لیگنان‌های گیاهی

انواع، بیوسنتز و منابع گیاهی لیگنان‌ها، استفاده از زیست‌فناوری و محرک‌های زیستی و غیرزیستی برای افزایش تولید مادهٔ ضد سرطان پودوفیلوتوکسین در گیاه کتان سفید *Linum album* Kotschy ex Boiss.

نگارنده

محسن شریفی

عضو هیأت علمی دانشکده علوم زیستی و قطب متابولیت‌های دارویی گیاهی

۱۳۹۹

سرشناسه: ۱۳٤۷-شریفی، محسن،
عنوان و نام پدیدآور: لیگنان‌های گیاهی: انواع، بیوسنتز و منابع گیاهی لیگنان‌ها، استفاده از زیست‌فناوری و محرک‌های زیستی، .../ نگارنده محسن شریفی.
مشخصات نشر: تهران: انتشارات، دانشگاه تربیت مدرس، ۱۳۹۹.
مشخصات ظاهری: ۲۳۰ص.
شابک: 978-622-703402-8
وضعیت فهرست نویسی: فیپا
موضوع: لیگنان‌ها
موضوع: Lignans
شناسه افزوده: انتشارات، دانشگاه تربیت مدرس.
شناسه افزوده: Tarbiat Modares University. TMU Press
رده بندی کنگره: QP۸۰۱
رده بندی دیویی: ٦۱٥/۷
شماره کتابشناسی ملی: ٦۱۲۳۱۹۹

لیگنان‌های گیاهی

نگارنده: دکتر محسن شریفی
ویراستار ادبی و فنی: مرسده برنجی
طراح جلد: ترنج
صفحه‌آرایی: سمیه زهانی
شماره انتشار: ۲٦٥
شماره پیاپی: ٤۰۹
تاریخ انتشار: ۱۳۹۹
شمارگان: ٥۰۰
شابک: ۹۷۸-٦۲۲-۷۰۳٤-۰۲-۸ **شابک الکترونیکی:** ۹۷۸-٦۲۲-۸۳۳۹-۹٦-۲
ناشر: انتشارات دانشگاه تربیت مدرس
نوبت چاپ: اول
کارشناس اجرایی: لیلا نجفی زمان
ناظر چاپ: مصطفی جانجانی
لیتوگرافی: ایران گرافیک
چاپ و صحافی: کتاب شمس
مرکز پخش: تقاطع بزرگراه‌های آل‌احمد و دکتر چمران، انتشارات دانشگاه تربیت مدرس، صندوق پستی: ۳۱۸-۱٤۱۱٥
تلفن: ۸۲۸۸۳۰۹٦
دورنگار: ۸۲۸۸۳۰۳۲
آدرس اینترنتی فروش: pub.Modares.ac.ir

مسئولیت صحت مطالب کتاب برعهدهٔ نگارنده است.

تمام حقوق این اثر برای مرکز نشر آثار علمی دانشگاه تربیت مدرس محفوظ است و تکثیر کتاب به هر روشی بدون اجازه کتبی ناشر موجب پیگرد قانونی می‌شود.

