



محصولات طبیعی دریایی منبع داروهای جدید

لیدا شجاعی کاوان*

استادیار گروه منابع طبیعی، واحد سوادکوه، دانشگاه آزاد اسلامی، سوادکوه، ایران

* نویسنده مسئول: lidashojaei@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۷/۱۴، پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۸/۳۰

چکیده

محصولات طبیعی از گیاهان، حیوانات، میکروب ها و مواد معدنی از دیرباز منبع سنتی برای درمان بیماری های انسانی بوده است. پیشرفت های اخیر در فن آوری تحلیلی، طیف سنجی و غربالگری با توان عملیاتی بالا، کشف داروهای طبیعی، از جمله سهم داروهای مبتنی بر فرآورده های دریایی را به شدت احیا کرده است. محیط زیست دریایی، یک منبع منحصر به فرد است که تنوع بیولوژیکی عظیمی را در بر می گیرد و ممکن است به طور بالقوه منجر به درمان های موفقیت آمیز گردد. تعداد فزاینده ای از ترکیبات منابع دریایی، وارد آزمایش های بالینی می شوند و بنابراین، تأثیر این رشته بر صنعت داروسازی در حال افزایش است. موجودات دریایی، تولیدکنندگان عالی مواد شیمیایی طبیعی با ساختارها و فعالیت های دارویی متنوع هستند. اغلب فرآورده های جدید در حال تولید از دریا، فرآورده های ضد توموری، ضد التهابی و ضد بیماری های عفونی می باشند. بی مهرگان و جلبک های دریایی، منابعی متنوع و در عین حال سرشار از مواد زیستی فعال جهت تولید داروهای جدید محسوب می شوند. علی رغم کلیه تلاش های صورت گرفته در جهت جداسازی داروهای جدید از دریا، به دلیل موانع موجود بر سر راه تولید انبوه این داروها از جمله محدودیت ذخایر موجودات دریایی، کشت و تکثیر این موجودات و جدا سازی مواد دارویی از آنان، در قلمرو تجربه و آزمایش باقی مانده است. با این حال با توجه به روند رو به پیشرفت علم، داروهای دریایی دورنمایی بسیار درخشان داشته و در آینده نزدیک منجر به ایجاد و گسترش شیوه های درمانی کارا در عرصه پزشکی خواهند شد.

واژه های کلیدی: آلزایمر، سرطان، التهاب، بیماری های عفونی، محصولات طبیعی دریایی

مقدمه

طبیعی دارند و در نتیجه آنها را به انتخابی مطلوب تبدیل می کند. با این حال، ۹۵ درصد از تنوع زیستی جهان حدود ۲ میلیون گونه گیاهی، حیوانی، قارچی، میکروارگانیسمی و همانند آنها تا امروز برای هیچ گونه فعالیت بیولوژیکی مورد ارزیابی قرار نگرفته است (۱). بنابراین، چالش در ایجاد راهی برای دسترسی مؤثر و ارزش گذاری این تنوع شیمیایی طبیعی برای کاربردهای درمانی، بسیار مهم است. محیط زیست دریایی به خوبی به عنوان منبعی از محصولات طبیعی با ارزش شناخته شده است و پانل گسترده ای از ساختارهای شیمیایی متنوع با فعالیت های زیستی امیدوارکننده ای را فراهم می کند که به عنوان عوامل درمانی مفید هستند. چالش های زیادی در بهره برداری از پتانسیل موجودات دریایی

محصولات طبیعی که معمولاً به عنوان "متابولیت های ثانویه" (محصولات نهایی بیان ژن) شناخته می شوند، یک منبع ضروری و معتبر از سرنخ های دارویی موفق هستند که از گیاهان و جانوران با تنوع زیستی مختلف، سرچشمه می گیرند (۱). این منبع طب سنتی، همچنان تاکنون موفق ترین منبع دارویی بالقوه با بیش از یک میلیون ماده شیمیایی جدید کشف شده، در نظر گرفته می شود. اگرچه داروهای گیاهی معمولاً در مقایسه با داروهای مصنوعی قدرت کمتری دارند ولی امروزه تقریباً ۶۰٪ از داروهای موجود در بازار با در نظر گرفتن احتمال عوارض جانبی کمتر و عموماً جذب بهتر، منشأ



محصولات طبیعی دریایی، ماهیت اختراعات ادعا شده، فعالیت درمانی ترکیبات دریایی جدا شده، نوع محصول دارویی، کشورها و بازیگران کلیدی که فعالانه در این زمینه تحقیق می کنند، ارائه می دهد. اگرچه این اختراعات ثبت شده، طیف وسیعی از کاربردهای زیست پزشکی را پوشش می دهند، اما بیشتر آنها ادعا می کنند که ترکیبات دریایی برای فعالیت ضد تومور کاربرد دارند.

بحث و بررسی

استراتژی های جستجوی چندگانه، بر اساس کلمات کلیدی و مفاهیم مرتبط با محصولات طبیعی دریایی، موجودات دریایی رایج، نام داروها، مواد شیمیایی و مشتقات منابع دریایی، طراحی شده است. تا سال ۲۰۱۹، حدود ۴۵ محصول طبیعی دریایی با کاربردهای درمانی گزارش شد. یک گروه دارای ۲۳ حق ثبت اختراع، ادعا کردند که محصولات دارویی حاوی مواد فعال دریایی، برای درمان بیماریهای مختلف مناسب است. اینها شامل ترکیبات درمانی با مقادیری از مواد فعال دریایی و سایر مواد کمکی غیرفعال و فرمولاسیون هایی است که فرآیند فرموله کردن ترکیبات مختلف در یک دوز خاص را نشان می دهند. گروه دیگری متشکل از ۲۲ ثبت اختراع، ادعای موجودیت های شیمیایی جدید را داشتند که بر اساس کاربرد در حوزه درمانی خاص، گروه بندی می شوند. یک حق ثبت اختراع که مدعی درمان یک بیماری خاص است نیز به عنوان یک دسته متفرقه، گروه بندی شده است. با این حال، اختراعاتی که بر فرآیند استخراج مواد فعال از منابع دریایی یا فرآیند ساخت هر فرمول یا ترکیب تمرکز دارند، از محدوده این بررسی مستثنی هستند.

