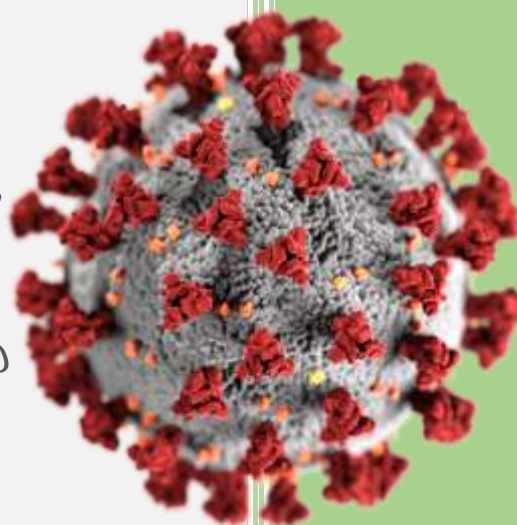


# دانشگاه تربیت مدرس



## دیدهبانی علمی بیماری کووید ۱۹

گزارش علمی



Scientific Report

### پتانسیل بالقوه آرتمی‌زینین (داروی ضد مالاریا)

### در برابر بیماری کرونا

دکتر آرمان بیرقدار کشکولی<sup>۱</sup>، علی رضائی<sup>۲</sup>، مصطفی جودکی<sup>۲</sup>، نرگس

حسینی<sup>۲</sup>، علی غفاری زاده<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>استادیار مهندسی متابولیک گیاهان دارویی، دانشجوی دکتری مباحث نوین در

اصلاح و بیوتکنولوژی گیاهان دارویی، گروه علوم باغبانی، دانشکده کشاورزی

دانشگاه تربیت مدرس

[a.beyraghdar@modares.ac.ir](mailto:a.beyraghdar@modares.ac.ir)

برای دسترسی به آرشیو گزارش‌ها به لینک زیر مراجعه فرمایید:

<https://modares.ac.ir/~covid>

فضای مجازی آمیخته از اطلاعات علمی و شبه

علمی است که ممکن است باعث سردرگمی

استفاده‌کنندگان شود. هدف از این سلسله

مباحث علمی، ارائه اطلاعات معتبر، دارای

شناسنامه و تهیه شده توسط اساتید درباره

کووید ۱۹ می‌باشد.

۸ تیر ۱۳۹۹

گروه مطالعات علم و فناوری - ۵۲

## مقدمه

بیماری کووید ۱۹ (COVID-19) یک بیماری واگیردار است، که بر اثر ویروس جدید از خانواده کروناویروس‌ها ایجاد می‌گردد. خانواده‌ای که شامل ویروس‌های مختلفی است که باعث بروز بیماری‌های مختلفی می‌گردد؛ از سرماخوردگی ساده تا بیماری‌هایی نظیر ویروس سارس (SARS-CoV) و مرس (MERS-CoV). این ویروس می‌تواند در سلول‌هایی که برای رشد ویروس سارس و مرس مناسب هستند رشد کند؛ اما به شکل قابل توجهی برخلاف سارس و مرس، می‌تواند در سلول‌های مخاطی ابتدای دستگاه تنفسی بهتر از سلول‌های استاندارد کشت بافت رشد پیدا کند. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که این بیماری بسیار مسری بوده و هر فرد آلوده می‌تواند حداقل ۳ نفر دیگر را آلوده کند. اگرچه مطالعات اولیه ارتباطی مستقیم بین افراد مبتلا، حیوانات وحشی و ماهی را در چین گزارش کرده بودند و گمان می‌رفت این بیماری از حیوانات به انسان سرایت می‌کند، ولی مطالعات جدید به‌طور فزاینده‌ای نشان می‌دهند که کووید ۱۹ از طریق تماس مستقیم انسان‌ها با یکدیگر و یا از طریق قطرات و ترشحات مخاطی فرد بیمار به دیگران سرایت می‌کند. در تاریخ ۳۰ ژانویه ۲۰۲۰، سازمان بهداشت جهانی شیوع بیماری کووید ۱۹ را به‌عنوان ششمین وضعیت اضطراری سلامت عمومی در سطح بین‌الملل بعد از بیماری‌های H1N1 در سال ۲۰۰۹، فلج اطفال ۲۰۱۴، ابولا در غرب آفریقا ۲۰۱۴، زیکا ۲۰۱۶ و ابولا در جمهوری دموکراتیک کنگو ۲۰۱۹، معرفی کرد.

