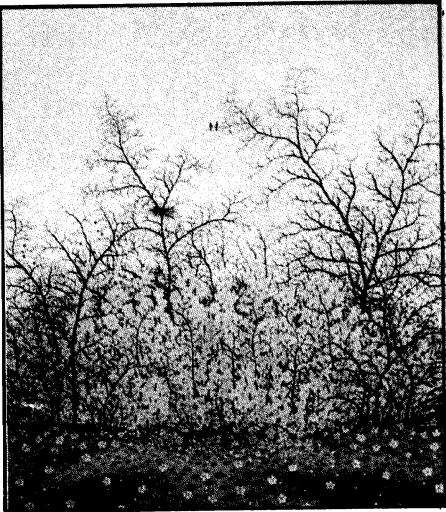


معماری گیاهی جدیدی از آکالوپتدها



دکتر زهرا محمودی
دستیار گروه فارماکوگنوزی دانشکده داروسازی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

حاضر متأسفانه بیماریهای سیستم ایمنی، AIDS، سرطان، بیماریهای ویروسی و غیره هنوز مهلک و خطرناک هستند و راه علاج قطعی آنها در دست نیست. مواد طبیعی با ساختمانهای متنوع و اثرات جالب خود، اهمیت خاصی در راه مبارزه علیه بیماریها دارند. گیاهان که از منابع مهم طبیعی میباشند و از سالهای دور مورد استفاده بشر بودهاند، دارای اسرار بیشماری هستند که کشف هر یک از این اسرار و یافتن مولکولهای معجزه گر گامی در راه ریشه کن ساختن

حفظ سلامتی، پیشگیری و درمان بیماریها با استفاده از روشهای مختلف و به کمک مواد گوناگون انجام میگیرد. تقریباً تا قبل از قرن نوزدهم استفاده از منابع طبیعی مخصوصاً گیاهان داروئی، اساس روشهای درمانی و بهداشتی را تشکیل می داد. امروزه این امر توسط هزاران ترکیب شیمیایی با خواص و اثرات مختلف انجام میگیرد. نقش مواد صناعی در طب جدید، بهبود وضعیت بهداشتی و ریشه کن ساختن بیماریهای خطرناک کاملاً روشن است، اما در حال

بیماریها است.

امروزه مورانولین را بیشتر به نام Deoxynojirimycin یا به اختصار DNJ می‌شناسند. زیرا این ترکیب که برای محققین مذکور ناشناخته بود قبلاً توسط محققین ژاپنی دیگری در ۱۹۶۰ از nojirimycin ساخته شده بود.

nojirimycin یک ترکیب مقلد گلوکز است که بطور طبیعی در گونه‌ای از استرپتومیسس‌ها یافت می‌شود.

کمی بعد پژوهشگران بلژیکی و محققین باغ‌های گیاه‌شناسی Kew، دو ترکیب مشابه بنام‌های DMDP و DMJ در دانه‌های گرمسیری یافتند. تحقیقات ایشان در این مورد بود که چگونه گیاهان وحشی در مقابل حیوانات شکارچی از خود محافظت می‌کنند و توسط آنها خورده نمی‌شوند. براساس تحقیقات این گروه مورانولین، DMDP و DMJ به ترتیب شبیه گلوکز، فروکتوز و مانوز هستند و فقط تفاوت آنها در جایگزین شدن اتم نیتروژن بجای اکسیژن در این ترکیبات می‌باشد. (شکل ۲)

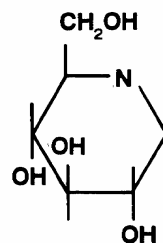
در طبیعت، اگر حیوانی از گیاهان حاوی این مواد تغذیه کند، این ترکیبات وارد واکنشهای آنزیمی شده بجای قند مورد مصرف آنزیم‌ها قرار گرفته و آنزیم‌ها را غیرفعال می‌کنند. به علت عوارض ناشی از وقفه چنین واکنشهایی، حیوانات از خوردن این گیاهان اجتناب می‌کنند. اجسام فوق قادر به ایجاد وقفه در عمل آنزیم گلیکوزیداز حشرات و پستانداران هستند. تاکنون از این نوع ترکیبات نیتروژن‌دار، ۲۰ جسم از گیاهان و میکروب‌ها جدا شده است که می‌توانند عمل آنزیمهایی را که زنجیره قندها را می‌شکنند وقفه دهند. بیوشیمیست‌ها این مواد را آلکالوئیدهای قندی Sugar-shaped نامیده‌اند.

اولین سری آلکالوئیدهای جدا شده از منابع طبیعی دارای اثرات فارماکولوژیک بارزی بودند که

در نقاط مختلف جهان به منظور بررسی خواص گیاهان، تحقیقات وسیعی روی آنها انجام می‌گیرد. یکی از خواص جالبی که اخیراً مورد توجه محققین قرار گرفته است، اثر پائین آورنده قند خون توسط بعضی از گیاهان می‌باشد. تحقیق در این مورد سبب کشف گروه جدیدی از آلکالوئیدها که دارای اثرات بیولوژیک بسیار جالبی هستند، گردید. در این مقاله آلکالوئیدهای مذکور معرفی می‌شوند.