توزیع فیلوژنتیکی محصولات طبیعی دریایی

برای اهداف دارویی وجود دارد. عدم دسترسی به مناطق عمیق دریایی یک اشکال بزرگ در جمع آوری نمونه های کافی برای تحقیقات بیشتر می باشد. عرضه غیرپایدار ترکیبات پیچیده، اغلب منجر به تأیید اشتباه ساختارهای شیمیایی، فرمول ها، تعیین زیست فعالی و درک تغییرات فنوتیپی آنالوگ های سنتز شده می شود. علاوه بر این، ارتباط و همزیستی حیات دریایی در شرایط خاص دریا، منجر به تنوع در متابولیت های تولید شده که جداسازی آن از کشت های با عرضه محدود دشوار است؛ احتمالاً این واقعیت را نیز توضیح می دهد که چرا تنها شش ساختار شیمیایی مشتق شده از محصولات طبیعی دریایی در پنجاه سال گذشته توسط FDA تأیید شده است. با این حال امروزه، با توسعه تکنیک های غواصی قابل اعتماد، مجموعه ی گسترده تری از موجودات دریایی اعماق، قابل دستیابی شده اند. تکنیک های جدید دریانوردی و آبی پروری، بهبود در برنامه های غربالگری، توسعه روش های مقیاس پذیر برای به دست آوردن و جداسازی متابولیت های انتخابی نیز برای غلبه بر مشکلات عرضه ناکافی و مسائل مربوط به حل پیچیدگی ساختاری مورد استفاده قرار می گیرند. بررسی های اخیر پذیرفته شده، تعداد زیادی از محصولات طبیعی دریایی را که سالانه کشف می شوند و وارد آزمایش های بالینی می شوند، نشان می دهند (۳ و ۲). اهمیت صنعتی این موضوع همچنین با افزایش تعداد پرونده های ثبت اختراع با تمرکز بر عوامل جدید فعال درمانی جدا شده از میکروارگانیسم های دریایی و فیتوپلانکتون ها، جلبک ها، اسفنج ها، مرجانیان، نرم تنان، تونیکات ها، خارپوستان، گیاهان مانگرو و دیگر جانداران کاملاً مشهود است. عامل اصلی تقویت کننده رشد محصولات طبیعی دریایی در زمینه زیست پزشکی، تنوع ساختارهای شیمیایی جدا شده با فعالیت های بیولوژیکی است. این بررسی بینش های مهمی را در مورد روند ثبت اختراع

مرکز ووهان چین، توسط دانشگاه ژجیانگ به عنوان ترکیبات ضد توموری مفید در درمان گلیوما که شایع ترین تومور مغزی با مرگ و میر بالاست شناسایی شده اند (۴). هر دو ترکیب، فعالیت ضد گلیوم قابل توجهی از خود نشان می دهند که به طور انتخابی بر روی آنزیم های کلیدی گلیکولیز گلیوم تأثیر می گذارند. مؤسسه اقیانوس شناسی دریای چین جنوبی و آکادمی علوم چین گزارش کردند که ترکیبات آنگوسایکلین، جایگزین ترکیبات ۱،۸-دی هیدروکسی-۳-متیل تترافن-۷،۱۲-دیون به دست آمده از عصاره تخمیر شده باکتری های دریایی *Streptomyces rubrogriseus* هستند. سه ترکیب آنگوسایکلین جدا شده، دارای فعالیت سیتوتوکسیک هستند و می توانند در درمان سرطان از جمله سرطان نازوفارنکس، سرطان سینه و سرطان کبد مفید باشند. این ترکیبات همچنین فعالیت ضد میکروبی نشان می دهند و می توانند در تهیه داروهای باکتریایی برای مهار اشریشیاکلی، استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس فکالیس، میکروکوکوس لوتئوس و استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین مفید باشند (۵). ترکیبات فنازین و ترکیبات دی ایندولیل دیکتویی پرازین حاوی گوگرد نیز به ترتیب در تهیه داروهای ضد نئوپلاستیک مفید گزارش شده اند (۷ و ۶). ترکیبات فنازین (فنازیترین A و B) از عصاره تخمیری باکتری دریایی *Actinomycete- Streptomyces niveus* جدا شده و فعالیت بازدارندگی سلول تومور را نشان می دهند (۶). این ترکیبات می توانند برای تهیه داروی ضد تومور برای درمان سرطان گلیوما، سرطان سینه، سرطان ریه و سرطان کبد مفید باشند. ترکیبات تیادیکتویی پرازین جدا شده از قارچ دریایی *Acrostalagmus luteoalbus* در بهبود اثرات بازدارندگی رشد بر روی سلول های سرطانی سیستم عصبی مرکزی انسان، سلول های سرطان سینه انسان، سلول های سرطانی سلول غیرکوچک ریه و سلول های سرطانی کبد انسان، بسیار

