



دانشگاه گیلان، منابع گیاهی

بهره‌برداری و پرورش آبزیان

جلد هشتم، شماره چهارم، زمستان ۱۳۹۸

۷۹-۹۲

<http://japu.gau.ac.ir>

DOI: 10.22069/japu.2020.16463.1491

مروری بر خواص ضدانقبادی و ضدسرطانی پلی‌ساکارید فوکوئیدان، استخراج‌شده از جلبک‌های قهوه‌ای

*علیرضا رادخواه^۱ و اسماعیل صادقی‌نژاد ماسوله^۲

^۱دانشجوی دکتری تخصصی بوم‌شناسی آبزیان شیلاتی، گروه شیلات، دانشگاه تهران،

^۲مربی پژوهشی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج جهاد کشاورزی، مؤسسه تحقیقات علوم شیلاتی کشور،

پژوهشکده آبی‌پروری آب‌های داخلی بندرانزلی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۱/۱۳؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۳/۱۸

چکیده

جلبک‌ها یکی از مهم‌ترین منابع طبیعی ارزشمند در جهان به‌شمار می‌روند. این موجودات دارای ترکیبات زیست‌فعال هستند که در زمینه‌های پزشکی و داروسازی بسیار مورد استفاده قرار گرفته‌اند. فوکوئیدان یکی از پلی‌ساکاریدهای سولفات‌محسوب می‌شود که از جلبک‌های دریایی و عمدتاً از جلبک‌های قهوه‌ای استخراج می‌شود. در سال‌های اخیر، این پلی‌ساکارید به‌عنوان یک عامل ضدانقبادی و ضدسرطانی شناخته شده است. خوشبختانه کشور ایران به‌دلیل برخورداری از برخی از گونه‌های جلبک قهوه‌ای مانند جنس سارگاسوم، پتانسیل زیادی برای استخراج این ترکیب ارزشمند دارد. بررسی خواص درمانی فوکوئیدان می‌تواند جنبه‌های متعددی از فعالیت‌های بیولوژیکی این ترکیب مهم را آشکار سازد. مطالعه حاضر که با هدف بررسی فعالیت‌های ضدانقبادی و ضدسرطانی پلی‌ساکارید فوکوئیدان صورت گرفته است، می‌تواند در انعکاس خواص و فعالیت‌های بیولوژیکی این پلی‌ساکارید ارزشمند کارساز و مثمر ثمر باشد.

واژه‌های کلیدی: پلی‌ساکارید، جلبک‌های قهوه‌ای، ضدانقباد، ضدسرطان، فوکوئیدان

* مسئول مکاتبه: alirezaradkhah@ut.ac.ir

مقدمه

جلبک‌های دریایی، مواد غذایی رایج در بسیاری از کشورها به‌ویژه کشورهای آسیای شرقی هستند. این موجودات غنی از الیاف رژیم غذایی محلول، پروتئین‌ها، مواد معدنی، ویتامین‌ها، آنتی‌اکسیدان‌ها، مواد شیمیایی گیاهی، اسیدهای چرب غیراشباع و اجزای فعال زیستی هستند (محمد و همکاران، ۲۰۱۲؛ اوه و همکاران، ۲۰۱۶). اگرچه قبلاً جلبک‌های دریایی فقط به‌عنوان عوامل ژله‌ای در صنایع غذایی و دارویی مورد استفاده قرار می‌گرفتند، اما پژوهش‌های اخیر پتانسیل آن‌ها را به‌عنوان مکمل دارویی نیز اثبات نموده است. پژوهش‌های اخیر استفاده بالقوه دارویی آن‌ها در برابر سرطان، آلرژی، دیابت، استرس اُکسیداتیو، التهاب، ترومبوز، چاقی، لیپیدمی، فشار خون بالا و سایر بیماری‌های انحصاطی^۱ را نشان می‌دهد (محمد و همکاران، ۲۰۱۲).

محیط‌های دریایی دارای تنوع زیستی بسیار غنی می‌باشند و این موضوع باعث شده تا ارگانسیم‌های دریایی و متابولیت‌های آن‌ها منحصر به فرد باشند (پائول و پونرت، ۲۰۱۱). با توجه به وجود مقادیر زیادی از ترکیبات زیست‌فعال در جلبک‌های دریایی پتانسیل بالایی برای توسعه بیش‌تر در زمینه استفاده از این جلبک‌ها در صنایع غذایی، داروسازی و غذاهای فراسودمند وجود دارد. در سال‌های اخیر چندین محصول جدید از این جلبک‌ها وارد بازار شده‌اند (کران، ۲۰۱۲). پلی‌ساکاریدهای جلبکی نمونه‌های قابل تأملی از ترکیبات زیست‌فعال هستند که قابلیت زیادی برای کاربرد در صنایع داروسازی و پزشکی دارند (رادخواه و صادقی‌نژاد ماسوله، ۲۰۱۹؛ وانگ و همکاران، ۲۰۱۹). از این‌رو، مطالعه حاضر نیز به‌منظور بررسی برخی از جنبه‌های دارویی یکی از مهم‌ترین پلی‌ساکاریدهای جلبکی انجام گرفته است. در این

مطالعه خواص ضدانعقادی و ضدسرطانی پلی‌ساکارید فوکوئیدان که عمدتاً از جلبک‌های قهوه‌ای استخراج می‌شود، مورد بررسی قرار گرفته است. پژوهش حاضر می‌تواند به‌عنوان یک منبع ارزشمند، اطلاعات مفیدی از خواص و جنبه‌های دارویی جلبک‌های قهوه‌ای در اختیار کارشناسان و علاقه‌مندان قرار دهد.

جلبک‌ها: جلبک‌ها گروهی از تالوفیت‌های کلروفیل‌دار می‌باشند که عمدتاً آبی هستند. برخی از این موجودات علاوه بر کلروفیل دارای رنگدانه‌های خاص نیز می‌باشند (ور، ۲۰۱۶). جلبک‌ها یک گروه بزرگ و متنوع فتوسنتزکننده هستند که از انرژی نور استفاده می‌کنند. این موجودات از گیاهان تک‌سلولی تا جلبک‌های غول‌پیکر را شامل می‌شوند. تاریخچه زندگی جلبک‌ها پیچیده است و این چیزی است که آن‌ها را از گیاهان دیگر متمایز می‌کند (رادخواه و صادقی‌نژاد ماسوله، ۲۰۱۹). جلبک‌ها هزاران سال در رژیم غذایی انسان قرار داشته‌اند و براساس شواهد باستان‌شناسی از ۱۴۰۰۰ سال پیش در کشورهای مختلف مانند شیلی، چین و ایرلند مورد استفاده قرار می‌گرفتند (ولز و همکاران، ۲۰۱۶). جلبک‌ها عمدتاً برای استفاده‌های پایدار در کشورهای آسیایی مانند چین، فیلیپین، کره شمالی، کره جنوبی، ژاپن و اندونزی تولید می‌شوند. ایالات متحده آمریکا، کانادا و کشورهای اروپایی مانند فرانسه، آلمان و هلند نیز تلاش زیادی برای کشت جلبک‌ها در مقیاس بزرگ نموده‌اند (بوک و بوچهلز، ۲۰۰۴). بر اساس فائو (۲۰۱۷)، در دهه اخیر ۵۴۰۰۰ تن از جلبک‌های دریایی در آمریکا و اروپا کشت داده می‌شوند که ارزش سالانه آن‌ها ۵۱ میلیون دلار در سال ۲۰۱۴ برآورد شده است.

