

Alkaloids derived from marine algae and their therapeutic properties – Mini-review

Hossein Jafari ¹, Mostafa Ranjbari ^{2*}

¹ Ph.D. in Nanobiotechnology, Genetic Research Center, Sahebzaman Hospital, Bandarabas, Iran

² MSc in Biology, Tehran, Iran

Received: 9 April 2019 Accepted: 8 June 2019

Abstract

Biochemistry of Algae are interesting for many researchers because they are directly related to the development of new drugs. Algae contain compounds with active groups, among which alkaloids are very interesting because these compounds have medicinal properties. The chemistry of alkaloids in plants has been studied extensively, but the number of studies done on algae is few. In this review, a detailed overview of the macroalgal alcohols, structure and, to some extent, their medicinal properties has presented. The alkaloids found in algae can be divided into three groups, which include phenylethylaminoalkaloids, indole halogen alkaloids, and other alkaloids.

Keywords: Alkaloids, Algae, Therapeutic.

*Corresponding author: Mostafa Ranjbari, Email: ranjbari62@gmail.com
Address: Tehran, Iran.

آلکالوئیدهای حاصل از جلبک‌های دریایی و خواص درمانی آنها- مطالعه مروری کوتاه

حسین جعفری^۱، مصطفی رنجبری^{۲*}

^۱ دکتری تخصصی نانوبیوتکنولوژی، مرکز تحقیقات ژنتیک، بیمارستان صاحب الزمان (عج)، بندرعباس، ایران

^۲ کارشناس ارشد زیست شناسی، تهران، ایران

دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۰۱/۲۰ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۳/۱۸

چکیده

بیوشیمی جلبک‌ها برای بسیاری از محققین مورد توجه است زیرا در ارتباط مستقیم با توسعه داروهای جدید هستند. جلبک‌ها حاوی ترکیباتی با گروه‌های فعال بوده که از میان این ترکیبات آلکالوئیدها بسیار جالب توجه هستند زیرا این ترکیبات دارای خواص دارویی می‌باشند. شیمی آلکالوئیدها در گیاهان بسیار مطالعه شده است، اما تعداد بررسی‌های انجام شده بر روی جلبک‌ها بسیار ناچیز می‌باشد. در این مطالعه مروری جزئیات آلکالوئیدهای ماکروجلبک‌ها، ساختار و تا حدودی خواص دارویی آنها بیان شده است. آلکالوئیدهای یافت شده در جلبک‌ها را می‌توان به سه گروه تقسیم کرد که این گروه‌ها شامل فنیل اتیل آمین آلکالوئیدها، ایندول هالوژن آلکالوئیدها و سایر آلکالوئیدها می‌باشند.

کلیدواژه‌ها: آلکالوئید، جلبک، خواص درمانی.

*نویسنده مسئول: مصطفی رنجبری. پست الکترونیک: ranjbari62@gmail.com

آدرس: تهران، ایران.

مقدمه

جلبک‌های دریایی پرسلولی به سه رده جلبک‌های سبز، قرمز، و قهوه‌ای تقسیم می‌شوند. جلبک‌های پرسلولی نیای مشترک پرسلولی ندارند بلکه تکامل پلی‌فلیتیک دارند. این جلبک‌ها در آب دریاها یا حداقل در آب‌های شور در عمقی که به اندازه کافی نور برای فتوسنتز دریافت کنند وجود دارند.

همچنین پراکنش آن‌ها اغلب در سواحل دریاها و به طور ویژه در سواحل صخره‌ای در مقایسه با سواحل ماسه‌ای است. در برخی از نواحی جلبک‌های دریایی می‌توانند تا چندین مایل در دریا گسترش یابند که عامل موثر در این پراکنش نور کافی می‌باشد. جلبک‌های دریایی که در اعماق زندگی می‌کنند اغلب از نوع جلبک قرمز می‌باشند.

آلکالوئیدها به وسیله بسیاری از ارگانسیم‌ها از جمله باکتری، قارچ، گیاهان و جانوران تولید می‌شوند و گروهی از ترکیبات طبیعی هستند که به عنوان متابولیت ثانویه شناخته می‌شوند. نقش آلکالوئیدها در ارگانسیم‌های زنده هنوز به خوبی مشخص نیست، در ابتدا تصور می‌شد که آلکالوئیدها (همانند اوره در جانوران) آخرین محصول حاصل از متابولیسم نیتروژن در گیاهان می‌باشند، اما این نظریه رد شد (۱).

واژه آلکالوئید اولین بار توسط Meissner در سال ۱۸۱۹ برای شرح ترکیبات قلیایی حاصل از گیاهان به کار گرفته شد، اما امروزه این تعریف تغییر کرده و آلکالوئید به ترکیبی اطلاق می‌شود که دارای اتم نیتروژن در یک حلقه سایکلیک باشد. بنابراین بسیاری از آمین‌های زیستی و ترکیبات دارای نیتروژن سایکلیک هالوژن در زمره ترکیبات آلکالوئیدی قرار می‌گیرند.

