

گیاهان

۹

ترکیبات گیاهی ضد تک یاخته

دکتر سلیمان افشاری پور

دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

ضد تک یاخته مورد استفاده در کلینیک به نامهای
کینین (از گونه های Cinchona)، استین (از گیاه
Cephaelis ipecacuanha)، و آرتے میزینین
(Artemisia annua) (از گیاه artemisinin)
می باشدند. احتمال آن می رود که داروهای ضد
تک یاخته جدیدی از همین منابع در آینده فراهم
شوند (۱).

خلاصه

پیش زیان یا جانوران تک یاخته (Protozoa) باعث مرگ و میر و شیوع بیماری در جوامع
مختلف بویژه در کشورهای در حال رشد
می شوند. در طبی سنتی فرآورده های متعددی از
گونه های گیاهی جهت درمان بیماری های به وجود
آمده توسط تک یاخته هایی می گردند. داروهای

مقدمه

به عنوان مقدمه لازم است با بیماریهای که توسط تک یاخته‌ها به وجود می‌آیند و نیز با شیوه‌های عمل ترکیبات طبیعی بر ضد تک یاخته‌ها آشنا گردید.

خواب آفریقایی

بیماری خواب آفریقایی (تریپانوسومیازیز Afriqayi) توسط انگل *Trypanosoma brucei* (فرم آفریقای شرقی) یا انگل *T. gambiense* (فرم آفریقای غربی) یا انگل *T. brucei rhodesiense* به وجود می‌آید. بیماری مذکور که توسط مگس تسه تسه (Tsetse) به انسان انتقال می‌یابد ابتدا با تب شروع گردیده و سپس در مراحل بعدی آثار آن بر روی سیستم عصبی مرکزی که شامل ناراحتیهای حرکتی و تشنجات، خواب مفرط و بالاخره اغما می‌باشد ظاهر می‌شود. حدود ۵۰ میلیون نفر در آن دسته از نواحی که بیماری خواب آفریقایی بومی بوده سکونت دارند و علاوه بر تهدید این جمعیت، بیماری مزبور برای چهارپایان نیز مشکل عده‌ای به حساب می‌آید. بیماری چاگا (Chaga) در آمریکای جنوبی در اثر آلودگی با *T. cruzi* که توسط ساس خانگی که در ترک دیوارهای گلی زندگی می‌کند منتقل می‌شود. بیماری مزبور باعث نارسایی قلب و ناراحتی‌های دیگر می‌گردد. برآورد شده است که در حال حاضر حدود ۲۰ میلیون نفر به انگل *T. cruzi* آلوده می‌باشند. فقط مراحل حاد بیماری متمایل به جوابگویی نسبت به درمان بوده و از طرفی داروهای موجود که نیفورتیموکس (benzimidazole) و بنزیمیدازول (nifurtimox) نام دارند به طور ضعیفی توسط بیماران قابل

مالاریا

در اواسط دهه ۱۹۵۰ میلادی پیش بینی شده بود که مطمئناً بیماری مalaria ریشه کن می‌شود اما در دهه ۱۹۹۰ بیماری مزبور به صورت واگیر در سراسر مناطق استوایی در آمد. عدم موفقیت در ریشه کن کردن مalaria به علت عواملی مانند مقاومت پلاسمویدیوم به وجود آور ندئ بیماری در برابر داروهای ضد مalaria، مقاومت پشه‌های آنوفل ماده ناقل بیماری در برابر حشره‌کش‌هایی مانند DDT و عدم استفاده از حشره‌کش‌ها به علت سمیت آنها و آلودگی محیط زیست توسط آنها بوده است. برآورد شده که سالیانه ۳۰۰ تا ۸۰۰ میلیون نفر به این بیماری مبتلا گردیده و بین ۱ تا ۲ میلیون نفر که به طور عمده کودک هستند دچار مرگ و میر می‌شوند. مalaria به وجود آمده توسط *Plasmodium falciparum* خطرناکترین نوع بوده و در صورت عدم درمان سریع اغلب باعث مرگ بیمار می‌گردد. مقاومت *P.falciparum* در برابر داروهای مورد استفاده در کلینیک مانند کلروکین (chloroquine)، مفلوکین (mefloquine)، پیریتمامین (pyrimethamine) مشکل جدی بوده و در نواحی جنوب شرقی آسیا تنها داروی ضد malaria م مؤثر آرته میزینین (artemisinin) (یا یکی از مشتقات آن می‌باشد. *P. vivax* نیز یکی از عوامل ایجادکننده بیماری malaria بوده که معمولاً

تحمل می‌باشد (۱).

