZ, Yang ZZ, Sun F, et al. (-)-Calcaridine B, A New Chiral Aminoimidazole-Containing Alkaloid From The Marine Sponge *Leucetta chagosensis*. *J Asian Nat Prod Res* 2019; 21(11): 1123-8.
- 235.Wei X, Hu X, Yu R, et al. Efficient Total Synthesis of Lissodendrin B, 2-Aminoimidazole Marine Alkaloids Isolated from *Lissodendryx* (*Acanthodoryx*) Fibrosa. *Mar Drugs* 2020; 18(1): 36.
- 236.An B, Yin F, De Voogd NJ, et al. Chagosendines A-C, New Metal Complexes Of Imidazole Alkaloids From The Calcareous Sponge *Leucetta chagosensis*. *Chem Biodivers* 2018; 15(2): e1700481.
- 237.Torres YR, Berlinck RG, Magalhães A, et al. Arenosclerins A-C And Haliclonacyclamine E, New Tetracyclic Alkaloids From A Brazilian Endemic Haplosclerid Sponge *Arenosclera brasiliensis*. *J Nat Prod* 2000; 63(8): 1098-105.
- 238.Srivastava A, Pandeya S. Indole" A Versatile Nucleuse In Pharmaceutical Field. *Int J Curr Pharm Rev Res* 2011; 4: 5-8.
- 239.Favre HA, Powell WH. Nomenclature Of Organic Chemistry: IUPAC Recommendations And Preferred Names 2013. Royal Society of Chemistry. 2013.
- 240.Charan RD, McKee TC, Boyd MR. Cytotoxic Alkaloids from the Marine Sponge *Thorectandra* sp. *Nat Prod Res* 2004; 18(3): 225-9.
- 241.Hitora Y, Takada K, Ise Y, et al. Dragmacidins G and H, Bisindole Alkaloids Tethered by a Guanidino Ethylthiopyrazine Moiety, from a Lipastrotethya sp. Marine Sponge. *J Nat Prod* 2016; 79(11): 2973-6.
- 242.Tran TD, Cartner LK, Bokesch HR, et al. NMR Characterization Of Rearranged Staurosporine Aglycone Analogues From The Marine Sponge *Damiria* sp. *Magn Reson Chem* 2021; 59(5): 534-9.
- 243.Kim GD, Cheong OJ, Bae SY, et al. 6"-Debro-mohamacanthin A, a Bis (Indole) Alkaloid, Inhibits Angiogenesis by Targeting the VEGFR2-Mediated PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathways. *Mar Drugs* 2013; 11(4): 1087-103.
- 244.Youssef DT. Hyrtioerectines A-C, Cytotoxic Alkaloids from the Red Sea Sponge *Hyrtioserectus*. *J Nat Prod* 2005; 68(9): 1416-9.
- 245.El-Hawary SS, Sayed AM, Mohammed R, et al. Bioactive Brominated Oxindole Alkaloids from the Red Sea Sponge *Callyspongia siphonella*. *Mar Drugs* 2019; 17(8): 465.
- 246.Tasdemir D, Bugni TS, Mangalindan GC, et al. Cytotoxic Bromoindole Derivatives and Terpenes from the Philippine Marine Sponge *Smenospongia* sp. Z *Naturforsch C J Biosci* 2002; 57(9-10): 914-22.
- 247.Bao B, Sun Q, Yao X, et al. Cytotoxic Bisindole Alkaloids From A Marine Sponge *Spongisorites* sp. *J Nat Prod* 2005; 68(5): 711-5.

