



## خیار دریایی، اقیانوس ترکیبات فعال زیستی

هادی ابراهیمی<sup>۱</sup>، غلامحسین محبی<sup>۲</sup>، امیر وزیری زاده<sup>۳</sup>، ایرج نبی پور<sup>۲</sup>، محمود نفیسی بهابادی<sup>۱\*</sup>

<sup>۱</sup> گروه شیلات، مهندسی منابع طبیعی - شیلات، دانشگاه خلیج فارس، بوشهر

<sup>۲</sup> بخش توکسینولوژی دریایی، مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی پزشکی خلیج فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم

پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

<sup>۳</sup> گروه زیست شناسی دریا، مرکز مطالعات و پژوهش‌های خلیج فارس، دانشگاه خلیج فارس، بوشهر

(دریافت مقاله: ۹۴/۲/۱۴ - پذیرش مقاله: ۹۴/۳/۱۵)

### چکیده

خیار دریایی، یکی از مهم‌ترین انواع خارپوستان، متعلق به رده خیارسانان می‌باشد. برخی از فعالیت‌های بیولوژیکی شناخته شده آن‌ها شامل اثرات ضد سرطانی، ضد انعقاد، ضد فشارخون، ضد التهاب، ضد میکروبی، آنتی‌اکسیدانی، ضد تصلب شرایین، ضد توموری و تسریع در بهبود زخم می‌باشد. حضور ترکیباتی چون ساپونین‌ها، کندرویتین سولفات، گلوکزآمینوگلیکان، پلی‌ساکاریدهای سولفات، گلیکوپروتئین، گلیکواسفنگولیپیدها و اسیدهای چرب ضروری، منشاء وجود چنین خواص زیستی در آن‌ها است. ساپونین‌ها که به منظور سازگاری با شرایط محیطی تولید می‌گردند؛ به عنوان متابولیت‌های ثانویه عمده این خانواده شناخته می‌شوند. این ترکیبات فعال دارای خواص زیستی متفاوتی نظیر همولیزکنندگی، ضد توموری، ضد التهابی، ضد باکتری، ضد ویروسی، ایکتوتوکسیکی، سیتواستاتیکی، آنتی‌آزبونیکی، آنتی‌نوپلاستی و کاهندگی اسیداوریک می‌باشند. خیار دریایی، دارای ارزش اقتصادی بالایی بوده و از قدیم در شرق آسیا، به صورت سنتی، برای معالجه ضعف، ناتوانی جنسی، ناتوانی در اثر پیری، بیوست ناشی از خشکی روده و بی‌اختیاری ادراری، آسم، فشارخون بالا، روماتیسم و آنمی استفاده می‌گردیده است. توکسین‌های به دست آمده از خیار دریایی، دارای خواص ضد ویروسی، ضد تومور، ضد سرطان و ضد بارداری هستند. بر اساس تحقیقات موجود، عصاره آبی و ترکیباتی با وزن مولکولی بالا از خیارهای دریایی، ممکن است از طریق القاء آپوپتوزیس، باعث مهار فعالیت توموری گردند. خیار دریایی به دلیل درصد بالای پروتئین و عدم کلسترول، در زمره مواد غذایی نیروبخش قرار می‌گیرد.

به دلیل وجود گونه‌های مختلف خیار دریایی در خلیج فارس و دریای عمان، شناسایی ترکیبات موجود و بررسی خواص زیستی در گونه‌های این جانداران دریایی، در این مناطق، به دانش پژوهان پیشنهاد می‌گردد.

واژگان کلیدی: خیار دریایی، ترکیبات فعال زیستی، ساپونین، خلیج فارس

\* بوشهر، گروه شیلات، مهندسی منابع طبیعی - شیلات، دانشگاه خلیج فارس، بوشهر

## مقدمه

اقیانوس‌ها به عنوان زیستگاه، منبع و سرچشمه فرآورده‌های طبیعی بوده که این ترکیبات موجود در جانداران دریایی، به عنوان یک منبع غنی از مواد، با کاربردهای غذایی، عطریات، رنگدانه‌ای، دارویی و پزشکی می‌باشند (۱). این ترکیبات دارای فعالیت‌های زیستی، از گروه‌های مختلف جانوری نظیر مرجان‌ها، خرچنگ‌ها، خارپوستان، ماهیان و اسفنج‌ها بدست آمده‌اند (۲ و ۳).

در دهه‌های اخیر محیط دریاها و اقیانوس‌ها به عنوان یک منبع غنی از متابولیت‌ها و ترکیبات فعال زیستی با پتانسیل ضد قارچی و ضد باکتریایی شناخته شده‌اند (۴). در این راستا تلاش‌های علمی برای کشف داروهای مؤثر ضدقارچی و ضد باکتریایی، به‌ویژه داروهای به‌دست آمده از گیاهان و جانوران تکیه دارد.

در این مورد می‌توان به خارپوستان اشاره نمود که به دلیل حضور دائمی در معرض مقادیر نسبتاً بالایی از باکتری‌ها، ویروس‌ها و قارچ‌های بیماری‌زا، دارای مکانیسم‌های ضد میکروبی هستند. این موجودات توسط مردم بومی آسیا شناسایی و مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۵ و ۶).

خیار دریایی (Sea cucumbers) یکی از مهم‌ترین انواع خارپوستان و متعلق به رده خیارسانان (Holothuroidea) است. تقریباً بیش از ۶۵۱۱ گونه از گونه‌های دریایی را خارپوستان تشکیل می‌دهند که در این میان، تقریباً ۱۴۰۰ گونه زنده از این رده شناسایی شده است (۷).

طول این جانور به طور معمول در حدود ۲۰ سانتی‌متر می‌باشد ولی در بعضی گونه‌های بالغ، طولی کمتر از ۱ سانتی‌متر و در گونه‌ای دیگر نظیر سیناپتاماکولاتا (Synaptamaculata)، طولی معادل ۵

متر نیز مشاهده گردیده است. برخی از گونه‌ها می‌توانند شناور باشند و برخی دیگر نیز در تمام طول زندگی خود به صورت پلانکتونی و تنها با جریانات آب قادر به حرکت هستند (۸). در آب‌های کم عمق گرمسیری و جزایر مرجانی بیشترین تنوع خیارهای دریایی به چشم می‌خورد (۹). این جانداران، به‌صورت عمده رسوب‌خوار و برخی حالت‌ها نیز معلق‌خوار (Suspension feeder) می‌باشند (۱۰). همچنین وجود آن‌ها در دریاها باعث سرعت بخشیدن به نفوذ اکسیژن و باز چرخه مواد پوره‌ای، از طریق بهم زدن رسوبات و مخلوط کردن آن‌ها می‌گردد (۱۱).



شکل ۱) نمونه‌هایی از خیار دریایی هولوتوریا اسکیرا صید شده از سواحل دیر استان بوشهر

خواص ضد سرطانی، ضد انعقاد، ضد فشارخون، ضد التهاب، ضد میکروبی، آنتی‌اکسیدانی، ضد تصلب شرائین، ضد تومور و تسریع در بهبود زخم، برخی از فعالیت‌های بیولوژیکی شناخته شده از خیارهای دریایی می‌باشد. مطالعات نشان داده است که حضور موادی مانند ساپونین‌ها (saponins)، سولفات کندرویتین (chondroitin sulfates)، گلوکزآمینوگلیکان (glycosaminoglycan)، پلی‌ساکارید سولفات (sulfated Polysaccharides)، گلیکوپروتئین (glycoprotein)، گلیکواسفنگولیپید (glycosphingolipids) و اسیدهای چرب ضروری در خیار دریایی منشاء وجود چنین خواص زیستی در آن‌ها گردیده است (۱۲).

علیرغم وجود تحقیقات منتشر شده در زمینه کاربردهای گوناگون خیارهای دریایی در کشورهای

با توجه به موارد مذکور، آن‌ها نقش مهمی در ساختار زیستگاه سایر گونه‌ها ایفا کرده و سهم عمده‌ای در بیومس اکوسیستم دارند.

همچنین آن‌ها یکی از اجزای مهم زنجیره غذایی را تشکیل می‌دهند (بخصوص در اکوسیستم‌های مرجانی) بطوری که تخم‌ها، لارو و نوزاد خیارهای دریایی منبع غذایی برخی گونه‌ها از قبیل سخت پوستان، ماهی‌ها و نرم‌تنان هستند گونه‌های متعددی از خیارهای دریایی به‌عنوان همزیست برخی ماهی‌ها، نرم‌تنان و سخت پوستان انتخاب می‌گردند (۱۱).

