



Original Article

A review of alkaloids from the medicinal plant poppy (*Papaver somniferum* L.) and their biosynthetic pathways

Nazila Bagheri ¹, Alireza Tarinejad ², Mohammad Majidi ²

1. PhD student of Agricultural Biotechnology, Faculty of Agriculture, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran.

2. Academic Staff member, Agricultural Biotechnology Department, Faculty of Agriculture, Azarbaijan, Shahid Madani University, Tabriz, Iran

ARTICLE INFO ABSTRACT

Article history

Submitted: 2022-8-3

Revised: 2022-8-20

Accepted: 2022-8-27

KEYWORDS

Alkaloids, Cell Culture, Genetic Engineering, Poppy, Secondary Metabolites

The increasing tendency of human societies to use herbal medicines has caused an increase in the demand for the effective substances of medicinal plants. Despite many advances in the field of artificial synthesis of effective plant substances, extraction from plant sources is still the only way to obtain many valuable medicinal substances. A group of alkaloids are natural drugs that are known as sedatives and painkillers; like morphine and codeine which are obtained from poppy, they are the most common painkillers. Currently, the country's annual need for morphine is 30 tons, which will increase with the increase in population. 70% of Iran's needs are supplied by importing concentrated poppy straw (CPS) and 30% from opium sap etc. About 5000 types of alkaloids are known in 15% of plants belonging to 150 plant families, among which tropane alkaloids such as hyoscyamine, atropine and scopolamine are widely used in medicine. More than 40 types of alkaloids are known in poppy, the most important of which are morphine, codeine, thebaine, noscapine and papaverine. One of the main uses of poppy alkaloids in the pharmaceutical industry is their use in painkillers. Today, the industrial production of tropane alkaloids through new techniques such as plant cell and tissue culture, somatic hybridization, metabolic engineering, large-scale cultivation and its commercialization using bioreactors has attracted a lot of attention. This article examines poppy alkaloids and their biosynthetic pathways, which can be useful in clarifying the future direction of research in this field.

* Corresponding author: *Nazila Bagheri*

✉ E-mail: *bagheri12255@gmail.com*

Journal homepage: jmpb.znu.ac.ir



مروری بر آلکالوئیدهای گیاه دارویی خشخاش (Papaver

somniferum L.) و مسیره‌های بیوسنتزی آن‌ها

نازیلا باقری^۱، علیرضا تارنژاد^۲، محمد مجیدی^۳

۱. گروه بیوتکنولوژی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران.
۲. استاد گروه بیوتکنولوژی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران.
۳. استادیار گروه بیوتکنولوژی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران.

چکیده

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله

دریافت: ۱۲-۵-۱۴۰۱
بازنگری: ۲۹-۵-۱۴۰۱
پذیرش: ۵-۶-۱۴۰۱

واژگان کلیدی

آلکالوئیدها، خشخاش، کشت سلول، متابولیت‌های ثانویه، مهندسی ژنتیک

گرایش روزافزون جوامع بشری به استفاده از داروهای دارای منشأ گیاهی سبب افزایش تقاضای مواد مؤثره گیاهان دارویی شده است. علیرغم پیشرفتهای زیاد در زمینه سنتز مصنوعی مواد مؤثره گیاهی، هنوز هم استخراج از منابع گیاهی تنها راه دستیابی به بسیاری از مواد دارویی ارزشمند است. دسته‌ای از آلکالوئیدها مواد مخدر طبیعی هستند که به عنوان تسکین دهنده و ضد درد شناخته شده‌اند؛ مانند مورفین و کدئین که از خشخاش به دست می‌آیند، متداول‌ترین داروهای ضد درد هستند. در حال حاضر نیاز سالانه کشور به مورفین ۳۰ تن است که با افزایش جمعیت این رقم نیز افزایش می‌یابد. ۷۰ درصد نیاز ایران از طریق واردات کنستانتره پوسته کپسول خشخاش (CPS; Concentrated Poppy Straw) و ۳۰ درصد نیز از شیر تریاک و غیره تأمین می‌شود. حدود ۵۰۰۰ نوع آلکالوئید در ۱۵ درصد از گیاهان متعلق به ۱۵۰ خانواده گیاهی شناخته شده که در این بین آلکالوئیدهای تروپانی نظیر هیوسامین، آتروپین و اسکوپولامین دارای کاربرد گسترده‌ای در پزشکی می‌باشند. بیش از ۴۰ نوع آلکالوئید در خشخاش شناخته شده که مهمترین آنها مورفین، کدئین، تباثین، نوسکاپین و پاپاورین می‌باشند. یکی از موارد عمده مصرف آلکالوئیدهای خشخاش در صنایع دارویی، استفاده از آنها در فرآورده‌های ضد درد می‌باشد. امروزه تولید صنعتی آلکالوئیدهای تروپانی از طریق تکنیک‌های نوینی همچون کشت سلول و بافت گیاهی، هیبریداسیون سوماتیکی، مهندسی متابولیک، کشت در مقیاس وسیع و تجاری سازی آن با استفاده از بیوراکتورها توجه زیادی به خود جلب کرده است. این مقاله به بررسی آلکالوئیدهای خشخاش و مسیره‌های بیوسنتزی آنها می‌پردازد که می‌تواند در روشن کردن مسیر آینده تحقیقات در این زمینه مفید باشد.

