



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

Hossein Jafari<sup>1</sup>, Mostafa Ranjbari<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Ph.D. in Nanobiotechnology, Genetic Research Center, Sahebzaman Hospital, Bandarabas, Iran

<sup>2</sup> 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](mailto:ranjbari62@gmail.com)  
Address: Tehran, Iran.

## آلكالوئیدهای حاصل از جلبك‌های دریایی و خواص درمانی آنها- مطالعه مروری کوتاه

حسین جعفری<sup>۱</sup>، مصطفی رنجبری<sup>۲\*</sup>

<sup>۱</sup> دکتری تخصصی نانو بیوتکنولوژی، مرکز تحقیقات ژنتیک، بیمارستان صاحب الزمان (عج)، بندرعباس، ایران

<sup>۲</sup> 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 آلكالوئیدها بسیار جالب توجه هستند زیرا این ترکیبات دارای خواص دارویی می‌باشند. شیمی آلكالوئیدها در گیاهان بسیار مطالعه شده است، اما تعداد بررسی‌های انجام شده بر روی جلبک‌ها بسیار ناچیز می‌باشد. در این مطالعه مروری جزئیات آلكالوئیدهای ماکرو جلبک‌ها، ساختار و تا حدودی خواص دارویی آنها بیان شده است. آلكالوئیدهای یافت شده در جلبک‌ها را می‌توان به سه گروه تقسیم کرد که این گروه‌ها شامل فنیل اتیل آمین آلكالوئیدها، ایندول هالوزن آلكالوئیدها و سایر آلكالوئیدها می‌باشند.

**کلیدواژه‌ها:** آلكالوئید، جلبک، خواص درمانی.

## مقدمه

جلبك‌هاى دريائى پرسولولى به سه رده جلبك‌هاى سبز، قرمز، و قهوه‌اى تقسيم مى‌شوند. جلبك‌هاى پرسولولى نيائى مشترك پرسولولى ندارند بلكه تكامل پلى‌فيلتيك دارند. اين جلبك‌ها در آب درياها يا حداقل در آب‌هاى شور در عمقى كه به اندازه كافى نور براى فتوسنتز دريافت كنند وجود دارند.

همچنين پراكش آنها اغلب در سواحل درياها و به طور ويژه در سواحل صخره‌اى در مقايسه با سواحل ماسه‌اى است. در برخى از نواحى جلبك‌هاى دريائى مى‌توانند تا چندين مايل در دريا گسترش يابند كه عامل موثر در اين پراكش نور كافى مى‌باشد. جلبك‌هاى دريائى كه در اعماق زندگى مى‌كنند اغلب از نوع جلبك قرمز مى‌باشند.

آلكالوئيد‌ها به وسيله بسيارى از ارگانيسم‌ها از جمله باكتري، قارچ، گياهان و جانوران توليد مى‌شوند و گروهى از تركيبات طبيعى هستند كه به عنوان متابوليت ثانويه شناخته مى‌شوند. نقش آلكالوئيد‌ها در ارگانيسم‌هاى زنده هنوز به خوبى مشخص نيست، در ابتدا تصور مى‌شد كه آلكالوئيد‌ها (همانند اوره در جانوران) آخرين محصول حاصل از متابوليسم نيتروژن در گياهان مى‌باشند، اما اين نظريه رد شد (۱).

واژه آلكالوئيد اولين بار توسط Meissner در سال ۱۸۱۹ براى شرح تركيبات قليابى حاصل از گياهان به كار گرفته شد، اما امروزه اين تعريف تغيير کرده و آلكالوئيد به تركيبى اطلاق مى‌شود كه داراى اتم نيتروژن در يك حلقه سايكليك باشد. بنا بر اين بسيارى از آمين‌هاى زيستى و تركيبات داراى نيتروژن سايكليك هالوژن در زمره تركيبات آلكالوئيدى قرار مى‌گيرند.