۱۰۰۰۰ نفر در سال می‌شود. دیسانتری آمیبی در اثر عفونت حاصل از *Entamoeba histolytica* به وجود آمده و اگر درمان نشود، ممکن است باعث عوارض خطرناکی مانند آبسه یا ورم چرکی کبد گردد. حدود ۴۲ میلیون مورد از این بیماری و حدود ۷۵۰۰۰ مرگ و میر در سال در اثر ابتلا به آن حاصل می‌شود. هر دو نوع بیماری با مصرف مترونیدازول (metronidazole) قابل درمان است. داروی مذبور به طور ضعیفی توسط بیماران قابل تحمل می‌باشد (۱).

شیوه‌های عمل ترکیبات طبیعی بر ضد تک یاخته

مؤثر بودن هر رژیم شیمی درمانی بستگی به مقدار مناسب درمانی آن دارد یعنی دارو باید انگل را از بین برده و یا آن را مهار کند و از طرفی فاقد سمیت بوده و یا اثر سمی کمی بر روی میزبان داشته باشد. گرچه تا به حال نشان داده‌اند که تعداد زیادی از فرآورده‌های طبیعی باعث مهار رشد یک و یا بیش از یک گونه از تک یاخته‌ها می‌شود اما تعداد انگشت شماری از آنها به طور انتخابی برای انگل سمی هستند. ویژگی اثر یک دارو بستگی به تفاوت‌های موجود در بیوشیمی انگل و میزبان دارد به این معنی که دارو روی هدف بیوشیمیایی موجود در انگل وارد عمل گردیده در حالی که این هدف در میزبان وجود نداشته و یا به طور برجسته‌ای با هدف موجود در انگل متفاوت است. این نظریه در مورد اثر کلروکین (chloroquine) به خوبی تفسیر شده است. اگرچه کلروکین یک ترکیب ضد مalariaی صناعی بوده و با الگو گرفتن از ساختمان شیمیایی کینین (که یک ترکیب طبیعی

لیشمانيوز

تعداد مبتلایان به لیشمانيوز در حال حاضر بر سراسر جهان بیش از ۲۰ میلیون نفر می‌باشد. عامل این بیماری گونه‌های مختلف لیشمانيایا بوده که توسط مگس خاکی ماده گونه‌های *Phlebotomus* به انسان منتقل می‌گردد. در آمریکای جنوبی لیشمانيوز جلدی (آلودگی با پوست و دیواره‌های مخاطی) توسط *L. mexicana* و *L. braziliensis* به وجود آمده، در حالی که در دنیای قدیم (اروپا و آسیا) عاملهای بیماری مذبور *L. tropica* و *L. major* می‌باشند. فرم دیگر لیشمانيوز که لیشمانيوز احشایی یا *L. donovani* (Kalaazar) نام دارد توسط کالا آزار ایجاد گردیده و به سیستم رتیکولواوندوتیال بدن آسیب می‌رساند. اگر این بیماری درمان نشود به سرعت باعث مرگ بیمار می‌گردد. بیمارانی که پاسخ ایمنی آنها تضعیف شده است (برای نمونه مبتلایان به ایدز) در برابر آلودگی با *L. infantum* در کشورهای مدیترانه‌ای مستعد می‌باشند. داروهای آنتیمواندار، دی‌آمیدین‌ها و آمفوتريسین B جهت درمان اشکال حاد بیماری لیشمانيوز مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱).

اسهال

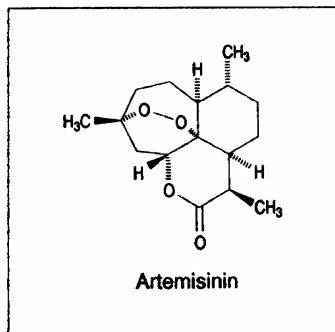
اسهال اغلب در نتیجه عفونتهای به وجود آمده در دستگاه معدی روده‌ای حاصل می‌گردد. ژیاردیازیس توسط *Giardia lamblia* ایجاد گردیده و تصور آن می‌رود که سالانه ۲۰۰ میلیون نفر را مبتلای نموده و باعث مرگ حدود

به عنوان هدفهای بیوشیمیایی با دوام و مناسبی استفاده به عمل آورد. در حال حاضر، شیوه عمل بسیاری از فرآوردهای طبیعی که دارای فعالیت ضد تک یاخته‌ای می‌باشند، نامعلوم است و بعید نیست که برخی از این ترکیبات روی اهداف بیوشیمیایی بی‌همتا و ویژه‌ای که در تک یاخته‌ها وجود دارند، وارد عمل می‌شوند (۱).

