مجلة العلوم الطبية والصيدلانية
العدد الرابع – المجلد الأول
ديسمبر 2017
ISSN: 2518-5780

المجلة العربية للعلوم و نشر الأبحاث
Arab Journal of Sciences & Research Publishing
AJSRP

الفلافونويدات المضادة للميكروبات ودورها في تفاعلات النبات والحيوان

حسن محمود حسن محيسن
قسم الكيمياء || كلية العلوم والآداب بشرورة || جامعة نجران || المملكة العربية السعودية

الملخص: الفلافونويدات عبارة عن: (("خلايا التخليق (التركيب الضوئي) الموجودة في كل مكان، والتي توجد عادة في الفواكه والخضراوات، والمكسرات، والبذور، والزهور، والشاي، والنبيذ، والعسل)). ولعدة قرون، كانت المستحضرات المحتوية على هذه المركبات من الناحية الفسيولوجية هي المكونات الرئيسة النشطة التي تستخدم لعلاج الأمراض التي تصيب الإنسان. إنّ إحدى الوظائف المسلّم بها للفلافونويدات متعددة الفينولات دورها المهم في حماية النباتات ضد الغزو الميكروبيّ. وهذا لا يتضمن فقط وجودها في النباتات بوصفها أساسية مضادة للفطريات المتكونة؛ بل تجمعها في صورة أكسين (سم) نباتي المصدر كاستجابة للهجوم الميكروبيّ. ونظراً لقدرتها الواسعة على منع النمو الجرثومي المسبب للمرض في النبات؛ فلقد اقترح أيضا استخدامها كمضادات لمسببات الأمراض الفطرية عند الإنسان.

لقد أصبح مقبولاً في الوقت الحاضر اعتبار الفلافونويدات في بعض النباتات متعددة الفينولات ذات دور في حماية النباتات من الحشرات والحيوانات الآكلة للعشب. ففي السنوات الأخيرة تم التركيز على المركبات الفينولية أو على الفلافولانات البوليمرية أو على بروأنثوسيانيدينات؛ ولكن بعض هذه البحوث ركزت على فلافونات، فلافونولات وأيسوفلافونات ذات الوزن الجزيئي المنخفض. فعلى سبيل المثال، مركبات جليكوفلافونات الثلاثة، وهي سشافتوسيد، أيسوسشافتوسيد ونيوسشافتوسيد تم التعرف عليها في نسغ لحاء نبات الأرز، حيث تقوم هذه المركبات بامتصاص موانع الحشرات الضارة وخاصة الحشرة النطاطة ذات اللون البنّي Nilaparvata lugens. إن الغرض من هذا البحث مناقشة التطورات الحديثة في الكيمياء الحيوية، والأوجه الطبية للفلافونويدات، حيث أثبت في الوقت الحاضر أن الفلافونويدات تساهم في مقاومة الأمراض، إما بوصفها عوامل مضادة للفطريات المتكونة، أو بوصفها مضادات للميكروبات التي تغزو جسم النبات. كما توجد دلائل إضافية على أن الفلافونويدات وخاصة فلافولانات أو بروانثوسيانيدينات، توفر الحماية ضد العاشب (حيوان من العواشب أي الحيوانات المقتاتة بالأعشاب) وبعض التجارب الحديثة في النبات-الحيوان سوف يشار إليها في هذا البحث.

الكلمات المفتاحية: الكيمياء، الفلافونويدات، النبات، الحيوان، ميكروبات.

المقدمة :

تُعرّف الكيمياء الكيميائية النباتية، بالمعنى الحرفي للكلمة: ((بأنها المواد الكيميائية التي تنتجها النباتات)). ومع ذلك، يستخدم هذا المصطلح عادة لوصف المواد الكيميائية من النباتات؛ والتي قد تؤثر في الصحة؛ ولكنها ليست المواد الغذائية الأساسية. في حين أن هناك دلائل كثيرة تدعّم الفوائد الصحية لتناول وجبات غذائية غنية بالفواكه والخضراوات، والبقول والحبوب الكاملة والمكسرات والمشروبات ذات الأصل النباتي مثل الشاي والنبيذ؛ دليل على أن هذه التأثيرات (الوقاية من الكثير من الأمراض المزمنة) هي نتيجة لمواد غذائية محددة أو لمواد كيميائية نباتية محدودة؛ لأن الأطعمة ذات الأصل النباتي هي مزيج معقد من المركبات النشطة بيولوجياً، وكذلك ترتبط المعلومات حول التأثيرات الصحية المحتملة للمركبات الكيميائية في النبات مع المعلومات المتعلقة بالآثار الصحية من الأطعمة التي تحتوي على تلك المواد الكيميائية النباتية1.

وتعرف الفينولات بأنها: ((نوع من أنواع الفينولات المتعددة والتي لها أهمية أيضية (مادة ناشئة عن الأيض والإيض هو عبارة عن مجموع العمليات المتصلة ببناء البروتوبلازما ودثورها) ثانوية موجودة في النباتات))2، وهي:

((مسؤولة أيضا عن العمليات المضادة للأكسدة ومختلف التأثيرات المفيدة في العديد من الأمراض))2-3. وتتميز الفينولات المتعددة بأنها:

1. مركبات فينولية: هي مركبات عطرية عضوية تحوي على الأقل مجموعة هيدروكسيل متصلة مباشرة مع حلقة البنزين. وهي مشتقات هيدروكسيلية لحامض البنزويك، الموجودة على شكل أسترات وجليكوسيدات.
2. حوامض فينولية: وهي مشتقات حامض السينناميك. غالبا توجد على شكل أسترات.

وتصنف الفينولات المتعددة، على أساس هيكلها الكربوني إلى:

1. فلافونويدات
2. حوامض فينولية2.

مشكلة البحث:

1- ما المقصود بالفلافونويدات، وهل هي جزء من الكيمياء النباتية؟ .
2- ما دور الفلافونويدات في مقاومة الميكروبات؟ .
3- ومَا هي أثارها في تفاعلات النبات والحيوان؟ .
4- هل الفلافونويدات من المركبات الكيميائية النشيطة بيولوجياً؟.
5- مَا هي حدود هذا النشاط البيولوجي؟.
6- وهل يمكن اعتبار الفلافونويدات من المركبات الرادعة لانتقال الميكروبات؟.
7- مَا هي الخصائص الكيميائية التي تساعد الفلافونويدات على حماية النبتات من الحيوانات العاشبة؟.

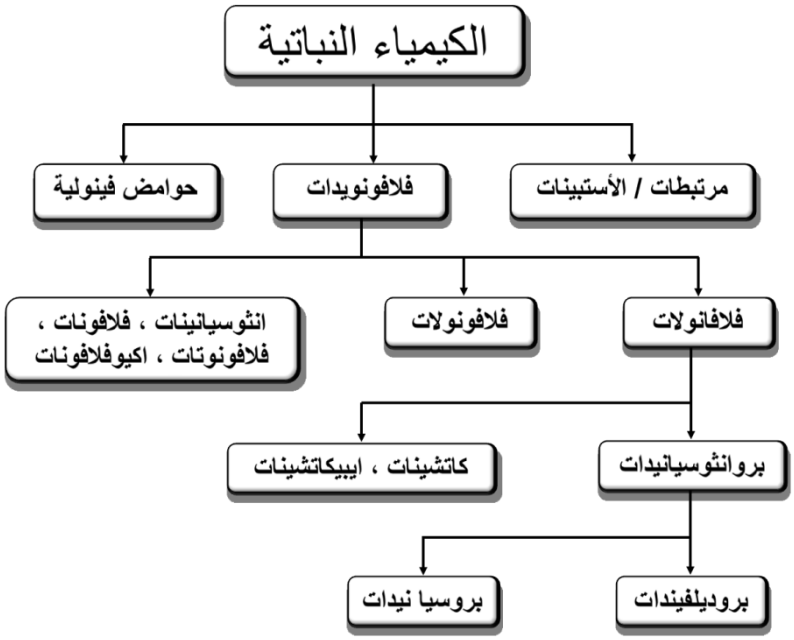
ثانياً: الفلافونويدات:

1) مفهوم الفلافونويدات:

الفلافونويدات هي عبارة: ((عن مركبات فينولية متعددة ذات وزن جزيئي منخفض))4-5 موجودة بشكل مطلق في النباتات، ((ولها نشاط بيولوجيّ))6 ((وكذلك دور حيويّ في خلايا التخليق (التركيب الضوئي)))7. وقد بدأ البحث العلميّ عن الفلافونويد عام 1936، عندما قام العالم الهنغاري ألبرت زينت-جيورجي بالكشف عن العلاقة ما بين فيتامين ج النقي، والعوامل المشتركة المجهولة إلى الآن من قشور الليمون، وهو أول من أطلق مصطلح "سيترين"، وفي وقت لاحق، "فيتامين P"8.

