

KRYSTYNA KUŹMIŃSKA

WYSTĘPOWANIE ALKALOIDÓW W CZASIE ONTOGENEZY ROŚLIN MAKU LEKARSKIEGO — *Papaver somniferum* L.

Alkaloidy maku lekarskiego stanowią od wielu lat przedmiot żywego zainteresowania naukowego. Przyczyną tego jest zarówno teoretyczny, jak i praktyczny aspekt zagadnienia.

Dzięki dotychczasowym badaniom chemicznym wykryto i wyjaśniono budowę 25 alkaloidów występujących w opium, a przypuszcza się, że zastosowanie nowoczesnych metod analitycznych umożliwi wykrycie jeszcze innych alkaloidów występujących w bardzo małych ilościach. Wskazują na to między innymi prace Hakima i wsp. (1961), którzy stosując nowoczesne metody chromatograficzne wykryli w maku lekarskim koptyzynę i sangwinarynę.

Znaczny postęp nastąpił również w pracach nad wyodrębnieniem alkaloidów z surowca roślinnego i wytworzeniem leków w oparciu o te substancje.

Najmniej wiadomo do tej pory o fizjologii i biosyntezie alkaloidów maku. Badania te zostały niedawno rozpoczęte, jednak rozwój czułych metod analitycznych oraz stosowanie izotopów radioaktywnych przyczyniły się do pewnego postępu i w tej dziedzinie badań. Stosunkowo najlepiej zbadana jest pod tym względem morfina, co do innych alkaloidów maku brak jest jeszcze szczegółowych wyników.

Obok metod izotopowych duże znaczenie dla stwierdzenia miejsca syntezy i fizjologii alkaloidów mają badania nad występowaniem alkaloidów w ontogenezie roślin.

Dotychczas wykryto w soku mlecznym zbieranym z roślin maku następujące alkaloidy:

Morfina	Kryptopina	Gnoskopina
Narkotyina	Kodamina	Papaweramina
Kodeina	Lantopina	Papaweraldyna
Narceina	d, l-laudanina	Neopina
Tebaina	Protopina	Narkotolina
Pseudomorfin	Laudanozyna	10-Hydroksykodeina
Porfiroksyna	Hydrokotarnina	Aporceina
Papaweryna	Oksynarkotyina	Roedyna
Mekonidyna; wg Hakima i wsp. (1961) również koptyzyna i sangwinaryna.		

Spośród wymienionych wyżej alkaloidów w największych ilościach występuje w maku morfina, a w dalszej kolejności narkotyna, kodeina, papaweryna, tebaina i narceina; zawartość pozostałych alkaloidów jest bardzo mała. Sama morfina występuje w tak znacznych ilościach, że w niektórych przypadkach przewyższa sumę innych głównych alkaloidów; zależne to jest w znacznym stopniu od odmiany maku oraz od okresu rozwoju rośliny. W zmianach zawartości sumy alkaloidów i samej morfiny w roślinach maku w czasie ontogenezy widoczne są bardzo duże analogie, natomiast zmiany w zawartości poszczególnych alkaloidów przedstawiają się często inaczej. Przyczyną tego mogą być zarówno przemieszczania alkaloidów między poszczególnymi organami, jak i ich wzajemne przemiany, wpływ czynników klimatycznych, a również możliwość innego kształtowania tak zwanego „spectrum“ alkaloidowego t.j. wzajemnego stosunku poszczególnych alkaloidów w różnych odmianach maku.