(۱) - تاریخچه و ساختمان مولکولی

سطح گلوکز خون بطور طبیعی پس از صرف غذا به سرعت بالا می‌رود. نوشیدن عصاره ریشه بعضی از انواع توت‌ها همراه غذا، مانع از افزایش قند خون می‌شود. بدلیل امکان استفاده از چنین عصاره‌ای در افراد مبتلاء به دیابت در سال ۱۹۷۶ یک تیم ژاپنی اقدام به شناسایی ماده موثره این عصاره نمود و نام آنرا با توجه به نام لاتین توت (Morus)، مورانولین نامید. تحقیقات این گروه نشان داد که مورانولین یک مولکول حلقوی ساده نیتروژن‌دار به فرمول زیر است:



(DNJ) Moranoline

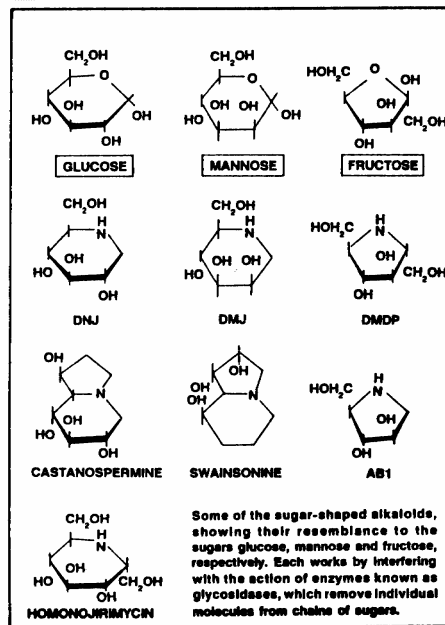
● سطح گلوکز خون بطور طبیعی پس از صرف غذا به سرعت بالا می‌رود. نوشیدن عصاره ریشه بعضی از انواع توت‌ها همراه غذا، مانع از افزایش قند خون می‌شود.

آکالوئیدها از گیاهان بکار رفت ولی از طرف دیگر سبب شد آکالوئیدها قندی که احتمالاً در طبیعت گسترش زیادی داشته و از نظر اکولوژیکی دارای اهمیت می‌باشند تا کنون ناشناخته بمانند، زیرا این گروه از آکالوئیدها به علت داشتن عوامل هیدروفیل در ساختمان حلقوی خود قابل استخراج با کلروفرم نبودند، ضمناً مخفی ماندن اثرات فیزیولوژیک آنها از قبیل اثر پائین آورنده قند خون توسط مورانولین و غیره دلیل دیگری بود که مانع از کشف این آکالوئیدها گردید.

از سالهای دهه ۱۹۷۰ به بعد با استفاده از روشهای کروماتوگرافی مبادله یون، به سرعت آکالوئیدهای قندی یکی بعد از دیگری در نقاط مختلف جهان

سرآغاز آنها مورفین در اوائل قرن نوزدهم بدست آمد. با گسترش مطالعات، محققین دریافتند با افزودن آمونیاک به عصاره آبی گیاهان می‌توان آکالوئیدها را توسط کلروفرم استخراج نمود. این روش به دلیل سرعت زیاد و هزینه کم، مورد توجه بسیار زیاد شیمیست‌ها قرار گرفت و سالها برای استخراج

(شکل ۲)

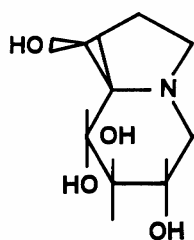


● گیاهان که از منابع مهم طبیعی می‌باشند و از سالهای دور مورد استفاده بشر بوده‌اند، دارای اسرار بیشماری هستند که کشف هر یک از این اسرار و یافتن مولکول‌های معجزه‌گر، گامی در راه ریشه کن ساختن بیماریها است.

(۲)-۱- ساختمان شیمیایی کاستانوسپریمین

Castanospermine

Castanospermine یا به اختصار (CS) آلکالوئیدی است که از دانه‌های یک درخت استرالیایی به نام *Castanospermum australe* بدست آمده است. از نظر وضعیت گروههای هیدروکسیل شبیه فرم پیرانوزگلوکز است:



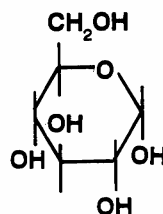
Castanospermine

دانه‌های گیاه فوق، اغلب، توسط اسب و گاو خورده می‌شوند. دانه‌های نارس می‌تواند تحریکات شدید معدی - روده‌ای و یا گاهی مرگ ایجاد کنند. بومیان استرالیایی این دانه‌ها را خیس کرده و سپس بو می‌دهند و به عنوان غذا مصرف می‌کنند.

کشف شدند. در شکل (۲) ساختمان تعدادی از این آلکالوئیدها و شباهت آنها به قندهای گلوکز، مانوز و فروکتوز نشان داده شده است.

