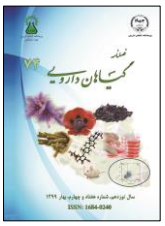
Archive of SID

فصلنامه گیاهان دارویی ۱۳۹۹؛ ۱۹(۷۴): ۱-۲۴



فصلنامه گیاهان دارویی

Journal homepage: www.jmp.ir

پژوهشکده گیاهان دارویی
جهاد دانشگاهی

[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]

Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

مقاله مروری

مروری بر نقش محرک‌های زیستی و غیرزیستی در افزایش بیوسنتز متابولیت‌های ثانویه گیاه پروانش (*Catharanthus roseus* (Linn.) G. Don)

صالح امیری[۱]، رضا فتوت[۲]، بهمن پناهی[۳،*]، علیرضا تاری‌نژاد[۴]، سید ابوالقاسم محمدی[۵]

[۱] گروه زراعت و اصلاح نباتات، دانشکده کشاورزی، دانشگاه زنجان، زنجان، ایران

[۲] گروه زراعت و اصلاح نباتات، دانشکده کشاورزی، دانشگاه زنجان، زنجان، ایران

[۳] پژوهشکده بیوتکنولوژی کشاورزی شمال‌غرب و غرب کشور، پژوهشگاه بیوتکنولوژی کشاورزی ایران، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، تبریز، ایران

[۴] گروه زراعت و اصلاح نباتات، دانشکده کشاورزی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران

[۵] دانشکده کشاورزی، گروه به‌نژادی و بیوتکنولوژی گیاهی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

اطلاعات مقاله

گل‌واژگان:
آلکالوئیدهای ایندول ترپنوئیدی
سرطان
متابولیت‌های ثانویه
وین‌بلاستین
وین‌کریستین

چکیده

مقدمه: بر اساس آخرین بررسی‌های آماری و اپیدمیولوژیک در ایران، سرطان بعد از بیماری‌های قلبی – عروقی و حوادث، سومین عامل مرگ و میر به شمار می‌آید. دو آلکالوئید وین‌بلاستین و وین‌کریستین که عمدتاً در بخش هوایی گیاه پروانش تولید می‌شوند، به صورت وسیعی در درمان تومورهای انسانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. استفاده از روش‌های زیست‌فناوری برای افزایش تولید این آلکالوئیدها یک امر ضروری به شمار می‌رود. با توجه به تنظیم‌پذیر بودن مسیر بیوسنتز آلکالوئیدهای ایندول ترپنوئیدی (TIAs)، تغییر در غلظت پیش‌ماده‌ها و آنزیم‌ها توسط محرک‌های زیستی و غیرزیستی می‌تواند رویکرد مهم در این زمینه باشد. این محرک‌ها از طریق القاء سیستم ایمنی گیاه پروانش باعث تحریک بیوسنتز و انباشت متابولیت‌های وین‌بلاستین و وین‌کریستین می‌شوند. **هدف:** در این مطالعه استفاده از محرک‌های زیستی و غیرزیستی بر روی مسیر بیوسنتز آلکالوئیدهای ایندول ترپنوئیدی جهت بهبود تولید این متابولیت‌ها مورد بحث و بررسی قرار می‌گیرد. **روش بررسی:** در این مطالعه با استفاده از کلید واژه‌های مناسب در موتورهای جستجوگر، مقالات مناسب انتخاب شد. **نتایج:** بررسی مطالعات انجام شده نشان داد که محرک‌های زیستی و غیرزیستی ابزار مؤثری در افزایش تولید متابولیت های با ارزش در گیاه پروانش می‌باشد. **نتیجه‌گیری:** بر اساس مطالعات ما این مقاله اولین مقاله در زمینه مرور اثرات تحریک‌کننده‌ها بر تولید وین‌بلاستین و وین‌کریستین می‌باشد و می‌تواند در روشن کردن مسیر آینده تحقیقات در این زمینه مفید باشد.

مخففها: (TIAs) آلکالوئیدهای ایندول ترپنوئیدی؛ (STR) استریکتوسیدین سینتاز؛ (MEP) ۲- C-متیل -D - اریتریتول ۴- فسفات؛ (DMAPP) دی‌متیل‌آللیل دی‌فسفات؛ (G10H) گرانیل -۱۰- هیدروکسیلاز؛ (SLS) سکلوگانین سنتاز؛ (TDC) تریپتوفان دکربوکسیلاز.

* نویسنده مسؤول: b.panahi@abrii.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۶ دی ۱۳۹۷؛ **تاریخ دریافت اصلاحات:** ۲۰ مرداد ۱۳۹۸؛ **تاریخ پذیرش:** ۲۲ مرداد ۱۳۹۸

doi: 10.29252/jmp.19.74.1

© 2020. Open access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]
Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

۱. مقدمه

امروزه سرطان یکی از مهم‌ترین بیماری‌ها در دنیا بوده و سالانه درصد بالایی از مرگ و میر را به خود اختصاص می‌دهد [۱]. پیش‌بینی شده است که تا سال ۲۰۳۰ حدود ۵۴ درصد از موارد مرگ و میر در دنیا مربوط به بیماری‌های غیرواگیردار خواهد بود و در این میان سرطان نقش بسزایی داشته و حدود ۱۵ درصد کل مرگ و میر را در جهان را به خود اختصاص خواهد داد [۲]. بر اساس آخرین بررسی‌های آماری و اپیدمیولوژیک در ایران، بعد از بیماری‌های قلبی-عروقی و حوادث، سرطان‌ها سومین عامل مرگ و میر به حساب می‌آیند و روزانه ۱۰۰ نفر به علت بیماری سرطان می‌میرند [۳]. گیاه دارویی کاتارانتوس رزوئوس (*Catharanthus roeus* (L.) G. Don.) که عمدتاً با نام پروانش ماداگاسکاری شناخته می‌شود از خانواده آپوسیناسه می‌باشد که منشأ آن مناطق حاره و گرمسیر مانند جنوب هند، اندونزی و ماداگاسکار گزارش شده است [۴]. این گیاه حاوی بیش از ۱۳۰ نوع آلکالوئیدهای ایندول ترپنوئیدی (TIAs) مانند کاتارانتین (Catharanthine)، وین‌دولین (Vindoline)، تابرسونین (Tabersonine)، سرپنتین (Serpentine)، اجمالسین (Ajmalicine)، وین‌بلاستین (Vinblastine) و وین‌کریستین (Vincristine) می‌باشد [۵] که از میان آنها، دو آلکالوئید وین‌بلاستین و وین‌کریستین به خاطر اتصال به میکروتوبول‌ها و توقف تقسیم سلولی در طی متافاز میتوز، خاصیت ضدتوموری داشته و بیش از ۴۰ سال است که در شیمی درمانی بسیاری از سرطان‌ها از جمله سرطان سینه، سرطان بیضه، لنفوم هوچکین و غیرهوچکین، کوریوکارسینوما (نوعی سرطان رحم)، لنفوسارکوما (لنفوما)، نوروبلاستوما (سرطان خون) و بسیاری دیگر از سرطان‌ها کاربرد دارند [۷، ۶]. مسیر بیوسنتز این آلکالوئیدها پیچیده بوده و در چندین مرحله صورت می‌گیرد. برخی پیش ماده‌های مسیر سنتزی این آلکالوئیدها تنها در بافت‌های خاصی تولید می‌شوند. مطالعات بالینی نشان می‌دهد که اثر داروهای طبیعی نسبت به انواع نیمه سنتزی بیشتر بوده و تقاضای جهانی این داروها رو به افزایش است. به این دلیل پژوهشگران از ابزارهای مختلف بویژه روش‌های زیست‌فناوری برای افزایش تولید این آلکالوئیدهای حیاتی در گیاه بهره‌برداری می‌کنند [۸، ۷]. با توجه به پایین بودن غلظت TIAs (۰/۰۰۰۵ گرم به ازای هر کیلوگرم ماده خشک)، قیمت بسیار بالای این آلکالوئیدها (قیمت هر کیلوگرم وین‌بلاستین دو میلیون دلار و قیمت هر کیلوگرم وین‌کریستین ۳/۵ میلیون دلار) و تولید انحصاری این متابولیت‌ها بوسیله‌ی پروانش، افزایش مقدار این آلکالوئیدها به هر نحوی می‌تواند از نظر اقتصادی مقرون به صرفه باشد [۱۰، ۹].

چندین عوامل خارجی از جمله محرک‌های زیستی و غیرزیستی باعث افزایش و تجمع متابولیت‌های ثانویه در گیاهان دارویی می‌شوند [۱۰]. محققان سعی دارند با ابزاری چون تغذیه گیاه با پیش‌ماده‌های مناسب، محرک‌های (القاء کننده‌ها) زیستی و غیرزیستی، مهندسی متابولیت‌ها و شناسایی ژن‌های دخیل در ساخت آنزیم‌های مؤثر در مسیر تولید آلکالوئیدها، میزان تولید این مواد را در گیاه افزایش دهد [۱۱]. علاوه بر این فاکتور امروزه محققان جهت بهبود و افزایش بیوسنتز TIAs از سه روش استفاده می‌کنند ۱: انتقال ژن‌های نوترکیب به کمک پلاسمید Ti به درون سلول گیاه پروانش. ۲: ساخت کتابخانه ژنومی گیاه پروانش و مطالعه بر روی فاکتورها/تنظیم‌کننده‌های رونوسی ژن‌های کلیدی در مسیر بیوسنتز TIAs. ۳: خاموشی و فعال کردن ژن‌های درگیر در مسیر بیوسنتز TIAs به کمک میکرو RNA [۱۲]. محرک‌ها با القاء سیستم ایمنی گیاه باعث افزایش بیوسنتز و انباشت متابولیت‌های ثانویه می‌شوند [۱۳]. تحقیقات نشان می‌دهد که کاربرد برون‌زاد محرک‌هایی نظیر اسید سالیسیلیک و اسید جاسمونیک،

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]
Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

سیستم ایمنی گیاه را با واسطه تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS)، سوپر اکسید دسموتاز، پراکسید هیدروژن (H_2O_2)، و افزایش فعالیت سوپراکسید دسموتاز (SOD) و کاتالاز، منجر به افزایش تولید ترپنوئیدها و آلکالوئیدهای با ارزش دارویی در گیاهان می‌شود [۱۴]. همچنین انواع تنش‌ها با تأثیر روی بیان ژن‌های کلیدی در مسیر بیوسنتز آلکالوئیدها، افزایش یا کاهش تولید متابولیت‌های ثانویه را سبب می‌شوند [۱۴]. لذا در این مقاله بیان ژن‌های کلیدی مسیر بیوسنتزی TIAs و نیز تولید متابولیت‌های ثانویه شاخص در این گیاه در واکنش به محرک‌های زیستی و غیرزیستی مورد بررسی قرار خواهد گرفت تا بتوان درک بهتری از القاء مسیر بیوسنتزی آلکالوئیدهای ایندول ترپنوئیدی و عکس‌العمل گیاه پروانش در واکنش به تنش‌ها به دست آورد.

۲. روش بررسی

در این مطالعه مقالات چاپ شده در زمینه تاثیر محرک‌های زیستی و غیرزیستی بر بیوسنتز آلکالوئیدهای ترپنوئیدی در گیاه پروانش مورد بررسی قرار گرفت. برای این منظور کلید واژه‌های "پروانش"، "آلکالوئیدهای ترپنوئیدی"، "تنش زیستی"، "تنش غیرزیستی"، "Periwinkle " با استفاده از موتورهای جستجوگر Google و Scopus مورد جستجو قرار گرفتند. تعداد ۱۲۰ مقاله مرتبط با موضوع مورد اشاره جمع آوری و محتوی آنها بر اساس هدف این مطالعه انتخاب و مورد استفاده قرار گفت.

