

مروری بر گیاه خشخاش (*Papaver somniferum* L.)

چکیده

خشخاش با نام علمی *Papaver somniferum* L. متعلق به خانواده *Papaveraceae*. گیاهی است دیپلوئید و یکساله که بومی اروپای جنوب شرقی و آسیا می باشد. خشخاش به صورت وحشی یافت نمی شود و در اغلب نقاط دنیا به صورت کشت شده و اهلی وجود دارد. بیش از ۴۰ نوع آکالوئید در خشخاش شناخته شده است که مهمترین آنها مورفین، کدین، تباین، نوسکاپین و پاپاورین می باشند. بیوسنتز آکالوئیدهای خشخاش علاوه بر خصوصیات ژنتیکی به شدت تحت تأثیر فاکتورهای محیطی قرار دارند. یکی از موارد عمده مصرف آکالوئیدهای خشخاش در صنایع دارویی، استفاده از آنها در فرآورده های ضد درد می باشد. در سال ۱۹۹۸ انگلستان و آمریکا مجموعاً ۸۷ تن واردات آکالوئیدهای خشخاش به صورت CPS (عصاره تغلیظ شده پوسته خشک کپسول خشخاش) را داشته اند.

گل وازگان: خشخاش، آکالوئید، مورفین

مقدمه

نگاهی به تقاضای قانونی سالیانه ۷۰۰ تن مورفین در جهان و توجه به این نکته که هیچ‌کدام از آکالوئیدهای خشخاش (به غیر از Thebaine و Cryptopine, Protopine) در هیچ جنس گیاهی به غیر از *Papaver* وجود ندارد [۴۲]، اهمیت گیاه خشخاش (*Papaver somniferum* L.) را به عنوان تنها منبع تأمین‌کننده آکالوئیدهای گروه مورفین (مورفین، تباپین، کدیین، نارکوتین و ...) روشن می‌کند. سطح زیر کشت خشخاش در سال ۱۹۹۱ در دنیا بالغ بر ۲۸۰۰۰۰ هکتار بوده است [۲۴]. افزایش ارزش انرژی و نیروی کار از یک طرف و لزوم کنترل دقیق مزارع کشت این گیاه به جهت جلوگیری از سو استفاده و قاچاق از طرف دیگر کشورهای مختلف دنیا را به این فکر واداشت تا ضمن استحصال مستقیم آکالوئیدها از کپسول‌های خشک به جای تریاک، با تکنیک‌های اصلاح گیاه و استفاده از مهندسی ژنتیک به دنبال ارقامی با راندمان بالای تولید آکالوئید در واحد سطح باشند تا ضمن کاهش سطح زیر کشت، با صرف هزینه و نیروی انسانی کمتر، محصول بیشتری به دست آورند.

یکی از راه‌های موفق دستیابی به این مهم، شناخت مسیرهای بیوسنتز آکالوئیدها در گیاه، استفاده از ارقام مناسب و شناخت نحوه تأثیر فاکتورهای محیطی بر روی این مسیرها می‌باشد. به این طریق می‌توان ضمن بهره‌گیری از فاکتورهای مثبت محیطی و زراعی در جهت افزایش راندمان تولید، مثل انتخاب اقلیم مناسب، استفاده صحیح از کودهای شیمیایی، انتخاب تاریخ صحیح کاشت و کنترل به موقع علف‌های هرز، آفات و بیماری‌ها به بالاترین میزان آکالوئید مورد نظر در گیاه دست پیدا کرد، به طوری که در حال حاضر با استفاده از تکنیک‌های ذکر شده عملکرد مورفین در استرالیا ۸

برابر ترکیه، نزدیک به ۲ برابر اسپانیا و ۳۰ درصد بیشتر از فرانسه در واحد سطح می‌باشد [۶].

گیاه‌شناسی

گیاه خشخاش با نام علمی *Papaver somniferum* L. متعلق به خانواده *Papaveraceae* می‌باشد [۴۰]. خشخاش گیاهی دیپلوئید است ($2n=22$). طبقه‌بندی جنس *Papaver* بر اساس خصوصیات مختلفی از جمله رنگ بذر و گل صورت گرفته است، ولی مناسب‌ترین طبقه‌بندی که در کنگره بین‌المللی گیاه‌شناسی برلین در سال ۱۹۷۶ انجام گرفت طبقه‌بندی براساس خصوصیات شیمیایی (Chemotaxonomy) بود که ارتباط بسیار نزدیکی (تنها ۰/۱ درصد خطا) بین این طبقه‌بندی و طبقه‌بندی براساس خصوصیات مورفولوژیکی گیاه را نشان داد [۴۰].

خانواده *Papaveraceae* دارای شش جنس: *Roemeria*, *Glaucium*, *Meconopsis*, *papaver*, *Chelidonium* و *Hypecoum* می‌باشد [۴۲]. جنس *Papaver* در ایران حداقل ۲۸ گونه گیاهی یک‌ساله تا چند ساله دارد [۵]. شاید بتوان گفت که به غیر از *Thebaine* و *Cryptopine*, *Protopine* هیچ‌کدام از آکالوئیدهای خشخاش در هیچ جنس گیاهی به غیر از *Papaver* وجود ندارد [۴۲] و به غیر از *P. setigerum* تنها در گونه *P. somniferum* مورفین دیده شده است [۴۲].

خشخاش بومی اروپای جنوب‌شرقی و غرب آسیا می‌باشد [۲۲، ۳۸] و گیاهی است یک‌ساله، به ارتفاع ۰/۵ تا ۲ متر، با ریشه‌های سطحی، ساقه سبز، قائم و بی‌کرک که از ماده‌ای مومی پوشیده شده است. برگ‌ها منفرد، متناوب با رنگ سبز غبارآلود و دارای تقسیمات عمیق دندانه‌دار که در برگ‌های فوقانی این بریدگی عمیق‌تر و نامنظم‌تر است [۴]. گله‌ها، درشت و

حاصل‌خیزی بالا و زهکشی مناسب و همچنین pH در حدود ۷ را می‌پسندد [۱۰، ۱۴].

