فصل دوم

ساختمان شیمیایی مایکوتوکسینها

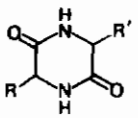
از نظر ساختمان شیمیایی، مایکوتوکسینها در ۴گروه تقسیم می‌شوند:

۱- مایکوتوکسینهای پپتیدی

مایکوتوکسینهایی هستند که ساختمان شیمیایی آنها پپتیدی است. این مایکوتوکسینها و مخصوصاً توکسینهای پلی‌پپتیدی اغلب بوسیله قارچهای ماکروسکوپی تولید می‌شوند. البته توکسین چند نوع (قارچ میکروسکوپی) پارازیت گیاهی و کپکهای ساپروفیت نیز ساختمان پپتیدی دارند.

۱-۱- مایکوتوکسینهای پپتیدی با هسته دی‌کتوپیپرازین

بعضی از مایکوتوکسینهای پپتیدی دارای هسته دی‌کتوپیپرازین و اسیدهای آمینه مختلف هستند. فرمول عمومی دی‌کتوپیپرازین نشان دهنده نحوه قرارگرفتن این اسیدهای آمینه در داخل ملکول توکسین است.

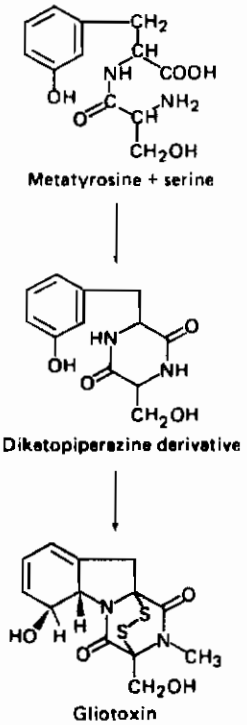


شکل ۲-۱. ساختمان عمومی دی‌کتوپیپرازین

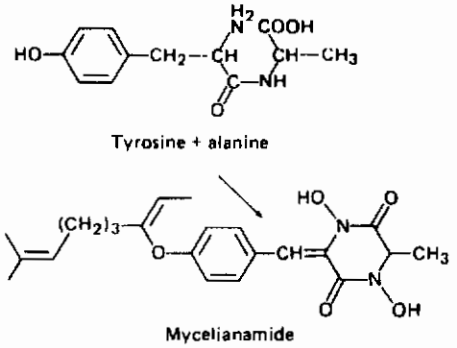
گلیوتوکسین (gliotoxin)، مایکوتوکسینی است که از دهیدراسیون دی‌پپتید، متاتیروزین و سرین ایجاد می‌شود و در واقع نتیجه دهیدروژناسیون دی‌کتوپیپرازین و متیلاسیون یکی از اتمهای نیتروژن و ایجاد یک پل عرضی دی‌سولفیدی در حلقه پیپرازین است.

اتصال دی‌سولفیدی در سایر مایکوتوکسینهای پپتیدی نظیر sporidesmin که بوسیله کپک pithomyces chartarum تولید می‌شود، نیز انجام می‌شود. در آزمایشگاه نیز مسیر سنتز gliotoxin را با کمک پیش‌سازی، نظیر تیروزین و سرین و کربن ۱۴ به اثبات رسانیده‌اند.

همچنین مسیر بیوسنتز مایکوتوکسین mycelianamid از اسیدآمینه تیروزین و آلانین بوسیله کپک penicillium griseofolvum در شکل ۲-۳ مشخص شده است.

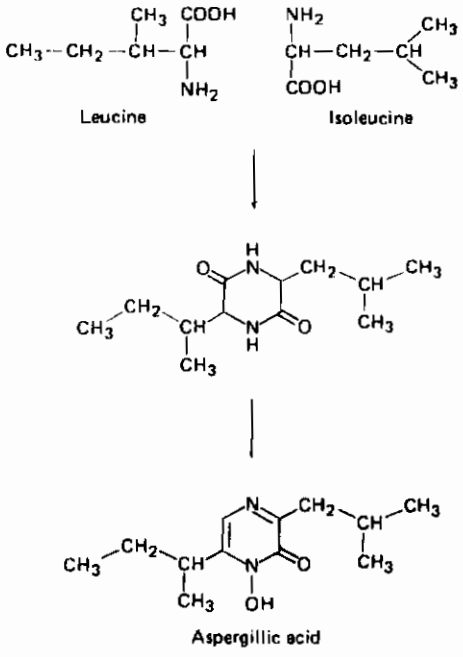


شکل ۲-۲. مسیر بیوسنتز گلیوتوکسین



شکل ۲-۳. مسیر بیوسنتز mycelianamide

اسید آسپرژیلیک[1] نیز بوسیله Aspergillus flavus از پیش‌سازهایی نظیر لوسین و ایزولوسین سنتز می‌شود. مسیر بیوسنتز اسیدآسپرژیلیک در شکل ۲-۴ مشخص شده است.



