دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال هجدهم، شماره ۴، صفحه ۹۱۶ – ۸۹۸ (مهر و آبان ۱۳۹۴)

ISMJ 2015;18(4): 898-916

سموم و خواص دارویی شاخه سنیداریا

زهرا امینی‌خوئی [1*]

[1] مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

(دریافت مقاله: ۹۴/۵/۳- پذیرش مقاله: ۹۴/۶/۵)

چکیده

ارگانیسم‌های دریایی، منابع غنی از ترکیبات فعال زیستی هستند و به دلیل پتانسیل استفاده از آن‌ها در بیوتکنولوژی، در تمام دنیا مورد توجه زیست شناسان و شیمیدان‌ها قرار گرفته‌اند. تنها در طول دهه اول قرن ۲۱، بیش از ۲۰۰۰ مولکول از شاخه سنیداریا شناسایی شد. شاخه سنیداریا (مرجان‌ها، بادبزن‌های دریایی، شقایق‌های دریایی، عروس دریایی و هیدرها)، دارای بیش از ۱۰۰۰۰ گونه است که در زیستگاه‌های آبی زندگی می‌کنند. سنیداریاها، قدیمی ترین جانوران سمی هستند. در این شاخه، بیشترین مطالعات سم‌شناسی روی کلاس آنتوزوا صورت گرفته است. تاکنون، بیشترین تعداد ترکیبات فعال از مرجان‌های نرم راسته آلکوناسه و گورگوناسه متعلق به کلاس آنتوزوا تولید شده است. تا امروز، تعداد نامحدودی از ترکیبات شیمیایی شامل: استروئیدها، دی ترپنوئیدها و سزکویی ترپنوئیدها از سنیداریاها جداسازی شده که فعالیت‌های زیستی مانند ضد میکروبی، ضد سرطانی و سیتوتوکسیک نشان داده‌اند. در این مطالعه، برخی از تحقیقات صورت گرفته بر روی ترکیبات امیدبخش جداسازی شده از سنیداریاها را مرور می‌کنیم.

واژگان کلیدی: ارگانیسم‌های دریایی، شاخه سنیداریا، جانوران سمی، فعالیت ضد سرطانی

---

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

Email: zamini_41@yahoo.com

*این پروژه با حمایت‌های بنیاد ملّی نخبگان در قالب برنامهٔ پسادکتری جایزهٔ علامه طباطبایی انجام پذیرفت.

مقدمه

اکوسیستم‌های دریایی، از نظر تنوع زیستی یکی از پیچیده‌ترین و غنی‌ترین اکوسیستم‌ها هستند. شرایط خشن و ناملایم فیزیکی و شیمیایی محیط می‌تواند عامل محرک تولید مولکول‌های متنوع با ساختار منحصر به فرد باشد (۱). این مولکول‌های دریایی دامنه متنوعی از فعالیت های بیولوژیک را از خود نشان می‌دهند. با وجود اینکه کار بر روی ترکیبات فعال زیستی از منابع دریایی تقریباً از سال ۱۹۶۰ آغاز گردیده تاکنون نزدیک به ۲۰۰۰۰ ترکیب مختلف کشف شده است. در چهل سال گذشته، مهم‌ترین پیشرفت‌ها در کشف داروهای دریایی برای آزمون و کارآزمایی در درمان سرطان بوده است. علاوه بر خواص ضد سرطانی، خواص ضدمیکروبی این ترکیبات نیز بسیار مورد توجه قرار گرفته است. این منابع منحصر به فرد پتانسیل کاربرد در صنعت، مواد آرایشی و مواد غذایی را نیز دارند (۲). با وجود تعداد زیاد ترکیبات فعال زیستی، مقدار بسیار کمی از این ترکیبات در مقیاس تجاری تولید می‌شوند و این به دلیل پیچیدگی بسیار بالای این ترکیبات است.

شاخه سنیداریا

شاخه سنیداریا، یکی از بزرگ‌ترین و متنوع‌ترین گروه‌های بی‌مهره دریایی هستند. این گروه شامل بیش از ۱۰۰۰۰ گونه است (۳). اندازه این جانوران می‌تواند از ۱ سانتی‌متر در *Hydra spp* تا ۲ متری در عروس دریایی (*Cyanea capillata*) (یال شیری یا ژله مو) متغیر باشد. میزان خطر و سم این موجودات برای انسان نیز بسیار متغیر است. از گونه‌های کاملاً بی خطر تا گونه‌های بسیار خطرناک مانند عروس دریایی جعبه‌ای استرالیایی (*Chironex fleckeri*) که تنها تماس کوتاه تانتاکول‌های آن با انسان باعث مرگ می‌شود. بیشتر سنیداریاها در آب‌های شور و در اعماق متفاوت زندگی می‌کنند؛ در حالی که تنها ۴۰ گونه آن‌ها که اکثراً هیدروزواها هستند، در آب‌های شیرین زندگی می‌کنند (۴). علی‌رغم تفاوت‌های زیاد در اندازه، سمیت، زیستگاه و ریخت‌شناسی، وجوه مشترکی نیز در این گروه وجود دارد. ساختار دو لایه‌ای اکتودرم و اندودرم به همراه ماتریکس مزوگلیا، سیستم عصبی- عضلانی و سیستم‌های حسی، از ویژگی‌های مشترک این گروه می‌باشد. سنیداریاها، دارای رنگ‌های روشن و غنی از مواد غذایی هستند. وجود ترکیبات سمی در بدن این موجودات، احتمال شکار شدن آن‌ها توسط دیگر موجودات را پایین می‌آورد. از طرف دیگر از این ترکیبات سمی برای به دام انداختن شکار استفاده می‌شود (۵ و ۶).

تکامل نژادی مرجان‌ها

بر اساس اطلاعات DNA میتوکندری و چرخه زندگی، سنیداریاها به دو زیر شاخه متمایز آنتوزوا (Anthozoa) و مدوزوا (Medusozoa) تقسیم می‌شوند. آنتوزوا، DNA میتوکندری حلقوی داشته که مشابه دیگر متازوا هستند (۶ و ۷)؛ در حالی که مدوزوا میتوکندری خطی دارند. اعضاء کلاس مدوزوا، هیدروزوا، اسکیفوزوا، کوبوزوا و استاروزوا چرخه زندگی سه بخشی دارند: یک لارو پلانولا شناگر آزاد، یک مرحله پولیپ ساکن و یک مرحله مدوز جنسی پلاژیک. در آنتوزوا مرحله مدوز از بین رفته است و پولیپ ساکن مستقیما وارد مرحله جنسی می‌شوند (۸).

زهر سنیداریاها، زهر باستانی

سنیداریاها، قدیمی‌ترین جانوران سمی هستند. علی‌رغم داشتن آناتومی ساده، این موجودات قادر به دام انداختن

شکار و دفع خطر شکارچیان بسیار پیچیده‌تر از خود هستند. این توانمندی در آن‌ها به دلیل دارا بودن نماتوسیت‌های ویژه و پیچیده و سمومی مانند آنزیم‌ها، توکسین‌های منفذساز و نوروتوکسین‌ها می‌باشد (۹ و ۱۰). آنزیم‌ها، شامل پروتئین‌های لیپولیتیک و پروتئولیتیک هستند که بافت شکار را کاتابولیزه می‌کنند. توکسین‌های منفذساز، در غشاء سنیداریاها منافذ بزرگ ایجاد کرده و از طریق لیز اسمزی باعث مرگ سلول می‌شوند. نوروتوکسین‌ها، فعالیت کانال‌های یونی را افزایش تغییر می‌دهند. علاوه بر این بعضی از سموم سنیداریاها حاوی آمین‌های بیوژنیک مانند سروتونین، هیستامین، باندوزین (Bunodosine) هستند که باعث گشادشدن عروق میزبان می‌شوند. سیستم حمله و دفاع در سنیداریاها بسیار سریع و کارآمد است و در بعضی موارد حتی در چند دقیقه تا یک ساعت ممکن است باعث مرگ انسان شود. پیچیدگی ترکیبات سموم این جانوران نشان دهنده تاریخچه تکاملی باستانی سم در این جانداران است. بنابراین، این سموم ارزش بالایی برای تولید دارو و درمان بیماری‌ها دارند (۱۱).

سیستم انتقال سم در سنیداریاها

نماتوسیت‌ها سامانه منحصر به فردی هستند که در شاخه سنیداریاها یافت می‌شوند. هر نماتوسیت شامل کپسولی پر از مایع است که حاوی یک رشته بوده و در زمان تحریک پرتاب می‌شود. نماتوسیت‌ها، شامل عناصر ساختاری و ترکیب‌های فعال زیستی و سم هستند. این سیستم برای فریب، به زانو در آوردن و هضم طعمه و همچنین برای پیشگیری و دفع شکارچیان و رقبا مورد استفاده قرار می‌گیرند (۹). نماتوسیت‌ها در قسمت‌های مختلف بدن سنیداریاها پراکنده شده‌اند. سنیدوسیت‌ها، شامل یک لوله تو خالی است که رشته‌های مسلح شده در آن جای گرفته‌اند. این اندامک‌های ویژه در سلول‌های خاصی به نام سنیدوبلاست شکل گرفته و ترشحات آن‌ها از دستگاه گلژی منشاء می‌گیرد (۱۲). نماتوسیت‌ها قبل از مهاجرت به سطح تانتاکول‌ها تغییرات ساختاری بیشتری را متحمل می‌شوند. نماتوسیت‌های نفوذی در همه مرجان‌ها یافت می‌شوند و از نظر مورفولوژیکی و عملکرد بسیار متنوع‌اند. آن‌ها اولین سلاح برای به دام انداختن صید می‌باشند. نماتوسیت‌ها دارای کپسول‌های حاوی سم هستند که این سم از ترکیبات متفاوت و پیچیده‌ای ساخته شده است. اگر چه سموم نوروتوکسین از اندام‌های دیگر نیز قابل ترشح است. بیشتر مطالعات توکسیکولوژی بر روی آنتوزواها و به‌طور ویژه در شقایق‌های دریایی صورت گرفته است (۱۰ و ۱۳). قسمت اعظم سم سنیداریاها، یک مخلوط پیچیده از سم به همراه پلی‌پپتیدهای آنتی ژن و آنزیم‌های با وزن مولکولی متفاوت است که ممکن است پاتوژن انسانی باشند. این سموم معمولاً یک یا چند فعالیت بیولوژیک زیر را تحت تأثیر قرار می‌دهند.
۱. تأثیر مایوتوکسیک بر روی قلب ۲. پرخونی عروق ریوی ۳. پرخونی عروق قلبی ۴. نکروزهای پوستی ۵. اثر همولیتیک ۶. اثر نوروتوکسیک. همه این فعالیت‌های بیولوژیک می‌توانند با واکنش‌های حساسیت شدید همراه شده و در بعضی موارد منجر به مرگ انسان شوند (۱۴).