Nasiona

Jak wynika z przeglądu badań nad zawartością alkaloidów w nasionach niemal wszyscy autorzy są zdania, że nasiona maku nie zawierają morfiny ani innych alkaloidów lub co najwyżej mogą one występować tylko w ilościach śladowych. Wprawdzie we wczesnych pracach spotykamy poglądy na te zagadnienia nieco przeciwstawne. I tak Kerbosch (1910) wykrył w nasionach obecność narkotyny, jednak w ilościach minimalnych, natomiast Müller (1914) obecności alkaloidów nie stwierdził. Van Itallie i Toorenborg (1915) wykryli śladowe ilości morfiny. Prace z kilkunastu ostatnich lat potwierdzają raczej pogląd o braku zawartości alkaloidów w nasionach maku np. Van Itallie (1946), James (1950), Mika (1955), Kopp (1957), Kleinschmidt (1959), Massicot (1961) nie stwierdzili występowania alkaloidów. Stwierdzoną w niektórych przypadkach minimalną zawartość tych substancji należy raczej przypisać zanieczyszczeniem nasion sokiem z torebek, np. Wegner (1951) uzyskał 30-krotny spadek zawartości morfiny w niedojrzałych nasionach drogą dokładnego przepłukania ich zakwaszoną wodą. Potwierdzają to również badania Sarkany i Danos (1957). Nawet stosowanie współczesnych metod analitycznych w dużych ilościach analizowanego materiału — 1 kg (Preininger i wsp. 1965) pozwala jedynie na wykrycie minimalnych ilości niektórych alkaloidów, np. morfiny, kodeiny, tebainy, papaweryny, narkotyny i readyny, które mogą pochodzić z zanieczyszczeń nasion sokiem z torebek.

Kiełki

Wkrótce po skielkowaniu roślin maku pojawiają się w nich alkaloidy. Okres ten można więc uznać za zapoczątkowanie syntezy tych związków w roślinie. Badania nad zawartością alkaloidów w początkowym okresie rozwoju roślin zostały wykonane przeważnie w ciągu ostatnich kilkunastu lat. Większość badaczy stwierdza, że alkaloidy pojawiają się już w 2—3 dniu kiełkowania, gdy kiełek posiada

jeszcze postać korzonka pierwotnego (Sarkany i Danos 1957, Kleinschmidt 1959, Massicot 1961). Wraz ze wzrostem i rozwojem kiełkujących roślin zwiększa się w nich zawartość morfiny i innych alkaloidów przy czym pojawiają się one nie tylko w korzeniu lecz również w części nadziemnej; Sarkany i Danos (1957) stwierdzili, że alkaloidy występują już w kilkudniowych roślinach w korzeniach, części podłścieniowej i pierwszych listkach. Wyniki te są zgodne z późniejszymi badaniami Massicota (1961), który również wykrył morfina, kodeinę i tebainę w korzeniach i części nadziemnej kilkudniowych roślin. Pojawienie się poszczególnych alkaloidów zwłaszcza w tym wczesnym okresie rozwoju roślin jest też uzależnione od odmiany maku. W niektórych odmianach w początkowym okresie kiełkowania stwierdzono występowanie przed morfina innych alkaloidów, np. narkotyny (Kerbosch 1910, Moritz 1955) względnie tebainy i kodeiny (Pfeifer i Heydenreich 1961). Według Sarkany i Danos (1957) suma głównych alkaloidów w początkowym okresie rozwoju kiełka przewyższa zawartość morfiny.

Korzeń

Zawartość alkaloidów w korzeniach roślin maku znacznie się zmienia w ciągu okresu wegetacji. Na ogół najwyższa ich koncentracja przypada w okresie najbardziej intensywnego wzrostu korzeni oraz w okresach wzmożonej syntezy tych związków w całej roślinie. Jak wskazują wyniki szczegółowych badań Wegnera (1951), Poethke i Arnolda (1951), Sarkany i Danosa (1957) nad rozmieszczeniem morfiny w poszczególnych organach roślin maku w czasie wegetacji, zawartość morfiny wzrasta szybko w korzeniu aż do fazy rozetki i zapoczątkowania wzrostu łodygi. W okresie tym koncentracja morfiny w korzeniu osiąga maksymalne wartości. Po spadku zawartości w fazie pojawienia się pąków kwiatowych następuje ponowny wzrost krótko po kwitnieniu i następnie spadek z nieregularnymi wahaniami do końca wegetacji.