شکل ۲-۴. مسیر بیوسنتز اسیدآسپرژیلیک

۱-۲- مایکوتوکسینهای پپتیدی با حلقه سیکلوپنین

سیکلوپنینها توکسین‌هایی هستند که بوسیله penicillium cyclopium تولید می‌شوند و از نظر ساختمانی، از یک حلقه آروماتیک فنیل‌آلانین یا متاتیروزین تشکیل شده‌اند.

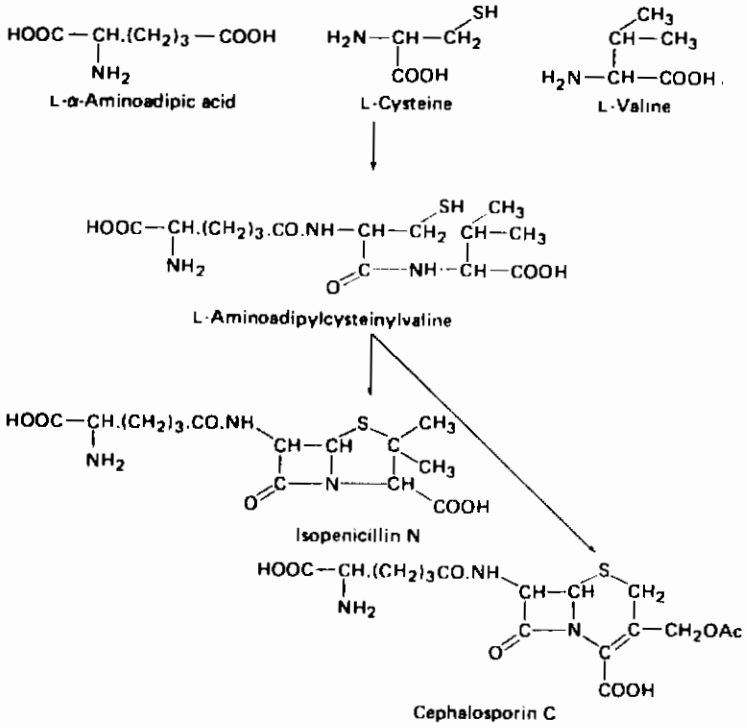
شکل ۲-۵. اسکلت شیمیایی سیکلوپنینها

1. Aspergillic Acid

همانطور که در شکل مشخص شده است، اسکلت اصلی سیکلوپنینها از یک هسته ۱ و ۴ دی‌آزپین[۱] تشکیل شده که یک حلقه هفت ضلعی می‌باشد.

در اثر حلقوی شدن تری‌پپتید آلفاآمینوآدی‌پیل سیستئنیل والین[۲] سفالومپورین N[۳] بوجود می‌آید. این ماده در واقع یک پنی‌سیلین است با خصوصیات حلقه بتالاکتام[۴] که دارای ۵ حلقه تیازولیدن[۵] است و در کل به آن پنی‌سیلین N می‌گویند.

سفالومپورین C نیز در واقع حلقه بتالاکتامی است که دارای ۶ حلقه دی هیدروتیازین[۶] می‌باشد. شکل ۲-۶ ارتباط بین این ترکیبات را نشان می‌دهد (۱۴، ۱۱ و ۴).



شکل ۲-۶. مسیر بیوسنتز پنی‌سیلینها و سفالوسپورینها

---

1. 1,4 diazepin
2. α- aminoadiply cysteinylvaline
3. Cephalosporin N
4. β-lactam
5. Thiazolidene
6. Dihydrothiazin

این ترکیبات مثالهای خوبی هستند از متابولیت‌های ایجاد شده توسط قارچها که سمیت کمی دارند اما فعالیت آنتی‌بیوتیکی آنها بالا است. علاوه بر مایکوتوکسینهای فوق‌الذکر، توکسینهای پلی‌پپتیدی دیگری نظیر sporidesmins و sporidesmolide II بوسیله قارچ pithomyces chartarum تولید می‌شود. همچنین توکسینهایی تحت عنوان echinalins بوسیله Aspergillus echinulatus تولیدمی‌شوندوپیش‌نیازسنتزاین ترکیبات ترپیتوفان‌وایزوپرن است.