(۲) - اثرات بیولوژیک

خواص فارماکولوژیک و اثرات بیولوژیک این آلکالوئیدها اغلب به اثر وقفه دهندگی آنزیمهای گلیکوزیداز مربوط می‌شود، لذا ابتدا این اثرات در *Castanospermine* (CS) به عنوان مثال شرح داده می‌شود، سپس خواص و کاربرد این گروه از آلکالوئیدها با توجه به این اثرات بیان می‌شود.

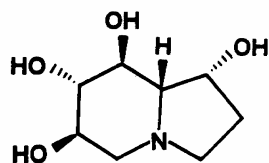


Glucose

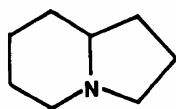
ارغوانی می‌شد. رنگ حاصل دلالت بر آن داشت که ترکیب فوق یا یک اسید آمینه غیر پروتئینی یا یک آلکالوئید است. جسم فوق که با معرف عمومی آلکالوئیدها مانند درازندروف و یدوپلاتینات واکنش نشان نمی‌داد، جدا و خالص شد و ساختمان آن با استفاده از روشهای طیفسنجی 1,6,7,8 tetrahydroxyoctahydroindolizine تعیین شد. شیمی فضائی آن توسط X-ray crystallography تأیید شد و نام Castanospermine برای آن انتخاب گردید. دو آلکالوئید دیگری که دارای این سیستم octahydroindolizine هستند عبارتند از: σ -Coniceine در گیاه *Conium maculatum* و یک

در طی تحقیقاتی که توسط Liza D.Hohenschutz و همکاران در مورد انتشار اسیدهای آمینه غیر پروتئینی در تیره لگومینوز انجام می‌گرفت، ترکیبی در عصاره دانه‌های *C.australe* یافت شد که در کروماتوگرام با افزودن ninhydrin رنگ زرد قهوه‌ای ایجاد می‌کرد و بعد از چند روز

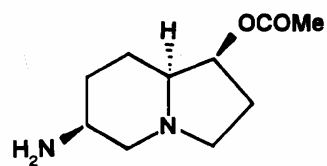
● مطالعه بر روی گیاهان وحشی یا روشهای جدید نتایج سودمندی را در پی خواهد داشت که در آینده نیازمند آن نتایج هستیم.



Castanospermine



σ -coniceine



Slaframine

آلکالوئید آنتی کولینرژیک به نام Slafamine که در قارچ *Rhizoctonia leguminicola* یافت می شود.

(۲)-۲- اثرات بیولوژیک

این اثرات با انجام آزمایشات *in vitro* و *in vivo* و ساختن مشتقات مختلف بررسی شده است.

(۲)-۱- آزمایشات *In vitro*:

این آزمایشات با آنزیمهای دی ساکاریداز حاصل از روده موش (*rat*) انجام گرفته است. برای تعیین قدرت مهار این آنزیمها توسط CS به این ترتیب عمل شده است. ابتدا ترکیبات زیر در هر لوله آزمایش قرار گرفته است:

- آنزیمهای دی ساکاریداز ۱۰۰ میکرولیتر
- ترکیبات دی ساکاریدی (سوکروز، مالتوز، لاکتوز، ایزومالتوز یا ترهالوز) ۱۰۰ میکرولیتر محلول
حاصل ۶/۶ میکرومول یا نشاسته سیب زمینی ۰/۸

میلی گرم.

- CS غلظت های مختلف.

- تنظیم pH برابر ۵/۹

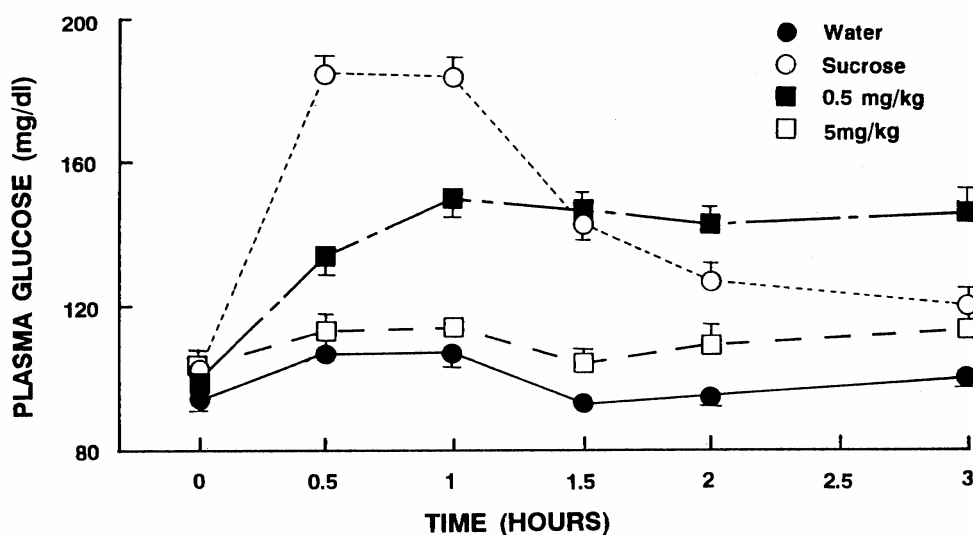
سپس یکسری از لوله های آزمایش را در اتو ۳۷ قرار داده و پس از ۳۰ دقیقه با استفاده از حرارت واکنشها متوقف می شوند. یکسری از لوله ها نیز پس از ۳ دقیقه فوراً با حرارت ۸۰°C غیرفعال می شوند. در مرحله بعد پروتئین های دناتوره توسط سانتریفوژ جدا شده و میزان گلوکز در هر لوله آزمایش توسط گلوکز دهیدروژناز تعیین مقدار می شود. سپس گلوکز تولید شده در غلظت های مختلف CS با لوله های شاهد فاقد CS (بعنوان مهار کننده) مقایسه گردیده است. نتیجه آزمایشات فوق در جدول (۱) مشاهده می شود. بنابراین کاستانوسپرین (CS) یک وقفه دهنده قوی گلیکوهیدرولازهای روده موش است اما روی α -amylase (حاصل از پانکراس خوک) تاثیری ندارد.