مکانیسم اثر سم

مکانیسم تخلیه نماتوسیت‌ها در پاسخ به محرک‌های خارجی (مکانیکی و شیمیایی) هنوز کاملاً شناخته شده نیست. تنها نظریه تنش اسمزی بیان می‌کند که هر گاه نماتوسیت در معرض محلول خارجی و پس از آن

کاتیون‌های کپسول قرار می‌گیرد فشار اسمزی مایع درون کپسول به طور موقت افزایش می‌یابد. تفاوت فشار اسمزی بین دیواره کپسول و رسیدن آن به آستانه بحرانی باعث تخلیه نماتوسیت‌ها می‌شود (۱۷-۱۵).

مشخصات ظاهری و تفاوت‌های نماتوسیت‌ها فاکتور مناسبی برای رده‌بندی و تمایز گونه‌های نزدیک به هم می‌باشد. به عنوان مثال، وجود اسپوروسیست‌ها مشخصه گروه آنتوزوا می‌باشد. علاوه بر آن فراوانی نسبی انواع نماتوسیت‌ها همراه با تغییر در اندازه بدن در چندین جمعیت ممکن است با فاکتورهای محیطی مانند اکوسیستم و اندازه طعمه ارتباط داشته باشد (۱۸).

ترکیبات سم در سنیداریاها

از اوایل قرن ۲۰، آزمایشات و مشاهدات کلینیکی در مورد تنوع سموم سنیداریاها انتشار یافت. ترکیبات سم، از مولکول‌های کاملاً غیرپروتیئنی تا پروتیئن با وزن بالا متغییر است. جالب است که بعضی ترکیبات سموم مانند آرسنال که در حیوانات دیگر دیده می‌شوند، در سم سنیداریاها نیز وجود دارند. مهم‌ترین مثال قابل توجه پپتیدهای کونتز هستند که در شقایق‌های دریایی، مارها، حشرات، عقرب‌ها، عنکبوت‌ها، لاک‌پشت‌ها نیز وجود دارند (۱۹) مثال دیگر، سموم مسدود کننده کانال‌های پتاسیم Kv1 هستند. همان طور که ذکر شد سموم مرجان‌ها شامل آنزیم‌ها، توکسین‌های منفذساز و نوروتوکسین ها است (۲۰).

آنزیم‌ها

فسفولیپاز Phospholipase A2

فعالیت فسفولیپاز در تانتاکول‌های هموژنیز شده سنیداریاهای آنتوزوا، اسکیفوزوا، هیدروزوا و کوبوزوا مشاهده شده است (۲۱). این آنزیم باند sn-2 acyl گلیسروفسفولیپید را هیدرولیز کرده و اسیدهای چرب شامل آراشیدونیک اسید و لیزوفسفولیپید (lysophospholipid) را تولید می‌کند (۱۴ و ۲۲).

این واکنش به طور معمول در بافت پستانداران برای عملکردهایی مانند کاتابولیسم چربی، التهاب، انتقال سیگنال و بازسازی فسفولیپید صورت می‌گیرد. خاصیت سم زایی PLA2 در سنیداریاها برای دفاع و بی‌تحرک کردن و هضم طعمه به کار می‌رود (۲۳).

متالوپروتئاز Metalloproteases

متالوپروتئازها، مهم‌ترین ترکیبات سم موجودات خشکی زی مانند هزار پاها، مارها و کنه‌ها هستند (۱۹). آن‌ها باعث ایجاد خونریزی و نکروز از طریق تجزیه ماتریکس خارج سلولی و ممانعت از لخته شدن خون می‌شوند. این عارضه می‌تواند با نشانه‌های مانند آسیب‌های پوستی، ادم، تاول و التهاب همراه باشد (۲۴). متالوپروتئازها در سم عروس‌های دریایی مانند *Stomolophus meleagris* و *Chironex fleckeri* گزارش شده‌اند (۲۵ و ۲۶). متالو پروتئاز وابسته به روی در نماتوسیت‌های شقایق دریایی *Nematostella vectensis* مشاهده شده است (۲۷). این ترکیبات از پروتیئن مورفوژنز استخوان (Bone Morphogenic Protein) منشأ گرفته‌اند (۲۸).

توکسین‌های منفذساز Pore forming toxins (PFTs)

به نظر می‌رسد توکسین‌های منفذساز در سم تمام سنیداریاها وجود دارد. مکانیسم عمل این سموم از طریق نفوذ به داخل سلول‌های هدف است. با این روش که باعث انتشار مولکول‌های کوچک و املاح و به هم زدن تعادل اسمزی و در نتیجه لیز سلولی می‌شود. توکسین‌های منفذساز ساختار دو گانه دارند.

۱- ساختار محلول در آب پایدار که مونومر است و با گیرنده‌های سلول هدف باند می‌شود. ۲- ساختار باند شده با غشاء شامل مولکول‌های الیگومر که منافذ غشاء سراسری را می‌سازند (۲۹).

۱- اکتینوپورین‌ها Actinoporins

اکتینوپورین‌ها، توکسین منفذساز آلفا هستند که بیشتر در آنتوزوا و هیدروزوا حضور دارند. آن‌ها پروتئین‌های پایه هستند که تقریباً دارای وزن مولکولی ۲۰ کیلودالتن هستند. اکتینوپورین‌ها، انواع مختلف سموم و مواد زیست فعال که مانع فعالیت قلبی و عروقی و تنفسی در موش هستند را تولید می‌کنند (۳۰). این ترکیبات باعث لیز شدن گلبول‌های قرمز در مرغ، گوسفند و انسان می‌شوند. چندین مطالعه، گزارش دادند که اکتینوپورین‌ها به طور اختصاصی با اسفنگومیلین‌های غشاء فعل و انفعال نشان می‌دهند (۳۱).

۲- سم‌های عروس دریایی Jellyfish (JFTs) Toxins

این گروه از توکسین‌ها، ابتدا از عروس دریایی کوبوزوا، *Carybdea alata* با نام CAH1 و یا CaTX-A/B جداسازی شدند (۳۲). در *Carybdea rastoni* نیز با نام CrTX-A/B، CqTX-A گزارش شدند (۳۳). اعضاء این گروه دارای مولکول‌های پروتئین پایه با وزن مولکولی ۴۰ تا ۴۶ کیلو دالتن هستند که دارای فرم α و β می‌باشند. مکانیسم فرضی این گروه شکل‌گیری منافذ با الیگومریزاسیون چندین آلفا هلیکس آب دوست و آب گریز در ناحیه N-terminal است که در نتیجه تغییر در غشاء پلاسما و مرگ سلولی را باعث می شود نکته جالب این است که اعضاء این خانواده از توکسین‌ها به‌طور اختصاصی بافت خاصی از مهره‌داران را هدف قرار می‌دهند (۳۴).

۳- سم‌های هیدرالیزین Hydralysins-Related Toxins

اخیراً در یک مطالعه توکسین‌های منفذساز بتا مستخرج از اندودرم سلول‌های هیدر *Chlorohydra viridissima* گزارش شد (۳۵). این توکسین غیر نماتوسیت از بدن جاندار در هنگام تغذیه ترشح می‌شود که نشان دهنده نقش آن در لیز کردن بافت شکار است. این توکسین‌ها در فسفولیپید و کربوهیدرات غشاء فعال نیستند بلکه به گیرنده‌های ویژه در غشاء متصل شده و منفذ را شکل می‌دهند (۳۶).

۴- کمپلکس پرفورین مهاجم غشاء Membrane Attack Complex-Perforin

این گروه از توکسین‌های منفذ ساز بتا، در سم شقایق‌های دریایی *Phyllodiscus semoni* و *Actinaria villosa* یافت شده‌اند. این پروتئین‌ها در سیستم کمپلمان تولید کننده سلول‌های T وNK وجود دارند. این ترکیبات یک منفذ عبوری در سلول‌های هدف ایجاد می‌کنند و باعث آپوپتوز و مرگ سلول می‌شوند.

نوروتوکسین‌ها *Neurotoxins*

نوروتوکسین‌های سنیداریاها (توکسین کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ) گروهی از پپتیدها با وزن مولکولی پایین هستند. این گروه بیشتر در شقایق‌های دریایی تولید می‌شوند و نقش بسیار مهمی در بی حرکت کردن طعمه این جانوران ایفا می‌کنند (۳۷). این گروه، از طریق تغییر دریچه کانال سدیم و یا مسدود کردن دریچه کانال پتاسیم در غشاءهای تحریک‌پذیر و تحریک ناپذیر اعصاب حسی، قلب و ماهیچه‌های اسکلتی پتانسیل عمل را

طولانی می‌کنند. این امر باعث می‌شود سلول‌ها بیش فعال شده و حجم زیادی انتقال دهنده عصبی در سیناپس آزاد کنند. بعضی از نوروتوکسین‌های پلی‌پپتید سنیداریاها، گیرنده‌های وانیلوئیدی نوع ۱ Vanilloid Receptor 1(TRPV1) و کانال‌های یونی acid-sensing ion channel 3 (ASIC3) که مسبب ایجاد و انتقال درد هستند را مهار می‌کنند. بنابراین، این پپتیدها ابزاری امیدوار کننده برای داروهای جدید مسکن می‌باشند (۳۸).

پپتیدهای غنی از سیستئین Small Cysteine-Rich Peptides(SCRiPs)

پپتیدهای غنی از سیستئین، یک گروه تازه کشف شده از نورونوکسین‌ها می‌باشند که از اکتودرم مرجان‌های آبسنگ‌ساز *Acropora millepora* گزارش شدند. این گروه اولین خانواده پپتیدهای نوروتوکسین هستند که از مرجان‌های راسته Scleractinia جداسازی شدند (۳۹).