2) وجود الفلافونويدات:

وتنتشر الفلافونويدات بشكل واسع في المملكة النباتية7 [7]، وتوجد الفلافونويدات في الخضروات والفواكه، والمكسرات، والبذور الجذعية، والزهور، والشاي، والنبيذ الخ، وعادة ما تنقسم إلى ست فئات بما في ذلك مركبات الفلافونول (على سبيل المثال، كويرسيتين، و كامبفيرول)، مركبات فلافون (على سبيل المثال، أبيجينين، و لوتيولين)، مركبات فلافونون (وعلى سبيل المثال، هيسبيريتين و نارينجين)، مركبات 3-فلافانون (على سبيل المثال، كاتشين، جالوكاتشين، و إبيكااتشينات)، مركبات أنثوسيانيدين (على سبيل المثال، سيانيد، و بيلاجونيدين)، مركبات أيسوفلافون (على سبيل المثال، جنستين، دايدزين، جلايستين، و فورمانانتين) شكل-1. وهي جزء لا يتجزأ من غذائنا اليوميّ9-11. ويقدر الاستهلاك اليومي من الفلافونويدات بـ 1-2 غ / يوم4. في حين قدّر معدل الاستهلاك من فلافونولات والفلافونات، بـ23 ملغ / يوم ويتوسطها، فلافونول والكويرسيتين بمعدل 16ملغ/ يوم5 ويبيّن جدول-1 مختلف أنواع الفلافونويدات الموجودة في مصادر غذاء حياتنا اليومية12،6.



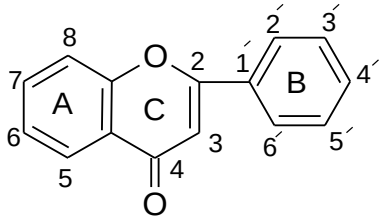
شكل-1: أقسام الكيمياء النباتية استنادا الى التركيب ألكيميائي والمواد الكيميائية النباتية.

الفرع الرئيس للفلافونيد	المصدر الغذائي	ممثل الفلافونويدات
فلافونولات	البصل، اللفت، القرنبيط التفاح، الكرز، الطماطم، التوت، الشاي، و النبيذ الأحمر	كامبفيرول، ميريستين، كيرسيتين، و روتين
فلافونات	الكرفس، البقدونس، الزعتر، و الفلفل الأحمر	أبيجينين، شريسين، و ليوتيولين
فلافونونات	الحمضيات والخوخ	هيسبيريتين، إيروديكتيول، و نارينجين
3-فلافانولات	التفاح، الشاي، والكاكاو	كاتشين، جالوكاتشين، و إبيكاتشينات
أنثوسيانيدينات	الكرز والعنب	سيانيد، ديلفينيدين، مالفدين، و بيونيدين
أيسوفلافونات	فول الصويا، البقوليات	جينستين، جلايستين، و فورمانانتين

جدول -1: الفلافونويدات وشيوعها في النظام الغذائي للإنسان.

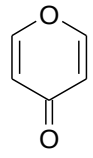
3) تركيبة الفلافونويدات:

وتتكون الفلافونويدات من خمس عشرة ذرة كربون اساسية (ست ذرات كربون - ثلاث ذرات كربون - ست ذرات كربون) ، والتركيبة الأساس للفلافونويد هي نواة 2- فينيل بنزو- جاما- بيرون والتي تتكون من حلقتي بنزين (A و B) ترتبط من خلال حلقة بيرانية غير المتجانسة (C)7، كما هو موضّح في الشكل-2.



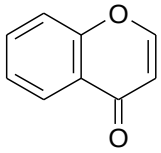
شكل-2: 2- فينيل بنزو-γ- بيرون (فلافون)

حيث تتكون البنية الأساسية لتركيبة الفلافونات والفلافونولات من γ- بيرون (شكل-3أ) التي توجد كـ بنزو- - γ بيرون (كرومون) (شكل-3ب). يعوض بنزو- γ بيرون بمجموعة الفينيل في موضع 2 لتكوين أول نوع من أنواع الفلافونات، وهو الفلافون (شكل-2). عندما تستبدل ذرة الهيدروجين في كربون-3 في حلقة γ- بيرون للفلافون بمجموعة الهيدروكسيل ؛ فإنه يؤدي إلى تكوّن 3- هيدروكسي فلافون وهو ما يعرف بـ فلافونول(شكل-3ت)، وهو أول نوع من أنواع الفلافونولات. وإذا استبدلت ذرة الهيدروجين في كربون-3 في حلقة بنزو-γ- بيرون بمجموعة فينيل، عندها يتكون أيسوفلافون ومشتقات الهيدروكسي، مثيل أو ميثوكسي للإيسوفلافون وهي أصناف أخرى من أيسوفلافونات (شكل-3ث)13.



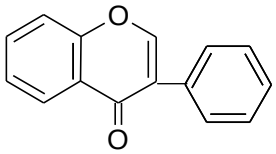
γ- بيرون

(أ)



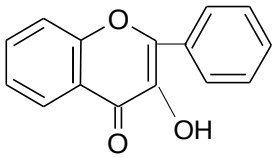
بنزو- γ- بيرون (كرومون)

(ب)



3- فينيل بنزو-γ- بيرون (أيسوفلافون)

(ث)



3- هيدروكسي فلافون (فلافونول)

(ت)

شكل-3: تركيبة البنية الاساسية للافلافونويدات.

بعض الفلافونات والفلافونولات المهمة الشائعة تمت وضعها في جدول-2:

	الاسم الشائع	الاسم الكيميائي
فلافونات	فلافون	2- فينيل- بنزو- γ- بيرون
	كريسين	7،5- ثنائي هيدروكسي فلافون
	ابيجينين	7،5، 4 - ثلاثي هيدروكسي فلافون
	لوتيولين	7،5، 3، 4- رباعي هيدروكسي فلافون
فلافونولات	فلافونول	3- هيدركسي فلافون
	جلانجين	7،5- ثنائي هيدروكسي فلافونول
	كامفيرور	7،5، 4- ثلاثي هيدروكسي فلافونول
	كويرسيتين	7،5، 3، 4- رباعي هيدروكسي فلافونول
	ميريستين	7،5، 3، 4، 5- خماسي هيدروكسي فلافونول

جدول-2

حيث توجد الفلافونويدات في النباتات على هيئة O- جليكوسيدات أو C- جليكوسيدات. إذ يتكون O-جليكوسيدات من سكر معوض متصل مع مجموعة الهيدروكسّي (OH-) في الصبغ الخالي من السكر (أجليكون)، وعادة يكون في موضع كربون-3 أو كربون-7، في حين C- جليكوسيدات يتكون من مجموعات سكر متصلة مع كربون في الصبغ الخالي من السكر (أجليكون)، وعادة يكون في موضع كربون-6 او كربون-8.

4) خواص الفلافونويدات العامة :

الفلافونات والفلافونولات عبارة عن مركبات متبلورة، تذوب في الماء، الحوامض العضوية، القواعد، الكحول،...إلخ، وترسب بواسطة اسيتات الرصاص. وتعطي الفلافونات والفلافونولات لوناً أخضر باهتاً أو لوناً بنياً أحمر مع كلوريد الحديديك. ويكون تركيز اللون أكثَر في الوسط الحامضي من الوسط القاعدّي؛ حيث إنها تكوّن أملاح أوكزونيوم في الوسط الحامضي، والذي يساعد على اللون؛ لكن هذه أملاح ألاكزونيوم غير مستقرة وعند معالجتها بحامض مخفف فإنها تؤدي إلى تكوين الأساس الحر. وتظهر الفلافونات قمتي امتصاص: الأولى، عند330-350 نانومتر، والثانية، عند 250-270 نانومتر.

5) وظائف الفلافونويدات:

تكمن وظيفة الفلافونويدات وخاصة الآنثوسيانينات التي تتألف من مجموعة صبغ الفلوكوسيد المسؤلة عن تنوع الألوان، وخاصةً الأحمر، والبنفسجيّ والأزرق في الأزهار، والفواكه، وتساهم في عملية التلقيح14،7،5. والأنثوسيانينات قابلة للذوبان في الماء، وعادةً تظهر في عصارة الخلية المائية. فالانثوسيانينات، ذات الأملاح الحامضية تكون حمراء؛ بينما الأملاح القاعدية تكون زرقاء، والأنثوسيانينات الحره تكون ذات لون بنفسجّي. واختلاف درجات اللون للأزهار سببها وجود بعض الأنثوسيانينات في أوساط مختلفة (حامضي، قاعدي أو متعادل). أما وجود الفلافونويدات في الأوراق فإنها تعزز فسيولوجية بقاء الوظائف للنبتة عن طريق حمايتها من العدوى الفطرية والأشعة فوق البنفسجية والإشعاعات. وبالإضافة إلى ذلك؛ فإن الفلافونويدات تستخدم في نقل الطاقة، وضبط التنفس والتركيب الضوئيّ، والتكون التشكليّ، وتحديد الجنس7.