## نقش محصولات باغبانی در حفظ سلامت جامعه

باغبانی به‌عنوان یکی از مهمترین زیر بخش‌های کشاورزی است، که هر ساله مقادیر بسیار زیادی از محصولات مختلف خوراکی (نظیر میوه و سبزی)، گیاهان زینتی و دارویی (متابولیت‌های ثانویه) را تولید می‌کند. مطالعات و گزارش‌های مختلف ثابت کرده‌اند که میوه‌ها و سبزی‌ها، به‌عنوان مهم‌ترین منابع تأمین کننده نیازهای روزانه افراد به ویتامین‌ها و سایر مواد معدنی هستند. بطور مثال ثابت شده است میوه‌هایی نظیر مرکبات (مانند پرتقال، لیمو و نارنگی) و خشک میوه‌ها (مانند گردو، پسته و بادام)، سبزیجاتی نظیر سبزی‌های برگی (جعفری، نعنا، مرزه، ریحان، شاهی، تره، کاهو و کلم) و سبزیجات میوه‌ای (مانند گوجه‌فرنگی و خیار) و همچنین گیاهان دارویی، ادویه‌ای و فرآورده‌های آن‌ها (از جمله متابولیت‌های ثانویه، اسانس‌ها، عصاره‌ها، عرقیات، دمنوش‌ها، پمادها و ماسک‌ها) خواص بسیار زیادی برای سلامتی انسان دارند و بگونه‌ای در سبد غذایی خانوارها قرار می‌گیرند. محصولات باغبانی حاوی مقادیر بسیار مناسبی از ویتامین‌ها، پروتئین‌ها، ترکیبات آنتی‌اکسیدانی، اسیدهای چرب غیراشباع و املاح معدنی فراوانی هستند که نقش مهمی در تقویت سیستم ایمنی بدن ایفا می‌کنند. لذا در زمان شیوع بیماری‌های ویروسی همانند کووید ۱۹، توجه

بیش از پیش به رژیم غذایی علی‌الخصوص ویتامین‌ها حائز اهمیت است. به نظر می‌رسد نقش محصولات باغبانی در این میان از همه پررنگ‌تر است.

### برخی از داروهای مورد استفاده در درمان کووید ۱۹

در حال حاضر هیچ واکسنی علیه این بیماری در اختیار نیست. چندین روش عمومی وجود دارد که بتوان یک درمان ضدویروس بالقوه را برای مبارزه با این بیماری شناسایی و کشف کرد. اولین راه این است که طیف گسترده‌ای از داروهای ضدویروس موجود که در مقابله با بیماری‌های ویروسی دیگر کاربرد دارند را با استفاده از روش‌های استاندارد مورد آزمون قرار داد. روش دوم شامل جستجو و غربال‌گری کتابخانه‌ها و پایگاه‌های داده شیمیایی که حاوی بسیاری از ترکیبات در دسترس می‌باشند است. این روش می‌تواند به سرعت و با حجم بالا، ترکیبات به دست آمده را غربال‌گری کند و بعد در آینده با روش‌های معمول ضدویروسی، کارایی آن‌ها سنجیده شود. کشف و عرضه ترکیبات طبیعی ضدسرطان و درمان‌کننده بیماری‌ها از گیاهان، با توجه به زیست‌فراهمی پایین آن‌ها و پیچیدگی ساختاری همچنان چالش برانگیز است. براساس آخرین طبقه‌بندی‌های صورت گرفته، داروهای مورد استفاده برای درمان کووید ۱۹ به قرار زیر است:

۱- داروهای ضد ویروس که شامل چهار گروه اصلی در دسترس از جمله داروی ویروس نقص ایمنی انسان (HIV)، تبخال، هیپاتیت و آنفولانزا است. به طور کلی در مراحل ابتدایی شیوع عفونت‌های ویروسی مانند SARS-CoV و MERS-CoV و همچنین ویروس ابولا از این دسته از داروها استفاده می‌شود؛

۲- داروهای ضد مالاریا (شامل کلروکین و آرتمیزینین)؛

۳- داروهای ضد بیماری HIV؛

۴- داروهای ضد التهاب؛

۵- آنتی‌بادی‌های مونوکلونال<sup>۱</sup>.

براساس یافته‌های موجود، برای کووید ۱۹ IFN-alpha و Lopinavir/ritonavir به‌عنوان درمان‌های ضدویروسی توصیه شده است. از جمله داروهای پیشنهادی برای درمان این بیماری، دارویی قدیمی به نام کلروکین (و مشتق دیگر آن هیدروکسی کلروکین) می‌باشد. کلروکین برای درمان سارس (SARS-CoV-1) مورد نظر بوده است و همچنین به مدت طولانی برای درمان مالاریا مورد استفاده قرار می‌گرفته و اکنون به دلیل ایجاد مقاومت در این انگل و همچنین از آن‌جایی که مصرف بیش از حد کلروکین باعث ایجاد مسمومیت حاد و مرگ می‌شود، با هیدروکسی کلروکین جایگزین

<sup>1</sup>Monoclonal

شده است. در حقیقت هیدروکسی کلروکین در برابر آلودگی به ویروس SARS-CoV-2 (COVID-19) در شرایط درون شیشه مؤثرتر بوده و پاسخ‌های التهابی کمتری نشان می‌دهد. با توجه به مکانیسم عمل داروی کلروکین و اثر آن در درمان بیماری مالاریا به نظر می‌رسد داروهای دیگر جهت درمان مالاریا نیز در این موضوع مؤثر باشند، که یکی از مهمترین این داروها آرتیمیزینین (Artemisinin) می‌باشد.

### استفاده از کلروکین و هیدروکسی کلروکین در درمان بیماری مالاریا

بیماری مالاریا به عنوان یکی از شدیدترین بیماری‌های عفونی در دنیا بشمار می‌رود، براساس گزارش‌های سازمان بهداشت جهانی (WHO)، بیش از یک میلیارد نفر در مناطق پر خطر این بیماری زندگی می‌کنند. گزارش‌ها نشان می‌دهد سالانه حدود نیم میلیون نفر در اثر بیماری مالاریا جان خود را از دست می‌دهند. داروهای کویینین، کلروکین و هیدروکسی کلروکین از اواسط دهه ۱۸۹۰ تاکنون علیه بیماری مالاریا مورد استفاده قرار می‌گرفتند. یکی از دلایل عدم توانایی کنترل بیماری مالاریا توسط این داروها افزایش تعداد ناقلین و مقاومت انگل مالاریا به داروهای رایج مورد استفاده نظیر کلروکین بوده است، که جایگزینی یک داروی کارآمد برای مبارزه با آن بسیار احساس می‌شد.