۳. نتایج

۱.۳. محل تولید و ذخیره متابولیت‌های ثانویه مهم گیاه پروانش

آلکالوئیدها گروه بزرگی از متابولیت‌های ثانویه هستند که به دلیل خواص دارویی از اهمیت زیادی برخوردارند. در بین انواع گیاهان دارویی، گیاه پروانش به دلیل دارا بودن بیش از ۱۳۰ نوع ترپنوئید ایندول آلکالوئید، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌باشد. این آلکالوئیدها در اندام‌های مختلف شامل برگ (۱ تا ۵ درصد)، ساقه (۰/۴۸ درصد)، میوه (۰/۴۰درصد)، گل (۰/۰۵ درصد) و ریشه (۳ تا ۹ درصد) با مقادیر مختلف قرار دارند [۱۵]. آلکالوئیدها به طور عمده در چهار نوع بافت ذخیره می‌شوند. بافت‌های فعال در حال رشد، سلول‌های اپیدرمی و هیپودرمی، غلاف‌های آوندی و لوله‌ای لاتکس. به طور کلی ایندول آلکالوئیدها در برگ سنتز می‌شوند، ولی اندام‌های دیگری نیز قادر به سنتز برخی آلکالوئیدها می‌باشند. به عنوان مثال آجمالایسین و سرپنتین در برگ و ریشه تولید می‌شوند، ولی بیشتر در ریشه‌ها ذخیره می‌شوند. تابرسونین در تمام اندام‌های گیاهچه رشد یافته در تاریکی ساخته می‌شود، ولی با تشکیل برگ‌ها تبدیل به ویندولین می‌شود. ویندولین در برگ‌ها بویژه برگ‌های جوان ساخته می‌شود و تنها محل ذخیره آن برگ‌ها هستند. مطالعات نشان داده‌اند که ویندولین در سلول‌هایی به نام ایدیوبلاست جمع می‌شوند. مطالعات برگ‌ها و پروتوپلاست‌های پروانش نشان می‌دهند که ایدیوبلاست‌ها دارای ویژگی‌های خاصی هستند. ایدیوبلاست‌ها بزرگتر از سلول‌های پارانشیم نردبانی و اسفنجی اطراف خود بوده و سلول‌هایی اتوفلوئورسانس می‌باشند. آنالیز ایندول آلکالوئیدهای پروتوپلاست‌ها، ایدیوبلاست‌ها و سایر سلول‌های پارانشیمی نشان می‌دهد که این سلول‌ها در مقایسه با سلول‌های مزوفیل غنی از کاتارانتین و ویندولین می‌باشند [۱۶]. آلکالوئیدهای ایندولی ترپنوئیدی گروه مهمی از آلکالوئیدها می‌باشند که از اسید آمینه تریپتوفان مشتق شده‌اند و با توجه به ساختمان مولکولی شان به دو دسته آلکالوئیدهای منومر و دیمر تقسیم می‌شوند و ساختمان پایه‌ی همه آن حاوی حلقه پیرولی است که به حلقه‌ی بنزن اتصال پیدا کرده است [۱۷]. در جدول ۱ برخی از مهم‌ترین آلکالوئیدها گیاه پروانش استخراج شده را نشان داده می‌دهد [۱۸].

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]
Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

۲.۳. مسیر بیوسنتزی *TIAs*

حداقل ۳۵ واسطه، ۳۰ ژن بیوسنتزی، ۳۰ آنزیم، دو ژن تنظیمی و هفت بخش درون سلولی در بیوسنز TIAs نقش ایفا می‌کنند که این آنزیم‌ها در قسمت‌های مختلف گیاه از جمله سیتوزول، پلاستید و واکئول قرار دارند. آلکالوئیدهای ایندول ترپنوئیدی از دو بخش کلی‌ترپنوئید و حلقه ایندولی تشکیل شده‌اند. منشأ بخش ترپنوئید این نوع آلکالوئیدها، ۲- C-متیل -D - اریتریتول ۴- فسفات (MEP) و موالونات و منشا اسکلت ایندولی، اسید آمینه تریپتوفان می باشد [۱۹]. دی‌متیل‌آلیل دی‌فسفات (DMAPP) و ایزوپنتیل دی‌فسفات منشا گرفته از مسیر ۲-C-متیل-D-اریتریول ۴-فسفات و موالونات، با هم ترکیب شده و گرانیل ساخته می‌شود. آنزیم گرانیل -۱۰- هیدروکسیلاز (G10H) که در غشای پیش واکوئلی قرار دارد همراه با آنزیم سکلوگانین سنتاز (SLS) ماده سکلوگانین را تولید می‌کنند. در سمت دیگر اسید آمینه تریپتوفان توسط آنزیم تریپتوفان دکربوکسیلاز (TDC) به تریپتامین تبدیل می‌شود [۲۰]. این آنزیم فصل مشترک تولید متابولیت‌های اولیه و ثانویه بوده که محصول آن توسط آنزیم کلیدی STR به استریکتوسیدین تبدیل می‌شود. ماده اخیر، پیش ماده اصلی تولید همه TIAS است. استریکتوسیدین در غشای آندوپلاسمی کاتنامین را می‌سازد و این محصول سپس وارد دو مسیر متفاوت می‌شود. در ریشه به آجمالاسین و سپس سرپنتین و در برگ و ساقه به کاتارانتین و تابرسونین تبدیل می‌شود [۱۶]. تابرسونین در انتهای مسیر تولید آلکالوئیدهای دارویی توسط سه آنزیم مهم یعنی تابرسونین- ۱۶- هیدروکسیلاز (T16H)، داستیل وین‌دولین- ۴- هیدرولاز (D4H) و داستیل وین‌دولین-۱۷- O-استیل ترانسفراز (DAT) وین‌دولین را ساخته و از ترکیب کاتارانتین و وین دولین در واکوئل توسط آنزیم آنهیدرو وین‌بلاستین سینتاز (AVLBS)، α- ۴-۳- آنهیدرو وین‌بلاستین ساخته می شود، که در ادامه به وین‌بلاستین و وین‌کریستین تبدیل می شود (شکل ۱) [۱۷].

جدول ۱. برخی از مهم‌ترین آلکالوئیدها گیاه پروانش

نقطه ذوب (C)	نام آلکالوئید (فارسی)	فرمول شیمیایی	نام آلکالوئید (انگلیسی)
۲۵۳-۲۵۴	آجمالیسین	$C_{21}H_{24}N_2O$	Ajmalicine
۱۵۶-۱۵۷	سرپنتین	$C_{21}H_{22}N_2O_3$	Serpentine
۲۰۲-۲۰۳	لوچنرین	$C_{20}H_{24}N_2O_2$	Lochnerine
۲۵۸-۲۶۰	آکوآمین	$C_{22}H_{26}N_2O_4$	Akuammine
۲۶۴-۲۶۵	رزرپین	$C_{33}H_{40}N_2O_9$	Reserpine
۱۲۶-۱۲۸	کاتارانتین	$C_{21}H_{24}N_2O_2.H_2O$	Catharanthine
۲۱۵	دیهیدروسیتسیریکین	$C_{21}H_{28}N_2O_3$	Dihyrositsirikine
۲۶۴	ایزوسیتسیریکین	$C_{21}H_{26}N_2O_3.1$	Isositsirikine
۲۷۱-۲۷۹	پریویدین	$C_{20}H_{22}N_2O_4$	Perividine
۱۸۰-۱۸۱	پریوین	$C_{20}H_{24}N_2O_3$	Perivon
۲۶۹-۲۷۰	میترافیلین	$C_{21}H_{26}N_2O_4$	Mitraphylline
۱۸۱-۱۸۲	آکوامایسین	$C_{20}H_{22}N_2O_2$	Akuammicine
۱۹۰-۱۹۳	لوچنریسین	$C_{21}H_{24}N_2O_3$	Lochnericine

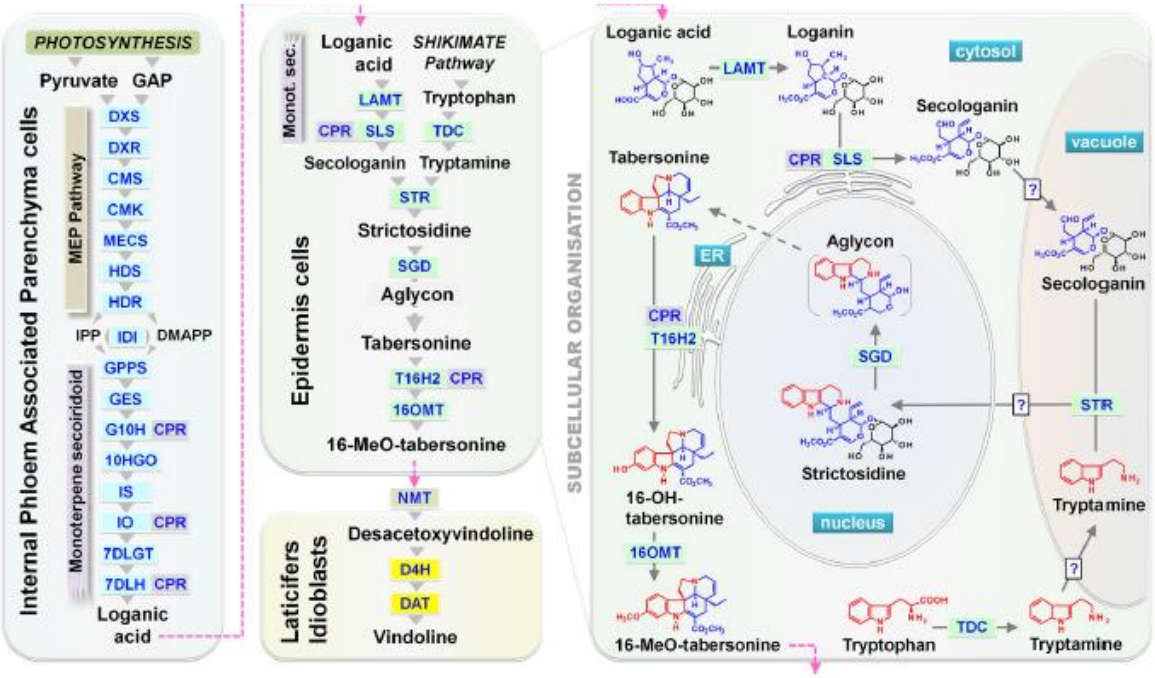
www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]
Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

ادامه جدول ۱. برخی از مهم‌ترین آلکالوئیدها گیاه پروانش

نقطه ذوب (C)	نام آلکالوئید (فارسی)	فرمول شیمیایی	نام آلکالوئید (انگلیسی)
۲۱۱–۲۱۴	لوچنرینین	$C_{22}H_{26}N_2O$	Lochnerinine
۱۶۸–۱۶۹	لوچنریوین	$C_{24}H_{28}N_2O_5$	Lochnerivine
۲۷۸–۲۸۰	لوچروویسین	$C_{20}H_{22}N_2O_3$	Lochrovicine
۲۳۴–۲۳۸	لوچروویدین	$C_{22}H_{26}N_2O_4$	Lochrovidine
۲۱۳–۲۱۸	لوچروین	$C_{23}H_{30}N_2O_3$	Lochrovine
۱۴۱–۱۴۳	کاتاروزین	$C_{22}H_{28}N_2O_4$	Catharosine
۱۶۳–۱۶۵	دساستیلویندولین	$C_{23}H_{30}N_2O_5$	Desacetylvindoline
۱۵۴–۱۵۵	ویندولین	$C_{25}H_{32}N_2O_6$	Vindoline
۱۶۷	ویندوروزین	$C_{24}H30N2O5$	Vindorosine
۱۹۶–۲۰۲	پریکالین	$C_{18}H20N2$	Pericalline
۲۴۵	کاتارانتامین	$C_{46}H_{56}N_4O_9$	Catharanthamine
۲۳۱–۲۳۴	کاتارایسین	$C_{46}H_{52}N_4O_{10}$	Catharicine
۲۷۱–۲۷۵	کاتارین	$C_{46}H_{52}N_4O_9.CH_3OH$	Catharine
۳۲۰	دیمتیلوین بلاستین	$C_{45}H_{56}N_4O_9$	N-Demethyl VLB
۲۱۸–۲۲۰	لئوروکریستین	$C_{46}H_{56}N_4O_{10}$	Leurocristine
۲۰۸–۲۱۱	لئوروزیدین	$C_{46}H_{58}N_4O_9$	Leurosidine
۲۰۲–۲۰۵	لئوروزین	$C_{46}H_{56}N_4O_{12}$	Leurosine
۲۵۱–۲۵۴	وینکادیولین	$C_{46}H_{58}N_4O_{10}$	Vincadioline



شکل ۱. مسیر بیوسنتز آلکالوئیدهای ایندول ترپنوئیدی در گیاه پروانش [۲۰]. فلش‌های ممتد واکنش مرحله‌ای و فلش‌های منقطع واکنش چند مرحله‌ای

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]
Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

۳.۳. تولید متابولیت‌های ثانویه گیاه پروانش در شرایط کشت بافت و سلول

استفاده از تکنیک کشت بافت و کشت سلولی می‌تواند یک روش مؤثر و جایگزین جهت افزایش ترکیبات مهم دارویی گیاه پروانش باشد. کشت اندام‌های گیاهی به عنوان بافت‌های تمایز نیافته از نظر مورفولوژیک بیشترین متابولیت ثانویه را تولید کرده و این ترکیبات دارای بیشترین ثبات ژنتیکی می‌باشند [۲۲]. توسعه تکنیک‌های ریزازدیادی و باززایی در شرایط کشت بافت از اهمیت بالایی برخوردار بوده و ممکن است راه حل مناسبی برای اعمال تیمارهای مختلف جهت بهبود محتوای آلکالوئیدهای ایندولی باشند. تلاش‌های مهندسی ژنتیک جهت سنتز آلکالوئیدهای ایندولی در کشت بافت گیاهی پروانش، پاسخ‌های متغییری را به دنبال داشته است [۲۳]. به عنوان مثال در یک مطالعه، میزان آلکالوئیدهای مختلف گیاه پروانش در کشت‌های کالوس و کشت‌های اندام هوایی و برگ مورد بررسی قرا گرفت و مشاهده شد که محتوای وین‌بلاستین در کشت‌های اندام هوایی بالاتر از کالوس، اما کمتر از گیاه والد می‌باشد. در حالی که سطوح وین‌دولین و کاتارانتین در کشت‌های اندام هوایی به صورت قابل قیاسی پایین‌تر از گیاه والد و دست نخورده بود [۲۴].

