



## خدای دریاها - اسفنج‌ها: توکسین‌ها و متابولیت‌های ثانویه

ندا باغبان (PhD)<sup>۱\*</sup>، غلامحسین محبی (PhD)<sup>۱</sup>، مسعود زارع (MSc)<sup>۱</sup>، ایرج نبی پور (MD)<sup>۱\*</sup>

<sup>۱</sup> 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 قوی‌ترین 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 آوریل ۲۰۲۱، ابتدا واژه‌های کلیدی "توکسینولوژی، توکسین، متابولیت ثانویه، آلکالوئید، 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 کلیدواژه‌های "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 نظیر اوکادائیک اسید؛ مشتقات ترپنی نظیر آگلایزین‌ها، اوکسوفاسوسپونجیا، دیزویولوزین‌ها و هیپوسپونلاچین‌ها؛ پپتیدی نظیر پلی‌تئونامیدها، سوریتسیدین، اسکلریتودرمین‌ها؛ گروه‌های بسیار مختلف آلکالوئیدی شامل آلکالوئیدهای گوانیدینی نظیر مونانکوسیدین‌ها، میکالین‌ها، کرامسیدین‌ها، اونگویکولین‌ها، تنامین‌ها، زارزسین، هاجیچودین‌ها؛ آلکالوئیدهای آکریدینی نظیر آمفیدین‌ها؛ آلکالوئیدهای برومین و بروموتیروزینی نظیر آپلیزانین‌ها؛ مشتقات بنزوفنتریپتیدی نظیر آپتامین‌ها؛ مشتقات ایمیدازولی نظیر نامیدین‌ها؛ مشتقات ایندولی نظیر فاسکاپلیسین‌ها، دراگاماسیدین‌ها و تاپستین‌ها؛ آلکالوئیدهای پیریدینی نظیر سارابین‌ها، مادانجامین‌ها، هالیکلوناسیکلامین‌ها و آرنوسکلرین‌ها؛ آلکالوئیدهای پیریمیدینی چون لانسویک‌اسید، هیرتینادین و واریولین‌ها؛ آلکالوئیدهای پیریدینی نظیر آمفیمیدوزیدها و پیرینادین‌ها؛ آلکالوئیدهای پیرولی و پیرولوبامینوکینولینی همچون ماکالوآمین، دیسکورهابدین‌ها، تستیسیکامامین‌ها و باتزلین‌ها؛ ترکیبات پیرولی نظیر هیمنیالدرسین‌ها و نیز آلکالوئیدهای کینولینی چون آراگواسپونجین‌ها رنیرامایسین‌ها، رنیول و لیهویدین؛ ترکیبات استروئیدی چون پلانکینامین‌ها؛ لاکتون‌هایی نظیر تورکتاندرول‌ها، پالانول‌ها، کوشیکامیدها، پتروساسپونگیولیدها، 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

<sup>\*\*</sup>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

\*این پروژه با حمایت‌های بنیاد ملی نخبگان در قالب برنامه پسادکتری انجام پذیرفت.

## 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 به فردی بوده‌اند. اسفنج که از نظر فیلوژنتیکی از قدیمی‌ترین متازوان‌ها است (۱ و ۲)، یک منبع شگفت‌انگیز و ارزشمند از ترکیبات طبیعی دریایی است. این بی‌مهرگان دریازی، به شاخه اسپونجیارا<sup>۱</sup> (اسفنج‌تباران)، یا پوریفرا<sup>۲</sup> (روزنک‌تباران) تعلق دارند. اسفنج‌ها، از روی خصوصیات ظاهری به چهار رده شیشه‌ای<sup>۳</sup>، آهکی<sup>۴</sup>، شاخی<sup>۵</sup> و همگون‌سوزنه<sup>۶</sup> تقسیم‌بندی می‌گردند. اخیراً، رده جدیدی به نام پوریفرا اینسرتا سدیس<sup>۷</sup> نیز پذیرفته شده است. در حال حاضر، تعداد ۹۱۰۴ گونه اسفنج در بانک جهانی پوریفرا<sup>۸</sup> (<http://www.marinespecies.org/porif>) (WPD) به ثبت رسیده است که از این تعداد، ۷۹۲ گونه آهکی، ۶۸۷ گونه شیشه‌ای، ۱۲۶ گونه همگون‌سوزنه، ۷۵۰۴ گونه شاخی و یک گونه نیز متعلق به پوریفرا اینسرتا سدیس می‌باشند (۳ و ۴). اسفنج‌ها قابلیت تولید طیف وسیعی از ترکیبات را از طریق مکانیسم‌های مختلف دارند (۷-۵). برخی از توکسین‌های این جانوران، موجب سمیت در گونه‌های دیگر می‌شوند و برخی نیز کاربردهای دارویی دارند (۸-۱۱).

## 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 (۱۴-۱۲).

## 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 شده است. حفره میانی را اسپونگوسل<sup>۹</sup> 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<sup>۱۰</sup>، سیکون<sup>۱۱</sup> و لوکون<sup>۱۲</sup> تقسیم‌بندی نموده‌اند. لایه بیرونی اسپونوگوسل از سلول‌های چند ضلعی مسطح به نام پیناکوسیت<sup>۱۳</sup> 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 مزوهیل از مواد

<sup>8</sup> World Porifera Database

<sup>9</sup> Spongocoel

<sup>10</sup> Asconoid

<sup>11</sup> Syconoid

<sup>12</sup> Leuconoid

<sup>13</sup> Pinacocytes

<sup>1</sup> Spongiaria

<sup>2</sup> Porifera

<sup>3</sup> Hexactinellida

<sup>4</sup> Calcarea

<sup>5</sup> Demospongia

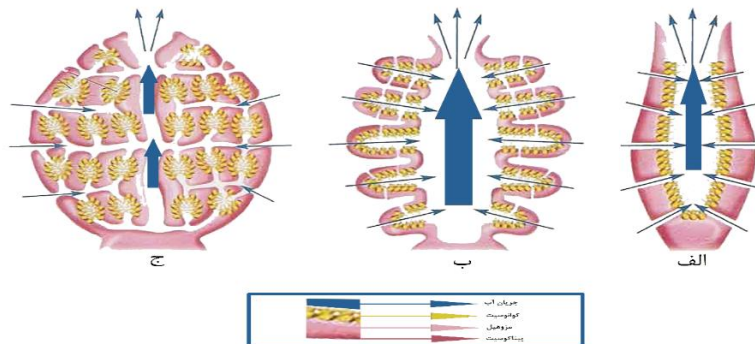
<sup>6</sup> Homoscleromorpha

<sup>7</sup> Porifera Incertae Sedis

پروتئینی یا کربوهیدرات ژلاتینی و طیف وسیعی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی یا آمیوسیت‌ها که آزادانه در آن جایجا 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 متشکل از سلول‌های تاژک‌دار 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 معلق 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 ریزپرزاها به پایه کوانوسیت رانده و سرانجام در یک

واکوئل<sup>۱۴</sup> (کریچه) محصور و هضم می‌شوند. ذرات غذایی بزرگ‌تر از ۰/۵ میکرون، توسط پیناکوسیت‌های پوشانیده شده در دیواره کانال‌های 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 گلیکوژن، چربی و یا توده‌های گلیکوپروتئینی در تزوسیت‌ها ذخیره می‌گردند. به دلیل سیستم کانالی متراکم و حجم گردش زیاد آب درون اسفنج، همه سلول‌های اسفنج در تماس نزدیک با آب قرار دارند و دفع مواد زائد نیتروژنه و تبادل گازهای تنفسی از طریق نفوذ ساده انجام می‌گیرد. با توجه به سیستم تغذیه و تنفسی، این دسته از آبزیان می‌توانند حاوی ترکیبات مختلف با خواص مختلف باشند (۱۸-۱۶).



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

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 شده‌است. اما در چند دهه

<sup>14</sup> Vacuole

### یافته‌ها

اطلاعات سم‌شناسی 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 سمی‌ترین ترکیبات شناخته شده از طبیعت، از اسفنج به دست آمده‌اند. فعالیت‌های بیولوژیکی چون اثرات ضدباکتری، ضدویروسی، ضدقارچی، ضد مالاریا، ضد التهابی، ضد دردی 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 نظیر سرطان تبدیل می‌کند.

### بحث

#### منشاء ترکیبات زهری اسفنج‌ها

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

خالی مطالعه‌ای که منحصراً به بررسی توکسینولوژی این جانداران و توکسین‌های آن‌ها بپردازد برای علاقه‌مندان این حوزه، احساس می‌گردد. لذا، از اهداف از این مطالعه مروری نظام‌مند، بررسی توکسینولوژی اسفنج‌های دریایی و توکسین‌ها 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 توکسینولوژی، توکسین، متابولیت ثانویه، آلکالوئید، پپتید، 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 مرتبطی یافت نشد. همچنین، با توجه به محدودیت بسیار مطالعات اختصاصی مربوط به توکسین‌ها در اسفنج، با جستجوی کلید واژه‌های "اسفنج و توکسین" در یک بازه بیشتر زمانی بین سال‌های ۱۹۸۰ تا ۲۰۲۱، در عنوان مقالات PubMed، سایفایندر<sup>۱۵</sup> (پایگاه داده برای بررسی ترکیبات شیمیایی) و پایگاه اطلاعاتی مارین‌لیت<sup>۱۶</sup> (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.

<sup>15</sup> Scifinder

<sup>16</sup> Marin Lit

## برخی علل بیولوژیکی سمیت

دلایل بیولوژیکی متعددی نظیر دفاع شیمیایی<sup>۱۷</sup>، حمله شیمیایی<sup>۱۸</sup>، زیست فرسایش<sup>۱۹</sup>، فعل و انفعالات شیمیایی در واکنش به همزیست، فعالیت‌های ضدانگلی<sup>۲۰</sup> و ضدباکتری<sup>۲۱</sup>، همزیستی در هتل‌های اسفنجی<sup>۲۲</sup> و وجود منشاء باستانی<sup>۲۳</sup>، 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 به‌کار برند (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 رقا، این مزیت را برای رقابت با سایر بی‌مهرگان دریایی فراهم می‌آورد (۱۹) (شکل ۲- ب). همچنین، برخی از گونه‌های اسفنج‌ها، کلسیت‌های محل زندگی خود مانند صخره‌های مرجانی و دیگر ساختارهای کربنات کلسیمی را تجزیه نموده و مجدداً 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 لیزوزومی می‌گردند (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،

اسفنج‌ها ممکن است در برابر موجوداتی که به‌صورت 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 (*Triaktrion 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<sup>۲۴</sup>، 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 به فردی 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<sup>۲۵</sup> داشته و قدمت طولانی بیش از چند صد سال دارند که به‌عنوان فسیل‌های زنده شناخته می‌شوند. در این مدت تکامل یافته‌اند و طی این سال‌ها وقت داشته‌اند تا از طریق مسیرهای بیوستنز متنوع، مواد شیمیایی جدید تولید کنند (۱ و ۳۵) (شکل ۲- ط).

<sup>17</sup>Chemical defense

<sup>18</sup>Chemical offence

<sup>19</sup>Bio-erosion

<sup>20</sup>Anti-parasitic

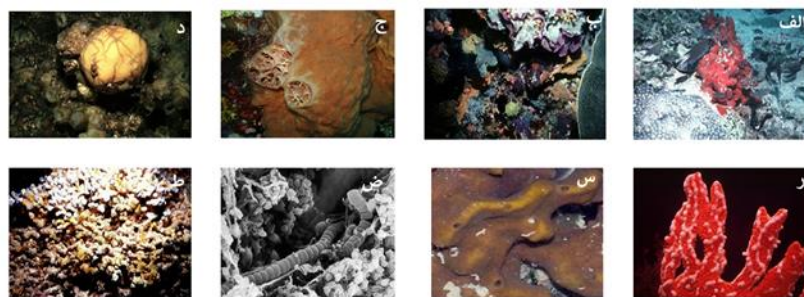
<sup>21</sup>Antibiotic

<sup>22</sup>Symbionts in sponge hotels

<sup>23</sup>Ancient Origins

<sup>24</sup>Symbionts in Sponge Hotels

<sup>25</sup>Ancient Origins

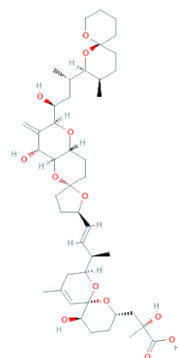


شکل ۲). برخی علل بیولوژیکی توکسیک بودن اسفنج‌های دریایی. (الف) ماهی‌ها در حال تغذیه از اسفنج *Monanchora unguiculata*؛ (ب) اسفنج *Myrmekeiderma granulata* و سایر بی‌مهرگان دریایی بی‌حرکت که برای زندگی بر روی صخره‌های مرجانی رقابت می‌کنند؛ (ج) گونه‌های *Cliona* مسئول بیشتر فرسایش زیستی و بازیافت کربنات کلسیم در صخره‌های مرجانی هستند؛ (د) اسفنج *Suberites sp* که ستاره‌های دریایی اکتینودرم افیوروتید سطح آن را پوشانده‌اند؛ (ر) مرجان زوآنتید (انگل) که روی اسفنج مایل به قرمز (*Triaktrion flabelliformis*) در حال رشد است؛ (س) اسفنج *Neopetrosia exigua* در برابر *S. aureus* اثر آنتی‌بیوتیکی دارد؛ (ض) تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی مربوط به سیانو باکتری‌های رشته‌ای *Oscillatoria sp.* که به‌عنوان مهمان در اسفنج *Dysidea* به‌عنوان یک هتل اسفنجی زندگی می‌کنند؛ (ط) اسفنج *Vaceletia sp.* یک "فسیل زنده" است 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) *Myrmekeiderma granulata* 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 (*Triaktrion 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 دینوفلاژلات‌های جنس‌های پروروستروم<sup>۲۸</sup>، بیشتر شامل پروروستروم لیما<sup>۲۹</sup> و پروروستروم کونکاووم<sup>۳۰</sup> و نیز دینوفیزیس<sup>۳۱</sup> عمدتاً شامل دینوفیزیس اکوتا<sup>۳۲</sup>، دینوفیزیس اکومینات<sup>۳۳</sup> و دینوفیزیس فورتی<sup>۳۴</sup> نیز تولید می‌گردند (۳۷).

برخی از توکسین‌های 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<sup>۲۶</sup> و نیز هالیکوندریا ملانودوسیا<sup>۲۷</sup> توصیف گردید (۳۶)؛ علاوه بر



شکل ۳) ساختار اوکادائیک اسید (منبع: پایکم)

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

<sup>31</sup> *Dynophysis*  
<sup>32</sup> *D. acuta*  
<sup>33</sup> *D. acuminata*  
<sup>34</sup> *D. fortii*

<sup>26</sup> *Halichondria okadai*  
<sup>27</sup> *H. melanodocia*  
<sup>28</sup> *Prorocentrum*  
<sup>29</sup> *P. lima*  
<sup>30</sup> *P. concavum*

PP2A هستند (۴۶). اخیراً، قدرت بازدارندگی آنالوگ اوکادائیک اسید، ۱۹- اپی اوکادائیک اسید<sup>۳۷</sup>، یا بلینیک اسید<sup>۳۸</sup> و به طور عمده روی PPI نشان داده شده است (۴۷). غلظت ۱۵۰ نانومولار ۱۹- اپی اوکادائیک اسید، موجب القاء همان اثرات نوروتوکسیک بر روی موش صحرائی 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 فزاینده‌ای 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.

مهار 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 فیکوتوکسین‌ها<sup>۳۵</sup>، توسط صدف‌ها، عمدتاً صدف‌های دوکفه‌ای و برخی ماهی‌ها، با تغذیه فیتوپلانکتون‌ها تجمع می‌یابد 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 (LD<sub>50</sub>) 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 ۱/۲-۱/۶ 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)، کشف نمودند که در سندرم DSP، این اوکادائیک اسید است که می‌تواند موجب مهار برخی پروتئین فسفاتازها<sup>۳۶</sup> (PP)، به ویژه پروتئین فسفاتاز نوع ۱ (PP1) و ۲A (PP2A) (۴۴)؛ و نیز پروتئین فسفاتازهای نوع ۴، ۵ و ۲B (PP2B)، PP4، PP5 گردند (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

<sup>37</sup> 19-epi-okadaic acid  
<sup>38</sup> Belizeanic Acid

<sup>35</sup> Phycotoxins  
<sup>36</sup> Protein Phosphatases (PP)

الکل‌ها، آلدئید یا کتون‌ها، دارای اکسیژن می‌باشند. ترین‌های هیدروکربنی بر اساس تعداد واحد ایزوپرن  $(C_5H_8)_n$  شامل انواع گوناگونی هستند. همی‌ترین<sup>۴۰</sup>، مونوترین<sup>۴۱</sup>، سزکویی‌ترین<sup>۴۲</sup>، دی‌ترین<sup>۴۳</sup>، سزترترین<sup>۴۴</sup>، تری‌ترین<sup>۴۵</sup>، تتراترین<sup>۴۶</sup> و پلی‌ترین<sup>۴۷</sup> که به ترتیب از ۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۸ واحد ایزوپرن و زنجیره بلندی از ایزوپرن‌ها تشکیل شده‌اند (۵۳ و ۵۴).

### آگلایزین‌ها<sup>۴۸</sup>

آگلایزین‌ها گروه بزرگی از توکسین‌ها و متابولیت‌های ثانویه اسفنج دریایی گونه آگلایس<sup>۴۹</sup> هستند. آگلایزین‌های A، B، C و D (شکل‌های ۴-۱-۴) دی‌ترینوئیدهای دو حلقوی با یک واحد  $\alpha$ -۹-متیل‌آدنینوم، با اثرات مهاری بر واکنش‌های آنزیمی  $Na^+/K^+ATP^{ase}$ ، از اسفنج دریایی نارنجی اوکیناویی گونه آگلایس، 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  $Na^+/K^+ATP^{ase}$  می‌باشد. آن‌ها قبلاً، پس از جداسازی، ماده سازنده ضد اسپاسم را که یک سزکویی‌تکوئوئید منحصر به فرد با واحد گوانیدیل اتیل سولفون<sup>۵۰</sup> بود، به نام آگلایسیدین-A<sup>۵۱</sup> (شکل ۵-۴)، معرفی نموده بودند.

پیمتل (Pimentel) و همکاران، در جستجوی داروهای جدید با منشاء طبیعی با پتانسیل ضدسرطانی، عمل آگلایزین B که یک ترکیب خالص شده از اسفنج دریایی

در سال‌های گذشته، تعداد فزاینده‌ای از مطالعات توکسیکولوژی، اثرات سمی اوکادائیک اسید را در سطوح مختلف، از جمله سمیت سلولی، سمیت ژنی، سمیت سیستم ایمنی، سمیت جنینی، سمیت عصبی و سرطان‌زایی 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 آوریل ۲۰۰۴ (Regulation (EC), No. 853/2004)، حداکثر سطح مجاز ۱۶۰ میکروگرم معادل اوکادائیک اسید در هر کیلوگرم را تعیین نموده است (۵۰). چهار سال بعد، سازمان ایمنی مواد غذایی اروپا<sup>۳۹</sup> (EFSA)، این سطح را به ۴۵ میکروگرم در کیلوگرم، کاهش داد تا از عوارض احتمالی این توکسین قوی جلوگیری نماید (۵۱). گذشته از عوارض ناخوشایند، این مکانیسم، دلیل اصلی تبدیل اوکادائیک اسید به یک ابزار فارماکولوژیکی بسیار ارزشمند در مطالعه پیام‌دهی سلولی گشته است (۵۲).

### برخی توکسین‌های ترینی

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

<sup>46</sup> Tetraterpene

<sup>47</sup> Polyterpene

<sup>48</sup> Agelasine

<sup>49</sup> Agelas sp.

<sup>50</sup> Guanidinylethylsulfone

<sup>51</sup> Agelasidine-A

<sup>39</sup> European Food Safety Authority

<sup>40</sup> Hemiterpene

<sup>41</sup> Monoterpene

<sup>42</sup> Sesquiterpene

<sup>43</sup> Diterpene

<sup>44</sup> Sesterterpene

<sup>45</sup> Triterpene

(Masayoshi) و همکاران، مشخص گردید که دی‌ترین‌های آلکالوئیدی آگلایزین‌های B، C و D، از یک اسفنج دریایی اندونزیایی از جنس آگلایس، نسبت به مایکوباکتریوم در دوره غیرفعال آن بسیار مؤثر می‌باشند. از این میان، مشخص گردید که آگلایزین D، مستقیماً به پروتئین نوترکیب BCG3185c متصل می‌شود. مشخص گردید که این پروتئین، یک هدف اصلی آگلایزین D است (۵۸).

استوت (Stout) و همکاران، تعداد نه دی‌ترین آلکالوئیدی را از اسفنج کارائیبی آگلایس سیتینا<sup>۵۴</sup> جداسازی نمودند که در این میان تنها آگلایزین E<sup>۵۵</sup> (شکل ۷-۴)، سمیت سلولی قوی علیه رده سلولی CLL برابر  $IC_{50}$  ۱۰ میکرومولار را نشان داد (۵۹).

چو (Chu) و همکاران، سه آلکالوئید دی‌ترینی سیتوتوکسیک ایزو-آگلایزین C (شکل ۸-۴)، آگلایزین J (شکل ۹-۴) و نمونکین G از آگلایس ناکاموری<sup>۵۶</sup> جمع شده در دریای چین جنوبی به دست آوردند که ایزو-آگلایزین C در برابر رده‌های سلولی HCT-116، K562 و HL-60، با مقادیر  $IC_{50}$  به ترتیب ۱۶، ۱۹/۸، ۱۲/۴ میکرومولار دارای سمیت سلولی بود (۶۰).

#### سایر توکسین‌های دریایی

یائو (Yao) و همکاران، آلکالوئید سزترین سولفات سیتوتوکسیک ۱۹- اوکسوفاسیوسپونجیا A (شکل ۱۰-۴) را از اسفنج گونه فاسیوسپونجیا<sup>۵۷</sup> جداسازی نمودند که در مقابل رده‌های سلولی LNCaP، LU-1 و MCF-7 به ترتیب با  $IC_{50}$  برابر ۲۱/۸، ۵ و ۱۳/۴ میکرومولار سیتوتوکسیک بود (۶۱).

آگلایس کلاترودس بود<sup>۵۲</sup> را برای سمیت سلولی توسط روش MTT، بر دو سلول سرطانی پستان انسانی (SKBr3 و MCF-7)، سلول‌های سرطان پروستات (PC-3) و نیز فیروبلست‌های انسانی، به علاوه تغییرات در غلظت‌های کلسیم داخل سلولی، مورد مطالعه قرار دادند. میزان زنده مانی سلولی با آگلایزین B در هر دو رده سلول سرطانی پستانی MCF-7 و SKBr3، به ترتیب با  $IC_{50}$  حدود ۲/۹۹ و ۳/۲۲ میکرومولار و در مقایسه با فیروبلست‌ها (۳۲/۹۱ میکرومولار) کمتر بود؛ همچنین، میزان  $IC_{50}$  برای PC-3 برابر ۶/۸۶ میکرومولار بود. آگلایزین 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 پرفیوژن، مشاهده گردید که این توکسین، موجب رهاسازی کلسیم از شبکه آندوپلاسمی می‌گردد. همچنین، نشان داده شد که آگلایزین B، یک مهار قوی  $Ca^{2+}$ -ATPase را در شبکه آندوپلاسمی ایجاد می‌نماید. این ترکیب موجب قطعه قطعه شدن DNA و کاهش بیان ضد آپوپتوزی پروتئین Bcl-2 و فعال‌سازی کاسپاز می‌گردد (۵۶). در مطالعه کوبایاشی (Kobayashi) و همکاران، نیز نشان داده شده بود که آگلایسیدین C<sup>۵۳</sup> (شکل ۴-۶) و آگلایزین B، موجب مهار قوی  $N^{+}/K^{+}$ -ATPase مغزی و کلیوی و همچنین،  $Ca^{2+}$ -ATPase شبکه آندوپلاسمی توسط اسفنج دریایی می‌گردد (۵۷).

یکی از مهم‌ترین دلایل شیوع گسترده سل، توانایی خاموش شدن عامل ایجاد کننده آن، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس است. کشف ترکیبات جدید ضد مایکوباکتریوم، مؤثر در هر دو حالت فعال و خفته از نیازهای مبرم دارویی به‌شمار می‌آید. در مطالعه ماسایوشی

<sup>55</sup> Agelasine E

<sup>56</sup> Agelas nakamura

<sup>57</sup> Fasciospongia sp

<sup>52</sup> Agelas clathrodes

<sup>53</sup> Agelasidine C

<sup>54</sup> Agelas citrina

نتایج مطالعه حامد (Hamed) و همکاران، بر روی اثر ترکیب (-)-N- متیل ملامنون- A بر روی سلول‌های H4IIE نتایج مشابهی را نشان داد؛ ترکیب (-)-N- متیل ملامنون- A، فعالیت سیتوتوکسیک ضعیفی را با مقدار IC<sub>50</sub> بیش از ۵۰ میکرومولار و (-)-۴- متیلامینوآوارون و (-)-۳- متیلامینوآوارون، مقادیر IC<sub>50</sub> به ترتیب ۴۰ و ۲۵ میکرومولار را نشان دادند (۶۵).

مطالعات انجام شده بر روی ترکیبات ۲- (۲'-دی بروموفنونکسی) -۳،۴،۵،۶- تترابروموفنونول<sup>۶۴</sup> (شکل ۱۵-۴)، ۲- (۲'، ۴'-دی بروموفنونکسی) -۴،۶- دی بروموفنونول<sup>۶۵</sup> (شکل ۱۶-۴) و ۲- (۲'، ۴'-دی بروموفنونکسی) -۳،۵- دی بروموفنونول<sup>۶۶</sup> (شکل ۱۷-۴) (۶۶) و ناکیجینول<sup>۶۷</sup> G (شکل ۱۸-۴) (۶۷) استخراج شده از اسفنج‌های دریایی، نشان دادند که این ترکیبات با قابلیت مهار PTP1B می‌توانند برای کنترل چاقی و دیابت استفاده شوند.

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

مطالعات لی (Li) و همکاران، بر روی ترکیبات استخراج شده از اسفنج گونه گونه داکتیلوسپونگیا<sup>۷۰</sup> شامل داکتیلوسپونجنون<sup>۷۱</sup> A، B، D (شکل ۲۷-۴)،

بر اساس مطالعه سیاگلیا (Ciaglia) و همکاران، ترکیبات DHG<sup>۵۸</sup> شکل ۱۱-۴ از طریق تداخل در ترشح سایتوکین‌ها، مسیرهای التهابی را مهار می‌کند و قابلیت استفاده به‌عنوان یک ماده ضد التهابی موضعی را داراست (۶۲). همچنین، مطالعه روابط ساختار فعالیتی مشتقات سزکوئی‌ترین‌های جدا شده از اسفنج دریایی گونه سربریفورمیس توسط وان‌کیم (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<sup>۵۹</sup> با ساختار نشان داده شده در شکل ۱۲-۴ می‌تواند ماده ضدالتهابی قوی‌ای باشد (۶۳).

اسفنج دیسیدنا اوارا<sup>۶۰</sup> منبع سرشاری از سزکوئی‌ترین آلکالوئید کینونی یا هیدروکینونی است که فعالیت‌های مختلف ضدلشمانیایی، ضدپلاسموئیدی، ضدشیتوزومی و سیتوتوکسیستی را نشان داده است. سزکوئی‌ترین‌های (-)-۴- متیلامینوآوارون<sup>۶۱</sup> (شکل ۱۳-۴)، (-)-N- متیل ملامنون- A<sup>۶۲</sup> و (-)-۳- متیلامینوآوارون<sup>۶۳</sup> (شکل ۱۴-۴) جدا شده از دیسیدنا اوارای دریای مدیترانه در فتحیه ترکیه جداسازی نمودند که مشخص گردید ترکیب (-)-۳- متیلامینوآوارون بسیار توکسیک است. هر چند، ترکیب (-)-N- متیل ملامنون- 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 به‌ترتیب سیتوتوکسیسته ضعیفی را برای سه ترکیب (-)-۴- متیلامینوآوارون، (-)-N- متیل ملامنون- A و (-)-۳- متیلامینوآوارون با مقادیر IC<sub>50</sub> به ترتیب ۹، ۵۰ و ۴۵ میکرومولار را نشان داد (۶۴).

<sup>65</sup> 2-(2',4'-dibromophenoxy)-4,6-dibromophenol

<sup>66</sup> 2-(2',4'-dibromophenoxy)-3,5-dibromophenol

<sup>67</sup> Nakijinol

<sup>68</sup> Dysivillosin

<sup>69</sup> Hipposponlachnin

<sup>70</sup> Dactylospongia

<sup>71</sup> Dactylospongenone

<sup>58</sup> 9, 11-dihydrogracilin A

<sup>59</sup> Ilimaquinone

<sup>60</sup> *Dysidea avara*

<sup>61</sup> (-)-4'-methylaminoavarone

<sup>62</sup> (-)-N-methylmelemeleone-A

<sup>63</sup> (-)-3'-methylaminoavarone

<sup>64</sup> 2-(2'-dibromophenoxy)-3,4,5,6-tetrabromophenol

گویی (Gui) و همکاران به بررسی فعالیت ضدالتهابی دیسیدینوئید B<sup>۷۴</sup> (شکل ۳۹-۴) در سلول‌های ماکروفاژ موش RAW264.7 تحریک شده با LPS و گورخر ماهی تحریک شده با CuSO<sub>4</sub> پرداختند و نشان دادند که این ترکیبات از طریق فعال‌سازی TNF- $\alpha$  و IL-6 نقش مهمی در تنظیم التهاب دارند (۷۴).

بر اساس مطالعات لئو (Luo) و همکاران، ترکیبات داکتیلوسپین A-E<sup>۸۵</sup> (شکل‌های ۴۴-۴۰-۴)، اثرات ضدالتهابی قوی از طریق مهار تولید NO در غلظت ۱۰ میکرومتر نشان داد. علاوه بر این، میزان تکثیر سلول‌های RAW 264.7 تحت تأثیر ۱۰ میکرومولار از این ترکیب ۱۵۱/۲ درصد بود، که نشان می‌دهد اثر سیتوتوکسیتی ندارد. ارزیابی بیولوژیکی نشان داد که میزان R- $\gamma$  متوکسی بوتنولید بر فعالیت این ترکیب تأثیر مثبت می‌گذارد (۷۵).

تای (Tai) و همکاران، گزارش دادند که ترکیب ۱۷-دهیدروکسیسپونالاکتون<sup>۸۶</sup> (شکل ۴۵-۴)، به‌طور قابل توجهی تولید آنیون سوپراکسید و انتشار الاستاز را در غلظت ۱۰ میکرومولار کاهش می‌دهد و همچنین نتایج مطالعات آن‌ها نشان داد شد که ترکیب (-) اسپونالیزولید B<sup>۸۷</sup> (شکل ۴۶-۴) دارای فعالیت مهار قوی در برابر تولید آنیون سوپراکسید در همان غلظت است. با توجه به فعالیت غیرسیتوتوکسیک و اثر مهار قوی نسبت به تولید آنیون سوپراکسید و آزادسازی الاستاز، این دو ترکیب را می‌توان از عوامل ضدالتهابی امیدوار کننده محسوب نمود (۷۶).

انانتیومر مملئون<sup>۷۲</sup> B (شکل ۲۸-۴)، دیسیدامین<sup>۷۳</sup> N (شکل ۲۹-۴) و O-۱۹-متیل‌پلورول<sup>۷۴</sup> (شکل ۳۰-۴) نشان داد که این ترکیبات اثرات مهار قوی برای تولید سیتوکین‌های التهابی (IL-6، IL-1 $\beta$ ، IL-8 و PEG2) در سلول‌های THP-1 تحت تأثیر LPS در غلظت‌های IC<sub>50</sub> ۲/۱-۹/۵ میکرومولار دارند (۷۰).

مطالعات لی و همکاران بر روی پوپولوهونون H<sup>۷۵</sup> (شکل ۳۱-۴) استخراج شده از اسفنج گونه داکتیلوسپونجیا الگانس نشان دادند که این ترکیب در غلظت ۱۰ میکرومولار دارای فعالیت مهار قوی در برابر IL-6 که یک سیتوکین التهابی است، دارا می‌باشد (۷۱). گویی (Gui) و همکاران، گزارش کردند که سپتوزون A<sup>۷۶</sup> (شکل ۳۲-۴) در گورخر ماهی فلورسنت تحریک شده با CuSO<sub>4</sub>، فعالیت ضدالتهابی از طریق غیرفعال‌سازی مسیر پیام‌دهی NF-kB نشان می‌دهد (۷۲).

بر اساس مطالعات چئو (Cheu) و همکاران، ترکیبات اسپونالاکتون<sup>۷۷</sup> (شکل ۳۳-۴)، O-۱۷-استیل اسپیسپونجیاتریول<sup>۷۸</sup> (شکل ۳۴-۴)، O-۱۷-استیل اسپونجیاتریول<sup>۷۹</sup> (شکل ۳۵-۴)،  $\alpha$ ۱۵،  $\alpha$ ۱۶-دی ماتوکسی-۱۵،۱۶-دی هیدروپیسپونجیاتریول<sup>۸۰</sup> (شکل ۳۶-۴)،  $\alpha$  ۱۵- اتوکسی اپی اسپونجیاتریول-۱۶- (H۱۵) وان<sup>۸۱</sup> (شکل ۳۷-۴) و اپیسپونجیاتریول<sup>۸۲</sup> (شکل ۳۸-۴) با مهار تولید NO فعالیت ضدالتهابی از خود نشان می‌دهند که فعالیت‌های ضعیف‌تر اسپونالاکتون در مقایسه با سایر ترکیبات نشان می‌دهد که حلقه A<sub>2</sub>-oxo-3-هیدروکسی سیکلوهگزان<sup>۸۳</sup> برای فعالیت مهار قوی ضروری است (۷۳).

<sup>80</sup> 15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -dimethoxy-15,16-dihydroepispongatriol

<sup>81</sup> 15 $\alpha$ -ethoxyepispongatriol-16(15H)-one

<sup>82</sup> Epispongatriol

<sup>83</sup> 2-oxo-3-hydroxycyclohexane ring A

<sup>84</sup> Granulosane

<sup>85</sup> Dactylospene

<sup>86</sup> 17-dehydroxysonalactone

<sup>87</sup> Sponalisolide

<sup>72</sup> Ent-melemeleone

<sup>73</sup> Dysidaminone

<sup>74</sup> 19-O-methylpelorol

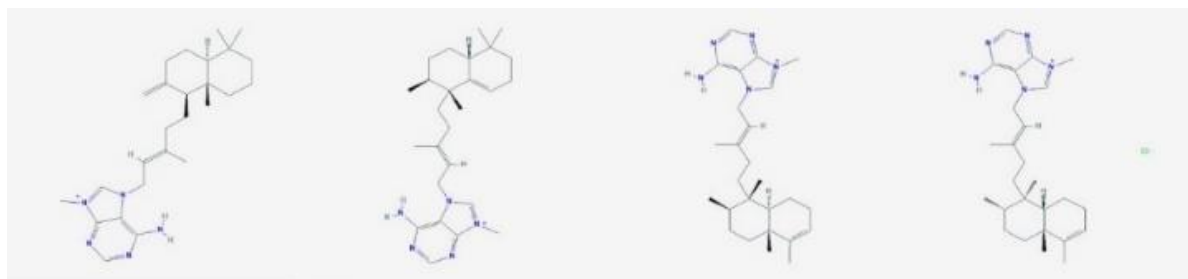
<sup>75</sup> Popolohuanone

<sup>76</sup> Septosone

<sup>77</sup> Sponalactone

<sup>78</sup> 17-O-acetylepispogatriol

<sup>79</sup> 17-O-acetylspongatriol

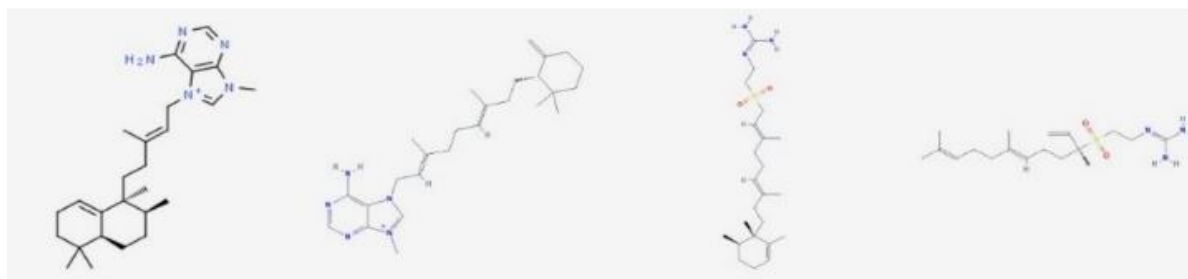


(۴)

(۳)

(۲)

(۱)

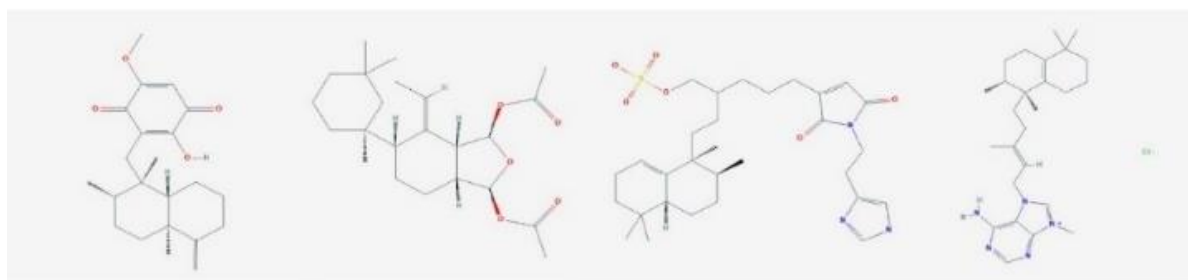


(۸)

(۷)

(۶)

(۵)

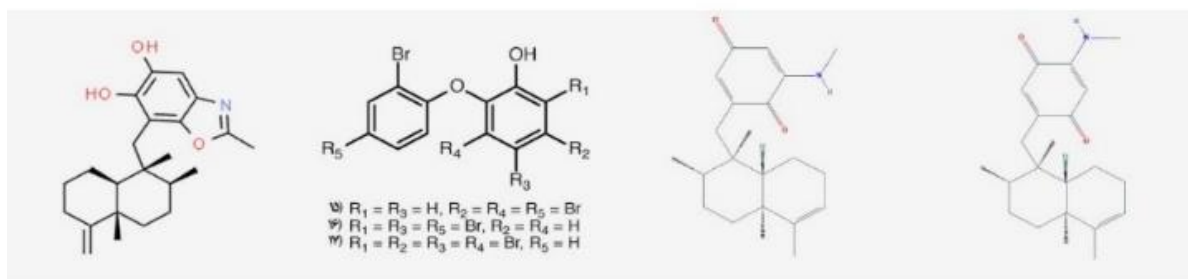


(۱۲)

(۱۱)

(۱۰)

(۹)

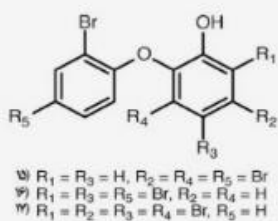


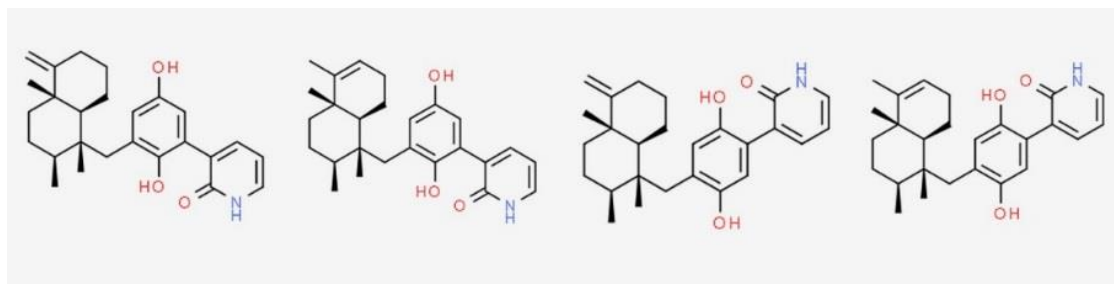
(۱۸)

(۱۵، ۱۶، ۱۷)

(۱۴)

(۱۳)



