دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست- پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال هجدهم، شماره ۴، صفحه ۸۹۷ – ۸۴۵ (مهر و آبان ۱۳۹۴)
ISMJ 2015;18(4): 845-897

تونیکات دریایی، معجون میتریداتس

غلامحسین محبی [۱*]، سیده سمیرا ارشدی [۱]، ایرج نبی‌پور [۱]، خلیل پورخلیلی [۳]

[۱] مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی پزشکی خلیج‌فارس، پژوهشکده‌ی علوم زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
[۲] گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

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

چکیده

تونیکات‌ها گروه بزرگی از جانوران دریایی هستند و به جهت پوشش سلولزی خارجی‌شان (**tunic**)، به این نام شهرت یافته‌اند. آن‌ها به چهار دسته عمده اسیدیان‌ها، تالیاسین‌ها، اپندیکولارین‌ها و سوربراسه تقسیم گردیده‌اند و متنوع‌ترین دسته آن‌ها اسیدیان‌ها هستند. آن‌ها منابع غنی از متابولیت‌های ثانویه هستند. گروه بزرگی از این ترکیبات، دارای ساختار آلکالوئیدی هستند که اکثراً دارای فعالیت‌های بیولوژیکی هستند. آلکالوئیدهای پیریدواکریدینی، دارای فعالیت‌های قابل توجه بیولوژیکی مختلف هستند و مکانیسم اصلی آن‌ها را مهار جداسازی رشته‌های **DNA** بواسطه گونه‌های اکسیژن فعال (**ROS**) عنوان نموده‌اند. آلکالوئیدهای پیرولواکریدینی عمدتاً سیتوتوکسیک و آلکالوئیدهای ایندولی دارای فعالیت‌های متعددی چون ضد ویروسی، ضدالتهابی و سیتوتوکسیته قوی هستند. آلکالوئیدهای پیرولی، خواص زیستی مختلفی چون آنتاگونیستی قوی کالمودولین، ضد لوسمی، مهار کنندگی Na^{+}/K^{+}**ATPase** و فعال کنندگی اکتومیوزین **ATPase**، القاء آزادسازی Ca^{2+} از رتیکولوم سارکوپلاسمی را نشان داده‌اند. تونیکات‌ها منبع غنی از پپتیدها، الیگوپپتیدهای سیکلیک و دپسی پپتیدهایی چون پاتلامیدها، دیدمنین، یدوسیونین، آپلیامیدها، هالوسیدین، دیسینتائورین و یا کلاوانین‌ها با فعالیت‌های بیولوژیکی قابل توجه هستند. برخی از ترکیبات استخراج شده از تونیکات‌ها مانند گلابروکینون‌ها، پرنیل هیدروکینون، ژرانیل هیدروکینون، لانجیدورون‌ها، اسکابلون‌ها، کونیتیاکینون‌ها دارای ساختارهای متفاوت هیدروکوئینونی و کینونی خطی یا حلقوی هستند. آن‌ها دارای طیف وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی چون خواص ضدتومری، آنتی لوکمیایی، آنتی اکسیدانتی، ضدویروسی و اثرات سیتوتوکسیسیتی انتخابی هستند. ترکیبات مختلف دیگری با ساختارهای منحصر بفرد و فعالیت‌های بیولوژیکی متفاوت چون فالوسیاسترول‌ها با خصوصیت تعدیل کنندگی گیرنده (**PXR**)، لپادین‌ها با اثرات آنتی تریپانوزومی و آنتی پلاسمودیومی، کوپرووردین با فعالیت‌های سیتوتوکسیتی و ضدتوموری و نینگالین با اثر مهاری قوی بر **CK1δ**، **CDK5** و **GSK3β** کیناز، از این جانوران استخراج شده‌اند. تنوع بسیار بالای ترکیبات زیست فعال این موجودات دریایی، گواه این واقعیت است که این موجودات ظرفیت بالایی جهت کشف و شناسایی ترکیبات دارویی جدید از دریا را دارند. امید به این که در آینده داروهای دریایی سهم بیشتری از قفسه داروخانه‌ها را به خود اختصاص دهند.

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

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

Email: mohebbihsn@yahoo.com

مقدمه

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

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



شکل ۱) یک تونیکات با یک پوشش سلولزی خارجی موسوم به تونیک (tunic)

آن‌ها همچنین به عنوان اوروکورودات‌ها شناخته می‌شوند که همان مهره‌داران منتصب از زیر شاخه‌ای متعلق به شاخه طناب‌داران می‌باشند.

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

طبقه‌بندی تونیکات‌ها

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

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

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

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

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

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

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

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

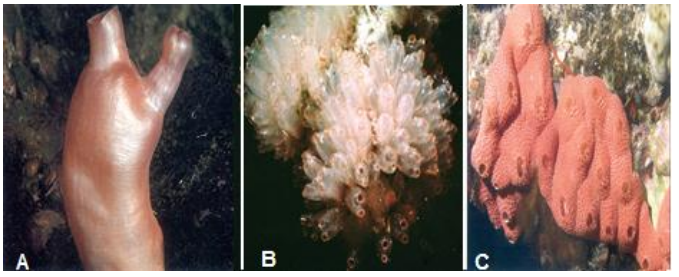
ویژگی تاکسونومی تونیکات‌ها

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

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

تونیکات‌های منزوی و یا کلونی

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

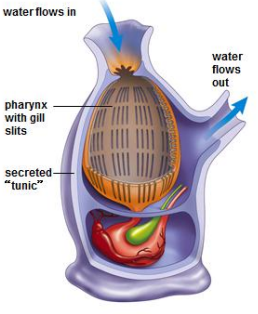


شکل ۲) تونیکات‌های منزوی (A) و یا کلونیال (B و C)

تونیکات‌های مربوط به دسته تالیاسه‌ها به‌صورت دریانشین (شناور در آب) هستند که اغلب به صورت رنگین‌کمانی یا ارگانیسم‌های شناور کیسه‌ای شفاف توسط غواصان رؤیت می‌شوند. بعضی از این کلنی‌ها چندین فوت طول دارند (۲۳).

آناتومی

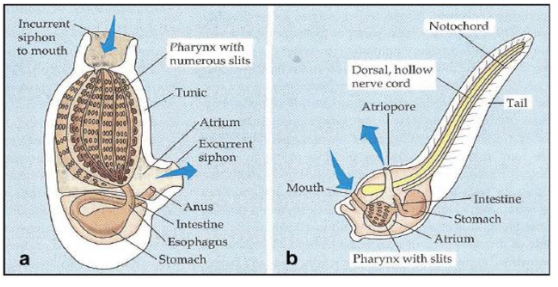
در طول توسعه لارو، یک دم، طناب عصبی پشتی، ساختار سفت پشتی غیر استخوانی به نام نوتوکورد (notochord) و شکاف‌های آبششی (gill slits) در ناحیه حلق گلو (throatpharynx) تشکیل می‌گردند (شکل ۳).



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

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

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



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

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

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

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

تولید مثل و دگردیسی

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

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

دوره‌ی لاروی کوتاه است و لارو تغذیه نمی‌کند ولی برای یافتن مکان مناسب برای دوران بلوغ، تجمع می‌یابد. در این سیکل از چرخه حیات، دم ماهیچه‌ای که حدود دو سوم بدن لارو را شامل می‌شود پدید می‌آید. این دم توسط طناب پشتی که دارای شاخه عصبی است هدایت می‌شود. وزیکول‌های سنسوری حساس به نور و جاذبه موجود در سطح پشتی بدن لارو به جهت‌گیری جاندار حین شنا کردن کمک می‌کند. لارو، پس از گذشت چند روز توسط ۳ عدد پاپیلا (برامدگی نوک‌دار) قدامی چسبنده، خود را به سطوح می‌چسباند (۲۴). آن‌ها هنگامی که تحت دگردیسی قرار می‌گیرند دم خود و توانایی شنا کردن را از دست می‌دهند و مانند این است که بدن آن‌ها به منظور تبدیل شدن به یک نیام‌دار کوچک، ۱۸۰ درجه پیچ خورده و یک حفره غذایی را برای جاندار تکامل یافته، فراهم می‌نماید. حاصل پیچ خوردن ۱۸۰ درجه یک نیام‌دار کوچک است (شکل ۴). بیشتر جانوران نیام‌دار که یک سال زندگی کنند؛ بالغ محسوب می‌شوند.

آن‌ها ممکن است در این زمان شکار کوسه‌ها، اسکات‌ها و سایر حیوانات دیگر نظیر پراونشها (periwinkles) گردند. هر چند که بسیاری از آن‌ها برای شکارچیان خود سمی محسوب می‌شوند (۹).

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

زیستگاه نیام‌داران و توزیع آن‌ها

زیستگاه نیام‌داران می‌تواند تمام محیط‌های دریایی باشد. آن‌ها قادرند هم در اعماق دریاها، هم در آب‌های کم عمق و عمیق اقیانوس‌ها زندگی کنند (۲۵).

آن‌ها در آب‌های اقیانوسی از بخش‌های قطبی تا حاره‌ای پراکنده‌اند. تونیکات‌های آزاد شناگر به مانند پلانکتون‌ها درون اقیانوس‌ها یافت می‌شوند؛ در حالی که فرم‌های چسبیده آن معمولاً به سطوح جامد از قبیل توده‌های اسکله، بدنه کشتی هاف سنگ‌ها و صدف جانوران مختلف دریایی و تجهیزات آبزی‌پروری، رشد می‌نمایند (۲۴).

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

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

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

متابولیت‌های جانوران دریایی

متابولیت‌های مختلفی با ساختارهای غیرمعمول و فعالیت‌های بیولوژیکی متفاوت از حیوانات دریایی جدا شده‌اند. برخی از این متابولیت‌های فعال دارای پتانسیل زیست‌پزشکی هستند. متابولیت‌های فعال مورد علاقه محققان، عمدتاً از اسفنج‌های دریایی، عروس دریایی، شقایق‌های دریایی، مرجان‌ها، بریوزوآن‌ها، حلزون‌ها، خارپوستان، نیام‌داران (تونیکات‌ها) و سخت‌پوستان جدا شده‌اند (۲۷). تا سال ۲۰۰۴ جستجو برای متابولیت‌های جدید از موجودات دریایی، به جداسازی بیش از ۱۰/۰۰۰ متابولیت، با خواص فارماکولوژیک شگفت‌انگیز منتج گردیده بود (۲۸).

ترکیبات فعال زیستی از تونیکات‌ها

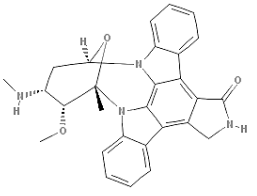
دیدمنین-B از تونیکات تریدیدمنوم سولیدوم (*Tridemnum solidum*) اولین ترکیب دریایی بود که به عنوان یک محصول طبیعی خالص برای درمان سرطان در انسان استخراج شد که توانست به کارآزمایی بالینی راه یابد (۲۹). دیدمنین-B فعالیت‌های بیولوژیکی مختلفی از جمله مهار رشد RNA و DNA ویروسی و همچنین نقش مهاری در شرایط *in vitro* و *in vivo* علیه ملانومای B۱۶، در *in vivo* علیه لوسمی P ۳۸۸ و در *in vitro*، در برابر لوسمی لنفوسیتیک L۱۲۱۰ را ارائه داده‌اند (۳۰ و ۳۱).

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

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

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

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



شکل ۵) ساختار استاروپسورین به‌دست آمده از تونیکات میکرونزی *Eudistoma toealensis* شرق فلیپین

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

از تونیکات ائودیستوما وانامی (*Eudistoma vannamei*) که بومی سواحل شمال برزیل است دو استائوروسپورین جدید به نام‌های ۲-هیدروکسی- ۷- اکسوستائوروسپورین و ۳-هیدروکسی- ۷- اکسوستائوروسپورین استخراج گردیدند که مخلوطی از این دو ترکیب با IC_{50} در محدوده نانومولار حدود ۱۴ برابر سیتوتوکسیسیتی بیشتری نسبت به استائوروسپورین نشان داد (۳۹). شباهت قابل توجه بعضی از متابولیت‌های میکروبی و منشاء فراورده‌های طبیعی این جانوران دریایی از گذشته دور مورد توجه و تفکر بوده است. با توجه به اینکه بسیاری از مهره‌داران دریایی پالوده‌خواری که باکتری‌ها و اجسام ریز را از آب دریا هضم می‌کنند؛ این احتمال وجود دارد که بسیاری از این متابولیت‌ها که در گذشته از اسفنج‌ها یا تونیکات‌ها استخراج شده‌اند در حقیقت منشاء میکروبی داشته و توسط زنجیره غذایی به‌دست آمده باشند (۳۸).

تونیکات‌ها متعلق به جنس ائودیستوما به عنوان منبعی غنی از متابولیت‌های ثانویه هستند. آلکالوئیدهای بتا-کربولینی (ß-carboline) یک دسته ساختاری غالب است که از جنس مشخصی تا به امروزه استخراج شده است (۴۰) با این حال ماکرولیدها (۴۱)، ایندول‌ها (۴۲)، پلی‌سولفیدهای حلقوی (۴۳) نیز گزارش شده‌اند. در سال ۱۹۹۰ کوبایاشی (Kobayashi) و همکاران، استخراج ریجیدین (Rigidin)را از اوکیناوا از تونیکات *Eudistoma* cf. *rigidia* گزارش دادند (۴۴). این ترکیب جدید نقش انتاگونیستی کالمودولین ایفاء نموده و اولین آلکالویید پیرولوپیریمیدینی استخراج شده از منابع دریایی بود. اخیراً ریجیدین‌های (B-D) مشابه از تونیکات *Cystodytes* sp. استخراج شده است. روهان (Rohan) و همکاران از تونیکات *Eudistoma* sp. جدیدی که از گینه نو جمع‌آوری شده ریجیدین E که متعلق به همان متابولیت معروف ریجیدین و ۱- متیل هربیپولین (1-methylherbipoline) است را استخراج نمودند. ریجیدین‌های B-D اثرات سیتوتوکسیک متوسطی علیه سلول‌های لوکمی موشی L۱۲۱۰ نشان داده بودند (۴۵).

ترکیب غالب عصاره استخراج شده از کلنی‌های آبی رنگ اسیدیان سیستودیتس دلچیاجئی (*Cystodytes dellechiajei*) آلکالوئیدهایی پیریدوآکریدینی (Pyridoacridine) هستند که در

محیط آزمایشگاه (*In Vitro*) اثرات ضد تکثیری این آلکالوئیدها در سلول‌های مختلف سرطانی نشان داد که این عصاره با IC_{50} کمتر از ۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر، بر روی سلول‌های کارسینومای ریه انسان A-۵۴۹، آدنوکارسینومای کولون H-۱۱۶، آدنوکارسینومای پانکراس PSN-1، و کارسینومای SKBR3 مؤثر است. مطالعات بیشتر همچنین نشان دادند که بیشترین قسمت مؤثر تونیکات، همان قسمت تونیک یا پوشش بیرونی که محل تجمع میکروب‌هاست؛ می‌باشد (۴۶). تونیک همچنین دارای شاخک‌های کلسیم کربنات است که از جانور در کلونی محافظت نموده و محل تجمع ترکیبهای مختلف سیتوتوکسیک از جمله آلکالوییدهای پیریدوآکریدین (۴۷) و همچنین دی‌ترپن‌ها (۴۸)، اسفنگوزین‌ها و سرامیدهاست (۴۹) که بعضی از آن‌ها دارای خواص ضدلوکمیا هستند (۵۰). این مکانیسم‌های اسیدیته و سایتوتوکسیسیته تونیک *C. dellechiajei* در واقع استراتژی‌های دفاعی برای مقابله با شکارچی‌ها و رقبا است (۵۱ و ۵۲).

ترکیبات سیتوتوکسیک بسیاری از اسیدیان‌های ائودیستوما استخراج شده که شامل آلکالوییدهای ائودیستومین A-T (eudistomine A-T)، ائودیستالبین (eudistalbin) (۵۳) و ماکرولیدهای ایجیمالید (iejimalides A-D) (۵۴) هستند.

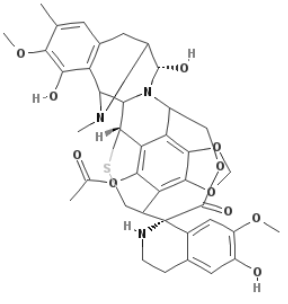
برایان (Bryan) و همکاران (۲۰۰۳) نشان دادند که تونیک گونه‌های خاص مانند بوتریلوس پلانوس (*Botryllus planus*) دارای خواص آنتی فولانت شیمیایی هستند (۵۵).

آلکالوئیدها

ترکیبات آلی شیمیایی که حداقل یک اتم نیتروژن در حلقه هتروسیکلیک خود دارا باشند را آلکالوئید گویند. اکثر این دسته از ترکیبات، دارای فعالیت‌های بیولوژیکی هستند (۵۶).

اکتیناسیدین ۷۴۳ (Ecteinascidin-743) یا ترابکتدین (Trabectedin (ET-743)

آلکالوئیدهای با ساختار ملکولی پیچیده‌ی اکتیناسیدین‌های ۷۲۹، ۷۴۵، ۷۵۹A، ۷۵۹B و ۷۷۰ اولین بار از تونیکات اکتیناسیدیا توربیناتا (*Ecteinascidia turbinata*) استخراج شدند (۵۷). علاوه بر این موارد، اکتیناسیدین-۷۴۳ (شکل ۶) که یک آلکالوئید تتراهیدروایزوکینولینی است از تونیکات‌های دریایی اکتیناسیدیا توربیناتای دریاهای کارائیب و مدیترانه به‌دست آمدند. این متابولیت عمده اکتیناسیدین‌ها، از همان آغاز، فعالیت‌های بسیار قوی را علیه طیف گسترده‌ای از انواع تومور در مدل‌های حیوانی نشان داد (۵۸).



شکل ۶) ساختار اکتیناسیدین ۷۴۳ به‌دست آمده از تونیکات *Ecteinascidia turbinata*

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

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

به‌طور کلی، آزمایش‌های کارآزمایی مرحله I نشان دادند که تومورهای پیشرفته تخمدان، پستان و مزانشیمال به ET-۷۴۳ نسبت به پلاتین یا تاکسان با شدت بیشتری پاسخ می‌دهند (۵۸). نتایج امیدوار کننده‌ای در مطالعات کارآزمایی بالینی فاز II برای سرطان پستان و آندومتر و سرطان سلول‌های کوچک ریه به‌دست آمده و تا به امروز، بیش از ۱۶۰۰ نفر تحت درمان با ET-۷۴۳ قرار گرفتند (۶۳). علاوه بر این، نتایج فاز II برای ET-۷۴۳ برای سارکومای اوینگ (Ewing) و سارکومای بافت نرم، سرطان روده بزرگ، سرطان تخمدان و دیگر سرطان‌ها، آشکار شده است. مطالعات فاز II در برابر سرطان پروستات پیشرفته نیز در حال انجام می‌باشد (۱).