### آرتیمیزینین داروی مؤثر در درمان بیماری مالاریا

ترکیب آرتیمیزینین تا سال ۱۹۷۰ ناشناخته بود. این ترکیب در اواخر دهه ۱۹۶۰ توسط گروهی از دانشمندان چینی، تحت رهبری پرفسور یو یو تو (You You Tu) (برنده جایزه نوبل فیزیولوژی پزشکی در سال ۲۰۱۵)، از غربال‌گری طب سنتی چینی و گیاهان دارویی آن کشور حاصل شد. گزارش‌ها نشان داده است که داروی آرتیمیزینین برای از بین بردن انگل *P. falciparum*، که جزو سخت‌ترین انگل‌های بیماری مالاریا است، مؤثر واقع گردید. آرتیمیزینین یک ترکیب طبیعی بوده که از گیاه آرتیمیزیا (Artemisia) حاصل می‌شود و فرمول شیمیایی آن بصورت  $C_{15}H_{22}O_5$  است. آرتیمیزینین همچنین دارای خواص ضد توموری (با خاصیت از بین بردن گونه‌های اکسیژن فعال)، برای درمان تعدادی از سرطان‌ها و بیماری‌های ویروسی نیز بکار می‌رود. ترکیب آرتیمیزینین از گیاه درمنه (Artemisia) با نام علمی *Artemisia annua L.* از خانواده Asteraceae بدست می‌آید، که در انگلیسی با نام Sweet Wormwood شناخته می‌شود. آرتیمیزیا یک گونه دیپلوئید بوده و مرکز پیدایش و تنوع آن را آسیا و اروپای شرقی می‌دانند، اما بطور گسترده‌ای در مناطق معتدل رشد و نمو می‌کند. این گیاه در نقاط مختلف دنیا کاربردهای متعددی دارد. در کشور چین به طور سنتی برای مصارف درمانی و در برخی از کشورهای اروپایی برای افزایش عطر و طعم نوشیدنی‌ها از آن بهره‌برداری می‌شود.

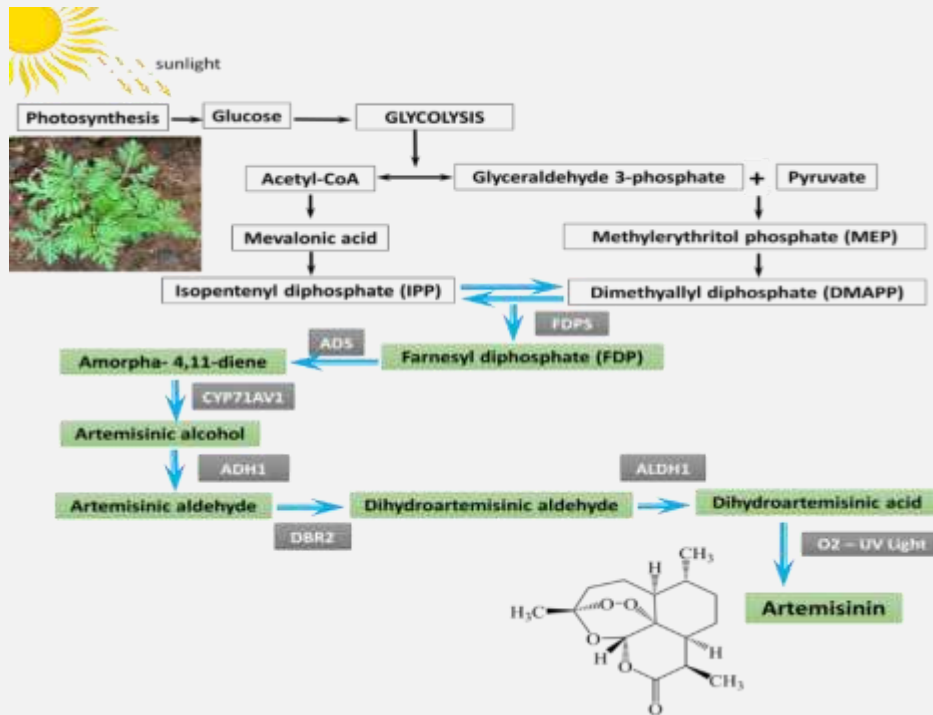
## مسیر بیوسنتزی تولید آرتمیزینین در گیاه درمنه