مرز بین آلکالوئیدها و سایر ترکیبات طبیعی نیتروژن‌دار به خوبی مشخص نیست به طور مثال ترکیباتی مانند آمینو اسیدها، پپتیدها، پروتئین‌ها، نوکلئوتیدها، نوکلئیک اسیدها، آمین‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها، آلکالوئید خوانده نمی‌شوند. آلکالوئیدها علاوه بر اتم‌های کربن، هیدروژن و نیتروژن ممکن است حاوی اکسیژن، سولفور و به طور گسترده‌تری عناصری از قبیل کلر، برم و فسفر باشند. حتی این ترکیبات ممکن است دارای گروه‌هایی با خواص اسیدی بسیار ضعیف باشند (۲).

هدف از این مطالعه بررسی آلکالوئیدهای موجود در جلبک‌های دریایی مختلف، ساختار آن‌ها و بیان خواص دارویی این آلکالوئیدها می‌باشد.

تقسیم بندی آلکالوئیدها

در مقایسه با بسیاری از ترکیبات طبیعی دیگر، آلکالوئیدها دارای تنوع ساختاری فراوانی بوده و طبقه‌بندی یکسانی از آلکالوئیدها وجود ندارد. اما اغلب به گروه‌های زیر تقسیم می‌شوند:

۱- **آلکالوئیدهای حقیقی:** که این ترکیبات حاوی نیتروژن در یک حلقه هتروسایکل هستند که منشأ نیتروژن آن‌ها اسیدهای آمینه می‌باشد. از این نوع آلکالوئیدها می‌توان به

آتروپین، نیکوتین و مورفین اشاره کرد. این گروه همچنین شامل برخی از آلکالوئیدهایی هستند که حاوی باقیمانده نیتروژن هتروسایکل حاوی ترپن (اونین) هستند. به علاوه این آلکالوئیدها شامل آلکالوئیدهای پیپریدینی از جمله کانین و کانسیسین می‌باشند، که البته این ترکیبات از آمینو اسیدها منشأ نمی‌گیرند.

۲- **پروتوآلکالوئیدها:** که حاوی نیتروژن بوده و اغلب از آمینو اسیدها منشأ می‌گیرند از جمله: مسکالین، آدرنالین و افدرین.

۳- **پلی‌آمین آلکالوئیدها:** که از مشتقات پوترسین، اسپرمیدین و اسپرمین هستند.

۴- پپتید و سیکلوپپتید آلکالوئیدها

۵- **شبه آلکالوئیدها:** منشأ آن‌ها از آمینو اسیدها نمی‌باشد. این گروه از آلکالوئیدها شامل آلکالوئیدهای شبه ترپن، شبه استروئید و شبه پورین تشکیل شده است. آلکالوئیدهایی از قبیل کافئین، تئوبرومین و تیوفیلین (۱).

برخی از محققین شبه آلکالوئیدهایی از قبیل افدرین و کاتینون را مجزا طبقه‌بندی می‌کنند. زیرا منشأ این ترکیبات از آمینو اسید فینیل آلانین از طریق ترانس آمیناسیون می‌باشند (۱). به علاوه برخی از آلکالوئیدها، فاقد اسکلت کربنی مشخص شده در گروه‌های فوق می‌باشند. همچنین گالاتامین و هوموآپروفرین فاقد قطعات ایزوکوینولین می‌باشند، اما در کل به ایزوکوینولین آلکالوئیدها نسبت داده می‌شوند، که این ترکیبات خواص ضدسرطانی شدیدی علیه بسیاری از دودمان‌های سلولهای سرطانی دارند (۳،۱).

آلکالوئیدهای موجود در جلبک‌های دریایی

مورفین اولین آلکالوئیدی بود که از گیاه Papaver somniferum در سال ۱۸۰۵ توسط Kappelmayer گزارش گردید در حالی که اولین آلکالوئید حاصل از جلبک دریایی به نام هوردنین در سال ۱۹۶۹ گزارش شد (۴). امروزه در حدود ۲۰۰۰ نوع آلکالوئید شناخته شده است که اغلب آن‌ها از گیاهان خشکی و فقط تعداد اندکی از آن‌ها از جلبک‌های دریایی بدست می‌آیند (۵). آلکالوئیدهای موجود در جلبک‌های دریایی به سه دسته تقسیم می‌شوند:

۱- ایندول آلکالوئیدها

۲- فینیل اتیل آمین آلکالوئیدها

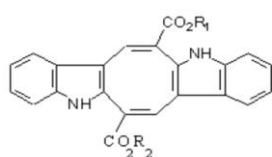
۳- سایر آلکالوئیدها

ایندول آلکالوئیدها

ایندول آلکالوئیدها گروهی از آلکالوئیدها شامل ساختارهای نیمه ایندولی بوده و بسیاری از ایندول آلکالوئیدها حاوی گروه‌های ایزوپرن هستند. این گروه شامل ۴۱۰۰ ترکیب مختلف بوده که یکی از بزرگترین گروه‌های آلکالوئیدها می‌باشند. بسیاری از این ترکیبات فعالیت فیزیولوژیک عمده داشته و برخی از آن‌ها در داروسازی مورد استفاده قرار می‌گیرند. اسیدآمینه تربیتوفان پیش ساز اصلی این ترکیبات می‌باشد (۱).

