

## الإيكوزانويدات

## Eicosanoids

د. سفير حبيب 14

22/06/2020

## السلام عليكم ^\_^

نقدم لكم أول محاضرة من قسم الاكتفاء الذاتي والتي سنتحدث فيها عن الإيكوزانويدات..

## الإيكوزانويدات

## لمحة فيزيولوجية وكيميائية

- ❖ تُعتبر الإيكوزانويدات Eicosanoids من الوسائط الكيميائية التي تتدخل في العديد من العمليات الفيزيولوجية، وهي أهم الوسائط في التظاهرات الالتهابية.
- ❖ تشمل الإيكوزانويدات كلاً من:
  - ↳ الترومبوكسانات (TXs) Thromboxans.
  - ↳ اللوكوترينات Leukotrienes<sup>1</sup> (LTs).
  - ↳ البروستاغلاندينات PGs يرمز لها بالأحرف D, E, F, H, I.
- ❖ يتم اصطناع الإيكوزانويدات بدءاً من حمض الأراشيدونيك.

## حمض الأراشيدونيك

- يتكوّن حمض الأراشيدونيك من 20 ذرة كربون وأربع روابط مضاعفة.
- يُشتق من الفوسفوليبيدات الغشائية Phospholipids بتأثير إنزيم **Phospholipase A2** والذي يحوي على مواقع ارتباط مختلفة على الفوسفوليبيدات.
- بشكل عام يتم تحرير حمض الأراشيدونيك نتيجة تلف أو أذية الخلايا، و يسبق عملية تحرير هذا الحمض عملية تفعيل للإنزيم (بالفسفرة).

alkamal



22330414

<sup>1</sup> تحل تسميتها على أنها اكتشفت أول مرة في الكريات البيض.

عوامل تنبيه تحرير حمض الأراشيدونيك من الفوسفوليبيدات الغشائية<sup>2</sup>:

1. **الترومبين Thrombin**: يحرر حمض الأراشيدونيك في الصفائح الدموية.
  2. **C5α (المتعمة)**: تحرر حمض الأراشيدونيك في الكريات البيضاء في زمر المعتدلات.
  3. **البرادكينين Bradykinin**: يحرر حمض الأراشيدونيك في الخلايا الليفية.
  4. **تلاقي مولد الضد مع الضد** في الخلايا البدينة.
- يتأكسد حمض الأراشيدونيك بعد تحرره ليشكل العديد من المنتجات التي تختلف حسب نوع **الانزيم** الذي يقوم بعملية الأكسدة (جذور حرة، PGs، TXs، LTs، Epoxides<sup>3</sup>).

يتم تثبيط إنزيم Phospholipase A2 بال Lipocrotines (عديدات بيتيد تتحرر بتأثير القشرانيات السكرية).

## اصطناع الإيكوزانويدات Eicosanoids

❖ يمر اصطناع الإيكوزانويدات بعدة سبل، وفيها يتم تشكيل **مركبات وسيطة** إلى حين الوصول للمنتجات النهائية، ويتم ذلك في طورين:

## 1. (الطور الأول):

- وهو المرحلة المشتركة بين سبل الاصطناع، حيث يتم فيه **تحرر حمض الأراشيدونيك** بتأثير إنزيم الفوسفوليبياز A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>).

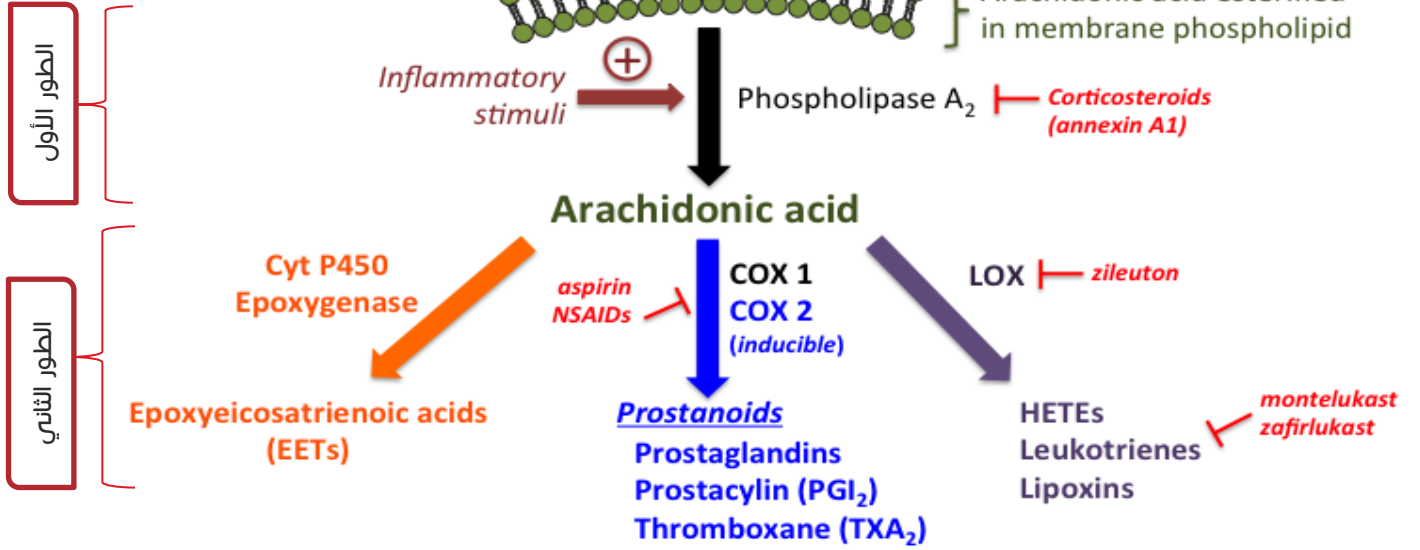
## 2. (الطور الثاني):

- وهو طور الوصول للمنتجات، حيث يتم تحول حمض الأراشيدونيك إلى مادة فعّالة وذلك عبر عمليات الأكسدة المختلفة بنوع الأنزيم حيث يتم إنتاج:
  - لوكوترينات LTS وليبوكسينات LXs و HEPETs: عن طريق إنزيم **Lipoxygenase**.
  - الإيبوكسييدات Epoxides: عن طريق إنزيم **Epoxygenase (Cytochrome P450)**.
  - الإيزوبروستانات Isoprostanes: عن طريق **الجذور حرة**.
  - البروستاغلاندينات PGs والترومبوكسانات TXs: عن طريق إنزيم **PGH Synthase**.

<sup>2</sup> من السلايدات ولم يتطرق لها الدكتور.

<sup>3</sup> سنذكر هذه المنتجات مع الأنزيم المسؤول عن إنتاجها في الفقرة القادمة.

## Eicosanoids

signaling molecules  
made by oxidation of fatty acids

توضح الصورة طوري اصطناع الإيكوزانويدات

❖ ومنه نستنتج أن الإيكوزانويدات (الترمبوكسانات، البروستاغلاندينات، اللوكوترينات) تُصنع بإحدى السبيلين:

1. سبيل سيكلوأوكسجيناز Cyclo-Oxygenases.

2. سبيل ليبوأوكسجيناز Lipoxygenases.

والآن سنشرح سبيل السايكلوأوكسجيناز والليوأوكسجيناز بالتفصيل...

## سبيل سايكلوأوكسجيناز Cyclo-Oxygenases (COXs)

❖ يتأكسد حمض الأراشيدونيك بواسطة أنزيمات سايكلوأوكسجيناز Cyclo-Oxygenases

ليعطي في البداية مركبات وسيطه وهي Endoperoxides (PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>) التي تُعتبر منشأً للمركبات النهائية التالية:

✓ البروستاغلاندينات: PGI<sub>2</sub><sup>4</sup>, PGF<sub>2α</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>.

✓ الترومبوكسانات: TXA<sub>2</sub>.



<sup>4</sup> ويدعى أيضاً بالـ Prostacyclin.

## 📌 يوجد نموذجين من إنزيمات Cyclo-Oxygenases:

### 1. COX1:

- هي إنزيمات **بنوية** تعمل في الحالة الطبيعية.
- مسؤولة عن الإنتاج الفيزيولوجي **الطبيعي** للبروستاغلاندينات.
- توجد عملياً في أغلب الخلايا وخاصةً في المعدة، الكلية والصفائح الدموية<sup>5</sup>.
- تؤدي إلى إنتاج بروتاغلاندينات تقوم بوظائف مثل:
  - ← **حماية الخلايا** فهي تحمي مخاطية المعدة ضد الإفراز الحمضي<sup>6</sup>.
  - ← تساعد على **تجمع الصفائح** كما هو الحال في TXA<sub>2</sub>.
- **تزداد** فعاليتها 2-4 مرات بالمنبهات الالتهابية.
- يتم تثبيطها باستعمال مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs والأسبيرين<sup>7</sup>.