خلاصه نتایج مطالعات فاز I و II نشان می‌دهند که ET-۷۴۳ فعالیت آنتی‌توموری قابل توجهی در برابر تومورهای جامد، به ویژه سرطان پستان و سرطان کلیه و سارکومای بافت نرم (مزوتلیوما، لیومیوسارکوم) داشتند. با توجه به قدرت فوق‌العاده آن، برای مهار رشد تومور حساس در رده‌های سلولی انسان، استخراج دارو با یک استراتژی مناسبی برای دست آوردن مقدار کافی برای آزمایش‌های بالینی، انجام گرفت. دستیابی به موفقیت از طرف شرکت PharmaMar، پس از اخذ مجوز ET-۷۴۳ طبیعی، توسعه زیادی را در مقیاس نیمه صناعی آن از سیانوسافراسین B (cyanosafracin B) که به‌صورت عمده از طریق تخمیر باکتری‌های دریایی سودوموناس فلورسنس به‌دست می‌آمد؛ موجب گردید.

ترابکتدین، تحت نام تجاری Yondelis® برای درمان سارکومای بافت نرم مقاوم داروها توسط کمیسیون اروپا در ژوئیه ۲۰۰۷ مورد تأیید قرار گرفت (۱ و ۶۰).

آنالوگی با ساختاری ساده‌تر، با سنتز آسان‌تر و با ثبات‌تر از ET-۷۴۳ به نام فتالاسیدین (PT۶۵۰)، طراحی گردیده است که نسبت به کامپتوتسین و اتوپوزید، در خطوط سلولی مقاوم به مهار کننده‌های توپوایزومراز، بی‌نقص و دارای قدرت بیشتر از ET-۷۴۳ هستند (۶۳).

زالیپسیس-۱ (PM00104 (Zalypsis1))

زالیپسیس-۱، یک آلکالوئید پیوند شونده با DNA مرتبط با ژوروماپسین که علاوه بر اسفنج‌ها و نودیبرانچ‌های اقیانوس آرام، از تونیکات‌های ژورنا فونبریس (*Joruna funebris*) و رنیرامایسین‌ها (*renieramiycins*) جدا شده است. زالیپسیس به گوانین‌ها در DNA متصل و با شکستن دو رشته، موجب مهار فاز S و سپس آپوپتوز در سلول‌های سرطانی می‌گردند. سلول‌های با ژن p۵۳ جهش یافته یا فاقد p۵۳ به درمان با داروی زالیپسیس حساس‌تر هستند (۶۴).

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

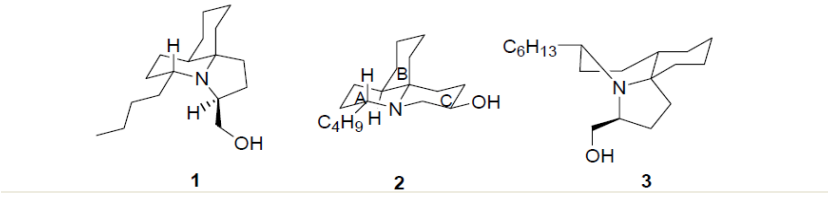
فاسیکولارین (Fasicularin)

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

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

پلی سیتورول‌ها (Polycitorol)

دو نمونه آلکالوئید سه حلقه‌ای جدید به نام های پلی‌سیتورول‌های A و B (Polycitorol) از اسیدیان‌های خانواده پلی سیتوریده (*Polycitoridae*) که قبلاً ترکیب لپادیفورامین (lepadiforamine) (شکل ۷) از آن به‌دست آمده بود استخراج شدند (۶۶). ترکیب لپادیفورامین خاصیت سمیت سلولی بر روی چندین نمونه سلول سرطانی داشته است (۶۷) و همچنین در محیط بیولوژیکی و آزمایشگاهی دارای فعالیت قلبی-عروقی است (۶۸).



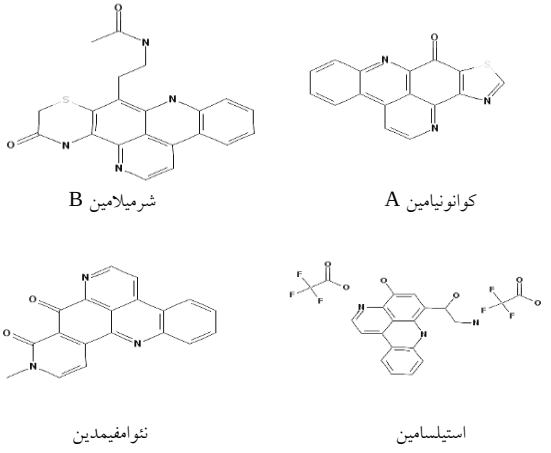
شکل ۷) ساختار آلکالوئیدهای پلی‌سیتورول‌های A و B (۱ و ۲) و لپادیفورامین (۳) از اسیدیان‌های خانواده *Polycitoridae*

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

آلکالوئیدهای پیریدواکریدینی (Pyridoacridine)

آلکالوئیدهای پیریدواکریدینی دریایی با توجه به فعالیت‌های قابل توجه بیولوژیکی آن‌ها موضوع مطالعات بسیارجالبی بوده‌اند (۶۹ و ۷۰).

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

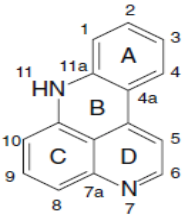


شکل ۸) ساختارهای چند آلکالوئید پیریدواکریدینی دریایی

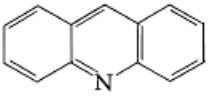
با وجود ابهام در مکانیسم پیریدواکریدین‌ها، به نظر می‌رسد یک مکانیسم اصلی آن‌ها جلوگیری از جداشدن رشته‌های DNA به‌واسطه گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) باشد (۷۱ و ۷۲)

علاوه بر این، تقریباً همه آلکالوئیدهای شناخته شده پیریدواکریدینی، دارای سیتوتوکسیسیتی قابل توجهی هستند. ترکیبات این گروه چندین خواص ویژه بیولوژیکی دیگر مانند مهار توپوایزومراز II (۷۳)، فعالیت ضد HIV (۷۴)، فعالیت آزاد سازی Ca^{+2} (۷۵)، خصوصیات شلات‌کنندگی فلزات و اتصال DNA (۷۲)یا تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) را دارا هستند (۷۲، ۷۳ و ۷۶). برخی از آن‌ها دارای اثرات ضد ویروسی، ضد قارچی، ضد باکتری، ضد تومور و ضد انگلی قوی هستند (۷۶). در اکثر ترکیبات این گروه، خاصیت سمیت سلولی دیده شده است(۷۲، ۷۳ و ۷۶).

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



پیریدواکریدین



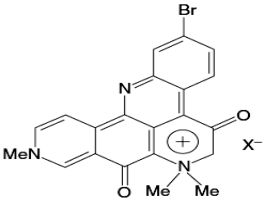
اکریدین

شکل ۹) ساختار شیمیایی اکریدین و پیریدواکریدین

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

پیریدواکریدین‌های جدا شده از تونیکات‌ها، رنگدانه‌هایی (zoochromes) هستند که مسئول رنگ آن‌هاست. پیریدواکریدین‌ها به عنوان یک شاخص pH عمل می‌نمایند. خواص اندیکاتوری با حضور حداقل دو پیریدین بازی نیتروژن مانند و احتمالاً با آشفتگی الکترونی یک کرموفور طولانی ساختار با خواص انتقال بار مرتبط است. هر چند که خواص ساده اندیکاتوری در ایمینوکینون‌های کمتر بازی، مانند سیتودیتین A (cytodytin-A) و دیپلامین (diplamine) مشاهده نمی‌شود. به نظر می‌رسد پتانسیل قابل توجه این ترکیبات به عنوان عوامل ضد توموری مربوط به همین ویژگی ساختاری ایمینوکینونی آن‌ها است (۷۷).

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



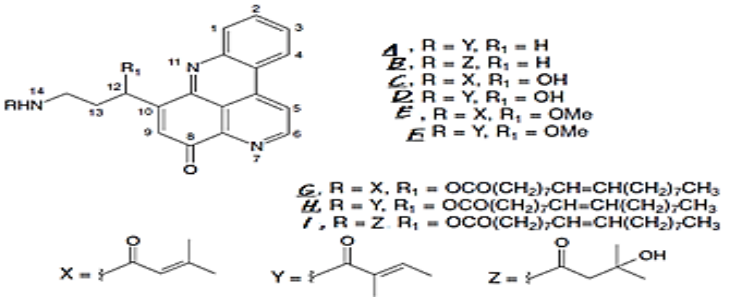
شکل ۱۰) ساختار آلکالوئید پیریدواکریدینی آمینی نوع چهارم پتروسامین

پیریدواکریدین‌ها از نظر ساختاری با تغییر در زنجیره‌های جانبی یا تلفیق حلقه‌ها با حلقه C و به‌ندرت با نیتروژن اکریدین دارای تنوع زیادی می‌گردند و حتی استخلاف‌های هالوژنی نیز در آن‌ها به ندرت دیده میشود. برم همیشه در جایگاه C_2 حلقه A جای دارد.

آلکالوئیدهای چهار حلقوی (*Tetracyclic*)

سیتودیتین‌ها (cystodytins)

تونیکات‌های زرد سیستودیتس دلیچیاجه (*Cystodytes dellechiaje*) اوکیناوایی حاوی ۹ آلکالوئید چهار حلقوی سیتوتوکسیک (شکل ۱۱) به نام های سیتودیتین‌های A-I (cystodytins A-I) بودند (۷۵ و ۷۸).



سیتودیتین‌های A-I

شکل ۱۱) ساختارهای آلکالوئیدهای تتراسیکلیک سیتودیتین‌های A-I به‌دست آمده از تونیکات‌های زرد *Cystodytes dellechiajei*

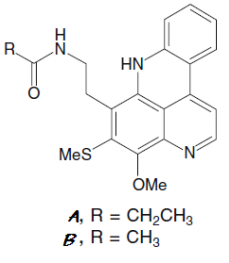
سیتودیتین‌ها علیه سلول‌های KB انسانی و سلول‌های L۱۲۲۰ موشی، اثرات سیتوتوکسیسیته را از خود نشان داده‌اند (۷۸).

علاوه بر فعالیت سیتوتوکسیسیته قوی، نشان داده شده است که سیتودیتین‌ها آزادکننده‌های قدرتمند Ca^{+2} در رتیکولوم سارکوپلاسمیک هستند.

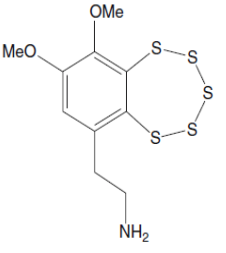
وارامین‌های A و B و واراسین

از اسیدیان بنفش رنگ روشن لیسوکلینیوم وارئو (*Lissoclinum vareau*) از جزیره فیجی (۷۹) دو پیگمان قرمز روشن وارامین A (varamine-A) و وارامین B (varamine-B) به‌دست آمده‌اند که همچون آلکالوئید شناخته شده دیگر یعنی واراسین (varacin) (شکل ۱۲) دارای خاصیت ضدتوموری هستند (۸۰ و ۸۱).

در سال ۲۰۱۱ نشان داده شد که آلکالوئیدهای وارامین به‌دست آمده از اسیدیان‌های دریایی، به شدت سایتوتوکسیک هستند (۸۲).



وارامین های A و B



واراسین

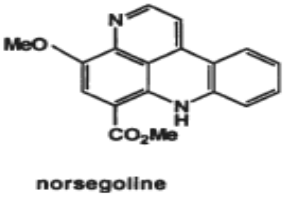
شکل ۱۲) ساختارهای آلکالوئیدهای تتراسیکلیک وارامین‌های A و B و واراسین به‌دست آمده از از اسیدیان بنفش رنگ روشن *Lissoclinum vareau*

عصاره متانولی خام تونیکات قرمز روشن لیسوکلینیوم وارئو (*Lissoclinum vareau*)، جمع‌آوری شده از مجمع الجزایر یاساوا، در جزیره فیجی دارای اثرات ضد قارچی قوی و همچنین سیتوتوکسیسیتی قوی علیه خطوط سلولی لوکمی موش L۱۲۲۰ بود (۸۰).

آنالوگ صناعی واراسین (varacin) یا ۸- (تری فلوئورومتیل)- ۱، ۲، ۳،۴ و ۵-بنزوپنتاتیپین-۶- آمین هیدروکلرید (TC- ۲۱۵۳) موجب کاهش بیان ژن BDNF در هیپوکامپ موش گردیده است (۸۳).

نورسگولین (norsegoline)

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



شکل ۱۳) ساختارهای آلکالوئید تتراسیکلیک نورسگولین (norsegoline) به‌دست آمده از گونه *Eudistoma* sp.

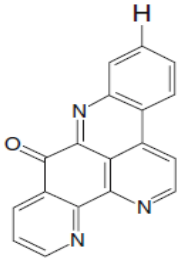
آلکالوئیدهای پیریدواکریدین پنج حلقوی (*Pentacyclic*)

آلکالوئیدهای پیریدواکریدین پنج حلقوی را می‌توان به دو گروه طبقه‌بندی کرد: آنهایی که در حلقه C بین C_8 و C_9 زاویه‌دار هستند و آن‌هایی که بین C_8 و C_9 در حلقه C یک ساختار خطی دیده می‌شود.

یک آلکالوئید پیریدواکریدین فنولیک پنج حلقوی از تونیکات‌های آمفیکارپا مریدیانای (*Amphicarpa meridiana*) آب‌های معتدل استرالیای جنوبی به دست آمده است. این آلکالوئیدها از دیگر بی‌مهرگان دریایی از آب‌های گرمسیری نیز به دست آمده بودند (۸۵).

اسیدیدمنین (ascididemin)

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

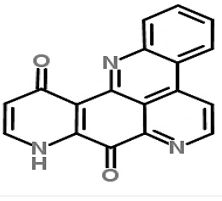


شکل ۱۴) ساختار آلکالوئید پیریدواکریدین پنج حلقوی اسیدیدمنین از تونیکات گونه *Didemnum* جمع‌آوری شده در اوکیناوا

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

مریدین (meridine)

آلکالوئید بسیار سایتوتوکسیک مریدین (meridine) (شکل ۱۵) نیز از آمفیکارپا مریدیانا (*Amphicarpa meridiana*) به‌دست آمد (۸۵).



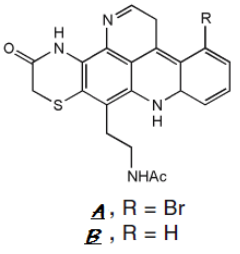
شکل ۱۵) ساختار آلکالوئید پیریدواکریدین پنج حلقوی مریدین از تونیکات *Amphicarpa meridiana*

مریدین دارای فرمول ملکولی $C_{18}H_9N_3O_2$ و نام آیوپاک 8H-Benzo[b]pyrido[4,3,2-de][1,7] phenanthrolin-8,12(9H)-dion **می‌باشد.** مریدین موجب مهار رشد کاندیدا آلبیکانس (*Candida albicans*) و کریپتوکوکوس نئوفورمنس (*Cryptococcus neoformans*) گردیده است.

به‌علاوه، فعالیت در برابر تریکوفیتون متاگروفیتس (*Trichophyton mentagrophytes*) و اپیدرموفایتون فلوکوزوم (*Epidermophyton floccosum*) مشاهده شده است. مطالعات، مکانیسم عمل آن را، جلوگیری از بیوسنتز اسید نوکلئیک نشان داده‌اند (۸۸).

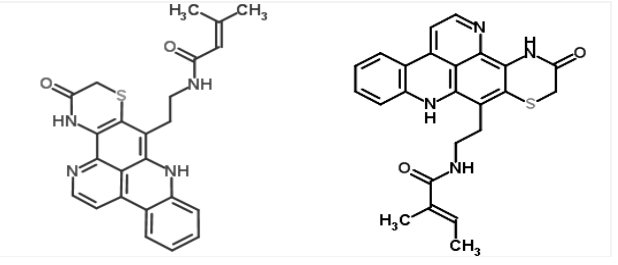
شرمیلامین‌ها

دو باز مرتبط، به نام‌های شرمیلامین A- (shermilamine-A) (۸۹) و شرمیلامین-B (shermilamine-B) (۹۰) از تونیکات کولونی بنفش رنگ تریدیدمنون (*Tridemnum* sp) (۹۱) به‌دست آمده‌اند (شکل ۱۶).



شکل ۱۶) ساختار دو آلکالوئید پیریدواکریدینی شرمیلامین-A و B از تونیکات کولونی *Tridemnum* sp.

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

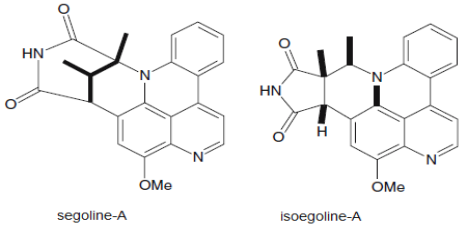


شکل ۱۷) ساختار دو آلکالوئید پیریدواکریدینی شرمیلامین C و F

آلکالوئیدهای پیریدواکریدین شش حلقوی

سگولین A (segoline-A) و ایزوسگولین A (isoegoline-A)

ایزومرهای سگولین A (segoline-A) و ایزوسگولین A (isoegoline-A) از دسته آلکالوئیدهای پیریدواکریدین شش حلقوی می‌باشند (شکل ۱۸). سگولین A که از *Eudistoma* sp. جداسازی شده است دارای فرمول مولکولی $C_{23}H_{19}N_3O_3$ می‌باشد (۹۴).



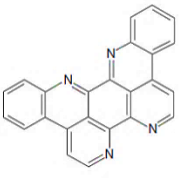
شکل ۱۸) ساختار دو آلکالوئید پیریدواکریدینی شش حلقوی سگولین A و ایزوسگولین A به‌دست آمده از *Eudistoma* sp.

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

پیریدواکریدین‌ها هفت حلقوی (heptacyclic)

ایلاتین (Eilatin)

ایلاتین (Eilatin) (شکل ۱۹) تنها آلکالوئید شناخته شده پیریدواکریدین هفت حلقوی می باشد (۹۵).