۴.۳. راهکارهای افزایش متابولیت‌های ثانویه گیاه پروانش

۱- استفاده از محرک‌ها زیستی و غیرزیستی که می‌توانند مسیرهای متابولیکی سنتز متابولیت‌های ثانویه را تحت تأثیر قرار داده و میزان تولید آنها را افزایش دهند.

۲- تغییر ترکیبات محیط کشت و یا افزودن پیش‌ساز مناسب به محیط کشت، با این دیدگاه که تولید محصول نهایی در نتیجه وجود این ترکیبات در محیط کشت، القاء شود.

۳- افزایش تولید یک متابولیت ثانویه در اثر ایجاد ژنوتیپ‌های جدیدی که از طریق امتزاج پروتوپلاست یا مهندسی ژنتیک، به دست می‌آیند.

۴- استفاده از مواد موتاژن جهت ایجاد واریته‌های پربازده.

۵- مهندسی ژنتیک و بیان بالای آنزیم‌های محدودکننده‌ی سرعت بیوسنتز در مسیرهای بیوسنتز آلکالوئیدها.

مثال‌های قابل ذکر در زمینه تولید متابولیت‌های ثانویه بوسیله‌ی کشت بافت و سلول آنقدر زیاد است که تصور می‌شود متابولیت ثانویه هر ماده‌ای با منشاء گیاهی را می‌توان توسط این تکنیک‌ها تولید کرد: از جمله ترکیباتی که از طریق کشت سلولی و کشت بافت به تولید انبوه رسیده است، داروی ضدسرطان تاکسول است. این دارو که در درمان سرطان‌های سینه و تخمدان به کار می‌رود، از پوست تنه درخت سرخدار (*Taxus brevilifolia* L.) استخراج می‌شود. از آنجایی‌که تولید تاکسول به دلیل وجود ده هسته استروئیدی در ساختار شیمیایی آن بسیار مشکل است و جمعیت طبیعی درختان سرخدار نیز برای استخراج این ماده بسیار اندک است، لذا راهکار دیگری را برای تولید تاکسول باید به کار گرفت. در حال حاضر، برای تولید تاکسول از تکنیک کشت بافت و کشت قارچ‌هایی که بر روی درخت رشد کرده و تاکسول تولید می‌کنند، استفاده می‌شود. از جمله متابولیت‌های دیگری که از طریق تکنیک کشت بافت و در مقیاس تجاری تولید می‌شود، شیکونین (Shikonin) (رنگی با خاصیت ضدحساسیت و ضدباکتری) است. مثال‌های فوق گویای کارایی تکنیک کشت بافت در تولید متابولیت‌های ثانویه است [۲۴].

۵.۳. نقش پیش‌سازها در افزودن محتوای آلکالوئیدها

محدوده گسترده تحقیقات با استفاده از تکنیک‌های بهبود آلکالوئیدها شامل انتخاب بهترین محیط کشت و شرایط کشتی در سیستم‌های دو فازی و دو مرحله‌ای که در کشت‌های سلولی برای درک عمیق‌تر فاکتورهای کنترل‌کننده تولید آلکالوئیدها صورت می‌گیرد، می‌باشد. برخی مطالعات شامل تغذیه منابع کربنی مختلف نظیر ساکارز، گلوکز و

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]
Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

فروکتوز می‌باشد. همچنین این تحقیقات می‌تواند شامل افزودن بلوک‌های ساختمانی متابولیکی مسیرهای ترپنوئیدی نظیر ژرانیول و لوگانین و همچنین تغذیه پیش‌سازها مانند اسید موالونیک، سکولوگانین، تریپتوفان و تریپتامین باشد. بلوک‌های ساختمانی متابولیک مانند اسیدهای آمینه و اسیدهای آلی به عنوان سیگنال‌هایی جهت انباشتگی آلکالوئیدهای گیاه پروانش شناخته شده‌اند [۲۶، ۲۵]. Taha و همکاران از تریپتوفان به صورت افشانه برگی در غلظت‌های در گیاه پروانش استفاده نمودند [۲۷]. در مطالعه‌ای که توسط Withmer و همکاران صورت گرفت که افزودن تریپتوفان به صورت اگزوژن، محتوای تریپتامین را افزایش می‌دهد که درنهایت موجب افزایش در محتوای TIAها می‌شود [۲۸].

۶.۳. عوامل مؤثر در تحریک بیوسنتز متابولیت‌های ثانویه در گیاه پروانش

گیاه پروانش گروه بزرگ و متنوعی از متابولیت‌های ثانویه را تولید می‌کنند که اغلب در غلظت پایین (کمتر از یک درصد وزن خشک) می‌باشد [۱۱]. استرس‌های فیزیولوژیک نقش حیاتی را در بیوسنتز متابولیت‌های ثانویه گیاه پروانش بازی می‌کند [۲۹]. تولید متابولیت ثانویه تحت کنترل ژنتیک می‌باشد، اما تجمع آن در گیاه تحت تأثیر تنش‌های زیستی و غیرزیستی روی می‌دهد [۱۲]. محرک‌ها (القاءکننده‌ها) ترکیباتی با منشاء زیستی یا غیرزیستی هستند که از طریق القاء سیستم ایمنی گیاه باعث بیوسنتز و انباشت متابولیت‌های ثانویه می‌شوند [۱۳]. بر حسب نوع برهمکنش با گیاه، محرک‌ها به دو نوع زیستی و غیرزیستی طبقه‌بندی می‌شوند. محرک‌های زیستی منشأ زیستی دارند و از پاتوژن‌ها یا اجزا گیاه مشتق شده و شامل پلی‌ساکاریدها، پروتئین‌ها، گلیکوپروتئین‌ها و قطعات دیواره سلول قارچ‌ها، عصاره مخمر، گیاهان (سلولز و پکتین) و میکروارگانیسم‌ها (کیتین و گلوکان) می‌باشد [۱۴]. در حالی‌که محرک‌های غیرزیستی از ترکیبات شیمیایی و فیزیکی حاصل شده و شامل تنظیم‌کننده‌های رشد گیاهی (سایتوکنین‌ها، اکسین‌ها، اسید جیبرلیک، اسید جاسمونیک و اتیلن و غیره)، عوامل فیزیکی مانند اشعه UV، نمک‌های فلزات سنگین (Cd ،Cu ،Co ،Ag و Ca^{2+})، نور، دما، pH و غیره می‌باشد [۱۶، ۱۵]. محرک‌ها ممکن است ژن‌های جدیدی را فعال کنند که آنزیم‌ها و درنهایت مسیرهای بیوسنتزی مختلفی را راه‌اندازی کنند و باعث تشکیل متابولیت‌های ثانویه جدید شوند [۱۷]. بررسی‌های قبلی نشان می‌دهد که محرک‌ها می‌تواند تعداد زیادی از فاکتور تنظیم‌کننده رونوشت ژن‌ها کلیدی در مسیر بیوسنتز TIAs را کنترل کنند و بیان این ژن‌ها را در سطح بیوشیمیایی و مولکولی تحرک کنند [۳۰].

۱.۶.۳. تأثیر محرک‌های غیرزیستی در افزایش تولید متابولیت‌های ثانویه گیاه پروانش

۱.۱.۶.۳. ترکیب محیط کشت

محصول آلکالوئیدها در کشت بافت و کشت سلولی، به صورت مستقیم توسط شرایط محیط اطراف و ساختار ژنتیکی مواد گیاهی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. بیوماس و تولید آلکالوئید به صورت مستقیم تحت تأثیر میزان محیط کشت قرار می‌گیرد. محیط کشت در محدوده‌ی ۵/۵ تا ۶/۵ اثر زیادی را بر محصول آلکالوئیدی ندارد و محدوده ۵/۵ برای تولید سرپنتین بهینه می‌باشد. مقادیر بالاتر و پایین‌تر در محیط برای آزادسازی آلکالوئیدها به درون محیط کشت در کشت‌های سوسپانسیون سلولی به کار می‌رود [۲۹، ۲۲].

۲.۱.۶.۳. تنظیم‌کننده‌های رشد گیاهی

شناسایی ژن‌های موثر و کاندید در مسیر بیوسنتز آلکالوئیدها در گیاه پروانش بوسیله چندین روش انجام می‌شود. از مهم‌ترین این روش‌ها می‌توان به مطالعات

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]
Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

نقشه‌یابی QTL، مطالعات بیان ژن‌ها، مطالعات پویش ژنومی و بررسی پروفایل بیان ژن‌ها اشاره کرد [۳۱]. تحقیقات اخیر بر روی تنظیم رونوشت ژن‌های درگیر در بیوسنتز آلکالوئیدها در گیاه پروانش متمرکز می‌باشد. بیش از ۱۰ ژن کلیدی، آنزیم‌های درگیر در مسیر بیوسنتز TIAs را کد می‌کند که این آنزیم‌ها میزان رونوشت ژن‌ها و متابولیت‌ها را تعیین می‌کنند [۳۴ – ۳۲]. در رابطه با اثر تنظیم‌کننده‌های رشد گیاهی در تولید این ترکیبات در گیاه پروانش تحقیقات متعددی انجام شده است و مشخص شده است که این ترکیبات تولید متابولیت‌های ثانویه را در این گیاه تحت تأثیر قرار می‌دهند [۱۳]. محققین با بررسی میزان و چگونگی بیان ژن‌های مسیرهای مختلف مشخص کرده‌اند که میزان تولید متابولیت‌های مختلف در هر بافت به مقدار بیان ژن‌های درگیر در مسیر مربوطه بستگی دارد [۳۵]. تیمار با فیتوهورمون‌ها از طریق افزایش بیان ژن‌های مسیر بیوسنتز TIAS تولید آلکالوئیدها را افزایش داده است [۱۰]. بیوسنتز TIAS با تنظیم رونوشت ژن‌ها از طریق فعال‌کننده‌ها و بازدارنده‌ها کنترل می‌شود [۳۸ – ۳۶]. تنظیم‌کننده‌های رشد نظیر متیل‌جاسمونات (MeJA)، اسید ابسیزیک (ABA)، اسید سالیسیلیک (SA)، اسید جیبرلیک (GA3) اکسین‌ها و سایتوکنین‌ها تأثیر معنی‌داری روی تولید ترکیبات آلکالوئیدی و آنزیم‌های درگیر در مسیر تولید این مواد دارند [۱۰]. مطالعات نشان می‌دهد که فیتوهورمون سایتوکینین از طریق افزایش بیان ژن کلیدی G10H میزان آلکالوئیدها را در گیاه پروانش افزایش می‌دهد [۳۹]. برخلاف هورمون سایتوکنین، هورمون اکسین نظیر، تو، فور، دی (2,4-D) در تمام مراحل رشد گیاه پروانش باعث کاهش تولید آلکالوئیدها می‌شود. این فیتوهورمون به عنوان تنظیم‌کننده منفی باعث مهار رونویسی ژن‌های کلیدی اکسی–دی گزیلوز– ۵– فسفات سنتاز (DXS) و دی‌اکسی– دی گزیلوز–۵ فسفات ردکتوایزومراز (DXR) در مسیر سنتز TIAS می‌شود و در واقع بیان این ژن‌ها در سطوح پایین رونوشت می‌شود. هورمون اکسین نظیر، نفتالین استیک اسید (NAA) و ایندول استیک اسید (IAA) نیز از طریق مهار رونویسی ژن TDC در مسیر بیوسنتز ایندول آلکالوئیدها باعث کاهش تولید وین‌بلاستین و وین‌کریسیتن می‌شوند [۹]. تحقیقات نشان می‌دهد که اسید آبسیزیک و اسید جیبرلیک در غلظت بالا از طریق خاموش کردن ژن‌های کلیدی درگیر در مسیر بیوسنتز آلکالوئیدها در گیاه پروانش تأثیر منفی در تجمع این مواد دارند [۴۰]. فیتوهورمون اتیلن به عنوان یکی از تنظیم‌کننده‌های رشد گیاهی، بسیاری از فرآیندهای مراحل انتهایی گیاه مثل پیری، ریزش برگ، پژمردگی گل‌ها و رسیدگی میوه را بر عهده دارد [۴۱]. اتیلن باعث افزایش تولید ترکیبات آلکالوئیدهای نظیر، اجمالاسین، سرپنتین، تابرسونین، کاتارانتین و وین دولین در گیاه پروانش می‌شود [۴۲]. مطالعات نشان می‌دهد که اتیلن (اتفون) تأثیر مثبت بر روی رونوشت ژن‌های درگیر در مسیر بیوسنتز TIAS و میزان تولید متابولیت در گیاه پروانش دارد [۱۵]. در مطالعه دیگر Shabani و همکاران گزارش دادند که بیان ژن‌های کلیدی AVLBS، DAT و T16H در پس از تیمار گیاه با اتیلن نسبت به شاهد افزایش پیدا می‌کند [۴۳]. همچنین مشخص شده است که عناصر درگیر در پیام‌رسانی سیستم ایمنی گیاه از جمله ROS، سوپر اکسید دسموتاز (0^{2-})، H_20_2 و فعالیت SOD و کاتالاز نقش مهمی در افزایش تولید ترپنوئیدها دارند [۴۴، ۴۳]. Sottomayor و همکاران گزارش کردند که اتیلن با افزایش فعالیت پراکسیدازهای بازی (AVLBS) باعث افزایش تجمع وین‌بلاستین در پروانش می‌شود [۴۵]. ژن CrPrx1 (Basic peroxidase) که آنزیم پراکسیداز را کد می‌کند، می‌تواند به عنوان یک تنظیم‌کننده رشد مرتبط با فاکتور رونویسی اتیلن (ERF) عملکرده و با حذف پراکسید هیدروژن نقش کلیدی در تجمع وین‌بلاستین داشته