مرز بين آلكالوئيد‌ها و ساير تركيبات طبيعى نيتروژن‌دار به خوبى مشخص نيست به طور مثال تركيباتى مانند آمينو اسيد‌ها، پپتيد‌ها، پروتئين‌ها، نوكلئوتيد‌ها، نوكلئيك اسيد‌ها، آمين‌ها و آنتى‌بيوتيك‌ها، آلكالوئيد خوانده نمى‌شوند. آلكالوئيد‌ها علاوه بر اتم‌هاى كربن، هيدروژن و نيتروژن ممكن است حاوى اكسيژن، سولفور و به طور گسترده‌ترى عناصرى از قبيل كلر، برم و فسفر باشند. حتى اين تركيبات ممكن است داراى گروه‌هاى با خواص اسيدى بسيار ضعيف باشند (۲).

هدف از اين مطالعه بررسى آلكالوئيد‌هاى موجود در جلبك‌هاى دريائى مختلف، ساختار آنها و بيان خواص داروئى اين آلكالوئيد‌ها مى‌باشد.

## تقسيم بندى آلكالوئيد‌ها

در مقايسه با بسيارى از تركيبات طبيعى ديگر، آلكالوئيد‌ها داراى تنوع ساختارى فراوانى بوده و طبقه‌بندى يكسانى از آلكالوئيد‌ها وجود ندارد. اما اغلب به گروه‌هاى زير تقسيم مى‌شوند:

۱- **آلكالوئيد‌هاى حقيقي:** كه اين تركيبات حاوى نيتروژن در يك حلقه هتروسايكل هستند كه منشا نيتروژن آنها اسيد‌هاى آمينه مى‌باشد. از اين نوع آلكالوئيد‌ها مى‌توان به

آتروپين، نيكوتين و مورفين اشاره كرد. اين گروه همچنين شامل برخى از آلكالوئيد‌هاى هستند كه حاوى باقىمانده نيتروژن هتروسايكل حاوى ترين (اوپين) هستند. به علاوه اين آلكالوئيد‌ها شامل آلكالوئيد‌هاى پيپريدينى از جمله كانين و كانيسين مى‌باشند، كه البته اين تركيبات از آمينو اسيد‌ها منشا نمى‌گيرند.

۲- **پروتوآلكالوئيد‌ها:** كه حاوى نيتروژن بوده و اغلب از آمينو اسيد‌ها منشا مى‌گيرند از جمله: مسكالين، آدرنالين و افدرين.

۳- **پلى‌آمين آلكالوئيد‌ها:** كه از مشتقات پوترسين، اسپرميدين و اسپرمين هستند.

## ۴- پپتيد و سيكلوپپتيد آلكالوئيد‌ها

۵- **شبه آلكالوئيد‌ها:** منشا آنها از آمينو اسيد‌ها نمى‌باشد. اين گروه از آلكالوئيد‌ها شامل آلكالوئيد‌هاى شبه ترين، شبه استروبيد و شبه پورين تشكيل شده است. آلكالوئيد‌هاى از قبيل كافئين، توبرومين و توفيلين (۱).

برخى از محققين شبه آلكالوئيد‌هاى از قبيل افدرين و كاتينون را مجزا طبقه‌بندى مى‌كنند. زيرا منشا اين تركيبات از آمينو اسيد فينيل آلانين از طريق ترانس آمينا سيون مى‌باشند (۱). به علاوه برخى از آلكالوئيد‌ها، فاقد اسكلت كربنى مشخص شده در گروه‌هاى فوق مى‌باشند. همچنين گالاتامين و هوموآپروپين فاقد قطعات ايزوكوئولين مى‌باشند، اما در كل به ايزوكوئولين آلكالوئيد‌ها نسبت داده مى‌شوند، كه اين تركيبات خواص ضدسرطانى شديدى عليه بسيارى از دودمان‌هاى سلول‌هاى سرطانى دارند (۱، ۳).

