مقاله مروری

مروری بر گیاه سرخدار (*Taxus baccata* L.)

داراب یزدانی[1*]، سحر شهنازی[2]، شمسعلی رضازاده[3]، مرتضی پیرعلی همدانی[4]

۱- استادیار پژوهش کشاورزی، عضو هیأت علمی پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی
۲- کارشناس ارشد کشاورزی، عضو هیأت علمی پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی
۳- دستیار تخصصی شیمی دارویی، عضو هیأت علمی پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی
٤- دانشیار، گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
*آدرس مکاتبه: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، خیابان قدس، خیابان بزرگمهرغربی، شماره ۹۷
صندوق‌پستی: ١٤٤٦- ١٣١٤٥، تلفن: ٦٦٩٥٠٤٤٧، ٦٦٤٦٢١٧٩ (٠٢١)، نمابر: ٦٦٤٦٥٥٥٤ (٠٢١)
پست الکترونیک: Yazdani@imp.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۳/۱۱/۲۸ **تاریخ تصویب:** ۸٤/٤/۸

چکیده

درخت سرخدار با نام علمی *Taxus baccata* L. یکی از سوزنی برگان متعلق به خانواده *Taxaceae* است. سرخدار درختی است سایه پسند که به صورت مخلوط با سایر گونه‌های جنگلی، در اشکوب زیرین جنگل‌های مرطوب نواحی مدیترانه‌ای و برخی نقاط آسیا مثل شمال ایران یافت می‌شود. ارزش دارویی گونه *T. baccata* به واسطه وجود ماده Paclitaxel با نام تجاری تاکسول (Taxol) در برگ‌های سوزنی آن می‌باشد. تاکسول با تشکیل دوک تقسیم غیرطبیعی، موجب توقف رونویسی DNA در مرحله G2/M تقسیم میتوز شده و بدین ترتیب موجب مرگ سلول‌های در حال تکثیر می‌شود. تاکسول در سال ۱۹۷۷ برای درمان سرطان رحم و سرطان پستان توسط FDA مورد تایید قرار گرفت. با وجود ابداع روش‌های جدید تهیه Taxol نظیر کشت سلول، هنوز استخراج از منبع گیاهی اهمیت و جایگاه خود را در تامین این داروی ارزشمند حفظ کرده است.

گل واژگان: سرخدار، *Taxus baccata*، تاکسول

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

نام *Taxus* از ریشه کلمه Toxic به معنای سم و همچنین از کلمه bow که در یونانی به معنای کمان می باشد گرفته شده است. در گذشته وایکینگ‌ها به دلیل مقاومت و قابلیت انعطاف‌پذیری زیاد چوب سرخدار از آن برای تهیه کمان استفاده می‌کرده‌اند، [۱،۳]. در زبان عربی به این گیاه رجل الجراد و زرنب و در انگلیسی به آن European yew یا Yew tree می‌گویند [۲].

سرخدار از قدیم‌الایام مورد شناسایی مردم بوده است و به طوری‌که شواهد تاریخی نشان می‌دهد، مردم ماقبل تاریخ آن را می‌شناخته و از چوب آن شانه چوبی و وسایلی نظیر آن می‌ساخته‌اند. تئوفراست نیز در قرن سوم قبل از میلاد، از اثرات سمی آن در اسب و جوندگان اطلاع داشته است [۲].

در طی دهه ۶۰ انستیتو ملی سرطان (NCI) تحقیقاتی را روی اثرات ضدسرطانی گیاهان شروع کرد و در نهایت ماده Taxol را کشف نمود [۳]. Taxol نام تجاری ماده Paclitaxel است که توسط شرکت Bristol- Myers squibb به ثبت رسیده است. این ماده برای اولین بار توسط Wani و Wall در سال ۱۹۷۱ از پوست گونه *T. brevifolia* Nutt. استخراج شد [۳]. این دارو برای اولین بار در سال ۱۹۷۷ به صورت تجربی تست شد و توسط FDA برای درمان سرطان رحم، سرطان پستان و Kaposi's sarcoma مورد تصویب قرار گرفت. در سال ۱۹۷۳ دکتر Monroe wall و دکتر Mansukh wani ترکیباتی را از پوست گونه *T. brevifolia* استخراج کردند که فعالیت ضدسرطانی وسیعی روی تومورهای خرگوش داشت. ادامه پژوهش‌ها نشان داد که ماده موثر اصلی در گیاه، Taxol یا Paclitaxel است [٤]. این ماده قادر به جلوگیری از تکثیر مولکولی به وسیله بلوکه کردن تقسیم سلولی در فاز G_2/M در چرخه سلولی است [۳] بدون اینکه روی سنتز DNA، RNA و پروتئین‌ها تاثیر معنی‌داری داشته باشد [۳].

