

تأثير البروستاجلاندينات على الجهاز التناسلي

*محمد أحمد يونس¹ و حليلة خليفة إشتوي عبدالله²

¹ قسم الإنتاج الحيواني-كلية الزراعة-جامعة سبها، ليبيا

² قسم علم الحيوان-كلية العلوم-جامعة سبها، ليبيا

للمراسلة: Moh.younes@sebhau.edu.ly

المخلص البروستاجلاندينات مواد شبيهة بالهرمونات تنتج في مختلف أنسجة الثدييات، وتتوسط مدى واسع من الوظائف الفسيولوجية، وتوجد ومركباتها الأيضية تقريبا في كل الأعضاء والأنسجة [13]. وهي تلعب دوراً مهماً في عمليات التكاثر والحمل فهي تؤثر على وظائف الرحم في الدورة الحوضية والإنغراس الجنيني والحمل والولادة [9] وتكمن أهمية لـ (PG) في المراحل المبكرة جداً من تطور الحويصلة المختلفة قبل ظهور مستقبلات الهرمونات النخامية، ويساعد على تحفيز مستقبلات (FSH)، و قد تعمل لـ (PG) بأسلوب مشابه لـ (LH) على خلايا التيكا ويساعد على بدء نمو الحويصلة، ويمكن إعتبار لـ (PG) عوامل ذات منشأ حويصلي داخل المبيض للاشتراك في التحكم في نمو الحويصلات غير النامية مع الجونادوتروبين النخامي لتصبح عوامل تنظيم أساسية للنمو فهي قد تستحوذ على مستقبلات (LH و FSH) [2]. بداية الحيض تسبق مباشرة انقباض الشريينات الصغيرة في بطانة الرحم فلـ (PG) تشترك في هذه العملية من خلال عمل (PGF2α) على هذه الشريينات، ويكون النشاط الإنقباضي لعضلة الرحم كبيرة في فترة الحيض ويرتبط هذا النشاط بالتركيزات العالية لـ (PGF2α) في هذا الوقت مع إنخفاض مستوى البروجسترون والمعروف أن البروجسترون يثبط الفعل المحفز لـ (PGF2α) على عضلة الرحم [9]. تشترك لـ (PG) في تمزيق الحويصلة البيضية (خاصة PGF2α) ويزداد تشكل لـ (PG) خلال فترة الإباضة وتعتمد هذه الزيادة على هرمونات الجونادوتروبين [21]، تنتج لـ (PG) خلال الحمل بواسطة أغشية الكوريون والساقطية والأميون وتلعب دوراً مهماً في جميع مراحل الحمل والإنغراس الجنيني فهي تمكن التروفوبلاست أن يغزو ويستقر في الأوعية الدموية في المايوماتريوم في رحم الأم، في جميع مراحل نمو وتطور الجنين، حيث تلعب دوراً مهماً كمنظم وعائي لتدفق الدم الرحمي الجنيني، وتسيطر على بداية عملية الولادة وتقدمها [9]. فالبروستاجلاندينات تلعب دوراً مهماً في إنقباض عضلات الرحم وتحفيز الولادة [16].

الكلمات المفتاحية: البروستاجلاندينات، الجهاز التناسلي الأنثوي، الولادة، التركيب الكيميائي للبروستاجلاندينات.

The Effect of Prostaglandins on Female Reproductive system

*Mohamed Ahmed Younes¹ & Halema Khalifa Shetewi²

¹ Department of Animal Production - Faculty of Agriculture - Sebha University, Libya

² Department of Zoology - Faculty of Science - Sebha University, Libya

*Corresponding author: moh.younes@sebhau.edu.ly

Abstract Prostaglandins are hormone-like substances produced in various mammalian tissues, mediating a wide range of physiological functions, and their metabolic compounds are found in virtually all organs and tissues (13). It plays an important role in the processes of reproduction and pregnancy. It affects the uterus functions in the menstrual cycle, fetal implantation, pregnancy and childbirth (9). The importance of (PG) lies in the very early stages of the development of the different vesicle before the emergence of the pituitary hormone receptors, and it helps stimulate the (FSH) receptors, and the (PG) may act in a manner similar to (LH) on the tika cells and helps to initiate the growth of the vesicle. And (PG) can be considered as factors of vesicular origin within the ovary to participate in controlling the growth of non-developing follicles with pituitary gonadotropin to become essential growth regulating factors, as they may capture LH and FSH receptors (2). The onset of menstruation immediately precedes constriction of small arterioles in Endumtrium. PG participates in this process through the action of (PGF2α) on these arterioles, and the contractile activity of Myomatrium is significant during the menstrual period and this activity is associated with high concentrations of (PGF2α) at the same time with a decrease in the level of progesterone and it is known that progesterone inhibits the stimulating action of (PGF2α) on Myomatrium. (9). The (PG) is involved in the rupture of the ovarian follicle (especially PGF2α) and the formation of (PG) increases during the period of ovulation, and this increase depends on the gonadotropin hormones (21). Important in all stages of pregnancy and fetal implantation, it enables tropoplast to invade and settle in the blood vessels in the myometrium in the womb of the mother, at all stages of fetal growth and development, where it plays an important role as a vascular regulator of fetal uterine blood flow, and controls the beginning and progress of the birth process and its progress (9). Prostaglandins play an important role in contracting uterine muscles and stimulating labor (16).

Key words: prostaglandins, the female reproductive system, delivery, the chemical structure of prostaglandins.

مقدمة

وأشقق أسمها من غدة البروستاتا عندما عزلها العالم السويدي يولار لأول مرة من السائل المنوي وكان يعتقد أنها جزء من إفرازات غدة البروستاتا ولكن تبين لاحقا أنها تنتج بواسطة الحويصلة المنوية [5]. أن سائل مني الإنسان تعمل على تقليص الرحم، وكان يعتقد أن ذلك يحدث عن طريق الأستايل كولين، ووصف كل من [6,4] أن مني الإنسان له القدر على تحفيز تقليص العضلة الملساء وتقليل الضغط الوعائي ، وقد وضح يولار أن هذا يحدث نتيجة نشاط ليبيدات مهمة تتكون من أحماض دهنية وأسامها البروستاجلاندينات .

