

## بررسی پیشرفت های اخیر در زمینه ترکیبات طبیعی موجود در عمق دریا

فاطمه عبدی<sup>1</sup>، شهرزاد جوانشیر\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> تهران- دانشگاه علم و صنعت ایران- دانشکده شیمی- گروه شیمی آلی

آزمایشگاه ترکیبات دارویی و هتروسیکل

### چکیده

یکی از تغییراتی که در زندگی انسان ها رخ می دهد، شیوع بیماری های مختلف از جمله سرطان می باشد. متخصصان در این زمینه در تلاش اند که داروهای به روز را با استفاده از منابع طبیعی و شیمیایی تولید کنند. یکی از این منابع طبیعی با خاصیت درمانی بالا، گیاهان و جانداران موجود در اعماق مختلف دریا هستند. عمق دریا، به دلیل وجود شرایطی از جمله؛ تاریکی، کمبود اکسیژن، فشار بالا و دمای پایین باعث به وجود آمدن ترکیباتی طبیعی با خاصیت درمانی بالا شده است. اگرچه دسترسی به عمق دریا با مشکل مواجه است، ولی وجود زیردریایی های مجهز و دستگاه های حفاری ما را در استخراج محصولات طبیعی دریایی یاری می کند. در این مقاله به معرفی جانداران دریایی، ترکیبات طبیعی استخراج شده از آن ها و رابطه بین ساختار شیمیایی و فعالیت زیستی خواهیم پرداخت.

**واژگان کلیدی:** سرطان، ترکیبات طبیعی، جانداران دریایی، عمق دریا





## review of recent advances in deep-sea natural products

Fatemeh Abdi <sup>1</sup>, Shahrzad Javanshir <sup>\*,1</sup>

<sup>1</sup>Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry, Iran University of Science and Technology Laboratory of Drug and Heterocyclic Compounds

### Abstract

One of the changes in human life is the spread of various diseases, including cancer. Experts in the field are working to produce up-to-date drugs using natural and chemical sources. One of these highly curable natural resources are plants and organisms found in different depths of the sea. Depths of the sea, due to conditions such as darkness, lack of oxygen, high pressure and low temperature have created natural compounds with high therapeutic properties. Although access to the sea is difficult, the availability of well-equipped submarines and drilling rigs helps to extract natural marine products. In this article, we will introduce marine organisms, their natural products, and the relationship between chemical structure and biological activity.

**Keywords:** Cancer, Natural compounds, Marine organisms, Sea depth



## مقدمه

اکوسیستم‌های دریایی منبع اصلی تنوع زیستی و نقطه کانونی برای چرخه‌های زیست ژئوشیمیایی هستند. آن‌ها نقش مهمی در چرخه آب و چرخه بیوژئوشیمیایی جهانی کربن و نیتروژن دارند [1]. محیط زیست دریایی به دلیل گروه‌های استثنایی موجودات زنده که منبع مجموعه گسترده‌ای از ساختارهای حیرت‌انگیز هستند، به خوبی شناخته شده است. این میکروبی‌های دریایی بدون شک منابع جذاب هستند زیرا با فعالیت‌های ضد میکروبی، محصولات طبیعی جدیدی تولید می‌کنند [2]. محصولات طبیعی همیشه به عنوان منابع الهام-بخش در جهت توسعه داروهای جدید، سموم دفع آفات و علف‌کش‌ها یا رنگ‌ها بوده‌اند و سنتز کل، تنها راه تهیه چنین محصولاتی می‌باشد [3].

سرطان همچنان یکی از خطرناک‌ترین بیماری‌ها در سراسر جهان است که بالاترین میزان بروز خطر، با افزایش سن و سبک زندگی ناسالم گزارش شده است از این رو، محصولات طبیعی دریایی منبع مهمی از داروهای جدید، داروهای مسکن و مواد شیمیایی را تشکیل می‌دهند که می‌توانند در پیشگیری و درمان سرطان کمک کنند [4]. به منظور بهبود فعالیت بیولوژیکی این محصولات، هر دو اصلاح شیمیایی و بررسی رابطه بین ساختار و فعالیت (SAR) ضروری است [5].