مهار کننده‌های ASIC Inhibitors

ASIC، کانال‌های انتخابی سدیم هستند که در سیستم نورون‌های محیطی قرار دارند. اخیراً گزارش شده است که یک پپتید جدید با نام π-AnmTX Ugr 9a-1 از سم شقایق دریایی *Urticina grebelnyi* کانال‌های ASIC را هدف قرار می‌دهد (۴۰).

مهار کننده‌های TRPV1

TRPV1، کانال‌های کاتیونی غیرانتخابی هستند که در سیستم نورون‌های محیطی و مرکزی قرار دارند. این گروه در زمان تحریک التهابی پاسخ‌های نورونی ایجاد می‌کنند. این گروه یکی از مهم‌ترین مولکول‌های تحریک کننده درد می‌باشند. اولین پپتید مهار کننده TRPV1، ترکیب τ-SHTX-Hcr2b (APHC1) بود که از سم شقایق‌های دریایی *Heteractis crispa* جداسازی شد. این ترکیب نوروتوکسین جدید، یکی از امید بخش‌ترین مدل‌ها برای طراحی نسل جدیدی از داروهای مسکن است (۴۱).

ترکیبات زیست فعال غیرپروتئینی *Non-Protein Bioactive Components*

علاوه بر پروتئین و ترکیبات پپتیدی که در بالا ذکر شد، گروهی از ترکیبات فعال دارویی با وزن مولکولی پایین در سم سنیداریاها یافت شده است. برای مثال، در آب منطقه‌ای که هیدر در معرض تحریک الکتریکی قرار گرفت مقدار بسیار بالایی از 5-(5-HT, serotonin)-hydroxytryptamine یافت شد (۴۲). احتمالاً مواد مشتق شده از نماتوسیت‌ها باعث ایجاد درد در صید می‌شوند و این یک واکنش دفاعی است. در تانتاکول‌های هموژنیزه شده شقایق دریایی *Anemonia viridis* نیز مقادیری هیستامین یافت می‌شود (۴۳). سروتونین، مانند هیستامین درد وحشتناکی ایجاد کرده و نفوذپذیری عروق را افزایش می‌دهد (۴۴). همچنین باندوزین نیز که یک N- اسیل امین اسید است از سم شقایق دریایی *Bunodosoma cangicum* خالص شده است. این ترکیب با فعال سازی گیرنده‌های سروتونین فعالیت ضددردی قوی از خود نشان می‌دهد (۴۵).

Caissarone، نیز که یک پورین چهار تایی است از شقایق دریایی *Bunodosoma caissarum* و از طریق استخراج کل بدن در استون جداسازی شده است (۴۶).

پالی توکسین (Palytoxin)، یک توکسین بسیار قوی غیر پروتئینی است که معمولاً از مرجان‌های نرم راسته *Zoantharia* و به ویژه دو جنس *Palythoa* و *Zoanthus* و شقایق دریایی

Radianthus macrodactylus جداسازی شده است (۴۷). واکنش پالی توکسین با پمپ سدیم و پتاسیم ATPase در هر بافت تحریک‌پذیر باعث انتقال غیرفعال می‌شود که باعث می‌شود یون‌های پتاسیم به خارج و یون سدیم به داخل جریان یافته و غشاء شدیداً دپلاریزه و بافت منقبض می‌شود (۴۷ و ۴۸).

پالی توکسین‌ها، فعالیت ضد سرطانی در برابر سلول‌های سرطانی سر و گردن از خود نشان می‌دهند (۴۹). مکانیسم این عمل از طریق از بین بردن رشته‌های اکتین و آپوپتوز است. بر عکس، پالی توکسین‌ها با اختلال در تنظیم سیگنال‌های سلولی می‌توانند عامل گسترش تومورها باشند (۵۰).

در طول دهه اخیر، چندین سیتولیزین و مهارکننده پروتئاز از شقایق دریایی جداسازی شدند. Equinatoxin II (EqT II)، پروتئین‌های منفذساز هستند که سمیت زیادی برای سلول‌های (L1210 leukaemia cell lines) دارد (۵۱).

Equistatin مهار کننده قوی پروتیناز papain-like cysteine و آسپارتیک پروتیناز کاتپسین D است. بیان و ترشح زیاد کاتپسین D در سلول‌های سرطان پستان مشاهده شده است (۵۲).

اخیراً فعالیت آنتی‌بوتیریل کولین استراز (antibutyrylcholinestrasic) در سم خالص استخراج شده از تانتاکول‌های عروس دریایی مدیترانه‌ای *Pelagia noctiluca* مشاهده شد. مهار بوتیریل کولین استراز در سیستم اعصاب مرکزی برای درمان بیماری آلزایمر مفید است (۵۳).

خوشبختانه، سم بسیاری از سنیداریاها قادر به نفوذ به پوست انسان نمی‌باشد. علاوه بر این، نیش بسیاری از گونه‌ها قادر به سوراخ کردن بافت انسان نیست و تنها یک التهاب ناچیز و یا احساس سوزش ایجاد می‌کند. در مقابل تماس با گروه‌هایی مانند، عروس‌های دریایی و شقایق‌های دریایی باعث درد بسیار شدید و آسیب بافتی و در مواردی حتی ایست قلبی و مرگ می‌شود. سم این جانوران خطرناک بافت‌های مانند اپیدرم، درم، عروق، سیستم لنفوسیتی و در بعضی موارد ساختار زیر جلدی و عضلانی را هدف قرار می‌دهد (۴۴) و باعث ایجاد پاسخ‌های ایمنی سریع و یا تأخیری می‌شود (۵۴). نشانه‌های آسیب دیدگی با سم بستگی به محتویات سم، حجم تزریق سم، سلامت بیمار و زمان تماس تانتاکول با پوست دارد (۴۴). یکی از مهم‌ترین مراحل درمان انسان آسیب دیده، استفاده از محلول‌هایی مانند اوره، آب دریا و سرکه برای ممانعت از ورود بیشتر نماتوسیت است و همچنین باید سعی شود تا تانتاکول‌های باقی مانده بر روی پوست فرد زخمی از بدن فرد جدا شود. برای برداشتن نماتوسیت‌های غیرفعال و تانتاکول‌های چسبیده بر روی بدن و کاهش درد نیز می‌توان از آب دریا، سرکه و یا اوره استفاده کرد (۵۵ و ۵۶).

سلاح‌های قدیمی برای جنگ‌های جدید

در ادامه این مطالعه، به بررسی برخی مطالعات صورت گرفته در مورد ترکیبات فعال زیستی شاخه سنیداریاها می‌پردازیم.

کلاس آنتوزوا Class Anthozoa

کلاس آنتوزوا در حال حاضر شامل ۱۰ راسته و بیش‌تر از ۷۵۰۰ گونه شناخته شده است (در حدود ۲/۳ از کل سنیداریاها). در میان شاخه آنتوزوا دو راسته Alcyonacea (مرجان‌های نرم) و Gorgonacea (بادبزن‌های دریایی) دارای بیشترین ترکیبات فعال زیستی دریایی می‌باشند. اگرچه، دیگر گروه‌ها مانند Actiniaria (شقایق‌های دریایی) و

Scleractinia (مرجان‌های سخت) نیز مقادیر مناسبی از ترکیبات فعال زیستی تولید می‌کنند (۶۰-۵۷).

راسته *Alcyonacea* (مرجان‌های نرم)

مرجان‌های نرم منبع غنی از متابولیت‌های ثانویه، مانند دی‌ترپن‌ها (diterpenes)، سزکویی‌ترپن (sesquiterpenes)، فوران دی‌ترپن‌ها (furanoditerpenes)، ترپنوئیدها (terpenoids)، کاپنیلین‌ها (capnellenes) و استروئیدها (steroids) هستند. از مرجان‌های نرم *Lobophytum*، *Sinularia*، *Sarcophyton*، (۶۱)، *Capnella* (۶۲) و *Dendronephthya* (۶۳) فعالیت سیتوتوکسیک (۶۴ و ۶۵)، ضد التهابی (۶۶ و ۶۷)، ضد سرطانی (۶۸ و ۶۹)، ضد میکروبی (۷۰) گزارش شد. مرجان‌های نرم، خانواده Nephtheidae به دلیل دارا بودن ترکیبات سزکویی‌ترپن و کاپنیلین معروفند. بعضی سزکویی‌ترپن‌های جداسازی شده از *Capnella imbricate* فعالیت ضدالتهابی و دی هیدروکسی کاپنلین (capnell -9(12)–ene-8β,10α-diol) استخراج شده از *Dendronephthya rubeola* فعالیت خوبی در برابر رده سلولی فیبروبلاست موش (L-929، GI50 6.8 µM/L) نشان می‌دهند (۶۳).

Nephthea chabroli یک ترکیب نورسزکویی‌ترپن chabranol، تولید می‌کند که خاصیت سیتوتوکسیتی متوسط در برابر P-388 (سلول لوسمی لنفوسیتی) نشان می‌دهد (۷۱). *Nephthea erecta* دو پروتیئن با پاسخ متوسط ضد التهابی oxygenated ergostanoids ۱ و ۳ تولید می‌کند. این ترکیب‌ها در غلظت ۱۰ میکرومول سطح آنزیم نیتریک اکساید سنتاز را پایین می‌آورند (۷۲). گونه‌های جنس *Xenia* از خانواده Xeniidae منبع غنی از دی ترپنوئیدها هستند. Xeniolides I جداسازی شده از *Xenia novaebrittanniae* فعالیت ضد میکروبی در غلظت ۱/۲۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر در برابر *Escherichia coli ATCC* و *Bacillus subtilis* دارد (۷۳). Blumiolide C، یک دی ترپنوئید از *Xenia blumi* است که فعالیت سمی قوی در برابر سلول‌های لنفوسیتیک موش و روده بزرگ انسان نشان داد (۷۴).

Crassocolides ،Polyoxygenated cembranoids H–M، از Sarcophyton crassocaule، در برابر سلول‌های مدولابلاستوما سرطانی فعالیت سیتوتوکسیک نشان داد. در حالی که M و Crassocolides I فعال‌تر بودند (۷۵). مثال دیگر از عامل ضد سرطان جدید cembranolide diterpene استخراج شده از *Lobophytum cristagalli* است که دارای فعالیت بازدارندگی قوی بر روی farnesyl protein transferase (FPT) است که این عامل تنظیم کننده تکثیر و تمایز سلولی است (۷۶).