آرتمیزینین یک سزکوئی‌ترین لاکتون اکسیژنه بسیار قوی است که مسیر بیوسنتز آن در سیتوسول شناسایی شده است. مطالعات نشان داده‌است که ترکیب آرتمیزینین در اندام‌هایی بنام تریکوم‌های غده‌ای (Glandular Trichomes) که در سطح برگ‌ها و گل‌ها یافت می‌شوند، ذخیره می‌گردد. بیوسنتز ترکیبات تریپنی در گیاهان در اثر تراکم واحدهای ۵ کربنی ایزوپنتیل دی فسفات و دی‌متیل آلیل دی فسفات (که ایزومر یکدیگر هستند)، سبب بوجود آمدن طیف عظیمی از ترکیبات ایزوپروپونوئیدی می‌شوند. واحدهای ایزوپرنی (۵ کربن) ایزوپروپونوئیدها حاصل فعالیت دو مسیر بیوسنتزی مختلف می‌باشد:

۱. مسیر مولونیک اسید (MVA pathway) که در سیتوسول فعال است؛

۲. مسیر ۲-سی-متیل-۵-اریتریتول ۴-فسفات که در اندامک پلاستیدها در جریان است.

همان‌طور که در شکل یک دیده می‌شود، بیوسنتز آرتمیزینین با تبدیل واحدهای ایزوپرنی ۵ کربنه IPP و DMAPP به فارنسیل دی فسفات (FDP) شروع می‌شود. تولید FDP به‌عنوان یک مرحله تعیین کننده در بیوسنتز تریپنوئیدها بشمار می‌رود. Cyclization اولین مرحله در مسیر بیوسنتز آرتمیزینین است که با تبدیل FDP به amorpho-4, 11-diene توسط آنزیم amorpha-4,11-diene synthase (ADS) صورت می‌گیرد. در ادامه آنزیم سیتوکروم P450 هیدروکسیلاز amorpha-4,11-diene را به آرتمیزینیک الکل تبدیل می‌کند. متعاقباً آنزیم CYP71AV1 و الکل دهیدروژناز ۱ (ADH1) آرتمیزینیک الکل را به آرتمیزینیک آلدهید اکسید می‌کند. در ادامه آرتمیزینیک آلدهید توسط آنزیم آرتمیزینیک آلدهید ردوکتاز (DBR2) به دی‌هیدرو آرتمیزینیک آلدهید تبدیل می‌شود و سپس آنزیم آلدهید دهیدروژناز ۱ (ALDH1) باعث تولید دی‌هیدرو آرتمیزینیک اسید (DHAA) از دی‌هیدرو آرتمیزینیک آلدهید می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد که دی-هیدرو آرتمیزینیک اسید به‌عنوان پیش‌ماده تولید آرتمیزینین است. همان‌طور که در شکل یک دیده می‌شود تبدیل DHAA به آرتمیزینین یک واکنش غیرآنزیمی بوده و توسط نور و اکسیژن صورت می‌گیرد. روشن شدن مسیر بیوسنتزی آرتمیزینین و شناسایی ژن‌های درگیر در این مسیر توانسته است سبب افزایش تولید و کاهش هزینه‌های آن از طریق به‌نژادی گیاهان یا مهندسی برخی از میزبان‌ها گردد. مطالعات اخیر ثابت کرده‌اند که تکنیک‌ها و ابزارهای مختلف مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی توانسته‌اند تلاش‌های قابل ملاحظه‌ای را برای بهبود روند افزایش تولید آرتمیزینین انجام دهند.



شکل یک. مسیر بیوسنتزی تولید ترکیب آرتیمیزینین در گیاه درمنه

### مکانیسم عمل داروی آرتیمیزینین علیه بیماری مالاریا

تحقیقات قبلی بیانگر این فرضیه بودند که مشتقات آرتیمیزینین حاوی پل‌های اندوپراکسید هستند که نقش مهمی را در فعالیت ضد مالاریایی ایفا می‌کنند. اعتقاد بر این است که آرتیمیزینین از طریق یک مکانیسم دو مرحله‌ای عمل می‌کند. ابتدا توسط گروه هم-آهن درون‌انگلی فعال می‌شود، که باعث جدا شدن این اندوپراکسید می‌شود و در نتیجه آن، یک رادیکال آزاد واسط به وجود می‌آید که ممکن است انگل را با قلیایی کردن و مسموم کردن یک یا چند پروتئین مهم مالاریایی، از بین ببرد. از جمله روش‌های مقابله این دارو با عوامل بیماری‌زا از طریق تنش اکسیداتیو، خاصیت ضدالتهابی، اثر بر سیستم ایمنی بدن و نیز آنتی‌فیبروز بودن می‌باشد.