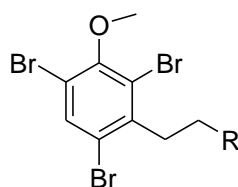
علاقه روزافزون به کشف و توسعه داروهای حاصل از محصولات طبیعی دریایی وجود دارد. این روند تا حد زیادی به دلیل ایجاد نقوش ساختاری جدید و شیمیایی منحصر به فرد است که تنها در موجودات دریایی یافت می‌شود؛ به طوری که ساختار شیمیایی محصولات سنتزی مشابه فقط از این موجودات دریایی و زندگی کردن در شرایط دریایی، تأمین می‌شود [6]. به همین منظور در این مطالعه، به بررسی ساختار شیمیایی و فعالیت زیستی ترکیبات طبیعی استخراج شده از جانداران دریایی پرداخته شده است.

## خزه

خزه که در شکل 1 نشان داده شده است، گیاه غیر آوندی است که فاقد ریشه و گل می‌باشد که هم در نواحی عمیق و هم در نواحی کم‌عمق یافت می‌شود [7]. از ترکیبات طبیعی منتشرشده از این دسته، می‌توان به کانولوتامین اشاره کرد (شماطیک 1) که از نواحی عمیق دریای مدیترانه استخراج شده است و سمیت سلولی علیه سلول‌های سرطانی کلیه از خود نشان می‌دهد. در سنتز این ترکیب، فرآیند احیا و آمین دار شدن وجود دارد که خاصیت ضد سرطانی مشاهده شده در آن، به دلیل وجود حلقه تری بروموبنزن می‌باشد [8].



شکل 1: خزه

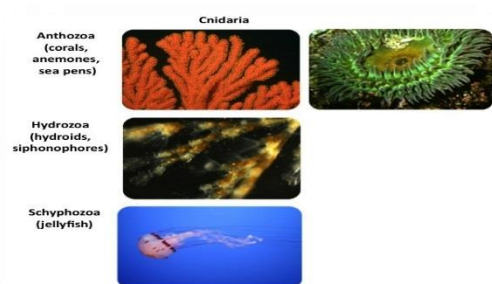


شماطیک 1: ساختار شیمیایی کانولوتامین

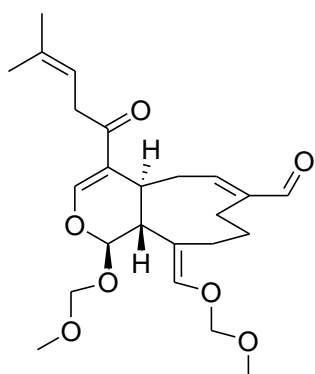
## طنابداران اولیه

به طنابداران اولیه که پیکربندی آن‌ها در شکل 2 نمایش داده شده است، مهره‌داران هم می‌گویند. این گروه شامل جاندارانی می‌باشند که دارای یک رشته طناب عصبی در پشت هستند که به مغز ختم می‌شود. گروه‌های تکامل یافته از این جانداران شامل؛ ماهی، دوزیست، خزنده، پرنده و پستاندار می‌باشد. از ترکیبات منتشر شده از این دسته، می‌توان به روزینون B اشاره کرد (شماطیک 2) که از دریای رز استخراج می‌شود و سمیت

کریستازنسیسین A اشاره کرد (شمتیک 3) که از عروس دریایی استخراج شده است و سمیت سلولی علیه تک‌یاخته‌ها دارد. سنتز این ترکیب، در واقع یک فرآیند حلقه‌زایی است که طی ده مرحله صورت می‌گیرد و خاصیت ضد سرطان آن، به دلیل وجود گروه آلدهیدی متصل به حلقه 9 کربنی، می‌باشد [11].



شکل 3: کیسه تنان



شمتیک 3: ساختار شیمیایی کریستازنسیسین A

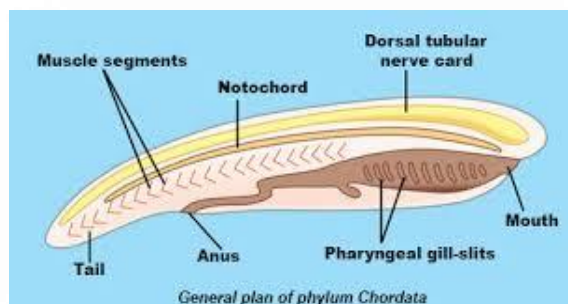
### خارتنان

خارتنان که انواع آن‌ها در شکل 4 نشان داده شده اند، گروه بزرگی از جانوران دریایی هستند که بدن آنها از صفحاتی با خارهای آهکی پوشیده شده است. خانواده خارتنان خود به چهار دسته تقسیم بندی می‌شوند:

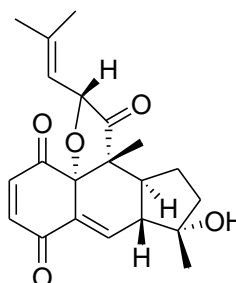
- ستاره دریایی (2) خیار دریایی (3) ستاره شکننده
- توتیای دریایی [10].