### 2. COX2:

- هي إنزيمات **مرضية محرّضة التهابياً**.
- مسؤولة عن الإنتاج الزائد للبروستاغلاندينات في حال **المرض أو الالتهاب**.
- توجد في الخلايا الليفية، البالعات والخلايا الغضروفية والرحم.
- **يتفعل** هذا الإنزيم بالمنبهات الالتهابية (السيبتوكينات Cytokines، المواد المولدة للانقسام وعوامل النمو Growth Factors).
- تؤدي هذه الإنزيمات إلى إنتاج بروتاغلاندينات تقوم بوظائف التهابية مثل:
  - ← **حشد الخلايا الالتهابية Inflammation**.
  - ← **زيادة حساسية مستقبلات الألم الجلدي Pain**.
  - ← **تنظيم الحرارة** في مستوى الوطاء Fever.
- يتم تثبيطها ب:
  - ← NSAIDs والأسبيرين.
  - ← ويتم تثبيطها لوحدها بدون COX1 نوعياً بالكورتيكويدات السكرية.

<sup>5</sup> أماكن تواجد إنزيمات COX1 و COX2 من الأرشيف.

<sup>6</sup> تلعب دور مثبط للإفراز الحمضي المعدي ولها دور في زيادة إفراز المخاط والبيكربونات التي تحمي مخاطية المعدة من حمض كلور الماء.

<sup>7</sup> هكذا وردت بالأرشيف، ولكن الأسبيرين يُعتبر من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs.

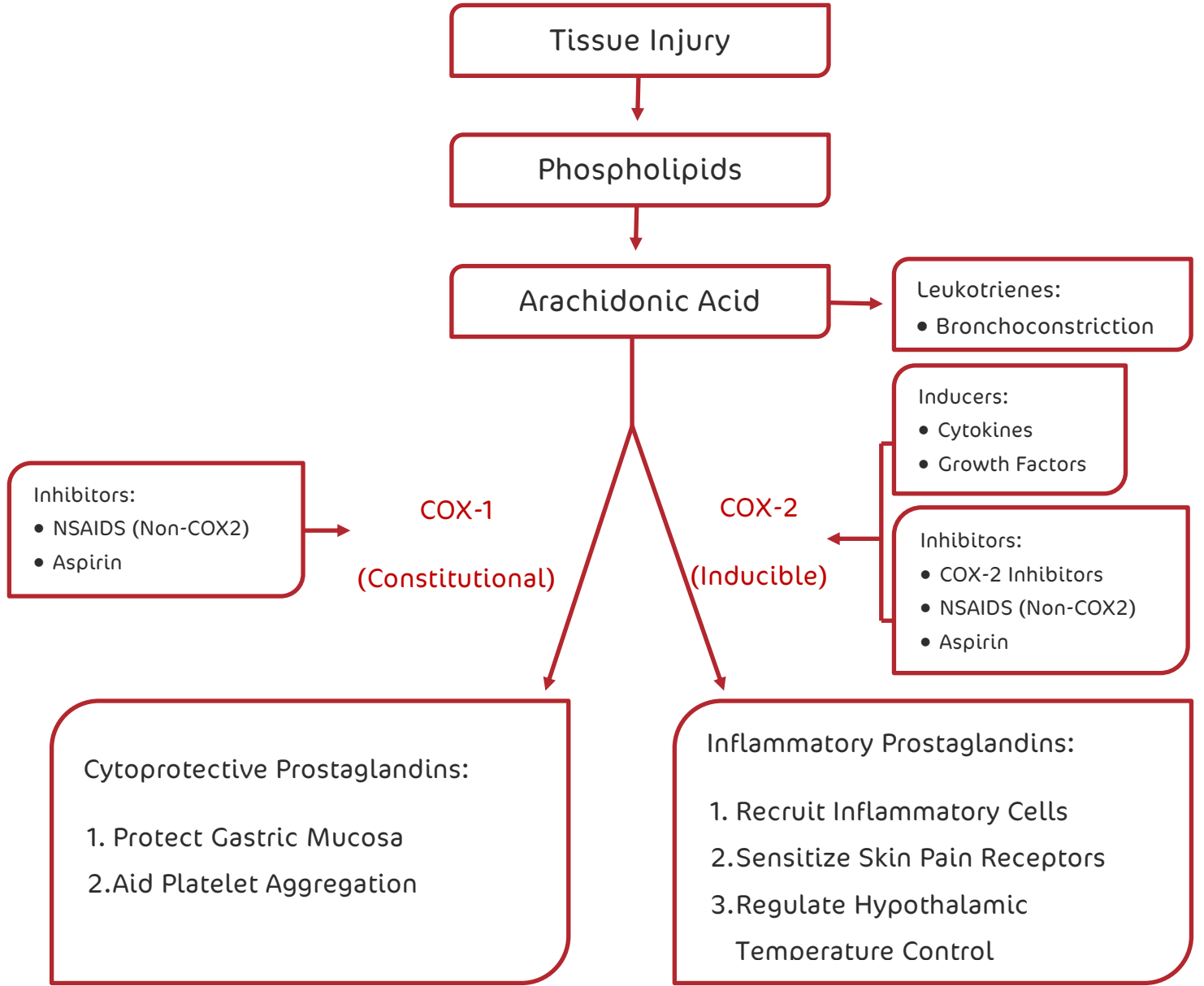
## جدول مقارنة بين أنزيمات COX1 و COX2:

COX2	COX1	
مسؤولة عن الإنتاج الزائد للبروستاغلاندينات في حال المرض أو الالتهاب	مسؤولة عن الإنتاج الطبيعي الفيزيولوجي	إنتاج البروستاغلاندينات
الخلايا الليفية والبالعات والخلايا الغضروفية والرحم	غالبية الخلايا وخاصةً في المعدة والكلية والصفائح الدموية	التواجد
1. حشد الخلايا الالتهابية 2. زيادة حساسية مستقبلات الألم الجلدي 3. تنظيم الحرارة في مستوى الوطاء	1. تحمي مخاطية المعدة ضد الإفراز الحمضي. 2. تساعد على تجمع الصفائح كما هو الحال في TXA2.	الوظائف
يتفعل هذا الإنزيم بالمنبهات الالتهابية (السيتوكينات Cytokines، المواد المولدة للانقسام وعوامل النمو Growth Factors)	تزداد فعاليتها 2-4 مرات بالمنبهات الالتهابية	المنبهات الالتهابية
✓ NSAIDs والأسبيرين. ✓ كما يتم تثبيطها لوحدها نوعياً بالكورتيكوئيدات السكرية.	مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs والأسبيرين	التثبيط

### ملاحظات:

- يتم تثبيط كلا من COX1 و COX2 بـ NSAIDs والأسبيرين.
- تتشابه COX1 و COX2 بنسبة 60% من سلسلة الحموض الأمينية بينما تختلف بحجم وشكل مواقع الارتباط على الركيزة Substrate، كما تختلف بأماكن الحث والتنبه.
- إن الفروق البنيوية بين الإنزيمين هي التي سمحت بتطوير مثبطات انتقائية نوعية لـ COX2 دون التأثير على COX1.

📌 يُلخص المخطط الآتي ما سبق:



الاصطناع الحيوي للمركبات الوسيطة:

- لا يتم الاصطناع الحيوي للمركبات الوسيطة Endoperoxides بشكل متشابه في جميع الأنسجة، حيث أن هذا الاصطناع يتعلق ب:  
 1. نموذج الـ COX.  
 2. الإنزيم الوسيط.

📌 أمثلة:

1. الصفائح الدموية:

- ✓ يغلب اصطناع TXA<sub>2</sub> الذي يلعب دوراً في زيادة تجمع الصفائح المساهمة في عملية التخثر وله أيضاً تأثير مقبض وعائي.

## 2. في الإندوتيليوم الوعائي:

✓ المكوّن الرئيسي هو  $PGI_2$  الذي يُوسّع الأوعية ويعمل أيضاً كمضاد لتجمع الصفائح.

## 3. في البالعات والمعدلات والخلايا البدينة:

✓ يتم إنتاج مزيج من المركبات (بروستاغلاندينات والترومبوكسانات) مع سيطرة  $PGD_2$  في الخلايا البدينة و  $PGE_2$  في البالعات.