تأثیر طول روز بر روی رشد و عملکرد گیاه خشخاش نشان داد که عکس‌العمل کولتیوارهای (اکوتیپ‌های) مختلف نسبت به طول روز متفاوت است، اما رشد تمامی اکوتیپ‌ها در طول روز بلند (۱۴ ساعت روشنایی) سریعتر است. میزان تجمع مورفین نیز با افزایش شدت نور از ۱۲ به ۱۶ کیلوگرس افزایش پیدا می‌کند [۸].

سطح زیر کشت و تجارت مشتقات خشخاش در دنیا

بررسی سطح زیر کشت خشخاش در دنیا طی سال‌های ۱۹۸۸-۲۰۰۰ نشان می‌دهد که این سطح بین ۲۱۱۰۰۰ هکتار (سال ۱۹۸۸) و ۲۸۱۰۰۰ هکتار (سال ۱۹۹۱) در نوسان بوده است و بیشترین درصد سطح زیر کشت مربوط به قاره آسیا می‌باشد [۲۴]. استرالیا با ۲۰۰۰۰ هکتار سطح زیر کشت در سال ۲۰۰۱ بزرگترین تولیدکننده آلکالوئیدهای پاپاور به صورت Concentrate CPS (Poppy Straw) جهت مصارف دارویی در دنیا بوده است [۲۱]. CPS به دست آمده از پوسته‌های کپسول (Straw) حاوی ۴۰ تا ۸۰ درصد آلکالوئید بوده و به همین شکل به عنوان مواد خام دارویی فروخته می‌شوند یا جهت استفاده در تولید ترکیبات فعال دارویی (API- Active Pharmaceutical Ingredients) مورد استفاده قرار می‌گیرند [۲۱].

استرالیا با ۱۰/۷ درصد سطح زیر کشت، ۴۵/۸ درصد مورفین دنیا را به صورت CPS تولید می‌کند در حالی که ترکیه با ۶/۵ درصد سطح زیرکشت، ۲۴/۵ درصد CPS دنیا را تولید می‌کند [۶]. انگلستان و آمریکا بزرگترین واردکنندگان CPS هستند به طوری که در سال ۱۹۹۸ به ترتیب ۴۹ و ۳۸ تن واردات داشته‌اند [۲۱].

زیبا که در واریته‌های مختلف به رنگ‌های سفید یا قرمز مایل به بنفش دیده می‌شود. میوه، کپسول کم و بیش کروی یا گویچه‌ای که در قاعده مدور دارای پایک کوتاه به ابعاد $5-7 \times 4-5$ سانتی‌متر می‌باشد [۱۳]. جنس پاپاور در سرتاسر دنیا پراکنش دارد [۲۹]. این جنس شامل ۹۹ و یا بیشتر گونه است که همگی دارای سلول‌های خاص یا مجراهایی هستند که حاوی شیریه شیری رنگی می‌باشند [۹]. شیرابه مذکور حاوی ۱۰ تا ۱۵ درصد آب، ۲۰ درصد مواد قندی و همچنین مقداری اسیدهای آلی نظیر اسید لاکتیک، اسید فوماریک و اسید اگزوالوستیک می‌باشد. شیرابه مذکور همچنین حاوی ۱۰ تا ۲۰ درصد آلکالوئید است [۱]. *P. somniferum* به صورت وحشی یافت نمی‌شود و در اغلب مناطق به صورت کشت شده و اهلی است. خشخاش گیاهی است روزبلند که با بلند شدن روزها دوره رشد آن کوتاه‌تر می‌شود [۳۷].

اکولوژی

خشخاش برای رشد مطلوب نیاز به آب و هوای نسبتاً سرد و کمی مرطوب دارد، ولی به هنگام گل‌دهی به آب و هوای ملایم و کمی خشک نیاز بیشتری دارد [۴]. اپتیمم میانگین دمای مورد نیاز در مرحله رزت (مرحله قبل از به ساقه رفتن) $14-12^{\circ}\text{C}$ ، از مرحله ساقه‌دهی تا انتهای گلدهی $17-16^{\circ}\text{C}$ و از مرحله ظهور گل تا بلوغ $23-21^{\circ}\text{C}$ است [۷]. در صورتی که در مرحله اول رشدی دمای محیط بالاتر از اپتیمم مذکور باشد موجب کوتاه شدن مرحله رزت، گلدهی زودتر و در نهایت پایین آمدن عملکرد می‌شود [۶]. در دمای پایین تمامی تبیین و مقدار زیادی از کدیین تبدیل به مورفین می‌شوند. شواهد نشان می‌دهد که سرما موجب بازگشت آلکالوئیدها به متابولیسم عمومی گیاه می‌گردد [۱۲]. خشخاش خاک‌های لومی با

در بین مشتقات تریاک کدیین فسفات بیشترین فروش را داشته است، به طوری که در صنعت دارویی به طور میانگین ۶۰۰۰۰ کیلوگرم در سال مورد استفاده قرار می‌گیرد و ارزشی در حدود ۴۰ میلیون دلار دارد [۱۵].

در یک تحقیق در آمریکا مشخص شد که در بین مشتقات تریاک، کدیین بیش از ۲۲/۲۳ درصد و دیگر مشتقات نظیر اکسی‌کدون ۳/۶۳ درصد، دی‌هیدروکدیین ۰/۵۴ درصد، مورفین ۰/۴۱ درصد، اکسی‌مورفین ۰/۱ درصد و دیگر عصاره‌های تریاک ۰/۱۶ درصد مصارف ضد درد داشته‌اند [۱۵].