تقاضای جهانی برای غذاهای حاصل از ماکروجلبک‌ها و میکروجلبک‌ها در حال افزایش است و جلبک‌ها

جنس، حداقل ۵۰ خانواده و ۱۹ راسته از جلبک‌های قهوه‌ای شناسایی شده است (دی رویس و همکاران، ۲۰۰۷؛ ور، ۲۰۱۶). رنگ قهوه‌ای فتوفیت‌ها نتیجه رنگدانه کاروتینوئید، فوکوگزانتین^۱ و برخی از گونه‌های مختلف تانن‌ها است (ور، ۲۰۱۶). از مهم‌ترین جنس‌های جلبک‌های قهوه‌ای می‌توان به *Ascophyllum*، *Macrocystis*، *Laminaria*، *Eclonia*، *Fucus* و *Sargassum* اشاره کرد. بر اساس پژوهش‌های سهرابی‌پور و ربیعی (۲۰۱۸)، حدود ۸۰ گونه از جلبک‌های قهوه‌ای در ایران گزارش شده است که جنس سارگاسوم (*Sargassum*) به‌عنوان متنوع‌ترین جنس شناخته می‌شود. کوبکی و یوسف‌زادی (۲۰۱۵) گونه‌های مختلفی از سارگاسوم را در ایران گزارش نمودند که از جمله آن‌ها می‌توان به *Sargassum glaucescens*، *Sargassum vulgare* و *Sargassum virgatum* اشاره کرد. جنس سارگاسوم به‌عنوان شایع‌ترین جلبک قهوه‌ای، در آب‌های معتدل، گرمسیری و نیمه‌گرمسیری در سراسر جهان یافت می‌شود. این جنس از جلبک‌های دریایی به زندگی در بسیاری از محیط‌های اقیانوسی با انواع مختلفی از اشکال و استراتژی‌های تولیدمثل سازگار شده است (گویری و گویری، ۲۰۱۶؛ کیم و همکاران، ۲۰۱۷).

جلبک‌های دریایی یک منبع شناخته شده و مهم از فلوراتانین‌های غذایی^۲، رنگدانه‌ها و پلی‌ساکاریدهای سولفات^۳ هستند (توماس و کیم، ۲۰۱۳). جلبک‌های دریایی حاوی مقادیر زیادی از پلی‌ساکاریدها، به‌خصوص در ساختار دیواره سلولی هستند. پلی‌ساکاریدها پلیمرهایی از قندهای ساده هستند که به‌وسیله پیوندهای گلیکوزیدی به یکدیگر متصل می‌شوند و در

به‌طور فزاینده‌ای به‌دلیل اهمیتی که در تغذیه و سلامت دارند، مصرف می‌شوند. شواهد قابل‌توجهی در مورد مزایای سلامتی محصولات غذایی حاصل از جلبک‌ها وجود دارد و این امر بر کسی پوشیده نیست (ولز و همکاران، ۲۰۱۶). در مقایسه با گیاهان خشکی و غذاهای حیوانی، جلبک‌های دریایی در برخی از ترکیبات ارتقاءدهنده سلامت بسیار غنی هستند. این موجودات دارای مواد مختلفی مانند فیبرهای رژیمی، اسیدهای چرب ۳-ω، اسید آمینه‌های ضروری و ویتامین‌های A، B، C و E می‌باشند که برای رشد و توسعه بدن بسیار ضروری هستند. علاوه بر ارزش غذایی، جلبک‌ها در تصفیه فاضلاب‌ها نیز مورد استفاده قرار گرفته‌اند و به‌عنوان تصفیه‌کننده بیولوژیکی در بسیاری از پژوهش‌ها مطرح شده‌اند. ورود مواد آلی و پساب‌های حاصل از کشاورزی و پرورش ماهی به آب‌های ساحلی و سایر فعالیت‌های آلوده‌کننده در خشکی اثرات زیانباری بر کیفیت آب‌های ساحلی دارد و یکی از دلایل اصلی یوتروف شدن در اثر افزایش ورود مواد مغذی به این آب‌ها می‌باشد (EPA، ۲۰۰۳). در مصب‌ها و خلیج‌های ساحلی کم‌عمق، این پدیده می‌تواند منجر به گسترش شکوفایی وسیع جلبکی شود. مزارع *Kelp* (ساحلی و نزدیک ساحل) قادر هستند که به‌عنوان فیلتر زیستی عمل نموده و سبب حذف نیترات و فسفات از آب‌های ساحلی اطراف شوند. این موضوع سبب شده تا پرورش این نوع از جلبک‌ها در آب‌های ساحلی به‌دلیل ویژگی تصفیه‌کنندگی بالقوه‌ای که دارند، افزایش یابد (کران، ۲۰۱۲).

جلبک‌های قهوه‌ای یا *Phaeophyceae* رده بزرگ و ناهمگونی از جلبک‌ها را تشکیل می‌دهند. در حال حاضر، بیش از ۲۰۰۰ گونه در حدود ۲۸۵

1- Fucoxanthin

2- Food phlorotannins

3- Sulfated polysaccharides

محصولاتی مختلف مانند تثبیت‌کننده‌ها، امولسیفایرها، مواد غذایی، خوراک، نوشیدنی‌ها و غیره استفاده می‌شوند (کران، ۲۰۱۲). جلبک‌های دریایی به‌عنوان ترکیبات رژیمی و همچنین طب جایگزین در کشورهای آسیایی مانند ژاپن، کره و چین مورد استفاده قرار می‌گیرند (علی و همکاران، ۲۰۰۰). بر اساس گزارش‌های به‌دست آمده، جلبک‌های دریایی قادر به تولید پلی‌ساکاریدهای مختلف از جمله آلژینات، لامیناران و فوکوئیدان می‌باشند. آن‌ها معمولاً حاوی مقادیر زیادی از L-fucose و سولفات، همراه با مقادیر جزئی قندهای دیگر مانند زایلوز، گالاکتوز، مانوز و اسید گلوکورونیک هستند (توماس و کیم، ۲۰۱۳). کل غلظت پلی‌ساکارید در گونه‌های جلبک دریایی بین ۴ تا ۷۶ درصد وزن خشک بدن می‌باشد. بالاترین مقدار در گونه‌هایی مانند *Ascophyllum*، *Porphyra* و *Palmaria* یافت می‌شود؛ با این حال، گونه‌های دریایی جلبک سبز مانند *Ulva* نیز دارای مقادیر بالایی هستند که تا ۶۵ درصد وزن خشک بدن را شامل می‌شوند. پلی‌ساکاریدهای جلبکی دارای خواص مختلفی مانند فعالیت‌های ضدباکتری، ضدویروسی و ضدقارچی هستند (کومار و همکاران، ۲۰۰۸؛ کران، ۲۰۱۲). این موضوع باعث می‌شود تا این ترکیبات به‌عنوان مکمل غذایی یا دارویی مورد استفاده قرار گیرند. در این مطالعه به‌طور مختصر به بررسی پلی‌ساکاریدهای جلبکی پرداخته می‌شود و سپس پلی‌ساکارید فوکوئیدان به‌عنوان یکی از مهم‌ترین پلی‌ساکاریدهای سولفات‌ه استخراج شده از جلبک‌های قهوه‌ای مورد مطالعه قرار می‌گیرد.