از ترکیبات طبیعی استخراج شده از این دسته می‌توان به پروایزوکرینین اشاره کرد (شمتیک 4) که از اقیانوس ژاپن

سلولی علیه سلول‌های سرطانی خون از خود نشان می‌دهد. سنتز این ترکیب، تحت تأثیر واکنش‌های هیدروژن دار کردن است که خاصیت ضد سرطان آن، به دلیل وجود گروه‌های کتونی متعدد در ترکیب می‌باشد [9].



شکل 2: پیکربندی طنابداران اولیه



شمتیک 2: ساختار شیمیایی روزینون B

### کیسه تنان

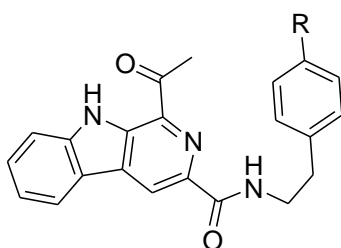
کیسه تنان که انواع آن‌ها در شکل 3 نشان داده شده است، گونه‌ای از بی‌مهرگان هستند که دارای بیشترین تعداد ترکیبات طبیعی استخراج شده بعد از اسفنج‌ها می‌باشند. ترکیبات منتشر شده از این دسته بیشتر دارای هسته ترپنوئیدی هستند. نژاد کیسه تنان، خود به سه دسته عمده تقسیم بندی می‌شود:

- عروس دریایی (2) هیدروئیدها (3) شقایق دریایی، قلم دریایی و مرجان
- دسته سوم، بزرگ‌ترین دسته از خانواده کیسه تنان می‌باشند که بیش از 6500 ترکیب از آن‌ها شناخته شده است [10].
- از ترکیبات طبیعی منتشر شده از این دسته، می‌توان به

سرطانی به دلیل وجود حلقه آروماتیک بنزن و در ماریناکربولین D خاصیت ضد سرطانی به دلیل وجود حلقه آروماتیک پیپرول می‌باشد [13].



شکل 5: باکتری‌ها



شمتایک 5: ساختار شیمیایی ماریناکربولین

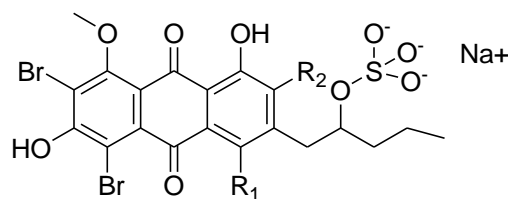
### قارچ‌ها

قارچ که در شکل 6 نشان داده شده است، نه گیاه است و نه جانور. هم در آب و هم در خشکی یافت می‌شود که از ترکیبات طبیعی استخراج شده از این دسته می‌توان به پنی لاکتون A و B اشاره کرد (شمتایک 6) که از دریای مدیترانه استخراج شده اند و سمیت سلولی علیه سلول‌های سرطانی کبد از خود نشان می‌دهند. این دو ترکیب، ساختار شیمیایی مشابه ولی شیمی فضایی مخالف هم دارند. فرآیند سنتزی این دو ترکیب، یک فرآیند حلقه‌زایی است که خواص ضد سرطانی مشاهده شده در آن‌ها، به دلیل وجود گروه‌های کتونی متعدد در ساختار، می‌باشد [14].

استخراج شده است و سمیت سلولی علیه سلول‌های سرطانی تخمدان از خود نشان می‌دهد. سنتز این ترکیب، یک فرآیند حلقه‌زایی محسوب می‌شود که خاصیت ضد سرطان آن، به دلیل وجود هسته ارتو- برومو فنول می‌باشد [12].