البروستاجلاندينات أحماض كربوكسيلية مشتقة من حمض الأراشيدونيك (AA) وتحتوي على 20 ذرة كربون وتحتوي جزئياتها على حلقة سيكلوبنتان مع سلاسل كربون جانبية. وتشكل كل من (البروستاجلاندينات، الترمبوكسينات، البروستاسايكلين) رتبة (البروستانويد) المشتقة من الأحماض الدهنية، وهذه الرتبة جزء من مركبات تنتمي لمجموعة الإيكوسانويد و تعبير الإيكوسانويد يعني العشرون، نسبة الى عشرون ذرة كربون في أغلب جزئياتها [14]. تختلف PG عن بعضها البعض في المجموعات الاستبدالية في حلقة السايكلوبنتان والسلاسل الجانبية، وهذه الاختلافات مسؤولة عن اختلاف النشاط البيولوجي لمجموعة [5]. PG

صنفت مركبات الإيكوسانويد على أساس الروابط الثنائية وعلى أساس الأحماض الدهنية المشتقة منها إلى:

1- سلسلة البروستاجلاندينات الأولى (تسلسل 1) PG1- وبروستاجلاندينات هذه السلسلة مشتقة من الحمض الدهني حمض ديهومو جاما لينوليك (GLA) ويسمى بالأوميجا 3 ولها رابطة ثنائية واحدة، وقد يتحول هذا الحمض الى حمض الأراشيدونيك ليشكل سلسلة البروستاجلاندينات الثانية 2 (تسلسل-2) PG2، وبروستاجلاندينات هذه السلسلة لها رابطتان ثنائيتان.

2- سلسلة البروستاجلاندينات الثالثة (تسلسل 3) (PG3) وهي مشتقة من الحامض الدهني (EPA)، وتتكون ببروستاجلاندينات هذه السلسلة من ثلاث روابط ثنائية، ويتنافس هذا الحمض مع حمض الأراشيدونيك على الأنزيمات المكونة لـ PG، حيث أن زيادته تقلل من تشكل سلسلة (PG 2).

[7, 21] فالنواة الأساسية للسلسلة الأولى هي حمض (GLA)، و السلسلة الثانية هي حمض (AA) والسلسلة الثالثة هي حمض (EPA) [5].

البروستاجلاندينات (PG) مجموعة من المواد الفعالة فسيولوجيا شبيهة بالهرمونات تنتج في مختلف أنسجة الثدييات، وتتوسط مدى واسع من الوظائف الفسيولوجية، توجد ومركباتها الأيضية في أغلب أجزاء الجسم، وتتواجد تقريبا في كل الأعضاء والأنسجة [13].

فهي وسائط كيميائية ليبيدية، تتكون من أحماض دهنية غير مشبعة، تخلق داخل الخلايا من حمض الأراشيدونيك المشتق من الأحماض الدهنية الأساسية تحتوي على 20 ذرة كربون وتعود لصنف من المواد الدهنية المسماة إيكوسانيد [12,13].

ترتبط بمستقبلاتها الخاصة بها وتحدث أغلب تأثيراتها عن طريق cAMP وترسل إشارات كما في الهرمونات وتعمل هذه الإشارات موضعياً داخل الأنسجة، وتعتمد هذه الإشارات على نوع البروستاجلاندين وعلى خصائص خلايا النسيج الهدف، فقد يكون لنفس البروستاجلاندين آثار مختلفة باختلاف النسيج الذي تعمل عليه، ويعمل كل من الأسبرين والأدوية المضادة للالتهابات على تثبيطها ويعمل الكورتيزول على تثبيطها بشكل يفرق مبادئها [5]. هرمونات موضعية ولكنها على العكس من الهرمونات التي تعمل على الأعضاء البعيدة من مكان إفرازها، فهي تعمل على الخلايا التي أنتجتها أو الخلايا المجاورة لها وتختلف عن الهرمونات بأن لا يتم أنتاجها في موقع خاص في الجسم، ولكن تنتج من أماكن متعددة في الجسم بواسطة الخلايا الفارزة، فهي تخلق في جدار الأوعية الدموية لمنع تشكل الجلطة الدموية، وفي العضلات الملساء لتنظيم إقباضها، وتعمل على الصفائح الدموية وبطانة الرحم وتتحكم في ضغط الدم وتوازن الماء والأملاح في الجسم [12,5].

تنتج خلال الحمل بواسطة الغشاء الكوريوني والساقطي والمشيمة، فهي تلعب دورا مهما في جميع مراحل الحمل والإنغراس الجنيني و تمكن الأرومة أن يغزو ويستقر في الأوعية الدموية في بطانة رحم الأم، وفي مراحل نمو وتطور الجنين وتلعب دورا مهما كمنظم وعائي لتدفق الدم الرحمي الجنيني، ولها القدرة على التأثير على تخليق البروتينات المشيمية وتغيير إنتاج بعض الهرمونات الأخرى، وتسيطر في النهاية على بداية عملية الولادة وتقدمها [9].

التركيب الكيميائي البروستاجلاندينات: chemical composition

أكتشفت لـ PG في أوائل الثلاثينيات في بلازما مني الإنسان، وتمت تنقيتها وتوضيح تركيبها الكيميائي في الثلاثين سنة

تواجهه في الغذاء [3]. علما بأن 95% من حمض AA يتواجد مرتبط بالغشاء الفوسفوليبيدي. [13]. ويتعرض هذا الحمض طرق من التصنيع الحيوي تحت تأثير إحدى الأنزيمات التالية: (COX) انزيمات الأكسدة الحلقية ، إيبوكسيجيناز ، السيوكروم، (P450 5). حمض AA سريع الأكسدة عند ذرة الكربون 9 ، 11، 15 لإنتاج مركبات وسيطة (حلقية) تسمى PGG2 ، PGH2 ، هذه المركبات قليلة الإستقرار ويمكن أن تتحول أنزيميا عن طريق إحدى مسارات الأنزيمات المختلفة التالية:

بتأثير أنزيم (KD70) (COX) ويسمى PGH توليفات، وله نوعان (COX1-COX2) ويشفر كل منهما بجينين مختلفين ولهما وظائف مختلفة [3,13].

(COX1) -1 (PGH-S1) متواجد في جميع الخلايا تقريبا بما فيها الدماغ والغشاء المخاطي المعوي ، وهو المسؤول عن التركيز الأساسية للبروستجلاندينات وله دور مهم في أتران نقل الإشارة بين الخلايا والإحساس بالألم [3,2].

1- (PGH-S2) (COX2) يتواجد في الخلايا الإنتهاية الثانية وفي اللمفاويات والبالعات، وفي الكلى والدماغ والأغشية الجنينية وفي رحم الأم الحامل وخلايا بطانة الرحم، وخلايا العضلات الملساء و (خلايا بانيات العظم) ويحفز من قبل العوامل البكتيرية والسيوكينات [17]. وقد تم عزل ووصف أنزيم آخر وهو (COX3) وهو مشتق من جين (COX1) ولكن أحتفظ - (intron1) في (mRNA) ولم تحدد وظيفته بعد [11] عن طريق أنزيم COX تتشكل PGG2 وهي أولى مركبات البيروكسيدات الداخلية، التي يتوسطها أنزيم بروستجلاندين هيدروكسي بيروكسيد ويتحول عندها إلى PGH2.