داروهای مورد استفاده در طب سنتی علیه تک یاخته‌ها

۱- آرته میزینین (کینگائوسو)

آرته میزینین (artemisinin) سزکوئیترین لاكتونی است که حاوی قسمت آندوپراکسید بوده و به عنوان ترکیب فعال از



برگها و سرشاخه‌های گلدار گیاه چینی (Asteraceae) (از خانواده *Artemisia annua* L.) جدا شده است. گیاه مزبور بیش از هزار سال پیش در طب سنتی چین جهت درمان مalaria مورد استفاده قرار گرفته است. در حال حاضر آرته میزینین و مشتقان ساده آن در چین جهت درمان بیش از ۱/۵ میلیون بیمار مبتلا به مalaria به خصوص مalaria مغزی مورد

است) تهیه گردیده است. انگل مalaria اسیدهای آمینه مورد نیاز خود را از هموگلوبین موجود در گلبولهای قرمز خون که در داخل آن رشد می‌کنند طی یک فرآیند هضمی به دست آورده و بنابراین هسته هم (haem) را به جا می‌گذارد اما چون هم برای پلاسموڈیوم سمی است بنابراین سمیت آن توسط آنزیم هم پلیمراز موجود در انگل از بین می‌رود. اخیراً بیان گردیده است که کلروکین آنزیم هم پلیمراز را مهار کرده و ظاهرآ خاصیت ضد مalaria ای این به علت مهار آنزیم مزبور می‌باشد. به عبارت دیگر، هدف بیوشیمیایی کلروکین آنزیم هم پلیمراز است. از طرفی، آنزیم مذکور در سلولهای پستانداران وجود ندارد بنابراین کلروکین به عنوان داروی انتخابی به شمار می‌آید. علاوه بر آن، چون کلروکین یک ملکول قلیایی می‌باشد، در واکوئل غذایی اسیدی انگل تجمع یافته که این عمل در انتخابی شدن اثر کلروکین نیز نقش دارد. با توجه به تشابه‌های موجود بین ساختهای شیمیایی کلروکین و کینین، احتمال آن می‌رود که هر دو دارای شیوه‌های اثر مشابهی باشند اما در عمل اثر آنها یکسان نبوده زیرا کینین اغلب بر ضد نژادهای *P.falciparum* که نسبت به کلروکین مقاوم است موثر می‌باشد. تفاوت‌های عمدی بین متابولیسم سلولهای پستانداران و متابولیسم برخی دیگر از گونه‌های تک یاخته بیماریزا نیز مشاهده گردیده است. برای نمونه گلیکولیز در گونه‌های تریپانوزومa Trypanosoma (در اندامکی به نام گلیکوزوم glycosome) انجام گرفته در حالی که این عمل در تمام ارگانیسمهای دیگر در سیتوزول (cytosol) انجام می‌پذیرد. از مسیرهای غیر معمول یافت شده در گلیکوزوم ممکن است

تهیه می‌شوند و به عنوان داروهای درمان کننده مalaria در تعدادی از کشورها مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱).

۲- بربرین

آلکالوئید بربرین (که معمولاً در گیاهان خانواده Menispermaceae یافت می‌شود) به صورت *in vitro* دارای فعالیت قوی بر ضد *P. falciparum* بوده اما هنگامی که به صورت *in vivo* بر ضد *P. berghei* در موش مورد آزمایش قرار گرفت غیرفعال بود. اخیراً نشان داده‌اند که بربرین بر ضد *malaria* در موش آلوده شده به *P. chabaudi* فعال می‌باشد. از این بررسی‌ها چنین نتیجه‌گیری می‌شود که مدل *P. berghei* همیشه مناسب نیست. بربرین به صورت بالینی جهت درمان لیشمانیوز پوستی مورد استفاده قرار گرفته و نشان داده شده است که آماتستیگوت (amastigote) (مرحله لیشمانیایی یا فرم لیشمانیایی) انگل *L. major* در ماقروفاژهای را از بین می‌برد اما در مدل‌های حیوانی لیشمانیوز پوستی کمتر مؤثر بوده است. در مورد *E.histolytica* گزارش شده است که بربرین در درمان آمیبیاز روده‌ای در موش مؤثر است اما به صورت *in vitro* دارای اثر ناچیزی بر روی انگل مذبور می‌باشد (۱،۲).