*نویسنده مسئول: نازیلا باقری

مقدمه

در جامعه در پی رویکرد جدی جامعه به این دسته از داروها، سبب شده که شرکت‌های داروسازی نیز به طور گسترده به تولید داروها و فرآورده‌های آرایشی - بهداشتی با منشأ گیاهی روی آوردند. این مسأله سبب افزایش تقاضای مواد موثره گیاهان دارویی شده است. اگرچه در زمینه تولید مواد موثره گیاهی به روش سنتتیک پیشرفت‌هایی حاصل شده است ولی هنوز هم استخراج از منابع گیاهی تنها راه دستیابی به بسیاری از این مواد دارویی ارزشمند است، زیرا مواد موثره گیاهی یا به طور کلی ساختمان شیمیایی ناشناخته‌ای هستند و یا به دلیل برخورداری از ساختمان شیمیایی و یا چرخه‌های تولید بسیار پیچیده، تولید آنها به روش سنتتیک در صنایع داروسازی مشکل و مستلزم هزینه بسیار زیاد است (Dehghan et al., 2010, Starmans & Nijhuis, 1996, Verpoorte & Memelink, 2002). آلکالوئیدهای گیاهی یکی از بزرگترین گروه ترکیبات طبیعی می‌باشند که فرآورده‌های دارویی متنوعی از آنها تولید می‌شود. اگرچه تحقیقات در زمینه آلکالوئیدها، سابقه دیرینه ای دارد ولی بشر هنوز در ابتدای مسیر شناخت کامل

آلکالوئیدها دسته‌ای از متابولیت‌های ثانویه هستند که در گونه‌های مختلف جنس (*Papaver L.*) وجود دارند. در ۱۱۰ گونه این جنس (*Hosokawa et al.*, 2004, Kapoor, 1995) بیش از ۱۷۰ نوع آلکالوئید شناخته شده اند (*Langlois et al.*, 2004) که الزاماً همه آنها دارای اثرات فارماکولوژیک و درمانی نیستند. شش نوع آلکالوئید مورفین (*Morphine*)، کدئین (*Codeine*)، نوسکاپین (*Noscapine*)، تبائین (*Thebaine*)، پاپاورین (*Papaverin*) و نارسئین (*Narceine*) فراوانترین آنها هستند. دسته‌ای از آلکالوئیدها مواد مخدر طبیعی هستند که به عنوان تسکین دهنده و ضد درد شناخته شده اند. داروهای ضد درد به ویژه در هنگام وقوع حوادث غیرمترقبه مانند زلزله و جنگ از اهمیت ویژه‌ای در درمان برخوردار می‌باشند. ضد دردهایی مانند مورفین و کدئین که از خشخاش به دست می‌آیند، مطمئن‌ترین داروهای ضددرد هستند. در حال حاضر نیاز سالانه کشور به مورفین ۳۰ تن است که با افزایش جمعیت این رقم نیز افزایش می‌یابد. افزایش مصرف داروهای با منشأ گیاهی

و بهره بری بیوتکنولوژیک این ترکیبات است. بنابراین هرگونه تحقیقات و مطالعات در زمینه شناخت مکانیزم بیوسنتز آنها و شناسایی گونه‌های گیاهی تولیدکننده این مواد بسیار ارزشمند و ضروری است.

گیاه شناسی خشخاش

گیاه خشخاش با نام علمی *Papaver somniferum*، متعلق به خانواده‌ی *Papaveraceae* می‌باشد (Papaver Tétényi, 2010). خشخاش گیاهی یک ساله است که ارتفاع آن به حدود ۱۰۰ سانتی متر (۴۰ اینچ) می‌رسد. گونه‌ای گیاهی است که هم دانه‌های تریاک و هم دانه‌های خشخاش از آن به دست می‌آید و همچنین یک گیاه زینتی ارزشمند است که در باغ‌ها می‌روید. پس از رویش بذرها، برگ‌های طوقه ای شکل به صورت متناوب بر روی ساقه رشد می‌نمایند. برگ‌های پایین ساقه بزرگترند که به تدریج به طرف بالا کوچکتر و تخم مرغی شکل می‌گردند. از زاویه بین برگ‌ها، ساقه‌ها منشعب می‌شوند. گل‌ها در انتهای ساقه‌های اصلی و فرعی پدیدار می‌شوند. این گل‌ها دارای گلبرگ‌های سفیدی هستند که ناحیه فوقانی آنها به رنگ بنفش تیره یا روشن می‌باشد. البته، گل‌ها به رنگ‌های

دیگری مانند قرمز و سیاه نیز دیده می‌شوند. طول آنها به ۶ تا ۱۲ سانتیمتر می‌رسد. استفاده از خشخاش قبل از تاریخ مکتوب است. ساخت و استفاده از تریاک برای مینوسی‌های باستان شناخته شده بود (Askitopoulou et al., 2002).

شیره آن بعدها توسط یونانیان باستان اپیون نامیده شد. نام انگلیسی بر اساس اقتباس لاتین از فرم یونانی است. شواهدی از اهلی‌سازی اولیه خشخاش از طریق بقایای گیاه‌شناسی کوچکی که در نواحی مدیترانه و غرب رود راین یافت شده است، به حدود ۵۰۰۰ سال قبل از میلاد مسیح برمی‌گردد (Weiss & Zohary, 2011). محدود بومی آن احتمالاً شرق مدیترانه است. خشخاش به عنوان یک محصول کشاورزی در مقیاس وسیع و برای یکی از سه هدف اصلی کشت می‌شود. اولین مورد تولید دانه‌هایی است که توسط انسان خورده می‌شود که معمولاً به عنوان دانه خشخاش شناخته می‌شود. دوم تولید تریاک برای استفاده عمدتاً در صنعت داروسازی است (Rue, 2018). سومین مورد، تولید آلکالوئیدهای دیگر، عمدتاً تبائین و اورپاوین است که توسط صنعت داروسازی به داروهایی مانند هیدروکودون و اکسی کدون تبدیل می‌شوند (Gilman et al., 1980). استرالیا

عنوان ترکیبات گیاهی طبیعی حاوی یک اتم نیتروژن بازی در یک حلقه هتروسیکلیک تعریف می‌نمودند. بعدها آکالوئیدها را به عنوان، فرآورده‌های گیاهی با نیتروژن بازی، غالباً از نظر اپتیکی فعال و برخوردار از هتروسیکل‌های نیتروژن به عنوان واحد ساختمانی با یک فعالیت فیزیولوژیکی شناخته شده، تعریف کردند. اگرچه، آکالوئید به معنی شبه قلیا است و خاصیت قلیائی یکی از ویژگی‌های مهم این گروه از ترکیبات در نظر گرفته می‌شود، ولی برخی از ترکیبات خنثی نظیر کلشی-سین که از گیاه گل حسرت استخراج می‌شود و نیتروژن آن در یک گروه آمیدی قرار دارد، به عنوان یک آکالوئید محسوب می‌شود. پیپرین از فلفل سیاه، بتائین‌ها نظیر استاکیدرین و تریگونلین از دیگر ترکیبات خنثی هستند که در گروه آکالوئیدها قرار می‌گیرند (Kumar & Gupta, 2008).