- 248.Caprioli V, Cimino G, De Giulio A, et al. Selected Biological Activities Of Saraines. *Comp Biochem Physiol B* 1992; 103(1): 293-6.
- 249.De Oliveira JHHL, Grube A, Köck M, et al. Ingenamine G and Cyclostellettamines G-I, K, and L from the New Brazilian Species of Marine Sponge *Pachychalina* sp. *J Nat Prod* 2004; 67(10): 1685-9.
- 250.De Oliveira JHHL, Nascimento AM, Kossuga MH, et al. Cytotoxic Alkylpiperidine Alkaloids from the Brazilian Marine Sponge *Pachychalina alcaloidifera*. *J Nat Prod* 2007; 70(4): 538-43.
- 251.Wei X, Nieves K, Rodríguez AD. Neopetrosiamine A, Biologically Active Bis-Piperidine Alkaloid From The Caribbean Sea Sponge *Neopetrosia proxima*. *Bioorg Med Chem Lett* 2010; 20(19): 5905-8.
- 252.Joule JA, Mills K, Smith GF. *Heterocyclic Chemistry*. London: CRC Press, 2020.
- 253.Kılıç H. Experiment-Based Physicochemical Aspects For The Coulombic Hydration Kinetics And Thermodynamics Of A Pyrimidine And Thiopyrimidine. *J Mol Liq* 2018; 266: 443-52.
- 254.Liu MM, Mei Q, Zhang YX, et al. Palladium-Catalyzed Amination Of Chloro-Substituted 5-Nitropyrimidines With Amines. *Chin Chem Lett* 2017; 28(3): 583-7.
- 255.Baji Á, Kiss T, Wölfling J, et al. Multicomponent Access To Androstano-Arylpyrimidines Under Microwave Conditions And Evaluation Of Their Anti-Cancer Activity In Vitro. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 172: 79-88.
- 256.Poojari S, Parameshwar Naik S, Krishnamurthy G, et al. Anti-Inflammatory, Antibacterial And Molecular Docking Studies Of Novel Spiro-Piperidine Quinazolinone Derivatives. *J Taibah Univ Sci* 2017; 11(3): 497-511.
- 257.Rodríguez J, Jiménez C, Blanco M, et al. Lanesoic Acid: A Cytotoxic Zwitterion from *Theonella* sp. *Org Lett* 2016; 18(22): 5832-5.
- 258.Endo T, Tsuda M, Fromont J, et al. Hyrtinadine A, a Bis-indole Alkaloid from a Marine Sponge. *J Nat Prod* 2007; 70(3): 423-4.
- 259.Fresneda PM, Delgado S, Francesch A, et al. Synthesis and Cytotoxic Evaluation of New Derivatives of the Marine Alkaloid Variolin B. *J Med Chem* 2006; 49(3): 1217-21.
- 260.Linnell R. Dissociation Constants Of 2-Substituted Pyridines. *J Org Chem* 1960; 25(2): 290.
- 261.Hirano K, Kubota T, Tsuda M, et al. Pyrinodemins BD, Potent Cytotoxic Bis-Pyridine Alkaloids From Marine Sponge *Amphimedon* sp. *Chem Pharm Bull* 2000; 48(7): 974-7.
- 262.Takekawa Y, Matsunaga S, Van Soest RWM, et al. Amphimedosides, 3-Alkylpypyridine Glycosides from a Marine Sponge *Amphimedon* sp. *J Nat Prod* 2006; 69(10): 1503-5.
- 263.Kariya Y, Kubota T, Fromont J, et al. Pyrinadines B-G, New Bis-Pyridine Alkaloids With An Azoxy Moiety From Sponge *Cribrochalina* sp. *Bioorg Med Chem* 2006; 14(24): 8415-9.
- 264.Arai M, Kamiya K, Shin D, et al. N-Methylniphatyne A, a New 3-Alkylpypyridine Alkaloid as an Inhibitor of the Cancer Cells Adapted to Nutrient Starvation, from an Indonesian Marine Sponge of *Xestospongia* sp. *Chem Pharm Bull* 2016; 64(7): 766-71.
- 265.Zhang H, Loveridge ST, Tenney K, et al. A New 3-Alkylpypyridine Alkaloid From The Marine Sponge *Haliclona* sp. And Its Cytotoxic Activity. *Nat Prod Res* 2016; 30(11): 1262-5.
- 266.Loudon MG. Chemistry Of Naphthalene And The Aromatic Heterocycles. *Org Chem* 2002; 4: 1135-6.
- 267.Kaur M, Choi DH. Diketopyrrolopyrrole: Brilliant Red Pigment Dye-Based Fluorescent Probes And Their Applications. *Chem Soc Rev* 2015; 44(1): 58-77.
- 268.Casapullo A, Cutignano A, Bruno I, et al. Makaluvamine P, A New Cytotoxic Pyrroloiminoquinone From *Zyzya* Cf. *Fuliginosa*. *J Nat Prod* 2001; 64(10): 1354-6.
- 269.Antunes EM, Beukes DR, Kelly M, et al. Cytotoxic Pyrroloiminoquinones From Four New Species Of South African Latrunculid Sponges. *J Nat Prod* 2004; 67(8): 1268-76.
- 270.Reyes F, Martín R, Rueda A, et al. Discorhabdins I and L, Cytotoxic Alkaloids from the Sponge *Latrunculia brevis*. *J Nat Prod* 2004; 67(3): 463-5.