Klyxum simplex، ترکیبات دی‌ترپن مانند سیمپلیکسین E تولید می‌کند که در غلظت ۱۰ میکرومول به طور قابل توجهی سطح پروتیئن iNOS و COX-2 را کاهش داد. این گونه همچنین دو ترکیب دی‌ترپن با خواص متوسط سمیت سلولی در برابر سلول‌های سرطان کولون انسانی تولید می‌کند (۷۷).

Klysimplexin B سمیت سلولی برای سلول‌های سرطانی شده سینه (MDA-MB-231 and MCF-7)، شش (A549) و لثه (Ca9-22) ایجاد می‌کند (۷۸). در گونه *Sinularia sp.*، ترکیب tetraprenylated spermine جدا سازی شده، عامل

مهارکننده فعالیت هیدروژن و پتاسیم ATPase است (۷۹).

از مرجان‌های نرم گونه‌های *Menella sp.* و *Lobophytum crissum* به ترتیب *menelloide E* و *lobocrassin F* جداسازی شد، که مهارکننده الاستاز در نوتروفیل‌های انسانی بودند (۸۰). همچنین عصاره آلی استخراج شده از گونه *Menella sp* تولید آنیون‌های سوپراکسیداز را مهار کرد (۸۱ و ۸۲).

جنس *Clavularia*، حاوی متابولیت‌های ثانویه با ساختار منحصر به فرد و فعالیت‌های زیستی قابل توجه است. بعضی از گونه‌های این جنس، پروستانویئد (۶۴، ۸۳ و ۸۴)، استرویئد (۸۵) و دی‌ترپنویئد (۸۶) تولید می‌کنند. پروستانویئدها جداسازی شده از *Clavularia viridis* در برابر سلول‌های سرطانی روده انسان (AGS ،IC501.73–7.78 µg/mL) سمیت سلولی دارند (۸۷).

یکی دیگری از اعضاء گروه مرجان‌های نرم، خانواده Nephtheidae است که دارای ۲۰ جنس و ۵۰۰ گونه است. این خانواده در دریای سرخ، اقیانوس هند، آسیای جنوب شرقی و اقیانوس آرام پراکنش وسیعی دارند. از سال ۱۹۸۵ از این خانواده ۳۴۴ ترکیب جداسازی شده است. این ترکیبات شامل استرویئدها، دی ترپن‌ها و سزکوترپن‌ها هستند. عصاره استخراج شده از دو جنس *Lemnalia sp.* و *Paralernnatia sp.* از خانواده Nephtheidae، برای ماهی‌ها سمی گزارش شده است. بخش قابل ملاحظه از این سمیت ایکتیوتوکسین، مربوط به وجود ترپنویئدها به ویژه دو گروه دی و سزکوترپن‌ها در عصاره خالص این جانداران می‌باشد. مرجان نرم اندونزیایی *Nephthea chabrolii*، ترکیب سزکوترپن اکسیژن‌دار تولید می‌کند که خاصیت ضد حشره کشی در لارو حشره *Spodoptera littoralis* دارد (۸۸). در جدول ۱ تعدادی از مطالعات ده ساله اخیر بر روی ترکیبات امیدبخش تخلیص شده از گونه‌های راسته Alcyonacea آورده شده است.

راسته *Gorgonacea* (مرجان‌های بادبزن)

گورگوناسه، گروه معروفی از مرجان‌ها است که تعداد بسیار زیادی از ترکیبات فعال زیستی با ویژگی‌های قابل توجه را تولید می‌کنند (۸۹). مطالعه بر روی *Isis hippuris*، استخراج و جداسازی چندین گروه از متابولیت‌های جدید مانند استروئیدها (۹۰)، سزکویی‌ترپن (۹۱) ،A-nor-hippuristanol (۹۲) و isishippuric acid B (۹۲) را به دنبال داشت. این ترکیبات فعالیت بسیار قوی سیتوتوکسین در برابر رده سلول‌های سرطانی کبد، سینه و ریه انسان داشتند (۹۳). گونه‌های جنس *Pseudopterogorgia* منابع بسیار غنی از دی ترپنوئیدها، سزکوترپن‌ها و استروئیدهای پلی‌هیدروکسیلات هستند (۹۴). برای مثال استخراج متابولیت‌های ثانویه از گونه *Pseudopterogorgia bipinnata* تلاشی برای یافتن دارویی برای درمان مالاریا بود. ترکیب استخراج شده رشد انگل تک یاخته *Plasmodium falciparum* (عامل ایجاد مالاریا) را مهار کرد (۹۵). یکی دیگر از گونه‌های خانواده گورگوناسه با نام *Junceella fragilis*، متابولیت‌های ثانویه frajunolides B و C تولید می کند، که خاصیت ضدالتهابی در برابر تولید آنیون سوپراکسید و آزادسازی الاستاز دارد (۹۶). جدول ۲، تعدادی از مطالعات ده ساله اخیر بر روی ترکیبات امیدبخش

تخلیص شده از گونه‌های راسته گورگوناسه را نمایش می‌دهد.

راسته *Actiniaria* (شقایق‌های دریایی)

شقایق دریایی، منبع بسیار غنی از پروتئین‌های فعال زیستی و پلی‌پپتیدهاست. چندین توکسین سیتولیتیک، نوروپپتید و مهار کننده پروتئاز از آن‌ها شناسایی شده است (۵۷). برای مثال از یک شقایق دریایی با نام *Actinia equine* یک مهار کننده پروتئیناز شبه پاپایین سیستئین (Equistatin) جداسازی شد (۹۷).

Equistatin، یک مهار کننده بسیار قوی پاپایین و مهار کننده ویژه آسپارتیک پروتئیناز کاتپسین D است. پروتئاز شبه پاپایین سیستئین در بیماری‌های مختلف سیستم عصبی مرکزی مانند تومورهای مغزی، آلزایمر، بیماری‌های خودایمنی عصبی و صرع کاربرد دارد. آسپارتیک پروتئیناز کاتپسین D در ایجاد سرطان سینه و احتمالاً آلزایمر بسیار دخیل می‌باشد (۹۸).

Cycloaplysinopsin C، که یک بیس آلکالوئید جداسازی شده از *Tubastrea sp.* (راسته اسکلراکتینا) است، رشد انگل *P. falciparum* را مهار کرد (۶۰). Cladocorans A و B که از *Cladocora caespitosa* (راسته اسکلراکتینا) استخراج شدند، سیسترترپنوئیدهای دارای γ-hydroxybutenolide هستند، که مسئول بسیاری از فعالیت‌های ضد التهابی هستند (۵۸ و ۵۹).

راسته *Antipatharia* (مرجان‌های سیاه)

راسته Antipatharia، یا مرجان‌های سیاه به منظور استفاده دارویی و یا ساخت جواهرات مورد توجه قرار دارند. علی‌رغم ارزش اقتصادی بسیار زیاد، به دلیل زیستن مرجان‌های سیاه در محیط‌های عمیق (بالاتر از ۵۰ متر) اطلاعات بسیار کمی در مورد بیولوژی و اکولوژی آن‌ها در دسترس است. این مرجان‌ها در مناطق گرمسیر و نیمه گرمسیر با بسترهای سخت، نور پایین و جریان‌های شدید زندگی می‌کنند. زئوپلانکتون‌ها مهم‌ترین غذای مورد نیاز این جانوران می‌باشد. این گروه به طور متفاوت از دیگر گروه‌ها با دینوفلاژله‌های جنس *Symbiodinium* همزیست نیستند و از دینوفلاژله‌ها از نظر تغذیه‌ای اهمیت چندانی برای این گروه از مرجان‌ها ندارد. این گروه کند رشد بوده و عمر طولانی دارند. در طب چینی، مرجان‌های سیاه برای کاهش درد، پایین آوردن تب و جلوگیری از خونریزی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در فرهنگ هاوایی، مخلوط پودر مرجان‌های سیاه و ترکیبات طبیعی دیگر برای بیماری‌های تنفسی مورد استفاده قرار گرفته است. این موجودات با ارزش علاوه بر برداشت‌های تجاری، در بسیاری موارد هنگام صید ماهیان به طور غیر عمد در تورهای ترال نیز گرفتار می‌شوند (۹۹).

کلاس هیدروزوا Class Hydrozoa

کلاس هیدروزوا، شامل ۷ راسته و در حدود ۳۵۰۰ گونه شناخته شده است. بعضی زندگی انفرادی دارند، گروهی نیز به صورت کلنی زندگی می‌کنند. هیدروزوا اغلب دارای پروتیئن‌های بزرگ بوده و مکانیسم فیزیولوژیکی مشابه شقایق‌های دریایی دارند (۱۰۰).

تحقیقات بر روی زهر این موجودات از حدود سی سال پیش آغاز شد، اما به دلیل دشواری‌های استخراج توکسین‌های فعال به طور آرام پیش رفت. از طرفی بیشتر مطالعات تعداد زیادی نمونه برای آزمایشات نیاز دارند که جمع‌آوری این حجم از نمونه منطقی و اخلاقی نیست. در عروس‌های دریایی، جابه جایی مکانی این جانوران نکته قابل ملاحظه در جمع‌آوری این نمونه‌ها می‌باشد. در کلاس هیدروزوا، *Physalia physalis* جنگجوی پرتغالی، یکی از مهم‌ترین و خطرناک‌ترین جانوران

دریایی است. توکسین‌ها و مواد فعال زیستی موجود در نماتوسیت‌ها این جانوران شامل سروتونین، هیستامین، توکسین همولیتیک، فاکتورهای شبه کنین، فسفولیپاز، آنزیم‌های پروتئولیتیک و توکسین‌های عصبی- عضلانی می‌باشد. برای مثال توکسین P3 جدا شده از تانتاکول‌های فیزالیا *Physalia physalis*، یک پروتئین با وزن مولکولی بالا است که گیرنده‌های گلوتامات را مسدود می‌کند (۱۰۱).

فرار ایمنی نقش بسیار مهمی در پیشرفت سرطان‌ها دارد. گفته شده است که، ایندولمین ۲ و۳ دی اکسیژناز ۲ و ۳ (Indoleamine 2,3-dioxygenase(IDO)) نقش مهمی در فرار سلول T و نارسایی دستگاه ایمنی دارند (۱۰۲). پلی کتایدهای آنولین A، B و C تخلیص شده از هیدر دریایی *Garveia annulata* باعث مهار IDO در شرایط *in vitro* می‌شوند (۱۰۳).