## آلكالوئيد‌هاى موجود در جلبك‌هاى دريائى

مورفين اولين آلكالوئيدى بود كه از گياه Papaver somniferum در سال ۱۸۰۵ توسط Kappelmayer گزارش گرديد در حالى كه اولين آلكالوئيد حاصل از جلبك دريائى به نام هوردنين در سال ۱۹۶۹ گزارش شد (۴). امروزه در حدود ۲۰۰۰ نوع آلكالوئيد شناخته شده است كه اغلب آنها از گياهان خشكى و فقط تعداد اندكى از آنها از جلبك‌هاى دريائى بدست مى‌آيند (۵). آلكالوئيد‌هاى موجود در جلبك‌هاى دريائى به سه دسته تقسيم مى‌شوند:

۱- ايندول آلكالوئيد‌ها

۲- فينيل اتيل آمين آلكالوئيد‌ها

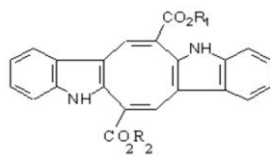
۳- ساير آلكالوئيد‌ها

## ايندول آلكالوئيد‌ها

ايندول آلكالوئيد‌ها گروهى از آلكالوئيد‌ها شامل ساختارهاى نيمه ايندولى بوده و بسيارى از ايندول آلكالوئيد‌ها حاوى گروه‌هاى ايزوپرن هستند. اين گروه شامل ۴۱۰۰ تركيب مختلف بوده كه يكي از بزرگترين گروه‌هاى آلكالوئيد‌ها مى‌باشند. بسيارى از اين تركيبات فعاليت فيزيولوژيك عمده داشته و برخى از آنها در داروسازى مورد استفاده قرار مى‌گيرند. اسيدآمينه تريپتوفان پيش ساز اصلى اين تركيبات مى‌باشد (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 آنتی‌توموری بر علیه تومور «گالی تاجی» شکل نشان می‌دهد (۱۱). همچنین نشان داده شده است که این ترکیب خاصیت آنتی‌باکتریال دارد و فعالیت آنتی‌باکتریال آن علیه ۸ گونه از باکتری‌های 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 فعالیت‌های فوق‌واحد عملکرد پراکسیدازی است و می‌تواند به عنوان یک تنظیم‌کننده رشد گیاهی نیز عمل کند (۱۲).



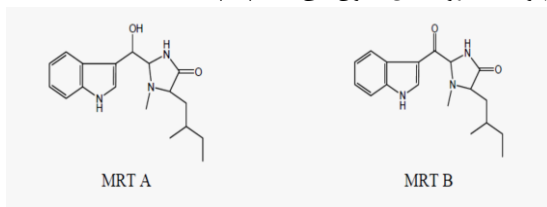
|     |   |
|-----|---|
| I   | R <sub>1</sub> :CH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> :CH <sub>3</sub> |
| II  | R <sub>1</sub> :H, R <sub>2</sub> :H                              |
| III | R <sub>1</sub> :CH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> :H               |

تصویر-۲. ساختار کائولرپین

## آلکالوئیدهای حاصل از جلبک *Martensia fragilis*

### ۱- مارتنسیین

مارتنسیین A و B از جلبک فوق‌استخراج می‌گردند. مارتنسیین-ها حاوی سه گروه ایندول جایگزینی هستند (تصویر-۳).  
**مارتنسیین A:** مارتنسیین A واجد سه گروه ایندول جایگزینی متصل به ۵ حلقه لاکتام هستند. ثابت شده است که مارتنسیین A خواص آنتی‌بیوتیک قوی علیه *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium* دارد.  
**مارتنسیین B:** این ترکیب دارای دو گروه کربونیل به عنوان لاکتام و یک گروه آریل کتون می‌باشد (۱۴).



تصویر-۳. ساختار مارتنسیین A و B

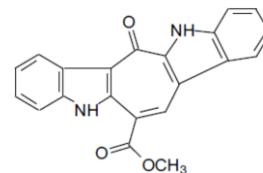
### ۲- دنتیسین (DTC)

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

اولین ایندول آلکالوئید به نام استریکنین از گیاهان جنس *Strychnos* به دست آمد. براساس بیوسنتز ایندول آلکالوئیدها دو نوع اصلی ایندول آلکالوئیدهای ایزوپرنوئیدی و غیرایزوپرنوئیدی هستند، که نوع اول شامل عناصر ایزوپرنوئیدی ساختاری می‌باشند و به وسیله ارگانسیم‌های زنده از دی‌متیل‌آلیل‌پیروفسفات سنتز می‌شوند. پیش‌ساز اصلی ایندول آلکالوئیدها اسید آمینه تریپتوفان می‌باشد. ایندول آلکالوئیدها هم بر روی سیستم اعصاب مرکزی و هم محیطی تاثیر می‌گذارند (۱).