## سبيل لبىوأوكسجيناز Lipoxigenases

- تؤدي أكسدة حمض الأراشيدونيك بأنزيمات Lipoxygenase (Dioxygenases) إلى تشكيل:
  - ✓ HydroPeroxyEicosaTetraEnoic Acids (HPETE)
  - ✓  $^8$ Leukotrienes ( $LTB_4$ )
  - ✓  $^9$ Cysteinyl Leukotrienes ( $LTE_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTC_4$ )
  - ✓ Lipoxins (LXs)
- يتشكل في البداية مركبات وسيطة مثل:  $LTA_4$  و 15-HETE و 12-HETE.
  - ↳ يتحوّل الأخير إما إلى  $LTB_4$  أو إلى مركبات Cysteinyl Leukotrienes ( $LTE_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTC_4$ ).

تشارك Lipoxigenase أيضاً في استقلاب العديد من المواد الخارجية مثل Styrene, Parathion, Benzopyrenes.

## ↳ نميز نموذجين من إنزيمات Lipoxigenases:

## 1. 5-Lipoxygenase:

- ✓ يوجد في مختلف الخلايا (المعدلات، الحمضات، وحيدات النوى، البالعات، الخلايا البدينة والخلايا الكيراتينية).
- ✓ يتم تفعيل هذا الإنزيم بواسطة بروتين غشائي يُدعى الـ Five Lipoxygenase Activated Protein (FLAP) الذي يُثبت حمض الأراشيدونيك ويخضعه لتأثير الإنزيم.

## 2. 12-Lipoxygenase:

✓ يوجد في الصفائح الدموية والجلد، وله دور في الصدف Psoriasis.

<sup>8</sup> تزيد العملية الالتهابية تحرره.

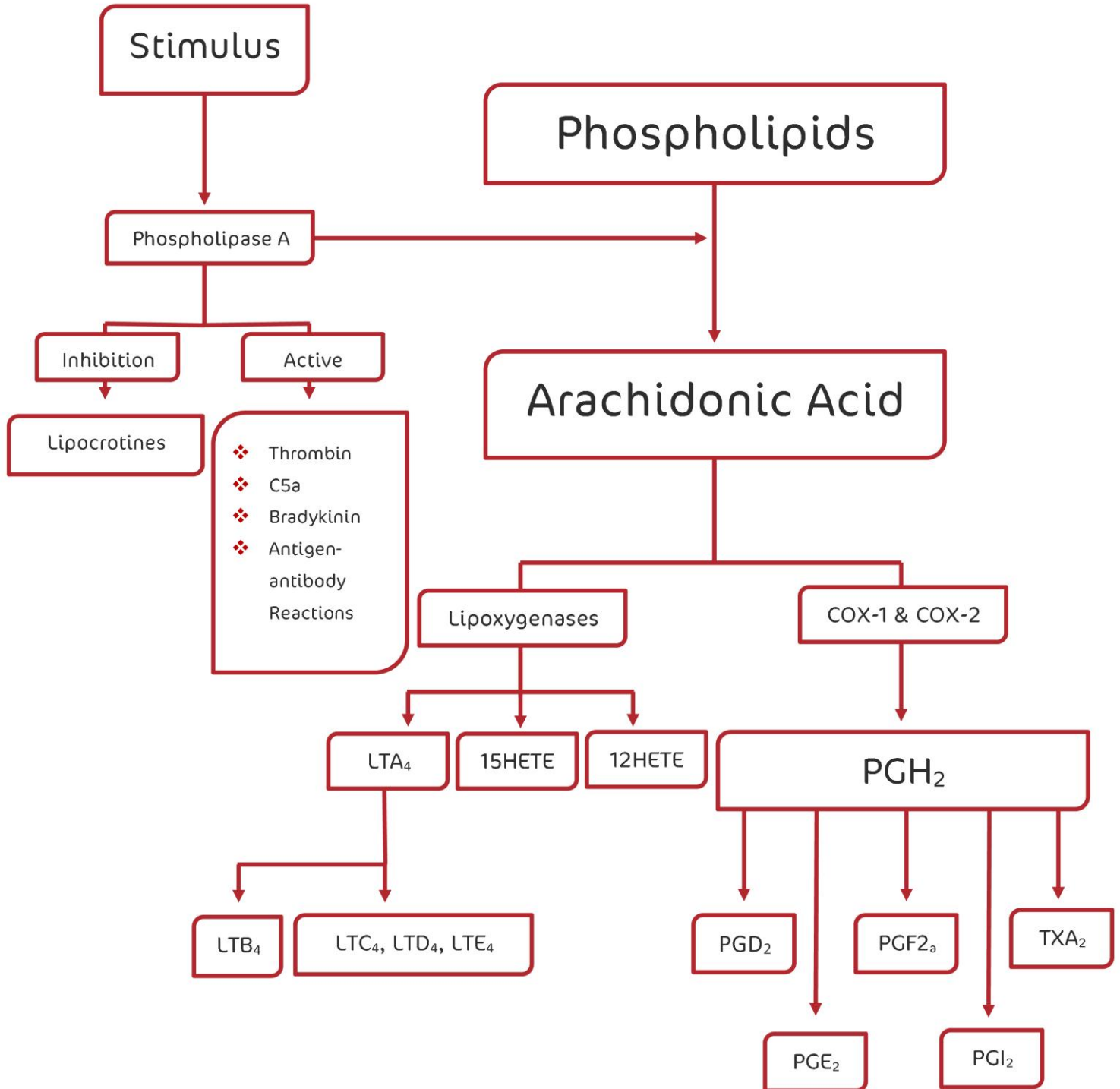
<sup>9</sup> تستعمل معاكساتها في تدبير الربو القصبي كما سيرد لاحقاً.



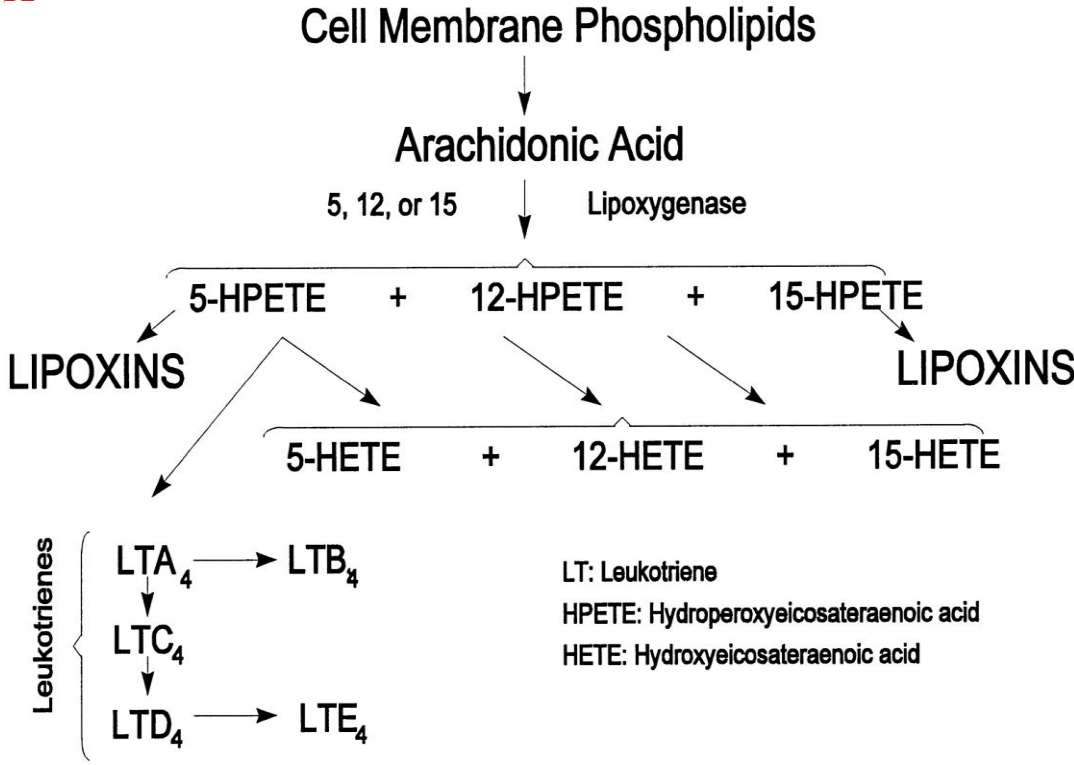
توضيح أربسيزي عن الصدف:

- الصداف مرض جلدي مزمن، يحدث عندما تتسارع دورة حياة خلايا الجلد، مما يؤدي لتراكمها على سطح الجلد.
- يتظاهر بأماكن محمرة ومرتفعة عن بقية الجلد، حدودها واضحة عن الجلد السليم، وتعلوها قشرة بيضاء فضية تتقشر، فيشعر المريض بالألم والحكة في هذه الأماكن.