Mniej szczegółowe badania dotyczące występowania innych głównych alkaloidów w roślinach maku — zwłaszcza kodeiny, tebainy, narkotyny, papaweryny — wskazują również na znaczne ich nagromadzenie w korzeniach aż do fazy rozetki i w okresie kwitnienia (Kleinschmidt 1959, Heydenreich i wsp. 1961, Aksanowski 1962) oraz jak podaje Sarkany i Danos (1957) odnośnie sumy alkaloidów również w 2 tygodnie po kwitnieniu.

Liście

Koncentracja alkaloidów w liściach zwiększa się znacznie w czasie intensywnego wzrostu suchej masy liści i w okresie wzmożonego metabolizmu związków azotowych. Najwyższa zawartość morfiny występuje zwłaszcza w liściach młodych, położonych w górnych partiach pędu, i obniża się stopniowo w liściach położonych niżej (Wegner 1951, Sarkany i Danos 1957). Wyniki wszystkich badań wskazują, że od początku rozwoju liści aż do rozpoczęcia fazy reproduktywnej zawartość alka-

loidów stopniowo się zwiększa. Zdaniem niektórych autorów w okresie tym koncentracja morfiny osiąga maksymalne wartości (Baggesgaard i wsp. 1945, Poethke i Arnold 1951, Miram i Pfeifer 1960, Heeger i Schröder 1959), także i zawartość sumy innych głównych alkaloidów wzrasta do maksimum w fazie pojawienia się pąków (Sarkany i Danos 1957).

Inni autorzy utrzymują, że najwyższa zawartość alkaloidów przypada w okresie późniejszym \pm w 2 tygodnie po kwitnieniu (Kopp i wsp. 1953, Wegner 1951). Miram i Pfeifer (1959) wykryli w tym okresie maksymalną koncentrację morfiny, a Nikonow (1958) innych głównych alkaloidów. Wg Pfeifera (1962) przyczyną utrudniającą wyznaczanie okresu największej zawartości alkaloidów jest bardzo duża ich labilność w tych fazach rozwoju roślin. W okresie późniejszym, aż do fazy biologicznej dojrzałości, zawartość alkaloidów znacznie się obniża.

Łodyga

Zawartość alkaloidów w łodydze wzrasta stopniowo, podobnie jak i w liściach, wraz ze wzrostem tego organu. W fazie kwitnienia koncentracja morfiny dochodzi do maksymalnych wartości (Baggesgaard, Rasmusen i Ilwer 1945, Heeger i Schröder 1959). I w tym przypadku wyniki otrzymane przez poszczególnych autorów nie są całkowicie zgodne. Np. Poethke i Arnold (1951) wykryli maksymalną koncentrację morfiny w łodydze bezpośrednio po opadnięciu płatków kwiatowych. Inni badacze zaobserwowali dalszy wzrost zawartości morfiny do 14 dnia po kwitnieniu lub dłużej (Wegner 1951, Kopp i wsp. 1953, Sarkany i Danos 1957, Miram i Pfeifer 1960). W czasie dojrzewania zawartość alkaloidów opada. Rozmieszczenie alkaloidów nie jest jednakowe w całej łodydze w czasie wzrostu rośliny. Podobnie jak i w liściach widoczny jest tu znaczny wzrost koncentracji morfiny od dolnych do górnych odcinków pędu (Sarkany i Danos 1957, Wegner 1951). Szczególnie wysoka koncentracja morfiny i głównych alkaloidów utrzymuje się w górnej 7 do 10 cm szypułce pod torebką.

Torebki

Torebki maku są organem, w którym gromadzi się największa ilość alkaloidów. W związku z tym stanowią one w warunkach klimatycznych środkowej Europy podstawowy surowiec do otrzymywania morfiny. Zawartość alkaloidów podczas wzrostu i rozwoju torebek podlega znacznym wahanom. Wyniki większości prac wskazują, że koncentracja morfiny wzrasta od początku zawiązania owocu aż do dojrzałości. Jednak i w tym przypadku niektórzy badacze maksymalną zawartość tego alkaloidu wykryli w okresach wcześniejszych. Guillaume i Faure (1946), Mika (1955) w kilka dni po kwitnieniu a Fuchs (1932), Baggesgaard i wsp. (1945) oraz częściowo Poethke i Arnold (1951) w okresie pół dojrzałych torebek. Wzrost koncentracji morfiny w miarę rozwoju torebek nie przebiega w sposób ciągły. W kilka dni po opadnięciu kwiatów względna zawartość morfiny nawet

nieco się obniża w wyniku bardzo szybkiego wzrostu torebek. Ponowne zwiększenie koncentracji następuje w późniejszym okresie w czasie wolniejszego przyrostu suchej masy torebek (Aksanowski i wsp. 1962).