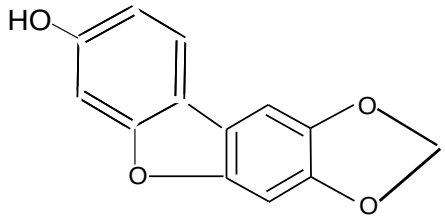
ثالثاً: الفلافونويدات المضادة للميكروبات:

إنّ إحدى وظائف الفلافونويدات حماية النباتات ضد الغزو الميكروبّي. وهذا لا يتضمن فقط وجودها في النباتات بوصفها عوامل أساسية مضادة للفطريات المتكونة؛ بل تجمعها في صورة أكسين (سم) نباتّي المصدر ((مواد كيميائية يمثلها (يبنيها) النبات لها دور دفاعّي حيث تنتقل في أنسجته وتهاجم الميكروبات مثل البكتيريا والفطريات التي تغزو جسم النبات)) كاستجابة للهجوم الميكروبي15-16. ونظراً لقدرتها الواسعة على منع النمو الجرثومّي المسبّب للمرض في النبات؛ فقد اقتُرح أيضا استخدامها كمضادات لمسببات الأمراض الفطرية عند الإنسان. كما نجد اهتماًما متزايدًا بالنباتات التي تحتوي على الفلافونويدات لعلاج الأمراض التي يتعرض لها الإنسان، وخاصة من أجل السيطرة على فيروس نقص المناعة الذي هو العامل المسبّب لمرض الإيدز؛ ويعزّز هذا الأمر مراجعة بعض البحوث الحديثة والتي تخص التفاعلات بين النبات والفطر، يلي ذلك مراجعة صفات مختلف النباتات التي تحتوي على فلافونويدات باعتبارها مضادة للفطريات، ومضادة للبكتيريا أو مضادة للفيروسات.

رابعاً: بعض التجارب الكيميائية التي أجريت على الفلافونويدات:

1) التجربة الأولى:

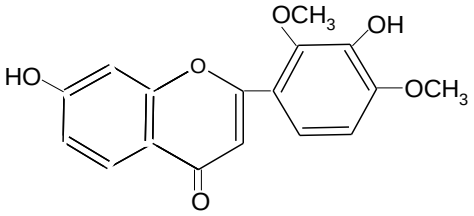
المركب الأيسوفلانوني، ماكياين (Mackiain) (3-هيدروكسي-8،9- مثيلين ثنائي أُكسي بتروكاربان (مركب-1)) معروف جداً باعتباره عاملاً أساساً مضاداً للفطر الموجود في لب سيقان أشجار فصيلة البقلية أو القرنية وكسم نباتي محرض (حاث) في النباتات العشبية من الفصيلة القرنية، مثل نبات البازلاء ونبات تفل. وقد ذكر الباحثان ستيفنسون و هواري (Stevenson and Haware) عام 1999 م أن هذين العاملين (عامل أساس وعامل محرّض) يوجدان في نبات حُمّص (*Cicer bijugum*)، وهو قريب من الحُمص البريّ ويدعَى نبات *Cicerarierinum* [17]. وهكذا؛ فان سلالة نبات حُمّص المقاومة لعدوى فطر بوتريتيس (*Botrytis cinerea*) ((مسبب مرض العفن الرمادي الذي يهاجم العديد من محاصيل الخضر مثل الفول، البازلاء، الحمص.... إلخ. الفطر يُكون غزلاً فطرياً "ميسيليوم" غزيراً أبيض إلى رمادي اللون يهاجم البازلاء والفاصوليا حتى قبل النضج ويؤدي إلى حدوث ذبول عام حيث يحطّم أنسجة الساق؛ علماً بأن موقع الإصابة الرئيسة يكون في الأوراق والقرون. يغزو الفطر جسم النبات عن طريق الجروح والأنسجة رقيقة الجدار. وبمجرد أن يوجد الكائن داخل أنسجة النبات يفرز إنزيمات محللة؛ فيتحول النسيج إلى كتلة مشبعة بالماء من الأنسجة اللزجة مغطاة بأجسام ثمرية من العفن الرمادّي. ويمكن ملاحظة ذلك بوضوح على القرون خاصة الملامسة للتربة؛ إذ ينتشر الفطر بشكل وبائّي في الظروف الدافئة 25.20 م° والرطبة 95.90٪ كذلك يصيب النباتات أثناء التخزين والنقل، لذلك يجب أن تفرز القرون المصابة قبل التخزين)) تحتوى على 300.200 ميكروجراماً من مركب ماكياين في كل جرام من أوراق النبتة. وبالمقارنة؛ فإن أنواع جنس نبات حُمّص القابلة لعدوى فطر بوتريتيس مثل نبات *Cicer arietinum* تحتوي على أقل من 70 ميكروجراماً من مركب ماكياين في كل جرام من أوراق النبتة. وعلاوة على ذلك نجد أن تركيز مركب الماكياين يزيد في نبات حُمّص إلى 400 ميكروجرام/جراماً بعد حقن فطر بوترايش. مثل هذا التركيز للماكياين يمنع بشدة النمو الجرثومّي لحويصلات هذا الفطر. واستنتج هذان الباحثان أن مركب الماكياين مكونّ مهم في مقاومة الفطر في الحُمص البّري، والذي تزداد مقاومته بوجود مسبّب المرض[17].



مركب-1: 3-هيدروكسي-8،9- مثيلين ثنائي أُكسي بتروكاربان

2) التجربة الثانية:

إنّ ميكرونيولاتول (mucronulatol) (7، 3- ثنائي هيدروكسي-2، 4- ثنائي ميثوكسي أيسوفلافان) (مركب-2) عبارة عن سم نباتّي بقلّي أو قرنّي معروف جداً، يتكون في نبات اسطراغالوس (*Astragalus sp.*)، كاستجابة للعدوى الفطرية. وقد قام الباحث مارتن (Martin) وآخرون عام 1994 م بمعاينة إحدى وأربعين عشيرة من نباتات أسطراغالوس حمّصي من أجل الحث على إنتاج مركب ميوكرونيولاتول ذي قرابة مع كل من أيسوفلافان واثنان من الأيسوفلافونات ومع ماكياين بيتروكاربان[18]. وجميع هذه المركبات الخمسة عموماً تم إنتاجها؛ ولكن التراكيز المتكونة اختلفت إلى اثني عشر ضِعفاً، حيث لا توجد علاقة بين الأيسوفلافونويدات المتكونة والمنشَأ الجغرافّي لهذه النباتات.

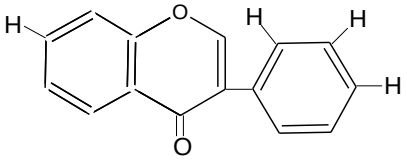


مركب-2: 7، 3- ثنائي هيدروكسي-2، 4- ثنائي ميثوكسي أيسوفلافان

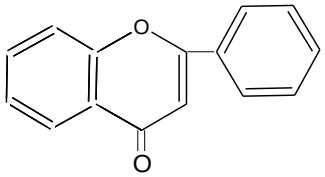
خامساً: مميزات الفلافونويدات الكيميائية:

1) الخاصية الأولى:

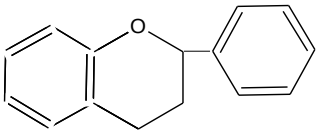
وغالبية الفلافونويدات تتميز بوصفها عوامل جوهرية مضادة للفطريات في النباتات، وهي إما أن تكون أيسوفلافونويدات (مركب-3)، أو فلافونات (مركب-4) أو فلافانات (مركب-5). حيث تم تميز فلافون جليكوسيد المعروف باسم ليوتيولين 7-(2- سولفاتوجلوكوسيد) ، وهو عبارة عن عامل أساس مضاد للفطر في كاسية البذور (نبتة من كاسيات البذور وهي نباتات تكون بذورها في مبيض مغلق) البحرية[19]. ويعاني هذا النبات من عدوى دورية تسببها فطريات متحركة الأبواغ (هي جراثيم " أبواغ فطرية " تنتجها أنواع خاصة من الفطريات " الفطريات المائية " تمتاز بوجود أسواط أو أهذاب تختلف في العدد والشكل من نوع إلى آخر تستعمل للحركة) مثل *Schizochytrium aggregtum*. وعلى أية حال؛ فإن تراكيز فلافون جليكوسيد في الأوراق يصل إلى 4 ملليجرام/ ملليليتر مكعب من النسيج الرطب، والتي تكون كافية لتقليل نمو الفطر المذكور أعلاه بنسبة 50٪ وحقيقة أن الفلافون موجود على شكل كبريتات مذابة في الماء، توحي إلى أنه يمكن إفراز الفلافون من النبات لتفادي الكائنات الدقيقة الملوثة في البيئة البحرية.