زراعت خشخاش

کاشت

خشخاش را در دو فصل پاییز و بهار می‌توان کشت نمود اما سیکل رویشی پاییزه در مقایسه با بهار تأثیر مثبت کاملاً معنی‌داری روی وزن خشک کپسول‌ها و میزان آلکالوئید تا پنج برابر دارد [۱۰]. در مناطقی که زمستان‌های سرد و بدون برف دارند کاشت پاییزه توصیه نمی‌شود [۴۱]. به طور کلی می‌توان گفت شرایط ایده‌آل آب و هوایی به صورت برف در زمستان، باران (یا آبیاری کافی) در بهار و آب و هوای خشک در زمان بلوغ گیاه است [۴۲]. اگر تمامی شرایط برای رشد گیاه فراهم باشد، خشخاش ارتفاع کم از سطح دریا را ترجیح می‌دهد [۴۵]. خاک ایده‌آل خشخاش، خاکی است که از حیث بافت، متوسط بوده و با کودهای آلی و یا شیمیایی غنی شده باشد [۴۲].

مقدار بذر مورد نیاز جهت کاشت در یک هکتار زمین بین ۳ تا ۸ کیلوگرم و برحسب استفاده از ماشین‌آلات کاشت بذر (مقدار کمتر) و کاشت دستی (مقدار بیشتر) متفاوت است [۴۲، ۲۴، ۱۴]. در یک

کیلوگرم بذر خشخاش ۲ تا ۳/۵ میلیون بذر وجود دارد [۳۷].

داشت

در مرحله چهاربرگی هنگامی که ارتفاع گیاه به ۵ تا ۶ سانتی‌متر رسید باید گیاهان تنک شوند به طوری که در هر مترمربع ۱۲ تا ۱۵ بوته باقی بماند [۴، ۱۴].

در یک آزمایش کاربرد کود ازت به میزان ۱۵۰ کیلوگرم در هکتار موجب افزایش عملکرد مورفین شد. اما کاربرد همین مقدار فسفات تأثیری روی عملکرد مورفین نداشت ولی درصد روغن بذر را افزایش داد [۴]. کاربرد بیش از ۱۵۰ کیلوگرم در هکتار فسفات موجب کاهش میزان مورفین در گیاه می‌گردد [۳۰]. استفاده از کود دامی به همراه کودهای شیمیایی موجب افزایش میزان مورفین می‌شود [۳۹]. وقتی کودهای آلی به میزان ۱۰ تا ۱۵ تن در هکتار مورد استفاده قرار گیرند میزان مصرف کودهای معدنی ۳۰ تا ۳۵ درصد کاهش می‌یابد [۳۷].

برداشت

برداشت کپسول‌های کاملاً رسیده به منظور استحصال مورفین به صورت CPS توسط دست و یا ماشین‌آلات برداشت صورت می‌گیرد. هر چند که میزان مورفین در کپسول‌های سبز ۵ تا ۷ روز بعد از گل‌دهی بالا است ولی کپسول‌های خشک رسیده که ۳۳ تا ۳۵ روز بعد از گل‌دهی برداشت شوند بیشترین میزان مورفین را دارند [۴۳]. پس از برداشت کپسول و به منظور کاهش هزینه‌های انبارداری و حمل و نقل، کپسول‌ها توسط یک پرس مخصوص فشرده می‌شوند به طوری که چگالی آنها به ۰/۴ تا ۰/۶ تن در مترمکعب و حجم آن به ۱/۳ تا ۲/۵ حجم اولیه می‌رسد [۳۷].

بذر

مورفین به عنوان یک خصوصیت عمومی معمولاً در گیاه وجود دارد در حالی که وجود کدیین و تبیین بیشتر بستگی به شرایط محیطی دارد. به این ترتیب که دردمای پایین، دمتیلاسیون (Demethylation) آنزیماتیک کدیین سریعتر اتفاق می افتد در حالی که در دمای بالا فرآیند دمتیلاسیون متوقف شده و غلظت کدیین به میزان بالای خود می رسد [۷].

مسیر بیوسنتز آلکالوئیدها در گیاه خشخاش

آنالیز گیاهان توسط Peter valter در سال ۱۹۳۷ وجود مورفین را سه هفته بعد از کشت وقتی که ارتفاع نشاها به ۲/۵ سانتی متر رسید اثبات نمود [۴۲]. اغلب آلکالوئیدها از طریق دکربوکسیلاسیون پیش سازهای اسید آمینه ای (مثل اورنی تین، لیزین، تیروزین، تریپتوفان و هیستیدین) و ایجاد آمین های مربوطه و یا از آنترانلیک اسید و یا نیکوتینیک اسید بیوسنتز می شوند [۱۸، ۲۵]. این اسیدهای آمینه یا از تجزیه پروتئین ها در بذرهای جوانه زده و یا از سنتز آنها از اسیدهای آلی در برگها، ریشه و غیره حاصل می شوند [۲۶]. محل سنتز آلکالوئیدها بیشتر در اندام های هوایی فتوسنتزکننده بوده و حرکت آن از طریق آوندهای آبکش از بالا به پایین (برخلاف آنچه که در گیاه توتون اتفاق می افتد) می باشد [۴۴]. آلکالوئیدهایی که در خشخاش بیوسنتز می شوند (همان طوری که در شکل شماره ۱ نشان داده شده است) 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 منبع نیتروژن در تولید مولکول های آلکالوئیدی (استریکتوزیدین) (Strictosidine) را تولید می نماید [۲۰]. به موازات مسیر فوق، آنزیم L-تیروزین/دوپا دکربوکسیلاز (TYDC) واکنشی را کاتالیز می کند که منجر به تهیه

