

پتانسیل گیاهان دارویی بومی ایران برای تولید داروهای استراتژیک به روش‌های زیست فناوری

محمد حسین میرجلیلی

دانشیار فیزیولوژی و اصلاح گیاهان دارویی، گروه کشاورزی، پژوهشکده گیاهان و مواد اولیه دارویی، دانشگاه شهید بهشتی

چکیده

گیاهان دارویی از نظر تاریخی ارزش و اهمیت خود را به عنوان منبع ترکیباتی با پتانسیل درمانی اثبات کرده اند و در حال حاضر نیز از آنها به عنوان یک جایگاه مهم برای شناسایی داروهای جدید توجه می‌شود. امروزه بیش از ۵۰۰۰۰ گونه گیاهی در جهان برای کاربردهای دارویی استفاده می‌شوند. تاکسول، وینکریستین، وینبلاستین، پودوفیلوتوکسین، بربرین، ویتافرین، کلشیسین، گالاتامین، جینسنوزاید، آرتمیزینین، رزوراترول و بتولینیک اسید از مهمترین ترکیبات دارویی با منشأ گیاهی هستند که طی ۳۰ سال گذشته به عنوان داروهای استراتژیک در درمان انواع بیماری‌ها از جمله سرطان مصرف می‌شوند. ارزش اقتصادی و اجتماعی این ترکیبات دارویی باعث شده است بسیاری از کشورهای توسعه یافته برای تولید و تامین آنها رویکردی استراتژیک را اتخاذ نمایند. کم بودن غلظت این ترکیبات در منابع گیاهی، مشکلات برداشت گیاهان از طبیعت، تاثیر شرایط متغیر محیطی بر کمیت و کیفیت این ترکیبات و همچنین محدودیت منابع آب و خاک در تولید منابع گیاهی باعث شده است بسیاری از آنها به سایر روش‌های جایگزین از جمله زیست فناوری تولید شوند. در حال حاضر، ایران علیرغم غنی بودن از انواع گونه‌های دارویی، بخش قابل توجهی از این داروهای استراتژیک را از سایر کشورهایی توسعه یافته خریداری و به کشور وارد می‌کند. در این مقاله به پتانسیل گونه‌های گیاهی بومی کشور از جمله سرخدار، فندق، پنیرباد، آویشن ایرانی، مریم‌گلی ارغوانی، گل نرگس، کتان سفید، گل برفی، مرزه خوزستانی، گل حسرت، زرین گیاه و غیره برای تولید بسیاری از این ترکیبات دارویی استراتژیک با رویکرد زیست فناوری اشاره شده است.

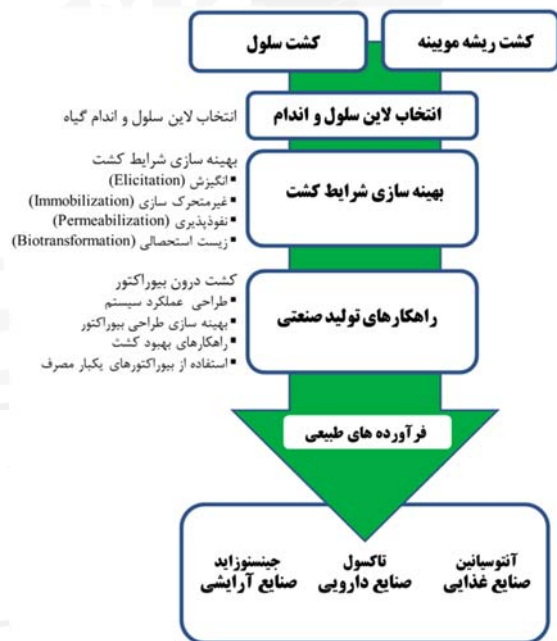
کلمات کلیدی: متابولیت ثانویه، بیوتکنولوژی، ضد سرطان، کشت سلول