#### متابولیت‌های اولیه و ثانویه جانداران و استخراج آن‌ها از جانداران دریایی

متابولیت‌هایی که در موجودات وجود دارد به دو دسته اولیه و ثانویه تقسیم می‌گردند:

۱. **متابولیت‌های اولیه:** شامل ترکیبات ضروری برای رشد و ادامه حیات بوده و اساس سنتز ماکرومولکول‌هایی نظیر پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک، کربوهیدرات‌ها و لیپیدها می‌باشند.

۲. **متابولیت‌های ثانویه:** مانند متابولیت‌های اولیه برای ادامه حیات ضروری نیستند؛ اما در مسیر تکاملی برای ادامه بقا از متابولیت‌ها اولیه مشتق شده‌اند (۱۵). در واقع این متابولیت‌ها همان سلاح شیمیایی می‌باشند که برخی از جانداران دریازی برای بقاء از آن استفاده می‌کنند. بررسی‌های انجام شده در رابطه با خصوصیات اکولوژی شیمیایی این موجودات نشان داده که متابولیت‌های ثانویه در سایر فعالیت‌های حیاتی آن‌ها اثر نداشته و در واقع هر گونه بر اساس شرایط محیطی، استراتژی خاصی را جهت تولید متابولیت‌های ثانویه انتخاب می‌نمایند (۱۶). تحقیقات

مختلف، مطالعات بر روی خواص دارویی خیار دریایی در کشور ما به اندازه کافی نبوده است زیرا این مطالعات انجام شده فقط به جنبه‌های فیزیولوژیکی و زیست محیطی محدود گشته است و با توجه به اینکه کشور ما در مناطق خلیج فارس و دریای عمان به‌عنوان یک منبع غنی از گونه‌های مختلف خیار دریایی می‌باشد؛ لذا مطالعه بررسی کاربردهای دارویی عصاره خیار دریایی، امری ضروری به‌نظر می‌رسد.

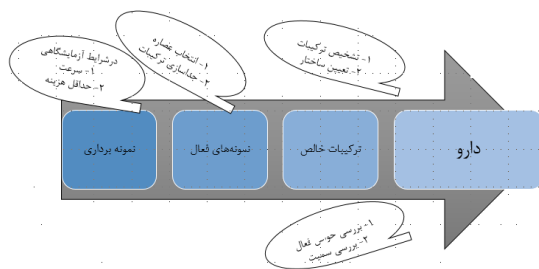
#### اهمیت خیار دریایی از دیدگاه اکوسیستمی

وجود خیار دریایی در دریاها باعث برهم زده شدن رسوبات کف و ایجاد آشفستگی زیستی (Bioturbation) می‌گردند. این موجودات همچنین نقش مهمی در بازچرخه (Recycling) آبسنگ‌های مرجانی دارند. با توجه به مقاوم بودن مواد آلی موجود در رسوبات دریایی، آن‌ها فقط توسط باکتری‌های موجود در لوله گوارش این قبیل موجودات، قابل هضم می‌باشد. همچنین انرژی استخراج شده برای حیات آن‌ها و مواد دفعی می‌تواند به‌عنوان کود توسط علف‌های دریایی (Sea weeds) جذب گردد (۱۳ و ۱۴).

شن و ماسه‌ای که خیارهای دریایی به همراه ذرات غذایی می‌بلعند؛ به‌صورت دانه‌های شنی به نخ کشیده شده، دفع می‌گردد که این فرآیند منجر به تعویض رسوبات می‌شود (۱۳ و ۱۴).

خیارهای دریایی از موجودات بسیار مهم اکوسیستم‌های دریایی هستند که در زیر به برخی از دلایل اهمیت این موجودات می‌توان اشاره کرد:

از آنجا که اکثراً این موجودات رسوب‌خوار هستند می‌توانند موجب بازچرخش مواد، از طریق مصرف مواد آلی ته‌نشین شده در بستر می‌شوند. آن‌ها با بهم زدن بستر سبب نفوذ اکسیژن در رسوبات می‌گردند.



نمودار ۱) مراحل مختلف از نمونه‌برداری تا تهیه داروهای طبیعی (۲۰)

### ساپونین‌ها و خواص بیولوژیکی آن‌ها

با توجه به کاربرد مواد شیمیایی برای از بین بردن این عوامل مخاطره‌آمیز، که منجر به ایجاد بیماری‌هایی در انسان و سایر موجودات گردیده‌اند و به دلیل حضور عواملی نظیر اکسیدان‌ها و تخریب‌کنندگان سلولی که بافت‌ها را به سمت سرطانی شدن و القاء تومور سوق می‌دهند؛ می‌بایست به داروهای با منشاء زیستی (زیست داروها) توجه جدی گردد. ترکیباتی که به منظور سازگاری با شرایط محیطی تولید می‌گردند؛ ساپونین نام دارد که به‌عنوان متابولیت‌های ثانویه از این خانواده شناخته می‌شوند.

ساپونین خارپوستان به‌عنوان تری‌ترین گلیکوزیدهای متشکل از یک زنجیره الی‌گوساکاری و هولوستان-3b-اول (Holostane-3b-ol) توصیف شده است (شکل ۲-A) (۲۱). ساپونین‌های هولوتورویده (Holothuriidae) (شکل‌های ۲-B و ۲-C) شامل یک پیوند دوگانه D در آگلیکون و یک زنجیره کربوهیدراتی با بیش از ۶ واحد قند شامل زایلوز (xylose)، گلوکز، ۳-O-متیل گلوکز و کینوز (quinovose) بوده و می‌تواند فقط یک شاخه گردد. برخی از این ساپونین‌ها می‌توانند تنها در سطح زایلوز سولفات باشند (شکل ۲-C) ساختار آن‌ها به نحوی است که متشکل از سه تری‌ترین گلیکوزیدی است (شکل ۲). تاکنون ۵۹ تری‌ترین گزارش شده است. با وجود

انجام شده نشان می‌دهند که تعداد بسیاری از هزاران ترکیب استخراج و شناسایی شده (متابولیت‌های ثانویه) دارای خواص بیولوژیک هستند (۱۷).

جانداران دریایی برای ادامه حیات و مقابله با سایر مهاجمین استراتژی‌های مختلفی دارند که می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

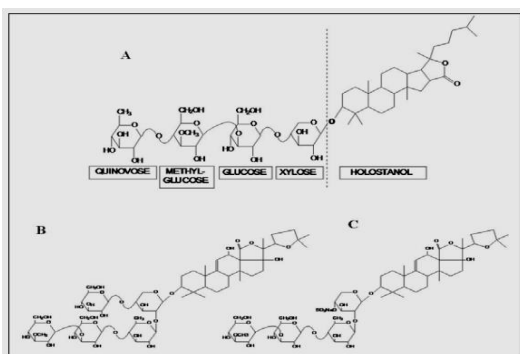
الف- دفاع شیمیایی: مانند بسیاری از خارپوستان، اسفنج‌ها، مرجان‌ها و تونیکت‌ها.

ب- دفاع ساختمانی: مانند صدف در بسیاری از شکم‌پایان، خار در بسیاری از خارپوستان و بریوزوآها، اسکلت داخلی در مرجان‌های سخت و اسپیکول در اسفنج‌ها.

ج- وجود بافت سخت: مانند احاطه شدن حلزون‌های دریایی توسط بافت ضخیمی اطراف بدن آن‌ها جهت جلوگیری از نیش و دندان‌های شکارچیان.

د- کاهش ارزش غذایی در بافت: تولید مواد غیرقابل هضم در بافت خود و مناسب نبودن برای شکار مانند تجمع آب در مرجان‌های نرم، کربنات کلسیم در جلبک‌های سبز و قرمز، سلولز در تونیکات‌ها و کلاژن در اسفنج‌ها (۱۸).

اولین گام در استخراج ترکیبات طبیعی و فرآوری دارو، جمع‌آوری نمونه‌ها و شناسایی آن‌ها می‌باشد. پس از آن، فرایند عصاره‌گیری به منظور جدا کردن ترکیبات حل شده در یک محلول و یا خارج کردن برخی از ترکیبات از یک مخلوط جامد انجام می‌گردد. جهت به‌دست آوردن ترکیبات آلی موجود در بافت، روش‌های مختلفی مانند خیساندن، هضم نمودن وجود دارد که هر یک از این روش‌ها با توجه به نوع بافت و نوع ماده جدا شدنی انتخاب می‌شوند (۱۹). در نمودار ۱ مراحل مختلف از نمونه‌برداری تا تولید دارو ارائه شده است.



شکل ۲) ساختارهای مولکولی تری‌ترین گلیکوزیدی (A)، ساختارهای ساپونین‌های هولوتورینیده (2A, 2B) (۲۰).