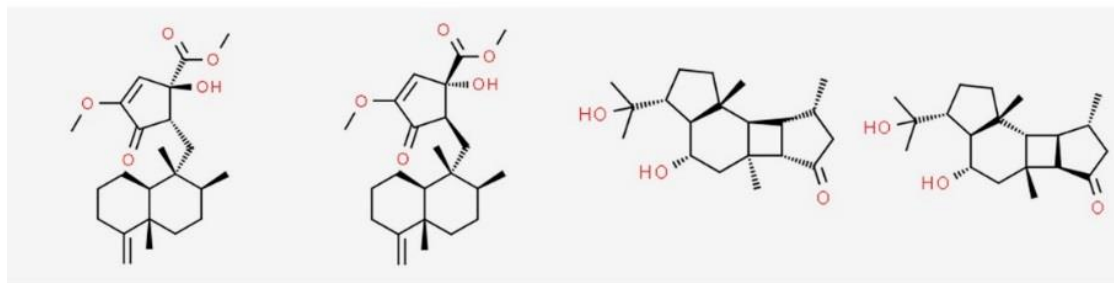


(۲۲)

(۲۱)

(۲۰)

(۱۹)

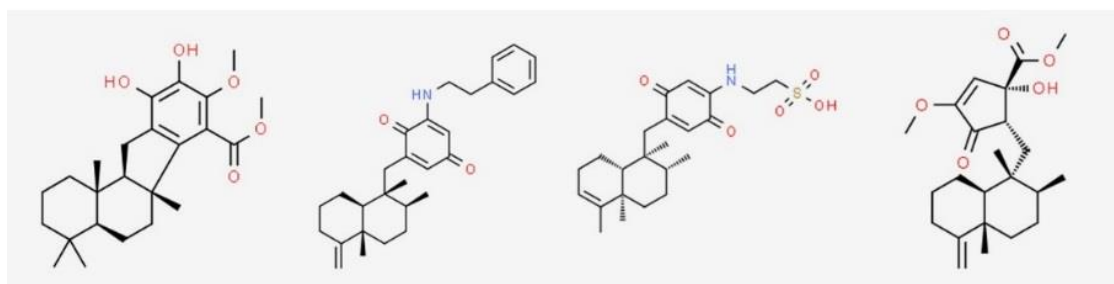


(۲۶)

(۲۵)

(۲۴)

(۲۳)

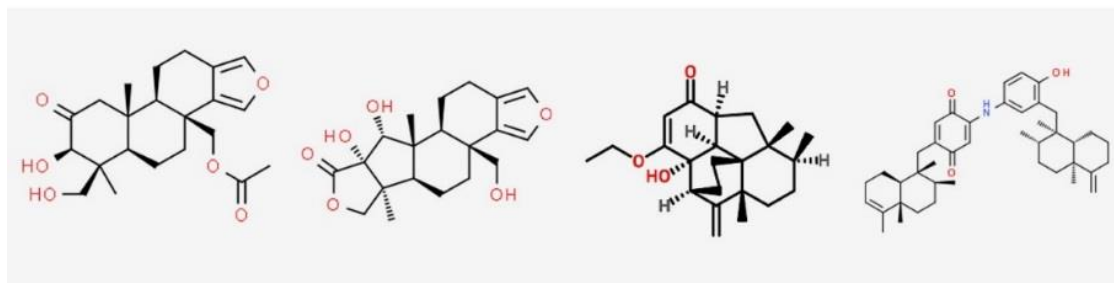


(۳۰)

(۲۹)

(۲۸)

(۲۷)

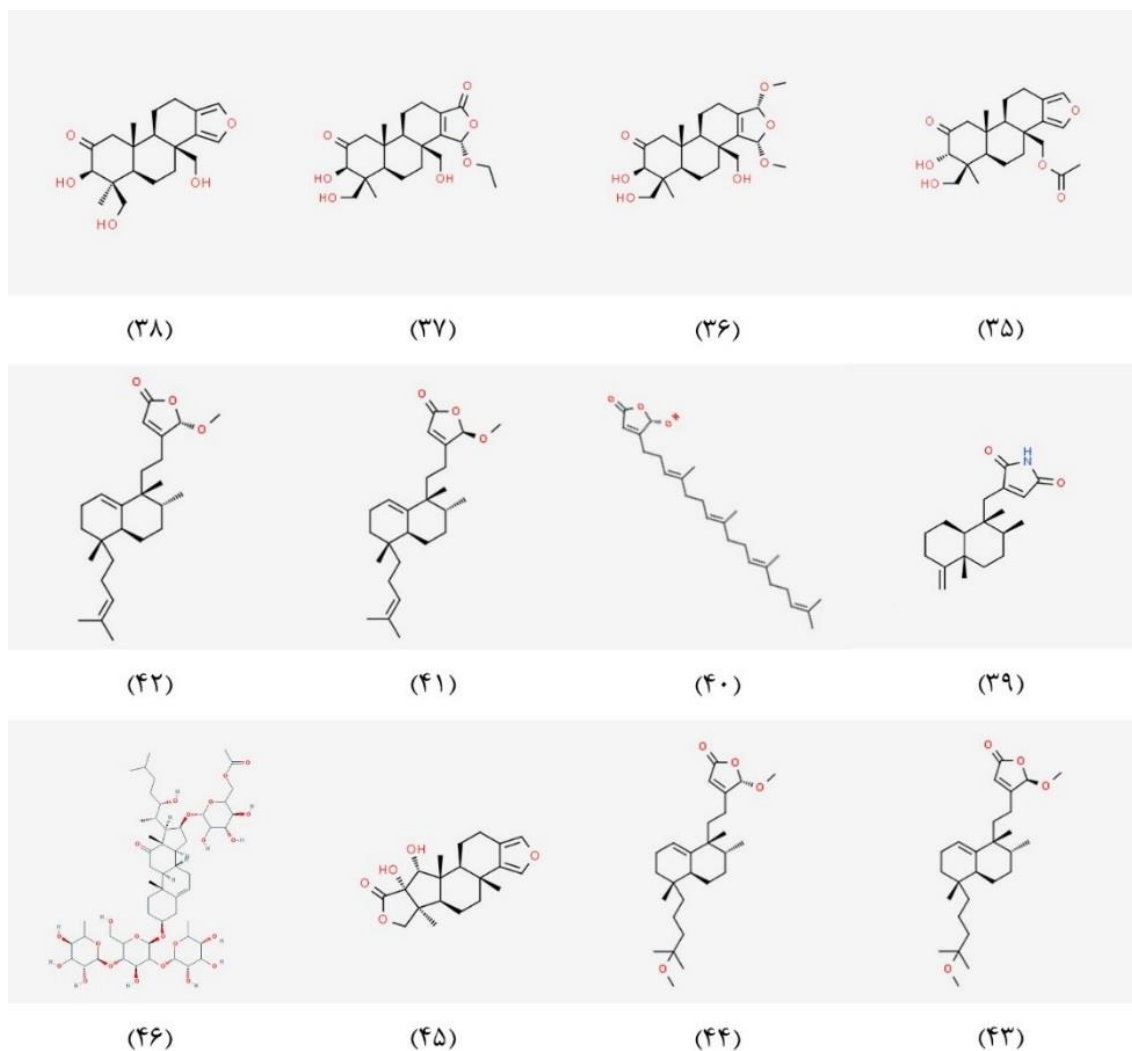


(۳۴)

(۳۳)

(۳۲)

(۳۱)



شکل ۴) ساختارهای برخی از ترپن‌ها و ترپنوئیدهای استخراج‌شده از اسفنج‌های دریایی

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

در جدول (۱)، مثال‌های بیش‌تر از ترکیبات ترپنی و ترپنوئیدی استخراج شده از گونه‌های مختلف اسفنج دریایی و یا همزیست‌های آن‌ها، بر اساس مطالعات انجام گردیده در مناطق مختلف دنیا، طی سال‌های ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱ لحاظ شده است. بیشترین ترکیبات ترپنی، مربوط به اسفنج هریتوس ارکتوس بود که از آب‌های کشورهای مختلف چین، تایلند و ترکیه جمع‌آوری شده‌اند.

در جدول (۱)، مثال‌های بیش‌تر از ترکیبات ترپنی و ترپنوئیدی استخراج شده از گونه‌های مختلف اسفنج دریایی و یا همزیست‌های آن‌ها، بر اساس مطالعات انجام گردیده در مناطق مختلف دنیا، طی سال‌های ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱ لحاظ شده است. بیشترین ترکیبات ترپنی، مربوط به اسفنج هریتوس ارکتوس بود که از آب‌های کشورهای مختلف چین، تایلند و ترکیه جمع‌آوری شده‌اند.

جدول ۱) برخی از ترین‌ها و ترپنوئیدهای استخراج‌شده از اسفنج‌های دریایی و یا همزیست‌های آن‌ها بر اساس مطالعات طی سال‌های ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱

اسفنج	ترکیب	محل نمونه برداری	منبع
گونه آکانتودندریلا <sup>۹۰</sup>	۳-بتا-استوکسی-۱۵-هیدروکسیاسپونجیا-۱۲-ان <sup>۸۸</sup> ۳-متیلاسیونجیا-۳ و ۱۲-دی ان-۱۶-وان <sup>۸۹</sup>	اسپانیا	(۷۷)
آگلانس موریتانیا <sup>۹۳</sup>	(-)-۸'-اوکسو-آگلاسین <sup>۹۱</sup> B (+)-۸'-اوکسو-آگلاسین C (+)-آگلاسین <sup>۹۲</sup> B (+)-۸'-اوکسو-آگلاسین E (-)-۸'-اوکسو-آگلاسین D آگلاسین D.V	چین	(۷۸)
آگلانس ناکامورایی <sup>۹۵</sup>	آگلاسین G آکلین <sup>۹۶</sup> B	ژاپن	(۷۹)
	ایزوآگلاسین <sup>۹۶</sup> C.B آگلاسین J.B نموکین <sup>۹۷</sup> G ۲-اکسی-آگلاسیدین <sup>۹۸</sup> B (-)-آگلاسیدین <sup>۹۹</sup> C		(۶۰)
گونه آگلانس <sup>۱۰۱</sup>	(-)-آگلامید <sup>۱۰۰</sup> D	چین	(۸۰)
	ژلاماسین <sup>۱۰۲</sup> B-A	اوکیناوا	(۸۱)
اکسینسا وریبیلز <sup>۱۱۳</sup>	اکسیریابیلین <sup>۱۰۳</sup> D-A اناتیومر استیلوتلین <sup>۱۰۲</sup> سلین <sup>۱۰۵</sup> کاورنوزین <sup>۱۰۶</sup> ۸، ۱۳-سکو کاورنوزین <sup>۱۰۷</sup> E <sup>۱۰۸</sup> (+) هیپولید <sup>۱۰۸</sup> (+) (+)-(E۶) - نومانوآلید <sup>۱۰۹</sup> C <sup>۱۱۰</sup> (R۲,R۳)-۱۸،۱۴-سکولوفاریولید <sup>۱۱۱</sup>	چین	(۸۲)
	کاکوسپونجین <sup>۱۱۱</sup> A لوفاریولید <sup>۱۱۲</sup> C (Z) - نومانوآلید هیپولید J		(۸۳)
چلوناپلیسیلا <sup>۱۱۹</sup>	کاکولید <sup>۱۱۵</sup> L-A کاکولیک اسید <sup>۱۱۶</sup> C-A	استرالیا	(۸۴)
	ایزوکوپالانول <sup>۱۱۷</sup>	اندونزی	(۸۵)
	ماکفارلندین <sup>۱۱۸</sup> H.G.F.D	نیوزلند	(۸۶)
داکتیلوسپونجیا الگانس <sup>۱۲۱</sup>	پوپولوهونون <sup>۱۲۰</sup> G.H.I.C.B	چین	(۷۱)
	ناکجی کونون <sup>۱۲۲</sup> V ایلمیکونون <sup>۱۲۳</sup> سمنوسپونجین <sup>۱۲۴</sup> دایکتیوسراتین <sup>۱۲۵</sup> C	اندونزی	(۷۸)
	ایلمیکونون ۵-پی - ایلمیکونون	کاوایی - هاوایی	(۸۸)

114 Cacospongia sp.  
115 Cacolide  
116 Cacolic acid  
117 Isocopalanol  
118 Macfarlandin  
119 Chelonaplyssilla sp.  
120 Popolohuanone  
121 Dactylospongia elegans  
122 Nakijiquinone  
123 Illimaquinone  
124 Smenospongine  
125 Dyctiocerateine

101 Agelas sp.  
102 Gelamasine  
103 Axiriabilines  
104 Ent-stylotelline  
105 Selinene  
106 Cavernosine  
107 8,13-secocavernosine  
108 Hippolide  
109 Neomanoalide  
110 Secoluffariolide  
111 Cacospongine  
112 Luffariolide  
113 Axinyssa variabilis

88 3β-acetoxy-15-hydroxyspongia-12-en  
89 3-methylspongia-3,12-dien-16-one  
90 Acanthodendrilla sp  
91 8'-oxo-agelasine  
92 Agelasine  
93 Agelas mauritiana  
94 Ageline  
95 Agelas nakamurai  
96 Isoagelasine  
97 Nemoechine  
98 2-oxo-agelasine  
99 (-)-agelasidine  
100 (-)-Agelamide

		<p>سمنوسپونجین                  سمنوسپونجین<sup>۱۲۶</sup>                  سمنوسپونجین                  سمنوسپونجین<sup>۱۲۷</sup>                  سمنوسپونجین                  دیکتوسراتین<sup>۱۲۸</sup> C.B.A                  کائو آمید<sup>۱۲۹</sup>                  ۲۰-دمتوکسی-۲۰-ایزوپنتیل آمینو داکتیل کونینون<sup>۱۳۰</sup> D                  ۲۰-دمتوکسی-۲۰-ایزوبوتیل آمینو داکتیل کونینون<sup>۱۳۱</sup> D</p>	
(۸۹)		۱۹-متوکسی-دیکتوسراتین- <sup>۱۳۲</sup> A	
(۹۰)	اندونزی	<p>داکتیلوسپونجین<sup>۱۳۳</sup> H.G                  پلورول<sup>۱۳۴</sup>                  ۵-ای-ایلیمیکونینون                  ۵-ای-سمنوسپونجین                  ۵-ای-سمنوسپونجین                  ناکیچی کونینون G.D-A                  سمنوسپونجین C                  ایزوسپونجیا کونینون<sup>۱۳۵</sup>                  ایزوسمنوسپونجین                  ۵-ای-ناکیچی کونینون Q</p>	
(۹۱)	چین	الگاستون <sup>۱۳۶</sup> A	
(۷۵)		<p>داکتیلوسپین<sup>۱۳۷</sup> E-A                  لوفاریلولید<sup>۱۳۸</sup>                  فوروسپینوسولین<sup>۱۳۹</sup> B</p>	
(۹۲)		<p>نئوایزوسمنوسپونجین<sup>۱۴۰</sup>                  ناکیچی کونینون G.N.I                  (-) - دیکتوسراتین<sup>۱۴۱</sup> C</p>	متاکرومی داکتیلوسپونجیا <sup>۱۴۲</sup>
(۷۰)		<p>داکتیلوسپونجین D-A                  انانتیومر مملئون<sup>۱۴۳</sup> B                  مملئون E-C                  دیسیدامین<sup>۱۴۴</sup> N                  ۱۹-O-متیل پلورول<sup>۱۴۵</sup>                  پلورول                  ۱۷-O-استیل آوارول<sup>۱۴۶</sup>                  ۲۰-O-استیل آوارول                  ۲۰-O-استیل نئو آوارول<sup>۱۴۷</sup></p>	گونه داکتیلوسپونجیا <sup>۱۴۸</sup>
(۹۳)	قطب جنوب	<p>داروینولید<sup>۱۴۹</sup>                  اپلی سولفورین<sup>۱۵۰</sup>                  ۹،۱۱-دی هیدروگراسیلین<sup>۱۵۱</sup> A                  تتراهیدرو آپلیسولفورین<sup>۱۵۲</sup>                  ممبرانولید<sup>۱۵۳</sup>                  گلاسیولید<sup>۱۵۴</sup>                  کادلینولید<sup>۱۵۵</sup> C                  دندریلین<sup>۱۵۶</sup> D-A                  ۸-کتو دی هیدروگراسیلین<sup>۱۵۷</sup>                  ازونید<sup>۱۵۸</sup></p>	دندریلا آنتارکتیکا <sup>۱۶۰</sup>

148 Dactylospongia sp.  
 149 Darwinolide  
 150 Aplysulphurin  
 151 Dihydrogracilin  
 152 Tetrahydroaplysulphurin  
 153 Membranolide  
 154 Glaciolide  
 155 Cadlinolide  
 156 Dendrinin  
 157 Ketodihydrogracilin  
 158 Ozonide  
 160 Dendrilla antarctica

136 Eleganstone  
 137 Dactylospene  
 138 Luffariellolide  
 139 Furospinosulin  
 140 Neosomenospongine  
 141 Dictyoceratin  
 142 Dactylospongia metachromia  
 143 Ent-melemeleone  
 144 Dysidaminone  
 145 19-O-methylpelorol  
 146 Acetylavaro  
 147 Acetylnaoavarol

126 Smenospongiorine  
 127 Smenospongidine  
 128 Dictyoceratin  
 129 Kauamide  
 130 20-demethoxy-20-isopentylaminodactyloquinone  
 131 20-demethoxy-20-isobutylaminodactyloquinone  
 132 19-methoxy-dictyoceratin-A  
 133 Dactylospongenone  
 134 Pelorol  
 135 Isospongiaquinone

		تریول <sup>۱۵۹</sup>	
(۹۴)	استرالیا	اپلی سولفورین تتراهیدروآپلیسولفورین-۱ ممبرانولید داروینولید ممبرانولید <sup>۱۶۶</sup> H-A	
(۶۲)		۹۰،۱۱- دی هیدروگراسیلین A	دندریلا ممبرانوزا <sup>۱۶۲</sup>
(۹۵)	قطب جنوب	دندریول <sup>۱۶۳</sup> ۱ آپلیروزولها <sup>۱۶۴</sup> (۳ ترکیب)	دندریلا رزا <sup>۱۶۵</sup>
(۹۶)		سینرول <sup>۱۶۶</sup> K-A	
(۹۷)		اسپیروترون <sup>۱۶۷</sup> B-A	دیسیدیا اتریایا <sup>۱۶۸</sup>
(۹۸)		گرانولوزان <sup>۱۶۹</sup> A	دیسیدیا گرانولوزا <sup>۱۷۰</sup>
(۷۴)	چین	دیسیدینوئید <sup>۱۷۱</sup> B دی سی سی گی هون <sup>۱۷۲</sup> A نئوآوارول <sup>۱۷۳</sup> آوارول <sup>۱۷۴</sup> نئوآوارون <sup>۱۷۵</sup> آوارون <sup>۱۷۶</sup> دی سی هیربول <sup>۱۷۷</sup> B آوپایران <sup>۱۷۸</sup> ۲-(Sa8.Sa4.S2.R1)-۵.a ۴.۲.۱- ترا متیل-۴.۳.۲.۱-اکتاهیدرو نفتالن-۱- استیک اسید ۲-(Sa8.Sa4.S2.R1)-۵.a ۴.۲.۱- ترا متیل-۴.۳.۲.۱-اکسو-۴.۳.۲.۱-اکتاهیدرو نفتالن-۱- استیک اسید <sup>۱۷۹</sup>	دیسیدیا سپتوزا <sup>۱۸۰</sup>
(۷۲)		سپتوزون <sup>۱۸۱</sup> C-A	
(۹۹)		(+)-۱۹- متیل آمینوآوارون <sup>۱۸۲</sup> (-)-۲۰- متوکسی نئوآوارون <sup>۱۸۳</sup> (+)-۲۰- متوکسی آوارون <sup>۱۸۴</sup> (+)-۲۰.۱۷- دی متوکسی آوارون <sup>۱۸۵</sup> (+)-۱۹- متوکسی آوارون <sup>۱۸۶</sup> (-)-۲۰- فن اتیل آمینوآوارون <sup>۱۸۷</sup> (-)-۲۰- متیل آمینوآوارون <sup>۱۸۸</sup>	گونه دیسیدیا <sup>۱۸۷</sup>
(۱۰۰)	استرالیا	دیسیدالاکتام <sup>۱۸۸</sup> F-A ۱۵-O- اتیل دیسیدالاکتام <sup>۱۸۹</sup> C	
(۶۸)	چین	دیزیبولوزین <sup>۱۹۰</sup> D-A	دیسیدیا ویلوسا <sup>۱۹۱</sup>
(۱۰۱)	کوبا	اریلوساید W2.W1.W.V3.V2.V1.F8	اریلوس گافریلی <sup>۱۹۲</sup>
(۱۰۲)	چین	یوپنیاستال <sup>۱۹۳</sup> B-A ۱- متوکسی-هیدروپراوستینید <sup>۱۹۴</sup> A1 هیدروبرکلین <sup>۱۹۵</sup> B ۲۲-داکسی-۱۰-اکسو مینیولوتلاید <sup>۱۹۶</sup> B ۲۲-داکسی مینیولوتلاید <sup>۱۹۷</sup> B پروستینوئید <sup>۱۹۸</sup> A3.A1	گونه اوپنسیلیوم A۶-۲۰۱۹ (فارچ جدا شده از پلاکورتیس <sup>۲۰۲</sup> )

188 Dysidealactam  
189 Ethyldysidealactam  
190 Dysivillosin  
191 *Dysidea villosa*  
192 *Erylus goffrilleri*  
193 Eupeniactal  
194 1-methoxy-hydropreaustinoid  
195 Hydroberkeleyone  
196 22-deoxy-10-oxominiolutelide  
197 Deoxyminiolutelide  
198 Preaustinoid  
201 Eupenicillium sp. 6A-9  
202 Plakortis

175 Neoavarone  
176 Avarone  
177 Dysiherbol  
178 Avapyran  
179 2-((1R,2S,4aS,8aS)-1,2,4a,5-tetra-  
methyl-7-oxo-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahy-  
dronaphthalen-1-yl) acetic acid  
180 *Dysidea septosa*  
181 Septosone  
182 Methylaminoavarone  
183 Methoxyneoavarone  
184 Methoxyavarone  
185 Dimethoxyavarone  
186 Phenethylaminoavarone  
187 *Dysidea* sp

159 Triol  
161 Membranoid  
162 *Dendrilla membranosa*  
163 Dendrilol  
164 Aplyroseols  
165 *Dendrilla rosea*  
166 Cinerol  
167 Spiroetherone  
168 *Dysidea etheria*  
169 Granulosane  
170 *Dysidea granulosa*  
171 Dysidinoid  
172 Dysicigyhone  
173 Neoavarol  
174 Avarol



		<p>سکو-منوآلید-۲۵-متیل اتر<sup>۲۴۰</sup>                  ارکتوسفورانون<sup>۲۴۱</sup> B-A                  (Z۶) -نئومانوآلید-۲۴-استات<sup>۲۴۲</sup>                  (α و β) ۲۴-O-متیل منوآلید<sup>۲۴۳</sup>                  B لوفاریولید<sup>۲۴۴</sup>                  مانوآلید<sup>۲۴۵</sup>                  (E۶) - و (Z۶) -نئومانوآلید<sup>۲۴۶</sup>                  سکو مانوآلید<sup>۲۴۷</sup>                  اسکالارافوران<sup>۲۴۸</sup>                  ۱۲-استیل اسکالارولید<sup>۲۴۹</sup>                  O-۱۲-داستیل-۱۹-داوکسی اسکالارین<sup>۲۵۰</sup>                  ۱۲-اپی-اسکالارین<sup>۲۵۱</sup>                  O-۱۲-داستیل-۱۲-اپی-اسکالارین<sup>۲۵۲</sup>                  ۵-هیدروکسی-H۱-ایندول-۳-کاربالدهید<sup>۲۵۳</sup>                  هیرتوسین<sup>۲۵۴</sup> A                  واریابین<sup>۲۵۵</sup> B                  کاورنوزین<sup>۲۵۶</sup></p>	
(۱۱۵)	عربستان سعودی	ارکتاسکلارن <sup>۲۵۷</sup> B-A	
(۱۱۶)	تایلند	<p>ارکتوزولید A                  ارکتوزنئول<sup>۲۵۸</sup> F-A                  لوفالاکتون<sup>۲۵۹</sup>                  لوفاریولید<sup>۲۶۰</sup> E                  (E۶) - و (Z۶) -نئومانوآلید ۲۴،۲۵-استات<sup>۲۶۱</sup>                  ۶،۶-دی متیلونداکان-۲،۵،۱۰-تریون<sup>۲۶۲</sup>                  ترو- و اریثرو-کاورنوزین<sup>۲۶۳</sup>                  (E۶،E۴) -دهیدرومانوآلید<sup>۲۶۴</sup>                  اکتینوکلرودان<sup>۲۶۵</sup> A</p>	
(۶۷)	چین	<p>هرشلاکتون<sup>۲۶۶</sup> A                  ناکجینول<sup>۲۶۷</sup> G.F.E.B                  داکتیلوکونینون<sup>۲۶۸</sup> A</p>	
(۱۱۷)	جزایر فیلیپین	<p>سسترستاتین<sup>۲۷۰</sup> ۴-هترونمین<sup>۲۷۱</sup>                  O-۱۲-داستیل-۱۲-اپی-دئوکسوسکلارین<sup>۲۷۲</sup>                  O-۱۶-داستیل-۱۶-اپی-اسکلارول بوتنولید<sup>۲۷۳</sup>                  O-۱۲-داستیل-۱۶-داوکسی اسکالارولارین<sup>۲۷۵</sup>                  هرشوسین<sup>۲۷۶</sup> A                  هرشوسال<sup>۲۷۷</sup></p>	گونه هرتیوس <sup>۲۶۹</sup>
(۱۱۸)	چین	J-H <sup>۲۷۸</sup> جاسیفرین	جاسیپس استیلغرا <sup>۲۷۹</sup>
(۶۶)	اندونزی	<p>لاملولاکتون<sup>۲۸۰</sup> B-A                  ۲-(۲'-دی بروموفنوکیسی)-۳،۴،۵،۶-تترابروموفنول<sup>۲۸۱</sup></p>	گونه لاملودیسیدیا <sup>۲۸۲</sup>

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

255 Variabine  
 256 Caverosine  
 257 Erectasclaranone  
 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-caverosine  
 264 (4E,6E)-dehydromanoalide  
 265 Echinoclerodane  
 266 Iyrtiolacton  
 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

		۲- (۲، ۴-دی بروموفنوکسی) -۴،۶-دی بروموفنول <sup>۲۸۲</sup> ۲- (۲، ۴-دی بروموفنوکسی) -۳،۵-دی بروموفنول <sup>۲۸۳</sup>	
(۱۱۹)		بی‌سیکولاملاکتون <sup>۲۸۵</sup> A لاملولاکتون B-A	
(۱۲۰)		لاملودیزیدین B-A <sup>۲۸۶</sup> O.O- دی متیلینگشینیولید <sup>۲۸۷</sup> A ۱۱-ای- O.O- دی متیلینگشینیولید A O-لاکتون متیل ناکافوران <sup>۲۸۸</sup>	لاملودیسیدیا هرباسیا <sup>۲۸۹</sup>
(۱۲۱)	ژاپن	کاکوفوران <sup>۲۹۰</sup> B-A ایزوسپونجین <sup>۲۹۱</sup> B-A	گونه لوفاریلا <sup>۲۹۲</sup>
(۱۲۲)	چین	تری کودر مالونید <sup>۲۹۳</sup> C-A آسپرژیلید <sup>۲۹۴</sup> G رینومیسیسین <sup>۲۹۵</sup> G.E	قارچ‌های گونه تریکودرما <sup>۲۹۶</sup> SM16
(۱۲۳)		ملوفلوزید <sup>۲۹۷</sup> B-A	ملوفلوس ساراسینوروم <sup>۲۹۸</sup>
(۱۲۴)	اندونزی	$\beta^3$ -استوکسی - $\beta^7$ ، $\beta^8$ -اپوکسی - $\alpha^5$ -لانوست-۲۴-آن- $\alpha^3$ ، $\alpha^9$ -اولید- $\beta^1$ -هیدروکسی - $\beta^7$ ، $\beta^8$ -اپوکسی - $\alpha^5$ -لانوست-۲۴-آن- $\alpha^3$ ، $\alpha^9$ -اولید <sup>۳۰۰</sup> ۲۹-nor-پنتاسترون <sup>۳۰۱</sup> پنسترون <sup>۳۰۲</sup> استیل پنسترون <sup>۳۰۳</sup>	گونه پنارس <sup>۳۰۴</sup>
(۱۲۵)	قطب جنوب	سوزوبریتونون <sup>۳۰۵</sup> B ۱۹-ای-سوزوبریتونون <sup>۳۰۶</sup> B ایزوکسازپیروزوبریتونون <sup>۳۰۷</sup>	فورباس آرتولانوس <sup>۳۰۸</sup>
(۱۲۶)	ژاپن	فورباسین <sup>۳۰۹</sup> I.G.H هیمنوتیک اسید <sup>۳۱۰</sup>	فورباس گوکولنسیس <sup>۳۱۱</sup>
(۱۲۷)	برزیل	راسپایول <sup>۳۱۲</sup> راسپادین <sup>۳۱۳</sup> کرلنیک اسید <sup>۳۱۴</sup> متیل استر کرلنیک اسید <sup>۳۱۵</sup> آنون <sup>۳۱۶</sup> ۶-هیدروکسیآنونین <sup>۳۱۷</sup>	راسپالیا بوریسناولتا <sup>۳۱۸</sup>
(۱۲۸)	ویتنام	رابداپروویدین <sup>۳۱۹</sup> G-A	رابداسترلا پروویدنتیا <sup>۳۲۰</sup>
(۱۲۹)		سیفلون <sup>۳۲۱</sup> A	سیفونوچالینا سیفونلا <sup>۳۲۲</sup>
(۱۳۰)	دریای سیاه	سمنوهامین <sup>۳۲۳</sup> E-A ۱۹-هیدروکسی-پلی فیبروسپونگول <sup>۳۲۴</sup> B دیکتو سیراتین <sup>۳۲۵</sup> C پلی فیبروسپونگول <sup>۳۲۶</sup> B-A ایلیماکوئینون <sup>۳۲۷</sup>	سمونسپونجیا سرریغورمیس <sup>۳۲۸</sup>
(۱۳۱)	ویتنام	داکتیلوسپونگون <sup>۳۲۹</sup> D-A	

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

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

282 2-(2',4'-dibromophenoxy)-4,6-dibromophenol  
283 2-(2',4'-dibromophenoxy)-3,5-dibromophenol  
285 Bicyclolamellolactone  
286 Lamellodysidine  
287 O,O-dimethylingshuiolide  
288 O-methyl nakafuran-8 lactone  
289 *Lamellodysidea herbacea*  
290 Cacofuran  
291 Isospongian  
292 Luffariella sp.  
293 Trichodermaoloid  
294 Aspergilloid  
295 Rhinomilisin  
296 Trichoderma sp. SM16  
297 Melophluosides

		اسمنوسرون <sup>۳۳۰</sup> B-A دیکتو سیراتین C پلی فیبروسپنگول B-A ۱۹-هیدروکسی- پلی فیبروسپنگول <sup>۳۳۱</sup> B	
(۱۳۲)		آکرمین <sup>۳۳۲</sup> T-S لومیکروم <sup>۳۳۳</sup> ارگوسترول <sup>۳۳۴</sup> ارگوسترول ۵۸-اندوپراکسید <sup>۳۳۵</sup>	قارچ آکرمونیوم پرسیکیوم <sup>۳۳۶</sup>
(۱۳۳)		برازیلیانوئید <sup>۳۳۷</sup> F-A پروستینوئید <sup>۳۳۸</sup> A2.D	قارچ پنسیلیوم برازیلیانوم <sup>۳۳۹</sup>
(۱۳۴)		اسکاندینین <sup>۳۴۰</sup> D-A	آسپرژیلوس کاندیدوس <sup>۳۴۱</sup> HDN15-152
(۱۳۵)	چین	پورپروژموتانتین <sup>۳۴۲</sup> ماکروفورین <sup>۳۴۳</sup> A ۴-اکسوماکروفورین <sup>۳۴۴</sup> ۷-دی استکسیانوتون <sup>۳۴۵</sup> A ۲،۳-هیدرو-دی استوکسیانوتون <sup>۳۴۶</sup> A ۲۲-داستیل یانوتون <sup>۳۴۷</sup> A انینسکول <sup>۳۴۸</sup> روکفورتین <sup>۳۴۹</sup> C (S۱۶)-هیدروکسی روکفورتین <sup>۳۵۰</sup> C (R۱۶)-هیدروکسی روکفورتین <sup>۳۵۱</sup> C دی هیدروسورسیلید <sup>۳۵۱</sup> نکتریپایرون <sup>۳۵۲</sup> متیل لینولات <sup>۳۵۳</sup> فسفولپاز A2 متیل الایدات <sup>۳۵۴</sup>	قارچ گونه گلیوماسیکس <sup>۳۵۵</sup> ZSDS1-F7 جدا شده از فاکیلافسکاتیله <sup>۳۵۶</sup>
(۱۳۶)		چارنارن <sup>۳۵۷</sup> D-A میتوکسین <sup>۳۵۸</sup> A روریدین <sup>۳۵۹</sup> E.L-2 ساتراوتوکسین <sup>۳۶۰</sup> G-H موکونوماپسین <sup>۳۶۱</sup> B ورول <sup>۳۶۲</sup> تریکودرمادیاندیول <sup>۳۶۳</sup> B ایزوتریپچونرول <sup>۳۶۴</sup> B ۲،۴،۱۲-تری هیدروکسی آپوتریشوتسن <sup>۳۶۵</sup> تریکودرمول <sup>۳۶۶</sup>	قارچ استایپوتریس <sup>۳۶۷</sup> چارناروم
(۱۳۷)	اندونزی	سیلونین <sup>۳۶۸</sup> G-I انانتیومر-۱۳-نوریسوکوپالن-۱۵-آل-۱۸-اوتیک اسید <sup>۳۶۹</sup> ۱۵-اوکسوسپنجی-۱۳-ان-۱۹-اوتیک اسید <sup>۳۷۰</sup> ۱۶-اوکسوسپنجی-۱۳-ان-۱۹-اوتیک اسید اسپونجیپوتنولید <sup>۳۷۱</sup> B-A سیلونامید <sup>۳۷۲</sup> F-A سیلونین <sup>۳۷۳</sup> F-A	اسپونجیا سیلاننسیس <sup>۳۷۴</sup>

360 Satratoxin  
361 Muconomycin  
362 Verrol  
363 Trichodermedienediol  
364 Isotrichoverrol  
365 Trihydroxyapotrichothecene  
366 Trichodermol  
367 *Stachybotrys chartarum*  
368 Ceylonin  
369 ent-13-norisocopalene-15-al-18-oic acid  
370 15-oxospongi-13-en-19-oic acid  
371 Spongiabutenolide  
372 Ceylonamide  
373 Ceylonin  
374 *Spongia ceylonensis*

345 7-deacetoxyanuthone  
346 2,3-hydro-deacetoxyanuthone  
347 22-deacetyl-anuthone  
348 Anicequol  
349 Roquefortine  
350 Hydroxyroquefortine  
351 Dihydroresorcyllide  
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-polyfibrospogol  
332 Acremine  
333 Lumichrome  
334 Ergosterol  
335 Ergosterol 5,8-endoperoxide  
336 *Acromonium persicinum*  
337 Brasilianoid  
338 Preaustinoid  
339 *Penicillium brasilianum*  
340 Ascandinine  
341 *Aspergillus candidus*  
342 Purpurogemutantin  
343 Macrosporin  
344 4'-oxomacrosporin

(۱۳۸)		سیلونین F-A اسپونجیا ۱۳(۱۶)، ۱۴-دی ان-۱۹-اوتیک اسید <sup>۳۷۵</sup>	
(۷۳)		اسپونالاکتون <sup>۳۷۶</sup> O-۱۷-استیل اسپیسپونجیاتریول <sup>۳۷۷</sup> O-۱۷-استیل اسپونجیاتریول <sup>۳۷۸</sup> 15a، ۱۶-α دی ماتوکسی-۱۵، ۱۶-دی هیدروپیسپونجیاتریول <sup>۳۷۹</sup> α ۱۵-اتوکسی ایی اسپونجیاتریول-۱۶-(H۱۵)-وان <sup>۳۸۰</sup> ایزوسپونجیاتریول <sup>۳۸۱</sup> ایسپونجیاتریول <sup>۳۸۲</sup> اسپونجیا تریول <sup>۳۸۳</sup>	
(۱۳۹)	چین	۳-نور-اسپونجیولید <sup>۳۸۴</sup> A اسپونجیولید B-A اسپونجیا-۱۳(۱۶)، ۱۴-دی ان <sup>۳۸۵</sup> ۱۸-نور-۳، ۱۷-دی هیدروکسی اسپونجیا-۳، ۱۳(۱۶)، ۱۴-تری ان-۲-وان <sup>۳۸۶</sup> اسپونجیا تریول ایزوسپونجیاتریول اسپونجیا تریول-۸ ۱۹، ۱۷-دی هیدروکسی اسپونجیا-۱۳(۱۶)، ۱۴-دی ان-۲، ۳-دیون <sup>۳۸۷</sup> ۳-نورسپونجیانون <sup>۳۸۸</sup> B	
(۱۴۰)		۱۸-داکسی-۱۸-فرم آمیدودیکتیوسراتین <sup>۳۸۹</sup> B ۱۸-داکسی-۱۸-۲-هیدروکسی استیل(آمینودیکتیوسراتین <sup>۳۹۰</sup> B دیکتیوسراتین <sup>۳۹۱</sup> D N-متیل-انانتیومر-سمونسپونجین <sup>۳۹۲</sup> N-متیل-۵-ای-سمونسپونجین <sup>۳۹۳</sup> ۲۰-دمتوکسی-۲۰-متیل آمین داکتیلوکونینون <sup>۳۹۴</sup> D ۲۰-دمتوکسی-۲۰-متیل آمینو-۵-ای-داکتیلوکونینون <sup>۳۹۵</sup> D ۲۰-دمتوکسی-۲۰-اتوکسیداکتیلوکونینون <sup>۳۹۶</sup> B.E ۲۰-دمتوکسی-۲۰-متیل آمینداکتیلوکونینون <sup>۳۹۷</sup> B ۲۰-دمتوکسی-۲۰-اتوکسی سیکلوسپونجیاتریول <sup>۳۹۸</sup> یازونول <sup>۳۹۹</sup> B ۵-ای-سمونسپونجین <sup>۴۰۰</sup> سمونسپونجین <sup>۴۰۱</sup> سمونسپونجیادین <sup>۴۰۲</sup>	اسپونجیا پرتوسا اسپر <sup>۴۰۳</sup>
(۱۴۱)		(+) و (-) اسپونجیترین <sup>۴۰۴</sup>	
(۷۶)	عربستان سعودی	۱۷-دهیدروکسیسپونالاکتون <sup>۴۰۶</sup> اسپونجیا فورانئیک اسید <sup>۴۰۷</sup> A اسپونجیا فورانویدروکسامیک اسید <sup>۴۰۸</sup> A ۱۶-ای-ایرس فرمونین <sup>۴۰۹</sup> G (-) اسپونالیزولید <sup>۴۱۰</sup> B ۱۸-نور-۱۷، ۳-دی هیدروکسی-اسپونجیا-۱۳، ۱۳ ۱۴-تری ان-۲-وان <sup>۴۱۱</sup> کلستا-۷-آن-۳-β، α۵-دیول-۶-وان <sup>۴۱۲</sup>	گونه اسپونجیا <sup>۴۰۵</sup>

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 Spongiafuranic acid  
408 Spongiafuranohydroxamic acid  
409 16-epi-irciformonin  
410 Sponalislolide  
411 14-trien-2-one  
412 Cholesta-7-ene-3β,5α-diol-6-one

388 Norspongianone  
389 18-Deoxy-18-formamidodictyoceratin  
390 18-Deoxy-18-(2-hydroxyacetyl)ami-  
nodictyoceratin  
391 Dictyoceratin  
392 N-Methyl-ent-smenospongine  
393 N-Methyl-5-epi-smenospongine  
394 20-Demethoxy-20-methylaminodactylo-  
quinone  
395 20-Demethoxy-20-methylamino-5-epi-  
dactyloquinone  
396 20-Demethoxy-20-ethoxydactyloqui-  
none  
397 20-Demethoxy-20-methylaminodactylo-  
quinone

375 13(16),14-dien-19-oic acid  
376 Sponalactone  
377 17-O-acetylepispongiatriol  
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 <sup>۲۱۳</sup> دینورسپونجیان F-A <sup>۲۱۴</sup> اپوکسینورسپونجیان	
(۱۴۳)	کره	D-A <sup>۲۱۵</sup> اسکالاکتام	
(۱۴۴)	مالزی	اسکلارولید استات <sup>۲۱۶</sup> اسکلارولید <sup>۲۱۷</sup> O-۱۲-داستیل-۱۲-اپی-۱۹-O-متیل اسکالارین <sup>۲۱۸</sup> متیل ۱۸-هیدروکسی-۱۹-نورسکلار-۱۶-ان-۲۰-کربوکسیلات <sup>۲۱۹</sup>	
(۱۴۵)	چین	G-A <sup>۲۲۰</sup> اسپانجیین	
(۱۴۶)	اندونزی	G.I.F <sup>۲۲۱</sup> سیلانامید A <sup>۲۲۲</sup> اسپونجولاکتام	
(۱۴۷)	ترکیه	B-A <sup>۲۲۳</sup> اسپیروآرتینول گریزوفولون <sup>۲۲۴</sup> مشتق دی کلرو <sup>۲۲۵</sup> ۷-هیدروکسی-۲- (۲-هیدروکسی پروپیل) -۵-متیل کرومون <sup>۲۲۶</sup> ایمودین <sup>۲۲۷</sup> گریزوفانول <sup>۲۲۸</sup> اندوکرو سین <sup>۲۲۹</sup> ۳-۸ دی هیدروکسی-۶-متوکسی-۸-متیل گزانتون <sup>۲۳۰</sup> نورلیک هگزانتون <sup>۲۳۱</sup> ۲ (۴-هیدروکسی فنیل) اتیل استات <sup>۲۳۲</sup> ۲- (۴-هیدروکسی اتیل) فنل (تیروزول) <sup>۲۳۳</sup> فومونیتروستر <sup>۲۳۴</sup> ۳- نیترو پروپونیک اسید <sup>۲۳۵</sup> ۴،۳-دی متیوکسی بنزوئیک اسید <sup>۲۳۶</sup> ۳-فنیل پروپان-۲،۱-دیول <sup>۲۳۷</sup> ۴-هیدروکسی فنیل استیک اسید <sup>۲۳۸</sup> ۸-O-۴-دهیدرودیفروئیک اسید <sup>۲۳۹</sup> ۳،۲-بتا، ۷،۹-دی هیدروکسیلانوستا <sup>۲۴۰</sup> ۲۴-تریان <sup>۲۴۱</sup> دانکاسترون <sup>۲۴۲</sup> A لامولاکتون <sup>۲۴۳</sup> B-A پوپنون <sup>۲۴۴</sup>	قارچ گونه آرتینیم <sup>۲۲۲</sup>
(۱۴۸)	آمریکا		

### برخی توکسین‌های پتیدی

پتیدها، شاید مهم‌ترین ترکیبات فعال بیولوژیکی در زیست‌مندان دریایی باشند. در سال‌های اخیر، تمرکز بر پتیدهای زیست‌فعال به‌دست آمده از منابع دریایی افزایش یافته است. بر اساس مطالعات مختلف، پتانسیل

ضدسرطانی این پتیدها و دپسی‌پتیدهای کشف شده عمدتاً ناشی از عملکرد آنتی‌اکسیدانی، ضدتکثیری و ضدجوش آن‌ها است. پتیدهای کشف شده از موجودات دریایی، موجب تحریک مرگ سلولی با مکانیسم‌های مختلفی شامل آپوپتوزیس، تأثیر بر توازن توپولین-

<sup>435</sup> Nitropropionic acid  
<sup>436</sup> Dimethoxybenzoic acid  
<sup>437</sup> 3-phenylpropane-1,2-diol  
<sup>438</sup> 4-hydroxyphenylacetic acid  
<sup>439</sup> Dehydrodiferulic  
<sup>440</sup> Dihydroxylanosta  
<sup>441</sup> Triene  
<sup>442</sup> Dankasterone  
<sup>443</sup> Lamellolactone  
<sup>444</sup> Arthrinium  
<sup>445</sup> Puupehenone

<sup>424</sup> Griseofulvin  
<sup>425</sup> Dechloroderivative  
<sup>426</sup> 7-hydroxy-2-(2-hydroxypropyl)-5-methylchromone  
<sup>427</sup> Emodin  
<sup>428</sup> Chrysophanol  
<sup>429</sup> Endocrocin  
<sup>430</sup> 3,8-dihydroxy-6-methoxy-8-methylxanthone  
<sup>431</sup> Norlichexanthone  
<sup>432</sup> 2(4-hydroxyphenyl)ethylacetate  
<sup>433</sup> 2-(4-hydroxyethyl)phenol (tyrosol)  
<sup>434</sup> Phomonitroester

<sup>413</sup> Dinorspongian  
<sup>414</sup> Epoxynorspongian  
<sup>415</sup> Scalalactam  
<sup>416</sup> Scalarolide acetate  
<sup>417</sup> Scalarolide  
<sup>418</sup> 12-O-deacetyl-12-epi-19-O-methylsalarin  
<sup>419</sup> Methyl 18-hydroxy-19-norscalar-16-en-20-carboxylate  
<sup>420</sup> Spongian  
<sup>421</sup> Ceylonamide  
<sup>422</sup> Spongolactam  
<sup>423</sup> Spiroarthrinol

میکروتوبول (ضدمیکروتوبول)، مهار رگزایی، ضد تکثیر و سیتوتوکسیک می‌شوند (۱۴۹).