### اصلاح نباتات مرسوم در مقابل روش‌های مختلف بیوتکنولوژی برای بهبود تولید آرتیمیزینین

۱. روش‌های به‌نژادی سنتی و مرسوم: میزان عملکرد آرتیمیزینین در گزارش‌های مختلف بین ۰/۱ تا ۰/۸ درصد به ازای وزن خشک گیاه است، که این مقدار بسیار کم بوده و سبب شده این ماده تبدیل به یک داروی گران‌قیمت و غیرقابل دسترس برای افراد بیمار و ساکن در مکان‌های پرخطر شود. لازم به ذکر است که تولید و عملکرد آرتیمیزینین در گیاه درمنه علاوه بر اینکه تحت کنترل عوامل ژنتیکی است، تحت تأثیر فاکتورهای محیطی نیز قرار می‌گیرد، اما این تغییرات

آنقدر نیست که بتوان با اعمال روش‌های به‌زراعی نیاز جامعه را به این ترکیب برطرف نمود. از طرف دیگر و همان‌طور که اشاره شد بدلیل ساختار پیچیده این ترکیب، سنتز شیمیایی آن دشوار بوده و راندمان پایینی دارد. از جمله روش‌های مورد استفاده برای فائق آمدن بر این مشکل، می‌توان به کشت بافت، کشت سلولی و القای ریشه‌های موین اشاره نمود. در دهه‌های ۱۹۸۰ و ۱۹۹۰، بیشتر محققان بر روی تکنیک‌های کشت بافت و انتقال ژن برای بهبود تولید آرتمیزینین تمرکز داشتند. پلی‌پلوئیدی داشتن سه یا بیش از سه دسته کروموزوم تعریف می‌شود، که در گیاهان آوندی به عنوان یک فرآیند تکاملی شناخته می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که تولید گیاهان با استفاده از کلشی‌سین در ایجاد گیاهان تتراپلوئید در گونه *A. annua* موفقیت‌آمیز بوده و سبب افزایش محتوای آرتمیزینین می‌شود. روش‌های مختلفی ذکر شده که به گونه‌ای در تلاش بوده‌اند تا مقداری از محتوای آرتمیزینین را در گیاه آرتمیزیا افزایش دهند. با توجه به شرایط همه‌گیری بیماری‌هایی مانند مالاریا و کووید ۱۹ و عدم دسترسی همه جوامع به داروی مورد نیاز، لازم است که از روش‌های نوین نظیر مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی برای افزایش میزان این ترکیب استفاده نمود.

۲. روش‌های نوین نظیر مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی: مهندسی متابولیک به عنوان یک روش قدرتمند برای نشان دادن مسیر بیوسنتزی آرتمیزینین است. این روش به عنوان روشی نوین و مرسوم برای بهبود تولید آرتمیزینین و مشتقات آن به صورت هترولوگوس در برخی از میزبان‌ها (توباکو، مخمر و باکتری‌ها) شناخته می‌شود. مزایا و معایب احتمالی ارگانسیم‌هایی که معمولاً برای اهداف مهندسی متابولیک مورد استفاده قرار می‌گیرند در جدول یک آمده است. مهندسی تولید آرتمیزینیک اسید در میکروارگانسیم‌ها متکی به کشف ژن‌های درگیر در مسیر بیوسنتزی آن است که زیست‌شناسی مصنوعی را برای مهندسی متابولیسم میکروارگانسیم خاص فراهم می‌کند. پیشرفت این تلاش‌ها منجر به تولید تجاری آرتمیزینین بصورت نیمه مصنوعی در سال ۲۰۱۳ شد. یکی از استراتژی‌هایی که در مهندسی متابولیک آرتمیزینین بکار گرفته می‌شود، افزایش بیان ژن‌های دخیل در مسیر بیوسنتزی این ترکیب است. دستکاری مسیرهای بالادستی نظیر آنزیم HMGR که یکی از آنزیم‌های محدود کننده تولید آرتمیزینین است، نیز می‌تواند بسیار مؤثر باشد. یکی دیگر از آنزیم‌هایی که بر میزان تولید آرتمیزینین مؤثر است، آنزیم اسکوالن سینتاز است. این آنزیم باعث انحراف پیش ماده FDP به سمت تولید اسکوالن می‌شود، که به گونه‌ای سبب کاهش قدرت مسیر بیوسنتزی می‌گردد. مطالعات نشان داده‌است که با سرکوب این آنزیم می‌توان تولید آرتمیزینین را افزایش داد.