جدول (۱) - اثر وقفه دهنده گلیکوهیدرولازها

ENZYME	$I_{50}^{\circ}C(M)$
Sucrase	1.1×10^{-7}
Glucoamylase	3.3×10^{-7}
Lactase	5.7×10^{-7}
Maltase	1.4×10^{-6}
Trehalase	6.0×10^{-6}
Isomaltase	2.0×10^{-5}
a-Amylase	$> 10^{-3}$

IC_{50} 's are expressed as the CS concentration which inhibited each enzyme activity by 50%. They were obtained by visually interpolating a semilog plot of activity versus CS concentration. Substrate concentration was 33 mM sucrose, lactose, maltose, trehalose, or isomaltose for the disaccharidases and 0.4% starch for glucoamylase.

(نمودار ۱)



رفته است. در سری آزمایشات بعدی CS به میزان ۵mg/kg در فواصل زمانی ۱۲، ۴، ۲ یا ۱ ساعت قبل از تجویز سوکروز داده شده است. سپس مانند قبل خونگیری انجام شده است.

در آزمایشات سری سوم ۵mg/kg CS همزمان یا ۴ ساعت قبل از تجویز سوکروز یا ایزومالتوز (به مقدار ۲mg/kg) بکار رفته است. به منظور تعیین اثر CS در موشهای هیپرگلیسمیک در آزمایشات دیگری به یک گروه از موشها ۵۰mg/kg Streptozotisin ۳ روز قبل از آزمایش تزریق شده و در اولین نوبت خونگیری، فوراً گلوکز خون تعیین مقدار شده است. سپس موشها برحسب مقدار گلوکز خون گروه بندی شده اند. بعد در حالیکه تجویز مواد ادامه یافته توسط

۲-۲-۲) In vivo آزمایشات:

این آزمایشات به منظور بررسی تغییر میزان قند خون بعد از مصرف خوراکی کربوهیدراتها و CS بر روی موش انجام گرفته است. به هریک از موشها سوکروز (۲g/kg) سوکروزو CS (۰/۵ یا ۵mg/kg) و یا فقط آب (۱۰ml/kg) بصورت خوراکی تجویز شده است. قبل از تجویز از موشها خونگیری شده و بعد از تجویز در فواصل زمانی ۱/۵، ۱، ۰/۵، ۲ و ۳ ساعت نیز خونگیری انجام می گیرد و گلوکز پلاسما توسط گلوکز دهیدروژناز تعیین مقدار می گردد.

در یک سری آزمایش دیگر بجای سوکروز، گلوکز تجویز شده و CS با غلظت ۵۰mg/kg بکار

سوکروز جلوگیری می‌کند. تجویز مقدار کمتری از CS (۰/۵ mg/kg) سبب می‌شود بعد از نیم ساعت ماکزیمم قند خون ۶۷٪ و بعد از ۱ ساعت ۴۴٪ کاهش یابد و مدت زمان پاسخ را نیز طولانی می‌کند. برخلاف پاسخ فوق که در مقابل سوکروز دیده می‌شود تجویز مقادیر بالای CS (۵۰ mg/kg) اثری روی گلوکز خوراکی ندارد. در مورد موشهایی که استرپتوزوتوسین دریافت کرده بودند مقادیر ۰/۶ تا ۲ mg/kg CS مانع از افزایش قند خون توسط سوکروز می‌شود در حالیکه CS به میزان ۰/۲ mg/kg بی‌اثر است. (نمودار ۲)