تقدیم به

پدر و مادرم

فهرست مطالب

پیشگفتار ..... **ز**

مقدمه ..... **ط**

۱- گیاهان دارویی و داروهایی با منشأ گیاهی **۱**

۱-۱ پیشینهٔ استفاده از گیاهان دارویی ۱

۱-۲ داروهای مشتق از گیاهان ۷

۲- متابولیت‌های ثانوی گیاهی **۱۷**

۲-۱ ارتباط متابولیسم اولیه و ثانوی ۱۷

۲-۲ ترکیب‌های نیتروژن‌دار ۲۰

۲-۲-۱ آلکالوئیدها ۲۰

۲-۲-۲ سیانوژنیک گلیکوزیدها ۲۲

۲-۲-۳ گلوکوزینولات‌ها ۲٤

۲-۲-٤ آمینواسیدهای غیرپروتئینی ۲۵

۲-۳ ترپن‌ها ۲٦

۲-۳-۱ مونوترپن‌ها ۲۹

۲-۳-۲ سزکوئی‌ترپن‌ها ۲۹

۲-۳-۳ دی‌ترپن‌ها ۲۹

۲-۳-٤ تری‌ترپنوئیدها ۳۰

۲-۳-۵ کاروتنوئیدها ۳۰

۲-۳-٦ سایر ترپنوئیدها ۳۱

ب لیگنان‌های گیاهی

۲-٤ فنلی‌ها ۳۳
۲-٤-۱ بیوسنتز ترکیب‌های فنلی ۳٤
۲-٤-۱-۱ مسیر شیکیمیک‌اسید ۳٦
۲-٤-۱-۲ مسیر فنیل پروپانوئید ۳۷
۲-٤-۲ انواع ترکیب‌های فنلی ٤۰
۲-٤-۲-۱ فنل‌های ساده ٤۱
۲-٤-۲-۲ فنلیک اسیدها و مشتقات آنها ٤۱
۲-٤-۲-۳ فنیل استیک‌اسیدها و مشتقات آنها ٤۳
۲-٤-۲-٤ فنیل پروپان‌ها ٤٤
۲-٤-۲-٥ کوئینون‌ها ٤٦
۲-٤-۲-٦ گزانتون‌ها ٤۷
۲-٤-۲-۷ استیلبن‌ها ٤۸
۲-٤-۲-۸ تانن‌ها ٤۹
۲-٤-۲-۹ ملانین‌ها ٥۱
۲-٤-۲-۱۰ لیگنین ٥۳
۲-٤-۲-۱۱ کومارین‌ها ٥٦
۲-٤-۲-۱۲ کرومون‌ها ٥۹
۲-٤-۲-۱۳ فلاوونوئیدها ٥۹
۲-٤-۲-۱٤ انواع فلاوونوئیدها ٦۲
۲-٤-۲-۱٥ فلاوون‌ها و فلاوونول‌ها ٦۲
۲-٤-۲-۱٦ ایزوفلاوونوئیدها ٦۳
۲-٤-۲-۱۷ آنتوسیانین‌ها ٦٤
۲-٤-۲-۱۸ سوبرین ٦۸
۲-٤-۲-۱۹ کوتین ٦۹
۲-٤-۲-۲۰ لیگنان‌ها و نئولیگنان‌ها ٦۹
۳- لیگنان‌ها ۷۱
۳-۱ مقدمه ۷۱

۳-۲ انواع لیگنان‌ها ۷۲
۳-۲-۱ لیگنان‌های معمولی ۷۲
۳-۲-۲ نئولیگنان‌ها ۷۵
۳-۲-۳ سزکوئی‌لیگنان‌ها و دی‌نئولیگنان‌ها ۷۶
۳-۲-٤ نورلیگنان‌ها ۷۶
۳-۲-۵ لیگنان‌های هیبرید (دورگه) ۷۷
۳-۳ پراکنش لیگنان‌ها در گیاهان ۷۸
۳-٤ نقش لیگنان‌ها در گیاهان ۸۱
۳-۵ آثار زیستی لیگنان‌ها بر پستانداران ۸۲
۳-٦ بیوسنتز لیگنان‌ها ۸۷
۳-٦-۱ بیوسنتز پیش‌سازهای مونولیگنولی ۸۷
۳-٦-۲ بیوسنتز پینورزینول ۸۸
۳-٦-۳ بیوسنتز لیگنان‌های دی‌بنزیل بوتان از پینورزینول ۹۱
۳-٦-٤ بیوسنتز لیگنان‌های فورانوفوران از پینورزینول ۹٤
۳-٦-۵ بیوسنتز لیگنان‌های دی‌بنزیل بوتیرولاکتون و آریل‌تترالین ۹۵
۳-۷ بیوسنتز لیگنان‌های آریل‌نفتالن ۹۷
۳-۸ بیوسنتز سایر لیگنان‌ها ۹۹
٤- پودوفیلوتوکسین ۱۰۱
٤-۱ پیشینهٔ کشف پودوفیلوتوکسین ۱۰۱
٤-۲ آثار زیستی پودوفیلوتوکسین ۱۰٤
٤-۳ مکانیسم عمل پودوفیلوتوکسین ۱۰۵
٤-٤ لیگنان‌های مرتبط با پودوفیلوتوکسین ۱۰۷
٤-۵ منابع گیاهی پودوفیلوتوکسین ۱۰۹
٤-٦ معرفی گیاه کتان سفید به‌عنوان منبع پودوفیلوتوکسین ۱۱۱
٤-۷ بهینه‌سازی استخراج و سنجش لیگنان در اندام‌های گیاه کتان سفید ۱۱٤
٤-۸ مقدار لیگنان‌ها در اندام‌های مختلف کتان سفید ۱۱۵
٤-۹ بیان ژن آنزیم‌های مسیر بیوسنتز لیگنان‌ها در اندام‌های مختلف ۱۱۷