پتنت های مورد بحث در این بررسی، ادعا می کنند که مواد فعال درمانی از منابع مختلف دریایی مانند حیوانات، گیاهان، جلبک ها، قارچ ها، میکروارگانیسم ها منشاء می گیرند. اکثریت اختراعات (پنجاه و سه درصد) ادعا می کنند که اجزای فعال جدا شده از منابع حیوانی دریایی شامل ماهی ها و بی مهرگانی مانند خیار دریایی و اسفنج ها می باشند. منابع دیگر از مواد شیمیایی فعال دریایی که در پتنت ها توضیح داده شده اند، عبارتند از باکتری ها، قارچ ها، جلبک ها و درصد نسبتاً کمتری از گیاهان توزیع فیلوژنتیکی محصولات دریایی مورد بحث در این بررسی در شکل ۲ نشان داده شده است. تجزیه و تحلیل ها نشان می دهد که ترکیبات فعال مشتق شده از محصولات طبیعی دریایی را می توان به عنوان یک ماده فعال واحد یا در ترکیب هم افزایی با سایر مواد فعال از جمله ترکیبات گیاهی در یک ترکیب و یا فرمولاسیون برای درمان شرایط مختلف، استفاده نمود. ثبت اختراعات مداوم در چند سال گذشته نیز نشان دهنده افزایش علاقه تحقیقاتی در این زمینه می باشد.

کاربردهای درمانی فرآورده های طبیعی دریایی

موجودات شیمیایی جدید

حفاظت از موجودات شیمیایی جدید (NCEs) مهم است زیرا در آینده این مولکول را به عنوان داروی جدید بالقوه تعیین می کنند. فهرست جامعی از فعال های زیستی گزارش شده، ساختار شیمیایی و نحوه عملکرد آن ها، همانطور که در پتنت های بازایی شده افشا شده است، در جدول ۱ ارائه شده است.

سرطان

ترکیبات اسیدی و ترکیبات کتونی از گونه *Streptomyces fulvissimus* جدا شده از جلبک دریایی *Haliplanella lineata* جمع آوری شده در



عوامل ضد تومور به شکل قرص، پودر، گرانول، کپسول، مایع، تزریقی و شیاف تجویز می شود. Biochem Co. Ltd. گزارش کرده است که ترکیب جدید حاوی اکتاهیدروپرپیلن و برومودومین، دارای فعالیت مهارى BRD4 است و برای تهیه دارو برای درمان بیماری‌های مرتبط با تکثیر سلولی بیش از حد یا غیرطبیعی مانند سرطان خون و سرطان پستان مفید می باشد (۱۱). این ترکیب را می توان به راحتی با تولید محصول تخمیری از قارچ های دریایی *Alternaria alternata* استخراج و سپس جداسازی و خالص سازی ترکیب با استفاده از کروماتوگرافی ستون سیلیس و کروماتوگرافی فاز برگشتی تهیه کرد. این ترکیب همچنین دارای اثر ضد ویروسی بالقوه است که می تواند برای تهیه داروهای درمانی HIV استفاده شود. پپتیدهای مختلف دریایی به عنوان عوامل ضد سرطان و فعالیتهای ضد توموری شناسایی شده اند (۱۲). دی پپتیدهای حلقوی مانند سیکلو پرولین- تیروزین (I) دی پپتید گرفته شده از *Streptomyces sp* به عنوان عوامل مفید در درمان سرطان سینه، سرطان دهانه رحم، سرطان روده بزرگ و تنظیم هورمون و متابولیسم انرژی گزارش شده اند. این گزارش همچنین ادعا می کند که دی پپتید حلقوی *Streptomyces* دریایی با استفاده از فرآیندی با کارایی بالا و هزینه کم تهیه شده است. موسسه تحقیقاتی آکادمی علوم شیلیات چین در مورد اثر ضد توموری جزء فعال *Bacillus sp.* گزارش نموده که فعالیت جزء فعال ادعا شده، دارای اثر سیتوتوکسیک بالا بر روی سلول های تومور متعدد با نرخ مهار بیش از ۳۰ درصد با استفاده از رده سلولی هپاتوم انسانی به عنوان سلول هدف می باشد (۱۳) و نیز ادعا می کند که یک پلی پپتید باسیل دریایی از متابولیت های باسیلوس دریایی قطب جنوب وجود دارد که با داشتن ۱۵ توالی اسید آمینه (ASTGSQKVTVYAVAD) در

قوی عمل می نمایند (۷). ترکیبات ساپونین تری ترپنوئیدی (Salbige A و Salbige B) استخراج شده از قسمت های هوایی مارچوبه دریایی توسط دانشگاه کشاورزی نانجینگ گزارش شده است. این ترکیبات دارای اثر بازدارنده تکثیر بر روی سلول های تومور هستند و برای تهیه داروی ضد تومور و غذاهای سالم مفید می باشند. آرایه متنوعی از سسکوئیتراپنوئیدهای جدید که از نظر بیولوژیکی فعال هستند از اسفنج های دریایی جدا شده اند (۹ و ۸). ترکیب جدید سسکوئیتراپن کینین Dysideanone D که دارای اثر بازدارندگی بر روی انواع سلول های تومور است از اسفنج دریایی *Dysidea avara* استخراج شده است. این ترکیب همچنین در مقایسه با داروهای فعلی، مهار بهتری را بر روی سلول های سرطان دهانه رحم نشان می دهد، بنابراین می تواند برای درمان سرطان دهانه رحم، سرطان کبد، سرطان ریه و سرطان روده بزرگ مفید باشد (۸). روش گزارش شده، ساده و مقرون به صرفه می باشد و برای تولید صنعتی بسیار مناسب است. ارزیابی این ترکیب، نشان دهنده عملکرد دارویی قوی آن برای تومور، دیابت و چاقی است و چندین اشکال دارویی آن، توسط مخترعان آزمایش شده است (۹). یک برنامه PCT از دانشگاه Waseda ژاپن، ترکیب جدید استلیفرین انتخاب شده از استلیفرین A و استلیفرین B یا دیاستریومرها و انانتیومرهای آنها را که از اسفنج *Stelletta globostellata* با حلال محلول در چربی استخراج شده است، شناسایی کرده است (۱۰). استلیفرین، حاوی ترکیباتی است که برای ممانعت از تشکیل نیچ ناشی از چسبندگی به بافت های پشتیبان سلول های سرطانی و در نتیجه جلوگیری از عود تومور بدخیم، مفید است. مخترعان یک ترکیب دارویی برای پیشگیری و درمان تومورها و جلوگیری از عود تومورهای بدخیم را فاش کرده اند. ترکیب استریفرین A با سایر