بذر خشخاش فاقد مورفین است و از هر ۱۰۰ کیلوگرم بذر ۳۹ تا ۴۹ کیلوگرم روغن و ۶۰ کیلوگرم کنجاله به دست می آید. کنجاله به دست آمده به دلیل میزان پروتئین بالای آن برای خوراک دام بسیار مناسب است. از روغن بذر خشخاش در تهیه روغن جلا، رنگ های خالص و همچنین تهیه عطر و صابون استفاده می شود [۴۱]. این روغن حاوی ۳۰ درصد اسیداولئیک، ۶ درصد اسیدلینولئیک و ۵ درصد اسیدلینولنیک است [۲]. بذر خشخاش دارای ۱/۰۳ تا ۱/۴۵ درصد کلسیم، ۰/۷۹ تا ۰/۸۹ درصد فسفر، ۸/۵ تا ۱۱/۱ میلی گرم در ۱۰۰ گرم آهن، ۷۴۰ تا ۱۱۸۱ میکروگرم در ۱۰۰ گرم تیامین، ۷۶۵ تا ۱۲۰۳ میکروگرم در ۱۰۰ گرم ریوبفلاوین، ۸۰۰ تا ۱۲۸۰ میکروگرم در ۱۰۰ گرم نیکوتینیک اسید می باشد در حالی که فاقد کاروتن است. همچنین بذر شامل ۲/۸ درصد لیستین، ۱/۶۲ درصد اگزالیک اسید، ۳ تا ۳/۶ درصد پنتوزان، مقدار کمی نارکوتین، یک آلکالوئید بی شکل و آنزیم های دیاستاز، لیپاز، امولسین و نوکلئاز می باشند [۱۵].

آلکالوئیدهای مهم خشخاش

بیش از ۴۰ نوع آلکالوئید در خشخاش شناخته شده اند. فراوانترین آلکالوئیدهای آن مورفین، کدیین، تبیین، پاپاورین، نارکوتین و نوسکاپین می باشند [۳]. از این میان مورفین با ۴۲ درصد کل آلکالوئیدها مهمترین آنها از نظر فراوانی و درمانی است [۳۵]. مطالعات نشان داده که دمای آزمایشگاه روی تعیین مقدار میزان مورفین گیاه تأثیر می گذارد به طوری که بالاترین میزان مورفین مربوط به زمانی است که دمای آزمایشگاه ۲۰ تا ۲۱ درجه سانتی گراد باشد و با بالا رفتن دمای محیط آزمایشگاه میزان مورفین کاهش می یابد [۳۶]. مطالعات نشان داده اند که

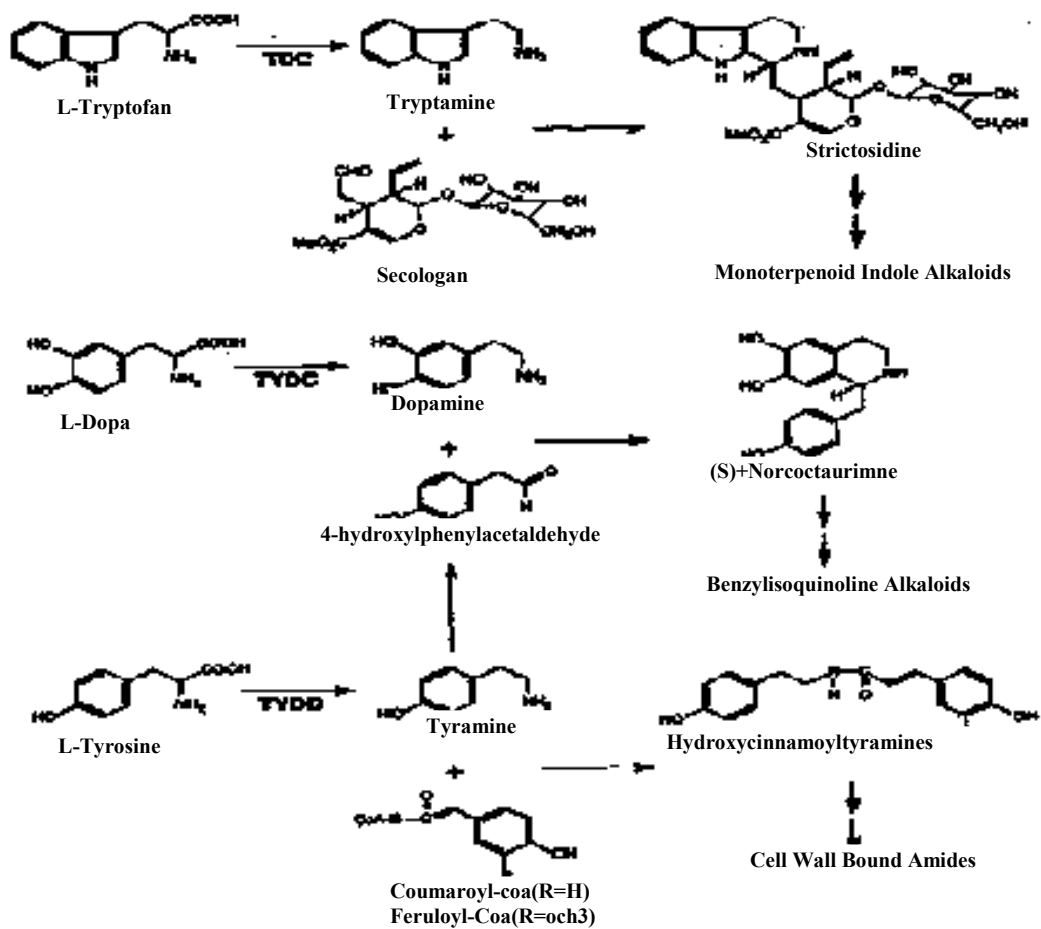
اولین حدواسط ایجاد شده از تیروزین در مسیر بیوسنتز آلکالوئیدهای با منشا تیروزین می‌شود. همان‌طوری‌که در شکل شماره ۱ نشان داده شده است مسیر بیوسنتز آلکالوئیدها در مسیرهای متفاوتی می‌تواند اتفاق بیفتد [۲۰]. در مسیر سنتز آلکالوئیدهای ایندولی تغییرات بعدی که منجر به تغییر آلکالوئیدها و یا بیوسنتز آلکالوئیدهای دیگر شود می‌تواند رخ بدهد [۱۶]. استفاده از تیروزین به عنوان منبع نیتروژن می‌تواند منجر به بیوسنتز آلکالوئیدهایی ایزوکینولینی شود که در آنها حلقه بنزنی وجود دارد و همان‌طوری‌که در شکل شماره ۳ نشان داده شده است با تغییرات بعدی به مورفین و کدیین که آلکالوئیدهای ایزوکینولینی هستند تبدیل شود [۲۰].