مركب-3: أيسوفلافون



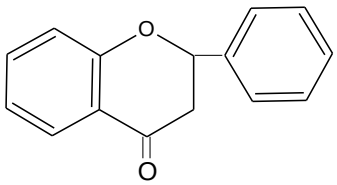
مركب-4: فلافون



مركب-5: فلافان

2) الخاصية الثانية:

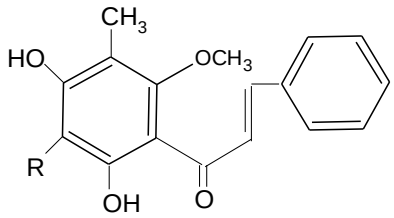
وإنّ وجود المجموعة الفينولية في الفلافونويد الطبيعي يتوقع أن تزيد من فاعلية المضاد الميكروبي، وإضافة مجموعات فينولية أخرى ربما يعزز هذا النشاط. ولقد أثبت اختبار تأثير الفلافونويدات المتنوعة على نمو الغزل الفطري أو الهيفات الفطرية في فطر الكُبْكُوبِيَّة *(Verticillium alba–atrum)*، المسبب لأمراض ذبول خطيرة وعديدة، أن العكس هو الصحيح. فأكثر المركبات اعتراضاً للنشاط الكيميائي كانت عبارة عن التراكيب الأصلية، للفلافون و فلافانون (مركب-6)، النشطة عند تركيز 1 جزء لكل مليون و 5 أجزاء لكل مليون على التوالي. وتمنع هيدروكسي-فلافونويدات العادية نمو (الفطر) عند تراكيز أعلى من 5 أجزاء لكل مليون؛ وبعضها غير فعال حتى عند تركيز 200 جزء لكل مليون. وفي الواقع أن زيادة عدد مجموعات الهيدروكسيل، الميثوكيسل أو الجليكوسيل المستبدلة تؤدي إلى نقص ثابت في النشاط المضاد للفطر[20].



مركب-6: فلافانون

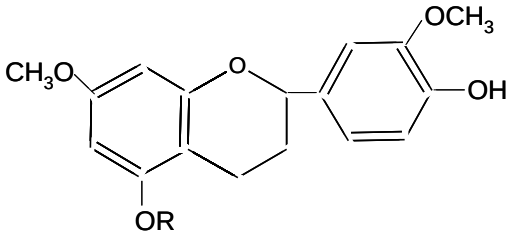
3) الخاصية الثالثة:

قد أثبتت التجارب على الفطريات الأخرى أن فطر الكُبْكُوبِيَّة، ربما يكون استثنائياً في استجابته للاستبدال الهيدروكسّي أو الميثوكسّي في سلسلة الفلافونويد. ويوجد العديد من الأمثلة على الفلافونويدات المضادة للفطريات تمثل هذه الاستبدالات. فعلى سبيل المثال، اثنان من مركبات الشالكون الموجودة في أوراق نبات شَمْعاء ((جِنْسُ شَجَرٍ مِنْ فَصيلَةِ الطَرفائِيَّات))، يعترضان النشاط الكيميائّي لنمو فطر المُبَغْثَرَ (Cladosporium cucumerinum) وهما 2، 4- ثنائي هيدروكسي-6- ميثوكسي-3،5- ثنائي مثيل شالكون [21] (مركب-7) و 2، 4- ثنائي هيدروكسي-6-ميثوكسّي-5-مثيل شالكون (مركب-8). أيضا، مركبان جديدان من مركبات الفلافانات تم التعرف عليهما وعزلهما من نبات البردي (السعادي) ، وهما 4-هيدروكسّي-5، 7، 3- ثلاثي ميثوكسي فلافان (مركب-9) و 5، 4-ثنائي هيدروكسّي-7، 3- ثنائي ميثوكسّي فلافان (مركب-10) ولها القدرة على إبطاء النشاط الكيميائي لفطر المُبَغْثَرَة22.



مركب-7: CH_3 = R ، 2، 4- ثنائي هيدروكسي-6- ميثوكسي-3،5- ثنائي مثيل شالكون

مركب-8: H = R ، 2، 4- ثنائي هيدروكسي-6-ميثوكسّي-5-مثيل شالكون



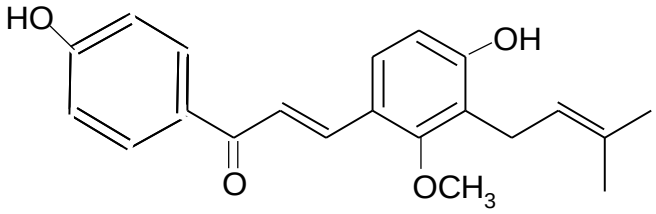
مركب-9: CH_3 = R ، 4 -هيدروكسّي-5، 7، 3- ثلاثي ميثوكسي فلافان

مركب-10: H = R ، 5، 4-ثنائي هيدروكسّي-7، 3- ثنائي ميثوكسّي فلافان

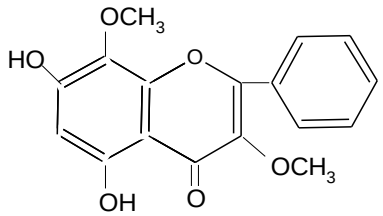
4) الخاصية الرابعة:

سجلت العديد من البحوث الحديثة وجود نشاط مضاد للبكتيريا بين الفلافونويدات، وهكذا؛ فإن ليكوشالكون-ج (Licochalcone-C) (4 ،4-ثنائي هيدروكسّي -2-ميثوكسّي -3- برينيل (مركب-11)) نشط ضد البكتيريا العنقودية الذهبية بأقل تركيز مانع للنمو تصل إلى 6.25 ميكروجرام/ملليليتر [23]. كما أن المركب 5،7- ثنائي هيدروكسي-3،8-ثنائي ميثوكسّي فلافون (مركب-12) يبلغ أقل تركيز هو مانع للنمو تصل إلى 50 ميكروجرام/ملليليتر نحو (تجاه) الميكروب العنقودي الذي يصب بشرة الجلد[24]. مرة أخرى، المركب 5، 7، 2، 6-رباعي هيدروكسّي-6-

برينيل-8- لافانديوليل-4-ميثوكسّي فلافانون يمنع تماماً نمو البكتيريا العنقودية الذهبية في تراكيز تتراوح مابين 1.56 و 6.25 ميكروجرام/ملليليتر[25]. ومركب الفلافانون المشار إليه أعلاه نشط بالتحديد ضد سلالات الميكروب العنقودي الذهبي المقاومة للمضادات الحيوية، ويمكن أن يكون له قيمة في علاج المرضى الذين يلتقطون هذه العدوى سهواً في المستشفيات (عدوى المستشفيات).



مركب-11: 4 ،4-ثنائي هيدروكسّي -2-ميثوكسّي -3- برينيل

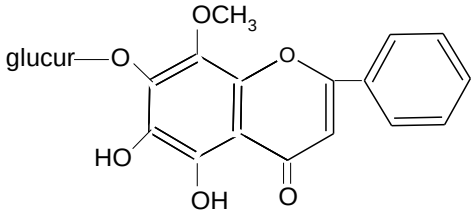


مركب-12: 5،7- ثنائي هيدروكسي-3،8-ثنائي ميثوكسّي فلافون

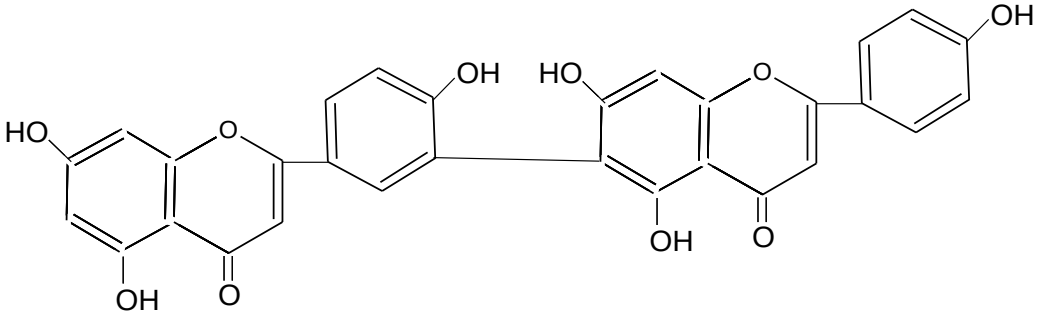
5) الخاصية الخامسة:

بالإضافة لما سبق، فإن خاصية أخرى للفلافونويدات تم بحثها حديثاً وهي النشاط المضاد للفيروس، وخصوصاً ضد فيروس نقص المناعة عند الإنسان (HIV)، العامل المسبب لمرض الإيدز. بعض الفلافونويدات يبدو أن له نشاط رادع مباشر للفيروس. وهذه حقيقة واضحة يمثلها مركب بايكالين (Baicalin) (5، 6، 7- ثلاثي هيدروكسي فلافون-7- جلوكيورونيد (مركب-13)) المعزول من نبات اسكوتيلاريا (*Scutellaria baicalensis*) [26]. فلافونويدات أخرى مانعة (رادعة) للإنزيمات المحثة على تكاثر الفيروس. منها اثنان من مركبات باي-فلافونات، روبيوستافلافون (Robustaflavone) (مركب-14) وهينوكيفلافون (Hinokiflavone) (مركب-15) نشطية ضد إنزيم النسخ الارتدادي (*Reves transcripase*) ((نوع من الإنزيمات (بروتين) يدخل في عملية بناء الحامض النووي للفيروس وعملية تثبيط فعل هذا الإنزيم يؤدي إلى وقف عملية النسخ أي (تكاثر الفيروس)) لفيروس نقص المناعة عند الإنسان[27]. كما أن كويرسيتين-3-(2-جالويل-أرابينوبيرانوسيد) المعزول من نبات *Acer okamatoanum* نشط ضد إنزيم *integrase* لفيروس نقص المناعة في الإنسان[28].

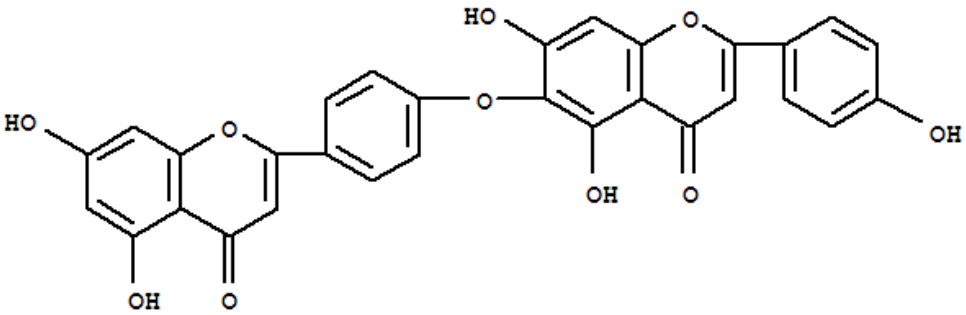
ولم يتضح بعدُ دور الفلافونويدات التي لها نشاط مضاد لفيروس نقص المناعة عند الإنسان. وعلى أية حال، أظهرت دراسة عن كبح فيروس البقع الحلقية في الطماطم بالفلافونويدات أن سلسلة من الفلافونولات و أيورنون (Aurone) كانت جميعاً نشطة بقوة. وفي الواقع أن الكويرسيتين عندما طبق بتركيز 5 ميكروجرام/ملليليتر سبّب منع تطور الإصابة الموضعية للفيروس على نبات المختبر *Chenopodiu quinoa* بنسبة 70٪ كما أظهر الكويررسيتين والفلافونويدات الأخرى تعارضاً مع حدث مبكر في دورة حياة الفيروس.



مركب-13: 5، 6، 7-ثلاثي هيدروكسي فلافون-7- جلوكيورونيد



مركب-14: روبيوستافلافون



مركب-15: هينوكيفلافون

سادساً : دور الفلافونويدات في تفاعلات النبات والحيوان:

1) تفاعلات النبات:

أصبح مقبولاً في الوقت الحاضر اعتبار الفلافونويدات في بعض النباتات متعددة الفينولات تقوم بدور في حماية النباتات من الحشرات والحيوانات الآكلة للعشب. ففي السنوات الأخيرة تم التركيز على المركبات الفينولية أو على الفلافولانات البوليمرية أو على بروأنثوسيانيدينات[29-30]، ولكن بعض البحوث ركزت على فلافونات، فلافونولات وأيسوفلافونات ذات الوزن الجزيئي المنخفض. فعلى سبيل المثال، مركبات جليكوفلافونات الثلاثة، وهي سشافتوسيد، أيسوسشافتوسيد ونيوسشافتوسيد تمّ التعرف إليها في نسغ (سائل يجري في أوعية النبات حاملاً الماء والغذاء) لحاء نبات الأرز، حيث تقوم هذه المركبات بامتصاص موانع الحشرات الضارة وخاصة الحشرة النطاطة ذات اللون البني. وتراكيز عالية من هذه الجليكوفلافونات موجودة في الأرز المقاوم للتهذيب، وعندما اختبرت بهذه التراكيز على الحشرة النطاطة النباتية أظهرت نشاطاً يمنع الابتلاع[31].

ونوع آخر من الحشرات المؤدية لنبات الأرز وهي الدودة الخيطية: ((دودة من الخيطيات وهي طائفة من الديدان الأسطوانية المتطاولة التي تتطفل على النباتات)) ، والتي تمثل مشكلة رئيسة في نمو المحاصيل الزراعية في جنوب شرق آسيا. كما عرف عن الفلافونيد ومركبات فينيل بروبانويد الموجودة في أوراق النباتات بمقدرتها على مقاومة هجمات الدودة الخيطية؛ لهذا فإن ساكيورانيتين الذي ينتمي إلى فلافانون وحامض كلوروجينيك والذي ينتمي إلى فينيل بروبانويد تزداد تراكيزها في الأوراق استجابة لعدوى دودة الخيطية، فبعد مرور خمسة أيام من حقن الدودة الخيطية بالأرز المقاوم للتهذيب، وصل تركيز ساكيورانيتين بين 8 و13 ميكروجرام/جرام في الورقة. ولم تحدث تغيرات في التركيب الكيميائي الثانوي للأرز القابل للتهذب32. وربما لوحظ أن نفس الفلافانون، الساكيورانيتين يتكون في الأرز استجابة للأشعة فوق البنفسجية أو للعدوى الفطرية؛ ومن هنا تم استخدامها جزئيا، في حماية نبات الأرز من آفات النبات33.

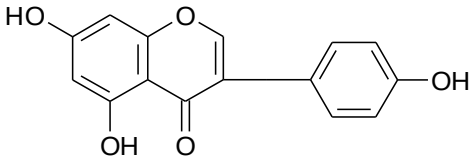
وبينما تتكيف معظم قشرية الجناح (حشرة من قشريات الأجنحة وهي تشمل الفراشات وغيرها) المتغذية على الأوراق الخضراء مع الفلافونويدات الموجودة في غذائها النباتي، إذ يوجد دليل على أن العديد من المتغذيات اللااختصاصية لها حساسة تجاه حمية الفلافونويدات. وهذه الحقيقة موجودة في Heliothis virescens وHelicoverpa zea. أصبحت هذه الظاهرة حقيقة حتى مع الفراشة الغجرية Lymantria dispar34؛ إذ أظهرت التجارب على الفراشة الغجرية أنها حساسة تجاه حمية فلافونول جليكوسيدات، وخاصة في مرحلة النمو الثانية؛ ولهذا السبب؛ فإنها لا تتغذى على إبر الصنوبر، إلا في مراحل النمو المتأخرة؛ ومن ثمّ فإنّ الجزء النقي من فلافونول جليكوسيدات المستخلصة من نبات صنوبر بنكسياني (Pinus banksiana) له أهمية في تقليل النمو وزيادة عدد الوفيات في يرقة الفراشة الغجرية في مرحلة النمو الثانية. وبشكل مشابه، عندما يتم دمج روتين وكويرسيتين-3-جلوكوسيد في حمية صناعية؛ فإن ذلك يؤدي إلى تقليل النمو بشكل جلي في المرحلة الثانية35. ومن ناحية ثانية، فإن الفلافونيد المستخلص من أوراق نبات فول الصويا، إغليسين ماكس (Glycine max)، ميال إلى بقاء يرقانة Trichoplusia ni، على قيد الحياة وخاصة اليرقانة الجديدة والخادرة ((حشرة في الطور الانتقالي بين اليرقانة والحشرة الكاملة))، بالإضافة إلى وقت التغذية. التجارب المبنية على أساس المقارنة بين أنواع روتين النقي أوضحت أنَّ خليطا من اثنين فلافونول جليكوسيدات (روتين و كويرسيتين-3-جليكوسايل جلاكتوسيد) مع جينيستين (genistein) (مركب-16) المنتمي إلى أيسوفلافون الموجودة في فول الصويا يعمل باعتباره مساعداً في تفتيت التهام مادة النبات في الحشرة وامتصاصها36.