شود. ترکیبات جدید ماکرولاکتین جدا شده از باسیلوس سوبتیلیس دریایی دارای فعالیت ضد باکتریایی و ضد سلی عالی هستند (۱۷).

بیماری های متفرقه

سسسترترین های جدید تهیه شده با کشت *Aspergillus sp.* برای درمان زوال عقل پیری و مهار استیل کولین استراز گزارش شده است (۱۸) و همچنین ترکیب جدید جدا شده دارای اثر بازدارندگی بالایی بر فاکتور نکروز تومور آلفا ناشی از $\text{LPS (TNF}\alpha\text{)}$ بدون فعالیت سیتوتوکسیک است و می تواند برای تهیه داروهای ضد التهابی استفاده شود. الیگوپپتیدهای دریایی برای پیشگیری و درمان پوکی استخوان پس از یائسگی گزارش شده اند. ترکیبات پپتیدی با فرآیند ساده و آسان توسط هیدرولیز آنزیمی پروتئین کلژن ماهی با تریپسین $0.1/0.05$ درصد در دمای $60-20$ درجه سانتی گراد و $\text{pH} = 7-9$ به مدت $10-3$ ساعت تهیه می شوند، پروتئولیز به دست آید. پلی پپتیدها به عنوان مولکول های کوچک عمل می کنند و می توانند به راحتی در بدن انسان جذب شوند.

بیماری های قلبی عروقی

بیماری مزمن قلبی عروقی، عامل اصلی مرگ زودرس یا بیماری های مزمن است. یکی از راه های رسیدگی به این مشکلات می تواند توسعه درمان های موثر با استفاده از مطالعات مبتنی بر شواهد بر روی ترکیبات زیست فعال دریایی باشد. مطالعات اخیر شواهدی را ارائه کرده اند که پلی ساکاریدهایی مانند کیتین و فوکویدان از جلبک های دریایی می توانند نقش حیاتی در فعالیت حفاظتی قلب ایفا نمایند (۱۹). ترکیبات بیوپلی ساکارید دریایی ترکیب شده با مواد دارویی فعال، برای تهیه ترکیبات دارویی مفید در جهت کاهش چربی خون با عملکرد سریع و اثربخشی خوب ادعا شده اند (۲۰). هم افزایی بین مواد تشکیل دهنده طب سنتی چینی و پلی ساکاریدهای دریایی، کارایی دارو را با اثر کاهش سریع و مناسب چربی، بسیار بهبود می بخشد و همچنین استفاده

انتهای N، دارای سمیت سلولی نسبتاً بالایی برای تعداد زیادی از سلول های تومور، مانند سلول های کارسینوم کبدی انسانی، سلول های سرطانی تخمدان انسان و سلول های سرطانی ریه انسان می باشند، بنابراین پلی پپتید فعال می تواند برای درمان و پیشگیری از تومورهای مختلف مانند سرطان کبد، سرطان تخمدان، سرطان کلیه و سرطان ریه مفید باشد (۲۹). یک ترکیب زیست فعال دریایی نیز برای اثر ضد تومور با ویژگی قوی و بدون عوارض جانبی معرفی شده است. این ترکیب شامل عصاره صدف، عصاره *Saccharian japonica* (Fucoidan)، عصاره پلی ساکارید جلبک دریایی، عصاره متانولی *Gloiopeltis furcata*، عصاره آنزیمولیز هیپوکامپ، عصاره خیار دریایی، عصاره اسفنج دریایی، عصاره کبد کوسه با غضروف و اکتینومیست های دریایی می باشد که دارای اثرات درمانی خوب برای مقاومت در برابر تومور با عوارض جانبی کم یا بدون عوارض است و ممکن است با حامل های دارویی و افزودنی های معمولی مخلوط شود تا به صورت کپسول، گرانول، محلول خوراکی، قرص یا گرانول دارویی فرموله گردد (۱۴).