اسفنج‌های دریایی به‌عنوان منابع غنی از پپتیدهای فعال زیستی جدید شناخته شده‌اند (۱۵۰) که بیشتر شامل مولکول‌های حلقوی کوچکی با وزن مولکولی کمتر از ۲۰۰۰ و متشکل از اسیدهای آمینه غیر پروتئینی یا حتی اجزای غیر اسید آمینه‌ای می‌باشند؛ بنابراین، تصور می‌شود که منشاء آن‌ها غیر ریبوزومی باشد. با این حال، چندین نمونه از پپتیدهای ریبوزومی با وزن متوسط ( $MW < 6000$ )، از جمله پلی‌تئونامیدها (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 پروتئین‌های سیتوتوکسیک، ضد ویروس، ضد میکروبی، همولیتیک یا هماگلوتینه (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 پپتیدها، با عملکرد بیولوژیکی منحصر به فرد خود می‌توانند برای تولید ترکیبات مفید زیست پزشکی استفاده گردند (۱۵۶).

پپتیدهای زیست‌فعال متعددی در مطالعات اخیر گزارش گردیده‌اند. ترکیباتی چون استیلاپسین<sup>۴۴۶</sup>، از اسفنج استیلیسا کاریبیا<sup>۴۴۷</sup> و ترکیبات پاپوامیدی<sup>۴۴۸</sup>، از اسفنج جنس ملوفولئوس<sup>۴۴۹</sup> به‌دست آمده‌اند (۱۵۷). مطالعات در مورد پپتیدهای زیست‌فعال مشتق از اسفنج‌ها نشان داده‌اند که متابولیت‌های ثانویه پپتیدی برخی آن‌ها دارای آمینواسیدهای غیر معمول نیز هستند که طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های زیستی را دارا می‌باشند (۱۵۸). جاسپامید<sup>۴۵۰</sup> (شکل ۱-۵)، یک دپسی‌پپتید حلقوی است که از اسفنج‌های جنس جاسپیس<sup>۴۵۱</sup> و همیاسترلا<sup>۴۵۲</sup>، جداسازی شده است و دارای یک حلقه بزرگ ۱۷ کربنی حاوی سه اسید آمینه می‌باشد. مشخص گردیده است که این ترکیب زیست‌فعال، القاء کننده آپوپتوز در سلول‌های لوسمی پرومیلوسستیک HL-۶۰ انسانی می‌باشد (۱۵۹). حدود ۹ دپسی‌پپتید حلقوی جدید هوموفیمینکس‌های E-B<sup>۴۵۳</sup> (شکل‌های ۵-۲-۵)، از اسفنج هاموفیمیا<sup>۴۵۴</sup> جداسازی گردیده‌اند که دارای یک فعالیت قوی سیتوتوکسیک با IC<sub>50</sub>، در مقادیر نانومولار بودند و علیه چندین رده سلولی، دارای فعالیت سرطان بوده‌اند (۱۶۰). تترادکاپتیدهای دیسکودرمینس<sup>۴۵۵</sup>، گروهی دیگر از پپتیدهای سیتوتوکسیک هستند که از اسفنج گونه دیسکودرمیا جداسازی گردیده‌اند. تمام دیسکودرمین‌های A-H<sup>۴۵۶</sup> (شکل‌های ۱۳-۵-۵)، علیه رده سلولی A549 ریه انسانی و سلول‌های P388 سرطان خون موش، دارای اثرات سیتوتوکسیک بودند (۱۶۱). نشان داده شده است که از میان پاپوامیدهای D-A جداسازی شده از جنس تئونلا<sup>۴۵۷</sup>، پاپوامیدهای B و A (شکل‌های ۱۵-۱۴-۵) موجب مهار آلوده‌شدن سلول‌های لنفوسیت T انسانی به HIV (۱۶۲)؛ یا ترکیب فاکلاستاتین<sup>۴۵۸</sup> (شکل ۱۶-۵) جداسازی شده از

<sup>453</sup> Homophymins B-E

<sup>454</sup> Hamophymia

<sup>455</sup> Discodermis tetradecapeptides

<sup>456</sup> Discodermin A-H

<sup>457</sup> Theonella

<sup>458</sup> Phakellistatin

<sup>446</sup> Stylisin

<sup>447</sup> *Stylissa caribia*

<sup>448</sup> Papuamides

<sup>449</sup> Melophelus

<sup>450</sup> Jaspamide

<sup>451</sup> Jaspis

<sup>452</sup> Hemiasirella

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

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

اسفنج دریایی تئونلاسونیهویی، یک ارگانسیم ترکیبی حاوی همزیست‌های باکتریایی کشت نشده متعدد و یک منبع غنی از متابولیت‌های فعال زیستی است (۱۷۱). در این میان، پلی‌تئونامیدهای A و B (شکل ۱۹-۵)، به ویژه به جهت پیچیدگی ساختاری آن‌ها، قابل توجه هستند. از ۱۹ اسید آمینه مختلف که این پپتیدهای ۴۸ بقایای غیرمعمول را تشکیل می‌دهند، ۱۳ مورد غیرپروتئینی هستند (۱۷۲). در نتیجه فرض بر این است که این ترکیبات، محصولات یک پپتید سنتتاز غیرریبوزومی (NRPS)، باشند که یک مجموعه پروتئینی بزرگ چند منظوره با توانایی تولید پپتیدهایی با باقی‌مانده‌های غیرمعمول می‌کنند (۱۷۳). با این حال، پلی‌تئونامیدها بزرگ‌تر از سایر متابولیت‌های ثانویه سنتز شده توسط NRPS هستند.

اسفنج فاکلیا کارتری<sup>۴۵۹</sup>، موجب مهار رشد سلول‌های سرطان خون گردیده‌اند (۱۶۳).

مشخص گردیده است که سمیت توکسین فوق‌العاده قوی سوریتسیدین، به‌طور شگفت‌انگیزی بالا است که با قدرت بالا و شروع آهسته آن مشخص می‌گردند. آن‌ها از نظر قدرت سیتوتوکسیسیته و کشندگی موش بسیار بالا بوده و حتی از قوی‌ترین توکسین‌های دریایی شناخته‌شده پالیتوکسین (شکل ۱۷-۵) (۱۶۴) و مایتوتوکسین (شکل ۱۸-۵) (۱۶۵)، نیز پیشی گیرند. حتی در کشندگی موش، از توکسین پروتئینی قوی شناخته‌شده زنبور دریایی<sup>۴۶۰</sup> (CrTX-A) (۱۶۶) نیز بسیار بالاتر بود (۱۶۷).

#### پلی‌تئونامیدها<sup>۴۶۱</sup>

پلی‌تئونامید B<sup>۴۶۲</sup>، با فرمول ملکولی  $C_{219}H_{376}N_{60}O_{72}S$  و وزن ملکولی ۵۰۳۴ گرم بر مول (PubChem)، یک پپتید بسیار سیتوتوکسیک است که در اصل توسط یک باکتری همزیست اسفنج دریایی تئونلاسونیهویی<sup>۴۶۳</sup> تولید می‌شود، یک منفذ غشایی متشکل از ۴۹ باقی‌مانده‌ای را تشکیل می‌دهد (۱۶۸ و ۱۶۹).

پلی‌تئونامید B، از بزرگ‌ترین پپتیدهای غیر ریبوزومی شناخته شده تاکنون است که یک سمیت سلولی  $EC_{50}=68$  میکروگرم بر میلی‌لیتر برای سلول‌های P388 لوسمی موشی فوق‌العاده‌ای را نشان می‌دهد. تعداد ۴۸ باقی‌مانده اسید آمینه آن شامل انواع اسیدهای آمینه D- و L- غیرپروتئینوزنیک است و استریوشیمی مطلق این اسیدهای آمینه در توالی، به ترتیب جایگزین می‌شوند. این ویژگی‌های ساختاری، موجب یک ساختار نوع  $\beta$  رشته‌ای پایدار می‌شود و ایجاد یک ساختار لوله‌ای کلی با طول بیش از ۳۰ Å می‌شود. در یک محیط بیولوژیکی، اعتقاد بر

<sup>463</sup> *Theonella swinhoei*

<sup>464</sup> 'proteusin'

<sup>465</sup> Proteus

<sup>459</sup> *Phakellia carteri*

<sup>460</sup> sea wasp toxin

<sup>461</sup> polytheonamide

<sup>462</sup> Polytheonamide B

خرگوش دریایی آپلازیا کورودای، موش و کشت سلول‌های پستانداران نشان داد. سمیت‌های سوریتسیدین فوق‌العاده 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. سیتوتوکسیسیته 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 ژنی سوریتسیدین نیز نشان داده شد. بر اساس داده‌های MALDI-TOF MS، وزن مولکولی توکسین خالص برابر ۱۰۸۷۷ کیلوالتون را در نقطه ایزوالکتریکی تقریباً ۴/۵ برآورد گردید و اسید آمینه N-ترمینال تا ۲۵ باقی‌مانده توسط تخریب ادمن تعیین گردید. توالی اسیدهای آمینه داخلی برای پانزده پپتید جدا شده از هضم آنزیمی سوریتسیدین نشان داد که هیچ یک از توالی‌های اسید آمینه شباهتی به پروتئین‌های موجود ندارد که نشان می‌داد سوریتسیدین یک توکسین پروتئینی جدید است (۱۶۷).

#### اسکلریتودرمین A

در مطالعه اشمیت (Schmidt) و همکاران، اسکلریتودرمین A<sup>۴۷۱</sup> (شکل ۲۰-۵)، جداسازی گردید که یک هگزاپپتید سیکلیک تiazولی سولفوناته قوی از اسفنج دریایی اسکلریتودرما نودوزوم<sup>۴۷۲</sup> جمع‌آوری شده از ضلع شمال غربی جزیره اولنگوی فیلیپین می‌باشد. ترکیب خالص، یک سمیت سلولی زیر میکرومولار راروی رده‌های سلولی HCT116، A2780 و SKBR3 با IC<sub>50</sub> 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 بیوستز نزدیک را نشان می‌دهند. این‌ها یاکوآمیده<sup>۴۶۶</sup> و دیسکودمین‌های<sup>۴۶۷</sup> جدا شده از اسفنج هستند که همه حاوی بقایایی با گروه‌های C-متیل اضافی و ام‌های α-کربن با پیکربندی D هستند (۱۵۰).

همان‌گونه که ذکر گردید پلی‌تئونامیدهای A و B، پلی‌پپتیدهای بسیار سیتوتوکسیک با ۴۸ بقایای اسید آمینه‌ای جدا شده از اسفنج دریایی، تئونلاسونیهویی هستند. ساختار پلی‌تئونامید B با استفاده از روش‌های طیفی و شیمیایی، به ویژه روش‌های گسترده NMR دو بعدی، منجر به شناسایی ساختار پلی‌پپتیدی بی‌سابقه آن شد. گلیسین N-ترمینال با بقایای یک گروه ۵،۵-دی‌متیل-۲-اکسوهگزانوئیل<sup>۴۶۸</sup> حضور هشت تری-لوسین، سه بتا هیدروکسی والین، شش گاما N-متیل-اسپاراژین، دو گاما N-متیل-بتا-هیدروکسی اسپاراژین و بتا-بتا-دی‌متیل‌متیونین سولفوکسید مسدود شده است. مهم‌تر این‌که توالی اسیدهای آمینه D و L تناوب دارد. پلی‌تئونامید A یک اپیمر پلی‌تئونامید B است که فقط در استریوشیمی سولفوکسید باقی‌مانده ۴۴، متفاوت است (۱۵۰).

#### سوریتسیدین<sup>۴۶۹</sup>

پروتئین جدید سوریتسیدین با سمیت قوی از اسفنج دریایی گونه اسپونجوسوریتس<sup>۴۷۰</sup> جداسازی گردید (۱۶۷). در مطالعه ساکای (Sakai) و همکاران، سوریتسیدین، طیف وسیعی از سمیت‌ها را بر روی ارگانیس‌م‌ها و سلول‌های مختلف از جمله لارو میگوی شور آرتمیا سالینا، تخم

<sup>470</sup> Spongisorites sp

<sup>471</sup> Scleritodermin A

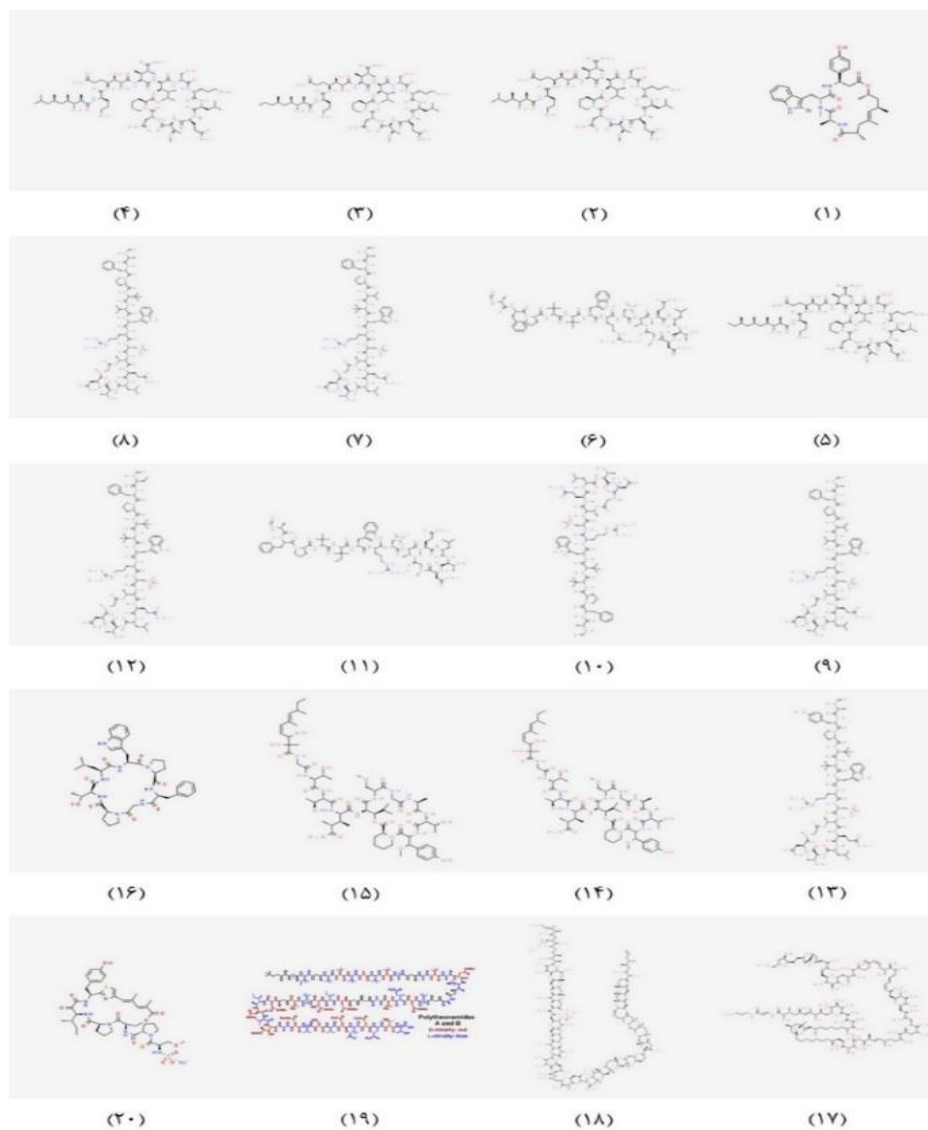
<sup>472</sup> Scleritoderma nodosum

<sup>466</sup> yaku'amides

<sup>467</sup> discodermins

<sup>468</sup> 5,5-dimethyl-2-oxo-hexanoyl

<sup>469</sup> Soritesidine



شکل ۵) ساختارهای برخی توکسین‌های پپتیدی استخراج شده از اسفنج‌های دریایی  
 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 پزشکی معرفی نموده‌اند. در جدول (۲)، پپتیدهای استخراج شده از اسفنج‌های دریایی 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 همین‌طور مکانیسم‌های اصلی فعالیت این پپتیدها در فارماکولوژی رو به افزایش است. این حقایق، پپتیدهای دریایی را به‌عنوان

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

منبع	محل نمونه برداری	ترکیب	گونه اسفنجه
(۱۷۵)	اندونزی	هالیرسین آمید <sup>۳۷۲</sup> A سریونامید <sup>۳۷۵</sup> A	گونه ایرچینیا <sup>۳۷۳</sup>
(۱۷۶)	اندونزی	میکروسپون آمید <sup>۳۷۷</sup> D-A گومبامید <sup>۳۷۸</sup> D-C 2-(E)-آمینو-۳-متیل-N-استیریل بوتانامید <sup>۳۷۹</sup>	کلاتریا باسیلان <sup>۳۷۶</sup>
(۱۷۷)	چین	آسپرژیلامید <sup>۳۸۱</sup> A-D سیس L-فنیل آلانین آمید <sup>۳۸۳</sup> ترانس L-فنیل آلانین آمید ترتریون <sup>۳۸۴</sup> C-B سیکلو-(L-Pro-L-Phe)- <sup>۳۸۵</sup> برویانامید <sup>۳۸۶</sup> F بوتیرولاکتون <sup>۳۸۷</sup> I ۱،۸-دی هیدروکسی-۳-متوکسی-۶-متیلاترآنس-۹،۱۰-دیون <sup>۳۸۸</sup> کونستین <sup>۳۸۹</sup> ۱-متیل ایمودین <sup>۳۹۰</sup> ۶-متیل-۴-استیل-۳-متوکسی-۵،۷،۸-تری هیدروکسینافتالین-۲- کربوکسیلات <sup>۳۹۱</sup> ۶-متیل-۴-استیل-۳-متوکسی-۵،۸-دی هیدروکسینافتالین-۲- کربوکسیلات <sup>۳۹۲</sup> (S)-۶،۸-دی-متوکسی-۳-متیل ایزوکرومان-۱-وان <sup>۳۹۳</sup>	قارچ آسپرژیلوس ترئوس <sup>۳۸۰</sup> SCSIO 41008 جدا شده از گونه کالیسپونجیا <sup>۳۸۱</sup>
(۱۰۶)	ژاپن	میکروسکلرودرمن <sup>۳۹۵</sup> N-O	گونه پاچساترلا <sup>۳۹۴</sup>
(۱۷۸)	استرالیا	اندولید <sup>۳۹۷</sup> A-B	قارچ استاکیلیدیم دو رنگ <sup>۳۹۶</sup> 293K04 جدا شده از گونه کالیسپونجیا
(۱۷۹)	استرالیا	لاکونوزین <sup>۳۹۸</sup> A-B دزامینوپورالین <sup>۳۹۹</sup>	آپلیسینا لاکونوسا
(۱۸۰)	مصر	نوکاردیوتید <sup>۵۰۰</sup> A تریئوفان <sup>۵۰۱</sup> اسید کینورنیک <sup>۵۰۲</sup> ۴-آمینو-۳-متوکسی بنزونیک اسید <sup>۵۰۳</sup>	گونه کالیسپونجیا
(۱۸۱)	ژاپن	تونولامید <sup>۵۰۴</sup>	گونه تنول <sup>۵۰۴</sup>
(۱۸۲)	هند	یوريجانیسین <sup>۵۰۷</sup> A	پروسوبریتز لافلینی <sup>۵۰۶</sup>

<sup>496</sup> *Stachyidium bicolor*

<sup>497</sup> Endolide

<sup>498</sup> Lacunosin

<sup>499</sup> Desaminopurealin

<sup>500</sup> Nocardiotide

<sup>501</sup> Tryptophan

<sup>502</sup> Kynurenic acid

<sup>503</sup> 4-amino-3-methoxy benzoic acid

<sup>504</sup> Theonella sp.

<sup>505</sup> Theonellamide A

<sup>506</sup> *Prosuberites laughlini*

<sup>507</sup> Euryjanicin

<sup>486</sup> Brevianamide

<sup>487</sup> Butyrolactone

<sup>488</sup> 1,8-dihydroxy-3-methoxy-6-methylanthra-  
cene-9,10-dione

<sup>489</sup> Questin

<sup>490</sup> 1-methyl emodin

<sup>491</sup> Methyl 6-acetyl-4-methoxy-5,7,8-trihy-  
droxynaphthalene-2-carboxylate

<sup>492</sup> Methyl 6-acetyl-4-methoxy-5, 8-dihy-  
droxynaphthalene-2-carboxylate

<sup>493</sup> (S)-6, 8-dimethoxy-3-methylisochro-  
man-1-one

<sup>494</sup> Pachastrella sp.

<sup>495</sup> Microsclerodermin

<sup>473</sup> *Ircinia* sp.

<sup>474</sup> Haloirciniamide

<sup>475</sup> Seribunamide

<sup>476</sup> *Clathria basilana*

<sup>477</sup> Microcionamide

<sup>478</sup> Gombamide

<sup>479</sup> (E)-2-amino-3-methyl-N-  
styrylbutanamide

<sup>480</sup> *Aspergillus terreus*

<sup>481</sup> Callyspongia sp.

<sup>482</sup> *Aspergillamide*

<sup>483</sup> Phenylalaninamide

<sup>484</sup> Terretrione

<sup>485</sup> Cyclo-(L-Pro-L-Phe)

## آلکالوئیدها

آلکالوئیدها، ترکیبات آلی هستند که حداقل دارای یک اتم نیتروژن در حلقه هتروسیکلیک هستند. مشخصه آلکالوئیدها داشتن ترکیبات نیتروژنی هستند. تاکنون بیش از ۱۰/۰۰۰ 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 سیتوتوکسیک فعال استخراج شده از جانوران دریایی، به ویژه اسفنج‌ها، به دلیل عدم دانش کافی در مورد تحقیقات سنتی تجربی و اتنوفارماکولوژی، 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 فعال، (ROS) عنوان نموده‌اند. آلکالوئیدهای پیرولوآکریدینی، عمدتاً سیتوتوکسیک و آلکالوئیدهای ایندولی، دارای فعالیت‌های متعددی چون اثرات ضدویروسی، ضدالتهابی و سیتوتوکسیته قوی هستند. آلکالوئیدهای پیرولی، خواص زیستی مختلفی چون آنتاگونیستی قوی کالمودولین، ضد لوسمی، مهارکنندگی  $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$  و فعال‌کنندگی اکتومیوزین  $\text{ATPase}$ ، القاء آزادسازی  $\text{Ca}^{2+}$  از رتیکولوم سارکوپلاسمی را نشان داده‌اند (۱۸۵).

آلکالوئیدهای موجود در اسفنج‌ها به کلاس‌های شیمیایی مختلفی چون آکریدینی، بتا-کربولینی، بروموتیروزینی، برموتیروزینی، آپتامینی، گوانیدینی، ایمیدازولی، ایندولی، پپتیدی، پیریدینی، پیریمیدینی، پیریدینی، پیرولی، کینولینی، کینوزینی، استروئیدی، ترپنوئیدی، منزامینی و سسکوئیترین کینونی یا هیدروکینونی تعلق دارند. نشان داده شده است که جنس‌های مختلف متعلق به شاخه پوریفرا<sup>۵۰۸</sup> از جمله آگلاس<sup>۵۰۹</sup>، سوبرئا<sup>۵۱۰</sup>، مایکاله<sup>۵۱۱</sup>، هالیکلونا<sup>۵۱۲</sup>، اپیپولازیس<sup>۵۱۳</sup>، مونانکورا<sup>۵۱۴</sup>، کرامبه<sup>۵۱۵</sup>، رنیرا<sup>۵۱۶</sup> و زستوسپونجیا<sup>۵۱۷</sup>، منبع بسیارکارآمدی از مولکول‌های آلکالوئیدی هستند (۱۸۴).

آلکالوئیدها، یکی از مهم‌ترین گروه‌های فرآورده‌های طبیعی برخی از جنس‌های اسفنجی هستند. اگرچه عملکرد دقیق فیزیولوژیکی آلکالوئیدها هنوز نامشخص است اما بسیاری از آن‌ها به‌عنوان سلاح‌های شیمیایی دفاعی در برابر شکار تولید شده‌اند که برای ارگانسیم‌های 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 استخراج شده از اسفنج‌ها انجام شده است و به‌طور روزافزون ترکیبات جدیدی نیز معرفی می‌شوند بر اساس جداول ۲ و ۳، علاوه‌بر ترپن‌ها، ترکیبات آلکالوئیدی از عمده‌ترین 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

<sup>513</sup> Epipolasis sp  
<sup>514</sup> Monanchora sp  
<sup>515</sup> Crambe sp  
<sup>516</sup> Reniera sp  
<sup>517</sup> Xestospongia sp

<sup>508</sup> porifera  
<sup>509</sup> Agelas sp  
<sup>510</sup> Suberea sp  
<sup>511</sup> Mycale sp  
<sup>512</sup> Haliclona sp

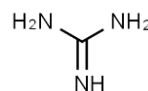
بر اساس مطالعات، اسفنج موناکورا پولچرا<sup>۵۲۱</sup> منبع بزرگی از آلکالوئیدهای گوانیدینی است. در مطالعه شوبینا (Shubina) و همکاران، اسفنج موناکورا پولچرا به دست آمده از جزایر اوروپ<sup>۵۲۲</sup> اقیانوس آرام، منبع آلکالوئید گوانیدینی موناکوسیدین A<sup>۵۲۳</sup> معرفی گردید که حلقه اسپایرو پنج عضوی در یک هسته گوانیدینی پنتاسیکلیک همراه با یک زنجیره بلند آلکیل شاخه‌ای غیرمعمول و یک قطعه مورفولینونی اکسیژنه شده بزرگ تشکیل شده است (۱۹۵). همچنین، آلکالوئیدهای گوانیدینی پنج حلقوی موناکوسیدین B-E توسط ماکاریوا (Makarieva) و همکاران، گزارش شد. این ترکیبات، فعالیت‌های مهاری قوی در برابر سلول‌های HL-60 با مقادیر IC<sub>50</sub> به ترتیب ۵۴۰، ۲۰۰، ۱۱۰، ۸۳۰ و ۶۵۰ نانومولار را نشان داده‌اند و دارای اثرات ضدلوسمی می‌باشند (۱۹۲).

در مطالعه دیشلویوی (Dyshlovoy) و همکاران، مکانیسم عمل مربوط به سیتوتوکسیسته، توانایی مهار تغییر شکل نئوپلاستی ناشی از EGF و اثرات آن بر پیام‌دهی MAPK/AP-1 هشت آلکالوئید نادر گوانیدینی شامل موناکوسیدین‌های A و B<sup>۵۲۴</sup>، موناکومایکالین‌های B و C<sup>۵۲۵</sup>، پتیلومیکالین<sup>۵۲۶</sup> A، اوروپوسیدین A<sup>۵۲۷</sup>، نورموناکوسیدین D<sup>۵۲۸</sup> و پولکرانین A<sup>۵۲۹</sup> جدا شده از اسفنج دریایی موناکورا پولچرا مورد بررسی قرار گرفتند (شکل ۷) (۱۹۱). در مطالعه آن‌ها، بااستثنای 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.

### موناکوسیدین‌ها<sup>۵۱۸</sup> و برخی دیگر از آلکالوئیدهای گوانیدینی

گوانیدین<sup>۵۱۹</sup> ترکیبی با فرمول مولکولی CH<sub>5</sub>N<sub>3</sub>، وزن مولی ۵۹/۰۷ گرم بر مول و ساختار نشان داده شده در شکل (۶) می‌باشد (۱۸۷). آلکالوئیدهای گوانیدینی استخراج شده از اسفنج‌های متعلق به تیره موناکورا<sup>۵۲۰</sup> 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 سیتوتوکسیک هستند (۱۸۹).



شکل ۶) ساختار هسته گوانیدینی

Fig 6) The structure of the guanidine nucleus.

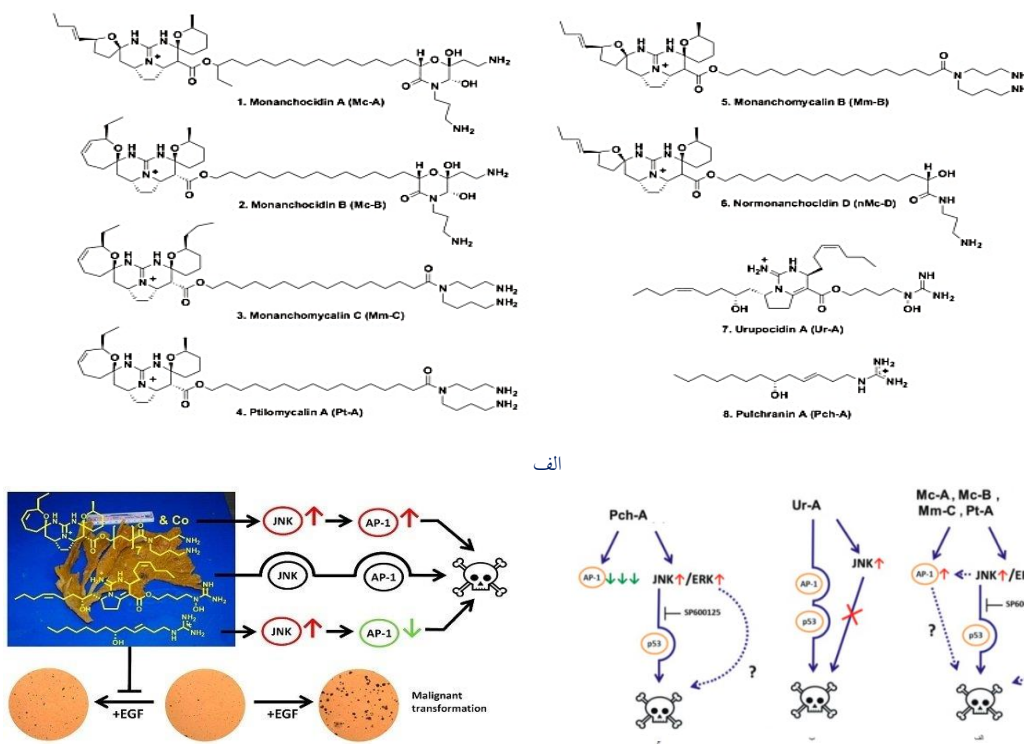
موناکوسیدین با فرمول ملکولی C<sub>49</sub>H<sub>83</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub> و وزن ملکولی ۹۷۳/۲، از آلکالوئیدهای گوانیدینی است (۱۹۰). آلکالوئیدهای گوانیدینی از اسفنج گونه موناکورا، ترکیبات زیست فعال متنوعی را نشان می‌دهند؛ هرچند، مکانیسم‌های اصلی فعالیت زیستی آن‌ها بسیار ناشناخته باقی مانده‌اند (۱۹۱). موناکوسیدین A، یک ترکیب بی‌نظیر و بدیع از این خواص است. مکانیسم عمل غیرمعمول فعالیت سیتوتوکسیک برخی از آن‌ها قابل توجه است (۱۹۴-۱۹۲).

<sup>524</sup> Monanchocidin A, and B  
<sup>525</sup> Monanchomycalin B, and C  
<sup>526</sup> Ptilomycalin A  
<sup>527</sup> Urupocidin A  
<sup>528</sup> Normonanchocidin D  
<sup>529</sup> Pulchrarin A

<sup>518</sup> Monanchocidin  
<sup>519</sup> Guanidine  
<sup>520</sup> Monanchora  
<sup>521</sup> *Monanchora pulchra*  
<sup>522</sup> Urup  
<sup>523</sup> Monanchocidin A

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

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 پولکرائین A، موجب فعال شدن JNK1/2 شده که منجر به مرگ سلولی مستقل از p53 و سرکوب شدید



شکل ۷) هشت آلکالوئید گوانیدینی از اسفنج گونه مونانکورا (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).

مونانکوسیدین A، قادر به ایجاد اتوفازای سیتوتوکسیک (مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده نوع II) و نفوذپذیری غشای لیزوزومی<sup>۵۳۰</sup> (LMP) در سلول‌های توموری سلول‌های زایای انسانی بوده است (۱۹۴). جدول (۳)، مقایسه IC<sub>50</sub> مونانوسیدین A و سیس پلاتین در رده‌های

<sup>530</sup> Lysosomal Membrane Permeabilization (LMP)

جدول ۳) مقایسه IC <sub>50</sub> 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 <sub>50</sub> (μM)
سیس پلاتین									
۸/۹۳	۴/۹۳				۸/۹۹	۱۱/۸۷	۲۰/۷۹	۹/۰۷	IC <sub>50</sub> (μM)
مونانکوسیدین A									
سلول‌های GCT حساس به سیس پلاتین								خطوط سلولی	
MRC-5	MRC-9	HEK 293T	HUVEC	NCCIT	2102EP	TCam-2			IC <sub>50</sub> (μM)
۰/۷۵۶	۰/۷۰۸	۰/۶۷	۰/۸۳۸	۰/۲۱	۰/۳۴۱	۰/۴۴			
سیس پلاتین									
				۱/۵۶	۰/۶۴۴	۲/۴۸			IC <sub>50</sub> (μM)

### پتلمومیکالین A و سایر میکالین‌ها

در سال ۱۹۸۹، پتلمومیکالین A<sup>۵۳۳</sup> (شکل ۱-۸) توسط کشمن (Kashman) و همکاران از اسفنجه‌های کارائیبی پتیلوکائوسیس اسپیکولیفرا<sup>۵۳۴</sup> و اسفنجه گونه همیمی‌کاله<sup>۵۳۵</sup> دریای سرخ جدا شده بود (۱۹۷). در مطالعات مختلف، سیتوتوکسیته قوی این آلکالوئید در برابر طیف گسترده‌ای از سلول‌های سرطانی انسانی نشان داده شده است (۱۹۸ و ۱۹۹). همچنین، فعالیت ضد ویروسی این ترکیبات به دست آمده از اسفنجه کارائیبی موناکورا اونگیفرا علیه HIV-1 در مطالعه هوا (Hua) و همکاران گزارش گردیده است (۲۰۰).

اهداف مولکولی و نحوه عملکرد پتلمومیکالین A در سلول پستانداران مورد مطالعه زیادی قرار نگرفته است. در مطالعه تاباکماخر و همکاران، بر روی اسفنجه موناکورا پولچرای جمع‌آوری شده از جزیره کوناشر خاور دور، دو آلکالوئید گوانیدین پنتاسیکلی، یعنی مونانکومیکالین C<sup>۵۳۶</sup> و پتلمومیکالین A شناسایی گردید که به ترتیب با مقادیر IC<sub>50</sub> برابر ۸/۷ و ۳/۴ میکرومولار، علیه سلول‌های

در مطالعه جوزی (Guzii) و همکاران، ارزیابی مونانکوسیدین A در برابر رده‌های سلولی کم خونی مونوسیتیک THP-1، Hela، و JB6- نشان‌دهنده سیتوتوکسیته قوی با مقادیر IC<sub>50</sub> به ترتیب با مقادیر ۵/۱، ۱۱/۸ و ۱۲/۳ میکرومولار بود (۱۹۳). مونانکوسیدین، در غلظت‌های پایین‌تر از سیتوتوکسیک، دارای فعالیت ضدمهاجرتی<sup>۵۳۱</sup> 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 اسفنجه مونانکورا پولچرا، موجب شناسایی سه آلکالوئید گوانیدینی پنتانسیکلیک نورمونانکوسیدین A<sup>۵۳۲</sup> و مخلوط جدا نشده B و D گردید و فعالیت سیتوتوکسیک آن‌ها در برابر THP-1، با مقادیر IC<sub>50</sub> به ترتیب ۲/۱ و ۳/۷ میکرومولار، و در برابر سلول‌های HeLa برابر ۳/۸ و ۶/۸ میکرومولار، گزارش گردید (۱۹۶).