در جلبک *C. racemosa* این ترکیب سمیت پایینی نشان داده و کائولرپین (I) استخراج شده از این جلبک فعالیت اندکی دارد (۵). به علاوه کائولرپین در کشت درون شیشه خاصیت آنتی توموری بر علیه تومور «گالی تاجی» شکل نشان می دهد (۱۱). همچنین نشان داده شده است که این ترکیب خاصیت آنتی باکتریال دارد و فعالیت آنتی باکتریال آن علیه ۸ گونه از باکتری های استخراج شده از زیستگاه این جلبک تایید شده است.

همچنین کائولرپین (I) استخراج شده از جلبک *Laurencia majuscula* خواص ضد قارچی دارد. از این گذشته مشخص شده که کائولرپین علاوه بر فعالیت های فوق واجد عملکرد پراکسیدازی است و می تواند به عنوان یک تنظیم کننده رشد گیاهی نیز عمل کند (۱۲).



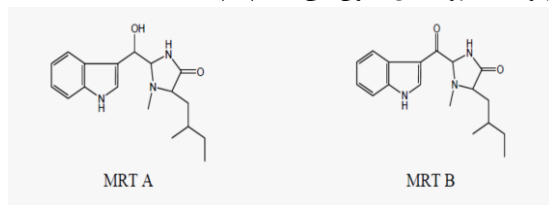
- I R₁:CH₃, R₂:CH₃
 II R₁:H, R₂:H
 III R₁:CH₃, R₂:H

تصویر-۲. ساختار کائولرپین

آلکالوئیدهای حاصل از جلبک *Martensia fragilis*

۱- مارتنسنین

مارتنسنین A و B از جلبک فوق استخراج می گردند. مارتنسنین - ها حاوی سه گروه ایندول جایگزینی هستند (تصویر-۳).
مارتنسنین A: مارتنسنین A واجد سه گروه ایندول جایگزینی متصل به ۵ حلقه لاکتام هستند. ثابت شده است که مارتنسنین A خواص آنتی بیوتیک قوی علیه *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium* دارد.
مارتنسنین B: این ترکیب دارای دو گروه کربونیل به عنوان لاکتام و یک گروه آریل کتون می باشد (۱۴).



تصویر-۳. ساختار مارتنسنین A و B

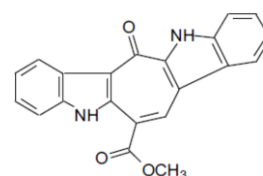
۲- دنتیسین (DTC)

این ترکیب اولین بار از جلبک *Martensia denticulate* استخراج شد و دارای سه مشتق به نام های دنتیسین A، B و C می باشد (تصویر-۴). همچنین دنتیسین حاوی اسید سولفونیک می باشد که به طور وسیعی در آلکالوئیدها یافت می شود (۵).

اولین ایندول آلکالوئید به نام استریکنین از گیاهان جنس *Strychnos* به دست آمد. براساس بیوستتز ایندول آلکالوئیدها دو نوع اصلی ایندول آلکالوئیدهای ایزوپرنوئیدی و غیرایزوپرنوئیدی هستند، که نوع اول شامل عناصر ایزوپرنوئیدی ساختاری می باشند و به وسیله ارگانوسم های زنده از دی متیل آلیل پیروفسفات سنتز می شوند. پیش ساز اصلی ایندول آلکالوئیدها اسید آمینه تریپتوفان می باشد. ایندول آلکالوئیدها هم بر روی سیستم اعصاب مرکزی و هم محیطی تاثیر می گذارند (۱).

۱- کائولرین (CLS)

کائولرین یک بیس ایندول آلکالوئید با ۷ حلقه مرکزی و دو هسته ایندولی غیرموازی است (تصویر-۱).
 این ترکیب توسط برخی از جلبک ها از جمله *Caulerpa serrulata* ساخته می شود و دارای سه ایزوفرم A، B و C می باشد (۱۳).



تصویر-۱. ساختار کائولرین

۲- کائولرپین (CLP)

کائولرپین حاوی دو گروه ایندول متصل به یک حلقه سایکلیک حاوی ۸ کربن و دو گروه کربوکسی می باشد (تصویر-۲). ابتدا ساختار کائولرپین (I) کشف شد. ساختمان کریستالی این ترکیب مطالعه شده و دو آنالوگ ساختاری کائولرپین شامل کائولرپین (II) و کائولرپین (III) نیز از جلبک *Caulerpa racemosa* استخراج شده اند (۱۶).

کائولرپین (I) به طور ویژه از جلبک های سبز و بعضی از جلبک های قرمز استخراج شده است. کائولرپین (I) ابتدا از جلبک های *Caulerpa racemosa*, *C. sertularioides*, *C. serrulata* استخراج شد و سپس از جلبک های دیگری از قبیل *C. lamourouxii*, *C. ashmeadii*, *C. cupressoides*, *C. prolifera* استخراج شد.