### ۱- کائولرپین (CLS)

کائولرپین یک بیس ایندول آلکالوئید با ۷ حلقه مرکزی و دو هسته ایندولی غیرموازی است (تصویر-۱). این ترکیب توسط برخی از جلبک‌ها از جمله *Caulerpa serrulata* ساخته می‌شود و دارای سه ایزوفرم A، B و C می‌باشد (۱۳).



تصویر-۱. ساختار کائولرپین

### ۲- کائولرپین (CLP)

کائولرپین حاوی دو گروه ایندول متصل به یک حلقه سایکلک حای ۸ کربن و دو گروه کربوکسی می‌باشد (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 شده‌اند (۱۶).

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

همچنین کائولرپین از سایر جلبک‌ها از جمله جلبک‌های سبز *Codium decorticatum*, *Halimeda incrassata* و جلبک‌های 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 جنس‌های *Caulerpa* مشاهده می‌گردد.

### هالوژن ايندول آلکالوئيد (HLI)

هالوژن ايندول آلکالوئيدها به طور خاص فقط از ارگانيسمهاى دريائى نه از گياهان خشكى زى استخراج شده اند. تعداد بسيار زيادى هالوژن ايندول آلکالوئيد از جلبكهاى قرمز و فقط يك نوع از جلبكهاى سبز استخراج شده است. اين تركيبات حاوى گروه ايندولى جايگزين شده به وسيله اتمهاى كلر و برم هستند. همچنين برموالكالوئيدهاى حاوى سولفور هم از جلبكهاى قرمز استخراج شده است. خواص ضد باكتريائى آلکالوئيدهاى هالوژن بر روى برخى از باكتريهاى خشكى زى و دريائى تايبيد شده است (1).

#### برموايندول آلکالوئيدها

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

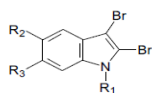
- 1- جلبك قرمز *Laurencia brongniartii* كه از درياهاى كارائيب و اوکيناوا جمع آورى شده اند. اين جلبك حاوى 9,3,6 تری برومو-1-متیل ايندول، 2,3,5, 2,3,6 تری برومو-1-متیل ايندول، 2,3,5,6 تترا برومو-1H- ايندول، 2,3,5,6 تترا برومو-1-متیل ايندول، 2,4,6 تری برومو-1H- ايندول و 2,3,4,6 تترا برومو-1H- ايندول است (تصوير-8) (5).

#### فعاليت ضد باكتريائى

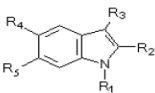
از ميان تركيبات 8a تا d فقط تركيب 8c فعاليت آنتى باكتريال ضد *Bacillus subtilis* و *Saccharomyces cerevisiae* نشان مى دهد (5).

- 2- جلبك قرمز *Laurencia similis* جمع آورى شده از ساينا در چين حاوى 3,5,6 تری برومو-1H- ايندول، 3,5,6 تری برومو-1-متیل ايندول و 2,3,6 تری برومو-1H- ايندول مى باشد (5).

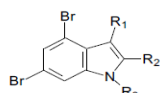
- 3- به علاوه يك نوع برموايندول ديگر از يك جلبك قرمز به نام *Laurencia decumbens* از جزيره ويژو در جنوب چين جمع آورى شده 2,3,4,6 تری برومو-1- متیل ايندول نام دارد (5).