بیماری های عفونی

انواع ترکیبات فعال زیستی جدید با خاصیت ضد عفونی مانند فعالیت ضد ویروسی، ضد باکتریایی، ضد سل و ضد لرزش از *Accepted manuscript* جدا شده اند. ترکیبات ضد باکتری جدید مشتق شده از منابع دریایی مانند ترکیب آنتراکینون کلردار یا ترکیب نمک و کومارین آن که از سویه *Penicillium citrinum* قارچ حرا توسط دانشگاه نرمال هاینان گزارش شده است (۱۶ و ۱۵). ترکیبات کلر آنتراکینون در تهیه دارو برای مهار استافیلوکوکوس اورئوس یا باکتری گرم منفی ویبریو پارهمولیتیکوس مفید است (۱۵). ترکیب کومارین برای تهیه داروی ضد باکتری برای مهار استافیلوکوکوس اپیدرمیس، استافیلوکوکوس اورئوس، اشیریشیا کلی، باسیلوس یا ویبریو بر روی سطح پوست نیز استفاده می



جلبک های قهوه ای دریایی نیز برای ترویج بهبود زخم، توسط محققان کره ای در سال ۲۰۱۷ منتشر شده است (۲۶). یک اسپری ترمیم زخم شامل مواد دریایی توسط شاندونگ بایما شرکت بیوتکنولوژی دریایی در چین برای درمان ضربه های پوستی، عفونت و بریدگی، خراش، جراحات، پارگی، جراحات چاقو و جراحی، سوختگی های خفیف و متوسط، سوختگی های اسیدی و قلیایی و عوارض ناشی از گزش پشه، زخم بستر، کورک و گال معرفی شده است که فرآورده های پیچیده ضد عفونی زخم، بانداز و موارد مشابه را ساده می کند و علاوه بر این، تهیه آن آسان است و دارای مواد اولیه کم هزینه و امکانپذیر برای تولید صنعتی است.

بیماری/استخوان

بیواکتیوهای دریایی را می توان برای درمان بیماری های مختلف اسکلتی عضلانی استفاده نمود. مطالعات نشان داده اند که پلی ساکاریدهای مشتق شده از جلبک دریایی (فوکوئیدان) پارامترهای استخوان زایی مورد قبول مانند آلکالین فسفاتاز، کانی سازی و تولید کلاژن نوع I و تمایز سلول های بنیادی را که برای بازسازی بافت استخوان ضروری هستند، القا می کنند (۲۷). بررسی های اخیر همچنین عصاره ها و ترکیبات استخوان ساز شناخته شده در حال حاضر از بی مهرگان دریایی و جلبک ها را منتشر کرده اند و پتانسیل بالینی آنها را برای اثرات استخوان زایی ارزیابی کرده اند (۲۹) و (۲۸). پلی ساکارید دریایی، پودر خیار دریایی و ترکیبات فرمول های حاوی گلوکزآمین برای درمان بیماری مفصل استخوان، افزایش تراکم استخوان و پیشگیری از پوکی استخوان و اسپوندیلوز در شش تحقیق گزارش شده اند. شرکت تحقیقاتی و توسعه فناوری Dalian Shenlantai یک فرمول خوراکی روزانه و یک ترکیب دارویی برای درمان اسپوندیلوز گردن رحم و پوکی

از دارو را ایمن و قابل اعتماد می کند. شرکت دارویی Yantai Juxian در چین یک کپسول از روغن ماهی اعماق دریا را برای کاهش بروز بیماری های عروق کرونر قلب و شرایط مربوط به آن افشا گزارش نمود که در آن روغن کاج شامل روغن دانه کاج کره ای، روغن دانه کاج ماسون و روغن دانه سدر، ویتامین E به عنوان افزودنی، ژلاتین، گلیسرول و آب نیز وجود دارد. همچنین یک فرمول کپسول اختراعی با عملکرد تنظیم چربی خون نیز گزارش شد که این کپسول را می توان با خشک کردن گیاهان دارویی چینی در خلاء و مخلوط کردن با پودرهای فوق میکروکیتوزان و آستاگزانتین که به طور طبیعی از پوشش بیرونی خرچنگ ها، صدف ها، ماهی قزل آلا، جلبک ها و قارچ ها با کاروتنوئیدهای قرمز به دست می آید، تهیه کرد. اثر هم افزایی کیتوزان، آستاگزانتین و گیاهان دارویی اثر قابل توجهی در تنظیم لیپیدها، تقویت ایمنی، مقاومت در برابر خستگی و افزایش عمر افراد دارد (۲۱).

عفونت

چندین مقله تحقیقاتی در مورد عوامل ضد عفونی کشف شده در موجودات دریایی منتشر شده است که شامل عوامل ضد باکتری، ضد قارچ، ضد تک یاخته، ضد سل و ضد ویروس است (۲۳ و ۲۲). فرمول های پاکسازی چشمی بیولوژیکی دریایی، توسط شرکت غذای سلامت دریایی Qingdao Haoda و شرکت تحقیقات و توسعه فناوری Dalian Shenlantai گزارش شده است. محلول چشمی را می توان به راحتی برای ارئه کمک های اولیه فوری استفاده کرد (۲۴)، یک قطره چشم ملایم، حاوی مایع آنزیمولیز خیار دریایی با اثر باکتریواستاتیک عالی برای تسکین خستگی چشم، درد و تشعشع، مرطوب کننده خشکی چشم و از بین بردن التهاب نیز گزارش شده است (۲۵). استفاده از مواد بیولوژیکی دریایی مانند Fucoidan استخراج شده از

Engineering Co. Ltd. گزارش شده است. کپسول‌های افشا شده در این تحقیق، فراهمی زیستی بالایی دارند و اثر مثبت افزایش تراکم استخوان را در موش‌ها نشان می‌دهند. این ترکیب می‌تواند از تغییر شکل و ترمیم سلول‌های استخوانی جلوگیری کند و می‌تواند برای جراحی شکستگی استفاده شود و در نتیجه دردهای ناشی از استئوپاتی را کاهش دهد (۳۵ و ۳۴).

