



خدای دریاها- اسفنج‌ها: توکسین‌ها و متابولیت‌های ثانویه

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

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

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

چکیده

مقدمه: اسفنج‌ها طیف وسیعی از توکسین‌ها و متابولیت‌های ثانویه را تولید می‌نمایند. زهر بسیار کشنده برخی از آن‌ها شامل قوی‌ترین توکسین‌های شناخته شده در طبیعت بوده و حاوی مخلوط‌های پیچیده‌ای از ترکیبات زیست‌فعال با ساختارهای مختلف شیمیایی هستند. از اهداف این مطالعه مروری نظام‌مند، بررسی توکسینولوژی اسفنج‌های دریایی و مطالعه توکسین‌ها و ترکیبات زیست‌فعال و مکانیسم‌های عمل آن‌ها می‌باشد. **مواد و روش‌ها:** به منظور یافتن مطالعات زهرشناسی اسفنج‌های دریایی و ترکیبات زیست‌فعال آن‌ها، در آوریل ۲۰۲۱، ابتدا واژه‌های کلیدی "توکسینولوژی، توکسین، متابولیت ثانویه، آلکالوئید، پپتید، ترپن، آروماتیک، استروئید و لاکتون" به صورت مجزا به همراه واژه "اسفنج" یا "پوریفرا" در پایگاه‌های داده گوگل اسکالر و PubMed، در بازه زمانی ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱ جستجو گردیدند. از مجموع ۲۱۱ مقاله، پس از بررسی‌های اولیه بر اساس اهداف مطالعه، تعداد ۱۸۴ مقاله انتخاب شدند. جستجوی واژه پوریفرا و این ترکیبات، نتیجه‌ای در بر نداشت. با توجه به محدود بودن مطالعات اختصاصی مربوط به توکسین‌ها در اسفنج در جستجوی اولیه، با جستجوی مجدد کلیدواژه‌های "اسفنج و توکسین" در بازه زمانی بین سال‌های ۱۹۸۰ تا ۲۰۲۱، در پایگاه‌های داده PubMed، سایفاندر (پایگاه داده برای بررسی ترکیبات شیمیایی) و پایگاه اطلاعاتی مارین‌لیت (تحقیقات ترکیبات طبیعی دریایی)، پس از حذف مقالات مشترک، در مجموع ۲۷ مقاله مرتبط دیگر، انتخاب و همراه با سایر مقالات انتخابی مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: برخی توکسین‌ها و ترکیبات اصلی اسفنج‌های دریایی مختلف شامل گروه‌های مختلف شیمیایی نظیر اوکادائیک اسید؛ مشتقات ترپنی نظیر آگلایزین‌ها، اوکسوفاسیوسپونجیا، دیزویولوزین‌ها و هیپوسپونلاچین‌ها؛ پپتیدی نظیر پلی‌تئونامیدها، سوریتسیدین، اسکلیتودرمین‌ها؛ گروه‌های بسیار مختلف آلکالوئیدی شامل آلکالوئیدهای گوانیدینی نظیر مونانکوسیدین‌ها، میکالین‌ها، کرامبسیدین‌ها، اونگویکولین‌ها، تنامین‌ها، زارزینین، هاجیچودین‌ها؛ آلکالوئیدهای آکریدینی نظیر آمفیدین‌ها؛ آلکالوئیدهای برومین و بروموتیروزینی نظیر آپلیزانین‌ها؛ مشتقات بنزوناftریدینی نظیر آپتامین‌ها؛ مشتقات ایمیدازولی نظیر نامیدین‌ها؛ مشتقات ایندولی نظیر فاسکاپلیسین‌ها، دراگماسیدین‌ها و تاپستین‌ها؛ آلکالوئیدهای پیریدینی نظیر سارابین‌ها، مادانجامین‌ها، هالیکلوناسیکلامین‌ها و آرنوسکلرین‌ها؛ آلکالوئیدهای پیریمیدینی چون لانسوئیک اسید، هیرتینادین و واریولین‌ها؛ آلکالوئیدهای پیریدینی نظیر آمفیمیدوزیدها و پیرینادین‌ها؛ آلکالوئیدهای پیرولی و پیرولولوایمینیو کینولینی همچون ماکالووامین، دیسکورهابدین‌ها، تستیسیکامامین‌ها و باتزلین‌ها؛ ترکیبات پیرولی نظیر هیمینالدسین‌ها و نیز آلکالوئیدهای کینولینی چون آراگواسپونجین‌ها رنیرامایسین‌ها، رنیول و لیهویدین؛ ترکیبات استروئیدی چون پلانکینامین‌ها؛ لاکتون‌هایی نظیر تورکتاندروول‌ها، پالانول‌ها، کوشیکامیدها، پتروساسپونگیولیدها، لاترونکولین‌ها و دیگر ترکیبات با ساختارها و اثرات بیولوژیک منحصر بفرد می‌باشند.

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

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

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

Email: inabipour@gmail.com

*ORCID: 0000-0002-3932-6978

**ORCID: 0000-0002-1785-0883

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

مقدمه

مطالعات اکولوژیک شیمیایی زیست‌مندان دریایی در سال‌های اخیر به سرعت رو به گسترش است و ترکیبات طبیعی دریایی به‌صورت روزافزون مورد توجه قرار گرفته‌اند. در سال‌های اخیر، بسیاری از ترکیبات جدید از منابع گیاهی و جانوری دریایی استخراج شده‌اند که بسیاری از آن‌ها دارای اثرات فارماکولوژیک منحصربه‌فردی بوده‌اند. اسفنج که از نظر فیلوژنتیکی از قدیمی‌ترین متازوان‌ها است (۱ و ۲)، یک منبع شگفت‌انگیز و ارزشمند از ترکیبات طبیعی دریایی است. این بی‌مهرگان دریازی، به شاخه اسپونجیارا^۱ (اسفنج‌تباران)، یا پوریفرا^۲ (روزنک‌تباران) تعلق دارند. اسفنج‌ها، از روی خصوصیات ظاهری به چهار رده شیشه‌ای^۳، آهکی^۴، شاخی^۵ و همگون‌سوزنه^۶ تقسیم‌بندی می‌گردند. اخیراً، رده جدیدی به نام پوریفرا اینسرتا سدیس^۷ نیز پذیرفته شده‌است. در حال حاضر، تعداد ۹۱۰۴ گونه اسفنج در بانک جهانی پوریفرا^۸ (<http://www.marinespecies.org/porif>) (WPD) به ثبت رسیده است که از این تعداد، ۷۹۲ گونه آهکی، ۶۸۷ گونه شیشه‌ای، ۱۲۶ گونه همگون‌سوزنه، ۷۵۰۴ گونه شاخی و یک گونه نیز متعلق به پوریفرا اینسرتا سدیس می‌باشند (۳ و ۴). اسفنج‌ها قابلیت تولید طیف وسیعی از ترکیبات را از طریق مکانیسم‌های مختلف دارند (۷-۵). برخی از توکسین‌های این جانوران، موجب سمیت در گونه‌های دیگر می‌شوند و برخی نیز کاربردهای دارویی دارند (۸-۱۱).

زیستگاه اسفنج‌ها

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

برخی خصوصیات آناتومیک و تغذیه‌ای اسفنج‌ها

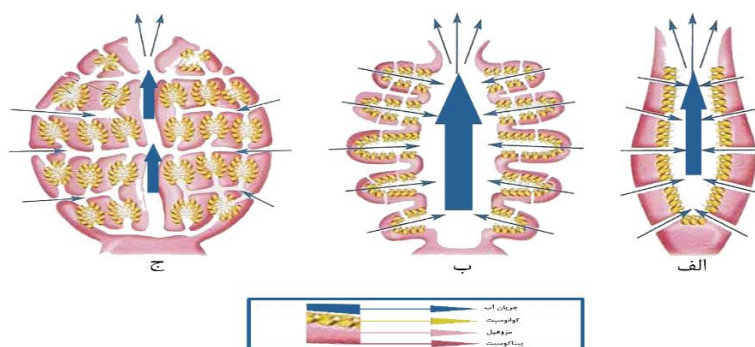
اسفنج‌ها دارای شکل معینی نبوده و اغلب بی‌تقارن هستند. اسکلت خارجی اکثر اسفنج‌ها آهکی و اسکلت داخلی آن‌ها از جنس کلسیت یا سیلیس می‌باشد. بدن آن‌ها شبیه به یک کیسه توخالی است که در قاعده توسط یک پایه یا بدون پایه به جسمی متصل شده‌است. حفره میانی را اسپونگوسل^۹ گویند که از بالا توسط منفذی به نام اسکولوم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

⁸ World Porifera Database⁹ Spongocoel¹⁰ Asconoid¹¹ Syconoid¹² Leuconoid¹³ Pinacocytes¹ Spongiaria² Porifera³ Hexactinellida⁴ Calcarea⁵ Demospongia⁶ Homoscleromorpha⁷ Porifera Incertae Sedis

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

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

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



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

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

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

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

یافته‌ها

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

بحث

منشاء ترکیبات زهری اسفنج‌ها

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

خالی مطالعه‌ای که منحصراً به بررسی توکسینولوژی این جانداران و توکسین‌های آن‌ها بپردازد برای علاقه‌مندان این حوزه، احساس می‌گردد. لذا، از اهداف از این مطالعه مروری نظام‌مند، بررسی توکسینولوژی اسفنج‌های دریایی و توکسین‌ها و ترکیبات استخراج شده از آن‌ها و مکانیسم‌های عمل آن‌ها می‌باشد.

مواد و روش‌ها

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

¹⁵ Scifinder

¹⁶ Marin Lit

برخی علل بیولوژیکی سمیت

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

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

¹⁷Chemical defense

¹⁸Chemical offence

¹⁹Bio-erosion

²⁰Anti-parasitic

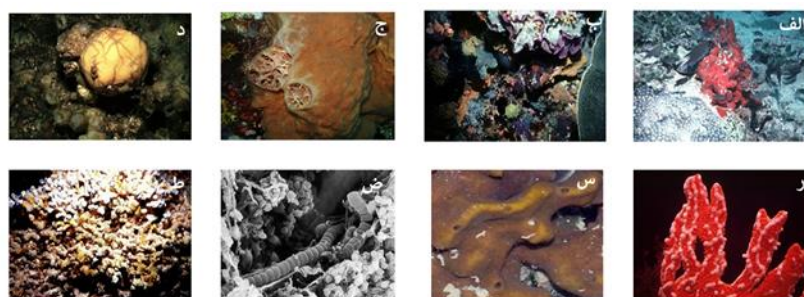
²¹Antibiotic

²²Symbionts in sponge hotels

²³Ancient Origins

²⁴Symbionts in Sponge Hotels

²⁵Ancient Origins

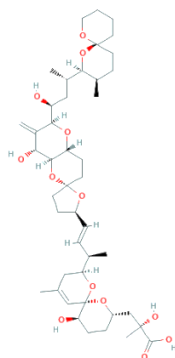


شکل ۲). برخی علل بیولوژیکی توکسیک بودن اسفنج‌های دریایی. (الف) ماهی‌ها در حال تغذیه از اسفنج *Monanchora unguiculata*; (ب) اسفنج *Myrmekioderma granulat* و سایر بی‌مهرگان دریایی بی‌حرکت که برای زندگی بر روی صخره‌های مرجانی رقابت می‌کنند؛ (ج) گونه‌های *Cliona* مسئول بیشتر فرسایش زیستی و بازیافت کربنات کلسیم در صخره‌های مرجانی هستند؛ (د) اسفنج *Suberites sp* که ستاره‌های دریایی اکتینودرم افیوروتید سطح آن را پوشانده‌اند؛ (ر) مرجان زوآنتید (انگل) که روی اسفنج مایل به قرمز (*Triaktrion flabelliformis*) در حال رشد است؛ (س) اسفنج *Neopetrosia exigua* در برابر *S. aureus* اثر آنتی‌بیوتیکی دارد؛ (ض) تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی مربوط به سیانو باکتری‌های رشته‌ای *Oscillatoria sp.* که به‌عنوان مهمان در اسفنج *Dysidea* به‌عنوان یک هتل اسفنجی زندگی می‌کنند؛ (ط) اسفنج *Vaceletia sp.* یک "فسیل زنده" است که در غارهای یک صخره مرجانی در دریا پیدا شده و جد آن در پایان دوره کرتاسه منقرض شده است.

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

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

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



شکل ۳) ساختار اوکادائیک اسید (منبع: پابکم)

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

³¹ *Dynophysis*
³² *D. acuta*
³³ *D. acuminata*
³⁴ *D. fortii*

²⁶ *Halichondria okadai*
²⁷ *H. melanodocia*
²⁸ *Prorocentrum*
²⁹ *P. lima*
³⁰ *P. concavum*

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

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

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

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

³⁷ 19-*epi*-okadaic acid
³⁸ Belizean Acid

³⁵ Phycotoxins
³⁶ Protein Phosphatases (PP)

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

برخی توکسین‌های ترپنی

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

الکل‌ها، آلدهید یا کتون‌ها، دارای اکسیژن می‌باشند. ترپن‌های هیدروکربنی بر اساس تعداد واحد ایزوپرن $(C_5H_8)_n$ شامل انواع گوناگونی هستند. همی‌ترپن^{۴۰}، مونوترپن^{۴۱}، سزکویی‌ترپن^{۴۲}، دی‌ترپن^{۴۳}، سزترترپن^{۴۴}، تری‌ترپن^{۴۵}، تتراترپن^{۴۶} و پلی‌ترپن^{۴۷} که به ترتیب از ۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۸ واحد ایزوپرن و زنجیره بلندی از ایزوپرن‌ها تشکیل شده‌اند (۵۳ و ۵۴).

آگلایزین‌ها^{۴۸}

آگلایزین‌ها گروه بزرگی از توکسین‌ها و متابولیت‌های ثانویه اسفنج دریایی گونه آگلایس^{۴۹} هستند. آگلایزین‌های A، B، C و D (شکل‌های ۴-۱-۴) دی‌ترپنوئیدهای دو حلقوی با یک واحد α-۹-متیل‌آدنینوم، با اثرات مهاری بر واکنش‌های آنزیمی Na^+/K^+ATP^{ase} ، از اسفنج دریایی نارنجی اوکیناویی گونه آگلایس، توسط ناکامورا (Nakamura) و همکاران، جدا گردیده و ساختارهای آن بر اساس داده‌های طیفی و شیمیایی آن‌ها تعیین شدند (۵۵). در طی مطالعه آن‌ها، مشخص گردید که عصاره این اسفنج دریایی دارای فعالیت‌های ضد اسپاسم، ضد میکروبی و اثرات مهاری بر واکنش‌های آنزیمی Na^+/K^+ATP^{ase} می‌باشد. آن‌ها قبلاً، پس از جداسازی، ماده سازنده ضداسپاسم را که یک سزکویی تکتونوئید منحصر به فرد با واحد گوانیدیل اتیل سولفون^{۵۰} بود، به نام آگلایسیدین-A^{۵۱} (شکل ۵-۴)، معرفی نموده بودند.

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

⁴⁶ Tetraterpene

⁴⁷ Polyterpene

⁴⁸ Agelasine

⁴⁹ Agelas sp.

⁵⁰ Guanidinyethylsulfone

⁵¹ Agelasidine-A

³⁹ European Food Safety Authority

⁴⁰ Hemiterpene

⁴¹ Monoterpene

⁴² Sesquiterpene

⁴³ Diterpene

⁴⁴ Sesterterpene

⁴⁵ Triterpene

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

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

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

سایر توکسین‌های دریایی

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

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

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

⁵⁵ Agelasine E

⁵⁶ Agelas nakamurai

⁵⁷ Fasciospongia sp

⁵² Agelas clathrodes

⁵³ Agelasidine C

⁵⁴ Agelas citrina

بر اساس مطالعه سیاگلیا (Ciaglia) و همکاران، ترکیبات ^{58}DHG شکل ۱۱-۴ از طریق تداخل در ترشح سایتوکین‌ها، مسیرهای التهابی را مهار می‌کند و قابلیت استفاده به عنوان یک ماده ضد التهابی موضعی را داراست (۶۲). همچنین، مطالعه روابط ساختار فعالیت مشتقات سزکویی‌ترین‌های جدا شده از اسفنج دریایی گونه سربریفورمیس توسط وان‌کیم (Van Kiem) و همکاران، نشان می‌دهد که گروه هیدروکسیل در موقعیت C-14 نقش مهمی در مهار تولید NO دارد. بنابراین، این مطالعه ثابت کرد که ترکیب ایلیماکوئینون^{۵۹} با ساختار نشان داده شده در شکل ۱۲-۴ می‌تواند ماده ضدالتهابی قوی‌ای باشد (۶۳).

اسفنج دیسیدئا اوارا^{۶۰} منبع سرشاری از سزکویی‌ترین آلکالوئید کینونی یا هیدروکینونی است که فعالیت‌های مختلف ضدلشمانیایی، ضدپلاسموئیدی، ضدشیستوزومی و سیتوتوکسیستی را نشان داده است. سزکویی‌ترین‌های (-)-۴-متیلامینوآوارون^{۶۱} (شکل ۱۳-۴)، (-)-N-متیل ململئون-A^{۶۲} و (-)-۳-متیلامینوآوارون^{۶۳} (شکل ۱۴-۴) جدا شده از دیسیدئا اوارای دریای مدیترانه در فتحیه ترکیه جداسازی نمودند که مشخص گردید ترکیب (-)-۳-متیلامینوآوارون بسیار توکسیک است. هر چند، ترکیب (-)-N-متیل ململئون-A بر روی رده سلولی L5178Y فعالیت سمیت سلولی بسیار ضعیفی را نشان داد. نتایج حاصل از مطالعه اثر این ترکیبات بر روی رده سلولی HCT116 نیز به ترتیب سیتوتوکسیسته ضعیفی را برای سه ترکیب (-)-۴-متیلامینوآوارون، (-)-N-متیل ململئون-A و (-)-۳-متیلامینوآوارون با مقادیر IC_{50} به ترتیب ۹، ۵۰ و ۴۵ میکرومولار را نشان داد (۶۴).

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

مطالعات انجام شده بر روی ترکیبات ۲- (۲'-دی بروموفنوکسی) -۳،۴،۵،۶- تترابروموفنول^{۶۴} (شکل ۱۵-۴)، ۲- (۲'، ۴'-دی بروموفنوکسی) -۴،۶- دی بروموفنول^{۶۵} (شکل ۱۶-۴) و ۲- (۲'، ۴'-دی بروموفنوکسی) -۳،۵- دی بروموفنول^{۶۶} (شکل ۱۷-۴) و ناکیجینول^{۶۷} G (شکل ۱۸-۴) (۶۷) استخراج شده از اسفنج‌های دریایی، نشان دادند که این ترکیبات با قابلیت مهار PTP1B می‌توانند برای کنترل چاقی و دیابت استفاده شوند.

نتایج مطالعات جیانو (Jiao) و همکاران، بر روی ترکیبات دیزویلوژین^{۶۸} D-A (شکل ۱۹-۴ تا ۲۲) و نتایج مطالعات هونگ (Hong) و همکاران، بر روی ترکیبات هیپوسپونلاچین^{۶۹} A، B (شکل‌های ۲۳-۴ تا ۲۴-۴) (۶۹) نشان دادند که این ترکیبات بر اساس دوز مصرفی تولید IL-4 را سرکوب کرده و به طور قابل توجهی انتشار LTb4 را در سلول‌های RBL-2H3 فعال شده در مقایسه با شاهد مهار می‌کنند.

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

⁶⁵ 2-(2',4'-dibromophenoxy)-4,6-dibromophenol

⁶⁶ 2-(2',4'-dibromophenoxy)-3,5-dibromophenol

⁶⁷ Nakijinol

⁶⁸ Dysivillosin

⁶⁹ Hipposponlachnin

⁷⁰ Dactylospongia

⁷¹ Dactylospongenone

⁵⁸ 9, 11-dihydrogracilin A

⁵⁹ Ilimaquinone

⁶⁰ Dysidea avara

⁶¹ (-)-4'-methylaminoavarone

⁶² (-)-N-methylmeleleone-A

⁶³ (-)-3'-methylaminoavarone

⁶⁴ 2-(2'-dibromophenoxy)-3,4,5,6-tetrabromophenol

انانتیومر مملئون^{۷۲} B (شکل ۲۸-۴)، دیسیدامین^{۷۳} N (شکل ۲۹-۴) و O-۱۹-متیل پلورول^{۷۴} (شکل ۳۰-۴) نشان داد که این ترکیبات اثرات مهاري قوی برای تولید سیتوکین های التهابی (IL-6, IL-1β, IL-8 و PEG2) در سلول های THP-1 تحت تأثیر LPS در غلظت های IC₅₀ ۹/۵-۲/۱ میکرومولار دارند (۷۰).

مطالعات لی و همکاران بر روی پوپولوهونون^{۷۵} H (شکل ۳۱-۴) استخراج شده از اسفنج گونه داکتیلوسپونجیا الگانس نشان دادند که این ترکیب در غلظت ۱۰ میکرومولار دارای فعالیت مهاري قوی در برابر IL-6 که یک سیتوکین التهابی است، دارا می باشد (۷۱). گویی (Gui) و همکاران، گزارش کردند که سپتوزون^{۷۶} A (شکل ۳۲-۴) در گورخرماهی فلورسنت تحریک شده با CuSO₄، فعالیت ضدالتهابی از طریق غیرفعال سازی مسیر پیام دهی NF-kB نشان می دهد (۷۲).

بر اساس مطالعات چئو (Cheu) و همکاران، ترکیبات اسپونالاکتون^{۷۷} (شکل ۳۳-۴)، O-۱۷-استیل اسپیسپونجیاتریول^{۷۸} (شکل ۳۴-۴)، O-۱۷-استیل اسپونجیاتریول^{۷۹} (شکل ۳۵-۴)، α-۱۵، α-۱۶ دی ماتوکسی-۱۵،۱۶- دی هیدروپیسپونجیاتریول^{۸۰} (شکل ۳۶-۴)، α-۱۵ اتوکسی اپی اسپونجیاتریول-۱۶- (H۱۵)-وان^{۸۱} (شکل ۳۷-۴) و اپیسپونجیاتریول^{۸۲} (شکل ۳۸-۴) با مهار تولید NO فعالیت ضدالتهابی از خود نشان می دهند که فعالیت های ضعیف تر اسپونالاکتون در مقایسه با سایر ترکیبات نشان می دهد که حلقه A2-oxo-3- هیدروکسی سیکلو هگزان^{۸۳} برای فعالیت مهاري ضروری است (۷۳).

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

بر اساس مطالعات لئو (Luo) و همکاران، ترکیبات داکتیلوسپین^{۸۵} E-A (شکل های ۴۰-۴۴)، اثرات ضدالتهابی قوی از طریق مهار تولید NO در غلظت ۱۰ میکرومتر نشان داد. علاوه بر این، میزان تکثیر سلول های RAW 264.7 تحت تأثیر ۱۰ میکرومولار از این ترکیب ۱۵۱/۲ درصد بود، که نشان می دهد اثر سیتوتوکسیتی ندارد. ارزیابی بیولوژیکی نشان داد که میزان R-γ-متوکسی بوتنولید بر فعالیت این ترکیب تأثیر مثبت می گذارد (۷۵).

تای (Tai) و همکاران، گزارش دادند که ترکیب ۱۷-دهیدروکسیسپونالاکتون^{۸۶} (شکل ۴۵-۴)، به طور قابل توجهی تولید آنیون سوپراکسید و انتشار الاستاز را در غلظت ۱۰ میکرومولار کاهش می دهد و همچنین نتایج مطالعات آن ها نشان داد شد که ترکیب (-)-اسپونالیزولید^{۸۷} B (شکل ۴۶-۴) دارای فعالیت مهاري قوی در برابر تولید آنیون سوپراکسید در همان غلظت است. با توجه به فعالیت غیرسیتوتوکسیک و اثر مهاري قوی نسبت به تولید آنیون سوپراکسید و آزادسازی الاستاز، این دو ترکیب را می توان از عوامل ضدالتهابی امیدوار کننده محسوب نمود (۷۶).