- 271.El-Naggar M, Capon RJ. Discorhabdins Revisited: Cytotoxic Alkaloids from Southern Australian Marine Sponges of the Genera Higginsia and Spongisorites. *J Nat Prod* 2009; 72(3): 460-4.
- 272.Guzmán EA, Johnson JD, Carrier MK, et al. Selective Cytotoxic Activity Of The Marine-Derived Batzelline Compounds Against Pancreatic Cancer Cell Lines. *Anticancer Drugs* 2009; 20(2): 149-55.
- 273.Dyson L, Wright AD, Young KA, et al. Synthesis And Anticancer Activity Of Focused Compound Libraries From The Natural Product Lead, Oroidin. *Bioorg Med Chem* 2014; 22(5): 1690-9.
- 274.Hamed AN, Schmitz R, Bergermann A, et al. Bioactive Pyrrole Alkaloids Isolated From The Red Sea: Marine Sponge *Stylissa carteri*. *Z Naturforsch C J Biosci* 2018; 73(5-6): 199-210.
- 275.Musiol R, Serda M, Hensel-Bielowka S, et al. Quinoline-Based Antifungals. *Curr Med Chem* 2010; 17(18): 1960-73.
- 276.Kumar S, Bawa S, Gupta H. Biological Activities Of Quinoline Derivatives. *Mini Rev Med Chem* 2009; 9(14): 1648-54.
- 277.Foley M, Tilley L. Quinoline Antimalarials: Mechanisms Of Action And Resistance And Prospects For New Agents. *Pharmacol Ther* 1998; 79(1): 55-87.
- 278.McKee TC, Ireland CM. Cytotoxic And Antimicrobial Alkaloids From The Fijian Sponge *Xestospongia caycedoi*. *J Nat Prod* 1987; 50(4): 754-6.
- 279.Bowden BF, McCool BJ, Willis RH. Lihouidine, A Novel Spiro Polycyclic Aromatic Alkaloid From The Marine Sponge Suberea n. sp. (Aplysinellidae, Verongida. *J Org Chem* 2004; 69(23): 7791-3.
- 280.Dung DT, Hang DTT, Yen PH, et al. Macroyclic Bis-Quinolizidine Alkaloids From *Xestospongia muta*. *Nat Prod Res* 2019; 33(3): 400-6.
- 281.Sirimangkalakitti N, Chamni S, Charupant K, et al. Chemistry of Renieramycins. 15. Synthesis of 22-O-Ester Derivatives of Jorunnamycin A and Their Cytotoxicity against Non-Small-Cell Lung Cancer Cells. *J Nat Prod* 2016; 79(8): 2089-93.
- 282.Oku N, Matsunaga S, Van Soest RWM, et al. Renieramycin J, a Highly Cytotoxic Tetrahydroisoquinoline Alkaloid, from a Marine Sponge *Neopetrosia* sp. *J Nat Prod* 2003; 66(8): 1136-9.
- 283.Coello L, Martín MJ, Reyes F. 1,5-Diazacyclohexicosane, a New Cytotoxic Metabolite from the Marine Sponge *Mycale* sp. *Mar Drugs* 2009; 7(3): 445-50.
- 284.Liang Z, Sulzmaier FJ, Yoshida WY, et al. Neopetrocyclamines A and B, Polycyclic Diamine Alkaloids from the Sponge *Neopetrosia* cf *exigua*. *J Nat Prod* 2015; 78(3): 543-7.
- 285.Kanno SI, Yomogida S, Tomizawa A, et al. Papuamine Causes Autophagy Following The Reduction Of Cell Survival Through Mitochondrial Damage And JNK Activation In MCF-7 Human Breast Cancer Cells. *Int J Oncol* 2013; 43(5): 1413-9.
- 286.Ibrahim SRM, Mohamed GA. Ingenine E, A New Cytotoxic β-Carboline Alkaloid From The Indonesian Sponge *Acanthostrongylophora Ingens*. *J Asian Nat Prod Res* 2017; 19(5): 504-9.
- 287.Tang WZ, Yu HB, Lu JR, et al. Aaptolines A and B, Two New Quinoline Alkaloids From The Marine Sponge *Aaptos aaptos*. *Chem Biodivers* 2020; 17(4): e2000074.
- 288.Hamada T, Matsumoto Y, Phan CS, et al. Aaptamine-Related Alkaloid From The Marine Sponge *Aaptos aaptos*. *Nat Prod Commun* 2019; 14(9): 1-3.
- 289.Wang P, Huang J, Kurtán T, et al. Aaptodines A–D, Spiro Naphthyridine–Furooxazoloquinoline Hybrid Alkaloids from the Sponge *Aaptos suberitoides*. *Org Lett* 2020; 22(21): 8215-8.
- 290.Ibrahim SRM, Mohamed GA, Zayed MF, et al. Ingenines A and B, Two New Alkaloids From The Indonesian Sponge *Acanthostrongylophora Ingens*. *Drug Res (Stuttg)* 2015; 65(7): 361-5.
- 291.Kim CK, Riswanto R, Won TH, et al. Manzamine Alkaloids From An *Acanthostrongylophora* sp. Sponge. *J Nat Prod* 2017; 80(5): 1575-83.
- 292.An L, Song W, Tang X, et al. Alkaloids And Polyketides From The South China Sea Sponge *Agelas* aff. *nemoechinata*. *RSC Adv* 2017; 7(24): 14323-9.