### فعالیت ضد میکروبی خيار دریایی

عوامل میکروبی، یکی از شایع‌ترین عوامل بیماری‌زایی محسوب می‌شوند که معمولاً به منظور مهار آن‌ها باید از آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده نمود (۳۱)؛ از طرفی باکتری‌های پاتوژن، پس از مدتی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم می‌گردند. بنابراین، تحقیق و بررسی به منظور کشف آنتی‌بیوتیک‌های ضرورت می‌یابد (۳۲). در میان موجودات دریایی، خيارهای دریایی یک گروه بزرگ و متنوعی از موجودات هستند که متابولیت‌های ثانویه‌ی زیادی از آن‌ها استخراج شده است (۱۹).

عصاره خيار دریایی در مطالعات مختلف به‌عنوان عوامل ضد میکروبی بالقوه اثبات گردیده است. فعالیت‌های ضدباکتریایی و ضدقارچی عصاره‌های الکلی بر گونه‌های اکتینوپیگا اکتینیس (*Actinopyga echinites*)، اکتینوپیگا میلیاریس (*Actinopyga miliaris*)، هولوتوریا آترا (*Holothuria atra*) و هولوتوریا اسکبرا (*Holothuria scabra*)، مورد بررسی قرار گرفته‌اند. عصاره این موجودات دارای اثرات آنتی‌باکتریال در مقابل میکروارگانیزم‌های عفونت‌زاست (۳۳). هاگ (Haug) و همکاران در سال ۲۰۰۲ نشان دادند که دیواره بدن خيار دریایی کوکواریا فروندوزا

اینکه چندین ساپونین در این خانواده مشترک هستند؛ برخی از آن‌ها بسیار اختصاصی می‌باشند. این تفاوت‌های اختصاصی بستگی به حضور و یا غیاب گروه سولفات متصل شده به زنجیره کربوهیدراتی ساپونین‌های آن‌ها دارد (۲۱).

ترکیبات گلیکوزیدی ساپونین متشکل از یک هسته استروئید (۲۷ کربنه) و یا حاوی هسته‌ی تری‌ترپنوئید (۳۰ کربنه) با یک یا چند شاخه قندی‌اند (۲۲ و ۲۳).

ساپونین‌ها، در گیاهان به ویژه لگوم‌ها و مقدار کمی نیز در حیوانات آبی مثل ستاره دریایی و خيار دریایی یافت می‌شوند که مقدار آن‌ها در یک گونه نیز متفاوت است (۲۴).

این ترکیبات در اندام‌های گوارشی، ماهیچه‌های منقبض‌کننده طولی، اپیدرم، عروق خونی روده، تخمدان، بیضه و لوله‌های کوویر یافت می‌شود. مقادیر ساپونین، در قسمت‌های مختلف بدن متفاوت است و بیشترین مقدار این مواد در دیواره‌ی بدن و لوله‌های کوویر یافت می‌شود (۲۵).

برخی خواص این ترکیبات شامل همولیزکنندگی، ضدتومور، ضد التهاب، ضد باکتری، ضد ویروس، ایکتوتوکسیک (ichthyotoxic)، سیتواستاتیک (cytostatic) و آنتی‌نئوپلاستیک (antineoplastic) می‌باشند (۲۶ و ۲۷). مطالعات نشان داده‌اند که عصاره الکلی استخراج شده از کل بافت بدن و امعاء و احشاء خيار دریایی هولوتوریا پروا (*holothuria parva*)، به دلیل وجود ساپونین، بر کرم خاکی ایسینیا فوئیده (*Eisenia Foetida*) اثر توکسیک دارد (۲۸).

همچنین ساپونین موجود در خيار دریایی، اثر کاهنده‌ای در اسیداوریک کبد موش صحرائی داشته است (۲۹). همچنین از خيار دریایی ساپونین‌های آنتی‌آنژیونیک نیز شناسایی شده است (۳۰).

همچنین مطالعات نشان داده‌اند که عصاره استخراج شده از خیار دریایی *Holothuria parva* می‌تواند اثرات مهارکنندگی و کشندگی علیه برخی باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی داشته باشد (۲۸).

### فعالیت آنتی‌اکسیدانی خیار دریایی

پوست بدن انسان در مواجهه با مخاطرات زیادی از جمله اکسیدانت‌ها است که در حین واکنش‌های اکسیداسیون، رادیکال آزاد تولید می‌کنند. رادیکال‌های آزاد به دلیل ماهیت تهاجمی خود با تأثیر بر ملکول‌ها و ساختارهای مختلف بدن، مانع عملکرد صحیح سیستم‌های زیستی و بروز بیماری‌هایی نظیر آلزایمر، سرطان، پیری، نارسایی قلبی، آرتریت روماتوئید، بیماری‌های قلبی-عروقی، فیروزکیستیک، ناهنجاری‌های متابولیکی و HIV می‌شوند (۳۶-۳۸).

سیستم دفاعی بدن با بهره‌گیری از ملکول‌هایی نظیر گلوکاتینون، ویتامین‌های E و C و همچنین حضور سیستم‌های بیولوژیکی مثل آنزیم‌های کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و پراکسیدازهای متفاوت منجر به جلوگیری و یا کاهش اکسیداسیون می‌گردد (۳۹).

گونه‌های اکسیژن باز فعال شده (ROS) ناپایدار، به‌عنوان ملکول‌های تخریب‌گر بر روی غشای سلولی، میتوکندری و DNA فعالیت می‌کنند. ترکیبات ROS، تنها رادیکال‌های اکسیژن را شامل نمی‌شوند؛ بلکه بعضی مشتقات غیر رادیکالی اکسیژن نظیر هیدروژن پراکسید، اسید هیپوکلراید، ازن و رادیکال نیتریک اکسید (NO) را نیز شامل می‌شوند (۴۰).

اکسیدان‌ها توانایی خاصی در واکنش با دیگر ملکول‌های غیرآلی مثل اکسیژن، فلزات واسطه و سوپر اکسیدها دارند. توانایی اکسید نیتریک، در واکنش با ساختارهای موجود در DNA مثل بازهای

(*Cucuaria frondosa*) در برابر باکتری‌های گرم مثبت فعالیت نشان می‌دهد (۵). محققان دریافتند که به استثنای *Bacillus sp.* سایر گونه‌ها مانند ایشیشیا کولی (*Escherichia coli*)، ائوروموناس هیدروفیلا (*Aeromonas hydrophila*)، انتروکوکوس (*Enterococcus sp*)، سودوموناس ائروژینوسا (*Pseudomonas aeruginosa*)، کلبسیلا نومونیا (*Klebsiella pneumoniae*)، استافیلوکوکوس اورئوس (*Staphylococcus aureus*)، سالمونلا تیفی (*Salmonella typhi*)، ویبریوهارویی (*Vibrio harveyi*) و گونه آسپریژیلوس جداسازی شده از ماهی نسبت به عصاره‌های بدست آمده از خیار دریایی حساس می‌باشند. پتانسیل ضد میکروبی این عصاره‌ها، احتمالاً به دلیل حضور عوامل ضد میکروبی نظیر ساپونین‌های استروئیدی است (۱۲).

فعالیت ضد میکروبی استخراج شده از قسمت‌های مختلف بدن خیار دریایی کوکوماریا فروندوزا (*Cucumaria frondosa*)، ستاره دریایی استریاس روبنس (*Asterias rubens*)، توتیای دریایی استرونیجیلوستروتوس دروباشنسیس

(*Strongylocentrotus droebachiensis*) نیز مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۵). دانشمندان اثرات دارویی از گلیکوزیدهای تری ترپنوئیدی جداسازی شده از خیار دریایی را اثبات نمودند (۳۴). این ترکیبات گلیکوزیدی دارای اثرات قوی ضد قارچ و باکتریایی و همچنین اثرات ضد التهاب و سیتوتوکسیک هستند (۳۵). گلیکوزیدهای تری ترپنی شناخته شده از خیار دریایی را می‌توان به حضور ترکیباتی با ساختار شیمیایی گلیکوترپنوئید، کندروکتین سولفات، گلوکز آمینوگلیکان، پلی‌ساکراید سولفات، گلیکوپروتئین، گلیکواسفنگو لیپید و اسیدهای چرب نسبت داد (۱۲).

دریایی *Holothuria* بر میگو، بیشترین تأثیر مربوط به عصاره‌ی متانولی گنادها، با  $LC_{50}$  برابر ۵۰/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر و سپس با عصاره متانولی، با  $LC_{50}$  معادل ۷۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر را نشان داد (۴۶).