⁸⁰ 15α,16α-dimethoxy-15,16-dihydroepispongatriol

⁸¹ 15α-ethoxyepispongatriol-16(15H)-one

⁸² Epispongatriol

⁸³ 2-oxo-3-hydroxycyclohexane ring A

⁸⁴ Granulosane

⁸⁵ Dactylospene

⁸⁶ 17-dehydroxysonalactone

⁸⁷ Sponalisolide

⁷² Ent-melemeleone

⁷³ Dysidaminone

⁷⁴ 19-O-methylpelorol

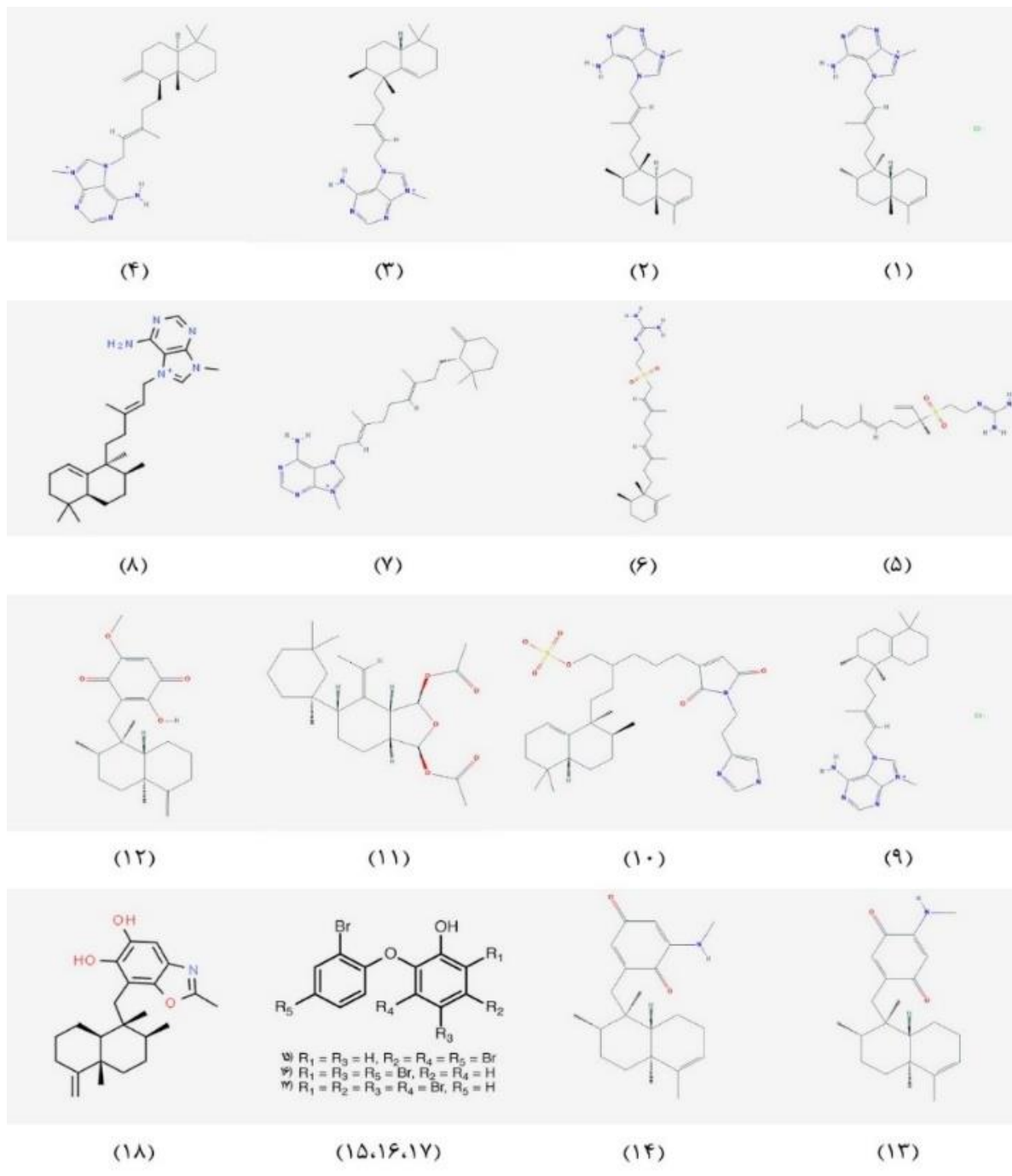
⁷⁵ Popolohuanone

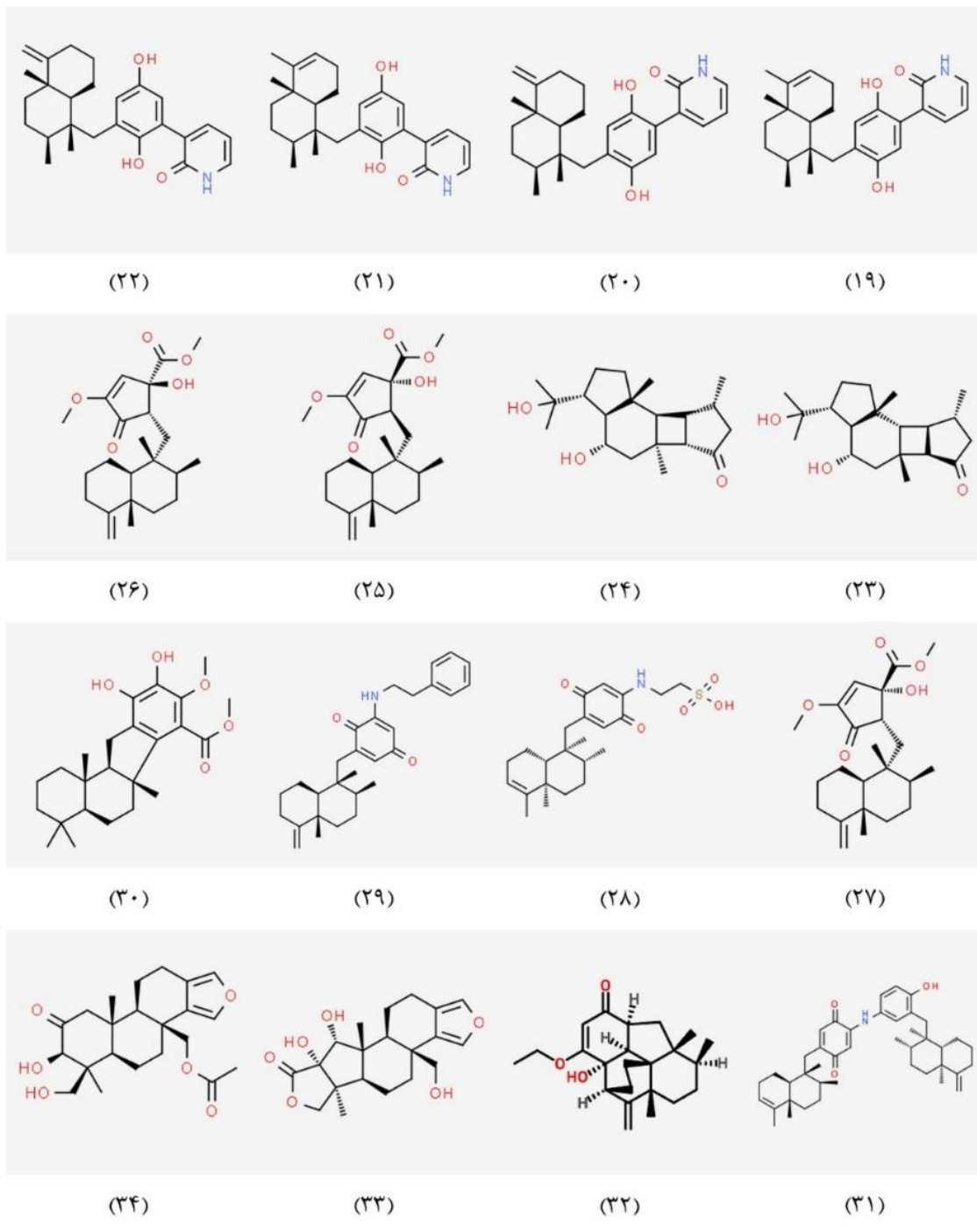
⁷⁶ Septosone

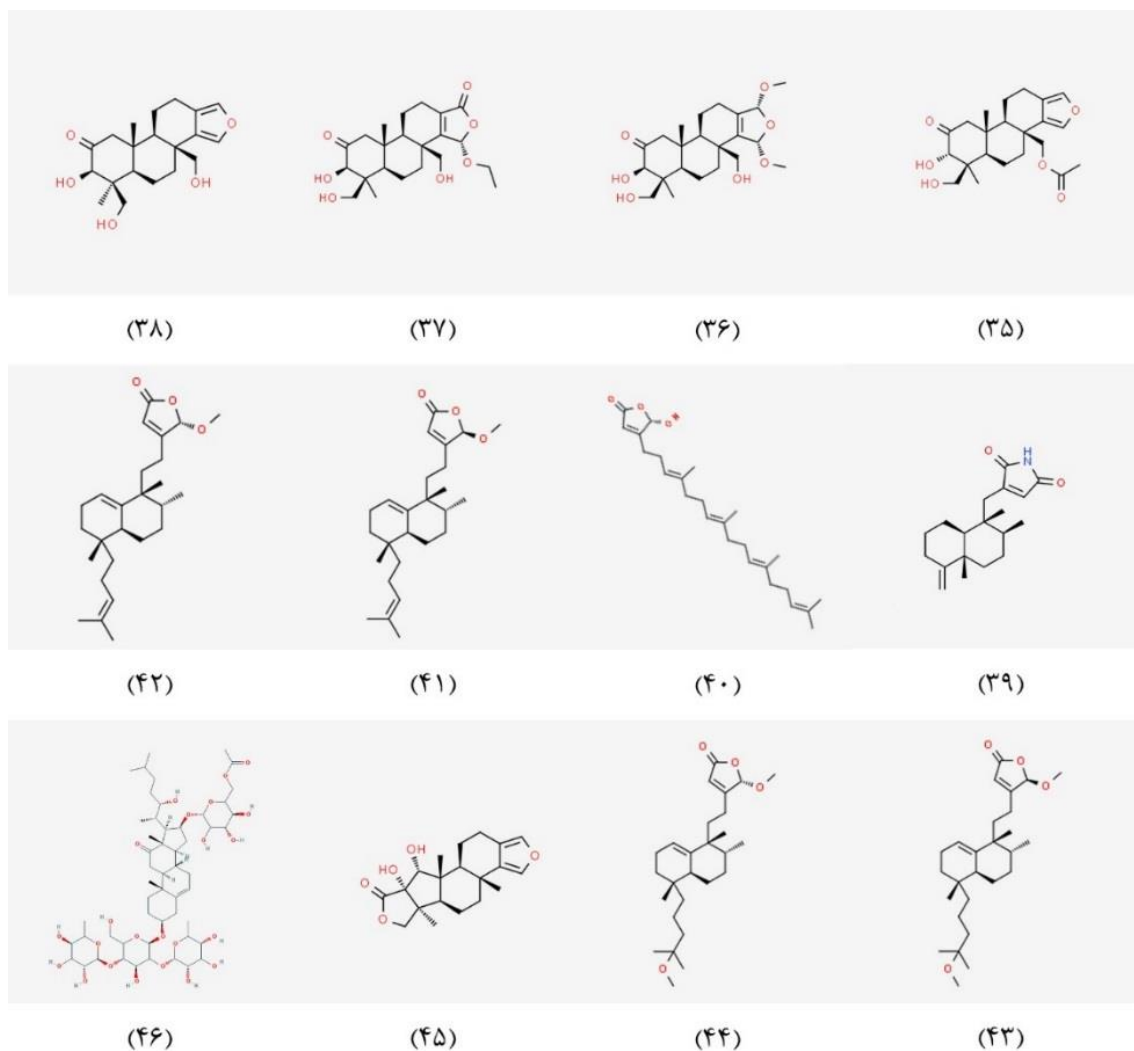
⁷⁷ Sponalactone

⁷⁸ 17-O-acetylepispogatriol

⁷⁹ 17-O-acetylspongatriol







شکل ۴) ساختارهای برخی از ترپن‌ها و ترپنوئیدهای استخراج‌شده از اسفنج‌های دریایی
Fig 4) The structures of some terpenes and terpenoids extracted from marine sponges

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

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

جدول ۱) برخی از ترین ها و ترپنوئیدهای استخراج شده از اسفنج های دریایی و یا همزیست های آن ها بر اساس مطالعات طی سال های ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱			
اسفنج	ترکیب	محل نمونه برداری	منبع
گونه آکانتودندریلا ^{۹۰}	۳ بتا-استوککسی-۱۵-هیدروکسیاسپونجیا-۱۲-ان ^{۸۸} ۳-متیلاسیونجیا-۳-۱۲-دی ان-۱۶-وان ^{۸۹}	اسپانیا	(۷۷)
آگلاس مورتانیا ^{۹۳}	(-)-۸'-اوکسو-آگلاسنین ^{۹۱} B (+)-۸'-اوکسو-آگلاسنین C (+)-آگلاسنین ^{۹۲} B (+)-۸'-اوکسو-آگلاسنین E (-)-۸'-اوکسو-آگلاسنین D آگلاسنین D.V	چین	(۷۸)
آگلاس ناکامورایی ^{۹۵}	آگلاسنین G آکلین ^{۹۶} B	ژاپن	(۷۹)
	ایزوآگلاسنین ^{۹۶} C.B آگلاسنین J.B نموکین ^{۹۷} G ۲-اکسی-آگلاسیدین ^{۹۸} B (-)-آگلاسیدین ^{۹۹} C		(۶۰)
	(-)-آگلامید ^{۱۰۰} D	چین	(۸۰)
گونه آگلاس ^{۱۰۱}	ژلاماسین ^{۱۰۲} B-A	اوکیناوا	(۸۱)
اکسینینسا وریبیلز ^{۱۱۳}	اکسیریابییلین ^{۱۰۳} D-A اناتیومر استیلوتلین ^{۱۰۴} سلینن ^{۱۰۵} کاورنوزین ^{۱۰۶} ۸، ۱۳-سکوکارونوزین ^{۱۰۷} E ^{۱۰۸} (+)-هیپولید (+)-(E۶)-نومانوآلید ^{۱۰۹} (R۲,R۳)-۱۸،۱۴-سکولوفاریولید ^{۱۱۰} C کاکوسپونجین ^{۱۱۱} A لوفاریولید ^{۱۱۲} C (Z)-نومانوآلید هیپولید J	چین	(۸۲)
	کاکولید ^{۱۱۵} L-A کاکولیک اسید ^{۱۱۶} C-A		(۸۳)
	ایزوکوپالانول ^{۱۱۷}	استرالیا	(۸۴)
	ماکفارلندین ^{۱۱۸} H.G.F.D	اندونزی	(۸۵)
	پوپولوهونون ^{۱۲۰} G.H.I.C.B	نیوزلند	(۸۶)
داکتیلوسپونجیا الگانس ^{۱۲۱}	ناکیچی کونون ^{۱۲۲} V ایلمیکونون ^{۱۲۳} سمنوسپونجین ^{۱۲۴} دایکتیوسراتین ^{۱۲۵} C	چین	(۷۱)
	ایلمیکونون	اندونزی	(۷۸)
	۵-پی - ایلمیکونون	کاوایی - هاوایی	(۸۸)

¹¹⁴ Cacospongia sp.¹¹⁵ Cacolide¹¹⁶ Cacolic acid¹¹⁷ Isocopanol¹¹⁸ Macfarlandin¹¹⁹ Chelonaplysilla sp.¹²⁰ Popolohuanone¹²¹ Dactylospongia elegans¹²² Nakijiquinone¹²³ Illimaquinone¹²⁴ Smenospongine¹²⁵ Dyctiocerateine¹⁰¹ Agelas sp.¹⁰² Gelamasine¹⁰³ Axirabilines¹⁰⁴ Ent-stylotelline¹⁰⁵ Selinene¹⁰⁶ Cavernosine¹⁰⁷ 8,13-secocavernosine¹⁰⁸ Hippolide¹⁰⁹ Neomanoalide¹¹⁰ Secoluffariolide¹¹¹ Cacospongine¹¹² Luffariolide¹¹³ Axinyssa variabilis⁸⁸ 3β-acetoxy-15-hydroxyspongia-12-en⁸⁹ 3-methylspongia-3,12-dien-16-one⁹⁰ Acanthodendrilla sp⁹¹ 8'-oxo-agelasine⁹² Agelasine⁹³ Agelas mauritiana⁹⁴ Ageline⁹⁵ Agelas nakamurai⁹⁶ Isoagelasine⁹⁷ Nemoechine⁹⁸ 2-oxo-agelasine⁹⁹ (-)-agelasidine¹⁰⁰ (-)-Agelamide

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

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

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

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

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

		برکلیون ^{۱۹۹} C برکلی استال ^{۲۰۰} A	
(۱۰۳)		آسپرژیلوس ^{۲۰۳} D ۲-هیدروکسی-۱- (هیدروکسی متیل) -۸-متوکسی-۳-متیل-H۹-زانتن-۹-وان ^{۲۰۴} ۲-هیدروکسی-۱- (هیدروکسی متیل) -۷-۸-دی متوکسی-۳-متیل-۹-هگزانتن-۹-وان ^{۲۰۵} ۲- (۵-هیدروکسی-۴-متیل پنتیل) -۲-متیل بنزو [d][۱,۳] دی اکسول-۲-یل) پروپانوثیک اسید ^{۲۰۶} ۲- (۵-هیدروکسی-۴-متیل پنتیل) -۲-متیل بنزو [d][۱,۳] دیوکسول-۵-کربوکسیلیک اسید ^{۲۰۷}	قارچ آسپرژیلوس سیدووی SCSIO ۲۰۸۴۱,۳۰۱ جدا شده از اسفنج فالکیا فوسکا ^{۲۰۹}
(۱۰۴)	ژاپن	تریکودرمین ^{۲۱۰} H-F	قارچ تریکودرما هرزیونوم OUPS- ^{۲۱۱} 111D-4 جدا شده از هالیکوندریا اوکادای ^{۲۱۲}
(۱۰۵)		تریکودرمین E-C	قارچ تریکودرما هرزیونوم OUPS-111D-4 جدا شده از اسفنج دریایی
(۱۰۶)	چین	۲، ۵-دی هیدروکسی-همووروکروس (۳) -ان ^{۲۱۳} ۲-هیدروکسی-۵-اکسو-همووروکروس (۳)-ان ^{۲۱۴} ۵، ۱۸-دی هیدروکسی هموپروکوزان ^{۲۱۵} ۵-هیدروکسی-۱۸-آلد هید-همووروکروسان ^{۲۱۶}	گونه هالیکندریا ^{۲۱۷}
(۱۰۷)		هیالورونیک اسید (S-7۷, R۶) -آمینو -۷-۸-دی هیدرو-α-بیزابولن ^{۲۱۸}	
(۱۰۸)	نیوزلند	همیگران ^{۲۱۹} S.R	همیگرا ^{۲۲۰}
(۶۹)	چین	هیپوسپونلاچین ^{۲۲۱} B,A (R۱۲, S۱۱, S۱۰, EV, R۴, E۲, R۱) -۱۰, ۱۸-دی استوکسی دولابلا-۲, ۷-دی این- ۶-وان ^{۲۲۲}	هیپوسپونیا لانج ^{۲۲۳}
(۱۰۹)		(±) هیپولید ^{۲۲۴} J	
(۱۱۰)	تایوان	۱۲-استیل-۱۲-اپی-اسکالارادیال ^{۲۲۵}	گونه هیپوسپونیا ^{۲۲۶}
(۱۱۱)	ژاپن	α۲-هیدروکسیسپونیا-۱۳(۱۶), ۱۴-دی ان-۳-وان ^{۲۲۷} β۳-هیدروکسیسپونیا-۱۳(۱۶), ۱۴-دی ان-۳-وان ^{۲۲۸} α۲, α۳-دیاستوکسی -۱۷, ۱۹-دی هیدروکسی سونگ -۱۳ (۱۶), ۱۴-دی ان ^{۲۲۹}	هیاتلا وابسته به روده ^{۲۳۰}
(۱۱۲)	چین	همیرهابدرین ^{۲۳۱} A	همیرابادیا ^{۲۳۲}
(۱۱۳)	کره	هرتیوسکالارین ^{۲۳۳} H-A ۱۲-استیل-۳-اکسوسکالارین ^{۲۳۴} ۱۷ (R), ۱۸ (S) - دی هیدروکسی-۱۹ (R), ۲۰ (S) -دی متوکسیستراتین ^{۲۳۵} ۱۷ (R), ۱۸ (S) - دی هیدروکسی-۱۹ (R), ۲۰ (R) -دی متوکسیستراتین ^{۲۳۶} سالماهیتریسول ^{۲۳۷} B	هرتیوس ارکتوس ^{۲۳۸}
(۱۱۴)	تایلند	ارکتوزولید ^{۲۳۹} D-B	

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

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

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

		سکو-منوالید-۲۵-متیل اتر ^{۲۴۰} ارکتوسفورانون ^{۲۴۱} B-A (Z۶)-نئومانوآلید-۲۴-استات ^{۲۴۲} (α و β)-۲۴-O-متیل منوآلید ^{۲۴۳} B ^{۲۴۴} لوفاریولید مانوآلید ^{۲۴۵} (E۶)- و (Z۶)-نئومانوآلید ^{۲۴۶} سکو مانوآلید ^{۲۴۷} اسکالارافوران ^{۲۴۸} ۱۲-استیل اسکالارولید ^{۲۴۹} O-۱۲-داستیل-۱۹-داوکسی اسکالارین ^{۲۵۰} ۱۲-اپی-اسکالارین ^{۲۵۱} O-۱۲-داستیل-۱۲-اپی-اسکالارین ^{۲۵۲} ۵-هیدروکسی-H۱-ایندول-۳-کاربالدهید ^{۲۵۳} هیرتوسین ^{۲۵۴} A واریابین ^{۲۵۵} B کاورنوزین ^{۲۵۶}	
(۱۱۵)	عربستان سعودی	B-A ^{۲۵۷} ارکتاسکلارن	
(۱۱۶)	تایلند	ارکتوزولید A ارکتوزنئول ^{۲۵۸} F-A لوفالاکتون ^{۲۵۹} E ^{۲۶۰} لوفاریولید (E۶)- و (Z۶)-نئومانوآلید ۲۴،۲۵-استات ^{۲۶۱} ۶،۶-دی متیلونداکان-۲،۵،۱۰-تریون ^{۲۶۲} ترئو- و اریترئو-کاورنوزین ^{۲۶۳} (E۶.E۴)-دهیدرومانوآلید ^{۲۶۴} A ^{۲۶۵} اکینوکلرودان	
(۶۷)	چین	هرشلاکتون ^{۲۶۶} A ناکیجینول ^{۲۶۷} G.F.E.B داکتیلوکوتینون ^{۲۶۸} A	
(۱۱۷)	جزایر فیلیپین	سسترستاتین ^{۲۷۰} ۴ هترونمین ^{۲۷۱} ۱۲-داستیل-۱۲-اپی-دئوکسوسکلارین ^{۲۷۲} ۱۶-هیدروکسی سیکلارولید ^{۲۷۳} O-۱۶-داستیل-۱۶-اپی-اسکلارول بوتنولید ^{۲۷۴} O-۱۲-داستیل-۱۶-داوکسی اسکالارولارین ^{۲۷۵} هرشوسین ^{۲۷۶} A هرشوسال ^{۲۷۷}	گونه هر تیوس ^{۲۶۹}
(۱۱۸)	چین	J-H ^{۲۷۸} جاسپیفرین	جاسپیس استیلفرا ^{۲۷۹}
(۶۶)	اندونزی	B-A ^{۲۸۰} لاملولاکتون ۲-(۲'-دی بروموفنوکیسی)-۳،۴،۵،۶-تترابروموفنول ^{۲۸۱}	گونه لاملودیسیدیا ^{۲۸۲}

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

²⁵⁵ Variabine
²⁵⁶ Cavernosine
²⁵⁷ Erectasclalarane
²⁵⁸ Erectuseneol
²⁵⁹ Luffalactone
²⁶⁰ Luffariolide
²⁶¹ (6E)- and (6Z)-neomanoalide 24,25-diacetate
²⁶² 6,6-dimethylundecane-2,5,10-trione
²⁶³ threo- and erythro-cavernosine
²⁶⁴ (4E,6E)-dehydromanoalide
²⁶⁵ Echinoclerodane
²⁶⁶ Iyrtiolacton
²⁶⁷ Nakijinol
²⁶⁸ Dactyloquinone

²⁴⁰ Seco-manoalide-25-methyl ether
²⁴¹ Erectusfuranones
²⁴² (6Z)-neomanoalide-24-acetate
²⁴³ (α and β) 24-O-methylmanoalide
²⁴⁴ Luffariolide
²⁴⁵ Manoalide
²⁴⁶ (6E)- and (6Z)-neomanoalides
²⁴⁷ Seco-manoalide
²⁴⁸ Scalarafuran
²⁴⁹ 12-acetylscalarolide
²⁵⁰ 12-epi-O-deacetyl-19-deoxyscalarin
²⁵¹ 12-epi-scalarin
²⁵² 12-O-deacetyl-12-epi-scalarin
²⁵³ 5-hydroxy-1H-indole- 3-carbaldehyde
²⁵⁴ Hyrtiosine

		۲- (۲' ، ۴' -دی بروموفنوکسی) -۴،۶-دی بروموفنول ^{۲۸۲} ۲- (۲' ، ۴' -دی بروموفنوکسی) -۳،۵-دی بروموفنول ^{۲۸۳}	
(۱۱۹)		بی سیکلومالاکتون A ^{۲۸۵} لاملولاکتون B-A	
(۱۲۰)		لاملودیزیدین B-A ^{۲۸۶} O.O- دی متیلینگشویولید A ^{۲۸۷} ۱۱-اپی-O.O- دی متیلینگشویولید A O-لاکتون متیل ناکافوران ^{۲۸۸}	لاملودیسیدیا هرباسیا ^{۲۸۹}
(۱۲۱)	ژاپن	کاکوفوران ^{۲۹۰} B-A ایزوسپونجین B-A ^{۲۹۱}	گونه لوفاریلا ^{۲۹۲}
(۱۲۲)	چین	تری کودرمالوئید C-A ^{۲۹۳} آسپریلویید G ^{۲۹۴} رینومیلیسین G.E ^{۲۹۵}	قارچ‌های گونه تریکودرما SM16 ^{۲۹۶}
(۱۲۳)		ملوفلوئوزید B-A ^{۲۹۷}	ملوفلوس ساراسینوروم ^{۲۹۸}
(۱۲۴)	اندونزی	۳-استوکسی-β۷، β۸-اپوکسی-α۵-لانوست-۲۴-آن-۳۰،۹-اولید-β ^{۲۹۹} -هیدروکسی-β۷، β۸-اپوکسی-α۵-لانوست-۲۴-آن-۳۰،۹-اولید ^{۳۰۰} ۲۹-nor-پنتاسترون ^{۳۰۱} پنسترون ^{۳۰۲} استیل پنسترون ^{۳۰۳}	گونه پئارس ^{۳۰۴}
(۱۲۵)	قطب جنوب	سوزوبریتونون B ^{۳۰۵} ۱۹-اپی سوزوبریتونون B ^{۳۰۶} ایزوکسازپیروزوبریتونون ^{۳۰۷}	فورباس آرتولانوس ^{۳۰۸}
(۱۲۶)	ژاپن	فورباسین I.G.H ^{۳۰۹} هیمنوتیک اسید ^{۳۱۰}	فورباس گوکولنسین ^{۳۱۱}
(۱۲۷)	برزیل	راسپایول ^{۳۱۲} راسپادین ^{۳۱۳} کرلنیک اسید ^{۳۱۴} متیل استر کرلنیک اسید ^{۳۱۵} آنون ^{۳۱۶} ۶-هیدروکسیانون ^{۳۱۷}	راسپالیا بوریسناولتا ^{۳۱۸}
(۱۲۸)	ویتنام	رابداپروویدین G-A ^{۳۱۹}	رابداسترلا پروویدنتیا ^{۳۲۰}
(۱۲۹)		سیفولون A ^{۳۲۱}	سیفونوچالینا سیفونلا ^{۳۲۲}
(۱۳۰)	دریای سیاه	سمنوهایمین E-A ^{۳۲۳} ۱۹-هیدروکسی-پلی فیبروسپونگول B ^{۳۲۴} دیکتو سیراتین C ^{۳۲۵} پلی فیبروسپونگول B-A ^{۳۲۶} ایلیماکوئینون ^{۳۲۷}	سمونسپونجیا سریریفورمیس ^{۳۲۸}
(۱۳۱)	ویتنام	داکتیلوسپونگنون D-A ^{۳۲۹}	

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

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

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

		اسمنوسرون ^{۳۳۰} B-A دیکتو سیراتین C پلی فیبروسپنگول B-A ۱۹-هیدروکسی- پلی فیبروسپنگول ^{۳۳۱} B	
(۱۳۲)		آکرمین ^{۳۳۲} T-S لومیکروم ^{۳۳۳} ارگوسترول ^{۳۳۴} ارگوسترول ۵۸-اندوپراکسید ^{۳۳۵}	قارچ آکرمونیوم پرسیکیوم ^{۳۳۶}
(۱۳۳)		برازیلیانوتید ^{۳۳۷} F-A پروستینوتید ^{۳۳۸} A2.D	قارچ پنسیلیوم برازیلیانوم ^{۳۳۹}
(۱۳۴)		اسکاندینین ^{۳۴۰} D-A	آسپرژیلوس کاندیدوس ^{۳۴۱} HDN15-152
(۱۳۵)	چین	پورپروژموتانتین ^{۳۴۲} ماکروفورین ^{۳۴۳} A ۴'-اکسوماکروفورین ^{۳۴۴} ۷-دی استکسیانوتون ^{۳۴۵} A ۲،۳-هیدرو-دی استوکسیبانوتون ^{۳۴۶} A ۲۲-داسیل بانوتون ^{۳۴۷} A انیسکول ^{۳۴۸} روکفورتین ^{۳۴۹} C (S۱۶)-هیدروکسی روکفورتین ^{۳۵۰} C (R۱۶)-هیدروکسی روکفورتین ^{۳۵۱} C دی هیدرورسورسینیلید ^{۳۵۲} نکتریایپرون ^{۳۵۳} متیل لینولات ^{۳۵۴} فسفولپاز A2 متیل الایدات ^{۳۵۵}	قارچ گونه گلیوماسیکس ^{۳۵۵} ZSDS1-F7 جدا شده از فاکیلافوسکاتیل ^{۳۵۶}
(۱۳۶)		چار تارن ^{۳۵۷} D-A میتوکسین ^{۳۵۸} A روریدین ^{۳۵۹} E.L-2 ساتراوتوکسین ^{۳۶۰} G-H موکونوماکسین ^{۳۶۱} B ورول ^{۳۶۲} تریگودرمدیاندیول ^{۳۶۳} B ایزوتریپچوئول ^{۳۶۴} B ۲،۴،۱۲-تری هیدروکسی آپوتریشوتسن ^{۳۶۵} تریگودرمول ^{۳۶۶}	قارچ استایپوتریس ^{۳۶۷} چار تاروم
(۱۳۷)	اندونزی	سیلونین ^{۳۶۸} G-I انانتیومر-۱۳-نوریسوکوپالن-۱۵-آل-۱۸-اوتیک اسید ^{۳۶۹} ۱۵-اوکسوسپنجی-۱۳-ان-۱۹-اوتیک اسید ^{۳۷۰} ۱۶-اوکسوسپنجی-۱۳-ان-۱۹-اوتیک اسید اسپونجیپونولید ^{۳۷۱} B-A سیلونامید ^{۳۷۲} F-A سیلونین ^{۳۷۳} F-A	اسپونجیا سیلاننسیس ^{۳۷۴}

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

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

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

(۱۳۸)		سیلونین F-A اسپونجیا ۱۳(۱۶)، ۱۴-دی‌ان-۱۹-اوتیک اسید ^{۳۷۵}	
(۷۳)		اسپونالاکتون ^{۳۷۶} O-۱۷-استیل اسپیسپونجیاتریول ^{۳۷۷} O-۱۷-استیل اسپونجیاتریول ^{۳۷۸} 15a، ۱۶-دی‌ماتوکسی-۱۵،۱۶-دی‌هیدروپیسپونجیاتریول ^{۳۷۹} ۱۵a-توکسی ایی اسپونجیاتریول-۱۶-(H۱۵)-وان ^{۳۸۰} ایزوسپونجیاتریول ^{۳۸۱} اپیسپونجیاتریول ^{۳۸۲} اسپونجیا تریول ^{۳۸۳}	
(۱۳۹)	چین	۳-نور-اسپونجیولید A ^{۳۸۴} اسپونجیولید B-A اسپونجیا-۱۳(۱۶)، ۱۴-دی‌ان ^{۳۸۵} ۱۸-نور-۳،۱۷-دی‌هیدروکسی اسپونجیا-۳،۱۳(۱۶)، ۱۴-تری‌ان-۲-وان ^{۳۸۶} اسپونجیا تریول ایزوسپونجیاتریول اسپونجیا تریول-۸ ۱۹،۱۷-دی‌هیدروکسی اسپونجیا-۱۳(۱۶)، ۱۴-دی‌ان-۲،۳-دیون ^{۳۸۷} ۳-نورسپونجیانون B ^{۳۸۸}	
(۱۴۰)		۱۸-داکسی-۱۸-فرم‌آمیدودیکتیوسراتین B ^{۳۸۹} ۱۸-داکسی-۱۸-۲-هیدروکسی استیل(آمینودیکتیوسراتین B ^{۳۹۰} دیکتیوسراتین D ^{۳۹۱} N-متیل-انانتیومر - سمونسپونجین ^{۳۹۲} N-متیل-۵-ای - سمونسپونجین ^{۳۹۳} ۲۰-دمتوکسی-۲۰-متیل آمین داکتیلوکولینون D ^{۳۹۴} ۲۰-دمتوکسی-۲۰-متیل آمینو-۵-ای-داکتیلوکینون D ^{۳۹۵} ۲۰-دمتوکسی-۲۰-توکسیداکتیلوکینون B.E ^{۳۹۶} ۲۰-دمتوکسی-۲۰-متیل آمینداکتیلوکینون B ^{۳۹۷} ۲۰-دمتوکسی-۲۰-توکسی سیکلوسپونجیاکینون-۳۹۸ ^{۳۹۸} یازونول B ^{۳۹۹} ۵-ای - سمونسپونجین ^{۴۰۰} سمونسپونجین ^{۴۰۱} سمونسپونجیادین ^{۴۰۲}	اسپونجیا پرتوسا اسپر ^{۴۰۳}
(۱۴۱)		(+) - و - (-) - اسپونجیترین ^{۴۰۴}	
(۷۶)	عربستان سعودی	۱۷-دهیدروکسیسپونالاکتون ^{۴۰۶} اسپونجیا فورانیک اسید ^{۴۰۷} A اسپونجیا فورانویدروکسامیک اسید ^{۴۰۸} A ۱۶-ای-ایرسی فرمونین G ^{۴۰۹} (-) - اسپونالیزولید B ^{۴۱۰} ۱۸-نور-۱۷،۳-دی‌هیدروکسی-اسپونجیا-۳،۱۳ ^{۴۱۱} ۱۴-تری‌ان-۲-وان ^{۴۱۱} کلسا-۷-آن-۳-β، α۵-دیول-۶-وان ^{۴۱۲}	گونه اسپونجیا ^{۴۰۵}

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

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

375 13(16),14-dien-19-oic acid
376 Sponalactone
377 17-O-acetylspongiatriol
378 17-O-acetylspongiatriol
379 15a,16a-dimethoxy-15,16-
dihydroepispongiatriol
380 15a-ethoxyepispongiatriol-16(15H)-one
381 Isospongiatriol
382 Epispongiatriol
383 Spongiatriol
384 3-Nor-spongiolide
385 Spongia-13(16),14-diene
386 18-nor-3,17-dihydroxyspongia-
3,13(16),14-trien-2-one
387 17,19-dihydroxyspongia-13(16),14-
dien-2,3-dione

(۱۴۲)	چین	F-A ^{۲۱۲} دینورسپونجیان F-A ^{۲۱۲} اپوکسینورسپونیک	
(۱۴۳)	کره	D-A ^{۲۱۵} اسکالاکتام	
(۱۴۴)	مالزی	اسکلارولید استات ^{۲۱۶} اسکلارولید ^{۲۱۷} O-۱۲-داسنیل-۱۲-ای-۱۹-O-متیل اسکالارین ^{۲۱۸} متیل ۱۸-هیدروکسی-۱۹-نورسکلار-۱۶-ان-۲۰-کربوکسیلات ^{۲۱۹}	
(۱۴۵)	چین	G-A ^{۲۲۰} اسپانجین	
(۱۴۶)	اندونزی	G.I.F ^{۲۲۱} سیلانامید A ^{۲۲۲} اسپونجولاکتام	
(۱۴۷)	ترکیه	B-A ^{۲۲۳} اسپیروآرتینول گریزوفولین ^{۲۲۴} مشتق دی کلرو ^{۲۲۵} ۷-هیدروکسی-۲- (۲-هیدروکسی پروپیل) -۵-متیل کرومون ^{۲۲۶} ایمودین ^{۲۲۷} کریزوفانول ^{۲۲۸} اندوکرو سین ^{۲۲۹} ۳-۸-دی هیدروکسی-۶-متوکسی-۸-متیل گزانتون ^{۲۳۰} نورلیک هگزانتون ^{۲۳۱} ۲ (۴-هیدروکسی فنیل) اتیل استات ^{۲۳۲} ۲- (۴-هیدروکسی اتیل) فنل (تیروزول) ^{۲۳۳} فومونیتروستر ^{۲۳۴} ۳- نیتروپروپونیک اسید ^{۲۳۵} ۴،۳-دی متیوکسی بنزوئیک اسید ^{۲۳۶} ۳-فنیل پروپان-۲،۱-دیول ^{۲۳۷} ۴-هیدروکسی فنیل استیک اسید ^{۲۳۸} ۴-O-۸-دهیدرودیفرولیک اسید ^{۲۳۹} ۳،۲-بتا، ۲۲-دی هیدروکسیلانوستا ^{۲۴۰} ۷،۹- ۲۴-تریان ^{۲۴۱} دانکاسترون ^{۲۴۲} A لامولاکتون ^{۲۴۳} B-A	قارچ گونه آرتینیم ^{۲۴۴}
(۱۴۸)	آمریکا	پوپنون ^{۲۴۵}	

برخی توکسین‌های پتیدی

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

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

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

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

⁴¹³ Dinorspongian
⁴¹⁴ Epoxynorspongian
⁴¹⁵ Scalalactam
⁴¹⁶ Scalorolide acetate
⁴¹⁷ Scalorolide
⁴¹⁸ 12-O-deacetyl-12-epi-19-O-methylscalarin
⁴¹⁹ Methyl 18-hydroxy-19-norscalin-16-en-20-carboxylate
⁴²⁰ Spongian
⁴²¹ Ceylonamide
⁴²² Spongolactam
⁴²³ Spiroarthrinol

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

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

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

⁴⁵³ Homophymins B-E

⁴⁵⁴ Hamophymia

⁴⁵⁵ Discodermins tetradecapeptides

⁴⁵⁶ Discodermin A-H

⁴⁵⁷ Theonella

⁴⁵⁸ Phakellistatin

⁴⁴⁶ Stylisin

⁴⁴⁷ *Stylissa caribia*

⁴⁴⁸ Papuamides

⁴⁴⁹ Melophelus

⁴⁵⁰ Jaspamide

⁴⁵¹ Jaspis

⁴⁵² Hemiastrella

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

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

پلی‌تئونامیدها^{۴۶۱}

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

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

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

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

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

⁴⁶³ *Theonella swinhoei*

⁴⁶⁴ 'proteusin'

⁴⁶⁵ Proteus

⁴⁵⁹ *Phakellia carteri*

⁴⁶⁰ sea wasp toxin

⁴⁶¹ polytheonamide

⁴⁶² Polytheonamide B

خرگوش دریایی آپلازیا کورودای، موش و کشت سلول‌های پستانداران نشان داد. سمیت‌های سوریتسیدین فوق‌العاده قوی بود و تزریق داخل مغزی بطنی (i.c.v.) را با ۵ نانوگرم در موش (ng/mouse)، به موش‌ها و ۰/۳۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر، به میگوهای نمکی، موجب مرگ آن‌ها گردید. سیتوتوکسیسته برای رده‌های سلولی کشت شده سرطان پستانداران در برابر سلول‌های HeLa و L1210 به ترتیب ۰/۰۶۲ و ۱۲/۱۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر، تعیین شد. در مطالعه آن‌ها، سمیت ژنی سوریتسیدین نیز نشان داده شد. بر اساس داده‌های MALDI-TOF MS، وزن مولکولی توکسین خالص برابر ۱۰۸۷ کیلودالتون را در نقطه ایزوالکتریکی تقریباً ۴/۵ برآورد گردید و اسید آمینه N-ترمینال تا ۲۵ باقی‌مانده توسط تخریب ادمین تعیین گردید. توالی اسیدهای آمینه داخلی برای پانزده پپتید جدا شده از هضم آنزیمی سوریتسیدین نشان داد که هیچ یک از توالی‌های اسید آمینه شباهتی به پروتئین‌های موجود ندارد که نشان می‌داد سوریتسیدین یک توکسین پروتئینی جدید است (۱۶۷).