وفي الظروف الجيدة؛ فإن فلافونول جليكوسيدات يمكن أن تكون مثيراً بلعمياً ((خلية تبتلع الأجسام الغريبة والبكتيريا تقضي عليها)) في الحشرات بالإضافة إلى كونها عوائق غذائية. ويوجد دليل على أن كويرسيتين-3-جلوكوسيد، الذي يوجد في حبوب لقاح زهرة عباد الشمس السنوي، عبارة عن منشط بلعمّي لدودة الجذور في الذرة الغربية، والتي تتغذى على الحبوب. ومع ذلك؛ فإن وجود بلعم واحد فقط من عدة بلاعم مثيرة والموجودة في لقاح زهرة عباد الشمس، مع وجود مقومات الليبيدات في اللقاح يعدان أكثر فعالية من فلافونول جليكوسيد37.

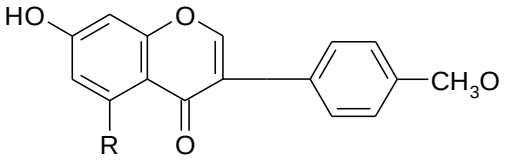
ومن الواضح أن الحشرات التي تتغذى على النباتات الخضراء ذات حساسية من وجود الفلافويدات، كما تم تأكيد ذلك في عدة تجارب غذائية وعن طريق التجارب المذكورة أعلاه38. حساسية مشابهة لفلافونويدات المعزولة من أوراق النباتات قد تظهر عن طريق أنثى الفراشة البالغة عندما تختار طعامها النباتّي المناسب لوضع البيض. فالعديد من الفراشات الخطافية التي تتغذى على نبات المضيف ((نبات يقدم الغذاء لأحد الطفيليات)) مثل السذابيات أو خيميات الإزهار ((كالجزرة ونحوه))، التي وجد مسبقاً احتياجها للفلافونول، فلافون جليكوسيد أو فلافانون جلوكوسيد لإثارتها لوضع البيض39. وفي الوقت الحاضر برهن الباحثون على أن الفراشة المعروفة جيداً

Danaus plexippus، تعتمد على فلافونول الجليكوسيدات الموجودة في الأوراق لإثارتها لوضع البيض. حيث إنَّ خليطاً يتكون من أربعَ فلافونول جليكوسيدات اثنان منها كويرسيتين-3- ثنائي رامنوسيل جليكوسيدات، والثالث هو كويرسيتين-3- روتينوسيد جلاكتوسيد والرابع هو كويرسيتين-3-رامنوسيل جلاكتوسيد، توجد جميعها في نبات الصِّقْلاب (Asclepias curassavica) ، والتي تعمل على جذب إناث الفراشات البالغة لوضع بيضها40. وهذا يعتمد بالأحرى على الفلافونولات بدلاً من جليكوسيدات القلبية الموجودة، والتي تأخذها اليرقة خلال عملية التغذية، كما أنها تمتد إلى النباتات المضيفة الأخرى. ويوجد ثلاثة أصناف من كويرسيتين جليكوسيد وهي: (1) جليكوسيدات على أساس جلاكتوز (سكر اللبن)، جلوكوز (سكر العنب) وزيلوز (سكر الخشب؛ (2) جليكوسيدات على أساس جلاكتوز، جلوكوز ورامنوز؛ (3) جليكوسيدات على أساس جلوكوز، زيلوز ورامنوز. الصيغة الأساس لوضع البيض تتضح بمركب كويرسيتين-3-جلاكتوسيد (مركب-17) ؛ مضافاً إليه سكرا متصلا في موضع 2 و 6 أو في موضع 6 في جلاكتوز41.

والأيسوفلافونات صنف آخر من الفلافونويد له قدرة على التفاعل مع الحشرات النباتية. وقد أظهرت الاكتشافات المبكرة أن الأيسوفلافونات المعزولة من نبات البرسيم يُعّد عائقاً غذائياً للخنفساء42، التي تهاجم جذور البقوليات. في الوقت الحاضر أثبت أن الأيسوفلافونات الموجودة في أوراق تفل مطمور (Trifolium subterraneum)، تعمل باعتبارها عائقاً غذائياً لمقاومة سوس الأرض المحمر (Halotydeus destructor) [43]. تعَدُ مركبات أيسوفلافونات الحرة، مثل جينيستين، فورمونونيتين (formononetin) (مركب-18) بيوشانين- أ (biochanin-A) (مركب-19) فعالة عند تركيز 0.05 و0.15٪، في حين الجلوكوسيدات المتماثلة ومالونيل جلوكوسيدات أقل فعالية، كما يجب أن توجد بنسبة 0.5٪ لكي يكون لها تأثير في الغذاء. وجدير بالذكر أن جينيستين أظهر عائقاً غذائياً بنسبة 93٪ عند تركيز 0.08٪، وبنسبة 68٪ عند تركيز 0.045٪. ولكنه يجذب السوس عند تركيز 0.01٪. وبالتالي؛ فإن التغذية الجذابة تصبح عائقاً غذائياً وذلك حسب زيادة التراكيز في الأوراق. وليس من المدهش أن تنشئ (توجد) الأيسوفلافونات الحرة الفعالة على سطح الورقة؛ وباستطاعتها التفاعل مباشرة مع سوس الأرض44.

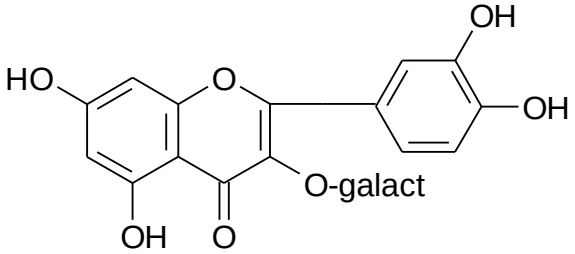


مركب-16: جينيستين



مركب-18: R = H ، فورمونونيتين

مركب-19: R = OH ، بيوشانين- أ



مركب-17: كويرسيتين-3-جلاكتوسيد

2) تفاعلات الحيوان:

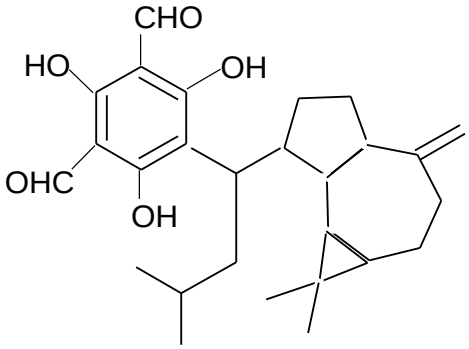
ووجود الفلافولانات أو بروانثوسيانيدينات له دور في حماية النباتات من الحيوانات تم الإشارة إليها سابقا29-30،39. ومن هنا؛ فإنه من المناسب الإشارة إلى ثلاث دراسات حديثة، حيث إن بروأنثوسيانيدينات لها خاصية دفاعية، ودفاعية جزئية أو تفتقر للدفاعية (عدم وجود خاصية دفاعية لها). فالخاصية الأولى ترجع إلى دراسة مستويات بروسيانيدين في سويقات برعم ورقة الفول السوداني. فهناك ارتباط قوي سلبي تكونَ بين تركيز بروسيانيدين وتركيز إنتاجية منة الفول السوداني ((حشرة تمتص عصارات النبات)) (Aphis craccivora)، والتي تتغذى على اللحاء الداخلي للبنية الوراثية (النمط الجيني) المختلفة للسويقات. وبالتالي فإن مقاومة البنية الوراثية المحتوية أغلبيتها على بروسيانيدين لكل وزن سويقة طازج (0.7٪) وكذلك اليرقات المتغذية على البنية الوراثية تنتج فقط نصف سلالة اليرقات المعتمدة في غذائها على البنية الوراثية والتي تحتوي على مستويات منخفضة من بروسيانيدين. كما يجب الإشارة إلى أن بروسيانيدين تقع في سويقات برعم الفول السوداني، حيث يوجد غذاء اليرقات، والذي هو جوهري مفقود من بقية النبتة45.

وأما الخاصية الثانية فترجع إلى مقادير تانينات المكثفة (في الدرجة الأولى بروسيانيدينات) ومقادير الجليكوسيدات في غذاء الشيمبانزي ((قرد إفريقي شبيه بالإنسان أصغر من الغوريلا)) الذي يعيش في غابة بيودونجو الأوغندية46. والدراسات المبكرة التي أجريت على تغذية النسناس ((قرد صغير طويل الذنب)) في أفريقيا أشارت إلى أهمية رفضه لمختلف أنواع النباتات المحتوية على التانينات بتراكيز عالية؛ ولكن هذا لا ينطبق بتاتاً على الشيمبانزي، الذي يظهر قدرته على تحمل مستويات عالية جداً من التانينات في غذائه أكثر من النسناس. ومع ذلك، عندما تأكل فاكهة شجرة التين البرية؛ فإن الشيمبانزي ترفض البذور التي تحتوي على مستويات عالية من التانينات، وتبصقها كلغامة ككره فموية. كذلك، عندما تأكل الأوراق؛ فإنها تميل إلى اختيار الأوراق الصغيرة التي تحتوي على مستويات منخفضة من التانينات أكثر من الأوراق الناضجة التي تحتوي على مستويات عالية من التانينات. بطريقة أخرى، فإنّ انتقاء النبات المأكولة يعتمد على مستويات الجليكوسيدات الحرة الموجودة أكثر من مستويات التانينات المكثفة.