إن البناء الأساسي لمركبات Endoperoxides هي حمض البروستانويد الذي يتكون من 20 ذرة كربون وحلقة خماسية مغلقة بين ذرتي الكربون 8، 12 بينما لا توجد هذه الحلقة في حمض AA، ولا يوجد به روابط مزدوجة وبعدها يتم تشكل PGs التي تختلف فيما بينها في عدد الروابط المزدوجة [2].

لتخليق PG يخضع PGH2 لثلاث طرق تصنيع:

1- تحت تأثير نشاط أنزيم سينثيز البروستاسيكلين يتشكل PGI2 وهو يتواجد ويتحرر في الطبقة المبطنة للشرايين

2- وأندريوتول إلى البروستجلاندينات الأساسية التالية:

(PGE1, PGE2, PGE3, PGF1α, PGF2α, PGF3α)،

وتحدث تفاعلات هذه البروستجلاندينات بواسطة أنزيمات

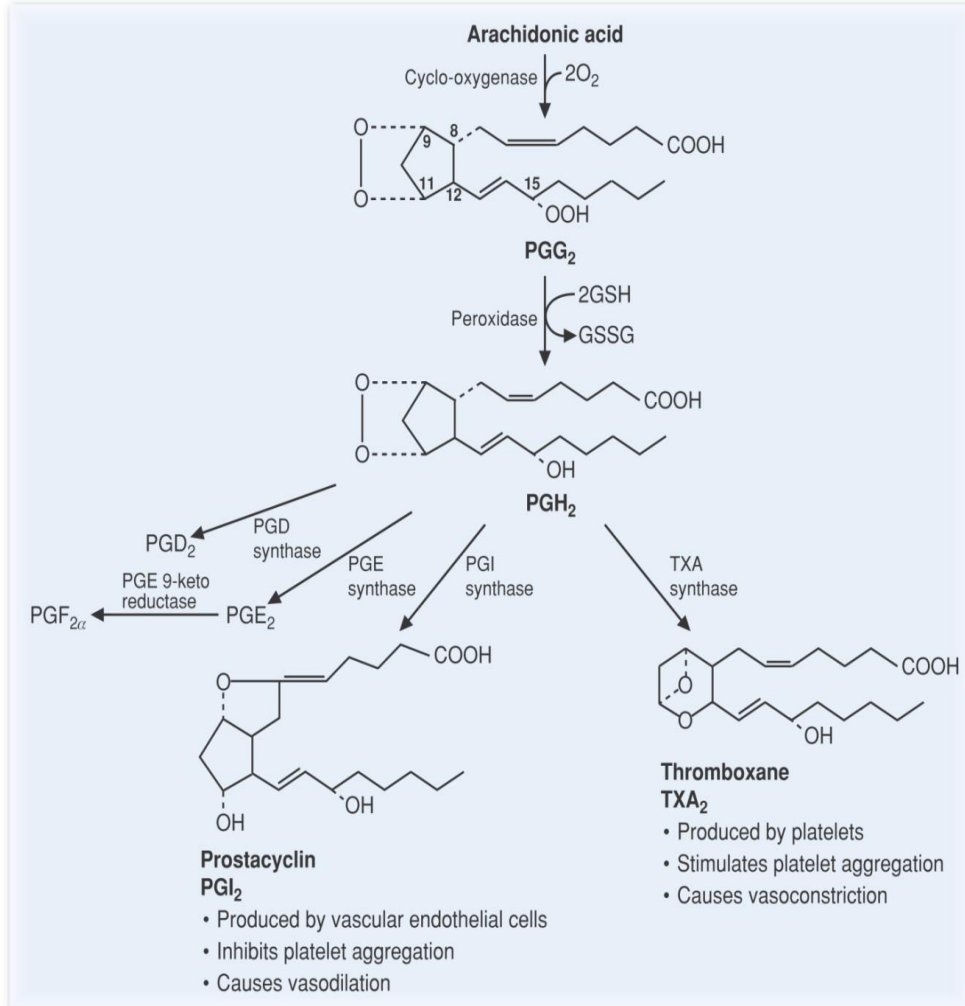
اختزال و إيزوميراز في جميع خلايا الجسم تقريبا

يتم تسمية البروستجلاندينات بإضافة حروف من A-I إلى الرمز PG حسب نوع المركب، هذه الحروف تمثل ترتيب الأستبدالات المختلفة للمجموعات الكيميائية على سلسلة الحامض الدهني الأساسي مثل مجموعة الهيدروكسيل ومجموعة الكيتايل أو المستبدلات غير المشبعة. المجموعات الأساسية ل-PG مقسمة طبقا لعدد الروابط المزدوجة في السلاسل الجانبية ويشار إلى بلاحة عددية مثل PGF2α يشير العدد لوجود رابطتان مزدوجتان، بينما الرمز α يدل على ترتيب مجموعة في ذرة الكربون رقم 9 (C9) [5].