اسکلریتودرمین A

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

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

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

سوریتسیدین^{۴۶۹}

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

⁴⁷⁰ *Spongisorites* sp

⁴⁷¹ *Scleritodermin* A

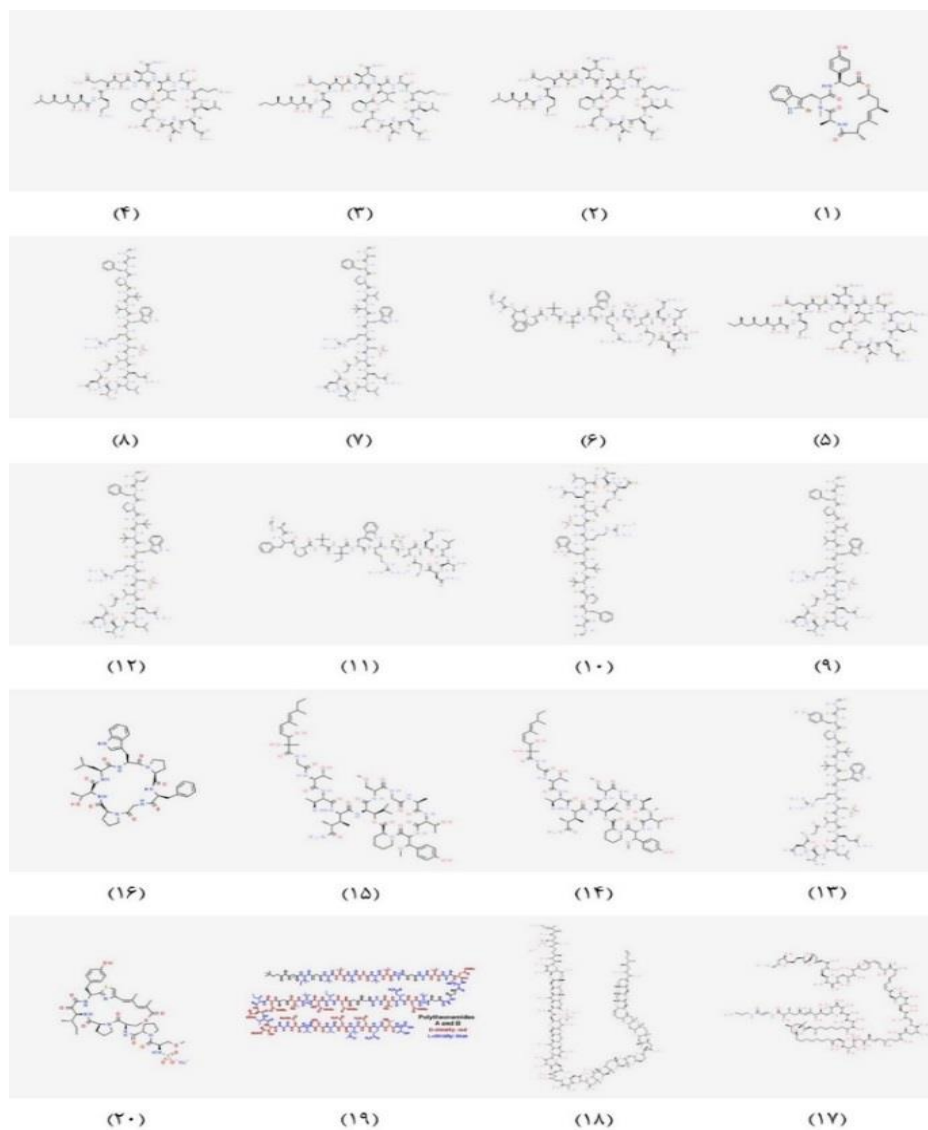
⁴⁷² *Scleritoderma nodosum*

⁴⁶⁶ *yaku'amides*

⁴⁶⁷ *discodermins*

⁴⁶⁸ 5,5-dimethyl-2-oxo-hexanoyl

⁴⁶⁹ *Soritesidine*



شکل ۵) ساختارهای برخی توکسین‌های پپتیدی استخراج شده از اسفنج‌های دریایی
Fig 5) The structures of some peptide toxins extracted from marine sponges.

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

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

جدول ۲) برخی از پتیدهای استخراج شده از اسفنجه‌های دریایی و یا همزیست‌های آن‌ها گزارش شده در مطالعات انجام شده در سال‌های ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱			
گونه اسفنجه	ترکیب	محل نمونه برداری	منبع
گونه ایرچینیا ^{۴۷۳}	هالیرسین آمید ^{۴۷۴} A سریونامید ^{۴۷۵} A	اندونزی	(۱۷۵)
کلاتریا باسیلان ^{۴۷۶}	میکروسیون آمید ^{۴۷۷} D-A گوامیامید ^{۴۷۸} D-C 2-(E)-آمینو-۳-متیل-N-استیریل بوتانامید ^{۴۷۹}	اندونزی	(۱۷۶)
قارچ اسپریلوس ترئوس ^{۴۸۰} SCSIO 41008 جدا شده از گونه کالیسپونجیا ^{۴۸۱}	آسپرژیلامید ^{۴۸۲} A-D سیس L-فنیل آلانین آمید ^{۴۸۳} ترانس L-فنیل آلانین آمید ترتریون ^{۴۸۴} C-B سیکلو-(L-Pro-L-Phe) ^{۴۸۵} برویانامید ^{۴۸۶} F بوتیرولاکتون ^{۴۸۷} I ۱،۸-دی هیدروکسی-۳-متوکسی-۶-متیلاترآن-۹،۱۰-دیون ^{۴۸۸} کونستین ^{۴۸۹} ۱-متیل ایمودین ^{۴۹۰} ۶-استیل-۴-متوکسی-۵،۷،۸-تری هیدروکسینافتالین-۲-کربوکسیلات ^{۴۹۱} ۶-استیل-۴-متوکسی-۵،۸-دی هیدروکسینافتالین-۲-کربوکسیلات ^{۴۹۲} (S)-۶،۸-دی-متوکسی-۳-متیل ایزوکرومان-۱-وان ^{۴۹۳}	چین	(۱۷۷)
گونه پاپساترلا ^{۴۹۴}	میکروسکلرودرمن ^{۴۹۵} N-O	ژاپن	(۱۰۶)
قارچ استاکیلیدیم دو رنگ ^{۴۹۶} 293K04 جدا شده از گونه کالیسپونجیا	اندولید ^{۴۹۷} A-B	استرالیا	(۱۷۸)
آپلیسینا لاکونوسا	لاکونوزین ^{۴۹۸} A-B دزامینوپورالین ^{۴۹۹}	استرالیا	(۱۷۹)
گونه کالیسپونجیا	نوکاردیوتید ^{۵۰۰} A تریئوفان ^{۵۰۱} اسید کینورنیک ^{۵۰۲} ۴-آمینو-۳-متوکسی بنزوتیک اسید ^{۵۰۳}	مصر	(۱۸۰)
گونه تنونل ^{۵۰۴}	تنونلامید ^{۵۰۵}	ژاپن	(۱۸۱)
پروسوبریتز لافینی ^{۵۰۶}	یوریجانیسین ^{۵۰۷} A	هند	(۱۸۲)

⁴⁹⁶ *Stachylidium bicolor*
⁴⁹⁷ Endolide

⁴⁹⁸ Lacunosin

⁴⁹⁹ Desaminopurealin

⁵⁰⁰ Nocardioid

⁵⁰¹ Tryptophan

⁵⁰² Kynurenic acid

⁵⁰³ 4-amino-3-methoxy benzoic acid

⁵⁰⁴ Theonella sp.

⁵⁰⁵ Theonellamide A

⁵⁰⁶ *Prosuberites laughlini*
⁵⁰⁷ Euryjanicin

⁴⁸⁶ Brevianamide

⁴⁸⁷ Butyrolactone

⁴⁸⁸ 1,8-dihydroxy-3-methoxy-6-methylantracene-9,10-dione

⁴⁸⁹ Questin

⁴⁹⁰ 1-methyl emodin

⁴⁹¹ Methyl 6-acetyl-4-methoxy-5,7,8-trihydroxynaphthalene-2-carboxylate

⁴⁹² Methyl 6-acetyl-4-methoxy-5, 8-dihydroxynaphthalene-2-carboxylate

⁴⁹³ (S)-6, 8-dimethoxy-3-methylisochroman-1-one

⁴⁹⁴ Pachastrella sp.

⁴⁹⁵ Microsclerodermin

⁴⁷³ *Ircinia* sp.

⁴⁷⁴ Haloirciniamide

⁴⁷⁵ Seribunamide

⁴⁷⁶ *Clathria basilana*
⁴⁷⁷ Microcionamide

⁴⁷⁸ Gombamide

⁴⁷⁹ (E)-2-amino-3-methyl-N-styrylbutanamide

⁴⁸⁰ *Aspergillus terreus*
⁴⁸¹ *Callyspongia* sp.

⁴⁸² *Aspergillamide*
⁴⁸³ Phenylalaninamide

⁴⁸⁴ Terretione

⁴⁸⁵ Cyclo-(L-Pro-L-Phe)

آلکالوئیدها

آلکالوئیدها، ترکیبات آلی هستند که حداقل دارای یک اتم نیتروژن در حلقه هتروسیکلیک هستند. مشخصه آلکالوئیدها داشتن ترکیبات نیتروژنی هستند. تاکنون بیش از ۱۰/۰۰۰ آلکالوئید در طبیعت شناسایی شده‌اند (۱۸۳). ثابت شده است که اسفنج‌های دریایی منبعی پرکار از متابولیت‌های ثانویه زیست فعال منحصر به فرد هستند، در این میان، آلکالوئیدها از نظر ساختارهای بی‌سابقه و فعالیت‌های بیولوژیکی برجسته، از جایگاه ویژه‌ای برخوردارند (۱۸۴). شناسایی آلکالوئیدهای سیتوتوکسیک فعال استخراج شده از جانوران دریایی، به ویژه اسفنج‌ها، به دلیل عدم دانش کافی در مورد تحقیقات سنتی تجربی و اتنوفارماکولوژی، یک تلاش ضروری است.

در کنار شناخت این ترکیبات، فعالیت‌های بیولوژیکی گروه‌های مختلفی از آن‌ها، به اثبات رسیده‌اند. آلکالوئیدهای پیریدواکریدینی، دارای فعالیت‌های قابل توجه بیولوژیکی مختلف هستند و مکانیسم اصلی آن‌ها را مهار جداسازی رشته‌های DNA بواسطه گونه‌های اکسیژن فعال، (ROS) عنوان نموده‌اند. آلکالوئیدهای پیرولواکریدینی، عمدتاً سیتوتوکسیک و آلکالوئیدهای ایندولی، دارای فعالیت‌های متعددی چون اثرات ضدویروسی، ضدالتهابی و سیتوتوکسیته قوی هستند. آلکالوئیدهای پیرولی، خواص زیستی مختلفی چون آنتاگونیستی قوی کالمودولین، ضد لوسمی، مهارکنندگی $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase}$ و فعال‌کنندگی اکتومیوزین ATPase ، القاء آزادسازی Ca^{2+} از رتیکولوم سارکوپلاسمی را نشان داده‌اند (۱۸۵).

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

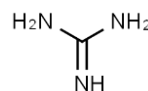
آلکالوئیدها، یکی از مهم‌ترین گروه‌های فرآورده‌های طبیعی برخی از جنس‌های اسفنجی هستند. اگرچه عملکرد دقیق فیزیولوژیکی آلکالوئیدها هنوز نامشخص است اما بسیاری از آن‌ها به‌عنوان سلاح‌های شیمیایی دفاعی در برابر شکار تولید شده‌اند که برای ارگانسیم‌های آسیب‌پذیر ساکنی چون اسفنج‌ها دارای اهمیت ویژه‌ای هستند.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

⁵¹³ Epipolasis sp⁵¹⁴ Monanchora sp⁵¹⁵ Crambe sp⁵¹⁶ Reniera sp⁵¹⁷ Xestospongia sp⁵⁰⁸ porifera⁵⁰⁹ Agelas sp⁵¹⁰ Suberea sp⁵¹¹ Mycale sp⁵¹² Haliclona sp

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

مونانکوسیدین‌ها^{۵۱۸} و برخی دیگر از آلکالوئیدهای گوانیدینی

گوانیدین^{۵۱۹} ترکیبی با فرمول مولکولی CH_5N_3 ، وزن مولی ۵۹/۰۷ گرم بر مول و ساختار نشان داده شده در شکل (۶) می‌باشد (۱۸۷). آلکالوئیدهای گوانیدینی استخراج شده از اسفنج‌های متعلق به تیره مونانکورا^{۵۲۰} نشان دهنده ترکیباتی با ساختارهای شیمیایی متنوع و طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی هستند (۱۸۸). برخی از این ترکیبات در برابر انواع مختلف سلول‌های سرطانی انسانی سیتوتوکسیک هستند (۱۸۹).



شکل ۶) ساختار هسته گوانیدینی

Fig 6) The structure of the guanidine nucleus.

مونانکوسیدین با فرمول مولکولی $\text{C}_{49}\text{H}_{83}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_{10}$ و وزن مولکولی ۹۷۳/۲، از آلکالوئیدهای گوانیدینی است (۱۹۰). آلکالوئیدهای گوانیدینی از اسفنج گونه مونانکورا، ترکیبات زیست فعال متنوعی را نشان می‌دهند؛ هرچند، مکانیسم‌های اصلی فعالیت زیستی آن‌ها بسیار ناشناخته باقی مانده‌اند (۱۹۱). مونانکوسیدین A، یک ترکیب بی‌نظیر و بدیع از این خواص است. مکانیسم عمل غیرمعمول فعالیت سیتوتوکسیک برخی از آن‌ها قابل توجه است (۱۹۲-۱۹۴).

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

در مطالعه دیشلوی (Dyshlovoy) و همکاران، مکانیسم عمل مربوط به سیتوتوکسیسته، توانایی مهار تغییر شکل نوپلاستی ناشی از EGF و اثرات آن بر پیام‌دهی MAPK/AP-1 هشت آلکالوئید نادر گوانیدینی شامل مونانکوسیدین‌های A و B^{۵۲۴}، مونانکومایکالین‌های B و C^{۵۲۵}، پتیلومیکالین A^{۵۲۶}، اوروپوسیدین A^{۵۲۷}، نورمونانکوسیدین D^{۵۲۸} و پولکرانین A^{۵۲۹} جدا شده از اسفنج دریایی مونانکورا پولچرا مورد بررسی قرار گرفتند (شکل ۷) (۱۹۱). در مطالعه آن‌ها، بااستثنای اوروپوسیدین A، هر هفت ترکیب، موجب توقف چرخه سلولی و مرگ برنامه‌ریزی شده سلول‌های سرطانی شدند. ترکیبات آن‌ها پس از فعال‌سازی AP-1، موجب فعال‌سازی

⁵²⁴ Monanchocidin A, and B

⁵²⁵ Monanchomycalin B, and C

⁵²⁶ Ptilomycalin A

⁵²⁷ Urupocidin A

⁵²⁸ Normonanchocidin D

⁵²⁹ Pulchrarin A

⁵¹⁸ Monanchocidin

⁵¹⁹ Guanidine

⁵²⁰ Monanchora

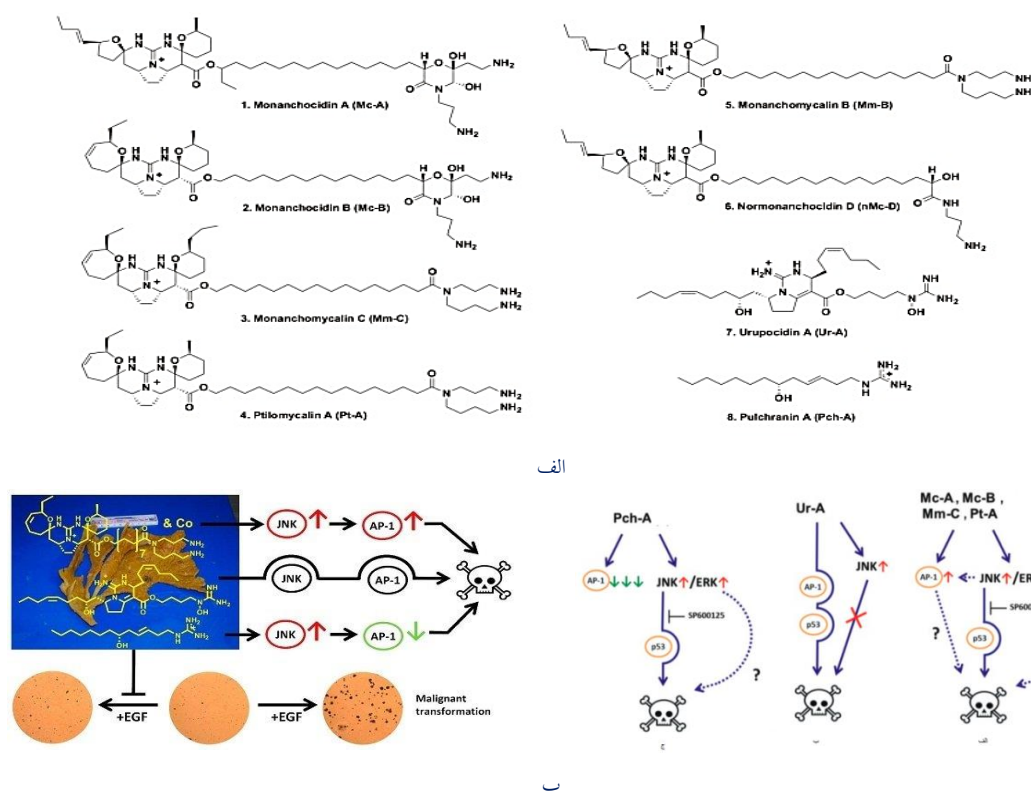
⁵²¹ Monanchora pulchra

⁵²² Urup

⁵²³ Monanchocidin A

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

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



شکل ۷) هشت آلکالوئید گوانیدینی از اسفنج گونه مونانکورا (الف)؛ مکانیسم‌های عمل پیشنهادی برای این ترکیبات (۱۹۱).
Fig 7) Eight guanidine alkaloids from the sponge of the *Monanchora* species (A); Proposed mechanisms of action for these compounds (191).

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

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

⁵³⁰ Lysosomal Membrane Permeabilization (LMP)

جدول ۳) مقایسه IC ₅₀ . مونانکوسیدین A و سیس پلاتین در رده‌های سلولی غیر بدخیم و رده‌های سلولی سرطان دستگاه ادراری پس از ۷۲ ساعت تیمار با روش MTT (۱۹۱)									
مونانکوسیدین A									
سلول‌های مقاوم به سیس پلاتین		سلول‌های سرطان پروستات			سلول‌های سرطان مثانه				
NCCIT-R	2102EP-R	PC3	DU145	LNCaP	RT112	RT4	486p	T24	خطوط سلولی
۰/۲۵۳	۰/۳۰۶	۰/۴۲۰	۰/۴۸۲	۰/۲۵۶	۰/۲۶۳	۰/۵۸	۰/۲۶۳	۰/۴۱۳	IC ₅₀ (μM)
سیس پلاتین									
۸/۹۳	۴/۹۳				۸/۹۹	۱۱/۸۷	۲۰/۷۹	۹/۰۷	IC ₅₀ (μM)
مونانکوسیدین A									
				سلول‌های GCT حساس به سیس پلاتین					
MRC-5	MRC-9	HEK 293T	HUVEC	NCCIT	2102EP	TCam-2	خطوط سلولی		
۰/۷۵۶	۰/۷۰۸	۰/۶۷	۰/۸۳۸	۰/۲۱	۰/۳۴۱	۰/۴۴	IC ₅₀ (μM)		
سیس پلاتین									
				۱/۵۶	۰/۶۴۴	۲/۴۸	IC ₅₀ (μM)		

پتلمیکالین A و سایر میکالین‌ها

در سال ۱۹۸۹، پتلمیکالین A^{۵۳۳} (شکل ۱-۸) توسط کشمن (Kashman) و همکاران از اسفنج‌های کارائیبی پتیلوکائوسیس اسپیکولیفیر^{۵۳۴} و اسفنج گونه همیمیکال^{۵۳۵} دریای سرخ جدا شده بود (۱۹۷). در مطالعات مختلف، سیتوتوکسیته قوی این آلکالوئید در برابر طیف گسترده‌ای از سلول‌های سرطانی انسانی نشان داده شده است (۱۹۸ و ۱۹۹). همچنین، فعالیت ضدویروسی این ترکیبات به‌دست آمده از اسفنج کارائیبی موناکورا اونگیفرا علیه HIV-1 در مطالعه هوا (Hua) و همکاران گزارش گردیده است (۲۰۰).

اهداف مولکولی و نحوه عملکرد پتلمیکالین A در سلول پستانداران مورد مطالعه زیادی قرار نگرفته است. در مطالعه تاباکماخر و همکاران، بر روی اسفنج موناکورا پولچرای جمع‌آوری شده از جزیره کوناشر خاور دور، دو آلکالوئید گوانیدین پنتاسیکلی، یعنی مونانکومیکالین C^{۵۳۶} و پتلمیکالین A شناسایی گردید که به‌ترتیب با مقادیر IC₅₀ برابر ۸/۲ و ۴/۳ میکرومولار، علیه سلول‌های

در مطالعه جوزی (Guzii) و همکاران، ارزیابی مونانکوسیدین A در برابر رده‌های سلولی کم خونی مونوسیتیک THP-1، Hela و JB6- نشان‌دهنده سیتوتوکسیته قوی با مقادیر IC₅₀ به‌ترتیب با مقادیر ۵/۱، ۱۱/۸ و ۱۲/۳ میکرومولار بود (۱۹۳). مونانکوسیدین، در غلظت‌های پایین‌تر از سیتوتوکسیک، دارای فعالیت ضدمهاجرتی^{۵۳۱} بود (۱۹۳). همچنین در مطالعه آن‌ها، اپیتوز کلاسیک، به‌عنوان مکانیسم اصلی سمیت سلولی مونانکوسیدین A، پیشنهاد شده است (۱۹۳).

تحقیقات تاباکماخر (Tabakmakher) و همکاران، بر روی اسفنج مونانکورا پولچرا، موجب شناسایی سه آلکالوئید گوانیدینی پنتاسیکلیک نورمونانکوسیدین A^{۵۳۲} و مخلوط جدا نشده B و D گردید و فعالیت سیتوتوکسیک آن‌ها در برابر THP-1، با مقادیر IC₅₀ به‌ترتیب ۲/۱ و ۳/۷ میکرومولار، و در برابر سلول‌های HeLa برابر ۳/۸ و ۶/۸ میکرومولار، گزارش گردید (۱۹۶).

⁵³⁴ *Ptilocausis spiculifer*

⁵³⁵ *Hemimycal* sp.

⁵³⁶ Monanchomycalin C

⁵³¹ Anti-migratory

⁵³² Normonanchocidin

⁵³³ ptilomycalin A

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

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

کرامبسیدین‌ها و ترکیبات مشابه

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

بررسی نمونه‌های مختلف اسفنج گونه مونانکورا، جمع‌آوری شده از عمق ۲۰ متری ساحل جزیره هیواوا (پلینزی فرانسه)، توسط الدمرداش (El-Demerdash) و همکاران، منتج به جداسازی نه آکالوئید گوانیدینی پنتاسیکلیک سیتوتوکسیک مونانکورادین A^{۵۳۸} (شکل ۲-۸)، دهیدروکرامبسین ۴۱۸ A^{۵۳۹} (شکل ۳-۸)، کرامبسیدین ۵۴۰۷۸۶ (شکل ۴-۸)، (-) - کرامبسیدین ۵۴۱۸۱۴ (شکل ۵-۸)، مونالیدین A^{۵۴۲} (شکل ۶-۸)، (-) - کرامبسین ۵۴۳۴۰۶

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

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

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

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

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

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

در عصاره اسفنج دریایی کلاتریا بالبوٹوکسا^{۵۴۹}، جمع‌آوری شده از جزیره سامالونای اندونزی توسط کاسمیاتی و همکاران، پنج آلکالوئید سیتوتوکسیک گوانیدینی کرامبسیدین‌های^{۵۵۰} ۳۴۵، ۳۶۱، ۳۷۳، ۳۵۹ و ۶۵۷ (شکل-های ۱۸-۱۴-۸) شناسایی گردید. همه ترکیبات، فعالیت سیتوتوکسیک کمتر از ۱۰ میکرومولار در برابر رده سلول A431 را نشان دادند. کرامبسیدین‌های ۳۵۹ و ۶۵۷ با IC₅₀ به‌ترتیب ۱۲ و ۴۸ نانومولار، قوی‌ترین سمیت سلولی و کرامبسیدین‌های ۳۴۵، ۳۶۱ و ۳۷۳ با IC₅₀ به‌ترتیب ۷، ۲/۵ و ۰/۹۴ میکرومولار دارای سیتوتوکسیک متوسط بودند (۲۰۹). مطالعه بیولوژیکی دقیق مربوط به فعالیت کرامبسیدین ۸۱۶، در بلوک کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ و کاهش زنده مانی در نوروئ‌های قشر مغز توسط مندز (Mendez) انجام گردید (۲۱۰).

اونگویکولین‌ها

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

سلول سرطانی KB، به‌ترتیب با IC₅₀ برابر ۰/۲، ۰/۸ و ۰/۳ میکرومولار بسیار سیتوتوکسیک بودند (۲۱۱).

نتامین‌ها

در سال ۲۰۱۴، هفت آلکالوئید گوانیدینی سه حلقوی نتامین‌های H-N^{۵۵۳} از عصاره متیلن کلرید: متانولی (۱:۱) اسفنج بیمنا لابوتئی^{۵۵۴} خلیج سالاری ماداگاسکار توسط گروس (Gros) و همکاران، جدا شد که از آن بین فقط ترکیب نتامین^{۵۵۵} M (شکل ۲۲-۸) یک سمیت سلولی قوی در برابر رده سلولی سلول KB با IC₅₀ حدود یک میکرومولار نشان داد. این ترکیب دارای فعالیت ضدمالاریایی بود (۲۱۲). مطالعه بیشتر این گروه بر روی اسفنج بیمنا لابوتئی در سال ۲۰۱۵، منجر به جداسازی پنج مشتق نتامین دیگر یعنی نتامین‌های O-S^{۵۵۶} گردید که در این میان، فقط نتامین‌های O و Q (شکل‌های ۲۴-۲۳-۸)، دارای سمیت سلولی علیه سلول‌های KB در محدوده ۱۰ میکرومولار بود (۲۱۳).