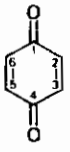
Islanditoxin ، توکسین دیگری است که در ساختمان خود کلر[1] دارد و بوسیله کپک penicillium islandicum سنتزمی‌شود. در ساختمان این توکسین ترکیباتی نظیر آلفاآمینوبوتیریک‌اسید،بتافنیل‌یابتاآمینوپروپیونیک‌اسید،سرین‌ودی‌کلروپرولین‌بکاررفته‌است.

۲- مایکوتوکسینهای کینونی[2]

۲-۱- مایکوتوکسینهای بنزوکینونی[3]

توکسینهای بنزوکینونی متابولیت‌هایی هستند که دارای هسته بنزوکینون می‌باشند. ساختمان این توکسینها در شکل ۲-۷ مشخص شده است.

مایکوتوکسینهایی نظیر fomigatin و spinulosin که بوسیله Aspergillus fumigatus تولید می‌شود، دارای هسته بنزوکینون هستند. همچنین پیگمان‌های ایجاد شده بوسیله penicillium robrum و p.phoeniceum که تحت عنوان phoenicin نامیده می‌شوند دارای ساختمان بنزوکینون هستند. پیگمان osporein یا Chaetomidin که بوسیله کپکهای Oospora verticillium و Chaetomium acremonium متابولیت اینها به ترتیب قابل تبدیل به fumigatin و spinolosin می‌باشند.

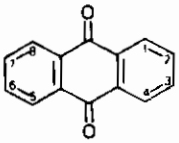


شکل ۲-۷. هسته بنزوکینون

1. Chlorine 2. Quinone mycotoxins 3. Benzo quinons

۲-۲- مایکوتوکسینهای آنتراکینونی

توکسینهای آنتراکینون دارای ساختمان شیمیایی زیر هستند.



شکل ۲-۸. هسته آنتراکینون

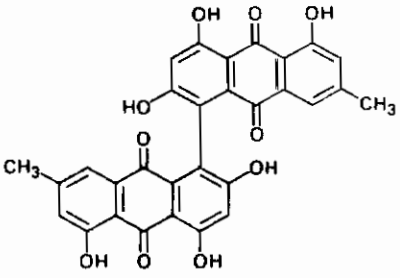
اغلب این ترکیبات رنگی می‌باشند و احتمالاً نقش مهمی در فعالیت تنفسی دارند.

طیف جذبی و فعالیت بیولوژیکی این ترکیبات تابعی از موقعیت گروههای جانبی آنها است. برای ۲ گروه قابلیت تبدیل و جایگزینی در موقعیت‌ها وجود دارد. گروههای حالت ۱ و ۴ و ۵ و ۸ به صورت α در حالیکه گروههای حالت ۲ و ۳ و ۶ و ۷ به صورت β قابل تبدیل به یکدیگر هستند.

آنتروکینونهایی که ساختمان ساده دارند و توسط کپکهای مختلفی تولید می‌شوند، در زیر مشخص شده‌اند:

Chrysophanol	1,8−OH; 3−CH_3	*Penicillium*
Islandicin	1, 4,8−OH; 3−CH_3	*P. islandicum*
Helminthosporin	1,5,8−OH; 3−CH_3	*Helminthosporium*
Emodin	1,6,8−OH; 3−CH_3	*Cladosporium, Penicillium*
Methylemodin	1,6−OH; 3-CH_3; 8−OCH_3	*P. frequentans*
Emodic acid	1,6,8−OH; 3−COOH	*P. cyclopium*
Physcion	1,8−OH; 3−CH_3 ; 6−OCH_3	*Penicillium, Aspergillus*
Endocrocin	1,6,8−OH;−COOH; 3−CH_3 2	*Penicillium, Aspergillus*
Cyanodontin	1,4,5,8−OH; 3−CH_3	*Helminthosporium*
Catenarin	1,4,6,8−OH ; 3−CH_3	*Helminthosporium*
Tritisporin	1,4,6,8−OH; 3−CH_2OH	*Helminthosporium, Penicillium*
Erythroglaucin	1,4,8−OH; 3−CH_3 ; 6−OCH_3	*Aspergillus glaucus group*
Asperthecin	1,2,5,6,8,−OH ; 3−CH_2 OH	*A. nidulans*