شکل 4: خارتنان



شمتایک 4: ساختار شیمیایی پروایزوکربینین

### باکتری‌ها

باکتری‌ها که نمایی از آن‌ها در شکل 5 نمایش داده شده است، گروهی از موجودات تک‌سلولی میکروسکوپی هستند که ساختار ساده‌ای دارند و اولین جانداران پدیدآمده بر روی کره زمین هستند. از ترکیبات طبیعی استخراج شده از این دسته می‌توان به ماریناکربولین اشاره کرد (شمتایک 5) که از اقیانوس چین استخراج شده است و سمیت سلولی علیه انگل‌های سرده پلاسمودیوم که در ایجاد بیماری مالاریا نقش دارند، از خود نشان می‌دهد. این ترکیب، در واقع خود به چهار ترکیب تقسیم می‌شود که بستگی به گروه R موجود بر روی حلقه بنزنی دارد.

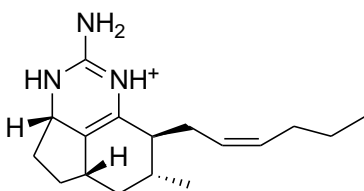
در ماریناکربولین A خاصیت ضد سرطانی به دلیل وجود گروه متوکسی، در ماریناکربولین B خاصیت ضد سرطانی بدلیل وجود گروه هیدروکسی، در ماریناکربولین C خاصیت ضد



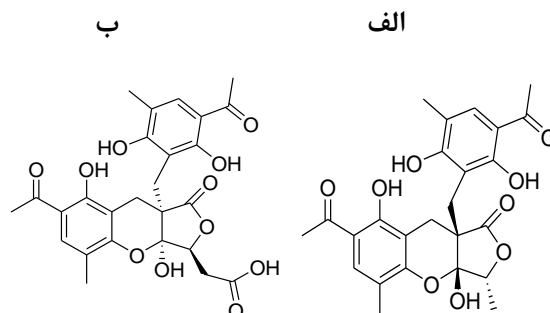
شکل 7: اسفنج



شکل 6: فارچ



شماتیک 7: ساختار شیمیایی میرابیلین



شماتیک 6: ساختار شیمیایی پنی لاکتون (الف) A (ب) B

### نرم‌تنان

بارزترین مثال از این دسته، حلزون‌ها هستند که نمونه ای از آن‌ها در شکل 8 نمایش داده شده‌اند. این جانداران از گیاهان موجود در نواحی عمیق اقیانوس تغذیه می‌کنند. از ترکیبات طبیعی استخراج شده از این دسته می‌توان به بتیمودیول امید A و B اشاره کرد (شماتیک 8) که از دریای مدیترانه استخراج شده‌اند. اندام هدف و روش سنتز این دارو هنوز گزارش نشده است اما پژوهشگران اعلام کرده‌اند که فعالیت ضد سرطانی این دو ترکیب، احتمالاً به دلیل وجود هسته دیول امید در ساختار می‌باشد [15].