زارزین

بواپچا (Bouaicha) و همکاران، زارزین^{۵۵۷} (شکل ۸-۲۵) که یک آلکالوئید ۴، ۵-گوانیدینو-پیریدینی دوحلقوی به‌دست آمده از اسفنج انچیونه پوپرتای^{۵۵۸}، منطقه زارزین تونس است را شناسایی نمودند که به‌ترتیب در برابر رده‌های سلولی KB، P-388 و NSCLC-N6 با IC₅₀ برابر ۱۲، ۵ و ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر دارای فعالیت سمیت سلولی بودند (۲۱۴).

هاچجودین‌ها

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

⁵⁵⁵ Netamine M

⁵⁵⁶ Netamines O-S

⁵⁵⁷ Zarzissine

⁵⁵⁸ Anchinoe paupertia

⁵⁵⁹ Xestospongia sp

⁵⁶⁰ Amphimedon sp

⁵⁴⁹ Clathria bulbotoxa

⁵⁵⁰ Crambesdins

⁵⁵¹ Hiva Oa

⁵⁵² Unguiculins A-C

⁵⁵³ Netamines H-N

⁵⁵⁴ Biemna laboutei

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

آپلیزانین‌ها و برخی آلکالوئیدهای برومینه و

بروموتیروزینی

گوتل (Göthel) و همکاران، سه آلکالوئید بروموتیروزینی، آپلیزانین‌های^{۵۷۳} A (شکل ۴۰-۸) و B (شکل ۴۱-۸) و همچنین ۱۴-دبرومو-۱۱-دئوکسی فیستولارین-۵۷۴۳ (شکل ۴۲-۸) را از اسفنج اپلیسینا لاکونوسا^{۵۷۵} کارایی به دست آوردند. ترکیبات ۱۴-دبرومو-۱۱-دئوکسی فیستولارین-۳ و آپلیزانین A، یک حلقه آگسازولی پنج عضوی منحصر به فرد با یک اتم اسپرو مرتبط با حلقه بروموسیکلوهاگزان-دی ان را نشان دادند (۲۱۸).

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

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

از جزیره هاجیجی ژاپن، هفت آلکالوئید ۳-آکیل پیریدینی گزارش نمودند. هاجیجودین‌های^{۵۶۱} D-A (شکل‌های ۲۹-۲۶-۸) از گونه زستوسپونجیا و هاجیجودین‌های^{۵۶۲} G-E (شکل‌های ۳۲-۳۰-۸) از گونه آمفیمدون، به دست آمدند (۲۱۵).

آمفیمیدین‌ها و سایر آلکالوئیدهای آکریدینی

هسته آکریدینی ($C_{13}H_9N$)، یک هتروآرن چند حلقوی^{۵۶۳} (شکل ۳۳-۸) است که در آن یکی از گروه‌های CH- مرکزی توسط یک اتم نیتروژن جایگزین می‌شود (۲۱۶). ماحصل بررسی نمونه‌های مختلف اسفنجی متعلق به تیره زستوسپونجیای^{۵۶۴} اندونزیایی و گینه نو توسط تال (Thale) و همکاران، جداسازی نئوآمفیمیدین^{۵۶۵} (شکل ۳۴-۸)، ۵-متوکسی نئوآمفیمیدین^{۵۶۶} (شکل ۳۵-۸)، آمفیمیدین^{۵۶۷} (شکل ۳۶-۸)، نئوآمفیمیدین^{۵۶۸} Z (شکل ۳۷-۸) و آلپکینیدین^{۵۶۹} (شکل ۳۸-۸) بود. هر پنج ترکیب جزو آکریدین‌های بیسانوله^{۵۷۰} طبقه‌بندی می‌شوند. بر اساس نتایج آن‌ها، ترکیبات نئوآمفیمیدین، ۵-متوکسی نئوآمفیمیدین و آلپکینیدین فعالیت سمیت سلولی انتخابی بر سلول‌های تومورهای جامد را نشان دادند و نئوآمفیمیدین قوی‌ترین و ۵-متوکسی نئوآمفیمیدین بیشترین انتخابگری را برای تومورهای جامد داشتند (۲۱۷).

درکیتین

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

⁵⁷² *Dercitus* sp.

⁵⁷³ *Aplysinin*

⁵⁷⁴ 14-debromo-11-deoxyfistularin-3

⁵⁷⁵ *Aplysina lacunosa*

⁵⁷⁶ *Aplyzanzine* B

⁵⁷⁷ *Jaspis* sp.

⁵⁷⁸ *Bubaris* sp.

⁵⁷⁹ *Anomoian* B

⁵⁸⁰ *Hexadella* sp

⁵⁸¹ ma'edamines

⁵⁸² *Suberea* sp.

⁵⁶¹ Hachijodines A-D

⁵⁶² Hachijodines E-G

⁵⁶³ Polycyclic heteroarene

⁵⁶⁴ *Xestospongia*

⁵⁶⁵ Neoamphimedine

⁵⁶⁶ 5-Methoxyneoamphimedine

⁵⁶⁷ Amphimedine

⁵⁶⁸ Neoamphimedine Z

⁵⁶⁹ Alpinidine

⁵⁷⁰ Bisannulated Acridines

⁵⁷¹ Dercitin

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

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

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

دو مشتق ایندولوسولفونیک اسید برمینه از آنالیز با LC/MS/MS و NMR عصاره هیدروالکلی گونه ساموکلما^{۵۹۲} جمع‌آوری شده از کالدونیای جدید تحت عناوین اکیوسولفونیک اسید B و D (شکل‌های ۶۱-۶۰-

۸) شناسایی شدند و مشخص گردید که هر دو ترکیب در برابر سلول‌های KB با IC₅₀ معادل ۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر، دارای سمیت سلولی قوی هستند (۲۲۴).

از گونه اسفنج ورونجید سوبرئای جمع‌آوری شده از دریای سرخ در یانبوی عربستان سعودی، آلکالوئید دی‌برومینه آنروتیونین^{۵۹۳} (شکل ۶۲-۸) شناسایی گردید که سیتوتوکسیته قوی در برابر سلول‌های HeLa را نشان داد (۲۲۵). برخی از آلکالوئیدهای برم‌دار ایندولی زیست فعال نیز از اسفنج‌های مختلف به‌دست آمده‌اند که در قسمت ایندول‌ها به آن‌ها پرداخته می‌شود.

آپتامین‌ها^{۵۹۴} و مشتقات بنزونافتريدینی آن‌ها

ارزیابی بیولوژیکی بر روی اسفنج اندونزیایی آپتوس سوبریتوئیدس^{۵۹۵}، توسط سوکاموتو (Tsukamoto)، موجب جداسازی سه مشتق بنزونافتريدینی^{۵۹۶} با عناوین آپتامین^{۵۹۷}، ایزوآپتامین^{۵۹۸} و دی‌متیل آپتامین^{۵۹۹} (شکل‌های ۸-۶۳-۶۵) با فعالیت مهاری پروتئازوم^{۶۰۰} قابل‌ملاحظه گردید. همچنین، در مطالعه آن‌ها نشان داده شد که هر سه ترکیب آپتامینی، با مقادیر IC₅₀ به‌ترتیب ۱۵، ۳/۱ و ۱/۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر، سمیت سلولی قوی در برابر رده‌های سلولی HeLa، نشان می‌دهند (۲۲۶).

بررسی اسفنج آپتوس سوبریتوئیدس جمع‌آوری شده از جزایر زیشای^{۶۰۱} دریای نایهای^{۶۰۲} چین، توسط لیو و همکاران، منتج به جداسازی چهار مشتق آپتامینی دیمیری در بخش بنزونافتريدینی، تحت عناوین

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

⁵⁸³ Psammoclemma sp
⁵⁸⁴ Psammaplysene
⁵⁸⁵ Purealidin
⁵⁸⁶ Purpuramine
⁵⁸⁷ Aplysamine 2
⁵⁸⁸ Aerophobin
⁵⁸⁹ Araplysinin
⁵⁹⁰ Druiella sp
⁵⁹¹ Suberedamine
⁵⁹² Psammoclemma sp

سوبریتین‌های^{۶۰۳} D-A (شکل-های ۶۹-۶۶-۸) گردید. از میان ارزیابی فعالیت‌های سیتوتوکسیستی آن‌ها، فقط سوبریتین‌های B و D، در برابر رده‌های سلولی P388، HeLa و K562، یک فعالیت انتخابی قدرتمندی را با مقادیر IC₅₀ به ترتیب برابر ۱/۸ و ۳/۵ میکرومولار، علیه رده سلولی P388 نشان دادند (۲۲۷).

ناآمین‌ها، ناآمیدین‌ها و دیگر مشتقات آلکالوئیدی ایمیدازولی

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

در مطالعه تسوکاماتو و همکاران، دو آلکالوئید ایمیدازولی سیتوتوکسیک، ناآمیدین‌های I و H^{۶۰۴} (شکل-های ۷۱-۷۰-۸) از اسفنج اندونزیایی لیوستا چاگوسنسیس^{۶۰۵} جداسازی شدند. ارزیابی سیتوتوکسیک این دو آلکالوئید، فعالیت قوی علیه رده‌های سلول سرطانی را نشان داد؛ ناآمیدین I رشد رده سلولی K562 را با IC₅₀ برابر ۱۱/۳ میکرومولار و همچنین، ناآمیدین H نیز رده‌های سلولی HeLa، K562 و A549 را با IC₅₀ به ترتیب ۹/۴، ۲۱/۴ و ۲۲/۴ میکرومولار را مهار نمودند. اثر سیتوتوکسیک ناآمیدین I به‌دست آمده از این اسفنج، بر روی رده سلولی HeLa با IC₅₀ برابر ۲۹/۶ میکرومولار نیز نشان داده شد (۲۳۰).

تانگ (Tang) و همکاران، ناآمین^{۶۰۶} J (شکل ۷۲-۸) را که یک آلکالوئید ایمیدازولی مبتنی بر گوانیدین بود در اسفنج گونه لئوکاندر^{۶۰۷}، جزایر وودی دریای جنوب چین، جداسازی نموده و مورد ارزیابی فعالیت سیتوتوکسیستی قرار دادند. اثر آن بر چهار رده سلولی MCF-7، A549، HeLa و PC9 نشان داد که این ترکیب دارای فعالیت مهاری با مقادیر IC₅₀ به ترتیب ۲۰/۱، ۲۳/۷، ۲۸/۲ و ۴۵/۳ میکرومولار است (۲۳۱).

مطالعه گروس (Gross) و همکاران، بر روی دو آلکالوئید ایمیدازولی ایزوناآمین‌های C و E^{۶۰۸} (شکل-های ۷۴-۷۳-۸) به‌دست آمده از لیوستا چاگوسنسیس^{۶۰۹} استرالیا نشان داد که هر دو ترکیب بر روی رده‌های سلولی HM02، HepG2 و Huh7 دارای اثرات سمیت سلولی هستند که ایزوناآمین C به ترتیب با مقادیر GI₅₀ معادل ۱۵، ۶/۲ و ۵/۹ میکرومولار و برای ایزوناآمین E به ترتیب برابر ۱۵/۱، ۱۵/۱ و ۲/۸ میکرومولار دارای اثرات مهاری بود (۲۳۲). در مطالعه رالیفو (Ralifo) و همکاران، از دو آلکالوئید ایمیدازولی لئوکوزولنامین A و B^{۶۱۰} (شکل-های ۷۶-۷۵-۸)، به‌دست آمده از اسفنج گونه لئوکوزولنای خلیج میلن در پاپوا گینه نو، لئوکوزولنامین B، اثر سیتوتوکسیک قوی بر رده سلولی C-38 با IC₅₀ مقدار ۱۹/۶ میکرومولار بود (۲۳۳).

تانگ و همکاران، متابولیت‌های ایمیدازولی (-) - کالکایدین^{۶۱۱} و (۹E، ۲E) - پیروناامیدین-۹- (N-متیل آمین)^{۶۱۲} (شکل-های ۷۸-۷۷-۸) از اسفنج چینی لیوستا چاگوسنسیس جمع‌آوری شده در جزایر یانگزیگ^{۶۱۳} در دریای جنوب چین را شناسایی نمودند.

⁶⁰⁹ *Leucetta chagosensis*

⁶¹⁰ *Leucosolenamines A and B*

⁶¹¹ (-)-calcaridine

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

⁶¹³ Yongxing

⁶⁰³ Suberitine

⁶⁰⁴ Naamidines H and I

⁶⁰⁵ *Pericharax heteroraphis*

⁶⁰⁶ Naamine J

⁶⁰⁷ *Leucandra* sp.

⁶⁰⁸ Isonaamine

برخی مشتقات ایندولی آلکالوئیدی اسفنج‌ها

ایندول (C_8H_7N)، دارای جرم مولی ۱۵۱/۱۷ می‌باشد (شکل ۸۸-۸). شکل ظاهری این ترکیب، جامد سفید است. واحد ایندول در ساختمان‌های طبیعی بسیاری وجود دارد. بیش از هزار آلکالوئید ایندول شناخته شده‌اند و بسیاری از این ترکیبات طبیعی خواص فیزیولوژیک مهمی دارند. ساختار هسته ایندولی (C_8H_7N) در ترکیبات دارویی مهمی وجود دارد مانند سوماتریتان که در درمان میگرن به‌کار می‌رود و اوندانسترون که در درمان استفراغ ناشی از شیمی درمانی سرطان استفاده می‌شود. ایندول‌ها، از قوی‌ترین ترکیبات مؤثر موجود بر روی سرطان و بسیاری از اختلالات دیگر هستند (۲۳۸ و ۲۳۹). عصاره آبی اسفنج گونه تورکتاندر^{۶۲۲}، منبعی از آلکالوئیدهای ایندول کوآترنری شناخته شده به‌عنوان دمتوکسی فاسکاپلیسین^{۶۲۳}، ۱- دتوکسی سکوفاسکاپلیسین^{۶۲۴} A و فاسکاپلیسین^{۶۲۵} (شکل ۹۱-۸۹-۸) بود (۲۴۰). بر اساس مطالعه چاران (Charan) و همکاران، ترکیب دمتوکسی فاسکاپلیسین، اثرات سمیت سلولی را بر روی رده سلولی سرطان پستان با IC_{50} برابر ۲۰/۴ میکرومولار نشان داد. ترکیب ۱-دتوکسی-سکوفاسکاپلیسین A با IC_{50} برابر ۴/۹، ۷/۲ و ۴۳/۲ موجب مهار رشد MCF-7، OVCAR-3 و A549 گردید. فاسکاپلیسین نیز علیه MCF-7، OVCAR-3، MALME-3M و A549 به‌ترتیب با IC_{50} بین ۰/۱۱ تا ۱/۴ میکرومولار دارای سمیت سلولی بود (۲۴۰). برخی از ترکیبات به‌دست آمده از اسفنج‌ها دارای هسته‌های بیس ایندولی هستند. در مطالعه

هر دو ترکیب به‌ترتیب سمیت سلولی انتخابی در برابر رده‌های سلولی MCF-7 با مقادیر IC_{50} برابر ۲۵/۳ و ۲۴/۲ میکرومولار را بدون هیچ تأثیری بر رده‌های سلولی A549 و PC9، نشان دادند (۲۳۴).

ترکیب ۲- آمینوایمیدازولی لیسودندرین^{۶۱۴} B (شکل ۸-۷۹) نیز از اسفنج لیسودندوریکس فیروزا^{۶۱۵} به‌دست آمد و سنتز کامل آن نیز انجام شد (۲۳۵). مطالعات بیشتر بر روی لیوستا چاگوسنسیس جمع‌آوری شده از دریای جنوب چین توسط آن (An) و همکاران، آلکالوئیدهای ایمیدازولی چاگوسندین C-A^{۶۱۶} و پیرانوآمیدین^{۶۱۷} (شکل ۸۳-۸۰-۸) را موجب گردید که نتیجه ارزیابی سیتوتوکسیک چاگوسندین B و C مهار قوی در برابر رده‌های سلولی IC₅₀ 562. K562 و HepG2 را نشان داد. مقادیر IC_{50} چاگوسندین B بر روی این سلول‌ها، به‌ترتیب ۰/۶۲، ۱۹/۱ و ۵۸/۰ میکرومولار و برای چاگوسندین C به‌ترتیب ۰/۶۲، ۳۱/۰ و ۴۳/۴ میکرومولار بود. در حالی که چاگوسندین A فعالیت سیتوتوکسیک ضعیفی را با IC_{50} بیش از ۱۰ میکرومولار نشان داد. پیرانوآمیدین نیز K562 و Hela را با IC_{50} مقادیر ۸۷/۶ و ۶۲/۵ میکرومولار مهار نمود (۲۳۶).

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

⁶²⁰ Benzocseptrin C

⁶²¹ Agelas dendromorpha

⁶²² Thorectandra sp.

⁶²³ Demethoxyfascaplysin

⁶²⁴ 1-deoxysecofascaplysin A

⁶²⁵ Fascaplysin

⁶¹⁴ Lissodendrin B

⁶¹⁵ Lissodendoryx (Acanthodoryx) fibrosa

⁶¹⁶ Chagosendines A-C

⁶¹⁷ Pyronaamidine

⁶¹⁸ Pyrrole-2-aminoimidazole

⁶¹⁹ Agelastatin

هیتورا (Hitora) و همکاران، چهار آکالوئید بیس‌ایندولی دراگماسیدین^{۶۲۶}، G^{۶۲۶}، درگماسیدین^{۶۲۷}، H^{۶۲۷}، تاپسنتین^{۶۲۸} B₂ (بروموتاپسنتین^{۶۲۹}) و تاپسنتین^{۶۳۰} B₁ (شکل‌های ۸-۹۲-۹۵) از یک اسفنج گونه لیپاستروتدیا^{۶۳۱}، جمع‌آوری شده در شمال جزیره هاجیجی ژاپن به‌دست آوردند. این ترکیبات به‌ترتیب علیه سلول‌های HeLa با مقادیر IC₅₀ برابر ۴/۶، ۴/۲، ۱/۷ و ۴/۴ میکرومولار، توکسیک بودند (۲۴۱). تران (Tran) و همکاران، یک آکالوئید بیس‌ایندولی گوانیدینی تحت عنوان دامیرین^{۶۳۲} A (شکل ۸-۹۶) را از اسفنج گونه دامیریای جزیره پوکت^{۶۳۳} در تایلند جداسازی و شناسایی نمودند. ارزیابی بیولوژیک این ترکیب بر رده‌های سلولی Sw620، MALME-3M، HCC-2998، MOLT-4 و k562 نشان داد که با GI₅₀ به‌ترتیب برابر ۱/۹، ۳/۳، ۲/۳، ۱/۹ و ۲/۲ میکرومولار سیتوتوکسیک است (۲۴۲). در مطالعه کیم (Kim) و همکاران، آکالوئید بیس‌ایندولی "۶-دبروموهاماکانتین^{۶۳۴} A (شکل ۸-۹۷)، از اسفنج گونه اسپونجوسوریتس^{۶۳۵} شناسایی گردید که در IC₅₀ برابر ۲۸/۵ میکرومولار یک سمیت سلولی را در رده سلولی mES نشان داد (۲۴۳).

آکالوئیدهای ایندولی برمینه زیست‌فعال نیز از اسفنج‌های مختلف به‌دست آمده‌اند. مطالعه روی اسفنج هیرتیوس ارکتوس^{۶۳۶} جمع‌آوری شده از هورقده مصر در دریای احمر، منتج به شناسایی ایندول آکالوئیدهای هیرتیوارکتین^{۶۳۷} C-A (شکل‌های ۸-۹۸-۱۰۰) گردید که به‌ترتیب بر

روی رده سلولی HeLa با IC₅₀ برابر ۲۵/۸، ۲۰/۳ و ۲۰/۴ میکرومولار دارای اثرات سیتوکسیسیتی بودند (۲۴۴). دو آکالوئید تریس ایندولی برمینه ۵-بروموتریسیندولین^{۶۳۸} و ۶-بروموتریسیندولین^{۶۳۹} (شکل‌های ۸-۱۰۱-۱۰۲)، از اسفنج کالیسپونجیا سیفونلا^{۶۴۰}، جمع‌آوری شده از منطقه هورقادی مصر در دریای احمر جداسازی گردید. بر اساس مطالعه الهواری (El-Hawary) و همکاران، این دو آکالوئید بر رده‌های سلولی HT-29، OVCAR-3 و MM.1S با مقادیر IC₅₀ برابر ۸، ۷ و ۹ میکرومولار ۵-بروموتریسیندولین و مقادیر ۱۲/۵، ۹ و ۱۱ میکرومولار برای ۶-بروموتریسیندولین دارای سمیت سلولی بودند (۲۴۵). چهار آکالوئید برومواندولی ساده شامل ۵-برومو-۱-تریپتوفان^{۶۴۱}، ۵-بروموآبرین^{۶۴۲}، ۵،۶-دی بروموابرین^{۶۴۳} و ۵-برومواندول-۳-استیک اسید (شکل‌های ۸-۱۰۳-۱۰۶)، از اسفنج گونه اسمنوسپونجیا^{۶۴۴} جمع‌آوری شده از باتانس^{۶۴۵} فیلیپین جدا شد. در مطالعه تسدمیر (Tasdemir) و همکاران، هر چهار ترکیب با استفاده از روش MTT در برابر رده‌های سلولی HCT-116 مورد بررسی قرار گرفتند که سمیت سلولی کمی را نشان دادند. کاهش فعالیت علیه رده سلولی p53 توسط این ترکیبات مشهود بود (۲۴۶). مطالعه روی عصاره متانولی اسفنج گونه اسپونجوسوریتس سواحل جزیره جیجی کره توسط بائو (Bao) و همکاران، منتج به جداسازی ایندول آکالوئیدهای ۱-۶-دبروموهاماکانتین^{۶۴۶} A، (R)-۶'-دبروموهاماکانتین^{۶۴۷} A و (S)-۶'-دبروموهاماکانتین^{۶۴۸} B (شکل‌های ۸-۱۰۹-۱۰۹)

⁶³⁸ 5-bromotrisindoline

⁶³⁹ 6-bromotrisindoline

⁶⁴⁰ *Callyspongia siphonella*

⁶⁴¹ 5-bromo-L-tryptophan

⁶⁴² 5-bromoabrine

⁶⁴³ 5,6-dibromoabrine

⁶⁴⁴ *Smenospongia* sp.

⁶⁴⁵ Batanes

⁶⁴⁶ 1-6"-debromohamacanthin A

⁶⁴⁷ (R)-6"-debromohamacanthin A

⁶⁴⁸ (S)-6"-debromohamacanthin B

⁶²⁶ Dragmacidin G

⁶²⁷ Dragmacidin H

⁶²⁸ Topsentin B₂

⁶²⁹ bromotopsentin

⁶³⁰ Topsentin B₁

⁶³¹ *Lipastrotethya* sp

⁶³² Damirine A

⁶³³ *Damiria* sp.

⁶³⁴ 6"-Debromohamacanthin A

⁶³⁵ *Spongosorites* sp.

⁶³⁶ *Hyrtios erectus*

⁶³⁷ *Hyrtioerectines* A-C

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

آلکالوئیدهای پیریدینی

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

(Caprioli) و همکاران، از رنیرا سارای^{۶۵۸} خلیج ناپل^{۶۵۹}، شش آلکالوئید پیریدینی با عناوین ساراین A-C^{۶۶۰} و ساراین ۱-۶۶۱ (شکل‌های ۱۲۴-۱۱۹-۸)، به دست آوردند که همه این ترکیبات در سنجش سیتوتوکسیک میگوی آب شور، سمیت سلولی را نشان دادند؛ از این بین، ترکیبات ساراین ۱-۳ از نظر قدرت سیتوتوکسیک، با LD₅₀ کمتر از ۶/۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر قوی‌تر از سایرین بودند (۲۴۸).

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

^{۶۶۰} Saraines A-C

^{۶۶۱} Saraines 1-3

^{۶۶۲} Arenosclerins A-C

^{۶۶۳} Haliclonacyclamine E

^{۶۶۴} Arenosclera brasiliensis

^{۶۶۵} Ingenamine G

^{۶۶۶} Cyclostelletamines G-I, K, and L

^{۶۶۷} Pachychalina sp.

^{۶۶۸} Madangamine F

^{۶۶۹} Haliclonacyclamine F

^{۶۷۰} Arenosclerins D and E

^{۶۴۹} Dibromodeoxytopsentin

^{۶۵۰} trans-3,4-dihydrohamacanthin A

^{۶۵۱} cis-3,4-dihydrohamacanthin B

^{۶۵۲} Topsentin

^{۶۵۳} Bromotopsentin

^{۶۵۴} Deoxytopsentin

^{۶۵۵} Bromodeoxytopsentin

^{۶۵۶} Isobromodeoxytopsentin

^{۶۵۷} Piperidine

^{۶۵۸} Reniera sarai

^{۶۵۹} Naples Gulf

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

لانسوئیک اسید

آلکالوئید لانسوئیک اسید^{۶۷۵} (شکل ۸-۱۴۰) به دست آمده از اسفنج تئونلا سوبنھویی اندونزیایی یک کاتیون غیرمعمول ۱، ۴، ۵، ۶- تتراهیدروپیریمیدینی نادر در منابع طبیعی است. فعالیت های سیتوتوکسیک لانسوئیک اسید در برابر پانلی از رده های سلولی از جمله PSN1، HT-29، MD-MB-231 پستان و A549 مورد بررسی قرار گرفتند که یک سمیت سلولی انتخابی را در برابر سلول های PSN1 با مقدار IC₅₀ برابر ۲۸/۲ میکرومول نشان داد (۲۵۷).

هیرتینادین

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

واریولین B

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

آلکالوئیدفرا^{۶۷۱} به دست آمدند. نتایج مطالعه فعالیت سمیت سلولی این ترکیبات توسط دی اولیورا و همکاران، بر روی رده های سلولی MDA-MB435، SF295، HCT8 و HL60 نشان داد که قوی ترین فعالیت علیه رده های سلولی MDA-MB435 با مقادیر IC₅₀ به ترتیب ۱، ۱/۲ و ۳/۱ میکروگرم در میلی لیتر است (۲۵۰). نئوپتروسامین A^{۶۷۲} (شکل ۸-۱۳۹) جداسازی شده از اسفنج نئوپتروسپا پروکسیمای^{۶۷۳} متعلق به راسته هاپلوسکلریدیای^{۶۷۴} جزیره مونا پورتوریکو دریای کارائیب که یک آلکالوئید ۳-آکیل پیریدین است نقش مهارتی خود را بر رده های سلولی MALME-3M، CCRF-CEM و MCF7 به ترتیب با IC₅₀ برابر ۱/۵، ۲ و ۳/۵ میکرومولار، نشان داده است (۲۵۱).

برخی آلکالوئیدهای پیریمیدینی

پیریمیدین یک ترکیب آلی هتروسیکلیک معطر و مشابه پیریدین است که دارای دو اتم نیتروژن در موقعیت های ۱ و ۳ حلقه شش ضلعی خود است (۲۵۲). سه پیریمیدین رایج در طبیعت عبارتند از: اوراسیل، سیتوزین و تیمین. به طور کلی پیریمیدین ها از اهمیت بالایی برخوردار هستند، به دلیل اینکه در ساختمان پایه ترکیبات طبیعی متعددی وجود دارند. تحقیقات به عمل آمده بر روی مشتقات جوش خورده پیریمیدین با هتروسیکل ها، نشان دهنده آن است که این ترکیبات فعالیت، ضدقارچی خوبی دارند. مشتقات پیریمیدین دارای گستره وسیعی از کاربردهای دارویی هستند. مشتقات پیریمیدین در ترکیب تعدادی از داروهای مفید وجود دارند. گزارش هایی از مشتقات پیریمیدین به عنوان مواد ضدباکتری، ضد درد، ضد ویروس،

⁶⁷⁶ Hyrtios sp
⁶⁷⁷ hyrtinadine A
⁶⁷⁸ variolin B
⁶⁷⁹ Kirkpatrickia variolosa

⁶⁷¹ Pachychalina alcaloidifera
⁶⁷² Neopetrosamine A
⁶⁷³ Neopetrosia proxima
⁶⁷⁴ Haplosclerida
⁶⁷⁵ Lanesoic acid

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

برخی آلکالوئیدهای پیریدینی

پیریدین مایعی بیرنگ با بوی ناخوشایند، با فرمول (H₅NC₅) است. این ماده یک ترکیب آلی هتروسیکل آروماتیک است که از لحاظ ساختاری شبیه بنزن است؛ با این تفاوت که یک گروه CH در حلقه ۶ عضوی، توسط یک اتم نیتروژن جایگزین شده است (۲۶۰). هیرانو (Hirano) و همکاران، پیرینودمین‌های^{۶۸۰} B-D (شکل‌های ۱۴۵-۱۴۳-۸)، از اسفنج اوکیناویایی گونه آمفیمدون اوکیناویایی را جداسازی نمودند. این سه ترکیب یک سمیت سلولی قوی را بر روی رده‌های سلولی L1210 با مقادیر IC₅₀ به ترتیب ۰/۱۲، ۰/۱ و ۰/۱۴ میکرومولار و KB با مقادیر IC₅₀ به ترتیب ۰/۸۹، ۰/۸۹، ۰/۹۱ میکرومولار نشان دادند (۲۶۱). آلکالوئیدهای گلیکوزیدی پیریدینی آمفیمیدوزید A-E^{۶۸۱} (شکل‌های ۱۵۰-۱۴۶-۸)، از اسفنج گونه آمفیمدون^{۶۸۲} جمع‌آوری شده از جزیره هاچيجوی^{۶۸۳} ژاپن جداسازی گردید. نتایج IC₅₀ به‌دست آمده برای سمیت سلولی این ترکیبات در مطالعه تاکیکاو (Takekawa) و همکاران، در برابر P388 به ترتیب برابر با ۹۰، ۲۳، ۱۰/۴، ۰/۹ و ۴/۵ میکرومولار بود (۲۶۲). در مطالعه کاریا (Kariya) و همکاران، پیرینادین‌های B-G^{۶۸۴} (شکل‌های ۱۵۶-۱۵۱-۸)، آلکالوئیدهای بیس-۳-آلکیل پیریدینی با یک بخش آزوکسی، از اسفنج گونه کریبروکالینای سواحل بندر اونتن اوکیناوا شناسایی

گردیدند. همه این ترکیبات اثرات سیتوتوکسیک قوی را بر روی رده سلولی L1210 با مقادیر IC₅₀ به ترتیب ۲۳، ۱۸/۱، ۱۷/۳، ۱۶، ۱۱/۹ و ۱۱/۹ میکرومولار نشان دادند. آن‌ها تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر روی رده سلولی KB نداشتند (IC₅₀ > 20 میکروگرم بر میلی‌لیتر) (۲۶۳). ترکیب N-متیل نیفاتین^{۶۸۵} A (شکل ۱۵۷-۸)، یک آلکالوئید ۳-آلکیل پیریدینی، از اسفنج دریایی گونه زستوسپونجیا جمع‌آوری شده در جزیره جاوای اندونزی که جداسازی شده است. این ترکیب به‌عنوان مشتق N-متیل ترکیب نیفاتین^{۶۸۶} A (شکل ۱۵۸-۸) از اسفنج فیجیایی گونه نیفاتس^{۶۸۷} گزارش گردیده بود. در مطالعه آرای (Arai) و همکاران، ترکیب N-متیل نیفاتین^{۶۸۸} A، یک سمیت قوی را در برابر سلول‌های PANC-1 با مقدار IC₅₀ برابر ۱۶ میکرومولار و نیفاتین^{۶۸۹} A اثر سیتوتوکسیک برابر ۲ میکرومولار را بر سلول P388 نشان دادند (۲۶۴). نمونه اسفنج گونه هالیکلونای اندونزیایی در مطالعه ژانگ (Zhang) و همکاران، حاوی آلکالوئید پیریدینی سیانو-۳-دودسیل پیریدین^{۶۸۸} (شکل ۱۵۹-۸) بود که سیتوتوکسیسته متوسطی را در برابر رده‌های سلولی A549، MCF-7 و Hela، به ترتیب با مقادیر IC₅₀ معادل ۴۱/۸، ۴۸/۴ و ۳۳/۲ میکرومولار نشان داد (۲۶۵).