این آنولین‌ها بسیار قدرتمندتر از تریپتوفان‌های آنالوگ شناخته شده برای مهار IDOها هستند. این ترکیبات در غلظت‌های بیشتر از ۱۰ میکرومول فعال هستند و از 1-methyltryptophan که یکی از قوی‌ترین مهارکننده‌های IDO در دسترس است، بسیار قوی‌ترند (۱۰۴).

Solandelactones C, D و G ترکیبات cyclopropyl oxylipins هستند که از هیدر *Solanderia secunda* گرفته شده و فعالیت بازدارندگی متوسطی در برابر فارنسیل پروتئین ترانسفراز (FTP) در غلظت ۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر دارند (۱۰۵).

کلاس اسکیفوزوا Class Schyphoz

تاکنون، در حدود دویست گونه طبقه‌بندی شده از سه راسته، در کلاس اسکیفوزوا طبقه‌بندی شده است. در دهه اخیر تنها یک ترکیب دریایی جدید از مزوگلیا عروس دریایی *Aurelia aurita* خالص سازی شد. این ترکیب یک پپتید ضدمیکروب به نام آوریلین aurelin است که در برابر باکتری‌های گرم مثبت و منفی فعالیت دارد. زهر عروس دریایی اسکیفوزوا *Aurelia sp* باعث دپلاریزاسیون غیر قابل برگشت، از طریق افزایش نفوذپذیری به سدیم در عضله قورباغه شدند (۱۰۶).

کلاس کوبوزوا Class Cubozoa

پروتیئن سم کوبوزوا، پیچیده گی بیشتری نسبت به گروه‌های دیگر سنیداریا دارد و علی رغم تلاش‌های زیاد در دهه‌های اخیر، تعداد بسیار کمی از پروتیئن‌های ناپایدار این گروه شناسایی شده است. بیشتر عروس‌های دریایی کوبوزوا قبل از خوردن طعمه آن را فلج می‌کنند. که می‌تواند به دلیل وجود نوروتوکسین‌ها در زهر آن‌ها باشد (۱۰۱).

نتیجه‌گیری

وجود سموم و ترکیبات با خواص منحصر به فرد در گونه‌های مرجانی موضوعی قابل توجه می‌باشد که در بسیاری موارد توجه محققین را به خود جلب کرده است. این موضوع دانشمندان را به کاوش بیشتر برای تخلیص، شناسایی و درک خواص زیستی این ترکیبات ترغیب کرده است. نتایج مطالعات متعدد در دهه اخیر نشان داد، که بسیاری از گونه‌های شاخه سنیداریاهای دریایی دارای ترکیبات فعال زیستی و امید بخش برای استفاده به عنوان دارو برای درمان بیماری‌ها هستند. از آنجا که کشف داروهای ضدسرطان از مهم‌ترین زمینه‌های تحقیقاتی برای بسیاری از پژوهشگران در چهل سال گذشته بوده است. بسیاری از سموم و ترکیبات فعال موجود در منابع دریایی مورد آزمون و کارآزمایی در درمان سلول سرطان‌های مختلف قرار گرفتند. در شاخه سنیداریا، کلاس آنتوزوا دارای بیشترین ترکیبات فعال زیستی است.

از آنجا که زیستگاه این جانوران در جزایر مرجانی و بعضاً نواحی جزر و مدی می‌باشد، دسترسی و جمع‌آوری نمونه‌های این گروه کار دشواری نیست. تعداد قابل توجهی از منابع جمع‌آوری شده از مناطق گرمسیری مخصوصاً آسیای جنوب شرقی و دریایی کارائیب است. تعدادی نیز مربوط به آب‌های معتدل و از کشورهای اروپایی است. مرور منابع و مطالعات صورت گرفته تاکنون نشان داده است که بیشترین فعالیت زیستی به علت وجود گروه ترپنوئیدها مانند: ترپنوئید، دی ترپنوئید، سزکوترپنوئید، سیسترترپنوئید و سیمبرانوئید در ترکیبات طبیعی سنیداریاهای دریایی است.

جدول ۱) ترکیبات مطالعه شده در دهه اخیر از گونه‌های مرجان‌های نرم راسته *Alcyonacea*

خانواده و گونه	کلاس دارو	ترکیب	شیمی	منبع
Klyxum simplex	Anti-inflammatory	Simplexin E	Diterpenoid	(۷۷)
Klyxum simplex	Antitumor	Klysimplexin B and H	Diterpenoid	(۷۸)
Lobophytum sp.	Antitumor	Lobophytene	Diterpenoid	(۱۰۷)
Lobophytum sp.	Anti-HIV	Lobohedleolide	Diterpenoid	(۱۰۸)
Lobophytum sp.	Anti-HIV	(7Z)-lobohedleolide,	Diterpenoid	(۱۰۸)
Lobophytum sp.	Anti-HIV	17-dimethylamino lobohedleolide	Diterpenoid	(۱۰۸)
Lobophytum crissum	Anti-inflammatory	Crassumolides A and C	Terpenoid	(۱۰۹)
Lobophytum cristagalli	Antitumor	Cembranolide diterpene	Diterpenoid	(۱۱۰)
Lobophytum durum	Anti-inflammatory	Durumolides A–C	Terpenoid	(۱۱۱)
Lobophytum durum	Anti-inflammatory	Durumhemiketalolide A–C	Cembranoid	(۱۱۲)
Sarcophyton crassocaule	Antitumor	Crassocolides H–M	Cembranoid	(۷۵)
Sinularia sp.	Antiulcer	Sinulide	Spermine	(۷۹)
Sinularia sp.	Antimicrobial	Lipids	Polyketide	(۱۱۳)
Sinularia flexibilis	Antitumor	Flexilarin D	Cembranoid	(۱۱۴)
Sinularia flexibilis	Antifoulant	11-episinulariolide	Diterpenoid	(۱۱۵)
Sinularia gibberosa	Anti-inflammatory	Gibberoketosterol	Steroid	(۱۱۶)
Sinularia querciformis	Anti-inflammatory	Querciformolide C	Terpenoid	(۱۱۷)
Clavularia sp.	Nervous system	Stolonidiol	Diterpenoid	(۱۱۸)
Cavularia koellikeri	Antitumor	Cembrane-type diterpenoid	Diterpenoid	(۸۶)
Clavularia viridis	Antitumor	Claviridic acid	Prostanoid	(۸۷)
Clavularia viridis	Antitumor	Clavulones	Prostanoid	(۸۷)
Clavularia viridis	Antitumor	Claviridenone	Prostanoid	(۱۱۹)
Clavularia viridis	Antitumor	Halogenated prostanoids	Prostanoid	(۸۳)
Clavularia viridis	Antitumor	Bromovulone III	Prostanoid	(۸۳ و ۱۲۰)
Clavularia viridis	Antitumor	Yonarasterols	Steroid	(۸۵)
Clavularia viridis	Antitumor	Stoloniferone E	Steroid	(۱۱۹)
Telesto riisei	Antitumor	Punaglandins	Prostaglandin	(۱۲۱)
Dendronephthya sp.	Antifoulant	Isogosterones A–D	Steroid	(۸۲)
Dendronephthya rubeola	Antitumour	Capnell-9(12)-ene-8β,10α-diol	Sesquiterpenoid	(۱۲۲،۶۳و ۱۲۳)
Nephthea chabroli	Antitumor	Chabranol	Terpenoid	(۷۱)
Nephthea erecta	Anti-inflammatory	Ergostanoids 1 and 3	Ergostanoid	(۷۲)
Asterospicularia laurae	Antitumor	Asterolaurin A	Diterpenoid	(۱۲۴)
Cespitularia hypotentaculata	Antitumor	Cespitularin C	Diterpenoid	(۱۲۵)
Xenia novaebritanniae	Antibacterial	Xeniolide I	Diterpenoid	(۷۳)
Xenia plicata	Antitumor	Blumiolide C	Diterpenoid	(۷۴)

جدول ۲) ترکیبات مطالعه شده در دهه اخیر از گونه‌های مرجان‌های نرم راسته ***Gorgonace***

خانواده و گونه	کلاس دارو	ترکیب	شیمی	منبع
Briareum excavate	Anti-inflammatory	Briaexcavatin E	Diterpenoid	(۱۲۶)
Briareum excavate	Antitumor	Briaexcavatolides L and P	Diterpenoid	(۱۲۷)
Briareum excavate	Antimalarial	Briarellin D, K and L	Diterpenoid	(۱۲۸)
Junceella fragilis	Anti-inflammatory	Frajunolides B and C	Terpenoid	(۹۶)
Junceella juncea	Antifoulant	Juncin ZII	Diterpenoid	(۱۲۹)
Leptogorgia setácea	Antifoulant	Homarine	Pyridine	(۱۳۰)
Leptogorgia virgulata	Antifoulant	Homarine	Pyridine	(۱۳۰)
Leptogorgia virgulata	Antifoulant	Pukalide	Diterpenoid	(۱۳۱)
Leptogorgia virgulata	Antifoulant	Epoxypukalide	Diterpenoid	(۱۳۱)
Pseudopterogorgia sp.	Antitumor	Secosterols	Sterol	(۱۳۲)
Pseudopterogorgia sp.	Anti-inflammatory	Secosterols	Sterol	(۱۳۲)
Pseudopterogorgia acerosa	Antitumor	Bis(pseudopterane) amine	Dialkylamine	(۱۳۳)
Pseudopterogorgia bipinnata	Antituberculosis	Bipinnapterolide B	Terpenoid	(۹۴)
Pseudopterogorgia bipinnata	Antimalarial	Caucanolide A and D	Diterpenoid	(۹۵)
Pseudopterogorgia elisabethae	Antimicrobial	Pseudopterosin X	Diterpenoid	(۱۳۴)
Pseudopterogorgia elisabethae	Antituberculosis	Ileabethoxazole	Diterpenoid	(۱۳۵)
Pseudopterogorgia elisabethae	Antituberculosis	Homopseudopteroxazole	Diterpenoid	(۱۳۶)
Pseudopterogorgia elisabethae	Antituberculosis	Caribenols A and B	Terpenoid	(۱۳۷)
Pseudopterogorgia elisabethae	Antituberculosis	Elisapterosin B	Diterpenoid	(۱۳۸)
Pseudopterogorgia elisabethae	Antimalarial	Aberrarone	Diterpenoid	(۱۳۹)
Pseudopterogorgia kallos	Antimalarial	Bielschowskysin	Diterpenoid	(۱۴۰)
Pseudopterogorgia kallos	Antitumor	Bielschowskysin	Diterpenoid	(۱۴۰)
Pseudopterogorgia rígida	Antimicrobial	Curcuphenol	Terpenoid	(۱۴۱)
Isis hippuris	Antitumor	Suberosenol B	Terpenoid	(۹۱)
Isis hippuris	Antitumor	Polyoxygenated steroids	Steroid	(۹۰)
Isis hippuris	Antitumor	A –nor-hippuristanol	Steroid	(۹۲)
Isis hippuris	Antitumor	Isishippuric acid B	Steroid	(۹۲)
Eunicea sp.	Antimalarial	Sesquiterpenoids	Sesquiterpenoid	(۱۴۲)
Eunicea fusca	Anti-inflammatory	Fuscisides	Diterpenoid	(۱۴۳)
Euplexaura flava	Anti-inflammatory	Butenolide	Lipid	(۱۴۴)

References:

1.Jain R, Sonawane S, Mandrekar N. Marine organisms: Potential source for drug discovery. Curr Sci 2008; 94, 292.

