



## سموم و خواص دارویی شاخه سنیداریا

\*<sup>۱</sup> زهرا امینی خوئی

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

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

### چکیده

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

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

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

سنیداریاها در آب‌های شور و در اعمق متفاوت زندگی می‌کنند؛ در حالی که تنها ۴۰ گونه آن‌ها که اکثرآ هیدرروزواها هستند، در آب‌های شیرین زندگی می‌کنند (۴). علی‌رغم تفاوت‌های زیاد در اندازه، سمیت، زیستگاه و ریخت‌شناسی، وجود مشترکی نیز در این گروه وجود دارد. ساختار دو لایه‌ای اکتودرم و اندودرم به همراه ماتریکس مزوگلیا، سیستم عصبی- عضلانی و سیستم‌های حسی، از ویژگی‌های مشترک این گروه می‌باشد. سنیداریاها، دارای رنگ‌های روشن و غنی از مواد غذایی هستند. وجود ترکیبات سمی در بدن این موجودات، احتمال شکار شدن آن‌ها توسط دیگر موجودات را پایین می‌آورد. از طرف دیگر از این ترکیبات سمی برای به دام انداختن شکار استفاده می‌شود (۵ و ۶).

### تکامل نزادی مرجان‌ها

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

### زهر سنیداریاها، زهر باستانی

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

### مقدمه

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

### شاخه سنیداریا

شاخه سنیداریا، یکی از بزرگ‌ترین و متنوع‌ترین گروه‌های بـ مهره دریایی هستند. این گروه شامل بیش از ۱۰۰۰۰ گونه است (۳). اندازه این جانوران می‌تواند از ۱ سانتی‌متر در *Hydra spp* تا ۲ متری در عروس دریایی (*Cyanea capillata*) (یا شیری یا ژله مو) متغیر باشد. میزان خطر و سم این موجودات برای انسان نیز بسیار متغیر است. از گونه‌های کاملاً بـ خطر تا گونه‌های بسیار خطرناک مانند عروس دریایی جعبه‌ای استرالیایی (*Chironex fleckeri*) که تنها تماس کوتاه تانتاکول‌های آن با انسان باعث مرگ می‌شود. بیشتر

است که رشته‌های مسلح شده در آن جای گرفته‌اند. این اندامک‌های ویژه در سلول‌های خاصی به نام سنیدوپلاست شکل گرفته و ترشحات آن‌ها از دستگاه گلزاری منشاء می‌گیرد (۱۲). نماتوسيت‌ها قبل از مهاجرت به سطح تاناكول‌ها تغیيرات ساختاری بيشتری را متحمل می‌شوند. نماتوسيت‌های نفوذی در همه مرجان‌ها يافت می‌شوند و از نظر مورفولوژیکی و عملکرد بسیار متنوع‌اند. آن‌ها اولين سلاح برای به دام انداختن صید می‌باشند. نماتوسيت‌ها دارای کپسول‌های حاوی سم هستند که اين سم از ترکييات متفاوت و پيچيده‌ای ساخته شده است. اگر چه سوموم نوروتوکسين از اندام‌های ديگر نيز قابل ترشح است. بيشتر مطالعات توکسيکولوزی بر روی آنتوزواها و بهطور ویژه در شقاييق‌های دريابي صورت گرفته است (۱۰ و ۱۳). قسمت اعظم سم سينيداريها، يك مخلوط پيچيده از سم به همراه پلي‌پيتدهای آنتى زن و آنزيم‌های با وزن مولکولي متفاوت است که ممکن است پاتوژن انساني باشند. اين سموم عموماً يك يا چند فعالیت بیولوژیك زير را تحت تأثير قرار می‌دهند.

۱. تأثير مایوتوكسیک بر روی قلب ۲. پرخونی عروق ریوی ۳. پرخونی عروق قلبی ۴. نکروزهای پوستی ۵. اثر هموليتیک ۶. اثر نوروتوکسیک. همه اين فعالیت‌های بیولوژیك می‌توانند با واکنش‌های حساسیت شدید همراه شده و در بعضی موارد منجر به مرگ انسان شوند (۱۴).