- 293.Pech-Puch D, Pérez-Povedano M, Martinez-Guitian M, et al. In Vitro And In Vivo Assessment Of The Efficacy Of Bromoageliferin, An Alkaloid Isolated From The Sponge Agelas Dilatata, Against *Pseudomonas aeruginosa*. Mar Drugs 2020; 18(6): 326.
- 294.Kwon OS, Kim D, Kim H, et al. Bromopyrrole Alkaloids from the Sponge Agelas kosrae. Mar Drugs 2018; 16(12): 513.
- 295.Chu MJ, Tang XL, Qin GF, et al. Three New Non-Brominated Pyrrole Alkaloids From The South China Sea Sponge *Agelas nakamurae*. Chin Chem Lett 2017; 28(6): 1210-3.
- 296.Li T, Li PL, Luo XC, et al. Three New Dibromopyrrole Alkaloids From The South China Sea Sponge *Agelas nemoechinata*. Tetrahedron Lett 2019; 60(30): 1996-8.
- 297.Li T, Tang X, Luo X, et al. Agelanemoechine, A Dimeric Bromopyrrole Alkaloid With A Pro-Angiogenic Effect From The South China Sea Sponge *Agelas nemoechinata*. Org Lett 2019; 21(23): 9483-6.
- 298.Kovalerchik D, Singh RP, Schlesinger P, et al. Bromopyrrole Alkaloids Of The Sponge *Agelas oroides* Collected Near The Israeli Mediterranean Coastline. J Nat Prod 2020; 83(2): 374-84.
- 299.Sun YT, Lin B, Li SG, et al. New Bromopyrrole Alkaloids From The Marine Sponge Agelas sp. Tetrahedron 2017; 73(19): 2786-92.
- 300.Abdjul DB, Yamazaki H, Kanno SI, et al. An Anti-Mycobacterial Bisfunctionalized Sphingolipid And New Bromopyrrole Alkaloid From The Indonesian Marine Sponge Agelas sp. J Nat Med 2017; 71(3): 531-6.
- 301.Kubota T, Nakamura K, Kurimoto SI, et al. Zamamidine D, A Manzamine Alkaloid From An Okinawan Amphimedon sp. Marine Sponge. J Nat Prod 2017; 80(4): 1196-9.
- 302.Oluwabusola ET, Tabudravu JN, Al Maqbali KS, et al. Antiparasitic Activity Of Bromotyrosine Alkaloids And New Analogues Isolated From The Fijian Marine Sponge *Aplysinella Rhax*. Chem Biodivers 2020; 17(10): e2000335.
- 303.Azcuna M, Tun JO, Yap HT, Concepcion GP. *Callyspongia samarensis* (Porifera) extracts exhibit anticancer activity and induce bleaching in *Porites cylindrica* (Scleractinia). Chem Ecol 2018; 34(5): 397-411.
- 304.Prebble DW, Holland DC, Robertson LP, et al. Citronamine A, an Antiplasmodial Isoquinoline Alkaloid from the Australian Marine Sponge *Citronia astra*. Org Lett 2020; 22(24): 9574-8.
- 305.Kang U, Cartner LK, Wang D, et al. Denigrins and Dactylypyrroles, Arylpyrrole Alkaloids from a Dactyliia sp. Marine Sponge. J Nat Prod 2020; 83(11): 3464-70.
- 306.Kang U, Caldwell DR, Cartner LK, et al. Elucidation Of Spirodactylone, A Polycyclic Alkaloid From The Sponge Dactyliia sp., And Nonenzymatic Generation From The Co-Metabolite Denigrin B. Org Lett 2019; 21(12): 4750-3.
- 307.De Souza RT, Freire VF, Gubiani JR, et al. Bromopyrrole Alkaloid Inhibitors Of The Proteasome Isolated From A Dictyonella sp. Marine Sponge Collected At The Amazon River Mouth. J Nat Prod 2018; 81(10): 2296-300.
- 308.Wang Q, Tang XL, Luo XC, et al. Aplysinopsin-Type And Bromotyrosine-Derived Alkaloids From The South China Sea Sponge *Fascaplysinopsis reticulata*. Sci Rep 2019; 9: 2248.
- 309.Naveen kumar S, Rajivgandhi G, Ramachandran G, et al. A Marine Sponge *Fascaplysinopsis* Sp. Derived Alkaloid Fascaplysin Inhibits The HepG2 Hepatocellular Carcinoma Cell. Front Lab Med 2018; 2(2): 41-8.
- 310.Zhou R, Liao X, Li H, et al. Isolation and Synthesis of Missrtine A: A Novel Indole Alkaloid From Marine Sponge-Associated Aspergillus Sp. SCSIO XWS03F03. Front Chem 2018; 6: 212.
- 311.Pang X, Cai G, Lin X, et al. New Alkaloids and Polyketides from the Marine Sponge-Derived Fungus *Penicillium* sp. SCSIO41015. Mar Drugs 2019; 17(7): 398.
- 312.Urda C, Pérez M, Rodríguez J, et al. Njaoamine I, A Cytotoxic Polycyclic Alkaloid From The Haplosclerida Sponge *Haliclona (Reniera)* sp. Tetrahedron Lett 2018; 59(26): 2577-80.