گیاه تنباکو بدلیل داشتن مزایای بسیار مناسب که در جدول زیر ذکر شده‌است، به عنوان گیاهی جذاب در سال‌های اخیر برای مهندسی متابولیک آرتمیزینین مورد استفاده قرار گرفته‌است. با بکارگیری این استراتژی خاص توانسته‌اند تولید آرتمیزینیک اسید را در برگ‌های گیاه تنباکو به میزان ۱۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن تازه تنباکو افزایش دهند.

خزه نیز به عنوان یکی دیگر از ارگانیسدهایی است که به عنوان یک گیاه مدل به خوبی شناخته شده و در تحقیقات بیوتکنولوژی مورد استفاده قرار می‌گیرد. مطالعات مختلف موفق به تولید مقدار بسیار بالای آرتمیزینین (تا ۰/۲۱ میلی‌گرم بر گرم وزن خشک خزه پس از ۳ روز کشت) گردیدند، اما به منظور تولید صنعتی و اقتصادی نیاز به تحقیقات بیشتری است.

جدول یک. مزایا و معایب (میکرو) ارگانیسدهای میزبان که معمولاً برای اهداف مهندسی متابولیک استفاده می‌شوند

ارگانیسده	میزبان	مزایا	معایب
پروکاریوت	باکتری‌ها مثل <i>Escherichia coli</i>	• تولید سریع • وجود ابزارهای ویرایش ژن مؤثر • سهولت کشت	• عدم وجود معماری سلول یوکاریوتیک • برای بیان آنزیم‌های گیاهی • عدم وجود برخی از پیش‌سازهای بیوسنتتیک خاص و عوامل مشترک
یوکاریوت	مخمر مثل <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	• زمان تولید سریع و منابع ارزان • معماری سلول یوکاریوتی • ابزارهای ژنتیکی به خوبی تثبیت شده • ابزارهای ویرایش ژن مؤثر	• عدم تقسیم بافت (ارگانیسده تک سلولی) • تفاوت با مکانیسدهای مختلف پس از ترجمه در مقایسه با گیاهان
یوکاریوت	گیاه مثل تنباکو <i>Nicotiana benthamiana</i>	• معماری سلول یوکاریوتی • تغییر مسیر در دو سطح بافت و سلول • اصلاح پس از ترجمه و عوامل آنزیمی • امکان بیان سریع و گذرا • نیازی به منبع کربن نیست	• عدم وجود جعبه ابزارهای ژنتیکی تثبیت شده • عدم توسعه ابزارهای ویرایش ژنوم • عدم آگاهی دقیق متابولیسم
یوکاریوت	خزه مثل <i>Physcomitrella patens</i>	• تکثیر رویشی و سریع • بستر تولید پایدار • امکان تولید در مقیاس صنعتی • گیاه مدل	• مسیر بیوسنتزی پیچیده برخی ترکیبات مانند آرتمیزینین