تعدادی از متابولیت‌های کپکی که از نقطه‌نظر سم‌شناسی اهمیت دارند از اتصال دو مولکول آنتراکینون در موقعیت ۵، با و یا بدون زنجیرهٔ دیگر تشکیل می‌شوند. مثلاً اتصال بین توکسین حاصل از Penicillium rugulosum و p.islandicum یعنی مایکوتوکسین skyrin و iridoskyrin و luteoskyrin است و نتیجه اتصال توکسینهای حاصل از کپک Fusarium مایکوتوکسین Fosaroskyrin است که شکل ۲-۹ نحوه اتصال را نشان می‌دهد (۱۵ و ۹).



شکل ۲-۹. نحوه اتصال آنتراکینون

۳- مایکوتوکسینهایی که هسته پیرون «pyrone» دارند و پیش‌سازهای آنها

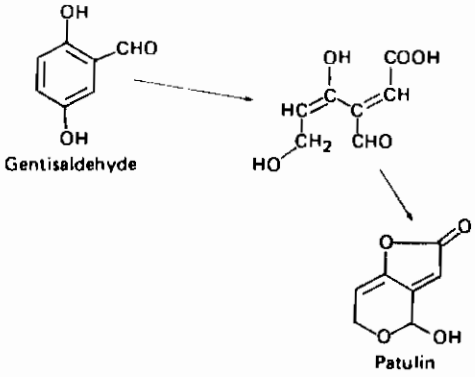
۳-۱- gentisaldehyde و متابولیت‌های آن

مشخص شده است که دی‌فنل جنتالدهید ابتدا شکافته می‌شود و اینکار باعث جذب بیشتر هسته‌های پیران به حلقه (گاما - لاکتون)[1] می‌شود.

همین مسیر در بیوسنتز پتولین بوسیله کپک Aspergillus clavatus و چندین گونه کپک پنی‌سیلیوم نیز احتمالاً وجود دارد. شکل ۲-۱۰ مسیر بیوسنتز پتولین و شکافته شدن gentisaldehyde را نشان می‌دهد.

Maltoryzine فرآورده‌ای است که بوسیله Aspergillus oryzae تولید می‌شود و از نظر شیمیایی یک تری‌فنل است که با یک گروه pentenone اتصال عرضی برقرار کرده است و شباهت زیادی با gentisaldehyde دارد. همچنین پیگمانهای Flavoglauein و auroglaucin

1. γ-lactone



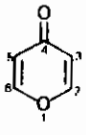
شکل ۲-۱۰. بیوسنتز پتولین

که بوسیله Aspergillus glaucus تولید می‌شوند دارای هسته gentisaldehyde می‌باشند. این در حالی است که رنگدانه سمی citreoviridin تولید شده بوسیله penicillium citreo-viride بجای هسته gentisaldehyde دارای یک هسته hydrofuran و یک هسته α-pyrone می‌باشد، که بوسیله پیوند غیر اشباع به یکدیگر اتصال یافته‌اند (۱۹ و ۱۲).

۳-۲- اسید کوجیک[1] و متابولیتهای آن

هسته γ-pyrone اسید کوجیک مستقیماً از طریق اکسیداسیون یا دهیدراسیون گلوکز بدون شکسته شدن رشته کربنی بیوسنتز می‌شود.

توکسینهای دارای ساختمان شیمیایی اسیدکوجیک سمیت کمی دارند و توسط کپکهای مشخصی تولید می‌شوند. اساس شیمیایی ساختمان آنها در شکل ۲-۱۱ مشخص شده است (۱۱ و ۲).

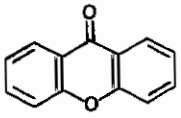


شکل ۲-۱۱. هسته γ-pyrone

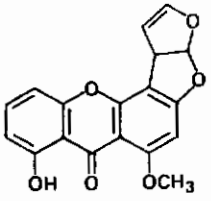
1. Kojic Acid

۳-۳-گزانتونها[1]

فرآورده‌های قارچی که دارای هسته گزانتونی هستند، نسبتاً کمیاب می‌باشند. برای مثال استریگماتوسیستین[2] و مشتقات مونومتوکسی آن که بوسیله Aspergillus versicolor سنتز می‌شود، دارای هسته گزانتون می‌باشند.