مخطط يوضح اصطناع حمض الأراشيدونيك وسبل اصطناع الإيكوزانويدات:







نلاحظ في هذه الصورة  
سير سبيل ال  
Lipoxygenases  
ومركباته الوسيطة  
ومنتجاته النهائية

## استقلاب الإيكوزانويدات<sup>10</sup>

- ❖ **تتعطل** معظم مشتقات حمض الأراشيدونيك لتتحول إلى مركبات أقل فعالية من المركب الأصلي.
- ❖ ويتم هذا التعطيل بواسطة العديد من الإنزيمات الموجودة في الخلية والتي تُصنّف إلى:
  - إنزيمات تقوم بأكسدة الحموض الدسمة، ويحصل هذا التعطيل **بطيء**.
  - إنزيمات نوعية تقوم بتعطيلها **بسرعة**.

### العمر النصف:

- تتصف معظم مشتقات حمض الأراشيدونيك بنصف عمر حيوي بلاسمي  $T_{1/2}$  **قصير جداً**.  
حيث يبلغ العمر النصف للـ  $PGI_2$  أقل من 5 دقائق، وللـ  $TXB_2$  يساوي 30 ثانية.

### الاستقلاب والإطراح:

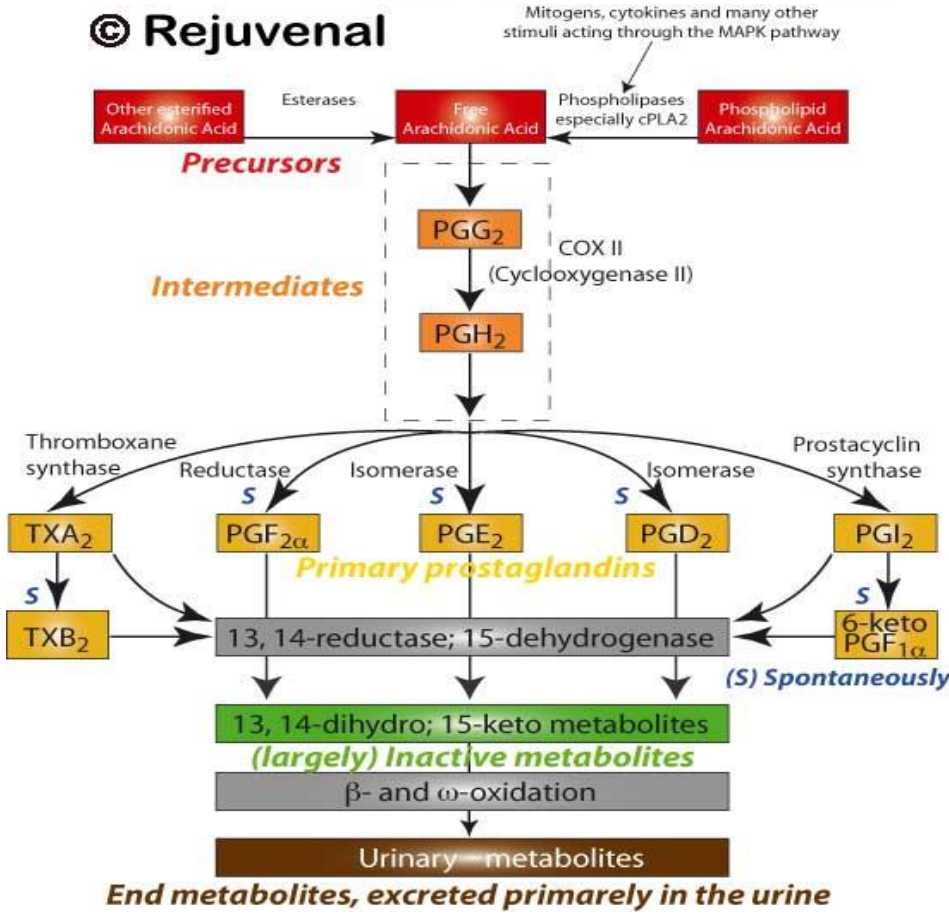
- يُستقلّب  $LTB_4$  إلى 20 Carboxy  $LTB_4$ ، أما  $LTC_4$  و  $LTD_4$  فيُستقلبان إلى  $LTE_4$ .
- تُطرح هذه المستقلبات عن طريق **البول**.



<sup>10</sup> من السلايدات ولم يتطرق له الدكتور.

<sup>11</sup> مستقلب للـ  $TXA_2$ .

© Rejuvenal



صورة من السلايدات  
توضح استقلاب  
الإيكوزانويدات لحين  
إطراحها خلال البول

بعد أن تحدثنا عن الإيكوزانويدات بشكل عام، سنلخص الآن الأفكار التي وردت عن اللوكوترينات..

## اللوكوترينات (LTs) Leukotrienes

- ❖ كما ذكرنا، يتم اصطناعها اعتباراً من حمض الأراشيدونيك بسبيل Lipoxygenases (خاصةً 5-Lipoxygenase) الذي يتواجد في الرئة والصفائح الدموية والخلايا البدينة والكريات البيض.
- ❖ عند تنبيه الخلية تهاجر هذه الإنزيمات إلى الغشاء النووي حيث تترافق مع بروتين غشائي ضروري لتفعيلها يدعى FLAP.
- ❖ يتحول حمض الأراشيدونيك إلى مركب غير ثابت وغير مستقر هو LTA4 (عبارة عن مركب وسيط) الذي يمكن أن يتحول إلى  $LTB_4$  أو أن يشكل طليعة لـ Cysteinyl LTs ( $LTD_4, LTE_4, LTF_4, LTC_4$ ).
- ❖ يُستقلب  $LTB_4$  إلى 20 Carboxyl- $LTB_4$ ، في حين أن  $LTC_4$  و  $LTD_4$  يستقلبان إلى  $LTE_4$  الذي يطرح في البول.
- ❖ تعتبر LTs من أقوى المقبضات القصية.

سنحدث الآن عن مستقبلات الإيكوزانويدات بشيءٍ من التفصيل...

## مستقبلات الإيكوزانويدات

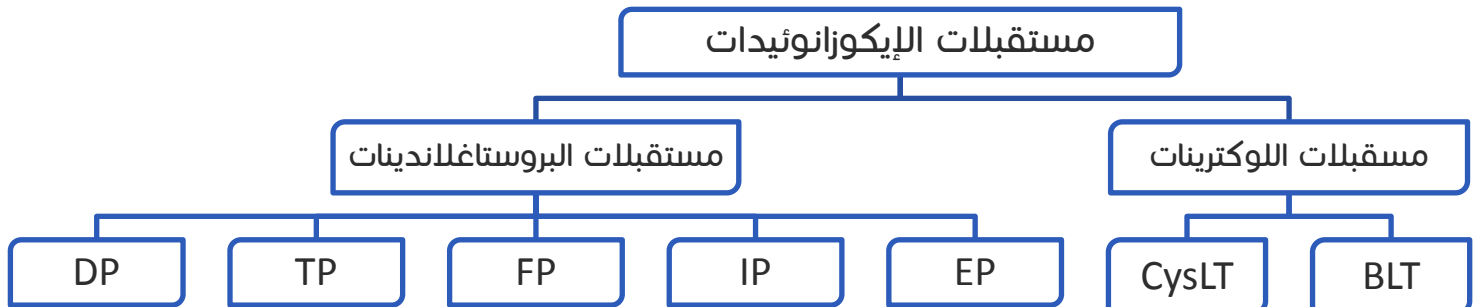
### مستقبلات البروستاغلاندينات

- ❖ توجد **5 أنواع** من مستقبلات البروستاغلاندين PGs، ترتبط جميعها **بالبروتين G**.
- ❖ اعتمدت آلية تسميتها حسب **نوع اللجين Ligand** (الحرف الأول من البروستاغلاندين) وهي كالتالي: EP, IP, FP, TP, DP.
- ❖ يؤدي تنبيه هذه المستقبلات إلى:
  - ✓ إما تثبيط أو تنبيه الـ Adenylyl Cyclase (في حال  $G_i$ ,  $G_s$ ).
  - ✓ أو تنبيه Phospholipase C (في حال  $G_q$ ).
- ❖ والذي يؤدي إلى تكوّن أو تثبيط تكوين المراسيل الثانوية التالية:
  - ✓ DAG (Diacylglycerol) و IP3 (Inositol 1,4,5 Triphosphate) في حال كان نوع البروتين  $G_q$ .
  - ✓ cAMP في حال كان نوع البروتين  $G_i$  أو  $G_s$ .

تتواسط  $PGF_{2\alpha}$  و  $TXA_2$  بالإضافة إلى اللوكوترينات LTs بعض التفاعلات عن طريق تفعيل استقلاب Phosphatidyl Inositol (وتشكيل IP3 و DAG) وزيادة الكالسيوم داخل الخلوي مؤديةً لتفعيل شلال من التفاعلات وصولاً لإحداث تأثيرها المتوقع.