W okresie tak zwanej zielonej dojrzałości torebek, gdy wzrost ich jest już zasadniczo zakończony zawartość w nich morfiny jest wyższa niż w fazie kwitnienia (Poethke i Arnold 1951, Heeger i Schröder 1959, Kuźmińska 1966). Zdaniem większości badaczy w późniejszym okresie następuje dalszy wzrost zawartości aż do całkowitej dojrzałości torebek (Küssner 1940, Van Itallie 1946, Tomko i Wagenhofer 1951, Wegner 1951, Kopp i wsp. 1953, Nikonow 1958, Miram i Pfeifer 1959, Aksanowski 1962).

Schröder (1965), który przeprowadził w tym zakresie bardzo szczegółowe badania wykazał, że maksymalna koncentracja morfiny przypada już w 10—12 dni przed dojrzaniem nasion i w sprzyjających warunkach atmosferycznych utrzymuje się dłuższy okres czasu.

Nieliczne badania dotyczące innych głównych alkaloidów maku, jak np: tebainy, kodeiny, papaweryny, narceiny, narkotyny i narkotoliny przeprowadzane przez Nikonowa (1958), Heydenreicha i wsp. (1961), Aksanowskiego i wsp. (1962) wskazują, że zawartość ich w torebkach zwiększa się również w czasie dojrzewania roślin. Rozbieżność w wynikach, dotycząca okresu maksymalnej zawartości alkaloidów w torebkach i innych organach, jest często spowodowana wpływem szeregu czynników zewnętrznych, jak np. warunkami klimatycznymi, nawożeniem, porą zbioru w ciągu dnia i in. W czasie długotrwałych opadów następuje wypukiwanie alkaloidów zwłaszcza w tym okresie, gdy nie zachodzi już ich synteza. Poza tym zwiększona wilgotność powietrza sprzyja rozwojowi pleśni i uaktywnieniu enzymów rozkładających alkaloidy (Van Itallie 1946, Poethke i Arnold 1951, Kopp 1957, Römisch 1958, Pfeifer 1962, Schröder 1965).

Intensywne nawożenie przyczynia się do wzrostu zawartości alkaloidów w torebkach aż do fazy dojrzałości (Acačić i wsp. 1961, Kuźmińska 1966).

Baggesgaard i wsp. (1954), Pfeifer (1962), Heydenreich i Pfeifer (1962) donoszą o dużych wahanich w zawartości alkaloidów w czasie dnia.

Zawartość alkaloidów w całych roślinach maku w czasie wegetacji

a) Suma alkaloidów. Wyniki badań procentowej i ogólnej zawartości morfiny i sumy głównych alkaloidów zwłaszcza kodeiny, tebainy, papaweryny i narkotyny wykazały, że maksymalne tworzenie się i nagromadzenie tych substancji w całych roślinach maku przypada na okres kwitnienia i wzrostu owoców i nasion, a więc w czasie wzmoczonego metabolizmu związków azotowych.

Nikonow (1958) za fazę maksymalnej syntezy uważa okres od kwitnienia do tak zwanej technicznej dojrzałości roślin. W tym czasie zachodzi synteza więcej niż 75% ogólnej zawartości alkaloidów. Heydenreich i wsp. (1961) stwierdzili, że ta najwyższa zawartość alkaloidów osiągnięta zostaje już w fazie kwitnienia

i następnie utrzymuje się przez pewien okres czasu. Sarkany i Danos (1957) oraz Pfeifer i Heydenreich (1962) podają, że najwyższa zawartość alkaloidów przypadła około 2 tygodnie po kwitnieniu roślin, to jest mniej więcej w czasie zakończenia wzrostu torebek.