<sup>534</sup> *Ptilocausis spiculifer*

<sup>535</sup> *Hemimycala* sp.

<sup>536</sup> Monanchomycalin C

<sup>531</sup> Anti-migratory

<sup>532</sup> Normonanchocidin

<sup>533</sup> ptilomycalin A

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

مطالعه شوینا و همکاران، نشان داد که آلكالوئید گوانیدینی پنتاسیکلیک مونانکوراکسی مایکالین C، به دست آمده از اسفنج دریایی مونانکورا پولچرای کریوسیلند، قادر به مهار تشکیل کلونی سلول‌های HeLa در غلظت‌های بیش از ۱/۲۵ میکرومولار می‌باشد (۲۰۲).

### کرامبسیدین‌ها و ترکیبات مشابه

آلكالوئیدهای کرامبسیدین<sup>۵۳۷</sup> گروهی از آلكالوئیدهای طبیعی گوانیدینی هستند که از نظر ساختاری مرتبط با پتلومایکالین A هستند. کرامبسیدین‌ها علیه سلول‌های سرطانی انسانی مختلف، سلول‌های مخمرها سیتوتوکسیک هستند و موجب القای سرکوب چرخه سلولی می‌گردند. بر اساس مطالعه آئوکای (Aoki) و همکاران، این آلكالوئیدهای گوانیدینی پنج حلقوی موجب القای تمایز سلول‌های لوکمی میلوزن مزمن K562 می‌گردند (۲۰۳).

بررسی نمونه‌های مختلف اسفنج گونه مونانکورا، جمع‌آوری شده از عمق ۲۰ متری ساحل جزیره هیواوا (پلینزی فرانسه)، توسط الدرمداش (El-Demerdash) و همکاران، منتج به جداسازی نه آلكالوئید گوانیدینی پنتاسیکلیک سیتوتوکسیک مونانکورادین A<sup>۵۳۸</sup> (شکل ۲-۸)، دهیدروکرامبسن ۴۱۸ A<sub>۲</sub><sup>۵۳۹</sup> (شکل ۳-۸)، کرامبسیدین ۵۴۰۷۸۶ (شکل ۴-۸)، (-) - کرامبسیدین ۵۴۱۸۱۴ (شکل ۵-۸)، مونالیدین A<sup>۵۴۲</sup> (شکل ۶-۸)، (-) - کرامبسن ۵۳۴۰۶

(شکل ۷-۸)، کرامبسیدین ۵۴۴۸۰۰ (شکل ۸-۸)، کرامبسیدین ۸۲۶<sup>۵۴۵</sup> (شکل ۹-۸) و ۲۰-نورکرامبسیدیک اسید<sup>۵۴۶</sup> (شکل ۱۰-۸) گردید. ارزیابی سمیت سلولی از همه این ترکیبات، علیه چند رده سلولی، فعالیت سمیت سلولی جالب توجهی را نشان داد (۲۰۴).

همچنین، کرامبسیدین ۸۱۶ (شکل ۱۱-۸) به دست آمده از اسفنج دریایی کرامبه کرامبه<sup>۵۴۷</sup> موجب مهار فعالیت کانال کلسیمی شده است (۲۰۵)؛ انسداد کانال‌های کلسیمی، سدیمی و پتاسیمی توسط کرامبسیدین در مطالعه مارتین (Martin) و همکاران، نیز گزارش گردید (۲۰۶). ارزیابی بیولوژیکی آلكالوئید گوانیدینی پنتاسیکلیک کرامبسیدین ۸۱۶ جدا شده از اسفنج صدف<sup>۵۴۸</sup> کرامبه کرامبه توسط روبیولو (Rubiolo) و همکاران، توانایی آن را در کاهش زنده مانی سلول رده سلولی تومور کبدی HepG2، در غلظت‌های بیش از ۱۵۰ نانومولار نشان داد. به علاوه، کرامبسیدین ۸۱۶ بجز MCF-7، در سه غلظت بر روی تمام رده‌های سلولی تومور انسانی تخمدان OVCA، کارسینومای ریوی HOP-92، MCF-7، 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 کرامبسیدین ۸۱۶ مطالعه آن‌ها، نشان داد آن‌ها با مهار چسبندگی سلول و ماتریس سلولی، کاهش تشکیل اتصالات محکم و تغییر پویایی اسکلت

<sup>543</sup> (-)-Crambescidin 406  
<sup>544</sup> Crambescidin 800  
<sup>545</sup> Crambescidin 826  
<sup>546</sup> 20-Norcrambescidin Acid  
<sup>547</sup> Crambe crambe  
<sup>548</sup> Oyster Sponge

<sup>537</sup> Crambescidin  
<sup>538</sup> Monanchoradin A  
<sup>539</sup> Dehydrocrambescidin A2 418  
<sup>540</sup> Crambescidin 786  
<sup>541</sup> (-)-Crambescidin 814  
<sup>542</sup> Monalidine A

سلول سرطانی KB، به ترتیب با IC<sub>50</sub> برابر ۰/۲، ۰/۸ و ۰/۰۳ میکرومولار بسیار سیتوتوکسیک بودند (۲۱۱).

#### نتامین‌ها

در سال ۲۰۱۴، هفت آلکالوئید گوانیدینی سه حلقوی نتامین‌های H-N<sup>۵۵۳</sup> از عصاره متیلن کلرید: متانولی (۱:۱) اسفنج بیمنا لابوتئی<sup>۵۵۴</sup> خلیج سالاری ماداگاسکار توسط گروس (Gros) و همکاران، جدا شد که از آن بین فقط ترکیب نتامین M<sup>۵۵۵</sup> (شکل ۲۲-۸) یک سمیت سلولی قوی در برابر رده سلولی سلول KB با IC<sub>50</sub> حدود یک میکرومولار نشان داد. این ترکیب دارای فعالیت ضد مالاریایی بود (۲۱۲). مطالعه بیشتر این گروه بر روی اسفنج بیمنا لابوتئی در سال ۲۰۱۵، منجر به جداسازی پنج مشتق نتامین دیگر یعنی نتامین‌های O-S<sup>۵۵۶</sup> گردید که در این میان، فقط نتامین‌های O و Q (شکل‌های ۲۴-۲۳-۸)، دارای سمیت سلولی علیه سلول‌های KB در محدوده ۱۰ میکرومولار بود (۲۱۳).

#### زارزین

بواپچا (Bouaicha) و همکاران، زارزین<sup>۵۵۷</sup> (شکل ۸-۲۵) که یک آلکالوئید ۴، ۵-گوانیدینو-پیریدینی دو حلقوی به دست آمده از اسفنج انچیونه پوپرتای<sup>۵۵۸</sup>، منطقه زارزین تونس است را شناسایی نمودند که به ترتیب در برابر رده‌های سلولی KB، P-388 و NSCLC-N6 با IC<sub>50</sub> برابر ۱۲، ۵ و ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر دارای فعالیت سمیت سلولی بودند (۲۱۴).

#### هاچجودین‌ها

تسوکاوتو (Tsukamoto) و همکاران از دو گونه اسفنج مختلف زستوسپونجیا<sup>۵۵۹</sup> و آمفیمدون<sup>۵۶۰</sup>، جمع‌آوری شده

سلولی، موجب کاهش مهاجرت سلول سرطانی می‌گردند (۲۰۷).

بر اساس مطالعه روییولو و همکاران، کرامبسیدین ۸۱۶ دارای فعالیت قارچ‌کشی قوی‌تر از کرامبسیدین‌های ۸۰۰ و ۸۳۰ (شکل‌های ۱۳-۱۲-۸) است و موجب القاء توقف چرخه سلولی و افزایش اندازه سلولی و آپتوز در ساکارومایسس سرویزیه می‌گردد (۲۰۸).

در عصاره اسفنج دریایی کلاتریا بالبوئوکسا<sup>۵۴۹</sup>، جمع‌آوری شده از جزیره سامالونای اندونزی توسط کاسمیاتی و همکاران، پنج آلکالوئید سیتوتوکسیک گوانیدینی کرامبسیدین‌های ۳۴۵، ۳۶۱، ۳۷۳، ۳۵۹ و ۶۵۷ (شکل-های ۱۸-۱۴-۸) شناسایی گردید. همه ترکیبات، فعالیت سیتوتوکسیک کمتر از ۱۰ میکرومولار در برابر رده سلول A431 را نشان دادند. کرامبسیدین‌های ۳۵۹ و ۶۵۷ با IC<sub>50</sub> به ترتیب ۱۲ و ۴۸ نانومولار، قوی‌ترین سمیت سلولی و کرامبسیدین‌های ۳۴۵، ۳۶۱ و ۳۷۳ با IC<sub>50</sub> به ترتیب ۷، ۲/۵ و ۰/۹۴ میکرومولار دارای سیتوتوکسیک متوسط بودند (۲۰۹). مطالعه بیولوژیکی دقیق مربوط به فعالیت کرامبسیدین ۸۱۶، در بلوک کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ و کاهش زنده مانی در نوروئیدهای قشر مغز توسط مندز (Mendez) انجام گردید (۲۱۰).

#### اونگویکولین‌ها

مطالعه الدمرداش و همکاران، بر روی اسفنج دریایی گونه مواناکورای جمع‌آوری شده از ساحل جزیره هیوا او<sup>۵۵۱</sup> فرانسه، موجب شناسایی سه آلکالوئید بیس-گوانیدینی سیتوتوکسیک غیرحلقوی اونگویکولین A<sup>۵۵۲</sup>-C (شکل‌های ۲۱-۱۹-۸) گردید. این ترکیبات، علیه رده‌های

<sup>555</sup> Netamine M

<sup>556</sup> Netamines O-S

<sup>557</sup> Zarzissine

<sup>558</sup> Anchioe pauperta

<sup>559</sup> Xestospongia sp

<sup>560</sup> Amphimedon sp

<sup>549</sup> Clathria bulbotoxa

<sup>550</sup> Crambescidins

<sup>551</sup> Hiva Oa

<sup>552</sup> Unguiculins A-C

<sup>553</sup> Netamines H-N

<sup>554</sup> Biemna laboutei

قوی را در غلظت‌های 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<sup>۵۷۳</sup> A (شکل ۴۰-۸) و B (شکل ۴۱-۸) و همچنین ۱۴-دبرومو-۱۱-دئوکسی فیستولارین-۵۷۴<sup>۳</sup> (شکل ۴۲-۸) را از اسفنج اپلیسینا لاکونوسا<sup>۵۷۵</sup> کارائیبی به دست آوردند. ترکیبات ۱۴-دبرومو-۱۱-دئوکسی فیستولارین-۳ و آپلیزانین A، یک حلقه آگسازولی پنج عضوی منحصر به فرد با یک اتم اسپرو مرتبط با حلقه بروموسیکلوهاگزان-دی ان را نشان دادند (۲۱۸).

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

در یک مطالعه در سال ۲۰۱۵، کوریموتو (Kurimoto) و همکاران، آلکالوئیدهای بروموتیروزینه ماآدامینس‌های<sup>۵۸۱</sup> C و D (شکل‌های ۴۵-۴۴-۸) از اسفنج دریایی گونه سوپرناتا<sup>۵۸۲</sup> اوکیناویای جدا نمودند. هر دو ترکیب دارای

از جزیره هاجیجودی ژاپن، هفت آلکالوئید ۳-آکیل پیریدینی گزارش نمودند. هاجیجودین‌های<sup>۵۶۱</sup> D-A (شکل‌های ۲۹-۲۶-۸) از گونه زستوسپونجیا و هاجیجودین‌های<sup>۵۶۲</sup> G-E (شکل‌های ۳۲-۳۰-۸) از گونه آمفیدون، به دست آمدند (۲۱۵).

### آمفیدین‌ها و سایر آلکالوئیدهای آکریدینی

هسته آکریدینی (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N)، یک هتروآرن چند حلقوی<sup>۵۶۳</sup> (شکل ۳۳-۸) است که در آن یکی از گروه‌های CH- مرکزی توسط یک اتم نیتروژن جایگزین می‌شود (۲۱۶). ماحصل بررسی نمونه‌های مختلف اسفنجی متعلق به تیره زستوسپونجیای<sup>۵۶۴</sup> اندونزیایی و گینه نو توسط تال (Thale) و همکاران، جداسازی نئوآمفیدین<sup>۵۶۵</sup> (شکل ۳۴-۸)، ۵-متوکسی نئوآمفیدین<sup>۵۶۶</sup> (شکل ۳۵-۸)، آمفیدین<sup>۵۶۷</sup> (شکل ۳۶-۸)، نئوآمفیدین Z<sup>۵۶۸</sup> (شکل ۳۷-۸) و آلپکینیدین<sup>۵۶۹</sup> (شکل ۳۸-۸) بود. هر پنج ترکیب جزو آکریدین‌های بیسانوله<sup>۵۷۰</sup> طبقه‌بندی می‌شوند. بر اساس نتایج آن‌ها، ترکیبات نئوآمفیدین، ۵-متوکسی نئوآمفیدین و آلپکینیدین فعالیت سمیت سلولی انتخابی بر سلول‌های تومورهای جامد را نشان دادند و نئوآمفیدین قوی‌ترین و ۵-متوکسی نئوآمفیدین بیشترین انتخابگری را برای تومورهای جامد داشتند (۲۱۷).

### درکیتین

در مطالعه بورس (Burren) و همکاران، رنگدانه بنفش رنگ درکیتین<sup>۵۷۱</sup> (شکل ۳۹-۸)، جداسازی شده از اسفنج دریایی گونه دکریتوس<sup>۵۷۲</sup> باهاما، فعالیت سیتوتوکسیک

<sup>572</sup> *Dercitus* sp.

<sup>573</sup> Aplysinin

<sup>574</sup> 14-debromo-11-deoxyfistularin-3

<sup>575</sup> *Aplysina lacunosa*

<sup>576</sup> Aplyzanzine B

<sup>577</sup> *Jaspis* sp.

<sup>578</sup> *Bubaris* sp.

<sup>579</sup> Anomoian B

<sup>580</sup> *Hexadella* sp

<sup>581</sup> ma'edamines

<sup>582</sup> *Suberea* sp.

<sup>561</sup> Hachijodines A-D

<sup>562</sup> Hachijodines E-G

<sup>563</sup> Polycyclic heteroarene

<sup>564</sup> *Xestospongia*

<sup>565</sup> Neoamphimedine

<sup>566</sup> 5-Methoxyneoamphimedine

<sup>567</sup> Amphimedine

<sup>568</sup> Neoamphimedine Z

<sup>569</sup> Alpinkidine

<sup>570</sup> Bisannulated Acridines

<sup>571</sup> Dercitin

۸) شناسایی شدند و مشخص گردید که هر دو ترکیب در برابر سلول‌های KB با  $IC_{50}$  معادل ۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر، دارای سمیت سلولی قوی هستند (۲۲۴).

از گونه اسفنج ورونجید سوبرئای جمع‌آوری شده از دریای سرخ در یانوی عربستان سعودی، آکالوئید دی‌برومینه آئروتیونین<sup>۵۹۳</sup> (شکل ۶۲-۸) شناسایی گردید که سیتوتوکسیته قوی در برابر سلول‌های HeLa را نشان داد (۲۲۵). برخی از آکالوئیدهای برم‌دار ایندولی زیست فعال نیز از اسفنج‌های مختلف به دست آمده‌اند که در قسمت ایندول‌ها به آن‌ها پرداخته می‌شود.

#### آپتامین‌ها<sup>۵۹۴</sup> و مشتقات بنزونافتیریدینی آن‌ها

ارزیابی بیولوژیکی بر روی اسفنج اندونزیایی آپتوس سوبریتوئیدس<sup>۵۹۵</sup>، توسط سوکاموتو (Tsukamoto)، موجب جداسازی سه مشتق بنزونافتیریدینی<sup>۵۹۶</sup> با عناوین آپتامین<sup>۵۹۷</sup>، ایزوآپتامین<sup>۵۹۸</sup> و دی‌متیل‌آپتامین<sup>۵۹۹</sup> (شکل‌های ۶۳-۸، ۶۴-۸) با فعالیت مهارى پروتازوم<sup>۶۰۰</sup> قابل ملاحظه گردید. همچنین، در مطالعه آن‌ها نشان داده شد که هر سه ترکیب آپتامینی، با مقادیر  $IC_{50}$  به ترتیب ۱۵، ۳/۱ و ۱/۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر، سمیت سلولی قوی در برابر رده‌های سلولی HeLa، نشان می‌دهند (۲۲۶).

بررسی اسفنج آپتوس سوبریتوئیدس جمع‌آوری شده از جزایر زیشای<sup>۶۰۱</sup> دریای نایهای<sup>۶۰۲</sup> چین، توسط لیو و همکاران، منتج به جداسازی چهار مشتق آپتامینی دیمیری در بخش بنزونافتیریدین، تحت عناوین

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

بررسی اسفنج دریایی گونه ساموکلم<sup>۵۸۳</sup> جمع‌آوری شده از خلیج بومیه کوئینزلند استرالیا، توسط بوشان (Buchanan) و همکاران، موجب جداسازی ساماپلیسن‌های<sup>۵۸۴</sup> C و D (شکل‌های ۴۷-۴۶-۸)، گردید. این ترکیبات بروموتیروزینی که به جای آرایش معمولی  $C_6C_2N$ ، بخش  $C_6C_3N$  جایگزین شده است دارای فعالیت سیتوتوکسیک قوی هستند (۲۲۱).

در مطالعه تابوداروو (Tabudravu) و همکاران، ده آکالوئید بروموتیروزینی پورنالییدین‌های<sup>۵۸۵</sup> J، Q و S، پورپورامین‌های<sup>۵۸۶</sup> I و J، آپلیزامین<sup>۵۸۷</sup>، آئروفوبین‌های<sup>۵۸۸</sup> ۱ و ۲، آراپلیسین‌های<sup>۵۸۹</sup> ۱ و ۲ (شکل‌های ۵۷-۴۸-۸)، از اسفنج فیجیایی گونه درونلا<sup>۵۹۰</sup> جداسازی شدند. در آئروفوبین‌های<sup>۱</sup> و ۲، و همچنین پورنالییدین<sup>۱</sup> جایگزینی قسمت بروموبزن با یک حلقه ایمیدازول دیده می‌شود. همه این ترکیبات، در برابر دو رده سلولی دارای فعالیت-های سمیت سلولی قوی تا متوسط بودند؛ از این میان، پورپورامین<sup>۱</sup> قوی‌ترین ترکیب سیتوتوکسیک بود (۲۲۲). نشان داده شده است که دو آکالوئید بروموتیروزینی سوبردامین‌های<sup>۵۹۱</sup> A و B (شکل‌های ۵۹-۵۸-۸) به دست آمده از اسفنج گونه سوبرنا دارای فعالیت سیتوتوکسیک قوی علیه سلول‌های L1210 و KB هستند (۲۲۳).

دو مشتق ایندولوسولفونیک اسید برمینه از آنالیز با LC/MS/MS و NMR عصاره هیدروالکلی گونه ساموکلم<sup>۵۹۲</sup> جمع‌آوری شده از کالدونیای جدید تحت عناوین اکتینوسولفونیک اسید B و D (شکل‌های ۶۱-۶۰-)

<sup>593</sup> Aerothionin  
<sup>594</sup> Aaptamines  
<sup>595</sup> *Aaptos suberitoides*  
<sup>596</sup> Benzonaphthrydine  
<sup>597</sup> Aaptamine  
<sup>598</sup> Isoaaptamine  
<sup>599</sup> Demethylaaptamine  
<sup>600</sup> Proteasome  
<sup>601</sup> Xisha  
<sup>602</sup> NaiHai

<sup>583</sup> Psammoclema sp  
<sup>584</sup> Psammaplysene  
<sup>585</sup> Purealidin  
<sup>586</sup> Purpuramine  
<sup>587</sup> Aplysamine 2  
<sup>588</sup> Aerophobin  
<sup>589</sup> Araplysinin  
<sup>590</sup> *Druinella* sp  
<sup>591</sup> Suberedamine  
<sup>592</sup> Psammoclema sp

سوبریتین‌های<sup>۶۰۳</sup> D-A (شکل-های ۶۹-۶۶-۸) گردید. از میان ارزیابی فعالیت‌های سیتوتوکسیستی آن‌ها، فقط سوبریتین‌های B و D، در برابر رده‌های سلولی P388، HeLa، K562، یک فعالیت انتخابی قدرتمندی را با مقادیر IC<sub>50</sub> به ترتیب برابر ۱/۸ و ۳/۵ میکرومولار، علیه رده سلولی P388 نشان دادند (۲۲۷).

### ناآمین‌ها، ناآمیدین‌ها و دیگر مشتقات آلکالوئیدی امیدازولی

امیدازول با فرمول شیمیایی C<sub>3</sub>N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> یک ترکیب شیمیایی با جرم مولی ۶۸/۰۷۷ می‌باشد. شکل ظاهری این ترکیب، جامد زرد کم‌رنگ یا سفید است. بسیاری از ترکیبات امیدازولی دارای خواص دارویی و بیولوژیکی متنوع از جمله ضدقارچ، ضدالتهاب، ضد درد، ضدسل، ضدافسردگی، ضدسرطان و ضدویروس می‌باشند (۲۲۸ و ۲۲۹).

در مطالعه تسوکاماتو و همکاران، دو آلکالوئید امیدازولی سیتوتوکسیک، ناآمیدین‌های I و H<sup>۶۰۴</sup> (شکل-های ۷۱-۷۰-۸) از اسفنج اندونزیایی لیوستا چاگوسنسیس<sup>۶۰۵</sup> جداسازی شدند. ارزیابی سیتوتوکسیک این دو آلکالوئید، فعالیت قوی علیه رده‌های سلول سرطانی را نشان داد؛ ناآمیدین I رشد رده سلولی K562 را با IC<sub>50</sub> برابر ۱۱/۳ میکرومولار و همچنین، ناآمیدین H نیز رده‌های سلولی HeLa، K562 و A549 را با IC<sub>50</sub> به ترتیب ۹/۴، ۲۱/۴ و ۲۲/۴ میکرومولار را مهار نمودند. اثر سیتوتوکسیک ناآمیدین I به‌دست آمده از این اسفنج، بر روی رده سلولی HeLa با IC<sub>50</sub> برابر ۲۹/۶ میکرومولار نیز نشان داده شد (۲۳۰).

تانگ (Tang) و همکاران، ناآمین<sup>۶۰۶</sup> J (شکل ۷۲-۸) را که یک آلکالوئید امیدازولی مبتنی بر گوانیدین بود در اسفنج گونه لئوکاندر<sup>۶۰۷</sup>، جزایر وودی دریای جنوب چین، جداسازی نموده و مورد ارزیابی فعالیت سیتوتوکسیستی قرار دادند. اثر آن بر چهار رده سلولی MCF-7، A549، HeLa، PC9 نشان داد که این ترکیب دارای فعالیت مهاری با مقادیر IC<sub>50</sub> به ترتیب ۲۰/۱، ۲۳/۷، ۲۸/۲ و ۴۵/۳ میکرومولار است (۲۳۱).

مطالعه گروس (Gross) و همکاران، بر روی دو آلکالوئید امیدازولی ایزوناآمین‌های C و E<sup>۶۰۸</sup> (شکل-های ۷۴-۷۳-۸) به‌دست آمده از لیوستا چاگوسنسیس<sup>۶۰۹</sup> استرالیا نشان داد که هر دو ترکیب بر روی رده‌های سلولی HM02، HepG2 و Huh7 دارای اثرات سمیت سلولی هستند که ایزوناآمین C به ترتیب با مقادیر GI<sub>50</sub> معادل ۱۵، ۶/۲ و ۵/۹ میکرومولار و برای ایزوناآمین 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 آلکالوئید امیدازولی لئوکوزولنامین A و B<sup>۶۱۰</sup> (شکل-های ۷۶-۷۵)، به‌دست آمده از اسفنج گونه لئوکوزولنای خلیج میلن در پاپوا گینه نو، لئوکوزولنامین B، اثر سیتوتوکسیک قوی بر رده سلولی C-38 با IC<sub>50</sub> مقدار ۱۹/۶ میکرومولار بود (۲۳۳).

تانگ و همکاران، متابولیت‌های امیدازولی (-) - کالکاریدین<sup>۶۱۱</sup> و (۹E، ۲E) - پیروناامیدین-۹-N (۹-N-متیل آمین)<sup>۶۱۲</sup> (شکل-های ۷۸-۷۷-۸) از اسفنج چینی لیوستا چاگوسنسیس جمع‌آوری شده در جزایر یانگزیگ<sup>۶۱۳</sup> در دریای جنوب چین را شناسایی نمودند.

<sup>609</sup> *Leucetta chagosensis*

<sup>610</sup> Leucosolenamines A and B

<sup>611</sup> (-)-calcaridine

<sup>612</sup> (2E, 9E)-pyronaamidine-9-(N-methylimine)

<sup>613</sup> Yongxing

<sup>603</sup> Suberitine

<sup>604</sup> Naamidines H and I

<sup>605</sup> *Pericharax heteroraphis*

<sup>606</sup> Naamine J

<sup>607</sup> *Leucandra* sp.

<sup>608</sup> Isonaamine

برخی مشتقات ایندولی آلکالوئیدی اسفنج‌ها ایندول ( $C_8H_7N$ )، 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 ( $C_8H_7N$ ) در ترکیبات دارویی مهمی وجود دارد مانند سوماتریتان که در درمان میگرن به‌کار 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 تورکتاندر<sup>۶۲۲</sup>، منبعی از آلکالوئیدهای ایندول کواترنری شناخته شده به‌عنوان دمتوکسی فاسکاپلیسین<sup>۶۲۳</sup>، ۱- دتوکسی سکوفاسکاپلیسین<sup>۶۲۴</sup> A و فاسکاپلیسین<sup>۶۲۵</sup> (شکل‌های ۹۱-۸۹-۸) بود (۲۴۰). بر اساس مطالعه چاران (Charan) و همکاران، ترکیب دمتوکسی فاسکاپلیسین، اثرات سمیت سلولی را بر روی رده سلولی سرطان پستان با  $IC_{50}$  برابر ۲۰/۴ میکرومولار نشان داد. ترکیب ۱-دتوکسی-سکوفاسکاپلیسین A با  $IC_{50}$  برابر ۴/۹، ۷/۲ و ۴۳/۲ موجب مهار رشد MCF-7، OVCAR-3 و A549 گردید. فاسکاپلیسین نیز علیه MCF-7، OVCAR-3، MALME-3M و A549 به ترتیب با  $IC_{50}$  بین ۰/۱۱ تا ۱/۴ میکرومولار دارای سمیت سلولی بود (۲۴۰). برخی از ترکیبات به‌دست 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  $IC_{50}$  برابر ۲۵/۳ و ۲۴/۲ میکرومولار را بدون هیچ تأثیری بر رده‌های سلولی A549 و PC9، نشان دادند (۲۳۴).

ترکیب ۲- آمینوایمیدازولی لیسودندرین<sup>۶۱۴</sup> B (شکل ۸-۷۹) نیز از اسفنج لیسودندوریکس فیروزا<sup>۶۱۵</sup> به‌دست آمد و سنتز کامل آن نیز انجام شد (۲۳۵). مطالعات بیشتر بر روی لیوستا چاگوسنسیس جمع‌آوری شده از دریای جنوب چین توسط آن (An) و همکاران، آلکالوئیدهای ایمیدازولی چاگوسندین A-C<sup>۶۱۶</sup> و پیرانوآمیدین<sup>۶۱۷</sup> (شکل‌های ۸۳-۸۰-۸) را موجب گردید که نتیجه ارزیابی سیتوتوکسیک چاگوسندین B و C مهار قوی در برابر رده‌های سلولی IC<sub>50</sub> HepG2، K562 و HeLa را نشان داد. مقادیر  $IC_{50}$  چاگوسندین B بر روی این سلول‌ها، به ترتیب ۰/۶۲، ۱۹/۱ و ۵۸/۰ میکرومولار و برای چاگوسندین C به ترتیب ۰/۶۲، ۳۱/۰ و ۴۳/۴ میکرومولار بود. در حالی که چاگوسندین A فعالیت سیتوتوکسیته ضعیفی را با  $IC_{50}$  بیش از ۱۰ میکرومولار نشان داد. پیرانوآمیدین نیز K562 و HeLa را با  $IC_{50}$  مقادیر ۸۷/۶ و ۶۲/۵ میکرومولار مهار نمود (۲۳۶).

بر اساس گزارش تیلوی (Tilvi) و همکاران، از سه آلکالوئید پیرو-۲- آمینو ایمیدازولی<sup>۶۱۸</sup> اگلاستین‌های E<sup>۶۱۹</sup> و F و بنزوسپترین<sup>۶۲۰</sup> C (شکل‌های ۸۷-۸۴-۸) از اسفنج دریایی آگلاس دندرومورفا<sup>۶۲۱</sup> جمع‌آوری شده از کالدونیای جدید، تنها ترکیب اگلاستین E دارای اثرات سیتوتوکسیک قابل ملاحظه بود (۲۳۷).

<sup>620</sup> Benzocceprin C

<sup>621</sup> Agelas dendromorpha

<sup>622</sup> Thorectandra sp.

<sup>623</sup> Demethoxyfascaplysin

<sup>624</sup> 1-deoxysecofascaplysin A

<sup>625</sup> Fascaplysin

<sup>614</sup> Lissodendrin B

<sup>615</sup> Lissodendoryx (Acanthodoryx) fibrosa

<sup>616</sup> Chagosendines A-C

<sup>617</sup> Pyronaamidine

<sup>618</sup> Pyrrole-2-aminoimidazole

<sup>619</sup> Agelastatin

روی رده سلولی HeLa با  $IC_{50}$  برابر ۲۵/۸، ۲۰/۳ و ۲۰/۴ میکرومولار دارای اثرات سیتوکسیستی بودند (۲۴۴). دو آلکالوئید تریس ایندولی برمینه ۵- بروموتریسیندولین<sup>۶۳۸</sup> و ۶- بروموتریسیندولین<sup>۶۳۹</sup> (شکل های ۱۰۲-۱۰۱-۸)، از اسفنج کالیسپونجیا سیفونلا<sup>۶۴۰</sup>، جمع آوری شده از منطقه هورقادی مصر در دریای احمر جداسازی گردید. بر اساس مطالعه الهواری (El-Hawary) و همکاران، این دو آلکالوئید بر رده های سلولی HT-29، OVCAR-3 و MM.1S با مقادیر  $IC_{50}$  برابر ۸، ۷ و ۹ میکرومولار برای ۵- بروموتریسیندولین و مقادیر ۱۲/۵، ۹ و ۱۱ میکرومولار برای ۶- بروموتریسیندولین دارای سمیت سلولی بودند (۲۴۵). چهار آلکالوئید برومواپندولی ساده شامل ۵- برومو-۱- تریپتوفان<sup>۶۴۱</sup>، ۵- بروموآبرین<sup>۶۴۲</sup>، ۵،۶- دی بروموآبرین<sup>۶۴۳</sup> و ۵- برومواپندول-۳- استیک اسید (شکل های ۱۰۶-۱۰۳-۸)، از اسفنج گونه اسمنوسپونجیا<sup>۶۴۴</sup> جمع آوری شده از باتانس<sup>۶۴۵</sup> فیلیپین جدا شد. در مطالعه تسدمیر (Tasdemir) و همکاران، هر چهار ترکیب با استفاده از روش MTT در برابر رده های سلولی HCT-116 مورد بررسی قرار گرفتند که سمیت سلولی کمی را نشان دادند. کاهش فعالیت علیه رده سلولی p53 توسط این ترکیبات مشهود بود (۲۴۶). مطالعه روی عصاره متانولی اسفنج گونه اسپونجوسوریتس سواحل جزیره جیجوی کره توسط بائو (Bao) و همکاران، منتج به جداسازی ایندول آلکالوئیدهای ۱-۶- دیبروموهاماکانتین<sup>۶۴۶</sup> (R)، ۶- دیبروموهاماکانتین<sup>۶۴۷</sup> (S) و ۶- دیبروموهاماکانتین<sup>۶۴۸</sup> (شکل های ۱۰۹-

هیتورا (Hitora) و همکاران، چهار آلکالوئید بیس ایندولی دراگماسیدین<sup>۶۲۶</sup>، G، درگماسیدین<sup>۶۲۷</sup>، H، تاپستین<sup>۶۲۸</sup> (بروموتاپستین<sup>۶۲۹</sup>) و تاپستین<sup>۶۳۰</sup> B1 (شکل های ۹۵-۹۲-۸) از یک اسفنج گونه لیپاستروتدیا<sup>۶۳۱</sup>، جمع آوری شده در شمال جزیره هاچجیوی ژاپن به دست آوردند. این ترکیبات به ترتیب علیه سلول های HeLa با مقادیر  $IC_{50}$  برابر ۴/۲، ۴/۶، ۱/۷ و ۴/۴ میکرومولار، توکسیک بودند (۲۴۱). تران (Tran) و همکاران، یک آلکالوئید بیس ایندولی گوانیدینی تحت عنوان دامیرین<sup>۶۳۲</sup> A (شکل ۹۶-۸) را از اسفنج گونه دامیریای جزیره پوکت<sup>۶۳۳</sup> در تایلند جداسازی و شناسایی نمودند. ارزیابی بیولوژیک این ترکیب بر رده های سلولی Sw620، MALME-3M، HCC-2998، MOLT-4، k562 نشان داد که با  $GI_{50}$  به ترتیب برابر ۱/۹، ۳/۳، ۲/۳، ۱/۹ و ۲/۲ میکرومولار سیتوتوکسیک است (۲۴۲). در مطالعه کیم (Kim) و همکاران، آلکالوئید بیس ایندولی "۶- دیبروموهاماکانتین<sup>۶۳۴</sup> A (شکل ۹۷-۸)، از اسفنج گونه اسپونجوسوریتس<sup>۶۳۵</sup> شناسایی گردید که در  $IC_{50}$  برابر ۲۸/۵ میکرومولار یک سمیت سلولی را در رده سلولی mES نشان داد (۲۴۳).

آلکالوئیدهای ایندولی برمینه زیست فعال نیز از اسفنج های مختلف به دست آمده اند. مطالعه روی اسفنج هیرتیوس ارکتوس<sup>۶۳۶</sup> جمع آوری شده از هورقده مصر در دریای احمر، منتج به شناسایی ایندول آلکالوئیدهای هیرتیوارکتین A-C<sup>۶۳۷</sup> (شکل های ۱۰۰-۹۸-۸) گردید که به ترتیب بر

<sup>638</sup> 5-bromotrisindoline

<sup>639</sup> 6-bromotrisindoline

<sup>640</sup> *Callyspongia siphonella*

<sup>641</sup> 5-bromo-L-tryptophan

<sup>642</sup> 5-bromoabrine

<sup>643</sup> 5,6-dibromoabrine

<sup>644</sup> *Smenospongia* sp.

<sup>645</sup> Batanes

<sup>646</sup> 1-6"-debromohamacanthin A

<sup>647</sup> (R)-6"-debromohamacanthin A

<sup>648</sup> (S)-6"-debromohamacanthin B

<sup>626</sup> Dragmacidin G

<sup>627</sup> Dragmacidin H

<sup>628</sup> Topsentin B<sub>2</sub>

<sup>629</sup> bromotopsentin

<sup>630</sup> Topsentin B<sub>1</sub>

<sup>631</sup> *Lipastrotethya* sp

<sup>632</sup> Damirine A

<sup>633</sup> Damiria sp.

<sup>634</sup> 6"-Debromohamacanthin A

<sup>635</sup> *Spongisorites* sp.

<sup>636</sup> *Hyrtios erectus*

<sup>637</sup> Hyrtioerectines A-C

(Caprioli) و همکاران، از رنیرا سارای<sup>۶۵۸</sup> خلیج ناپل<sup>۶۵۹</sup>، شش آلکالوئید پیریدینی با عناوین ساراین A-C<sup>۶۶۰</sup> و ساراین ۱-۶۶۱<sup>۶۶۱</sup> (شکل‌های ۱۲۴-۱۱۹-۸)، به دست آوردند که همه این ترکیبات در سنجش سیتوتوکسیک میگوی آب شور، سمیت سلولی را نشان دادند؛ از این بین، ترکیبات ساراین ۱-۳ از نظر قدرت سیتوتوکسیک، با LD<sub>50</sub> کمتر از ۶/۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر قوی‌تر از سایرین بودند (۲۴۸).

فعالیت سمیت سلولی آلکالوئیدهای آلکیل‌پیریدینی آرنوسکلرین‌های A-C<sup>۶۶۲</sup> و هالیکلوناسیکلامین<sup>۶۶۳</sup> E (شکل‌های ۱۲۸-۱۲۵-۸) سه حلقوی از اسفنج آرنوسکلرا برازیلینیسیس<sup>۶۶۴</sup> سواحل جنوب شرقی برزیل در ایالت ریودژانیرو، نشان داد که هر سه ترکیب دارای اثرات سیتوتوکسیک بر روی رده سلول‌های سرطانی HL-60، B16، L929 و U138 در محدوده ۰/۵ تا ۲/۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر است (۲۳۷). در مطالعه دی‌اولیورا (De Oliveira) و همکاران، ترکیبات اینجنامین<sup>۶۶۵</sup> G و سیکلوسلتامین‌های K، G-I (شکل‌های ۸-۱۲۹-۱۳۴) از اسفنج گونه پاکیکالینا<sup>۶۶۷</sup> سواحل جزیره پدر در ریودژانیروی برزیل، جداسازی شدند. ارزیابی بیولوژیک آلکالوئید ماکروسیکلیک دی‌پیریدینی اینجنامین G در برابر رده‌های سلولی HCT-8، B16 و MCF-7، سمیت سلولی قوی را نشان داد (۲۴۹). آلکالوئیدهای آلکیل بیس پیریدینی مادانجامین<sup>۶۶۸</sup> F و هالیکلوناسیکلامین<sup>۶۶۹</sup> F، آرنوسکلرین‌های D و E<sup>۶۷۰</sup> (شکل‌های ۱۳۸-۱۳۵-۸)، از اسفنج پاکیکالینا

(۸-۱۰۷)، از کلاس هاماکانتین‌ها و آلکالوئید بیس‌ایندول دی‌برومودئوکسی‌توپستین<sup>۶۴۹</sup> (شکل ۱۱۰-۸) از کلاس توپستین‌ها و همچین، ترانس ۳، ۴- دی هیدروهاماکانتین<sup>۶۵۰</sup> A، سیس-۳، ۴- دی هیدروهاماکانتین<sup>۶۵۱</sup> B، توپستین<sup>۶۵۲</sup>، بروموتوپستین<sup>۶۵۳</sup>، دئوکسی-توپستین<sup>۶۵۴</sup>، برومودئوکسی‌توپستین<sup>۶۵۵</sup> و ایزوبرومودئوکسی‌توپستین<sup>۶۵۶</sup> (شکل‌های ۱۱۷-۱۱۱-۸) شد. این ترکیبات، علیه رده‌های سلول سرطانی A549، SK-MEL-2، SK-OV-3 و HCT15 مورد بررسی قرار گرفتند. ترکیبات ۱-۶- دبرومو هاماکانتین A، ترانس ۳، ۴- دی هیدرو هاماکانتین A، سیس-۳، ۴- دی هیدرو هاماکانتین B و ایزوبرومودئوکسی‌توپستین سمیت سلولی متوسط تا قابل توجهی را برای تمام رده‌های سلول سرطانی مورد آزمون نشان دادند. ترکیبات توپستین و بروموتوپستین به ترتیب بر روی P388 با مقادیر IC<sub>50</sub> برابر ۵/۸ و ۱۶/۶ میکرومولار، سمیت سلولی را نشان دادند. به علاوه، ترکیبات برومودئوکسی‌توپستین و ایزوبرومودئوکسی‌توپستین به ترتیب سمیت سلولی در برابر رده‌های سلولی K-562 با مقادیر IC<sub>50</sub> به ترتیب ۱/۴ و ۵/۱ میکرومولار، نشان دادند (۲۴۷).