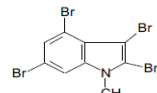
- a.  $R_1 = CH_3, R_2 = H, R_3 = Br.$
- b.  $R_1 = CH_3, R_2 = Br, R_3 = H.$
- c.  $R_1 = H, R_2 = Br, R_3 = Br.$
- d.  $R_1 = CH_3, R_2 = Br, R_3 = Br.$



- 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.  $R_1, R_4 = H, R_2, R_3, R_5 = Br$

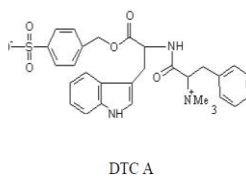


- e.  $R_1 = R_3 = H, R_2 = Br.$
- f.  $R_1 = R_2 = Br, R_3 = H$

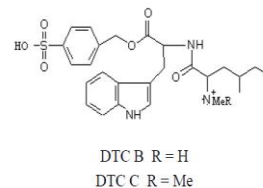


j

تصوير-8. ساختار تركيبات برموا استخراجى از جلبكهاى قرمز



DTC A

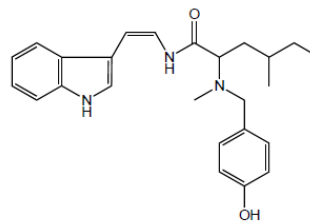


DTC B R = H  
DTC C R = Me

تصوير-4. ساختار دتيسين A, B و C

### 3- فراژيلاميد (FRG)

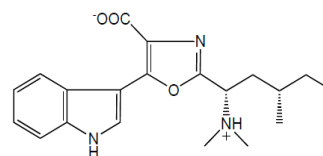
فراژيلاميد اين تركيب از جلبك قرمز فوق استخراج مى گردد و يك آمين بشدت ناپايدار است كه در محلول سريعاً اتواكسيد مى شود. فراژيلاميد داراى 3 گروه ايندول جايگزينى است و مسؤل اتصال واحد N-متيل هوموايزولوكوسيل و گروه P- هيدروكسى بنزيل متصل به ايندول كربن 3 مى باشد (تصوير-5). آميد NH به موقعيت فضائى سيس باند دو گانه كربن-كربن متصل مى شود. اين تركيب خواص آنتى اكسيدانت بسيار قوى نشان مى دهد (14).



تصوير-5. ساختار فراژيلاميد

### 4- مارتيفرازين A

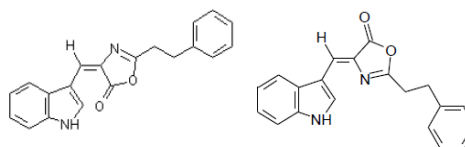
مارتيفرازين A نيز از جلبك *Martensia fragilis* استخراج مى شود. مارتيفرازين A ساختار 3 اگزازوليندول دارد و اين تركيب اثرات بازدارنده بر روى پراكسيداسيون ليپيدى وابسته به NADPH در ميكروزومهاى كبد موش دارد (تصوير-6) (15).



تصوير-6. ساختار مارتيفرازين A

### 5- آمازولون (ALM)

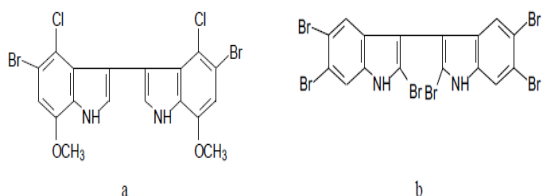
آمازولون از جلبك قرمز *Haraldiophyllum sp.* جمع آورى شده از داكار سنگال استخراج شد. اين تركيب يكي از جايگزينهاى مشتقات اگزازوليندول محسوب مى گردد. آمازولون داراى دو استروايزومر است كه مسؤل سنتز ايزومرهای E و Z هستند (تصوير-7) (5).