۵- زیست‌فناوری لیگنان‌های کتان سفید..... ۱۱۹
۵-۱ استفاده از کشت بافت برای تولید متابولیت‌های گیاهی..... ۱۱۹
۵-۲ اثر محرک‌ها بر تولید متابولیت‌های گیاهی..... ۱۲۲
۵-۲-۱ انواع محرک‌ها..... ۱۲۲
۵-۲-۲ سازوکار عمل محرک‌ها..... ۱۲٤
۵-۳ استفاده از محرک‌های مختلف در کشت بافت..... ۱۲۸
٤-۵ تولید لیگنان در کشت سلول کتان سفید..... ۱۳۱
۵-٤-۱ راه‌اندازی کشت سلول و تعیین منحنی رشد..... ۱۳۱
۵-٤-۲ اثر هورمون‌های گیاهی بر تولید لیگنان در کشت سلول..... ۱۳٤
۵-٤-۳ اثر سالیسیلیک‌اسید بر تولید لیگنان در کشت سلول..... ۱۳٦
۵-٤-٤ اثر متیل‌جاسمونات بر تولید لیگنان در کشت سلول..... ۱٤۰
۵-٤-۵ اثر نور بر تولید لیگنان در کشت سلول..... ۱٤۳
۵-٤-٦ اثر محرک‌های قارچی بر تولید لیگنان در کشت سلول..... ۱٤۵
۵-٤-٦-۱ اثر عصارهٔ قارچ‌های مختلف بر تولید لیگنان..... ۱٤۵
۵-٤-٦-۲ اثر اجزای دیوارهٔ قارچی بر تولید لیگنان..... ۱٤۹
۵-٤-٦-۳ اثر کیتین و کیتوزان بر تولید لیگنان..... ۱۵۱
۵-۵ تولید لیگنان در کشت ریشه‌های موئین کتان سفید..... ۱۵۳
۵-۵-۱ راه‌اندازی کشت ریشه‌های موئین و تولید لیگنان‌ها..... ۱۵۳
۵-۵-۲ اثر پیش‌مادهٔ کونیفرآلدهید بر تولید لیگنان در ریشهٔ موئین..... ۱۵٦
۵-۵-۳ اثر متیلن‌دی‌اکسی سینامیک‌اسید بر تولید لیگنان در ریشهٔ موئین..... ۱۵۸
۵-۵-٤ اثر متیل‌جاسمونات بر تولید لیگنان در ریشهٔ موئین..... ۱۵۹
۵-۵-۵ اثر قارچ بر تولید لیگنان در ریشهٔ موئین..... ۱٦۱
۵-۵-۵-۱ اثر عصارهٔ قارچ بر انباشت ترکیب‌های لیگنانی در ریشه‌های موئین..... ۱٦۱
۵-۵-۵-۲ اثر هم‌کشتی قارچ *Piriformospora indica* بر تولید لیگنان در ریشه‌های موئین..... ۱٦۳
۵-۵-۵-۳ تأثیر کیتوزان بر تولید لیگنان و مولکول‌های علامت‌رسان در ریشهٔ موئین..... ۱٦٤
۵-۵-٦ اثر هیدروژن سولفید بر تولید لیگنان و مولکول‌های علامت‌رسان..... ۱٦۷

۵-۶ اثر خاموش‌سازی ژن‌ها بر تولید لیگنان ۱۶۹
۵-۶-۱ RNA مداخله‌گر (RNAi) ۱۶۹
۵-۷ خاموش‌سازی ژن آنزیم PLR در مسیر بیوسنتزی لیگنان‌ها با استفاده از RNA مداخله‌گر (hpRNAi-PLR) ۱۷۰
۵-۸ تأثیر تغییر سطح پلوئیدی گیاه بر تولید لیگنان ۱۷۳
۵-۹ تولید لیگنان‌ها در بیوراکتور ۱۷۵
منابع ۱۷۹
واژه‌نامه فارسی به انگلیسی ۱۹۳
واژه‌نامه انگلیسی به فارسی ۲۰۱
نمایه ۲۰۹