### مستقبلات اللوكوترينات LTs

- ❖ تسمى هذه المستقبلات حسب نوع اللجين، حيث تدعى:
  - ✓ **BLT** عندما يكون اللجين Ligand هو الـ  $LTB_4$ .
  - ✓ **CysLT** عندما يكون اللجين هو الـ Cysteinyl LTs.
- ❖ تعتمد آلية التأثير على تشكيل الـ **IP3** وزيادة الكالسيوم داخل الخلايا.



## 🔗 والآن سنتحدث بشيء من التفصيل عن الـ Cysteinyل LTs و LTB4:

### 1. LTB4:

- يرتبط LTB4 بمستقبلاته النوعية مؤدياً إلى تأثيراته داخل الخلية:
- 1. الالتصاق الخلوي.
- 2. الانجذاب الكيميائي.
- 3. تفعيل عديدات النوى ووحيدات النوى.
- 4. تحفيز الانقسام الخلوي.
- 5. زيادة إنتاج الساييتوكينات من البالعات الكبيرة واللمفاويات.
- يعد LTB<sub>4</sub> وسيطاً مهماً في كل أنواع **الالتهاب** حيث يؤدي دوراً مهماً في الفيزيولوجيا المرضية لـ (الربو، التظاهرات الرئوية والأليرجائية، أمراض القولون الالتهابية، داء الصدف).

### 2. Cysteinyل LTs:

- تسبب الـ Cysteinyل LTs:
- 🔗 تقبضاً شديداً في القصبات.
- 🔗 توسعاً في معظم الأوعية (ولكنها تقبض الأوعية الإكليلية).
- تكون الـ Cysteinyل LTs مهمة بشكل خاص في الربو القصبي لذلك نجد أن الأدوية المعاكسة لليكوترينات تلعب دوراً في معالجة الربو القصبي.
- تحدث اللوكوترينات تجمعاً صفيحياً وتزيد النفوذية الوعائية الشعرية فتؤدي إلى حدوث وذمة.
- والآن ننتقل لتحدث عن التأثيرات الفارماكولوجية للإيكوزانويدات..

## التأثيرات الفارماكولوجية للإيكوزانويدات<sup>12</sup>

❖ **تطال** تأثيرات الإيكوزانويدات الألياف العضلية الملساء (الوعائية، القصبية، المعوية،

التناسلية)، الكلية والخلايا الدموية، حيث تختلف التأثيرات حسب:

1. نوع الإيكوزانويد.
2. نوع المستقبل.
3. مكان التواجد.



<sup>12</sup> ذكر الدكتور أننا لن ندخل بتفاصيل التأثيرات وسنكتفي بالتأثيرات الرئيسية لكل نوع من البروستاغلاندينات (الجدول الأول صفحة 16)، أما ما سيرد في هذه الفقرة (عدا جدول التأثيرات) فهو من الأرشيف أو السلايدات ولم يتطرق له الدكتور في المحرر.

## ومن أهم التأثيرات التي تقوم بها الإيكوزانويدات:

1. تُخفّض الـ  $PGs$  بشكلٍ عام عتبة تحمل الألم:

- وبالتالي تقوم بتخفيض تراكيز الهيستامين والبراديكينين اللازمة لتفعيل مستقبلات الألم، لذا معاكسات الإيكوزانويدات مثل NSAIDs مسكنات قوية في معالجة الألم.

2. إنقاص ضغط باطن العين:

- يعمل كل من  $PGE$  و  $PGF_{2\alpha}$  على ذلك من خلال زيادة إطراح السائل المائي من الغرفة الأمامية، ومن هنا كانت المشابهات تعالج حالة الزرق مفتوح الزاوية.

3. ارتفاع الحرارة:

- يؤدي الالتهاب إلى زيادة تركيز (Cytokines,  $TNF\alpha$ ,  $IL1B$ ,  $IL6$ , Interferons  $\alpha$ ,  $\beta$ ).
- الأمر الذي يؤدي إلى زيادة اصطناع  $PGE$  وبالتالي ارتفاع الحرارة، ويجب الانتباه إلى أن تنظيم الحرارة لا يخضع تحت تأثير الـ  $PGs$  وحدها؛ فهي تعد إحدى العوامل المؤثرة.

4. إفراز  $LH$  و  $LH-RH$ :

- ينبّه كل من  $LTC_4$  و  $LTD_4$  إفراز  $LH$  و  $LH-RH^{13}$ .

5. تثبيط تحرر النورأدرينالين وزيادة في بعض الهرمونات:

- يثبّط  $PGE$  تحرر  $NA$  (النورأدرينالين) من ألياف ما بعد العقد الودية، ويزيد تحرر كل من  $LH$  و  $FSH$ ,  $ACTH$ ,  $TSH$ ,  $GH$ ,  $Prolactin$  (وبالتالي يوجد تداخل مع معظم الهرمونات).

6. النوم:

- بعد حقن البطينات الدماغية بـ  $PGD_2$ .

تأثير الإيكوزانويدات على وظائف الكلية:

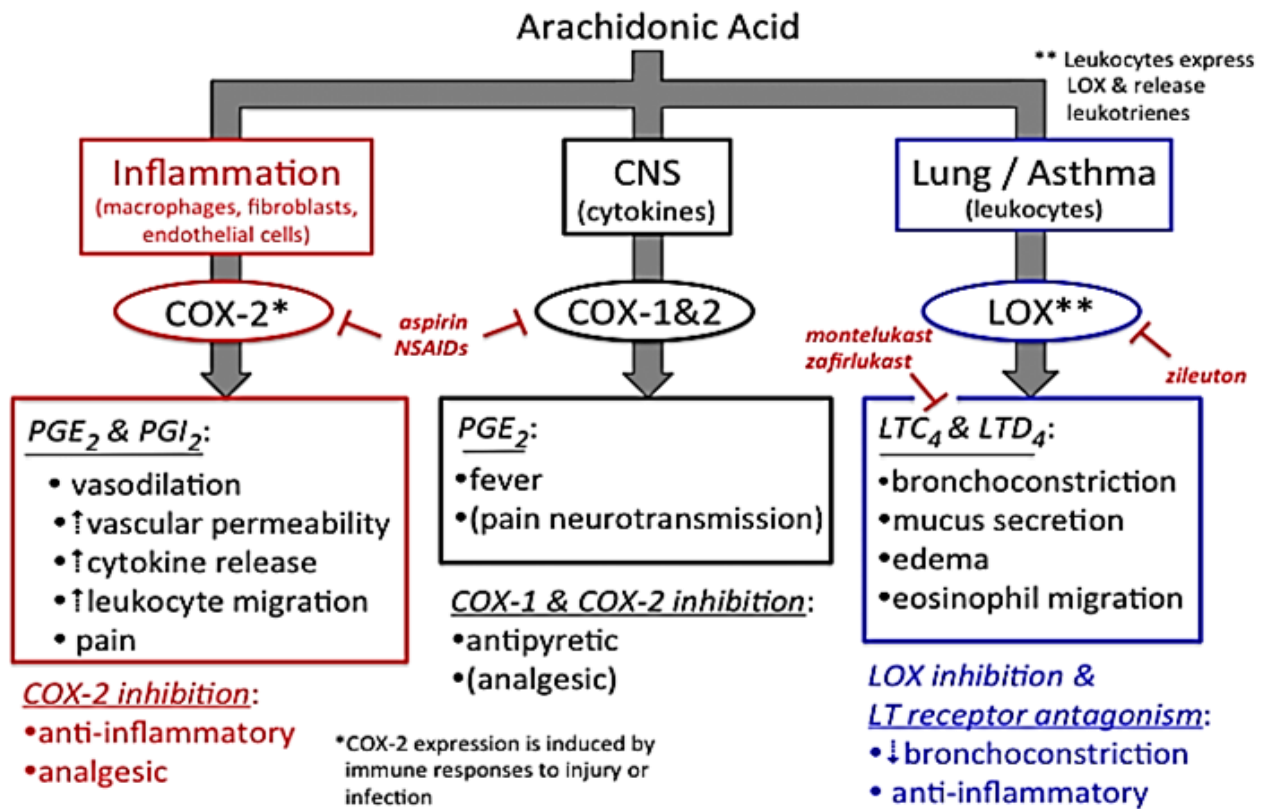
- يصنع القشر الكلوي  $PGE_2$  و  $PGI_2$  اللذين يزيدان من تحرر الرينين، بينما تصنع الكبد  $TXA_2$  الذي يزيد من تجمع الصفائح.