### مکانیسم اثر سم

مکانیسم تخلیه نماتوسيت‌ها در پاسخ به محرك‌های خارجي (مکانيكی و شيميائي) هنوز كاملاً شناخته شده نیست. تنها نظريه تشن اسمزي بيان می‌کند که هر گاه نماتوسيت در معرض محلول خارجي و پس از آن

شکار و دفع خطر شکارچيان بسيار پيچيده‌تر از خود هستند. اين توانمندي در آن‌ها به دليل دارا بودن نماتوسيت‌های ویژه و پيچيده و سومومی مانند آنزيم‌ها، توکسين‌های منفذ‌ساز و نوروتوکسين‌ها می‌باشد (۹ و ۱۰). آنزيم‌ها، شامل پروتئين‌های ليبوليتیک و پروتولیتیک هستند که بافت شکار را کاتابوليزه می‌کنند. توکسين‌های منفذ‌ساز، در غشاء سينيداريها منفذ بزرگ ايجاد کرده و از طريق ليز اسمزی باعث مرگ سلول می‌شوند. نوروتوکسين‌ها، فعالیت کانال‌های یونی را اغيرليش تغيير می‌دهند. علاوه بر اين بعضی از سوموم سينيداريها حاوي آمين‌های بيوژنيک مانند سروتونين، هيستامين، باندوzin (Bunodosine) هستند که باعث گشادشدن عروق ميزبان می‌شوند. سистем حمله و دفاع در سينيداريها بسیار سريع و كارآمد است و در بعضی موارد حتی در چند دققه تا يك ساعت ممکن است باعث مرگ انسان شود. پيچيدگی ترکييات سوموم اين جانوران نشان دهنده تاریخچه تکاملی باستانی سم در اين جانداران است. بنابراین، اين سموم ارزش بالايي برای تولید دارو و درمان بیماری‌ها دارند (۱۱).

### سيستم انتقال سم در سينيداريها

نماتوسيت‌ها سامانه منحصر به فردی هستند که در شاخه سينيداريها يافت می‌شوند. هر نماتوسيت شامل کپسولی پر از مایع است که حاوی يك رشته بوده و در زمان تحريك پرتاپ می‌شود. نماتوسيت‌ها، شامل عناصر ساختاري و ترکيب‌های فعال زیستي و سم هستند. اين سистем برای فریب، به زانو در آوردن و هضم طمعه و همچنین برای پیشگیری و دفع شکارچيان و رقبا مورد استفاده قرار می‌گيرند (۹). نماتوسيت‌ها در قسمت‌های مختلف بدن سينيداريها پراکنده شده‌اند. سينيدوسيت‌ها، شامل يك لوله تو خالي

شامل آراشیدونیک اسید و لیزوفسفولیپید (lysophospholipid) را تولید می‌کند (۱۴ و ۲۲). این واکنش به طور معمول در بافت پستانداران برای عملکردهایی مانند کاتابولیسم چربی، التهاب، انتقال سیگنال و بازسازی فسفولیپید صورت می‌گیرد. خاصیت سم زایی PLA2 در سنیداریها برای دفاع و بی‌تحرک کردن و هضم طعمه به کار می‌رود (۲۳).

### Metalloproteases

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

### Pore forming toxins (PFTs)

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

کاتیون‌های کپسول قرار می‌گیرد فشار اسمزی مایع درون کپسول به طور موقت افزایش می‌یابد. تفاوت فشار اسمزی بین دیواره کپسول و رسیدن آن به آستانه بحرانی باعث تخلیه نماتوسمیت‌ها می‌شود (۱۵-۱۷). مشخصات ظاهری و تفاوت‌های نماتوسمیت‌ها فاکتور مناسبی برای رده‌بندی و تمایز گونه‌های نزدیک به هم می‌باشد. به عنوان مثال، وجود اسپوروسیت‌ها مشخصه گروه آنتوزوا می‌باشد. علاوه بر آن فراوانی نسی ا نوع نماتوسمیت‌ها همراه با تغییر در اندازه بدن در چندین جمعیت ممکن است با فاکتورهای محیطی مانند اکوسیستم و اندازه طعمه ارتباط داشته باشد (۱۸).