پلی‌ساکاریدهای سولفات: در سال‌های اخیر، توجهات زیادی به ترکیبات طبیعی استخراج شده از جلبک‌های

دریایی معطوف شده است. جلبک‌های دریایی دارای ترکیبات مختلف زیست‌فعال هستند و به‌عنوان منابع ارزشمندی برای محصولات غذایی و دارویی مورد توجه قرار می‌گیرند. در دهه‌های اخیر مطالعات مختلفی پیرامون پلی‌ساکاریدهای به‌دست آمده از جلبک‌های دریایی به‌منظور بررسی خواص بیولوژیکی ارزشمند آن‌ها انجام شده است (بارائونا و همکاران، ۲۰۱۴). پلی‌ساکاریدهای سولفات (SPs) به‌دست آمده از جلبک دریایی بسیاری از فعالیت‌های بیولوژیکی و فیزیولوژیکی شامل ضدانعقاد، ضدویروسی، ضدتومور، ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی از خود نشان داده‌اند (لی و همکاران، ۲۰۰۸). پلی‌ساکاریدهای سولفات شامل یک گروه پیچیده از ماکرومولکول‌ها با طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی حیاتی هستند (جیائو و همکاران، ۲۰۱۱). این پلیمرها از لحاظ شیمیایی آنیونی هستند و به‌طور گسترده نه تنها در جلبک‌های دریایی بلکه در موجودات دیگر مانند پستانداران و بی‌مهرگان نیز توزیع شده‌اند. با این حال، جلبک‌های دریایی مهم‌ترین منبع پلی‌ساکاریدهای سولفات غیرحیوانی هستند و ساختار شیمیایی این پلیمرها با توجه به گونه‌های جلبکی متفاوت است (بادریناتان و همکاران، ۲۰۱۲). علاوه بر این، مقدار پلی‌ساکاریدهای سولفات تشکیل شده در جلبک‌ها با توجه به رده‌های مختلف جلبک‌های دریایی مانند *Rhodophyta* (جلبک‌های قرمز) و *Phaeophyta* (جلبک‌های قهوه‌ای) متفاوت هستند (جیائو و همکاران، ۲۰۱۱؛ سیدوی و همکاران، ۲۰۱۳). فهرست برخی از پلی‌ساکاریدهای سولفات قابل استخراج از جلبک‌های دریایی در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱- فهرست برخی از پلی ساکاریدهای سولفاته استخراج شده از جلبک‌های دریایی. برگرفته از پاتل (۲۰۱۲) و نگو و کیم (۲۰۱۳).

منبع	نام انگلیسی	پلی ساکارید سولفاته
جلبک‌های قهوه‌ای	Sulfated fucans	فوکان‌های سولفاته
جلبک‌های قهوه‌ای	Galactofucan	گالاکتوفوکان
جلبک‌های قهوه‌ای	Sulfated polymannoroguluronate	پلی مانوآوروگولورونات سولفاته
جلبک‌های قرمز	Sulphated galactans	گالاکتان‌های سولفاته
جلبک‌های قرمز	Sulfated glucuronogalactan	گلوکورونوگالاکتان سولفاته
جلبک‌های قهوه‌ای	Arabinogalactans	آرابینوگالاکتان
جلبک‌های قرمز	Rhamnan	رامنان
جلبک‌های قرمز	Mannans	ماناز
جلبک‌های سبز	Heterorhamnan	هترو رامنان
جلبک‌های قرمز	Xylomannan sulfate	اگزیلومانان سولفات
جلبک‌های قرمز	Xylomannan	اگزیلومانان
جلبک‌های قرمز	Carrageenan	کاراگینان
جلبک‌های سبز	Ulvan	اولوان

فوکوئیدان در سال‌های اخیر به‌عنوان یک آنتی‌هورمون انعقادی جایگزین هپارین مورد توجه قرار گرفته است. اما بر اساس پژوهش‌های صورت گرفته، علاوه بر فعالیت ضدانعقادی فوکوئیدان، مجموعه‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی دیگر مانند فعالیت‌های آنتی‌ویروسی، ضدسرطانی، ضدتوموری، ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی نیز از این پلی‌ساکارید گزارش شده است (برتوو و مولوی، ۲۰۰۳؛ بارائونا و همکاران، ۲۰۱۴). این یافته‌ها نشان می‌دهد که فوکوئیدان به‌عنوان یک پلی‌ساکارید سولفاته، کاربردهای متعددی در علوم پزشکی و داروسازی دارد (ازالتین و همکاران، ۲۰۱۶).

فوکوئیدان: فوکوئیدان‌ها یک طبقه مهم از پلی‌ساکاریدهای سولفاته می‌باشند که در ماتریکس خارج سلولی جلبک‌های قهوه‌ای یافت می‌شوند. تاکنون ترکیبات فوکوئیدانی مختلفی از بی‌مهرگان دریایی مانند توتیای دریایی و غیره استخراج شده است (برتوو و مولوی، ۲۰۰۳). اما مطالعات نشان داده‌اند که جلبک‌های دریایی به‌ویژه جلبک‌های قهوه‌ای منابع بسیار غنی‌ای از این پلی‌ساکارید ارزشمند می‌باشند. در جدول ۲ فهرستی از برخی از گونه‌های جلبک قهوه‌ای حاوی پلی‌ساکارید فوکوئیدان ارائه شده است.

جدول ۲- فهرست برخی از گونه‌های جلبکی حاوی پلی‌ساکارید فوکوئیدان.

ردیف	جنس	گونه جلبکی	منبع
۱	<i>Undaria</i>	<i>Undaria pinnatifida</i>	کیم و همکاران (۲۰۰۷)
۲	<i>Turbinaria</i>	<i>Turbinaria ornata</i>	پاتل (۲۰۱۲)
۳		<i>Turbinaria conoides</i>	جیائو و همکاران (۲۰۱۱)
۴	<i>Laminaria</i>	<i>Laminaria japonica</i>	کران (۲۰۱۲)
۵		<i>Laminaria saccharina</i>	اوشاکوا و همکاران (۲۰۰۹)
۶		<i>Laminaria digitata</i>	کران (۲۰۱۲)
۷	<i>Sargassum</i>	<i>Sargassum wightii</i>	پاتل (۲۰۱۲)
۸		<i>Sargassum polycystum</i>	پاتل (۲۰۱۲)
۹		<i>Sargassum cristaefolium</i>	وانگ و همکاران (۲۰۱۵)
۱۰	<i>Chorda</i>	<i>Chorda filum</i>	رادخواه و صادقی‌نژاد ماسوله (۲۰۱۹)
۱۱	<i>Fucus</i>	<i>Fucus evanescens</i>	آکسنکو و همکاران (۲۰۰۷)
۱۲		<i>Fucus vesiculosus</i>	پاتل (۲۰۱۲)
۱۳		<i>Fucus spiralis</i>	کران (۲۰۱۲)
۱۴		<i>Fucus spp.</i>	جیائو و همکاران (۲۰۱۱)
۱۵		<i>Fucus serratus</i>	جیائو و همکاران (۲۰۱۱)
۱۶		<i>Fucus distichus</i>	اوشاکوا و همکاران (۲۰۰۹)
۱۷	<i>Cladospiphon</i>	<i>Cladospiphon okamuranus</i>	اوشاکوا و همکاران (۲۰۰۹)
۱۸	<i>Hizikia</i>	<i>Hizikia fusiforme</i>	جیائو و همکاران (۲۰۱۱)
۱۹	<i>Saccharina</i>	<i>Saccharina latissima</i>	کران (۲۰۱۲)