شکل ۱۹) ساختار آلکالوئید پیریدواکریدینی هفت حلقوی ایلاتین به‌دست آمده از تونیکات *Eudistoma* sp

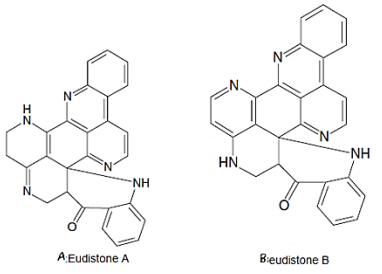
ایلاتین نیز همانند سگولین‌ها و ایودوستون‌ها (به‌ویژه ایودوستون A که اشاره خواهد گردید) تنظیم کننده‌های قوی رشد و تمایز سلولی بوده و بر فرآیندهای واسطه‌ای cAMP مؤثر هستند (۹۶).

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

آلکالوئیدهای پیریدواکریدینی هشت حلقوی (*Octacyclic*)

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

آلکالوئیدهای پیریدواکریدینی کایرال نادر هستند. ایودیستون A (Eudistone A) و ایودیستون B (eudistone B)، دو آلکالوئید فعال نوری اکتاسیکلیک به دست آمده از تونیکات گونه *Eudiste* sp هستند (شکل ۲۰). هرچند که کنفیگوراسیون خالص دو ترکیب هنوز ناشناخته مانده است (۹۹).



شکل ۲۰) ساختار دو آلکالوئید پیریدواکریدینی هشت حلقوی ایودیستون A و ایودیستون B به‌دست آمده از تونیکات *Eudiste* sp

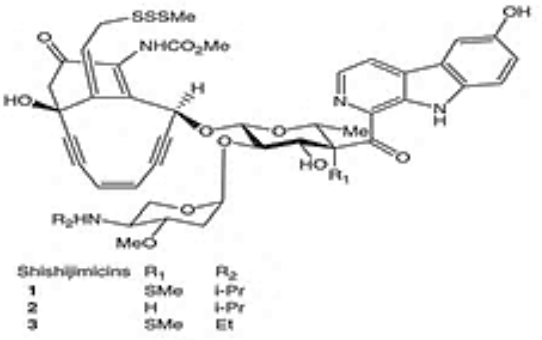
منابع و سمیت سلولی برخی از پیریدواکریدین‌های به‌دست آمده از اسیدیان‌ها مطابق مطالعه مارشال (Marshall) (۷۶) در جدول (۱) .به‌صورت خلاصه آمده است.

بیشتر آلکالوئیدهای پیریدواکریدینی که تاکنون کشف شده‌اند در شرایط *in-vitro* دارای فعالیت سیتوتوکسیک قوی بوده‌اند.

شیشیجیمایسین‌ها

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

شیشیجیمایسین، سمیت سلولی بسیار قوی را در برابر سلول‌های HeLa با IC_{50} برابر ۱/۸–۶/۹ پیکومولار نشان داده است.



شکل ۲۱) ساختار سه آلکالوئید پیریدواکریدینی هشت حلقوی شیشیجیمایسین‌های A-C (به ترتیب ۳-۱) به‌دست آمده از اسیدیان *Didemnum proliferum*

جدول ۱) منابع و سمیت سلولی برخی از پیریدواکریدین‌های به‌دست آمده از اسیدیان‌ها مطابق مطالعه مارشال (Marshall) و همکاران (۷۶)

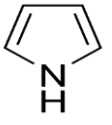
ردیف	پیریدواکریدین	منبع
۱	Lissoclin-A	*Lissoclinum* sp. ascidian (Australia)
۲	Lissoclin-B	*Lissoclinum* sp. ascidian (Australia)
۳	Lissoclin-C	*Lissoclinum* sp. ascidian (Australia)
۴	Lissoclinidine	*Lissoclinum notti* ascidian (New Zealand)
۵	Amoamine-A	*Cystodytes* sp. ascidian (Arno Atoll, Rep. Marshall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

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

شیشیجیمایسین‌ها بسیار سیتوتوکسیک و در حد نامنامایسین (namenamicin) هستند. با این حال، شیشیجیمایسین A تقریباً ۱۰ برابر فعال‌تر از نامنامایسین در سه رده سلولی مورد آزمون بودند. بسیار محتمل است که شیشیجیمایسین‌های موجب شکستن DNA به شیوه‌ای مشابه با دیگر آنتی‌بیوتیک‌های اندینی، از جمله نامنامایسین می‌گردند (۱۰۱).

پیرولواکریدین‌ها (Pyrroloacridine) و آلکالوئیدهای مرتبط

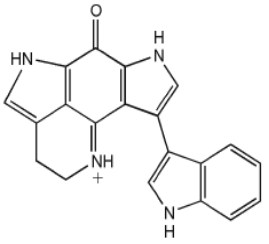
ساختار حلقه پیرولواکریدین‌ها شبیه به آلکالوئیدهای پیریدواکریدین است ولی آن‌ها شامل یک حلقه پیرول (شکل ۲۲) متصل شده به جای حلقه آشنای پیریدین، در ساختار پیریدواکریدینی هستند. آلکالوئیدهای این گروه عمدتاً سیتوتوکسیک هستند.



شکل ۲۲) ساختار یک حلقه پیرولی

واکاین (wakayin)

از تونیکات گونه *Clavelina* sp. به‌دست آمده از فیجی، یک آلکالوئید منحصر به فرد به نام واکاین (wakayin) (شکل ۲۳) به‌دست آمد. واکاین در شرایط *in vitro* علیه نیپوسترونژیلوس برازیلینزیس (*Nippostrongylus brasiliensis*) در دوز ۵۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر دارای خاصیت ضدانگلی بوده است (۱۰۲).



شکل۲۳) ساختار آلکالوئید پیرولواکریدینی واکاین (wakayin) استخراج شده از اسیدیان *Nippostrongylus brasiliensis*

همچنین، این آلکالوئید پیرولوایمینوکینونی در شرایط *in vitro* خاصیت سیتوتوکسیسیتی قوی را علیه رده سلولی انسانی تومور روده بزرگ HCT116 با یک دوز IC_{50} برابر ۰/۵ (میکروگرم بر میلی‌لیتر) از خود نشان داده است (۱۰۲).

این ترکیب یکی از اولین مهارکننده‌های توپوایزومراز I شبه کامپتودسینی (like TOPO I- camptothecin (CPT)) مستخرج از ارگانیسم‌های دریایی بوده است. حلقه ایندولی چسبیده به هسته ایمینوکینونی (iminoquinone) نقش مهمی را در این فعالیت بازی می‌کند (۱۰۳).

واکاین همچنین موجب مهار آنزیم توپوایزومراز II در دوز ۲۵۰ میکرومولار و بر اساس داده‌های بیولوژیکی دارای اثر سمیت بر روی رده‌های سلولی CHO-EM9 از طریق آسیب به DNA، BR16 مقاوم به BCNU و همچنین فعالیت ضدمیکروبی علیه باسیلوس سابتیلیس (*Bacillus subtilis*) با MIC ۰/۳ میکروگرم بر میلی‌لیتر گردیده است (۱۰۳).

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

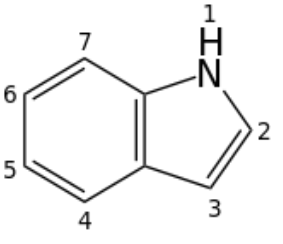
اپلیدیوسامین A (Aplidiopsamine A)

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

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

آلکالوئیدهای ایندول (Indole Alkaloids)

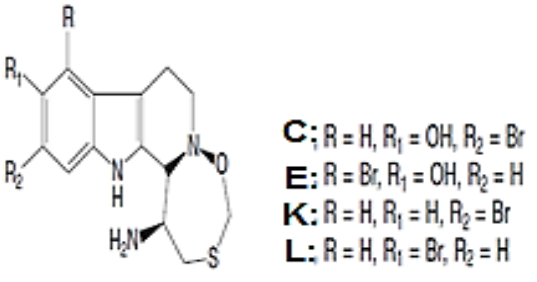
آلکالوئیدهای ایندولی دریایی، ترکیبات نسبتاً ساده و در عین حال یک ساختار منحصر بفرد هستند. شکل ۲۴ ساختار یک حلقه ایندولی را نشان می‌دهد.



شکل ۲۴) ساختار یک حلقه ایندولی

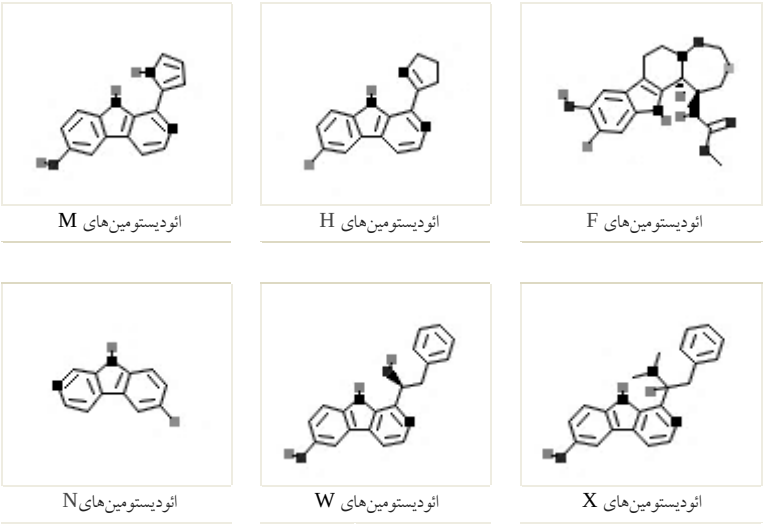
آلکالوئیدهای کربولین (*Carboline Alkaloids*)

عصاره تونیکات دریایی ائودیستوما اولیواسیوم (*Eudistoma olivaceum*) دارای فعالیت ضدویروسی در برابر ویروس هرپس سیمپلکس (*Herpes simplex*) است. عصاره به‌دست آمده از گونه *Eudistoma* دارای استخلاف‌های بتا-کربولینی (ß-carbolines) هستند. آن‌ها تحت عنوان ائودیستومین‌ها (eudistomins)، ترکیباتی بسیار فعال از نظر فعالیت‌های ضد میکروبی و یا ضد ویروسی هستند. اما قوی‌ترین آن‌ها ائودیستومین‌های تتراسیکلیک با یک حلقه منحصر به فرد اکساتیازپین (oxathiazepine) هستند و ائودیستومینهای C، E، K و L را می‌سازند (۱۱۰-۱۰۷). ائودیستومین‌های C، E، K و L (شکل ۲۵) دارای ساختار تعریف شده زیر می‌باشند (۴۰ و ۱۱۱).



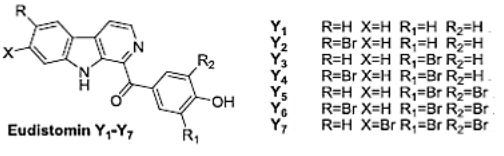
شکل ۲۵) ساختار آلکالوئیدهای پیرولواکریدینی ائودیستومین‌های C، E، K و L

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



شکل ۲۶) ساختار آلکالوئیدهای پیرولواکریدینی ائودیستومین‌های F، N، H، M، W و X

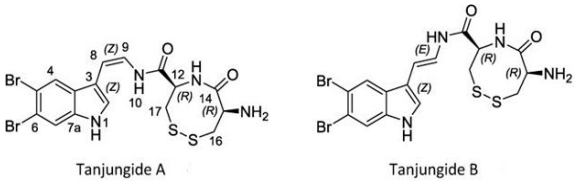
جالب اینکه هفت ائودیستومین نوع Y نیز (Y۷ -Y۱) نیز شناسایی و حتی پس از آن سنتز گردیده‌اند (شکل ۲۷). مطالعات بیولوژیکی آن‌ها نشان دادند که همه این ترکیبات، فعالیت متوسط مهار رشد در برابر رده سلولی MDA-۲۳۱ سرطان پستان با $IC_{۵۰}$ حدود ۱۵-۶۳ میکرومولار نشان داده‌اند. حتی فعالیت مهار محصولات فنیل هیدروکسیل متیله، بالاتر از ترکیبات طبیعی ائودیستومین‌های Y۱- Y۷ بوده است (۱۱۳).



شکل ۲۷) ساختار آلکالوئیدهای پیرولواکریدینی ائودیستومین‌های Y1 - Y7

تانژونجیدهای A و B

تانژونجیدهای A و B (Tanjungides A) (ایزومر z) و Tanjungides B (ایزومر E) (شکل ۲۸) دو ترکیب جدید ایندول انامید دوبرمه هستند که از تونیکات *Diazona* cf. *Formosa* استخراج شده‌اند که اثرات سیتوتوکسیسیته قوی با $IC_{۵۰}$ در محدوده نانومولار، علیه سلول‌های سرطانی انسانی از خود نشان دادند (۱۱۴).



شکل ۲۸) ساختار آلکالوئیدهای پیرولواکریدینی تانژونجیدهای A و B

اسیدیان‌ها منابع غنی از متابولیت‌های مشتق از بروموایندول‌هایی چون ائودستومین (eudistomin) (۲۰)، دیدمنیمید (didemnimide) (۱۱۵)، مریدیانین (meridianin) (۱۱۶)، کاسینامید (coscinamide) (۱۱۷)، روپالادین (rhopaladin) (۱۱۸)، کوتامید (kottamide) (۱۱۹) وآپلیسیانین (aplicyanin) (۱۲۰) هستند. اغلب این ترکیبات

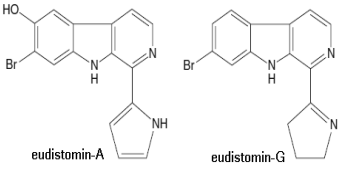
اثرات ضد ویروسی، ضد باکتریایی، ضد التهابی و همچنین سیتوتوکسیسیتی علیه سلول‌های سرطانی را از خود نشان داده‌اند.

آلکالوئیدهای پیرولی (Pyrrole Alkaloids)

همان‌گونه که اشاره گردید تونیکات کلونی کارائیبی ائودیستوما اولیواسیوم (*Eudistoma olivaceum*)، حاوی تعدادی از آلکالوئیدهای بتا-کاربولینی (ß-carboline) هستند. در مورد برخی از آلکالوئیدهای ایندولی از تونیکات مذکور در بخش فوق بحث گردید. برخی ازاین آلکالوئیدها، دارای ساختار پیرولی هستند.

ائودیستومین‌های A و G

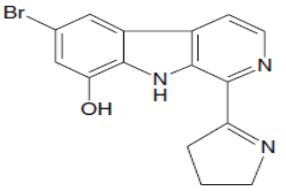
از میان ائودیستومینها، ائودیستومین A (eudistomin-A) دارای ساختار پیرول-بتا کاربولین (pyrrole-ß-carboline) و همچنین ائودیستومین G (eudistomin- G) دارای ساختار پیرولینیل- بتا کاربولین (pyrrolinyl-ß-carboline) می‌باشند (شکل ۲۹).



شکل ۲۹) ساختار آلکالوئیدهای پیرولی ائودیستومین A و G

ائودیستومیدین‌ها

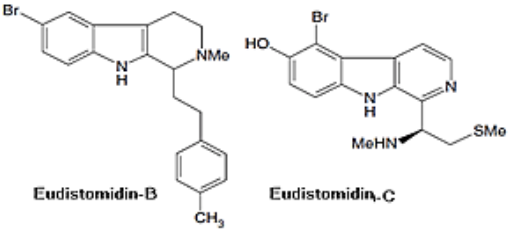
یک تونیکات اکیناوایی ائودیستوما گلاکوس (*Eudistoma glaucus*) منبع ترکیب ائودیستومیدین A (eudistomidin-A) (شکل ۳۰) بوده است (۱۲۱).



شکل ۳۰). ساختار آلکالوئید ائودیستومیدین A به‌دست آوده از تونیکات *Eudistoma glaucus* اکیناوایی

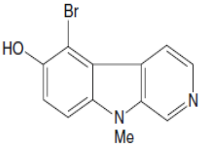
این ترکیب، آنتاگونیست قوی کالمودولین و اولین آنتاگونیست کالمودولین با منشاء دریایی است و حدود ۱۵ مرتبه قوی‌تر از W-۷، یک آنتاگونیست شناخته شده کالمودولین است (۱۱۲).

ایودیستومیدین‌های B و C (شکل ۳۱) دارای فعالیت ضد لوسمی هستند. علاوه بر این، ایودیستومیدین B مهار کننده Na^+/ K^+ ATPase و فعال کننده اکتومیوزین ATPase هستند در حالی که ایودیستومیدین C فعالیت آنتاگونیستی علیه کالمودولین را نشان داده است.



شکل ۳۱) ساختار دو آلکالوئید پیرولی ائودیستومیدین B و C به‌دست آمده از تونیکات *Eudistoma glaucus* اکیناوایی

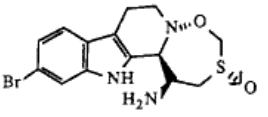
ایودیستومیدین D (شکل ۳۲) موجب القاء آزادسازی Ca^{2+} از رتیکولوم سارکوپلاسم می گردد.



Eudistomidin-D

شکل ۳۲) ساختار آلکالوئید پیرولی ائودیستومیدین-D

از اسیدیان نیوزیلندی ریترلا سیگیلینویدس (*Ritterella sigillinoides*) ترکیب ایودیستومین سولفوکسید K (شکل ۳۳) به‌دست آمده است که دارای فعالیت ضد ویروسی است (۱۲۲).



شکل ۳۳) ساختار آلکالوئید ایودیستومین سولفوکسید K به‌دست آمده از اسیدیان نیوزیلندی *Ritterella sigillinoides*

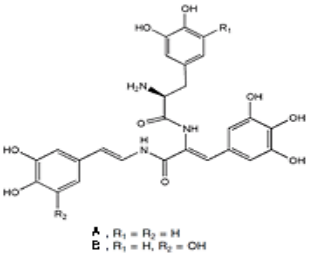
برخی آلکالوئیدهای متفرقه و ویژگی‌های آن‌ها

آلکالوئیدهای شلاتور

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

تونیکروم‌های A و B

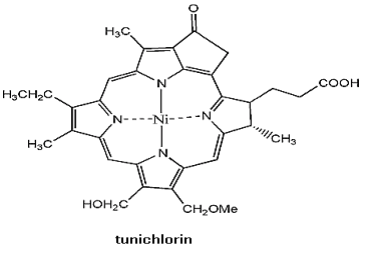
از تونیکات مولگولا مانهاتنسیس (*Molgula manhattensis*) دو تونیکروم (tunichromes)گزارش گردیده‌اند (شکل ۳۴) که موجب تجمع فلزات و شلاته شدن آن‌ها می‌گردند (۱۲۳).