۱- مقدمه

جمعیت جهان تا سال ۲۰۲۰ به حدود ۷/۵ میلیارد نفر خواهد رسید که این موضوع، چالش بزرگی بویژه برای کشورهای در حال توسعه در جهت حفظ امنیت غذایی و سلامت آن خواهد بود. با توجه به محدودیت زمین‌های زراعی و منابع آب، توجه به روش‌های نوین بیوتکنولوژی در بهره‌برداری موثر و پایدار از عرصه‌های زراعی و تامین نیازهای غذایی و دارویی در بخش کشاورزی و باغبانی بیش از پیش حائز اهمیت می‌باشد. گیاهان، حاوی متابولیت‌های ثانویه بسیار ارزشمندی هستند که به عنوان منابع دارویی (محصولات دارویی)، آفت کش و قارچ کش های طبیعی (مواد شیمیایی کشاورزی)، رنگ‌ها و طعم‌دهنده‌های طبیعی (مواد غذایی)، اسانس‌ها و خوشبوکننده‌های طبیعی (مواد بهداشتی)، نقش مهمی در همه فرهنگ‌ها داشته و از آنها برای مبارزه با انواع بیماری‌ها و حفظ سلامت استفاده می‌شوند. آشنایی هر مرز و بوم با گیاهان دارویی خود همراه با شناسایی مواد موثره و اهداف مولکولی آنها در طب سنتی می‌تواند موقعیت‌های متعددی را در توسعه علوم دارویی برای آن کشور فراهم نماید. مطابق با سازمان بهداشت جهانی تقریباً ۸۰٪ سلامتی جمعیت جهان به تولید داروهای گیاهی و مراقبت از سلامتی اولیه وابسته است. از زمانی که اکثر این مواد از گیاهان وحشی استخراج شده است، باعث فشار قابل توجهی بر رویشگاه‌های این گونه‌های گیاهی شده است. طبق گزارشات جهانی تقریباً ۲/۳ درصد از کل پنجاه تا هفتاد هزار گونه گیاهی استفاده شده برای اهداف دارویی از گیاهان وحشی هستند. کشور ایران با دارا بودن ۱۱ نوع اقلیم از ۱۴ نوع اقلیم شناخته شده در جهان در حدود ۸ هزار گونه گیاهی را در خود جای داده است که از این تعداد، حدود ۱۸۰۰ گونه، انحصاری (اندمیک) می‌باشند. در مجموع، حدود ۱۴۰۰ گونه از خاصیت دارویی برخوردارند و بر اساس نظر برخی از کارشناسان، تا حدود ۲۳۰۰ گونه گیاه دارویی در ایران قابل رویش است (دانشیان، ۱۳۸۷). هر چند تعداد گونه‌های گیاهان دارویی کشور در حدود ۳ برابر گیاهان کل اروپاست ولی بهره‌برداری‌های غیراصولی، عدم آمایش سرزمین، نابودگی رویشگاه‌های طبیعی بویژه در مورد گونه‌های انحصاری، عدم اتخاذ راهکاری عملی در اهلی‌سازی،

اصلاح و معرفی ارقام تجاری به سیستم‌های کشاورزی باعث شده است که سهم ایران از بازار جهانی گیاهان دارویی و داروهای گیاهی بسیار ناچیز باشد.

در طی ۳۰ سال گذشته، مواد شیمیایی جدیدی به عنوان دارو شناخته شده‌اند که ۵۲٪ آنها از منابع طبیعی و ۳۰٪ بقیه بصورت مصنوعی تولید شده‌اند. تا کنون در حدود ۵۲٪ از داروهای ضد سرطان شناخته شده از منابع طبیعی بدست آمده‌اند. در مجموع ۲۴ ترکیب طبیعی با اثرات درمانی منحصر به فرد کشف شده‌اند که در ۳۵ سال گذشته به عنوان داروهای استراتژیک به بازار دارویی جهان عرضه شده‌اند. مورفین و تریاک تولید شده از گیاه خشخاش اولین ترکیب فعال جدا شده در قرن ۱۹ بوده است. بسیاری از داروهایی که دارای اهمیت هستند شامل: آرتیزین، آتروپین، کامپوتسین، کدئین، پاپاورین، پیلوکارپین، تاکسول، ویتافین، بربرین، گالاتامین، کلشیسین، پودوفیلوتوکسین و غیره از گیاهان بدست آمده‌اند. امروزه موثرترین داروهای ضد سرطان از جمله تاکسول، وینکریستین، وینبلاستین و پودوفیلوتوکسین از منابع گیاهی تولید می‌شوند. استفاده از روش‌های نوین زیست فناوری (بیوتکنولوژی) از جمله تکنیک‌های کشت درون شیشه‌ای (شکل ۱)، انتقال ژن و زراعت مولکولی برای تکثیر انبوه و افزایش تولید ترکیبات دارویی بسیار مورد توجه است. اگرچه پیشرفت‌های بسیار چشمگیری در استفاده از کشت‌های درون شیشه‌ای کنترل شده، انتقال ژن و مهندسی متابولیک در تغییر مسیرهای بیوسنتز متابولیت‌های ثانویه هدف و برای افزایش تولید آنها حاصل شده است اما چالش‌های زیادی نیز از مرحله انتخاب مواد گیاهی تا ارزیابی هویت ژنتیکی، مسیرهای بیوسنتز متابولیت ثانویه، بهینه سازی شرایط کشت‌های کنترل شده و در نهایت تولید تجاری آنها نیز وجود دارد. در این مقاله ضمن پرداختن به برخی از ترکیبات طبیعی گیاهان که به روش‌های زیست فناوری اعم از کشت سلول و اندام گیاهی تولید شده و از ارزش اقتصادی هنگفتی در صنایع دارویی برخوردارند، به معرفی پتانسیل گیاهی ایران برای تولید این گروه از ترکیبات دارویی به روش‌های زیست فناوری پرداخته شده است.