Wyniki badań stwierdzające wzrost zawartości alkaloidów po kwitnieniu znajdują potwierdzenie w praktyce, gdyż najodpowiedniejszy okres zbioru opium zawierającego najwięcej alkaloidów przypada właśnie w czasie od kilku do kilkunastu dni po kwitnieniu (Heeger i Schröder 1959, Sarajew 1952, Mika 1955 i in.).

Po okresie maksymalnej koncentracji zawartość alkaloidów stopniowo opada i w dojrzałych roślinach bardzo znacznie się obniża zwłaszcza w częściach wegetatywnych. Spadek ten może być spowodowany enzymatycznymi procesami rozkładu alkaloidów względnie częściowo przemieszczeniem ich do torebek. Także i opady mogą powodować znaczne straty tych związków.

b) Poszczególne alkaloidy. Poszczególne alkaloidy wykazują inny rytm zmian w czasie rozwoju roślin niż morfina i suma alkaloidów. W ostatnich latach badania za pomocą czułych metod analitycznych rzucają nieco światła na zagadnienie rozmieszczenia i przemian poszczególnych alkaloidów maku podczas rozwoju rośliny. Tak np. Pfeifer (1962), Heydenreich i wsp. (1961), Miram i Pfeifer (1959, 1960) i in. podają, że widoczna jest zgodność w występowaniu poszczególnych par alkaloidów w pewnych okresach rozwoju roślin — kodeiny i tebainy, narkotyny i narkotoliny, morfiny i papaweryny. We wczesnym stadium rozwoju roślin biosynteza ubocznych alkaloidów maku jest intensywniejsza niż morfiny, której nagromadzenie występuje raczej w części podziemnej. Dopiero w fazie rozetki rozpoczyna się nagromadzenie morfiny przy zwolnionej syntezie innych alkaloidów. Poziom alkaloidów ubocznych jest szczególnie wysoki w korzeniu oraz w organach reproduktywnych. Maksimum koncentracji w łodygach i liściach osiągają poszczególne alkaloidy w różnym czasie od stadium pączków do technicznej dojrzałości. Kodeina, tebaina i narkotyna gromadzą się na ogół wcześniej a morfina, narkotolina i papaweryna później. Pfeifer i Heydenreich (1962) stwierdzili, że tebaina, narkotolina i narkotyna gromadziły się w częściach nadziemnych w różnym czasie zależnie od odmiany. Łączne nagromadzenie kodeiny i tebainy autorzy zaobserwowali (zgodnie z Nikonowem 1958) w czasie kwitnienia. W okresie 2—3 tygodni po kwitnieniu, gdy występowało maksimum zawartości morfiny, straty morfiny i kodeiny dochodziły do 50%. Zawartość kodeiny dochodziła niekiedy do maksimum bezpośrednio po kwitnieniu roślin (Pfeifer i Heydenreich 1962, Kuźmińska 1966). Neubauer (1964) podaje, że zawartość morfiny w organach wegetatywnych 3 odmian maku od fazy rozetki była stosunkowo stała, kodeina nagromadzała się początkowo w korzeniu później w torebkach. Zawartość tebainy była bardzo zmienna w poszczególnych organach podczas rozwoju. Narkotolina wzrastała po okresie kwitnienia. Pfeifer (1962) i in. podają, że młoda tkanka we wszystkich organach posiada własności demetylacji kodeiny i narkotyny. Wy-

stępujący często wzrost zawartości kodeiny i tebainy w stadium dojrzałości można by tłumaczyć stratą zdolności do enzymatycznej demetylacji kodeiny w tym okresie jak również, jak podaje Nikonow (1958), szczególną skłonnością do metylowania morfiny w starszej tkance.

Miejsce syntezy

Synteza alkaloidów zachodzi w tkankach metabolicznie aktywnych takich, jak merystemy, tkanki inicjalne, kambium przyranne, tkanka gruczołowa, sok mleczny.