### آلکالوئیدهای پیریدینی

ساختار سیکلوهگزان‌ی که در آن یکی از کربن‌ها با یک نیتروژن جایگزین گردد پیریدین<sup>۶۵۷</sup> (شکل ۱۱۸-۸) به دست می‌آید. این آزاسیکلوآلکان، دارای هسته‌ای با فرمول مولکولی C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N است (۱۹۰). کاپریول

<sup>660</sup> Saraines A-C

<sup>661</sup> Saraines 1-3

<sup>662</sup> Arenosclerins A-C

<sup>663</sup> Haliconacyclamine E

<sup>664</sup> Arenosclera brasiliensis

<sup>665</sup> Ingenamine G

<sup>666</sup> Cyclostelletamines G-I, K, and L

<sup>667</sup> Pachychalina sp.

<sup>668</sup> Madangamine F

<sup>669</sup> Haliconacyclamine F

<sup>670</sup> Arenosclerins D and E

<sup>649</sup> Dibromodeoxytopsentin

<sup>650</sup> trans-3,4-dihydrohamacanthin A

<sup>651</sup> cis-3,4-dihydrohamacanthin B

<sup>652</sup> Topsentin

<sup>653</sup> Bromotopsentin

<sup>654</sup> Deoxytopsentin

<sup>655</sup> Bromodeoxytopsentin

<sup>656</sup> Isobromodeoxytopsentin

<sup>657</sup> Piperidine

<sup>658</sup> Reniera sarai

<sup>659</sup> Naples Gulf

ضدالتهاب، ضد HIV، ضدسل، ضدسرطان، ضدپارکینسون و ضدقارچ و همچنین به‌عنوان داروی خواب آور ارائه شده است (۲۵۶-۲۵۳).

#### لانسوئیک اسید

آلکالوئید لانسوئیک اسید<sup>۶۷۵</sup> (شکل ۱۴۰-۸) به‌دست آمده از اسفنج تئونلا سوینهویی اندونزیایی یک کاتیون غیرمعمول ۱، ۴، ۵، ۶- تراهدروپیریمیدینی نادر در منابع طبیعی است. فعالیت‌های سیتوتوکسیک لانسوئیک اسید در برابر پانلی از رده‌های سلولی از جمله PSN1، HT-29، MD-MB-231 پستان و A549 مورد بررسی قرار گرفتند که یک سمیت سلولی انتخابی را در برابر سلول‌های PSN1 با مقدار IC<sub>50</sub> برابر ۲۸/۲ میکرومول نشان داد (۲۵۷).

#### هیرتینادین

آنالیز LC-MS از عصاره یک اسفنج گونه هیرتیوس<sup>۶۷۶</sup> اوکیناویی توسط اندو (Endo) و همکاران، موجب شناسایی یک آلکالوئید پیریمیدینی بیس‌اندولی هیرتینادین A<sup>۶۷۷</sup> (شکل ۱۴۱-۸)، با سیتوتوکسیسیته قوی روی رده‌های سلولی L1210 و KB با IC<sub>50</sub> برابر ۲/۹ و ۸/۷ میکرومولار گردید (۲۵۸).

#### واریولین B

فرسندا (Fresneda) و همکاران، ترکیب آلکالوئید هتروسیکلیک واریولین B<sup>۶۷۸</sup> (شکل ۱۴۲-۸) را از اسفنج کیرکپاتریکیا واریولوسای<sup>۶۷۹</sup> 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

آلکالوئیدفرا<sup>۶۷۱</sup> به‌دست آمدند. نتایج مطالعه فعالیت سمیت سلولی این ترکیبات توسط دی‌اولیورا و همکاران، بر روی رده‌های سلولی MDA-MB435، SF295، HCT8 و HL60 نشان داد که قوی‌ترین فعالیت علیه رده‌های سلولی MDA-MB435 با مقادیر IC<sub>50</sub> به‌ترتیب ۱، ۱/۲ و ۳/۱ میکروگرم در میلی‌لیتر است (۲۵۰). نوپتروسامین A<sup>۶۷۲</sup> (شکل ۱۳۹-۸) جداسازی شده از اسفنج نوپتروسایا پروکسیمای<sup>۶۷۳</sup> متعلق به راسته هاپلوسکلریدیای<sup>۶۷۴</sup> جزیره مونا پورتوریکو دریای کارائیب که یک آلکالوئید ۳-آکیل پیریدین است نقش مهاری خود را بر رده‌های سلولی MALME-3M، CCRF-CEM و MCF7 به‌ترتیب با IC<sub>50</sub> برابر ۱/۵، ۲ و ۳/۵ میکرومولار، نشان داده است (۲۵۱).

#### برخی آلکالوئیدهای پیریمیدینی

پیریمیدین یک ترکیب آلی 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 دارویی هستند. مشتقات پیریمیدین در ترکیب تعدادی از داروهای مفید وجود دارند. گزارش‌هایی از مشتقات پیریمیدین به‌عنوان مواد ضدباکتری، ضددرد، ضدویروس،

<sup>676</sup> Hyrtios sp

<sup>677</sup> hyrtinadine A

<sup>678</sup> variolin B

<sup>679</sup> Kirkpatrickia variolosa

<sup>671</sup> Pachychalina alcaloidifera

<sup>672</sup> Neopetrosiamine A

<sup>673</sup> Neopetrosia proxima

<sup>674</sup> Haplosclerida

<sup>675</sup> Lanesoic acid

گردیدند. همه این ترکیبات اثرات سیتوتوکسیک قوی را بر روی رده سلولی L1210 با مقادیر  $IC_{50}$  به ترتیب ۲۳، ۱۸/۱، ۱۷/۳، ۱۶، ۱۱/۹ و ۱۱/۹ میکرومولار نشان دادند. آن‌ها تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر روی رده سلولی KB نداشتند ( $IC_{50} > 20$  میکروگرم بر میلی‌لیتر) (۲۶۳). ترکیب N- متیل‌نیفاتین <sup>۶۸۵</sup>A (شکل ۱۵۷-۸)، یک آلکالوئید ۳- آلکیل پیریدینی، از اسفنج دریایی گونه زستوسپونجیا جمع‌آوری شده در جزیره جاوای اندونزی که جداسازی شده است. این ترکیب به‌عنوان مشتق N- متیله ترکیب نیفاتین <sup>۶۸۶</sup>A (شکل ۱۵۸-۸) از اسفنج فیجیایی گونه نیفاتس <sup>۶۸۷</sup> گزارش گردیده بود. در مطالعه آرای (Arai) و همکاران، ترکیب N- متیل‌نیفاتین A، یک سمیت قوی را در برابر سلول‌های PANC-1 با مقدار  $IC_{50}$  برابر ۱۶ میکرومولار و نیفاتین A اثر سیتوتوکسیک برابر ۲ میکرومولار را بر سلول P388 نشان دادند (۲۶۴). نمونه اسفنج گونه هالیکلونای اندونزیایی در مطالعه ژانگ (Zhang) و همکاران، حاوی آلکالوئید پیریدینی سیانو-۳- دودسیل پیریدین <sup>۶۸۸</sup> (شکل ۱۵۹-۸) بود که سیتوتوکسیته متوسطی را در برابر رده‌های سلولی A549، MCF-7 و Hela، به ترتیب با مقادیر  $IC_{50}$  معادل ۴۱/۸، ۴۸/۴ و ۳۳/۲ میکرومولار نشان داد (۲۶۵).

### آلکالوئیدهای پیرولی و همسان‌های

#### پیرولوایمینو کینولینی آن‌ها

پیرولی یک ترکیب آلی معطر هتروسیکل است با فرمول  $C_4H_4NH$  و جرم مولی ۶۷/۰۹۱ می‌باشد. این ترکیب یک مایع فرار بی‌رنگ است که در مواجهه با هوا به راحتی تیره می‌شود (۲۶۶). پیرولی‌ها همچنین در چندین

سلولی مورد آزمون نشان داد. این ترکیب، علیه رده‌های سلولی ادنوکارسینوما پروستات حساس به آندروژن با  $GI_{50}$  حدود ۰/۰۵ میکرومولار دارای فعالیت سیتوتوکسیک است (۲۵۹).

### برخی آلکالوئیدهای پیریدینی

پیریدین مایعی بیرنگ با بوی ناخوشایند، با فرمول ( $H_5NC_5$ ) 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 <sup>۶۸۰</sup> B-D (شکل‌های ۱۴۵-۱۴۳-۸)، از اسفنج اوکیناویایی گونه آمفیدون اوکیناویایی را جداسازی نمودند. این سه ترکیب یک سمیت سلولی قوی را بر روی رده‌های سلولی L1210 با مقادیر  $IC_{50}$  به ترتیب ۰/۱۲، ۰/۱ و ۰/۱۴ میکرومولار و KB با مقادیر  $IC_{50}$  به ترتیب ۰/۸۹، ۰/۸۹، ۰/۹۱ میکرومولار نشان دادند (۲۶۱). آلکالوئیدهای گلیکوزیدی پیریدینی آمفیدوزید A-E <sup>۶۸۱</sup> (شکل‌های ۱۵۰-۱۴۶-۸)، از اسفنج گونه آمفیدون <sup>۶۸۲</sup> جمع‌آوری شده از جزیره هاچیجی <sup>۶۸۳</sup> ژاپن جداسازی گردید. نتایج  $IC_{50}$  به‌دست آمده برای سمیت سلولی این ترکیبات در مطالعه تاکی‌کاوا (Takekawa) و همکاران، در برابر P388 به ترتیب برابر با ۹۰، ۲۳، ۱۰/۴، ۰/۹ و ۴/۵ میکرومولار بود (۲۶۲). در مطالعه کاریا (Kariya) و همکاران، پیرینادین‌های B-G <sup>۶۸۴</sup> (شکل‌های ۱۵۶-۱۵۱-۸)، آلکالوئیدهای بیس-۳- آلکیل پیریدینی با یک بخش آزوکسی، از اسفنج گونه کریبروکالینای سواحل بندر اونتن اوکیناوا شناسایی

<sup>685</sup> N-methyliniphatyne A

<sup>686</sup> niphatyne A

<sup>687</sup> *Niphates* sp.

<sup>688</sup> Cyano -3-dodecyl pyridine

<sup>680</sup> Pyrinodemins B-D

<sup>681</sup> Amphimedosides A-E

<sup>682</sup> *Amphimedon* sp.

<sup>683</sup> Hachijo

<sup>684</sup> Pyrinadines B-G

دیسکورهابدین <sup>۷۰۵V</sup> (شکل-های ۱۶۷-۱۶۱-۸) هستند که از اسفنج دریایی تسیتسیکاما پدونکولانا شناسایی گردیدند. به علاوه، تسیتسیکامامین <sup>۷۰۶A</sup>، تسیتسیکامامین <sup>۷۰۷B</sup>، تسیتسیکامامین ۱۸-A N اکسیم <sup>۷۰۸</sup>، تسیتسیکامامین ۱۸-BN اکسیم <sup>۷۰۹</sup> (شکل-های ۱۷۱-۱۶۸-۸) از اسفنج دریایی تسیتسیکاما فاووس و آلکالوئیدهای ۱-متوکسی دیسکورهابدین <sup>۷۱۰D</sup>، ۱-امینو دیسکورهابدین <sup>۷۱۱D</sup>، دامیرون <sup>۷۱۲B</sup>، ماکالویک اسید <sup>۷۱۳A</sup>، ماکالوآمین <sup>۷۱۴C</sup>، دیسکورهابدین <sup>۷۱۵G</sup> و دیسکورهابدین <sup>۷۱۶N</sup> (شکل-های ۱۷۸-۱۷۲-۸) از اسفنج دریایی لاترونکولیا بلایه؛ دیسکورهابدین <sup>۷۱۷A</sup>، دیسکورهابدین <sup>۷۱۸D</sup> و دیسکورهابدین <sup>۷۱۹H</sup> (شکل-های ۱۸۱-۱۷۹-۸) از اسفنج دریایی استرونگیلوسما آگوانسیس به دست آمدند. تمام این ترکیبات، یک فعالیت سیتوتوکسیک قوی را در برابر رده‌های سلول HCT-116 نشان دادند. از بین آن‌ها، دیسکورهابدین <sup>۷۱۹A</sup>، با  $IC_{50}$  برابر  $0.007$  میکرومولار قوی‌ترین بود. تسیتسیکامامین‌ها از طریق مهار توپوایزومراز I موجب ورود به DNA و سپس شکافت آن می‌گردند (۲۶۹). دیسکورهابدین‌های L و <sup>۷۲۰I</sup> (شکل-های ۱۸۳-۱۸۲-۸) به دست آمده از اسفنج لاترونکولیا برویس، جمع‌آوری شده از پاتاگونیای آرژانتین توسط ریس (Reyes) و

دارو از جمله اتورواستاتین <sup>۶۸۹</sup>، کتورولاک <sup>۶۹۰</sup> و سونیتینیب <sup>۶۹۱</sup> یافت می‌شوند (۲۶۷).

### ماکالوآمین P

گاساپولو (Casapullo) و همکاران، ماکالوآمین <sup>۶۹۲P</sup> (شکل ۱۶۰-۸)، از اسفنج گونه زیبا *cf* فولیگینوزا <sup>۶۹۳</sup> سواحل جزایر وانواتو گزارش دادند. این ترکیب پیرولوآیمینوکینولینی، با  $IC_{50}$  برابر  $1/4$  میکرومولار، اثر مهاری خود را بر روی رده سلولی KB نشان داد (۲۶۸).

### دیسکورهابدین‌ها و تسیتسیکامامین‌ها

چهار گونه مختلف تسیتسیکاما پدونکولانا <sup>۶۹۴</sup>، تسیتسیکاما فاووس <sup>۶۹۵</sup>، لاترونکولیا بلایه <sup>۶۹۶</sup>، استرونگیلوسما آگوانسیس <sup>۶۹۷</sup>، در خلیج آگوا <sup>۶۹۸</sup> آفریقای جنوبی، توسط آنتونس (Antunes)، برای آلکالوئیدهای سیتوتوکسیک مورد بررسی قرار گرفتند. آلکالوئیدهای کلاس پیرولوآیمینوکینون یا پیرولوآکریدینی مورد شناسایی شامل ۱۴-برومودیسکورهابدین <sup>۶۹۹C</sup>، ۱۴-برومو-۳-دی-هیدرودیسکورهابدین <sup>۷۰۰C</sup>، ۳-دی-هیدرودیسکورهابدین <sup>۷۰۱C</sup>، ۳-دی-هیدرو-۷،۸-دهیدرودیسکورهابدین <sup>۷۰۲C</sup>، ۱۴-برومو-۳-دی-هیدرو-۷،۸-دهیدرودیسکورهابدین <sup>۷۰۳C</sup>، دیسکورهابدین <sup>۷۰۴V</sup>، ۱۴-برومو-۱-هیدروکسی-

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

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

ایزوباتزین‌های A، C، D و E، علیه رده‌های سلولی سرطان پانکراتیک AsPC-1، BxPC3 و MIA PaCa2 مقدار IC<sub>50</sub> کمتر از ۱۰ میکرومولار و حتی قوی‌تر از داروی فعلی سرطان پانکراس (۵-فلوروووراسیل) را نشان می‌دهند. باتزالین‌ها سمیت سلولی کمتری در سلول‌های Vero را نشان دادند که نشان از توانایی سیتوتوکسیک ترجیحی نسبت به رده‌های سلول توموری است (۲۷۲).

#### اورویدین

اورویدین<sup>۷۳۱</sup> (شکل ۱۹۶-۸)، یک آلکالوئید پیرولی از آگلاس اورویدس<sup>۷۳۲</sup>، فعالیت سیتوتوکسیک را با GI<sub>50</sub> حدود ۴۲ میکرومولار بر روی MCF-7، و ۲۴ میکرومولار بر روی سلول‌های A2780 و بیش از ۵۰ میکرومولار بر روی رده‌های سلولی HT29، SJ-، BE2-C، Du145، A431، H460، SW480، SMA، MIA، G2 و U87 نشان دادند (۲۷۳).

#### هیمینالدسین‌ها و سایر ترکیبات پیرولی

ماستیلیسا کارتری<sup>۷۳۳</sup> جمع‌آوری شده از دریای سرخ، هورقده مصر، توسط حامد و همکاران، منبع (-) کلاترامید C<sup>۷۳۴</sup>، (+) - دی بروموفاکلین<sup>۷۳۵</sup>، (Z) - اسپونجیاسیدین D<sup>۷۳۶</sup>، (Z) - هیمینالدسین<sup>۷۳۷</sup>، (Z) - بروموهیمینالدسین<sup>۷۳۸</sup>، ۳، ۴ - دی برومو - H<sup>۱</sup> - پیرول - ۲ - کرنامید<sup>۷۳۹</sup> بود. این ترکیبات، برای فعالیت سمیت سلولی خود در برابر رده‌های سلولی HCT116 و L5178Y مورد بررسی قرار گرفتند. ترکیبات دی بروموفاکلین و (Z) - ۳ -

همکاران، به ترتیب اثرات سیتوتوکسیک را در رده سلولی HT-29 با مقادیر GI<sub>50</sub> برابر ۰/۱۲ و ۰/۳۵ میکرومولار نشان دادند (۲۷۰).

مطالعات النجار (El-Naggar)، بر روی اسفنج گونه هیگینسیای<sup>۷۲۱</sup> جمع‌آوری شده از جزیره دیل<sup>۷۲۲</sup> استرالیا منجر به خالص‌سازی (+) - دی - هیدرودیسکورهابدین<sup>۷۲۳</sup> A، (+) - دی برومودیسکورهابدین<sup>۷۲۴</sup> A و اسپونجوسوریتس<sup>۷۲۵</sup> جمع‌آوری شده از بندر کمپیل، (+) - دیسکورهابدین X، ماکالوآمین J، دارمیرون A و (+) - دی هیدرودیسکورهابدین L شدند. ترکیبات (+) - دی هیدرودیسکورهابدین A، (+) - دی برومودیسکورهابدین A، ماکالوآمین J<sup>۷۲۶</sup>، (+) - دی هیدرودیسکورهابدین L (شکل<sup>۷۲۷</sup> - های ۱۸۷ - ۱۸۴ - ۸) تحت آزمایش سیتوتوکسیک در لاین‌های سلولی قرار گرفتند. ترکیب (+) - دی هیدرودیسکورهابدین A، قوی‌ترین سمیت سلولی را با IC<sub>50</sub> حدود ۰/۰۵۰ تا ۰/۱ میکروگرم در میلی‌لیتر نشان داد (۲۷۱).

#### باتزین‌ها

در بررسی اسفنج گونه باتزلای<sup>۷۲۷</sup> کارائیبی توسط جوزمن (Guzmán) و همکاران، هشت آلکالوئید سیتوتوکسیک پیرولوآیمینوکینونی باتزین‌های A و B<sup>۷۲۸</sup>، ایزوباتزین‌های A، C، D و E<sup>۷۲۹</sup> و سکوباتزین‌های A و B<sup>۷۳۰</sup> (شکل<sup>۷۳۱</sup> - های ۱۹۵ - ۱۸۸ - ۸) به دست آمدند. نتایج فعالیت سمیت سلولی همه ترکیبات نشان داد که هر چهار ترکیب

<sup>731</sup> Oroidin

<sup>732</sup> *Agelas oroides*

<sup>733</sup> *Stylissa carteri*

<sup>734</sup> (-) clathramide C

<sup>735</sup> (+) - dibromophakelline

<sup>736</sup> (Z) - spongiacidin D

<sup>737</sup> (Z) - hymenialdisine

<sup>738</sup> (Z) - 3-bromohymenialdisine

<sup>739</sup> 3,4-dibromo-1H-pyrrole-2-carbamide

<sup>721</sup> *Higginsia* sp.

<sup>722</sup> Deal island

<sup>723</sup> (+) - dihydrodiscorhabdin A

<sup>724</sup> (+) - debromodiscorhabdin A

<sup>725</sup> *Spongisorites* sp

<sup>726</sup> Makaluvamine J

<sup>727</sup> *Batzella* sp.

<sup>728</sup> Batzellines A, B

<sup>729</sup> Isobatzellines A, C, D, E

<sup>730</sup> Secobatzellines A, B

خاصیت سیتوتوکسیسیته متوسطی با  $IC_{50}$  حدود ۳ میکروگرم بر میلی‌لیتر، در برابر رده سلولی P388D نشان داده است (۲۷۹).

### آراگواسپونجین‌ها

دونگ (Dung)، و همکاران، هشت آلکالوئید ماکروسایکلک بیس-کینولیزیدینی سیتوتوکسیک شامل مزو-آراگواسپونجین  $C^{744}$  و آراگواسپونجین‌های A، C، E، L و  $N-P^{745}$  (شکل‌های ۲۰۸-۲۰۱-۸) را از اسفنج زستوسپونجیا موتای  $^{746}$  صخره‌های مرجانی کوانگ‌تری ویتنام شناسایی نمودند. نتیجه آزمون‌های سیتوتوکسیک این ترکیبات، فعالیت‌های سیتوتوکسیک آن‌ها را در برابر سلول‌های سرطانی انسانی HepG-2، HL-60، LU-1، MCF-7 و SK-Mel-2 اثبات نمود؛ بر اساس این نتایج، فعالیت‌های سیتوتوکسیک برجسته‌ای با مقادیر  $IC_{50}$  در محدوده ۰/۴۳ تا ۱/۰۲ میکرومولار در مقایسه با گروه کنترل الیپتیسین  $^{747}$  (میانگین مقدار  $IC_{50}$  از حدود ۱/۵ میکرومولار)، دارا بودند (۲۸۰).

### رنیرامایسین و ترکیبات مشابه

بر اساس مطالعه سیریمانگانگکالاکتی (Sirimangkalakitti) و همکاران، آلکالوئیدهای بیس‌ترا هیدرو ایزوکوئینولینی، از جمله رنیرامایسین  $M^{748}$  (شکل ۲۰۹-۸)، عمدتاً از اسفنج‌های جنس رنیرا  $^{749}$ ، هالیکلونا  $^{750}$ ، زستوسپونجیا  $^{751}$ ، نئوپتروسیا  $^{752}$  و کریبروکالینا  $^{753}$  شناسایی شده‌اند. سایر آلکالوئیدهای شبه-رنیرامایسین جورونامیسین

بروموهیمینالیدیسن (شکل‌های ۱۹۸-۱۹۷-۸) دارای اثرات سیتوتوکسیک بر رده سلولی L5178Y، به ترتیب با مهار رشد ۵۷ و ۶۰/۵ درصد (۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر)، بودند؛ سایر ترکیبات دارای سمیت سلولی قوی نبودند (۲۷۴).

### آلکالوئیدهای کینولینی و مشتقات آن‌ها

کینولین یا کینولین با فرمول شیمیایی  $C_9H_7N$  یک ترکیب شیمیایی است که جرم مولی آن ۱۲۹/۱۶ می‌باشد. کوئینولین‌ها ترکیبات هتروسیکل جوش‌خورده‌ای هستند که در ساختمان بسیاری از ترکیبات فعال بیولوژیکی مانند ترکیبات ضدباکتری، ضدقارچ، ضدتومور، ضدویروس HIV و پذیرنده هیستامین H3 وجود دارند (۲۷۷-۲۷۵).

### رنیرول

مک‌کی و ایرلند (McKee & Ireland)، یک آلکالوئید سیتوتوکسیک کینولینی رنیرول  $^{740}$  (شکل ۱۹۹-۸)، از اسفنج سخت آبی رنگ گونه زستوسپونجیا کایسدوی  $^{741}$  جمع‌آوری شده در جزیره ساند فیجی جداسازی نمودند. این ترکیب، یک فعالیت سیتوتوکسیک قوی علیه رده سلولی L1210 با  $IC_{50}$  برابر ۹/۵ میکرومولار نشان داده بود. به‌علاوه، رنیرول دارای اثرات ضد باکتری قابل ملاحظه‌ای بود (۲۷۸).

### لیه‌ویدین

لیه‌ویدین  $^{742}$  (شکل ۲۰۰-۸)، آلکالوئید اسپایرو سیتوتوکسیک پلی‌آروماتیک جداسازی شده از اسفنج گونه سوبرئای  $^{743}$  منطقه لیهوی دریای مرجان،

<sup>747</sup> Ellipticine  
<sup>748</sup> Renieramycin M  
<sup>749</sup> Reniera  
<sup>750</sup> Haliclona  
<sup>751</sup> Xestospongia  
<sup>752</sup> Neopetrosia  
<sup>753</sup> Cribrochalina

<sup>740</sup> Renierol  
<sup>741</sup> Xestospongia caycedoi  
<sup>742</sup> Lihouidine  
<sup>743</sup> Suberea sp  
<sup>744</sup> Meso-araguspongine C  
<sup>745</sup> Araguspongines A, C, L, E, N - P  
<sup>746</sup> Xestospongia muta

و همکاران، آلکالوئیدهای دی‌آمینی چند حلقوی پاپوآمین<sup>۷۶۱</sup> و هالیکلونادامین<sup>۷۶۲</sup> (شکل‌های ۲۱۴-۸-۲۱۳) جداسازی شده از نوپتروزیا cf اگزویوا<sup>۷۶۳</sup> اندونزیایی شناسایی شدند. این دو متابولیت ثانویه، بر روی رده سلولی گلیوبلاستوما ی انسانی (SF-UO-295) و رده‌های سلولی سرطانی کلیه انسانی (UO-31 و A498) اثرات سمیت سلولی را نشان دادند. همچنین، دیگر آلکالوئیدهای دی‌آمینی چند حلقوی نوپتروسیکلامین‌های A و B نیز در این مطالعه شناسایی گردیدند (۲۸۴). در مطالعه کانو (Kanno) و همکاران، نشان داده شده بود که پاپوآمین موجب آتروفی و کاهش زنده مانی از طریق آسیب میتوکندریایی و فعالسازی JNK در سلول‌های سرطان پستان انسانی MCF-7 می‌گردند (۲۸۵).

#### بتا-کاربولین‌ها<sup>۷۶۴</sup>

آلکالوئیدهای بتا-کاربولینی ۱، ۲، ۳، ۴، تتراهیدرونورهارمان-۱-اون<sup>۷۶۵</sup>، آکانتومین A<sup>۷۶۶</sup>، آنومونین<sup>۷۶۷</sup> و اینجین E<sup>۷۶۸</sup> (شکل‌های ۲۱۸-۲۱۵-۸) به دست آمده از اسفنج اندونزیایی آکانتوسترونگیلوفورا اینجنس<sup>۷۶۹</sup> قوی‌ترین سمیت سلولی را نشان داده‌اند (۲۸۶).

A<sup>۷۵۴</sup> (شکل ۲۱۰-۸)، از جانور نودبیرانج اسفنج‌خوار جوروناف انبریس<sup>۷۵۵</sup> خالص‌سازی شدند. هر دو ترکیب، نیز از اسفنج آبی گونه زستوسپونجیا<sup>۷۵۶</sup>، جمع‌آوری شده در جزیره سیچانگ، خلیج تایلند گزارش گردیدند. آن‌ها به ترتیب فعالیت سیتوتوکسیک برجسته‌ای را در مقابل رده سلولی H292 با IC<sub>50</sub> حدود ۲۳±۴ و ۲۲۰±۲۰ نانومولار و بر رده سلولی H460 به ترتیب با ۸/۳±۰/۶ و ۱۰±۱۶۰ نانومولار نشان دادند (۲۸۱). رنیرمایسین J<sup>۷۵۷</sup> (شکل ۲۱۱-۸) به دست آمده از گونه نوپتروسای<sup>۷۵۸</sup> جمع‌آوری شده در جزیره کوچینوئرابو-جیما، سمیت سلولی بسیار قابل ملاحظه‌ای را در رده‌های سلولی HeLa، 3Y1 و P388 با مقادیر IC<sub>50</sub> به ترتیب ۵/۳، ۱۲/۳ و ۰/۵۳ نانومولار نشان دادند (۲۸۲).

#### آلکالوئیدهای دی‌آمینی ماکروسیکلیک

کوئلو (Coello) و همکاران، متابولیت سیتوتوکسیک ۵-۱-دی‌ازاسیکلوهنیکوزان<sup>۷۵۹</sup> (شکل ۲۱۲-۸) جدا شده از اسفنج دریایی کنیایی گونه مایکاله<sup>۷۶۰</sup> که یک آلکالوئید دی‌آمینی ماکروسیکل است را شناسایی نمودند (۲۸۳). همچنین، در مطالعه لیانگ (Liang)

<sup>762</sup> Haliclondiamine

<sup>763</sup> Neopetrosia cf exigua

<sup>764</sup> β-carboline

<sup>765</sup> 1,2,3,4-tetrahydronorharman-1-one

<sup>766</sup> Acanthomine A

<sup>767</sup> Annomontine

<sup>768</sup> Ingenine E

<sup>769</sup> Acanthostromylophora ingens

<sup>754</sup> Jorunnamycin A

<sup>755</sup> Jorunnaf unebris

<sup>756</sup> Xestospongia sp

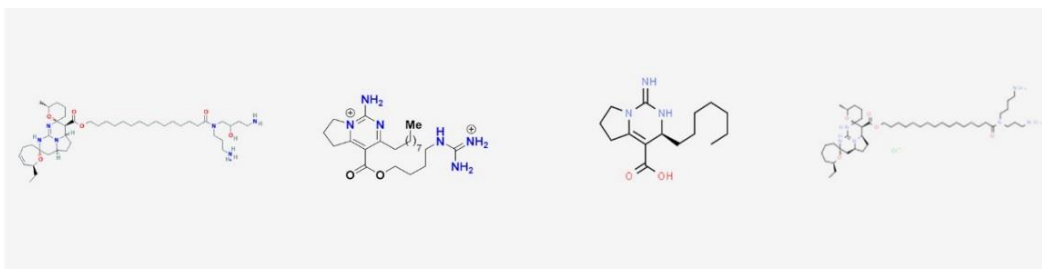
<sup>757</sup> Renieramycin J

<sup>758</sup> Neopetrosia sp.

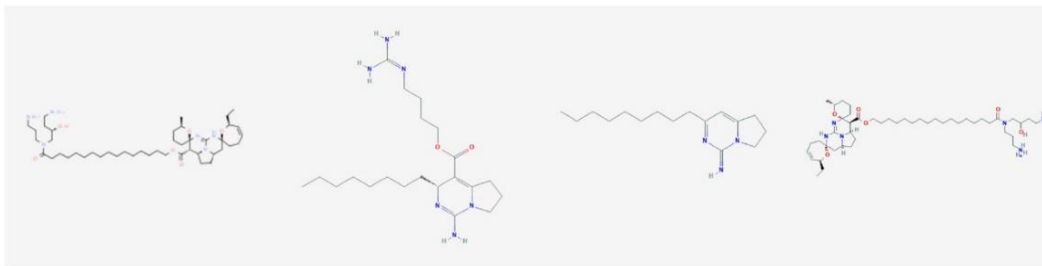
<sup>759</sup> 1,5-diazacyclohencosane

<sup>760</sup> Mycale sp.,

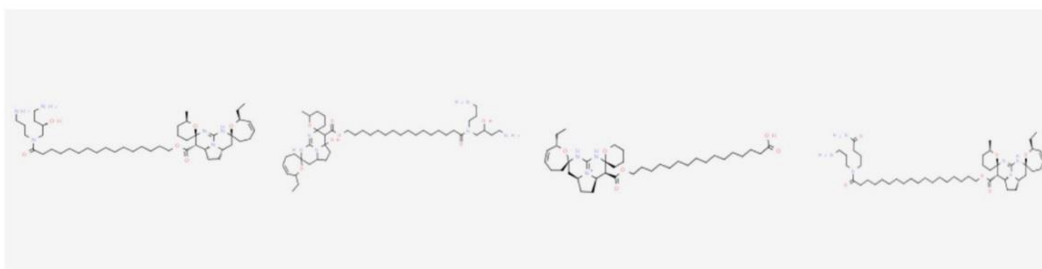
<sup>761</sup> Papuamine



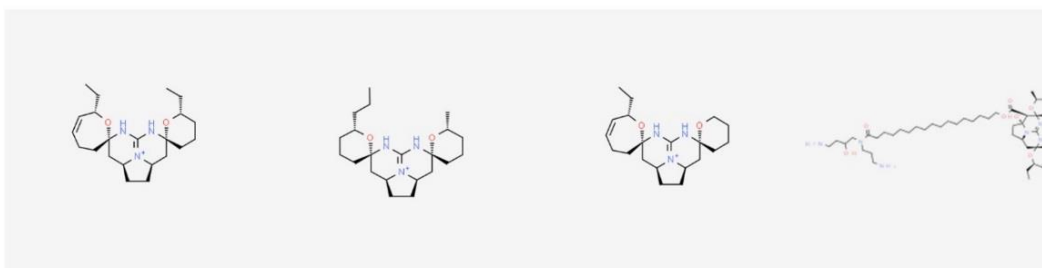
(۴) (۳) (۲) (۱)



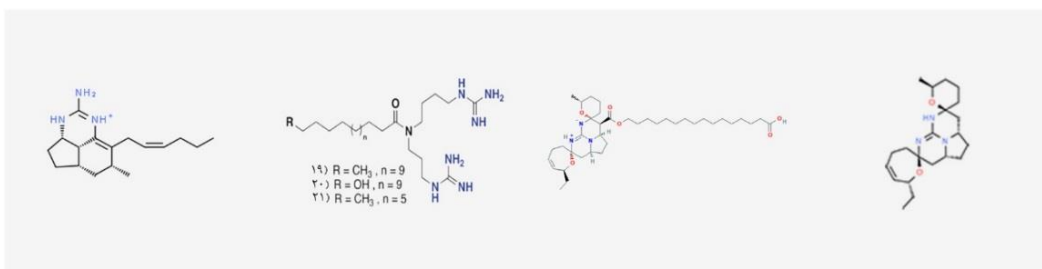
(۸) (۷) (۶) (۵)



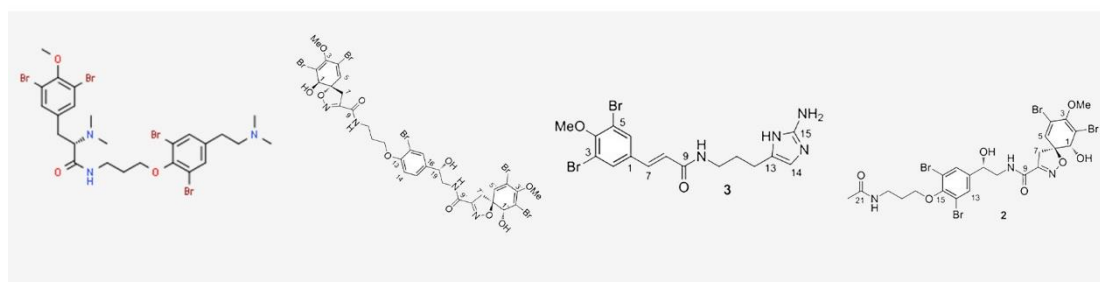
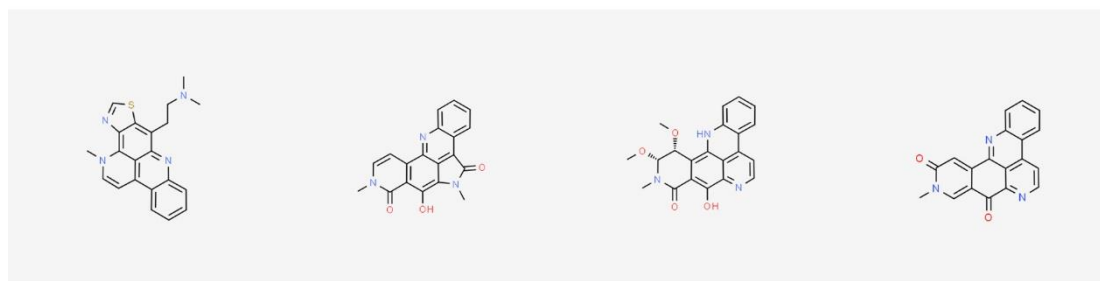
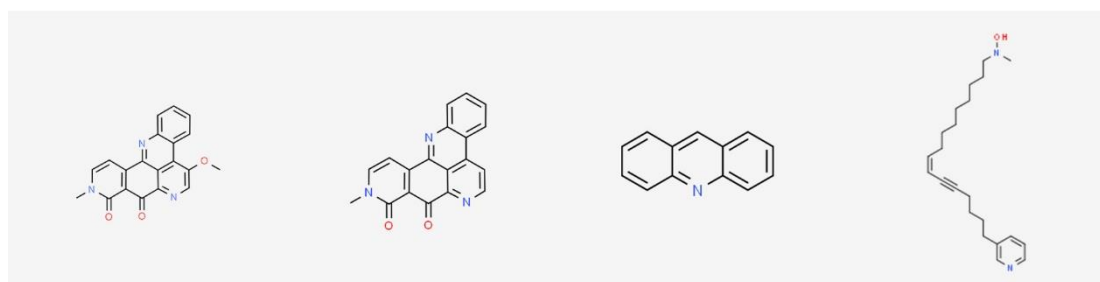
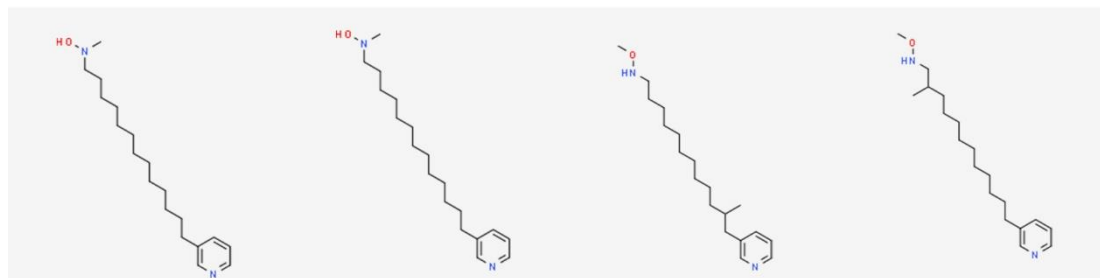
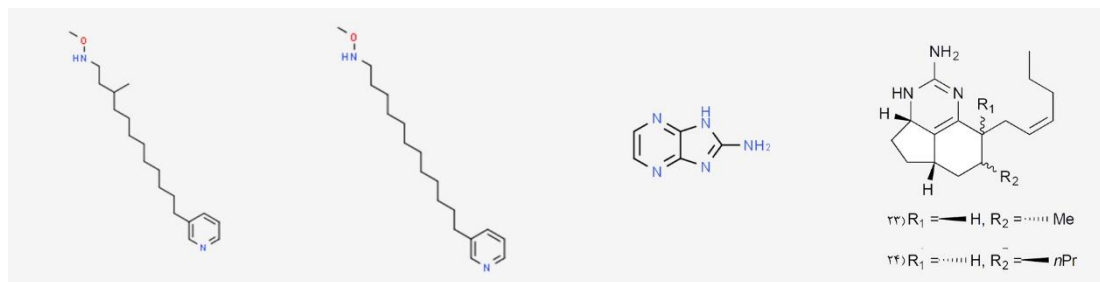
(۱۲) (۱۱) (۱۰) (۹)

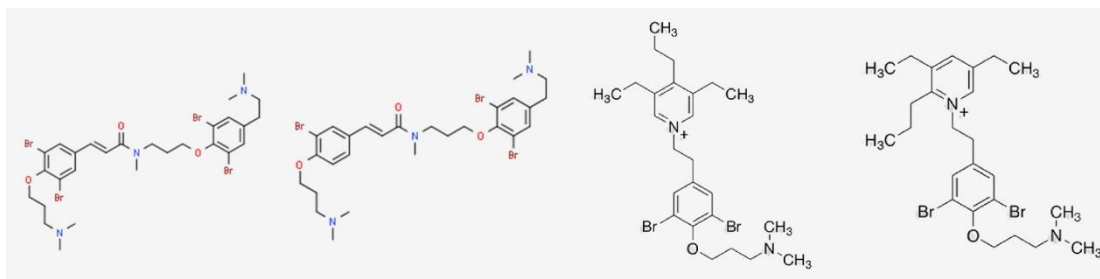


(۱۶) (۱۵) (۱۴) (۱۳)



(۲۲) (۱۹،۲۰،۲۱) (۱۸) (۱۷)