پیشگفتار

متابولیت‌های ثانوی گروه بزرگی از ترکیب‌های اختصاصی‌اند که برای بقای گیاهان در محیط مورد نیاز هستند. انسان همواره از این ترکیب‌های ثانوی یا گیاهان تولید کنندهٔ آنها برای مقاصد پزشکی استفاده می‌کند. لیگنان‌ها یک گروه بزرگ از متابولیت‌های ثانوی گیاهی هستند که دارای آثار زیستی از جمله فعالیت ضد توموری و آنتی‌اکسیدانی می‌باشند. هدف از کتاب حاضر معرفی پیشینهٔ استفاده از گیاهان دارویی، معرفی متابولیت‌های ثانوی گیاهی، لیگنان‌های گیاهی و پودوفیلوتوکسین است. کتان سفید یکی از گیاهان بومی ایران است که در دنیا آن را به‌عنوان منبع پودوفیلوتوکسین می‌شناسند. به آن جهت که از پودوفیلوتوکسین به‌عنوان پیش‌ساز داروهای ضد سرطان استفاده می‌شود، در بخشی از این کتاب گیاه کتان سفید معرفی و روش‌های زیست‌فناورانه شامل کشت بافت، سلول و ریشه‌های موئین برای بررسی مسیر بیوسنتز پودوفیلوتوکسین و نیز افزایش تولید آن در این گیاه تبیین شده است. در این کتاب راهکارهای مختلف برای افزایش تولید پودوفیلوتوکسین، نظیر بهینه‌سازی شرایط کشت، انتخاب رده‌های سلولی[1] با تولید بالا و همچنین افزودن محرک‌ها یا پیش‌سازها ارائه شده است. این مطالب حاصل ۱۲ سال پژوهش‌ها و مطالعات انجام شده به‌وسیله نویسنده کتاب است که در قالب یک برنامه جامع پژوهشی به شکل طرح پژوهشی، پایان‌نامه و رساله‌های ذیل در آزمایشگاه فیزیولوژی گیاهی، گروه علوم گیاهی، دانشکده علوم زیستی دانشگاه تربیت مدرس انجام شده است. این کتاب برای دروس متابولیسم گیاهی دورهٔ کارشناسی ارشد، متابولیسم پیشرفته دورهٔ دکتری و متابولیت‌های ثانوی دورهٔ دکتری استفاده می‌شود.

شایسته است از دانشجویانی که پژوهش خود را در این زمینه انجام داده‌اند و از مطالب آنها با ذکر مأخذ در تصنیف این کتاب استفاده شد تقدیر و تشکر نمایم (ترتیب اسامی بر اساس تاریخ دفاع است):

---

1. Cell lines

رساله‌ها: دکتر مرتضی یوسف‌زادی، دکتر صدیقه اسمعیل‌زاده بهابادی، دکتر نجمه احمدیان چاشمی، دکتر ژاله تحصیلی، دکتر ندا جوادیان، دکتر حنانه تشکری، دکتر صفیه فخاری، دکتر الهه ثمری.

پایان‌نامه‌ها: صفیه فخاری، الهام‌السادات بشامگان، ایمان صادقی، مینا اسفندیاری، سیده زینب رضوی کشمیری، شیما سلمانی گیوی، فریده خجیر، رؤیا همراهی.

طرح پسادکتری: دکتر نجمه احمدیان چاشمی.

از دانشگاه تربیت مدرس به خاطر چاپ و انتشار کتاب و از آقای دکتر علی‌اصغر میرباقری‌فرد، آقای سیدمجتبی محمدی و گروه ویراستاری اندیشه‌ورز برای ویراستاری ادبی کتاب تشکر می‌کنم. از صاحب‌نظران تقاضامند است با ارائه نظرات خود، به اصلاح و ارتقای مطالب کتاب در چاپ بعد کمک فرمایند.

محسن شریفی

مقدمه

گیاهان منبع بسیاری از مواد شیمیایی هستند که به‌عنوان ترکیب دارویی مصرف می‌شوند. براساس برآوردهای انجام شده در سال‌های اخیر، ارزش بازارهای جهانی داروهای گیاهی که شامل گیاهان دارویی و فراورده‌های آنها است، همواره با رشد قابل توجهی رو به افزایش بوده است. فراورده‌های حاصل از متابولیسم ثانوی گیاهی جزء گران‌بهاترین ترکیب‌های شیمیایی گیاهی به شمار می‌آیند. با توجه به اینکه بخش اعظم بازار گیاهان دارویی دنیا، به تولید و عرضهٔ متابولیت‌های ثانوی مشتق از این گیاهان مربوط می‌شود، این متابولیت‌ها از ارزش اقتصادی و همچنین ارزش افزودهٔ بسیار بالایی برخوردارند، چنان‌که ارزش فروش برخی از این ترکیب‌ها مانند شیکونین، دیجیتوکسین و عطرهایی مانند روغن جاسمین، تا چند هزار دلار به ازای هر کیلوگرم است. با توجه به اهمیت گیاهان دارویی و متابولیت‌های مشتق از آنها در تأمین سلامت جوامع بشری و ظرفیت بالای اقتصادی این گیاهان، به‌عنوان یک منبع درامد و مطمئن، بخشی از پژوهش‌های زیست‌فناوری در دانشگاه‌ها و مؤسسه‌های پژوهشی بر شناسایی، تولید صنعتی و بهینه‌سازی روش‌های استخراج متابولیت‌های دارویی از این گیاهان اختصاص دارد.