شکل ۳۴) ساختار تونیکروم‌های A و B، دو آلکالوئید شلاته کننده فلزات، به‌دست آمده از تونیکات *Molgula manhattensis*

تونیکلرین (tunichlorin) به‌عنوان شلاتور نیکل

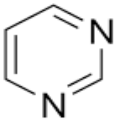
یک رنگدانه سبز- آبی تحت عنوان ترکیب تونیکلرین (tunichlorin) به‌عنوان شلاتور نیکل، از تونیکات کارائیبی تریدیدمنون سولیدوم (*Tridemnum solidum*) جدا شده است (شکل ۳۵). این ترکیب دارای ساختار نیکل (II) ۲- دونیل- ۲- هیدروکسی متیل پیرو فئوفوربید (nickel(II) 2-devinyl-2-hydroxy methyl pyro pheophorbide) می‌باشد (۱۲۴).



شکل ۳۵) ساختار تونیکلرین، آلکالوئید شلاتور به‌دست آمده از تونیکات *Tridemnum solidum*

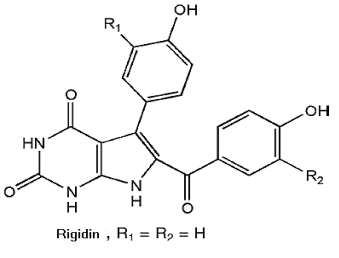
ریجیدین‌ها

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



شکل ۳۶) ساختار یک حلقه پیریمیدینی

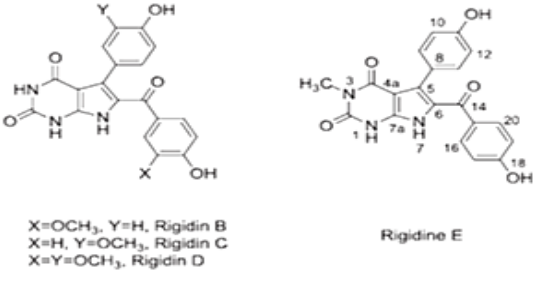
آلکالوئید ریجیدین A (شکل ۳۷) به‌عنوان آنتاگونیست کالمودولین عمل می‌نماید (۱۲۵ و ۱۲۶).



شکل ۳۷) ساختار آلکالوئید ریجیدین A به‌دست آمده از تونیکات اوکیناوایی *Eudistoma* cf. *rigida*

پس از ریجیدین A، یک سری از آنالوگ‌های آن، ریجیدین‌های E- B (شکل ۳۸)، از گونه‌های دریایی مشابه جداسازی شدند که فعالیت بازدارندگی قوی در برابر کالمودولین فسفودی‌استراز مغز نشان دادند (۱۲۷).

ریجیدین‌های B (rigidins B) با فرمول ملکولی $C_{20}H_{16}N3O_6$ و ریجیدین C (rigidin C) با فرمول ملکولی $C_{20}H_{16}N_3O_6$ و نوع D آن (rigidin D) با فرمول ملکولی $C_{20}H_{18}N_3O_7$ با استفاده از تکنیک اسپکتروسکوپی جرمی بمباران اتمی سریع با رزولوشن بالا (HR-FABMS) شناسایی گردیده‌اند (۱۲۶).



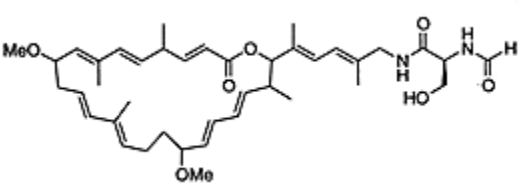
شکل ۳۸) ساختار ریجیدین‌های E-B

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

ایجمالیدها (iejimalides)

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

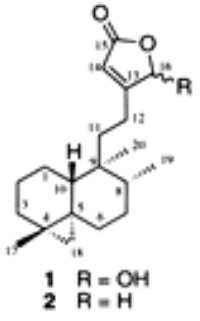
ایجمالیدها، به‌ویژه نوع A آن (شکل ۳۹)، علاوه بر نقش خود به عنوان ساختارهای پروب زیست‌شیمی، امیدهای زیادی را برای توسعه عوامل جدید ضدسرطان به‌وجود آورده‌اند (۱۲۸).



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

دیتسینین‌های A و B

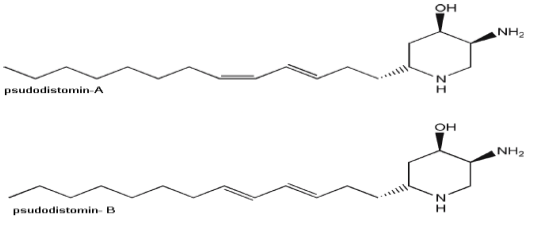
علاوه بر موارد یاد شده، از تونیکات *Cystodytes* sp. دو ترکیب به نام‌های دیتسینین A و B (dytesinins A,B) (شکل ۴۰) نیز استخراج شده‌اند (۴۸).



شکل ۴۰) ساختار دیتسینین های A و B استخراج گردیده از تونیکات *Cystodytes* sp.

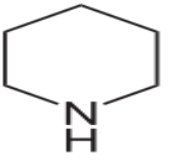
سودودیستومین‌های A و B

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



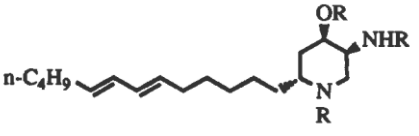
شکل ۴۱) ساختار سودودیستومین‌های A و B به‌دست آمده از تونیکات اکیناوایی *Pseudodistoma kanoko*

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



شکل۴۲) ساختار پیپریدین

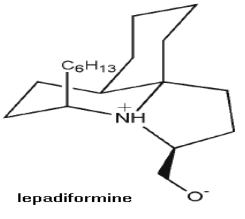
ساختار سودودیستومین B در سال ۱۹۹۲ توسط کیگوچی (Kiguchi) و همکاران اصلاح گردید (شکل ۴۳). این ترکیب به‌عنوان یک آلکالوئید آنتی‌نئوپلاستیک شناخته می‌شود (۱۳۰).



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

لپادیفورمین (lepadiformine)

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



شکل ۴۴) ساختار لپادیفورمین به‌دست آمده ازتونیکات دریایی تونسی *Clavelina lepadiformis*

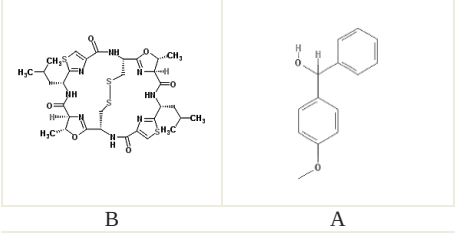
لپادیفورمین (شکل ۴۴)، فعالیت سیتوتوکسیک خود را علیه خطوط سلولی تومورهای مختلف به نمایش گذاشته است. همچنین، مشخص شده است که لپادیفورمین در شرایط *in-vivo* و *in-vitro* در سیستم قلبی و عروقی بسیار فعال بوده و دارای خواص ضد آریتمی است (۶۸).

همچنین این ترکیب، در شرایط *in-vitro* سمیت سلولی متوسطی را بر روی سلول‌های سرطانی نازوفارنکس (KB) و سرطانی غیر سلول کوچک ریه (N6–NSCLC)، به ترتیب با مقادیر IC۵۰ برابر ۹/۲ و ۶/۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر نشان داده است (۶۸).

برخی پپتیدها

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

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

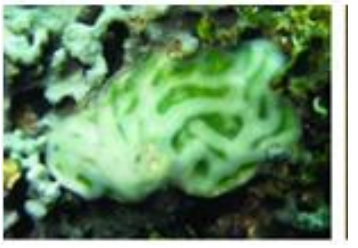


B A

شکل ۴۵) ساختار ای اولیسیکلامید (A) و اولیتیاسیکلامیدی (B)

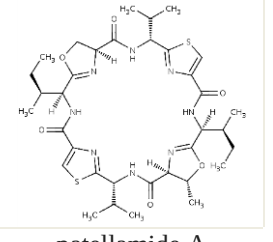
پاتلامیدها

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

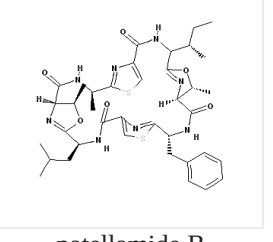


شکل ۴۶) نمونه‌ای از اسیدیان *L. patella*

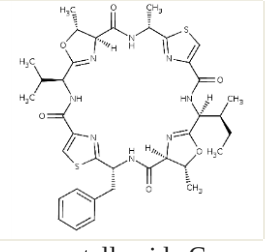
در بسیاری از این پپتیدهای حلقوی، حداقل یک تیازول و معمولاً یک اسید آمینه اکسازولین وجود دارد. حلقه اکسازولین ظاهراً نقش مهمی در فعالیت بیولوژیکی اولیتیاسیکلامید ایفاء می‌کند.



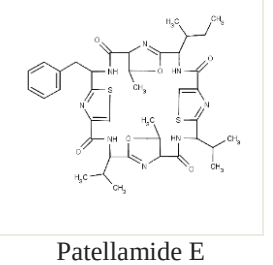
patellamide A



patellamide B



patellamide C



Patellamide E

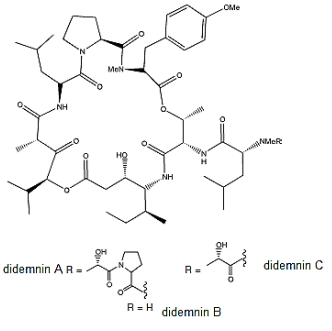
شکل ۴۷) ساختار برخی پاتلامیدهای به‌دست آمده از اسیدیان‌های *L. patella*

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

دیدمنین‌ها

کلاس‌های جدیدی از دپسی پپتیدها، از گونه تریدیدمنون (*Tridemnum*) خانواده دیدمنیده (*Didemnidae*) به‌دست آمده‌اند که برخی از آن‌ها فعالیت‌های بالای ضد ویروسی علیه RNA و DNA ویروس‌ها و اثرات ضدتوموری علیه L۱۲۱۰؛ لوکمیای P۳۸۸ و ملانومای B۱۶ نشان داده‌اند (۱۳۱ و ۱۳۶).

ترکیب دیدمنین (شکل ۴۸) که متعلق به دسته دپسی‌پپتیدهاست؛ برای اولین بار از تونیکات دریای کارائیب به نام تریدیدمنوم سولیدوم (*Tridemnum solidum*) از خانواده دیدمنیده استخراج گردید (۱۳۷).



شکل ۴۸) ساختار دیدمنین‌های A، B و C به‌دست آمده از گونه *Tridemnum* خانواده Didemnidae

دیدمنین B

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

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

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

دیدمنین B مهار سنتز پروتئین در غلظتی که متناسب با مهار رشد سلول است را القاء می‌نماید. با این حال، به نظر نمی‌رسد که مهار سنتز پروتئین علت اصلی آپپتوز باشد. آپوپتوز ناشی از دیدمنین B به پروتئین تیروزین کینازها وابسته است و می‌تواند با استفاده از مهارکننده‌های پروتئین تیروزین کیناز یا راپامایسین، احتمالاً از طریق تعامل راپامایسین با ایمینوفیلین FKBP۲۵ مهار گردد (۶۰ و ۱۴۱).

دیدمنین B، شاید فعالیت پروتئین‌های اتصالی FK-۵۰۶ به‌عنوان بخشی از فرایندهای ایمونومدلاتوری آن تعدیل نموده و موجب مرگ سلولی از طریق آپوپتوز گردد(۵۸). در اوایل سال ۱۹۸۳، دیدمنین B در برابر ویروس هرپس سیمپلکس و پس از آن در برابر کارسینومای الریخ در موش فعالیت، نشان داد. ولی آزمایش‌های اولیه کارآزمایی نشان داد که دیدمنین B حداقل فعالیت را علیه مراحل سرطان از خود نشان می‌دهند (۶۰).

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

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

از عصاره تونیکات *Trididemnum solidum* چهار ترکیب دیگر از دسته دیدمنین نیز استخراج گردیده‌اند که در مطالعات *In Vitro* اثرات ضدالتهابی قوی را با مهار سنتز نیتریک اکساید القاگر (iNOS) و فاکتور هسته‌ای-کاپا پی (NF-kP) از خود نشان دادند(۳۱). همچنین اثرات سیتوتوکسیسیتی این ترکیبات نیز در سلول‌های سرطانی نشان داد که نسبت به داروی دوکسوروبیسین اثرات ضدتکثیری بیشتری بر روی چهار رده سلول سرطانی (SK-MEL: ملانوما، KB: کارسینومای اپیدرمال، BT۵۴۹: کارسینومای سینه، SK-OV-3: کارسینومای تخمدان) دارند (۳۱).

بسیاری از پپتیدهای حاصل از تونیکات و اسیدیان دریایی دارای پتانسیل ضد سرطانی هستند (جدول ۲).

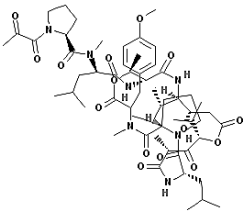
جدول ۲) برخی از پپتیدهای حاصل از تونیکات‌ها و اسیدیان دریایی با پتانسیل ضد سرطان و نحوه‌ی عملکردشان بر اساس مطالعه مروری محبی و همکاران (۱)

نام پپتید	منابع دریایی	کلاس/ نوع پپتید	نحوه عملکرد
dehydrodidemnin (Aplidine ،DDB, Aplidin,B)	تونیکات *Aplidium albicans*	دپسی پپتید حلقوی	فعال‌سازی فسفریلاسیونp38 MAPK, JNK
Didemnin B	تونیکات *Tridemnum solidum*	دپسی پپتید حلقوی	آپوپتوز، اما مسیر نامشخص
Cycloxazoline	اسیدیان دریایی *Lissoclinum bistratum*	دپسی پپتید حلقوی	آپوپتوزیس، اما مسیر نامشخص
Virenamides A–C	اسیدیان *Diplosoma virens*	تری‌پپتید خطی	آپوپتوزیس، اما مسیر نامشخص
Vitilevuamide	اسیدیان دریایی *Didemnum cuculiferum* و *Polysyncranton lithostrotum*	پپتید دو حلقه‌ای	مهار پلیمریزاسیون توبولین‌ها
Diazonamide	اسیدیان دریایی *Diazona angulata*	پپتید حلقوی	مهار پلیمریزاسیون توبولین‌ها
Styelin D	اسیدیان *Styela clava*	وجود آمید در انتهای c ترمینال	نامشخص
Lissoclinamides	اسیدیان *Lissoclinum patella*	پپتید حلقوی	نامشخص

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

آپلیدین (Aplidine)

آپلیدین (شکل ۴۹) برای اولین بار از تونیکات مدیترانه ای آپلیدیوم آلبیکانس (*Aplidium albicans*) به‌دست آمد و توسط رینهارت و لیتگو- برتلونی (Rinehart & Lithgow-Bertelloni) در یک پتنت (patent) گزارش گردید (۱۴۲).



شکل ۴۹) ساختار آپلیدین به‌دست آمده از تونیکات مدیترانه‌ای *Aplidium albicans*

آپلیدین 1 یا پلیتیدپسین (Plitidepsin) یا دهیدرودیدمنین B (dehydrodidemnin)، دپسی‌پپتیدی است که با مقادیر IC_{50} بسیار کم در حد نانومولار، القاء کننده بسیار قوی آپوپتوز است (۱۰۰). منبع طبیعی این پپتید با مشکلاتی چون جمع‌آوری موجودات زنده، توزیع کم و عدم وجود شرایط آبزی‌پروری روبروست. در نتیجه، عرضه آن به‌طور کامل وابسته به سنتز چند مرحله‌ای پپتیدهای متشکل از اسیدهای آمینه‌هایی است که برخی از آن‌ها در پروتئین‌ها هم یافت نمی‌شود (۶۰).

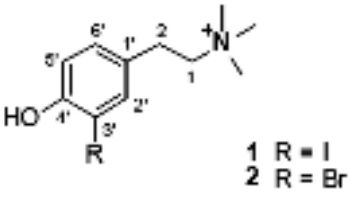
آپلیدین، فعالیت آنتی توموری را در سلول‌های توموری کشت شده نشان داده (۱۴۳) و با القاء استرس اکسیداتیو، موجب القاء آپوپتوز می‌شود که این آپوپتوز با واسطه میتوکندری صورت می‌گیرد(۱۴۴).

آپلیدین همچنین پروتئین کینازهای فعال شده با میتوژن (MAPKs) P۳۸ و JNK را فعال (۱۴۵) و ترشح فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) را در خطوط سلولی لوکمی و لوکمی میلوئید حاد، مهار می‌نماید (۱۴۶). به‌علاوه، آپلیدین در رده‌های سلولی لوسمی شدید عود شونده، چرخه سلولی در فازهای G۱ و G۲/M را مهار و آپپتوز غیر وابسته به P۵۳ را القاء می‌نماید (۱۴۷). آپلیدین، در سنتز DNA و پروتئین تداخل ایجاد نموده و باعث توقف چرخه سلولی می‌گردد (۱۴۷). علاوه بر این، آپلیدین ۱ (دهیدرودیدمنین) به‌دست آمده از تونیکات‌های مدیترانه‌ای دارای مکانیسم متفاوت و منحصر به فرد سیتوتوکسیسیتی مهار اورنیتین دکربوکسیلاز- یک آنزیم مهم در فرآیند رشد تومور و آنژیوژنز- و همچنین مهار سنتز پروتئین در مرحله طویل شدن پلی‌پپتیدها می‌باشد (۱۴۸). پس از ورود در فاز I، مطالعات کارآزمایی بالینی در بیماران مبتلا به تومورهای جامد و لنفوم انجام و دارو به خوبی تحمل گردید. البته، رایج‌ترین عوارض جانبی گزارش گردیده شامل سستی و ضعف، تهوع، استفراغ بودند، بثورات پوستی و واکنش‌های افزایش حساسیت نیز گزارش گردید. وقوع مسمومیت عصبی و عضلانی همراه با افزایش سطح کراتین کیناز در معدود مطالعات، گزارش گردید (۵۸). در فاز I کارآزمایی بالینی، بیش از ۲۰۰ نفر برای درمان سرطان با داروی APL وارد مطالعه گردیدند (۶۳).