10- Deacetylbaccatin III که همولوگ Taxol است به مقدار زیاد در برگ‌های گونه *T. baccata* وجود دارد [۳]. این گونه به دلیل کندی رشد گیاه، فراوانی کم و پایین بودن میزان Taxol در پوست آن، منبع بسیار محدودی برای تولید ماده Taxol به شمار آمده و تحقیقات برای دست‌یابی به ماده Taxol، از مسیرهای سنتتیک، نیمه‌سنتتیک، کشت بافت و سلول، جستجو برای دست‌یابی به میکروارگانیسم‌های تولیدکننده تاکسول، جداسازی آن از سایر گونه‌های جنس *Taxus* شامل: *T. baccata*، *T. caspidata* و... و هیبریدهای بین گونه‌های مثل *T. xmedia* Hicksii و علاوه بر آن استخراج از سایر اندام‌های گیاهی مثل برگ، ساقه، چوب، ریشه و پوسته‌های ساقه نیز آغاز شد (جدول شماره ۱) [۳]. غلظت پایین تاکسول در اندام‌های گیاه به همراه پیچیدگی استخراج و خالص‌سازی تاکسوییدها بسیار مشکل‌ساز است. برای مثال برگ‌ها و پوسته ساقه منبع بهتر و جایگزین‌شونده‌تری برای Taxol هستند، اما خالص‌سازی تاکسوییدها از این منابع به دلیل وجود موم‌ها (Waxes)، کلروفیل و سایر ترکیبات خاص در این اندام‌ها، بسیار مشکل‌تر است [۳]. برای تهیه یک گرم Taxol نیاز به پوست سه درخت بالغ ۱۰۰ ساله می‌باشد. تفاوت عمده در میزان تاکسول در گیاه به منطقه جغرافیایی، فصل برداشت و فاکتورهای محیطی بستگی دارد [۵].

گیاه‌شناسی

سرخدار درختی است با نام علمی *Taxus baccata* L.، پرشاخه، به ارتفاع ۱۵ – ۵ متر و متعلق به خانواده سرخدار (*Taxaceae*). خانواده سرخدار شامل سه جنس به شرح ذیل می‌باشد [٦]:

جنس *Austrotaxus* در جنگل‌های مرطوب کالدونی رشد می‌کند و بومی این سرزمین است. جنس *Torreya* دارای ۵ گونه است که ۳ گونه آن در شرق آسیا و دو گونه آن در آمریکای شمالی موجود است و جنس *Taxus* که شامل ۸ گونه است و در نیم‌کره شمالی، اروپا، آسیا و آمریکای شمالی پراکنده‌اند. [۳]

گاهی واریته‌های مختلفی برای گونه *T. baccata* درنظر می‌گیرند که تعداد آنها به ۷۲ عدد نیز رسیده است. تفاوت عمده این واریته‌ها اغلب از حیث ارتفاع، رنگ برگ‌های سوزنی و مقاومت آن به سرما می‌باشد [٦].

Archive of SID
www.SID.ir

جدول شماره ۱- نام علمی، نام انگلیسی و پراکنش گونه‌های جنس *Taxus* [٦]

نام علمی	نام انگلیسی	پراکنش
T. baccata L.	European yew	اروپا، غرب آسیا و شمال آفریقا
T. brevifolia Nutt.	Pacific yew	غرب آمریکا
T. canadaessis Marsh.	Canadian yew	شرق آتلانتیک
T. celebica Li.	Chinese yew	چین
T. cuspidate siebet zucc.	Japanese yew	ژاپن
T. floridana Nutt.	Florida yew	فلوریدا
T. globosa schleched	Mexican yew	مکزیک
T. wallichiana Zucc.	Himaliayan yew	هیمالیا

سرخدار درختی است با برگ‌هایی باریک و دراز که در سطح فوقانی پهنک به رنگ سبز تیره و شفاف بوده ولی سطح تحتانی آن به رنگ سبز روشن میباشد. طول برگ‌ها به ۳-۲ سانتی‌متر و عرض آن به ۳-۲ میلی‌متر می‌رسد. گل‌های گیاه عاری از کاسه و جام می‌باشند و به دو صورت نر و ماده، واقع بر روی دو پایه جداگانه ظاهر می‌شوند. گل نر آن ۱۲- ٤ پرچم فشرده و گل ماده آن که شبیه به یک جوانه کوچک است منحصراً یک تخمک برهنه واقع در درون محفظه‌ای به صورت پیاله دارد که تدریجاً گوشت‌دار و قرمز رنگ شده، منظره یک میوه بسته را که در قسمت انتهایی باز است پیدا می‌کند. رنگ پوست درخت قهوه‌ای مایل به قرمز است. سرخدار درختی است کند رشد ولی دیرزی که ۱۰۰۰ تا ۱۵۰۰ ساله آن نیز در طبیعت مشاهده شده است. به طور طبیعی جست‌هایی از اطراف ریشه آن بیرون می‌زند که در سوزنی برگان کمتر مشاهده می‌شود و ماده رزین نیز در چوب آن وجود ندارد [٦]. این درخت در منطقه مدیترانه و برخی نقاط آسیا مانند ایران به حالت وحشی می‌روید [۲]. این درخت در مازندران و گرگان به سرخدار، سرخه دار و سخدار، در کتول به سوختال و در سخت سر و آستارا به سیردار موسوم است[۷].