آکالوئیدها یکی از متنوع‌ترین گروه‌های متابولیت‌های ثانویه هستند، ارگانوسم‌ها دارای آرایه‌ای از انواع ساختارها، مسیرهای بیوسنتز و دارویی هستند، اگرچه آکالوئیدها به طور سنتی از گیاهان جدا شده‌اند، تعداد زیادی از آنها در حیوانات، حشرات و بی مهرگان دریایی و

(تاسمانی)، ترکیه و هند، تولیدکنندگان عمده خشخاش برای اهداف دارویی و داروهای مبتنی بر خشخاش، مانند مورفین یا کدئین هستند (Yadav et al., 2006). ژنوم خشخاش حاوی ۵۱۲۱۳ ژن کد کننده پروتئین است که ۸۱.۶ درصد در ۱۱ کروموزوم منفرد توزیع شده است. علاوه بر این، ۷۰.۹٪ ژنوم از عناصر تکراری تشکیل شده است، که بیشترین عنصر، رتروترانسپوزون‌های طولانی ترمینال تکراری هستند. این گیاه دارویی در ابتدای دوره رویشی رشد بسیار کندی را نشان می‌دهد. به همین دلیل رقابت علف‌های هرز در مراحل اولیه بسیار زیاد است. کنترل موثر علف‌های هرز در ۵۰ روز اول پس از کاشت بسیار مهم است (Gaur et al., 1986).

آکالوئیدهای خشخاش

اولین بار واژه آکالوئید به معنی شبه قلیا توسط یک داروشناس آلمانی به کار برده شد. بعدها مشخص شد که خاصیت قلیایی آنها به دلیل حضور یک اتم نیتروژن بازی می‌باشد. اولین آکالوئید سنتزی، کونین بود که توسط لیدنبرگ در سال ۱۸۸۶ سنتز شد. ارائه یک تعریف دقیق برای آکالوئید آسان نیست. در ابتدا آکالوئیدها را به

بررسی آلکالوئیدهای گیاه دارویی خشخاش می پردازیم.

مسیر بیوسنتز آلکالوئیدها در خشخاش

اغلب آلکالوئیدها از طریق دکربوکسیلاسیون پیش سازهای اسیدآمینهای (مثل اورنیتین، لیزین، تیروزین، تریپتوفان و هیستیدین) و ایجاد آمینهای مربوطه و ایجاد آمینهای مربوطه و یا از آنترانیلیک اسید و یا نیکوتینیک اسید بیوسنتز می شوند (Fabri *et al.*, 2000). این اسیدهای آمینه یا از تجزیه ی پروتئینها در بذرها ی جوانه زده و یا از سنتز آنها از اسیدهای آلی در برگها، ریشه و غیره حاصل می-شوند (Sharma *et al.*, 1999). محل سنتز آلکالوئیدها بیشتر در اندامهای هوایی فتوسنتزکننده بوده و حرکت آن از طریق آوندهای آبکش از بالا به پایین می-باشد (Fulton, 1944). آلکالوئیدهایی که در خشخاش بیوسنتز می شوند، می-توانند مسیرهای مختلفی داشته باشند. L - تریپتوفان دکربوکسیلاز (TDC) L - تریپتوفان را به تریپتامین تبدیل می کند، L-تریپتوفان با سکولوگانین (Secologanin) ترکیب می شود و اولین حدواسط منع نیتروژن در تولید مولکول های آلکالوئیدی (استریکتوزیدین)

میکروارگانیسرها یافت می-شود (Bernáth, 1986). بیش از ۱۲۰۰۰ آلکالوئید، شامل بیش از ۱۵۰ خانواده، در گیاهان شناسایی شده است و حدود ۲۰ درصد از "گونه های گیاهان گلدار" حاوی آلکالوئید هستند. در گیاهان، آلکالوئیدها عموماً به صورت نمک اسیدهای آلی مانند اسیدهای استیک، مالیک، لاکتیک، سیتریک، اگزالیک، تارتاریک، تانیک و سایر اسیدها وجود دارند. برخی از آلکالوئیدهای بازی ضعیف (مانند نیکوتین) آزادانه در طبیعت وجود دارند (Hughes & Shanks, 2002). تعداد کمی از آلکالوئیدها نیز به صورت ترکیبی به فرم گلیکوزید در ترکیب قندهایی مانند گلوکز، رامنوز و گالاکتوز وجود دارند که می توان به آلکالوئیدهایی مثل؛ گروه سولانوم (سولانین)، به عنوان امید (پیپرین) و به عنوان استر (آتروپین، کوکائین) اسیدهای آلی وجود دارند (Ramawat *et al.*, 2009). به دلیل اهمیت آلکالوئیدهای موجود در خشخاش، مورفین، (Morphine)، کدئین (Codeine)، نوسکاپین (Noscapine)، تبائین (Thebaine) و پاپاورین (Papaverin) و نارسئین (Narceine) و تاثیر آن در داروسازی در این مطالعه به

نیتروزین می‌تواند منجر به بیوسنتز آلکالوئیدهایی ایزوکینولینی شود که در آنها حلقه بنزنی وجود دارد که با تغییرات بعدی به مورفین و کدیین که آلکالوئیدهای ایزوکینولینی هستند تبدیل شود (Facchini et al., 2000). بیوسنتز مورفین از طریق دمی‌تلاسیون تبیین و از دو مسیر مختلف صورت می‌گیرد: مسیر اول موجب تولید اورپاوان، مورفینون و در نهایت مورفین شده و مسیر دیگر موجب تولید کدیین و در نهایت مورفین می‌گردد. غالب بودن یکی از دو مسیر بر دیگری بستگی به فعالیت نسبی در 3-O-methyloxidase - 6-O-methyloxidase تبیین دارد (Jonsson & Jonsson, 1986).