همچنین کائولرپین از سایر جلبک ها از جمله جلبک های سبز *Halimeda incrassata*, *Codium decorticatum* و جلبک های قرمز *Hypnea Laurencia majuscula* (CLP I, II), *Chondria armata*, *Caloglossa leprieurii*, *Concornis* استخراج شده است (۵).

خواص دارویی

نظرات متنوعی درباره سمیت کائولرپین وجود دارد. علائم سمیت آن در هنگام خوردن جنس های *Caulerpa* مشاهده می گردد.

هالوژن ايندول آلكالوئيد (HLI)

هالوژن ايندول آلكالوئيدها به طور خاص فقط از ارگانيسمهاى دريائى نه از گياهان خشكىزى استخراج شدهاند. تعداد بسيار زيادى هالوژن ايندول آلكالوئيد از جلبكهائى قرمز و فقط يك نوع از جلبكهائى سبز استخراج شده است. اين تركيبات حاوى گروه ايندولى جايگزين شده به وسيله اتمهاى كلر و برم هستند. همچنين برموالكالوئيدهاى حاوى سولفور هم از جلبكهائى قرمز استخراج شده است. خواص ضد باكتريائى آلكالوئيدهاى هالوژن بر روى برخى از باكتريهائى خشكىزى و دريائى تاثير داده است (1).

برموايندول آلكالوئيدها

برموايندولها و N متيل برموايندولهاى استخراج شده از جلبكهائى به همراه منبع آنها عبارتند از:

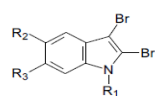
- 1- جلبك قرمز *Laurencia brongniartii* كه از درياهاى كارائيب و اوکيناوا جمع آورى شدهاند. اين جلبك حاوى ۹,۳۶ تری بومو-۱-متیل ايندول، ۲,۳,۵-تری بومو-۱-متیل ايندول، ۲,۳,۵,۶-تترا بومو-1H-ايندول، ۲,۳,۵,۶-تترا بومو-۱-متیل ايندول، ۲,۴,۶-تری بومو-1H-ايندول و ۲,۳,۴,۶-تترا بومو-1H-ايندول است (تصوير-۸) (۵).

فعاليت ضد باكتريائى

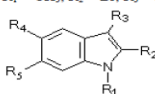
از ميان تركيبات 8a تا d فقط تركيب 8c فعاليت آنتى باكتريال ضد *Bacillus subtilis* و *Saccharomyces cerevisiae* نشان مى دهد (۵).

- 2- جلبك قرمز *Laurencia similis* جمع آورى شده از ساينا در چين حاوى ۳,۵,۶ تری بومو-1H-ايندول، ۳,۵,۶ تری بومو-۱-متیل ايندول و ۲,۳,۴ تری بومو-1H-ايندول مى باشد (۵).

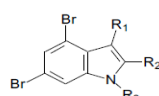
- 3- به علاوه يك نوع برموايندول ديگر از يك جلبك قرمز به نام *Laurencia decumbens* از جزيره ويژو در جنوب چين جمع آورى شده ۲,۳,۴,۶ تری بومو-۱-متیل ايندول نام دارد (۵).



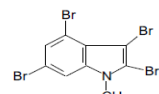
- a. $R_1 = CH_3, R_2 = H, R_3 = Br$
b. $R_1 = CH_3, R_2 = Br, R_3 = H$
c. $R_1 = H, R_2 = Br, R_3 = Br$
d. $R_1 = CH_3, R_2 = Br, R_3 = Br$



- g. $R_1, R_2 = H, R_3, R_4, R_5 = Br$
h. $R_1 = CH_3, R_2 = H, R_3, R_4, R_5 = Br$
i. $R_1, R_4 = H, R_2, R_3, R_5 = Br$

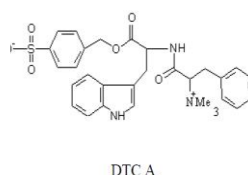


- e. $R_1 = R_3 = H, R_2 = Br$
f. $R_1 = R_2 = Br, R_3 = H$

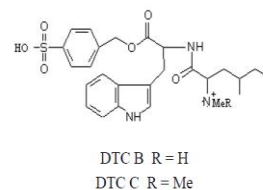


j

تصوير-۸. ساختار تركيبات برمواستخراجى از جلبكهائى قرمز



DTC A

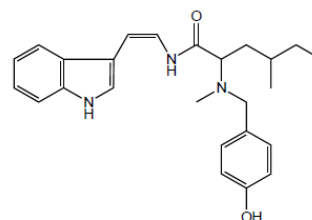


DTC B R = H
DTC C R = Me

تصوير-۴. ساختار دتيسن A, B و C

3- فراژيلاميد (FRG)

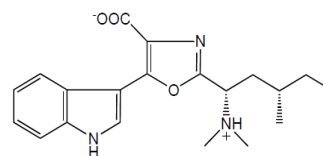
فراژيلاميد اين تركيب از جلبك قرمز فوق استخراج مى گردد و يك آمين بشدت ناپايدار است كه در محلول سريعاً اتواكسيد مى شود. فراژيلاميد دارى ۳ گروه ايندول جايگزينى است و مسئل اتصال واحد N-متيل هوموايزولوكوسيل و گروه P-هيدروكسى بنزيل متصل به ايندول كرن ۳ مى باشد (تصوير-۵). آמיד NH به موقعيت فضائى سيس باند دوگانه كرن-كرن متصل مى شود. اين تركيب خواص آنتى اكسيدانت بسيار قوى نشان مى دهد (۱۴).