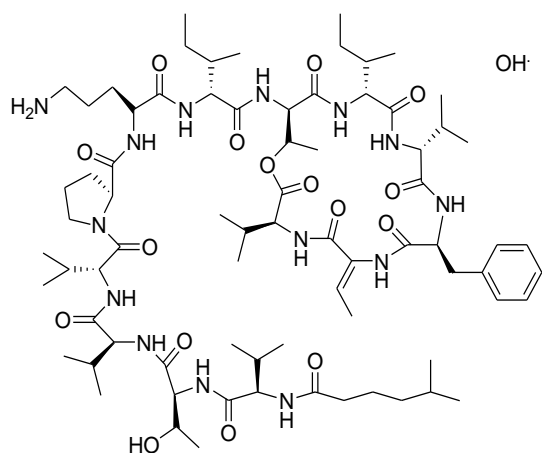


شکل 8: حلزون

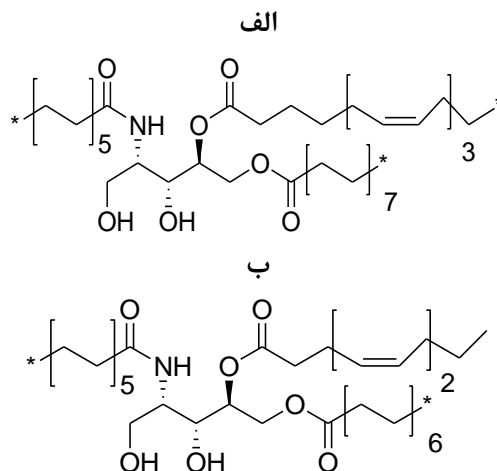
### اسفنج‌ها

اسفنج‌ها که گونه‌ای از آن در شکل 7 نشان داده شده است، موجوداتی بی‌مه‌ره هستند که جزو جانوران محسوب می‌شوند و از هر لحاظ ساده هستند چراکه نه اندامی برای بینایی و شنوایی دارند. شکل اسفنج‌ها هم نسبت به محیط زیست‌شان تغییر می‌کند. این جانوران هم در آب‌های شور و هم در آب‌های شیرین یافت می‌شوند که از ترکیبات طبیعی استخراج شده از آن‌ها می‌توان به میرابیلین اشاره کرد (شماتیک 7) که از اقیانوس استرالیا استخراج شده است که سمیت سلولی علیه سلول‌های سرطانی ریه، سینه و کولون از خود نشان می‌دهد. این ترکیب دارای حلقه آروماتیک گوانیدینی می‌باشد که خاصیت ضد سرطانی آن هم، بدلیل تشکیل همین حلقه آروماتیک، می‌باشد [8].





شماتیک 9: ساختار شیمیایی کاهالاید F



شماتیک 8: ساختار شیمیایی بتیمودیول آمید (الف) A (ب) B

جلبک قهوه‌ای که در شکل 10 نشان داده شده است، به دلیل وجود رنگدانه بدین رنگ دیده می‌شود و مشابه جلبک سبز است با این تفاوت که برگ‌های آن ضخیم‌تر از جلبک سبز می‌باشد. این نوع جلبک هم در نواحی عمیق و هم در نواحی کم‌عمق یافت می‌شود که از ترکیبات طبیعی استخراج شده از آن می‌توان به فوکوزانتین اشاره کرد (شماتیک 10) که از دریای چین جنوبی استخراج شده است و سمیت سلولی علیه سلول‌های سرطانی خون، کولون و پروستات از خود نشان می‌دهد. این ترکیب، یک ساختار استروئیدی دارد که تحت تاثیر واکنش‌های پلی‌آلکیلاسیون به وجود می‌آید که خاصیت ضد سرطان آن، به دلیل وجود زنجیره اسید چرب در ساختار می‌باشد [18].

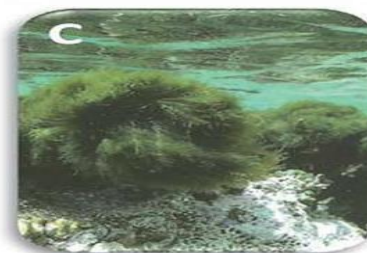


شکل 10: جلبک قهوه‌ای

### جلبک‌ها

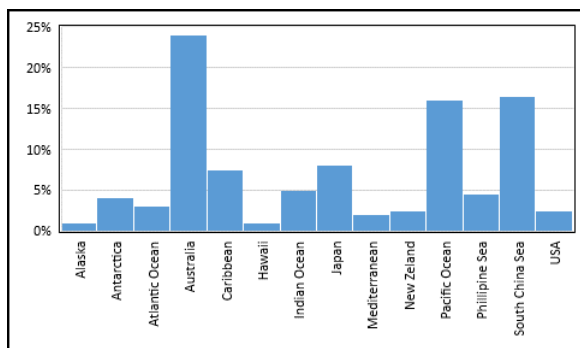
جلبک‌ها دسته‌ای از گیاهان هستند که به سه دسته طبقه بندی می‌شوند:

1) جلبک سبز (2) جلبک قهوه‌ای (3) جلبک قرمز [16]  
جلبک سبز که در شکل 9 نشان داده شده است، در نواحی کم عمق یافت می‌شود که از ترکیبات طبیعی استخراج شده از این دسته، می‌توان به کاهالاید F اشاره کرد (شماتیک 9) که از دریای چین جنوبی استخراج شده است و سمیت سلولی علیه سلول‌های سرطانی ریه، کبد و پوست از خود نشان می‌دهد. سنتز این ترکیب با پیچیدگی مواجهه است و تنها افرادی که علاقه‌مند به فعالیت در زمینه دارو و سرطان باشند، در اختیارشان قرار می‌گیرد ولی اعلام شده است که خاصیت ضد سرطانی این ترکیب، به دلیل وجود گروه‌های آمیدی متعدد در ساختار می‌باشد [17].