تیرامین می‌تواند با ترکیبات کومارینی ترکیب شود تا آمیدهای متصل به دیواره سلولی را ایجاد نماید. S-Norcoclaurine ((S)) به عنوان پیش‌ساز عمومی آلکالوئیدها شناخته شده

است که از آن بیش از ۲۵۰۰ ترکیب بنزین ایزوکینولینی ساخته شده است [۱۱].

قابلیت انعطاف مسیر بیوسنتز آلکالوئیدها منجر به تولید آلکالوئیدهای مختلف شده است. بیوسنتز آلکالوئیدها از مواد مختلفی بهره می‌جوید و به همین دلیل است که آلکالوئیدهای مختلفی در خشخاش و سایر گیاهان یافت می‌شود. خشخاش یک مسیر بیوسنتز منحصر به فرد را به کار می‌برد که در این سیر می‌تواند ترکیباتی مثل سانگوی نارین (Sanguinarine)، مورفین و کدیین را سنتز کند [۱۱، ۱۹]. در شکل دوم (BBE) (Berberine Bridge Enzyme) (S)-رتیکولین را به (S)-اسکولرین ((S)-Scoulerine) در مسیر بیوسنتز مورفین تبدیل می‌نماید [۱۹].

سنتز (S)-اسکولرین اولین مسیر کلیدی در سنتز سانگوی نارین می‌باشد. از آنجایی‌که مسیر بیوسنتز



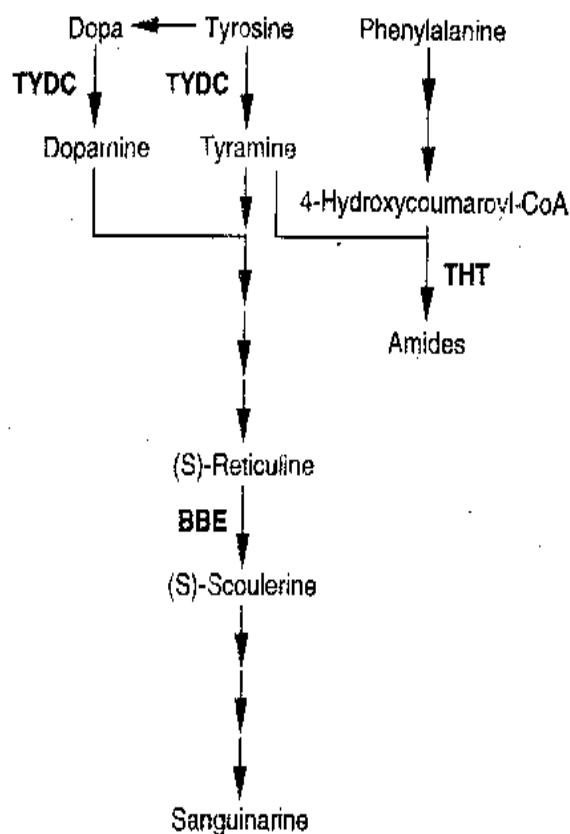
شکل شماره ۱- مسیر بیوسنتز پیش‌ساز اپیوپیدها از اسیدهای آمینه

بیوسنتز دوپامین با واسطه اثر دوپا دکربوکسیلاز (DODC) و ۴- هیدروکسی فنیل - استالیدیید مراحل مهم بیوسنتز ترکیب کلیدی (S)-نورکلورین می‌باشند [۳۴]. فعالیت تیروزین دکربوکسیلاز، دوپامین دکربوکسیلاز BBE باید شدیداً تحت کنترل باشد تا گیاه خشخاش زمانی که به آکالوئیدهای بنزیل ایزوکلینولینی نیاز ندارد انرژی برای سنتز آنها صرف ننماید.

یک مطالعه که روی کشت سلولی خشخاش انجام شد نشان داد که تجمع سانگوی نارین ۵ تا ۱۰ ساعت پس از اضافه کردن پاتوژن محرک (*Botrytis SP.*) به محیط کشت اتفاق می‌افتد [۱۱]. همچنین عامل پاتوژن باعث افزایش mRNA مربوط به TYDC و BBE شده بود.

وجود مورفین، کدیین و پاپاورین هنگامی که ارتفاع بوته ۵ تا ۷ سانتی‌متر است شناسایی شده است [۲۹]. بیوسنتز مورفین از طریق دمی‌تلاسیون تبیین و از دو مسیر مختلف صورت می‌گیرد: مسیر اول موجب تولید اوری‌پاوین (*oripavine*)، مورفینون و در نهایت مورفین شده و مسیر دیگر موجب تولید کدیین و در نهایت مورفین می‌گردد [۲۳]. در گونه‌های *P. gracile* و *P. somniferum* بیشتر مسیر دوم اتفاق می‌افتد [۴۰]. غالب بودن یکی از دو مسیر بر دیگری بستگی به فعالیت نسبی 6- O- methyloxidase, 3- O- methyloxidase تبیین دارد [۲۹].