التخليق الحيوي للبروستجلاندينات: Biosynthesis of prostaglandins

تشقق البروستجلاندينات أنزيميا من الأحماض الدهنية الأساسية (EFAs)، وتعتبر الأحماض الدهنية الأساسية مكون مهم للجسم ولا يستطيع الجسم تخليقها ويحصل عليها من الغذاء ومن أمثلتها حمض اللينوليك ويسمى بالأومجا 6 [3]. يتواجد هذا الحمض غالبا في العديد من المكونات الغذائية مثل زيت الزيتون والذرة والفول السوداني وعباد الشمس والأفوكادو وبعض المكسرات واللحوم والدواجن، والحمض الآخر هو اللينوليك ويسمى بالأومجا 3 ويتواجد في بعض المكونات الغذائية مثل سمك السلمون والسردين وزيت السمك والبيض وبعض الخضار الخضراء اللون والمكسرات وزيت بنور الكتان وفول الصويا، ويمكن لحمض اللينوليك أن يتحول لحمض الأراشيدونيك الذي يعتبر النواة الأساسية لمركبات الإيكوسانويد، ويمكن أيضا أن يتحول الحامض الدهني الذي يتحول لمركبات إيكوسانويد أخرى والأراشيدونيك مرتبط بالغشاء الخلوي ويكون جزء من مركباته، ويتم إطلاقه وتخله عن طريق إحدى الأنزيمات التالية: فسفو ليباز C ، فسفو ليباز A2 ليدخل بعدها حمض الأراشيدونيك في عملية تصنيع مركبات الإيكوسانويد [3] ويتم التخليق الحيوي للبروستجلاندينات في عدة أنواع من الأنسجة المختلفة إستجابة للمتطلبات الفسيولوجية، وتتم عملية التخليق بعدة خطوات مختلفة وأولى هذه الخطوات هي أكسدة حمض AA ليتحول إلى PGH2 ويتحول بعدها هذا المركب إلى العديد من البروستجلاندينات الأخرى عن طريق تخليقها في الكثير من الخلايا الخاصة [11] ، ويعتبر إطلاق الأحماض الدهنية الحرة هي المحدد الرئيسي لتقدم خطوات تشكيل البروستجلاندينات ومركبات الإيكوسانويد الأخرى بشكل عام، فالأنزيمات المعروفة بالفوسفوليبيز تشقق الفوسفوليبيدات المرتبطة بالغشاء بواسطة عملية التميؤ لتعطي ارتفاع في العديد من الأحماض الدهنية الحرة مثل حمض الأراشيدونيك بالإضافة إلى

3- أوقد تحول إلى لثرومبوكساند (TX) بواسطة أنزيمات مصنعة لها تسمى توليفات ثرومبوكسان التي توجد داخل الصفائح الدموية للبروستجلاندينات. [7,10,13]، ويوضح الشكل (1) مسار التخليق الحيوي وتنتج (TXA1-2-3-4) و (TXB1-2-3-4).



شكل (1) يوضح أهم مسارات تخليق الحيوي للبروستجلاندينات

تركيز الأكتات التي تفضل الإطلاق إلى الفراغ خارج الخلايا معظم الخلايا، حيث تعمل بآلية تبادل الأيونات مع ل PG (20).

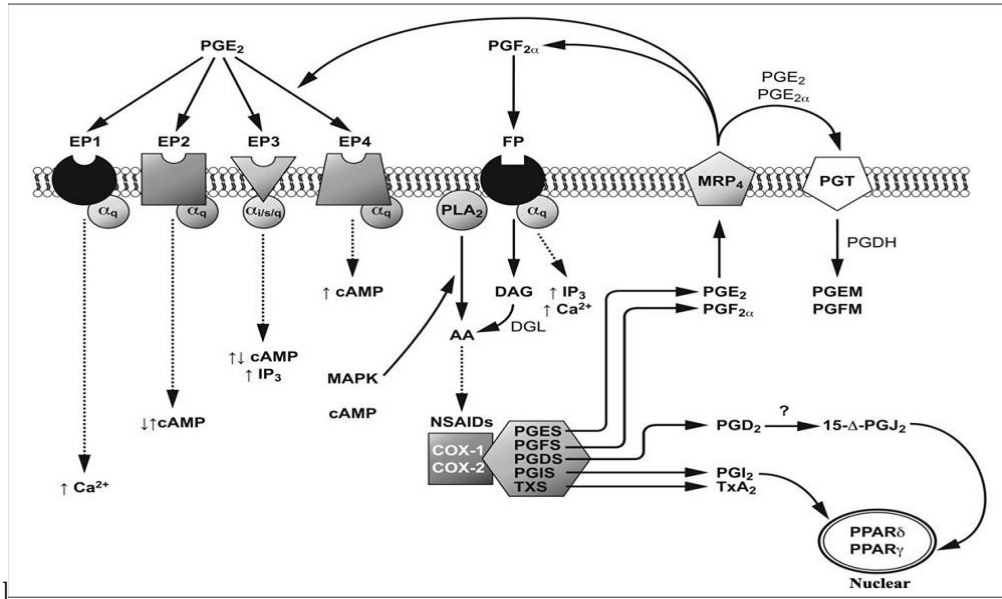
الآلية الأساسية المسؤولة عن نقل ل PG فور تخليقها لخارج الخلايا المنتجة لها إما بواسطة الانتشار أو ناقل البروستجلاندينات مثل (PGT) البروستاغلاندين النقل وهو ناقل له ألفة كبيرة لنقل (PGF_{2α} - PGE₂ - PGD₂)، ل الخاص بهذا الناقل يتم التعبير عنه في أنسجة النكاثر مثل الخصية والمبيض والرحم وينتمي هذا الناقل لعائلة مكونة من 12 ناقل عضوي عديد الببتيد نقل الأنيون العضوي عديد الببتيد (OATP)، ويتوسط هذا الناقل تدفق البروستجلاندينات المخلفة حديثاً لتحديث أثارها البيولوجية من خلال مستقبلاتها على سطح الخلايا و من خلال تدفقها من خارج البيئة الخلوية لتثبيطها، أو

prostaglandins Transporters: نواقل البروستجلاندينات مباشرة بعد التخليق الحيوي تغادر البروستجلاندينات موقع وميكانيكية إطلاقها من الخلية غير معروفة بالشكل الكامل [2] فطبيعة ل PG الليبيدية يقلل من إنتشارها خلال الغشاء البلازمي بسبب شحناتها السالبة وبالتالي يتوسط نقلها نواقل غشائية مثل الناقل (ABCC4) ATP-Binding Cassette Subfamily- C الذي يعرف بMRP4 والناقل (OATP2A1) ناقل أنيون عضوي ويعرف أيضاً بPGT أو الأنيون العضوي الناقل المذاب (SLCO2A1).

ينتشر ل ABCC4 في العديد من الأنسجة ويتواجد في الكلى والبروستاتا ونقل مستوياته في الخصية والمبيض [20]. ويعمل على إطلاق البروستجلاندينات، أما (SLCO2A1) فإنه ينتشر معظم الأعضاء مثل الدماغ والقلب والكبد والكلى والمبيض والبروستاتا والطحال و يتوسط نفاذيتها أو تدفقها اعتماداً على

أغشية خلايا الأنسجة التي لها القدرة على إنتاج الـ PG بكثرة، وقد تم مشاهدة تعبير هذا الناقل في طبقة الأندوماتريوم في وقد وجد أن تعبير النواقل يتغير بالتزامن مع تخليق البروستجلاندينات في إستجابة للأوكسيتوسين والأنترفيرون [6].