(Strictosidine) را تولید می‌نماید (Facchini et al., 2000). به موازات مسیر فوق، آنزیم L - تیروزین / دوپا دکربوکسیلاز (TYDC) واکنشی را کاتالیز می‌کند که منجر به تهیه اولین حدواسط ایجاد شده از تیروزین در مسیر بیوسنتز آلکالوئیدهای با منشا تیروزین می‌شود. مسیر بیوسنتز آلکالوئیدها در مسیرهای متفاوتی می‌تواند اتفاق بیفتد (Facchini et al., 2000). در مسیر سنتز آلکالوئیدهای ایندولی تغییرات بعدی که منجر به تغییر آلکالوئیدها و یا بیوسنتز آلکالوئیدهای دیگر شود، می‌تواند رخ بدهد (Lattanzio et al., 2012). استفاده از تیروزین به عنوان منبع

مورفین بر دستگاه عصبی انسان، آن را در رده پرکاربردترین داروهای ضد درد قرار داده‌است؛ اما همین اثرات، احتمال سوء مصرف مورفین را نیز افزایش می‌دهند. مورفین را می‌توان از طریق دهان، تزریق عضلانی، تزریق زیرجلدی، تزریق وریدی، اپیدورال یا شیاف مصرف کرد (Tookey *et al.*, 1975).

اوج اثرات مورفین با تزریق وریدی، پس از حدود ۲۰ دقیقه و با مصرف از راه دهان، پس از حدود ۶۰ دقیقه نمایان می‌شود و ۳ الی ۷ ساعت ادامه می‌یابد. لازم است ذکر شود که فرمولاسیون‌هایی از مورفین با مدت‌زمان اثرگذاری طولانی‌تر نیز یافت می‌شوند. درصد مورفین موجود در تریاک خشک شده ممکن است بین ۴ الی ۲۱ درصد باشد. مکانیسم تأثیر آن از طریق تأثیر بر دستگاه عصبی مرکزی است که احساس درد را کاهش می‌دهد. مورفین دارویی به شدت اعتیادآور به‌شمار می‌آید. تحمل دارویی و وابستگی جسمی و روانی به آن به سرعت ایجاد می‌شود (Jonsson *et al.*, 1988). مطالعات نشان داده که دمای آزمایشگاه روی تعیین مقدار میزان مورفین گیاه تأثیر می‌گذارد به طوری که بالاترین میزان مورفین مربوط به زمانی است که دمای آزمایشگاه ۲۰ تا ۲۱ درجه سانتی‌گراد باشد و با بالا رفتن دمای

مورفین اولین آلکالوئیدی است که در سال ۱۸۰۳ از تریاک استخراج شد (جدول ۱). مورفین با ۴۲ درصد کل آلکالوئیدهای موجود در خشخاش مهمترین آنها از نظر فراوانی و کاربرد درمانی است (Pelletier, 1983). ساختار مورفین شامل یک هسته پنج حلقه‌ای کشیده با پنج مرکز کایرال به هم پیوسته شامل کربن چهارتایی بنزیلی (اسکلت مورفینان) است (Stork *et al.*, 2009). از زمانی که گیتس اولین سنتز کامل مورفین را منتشر کرد، سنتز مورفینان توجه بسیاری از شیمی‌دانان را به خود جلب کرد.

تا به امروز، بیش از ۳۰ مسیر گزارش شده برای سنتز کامل کدئین، مورفین و آنالوگ‌های آن وجود دارد (Magnus *et al.*, 2009). بیوسنتز مورفین از طریق دمی‌تلاسیون تبائین و از دو مسیر مختلف صورت می‌گیرد: مسیر اول موجب تولید اوری پاوین مورفینون و در نهایت مورفین شده و مسیر دیگر موجب تولید کدئین و در نهایت مورفین می‌گردد. مورفین مولکولی آلکالوئیدی از خانواده اپیوئیدها می‌باشد که به‌طور طبیعی، در شیر گیاه خشخاش (تریاک) یافت شده و با تأثیر مستقیم بر دستگاه عصبی مرکزی، موجب اثراتی همچون کاهش درد و اضطراب و افزایش سرخوشی می‌شود. تأثیرات

محیط آزمایشگاه میزان مورفین کاهش می‌یابد.

کدئین (Codeine)

کدئین یک آلکالوئید تریاک با کارایی کم است که به طور طبیعی وجود دارد (جدول ۱). معمولاً برای مصارف دارویی با متیلاسیون مورفین تهیه می‌شود تا پودر کریستالی سفید یا کریستال های سفید سوزنی شکل به دست آید. بدون بو، طعم تلخ و تحت تاثیر نور بوده و در مواجهه با هوا هیدراته می‌شود (Enna, 2007). کدئین با مورفین تفاوت دارد زیرا گروه هیدروکسیل روی C3 حلقه معطر متیله است. محتوای کدئین موجود در تریاک نیازهای دارویی را برآورده نمی‌کند و بنابراین کدئین به صورت نیمه سنتزی از مورفین با متیلاسیون انتخابی گروه هیدروکسیل معطر بر روی C3 ساخته می‌شود. عوامل متیله کننده معمول منجر به متیلاسیون هر دو گروه هیدروکسیل می‌شود. متیلاسیون انتخابی گروه هیدروکسیل در C3 حلقه آروماتیک را می‌توان با استفاده از دیازومتان، نیتروزومتیل اورتان یا نیتروزومتیل اوره انجام داد. با این حال، استفاده از این معرفها مشکلات خاصی را در تکمیل واکنش در مقیاس صنعتی