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]
Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

باشد [۴۷، ۴۶]. همسو با این یافته، مشخص شده است که تجمع پراکسید هیدروژن در سلول گیاه پروانش باعث کاهش تجمع و سنتز وین‌بلاستین می‌شود [۴۸]. فاکتورهای رونویسیAP2/ERF، ORCA3، MPK، اثرات تنظیمی روی بیان ژن‌های کلیدی مسیر بیوسنتز TIAS دارند [۵۰، ۴۹، ۲۰]. Pan و همکاران نشان دادند که اتیلن باعث تحریک بیان ژن‌های مسیر بیوسنتز TIAS در هر دو بافت ریشه و ساقه می‌شود. آنها مشاهده کردند که ترکیب اتیلن و فلز سنگین مس از طریق فعال کردن فاکتورهای رونویسی باعث تشدید بیان ژن‌های STR، SGD و TDC مسیر بیوسنتز TIAs می‌شود. در تحقیقی دیگر مشخص شد که تیمار کشت سوسپانسیون سلول گیاه پروانش با فلز سنگین کادمیوم منجر به افزایش محتوی اجمالاسین و فعالیت آنزیم TDC می‌شود [۵۱]. مشخص شده است که عامل رونویسی نظیر MYC، MYB، WRKY و AP2/ERF اثرات تنظیمی در تولید متابولیت‌های ثانویه گیاه پروانش دارند [۵۲]. عامل رونویسی CrMYC2 بیان دو عامل رونویسی ORCA2 و ORCA3، از خانواده AP2/ERF می‌باشد، را تشدید می‌کنند. ORCA2 به عنوان یک عامل رونویسی کلیدی در تنظیم ژن‌های کدکننده آنزیم STR، TDC و SGD درگیر در مسیر بیوسنتز TIA می‌باشد [۵۳]. بیان بیشتر ORCA3 منجر به افزایش سطوح بیان ژن‌های TDC، STR و D4H و در نتیجه افزایش تولید وین‌بلاستین و متابولیت ثانویه دیگر در مسیر بیوسنتز TIA می‌شود [۵۴]. همچنین اخیراً مشخص شده است که CrWRKY1 تحت تأثیر تیمار جاسمونات نقش کلیدی در تولید بیوسنتز TIA دارد و بیان بیشتر CrWRKY1 در ریشه مویین پروانش منجر به تنظیم بیشتر چندین ژن درگیر در بیوسنتز TIA بویژه TDC می‌شود [۵۵]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که بیان CrWRKY1 و برهمکنش با عامل‌های رونویسی CrORCAS و CrMYCS نقش کلیدی را در تجمع وین‌بلاستین در گیاه پروانش دارد [۵۶]. همچنین گزارش کردند که افزایش بیان عامل رونویسی CrWRKY (پاسخ‌دهنده به متیل جاسمونات)، در ریشه‌های موئین گیاه پروانش باعث افزایش بیان عامل رونویسی فعال‌کننده (ORCA3) و مهار کننده (ZCT) می‌شود [۱۶]. القای همزمان فاکتورهای رونویسی فعال‌کننده و مهار کننده ممکن است بیان‌کننده‌ی وجود مسیرهای تنظیمی پیچیده در پاسخ به انواع تنش‌ها باشد [۳۲]. اسید جاسمونیک و اسید سالیسیلیک به عنوان پیام‌رسان کلیدی در فرایند القاء تجمع متابولیت‌های ثانویه معرفی شده‌اند [۵۸، ۵۷]. تحقیقات نشان می‌دهد که کاربرد برون‌زاد محرک‌هایی نظیر اسید جاسمونیک و اسید سالیسیلیک بر روی گیاه پروانش، افزایش مداومی در تولید الکالوئیدها را در پی دارد [۵۹]. همچنین مطالعات دیگر اثرات این دو هورمون گیاهی را در فعال کردن بازدارنده پروتئیناز و نیز آنزیم‌های مسیر تولید آلکالوئیدهای ایندولی ترپنوئیدی اثبات کرده‌اند [۶۰]. بیان ژن‌های پاسخ به جاسمونات (ORCA2) توسط فاکتورهای ترجمه کنترل شده و در پاسخ به سیگنال، تولید متابولیت را افزایش می‌دهد. راه‌انداز این ژن‌ها دارای اجزای مستقل پاسخ به جاسمونات می‌باشد که حاوی توالی‌های کمی برای تنظیم سطح بیان ژن و توالی‌های کیفی برای روشن یا خاموش کردن ژن می‌باشند. در واقع اسید جاسمونیک موجب فعال شدن فاکتور ORCA2 شده که در فرادست جعبه TATA به ژن‌های STR و TDC متصل می‌شود [۶۲، ۶۱]. تحقیقات دیگر نشان دادند که تیمار سوسپانسیون سلول گیاه پروانش با متیل جاسمونات با افزایش بیان ORCA3، سطوح رونویسی ژن‌های D4H، STR، TDC و G10H و در نتیجه تولید کاتارانتین، وین‌دولین و تابرسونین را افزایش می‌دهد [۶۳]. اسید سالیسیلیک در پاسخ به واکنش ایمنی گیاه همانند SAR و HR تولید می‌شود و با القاء رونویسی ژن‌های آنزیم

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]
Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

پراکسیداز باعث افزایش تولید وین‌بلاستین و وین‌کریستین در گیاه پروانش می‌شود [۶۴]. Ruiz-May و همکاران نشان دادند که تیمار ریشه مویین گیاه پروانش با اسید سالیسیلیک باعث افزایش تجمع وین‌بلاستین و وین‌کریستین می‌شود [۶۵]. تحقیقات مختلف نشان داده‌اند که کاربرد همزمان دو محرک مانند کاربرد همزمان اتیلن با اسید سالیسیلیک [۶۵]، متیل جاسمونات و بتاسیکلودکسترین [۶] و اسید جاسمونیک و اسید سالیسیلیک [۶۶] بیشترین تأثیر را در افزایش تولید متابولیت‌های ثانویه در گیاه پروانش دارد. Sharma و همکاران تأثیر محرک‌های غیرزیستی تریپتوفان، تریپتامین، سوکسونئیک اسید، کلرید پتاسیم، متیل جاسمونات، اسید سالیسیلیک و مانیتول روی مسیر بیوسنتز TIAs بررسی کردند و دریافتند که این محرک‌ها در مسیر بیوسنتز TIAs تأثیر معنی‌داری دارند. آنها گزارش کردند که تریپتوفان و تریپتامین در غلظت پایین‌تر از طریق تأثیر مستقیم بر روی بیان ژن‌های مثل CrTDC و CrSTR باعث تجمع بیشتر دیمر آلکالوئیدها در گیاه پروانش می‌شود. در حضور تریپتامین به عنوان پیش ماده، اتصال تریپتامین به سکلوگلنین و تولید استروسیدین بیشتر می‌شود. همچنین آنها مشاهد کردند که در غلظت پایین‌تر تریپتوفان و تریپتامین و غلظت بالاتر KCl بیان ژن کلیدی CrPRXI افزایش می‌یابد که منجر به تولید بیشتر وین‌بلاستین و وین کریستین می‌شود (شکل ۲) [۶۸].

۳.۱.۶.۳. دما

برای مطالعات درون شیشه‌ای، محدوده دمایی از ۲۰ تا ۳۰ درجه بهترین میزان بیوماس و رشد را در پی داشته است، اما نتایج متناقضی درباره محصول آلکالوئید گزارش شده است. درجه حرارت در محدوده‌ی پایین می‌تواند اثر محدودکننده یا تحریکی در میزان آلکالوئید داشته باشد و یا فاقد اثر باشد. نشان داده شده اثر دمای بالا بر میزان رشد و محتوای آلکالوئیدهای ایندولی در ریشه‌های تراریخت پروانش می‌تواند ناشی از تغییر محتوای لیپیدی غشاهای سلولی باشد. پایین آمدن دما تا ۱۹/۵ درجه‌ی سانتی‌گراد می‌تواند موجب افزایش اسیدهای چرب غیراشباع از طریق انباشتگی اسیدهای لینولئیک و لینولنیک شود [۶۹].

۴.۱.۶.۳. نور

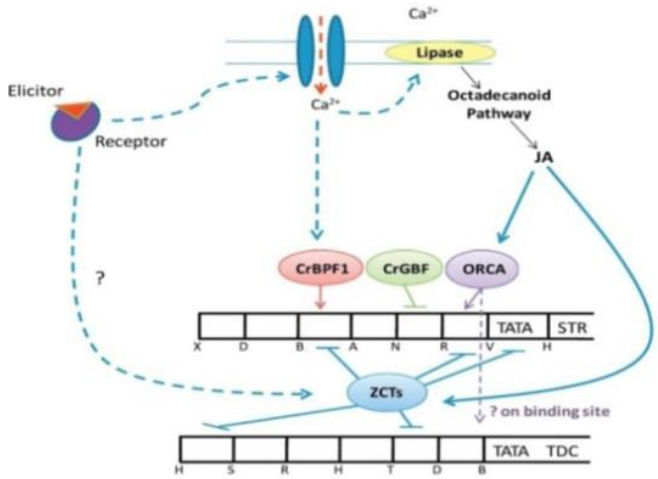
نور یکی از فاکتورهای مهم، هم برای مطالعات موفولوژیک درون شیشه‌ای و هم خارج شیشه‌ای می‌باشد. درصد روشنایی، زمان و شدت تابش به صورت مستقیم فرآیندهای آنابولیکی و کاتابولیکی به خصوص متابولیسم متابولیت‌های ثانویه را تحت تأثیر قرار می‌دهند. بیشتر مطالعات در زمینه‌ی اثر نور در گیاه پروانش، بر روی میزان آلکالوئیدهای سرپنتین و آجمالیسین صورت گرفته است. معلوم شده که محتوای سرپنتین به صورت مستقیم با شدت نور در گیاه پروانش مرتبط است. مشابه آن در مورد ویندولین نیز صدق می‌کند و کاتارانتین در غیاب نور کاهش محتوی را نشان داده است [۶۹]. نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که نور برای سنتز وین دولین که پیش ماده‌ای برای سنتز وین بلاستین و وین‌کریستین است، ضروری می‌باشد. گیاه‌چه‌های پروانش پرورش یافته در تاریکی دارای مقادیر بالایی از تابرسونین بوده اما مقادیر چهار ماده حد واسط پس از تابرسونین در مسیر سنتز وین‌دولین بسیار پایین بود و این نشان می‌دهد که تنظیم فعالیت برخی ژن‌های انتهای مسیر بیوسنتز وین‌دولین TDC، D4H و DAT توسط نور انجام می‌گیرد [۷۰]. Liu و همکاران نشان دادند که محتوی میزان کاتارانتین، وین‌دولین و وین‌بلاستین به طور قابل ملاحظه تحت تیمار UV افزایش می‌یابند. در این رابطه گزارش شده که سنتز وین‌دولین و کاتارانتین ۱۲ برابر تحت تأثیر تیمار تشعشع UV افزایش می‌یابد [۶۹]. مشخص شده که افزایش تعداد کلروپلاست‌ها و بهبود انباشتگی کلروفیل‌ها در پاسخ به نور بر محتوای سرپنتین اثر می‌گذارد. در کنار آن، تابش نورهای تک رنگ نظیر آبی (۴۵۰ نانومتر) یا قرمز (۶۴۰

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]
Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

نانومتر) بر رشد و انباشتگی آلکالوئیدها اثر نداشته و نشان داده شده که محتوای آجمالیسین و سرپنتین در حضور نور سفید کاهش می‌یابد [۶۹].