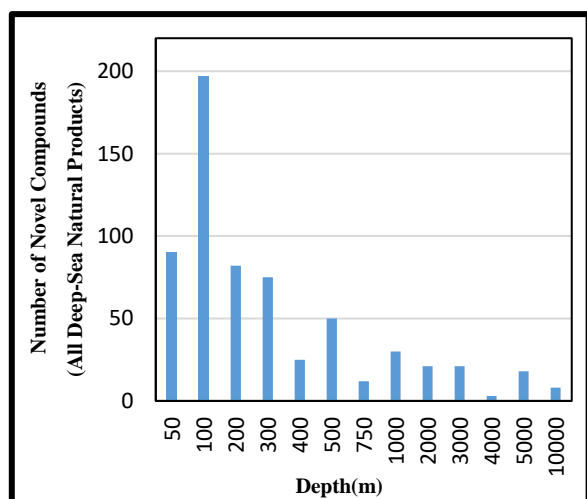
شکل 9: جلبک سبز

شده اند که نمودار مربوطه در شکل 12 نشان داده شده است [20].



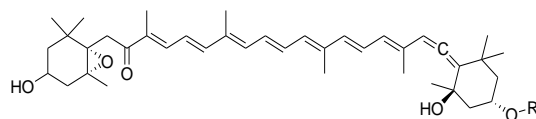
شکل 12: نمودار مقایسه بین کشورهای استخراج کننده ترکیبات طبیعی دریایی

(2) عمق 100 متری بیشترین تعداد ترکیب استخراج شده را دارد (تقریباً 200 عدد) که در نمودار شکل 13 نشان داده شده است [20].



شکل 13: نمودار مقایسه بین اعماق مختلف دریا جهت استخراج ترکیبات طبیعی دریایی

(3) بیشترین تعداد ترکیبات طبیعی استخراج شده از اسفنج-ها (32٪)، نرم تنان (16٪) و قارچ‌ها (11٪) می‌باشد که در نمودار شکل 14 نشان داده شده است [20].

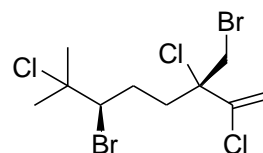


شماره 10: ساختار شیمیایی فوکوزانتین

جلبک قرمز که در شکل 11 نشان داده شده است نیز، حاوی رنگدانه است و در آب‌های گرم اقیانوس‌ها یافت می‌شود که ترکیبات پروتئینی و آگار از این نوع جلبک تهیه می‌شود. از ترکیبات طبیعی استخراج شده از آن، می‌توان به هالومون اشاره کرد (شماره 11) که از دریای چین جنوبی استخراج شده است و سمیت سلولی علیه سلول‌های سرطانی مغز و روده و کلیه از خود نشان می‌دهد. سنتز این ترکیب، تحت تاثیر فرآیند های برم و کلر دار کردن است که خاصیت ضد سرطان آن هم به دلیل وجود گروه‌های برم و کلر در ساختار می‌باشد. فرم راستگرد این ترکیب، بیشترین تاثیر را دارد [19].



شکل 11: جلبک قرمز



شماره 11: ساختار شیمیایی هالومون

### نتیجه گیری

(1) بیشترین تعداد ترکیبات طبیعی از اقیانوس استرالیا (24٪)، چین جنوبی (17٪) و اقیانوس آرام (16٪) استخراج

*Journal of organic chemistry*. **2012**, 77(5), 2389-2397.

[9] Zhang Z., Chen J., Yang Z., Tang Y., Rapid biomimetic total synthesis of (±)-rossinone B, *Organic letters*. **2010**, 12(23), 5554-5557.

[10] Blunt J., Copp B., Munro M., Northcote P., Prinsep M., Marine natural products, *Natural Product Reports*. **2005**, 22(1), 15-61.

[11] Fumiyama H., Sadayuki T., Osada Y., Goto Y., Nakao Y., Hosokawa S., Synthesis and antileishmanial activity of the core structure of cristaxenicin A, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. **2016**, 26(17), 4355-4357.

[12] Roy J., Mal T., Jana S., Mal D., Regiodefined synthesis of brominated hydroxyanthraquinones related to proisocrinins, *Beilstein journal of organic chemistry*. **2016**, 12(1), 531-536.