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

یدوسیونین (Iodocionin)

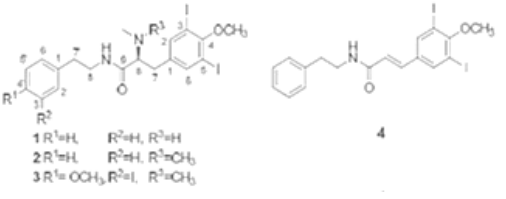
دو ترکیب به نام‌های یدوسیونین (Iodocionin) (مشتقی از تیروزین یده) (۱) و آنالوگ برمه آن (۲) (شکل ۵۰) که ترکیب دوم قبلاً نیز از اسفنج‌های دریای کارائیب ورونگولو گیگانته (*Verongula gigantea*)(۱۵۰) استخراج شده بود، از اسیدیان مدیترانه‌ای سیونا ادواردسئی (*Ciona edwardsii*) به‌دست آمدند. این دو ترکیب برای بررسی سمیت سلولی در شرایط *in vitro* بر روی سلول‌های سرطانی مختلف از جمله L۵۱۷۸Y (لنفوم ماوس) و PC- ۱۲ (فئوکروموسیتوم موش) مورد مطالعه قرار گرفتند. نتایج مطالعه نشان داد که ترکیب یدوسیونین دارای فعالیت انتخابی و مؤثری علیه سلول‌های لنفوما (L۵۱۷۸Y) با IC_{50} برابر ۷/۷۵ میکروگرم در میلی‌لیتر است (۱۵۱).



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

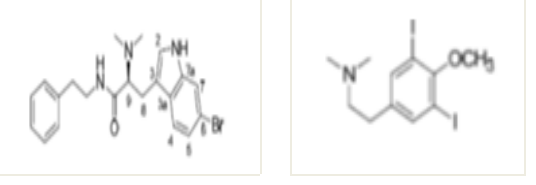
آپلیامیدها

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



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

بعضی از این ترکیبات سیتوتوکسیسیتی متوسطی علیه رده‌های سلولی سرطانی K۵۶۲ و A ۵۴۹ نشان دادند. ترکیب آپلیامید D به طور قابل ملاحظه‌ای باعث مهار فعالیت Na^+/K^+-ATPase گردید (۱۵۲).

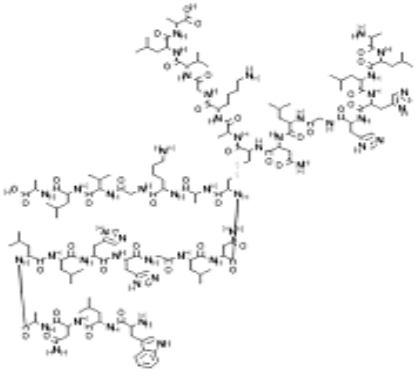


آپلیامین | آپلیامید E

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

هالوسیدین

جانگ (Jang) و همکاران در سال ۲۰۰۲، پپتیدی با نام هالوسیدین (Halocidin) (شکل ۵۳) را از هموسیت‌های تونیکات‌های منزوی هالوسیانتیا ائورانتیوم (*Halocynthia aurantium*) جدا نمودند که دارای فعالیت ضد میکروبی علیه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین و سودوموناس ائروژینازا مقاوم به رژیم چندداروییی است. این ترکیب پتانسیل بالایی نسبت به این دو میکروارگانیسم در pH معادل ۷/۴ داشته است (۱۵۳). وزن ملکولی این پپتید ضدمیکروبی ۳۴۴۳ دالتون براورد گردیده است (۱۵۴).



شکل ۵۳) ساختار پپتید هالوسیدین (Halocidin) از هموسیت‌های تونیکات‌های منزوی *Halocynthia aurantium*

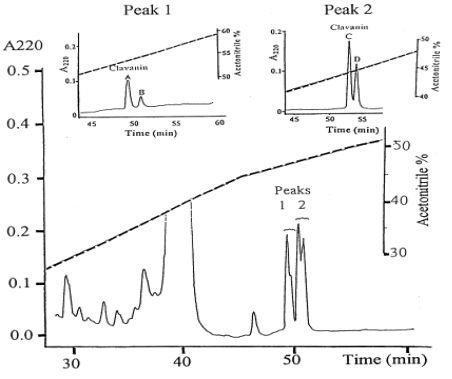
دی سینتائورین (Dicynthaurin)

از هموسیت‌های تونیکات‌های منزوی هالوسیانتیا ائورانتیوم (*Halocynthia aurantium*) قبلاً نیز یک پپتید ضدمیکروبی بنام دیسینتائورین (Dicynthaurin) و با وزن ملکولی حدود kDa ۶/۲ نیز کشف گردیده بود (۱۵۵).

کلاوانین‌ها

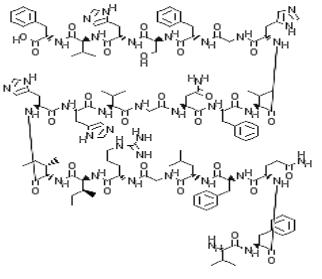
کلاوانین‌ها (Clavanin) (شکل ۵۴) از جمله کلاوانین A ترکیبات دیگری از دسته پپتدها هستند که از تونیکات‌های استیلا کلاوا (*Styla clava*) استخراج شده‌اند. ساختار پپتیدکلاوانین B از تونیکات استیلا کلاوا در شکل (۵۵) دیده می‌شود.

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



شکل۵۴) کروماتوگرام مربوط به فراکشنهای کلاوانین‌های A-D بدست آمده از تونیکات‌های (*Styla clava*) توسط RP-HPLC (پیک ۱ حاوی کلاوانین‌های A و B و پیک ۲ حاوی کلاوانین‌های C و D)

کلاوانین B (شکل ۵۵) علیه B۳ HIV1 در سلول‌های آلوده SS-CEM انسانی با استفاده از روش XTT پس از ۶ روز با مهار تکثیر ویروسی با $EC_{۵۰}$ برابر ۷/۱ میکرومولار، دارای فعالیت ضد ویروسی و همچنین سمیت سلولی حدود ۳۷ میکرو مولار را دارد.



شکل ۵۵) ساختار پپتیدکلاوانین B از تونیکات *Styla clava*

استیلن D

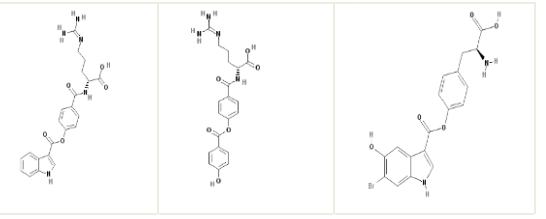
استیلن D (Stylen D) پپتیدی است که از هموسیت‌های تونیکات استیلا کلاوا (*Styela clava*) استخراج شده است. این ترکیب دارای فعالیت ضدمیکروبی علیه باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت است و به نظر می‌رسد در ایمنی ذاتی این جانور علیه باکتری‌های گرم منفی، قارچ‌ها، باکتری‌های دریایی و ویروس‌های RNA دار ماهی‌ها نقش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

لکتین‌ها

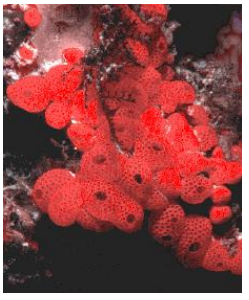
گروه دیگری از پروتئین‌ها که از تونیکات‌ها استخراج شده‌اند لکتین‌ها هستند. این ترکیب‌ها از تونیکات پلی‌اندروکارپا میساکینسیس (*Polyandrocarpa misakiensis*) از شاخه Prochordata استخراج شده‌اند که یک لکتین نوع C و متصل به گالاکتوز وابسته به کلسیم هستند. اگرچه اثرات فیزیولوژیک لکتین هنوز مشخص نشده است ولی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

هردمانین (Herdmanin)

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



شکل ۵). ساختار برخی هردمانین های (Herdmanin) به‌دست آمده از عصاره تونیکات هردمانیا ممبوس (*Herdmania momus*)



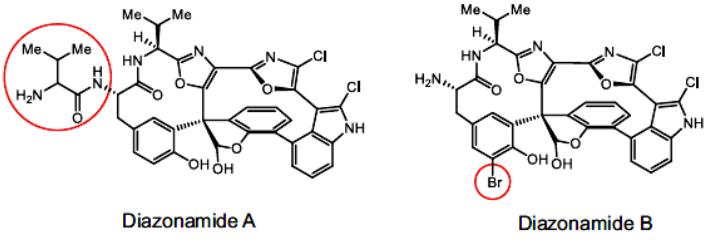
شکل۵۷) اسیدیان *Diazona angulate* جمع‌آوری شده از ساحل شمال غربی جزیره سیکیجورSiquijor در فیلیپین.

دیازونامید

دیازونامیدها (Diazonamide) در واقع خانواده‌ای از پپتیدهای ماکروسیکلیک با خواص سیتوتوکسیسیته بالایی هستند که نوع A آن از اسیدیان دیازونا آنگولاته (*Diazona angulate*) استخراج شده است (شکل۵۷) (۱۶۱).

فرناندز (Fernandez) و همکاران انواع C-E ترکیب دیازونامید را استخراج و تعیین ساختمان نمودند و از لحاظ سمیت سلولی بر روی سلول‌های سرطانی با نوع A آن مقایسه کردند.

دیازونامیدهای A و B (شکل ۵۸) شاید غیرمعمول‌ترین پپتیدهای جدا شده از اسیدیان‌ها باشد (۱۶۲).



شکل ۵۸) ساختار پپتیدهای دیازونامیدهای A وB از اسیدیان *Diazona angulate*

سیتوتوکسیسیتی این ترکیبات بر روی سلول‌های سرطانی ریه (A۵۴۹)، کولون (HT ۲۹) و سینه (MDA-MB-۲۳۱) نشان داد که بیشترین سمیت مربوط به دیازونامید A بوده که با GI_{50} در حد نانومولار بر روی این خطوط سلولی مؤثرترین بوده در حالی که انواع C-E نیز در حد میکرومولار مؤثر بودند (۱۶۳).

دیازونامید-A در شرایط *in vitro* علیه رده‌های سلولی سرطان روده بزرگ انسانی HCT۱۱۶ و B ۱۶ ملانومای موش در IC_{50} کمتر از ۱۵ نانوگرم در میلی‌لیتر سیتوتوکسیک بوده است (۱۶۲).

هیدروکوئینون و کینون‌های خطی یا حلقوی

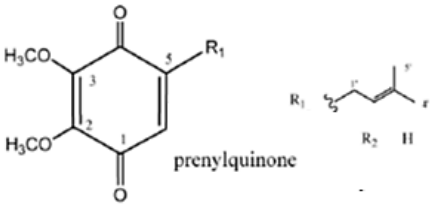
ترکیبات طبیعی استخراج شده از گونه آپلیدیوم (Aplidium) به دو گروه نیتروژن‌دار و غیرنیتروژن‌دار تقسیم می‌شوند.

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

کینون‌های خطی یا حلقوی هستند که به عنوان مروترپن‌ها شناخته شده و دارای خواص سیتوتوکسیسیتی هستند (۵۷، ۱۶۴ و ۱۶۵).
البته متابولیت‌های نیتروژن‌داری هم هستند که در گروه پرینیل‌کینون‌ها قرار می‌گیرند به عنوان مثال: کانیکاکینون A (coniqaquinone A).

پرنیل کینون (Prenyl quinone)

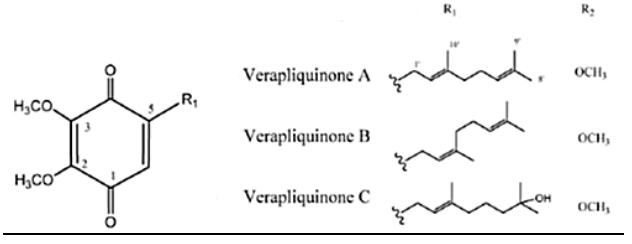
پرنیل کینون (Prenyl quinone) (شکل ۵۹) خطی ساده از آپلیدیوم کالیفورنیکوم (*Aplidium californicum*) استخراج شده است (۱۶۶).



شکل ۵۹) ساختار پرنیل کینون به‌دست آمده از *Aplidium californicum*

وراپلیکینون‌ها (Verapliquinones)

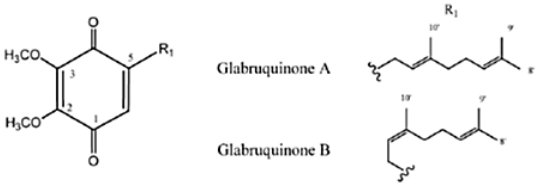
وراپلیکینون‌های A-D (Verapliquinone A-D) (شکل ۶۰) از یک گونه از Aplidium sp. ناشناس از سواحل برتون (Breton)استخراج شده است. البته چن (Chan) و همکاران، وراپلیکینون A از آپلیدیوم اسکابلوم (*A. Scabellum*) استخراج کردند (۱۶۷).



شکل ۶۰) ساختار وراپلیکینون‌های A-C استخراج شده از گونه از *Aplidium* sp.

گلابروکینون‌ها (Glabruquionones)

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

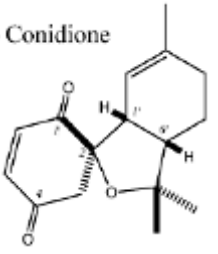


شکل ۶۱) ساختار گلابروکینون‌های A و B استخراج شده از تونیکات *Aplidium glabrum*

کوینیدیون (Coinidione)

کوینیدیون (Coinidione) (شکل ۶۲) یک دی‌پرنیل‌کینون حلقوی است که از *Aplidium conicum* استخراج شده است. با توجه

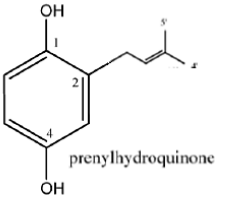
به اینکه این ترکیب ناپایدار است؛ ارزیابی زیستی این ترکیب را با مشکل مواجه نموده است (۱۷۰).



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

پرنیل هیدروکینون (prenylhydroquinone)

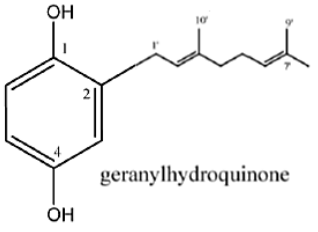
پرنیل هیدروکینون (prenylhydroquinone) (شکل ۶۳) استخراج شده از آپلیدیوم کالیفورنیکوم (*Aplidium californicum*) در محیط in vivo علیه لوکمیای لنفوبلاستیک P۳۸۸ فعالیت مهاری دارد. این ترکیب همچنین باعث کاهش موتاژنیسیته ترکیبات کارسینوژن می‌شود (۱۶۶) و با مهار تولید آنیون سوپراکسید در ماکروفاژهای آلوئولی ریه و تأثیر در سیستم زانتین- زانتین اکسیداز فعالیت انتی اکسیدانتی (۱۷۱) و ضد التهابی دارد (۱۷۲).



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

ژرانیل هیدروکینون (geranylhydroquinone)

ژرانیل هیدروکینون (geranylhydroquinone) (شکل ۶۴) علیه لوکمیای Rous سارکوما و کارسینومای ماماری در محیط *in-vivo* اثرات سیتوتوکسیسیتی از خود نشان داده است. این ترکیب همچنین علیه استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوکوس فکالیس (S. *fecalis*) نیز فعالیت ضد میکروبی دارد (۱۷۳).

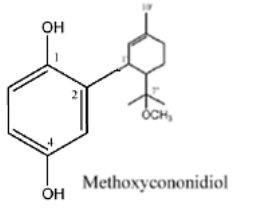


شکل ۶۴) ساختار ژرانیل هیدروکینون

ترکیب ژرانیل هیدروکینون با $IC_{۵۰}$ حدود ۹/۵ میکرومولار اثر ضد تکثیری علیه لوکمیای سلول موشی P۳۸۸ دارد. این ترکیب همچنین مانند پرنیل هیدروکینون، با مهار تولید سوپراکسید در محیط *In-vitro* اثر ضد التهابی را از خود نشان داده است (۱۷۲).

متوکسی کونیدیول (Methoxyconidiol)

متوکسی‌کونیدیول (Methoxyconidiol) (شکل ۶۵) با مقادیر $IC_{۵۰}$ برابر ۰٫۸ و ۴٫۳ میکرومولار به ترتیب باعث مهار تقسیم سلول تخم در پاراسنتروس لیویدوس (*Paracentrotus lividus*) و سفارکینوس گرانولاریس (*Sphaerechinus granularis*) می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که این ترکیب بر روی سلول‌های انسانی اثر سایتوتوکسیسیته ندارد ولی بر روی سلول‌های جوجه تیغی دریایی مؤثر است (۱۷۴).

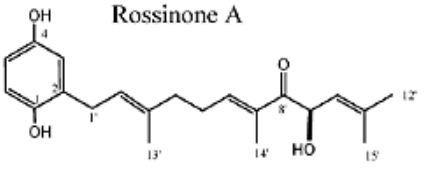


شکل ۶۵) ساختار متوکسی کونیدیول

روزینون‌ها (Rossinones)

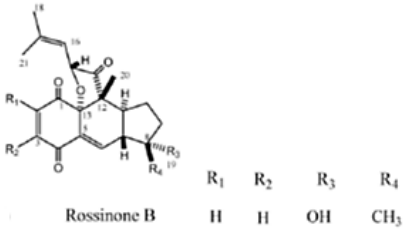
روزینون‌ها ترکیبات بسیار نادری از نظر ساختاری هستند و فقط تاکنون به‌صورت طبیعی از سه منشاء گیاهی گزارش گردیده‌اند. این ترکیبات اولین بار توسط گونه‌های ناشناس Aplidium و سپس به‌ویژه ترکیب روزینون B از آپلیدیوم فوگینس (*Aplidium fuegiense*) استخراج شده است.

روزینون‌های A و B دارای اثر ضد التهابی در محیط *In vitro* هستند. این دو ترکیب همچنین دارای اثر ضدویروسی انتخابی علیه DNA ویروس HSV-1 و همچنین RNA ویروس PV-1 هستند. این دو همچنین دارای اثر ضدمیکروبی علیه باکتری باسیلوس سابتیلیس (*Bacillus subtilis*) و قارچ تریکوفیتون متاگروفیتس (*Trichophyton mentagrophytes*) هستند.(۱۷۲). روسینون A (شکل ۶۶) همچنین فعالیت ضدتکثیری علیه سلول‌های کبد نرمال انسانی (WRL-۶۸) را در غلظت‌های بالاتر از ۳۰ میکرومولار نشان داده است.