تصوير-۵. ساختار فراژيلاميد

4- مارتيفرازين A

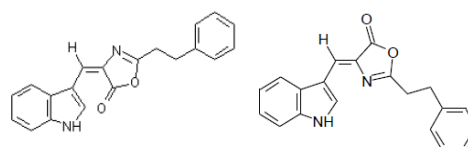
مارتيفرازين A نيز از جلبك *Martensia fragilis* استخراج مى شود. مارتيفرازين A ساختار ۳ اگزازوليندول دارد و اين تركيب اثرات بازدارنده بر روى پراكسيداسيون ليپيدى وابسته به NADPH در ميكروزومهاى كبد موش دارد (تصوير-۶) (۱۵).



تصوير-۶. ساختار مارتيفرازين A

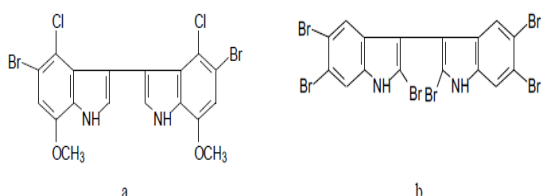
5- آمازولون (ALM)

آمازولون از جلبك قرمز *Haraldiophyllum* sp. جمع آورى شده از داکار سنگال استخراج شد. اين تركيب يکى از جايگزينهاى مشتقات اگزازوليندول محسوب مى گردد. آمازولون دارى دو استروايزومر است كه مسئل سنتز ايزومرهای E و Z هستند (تصوير-۷) (۵).



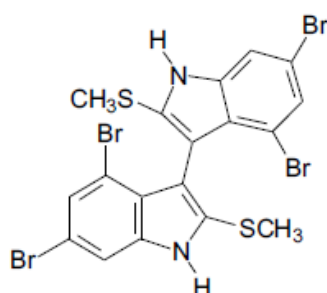
تصوير-۷. ساختار آمازولون A و B

برومو بیس ایندول ها / پلی هالوژن بیس ایندول
ترکیب ۴،۴ دی کلرو- ۵،۵ دی برومو- ۷،۷ دی متوکسی-
۳،۳ بیس-1H- ایندول از جلبک سبز Chaetomorpha
basiretorsa استخراج شده است. همچنین یک بیس ایندول دیگر
از جلبک Laurencia similis جمع آوری شده از دریای سائنا در
چین به نام ۲،۵،۶،۷،۸،۹،۱۰،۱۱،۱۲-هگزا برومو- ۳،۳- بیس-1H- ایندول
استخراج شده است (تصویر-۱۱) (۵).



تصویر-۱۱. ساختار بروموبیس ایندول های استخراج شده از جلبک ها

تیومتیل حاوی بروموبیس ایندول
۳،۳- بیس ایندول از جلبک Laurencia brongniartii
جمع آوری شده از دریای اکیاناوا استخراج شده است (تصویر-۱۲)
(۵).



تصویر-۱۲. ساختار تیومتیل حاوی بروموبیس ایندول

فنیل اتیل آمین آلکالوئیدها
۱- **فنیل اتیل آمین (PEA) (تصویر 13a):** فنیل اتیل آمین
یک آمین آروماتیک است که از یک حلقه بنزنی که یک
زنجر جانبی اتیل آمین به آن متصل است تشکیل شده است.
آلکالوئیدهای فنیل اتیل آمین به عنوان مهمترین نوع
آلکالوئیدها شناخته می شوند، که به عنوان پیش ساز بسیاری
از ترکیبات طبیعی و سنتزی می باشند. بعضی از ترکیبات
آلکالوئیدی فنیل اتیل آمین که دارای خواص دارویی هستند
در برخی از گیاهان و جانوران شناسایی شده اند. این گروه ها
شامل فنیل آمین های ساده (تایرومین و هوردنین) و
کاتکولامین ها (دوپامین) هستند. ساختار فنیل اتیل آمین ها به
گونه ای است که اجازه جایگزینی بر روی حلقه آروماتیک
(کربن های α و β و گروه آمین انتهایی) را می دهند (۶).
برخی از جلبک های حاوی فنیل اتیل آمین شامل جلبک های
قهوه ای از قبیل Desmerestia، Desmerestia aculeata

برومو آلکالوئیدهای حاوی سولفور استخراج شده از
جلبک Laurencia brongniartii
۱- **تیوبرومو ایندول ها:** ۳ تیومتیل-۲،۴،۶-تری برومو-1H-
ایندول، ۳ تیومتیل-۲،۴،۵،۶-تترا برومو-1H- ایندول، ۲،۳
دی تیومتیل-۴،۶ دی برومو-1H- ایندول و ۲،۳ دی تیو
متیل-۴،۵،۶-تیوبرومو-1H- ایندول (تصویر-۹).
۲- **برومو ایندول های حاوی تیومتیل و سولفوکساید:** ۲-
تیومتیل-۳-سولفوکسی متیل-۴،۶-دی برومو ایندول و ۲
سولفوکسی متیل-۳-تیومتیل-۴،۶-دی برومو-1H- ایندول
(۱۷).