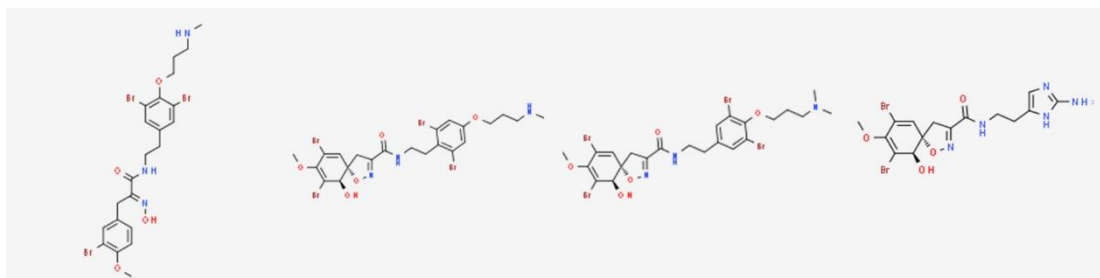


(۴۷)

(۴۶)

(۴۵)

(۴۴)

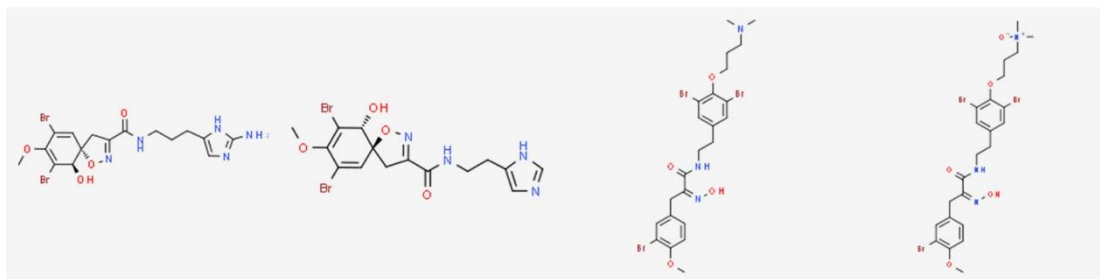


(۵۱)

(۵۰)

(۴۹)

(۴۸)

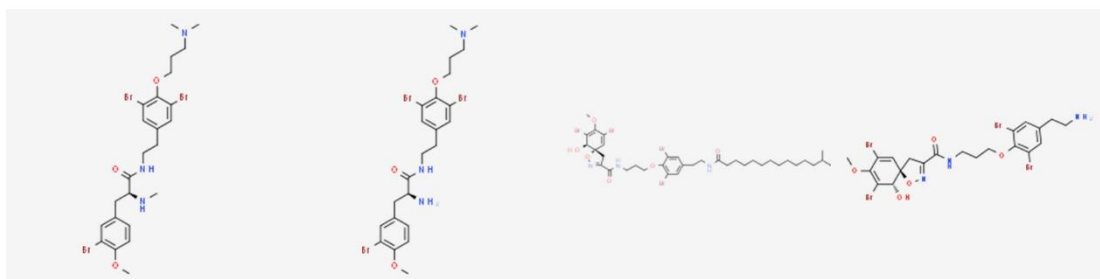


(۵۵)

(۵۴)

(۵۳)

(۵۲)

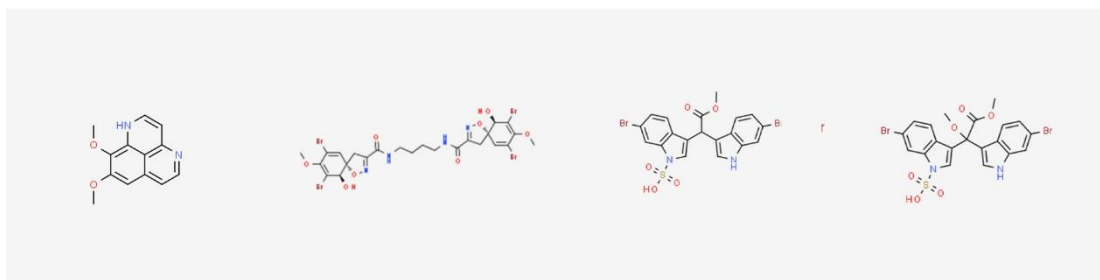


(۵۹)

(۵۸)

(۵۷)

(۵۶)

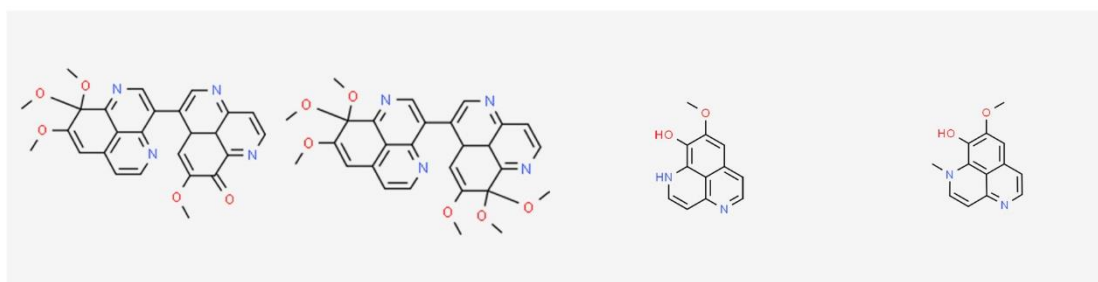


(۶۳)

(۶۲)

(۶۱)

(۶۰)

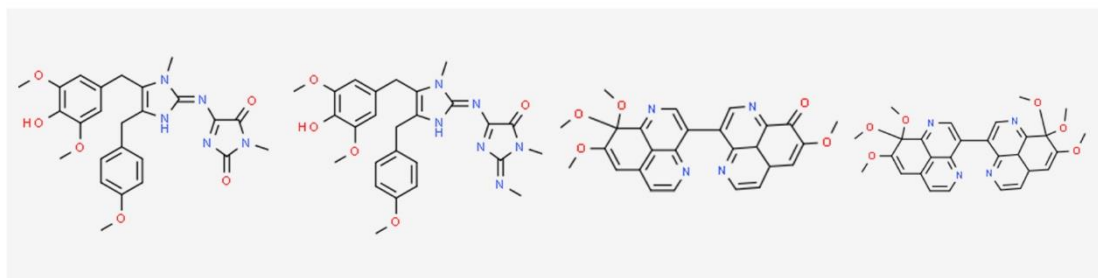


(۶۷)

(۶۶)

(۶۵)

(۶۴)

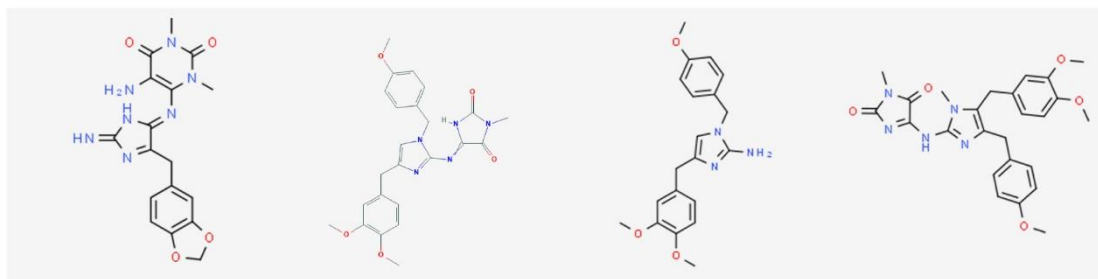


(۷۱)

(۷۰)

(۶۹)

(۶۸)

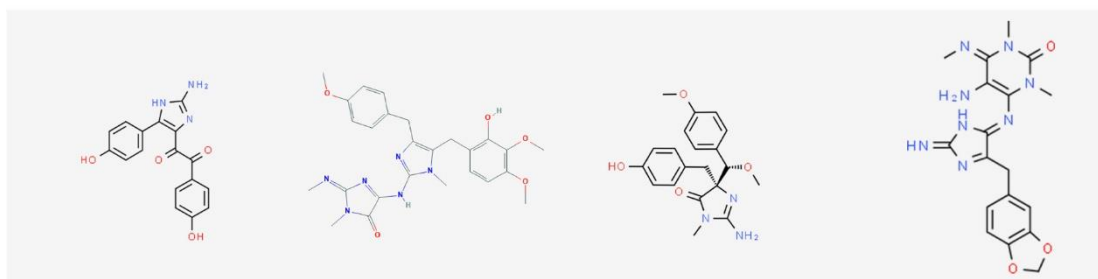


(۷۵)

(۷۴)

(۷۳)

(۷۲)

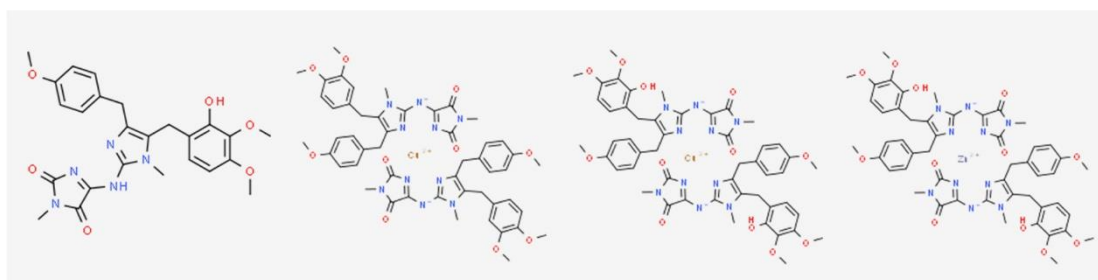


(۷۹)

(۷۸)

(۷۷)

(۷۶)

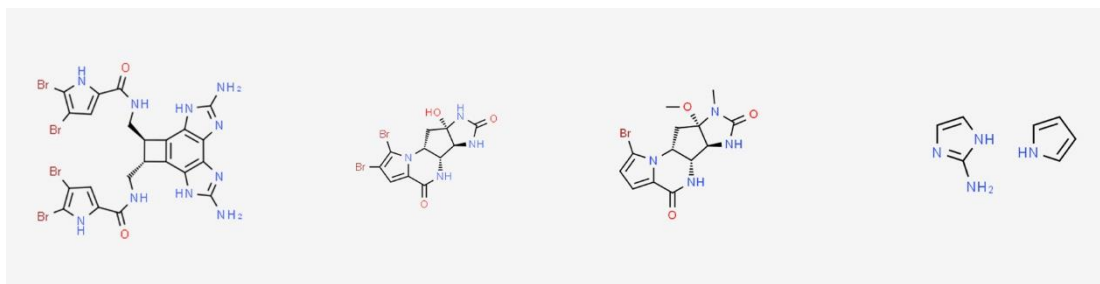


(۸۳)

(۸۲)

(۸۱)

(۸۰)

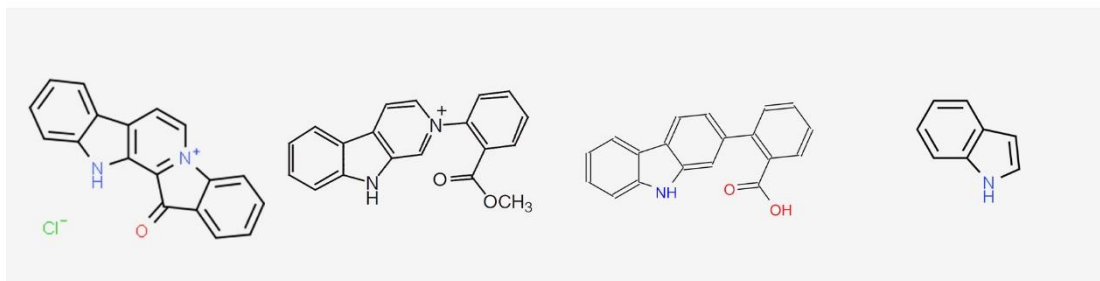


(۸۷)

(۸۶)

(۸۵)

(۸۴)

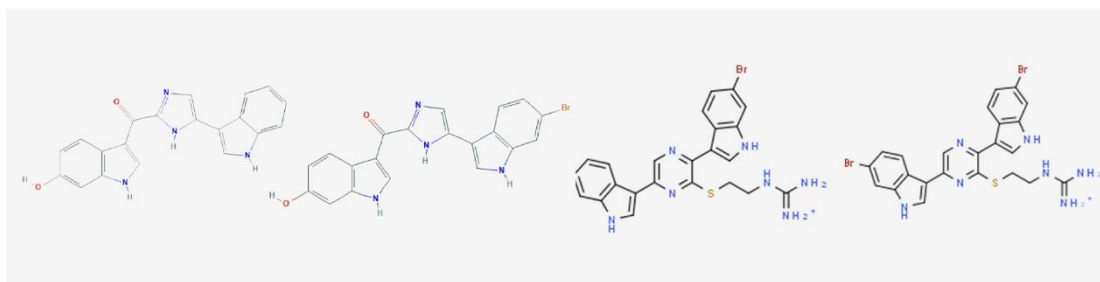


(۹۱)

(۹۰)

(۸۹)

(۸۸)

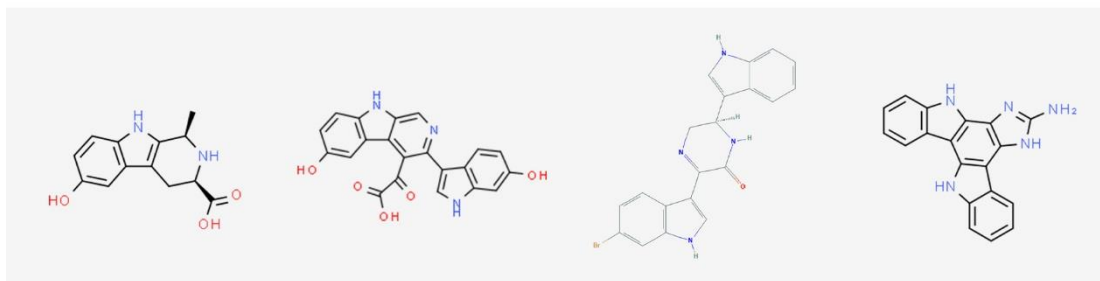


(۹۵)

(۹۴)

(۹۳)

(۹۲)

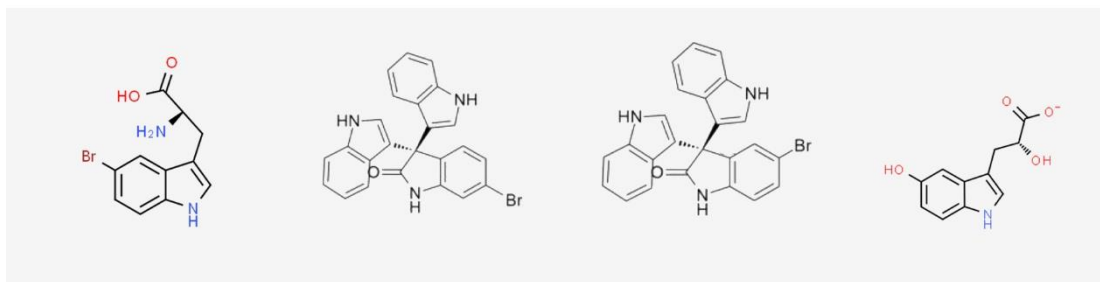


(۹۹)

(۹۸)

(۹۷)

(۹۶)

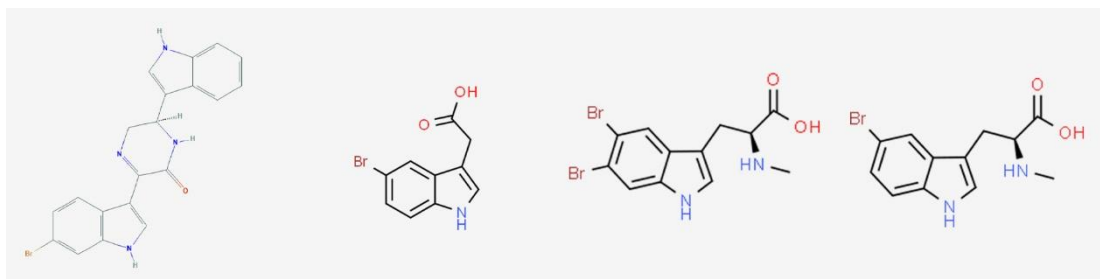


(۱۰۳)

(۱۰۲)

(۱۰۱)

(۱۰۰)

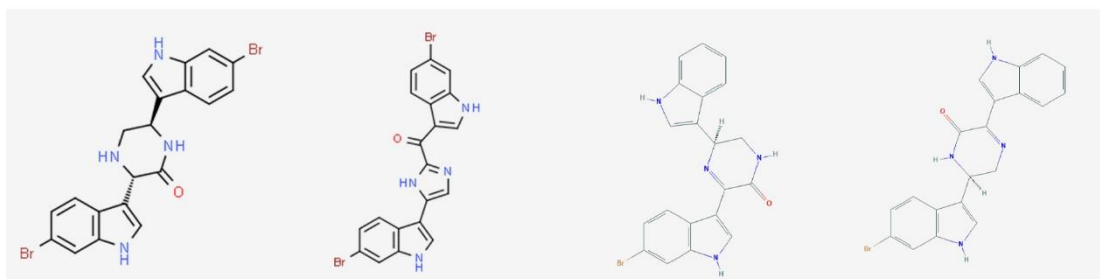


(۱۰۷)

(۱۰۶)

(۱۰۵)

(۱۰۴)

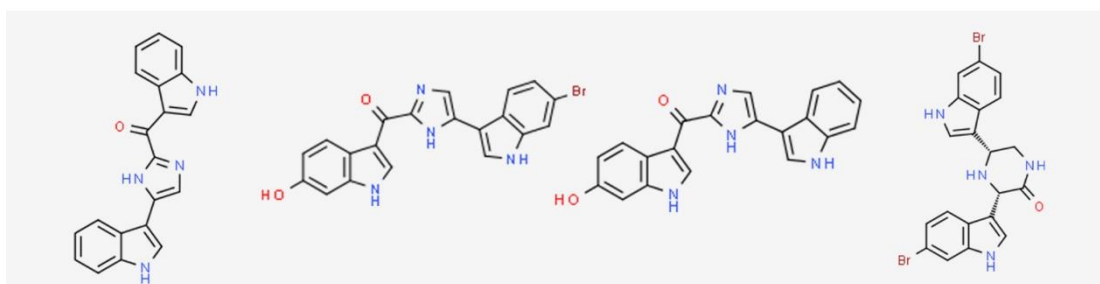


(۱۱۱)

(۱۱۰)

(۱۰۹)

(۱۰۸)

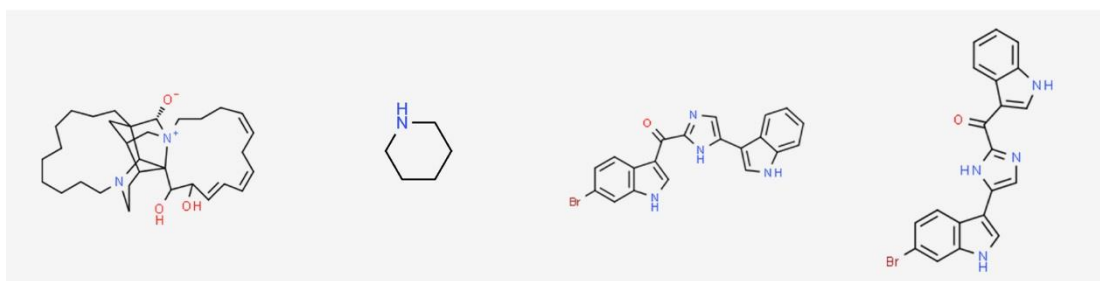


(۱۱۵)

(۱۱۴)

(۱۱۳)

(۱۱۲)

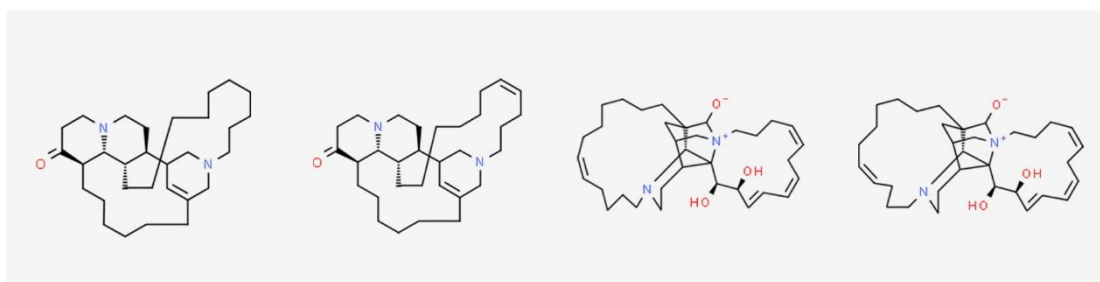


(۱۱۹)

(۱۱۸)

(۱۱۷)

(۱۱۶)

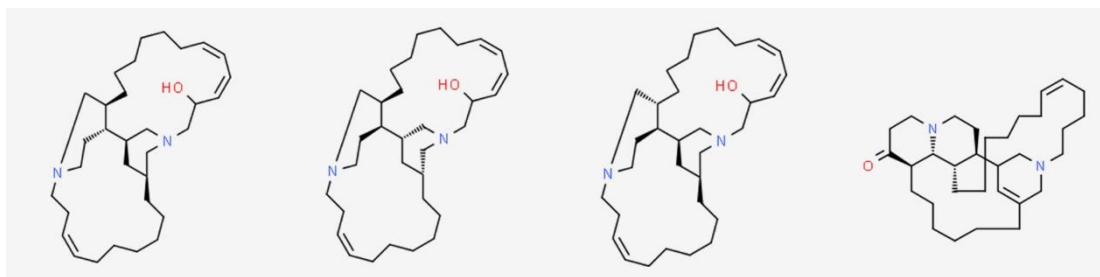


(۱۲۳)

(۱۲۲)

(۱۲۱)

(۱۲۰)

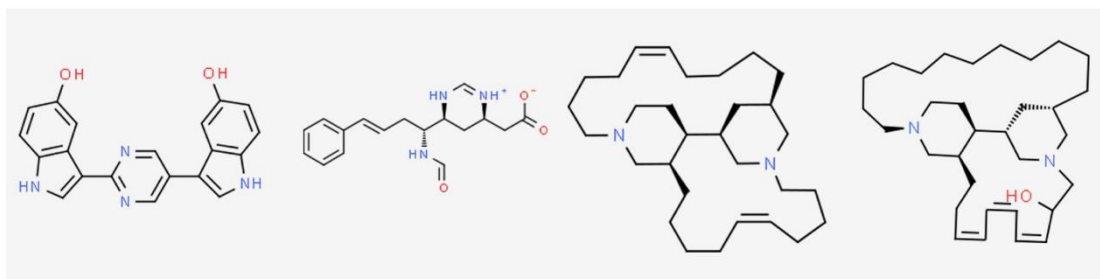


(۱۲۷)

(۱۲۶)

(۱۲۵)

(۱۲۴)

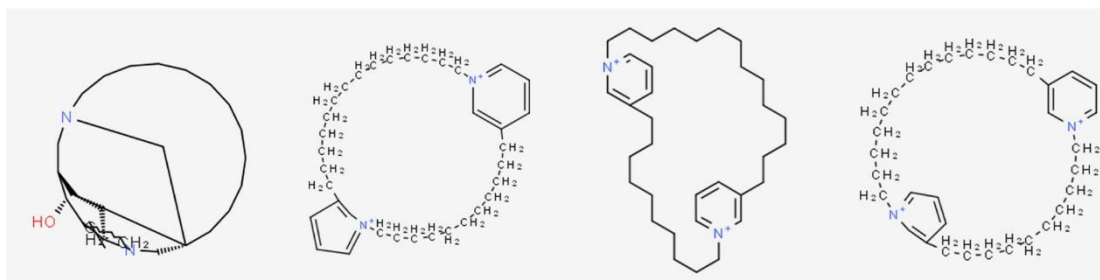


(۱۳۱)

(۱۳۰)

(۱۲۹)

(۱۲۸)

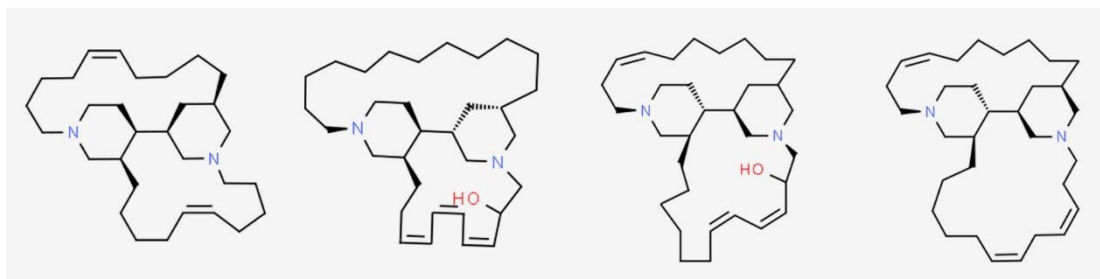


(۱۳۵)

(۱۳۴)

(۱۳۳)

(۱۳۲)

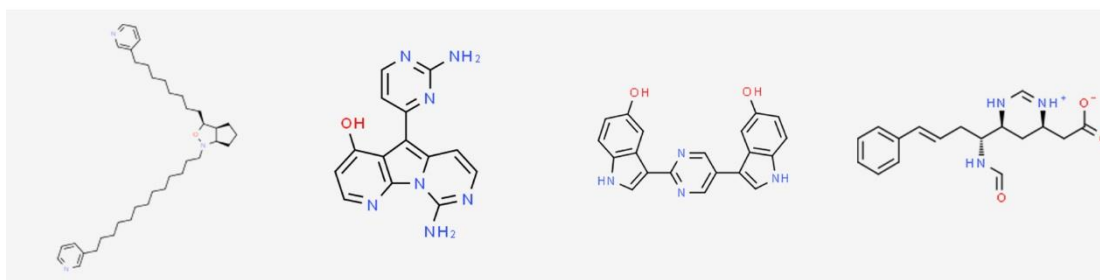


(۱۳۹)

(۱۳۸)

(۱۳۷)

(۱۳۶)

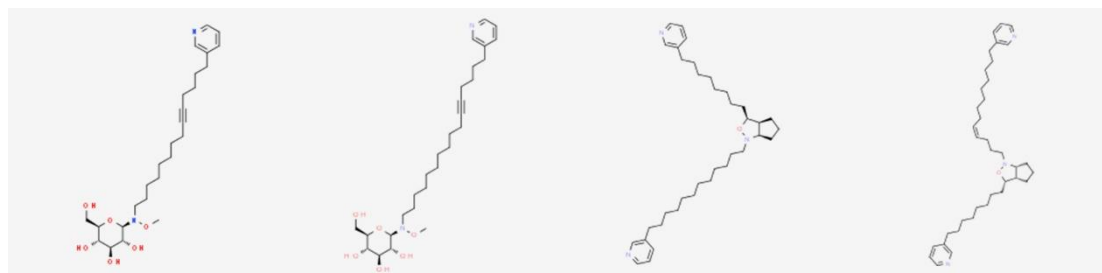


(۱۴۳)

(۱۴۲)

(۱۴۱)

(۱۴۰)

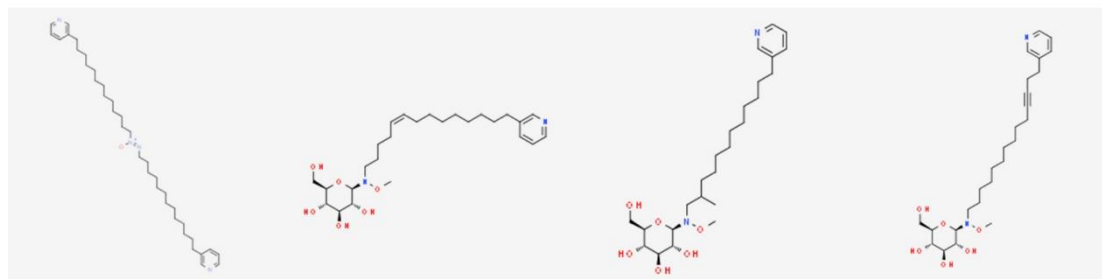


(۱۴۷)

(۱۴۶)

(۱۴۵)

(۱۴۴)



(۱۵۱)

(۱۵۰)

(۱۴۹)

(۱۴۸)

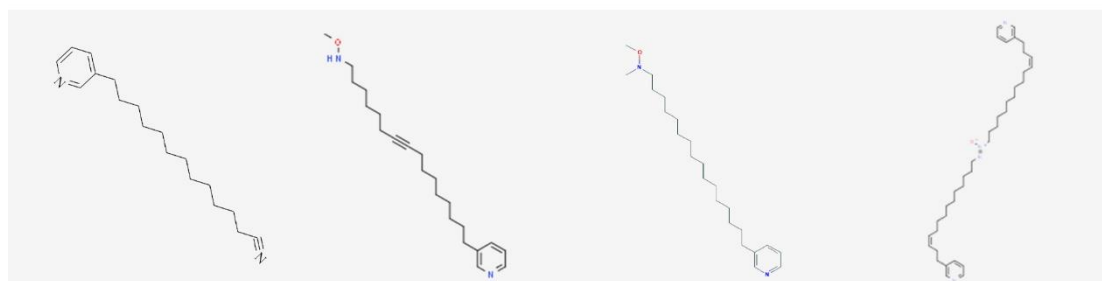


(۱۵۵)

(۱۵۴)

(۱۵۳)

(۱۵۲)

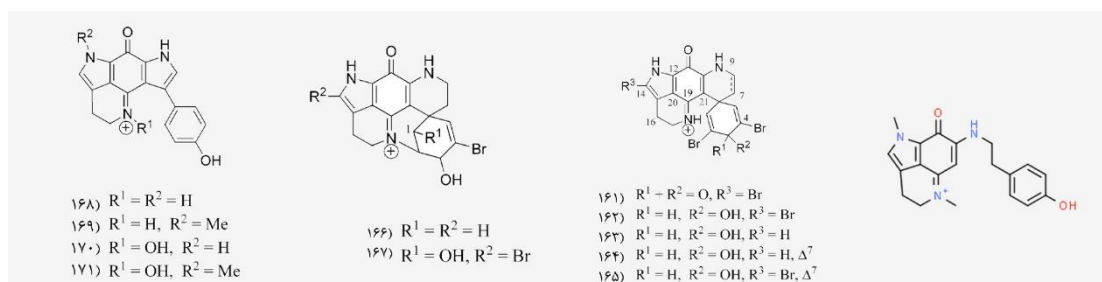


(۱۵۹)

(۱۵۸)

(۱۵۷)

(۱۵۶)



۱۶۸)  $R^1 = R^2 = H$   
 ۱۶۹)  $R^1 = H, R^2 = Me$   
 ۱۷۰)  $R^1 = OH, R^2 = H$   
 ۱۷۱)  $R^1 = OH, R^2 = Me$

۱۶۶)  $R^1 = R^2 = H$   
 ۱۶۷)  $R^1 = OH, R^2 = Br$

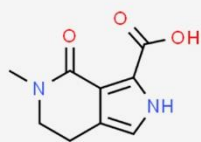
۱۶۱)  $R^1 - R^2 = O, R^3 = Br$   
 ۱۶۲)  $R^1 = H, R^2 = OH, R^3 = Br$   
 ۱۶۳)  $R^1 = H, R^2 = OH, R^3 = H$   
 ۱۶۴)  $R^1 = H, R^2 = OH, R^3 = H, \Delta^7$   
 ۱۶۵)  $R^1 = H, R^2 = OH, R^3 = Br, \Delta^7$

(۱۶۸، ۱۶۹، ۱۷۰، ۱۷۱)

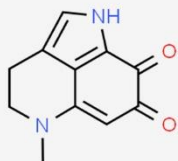
(۱۶۶، ۱۶۷)

(۱۶۱، ۱۶۲، ۱۶۳، ۱۶۴، ۱۶۵)

(۱۶۰)



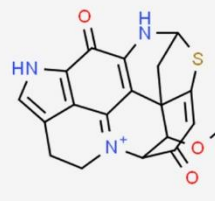
(۱۷۵)



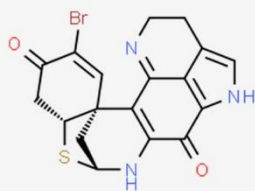
(۱۷۴)



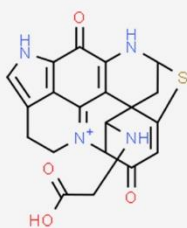
(۱۷۳)



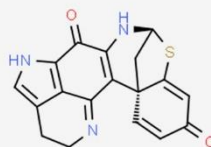
(۱۷۲)



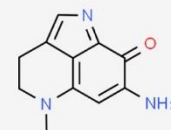
(۱۷۹)



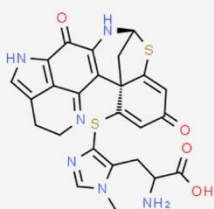
(۱۷۸)



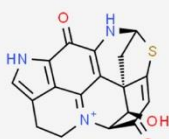
(۱۷۷)



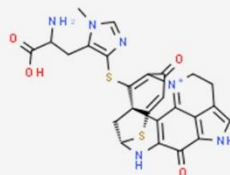
(۱۷۶)



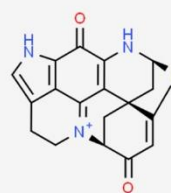
(۱۸۳)



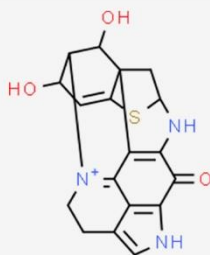
(۱۸۲)



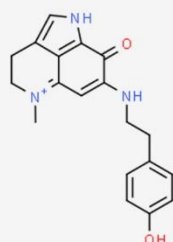
(۱۸۱)



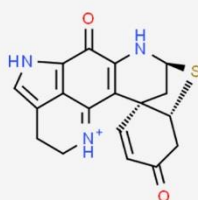
(۱۸۰)



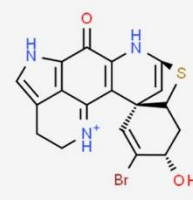
(۱۸۷)



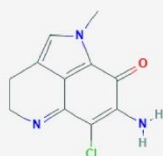
(۱۸۶)



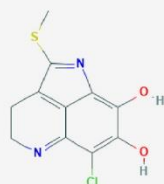
(۱۸۵)



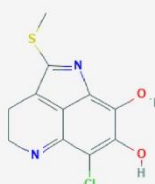
(۱۸۴)



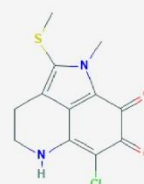
(۱۹۱)



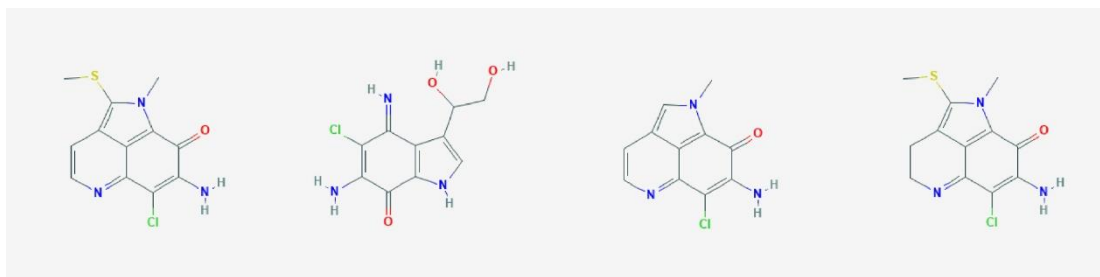
(۱۹۰)



(۱۸۹)



(۱۸۸)

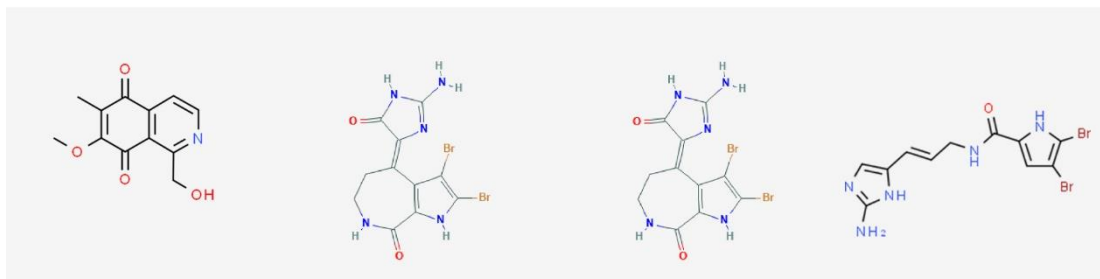


(۱۹۵)

(۱۹۴)

(۱۹۳)

(۱۹۲)

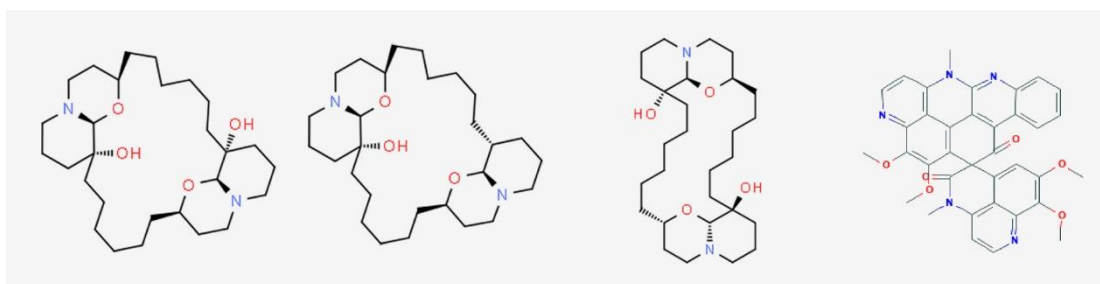


(۱۹۹)

(۱۹۸)

(۱۹۷)

(۱۹۶)

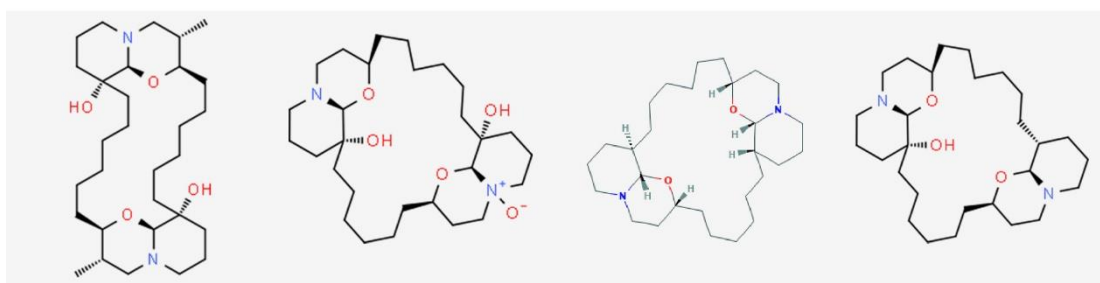


(۲۰۳)

(۲۰۲)

(۲۰۱)

(۲۰۰)

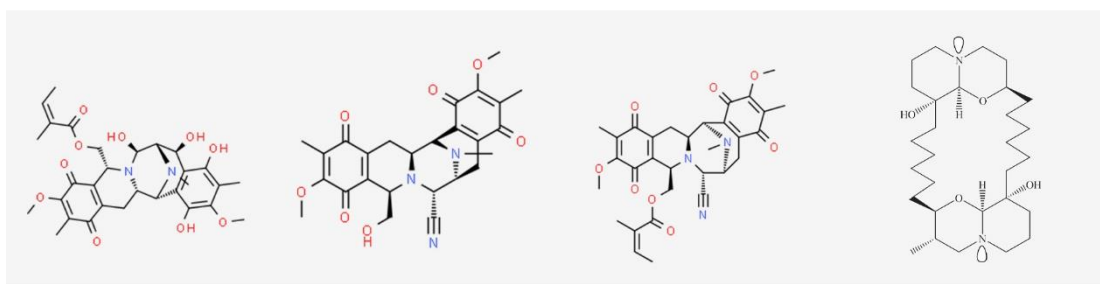


(۲۰۷)

(۲۰۶)

(۲۰۵)

(۲۰۴)

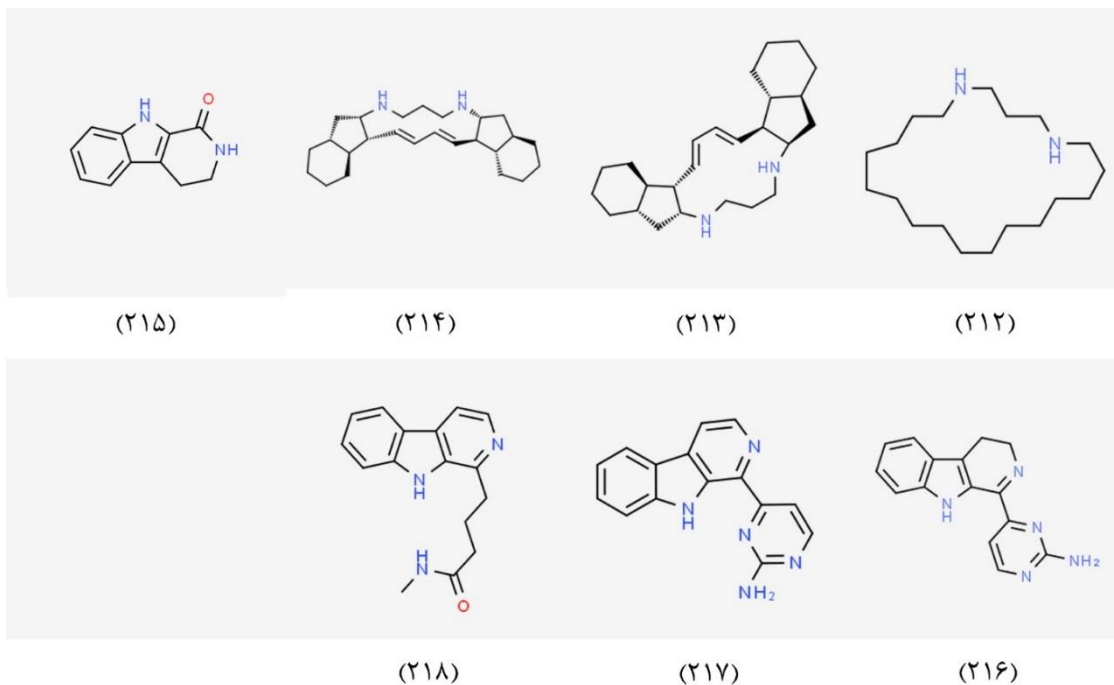


(۲۱۱)

(۲۱۰)

(۲۰۹)

(۲۰۸)



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

برخی آلکالوئیدهای استخراج شده از اسفنج‌های دریایی و یا همزیست‌های آن‌ها بر اساس مطالعات انجام شده در مناطق مختلف، طی سال‌های ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱ در جدول (۴) آورده شده‌اند.