بزرگ ایجاد می‌کند. پیشنهاد شده است که تری متیل فنیل آمونیوم کلرید یا دی متیل آنیلین متیل تولوئن سولفونات در حضور آلکوکسیدهای سدیم می‌تواند به عنوان عوامل متیل کننده استفاده شود کدئین اساساً با متیلاسیون گروه ۳ هیدروکسی حلقه مورفین توسط تری متیل فنیل آمونیوم اتوکسید سنتز می‌شود (Vardanyan & Hruby, 2006). کدئین برای درد شدید کارایی ندارد و بنابراین استفاده از آن برای تسکین درد خفیف تا متوسط و سرفه محدود شده است. علاوه بر این، ممکن است در کوتاه مدت برای اسهال‌های حاد خفیف استفاده شود. کدئین عمدتاً با گلوکورونیداسیون از بین می‌رود، اما ۱۰ درصد آن توسط CYP2D6 به مورفین و ۱۰ درصد -Nدمیله به نورکدئین تبدیل می‌شود. O-demethylation کدئین با واسطه CYP2D6 برای اثرات فارماکودینامیک آن ضروری است. مورفین به عنوان یک خصوصیت عمومی معمولاً در گیاه وجود دارد، در حالی که وجود کدئین و تبائین بیشتر بستگی به شرایط محیطی دارد. به این ترتیب که در دمای پایین دمتیلاسیون آنزیماتیک کدئین سریعتر اتفاق می‌افتد، در حالی که در دمای بالا فرآیند دمتیلاسیون متوقف شده و غلظت

اندازه سایر آلکالوئیدها مانند مورفین مورد بررسی قرار نگرفته است.

کدئین به میزان بالای خود می‌رسد (Bernáth 1986).

تبائین (Thebaine)

گیاه خشخاش، تولید تبائین را از مرحله گیاهچه‌ای آغاز می‌کند. این آلکالوئید براساس مشخصه های ژنتیکی، مرحله رشد و سن گیاه در اندام‌های مختلف گیاه یافت می‌شود (Seddigh *et al.*, 1982).

میزان تبائین در گیاه رسیده به ترتیب در ریشه، کپسول، ساقه و برگ از فراوانی بیشتری برخوردار است. در این زمینه مطالعه‌ای نشان داد، ۳۹ درصد کل تبائین در گیاه ۲ ساله در مرحله ۲ هفته بعد از ریزش گلبرگ‌ها در اندام هوایی و ۶۱ درصد در ریشه مشاهده شده است (Vincent *et al.*, 1977). بیشترین غلظت تبائین در کپسول، ۲ هفته بعد از ریزش گلبرگ‌ها مشاهده شده است اما بالاترین عملکرد تبائین کپسول‌ها مربوط به ۴ تا ۷ هفته بعد از ریزش گلبرگ‌ها می‌باشد که ناشی از افزایش وزن خشک کپسول‌ها است. تفاوت معنی داری در عملکرد تبائین کپسول در برداشت ۴ تا ۱۱ هفته پس از بازشدن گل‌ها مشاهده نشد (Seddigh *et al.*, 1982). تبائین طی فرایند ساده‌ای به کدئین که یک ترکیب بسیار ارزشمند در داروسازی است

نوسکاپین (Noscapine)

نوسکاپین یک آلکالوئید ضد تومور از خشخاش است (جدول ۱). به دلیل فعالیت سرکوب کننده سرفه و پتانسیل آن به عنوان یک داروی ضد سرطان (Mahmoudian & Rahimi-Moghaddam, 2009) شناخته می‌شود. فعالیت های ضد توموری نوسکاپین و خاصیت اتصال توبولین آن در بسیاری از مطالعات ذکر شده است (Zhou, Gupta *et al.* 2003). توضیح مسیر بیوسنتزی باعث بهبود تولید تجاری نوسکاپین و مولکول‌های زیست فعال مرتبط می‌شود. نوسکاپین یک آلکالوئید طبیعی تریاک ایزوکینولین است که مربوط به پاپاورین است. این دارو به صورت مرکزی به عنوان سرکوب کننده سرفه عمل می‌کند و اثرات و کاربردهایی مشابه دکسترومتورفان دارد. برخلاف داروهای ضد سرفه اپیوئیدی، افسردگی تنفسی و CNS و همچنین اعتیاد با نوسکاپین گزارش نشده است. در محدوده دوز مورد استفاده به عنوان ضد سرفه بی خطر است (Scholar, 2007). تشکیل نوسکاپین به

تبدیل می‌شود. تبائین به صورت صنعتی می‌تواند به موادی از قبیل اکسی کدون، اکسی مورفین، نانوکسن، نالبوفین، نالتروکسن، بوپره نورفین، اترفین و کدئین تبدیل شود. در مطالعه‌ای مشخص شد غلظت تبائین ریشه در مرحله رشد رویشی افزایش می‌یابد و در مرحله شروع گلدهی به حداکثر خود یعنی ۱/۴ درصد وزن خشک ریشه رسیده و در مرحله گلدهی اندکی کاهش می‌یابد. اما در مرحله رشد زایشی کاهش شدید در غلظت تبائین مشاهده شد. در صورتی که غلظت بالای تبائین مد نظر باشد بهترین زمان برداشت ابتدای گلدهی بوده ولی عملکرد بالای تبائین با برداشت ریشه‌ها در پایان گلدهی به دست می‌آید. بالاترین درصد تبائین در انتهای تحتانی ریشه تجمع دارد اما با توجه به وزن کمتر ریشه‌ها فقط ۱۷ درصد تبائین ریشه در این قسمت قرار دارد. با توجه به غلظت کمتر تبائین در ریشه نسبت به کپسول، استخراج آن از هزینه بیشتری برخوردار است. واریته‌های تجاری جدید خشخاش معمولی نیز جهت تولید تبائین بیشتر، اصلاح شده‌اند و این ماده در صنعت داروسازی اهمیت ویژه‌ای دارد (Fist, 2001).