استخراج‌شده از جلبک‌های قهوه‌ای، جلبک سبز و جلبک قرمز را مورد مطالعه قرار داده‌اند و از آن‌ها خواص ضدانعقادی گزارش شده‌اند (چن و همکاران، ۲۰۱۵). فوکوئیدان نیز که به‌عنوان یکی از مهم‌ترین پلی‌ساکاریدهای سولفات‌ها شناخته می‌شود، خواص ضدانعقادی قابل‌توجهی از خود نشان داده است.

در دهه اخیر، بسیاری از مواد ضدانعقادی قدرتمند پیشنهاد شده‌اند. با این‌حال، هپارین هنوز به‌عنوان یک ماده قابل‌دسترس است و برای جلوگیری از اختلالات ترومبوآمبولیک^۲ بیش از ۶۰ سال استفاده شده است (وانگ و همکاران، ۲۰۱۵). با وجود این‌که هپارین

فعالیت ضدانعقادی^۱: پلی‌ساکاریدهای سولفات‌ها استخراج‌شده از جلبک دریایی برای خواص شیمیایی و فعالیت‌های بیولوژیکی آن‌ها در صنایع غذایی و صنایع پزشکی به‌طور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته است. در میان این فعالیت‌ها، خواص ضدانعقادی آن‌ها بیش‌تر مورد مطالعه قرار گرفته است (چن و همکاران، ۲۰۱۵). بر اساس مک‌لیلان و جورد (۱۹۹۲) و فاگیو و همکاران (۲۰۱۵) فعالیت ضدانعقادی و خواص آنتی‌ترومبوتیک برای حدود ۱۵۰ گونه از جلبک‌های دریایی گزارش شده است. تاکنون پژوهشگران مختلفی پلی‌ساکاریدهای سولفات‌ها

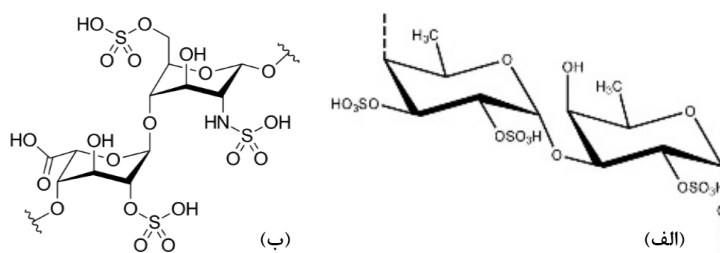
2- Thromboembolic

1- Anticoagulant

بر اساس لی و همکاران (۲۰۰۸) موقعیت گروه‌های سولفات برای فعالیت‌های بیولوژیکی پلی‌ساکاریدهای سولفاتمانند فوکوئیدان مهم است. بنابراین، در هنگام بررسی ساختار شیمیایی فوکوئیدان باید به این ویژگی توجه ویژه داشت. بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت ضدانعقادی فوکوئیدان ممکن است رابطه‌ای با محتوا و موقعیت سولفات، وزن مولکولی و ترکیب قندی آن داشته باشد. طبق یافته‌های به دست آمده، محتوای بالای گروه سولفات اغلب فعالیت ضدانعقادی بالاتری را در فوکوئیدان استخراج‌شده از گونه‌های جلبکی مانند *Ecklonia kurome* نشان داده است. با این حال، افزایش اثرات ضدانعقادی و آنتی‌ترومبین به تدریج با افزایش میزان سولفات فوکوئیدان‌ها کاهش یافته است (نیشینو و همکاران، ۱۹۸۶؛ لی و همکاران، ۲۰۰۸). فعالیت آنتی‌ترومبوتیک فوکوئیدان تا حد زیادی به فعالیت ضدانعقادی آن مربوط می‌شود. مطالعات قبلی تأثیر آنتی‌ترومبوتیک وزن مولکولی فوکوئیدان را مورد بررسی قرار داده‌اند. بر اساس مطالعه انجام شده توسط نیشینو و همکاران (۱۹۹۱)، با افزایش وزن مولکولی فوکوئیدان استخراج‌شده از *Ecklonia kurome* از ۱۰ کیلوالتون (kDa) به ۵۰ کیلوالتون، فعالیت آنتی‌ترومبوتیک آن نیز افزایش یافت.

به دلیل فعالیت ضدانعقادی قوی در بسیاری از بیماران همودیالیزی مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما بسیاری از مطالعات بالینی ادعا می‌کنند که عوارض جانبی مانند خونریزی^۱، ترومبوسیتوپنی^۲ و استئوپروز^۳ (پوکی استخوان) نیز ایجاد می‌کند (فیشر، ۲۰۰۷). علاوه بر این، از آنجایی که هپارین از موکوس پستانداران تولید می‌شود، بنابراین خطر بالقوه آلودگی توسط ویروس‌ها یا پرئون‌های حیوانی نیز وجود دارد. این دلایل به بررسی گزینه‌های دیگری برای فعالیت ضدانعقادی منجر شده است (بویسون-ویدال و همکاران، ۱۹۹۵؛ کیم و همکاران، ۲۰۰۷). فوکوئیدان یکی از گزینه‌های مورد نظر است که می‌تواند به عنوان یک پلی‌ساکارید طبیعی و ضدانعقادی در درمان‌های پزشکی مورد استفاده قرار گیرد. مطالعات بسیاری در مورد تأثیرات فوکوئیدان بر انعقاد خون صورت گرفته است. در پژوهشی که توسط کیم و همکاران (۲۰۰۷) انجام شد، فعالیت ضدانعقادی فوکوئیدان استخراج‌شده از جلبک *Undaria pinnatifida* مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که اگرچه نیاز به پژوهش‌ها دقیق‌تر است، اما فوکوئیدان استخراج‌شده از *Undaria pinnatifida* می‌تواند به عنوان یک ماده ضدانعقادی جایگزین هپارین شود که دارای فعالیت ضدانعقادی قوی است، اما عوارض جانبی مختلفی ایجاد می‌کند. فاگیو و همکاران (۲۰۱۵) نیز بیان نمودند که بر خلاف هپارین که اثر آنتی‌ترومبوتیک سریع، اما موقت را تولید می‌کند، اثربخشی گلاکتوفوکان سولفاتمانند به آرامی پیشرفت می‌کند و حداکثر هشت ساعت بعد از تزریق نشان داده می‌شود. در شکل ۱ ساختار شیمیایی پلی‌ساکارید فوکوئیدان و هپارین به منظور مقایسه ارائه شده است.