<sup>13</sup> Luteinizing Hormone Releasing Hormone (GnRH)



- تعمل  $PGE_1$  و  $PGE_2$  و  $PGI_2$  على زيادة الرشح الكبي نتيجة التوسع الوعائي الذي يحدث، الأمر الذي يزيد من إطراح الماء والصوديوم وبالتالي تثبيط الـ ADH.
- تحرر البالعات ووحيدات النوى كمية كبيرة من الـ  $TXA_2$  في الكلية المصابة بالتهاب الأمر الذي يؤدي إلى تقبض وعائي وتأثيرات مشابهة لـ ADH.

يتناقص تأثير مدرات العروة (مثل Furosemide) عند مشاركتها مع الأسبيرين لأن بعض تأثيرات الـ Furosemide تنجم عن تنبيه الـ COX.



نلاحظ في هذه الصورة السبيل الذي يمكن أن يسلكه حمض الأراشيدونيك والنواتج النهائية وتأثيراتها بالإضافة لتأثيرات تثبيط أنزيمات هذه السبيل

والآن ننتقل لتأثيرات كل نوع من البروستاغلاندينات وتأثيرات الترومبوكسان A2...

### التأثيرات الفارماكولوجية للـ $PGD_2$

1. توسع وعائي.
2. ارتخاء عضلات الرحم.
3. ارتخاء العضلات الملس المعوية المعوية.
4. تثبيط تجمع الصفائح.
5. تعديل تحرر هرمونات النخامى والوطاء لإطلاقها.
6. تأثير مقبض للقصبات ناجم عن تنبيه (غير نوعي) لمستقبلات ترومبوكسان TP وليس  $D_2$ .

## التأثيرات الفارماكولوجية لـ $PGF_{2\alpha}$

1. تقبُّض عضلة الرحم عند الإنسان Uterine Smooth Muscle Contraction.
2. انحلال لوتيني في بعض الأنواع كالماشية.
3. تقبُّض قصبي عند أنواع مثل القطط والكلاب.

## التأثيرات الفارماكولوجية لـ $PGI_2$ (Prostacyclin)

1. توسع وعائي Vasodilator.
2. تثبيط تجمع الصفائح.
3. تزيد تحرر الرينين وإطراح الصوديوم بالتأثير على عود الامتصاص الأنبوبي للصوديوم.

## التأثيرات الفارماكولوجية لـ $PGE_2$

❖ تختلف باختلاف الزمر الفرعية لمستقبلات  $PGE_2$ ، يؤدي تفعيل هذه المستقبلات إلى:

### 1. EP1:

← تقبُّض العضلات الملس في القصبات والسبيل المعدي المعوي.

### 2. EP2:

- ← توسع قصبي.
- ← توسع وعائي.
- ← ارتخاء عضلات السبيل المعدي المعوي.
- ← زيادة إفراز العصارات المعوية.

### 3. EP3:

- ← تقبُّض العضلات الملس المعوية.
- ← تثبيط الإفراز الحمضي المعدي.
- ← تثبيط انحلال الدسم.
- ← زيادة الإفراز المخاطي في المعدة.
- ← تنبيه تقلص رحم الحامل عند الإنسان.
- ← تثبيط تحرر النواقل العصبية في الجهاز العصبي الذاتي.

## التأثيرات الفارماكولوجية لـ $TXA_2$

1. تقبُّض وعائي Vasoconstriction.
2. زيادة تجمع الصفائح.
3. تقبُّض قصبي (يكون أكثر أهمية عند الخنزير الهندي بالمقارنة مع الإنسان).



📌 جدول يُلخص التأثيرات السابقة (وهو المطلوب من فقرة التأثيرات):

نوع الـ PG	الليف الأملس الوعائي	الليف الأملس البولي التناسلي والهضمي	الليف الأملس القصي
PGD <sub>2</sub>	موسع وعائي	ارتخاء الرحم ارتخاء العضلات الملساء المعدية المعوية	مقبض
PGE <sub>1</sub>	-	يقبض العضلات الملساء المعدية المعوية	مقبض
<sup>14</sup> PGE <sub>2</sub>	<b>موسع هام</b>	يرخي العضلات الملساء المعدية المعوية	موسع
PGF <sub>2α</sub>	مقبض هام	يقبض عضلة الرحم	مقبض
PGI <sub>2</sub>	موسع هام	-	موسع
TXA <sub>2</sub> <sup>15</sup>	مقبض هام	-	مقبض

📌 نتائج تنبيه مستقبلات البروستاغلاندينات في العضوية (من السلايدات)<sup>16</sup>:

المستقبل (الليجين الأساسي)	التجمع الصفيدي	الليف الأملس النوعي	الليف الأملس القصي	عضلة الرحم	الليف الأملس الهضمي	تأثيرات أخرى
DP (PGD <sub>2</sub> )	-	-	+	-	-	إطلاق هرمونات النخامى والوطاء
EP <sub>1</sub> (PGE <sub>2</sub> )	0	0	+	0	+	
EP <sub>2</sub> (PGE <sub>2</sub> )	0	-	-	0	-	زيادة الإفرازات المعوية
EP <sub>3</sub> (PGE <sub>2</sub> )	0	0	0	+	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• تثبيط الإفراز الحمضي المعدي وانحلال الدسم.</li> <li>• زيادة إفراز المخاط المعدي.</li> <li>• تثبيط تحرر الوسائط العصبية الذاتية.</li> </ul>

<sup>14</sup> مستقبلات PGE لها زمر فرعية عديدة كما أن PGE<sub>2</sub> يمتلك أيضاً هو الآخر زمر فرعية.

<sup>15</sup> ذكر الدكتور أن الـ PGI<sub>2</sub> مضاد تجمع الصفيدات في حين أن TXA<sub>2</sub> يزيد تجمع الصفيدات كما أن باقي تأثيراتهما متعاكسة، لذلك يجب أن يكون بينهما توازن في الوظيفة.

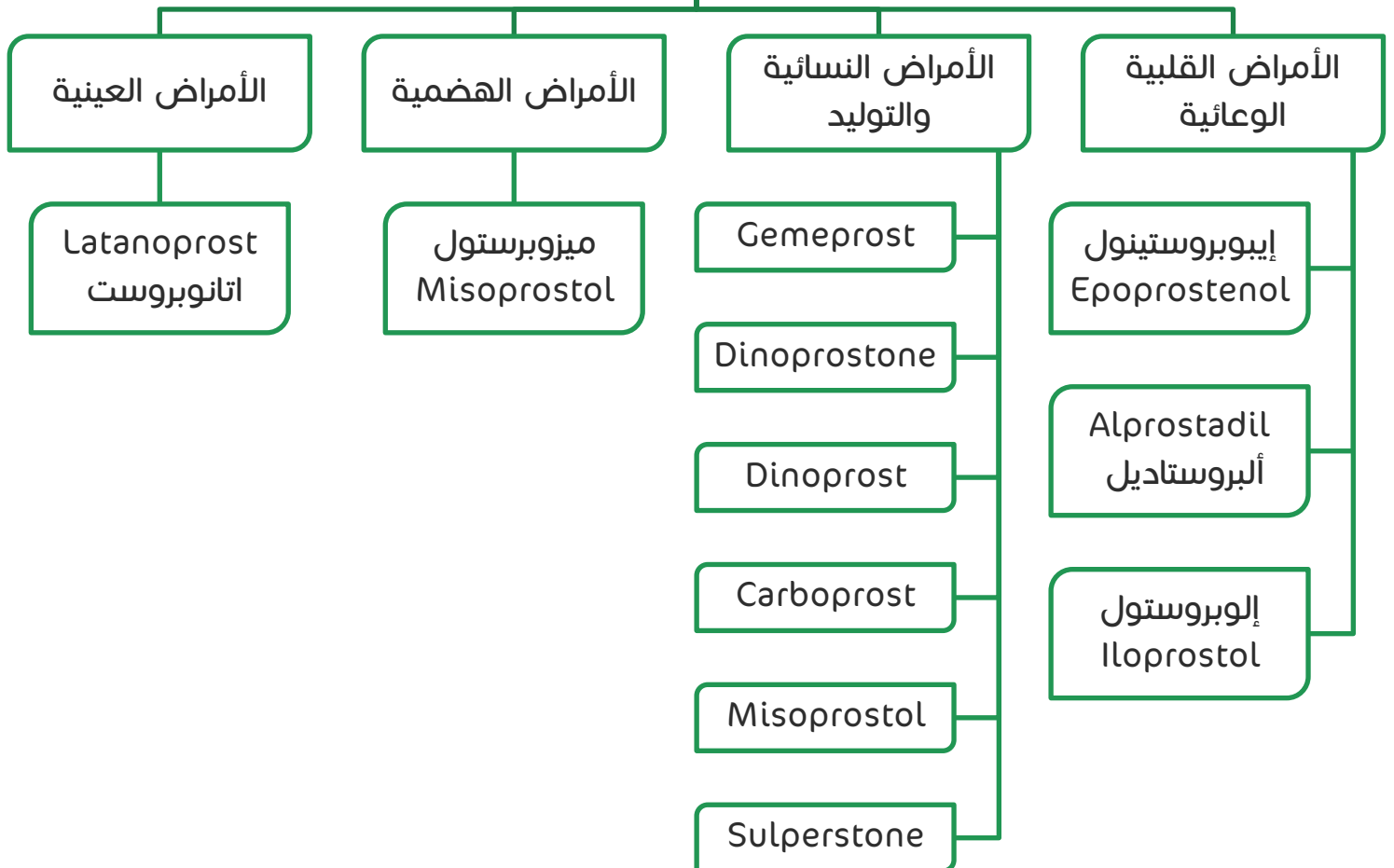
<sup>16</sup> تدل إشارة (+) على التقبض أو الزيادة، أما إشارة (-) على التوسع أو التثبيط.