**ترکیبات سم در سنیداریها**  
از اوایل قرن ۲۰، آزمایشات و مشاهدات کلینیکی در مورد تنوع سوم سنیداریها انتشار یافت. ترکیبات سم، از مولکول‌های کاملاً غیرپروتئینی تا پروتئین با وزن بالا متغیر است. جالب است که بعضی ترکیبات سوم مانند آرسنال که در حیوانات دیگر دیده می‌شوند، در سم سنیداریها نیز وجود دارند. مهم‌ترین مثال قابل توجه پپتیدهای کونتر هستند که در شاقیق‌های دریایی، مارها، حشرات، عقرب‌ها، عنکبوت‌ها، لاکپشت‌ها نیز وجود دارند (۱۹) مثال دیگر، سوم مسدود کننده کانال‌های پتانسیم Kv1 هستند. همان طور که ذکر شد سوم مرجان‌ها شامل آنزیم‌ها، توکسین‌های منفذساز و نوروتوکسین‌ها است (۲۰).

### آنزیم‌ها

#### فسفولیپاز A2

فعالیت فسفولیپاز در تانتاکول‌های هموژنیز شده سنیداریها آنتوزوا، اسکیفوزوا، هیدروروزوا و کوبوزوا مشاهده شده است (۲۱). این آنزیم باند sn-2 acyl گلیسروفسفولیپید را هیدرولیز کرده و اسیدهای چرب

خانواده از توکسین‌ها به‌طور اختصاصی بافت خاصی از مهره‌داران را هدف قرار می‌دهند (۳۴).

### ۳- سم‌های هیدرالیزین Toxins

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

### ۴- کمپلکس پروفورین مهاجم غشاء Membrane Attack Complex-Perforin

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

### نوروتوکسین‌ها Neurotoxins

نوروتوکسین‌های سینداریاها (توکسین کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ) گروهی از پیتیدها با وزن مولکولی پایین هستند. این گروه بیشتر در شقایق‌های دریایی تولید می‌شوند و نقش بسیار مهمی در بی حرکت کردن طعمه این جانوران ایفا می‌کنند (۳۶). این گروه، از طریق تغییر دریچه کانال سدیم و یا مسدود کردن دریچه کانال پتانسیم در غشاء‌های تحريك‌پذیر و تحريك ناپذیر اعصاب حسی، قلب و ماهیچه‌های اسکلتی پتانسیل عمل را

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

### ۱- اکتینوپورین‌ها Actinoporins

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

### ۲- سم‌های عروس دریایی Toxins

این گروه از توکسین‌ها، ابتدا از عروس دریایی کوبوزوا، *Carybdea alata* با نام CAH1 و یا CaTX-A/B جداسازی شدند (۳۲). در CrTX-A/B نیز با نام *Carybdea rastoni* گزارش شدند (۳۳). اعضاء این گروه دارای مولکول‌های پروتئین پایه با وزن مولکولی ۴۰ تا ۴۶ کیلو Dalton هستند که دارای فرم  $\alpha$  و  $\beta$  می‌باشند. مکانیسم فرضی این گروه شکل گیری منافذ با الیگومریزاسیون چندین آلفا هلیکس آب دوست و آب گریز در ناحیه N-terminal است که در نتیجه تغییر در غشاء پلاسمما و مرگ سلولی را باعث می‌شود نکته جالب این است که اعضاء این

که از سم شقایق‌های دریابی *Heteractis crispa* جداسازی شد. این ترکیب نوروتوكسین جدید، یکی از آمید بخش‌ترین مدل‌ها برای طراحی نسل جدیدی از داروهای مسکن است (۴۱).

### ترکیبات زیست فعال غیرپروتئینی

#### *Non-Protein Bioactive Components*

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

Caissarone، نیز که یک پورین چهار تایی است از شقایق دریابی *Bunodosoma caissarum* و از طریق استخراج کل بدن در استون جداسازی شده است (۴۶). پالی توکسین (Palytoxin)، یک توکسین بسیار قوی غیر پروتئینی است که معمولاً از مرجان‌های نرم راسته *Zoantharia* و به ویژه دو جنس *Zoanthus* و دریابی شقایق

طولانی می‌کنند. این امر باعث می‌شود سلول‌ها بیش فعال شده و حجم زیادی انتقال دهنده عصبی در سیناپس آزاد کنند. بعضی از نوروتوكسین‌های پلی‌پپتید سنیداریاها، گیرنده‌های وانیلوئیدی نوع ۱ (TRPV1)Vanilloid Receptor ۱ یونی acid-sensing ion channel ۳ (ASIC3) مسبب ایجاد و انتقال درد هستند را مهار می‌کنند. بنابراین، این پپتیدها ابزاری امیدوار کننده برای داروهای جدید مسکن می‌باشند (۴۸).