ويوجد نوعان من شجر الكافور، مثل Eucalyptus ovata ومثل Eucalyptus viminalis، يُعدان من الأمثلة على النباتات التي ربما يتوقع أن تحتوي على بروانثوسياندين التي تعمل على ردع العاشب؛ حيث يتغذى الأبوسوم ذو الحلقي ((حيوان أمريكي من ذوات الجراب يتظاهر بالموت عندما يحدق به الخطر)) والكوال ((حيوان استرالي من ذوات الجراب أو الكيس)) على هذه النباتات في أستراليا. وأظهر استطلاع علم البيئة ((فرع من علم الأحياء يدرس العلاقات بين الكائنات الحية وبيئتها)) اختلافا متداولا في المقادير المستهلكة لأوراق الأشجار لنفس الأصناف؛ معتلة بوضوح ببعض العائق (الرادع) الغذائي. ومع ذلك، لا يوجد ارتباط بين الغذاء ونوعية التغذية أو إجمالي محتوى التانينات. وقد حلت المشكلة بواسطة الاختبار الإحيائي ((تقدير لقوة عقار ما،عن طريق دراسة الآثار التي يخلفها في كائن حي)) ، الذي أظهر أن اثنين من فلوروجلوسينول ذو أساس فينولي، وهما: ماكروكاربول- G (Macrocarpol-G) (مركب-20) وجينسينون (مركب-16) لهما فعالية قوية مضادة للتغذية47. وفي تجارب التغذية مع حمية صناعية، وجد أن تركيز 2.1٪ ماكروكاربول- G كافٍ ليسبب انخفاضا بنسبة 90٪ في طعام اختياري تناوله الأبوسوم ذو الذيل الطويل48.

وتكمن أهمية التكيف مع البيئة في الثدييات (تشمل سائر الحيوانات التي ترضع صغارها لبناً تفرزه غددها الثديية) وفقا لحمية التانينات المكثفة في إنتاج بروتينات البرولين ((حامض أميني في البروتينات)) في اللعاب؛ وهذه البروتينات تنجذب بقوة نحو حمية التانينات، وتربط مع بعضها بعضاً في الفم ؛ في حين تمر مركبات الروابط الهيدروجينية خلال المعدة دون أن تسبب أي ضرر. هذا التكيف موجود بشكل متغير في الحيوانات آكلة العشب؛

ولكنه غير موجود في الحيوانات آكلة اللحوم. وقد أظهرت التجارب الحديثة أن فأر الحقل Microtus oeconomus والموظ ((حيوان مجترّ ضخم من حيوانات أميركا الشمالية شبيه بالأيائل)) يمكن إضافتها إلى قائمة الثدييات التي تفرز البروتينات البرولين في اللعاب. فأظهر فأر الحقل، الذي يعيش في أرض خضرة في شمال فليندا، إنتاج بروتينات البرولين في اللعاب. وهذا يتكيف مع التغذية الشتوية، عندما يجبر فأر الحقل على أكل لحاء البتولا ((شجر القضبان)) وشجيرات أخرى غير دائمة وسريعة الزوال. اندماج 0.1٪ من تانينات البتولا في حمية فأر الحقل لا تؤثر في إفراز البروتين. وهذا يشير إلى أن التكيف مكوّن أساس في فأر الحقل. ففي فأر الحقل الأوربي، يمكن ملاحظة وجود نوعين في أميركا الشمالية هما: Microtus ochragaster و Microtus pennsylanicus غير القادرة على إنتاج بروتين لعابي مناسب للتانينات49.



مركب-20: ماكروكاربول- G

الخاتمة:

فيما يتعلق بالمنتجات الطبيعية، ومن المسلم به عموما أن الكيمياء النباتية هي أقل فعالة لمكافحة العدوى من المضادات الحيوية؛ ولهذا فإن الفلافونويدات تؤلّف مجموعة واسعة من المركبات البيولوجية النشطة التي توجد بوفرة في المملكة النباتية والمتناول الغذائي، لذلك لاقت الفلافونويدات الكثير من الاهتمام في المؤلفات على مدى عشر السنوات الماضية، حيث، أصبحت هذه الفئة من المنتجات الطبيعية موضوع البحث المضاد للعدوى؛ لهذا تم عزل واكتشاف العديد من المجموعات المحتوية على تركيبة الفلافونويدات المضادة للفطريات. واستنادا إلى مراجعة بعض التطورات الحديثة في مجال بحوث الفلافونويد، تم توضيح دور الأنثوسيانينات وفلافونويدات في وصف التقدم في فهم الدور الذي تقوم به الفلافونويدات في ردع العدوى الميكروبية وحماية النباتات من الحيوانات العاشبة (أكلة العشب). وتجدر الإشارة إلى أن هناك تقدماً سريعاً يجري إحرازه نحو توضيح المسارات البنائية للفلافونويدات.

شكر وتقدير

لا أجد الكلمات المناسبة للتعبير عن شكري وتقديري للدكتور عمر أحمد باسودان ، كلية الصيدلة، جامعة الملك سعود- السعودية، والاستاذ الدكتور عزيز عدنان، كلية العلوم والآداب بشرورة، جامعة نجران- السعودية لمواظبتهم على تقديم العون خلال فترة تحرير البحث وكتابته. كما اشكر جامعة نجران، المملكة العربية السعودية لتقديم الدعم المادي والمعنوي اثناء عمل هذا البحث.

المصادر والمراجع

1) Tripoli, E., Guardia, ML., Giammanco, S., Majo, D.D., Giammanco, M., (2007). "Citrus flavonoids: Molecular structure, biological activity and nutritional properties": A review. Food Chemistry; 104: 466-479.

2) Slade, D., Ferreira, D., Marais, J.P.J., (2005). "Circular dichroism, a powerful tool for the assessment of absolute configuration of flavonoids". Phytochemistry; 66: 2177-2215.

3) Williams, R.J., Spencer, J.P.E., Rice-Evans, C., (2004). "Serial review: Flavonoids and isoflavonones (Phytoestrogens): Absorption, Metabolism and Bioactivity". Free Radical Biology and Medicine; 36: 838-849.

4) Fernandez, S.P., Wasowski, C., Loscalzo, L.M., Granger, R.E., Johnston, G.A.R., Paladini, A.C, Marder, M., (2006). "Central nervous system depressant action of flavonoid glycosides". European Journal of Pharmacology; 539: 168-176.

5) Heim, K.E., Tagliaferro, A.R., Bobliya, D.J., (2002). "Flavonoids antioxidants: Chemistry, metabolism and structure-activity relationships". The Journal of Nutritional Biochemistry; 13: 572-584.

6) Hollman, P.C.H., Katan, M.B., (1999). "Dietary Flavonoids: Intake, Health Effects and Bioavailability". Food and Chemical Toxicology; 37: 937-942.

7) Cushnie, T.P.T., Lamb, A.J., (2005). "Antimicrobial activity of flavonoids". International Journal Of Antimicrobial Agents; 26: 343-356.

8) Murray, M.T., (1998). "Quercetin: Nature's antihistamine". Better Nutrition.

9) Cook, N.C., Samman, S., (1996). "Flavonoids: Chemistry, metabolism, cardioprotective effects and dietary sources". Nutritional Biochemistry; 7: 66-76.

10) Sahu, S.C., Gray, G.C., (1996). "Pro-oxidant activity of flavonoids: effect on glutathione and glutathione-S-transferase in isolated rat liver nuclei". Cancer letters; 104: 193-196.

11) Prey, J.O., Brown, J., Fleming, J., Harrison, P.R., (2003)." Effect of dietary flavonoids on major signal transduction pathways in human epithelial cells". Biochemical Pharmacology; 66: 2075-2088.

12) Ren, W., Qiao, Z., Wang, H., Zhu, L., Zhang, L., (2003)."Flavonoids: Promising Anticancer agents". Medicinal Research Reviews; 23: 519-534.

13) Rong Tsao, (2010). "Chemistry and Biochemistry of Dietary Polyphenols Review". Nutrients; 2(12), 1231-1246.

14) Aderogba, M.A., Ogundaini, A.O., Eloff, J.N., (2006). "Isolation of two flavonoids from Bauhinia monandra leaves and their antioxidative effects". African Journal of Traditional Complementary and Alternative Medicines; 3: 59-65.

15) Grayer, R.J., Harborne. J.B., (1994)." A survey of antifungal compounds from higher plants 1982-1993". Photochemistry; 37: 19-42.