2.Fenical W, Jensen PR, Palladino MA, et al. Discovery and development of the anticancer agent salinosporamide A (NPI-0052). Bioorg Med Chem 2009; 17: 2175–80.

3.Zhang Z. Animal biodiversity: An introduction to higher-level classification and taxonomic richness. Zootaxa 2011; 3148: 7–12.

4.Jankowski T, Collins AG. Campbell, R. Global diversity of inland water cnidarians. Hydrobiologia 2008; 595: 35–40.

5.Moroz LL, Kocot KM, Citarella MR, et al. The ctenophore genome and the evolutionary origins of neural systems. Nature 2014; 510:109–14.

6.Technau U, Steele RE. Evolutionary crossroads in developmental biology: Cnidaria. Development 2011; 138: 1447–58.

7.Kayal E, Roure B, Philippe H, et al. Cnidarian phylogenetic relationships as revealed by mitogenomics. BMC Evol Biol 2013; 13, 5.

8.Collins AG. Phylogeny of Medusozoa and the evolution of cnidarian life cycles. J Evol Biol 2002; 15: 418–32.

9.Orts DJ, Peigneur S, Madio B. et al. biochemical

an electrophysiological characterization of two sea anemone type 1 potassium toxins from a geographically distant population of Bunodosoma caissarum. Mar Drugs 2013; 11: 655–79.
10.Fautin DG. Structural diversity, systematics, and evolution of cnidae. Toxicon 2009; 54: 1054–64.
11.Jouiaei M, Yanagihara AA, Madio B, et al. Ancient venom systems: a review on cnidaria toxins. Toxicon 2015; 7: 2251-71.
12.Beckmann A, Ozbek S. The nematocyst: A molecular map of the cnidarian stinging organelle. Int J Dev Biol 2012; 56: 577–82.
13.Ozbek S. The cnidarian nematocyst: A miniature extracellular matrix within a secretory vesicle. Protoplasma 2011; 248: 635–40.
14.Frazao B, Vasconcelos V, Antunes A. Sea anemone (Cnidaria, Anthozoa, Actiniaria) toxins: An overview. Mar Drugs 2012; 10: 1812–51.
15.Endean R, Rifkin J, Daddow L. Envenomation by the box-jellyfish Chironex fleckeri: How nematocysts discharge. Hydrobiologia 1991; 216: 641–8.
16.Hidaka M. Mechanism of nematocyst discharge and its cellular control. Advances in comparative and environmental physiology. Springer-Verlag: Berlin, Germany. 1993; pp. 45–76.
17.Holstein T, Tardent P. An ultrahigh-speed analysis of exocytosis: Nematocyst discharge. Science 1984; 223: 830–3.
18.Lotan A, Fishman L, Loya Y, et al. Delivery of a nematocyst toxin. Nature 1995; 375: 456.
19.Fry BG, Roelants K, Champagne DE, et al. The toxicogenomic multiverse: Convergent recruitment of proteins into animal venoms. Ann Rev Genomics Hum Genet 2009; 10: 483–511.
20.Gilquin B, Racape J, Wrisch A, et al. Structure of the BgK-Kv1.1 complex based on distance restraints identified by double mutant cycles. Molecular basis for convergent evolution of Kv1 channel blockers. J Biol Chem 2002; 277: 37406–13.
21.Nevalainen TJ, Peuravuori HJ, Quinn RJ, et al. Phospholipase A2 in cnidaria. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol 2004; 139: 731–5.
22.Six DA, Dennis EA. The expanding superfamily of phospholipase A2 sub enzymes: Classification and characterization. Biochim Biophys Acta 2000; 1488: 1–19.
23.Undheim EA, Jones A, Clauser KR, et al. Clawing through evolution: Toxin diversification and convergence in the ancient lineage Chilopoda (Centipedes). J Mol Biol 2014; 31: 2124–48.
24.Fox JW, Serrano SM. Structural considerations of the snake venom metalloproteinases, key members of the M12 reprolysin family of metalloproteinases. Toxicon 2005; 45: 969–85.
25.Li R, Yu H, Xue W, et al. Jellyfish Venomics and Venom Gland Transcriptomics Analysis of Stomolophus meleagris to Reveal the Toxins Associated with Sting. J Proteomics 2014, 106, 17–29.
26.Jouiaei M, Casewell NR, Yanagihara AA, et al. Firing the sting: chemically induced discharge of cnidae reveals novel proteins and peptides from Box Jellyfish (Chironex fleckeri) venom. Toxins 2015; 7: 936–50.
27.David CN, Ozbek S, Adamczyk P, et al. Evolution of complex structures: minicollagens shape the cnidarian nematocyst. Trends Genet 2008; 24: 431–8.
28.Moran Y, Praher D, Schlesinger A, et al. Analysis of soluble protein contents from the nematocysts of a model sea anemone sheds light on venom evolution. Mar Biotechnol 2013; 15: 329–39.
29.Parker MW, Feil SC. Pore-forming protein toxins: From structure to function. Prog Biophys Mol Biol 2005; 88: 91–142.
30.Hu B, Guo W, Wang LH, et al. Purification and characterization of gigantoxin-4, a new actinoporin from the sea anemone Stichodactyla gigantea. Int J Biol Sci 2011; 7: 729–39.
31.Ravindran VS, Kannan L, Venkateshvaran K. Biological activity of sea anemone proteins: II. Cytolysis and cell line toxicity. Indian J Exp Biol 2010; 48: 1233–6.
32. Chung JJ, Ratnapala LA, Cooke IM, et al. Partial purification and characterization of a hemolysin (CAH1) from Hawaiian box jellyfish *Carybdea alata* venom. Toxicon 2001; 39: 981–90.
33.Nagai H, Takuwa K, Nakao M, et al. Novel proteinaceous toxins from the box jellyfish (sea wasp) *Carybdea rastoni*. Biochem Biophys Res Commun 2000; 275: 582–94.
34.Brinkman DL, Konstantakopoulos N, McInerney BV, et al. Chironex fleckeri (Box Jellyfish) venom proteins: expansion of a cnidarian toxin family that elicits variable cytolytic and cardiovascular effects. J Biol Chem 2014; 289: 4798–812.
35.Zhang M, Fishman Y, Sher D, et al. Hydralysin, a novel animal group-selective paralytic and cytolytic protein from a noncnidocystic origin in hydra. Biochemistry 2003; 42: 8939–44.
36.Sher D, Fishman Y, Zhang M, et al. Hydralysins, a new category of β-pore-forming toxins in cnidaria. J Biol Chem 2005; 280: 22847–22855.
37.Smith JJ, Blumenthal KM. Site-3 sea anemone toxins: molecular probes of gating mechanisms in voltage-dependent sodium channels. Toxicon