تکثیر گیاه از طریق کاشت بذر و قلمه‌زدن امکان‌پذیر است. بذر گیاه در مرداد ماه می‌رسد. جوانه زدن آن نامنظم و گاهی ۳ -۲ سال طول می‌کشد. بذور تیمار شده با استرس‌های دمایی به صورت یک ساعت گرما (۳۰ درجه سانتی‌گراد) و یک ساعت سرما (۵- درجه سانتی‌گراد) به مدت ۲٤ ساعت موجب افزایش درصد جوانه‌زنی می‌شود. وزن هزار دانه بذر خالص آن ۵۰ گرم است. معمولاً نهال‌های به دست آمده از بذر را ۳-۲ سال در خزانه نگاه می‌دارند و سپس به زمین اصلی منتقل می‌کنند [٦].

پراکنش و اکولوژی

سرخدار درختی است سایه پسند که به محیط سایه مقاوم بوده و قادر است فعالیت‌های فیزیولوژیک خود را با وجود مقادیر اندک نور ادامه دهد [۱،٦]، گیاه در سنین جوانی از نور گریزان است اما نورپخش را به خوبی مورد استفاده قرار می‌دهد. به همین دلیل اشکوب زیرین جنگل‌های بسیار مرطوب و مه گرفته را در اروپا تشکیل می‌دهد. ارتفاع سرخدار در جنگل‌های پونه آرام سیاه رودبار به ۳۰ متر می‌رسد و در اشکوب فوقانی جای می‌گیرد. اما در منطقه هزار جریب واقع در ارتفاعات شرق شهرستان ساری *T. baccata* به شکل درختانی با ارتفاع متغیر و کمتر از ۱۵ متر، فقط در اشکوب زیرین درختان جنگلی مشاهده شد[نگارنده]. در مقابل، ارتفاع سرخدار در اروپا بیش از ۱۵ متر ذکر نشده و علاوه بر آن، سرخدار اروپا همواره در اشکوب تحتانی جنگل‌هایی نظیر راش قرار می‌گیرد [۱].

گونه *T. baccata* در اغلب کشورهای اروپایی، حتی انگلستان، جنوب نروژ، جنوب سوئد و تا عرض جغرافیایی ٦۱ درجه شمالی، کشورهای بالتیک و کوه‌های آلپ تا ارتفاع ۱٤۰۰ متر از سطح دریا و کوه‌های کارپات، قفقاز، ترکیه و جنگل‌های شمال ایران و شمال آفریقا، و به صورت جزیی در سایر نقاط پراکنده است. جنگل‌های آن به صورت مخلوط همراه با گونه‌های راش و ممرز دیده می‌شود [٦].

Archive of SID

www.SID.ir

سرخدار در ایران در ارتفاعات ۱۸۰۰ – ۹۰۰ متری از سطح دریا در جنگل‌های شمال، از آستارا تا علی‌آباد گسترش دارد و تنها در ناحیه زرین گل به حالت جنگلی یعنی متشکل از چندین توده تقریباً خالص، یافت می‌شود. درختان سرخدار موجود در ایران، از بقایای به جای مانده سرخدارهای دوران سوم زمین‌شناسی می‌باشند که در اوایل این دوران در دنیا ظاهر و در تمامی نیمکره شمالی پراکنده شده است. این گونه در گذشته دارای گسترش‌گاه‌های بیشتری بوده ولی امروزه به علت خشک‌تر شدن شرایط آب و هوایی و بهره‌برداری‌های بی‌رویه و مفرط، در حالت انقراض و اضمحلال قرار گرفته است [۱].

نتایج حاصل از بررسی تجدید حیات نشان داد که علی‌رغم وجود قوه نامیه در بذور سرخدار در منطقه پونه آرام (منطقه پونه آرام در حدود ۱۷ کیلومتری شرق روستای سیاه رودبار در فاصله ۲۷ کیلومتری جنوب شرقی شهرستان علی‌آباد کتول از توابع شهرستان گرگان واقع می‌باشد) تنها به دلیل عدم وجود شرایط مناسب و چرای گیاهان سبز و قابل دسترس وحوش در زمستان که نهال‌های سرخدار را نیز شامل می‌شود، تجدید حیاتی از این گونه پرارزش ملاحظه نمی‌گردد [۱].