۳- امتنین

امتنین که یکی از آلکالوئیدهای نوع ایزوکینولی می‌باشد در نتیجه تحقیق بر روی گیاه *Cephalis ipecacuanha* کشف گردیده است. گیاه مذبور توسط سرخ پوستان آمریکای جنوبی به عنوان درمان اختصاصی دیسانتری

استفاده قرار می‌گیرد. شبیه عمل احتمالی آرته میزینین بر ضد پلاسمودیوم ظاهرآ شامل در هم کنش آن با آهن موجود در قسمت هم (haem) حاصل از هضم شدن هموگلوبین توسط انگل می‌باشد (۱،۲،۳).

آرته میزینین صناعی از لحاظ قیمت با فرآورده طبیعی آن قابل رقابت نیست و از این رو کشت گیاه *A.annua* در سراسر جهان مورد توجه قرار گرفته است. مقدار تولید آرته میزینین ۵/۰ درصد وزن گیاه بوده در حالی که اسید آرته میزینیک ممکن است به مقدار حدود ۲/۵ درصد در گیاه تولید شود. بنابراین اسید آرته میزینیک منبع دیگری جهت تولید آرته میزینین محسوب می‌گردد از آنجایی که آرته میزینین خاصیت لیبوفیلیک دارد، بنابراین داروی ایده‌آلی نبوده و پس از احیای گروه کربوئیل حلقة لاکتون آن و بدست آوردن دی هیدروآرته میزینین، تعدادی از مشتقات اتری (برای نمونه آرتهمتر artemether یا آرته اتر arteether) و استری (برای نمونه آرته سونات sodium artesunate، همی سوکسینات، آرته لینات سدیم sodium artelinate) تهیه گردیده است. آرته میزینین، آرتهمتر و آرته اتر را می‌توان به صورت تزریقات روغنی یا به صورت شیاف تجویز نمود در حالی که املاح سدیم محلول در آب آنها به صورت خوراکی یا از راه تزریقی تجویز می‌شوند. در بررسی‌های بالینی اخیر که بر روی آرتهمتر به شکل شیاف انجام گرفته است مشخص گردیده که این دارو در جنوب شرقی آسیا جهت درمان کودکان مبتلا به *P.falciparum* که به داروهای مختلف مقاوم بوده مؤثر است. آرته میزینین و مشتقات آن در چین

۱- ترپنوبیدها

منوترپنوبیدها

منوترپنوبید اسپیناتول (espinatol) از پوست یک گیاه متعلق به بولیوی به نام (*Oxandra espinata*) (از خانواده *Annonaceae*) جدا شده است. این ترکیب بر ضد نژادهای مختلف پروماستیگوتها (Promastigotes) لیشمانیا (Leishmania) و اپی ماستیگوتها (Trypanosoma) مؤثر می باشد (۱).

سزکوبی ترپنوبیدها

علاوه بر آرته میزینین تعدادی از سزکوبی ترپنها نیز دارای فعالیت ضد پیش زیان می باشند. سزکوبی ترپنوبیدهای اندوپراکسیدی اینگزاوسو A و C (Yingzhao A and C) که از گیاه چینی (*Artabotrys unciatus*) (از خانواده *Annonaceae*) به دست آمده اند دارای فعالیت ضد پلاسمودیوم می باشند. سزکوبی ترپن لاکتونی به نام پارت نین (parthenin) که دارای قسمت اندوپراکسیدی (parthenin) نمی باشد دارای فعالیت بر ضد *P. falciparum* و *E. histolytica* به صورت *in vivo* بوده اما فعالیت آن در مقایسه با آرته میزینین به طور قابل توجهی کمتر است. تعدادی از مشتقان نیمه صناعی پارت نین تا به حال تهیه گردیده است. این ترکیبات فعالیتهای متفاوتی بر ضد *P. falciparum* به صورت *in vitro* داشته و نشان داده اند که قسمتهای فعال آنها متین خارج از حلقه لاکتونی و حلقه سیکلوبپتنا نون A می باشند. گیاه (*Centipeda minima*) (از خانواده *Compositae*) در طب سنتی چینی جهت درمان مalaria و آمیبیاز استفاده می شده است. این گیاه سزکوبی ترپن

استفاده می شده است. امتنین جهت درمان آمیبیاز روده ای و کبدی بسیار مؤثر بوده اما کامل اسماست. ترکیب بسیار مشابه آن که دهیدرو امتنین نام دارد از سمیت کمتری برخوردار بوده که احتمالاً به علت دفع آن از بدن با سرعتی بیشتر از دفع امتنین می باشد (۲،۳).