کشور ایران با تنوع اقلیمی منحصربه‌فرد، از تنوع گونه‌ای قابل ملاحظه‌ای برخوردار است. شناخت گیاهان دارویی و استفاده از آنها از قدیم در کانون توجه پژوهشگران قرار گرفته است. شناسایی و بررسی ترکیب‌های شیمیایی آنها، نه تنها به درمان آسان‌تر و ارزان‌تر بیماری‌ها کمک می‌کند، بلکه از خارج شدن بخشی از ثروت کشور نیز برای وارد کردن اینگونه کالاها یا فراورده‌های آنها جلوگیری می‌کند. از سوی دیگر امروزه به یکی از روش‌هایی که بیش از هر موضوع دیگر در زمینه بررسی متابولیت‌های گیاهی توجه می‌شود، روش کشت اندام، بافت و سلول گیاهی است. پژوهشگران با استفاده از این

روش‌ها می‌کوشند تا شواهد بیشتری درباره چگونگی بیوسنتز متابولیت‌ها و نیز سازوکار تنظیمی آنها به دست آورند. آنها با این روش‌ها توانسته‌اند تولید متابولیت‌های ثانوی را در گیاهان افزایش دهند. تولید متابولیت‌های ثانوی گیاهی با خاصیت دارویی از راه کشت سلول در شرایط آزمایشگاهی، فواید زیادی در مقایسه با استخراج این ترکیب‌ها از گیاهان حاصل از رویشگاه‌های طبیعی دارد. بررسی دقیق پارامترهای مختلف سبب می‌شود که کیفیت مواد حاصل در طول زمان تغییر نکند، در حالی که این مواد در شرایط طبیعی مستمر تحت تأثیر شرایط آب و هوایی و آفات قرار دارند.

لیگنان‌ها، گروهی از ترکیب‌های فنلی هستند که در گیاهان مختلف وجود دارند. امروزه حضور گستردهٔ لیگنان‌ها در سلسلهٔ گیاهی و رژیم غذایی انسان شناخته شده است. هرچند نقش زیستی لیگنان‌ها در گیاهان به‌طور کامل روشن نشده است، اما پژوهش‌ها نشان داده است که این ترکیب‌ها در مکانیسم‌های دفاعی گیاه در مقابل عوامل بیرونی مؤثرند. علاوه بر آن، لیگنان‌ها خاصیت پاداکسایشی، استروژن گیاهی و ضد سرطان دارند و در تهیه داروهای مختلف مورد نیاز انسان به‌طور گسترده از آنها استفاده می‌شود.

گیاه کتان سفید[1] یک گیاه بومی ایرانی است که ترکیب‌های لیگنانی دارد و از آن برای درمان بیماری‌های مختلف از جمله درمان زخم معده، سنگ کلیه، سرفه، انواع هپاتیت‌ها و انواع مختلف سرطان استفاده می‌شود. ترکیب‌های لیگنانی موجود در آن به‌ویژه پودوفیلوتوکسین، نمایندهٔ صفات دارویی این گیاه است. پودوفیلوتوکسین از مهم‌ترین ترکیب‌های لیگنانی است که امروزه به‌عنوان ماده اولیه برای برخی از داروهای ضد سرطانی اهمیت دارویی بسیار زیادی دارد.

در این کتاب متابولیت‌های ثانوی، لیگنان‌های گیاهی و انواع آنها، کتان سفید به‌عنوان یک گیاه بومی ایرانی و یکی از منابع مهم مادهٔ ضد سرطان پودوفیلوتوکسین، استفاده از زیست‌فناوری و محرک‌های زیستی و غیرزیستی برای افزایش تولید پودوفیلوتوکسین در کشت سلول و ریشهٔ موئین گیاه کتان سفید معرفی می‌شود.

---

1. *Linum album* Kotschy ex Boiss.