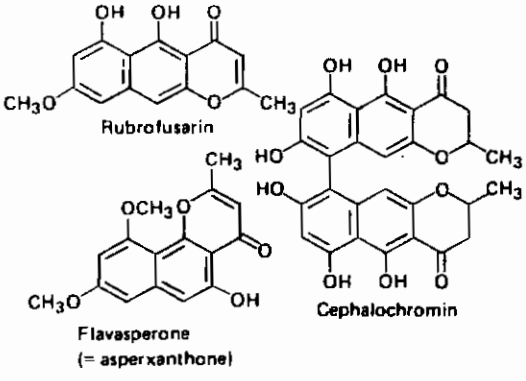
شکل ۲-۱۲. ساختمان شیمیایی هسته گزانتون



شکل ۲-۱۳. استریگماتوسیستین

استریگماتوسیستین مشابه پیگمانهای آنتراکینونی A. versicolor و آفلاتوکسین ناشی از A. flavus دارای سیستم حلقوی دی‌فوران است.

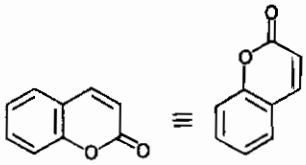
همچنین از نظر ساختمانی مایکوتوکسینهای گزانتونی سمومی هستند مشابه سم روبروفوزورین[3] که کپک Fusarium culmorum تولید می‌کند و یا flavasperone که کپک A. niger و frequentic acid یا citromycetin که کپک P.frequentans تولید می‌کند، می‌باشد (۱۱، ۳ و ۲).



شکل ۲-۱۴. ساختمان شیمیایی روبروفوزارین و فلاواس‌پرون

1. Xanthones 2. Sterigmatocystin 3. Rubrofusorin

۳-۴- ترکیبات کومارین‌دار[1]



شکل ۲-۱۵. هسته کومارین

توکسینهای کومارینی به تنهایی در حیوانات اثر سمی ندارند و متابولیتهایی که دارای هسته کومارین می‌باشند و اثر سمی دارند اکثراً ساختمان ملکولی کوچکی دارند. برای مثال اوکراتوکسین که بوسیله A.ochraceus یا melitotoxin و آفلاتوکسین که بوسیله A.fumigatus تولید می‌شوند را می‌توان عنوان نمود.

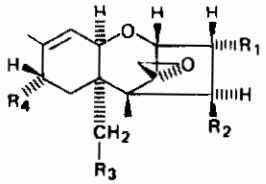
۳-۵- ترکیبات ترپنی و سسکوئی ترپنی[2]

فرم بیولوژیکی فعال ترپنها معمولاً بصورت دی‌استات مشاهده می‌شود. مهمترین این ترکیبات عبارتند از:

۱- helvic acid موجود در fumigacine که بوسیله A.fumigatus تولید می‌شود.

۲- cephalosporin که بوسیله p.cephalosporium تولید می‌شود.

گروهی از کپکها تحت عنوان phialidic یا کپکهای دارویی تولید توکسینهایی مانند توکسینهای تریکوتسن، با ساختمان سسکوئی ترپن می‌کنند (۱۶ و ۱۰).

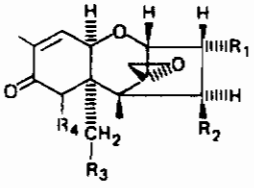


	R_1	R_2	R_3	R_4	present in:
Trichodermol (= roridin C)	H	OH	H	H	*Trichoderma*
Trichodermin	H	OCO . CH_3	H	H	*Trichoderma*
Diacetoxyscirpenol	OH	OCO . CH_3	OCO . CH_3	H	*Fusarium scirpi* / *Fusarium tricinctum*
T_2-toxin	OH	OCO . CH_3	OCO . CH_3	X	*Fusarium nivale* / *Fusarium tricinctum*
Verrucarol	H	OH	OH	H	*Myrothecium verrucaria*