## پیام برای محققین و متخصصین

- با توجه به پژوهش‌های صورت گرفته، به نظر می‌رسد ترکیب آرتیمیزینین به دلیل این که یکی از داروهای موفق در درمان بیماری همه‌گیر مالاریا است، پتانسیل بالایی در درمان بیماری کرونا نیز داشته باشد. لذا پیشنهاد می‌گردد که افراد متخصص در حوزه بیماری کرونا از پتانسیل بالقوه آرتیمیزینین نیز با انجام مطالعات اطمینان حاصل نمایند.
- صنعت باغبانی و به صورت اختصاصی گیاهان دارویی به عنوان یکی از شاخه‌های اصلی در علوم باغبانی جزو مهم‌ترین زیربخش‌های کشاورزی می‌باشد که مهم‌ترین منبع تولید متابولیت‌های ثانویه مورد استفاده در داروها است. با توجه به این پتانسیل عظیم، استفاده مؤثر از گونه‌های گیاهی در این بخش‌ها از اهمیت بالایی برخوردار است. به نظر می‌رسد افراد در تخصص‌های مرتبط با این شاخه بتوانند در استفاده از روش‌های نوین در مهندسی متابولیت در حوزه گیاهان دارویی، جهت تولید انبوه داروهای حاصل از گیاهان دارویی (از جمله ماده مؤثره آرتیمیزینین) برای درمان بیماری همه‌گیر کووید ۱۹ قدم‌های مثبتی بردارند.

## منابع

1. Banyai, W., Kirdmanee, C., Mii, M., & Supaibulwatana, K. (2010). Overexpression of farnesyl pyrophosphate synthase (FPS) gene affected artemisinin content and growth of *Artemisia annua* L. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture (PCTOC)*, 103(2), 255-265.
2. Carqueijeiro, I., Langley, C., Grzech, D., Koudounas, K., Papon, N., O'Connor, S. E., & Courdavault, V. (2020). Beyond the semi-synthetic artemisinin: metabolic engineering of plant-derived anti-cancer drugs. *Current Opinion in Biotechnology*, 65, 17-24.
3. Ikram, K., Binti, N. K., Beyraghdar Kashkooli, A., Peramuna, A. V., van der Krol, A. R., Bouwmeester, H., & Simonsen, H. T. (2017). Stable production of the antimalarial drug artemisinin in the moss *Physcomitrella patens*. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 5, 47.
4. Beyraghdar Kashkooli, A. B., van der Krol, A. R., Rabe, P., Dickschat, J. S., & Bouwmeester, H. (2019). Substrate promiscuity of enzymes from the sesquiterpene biosynthetic pathways from *Artemisia annua* and *Tanacetum parthenium* allows for novel combinatorial sesquiterpene production. *Metabolic engineering*, 54, 12-23.

5. Liu, J., Cao, R., Xu, M., Wang, X., Zhang, H., Hu, H., ... Wang, M. (2020). Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell discovery*, 6(1), 1-4.
6. Stebbing, J., Phelan, A., Griffin, I., Tucker, C., Oechsle, O., Smith, D. and Richardson, P. 2020. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(4): 400-402.
7. Vellingiri, B., Jayaramayya, K., Iyer, M., Narayanasamy, A., Govindasamy, V., Giridharan, B., Ganesan, S., Venugopal, A., Venkatesan, D. and Ganesan, H. 2020. COVID-19: A promising cure for the global panic. *Science of the Total Environment*: 138277.
8. Wang, B., Beyraghdar Kashkooli, A., Sallets, A., Ting, H. M., de Ruijter, N. C., Olofsson, L., ... & van der Krol, A. R. (2016). Transient production of artemisinin in *Nicotiana benthamiana* is boosted by a specific lipid transfer protein from *A. annua*. *Metabolic engineering*, 38, 159-169.
9. Wang, Y., Wang, Y., You, F., & Xue, J. (2020). Novel use for old drugs: The emerging role of artemisinin and its derivatives in fibrosis. *Pharmacological Research*, 104829.
10. World Health Organization. (2013). *Malaria control in humanitarian emergencies: an inter-agency field handbook*. World Health Organization.