شکل ۲. مکانیسم تأثیر اسید جاسمونیک بر بیان ژن‌های مسیر بیوسنتز آلکالوئیدها [۶۷].

RNA-seq به عنوان به یک ابزار مفید برای آنالیز بیان ژن در سطح ژنوم و کمیت سنجی دقیق تمام رونوشت‌ها شامل mRNAها و حتی رونوشت‌های ناشناخته مورد استفاده قرار می‌گیرد. این فن‌آوری، اطلاعات بسیار جزیی از رونوشت ژن‌ها را با حساسیت بالا و قیمت پایین از بافت‌های مختلف در سطوح متفاوت رشد و نمو ارائه می‌دهد. کاربرد این فن‌آوری منجر به شناسایی دقیق‌تر ژن‌های دخیل در سنتز آلکالوئیدهای ایندول ترپنوئیدی در گیاه پروانش شده است [۷۲]. همچنین مطالعات صورت گرفته با این روش مشخص کرده است که بیان عمده ژن‌های دخیل در تجمع وین‌بلاستین و وین‌کریستین تحت تأثیر محرک‌های غیرزیستی قرار می‌گیرد و نقش فاکتور رونوشت - برداری AP2/ERF در این فرآیند را مورد تأکید داده است [۵۳].

Liu و همکاران گزارش کردند از طریق آنالیز ترانسکریپتوم با Rna-Seq که گیاه پروانش مبتلا به بیماری Candidatus Liberibacter دریافتند که بیش از ۵۴۳۲ ژن متمایز با دامنه از مسیرها و عمکلکرد سلول ارتباط دارد. از جمله فاکتورهای رونویسی، انتقال دهنده‌ها، متابولیسم ثانویه، استرس‌ها، سیگنال‌ها، متابولیسم هورمون‌های گیاهی و فتوسنتز درگیر را می‌توان اشاره کرد [۷۴].

همچنین Gongora-Castillo و همکاران توالی سرتاسری ترانسریپتوم مربوط به پروانش را ایجاد و مشخص کردند که ژن‌های دخیل در بیونسنتز وین‌بلاستین در پاسخ به تیمار متیل جاسمونات افزایش می‌یابد [۷۴]. Liu و همکاران همچنین پاسخ ترانسکریپتومی پروانش در مقابل تهاجم phytoplasma مورد ارزیابی قرار دادند. بر اساس گزارش آنها، ژن‌های مربوط به متابولیسم‌های فتوسنتز، نمو کلروپلاست و انرژی در واکنش به محرک‌های زیستی و غیرزیستی دخیل می‌باشند [۷۴].

۲.۶.۳. تأثیر محرک‌های زیستی در افزایش تولید متابولیت‌های ثانویه گیاه پروانش

امروزه تغییر شرایط محیط کشت سوسپانسیون سلول با استفاده از محرک‌های زیستی یکی از مهم‌ترین استراتژی هست که برای تحریک تولید متابولیت‌های ثانویه به کار

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]
Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

می‌رود [۷۶]. عوامل مختلفی مانند غلظت محرک‌ها، سن محیط کشت، زمان افزودن محرک به محیط کشت و مدت زمانی که محیط در معرض محرک‌ها قرار می‌گیرد، بر افزایش تولید متابولیت‌های ثانویه تأثیر می‌گذارد [۷۷]. مشخص شده است که ترکیبات اصلی دیواره سلول بسیاری از گونه‌های قارچی و مخمر همانند فلاونوئیدها، سولاز، گزیلناز، الیگوساکاریدها، هورمون‌ها و پپتیدها باعث افزایش تولید متابولیت‌های ثانویه در گیاه دارویی پروانش می‌شود [۷۸]. عصاره قارچی از طریق تحریک ژن‌های مسیر بیوسنتزی آلکالوئیدها، تحریک سنتز دیواره سلول گیاهی و فعال کردن سیستم دفاعی منجر به افزایش تجمع متابولیت‌های ثانویه مهم از جمله فیتوالکسین‌ها، فلاونول، آلکالوئیدها و دیگر ترکیبات می‌شود [۷۹]. گزارش شده است که عصاره قارچ با دمتیلاسیون کردن وین‌کریستین تولید وین‌بلاستین را در گیاه پروانش افزایش می‌دهد [۳۵]. در مطالعات Paw و همکاران مشخص شد که عصاره مخمر با فعال کردن فاکتورهای رونویسی ZCT (بازدارنده) و ORCA (فعال‌کننده) ژن‌های کلیدی در مسیر بیوسنتز TIAS را فعال می‌کند [۸۰]. اضافه کردن عصاره دیواره سلول قارچ *P. aphanidermatum* به محیط کشت MS حاوی ریزنمونه‌های گیاه پروانش نشان داد که تجمع کاتارانتین و وین‌دولین در مقایسه با شاهد به شدت افزایش می‌یابد [۸۱].

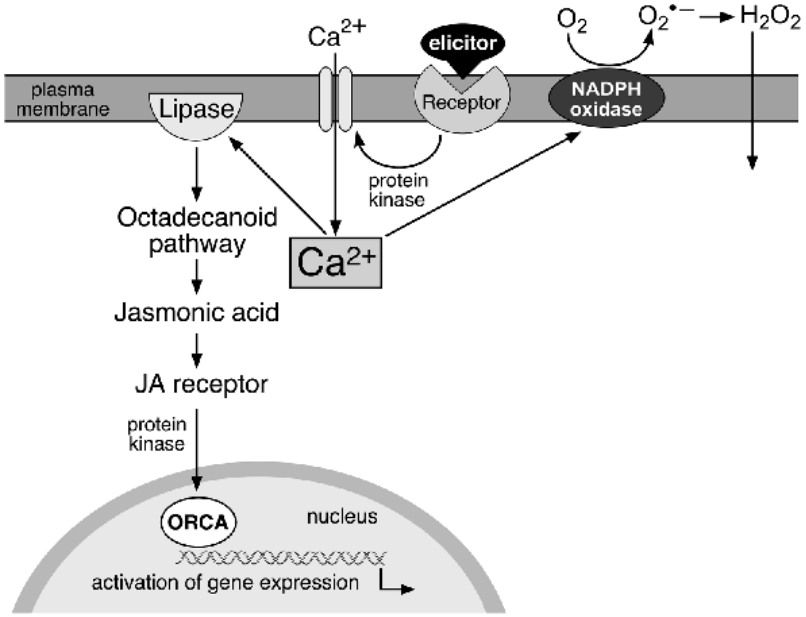
Moreno و همکاران فعالیت بعضی آنزیم‌های درگیر در بیوسنتز آلکالوئیدها را قبل و بعد از اعمال تیمار عصاره قارچ اندازه‌گیری کردند و دریافتند که فعالیت آنزیم تریپتوفان د کربوکسیلاز TDC در تیمار با عصاره قارچ در مقایسه با شاهد به شدت افزایش می‌یابد [۸۱]. Tonk و همکاران گزارش کردند که اضافه کردن عصاره *A. flavus* به محیط کشت MS حاوی ریزنمونه‌های گیاه پروانش باعث افزایش رشد کالوس می‌شود. آنها دریافتند که این محرک به طور معنی‌داری میزان تجمع وین‌بلاستین و وین‌کریستین را در سلول‌های گیاه افزایش می‌دهد و نتایج آنها تشان داد که افزایش وین‌کریستین در مقایسه با وین‌بلاستین کمتر است [۸۲]. در یک مطالعه دیگر مشخص شد که اضافه کردن ترکیبات نظیر قارچ *cladosporium Alternaria* و *Aspergillus flavus* به محیط کشت گیاه پروانش سبب افزایش تولید آلکالوئیدهای ایندول ترپنوئیدی می‌شود [۸۳]. علاوه براین، یافته‌ها نشان می‌دهد که عصاره قارچ *Pythium* بیشترین تأثیر را در افزایش هر سه نوع آلکالوئید کتارانتین، اجمالاسین و سرپنتین دارد [۸۳]. Tang و همکاران تأثیر عصاره قارچ را در افزایش تراکم سوسپانسیون سلول گیاه پروانش و بیان ژن‌های کلیدی TDC و PAL مسیر بیوسنتز آلکالوئیدها مطالعه کردند. آنها دریافتند که این محرک زیستی سبب افزایش میزان تراکم سلول‌ها و بیان بیشتر این ژن‌ها می‌شود که درنهایت محتوی آلکالوئیدها در سوسپانسیون سلول به طور معنی‌داری افزایش یافت [۶۴]. Namdeo و همکاران همچنین گزارش کردند که تجمع بیشتر اجمالاسین در گیاه پروانش (*C. roseus*) در غلظت متفاوت از *T. viride*، *A. niger* و *F. moniliforme* در بافت‌های گیاه پروانش روی می‌دهد [۸۴]. مطالعات همچنین نشان داده‌اند که عصاره قارچ‌های مختلف به صورت انتخابی باعث تمجع متابولیت‌های ثانویه می‌شوند. اخیراً مشخص شده است که *Penicillium citrium* و *Penicillium spimulorum* باعث افزایش تولید اجمالیسین، *Absidia cristata* باعث افزایش تولید سرپنتین و *Aspergillus niger* و *vernes Ustilaginodia* باعث افزایش تولید کاتارانتین در کشت سوسپانسیون سلول گیاه پروانش می‌شود [۸۱]. اخیراً عصاره مخمر نیز به عنوان محرک زیستی برای تحریک و تجمع متابولیت‌های ثانویه مورد استفاده قرار گرفته است [۸۵]. عصاره مخمر با فعال کردن پروتئین‌های درگیر در سیستم ایمنی گیاه نظیر سوپراکسید دسموتاز، کاتالاز، اسکوربات

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]
Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

پراکسیداز و گلوتاتیون ردوکتاز باعث افزایش تولید وین‌بلاستین و وین‌کریستین می‌شود [۸۶]. همچنین با تحریک جریان بیشتر کلسیم به داخل سیتوزول، تجمع متیل جاسمونات و فعال شدن ROS، آبشار پیام‌رسانی برای افزایش تولید آلکالوئیدها در گیاه پروانش را تحریک می‌کند (شکل ۳) [۸۷].



شکل ۳. مکانیسم تأثیر محرک‌های زیستی و غیرزیستی در فعال شدن مسیرهای بیوسنتز آلکالوئیدها [۸۷].

Maqsood و Mujib (۲۰۱۷) نشان دادند که تیمار بذر گیاه پروانش با عصاره مخمر به طور معنی‌داری تجمع وین‌بلاستین و وین‌کریستین را افزایش می‌یابد [۸۸]. مطالعات ترانسکریپتومی همچنین نشان دادند که اضافه کردن عصاره مخمر به محیط کشت سوسپانسیون سلول گیاه پروانش منجر به افزایش رونوشت ژن‌های D4H و DAT در گیاه پروانش می‌شود [۸۹]. Abdel-Rahman و همکاران با مقایسه تأثیر محرک‌های زیستی و غیرزیستی بر تجمع متابولیت‌های ثانویه مشخص کردند که محرک‌های زیستی در مقایسه با محرک‌های غیرزیستی به صورت قوی‌تری آلکالوئیدها را در گیاه پروانش تجمع می‌دهد [۹۰]. با این حال نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که کاربرد همزمان محرک زیستی و غیرزیستی اثر بیشتری بر تحریک تولید متابولیت ثانویه دارند. در این راستا Zhao و همکاران نشان دادند که محتوی اجمالاسین و کاتارانتین در حضور ترامتیل آمونیوم بروماید و *Aspergillus niger* بیشتر از زمانی بود که دو محرک زیستی و غیرزیستی به تنهایی استفاده می‌شود [۹۱].