تعمل من خلال مستقبلات نووية خاصة، و الشكل رقم [2] يوضح هذه المسارات. يعتقد أنه عند وجود كل من PGDH و PGT كل منهما في نفس الخلية يرتبط مع هدم الـ PG، و يتم التعبير عن هذا الناقل في



شكل (2) يوضح مسارات نقل الإشارة من خلال نواقل ومستقبلات البروستجلاندينات (M.A.FORTIER2008)

بنوع المستقبل الذي يرتبط به الـ PG [18]، وتظهر البروستجلاندينات مدى واسع من الآثار البيولوجية مما يجعلها بين أكثر.

المركبات الموجودة طبيعياً إختلافاً وتبايناً، على الرغم من ذلك لهذه المجموعة من الليبيدات خاصية نشاط تركيبى يتحدد أساساً عن طريق حلقة السيكلوبنتان الإستبدالية وأيضاً إنخفاض درجة تشبع السلاسل الجانبية لحمض البروستانويك و تتوسط الـ PG الأستجابة الخلوية عن طريق تفاعلها مع مستقبلاتها على الغشاء البلازمي وإرتباطها واقترانه بمستقبلات البروتين G- الخاصة بها (G-PCRs) لتنشيط نقل الإشارة داخل الخلية وتناسخ الجين [1,11].

تعدد أختلاف هذه المستقبلات ينتج عنها تنشيط سلسلة من الإشارات المتعددة والمختلفة [5].

و تقوم البروستجلاندينات بإحدى الأثرين أما أن تحدث إستجابة خلوية أو تنظم إستجابة عوامل أخرى، فهي في الحالة الأولى تعمل عمل النهوض مثل الأستايل كولين، فتتسبب الخلية الهدف مثل أثر البروستجلاندين المباشر المقصص للعضلات الملساء في القناة الهضمية، أما الحالة الثانية فهي تعدل إنتاج مواد أخرى أو تعدل فعاليتها مثل PGE2 يزيد إنتاج البروتين من البلازما البرادوكينين، وقد تنظم إفراز الوسائط مثل تنشيط PGE2 الحمض المعدي في المعدة والهستامين من الخلايا البدينة،

مستقبلات البروستجلاندينات وآلية عملها: Receptor of prostaglandins and mechanism of action

يوجد 10 أنواع معروفة من مستقبلات البروستجلاندينات على أنواع مختلفة من الخلايا ترتبط بعائلة فرعية من مستقبلات النقل الغشائية على سطح الخلية سميت هذه المستقبلات بحيث يتطابق كل مستقبل مع البروستاجلاندين الخاص به ويرتبط معه، مثلاً مستقبلات PGE هي (EP) ومستقبلات الترمبوكسان هي (TP) وتم وضع المستقبلات المتعددة بأرقام تحت الحروف مثل (EP-4) وقد تم تحديد المستقبلات (TP-DP-EP-FP-IP-) بأرتباطها بالبروستجلاندينات التالية (TXA2-PGD-PGE-PGF-PGI) على التوالي [5].

تعدد المستقبلات ميزة رائعة وخاصة بمركبات الإيكوسانويد ففي التركيزات العالية الـ (PGE-PGF2α) تتفاعل مع مستقبلات PGD وكذلك ينشط الـ PGF2α مستقبل الـ EP بينما يتفاعل الـ PGE و PGD مع المستقبل FP في التركيزات العالية [2] وقد يؤثر بروستجلاندين واحد على العديد من الأنسجة ويعتمد هذا على مستقبلات النسيج التي تظهر التعبير، مثلاً في الخلايا المختلفة الـ PGE2 قد ينشط أو يثبط المستقبل G-Protein ويؤدي إلى زيادة أو قلة في تشكيل cAMP [5].

إختلاف تركيب الـ PG يفسر إختلاف نشاطها الحيوي أو قد لها آثار معاكسة لبعضها في العديد من الأنسجة، وقدرتها على تحديد الأثر المحفز في النسيج والمثبط له في النسيج الأخر

الغذاء الغني بحمض (AA) من مستويات هذا البروستاجلاندين المسبب لبداية الإستجابة الإلتهابية. لـ (PGE1) يمنع التصاق الصفائح الدموية بعضها البعض وبالتالي يساعد في منع النوبات القلبية و الجلطات التي تحدث بسبب تخثر الدم ويرخي الأوعية الدموية ويحسن توزيع و انخفاض ضغط الدم ويقلل الالتهابات ويجعل الأسولين يعمل بكفاءة أكثر ويحسن وظيفة الخلايا (T) في الجهاز المناعي [18].

لـ (PGE3) له نفس وظائف لـ (PGE1) وله أثر قوي في منع إطلاق حمض (AA) المخزن في الغشاء الخلوي ويتحول إلى (PGE2) [5]. لـ (PGI2) أو البروستاسيكلين كان يسمى سابقا (PGX) وهو متأيخ غير مستقر بشكل كبير ينطلق إلى الدم من الرئتين والبطانة الوعائية للشريينات، و يعرف بالعامل ذاتي النشو (مضادات الميكروبات الذاتية) وهو أحدى البروستجلاندينات القليلة التي يمكن أن تكون هرمون في الدم، يثبط تجمع والتصاق الصفائح [21].

بينما يعمل (TXA2) على العكس من ذلك يحفز تجمع أو التصاق الصفائح وإقباض الأوعية الدموية و الشعيبات الهوائية، بشكل خاص (PGI2 و TXA2) يعملان بارتباط بينهما بشكل متضاد حيث أن (TXA2) ينتج بواسطة الصفائح الدموية ويحفز نشاط حلقة (التغذية الإسترجاعية الموجبة) التي تعطي سرعة الإستجابة الترومبية عندما يتم تحفيزها ويكون عمل لـ (TXA2) مراقب من قبل (PGI2) المفرز بواسطة بطانة الأوعية الدموية عندما تكون سليمة لمنع حدوث أي جلطات ولكن عن النصف الوعائي يقل (PGI2) المتشكل ويتم استبداله ويتحول الميزان لصالح (TXA2) ويحدث التصاق وتجمع للصفائح الدموية [5].

يعتبر لـ (TXA2) عامل فعال جدا في تقلص الأوعية الدموية على الرغم من فترة نصف عمرها البيولوجية القصيرة جدا (30 ثانية)، و المرض الذين لديهم نوبة قلبية يمكن الحماية من هجمات النوبة القلبية بواسطة أخذ قرص صغير من الأسبرين يوميا، حيث أن الأسبرين له خاصية (مضاد التجلطات) [21] ، نقص لـ (PGI2) في الغشاء المخاطي المعوي قد يسهم في نشوء مرض القرحة المعدية و الأثنى عشر وتعمل كحماية خلوية عن طريق تحفيز ثلاثية الأمعاء على إنتاج المخاط الذي يعتبر من الخطوط الطبيعية لحماية المعدة [13].