X = OCO . CH_2 . CH . $(CH_3)_2$

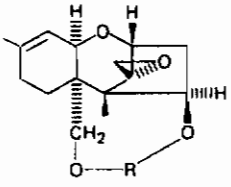
شکل ۲-۱۶. ۱۲ و ۱۳- اپوکسی تریکوتسن

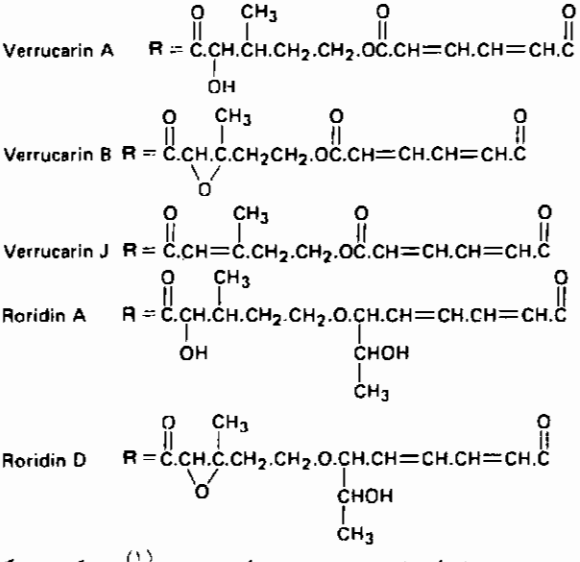
1. Coumarins
2. Trepene & sesquiterpenes



	R_1	R_2	R_3	R_4	present in:
Trichothecin	H	OCO . CH=CH . CH_3	H	H	*Trichothecium roseum*
Trichothecolone	H	OH	H	H	*Trichothecium roseum*
Toxic diacetate	OH	OCO . CH_3	OCO . CH_3	OH	*Fusarium equiseti* / *Fusarium scirpi*
Nivalenol	OH	OH	OH	OH	*Fusarium nivale*
Fusarenone	OH	OCO . CH_3	OH	OH	*Fusarium nivale*

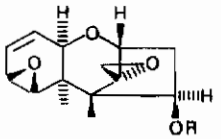
شکل ۲-۱۷. ۸-اُکسو-۱۲ و ۱۳-اپوکسی تریکوتسن





شکل ۲-۱۸. متابولیتهای سمی میروتسیُم روریدم[1] و موکوروروکوریا[2]

1. Myrothecium roridum 2. Mucor. verrucoria



Crotocin R = CO.CH=CH.CH_3
Crotocol R = H

شکل ۲-۱۹. تریکوتسن‌های سمی حاصل از سفالوسپوریُم

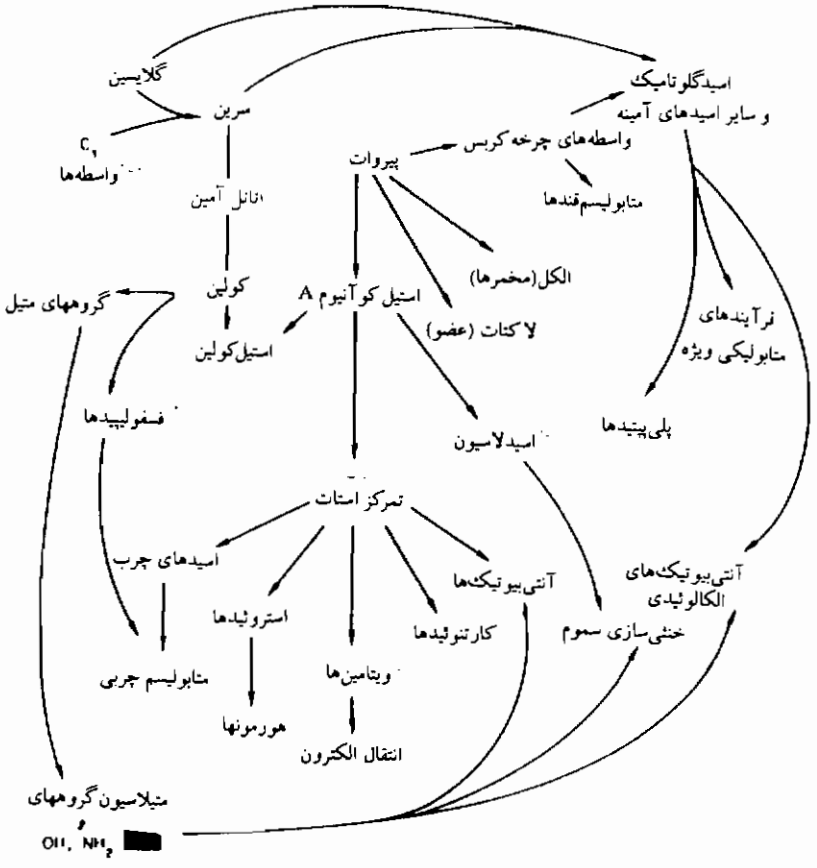
۴- مایکوتوکسینهای نونادریدی[1]

توکسین‌هایی هستند با فرمول شیمیایی پیچیده که در ساختمان آنها گروههای آنهیدرید[2] به حلقه کربوکسیلیک ۹ اتصالی چسبیده‌اند..