علاوه بر این، اندام‌های داخلی نمونه‌های خشک شده خیارهای دریایی فعالیت آنتی‌اکسیدانی بیشتری نسبت به نمونه‌های تازه داشته‌اند (۴۷). عصاره‌های اتیل‌استاتی خیار دریایی آنتی‌اکسیدان‌دار فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالاتری نسبت به عصاره آبی حاصل از امعاء و احشاء داخلی آن بوده است (۴۸).

#### اثرات ضد قارچی

اثر بارز ضد قارچی از خیار دریایی *Holothuria scabra* در عصاره متانولی از ناحیه درخت تنفسی این موجود، به‌عنوان یک ممانعت‌گر، نسبت به *Aspergillus niger* به قطر ۵۰ میلی‌متر و غلظت عصاره ۱۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر، نشان داده شده است (۴۶). یک ترکیب ضدقارچی به‌دست آمده از خیارهای دریایی *Holothuria scabra* ماده‌ای به نام هیرین (Herein) است.

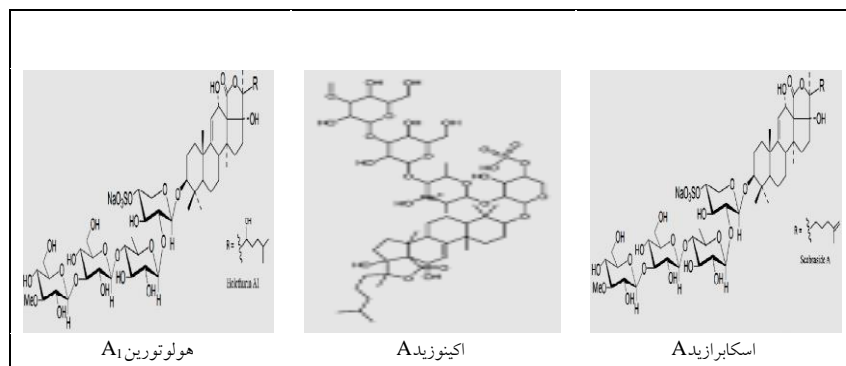
این ترکیب متشکل از سه تری‌ترین گلیکوزیدی، با MIC80 علیه ۷ پاتوژن انسانی قارچی کاندیدا سودوتروپیکالیس (*Candida pseudotropicalis*)، کریپتوکوکوس *Cryptococcus neoformans*)، کاندیدا آلیکانس (*Candida albicans*)، فونسس کمپکتا (*Fonsecaea compaca*)، میکروسپوروم گپسیوم (*Microsporium gypseum*)، تریکوفیتون روبروم (*Trichophyton rubrum*) و اسپرژیلوس فومیگاتوس (*Aspergillus fumigatus*) دارای اثرات

پیریمیدینی و گروه‌های پروستتیک نظیر هم و یا پروتئین‌هایی که منجر به S-نیتروزیلاسیون گروه تیول می‌گردند نیز مشخص گردیده است. همچنین نیتراسیون ریشه‌های تیروزین و یا اختلال در خوشه‌ها یا کمپلکس‌های آهن سولفید هم به اثبات رسیده است (۴۱ و ۴۲).

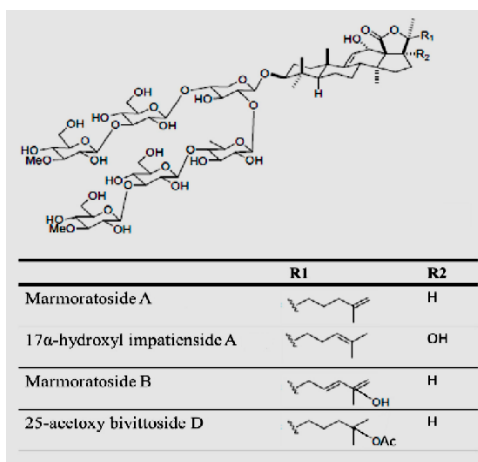
در صنایع غذایی نیز رادیکال‌های آزاد با شرکت در اکسیداسیون اولیه لیپیدها، از کیفیت غذا می‌کاهند. بنابراین آنتی‌اکسیدان‌های مصنوعی مثل هیدروکسی نوزیل بوتیل شده (BHA)، هیدروکسی تولوئن بوتیل شده (BHT) و تترا بوتیل هیدروکسوئینون (TBHQ) به طور گسترده در صنایع غذایی استفاده می‌شوند. اما BHT و BHA در بدن ذخیره و باعث تخریب کبد و سرطان‌زایی می‌شوند (۴۳ و ۴۴). به دلیل وجود چنین خطراتی، منطقی به نظر می‌رسد که این عوامل آنتی‌اکسیدانی صنایع با انواع طبیعی جایگزین گردند. در تحقیقی اثرات عصاره آبی و آلی هولوتوریا ادولیس لسون (*Holothuria edulis lesson*) و استیکوپوس هورنس سلنکا (*Stichopus horrens Selenka*) بر روی سلول غیر کوچک سرطانی ریه (A549) و سلول‌های سرطانی (TE1) و بر توانایی جمع‌آوری رادیکال DPPH را با  $IC_{50}$  در ۲/۰۴ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر و ۸/۷۳ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر نشان داده است. همچنین هر دو عصاره، به کمک رادیکال آزاد لینولئات موجب مهار اکسیداسیون بتاکاروتن، به ترتیب با مقادیر ۷۹/۶۲ و ۴۶/۶۶ درصد گردیده بودند. خیار دریایی *S. horrens* بیشترین اثر سیتوتوکسیکی را بر هر دو سلول سرطانی ذکر شده داشته است. به ترتیب، این اثر در  $IC_{50}$  معادل ۱۵/۵ و ۴ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر مشاهده شده است (۴۵).

به‌علاوه، مطالعه تأثیر سیتوتوکسیک عصاره خیار

ضد قارچی بوده‌اند. تری‌ترین‌های گلیکوزیدی به نام‌های اسکابرازید A (scabraside A)، اکینوزید A (echinoside A) و هولوتورین A1 (holothurin A1) (شکل ۳) از این موجود شناسایی شده‌اند و در بازه  $(1 \leq MIC_{80} \leq 16)$  میکروگرم بر میلی‌لیتر اثرات ضد قارچی دارند (۴۹-۵۱).



شکل ۳ ساختارهای ملکولی تری‌ترین‌های گلیکوزیدی اسکابرازید A، اکینوزید A، هولوتورین A1 موجود در خیار دریایی



شکل ۴ ساختار تری‌ترین‌های گلیکوزیدی مارموراتوزیدهای نوع A و B. ۱۷-آلفا-هیدروکسی ایمپاتینسید A و بیویتوزید D به‌دست آمده از خیار دریایی دارای فعالیت ضد قارچی

### فعالیت ضد توموری خیار دریایی

برخی از ترکیبات موجود در خیارهای دریایی دارای خاصیت ضد توموری هستند. این ترکیبات فعال در مهار مراحل مختلف سرطان‌زایی نظیر پیشرفت، گسترش و متاستاز تومور، نقش مهمی دارند. شناخت

فعالیت ضد قارچی گلوکوزیدهای تری‌ترین نوع مارموراتوزیدهای نوع A و B (marmorosides A, B) و ۱۷-آلفا-هیدروکسی ایمپاتینسید A (17-alpha-hydroxy impatienside A) و ۲۵-استوکس بیویتوزید D (25-acetoxbivittoside D) را همراه با دو گلیکوزید تری‌ترین دیگر، ایمپاتینسید A (impatienside A) و بیویتوزید D (bivittoside D) در خیار دریایی شناسایی گردیده‌اند. ساختارهای گلیکوزیدهای تری‌ترینی با استفاده از داده‌های طیف‌سنجی و از طریق روش‌های بیوشیمیایی و NMR دو بعدی، شناسایی گردید. فعالیت ضد قارچی مارموراتوزیدهای نوع A و B، ایمپاتینسید A و بیویتوزید D علیه سویه‌های قارچی *A.niger* و *C.albicans* نشان داده شده است (۵۲).

آپوپتوزيس باعث مهار فعاليت توموری شوند. همچنين القاء آپوپتوزيس ممکن است به عنوان یک محافظت کننده شیمیایی (chemopreventive)، به عوارض سرطان، کمک نماید (۵۶).