### پپتیدهای غنی از سیستئین Peptides(SCRIPs)

پپتیدهای غنی از سیستئین، یک گروه تازه کشف شده از نورون‌توكسین‌ها می‌باشند که از اکتودرم مرجان‌های آبسنگ‌ساز *Acropora millepora* گزارش شدند. این گروه اولین خانواده پپتیدهای نوروتوكسین هستند که از مرجان‌های راسته Scleractinia جداسازی شدند (۴۹).

### Mهار کننده‌های ASIC Inhibitors

ASIC، کanal‌های انتخابی سدیم هستند که در سیستم نورون‌های محیطی قرار دارند. اخیراً گزارش شده است که یک پپتید جدید با نام ۹a-1 π-AnmTX Ugr از سم شقایق دریابی *Urticina grebelnyi* کanal‌های مهار ASIC را هدف قرار می‌دهد (۴۰).

### Mهار کننده‌های TRPV1

TRPV1، کanal‌های کاتیونی غیرانتخابی هستند که در سیستم نورون‌های محیطی و مرکزی قرار دارند. این گروه در زمان تحریک التهابی پاسخ‌های نورونی ایجاد می‌کنند. این گروه یکی از مهم‌ترین مولکول‌های تحریک کننده درد می‌باشند. اولین پپتید مهار کننده TRPV1، ترکیب (APHC1) τ-SHTX-Hcr2b بود

مقابل تماس با گروههایی مانند، عروس‌های دریایی و شقایق‌های دریایی باعث درد بسیار شدید و آسیب بافتی و در مواردی حتی ایست قلبی و مرگ می‌شود. سم این جانوران خطیرناک بافت‌های مانند اپیدرم، درم، عروق، سیستم لنفوцитی و در بعضی موارد ساختار زیر جلدی و عضلانی را هدف قرار می‌دهد (۴۴) و باعث ایجاد پاسخ‌های ایمنی سریع و یا تأخیری می‌شود (۵۴). نشانه‌های آسیب دیدگی با سم بستگی به محتویات سم، حجم تزریق سم، سلامت بیمار و زمان تماس تانتاکول با پوست دارد (۴۴). یکی از مهم‌ترین مراحل درمان انسان آسیب دیده، استفاده از محلول‌هایی مانند اوره، آب دریا و سرکه برای ممانعت از ورود بیشتر نماتوسمیت است و همچنین باید سعی شود تا تانتاکول‌های باقی مانده بر روی پوست فرد زخمی از بدن فرد جدا شود. برای برداشتن نماتوسمیت‌های غیرفعال و تانتاکول‌های چسبیده بر روی بدن و کاهش درد نیز می‌توان از آب دریا، سرکه و یا اوره استفاده کرد (۵۵ و ۵۶).

### سلاح‌های قدیمی برای جنگ‌های جدید

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

### کلاس آنتوزوا Class Anthozoa

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

*Radianthus macrodactylus* جداسازی شده است (۴۷). واکنش پالی توکسین با پمپ سدیم و پتانسیم ATPase در هر بافت تحریک‌پذیر باعث انتقال غیرفعال می‌شود که باعث می‌شود یون‌های پتانسیم به خارج و یون سدیم به داخل جریان یافته و غشاء شدیداً دپلاریزه و بافت منقبض می‌شود (۴۷ و ۴۸). پالی توکسین‌ها، فعالیت ضد سلطانی در برابر سلول‌های سلطانی سر و گردن از خود نشان می‌دهند (۴۹). مکانیسم این عمل از طریق از بین بردن رشته‌های اکتین و آپوپتوز است. بر عکس، پالی توکسین‌ها با اختلال در تنظیم سیگنال‌های سلولی می‌توانند عامل گسترش تومورها باشند (۵۰).

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

Equistatin مهار کننده قوی پروتیناز papain-like cysteine کاتپسین D است. بیان و ترشح زیاد کاتپسین D در سلول‌های سلطان پستان مشاهده شده است (۵۲). اخیراً فعالیت آنتی‌بوتیریل کولین استراز (antibutyrylcholinesterasic) در سم خالص استخراج شده از تانتاکول‌های عروس دریایی مدیترانه‌ای Pelagia noctiluca مشاهده شد. مهار بوتیریل کولین استراز در سیستم اعصاب مرکزی برای درمان بیماری آنرا مفید است (۵۳).