2007; 49: 159–70.
38.Chi V, Pennington MW, Norton RS, et al. Development of a sea anemone toxin as an immunomodulator for therapy of autoimmune diseases. Toxicon 2012; 59: 529–46.
39.Jouiaei M, Sunagar K, Federman Gross A, et al. Evolution of an ancient venom: Recognition of a novel family of cnidarian toxins and the common evolutionary origin of sodium and potassium neurotoxins in sea anemone. Mol Biol Evol 2015; 32: 1598–610.
40.Osmakov DI, Kozlov SA, Andreev YA, et al. Sea anemone peptide with uncommon β-hairpin structure inhibits acid-sensing ion channel 3 (ASIC3) and reveals analgesic activity. J Biol Chem 2013; 288: 23116–27.
41.Andreev YA, Kozlov SA, Koshelev SG, et al. Analgesic compound from sea anemone Heteractis crispa is the first polypeptide inhibitor of vanilloid receptor 1 (TRPV1). J Biol Chem 2008; 283: 23914–21.
42.Sher D, Zlotkin EA. Hydra with many heads: Protein and polypeptide toxins from hydra and their biological roles. Toxicon 2009; 54: 1148–61.
43.Novak V, Sket D, Cankar G, et al. Partial purification of a toxin from tentacles of the sea anemone Anemonia sulcata. Toxicon 1973; 11: 411–7.
44.Burnett JW. Treatment of Atlantic cnidarian envenomations. Toxicon 2009; 54: 1201–5.
45.Zaharenko AJ, Picolo G, Ferreira WA, et al. Bunodosine 391: An analgesic acylamino acid from the venom of the sea anemone Bunodosoma cangicum. J Nat Prod 2011; 74: 378–82.
46.Cooper RA, de Freitas J, Porreca F, et al. The sea anemone purine, caissarone: Adenosine receptor antagonism. Toxicon 1995; 33: 1025–31.
47.Wu CH. Palytoxin: membrane mechanisms of action. Toxicon 2009; 54: 1183–9.
48.Habermann E. Palytoxin acts through Na+, K+-ATPase. Toxicon 1989; 27: 1171–87.
49.Gorogh T, Beress L, Quabius ES, et al. Head and neck cancer cells and xenografts are very sensitive to palytoxin: decrease of C-jun N-terminale kinase 3 expression enhances palytoxin toxicity. Mol Cancer 2013; 12, 12.
50.Wattenberg EV. Modulation of protein kinase signaling cascades by palytoxin. Toxicon 2011; 57: 440–8.
51.Batista U, Macek P, Sedmak B. The cytotoxic and cytolytic activity of equinatoxin II from the sea anemone Actinia equina. Cell Biol Int Rep 1990; 14: 1013–24.
52.Lenarcic B, Turk V. Thyroglobulin type-1 domains in equistatin inhibit both papain-like cysteine proteinases and cathepsin D. J Biol Chem 1999; 274: 563–6.
53.Ayed Y, Dellai A, Ben Mansour H, et al. Analgesic and antibutyrylcholinestrasic activities of the venom prepared from the Mediterranean jellyfish Pelagia noctiluca. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2012; 11, 15.
54.Hughes RJ, Angus JA, Winkel KD, et al. A pharmacological investigation of the venom extract of the Australian box jellyfish, Chironex fleckeri, in cardiac and vascular tissues. Toxicol Lett 2012; 209:11–20.
55.Birsa LM, Verity PG, Lee RF. Evaluation of the effects of various chemicals on discharge of and pain caused by jellyfish nematocysts. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol 2010; 151: 426–30.
56.Rifkin JF, Fenner PJ, Williamson JA. First aid treatment of the sting from the hydroid Lytocarpus philippinus: The structure of, and in vitro discharge experiments with its nematocysts. J Wilderness Med 1993; 4: 252–60.
57.Strukelj B, Lenarcic B, Gruden K, et al. Equistatin, a protease inhibitor from the sea anemone Actinia equina, is composed of three structural and functional domains. Biochem Biophys Res Commun 2000; 269: 732–6.
58.Fontana A, Ciavatta ML, Cimino G. Cladocoran A and B: Two novel γ-hydroxybutenolide sesterterpenes from the Mediterranean coral Cladocora cespitosa. J Org Chem 1998; 63: 2845–9.
59.Miyaoka H, Yamanishi M, Mitome H. PLA2 inhibitory activity of marine sesterterpenoids cladocorans, their diastereomers and analogues. Chem. Pharm Bull 2006; 54: 268–70.
60.Meyer M, Delberghe F, Liron F, et al. An antiplasmodial new (bis) indole alkaloid from the hard coral Tubastraea sp. Nat Prod Res 2009; 23: 178–82.
61.Konig GM, Wright AD. New cembranoid diterpenes from the soft coral Sarcophyton ehrenbergi. J Nat Prod 1998; 61: 494–6.
62.Chang CH, Wen ZH, Wang SK, et al. Capnellenes from the Formosan soft coral Capnella imbricata. J Nat Prod 2008; 71: 619–21.
63.Grote D, Hanel F, Dahse HM, et al. Capnellenes from the soft coral Dendronephthya rubeola. Chem Biodivers 2008; 5: 1683–93.
64.Duh CY, Hou RS. Cytotoxic cembranoids from the soft corals Sinularia gibberosa and Sarcophyton trocheliophorum. J Nat Prod 1996; 59: 595–8.
65.Su JH, Ahmed AF, Sung PJ, et al. Manaarenolides A–I, diterpenoids from the soft

coral Sinularia manaarensis. J Nat Prod 2006; 69: 1134-9.
66.Norton RS, Kazlauskas R. C-13 NMR-study of flexibilide, an anti-inflammatory agent from a soft coral. Experientia 1980; 36: 276–8.
67.Williams DH, Faulkner DJ. Two practical syntheses of an anti-inflammatory sesquiterpene furoic acid from Sinularia spp. Tetrahedron 1996; 52: 4245–56.
68.Weinheimer AJ, Matson JA, Hossain MB, et al. Marine anticancer agents: sinularin and dihydrosinularin, new cembranolides from the soft coral Sinularia flexibilis.Tetrahedron Lett 1977; 18: 2923–6.
69.Li GQ, Zhang YL, Deng ZW, et al. Cytotoxic cembranoid Diterpenes from a soft coral Sinularia gibberosa. J Nat Prod 2005; 68: 649–52.
70.Aceret TL, Coll JC, Uchio Y, et al. Antimicrobial activity of the diterpenes flexibilide and sinulariolide derived from Sinularia flexibilis Quoy and Gaimard 1833 (Coelenterata: Alcyonacea, Octocorallia). Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol 1998; 120: 121–6.
71.Cheng SY, Huang KJ, Wang SK, et al. New terpenoids from the soft corals Sinularia capillosa and Nephthea chabroli. Org Lett 2009; 11: 4830–3.
72.Cheng SY, Wen Z.H, Wang SK, et al. Revision of the absolute configuration at C(23) of Lanostanoids and isolation of secondary metabolites from Formosan soft coral Nephthea erecta. Chem Biodivers 2009; 6: 86–95.
73.Bishara A, Rudi A, Goldberg I, et al. Novaxenicins A–D and xeniolides I–K, seven new diterpenes from the soft coral Xenia novaebrittanniae. Tetrahedron 2006; 62: 12092–7.
74.El-Gamal AAH, Chiang CY, Huang SH, et al. Xenia diterpenoids from the Formosan soft coral Xenia blumi. J Nat Prod 2005; 68: 1336–40.
75.Huang HC, Chao CH, Kuo YH, et al. Crassocolides G–M, cembranoids from the Formosan soft coral Sarcophyton crassocaule. Chem Biodivers 2009; 6: 1232–42.
76.Nakao Y, Fusetani N. Enzyme inhibitors from marine invertebrates. J Nat Prod 2007; 70: 689–710.
77.Wu SL, Su JH, Wen ZH, et al. Simplexins A–I, eunicellin-based diterpenoids from the soft coral Klyxum simplex. J Nat Prod 2009; 72: 994–1000.
78.Chen BW, Wu YC, Chiang MY, et al. Eunicellin-based diterpenoids from the cultured soft coral Klyxum simplex. Tetrahedron 2009; 65: 7016–22.
79.Fusetani N. Research toward drugs from the sea. New J Chem 1990; 14: 721–8.
80.Lee CH, Kao CY, Kao SY, et al. Terpenoids from the Octocorals Menella sp. (Plexauridae) and Lobophytum crassum (Alcyonacea). Mar Drugs 2012; 10: 427–38.
81.Bayer FM. Key to the genera of Octocorallia exclusive of Pennatulacea (Coelenterata: Anthozoa), with diagnoses of new taxa. Proc Biol Soc Wash 1981; 94: 902–47.
82.Fabricius K, Alderslade, P. Soft Corals and Sea Fans—A Comprehensive Guide to the Tropical Shallow-Water Genera of the Central-West Pacific, the Indian Ocean and the Red Sea. 1st ed. Australian Institute of Marine Science: Queensland, Australia, 2001; pp. 49–50, 59–60, 94–97, 206–207.
83.Watanabe K, Sekine M, Takahashi H, et al. New halogenated marine prostanoids with cytotoxic activity from the Okinawan soft coral Clavularia viridis. J Nat Prod 2001; 64: 1421–5.
84.Shen YC, Cheng YB, Lin YC, et al. New prostanoids with cytotoxic activity from Taiwanese octocoral Clavularia viridis. J Nat Prod 2004; 67: 542–6.
85.Iwashima M, Nara K, Nakamichi Y, et al. Three new chlorinated marine steroids, yonarasterols G, H and I, isolated from the Okinawan soft coral Clavularia viridis. Steroids 2001; 66: 25–32.
86.Iwashima M, Matsumoto Y, Takahashi H, et al. New marine cembrane-type diterpenoids from the Okinawan soft coral Clavularia koellikeri. J Nat Prod 2000; 63: 1647–52.
87.Lin YS; Khalil AT; Chiou SH; et al. Bioactive marine prostanoids from octocoral Clavularia viridis. Chem Biodivers 2008, 5, 784–92.
88.Hu J, Yang B, Lin X, et al. Chemical and biological studies of soft corals of the Nephtheidae family. Chem Biodivers 2011; 8: 1011-32.
89.Chai XY, Sun JF, Tang LY, et al. A novel cyclopentene derivative and a polyhydroxylated steroid from a South China sea gorgonian Menella sp. Chem Pharm Bull 2010; 58: 1391–4.
90.González N, Barral MA, Rodríguez J, et al. New cytotoxic steroids from the gorgonian Isis hippuris. Structure-activity studies. Tetrahedron 2001; 57: 3487–97.
91.Sheu JH, Hung KC, Wang GH, et al. New Cytotoxic Sesquiterpenes from the Gorgonian Isis hippuris. J Nat Prod 2000; 63: 1603–7.
92.Sheu JH, Chao CH, Wang GH, et al. The first A-nor-hippuristanol and two novel 4,5-secosuberosanoids from the Gorgonian Isis hippuris. Tetrahedron Lett 2004; 45: 6413–6.
93.Chao CH, Huang LF, Yang YL, et al. Polyoxygenated steroids from the gorgonian Isis hippuris. J Nat Prod 2005; 68: 880–5.