### فعالیت ضد ویروسی خيار دریایی

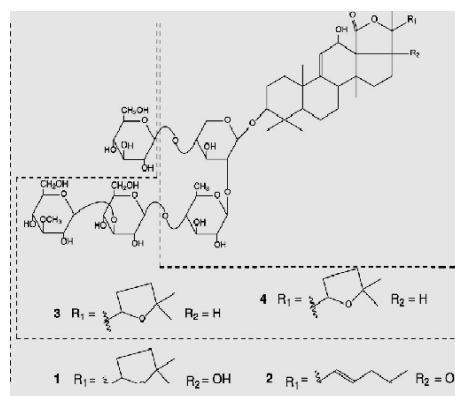
وجود فعاليت ضد ویروسی، یکی دیگر از امتیازات خیارهای دریایی می باشد. در پژوهشی توسط ماير (Maier) و همکاران در سال ۲۰۰۱ نشان داده شد که گلیکوزيدهای تری تری سولفات ليوولوزيد (Liouvillosides A, B) برگرفته از خيار دریایی *Staurocucumis liouvillei* از دریای قطب جنوب، دارای فعاليت ضد ویروسی می باشند. بر اساس نتایج حاصل از فعاليت زیست سنجی، هر دو گلیکوزيد، دارای فعاليت ضد ویروسی، علیه ویروس تناسلی نوع 1 (HSV-1) بودند. همچنین کندروئیتین سولفات خیارهای دریایی می توانند فعاليت ویروس HIV را مهار و از پیشرفت آن جلوگیری کنند (۵۷ و ۵۸). می توان گفت که این جانوران بی مهره دریایی به عنوان یک عامل درمانی طبیعی، علیه اختلالات حاصل از HIV و سندروم نقص ایمنی اکتسابی هستند (۵۹ و ۶۰).

### ارزش دارویی و غذایی خيار دریایی

استفاده درمانی از خيار دریایی یک سنت قدیمی مردم چین بوده است که به ۵۰۰۰ سال قبل برمی گردد (۶۱). در چین با توجه به طبیعت گرم خيار دریایی، از آن، جهت معالجات ضعف، ناتوانی جنسی (۶۲)، ناتوانی در اثر پیری (۶۳)، بیوست ناشی از خشکی روده و بی اختیاری ادراری (۶۴)، آسم (۶۵)، رماتیسم و فشارخون بالا استفاده می گردد (۳۰ و ۶۳). خيار دریایی به واسطه افزایش تولید و تجارت جهانی، دارای ارزش اقتصادی بالا بوده و اکنون نیز در فرمولاسیون داروهای

ترکیبات فعال ضد توموری از خيار دریایی می تواند موجب کشف عوامل ضد توموری جدید از این منابع دریایی گردد (۵۳).

همچنین گلیکوزيدهای تری تری، هولتورین های C, B, A و D از خيار دریایی *Holothuria forskali* (شکل ۵) دارای فعاليت ضد توموری قابل توجهی هستند (۵۴).



شکل ۵ ساختارهای مولکولی هولتورین های A, B, C و D از خيار دریایی *Holothuria forskali*

علاوه بر این هولتورینوزيدهای A و B (B, A Holothurinosides) به عنوان اولین ساپونین های پنتاساکارید غیر سولفات جدا شده از خارپوستان دریایی هستند؛ در حالی که هولتورینوزيدهای C و D از نوع تتراساکارید هستند. هولتورینوزيدهای A-D جدا شده از عصاره آبی - متانولی خيار دریایی *H. forskali* و ساپونین ها، دارای فعاليت ضد توموری و ضد ویروسی قابل توجهی هستند (۵۵). زمانی که سلول سرطانی اپیتلیوم غده ای روده بزرگ انسان در معرض عصاره آبی این خيار دریایی قرار گیرد تغییرات مورفولوژیکی مؤثری در سلول های تحت درمان رخ می دهد.

بر اساس تحقیقات موجود، می توان پیش بینی نمود که عصاره آبی و ترکیباتی با وزن مولکولی بالا از خیارهای دریایی ممکن است از طریق القاء

سستی در شرق آسیا برای درمان آسم، فشارخون بالا، رماتیسم و آنمی استفاده می‌شود (۶۶).

بررسی‌های به عمل آمده بر روی توکسین‌های به دست آمده از خیار دریایی نشان می‌دهد که این ترکیبات، خواص ضد ویروسی، ضد تومور، ضد سرطان و ضد بارداری داشته و در صنعت داروسازی کاربرد گسترده‌ای دارند (۴).

در مطالعات صورت گرفته بر روی عصاره‌ها و ترکیبات خیار دریایی، خواص سیتوتوکسیسیته (۶۷)، آنتی اکسیدانی (۶۸)، ضد التهابی، ضد ویروسی، ضد سرطانی (۶۹ و ۷۰) مشاهده گردیده است (۳۸-۳۶ و ۷۱).

به علاوه، خیارهای دریایی دارای فعالیت‌های زیستی شامل ترکیبات نگهدارنده شیمیایی فرندول A5 (Frondanol A5) (۷۲)، پلی ساکارید سولفات شده برای استفاده در بخش تکثیر (۷۳)، ژلاتین هیدرولیز شده ضد فشارخون (۷۴) و تأثیرات آنتی‌اکسیدانی (۶۹) می‌باشد. طبق یک تحقیق، بافت‌های پیوندی، پوست، غشاء حفره بدن و کوریوم داخلی غده لوله‌ای خیار دریایی گونه *Stichopus japonicus* دارای ترکیبات موکوپلی ساکارید می‌باشد که می‌تواند تأثیر زیادی روی رشد، بهبود بیماری التهاب، شکل استخوان بندی، پیشگیری از پیر شدگی بافت‌ها و بیماری تصلب شرائین داشته باشد. به علاوه موکوپلی ساکارید اثر گسترده ضد سرطان دارد (۷۵).

در رابطه با اهمیت غذایی این موجودات، نیز می‌توان اشاره نمود که بیش از هزار سال است که از خیار دریایی در منطقه شرق اقیانوس آرام به‌عنوان ماده غذایی استفاده می‌شود. این جانور بسته به ذائقه‌های مختلف به اشکال خشک شده، تازه یا نمک سود شده مورد تغذیه قرار می‌گیرد. به طوری که در سال ۱۹۹۰

درآمد هنگ کنگ از تجارت خیار دریایی، بالغ بر ۲۰ میلیون دلار آمریکا بوده و اندونزی در جایگاه بزرگ‌ترین صادر کننده خیار دریایی، از سال ۱۹۸۷ تاکنون سالانه حدود ۴۷۰۰ تن خیار دریایی خشک شده تولید نموده است.

از نظر علم تغذیه، این جانور به‌عنوان یک غذای نیرو بخش ایده‌آل است؛ زیرا حاوی پروتئین بسیار زیاد (۵۵ درصد وزن خشک) و چربی کم (کمتر از ۲ درصد وزن خشک) می‌باشد. وجود آمینواسیدهای ضروری و عناصر کمیاب در این موجود، آن را به‌صورت یکی از اقلام غذایی سلامت بخش درآورده است (۶۹).

چینی‌ها نخستین مردمانی بودند که از خیار دریایی برای تغذیه استفاده نمودند، ژاپنی‌ها و کره‌ای‌ها نیز خیار دریایی آپوستیکوپوس *Apositchopus japonicus* را به‌صورت تازه مصرف می‌نمایند (۶۹). وجود میزان پروتئین در خیارهای دریایی معادل ۸۱/۸ درصد وزن خشک از جمله یکی از فواید گونه‌های آبری این موجودات است. خیار دریایی به دلیل درصد بالای پروتئین و کلسترول ناچیز، در زمره مواد غذایی نیروبخش قرار می‌گیرد (۷۶). آن‌ها از لحاظ ارزش غذایی نیز دارای ترکیبات سودمند دیگری مانند ویتامین‌های A، B<sub>1</sub>، ریوفلاوین (B<sub>2</sub>)، نیاسین (B<sub>3</sub>)، مواد معدنی نظیر کلسیم، منیزیم، آهن و روی است (۱۲). خیار دریایی تقریباً به طور میانگین دارای ۸۲ تا ۹۲/۶ درصد رطوبت، ۵/۲ تا ۸/۱۳ درصد پروتئین، ۱ تا ۹ درصد چربی، ۱/۵ تا ۳/۴ درصد خاکستر و همچنین دارای ۰/۲ تا ۲ درصد کربوهیدرات است (۶۷ و ۶۹). مطالعه اخیر در پژوهشکده زیست پزشکی دریایی خلیج فارس دانشگاه علوم پزشکی بوشهر نشان داد که این موجود،

منبع غنی از اسیدهای چرب به‌ویژه از نوع کمیاب آن می‌باشد. در حال حاضر تحقیقات ضد سرطانی برخی از ترکیبات موجود در این جانور نیز در حال انجام است.