• انحلال لوتيني (الأغنام). • تتوسط تحرر الغونادوتروفين والبرولاكتين.	0	+	+ القطط والكلاب	0	0	FP <sub>(PGF2α)</sub>
0	+	+	+	+	0	TP <sub>(TXA2)</sub> لاصفيدي
0	0	0	0	0	+	TP <sub>(TXA2)</sub> صفيدي
• زيادة تحرر الرينين. • زيادة إطراح Na في البول.	0	0	0	-	-	IP <sub>(PGI2)</sub>

بعد أن تحدثنا عن تأثيرات البروستاغلاندينات، ننتقل لموضوع آخر وهو مشابهاتها...

## مشابهاة البروستاغلاندينات PG

تُصنف هذه المشابهاة حسب استعمالها في



والآن سنتحدث عن هذه المشابهات بالتفصيل...

## مشابهات PGs المستعملة في الأمراض القلبية الوعائية

### 1. إيبوبروستينول (Epoprostenol):

- مشابه PG<sub>12</sub>، غير فعال فموياً يعطى بالحقن (حسب ليبينكوت).
- يستعمل في **تثبيط تجمع الصفائح**، أثناء التحال الدموي أو غسيل الكلية، خاصة في حال وجود مضاد استتباب للهيبارين.
- يستعمل أيضاً في **علاج ارتفاع الضغط الرئوي البدئي** الذي يملك عدة خصائص:
  - توسيع الأوعية.
  - معاكسة تجمع الصفائح.
  - معاكسة تطور التصلب العصيدي.
  - حماية المخاطية المعدية.

### توضيح أرسيزي:

- مضاد استتباب للهيبارين: كالخوف من النزف في حال عمل جراحي سابق على الدماغ أو حالة ارتفاع ضغط شرياني شديد، في هذه الحالة يعتبر الـ Epoprostenol أكثر أماناً من الهيبارين لتثبيط تجمع الصفائح.
- ارتفاع الضغط الرئوي البدئي (PPH) Primary Pulmonary Hypertension: هو مرض نادر، تتضيق فيه الأوعية الدموية في الرئتين، فتصبح الشرايين الرئوية والشعيرات الدموية ضيقة أو مسدودة، وبالتالي يرتفع الضغط الرئوي وينتج عن ذلك صعوبة تدفق الدم في الرئتين.

### 2. ألبروستاديل (Alprostadil):

- مشابه PGE<sub>1</sub>.
- يستعمل في المحافظة على **القناة الشريانية مفتوحة** ريثما يتم التصحيح الجراحي عند **الرضع** الذين يعانون من بعض **تشوهات القلب الولادية**، أي يُعتبر علاجاً عَرَضياً ريثما يتم التداخل الجراحي للتصحيح.
- يُستعمل موضعياً حقناً ضمن الأجواف الكهفية في القضيب في علاج العجز الجنسي بالاستفادة من التوسيع الوعائي (أرشيف).

## توضيح أريسيزي من مرجع ليبينكوت:

- يُحافظ الـ PGE1 على انفتاح القناة الشريانية أثناء الحمل، تُغلق هذه القناة بعد الولادة لتسمح بجريان طبيعي للدم بين القلب والرئتين.
- وفي حال وجود تشوهات قلبية ولادية عند الرضيع، نستخدم البروستاديل لإبقاء هذه القناة مفتوحة حتى يصبح التصحيح الجراحي ممكناً.

3. إلوبروستول *Iloprost*:

- مشابه لـ PGI<sub>2</sub>، يستعمل في علاج داء Berger (الخثرة الوريدية السادة)، ويعطى حقناً.

## مشابهات PGs المستعملة في الأمراض النسائية والتوليد

1. جيمبروست *Gemeprost*:

- مشابه لـ PGE1.
- يُستعمل لتوسيع عنق الرحم أثناء سبر الرحم في بعض الفحوص الاستقصائية أو للإجهاض.

2. دينوبروستون *Dinoprostone*:

- مشابه لـ PGE2.
- بمقادير ضئيلة لتحريض المخاض، وبمقادير كبيرة لإحداث الإجهاض أو وقف الحمل.
- يتم حقنه موضعياً بشكله الهلامي في عنق الرحم لإحداث توسيع في عنق الرحم<sup>17</sup>.

3. دينوبروست *Dinoprost*:

- مشابه لـ PGF<sub>2α</sub>.
- يمكن استعماله تسريباً في الوريد لتحريض المخاض.

4. كاروبروست *Carboprost*:

- يستعمل في معالجة النزف بعد الولادة.

17 من الأرشيف.



5. ميزوبرستول *Misoprostol*:

- مشابه لـ PGE1 لتحريض المخاض.

6. سلبيرستون *Sulperstone*: (أرثيف)

- مشابه لـ PGE2 يستعمل تسريباً في الوريد أو حقناً عضلياً لإحداث الإجهاض ويشترك غالباً مع Imifepristone (مضاد بروجستروني).
- يُمنع استعماله عند المريضات المدخنات أو اللواتي تجاوز عمرهن 35 عاماً.

## مشابهات PGs المستعملة في الأمراض الهضمية

ميزوبروستول *Misoprostol* ومثابهاته:

- مشابه لـ PGE1.
- يُستعمل للوقاية من القرحات الهضمية الناجمة عن استعمال NSAIDs بمعاكسة الإفراز المعدي وحماية الخلايا.
- آليته: يعمل على إنقاص الإفراز الحمضي الأساسي والمحرّض وإفراز الببسين، كما يزيد من إفراز المخاط والبيكربونات<sup>18</sup>.

## الميزوبروستول والقرحة:

- يكون الاستعمال الأساسي لهذا الدواء من أجل القرحة الناجمة عن NSAIDs.
- ولكن يمكن استعمالها كخط داعم للأدوية التي تُستخدم كخط أول لعلاج القرحة (مضادات مضخة البروتون) أو مع أدوية الخط الثاني (مضادات هستامين H2).
- كما يمكن استعمالها في حال وجود مضاد استطباب لأدوية الخط الاول أو الثاني.

## مشابهات PGs المستعملة في أمراض العين

7. لاتانوبروست *Latanoprost*:

- مشابه لـ PGF2α.
- يُستعمل لخفض ضغط باطن العين في الزرق مفتوح الزاوية على شكل قطرات عينية.

<sup>18</sup> ومنه يعاكس تأثيرات الهيستامين والگاسترين والأستيل كولين (من الأرثيف).

## جدول يُلخص أهم تأثيرات المشابهات:

الاستعمال	المشابه	
تثبيط تجميع الصفائح وعلاج ارتفاع الضغط الرئوي البدئي	Ipoprostenol	الأمراض القلبية الوعائية
المحافظة على القناة الشريانية مفتوحة عند الرضع الذين يعانون من تشوهات القلب الولادية	Alpostadil	
علاج داء Berger (الخثرة الوريدية السادة)	Iloprostol	
توسيع عنق الرحم أثناء سبر الرحم أو للإجهاض	Gemeprost	الأمراض النسائية
بمقادير ضئيلة لتحريض المخاض، بمقادير كبيرة للإجهاض	Dinoprostone	
لتحريض المخاض	Dinoprost	
	Misoprostol	
معالجة النزف بعد الولادة	Carboprost	
لإحداث الإجهاض	Sulperstone	
الوقاية من القرحة الهضمية الناجمة عن استعمال NSAIDs	Misoprostol	الأمراض الهضمية
خفض ضغط باطن العين في الزرق مفتوح الزاوية	Latanoprost	أمراض العين

نتقل الآن للتعرف على أهم معاكسات الإيكوزانويديات..