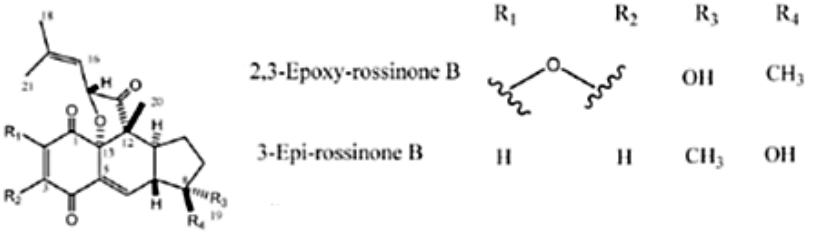
شکل ۶۶) ساختار روسینون A استخراج شده از گونه‌های Aplidium

روسینون B (شکل ۶۷) فعالیت ضد تکثیری نسبت به سلول لوکمیای موشی P۳۸۸ از خود نشان داده است. این ترکیب از آپلیدیوم فوگینس، استخراج شده است. ترکیبات شیمیایی که توسط کلنی این جانور تولید می‌شود باعث دفع ستاره ها و آمفیپادها (دوگونه پا) می‌شوند. این ترکیب همچنین فعالیت بسیار خوبی را علیه رده سلولی نوروبلاستومای SH-SY5Y در $IC_{۵۰}$ برابر ۱/۶ میکرومول و یک فعالیت متوسطی علیه رده‌های سلولی۳۷۵ A، A۵۴۹ و HT-۲۹ به ترتیب با مقادیر $IC_{۵۰}$ برابر ۱۱، ۳۰ و ۳۰ میکرومولار را نشان داده‌اند.



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

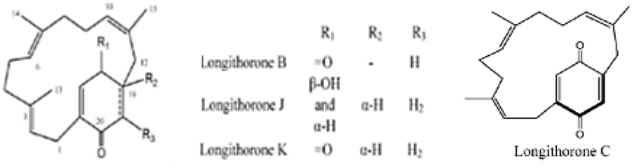
با گذشت زمان ترکیبات دیگری از این گروه نظیر ۳، ۲- اپوکسی روسینون B، و یا ۳- اپی روسینون B شناسایی گردیدند (شکل ۶۸).



شکل ۶۸) ساختارهای ۳، ۲- اپوکسی روسینون B، و ۳- اپی روسینون B استخراج شده از گونه *Aplidium fuegiense*

لانجیدورون‌ها (Longithorones) و لانجیدورول‌ها (Longithorols)

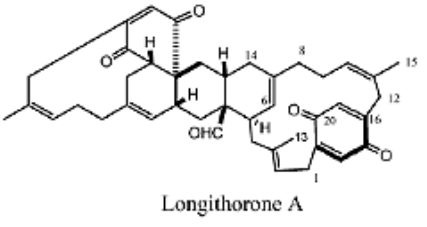
لانجیدورون‌ها (Longithorone) و لانجیدورول‌ها (Longithorol)، کینون یا هیدروکینون‌های فارنسیله منحصر بفردی هستند که از آپلیدیوم لانجیدوراکس (*Aplidium longithorax*) استخراج شده‌اند (۱۶۵). از این گروه ترکیبات شگفت‌انگیز مختلفی نظیر لانجیدورون‌های A-K (longithorones A–K) شناسایی و یا سنتز گردیده‌اند (شکل ۶۹).



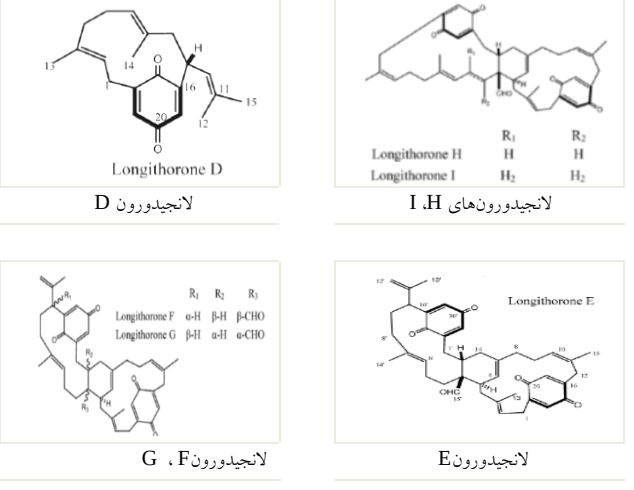
شکل ۶۹) ساختار انجیدورون‌های B، J ، K و C استخراج شده از *Aplidium longithorax*

لانجیدورون A (Longithorone A) (شکل ۷۰) علیه سلول‌های لوکمی موشی P۳۸۸ با IC_{50} حدود ۱۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر سیتوتوکسیک است (۱۷۵).

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



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



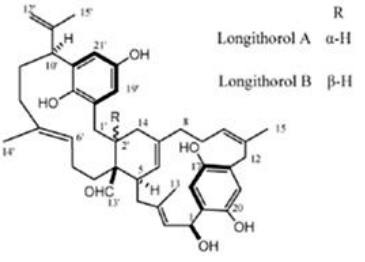
لانجیدورون D — لانجیدورون‌های H، I

لانجیدورون F ، G — لانجیدورون E

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

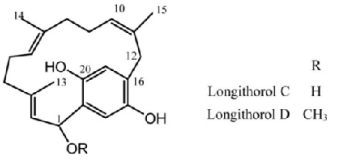
لانجیدورول‌ها

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



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

ساختار لانجیدورول‌های C و D در شکل ۷۳ دیده می‌شوند.

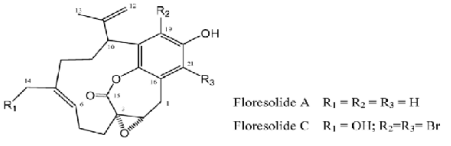


شکل ۷۳) ساختار لانجیدورول‌های C و D استخراج شده از *Aplidium longithorax*

فلورسولیدها

فلورسولیدهای A-C (Floresolide A-C) از گونه‌های Aplidium اندونزی (شکل ۷۴) جمع‌آوری شده‌اند (۱۷۶).

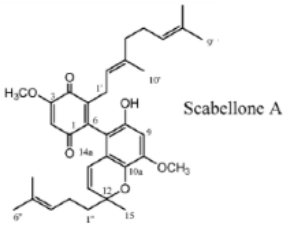
فلورسولیدها (Floresolides)، هیدروکینون سیکلوفارنسیله مونومر با ε–لاکتون اندوسیلیک هستند. آن‌ها اعضای لانجیدورول‌ها یا لانجیدورون‌های از کلاس مروترپن‌ها (meroterpenes) هستند. تمام این فلورسولیدها سیتوتوکسیسیتی متوسطی علیه سلول‌های توموری KB را نشان داده‌اند (۱۷۶).



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

اسکابلون‌ها

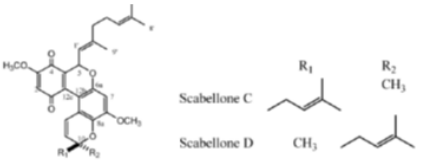
یک داربست با هسته بنزو [*c*] کرومن ۷- دیونی، اسکابلون‌های A–D (scabellones A–D) هستند که در میان محصولات طبیعی بسیار نادر بوده و قبلاً دیده شده است که این ساختار با خواص بیولوژیکی ضدتکثیری یا القا آپوپتوزی ارتباط دارد (شکل ۷۵).



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

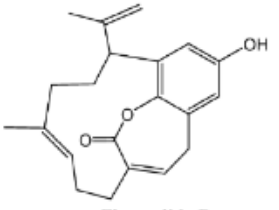
اسکابلون‌های A–D برای اولین بار توسط چان (Chan) و همکاران از اسیدیان نیوزلندی *Aplidium scabellum* استخراج شدند که فرم B آن در محیط آزمایشگاهی باعث مهار تولید سوپراکسید توسط نوتروفیلهای محرک PMA انسانی با IC_{50}.

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



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

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



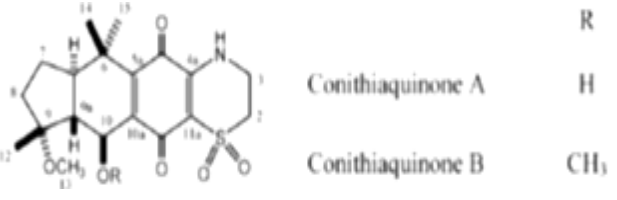
شکل ۷۷) ساختار اسکابلون B استخراج شده از اسپیدیان نیوزلندی *Aplidium scabellum*

اسکابلون B علیه انگل‌های لیشمانیا دونوانی (*Leishmania donovani*)، تی کروزی (*T. cruzi*)، تریپانوزوما برسئی رودنسینس (*Trypanosoma brucei rhodesiense*) و پلاسمودیوم فالسی پاروم (*Plasmodium falciparum*) مورد ارزیابی قرار گرفته است که علیه *P. falciparum* به‌صورت انتخابی عمل نموده و با IC_{50} برابر ۴/۸ میکرومولار به‌عنوان یک مهار کننده نسبتاً قوی غیرتوکسیک بر روی پلاسمودیوم فالسی پاروم مؤثر است (۱۶۷).

این ترکیب همچنین سمیت سلولی ضعیفی علیه رده سلولی میلوبلست L۶ رت با یک IC_{50} برابر ۶۵ میلی‌مولار از خود نشان داده است (۱۶۷).

کونیتیاکینون‌ها

مروترپن‌های چهار حلقوی کونیتیاکینون‌های A و B (conithiaquinones A and B) از *A. conicum* جمع‌آوری شده در سواحل ساردینیا (شکل ۷۸)، ایتالیا جدا شد و اثرشان در شرایط *in vitro* بر رشد و زنده مانی رده‌های سلولی کراتینوسیت‌های پوست انسانی (رده HaCaT) و آدنوکارسینوم پستان انسانی (رده MCF-۷) بررسی گردید. کونیتیاکینون A یک سمیت سلولی متوسطی را برابر سلول MCF-۷ با مقدار IC_{50} از ۴۴/۵ میکرومولار نشان داد.



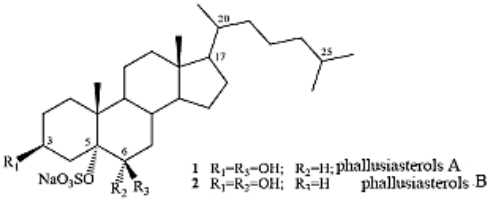
شکل ۷۸) ساختار کونیتیاکینون‌های A و B) استخراج شده از *A. conicum* در سواحل ساردینیای ایتالیا

دیگر ترکیبات

فالوسیاسترول‌ها (Phallusiasterols)

از عصاره غیرقطبی اسپیدیان دریایی فالوسیا فومیگاته (*Phallusia fumigate*) دو ترکیب استرول سولفاته (sulfated sterol) به نام‌های فالوسیاسترول‌های A و B (شکل ۷۹) خالص سازی شد که به عنوان یک تعدیل کننده گیرنده pregnane-X (PXR) شناخته شد .(۱۷۷) ترکیبات

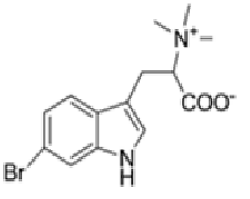
اگونیست انتخابی PXR (طبیعی و یا سنتزی) به طور مؤثری باعث کاهش فعالیت NF-*k*B و التهابات روده‌ای می‌شوند. شناسایی این دو ترکیب امید به کشف ترکیبات مناسبی جهت درمان اختلالات کبدی و روده‌ای را افزایش داده‌اند (۱۷۸).



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

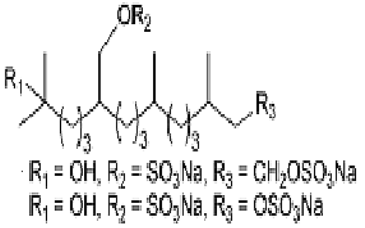
بروموهیپافورین

ترکیب ۶- بروموهیپافورین (6-Bromohypaphorine) (شکل ۸۰) از تونیکات آپلیدیوم کونیکوم (*Aplidium conicum*) استخراج شده و آگونیست رسپتور نیکوتینی استیل کولین (nAChR) است. این ترکیب همچنین از حلزون دریایی هرمیسندا کراسیکورنیس (*Hermissenda crassicornis*) استخراج شده است (۱۷۹).



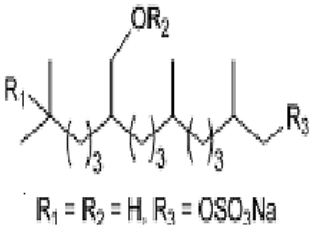
شکل ۸۰) ساختار ۶- بروموهیپافورین استخراج شده از تونیکات *Aplidium conicum*

ترکیبات الکیل سولفاته جالبی (شکل ۸۱) از اسیدیان‌های آپلیدیوم الگانس (*Aplidium elegance*) خلیج نپال استخراج شده‌اند که نسبت به سلول‌های ماکروفاژ موشی سیتوتوکسیک‌اند.



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

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



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

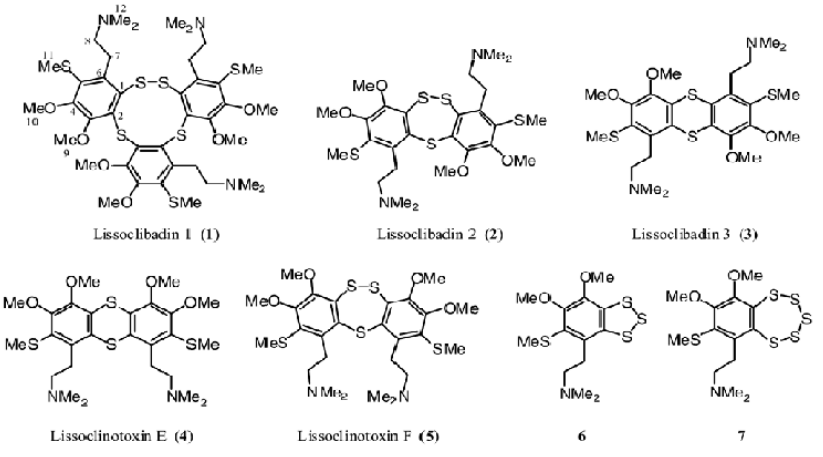
لیسوکلیبادین‌ها (Lissoclibadins)

هفت ترکیب به نام‌های لیسوکلیبادین‌های ۱، ۲ و ۳ (با ساختمان آمین حلقوی پلی سولفور) و لیسوکلیبادین‌های E و F و همچنین ۳ و ۴- دی متوکسی -۶- (N-۲، N- دی متیلامینو اتیل) -۵- (متیل تیو) بنزوتری تیان و همچنین N، N- دی متیل -۵- (متیل‌تیو) واراسین از اسیدیانی به نام لیسوکلیبادینس بایوم (*Lissoclibadins* cf. *baium*) در اندونزی استخراج شده‌اند. اثر این هفت ترکیب بر روی تولید IL-۸ در سلول‌های PMA-۶۰ محرک HL- مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۸۳) (۱۸۱).

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

مطالعه بر روی آن‌ها نشان داد که لیسوکلیبادین‌های ۲ و لیسوکلیبادین‌های ۳ و لیسوکلیبادین‌های F با افزایش دوز باعث افزایش تولید IL-۸ می‌شوند (۱۰-۳ میکرومولار) گرچه لیسوکلیبادین‌های E ایزومر فضایی لیسوکلیبادین‌های ۳ است ولی بر روی تولید IL-۸ تأثیر ندارد.

از اینجا می‌توان نتیجه گرفت که تغییر ساختمان فضایی این ترکیبات بر روی میزان تولید IL-۸ و به تبع آن تکثیر سلولی و حیات سلول‌های HL- ۶۰ می‌تواند تأثیرگذار باشد (۱۸۱).



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

فوجیتا (Fujita) و همکاران در سال ۲۰۰۲، از آنالیز اسیدیان‌هایی (ascidian) از خانواده *Polyclinidae* که در غرب ژاپن جمع‌آوری نموده بودند، ترکیبی را به نام سدیم ۱-(۱۲- هیدروکسی) اکتادکانیل سولفات به‌دست آوردند که دارای اثری مهار کنندگی بر متالوپروتئاز (MMP_2) بود (۸۹). تورس (Torres) و همکاران از تونیکات‌های *Cystodytes dellechiajei* جمع‌آوری شده از سواحل برزیل، متابولیت‌های فعال زیستی پیریدواکریدینی تحت عنوان سباستیانین‌های A و B جدا نمودند که فعالیت‌های سیتوتوکسیک را در سلول‌های سرطانی کولون اعمال می‌نمایند (۹۰).

لپادین‌ها (Lepadins)

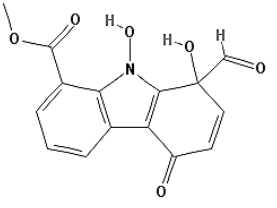
گروهی از این ترکیبات از اسیدیان‌های *Didemnum* spp شناسایی گردیده‌اند. لپادین‌های D (Lepadins D) از یک گونه ناشناس و آلکالوئیدهای لپادین E و F از یک گونه ناشناس اسیدیان *Didemnum* spp. جمع‌آوری شده از استنلی ریف دارای خاصیت آنتی‌تریپانوزومی و آنتی‌پلاسمودیومی بودند (۱۵۴ و ۱۸۴).

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

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

کوپرووردین (Coproverdine)

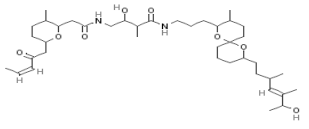
کوپرووردین (Coproverdine) (شکل ۸۴) یک آلکالوئید جدا شده از فراکشن‌های به دست آمده از یک اسیدیان ناشناس جمع‌آوری شده در جزایر کینگ آیلند نیوزیلند دارای خاصیت سیتوتوکسیک بود. در مطالعه‌ای مشخص گردید که کوپرووردین (۱) مسئول فعالیت ضد توموری عصاره خام است (۱۸۶).



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

بیستراتن (bistratene)

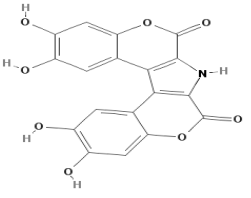
بیستراتن (شکل ۸۵) ترکیب جدا شده از لیسوکلینیوم بیستراتوم (*Lissoclinum bistratum*) باعث افزایش فعالیت وابسته به فسفولیپید PKC می‌گردد. گفته شده است که این پروتئین به سیتوپلاسم ترجمه شده است و می‌تواند یک ابزار مفید برای مطالعه مکانیسم‌های مولکولی رشد و تمایز سلولی و همچنین مکانیسم داروهای ضد سرطانی باشد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



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

نینگالین‌ها (Ningalin)

نینگالین (شکل ۸۶) استخراج شده از *Didemnin* Sp. اثر مهاری قوی بر CK1δ، CDK5 و GSK3β کیناز دارد (۱۸۸).