- 313.Chen M, Wu X, Shen N, et al. Four New 6-Oxy Purine Alkaloids From The South China Sea Sponge, *Haliclona cymaeformis*. J Ocean Univ China 2017; 16: 1183-6.
- 314.Abdjul DB, Yagi A, Yamazaki H, et al. Anti-Mycobacterial Haliclonadiamine Alkaloids From The Okinawan Marine Sponge *Haliclona* sp. Collected At Iriomote Island. Phytochem Lett 2018; 26: 130-3.
- 315.Maarisit W, Abdjul DB, Yamazaki H, et al. Anti-Mycobacterial Alkaloids, Cyclic 3-Alkyl Pyridinium Dimers, From The Indonesian Marine Sponge *Haliclona* sp. Bioorg Med Chem Lett 2017; 27(15): 3503-6.
- 316.Park SI, Lee YJ, Won H, et al. Indole Alkaloids from Tropical Sponge *Hyrtios* sp. as Isocitrate Lyase Inhibitors. Nat Prod Commun 2018; 13(6): 683-5.
- 317.Takahashi H, Kurimoto SI, Kobayashi JI, et al. Ishigadine A, A New Canthin-6-One Alkaloid From An Okinawan Marine Sponge *Hyrtios* sp. Tetrahedron Lett 2018; 59(51): 4500-2.
- 318.Shady NH, Fouad MA, Ahmed S, et al. A New Antitrypanosomal Alkaloid From The Red Sea Marine Sponge *Hyrtios* sp. J Antibiot 2018; 71(12): 1036-9.
- 319.Ragini K, Piggott AM, Karuso P. Bisindole Alkaloids From A New Zealand Deep-Sea Marine Sponge *Lamellomorpha strongylata*. Mar Drugs 2019; 17(12): 683.
- 320.Li F, Peifer C, Janussen D, et al. New Discorhabdin Alkaloids From The Antarctic Deep-Sea Sponge *Latrunculia biforis*. Mar Drugs 2019; 17(8): 439.
- 321.Tang WZ, Yang ZZ, Wu W, et al. Imidazole Alkaloids And Their Zinc Complexes From The Calcareous Marine Sponge *Leucetta chagosensis*. J Nat Prod 2018; 81(4): 894-900.
- 322.Sun XH, Zhao RP, Chen Y, et al. Polyacetylenic Alcohols And Alkaloid Derivatives From A Calcareous Marine Sponge, *Leucetta chagosensis*. Biochem Syst Ecol 2020; 88: 103979.
- 323.Lyakhova EG, Kolesnikova SA, Kalinovsky AI, et al. Lissodendoric Acids A and B, Manzamine-Related Alkaloids from the Far Eastern Sponge *Lissodendoryx florida*. Org Lett 2017; 19(19): 5320-3.
- 324.Tabakmakher KM, Makarieva TN, Denisenko VA, et al. Normonanchocidins G and H, New Pentacyclic Guanidine Alkaloids from the Far-Eastern Marine Sponge *Monanchora pulchra*. Nat Prod Commun 2017; 12(7): 1029-32.
- 325.Bakunina I, Likhatskaya G, Slepchenko L, et al. Effect of Pentacyclic Guanidine Alkaloids from the Sponge *Monanchora pulchra* on Activity of α -Glycosidases from Marine Bacteria. Mar Drugs 2019; 17(1): 22.
- 326.Campos PE, Wolfender JL, Queiroz EF, et al. Unguiculin A and Ptilomycalins E-H, Antimalarial Guanidine Alkaloids from the Marine Sponge *Monanchora unguiculata*. J Nat Prod 2017; 80(5): 1404-10.
- 327.Tilvi S, Majik MS. 2D NMR Studies of Bromotyrosine Alkaloid, Purpurealidin K from Marine Sponge *Psammaphysilla purpurea*. Chem Select 2019; 4(21): 6568-71.
- 328.Kurimoto SI, Ohno T, Hokari R, et al. Ceratinadins E and F, New Bromotyrosine Alkaloids from an Okinawan Marine Sponge *Pseudoceratinia* sp. Mar Drugs 2018; 16(12): 463.
- 329.Kim CK, Wang D, Wilson BAP, et al. Suberitamides A-C, Aryl Alkaloids from a Pseudosuberites sp. Marine Sponge that Inhibit Cbl-b Ubiquitin Ligase Activity. Mar Drugs 2020; 18(11): 536.
- 330.Jennings LK, Khan NMD, Kaur N, et al. Brominated Bisindole Alkaloids from the Celtic Sea Sponge *Spongisorites calcicola*. Molecules 2019; 24(21): 3890.
- 331.Hwang J, Kim D, Park JS, et al. Photoprotective Activity of Topsentin, A Bis (Indole) Alkaloid from the Marine Sponge *Spongisorites genitrix*, by Regulation of COX-2 and Mir-4485 Expression in UVB-Irradiated Human Keratinocyte Cells. Mar Drugs 2020; 18(2): 87.
- 332.Park JS, Cho E, Hwang JY, et al. Bioactive Bis(indole) Alkaloids from a *Spongisorites* sp. Sponge. Mar Drugs 2021; 19(1): 3.
- 333.Miguel-Gordo M, Gegunde S, Jennings LK, et al. Futunamine, a Pyrrole-Imidazole Alkaloid from the Sponge *Styliissa* aff. *carteri* Collected off the Futuna Islands. J Nat Prod 2020; 83(7): 2299-304.