آلکالوئیدهای پیرولی و همسان‌های

پیرولوایمینو کینولینی آن‌ها

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

⁶⁸⁵ N-methylniphatyne A

⁶⁸⁶ niphatyne A

⁶⁸⁷ Niphates sp.

⁶⁸⁸ Cyano -3-dodecyl pyridine

⁶⁸⁰ Pyrindemins B-D

⁶⁸¹ Amphimedosides A-E

⁶⁸² Amphimedon sp.

⁶⁸³ Hachijo

⁶⁸⁴ Pyrinadines B-G

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

ماکالووامین P

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

دیسکورهابدین‌ها و تستیسیکامامین‌ها

چهار گونه مختلف تستیسیکاما پدونکولاتا^{۶۹۴}، تستیسیکاما فاووس^{۶۹۵}، لاترونکولیا بلایه^{۶۹۶}، استرونگیلودسما آلگوانسیس^{۶۹۷}، در خلیج آلگوای^{۶۹۸} آفریقای جنوبی، توسط آنتونس (Antunes)، برای آلكالوئیدهای سیتوتوکسیک مورد بررسی قرار گرفتند. آلكالوئیدهای کلاس پیرولوایمینوکلینون یا پیرولوآکریدینی مورد شناسایی شامل ۱۴-برومودیسکورهابدین^{۶۹۹} C، ۱۴-برومو-۳-دی-هیدرودیسکورهابدین^{۷۰۰} C، ۳-دی-هیدرو-۷،۸-دهیدرودیسکورهابدین^{۷۰۱} C، ۱۴-برومو-۳-دی-هیدرو-۷،۸-دهیدرودیسکورهابدین^{۷۰۲} C، ۱۴-برومو-۳-دی-هیدرو-۷،۸-دهیدرودیسکورهابدین^{۷۰۳} C، دیسکورهابدین^{۷۰۴} V، ۱۴-برومو-۱-هیدروکسی-

دیسکورهابدین^{۷۰۵} V (شکل-های ۱۶۷-۱۶۱-۸) هستند که از اسفنج دریایی تستیسیکاما پدونکولاتا شناسایی گردیدند. به‌علاوه، تستیسیکامامین^{۷۰۶} A، تستیسیکامامین^{۷۰۷} B، تستیسیکامامین^{۷۰۸} BN، اکسیم^{۷۰۹} اکسیم (شکل-های ۱۷۱-۱۶۸-۸) از اسفنج دریایی تستیسیکاما فاووس و آلكالوئیدهای ۱-متوکسی دیسکورهابدین^{۷۱۰} D، ۱-امینو دیسکورهابدین^{۷۱۱} D، دامیرون^{۷۱۲} B، ماکالویک اسید^{۷۱۳} A، ماکالوامین^{۷۱۴} C، دیسکورهابدین^{۷۱۵} G و دیسکورهابدین^{۷۱۶} N (شکل-های ۱۷۸-۱۷۲-۸) از اسفنج دریایی لاترونکولیا بلایه؛ دیسکورهابدین^{۷۱۷} A، دیسکورهابدین^{۷۱۸} D و دیسکورهابدین^{۷۱۹} H (شکل-های ۱۸۱-۱۷۹-۸) از اسفنج دریایی استرونگیلودسما آلگوانسیس به‌دست آمدند. تمام این ترکیبات، یک فعالیت سیتوتوکسیک قوی را در برابر رده‌های سلول HCT-116 نشان دادند. از بین آن‌ها، دیسکورهابدین^{۷۲۰} A، با IC₅₀ برابر ۰/۰۰۷ میکرومولار قوی‌ترین بود. تستیسیکامامین‌ها از طریق مهار توپوایزومراز I موجب ورود به DNA و سپس شکافت آن می‌گردند (۲۶۹). دیسکورهابدین‌های L و^{۷۲۱} I (شکل-های ۱۸۳-۱۸۲-۸) به‌دست آمده از اسفنج لاترونکولیا برویس، جمع‌آوری شده از پاتاگونیای آرژانتین توسط ریس (Reyes) و

⁷⁰⁵ 14-Bromo-1-Hydroxydisorhabdin V

⁷⁰⁶ Tsitsikammamine A

⁷⁰⁷ Tsitsikammamine B

⁷⁰⁸ Tsitsikammamine A N-18 Oxime

⁷⁰⁹ Tsitsikammamine B N-18 Oxime

⁷¹⁰ 1-Methoxydisorhabdin D

⁷¹¹ 1-Aminodisorhabdin D

⁷¹² Damirone B

⁷¹³ Makaluvic Acid A

⁷¹⁴ Makaluvamine C

⁷¹⁵ Disorhabdin G

⁷¹⁶ Disorhabdin N

⁷¹⁷ Disorhabdin A

⁷¹⁸ Disorhabdin D

⁷¹⁹ Disorhabdin H

⁷²⁰ disorhabdin L and I

⁶⁸⁹ Atorvastatin

⁶⁹⁰ Ketorolac

⁶⁹¹ Sunitinib

⁶⁹² Makaluvamine P

⁶⁹³ Zyzzya cf. fuliginosa

⁶⁹⁴ Tsitsikamma Pedunculata

⁶⁹⁵ Tsitsikamma Favus

⁶⁹⁶ Latrunculia Bellae

⁶⁹⁷ Strongylodesma Algoensis

⁶⁹⁸ Algoa

⁶⁹⁹ 14-Bromodisorhabdin C

⁷⁰⁰ 14-Bromo-3-Dihydrodisorhabdin C

⁷⁰¹ 3-Dihydrodisorhabdin C

⁷⁰² 3-Dihydro-7,8-Dehydrodisorhabdin C

⁷⁰³ 14-Bromo-3-Dihydro-7,8-Dehydrodisorhabdin C

⁷⁰⁴ Disorhabdin V

همکاران، به ترتیب اثرات سیتوتوکسیک را در رده سلولی HT-29 با مقادیر GI_{50} برابر $0/12$ و $0/35$ میکرومولار نشان دادند (۲۷۰).

مطالعات النجار (El-Naggar)، بر روی اسفنج گونه هیگینسیای^{۷۲۱} جمع‌آوری شده از جزیره دیل^{۷۲۲} استرالیا منجر به خالص‌سازی (+)-دی-هیدرو دیسکورهابدین^{۷۲۳} A،^{۷۲۴} دیرومودیسکورهابدین^{۷۲۵} A و اسپونجوسوریتس^{۷۲۶} جمع‌آوری شده از بندر کمپیل، (+)-دیسکورهابدین^{۷۲۷} X، ماکالوآمین^{۷۲۸} J، دارمیرون^{۷۲۹} A و (+)-دی-هیدرو دیسکورهابدین^{۷۳۰} L شدند. ترکیبات (+)-دی-هیدرو دیسکورهابدین^{۷۳۱} A، (+)-دیرومودیسکورهابدین^{۷۳۲} A، ماکالوآمین^{۷۳۳} J، (+)-دی-هیدرو دیسکورهابدین^{۷۳۴} L (شکل‌های ۱۸۷-۱۸۴-۸) تحت آزمایش سیتوتوکسیک در لاین‌های سلولی قرار گرفتند. ترکیب (+)-دی-هیدرو دیسکورهابدین^{۷۳۵} A، قوی‌ترین سمیت سلولی را با IC_{50} حدود $0/050$ تا $0/1$ میکروگرم در میلی‌لیتر نشان داد (۲۷۱).

باتزلین‌ها

در بررسی اسفنج گونه باتزلای^{۷۲۷} کارایی توسط جوزمن (Guzmán) و همکاران، هشت آلکالوئید سیتوتوکسیک پیرولوایمینو کینونی باتزلین‌های A و B^{۷۲۸}، ایزوباتزلین‌های A، C، D و E^{۷۲۹} و سکوباتزلین‌های A و B^{۷۳۰} (شکل‌های ۱۹۵-۱۸۸-۸) به دست آمدند. نتایج فعالیت سمیت سلولی همه ترکیبات نشان داد که هر چهار ترکیب

ایزوباتزلین‌های A، C، D و E، علیه رده‌های سلولی سرطان پانکراتیک AsPC-1، BxPC3 و MIA PaCa2 مقدار IC_{50} کمتر از 10 میکرومولار و حتی قوی‌تر از داروی فعلی سرطان پانکراس (۵-فلوروآوراسیل) را نشان می‌دهند. باتزلین‌ها سمیت سلولی کمتری در سلول‌های Vero را نشان دادند که نشان از توانایی سیتوتوکسیک ترجیحی نسبت به رده‌های سلول توموری است (۲۷۲).

اورویدین

اورویدین^{۷۳۱} (شکل ۱۹۶-۸)، یک آلکالوئید پیرولی از آگلایس اورویدس^{۷۳۲}، فعالیت سیتوتوکسیک را با GI_{50} حدود 42 میکرومولار بر روی MCF-7، و 24 میکرومولار بر روی سلول‌های A2780 و بیش از 50 میکرومولار بر روی رده‌های سلولی HT29، SJ-، BE2-C، Du145، A431، H460، SW480، MIA، SMA، U87 و نشان دادند (۲۷۳).

هیمینالیدسین‌ها و سایر ترکیبات پیرولی

ماستیلیسا کارتری^{۷۳۳} جمع‌آوری شده از دریای سرخ، هورقده مصر، توسط حامد و همکاران، منبع (-)-کلاترامید^{۷۳۴} C، (+)-دی‌بروموفاکلین^{۷۳۵} (Z)، اسپونجیاسیدین^{۷۳۶} D، (Z)-هیمینالیدسین^{۷۳۷} (Z)، ۳-بروموهیمینالیدسین^{۷۳۸}، ۳،۴-دی‌برومو-H۱-پیرول-۲-کربامید^{۷۳۹} بود. این ترکیبات، برای فعالیت سمیت سلولی خود در برابر رده‌های سلولی HCT116 و L5178Y مورد بررسی قرار گرفتند. ترکیبات دی‌بروموفاکلین و (Z) -۳-

⁷³¹ Oroidin

⁷³² Agelas oroides

⁷³³ Stylissa carteri

⁷³⁴ (-)-clathramide C

⁷³⁵ (+)-dibromophakelline

⁷³⁶ (Z)-spongiacidin D

⁷³⁷ (Z)-hymenialdisine

⁷³⁸ (Z)-3-bromohymenialdisine

⁷³⁹ 3,4-dibromo-1H-pyrrole-2-carbamide

⁷²¹ Higginsia sp.

⁷²² Deal Island

⁷²³ (+)-dihydrodiscohabdin A

⁷²⁴ (+)-debromodiscohabdin A

⁷²⁵ Spongosorites sp

⁷²⁶ Makaluvamine J

⁷²⁷ Batzella sp.

⁷²⁸ Batzellines A, B

⁷²⁹ Isobatzellines A, C, D, E

⁷³⁰ Secobatzellines A, B

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

آلکالوئیدهای کینولینی و مشتقات آن‌ها

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

رنیرول

مک‌کی و ایرلند (McKee & Ireland)، یک آلکالوئید سیتوتوکسیک کینولینی رنیرول^{۷۴۰} (شکل ۱۹۹-۸)، از اسفنج سخت آبی رنگ گونه زستوسپونجیا کایسدوی^{۷۴۱} جمع‌آوری شده در جزیره ساند فیجی جداسازی نمودند. این ترکیب، یک فعالیت سیتوتوکسیک قوی علیه رده سلولی L1210 با IC_{50} برابر ۹/۵ میکرومولار نشان داده بود. به علاوه، رنیرول دارای اثرات ضد باکتری قابل ملاحظه‌ای بود (۲۷۸).

لیهیدین

لیهیدین^{۷۴۲} (شکل ۲۰۰-۸)، آلکالوئید اسپایرو سیتوتوکسیک پلی آروماتیک جداسازی شده از اسفنج گونه سوبرئای^{۷۴۳} منطقه لیهوی دریای مرجان،

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

آراگواسپونجین‌ها

دونگ (Dung)، و همکاران، هشت آلکالوئید ماکروسایکلک بیس- کینولیزیدینی سیتوتوکسیک شامل مزو-آراگواسپونجین^{۷۴۴} C و آراگواسپونجین‌های A، C، E، L و $N-P^{۷۴۵}$ (شکل ۲۰۸-۲۰۱-۸) را از اسفنج زستوسپونجیا موتای^{۷۴۶} صخره‌های مرجانی کوانگ‌تری ویتنام شناسایی نمودند. نتیجه آزمون‌های سیتوتوکسیک این ترکیبات، فعالیت‌های سیتوتوکسیک آن‌ها را در برابر سلول‌های سرطانی انسانی HepG-2، HL-60، LU-1، MCF-7 و SK-Mel-2 اثبات نمود؛ بر اساس این نتایج، فعالیت‌های سیتوتوکسیک برجسته‌ای با مقادیر IC_{50} در محدوده ۰/۴۳ تا ۱/۰۲ میکرومولار در مقایسه با گروه کنترل الیتیسین^{۷۴۷} (میانگین مقدار IC_{50} از حدود ۱/۵ میکرومولار)، دارا بودند (۲۸۰).

رنیرامایسین و ترکیبات مشابه

بر اساس مطالعه سیریمانگانگالاکیتی (Sirimangkalakitti) و همکاران، آلکالوئیدهای بیس‌ترا هیدرو ایزوکوئینولینی، از جمله رنیرامایسین M^{۷۴۸} (شکل ۲۰۹-۸)، عمدتاً از اسفنج‌های جنس رنیرا^{۷۴۹}، هالیکلونا^{۷۵۰}، زستوسپونجیا^{۷۵۱}، نئوپتروسیا^{۷۵۲} و کریبروکالینا^{۷۵۳} شناسایی شده‌اند. سایر آلکالوئیدهای شبه- رنیرامایسین جورونامیسین

⁷⁴⁷ Ellipticine

⁷⁴⁸ Renieramycin M

⁷⁴⁹ Reniera

⁷⁵⁰ Haliclona

⁷⁵¹ Xestospongia

⁷⁵² Neopetrosia

⁷⁵³ Cribrochalina

⁷⁴⁰ Renierol

⁷⁴¹ Xestospongia caycedoi

⁷⁴² Lihoudine

⁷⁴³ Suberea sp

⁷⁴⁴ Meso-araguspongine C

⁷⁴⁵ Araguspongines A, C, L, E, N - P

⁷⁴⁶ Xestospongia muta

A^{۷۵۴} (شکل ۲۱۰-۸)، از جانور نودبیرانج اسفنج‌خوار جوروناف انبریس^{۷۵۵} خالص‌سازی شدند. هر دو ترکیب، نیز از اسفنج آبی گونه زستوسپونجیا^{۷۵۶}، جمع‌آوری شده در جزیره سیچانگ، خلیج تایلند گزارش گردیدند. آن‌ها به ترتیب فعالیت سیتوتوکسیک برجسته‌ای را در مقابل رده سلولی H292 با IC₅₀ حدود ۲۳±۴ و ۲۲۰±۲۰ نانومولار و بر رده سلولی H460 به ترتیب با ۸/۳±۰/۶ و ۱۰±۱۶۰ نانومولار نشان دادند (۲۸۱). رنیرامیسین^{۷۵۷} J (شکل ۲۱۱-۸) به دست آمده از گونه نئوپتروسای^{۷۵۸} جمع‌آوری شده در جزیره کوچینوئرابو-جیما، سمیت سلولی بسیار قابل ملاحظه‌ای را در رده‌های سلولی HeLa، 3Y1 و P388 با مقادیر IC₅₀ به ترتیب ۵/۳، ۱۲/۳ و ۰/۵۳ نانومولار نشان دادند (۲۸۲).

آلکالوئیدهای دی‌آمینی ماکروسیکلک

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

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

بتا-کاربولین‌ها^{۷۶۴}

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

⁷⁶² Haliclonadamine

⁷⁶³ Neopetrosia cf exigua

⁷⁶⁴ β-carboline

⁷⁶⁵ 1,2,3,4-tetrahydronorharman-1-one

⁷⁶⁶ Acanthomine A

⁷⁶⁷ Annomontine

⁷⁶⁸ Ingenine E

⁷⁶⁹ Acanthostrongylophora ingens

⁷⁵⁴ Jorunnamycin A

⁷⁵⁵ Jorunnaf unebris

⁷⁵⁶ Xestospongia sp

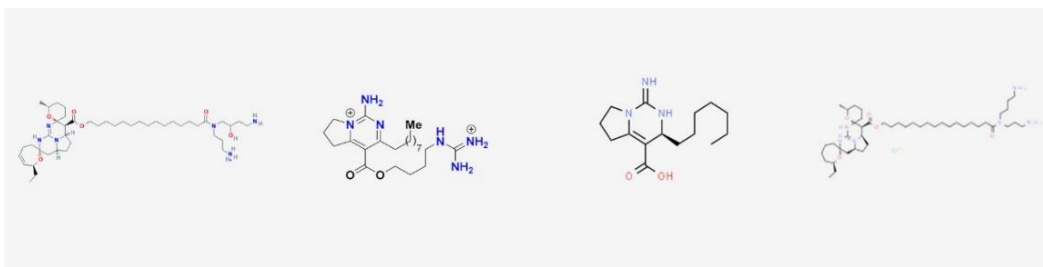
⁷⁵⁷ Renieramycin J

⁷⁵⁸ Neopetrosia sp.

⁷⁵⁹ 1,5-diazacyclohencosane

⁷⁶⁰ Mycale sp.,

⁷⁶¹ Papuamine

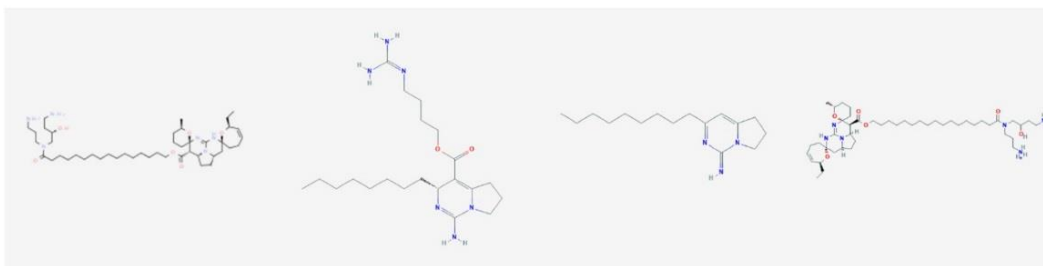


(۴)

(۳)

(۲)

(۱)

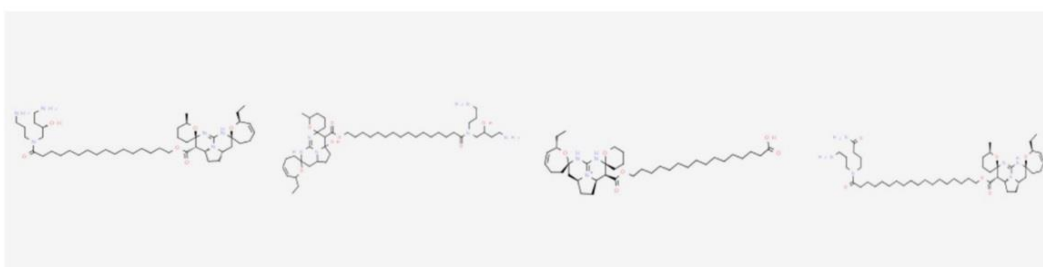


(۸)

(۷)

(۶)

(۵)

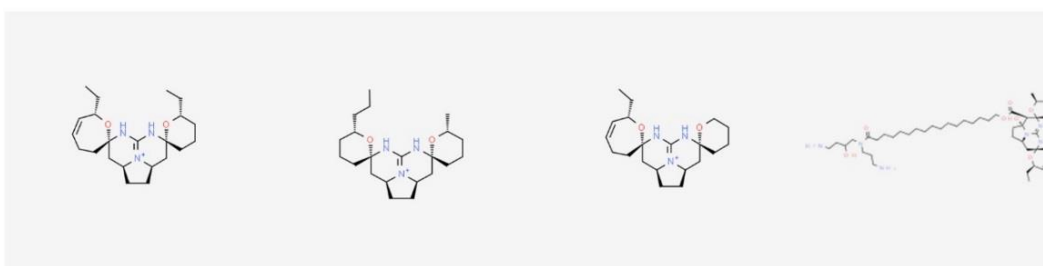


(۱۲)

(۱۱)

(۱۰)

(۹)

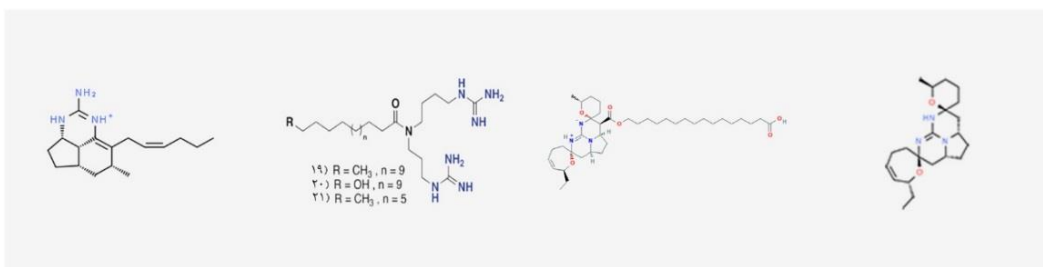


(۱۶)

(۱۵)

(۱۴)

(۱۳)

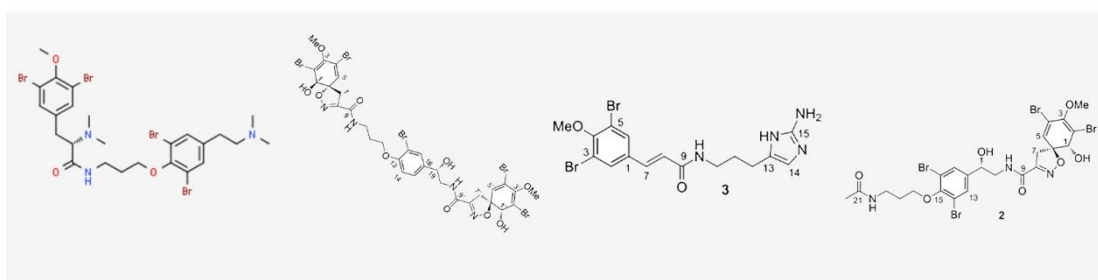
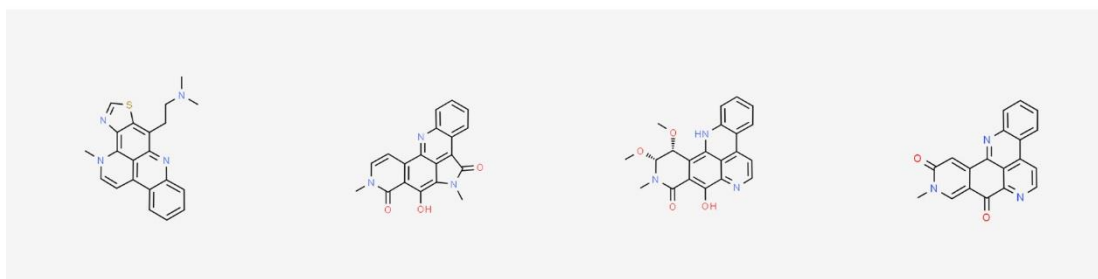
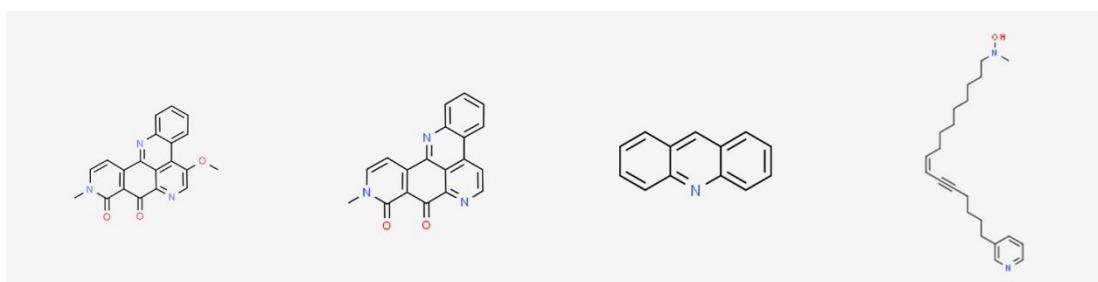
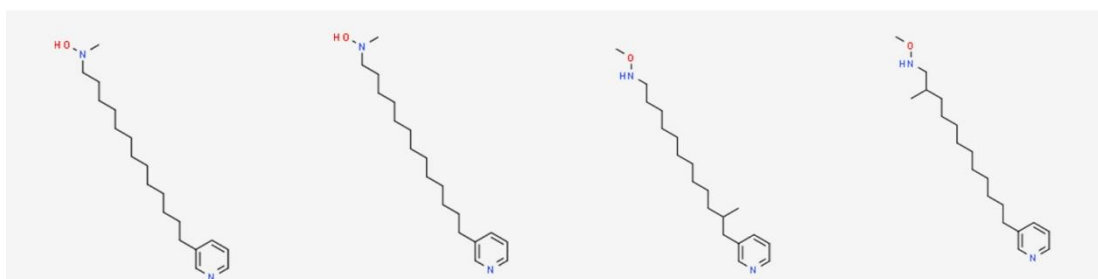
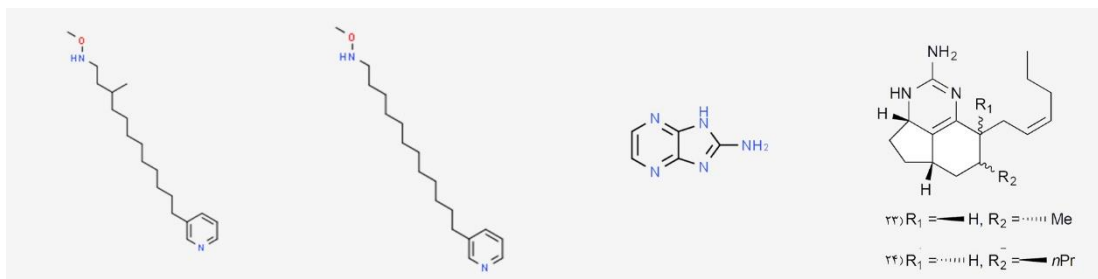


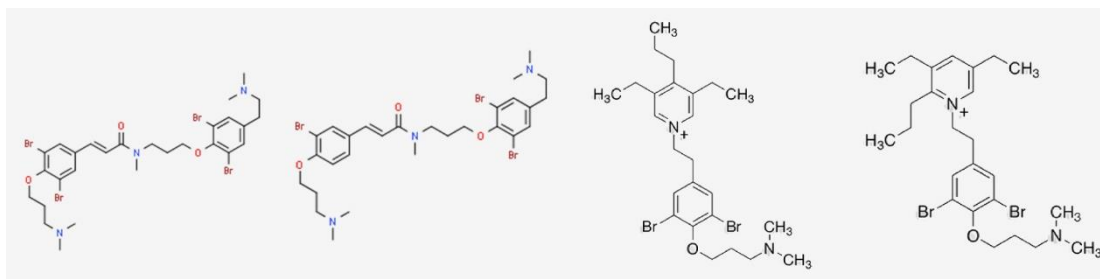
(۲۲)

(۱۹, ۲۰, ۲۱)

(۱۸)

(۱۷)



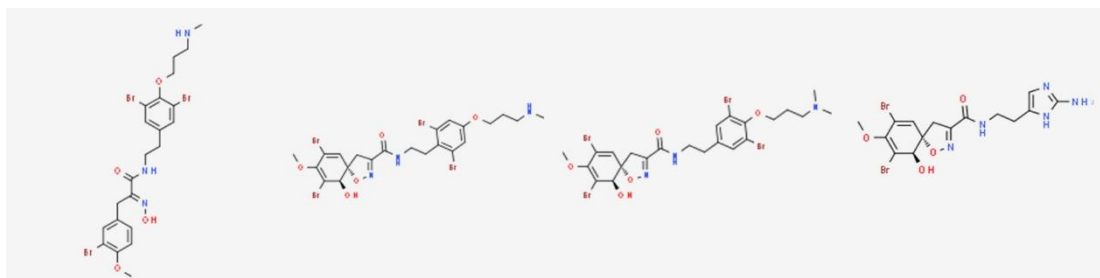


(٤٧)

(٤٦)

(٤٥)

(٤٤)

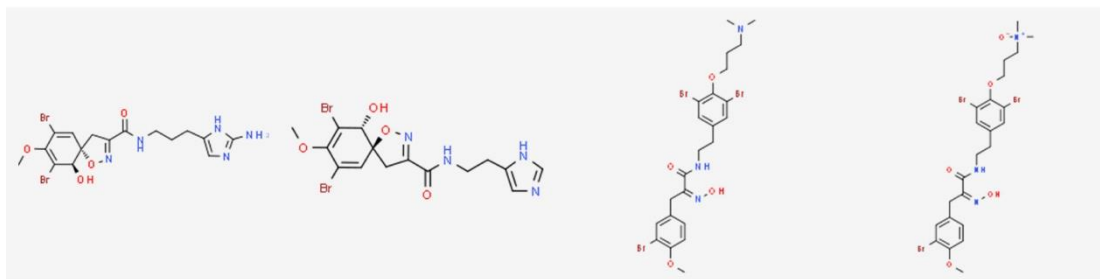


(٥١)