تصوير-7. ساختار آمازولون A و B

**برومو بیس ایندول ها / پلی هالوژن بیس ایندول**

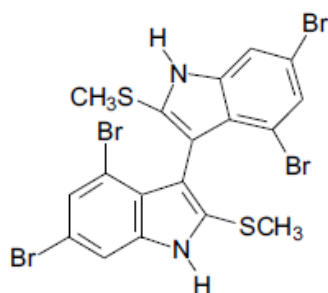
ترکیب ۴،۴ دی کلرو- ۵،۵ دی برومو- ۷،۷ دی متوکسی- ۳،۳ بیس-1H- ایندول از جلبک سبز Chaetomorpha basiretorsa استخراج شده است. همچنین یک بیس ایندول دیگر از جلبک Laurencia similis جمع آوری شده از دریای سائنا در چین به نام ۲،۵،۶،۶،۶،۶-هگزاابرومو-۳،۳- بیس-1H- ایندول استخراج شده است (تصویر-۱۱) (۵).



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

**تیومتیل حاوی بروموبیس ایندول**

۳،۳- بیس ایندول از جلبک Laurencia brongiartii جمع آوری شده از دریای اکیناوا 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 زنجیر 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 هوردین) و کاتکولامین ها (دوپامین) هستند. ساختار فنیل اتیل آمین ها به گونه ای است که اجازه جایگزینی بر روی حلقه آروماتیک (کربن های  $\alpha$  و  $\beta$  و گروه آمین انتهایی) را می دهند (۶). برخی از جلبک های حاوی فنیل اتیل آمین شامل جلبک های قهوه ای از قبیل Desmerestia aculeata، Desmerestia

**بروموآلکالوئیدهای حاوی سولفور استخراج شده از**

**جلبک Laurencia brongiartii**

۱- **تیوبروموایندول 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 تیومتیل ۴،۵،۶- تیوبرومو-1H- ایندول (تصویر-۹).

۲- **بروموایندول های حاوی تیومتیل و سولفوکساید:** ۲ تیومتیل-۳-سولفوکسی متیل-۴،۶- دی برومواایندول و ۲ سولفوکسی متیل-۳-تیومتیل-۴،۶- دی برومو-1H- ایندول (۱۷).

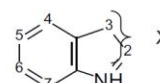


تصویر-۹. ساختار ترکیبات تیوبرومو استخراج شده از جلبک قرمز Laurencia brongiartii

جلبک Laurencia brongiartii بسیار با ارزش و استثنایی است زیرا از این نوع جلبک استخراج شده از دریای کارائیب ۴ نوع برومواایندول حاوی سولفور، همچنین از جلبک های استخراج شده از دریای اکیناوا ۴ نوع برومواایندول 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 برومواایندول 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 <sub>2</sub> , Br <sub>2</sub> Cl, BrCl <sub>2</sub> , Cl <sub>2</sub>   |
| B              | Br <sub>4</sub> , Br <sub>2</sub> Cl, Br <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , BrCl <sub>3</sub> , Cl <sub>4</sub>   |
| C <sub>1</sub> | Br <sub>2</sub> , Br <sub>2</sub> Cl, Br <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Br <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>   |
| C <sub>2</sub> | Cl <sub>2</sub> , BrCl <sub>2</sub> , Br <sub>2</sub> Cl  |
| D <sub>1</sub> | Br <sub>4</sub> , Br <sub>2</sub> Cl, Br <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Br <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>   |
| D <sub>2</sub> | Br <sub>2</sub> , Br <sub>4</sub> Cl, Br <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Br <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub> , Br <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> , Br <sub>4</sub> , Br <sub>2</sub> Cl, BrCl <sub>3</sub> |

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

هوردين يك فنيل آلانين آلكالوئيد با خواص آنتى‌باكتريال و آنتى‌بيوتيك است. كه به عنوان يك محرک در پستانداران عمل مى‌كند و سبب تسريع ضربان قلب و فشار خون، حرکات روده و همچنين تحريك آزادسازى « نوراپى نفرين » مى‌شود. همچنين هوردين ادرار آور مى‌باشد و بر سيستم عصبى مركزى تاثير مى‌گذارد. همه اين اثرات كوتاه مدت بوده و فقط در دوزهاى بالا قابل مشاهده هستند. ضمن اين كه در گذشته از هوردين براى درمان اسهال و اسهال خونى استفاده مى‌شد (۹).