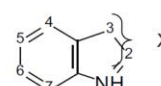


تصویر-۹. ساختار ترکیبات تیوبرومو استخراج شده از جلبک قرمز
Laurencia brongniartii

جلبک Laurencia brongniartii بسیار با ارزش و استثنایی
است زیرا از این نوع جلبک استخراج شده از دریای کارائیب ۴ نوع
برومو ایندول حاوی سولفور، همچنین از جلبک های استخراج شده
از دریای اکیاناوا ۴ نوع برومو ایندول حاوی سولفور و ۶ نوع ایندول
جدید که ۲ نوع از آن ها حاوی سولفوکساید هستند استخراج شده
و از جلبک های استخراج شده در دریای تایوان ۴ نوع برومو ایندول
حاوی سولفور استخراج شده است. این نتایج نشان می دهد که نوع
هالوژن آلکالوئید موجود در این جلبک بستگی به منطقه جمع آوری
آن دارد (۵).

پلی هالوژن ایندول ها

تعداد زیادی آلکالوئید پلی هالوژن از جلبک Rhodophyllis
membranacea جمع آوری شده از دریای کایکورا در نیوزلند
استخراج شده است. عصاره حاصل از این جلبک حاوی
آلکالوئیدهای پلی کلره و پلی برومه است (تصویر-۱۰). این جلبک
دارای خواص دارویی فراوانی می باشد و عصاره خام این جلبک
اثرات ضد قارچی شدیدی به دلیل حضور این ایندول های پلی-
هالوژن نشان می دهند (۱).



Fraction	X
A	Br ₂ , Br ₂ Cl, Br ₂ Cl ₂ , Cl ₃
B	Br ₄ , Br ₂ Cl, Br ₂ Cl ₂ , Br ₂ Cl ₃ , Cl ₄
C ₁	Br ₂ , Br ₂ Cl, Br ₂ Cl ₂ , Br ₂ Cl ₃
C ₂	Cl ₃ , Br ₂ Cl ₂ , Br ₂ Cl
D ₁	Br ₄ , Br ₂ Cl, Br ₂ Cl ₂ , Br ₂ Cl ₃
D ₂	Br ₄ , Br ₂ Cl, Br ₂ Cl ₂ , Br ₂ Cl ₃ , Br ₄ , Br ₂ Cl, Br ₂ Cl ₃

تصویر-۱۰. ساختار ایندول های پلی هالوژن حاصل از جلبک
Rhodophyllis membranacea

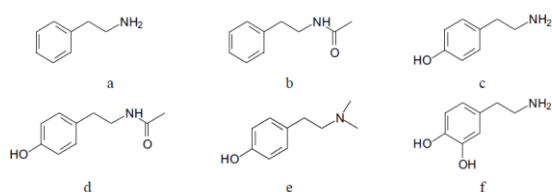
هوردین یک فنیل آلانین آلکالوئید با خواص آنتیباکتریال و آنتی بیوتیک است. که به عنوان یک محرک در پستانداران عمل می کند و سبب تسریع ضربان قلب و فشار خون، حرکات روده و همچنین تحریک آزادسازی «نوراپی نفرین» می شود. همچنین هوردین ادرار آور می باشد و بر سیستم عصبی مرکزی تاثیر می گذارد. همه این اثرات کوتاه مدت بوده و فقط در دوزهای بالا قابل مشاهده هستند. ضمن این که در گذشته از هوردین برای درمان اسهال و اسهال خونی استفاده می شد (۹).

۶- **دوپامین (DOP) (تصویر 13f):** دوپامین یک نوروترانسمیتر کاتکولامین است که در محدوده وسیعی از جانوران از جمله مهره داران و بی مهرگان وجود دارد. در مغز، جایگزین فنتیل آمین می شود و به عنوان یک نوروترانسمیتر عمل می کند. پنج نوع فعال از گیرنده های دوپامین شامل D1 تا D5 شناخته شده است. همچنین دوپامین، یک نوروهومون می باشد که توسط هیپوتالاموس آزاد می شود. که عمل اصلی آن به عنوان یک هورمون جلوگیری از ترشح پرولاکتین توسط هیپوفیز قدامی می باشد.

دوپامین به عنوان یک داروی با تزریق وریدی با عمل بر روی سیستم اعصاب سمپاتیک مطرح است که برای درمان بیماری های قلبی-عروقی و کلیوی استفاده می شود. به علاوه از آن جایی که دوپامین نمی تواند از سد مغزی-خونی عبور کند، به عنوان دارویی که مستقیماً نمی تواند بر روی سیستم اعصاب مرکزی اثر بگذارد استفاده می شود (۱۰).