- 1- Hemorrhage
- 2- Thrombocytopenia
- 3- Osteoporosis



شکل ۱- ساختار مولکولی پلی‌ساکارید فوکوئیدان (الف) و هپارین (ب). اقتباس از توماس و کیم (۲۰۱۳) و MCE (۲۰۱۹).

فعالیت ضدالتهابی آن‌ها ارتباطی نداشت. اوشاکوا و همکاران (۲۰۰۹) بیان کردند که این دو نوع فعالیت فوکوئیدان به ویژگی‌های ساختاری مختلف فوکوئیدان‌ها بستگی دارد. نتایج این مطالعه نشان داد که امکان آماده‌سازی فوکوئیدان‌ها با فعالیت ضدالتهابی بالا، اما فعالیت کم ضدانعقادی وجود دارد. فعالیت ضدانعقادی فوکوئیدان‌ها وابستگی مستقیمی به محتوای فوکوز (fucose) و سولفات‌ها نشان نداد. در واقع، هیچ وابستگی بین فعالیت ضدانعقادی فوکوئیدان‌ها و ساختار مولکولی آن‌ها یافت نشد.

فعالیت ضدتوموری و ضدسرطانی: سرطان دومین عامل مرگ و میر در جهان محسوب می‌شود. این بیماری را می‌توان با تغییر در تنظیم رشد بافت‌ها تشخیص داد که موجب افزایش بی‌نظم سلول‌های طبیعی و ایجاد تومورهایی در قسمت‌های مختلف بدن می‌شود. بر اساس آتشرزم و همکاران (۲۰۱۵a)، سرطان به‌طور عمده به‌عنوان یک نتیجه از تغییرات ژنتیکی است که باعث تغییر در عملکرد سلول‌های نئوپلاستی می‌شود. سرطان به یکی از بزرگ‌ترین چالش‌های جامعه علمی در سراسر جهان تبدیل شده است و علی‌رغم توسعه داروها و روش‌های دیگر برای درمان سرطان، هم‌چنان پیچیدگی‌هایی در سطح درمان آن وجود دارد (وانگ و همکاران، ۲۰۱۵). تأثیرات داروهای ضدسرطانی فوکوئیدان در انواع مختلف سرطان در بدن و درون *in vitro* مورد

مطالعات نشان داده‌اند که همبستگی قابل‌توجهی بین وزن مولکولی فوکوئیدان و خواص بیولوژیکی آن وجود دارد. به‌عنوان مثال، فوکوئیدان به‌دست آمده از جلبک *Lessonia vadosa* با وزن مولکولی ۳۲۰ کیلودالتون نشان داد که فعالیت ضدانعقادی خوبی نسبت به یک خرده کربن دی‌پلیمرز شده با وزن مولکولی ۳۲ کیلودالتون دارد، که نشان‌دهنده آنتی‌کوآگولانتاریاسیون ضعیف آن است (لی و همکاران، ۲۰۰۸). بنابراین، بعضی از ویژگی‌های ساختاری فوکوئیدان به‌طور خاص بر قابلیت‌های بیولوژیکی آن تأثیر می‌گذارد.

اوشاکوا و همکاران (۲۰۰۹)، در مطالعه‌ای که به‌منظور بررسی فعالیت ضدانعقادی پلی‌ساکاریدهای فوکوئیدان استخراج‌شده از ۱۱ گونه جلبک قهوه‌ای انجام گرفته بود، فعالیت ضدانعقادی پلی‌ساکاریدها با استفاده از زمان نسبی ترومبوپلاستین فعال‌شده (APTT)، زمان پروترومبین و زمان ترومبین اندازه‌گیری شد. نتایج این مطالعه نشان داد که اثر مهارتی این فوکوئیدان‌ها به‌طور قابل‌توجهی از یک گونه به گونه دیگر متفاوت است. فوکوئیدان استخراج‌شده از جلبک‌های *Laminaria saccharina* و *Fucus distichus* دارای فعالیت ضدانعقادی بالاتری بودند، در حالی که فوکوئیدان‌های استخراج‌شده از *Cladosiphon okamuranus* و *Analipus japonicus* تقریباً غیرفعال بودند. بین فعالیت‌های ضدانعقادی این سری از فوکوئیدان‌ها و

فعالیت ضدتوموری فوکوئیدان استخراج شده از جلبک‌ها، نقش عوامل متعددی را در پتانسیل ضدتوموری این پلی‌ساکارید نشان داد (یاماموتو و همکاران، ۱۹۸۴).

شیو و همکاران (۱۹۹۶) گزارش کردند که مصرف خوراکی چندین جلبک دریایی به‌طور قابل‌توجهی می‌تواند باعث کاهش میزان سرطان‌زایی در درون بدن شود. آلکسنکو و همکاران (۲۰۰۷) نیز بیان داشتند که پلی‌ساکارید حاصل از جلبک *Fucus evanescens* دارای فعالیت ضدتوموری و آنتی‌بادی در موش‌های مبتلا به سرطان آدنوکارسینوم ریه می‌باشند. زو و همکاران (۲۰۱۲) در مطالعه مهمی که به‌منظور بررسی خواص ضدباکتریایی و مکانیسم‌های فوکوئیدان در سرطان پستان در موش‌ها انجام گرفته بود، بیان نمودند که فوکوئیدان قادر است رشد سرطان موش‌ها را در شرایط *in vitro* و *in vivo* مهار کند. نتایج این مطالعه نشان داد که فوکوئیدان می‌تواند به‌عنوان یک عامل بالقوه برای درمان سرطان پستان عمل کند. وانگ و همکاران (۲۰۱۵) نیز در بررسی فعالیت آنتی‌کسیدانی و مهار رشد سلول‌های سرطانی انسان توسط فرآورده‌های فوکوئیدانی استخراج شده از جلبک *Sargassum cristaefolium* بیان داشتند که فوکوئیدان استخراج شده از این جلبک قادر به جلوگیری از آسیب اکسیداتیو است و از این‌رو مهم‌ترین عامل پیشگیری از سرطان می‌باشد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که ترکیباتی مانند فوکوئیدان به‌طور غیرمستقیم می‌توانند برای کاهش رشد سرطان در بدن انسان استفاده شوند. مطالعات متعدد نشان داده است که فعالیت ضدسرطانی فوکوئیدان به‌میزان سولفات و وزن مولکولی آن مرتبط می‌باشد (لین و همکاران، ۲۰۱۲).

زو و همکاران (۲۰۱۲) در مطالعه‌ای که با هدف بررسی خواص ضدسرطانی و مکانیسم‌های فوکوئیدان

بررسی قرار گرفته است. با این وجود، مطالعات بالینی به‌ندرت برای بررسی خواص ضدسرطانی این پلی‌ساکارید انجام شده است. پلی‌ساکارید فوکوئیدان تأثیر ضدسرطانی خود را از طریق مکانیسم‌های مختلف انجام می‌دهد. در واقع، این پلی‌ساکارید در این مکانیسم‌ها روی القای توقف چرخه سلولی، آپوپتوزیس^۱ و فعال‌سازی سیستم ایمنی تمرکز می‌کند (آتش‌رزم و همکاران، ۲۰۱۵a).