- 334.Hamed ANE, Schmitz R, Bergermann A, et al. Bioactive Pyrrole Alkaloids Isolated From The Red Sea: Marine Sponge *Styliasa carteri* C A Journal Of Biosciences. Z Naturforsch 2018; 73(5-6): 199-210.
- 335.El-Demerdash A, Moriou C, Toullec J, et al. Bioactive Bromotyrosine-Derived Alkaloids from the Polynesian Sponge *Suberea ianthelliformis*. Mar Drugs 2018; 16(5): 146.
- 336.Parra LLL, Bertonha AF, Severo IRM, et al. Isolation, Derivative Synthesis, and Structure-Activity Relationships of Antiparasitic Bromopyrrole Alkaloids from the Marine Sponge *Tedania brasiliensis*. J Nat Prod 2018; 81(1): 188-202.
- 337.Hiranrat A, Holland DC, Mahabusarakam W, et al. Tedaniophorbasins A and B—Novel Fluorescent Pteridine Alkaloids Incorporating a Thiomorpholine from the Sponge *Tedaniophorbas ceratosis*. Mar Drugs 2021; 19(2): 95.
- 338.Khushi S, Salim AA, Elbanna AH, et al. New from Old: Thorectandrin Alkaloids in a Southern Australian Marine Sponge, *Thorectandra choanoides* (CMB-01889). Mar Drugs 2021; 19(2): 97.
- 339.Liu HB, Lauro G, O'Connor RD, et al. Tulongicin, An Antibacterial Tri-Indole Alkaloid From A Deep-Water Topsentia sp. Sponge. J Nat Prod 2017; 80(9): 2556-60.
- 340.Wright AE, Killday KB, Chakrabarti D, et al. Dragmacidin G, A Bioactive Bis-Indole Alkaloid From A Deep-Water Sponge Of The Genus Spongisorites. Mar Drugs 2017; 15(1): 16.
- 341.Djerassi C, Silva CJ. Biosynthetic Studies Of Marine Lipids. 41. Sponge Sterols: Origin And Biosynthesis. Acc Chem Res 1991; 24(12): 371-8.
- 342.Aiello A, Fattorusso E, Menna M. Steroids From Sponges: Recent Reports. Steroids 1999; 64(10): 687-714.
- 343.D'Auria MV, Minale L, Riccio R. Polyoxxygenated Steroids Of Marine Origin. Chem Rev 1993; 93(5): 1839-95.
- 344.Djerassi C, Lam WK. Phospholipid Studies Of Marine Organisms. Part 25. Sponge Phospholipids. Acc Chem Res 1991; 24(3): 69-75.
- 345.Capon RJ, Faulkner DJ. Herbasterol, An Ichthyotoxic 9,11-Secosterol From The Sponge *Dysidea herbacea*. J Org Chem 1985; 50(24): 4771-3.
- 346.Kobayashi J, Shinonaga H, Shigemori H, et al. Xestobergsterol C, a New Pentacyclic Steroid from the Okinawan Marine Sponge *Ircinia* sp. and Absolute Stereochemistry of Xestobergsterol A. J Nat Prod 1995; 58(2): 312-8.
- 347.Burgoyne DL, Andersen RJ, Allen TM. Contignasterol, A Highly Oxygenated Steroid With The Unnatural 14. Beta. Configuration From The Marine Sponge *Petrosia contignata* Thiele, 1899. J Org Chem 1992; 57(2): 525-8.
- 348.Patil AD, Freyer AJ, Breen A, et al. Halistanol Disulfate B, a Novel Sulfated Sterol from the Sponge *Pachastrella* sp. Inhibitor of Endothelin Converting Enzyme. J Nat Prod 1996; 59(6): 606-8.
- 349.Ridley CP, Faulkner DJ. New Cytotoxic Steroidal Alkaloids from the Philippine Sponge *Corticium niger*. J Nat Prod 2003; 66(12): 1536-9.
- 350.Sunassee SN, Ransom T, Henrich CJ, et al. Steroidal Alkaloids from the Marine Sponge *Corticium niger* That Inhibit Growth of Human Colon Carcinoma Cells. J Nat Prod 2014; 77(11): 2475-80.
- 351.Luo XC, Wang Q, Tang XL, et al. One Cytotoxic Steroid And Other Two New Metabolites From The South China Sea Sponge *Luffariella variabilis*. Tetrahedron Lett 2021; 65: 152762.
- 352.Nakamura F, Kudo N, Tomachi Y, et al. Halistanol Sulfates I And J, New SIRT1-3 Inhibitory Steroid Sulfates From A Marine Sponge Of The Genus *Halichondria*. J Antibiot 2018; 71(2): 273-8.
- 353.Woo JK, Yun JH, Ahn S, et al. Dictyoneolone, A B/C Ring Juncture-Defused Steroid From A Dictyonella Sp. Sponge. Tetrahedron Lett 2018; 59(21): 2021-4.
- 354.Shubina LK, Makarieva TN, Denisenko VA, et al. Gracilosulfates A-G, Monosulfated Polyoxxygenated Steroids from the Marine Sponge *Haliclona gracilis*. Mar Drugs 2020; 18(9): 454.
- 355.Woo JK, Ha TKQ, Oh DC, et al. Polyoxxygenated Steroids From The Sponge *Clathria gombawuiensis*. J Nat Prod 2017; 80(12): 3224-33.