شکل ۱) راهکارهای تولید ترکیبات طبیعی از طریق کشت سلول و ریشه مویینه برای صنایع دارویی، آرایشی و غذایی

۱) تاکسول

تاکسول (پاکلی تاکسل) یکی از موفق‌ترین داروهای ضد سرطان در ۵۰ سال گذشته است. قیمت هر کیلوگرم از آن بیش از ۳۰۰ هزار دلار است. در سال ۱۹۹۹، فروش جهانی تاکسول تولید شده توسط شرکت بریستول-مایر آمریکا به بیش از ۱/۵ میلیارد دلار رسید. در حال حاضر بازار تاکسول سالانه بیش از یک میلیارد دلار است. دوستاکسل (آنالوگ نیمه سنتز شده تاکسول) که توسط شرکت سانوفی با نام تجاری تاکسوتر ثبت شده است، از ترکیب ۱۰-داستیل باکاتین III نیمه سنتز می‌شود و بازار فروش جهانی آن بیش از سه میلیارد دلار است و هم اکنون روش نیمه سنتز آن در اروپا، آمریکا و ژاپن ثبت اختراع شده است. تاکسول به مقدار بسیار کم در سرخدار (۰/۰۰۱/۰۵ درصد) وجود دارد و سنتز شیمیایی آن بسیار دشوار و پیچیده است. با توجه به افزایش اهمیت تاکسول به عنوان یک داروی موثر علیه انواع سرطان‌ها، توجه بسیاری به سوی تولید این داروی مهم در مقیاس صنعتی معطوف شده است. به هر حال، تولید تاکسول از گیاه به عنوان تنها منبع این داروی با ارزش، اقتصادی نیست؛ چراکه جهت استحصال یک کیلوگرم تاکسول از گیاه، نیازمند به قطع شدن ۲۰۰۰ تا ۲۵۰۰ درخت سرخدار ۲۰۰ ساله می‌باشد، در نتیجه روش‌های جایگزین دیگر مانند واکنش نیمه سنتز از پیش ماده‌هایی نظیر باکاتین III و ۱۰-داستیل باکاتین III که به مقدار بیشتری در گیاه وجود دارند و همچنین تولید آن به روش‌های بیوتکنولوژی مد نظر قرار گرفتند. امروزه علاوه بر سرخدار (*Taxus baccata*)، تولید این ترکیب در درخت فندق (*Coryllus avellana*) نیز ثابت شده است. هر دو گیاه در کشور وجود داشته و بهره‌برداری از این آنها در حوزه زیست‌فناوری می‌تواند در رفع وابستگی کشور به این ترکیب ضدسرطان بسیار ارزشمند باشد.