خوشبختانه، سم بسیاری از سینیداریها قادر به نفوذ به پوست انسان نمی‌باشد. علاوه بر این، نیش بسیاری از گونه‌ها قادر به سوراخ کردن بافت انسان نیست و تنها یک التهاب ناچیز و یا احساس سوزش ایجاد می‌کند. در

جداسازی شده از *Xenia novaebrittanniae* فعالیت ضد میکروبی در غلظت ۱/۲۵ میلی گرم در میلی لیتر در برابر *Escherichia coli ATCC* و *Escherichia coli ATCC* میلی لیتر در برابر *Bacillus subtilis*. Blumiolide C دارد (۷۳).

یک دی ترپنیوئند از *Xenia blumi* است که فعالیت سمی قوی در برابر سلول‌های لنفوسيتیک موش و روده بزرگ انسان نشان داد (۷۴).

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

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

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

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

**راسته Alcyonacea (مرجان‌های نرم)**

مرجان‌های نرم منبع غنی از متابولیت‌های ثانویه، مانند دیترپن‌ها (diterpenes)، سزکوبی‌ترپن (sesquiterpenes)، فوران (furanoditerpenes)، کاپنیلین‌ها (capnellenes) و استروئیدها (steroids) هستند. از مرجان‌های نرم *Sinularia Lobophytum* هستند. از مرجان‌های نرم *Capnella*, *Sarcophyton*, *Dendronephthya* و *Capnella imbricate* فعالیت سیتوکسیک (۶۴) و ضد التهابی (۶۶ و ۶۷)، ضد سرطانی (۶۸ و ۶۹)، ضد میکروبی (۷۰) گزارش شد. مرجان‌های نرم، خانواده *Nephtheidae* به دلیل دارا بودن ترکیبات سزکوبی‌ترپن و کاپنیلین معروفند. بعضی *Capnella* فعالیت ضدالتهابی و دی‌هیدروکسی کاپنیلین (capnell-9(12)-ene-8 $\beta$ ,10 $\alpha$ -diol) استخراج شده از *Dendronephthya rubeola* فعالیت خوبی در برابر رده سلولی فیبروبلاست موش (L-929, GI50 6.8  $\mu$ M/L) نشان می‌دهند (۶۳).

*Nephthea chabroli chabranol*, تولید می‌کند که خاصیت سیتوکسیتی متوسط در برابر P-388 (سلول لوسمی لنفوسيتی) نشان می‌دهد (۷۱). *Nephthea erecta* دو پروتئین با پاسخ ۱ و ۳ متوسط ضد التهابی ergostanoids (۷۲). این ترکیب‌ها در غلظت ۱۰ میکرومول تولید می‌کند. سطح آنزیم نیتریک اکساید سنتاز را پایین می‌آورند. گونه‌های جنس *Xenia* از خانواده Xeniidae غنی از دی ترپنیوئدها هستند. *Xeniolides I*

می کند که خاصیت ضد حشره کشی در لارو حشره *Spodoptera littoralis* دارد (۸۸). در جدول ۱ تعدادی از مطالعات ده ساله اخیر بر روی ترکیبات امیدبخش تخلیص شده از گونه های راسته *Alcyonacea* آورده شده است.

### راسته *Gorgonacea* (مرجان های بادیزن)

گور گونا سه، گروه معروفی از مرجان ها است که تعداد بسیار زیادی از ترکیبات فعال زیستی با ویژگی های قابل توجه را تولید می کنند (۸۹). مطالعه بر روی *Isis hippuris*, استخراج و جداسازی چندین گروه از متابولیت های جدید مانند استروئیدها A-nor-hippuristanol, (۹۰)، سزکوئیتربن (۹۱) و isishippuric acid B (۹۲) و isishippuric acid B (۹۲) را به دنبال داشت. این ترکیبات فعالیت بسیار قوی سیتو توکسین در برابر رده سلول های سرطانی کبد، سینه و ریه انسان داشتند (۹۳). گونه های جنس *Pseudopterogorgia* منابع بسیار غنی از دی ترپن ائیدها، سزکو تربن ها و استروئید های پلی هیدرو کسیلات هستند (۹۴). برای مثال استخراج متابولیت های ثانویه از گونه *Pseudopterogorgia bipinnata* تلاشی برای یافتن دارویی برای درمان مalaria بود. ترکیب استخراج شده رشد انگل تک یاخته *Plasmodium falciparum* (عامل ایجاد مalaria) را مهار کرد (۹۵). یکی دیگر از گونه های خانواده گور گونا سه با نام *Junceella fragilis* متابولیت های ثانویه *B frajunolides* و C تولید می کند، که خاصیت ضد التهابی در برابر تولید آنیون سوپرا کسید و آزادسازی الاستاز دارد (۹۶). جدول ۲، تعدادی از مطالعات ده ساله اخیر بر روی ترکیبات امیدبخش

مهار کننده فعالیت هیدروژن و پتاسیم ATPase است (۷۹).