منبع	محل نمونه برداری	ترکیب	گونه اسفنج
(۲۸۷)	چین	آپولین A <sup>۷۷۰</sup> و B	آپتوس آپتوس <sup>۷۷۱</sup>
(۲۸۸)	مالزی	۹، ۹-تری‌متوکسی-۹H-بنزو [de]-۱، ۶-نفتیریدین <sup>۷۷۲</sup>	
(۲۸۹)		آپتودین D-A <sup>۷۷۳</sup>	آپتوس سابیریتودیس <sup>۷۷۴</sup>
(۲۹۰)	اندونزی	آنومنتین <sup>۷۷۵</sup> آکانتومین A <sup>۷۷۶</sup> ۱، ۲، ۳، ۴-تتراهیدرونورهارمان-۱-وان <sup>۷۷۷</sup> اینجین E-F <sup>۷۷۸</sup>	آکانتوسترونگیلوفورا اینزتر <sup>۷۷۹</sup>
(۱۸۰)		آنومنتین آکانتومین A اوکسو-۱، ۲، ۳، ۴-THβCs <sup>۷۸۰</sup>	
(۲۹۱)	جاکارتا	کپولوآمین A <sup>۷۸۱</sup> منزامین B N-اکسید <sup>۷۸۲</sup>	گونه آکانتوسترونگیلوفورا <sup>۷۹۱</sup>

<sup>779</sup> *Acanthostrongylophora ingen*

<sup>780</sup> 1-oxo-1,2,3,4-THβCs

<sup>781</sup> Kepulauanamine

<sup>782</sup> Manzamine B N-oxide

<sup>794</sup> *Acanthostrongylophora* sp.

<sup>774</sup> *Aptos suberitoide*

<sup>775</sup> Annomontine

<sup>776</sup> Acanthomine

<sup>777</sup> 1,2,3,4-tetrahydronorharman-1-one

<sup>778</sup> Ingenine

<sup>770</sup> Aaptoline

<sup>771</sup> Aptos aapto

<sup>772</sup> 8,9,9-trimethoxy-9H-benzo [de]-1,6-

naphthyridine

<sup>773</sup> Aaptodine

		<p>۳، ۴-دی‌هیدرومیزامین B-N-اکسید<sup>۷۸۲</sup>                  ۱۱-هیدروکسی منزامین J<sup>۷۸۳</sup>                  ۳۱-هیدرومنزامین A<sup>۷۸۵</sup>                  منزامین J-N-اکسید-HCl<sup>۷۸۶</sup>                  ۳، ۴-دی‌هیدرومنزامین J-N-اکسید-HCl<sup>۷۸۷</sup>                  ۳۳، ۳۲-دی‌هیدرو-۳۱-هیدروکسی منزامین A<sup>۷۸۸</sup>                  منزامین A<sup>۷۸۹</sup>                  ۶-دی‌اکسی منزامین X<sup>۷۹۰</sup>                  منزامین B<sup>۷۹۱</sup>                  نئو-کائولامین<sup>۷۹۲</sup>                  اکستومنزامین A-B<sup>۷۹۳</sup>                  نمو تکین C-A<sup>۷۹۵</sup></p>	
(۲۹۲)	چین	<p>گلیسین، N-(H۱-پیرول-۲-یل کرینیل)-، متیل استر<sup>۷۹۶</sup>                  H۱-پیرول-۲-کربوکسامید، N-(۳-هیدروکسی پروپیل)<sup>۷۹۷</sup>                  H۱-پیرول-۲-کربوکسامید، N-(۲-آمینواتیل)<sup>۷۹۸</sup>                  H۱-پیرول-۲-کربوکسامید<sup>۷۹۹</sup>                  نموچین D<sup>۸۰۰</sup>                  ۸-اکسو-اگزولازین H۸D-پورین-۸-وان، ۶-آمینو-۷-(E۲)-[۵-(sR۸.aR۴.R۱)]-۵-(E۲)-yl [-۱-پنتن-۲-پنتن-۱-yl] [-۱-۹، ۷-yl] دی‌کاهیدرو-۵، ۵، ۵-تری متیل-۲-متیلین-۱-نفثالین-۳-متیل-۲-پنتن-۱-yl] (Z۲)<sup>۸۰۱</sup>                  هیدرو-۹-متیل استر، A<sup>۸۰۲</sup>                  نموکینوکسید A<sup>۸۰۲</sup>                  استیک اسید، ۲-[۳-(R۵)-۵-دی‌اتیل-۵-(S۲)-۲-اتیل هکسیل]-۲-(H۵)۲- فورانیلیدین] -                  ، متیل استر، (Z۲)<sup>۸۰۳</sup>                  استیک اسید، ۲-[۳-(R۵)-۵-دی‌اتیل-۵-(S۲)-۲-متیل هکسیل]-۲-(H۵)۲- فورانیلیدین] -                  ، متیل استر<sup>۸۰۴</sup>                  استیک اسید، ۲-[۳-(R۵)-۵-اتیل-۵-(S۲)-۲-اتیل هکسیل]-۵-متیل-۲-(H۵)۲- فورانیلیدین] -                  ، متیل استر، (Z۲)<sup>۸۰۵</sup>                  استیک اسید، ۲-[۳-(R۵)-۵-اتیل-۵-(E۳، R۲)-۲-اتیل-۳-هکسن-۱-yl] [-۱-۵-متیل-۲-(H۵)۲- فورانیلیدین] -                  ، متیل استر، (Z۲)<sup>۸۰۶</sup></p>	آگلانس وابسته به نموچیناتا <sup>۸۰۷</sup>
(۲۹۳)	مکزیک	<p>آلفلیفرین<sup>۸۰۸</sup>                  برومو آلفلیفرین<sup>۸۰۹</sup>                  دیبرومازلیفرین<sup>۸۱۰</sup>                  اسپترین<sup>۸۱۱</sup>                  اسید ناکاموریک<sup>۸۱۲</sup>                  ۴-برومو-H۱-پیرول-۲-اسیدکربوکسیلیک<sup>۸۱۳</sup>                  ۴، ۵-دی‌پروموپیرول-۲-اسید کرینیکسیلیک<sup>۸۱۴</sup>                  ۳، ۷-دی‌متیل‌سوغوانین<sup>۸۱۵</sup></p>	آگلانس دیلاتاتا <sup>۸۱۶</sup>
(۲۹۴)	میکرونزی	<p>دیوکسی سسپترین<sup>۸۱۷</sup>                  ایچلست C<sup>۸۱۸</sup></p>	آگلانس خسرا <sup>۸۱۹</sup>
(۲۹۵)	چین	<p>ناکامورین C-A<sup>۸۲۰</sup>                  ۹-N-متیل سیلیندرادین A<sup>۸۲۱</sup>                  ۱-N-متیلوگیبولین<sup>۸۲۲</sup>                  نموکین H<sup>۸۲۳</sup>                  N-ایزوفاکلین متیلدیبرومو<sup>۸۲۴</sup>                  اگزلموآشین<sup>۸۲۵</sup></p>	آگلانس ناکامورایی <sup>۸۲۶</sup>
(۲۹۶)			آگلانس نموچیناتا <sup>۸۲۷</sup>
(۲۹۷)			
(۲۹۸)	اسرائیل	<p>ایچسمن C<sup>۸۲۸</sup>                  دیوروتید آمید A<sup>۸۲۹</sup></p>	آگلانس اوروتید <sup>۸۳۶</sup>

810 Dibromoageliferin  
 811 Sceptin  
 812 Nakamuric acid  
 813 4-bromo-1H-pyrrole-2-carboxylic acid  
 814 4,5-dibromopyrrole-2-carboxylic acid  
 815 3,7-dimethylisoguanine  
 816 *Agelas dilatata*  
 817 Dioxysceptin  
 818 Ageleste  
 819 *Agelas kosrae*  
 820 Nakamurine  
 821 9-N-methylcylindradine  
 822 1-N-methylugibohlin  
 823 Nemoechine  
 824 N-methyldibromoisophakellin  
 825 Agelanemoechine  
 826 *Agelas nakamurai*  
 827 *Agelas nemoechinata*  
 828 Agesamine  
 829 Dioroidamide  
 830 *Agelas oroides*

801 8'-oxo-agelasin 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)  
 802 Nemoechinoxide  
 803 Acetic acid, 2-[(5R)-3,5-diethyl-5-[(2S)-2-ethylhexyl]-2(5H)-furanlylidene]-, methyl ester, (2Z)  
 804 Acetic acid, 2-[(5R)-3,5-diethyl-5-[(2S)-2-methylhexyl]-2(5H)-furanlylidene]-, methyl ester  
 805 Eitic acid, 2-[(5R)-3-ethyl-5-[(2S)-2-ethylhexyl]-5-methyl-2(5H)-furanlylidene]-, methyl ester, (2Z)  
 806 Acetic acid, 2-[(5R)-3-ethyl-5-[(2R,3E)-2-ethyl-3-hexen-1-yl]-5-methyl-2(5H)-furanlylidene]-, methyl ester, (2Z)  
 807 *Agelas aff. nemoechinata*  
 808 Ageliferin  
 809 Bromoageliferin

783 3,4-Dihydrmanzamine B N-oxide  
 784 11-Hydroxymanzamine  
 785 31-Hydroxymanzamine  
 786 Manzamine J N-oxide-HCl  
 787 3,4-Dihydrmanzamine J N-oxide-HCl  
 788 32,33-dihydro-31-hydroxymanzamine  
 789 Manzamine  
 790 6-deoxymanzamine  
 791 Manzamine  
 792 Neo-kauluamine  
 793 Xestomanzamine  
 795 Nemoechine  
 796 glycine, N-(1H-pyrrol-2-ylcarbonyl)-, methyl ester  
 797 1H-pyrrole-2-carboxamide, N-(3-hydroxypropyl)  
 798 1H-pyrrole-2-carboxamide, N-(2-aminoethyl)  
 799 1H-pyrrole-2-carboxamide  
 800 Nemoechine

		اسلاژین D <sup>۸۳۰</sup> (-) مونوبرومازولاسپنجین <sup>۸۳۱</sup> (-) ۱۱-دی اکسی مونوبروموآجلاسپنجین <sup>۸۳۲</sup> (-) ۱۱-O-دی اکسی مونوبروموآجلاسپنجین <sup>۸۳۳</sup> -E دیسپامید <sup>۸۳۴</sup> پیرولولوزین <sup>۸۳۵</sup>	
(۲۹۹)	چین	هگزازوسپترین <sup>۸۳۷</sup> ایجلاستر <sup>۸۳۸</sup> A-B (S <sub>9</sub> , R10, S <sub>9</sub> , R10, S <sub>9</sub> ) - اسید ناکاموریک <sup>۸۳۹</sup>	
(۳۰۰)	اندونزی	لوستامول <sup>۸۴۱</sup> A ۵- بروموفاکلین <sup>۸۴۲</sup> مونو بروموفاکلین <sup>۸۴۳</sup> دیبروموفاکلین <sup>۸۴۴</sup> سیلندرادین <sup>۸۴۵</sup> A (-) لوئیگ آمید <sup>۸۴۶</sup> B (-) لوئیگ آمید B متیل استر <sup>۸۴۷</sup> سیکلوروئیدین <sup>۸۴۸</sup> اوروئیدین <sup>۸۴۹</sup> کرامادین <sup>۸۵۰</sup> ۴، ۵- دی برومیپیرول-۲-اسید کربوکسیلیک <sup>۸۵۱</sup> ۴، ۵- دی برومیپیرول-۲-متیل کربوکسیلات <sup>۸۵۲</sup> ۴، ۵- دی برومیپیرول-۲-کربامید <sup>۸۵۳</sup>	گونه آگلاس <sup>۸۴۰</sup>
(۳۰۱)	اوکیناوا	زامامیدین <sup>۸۵۴</sup> D	گونه آمفیدون <sup>۸۵۵</sup>
(۳۰۲)	جزایر فیجی	پساماپلین <sup>۸۵۶</sup> P.O.D-A ۳-برومو-۲-هیدروکسی-۵-(متوکسی کربومیل) اسید بنزویک <sup>۸۵۷</sup> ۲-(۳-برومو-۴-هیدروکسی فنیل) اسونتریل <sup>۸۵۸</sup> ۳-برومو-۴-اسید هیدروکسی بنزویک <sup>۸۵۹</sup> بیساپرازین <sup>۸۶۰</sup>	آپلیسینلا رکس <sup>۸۶۱</sup>
(۳۰۳)	مصر	۵- بروموتریسیندولین <sup>۸۶۲</sup> ۶- بروموتریسیندولین <sup>۸۶۳</sup>	کالیسپونجیا سیفونلا <sup>۸۶۴</sup>
(۱۷۶)	اندونزی	اسید های سیناکلینیک <sup>۸۶۵</sup> D-A سیناچیرازول <sup>۸۶۶</sup> C-A	گونه سیناچیرلا <sup>۸۶۷</sup>
(۳۰۴)	استرالیا	سیترونامین <sup>۸۶۸</sup> A سسکوئیتیرنس (Z/۶) - دندرولاسن-۵-اسات <sup>۸۶۹</sup> (-) هریادیسیدولید <sup>۸۷۰</sup> (-) لاکتون فورودایسینین <sup>۸۷۱</sup>	سیترونیا استرا <sup>۸۷۲</sup>
(۲۰۹)	اندونزی	کرامبسیدین <sup>۸۷۳</sup> ۳۴۵، ۳۶۱، ۳۷۳، ۳۵۹، ۶۵۷، ۸۰۰	کلاتریا بلیوتوکسا <sup>۸۷۴</sup>
(۳۰۵)	مالدیو	دنگرین <sup>۸۷۵</sup> G-D داکتیل پیرو <sup>۸۷۶</sup> C-A دیکتایودندرین <sup>۸۷۷</sup> F	گونه داکتیلیا <sup>۸۷۸</sup>
(۳۰۶)	-	اسپیروداکتیلون <sup>۸۷۹</sup>	

- 865 Cinachylenic Acid
- 866 Cinachyrazole
- 867 Cinachyrella sp.
- 868 Citronamine
- 869 Sesquiterpenes (6Z)-dendrolasin-5-acetate
- 870 (-)-herbadysidolide
- 871 (-)-furodysin lactone
- 872 *Citronia astra*
- 873 Crambescidin
- 874 *Clathria bulbotoxa*
- 875 Denigrin
- 876 Dactylpyrrole
- 877 Dictyodendrin
- 878 Dactylia sp.
- 879 Spirodactylone

- 849 Oroidin
- 850 Keramidine
- 851 4,5-dibromopyrrole-2-carboxylic acid
- 852 4,5-dibromopyrrole-2-methylcarboxylate
- 853 4,5-dibromopyrrole-2-carbamide
- 854 Zamamidine
- 855 Amphimedon sp.
- 856 Psammapiin
- 857 3-bromo-2-hydroxy-5-(methoxycarbonyl)benzoic acid
- 858 2-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)acetone-trile
- 859 3-bromo-4-hydroxybenzoic acid
- 860 Bisaprasin
- 861 *Aplysinella rhax*
- 862 5-bromotrisindoline
- 863 6-bromotrisindoline
- 864 *Callyspongia siphonella*

- 830 Slagenin
- 831 (-)-monobromoagelaspongion
- 832 (-)-11-deoxymonobromoagelaspongion
- 833 (-)-11-O-methylmonobromoagelaspongion
- 834 E-dispacamide
- 835 Pyrrolasine
- 837 Hexazosceptin
- 838 Ageleste
- 839 (9S, 10R, 9'S, 10'R)-nakamuric acid
- 840 Agelas sp.
- 841 Leucettamol
- 842 5-Bromophakelline
- 843 Monobromophakelline
- 844 Dibromophakelline
- 845 Cylindradine
- 846 (-)-longamide
- 847 (-)-longamide B methyl ester
- 848 Cyclooroidin

(۳۰۷)	برزیل	۴-دبرومورولیدین <sup>۸۸۰</sup> ۴-دبروموگیبولین <sup>۸۸۱</sup> ۵-دبروموگیبولین <sup>۸۸۲</sup> ۵-بروموپالانو آمین <sup>۸۸۳</sup> هیمنیدین <sup>۸۸۴</sup> (+)-مونوبرومایزوفاکلین <sup>۸۸۵</sup>	گونه دیکتونلا <sup>۸۸۴</sup>
(۳۰۸)	چین	(+)- و (-)-اکسوپلیسیناپسیس <sup>۸۸۷</sup> G-A (Z)-۳-دیمینو-۳'-کسوپلیسیناپسیس <sup>۸۸۸</sup> (E)-۳-دیمینو-۳'-کسوپلیسیناپسیس <sup>۸۸۹</sup> (E)-۳-ایندولیل پروپونات <sup>۸۹۰</sup> ایندولیل-۳-اسید استیک متیل استر <sup>۸۹۱</sup> ۳-متوکسی کاربونی لیندول <sup>۸۹۲</sup> ۳-فرمیلیندول <sup>۸۹۳</sup> ۵-دیرومورنگیکینول دی متیل کتال <sup>۸۹۴</sup> پورلیدین <sup>۸۹۵</sup> R آیروتیونین <sup>۸۹۶</sup> هموآروتیونین <sup>۸۹۷</sup> سایرملینز <sup>۸۹۸</sup> C-D	فاسکاپلیسینوپسیس رتیکولانا <sup>۸۹۹</sup>
(۳۰۹)	-	فاسپلیسین <sup>۹۰۰</sup>	گونه فاسکاپلیسینوپسیس <sup>۹۰۱</sup>
(۳۱۰)		میسزرتین <sup>۹۰۲</sup> A	گونه فارچ SCSIO XWS03F03
(۳۱۱)	چین	(S)- متیل ۲-استامیدو-۴-(۲-متیل آمینو)فنیل-۴-اکسوتانوات <sup>۹۰۳</sup> کینولکتاسین <sup>۹۰۴</sup> E ژرمسیدین <sup>۹۰۵</sup> O کینولکتاسین <sup>۹۰۶</sup> B کینولونیمید <sup>۹۰۷</sup> اسید کینولونیک <sup>۹۰۸</sup> ۴-هیدروکسی-۳-متیل-۲-(H۱)-کینولون <sup>۹۰۹</sup> سدوونین <sup>۹۱۰</sup> A پنسلیلین <sup>۹۱۱</sup> B-دیورسونولیک استر <sup>۹۱۲</sup> کونیوکتون <sup>۹۱۳</sup> J دی هیدروسیتیرینون <sup>۹۱۴</sup> استولونیفورول <sup>۹۱۵</sup> A ۶، ۸-دی هیدروکسی-۳، ۴، ۵-تری متیلزوکرومن <sup>۹۱۶</sup> مانیلی فنون <sup>۹۱۷</sup> فرانگولا-امودین <sup>۹۱۸</sup> متیل-۲-(۲-استیل-۳، ۵-دی هیدروکسی-۴، ۶-دی متیل فنیل) استات <sup>۹۱۹</sup> فنول <sup>۹۲۰</sup> A لاتیفولیسین <sup>۹۲۱</sup> C پنی سیتیرینون <sup>۹۲۲</sup> A ۲۲-استیلزوسیکلوکلیترینول <sup>۹۲۳</sup> A	گونه فارچ SCSIO41015 جدا شده از کالیسپونجیا <sup>۹۲۴</sup>
(۳۱۲)	تانزانیا	نجانوا آمین <sup>۹۲۵</sup> G-I	گونه هالیکلونا (رنیرا) <sup>۹۲۶</sup>
(۳۱۳)	چین	۹-(۴-اکسوپنتان-۲-یل-۱-دی هیدرو-۶-پورین-۶-وان) <sup>۹۲۷</sup> H۶ ۷-(۴-اکسوپنتان-۲-یل-۱-دی هیدرو-۶-پورین-۶-وان) <sup>۹۲۸</sup> H۶ ۹-(۵-اکسوپنتان-۲-یل-۱-دی هیدرو-۶-پورین-۶-وان) <sup>۹۲۹</sup> H۶	هالیکلونا سایمافرامیس <sup>۹۳۱</sup>

917 Moniliphenone  
918 Frangula-emodin  
919 Methyl-2-(2-acetyl-3,5-dihydroxy-4,6-dimethylphenyl) acetate  
920 Phenol  
921 Latifolicinin  
922 Penicitrinone  
923 22-acetyliscyclocitrinol  
924 Callyspongia sp.  
925 Njaocamine  
926 Haliclona (Reniera) sp.  
927 9-(4'-oxopent-2'-yl)-1,9-dihydro-6H-purine-6-one  
928 7-(4'-oxopent-2'-yl)-1,7-dihydro-6H-purine-6-one  
929 9-(5'-oxohexan-3'-yl)-1,9-dihydro-6H-purine-6-one  
931 Haliclona cymaeformis

899 Fascaplysinopsis reticulata  
900 Fascaplysin  
901 Fascaplysinopsis sp.  
902 Misszrtine  
903 (S)-methyl 2-acetamido-4-(2-(methylamino)phenyl)-4-oxobutanoate  
904 Quinolactacin  
905 Germicidin  
906 Quinolactacin  
907 Quinoloniide  
908 Quinolonic acid  
909 4-hydroxy-3-methyl-2(1H)-quinolinone  
910 Sydowinin  
911 Pinselin  
912 β-diversonolic ester  
913 Coniochaetone  
914 Dihydrocitrinone  
915 Stoloniiferol  
916 6,8-dihydroxy-3,4,5-trimethylisochroman

880 4-debromooidin  
881 4-debromougibohlin  
882 5-debromougibohlin  
883 5-bromopalau'amine  
884 Hymenidin  
885 (+)-monobromoisophakellin  
886 Dictyonella sp.  
887 (+)- and (-)-oxoaplysinopsis  
888 (Z)-3'-deimino-3'-oxoaplysinopsis  
889 (E)-3'-deimino-3'-oxoaplysinopsis  
890 (E)-3-indolylpropenoate  
891 Indolyl-3-acetic acid methyl ester  
892 3-methoxycarbonylindole  
893 3-formylindole  
894 3,5-dibromoverongiaquinol dimethyl ketal  
895 Puralidin  
896 Aerothionin  
897 Homoaerothionin  
898 Subreamolline



(۳۲۰)	قطب جنوب	L <sup>۹۷۶</sup> - دیسکورابدین (-) A <sup>۹۷۷</sup> - دیسکورابدین (+) Q <sup>۹۷۷</sup> - دیسکورابدین (+) D <sup>۹۷۸</sup> - برومو- دیسکورابدین (-) L <sup>۹۷۹</sup> - ۱-استیل- دیسکورابدین (-) L <sup>۹۸۰</sup> - ۱-اکتاکساترینول- دیسکورابدین (+)	لاترونکولیا بایفورمیس <sup>۹۸۱</sup>
(۳۲۱)		A <sup>۹۸۲</sup> لوسانون J <sup>۹۸۳</sup> نامین	گونه لوساندر <sup>۹۸۲</sup>
(۳۲۱)		A-B <sup>۹۸۵</sup> لوچاگودین D <sup>۹۸۶</sup> کوالینین بیس(نامین J) زینک <sup>۹۸۷</sup> J نامین پیرونامیدین	
(۳۲۴)	چین	B <sup>۹۸۸</sup> - (کلکاریدین) E <sup>۹۹۰</sup> لوستامین مشتق شده از (E۹, E۲) - پیرونامیدین-۹-N-متیلین <sup>۹۹۱</sup>	لوستا چاگوسنسین <sup>۹۸۸</sup>
(۳۲۲)		A <sup>۹۹۱</sup> پلینول B پلینول I پلینول D پلینول B <sup>۹۹۲</sup> پلاکوهی پاپورین E <sup>۹۹۳</sup> پلاکوهی پاپورین ۴-برومو-H۱-پیرول-۳-کربوکسامید <sup>۹۹۵</sup> ۲-پنیل استامید <sup>۹۹۶</sup>	
(۳۲۳)	اوهوتسک	B-A <sup>۹۹۷</sup> اسید لیسودندوریک	لیسودندوریکس فلوریدا <sup>۹۹۸</sup>
(۳۲۴)	جزیره برینگ	H-G <sup>۹۹۹</sup> نورمانانکوسیدین	م. پوچرا <sup>۱۰۰۱</sup>
(۲۱۱)	فرانسه	C-A <sup>۱۰۰۱</sup> آنگویکولین	گونه مانانچورا ن <sup>۱۰۰۲</sup>
(۳۲۵)	جزایر کوریل	B <sup>۱۰۰۳</sup> مونانشومیکالین A <sup>۱۰۰۴</sup> موناهوسیدسیدین A <sup>۱۰۰۵</sup> نرمونانوسیدین	مانانچورا پوچرا <sup>۱۰۰۴</sup>
(۳۲۶)	ماداگاسکار	A <sup>۱۰۰۷</sup> آنگویکولین H- E <sup>۱۰۰۸</sup> پتلوماکالین کرامبسیدین <sup>۱۰۰۹</sup> کرامبسیدین <sup>۱۰۱۰</sup> اسید کرامبسیدین <sup>۱۰۱۱</sup> فرومیامیکالین <sup>۱۰۱۲</sup>	مانانچورا آنگویکولاتا <sup>۱۰۱۳</sup>
(۳۲۷)	مانداپام، تامیل نادو	K <sup>۱۰۱۳</sup> پورپورالیدین Q <sup>۱۰۱۵</sup> پورالیدین آیروفوبین <sup>۱۰۱۶</sup> آپلیسامین <sup>۱۰۱۷</sup>	ساماپلیسیا پورپوره <sup>۱۰۱۸</sup>
(۳۲۸)	ژاپن	E-F <sup>۱۰۱۹</sup> سراتینادین F <sup>۱۰۲۰</sup> سماپلیسین A سماپلیسین	گونه سودوسراتینا <sup>۱۰۲۱</sup>
(۳۲۹)	آمریکا	C-A <sup>۱۰۲۲</sup> سوپریتامید	گونه سودوزوبریتس <sup>۱۰۲۳</sup>

1009 Crambescidin 800  
1010 Crambescidin 359  
1011 C rambescidin 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 Suberitamide  
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 Unguiculus  
1002 *Monanchora n. sp*  
1003 Monanchomycalin  
1004 Monanhocidin  
1005 Normonanchocidin  
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 Kealinine  
987 Bis(naamidine J) zinc  
988 *Leucetta chagosensis*  
989 (-)-calcaridine  
990 Leucettamine  
991 Derivative (2E, 9E)-pyronaamidine-9-(N-methylimine)

(۳۳۰)	ایرلند شمالی	کلسیکامید A و B (۲-۱) ۱۰۲۲ ترنس-۳، ۴-دی هیدرو هاما کاتین A ۱۰۲۵(۳) ۶-برومودوکسیتوپستین ۱۰۲۶ ۶-برومتوپستین ۱۰۲۷ اسفنجین A ۱۰۲۸ ۲-(H۱-ایندول-۳-yl)-۲-اکسواستات متیل استر ۱۰۲۹ ۲-(۶-برومو-H۱-ایندول-۳-yl)-۲-اکسواستات متیل استر ۱۰۳۰	اسپونگوسوریتس کلسیکولا ۱۰۳۱
(۳۳۱)		تاپستین ۱۰۳۲	اسپونگوسوریتس جنیتریکس ۱۰۳۳
(۳۳۲)	کره	اسپونگوسوریتین ۱۰۳۳ اسپونگوکربامید B-A ۱۰۳۵	گونه اسپونگوسوریتس ۱۰۳۶
(۳۳۳)	جزایر والیس و فوتونا	فوتونامین ۱۰۳۷ دیبروموکونوآسیدین ۱۰۳۸ دیبروماکارترامین ۱۰۳۹ منزاسیدین A ۱۰۴۰ هیمنیدین ۱۰۴۱ اوروئیدین ۱۰۴۲	استیلیسا وابسته به کارتی ۱۰۴۳
(۳۳۴)	مصر	(-) کلترامید C ۱۰۴۴ آگالگین ۱۰۴۵ (+) منزاسیدین A ۱۰۴۶ ۳-(-) برومو منزاسیدین D (هم گام سازی N-متیل منزاسیدین C) ۱۰۴۷ (+) دیبرومافاکالین ۱۰۴۸ E- دیبروموهیمنیالذیزین ۱۰۴۹ Z- اسپونگیاسیدین D (همگام سازی آکسینوهیدانتوئین) ۱۰۵۰ Z- هیمنیالذیزین ۱۰۵۱ Z-۳- بروموهیمنیالذیزین (همگام سازی اسپونگیاسیدین A) ۱۰۵۲ ۲-دیبرومواستونسین (هم گام سازی ۲-دیبرومودیلین) ۱۰۵۳ (±) الفلیقرین ۱۰۵۴ ۳، ۴-دیبرومو-H۱-پیرول-۲-کربوآمید ۱۰۵۵ الذیزین ۱۰۵۶ ۲-بروموالذیزین ۱۰۵۷ ۴-برومو-H۱-پیرول-۲-کربامید ۱۰۵۸	استیلیسا کارتی ۱۰۵۹
(۳۳۵)	فرانسه	سماپلیدین D ۱۰۶۰ سماپلیدین I-F آنوموئی F-C ۱۰۶۱ N، N- دی متیل دی برومو تیرامین ۱۰۶۲ ۵- اسید هیدروکسی گزانثورینیک ۱۰۶۳ اسید گزانثورینیک ۱۰۶۴	سایره آیانتلیفورمیس ۱۰۶۵
(۲۲۰)	اوکیناوا	ماندائین D - C ۱۰۶۶	گونه سایره 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 *Stylissa carteri*  
1060 Psammaphysene  
1061 Anomoian  
1062 N,N-dimethyldibromotyramine  
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 *Stylissa* aff. *carteri*  
1044 (-) clathramide  
1045 Agelongine  
1046 (+) manzacidin  
1047 (-) 3-bromomanzacidin D (syn. N-methylmanzacidin C)  
1048 (+) dibromophakelline  
1049 E-debromohymenialdisine  
1050 Z-spongiacidin D (syn. axinohydantoin)  
1051 Z-hymenialdisine  
1052 Z-3-bromohymenialdisine (syn. Spongiacidin A)

1024 Calcicamides  
1025 Trans-3,4-dihydrohamacanthin  
1026 6-bromodeoxytopsentin  
1027 6-bromotopsentin  
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 *Spongosorites calcicola*  
1032 Topsisentin  
1033 *Spongosorites genitrix*  
1034 Spongosoritin  
1035 Spongocarbamides  
1036 *Spongosorites* sp.  
1037 Futunamine  
1038 Debromokonbu'acidin

(۳۳۶)	ایالت ریودوژانیرو	سودوسراتیدین <sup>۱۰۶۸</sup> ۱۲N- استیلپسودوسراتیدین <sup>۱۰۶۹</sup> ۱۲N- فرمیلپسودوسراتیدین <sup>۱۰۷۰</sup> ۳-دیبروموسودوسراتیدین <sup>۱۰۷۱</sup> ۲۰-دیبروموسودوسراتیدین <sup>۱۰۷۲</sup> ۴-پروموسودوسراتیدین <sup>۱۰۷۳</sup> ۱۹-پروموسودوسراتیدین <sup>۱۰۷۴</sup> ۱۹،۴-دیبروموسودوسراتیدین <sup>۱۰۷۵</sup> تدامید <sup>۱۰۷۶</sup> D-A	تدانیابراسیلیتسیس <sup>۱۰۷۷</sup>
(۳۳۷)	استرالیا	تدانیفورباسین <sup>۱۰۷۸</sup> A و B	تدانیفورباس <sup>۱۰۷۹</sup> کراتوزیس <sup>۱۰۷۹</sup>
(۳۳۸)		تورکتاندرین <sup>۱۰۸۰</sup> A	تورکتاندر <sup>۱۰۸۱</sup> کوانوئیدها <sup>۱۰۸۱</sup>
(۳۳۹)	پالانو	تولوئزین <sup>۱۰۸۲</sup> A دی هیدروسپنجوتین <sup>۱۰۸۳</sup> C اسفنجین <sup>۱۰۸۳</sup> C دیبرومودی اکسیتاپستین <sup>۱۰۸۵</sup> دراگمایدین <sup>۱۰۸۷</sup> G	گونه تاپستیا <sup>۱۰۸۶</sup>
(۳۴۰)	باهاما		

### 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 سیکلوپنتانپرهیدروفنانترنی است که به نام‌های A تا D نامگذاری می‌شوند. حلقه‌های A تا C سیکلوهگزانی و حلقه D دارای ساختار سیکلوپنتانی هستند. استروئیدها با گروه‌های عملکردی متصل به این هسته چهار حلقه‌ای و با حالت اکسیداسیون حلقه‌ها متفاوت هستند. ساختار چهار حلقه‌ای سیکلوپنتان-پریدروفنانترن مشترک در همه استروئیدها، امکان صدها تعویض 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،

استیگمستان‌ها، لانوستان‌ها، کاردانولیدها، بوفانولیدها و اسپیروستان‌ها دسته‌بندی نموده‌اند. ثابت شده است که همه ارگانسیم‌های دریایی یک کورنوکوپ<sup>۱۰۸۸</sup> 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 اکسیژناسیون اضافی هسته و زنجیره جانبی هستند، زنجیره‌های جانبی به‌طور گسترده‌ای توسط آلکیلاسیون و تخریب و اصلاح ساختاری اسکلت کربن 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 به فرد بودن استرول‌ها در غشای سلول اسفنج مربوط به سایر اجزای غشا، به ویژه فسفولیپیدها است. به نظر می‌رسد این

1082 Tulongicin  
1083 Dihydrospogonine  
1084 Spogonine  
1085 Dibromodeoxytospentini  
1086 Topsentia sp.  
1087 Dragmacidin  
1088 cornucopia

1075 4,19-dibromopseudoceratidine  
1076 Tedamide  
1077 *Tedania brasiliensis*  
1078 *Tedaniophorbans A and B*  
1079 *Tedaniophorbans ceratosis*  
1080 Thorectandrin  
1081 *Thorectandra choanoides*

1068 Pseudoceratidine  
1069 N12-Acetylpsudoceratidine  
1070 N12-formylpsudoceratidine  
1071 3-debromopseudoceratidine  
1072 20-debromopseudoceratidine  
1073 4-bromopseudoceratidine  
1074 19-bromopseudoceratidine

## پلانکینامین‌ها

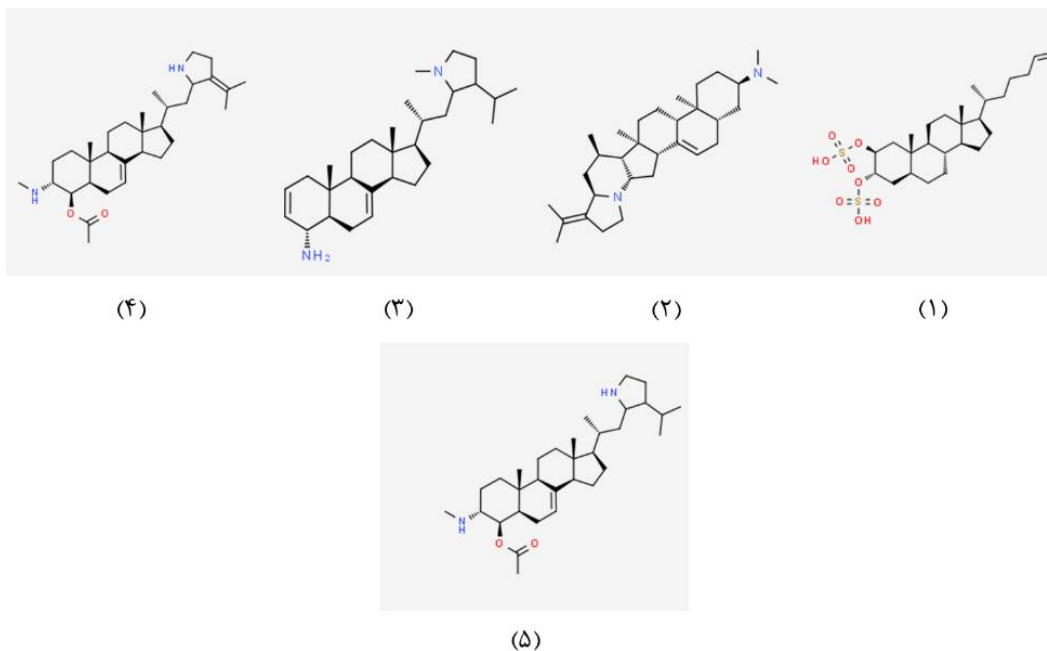
یریدلی و فاکنر (Ridley & Faulkner)، چهار آلکالوئید استروئیدی پلانکینامین‌های I-K<sup>۱۰۹۷</sup> (شکل ۹-۲-۹) و دی‌هیدرو پلانکینامین K<sup>۱۰۹۸</sup> (شکل ۹-۵) از اسفنج فیلیپینی کورتیکوم نایچر<sup>۱۰۹۹</sup> جداسازی نمودند. این ترکیبات، سمیت سلولی قوی را در برابر رده‌های سلولی HCT-116 نشان دادند. IC<sub>50</sub> 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 آلکالوئیدهای استروئیدی پلانکینامین‌های N و O<sup>۱۱۰۰</sup>، شناسایی گردیدند که برای فعالیت ضد پروليفراتیو بر روی NCI-60 نیز مورد آزمون قرار گرفتند و اثرات مهاری با میانگین مقادیر GI<sub>50</sub> 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. هر باسترول<sup>۱۰۸۹</sup> به دست آمده از اسفنج دیسیدئا ارباسئا<sup>۱۰۹۰</sup>، یک اکتیوتوکسیک است که شناسایی آن قدمت طولانی دارد (۳۴۵)، گزستوبرگسترول<sup>۱۰۹۱</sup> به دست آمده از اسفنج‌های دریایی گونه ایرسینیا<sup>۱۰۹۲</sup> و کونتینگناسترول<sup>۱۰۹۳</sup> (۳۴۷) به دست آمده از اسفنج‌های دریایی پتروسیا کونتینگناتا<sup>۱۰۹۴</sup>، مهارکننده‌های قوی ترشح هیستامین از ماست سل‌های موش ناشی از ضد IgE، بوده و هالیستانول دی سولفات<sup>۱۰۹۵</sup> (شکل ۹-۱) (۳۴۸)، از اسفنج گونه پاجاسترولا<sup>۱۰۹۶</sup>، 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.