Nyman و Hall (۱۹۷۶) موتانت‌های تصادفی (*Spontaneous mutant*) را پیدا کردند که محتوی میزان بالایی از تبیین بودند اما پس از چند سال تلاش برای تولید یک لاین خالص از این وارسته، متوجه شدند که این موتانت یک ناپایداری کروموزومی دارد و بخش عمده هر کدام از نسل‌های جدید، به تیپ مورفینی خود برمی‌گردد [۲۸، ۳۳].



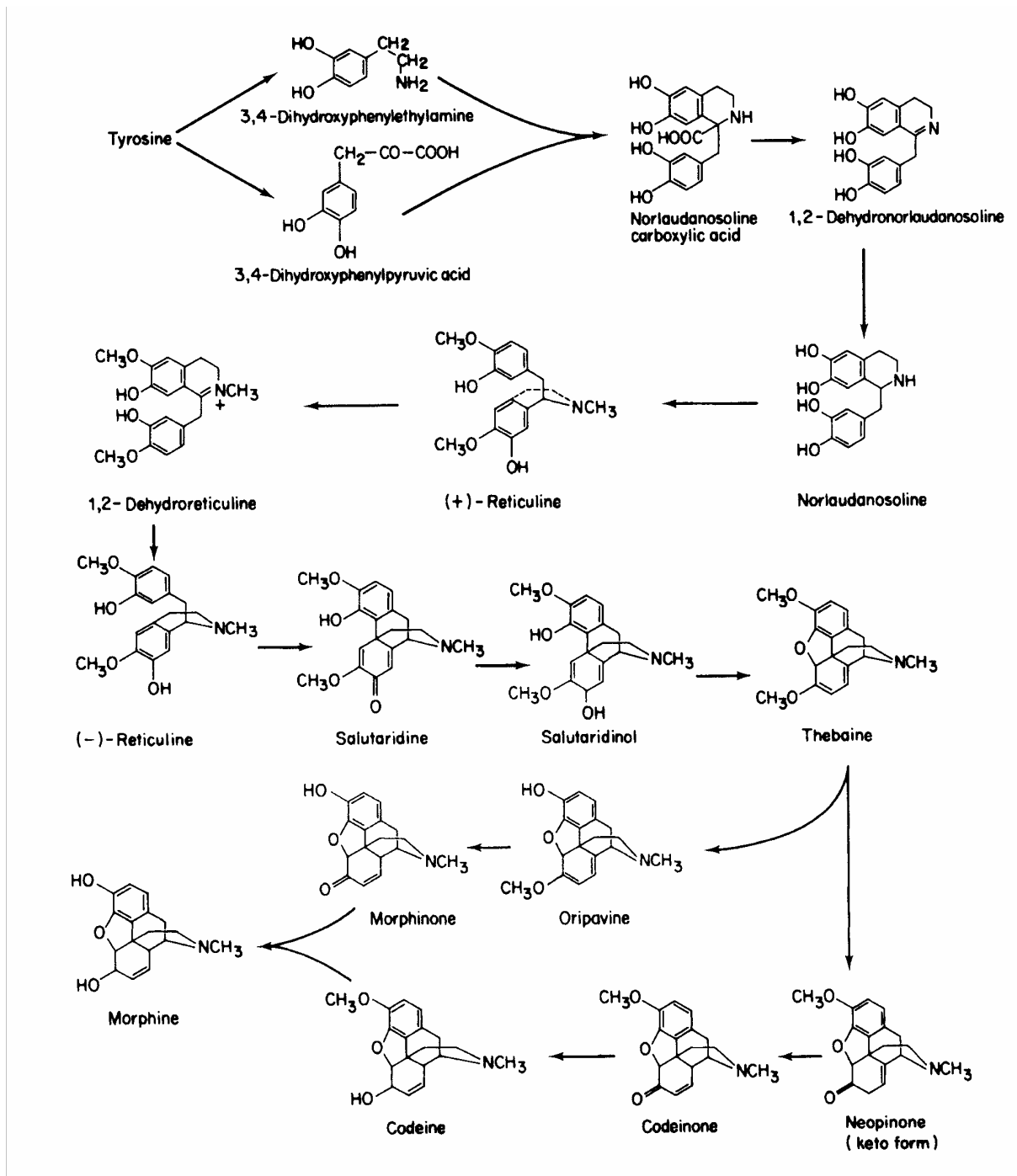
شکل شماره ۲- مسیر بیوسنتز آمیدها در پاپاور

(S)- اسکولرین برگشت‌پذیر نیست، BBE باید یک اثر تنظیمی در استفاده از منابع ازت برای تهیه سانگوی نارین داشته باشد. THT (تیرامین هیدروکسی سینامویل ترانسفران) برای تولید آمیدها به کار می‌رود [۱۱]. فعالیت THT منجر به ترکیب فنلی ۴- هیدروکسی کوماروییل - کوآ با تیرامین می‌شود که پیش‌ساز آکالوئید بنزیل ایزوکلینولینی در تهیه آمیدها می‌باشد. مسیر بیوسنتز آکالوئیدهایی که تیروزین را به عنوان منبع ازت استفاده می‌نماید عامل تولید آکالوئیدهایی است که اکثراً در مصارف پزشکی کاربرد دارند.

بعضی از مسیرهای بیوسنتز، عامل کنترل سرعت تولید آکالوئیدها می‌باشند. همهٔ اپیوئیدها و مشتقات آنها از اسید آمینه تیروزین ایجاد می‌شوند.

مراحل معینی به سرعت (به خصوص در کپسول) Nielson و همکاران، Oripavine را از کپسول‌های خشک خشخاش کشت شده در Tasmania جدا کردند [۳۲].