سرخدار در اغلب خاک‌ها رشد می‌کند ولی در خاک‌های رسوبی بهتر رشد نماید. در خاک‌های ضعیف و خشک رشد خوبی ندارد. سرخدار به مواد معدنی مانند پتاسیم، فسفر و کلسیم احتیاج دارد. تخریب خاک و کمبود مواد معدنی در خاک یکی از دلایل نقصان سرخدارهای اروپا می‌باشد. مقاومت سرخدار به آلودگی هوا زیاد است به همین دلیل آن‌را در شهرها به عنوان درخت زینتی استفاده می‌کنند. درخت در مقابل گاز SO_2 و هیدروژن فلوراید مقاوم است اما سرمای سخت به گیاه آسیب می‌رساند به طوری‌که سرمای منفی ۲۱ درجه سانتی‌گراد کاملاً آن‌را از بین می‌برد و به رطوبت نسبی بالا نیاز دارد [٦].

ترکیبات

ترکیبات اصلی سرخدار را تاکسان‌ها تشکیل می‌دهند. تاکسان‌ها یا تاکسوییدها از نظر اسکلت اصلی، دی‌ترپنویید می‌باشند. که تعدادی از کربن‌های آنها دچار اکسیداسیون شده و در نتیجه هیدروژن متصل به آنها به گروه‌های هیدروکسیل، کتونی، اتری و یا اپوکسیدی تبدیل گردیده و گروه‌های هیدروکسیل در آنها می‌توانند با اسیدهای آلی مختلف پیوندهای استری ایجاد کنند [۸،۹،۱۰].

همچنین تاکسانها را می‌توان دسته‌ای از مشتقات باکاتین III دانست که گروه هیدروکسیل متصل به کربن شماره ۱۳ آنها توسط مشتقات فنیل ایزوسرین استری شده است. تاکنون پنج نوع تاکسان در گونه‌های جنس سرخدار شناسایی شده که برای نامگذاری آنها از حروف الفبای انگلیسی استفاده شده است [۱۱].

بیش از ۳۵۰ تاکسان (مشتقات دی ترپنویید) در گونه‌های مختلف *Taxus* تشخیص داده شده است و تاکسول یک عضو از گروه کوچک ترکیباتی است که دارای یک حلقه چهارتایی oxetane و یک زنجیر جانبی استری کمپلکس در ساختمانشان می‌باشند که هر دوی آنها دارای فعالیت اختصاصی ضد توموری هستند [۵].

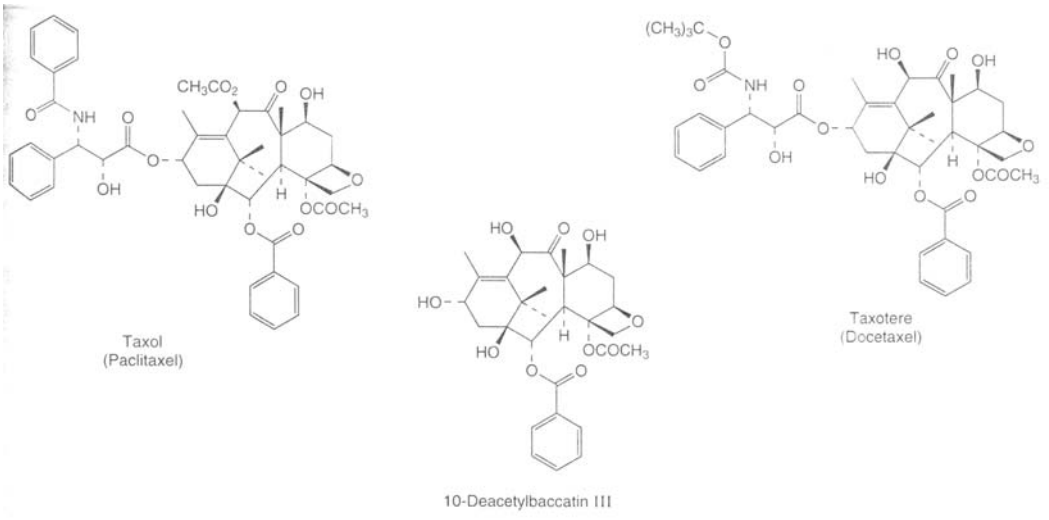
Taxotere (Docetaxel) آنالوگ تاکسول است که به روش نیمه سنتتیک از ۱۰- دی‌استیل باکاتین III تولید می‌شود (شکل شماره ۱). این ماده محلول در آب بوده و در درمان سرطان پستان استفاده می‌شود [۵،۱۲].