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

بحث

تونیکات‌ها گروه بزرگی از جانوران دریایی، که به جهت پوشش سلولزی خارجی‌شان (tunic)، به این نام شهرت یافته‌اند (۲). آن‌ها دردوران لاروی خود نوتوکورد (notochord) یا طناب پشتی دارند (مشابه ستون فقرات انسان‌ها) که در اکثر آن‌ها، در زمان بلوغ به غده عصبی ساده کوچک تبدیل می‌گردد. (۳). تونیکات‌ها به چهار دسته عمده اسیدیان‌ها (ascidians)، تالیاسینها (thaliaceans) و اپندیکولارین‌ها (appendicularians) (۴) و دسته سوربراسه (Sorberacea) تقسیم می‌گردند که بزرگ‌ترین دسته آن‌ها اسیدیان‌ها هستند. تونیکات‌ها ممکن است به‌صورت منزوی یا کلونی دیده شوند (۱۸).

زیستگاه این نیام‌داران می تواند در تمام محیط‌های دریایی هم در اعماق دریاها، آب‌های کم عمق و عمیق اقیانوس‌ها باشد (۲۵).

جنس‌های مختلف تونیکات‌ها منابع غنی از متابولیت‌های ثانویه هستند. دیدمنین-B از تونیکات *Tridemnum solidum* اولین ترکیب دریایی بود که به عنوان یک محصول طبیعی خالص به هدف درمان سرطان در انسان به کارآزمایی بالینی راه یافت (۲۹).

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

آلکالوئیدهای پیریدواکریدینی (Pyridoacridine) دریایی مانند مشتقات شرمیلامین‌ها (shermilamine)، یا کوانونیامین‌ها (kuanoniamine) و یا خود ساختار اصلی آن‌ها نظیر نئوامفیمدین (neoamphimedine)، آرنوامین‌ها (arnoamines)، استیلسامین‌ها (styelsamines) با توجه به فعالیت‌های قابل توجه بیولوژیکی آن‌ها موضوع مطالعات بسیارجالبی بوده‌اند (۶۹ و ۷۰).

با وجود ابهام در مکانیسم پیریدواکریدین‌ها، به نظر می‌رسد یک مکانیسم اصلی آن‌ها جلوگیری از جداشدن رشته‌های DNA به‌واسطه گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) باشد (۷۱ و ۷۲). تقریباً همه آلکالوئیدهای شناخته شده پیریدواکریدینی، دارای سیتوتوکسیسیتی قابل توجهی هستند. ترکیبات این گروه خواص ویژه بیولوژیکی دیگری چون مهار توپوایزومراز II (۷۳)، فعالیت ضد HIV (۷۴)، فعالیت آزاد سازی Ca^{+2} (۷۵)، خصوصیات شلات کنندگی فلزات و اتصال DNA (۷۲) و یا اثرات ضدویروسی، ضد قارچی، ضد باکتری، ضد تومور و ضد انگلی فعالیت قوی را دارا هستند (۷۶). پیریدواکریدین‌های جدا شده از تونیکات‌ها، رنگدانه‌هایی هستند (zoochromes) که مسئول رنگ آن‌ها بوده و به عنوان یک شاخص pH عمل می‌نمایند.

آلکالوئیدهای پیریدواکریدینی چهار حلقوی (*Tetracyclic*) به‌دست آمده از انواع تونیکات‌ها و به‌ویژه اسیدیان‌ها، گروه بزرگی از آلکالوئیدها هستند. سیتودیتین‌ها (cystodytins) و به‌ویژه سیتودیتین‌های A-I (cystodytins A-I) با اثرات سیتوتوکسیسیته علیه سلول‌های KB انسانی و سلول‌های L ۱۲۱۰ موشی (۷۸) و رها سازی قوی Ca^{+2} در رتیکولوم سارکوپلاسمیک؛ وارامین‌های A و B به همراه واراسین (varacin) با خاصیت ضد توموری (۸۰ و ۸۱)؛ واراسین (varacin) با کاهش کاتالاپسی ارثی و کاهش بیان ژن BDNF در هیپوکامپ (۸۳) و نورسگولین (norsegoline) با خواص آنتی‌لوکمیک بسیار قوی (۸۳) نمونه‌هایی از این نوع آلکالوئیدها هستند.

از نمونه‌های آلکالوئیدهای پیریدواکریدین پنج حلقوی را می‌توان، ترکیب اسیدیدمنین (ascididemin)(۸۶) با

خاصیت اتصال به DNA و اثرات سیتوتوکسیسیته قوی (۸۷)؛ آلکالوئید بسیار سایتوتوکسیک مریدین (meridine) با اثر مهارکنندگی رشد میکروارگانیسم‌هایی چون *Candida albicans* و *Cryptococcus neoformans* به‌علاوه فعالیت در برابر *Trichophyton mentagrophytes* و اپیدرموفایتون فلوکوزوم (*Epidermophyton floccosum*) و احتمالاً با مکانیسم عمل جلوگیری از بیوسنتز اسیدنوکلئیک (۸۸)؛ شرمیلامین‌های A و B با خصوصیات آنتی‌توموری (۴۶) و مهار وابسته به دوز توپوایزومراز II (۹۲) و همچنین دارای اثرات آنتی میکروبی **(۹۳)**؛ را نام برد.

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

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

از آلکالوئیدهای پیریدواکریدینی هشت حلقوی می‌توان ایودیستون A و ایودیستون B با فعالیت سیتوتوکسیتی قوی؛ شیشیجیمایسین‌ها و به‌ویژه شیشیجیمایسین A با خاصیت آنتی‌بیوتیکی و آنتی‌توموری قوی (۱۰۰) و اثر سمیت سلولی بسیار قوی علیه سلول‌هایی نظیر سلول‌های HeLa را نام برد.

آلکالوئیدهای پیرولواکریدینی نیز ترکیباتی عمدتاً سیتوتوکسیک هستند که در این جانوران یافت گردیده است. آلکالوئید منحصر به فرد واکاین (wakayin) به‌عنوان یکی از اولین مهار کننده‌های توپوایزومراز I شبه کامپتوتسینی است که با خاصیت ضدانگلی نیپوسترونژیلوس برازیلینزیس (*Nippostrongylus brasiliensis*) (۱۰۲) و سیتوتوکسیسیتی قوی علیه رده سلولی انسانی تومور روده بزرگ HCT116، مهارکنندگی آنزیم توپوایزومراز II و سمیت بر روی رده‌های سلولی ۹ CHO-EM از طریق آسیب به DNA، ۱۶ BR مقاوم به BCNU و همچنین فعالیت ضد میکروبی علیه *Bacillus subtilis* (۱۰۳) نمونه‌ای از این دسته از آلکالوئیدهاست.

از آلکالوئیدهای ایندولی دریایی می‌توان ترکیبات بسیار فعال ضدمیکروبی و ضدویروسی ائودیستومین‌ها (eudistomins) (۱۰۷-۱۱۰)؛ تانزونجیدها با اثرات سیتوتوکسیسیته قوی علیه سلول‌های سرطانی انسانی، بروموایندول‌هایی چون دیدمنیمید (didemnimide) (۱۱۵)، مریدیانین (meridianin) (۱۱۶)، کاسینامید (coscinamide) (۱۱۷)، روپالادین (rhopaladin) (۱۱۸)، کوتامید (kottamide) (۱۱۹) وآپلیسیانین (aplicyanin) (۱۲۰) با اثرات ضدویروسی، ضدباکتریایی، ضد التهابی و همچنین سیتوتوکسیسیتی علیه سلول‌های سرطانی را بر شمرد.

برخی از آلکالوئیدهای به‌دست آمده از این جانداران، دارای ساختار پیرولی هستند. از این گروه ترکیباتی چون ائودیستومین‌ها به‌ویژه ائودیستومین A به‌عنوان اولین آنتاگونیست کالمودولین با منشاء دریایی با خاصیت آنتاگونیستی قوی کالمودولین (۱۱۲)، ایودیستومیدین‌های B و C با فعالیت ضد لوسمی، ایودیستومیدین B با خاصیت مهار کنندگی Na^+/K^+ ATPase و فعال کنندگی اکتومیوزین ATPase، ایودیستومیدین C با فعالیت آنتاگونیستی

علیه کالمودولین، ایودیستومیدین- D با مکانیسم القاء آزادسازی Ca^{2+} از رتیکولوم سارکوپلاسم، ترکیباتی شناخته شده هستند.

آلکالوئیدهای مستخرج از تونیکات‌ها، ساختارهای متنوع و خواص متفاوتی را نشان داده‌اند. برخی از آلکالوئیدهای به‌دست آمده از این جانداران مانند تونیکروم‌های A وB (۱۲۳) و تونیکلرین (۱۲۴)، موجب تجمع فلزات و شلاته شدن آن‌ها می‌گردند. به‌علاوه آلکالوئیدهای مختلف پیرولوپیریمیدینی مانند ریجیدین به‌عنوان آنتاگونیست کالمودولین (۱۲۵ و ۱۲۶)؛ ایجمالیدهای A-D (iejimalides A-D) برای توسعه عوامل جدید ضد سرطان (۱۲۸) و به عنوان ساختارهای پروب زیست شیمی؛ دیتسینین‌های A و B و سودودیستومین های A و B خواص آنتی‌نئوپلاستیک و فعالیت آنتاگونیستی کالمودولین (۱۲۹ و ۱۳۰)؛ و یا لپادیفورمین با فعالیت سیتوتوکسیکی علیه خطوط سلولی تومورهای مختلف، فعالیت در سیستم قلبی و عروقی و خواص ضدآریتمی (۶۸) و با سمیت سلولی متوسط بر روی سلول‌های سرطانی نازوفارنکس (KB) و سرطانی غیرسلول کوچک ریه (N6–NSCLC) (۶۸) نیز از این موجودات به‌دست آمده‌اند.

پپتیدها دسته‌ای دیگر از ترکیبات دریایی هستند که علاوه بر اسفنج‌ها از تونیکات‌ها و اسیدیان‌ها نیز به‌دست آمده‌اند. جالب‌ترین ترکیبات حاصل از تونیکات‌ها، الیگوپپتیدهای سیکلیک می‌باشند و پپتیدهای به‌دست آمده از آن‌ها دارای فعالیت‌های بیولوژیکی قابل توجهی هستند.

پپتیدهایی چون پاتلامیدهای A، B، C و E با فعالیت ضد توموری علیه L۱۲۱۰ لوکمیای موشی (۳۵، ۱۳۳ و ۱۳۴)، و علیه سلول‌های تومور روده بزرگ انسانی؛ دپسی پپتیدهای دیدمنین با فعالیت‌های بالای ضدویروسی علیه RNA و DNA ویروس‌ها و اثرات ضد توموری علیه L۱۲۱۰؛ لوکمیای P۳۸۸ و ملانومای B۱۶ (۱۳۱ و ۱۳۶)، فعالیت‌های آنتی‌نئوپلاستیک، ضد ویروس و سرکوب کنندگی ایمنی (۵۸ و ۱۳۸)، اعمال اثر در فاکتور طویل سازی پروتئین باند شونده با GTP (۱۳۹)؛ و همچنین دپسی‌پپتید آپلیدین به‌عنوان القاء کننده بسیار قوی آپوپتوز (۱۰۰) با فعالیت آنتی توموری در سلول‌های توموری کشت شده (۱۴۳) و القاء آپوپتوز به موجب القاء استرس اکسیداتیو، و آپوپتوز با واسطه میتوکندری (۱۴۴)، فعال کننده پروتئین کینازهای فعال شده با میتوژن P۳۸ و JNK (۱۴۵) و مهار ترشح فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) در خطوط سلولی لوکمی و لوکمی میلوئید حاد (۱۴۶)، مهار چرخه سلولی در فازهای G۱ و G۲/M در رده‌های سلولی لوسمی شدید عود شونده و القاء آپپتوز غیر وابسته به P۵۳ (۱۴۷) و تداخل در سنتز DNA و پروتئین و توقف چرخه سلولی، از تونیکات‌ها به‌دست آمده‌اند (۱۴۷).

پروتئین‌ها و پپتیدهای دیگری چون یدوسیونین (Iodocionin) با فعالیت انتخابی و مؤثر علیه سلول‌های لنفوما (L5178Y)؛ آپلیامیدهای A-E و آپلیامین (Apliamine)، با اثرات سیتوتوکسیسیتی متوسط علیه رده‌های سلولی سرطانی K۵۶۲ و A۵۴۹، مهار فعالیت Na^{+}/K^{+}ATPase (آپلیامید D)؛ ترکیب هالوسیدین (Halocidin) با فعالیت ضدمیکروبی علیه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و سودوموناس ائروژینازا مقاوم به رژیم چندارویی؛ پپتید ضدمیکروبی دیسینتائورین 'Dicynthaurin'؛ و یا کلاوانین‌ها (Clavanin) با فعالیت‌های ضدمیکروبی، و ضدویروسی و سمیت سلولی؛ پپتید

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

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

گلابروکینون‌های A و B به عنوان یک جلوگیری کننده فعالیت سرطانی علیه سلول‌های JB6 P^{+} Cl (۱۶۸) و مهار کننده رشد تومری (۱۶۹)؛ پرنیل هیدروکینون (prenylhydroquinone) با فعالیت مهاری علیه لوکمیای لنفوبلاستیک P۳۸۸ و فعالیت انتی‌اکسیدانتی با مهار تولید آنیون سوپراکسید در ماکروفاژهای آلوئولی ریه و تاثیر در سیستم زانتین- زانتین اکسیداز (۱۷۱) و نیز اثر ضد تکثیری علیه لوکمیای سلول موشی P۳۸۸ و اثر ضدالتهابی با مهار تولید سوپراکسید در محیط *In vitro* (۱۷۲)؛ ژرانیل هیدروکینون (geranylhydroquinone) با اثرات سیتوتوکسیسیتی علیه لوکمیای Rous سارکوما و کارسینومای ماماری در محیط *in vivo* و همچنین فعالیت ضد میکروبی علیه استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوکوس فکالیس (*S. fecalis*) (۱۷۳) و اثر ضد تکثیری علیه لوکمیای سلول موشی P۳۸۸ و اثر ضد التهابی با مهار تولید سوپراکسید در محیط *In vitro* (۱۷۲) ؛ متوکسی کونیدیول (Methoxyconidiol) با قدرت مهاری تقسیم سلول تخم انگلهای پاراسنتروس لیویدوس (*Paracentrotus lividus*) و اسفارچینوس گرانولاریس (*Sphaerechinus granularis*)؛ روزینون‌های A و B با اثر ضد التهابی در محیط *In vitro* و اثر ضدویروسی انتخابی علیه DNA ویروس HSV-1 و همچنین RNA ویروس PV-1 و همچنین اثرات ضدمیکروبی علیه باکتری *باسیلوس سابتیلیس* و قارچ تریکوفیتون منتاگروفیتس (*Trichophyton mentagrophytes*) (۱۷۲) و نیز فعالیت انتی پرولیفراتیوی علیه سلول‌های (WRL-۶۸) کبد نرمال انسانی (روسینون A)، فعالیت ضد تکثیری نسبت به سلول لوکمیای موشی P۳۸۸ و فعالیت قابل ملاحظه علیه رده سلولی نوروبلاستومای SH-SY5Y و فعالیت متوسط علیه رده‌های سلولی A ۳۷۵، A۵۴۹ و HT۲۹ (روسینون B) در این گروه قرار داده شده‌اند.

علاوه بر این از جمله کینون و یا هیدروکینون‌های به‌دست آمده از تونیکات‌ها می‌توان به کینون یا هیدروکینون‌های فارنسیله منحصر بفرد لانجیدورون‌هایی (Longithorone) همچون لانجیدورون A (Longithorone A) با فعالیت علیه سلول‌های لوکمی موشی P۳۸۸ (۱۷۵) و لانجیدورون J (longithorone J) با توان سمیت سلولی علیه رده‌های سلولی SHSY5Y (نوروبلاستوم انسانی)، HEK293T (آنتی ژن SV40 T مبدل سلول‌های کلیه جنینی انسانی) و A ۵۴۹ (کارسینومای ریه سلول غیرکوچک انسانی) و همچنین لانجیدورول‌هایی (Longithorol) چون هیدروکینون سیکلوفارنسیله، مونومر فلورسولیدها (Floresolides)، با خاصیت

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

از دیگر ترکیبات مهم این گروه متنوع می‌توان به اسکابلون‌های A–D از جمله فرم B آن با قدرت مهار تولید سوپراکسید توسط نوتروفیل‌های محرک PMA انسانی و همچنین به‌عنوان یک مهار کننده نسبتاً قوی غیرتوکسیک علیه پلاسمودیوم فالسی پاروم، سمیت سلولی ضعیف علیه رده سلولی میلوبلست L6 رت (۱۶۷) ؛ کونیتیاکینون‌های A و B با اثر بر رشد و زنده مانی رده‌های سلولی کراتینوسیت‌های پوست انسانی (رده HaCaT) و آدنوکارسینوم پستان انسانی (رده MCF-۷) و سمیت سلولی متوسط کونیتیاکینون A علیه سلول MCF-۷ اشاره نمود.

ترکیبات مختلف دیگری با ساختارهای متفاوت از تونیکات‌ها و اسیدیان دریایی در دسترس هستند. دو ترکیب استرول سولفاته به نام‌های فالوسیاسترول‌های A و B با خصوصیت تعدیل کنندگی گیرنده (PXR) (۱۷۷) و به تبع کاهش فعالیت NF-kB و التهابات روده‌ای (۱۷۸)؛ لیسوکلیبادین‌های ۱، ۲ و ۳ با ساختمان آمین حلقوی پلی‌سولفور و نیز لیسوکلیبادین‌های E و F، با هدف تولید IL-۸ (۱۸۱)؛ لپادین‌های D، E و F با خاصیت آنتی‌تریپانوزومی و آنتی‌پلاسمودیومی (۱۵۴ و ۱۸۴). کوپروردین (Coproverdine) با فعالیت سیتوتوکسیتی و ضد توموری عصاره خام (۱۸۶) ؛ بیستراتن با افزایش فعالیت وابسته به فسفولیپید PKC به‌عنوان یک پروب مفید برای مطالعه مکانیسم‌های مولکولی رشد سلول و تمایز و همچنین داروهای ضدسرطانی (۱۸۷) و همچنین ترکیب نینگالین با اثر مهاری قوی بر CK1δ، CDK5 و GSK3β کیناز (۱۸۸) از جمله ترکیبات استخراج شده از این جانوران هستند.

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

نتیجه‌گیری

در دهه‌های گذشته، تحقیقات برای پیدا کردن ترکیبات فعال زیستی جدید در میان موجودات دریایی نسبت به زمینی افزایش پیدا کرده است. در این میان تونیکات‌ها به طور قابل ملاحظه‌ای مورد توجه قرار گرفته‌اند.