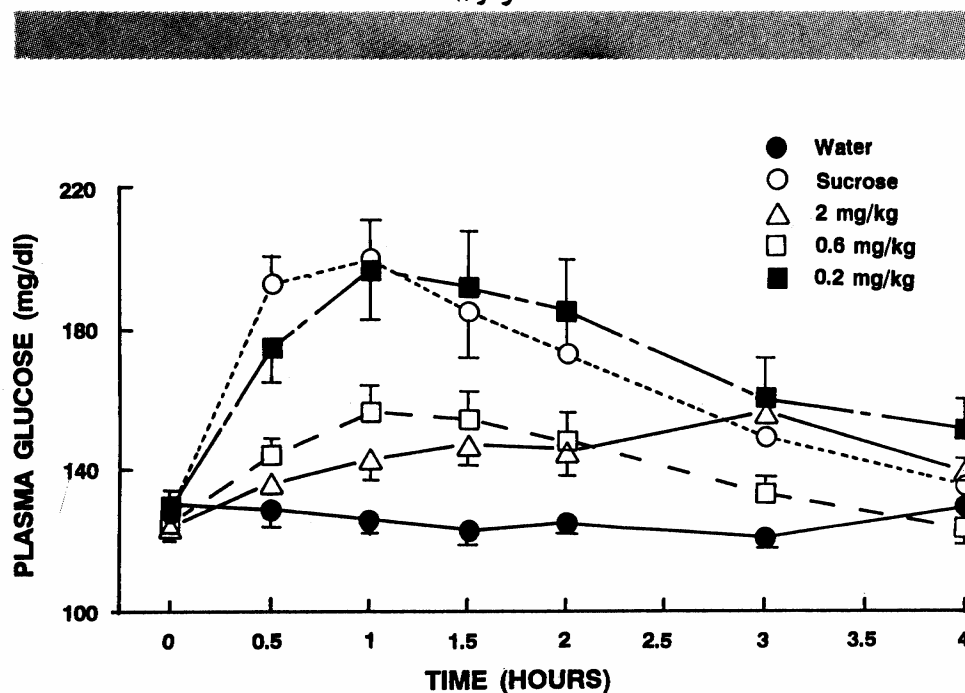
به منظور تعیین طول اثر وقفه‌دهندگی، CS به میزان ۵ mg/kg در زمانهای مختلف تجویز شد. مطابق

هالوتان مختصراً بیهوش شده‌اند. موشهایی که مورد تجویز استرپتوزوتوسین قرار گرفته‌اند به تجویز گلوکز حساسیت کمتری نشان می‌دهند و بیهوشی مختصر ظاهراً سبب کاهش Stress در آنها می‌شود. به هر موش سوکروز (۱g/kg) سوکروز و CS (۲ mg/kg) ، ۰/۶ و ۰/۲ یا فقط آب بصورت خوراکی تجویز شده است. و پس از ۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲ و ۳ ساعت نمونه‌های خون جمع‌آوری شده است.

نتایج بدست آمده نشان می‌دهد CS مانع از افزایش قند خون با تجویز خوراکی سوکروز می‌شود. (نمودار ۱)

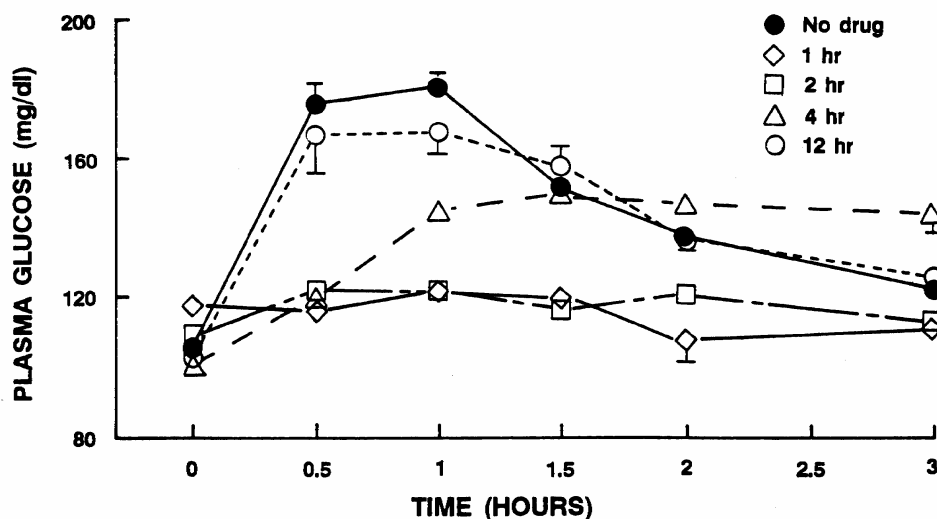
تجویز CS (۵ mg/kg) به همراه سوکروز (۲g/kg) کاملاً از افزایش گلوکز پلاسما در پاسخ به

(نمودار ۲)



نمودار ۳ تجویز CS، ۱ یا ۲ ساعت قبل از تجویز سوکروز کاملاً از افزایش قند خون ممانعت می‌کند، تجویز فوق ۴ ساعت قبل از سوکروز وقفه کامل نمی‌دهد و ۱۲ ساعت قبل از سوکروز تجویز شود دیگر هیچگونه تاثیری در ممانعت از افزایش قند خون نخواهد داشت. (نمودار ۳)

(نمودار ۳)



نسبت به لاکتاز lactase به میزان $\frac{1}{50}$ CS اثر دارند. تا $\frac{1}{14}$ اثر مهار دی ساکاریدازها را نشان می‌دهد. نسبت به $8-\beta$ -glucosyl-CS حدود $\frac{1}{30}$ تا $\frac{1}{57}$ نسبت به $1-\alpha$ -glucosyl-CS اثر ممانعت از فعالیت آنزیم‌های دی ساکاریداز را نشان می‌دهد.