۲- گالانتامین

گالانتامین، آلکالوئیدی بر پایه دی‌بنزوفوران است که از تعدادی از گونه‌های خانواده نرگسیان (*Amaryllidaceae*) جدا شده است. اثر دارویی این ماده در کنترل فعالیت‌های آنزیم استیل کولین استراز به اثبات رسیده است. به علاوه اثرات مثبت این آلکالوئید در درمان بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر نیز گزارش شده است. گالانتامین غلظت استیل کولین در نواحی فاقد نورون‌های عصبی در مغز را افزایش می‌دهد، از این رو هم اکنون به عنوان یکی از موثرترین داروهای پیشگیری و درمان بیماری آلزایمر استفاده می‌شود. در سال ۲۰۰۶ حدود ۲۶/۶ میلیون نفر در سراسر جهان از بیماری آلزایمر رنج می‌بردند که پیش بینی می‌شود تا سال ۲۰۵۰ در دنیا از هر ۸۵ نفر یک نفر به بیماری آلزایمر دچار شود. با توجه به اینکه میزان کل سنتز شیمیایی گالانتامین در مقیاس صنعتی در حال حاضر اقتصادی نیست، استخراج و جداسازی آن از منابع گیاهی بویژه گیاهان پیازی خانواده نرگسیان از جمله گل برفی (*Galanthus nivalis*)، گل نرگس (*Narcissus sp.*) و دانه برفی تابستانی (*Leucojum aestivum*) جهت استخراج و تولید این ترکیب دارویی با ارزش مورد توجه قرار دارد. این خانواده گیاهی در ایران از تنوع قابل توجهی برخوردار بوده و می‌توان از گونه‌های موجود به منظور تولید این ترکیب به روش‌های زیست فناوری استفاده نمود. گزارش‌های موفقیت آمیزی از کشت درون شیشه پیاز گل برفی و گل نرگس وجود دارد.

۳- پودوفیلوتوکسین

پودوفیلوتوکسین یک ترکیب لیگنانی آریلتتارلین است که در تعدادی از گونه‌های گیاهی سنتز شده و برای طیف وسیعی از سرطان و تومورهای سرطانی استفاده می‌شود. تعدادی از مشتقات نیمه سنتز شده از این ترکیب مثل اتوپوزاید، تینیوزاید و اتوپوفوس به عنوان داروی ضد سرطان معرفی شده است. با توجه به تقاضای بالای بازار دارویی جهان به این ترکیبات، جستجوی منابع گیاهی برای تولید پودوفیلوتوکسین بیش از پیش در کانون توجه قرار دارد. این ترکیب ابتدا در گیاه *Podophyllum hexandrum* جداسازی، شناسایی و معرفی گردید ولی امروزه از کتان سفید (*Linum album*) به عنوان

گونه بومی و انحصاری ایران در روش‌های زیست فناوری بویژه کشت سلول برای تولید این ترکیب دارویی ارزشمند استفاده می‌شود.

۴- ویتانولید

ویتانولیدها گروهی از ترکیبات استروئیدی ۲۸ کربنی با اسکلت ارگوستان می‌باشند که طیف وسیعی از خواص دارویی را نشان می‌دهند. امروزه بیش از ۱۳۰ نوع ویتانولید در گیاهان بویژه خانواده سبب زمینی (سولاناسه) شناسایی و گزارش شده‌اند که بیشترین گزارش مربوط به گونه‌های جنس ویتانیا (*Withania spp.*) می‌باشد. ویتانولیدها معمولاً بصورت آزاد و در مواردی به حالت گلیکوزیده می‌باشند. از مهمترین ویتانولیدهای شناخته شده، ویتافین A و ویتانولیدهای A و D می‌باشند که به ترتیب در درمان انواع سرطان و همچنین پیشگیری و درمان آلزایمر استفاده می‌شوند. دو گونه مهم و دارویی جنس ویتانیا

شامل

کاکنج

(W. somnifera) و پنیرباد (*W. coagulans*) در ایران رویش دارند که نتایج قابل توجهی در کشت ریشه مویینه و سلول این گونه‌های برای تولید این ویتانولیدهای دارویی وجود دارد.