تقویت‌کننده/ایمنی

پلی ساکاریدهای اقیانوس نیز برای بهبود ایمنی گزارش شده‌اند. یک ترکیب دانه‌ای شامل پلی ساکارید خیار دریایی، پلی ساکارید *Osrea rivularis*، تورین، سلولز میکروکریستالی و شکر سفید، اثر ایمنی را بهبود می‌بخشد. نتایج تجربی نشان داده‌اند که ترکیب پلی ساکارید دریایی، فعالیت سلول‌های NK را در موش افزایش می‌دهد و محتوای همولیزین سرم انسان را بهبود می‌بخشد و در نتیجه ایمنی بدن را تقویت می‌کند. گرانول‌های پلی ساکارید دریایی هیچ عارضه سمی یا جانبی ندارند و هنگام مصرف به صورت قرص، ایمنی را تضمین می‌کنند. غذای صنعتی ادعا شده می‌تواند ایمنی و خستگی در بدن انسان را بهبود بخشد و توانبخشی را تقویت کند (۳۶).

نتیجه‌گیری

فرآورده‌های طبیعی دریایی با داشتن تنوع بسیار زیاد در ساختارهای شیمیایی، یکی از مهم‌ترین منابع زیستی فعال و مفید به عنوان عوامل درمانی هستند. با این حال، عرضه ناپایدار آنها به دلیل عدم دسترسی به مناطق عمیق دریا، یک چالش بزرگ در بهره‌برداری از پتانسیل موجودات دریایی برای اهداف دارویی است. علیرغم چنین اشکالاتی، دانشمندان با کمک تکنیک‌های جدید دریانوردی و آبی‌پرووری در پنج دهه اخیر تلاش‌هایی را برای جداسازی، شناسایی و مطالعه فعالیت‌های میکروارگانیسم‌های مختلف دریایی، فیتوپلانکتون

استخوان به ترتیب برای افراد زن و مرد بین گروه‌های سنی ۳۰ تا ۵۷ سال که در تمام طول سال از اسپوندیلوز گردنی رنج می‌برد تهیه نمود که مصرف آن به مدت ۲ تا ۳ ماه باعث کاهش التهاب و تسکین درد بدون عارضه جانبی سمی می‌شود و در نهایت علائم را از بین می‌برد (۳۰). گلیکوپپتید خیار دریایی، پلی ساکارید، گلوکزامین، پپتید کلاژن ماهی، عصاره پوست *Eucommia*، عصاره *Epimedium*، عصاره ساقه اسپاتولوبوس، ریزوم تهیه شده از عصاره رحمانیا و عصاره درخت مرسل دارویی است که التهاب مفصل را از بین می‌برد (۳۱). موسسه همکاری صنعت-آکادمی دانشگاه هانام ادعا کرده است که یک ترکیب دارویی شامل پلی ساکارید عصاره جلبک دریایی به عنوان یک ماده فعال برای پیشگیری یا درمان پوکی استخوان مفید است (۳۲). مطالعات شرح داده شده نشان می‌دهد که عصاره یک جلبک دریایی با مهار تمایز استئوکلاست‌ها و کاهش سطح اکسیژن فعال درون سلولی در اوایل تمایز استئوکلاست‌ها، سلامت استخوان را افزایش می‌دهد. فرمول یک کرم شامل پودر خشک خیار دریایی همراه با سایر مواد گیاهی مانند کتیرا، هوتونیا، قاصدک، اکومیا، گلرنگ و گلپر برای درمان آرتريت روماتوئید گزارش شده است (۳۳). این کرم را می‌توان با فرآیندی آسان و ساده تهیه کرد و بدون هیچ گونه عوارض جانبی جذب پوستی بالایی نیز دارد. تجزیه و تحلیل آماری آزمایش‌های سمیت پوستی در خوکچه هندی و تأثیر بر روی آرتريت روماتوئید التهابی ایمنی در موش‌های صحرایی نشان داد که اثربخشی کل و نرخ درمان آزمایشی فرمول ادعا شده ۶۰٪ یا بالاتر بدون تحریک موضعی یا سمیت سیستمیک در مقایسه با فرمول‌های موجود بود، در نتیجه این داروها با خیال راحت می‌تواند به عنوان یک داروی درمانی برای درمان آرتريت روماتوئید استفاده شود. یکی دیگر از فرمول‌های کپسول پایدار، حاوی گلوکزامین خیار دریایی و هیدرولیزات برای افزایش تراکم استخوان، توسط Wei-hai Terence Biological



اثر بخشی دارو قرار گیرند تا پتانسیل درمانی و پیشگیرانه داروهای چینی بهینه شود. بنابراین ارزیابی جامع اثر ضد توموری، ضد میکروبی و ضد التهابی مواد فعال دریایی برای قارچها، باکتریها و ویروسهای بیماریزای انسانی بسیار جالب خواهد بود. از آنجایی که بیواکتیوهای دریایی به عنوان سرخ دارویی امیدوارکننده با فعالیتهای دارویی متنوع در نظر گرفته می شوند، تهیه آنالوگهای مصنوعی فعال، از اهمیت زیادی برای توسعه ترکیبات مؤثر درمانی برخوردار است. علاوه بر سنتز کامل، تمرکز بر روش تولید بیولوژیکی ترکیبات فعال دریایی باید به عنوان استراتژیهای مکمل برای تولید تجاری اتخاذ شود.