## بحث

جانوران دریایی و ترکیبات فعال زیستی در آن‌ها، منبع وسیع و قابل دسترسی بوده که می‌توان از آن‌ها، جهت یافتن ترکیبات دارویی استفاده کرد. مطالعه بر روی اثرات ضد باکتریایی موجودات مختلف دریایی از جمله خارپوستان، در سال‌های اخیر و در کشورهای مختلف توسط محققین متعددی انجام گردیده است (۷۷-۷۹). لازم به ذکر است حضور ترکیبات آنتی‌باکتریال در خیارهای دریایی به عواملی نظیر ذات زندگی جاندار و نوع تغذیه آن‌ها بستگی دارد (۸۰).

مطالعات نشان داده‌اند که خارپوستان در مقایسه با دیگر موجودات دریایی از جمله اسفنجیان، بریوزوا، نرم تنان، مرجان‌ها و کرم‌های حلقوی دارای بیشترین اثرات ضد باکتریایی است (۷۹). وجود متابولیت‌های ثانویه و ترکیبات زیست فعال در این در عصاره‌های استخراج شده از خیار دریایی، دلیل وجود خاصیت ضدقارچی و ضد باکتریایی آن‌ها می‌باشد. گلیکوزیدهای تری‌ترین، متابولیت ثانویه غالب در خیار دریایی است که باعث پدید آمدن فعالیت‌های بیولوژیکی نظیر فعالیت ضدقارچی، سیتوتوکسیک، همولیتیک آن‌ها می‌باشد (۸۱).

خيار دریایی حاوی تعداد زیادی از متابولیت‌های ثانویه قطبی و غیر قطبی است که می‌تواند جهت تولید داروهای جدید مورد استفاده قرار گیرند (۸۲). ساپونین‌ها، یکی از بزرگ‌ترین محصولات جدا شده از خیار دریایی هستند (۸۳).

این گلیکوزیدهای محلول در آب، دارای فعالیت همولیتیک و سیتوتوتوکسیک در شرایط آزمایشگاهی و طبیعی بوده و می‌توانند جهت درمان سرطان و عفونت‌های قارچی مورد استفاده قرار گیرند (۸۴). آستروساپونین‌های جداسازی شده از خیار دریایی می‌تواند بر لارو بی‌مهرگان دریایی اثر سمیت داشته باشد (۸۵). وجود گلیکوزیدهای تری‌ترینی از عوامل مهم خاصیت ضدقارچی در عصاره‌های خیار دریایی می‌باشد؛ در تحقیقی چندین گلیکوزید تری‌ترینی جداسازی شده از خیار دریایی *Psolus patagonicus*، اثر ضدقارچی را از خود نشان دادند (۸۶). وجود ساپونین به‌عنوان یکی از مهم‌ترین این ترکیبات، در قسمت‌های مختلف خیار دریایی نظیر دیواره بدن ثابت شده است. واکنش با غشای سلولی میکروارگانیسم به‌عنوان مکانیسم عمل ساپونین در برابر میکروارگانیسم‌ها است. وقتی موجود مورد حمله قرار می‌گیرد؛ فورواستانولی بلافاصله به اسپیرواستانولی تبدیل شده و به عنوان عامل دفاعی در برابر عوامل بیماری‌زا عمل می‌کند. یکی از دلایل مهم اثر ضد میکروبی این عصاره‌ها، قابلیت حلالیت ساپونین‌ها در حلال‌های قطبی می‌باشد (۸۷).

در تحقیقی به که به بررسی ۸۲ گونه ناشناخته از خارپوستان خلیج کالیفرنیا پرداخته بود؛ نشان داد که ۴۲ درصد از آن‌ها دارای خواص ضد میکروبی هستند. در یک مطالعه مشابه دیگر، ۵۸ درصد از گونه‌های خارپوستان ناشناخته در دریای کارائیب نیز فعالیت ضد باکتریایی از خود نشان داده‌اند. همچنین در تحقیقی در ۳۳ گونه جمع‌آوری شده از خلیج مکزیک بیش از ۸۱ درصد فعالیت ضدباکتریایی و ضد قارچی دیده شده است (۸۷). به‌طور عمده داروهای ضد میکروبی سنتز شده به دلیل داشتن مقاومت بعضی

گروه‌های مختلف خیارهای دریایی، به عواملی مانند رژیم غذایی، زیستگاه طبیعی، شرایط آب و هوایی، به‌خصوص درجه حرارت وابسته است (۹۳). لذا با توجه به اهمیت موضوع و مطالعات ذکر شده، بررسی بیشتر خواص درمانی خیار دریایی نظیر اثرات ضد میکروبی، ضد قارچی، ضد سرطانی و آنتی‌اکسیدانی در سایر گونه‌های خیار دریایی خلیج فارس و شناسایی ترکیبات موجود در عصاره این جاندار بسیار سودمند به دانش‌پژوهان پیشنهاد می‌گردد.

از باکتری‌ها در برابر عصاره‌های خیار دریایی به عنوان درمان دارویی استفاده می‌شود (۸۸ و ۸۹). به‌طور کلی گونه‌های خارپوستان یک منبع بالقوه از مواد آنتی‌بیوتیک جهت استفاده‌های فارماکولوژیکی و فارماسیوتیکی می‌باشند. تنوع ترکیبات ضد میکروبی بسیار زیاد بوده و شامل گلیکوزیدهای استروئیدی (۳۱)، استرول‌های پلی هیدروکسی (۹۰)، لیزوزوم‌ها (۹۱) و پیش‌سازهای گوناگون (۹۲) می‌باشند که از گونه‌های خارپوستان خالص و جداسازی شده است. هر چند که تفاوت در میزان ترکیبات گوناگون

## References:

- Jha RK, Zi-rong X. Biomedical compounds from marine organisms. *Mar Drugs* 2004; 2: 123-46.
- Mohebbi GH, Nabipour I, Vazirizadeh A. The sea, the future pharmacy. *Iran South Med J* 2014; 17: 748-88.
- Yasoda HN, Chi Z, Zhu K. Probiotics and sea cucumber farming. *SPC Bech Info Bull* 2006; 24: 458-9.
- James DB. Twenty sea cucumber from seas around Indian. *Naga, the ICLARM Quartely* 2001; 24: 4-8.
- Haug T, Kjuul AK, Styrvold OB, et al. Antibacterial activity in *Strongylocentrotus droebachiensis* (Echinoidea), *Cucumaria frondosa* (Holothuroidea), and *Asterias rubens* (Asteroidea). *J Invert Pathol* 2002; 81: 94-102.
- Reich M, Lefebver B, David B, et al. Cambrian holothurians? -The early fossil record and evolution of Holothuroidea. *J Georg Ubaghs* 2006; 1: 36-7.
- Pawson L. Phylum Echinodermata. *Zootaxa* 2007; 1668: 749-64.
- Taboada MC, Gonzalez M, Rodriguez E. Value and effects on digestive enzymes and serum lipids of the marine invertebrate *Holothuria forskali*. *Nutr Res* 2003; 23: 1661-70.
- Sloan NA, Von Bodungen B. Distribution and feeding of the sea cucumber *isostichopus badiotus* in relation to shelter and sediment criteria the Bermuda platform. *Mar Ecol Prog Ser* 1980; 2: 257-64.
- Castro P, Huber ME. *Marine biology* 3th ed. Philadelphia: McGraw-Hill 2000; p 444.
- Bruckner AW, Johnson KA, Field JD. Conservation strategies for sea cucumber: Can a CITES Appendix II listing promote sustainable international trade. *SPC Bech Info Bull* 2003; 18: 24-33.
- Bordbar S, Anwar F, Saari N. High value components and bioactives from sea cucumber for functional foods. *Mar Drugs* 2011; 9: 1761-1805.
- Bakus GJ. The biology and ecology of tropical holothurians. *Biol geol coral reefs* 1973; 2: 326-67.
- Birkeland C. The influence of echinoderms on coral-reef communities. *Echin Stud* 1988; 3: 1-79.
- Gudbjarnason S. Bioactive marine natural products. *Rit Fiskideildar* 1999; 16: 107-10.
- Thakur NL, Thakur AN, Muller WW. Marine natural products in drug discovery. *Nat Prod Rad* 2005; 4: 471-7.
- Raviña E. The evolution of drug discovery: from traditional medicines to modern drugs. Germany: John Wiley & Sons 2011; 43-8.
- Chanas B, Pawlik JR. Defenses of Caribbean sponges against predatory reef fish. II. Spicules, tissue toughness, and nutritional quality. *Oceanogr Lit Rev* 1996; 6: 598.
- Mokhlesi A, Saeidnia S, Gohari AR, et al. Biological activity of sea cucumber *Holothuria leucospilota*. *Asia J Animal Veter Adv* 2012; 7: 243-249.