قابلیت بیوسنتز این موجودات دریایی شگفت‌انگیز است. از آنجا که تلاش‌ها و تجربیات پیشین منجر به تهیه ترکیبات دارویی چون آپلیدین و دیدمنین B شد به نظر می‌رسد این موجودات دریایی ظرفیت ویژه‌ای از نظر ترکیبات فعال زیستی داشته و بتوانند سهم بیشتری از قفسه داروخانه‌ها را به خود اختصاص دهند.

References:

1.Mohebbi GH, Nabipour I, Vazirizadeh A. The Sea, the future pharmacy. Iran South Med J 2014; 17: 748-88.(Persian)

2.Nakashima K, Yamada L, Satou Y, et al. The evolutionary origin of animal cellulose synthase. Dev Genes Evol 2004; 214: 81-8.

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

performance of Prochloron sp. in symbiosis with didemnid ascidians. Symbiosis: Springer; 2002. p. 273-90.
34.Long PF, Dunlap WC, Battershill CN, et al. Shotgun cloning and heterologous expression of the patellamide gene cluster as a strategy to achieving sustained metabolite production. Chembiochem 2005; 6:1760-5.
35.Schmidt EW, Nelson JT, Rasko DA, et al. Patellamide A and C biosynthesis by a microcin-like pathway in Prochloron didemni, the cyanobacterial symbiont of Lissoclinum patella. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102: 7315-20.
36.Schupp P, Eder C, Proksch P, et al. Staurosporine derivatives from the ascidian Eudistoma toealensis and its predatory flatworm Pseudoceros sp. J Nat Prod 1999; 62: 959-62.
37.Omura S, Iwai Y, Hirano A, et al. A new alkaloid AM-2282 of Streptomyces origin taxonomy, fermentation, isolation and preliminary characterization. J Antibiot 1977; 30: 275-82.
38.Proksch P, Edrada-Ebel R, Ebel R. Drugs from the sea-opportunities and obstacles. Mar Drugs 2003; 1: 5-17.
39.Jimenez PC, Wilke DV, Ferreira EG, et al. Structure elucidation and anticancer activity of 7-oxostaurosporine derivatives from the Brazilian endemic tunicate Eudistoma vannamei. Mar Drugs 2012; 10: 1092-102.
40.Rinehart Jr KL, Kobayashi J, Harbour GC, et al. Eudistomins AQ, beta.-carbolines from the antiviral Caribbean tunicate Eudistoma olivaceum. J Am Chem Soc 1987; 109: 3378-87.
41.Kobayashi J, Cheng J, Ohta T, et al. Iejimalides A and B, novel 24-membered macrolides with potent antileukemic activity from the Okinawan tunicate Eudistoma cf. rigida. J Org Chem 1988; 53: 6147-50.
42.Makarieva TN, Dmitrenok AS, Dmitrenok PS, et al. Pibocin B, the first N-O-methylindole marine alkaloid, a metabolite from the Far-Eastern ascidian Eudistoma species. J Nat Prod 2001; 64: 1559-61.
43.Compagnone RS, Faulkner DJ, Carté BK, et al. Pentathiepins and trithianes from two Lissoclinum species and a Eudistoma sp.: inhibitors of protein kinase C. Tetrahedron 1994; 50: 12785-92.
44.Kobayashi J, Cheng JF, Ohta T, et al. Eudistomidins B, C, and D: novel antileukemic alkaloids from the Okinawan marine tunicate Eudistoma glaucus. J Org Chem 1990; 55: 3666-70.
45.Davis RA, Christensen LV, Richardson AD, et al. Rigidin E, a new pyrrolopyrimidine alkaloid from a Papua New Guinea tunicate Eudistoma species. Mar Drugs 2003; 1: 27-33.
46.Martínez-García M, Díaz-Valdés M, Ramos-Esplá A, et al. Cytotoxicity of the ascidian Cystodytes dellechiajei against tumor cells and study of the involvement of associated microbiota in the production of cytotoxic compounds. Mar Drugs 2007; 5: 52-70.
47.Rottmayr E-M, Steffan B, Wanner G. Pigmentation and tunic cells in Cystodytes dellechiajei (Urochordata, Ascidiacea). Zoomorphology 2001; 120: 159-70.
48.Shimbo K, Tsuda M, Fukushi E, et al. Dytesinins A and B, New Clerodane-type Diterpenes with a Cyclopropane Ring from the Tunicate Cystodytes sp. Tetrahedron 2000; 56: 7923-6.
49.Loukaci A, Bultel-Ponce V, Longeon A, et al. New lipids from the tunicate Cystodytes cf. dellechiajei, as PLA2 inhibitors. J Nat Prod 2000; 63: 799-802.
50.Prado MPd, Torres Y, Berlinck R, et al. Effects of marine organisms extracts on microtubule integrity and cell cycle progression in cultured cells. J Exp Mar Bio Ecol 2004; 313: 125-37.
51.Turon X, López-Legentil S, Banaigs B. Cell types, microsymbionts, and pyridoacridine distribution in the tunic of three color morphs of the genus Cystodytes (Ascidiacea, Polycitoridae). Invertebr Biol 2005; 124: 355-69.
52.López-Legentil S, Dieckmann R, Bontemps-Subielos N, et al. Qualitative variation of alkaloids in color morphs of Cystodytes (Ascidiacea). Biochem Syst Ecol 2005; 33: 1107-19.
53.Kobayashi J, Harbour GC, Gilmore J, et al. Eudistomins A, D, G, H, I, J, M, N, O, P, and Q, bromo, hydroxy, pyrrolyl and iminoazepino. beta.-carbolines from the antiviral Caribbean tunicate Eudistoma olivaceum. J Am Chem Soc 1984; 106: 1526-8.
54.Kikuchi Y, Ishibashi M, Sasaki T, et al. Iejimalides C and D, new antineoplastic 24-membered macrolide sulfates from the Okinawan marine tunicate Eudistoma cf. rigida. Tetrahedron lett 1991; 32: 797-8.
55.Bryan P, Mcclintock J, Slattery M, et al. A comparative study of the non-acidic chemically mediated antifoulant properties of three sympatric species of ascidians associated

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

82.Menna M, Fattorusso E, Imperatore C. Alkaloids from marine ascidians. Molecules 2011; 16: 8694-732.
83.Kulikov AV, Tikhonova MA, Kulikova EA, et al. A new synthetic varacin analogue, 8-(trifluoromethyl)-1, 2, 3, 4, 5-benzopentathiepin-6-amine hydrochloride (TC-2153), decreased hereditary catalepsy and increased the BDNF gene expression in the hippocampus in mice. Psychopharmacology 2012; 221: 469-78.
84.Einat M, Nagler A, Lishner M, et al. Potent antileukemic activity of the novel agents norsegoline and dibezine. Clin Cancer Res 1995; 1: 823-9.
85.Schmitz FJ, DeGuzman FS, Hossain MB, et al. Cytotoxic aromatic alkaloids from the ascidian amphicarpa meridiana and leptoclinides sp.: meridine and 11-hydroxyascididemin. J Org Chem 1991; 56: 804-8.
86.Delfourne E, Kiss R, Le Corre L, et al. Synthesis and in vitro antitumor activity of ring C and D-substituted phenanthrolin-7-one derivatives, analogues of the marine pyridoacridine alkaloids ascididemin and meridine. Bioorg Med Chem 2004; 12: 3987-94.
87.Bonnard I, Bontemps N, Lahmy S, et al. Binding to DNA and cytotoxic evaluation of ascididemin, the major alkaloid from the Mediterranean ascidian Cystodytes dellechiajei. Anticancer Drug Des 1995; 10: 333-46.
88.McCarthy PJ, Pitts TP, Gunawardana GP, et al. Antifungal activity of meridine, a natural product from the marine sponge Corticium sp. J Nat Prod 1992; 55: 1664-8.
89.Cooray NM, Scheuer PJ, Parkanyi L, et al. Shermilamine A: a pentacyclic alkaloid from a tunicate. J Org Chem 1988; 53: 4619-20.
90.Carroll AR, Cooray NM, Poiner A, et al. A second shermilamine alkaloid from a tunicate Trididemnum sp. J Org Chem 1989; 54: 4231-2.
91.Townsend NO, Jackson YA. Synthesis of 9-methyl-1 H-[1, 4] thiazino [3, 2-g] quinoline-2, 5, 10 (3 H)-trione, the B, C, D ring core of the shermilamine alkaloids. Org Biomol Chem 2003; 1: 3557-63.
92.McDonald LA, Eldredge GS, Barrows LR, et al. Inhibition of topoisomerase II catalytic activity by pyridoacridine alkaloids from a Cystodytes sp. ascidian: a mechanism for the apparent intercalator-induced inhibition of topoisomerase II. J Med Chem 1994; 37: 3819-27.
93.Bontemps N, Bry D, López-Legentil S, et al. Structures and antimicrobial activities of pyridoacridine alkaloids isolated from different chromotypes of the ascidian Cystodytes dellechiajei. J Nat Prod 2010; 73: 1044-8.
94.Rudi A, Benayahu Y, Goldberg I, et al. Alkaloid metabolites of the marine tunicate eudistomasp.: Segoline a, isosegoline a and nor-segoline. Tetrahedron lett 1988; 29: 3861-2.
95.Rudi A, Kashman Y. Six new alkaloids from the purple Red Sea tunicate Eudistoma sp. J Org Chem 1989; 54: 5331-7.
96.Shochet NR, Rudi A, Kashman Y, et al. Novel marine alkaloids from the tunicate Eudistoma sp. are potent regulators of cellular growth and differentiation and affect cAMP-mediated processes. J Cell Physiol 1993; 157: 481-92.
97.Murata O, Shigemori H, Ishibashi M, et al. Eudistomidins E and F, new β-carboline alkaloids from the Okinawan marine tunicate Eudistoma glaucus. Tetrahedron lett 1991; 32: 3539-42.
98.Luedtke NW, Hwang JS, Nava E, et al. The DNA and RNA specificity of eilatin Ru (II) complexes as compared to eilatin and ethidium bromide. Nucleic Acids Res 2003; 31: 5732-40.
99.He HY, Faulkner DJ. Eudistones A and B: two novel octacyclic alkaloids from a Seychelles tunicate, Eudistoma sp. J Org Chem 1991; 56: 5369-71.
100.Oku N, Matsunaga S, Fusetani N. Shishijimicins AC, novel enediyne antitumor antibiotics from the ascidian Didemnum proliferum 1. J Am Chem Soc 2003; 125: 2044-5.
101.Křen V, Řezanka T. Sweet antibiotics–the role of glycosidic residues in antibiotic and antitumor activity and their randomization. FEMS Microbiol Rev 2008; 32: 858-89.
102.Kokoshka JM, Capson TL, Holden JA, et al. Differences in the topoisomerase I cleavage complexes formed by camptothecin and wakayin, a DNA-intercalating marine natural product. Anticancer Drugs 1996; 7: 758-65.
103.Copp BR, Ireland CM, Barrows LR. Wakayin: a novel cytotoxic pyrroloiminoquinone alkaloid from the ascidian Clavelina species. J Org Chem 1991; 56: 4596-7.
104.Ciufolini MA, Byrne NE. The total synthesis of cystodytins. J Am Chem Soc 1991; 113: 8016-24.

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

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

156.Lee IH, Zhao C, Cho Y, et al. Clavanins, α-helical antimicrobial peptides from tunicate hemocytes. Febs Lett 1997; 400: 158-62.
157.van Kan EJ, Ganchev DN, Snel MM, et al. The peptide antibiotic clavanin A interacts strongly and specifically with lipid bilayers. Biochemistry 2003; 42: 11366-72.
158.Taylor SW, Craig AG, Fischer WH, et al. Styelin D, an extensively modified antimicrobial peptide from ascidian hemocytes. J Biol Chem 2000; 275: 38417-26.
159.Suzuki T, Takagi T, Furukohri T, et al. A calcium-dependent galactose-binding lectin from the tunicate Polyandrocarpa misakiensis. Isolation, characterization, and amino acid sequence. J Biol Chem 1990; 265: 1274-81.
160.Li JL, Han SC, Yoo ES, et al. Anti-inflammatory amino acid derivatives from the ascidian Herdmania momus. J Nat Prod 2011; 74: 1792-7.
161.Lindquist N, Fenical W, Van Duyne GD, et al. Isolation and structure determination of diazonamides A and B, unusual cytotoxic metabolites from the marine ascidian Diazona chinensis. J Am Chem Soc 1991; 113: 2303-4.
162.Li J, Jeong S, Esser L, et al. Total synthesis of nominal Diazonamides—Part 1: convergent preparation of the structure proposed for (−)-Diazonamide A. Angew Chem Int Ed Engl 2001; 40: 4765-9.
163.Fernández R, Martín MJ, Rodríguez-Acebes R, et al. Diazonamides C–E, new cytotoxic metabolites from the ascidian Diazona sp. Tetrahedron Lett 2008; 49: 2283-5.
164.Zubia E, Ortega MJ, Salvá J. Natural products chemistry in marine ascidians of the genus Aplidium. Mini Rev Org Chem 2005; 2: 389-99.
165.Menna M, Imperatore C, D'Aniello F, et al. Meroterpenes from marine invertebrates: Structures, occurrence, and ecological implications. Mar Drugs 2013; 11: 1602-43.
166.Howard BM, Clarkson K, Bernstein R. Simple prenylated hydroquinone derivatives from the marine urochordate aplidiumcalifornicum. Natural anticancer and antimutagenic agents. Tetrahedron Lett 1979; 20: 4449-52.
167.Chan ST, Pearce AN, Januario AH, et al. Anti-inflammatory and antimalarial meroterpenoids from the New Zealand ascidian Aplidium scabellum. J Org Chem 2011; 76: 9151-6.
168.Shubina LK, Fedorov SN, Radchenko OS, et al. Desmethylubiquinone Q 2 from the Far-eastern ascidian Aplidium glabrum: structure and synthesis. Tetrahedron lett 2005; 46: 559-62.
169.Fedorov SN, Radchenko OS, Shubina LK, et al. Anticancer activity of 3-demethylubiquinone Q2. In vivo experiments and probable mechanism of action. Anticancer res 2008; 28: 927-32.
170.Garrido L, Zubía E, Ortega MJ, et al. New meroterpenoids from the ascidian Aplidium conicum. J Nat Prod 2002; 65: 1328-31.
171.Cotelle N, Moreau S, Bernier J, et al. Antioxidant properties of natural hydroquinones from the marine colonial tunicate Aplidium californicum. Free Radic Biol Med 1991; 11: 63-8.
172.Appleton DR, Chuen CS, Berridge MV, et al. Rossinones A and B, biologically active meroterpenoids from the Antarctic ascidian, Aplidium species. J Org Chem 2009; 74: 9195-8.
173.Benslimane A, Pouchus Y, Le Boterff J, et al. Substances cytotoxiques et antibacteriennes de l'ascidie Aplidium antillense. J Nat Prod 1988; 51: 582-3.
174.Simon-Levert A, Menniti C, Soulère L, et al. Marine natural meroterpenes: synthesis and antiproliferative activity. Mar Drugs 2010; 8: 347-58.
175.Manners GD. The hydroquinone terpenoids of Cordia elaeagnoides. J Chem Soc, Perkin Trans 1 1983: 39-43.
176.Issa HH, Tanaka J, Rachmat R, et al. Floresolides, new metacyclophane hydroquinone lactones from an ascidian, Aplidium sp. Tetrahedron lett 2003; 44: 1243-5.
177.Imperatore C, D'Aniello F, Aiello A, et al. Phallusiasterols A and B: two new sulfated sterols from the Mediterranean tunicate Phallusia fumigata and their effects as modulators of the PXR receptor. Mar Drugs 2014; 12: 2066-78.
178.Fiorucci S, Distrutti E, Bifulco G, et al. Marine sponge steroids as nuclear receptor ligands. Trends Pharmacol Sci 2012; 33: 591-601.
179.Kasheverov IE, Shelukhina IV, Kudryavtsev DS, et al. 6-Bromohypaphorine from marine Nudibranch mollusk Hermissenda crassicornis is an agonist of human α7 nicotinic acetylcholine receptor. Mar Drugs 2015; 13: 1255-66.
180.Imperatore C, Aiello A, D'Aniello F, et al. New bioactive alkyl sulfates from Mediterranean tunicates. Molecules 2012; 17: 12642-50.

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

ISMJ 2015; 18(4): 845-897

Review Article

Marine Tunicate, the Electuary of Mithridates

GH. Mohebbi [1*], SS. Arshadi [1], I. Nabipour [1], KH. Pourkhalili [3]

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

[2] Department of Physiology, Faculty of Medicine, BushehrUniversity of Medical Sciences, Bushehr, Iran

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

Absract

Tunicates are a large group of marine animals; and have been named "tunicate" because of cellosic outer covering called a tunic. They are divided into four major classes of the ascidians, thaliaceans, appendicularians and Sorberacea. Ascidians are the most diverse tunicate group. They are a rich source of secondary metabolites. Alkaloids are the major class of this compounds that mostly, display biological activity. Pyridoacridine alkaloids have a significant biological activities and their main mechanism is DNA cleavage inhibition by reactive oxygen species (ROS). The pyrroloacridine alkaloids are mostly cytotoxic; and also, indole alkaloids have numerous biological properties such as potent antiviral, anti-inflammatory and cytotoxicity activities. Pyrrole Alkaloids exhibited several biological properties, like strong calmodulin antagonistic, antileukemic, inhibiting Na^+/K^+ ATPase, activating the octomyosin ATPase, and inducing release of Ca^{2+} from sarcoplasmic reticulum. Tunicates are a rich source of peptides, cyclic oligopeptides and depsipeptides such as patellamides, Didemnin, Iodocionin, Apliamides, Halocidin, Dicynthaurin or Clavanin, with significant biological activities. Some compounds extracted from tunicates such as, Glabruquionones, prenylhydroquinone, geranylhydroquinone, Longithorone, scabellones, and conithiaquinones have different structures of linear or cyclic hydroquinone and quinones. They possess a wide range of biological activities as strong anti- tumor, anti-leukemia, anti-oxidant, anti-viral, and selective cytotoxicity properties. Other numerous compounds with unique structures and different biological activities such as Phallusiasterols with modulating the PXR receptor; Lepadins with antiplasmodial and antitrypanosomal properties; Coproverdine with cytotoxic and anti-tumor activity; and Ningalin with a strong inhibitory effects on CK1δ, CDK5 and GSK3β kinase, have been extracted from these animals. A large diversity of biological active compoundes from marine tunicates explains this realty that they have a large capacity to search and devalopement new marine medicinal compounds. It is hoped that in the future, marine drugs, have a greater portion in the drugstore shelves.

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

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