از مرجان های نرم گونه های *Menella sp.* و *menelloide E* به ترتیب *Lobophytum crissum* و *lobocrassin F* جداسازی شد، که مهار کننده الاستاز در نوتروفیل های انسانی بودند (۸۰). همچنین عصاره آلی استخراج شده از گونه *Menella sp.* تولید آنیون های سوپرا کسیداز را مهار کرد (۸۱ و ۸۲).

جنس *Clavularia*, حاوی متابولیت های ثانویه با ساختار منحصر به فرد و فعالیت های زیستی قابل توجه است. بعضی از گونه های این جنس، پروستانوئید (۶۴، ۸۳ و ۸۴)، استروئید (۸۵) و دی ترپن ائید (۸۶) تولید می کنند. پروستانوئیدها جداسازی شده از *Clavularia viridis* در برابر سلول های سرطانی روده انسان (AGS) سمیت سلولی (IC50 ۱.۷۳–۷.۷۸ µg/mL) دارند (۸۷).

یکی دیگری از اعضاء گروه مرجان های نرم، خانواده *Nephtheidae* است که دارای ۲۰ جنس و ۵۰۰ گونه است. این خانواده در دریایی سرخ، اقیانوس هند، آسیای جنوب شرقی و اقیانوس آرام پراکنش وسیعی دارند. از سال ۱۹۸۵ از این خانواده ۳۴۴ ترکیب جداسازی شده است. این ترکیبات شامل استروئیدها، دی تربن ها و سزکو تربن ها هستند. عصاره استخراج شده از دو جنس *Lemnalia sp.* و *Nephtheidae* از خانواده *Paralernnati sp.* برای ماهی ها سمی گزارش شده است. بخش قابل ملاحظه از این سمیت ایکتیوتوكسین، مربوط به وجود ترپن ائیدها به ویژه دو گروه دی و سزکو تربن ها در عصاره خالص این جانداران *Nephthea chabrolii* می باشد. مرجان نرم اندونزیایی ترکیب سزکو تربن اکسیژن دار تولید

آنها در دسترس است. این مرجان‌ها در مناطق گرمسیر و نیمه گرمسیر با بسترها سخت، نور پایین و جریان‌های شدید زندگی می‌کنند. زئوپلانکتون‌ها مهم‌ترین غذای مورد نیاز این جانوران می‌باشد. این گروه به طور متفاوت از دیگر گروه‌ها با دینوفلائلهای جنس *Symbiodinium* هم‌زیست نیستند و از دینوفلائلهای از نظر تغذیه‌ای اهمیت چندانی برای این گروه از مرجان‌ها ندارد. این گروه کند رشد بوده و عمر طولانی دارند. در طب چینی، مرجان‌های سیاه برای کاهش درد، پایین آوردن تب و جلوگیری از خونریزی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در فرهنگ هاوایی، مخلوط پودر مرجان‌های سیاه و ترکیبات طبیعی دیگر برای بیماری‌های تنفسی مورد استفاده قرار گرفته است. این موجودات با ارزش علاوه بر برداشت‌های تجاری، در بسیاری موارد هنگام صید ماهیان به طور غیر عمد در تورهای توال نیز گرفتار می‌شوند (۹۹).

### کلاس هیدروزا Class Hydrozoa

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

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

تخليص شده از گونه‌های راسته گورگوناسه را نمایش می‌دهد.

### راسته *Actiniaria* (شفایق‌های دریایی)

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

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

Cycloaplysinopsin C شده از *Tubastrea sp.* (راسته اسکلراکتینا) جداسازی شده از *P. falciparum* را مهار کرد (۶۰). A و B که از *Cladocorans* *Cladocora caespitosa* (راسته اسکلراکتینا) استخراج شدن، سیسترتپنوتیدهای  $\gamma$ -hydroxybutenolide هستند، که مسئول بسیاری از فعالیت‌های ضد التهابی هستند (۵۸ و ۵۹).