تتضم البروستجلاندينات أيضا نشاط الجهاز العصبي المركزي والطرقي فالسلسلة (PGI و PGE) تثبط إطلاق النور أدريالين النهايات العصبية قبل التشابكية في القلب والطحال والمعوي، كما أن الدماغ أيضا يخلق كميات صغيرة من (PGE2 و PGF2α) و

وإطلاق الأستابل كولين من النهايات العصبية الودية [1, 11] كما تنتمي مستقبلات لـ PG على الغشاء البلازمي لعائلة فرعي من مستقبلات (G-PCRs) تم تحديدها في مناطق تمتد عبر النواقل الغشائية، والرسول الثاني الخلوي لمستقبلاتها تتضمن cAMP البروتين كابينز (PKC)، والكالسيوم Ca^{2+} ، فيعمل لـ PGF من خلال مستقبلات لـ FP المقترنة مع Ca GqPLC المحرر بينما يعمل PGE من خلال أربع أنواع المستقبلات:

- 1- EP1 يقترن مع Gi وقناة Ca
 - 2- EP2, EP4 يقترن مع Gs لتوليد cAMP
 - 3- EP3 يقترن مع النظام التثبيطي Gi [6]
- وتمرر الإشارة من خلال زيادة الكالسيوم في السيتوبلازم مثل PGF2α, TXA2، أو قد تمر الإشارة من خلال (PKA و cAMP) و (الأدينليت الحلقي) مثل (PGE, PGD, PGI series) اعتماداً على نوع الخلية المنشطة يمكن للبروستجلاندينات تحفيز تشكيل (cAMP) أن ينشط مسار إشارات الفوسفاتيديلينوسيتول الذي يؤدي إلى إطلاق الكالسيوم داخل الخلية [3]، وينشأ المتأيخ النشط PGJ2 تلقائياً من لـ PGD2، ويرتبط مع المستقبل.

الوظائف الفسيولوجية للبروستجلاندينات : The physiological functions of prostaglandins

تتوسط البروستجلاندينات العديد من الوظائف المختلفة فالبروستجلاندينات من السلسلة A,B,C,D لها أثر بيولوجي أقل نشاطاً من مركبات السلسلة F,E لذلك فإن الدراسات عنها قليلة وهي الأوعية الدموية في أكثر الحيوانات، كما أن PGA لا يتواجد طبيعياً ولكنها تتشكل بواسطة عملية التجفيف لـ PGE مثل التي تخرج خلال إلتهاب المفاصل.

- لـ PGF دوراً في تحفيز الإقباض العضلي والتضييق الوعائي والشعيبات الهوائية وإقباض العضلات الملساء مثل المنطقة المعوية والرحم وطررد مكونات الرحم الداخلية خلال الولادة وإخراج الرحم لمكونات الجسم الأصفر المتحطم.
- لـ JPGD2 يتواجد طبيعياً في الجسم ويكون نشط بيولوجياً ومثبط لالتصاق الصفائح والأثر المميز له هو على المنطقة التنفسية حيث يعمل على تضيق القصيبات الهوائية.
- PGE2 تخلق موضعياً في الهيبيوثالامس وتتوسط الحراري المرتبط مع العدوى البكتيرية، و يتحكم في التصاق الصفائح وهي الخطوة الأولى في تشكل الجلطة الدموية، ويزيد خطر الإلتهابات القلبية والجلطات ويجعل الكلى تحتفظ ويؤدي ذلك إلى الاحتفاظ بالماء أيضاً ويسبب الإلتهابات، ويزيد

مستويات البروستاجلاندينات في الرحم خلال الدورة الحوضية

الطبيعية: Levels of prostaglandins in the uterus during the natural menstrual cycle

رحم الأنثى غير الحامل مكون من طبقتين نسيجيتين منفصلتين هما (بطانة الرحم و عضلة الرحم) والدراسات التي قيمت الأثار الوعائية الرحمية لـ (PG) أجمعت على حدوث تغيرات في كل من الطبقتين وتعمل لـ (PG) عملين مختلفين في كل من الطبقتين، فخلال دورة الحيض مستويات الاستروجين تزداد فقط قبل الإباضة، هذا الارتفاع في الاستروجين يرتبط بالزيادة الكبيرة في تدفق الدم للرحم، وترتبط لـ (PG) بهذه الإستجابة بشكل كبير عن طريق تدخلها في النشاط الوعائي الرحمي [21].

بطانة رحم الأنثى غير الحامل بدرجة رئيسية (PGE2 و PGF2a)، على عكس التي تنتج (PGI2) بشكل أساسي التخليق بشكل كبير في البطانة الغدية عنها في سترومه بطانة الرحم . ويحدث ذلك خلال المرحلة الإفرازية من دورة التكاثر [21].

مستويات لـ (PG) في عضلة الرحم خلال جميع مراحل الدورة الحوضية تم قياسها بواسطة الأختبارات البيولوجية، وعرف لـ (PGE2 و PGF2a) في نسيج بطانة الرحم فمستوياتها كانت منخفضة خلال مرحلة التضاعف من الدورة (-10-15 ng/100mg tissue)، بينما ارتفع PGF2a بشكل ملحوظ خلال مرحلة الجسم الأصفر لمستوى [75ng/100mg tissue] 65-، ولـ (PGE2) ارتفاعه مشابه (PGF2a) في مرحلة التضاعف لكن بقي منخفض خلال مرحلة الجسم الأصفر، كما أن مستواه ارتفع جدا في مرحلة الحيض (52ng/100mg tissue). و يرتفع لـ (PGF2a) بشكل ملحوظ خلال وسط ونهاية مرحلة الجسم الأصفر والحيض عنها في وقت المبكر من الدورة [5].

يعتقد بأن البروجسترون و الاستروجين هما المحفز الفسيولوجي لإنتاج (PGF2a) بواسطة بطانة الرحم Endotelum، حيث أن بداية الحيض تسبق مباشرة إقباض الشريانات الصغيرة في بطانة الرحم فـ (PG) تشترك في هذه العملية من خلال عمل (PGF2a) على هذه الشريانات، ويكون النشاط الإقباضي لعضلة الرحم كبيرة في فترة الحيض ويرتبط هذا النشاط بالتركيزات العالية لـ (PGF2a) في هذا الوقت مع انخفاض مستوى البروجسترون ويعرف بأن البروجسترون يثبط الفعل المحفز لـ (PGF2a) على عضلة الرحم [9].