16) Harborne, J.B., (1999b). "The comparative biochemistry of phytoalexin induction in plants". Biochemical systematics and Ecology; 27:335-368.

17) Stevenson, P.C., Haware, M.P., (1999). "Maackiaim in Cicer bijungum associated with resistance to botrytis". Biochemical Systematics and Ecology; 27:761 – 767.

18) Martin, S.S., Towensend, C.E., Lenscen, A.W., (1994). "Induced isoflavonoids in diverse population of Astragalus cicer". Biochemical Systematics and ecology; 22: 675-661.

19) Jensen, P.R., Jenkins, K.M., Porter. D., Fenical, W., (1998). "A new antibiotic flavone glycoside chemically defends the sea grass. Thalassia tesudinum against zoosporic fungi". Applied environmental microbiology; 64: 1490-1496.

20) Picman, A.K., Schneider, E.F., Pieman, J., (1995). "Effects of flavonoids on mycelial growth of Verticillium albo-atrum". Biochemical Systematics and Ecology; 23: 683-693.

21) Gafner, S., Wolfender, J.l., Mavi, S., Hostettmann, K., (1996). "Antifungal and antibacterial chalcones from myrica serrate". Planta Medica; 62: 67-69.

22) Garo, E., Maillard, M.,Antus, S., Mavi, S., Hostenmann, .K., (1996). "five flavans from Mariscus psilostachys". Photochemistry; 43:1265-1269.

23) Haraguchi, H., Tanimoto, K., Tamura, Y., Mizutani, K., Kinoshito, T.,(1998)."Mode of antibacterial action of retrochalcones from Glycyrrhiza inflate". Photochemistry; 48. 125-129.

24) Iniesta-Sanmartin, E., Barberan, F.A.T., Guirado, A., Lorents, F.T., (1990). "Antibacterial flavonoids from Helichrysum picardii and H. italicum". Planta Medica; 56: 648-649.

25) Linuma, M., Tsuchiya, H., Sato, M., Yokoyama, J., Ohyama, M., Ohkawa. Y., Tanaka,T., Fujiwara, S., Fujii, T., (1994). "Flavanones with antibacterial activity against staphylococcus aureus". Journal of Pharmacy and Pharmacology; 46: 892-895.

26) Li, B.Q., Fu, T., Yan. Y.D., Baylor, N.W., Ruscetti, F.W., kung, H.F., (1997). "Inhibition of HIV by baicalin". Cellular Molecular Biological Research; 39: 119-124.

27) Lin, Y,-M.. Anderson, H., Flavin, M.T., Pai, Y.H.S., (1997b). "In vitro anti-HIV Activity of biflavonoids from Rhus succedanea". Journal of natural products; 60: 884-888.

28) Malthotra. B., Onyilagha, J.C.. Bohm, B.A., Towers. G.H.N. James, D., Harbone. J.B., French, C.J., (1996). "Inhibition of tomato ringspot virus by flavonoids". Phytochemistry; 43: 1271-1276

29) Harborne, J.B., (1995). "Plant polyphenols and their role in plant defense mechanisms". In : Anon (Ed.) polyphenols 94. INRA. Paris. pp. 19-26.

30) Harborne, J.B., (1999a). "Recent advances in chemical ecology". Natural product reports ;16: 509-523.

31) Grayer, R.J., Harborne, J.B., Kimmins, E.M., Stevenson, F.C., wijayagunasekera, H.N.P., (1994)." Phenolic in rice phloem sap as sucking deterrents to the brown plant hopper Nilaparavata lugens". Acta Horticulturae; 381:691-694.

32) Plowright, R.A., Grayer, R.J., Gill, J.R., Rahman, M.L., Harborne, J.B.,(1996). "The induction of phenolic compounds in rice after infection by the stem nematode Ditylenchus angustus". Nematologica; 42: 564-578.

33) Dillon, V.M., Overton, J., Grayer, R.J., Harborne, J.B., (1997). "Differences In phytoalexin response among rice cultivars of different resistance to blast". Phytochemistry; 44: 599-603.

34) Harborne, J.B., Grayer, R.J., (1994). "Flavonoids and insects. In: Harborne, J.B., (Ed). The flavonoids. Advances in Research since 1986 "Chapman & Hall. London. pp. 589-618.

35) Beninger, C.W., Abou-Zaid M.M.,(1997). "Flavonol Glycosides from four pine species that inhibit early instar gypsy moth development". Biochemical systematic and ecology; 25: 505 -515.

36) Hoffmann-Campo B.,(1995). PhD thesis. University of Reading. UK.

37) Lin S., Mullin, C.A., (1999). "Lipid, Polyamide and flavonol phagostimulants for the adult Western corn rootworm from sunflower pollen". Journal of Agriculture and food Chemistry (in press).

38) Bernays, E.A., Chapman, R.F., (1994). "Host plant selection by phytophagous insects". Chapman and Hall . New York.

39) Harborne, J.B., (1997). "Recent advances in chemical ecology". Natural product reports; 14: 83-97.

40) Haribal, M., Renwick. J.A.A., (1996). "Oviposition stimulants for the Monarch butterfly: flavonol glycosides from Asclepius curassavica". Phytochemistry; 41: 139-144.

41) Haribal, M., Renwick, J.A.A., (1998). "Identification and distribution of oviposition stimulants for Monarch butterflies in hosts and nonhosts". Journal of Chemical Ecology; 24: 891-904.

42) Sutherland, O.R.W., Russell, G., Biggs, D.R., Lane, G.A., (1980). "Insect feeding deterrent activity of phytoalexin isoflavonoids". Biochemical Systematics and Ecology; 8: 73-75.

43) Wang, S.F., Ridsdill-Smith, T.J., Ghisalberti, E.L., (1998a). "Role of isofavonoids in resistance of subterranean clover to the red legged earth mite". Journal of Chemical Ecology; 24: 2089-2100.

44) Wang, S.F., Ridsdill-Smith, T.J., Ghisalberti, E.L., (1999a). "Levels of isofavonoids as indicators of resistance of subterranean clover to red legged earth mite". Journal of Chemical Ecology; 25: 795-803.

45) Grayer, R.J., Kimmins, F.M., Padgham. D.E. Harborne, J.B. Ranga, Rao D.V., (1992). "condensed tannin levels and resistance of groundnuts against Aphis craccivora". Phytochemistry; 31: 3795-3800.

46) Reynolds, V., Plumptre, A.J., Greenham, J., Harborne, J.B., (1998). "Condensed tannins and sugars in the diet of chimpanzees in the Budongo forest, Uganda". Oecologia; 115:331 - 336.

47) Lawler, L.R., Foley, W.J., Eshler, B.M., Pass, D.M., (1998). "Intraspecific variation in eucalyptus secondary metabolites determines food intake by folivorous marsupials". Oecologia; 116:160-169.

48) Pass, B.M., Foley, W.J., Bowden, D., (1998). "Specific feeding deterrents for common ringtail possums by bioassay-guided fractionation of Eucalyptus ovata foliage". Journal of Chemical Ecology; 24:1513 - 1528.

49) Juntheikki, M.R., (1996). "Salivary tannin-binding proteins in the Scandinavian and North American moose". Biochemical systematics and Ecology; 24: 595-601.

Abstract: Flavonoids are ubiquitous in photosynthesising cells and are commonly found in fruit, vegetables, nuts, seeds, stems, flowers, tea, wine, propolis and honey. For centuries, preparations containing these compounds as the principal physiologically active constituents have been used to treat human diseases. One of the undisputed functions of flavonoids and related polyphenols is their role in protecting plants against microbial invasion. This not only involves their presence in plants as constitutive agents but also their accumulation as phytoalexins in response to microbial attack. Because of their widespread ability to inhibit spore germination of plant pathogens, they have been proposed also for use against fungal pathogens of Man. It is now generally accepted that flavonoids, along with other plant polyphenols, play a role in protecting plants from both insect and mammalian herbivory. In recent years, attention has been mainly centered on simple phenolic constituents or on the polymeric flavolans or pro-anthocyanidins, but some research has been concerned with low molecular weight flavones, flavonols and isoflavones. For example, three glycoflavones schaftoside, isoschaftoside and neoschaftoside have been identified in the phloem sap of rice plants, where they act as sucking deterrents to the pest insect, the brown plant hopper Nilaparvata lugens. The purpose of the present review is to discuss recent developments in the biochemistry and medicinal aspects of the flavonoids. It is already well established that flavonoids make some contribution to disease resistance, either as constitutive antifungal agents or as phytoalexins. There is also increasing evidence that some flavonoids, and especially the flavolans or proanthocyanidins, provide defence against herbivory and some recent experiments in plant-animal interactions will also be mentioned.

Keywords: chemistry, flavonoids, plant, animal, microbes.