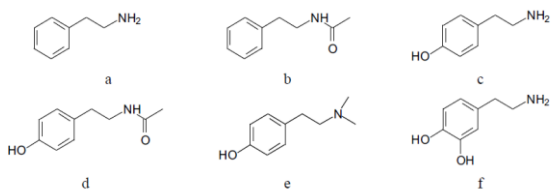
۶- **دوپامين (DOP) (تصوير 13f):** دوپامين يك نوروترانسميتر كاتكولامين است كه در محدوده وسيعى از جانوران از جمله مهره‌داران و بي‌مهرگان وجود دارد. در مغز، جايگزين فنتيل آمين مى‌شود و به عنوان يك نوروترانسميتر عمل مى‌كند. پنج نوع فعال از گيرنده‌هاى دوپامين شامل D1 تا D5 شناخته شده است. همچنين دوپامين، يك نوروهورمون مى‌باشد كه توسط هيپوتالاموس آزاد مى‌شود. كه عمل اصلى آن به عنوان يك هورمون جلوگيرى از ترشح پرولاكتين توسط هيپوفيز قدامى مى‌باشد.

دوپامين به عنوان يك داروى با تزريق وريدى با عمل بر روى سيستم اعصاب سمپاتيک مطرح است كه براى درمان بيمارى‌هاى قلبى-عروقى و كليوى استفاده مى‌شود. به علاوه از آن جايى كه دوپامين نمى‌تواند از سد مغزى-خونى عبور كند، به عنوان داروى كه مستقيماً نمى‌تواند بر روى سيستم اعصاب مركزى اثر بگذارد استفاده مى‌شود (۱۰).

نقش نوروترانسميترى دوپامين اولين بار توسط Carlsson مشخص شد و اين دانشمند به واسطه نشان دادن اين كه دوپامين تنها به عنوان پيش‌ساز نوراپى‌نفرين و اپى‌نفرين نمى‌باشد بلكه داراى نقش نوروترانسميترى مى‌باشد موفق به كسب جايزه نوبل گرديد.

سنتز مصنوعى دوپامين به عنوان يك تركيب داروى به وسيله دمتيلاسيون ۲-متيل اتيل آمين با استفاده از برميد هيدروژن صورت مى‌گيرد. اين تركيب در ارگانيسم‌ها از دِكربوكسيلاسيون دى هيدروكسى فنيل آلانين ايجاد مى‌شود.

دوپامين در جانوران و بسيارى از گياهان خشكى‌زى يافت شده است در حالى كه در جلبك‌ها فقط وجود آن در جلبك *Monostroma fuscum* اثبات شده است (۵).



**تصوير-۱۳.** ساختار مشتقات فنيل اتيل آمين: (a) N-PEA (b) ACPEA (c) TYR، (d) HORD، (e) DOP (f)، (e)

*viridis* و جلبك‌هاى قرمزى از قبيل *Ceramium rubrum*، *Delesseria sanguine*، *Cystocolinum purpueum* و *Dumontia incarssata*، *Polysiphonia unceolata* و *Polyides rotundus* هستند (۵).

**خواص داروى:** فنيل اتيل آمين در مغز آدمى به عنوان يك تنظيم كننده نورونى و انتقال دهنده نورونى عمل مى‌كند. همچنين فنيل اتيل آمين سبب کاهش افسردگى در ۶۰ درصد بيماران دچار افسردگى مى‌گردد و کاهش ميزان فنيل اتيل آمين سبب ايجاد علائم معمول بيمارى افسردگى مى‌شود. فنيل اتيل آمين‌هاى جايگزين از نظر داروىى تركيبات فعالى هستند و به عنوان هورمون، محرک، ضد افسردگى، هالوسيانوژن و اتاكاتوژن عمل مى‌كنند (۷).

۲- **N- استيل فنيل اتيل آمين (N-ACPEA) (تصوير 13b):** N- استيل فنيل اتيل آمين اولين بار از جلبك‌هاى قرمز *Phyllophora crispa* و *Gelidium crinale* استخراج شد و همچنين توسط بسيارى از ميكروارگانيسم‌ها و گياهان خشكى‌زى توليد مى‌شود (۱).