پاپاورین (Papaverin)

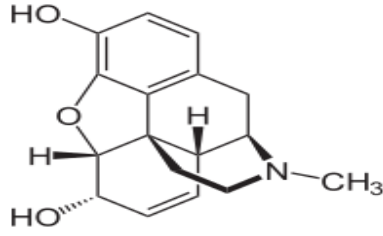
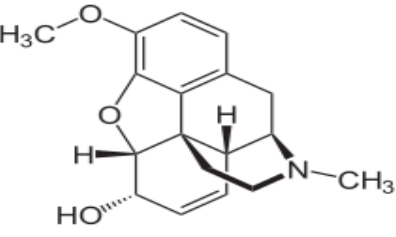
پاپاورین، آلکالوئید اصلی در خشخاش، به عنوان گشادکننده عروق و ضد اسپاسم استفاده می‌شود. تبدیل واسطه اولیه - (S) نورکوکلوپورین به پاپاورین شامل ۳- هیدروکسیلاسیون، چهار-O-متیلاسیون و هیدروژن زدایی است. پاپاورین در سال ۱۸۴۸ توسط گئورگ مرک کشف شد (Merck, 1848). پاپاورین یک مهارکننده غیراختصاصی فسفودی استر (PDE) است که از تخریب cAMP و cGMP جلوگیری می‌کند به طوری که این نوکلئوتیدهای حلقوی در سلول‌های عضله صاف تجمع می‌یابند و در نتیجه به طور فزاینده‌ای آرامش بافت را افزایش می‌دهند (Kukovetz *et al.*, 1975). پاپاورین برای درمان اسپاسم‌های دستگاه گوارش، مجاری صفراوی و شل کننده‌ی عضله صاف با اثر مستقیم است که به عنوان گشادکننده عروق مغزی و عروق کرونر در خونریزی زیر عنکبوتیه (همراه با آنژیوپلاستی با بالون) تایید شده است (Liu & Couldwell, 2005). پاپاورین آلکالوئیدی است که در خشخاش یافت می‌شود اما از نظر ساختار یا عملکرد دارویی با سایر آلکالوئیدهای خشخاش ارتباط نزدیکی ندارد. مکانیسم اثرات فارماکولوژیک آن مشخص نیست، اما ظاهراً می‌تواند فسفودی استرازها را مهار

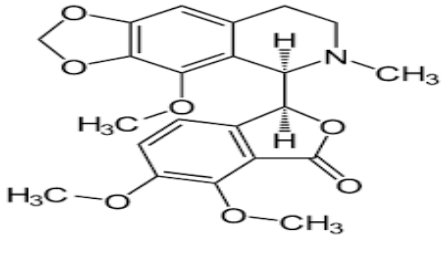
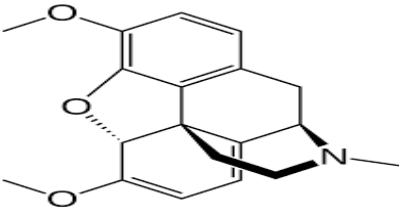
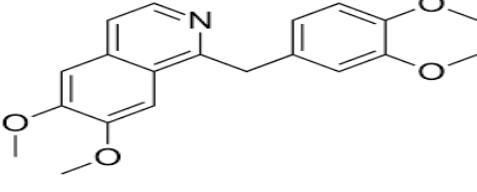
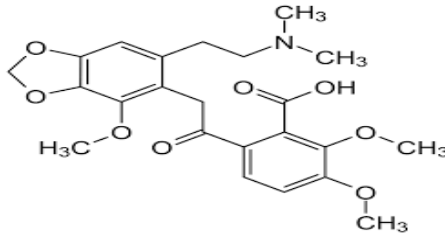
نارسئین نوعی آلکالوئید است که توسط گیاه خشخاش تولید می‌شود (Van Itallie, 1946) و به میزان ۰/۱ تا ۰/۵ درصد در تریاک وجود دارد. نارسئین دارویی مخدر است و ظاهری بلورین و طعمی تلخ دارد و در گذشته به عنوان جایگزین مورفین از آن استفاده می‌شد. واژه نارسئین برگرفته از واژه یونانی νάρκη به معنای کرختی و پسوند لاتین ine است که به آلکالوئیدها اشاره دارد. نارسئین از لحاظ خواص دارویی شبیه کدئین است، اما اثرات ضد درد کمتری دارد و برخلاف کدئین تنفس را از لحاظ سرعت و عمق افزایش می‌دهد.

کند و ممکن است اثرات مستقیمی روی کانال‌های کلسیم داشته باشد. سرکوب ژن کد کننده N - کوکلورین متیل ترانسفراز به طور چشمگیری سطوح پاپاورین را افزایش داد، که دو مسیر برای بیوسنتز پاپاورین پیشنهاد شده است: (۱) یک مسیر N-متیل شامل (S) - رتیکولین و N - دی متیلاسیون و یک واسطه نامشخص توسط یک آنزیم فرضی و (۲) یک مسیر N-desmethyl شامل- (S) نورتیکولین و جلوگیری از نیاز به N demethylation- است (Brochmann-Hanssen, Chen et al. 1975).

نارسئین (Narceine)

جدول ۱. ساختار شماتیک آلکالوئیدهای خشخاش

ساختار شماتیک	نام آلکالوئید
	مرفین (Morphine)
	کدئین (Codeine)

 <p>The structure shows a complex polycyclic alkaloid. It features a central piperidine ring with a methyl group on the nitrogen. This is fused to a benzene ring which has a methoxy group and a five-membered acetal ring. Another fused ring system includes a benzene ring with two methoxy groups and a five-membered ring containing a carbonyl group and a hydrogen atom.</p>	<p>نوسکاپین (Noscapine)</p>
 <p>The structure is a complex polycyclic alkaloid with a central piperidine ring. It features a benzene ring with two methoxy groups and a five-membered ring containing a carbonyl group and a hydrogen atom. The piperidine ring is fused to a benzene ring which has a methoxy group and a five-membered acetal ring.</p>	<p>تبائین (Thebaine)</p>
 <p>The structure consists of a central piperidine ring. It is connected to a benzene ring with two methoxy groups and a five-membered ring containing a carbonyl group and a hydrogen atom. The piperidine ring is also connected to another benzene ring with two methoxy groups.</p>	<p>پاپاورین (Papaverin)</p>
 <p>The structure is a complex polycyclic alkaloid. It features a central piperidine ring with a dimethylamino group. This is fused to a benzene ring which has a methoxy group and a five-membered acetal ring. Another fused ring system includes a benzene ring with two methoxy groups and a five-membered ring containing a carbonyl group and a hydroxyl group.</p>	<p>نارسئین (Narceine)</p>