يعمل لـ (PGF2a) على تقلص الأوعية الدموية في الرحم يعمل نفس العمل في لـ (بطانة الرحم) وبالتالي فإن لـ (PG)

الذي يعدل ويغير في إطلاق النواقل العصبية [5]. للبروستاجلاندينات أهمية في تنظيم وظائف الجهاز التناسلي الأنثوي مثل دورة الحيض والإباضة والإنغراس الجنيني فأنسجة التكاثر لديها تعبير لأنواع مختلفة من مستقبلات لـ ويعتبر كل من (PGE2 و PGF2a) من البروستاجلاندينات الأساسية التي يتم إنتاجها في بطانة الرحم، وتشارك البروستاجلاندينات في العمليات المعقدة التي تؤدي إلى نمو وتطور الجنين، فتلعب كل من (PG و TX) دور رئيسي كمنظم لتدفق الدم بين الأوعية الجنينية المشيمية الرحمية ورحم الأم، يجهزان كل الجزئيات الضرورية والأوكسجين لضمان نمو للجنين داخل الرحم. [9].

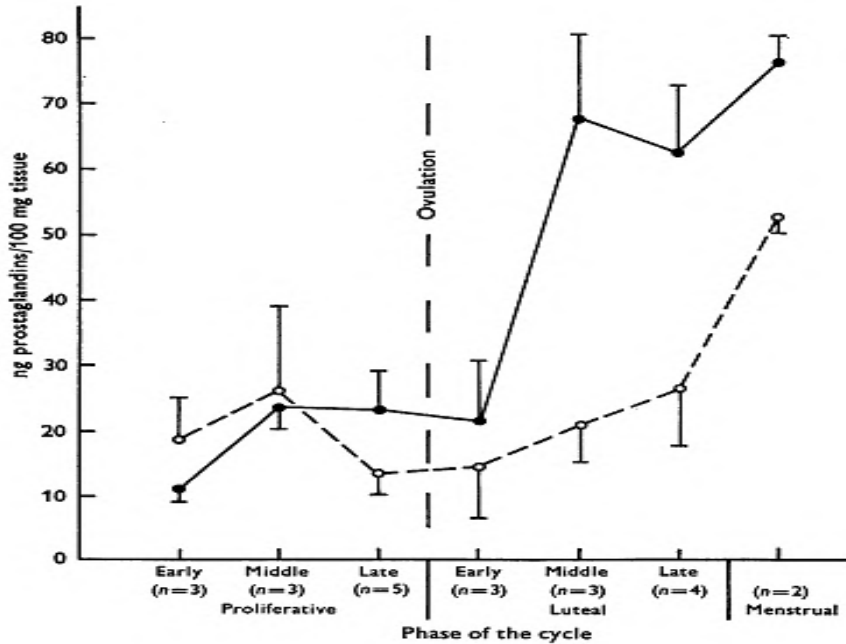
دور البروستاجلاندينات في إفراز الهرمونات الجونادوتروبيين: The role of prostaglandins in the secretion of gonadotropin hormones

أكدت الدراسات أن لـ (PG) دور في تنظيم إطلاق هرمونات الجونادوتروبيين (GnRH)، حيث أوضحت العديد من التقارير أن لـ (PG) خاصة (PGE2) يحدث أثر تحفيزي على إطلاق هرمونات الجونادوتروبيين ويبدو أن هذا الأثر يتوسط عن طريق عملها على مستوى الهيبيوثالامس من خلال عمله على عوامل الإطلاق من الهيبيوثالامس، ولوحظ أن (PGE2) يحفز إطلاق (GnRH) من الهيبيوثالامس فهو يعمل على مستوى متوسط من الارتفاع في إستخراج إفرازات (LH-RH) [21].

لـ (PGE2) يمكن أن يحاكي عمل (FSH) على خلايا الحبيبية ويحاكي عمل (LH) على خلايا التيكا في المراحل المبكرة من تطور الحويصلة، وكل من النسيجين (خلايا الحبيبية وخلايا التيكا) قادرة على إنتاج لـ (PG) بكميات كبيرة، فـ (PGE2) قد يلعب دورا بديلا للجونادوتروبيين النخامي في مراحل معينة من التطور الحويصلي ويكمل عملها في مراحل أخرى، وتكمن أهمية لـ (PG) في المراحل المبكرة جداً من تطور الحويصلة المختلفة قبل ظهور مستقبلات الهرمونات النخامية، مثلاً (PGE2) ينتج بواسطة خلايا التيكا وينتشر خلال الغشاء القاعدي ويساعد على تحفيز مستقبلات (FSH) ولذا تتحسس الخلايا الحبيبية لإستجابة لـ FSH في الحويصلات غير الناضجة، و قد تنتشر لـ (PG) لمسافة قصيرة أيضا خلال السترومة المبيضية للحويصلات المجاورة لتعمل بأسلوب مشابه لـ (LH) على خلايا التيكا ويساعد على بدء نمو الحويصلية في أماكن غير نامية فيها، ويمكن اعتبار لـ (PG) عوامل ذات منشأ حويصلي داخل المبيض للاشتراك في التحكم في نمو الحويصلات غير النامية مع الجونادوتروبيين النخامي لتصبح عوامل تنظيم أساسية للنمو، فهي قد تستحوذ على مستقبلات لـ

تعمل العوامل المضادة لـ (PG) على تقليل الألم عند هؤلاء المريضات، وتعمل كل من (PGE₂,PGF_{2α}) من خلال تفاعلها بمستقبلات الخاصة وتحفيز إنقباضات وتؤدي إلى زيادة داخل الخلايا، ومثل هذه الآلية من تحفيز تقلصات الرحم بشكل مفرط تؤدي إلى حدوث أمراض عسر الطمث، ويصح الشكل التغييرات في مستوى البروستجلاندينات أثناء الدورة الحضية .

تعمل على تحفيز التقلصات الموضعية لبطانة الرحم خلال فترة الحيض، كما ان وجود مواد تنتج من الرحم خلال فترة الحيض وهي مسنولة عن تحفيز تقلصات الرحم وهي المحفز الأساسي لعسر الطمث، ولوحظ أن السائل الحيضي للمريضات بعسر الطمث يحتوي على تركيزات عالية من PGF_{2α} مقارنة مع غير المريضات بعسر الطمث، كما أن الحقن ولفترة طويلة بـ (PGF_{2α}) يؤدي إلى حدوث أعراض مشابهة لعسر الطمث



شكل (3) يوضح مستويات (PGE₂,PGF_{2α}) في رحم الأنثى خلال الدورة الحضية، (PGF_{2α}=*)، (PGE₂=○) (J. DOWNIE 1974) [21] و توضح المستويات العالية من لـ (PG) في فترة ما قبل

الإباضة آلية تسهيلها لهجرة البويضة والحيوانات المنوية [17].