(٥٠)

(٤٩)

(٤٨)

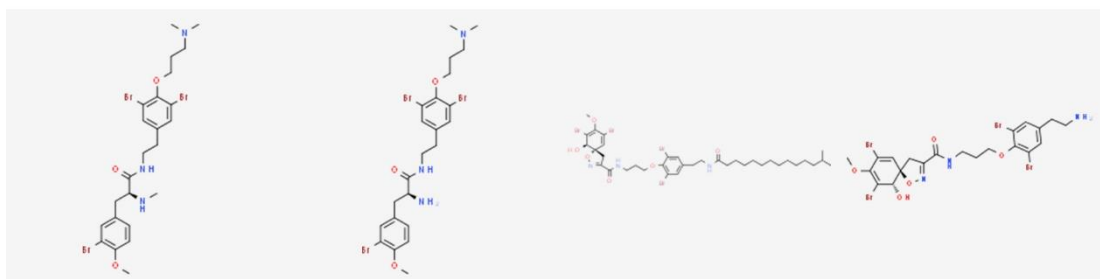


(٥٥)

(٥٤)

(٥٣)

(٥٢)

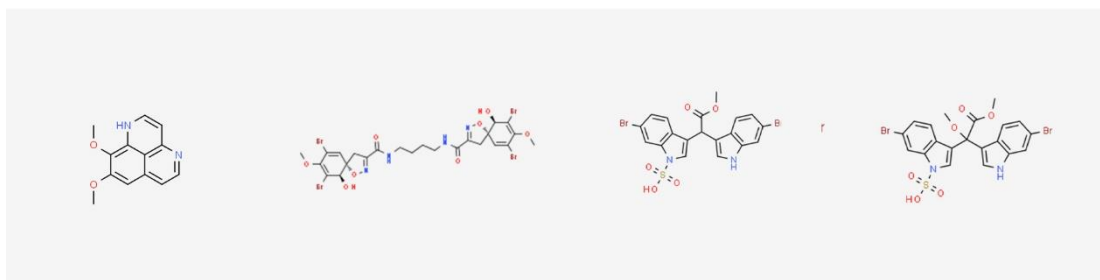


(٥٩)

(٥٨)

(٥٧)

(٥٦)

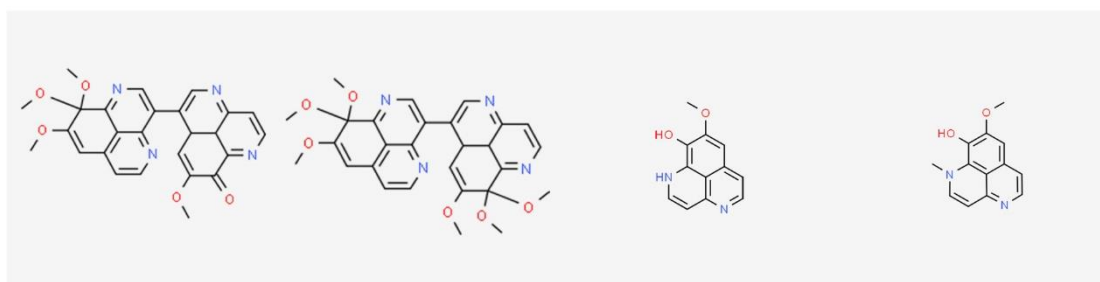


(٦٣)

(٦٢)

(٦١)

(٦٠)

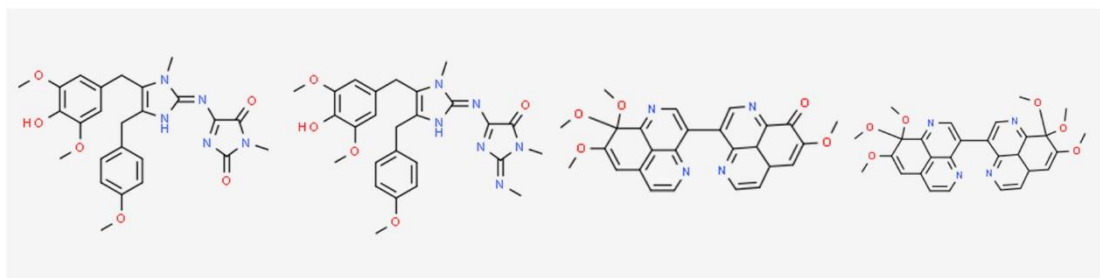


(۶۷)

(۶۶)

(۶۵)

(۶۴)

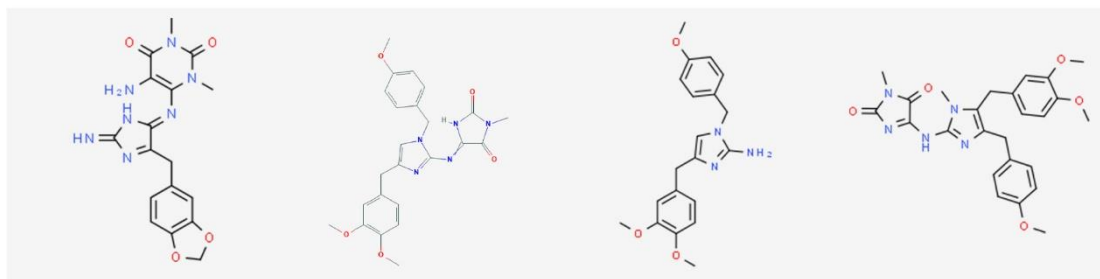


(۷۱)

(۷۰)

(۶۹)

(۶۸)

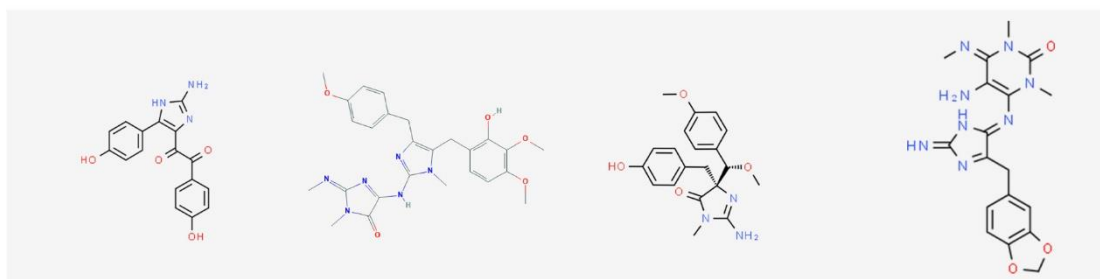


(۷۵)

(۷۴)

(۷۳)

(۷۲)

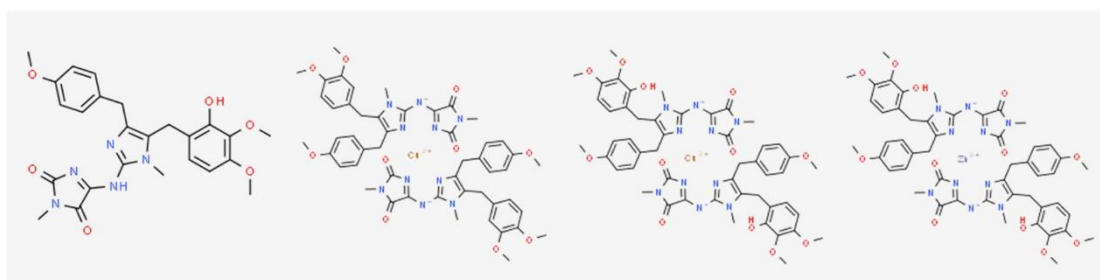


(۷۹)

(۷۸)

(۷۷)

(۷۶)

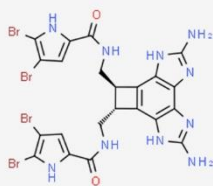


(۸۳)

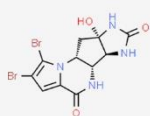
(۸۲)

(۸۱)

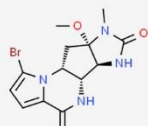
(۸۰)



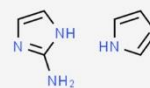
(۸۷)



(۸۶)



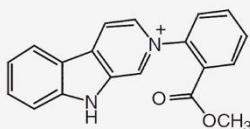
(۸۵)



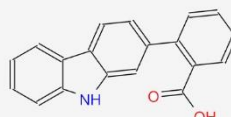
(۸۴)



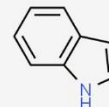
(۹۱)



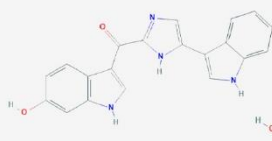
(۹۰)



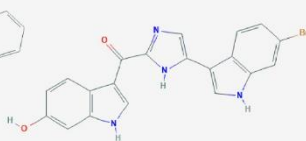
(۸۹)



(۸۸)



(۹۵)



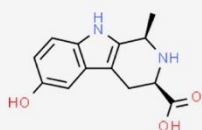
(۹۴)



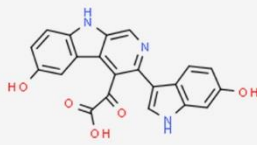
(۹۳)



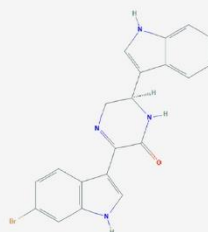
(۹۲)



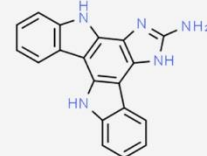
(۹۹)



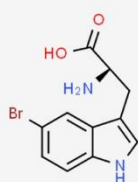
(۹۸)



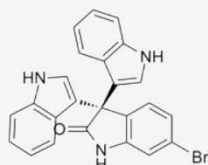
(۹۷)



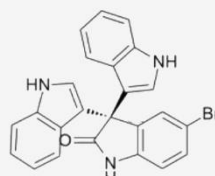
(۹۶)



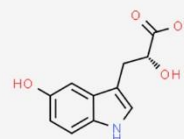
(۱۰۳)



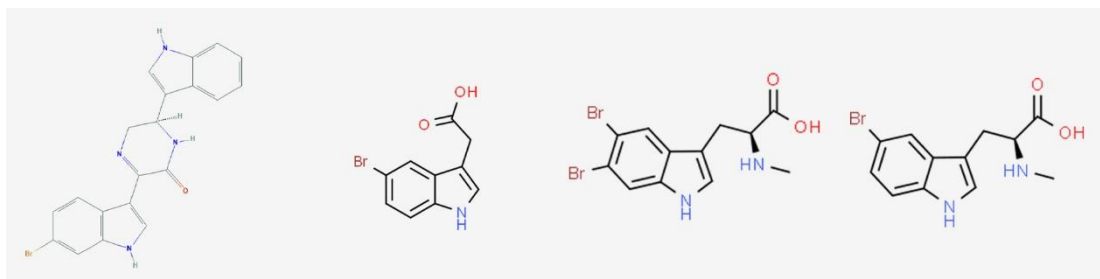
(۱۰۲)



(۱۰۱)



(۱۰۰)

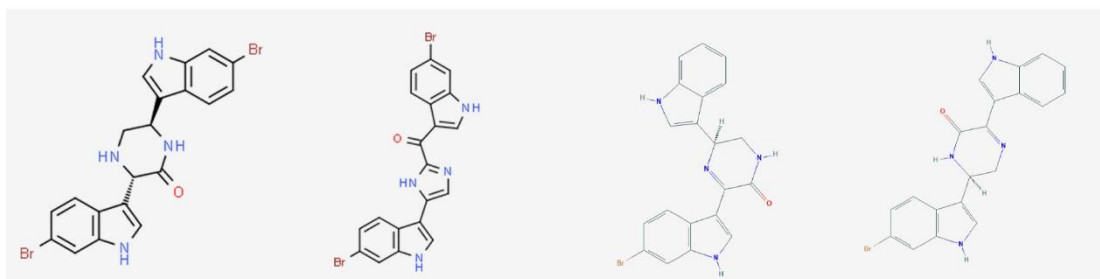


(۱۰۷)

(۱۰۶)

(۱۰۵)

(۱۰۴)

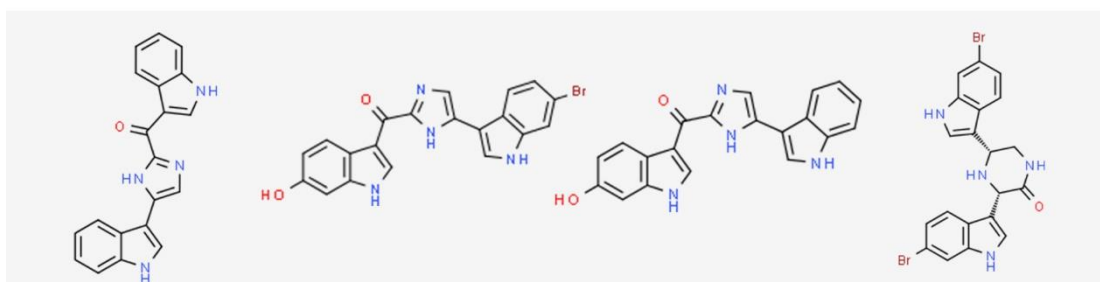


(۱۱۱)

(۱۱۰)

(۱۰۹)

(۱۰۸)

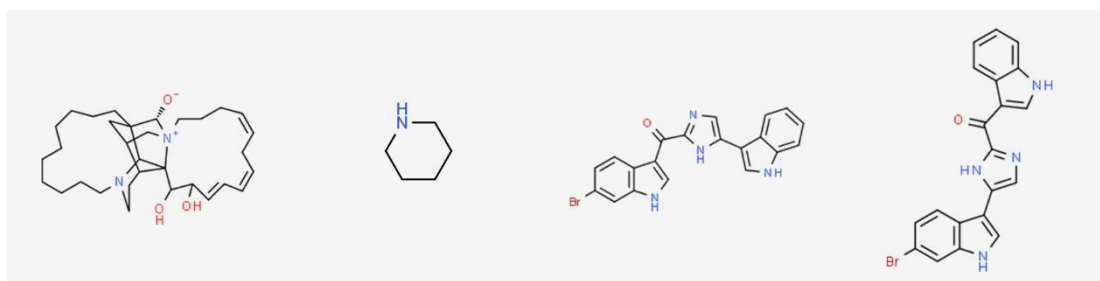


(۱۱۵)

(۱۱۴)

(۱۱۳)

(۱۱۲)

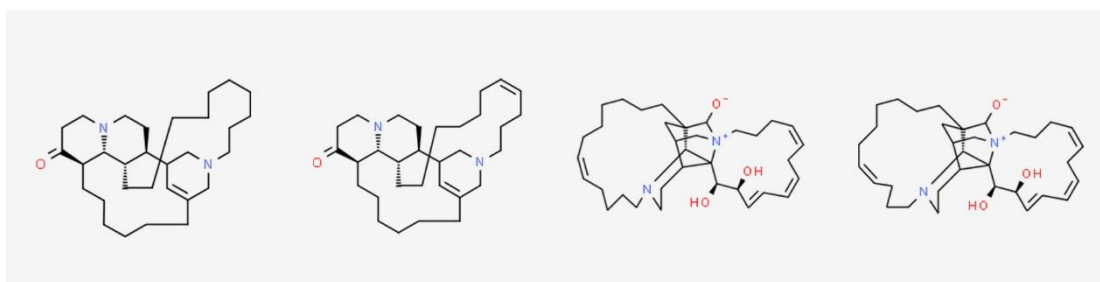


(۱۱۹)

(۱۱۸)

(۱۱۷)

(۱۱۶)

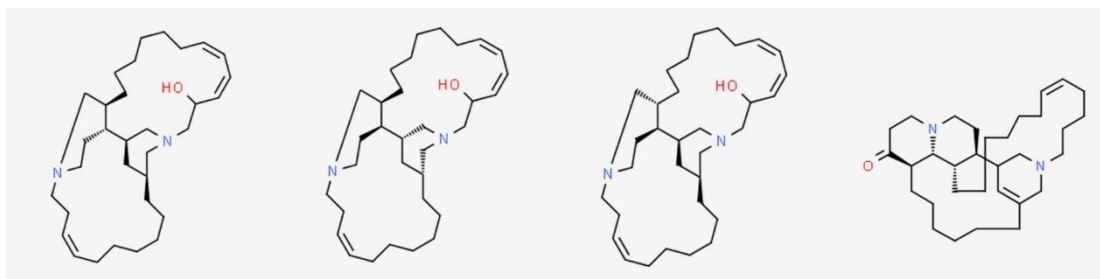


(۱۲۳)

(۱۲۲)

(۱۲۱)

(۱۲۰)

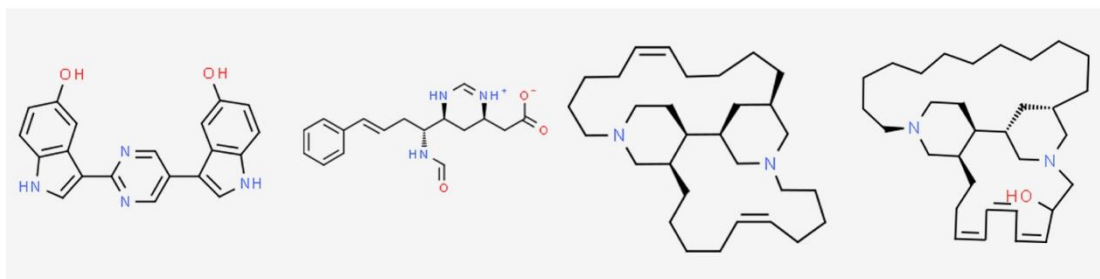


(۱۲۴)

(۱۲۵)

(۱۲۶)

(۱۲۷)

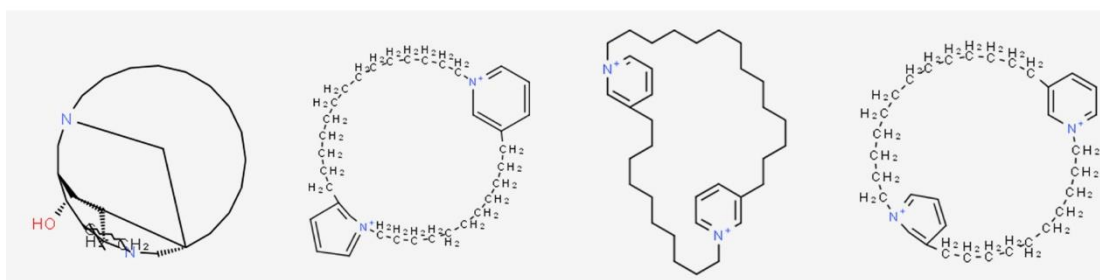


(۱۲۸)

(۱۲۹)

(۱۳۰)

(۱۳۱)

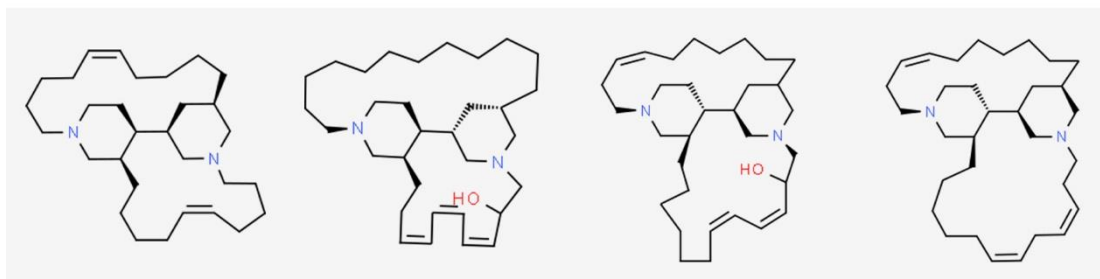


(۱۳۲)

(۱۳۳)

(۱۳۴)

(۱۳۵)

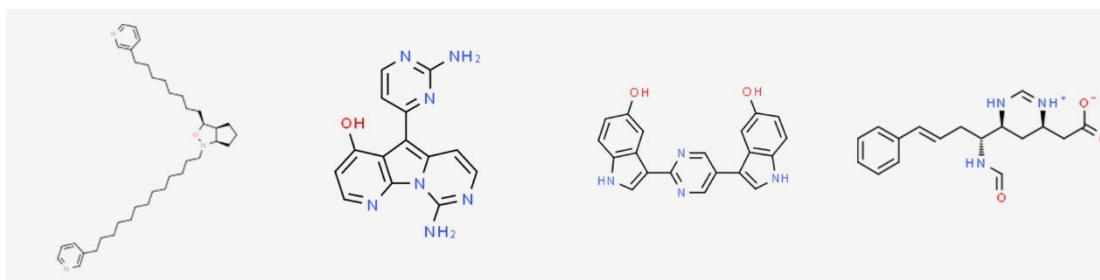


(۱۳۶)

(۱۳۷)

(۱۳۸)

(۱۳۹)

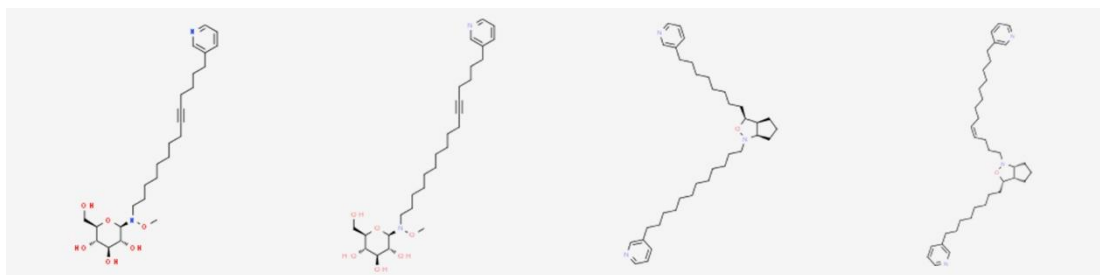


(۱۴۰)

(۱۴۱)

(۱۴۲)

(۱۴۳)

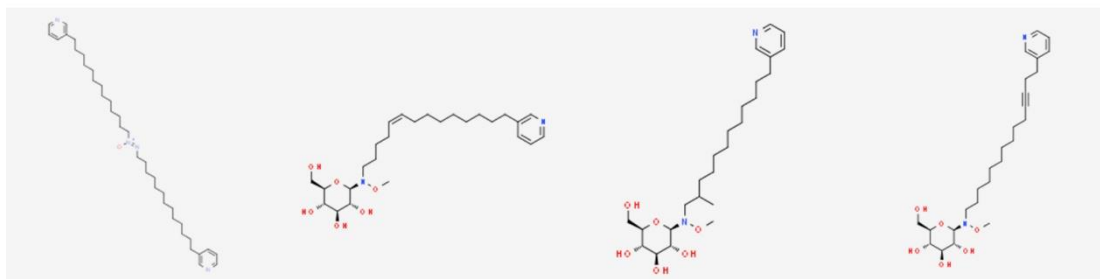


(۱۴۷)

(۱۴۶)

(۱۴۵)

(۱۴۴)



(۱۵۱)

(۱۵۰)

(۱۴۹)

(۱۴۸)

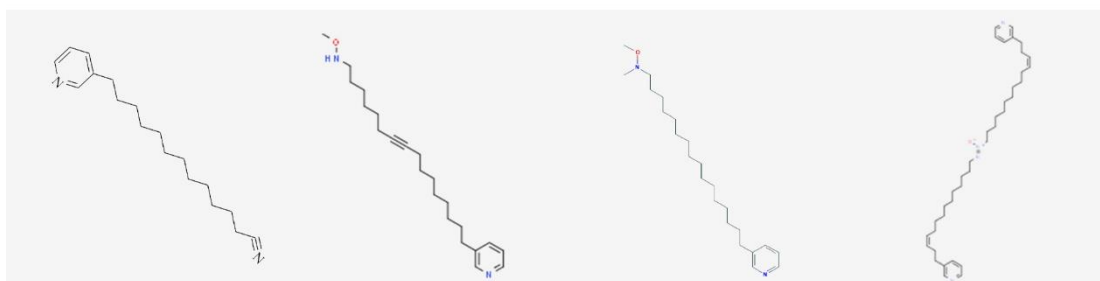


(۱۵۵)

(۱۵۴)

(۱۵۳)

(۱۵۲)

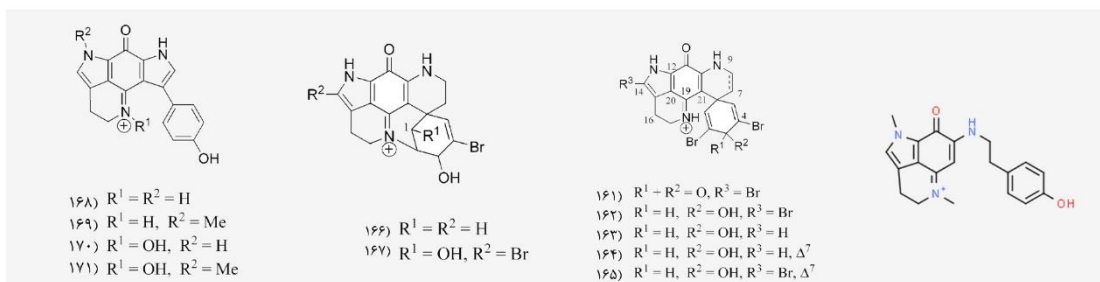


(۱۵۹)

(۱۵۸)

(۱۵۷)

(۱۵۶)



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

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

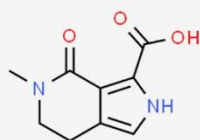
۱۶۱) $R^1 - R^2 = O, R^3 = Br$
 ۱۶۲) $R^1 = H, R^2 = OH, R^3 = Br$
 ۱۶۳) $R^1 = H, R^2 = OH, R^3 = H$
 ۱۶۴) $R^1 = H, R^2 = OH, R^3 = H, \Delta^7$
 ۱۶۵) $R^1 = H, R^2 = OH, R^3 = Br, \Delta^7$

(۱۶۸، ۱۶۹، ۱۷۰، ۱۷۱)

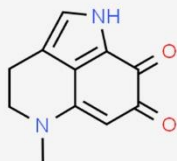
(۱۶۶، ۱۶۷)

(۱۶۱، ۱۶۲، ۱۶۳، ۱۶۴، ۱۶۵)

(۱۶۰)



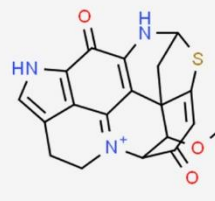
(۱۷۵)



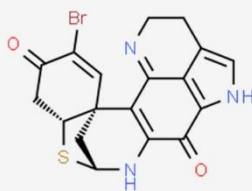
(۱۷۴)



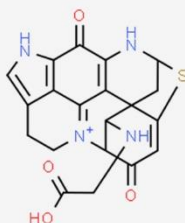
(۱۷۳)



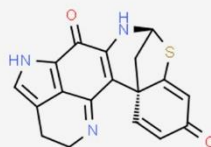
(۱۷۲)



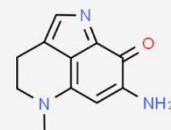
(۱۷۹)



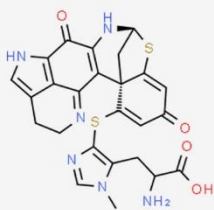
(۱۷۸)



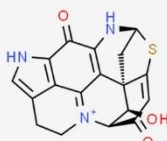
(۱۷۷)



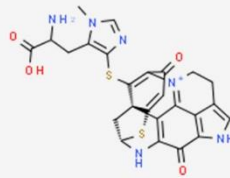
(۱۷۶)



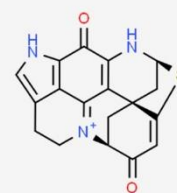
(۱۸۳)



(۱۸۲)



(۱۸۱)



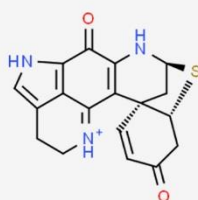
(۱۸۰)



(۱۸۷)



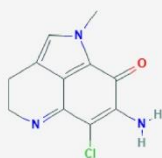
(۱۸۶)



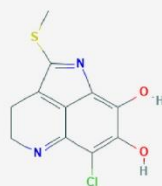
(۱۸۵)



(۱۸۴)



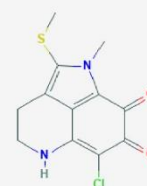
(۱۹۱)



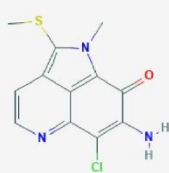
(۱۹۰)



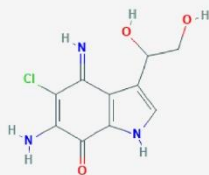
(۱۸۹)



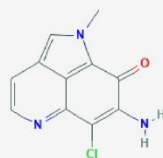
(۱۸۸)



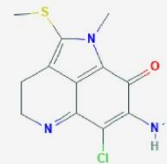
(۱۹۵)



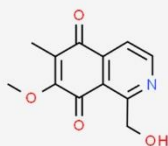
(۱۹۴)



(۱۹۳)



(۱۹۲)



(۱۹۹)



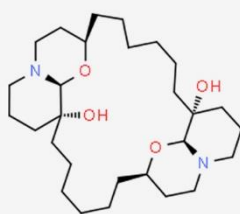
(۱۹۸)



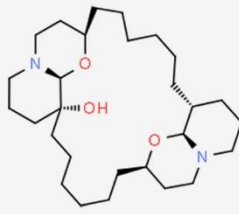
(۱۹۷)



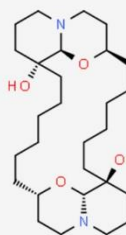
(۱۹۶)



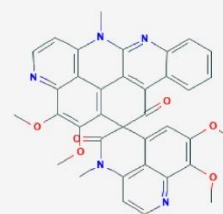
(۲۰۳)



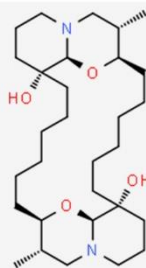
(۲۰۲)



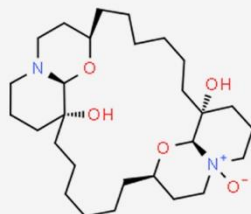
(۲۰۱)



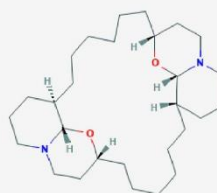
(۲۰۰)



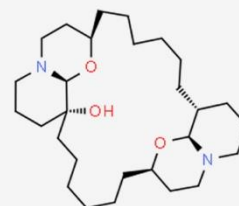
(۲۰۷)



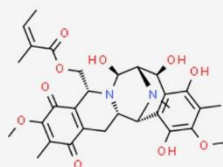
(۲۰۶)



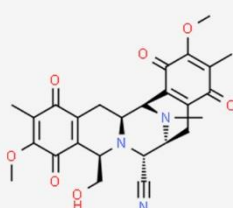
(۲۰۵)



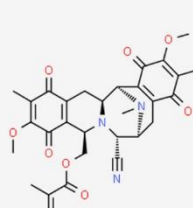
(۲۰۴)



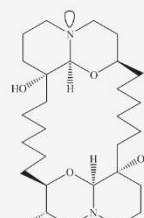
(۲۱۱)



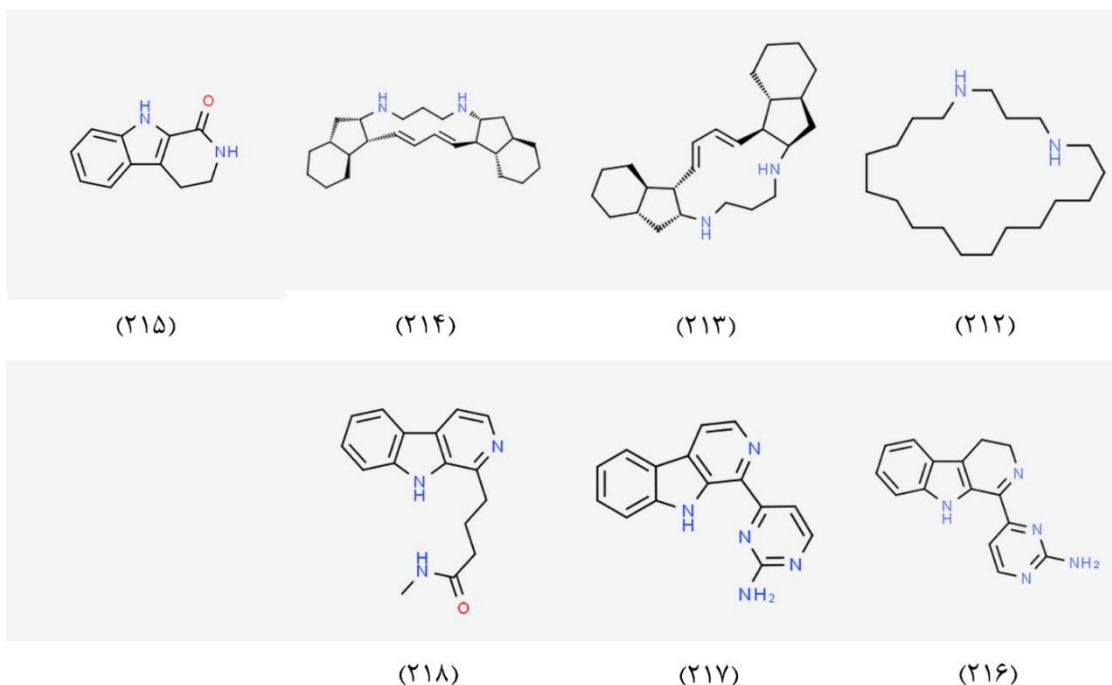
(۲۱۰)



(۲۰۹)



(۲۰۸)



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

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

جدول (۴) آلکالوئیدهای استخراج شده از برخی اسفنج‌های دریایی و یا همزیست‌های آن‌ها بر اساس مطالعات انجام شده در مناطق مختلف، طی سال‌های ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱			
گونه اسفنج	ترکیب	محل نمونه برداری	منبع
آپتوس آپتوس ^{۷۷۱}	آپولین A ^{۷۷۰} و B	چین	(۲۸۷)
	۸، ۹، ۹-تری‌متوکسی-H۹-بنزو [de]-۱، ۶-نفتریدین ^{۷۷۲}	مالزی	(۲۸۸)
آپتوس ساب‌ریتودیس ^{۷۷۴}	آپتودین A ^{۷۷۳} -D		(۲۸۹)
آکانتوسترون‌گیلوفورا ^{۷۷۹} اینزتر	آنومنتین ^{۷۷۵} آکانتومین A ^{۷۷۶} ۱، ۲، ۳، ۴-تراهیدرونورهارمن-۱-وان ^{۷۷۷} اینجنین E-F ^{۷۷۸}	اندونزی	(۲۹۰)
	آنومنتین آکانتومین A اوکسو-۱، ۲، ۳، ۴-THβCs ^{۷۸۰}		(۱۸۰)
گونه آکانتوسترون‌گیلوفورا ^{۷۹۴}	کپولوآمین A ^{۷۸۱} منزامین B N-اکسید ^{۷۸۲}	جاکارتا	(۲۹۱)

⁷⁷⁹ Acanthostrongylophora ingen

⁷⁸⁰ 1-oxo-1,2,3,4-THβCs

⁷⁸¹ Kepulauamine

⁷⁸² Manzamine B N-oxide

⁷⁹⁴ Acanthostrongylophora sp.