W maku lekarskim alkaloidy występują w znacznych ilościach w soku mlecznym dlatego też wielu badaczy uważa, że bierze on udział w syntezie alkaloidów. Z prac Felklowej i Babkowej (1958) oraz Fairbairn i Caapor (1960) wynika, że synteza alkaloidów zachodzi w żywym soku mlecznym. Natomiast Zajcewa (1959) uważa, że sok mleczny stanowi jedynie rezerwuuar, do którego przenikają alkaloidy z żywych otaczających go tkanek. Doświadczenia Kleinschmidta i Mothesa (1959) oraz Fairbairn i Wassel (1964) ze znakowaną tyrozyną świadczą wyraźnie, że synteza alkaloidów maku może zachodzić w izolowanym soku mlecznym.

Najwięcej prac przeprowadzono nad biosyntezą morfiny. Wegner (1951) oraz Kopp i wsp. (1953), badając rozmieszczenie morfiny w roślinach maku w czasie wegetacji, wysunęli hipotezę, że głównym organem w którym wytwarza się ten alkaloid jest korzeń.

Przypuszczenia swe autorzy oparli na tym, że maksimum koncentracji morfiny występuje początkowo w korzeniu skąd następnie w miarę rozwoju roślin przesuwa się do łodyg, liści i organów genetycznych. Heydenreich i wsp. (1962), uważają, że morfina jest syntetyzowana w korzeniu w ciągu nocy i następnie przemieszcza się do części nadziemnych. Wegner (1953) na podstawie pracy z ogłowionymi roślinami maku stwierdził, że prócz korzeni również inne organy mogą syntetyzować morfina. Autor ten, jak również Heydenreich i Pfeifer (1962), wykrył, że ogólna zawartość morfiny w roślinach ogłowionych była niższa niż u roślin kontrolnych, przy czym różnica ta odpowiadała ilości morfiny zawartej w torebkach, co wskazuje, że synteza tego alkaloidu zachodzi również w torebkach. Sarkany i Danos (1957) sugerują, że organy generatywne mogą syntetyzować morfina gdyż wystąpienie b. wysokiej koncentracji morfiny w górnym odcinku pędu, pąkach, kwiatach i torebkach nie da się wytłumaczyć tylko przemieszczeniem. Aksanowski i wsp. (1962) przypuszczają natomiast, że organy generatywne odgrywają znaczną rolę w metabolizmie alkaloidów, ponieważ w pąkach, płatkach kielicha i korony gromadzą się znaczne ilości morfiny, kodeiny, narceiny, narkotyny, papaweryny i tebainy. Heydenreich i Pfeifer (1962a), podają, że głównie w torebkach zachodzi przemiana tebainy do kodeiny lub jest w nich aktywowana. Sądzą oni również, że alkaloidy ubocznie mogą powstawać w organach wegetatywnych.

Częściowym potwierdzeniem powyższych badań są wyniki prac Kleinschmidta i Mothesa (1959) ze znakowaną tyrozyną, którzy stwierdzili, że synteza morfiny — jak również kodeiny, tebainy, narkotyny, narkotoliny i papaweryny — może zachodzić w liściach, torebkach i soku mlecznym.

Z przeglądu przytoczonych prac nad występowaniem alkaloidów w czasie ontogenezy roślin maku lekarskiego można wysunąć pewne uogólnienia.

Zawartość alkaloidów znacznie się zmienia w czasie wegetacji roślin maku. Początek syntezy tych związków przypada przypuszczalnie w czasie kiełkowania roślin. Wraz z intensywnym wzrostem organów generatywnych zwiększa się natężenie syntezy alkaloidów. Maksymalna synteza zachodzi w czasie kwitnienia oraz wzrostu owoców i nasion, to jest w okresie wzmoczonego metabolizmu związków azotowych i przemieszczenia produktów asymilacji do rosnących nasion.

Alkaloidy maku lekarskiego mogą być syntetyzowane w organach zawierających sok mleczny i życiowo aktywne tkanki a więc w liściach, łodygach, korzeniach i organach generatywnych.