- 356.Kun-Ya W, Ping-Lin L, Jing-Fan S, et al. Four New Polyhydroxylated Steroids From The South Sea Sponge *Plakortis* sp. Chin J Nat Med 2020; 18(11): 844-9.
- 357.Salendra L, Lin X, Chen W, et al. Cytotoxicity Of Polyketides And Steroids Isolated From The Sponge-Associated Fungus *Penicillium citrinum* SCSIO 41017. Nat Prod Res 2021; 35(6): 900-8.
- 358.Tabakmakher KM, Makarieva TN, Denisenko VA, et al. New Trisulfated Steroids from the Vietnamese Marine Sponge *Halichondria vandoestei* and Their PSA Expression and Glucose Uptake Inhibitory Activities. Mar Drugs 2019; 17(8): 445.
- 359.Li J, Wang Z, Yang F, et al. Two New Steroids With Cytotoxicity From The Marine Sponge *Dactylospongia elegans* Collected From The South China Sea. Nat Prod Res 2019; 33(9): 1340-4.
- 360.Sahidin I, Sabandar CW, Wahyuni RH, et al. A-Nor Steroids From The Marine Sponge, *Clathria* Species. Malays J Anal Sci 2018; 22(3): 375-82.
- 361.Chen B, Gu YC, De Voogd NJ, et al. Xidaosterols A And B, Two New Steroids With Unusual α -keto-enol Functionality From The South China Sea Sponge *Neopetrosia chaliniformis*. Nat Prod Res. 2020.
- 362.Sartori SK, Diaz MAN, Diaz-Munoz G. Lactones: Classification, Synthesis, Biological Activities, And Industrial Applications. Tetrahedron 2021; 84: 132001.
- 363.Charan RD, McKee TC, Boyd MR. Thorectandrols C, D, and E, New Sesterterpenes from the Marine Sponge *Thorectandra* sp. J Nat Prod 2002; 65(4): 492-5.
- 364.Araki T, Matsunaga S, Nakao Y, et al. Koshikamide B, A Cytotoxic Peptide Lactone From A Marine Sponge *Theonella* sp. J Org Chem 2008; 73(20): 7889-94.
- 365.Fusetani N, Warabi K, Nogata Y, et al. Koshikamide A1, A New Cytotoxic Linear Peptide Isolated From A Marine Sponge, *Theonella* sp. Tetrahedron Lett 1999; 40(25): 4687-90.
- 366.Cambie RC, Lal AR, Rickard CE. A Sesterterpene Lactone from *Petrosaspongia nigra* sp. nov. Acta Crystallogr Sect C Cryst Struct Commun 1996; 52(3): 709-11.
- 367.Lal AR, Cambie RC, Rickard CE, et al. Sesterterpene Lactones From A Sponge Species Of The Genus *Dactylospongia*. Tetrahedron Lett 1994; 35(16): 2603-6.
- 368.Fujiwara I, Zweifel ME, Courtemanche N, et al. Latrunculin A Accelerates Actin Filament Depolymerization In Addition To Sequestering Actin Monomers. Curr Biol 2018; 28(19): 3183-92. e2.
- 369.Yarmola EG, Somasundaram T, Boring TA, et al. Actin-Latrunculin A Structure And Function: Differential Modulation Of Actin-Binding Protein Function By Latrunculin A. J Biol Chem 2000; 275(36): 28120-7.
- 370.Konishi H, Kikuchi S, Ochiai T, et al. Latrunculin A Has a Strong Anticancer Effect in a Peritoneal Dissemination Model of Human Gastric Cancer in Mice. Anticancer Res 2009; 29(6): 2091-7.
- 371.Hogrebe NJ, Augsornworawat P, Maxwell KG, et al. Targeting The Cytoskeleton To Direct Pancreatic Differentiation Of Human Pluripotent Stem Cells. Nat Biotechnol 2020; 38(4): 460-70.
- 372.Cheney KL, White A, Mudianta IW, et al. Choose Your Weaponry: Selective Storage Of A Single Toxic Compound, Latrunculin A, By Closely Related Nudibranch Molluscs. PloS One 2016; 11(1): e0145134.
- 373.Moccia F. Latrunculin A Depolarizes Starfish Oocytes. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 2007; 148(4): 845-52.
- 374.Lim D, Lange K, Santella L. Activation Of Oocytes By Latrunculin A. FASEB J 2002; 16(9): 1050-6.
- 375.Terashita Y, Wakayama S, Yamagata K, et al. Latrunculin A Can Improve the Birth Rate of Cloned Mice and Simplify the Nuclear Transfer Protocol by Gently Inhibiting Actin Polymerization1. Biol Reprod 2012; 86(6): 180.
- 376.Mallol A, Santaló J, Ibáñez E. Improved Development Of Somatic Cell Cloned Mouse Embryos By Vitamin C And Latrunculin A. PloS One 2015; 10(3): e0120033.
- 377.Sayed KAE, Khanfar MA, Shallal HM, et al. Latrunculin A and Its C-17-O-Carbamates Inhibit Prostate Tumor Cell Invasion and HIF-1

- Activation in Breast Tumor Cells. *J Nat Prod* 2008; 71(3): 396-402.
- 378.Würtemberger J, Tchessalova D, Regina C, et al. Growth Inhibition Associated With Disruption Of The Actin Cytoskeleton By Latrunculin A In Rhabdomyosarcoma Cells. *PloS One* 2020; 15(9): e0238572.
- 379.Meadows JC, Millar J. Latrunculin A Delays Anaphase Onset in Fission Yeast by Disrupting an Ase1-independent Pathway Controlling Mitotic Spindle Stability. *Mol Biol Cell* 2008; 19(9): 3713-23.
- 380.Asadi F, Chakraborty B, Karagiannis J. Latrunculin A-Induced Perturbation of the Actin Cytoskeleton Mediates Pap1p-Dependent Induction of the Caf5p Efflux Pump in *Schizosaccharomyces pombe*. *G3 Genes Genom Genet* 2017; 7(2): 723-30.
- 381.Foissner I, Wasteneys GO. Wide-Ranging Effects of Eight Cytochalasins and Latrunculin A and B on Intracellular Motility and Actin Filament Reorganization in Characean Internodal Cells. *Plant Cell Physiol* 2007; 48(4): 585-97.
- 382.Liu X, Wu Z, Sheibani N, et al. Low Dose Latrunculin-A Inhibits Dexamethasone-Induced Changes In The Actin Cytoskeleton And Alters Extracellular Matrix Protein Expression In Cultured Human Trabecular Meshwork Cells. *Exp Eye Res* 2003; 77(2): 181-8.
- 383.Houssen WE, Jaspars M, Wease KN, et al. Acute Actions Of Marine Toxin Latrunculin A On The Electrophysiological Properties Of Cultured Dorsal Root Ganglion Neurones. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2006; 142(1-2): 19-29.
- 384.Zhou C, Huang L, Shi DS, et al. Effects Of Latrunculin A On The Relocation Of Sperm IZUMO1 During Gamete Interaction In Mouse. *Mol Reprod Dev* 2017; 84(11): 1183-90.
- 385.Sierra-Paredes G, Oreiro-García T, Núñez-Rodriguez A, et al. Seizures Induced By In Vivo Latrunculin A And Jasplakinolide Microperfusion In The Rat Hippocampus. *J Mol Neurosci* 2006; 28(2): 151-60.
- 386.Freire-Cobo C, Sierra-Paredes G, Freire M, et al. The Calcineurin Inhibitor Ascomycin Interferes with the Early Stage of the Epileptogenic Process Induced by Latrunculin A Microperfusion in Rat Hippocampus. *J Neuroimmune Pharmacol* 2014; 9(5): 654-67.
- 387.Fürstner A, Kirk D, Fenster MDB, et al. Latrunculin Analogues with Improved Biological Profiles by “Diverted Total Synthesis”: Preparation, Evaluation, and Computational Analysis. *Chem Eur J* 2007; 13(1): 135-49.
- 388.Chakraborty K, Francis P. Procerolides AB From Microcionidae Marine Sponge Clathria Proceria: Anti-Inflammatory Macrocylic Lactones With Selective Cyclooxygenase-2 Attenuation Properties. *Bioorg Chem* 2021; 109: 104663.
- 389.Nakamukai S, Takada K, Furihata K, et al. Stellatolide H, A Cytotoxic Peptide Lactone From A Deep-Sea Sponge Discoderma sp. *Tetrahedron Lett* 2018; 59(26): 2532-6.
- 390.Küppers L, Ebrahim W, El-Neketi M, et al. Lactones From The Sponge-Derived Fungus Talaromyces Rugulosus. *Mar Drugs* 2017; 15(11): 359.
- 391.Liu Y, Ding L, Fang F, et al. Penicillilactone A, A Novel Antibacterial 7-Membered Lactone Derivative From The Sponge-Associated Fungus *Penicillium* sp. LS54. *Nat Prod Res* 2019; 33(17): 2466-70.
- 392.McCullough JJ. Photoadditions Of Aromatic Compounds. *Chem Rev* 1987; 87(4): 811-60.
- 393.Sibero MT, Zhou T, Fukaya K, et al. Two New Aromatic Polyketides From A Sponge-Derived *Fusarium. beilstein* *J Org Chem* 2019; 15: 2941-7.
- 394.Costa M, Coello L, Urbatzka R, et al. New Aromatic Bisabolane Derivatives with Lipid-Reducing Activity from the Marine Sponge Myrmekioderma sp. *Mar Drugs* 2019; 17(6): 375.
- 395.Quang TH, Phong NV, Hanh TTH, et al. Cytotoxic And Immunomodulatory Phenol Derivatives From A Marine Sponge-Derived Fungus *Ascomycota* sp. VK12. *Nat Prod Res*. 2020.