نقش نوروترانسمیتری دوپامین اولین بار توسط Carlsson مشخص شد و این دانشمند به واسطه نشان دادن این که دوپامین تنها به عنوان پیش ساز نوراپی نفرین و اپی نفرین نمی باشد بلکه دارای نقش نوروترانسمیتری می باشد موفق به کسب جایزه نوبل گردید.

سنتز مصنوعی دوپامین به عنوان یک ترکیب دارویی به وسیله دمتیلاسیون ۲-متیل اتیل آمین با استفاده از برمید هیدروژن صورت می گیرد. این ترکیب در ارگانیسیم ها از دیکربوکسیلاسیون دی هیدروکسی فنیل آلانین ایجاد می شود. دوپامین در جانوران و بسیاری از گیاهان خشکی زی یافت شده است در حالی که در جلبک ها فقط وجود آن در جلبک *Monostroma fuscum* اثبات شده است (۵).



تصویر-۱۳. ساختار مشتقات فنیل اتیل آمین: (a) N-PEA، (b) HORD، (c) ACPEA، (d) TYR، (e) DOP، (f) N-ACTYR

viridis و جلبک های قرمزی از قبیل *Ceramium rubrum*، *Delesseria sanguine*، *Cystocolinum purpueum* و *Dumontia incarssata* و *Polysiphonia unceolata* *Polyides rotundus* هستند (۵).

خواص دارویی: فنیل اتیل آمین در مغز آدمی به عنوان یک تنظیم کننده نورونی و انتقال دهنده نورونی عمل می کند. همچنین فنیل اتیل آمین سبب کاهش افسردگی در ۶۰ درصد بیماران دچار افسردگی می گردد و کاهش میزان فنیل اتیل آمین سبب ایجاد علائم معمول بیماری افسردگی می شود. فنیل اتیل آمین های جایگزین از نظر دارویی ترکیبات فعالی هستند و به عنوان هورمون، محرک، ضد افسردگی، هالوسیانوزن و انکاتوزن عمل می کنند (۷).

۲- **N- استیل فنیل اتیل آمین (N-ACPEA) (تصویر 13b):** N- استیل فنیل اتیل آمین اولین بار از جلبک های قرمز *Phyllophora crispa* و *Gelidium crinale* استخراج شد و همچنین توسط بسیاری از میکروارگانیسیم ها و گیاهان خشکی زی تولید می شود (۱).

۳- **تایرومین (TYR) (تصویر 13c):** یک مونو آمین مشتق شده از اسید آمینه تایروزین می باشد. تایرومین به طور وسیعی در گیاهان، قارچ ها، جانوران و با نسبت بسیار بیشتری در جلبک ها یافت می شود. تایرومین از جلبک قهوه ای *Laminaria saccharina* و جلبک های قرمز *Chondrus crispus* و *Polysiphonia urceolata* و همچنین میکروجلبک *Scenedesmus acutus* استخراج شده است. تایرومین یکی از ترکیبات با ارزش از نظر پزشکی می باشد که سبب تحریک سیستم عصبی مرکزی، علت انقباض عروق، افزایش سرعت ضربان قلب و فشار خون می گردد و همچنین اغلب مسئول میگرن است (۸).

۴- **N- استیل تایرومین (N-ACTYR) (تصویر 13d):** N- استیل تایرومین مشتقی از تایرومین می باشد که در جلبک های دریایی *Phyllophora crispa* و *Gelidium crinale* یافت می شود و همچنین به وسیله بسیاری از میکروارگانیسیم ها و گیاهان خشکی زی نیز تولید می شود (۸).
۵- **هوردین (HORD) (تصویر 13e):** این ترکیب اولین بار در سال ۱۹۸۴ از گیاه *Anhanolium fissuratus* استخراج شد و ساختار آن در سال ۱۹۰۶ مشخص گردید (۵). هوردین در طبیعت به وسیله برخی از گیاهان از جمله خانواده های کاکتوس و آکاسیا تولید می شود. هوردین در جلبک های دریایی اولین بار از جلبک قرمز *Phyllophora crispa* و سپس از جلبک های *Gigartina*، *Ahnfeltia paradoxa* و *stellata* و *Gelidium crinale* استخراج شد. نقش ترکیبات آمینی در جلبک های دریایی به خوبی مشخص نیست.

نتیجه گیری

مطالعه ترکیبات دارویی حاصل از جلبک‌های دارویی به سرعت در حال گسترش است. از نظر ساختاری اکثر آلکالوئیدهای استخراج شده از جلبک‌های دریایی از گروه‌های ایندول و فیل اتیل آمین آلکالوئیدها هستند. خواص بیولوژیک این آلکالوئیدها به طور کامل مطالعه نشده است. آلکالوئیدهای حاصل از جلبک‌های دریایی در مقایسه با آلکالوئیدهای موجود در گیاهان خشکی‌زی کمیاب و نادر هستند. به علاوه مطالعات صورت گرفته بر روی داروهای دریایی به طور ویژه‌ای بر روی درمان سرطان تمرکز دارند. در نهایت امروزه از آلکالوئیدهای حاصل از جلبک‌های دارویی در درمان بسیاری از بیماریها استفاده می‌گردد.