[13] Li J., Tang Y., Jin H., Cui Y., Zhang L., Jiang T., An efficient synthesis method targeted to marine alkaloids marinacarboline A-D and their antitumoractivities, *Journal of Asian natural products research*. **2015**, 17(3), 299-305.

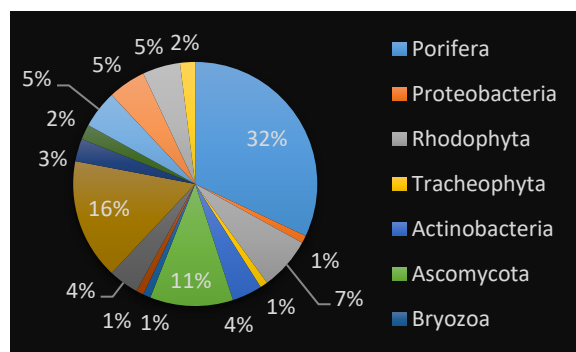
[14] Spence J., George J., Biomimetic total synthesis of ent-Penilactone A and Penilactone B, *Organic letters*. **2013**, 15(15), 3891-3893.

[15] Andrianasolo E., Haramaty L., McPhail K., White E., Vetriani C., Falkowski P., Lutz R., Bathymodiolamides A and B, ceramide derivatives from a deep-sea hydrothermal vent invertebrate mussel, *Bathymodiolus thermophiles*, *Journal of natural products*. **2011**, 74(4), 842-846.

[16] Lefranc F., Koutsaviti A., Ioannou E., Kornienko A., Roussis V., Kiss R., Newman D., Algae metabolites: From in vitro growth inhibitory effects to promising anticancer activity, *Natural product reports*. **2019**, 36(5), 810-841.

[17] López-Macià À., Jiménez J., Royo M., Giralt E., Albericio F., Synthesis and structure determination of Kahalalide F1, 2, *Journal of the American Chemical Society*. **2001**, 123(46), 11398-11401.

[18] Okumura S., Kajikawa T., Yano K., Sakaguchi K., Kosumi D., Hashimoto H., Katsumura S., Straightforward synthesis of fucoxanthin short-chain derivatives via modified-



شکل 14: نمودار مقایسه بین جانداران جهت استخراج ترکیبات طبیعی دریایی از آنها

#### منابع:

[1] Allen J., Marine environment and human health: an overview, *Royal Society of Chemistry, Cambridge(UK)*. **2011**.

[2] Bramhachari P., Anju S., Sheela G., Komaraiah, T., Venkataiah, P., Prathyusha A., Secondary Metabolites from Marine Endophytic Fungi: Emphasis on Recent Advances in Natural Product Research, in *Advances in Endophytic Fungal Research*, Springer. **2019**, 339-350.

[3] Kühlbörn J., Groß J., Opatz T., Making natural products from renewable feedstocks: back to the roots?, *Natural Product Reports*. **2020**.

[4] Khalifa S., Elias N., Farag M., Chen L., Saeed A., Hegazy M., ..., Chang F., Marine natural products: A source of novel anticancer drugs, *Marine drugs*. **2019**, 17(9), 491 pp.

[5] Ha M., Song B., Chung H., Paek S., Design and Synthesis of Anti-Cancer Chimera Molecules Based on Marine Natural Products. *Marine drugs*. **2019**, 17(9), 500 pp.

[6] Pilkington L., A Chemometric Analysis of Deep-Sea Natural Products, *Molecules*. **2019**, 24(21), 3942 pp.

[7] Hemmati B., Javanshir S., Dolatkhan Z., Hybrid magnetic Irish moss/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> as a nanobiocatalyst for synthesis of imidazopyrimidine derivatives, *RSC advances*. **2016**, 6(56), 50431-50436.

[8] Khan F., Ahmad S., Synthesis of reported and revised structures of amathamide D and synthesis of convolutamine F, H and lutamide A, C, *The*

Julia olefination, *Tetrahedron Letters*. **2014**, 55(2), 407-410.

[19] Bucher C., Deans R., Burns N., Highly selective synthesis of halomon, plocamenone, and isoplocamenone, *Journal of the American Chemical Society*. **2015**, 137(40), 12784-12787.

[20] Skropeta D., Wei L., Recent advances in deep-sea natural products, *Natural product reports*. **2014**, 31(8), 999-1025.