۳.۳،۶. تأثیر نانو الیسیتورها در تولید متابولیت ثانویه گیاه پروانش

امرزوه استفاده از فناوری نانو در زمینه افزایش تولید متابولیت‌های ثانویه، کپسوله کردن داروی‌های ضدسرطان نظیر وین‌بلاستن [۱۰۲] و شناسایی و مهندسی مسیرهای بیوسنتز متابولیت‌های ثانویه کاربرد دارد [۱۰۳]. در بین محرک‌ها، محرک‌های که در مقیاس نانو به منظور تولید متابولیت‌های ثانویه در کشت سلول گیاهی به کار رفته‌اند دارای جایگاه ارزشمندی می‌باشند. اخیراً بیش از هزار نوع نانوذرات در بازار تولید شده است که از این ترکیبات می‌توان

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]
Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

به Au، Ag، ZnO، CuO، TiO2،Fe3O4/Fe2O3 و CeO_2 اشاره کرد [۱۰۵، ۱۰۴]. به منظور تولید آلکالوئیدها تری‌پنوئیدی در گیاه پروانش از نانو کوبالت و یون کوبالت استفاده شد که نتایج حاصل از آن پس از اعمال تیمار افزایش معنی‌داری را نشان داد [۱۰۶]. آنها گزارش کردند که این مواد با تأثیر بر روی بیان ژن CrMPK3 باعث افزایش میزان تولید TIAs می‌شود؛ همچنین ارتباط مثبت بین غلظت نانو کوبالت و افزایش بیان CrMPK3 وجود دارد. پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (MAPKs) تغییر الگو بیان ژن‌های درگیر در بیوسنتز TIAs را در سلول تنظیم می‌کند [۱۰۷]. در مطالعه اخیر همچنین به بررسی اثر نانواکسید کبالت و نانو اکسید روی بیان ژن‌های STR و D4H پرداخته شد و بیان شدند که نانو اکسید روی اثرات بیشتری بر افزایش بیان ژن‌های مورد مطالعه در مقایسه با نانو اکسید کبالت نشان می‌دهد [۱۰۸] با وجود تمام مزیت نانو ذرات در افزایش تولید متابولیت ثانویه در گیاهان و همچنین سهولت نفوذ آنها به سیستم بافت گیاهی ولی در غلظت‌های بالا با کاهش شاخص میتوزی و آزاد کردن یون‌های سمی باعث مرگ سلول می‌شود. از معایب دیگر نانوالسیتور این است که در صورتی که گیاهان به مدت زیاد تحت تنش با این السیتور قرار بگیرند باعث غیرفعال شدن ژن‌های درگیر در سیستم دفاعی گیاه می‌شود که درنتیجه منجر به افزایش تولید گروه اکسیژن‌های فعال در گیاه می‌شود [۱۰۹]. حضور گروه اکسیژن فعال واکنش‌گر در سلول گیاه منجر به سمیت ژنی (Genotoxic)، تجزیه پروتئین و تغییر ساختار DNA و در نهایت منجر به کاهش یا افزایش تولید متابولیت ثانویه در گیاه می‌شود [۱۱۰، ۱۰۹].

۴. نتیجه‌گیری

بیشتر مطالعات در مورد پروانش برای یافتن عوامل مؤثر در افزایش بیوسنتز وین‌بلاستین و وین‌کریستین و یا زیر واحدهای آنها یعنی وین‌دولین و کاتارانتین صورت گرفته است. امروزه استفاده از ابزارهایی مثل تغذیه گیاه با پیش‌ماده‌های مناسب، استفاده از محرک‌های زیستی، غیرزیستی و مهندسی متابولیت‌ها، ابزارهای مناسب برای رسیدن با این هدف می‌باشد. محرک‌ها (القاءکننده‌ها) ترکیباتی با منشاء زیستی یا غیرزیستی هستند که از طریق القاء سیستم ایمنی گیاه باعث بیوسنتز و انباشت متابولیت‌های ثانویه می‌شوند. تحقیقات نشان می‌دهد که کاربرد برون‌زاد محرک‌هایی نظیر فیتوهورمون‌ها از جمله اسید سالیسیلیک و اسید جاسمونیک از طریق القاء سیستم ایمنی گیاه از جمله ASO، $^{2-}0$، H_20_2 و فعالیت SOD و کاتالاز نقش مهمی در افزایش تولید ترپنوئیدها دارند. بیش از ۱۰ ژن کلیدی، آنزیم‌های درگیر در بیوسنتز TIAs را کد می‌کند که این آنزیم‌ها میزان رونوشت ژن‌ها و متابولیت‌ها را تعیین می‌کنند. با توجه به تحقیقات قبلی می‌توان نتیجه گرفت که محرک‌ها روی بیان ژن‌های مؤثر بوده و هر گونه تغییر در بیان ژن‌ها موجب افزایش یا کاهش تولید ترکیبات موردنظر می‌شود. در این بررسی مشخص شد که آنزیم‌های موجود در مسیر بیوسنتز TIAS از جمله D4H، DAT و STR نقش مهمی در در تولید مواد مورد نظر داشته‌اند و هر گونه تغییرات که افزایش بیان آنها را در پی داشته باشد، منجر به تولید بیشتر آلکالوئیدهای دارویی وین‌بلاستین و وین‌کریستین شود. بنابراین به نظر می‌رسد که استفاده از پروموتورهای قوی یا استفاده از محرک‌هایی که بیان ژن‌های اصلی مسیر بیوسنتز وین‌بلاستین و وین‌کریستین مانند STR، DAT و D4H را افزایش می‌دهند، می‌تواند به عنوان یک روش پیشنهادی جهت افزایش تولید این آلکالوئیدهای با ارزش در مطالعات آینده مدنظر قرار گیرد. با مقایسه تأثیر محرک‌های زیستی و غیرزیستی بر تجمع متابولیت‌های ثانویه مشخص شد که محرک‌های زیستی در مقایسه با محرک‌های غیرزیستی به صورت مؤثرتری آلکالوئیدها را در گیاه پروانش تجمع می‌دهد. با این حال

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]
Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که کاربرد همزمان محرک زیستی و غیرزیستی اثر بیشتری بر تحریک تولید متابولیت ثانویه دارند.

مشارکت نویسندگان

صالح امیری: جمع‌آوری مقالات و تحریر اولیه، رضا فتوت: نظارت بر تحریر مقاله، بهمن پناهی: طرح اولیه، نظارت و مشارکت در ویرایش مقاله، علیرضا تاری‌نژاد: تحریر اولیه مقاله، سید ابوالقاسم محمدی: نظارت بر تحریر مقاله.

تضاد منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که در فرآیند انجام پژوهش و گزارش نتایج بی‌طرفی رعایت شد و این مطالعه هیچ گونه تضاد منافعی ندارد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله نویسندگان تقدیر و تشکر خود را از همکاران پژوهشگاه بیوتکنولوژی کشاورزی ایران به خاطر همکاری در به سرانجام رساندن این مقاله اعلام می‌دارند.

منابع

1. Kohler LN, Garcia DO and Harris RB. Adherence to diet and physical activity cancer prevention guide lines and cancer outcomes: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016; 25: 1018-28.

2. Abad M, Gangy R, Sharifian E, Nikdel R, Jafarzadeh M and Jafarzadeh F. Epidemiologic distribution of cancer in a 10-year study: Retrospective review of hospital records and pathology centers of North Khorasan Province from 2003 to 2012. *J. North Khorasan Uni*. 2014; 6 (4): 689-96.

3. Zeinalzadeh AH, Kousha A, Abdullahi L and Golzari MN. Pattern of Age Distribution of Different Cancers in East Azerbaijan province. *J. Kerman University of Medical Sci*. 2012; 19 (3): 308-16 (In Persian).

4. Dugede Bernonville T, Clastre M, Besseau S, Oudin A, Burlat V, Glévarec G, Lanoue A, Papon N, El-Sayed M. and Verpoorte R. Growth, metabolic profiling and enzymes activities of *Catharanthus roseus* seedlings treated with plant growth regulators. *Plant Growth Regul*. 2004; 44: 53-8.

5. Alam MM, Naeem M, Khan MMA and Uddin M. Vincristine and vinblastine anticancer *catharanthus* alkaloids: pharmacological applications and strategies for yield improvement. Catharanthus roseus (eBook). 2017, pp: 277-307.

6. Amiri S, Fotovat R, Tarinejad A, Panahi B, Mohammadi S.. In vitro regeneration of periwinkle (*Catharanthus roseus* L.) and fidelity analysis of regenerated plants with ISSR Markers. *J. Plant Physiology & Breeding*. 2019; 9(1): 129-135.

7. Chen Q, Lu X, Guo X, Guo Q and Li D. Metabolomics characterization of two apocynaceae plants, *Catharanthus roseus* and *Vinca minor*, using GC-MS and LC-MS methods in combination. *Molecules* 2017; 22: 997-105.

8. Sain M and Sharma V. *Catharanthus roseus* (An anti-cancerous drug yielding plant). A

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]

Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

review of Potential therapeutic properties. *Int. J. Pure App. Biosci.* 2013; 1: 139-42.

9. Hedhili S, Courdavault V, Giglioli-Guivarc'h N, Gantet P. Regulation of the terpene moiety biosynthesis of *Catharanthus roseus* terpene indole alkaloids. *Phytochem. Rev*. 2007; 6: 341-51.

10. Chomel M, Guittonny-Larchevêque M, Fernandez C, Gallet C, DesRochers A, Paré D, Jackson BG and Baldy V. Plant secondary metabolites: a key driver of litter decomposition and soinutrient cyclin. *J. Ecol*. 2016; 104 (6): 1527-41.

11. Mujib A, Ilah A, Aslam J, Fatima S, Siddiqui ZH and Maqsood M. *Catharanthus roseus* alkaloids: application of biotechnology for improving yield. *Plant Growth Regul*. 2012; 68: 111-27.

12. Verma P, Mathur AJ, Khan Sh.A, Verma N and Sharma A. Transgenic studies for modulating terpenoid indole alkaloids pathway in *Catharanthus roseus*: present status and future options. *Phytochem. Rev*. 2017; 16 (1): 19-54. DOI 10.1007/s11101-015-9447-8.

13. Zhao J, Davis LC and Verpoorte R. Elicitor signal transduction leading to production of plant secondary metabolites. *Biotechnol. Adv.* 2005; 23 (4): 283-333.

14. Montiel G, Zarei A, Körbes AP and Memelink J. The jasmonate-responsive element from the ORCA3 promoter from *Catharanthus roseus* is active in Arabidopsis and is controlled by the transcription factor AtMYC2. *Plant Cell Physiol.* 2011; 52: 578-87.

15. Yamamoto K, Takahashi K, Mizuno H and Anegawa A. Cell-specific localization of alkaloids in *Catharanthus roseus* stem tissue measured with Imaging MS and Single-cell MS. *PNAS.* 2016; 113 (14): 3891-3896. DOI: 10.1073/pnas.1521959113.

16. Roepke J, Salim V, Wu M and Thamm AK. Vinca drug components accumulate exclusively in leaf exudates of Madagascar periwinkle. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107 (34): 15287-15292. DOI: 10.1073/ pnas.0911451107.

17. El-Sayed M and Verpoorte R. *Catharanthus* terpenoid indole alkaloids: biosynthesis and regulation. *Phytochem. Reviews* 2007; 6: 277-305.

18. Wesołowska A, Grzeszczuk M, Wilas J and Kulpa D. Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) analysis of indole alkaloids isolated from *catharanthus roseus* (L.) G. Don cultivated conventionally and derived from *in vitro* cultures. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca.* 2016*;* 44 (1): 100-106. DOI: 10.15835/ nbha.44.1.10127.

19. Moerkercke V, A1, Fabris M, Pollier J, Baart GJ, Rombauts S, Hasnain G, Rischer H, Memelink J, Oksman-Caldentey KM, Goossens A. CathaCyc, a metabolic pathway database built from Catharanthus roseus RNA-Seq data. *Plant Cell Physiol*. 2013; 54 (5): 673-85.

20. Oudin A, Courtois M, Rideau M and Clastre M. The iriDOId pathway in *Catharanthus roseus* alkaloid biosynthesis. *Phytochemistry Reviews* 2007; 6 (2): 259-76.

21. De Bernonville TD, Foureau E, Parage C, Lanoue A, Clastre M, Londono MA, Oudin A, Houillé B, Papon N, Besseau S and Glévarec

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]

Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

G. Characterization of a second secologanin synthase isoform producing both secologanin and secoxyloganin allows enhanced de novo assembly of a *Catharanthus roseus* transcriptome. *BMC Genomics* 2015; D 16 (1): 619.

22. Kumar A, Prakash K, Sinha RK and Kumar N. *In vitro* plant propagation of *Catharanthus roseus* and assessment of genetic fidelity of micropropagated plants by RAPD marker assay. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2013; 169 (3): 894-900. DOI 10.1007/s12010-012-0010-4.

23. Aslam J, Haque Khan S and Siddiqui Z.H. *Catharanthus roseus* (L.) G. Don. an important drug: its applications and production. *Pharmacie Globale*. 2010; 4: 1-16.

24. Campos Tamayo F, Dominguez EH and Vazquez Flota F. Vindoline formation in shoot culture of *Catharanthus roseus* is synchronously activated with morphogenesis through the last biosynthetic step. *Ann. Bot.* 2008; 102: 409-15.

25. Ataei-Azimi A, Delnavaz Hashemloian B, Ebrahimzadeh H and Majd A. High *in vitro* production of ant-canceric indole alkaloids from Periwinkle (*Catharanthus roseus*) tissue culture. *Afr. J. Biotechnol.* 2008; 7: 2834-9.

26. Abdel-Rahman TM, Kapiel TYS, Ibrahiem DM. Elicitation of alkaloids by biotic and abiotic stress factors in Catharanthus roseus. *Egypt. J. Bot.* 2010; 54: 207-24.

27. Taha HS, El- Bahr MK and Seif El Nasr MM. *In vitro* studies on egyptian *Catharanthus roseus* (L.) G.Don. IV: manipulation of some amino acids as precursors for enhanced of indole alkaloids production in suspension cultures. *Aust. J. Basic Appl. Sci.* 2009; 3: 3137-44.