⁷⁷⁴ Aptos suberitoides

⁷⁷⁵ Annomontine

⁷⁷⁶ Acanthomine

⁷⁷⁷ 1,2,3,4-tetrahydronorharman-1-one

⁷⁷⁸ Ingenine

⁷⁷⁰ Aptoline

⁷⁷¹ Aptos apto

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

naphthyridine

⁷⁷³ Aptodine

		۳، ۴-دی هیدرومپیزنامین B-N اکسید ^{۷۸۳} ۱۱-هیدروکسی منزامین J ^{۷۸۴} ۳۱-هیدرومنزامین A ^{۷۸۵} منزامین J-N اکسید-HCl ^{۷۸۶} ۳، ۴-دی هیدرومنزامین J-N اکسید-HCl ^{۷۸۷} ۳۲، ۳۳-دی هیدرو-۳۱-هیدروکسی منزامین A ^{۷۸۸} منزامین A ^{۷۸۹} ۶-دی اکسی منزامین X ^{۷۹۰} منزامین B ^{۷۹۱} نئو-کائولامین ^{۷۹۲} اکستومنزامین A-B ^{۷۹۳}	
(۲۹۲)	چین	نمو تکین C-A ^{۷۹۵} گلیسین، N-(H۱-پیرول-۲-یل کرینیل)-، متیل استر ^{۷۹۶} H۱-پیرول-۲-کربوکسامید، N-(۳-هیدروکسی پروپیل) ^{۷۹۷} H۱-پیرول-۲-کربوکسامید، N-(۲-آمینواتیل) ^{۷۹۸} H۱-پیرول-۲-کربوکسامید ^{۷۹۹} نموچین D ^{۸۰۰} ۸-اکسو-اگزلازین H۸ D پورین-۸-وان، ۶-آمینو-۷-(E۲)-۵-(sR۸,aR۴,R۱)- دکاهیدرو-۵، ۵، ۵a-تری متیل ۲-متیلین-۱-نفثالین-۳-متیل-۲-پنتن-۱-yl [-۱-yl، ۷-۹- هیدرو-۹-متیل استر، (Z۲) ^{۸۰۱} A ^{۸۰۲} نموکیوکسید استیک اسید، ۲-(R۵)-۳، ۵-دی اتیل-۵-(S۲)-۲-اتیل هکسیل [۲-(H۵)-فورانیلیدین- ، متیل استر، (Z۲) ^{۸۰۳} استیک اسید، ۲-(R۵)-۵-دی اتیل-۵-(S۲)-۲-متیل هکسیل [۲-(H۵)-فورانیلیدین- ، متیل استر ^{۸۰۴} استیک اسید، ۲-(R۵)-۳-اتیل-۵-(S۲)-۲-اتیل هکسیل [۵-متیل-۲-(H۵)- فورانیلیدین-، متیل استر، (Z۲) ^{۸۰۵} استیک اسید، ۲-(R۵)-۳-اتیل-۵-(E۳,R۲)-۲-اتیل-۳-هکسن-۱-yl [-۱-متیل- ۲-(H۵)-فورانیلیدین-، متیل استر، (Z۲) ^{۸۰۶}	آگلانس وابسته به نموچیناتا ^{۸۰۷}
(۲۹۳)	مکزیک	آلفلیفرین ^{۸۰۸} برومو آلفلیفرین ^{۸۰۹} دیبرومازلیفرین ^{۸۱۰} اسپترین ^{۸۱۱} اسید ناکاموریک ^{۸۱۲} ۴-برومو-H۱-پیرول-۲-اسیدکربوکسیلیک ^{۸۱۳} ۴، ۵-دی پروموپیرول-۲-اسید کرینکسیلیک ^{۸۱۴} ۳، ۷-دی متیلیسوغوانین ^{۸۱۵}	آگلانس دیلاتاتا ^{۸۱۶}
(۲۹۴)	میکروزی	دیوکسی سیسپترین ^{۸۱۷} ایجست C ^{۸۱۸}	آگلانس خسرا ^{۸۱۹}
(۲۹۵)	چین	ناکامورین C-A ^{۸۲۰} ۹-N-متیل سیلیندرادین A ^{۸۲۱} ۱-N-متیلوگیبولین ^{۸۲۲} نمو کین H ^{۸۲۳} N-ایزوفاکلین متیلید پیرومو ^{۸۲۴} اگز لنموآشین ^{۸۲۵}	آگلانس ناکامورایی ^{۸۲۶}
(۲۹۶)			آگلانس نموچیناتا ^{۸۲۷}
(۲۹۷)			
(۲۹۸)	اسرائیل	ایجسمن C ^{۸۲۸} دیوروتید آمید A ^{۸۲۹}	آگلانس اوروتید ^{۸۳۶}

⁸¹⁰ Dibromoageliferin
⁸¹¹ Sceptin
⁸¹² Nakamuric acid
⁸¹³ 4-bromo-1H-pyrrole-2-carboxylic acid
⁸¹⁴ 4,5-dibromopyrrole-2-carboxylic acid
⁸¹⁵ 3,7-dimethylisoguanine
⁸¹⁶ *Agelas dilatata*
⁸¹⁷ Dioxysceptrin
⁸¹⁸ Ageleste
⁸¹⁹ *Agelas kosrae*
⁸²⁰ Nakamurine
⁸²¹ 9-N-methylcylindradine
⁸²² 1-N-methylugibohlin
⁸²³ Nemoechine
⁸²⁴ N-methyldibromoisophakellin
⁸²⁵ Agelanemoechine
⁸²⁶ *Agelas nakamurai*
⁸²⁷ *Agelas nemoechinata*
⁸²⁸ Agesamine
⁸²⁹ Dioroidamide
⁸³⁶ *Agelas oroid*

⁸⁰¹ 8'-oxo-agelazine D 8H-purin-8-one, 6-amino-7-[(2E)-5-[(1R,4aR,8aR)-decahydro-5,5,8a-trimethyl 2-methylene-1-naphthalenyl]-3-methyl-2-penten-1-yl]-7,9-dihydro-9- methyl ester, (2Z)
⁸⁰² Nemoechinoxide
⁸⁰³ Acetic acid, 2-[(5R)-3,5-diethyl-5-[(2S)-2-ethylhexyl]-2(5H)-furanilidene]-, methyl ester, (2Z)
⁸⁰⁴ Acetic acid, 2-[(5R)-3,5-diethyl-5-[(2S)-2-methylhexyl]-2(5H)-furanilidene]-, methyl ester
⁸⁰⁵ Etic acid, 2-[(5R)-3-ethyl-5-[(2S)-2-ethylhexyl]-5-methyl-2(5H)-furanilidene]-, methyl ester, (2Z)
⁸⁰⁶ Acetic acid, 2-[(5R)-3-ethyl-5-[(2R,3E)-2-ethyl-3-hexen-1-yl]-5-methyl-2(5H)-furanilidene]-, methyl ester, (2Z)
⁸⁰⁷ *Agelas aff. nemoechinata*
⁸⁰⁸ Ageliferin
⁸⁰⁹ Bromoageliferin

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

		اسلاژین ^{۸۳۰} D (-) مونوبروموآزولاسپنجین ^{۸۳۱} (-) ۱۱-دی اکسی مونوبروموآزولاسپنجین ^{۸۳۲} (-) ۱۱-O-دی اکسی مونوبروموآزولاسپنجین ^{۸۳۳} E- دیسپامید ^{۸۳۴} پیرولوزین ^{۸۳۵}	
(۲۹۹)	چین	هگزازوسپترین ^{۸۳۷} ایچلستر ^{۸۳۸} A B (S ₉ , R ₁₀ , S ₉ , R ₁₀) - اسید ناکاموریک ^{۸۳۹}	
(۳۰۰)	اندونزی	لوستامول ^{۸۴۱} A ۵- بروموفاکلین ^{۸۴۲} مونو بروموفاکلین ^{۸۴۳} دیبروموفاکلین ^{۸۴۴} سیلندرادی ^{۸۴۵} A (-) -لینگ آمید ^{۸۴۶} B (-) -لینگ آمید B متیل استر ^{۸۴۷} سیکلوروئیدین ^{۸۴۸} اوروئیدین ^{۸۴۹} کرامادین ^{۸۵۰} ۴، ۵- دی بروموپیرول-۲-اسید کربوکسیلیک ^{۸۵۱} ۴، ۵- دی بروموپیرول-۲-متیل کربوکسیلات ^{۸۵۲} ۴، ۵- دی بروموپیرول-۲-کربامید ^{۸۵۳}	گونه آگلاس ^{۸۴۰}
(۳۰۱)	اوکیناوا	زامامیدین ^{۸۵۴} D	گونه آمفیمدون ^{۸۵۵}
(۳۰۲)	جزایر فیجی	پساماپلین ^{۸۵۶} P.O.D-A ۳-برومو-۲-هیدروکسی-۵-(متوکسی کربومیل) اسید بنزویک ^{۸۵۷} ۲-(۳-برومو-۴-هیدروکسی فنیل) اسونتریل ^{۸۵۸} ۳-برومو-۴-اسید هیدروکسی بنزویک ^{۸۵۹} بیساپرازین ^{۸۶۰}	آپلیسینلا رکس ^{۸۶۱}
(۳۰۳)	مصر	۵- بروموتریسیندولین ^{۸۶۲} ۶- بروموتریسیندولین ^{۸۶۳}	کالیسپونجیا سیفونلا ^{۸۶۴}
(۱۷۶)	اندونزی	اسید های سیناکلینیک ^{۸۶۵} D-A سیناچیرازول ^{۸۶۶} C-A	گونه سیناچیرلا ^{۸۶۷}
(۳۰۴)	استرالیا	سیترونامین ^{۸۶۸} A سسکوئیتیرنس (Z/۶) - دندرولاسن-۵-استات ^{۸۶۹} (-) -هریادیسیدولید ^{۸۷۰} (-) -لاکتون فورودایسینین ^{۸۷۱}	سیترونیا آسترا ^{۸۷۲}
(۲۰۹)	اندونزی	کرامبسیدین ^{۸۷۳} ۸۰۰، ۶۵۷، ۳۵۹، ۳۷۳، ۳۶۱، ۳۴۵	کلاتریا بلیوتوکسا ^{۸۷۴}
(۳۰۵)	مالدیو	دنگرین ^{۸۷۵} G-D داکتیل پیرول ^{۸۷۶} C-A دیکتایودندرن ^{۸۷۷} F	گونه داکتیلیا ^{۸۷۸}
(۳۰۶)	-	اسپیروداکتیلون ^{۸۷۹}	

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

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

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

(۳۰۷)	برزیل	۴-دبروموروئیدین ^{۸۸۰} ۴-دبروموگیبولین ^{۸۸۱} ۵-دبروموگیبولین ^{۸۸۲} ۵-بروموپالائو آمین ^{۸۸۳} هیمینیدین ^{۸۸۴} (+)-مونوبرومایزوفاکلین ^{۸۸۵}	گونه دیکتونال ^{۸۸۶}
(۳۰۸)	چین	(+) و (-)-اکسوپالسیناپسیس ^{۸۸۷} G-A (Z)-۳-دیمینو-۳'-کسوپالسیناپسیس ^{۸۸۸} (E)-۳-دیمینو-۳'-کسوپالسیناپسیس ^{۸۸۹} (E)-۳-ایندولیل پروپونات ^{۸۹۰} ایندولیل-۳-اسید استیک متیل استر ^{۸۹۱} ۳-متوکسی کاربونی لیندول ^{۸۹۲} ۳-فرمیلیندول ^{۸۹۳} ۵-دیبرومورنگیکینول دی متیل کتال ^{۸۹۴} پورلیدین ^{۸۹۵} R ایروتیونین ^{۸۹۶} همواروتیونین ^{۸۹۷} سایرملینز ^{۸۹۸} C-D	فاسکاپالسینوپسیس ^{۸۹۹} رتیکولاتا ^{۸۹۹}
(۳۰۹)	-	فاسپالسیس ^{۹۰۰}	گونه فاسکاپالسینوپسیس ^{۹۰۱}
(۳۱۰)		میسزرتین ^{۹۰۲} A	گونه فارچ SCSIO XWS03F03
(۳۱۱)	چین	(S)- متیل ۲-استامیدو-۴-(۲-متیل آمینو)فنیل-۴-اکسوتانوات ^{۹۰۳} کینولاکتاسین ^{۹۰۴} E ژرمسیدین ^{۹۰۵} O کینولاکتاسین ^{۹۰۶} B کینولونیمید ^{۹۰۷} اسید کینولونیک ^{۹۰۸} ۴-هیدروکسی-۳-متیل-۲-(H۱)-کینولینون ^{۹۰۹} سدوونین ^{۹۱۰} A پنسیلین ^{۹۱۱} B-دیورسونولیک استر ^{۹۱۲} کونیوکتون ^{۹۱۳} J دی هیدروستیرینون ^{۹۱۴} استولونفرول ^{۹۱۵} A ۶، ۸-دی هیدروکسی-۴، ۵-تری متیلزوکرومن ^{۹۱۶} مانیلی فنون ^{۹۱۷} فرانگولا-امودین ^{۹۱۸} متیل-۲-(۲-استیل-۳، ۵-دی هیدروکسی-۴، ۶-دی متیل فنیل) استات ^{۹۱۹} فنول ^{۹۲۰} A لاتیفولیسین ^{۹۲۱} C پنی سترینون ^{۹۲۲} A ۲۲-استیلزوسیکلوتیرینول ^{۹۲۳} A	گونه فارچ SCSIO41015 جدایده از کالیسپونجیا ^{۹۲۴}
(۳۱۲)	تانزانیا	نجانو آمین ^{۹۲۵} G-I	گونه هالیکلونا ^{۹۲۶} (رنیرا)
(۳۱۳)	چین	۹-(۴-اکسوپنتان-۲-یل-۱، ۹-دی هیدرو-۶-پورین-۶-وان ^{۹۲۷} ۷-(۴-اکسوپنتان-۲-یل-۱، ۹-دی هیدرو-۶-پورین-۶-وان ^{۹۲۸} ۹-(۵-اکسوپنتان-۲-یل-۱، ۹-دی هیدرو-۶-پورین-۶-وان ^{۹۲۹}	هالیکلونا ^{۹۳۱} سایمافرمیس

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

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

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

⁹⁶² (Z)-coscina	⁹⁴⁶ 1-carboxy-6-hydroxy-3,4-dihydro- β -car-	⁹³⁰ 7-(5'-oxohexan-3'-yl)-1,7-dihydro-6H-
⁹⁶³ Deoxytopsentin	⁹⁴⁷ boline	⁹³² purine-6-one
⁹⁶⁴ Isobromodeoxytopsentin	⁹⁴⁸ 3,4-Dihydrohyrtiosulawesine	⁹³³ Halichondriamine C (1)
⁹⁶⁵ Bromodeoxytopsentin	⁹⁴⁹ Hyrtiosins	⁹³⁴ 1-epi-halichondriamine
⁹⁶⁶ Dibromodeoxytopsentin	⁹⁵⁰ β -ketoserotonin	⁹³⁵ Haliclonadiamine
⁹⁶⁷ 6-bromoindole-3-carboxylic acid	⁹⁵¹ Hyrtiosins	⁹³⁶ Papuamine
⁹⁶⁸ [12], and (6-bromo-1H-indol-3-yl) oxo-	⁹⁵² 5-hydroxy-1H-indole-3-carboxylic acid	⁹³⁷ Haliclona sp.
⁹⁶⁹ acetamide	⁹⁵³ methyl ester	⁹³⁸ Haliclocyclamine
⁹⁷⁰ 3,4-seco-(8R)-6''-debromohamacanthin	⁹⁵⁴ Serotonin	⁹³⁹ Cyclostelletamine
⁹⁷¹ 3,4-seco-(8R)-6',6''-didebromoham-	⁹⁵⁵ Hyrtioerectines	⁹⁴⁰ 6-hydroxy- β -carboline
⁹⁷² acanthin	⁹⁵⁶ Hyrtiosin	⁹⁴¹ Hyrtios sp.
⁹⁷³ 3,4-seco-(8S)-hamacanthin	⁹⁵⁷ Hyrtiazepine	⁹⁴² Variabines
⁹⁷⁴ 3,4-seco-(8S)-6''-debromohamacanthin	⁹⁵⁸ Ishigadine	⁹⁴³ 6-hydroxy-carboline-1-carboxylic acid
⁹⁷⁵ 3,4-seco-(8R)-6'-debromohamacanthin	⁹⁵⁹ Hyrtiodoline	⁹⁴⁴ 6-hydroxytetrahydro- β -carboline
⁹⁷⁶ 3,4-seco-(8R)-6',6''-didebromoham-	⁹⁶⁰ (Z)-coscina	⁹⁴⁵ 6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbo-
⁹⁷⁷ acanthin	⁹⁶¹ (E)-coscina	⁹⁴⁶ line-3-carboxylic acid
⁹⁷⁸ Lamellomorpha strongylata		⁹⁴⁷ 6-hydroxy-3,4-dihydro-1-oxo- β -carbo-
		⁹⁴⁸ line

(۳۲۰)	قطب جنوب	(-) - دیسکورابدین ^{۹۷۶} A (+) - دیسکورابدین ^{۹۷۷} Q (+) - دیسکورابدین ^{۹۷۷} D (-) - برومو - دیسکورابدین ^{۹۷۸} L (-) - ۱-استیل - دیسکورابدین ^{۹۷۹} L (+) - ۱-اکتاکساترینول - دیسکورابدین ^{۹۸۰}	لاترونکولیا بایفورمیس ^{۹۸۱}
(۳۲۱)	چین	لوسانون ^{۹۸۲} J ناامین ^{۹۸۳}	گونه لوساندر ^{۹۸۴}
(۳۲۱)		A-B ^{۹۸۵} لوچاگودین D ^{۹۸۶} کوآلینین بیس (ناامین J) زینک ^{۹۸۷} J ناامین پیروناامیدین	لوسا چاگوسنسینس ^{۹۸۸}
(۳۲۴)		B (-) - کلکاریدین ^{۹۸۹} E ^{۹۹۰} لوستامین مشتق شده از (E۹, E۲) - پیروناامیدین - ۹ - (N - متیلین) ^{۹۹۱}	
(۳۲۲)		A ^{۹۹۱} پلینول B پلینول I پلینول D پلینول B ^{۹۹۳} پلاکوهی پاپورین E ^{۹۹۴} پلاکوهی پاپورین ۴-برومو - H۱ - پیرو - ۳ - کربوکسامید ^{۹۹۵} ۲-پنیل استامید ^{۹۹۶}	
(۳۲۳)	اوهوتسک	B-A ^{۹۹۷} اسید لیسودندوریک	لیسودندوریکس فلوریدا ^{۹۹۸}
(۳۲۴)	جزیره برینگ	H-G ^{۹۹۹} نورمنانکوسیدین	م. پوچرا ^{۱۰۰۰}
(۲۱۱)	فرانسه	C-A ^{۱۰۰۱} آنگوییکولین	گونه مانانچورا ^{۱۰۰۲}
(۳۲۵)	جزایر کوریل	B ^{۱۰۰۳} مونانشومیکالین A ^{۱۰۰۴} موناهوسیدسیدین A ^{۱۰۰۵} نر مونانوسیدین	مانانچورا پوچرا ^{۱۰۰۶}
(۳۲۶)	ماداگاسکار	A ^{۱۰۰۷} آنگوئیکیلین H- E ^{۱۰۰۸} پتلومایکالین ۱۰۰۹ ^{۸۰۰} کرامبسیدین ۱۰۱۰ ^{۳۵۹} کرامبسیدین ۱۰۱۱ ^{۱۱} اسید کرامبسیدین ۱۰۱۲ ^{۱۲} فرومیامیکالین	مانانچورا آنگوکولاتا ^{۱۰۱۳}
(۳۲۷)	مانداپام، تامیل نادو	K ^{۱۰۱۴} پورپورالیدین Q ^{۱۰۱۵} پورالیدین ۱۰۱۶ ^۲ آیروفوبین ۱۰۱۷ ^۲ آپلیسامین	ساماپلیسیا پورپوره ^{۱۰۱۸}
(۳۲۸)	ژاپن	E-F ^{۱۰۱۹} سراتینادین F ^{۱۰۲۰} سماپلیسین A سماپلیسین	گونه سودوسراتینا ^{۱۰۲۱}
(۳۲۹)	آمریکا	C-A ^{۱۰۲۲} سویریتامید	گونه سودوزوبریتس ^{۱۰۲۳}

¹⁰⁰⁹ Crambescidin 800
¹⁰¹⁰ Crambescidin 359
¹⁰¹¹ C rambescidin acid
¹⁰¹² Fromiamycalin
¹⁰¹³ *Monanchora unguiculata*
¹⁰¹⁴ *Purpurealidin*
¹⁰¹⁵ *Purealidin*
¹⁰¹⁶ *Perophobin 2*
¹⁰¹⁷ *Aplysamine 2*
¹⁰¹⁸ *Psammaphysilla purpurea*
¹⁰¹⁹ *Ceratinadins*
¹⁰²⁰ *Psammaphysin*
¹⁰²¹ *Pseudoceratina* sp.
¹⁰²² *Suberitamide*
¹⁰²³ *Pseudosuberites* sp.

⁹⁹² *Pellynol*
⁹⁹³ *Plakohypaphorine*
⁹⁹⁴ *Plakohypaphorine*
⁹⁹⁵ 4-bromo-1H-pyrrole-3-carboxamide
⁹⁹⁶ 2-phenylacetamide
⁹⁹⁷ *Lissodendoric acid*
⁹⁹⁸ *Lissodendoryx florida*
⁹⁹⁹ *Normonanchocidin*
¹⁰⁰⁰ *M. pulchra*
¹⁰⁰¹ *Unguiculins*
¹⁰⁰² *Monanchora n. sp*
¹⁰⁰³ *Monanchomycalin*
¹⁰⁰⁴ *Monanhocidin*
¹⁰⁰⁵ *N ormonanhocidin*
¹⁰⁰⁶ *Monanchora pulchra*
¹⁰⁰⁷ *Unguiculin*
¹⁰⁰⁸ *Ptilomycalin*

⁹⁷⁶ (-)-discorhabdin
⁹⁷⁷ (+)-discorhabdin
⁹⁷⁸ (-)-2-bromo-discorhabdin
⁹⁷⁹ (-)-1-acetyl-discorhabdin
⁹⁸⁰ (+)-1-octacosatrienoyl-discorhabdin
⁹⁸¹ *Latrunculia biformis*
⁹⁸² *Leucanone*
⁹⁸³ *Naamine*
⁹⁸⁴ *Leucandra* sp.
⁹⁸⁵ *Leuchagodine*
⁹⁸⁶ *Kealiinine*
⁹⁸⁷ *Bis(naamidine J) zinc*
⁹⁸⁸ *Leucetta chagosensis*
⁹⁸⁹ (-)-calcardine
⁹⁹⁰ *Leucettamine*
⁹⁹¹ Derivative (2E, 9E)-pyronaamidine-9-(N-methylimine)

(۳۳۰)	ایرلند شمالی	کلسیکامید A و B (۲-۱) ^{۱۰۲۴} ترنس-۳، ۴-دی هیدرو هاماکانتین A (۳) ^{۱۰۲۵} ۶-برومودوکسیتوپسنتین ^{۱۰۲۶} ۶-برومتوپسنتین ^{۱۰۲۷} اسفنجین A ^{۱۰۲۸} ۲-(H۱-ایندول-۳-yl)-۲-اکسواستات متیل استر ^{۱۰۲۹} ۲-(۶-برومو-H۱-ایندول-۳-yl)-۲-اکسواستات متیل استر ^{۱۰۳۰}	اسپونگوسوریتس کلسیکولا ^{۱۰۳۱}
(۳۳۱)	کره	تاپسنتین ^{۱۰۳۲}	اسپونگوسوریتس جنیتریکس ^{۱۰۳۳}
(۳۳۲)		اسپونگوسوریتین D-A ^{۱۰۳۴} اسپونگوکرپامید B-A ^{۱۰۳۵}	گونه اسپونگوسوریتس ^{۱۰۳۶}
(۳۳۳)	جزایر والیس و فوتونا	فوتونامین ^{۱۰۳۷} دیبروموگونوآسیدین ^{۱۰۳۸} دیبروماکارتارامین ^{۱۰۳۹} منزاسیدین A ^{۱۰۴۰} هیمنیدین ^{۱۰۴۱} اوروئیدین ^{۱۰۴۲}	استیلیسا وابسته به کارتی ^{۱۰۴۳}
(۳۳۴)	مصر	(-) کلایترامید C ^{۱۰۴۴} آگلانگین ^{۱۰۴۵} (+) منزاسیدین A ^{۱۰۴۶} (-) ۳-برومو منزاسیدین D (هم گام سازی N-متیل منزاسیدین C) ^{۱۰۴۷} (+) دیبروماکالین ^{۱۰۴۸} E-دیبروموهیمنیالدرین ^{۱۰۴۹} Z-اسپونگیاسیدین D (همگام سازی آکسینوهیدانتوئین) ^{۱۰۵۰} Z-هیمنیالدرین ^{۱۰۵۱} Z-۳-بروموهیمنیالدرین (همگام سازی اسپونگیاسیدین A) ^{۱۰۵۲} ۲-دیبرومواستونسین (هم گام سازی ۲-دیبرومویدین) ^{۱۰۵۳} (±) آلفلیفرین ^{۱۰۵۴} ۳، ۴-دیبرومو-H۱-پیرول-۲-کربوآمید ^{۱۰۵۵} الدرین ^{۱۰۵۶} ۲-بروموالدرین ^{۱۰۵۷} ۴-برومو-H۱-پیرول-۲-کربامید ^{۱۰۵۸}	استیلیسا کارتتری ^{۱۰۵۹}
(۳۳۵)	فرانسه	سماپلیدین D ^{۱۰۶۰} سماپلیدین I-F آنومونی F-C ^{۱۰۶۱} N، N-دی متیل دی برومو تیرامین ^{۱۰۶۲} ۵-اسید هیدروکسی گزانتورنیک ^{۱۰۶۳} اسید گزانتورنیک ^{۱۰۶۴}	سایره آیانتلیفورمیس ^{۱۰۶۵}
(۲۲۰)	اوکیناوا	ماندامین D - C ^{۱۰۶۶}	گونه سایره ^{۱۰۶۷}