در حال حاضر به خوبی ثابت شده است که فوکوئیدان با مسیرهای متعدد، از جمله PI3K / AKT و MAPK و مسیر caspase ارتباط برقرار می‌کند. علاوه بر این، مطالعات مختلف فعل و انفعالات فوکوئیدان با فاکتور رشد تومور (TGF)، VEGF^۲، BMP^۳ و گیرنده استروژن را تأیید کرده‌اند (ویلدن و همکاران، ۲۰۱۹). بنابراین، پلی‌ساکارید فوکوئیدان با شرکت در این مسیرهای شیمیایی قادر است تا فعالیت ضدسرطانی و ضدتوموری خود را القا کند. فوکوئیدان در مقابل سرطان‌های مختلف، با هدف قرار دادن مولکول‌های آپوپتوزیک به‌صورت کلیدی عمل می‌کند. علاوه بر این، این پلی‌ساکارید دارای اثرات مفید است زیرا می‌تواند بدن را در مقابل سمیت مرتبط با عوامل شیمی‌درمانی و اشعه محافظت کند. بنابراین اثر سینرژیک فوکوئیدان با عوامل ضدسرطانی از اهمیت زیادی برخوردار است (آتش‌رزم و همکاران، ۲۰۱۵a). لازم به ذکر است که تاکنون در پژوهش‌های متعددی کاربرد فوکوئیدان به‌عنوان عامل ضدسرطانی مورد بحث قرار گرفته است. در دهه ۱۹۸۰، مطالعه فوکوئیدان در مدل موش‌ها باعث اثرات ضدتوموری شد که توجه پژوهشگران را به انجام مطالعات دقیق‌تر بر روی پتانسیل ضدتوموری و ضدسرطانی این محصول دریایی جلب کرد. بررسی

- 1- Apoptosis
- 2- Vascular endothelial growth factor
- 3- Bone Morphogenetic Proteins

ژن‌های تنظیم‌کننده STAT3 مانند VEGF، Bcl-xL و Cyclin D1 نیز به‌طور قابل‌توجهی پس از استفاده از فوکوئیدان کاهش می‌یابد. بنابراین، همه این یافته‌ها راهکارهای نوین و متداولی برای درمان سرطان پروستات را فراهم کردند و نشان دادند که فوکوئیدان می‌تواند تأثیر قابل‌ملاحظه‌ای در مهار این بیماری داشته باشد.

آتش‌رزم و همکاران (۲۰۱۵b) در مطالعه‌ای که به‌منظور بررسی فعالیت ضدتوموری فوکوئیدان در لوسمی حاد پرومیلوسیتی (APL) و همکاری آن با تری اکسید آرسنیک (ATO) و ATRA در شرایط *in vitro* و *in vivo* انجام گرفته بود، دریافتند که استفاده از فوکوئیدان به‌عنوان یک عامل دارویی تزریقی در درمان APL عمل می‌کند که ممکن است دوزهای پایین‌تر از ATO و ATRA را برای دستیابی به اثربخشی بهتر در درمان استفاده کند. این نتایج همراه با اثر حفاظتی فوکوئیدان در برابر رشد APL در موش‌ها ممکن است فوکوئیدان را در توسعه استراتژی‌های درمانی در انواع خاصی از لوسمی‌ها مطرح کند. نویسندگان بیان کردند که استفاده از تری اکسید آرسنیک (ATO) به اضافه ATRA به‌طور چشمگیری میزان بقاء طولانی‌مدت بیماران مبتلا به APL را افزایش داده است، اما می‌تواند عوارض جانبی نیز به همراه داشته باشد. فوکوئیدان که یک محصول طبیعی استخراج شده از جلبک دریایی قهوه‌ای است می‌تواند به‌منظور کاهش شدت عوارض جانبی همراه با شیمی‌درمانی اعمال می‌شود.

واضح است که فوکوئیدان می‌تواند عملکرد داروهای تحت درمان را با توجه به نوع سلول‌های سرطانی افزایش دهد یا به پیشگیری بیماری کمک کند. بنابراین پژوهش در مورد فوکوئیدان به همراه سایر داروهای شیمی‌درمانی برای استفاده به‌عنوان

در سرطان پستان در موش‌ها انجام داده بودند، بیان کردند که فوکوئیدان تعداد قابل‌توجهی از سلول‌های 4T1 (سلول سرطانی مشتق شده از بافت غددی پستان موش) را کاهش می‌دهد، در نتیجه آپوپتوزیس ناشی از آن و بیان VEGF نیز با کاهش همراه می‌شود. همچنین بر اساس نتایج به‌دست آمده، بیان پروتئین‌های تنظیم‌کننده مرگ سلولی مانند Bcl-2 نیز کاهش می‌یابد. سیتوکروم C از میتوکندری به سیتوزول (cytosol) آزاد می‌شود و پروتئین کاسپاز ۳ (Caspase-3) به‌علت حضور فوکوئیدان افزایش می‌یابد. در مجموع این مطالعه نشان داد که پلی‌ساکارید فوکوئیدان از طریق شرکت در مسیرهای شیمیایی حجم و وزن تومور را کاهش داد. این اثربخشی با کاهش آنژیوژنز^۱ و افزایش القاء آپوپتوز همراه بود. این یافته‌ها نشان داد که فوکوئیدان قادر است تا سرطان پستان موش را در شرایط *in vitro* و *in vivo* مهار کند.

مطالعات مختلفی وجود دارند که به اثرات آنتی‌کارسینوژنیک فوکوئیدان اشاره کرده‌اند. زو و همکاران (۲۰۱۲) و مارویاما و همکاران (۲۰۰۶) بیان نمودند که فوکوئیدان با افزایش دادن فعالیت سلول‌های NK (Natural Kill) که عامل مهمی در فعالیت‌های ضدسرطانی هستند، نقش خود را ایفا می‌کند. روی و همکاران (۲۰۱۷) به هنگام بررسی روی روش‌های درمان سرطان پروستات بیان کردند که در مطالعات جانوری، استفاده از فوکوئیدان به‌طور قابل‌توجهی مانع رشد تومور و مهار آنژیوژنز می‌شود. این فعالیت با کاهش میزان هموگلوبین و کاهش بیان mRNA CD31 و CD105 در بافت توموری صورت می‌گیرد. علاوه بر این، JAK و ژن STAT3^۲ در بافت تومور کاهش می‌یابد و فعال‌سازی پروموتور

1- Angiogenesis
2- Signal transducer and activator of transcription
3 (STAT3)

ضدویروسی، ضدقارچ و ضدباکتری هستند. در طول سال‌های اخیر، ترکیبات زیست‌فعال شامل پلی‌ساکاریدهای سولفات‌توسط پژوهشگران مورد بررسی قرار گرفته‌اند و گزارش‌هایی از خواص درمانی آن‌ها گزارش شده است. براساس یافته‌های ارائه شده در این مطالعه، فوکوئیدان به‌عنوان یک پلی‌ساکارید سولفات‌توسط می‌تواند اثرات ضدانقباضی و ضدسرطانی قابل‌توجهی داشته باشد. بنابراین لازم است تا جهت‌گیری برای انجام مطالعات آینده با هدف کاربرد این پلی‌ساکارید مهم در علوم پزشکی و داروسازی انجام گیرد. خوشبختانه، کشور ایران به‌دلیل برخورداری بالا از منابع غنی جلبک‌های دریایی به‌ویژه جلبک‌های قهوه‌ای پتانسیل قابل‌توجهی برای پیشبرد این هدف دارد. اما نکته مهمی که حتماً باید به آن توجه داشت این است که تکنیک‌ها و ملزومات لازم برای استخراج این ترکیبات باید با توجه به شرایط اقتصادی آن‌ها در کشور فراهم شود.