۵- کلشی سین

کلشی سین از متابولیت‌های ثانویه گیاهی به شمار می‌آید که از گیاهانی مثل گل حسرت (*Colchicum autumnale*) تولید می‌شود. این ماده آلکالوئید غالب این گیاه است. کلشی سین بی شک یکی از جالب‌ترین آلکالوئیدهای طبیعی است. در اصل این ماده برای درمان و تسکین درد مفاصل به ویژه نقرس استفاده می‌شود. نقرس به علت رسوب میکرو کریستال‌های اوریک اسید در مفاصل به وجود می‌آید. کلشی سین از ته نشست دوباره‌ی این رسوب‌ها در مفاصل جلوگیری می‌کند. به همین دلیل پس از گذشت سالیان دراز کلشی سین همچنان بهترین دارو برای نقرس حاد شناخته می‌شود. این ماده با جلوگیری از توسعه‌ی دوک تقسیم در مرحله‌ی خاصی از چرخه‌ی سلولی مانع تقسیمات سلولی میتوزی می‌شود. کلشی سین همچنین در اصلاح گیاهان نیز کاربردهای زیادی دارد از جمله کاربردهای این ماده‌ی ارزشمند تولید گیاهان پلی‌پلوئید و تریپلوئید است. اغلب اعضای خانواده‌ی کولشیکاسه دارای کلشی سین هستند. این خانواده گیاهی دارای ۱۹ جنس است که در آسیا، آفریقا، استرالیا، اوراسیا و شمال آمریکا پراکنده شده‌اند. بیش از ۱۵ گونه از جنس کلشیکوم بومی ایران می‌باشند. طی تحقیق مشخص شده است که گونه *C. speciosum* دارای مقدار قابل توجهی کلشی سین است. با توجه به پراکنش محدود این گونه در کشور، استفاده از تکنیک‌های کشت درون شیشه‌ای می‌تواند گامی موثر در جهت تولید این ترکیب دارویی ارزشمند باشد.

۶- بتولینیک اسید

تری‌ترپن‌وئیدهای اسیدی از جمله اورسولیک اسید، اولتانولیک اسید و بتولونیک اسید در یک دهه گذشته با اثرات بیولوژیکی شاخص از گیاهان معرفی شده‌اند. اورسولیک اسید یک تری‌ترپن پنج حلقه‌ای متعلق به خانواده سیکلوسکوآلنئوئید با فرمول مولکولی $C_{30}H_{48}O_3$ می‌باشد. این ترکیب در بسیاری از گیاهان تیره نعناعیان، گل‌سرخیان و همچنین در انار، خرمالو، سنجید تلخ، زغال اخته و غیره جداسازی شده است. اورسولیک اسید، دارویی مؤثر است که هم مصرف موضعی و هم مصرف داخلی داشته و ارزش هر گرم از آن در بازارهای جهانی، ۴۵۷ یورو می‌باشد. با توجه به تنوع گیاهان خانواده نعناعیان در فلور گیاهی کشور، ارزیابی مقدار این ترکیب با ارزش در بین این گیاهان می‌تواند نسبت به انتخاب گونه گیاهی برتر برای تولید هر چه بیشتر این ترکیب به روش‌های زیست فناوری، بسیار مورد توجه قرار گیرد. تاکنون و با توجه به غربالگری فیتوشیمیایی صورت گرفته، گیاهان آویشن ایرانی (*Thymus persicus*) و مریم‌گلی ارغوانی (*Salvia multicaulis*) از مقدار قابل توجهی از این ترکیب برخوردارند.

The potential of medicinal plants native to Iran for the production of strategic drugs biotechnological methods

Mohammad Hossein Mirjalili

Department of Agriculture, Medicinal Plants and Drugs Research Institute, Shahid Beheshti University, G. C., Evin, Tehran, Iran

Historically, medicinal plants have proven their value as a source of molecules with therapeutic potential, and nowadays still represent an important pool for the identification of novel drug leads. Today, more than 50,000 plant species are used in the world for pharmaceutical applications. Taxol, vincristine, vinblastine, podophyllotoxin, berberine, withaferin, colchicine, galantamine, ginsenoside, artemisinin, resveratrol and betulinic acid are among the most important herbal medicinal compounds that have been used as strategic drugs for the treatment of various diseases, including cancer, over the past 30 years. The economic and social value of these drugs has led many developed countries to adopt a strategic approach to their production and supply. The low concentrations of these compounds in plant sources, the problems of harvesting plants from nature, the effect of changing environmental conditions on the quantity and quality of these compounds, as well as the limitation of water and soil resources in the production of plant sources, have led many of them to other alternative production methods such as biotechnology. Currently, despite the richness of a variety of medicinal species, Iran has bought and imported a significant portion of these strategic drugs from the other developed countries. In this paper, the potential of indigenous medicinal plants such as *Taxus baccata*, *Corylus avellana*, *Withania coagulans*, *Withania somnifera*, *Thymus persicus*, *Salvia multicaulis*, *Narcissus tazetta*, *Linum album*, *Galanthus nivalis*, *Satureja khuzistanica*, *Colchicum speciosum*, *Deracocephalum kotschyi* and etc. for the production of these strategic drugs through biotechnological methods is investigated

Keywords: secondary metabolite, biotechnology, anticancer, cell culture

IrHC 2017
T e h r a n - I r a n