References

- 1-David B. Jean-Luc Wolfender JL. Dias DA. The pharmaceutical industry and natural products: historical status and new trends. *Phytochem Rev.* 2015; 14(2): 299-315.
- 2-Martins A. Vieira H. Gaspar H. Santos S. Marketed Marine Natural Products in the Pharmaceutical and Cosmeceutical Industries: Tips for Success Mar Drugs. 2014; 12(2): 1066-1101. *Marketed marine natural product based drugs reviewed
- 3 Kanase HR. Singh KM. Marine pharmacology: Potential, challenges, and future in India, *Journal of Medical Sciences.* 2018; 38(2): 49-53.
- 4-Zhang Z. Chen M. Chai W. Lian X. Zhejiang University. Preparation of Streptomycesfulvissimus acid and Streptomycesfulvissimus ketone and medicinal application thereof. CN107619803A, 2018 *discloses novel compounds inhibiting propagation of different brain glioma cells.

ها، منابع حیوانی از جمله ماهی ها و عمدتاً بی مهرگان دریایی مانند خیار دریایی و اسفنج دریایی انجام داده اند. تجزیه و تحلیل چهل و پنج اختراع منتشر شده درباره محصولات طبیعی دریایی و آنالوگهای مصنوعی آنها در کاربردهای درمانی نشان داد که بیشتر ترکیبات مبتنی بر منابع دریایی برای فعالیت ضد تومور گزارش شده اند. ترکیبات مورد استفاده برای درمان سرطان های مختلف شامل ترپنوئیدها، آنگوسایکلین، فنازین، دیکتوپپی پرازین و استلیفرین هستند که عمدتاً از حیوانات دریایی و برخی از باکتری ها، جلبک ها و قارچ های دریایی جدا شده اند. پپتیدها و پلی پپتیدهای جدا شده از باکتری های دریایی نیز فعالیت ضد توموری را به دلیل باقی مانده های اسید آمینه غیر معمول و توالی های موجود در زنجیره پپتیدی نشان می دهند. علاوه بر این، فرمولاسیون های حاوی ترکیبات دریایی به عنوان عوامل ضد میکروبی، ضد انگلی، ضد التهاب، ضد عفونت، ضد ویروسی، ضد سل، ضد دیابت، عوامل ضد چاقی و به عنوان آنتی اکسیدان قوی و ایمن استفاده شده است گزارش شده است که تقویت کننده های مواد بیولوژیکی مانند Fucoidan جدا شده از جلبک های دریایی قهوه ای، باعث بهبود زخم می شوند. پلی ساکارید دریایی، پودر خیار دریایی و فرمولاسیون حاوی گلوکزآمین برای القای بازسازی بافت استخوان، درمان بیماری مفصل استخوان، افزایش تراکم استخوان و جلوگیری از پوکی استخوان و اسپوندیلوز گزارش شده است. علاوه بر این، ترکیبات فعال مشتق شده از محصولات طبیعی دریایی را می توان به عنوان یک ماده فعال منفرد و یا در ترکیب هم افزایی با سایر مواد فعال از جمله ترکیبات گیاهی، در فرمولاسیونی برای درمان کاربردهای مختلف زیست پزشکی بررسی نمود. فرمول های سنتی چینی حاوی عصاره های دریایی به طور گسترده در چین ثبت اختراع شده اند و باید تحت آزمایش سمیت قبل از بازار و ارزیابی

Compound with BRD4 inhibition activity, and preparation method and application of compound CN106883113A, 2017.

12-Negi B. Kumar D and Rawat DS. Marine Peptides as Anticancer Agents: A Remedy to Mankind by Nature. *Curr Pro-teín Pept Sci*. 2017; 18(9):885-904.

13-Zheng L. Sun M. Chen S. Yi Y. et.al. Yellow Sea Fisheries Research Institute Chinese Academy of Fishery Sciences, *Bacillus* sp.N11-8 and active component thereof having antitumor action CN 103667097, 2015.

14-Cai X. Shandong Tianwang Pharmaceutical Technology Co. Ltd., Marine bioactive composition and pharmaceutical preparation CN106668077A. 2017.

15-Zheng C. Huang G. Chen G. Bai M et.al. Hainan Normal University, Mangrove fungus derived chloroanthraquinone compound and application of mangrove fungus derived chloroanthraquinone compound serving as antibacterial agent CN-106631803A. 2017. Accepted Manuscript

16-Zheng C. Huang G. Chen G. Zheng C et.al. Hainan Normal University, Isocoumarin compound with anti-vibrio activity function and crystal thereof CN 106432169A. 2017.

17-Choi HJ. Chang HW. Kim G J. Lee X. Univ Yeungnam Res Coop Found. Novel marine *Bacillus* sp. compounds isolated from the marine *Bacillus* sp. and pharmaceutical use of the compounds. KR 2017003180 A. 2017.

18- She Z. Huang X. Ma L. Long Y. Sun Yat-sen University, Sesterterpine compounds, and preparation method and application thereof CN102936252. 2015.

5-Jianhua J. Yongxiang S. Jie Li; Huang HongboSouth China Sea Institute of Oceanology Chinese Academy of Sciences. New angucycline compounds useful in preparing drugs for inhibiting bacterial infection and treating cancer CN104744533A. 2017.

6-Jianhua J. Yongxiang s, Hongbo H. Zhang Yun. South China Sea Institute of Oceanology Chinese Academy of Sciences, A Class phenazine compounds and its application in preparing antineoplastic medicaments CN103360329A. 2015.

7-Wang F. Zhang Si. Huang Zhi. Tian Xin Li J. South China Sea Institute of Oceanology Chinese Academy of Sciences. Sulfur-containing diindolyl diketopiperazine compounds and application thereof in preparing antineoplastic drugs CN102911188 A, 2015.

8-Zhou T and Zhou G. Xining Yige Intellectual Property Consulting Services Co. New sesquiterpene quinine compound in dysidea avara and application thereof CN104478688A. 2015.