۲- آکالوپیدهای استروپیدی کورچی

در هندوستان پوست گیاه (*Holarrhena pubescens*) تحت عنوان پوست کورچی (Kurchi) از مدتها پیش به عنوان ضد دیسانتری مورد استفاده قرار گرفته و فعالیت آن مرهون وجود آکالوپیدهای استروپیدی در آن می باشد. نشان داده اند که تعداد انگشت شماری از این ترکیبات از جمله آکالوپید عمده ای به نام کونسین (conessine) (دارای فعالیتی *in vitro* بر ضد انگل *E.histolytica* به صورت E.histolytica می باشدند (۱).

امکان استفاده از گیاهان جهت تهیه

ترکیبات ضد تک یاخته ای جدید

طیف وسیعی از فرا آورده های طبیعی حاصل از گیاهان عالی دارای فعالیت ضد تک یاخته ای هستند. بسیاری از این ترکیبات از گیاهانی جداسازی شده اند که در طب سنتی جهت درمان بیماریهای به وجود آمده توسط تک یاخته ها مورد استفاده قرار می گیرند. اغلب این تحقیقات در مرحله آزمایشی اولیه بوده و نمونه هایی که بیانگر امکان استفاده از گیاهان جهت کشف داروهای ضد تک یاخته ای می باشند در گزارش زیر ارایه شده اند (۱،۲):

دست آمده و به صورت *in vitro* به ترتیب بر ضد آماتستیگوت‌های *T. cruzi* و *P. falciparum* فعال می‌باشد. اسید اورسولیک (ursolic acid) یکی از ترکیبات فعال گیاه *Jacaranda copaica* بوده و نشان داده شده است که بر ضد آماتستیگوت‌های *L. amazonensis* فعال می‌باشد. گیاه مذکور در *B. taccalonolides A, B, C* کشور گویان یافت می‌شود. تاکالونولیدهای *A, B* و *C* که از یک گیاه طبی چینی به نام *Tacca plantaginea* جداسازی شده‌اند بر ضد *P. berghei* در موش فعال می‌باشد (۱).

کواسی نوییدها

کواسی نوییدها (quassinooids) از پیشتنازهای تری‌ترپن‌نوییدی در گیاهان تولید می‌شوند. این ترکیبات تلخ بوده و در گونه‌های خانواده سیماروباسه (Simaroubaceae) یافت می‌شوند. سیماروباسه یکی از خانواده‌های گیاهی است که فعالیت ضد پلاسمودیومی گونه‌های آن در اواخر دهه ۱۹۴۰ با استفاده از مalarیای مرغان مورد بررسی قرار گرفته است. فعالیت بیش از ۴۰ کواسی نویید بر ضد *P. falciparum* in vitro مورد بررسی قرار گرفته و تعداد ده تای آنها دارای مقادیر IC_{50} کمتر از ۰/۰۲ میکروگرم / میلی لیتر می‌باشند (IC_{50} کلروکن دی فسفات در شرایط آزمایشی مشابه برابر ۰/۲۱ میکروگرم / میلی لیتر است). فعالترین کواسی نوییدها بر ضد پلاسمودیوم ترکیبات پنج حلقه‌ای حاوی یک حلقه لاکتون و یک پل متیلن-اکسیژن که کربن-۸ را به کربن-۱۲ (برای نمونه در ترکیب بروزاتول (brusatol) یا به کربن-۱۱ (برای نمونه در ترکیب ایلانتی فون (ailanthinone) وصل می‌کند. کواسی