94.Ospina CA, Rodríguez AD, Zhao H, et al. Bipinnapterolide B, a bioactive oxapolycyclic diterpene from the Colombian gorgonian coral Pseudopterogorgia bipinnata. Tetrahedron Lett 2007; 48: 7520–3.
95.Ospina CA, Rodríguez AD, Sánchez JA, et al. Caucanolides A–F, unusual antiplasmodial constituents from a Colombian collection of the gorgonian coral Pseudopterogorgia bipinnata. J Nat Prod 2005; 68: 1519–26.
96.Shen YC, Chen YH, Hwang TL, et al. Four new briarane diterpenoids from the gorgonian coral Junceella fragilis. Helv Chim Acta 2007; 90: 1391–8.
97.Lenarcic B, Ritonja A, Strukelj B, et al. Equistatin, a new inhibitor of cysteine proteinases from Actinia equina, is structurally related to thyroglobulin type-1 domain. J Biol Chem 1997; 272: 13899–903.
98.Liaudet-Coopman E, Beaujouin M, Derocq D, et al. Cathepsin D: newly discovered functions of a long-standing aspartic protease in cancer and apoptosis. Cancer Lett 2006; 237: 167–79.
99.Wagner D, Luck DG, Toonen RJ. The biology and ecology of black corals (Cnidaria: Anthozoa: Hexacorallia: Antipatharia). Adv Mar Biol 2012; 63: 67-132.
100.Suput D. In vivo effect of cnidarian toxins and venoms. Toxicon 2009; 54: 1190-200.
101.Torres-Ramos MA, Aguilar MB. Recent advances in Cnidarian Neurotoxin Research. Comments on Toxicology 2003; 9: 161–74.
102.Muller AJ, DuHadaway JB, Donover PS, et al. Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunoregulatory target of the cancer suppression gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy. Nat Med 2005; 11: 312–9.
103.Pereira A, Vottero E, Roberge M, et al. Indoleamine 2,3 dioxygenase inhibitors from the northeastern Pacific marine hydroid Garveia annulata. J Nat Prod 2006; 69: 1496–9.
104.Muller AJ, Malachowski WP, Prendergast GC. Indoleamine 2,3-dioxygenase in cancer: Targeting pathological immune tolerance with small-molecule inhibitors. Expert Opin Ther Targets 2005; 9: 831–49.
105.Seo YW, Cho KW, Rho JR, et al. Solandelactones A–I, lactonized cyclopropyl oxylipins isolated from the hydroid Solanderia secunda. Tetrahedron 1996; 52: 10583–96.
106.Ovchinnikova TV, Balandin SV, Aleshina GM, et al. Aurelin, a novel antimicrobial peptide from jellyfish Aurelia aurita with structural features of defensins and channel-blocking toxins. Biochem Biophys Res Commun 2006; 348: 514–23.
107.Nguyen HT, Chau VM, Phan VK, et al. Chemical components from the Vietnamese soft coral Lobophytum sp. Arch Pharm Res 2010; 33: 503–8.
108.Rashid MA, Gustafson KR, Boyd MR. HIV-inhibitory cembrane derivatives from a Philippines collection of the soft coral Lobophytum species. J Nat Prod 2000; 63: 531–3.
109.Chao CH, Wen ZH, Wu YC, et al. Cytotoxic and anti inflammatory cembranoids from the soft coral Lobophytum crassum. J Nat Prod 2008; 71: 1819–24.
110.Coval SJ, Patton RW, Petrin JM, et al. A cembranolide diterpene farnesyl protein transferase inhibitor from the marine soft coral Lobophytum cristagalli. Bioorg Med Chem Lett 1996; 6: 909–12.
111.Cheng SY, Wen ZH, Chiou SF, et al. Durumolides A–E, anti-inflammatory and antibacterial cembranolides from the soft coral Lobophytum durum. Tetrahedron 2008; 64: 9698–704.
112.Cheng SY, Wen ZH, Wang SK, et al. Unprecedented hemiketal cembranolides with anti-inflammatory activity from the soft coral Lobophytum durum. J Nat Prod 2009; 72: 152–155.
113.Dmitrenok AS, Radhika P, Anjaneyulu V, et al. New lipids from the soft corals of the Andaman Islands. Russ Chem Bull 2003; 52: 1868–72.
114.Lin YS, Chen CH, Liaw CC, et al. Cembrane diterpenoids from the Taiwanese soft coral Sinularia flexibilis. Tetrahedron 2009; 65: 9157–64.
115.Michalek K, Bowden BF. A natural algacide from soft coral Sinularia flexibilis (Coelenterata, Octocorallia, Alcyonacea). J Chem Ecol 1997; 23: 259–73.
116.Ahmed AF, Hsieh YT, Wen ZH, et al. Polyoxygenated sterols from the Formosan soft coral Sinularia gibberosa. J Nat Prod 2006; 69: 1275–9.
117.Lu Y, Huang CY, Lin YF, et al. Anti-inflammatory cembranoids from the soft corals Sinularia querciformis and Sinularia granosa. J Nat Prod 2008; 71: 1754–9.
118.Yabe T, Yamada H, Shimomura M, et al. Induction of choline acetyltransferase activity in cholinergic neurons by stolonidiol: structure-activity relationship. J Nat Prod 2000; 63: 433–5.
119.Duh CY, El-Gamal AAH, Chu CJ, et al. New cytotoxic constituents from the Formosan soft corals Clavularia viridis and Clavularia violacea. J Nat Prod 2002; 65: 1535–9.
120.Chiang PC, Chien CL, Pan SL, et al. Induction

of endoplasmic reticulum stress and apoptosis by a marine prostanoid in human hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2005; 43: 679–86.
121.Verbitski SM, Mullally JE, Fitzpatrick FA, et al. Punaglandins, chlorinated prostaglandins, function as potent Michael receptors to inhibit ubiquitin isopeptidase activity. J Med Chem 2004; 47: 2062–70.
122.Peukert K, Staller P, Schneider A, et al. An alternative pathway for gene regulation by Myc. EMBO J 1997; 16: 5672–86.
123.Hermeking H. The MYC oncogene as a cancer drug target. Curr. Cancer Drug Targets 2003; 3: 163–75.
124.Lin YC, Abd El-Razek MH, Hwang TL, et al. Asterolaurins A–F, xenicane diterpenoids from the Taiwanese soft coral Asterospicularia laurae. J Nat Prod 2009; 72: 1911–6.
125.Duh CY, El-Gamal AAH, Wang SK, et al. Novel terpenoids from the Formosan soft coral Cespitularia hypotentaculata. J Nat Prod 2002; 65: 1429–33.
126.Sung PJ, Chen YP, Hwang TL, et al. Briaexcavatins C–F, four new briarane-related diterpenoids from the Formosan octocoral Briareum excavatum (Briareidae). Tetrahedron 2006; 62: 5686–91.
127.Sung PJ, Su JH, Duh C.-Y, et al. Briaexcavatolides K–N, new briarane diterpenes from the Gorgonian Briareum excavatum. J Nat Prod 2001; 64: 318–23.
128.Ospina CA, Rodríguez AD, Ortega-Barria E, et al. Briarellins J–P and Polyanthellin A: Eunicellin-based diterpenes from the gorgonian coral Briareum polyanthes and their antimalarial activity. J Nat Prod 2003; 66: 357–63.
129.Qi SH, Zhang S, Qian PY, et al. Antifeedant and antifouling briaranes from the South China Sea gorgonian Junceella juncea. Chem Nat Compd 2009; 45: 49–54.
130.Targett NM, Bishop SS, McConnell OJ, et al. Antifouling agents against the benthic marine diatom Navicula salinicola: Homarine from the gorgonians Leptogorgia virgulata and L. setacea and analogs. J Chem Ecol 1983; 9: 817–29.
131.Gerhart DJ, Rittschof D, Mayo SW. Chemical ecology and the search for marine antifoulants—Studies of a predatory-prey symbiosis. J Chem Ecol 1988; 14: 1905–17.
132.He HY, Kulanthaivel P, Baker BJ, et al. New antiproliferative and antiinflammatory 9,11-secosterols from the gorgonian Pseudopterogorgia sp. Tetrahedron 1995; 51: 51–8.
133.Kate AS, Pearson JK, Ramanathan B, et al. Biomimetic synthesis, and cytotoxic activity of bis (pseudopterane) amines. J Nat Prod 2009; 72: 1331–4.
134.Ata A, Win HY, Holt D, et al. New antibacterial diterpenes from Pseudopterogorgia elisabethae. Helv Chim Acta 2004; 87: 1090–8.
135.Rodríguez II, Rodríguez AD, Wang Y, et al. Ileabethoxazole: A novel benzoxazole alkaloid with antimycobacterial activity. Tetrahedron Lett 2006; 47: 3229–32.
136.Rodríguez II, Rodríguez AD. Homopseudopteroxazole, a new antimycobacterial diterpene alkaloid from Pseudopterogorgia elisabethae. J Nat Prod 2003; 66: 855–7.
137.Wei X, Rodríguez II, Rodríguez AD, et al. Caribenols A and B, sea whip derived norditerpenes with novel tricarbocyclic skeletons. J Org Chem 2007; 72: 7386–9.
138.Rodriguez AD, Ramirez C, Rodriguez II, et al. Novel terpenoids from the West Indian sea whip Pseudopterogorgia elisabethae (Bayer). Elisapterosins A and B: Rearranged diterpenes possessing an unprecedented cagelike framework. J Org Chem 2000; 65: 1390–8.
139.Rodriguez II, Rodriguez AD, Zhao H. Aberrarone: A gorgonian-derived diterpene from Pseudopterogorgia elisabethae. J Org Chem 2009; 74: 7581–4.
140.Marrero J, Rodríguez AD, Baran P, et al. Bielschowskysin, a gorgonian-derived biologically active diterpene with an unprecedented carbon skeleton. Org Lett 2004; 6: 1661–4.
141.McEnroe FJ, Fenical W. Structures and synthesis of some new antibacterial sesquiterpenoids from the gorgonian coral Pseudopterogorgia rigida. Tetrahedron 1978; 34: 1661–4.
142.Garzón SP, Rodríguez AD, Sánchez JA, et al. Sesquiterpenoid metabolites with antiplasmodial activity from a Caribbean gorgonian coral Eunicea sp. J Nat Prod 2005; 68: 1354–9.
143.Shin JH, Fenical W. Fuscosides A–D: antinflammatory diterpenoid glycosides of new structural classes from the Caribbean gorgonian Eunicea fusca. J Org Chem 1991; 56: 3153–8.
144.Kikuchi H, Tsukitani Y, Nakanishi H, et al. New butenolides from the gorgonian Euplexaura flava (Nutting). Chem Lett 1982; 11: 233–6.

ISMJ 2015; 18(4): 898-916

Review Article

Venoms and medicinal properties of cnidarians

Z. Amini Khoei [1*]

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

(Received 25 Jul, 2015 Accepted 27 Aug, 2015)

Absract

Marine organisms are rich sources of bioactive compounds and their biotechnological potential attracted the attention to biologists and chemists all over the world. During the first decade of the 21st century alone, over 2000 molecules from cnidarians were described. The phylum cnidaria (corals, sea pens, sea anemones, jellyfish and hydroids) includes over 10,000 species living in aquatic habitats. Cnidarians are the oldest venomous animals. In this phylum, most toxicological studies have been done in Anthozoa. The Soft corals Alcyonacea and Gorgonacea orders of Anthozoa represent by far the highest number of species yielding promising compounds. Up to now, numerous chemical components have been isolated from cnidarians, including steroids, diterpenoids and sesquiterpenoids have been shown to exhibit biological properties such as antimicrobial, antitumor activities and cytotoxicity. In this review, we summarize some studies that focus on some of the most promising marine bioactive isolated from cindirians in last decade.

Key words: Marine organisms, Cnidarians, Venomous animals, Antitumor activities

*****_Address for correspondence_: The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran, Email: zamini_41@yahoo.com