نتیجه‌گیری و چشم‌اندازهای آینده

تاکنون فقط آنزیم‌های محدودی از چرخه تروپان آکالوئیدها جداسازی و ژن‌های مربوطه کلون شده است. همچنین مسیر بیوسنتزی این ترکیبات و

نحوه کنترل آنها به خوبی شناخته نشده است (Palazón *et al.*, 2008). این در حالی است که شناخت مکانیسم‌های کنترل‌کننده شروع بیوسنتز و تبدیل این ترکیبات از لوازم اساسی مدل‌سازی

جداسازی ژن‌های مربوط به متابولیت‌های ثانویه گیاهی استفاده نمی‌شود. معمولاً در یک مسیر بیوسنتزی خاص ممکن است چندین مرحله محدودکننده وجود داشته باشد. از طرفی واردکردن چندین ژن به طور همزمان در سلول‌های گیاهی کاری مشکل و وقت گیر است. به منظور رفع این مشکلات تلاش‌هایی جهت تغییر بیان ژن‌های تنظیمی که کنترل ژن‌های بیوسنتزی چندگانه را بر عهده دارند صورت پذیرفته است (Verpoorte & Memelink, 2002). بیان بیش از حد فاکتورهای نسخه برداری دخیل در فعال سازی ژن‌های مسیرهای بیوسنتزی متابولیت‌های ثانویه، روش امیدوارکننده‌ای جهت القای بیان کل مسیر بیوسنتیک می‌باشد (Petersen, 2007). هر چند تا به امروز هیچ گزارشی مبنی بر کلونینگ فاکتورهای نسخه برداری دخیل در مسیر بیوسنتز تروپان آکالوئیدها وجود ندارد ولی برای تعدادی از مسیرهای بیوسنتزی مانند ایندول آکالوئیدها و فلاونوئیدها تعدادی فاکتور نسخه برداری شناسایی شده‌اند. البته بیان یک فاکتور نسخه برداری بایستی توسط تنظیم کننده‌های دیگر

و پیشبینی مهندسی متابولیک آنها می‌باشد. آشکارسازی مسیرهای بیوسنتیک آکالوئیدی با مشکلات زیادی روبرو است، که علت اصلی آن غلظت کم آنزیم‌های بیوسنتیک می‌باشد که جداسازی و خالص سازی بسیاری از آنها را توسط روش‌های متداول مشکل ساخته است (Goossens & Rischer, 2007). توسعه ابزارهای ژنومیک، بررسی سریع و جامع سیستم‌های بیولوژیک را فراهم نموده است. در حقیقت با استفاده از ژنومیک می‌توان تمام ژن‌های یک گیاه را مشخص نموده و با استفاده از تکنیک‌های ترانسکریپتومیک و پروتئومیک تعیین نمود که کدام ژن‌ها در سلول یا اندام گیاهی خاصی تحت شرایط رشدی یا استرس خاص فعال یا غیرفعال می‌شوند. ارتباط دادن ژنومیک، ترانسکریپتومیک و پروتئومیک با متابولومیک به وسیله روش بیولوژی سیستم، ما را قادر به کاوش ماشین بیوشیمیایی گیاهان می‌نماید که نهایتاً منجر به کشف مسیرهای جدید و مدل سازی شبکه‌ها شده و مهندسی متابولیک پیشبینی شده را امکانپذیر می‌سازد. در اغلب موارد، از روش‌های وقت گیر و خسته کننده سنتی شناسایی و

کنترل شود که در این مورد هنوز
اطلاعات کاملی در دسترس نمی‌باشد.

synthesizing enzymes.
Biochemical and
biophysical research
communications, 271, 191-
196.

- Facchini, P. J. and V. De Luca, 1994: Differential and tissue-specific expression of a gene family for tyrosine/dopa decarboxylase in opium poppy. *Journal of Biological Chemistry*, 269, 26684-26690.
- Facchini, P. J., K. L. Huber-Allanach and L. W. Tari, 2000: Plant aromatic L-amino acid decarboxylases: evolution, biochemistry, regulation, and metabolic engineering applications. *Phytochemistry*, 54, 121-138.
- Fist, A., 2001: The Tasmanian poppy industry: a case study of the application of science and technology.
- Fulton, C. C., 1944: opium poppy and other poppies.
- Gaur, B., P. Gupta and D. Sharma, 1986: Weed management in opium poppy *Papaver somniferum*

منابع

- Askitopoulou, H., I. A. Ramoutsaki and E. Konsolaki, 2002: Archaeological evidence on the use of opium in the Minoan world. in *Proceedings of the International Congress Series*, p. 23-29.
- Bernáth, J., 1986: Complex physio-ecological evaluation of the alkaloid formation of the poppy (*Papaver somniferum* L.). *Herba Hung*, 25, 43-75.
- Dehghan, E., M. Ebadi, H. Naghdi Badi, F. Shahriari, M. Azizi and G. Asghari, 2010: Review on new techniques in tropane alkaloids production. *Journal of Medicinal Plants*, 9, 149-164.
- Enna, S. J., 2007: *The GABA receptors*. Springer.
- Fabbri, M., G. Delp, O. Schmidt and U. Theopold, 2000: Animal and plant members of a gene family with similarity to alkaloid-