$1-\alpha$ -glc-CS نسبت به CS کمتر اختصاصی است ولی سایر گلوکزیدهای CS اختصاصی تر هستند. $8-\alpha$ -glc-CS و $7-\alpha$ -glc-CS اختصاصاً روی سوکراز اثر دارند و بر علیه lactase و Trehalase

(۲)-۳- اثر بیولوژیک مشتقات صنایع CS

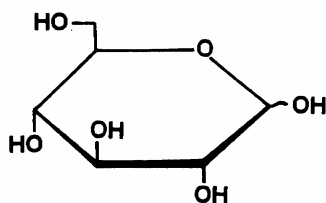
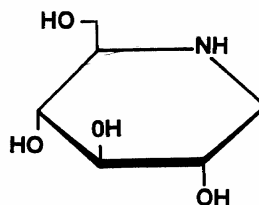
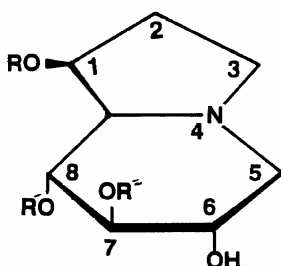
کاستانوسپریمین یک وقفه دهنده غیراختصاصی آنزیمهای دی ساکاریداز است. به منظور یافتن وقفه دهنده‌های قوی و با اثر انتخابی، مشتقات گلوکزیدی مختلفی از کاستانوسپریمین ساخته شد. شکل (۳) و اثر آنها بررسی گردید که نتایج در جداول (۲) و (۳) مشاهده می‌شود.

$8-\alpha$ -glucosyl-CS و $7-\alpha$ -glucosyl-CS تقریباً برابر با CS روی Sucrase اثر وقفه‌دهندگی دارند، اما

اثر ضد ویروسی این ترکیبات نیز مورد بررسی قرار گرفت و مشاهده شد از طریق اختلال در عمل گلیکوزیلاسیون پوشش پروتئینی HIV (Human Immunodeficiency Virus) و اختلال در سنتز gp120 مانع از تکثیر ویروس می شود. برای بالا بردن اثر ضد ویروسی و کاهش سمیت در سلولهای انسانی مشتقاتی که خاصیت لیوفیلیک بیشتری دارند،

فعالیتی ندارند. بطور خلاصه، از طریق گلوکز یلاسیون گروههای هیدروکسیل مشتقاتی ساخته شده است که بطور انتخابی روی آنزیم های دی ساکاریداز عمل می کنند و ویژگی عمل دارند. با مشاهده اثر وقفه دهندگی کاستانوسپریمین روی آنزیم های دی ساکاریداز از جمله گلوکزیداز - d

شکل (۳) - ساختمان CS، گلوکزیدهای CS- و DNJ در مقایسه با گلوکوپیرانوز



Compound	R	R ⁻	R ⁺
CS	H	H	H
1 α -glc-CS	α -glc	H	H
7 α -glc-CS	H	H	α -glc
8 α -glc-CS	H	α -glc	H
8 β -glc-CS	H	β -glc	H

ساخته شد. این ترکیبات مشتقات 6-O-acyl و Leukaemia Virus (MOLV) بررسی گردید. نتایج در جدول (۴) مشاهده می‌شود. Moloney و HIV اثر آنها روی

جدول (۲) - قدرت اثر CS و گلوکزیدهای CS - بر علیه فعالیت دی ساکاریدازهای روده‌ای

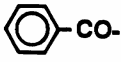
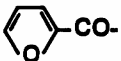
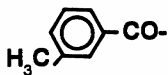
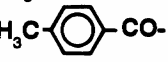
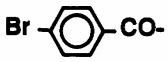
Enzyme activity	CS IC ₅₀ (nM)	Relative IC ₅₀ values of each inhibitor compared to CS				
		CS	1 α -glc-CS	7 α -glc-CS	8 α -glc-CS	8 β -glc-CS
Sucrase	20	1	400	2	1.5	20
Maltase	40	1	750	7.5	5	50
Glucoamylase	50	1	1200	8	4	60
Isomaltase	300	1	200	13	10	33
Lactase	600	1	1500	170	50	67
Trehalase	7000	1	57	>140	>140	140

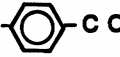
جدول (۳) - گزینش پذیری CS و گلوکزیدهای CS - بر علیه عمل دی ساکاریدازهای روده‌ای