9-Shujuan P. Houwen L. Haiyan L. Fan Yang et.al. Shanghai Changzheng Hospital, Dimeric Sesterterpenoids useful for preventing, diagnosing, detecting, protecting, treating and researching e.g. tumor, diabetes and obesity CN102617596A, 2016.

10-Yoichi N. Shigetaka A. Daisuke A. Yukari K. Teppei S. Waseda University and Yakult Honsha Co Ltd, Marine organism-derived extract, compound, and medical composition having niche formation suppressing activity of leukemic stem cells WO2017122736A1, 2017.

11- Ma Z. Ding H. Ding W. Zhang D. et.al. Hangzhou Kexing Biochem Co. Ltd.,



Manuscript Dermal Excision Rat Model”
Mar. Drugs 2017; 15(4): 112. <https://doi.org/10.3390/md15040112>.

27-Venkatesan J. Kim S-K. Marine Algae Derived Polysaccharides for Bone Tissue Regeneration. In ‘Marine Algae Extracts’. (Ed.^(Eds pp. 509-522. (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA). <http://dx.doi.org/10.1002/9783527679577.ch30>.

28-Matthew A. Carson and Susan A. Clarke Bioactive Compounds from Marine Organisms: Potential for Bone Growth and Healing. Mar Drugs. 2018 Sep; 16(9): 340. <https://doi.org/10.3390/md16090340>.

29-Innocent J. M and Besim Ben-Nissan. Marine Skeletons: Towards Hard Tissue Repair and Regeneration. Mar Drugs. 2018; 16(7): 225. doi: 10.3390/md16070225. 30-Dalian Shenlantai Technology Research And Development Co. Ltd., A daily consumption of the drug treatment of cervical spondylosis CN 107929713 .2018.

31-Dalian Shenlantai Technology Research And Development Co. Ltd., Drug treatment of osteoporosis based marine polysaccharides CN107823634 .2018.

32-Hannam University Institute For Industry-Academia Cooperation, Pharmaceutical composition for preventing or treating osteoporosis comprising sea algae extract as active ingredient KR1692292 .2017.

33-Shandong Weikang Biomedical Technology Co. Ltd., Marine organism cream for treating osteoarticular disease CN 105288560 .2016.

19-Vijayakumar M. Priya K. Noorlidah A et.al. Cardioprotective activity of polysaccharides derived from marine algae: An overview. Trends Food Sci. Technol. 2013; 30(2): 98-104. Accepted Manuscript

20-Guili C. Weihai Lanyin Marine Biotechnology Co. Ltd., Medicine composition with compound marine biological polysaccharides, method for preparing medicine composition and application thereof CN-106389827 .2017.

21-Xu L. Qingdao Haoda Marine Health Food Co. Ltd., Marine health capsule with blood lipid regulating function CN-105031314 .2015.

22-Ankisetty S. Slattery M. Antibacterial Secondary Metabolites from the Cave Sponge Xestospongia sp. Mar. Drugs 2012; 10, 1037-1043.

23-Rahman H. Austin B. Mitchell W.J. and et.al. Novel Anti-Infective Compounds from Marine Bacteria. Mar. Drugs 2010; 8, 498-518.

24-Li Chunyan. Wang Xin Li. Xinhe, Qingdao Hifun Marine Biological Technology Co. Ltd., Degerming eye lotion containing marine organisms CN-104548077.2015.

25-Dalian Shenlantai Technology Research And Development Co. Ltd., Sea cucumber enzymatic hydrolysate eyedrops and preparation method thereof CN106109499 .2016.

26-Jun-Hyeong Park. Seong-Hun Choi. Soo-Jin Park and et.al. “Promoting Wound Healing Using Low Molecular Weight Fucoidan in a Full-Thickness Accepted

active immunization bone CN106421926 .2017.

36-Wang Wen-jin. Trepang and oyster enzymolysis oral liquid and preparation method thereof CN105341933 .2016.

34-Weihai Terence Biological Engineering Co. Ltd., Glucosamine increases cucumber seed formulation and production method of BMD CN104888192 .2018.

35-Fan Yu-mei. Pure natural traditional Chinese medicine and marine organism



Natural Marine Products are a Source of New Drugs

Lida shojaei kavan*

Assistant Professor, Natural Resources Department, Savadkooh Branch, Islamic Azad University, Savadkooh, Iran

* Corresponding Author: lidashojaei@yahoo.com

Received: 6/10/2023, Accepted: 21/11/2023

Abstract

Natural products from plants, animals, microbes and minerals have long been a traditional source for treating human diseases. Recent advances in analytical, spectroscopic, and high-throughput screening technology have greatly revived the discovery of natural drugs, including the contribution of marine products-based drugs. The marine environment is a unique resource that contains enormous biological diversity and may potentially lead to successful treatments. An increasing number of compounds from marine sources are entering clinical trials, and thus, the field's impact on the pharmaceutical industry is increasing. Marine organisms are excellent producers of natural chemicals with diverse structures and pharmacological activities. Most of the new products being produced from the sea are anti-tumor, anti-inflammatory and anti-infectious products. Invertebrates and seaweeds are diverse and at the same time rich sources of biologically active substances for the production of new drugs. Despite all the efforts made to isolate new drugs from the sea, due to the obstacles in the way of the mass production of these drugs, including the limitation of the reserves of marine organisms, the cultivation and propagation of these organisms and the isolation of medicinal substances from them, in the realm of experience and the test remains. However, according to the progress of science, marine medicines have a very bright perspective and will lead to the creation and expansion of effective treatment methods in the medical field in the near future.

Keywords: Alzheimer's, cancer, inflammation, infectious diseases, marine natural products