لاکتونی به نام بره ویلين (brevilin A) به عنوان ترکیب فعال تولید می‌نماید که از طریق فرآکسینه کردن عصاره‌ها با استفاده از روش زیست آزمون جدا شده است. داروی سنتی متعلق به بولیوی به نام *Munozia maronii* نیز حاوی یک سزکوبی ترپن لاکتون به نام دهیدروزالوزانین (dehydrozaluzanin) بوده که بر ضد پروماستیگوت‌های لیشمانیا و اپی‌ماستیگوت‌های تریپیانوزوما به صورت *in vitro* فعال می‌باشد. مشاهده شده است که شمپانزه‌های وحشی در تانزانیا ساقه‌های جوان گیاه *Vernonia amygdalina* را در هنگام بیمار شدن می‌جوند و عصاره حاصل از آنها را می‌مکند. تعدادی از سزکوبی ترپن لاکتونهای دیگر مثل ورنودالین (Vernodalin) بر ضد *P. falciparum* و *L. infantum* به صورت *in vitro* فعال می‌باشد (۱).

دی‌ترپن‌نوییدها

تعدادی از دی‌ترپن‌نوییدها دارای فعالیت ضد پلاسمودیوم به صورت *in vitro* می‌باشد مثل تاکسول که از سرخدار برگ کوچک به دست می‌آید. تاکسول بر ضد *T. cruzi* نیز فعال است. ترکیب $O-12-O-12$ -ترادکانویل فوربول-۱۲-استات که از گونه‌های *Euphorbia* به دست می‌آید بر ضد پروماستیگوت‌ها و آماتستیگوت‌های *L. amazonensis* فعال می‌باشد (۱).

تری‌ترپن‌نوییدها

تین ژنون (tingenone) و پریستیمرین (pristimerin) تری‌ترپن‌نوییدهایی هستند که از گونه‌های خانواده سلاستراسه (Celastraceae) به

طب سنتی جهت درمان مalaria متعلق به خانواده منیس پرماسه (*Menispermaceae*) بوده و برخی از ترکیبات فعال آنها که تا به حال شناخته شده‌اند از نوع آلالکالوییدهای BBIQ هستند مانند فایین تین (phaeanthine) و تتراندرین (tetrandrine) از تعداد ۲۴ آلالکالویید BBIQ که از *in vitro* بابت فعالیت ضد پلاسمودیوم به صورت مورد بررسی قرار گرفته‌اند، تای آنها دارای مقادیر IC_{50} کمتر از یک میکرومول بر ضد *P. falciparum* مقاوم به داروهای مختلف بوده است. دی‌فسفات کلروکین در شرایط آزمایش مشابهی دارای مقدار IC_{50} معادل ۰/۲ میکرومول می‌باشد. فعالیت تتراندرین (tetrandrine) و انسانتیومر آن فایین تین بر ضد نژادهای *P. falciparum* مقاوم به کلروکین در مقایسه با فعالیت این دو ترکیب بر ضد نژادهای حساس به کلروکین بیشتر می‌باشد. گزارش شده است که برخی از آلالکالوییدهای BBIQ می‌توانند مقاومت *P. falciparam* را نسبت به کلروکین معکوس نمایند و از طرفی فعالیت ضد پلاسمودیومی ترکیب آرته میزینین را تقویت می‌کنند. فعالیت برخی از آلالکالوییدهای BBIQ بر ضد گونه‌های لیشمانيا بسیار زیاد است (۱).

آلالکالوییدهای نفتیل ایزوکینولین

تعدادی از آلالکالوییدهای نفتیل ایزوکینولین از گیاه *Triphyophyllum peltatum* (از خانواده *Ancistrocladaceae* و گونه‌های *Dionophyllaceae* (از خانواده *Ancistrocladaceae*) که در طب سنتی جهت درمان مalaria به کار برده می‌شوند تا به حال جداسازی شده است. دیونکوپلتین A (dioncopeltine) و دیونکوفیلین B دو نمونه از

نوییدهای بسیار فعال برای موش سمی بوده اما فعالیت آنها بر ضد *P. berghei* در این حیوان مشخص گردیده است. برخی از کواسی نوییدهای مهار کننده‌های قوی سنتز پروتئین در *P. falciparum* بوده و این پدیده علت خاصیت ضد پلاسمودیومی آنها شناخته شده است. سنتز آنالوگهای کواسی نوییدهای انجام تغییرات شیمیایی روی ملکول کواسین (quassin) غیر فعال به منظور کاهش سمیت و بهبودی عمل ضد پلاسمودیومی آنها موضوعات فعلی تحقیقات می‌باشد. برخی از کواسی نوییدهای ضد گونه‌های دیگر تک یاخته مثل *E. histolytica*, *L. donovani* و *T. gondii*, *G. intestinalis* فعال می‌باشند (۱).