Katedra Chemii Rolnej WSR w Poznaniu

LITERATURA

- Acačić B., Marcovitz D. J., Petricic J., 1951. Acta pharmac. jugosl. 1, 3.
- Aksanowski R., Jurzysta M., Kraczkowska J., Wierzchowski Z., 1962. Alkaloidy maku lekarskiego *Papaver somniferum* L. podczas okresu wegetacji roślin. Dissert. Pharmac. 14, 47—58.
- Baggsgaard-Rasmussen H., Ilver K., 1945. Orienterende Undersogelser over Morphinindholdet i *Papaver somniferum* under Platens. Vaekst. Dansk. Tidsskr. Farmaci 19, 71—107.
- Fairbairn J. W., Kapoor L. D., 1960. The laticiferous vessels of *Papaver somniferum* L. Planta med. 8, 49—61.
- Fairbairn J. W., Wassel G., 1964. The Alkaloid of *Papaver somniferum* L. — III. Biosynthesis in the isolated latex. Phytochemistry V. 3, 583—585.
- Felklowa M., Babkova K., 1958. Anatomische Studien über die Milchröhren bei *Papaver somniferum* L., während der Vegetationszeit. Pharmazie 13, 220—229.
- Fuchs L., 1932. Untersuchungen an Fructus *Papaveris* in verschiedenen Reifestadium. Pharmaz. Mh. 13, 223—225.
- Guillaume A., Faure J., 1946. Ann. pharmac. franc. 4. cyt. wg Sarkany S., Danos B. 1957.
- Hakim S. A. E., Mijovic V., Walker I., 1961. Nature (Lond.) 189, 198 (cyt. wg Pfeifer S. 1962).
- Heeger E. F., Schröder H., 1959. Untersuchungen über die Morphinerträge bei *Papaver somniferum* L. unter mitteldeutschen Anbauverhältnisse. Pharmazie 14, 228—233.
- Heydenreich K., Miram R., Pfeifer S., 1961. Über den Alkaloidstoffwechsel in *Papaver somniferum* L. III M. Sci. Pharm. 29, 221—249.
- Heydenreich K., Pfeifer S., 1962. Über den Alkaloidstoffwechsel in *Papaver somniferum* L. 5 M. Tageszeitlich bedingte Schwankungen des Alkaloidgehalts. Scientia Pharmaz. 30, 164—173.
- Heydenreich K., Pfeifer S., 1962. a. Über den Alkaloidstoffwechsel in *Papaver somniferum* L. IV. Die Alkaloidverteilung in dekapitirten Pflanzen. Sci Pharmaz. 30, 17—25.
- Itallie M. L. van., Toorenburg I. A., 1915. Pharmac. Weekbl. 52, 1601 (cyt. wg Preiningner V. L. i wsp. 1965).
- Itallie M. L. van., 1946. Recherches sur les Pavots. Ann. pharm. franc. 6, 3—4.
- James W. O., 1950. The alkaloids. Chemistry and Physiology. Wyd. R. H. F. Manske, H. L. Holmes. New York V. 1, 7.