و شامل اسیدگلوکانیک و گلوکونیک تولید شده بوسیله P.purpurogenum و اسیدبایزوکلامیک تولید شده از Byssochlamys fulva و روبراتوکسین تولید شده از P.rubrum می‌شوند.

نمودار ۲-۱ تمام راههای اصلی متابولیسم و تولید مواد سازنده مایکوتوکسینها را نشان می‌دهد، واینطور که به‌نظر می‌رسد تمام مایکوتوکسینها از گروههای شیمیایی نظیر پلی‌پیتیدها، آلکالوئیدها، بنزوکینونها، آنترا کینونها، گزانتونها، کومارینها و ترپنها تشکیل شده‌اند (۷).

1. Nonadride mycotonins
2. Anhydride



نمودار ۲-۱. مسیر بیوسنتز و راههای اصلی تولید مواد سازنده مایکوتوکسینها

منابع

1- Abraham. E.P. et Newton G.G.F. 1961.-Structure of Cephalosporin C. Biochem. J.,t.LXXXIX,p.377-393.

2- Arnstein., H. R. V. et Bentley R. 1953.-Biosynthesis of Kojic acid. Biochem. J., t. LIV, p. 493-522.

3- Billet., D. 1966.- Progres Recent Dans le Chimie Des Xanthones Naturelles: Actualites de Phytochimie Fondamentale, 2 Serie, p. 35-43.

4- Birch., A. J. 1958.-Ciba Foundation Synposium on amino-acids and Peptids with antimetobolic Aetivity, 247 p. Londres.

5- Braun., A. C. et Pringle R. B. 1959.-Pathogen Factors in the Physiology of Disease. Toxins and Other Metabolities. Plant Pathology. Prohlems and Progress 1098-1958, p. 88-99.

6- Broadbent., D. 1966.-Antibiotics Produced by fungi. The Bot. Rev., t. XXXII, p. 219-242.

7- Clark, D. S., Thatcher, F. S. 1987. Microorganism in food. University of Toronto Press.

8- Deverall., J. 1963 -Substances Produced by Patogenic Organisms That Induce Symptoms of Disease in Higher Plants in Smith H. et Taylor J. Microbial Behaviour <<in vivo>> and <<in vitro>>, p. 165-186, Cambridge University Press.

9- Fleck, R. A, Hollaender, A. 1982. Genetic Toxicology Plenum Press New York.

10- Joachim Borneff, 1982. Hygiene Georg thieme verlag stuttgart New York.

11- Katritzky, A. R. Bouiton, A. J. 1974. Heteracyclic chemistry volume 17. Academic Press.

12- Mc Donald., J. C. 1961.-Biosynthesis of Aspergillic acid. J. Chem., t. CCXXXVI, p. 512-514.

13- Mcginnis, M.R, Borgers, M. 1989. Current ropicsin medical mycology volum 3. Springer verlage New York.

14- Morton., R. A. et Earlam W. T. 1941.-Absorption Spectra in Relation to quinones-1, 4-Naphthoquinone, Anthraquinone and their Derivatives. J. Chem. Soc., p. 159.

15- Nishimura., S. 1957.- Observations on the Fusaric acid Production of the Genus Fusarium.Ann.Phytopath. Soc. Japan, t. XXII, p. 274-275.

16- Roberts, T.A., Skinner, F.A. 1983. Food Microbiology advonces and prospects prospects Academic Press Inc. New York.

17- Winstead., J. A. et Suhadolnik R. I. 1960.-Biosynthesis of Gliotoxin. II. Further Studies on the Incorporation of Carbon-14 and Tritium-Labeled Precursors. J. Am. Chem. So. t. LXXXII, p. 1644-1646.

18- Woodward., R.B. et Singh G. 1949-The Structure of Patulin. J. Amer. Chem. So. t. LXXI, p. 758-759.

19- Yokotsuka., T., Asao Y., Sasaki M. et Oshita K. 1970.-Pyrazine Compounds Produced by Molds. in Herzberg M., Toxic Microorganisms, .241-331 .p