مکمل غذایی توسط بیماران سرطانی یا حتی به‌عنوان داروهای ضدسرطان سینرژیک در آینده بسیار مهم است (وو و همکاران، ۲۰۱۶). دلایل اثرات سینرژیک یا آنتاگونیست فوکوئیدان نامشخص است. بنابراین لازم است تا پژوهش‌های متعددی توسط پژوهشگران در آینده انجام گیرد.

نتیجه‌گیری و رهیافت ترویجی

جلبک‌های دریایی یک منبع غنی و ارزشمند از پلی‌ساکاریدهای زیستی مختلف با دامنه‌ای از کاربردهای صنعتی تا کاربردهای تغذیه‌ای و دارویی می‌باشند. این گروه از موجودات دارای بسیاری از پلی‌ساکاریدهایی هستند که در حال حاضر خواص عملکردی آن‌ها در مواد غذایی و زیست‌پزشکی مورد بررسی قرار می‌گیرند. پژوهش‌ها نشان داده شده است که جلبک‌های قرمز، قهوه‌ای و سبز دارای خواص درمانی مانند ضدسرطان، ضدانقباض، ضددیابتی، ضدفشار خون، آنتی‌اکسیدان، آنتی‌اکسیدان، ضدالتهایب،

منابع

- Alekseyenko, T.V., Zhanayeva, S.Y., Venediktova, A.A., Zvyagintseva, T.N., Kuznetsova, T.A., and Besednova, NN. 2007. Antitumor and antimetastatic activity of fucoxanthin, a sulfated polysaccharide isolated from the Okhotsk Sea *Fucus evanescens* brown alga. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 143: 6. 730-732.
- Ali, M., Jahangir, M., Saleem, M., Pervez, M., Hameed, S., and Ahmad, V. 2000. Metabolites of marine algae collected from Karachi-coasts of Arabian Sea. *Nat. Prod. Sci.* 6: 61-65.
- Atashrazm, F., Lowenthal, R.M., Woods, G.M., Holloway, A.F., and Dickinson, J.L. 2015a. Fucoxanthin and Cancer: A Multifunctional Molecule with Anti-Tumor Potential. *Mar. Drugs*. 13: 2327-2346.
- Atashrazm, F., Lowenthal, R.M., Woods, G.M., Holloway, A.F., and Dickinson, J.L. 2015b. Anti-tumor activity of fucoxanthin in acute promyelocytic leukemia and its synergy with arsenic trioxide and ATRA in vitro and in vivo. *Experimental Hematology*, 43: 51-106.
- Badrinathan, S., Shiju, T.M., Sharon christa, A.S., Arya, R., and Pragasam, V. 2012. Purification and structural characterization of sulfated polysaccharide from *Sargassum myricostum* and its efficacy in scavenging free radicals. *Ind. J. Pharm. Sci.* 74: 6. 549-555.
- Barahona, T., Encinas, M.V., Imarai, M., Mansilla, A., Matsuhiro, B., Torres, R., and Valenzuela, B. 2014. Bioactive polysaccharides from marine algae. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*, 4: 2. 125-138.

7. Berteau, O., and Mulloy, B. 2003. Sulfated fucans, fresh perspectives: structures, functions, and biological properties of sulfated fucans and an overview of enzymes active toward this class of polysaccharide. *Glycobiology*, 13: 6. 29-40.
8. Boisson-Vidal, C., Haroun, F., Ellouali, M., Blondin, C., Fischer, A.M., De Agostini, A., and Jozefonvicz, J. 1995. Biological activities of polysaccharide from marine algae. *Drugs Fut*, 20: 1237-1249.
9. Buck, B.H., and Buchholz, C.M. 2004. The offshore-ring: A new system design for the open ocean aquaculture of macroalgae. *J. Appl. Phycol.* 16: 355-368.
10. Chen, X., Yang, S., Wang, J., Song, L., Xing, R., Liu, S., Yu, H., and Li, P. 2015. Sulfated Polysaccharides Isolated from Cloned *Grateloupia filicina* and Their Anticoagulant Activity. *BioMed Research International*, Article ID 612352, 5 pages, doi: 10.1155/2015/612352.
11. de Reviere, B., Rousseau, F., and Draisma, S.G.A. 2007. Classification of the Phaeophyceae from the past to the present and current challenges. In: Brodie, J., Lewis, J. (eds) *Unravelling the Algae: the past, present, and future of algal systematics*. CRC Press (Taylor and Francis Group), Boca Raton, Pp: 267-284.
12. EPA. 2003. National Environmental Monitoring Programme for Transitional, Coastal and Marine Waters, Environmental Protection Agency.
13. Faggio, C., Morabito, M., Minicante, S.A., Piano, G.L., Pagano, M., and Genovese, G. 2015. Potential Use of Polysaccharides from the Brown Alga *Undaria pinnatifida* as Anticoagulants. *Braz. Arch. Biol. Technol.* 58: 5. 798-804.
14. FAO, Food and Agriculture Organization. 2017. The state of world fisheries and aquaculture. Available from: <http://www.fao.org/fishery/en>. Accessed January 23, 2017.
15. Fisher, K.G. 2007. Essentials of anticoagulation in hemodialysis. *Hemodialysis International*, 11: 178-189.
16. Guiry, M.D., and Guiry, G.M. 2016. *Algae Base*. World-wide electronic publication, National University of Ireland, Galway. Available from: <http://www.algaebase.org>. Accessed June 21, 2016.
17. Jiao, G., Yu, G., Zhang, J., and Ewart, H.S. 2011. Chemical Structures and Bioactivities of Sulfated Polysaccharides from Marine Algae. *Mar. Drugs*. 9: 2. 196-223.
18. Kim, J.K., Yarish, C., Hwang, E.K., Park, M., and Kim, Y. 2017. Seaweed aquaculture: cultivation technologies, challenges and its ecosystem services. *Algae*, 32: 1. 1-13.
19. Kim, W.J., Kim, S.M., Kim, H.G., Oh, H.R., Lee, K.B., Lee, Y.K., and Park, Y.I. 2007. Purification and Anticoagulant Activity of a Fucoidan from Korean *Undaria pinnatifida* Sporophyll. *Algae*, 22: 3. 247-252.
20. Kokabi, M., and Yousefzadi, M. 2015. Checklist of the marine macroalgae of Iran. *Botanica Marina*, 58: 4. 307-320.
21. Kraan, S. 2012. Algal Polysaccharides, Novel Applications and Outlook. In: *Carbohydrates- Comprehensive Studies on Glycobiology and Glycotechnology*. Intech, Pp: 489-532.
22. Kumar, C.S., Ganesan, P., and Bhaskar, N. 2008. In vitro antioxidant activities of three selected brown seaweeds of India. *Food Chemistry*, 107: 2. 707-713.
23. Li, B., Lu, F., Wei, X.J., and Zhao, R.X. 2008. Fucoidan: Structure and bioactivity. *Molecules*, 13: 8. 1671-1695.
24. Lin, C.C., Hsu, C.P., Chen, C.C., Liao, T.Z., Chiu, C.F., Lien, L.P., and Shih, Y.T. 2012. Anti-proliferation and radiation-sensitizing effect of an anthocyanidin-rich extract from purple-shoot tea on colon cancer cells. *J. Food Drug Anal.* 20: 328-331.
25. Maruyama, H., Tamauchi, H., Iizuka, M., and Nakano, T. 2006. The role of NK cells in antitumor activity of dietary fucoidan from *Undaria pinnatifida* sporophylls (Mekabu). *Planta Med.* 72: 1415-1417.