20. Bergmann W, Feeney RJ. The isolation of a new thymine pentoside from sponges. *J Am Chem Soc* 1950; 72: 2809-10.
21. Caulier G, Van Dyck S, Gerbaux P, et al. Review of saponin diversity in sea cucumbers belonging to the family Holothuriidae. *SPC Bech Info Bull* 2011; 31: 48-54.
22. Klita PT, Mathison GW, Fenton TW, et al. Effects of alfalfa root saponins on digestive function in sheep. *J Animal Sci* 1996; 74: 1144-56.
23. Hostettmann K, Marston A. Chemistry and pharmacology of natural product: saponins. University Press, UK 1995; p.286.
24. Bowyer P, Clarke BR, Lunness P, et al. Host range of a plant pathogenic fungus determined by a saponin detoxifying enzyme. *Science* 1995; 267: 371-4.
25. Matsuno T, Ishida T. Distribution and seasonal variation of toxic principles of sea cucumber (*Holothuria leucospilota* Brandt). *Experientia* 1969; 25: 1261.
26. Prokofieva NG, Chaikina EL, Kicha AA, et al. Biological activities of steroid glycosides from starfish. *Comp Biochem Physiol* 2003; 134: 695-701.
27. Kerr RG, Chen Z. In vivo and in vitro biosynthesis of saponins in sea cucumbers. *J Nat Prod* 1995; 58:172-6.
28. Rumpold BA, Schlüter OK. Nutritional composition and safety aspects of edible insects. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57: 802-23.
29. Hu X, Wang YM, Wang JF, et al. Dietary saponins of sea cucumber alleviate orotic acid-induced fatty liver in rats via PPAR and SREBP-1c signalling. *Lip Health Dis* 2010; 9: 25-7.
30. Tian F, Zhang X, Tong Y, et al. A new sulfated saponin from sea cucumber, exhibits anti-angiogenic and anti-tumor activities in vitro and in vivo. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 874-82.
31. Andersson L, Bohlin L, Lorizzi M, et al. Biological activity of sea cucumber and saponinlike compounds from starfish and brittle-stars. *Toxicon* 1989; 27:179-188.
32. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science* 1992; 257:1050-5.
33. Al-Haj NA, Mashan NI, Shamsudin MN, et al. Antibacterial activity of marine source extracts against multidrug resistance. *Am J Pharmacol Toxicol* 2010; 5: 125-7.
34. Ismail H, Lemriss S, Aoun ZB, et al. Antifungal activity of aqueous and methanolic extracts from the Mediterranean Sea cucumber, *Holothuria polii*. *J Med Mycol* 2008; 18: 23-6.
35. Murray AP, Muniani C, Seldes AM, et al. Patagonicoside A: a novel antifungal disulfated triterpene glucoside from the Sea Cucumber *Psolus patagonicus*. *Tetrahedron* 2001; 57:9563-8.
36. Kariya Y, Mulloy B, Imai K, et al. Isolation and partial characterization of fucan sulfates from the body wall of sea cucumber japonicus and their ability to inhibit *Stichopus osteoclastogenesis*. *Carbohydr Res* 2004; 339: 1339-46.
37. Munro MHG, Blunt JW, Barns G, et al. Biological activity in New Zealand marine organisms. *Pure Appl Chem* 1989; 61: 529-34.
38. Shakouri A, Aminrad T, Nabavi MB, et al. New observation of three species of sea cucumber from Chabahar bay (Southeast coasts of Iran). *J Biol Sci* 2009; 9: 184-7.
39. Afanas'ev IB. Superoxide ion: chemistry and biological implications. Boca Raton: CRC press 1991, p:244-5.
40. Bandhopadhyay U, Das D, Banerjee RK. Reactive oxygen species: oxidative damage and pathogenesis. *Curr Sci* 1999; 77: 658-66.
41. Bogdan C. Nitric oxide and regulation of gene expression. *Trend Cell Biol* 2001; 11: 66-75.
42. Blaise GA, Gauvin D, Gangal M. Nitric oxide, cell signaling and cell death. *Toxicology* 2005; 208: 177-92.
43. Qi H, Zhang Q, Zhao T, et al. Antioxidant activity of different sulfate content derivatives of polysaccharide extracted from *Ulva Pertusa* (Chlorophyta) in Vitro. *Int J Biol Macromol* 2005; 37: 195-9.
44. Scherer R, Teixeira H. Antioxidant activity index (AAI) by the 2, 2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl Method. *Food Chem* 2009; 112: 654-8.
45. Althunibat O, Ridzwan B, Taher M, et al. Antioxidant and cytotoxic properties of two sea cucumbers, *Holothuria edulis* Lesson and *Stichopus horrens* Selenka. *J Acta Biol Hung* 2013; 64: 10-20.
46. Mohammadzadeh F, Ehsanpor M, Afkhami M, et al. Evaluation of antibacterial, antifungal and cytotoxic effects of *Holothuria scabra* from the North Coast of the Persian Gulf. *J Med Mycol* 2013; 23: 225-9.
47. Zeng M, Xiao F, Zhao Y, et al. Study on

- the free radical scavenging activity of sea cucumber (*Paracaudina chinens* var) gelatin hydrolysate. *J Ocean Univ China* 2007; 6: 255-8.
- 48.Chenghui L, Beiwei Z, Xiuping D, et al. Study on the separation and antioxidant activity of enzymatic hydrolysates from sea cucumber. *Food Ferment Ind* 2007; 33:50-3.
- 49.Sun P, Liu BS, Yi YH, et al. A new cytotoxic lanostane-type triterpene glycoside from the sea cucumber *Holothuria impatiens*. *Chem Biodivers* 2007; 4: 450-7.
- 50.Han H, Yi YH, Li L, et al. A new triterpene glycoside from sea cucumber *Holothuria leucospilota*. *Chin Chem Lett* 2007; 18: 161-4.
- 51.Xiong Y, Guo D, Zheng XL, et al. Preliminary study on sea cucumber saponin-nobiliside A liposome and its hemolytic activity. *Yao Xue Xue Bao* 2008; 43: 214-20.
- 52.Villasin J, Pomory CM. Antibacterial activity of extracts from the body wall of *Parastichopus parvimensis* (Echinodermata: Holothuroidea). *Fish Shellfish Immunol* 2000; 10: 465-7.
- 53.Omran NE, Allam NG. Screening of microbial contamination and antimicrobial activity of sea cucumber *Holothuria polii*. *Toxicol Ind Health* 2013; 29: 944-54.
- 54.Zhang WW, Lu Y. Study advance of *Holothuria* in antitumor activities. *China J Tradit Chin Med Pharm* 2010; 1.
- 55.Rodriguez J, Castro R, Riguera R. Holothurinosides: New antitumor non sulphated triterpenoid glycosides from the sea cucumber *Holothuria forskali*. *Tetrahedron* 1991; 47: 4753-62.
- 56.Ogushi M, Yoshie-Stark Y, Suzuki T. Apoptosis-inducing activity of hot water extracts from the sea cucumber in human colon tumor cell. *Food Sci Technol Res* 2006; 12: 290-4.
- 57.Zou Z, Yi Y, Wu H, et al. Intercedensides D1, cytotoxic triterpene glycoside from the Sea Cucumber *Mensamaria intercedens* Lampert. *J Nat Prod* 2005; 68: 540-6.
- 58.Mourao PA, Guimaraes MA, Mulloy B, et al. Antithrombotic activity of a fucosylated chondroitin sulphate from echinoderm: Sulfated fucose branches on the polysaccharide account for its antithrombotic action. *Br J Haematol* 1998; 101: 647-52.
- 59.Mulloy B, Mourao PAS, Gray E. Structure - function studies of anticoagulant sulphated polysaccharides using NMR. *J Biotechnol* 2000; 77: 123-35.
- 60.Mc Clure MO, Moore JP, Blanc DF, et al. Investigation in to the mechanism by which sulfated polysaccharides inhibits HIV infection in vitro. *AIDS Res Hum Retrovir* 1992; 8:19-26.
- 61.Beutler JA, McKee TC, Fuller RW, et al. Frequent occurrence of HIV-inhibitory sulphated polysaccharides in marine invertebrates. *Antivir Chem Chemother* 1993; 4: 167-172.
- 62.Zaki MA. Effects of the crude toxin of sea cucumbers *Holothuria atra* on some hematological and biochemical parameters in rats. *Egypt J Nat Toxins* 2005; 2: 71-86.
- 63.Yaacob HB, Kim KH, Shahimi M, et al. Malaysian sea cucumber (Gamat): A prospect in health food and therapeutic. *Proceeding of Asian Food Technology Seminar*; Kuala Lumpur, Malaysia 1997; 6: 6-7.
- 64.Jilin L, Peck G. *Chinese Dietary Therapy*. Uk, London: Churchill Livingstone 1995; p:111-6.
- 65.Weici T. Chinese medicinal materials from the sea. *Chin Med* 1987; 1: 571-600.
- 66.Wen J, Hu C, Fan S. Chemical composition and nutritional quality of Sea Cucumber. *J Sci Food Agri* 2010; 90: 2469-74.
- 67.Zhong Y, Khan A, Shahidi F. Compositional characteristics and antioxidant properties of fresh and processed seacucumber (*Cucumaria frondosa*). *J Agri Food Chem* 2007; 55: 1188-92.
- 68.Sugawara T, Zaima N, Yamamoto A, et al. Isolation of sphingoid bases of sea cucumber cerebroside and their cytotoxicity against human colon cancer cells. *Biosci Biotech Biochem* 2006; 70: 2906-12.
- 69.Dmitry LA, Ekaterina SM, Evgeny AP, et al. Anticancer activity of sea cucumber triterpene glycosides. *Mar Drugs* 2015; 13(3): 1202-23.
- 70.Chen J. Overview of sea cucumber farming and sea ranching practices in China. *SPC Bech Info Bull* 2003; 18: 18-23.
- 71.Farouk AE, Ghouse FAH, Ridzwan BH. New Bacterial Species Isolated from Malaysian sea cucumbers with optimized secreted antibacterial activity. *Am J Biochem Biotech* 2007; 3: 60-5.
- 72.Kelman D, Kashman Y, Rosenberg E. Antimicrobial activity of red sea corals. *Mar Biol* 2006; 149: 357-63.