مورفین ماده نهایی مسیر بیوستتزی نیست و در تبدیل به نورمورفین (Normorphine) شده و در نهایت تبدیل به مواد غیرآلکالویدی می‌شود [۳۱].



مورفین باعث کاهش احساس درد، اثر خواب‌آلودگی، انقباض عدسی چشم و کاهش رفلکس سرفه می‌گردد. اپیوئیدهای نیمه‌سنتتیک که در کاهش درد شدید کاربرد دارند عبارتند از: هیدرومورفین، دیامورفین (هرویین) و اکسی‌مورفین (با گستره کمتر). کدیین، دی‌هیدروکدیین و نالورفین به دلیل داشتن اثرات ضددرد ملایم، در تسکین دردهای با شدت متوسط کاربرد دارند. اتورفین یک ضددرد خیلی قوی است که در دامپزشکی استفاده می‌شود. کدیین یک ضدسرفه خیلی مهم است و در خیلی از فرآورده‌های ضدسرفه به کار می‌رود. سایر ترکیبات مثل فل‌کدیین (Phal codeine)، اتیل‌مورفین، هیدروکدون و اکسی‌کدون نیز خواص ضدسرفه دارند. آنتاگونیست‌های نارکوتیک مثل نالوکسون در درمان نارسایی تنفسی ناشی از مسمومیت و استفاده زیاد اپیوئیدها کاربرد دارند [۲۷].

خواص درمانی آلکالوئیدهای مخدشخاش

تریاک و مشتقات به‌دست آمده از آن در صنعت داروسازی به عنوان Narcotic analgesic و Sedative و Hypnotic استفاده می‌شود [۳۸].

ابن‌سینا (۹۸۰-۱۰۳۷ میلادی) بزرگترین پزشک و فیلسوف ایرانی، رساله‌ای روی تریاک نوشته است که آن را به عنوان قوی‌ترین داروی مسکن معرفی کرده و برای درمان بیماری‌های چشم و اسهال توصیه نموده است. همچنین از نوشته‌های او مشخص می‌شود که تریاک به صورت گسترده‌ای به عنوان مسکن توسط مردم خراسان و بخارا استفاده می‌شده است [۲۹].

ضددردهای اپیوئیدی یا نارکوتیک به صورت مستقیم روی رسپتورهای مغزی اثر می‌کنند. مورفین به صورت گسترده‌ای در کلینیک برای کاهش دردهای مزمن و با دوزهای ۱۰ میلی‌گرم به صورت وریدی و یا عضلانی استفاده می‌شود.

منابع

۱. امیدبگی رضا. رهیافت‌های تولید و فرآوری گیاهان دارویی. چاپ اول. طراحان نشر. ۱۳۷۶. جلد دوم. صفحه ۴۴.
 ۲. باقری ملک‌محمد. روغن خشخاش ایران و مقایسه آن با روغن خشخاش خارج. پایان‌نامه دکترا دانشکده داروسازی دانشگاه تهران. ۱۳۲۷.
 ۳. داروئیان محمد. طرق مختلف استخراج مورفین از تریاک و بررسی اقتصادی روی آنها. پایان‌نامه شماره ۵۷ دانشکده داروسازی دانشگاه تهران، ۱۳۲۰-۱۳۱۹.
 ۴. علوی احمد. خشخاش. چاپ اول. وزارت کشاورزی و منابع طبیعی. ۱۳۵۳.
 ۵. ممظفریان ولی‌ا... فرهنگ نامهای گیاهان ایران. چاپ اول. انتشارات فرهنگ معاصر. ۱۳۷۵. صفحه ۳۹۳.
 ۶. یزدانی داراب. بررسی کاشت، داشت و برداشت گونه‌های *Papaver bracteatum*, *Papaver*
- somniferum* به منظور استخراج انواع آلکالوئیدهای موجود در این گیاه در مقیاس وسیع و به طور اقتصادی. جلد ۱ و ۳، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، ۱۳۸۱.
7. Bernath J. Complex physio- ecological evaluation the alkaloid formation of the poppy (*Papaver somniferum* L.). *Herba Hungarica* 1986; 25: 43-76.
8. Bernath J, Danos B, Veres T, Szanto J, Tetenyi P. Variation in alkaloid production in poppy ecotype: Responses to different environments. *Biochemical Syst. Ecol.* 1988; 16: 171-8.
9. Bernath J, Tetenyi P. The effect of environmental factors on growth, development and alkaloid production of poppy (*Papaver somniferum* L.) II. Interaction of light and

176: 599 - 605.