- Kerbosch M. G. J. M., 1910. Bildung und Verbreitung einiger Alkaloide in *Papaver somniferum* L. Arch. der Pharmaz. 248 536—567.
- Kleinschmidt G., 1959. Untersuchungen über die Verteilung der Alkaloide in den Organen der Mohnpflanze im Laufe der Vegetationsperiode. Planta Med. 7, 471—476.
- Kleinschmidt G., Mothes K., 1959. Zur Physiologie und Biosynthese des Alkaloides von *Papaver somniferum* L. Z. Naturforsch. 14, 52—56.
- Kopp E., Kovács C., Kotilla E., 1953. A mák (*Papaver somniferum* L.) alkaloidainak keletkerése a növény fejlődése folyamán. Farmacia 13.
- Kopp E., 1957. Versuche zur züchtung einer morphinreichen Mohnsorte. Pharmazie 12, 614—620.
- Kuźmińska K., 1966. Wpływ nawożenia azotowego na zawartość morfiny i kodeiny w maku lekarskim (*Papaver somniferum* L.). Prace Kom. Nauk Roln. i Kom. Nauk Leśn. PTPN XX, 1, 129—145.
- Küssner W., 1940. Über den Alkaloidgehalt der Mohnkapseln. Mercks Jahresbericht 54, 29—40.
- Massicot J., 1961. Biosynthese des alkaloides dans les plantules de Pavot. Ann. pharm. franc. 19, 44—52.
- Mika E. S., 1955. Studies on the growth and development and morphine content of opium poppy. Botanical Gazette 116, 4, 323—339.
- Miram R., Pfeifer S., 1959. Über die Veränderungen im Alkaloidhaushalt der Mohnpflanze während einer Vegetationsperiode I. Scientia pharmac. 27, 34—53.
- Miram R., Pfeifer S., 1960. Über die Veränderungen im Alkaloidhaushalt der Mohnpflanze während einer Vegetationsperiode II. Scientia pharmac. 28, 15—28.
- Moritz O., 1955 r. Einführung in die allgemeine Pharmakognosie. Jena 329.
- Müller A., 1914. Die Bedeutung der Alkaloide von *Papaver somniferum* für das Leben der Pflanze. Arch. der Pharmaz 252, 280—293.
- Neubauer D., 1964. Zum auftreten der wichtigsten Alkaloide des Mohns in den einzelnen Organen in verschiedenen Entwicklungsstadien. Planta med. 12, 1, 43—50.
- Nikonow G. K., 1958. Accumulation and distributions of the main alkaloids in opium poppy in the course of its ontogenesis. Bull. on Narcotics 10 (1), 20—24.
- Pfeifer S., Heydenreich K., 1961. Über das Alkaloidspectrum keimender Mohnpflanzen. Naturwissenschaften 48, 7, 222—223.
- Pfeifer S., 1962. Mohn-Arzneipflanze seit mehr als zweitausend Jahren. II T. Pharmazie 17, 536—554.
- Pfeifer S., Heydenreich K., 1962. Die Akkumulation der Mohnalkaloide zwischen Blüte und biologischen Reife. Pharmazie 17, 107—114.
- Poethke W., Arnold E., 1951. Untersuchungen über den Morphingehalt der Mohnpflanze. Farmazie 6, 406—420.
- Preininger Vl., Vrubleovsky P., Stastny Vl., 1965. Alkaloidvorkommen in Mohnsamen (*Papaver somniferum* L.). Pharmazie 20, 439—441.
- Römisch H., 1958. Morphin aus Grünmohn. Pharmazie 13, 769—777.
- Sarajew P. J., 1952. Kultura lekarstwiennych Rastienij. Moskwa.
- Sárkány S., Danos B., 1957. Über die Veränderungen in Morphin und Nebenalkaloiden Gehalt in den verschiedenen Organen der Mohnpflanze während der Vegetationsperiode I. Acta Bot. Acad. Sci. Hung. 3—4 293—316.
- Schröder H., 1965. Untersuchungen über Veränderungen des Morphingehalts reifender Mohnkapseln. Pharmazie 20, 169—171.
- Tomko J., Wagenhofer E., 1951. Snahy o zvýšenie obsahu alkaloidov v makoviciach. Chem. zvesti. 5, 393—401.
- Wegner E., 1951. Die Morphinverteilung in der Mohnpflanze und ihre Veränderungen in Laufe der Vegetationsperiode als Beitrag zur Physiologie dieses Alkaloides. Pharmazie 6, 420—426.
- Wegner E., 1953. Vergleichende Untersuchungen über die Verteilung des Morphinis in den Vegetationsorganen geköpfter und normaler Mohnpflanzen. Pharmazie 8, 839
- Zajcewa A. A., 1959. Zakonomiernosti nakoplenia morfiny makom snotwornym (*Papaver somniferum* L.) i rol mlecznoj systemy. Bot. J. 44, 1567—1577.