در برگ‌های درخت بیش از ۰/۱ درصد ۱۰- دی‌استیل باکاتین وجود دارد که در زمستان به مقدار زیاد با ۲و ٤- دی متوکسی فنل جایگزین می‌شود [۵]. ترکیبات شیمیایی موجود در این گیاه عبارتند از: تاکسین، میلوسین، تاکسی کوتین، رزین، تانن و اسانس [۱۲،۲۰].

برای استخراج دی‌ترپنوییدهای تاکسینی که با نام تاکسوییدها نام برده می‌شوند از روش‌های معمول استخراج و از یک حلال آلی دارای قطبیت متوسط استفاده می‌شود. خالص‌سازی تاکسوییدها طی مراحل مختلف و با استفاده از روش‌های کروماتوگرافی لایه نازک، کروماتوگرافی ستونی و HPLC صورت می‌گیرد [۱۳،۱٤،۱۵،۱٦،۱۷،۱۸].

تحقیقات نشان داده که بالاترین غلظت ماده تاکسول در بین بخش‌های مختلف درخت سرخدار در برگ‌ها (۰/۰۵۵ – ۰/۰۲۸۵ درصد وزن خشک) و بعد از آن در ریشه‌ها (۰/۰٤۷- ۰/۰۲۳ درصد وزن خشک) وجود دارد. تاکسول در شاخه‌ها (۰/۰۰۵-۰/۰۰۱۳ درصد وزن خشک) نیز موجود است.

Archive of SID
www.SID.ir



شکل شماره ۱- اشکال ساختمانی برخی از تاکسان‌ها

تحقیقات همچنین نشان داد که میزان تاکسول در اندام‌های مختلف تحت تاثیر منطقه رویش بوده و در منطقه نور در استان مازندران میزان تاکسول به ترتیب بالاتر از میزان آن در منطقه گرگان بود [۱۹].

نتایج تحقیقات انجام شده در مورد تولید تاکسول از طریق کشت بافت نشان داد که جداکشت‌های ساقه در مقایسه با جداکشت‌های برگ علاوه بر تولید کالوس بیشتر، محتوی تاکسول بالاتری هم هستند و بنابراین برای کشت بافت به منظور تولید تاکسول مناسب‌تر می‌باشند. همچنین در بین قندهای بررسی شده، ساکارز به عنوان بهترین قند معرفی می‌گردد زیرا ضمن تولید کالوس بیشتر، محتوی کالوس را نیز بالا می‌برد [۱۹].

روش‌های شناسایی تاکسوییدها

در حال حاضر تاکسوییدها اساساً به وسیله HPLC با فاز معکوس آنالیز می‌شوند و تنها تعداد کمی گزارش آنالیز تاکسوییدها به وسیله HPLC فاز نرمال را مورد بحث قرار داده‌اند. آنالیز تاکسوییدها در مواد گیاهی و مایعات بیولوژیکی با مشکلات زیر روبرو است: اولاً مقدار تاکسول در گیاهان جنس تاکسوس پایین است، ثانیاً عصاره‌های گیاهی حاوی مواد داخلی متنوعی می‌باشند و ثالثاً ساختار تاکسوییدها اختلاف چندانی با هم ندارند. بدین‌ترتیب آنالیز تاکسوییدها توسط HPLC اغلب باعث به وجود آمدن پیک‌هایی با تفکیک پایین شده و احتیاج به زمان طولانی برای آنالیز دارد [۷].

فازهای ثابت متعددی برای آنالیز تاکسوییدها به وسیله HPLC با فاز معکوس مورد استفاده قرار می‌گیرند. اخیراً فازهای جدید و مخصوص تاکسان‌ها از جمله Phenomenex Taxol (Curosil, RP on silica)، Whatman TAC 1، Metachem Taxil، Supercosil LC-F (هر سه pentafluorophenyl بر روی سیلیکا، RP) و Zorbax SW-taxane برای آنالیز تاکسوییدها ارایه شده‌اند. علاوه بر این یک ستون (branched polyfluorinated alkyl, bonded to silica, RP) Floufix برای آنالیز تاکسول و پنج تاکسوئید شناخته شده مورد استفاده قرار گرفته است [۷].

جذب طیف UV روش شناسایی معمول تاکسوییدها در HPLC می‌باشد. به هر حال تاکسول و ترکیبات مربوط از جمله سفالومانین و baccatin III جذب UV مشابهی با حداقل در ۲۱۵-۲۱۰ نانومتر و حداکثر در ۲۳۲-۲۲۵ نانومتر دارا می‌باشند، بنابراین انتخابی بودن این طول موج‌ها نسبتاً پایین می‌باشد. اگرچه بیشتر آنالیزهای انجام شده توسط HPLC در طول موج ۲۲۷ یا ۲۲۸ نانومتر انجام می‌گیرد، طول موج‌هایی تا ۲۳۰ نانومتر هم مورد استفاده می‌باشد. اندازه‌گیری

Archive of SID
www.SID.ir

در طول موج‌های پایین‌تر مثل ۲۱۰ نانومتر خیلی نادر است زیرا در این منطقه افزایش noise و کاهش حساسیت و انتخابی بودن مشاهده می‌شود [۷].