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

1039 Didebromocarteramine
1040 Manzacidin
1041 Hymenidin
1042 Oroidin
1043 *Stylissa* aff. *carteri*
1044 (-) clathramide
1045 Agelongine
1046 (+) manzacidin
1047 (-) 3-bromomanzacidin D (syn. N-methylmanzacidin C)
1048 (+) dibromophakelline
1049 E-debromohymenialdisine
1050 Z-spongiacidin D (syn. axinohydantoin)
1051 Z-hymenialdisine
1052 Z-3-bromohymenialdisine (syn. Spongiacidin A)

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

۱۰۶۸ ۱۲N- استیلپسودوسراتیدین ۱۰۶۹ ۱۲N- فرمیلپسودوسراتیدین ۱۰۷۰ ۳-دیروموسودوسراتیدین ۱۰۷۱ ۲۰-دیروموسودوسراتیدین ۱۰۷۲ ۴-پروموسودوسراتیدین ۱۰۷۳ ۱۹-پروموسودوسراتیدین ۱۰۷۴ ۱۹-دیروموسودوسراتیدین ۱۰۷۵ D-A ۱۰۷۶ تدامید	ایالت ریودوژانیرو	(۳۳۶)
تدانیفورباسین ۱۰۷۸ A و B	استرالیا	(۳۳۷)
تورکتاندرین ۱۰۸۰ A		(۳۳۸)
تولونژین ۱۰۸۲ A دی هیدروسپنجوتین ۱۰۸۳ C اسفنجین ۱۰۸۲ C دیرومودی اکسیپستین ۱۰۸۵ دراگمایدین ۱۰۸۷ G	پالانو	(۳۳۹)
	باهاما	(۳۴۰)

برخی توکسین‌ها و متابولیت‌های ثانویه استروئیدی اسفنج‌ها

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

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

1082 Tulongicin
1083 Dihydrospogotone
1084 Spogotone
1085 Dibromodeoxytopsentin
1086 Topsentia sp.
1087 Dragmacidin
1088 cornucopia

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

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

پلانکینامین‌ها

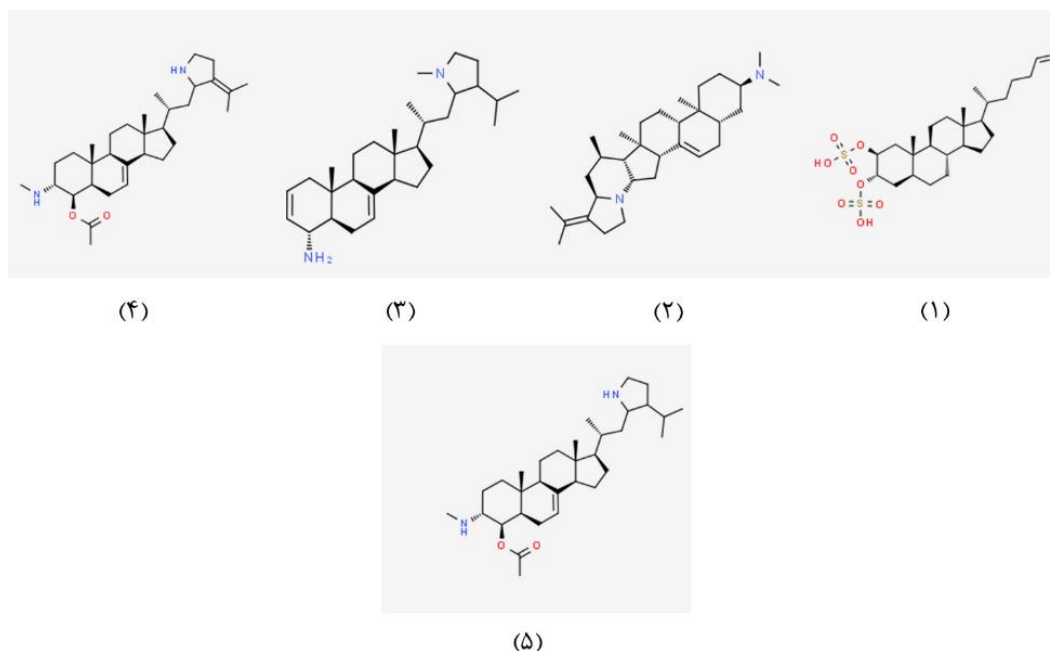
یریدلی و فاکنر (Ridley & Faulkner)، چهار آلکالوئید استروئیدی پلانکینامین‌های I-K^{۱۰۹۷} (شکل ۹-۲-۹) و دی‌هیدرو پلانکینامین K^{۱۰۹۸} (شکل ۹-۵) از اسفنج فیلیپینی کورتیکوم نایجر^{۱۰۹۹} جداسازی نمودند. این ترکیبات، سمیت سلولی قوی را در برابر رده‌های سلولی HCT-116 نشان دادند. IC₅₀ هر دو ترکیب پلانکینامین K و دی‌هیدرو پلانکینامین K معادل ۱/۴ میکرومولار و برای هر دو ترکیب پلانکینامین I و J به ترتیب ۱۰/۶ و ۶/۱ میکرومولار، نشان دادند (۳۴۹).

در مطالعه سوناسی (Sunassee) و همکاران بر روی همان اسفنج نیز آلکالوئیدهای استروئیدی پلانکینامین‌های N و O^{۱۱۰۰}، شناسایی گردیدند که برای فعالیت ضد پروليفراتیو بر روی NCI-60 نیز مورد آزمون قرار گرفتند و اثرات مهاری با میانگین مقادیر GI₅₀ به ترتیب ۱۱/۵ و ۲/۴ میکرومولار نشان دادند (۳۵۰).

ترکیبات اخیر دارای گروه‌های بسیار متفاوت از ترکیبات جانوران بالاتر هستند. بنابراین، تغییرات مدیفیکاسیون‌های استرول‌های اسفنجی ممکن است نوعی تنظیمات ساختاری برای سازگاری بهتر با سایر اجزای غشاء باشد (۳۴۴). این استروئیدهای بسیار عملکردی، به دلیل فعالیت‌های بیولوژیکی و فارماکولوژیکی، توجه قابل توجهی را به خود جلب نموده‌اند. هرباسترو^{۱۰۸۹} به دست آمده از اسفنج دیسیدئا ارباسئا^{۱۰۹۰}، یک ایکتیوتوکسیک است که شناسایی آن قدمت طولانی دارد (۳۴۵)، گزستوبرگسترو^{۱۰۹۱} به دست آمده از اسفنج‌های دریایی گونه ایرسینیا^{۱۰۹۲} و کونتینگناسترو^{۱۰۹۳} (۳۴۷) به دست آمده از اسفنج‌های دریایی پتروسیا کونتینگنا^{۱۰۹۴}، مهارکننده‌های قوی ترشح هیستامین از ماست سل‌های موش ناشی از ضد IgE، بوده و هالیستانول دی سولفات^{۱۰۹۵} (شکل ۹-۱) (۳۴۸)، از اسفنج گونه پاجاسترولا^{۱۰۹۶}، یک مهارکننده آنزیم مبدل اندوتلین هستند. نشان داده شده است که بیشتر مشتقات کلسترو^{۱۰۹۷} اکسیژن‌دار دارای فعالیت سمیت سلولی بر روی سلول‌های سرطانی انسان در شرایط آزمایشگاهی هستند.

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

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



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

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

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

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

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

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

۹-۱، دی هیدروکسی-۳- (هیدروکسی متیل) -۱۰-متوکسی دی بنزو [e] اکسپین ۱۱،۶-دیون^{۱۱۲۲} α۱۶-متیل پریگنا-۱۷، ۱۹- دی هیدروکسی- (۹،۱۱)-پوکسی-۴-آن-۳، ۱۸-دیون-۲۰-استوکسی^{۱۱۲۳} تروتونین^{۱۱۲۴}		
تاپستیاسترول سولفات^{۱۱۲۶} H.G.D برومو تاپستیاسترول سولفات^{۱۱۲۷} D کلرو تاپستیاسترول سولفات^{۱۱۲۸} D ایدو تاپستیاسترول سولفات^{۱۱۲۹} D دی کلرو تاپستیاسترول سولفات^{۱۱۳۰} D برومو کلرو تاپستیاسترول سولفات^{۱۱۳۱} D β۴-هیدروکسی هالستانول سولفات^{۱۱۳۲} C	هالیکندریا وانسوئستی^{۱۱۲۵}	
(۳۵۸)	ویتنام	
(۳۵۹)	چین	داکتیلوسپونجیا الگانس^{۱۱۳۳}
(۳۶۰)	اندونزی	کلاتریا^{۱۱۳۷}
(۳۶۱)	چین	نئوپتوزیا چالیفونرمیز^{۱۱۳۴}

لاکتونہا

لاکتون‌ها، استرها‌های حلقوی هستند که گروه الکل و استر را در یک حلقه تجمع نموده‌اند. در طبیعت، حلقه‌های لاکتون به‌طور گسترده به‌عنوان واحدهای سازنده ترکیباتی چون اسکوریبک اسید، هورمون اسپرونولاکتون، آنزیم اکوناز، انتقال دهنده‌های عصبی (بوتیرولاکتون، آورمکتین)، آنتی‌بیوتیک (ماکرولید مانند اریترومایسین، آمفوتریسین B)، داروهای ضدسرطان (ورنولین، اپوتیلون‌ها)، فیتواستروژن‌ها (رزورسیلیک اسید لاکتون، گلیکوزیدهای قلبی) شناخته شده‌اند. برخی ترکیبات لاکتونی در موجودات دریایی از ترکیبات متداول با فعالیت ضد توموری چشمگیر می‌باشند (۱۸۷ و ۳۶۲).

تورکتاندرولها و یالاٹولها

در یک مطالعه، تمام تورکتاندرول‌های (A-E)^{۱۱۴۷} (شکل ۳-های ۵-۱-۱۰)، پالائولید^{۱۱۴۸} (شکل ۶-۱۰) و پالائولول^{۱۱۴۹} (شکل ۷-۱۰)، از نظر فعالیت ضد پرولیفراتیوی در مقابل ۱۲ رده سلول سلول تومور انسانی مورد آزمایش قرار گرفتند. پالائولول در برابر تمام رده‌های سلولی آزمایش شده به جز سرطان ریه سلول غیر کوچک A549 با مقادیر IC₅₀ در محدوده ۱/۷-۱/۲ میلی‌مولار فعال و پالائولید فعالیت کمتری را نشان داد. تورکتاندرول‌های (A-E) نیز در برابر رده‌های سلولی مورد آزمون (فقط با IC₅₀ بین ۷۰-۱۰۰ میلی‌مولار) دارای سمیت سلولی ضعیف بود. نتایج نشان دادند که علاوه بر گروه ۱۶-هیدروکسیلا، وجود

1140 3 β -(hydroxymethyl)-A-nor-5 α -cholest-
15-ene
1141 3 β -(hydroxymethyl)-A-nor-5 α -choles-
tane
1142 *Neopetrosia chaliniformis*
1143 Xidaosterol
1144 Sitostenone
1145 (24 R)-24-ethylcholest-4-en-3,6-dione
1146 6-hydroxystigmast-4-en-3-one
1147 Thorectandrols A-E
1148 Palauolide
1149 Paluolol

1132 4 β -hydroxyhalistanol sulfate
1133 *Dactylospongia elegans*
1134
(3S,5R,9R,10S,13R,17R,20R,24S,22E)-
ergosta-6,8,22-triene-3,25-diol
1135 (3S,5R,9R,10S,13R,17R,20R,24S,22E)-
ergosta-6,8,22-triene-25-ol-3-sulfonate
1136 5 α ,8 α -epidioxy-cholest-6-en-3 β -ol
1137 Clathria
1138 3 β -(butyryloxymethyl)-A-nor-5 α -cho-
lestane
1139 3 β -(acetoxyethyl)-A-nor-5 α -choles-
tane

1122 1,9- dihydroxy-3-(hydroxymethyl)-10-
1123 methoxydibenz[o,b]joxepine6,11-dione
1124 16a-methylpregna-17a,19-dihydroxy-
1125 (9,11)-epoxy-4-ene-3,18-dione-20-acetoxy
1126 (13
1127 Terretonin
1128 *Halichondria vransoesti*
1129 Topsentiasterol sulfate
1130 Bromotopsentiasterol sulfate
1131 Chlorotopsentiasterol sulfate
1132 Iodotopsentiasterol sulfate
1133 Dichlorotopsentiasterol sulfate
1134 Bromochlorotopsentiasterol sulfate

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

کوشیکامیدها

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

پتروساسپونگیولیدها

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

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

لاترونکولین‌ها^{۱۱۶۱}

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

¹¹⁵⁰ Koshikamides A1, A2

¹¹⁵¹ Theonella sp

¹¹⁵² Koshiki-jima

¹¹⁵³ Koshikamide B

¹¹⁵⁴ Peptide lactone

¹¹⁵⁵ Nd-carbamoylasparagine

¹¹⁵⁶ 2-(3-amino-2-hydroxy-5-oxopyrrolidin-2-yl) propionic acid

¹¹⁵⁷ Petrosaspongiolide

¹¹⁵⁸ Cheilantane Sesterterpene Lactones

¹¹⁵⁹ Dactylospongia

¹¹⁶⁰ Petrosaspongia nigra

¹¹⁶¹ Latrunculin

¹¹⁶² Latrunculia magnifica

¹¹⁶³ Cacospongia mycofijiensis

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

بسیاری از گاستروپودهای نودیپرانچ، ضمن تغذیه با برخی اسفنج‌ها، از برخی توکسین‌های آن‌ها به‌عنوان وسیله دفاعی خود استفاده می‌نمایند. در بررسی و جداسازی ترکیب سمی لاترونکولین A، از پنج گونه نرم‌تن از جنس کرومودوریس^{۱۱۶۴}، نشان داده شد که لاترونکولین A فقط در لبه گوشته (متل) آن‌ها که مخزن ذخیره‌سازی متابولیت‌های ثانویه است یافت می‌شود. جهت محافظت جانور در برابر سمیت این ترکیب که برای اهداف دفاعی استفاده می‌شود، لاترونکولین A در لبه گوشته تجمع می‌یابد (۳۷۲). لاترونکولین A، موجب دیپلاریزاسیون تخمک‌های ستاره دریایی استروپکتین ارانسیاکوس^{۱۱۶۵} شده است (۳۷۳). فعال‌سازی اووسیت‌ها توسط این توکسین، قبلاً نیز گزارش گردیده بود (۳۷۴). بر اساس مطالعه تراشیتا (Terashita) و همکاران، لاترونکولین A می‌تواند با مهار آرام پلیمریزاسیون اکتین، میزان زاد و ولد موش‌های کلون شده را بهبود بخشد و پروتکل انتقال هسته‌ای را تسهیل نماید (۳۷۵). به‌علاوه، بهبود رشد جنین موش‌های کلون شده سلول سوماتیک توسط لاترونکولین A همراه با ویتامین C نیز دیده شده است (۳۷۶).

در مطالعه سید (Sayed) و همکاران، مشخص گردید که لاترونکولین‌های A و B (شکل ۱۳-۱۰) ماکرولیدی از اسفنج نگومباتا مگنیفیکا^{۱۱۶۶}، دریای سرخ، به‌طور برگشت‌پذیر به مونومرهای اکتین پیوند یافته و با تشکیل یک کمپلکس با G-اکتین^{۱۱۶۷}، موجب اختلال در پلیمریزاسیون می‌شوند. میکروفیلانمنت پروتئین اکتین، مسئول چندین عملکرد اساسی، همچون سیتوکینز و مهاجرت سلولی است. لاترونکولین A دارای یک فعالیت ضدتهاجمی قوی علیه سلول‌های سرطان پروستات بسیار متاستاتیک انسانی PC-3M در یک روش ماتریژل^{۱۱۶۸} در محدوده غلظت ۵۰ نانومولار تا ۱ میکرومولار است. لاترونکولین A، با غلظت ۵۰۰ نانومولار موجب کاهش ۳ برابری تجزیه و مهاجرت سلولی اسفروئیدهای PC-3M-CT شده است. همچنین، لاترونکولین A، با IC₅₀ حدود ۶/۷ میکرومولار، فعال‌سازی HIF-1 ناشی از هیپوکسی را در سلول‌های تومور پستان سرکوب می‌نماید (۳۷۷).

همچنین در یک مطالعه مقایسه‌ای، برای درمان شیمیایی رده‌های سلولی RMS انسانی و موشی با بورتزومیب^{۱۱۶۹}، UA62784، لاترونکولین A و سورافنیب^{۱۱۷۰} نشان داده شد که غلظت‌های EC₅₀ تقریبی ۳۰-۱۵ نانومولار برای بورتزومیب، ۸۰-۲۵ نانومولار برای UA62784 و ۲۲۰-۸۰ نانومولار برای لاترونکولین A، موجب مهار رشد سلول‌ها می‌شوند. لاترونکولین A با اختلال بیشتری در اسکلت سلولی اکتین و کاهش فسفوریلاسیون ERK1/2 همراه بود. مطالعه آن‌ها نشان داد که اختلال اسکلت سلولی^{۱۱۷۱} اکتین در سلول‌های سارکوما توسط

¹¹⁶⁴ Chromodoris
¹¹⁶⁵ Astropecten aranciatus
¹¹⁶⁶ Negombata magnifica
¹¹⁶⁷ G-actin
¹¹⁶⁸ Matrigel
¹¹⁶⁹ Bortezomib
¹¹⁷⁰ sorafenib
¹¹⁷¹ Cytoskeleton

لاترونکولین A، با کاهش رشد سلول RMS همراه بوده است (۳۷۸). قبلاً پیشنهاد شده بود که لاترونکولین A، یک بازدارنده پلیمریزاسیون اکتین، شروع آنافاز را با ایجاد تغییر جهت اسپیندل در فسیون مخمر به تأخیر می‌اندازد. میدو و مایلار (Meadows & Millar)، نشان دادند که لاترونکولین A با برهم زدن ثبات میکروتوبول بین قطبی، شروع آنافاز را به تأخیر می‌اندازد (۳۷۹). در مطالعات دیگری نیز مکانیسم اثر این توکسین بر اکتین مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۳۸۰ و ۳۸۱). در مطالعه لئو (Liu) و همکاران، دوز پایین لاترونکولین A موجب مهار تغییرات ناشی از دگرامتازون در اسکلت سلولی اکتین شده و بیان پروتئین ماتریکس خارج سلول را در سلول‌های شبکه‌ای ترابکولار انسانی^{۱۱۷۲} تغییر می‌دهد (۳۸۲).

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

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

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

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

¹¹⁷² Human Trabecular Meshwork Cells

¹¹⁷³ Pap1p AP-1-like transcription factor

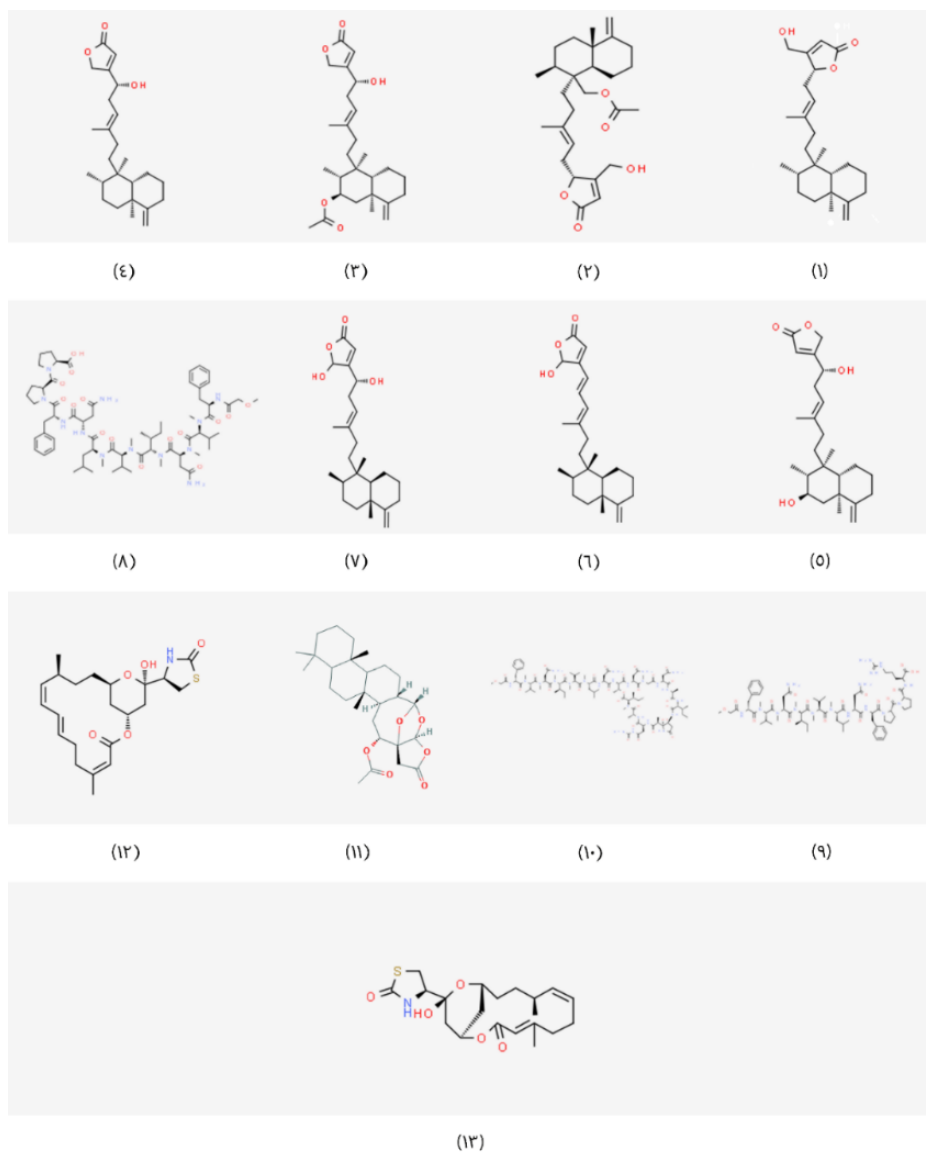
¹¹⁷⁴ Imp1p α -importin

¹¹⁷⁵ Caf5p efflux pump

¹¹⁷⁶ Perturbations

¹¹⁷⁷ Calcineurin Inhibitor Ascomycin

¹¹⁷⁸ Latrunculin-Like



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

انجام شده بین سال‌های ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱ آورده شده‌اند.

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

جدول ۶) برخی لاکتون‌های استخراج شده از اسفنج‌های دریایی و یا همزیست‌های آن‌ها در مطالعات انجام شده در سال‌های ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱			
گونه اسفنج	ترکیب	محل نمونه برداری	منبع
گونه دیسیدیا	A-B ^{۱۱۷۹} دیسیدالاکتون	استرالیا	(۱۰۰)
لاتریا پروسرا ^{۱۱۸۱}	B-A ^{۱۱۸۰} پروسرولید	هند	(۳۸۸)
گونه دیسکودرمیا ^{۱۱۸۳}	H ^{۱۱۸۲} استاللتونید	چین	(۳۸۹)
	لاکتون اسید n-بوتیل استر ^{۱۱۸۲} ۴-متوکسی لاکتون اسید n-بوتیل استر ^{۱۱۸۵} لاکتون دی اسید V-O-n-بوتیل استر ^{۱۱۸۶} لاکتون دی اسید ^{۱۱۸۷} (S ^۳) - سیس-رزورسیلاید ^{۱۱۸۸} (S ^۳ , S ^۷)-V-هیدروکسی رورسیلاید ^{۱۱۸۹} (S ^۳ , S ^۷)-V-متوکسیسورسیلاید ^{۱۱۹۰} (S ^۳ , S ^۷)-V-O-n-بوتیل رسورسیلاید ^{۱۱۹۱} تالارودیلاکتون ^{۱۱۹۲} B-A تالومارین ^{۱۱۹۳} B-A آسپرژیلومارین ^{۱۱۹۴} A	مدیترانه‌ای	(۳۹۰)
قارچ گونه پنی سیلیوم LS54 جدا شده از گونه هالیکلونیا	پنسیلیلاکتون ^{۱۱۹۵} A روگولوسین ^{۱۱۹۶} A	چین	(۳۹۱)

آروماتیک‌ها

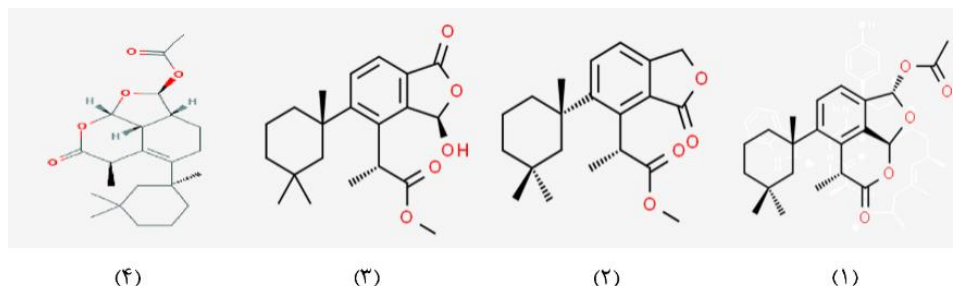
آروماتیک‌ها، دسته وسیعی از ترکیبات را تشکیل می‌دهند که شامل بنزن و ترکیباتی هستند که از نظر رفتار شیمیایی مشابه بنزن می‌باشند. فزون بر بنزن و ترکیبات هم خانواده آن مثل نفتالین و آنتراسین، مواد دیگری نیز وجود دارند که به ظاهر هیچ شباهتی به بنزن ندارند ولی رفتاری مشابه بنزن دارند. برخلاف آلکن‌ها و آلکین‌ها،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

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

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

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

میدهد. این می تواند به دلیل صلبیت زیاد سیستم حلقه
 فوروپیرانون باشد که در آپلی سولفورین به یک حلقه بنزن
 در غلظت های میکرومولار و بدون سمیت سلولی) نشان



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

جدول ۷) برخی ترکیبات آروماتیک استخراج شده از اسفنج های دریایی و یا همزیست های آن ها، موجود در مطالعات انجام شده در سال های ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱			
گونه اسفنج	ترکیب	محل نمونه برداری	منبع
قارچ پنسیلیوم سیترونیوم SCSIO 41017	زروسیتترین A ^{۱۱۹۷} زروسیتترینیک اسید A ^{۱۱۹۸}	چین	(۳۵۷)
قارچ استاکیلیدیم دو رنگ 293K04 جدا شده از گونه کایسپونجیا	ماریلین A1/A2 ^{۱۱۹۹}	استرالیا	(۱۷۸)
قارچ گونه فوزاریوم KJMT.FP.4.3 جدا شده از گونه گزستوسپونجیا	کاریمونون رودولامپروترین ^{۱۲۰۰} O-۷-متیل رودولامپروترین ^{۱۲۰۱} O-۶-متیل SMA93 ^{۱۲۰۲} اسید تریسینونیک ^{۱۲۰۳} سیکلونودیول ^{۱۲۰۴}	اندونزی	(۳۹۳)
گونه میرمکیدرما ^{۱۲۰۵}	۱- (۲،۴-دی هیدروکسی-۵-متیل فنیل) اتان-۱-وان ^{۱۲۰۶} ۲- (۵،۷-دی-متیل هگزا-۱-۴-دی انیل)-۵- متیل بنزن-۱-۴-دی اول ^{۱۲۰۷} ۶- (۳-هیدروکسی-۶-متیل-۱،۵-هپتادین-۲-یل)-۳-متیل بنزن-۱،۴-دیول ^{۱۲۰۸} ۴-هیدروکسی-۳،۷-دی متیل-۷- (۳-متیل بوت-۲-آن-۱- یل) بنزوفوران-۱۵-وان ^{۱۲۰۹} ۱،۸-اپوکسی-۱- (۶) ۲،۴،۷،۱۰،۱۴-تتراهیدروپتان-۴-اول ^{۱۲۱۰} ۶- (۲-متوکسی-۵-متیل هپت-۴-آن-۲-یل)-۳-متیل بنزن- ۱،۴-دیول ^{۱۲۱۱} ۹- (۳،۳-دی متیل اکسیران-۲-یل)-۱،۷-دی متیل-۷-کرومن- ۴-اول ^{۱۲۱۲}	(۳۹۴)	
قارچ گونه آسکومیکوتا ^{۱۲۱۳} VK1	(R۳) - (۵،۳-دی هیدروکسی فنیل) بوتان-۲-وان ^{۱۲۱۴} AGI-7 سسکاندالین B- ۴-هیدروکسی بنزالدهید ^{۱۲۱۵} اسید هیدروکسی سایدونیک ^{۱۲۱۶}	ویتنام	(۳۹۵)

¹²¹¹ 6-(2-methoxy-5-methylhept-4-en-2-yl)-3-methylbenzene-1,4-diol
¹²¹² 9-(3,3-dimethyloxiran-2-yl)-1,7-dimethyl-7-chromen-4-ol
¹²¹³ Ascomycota sp.
¹²¹⁴ (3R)-(3',5'-dihydroxyphenyl)butan-2-one
¹²¹⁵ 4-hydroxybenzaldehyde
¹²¹⁶ Hydroxysydnic acid

¹²⁰⁶ 1-(2,4-dihydroxy-5-methylphenyl)ethan-1-one
¹²⁰⁷ (1)-2-(1',5'-dimethylhexa-1',4'-dienyl)-5-methylbenzene-1,4-diol
¹²⁰⁸ 6-(3-hydroxy-6-methyl-1,5-heptadien-2-yl)-3-methylbenzene-1,4-diol
¹²⁰⁹ 4-hydroxy-3,7-dimethyl-7-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzofuran-15-one
¹²¹⁰ 1,8-epoxy-1(6),2,4,7,10-bisaborpentaen-4-ol

¹¹⁹⁷ Xerucitrinin
¹¹⁹⁸ Xerucitrinic acid
¹¹⁹⁹ Mariline A1/A2
¹²⁰⁰ Rhodolamprometrin
¹²⁰¹ 7-O-methylrhodolamprometrin
¹²⁰² 6-O-methylSMA93
¹²⁰³ Tricinonic acid
¹²⁰⁴ Cyclonerodiol
¹²⁰⁵ Myrmekioderma sp.

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

تضاد منافع

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

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

نتیجه‌گیری

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

References:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Review Article

Sea God- Sponges: Toxins and Secondary Metabolites

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

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

(Received 9 Apr, 2021)

Accepted 23 Aug, 2021)

Abstract

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

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

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

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

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

©Iran South Med J. All right reserved

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

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

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

*ORCID: 0000-0002-3932-6978

**ORCID: 0000-0002-1785-0883

Website: <http://bpums.ac.ir>

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