28. Whitmer S, Van Der Heijden R and Verpoorte R. Effect of precursor feeding on alkaloid accumulation by a tryptophan decarboxylase over-expressing transgenic cell line T22 of *Catharanthus roseus*. *J. Biotech.* 2002; 96: 193-203.

29. Zhao J, Zhu WH and Hu Q. Effects of light and plant growth regulators on the biosynthesis of vindoline and other indole alkaloids in *Catharanthus roseus* callus cultures. *Plant Growth Regl*. 2001; 33: 43-9.

30. Khataee E, Karimi F and Razavi K. Chromium-induced alkaloid production in *Catharanthus roseus* (L.) G. Don *in vitro* cultured shoots and related gene expression patterns particularly for the novel gene GS. *Acta agriculturae Slovenica.* 2019; 113 (1): 95-108.

31. Zhan A, Huang X and Li S. Genome-wide identification and evaluation of new reference genes for gene expression analysis under temperature and salinity stresses in *Ciona savignyi. Frontiers in Genetics* 2019; 10: 71. DOI: 10.3389/fgene. 2019.00071.

32. Panahi B, Abbaszadeh B, Taghizadeghan M and Ebrahimi E. Genome-wide survey of Alternative Splicing in Sorghum. *Bicolor. Physiol. Mol. Plant*. 2014; 20 (3): 323-9.

33. Panahi B, Mohammadi SA, Khaksefidi Ebrahmi R, Mehrabadi Fallah J and Ebrahimie E. Genome-wide analysis of alternative splicing events in *Hordeum vulgare*: highlighting retention of intron-based splicing

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]

Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

and its possible function through network analysis. *FEBS Lett*. 2015; 589: 3564-75.

34. Yang CQ, Fang X, Wu XM, Mao YB, Wang LJ and Chen XY. Transcriptional regulation of plant secondary metabolism. *J. Integr. Plant Biol*. 2012; 54: 703-12.

35. Panahi B, Shahriari Ahmadi F, Marashi H, Zare M and Moshtaghi N. Molecular cloning and expression analysis of Na^+/H^+ antiporter in monocot halophyte *Leptochloa fusca* L. *NJAS-Wageningen J. Life Sci*. 2013; 65: 87-93.

36. Kumar P, Chaturvedi R, Sundar D, Bisaria V. Piriformospora indica enhances the production of pentacyclic triterpenoids in *Lantana camara* L. suspension cultures. *Plant. Cell. Tiss. Org. Cult. (PCTOC).* 2016; 125: 23-9.

37. Panahi B, Moshtaghi N, Torktaz I, panahi A and Roy S. Homology Modeling and Structural Analysis of NHX Antiporter of *Leptochloa Fusca* (L.). *J. Proteomics Bioinform*. 2012; 5: 214-6.

38. Nakabayashi R and Saito K. Integrated metabolomics for abiotic stress responses in plants. *Curr. Opin. Plant. Biol*. 2015; 24: 10-6.

39. Papon N, Bremer J, Vansiri A, Andreu F, Rideau M and Crèche J. Cytokinin and ethylene control indole alkaloid production at the level of the MEP/terpenoid pathway in *Catharanthus roseus* suspension cells. *Planta Med*. 2005; 71: 572-84.

40. Amini A, Glevarec G, Andreu F, Rideau M and Creche J. Low levels of gibberellic acid control the biosynthesis of ajmalicine in *Catharanthus roseus* cell suspension cultures. *Planta Med*. 2009; 75: 187-91.

41. Yahia A, Kevers C, Gaspar T, Chenieux J, Rideau M and Creche J. Cytokinins and ethylene stimulate indole alkaloid accumulation in cell suspension cultures of *Catharanthus roseus* by two distinct mechanisms. *Plant Sci*. 1998; 133: 9-15.

42. El-Sayed M and Verpoorte R. Growth, metabolic profiling and enzymes activities of *Catharanthus roseus* seedlings treated with plant growth regulators. *Plant Growth Regul*. 2004; 44: 53-8.

43. Shabani M, Farsi M and Mirshamsi Kakhki A. Evaluation of ethylene effect on expression level of T16H, G10H, DAT and AVLBS genes in *Catharanthus roseus*. *Mod. Gen. J.* 2014; 9 (2): 151-60 (In Persian).

44. Amiri S, Fotovat R, Tarinejhad AR, Panahi B, and Mohammadi SA. Optimization of Hormonal Combinations for In Vitro Regeneration of Lesser Periwinkle (*Vinca minor* L.) and Assessment of Genetic Homogeneity. *Proc. Natl. Acad. Sci., India, Sect. B Biol. Sci.* 2019; 1-7.

45. Sottomayor M, Duarte P, Figueiredo R and Barcelã AR. A Vacuolar class III peroxidase and the metabolism of anticancer indole alkaloids in *Catharanthus roseus*. *Plant Signaling Behav*. 2008; 3: 899-901.

46. Wang L, Nägele T, Doerfler H, Fragner L, Chaturvedi, P, Nukarinen E, Bellaire A, Huber W, Weiszmann J and Engelmeier D. System level analysis of cacao seed ripening reveals a sequential interplay of primary and secondary metabolism leading to polyphenol accumulation and preparation of stress resistance. *Plant. J.* 2016; 87: 318-32.

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]
Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

47. Kawano T. Roles of the reactive oxygen species-generating peroxidase reactions in plant defense and growth induction. *Plant Cell Rep*. 2003; 21 (9): 829-37.

48. Jaggi M, Kumar S and Sinha AK. Overexpression of an apoplastic peroxidase gene CrPrx in transgenic hairy root lines of *Catharanthus roseus. Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2011; 90 (3): 1005-16.

49. Li S, Zhang P, Zhang M. Functional analysis of a WRKY transcription factor involved in transcriptional activation of the DBAT gene in *Taxus chinensis*. *Plant Biol*. 2013; 15: 19-26.

50. Pan Q, Rianika Mustafa N, Tang K and Young H. Monoterpenoid indole alkaloids biosynthesis and its regulation in *Catharanthus roseus*: a literature review from genes to metabolites. *Phytochemistry Rev*. 2016; 15: 221-50.

51. Pan Y, Liu J, Guo XR, Zu YG and Tang ZH. Gene transcript profiles of the TIA biosynthetic pathway in response to ethylene and copper reveal their interactive role in modulating TIA biosynthesis in *Catharanthus roseus*. *Protoplasma*. 2015; 252: 813-24.

52. Chen Q, Lu X, Guo X, Pan Y, Yu B, Tang Z and Guo Q. Differential responses to Cd stress induced by exogenous application of Cu, Zn or Ca in the medicinal plant *Catharanthus roseus*. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2018; 157: 266-75.

53. Pan Q, Wang C, Xiong Z, Wang H, Shen Q, Fu X, Peng B, Ma Y, Sun X and Tang K. CrERF5, an AP2/ERF transcription factor, positively regulates the biosynthesis of bisindole alkaloids and their precursors in Catharanthus roseus. *Front Plant Sci.* 2019; 10: 931.

54. Pan Q, Wang Q and Yuan F. Overexpression of ORCA3 and G10H in *Catharanthus roseus* plants regulated alkaloid biosynthesis and metabolism revealed by NMR-metabolomics. *PLoS One* 2012; 7: e43038.

55. Peebles CAM, Hughes EH and Shanks JV. Transcriptional response of the terpenoid indole alkaloid pathway to the over expression of ORCA3 along with jasmonic acid elicitation of *Catharanthus roseu* hairy roots over time. *Metab. Eng*. 2009; 11: 76-86.

56. Schluttenhofer C, Pattanaik S and Patra B. Analyses of *Catharanthus roseus* and Arabidopsis thaliana WRKY transcription factors reveal involvement in jasmonate signaling. *BMC Genomics* 2014; 15: 502-22.

57. Rajeshwari V and Bhuvaneshwari V. Salicylic acid induced salt stress tolerance in plants. *Int. J. Plant. Sci.* 2017; 5 (3): 1067-78.

58. Khandan-Mirkohi A, Khalili Halbi M, Salami SA and Lesani H. Improving Effects of Mild Cold Stress and Salicylic acid on Growth and Physiology of Periwinkle (*Catharanthus roseus* Don.). *Inter. J. Hort. Sci. Tech.* 2017; 4 (1): 67-78.

59. Yu F and De Luca V. ATP-binding cassette transporter controls leaf surface secretion of anticancer drug components in *Catharanthus roseus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 24: 110-39.

60. Montiel G, Zarei A, Körbes AP and Memelink J. The jasmonate-responsive element

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]
Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

from the ORCA3 promoter from *Catharanthus roseus* is active in Arabidopsis and is controlled by the transcription factor AtMYC2. *Plant Cell Physiol.* 2011; 52: 578-87.

61. Achnine L, Huhman, DV, Farag MA, Sumner LW, Blount JW and Dixon RA. Genomics-based selection and functional characterization of triterpene glycosyl transferases from the model legume Medicago truncatula. *Plant J*. 2005; 41: 875-87.

62. Naoumkina M, Farag MA, Sumner LW, Tang Y, Liu CJ and Dixon RA. Different mechanisms for phytoalexin induction by pathogen and wound signals in Medicago truncatula. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United*. 2007; 104: 17909-15.

63. Wei S. Methyl jasmonic acid induced expression pattern of terpenoid indole alkaloid pathway genes in *Catharanthus roseus* seedlings. *Plant Growth Regul*. 2010; 61: 243-51.

64. Tang Z, Rao L, Peng G, Zhou M, Shi G and Liang Y. Effects of endophytic fungus and its elicitors on cell status and alkaloid synthesis in cell suspension cultures of *Catharanthus roseus*. *J. Med. Plants Res.* 2011; 5: 2192-200.

65. Ruiz-May E, De-la-Pena C, Galaz-Avalos M, Lei Z and Bonnie S. Methyl jasmonate induces ATP biosynthesis deficiency and accumulation of proteins related to secondary metabolism in *Catharanthus roseus* (L.) G. hairy roots. *Plant Cell Physiol.* 2011; 52 (8): 1401-21.

66. Pan Q, Chen Y, Wang Q, Yuan F and Xing S. Effect of plant growth regulators on the biosynthesis of vinblastine, vindoline and catharanthine in *Catharanthus roseus*. *Plant Growth Regul.* 2010; 60 (2): 133-41.

67. Afrin A, Huang JJ and Luo ZU. JA-mediated transcriptional regulation of secondary metabolism in medicinal plants. *Sci. Bull*. 2015; 60 (12): 1062-72.

68. Kumar SR, Shilpashree HB and Nagegowda DA. Terpene moiety enhancement by overexpression of geranyl (geranyl) diphosphate synthase and geraniol synthase elevates monomeric and dimeric monoterpene indole alkaloids in transgenic catharanthus roseus. *Frontiers in Plant Sci*. 2018; 9: 942.

69. Liu Y, Zhao D, Zu Y, Tang Z, Zhang Z and Jiang Y. Effects of low light on terpenoid indole alkaloid accumulation and related biosynthetic pathway gene expression in leaves of *Catharanthus roseus* seedlings. *Bot. Studies* 2011; 52: 191-201.

70. Mokhaberi A, Ahmadi J and Mafakheri S. The expression profile of D4H and DAT genes in Catharanthus roseus in response to drought, salinity and salicylic acid. *Iran J. Gene. Plant Breeding*. 2013; 2 (2): 38-46.

71. She J, Yan H, Yang J, Xu W and Su Z. CroFGD: *Catharanthus roseus* Functional Genomics Database. *Front Genet.* 2019; 10: 238.

72. Liu X, Zheng Y, Wang-Pruski G, Gan Y, Zhang B, Hu Q and Du Y. Transcriptome profiling of periwinkle infected with Huanglongbing (‘Candidatus Liberibacter asiaticus’). *Eur. J. Plant Pathol*. 2019; 153 (3): 891-906. https://DOI.org/10.1007/s10658-018-01607-9.

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]

Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

73. Gongora-Castillo E, Childs KL, Fedewa G, Hamilton JP, Liscombe DK, Magallanes-Lundback M, Mandadi KK, Nims E, Runguphan W, Vaillancourt B and Varbanova-Herde M. Development of transcriptomic resources for interrogating the biosynthesis of monoterpene indole alkaloids in medicinal plant species. *PloS One*. 2012; 7 (12): e52506.

74. Singh SK, Srivastava P, Singh BR and Khan JA. Production of phytoplasma-free plants from yellow leaf diseased *Catharanthus roseus* L. (G.) Don. *J. Plant Diseases and Protection*. 2007; 114 (1): 2-5.

75. Abraham F, Bhatt A, Keng CL and Indrayanto G. Sulaiman SF. Effect of yeast extract and chitosan on shoot proliferation, morphology and antioxidant activity of *Curcuma mangga in vitro* plantlets. *Afri. J. Biote*. 2011; 10: 7787-95.