ترکیب HPLC با NMR یکی از قدرتمندترین تکنیک‌ها برای جداسازی و تعیین ساختمان ترکیبات ناشناخته می‌باشد. Hostettmann و همکاران شرح کاملی از کاربرد LC-NMR در آنالیز ترکیبات ارایه کرده‌اند که در شناسایی تاکسوییدها نیز به کار رفته است [۷].

از نخستین روزهای جداسازی و خالص‌سازی تاکسول از بافت گیاهی و مشاهده اثرات ضدتوموری قوی آن، گروه‌های تحقیقاتی زیادی درصدد سنتز آن برآمده‌اند ولی به دلیل وجود آرایش فضایی پیوندها و وجود گروه‌های عاملی متعدد، سنتز کامل هسته دی ترپنوییدی از پیچیدگی خاصی برخوردار است [۲۶،۲۷].

برای تهیه تاکسول به روش نیمه سنتزی نیاز به سنتز مشتقاتی از اسید آمینه فنیل ایزوسرین می‌باشد تا در اثر واکنش با گروه هیدروکسیل کربن شماره ۱۳ مشتقی از باکاتین III بتواند پیوند استری بدهد و زنجیره جانبی تاکسول را بر روی این کربن ایجاد کند [۲۳،۲۴،۲۵].

خواص درمانی

از خواص این گیاه می‌توان به اثرات آن بر روی قلب، رحم، فلج‌کنندگی و مخدربودن آن اشاره کرد. از آنجا که این گیاه بسیار سمی است بر قلب اثر فلج‌کننده دارد. همچنین ممکن است باعث سقط جنین شود. برگ‌ها سمی‌ترین بخش گیاه هستند در حالی که میوه را بعد از جدا کردن هسته می‌توان خورد [۲۰].

سرخدار شامل مجموعه‌ای از آلکالوییدها نظیر تاکسین، دی‌ترپن‌ها، لیگنان‌ها، تانن و رزین‌ها می‌باشد. اگر چه از سرخدار در دزهای کم جهت درمان روماتیسم، بیماری‌های کبد و مشکلات ادراری استفاده می‌شود ولی سمیت زیاد این گیاه، آن را یک گیاه غیر ایمن ساخته است [۲۱].

میوه عاری از دانه گیاه اثر نرم‌کننده، رفع سرفه و ملین دارد. Perey در سال ۱۷۹۰ میلادی از میوه عاری از دانه این درختچه نوعی شربت و ژله تهیه می‌کرد که روزانه به مقدار چند قاشق جهت رفع سرفه‌های مزمن، سیاه سرفه و حتی دفع سنگ کلیه و رفع نزله به بیماران خود می‌داد [۷].

بررسی اثرات بیولوژیکی و فارماکولوژیکی تاکسوییدها در بدو امر به خاطر یافتن علت آثار سمی گیاه بوده است. بیشتر مطالعات انجام شده درباره اثرات بیولوژیکی تاکسوییدها مربوط به اثرات سیتوتوکسی‌سیتی آنها از طریق تاثیر بر توبولین‌ها است. امروزه این گیاه با سم‌شناسی انسانی و دامی کاملاً در ارتباط است. سمیت قلبی عصاره سرخدار را به آلکالوییدهای (تاکسین‌ها) موجود در آن نسبت داده‌اند [۷].

سمیت قلبی تاکسین‌ها احتمالاً از طریق تاثیر آنها برروی کانال‌های یونی است که موجب توقف جریان سدیم و کلسیم می‌شود. مکانیسم این فعالیت درسطح مولکولی ناشناخته است. بررسی تاکسین‌ها از نظر سمیت قلبی مشکل می‌باشد و علت آن ناپایداری مولکولی تاکسین‌ها و مشکل جداسازی آنها از یکدیگر می‌باشد. بررسی انجام شده بر روی دو تاکسین A و B نشان داده است که تاکسین B یک ترکیب سمی با LD_{50} معادل ٤/٥ میلی‌گرم بر کیلوگرم در موش است [۷].