- Jonsson, B. and R. Jonsson, 1986: Förädling av vallmo (Papaver somniferum).
- Jonsson, T., C. B. Christensen, H. Jordening and C. Frølund, 1988: The bioavailability of rectally administered morphine. *Pharmacology & toxicology*, 62, 203-205.
- Kapoor, L., 1995: Opium poppy: botany, chemistry, and pharmacology. CRC Press.
- Kukovetz, W., G. Pösch and A. Wurm, 1975: Quantitative relations between cyclic AMP and contraction as affected by stimulators of adenylate cyclase and inhibitors of phosphodiesterase. *Advances in cyclic nucleotide research*, 5, 395-414.
- Kumar, J. and P. K. Gupta, 2008: Molecular approaches for improvement of medicinal and aromatic plants. *Plant Biotechnology Reports*, 2, 93-112.
- L. International Journal of Pest Management, 32, 267-268.
- Gilman, A. G., L. S. Goodman and A. Gilman, 1980: The pharmacological basis of therapeutics. New York, 668-678.
- Goossens, A. and H. Rischer, 2007: Implementation of functional genomics for gene discovery in alkaloid producing plants. *Phytochemistry Reviews*, 6, 35-49.
- Hosokawa, K., T. Shibata, I. Nakamura and A. Hishida, 2004: Discrimination among species of Papaver based on the plastid rpl16 gene and the rpl16-rpl14 spacer sequence. *Forensic science international*, 139, 195-199.
- Hughes, E. H. and J. V. Shanks, 2002: Metabolic engineering of plants for alkaloid production. *Metabolic Engineering*, 4, 41-48.

- Magnus, P., N. Sane, B. P. Fauber and V. Lynch, 2009: Concise syntheses of (-)-galanthamine and (±)-codeine via intramolecular alkylation of a phenol derivative. *Journal of the American Chemical Society*, 131, 16045-16047.
- Mahmoudian, M. and P. Rahimi-Moghaddam, 2009: The anti-cancer activity of noscapine: a review. *Recent patents on anti-cancer drug discovery*, 4, 92-97.
- Merck, G., 1848: Vorläufige Notiz über eine neue organische Base im Opium. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 66, 125-128.
- Minami, H., E. Dubouzet, K. Iwasa and F. Sato, 2007: Functional analysis of norcoclaurine synthase in *Coptis japonica*. *Journal of biological chemistry*, 282, 6274-6282.
- Palazón, J., A. Navarro-Ocaña, L. Hernandez-Vazquez and M. H. Mirjalili, 2008: Application of metabolic engineering to the
- Langlois, A., D. Mulholland, N. Crouch and O. Grace, 2004: Aporphine alkaloid from *Papaver aculeatum* (sect. *Horrida*; *Papaveraceae*) of southern Africa. *Biochemical systematics and ecology*, 32, 1087-1090.
- Lattanzio, V., A. Cardinali and V. Linsalata, 2012: Plant phenolics: a biochemical and physiological perspective. *Recent advances in polyphenol research*, 3, 1-39.
- Lee, E.-J. and P. J. Facchini, 2011: Tyrosine aminotransferase contributes to benzylisoquinoline alkaloid biosynthesis in opium poppy. *Plant physiology*, 157, 1067-1078.
- Liu, J. K. and W. T. Couldwell, 2005: Intra-arterial papaverine infusions for the treatment of cerebral vasospasm induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical care*, 2, 124-132.

- of codeine. *Economic Botany*, 36, 433-441.
- Sharma, J., R. Lal, H. Misra, A. Naqvi and D. Patra, 1999: Combating opium-linked global abuses and supplementing the production of edible seed and seed oil: A novel non-narcotic var. Sujata of opium poppy (*Papaver somniferum* L.). *Current Science*, 77, 1584-1589.
 - Starmans, D. A. and H. H. Nijhuis, 1996: Extraction of secondary metabolites from plant material: a review. *Trends in Food Science & Technology*, 7, 191-197.
 - Stork, G., A. Yamashita, J. Adams, G. R. Schulte, R. Chesworth, Y. Miyazaki and J. J. Farmer, 2009: Regiospecific and stereoselective syntheses of (\pm) morphine, codeine, and thebaine via a highly stereocontrolled intramolecular 4+ 2 cycloaddition leading to a phenanthrofurane system. *Journal of the American*
 - production of scopolamine. *Molecules*, 13, 1722-1742.
 - Pelletier, S. W., 1983: *Alkaloids: chemical and biological perspectives*. Springer.
 - Petersen, M., 2007: Current status of metabolic phytochemistry. *Phytochemistry*, 68, 2847-2860.
 - Ramawat, K., S. Dass and M. Mathur, 2009: The chemical diversity of bioactive molecules and therapeutic potential of medicinal plants. *Herbal drugs: ethnomedicine to modern medicine*, 7-32.
 - Rue, P., 2018: Make way, millennials, here comes Gen Z. *About Campus*, 23, 5-12.
 - Scholar, E., 2007: *Methocarbamol*. xPharm: The comprehensive pharmacology reference, 1-4.
 - Seddigh, M., G. D. Jolliff, W. Calhoun and J. M. Crane, 1982: *Papaver bracteatum*, potential commercial source

- Vincent, P., C. Bare and W. Gentner, 1977: Thebaine content of selections of *Papaver bracteatum* Lindl. at different ages. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66, 1716-1719.
- Weiss, E. and D. Zohary, 2011: The Neolithic Southwest Asian founder crops: their biology and archaeobotany. *Current Anthropology*, 52, S237-S254.
- Yadav, H. K., S. Shukla and S. Singh, 2006: Genetic variability and interrelationship among opium and its alkaloids in opium poppy (*Papaver somniferum* L.). *Euphytica*, 150, 207-214.
- Chemical Society, 131, 11402-11406.
- Tétényi, P., 2010: Opium poppy (*Papaver somniferum*): botany and horticulture. *Horticultural Reviews*. John Wiley & Sons, Inc, 373-408.
- Tookey, H., G. Spencer, M. Grove and J. Duke, 1975: Effects of maturity and plant spacing on the morphine content of two varieties of *Papaver somniferum* L. United Nations Office on Drugs and Crime UNODC–Bulletin on Narcotics, 4, 49-57.
- Van Itallie, L., Investigations on Poppies. in *Proceedings of the Annales pharmaceutiques francaises*, 1946, p. 156-160.
- Vardanyan, R. and V. Hruby, 2006: Synthesis of essential drugs. Elsevier.
- Verpoorte, R. and J. Memelink, 2002: Engineering secondary metabolite production in plants. *Current opinion in biotechnology*, 13, 181-187.