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

<sup>1089</sup> Herbasterol  
<sup>1090</sup> Dysidea erbacea  
<sup>1091</sup> Xestobergsterols  
<sup>1092</sup> Ircinia  
<sup>1093</sup> Contignasterol  
<sup>1094</sup> Petrosia contignata



شکل ۹) برخی ساختارهای توکسین‌های استروئیدی مشتق شده از اسفنج‌های دریایی (Fig 9) some steroid toxin Structures derived from sea sponges.

این مطالعات نشان می‌دهند که اسفنج‌های دریایی، منبع غنی از استروئیدهای جدید و شگفت‌انگیز هستند. تعدادی از استروئیدهای مشتق شده از اسفنج‌های دریایی مورد مطالعه بین سال‌های ۲۰۱۷ و ۲۰۲۱، در جدول (۵) آورده شده‌اند.

جدول ۵) برخی ترکیبات استروئیدی استخراج شده از اسفنج‌های دریایی و یا همزیست‌های آن‌ها، گزارش شده در مطالعات انجام شده در سال‌های ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱			
گونه اسفنج	ترکیب	محل نمونه برداری	منبع
لوفاریلا وریبلز <sup>۱۱۰۱</sup>	۲۲،۲۳-دی‌هیدرو-۲۴-نوردانکسترون <sup>۱۱۰۲</sup> A ۱۸،۱۰،۶-تری‌استوکسی-E۲،۷E-دولابادین <sup>۱۱۰۳</sup> ۱-متیلوکسی-۳-هوردروکسی-۴-متیل-۵-هپتادسیل فنل <sup>۱۱۰۴</sup>	چین	(۳۵۱)
هالیکندریا <sup>۱۱۰۵</sup>	هالستانول سولفات <sup>۱۱۰۶</sup> J-I	ژاپن	(۳۵۲)
گونه دیکتونولا <sup>۱۱۰۷</sup>	دیکتینولون <sup>۱۱۰۸</sup>	کره جنوبی	(۳۵۳)
هالیکلونا کریسیلیس <sup>۱۱۰۹</sup>	گراسیلوسولفات <sup>۱۱۱۰</sup> G-A	روسیه	(۳۵۴)
کلاتریا گمباویونسیس <sup>۱۱۱۱</sup>	گومباسترول <sup>۱۱۱۲</sup> F-A کلاتریول	کره جنوبی	(۳۵۵)
پلاکورتیس <sup>۱۱۱۳</sup>	پلاکسرول <sup>۱۱۱۴</sup> D-A ار گوست-۲۲،(۱۱)۷،۹-تری‌ان-۳-۵،β-تری‌اول <sup>۱۱۱۵</sup> ار گوست-β ۶-متوکسی-۲۲،۷-دی‌ان-۳-۵،β-تری‌اول <sup>۱۱۱۶</sup>		(۳۵۶)
قارچ پنسیلیوم سیترنوم <sup>۱۱۱۷</sup> SCSIO 41017	پنی سیترنول <sup>۱۱۱۸</sup> B-A پنی سیترنون <sup>۱۱۱۹</sup> F,C,A کونیوکتون <sup>۱۱۲۰</sup> M.C. B ۸-دمتوکسی-۱۰-متوکسی-ونتی کونیون <sup>۱۱۲۱</sup> C	چین	(۳۵۷)

<sup>1116</sup> Ergosta-6β-methoxy-7,22-diene-3β,5α-diol  
<sup>1117</sup> *Penicillium citrinum*  
<sup>1118</sup> Penicitrinol  
<sup>1119</sup> Penicitrinone  
<sup>1120</sup> Coniochaetone  
<sup>1121</sup> 8- demethoxy-10-methoxy-wentiquinone

<sup>1108</sup> Dictyonolone  
<sup>1109</sup> *Haliclona gracilis*  
<sup>1110</sup> *Gracilosulfate*  
<sup>1111</sup> *Clathria gombawuensis*  
<sup>1112</sup> Gombasterol  
<sup>1113</sup> Plakortis  
<sup>1114</sup> Plaksterol  
<sup>1115</sup> Ergost-7,9(11),22-trien-3β,5α,6α-triol

<sup>1101</sup> *Luffariella variabilis*  
<sup>1102</sup> 22,23-dihydro-24-nordankasterone  
<sup>1103</sup> 6,10,18-triacetoxy-2E,7E-dolabelladien  
<sup>1104</sup> 1-methoxy-3-hydroxy-4-methyl-5-heptadecylphenol  
<sup>1105</sup> Halichondria  
<sup>1106</sup> Halistanol sulfate  
<sup>1107</sup> Dictyonella sp.

		۹۰۱- دی هیدروکسی-۳- (هیدروکسی متیل) -۱۰-توکسی دی بنزو [b, e] اکسین ۱۱۶-دیون <sup>۱۱۳۱</sup> ۱۱۶-متیل پریکتا-۱۷, α, ۱۹- دی هیدروکسی- (۹,۱۱) -توکسی-۴-ان-۳,۱۸-دیون-۲۰-استوکسی <sup>۱۱۳۲</sup> ترتونین <sup>۱۱۳۳</sup>	
(۳۵۸)	ویتنام	H.G.D <sup>۱۱۳۴</sup> تاپستیاسترول سولفات D <sup>۱۱۳۷</sup> برومو تاپستیاسترول سولفات D <sup>۱۱۳۸</sup> کلروتاپستیاسترول سولفات D <sup>۱۱۳۹</sup> ایدوتاپستیاسترول سولفات D <sup>۱۱۳۰</sup> دی کلروتاپستیاسترول سولفات D <sup>۱۱۳۱</sup> بروموکلروتاپستیاسترول سولفات D <sup>۱۱۳۲</sup> β۴-هیدروکسی هالستانول سولفات C <sup>۱۱۳۳</sup>	هالیکندریا وانسوئستی <sup>۱۱۳۵</sup>
(۳۵۹)	چین	(E۲۲, S۲۴, R۲۰, R۱۷, R۱۳, S۱۰, R۹, R۵, S۳) - ارگوستا-۲۲,۸,۶-ترین- <sup>۱۱۳۴</sup> ۲۵,۳-دیول <sup>۱۱۳۳</sup> (E۲۲, S۲۴, R۲۰, R۱۷, R۱۳, S۱۰, R۹, R۵, S۳) - ارگوستا-۲۲,۸,۶-ترین-۳-سولفونات <sup>۱۱۳۵</sup> α۵, α۸-ایپدوکسی-کلیست-۶-β-3 <sup>۱۱۳۶</sup>	داکتیلوسپونجیا الگانس <sup>۱۱۳۳</sup>
(۳۶۰)	اندونزی	β۳- (بوتیریلوکسی متیل) -A-nor-5α-کلستان <sup>۱۱۳۸</sup> β۳- (استوکسی متیل) -A-nor-5α-کلستان <sup>۱۱۳۹</sup> β۳- (هیدروکسی متیل) -A-nor-5α-کلستان-۱۵-ان <sup>۱۱۴۰</sup> β۳- (هیدروکسی متیل) -A-nor-5α-کلستان <sup>۱۱۴۱</sup>	کلاتریا <sup>۱۱۳۷</sup>
(۳۶۱)	چین	زیداسترول <sup>۱۱۳۳</sup> B-A b-سیستوستنون <sup>۱۱۳۳</sup> (R۲۴)-۲۴-اتیلکلیست-۴-ان-۳,۶-دیون <sup>۱۱۳۵</sup> ۶-هیدروکسی سیگماست-۴-ان-۳-وان <sup>۱۱۳۶</sup>	نوپتروزیا چالینیفورمیز <sup>۱۱۳۳</sup>

### لاکتون‌ها

لاکتون‌ها، استرهای حلقوی هستند که گروه الکل و استر را در یک حلقه جمع نموده‌اند. در طبیعت، حلقه‌های لاکتون به‌طور گسترده به‌عنوان واحدهای سازنده ترکیباتی چون اسکوربیک اسید، هورمون اسپیرونولاکتون، آنزیم اکتوناز، انتقال دهنده‌های عصبی (بوتیرولاکتون، آورمکتین)، آنتی‌بیوتیک (ماکروئید مانند اریترومايسين، آفموتریسین 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).

### تورکتاندرول‌ها و پالائول‌ها

در یک مطالعه، تمام تورکتاندرول‌های (A-E)<sup>۱۱۴۷</sup> (شکل‌های ۵-۱-۱۰)، پالائولید<sup>۱۱۴۸</sup> (شکل ۶-۱۰) و پالائولول<sup>۱۱۴۹</sup> (شکل ۷-۱۰)، از نظر فعالیت ضد پروفیلاتیوی 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 IC<sub>50</sub> در محدوده ۱/۷-۱/۲ میلی‌مولار فعال و پالائولید فعالیت کمتری را نشان داد. تورکتاندرول‌های (A-E) نیز در برابر رده‌های سلولی مورد آزمون (فقط با IC<sub>50</sub> بین ۱۰۰-۷۰ میلی‌مولار) دارای سمیت سلولی ضعیف بود. نتایج نشان دادند که علاوه بر گروه ۱۶-هیدروکسیل، وجود

<sup>1140</sup> 3β-(hydroxymethyl)-A-nor-5α-cholest-15-ene  
<sup>1141</sup> 3β-(hydroxymethyl)-A-nor-5α-cholestane  
<sup>1142</sup> Neopetrosia chaliniformis  
<sup>1143</sup> Xidaosterol  
<sup>1144</sup> Sitostenone  
<sup>1145</sup> (24 R)-24-ethylcholest-4-en-3,6-dione  
<sup>1146</sup> 6-hydroxystigmast-4-en-3-one  
<sup>1147</sup> Thorectandrols A-E  
<sup>1148</sup> Palaulolide  
<sup>1149</sup> Palaulol

<sup>1132</sup> 4β-hydroxyhalistanol sulfate  
<sup>1133</sup> Dactylosporgia elegans  
<sup>1134</sup> (3S,5R,9R,10S,13R,17R,20R,24S,22E)-ergosta-6,8,22-triene-3,25-diol  
<sup>1135</sup> (3S,5R,9R,10S,13R,17R,20R,24S,22E)-ergosta-6,8,22-triene-25-ol-3-sulfonate  
<sup>1136</sup> 5α,8α-epidioxy-cholest-6-en-3β-ol  
<sup>1137</sup> Clathria  
<sup>1138</sup> 3β-(butyryloxymethyl)-A-nor-5α-cholestane  
<sup>1139</sup> 3β-(acetoxymethyl)-A-nor-5α-cholestane

<sup>1122</sup> 1,9-dihydroxy-3-(hydroxymethyl)-10-methoxydibenzo[b,e]oxepine6,11-dione  
<sup>1123</sup> 16α-methylpregna-17α,19-dihydroxy-(9,11)-epoxy-4-ene-3,18-dione-20-acetoxyl  
<sup>1124</sup> Terretonin  
<sup>1125</sup> Halichondria vansoestii  
<sup>1126</sup> Topsentiasterol sulfate  
<sup>1127</sup> Bromotopsentiasterol sulfate  
<sup>1128</sup> Chlorotopsentiasterol sulfate  
<sup>1129</sup> Iodotopsentiasterol sulfate  
<sup>1130</sup> Dichlorotopsentiasterol sulfate  
<sup>1131</sup> Bromochlorotopsentiasterol sulfate

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

### کوشیکامیدها

کوشیکامیدهای A<sub>1</sub> و A<sub>2</sub><sup>۱۱۵۰</sup> (شکل‌های ۹-۸-۱۰) پپتیدهای خطی هستند که از اسفنج گونه تئونلای<sup>۱۱۵۱</sup> جمع‌آوری شده در جزیره کوشیکی-جیمای<sup>۱۱۵۲</sup> ژاپن جداسازی شده‌اند. کوشیکامید B (شکل ۱۰-۱۰)، از دو مجموعه جداگانه اسفنج دریایی تئونلا جدا شد. کوشیکامی B<sup>۱۱۵۳</sup>، یک پپتید لاکتون<sup>۱۱۵۴</sup> است که از شش اسید آمینه پروتئینوزنیک، دو ایزومر D-آمینو اسیدهای پروتئین‌زا، هفت اسید آمینه N-متیله شده و دو باقی‌مانده اسید آمینه غیرمعمول Nd-کارموئیل‌اسپارژین<sup>۱۱۵۵</sup> و ۲- (۳-آمینو-۲-هیدروکسی-۵-اکسوپیرولیدین-۲-یل) پروپیونیک اسید<sup>۱۱۵۶</sup> تشکیل شده است. کوشیکامیدهای A<sub>1</sub>، A<sub>2</sub> و B سمیت سلولی را علیه سلول‌های لوسمی موشی P388 در شرایط *in vitro* با IC<sub>50</sub> با مقادیر به ترتیب ۱/۷، ۴/۶ و ۰/۲ میلی‌مولار نشان دادند (۳۶۴ و ۳۶۵).

### پتروساسپونگیولیدها

پتروساسپونگیولیدهای A<sup>۱۱۵۷</sup> (شکل ۱۱-۱۰) و B، اولین لاکتون‌های سزترین کیلانتان<sup>۱۱۵۸</sup> بودند که از یک اسفنج کالدونیای جدید که به اشتباه به جنس<sup>۱۱۵۹</sup> داکتیلوسپونجیا اختصاص داده شده بود، جدا شد و

سپس به‌عنوان یک جنس جدید و یک گونه جدید پتروساسپونجیا نیگرا<sup>۱۱۶۰</sup> تعیین شد (۳۶۶ و ۳۶۷).

### لاترونکولین‌ها<sup>۱۱۶۱</sup>

لاترونکولین A (شکل ۱۲-۱۰)، یک ترکیب طبیعی ماکرولیدی دو حلقوی است که از یک لاکتون دو حلقوی ۱۶ عضوی، متصل به قسمت نادر ۲-تيازولیدینون تشکیل شده است. این ترکیب از اسفنج‌های لاترونکولیا مگنیفیکا<sup>۱۱۶۲</sup> دریای سرخ و کاکوسپونژیا مایکوفیجینسیس<sup>۱۱۶۳</sup> جزایر فیجی به دست آمده است. این توکسین موجب مهار پلیمریزاسیون اکتین، تشکیل میکروفیلانمت و فرآیندهای واسطه میکروفیلانمت می‌گردد. لاترونکولین A، به مونومرهای اکتین متصل و آن‌ها را از پلیمریزاسیون جدا می‌کند. غلظت‌های کم لاترونکولین A، منجر به جدا شدن سریع (ده‌ها 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 همی‌کتال حلقوی، یک اوکسای سیکلوآلکان، یک تيازولیدینون و یک ماکرولید است. این ترکیب بدلیل 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)،

<sup>1150</sup> Koshikamides A1, A2

<sup>1151</sup> Theonella sp

<sup>1152</sup> Koshiki-jima

<sup>1153</sup> Koshikamide B

<sup>1154</sup> Peptide lactone

<sup>1155</sup> Nd-carbamoylasparagine

<sup>1156</sup> 2-(3-amino-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-yl) propionic acid

<sup>1157</sup> Petrosaspongiolide

<sup>1158</sup> Cheilantane Sesterterpene Lactones

<sup>1159</sup> Dactylospongia

<sup>1160</sup> Petrosaspongia nigra

<sup>1161</sup> Latrunculin

<sup>1162</sup> Latrunculia magnifica

<sup>1163</sup> Cacospongia mycofijiensis

نویدیخش 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 گاستروپودهای نودیپرانچ، ضمن تغذیه با برخی اسفنجهای، از برخی توکسین‌های آنها به عنوان وسیله دفاعی خود استفاده می‌نمایند. در بررسی و جداسازی ترکیب سمی لاترونکولین A، از پنج گونه نرم‌تن از جنس کرومودوریس<sup>۱۱۶۴</sup>، نشان داده شد که لاترونکولین A فقط در لبه گوشته (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 گوشته تجمع می‌یابد (۳۷۲). لاترونکولین A، موجب دیپلاریزاسیون تخمک‌های ستاره دریایی استروپکتین ارانسیاکوس<sup>۱۱۶۵</sup> شده است (۳۷۳). فعال‌سازی اووسیت‌ها توسط این توکسین، قبلاً 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).

در مطالعه سید (Sayed) و همکاران، مشخص گردید که لاترونکولین‌های A و B (شکل ۱۳-۱۰) ماکرویلیدی از اسفنج نگومباتا مگنیفیکا<sup>۱۱۶۶</sup>، دریای سرخ، به طور برگشت‌پذیر به مونومرهای اکتین پیوند یافته و با تشکیل یک کمپلکس با G-اکتین<sup>۱۱۶۷</sup>، موجب اختلال در پلیمریزاسیون می‌شوند. میکروفیلانمنت پروتئین اکتین، مسئول چندین عملکرد اساسی، همچون سیتوکینز و مهاجرت سلولی است. لاترونکولین A دارای یک فعالیت ضدتهاجمی قوی علیه سلول‌های سرطان پروستات بسیار متاستاتیک انسانی PC-3M در یک روش ماتریژل<sup>۱۱۶۸</sup> در محدوده غلظت ۵۰ نانومولار تا ۱ میکرومولار است. لاترونکولین A، با غلظت ۵۰۰ نانومولار موجب کاهش ۳ برابری تجزیه و مهاجرت سلولی اسفروئیدهای PC-3M-CT شده است. همچنین، لاترونکولین A، با IC<sub>50</sub> 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 شیمیایی رده‌های سلولی RMS انسانی و موشی با بورتزومیب<sup>۱۱۶۹</sup>، UA62784، لاترونکولین A و سورافنیب<sup>۱۱۷۰</sup> نشان داده شد که غلظت‌های EC<sub>50</sub> تقریبی ۳۰-۱۵ نانومولار برای بورتزومیب، ۸۰-۲۵ نانومولار برای UA62784 و ۲۲۰-۸۰ 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<sup>۱۱۷۱</sup> اکتین در سلول‌های سارکوما توسط

<sup>1164</sup> Chromodoris  
<sup>1165</sup> Astropecten aranciacus  
<sup>1166</sup> Negombata magnifica  
<sup>1167</sup> G-actin  
<sup>1168</sup> Matrigel  
<sup>1169</sup> Bortezomib  
<sup>1170</sup> sorafenib  
<sup>1171</sup> Cytoskeleton

طی تعامل با گامت در مدل حیوانی (۳۸۴) نشان داده شده است. در مطالعه‌ای، میکروپروپرفیوژن لاترونکولین A در هیپوکامپ موش صحرایی موجب القای تشنج گردید (۳۸۵)؛ لکن بر اساس مطالعه فریک-کوبو (Freire-Cobo) و همکاران، بازدارنده کلسی‌نورین اسکومیسین<sup>۱۱۷۳</sup>، در مرحله اولیه فرایند صرع ناشی از میکروپروپرفیوژن لاترونکولین A در هیپوکامپ موش، دخالت می‌کند (۳۸۶).

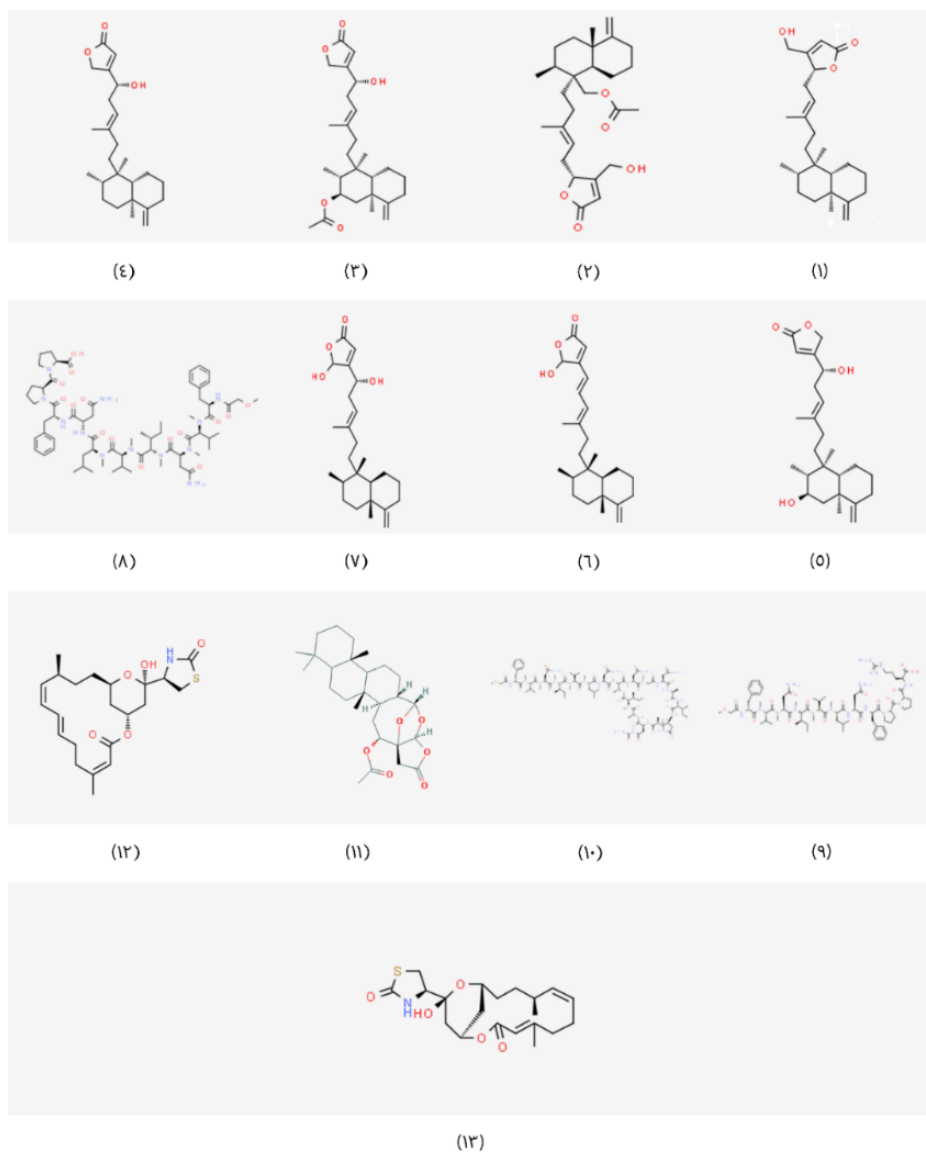
گزارش سنتز برخی از مشتقات لاترونکولین و باصطلاح ترکیبات سنتزی "شبه لاترونکولین"<sup>۱۱۷۸</sup> نیز وجود دارد. گرچه موارد گزارش شده تمام مشتقات قبلی لاترونکولین A و لاترونکولین B سنتزی اساساً فاقد هرگونه ظرفیت اتصال اکتین بودند، لکن ترکیبات صنعتی ارائه شده در مطالعه فورسترن (Fürstner) و همکاران، کاملاً 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 میزبان G-actin، جهت منطقی‌سازی اثرات مشاهده شده در مطالعه فورسترن 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 فیسینون مخمر به تأخیر می‌اندازد. میدو و مایلار (Meadows & Millar)، نشان دادند که لاترونکولین A با برهم زدن ثبات میکروتوبول بین 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 لئو (Liu) و همکاران، دوز پایین لاترونکولین A موجب مهار تغییرات ناشی از دگرامتازون در اسکلت سلولی اکتین شده و بیان پروتئین ماتریکس خارج سلول را در سلول‌های شبکه‌ای ترابکولار انسانی<sup>۱۱۷۲</sup> تغییر می‌دهد (۳۸۲).

در یک مطالعه، اسدی (Asadi) و همکاران، با هدف کشف محصولات زنی با نقش در دفاع در برابر اغتشاشات سیتواسکلتی ناشی از لاترونکولین A، سه عضو فاکتور رونویسی شبه  $\text{Pap1p AP-1}$ <sup>۱۱۷۳</sup>،  $\alpha$ -ایمپورتین  $\text{Imp1p}$ <sup>۱۱۷۴</sup> و پمپ خروجی  $\text{Caf5p}$ <sup>۱۱۷۵</sup> از مسیر پاسخ استرس اکسیداتیو شناسایی شدند. نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد که در مدل مطالعه آن‌ها، اغتشاشات<sup>۱۱۷۶</sup> سیتواسکلتی با واسطه لاترونکولین A احساس می‌شود و مستقل از استرس اکسیداتیو موجب ایجاد انتقال وابسته به  $\text{Imp1p}$  از  $\text{Pap1p}$  به هسته و القای ژن  $\text{Caf5}$  می‌شود (۳۸۰).

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

<sup>1172</sup> Human Trabecular Meshwork Cells  
<sup>1173</sup> Pap1p AP-1-like transcription factor  
<sup>1174</sup> Imp1p  $\alpha$ -importin  
<sup>1175</sup> Caf5p efflux pump  
<sup>1176</sup> Perturbations  
<sup>1177</sup> Calcineurin Inhibitor Ascomycin  
<sup>1178</sup> Latrunculin-Like



شکل (۱۰) ساختارهای برخی توکسین‌های لاکتونی 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 لاکتون‌های استخراج شده از اسفنج‌های دریایی و یا همزیست‌های آن‌ها در مطالعات

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

منبع	محل نمونه برداری	ترکیب	گونه اسفنجه
(۱۰۰)	استرالیا	دیسیدالاکتون <sup>۱۱۷۹</sup> A-B	گونه دیسیدیا
(۳۸۸)	هند	پروسرولید <sup>۱۱۸۰</sup> B-A	لاتریا پروسرا <sup>۱۱۸۱</sup>
(۳۸۹)	چین	استاللتونید <sup>۱۱۸۲</sup> H	گونه دیسکودرمیا <sup>۱۱۸۳</sup>
(۳۹۰)	مدیترانه‌ای	لاکتون اسید n-بوتیل استر <sup>۱۱۸۴</sup> ۴-متوکسی لاکتون اسید n-بوتیل استر <sup>۱۱۸۵</sup> لاکتون دی اسید O-V -n- بوتیل استر <sup>۱۱۸۶</sup> لاکتون دی اسید <sup>۱۱۸۷</sup> (S <sup>۳</sup> ) - سیس-رزورسیلاید <sup>۱۱۸۸</sup> (S <sup>۳</sup> , S <sup>۷</sup> )-V- هیدروکسی رورسیلاید <sup>۱۱۸۹</sup> (S <sup>۳</sup> , S <sup>۷</sup> )-V-متوکسیسورسیلاید <sup>۱۱۹۰</sup> (S <sup>۳</sup> , S <sup>۷</sup> )-O-V-n-بوتیل رسورسیلاید <sup>۱۱۹۱</sup> تالارودیلاکتون <sup>۱۱۹۲</sup> B-A تالومارین <sup>۱۱۹۳</sup> B-A آسپرژیلومارین <sup>۱۱۹۴</sup> A	
(۳۹۱)	چین	پنسیلیلاکتون <sup>۱۱۹۵</sup> A روگولوسین <sup>۱۱۹۶</sup> A	قارچ گونه پنی سیلیوم LS54 جدا شده از گونه هالیکلونیا

### آروماتیک‌ها

انواع مختلفی از ترکیبات آروماتیک مشتق شده از اسفنجه‌ها شامل پلی‌کنیدها، آلفا-پیرون، آنتراکونین‌ها، اترها، گزانتون‌ها گزارش شده‌اند. به‌طور کلی طیف وسیعی از ترکیبات که در گروه‌های فوق‌الذکر طبقه‌بندی شده‌اند، در دسته آروماتیک‌ها نیز قرار می‌گیرند. مطالعات انجام شده بر روی ترکیبات آروماتیک استخراج شده از اسفنجه‌های گونه دندریلا آنتارکتیکا از جمله آپلی سولفورین، ممبرانولید، دندریلین B (شکل‌های ۳-۱-۱۱) که هر یک حاوی نوعی از سیستم ایزوبنوزوفوران و استر در موقعیت C-6 می‌باشند، نشان دادند که این ترکیبات در غلظت کمتر از ۱۰ مولار در برابر انگل سالک، فعالیت ضدانگلی دارند. تتراهیدروآپلی سولفورین-۱ (شکل ۴-۱۱) و دندریلین B و همچنین تریول همین مشخصات را در برابر انگل‌های

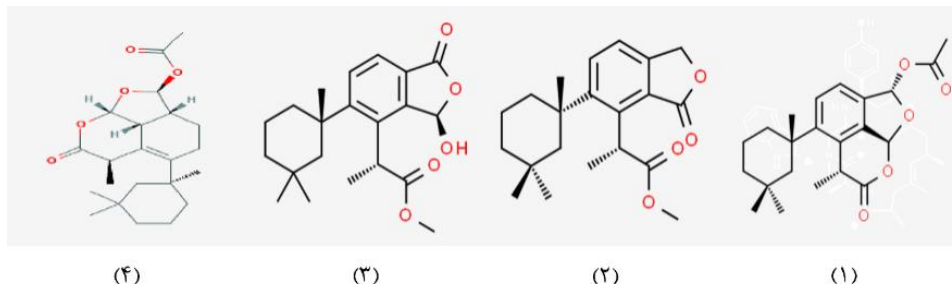
آروماتیک‌ها، دسته وسیعی از ترکیبات را تشکیل می‌دهند که شامل بنزن و ترکیباتی هستند که از نظر رفتار شیمیایی مشابه بنزن می‌باشند. فزون بر بنزن و ترکیبات هم خانواده آن مثل نفتالین و آنتراسین، مواد دیگری نیز وجود دارند که به‌ظاهر هیچ شباهتی به بنزن ندارند ولی رفتاری مشابه بنزن دارند. برخلاف آلکن‌ها و آلکین‌ها،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

<sup>1188</sup> (3S)-cis-Resorcyllide  
<sup>1189</sup> (3S,7S)-7-Hydroxyresorcyllide  
<sup>1190</sup> (3S,7S)-7-Methoxyresorcyllide  
<sup>1191</sup> (3S,7R)-7-O-n-Butylresorcyllide  
<sup>1192</sup> Talarodilactone  
<sup>1193</sup> Talumarin  
<sup>1194</sup> Aspergillumarin  
<sup>1195</sup> Penicillilactone  
<sup>1196</sup> Rugulosin

<sup>1179</sup> Dysidealacton  
<sup>1180</sup> Procerolide  
<sup>1181</sup> *Clathria procera*  
<sup>1182</sup> Stellatolide  
<sup>1183</sup> Discodermia sp.  
<sup>1184</sup> Lactone acid n-butyl ester  
<sup>1185</sup> 4-Methoxylactone acid n-butyl ester  
<sup>1186</sup> Lactone diacid 7-O-n-butyl ester  
<sup>1187</sup> Lactone diacid

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

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



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

جدول ۷) برخی ترکیبات آروماتیک استخراج شده از اسفنج‌های دریایی و یا همزیست‌های آن‌ها، موجود در مطالعات انجام شده در سال‌های ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱			
منبع	محل نمونه برداری	ترکیب	گونه اسفنج
(۳۵۷)	چین	زروسیتترین A <sup>1197</sup> زروسیتترینک اسید A <sup>1198</sup>	قارچ پنسیلیوم سیتترینوم SCSIO 41017
(۱۷۸)	استرالیا	ماریلین A1/A2 <sup>1199</sup>	قارچ استاکیلیدیم دو رنگ 293K04 جدا شده از گونه کایسپونجیا
(۳۹۳)	اندونزی	کاریمونون رودولامپروترین <sup>1200</sup> ۷-متیل رودولامپروترین <sup>1201</sup> ۶-متیل SMA93 <sup>1202</sup> اسید تریسینونیک <sup>1203</sup> سیکلونودیول <sup>1204</sup>	قارچ گونه فوزاریوم KJMT.FP.4.3 جدا شده از گونه گزستوسپونجیا
(۳۹۴)		۱-۲،۴-دی هیدروکسی-۵-متیل فنیل) اتان-۱-وان <sup>1205</sup> (Z۱)-۲-(۵،۱-دی-متیل هگزا-۱-۴-دی انیل)-۵- متیل بنزن-۱-۴-دی اول <sup>1206</sup> ۶-۳-هیدروکسی-۶-متیل-۱،۵-هپتادین-۲-یل)-۳-متیل بنزن-۱،۴-دیول <sup>1207</sup> ۴-هیدروکسی-۳،۷-دی متیل-۷-۳-متیل بوت-۲-آن-۱- یل) بنزوفوران-۱۵-وان <sup>1208</sup> ۱،۸-اپوکسی-۱(۶)،۲،۴،۷،۱۰-سیسایوراپتان-۴-اول <sup>1209</sup> ۶-۲-متوکسی-۵-متیل هیت-۴-۲-یل)-۳-متیل بنزن- ۱،۴-دیول <sup>1210</sup> ۹-۳،۳-دی متیل اکسیران-۲-یل)-۱،۷-دی متیل-۷-کرومن- ۴-اول <sup>1211</sup>	گونه میرمکیدرما <sup>1212</sup>
(۳۹۵)	ویتنام	(R۳) - (۵،۳-دی هیدروکسی فنیل) بوتان-۲-وان <sup>1213</sup> AGI-7 سسکاندالین-B ۴-هیدروکسی بنزالدهید <sup>1214</sup> اسید هیدروکسی سایدونیک <sup>1215</sup>	قارچ گونه آسکومیکوتا <sup>1216</sup> VK1

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

<sup>1212</sup> 9-(3,3-dimethylloxiran-2-yl)-1,7-dimethyl-7-chromen-4-ol

<sup>1213</sup> Ascomycota sp.

<sup>1214</sup> (3R)-(3',5'-dihydroxyphenyl)butan-2-one

<sup>1215</sup> 4-hydroxybenzaldehyde

<sup>1216</sup> Hydroxysydonic acid

<sup>1206</sup> 1-(2,4-dihydroxy-5-methylphenyl)ethan-1-one

<sup>1207</sup> (1)-2-(1',5'-dimethylhexa-1',4'-dienyl)-5-methylbenzene-1,4-diol

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

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

<sup>1210</sup> 1,8-epoxy-1(6),2,4,7,10-bisaborpentaen-4-ol

<sup>1197</sup> Xerucitrinin

<sup>1198</sup> Xerucitrinic acid

<sup>1199</sup> Mariline A1/A2

<sup>1200</sup> Rhodolamprometrin

<sup>1201</sup> 7-O-methylrhodolamprometrin

<sup>1202</sup> 6-O-methylSMA93

<sup>1203</sup> Tricinonic acid

<sup>1204</sup> Cyclonerodiol

<sup>1205</sup> Myrmekioderma sp.

ضدالتهابی، ضدباکتری، ضدقارچ، ضدانگلی و سمیت سلولی می‌باشند که در این میان، ترکیبات با اثرات سمیت سلولی بالا به دلیل ظرفیت احتمالی برای کاربرد به‌عنوان 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 نویسندگان بیان نشده است.

برخی از ترکیبات آروماتیک استخراج شده از اسفنج‌های دریایی 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 به‌صورت فزاینده‌ای ادامه دارد؛ به‌گونه‌ای اسفنج‌ها را خدای دریا لقب داده‌اند. در کنار 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 ترپن‌ها 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-Constain 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*. 7<sup>th</sup> 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 *Stylotella 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, Glorizova 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 Proocentrum 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. Valdíglesias 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, Kandefér-Szyszeń 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 Ca<sup>2+</sup> 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<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-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, Nhiem 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 Thiazovarone. *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 *Hyrtilis* 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 *Hippospongia 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 Nakamurai* 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. Choi 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. Cacolidides: 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 *Callyspongia* sp. 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 *Dactylopongia elegans*. *Mar Drugs* 2019; 17(7): 423.
89. Yu HB, Yin ZF, Gu BB, et al. Cytotoxic Meroterpenoids From The Marine Sponge *Dactylopongia 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 *Dactylopongia elegans*. *Phytochem Lett* 2017; 22: 154-8.
91. Yu HB, Gu BB, Wang SP, et al. New Diterpenoids From The Marine Sponge *Dactylopongia 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, *Dactylopongia 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, Afiyatulloev 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-Dimethylorsellinic 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. Raju 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. (±)-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-Scalarial, 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. Kawetripob 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. Kawetripob W, Mahidol C, Wongbudit S, et al. Sesterterpenes And Phenolic Alkenes From The Thai Sponge *Hyrtios erectus*. Tetrahedron 2018; 74(2): 316-23.
117. Choi 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 Phorbacin 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, Nhiem 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, Nhiem 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 Sipholane Triterpenoid From The Red Sea Sponge. *Luminescence* 2017; 32(2): 223-30.
131. Le TH, Hang DTT, Nhiem 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, Nhiem 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. Brazilianoids 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 Trichothecene-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, Kagiya 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  $\gamma$ -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. Spongiains 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. *Toxicon* 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  $\beta^{6,3}$ -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. Strieker 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 *Stachylidium bicolor* 293K04. *Fermentation* 2017; 3(3): 45.
179. Salib MN, Jamison MT, Molinski TF. Bromo-spiroisoxazoline Alkaloids, Including an Isoleucine 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, Tabakmaher 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](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, Tabakmaher 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, Berru  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, Daloz D, et al. Polycyclic Guanidine Alkaloids From The Marine Sponge *Crambe crambe* And Ca<sup>++</sup> 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 bulbotoxa*. *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 *Anchinope 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 Aplyzanzine 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. Psammopylsenes C And D, Cytotoxic Alkaloids From *Psammoclemma sp.* *J Nat Prod* 2007; 70(11): 1827-9.
222. Tabudravu JN, Jaspars M. Puralidin 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. Echiniosulfonic Acid D: An ESI MS N Evaluation Of A New Cytotoxic Alkaloid From The New-Caledonian Sponge *Psammoclemma 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 *Lissodendoryx (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 Haliclonyclamine 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"-Debromohamacanthin 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 Bromindole 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 *Spongosorites* 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 Cyclostelletamines 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. 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. Pynodemins 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-Alkylpyridine Glycosides from a Marine Sponge *Amphimedon* sp. *J Nat Prod* 2006; 69(10): 1503-5.
263. Kariya Y, Kubota T, Fromont J, et al. Pynadines B-G, New Bis-Pyridine Alkaloids With An Azoxy Moiety From Sponge *Cribrachalina* sp. *Bioorg Med Chem* 2006; 14(24): 8415-9.
264. Arai M, Kamiya K, Shin D, et al. N-Methylniphytyne A, a New 3-Alkylpyridine 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-Alkylpyridine 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 *Spongosorites*. *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, Bergemann 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. Macrocyclic 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-Diazacyclohenicosane, 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  $\beta$ -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, Martínez-Guitián 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 nakamurai*. *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 Dactylpyrroles, Arylpyrrole Alkaloids from a *Dactylia* 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 *Dactylia* 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 Misszrtine 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 biformis*. 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, Kalinovskiy 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  $\alpha$ -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 *Pseudoceratina* 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 *Spongosorites 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 *Spongosorites 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 *Spongosorites* 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 *Stylissa* 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 *Stylissa 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. Tedaniophorbins A and B—Novel Fluorescent Pteridine Alkaloids Incorporating a Thiomorpholine from the Sponge *Tedaniophoras 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 *Spongosorites*. *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. Polyoxygenated 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.Sunasse 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 Junction-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 Polyoxygenated Steroids from the Marine Sponge *Haliclona gracilis*. *Mar Drugs* 2020; 18(9): 454.
- 355.Woo JK, Ha TKQ, Oh DC, et al. Polyoxygenated 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 vansoesti* 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  $\alpha$ -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. Hoglebe 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 Polymerization. *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 Neurons. *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-Rodríguez A, et al. Seizures Induced By In Vivo Latrunculin A And Jaspalakinolide 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 Procera*: 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 *Discodermia* 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)<sup>1\*</sup>, GH. Mohebbi (PhD)<sup>1</sup>, M. Zarea (MSc)<sup>1</sup>,  
I. Nabipour (MD)<sup>1\*\*</sup>

<sup>1</sup> 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 hipposponlachnins; 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; benzonaphthrydine derivatives such as aaptamines; imidazole derivatives such as nonamidines; indole derivatives such as fascaplysin, dragmacidins and topsentins; piperidine alkaloids such as saraines, madangamines, haliclonyclamines, and arenosclerins; pyrimidine alkaloids such as lanesoic acid, hyrtinadine, and variolins; pyridine alkaloids such as amphimedosides and pyridines; 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.

<sup>\*\*</sup>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>