در حالی که تاکسول سمیت قلبی نسبتاً کمی از خود نشان داده است اما وجود ناخالصی آلکالوییدی و مقادیر جزیی از تاکسین B در فراورده دارویی می‌تواند اهمیت بالینی پیدا کند. این اهمیت زمانی بیشتر خواهد بود که دز نسبتاً زیاد تاکسول به کار برده شود زیرا آنومالی قلبی برای تاکسین B در دوز کمتر از ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم گزارش شده است. همچنین توقف تخمک‌گذاری و جلوگیری از لانه گزینی در خرگوش‌ها و موش‌های سفید توسط عصاره سرخدار گزارش شده است [۷].

در هر دو گروه ترکیبات تاکسوییدی و غیرتاکسوییدی (لیگنان‌ها)، استخراج شده از سرخدار ترکیبات دیگری نیز وجود دارد که دارای اثرات سیتوتوکسی‌سیتی کمتری نسبت به تاکسول هستند. مخصوصاً بعضی از تاکسوییدهای غیرآلکالوییدی می‌توانند رونویسی DNA و سنتزپروتئین در سلول‌های سرطانی را متوقف کنند. مکانیسمی برای این اثر تاکسوییدها شناخته نشده است و تنها تعداد معدودی از ترکیبات از این نظر امتحان شده‌اند [۱۱،۲۷].

تاکسول از عوامل antimitotic (ممانعت‌کننده تقسیم سلولی) است که سبب افزایش اجتماع میکروتوبول‌ها و

Archive of SID

www.SID.ir

مقاومت آنها در مقابل دپلیمریزه شدن می‌شود [۵،۱۲]. تاکسول برخلاف وین‌بلاستین و کلشی‌سین باعث تثبیت میکروتوبول‌ها می‌شود و تعادل را به سمت پلی‌مریزاسیون سوق می‌دهد. محل اتصال تاکسول به میکروتوبول جدای از محل‌هایی است که توسط GTP و کلشی‌سین و وین‌بلاستین اشغال می‌شود. میکروتوبول‌های شکل گرفته در حضور تاکسول در invitro کاملاً محکم و استوار هستند و خصوصیاتی غیراز میکروتوبول‌های طبیعی دارند. تاکسول پلی‌مریزاسیون توبولین را در نبود GTP یا MAPs نیز تحریک می‌کند و همچنین میکروتوبول‌ها را به پلی‌مریزاسیون که به وسیله یون کلسیم تحریک می‌شود مقاوم می‌کنند. تاکسول حتی موجب پلی‌مریزاسیون توبولین در دمای کمتر از ٤ درجه سانتی‌گراد می‌شود ولی برای حداکثر پلی‌مریزاسیون در این حالت به GTP یا MAPs نیاز است [۲۲،۲۷].

تاکسول با این اثر باعث تشکیل دوک تقسیم غیرطبیعی در طی عمل میتوز می‌شود و در نتیجه رونویسی سلول را در مرحله G_2 و یا M تقسیم سلولی متوقف می‌کند و بدین ترتیب باعث مرگ سلول‌های در حال تکثیر می‌شود [۲۲].

از فرم‌های موجود در بازار دارویی می‌توان Taxol ساخت شرکت Bristol-Myers Squibb ایالات متحده و Anzatax ساخت شرکت Mayne Pharma P/L استرالیا را نام برد [۲۸].

منابع

۱. لسانی محمدرضا. *سرخدار*. موسسه تحقیقات جنگل‌ها و مراتع. مرکز تحقیقات منابع طبیعی و امور دام استان گلستان. ۱۳۷۸.

۲. زرگری علی. *گیاهان دارویی*. چاپ پنجم. انتشارات دانشگاه تهران. ۱۳۷٤، جلد پنجم، صفحات ٤٥-٤۱.

3. Itokawa H. and Lee K-H. *Taxus* the genus *Taxus*. Taylor and Francis. 2002. London and new york.

4. On The History of Taxol. Available from: URL: http://www.botanical-online.com/taxol.htm

5. Evans W.C. Trease and Evans pharmacognosy. 2002. W.B.Saunders. Edinburgh, London, new york.

٦. مصدق احمد. درخت سرخدار The yew tree (*Taxus baccata* L.). *گزارش پژوهشی دانشگاه برکلی کالیفرنیا*. ۱۳۷۲.

۷. وردیان‌ریزی محمدرضا. استخراج، جداسازی و خالص‌سازی تاکسوییدهای موجود در سرشاخه‌های گیاه سرخدار (*Taxus baccata* L.). پایان‌نامه دکترای داروسازی- دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران. ۱۳۸۳.

8. Woods M.C. & Nakanishi K. and Bhacca N.S. The NMR Spectra of taxinine and its derivatives. *Tetrahedron*. 1966; 22: 243-260.

9. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P and Mcphall A. Plant Antitumor Agent. VI. The Isolation and Structure of Taxol, a Novel Antileukemic and Antitumor Agent From *Taxus brevifolia*. *J. Am. Chem*. 1971; 93: 2325-8.