### راسته *Antipatharia* (مرجان‌های سیاه)

راسته *Antipatharia*، یا مرجان‌های سیاه به منظور استفاده دارویی و یا ساخت جواهرات مورد توجه قرار دارند. علی‌رغم ارزش اقتصادی بسیار زیاد، به دلیل زیستن مرجان‌های سیاه در محیط‌های عمیق (بالاتر از ۵۰ متر) اطلاعات بسیار کمی در مورد بیولوژی و اکولوژی

عروس دریایی *Aurelia aurita* خالص سازی شد. این ترکیب یک پیپتید ضد میکروب به نام آوریلین aurelin است که در برابر باکتری‌های گرم مثبت و منفی فعالیت دارد. زهر عروس دریایی اسکیفووزوا *Aurelia sp* باعث دیپلاریزاسیون غیر قابل برگشت، از طریق افزایش نفوذپذیری به سدیم در عضله قوریاغه شدند (۱۰۶).

### کلاس کوبووزوا Class Cubozoa

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

### نتیجه‌گیری

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

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

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

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

*cyclopropyl Solandelactones C, D G* و *Solanderia secunda oxylipins* گرفته شده و فعالیت بازدارندگی متوسطی در برابر فارنیسل پروتئین ترانسفراز (FTP) در غلظت ۱۰۰ میکروگرم در میلی لیتر دارند (۱۰۵).

### کلاس اسکیفووزوا Class Schyphoz

تاکون، در حدود دویست گونه طبقه‌بندی شده از سه راسته، در کلاس اسکیفووزوا طبقه‌بندی شده است. در دهه اخیر تنها یک ترکیب دریایی جدید از مزوگلیا

کشورهای اروپایی است. مرور منابع و مطالعات صورت گرفته تاکنون نشان داده است که بیشترین فعالیت زیستی به علت وجود گروه ترپنوتیک مانند: ترپنوتیک، دی ترپنوتیک، سزکوترپنوتیک، سیسترترپنوتیک و سیمبرانوتیک در ترکیبات طبیعی سنیداریاهای دریایی است.

از آنجا که زیستگاه این جانوران در جزایر مرجانی و بعضاً نواحی جزر و مدی میباشد، دسترسی و جمعآوری نمونه‌های این گروه کار دشواری نیست. تعداد قابل توجهی از منابع جمعآوری شده از مناطق گرمسیری مخصوصاً آسیای جنوب شرقی و دریایی کارائیب است. تعدادی نیز مربوط به آبهای معتدل و از

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

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

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

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

## References:

- 1.Jain R, Sonawane S, Mandrekar N. Marine organisms: Potential source for drug discovery. *Curr Sci* 2008; 94, 292.
- 2.Fenical W, Jensen PR, Palladino MA, et al. Discovery and development of the anticancer agent salinosporamide A (NPI-0052). *Bioorg Med Chem* 2009; 17: 2175–80.
- 3.Zhang Z. Animal biodiversity: An introduction to higher-level classification and taxonomic richness. *Zootaxa* 2011; 3148: 7–12.
- 4.Jankowski T, Collins AG, Campbell, R. Global diversity of inland water cnidarians. *Hydrobiologia* 2008; 595: 35–40.
- 5.Moroz LL, Kocot KM, Citarella MR, et al. The ctenophore genome and the evolutionary origins of neural systems. *Nature* 2014; 510:109–14.
- 6.Technau U, Steele RE. Evolutionary crossroads in developmental biology: Cnidaria. *Development* 2011; 138: 1447–58.
- 7.Kayal E, Roure B, Philippe H, et al. Cnidarian phylogenetic relationships as revealed by mitogenomics. *BMC Evol Biol* 2013; 13, 5.
- 8.Collins AG. Phylogeny of Medusozoa and the evolution of cnidarian life cycles. *J Evol Biol* 2002; 15: 418–32.
- 9.Orts DJ, Peigneur S, Madio B, et al. biochemical

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

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

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

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

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

Review Article

## Venoms and medicinal properties of cnidarians

**Z. Amini Khoei<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup> *The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran*

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

### *Abstract*

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

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

\*Address for correspondence: The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran, Email: zamini\_41@yahoo.com