Enzyme activity	Relative IC ₅₀ values for each inhibitor among enzymes				
	CS	1 α -glc-CS	7 α -glc-CS	8 α -glc-CS	8 β -glc-CS
Sucrase	1	1	1	1	1
Maltase	2	3.8	7.5	6.7	5
Glucoamylase	2.5	7.5	10	6.7	7.5
Isomaltase	15	7.5	100	100	25
Lactase	30	110	2500	1000	100
Trehalase	350	50	>25,000	>33,000	2500

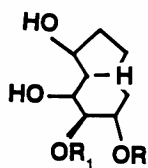
کلاً بنظر می‌رسد اثر ضد ویروسی با اثر مهار آنزیم
 گلوکزیداز - ۱، رابطه مستقیم دارد. بجز در مورد
 MDL 44370 و MDL 29438 که اثر ضعیفی بر علیه
 گلوکزیداز - ۱ او MOLV دارند ولی نسبت به HIV، اثر
 مشابه GS دارند. جذب متفاوت این ترکیبات یا تبدیل
 آنها به متابولیت‌های فعال در داخل سلول احتمالاً
 می‌تواند دلیل تفاوت فوق باشد.
 این مشتقات یک گروه جدیدی از عوامل

جدول ۴- اثر ترکیبات مشابه کاستانوسپرمین بر علیه گلوکزیداز، MOLV و HIV-1

Agent	Structure	IC ₅₀ (μg/ml)		
	R	Glucosidase	MOLV	HIV-1
Castanospermane	H	10.0	1.2	6.5
Analogue				
MDL 28 574	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -CO-	0.7	0.05	0.15
MDL 43 305		10.0	0.1	1.0
MDL 28 653		1.0	0.5	1.0
MDL 29 435		>30	>10.0	7.0
MDL 29 204		2.0	0.5	5.8
MDL 44 370		>30	10.0	0.75
MDL 29 270	H	3.0	1.0	3.4

*In MDL 29 270 R₁ is  - : In all other structures R₁ is H Basic

structure is



ضد ویروسی دارای قدرت درمان افراد مبتلا به HIV هستند. به علاوه افزایش لیپوفیلیته ممکن است اثر آنها را بر علیه HIV در سیستم عصبی مرکزی افزایش دهد.

مشتق 6-O-butynyl با غلظتی بیش از ۲۰۰ میکروگرم در میلی لیتر (۲۰۰۰ برابر غلظت لازم برای مهار HIV) هیچگونه سمیتی برای سلولهای میزبان نداشته است. این ترکیب برای آزمایشات بالینی انتخاب شده است.

(۲) -۳- خواص و کاربرد دارویی آلکالوئیدهای قندی

آلکالوئیدهای ABI ، Swainsonine ، DNJ و alexine مشابه Castanospermine از طریق مهار آنزیمهای گلیکوزیداز عمل می کنند. این آنزیمها مولکولهای قند از قبیل گلوکز، مانوز و گالاکتوز را از انتهای پلیمرهای کوچک قند برمی دارند و به ترتیب گلوکزیداز، مانوزیداز، گالاکتوزیداز و ... نامیده می شوند.

Swainsonine و DNJ گلوکزیدازها را مهار می کنند، Swainsonine و DNJ روی مانوزیدازها اثر می کنند.

توانایی مهار گلیکوزیدازها در بیوستنز گلیکوپروتئینها حائز اهمیت است. زیرا گلیکوپروتئینها در بسیاری از روندهای بیوشیمیایی از قبیل تبدیل سلولهای طبیعی به سلولهای سرطانی دخالت دارند که جزئیات مکانیسم عمل آنها روشن نیست و بیوشیمیستها در پی یافتن نقش گلیکوپروتئینها در این واکنشها به مطالعه زنجیره قند در آنها می پردازند. برای انجام این تحقیقات می بایست ترتیب قرار گرفتن مولکولهای قند را تغییر داد تا مولکول حاصل با مولکولهای طبیعی مورد مقایسه

قرار گیرد و نقش قندها بررسی شود. برای ایجاد تغییرات فوق از آلکالوئیدهای قندی استفاده می شود. در بعضی از سرطانها، آنزیمهای گلیکوزیداز از سلولهای تومور آزاد شده و کمک می کنند سلولها از تومور جدا شوند. در این صورت سلولهای تومور به نقاط دیگر بدن حمله کرده و تکثیر می کنند و متاستاز ایجاد می شود. با استفاده از آلکالوئیدهای قندی آزمایشاتی در حال انجام است که امکان کاهش و توقف متاستاز توسط این آلکالوئیدها بررسی شود. نتیجه برخی از آزمایشات نشان داده است که این مواد سبب می شوند سلولهای سرطانی شبیه سلولهای طبیعی عمل کنند. برای مثال سلولهای جنین گربه که توسط نوعی ویروس به سلولهای سرطانی تبدیل می شوند دارای توانایی رشد در محیط آگار نرم می گردند اما در حضور Castanospermine این توانایی را از دست می دهند احتمالاً این اثر به دلیل تغییر گلیکوپروتئینهای سطح سلولهای سرطانی است. مکانیسم عمل این ترکیب در این مورد دقیقاً روشن نیست.