Review Article

Sea God- Sponges: Toxins and Secondary Metabolites

**N. Baghban (PhD)^{1*}, GH. Mohebbi (PhD)¹, M. Zarea (MSc)¹,
I. Nabipour (MD)^{1**}**

¹ The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

(Received 9 Apr, 2021)

Accepted 23 Aug, 2021)

Abstract

Background: Sponges produce a wide range of toxins and secondary metabolites. The deadly poisons of some of them contain the strongest toxins known in nature and complex mixtures of bioactive compounds with different chemical structures. One of the aims of this systematic review study is to study the toxinology of sea sponges as well as toxins and bioactive compounds and their functional mechanisms.

Materials and Methods: To find studies on the toxicology of sea sponges and their bioactive compounds, in April 2021, the keywords of "toxinology, toxin, secondary metabolite, alkaloid, peptide, terpene, aromatic, steroid and lactone" along with the word "sponge" or "Porifera" were searched through the Google Scholar and Pubmed databases, from 2017 to 2021. After initial reviews based on the purpose of the study, 184 out of 211 articles were selected. The search for "Porifera" and the abovementioned compounds did not yield any results. Since the limited number of studies on sponge toxins were found in the initial search, the keywords "sponge and toxin" were re-searched between 1980 and 2021 in the Pubmed database, Scifinder (database of chemical compounds) and the Marin Lit Database (marine natural compounds research), and after omitting the duplicate articles, a total of 27 other related articles were selected and reviewed along with other selected articles.

Results: Some toxins and main compounds isolated from different sea sponges, including different chemical groups such as okadaic acid; terpene derivatives such as agelasine, oxofasciospongia, dysivillosins, and hipposponylachnins; peptides such as polytheonamides, soritesidines, and scleritodermins; many different alkaloid compounds include guanidine alkaloids such as monanchocidins, mycalins, crambescidins, unguiculins, netamines, zarzissine, hachijodines; Acridine alkaloids such as amphimedines; bromine and bromotyrosine alkaloids such as aplysinins; benzonaphthryidine derivatives such as aaptamines; imidazole derivatives such as nonamidines; indole derivatives such as fascaplysins, dragmacidins and topsentins; piperidine alkaloids such as saraines, madangamines, haliclonacyclamines, and arenosclerins; pyrimidine alkaloids such as lanesoic acid, hyrtinadine, and variolins; pyridine alkaloids such as amphimedosides and pyrinadines; pyrrole and pyrroloiminoquinoline alkaloids such as makaluvamine, discorhabdins, tsitsikammamines and batzellines; pyrrole compounds such as hymenialdisines as well as quinoline alkaloids such as araguspongines, renieramycins, renierol and lihoudine; steroid compounds such as plakinamines; lactones such as thorectandrols, palauolol, koshikamides, petrosaspongias, latrunculins and other compounds with unique structure and biological effects.

Conclusion: There is a great variety of toxins and bioactive molecules in different species of sea sponges that offer a wide range of amazing pharmacological and biological activities.

Keywords: Sea sponge, toxin, secondary metabolite, mechanism of action, pharmacological effects

©Iran South Med J All right reserved

Cite this article as: Baghban N, Mohebbi GH, Zarea M, Nabipour I. Sea God- Sponges: Toxins and Secondary Metabolites. Iran South Med J 2021; 24(4): 341-434

Copyright © 2021 Baghban, et al This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

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

*ORCID: 0000-0002-3932-6978

**ORCID: 0000-0002-1785-0883

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