## معاكسات الإيكوزانويديات Antagonists

- ❖ تملك بعض مشتقات الإيكوزانويديات (LTs, TXs) تأثيرات ضارة وغير مرغوبة.
- ❖ لذلك يمكن استعمال معاكساتها المباشرة وغير المباشرة في العديد من الحالات السريرية:
  - A. مثبطات سبيل COX (أي تثبيط اصطناع البروستاغلاندينات والترومبوكسانات).
  - B. مثبطات Phospholipase A<sub>2</sub> (أي تثبيط تحرر حمض الأراشيدونيك).
  - C. معاكسات Thromboxanes (على مستوى الاصطناع أو معاكسات مباشرة للترومبوكسانات).
  - D. معاكسات Leukotrienes.

## 1. معاكسات سبيل COX:

- تشمل **مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية** NSAIDs التي تثبط COXs فتمنع اصطناع PGs.
- تُدرس هذه الأدوية مع المسكنات وستتوسع فيها في المحاضرات القادمة.

2. مثبطات  $Phospholipase A_2$ :

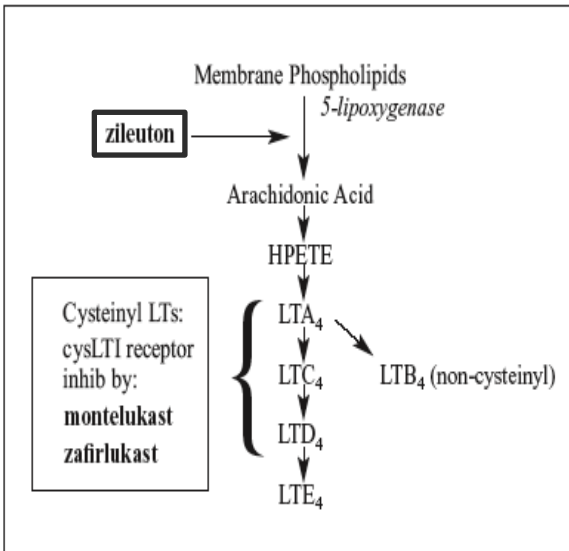
- تضم **الكورتيكويدات السكرية** Glucocorticoids التي تثبط  $Phospholipase A_2$  نتيجة تحريرها للـ Lipocrotines (عديدات الببتيد).
- وبالتالي تمنع اصطناع حمض الأراشيدونيك الضروري لاصطناع **مختلف الايكوزانويدات**.

3. معاكسات الترومبوكسانات  $TXs$ :

- إن معظم تأثيرات  $TXs$  ضارة في العضوية (تقبض وعائي، تجمع صفيحي)، لذلك يمكن الاستفادة من معاكساتها في التطبيقات السريرية:
- ✓ تثبيط  $TX$  Synthase وبالتالي **منع اصطناع**  $TXA_2$ <sup>19</sup>.
- ✓ معاكسة اصطفائية للـ  $TXA_2$  و  $PGH_2$  (مركب وسيط)، وبالتالي تثبيط التجمع الصفيحي المحدث بالكولاجين وحمض الأراشيدونك بالإضافة لمنع حدوث التقبض الوعائي والقصيبي.
- يمكنه إحداث معاكسة اصطفائية لتأثيرات  $TXA_2$  وتثبيط التجمع الصفيحي وزيادة زمن النزف عند الإنسان السليم أو المصاب بالتصلب العصيدي (إنقاص تشكل الخثرات في الشرايين والأوردة) بواسطة **السولوتروبان** Sulotroban و**الفاببروست** Vapiprost.

4. معاكسات اللوكوترينات  $LTs$ :

- تعمل معاكسات  $LTs$  فقط على مستوى  $LTs$  دون التأثير على  $PGs$  أو  $TXs$ .
- يمكن معاكسة تأثير اللوكوترينات  $LTs$  باستعمال **الزليوتون** Zileuton الذي يثبط أنزيم 5-Lipoxygenase وبالتالي يمنع اصطناع  $LTs$ .
- يمكن معاكسة تأثيرات  $LTD_4$  (تقبض قصبي، وذمة، تسريب وعائي) بواسطة **مونتيوكاست** Montelukast أو **الزافيرلوكاست** Zafirlukast (معاكسات لمستقبلات  $CysLTs$  تستعمل في معالجة الربو).
- توجد دراسات سريرية لتطوير معاكسات اصطفائية.



نلاحظ في هذه الصورة مواقع تأثير معاكسات اللوكوترينات

<sup>19</sup> إلى الآن لا توجد مادة تثبط بشكل اصطفائي  $TX$  Synthase، وبالتالي عند تثبيطها ستؤثر أنزيمات أخرى ولذلك سيؤثر اصطناع البروستاغلاندينات الأخرى.



## 📌 وفي النهاية نضع لكم بعض الفيديوهات للمساعدة على دراسة:

فيديو كابلان عن  
الترومبوكسانات



فيديو كابلان عن  
الإيكوزانويديات  
(اللوكوترينات  
والبروستاغلاندينات)



فيديو يشرح عن  
الإيكوزانويديات  
ويفصل بها  
وبأدويتها



فيديو سكيثشي



## تسهيلات الحفظ

الجملة	عنوان الفقرة
<ul style="list-style-type: none"> <li>• في شب اسمو ايبو عم يستنى رفيقو ف برن التلفون وبقول ألو قام بتطلع ستو بدها تجي وتجب معا بروتد قام البو(قلبو) صار يدق من الفرحة.</li> <li>• كان (ايبو عم يستنى دورو) ليشتري بمقصف المدرسة قام (بعد كل التجمعات) ليقدر يشتري (ويخفف خنقة وضغط عرثينو).</li> </ul>	<p>المشابهات القلبية للبروستاغلاندينات</p>
ايبو عم يستنى: ايوبروستينول، ألو ف بتطلع ستو: ألوبريستول، البو (قلبو): البروستاديل، البروستاغلاندين: بروتد. ومن القلب منعرف انو كل هدول للأمراض القلبية.	
وقت الواحد بيتزوج قلبو-البو- بفرح وبضل مفتوح	
هي الجملة بتعبر عن استخدامات الالبروستاديل للعجز الجنسي والمحافضة عالقناة الشريانية مفتوحة بالعمل الجراحي	
إذا بدك برغر طيب بس قول (الو لستو) لمحمد لأنو بتعمل (برغر) كثير طيب	
الجملة بتعبر عن استخدام الالوبريستول بداء برغر	

كان في سيدة حامل مع زوجها سليفستر ستالون بالسيارة (الكار) وعم ياكلو بروسند وبعدا بدهن يروحوا عالجم ليرجعو دينو لرفيقو.	مشابهات البروستاغلاندينات المستعملة في أمراض النسائية
سيدة حامل: للتوليد، سليفستر ستالون: سليبرستون، السيارة (كار): كاريوبروست، جيم: جيمبروست، دينو: دينوبروستون، دينوبروست.	
إذا كنتي حامل وبدك تولدي بسرعة أو بدك تجهضي ماعليكي غير تروحي عالجم	
الجيبيبروست يستخدم للمخاض والإجهاض	
سيلفستر ستالون ما بدخن قدام مرتو يلي ولدت	
سليبرستون مامنعطيه للمدخنة	
السيارة (الكار) يلي أكلو فيها بروسند صارت (تسرب زيت) بعد ماوصلتهن عالمشفى لتولد مرتو	
كاريوبروست يستخدم لمعالجة النزف بعد الولادة	
ميس حامل مالازم تاكل بروسند لأنو بيعمل إسهال بس بروج القرحة	ميسوبروستول
ميسوبروستول (لا يستخدم عند الحوامل ويسبب إسهال) وبعالج القرحة	
صبي جوعان لون عيونو (زررق) وقت شاف بروسند عالطاولة صار يحكي(لاتيني)	لاتانوبروست
لاتانوبروست بيستخدموه لمعالجة الزرق	

### ملاحظات من السلايدات عن التأثيرات الفارماكولوجية للإيكوزانويدات<sup>20</sup>:

- معظم الـ PGs و TXs تقبض العضلات الملس الهضمية.
- تقلص  $PGE_2$  و  $PGF_{2\alpha}$  عضلة الرحم أما  $PGD_2$  فيسبب ارتخاء هذه العضلة.
- تعتبر LTs من أقوى المقبضات القصية.
- يتم تثبيط تجمع الصفائح بـ  $PGE_2$  و  $PGI_2$  بينما يزيد TXA2 من تجمع الصفائح.

إلى هنا نصل إلى نهاية محاضرتنا  
نتمنى لكم التوفيق والنجاح....

<sup>20</sup> لم يتطرق لها الدكتور في المدرج.