References

- [1]- Andrew M. Blanksa, Steven Thorntonb. 2003. The role of oxytocin in parturition. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology April 2003, Vol. 110 (Suppl 20), pp. 46–51.
- [2]- David T. Armstrong.1981. Prostaglandins and follicular functions. Journals of Reproduction & Fertility Ltd. J. Reprod. Fert. 62,283 -291.Printed in Pritain.
- [3]- Downie, J.N. L. poyser and M. Wutnderlich. 1974. Levels of prostaglandins in Human Endometrium during the normal Menstrual Cycle. J. Physiol. (1974), 236, pp. 465-472 465With 2 text-ftgure8 Printed in Great Britain. GLOWM The Global library of women's medicine. Under review - Update due 2016.
- [4]- Flower, R. J, 2006. Prostaglandins, bioassay and inflammation. British Journal of Pharmacol. 2006 Jan; 147(Suppl 1): S182–S192.
- [5]- Funk CD. 2001. Prostaglandins and leukotrienes_ advances in eicosanoid biology.Reproductive Biology and Endocrinology.Reproductive Biology and

البروستجلاندينات والإباضة: Prostaglandins and ovulation

يعتبر لـ (LH) هو الجونادوتروبين النخامي الفسيولوجي المهيمن والمسئول عن تحفيز الإباضة ويظهر أثره في تمزيق الحويصلة بواسطة خلايا الدم البيضاء التي تفرز إنزيمات التحلل ولـ [21] ويزيد لـ (LH) من تحول حمض (AA) في الخلايا الحبيبية في الحويصلات [17].

تشارك لـ (PG) في تمزيق الحويصلة البيضية (خاصة ويزداد تشكل لـ (PG) خلال فترة الإباضة وتعتمد هذه الزيادة هرمونات الجونادوتروبين، ففي وسط الدورة هرمونات الجونادوتروبين تحفز تخليق الأيكوسانويد الحويصلي بواسطة توسط عملية (cAMP) التي يعتمد على تنشيط الجين، وتتوسط لـ (PG) الأثار المحفزة لـ (LH) على إنزيمات الإباضة مثل (إنزيمات الكولاجينيز الحالة)، ويعتقد بان لـ (PG) تستحث الإستجابة للتقلص في الجدار الحويصلي الذي يحتوي على عناصر مقلصة مثل (المايوسين بلازميوجين النشط) النشط وبعض من البروتينات الأخرى التي تشارك في التمزيق

- GLOWM The Global library of women's medicine. Under review - Update due 2016.
- [18]- **Sandra P. Welch, Ph.D. The Arachidonic Acid Cascade.2001.** Professor Pharmacology & Toxicology Smith.
- [19]- **Sheikh Arshad Saeed, Zia-ur-rehman Qureshi, Asma Salim, Javeria Quadri.2008.** Prostaglandins and Cytokines in pregnancy and labor. *J.Chem.soc.pak.*, vol.30, No.6,2008.
- [20]- **Solvo Biotechnology.2016.** *MRP4 Transporter (Multidrug resistance-associated protein 4/ABCC4)*, 2016 - All rights reserved.
- [21]- **Tony G. Zreik, MD. Harold R. Behrman. 2016.** The Prostaglandins Basic Chemistry and Action _ GLOWM The Global library of women's medicine. Under review - Update due 201
- Endocrinology. *Journal ListReprod Biol Endocrinol* .
- [6]- **Fortier, M.A., K. Krishnaswamy, G. Danyod, S. Boucher-Kovalik, P. Chapdelaine J.A.2008.** A postgenomic integrated view of Prostaglandins in Reproduction: Implications for Other Oddy System. *Jornal of Physiology and Pharmacology* 2008. 59, Supp 1,1, 65-89www.jpp.krakow.pl.
- [7]- **Gillian M. CraigM.D., M.R.C.P.1975.** Prostaglandins in reproductive physiology. *Postgraduate Medical Journal* (February 1975) 51, 74-84.
- [8]- **Glen Reid, Peter Wielinga, Noam Zelcer, Ingrid van der Heijden, Annemieke Kuil, Marcel de Haas, Jan Wijnholds, and Piet Borst†.2003.** The human multidrug resistance protein MRP4 functions as a prostaglandin efflux transporter and is inhibited by nonsteroidal antiinflammatory drugs .*Proceedings of the National Academy of Sciences*www.pnas.org .Current Issue vol. 100 no. 16. Contributed by Piet Borst, May 21, 2003.
- [9]- **Iliodromiti Zoe, Grigoriadis Charalampos, Stournaras Stamatis, Daniilidis Angelos, Dafopoulos Konstantinos, Vrachnis Nikolaos.2014.** Placental eicosanoids as endocrine and paracrine mediators during pregnancy. *HJOG Review an Obstetrics and Gynecology International Journal*. Volume 13, Issue 1, January - March 2014.
- [10]- **John R. G. Challis¹, Deborah M. Sloboda^{1,3}, Nadia Alfaidy¹, Steven J. Lye¹, William Gibb^{1,2}, Fal A. Patel¹, Wendy L. Whittle¹ and John P. Newnham.2002.** Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. *Reproduction*. 124, 1-17. Society 1470for Reproduction and Fertility-1626/2002.
- [11]- **Jabbour, H.N. and K.J. Sales. 2004.** Prostaglandin receptor signalling and function in human endometrial pathology. *Trends in Endocrinology and Metabolism* Vol.15 No.8 October.
- [12]- **Nelson, Randy F. (2005).** An introduction to behavioral endocrinology (3rd ed.). Sunderland, Mass: Sinauer Associates. p. 100.
- [13]- **K moore, P.1982.** Prostaglandins, prostacyclin and Thromboxanes. *Biochemical Education* 10(3)1982.
- [14]- **Mohan Singh, Parvesh Chaudhry and Eric Asselin. 2011.** Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors. *Journal of Endocrinology* 210, 5-14.
- [15]- **Murray D. Mitchell.1992.** Biochemistry of the prostaglandins. *Baillibre's Clinical Obstetrics and Gynaecology-* Vol. 6, No. 4, December, ISBN 0-7020-1694-2.
- [16]- **Scott W. Walsh, PhD.2011.** Prostaglandins in Pregnancy. GLOWM The Global library of women's medicine. Under review - Update due 2016.
- [17]- **Kenneth E. Clark, PhD.2008.** Prostaglandins and the Reproductive Cycle.