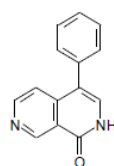
تشکر و قدردانی: از اساتید محترم که نظرات ارزشمندی جهت ارتقا مطالعه ارائه داشتند، تشکر و قدردانی می‌گردد.
تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌نمایند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

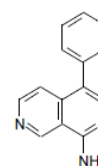
1. Bhakuni DS, Rawat DS. Bioactive metabolites of marine algae, fungi and bacteria. Bioactive marine natural products. 2005;1:25.
2. Manske RH, Holmes HL, editors. The alkaloids: chemistry and physiology. Elsevier; 2014.
3. Adams GL, Smith III AB. The chemistry of the akuammiline alkaloids. In: The Alkaloids: Chemistry and Biology. 2016; 76:171-257.
4. Guven KC, Bora A, Sunam G. Hordenine from the alga *Phyllophora nervosa*. Phytochemistry. 1970.
5. Güven KC, Percot A, Sezik E. Alkaloids in marine algae. Marine Drugs. 2010;8(2):269-84.
6. Ezeoke MC, Krishnan P, Sim DS, Lim SH, Low YY, Chong KW, Lim KH. Unusual phenethylamine-containing alkaloids from *Elaeocarpus tectorius*. Phytochemistry. 2018;146:75-81.
7. Saavedra JM. β -Phenylethylamine: Is this biogenic amine related to neuropsychiatric disease. Mod. Pharmacol. Toxicol. 1978;12:139-57.
8. Percot A, Yalçın A, Aysel V, Erdugan H, Dural B, Güven KC. β -Phenylethylamine content in marine algae around Turkish coasts. Botanica Marina. 2009; 52(1):87-90.
9. Pellati F, Benvenuti S. Chromatographic and electrophoretic methods for the analysis of phenethylamine alkaloids in *Citrus aurantium*. Journal of Chromatography A. 2007;1161(1-2):71-88.
10. Barroso N, Rodriguez M. Action of β -phenylethylamine and related amines on nigrostriatal dopamine neurotransmission. European journal of pharmacology. 1996;297(3):195-203.
11. De Souza ÉT, Pereira de Lira D, Cavalcanti de Queiroz A, Costa da Silva DJ, Bezerra de Aquino A,

سایر آلکالوئیدها: لوفوکلادین‌ها

لوفوکلادین دارای دو مشتق لوفوکلادین A و لوفوکلادین B می‌باشد که از جلبک‌های قرمز *Lophocladina sp.* جمع‌آوری شده از جزیره فیجی واقع در نیوزلند استخراج شده‌اند.
خواص دارویی: اثرات سمی لوفوکلادین A و B بر روی برخی دودمان‌های سلول‌های سرطانی بررسی شده است و مشخص شده است که فقط لوفوکلادین B بر روی یکی از این دودمان‌های سلول‌های سرطانی اثر سمی دارد و مانع رشد آن‌ها می‌گردد (۱۸).



LO A



LO B

تصویر-۱۴. ساختار لوفوکلادین A و لوفوکلادین B

- Campessato Mella E, et al. The antinociceptive and anti-inflammatory activities of caulerpin, a bisindole alkaloid isolated from seaweeds of the genus *Caulerpa*. Marine drugs. 2009;7(4):689-704.
12. Liu DQ, Mao SC, Zhang HY, Yu XQ, Feng MT, Wang B, Feng LH, Guo YW. Racemosins A and B, two novel bisindole alkaloids from the green alga *Caulerpa racemosa*. Fitoterapia. 2013;91:15-20.
 13. Lunagariya J, Bhadja P, Zhong S, Vekariya R, Xu S. Marine Natural Product Bis-indole Alkaloid Caulerpin: Chemistry and Biology. Mini reviews in medicinal chemistry. 2019;19(9):751-61.
 14. Lin AS, Engel S, Smith BA, Fairchild CR, Aalbersberg W, Hay ME, et al. Structure and biological evaluation of novel cytotoxic sterol glycosides from the marine red alga *Peyssonnelia sp.* Bioorganic & medicinal chemistry. 2010;18(23): 8264-9.
 15. Nakagawa M, Nagata T, Ono K, Uchida H, Watanabe T, Hatakeyama K, et al. Recent developments in marine indole alkaloid synthesis. Adv Exp Med Biol. 2003;527:609-20.
 16. Parvez M, Ara J, Sultana V, Qasim R, Ahmad VU. Caulerpin. Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications. 2000 15;56(3).
 17. Ji NY, Li XM, Li K, Wang BG. Laurendecumallenes A–B and laurendecumenynes A–B, halogenated nonterpenoid C15-acetogenins from the marine red alga *Laurencia decumbens*. The Journal of Natural Products. 2007;70(9):1499-502.
 18. Gross H, Goeger DE, Hills P, Mooberry SL, Ballantine DL, Murray TF, et al. Lophocladines, bioactive alkaloids from the red alga *Lophocladia sp.* Journal of natural products. 2006;69(4):640-4.