در تجربه ای دیگر، سلولهای توموری کشت شده موش را قبل از تزریق به موشهای سالم با Swainsonine مجاور کردند و سپس سلولها را به موشهای سالم تزریق کردند، نتایج نشان داد احتمال ایجاد تومور ریه توسط این سلولها کمتر از سلولهای توموری مجاور نشده با آلکالوئید است.

مطالعات دیگر نشان داده است Swainsonine سیستم ایمنی را تقویت می کند و توانایی دفع سلولهای مهاجم را افزایش می دهد. همچنین گروهی از سلولهای سیستم ایمنی که به natural killer cell معروف هستند را افزایش می دهند.

محققین در پی یافتن درمان بیماری AIDS به سراغ این آلکالوئیدها نیز رفته اند و در سال ۱۹۸۷

مشاهده کردند DNU و DMDP مانند کاستانوسپرمین قدرت HIV (ویروس مولد AIDS) را کاهش می دهند و تحقیقات دیگر نشان دادند در حضور این نوع آلکالوئیدها ویروسهایی که سلولها را آلوده می کنند عفونت را نیستند زیرا سبب می شوند gp120 که گلیکوپروتئینی در سطح HIV است تغییر کند. این گلیکوپروتئین در آلوده کردن سلولهای سالم توسط ویروس نقش اساسی دارد. با تغییر ساختمان DNJ و Castanospermine مواد مؤثرتری بر علیه HIV بدست آمد که چون مکانیسم عمل این آلکالوئیدها با داروی Zidovudine که بر علیه بیماری AIDS بکار می رود متفاوت است، امکان استفاده از هر دو در بیمار بطور همزمان وجود دارد. در حال حاضر یکی از مشتقات DNJ به نام N-Butyl DNJ در مرحله انجام آزمایشات بالینی قرار گرفته است. کاربرد دیگر این آلکالوئیدها احتمالاً در بیماری دیابت خواهد بود. homonojirimycin آلکالوئید جدیدی است که آنزیم آلفا گلوکزیداز روده ای را مهار می کند و در سال ۱۹۸۷ مکانیسم آن شرح داده شد.

(۲) - ۴- سایر اثرات بیولوژیک

گیاهان به AIDS و یا دیابت مبتلا نمی شوند اما دچار حمله حشرات می شوند. در ۱۹۸۴ تحقیقات نشان داد وجود مقادیر کمی DMDP در محیط کشت گیاهان مانع از حمله ملخ به گیاهان فوق خواهد شد. Castanospermine نیز اثر مشابهی روی شته ها دارد. این ترکیبات مستقیماً روی ارگانهای حسی دهان حشرات عمل می کنند و باعث می شوند حشرات بدون وارد ساختن صدمه به گیاه، آنرا ترک کنند. تحقیقات حشره شناسان نشان داده است در کرم درخت علامت حسی از طریق اندامهای حسی به مغز می رود. گلوکز، فروکتوز و سوکروز هر یک علامتی قوی هستند

که به کرم فرمان خوردن می دهند، اما DMDP علامت قوی ایجاد می کند که فرمان منع خوردن می دهد. DMDP چون آنالوگ فروکتوز است بطور موقت گیرنده فروکتوز را در کرم مسدود می کند و وجود DMDP روی برگ گیاهان باعث دفع حشرات موذی می شود و از طرف دیگر روی حشرات گرده افشان دخالتی ندارد. این روش ساده و حیاتی ممکن است در آینده راهی برای محافظت غلات محسوب شود.

گیاهان سازنده این آلکالوئیدها در فهرست گیاهان مهم اقتصادی قرار ندارند و تحقیقات فوق نشان می دهد نباید گیاهان وحشی را از نظر دور داشت مطالعه بر روی این گیاهان با روشهای جدید نتایج سودمندی را در پی خواهد داشت که در آینده نیازمند آن نتایج هستیم.

مآخذ:

- 1- Bowlin T.L. et al , Potentiation of Human Lymphokine-activated killer Cell Activity by Swainsonine, an Inhibitor of Glyco-protein Processing, J. Cancer Research 49: 4113, 1989.
- 2- Rhinehart B.L. et al, Castanospermine - Glucosides as Selective Disaccharidase Inhibitors, J. Biochemical Pharmacology 39(10): 1537-1543. 1990.
- 3- Hohenschutz L.D. et al. Castanospermine, A 1,6,7,8-Tetrahydroxy - octahydroindolizine Alkaloid, From Seeds of Castanosperminum Australe, J. Phytochemistry, 20(4): 811-814, 1981.
- 4- Sunkara P.S. Anti-HIV Activity of Castanospermine Analogues, Lancet, 27: 1206, 1989.
- 5- Fellows L. Botany breaks into the candy store, J. New Scientist, 1989.
- 6- Rhinehart B.L. Castanospermine Blocks the Hyperglycemic Response to Carbohydrates In Vivo: A result of Intestinal Disaccharidase Inhibition. Life Sciences, 41 : 2325-2331, 1987.