۳- **تايرومين (TYR) (تصوير 13c):** يك مونو آمين مشتق شده از اسيد آمينه تايروزين مى‌باشد. تايرومين به طور وسيعى در گياهان، قارچ‌ها، جانوران و با نسبت بسيار بيشترى در جلبك‌ها يافت مى‌شود. تايرومين از جلبك قهوه‌اى *Laminaria saccharina* و جلبك‌هاى قرمز *Chondrus crispus* و *Polysiphonia urceolata* و همچنين ميكروجلبك *Scenedesmus acutus* استخراج شده است. تايرومين يکى از تركيبات با ارزش از نظر پزشكى مى‌باشد كه سبب تحريك سيستم عصبى مركزى، علت انقباض عروق، افزايش سرعت ضربان قلب و فشار خون مى‌گردد و همچنين اغلب مسؤل ميگرن است (۸).

۴- **N- استيل تايرومين (N-ACTYR) (تصوير 13d):** N- استيل تايرومين مشتقى از تايرومين مى‌باشد كه در جلبك‌هاى دريائى *Phyllophora crispa* و *Gelidium crinale* يافت مى‌شود و همچنين به وسيله بسيارى از ميكروارگانيسم‌ها و گياهان خشكى‌زى نيز توليد مى‌شود (۸).

۵- **هوردين (HORD) (تصوير 13e):** اين تركيب اولين بار در سال ۱۹۸۴ از گياه *Anhanolium fissuratus* استخراج شد و ساختار آن در سال ۱۹۰۶ مشخص گرديد (۵). هوردين در طبيعت به وسيله برخى از گياهان از جمله خانواده‌هاى كاكئوس و آكاسيا توليد مى‌شود. هوردين در جلبك‌هاى دريائى اولين بار از جلبك قرمز *Phyllophora crispa* و سپس از جلبك‌هاى *Gigartina*، *Ahnfeltia paradoxa* و *stellata* و *Gelidium crinale* استخراج شد. نقش تركيبات آمينى در جلبك‌هاى دريائى به خوبى مشخص نيست.

## 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 خشکی زی 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 نمی‌نمایند که هیچ‌گونه تضاد

منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

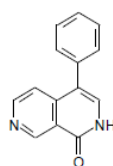
## منابع

- Bhakuni DS, Rawat DS. Bioactive metabolites of marine algae, fungi and bacteria. Bioactive marine natural products. 2005;1-25.
- Manske RH, Holmes HL, editors. The alkaloids: chemistry and physiology. Elsevier; 2014.
- Adams GL, Smith III AB. The chemistry of the akuammiline alkaloids. In The Alkaloids: Chemistry and Biology. 2016; 76:171-257.
- Güven KC, Bora A, Sunam G. Hordenine from the alga *Phyllophora nervosa*. Phytochemistry. 1970.
- Güven KC, Percot A, Sezik E. Alkaloids in marine algae. Marine Drugs. 2010;8(2):269-84.
- 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.
- Saavedra JM.  $\beta$ -Phenylethylamine: Is this biogenic amine related to neuropsychiatric disease. Mod. Pharmacol. Toxicol. 1978;12:139-57.
- Percot A, Yalçın A, Aysel V, Erdugan H, Dural B, Güven KC.  $\beta$ -Phenylethylamine content in marine algae around Turkish coasts. Botanica Marina. 2009; 52(1):87-90.
- 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.
- Barroso N, Rodriguez M. Action of  $\beta$ -phenylethylamine and related amines on nigrostriatal dopamine neurotransmission. European journal of pharmacology. 1996;297(3):195-203.
- De Souza ÉT, Pereira de Lira D, Cavalcanti de Queiroz A, Costa da Silva DJ, Bezerra de Aquino A,

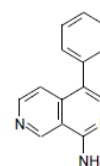
## سایر آلکالوئیدها: لوفوکلادین‌ها

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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Parvez M, Ara J, Sultana V, Qasim R, Ahmad VU. Caulerpin. Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications. 2000 15;56(3).
- 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.
- 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.