26. MCE, MedChemExpress. 2019. Heparin Chemical Structure. Available from: <https://www.medchemexpress.com/Heparin.html>. Accessed May 10, 2019.
27. McLellan, D.S., and Jurd, K.M. 1992. Anticoagulants from marine algae. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 3: 69-80.
28. Mohamed, S., Hashim, S.N., and Abdul Rahman, H. 2012. Seaweeds: A sustainable functional food for complementary and alternative therapy. *Trends in Food Science and Technology*, 23: 2. 83-96.
29. Ngo, D.H., and Kim, S.K. 2013. Sulfated polysaccharides as bioactive agents from marine algae. *Inter. J. Biol. Macromolecul.* 62: 70-75.
30. Nishino, T., Aizu, Y., and Nagumo, T. 1991. The relationship between the molecular-weight and the anticoagulant activity of 2 types of fucan sulfates from the Brown Seaweed *Ecklonia kurome*. *Agric. Biol. Chem. Tokyo*, 55: 791-796.
31. Nishino, T., Yokoyama, G., and Dobahi, K. 1989. Isolation, purification and characterization of fucose-containing sulfated polysaccharides from the brown seaweed *Ecklonia kurome* and their blood-anticoagulant activities. *Carbohydr. Res.* 186: 119-129.
32. Oh, J.H., Kim, J., and Yunkyong Lee, Y. 2016. Anti-inflammatory and anti-diabetic effects of brown seaweeds in high-fat diet-induced obese mice. *Nutr Res Pract*, 10: 1. 42-48.
33. Ozaltın, K., Lehocký, M., Humpolíček, P., Pelková, J., and Sába, P. 2016. A New Route of Fucoidan Immobilization on Low Density Polyethylene and Its Blood Compatibility and Anticoagulation Activity. *Inter. J. Molecul. Sci.* 17: 6. 908.
34. Patel, S. 2012. Therapeutic importance of sulfated polysaccharides from seaweeds: updating the recent findings. *3 Biotech*, 2: 3. 171-185.
35. Paul, C., and Pohnert, G. 2011. Production and role of volatile halogenated compounds from marine algae. *Nat. Prod. Rep.* 28: 186-195.
36. Radkhah, A.R., and Sadeghinejad Masouleh, E. 2019. Extraction of fucoidan from brown algae: Exploring on properties, applications and its potentials use in aquaculture development. *Adv. Aquacul. Sci. J.* 2: 4. 17-31. (In Persian)
37. Rui, X., Pan, H., Shao, S.L., and Xu, X.M. 2017. Anti-tumor and anti-angiogenic effects of Fucoidan on prostate cancer: possible JAK-STAT3 pathway. *BMC Complement Altern Med*, 17: 378.
38. Seedeivi, P., Sudharsan, S., Vasanth Kumar, S., Srinivasan, A., Vairamani, S., and Shanmugam, A. 2013. Isolation and characterization of sulphated polysaccharides from *Codium tomentosum* (J. Stackhouse, 1797) collected from southeast coast of India. *Advances in Applied Science Research*, 4: 5. 72-77.
39. Sheu, J., Huang, S., and Duh, C.H. 1996. Cytotoxic oxygenated desmosterols of the red alga *Galaxaura marginata*. *J. Nat. Prod.* 59: 23-26.
40. Sohrabi-Poor, C., and Rabiei, R. 2018. Coastal habitats of algae in southern Iran. *Iran Nature*, 2: 1-2. 62-68. (In Persian)
41. Thomas, N.V., and Kim, S.K. 2013. Beneficial Effects of Marine Algal Compounds in Cosmeceuticals. *Mar. Drugs*. 11: 146-164.
42. Ushakovaa, N.A., Morozevicha, G.E., Ustyuzhaninab, N.E., Bilanb, M.I., Usov, A.I., Nifantiev, N.E., and Preobrazhenskayaa, M.E. 2009. Anticoagulant Activity of Fucoidans from Brown Algae. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*, 3: 1. 77-83.
43. Wang, C.Y., Wu, T.C., Hsieh, S.L., Tsai, Y.H., Yeh, C.W., and Huang, C.Y. 2015. Antioxidant activity and growth inhibition of human colon cancer cells by crude and purified fucoidan preparations extracted from *Sargassum cristaeifolium*. *Journal of Food and Drug Analysis*, 23: 4. 766-777.
44. Wang, Y., Xing, M., Cao, Q., Ji, A., Liang, H., and Song, S. 2019. Biological Activities of Fucoidan and the Factors Mediating Its Therapeutic Effects: A Review of Recent Studies. *Mar. Drugs*. 17: 3. 183. doi:10.3390/md17030183.

45. Weelden, G.V., Bobinski, M., Okła, K., Weelden, W.J., Romano, A., and Pijnenborg, J.M.A. 2019. Fucoidan Structure and Activity in Relation to Anti-Cancer Mechanisms. *Mar. Drugs*. 17: 32.
46. Wehr, J.D. 2016. Chapter 6 Brown Algae (Phaeophyceae) in Rivers. Springer International Publishing Switzerland O. Necchi Jr. (ed.), *River Algae*, Pp: 129-151.
47. Wells, M.L., Potin, P., Craigie, J.S., Raven, J.A., Merchant, S.S., Helliwell, K.E., Smith, A.G., Camire, M.E., and Brawley, S.H. 2016. Algae as nutritional and functional food sources: revisiting our understanding. *J Appl Phycol*. DOI 10.1007/s10811-016-0974-5.
48. Wu, L., Sun, J., Su, X., Yu, Q., Yu, Q., and Zhang, P. 2016. A review about the development of fucoidan in antitumor activity: Progress and challenges. *Carbohydrate Polymers*, 154: 96-111.
49. Xue, M., Ge, Y., Zhang, J., Wang, Q., and Hou, L. 2012. Anticancer Properties and Mechanisms of Fucoidan on Mouse Breast Cancer in Vitro and In Vivo. *PLoS ONE*, 7: 8. e43483. doi:10.1371/journal.pone.0043483.
50. Yamamoto, T., Davis, C.G., Brown, M.S., Schneider, W.J., Casey, M.L., Goldstein, J.L., and Russell, D.W. 1984. The human LDL receptor: a cysteine-rich protein with multiple Alu sequences in its mRNA. *Cell*. 39: 1. 27-38.