10. Miller RW. A Brief Survy of *Taxus* Alkaloids and Other Taxane Derivatives. *J. Nat. Prod*. 1980; 43: 425-437.

11. Appendino G. Naturally Occuring Taxoids. In the Chemistry and Pharmacology of Taxol and its Devivatives. ed. Fraina V. Amsterdam. Elsevier Science. 1995; PP: 13-32.

12. DerMarderosian A. The review of natural products. Facts and comparisons. 2001. PP: 642-3.

13. Se′nilh V, Belechert S, Guenard D, Picot F, Potir F and Varenne. Mise en Evidence de Nouveaux Analoguesde Taxol extraits de *Taxus baccata*. *J.Nat.Prod*. 1984; 47: 131-7.

14. Miller RW, Powell RG, Smith JCR. Antileukemic Alkaloids From *Taxus Wallichian* a Zuce. *J. Org. Chem*. 1981; 46: 1469-1475.

15. Mclaughlin JL, Miller RW, Powell RG and Smith JRCR. 19-Hydroxy baccation III, 10-Deacetyl cephalomannine and 10-Deacetyl taxol: New Antitumor Taxanes From *Taxus Wallichiana*. *J. Nat. Prod*. 1981; 44: 312-9.

Archive of SID
www.SID.ir

16. Kingston DGI, Hanwkins DR and Ovington L. New Taxanes From *Taxus brevifolia, J. Nat. Prod.* 1982; 45: 466-470.

17. Keisey RG and Vance NC. Taxol and Cephalomannine Concentrations in the foliage and bark of Shade- Grown and Sun- Exposed *Taxus brevifolia* trees. *J.Nat.Prod.* 1992; 55: 912-917.

18. Appendino G, Gariboldi P, Pisetta A, Bombardelli E and Gabetta B. Taxanes from *Taxus baccata*. *Phytochemistry*. 1992; 31: 4235-4257.

۱۹. دلاور کورش. بررسی اثر عوامل مختلف محیطی بر روی غلظت تاکسول در گیاه کامل و کشت بافت سرخدار (*Taxus baccata* L.). *پایان‌نامه کارشناسی ارشد دانشگاه تربیت مدرس*. ۱۳۷۷.

۲۰. امامی احمد، شمس اردکانی محمدرضا، مهرگان ایرج. *فرهنگ مصور گیاهان دارویی*. مرکز تحقیقات طب سنتی و مفردات پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.۱۳۸۳.

21. Chevallier Mnimh A. The Encyclopedia of Medicinal Plants. Dorling Kindersly. London. 1996, pp: 273.

22. Landino L. M. and Macdonald T.L. The Biochemical Pharmacology of Taxol and mechanisms of Resistance. In The chemistry and Pharmacology of Taxol and its Derivatives. ed. Farina, V. Amsterdam, Elsevier Science. 1995, PP: 301-311.

23. Gou DM. and Liu YC. and Chen CS. A Practical Chemoenzymatic Synthesis of the Taxol C-13 Side Chain N-Benzoyl- (2R, 3S) 3-Phenylisoserine. *J. Org. Chem*. 1993; 58: 1287-9.

24. Ojima I, Habus I., Zhao M. Efficinent and Practical Asymmetic Synthesis of the Taxol C-13 Side Chain. N-Benzolyl- (2R, 3S)- 3-Phenylisoserine, and its Analogues Via Chiral 3-Hydroxy –4 aryl- β-lactams through Chiral Ester Enolate-Imine Cyclocondensation. *J. Org. Chem*. 1991; 56: 1681-3.

25. Kant Y. The Chemistry of the Taxol side Chain: Synthesis, Modifications and Conformational Studies. In the chemistry and Pharmacology of Taxol and its Devivatives. ed. Farina, V. Amsterdam, Elsevier Science. 1995, PP: 255-280.

26. Gueritte-Voegelein. F, Guenard D. and Potier P. Taxol and Derivatives: A Biogenetic Hypothesis. *J. Nat. Prod*. 1987; 50: 9-18.

۲۷. عاطفی علی‌اکبر. استخراج، جداسازی و شناسایی تاکسول و دی‌ترپنوییدهای هم خانواده آن از گیاه سرخدار بومی ایران (*Taxus baccata* L.). *پایان‌نامه دکترای داروسازی. دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد*. ۱۳۷٦.

۲۸. پیرعلی‌همدانی مرتضی و همکاران. جداسازی Taxezopidine-G از برگ‌های سوزنی و ساقه‌های جوان *Taxus baccata* L. *فصلنامه گیاهان دارویی*. ۱۳۸٤. شماره چهاردهم. صفحات ۷-۵۳.

Archive of SID

www.SID.ir