73. Janakiram NB, Mohammed A, Zhang Y, et al. Chemopreventive effects of *Firondanol A5*, a *Cucumaria frondosa* extract, against rat colon carcinogenesis and inhibition of human colon cancer cell growth. *Cancer Prev Res* 2010; 3: 82-91.
74. Zhang Y, Song S, Song D, et al. Proliferative effects on neural stem/ progenitor cells of a sulfated polysaccharide purified from the sea cucumber *stichopus japonicus*. *J Biosci Boieng* 2010; 109: 67-72.
75. Zhao Y, Li B, Liu Z, et al. Antihypertensive effect and purification of an ACE inhibitory peptid from sea cucumber gelatin hydrolysate. *Proc Biochem* 2007; 42: 1856-91.
76. Aydın M, Sevgili H, Tufan B, et al. Proximate composition and fatty acid profile of three different fresh and dried commercial Sea Cucumber from Turkey. *Int J Food Sci Tech* 2011; 46: 500-8.
77. Carballo JL, Hernández-Inda ZL, Pérez P, et al. A comparison between two brine shrimp assays to detect in vitro cytotoxicity in marine natural products. *BMC biotech* 2002; 2: 17.
78. Ridzwan BH. Sea Cucumbers. A Malaysian Heritage. 1st ed. Research Center of International Islamic University Malaysia (IIUM) 2007; 1-15.
79. Zhang E. Chinese medicated diet. Shanghai: Shanghai College of Traditional Chinese Medicine 1990.
80. Gooding RA, Harley CD, Tang E. Elevated water temperature and carbon dioxide concentration increase the growth of a keystone echinoderm. *Proc Nat Acad Sci* 2009; 106: 9316-21.
81. Rowe FW. A Review of the family Holothuriidae (Holothurioidea: Aspidochirotida). *Bull Br Mus* 1969; 18: 119-70.
82. Chludil HD, Seldes AM, Maier MS. Antifungal steroidal glycosides from the Patagonian starfish *Anasterias minuta*: Structure-activity correlations. *J Nat Prod* 2002; 65: 153-7.
83. Paul VJ, Ritson-Williams R. Marine chemical ecology. *Nat Prod Rep* 2008; 25: 662-95.
84. Bhakuni DS, Rawat DS. Bioactive marine natural products. India: Springer Anamaya 2006.
85. Kelly M. Echinoderms: their culture and bioactive compounds. Echinodermata: Springer; 2005: 139-65.
86. Fusetani N. Biofouling and antifouling. *Nat Prod Rep* 2004; 21: 94-104.
87. Muniain C, Centurioñ R, Careaga VP, et al. Chemical ecology and bioactivity of triterpene glycosides from the sea cucumber *Psolus patagonicus* (Dendrochirotida: Psolidae). *J Mar Biol Assoc UK* 2008; 88: 817-23.
88. Bryan PJ, McClintock JB, Watts SA, et al. Antimicrobial activity of ethanolic body-wall extracts of echinoderms from the northern Gulf of Mexico. 1. Bryan PJ, McClintock JB, Watts SA, Marion KR, Hopkins TS. Antimicrobial activity of ethanolic body-wall extracts of echinoderms from the northern Gulf of Mexico. *Echinoderms Through Time Rotterdam, Netherlands* 1994; 17-23.
89. Venugopal V. Marine products for healthcare: functional and bioactive nutraceutical compounds from the ocean. Taylor & Francis Group; Boca Raton, FL, USA: CRC Press 2009; 12: 23-50.
90. Blunden G. Biologically active compounds from marine organisms. *Phytother Res* 2001; 15: 89-94.
91. Lorizzi M, Bryan P, McClintock J, et al. Chemical and biological investigation of the polar constituents of the starfish *Luidia clathrata*, collected in the Gulf of Mexico. *J Nat Prod* 1995; 58: 653-71.
92. Canicatti C, Roch P. Studies on Holothuria polii (Echinodermata) antibacterial proteins. I. Evidence for and ctivity of coelomocyte lysosyme. *Experientia* 1989; 45: 756-9.
93. Leonard LA, Strandberg JD, Winkelstein JA. Complement- like activity in the Sea star, *Asterias forbesi*. *Dev Comp Immunol* 1991; 14: 19-30.

*Review Article*

## Sea cucumbers, the ocean of bioactive compounds

*H. Ebrahimi*<sup>1</sup>, *GH. Mohebbi*<sup>2</sup>, *A. Vazirizadeh*<sup>3</sup>, *I. Nabipour*<sup>2</sup>,  
*M. Nafisi Bahabadi*<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> *Department of Fisheries of Natural Resources Engineering–Fishery, the Persian Gulf University, Bushehr, Iran*

<sup>2</sup> *Department of Marine Toxinology, The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran*

<sup>3</sup> *Department of Marine Biotechnology, The Persian Gulf Research and Studies Center, The Persian Gulf University, Bushehr, Iran*

(Received 4 May, 2015 Accepted 5 Jun, 2015)

### *Abstract*

Sea cucumbers are one of the most echinoderms and from the class *Holothuroidea*. Some of their specific biological activities are including anti-cancer, anticoagulant, antihypertensive, anti-inflammatory, antimicrobial, antioxidant, anti-atherosclerosis and anti-tumor properties, as well as accelerate wound healing. The presence of different compounds such as saponins, chondroitin sulfates, glycosaminoglycans, sulfated Polysaccharides, glycoprotein, glycosphingolipids and essential and non essential fatty acids, are the causes of their biological properties. Saponins, which are produced for compatibility with the environment, are as their secondary metabolites. These active compounds have biological properties like hemolytic, anti-tumor, anti-inflammatory, antibacterial, antiviral, ichthyotoxic, cytostatic, anti neogenic, antineoplastic, and uric acid lowering effects. Sea cucumber, have high economic value. In East Asia, Since ancient times, it have been traditionally used for the treatment of fatigue, sexual impotence, impotence caused by aging, constipation due to intestinal dryness, urinary incontinence, asthma, hypertension, arthritis and anemia. Also, toxins obtained from sea cucumber, have anti-viral, anti-tumor, anti-cancer and anti-pregnancy properties. According to literatures, the aqueous extract and high molecular weight compounds from sea cucumbers can inhibit tumor activity, via the apoptosis induction. Sea cucumbers because of the high percentage of protein and the absence of cholesterol, classified as an invigorating food. Because of different species of sea cucumbers in the Persian Gulf and Oman Sea; the identification of compounds and biological properties of sea cucumber species in these regions is recommended to the researchers.

**Key words:** sea cucumber, bioactive compounds, saponins, Persian Gulf

\*Address for correspondence: Department of Fisheries of Natural Resources Engineering –Fishery, The Persian Gulf University, Bushehr, IRAN; E-mail: [Nafisi2002@gmail.com](mailto:Nafisi2002@gmail.com)