10. Bernath J, Tetenyi P. Production characteristics of *papaver somniferum* L. cultivars of different origin and vegetation cycles. *Bulletin on narcotics* 1982; Vol. XXXIV: 113- 127.
11. Bird DA, Facchini PJ. Berberine bridge enzyme, a key branch-point enzyme in benzyloisoquinoline alkaloid biosynthesis, contains a vacuolar sorting determinant. *Planta Med.* 2001; 213: 888-97.
12. Bohem H, Nixdorf H. Analysis of the production of thebaine. Morphine, Oripavine and Isothebaine. *Planta Med.* 1983; 48: 193-204.
13. Cullen J. Papaveraceae. In: *Flora Iranica* (Edited by Rechinger, K.H.) AKADEMISCHE Bruck. 1966; 34: 10-15
14. Drugs and Narcotics. Available from: URL: <http://www.indiaagronet.com/indiaagronet/Crop- Husbandry/ Contents/ Drug %20 and %20 narcotics.htm# top>.
15. Duke JA. *Handbook of Medicinal Herbs*. 2nd ed. CRC Press LLC. USA. 1985: 344-5.
16. Edwards R, Gatehouse JA. Secondary metabolism. In: *Plant biochemistry and molecular biology*. New York: John Wiley & Sons. 1999; pp: 193-218.
17. Evans WC. *Trease and Evans pharmacognosy*. 15th edition. W.B.Saunders. London. 2002; pp: 359.
18. Fabri M, Delp G, Schmid O, Theopold U. Animal and plant members of a gene family With Similarity to alkaloid- Synthesizing enzymes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 271: 191-6
19. Facchini PJ. Temporal correlation of tyramine metabolism with alkaloid and amide biosynthesis in elicited opium poppy cell cultures. *Phytochemistry* 1998; 49: 481-90.
20. Facchini PJ, Huber-Allanach KL, Tari LW. Plant aromatic L-amino acid decarboxylases: evolution, biochemistry, regulation, and temperature. *Biochem. Physiol. Pflanzen* 1981; metabolic engineering applications. *Phytochemistry* 2000; 54: 121-38.
21. Fist AJ. The Tasmanian poppy Industry: A case study of the application of science and technology. *Proceeding of the 10th Australian Agronomy Conference*, Hobart. 2001.
22. Fleming T. *PDR for Herbal Medicines*. First Edition. Medical Economics Company. 1998:1011-2.
23. Gerardy R, Zenk MH. Formation of salutaridine. *Phytochemistry* 1993; 32: 79-86.
24. *Global illicit drug trends*. United Nations office for Drug Control and Crime Prevention (UNODCCP). 2001.
25. Gunnar S. *Drugs of Natural origin* (4th revised edition). Apotekarsocieteten, Swedish Pharmaceutical press. 1999.
26. Husain A, Sharma JR. *The Opium Poppy*. Central Institute of Medicinal and Aromatic, Lucknow, 1983.
27. Jaffe JH, Martin WR. In: *the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th ed. (Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds) Pergamon press. 1990; pp:485- 521.
28. Jonsson B, Jonsson R. Foradling av Vallmo (*Papaver somniferum*) Sveriges Ustades forengings Tidskrift 1986; 96: 243-9.
29. Kapoor LD. *Opium poppy Botany, Chemistry and pharmacology*. Food products press. New York. London. 1995.
30. Kharwara PC, Awasthi OP, Singh CM. Effect of nitrogen, phosphorus and time of nitrogen application on yield and quality of Opium poppy (*Papaver somniferum* L.). *Ind. J. Agron.* 1986; 31: 26-8.
31. Miller RJ, Jolles C, Rapoport H. Morphine Metabolism and Normorphine in *Papaver somniferum*. *Phytochemistry* .1973; 12: 547.
32. Nielsen B, Roe J, Brochmann- Hanssen, E. Oripavine- A new Opium Alkaloid. *Planta Med.* 1983; 48: 205-6.

33. Nyman U, Hall O. Some varieties of *Papaver somniferum* L. with changed morphinane alkaloid content. *Hereditas* .1976; 84: 69-76.
34. Park S, Facchini PJ. *Agrobacterium*-mediated transformation of opium poppy, *Papaver somniferum*, via shoot organogenesis. *J. Plant Physiol.* 2000; 157: 207-14.
35. Pelletier SW. Alkaloids, In: *Chemical and biological perspectives* (Pelletier SW, ed.). John Wiley and sons 1983; pp: 1-31.
36. Ramanathan VS, Ramachandran C. Effect of temperature on the estimation of morphine in opium by the method of British Pharmacopoeia Available form: URL: [http:// www.undcp.org/odccp/ bulletin/ bulletin 1974- 01- 01 2 page 007 html](http://www.undcp.org/odccp/bulletin/bulletin_1974-01-01_2_page_007.html) - 76 K
37. Shuljgin G. Cultivation of the opium poppy and the oil Poppy in the soviet union. Available from: URL: [http:// www.Undcp. org / bulletin/ bulletin _ 1969- 01- 01_ 4 _ page 002. html](http://www.undcp.org/bulletin/bulletin_1969-01-01_4_page_002.html).
38. Simon JE, Chedwck AF, Craker LE. Poppy. Available from: URL: [Http://www. Newcrop .hort.pardue.edu](Http://www.Newcrop.hort.pardue.edu).
39. Singh R, Turkhede BB. Studies on N and P requirement of Opium poppy with and without farm yard manure. *Ind. J. Agron.* 1982; 27: 88-91.
40. Tetenyi P. Opium poppy (*Papaver somniferum* L.): Botany and Horticulture. In: *Horticultural Reviews* (Edited by: Janick J.) 1997; pp: 373-408.
41. The cultivation of the opium poppy in Turkey. Available from: URL: [http:// www.odccp.org/ bulletin / S 0001](http://www.odccp.org/bulletin/S0001).
42. The opium poppy. Available from: URL: [http://www.undcp.org/ odccp/ bulletin 1953-01- 01-3](http://www.undcp.org/odccp/bulletin_1953-01-01-3).
43. Tookey HL, 43-43-Tookey HL, Spencer GF, Grove MD, Duke JA. Effects of maturity and plant spacing on the morphine Content of two varities of *papaver somniferum* L. Available from: URL: [http:// www.Undcp. org/ bulletin/ bulletin 1975- 01- 01_ 4 _ page 005. html](http://www.Undcp.org/bulletin/bulletin_1975-01-01_4_page_005.html).
44. Valaer P. 1937. quoted by Fulton, C.C. The Opium Poppy and Other Poppies. U.S. Treasury Dept. Bureau of Narcotics Publications, Washington, 1944.
45. Vladimir K. Cultivation of the opium poppy and opium production in Yugoslavia. Director, Institute for the control of Drugs, Zagreb (Yugoslavia). Available from: URL: [http: // www.odccp. Org/ bulletin/ bulletin_ 1960- 01- 01_ 2 _ page 003. html](http://www.odccp.Org/bulletin/bulletin_1960-01-01_2_page_003.html).