لیمونوییدها

خانواده ملیاسه (*Meliaceae*) که ارتباط نزدیکی با خانواده سیماروباسه دارد همچنین تولید ترکیبات شیمیایی ترپنوفیدی تلخ مشابهی به نام لیمونوییدها می‌نماید. درخت *neem* که نام علمی آن *Azadirachta indica* می‌باشد حاوی ترکیبات لیمونوییدی بوده و به طور گسترده‌ای به عنوان گیاه ضد مalaria در تعدادی از کشورهای آسیایی به کار برده می‌شود. لیمونوییدهای متعددی (برای نمونه گدونین *gedunin*) بر ضد *P. falciparum* به صورت *in vitro* فعال بوده اما فعالیت این لیمونوییدها به اندازه فعالیت کواسی نوییدهای نمی‌باشد (۱).

۲- آلالکالوییدها

آلالکالوییدهای بیس بنزیل ایزوکینولین *Bisbenzylisoquinoline (BBIQ)*

تعدادی از گونه‌های گیاهی مورد استفاده در

صورت *in vitro* می‌باشد. گرچه گیاه مزبور در کانا جهت درمان مalaria به کار برده می‌شود اما تابه حال خاصیت ضدپلاسمودیومی برجسته‌ای از آن در موش آلوه شده با *P. berghei* مشاهده نگردیده است (۱).

۳-کینونها بنزوکینونها

جاکارانون (Jacaranone) که از گونه‌های طبی جنس *Jacaranda* استخراج می‌شود بر ضد پروماستیگوتهای *L. amazonensis* فعال بوده اما برای ماکروفاژها سمی می‌باشد لازم به ذکر است که گونه‌های جنس *Jacaranda* در گویان یافت می‌شوند.

نفتوكینونها

ترکیبات پلومباجین (plumbagin) و ۲، ۳-و ۸-بی‌پلومباجین می‌توانند از یونهای به وجود آمده توسط عفوتنهای لیشمانیایی در موش را کاهش دهند. ترکیبات مزبور از گیاهی به نام *Euphorbiaceae* (*Pera benensis*) که در بولیوی رشد می‌کند جداسازی شده‌اند. همچنین پلومباجین و نفتوكینونها وابسته به آن *E. histolytica*, *P. falciparum* و *T. brucei* همچنین بر ضد *L. donovani* فعال می‌باشند (۱).

۴-فلاؤنوبیدها و چالکونها

کاستی‌سین (casticin) و اوپاتورین (eupatorin) فلاؤنوبیدهایی هستند که از گیاه *Artemisia annua* جدا شده و دارای مقادیر IC_{50} معادل 10^{-5} مول بر ضد *P. falciparum* به صورت *in vitro* می‌باشند. فعالیت این

آلکالوئیدهای ضدپلاسمودیوم هستند که تابه حال استخراج گردیده‌اند. مطالعات بررسی ارتباط ساختمان شیمیایی و فعالیت نشان داده است که ترکیبات ضدپلاسمودیوم دارای آرایش فضایی R در محل کربن شماره ۲ و یک گروه آمینی نوع دوم بوده اما قادر استخلاف اکسیژنی در محل کربن شماره ۶ هستند (۱).

آلکالوئیدهای ایندول

گونه‌های *alstonia* (از خانواده آپوسیناسه Apocynaceae) در طب سنتی به علت مؤثر بودن بر ضد مalaria شهرت زیادی دارند. خاصیت ضد پلاسمودیومی گیاه مالزیایی *Alstonia angustifolia* به علت آلکالوئیدهای ایندول دیمری مانند ویلاستونین (villastonine) و ماکروکارپامین (macrocarpamine) می‌باشد. آلکالوئیدهای ایندولی که از لحاظ بیوستنز با امتیاز ارتباط دارند در برگهای برخی از گونه‌های *Cinchona* و *Strychnos* (برای نمونه به ترتیب آلکالوئیدهای *cinchophylline* و نوع سینکوفیلین usambarensine) تولید می‌گردند. آلالکالوئید ۲ و ۴-دی‌هیدرواوسامبارنسین بر ضد *P. falciparum* به صورت IC_{50} آن معادل $0.22 \mu M$ میکرومول است (۱). آلالکالوئیدهای متعدد بسیار مرتبط می‌باشد) و آلالکالوئیدهای متعدد بسیار مرتبط به آن دارای اثر انتخابی بر ضد تک یاخته‌ای ویژه‌ای بوده اما بر ضد تک یاخته‌های دیگر اثر ندارند (۱).