76. Vasconsuelo A and Boland R. Molecular aspects of the early stages of elicitation of secondary metabolites in plants. *Plant Sci.* 2007; 172: 861-75.

77. Kumar A, Patil D, Rajamohanan PR and Ahmad A. Isolation purification and characterization of vinblastine and vincristine from endophytic fungus *Fusarium oxysporum* isolated from *Catharanthus roseus*. *PloS One*. 2013; e71805.

78. Tan RX and Zou WX. Endophytes: a rich source of functional metabolites. *Nat. Prod. Rep*. 2001; 18: 448-59.

79. Pauw B, Hilliou FAO, Martinm VS, Chatel G, Wolf CJF, Champion A, Pre M, Duijn BV, Kijne JW, Van der Fits L and Memelink J. Zinc finger proteins act as transcriptional repressors of alkaloid biosynthesis genes in *Catharanthus roseus*. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 52940-8.

80. Moreno PRH, Poulsen C, Van der Heijden R and Verpoorte R. Effects of elicitation on different secondary metabolic pathways in *Catharanthus roseus* cell suspension cultures. *Enzyme Microb. Technol*. 1996; 18: 99-107.

81. Tonk D, Mujib A, Maqsood M, Ali M and Zafar N. Aspergillus flavus fungus elicitation improves vincristine and vinblastine yield by augmenting callus biomass growth in *Catharanthus roseus*. *Plant Cell, Tissue and Organ Cul* (PCTOC). 2016; 126 (2): 291-303.

82. Dipti T, Mujib A, Maqsood M, Ali M and Zafar NA. *Aspergillus flavus* fungus elic-itation improves vincristine and vinblastine yield by augmenting callus biomass growth in *Catharanthus roseus*. *Plant Cell Tissue Organ. Cult*. 2016; 126: 291-303.

83. Namdeo A. Plant cell elicitation for production of secondary metabolites. *Phcog Rev.* (*A review*). 2007; 1: 320-45.

84. Cheng XY, Guo B, Zhou HY, Ni W and Liu CZ. Repeated elicitation enhances phenylethanpoid glycosides accumulation in cell suspension cultures of Cistanche deserticola. *Bioch. Eng. J*. 2005; 24: 203-7.

85. Ahlawat S, Saxena P, Ali A and Abdin M. Piriformospora indica elicitation of withaferin A biosynthesis and biomass accumulation in cell suspension cultures of *Withania somnifera*. *Symbiosis*. 2016; 69: 37-46.

86. Memelink J, Verpoorte R and Kijne JW. ORCAnisation of jasmonate-responsive gene expression in alkaloid metabolism. *Trends Plant Sci*. 2001; 6: 212-9.

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]

Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

87. Maqsood M and Mujib A. Yeast extract elicitation increases vinblastine and vincristine yield inprotoplast derived tissues and plantlets in *Catharanthus roseus*. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2017; http://dx.DOI.org/ 10.1016/ j.bjp. 2017.05.008.

88. Ramezani A, Haddada, R, Sedaghati, B, Jafari, D. Effects of fungal extracts on vinblastine and vincristine production and their biosynthesis pathway genes in *Catharanthus roseus*. *S. Afr. J. Bot.* 2018; 119: 163-71.

89. Abdel-Rahman TM, Kapiel TYS, Ibrahiem DM and Ali EAM. Elicitation of alkaloids by biotic and abiotic stress factors in *Catharanthus roseus*. *Egypt. J. Bot.* 2010; 27: 207-24.

90. Zho J, Zhu WH and Hu Q. Enhanced ajmalicine production in *Catharanthus roseus* cell cultures by combined elicitor treatment: from shake-flask to 20 airlift bioreactor. *Biotech. Letters* 2000; 22 (6): 509-14.

91. Idrees M, Naeem M, Aftab T and Khan MMA. Salicylic acid mitigates salinity stress by improving antioxidant defence system and enhances vincristine and vinblastine alkaloids production in periwinkle (*Catharanthus roseus* (L.) G. Don). *Acta Physiol. Plant*. 2011; 33: 987-99.

92. Alam MM, Naeem M, Idrees M, Khan MMA. Augmentation of photosynthesis, crop productivity, enzyme activities and alkaloids production in Sadabahar (*Catharanthus roseus* L.) through application of diverse plant growth regulators. *J. Crop. Sci. Biotech*. 2012; 15: 117-29.

93. Alam MM. Influence of GA3, epibrassinolide and kinetin on the performance of *Catharanthus roseus* L. with special reference to alkaloid production. PhD Thesis, AMU, Aligarh, India (2013).

94. Srivastava NK and Srivastava AK. Influence of gibberellic acid on 14CO2 metabolism, growth, and production of alkaloids in *Catharanthus roseus*. *Photosynthetica*. 2007; 45: 156-60.

95. Khataee E, Karimi F and Razavi Kh. Chromium-induced alkaloid production in *Catharanthus roseus* (L.) G. Don in vitro cultured shoots and related gene expression patterns particularly for the novel gene GS. *Acta Agriculturae Slovenica*. 2019; 113: 95-108.

96. Rai V, Tandon PK and Khatoon S. Effect of chromium on antioxidant potential of Catharanthus roseus varieties and production of their anticancer alkaloids: vincristine and vinblastine. *BioMed Research International.* 2014; http://dx.DOI.org/10.1155/2014/934182.

97. Srivastava NK and Srivastava AK. Influence of some heavy metals on growth alkaloid content and composition in *Catharanthus roseus* L. *Indian J. Pharma. Sci*. 2010; 72: 775-8.

98. Alam MM, Naeem M, Khan MMA. Exploiting the epibrassinolide as a plant growth promoter for augmenting the growth, physiological activities and alkaloids production in *Catharanthus roseus* L. *J. Med. Plants. Stud*. 2016; 4: 88-93.

99. Namdeo A, Patil S and Fulzele DP. Influence of fungal elicitors on production of ajamalicine by cell cultures of *Catharanthus roseus*. *Biotechnol. Prog.* 2002; 18 (1): 159-62.

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]

Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

100. Samar F, Mujib A and Dipti T. NaCl amendment improves vinblastine and vincristine synthesis in *Catharanthus roseus*: a case of stress signaling as evidenced by antioxidant enzymes activities. *Plant Cell, Tissue and Organ Cul*. 2015; 121: 445-58.

101. Smith JI, Smart NJ, Misawa M, Kurg WG, Tallevi SG and Dicosmo F. Increased accumulation of indole alkaloids by some lines of *Catharanthus roseus* in response to addition of vanadyl sulphate. *Plant Cell Reports* 1987; 6: 142-5.

102. Huang KS, Yang CH, Wang YC, Wang WT and Lu YY. Microfluidic synthesis of vinblastine-loaded multifunctional particles for magnetically responsive controlled drug release. *Pharmaceutics* 2019; 11 (5): 212. DOI: 10.3390/pharmaceutics11050212.

103. Marslin S, Siram G and Maqbool K. secondary Metabolites in the green synthesis of metallic nanoparticles. *Materials* (Basel). 2018; 11 (6): 940. DOI: 10.3390/ma11060940.

104. Boxi S. Mukherjee S and Paria S. (2016). Ag doped hollow TiO_2 nanoparticles as an effective green fungicide against *Fusarium solani* and *Venturia inaequalis* phytopathogens. *Nanotechnol.* 27:085103. DOI: 10.1088/0957-4484/27/8/085103.

105. Fraceto LF, Grillo R, de Medeiros GA, Scognamiglio V, Rea G and Bartolucci C. Nanotechnology in agriculture: which innovation potential does it have? *Front. Environ. Sci*. 2016; 4: 20. DOI: 10.3389/fenvs.2016.00020.

106. Fouad AS and Hafez RM. Effect of cobalt nanoparticles and cobalt ions on alkaloids production and expression of CrMPK3 gene in *Catharanthus roseus* suspension cultures. *Cell Mol. Biol* (Noisy-le-grand). 2018; 64: 12-13. DOI: http://dx.DOI.org/ 10.14715/ cmb/ 2018.64.12.13

107. Sharma A, Verma P, Mathur A and Mathur AK. Genetic engineering approach using early Vinca alkaloid biosynthesis genes led to increased tryptamine and terpenoid indole alkaloids biosynthesis in differentiating cultures of Catharanthus roseus. *Protoplasma*. 2018; 255 (1): 425-35.

108. Ramani S and Jayabaskaran C. Enhanced catharanthine and vindoline production in suspension cultures of *Catharanthus roseus* by ultraviolet-B light. *J. Mol. Signal.* 2008; 25 (3): 9-18.

109. Das K and Roychoudhury A. Reactive oxygen species (ROS) and response of antioxidants as ROS-scavengers during environmental stress in plants. *Front*. *Environ. Sci*. 2014. https://DOI.org/10.3389/ fenvs.2014.00053.

110. Idrees M, Hassan AU, Naeem M, Ali A, Aftab T and Masroor M, Khan A. The accumulation and degradation of alkaloids in *Catharanthus roseus* supported by various external agents under different environmen conditions. *Catharanthus roseus* (eBook). 2017; DOI 10.1007/978-3-319-51620-2_13.

www.SID.ir

Archive of SID

How to cite this article: Amiri S, Fotovat R, Panahi B, Trinezhad AR, Mohammadi SA. Review of abiotic and biotic elicitors' roles in secondary metabolites biosynthesis of periwinkle (*Catharanthus roseus* (Linn.) G. Don). ***Journal of Medicinal Plants*** 2020; 19(74): 1-24.
doi: 10.29252/jmp.19.74.1

[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]

Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

www.SID.ir

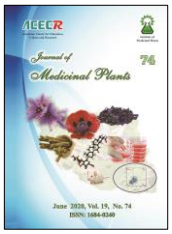
Archive of SID

J. Med. Plants 2020; 19(74): 1-24

Institute of Medicinal Plants

Journal of Medicinal Plants

Journal homepage: www.jmp.ir



[DOI: 10.29252/jmp.19.74.1]

Downloaded from jmp.ir at 8:22 +0330 on Wednesday January 6th 2021

Review Article

Review of abiotic and biotic elicitors' roles in secondary metabolites biosynthesis of periwinkle (*Catharanthus roseus* (Linn.) G. Don)

Saleh Amiri[1], Reza Fotovat[2], Bahman Panahi[3,*], Alireza Tarinezhad[4], Seyyed Abolghasem Mohammadi[5]

[1] *Department of Plant Breeding and Biotechnology, Faculty of Agriculture, Zanjan University, Zanjan, Iran*
[2] *Department of Plant Breeding and Biotechnology, Faculty of Agriculture, Zanjan University, Zanjan, Iran*
[3] *Department of Genomics, Branch for West and Northwest Region, Agricultural Biotechnology Research Institute of Iran (ABRII), Education and Extension Organization (AREEO), Tabriz, Iran*
[4] *Department of Agronomy and and Plant Breeding, Faculty of Agriculture, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran*
[5] *Department of Plant Breeding and Biotechnology, Faculty of Agriculture, University of Tabriz, Tabriz, Iran*

ARTICLE INFO

Keywords:
Cancer
Secandery metabolite
Terpenoid indole alkaloids
Vinblastine
Vincristine

ABSTRACT

Background: Based on recent statistical survey, the cancer is the third important factor in Iran mortality. Vinblastine and vincristine alkaloids are dominantly biosynthesized in the aerial parts of periwinkle, broadly applied for cancer treatment. Therefore, over production of these alkaloids by using the biotechnological approaches is inevitable. Since the terpenoid indole alkaloids (TIAS) biosynthesis pathway is adjustable, modification of underlying substrate and enzymes concentration by biotic and abiotic elicitors are important approaches for overproduction of these metabolites. Abiotic and biotic are induced the immune systems of periwinkle and subsequently increased the biosynthesis and accumulation of vinblastine and vincristine. **Objective** : In this study, we reviewed and discussed the impacts of different abiotic and biotic elicitors on TIAS biosynthesis and consequent secondary metabolites over production. Methods: In current study, using related keywords, eligible papers were identified using search motors such as Google and Scopus. **Results**: Our study indicated that biotic and abiotic elicitors are versatile tools for over-production of valuable metabolites in periwinkle. **Conclusion**: Based on our knowledge this is the first study on the reviewing of the different elicitors on vinblastine and vincristine and it will be more helpful in the future studies.

Abbreviations: TIAs, Terpenoid Indole Alkaloids; STR, Strictosidine synthase; MEP, 2-C-methyl-D-erythritol; DMAPP, Dimethylallyl pyrophosphate; G10H, Geraniol 10-hydroxylase; SLS, Secologanin synthase; TDC, Tryptophan decarboxylase.

* Corresponding author: b.panahi@abrii.ac.ir

doi: 10.29252/jmp.19.74.1
Received 6 January 2019; Received in revised form 11 August 2019; Accepted 13 August 2019

© 2020. Open access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

www.SID.ir