کریپتولین (cryptolepine) آلالکالوئیدی است از نوع ایندول کینولین بوده که از گیاه *Cryptolepis sanguinolenta* به دست می‌آید و دارای اثر برجسته‌ای بر ضد *P. falciparum* به

است که یک سوم این گونه‌ها فعالیت شدیدی دارند. فعالترین گیاهان *Cissampelos mucronata*, *Salacia madagascariensis*, *Maytenus senegalensis* و *Zanthoxylum* بودند. تحقیقات بیشتری بر روی این گیاهان انجام گرفته و بررسی‌های بالینی گوناگونی طراحی شده است (۱).

نتیجه‌گیری

داروهای جدید جهت درمان بیماری‌های حاصل از تک یاخته‌ها مورد نیاز بوده و تاکنون ترکیبات مفیدی به نامهای کینین و امتنین و آرتنه میزینین از گیاهان تهیه گردیده‌اند. روش‌های اصلاح شده بررسی فعالیت ضد تک یاخته‌ها در سالهای اخیر توسعه یافته است. فراکسینه کردن عصاره‌های گیاهان مورد استفاده در طب سنتی بر پایه زیست آزمون انجام می‌پذیرد. یک سری از ترکیبات فعالی که نماینده گستره وسیعی از فراآورده‌های طبیعی هستند، جداسازی شده و برخی از آنها ممکن است پایه و اساس تهیه داروهای ضد تک یاخته‌ای جدید را تشکیل دهند.

منابع:

1. Evans WC. Trease and Evans Pharmacognosy. 14th ed. London: WB Saunders; 1996: 426 - 433.
2. Robbers JE. Speedie MK. Tyler VE. Pharmacognosy and Pharmacobiototechnology. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1996: 86.
3. Reynolds JEF. Martindale The Extra Pharmacopoeia. 31st ed. London: Jarrold Printing; 1996: 461, 474, 618.
4. Wright CW. Phillipson JD. Natural Products and the development of selective antiprotozoal drugs. Phytother Res. 1990; 4: 127 - 139.

فلاؤنوبیدها به اندازه فعالیت آرتنه میزینین نبوده زیرا مقدار IC_{50} آرتنه میزینین در شرایط آزمایشی مشابه $3/2 \times 10^{-8}$ مول می‌باشد. کاستی سین و برخی از فلامونوبیدهای مشابه آن می‌توانند عمل آرتنه میزینین را بر ضد *P. falciparum* به صورت *in vitro* با غلظتها لایی که کمتر از غلظتها مورد نیاز برای نمایش دادن فعالیت ضد پلاسموویدیوم می‌باشد تقویت کنند. ترکیب چالکونی اووراتین (uvaretin) که از گونه‌های *Uvaria* (از خانواده Annonaceae) به دست می‌آید بر ضد *P. falciparum* به صورت *in vitro* فعال است. ترکیب خیلی فعال و مسؤول خاصیت ضد لیشمایی ای ریشه شیرین بیان چینی یک ترکیب چالکونی می‌باشد (۱).

تحقیقات جهانی گسترش و قابل توجهی بر روی فرآورده‌های طبیعی جهت یافتن ترکیبات شیمیایی جدید که با شیوه‌هایی نوین بر ضد عفونتها بوجود آمده توسط تک یاخته‌ها عمل می‌کنند وجود دارد. این گونه مطالعات نیاز به همکاری‌های همه جانبه و بین‌المللی دارد. نمونه‌ای از این همکاری‌ها Swiss Tropical Institute را انجام می‌دهد. انسستیوی مزبور هماهنگی‌های لازم را جهت اجرای پروژه‌ای تحت عنوان Kilombero Malaria انجام می‌دهد. در این پروژه فعالیت بیولوژیک گیاهان طبی تانزانیا مورد بررسی قرار می‌گیرد. انسستیوی مذکور با دانشگاه‌های Dar-es-Salaam و Freiburg در جمع آوری گیاهان که بر پایه دانستنی‌های ملی انتخاب می‌شوند، همکاری می‌نماید. تعداد ۴۳ گونه از گیاهان عالی که متعلق به ۲۵ خانواده مختلف هستند از بابت فعالیت ضد پلاسموویدیوم مورد بررسی قرار گرفته و مشخص گردیده